



İMMÜNOBİYOLOJİ

Prof. Dr. Nursel GÜL

Ankara Üniversitesi

Fen Fakültesi

Biyoloji Bölümü

GİRİŞ

- **İmmünoloji**, organizmaların dışarıdan gelen mikroorganizmalara, parazitlere vb. birçok yabancı ajana karşı veya kendi içinde gelişen kötü huylu hücre ve dokulara, hasarlı veya ölü hücrelere karşı geliştirdiği savunma mekanizmasını inceleyen bilim dalıdır. Kısaca **bağışıklık bilimidir**. İmmünolojinin seroloji, immünopatoloji, immünobiyoloji, immünohistokimya gibi laboratuvara yönelik alt bilim dalları mevcuttur.
- Konuları arasında bağışıklık sisteminin yapısı ve fonksiyonları, hastalıklar ve tedavileri, alerji mekanizması ve aşıya karşı yapılan savunma sistemleri bulunmaktadır.
- İmmün sistemin cevapları çok değişik olabilir. Bu cevap organizmayı enfekte eden mikroorganizmanın yok edilmesi, herhangi bir toksik molekülün etkisiz hale getirilmesi gibi değişik şekillerde olabilir. İmmün reaksiyonlar daima yıkıcı, tahrip edici özelliindedir. Bu nedenle organizmanın kendi bileşenlerini ve kendine yabancı olan objeleri çok iyi tanıması gerekir. Bunun için hücrelere ve moleküler yapılara ihtiyacı vardır. Yabancı objeler organizmaya girdiğinde, organizma faaliyet gösterir ve patolojik durum oluşur. Eğer yabancı obje fazla miktarda ise organizma mücadele edemez ve hastalık oluşur.

Organizmaların yabancı objelere karşı çeşitli korunma mekanizmaları bulunmaktadır:

1. Fiziksel Bariyerler
2. Doku ve kandaki fagositik hücreler
3. Lenfositler
4. Doğal öldürücü (Natural Killer Cell: NK) hücreler
5. Kan orijinli çeşitli moleküller

Organizmaların yabancı objelere karşı çeşitli korunma mekanizmaları

ETMENLER	DOĞAL(INNATE:Doğuştan kazanılmış) BAĞIŞIKLIKTA	SPEŞİFİK(ÖZEL) (ACQUIRED:Sonradan Kazanılmış) BAĞIŞIKLIKTA
Fiziksel Bariyerler	Deri ve mukoz membranlar	Kutanöz ve Mukozal immün sistem; Mukozal salgılar, Antikorlar
Dolaşan Moleküller	Kompleman Komponentleri(Enzimler)	Antikorlar
Hücreler	Fagositler (Makrofajlar,nötrofiller), NK-hücreleri	Lenfositler
Diğer hücreler üzerinde etkili olan solubl (çözünen) aracı moleküller	Makrofajlardan salgılanan sitokinler: alfa ve beta interferonlar, tümör nekrosis faktör, C-reaktif proteinler (CRP)	Lenfositlerden salgılanan sitokinler: Gama interferonlar

DERİ

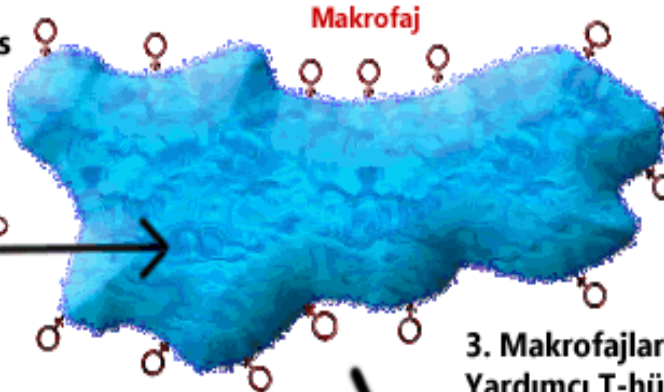
- Fiziksel bariyerlerden birisi olan deri, organizmaların doğal korunma mekanizmasıdır. Yaralanma, yanma veya ameliyatla derinin hasar görmesi durumunda keratinli epitel bariyer oluşturur.
- Deriden salgılanan maddeler bu mekanizmayı oluşturur. Ördek suda yüzerken ıslanmaz. Bunun nedeni kıl diplerindeki yoğun yağ bezleridir. Gagası ile bu yağları tüyelerine sürmektedir. Yağ su ile reaksiyona girmediği için hayvan suda ıslanmadan yüzer.
- Deri aynı zamanda ter salgılayıp, pH'ı değiştirir. Bu şekilde birçok mikroorganizmanın örneğin bakterilerin yaşamasını engeller.
- Omurgasız canlıların bazılarında deri yerine integüment denilen yapı bulunur. İntegüment, böceklerde ve istakozda yabancı organizmaların organizmaya girişini engeller.

