

# 20: Bağışıklık Sistemi

Hikmet Geçkil

- **20.1: Doğuştan Bağışıklık**
  - 20.1A: Deri ve Mukoza (Yüzey Bariyerleri)
  - 20.1B: Fagositler
  - 20.1C: Doğal Katil Hücreler
  - 20.1D: Enflamasyon
  - 20.1E: Antimikrobiyal Proteinler
  - 20.1F: Ateş
- **20.2: Stres ve Bağışıklık**
  - 20.2A: Stres ve Bağışıklık
- **20.3: Adaptif Bağışıklık**
  - 20.3A: Adaptif Bağışıklığa Genel Bakış
  - 20.3B: Adaptif Bağışıklık Türleri
  - 20.3C: T Hücrelerinin Olgunlaşması
  - 20.3D: Lenfositler
  - 20.3E: Antijen Sunan Hücreler
- **20.4: Sitokinler**
  - 20.4A: Bağışıklık Tepkisine Katılan Sitokin Tipleri
- **20.5: Antijenler**
  - 20.5A: Antijenler ve Antijen Reseptörleri
  - 20.5B: Komple Antijenler ve Haptenler
  - 20.5C: Antijenik Belirleyiciler ve İşleme Yolları
- **20.6: Hüморal Bağışıklık Tepkisi**
  - 20.6A: Klonal Seçim ve B-Hücre Farklılaşması
  - 20.6B: Antikorların Yapısı ve İşlevi
  - 20.6C: Bağışıklıktaki Kompleman Sisteminin Rolü
  - 20.6D: İmmünolojik Bellek
  - 20.6E: Majör Doku Uyumluluk Kompleks Antijenleri (Kendinden Antijenler)
- **20.7: Hücre Aracılı Bağışıklık Tepkisi**
  - 20.7A: Klonal Seçim ve T-Hücre Farklılaşması
  - 20.7B: Spesifik T-Hücre Rollerini
  - 20.7C: Aktif ve Pasif Hüморal Bağışıklık

## 20.1A: Deri ve Mukoza (Yüzey Bariyerleri)

Memelilerde deri ve mukoza, enfeksiyon ve yaralanmaya karşı koruma sağlayan karmaşık koruyucu bariyerler oluşturur.

### Öğrenme hedefleri

- Deri ve mukozanın enfeksiyon ve yaralanmalara karşı nasıl koruyucu bir bariyer görevi gördüğünü açıklayın.

### Anahtar noktalar

- Deri; epidermis, dermis ve bazal membrandan oluşur.
- Epidermis, cildin en dış tabakasıdır ve vücut yüzeyi üzerinde koruyucu bir bariyer oluşturur. Eski katmanlar döküldükçe yeni katmanları sürekli olarak dışa doğru büyür.
- Dermis, epidermin altındadır ve vücudu stres ve gerginlikten koruyan bağ dokusundan yapılmıştır. Mekanoreseptörler, kan damarları ve ter bezlerini içerir.
- Mukozalar, epitel ile kaplı ve emilim ve salgılamada rol oynayan astarlardır. Dış çevreye ve iç organlara maruz kalan boşlukları sarmalar.
- Bariyer bağışıklık sistemi, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçasıdır ve deri, mukoza ve vücudun kimyasal salgılarının patojenlerin istilasını önlemek için yaptığı her şeyden oluşur.
- Cilt kırıklarında, çatlamlarında veya patojenler mukozal epitel istila ettiğinde bariyer sistemi başarısız olabilir, bu nedenle bu durumlarda patojenleri yok etmek için diğer doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemi işlevleri mevcuttur.

### Anahtar terimler

- **Mukoza zarları:** Genellikle mukus salgılayan ve bir miktar bariyer bağışıklık sistemi işlevi sağlayan iç ve yarı iç yapılar için özel epitel.
- **Bariyer bağışıklık sistemi:** Patojenlerin vücuda girmesini ve vücuda bulaşmasını engelleyen fiziksel ve kimyasal engellere atıfta bulunan doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir bileşeni.

Cilt, çevre ile etkileşime girdiği ve dış etkenlere karşı ilk savunma hattı olduğu için en önemli vücut parçalarından biridir. His, ısı düzenleme, buharlaşma kontrolü, depolama, sentez, absorpsiyon ve su direnci gibi çok çeşitli işlevleri yerine getirirken, doğuştan gelen bağışıklık sistemi, bariyer bağışıklık sistemi olarak en kritik olan işlevlerdir.

İnsanlarda, vücudun dış kaplaması (bariyer bağışıklık sistemi) deri ve mukozadan oluşur.

### Cildin Bileşenleri

Deri; birlikte vücudu koruyan, sıcaklığı düzenleyen, suyu vücutta tutan ve duyuşal işlevi olan birkaç katmandan oluşur. Deri vücuttaki en büyük organdır ve yapı ve işlev bakımından büyük farklılıklar gösteren üç bileşenden oluşur:

- **Epidermis**, cildin en dış katmanlarını içerir. Epidermis vücut yüzeyi üzerinde suyu vücutta tutmaktan ve patojenlerin girmesini önlemekten sorumlu koruyucu bir bariyer oluşturur. Epidermis çoğalan bazal ve farklılaşmış suprabazal keratinositlerden oluşan tabakalı skuamöz epitel dokularından yapılı ve eski dış katmanları dökülürken, sürekli bölünen hücre dışı bir matris bunun yerini alır. Epidermis ayrıca dermisteki altta yatan ter bezlerine bağlanan ter gözenekleri (porları) aracılığıyla cildin vücut sıcaklığını düzenlemesine yardımcı olur.
- **Bazal membran**, dermisi ve epidermisi ayıran ince bir lif tabakasıdır. Dermis ve epidermis arasındaki hücre ve molekül trafiğini ve yara iyileşmesi sırasında sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımını kontrol eder.
- **Dermis**, bağ dokusundan oluşan ve vücudu stres ve gerginlikten koruyan epidermin altındaki cilt (deri) tabakasıdır. Dermis, proteoglikanlara gömülü kollajen fibriller, mikrofibriller ve elastik liflerden oluşan hücre dışı bir matris aracılığıyla cilde güç ve elastikiyet sağlar. Dokunma ve ısı hissini sağlayan birçok mekanoreseptör (duyuşal sinir uçları) barındırır. Ayrıca kıl foliküllerini, ter bezlerini, yağ bezlerini, apokrin bezlerini, lenf damarlarını ve kan damarlarını içerir. Dermisteki kan damarları, kendi hücreleri ve epidermis için beslenme ve atık giderme sağlar.

## Mukus Zarları

**Mukoza zarları**; emilim ve salgılamada yer alan, çeşitli epitel tipleriyle kaplı, çoğunlukla endodermal kökenli astarlardır. Dış çevreye ve iç organlara maruz kalan boşlukları kaplar. Burun delikleri, ağız, dudaklar, göz kapakları ve genital bölgede cilde yapışır, ancak mide, anüs, trakea ve kulaklar gibi vücut boşluklarında da bulunurlar.

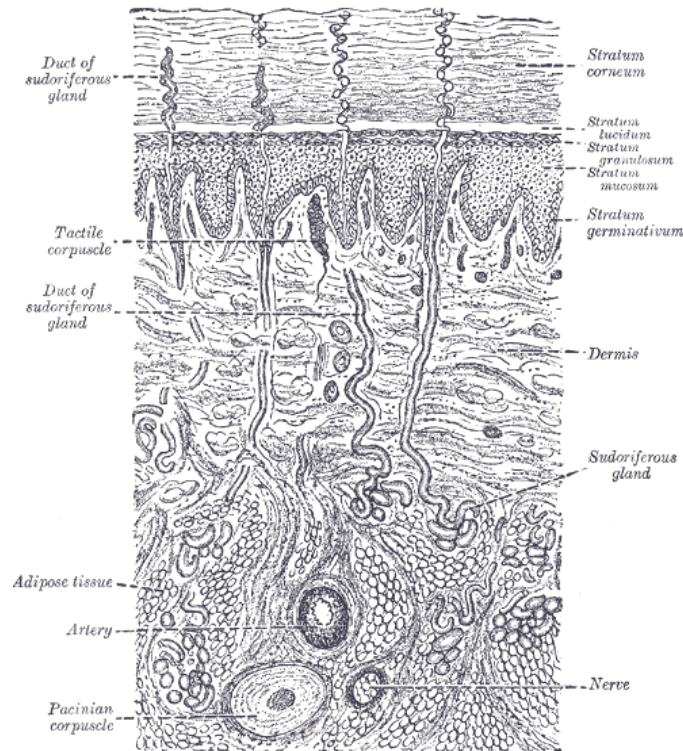
Çoğu mukoza zarı, **mukus** adı verilen yapışkan, kalın bir sıvı salgılar ve bu, çeşitli bağışıklık sistemi fonksiyonlarını kolaylaştırır ve iç ve yarı iç yapılar için nemli bir ortam sağlar. Mukoza, farklı koşullarla başa çıkmak için her organda oldukça uzmanlaşmıştır. En fazla varyasyon epitelde görülür. Yemek borusu ve orofarenkste epitel tabakalı, skuamöz ve keratinize olmayan, bu bölgeleri sert veya asitli yiyeceklerden korumak için. Midede sütun şeklindedir ve asit ve pepsin salgılamak için mide çukurları ve bezleri şeklinde organize edilmiştir. İnce bağırsak epiteli, yüksek yüzey alanına sahip dar kriptlere sahip çıkıntılı **villuslar** üzerinde basit kolumnar epitel olarak organize edilmiş, emilim için özelleşmiştir. Nazofarenksteki mukozal epitel, psödostratifiye ve siliyer olup, mukusun birikmesine ve çıkarılmasına yardımcı olur.

## Bariyer Bağışıklık Sistemi

Deri ve mukoza birlikte, teknik olarak doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir bileşeni olarak kabul edilen bariyer bağışıklık sistemini oluşturur. Bu yapılar, patojenlerin çeşitli yöntemlerle vücuda girmesini engelleyen enfeksiyona karşı fiziksel engeller oluşturur. Deri patojen girişini basitçe engellerken, trakeadaki mukosilyer yürüyen merdiven gibi daha özel yapılar patojenleri mukus salgılarında yakalar ve akciğerlere girişini önlemek için onları trakeadan dışarı itmek için kirpikleri kullanır.

Bariyer sistemi ayrıca patojen girişini önleyen kimyasal bariyerleri de içerir. Kayda değer örnekler arasında çoğu mikropları öldüren mide asiditesi, mukozal epitel dokusu üzerindeki antimikrobiyal peptitler ve hatta patojenleri üretradan dışarı atan idrar akışı sayılabilir.

Bariyer sistemi, mükemmel olmasa da patojen istilasına karşı ilk savunma hattıdır. Deri, kan dolaşımını çevreye maruz bırakan kesikler veya sıyrıklar yoluyla kırılabilir. Her patojen mukusta yakalanmaz veya inhibe edilmez ve bazıları mukozal epiteli doğrudan enfekte edebilir. Sigara ve alkol kötüye kullanımı, yürüyen merdivene zarar verir ve patojenlerin akciğerleri istila etmesini kolaylaştırır. Neyse ki, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemlerinin diğer mekanizmaları, bariyer sistemi başarısız olduğunda vücudu savunur.



**Dermis:** Bir cilt bölümünün şematik bir görünümü.

## 20.1B: Fagositler

Fagositler, zararlı yabancı parçacıkları yutarak vücudu koruyan ve bir bağışıklık tepkisi başlatmaya yardımcı olan beyaz kan hücreleridir.

### Öğrenme hedefleri

- Fagosit tiplerini ve bağışıklık tepkisini başlatmadaki rollerini tanımlayın

### Anahtar noktalar

- Vücuttaki birçok beyaz kan hücresi ve diğer hücreler, hücreleri yutmak ve öldürmek için fagositoz kullanır.
- Fagositoz, bir reseptör ile opsonize edilmiş bir patojene bağlanmayı ve bir oksidatif patlama kullanarak onu öldürmeyi içeren birkaç aşamada gerçekleşir.
- Monositler, vücuttaki koşullara bağlı olarak makrofajlara ve dendritik hücrelere farklılaşabilen fagositlerdir.
- Makrofajlar, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin temizleme ekibidir. Enflamatuvar bir yanıtın sonra kalıntıları, patojenleri ve ölü nötrofilleri uzaklaştırırlar.
- Nötrofiller, bir enflamatuvar yanıtın ilk yanıt veren polimorfonükleer (PMN) granülositlerdir. Fagositoz ve degranülasyon yoluyla patojenleri öldürürler, ancak sonuç olarak ölürlar.
- Mast hücreleri, geçiş ücreti benzeri reseptörleri ile bir antijen tespit ettiklerinde bir enflamatuvar aracılığıyla serbest bırakarak bir bağışıklık tepkisini tetikleyen dolaşımdaki PMN granülositleridir.

### Anahtar terimler

- Oksidatif patlama:** Fagositlerde meydana gelen ve yutulmuş bir patojenin reaktif oksijen türlerinin oksidatif stresine maruz kalmasıyla yok edildiği bir kimyasal reaksiyon.
- PMN granülosit:** PMN granülleri, özellikle de nötrofiller ve mast hücreleri içeren bir fagosit türü, aynı zamanda bazofiller ve eozinofiller.

Patojenlerin ve diğer yabancı parçacıkların ve enkazların yok edilecek bir hücre tarafından yutulduğu bir süreç olan fagositoza maruz kalan herhangi bir hücre, bir fagosit olarak kabul edilir. Çoğu fagosit, vücutta temel doğuştan gelen bağışıklık sistemi işlevini yerine getirmek için fagositoz kullanan beyaz kan hücresi türleridir.

### Fagositoz Mekanizması

Fagositoz, bir fagositin bir patojeni veya enkazı içine aldığı süreçtir. Hemen hemen her dokuda, çoğunlukla kan dolaşımında ve interstisyel boşlukta, ayrıca akciğerlerin alveollerinde ve vücuttaki diğer birçok büyük organın parankiminde ortaya çıkabilir. Tipik fagositoz birkaç adımda gerçekleşir:

1. Fagosit hücre zarındaki bir reseptör, patojenik bir mikrop veya bir toksin gibi yabancı bir partiküle bağlanır. Fc reseptörü tipik olarak bir patojen veya toksini opsonize (işaretli) olan antikorlara bağlanan kullanım reseptörüdür.
2. Sitoplazma, bağlı patojeni endositoz yoluyla çevreler ve içine alır.
3. Yutulan patojen, fagozom adı verilen ve daha sonra hücre içindeki lizozomlara bağlanan bir vakuolde tutulur.
4. Oksidatif stres yoluyla patojene zarar vermek ve onu öldürmek için reaktif oksijen türleri ve NADPH oksidaz kullanan bir oksidatif patlama adı verilen bir dizi kimyasal reaksiyon meydana gelir. Oksidatif stres, bir hücreyi DNA, hücre zarı veya mitokondriyal hasar yoluyla öldürebilir.
5. Patojenin kalıntıları ekzositoz ile dışarı atılır.

Bunlar, fagositoz tarafından patojenleri yutmak ve öldürmek için kullanılan genel mekanizmalardır, ancak bazı varyasyonlar meydana gelebilir. Örneğin, patojenleri yutmak için başka reseptörler kullanılabilir ve fagosite edilmiş patojeni öldürmek için diğer oksidatif olmayan yöntemler (lizozim gibi) mevcuttur.

## Fagosit Çeşitleri

Vücutta, her biri fagositozu içeren farklı özel işlevlere sahip birçok fagosit sınıfı vardır. Çoğu fagosit, kemik iliğindeki kök hücrelerden elde edilir. Ana fagosit türleri monositler, makrofajlar, nötrofiller, doku dendritik hücreleri ve mast hücreleridir. Epitel hücreleri ve fibroblastlar gibi diğer hücreler de fagositoza girebilir, ancak opsonize patojenleri tespit edecek reseptörlerden yoksundur ve esas olarak bağışıklık sistemi hücreleri değildir.

### monositler

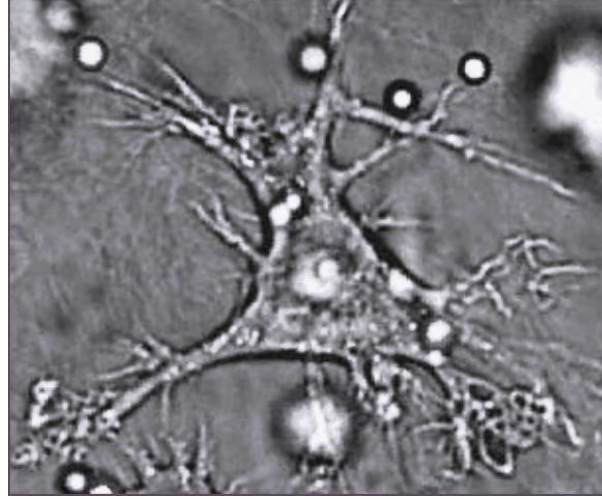
Monositler kemik iliğinde gelişir ve kanda olgunluğa ulaşır. Olgun monositlerin büyük, pürüzsüz, loblu çekirdekleri ve granül içeren bol sitoplazmaları vardır, ancak teknik olarak granülosit olarak kabul edilmezler. Monositler yabancı veya tehlikeli maddeleri alır ve antijenleri bağışıklık sisteminin diğer hücrelerine sunar. Monositler iki grup oluşturur: dolaşan bir grup ve diğer dokularda kalan bir marjinal grup (yaklaşık %70'i marjinal gruptadır). Çoğu monosit, doku ve organlara gitmek için 20-40 saat sonra kan akışını terk eder; bu süreçte aldıkları sinyallere göre makrofajlara veya dendritik hücrelere farklılaşırlar.

### makrofajlar

Olgun makrofajlar monositlerden, granülosit kök hücrelerden veya önceden var olan makrofajların hücre bölünmesinden elde edilir. Makrofajların granülleri yoktur, ancak birçok lizozom içerir. Neredeyse tüm doku ve organlarda vücutta bulunurlar, ancak nadiren kan dolaşımında bulunurlar. Makrofajlar, interlökin-1, interlökin-6 ve TNF-alfa üretimi yoluyla iltihaplanmaya neden olur. Makrofajlar, T hücreleri, IFN-gama gibi sitokinler veya bakterilerden LPS toksinleri gibi patojen türevli bileşikler dahil olmak üzere çeşitli şekillerde aktive

edilir. Enflamasyon sırasında, döküntüleri ve ölü nötrofilleri temizlemek için ilk tepkiden yaklaşık 72 saat sonra girerler.

## Dendritik hücreler



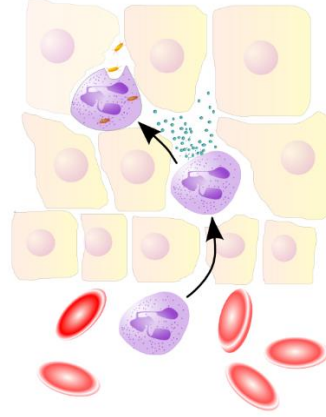
**Dendritik hücre:** Dikenlere benzeyen zarsı çıkıntılarla karakterize edilen dendritik hücre.

Dendritik hücreler, mikropları ve diğer istilacıları yutmaya yardımcı olan dendrit adı verilen uzun büyümelere sahip özelleşmiş antijen sunan hücrelerdir. MHC sınıf II moleküllerini ifade ederler, bu da onları ideal antijen sunan hücre yapar. Dendritik hücreler başta deri olmak üzere dış ortamla temas halinde olan dokularda, burun iç tabakasında, akciğerlerde, midede ve bağırsaklarda bulunur.

Aktive edildikten sonra olgunlaşır ve adaptif immün yanıtı başlatmak için antijenleri T ve B hücrelerine sundukları lenfoid dokulara göç ederler. Bu, saf lenfositlerden tek bir antijene özgü T ve B hücrelerinin türetilmesini içerir.

## nötrofiller

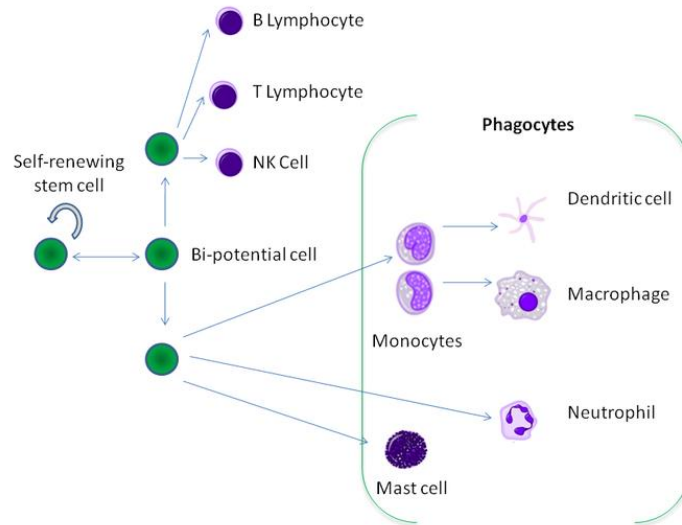
Nötrofiller, normalde kan dolaşımında bulunan bir PMN granülosit türüdür. En bol bulunan fagosit türüdür ve iltihaplanma sırasında ilk yanıt verenlerdir. Uygun kemokin sinyallerini aldıktan sonra, nötrofiller kan dolaşımını terk eder ve dokulara sıkışmak için vasküler endotelyuma yapışarak enfeksiyon bölgesine ulaşır. Orada, antikorlarla, hasarlı hücrelerle veya hüresel kalıntılarla kaplı istilacıları hızla yutarlar. Ayrıca patojenlerde (ve bazen normal vücut dokularında da) sitotoksik hasara neden olmak için perforin, granzim, proteazlar ve diğer kimyasalları serbest bırakmak için degranüle olurlar. Nötrofiller fagositozdan sonra ölür ve daha sonra makrofajlar tarafından temizlenen irin haline gelir.



**Nötrofillerin Ekstravazyonu:** Nötrofiller, vasküler endotel üzerine yuvarlanarak ve enflamatuar bir yanıt sırasında küçük boşluklardan dokulara kaymak için kan yoluyla enfeksiyon bölgesine hareket eder.

## Mast hücreleri

Mast hücreleri, enflamatuar yanıtları tetikleme eğiliminde olan, geçiş ücreti benzeri reseptörlere sahip PMN granülositleridir. Mast hücreleri, MHC sınıf II moleküllerini eksprese eder ve antijen sunumuna katılabilir; bununla birlikte, mast hücresinin antijen sunumundaki rolü iyi anlaşılmamıştır. Mast hücreleri antijenlerini tüketebilir, öldürebilir ve işleyebilir. Mast hücreleri, bu fonksiyonlara ek olarak, bir patojen tespit edildiğinde bir enflamatuar yanıtı indükleyen histamin gibi granüllerinde tutulan sitokinler üretir. Bu işlev nedeniyle, bir mast hücresi normalde tepki vermeyeceği bir antijene karşı duyarlı hale geldiğinde alerjik enflamatuar yanıtlar oluşur.



**Lökosit Farklılaşması:** Fagositler, kemik iliğindeki kök hücrelerden elde edilir. Monositler dendritik hücelere ve makrofajlara farklılaşırken mast hücreleri ve nötrofiller de ayrı bir PMN granülosit grubundadır.



## 20.1C: Doğal Katil Hücreler

Doğal öldürücü (NK) hücreler, doğuştan gelen bağışıklık sistemi için kritik olan sitotoksik lenfositlerdir.

### Öğrenme hedefleri

- Doğal öldürücü hücrelerin doğuştan gelen bağışıklık sistemindeki rolünü açıklayın

### Anahtar noktalar

- NK hücreleri, lenfosit progenitör hücrelerden farklılaşır ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin kritik bir parçasıdır.
- NK hücreleri, aktive edici reseptörlere ve inhibitör reseptörlere sahip anormal veya enfekte hücreleri tanır.
- Vücuttaki tüm normal hücreler, bu hücrelerin vücudun bir parçası olduğunu belirtmek için MHC I eksprese eder.
- İnhibitör reseptörler, NK öldürme yanıtını engelleyen MHC sınıf I alellerini tanır ve NK hücrelerinin neden çok az MHC sınıf I molekülüne sahip olan veya hiç olmayan hücreleri öldüreceğini açıklar.
- Aktive edici reseptörler, bir hücrenin yüzeyindeki antijenleri, antikorları veya diğer opsoninleri tanır ve bir öldürme tepkisini aktive eder.
- NK hücreleri sitotoksiktir; sitoplazmalarındaki küçük granüller, anormal bir hücrede apoptozu veya hücre lizisini tetikleyen granzimler olarak bilinen perforin ve proteazlar gibi proteinler içerir.
- NK hücreleri, belirli reseptörler aktive edildiğinde iki güçlü bağışıklık sistemi sitokini, IFN-gama ve TNF-alfa salabilir.

### Anahtar terimler

- **Majör Histo-uyumluluk Kompleksi I:** Bağışıklık sistemi hücrelerine, o organizmanın vücudunun normal hücreleri olduklarını bildirmek için hücreler üzerinde eksprese edilen bir molekül. MHC I olarak kısaltılır.
- **apoptoz:** Bir hücrenin programlanmış hücre ölümüne uğradığı ve DNA'sının ve diğer bileşenlerinin tamamen yok edildiği bir tepki. Viral enfeksiyonları ve kanser gelişimini durduran bir mekanizmadır ve hücresel stresin bir sonucudur.