BAĞIŞIKLIK

Organizmalarda iki önemli bağışıklık sistemi bulunmaktadır;

1. Doğal (Innate: Doğuştan Kazanılmış) Bağışıklık
2. Spesifik (Özel) (Acquired: Sonradan Kazanılmış) Bağışıklık

1. Enfekte hücrelerde virüs antijenleri yüze çıkar.

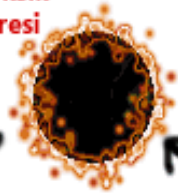


2. Makrofajlar virüsü yutunca virüs antijenleri yüzeylerine çıkar.

Virüs Antijeni

3. Makrofajlar Yardımcı T-hücrelerini aktifleştirir.

Sitotoksik T-hücre



Yardımcı T-hücre



B-hücre



5. B-hücreleri Plazma hücrelerine dönüşür.

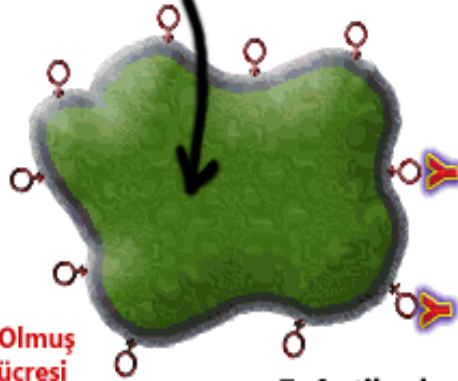
Plazma Hücre



6. Plazma hücreleri virüslere bağlanan antikorları üretir.

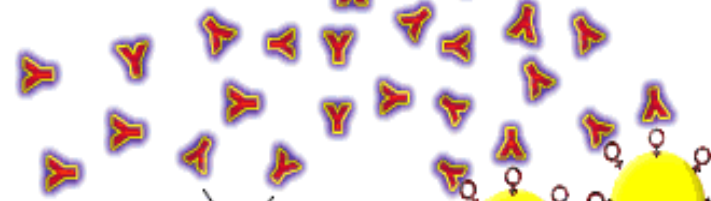
4. Yardımcı T-hücreleri Sitotoksik T ve B-hücrelerini aktifleştirir.

8. Sitotoksik T-hücreleri enfekte vücut hücrelerini imha ederler.

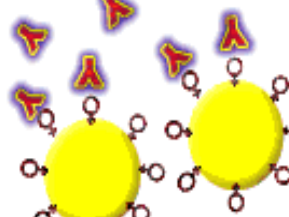


7. Antikorlar virüslere ve enfekte hücelere bağlanarak onları imha için işaretler.

Antikorlar



Virüs



- *Doğal Bağışıklık*: Doğuştan itibaren organizmalarda var olan bağışıklık sistemidir. Özel olmayan bağışıklıktır. Hücreler, fagositoz yaparak yabancı objeleri ortadan kaldırırlar.
- *Spesifik(Özel) Bağışıklık* ise organizmaya giren yabancı objelerin yani antijenlerin özelliğine göre üretilen antikorlarla antijenlerin yok edilmesidir. Spesifik bağışıklıkta iki önemli özellik vardır:
 - 1-Hatırlama
 - 2- İmmün cevabı artırma

1 - Hatırlama

- Organizma bir mikroorganizma veya yabancı bir antijenle karşılaştığı zaman ona karşı geç de olsa bir immün cevap verecektir. Ancak ikinci kez aynı antijen ile karşılaşıldığı zaman immün cevap daha kısa sürede gerçekleşir. Çünkü antijene karşı vücutta T ve B lenfositlerinin hafıza(bellek) tipleri daha önceden oluşmuştur ve hazır beklemektedir. Dolayısıyla ikinci kez vücuda giren antijen kolayca ve kısa sürede elimine edilecektir. Organizmanın uzun sürede antijene verdiği birinci cevaba **Primer İmmün Cevap**, antijenle tekrar karşılaştığı zaman kısa sürede verdiği cevaba ise **Sekonder İmmün Cevap** denir.

2-İmmün Cevabı Artırma:

- Spesifik bağışıklık, doğal bağışıklığın etkisini artırıcı özelliğe sahiptir. Bu mekanizma özellikle antijenin (Ag) girdiği tarafta meydana gelmektedir. Spesifik bağışıklıkta lenfositlerden salgılanan antikorlar (Ab) da özeldir. Buna karşılık fagositik hücreler ve kompleman spesifik olmayıp Ag'ler arası bir seçim yapmazlar. Aynı Ag tekrar tekrar uygulandığında sonuç yine aynıdır.
- Lenfositler ve antikorlar çok spesifik olup yabancı Antijenler aracılığı ile meydana getirilmiştir. Ancak lenfositlerin ve antikorların tam olarak görev yapabilmeleri için bazı elemanlara örneğin fagositik hücrelere ve kompleman komponentlerine gereksinim vardır. Spesifik cevabı artırıcı bir başka faktör ise doğal immün sisteminin birer parçası olan deri ve mukozal yüzeylerdir. O nedenle doğal bağışıklık ile spesifik bağışıklık daima birbiriyle etkileşim halindedir.

SPEŞİFİK BAĞIŞIKLIK TİPLERİ

Organizmalarda spesifik bağışıklık dört çeşittir.

1-Aktif Bağışıklık:

Organizmaya bir antijenin girmesi sonucu antijene karşı özel antikor meydana getirilmesine **immünizasyon** veya **aktif bağışıklık** denir. Örneğin zatürre hastalığına neden pnemökoklara karşı vücutta antikor oluşturulması.

2-Aktif Yapay Bağışıklık:

Organizmaların immün sistemlerini uyarmak amacıyla organizmaya enjekte edilen antijene karşı oluşturulan bağışıklık tipidir. Organizmaya antijen uygulanmasına aşılama, verilen antijene aşı denir. Enjekte edilen antijen ölü mikroorganizma veya değişikliğe uğratılmış mikroorganizma olabilir. Buna örnek olarak verem aşısı verilebilir.

3-Pasif Bağışıklık:

Doğumdan önce anneden fetusa plasenta yoluyla antikor aktarma işlemine pasif bağışıklık denir. Ig G her zaman embriyonal dönemde ve doğduktan sonra bebekte bulunan bir antikordur. Ig A ise bebek doğduktan sonra verilen ilk sütle (kolostrum) verilir.

4-Pasif Yapay Bağışıklık:

İmmünize olmuş yani aşılannmış bir organizmadan alınan T hücreleri ve antikorların (antiserum) bağışıklığı zayıf organizmaya aktarılmasıyla meydana getirilen bağışıklığa Pasif Yapay Bağışıklık denir. Pasif bağışıklık çabuk ve kısa sürede etkisini gösterdiği için faydalı bir metottur. Aktif bağışıklıkta olduğu gibi belli bir sürenin geçmesini beklemeye gerek yoktur. Örneğın immünize bireylerden hazırlanan antikorlar (pan zehirler) ile öldürücü düzeydeki yılan ve akrep sokmalarına karşı ani cevap verme imkanı vardır. Bundan başka kuduz, hepatit ve bakteriyel toksinler (tetanoz, difteri) pasif bağışıklıkla önlenmektedir.