Doğal öldürücü (NK) hücreler, doğuştan gelen bağışıklık sistemi için kritik olan sitotoksik lenfositlerdir. NK hücrelerinin rolü, adaptif immün yanıtta sitotoksik T hücrelerinin rolüne benzer. NK hücreleri, virüs bulaşmış hücrelere hızlı yanıt verir ve anormal ve enfekte hücreleri yok ederek tümör oluşumuna yanıt verir. NK hücreleri, anormal ve enfekte hücreleri yok etmek için iki sitolitik granül aracılı apoptoz kullanır.

## Doğal Katil Genel Bakış

Tipik olarak, bağışıklık hücreleri, hücre yüzeylerinde sunulan, MHC I eksprese etmeyen veya normal hücrelerden çok daha az eksprese eden hücrelerde sitokin salınımını ve lizisi veya apoptozu tetikleyen majör histo-uyumluluk kompleksini (MHC) tespit eder. Fagositlerin aksine, NK hücreleri, harekete geçmeden önce hedeflerinin antikorlar tarafından opsonize edilmesine (işaretlenmesine) ihtiyaç duymazlar, bu da çok daha hızlı bir bağışıklık reaksiyonu sağlar. Ancak, opsoninler süreci hızlandırır.

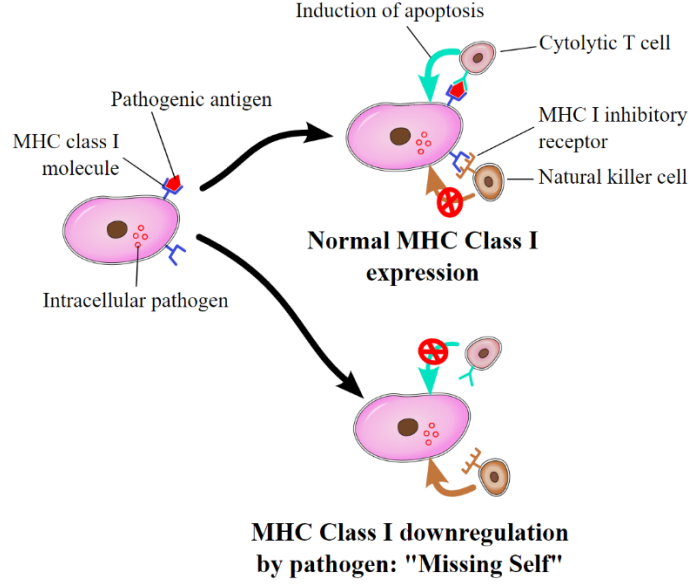
Bu hücreler, sitokin veya kemokin aktivasyonu olmadan çalıştıkları düşünüldüğü için “doğal öldürücüler” olarak adlandırıldı. Ancak daha sonraki araştırmalar, sitokinlerin NK hücrelerini yok edilmesi gerekebilecek stresli hücrelere yönlendirmede rol oynadığını kanıtladı.

NK hücreleri, aynı zamanda B ve T lenfositleri de üreten ortak lenfoid progenitör hücrelerden (lenfoblastlar) türetilen büyük granüler lenfositlerdir. NK hücreleri kemik iliğinde, lenf düğümlerinde, dalakta, bademciklerde ve timusta farklılaşır ve olgunlaşır ve daha sonra kan dolaşımına girerler.

## MHC I Tanıma

NK hücrelerinin vücudu virüslere ve patojenlere karşı savunması için, bir hücrenin enfekte olup olmadığını belirleyen mekanizmalara ihtiyaçları vardır. Kesin mekanizmalar mevcut araştırmanın konusu olmaya devam ediyor, ancak “değişmiş bir benlik” durumunun tanınmasının söz konusu olduğu düşünülüyor. Sitotoksik aktivitelerini kontrol etmek için NK hücreleri iki tip yüzey reseptörüne sahiptir: aktive edici reseptörler ve inhibitör reseptörler. Bu reseptörlerin çoğu belirli T hücrelerinde de bulunur. Bu reseptörler, hücrenin vücuda ait olduğunu belirtmek için her hücrede ifade edilen bir molekül olan majör histo-uyumluluk kompleksi I'i (MHC I) tanıır.

NK hücresi, bir inhibitör reseptör kullanan bir hücrede MHC I'i tanıdığına, öldürme yanıtı inhibe edilir. NK hücresi, bir inhibitör reseptörü olan hücre üzerinde MHC I'i tanımadığında veya aktive edici bir reseptöre sahip bir antijeni tespit ettiğinde, öldürme tepkisi aktive olur. Virüs bulaşmış hücreler ve bakteri ve mantarlar gibi yabancı patojenler, konakçı organizmaya özgü MHC I'yi ifade etmeyecek ve bu da NK hücresinin öldürme tepkilerini engelleyemeyecektir. Her iki tip reseptör de uyarılıyorsa, daha yüksek derecede nispi uyarım yaşayan reseptör, NK hücre davranışını belirleyecektir. Bazı tümör hücreleri hala düşük miktarlarda MHC I eksprese edebilir, bu nedenle aktive edici ve inhibe edici uyarıların dengesine dayalı olarak NK hücre yıkımından kaçınabilirler.



**Sitotoksik T-hücrelerinin ve NK hücrelerinin Tamamlayıcı Aktiviteleri: Sitotoksik T-hücrelerinin ve NK hücrelerinin** tamamlayıcı aktivitelerini gösteren şematik diyagram. T-hücreleri antijenleri tanıyarak aktive olurken, NK hücreleri MHC I'i tanımayarak aktive olur.

## Sitotoksikite Mekanizmaları

NK hücrelerinin granülleri, perforin gibi proteinler ve granzimler olarak bilinen proteazlar içerir. Öldürmek üzere seçilen bir hücreye bağlandıktan sonra, performans hedef hücrenin hücre zarında gözenekler oluşturur, içinden granzimlerin ve ilgili moleküllerin girebileceği bir sulu kanal oluşturarak apoptozu veya ozmotik hücre lizisini (bir hücre nekrozu biçimi) indükler. NK hücreleri tarafından salgılanan bir antimikrobiyal olan defensinler, hücre duvarlarını bozarak bakterileri doğrudan öldürür.

Apoptoz, hücrenin sitotoksik mekanizmalar tarafından kendini yok etmesi için uyarıldığı bir "programlanmış hücre ölümü" şeklindedir. Parçalanmadan farklı olarak, apoptoz DNA'yı bozmadığı ve hücreler kendi başlarına temiz ve tamamen yok edilir. Hücre lizisi, DNA ve hücre bileşenlerinin makrofajlar tarafından fagosit edilmesi gereken enkaza dönüştüğü hücrenin nekrozuna neden olur. Bu ayrımın birçok önemli sonucu vardır. Hücre lizisi ile yok edilen virüs bulaşmış hücreler, kopyalanmış virüs parçacıklarını diğer hücreleri enfekte eden vücuda bırakır. Apoptozda bu virüs parçacıkları yok edilir. Bununla birlikte, kanser hücreleri genellikle apoptoz sinyallerinin oluşmasını önlemek için genetik mekanizmalar geliştirir, bu nedenle hücre lizisi genellikle daha etkilidir.

Antikorlarla osponize edilen hücreler, NK hücrelerinin tespit etmesi ve yok etmesi için daha kolaydır. Antijenlere bağlanan antikorlar, FcγRIII (CD16) reseptörleri (bir tür aktive edici reseptör) tarafından tanınabilir, bu da NK aktivasyonu, sitolitik granüllerin salınması ve bunun sonucunda hücre apoptozu ile sonuçlanır.

## NK Hücre Aktivitesinde Sitokinler

Sitokinler, NK hücre aktivasyonunda rol oynar. Birçok hücre, bir virüsle enfekte olduğunda hücrel stresin bir sonucu olarak sitokinler salgılar. NK aktivasyonunda yer alan sitokinler, IL-12, IL-15, IL-18, IL-2 ve CCL5'i içerir. NK hücreleri, interferonlara veya makrofajdan türetilen sitokinlere yanıt olarak aktive edilir. Uyarlanabilir bağışıklık tepkisi, enfeksiyonu temizleyebilen antijene özgü sitotoksik T hücreleri üretirken viral enfeksiyonları içermeye hizmet ederler.

NK hücreleri ayrıca, genellikle NK hücre aktivasyonu üzerine bağışıklık tepkilerini kolaylaştırmaya yardımcı olmak için kendi sitokinlerini salgılar. NK hücreleri, IFN $\gamma$  (interferon gama) ve TNF $\alpha$  (tümör nekroz faktörü alfa) salgılayarak viral enfeksiyonları kontrol etmek için çalışır. IFN $\gamma$ , fagositoz ve lizis için makrofajları aktive ederken, TNF $\alpha$  doğrudan NK tümör hücresi öldürmeyi teşvik etmek için hareket eder. Aynı zamanda, daha şiddetli enfeksiyonlara yanıt olarak uzun süreli enflamatuar yanıtlara ve ateşe neden olan güçlü bir enflamatuar araçtır. NK hücrelerinde eksik olan hastaların, doğuştan gelen bağışıklık sistemi fonksiyonu ve verimliliğindeki kayıp nedeniyle, normal NK hücre seviyelerine sahip kişilere göre çoğu enfeksiyona karşı daha duyarlı oldukları kanıtlanmıştır.

## 20.1D: Enflamasyon

Enflamasyon, vasküler dokuların zararlı uyarılara biyolojik tepkisinin bir parçasıdır.

### Öğrenme hedefleri

- Enflamasyonun biyolojik mekanizmalarını ve doğuştan gelen bağışıklıktaki rolünü açıklar.

### Anahtar noktalar

- Akut inflamasyon enfeksiyon, yaralanma veya tahriş nedeniyle oluşur ve patojenleri uzaklaştırmak ve yara iyileşme sürecini başlatmak için iyileşme sürecinin önemli bir parçasıdır.
- Enflamasyon sırasında vazodilatasyon meydana gelir, eksüda dokulara sızdırsa endotel daha geçirgen hale gelir ve nötrofiller enflamasyon bölgesine göç eder.
- Akut inflamasyon, geçiş ücreti benzeri reseptörlerle patojenle ilişkili moleküler paternleri (PAMP'ler) tanıyan mast hücreleri gibi tüm dokularda zaten mevcut olan hücreler tarafından başlatılır, ancak doğal öldürücü (NK) hücreler gibi diğer hücreler de inflamasyonu tetikleyebilir.
- Akut inflamasyon, ağrı, kızarıklık, hareketsizlik (fonksiyon kaybı), şişme ve ısı ile karakterizedir.
- Nötrofiller, selektinlerle endotel üzerine yuvarlanarak, integrinlerle yapışarak ve PECAM-1 ile boşluklarından kayarak iltihaplı dokulara göç ederler. Daha sonra yok edecek patojenleri bulmak için kemokinleri dokulara kadar takip ederler.
- Tekrarlayan akut enflamasyon nöbetleri, kronik enflamasyona, sürekli iyileşme sürecine ve ilk problem asla tam olarak iyileşmediği için enflamasyona bağlı hasara yol açar.
- Alerjik reaksiyonlar, iltihabı tetikleyen uygun olmayan bir bağışıklık tepkisinin sonucudur.

## Anahtar terimler

- **ekstravazyon:**
- **eksüda:** Artmış damar geçirgenliği ve onkotik basınç nedeniyle iltihaplanma sırasında dokulara akan proteinlerin neden olduğu proteinden zengin ödem.
- **enflamatuar aracı:** Akut inflamasyon sırasında meydana gelen vazodilatasyonu ve artan geçirgenliği uyaran hücrelerden salınan herhangi bir kimyasal.

Enflamasyon, vasküler dokuların patojenler, yaralanma veya travma ve tahriş edici maddeler gibi zararlı uyarılara karşı karmaşık biyolojik tepkisinin bir parçasıdır. Enflamasyon, organizma tarafından zararlı uyarıyı uzaklaştırmak ve iyileşme sürecini başlatmak için koruyucu bir girişimdir. Enflamasyon, enfeksiyonun neden olduğu durumlarda bile enfeksiyonla eşanlı değildir. Daha ziyade, vücudun enfeksiyonla savaşmak için verdiği tepkiyi ifade eder. Enflamasyon, doğuştan gelen bağışıklığın önemli bir mekanizması olmakla birlikte, alerji, otoimmünite ve kalp gibi yenilenme kapasitesi zayıf dokularda enfeksiyon durumlarında vücuda zarar verebilir.

## İnflamatuar Yanıtın İşlevleri ve Bileşenleri

Enflamasyonun ana işlevi, enfeksiyona neden olabilecek patojenlerle savaşmak veya bir yaralanmayı iyileştirmeye yardımcı olmak için vücudun buna ihtiyaç duyan bir bölgesinde bir bağışıklık tepkisini tetiklemektir. Akut inflamasyonun ana semptomları şişlik, kızarıklık, ağrı, fonksiyon kaybı ve ısıdır. Her seferinde temel akut enflamatuar yanıtın üç bileşeni ortaya çıkar: vazodilatasyon, artmış vasküler geçirgenlik ve lökositlerin etkilenen dokulara göçü.

### vazodilatasyon

Bir enflamatuar yanıtta, doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücrelerinden salınan çok sayıda enflamatuar araçlardan herhangi biri neden olabilir. En yaygın kısa vadeli araçlar mast hücrelerinden histamin ve serotoninidir, ancak bradikinin, kompleman proteinleri, bazı interlökinler, prostaglandinler ve TNF-alfa da diğer hücre tiplerinden iltihaplanmayı tetikleyebilir. Dolaşan mast hücreleri, patojenlerin yüzeyindeki patojenle ilişkili moleküler paternleri (PAMPS) tespit edebilen ve yanıt olarak histamin gibi bir enflamatuar aracılığı serbest bırakabilen ücretli benzeri reseptörler içerir. Alternatif olarak, mast hücreleri, travma veya yaralanma sırasında hasarlı hücrelerden (pıhtılaşma faktörlerini serbest bırakacak) gelen sinyaller nedeniyle enflamatuar araçları serbest bırakabilir.

Kan dolaşımına bir enflamatuar aracı salındıktan sonra, sadece birkaç saniye süren geçici bir vazokonstriksiyon dönemi meydana gelir. Daha sonra kan damarları, bölgeye kan akışını artıran vazoaaktif enflamatuar mediatör uyarısından vazodilatasyon geçirmek üzere genişler. Bu, yaralanma durumunda kanamayı durdurmak için gereken pıhtılaşma yanıtında yer alabilen kırmızı kan hücrelerinin yavaşlamasına ve durmasına neden olur. Vazodilatasyon, iltihaplanma ile ilişkili kızarıklık, sıcaklık ve ağrının nedenidir.

## Artan Damar Geçirgenliği

Akut inflamasyonun bir sonraki adımı, kan damarlarının daha geçirgen hale gelmesine neden olan enflamatuar mediatör aktivitesine bağlı olarak vasküler geçirgenlikte bir artıştır. Normalde sadece su ve küçük bileşikler kan dolaşımından dokulara çıkabilir, ancak iltihaplanma sırasında kan dolaşımındaki serum albüminleri gibi büyük proteinler dışarı ve dokulara sızabilir. Su, proteinlerin uyguladığı onkotik basınç kuvveti nedeniyle bu proteinleri takip eder. Buna bir ödem şekli olan eksüda denir. Eksüda dokularda biriktikçe şişer. Eksüda, antimikrobiyal proteinleri ve antikörleri dokulara taşıyabilir ve lenfatik drenajı uyarır.

## Dokulara Lökosit Göçü

Akut enflamatuar yanıtın bir sonraki adımı, nötrofillerin etkilenen bölgeye kemotaksis göüdür. Nötrofiller, çeşitli sitokinler tarafından iltihaplanma bölgesine alınır. TNF-alfa ve IL-1 gibi diğer enflamatuar araçlar, vasküler endotel hücreler üzerindeki yapışma moleküllerinin ekspresyonunu arttırır. *Nötrofiller, yuvarlanma* adı verilen bir süreç olan selektinlerin kullanımı yoluyla endotel hücrelerine gevşek bir şekilde bağlanır . Daha sonra integrinler, adezyon adı verilen endotel hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerine sıkıca tutunur . Yuvarlanma ve yapışma birlikte, endotel üzerinde lökositlerin birikmesi olan *marjinasyon olarak adlandırılır*.

Bir sonraki adım, nötrofillerin endotelde eksprese edilen PECAM-1 ile bağlanma yoluyla endoteldeki boşluklardan dokulara sıkışması, *ekstravazyon* adı verilen bir işlemdir . Daha sonra nötrofiller, patojenleri degranüle edecekleri ve fagosite edecekleri dokulardaki yaralanma enfeksiyon bölgesine kemotaktik bir gradyan izlerler. Daha sonra makrofajlar, ölü nötrofilleri ve hücre kalıntıları temizlemek için benzer bir süreçle dokulara girer.

## Akut Enflamasyonun Sonuçları



**Enflamasyon:** Chilblains tarafından iltihaplı ayak parmakları

Akut inflamasyon sona erdiğinde (tipik olarak IL-10 gibi anti-enflamatuar mediatörlerin salınımı veya enflamatuar mediatörlerin salınımının sona ermesi ile) problem hafifletilirse çözülme gerçekleşir. Çözünürlük, yara iyileşmesi gibi iyileşme sürecinin bir parçası olan fizyolojik tepkileri içerir. Sorun çözülmezse tekrar akut inflamasyon oluşabilir. Kronik inflamasyon olarak bilinen tekrarlayan akut inflamasyon nöbetleri, inflamasyon bölgesinde bulunan hücre tipinde ilerleyici bir kaymaya yol açar ve inflamasyon sürecinden dokunun aynı anda yok edilmesi ve iyileşmesi ile karakterize edilir. Özellikle fibrozis (yara izi) ve doku nekrozu, kronik inflamasyonun yaygın sonuçlarıdır.

## 20.1E: Antimikrobiyal Proteinler

Antimikrobiyal peptitler, tüm yaşam sınıflarında bulunan doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin evrimsel olarak korunan bir bileşenidir.

### Öğrenme hedefleri

- Doğal bağışıklık sisteminde antimikrobiyal peptitlerin rolünü açıklayın

### Anahtar noktalar

- Antimikrobiyal peptitler, bakteri hücre zarlarının lipid zarlarına yapışmalarına izin veren net bir pozitif yük ve hidrofilik ve hidrofobik uçlar içerir.
- Pozitif yük, antimikrobiyal peptitleri seçici yapar, bu nedenle konak hücre zarları yerine yalnızca negatif yüklü bakteri hücre zarlarına yapışırlar.
- Antimikrobiyal peptitlerin bakterileri öldürdüğü etki modları çeşitlidir ve membranları parçalamayı, metabolizmaya müdahale etmeyi ve sitoplazmik bileşenleri hedeflemeyi içerir.
- Pek çok bakteri, peptitlerin bakterilere bağlanmasını önlemek veya peptitleri doğrudan inhibe etmek için hücre zarlarının veya enzim salgılarının bir bileşeninin değiştirildiği antimikrobiyal direnç geliştirmiştir.

### Anahtar terimler

- **antimikrobiyal direnç:** Bakterilerin antimikrobiyal etkiden kaçınmasını veya engellemesini sağlayan herhangi bir mekanizma.
- **peptit:** Birinin amininin bir sonrakinin karboksilik asidi ile reaksiyona girerek anamid bağı oluşturduğu çeşitli sayıda amino asitten oluşan bir organik bileşikler sınıfı.
- **amfipatik:** Lipid yapılarla daha kolay yapışmasını sağlayan hem hidrofobik hem de hidrofilik gruplara sahip bir molekül.

Antimikrobiyal peptitler (konak savunma peptitleri olarak da adlandırılır), bilinen tüm türler arasında bulunan doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin evrimsel olarak korunan bir bileşenidir. Bu peptitler, insan vücudundaki mukus zarlarının çoğunda bulunur ve bu nedenle bariyer bağışıklık sisteminin bir parçası olarak kabul edilir. Bu peptitlerin işlevi, mikrobiyal patojenleri öldürmek ve vücuda girmelerini engellemektir.

## Yapı

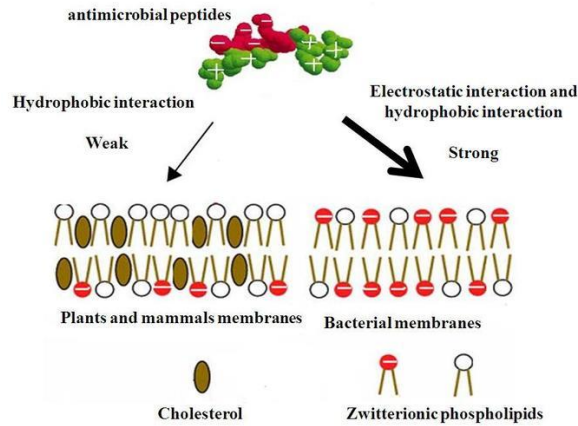
Antimikrobiyal peptitler, benzersiz ve çeşitli bir molekül grubudur. Peptidler olarak, bileşimlerini ve yapılarını belirleyen amino asit zincirlerinden oluşurlar. Bu peptitler, seçiciliklerinin önemli bir bileşeni olan negatif yükten daha güçlü bir pozitif yüke sahiptir. Ayrıca, hücre zarlarını oluşturan lipid çift tabakası gibi moleküller arası kuvvetler yoluyla diğer moleküllere (genellikle lipidler) tutunmalarını sağlayan hidrofobik ve hidrofilik grupları da içerirler.

Bu moleküllerin ikincil yapıları, i)  $\alpha$ -sarmal, ii) iki veya daha fazla disülfid bağının mevcudiyeti nedeniyle  $\beta$ -iplikli, iii) tek bir disülfid bağının varlığından dolayı  $\beta$ -firkete veya ilmek ve / veya peptit zincirinin siklizasyonu ve iv) uzatılması. Bu peptitlerin çoğu yapılandırılmamış ve serbest çözeltide inaktiftir ve mukus zarlarına ulaştıklarında nihai konfigürasyonlarına katlanırlar. Amfipatiklik (hidrofilik ve hidrofobik uçlar) ve peptitlerin pozitif yükü, onların tanımlayıcı yapısal özellikleridir.

## Antimikrobiyal Eylem

Antimikrobiyal peptitlerin bakterileri öldürdüğü etki biçimleri çeşitlidir ve hücre zarlarını parçalamayı, metabolizmaya müdahale etmeyi ve organellere zarar vermeyi içerir. Peptit ile hedef organizma arasındaki ilk temas, negatif ve pozitif iyonik yükün kuvveti nedeniyle elektostatiktir. Amino asit bileşimi, amfipatiklik, katyonik yük ve boyut, fıçı-çubuk, halı veya toroidal-gözenek mekanizmaları ile gözenekler oluşturmak için zar çift katmanlarına bağlanmalarına ve bunlara girmelerine izin verir.

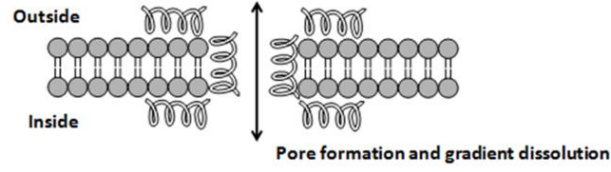
Peptitler seçicidir ve bu nedenle konakçı hücrelerin hücre zarlarından ziyade bakteri hücre zarlarına yapışması daha olasıdır. Peptitler, negatif yükten daha fazla pozitif yüke sahipken, bakteri hücre zarları, konak hücre zarlarından daha büyük bir negatif yüke sahiptir. Bu, peptidin konak hücre zarları yerine bakteri zarlarına bağlanmasına neden olur.



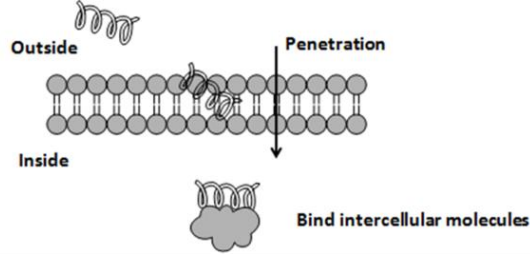
**Antimikrobiyal Peptidlerin Seçicilik Mekanizması:** Bakterilerin hücre zarları, bitki ve hayvanların hücre zarlarından farklıdır ve tercihen antimikrobiyal proteinler tarafından hedeflenir.



## Transmembrane pore-forming



## Modes of intracellular killing



**Antimikrobiyal Peptidlerle Etki Modları:** Antimikrobiyal peptitler, çok çeşitli etki modları.

Diğer antimikrobiyal mekanizmalar, hücre içi bağlanma modellerini içerir. Bunlar, hücre duvarı sentezinin inhibisyonunu, sitoplazmik membranın değiştirilmesini, otolisin aktivasyonunu, DNA, RNA ve protein sentezinin inhibisyonunu ve bazı bakteriyel enzimlerin inhibisyonunu içerir. Bununla birlikte, birçok durumda, kesin öldürme mekanizması bilinmemektedir. Genel olarak, bu peptitlerin antimikrobiyal aktivitesi, bakteri üremesini engelleyen en düşük ilaç konsantrasyonu ve bu peptitin antimikrobiyal gücünün bir göstergesi olan minimal inhibitör konsantrasyonu (MIC) ölçülerek belirlenir.

## Antimikrobiyal Direnç

Antimikrobiyal peptitlerin bakterileri inhibe etme ve öldürme etkinliğine rağmen, yine de vücudun içine girebilir ve enfeksiyonlara neden olabilirler. Bakteriler, antimikrobiyal peptitlere karşı direnç geliştirebilir (aynı zamanda antibiyotiklere ve diğer antimikrobiyallere karşı ayrı dirençler). *Yüksek dirençli MRSA suşunu oluşturan staphylococcus aureas* gibi bakteriler, sitoplazmadan amino asitleri hücre zarına getirerek hücre zarının yükünün olumsuzluğunu azaltabilir, böylece antimikrobiyal peptitler ona bağlanmaz. Diğer antimikrobiyal direnç biçimleri, antimikrobiyal peptitleri inhibe eden enzimlerin üretilmesini, hücre zarı üzerindeki hidrofobik kuvvetlerin değiştirilmesini ve bakteriden uzaklaştırmak için hücre zarı üzerindeki veziküllerde antimikrobiyal peptitlerin yakalanmasını içerir.