Aşı ile Serumun Karşılaştırılması

AŞI	SERUM
Koruyucudur.	Tedavi edicidir.
Hastalıktan önce yapılır.	Hastalık sırasında yapılır.
Zayıflamış mikrop ya da toksin içerir.	Hazır antikor içerir.
Laboratuvarda hazırlanır.	Hayvan kanından hazırlanır.
Bağışıklık süresi uzundur.	Bağışıklık süresi kısadır.
Aktif bağışıklık sağlar.	Pasif bağışıklık sağlar.

Spesifik Bağışıklık Humoral Bağışıklık ve Hücresel Bağışıklık olmak üzere ikiye ayrılır:

1-Humoral Bağışıklık:

Moleküller ile yapılan bağışıklıktır. Humoral bağışıklık, B lenfositlerinin antijenle reaksiyona girmesi ve antikor salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmasıdır. Bu tip bağışıklıkta spesifik antijenlerin tanınması ve elimine edilmesi antikorlarla yapılmaktadır. Antikorlar hücre dışında etkili olurlar. Vücuda giren mikroorganizmalara ve bunların salgıladığı toksinlere karşı yapılan korumadır. Antikorlar bu antijenlere bağlanarak onların yapılarını bozarlar.

2-Hücresel Bağışıklık:

T lenfositlerinin çeşitli tipleri tarafından sağlanan bağışıklıktır. Bu bağışıklık, hücrelerle immün sistemi zayıf (non-immünize) bireye transfer edilebilir. Lenfositler antijenleri tanımakla görevlidirler. Yardımcı T hücreleri sitokin moleküllerini salgılayarak antijenlere cevap verirler. Virüs gibi hücre içinde çoğalan yabancı ajanlar antikorlar vasıtasıyla yok edilemediği için hücresel bağışıklıkla yok edilir. Bu gibi enfeksiyonel ajanlar nedeniyle konakçı hücrede hücre içi bozulmalar meydana gelir. Bozulan konakçı (virüsle enfekte olan) hücre fagositik hücrelerce özellikle sitotoksik T lenfositleri tarafından yok edilirler.

BAĞIŞIKLIĞIN TEMEL ÖZELLİKLERİ

- Bütün antijenlere karşı gösterilen humoral ve hücre sel bağışıklığın bazı temel özellikleri vardır. Bu özellikler çeşitli deneylerle spesifik immü nitede meydana gelen moleküler mekanizma ile açıklanabilmektedir.
- İmmün cevabın beş temel özelliği vardır. Spesifik immün sistemin bu beş özelliği, konukçunun korunmasını normal olarak yürütebilmesi için mutlak bulunması gerekmektedir.
- Hafıza ve spesifite immün cevabın aynı antijenle uyarılması sırasında yüksek düzeyde tutulmasını sağlar. Böylece enfeksiyona karşı uzun süre ve tekrarlı bir şekilde koruma yapar. Farklılık, bireylerin çevreden gelen son derece çeşitli antijenlerden dolayı ortaya çıkar.
- Self regülasyon yabancı antijenleri elimine ettikten sonra sistemin önceki durumuna dönmesini sağlar. Kendinden olanı ve olmayanı tanıma, bireyin kendi hücrelerine ve dokularına karşı bir reaksiyona girilmemesinin garantisidir.

Bağışıklığın beş temel özelliği sırasıyla şunlardır:

1. Spesifiklik
2. Farklılık
3. Hafıza
4. Self-regulasyon (vücudun kendini ayarlaması)
5. Self ve non-self olanı tanıma (kendinden olanı ve olmayanı tanıma)

1- Spesiflik

- İmmün cevap farklı antijenlere karşı daima spesifiktir. İmmün cevapta kompleks proteinler ve karbohidrat antijenlerinin çoğunun yapısal komponentlerine farklı immün cevap gösterilir. Bu antijenlerin bazı özel kısımları lenfositler tarafından tanınırlar. Bu kısımlara **determinantlar** veya **epitoplar** denir. Antijenlerin bu şekildeki tanıtıcı molekülleri T ve B lenfositleri zarında bulunan membran reseptörleri tarafından tanınırlar ve belirli yapılarıyla tutunurlar.
- Lenfositler antijenik stimülasyon olmadan da gelişirler. Farklı Ag reseptörleri ve spesifiteleri olan hücre kolonları non-immünize bireylerde, yabancı antijen ile karşılaştıklarında onları tanıyabilir ve cevap verebilirler. Bu görüş, **Klonal Seleksiyon Hipotezi** için temel oluşturmuştur.