Ek olarak, kommensal bakteriler peptitlere karşı antimikrobiyal direnç geliştirmiştir, ancak bunlar vücudun normal florasıdır. Bazıları fırsatçı patojenler olabilir veya yalnızca belirli genetik özelliklere sahip insanlarda patojen olarak hareket etse de, çoğu asla patojen olarak hareket etmez.

## 20.1F: Ateş

Ateş, prostaglandin E2 salınımının aracılık ettiği, vücut sıcaklığının düzenleyici ayar noktasının üzerine çıkmasıdır.

### Öğrenme hedefleri

- Tıbbi durumların yaygın bir semptomu olan ateşin endojen ve eksojen pirojenler tarafından nasıl indüklendiğini açıklayın.

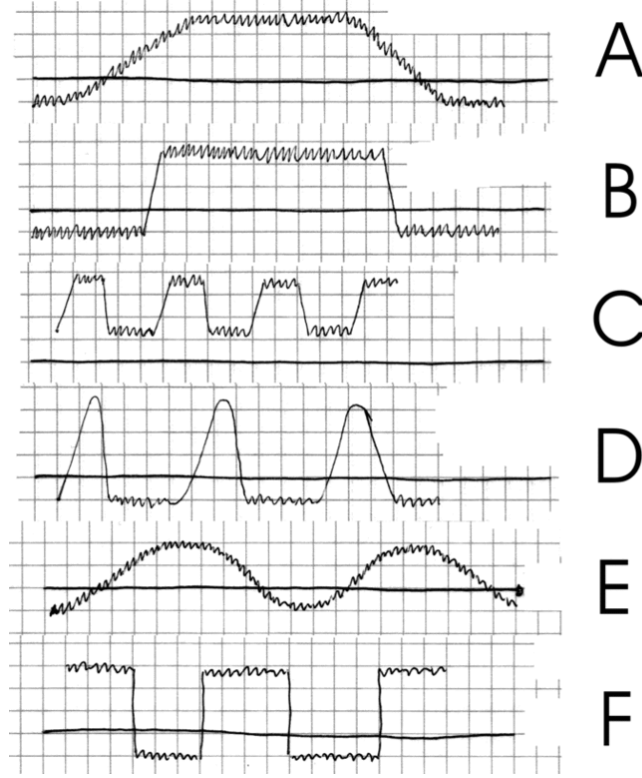
### Anahtar noktalar

- Sıcaklık nihayetinde hipotalamusta düzenlenir. Pirojen adı verilen ateş tetikleyicisi, prostaglandin E2 (PGE2) salınımına neden olur. PGE2 daha sonra vücut sıcaklığının ısı üretimi ve vazokonstriksiyon yoluyla artması için sıcaklık ayar noktasını yükselten hipotalamusa etki eder.
- Ateş, bakteri ve virüsleri öldürerek enfeksiyonlarla savaşmak için doğuştan gelen bir bağışıklık tepkisi olarak faydalı olabilir.
- Aspirin, PGE2 salınımını engelleyen COX-2 üretimini engellediği için güçlü bir ateş önleyici ilaçtır.
- Bir pirojen, ateşi indükleyen ve vücudun içinden (endojen) veya harici (eksojen) olabilen bir maddedir.
- Şiddetli enfeksiyonlar sırasında, bakteri hücrelerine ek olarak vücut hücreleri de yaralandığından ateş, yardımcı olmaktan çok zararlı olabilir ve bu da doğuştan gelen bağışıklık sisteminin üstesinden gelmesi için daha fazla soruna neden olabilir.

### Anahtar terimler

- **pirojen:** Araşidonik asit yolu yoluyla ateş veya vücut sıcaklığında artışa neden olan herhangi bir madde.
- **araşidonik asit yolu:** Ateş düzenleyici prostaglandin E-2 ve birkaç enflamatuar aracının, genellikle beyin veya karaciğerde fosfolipidler ve COX-2 ile pirojen aktivitesi tarafından üretildiği yol.

Ateş (aynı zamanda pireksi olarak da bilinir), birçok enfeksiyon ve hastalığa karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin fizyolojik bir sürecidir ve sıcaklık artışı nedeniyle normal sıcaklık 36.5-37.5 °C (98-100 °F) aralığının üzerine çıkmasıyla karakterize edilir. vücut ısısı düzenleyici ayar noktası. Kişinin ateşi yükselse de sıklıkla üşüme hissi vardır. Yeni sıcaklığa ulaşıldığında, bir sıcaklık hissi olur. Ateş, iyi huylu ile potansiyel olarak ciddi arasında değişen birçok durumdan kaynaklanabilir. Ateş, enfeksiyonlarla mücadelede yardımcıdır, ancak vücutta hasara da neden olabilir.



**Çeşitli Ateş Türlerinin Performansı:** Çeşitli ateş türlerinin performansı: a) Ateş devam ediyor b) Ateş aniden başlıyor ve hafifliyor c) Ateş aralıklı d) Aralıklı ateş e) Dalgalı ateş f) Tekrarlayan ateş

## Ateş Yolları

Sıcaklık nihayetinde hipotalamusta düzenlenir. İnsan vücudundaki birincil ateş aracı, sıcaklık ayar noktasını yükseltmek için hipotalamus üzerinde hareket eden prostaglandin E<sub>2</sub>'dir (PGE<sub>2</sub>). PGE<sub>2</sub> salınımı, tromboksan ve lökotrien gibi enflamatuar araçları da üreten araşidonik asit yolundan gelir.

Bu yolak, fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), siklooksijenaz-2 (COX-2) ve prostaglandin E<sub>2</sub> sentaz enzimleri aracılık eder. Bu enzimler nihayetinde PGE<sub>2</sub>'nin sentezine ve salınmasına aracılık eder. Bu nedenle, pirojenleri inhibe etmek için tasarlanmış tedaviler de etkili olsa da, aspirin gibi COX-2 inhibitörleri ateşi düşürmek için yaygın olarak kullanılır.

Hipotalamus, vücudun termostatıdır, çünkü sıcaklık geri bildirimi ve ateşler sırasında sıcaklık ayar noktasını değiştirir. Ateş sırasında, ayar noktası yükselir, bu da vücudun hem aktif olarak ısı üretirken hem de ısıyı koruyarak (vazokonstriksiyon) sıcaklığını artırmasına neden olur. Bu önlemler beyindeki kan sıcaklığının hipotalamustaki yeni ayara uyması için yetersizse, titreme başlar ve bu kas hareketleri daha fazla ısı üretir. Ateş durduğunda (PGE<sub>2</sub> salınımı sona erdiğinde) sıcaklık ayar noktası normale indirilir ve bu işlemlerin tersi (vazodilatasyon, titremenin bitmesi ve titremeyen ısı üretimi) ve terlemenin yanı sıra vücudu soğutmak için kullanılır. yeni, daha düşük ayar.

## pirojenler

Bir pirojen, ateşi indükleyen ve vücudun içinden (endojen) veya harici (eksojen) olabilen bir maddedir. Pirojenisite değişebilir: uç örneklerde süperantijenler olarak bilinen bakteriyel pirojenler hızlı ve tehlikeli ateşlere neden olabilir. Depirojenasyon, süzme, damıtma, kromatografi veya inaktivasyon yoluyla gerçekleştirilebilir.

Bir dizi doğuştan gelen bağışıklık aktivasyon yolunu aktive edebilen eksojen faktörler lipopolisakarit toksini (gram negatif bakterilerden). Bu yollar, IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, TNFa, TNF $\beta$ , IFNa, INF $\beta$  ve INF $\gamma$  gibi çeşitli sitokinler dahil olmak üzere endojen pirojenlerin ekspresyonunu indükler. Örneğin, bir NK hücresi bir patojenden lipopolisakarit saptarsa, ateş dahil olmak üzere bir dizi uzun süreli enflamatuar değişiklikleri indüklemek için kan dolaşımından geçecek olan TNFa'yı serbest bırakacaktır. TNFa veya bu sitokin faktörlerinden herhangi biri beyindeki fosfolipidlerdeki hücrelere bağlandığında, araşidonik asit yolu aktive olur ve hipotalamus üzerinde hareket etmek için PGE2 salınır ve ateş yanıtına neden olur.

## Ateşle İlgili Sorunlar

Ateş normalde faydalı bir bağışıklık sürecidir çünkü artan vücut ısısı bakteri ve virüsleri öldürebilir ve bakteriyel enzimleri denatüre edebilir. Ancak vücut ısısı çok yükseldiğinde, ateş genellikle yardımcı olmaktan çok zararlıdır. Yüksek ateş aynı zamanda vücudun kendi proteinlerini de denatüre eder, bu da normal hücre metabolizmasını değiştirerek hücre hasarına ve ölümüne yol açar. Kalıcı yüksek vücut ısısı da apoptozu tetikleyebilir. Şiddetli ateş tedavileri arasında antipirojenler ve şiddetli ateşle çakışabilecek kan pıhtılarını durdurmaya yardımcı olan aspirin bulunur.

Yüksek ateş (104 dereceden fazla Fahrenheit), ciddi enfeksiyonların bir belirtisidir. Bu vakalarda ateş tipik olarak doğrudan ölüm nedeni olmasa da, prognozu kötüleştirme eğilimindedir. Örneğin septik şok, bakteriyel toksinlerin pirojeni uyardığı ve enflamatuar aracı aktivitesinin yüksek ateşe neden olduğu ciddi bir bakteriyel enfeksiyondur. Ateş, septik şokta kompensatuar mekanizmalardan kaynaklanan sistemik organ yetmezliğini vücudun durdurmasını zorlaştırır. Organlar, enfeksiyonla savaşmak için onlardan kan çekildikçe (telafi edici mekanizmalar) başarısız olur, ateşin neden olduğu hasar, daha da fazla telafi edici mekanizma aktivitesi ile sonuçlanır. Septik şok, ateşin olası en kötü örneklerinden biri olsa da, patofizyolojide önemli bir kavramı gösterir: normal bağışıklık fonksiyonları bize yardım ettiği kadar bize zarar verebilir.

## 20.2: Stres ve Bağışıklık

Kanıtlar, stresin vücudun bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu göstermektedir.

### Öğrenme hedefleri

- Stresin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini açıklayınız

### Anahtar noktalar

- Kortizol, savaş ya da kaç tepkisine neden olmak için sempatik sinir sistemi stimülasyonunu içeren akut stres tepkileri sırasında hipotalamus ve ön hipofiz bezinin nöroendokrin aktivitesi ile adrenokortekste salgınır.
- Kronik stres, astım, sırt ağrısı, aritmiler, yorgunluk, baş ağrıları, yüksek tansiyon, irritabl bağırsak sendromu, ülserler, yüksek kan şekeri, diyabet, kalp sorunları gibi çeşitli fiziksel belirtilere neden olabilen iç veya dış stres faktörlerinden kaynaklanan uzun süreli bir gerilim durumudur. , ve Cushing sendromu.
- Stresli durumlarda salgınan bir hormon olan kortizol, enflamatuar mediatörlerin üretimini engelleyerek bağışıklık sistemini etkiler. Kronik stres sırasında kortizol aşırı üretilir, bu da bağışıklık hücrelerinde daha az reseptörün üretilmesine ve kronik inflamasyona neden olur.
- Stresi yönetmek, sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürmek için önemlidir. Egzersiz, meditasyon, hobiler, sosyal aktiviteler ve müzik dinlemek stresi yönetmenin etkili yollarıdır.

### Anahtar terimler

- **stres:** Bir insan veya başka bir hayvanın maruz kaldığı duygusal baskı.
- **Kortizol:** Hücrel metabolizmayı artırmak için kan şekerini yükselterek, sempatik sinir sistemini aktive ederek ve enflamatuar yanıtı baskılayarak strese karşı fizyolojik yanıtı kolaylaştıran hormon.

### ÖRNEKLER

Bir çalışmada, stres grubunu temsil eden demanslı eşlere bakan bireyler, stresli olmayan bir kontrol grubuna kıyasla grip virüsü aşısına karşı bağışıklık tepkisinde önemli bir düşüş gördü.

Stres, vücudun dengesini bozan herhangi bir uyarana verdiği tepkidir. Stres tepkileri, hipotalamus ve ön hipofiz bezi tarafından kontrol edilen karmaşık bir nöroendokrin yol yoluyla adrenokortekste kortizol adı verilen bir hormonu salgılar.

### Akut Stresin Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkileri

Kortizolün vücut üzerinde sempatik sinir sistemi aktivasyonu, enerji amaçlı kan şekerini artırma ve doğuştan gelen bağışıklıkta önemli olan bazı enflamatuar araçların inhibisyonunu içeren anti-

enflamatuar etkileri gibi sayısız etkileri vardır. Örneğin, bağışıklık hücrelerinden IL-1 IFN-gama ve TNF-alfa ekspresyonunun tümü kortizol tarafından inhibe edilirken yardımcı T hücresi aktivitesini kontrol eden sitokinler arttırılır. Evrimsel biyologlar, bu stres mekanizmasının, bağışıklık sistemini, iltihaplanma tarafından zayıflatılacak olan savaş ya da kaç tepkisini kolaylaştırmak için aşırı aktif hale gelmekten korumayı amaçladığına inanırlar. Diğer çalışmalar, zayıflamış enflamatuar etkinin patojenin neden olduğu hastalıkların enfeksiyona yol açma olasılığını artırdığını göstermektedir.

Katılımcıların çeşitli virüslere maruz bırakıldığı araştırma çalışmaları, stresin bağışıklık sistemini olumsuz etkilediğini gösterdi. Soğuk algınlığına neden olan bir rinovirüs kullanılarak bir çalışma yapıldı. Katılımcılara virüs bulaştı ve bir stres indeksi verildi. Sonuçlar, stres indeksindeki puandaki artışın, daha fazla soğuk algınlığı semptomları şiddeti ile ilişkili olduğunu gösterdi. HIV ile yapılan çalışmalar, stresin viral ilerlemeyi hızlandırdığını da göstermiştir. HIV'li erkeklerin ortalamanın üzerinde stres altındayken AIDS geliştirme olasılığı iki ila üç kat daha fazlaydı.

## Kronik Stresin Etkileri

Normalde stres tepkileri, orta düzeyde olmaları ve stresli durum sona erdikten sonra kortizolün normal seviyelere dönmesi koşuluyla vücut için faydalıdır. Kronik stres, vücudun stres seviyeleri çok uzun süre çok yüksek kaldığında ve yeterince uzun süre normal seviyelere dönmediğinde ortaya çıkar. Kronik stres, astım, sırt ağrısı, aritmi, yorgunluk, baş ağrıları, yüksek tansiyon, irritabl bağırsak sendromu, ülserler, yüksek kan şekeri ve diyabet gibi birçok kronik hastalıkla ilişkilidir.

Kronik stres, vücuda akut stresten daha fazla zarar verir. Hipertansiyona neden olacak kadar kan basıncını yükseltebilir, kalp krizi, felç ve kalp hipertrofisi riskini artırabilir, kaygı ve depresyona karşı savunmasızlığı artırabilir, kısırlığa katkıda bulunabilir ve yaşlanma sürecini hızlandırabilir. Cushing sendromu, kalıcı ve aşırı kortizol düzeylerinin (stres ve sıklıkla kortizol salgılayan tümörlerden kaynaklanan) neden olduğu kronik bir hastalıktır. Genellikle kilo alımına, saç büyümesine ve diyabet riskinin artmasına neden olur. Zamanla, bağışıklık hücreleri kortizole karşı duyarsızlaşabilir ve daha az kortizol reseptörü ifade edebilir, bu nedenle kortizolün anti-enflamatuar etkisi zayıfladıkça kronik inflamasyon gelişebilir.



**Deri Ülser:** Eritema nodozum—enflamatuar bağırsak sendromundan mustarip bazı hastalarda ortaya çıkan lezyonlar.

## Stresle Başa Çıkmak

Uygun stres yönetimi, genel sağlık için önemlidir, çünkü stresli bir yaşam tarzının neden olduğu çok sayıda kronik hastalığı ve kısa süreli hastalıkları önleyebilir. Stresi yönetmenin yaygın etkili yolları arasında egzersiz, meditasyon, terapi ve hobilere, müziğe ve sosyal aktivitelere

katılma yer alır. Egzersiz, kortizol salgılanması üzerinde inhibitör etkisi olan endorfinler aracılığıyla stresi azaltır. Meditasyon ve müzik dinlemek gibi diğer aktivitelerin zihni sakinleştirdiği ve beynin stres tepkisinden sorumlu kısımlarını (ön hipofiz bezi gibi) gevşettiği bulunmuştur. Stresle başa çıkmanın başka birçok yolu vardır ve hepsinin hem zihinsel hem de fizyolojik sağlığı iyileştirme potansiyeli vardır.

## 20.3 Adaptif Bağışıklık

- [20.3A: Adaptif Bağışıklığa Genel Bakış](#)
- [20.3B: Adaptif Bağışıklık Türleri](#)
- [20.3C: T Hücrelerinin Olgunlaşması](#)
- [20.3D: Lenfositler](#)
- [20.3E: Antijen Sunan Hücreler](#)

### 20.3A: Adaptif Bağışıklığa Genel Bakış

Adaptif bağışıklık sistemi, patojenik büyümeyi ortadan kaldıran veya önleyen son derece uzmanlaşmış sistemik hücrelerden ve süreçlerden oluşur.

#### Öğrenme hedefleri

- Adaptif bağışıklığı açıklayın

#### Anahtar noktalar

- Uyarlanabilir bağışıklık tepkisi, omurgalı bağışıklık sistemine bağışıklık oluşturmak için belirli patojenleri tanıma ve hatırlama ve patojenle her karşılaşıldığında daha güçlü saldırılar başlatma yeteneği sağlar.
- Adaptif bağışıklık sisteminin hücreleri, lenfosit adı verilen bir lökosit türüdür. B hücreleri ve T hücreleri, adaptif bağışıklıkta yer alan başlıca lenfosit türleridir.
- B ve T hücreleri, enfeksiyon semptomlarına neden olmadan önce o patojene karşı daha güçlü ve daha hızlı adaptif bir bağışıklık tepkisi oluşturarak aynı patojenin gelecekteki saldırılarına karşı savunmak için hafıza hücreleri oluşturabilir.
- Antijen sunan hücreler, yakalanan antijenleri olgunlaşmamış lenfositlere sunar, bunlar daha sonra o antijene özgü olmak üzere olgunlaşır ve bu antijeni eksprese eden patojenleri yok etmek için çalışır.
- Polen gibi patojenlerle ilişkili olmayan antijenlere karşı adaptif bir bağışıklık tepkisi oluştuğunda aşırı duyarlılık bozuklukları (alerjiler) ortaya çıkabilir. Daha karmaşık aşırı duyarlılık bozuklukları, sitotoksik T hücrelerini içerebilir ve kronik iltihaplanmaya ve vücudun kendi dokularına zarar verebilir.

## Anahtar terimler

- **antijen:** Bir bağışıklık tepkisini indükleyen bir madde, genellikle bir patojen üzerinde bulunan bir molekül, örneğin bir toksin veya patojen veya patojenle enfekte olmuş hücreler tarafından ifade edilen molekül.
- **aşırı duyarlılık:** Uyarlanabilir bir bağışıklık tepkisinin, patojenlerle ilişkili olmayan antijenlere özgü bellek hücreleri oluşturduğu bir bozukluk.
- **antijen sunan hücre:** Yakalanan antijenleri olgunlaşmamış T hücrelerine sunan bir hücre. Dendritik hücreler ve makrofajlar en iyi örneklerdir, ancak birkaç başka hücre de antijen sunabilir.

Spesifik bağışıklık sistemi olarak da bilinen adaptif bağışıklık sistemi, patojenik büyümeyi ortadan kaldıran veya önleyen son derece uzmanlaşmış sistemik hücrelerden ve süreçlerden oluşur. Adaptif bağışıklık sistemi, doğuştan gelen bağışıklık sistemi başarısız olduğunda vücudu korumak ve iyileştirmek için çalışır. Vücuda, antijenleri aracılığıyla belirli patojenleri tanıma ve hatırlama yeteneği sağlar. Bu mekanizma, bağışıklık sisteminin patojenle her karşılaşıldığında daha güçlü saldırılar başlatmasını sağlar, böylece kendisini gelecekteki zorluklara hazırlar ve aynı patojen tarafından yeniden enfeksiyona yakalanmasını önler.

## Adaptif Bağışıklık Sisteminin İşlevleri

Adaptif bağışıklık sistemi, doğuştan gelen bağışıklık sistemi aktive edildikten sonra çalışmaya başlar. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin iltihaplanma, ateş, doğal öldürücü (NK) hücre ve fagosit aktivitesine rağmen bir enfeksiyon ilerlerse, patojeni yok etmek için daha koordineli bir yanıt gerekir. Adaptif immün yanıt, doğuştan gelen immün yanıtın başlamasından birkaç gün sonra ortaya çıkar. Adaptif bağışıklık sisteminin ana işlevleri şunları içerir:

- Antijen sunumu sürecinde "self" varlığında spesifik "non-self" antijenlerin tanınması
- Spesifik patojenleri veya patojenle enfekte olmuş hücreleri maksimum düzeyde ortadan kaldırmak için uyarlanmış yanıtların üretilmesi
- Her bir patojenin bir imza antikoru tarafından "hatırlandığı" immünolojik hafızanın gelişimi, daha sonra enfeksiyonlar meydana geldiğinde bir patojeni hızla ortadan kaldırmak için çağrılabilir.

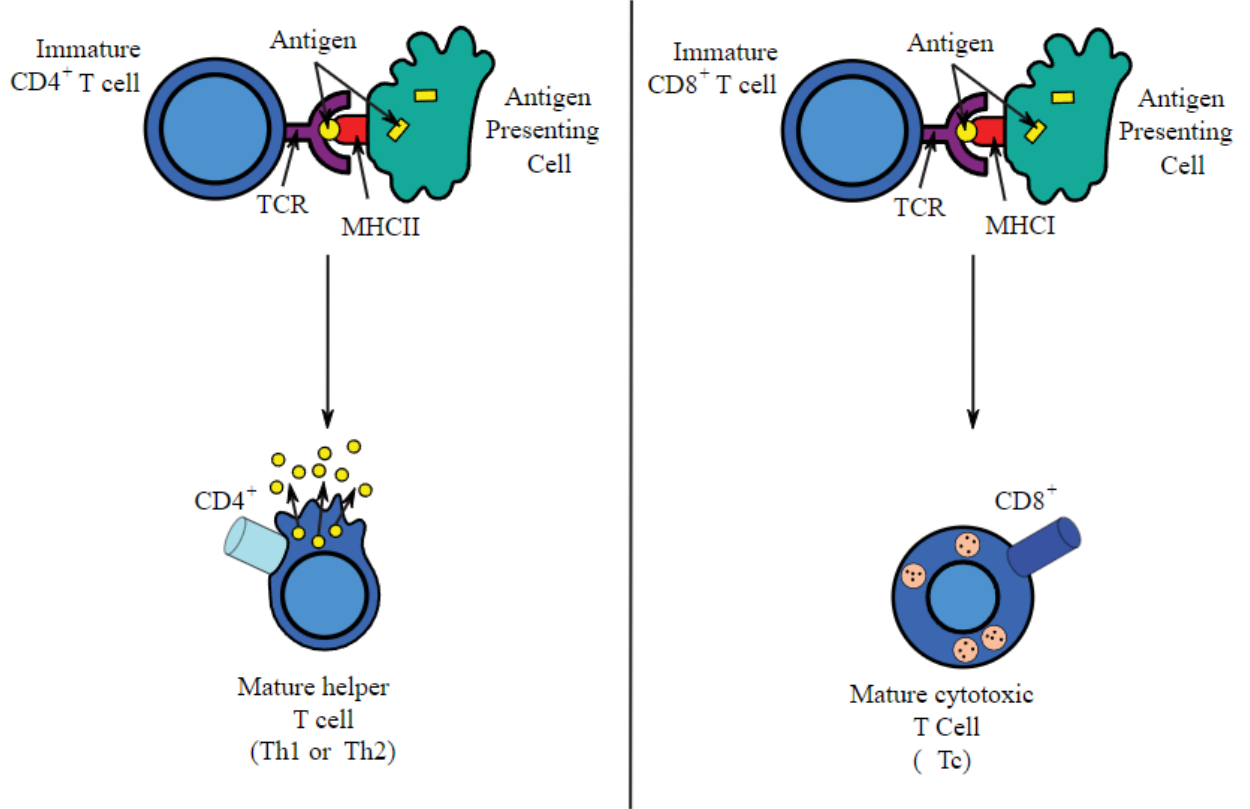
## Adaptif Bağışıklık Oluşumu

Adaptif bağışıklık, bir patojen, bir antijenin eşik seviyesini oluşturacak kadar uzun süre doğuştan gelen bağışıklık sisteminden kaçtığına tetiklenir. Bir antijen, bir patojen hücre zarının bir toksini veya moleküler bileşeni gibi bir bağışıklık tepkisini indükleyen herhangi bir moleküldür ve her patojen türüne özgüdür. Tipik bir adaptif bağışıklık tepkisi birkaç adımı içerir:

1. Patojenin antijeni, dendritik hücre veya makrofaj gibi antijen sunan bir hücre (APC) tarafından fagositoz yoluyla alınır.
2. APC, lenf nodu gibi olgunlaşmamış T ve B hücrelerini içeren vücudun bir bölümüne gider.