2-Farklılık

Bir birey lenfositlerindeki antikor spesifitesinin total sayısı **Lenfosit Repertoir'i** olarak bilinir. Bu repertoir oldukça geniştir. Memeli immün sisteminde tanımlanabilen **109 farklı antijen determinantı** bulunmuştur. Bu büyük rakam lenfositler üzerinde antijen bağlayabilen reseptörlerin çok farklı ve değişken olabileceğini ortaya koyar. Diğer bir deyişle lenfositlerin farklı klonları antijen reseptörlerinin yapısında da farklılık bulunmaktadır. Bu bakımdan Antijenler için spesifite **total repertoir** olarak ele alındığında son derece farklıdır. Bu durum immünolojide moleküler metabolizmadaki farklılığı ortaya koyar.

3- Hafıza

İmmün sistemde aynı antijene ile karşılaşıldığında immün cevap verme yeteneğini artırılır ve Sekonder İmmün Cevap verilir. Sekonder immün cevap daha çabuk, daha geniş ve daha kalitatif özelliklere sahiptir. Spesifik immünitinin bu özellikleri İmmünolojik Hafıza olarak bilinir.

Hafızayı sağlayacak lenfositlerin üç özelliği vardır:

- A. Lenfositler bir antijen ile uyarılırsa lenfositler çoğalır. Her antijen için ayrı lenfosit klonları meydana gelir
- B. Hafıza antijen olmasa da uzun süre yaşayabilirler. Böylece antijenlere karşı her zaman hazır durumdadırlar.
- C. Memorial (Hafızasal) B lenfositleri antijen konsantrasyonu çok düşük olsa bile yine cevap verirler. Antijenin ikinci kez bağlanması halinde B lenfositleri bunların ilk karşılaşmalarına göre daha çabuk antikor meydana getirirler. Bu durum primer ve sekonder cevabın arasındaki farkı ortaya koymaktadır.

4- Self-Regülasyon

Bütün immün cevaplar antijen uyarılmasından sonra zamana bağılı olarak azalır. İmmün cevapların kendiliğinden azalması (Self Sınırlama) üç şekilde açıklanır:

- a-** Antijen uyarılması olduktan sonra immün cevap oluşur ve antijen elimine edilir. Bundan sonra bir anlamda immün sistemin işi bitmiş demektir. İmmün sistemin regülasyonu açısından bu çok önemli bir özelliktir.
- b-** Lenfositler Ag uyarılmasından sonra belli bir zaman içinde performans gösterirler. Sonra hücrelerin aktiviteleri azalır ve memorial hücreler halinde veya son hücre grubu halinde farklılaşırlar.
- c-** Antijenlerle uyarılmış olan immün cevaplar bir seri mekanizmalar ile yürütülmektedir. Bu mekanizmalardan birisi de **Feed Back Regülasyonudur.**

5- *Self ve Non-self Olanı Tanıma*

- İmmün sistemde en önemli özelliklerden birisi de kendinden olan ve kendinden olmayan antijenleri tanımadır. Genellikle lenfositler kendinden olmayan (non –self) antijenleri tanırlar ve onlara cevap verirler. Fakat bireyin kendisinde oluşan antijenik özellikteki maddelere karşı yeterli immün cevap veremezler. Buna **Tolerans** denir. Self antijenlere karşı tolerans her bir bireyin lenfositleri tarafından öğrenilebilmiş, kazanılmış olaylardır.
- Lenfositler hücresel olarak gelişmeleri sırasında antijenlerle karşılaştıklarında antijenleri çok erken dönemlerinde nötralize edebilirler. Böylece self-tolerans oluşur. Bazı anormal durumlar veya self gelişimi sırasında da kendi (self) antijenlerine karşı immün cevap meydana gelebilir. Örneğin otoimmün ve fetal hastalıklarda bu durum görülebilir.