3. Antijen APC tarafından işlenir ve APC'nin hücre zarı üzerindeki MHC sınıf II reseptörleri ve MHC sınıf I reseptörleri.
4. Antijen, MHC II'yi (yardımcı T) veya MHC I'yi (sitotoksik T) T hücreleri reseptörlerine bağlayarak olgunlaşmamış yardımcı T hücrelerine ve sitotoksik T hücrelerine sunulur.
5. Bu T lenfositleri olgunlaşır ve çoğalır. Yardımcı T hücreleri, çoğalan ve antijene özgü antikorlar üreten B hücrelerini aktive ederken, sitotoksik T hücreleri, APC'ler tarafından kendilerine sunulan antijeni taşıyan patojenleri yok eder.
6. Enfeksiyon bittikten sonra bellek B ve T hücreleri oluşur.

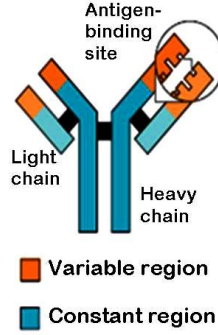


**Antijen Sunumu:** Antijen sunumu, T hücrelerini "sitotoksik" CD8<sup>+</sup> hücreleri veya "yardımcı" CD4<sup>+</sup> hücreleri olmaları için uyarır. Sitotoksik hücreler, yüzeylerinde belirli yabancı veya anormal moleküller taşıyan hücrelere doğrudan saldırır. Yardımcı T hücreleri veya Th hücreleri, diğer hücrelerle iletişim kurarak bağışıklık tepkilerini koordine eder. Çoğu durumda, T hücreleri bir antijeni ancak bir hücrenin yüzeyinde vücudun kendi MHC'lerinden biri veya ana doku uyumluluk kompleksi moleküllerinden biri tarafından taşınırsa tanır.

## İmmünolojik Bellek

B hücreleri ve T hücreleri aktive edildiğinde, bazıları hafıza hücreleri haline gelir. Bir hayvanın ömrü boyunca, bu hafıza hücreleri, etkili B ve T lenfositlerinin bir veri tabanını oluşturur. Daha

önce karşılaşmış bir antijen ile etkileşim üzerine, uygun hafıza hücreleri seçilir ve aktive edilir. Bu şekilde, bir antijene ikinci ve sonraki maruz kalma, daha güçlü ve daha hızlı bir bağışıklık tepkisi üretir. Bu "uyarlanabilir" çünkü vücudun bağışıklık sistemi, aynı patojenin neden olduğu bir enfeksiyonu semptomlara neden olmadan önce durdurabilen gelecekteki zorluklara kendini hazırlar.



**Antikor:** Bir antikor, iki ağır zincir ve iki hafif zincirden oluşur. Benzersiz değişken bölge, bir antikorun eşleşen antijenini tanımasını sağlar.

İmmünolojik bellek, pasif kısa süreli bellek veya aktif uzun süreli bellek şeklinde olabilir. Pasif hafıza genellikle kısa sürelidir, birkaç gün ile birkaç ay arasında sürer ve doğumdan önce maternal antikorlardan ve bağışıklık hücrelerinden pasif hafıza verilen yeni doğan bebekler için özellikle önemlidir. Aktif bağışıklık genellikle uzun sürelidir ve enfeksiyonun ardından B hücreleri ve T hücrelerinin aktivasyonu ile elde edilebilir veya immünizasyon adı verilen bir süreçte aşılarda yapay olarak kazanılabilir.

Bellek sisteminin birkaç kusuru var. Mutasyona uğrayan patojenler genellikle bellek B ve T hücreleri tarafından bilinenlerden farklı antijenlere sahiptir, bu da aynı patojenin farklı suşlarının bellekle güçlendirilmiş bağışıklık tepkisini önleyebileceği anlamına gelir. Ek olarak, hafıza hücresi işlevi, alerjiler ve birçok kronik hastalık (multipl skleroz veya myastenia gravis gibi) gibi aşırı duyarlılık bozukluklarının gelişmesini sağlar. Bu durumlarda, bellek hücreleri, aslında bir patojenden kaynaklanmadan bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkaran bir antijen için oluşur; bu, bağışıklık sistemi aracılı - mast hücresi, antikor veya T-hücresi aracılı faaliyetler ve iltihaplanma nedeniyle vücutta hasara yol açar.

## 20.3B: Adaptif Bağışıklık Türleri

Adaptif bağışıklık yanıtına B ve T hücreleri aracılık eder ve bağışıklık belleği oluşturur.

### Öğrenme hedefleri

- Uyarlanabilir bağışıklık türleri arasında ayırım yapın

### Anahtar noktalar

- Başlıca lenfosit türleri olan B hücreleri ve T hücreleri, adaptif bağışıklık sisteminde çok önemlidir.
- B hücreleri, tip 2 yardımcı T hücreleri, antikorlar, mast hücreleri ve eozinofiller, hümorale immün yanıtta yer alır.
- Tip 1 yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T hücreleri, hücre aracılı bağışıklık tepkisinde yer alır.
- Sitotoksik T hücreleri, hedef hücrenin apoptoza girmesine neden olan perforin, granzimler ve proteazların salınımı yoluyla patojenleri öldürür.
- Antikorlar, patojenleri opsonize etmek, patojen toksinlerini nötralize etmek ve kompleman kompleksi sistemini aktive etmek için patojenlere bağlanır. IgE ayrıca, hızlı bir enflamatuar yanıtta neden olan bilinen antijenlerin dolaşımdaki mast hücrelerini ve eozinofillerini de uyarır.

### Anahtar terimler

- **hücre aracılı bağışıklık:** Antikorlar tarafından kontrol edilmeyen ve bunun yerine doğrudan bağışıklık hücrelerinin kendileri tarafından aracılık edilen uyarlanabilir bağışıklık, özellikle tip 1 yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T hücreleri.
- **Hümorale bağışıklık:** Antikorlar, işlevleri ve onları üreten hücreler gibi plazmadan geçen antijene özgü bileşenleri ifade eden uyarlanabilir bağışıklık.

Adaptif bağışıklık sistemi, doğuştan gelen bağışıklık tepkisi bir patojenin enfeksiyona neden olmasını engelleyemediğinde daha güçlü, antijene özgü bir bağışıklık tepkisi oluşturur. Adaptif bağışıklık sisteminin iki alt bölümü vardır: hücre aracılı bağışıklık ve hümorale bağışıklık.

### Hücreye bağımlı bağışıklık

Hücre aracılı bağışıklık, tip 1 yardımcı T hücreleri ( $T_H 1$ ) ve sitotoksik T hücreleri tarafından kontrol edilir. Bu hücreler, antijen sunan hücreler tarafından aktive edilir, bu da onların o antijene özgü formlara hızla olgunlaşmalarına neden olur. T hücreleri daha sonra patojenleri çeşitli şekillerde yok etmek için vücutta dolaşır. Yardımcı T hücreleri, sitotoksik T hücrelerini daha sonra yok edecekleri patojenlere veya patojenle enfekte olmuş hücrelere yönlendirerek bağışıklık tepkisini kolaylaştırır.

Sitotoksik T hücreleri, bir patojenin zarındaki küçük gözenekleri parçalayan sitotoksinler perforin ve granzim içeren granüllerin salınımı dahil olmak üzere patojenleri çeşitli şekillerde

öldürür. Daha sonra T-hücresi tarafından üretilen proteazlar patojene girer ve hücre içinde bir apoptoz yanıtı indükler. Yardımcı T hücreleri, sitotoksik T hücrelerini ve makrofajları aktive edebilen interferon-gama gibi sitokinler salgılar.

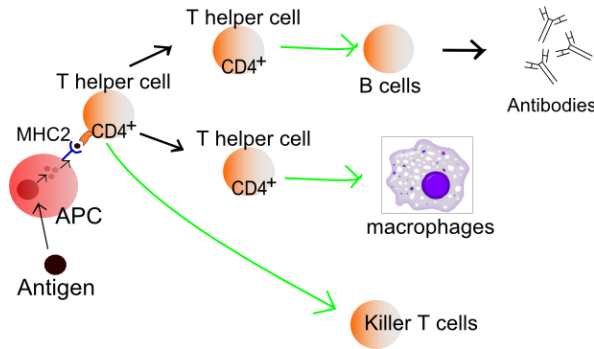
## Humoral Bağışıklık

Hümmoral bağışıklık, B hücreleri, antikorlar ve tip 2 yardımcı T hücrelerinin (Th2) yanı sıra dolaşımdaki mast hücreleri ve eozinofillerin daha az ölçüde neden olduğu adaptif bağışıklık tepkisinin bileşenini ifade eder . Adı, antikorların kan dolaşımı yoluyla pasif veya aktif bağışıklık sağladığından, kanın vücudun sıvılarından biri olduğu fikrinden gelir.

Tip 2 yardımcı T hücreleri, antijenleri, sunulan antijene özgü hale gelmek üzere çoğalan olgunlaşmamış B hücrelerine sundukları için hümmoral bağışıklık sistemine dahil edilir. B hücreleri daha sonra hızla vücudun plazmasında dolaşan çok sayıda antikor üretir.

Antikorlar, hümmoral bağışıklıkta bir takım işlevler sağlar. Altı farklı antikor sınıfı, farklı işlevler sağlar ve bağışıklık sistemindeki farklı hücrelerle etkileşime girer. Tüm antikorlar patojenlere bağlanarak onları opsonize eder, bu da fagositik hücrelerin patojene bağlanmasını ve patojeni yok etmesini kolaylaştırır. Ayrıca belirli patojenler tarafından üretilen toksinleri nötralize ederler ve dolaşımdaki proteinlerin hücreyi parçalayan bir patojen hücre zarı üzerinde bir zar saldırı kompleksi oluşturan karmaşık bir kaskada birleştiği kompleman yolu aktivasyonu sağlarlar.

Mast hücreleri ve eozinofiller, B hücreleri tarafından üretilen spesifik bir antikor türü olan dolaşımdaki immünoglobulin E (IgE) yoluyla belirli antijenlere karşı duyarlı hale getirilebildikleri için hümmoral bağışıklık sisteminin bir parçası olarak kabul edilir. IgE, bir antijen saptandığında, mast hücresi üzerindeki bir tür Fc reseptörü veya IgE ile yüksek bağlanma afinitesine sahip eozinofil kullanılarak mast hücrelerine ve eozinofillere bağlanır. Bu bağlanma, antijene karşı bir bağışıklık tepkisi başlatan enflamatuvar araçların degranülasyonuna ve salınmasına neden olacaktır. Bu süreç, bellek B hücrelerinin aşırı duyarlılık (alerji) oluşumuna neden olabilmesinin nedenidir, çünkü bu bellek hücrelerinden dolaşımdaki IgE hızlı bir enflamatuvar ve bağışıklık tepkisini aktive edecektir.



**Adaptif Bağışıklık Türleri:** Bu adaptif bağışıklık şeması, antijenden APC, MHC2, CD4+, T yardımcı hücreler, B hücreleri, antikorlar, makrofajlar ve öldürücü T hücrelerine akışı gösterir.

## 20.3C: T Hücrelerinin Olgunlaşması

T hücreleri, kemik iliğindeki hematopoietik kök hücrelerden kaynaklanır ve olgunlaşmak için timusta pozitif ve negatif seçime uğrar.

### Öğrenme hedefleri

- T hücre olgunlaşmasını tanımlayın

### Anahtar noktalar

- Hematopoietik kök hücrelerden türetilen hematopoietik progenitörler, timusu doldurur ve büyük bir olgunlaşmamış timosit popülasyonu oluşturmak için hücre bölünmesiyle genişler. Timus yaşamın ilerleyen dönemlerinde etkisiz hale geldikten sonra, mevcut olgunlaşmamış T hücreleri klonal genişleme yoluyla çoğalacaktır.
- Timositlerin yaklaşık %98'i, timustaki gelişim süreçleri sırasında ya pozitif seçimde ya da negatif seçimde başarısız olarak ölürken, diğer %2'si hayatta kalır ve timusu olgun, bağışıklığı yeterli T hücreleri haline getirmek üzere bırakır.
- Pozitif seçim sırasında sadece MHC'ye bağlanabilen T hücreleri canlı tutulur. Geri kalanlar apoptotik bir sinyal tarafından öldürülür, böylece işlevsel olmayan T hücreleri vücuda girmez ve işlevsel T hücrelerini dışarıda bırakır.
- Negatif seçim sırasında, kendi antijenlerine çok kolay bağlanan çoğu T hücresi öldürülür. Bazıları canlı tutulur ve aşırı aktif hücre aracılı bağışıklık tepkilerini önlemeye yardımcı olan T reg hücrelerine farklılaşır.
- Otoimmün hastalıklara antikolar veya kendi antijenlerine bağlanabilen ve kendi organlarına ve dokularına zarar veren T hücreleri neden olabilir. Başarısız negatif seçimden kaynaklanabilirler ve genellikle genetik bir bileşene sahiptirler.

### Anahtar terimler

- **timus:** Lenfosit olgunlaşması ve seçim bölgesi olan başlıca lenfatik dokudan oluşan kanalsız bir bez.
- **negatif seçim:** Kendi antijenlerine bağlanma (ve potansiyel olarak otoimmüniteye neden olma) için yüksek afiniteye sahip olanların yok edilmesi için T hücrelerinin tarandığı süreç.
- **Pozitif seleksiyon:** Sadece MHC'ye bağlanabilenlerin canlı tutulması için T hücrelerinin tarandığı süreç.

T hücreleri, lenfositler olarak bilinen bir grup beyaz kan hücresine aittir ve adaptif bağışıklık sisteminin hücre aracılı dalında merkezi bir rol oynar. B hücreleri ve doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri) gibi diğer lenfositlerden hücre yüzeyinde bir T hücresi reseptörünün (TCR) varlığı ile ayırt edilirler. T hücreleri kemik iliğinde üretilir ancak olgunlaşmak için timusa gider. T hücreleri, CD4 (yardımcı) veya CD8 (sitotoksik) glikoprotein ifade etmelerine bağlı olarak, yardımcı T hücreleri veya sitotoksik T hücreleri olabilir.

## T Hücrelerinin Olgunlaşması

Tüm T hücreleri, kemik iliğindeki herhangi bir beyaz kan hücresine farklılaşabilen hematopoietik kök hücrelerden kaynaklanır. Timusa göç eden olgunlaşmamış T hücrelerine timosit denir. En eski timositler ne CD4 ne de CD8 eksprese eder ve bu nedenle çift negatif (CD4-CD8-) hücreler olarak sınıflandırılır. Gelişimleri boyunca ilerledikçe çift pozitif timositler (CD4+CD8+) haline gelirler ve sonunda timustan periferik dokulara salınan tek pozitif (CD4+CD8- veya CD4-CD8+) timositlere olgunlaşırlar. Tipik olarak, bu olgun timositler, bir antijen ile sunulmadıkları için hala "olgunlaşmamış" veya "naif" olarak adlandırılır. Antijen sunumunun olduğu lenf düğümleri ve bademcikler gibi ikincil lenfoid doku içeren bölgelere giderler.

Timus, bir kişi yaşlandıkça daha az hücreye katkıda bulunur. İşlevsel kütlesi orta yaş boyunca yılda yaklaşık %3 oranında küçülürken, naif T hücrelerinin timik üretiminde buna karşılık gelen bir düşüş olur ve olgunlaşmamış T hücrelerinin klonal genişlemesinin yaşlı denekleri korumada daha büyük bir rol oynamasına neden olur. Bu nedenle timusun, doğumdan hemen sonra timus desteği olmadan işlev görebilecek büyük bir saf T hücresi stoku oluşturmada önemli olduğu düşünülmektedir.

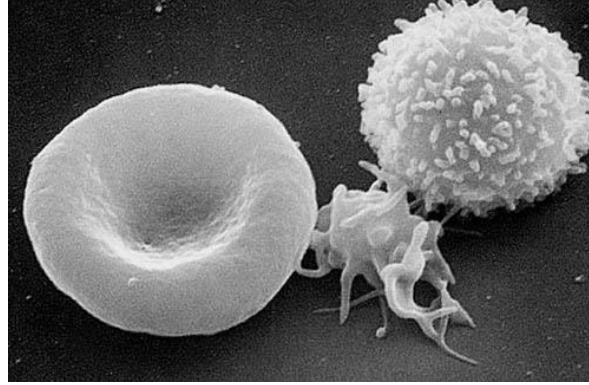
## T Hücrelerinin Pozitif Seçimi

Timosit olgunlaşması sırasında, T hücrelerinin %98'i seçimle atılır, bu, T hücrelerinin büyük problemler olmadan çalışmasını sağlamak için tasarlanmış bir mekanizmadır. Pozitif seçim, MHC ile etkileşime girebilen T hücrelerini belirtir. Çift pozitif timositler (CD4+/CD8+), kendi antijenleriyle sunuldukları timik korteks dokusunun derinliklerine hareket eder. Bunlar, kortikal hücrelerin yüzeyinde hem MHC I hem de MHC II moleküllerini eksprese eden timik kortikal epitel hücreleri tarafından eksprese edilir. Yalnızca MHC I veya MHC II ile etkileşime giren timositler hayati bir "hayatta kalma sinyali" alacaktır. Etkileşim yapamayanlar apoptoza (hücre ölümü) uğrarlar. Bu, T hücresi işlevselliğini garanti eder, çünkü işlevsel olmayan reseptörlere sahip T hücreleri, antijenleri alamaz ve bu nedenle bağışıklık sistemi için işe yaramaz. İşlevsel olmayan T hücrelerinin dolaşıma girmesine izin verilirse, fonksiyonel T hücrelerini dışarıda bırakacak ve adaptif bağışıklık tepkilerinin oluşma hızını yavaşlatacaktır. Timositlerin büyük çoğunluğu bu süreçte ölür.

Bir timositin bir yardımcı veya sitotoksik versiyona farklılaşması da pozitif seçim sırasında belirlenir. MHC sınıf II molekülleri üzerinde pozitif olarak seçilen çift pozitif hücreler (CD4+/CD8+) sonunda CD4+ yardımcı T hücreleri olurken, MHC sınıf I molekülleri üzerinde pozitif olarak seçilen hücreler CD8+ sitotoksik T hücrelerine olgunlaşır. AT hücresi daha sonra timus tarafından CD8 hücre yüzeyi reseptörlerinin ekspresyonunu azaltarak bir CD4+ hücresi olması için sinyallenir. Hücre sinyalini kaybetmezse, CD8'i düşürmeye devam edecek ve bir CD4+, tek pozitif hücre haline gelecektir. Ancak bir sinyal kesintisi olursa, bunun yerine CD4 moleküllerini azaltacak ve sonunda bir CD8+, tek pozitif hücre haline gelecektir. Bu işlem, otoimmüniteye neden olan kendi antijenlerine karşı duyarlı hale gelebilecek timositleri ortadan kaldırmaz.

## T Hücrelerinin Negatif Seçimi

Negatif seçim, MHC tarafından sunulan kendi antijenlerine güçlü bir şekilde bağlanabilen timositleri uzaklaştırır. Pozitif seçimden kurtulan timositler, timik korteks ve timik medulla (timusun T hücrelerinin dolaşıma girdiği kısmı) sınırına doğru göç eder. Medulladayken, yine timik epitel hücreleri üzerinde MHC molekülleri ile kompleks halinde kendi antijenleriyle sunulurlar. Antijenle çok güçlü etkileşime giren timositler, hücre ölümüne yol açan apoptotik bir sinyal alır.



**Kan hücreleri:** T lenfositin (sağda), bir trombositin (ortada) ve bir kırmızı kan hücresinin (solda) taramalı elektron mikrosafı.

Bununla birlikte, bazı hücreler, aşırı aktif bağışıklık tepkilerini bastırmak için kendi antijenlerine bağlanma yeteneklerini koruyan T-reg hücreleri olmak üzere seçilir. Bu hücreler otoimmüniteye karşı koruyucu olabilir. Kalan hücreler timustan olgun naif T hücreleri olarak çıkar. Bu süreç, konakta otoimmün hastalıkları indükleyebilen, kendi kendine reaktif T hücrelerinin oluşumunu engelleyen bir süreç olan merkezi toleransın önemli bir bileşenidir. Otoimmün hastalıklar, vücudun kendi B ve T hücrelerinin kendi antijenlerine karşı duyarlı hale geldiği merkezi tolerans kaybını yansıtır. Otoimmün bozuklukların çoğu birincil olarak antikor aracılı olmakla birlikte, bazıları T hücre aracılıdır. İkincisinin bir örneği, T hücrelerinin kolona saldırdığı Crohn hastalığıdır.

## 20.3D: Lenfositler

Lenfosit, omurgalıların bağışıklık sisteminde bulunan bir tür beyaz kan hücresidir.

### Öğrenme hedefleri

- Lenfositlerin rolünü açıklayın

### Anahtar noktalar

- Ana T hücresi türleri, yardımcı T hücreleri, sitotoksik T hücreleri, hafıza T hücreleri ve düzenleyici T hücreleridir.

- B hücrelerinin ana türleri plazma hücreleri, plazmablastlar, bellek B hücreleri ve düzenleyici B hücreleridir.
- T hücreleri hücre aracılı bağışıklıkta yer alırken, B hücreleri esas olarak humoral (antikorla ilişkili) bağışıklıktan sorumludur.
- İlk adaptif bağışıklık tepkisinden sonra bir antijen tekrar tespit edilirse, bellek T hücreleri yeni yardımcı ve sitotoksik T hücreleri oluştururken, bellek B hücreleri yeni antikorlar oluşturur.
- Düzenleyici T ve B hücreleri, bir enfeksiyonun sonunda bağışıklık tepkilerini baskılar ve otoimmünitede yer alan T ve B hücrelerini baskılar.

## Anahtar terimler

- **Bellek T hücreleri:** İlişkili antijeni saptanırsa, hızla yardımcı ve sitotoksik T hücrelerine farklılaşan bir T hücresi türü.
- **Plazma Hücresi:** Adaptif immün yanıtın gelişimi sırasında antikorların çoğunu üreten bir B hücresi türü.

Bir lenfosit, adaptif bağışıklık sisteminin hem B hem de T hücrelerini ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin doğal öldürücü (NK) hücrelerini içeren bağışıklık sistemindeki bir tür beyaz kan hücresidir.

B ve T hücreleri ve bunların çeşitli alt bölümleri, birçok adaptif bağışıklık fonksiyonunu yerine getirir.

## T Hücreleri

T hücreleri timusta olgunlaşır ve MHC kompleksleri üzerindeki antijenlere bağlanmalarına izin veren T hücre reseptörleri (TCR'ler) içerir. T hücreleri, patojenlerin doğrudan öldürülmesi için bir yol sağladıkları için hücre aracılı adaptif bağışıklıkta önemli bir bileşendir. T hücresi olgunlaşması sırasında meydana gelen sinyallere bağlı olarak CD4 veya CD8 eksprese eden iki ana T hücresi türü ve daha az yaygın türleri vardır:

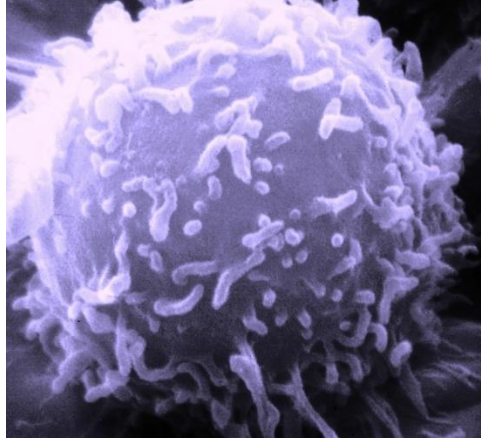
- Yardımcı T hücreleri (CD4'ler), bağışıklık tepkilerinin organizasyonunu kolaylaştırır ve MHC sınıf II'ye bağlanabilir. Alt tip 2 yardımcı T hücreleri, antijenleri B hücrelerine sunar. Alt tip 1 yardımcı T hücreleri, sitotoksik T hücrelerini patojenlere yönlendiren ve makrofajları aktive eden sitokinler üretir.
- Sitotoksik T hücreleri (CD8'ler), bir antijenle ilişkili patojenleri yok eder . MHC sınıf I'e bağlanarak ve bir patojende apoptozu indüklemek için perforin, granzimler ve proteazlar salarak NK hücrelerine benzer şekilde işlev görürler. NK hücrelerinden farklıdırlar çünkü sadece spesifik antijenlerini eksprese eden hücelere bağlanırlar ve NK hücreleri gibi büyük veya granüler değildirler.
- Baskılayıcı T hücreleri (T-reg hücreleri), kendi hücrelerine bağlanma yeteneklerinin bir kısmını korur. Bir yanıtın sonunda hücre aracılı bağışıklığı engelleyen ve timusta negatif seçim tarafından filtrelenmeyen otoimmün T hücrelerini yok eden bir bağışıklık bastırıcı etkiye sahiptirler.



- Bellek T hücreleri, sunulan antijeni koruyarak adaptif bir bağışıklık tepkisi azaldıktan sonra oluşturulur. Hızla çoğalır ve vücutta tekrar tespit edilmesi durumunda o antijene özgü yardımcı ve sitotoksik T hücrelerine farklılaşırlar.

Bunlar T lenfositlerin ana kategorileri olmakla birlikte, bu kategoriler içinde başka alt tiplerin yanı sıra tam olarak anlaşılmayan ek kategoriler de vardır.

## B Hücreleri



**Lenfosit:** Tek bir insan lenfositinin taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüsü.

B hücreleri, hümmoral adaptif bağışıklıkta yer alır ve plazmada dolaşan antikörleri üretir. Kemik iliği dokularında üretilir ve olgunlaşırlar ve antijenlere bağlanan B hücre reseptörlerini (BCR'ler) içerirler. Kemik iliğindeyken, B hücreleri, antijenlere reaktif olmayan veya kendi antijenlerine reaktif olan B hücrelerinin öldürülmesiyle aynı süreçle, timustaki T hücresi olgunlaşmasına biraz benzer bir şekilde pozitif ve negatif seçim yoluyla sıralanırlar. Apoptoz yerine, kusurlu B hücreleri, klonal silme gibi diğer mekanizmalar yoluyla öldürülür. Olgun B hücreleri timustan ayrılır ve lenf düğümleri gibi ikincil lenfoid dokuya gider.

Antijen sunumu sırasında, antijen sunan hücreler önce antijenleri T hücrelerine sunar. Daha sonra olgun yardımcı T hücreleri, antijenlerini BCR'ler aracılığıyla saf B hücrelerine bağlar. Antijen sunumundan sonra, saf B hücreleri birlikte lenfoid doku içindeki germinal merkezlere göç eder ve burada farklı tipte olgun B hücrelerine geniş bir çoğalma ve farklılaşmaya maruz kalırlar. Ortaya çıkan B hücrelerinin ana kategorilerinden bazıları şunlardır:

- Antikörlerin ana kaynağı olan plazma hücresi ve uzun ömürlü B hücreleri. Çoğalma yetenekleri yoktur ve ölümcül olarak farklılaşmış olarak kabul edilirler.
- Plazmablastlar, bir enfeksiyonun erken döneminde üretilen kısa ömürlü B hücreleridir. Antikörleri, plazma hücrelerinininkinden daha zayıf bir bağlanma afinitesine sahiptir.
- Düzenleyici B hücreleri (B reg hücreleri), otoimmün lenfositleri inhibe etmek için anti-enflamatuar sitokinler (IL-10 gibi) salgılayan immünosupresif B hücreleridir.

- Bellek B hücreleri, farklılaştıkları B hücresiyle aynı BCR'ye sahip uykuda olan B hücreleridir. Bu BCR'ye sunulan antijene özgüdürler ve bu antijen tekrar tespit edilirse yeniden enfeksiyonu önlemek için hızla büyük miktarlarda antijene özgü antikorlar salgırlar.

Antikor üretiminin yanı sıra B hücreleri, makrofajlar veya dendritik hücreler kadar olmasa da antijen sunumunda da işlev görebilir. B hücreleri, adaptif bağışıklık işlevi için önemlidir, ancak sorunlara da neden olabilir. Otoreaktif B hücreleri, antikorun neden olduğu hasar ve iltihaplanmayı içeren otoimmün hastalığa neden olabilir. Belirli B hücreleri, sürekli bölündükleri ve katı tümörler oluşturdukları lenfoma gibi kanser hücrelerine habis dönüşüm geçirebilir.

## 20.3E: Antijen Sunan Hücreler

Antijen sunumu, bağışıklık hücrelerinin antijenleri yakaladığı ve ardından T hücreleri tarafından tanınmasını sağladığı bir süreçtir.

### Öğrenme hedefleri

- Antijen sunan hücrelerin rolünü açıklayın

### Anahtar noktalar

- Konakçının hücreleri, kendilerini bu şekilde tanımlayan "kendi" antijenlerini ifade eder. Bu antijenler, bakterilerdeki ("kendinden olmayan" antijenler) ve virüsle enfekte olmuş konak hücrelerdeki ("eksik benlik") olanlardan farklıdır.
- Antijen sunumu, patojen tanıma, patojenin veya moleküler bileşenlerinin fagositozu, antijenin işlenmesi ve ardından antijenin saf T hücrelerine sunulmasından oluşur.
- T hücresi reseptörü, antijenik peptitleri yalnızca, insanlarda insan lökosit antijeni (HLA) olarak da bilinen majör histo-uyumluluk kompleksinin (MHC) uygun moleküllerine bağlandığında tanımakla sınırlıdır.
- Yardımcı T hücreleri, bir APC üzerinde MHC II'den antijenleri alırken, sitotoksik T hücreleri, antijenlerini MHC I'den alır. Yardımcı T hücreleri, antijenlerini B hücrelerine de sunar. Dendritik hücreler, B hücreleri ve makrofajlar, doğuştan gelen yanıtta önemli bir rol oynar. ve birincil antijen sunan hücrelerdir (APC).
- APC'ler, bir enfeksiyon belirtileri olan ve fagosit edildirse antijen peptitlerine işlenebilen PAMPS ve DAMP'leri tanımlamak için geçiş ücreti benzeri reseptörler kullanır. Çoğu APC, B ve T hücreleri gibi farklı antijen türleri arasındaki farkı söyleyemez.

### Anahtar terimler

- **hasarla ilişkili moleküler model:** Patojenin neden olduğu hasarın protein veya nükleik asit bazlı belirtileri. Protein DAMP'leri fagosit edilebilir ve antijen sunumu için işlenebilir.
- **sitotoksik:** Diğer hücrelerin ölümünü indüklemek için özelleşmiş bir T hücresi popülasyonu.

Antijen sunumu, vücudun bağışıklık sisteminde makrofajların, dendritik hücrelerin ve diğer hücre türlerinin antijenleri yakaladığı ve ardından onları saf T hücrelerine sunduğu bir süreçtir. Adaptif bağışıklığın temeli, bağışıklık hücrelerinin vücudun kendi hücreleri ile bulaşıcı patojenleri ayırt etme kapasitesinde yatmaktadır. Konakçının hücreleri, onları kendine ait olarak tanımlayan "kendi" antijenlerini ifade eder. Bu antijenler, bakterilerdeki ("kendinden olmayan" antijenler) veya viral olarak enfekte olmuş konak hücrelerdeki ("eksik benlik") olanlardan farklıdır. Antijen sunumu genel olarak patojen tanıma, patojenin veya moleküler bileşenlerinin fagositozu, antijenin işlenmesi ve ardından antijenin naif (olgun ancak henüz aktive edilmemiş) T hücrelerine sunulmasından oluşur.

## Antijen Sunan Hücreler

Antijen Sunan Hücreler (APC'ler), antijenleri vücuttan yakalayan ve onları saf T hücrelerine sunan hücrelerdir. Birçok bağışıklık sistemi hücresi antijen sunabilir, ancak en yaygın tipler, monositlerden kaynaklanan iki tür terminal olarak farklılaşmış lökosit olan makrofajlar ve dendritik hücrelerdir. Bu APC'lerin her ikisi de, enflamatuar bir yanıtın sonuna kalan patojenleri ve ölü nötrofilleri uzaklaştırmak gibi hem doğal hem de adaptif bağışıklık için önemli olan birçok bağışıklık fonksiyonunu yerine getirir. Dendritik hücreler (DC'ler) genellikle dış ortamlarla (deri veya solunum epiteli gibi) teması olan dokularda bulunurken, makrofajlar hemen hemen tüm dokularda bulunur. Bazı B hücresi türleri, birincil işlevleri olmasa da antijenler de sunabilir.

APC'ler dokulardaki bakteri, parazit ve toksinler gibi ekzojen patojenleri fagosite eder ve daha sonra kemokin sinyalleri yoluyla naif T hücreleri içeren lenf düğümlerine göç eder. Göç sırasında, APC'ler, fagosite edilmiş patojenleri sindirdikleri ve antijeni, MHC kompleksleri üzerinde bir peptit formunda ekspresye etmeye başladıkları, antijeni saf T hücrelerine sunmalarını sağlayan bir olgunlaşma sürecinden geçer. Antijen sindirim aşaması, antijenleri sunum için hazırladığı için "antijen işleme" olarak da adlandırılır. Bu MHC:antijen kompleksi daha sonra lenf düğümünden geçen T hücreleri tarafından tanınır. Ekzojen antijenler genellikle CD4+ yardımcı T hücreleri ile etkileşime giren MHC Sınıf II molekülleri üzerinde gösterilir.

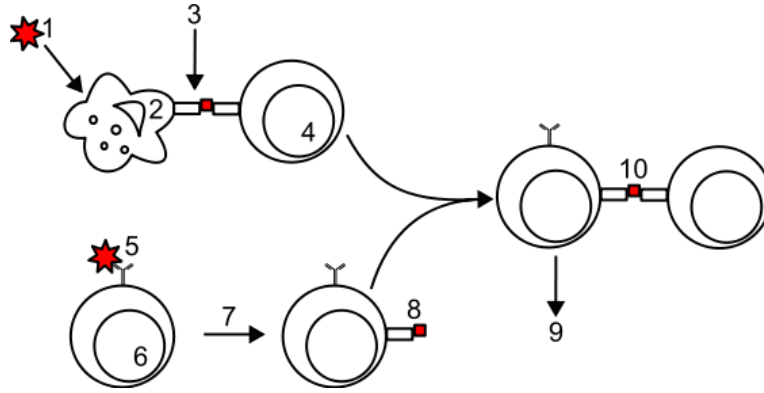
Bu olgunlaşma süreci, Toll benzeri reseptörler tarafından alınan patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) yoluyla (bir toksin veya bir patojenden hücre zarının bir bileşeni gibi) patojenle ilişkili diğer moleküler model (PAMP) moleküllerinden gelen sinyallere bağlıdır. DC'nin gövdesi. Ayrıca, nekroza maruz kalan hücrelerden salınan bozulmuş proteinleri veya nükleik asitleri içeren hasarla ilişkili moleküler model (DAMP) moleküllerini de tanıyabilirler. PAMP'ler ve DAMPS, teknik olarak antijenlerin kendileri olarak kabul edilmez, bunun yerine, Toll benzeri reseptör bağlanması yoluyla APC'leri uyaran patojen varlığının işaretleridir. Bununla birlikte, bir DC, bir PAMP veya DAMP'yi fagosite ederse, antijen sunumu sırasında bir antijen olarak kullanılabilir. APC'ler farklı antijen tiplerini kendileri ayırt edemezler, ancak B ve T hücreleri özgüllüklerinden dolayı ayırt edebilir.

## antijen sunumu

T hücrelerinin bağışıklık sistemi fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için antijenlerle sunulması gerekir. T hücresi reseptörü, yalnızca insanlarda İnsan lökosit antijeni (HLA) olarak da bilinen APC'ler üzerindeki MHC komplekslerinin uygun moleküllerine bağlandığında antijenik peptitleri tanımakla sınırlıdır.

APC'ler tarafından birkaç farklı T hücresi türü aktive edilebilir ve her bir T hücresi türü, patojenin bakteriyel, viral veya bir toksin olup olmadığına bakılmaksızın farklı patojenlerle başa çıkmak için özel olarak donatılmıştır. Aktive edilen T hücresinin tipi ve dolayısıyla üretilen tepkinin tipi, işlenmiş antijen-peptidin hangi MHC kompleksine bağlandığına bağlıdır.

MHC Sınıf I molekülleri, CD8+ sitotoksik T hücrelerine antijen sunarken, MHC sınıf II molekülleri, CD4+ yardımcı T hücrelerine antijen sunar. Bazı hücre tipleri (eritrositler gibi) dışında, Sınıf I MHC hemen hemen tüm konak hücreler tarafından eksprese edilir. Sitotoksik T hücreleri (TC, öldürücü T hücresi veya sitotoksik T-lenfosit (CTL) olarak da bilinir) diğer hücrelerin ölümünü indüklemek için özelleşmiş bir T hücresi popülasyonudur. CTL'ler tarafından Sınıf I yoluyla antijenik peptitlerin tanınması, virüs, intrasitoplazmik bakteri tarafından enfekte olan veya başka şekilde hasar görmüş veya işlevsiz olan hedef hücrenin öldürülmesine yol açar. Ek olarak, bazı yardımcı T hücreleri, antijenlerini B hücrelerine sunacak ve bu da onların çoğalma tepkisini aktive edecektir.



**Antijen sunumu:** Üst yolda; yabancı protein veya antijen (1), antijen sunan bir hücre (2) tarafından alınır. Antijen, bir T yardımcı hücresi (4) ile etkileşime giren bir MHC II molekülü (3) üzerinde işlenir ve görüntülenir. Alt yolda; bütün yabancı proteinler, membran antikorları (5) tarafından bağlanır ve B lenfositlerine (6) sunulur; bu, MHC II (8) üzerindeki antijeni işleyerek (7) daha önce aktive edilmiş bir T yardımcı hücreye (10) sunar ve antijen üretimini teşvik eder. -spesifik antikorlar (9).

## 20.4: Sitokinler

### 20.4A: Bağışıklık Tepkisine Katılan Sitokin Tipleri

Sitokinler, çok sayıda hücre tarafından salgılanan küçük hücre sinyal protein molekülleridir.

#### Öğrenme hedefleri

- Bağışıklık tepkisine katılan sitokin türleri arasında ayırım yapın

### Anahtar noktalar

- Sitokinler, hem sistemik hem de yerel seviyelerde çalışan bağışıklık sistemi düzenleyici ajanlardır. Sitokinler ayrıca embriyogenez sırasında çeşitli gelişim süreçlerinde yer alır.
- Her sitokinin eşleşen bir hücre yüzeyi reseptörü vardır. Bağlanma üzerine, hücre içi sinyalleşme ve gen ekspresyonu düzenlemeleri değiştirilir, bu da diğer sitokinlerin, yüzey reseptörlerinin veya geri besleme inhibisyonunun üretilmesine yol açar.
- İnterlökinler esas olarak lökositleri hedefler. Bunlar yaygın enflamatuar ve antienflamatuar mediatörleri ve lenfokinleri içerir.
- Kemokinler, hücreler arasında kemoatraksiyona (kemotazi) aracılık eder.
- İnterferonların antiviral işlevi vardır ve bir pirojen görevi görebilir.
- Tümör nekroz faktörü, sistemik immün yanıtlar sırasında uzun süreli enflamatuar etkilere ve ateşe neden olur. Karaciğerdeki akut faz reaksiyonunu uyarır ve ciddi enfeksiyonlarda bağışıklık sisteminin neden olduğu hasarın çoğundan sorumludur.

### Anahtar terimler

- kemokin:** Enflamasyon sırasında üretilen ve kemotaksis için bir uyarı sağlayarak lökositleri organize eden çeşitli sitokinlerden herhangi biri.
- IL-10:** Bir anti-enflamatuar sitokin olan insan sitokin sentezi inhibitör faktörü (CSIF) olarak da bilinir.
- sitokin:** Bağışıklık sisteminin hücrelerini düzenleyen çeşitli küçük düzenleyici proteinler veya glikoproteinlerden herhangi biri.

Sitokinler, çok sayıda hücre tarafından salgılanan ve hücreler arası iletişimde yaygın olarak kullanılan küçük hücre sinyal protein molekülleridir. Sitokinler proteinler, peptitler veya glikoproteinler olarak sınıflandırılabilir. İnsan vücudunun karmaşık bağışıklık tepkilerini düzenleyen sinyal yollarını sağlarlar. Sitokinler, aynı zamanda kimyasal haberciler olan hormonlara benzer, ancak hormonların moleküler yapıları önemli ölçüde daha fazla değişkenlik gösterir ve hücrel sinyalleşmeden daha fazla doku sinyalleşmesinde yer alır.

Her sitokinin eşleşen bir hücre yüzeyi reseptörü vardır. Daha sonraki hücre içi sinyalleşme kaskadları hücre fonksiyonlarını değiştirir. Bu, birkaç genin yukarı regülasyonunu (artan ifade)

ve/veya aşağı regülasyonunu (azalmış ifade) ve bunların diğer sitokinlerin üretimiyle sonuçlanan transkripsiyon faktörlerini, diğer moleküller için yüzey reseptörlerinin sayısında bir artış veya kendilerinin baskılanmasını içerebilir. geribildirim inhibisyonu ile etkiler.

## interlökinler



**İnterlökin:** İnsan interlökininin kristalografik yapısı.

İnterlökinler, esas olarak lökositler tarafından eksprese edilen bir sitokin sınıfıdır. Birçok bağışıklık sistemi fonksiyonunun sinyalizasyonunda yer alan glikoproteinlerdir. 17 farklı interlökin ailesi vardır. Daha önemli olanlardan bazıları, IL-1, IL-4 ve IL-6 gibi enflamatuar araçları, güçlü anti-enflamatuar IL-10'u ve antijen sunumunun ardından T ve B hücre sinyalizasyonu ile ilgili diğer interlökinleri içerir. Birçok interlökin ayrıca, immün yanıtı düzenlemek için yardımcı T hücreleri tarafından salınan interlökinler olan lenfokinler olarak kabul edilir.

## interferonlar

İnterferonlar, antiviral fonksiyonlara sahip protein sitokinlerdir. Virüs bulaşmış hücelere saldırmak ve onları parçalamak için makrofajları ve doğal öldürücü (NK) hücreleri aktive edebilirler. Yaygın bir interferon, enflamatuar yanıtta ve makrofajda ve NK hücre aktivasyonunda rol oynayan bir pirojen olan IFN-gamadır. IFN-gama, T hücreleri (hem CD4 hem de CD8) ve NK hücreleri tarafından üretilir.

## kemokinler

Kemokinler, esas olarak bağışıklık hücrelerinde kemotaksiyi (kimyasal uyarımlı hareket) kolaylaştırmada rol oynayan protein sitokinlerdir. Lökositler, onları yaralanma, enfeksiyon veya iltihaplanma bölgelerine yönlendiren kemotaktik gradyanlar boyunca hareket eder. Tanım olarak, diğer sitokin sınıflarındaki enflamatuar araçlar da kemokinler olarak kabul edilir. Bu kategori ayrıca, monosit kemotaksisine neden olan ve dokuların içindeki makrofajlara farklılaşmasını uyararak CCL2 gibi sadece lökosit göçüne dahil olan sitokinleri de içerir.

## Tümör nekroz faktörü

Tümör nekroz faktörü (TNF), tümör hücreleri gibi anormal hücrelerde apoptozu indükleyen sitokinlerdir. NK hücreleri, makrofajlar ve yardımcı T hücreleri tarafından tipik olarak sistemik bağışıklık tepkilerinde salınan bir proteindir. TNF-alfa en dikkate değer örnektir. Bu uzun süreli enflamatuvar aracı ve pirojen, 24 saate kadar ateş ve iltihaba neden olabilir. Aynı zamanda, karaciğerin Kompleman proteinler gibi bağışıklık sistemi yanıtında yer alan proteinleri ürettiği sistemik bağışıklık sistemi aktivasyonunun bir bileşeni olan karaciğerde akut faz reaksiyonunu uyarır. TNF-alfa, lipopolisakkarite (gram negatif bakterilerle enfeksiyon) yanıt olarak çok yüksek miktarlarda salınır, bu da septik şokta kendi kendine zarar veren bağışıklık tepkisinin çoğunu kolaylaştırır. Bu durumlarda, TNF-alfa doku hipoperfüzyonundan organ yetmezliğine neden olabilir,

## 20.5: Antijenler

- [20.5A: Antijenler ve Antijen Reseptörleri](#)
- [20.5B: Komple Antijenler ve Haptenler](#)
- [20.5C: Antijenik Belirleyiciler ve İşleme Yolları](#)

### 20.5A: Antijenler ve Antijen Reseptörleri

Antijenler, bağışıklık tepkisini başlatan ve antikorlarla bağlanabilen moleküllerdir.

#### Öğrenme hedefleri

- Antijenleri ve antijen reseptörlerini ayırt eder

### Anahtar noktalar

- Bir antijen, bir antikor üretimini başlatan ve bir bağışıklık tepkisine neden olan bir moleküldür.
- Antijenler tipik olarak proteinler, peptitler veya polisakkaritlerdir. Lipitler ve nükleik asitler, güçlü bir bakteri toksini olan lipopolisakkarit gibi daha karmaşık antijenler oluşturmak için bu moleküllerle birleşebilir.
- Bir epitop, bir antikor tarafından bağlanabilen bir antijenin moleküler bir yüzey özelliğidir. Paratop, bir antikorun bir epitopa bağlanan moleküler yüzey özelliğidir.
- Antijenler, eksojen (dışarıdan giren) endojen (hücreler içinde üretilen), bir otoantijen, bir tümör antijeni veya bir doğal antijen olarak sınıflandırılır.
- Antijenik özgüllük, konakçı hücrelerin, antijen epitopları ve antikor paratopları arasındaki ilişki gibi benzersiz moleküler yapıyla bir antijeni tanıma yeteneğidir.

## Anahtar terimler

- **antijen:** Genellikle yabancı olan bir bağışıklık tepkisini indükleyen, ancak kendi antijenleri ve dahili olarak üretilen antijenler de bulunan bir madde.
- **otoantijen:** Onu üreten organizmada oto antikoları uyaran herhangi bir antijen. Bunlar, otoimmün hastalık patogenezinde yer alan "kendi" antijenleridir.

## ÖRNEKLER

Floresin, biotin gibi diğer haptenlerle birlikte çeşitli hücre ve moleküler biyolojik tekniklerde kullanılır. Floresin, bilim adamlarının bir floresan mikroskopu kullanarak konumunu incelemesine izin vermek için genellikle bir proteine konjuge edilir.

İmmünolojide, bir antijen, bir bağışıklık tepkisi uyandıran bir maddedir. Resmi olarak o antijene özgü antikoların üretimine neden olan bir madde olarak tanımlanırlar, ancak T hücre aracılı immün yanıtlara da neden olurlar ve enflamatuar yanıtı yol açabilirler. Madde dış ortamdan olabilir veya vücut içinde oluşabilir. Bağışıklık sistemi, yabancı ve potansiyel olarak zararlı istilacı olarak tanınan herhangi bir antijeni yok etmeye veya nötralize etmeye çalışacaktır. "Kendi" antijenleri genellikle bağışıklık sistemi tarafından tolere edilir; "kendinden olmayan" antijenler istilacı olarak tanımlanabilir ve bağışıklık sistemi tarafından saldırıya uğrayabilir.

## Antijenlerin Moleküler Yapısı

Moleküler düzeyde, bir antijen, bir antikorun antijen bağlama bölgesinde "bağlanma" yeteneği ile karakterize edilir. Antikolar, antijenin yüzeyinde sunulan spesifik moleküler yapılar arasında ayırım yapma eğilimindedir. Antijenler genellikle proteinler, peptitler veya polisakkaritlerdir. Bu, bakteri, virüs ve diğer mikroorganizmaların parçalarını (katlar, kapsüller, hücre duvarları, flagella, fimbrialar ve toksinler) içerir. Lipitler ve nükleik asitler, yalnızca proteinler ve polisakkaritlerle birleştiğinde antijeniktir. Örneğin, lipidler ve polisakkaritlerin kombinasyonu, gram negatif bakteriyel endotoksinin birincil bileşeni olan lipopolisakkaritlerdir (LPS). LPS, gram negatif bakterilerin hücre duvarını oluşturur ve bağlandığında güçlü bir bağışıklık tepkisine neden olur. Hücreler, immünojenik antijenlerini, büyük bir doku uyumluluğu (MHC) molekülü aracılığıyla bağışıklık sistemine sunar. Sunulan antijene ve doku uyumluluğu molekülünün tipine bağlı olarak, bir antijen nedeniyle birkaç tip bağışıklık hücresi aktive olabilir.

Antijenler, farklı antikor sınıflarıyla bağlanabilen çeşitli yapısal etkileşim bileşenlerine sahiptir. Bu farklı yapısal bileşenlerin her biri, antijenik belirleyici olarak da adlandırılan bir epitop olarak kabul edilir. Bu nedenle çoğu antijen, her biri belirli bir epitopa özgü olan birkaç farklı antikorla bağlanma potansiyeline sahiptir. Bir antikor üzerindeki antijen bağlayıcı reseptöre paratop denir ve antijenin epitopuna özgüdür. "Kilit ve anahtar" metaforunu kullanarak antijenin kendisi, her biri farklı bir kilitle eşleşebilen herhangi bir epitop bir "anahtar" olan bir dizi anahtar olarak görülebilir.



## Antijen Türleri

Antijenler, kökenlerine göre geniş antijen sınıflarına ayrılır. Pek çok farklı molekül vücutta bir antijen olarak işlev görebilir ve bu kategoriler içinde bile önemli bir çeşitlilik vardır.

Bunlar, bağışıklık sistemi aktivasyonunda yer alan ana antijen sınıflarıdır. Çeşitlilikleri, bağışıklık sisteminin üstesinden gelmeye çalıştığı hastalıkların muazzam çeşitliliğine benzer.

## Eksojen Antijenler

Eksojen antijenler, vücuda örneğin soluma, yutma veya enjeksiyon yoluyla dışarıdan giren antijenlerdir. Eksojen antijenler, en yaygın antijen türleridir ve alerjiye neden olabilecek polen veya gıdaların yanı sıra bakteri ve enfeksiyona neden olabilecek diğer patojenlerin moleküler bileşenlerini içerir.

## Endojen Antijenler

Endojen antijenler, normal hücre metabolizmasının bir sonucu olarak veya viral veya hücre içi bakteriyel enfeksiyon (her ikisi de çoğalmak için hücreleri içeriden değiştirir) nedeniyle önceden normal hücrelerde üretilmiş olanlardır. Parçalar daha sonra MHC sınıf I molekülleri ile kompleks içinde enfekte olmuş hücrelerin yüzeyinde sunulur.

## otoantijenler

Otoantijenler, konakçının bağışıklık sistemi tarafından saldırıya uğrayan ve bir otoimmün hastalığa neden olan normal "kendi" proteini veya protein veya nükleik asit kompleksidir. Bu antijenler, normal koşullar altında, bağışıklık sisteminin hedefi olmamalıdır, ancak esas olarak genetik ve çevresel faktörler nedeniyle, böyle bir antijen için normal immünolojik tolerans kaybolmuştur.

## Tümör Antijenleri (Neoantijenler)

Bu antijenler, tümör hücrelerinin yüzeyinde MHC I veya MHC II molekülleri tarafından sunulur. Bu antijenler, normal hücrelerin kanser hücrelerine habis dönüşümü sırasında tümöre özgü bir mutasyondan kaynaklanır. Bu antijeni ifade etmesine rağmen, birçok tümör antijen tanıma ve bağışıklık sistemi öldürmesinden kaçınmanın yollarını geliştirmiştir.

## Yerli Antijenler

Doğal bir antijen, henüz bir APC tarafından daha küçük parçalara işlenmemiş bir antijendir. T hücreleri, doğal antijenleri bağlayamaz, ancak APC'ler tarafından sindirilmelerini ve işlenmelerini

gerektirirken, B hücreleri, önceden işleme tabi tutulmadan doğal antijenler tarafından aktive edilebilir.

## 20.5B: Komple Antijenler ve Haptenler

Haptenler, proteinlere bağlandıklarında bağışıklık tepkisi oluşturan moleküllerdir.

### Öğrenme hedefleri

- Haptenleri tanımlayın ve antijenleri tamamlayın

### Anahtar noktalar

- Haptenler, MHC komplekslerine bağlanamadıkları için bağlanma üzerine bir bağışıklık tepkisine neden olmayan eksik antijenlerdir.
- Haptenler, aynı zamanda tam bir antijen olan bir eklenti oluşturmak için bir taşıyıcı proteine bağlanabilir.
- Haptenler doğrudan bağışıklık tepkilerine neden olmazken, vücudu aşırı duyarlılığa ve otoimmün tepkilere karşı duyarlı hale getirebilirler.
- Haptenler, tam antijene bağlanmak için yeterli antikor kalmayana kadar gerçek antijen yerine antikorlarla bağlanarak antikor immün yanıtını inhibe edebilir.

### Anahtar terimler

- **adduct:** Bir hapten ve bir taşıyıcı tarafından oluşturulan tam bir antijen gibi iki veya daha fazla molekülün birleşiminden oluşan karmaşık bir molekül.
- **hapten:** Yalnızca protein gibi büyük bir taşıyıcıya bağlandığında bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarabilen herhangi bir küçük molekül.

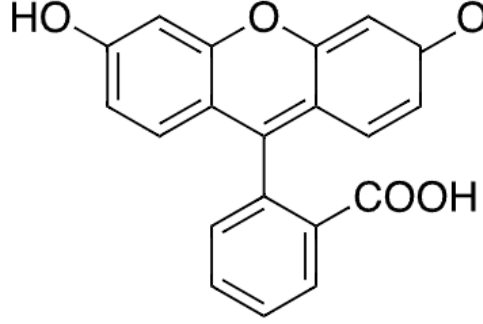
Antijenler, bağışıklık sistemi hücreleri tarafından tespit edildiğinde bir bağışıklık tepkisini indükleyen temel moleküllerdir. Antijenler, molekül yapılarının nüanslarına bağlı olarak tam veya eksik olabilir.

### Hapten

Bir hapten esasen eksik bir antijendir. Bu küçük moleküller, yalnızca bir protein gibi büyük bir taşıyıcıya bağlandıklarında bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarabilir; taşıyıcı tipik olarak kendi başına bir bağışıklık tepkisine yol açmaz. Birçok hapten taşıyıcısı, vücutta dolaşan normal moleküllerdir. Haptenler ve taşıyıcılar birleştğinde, ortaya çıkan moleküle iki veya daha fazla molekülün birleşimi olan bir eklenti denir. Haptenler, MHC komplekslerine bağımsız olarak bağlanamazlar, dolayısıyla T hücrelerine sunulamazlar.

Kullanılan ilk haptenler anilin ve karboksil türevleriydi (o-, m- ve p-aminobenzoik asit). İyi bilinen bir hapten, zehirli sarmaşıktaki bulunan ve hücre aracılı kontakt dermatitin yaygın bir nedeni olan

toksin olan urushiol'dür. Zehirli bir sarmaşık bitkisinden cilt yoluyla emildiğinde, urushiol, gerçek hapteni oluşturmak için cilt hücrelerinde oksidasyona uğrar, kinon adı verilen reaktif bir molekül, daha sonra haptent eklentileri oluşturmak için cilt proteinleri ile reaksiyona girer. Genellikle, ilk maruz kalma, yalnızca yardımcı ve sitotoksik T hücrelerinin çoğalmasının olduğu duyarlılaşmaya neden olur. İkinci bir maruziyetten sonra, çoğalan T hücreleri aktive olabilir, bir bağışıklık reaksiyonu üretebilir ve zehirli sarmaşık maruziyetinin karakteristik kabarcıklarını üretebilir.



**Fluorescein Molecule:** Fluorescein moleküler biyolojide kullanılan bir haptent örneğidir.

Bazı haptentler otoimmün hastalığı indükler. Bir örnek, hastalığa genetik yatkınlığı olan bazı kişilerde ara sıra lupus eritematozusa (otoimmün enflamatuar bir hastalık) neden olan kan basıncını düşüren bir ilaç olan hidralazindir. Bu aynı zamanda, anestetik gaz halotanın yaşamı tehdit eden hepatite neden olabileceği ve penisilin sınıfı ilaçların otoimmün hemolitik anemiye neden olabileceği mekanizma gibi görünmektedir. Floresein gibi diğer haptentler, eklenti oluşturdukları proteinleri algılar. Bu onları moleküler biyoloji laboratuvar tekniklerinin ortak bir parçası yapar.

## Komple Antijenler

Tam bir antijen, esasen bir haptent-taşıyıcı eklentisidir. Vücut bir haptent-taşıyıcı eklentiye karşı antikor ürettiğinde, küçük moleküllü haptent de antikora bağlanabilir, ancak genellikle bir bağışıklık tepkisi başlatmaz. Çoğu durumda bu, yalnızca haptent-taşıyıcı eklentisi tarafından ortaya çıkarılabilir. Bazen küçük moleküllü haptent, eklentinin antikora bağlanmasını önleyerek, haptent inhibisyonu adı verilen bir süreçle, tam antijene karşı bağışıklık tepkisini bloke edebilir. Bu durumda haptent, bir yanıtı neden olmadan antikorlara bağlanan antijen için epitop görevi görür. Bu yeterli haptent ile gerçekleşirse, tam antijene bağlanmak için yeterli antikor kalmayacak ve böylece antikor tepkisini inhibe edecektir.

## 20.5C: Antijenik Belirleyiciler (Determinantlar) ve İşleme Yolları

Antijen epitoplari, bağışıklık sisteminin patojenleri tanımasını mümkün kılar.

### Öğrenme hedefleri

- Antijenik belirleyicileri ve işleme yollarını tanımlayın

### Anahtar noktalar

- Bir epitop (antijenik determinant olarak da bilinir), bağışıklık sistemi tarafından, özellikle antikorlar ve B ve T hücreleri tarafından tanınan bir antijenin parçasıdır. APC'ler gibi diğer bağışıklık hücreleri epitoplari tanıyamaz (sadece PAMPS ve DAMPS).
- Antijenik belirleyiciler (epitoplari), konformasyonel epitoplari ve lineer epitoplari ayrılır.
- Antijen işleme, bir hücre içinde meydana gelir ve proteinlerin parçalanması, parçaların MHC molekülleri ile birleşmesi ve bir T hücresi üzerindeki T hücresi reseptörü tarafından tanınabilecekleri hücre yüzeyinde peptid-MHC moleküllerinin ekspresyonu ile sonuçlanır.
- Antijen işleme, endojen yol (enfekte bir hücre içindeki viral proteinler) veya eksojen yol (bir patojeni içine alan ve antijenini APC'den izole eden) yoluyla yapılabilir.
- Endojen yol, MHC sınıf I'i kullanır ve sitotoksik T hücrelerine bağlanırken, eksojen yol MHC sınıf II'yi kullanır ve yardımcı T hücrelerine bağlanır.
- Bazı virüsler, MHC'nin hücre içindeki hareketini bozarak antijen işlenmesini önleyebilir.

### Anahtar terimler

- **Doğrusal epitoplari:** Bunlar, daha büyük antijeni oluşturan bir proteinin birincil amino asit yapısından oluşur.
- **Eksojen Yol:** Fagosite edilmiş patojenler hücre içinden parçalanır ve parçalanmış antijenleri, daha sonra antijen sunan hücrenin yüzeyinde eksprese edilen MHC II ile bağlanır.

Bir antijenik determinant olarak da bilinen bir epitop, bir antijenin bağışıklık sistemi tarafından, özellikle antikorlar, B hücreleri ve T hücreleri tarafından tanınan kısmıdır. İkincisi, farklı antijenleri ayırt etmek için epitoplari kullanabilir ve sadece kendi spesifik antijenlerine bağlanır. Antikordarda, bir epitopun bağlanma bölgesi paratop olarak adlandırılır. Epitoplari genellikle kendi kendine olmayan proteinlerden türetilmiş olsa da, tanınabilen konakçıdan türetilen diziler de epitoplari olarak sınıflandırılır. Epitoplari, antijen bağlanmasının ve antijen sunumunun nasıl meydana geldiğini belirler.

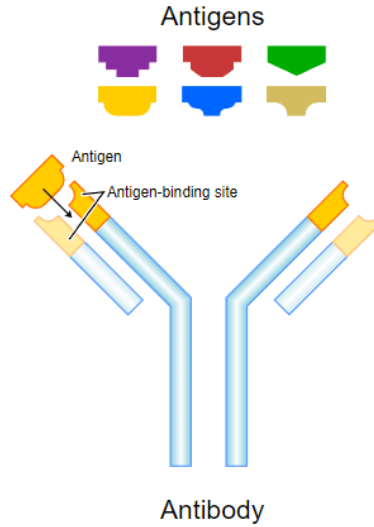
### Antijenik Determinant Türleri

Protein antijenlerinin epitoplari yapılarına ve paratop ile etkileşimlerine göre iki kategoriye ayrılır.

- Konformasyonel bir epitop, antijenin amino asit dizisinin süreksiz bölümlerinden oluşur. Bu epitoplar, antijenin 3-D yüzey özelliklerine ve üçüncül yapısına (genel şekil) dayalı olarak paratop ile etkileşime girer. Çoğu epitop konformasyondur.
- Doğrusal epitoplar, birincil yapılarına (protein bileşenlerinin şekli) dayalı olarak paratop ile etkileşime girer. Lineer bir epitop, protein yapısını oluşturan bir tür "çizgi" oluşturan antijenden gelen sürekli bir amino asit dizisi tarafından oluşturulur.

B hücreleri tarafından tanınan antijenik belirleyiciler ve B hücreleri tarafından salgılanan antikolar, konformasyonel veya lineer epitoplar olabilir. T hücreleri tarafından tanınan antijenik belirleyiciler tipik olarak doğrusal epitoplardır. T hücreleri polisakkarit veya nükleik asit antijenlerini tanımaz. Bu nedenle polisakaritler genellikle T'den bağımsız antijenlerdir ve proteinler genellikle T'ye bağlı antijenlerdir. Belirleyicilerin, antijenin açıkta kalan yüzeyinde orijinal biçiminde konumlandırılması gerekmez, çünkü belirleyicinin T hücreleri tarafından tanınması, antijenin ilk olarak antijen sunan hücreler tarafından işlenmesini gerektirir. Vücuttan akan serbest peptitler, T hücreleri tarafından tanınmaz, ancak peptitler, ana doku uyumluluk kompleksi (MHC) tarafından kodlanan moleküllerle birleşir. Bu MHC molekülleri ve peptit kombinasyonu, T hücreleri tarafından tanınır.

## Antijen İşleme Yolları



**Bir Antikorum Antijen Bağlama Bölgesi:** Antijen bağlama bölgeleri, bir antijen üzerindeki farklı epitoplara tanıyabilir.

Bir antijen sunan hücrenin (APC) bir antijeni naif bir T hücreye sunması için, önce T hücre reseptörü tarafından tanınabilmesi için işlenmesi gerekir. Bu, bir antijeni fagosite eden ve daha sonra antijen proteininin parçalanması (proteoliz), parçaların MHC molekülleri ile birleşmesi ve hücre yüzeyinde peptit-MHC moleküllerinin ekspresyonu yoluyla onu sindiren bir APC içinde meydana gelir. Orada, antijen sunumu sırasında bir T hücre üzerindeki T hücre reseptörü tarafından tanınırlar. Antijen işlemenin düzgün bir şekilde gerçekleşmesi için MHC moleküllerinin hücre zarı ve sitoplazma arasında hareket etmesi gerekir. Bununla birlikte,

protein fragmanlarının MHC molekülleri ile birleşmesine yol açan yol, sırasıyla sitotoksik veya yardımcı T hücrelerine sunulan sınıf I ve sınıf II MHC arasında farklılık gösterir.

- Endojen yol, MHC sınıf I molekülleri, virüs bulaşmış hücrelerde üretilen proteinler gibi sitoplazmada hücre içi (endojen) proteinlerden türetilen antijenleri sunduğunda meydana gelir. Genel olarak, proteozomlar viral proteinleri parçalamak ve bunları MHC I ile birleştirmek için kullanılır.
- Eksojen yol, MHC sınıf II molekülleri, hücre içinde yer alan hücre dışı (eksojen) proteinlerden türetilen fragmanlar sunduğunda meydana gelir. Önce patojenler fagosite edilir, daha sonra hücre içindeki endozomlar antijenleri proteazlarla parçalar ve daha sonra MHC II ile birleşir.

Bazı viral patojenler, antijen işlemeden kaçmanın yollarını geliştirmiştir. Örneğin, sitomegalovirüs ve HIV ile enfekte hücreler bazen sitoplazma boyunca MHC hareketini bozar, bu da onların antijenlere bağlanmasını veya bir antijenle bağlandıktan sonra hücre zarına geri dönmesini önleyebilir.

## 20.6: Hümmoral Bağışıklık Tepkisi

- [20.6A: Klonal Seçim ve B-Hücre Farklılaşması](#)
- [20.6B: Antikorların Yapısı ve İşlevi](#)
- [20.6C: Bağışıklıktaki Kompleman Sisteminin Rolü](#)
- [20.6D: İmmünolojik Bellek](#)
- [20.6E: Majör Histouyumluluk Kompleks Antijenleri \(Kendinden Antijenler\)](#)

### 20.6A: Klonal Seçim ve B-Hücre Farklılaşması

B hücreleri, kendi antijenlerine tepki vermeyen benzersiz reseptörler üretmek için VDJ rekombinasyonuna uğradıkları kemik iliğinde olgunlaşır.

#### Öğrenme hedefleri

- Klonal seçimi ve B hücre farklılaşmasını tanımlama

#### Anahtar noktalar

- Kemik iliğinde, negatif seçim yoluyla B hücrelerinin merkezi toleransı üretilir. Olgunlaşmamış B hücreleri, kemik iliğinden ayrılmadan önce oto-reaktivite açısından test edilir. Reseptörleri (BCR'ler) kendi antijenlerine çok güçlü bağlanan olgunlaşmamış B hücreleri öldürülmeyecektir.

- Hücre yüzeyindeki B hücresi reseptörü vücuttaki aynı kökenli antijenle eşleştiğinde, B hücresi çoğalır ve orijinal hücre yüzeyindeki ile aynı bağlanma bölgelerine sahip bu reseptörlerin (antikorlar) serbest bir formunu salgılar.
- Saf B hücreleri olarak da bilinen antijene maruz kalmamış B hücreleri, T hücresine bağımlı veya bağımsız bir şekilde aktive edilebilir.
- İki tip T hücresinden bağımsız aktivasyon vardır: Tip 1 T hücresinden bağımsız (poliklonal) aktivasyon ve tip 2 T hücresinden bağımsız aktivasyon.
- Klonal seçim sırasında, klonal genişleme sırasındaki rastgele mutasyonlar, antijenleri için artan antikor bağlama afinitesine sahip B hücrelerinin üretimine neden olur.
- Klonal seçim hipotezi, ikincil bağışıklık tepkilerinin aynı patojen tarafından yeniden enfeksiyonu önlemede neden bu kadar etkili olduğunu açıklayabilir.

## Anahtar terimler

- **Klonal seleksiyon:** Lenfositlerin aktivasyondan önce antijen reseptörleri taşıdığı ve klonal genişleme sırasında rastgele mutasyonların, antijenleri için yüksek bağlanma afinitelerine sahip lenfositlerin gelişmesine neden olduğu teorisi.
- **hüморal:** Vücut sıvıları veya mizaçları ile ilgili veya bunlarla ilgili.
- **bellek B hücresi:** Hücrenin belirli bir epitopu tanıdığı birincil enfeksiyonun ardından oluşan AB hücresi alt tipi.

B hücreleri, hüморal immün yanıtta büyük rol oynayan lenfositlerdir (T hücreleri tarafından yönetilen hücre aracılı immün yanıtın aksine). B hücreleri öncelikle antijenlere karşı antikorlar yapma işlevi görür, antijen sunan hücreler (APC'ler) olarak işlev görür ve sonunda uzun süreli bağışıklık sağlamak için bellek B hücrelerine dönüşür. B hücreleri klonal seçime uğrar ve bazı önemli farklılıklarla T hücrelerine benzer şekilde gelişir.

## B Hücre Gelişimi

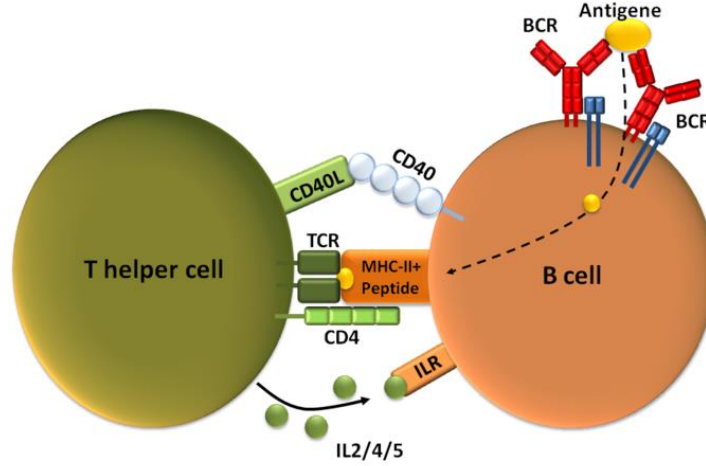
Olgunlaşmamış B hücreleri çoğu memelinin kemik iliğinde üretilir. Gelişimleri, her biri antikor lokuslarındaki genom içeriğindeki bir değişikliği temsil eden birkaç aşamada gerçekleşir. Bir antikor, iki özdeş hafif (L) ve iki özdeş ağır (H) zincirden oluşur ve bunları belirleyen genler, V (değişken) bölgesinde ve C (sabit) bölgesinde bulunur. Ağır zincir V bölgesi, V, D ve J olmak üzere üç bölüme sahiptir. Bu bölümler, her bir B hücresinin immünoglobulinde benzersiz bir değişken alan üretmek için VDJ rekombinasyonu adı verilen bir işlemde rastgele yeniden birleşir.

Hafif zincir V bölgesi için benzer yeniden düzenlemeler meydana gelir, ancak yalnızca iki segment dahil olur: V ve J. B hücresi olgunlaşma sürecinin herhangi bir adımında başarısız olduğunda, burada klonal silme olarak adlandırılan apoptoz ile ölecektir. Bu bir pozitif seçim şeklidir. B hücreleri ayrıca negatif seçim yoluyla otoreaktivite için test edilir. Bu B hücreleri, kendi antijenlerine bağlanma için yüksek afiniteye sahipse, klonal delesyon veya anerji gibi başka bir yolla öleceklerdir.

## B Hücre Aktivasyonu

B hücresi aktivasyonu, B hücrelerinin farklılaşması ve klonal genişlemesi anlamına gelir. Hücre yüzeyindeki B hücresi reseptörü vücuttaki aynı kökenli antijenle eşleştiğinde, B hücresi çoğalır ve vücuttaki bu reseptörlerin (antikorların) serbest bir formunu salgılar, orijinal hücre yüzeyindekilerle aynı bağlanma bölgelerine sahiptir. Bununla birlikte, B hücresinin antijenleri tanıması, B hücresi aktivasyonu için gerekli olan tek unsur değildir. Saf B hücreleri olarak da bilinen antijene maruz kalmamış B hücreleri, T hücresine bağımlı veya bağımsız bir şekilde aktive edilebilir.

- T hücre bağımlı aktivasyon, B hücrelerinin lenf düğümlerindeki tip 2 yardımcı T hücreleri tarafından aktivasyonudur.
- T hücresinden bağımsız aktivasyon, antijenler, genellikle antijeni B hücre reseptörüne çapraz bağlayarak veya antijeni ücretli benzeri bir reseptörle alarak doğrudan B hücresine bağlandığında meydana gelir.



**T bağımlı B hücresi aktivasyonu:** Bir TH2 hücresini (solda), B hücresini (sağda) ve birkaç etkileşim molekülünü gösteren T hücresine bağlı B hücresi aktivasyonu.

## B Hücre Farklılaşması ve Klonal Genişleme

Aktivasyondan sonra, B hücresi farklılaşmaya ve klonal genişlemeye uğrar; bu, aktivasyon bir lenf düğümünde gerçekleşirse, genellikle germinal merkezlere göçü içerir. B hücresi farklılaşması, B hücrelerinin plazma hücreleri ve plazma patlamaları gibi farklı tiplere dönüştüğü süreçtir. Klonal genişleme, yavru hücrelerin bir ana hücreden ortaya çıktığı süreçtir. B hücresi klonal genişlemesi sırasında, bu B hücresinin, aynı antijenle afinite ve özgüllüğü paylaşan birçok kopyası üretilir.



## Klonal seleksiyon

Klonal seleksiyon, B hücrelerinin antijene özgü reseptörleri vücutta antijenlerle karşılaşmadan önce eksprese ettiğini belirten bir teoridir. B hücresi aktivasyonundan sonra, B hücreleri klonal genişleme yoluyla kendilerini klonlar, ancak her hücre bölünmesi sırasında, B hücresi tarafından üretilen antikorların antijenlere bağlanma afinitesini kademeli olarak artıran rastgele mutasyonlar meydana gelir.

Örneğin, adaptif bir bağışıklık tepkisinden sonra farklılaşan hafıza B hücrelerinin klonal seçime uğradığı ve böylece daha yeni hafıza B hücreleri tarafından üretilen antikorların antijenlerine önemli ölçüde daha yüksek bağlanma afinitelerine sahip olduğu düşünülmektedir. Bu teori, hafıza hücrelerinden gelen ikincil bağışıklık tepkilerinin neden bu kadar etkili olduğunu ve aynı patojen tarafından tekrarlanan enfeksiyonların semptomlar gelişmeden önce durdurulduğunu açıklayabilir. İlk enfeksiyonun ardından, klonal seçim sırasındaki rastgele mutasyonlar, antijenlere orijinal B hücrelerinden daha kolay bağlanabilen bellek B hücreleri üretebilir.

## 20.6B: Antikorların Yapısı ve İşlevi

Bir antikor, vücuttaki antijenleri tanımlamak ve nötralize etmek için B hücreleri tarafından üretilen Y şeklinde bir proteindir.

### Öğrenme hedefleri

- Antikor yapısını ve işlevini tanımlayın

### Anahtar noktalar

- İmmüoglobulin olarak da bilinen bir antikor, B hücreleri tarafından üretilen ve bağışıklık sistemi tarafından bakteri ve virüs gibi yabancı nesnelere tanımlamak ve nötralize etmek için kullanılan büyük Y şeklinde bir proteindir.
- Bir antikorun "Y"sinin her bir ucu, bir antijen üzerindeki belirli bir epitopa (bir anahtara benzer şekilde) özgü olan bir paratop (kilide benzer bir yapı) içerir ve bu iki yapının hassas bir şekilde birbirine bağlanmasına izin verir.
- Antikorların genel yapısı çok benzer olmasına rağmen, proteinin ucundaki küçük bir bölge son derece değişkendir ve farklı antijen bağlama bölgelerine sahip milyonlarca antikorun var olmasına izin verir. Bu bölge hiperdeğişken bölge olarak bilinir.
- Beş antikor izotipi farklı yerlerde bulunur ve farklı spesifik işlevleri yerine getirir.
- Y'nin bazı, bağışıklık hücresi aktivitesini modüle etmede bir rol oynar. Bu bölgeye Fc bölgesi denir ve fagositler fagositozu başlatmak için ona bağlanabilir.
- Bir bakteri üzerindeki yüzey antijenlerine bağlanan antikorlar, Fc bölgeleriyle kompleman kaskadının ilk bileşenini çeker ve klasik kompleman sisteminin aktivasyonunu başlatır.

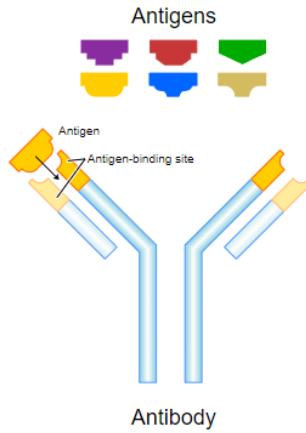
## Anahtar terimler

- **epitop:** Bir bağışıklık tepkisinin hedefi olan bir biyomolekülün (örneğin bir protein) parçası.
- **paratop:** Bir antijene bağlanan bir antikor molekülünün parçası.
- **izotip:** Belirli bir immünoglobulin sınıfının bir alt sınıfının tüm üyelerinde bulunan bir antijene karşılık gelen bir işaret.

Bir antikor (resmi olarak immünoglobulin olarak adlandırılır), B hücreleri tarafından üretilen ve bağışıklık sistemi tarafından patojenleri tanımlamak ve nötralize etmek için kullanılan büyük Y şeklinde bir glikoproteindir. Antikorlar B hücreleri tarafından üretilir ve ya dolaşıma salınır ya da B hücresinin yüzeyinde eksprese olarak kalır.

## Antikorların Yapısı

Antikor, bir antijenin (yabancı nesne) benzersiz bir bölümünü tanıır. Bir antikorun "Y"sinin her bir ucu, bir antijen üzerindeki belirli bir epitopa (bir anahtara benzer şekilde) özgül olan bir paratop (kilide benzer bir yapı) içerir ve bu iki yapının hassas bir şekilde birbirine bağlanmasına izin verir. Bu bağlanma mekanizmasını kullanarak, bir antikor hedefini doğrudan nötralize edebilir veya bağışıklık sisteminin diğer bölümleri tarafından saldırıya uğraması için etiketleyebilir.



**Antikor:** Her antikor, bir kilit ve anahtara benzer bir etkileşim olan belirli bir antijene bağlanır.

Antikorlar, tipik olarak her biri iki büyük ağır zincir ve iki küçük hafif zincir içeren temel yapısal birimlerden oluşan immünoglobulin süper ailesine ait glikoproteinlerdir. Çoğu antikor, "Y" şeklinde tek bir alt birime sahip oldukları bir monomer olarak bulunur, ancak bazı antikorlar dimerler (iki alt birim) veya pentamerler (beş alt birim) olarak bulunabilir. Paratop, hiperdeğişken bir bölge olarak kabul edilir ve antikoru oluşturan B hücresinin B hücresi reseptörü ile aynı özgüllüğe ve antijen bağlama afinitesine sahiptir. Bazı izotiplerde, antikorun kuyruk ucu sabit bölge olarak adlandırılır ve fagositlerin bağlanabileceği bir Fc kuyruğu olarak işlev gören "Y-şekilli" paratobe uçlarından uzağa bakar.

## izotipler

Beş farklı antikor izotipinin her biri farklı işlevler gerçekleştirir ve genellikle vücudun farklı bölgelerinde bulunur.

- IgA: Bağırsak, solunum yolu ve ürogenital sistem gibi mukozal yüzeylere salgılanan ve patojenler tarafından vücuda mukozal invazyonunu önleyen bir dimer. Gastrointestinal mukozada bulunan proteolitik enzimlere dirençlidir.
- IgD: Esas olarak antijenlere maruz kalmamış B hücreleri üzerinde bir antijen reseptörü olarak işlev görür. Antimikrobiyal faktörler üretmek için bazofilleri ve mast hücrelerini aktive ettiği gösterilmiştir.
- IgE: Dolaşımda bulunur ve alerjenlere bağlanır, mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımını tetikler. Ayrıca parazit solucanlara karşı korur.
- IgG: Dört farklı forma sahiptir ve herhangi bir antikor türünün en iyi opsonini olarak istilacı patojenlere karşı antikor bazlı bağışıklığın çoğunu sağlar. Bunun nedeni, fagositlerdeki Fc reseptörlerinin bağlanması için bir kuyruk ifade etmesidir, bu da fagositozu aktive eder. Fetüse pasif bağışıklık kazandırmak için plasentayı geçebilen ve klasik kompleman sistemini aktive edebilen tek antikordur.
- IgM: B hücrelerinin (monomer) yüzeyinde ve çok yüksek aviditeye sahip salgılanmış bir pentamerde eksprese edilir. Yeterli IgG olmadan önce B hücre aracı (hümorale) bağışıklığın erken aşamalarında patojenleri ortadan kaldırır. IgG gibi klasik kompleman sistemini de aktive edebilir.

## Antikorların İşlevi

Dolaşan antikorlar, yalnızca bir antijene spesifik olarak yanıt veren klonal B hücreleri tarafından üretilir. Antikorlar bağışıklığa üç şekilde katkıda bulunur: patojenlerin hücrelere girmesini veya hücrelere bağlanarak hücrelere zarar vermesini önlemek (nötralizasyon); patojeni kaplayarak makrofajlar ve diğer hücreler tarafından patojenlerin uzaklaştırılmasının uyarılması (opsonizasyon); ve kompleman yolu gibi diğer bağışıklık tepkilerini uyararak patojenlerin yok edilmesini tetiklemek. Kompleman sistemi, ya bir patojeni fagositoz için opsonize eden ya da bir zar saldırı kompleksi oluşturarak onu doğrudan parçalayan uzun bir protein üretim zincirini başlatır. Opsonizasyon sırasında antikor, bir makrofaj, nötrofil veya doğal öldürücü hücre üzerindeki bir Fc reseptörünün kuyruğunu ifade eder. Bağışıklık hücresi daha sonra patojenin kendisi yerine antikorumun Fc kuyruğuna bağlanır, bu da fagosite edilecek patojenleri bulma sürecini hızlandırır. Ek olarak, antikorların iki veya daha fazla paratopu olduğundan, bazen patojenleri birbirine bağlayarak fagositozu daha verimli hale getirebilirler.

## 20.6C: Başışıklıktaki Kompleman Sisteminin Rolü

Kompleman sistemi, antikorların ve fagositik hücrelerin bir organizmadan patojenleri uzaklaştırma yeteneğidir.

### Öğrenme hedefleri

- Kompleman sisteminin başışıklıktaki rolünü açıklayın

### Anahtar noktalar

- Kompleman sistemi, antikorların ve fagositik hücrelerin bir organizmadan patojenleri temizlemesine yardımcı olur.
- Kompleman sistemi, inflamasyon sırasında karaciğerde akut faz reaksiyonu tarafından üretilen bir dizi küçük proteinden oluşur.
- Kompleman sistemi, başışıklık bileşeni olan hastalıklarda ve merkezi sinir sistemi hastalıklarında rol oynayabilir. Kompleman protein eksikliği, birincil immün yetmezliğin bir şeklidir.
- Klasik kompleman yolu, kademeli olarak bir zar saldırı kompleksi oluşturan kompleman proteinlerinin kademeli bir reaksiyonuna neden olan antikor bağlanmasıyla başlar.
- Alternatif kompleman yolu, genellikle antikorlar yerine patojen antijenleri veya toksinler tarafından uyarılır ve C3'ü, C5 dönüştürücü adımından klasik kompleman yolunun basamaklarını sürdürmek için yeterli olana kadar böler.
- Lektin yolu, klasik yola homologtur, ancak antikordan C1 yerine opsonin, mannoz bağlayıcı lektin (MBL) ve fikolinler ile. Bu yol, C3 dönüştürücü adımından klasik kompleman yolunun adımlarını sürdüren C3 dönüştürücüyü oluşturmak için MBL üzerindeki proteazları kullanır.
- Kompleman sistemi, kompleman proteinlerinin vücut hücreleri üzerinde MAC oluşturmasını önleyen, çürümeyi hızlandıran yol gibi kompleman kontrol proteinleri tarafından düzenlenir.

### Anahtar terimler

- **C5a:** Vazodilatasyon ve nötrofil kemotaksisine neden olan akut faz enflamatuar mediatör olan bir kompleman proteini.
- **membran saldırı kompleksi:** Patojeni parçalayan tüm kompleman sistem yollarının son kompleksi. C5b, C6, C7, C8 ve C9'dan oluşur.
- **mannan-bağlayıcı-lektin:** Lektin kompleman yolunu aktive etmek için patojenler üzerindeki karbohidratlara bağlanan bir protein.

Kompleman sistemi veya antikorların ve fagositik hücrelerin bir organizmadan patojenleri temizleme yeteneğini "tamamlar". Kompleman sistemi, sistemik inflamasyon sırasında (TNF-alfa salınımından) akut faz reaksiyonunun bir parçası olarak genellikle karaciğer tarafından sentezlenen, kanda bulunan bir dizi küçük proteinden oluşur. Birkaç tetikleyiciden biri tarafından uyarıldığında, sistemdeki proteazlar, sitokinleri serbest bırakmak için spesifik proteinleri parçalar ve daha fazla bölünmenin amplifiye edici bir kaskadı başlatır. Bu aktivasyon kademesinin nihai sonucu, hücre öldürücü membran saldırı kompleksinin (MAC olarak da adlandırılır) tepkisinin ve

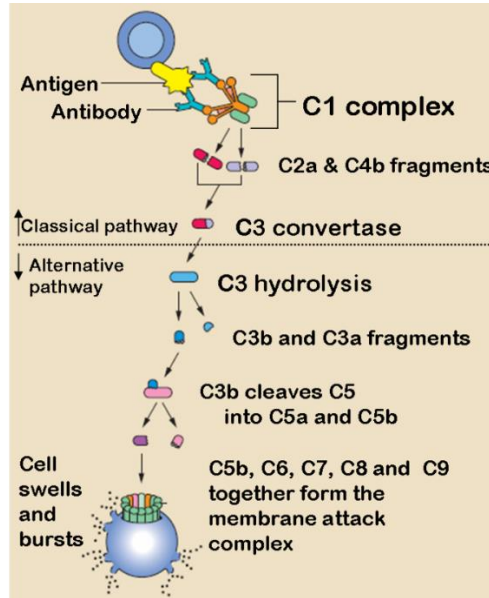
aktivasyonunun büyük ölçüde amplifikasyonudur. Kompleman sisteminin oluşabileceği üç farklı yol vardır.

## Klasik Kompleman Yolağı

Klasik kompleman yolu, kompleman sisteminin meydana geldiği ana yoldur. Birbirlerini sıralı bir sırayla parçalayan kompleman proteinleri ile birçok adımdan oluşan bir çağlayandan oluşur:

1. Antikor, bir patojenin yüzeyindeki bir antijene bağlanarak C1 kompleman proteinini aktive eder.
2. C1, bir proteaz görevi görür ve C2 ve C4'ü bölerek C2a ve C4b'yi oluşturur.
3. C2a, C3'ü C3a ve C3b'ye dönüştürerek bir C5 dönüştürücü oluşturur.
4. C5 dönüştürücü, C5'i C5a ve C5b'ye ayırır.
5. C5b, C6, C7 ve ardından C8 ve C9 ile bir kompleks oluşturur ve bu da patojeni parçalayan zar saldırı kompleksi olur.

C5a'nın bağışıklık sisteminde iltihaplanma sırasında vazodilatasyona neden olmak ve nötrofil kemotaksisini uyarmak gibi bir dizi başka işlevi olduğunu unutmayın. Ek olarak, vücut hücreleri, vücut hücrelerinde C3 ve C5 dönüştürücülerini bozan, bozunma hızlandırıcı faktör adı verilen bir glikoproteini ifade eder. Bu faktör, normal koşullar altında vücut hücrelerinde zar saldırı komplekslerinin oluşmasını engeller.



**Klasik ve Alternatif Kompleman Yolaklar:** Klasik ve alternatif kompleman yollar farklı şekilde başlar, ancak bir zar saldırı kompleksi oluşturmak üzere birleşen aynı kompleman proteinler zincirinde sona erer.

## Alternatif Kompleman Yolağı

Alternatif yol, klasik yolun artık bir evrimsel öncüsü olabilir. Klasik yolun aksine, alternatif yol genellikle antikorlar yerine mikrobiyal enflamatuar araçlar tarafından aktive edilir. Örneğin, gram negatif bakterilerin toksini olan lipopolisakkarit bu yolu aktive edebilir. Alternatif yol için adımlar şunlardır:

1. Patojenik antijen (LPS gibi) C3'ü aktive ederek bir C3B kompleksi oluşturur.
2. Faktör D, C3B kompleksini bölerek C3bBb'nin oluşmasını sağlar.
3. C3bBb, daha fazla C3'ü C3a ve C3b'ye dönüştüren bir C3 dönüştürücüdür.
4. Klasik yola benzer şekilde, C3b bir C42b kompleksi oluşturur ve adımların geri kalanı esasen klasik yolla aynıdır, C5b ile sonlanır ve C6, C7, C8 ve C9 ile bir zar saldırı kompleksi oluşturur.

## Lektin Yolağı

Lektin yolu, antikor bağlanmasından değil, mannan-bağlayıcı-lektin (MBL) adı verilen bir karbonhidrat bağlayıcı proteinden kaynaklanır. Karaciğerde üretilen ve birçok patojenin yüzeyindeki karbonhidratlara bağlanan bir akut faz reaktanıdır. Lektin yolu için adımlar şunlardır:

1. MBL, bir patojen üzerindeki karbonhidratlara bağlanır.
2. MBL'nin diğer tarafına bağlanan proteazlar, C4'ü C4a ve C4b'ye ayırır.
3. C4b, C3 konvertazı oluşturur ve adımların geri kalanı, C3 konvertaz adımından gelen klasik yolak ile aynı şekilde gerçekleşir.

## Kompleman Sistemle İlgili Sorunlar

Kompleman sistemi, Barraquer-Simons Sendromu, astım, lupus eritematozus, glomerülonefrit, çeşitli artrit formları, otoimmün kalp hastalığı, multipl skleroz, enflamatuar bağırsak hastalığı, iskemi-reperfüzyon yaralanmaları gibi bağışıklık bileşeni olan hastalıklarda rol oynayabilir. nakledilen organların reddi. Kompleman sistemi ayrıca Alzheimer hastalığı gibi merkezi sinir sistemi hastalıklarında ve omurilik yaralanmaları gibi diğer nörodejeneratif durumlarda giderek daha fazla rol oynamaktadır. Ek olarak, karaciğerde üretilen kompleman proteinlerindeki eksiklikler, vücudun hastalığa, özellikle otoimmün hastalıklara ve ciddi bakteriyel enfeksiyonlara daha duyarlı olduğu bir tür birincil (doğuştan) immün yetmezliğe yol açabilir.

## 20.6D: İmmünolojik Bellek (Hafıza)

İmmünolojik hafıza, B ve T hücrelerinin spesifik patojenlere karşı savunma yapan uzun ömürlü hafıza hücreleri üretme yeteneğini ifade eder.

### Öğrenme hedefleri

- Bağışıklık sisteminin immünolojik hafızasını tanımlar

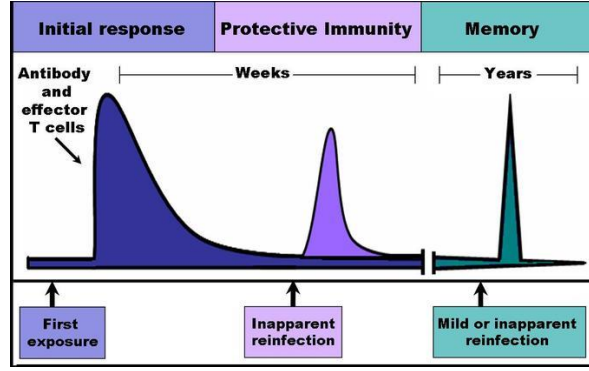
### Anahtar noktalar

- B ve T hücreleri çoğalmaya başladığında, bazı yavrular uzun ömürlü hafıza hücreleri haline gelecektir.
- Hafıza hücreleri, hayvanın yaşamı boyunca karşılaştığı tüm spesifik patojenleri hatırlar ve böylece, patojen vücuda tekrar girerse güçlü bir tepki verebilir.
- Pasif bağışıklık, fetal gelişim sırasında ve anne sütü yoluyla anneden verilen IgG antikorlarından gelir. Bu bellek kısa sürelidir, ancak kendi adaptif bağışıklık sistemi işlevsel olana kadar bebeği korur.
- İkincil bir bağışıklık tepkisi sırasında, bellek B ve T hücreleri, patojeni hızla ortadan kaldırmak için çalışır ve aynı patojen tarafından yeniden enfeksiyonu önler.
- Bir aşılama sırasında, bir patojenin antijeni, bir enfeksiyona neden olamayan zayıflamış bir patojen formu yoluyla vücuda verilir. Bu, bağışıklık sistemini, patojenin getirdiği hastalığa neden olmadan, o patojene karşı spesifik bir bağışıklık geliştirmesi için uyarır.
- Sık suş mutasyonları ve işe yarayacak kadar güçlü, ancak enfeksiyona neden olacak kadar güçlü olmayan bir bağışıklamanın üretilmesindeki zorluklar nedeniyle her patojen için aşılar mevcut değildir.

### Anahtar terimler

- **ikincil bağışıklık tepkisi:** İlk bağışıklık tepkisinden sonra aynı patojene maruz kalma eylemi. Bellek B ve T hücreleri, yeniden enfeksiyonu önlemek için patojeni hızla ortadan kaldırmak için çalışır.
- **aşılama:** Belirli bir hastalık veya hastalık türüne karşı o patojene karşı immünolojik hafızanın gelişimini uyararak korunmak için bir patojenin zayıflatılmış formuyla aşılama.

B ve T hücreleri, adaptif bir bağışıklık tepkisi sırasında çoğalmaya başladığında, bazı yavrular uzun ömürlü hafıza hücreleri haline gelir. Bu hafıza hücreleri, hayvanın yaşamı boyunca karşılaştığı tüm spesifik patojenleri hatırlar ve böylece, patojen vücudu tekrar işgal ederse, ikincil bağışıklık tepkisi adı verilen daha güçlü bir tepki ortaya çıkarabilir. Adaptif bağışıklık sistemi, bir enfeksiyona adaptasyonun bir sonucu olduğu için böyle adlandırılmıştır. İmmünolojik bellek, aktif uzun süreli bellekte veya pasif kısa süreli bellekte bulunabilir.



**Bağışıklık tepkisi:** B ve T hücreleri çoğalmaya başladığında, ürettikleri yavruların bir kısmı uzun ömürlü hafıza hücreleri haline gelecektir. Bu hafıza hücreleri, hayvanın yaşamı boyunca karşılaştığı tüm spesifik patojenleri hatırlayacak ve böylece patojen vücudu tekrar işgal ederse güçlü bir tepki ortaya koyabilecektir.

## Pasif Bellek

Yeni doğan bebekler, daha önce patojenlere maruz kalmadıkları için enfeksiyonlara karşı özellikle savunmasızdır. Böylece anne, bebeği birkaç kat pasif koruma yoluyla korur. Hamilelik sırasında, belirli bir antikor izotipi olan IgG, anneden plasenta yoluyla bebeğe taşınır, bu nedenle bebeklerde bile anne ile benzer antijen özelliklerine sahip yüksek düzeyde antikorlar bulunur. Anne sütü bile bebeğin mide-bağırsak sistemine aktarılan ve bebek kendi antikorlarını üretebilene kadar bakteriyel enfeksiyonlara karşı koruyan antikorlar içerir. Fetus herhangi bir hafıza hücresi veya antikor üretmediği için buna pasif bağışıklık denir. Pasif bağışıklık, birkaç günden birkaç aya kadar değişen kısa ömürlüdür.

Bebek olgunlaştıkça, timusları ve kemik iliği, bebeğin kişisel adaptif bağışıklık sisteminin temelini oluşturan olgun lenfosit stokunu yükseltmek için çalışır. Pasif hafıza, B hücrelerinin kendisinden değil de antikorlardan geldiği için, bebekler anneden uzun süreli immünolojik hafıza almazlar. Bebek, annesinden belirli hastalıklara özgü antikorlar alsa bile, antijen maruziyetini ve sunumunu yönlendirecek uzun süreli bir hafızayı destekleyemez.

## Aktif Hafıza ve Bağışıklama

Bir enfeksiyonu takiben, B ve T hücrelerinin aktivasyonu ile uzun süreli aktif hafıza kazanılır. Bellek hücreleri, ana B ve T hücrelerinden türerler ve enfeksiyonun ardından antijen bağlama afinitesini artıran klonal seçime uğrarlar. Yeniden enfeksiyondan sonra, ikincil bağışıklık tepkisi tipik olarak bir enfeksiyon belirtileri ortaya çıkmadan önce patojeni ortadan kaldırır. İkincil bağışıklık tepkisi sırasında, bellek T hücreleri hızla o antijene özgü aktif yardımcı ve sitotoksik T hücrelerine dönüşürken, bellek B hücreleri patojeni nötralize etmek için hızla antikorlar üretir. Uzun süreli aktif bellek, hızlı yanıtta oluşur ve bu bellek hücreleri hayatta kaldığı sürece kalıcı immünolojik bellek oluşturur.



Aşılar, bağışıklama adı verilen bir süreç olan yapay olarak aktif bağışıklık oluşturarak hafıza lenfosit gelişiminden yararlanır. Aşılama sırasında, bir patojenin antijeni vücuda verilir ve bağışıklık sistemini bu patojene karşı spesifik bir bağışıklık geliştirmesi için uyarır. Aşı patojenin aynı antijeni içeren ancak replikasyon kapasitesi olmayan zayıflatılmış bir formunu kullandığından patojenin getirdiği hastalığa neden olmaz. Patojenin bu kasıtlı girişi, bağışıklık sisteminin doğal özgülüğünü ve uyarılabilirliğini kullandığı için başarılıdır. Aşı, hastalıklarla savaşmaya yardımcı olan bağışıklık sisteminin son derece etkili bir manipülasyonudur. Aşı geliştirme süreci boyunca sayısız hayat kurtardılar,

Aşıların etkinliğine rağmen, her patojen için aşı geliştirme yöntemleri henüz mevcut değildir. Birçok patojen, antijenlerinin ifadesini değiştiren mutasyonlara uğrar, bu da soğuk algınlığı veya norovirüs gibi hastalıklar için bağışıklama girişimlerini sonuçsuz bırakır. *Sıtmaya neden olan plazmodyum* protist gibi birçok paraziter patojene karşı başarılı bir aşılama yapılmamıştır, çünkü canlı bir enfeksiyona neden olmadan bir bağışıklık tepkisini (yeterli immünojenisite) uyuracak kadar güçlü bir aşı geliştirmek zordur.

## 20.6E: Majör Histouyumluluk Kompleks Antijenleri (Kendinden Antijenler)

Ana doku uyumluluk kompleksi (MHC), beyaz kan hücreleri ve diğer hücreler arasındaki etkileşimleri düzenleyen bir hücre yüzey molekülüdür.

### Öğrenme hedefleri

- Majör histo-uyumluluk kompleksi antijenlerini tanımlayın

### Anahtar noktalar

- Majör doku uyumluluk kompleksi (MHC), beyaz kan hücreleri ve diğer lökositler veya hücreler arasındaki etkileşimlere aracılık eden bir hücre yüzeyi molekülüdür.
- MHC, tümü aynı gen tarafından kodlanan sınıf I, sınıf II ve sınıf III alt gruplarına bölünmüştür.
- MHC antijen sunumu, çeşitliliğini MHC proteininin kendisinin yüksek derecede polimorfizminden alır.
- Aynı türün üyeleri arasındaki farklı HLA, nakledilen organların organ alıcısı tarafından reddedilmelerinin ana nedenidir.

### Anahtar terimler

- **insan lökosit antijeni (HLA):** İnsanlardaki majör doku uyumluluk kompleksinin (MHC) adı.

Majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC), tüm omurgalılarda büyük bir gen ailesi tarafından kodlanan bir hücre yüzeyi molekülüdür. MHC molekülleri, lökositlerin diğer lökositler veya vücut hücreleri ile etkileşimlerine aracılık eder. MHC, organ nakli için donörlerin uyumluluğunu ve

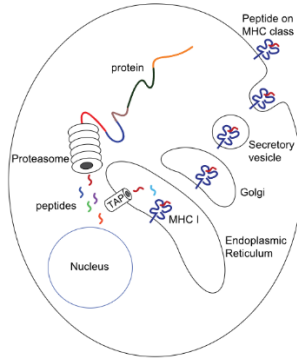
ayrıca çapraz reaksiyona giren bağışıklama yoluyla kişinin bir otoimmün hastalığa duyarlılığını belirler. İnsanlarda MHC, insan lökosit antijeni (HLA) olarak da adlandırılır, çünkü MHC sıklıkla insan lökositleri için bir antijen görevi görebilir.

## MHC Türleri

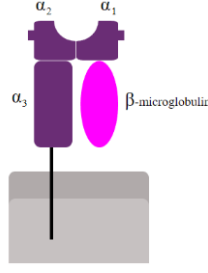
MHC, hücrelerin yüzeyine bağlı polimorfik bir proteindir. Üç farklı MHC sınıfı, bağışıklık sisteminde yapı ve işlev bakımından farklılık gösterir, ancak hepsi aynı gen dizileri tarafından kodlanır.

- MHC I vücudun tüm hücrelerinde bulunur. Bir antijen için yapısal bağlanma bölgesini oluşturan bir epitop içerir. MHC I, bir hücrenin kendi kendine olup olmadığını ve o T hücrelerine özgü bir antijen içerip içermediğini belirtmek için doğal öldürücü (NK) hücreler ve sitotoksik T hücreleri ile etkileşime girer.
- MHC II temel olarak tümü antijen sunumunda yer alan makrofajlar, dendritik hücreler ve yardımcı T hücreleri üzerinde sunulur. Antijen sunumu sırasında CD4'e (yardımcı T hücreleri) bağlanmasına izin veren MHC I'den daha uzun bir sarmal bölgeye sahiptir.
- MHC III, MHC I ve II gibi ne zara bağlı ne de antijen sunumunda yer almayan salgılanan bir enzimdir. Aynı gen grubu tarafından kodlandığı için yalnızca bir MHC proteini olarak dahil edilir. Kompleman proteinlerinin ve enflamatuar sitokinlerin üretiminde yer alır.

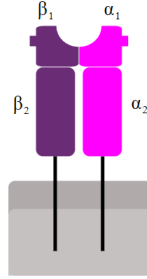
Sunulmadan önce antijen işleme sırasında patojenlerden ve MHC'den (I veya II) protein peptitleri sitoplazma boyunca ve ardından hücre zarı yüzeyine gider. Karmaşık bir vezikül serisi, hücreden MHC taşınmasını sağlar ve endoplazmik retikulum ve Golgi cisimleri, antijen işleme sırasında bu taşımayı kolaylaştırır. İşlemden sonra MHC, kendisine bağlı peptit antijenini saf T hücrelerine sunabilir.



**MHC Sınıf I işleme:** MHC sınıf I yolu: sitozoldeki proteinler proteazom tarafından parçalanır, serbest bırakılan peptitler endoplazmik retikulumda TAP kanalı tarafından içselleştirilir, orada yeni sentezlenen MHC-I molekülleri ile birleşir. MHC-I/peptid kompleksleri Golgi aygıtına girer, glikosile edilir, salgı veziküllerine girer, hücre zarı ile birleşir ve T lenfositleri ile etkileşerek hücre zarı üzerinde dışsallaşır.



**MHC Sınıf I:** MHC sınıf I protein molekülü.



**MHC Sınıf II:** MHC sınıf II protein molekülü.

## HLA ve Organ Reddi

Organ nakli, birçok kronik hastalığı ve akut yaralanmaları potansiyel olarak tedavi edebilen karmaşık bir prosedürdür. Bununla birlikte, cerrahi olarak değiştirilen organlar genellikle vücudun bağışıklık sistemi tarafından reddedilir. MHC aynı zamanda insan lökosit antijeni (HLA) olarak da adlandırılır ve aynı türün farklı üyeleri arasında önemli ölçüde değişiklik gösterir. Vücudun T ve B hücreleri greftin HLA'sını yabancı olarak tanırsa organ greftine saldırır. Organ reddindeki hasar, akut veya kronik, hücre aracılı veya antikor aracılı olabilir ve sıklıkla vasküler bileşenlerine saldırarak greft dokusunda nekroz ve enfarktüse (oksijen eksikliğinden doku ölümü) neden olan greftin yaygın hasarını içerir.

Neredeyse tüm vakalarda, başarılı organ nakli için immünosupresif kemoterapi bir gerekliliktir. Bu ilaçlar işlemde sonra akut organ reddini durdurabilir, ancak kademeli vasküler lezyonların ve endotel kalınlaşmasının yavaş yavaş grefti öldürdüğü kronik organ reddini durdurmaz. Bir organ bağışçısının alıcıninkine benzer HLA'sı varsa, organ reddi riski azalır. Ancak bu, kalp, karaciğer veya akciğer nakli için uygun değildir çünkü bu vakalarda genellikle uygun bir organ donörü bulmak için yeterli zaman yoktur.

## 20.7: Hücre Aracılı Bağışıklık Tepkisi

- [20.7A: Klonal Seçim ve T-Hücre Farklılaşması](#)
- [20.7B: Spesifik T-Hücre Roller](#)
- [20.7C: Aktif ve Pasif Humoral Bağışıklık](#)

### 20.7A: Klonal Seçim ve T-Hücre Farklılaşması

Antijenler, hem hafıza hem de efektör olarak kendilerinin klonlarını oluşturacak şekilde seçilir.

#### Öğrenme hedefleri

- Klonal seçilimi ve T hücre farklılaşmasını tanımlama

#### Anahtar noktalar

- Tüm T hücreleri, kemik iliğindeki hematopoietik kök hücrelerden kaynaklanır ve büyük bir olgunlaşmamış timosit popülasyonu oluşturur. Timositler, çift negatif hücrelerden çift pozitif timositler (CD4+ CD8+) olmak üzere ilerler ve sonunda tek pozitive (CD4+ CD8- veya CD4- CD8+) olgunlaşır.
- Klonal seçim, kendi antijenlerine bağlanabilen lenfositleri yok etmek için negatif seçim sırasında kullanılır.
- Klonal seleksiyon, ilk olgunlaşma ve proliferasyon sırasında rastgele mutasyonlar nedeniyle bir antijen ile sunulmadan önce lenfositler üzerinde spesifik antijen reseptörlerinin var olduğu teoridir. Antijen sunumundan sonra, seçilen lenfositler, gerekli antijen reseptörüne sahip oldukları için klonal genişlemeye uğrarlar.
- Klonal seçim, klonal genişlemeden kaynaklanan artan bağlanma afinitesine bağlı olarak, bellek hücrelerinin neden birincil bağışıklık tepkisinden daha hızlı ikincil bağışıklık tepkilerini başlatabildiğini açıklayabilir.
- T hücresi farklılaşması sırasında, saf T hücresi, klonal genişleme ile çoğalan ve bellek ve efektör T hücrelerine farklılaşan bir patlama hücresi haline gelir.
- Yardımcı T hücrelerinin birçok alt kümesi, T hücresi farklılaşması sırasında oluşturulur ve bağışıklık sistemi için çok farklı işlevler gerçekleştirir.

#### Anahtar terimler

- **Klonal seleksiyon:** Lenfositlerin bir antijenle karşılaşmadan önce antijene özgü bağlanma reseptörlerine sahip olduğu ve adaptif bir bağışıklık tepkisi sırasında ihtiyaç duyulan spesifik antijen reseptörüne sahip oldukları için çoğalmak üzere seçildiği fikri.

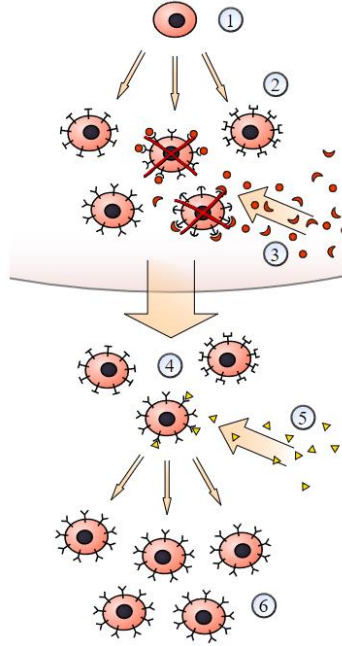
Klonal seçim, lenfositlerin neden bu kadar çok farklı antijen türüne yanıt verebildiğini açıklamaya çalışan bir teoridir. T ve B hücreleri, sunum üzerine dünyanın hemen hemen tüm antijen çeşitliliğine yanıt verebilir. Klonal seçim, lenfositlerin antijen sunumu sırasında seçildiğini varsayar çünkü bu antijen için zaten reseptörlere sahiptirler.

## Klonal seleksiyon

Klonal seleksiyonda, dolaşımdaki birçok saf B ve (MHC aracılığıyla) T hücrelerine bir antijen sunulur ve antijenle eşleşen lenfositler, kendilerinin hem bellek hem de efektör klonlarını oluşturacak şekilde seçilir. Bu kitlesel üretim, "klonal genişleme" olarak adlandırılır, burada yavru hücreler, orijinal ana hücrelerin birkaç nesil klonlarına çoğalır. Klonal seçilimin teorik temeli, bir antijen için bir antijen reseptörü taşıyan lenfositlerin, antijen sunumu meydana gelmeden çok önce var olduğu varsayımdır ve lenfosit olgunlaşması sırasında meydana gelen rastgele mutasyonlar (VDJ rekombinasyonu) fikriyle açıklanır. Antijen sunumu sırasında, o antijen reseptörünü taşıyan önceden var olan lenfositler, yalnızca o antijene bağlanabildikleri için seçilir.

Klonal seçim, T hücresi olgunlaşması sırasında negatif seçim sırasında da kullanılabilir. Burada vücudun kendi epitoplara bebek lenfositlerine sunulur; tepki verenler oto-reaktif olarak kabul edilir ve onlar (ve onların gelecekteki klonlanmış yavru hücreleri) vücuttan ayrılıp hasara yol açmadan önce yok edilirler. Bu, rastgele mutasyonların, kendi kendine olmayan antijenlere reaktif olmak yerine otoreaktif olan lenfositlerle sonuçlandığını varsayar.

Adaptif (kazanılmış) bir immün yanıtın ardından, bellek hücreleri, adaptif immün yanıtın oluşumu sırasında aynı patojenin yeni bir enfeksiyonuna orijinal efektör T hücrelerinden çok daha hızlı yanıt verebilir. Klonal seçilimin, klonal genişleme sırasında bellek hücrelerinde antijen bağlama afinitesinde mutasyonlara neden olduğu ve böylece bellek hücrelerinin, ilk yanıt sırasında efektör hücrelerden daha fazla antijen bağlama afinitesine sahip olduğu düşünülmektedir. Artan bağlanma afinitesi, hafıza hücrelerinin bir patojeni orijinal efektör hücreler neslinden daha hızlı ortadan kaldırmasının nedeni olabilir. Bu fikir hala sadece bir teoridir, ancak adaptif bağışıklık sisteminin birçok nüansını açıklar.



**Lenfositlerin klonal seçilimi:** Bir hematopoietik kök hücre, bağışıklık sisteminde lenfositler üretmek için farklılaşmaya ve genetik yeniden düzenlemeye tabi tutulur. Lenfositlerin klonal seçimi: 1) Bir hematopoietik kök hücre, farklılaşma ve genetik yeniden düzenlemeden geçerek 2) birçok farklı antijen reseptörüne sahip olgunlaşmamış lenfositler üretir. 3) Vücudun kendi dokularından antijenlere bağlananlar yok edilir, geri kalanı ise 4) inaktif lenfositlere olgunlaşır. Bunların çoğu hiçbir zaman eşleşen bir 5) yabancı antijenle karşılaşmazlar, ancak bazıları aktive olur ve 6) kendilerinin birçok klonunu üretir.

## T Hücre Farklılaşması

T hücresi olgunlaşmasının ardından, saf T hücreleri, reseptörü taşıdıkları bir antijen ile sunulana kadar vücudun dolaşım ve lenfatik sistemlerinde dolaşırlar. T hücreleri, olgunlaşma sırasında yardımcı, sitotoksik veya düzenleyici varyantlar olarak sınıflandırılır, ancak T hücresi aktivasyonunu takiben alt kümelerle farklılaşabilir. Antijen sunumunu takiben T hücresi aktive olur ve farklılaşmaya başlar. T hücresi farklılaşması aşağıdaki adımlarla gerçekleşir:

1. Aktive edilmiş T hücresi, büyük bir patlama hücresi haline gelir.
2. Patlama hücresi klonal genişleme ile çoğalır.
3. Klonlanmış yavru hücreler, efektör T hücrelerine veya hafıza T hücrelerine farklılaşır.
4. Sitotoksik efektör T hücreleri biter, ancak yardımcı T hücreleri, yardımcı T hücrelerinin ayrı alt kümelerine farklılaşmaya devam eder.

Yardımcı T hücrelerinin birçok farklı alt kümesi, çeşitli işlevleri yerine getirir. En yaygın alt kümeler, sitokin salınımı yoluyla sitotoksik T hücresi aktivitesine aracılık eden Th1 ve antijenleri B hücrelerine sunan Th2'dir. Ek olarak, efektör hücrelerden yalnızca belirli sitokinler mevcut olduğunda farklılaşan Th17, T-reg hücre aktivitesinin düzenlenmesi ve inhibe edilmesinde önemlidir. Efektör hücreler, adaptif bağışıklık tepkisi süresince kısa ömürlüdür, hafıza hücreleri ise uzun ömürlüdür ve ikincil bağışıklık tepkisinin temelidir.

## 20.7B: Spesifik T-Hücre Roller

T yardımcı hücreler, sitotoksik T hücrelerini ve makrofajları aktive ederken B hücrelerinin ve hafıza B hücrelerinin olgunlaşmasına yardımcı olur.

### Öğrenme hedefleri

- T hücresi rollerinin farklı türleri arasında ayırım yapın

### Anahtar noktalar

- Yardımcı T hücreleri, diğer bağışıklık hücrelerini aktive ederek aktif bağışıklık tepkisini düzenleyen veya yardımcı olan sitokin adı verilen küçük proteinler salgılar. Ayrıca antijenleri B hücrelerine sunarlar.
- Sitotoksik T hücreleri (TC hücreleri veya CTL'ler) virüs bulaşmış hücreleri ve tümör hücrelerini yok eder ve transplant reddi ve otoimmün hastalıkla ilişkilendirilir.
- Bellek T hücreleri, bir enfeksiyon çözüldükten sonra uzun süre kalır. Antijenlerine yeniden maruz kaldıklarında hızla çok sayıda efektör T hücresine genişlerler, böylece bağışıklık sistemine geçmiş enfeksiyonlara karşı "hafıza" sağlarlar.
- Düzenleyici T hücreleri, aşırı aktif bağışıklık tepkilerini baskılamada rol oynadıkları için immünolojik toleransın korunması için çok önemlidir.
- Doğal öldürücü (NK) T hücreleri, sitokinler üreterek ve glikolipidler ve lipidler gibi MHC olmayan veya proteine bağlı antijenlere bağlanarak, adaptif bağışıklık sistemi ile doğuştan gelen bağışıklık sistemi arasında köprü oluşturur.

### Anahtar terimler

- **Natural Killer T hücreleri:** Hem T hücrelerinin hem de doğal öldürücü (NK) hücrelerin özelliklerini paylaşan ve polimorfik olmayan CD1d molekülünü tanıyan heterojen bir T hücresi grubu, bunun yerine kendi kendine ve yabancı lipidleri ve glikolipidleri bağlayan bir antijen sunan molekül MHC'nin.

T hücrelerinin birçok farklı kategorisi ve alt kümesi, bağışıklık sistemi için çeşitli roller üstlenir. Çoğu T hücresi kategorisi için farklılaşma, T hücresi olgunlaşması sırasında meydana gelir, ancak bellek hücresi ve yardımcı T alt küme farklılaşması, antijen sunumunu takiben olgunlaşmadan sonra meydana gelir. T hücrelerinin farklı kategorileri, hücre aracılı bağışıklık sistemi aktivitesinin temelidir.

### Yardımcı T Hücreleri (T helper cells, CD4+ hücreler)

Yardımcı T hücreleri, diğer bağışıklık hücrelerini aktive eden ve yönlendiren sitokinleri kolaylaştırarak immünolojik süreçlerde diğer beyaz kan hücrelerine yardımcı olur. Birincil işlevleri, antijen sunumu ve B hücrelerinin aktivasyonunu ve sitotoksik T hücrelerinin ve makrofajların aktivasyonunu içerir. Bu hücreler yüzeylerinde CD4 proteinini ifade ettikleri için

CD4+ T hücreleri olarak da bilinirler. Yardımcı T hücreleri, antijen sunan hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen MHC sınıf II molekülleri tarafından peptit antijenleri ile sunulduğunda aktive olur. Aktive edildikten sonra hızla bölünürler ve IFN-gama ve belirli interlökinler gibi düzenleyici sitokinleri salgırlar. Bu hücreler, farklı tipte bir bağışıklık tepkisini kolaylaştırmak için farklı sitokinler salgılayan TH1, TH2, TH3, TH17 veya TFH dahil olmak üzere birkaç alt tipten birine farklılaşabilir.

## Sitotoksik T hücreleri (CD8+ hücreler)

Sitotoksik T hücreleri (TC hücreleri veya CTL'ler) virüs bulaşmış hücreleri ve tümör hücrelerini yok eder ve transplant reddi ve otoimmün hastalıklarda hasarın çoğuna neden olur. Bu hücreler, yüzeylerinde CD8 glikoproteini eksprese ettikleri için CD8+ T hücreleri olarak da bilinir. Vücudun hemen hemen her hücresinin yüzeyinde bulunan MHC sınıf I ile ilişkili antijenlere bağlanarak hedeflerini tanırlar. Sitotoksik T hücreleri, patojenler üzerindeki antijenlerini T hücre reseptörü aracılığıyla tanırlar ve patojeni degranülasyon ve hücre aracılı apoptoz yoluyla öldürür. Sitotoksik enzimler ve proteazlar, bir mikrotübül hücre iskeleti yoluyla hedef hücrelerine gider. Düzenleyici T hücreleri tarafından salgılanan IL-10, adenosin ve diğer anti-enflamatuar sitokinler aracılığıyla, CD8+ hücreleri bir anerjik duruma inaktive edilebilir,

## Bellek (Hafıza) T Hücreleri

Bellek T hücreleri, bir enfeksiyon çözüldükten sonra uzun süre devam eden antijene özgü T hücrelerinin bir alt kümesidir. Antijenlerine yeniden maruz kaldıklarında çok sayıda efektör T hücresine hızla çoğalırlar, böylece bağışıklık sistemine geçmiş enfeksiyonlara karşı "hafıza" sağlarlar. Bellek T hücrelerinin aracılık ettiği ikincil bağışıklık tepkisi, ilk bağışıklık tepkisine kıyasla patojenleri ortadan kaldırmada çok daha hızlı ve daha etkilidir. Bellek T hücreleri iki alt tipten oluşur: farklı özelliklere sahip olan ve farklı sitokinler salgılayan merkezi bellek T hücreleri (TCM hücreleri) ve efektör bellek T hücreleri (TEM hücreleri). Efektör bellek hücreleri ya CD4+ ya da CD8+ olabilir ve ikincil bir bağışıklık tepkisinde ya yardımcı ya da sitotoksik T hücreleri üretir.

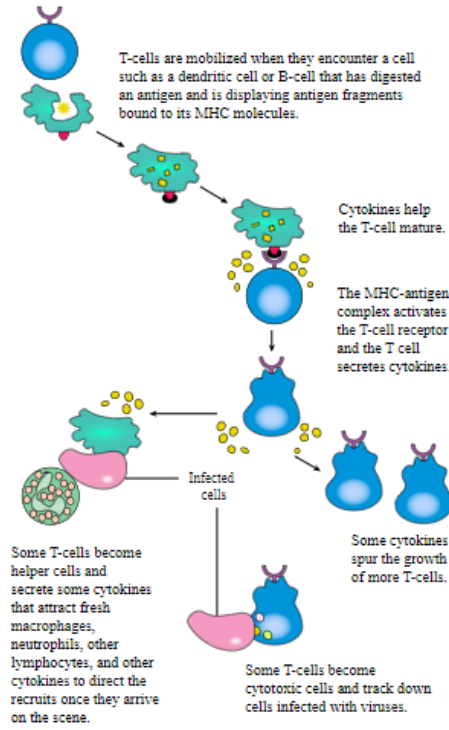
## Düzenleyici T Hücreleri (Regulatory T cells, Tregs)

Baskılayıcı T hücreleri olarak da bilinen düzenleyici T hücreleri (Treg hücreleri), immünolojik toleransın korunması için çok önemlidir. Başlıca rolleri, bir bağışıklık reaksiyonunun sonuna doğru T hücresi aracılı bağışıklığı kapatmak ve timusta negatif seçim sürecinden kaçan oto-reaktif T hücrelerini bastırmaktır. Çoğu Treg hücresi CD4+'dır ve timusta ortaya çıkar. Doğal olarak oluşan Treg hücreleri, FoxP3 adı verilen hücre içi bir molekülün varlığı ile diğer T hücrelerinden ayırt edilebilir. FOXP3 geninin mutasyonları, düzenleyici T hücresi gelişimini önleyebilir ve ölümcül otoimmün hastalık IPEX'e neden olabilir.

## Doğal Katil T Hücreler (Natural Killer cells, NK Hücreler)



Doğal öldürücü T hücreleri (NKT hücreleri - doğal öldürücü hücrelerle karıştırılmamalıdır) adaptif bağışıklık sistemi ile doğuştan gelen bağışıklık sistemi arasında köprü oluşturur. Ana histouyumluluk kompleksi (MHC) molekülleri tarafından sunulan peptit antijenlerini tanıyan geleneksel T hücrelerinin aksine, NKT hücreleri, CD1d adı verilen bir molekül tarafından sunulan glikolipid antijenini tanıyabilir. Aktive edildiğinde, bu hücreler hem Th hem de Tc hücrelerine atfedilen işlevleri yerine getirir (yani sitokin üretimi ve sitolitik/hücre öldürücü moleküllerin salınması). Ayrıca bazı tümör hücrelerini ve herpes virüsleri ile enfekte olmuş hücreleri tanıyabilir ve ortadan kaldırabilirler. Vücutta en az görülen T hücresi türleri arasındadırlar ve karaciğerde en yüksek yoğunlukta bulunurlar. NKT hücre eksikliği ile otoimmün hastalıkların ve astım gibi kronik enflamatuar hastalıkların gelişimi arasında bir ilişki vardır.



**T hücresi Aktivasyonu:** T hücreleri bir patojenle karşılaştıklarında aktive olurlar ve sitotoksik T veya yardımcı T hücreleri olabilirler.

## 20.7C: Aktif ve Pasif Humoral Bağışıklık

Hümmoral bağışıklık tepkisi, salgılanan antikorların aracılık ettiği bağışıklığın yönüdür.

### Öğrenme hedefleri

- Aktif ve pasif hümmoral bağışıklığı ayırt edin

### Anahtar noktalar

- Pasif bağışıklık, aktif hümmoral bağışıklığın hazır antikorlar şeklinde bir kişiden diğerine aktarılmasıdır.
- Doğal olarak kazanılan pasif bağışıklık, anneden çocuğuna fetal gelişim sırasında veya doğumdan sonra anne sütü yoluyla verilen antikorları içerir.
- Yapay olarak kazanılmış pasif bağışıklık, antikorların transferi ile elde edilen kısa süreli bir bağışıklamadır ve çeşitli şekillerde uygulanabilir.
- Aktif bağışıklık, vücudun kendi bağışıklık sistemi tarafından üretilen uzun süreli bağışıklıktır ve uzun süreli hafıza hücrelerinin üretimini içerir.
- Aktif bağışıklık, bir enfeksiyon gibi doğal veya aşılama gibi yapay olabilir.

### Anahtar terimler

- **Yapay olarak kazanılmış pasif bağışıklık:** Başka bir organizma tarafından üretilen antikorların transferinden kazanılan kısa ömürlü bir bağışıklık şekli.

Hümmoral immün yanıt (HIR), B hücreleri tarafından üretilen salgılanan antikorların aracılık ettiği bağışıklığın yönüdür. Salgılanan antikorlar, istilacı patojenlerin yüzeylerindeki antijenlere bağlanır ve bu onları yok edilmek üzere işaretler. Hümmoral bağışıklık, hümmörlerde veya vücut sıvılarında bulunan maddeleri içerdiği için bu şekilde adlandırılmıştır. İki tür hümmoral bağışıklık vardır: aktif ve pasif.

### Aktif Hümmoral Bağışıklık

Aktif hümmoral bağışıklık, vücudun kendi bağışıklık sisteminden adaptif bir bağışıklık tepkisinin oluşmasının bir sonucu olarak ortaya çıkan herhangi bir bağışıklık biçimini ifade eder. Aktif bağışıklık uzun sürelidir (bazen yaşam boyu) çünkü antijen bağlama afinitesi olgunlaşmasına sahip bellek hücreleri, adaptif bir bağışıklık tepkisinin oluşumu sırasında meydana gelen lenfosit farklılaşması ve çoğalması sırasında üretilir. Aynı zamanda, patojen ve toksin nötralizasyonu, klasik kompleman aktivasyonu ve fagositoz ve patojen eliminasyonunun opsonin teşvikini içeren antikorların efektör fonksiyonlarına da atıfta bulunur.

Aktif bağışıklık, doğal olarak meydana gelen veya pasif olabilir. Doğal aktif bağışıklık genellikle, bulaşıcı ajanın antijenini hatırlayan hafıza hücrelerinin vücutta kaldığı bir patojen ile enfeksiyonun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Yapay aktif bağışıklık, aşılamanın

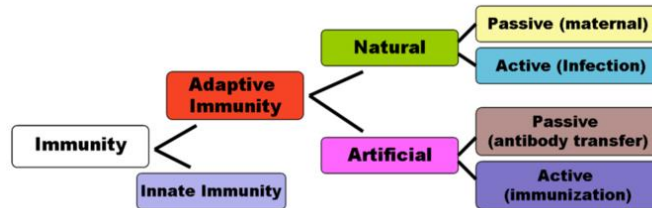
sonucudur. Aşılama sırasında vücut, canlı patojen ile aynı antijenleri içeren bir patojenin zayıflatılmış formuna maruz kalır, ancak zayıflamış durumda vücuda bir enfeksiyon oluşturamaz. Aşılar, doğal aktif bağışıklığa güvenmenin tehlikeli olduğu bir enfeksiyon sırasında normalde yüksek ölüm riskine sahip olacak hastalıkların önlenmesinde özellikle yararlı olan etkili bir hastalık önleme biçimi haline gelmiştir. Ancak aktif bağışıklık tüm patojenlere karşı koruma sağlamaz,

## Pasif bağışıklık

Pasif bağışıklık, aktif hüморal bağışıklığın hazır antikorlar şeklinde bir kişiden diğerine aktarılmasıdır. Pasif bağışıklama, enfeksiyon riskinin yüksek olduğu ve vücudun kendi bağışıklık tepkisini geliştirmesi veya devam eden veya bağışıklık sistemini baskılayan hastalıkların semptomlarını azaltmak için yeterli zamanın olmadığı durumlarda kullanılır. Aktif bağışıklığın aksine, pasif bağışıklık kısa ömürlüdür (genellikle sadece birkaç ay), çünkü hafıza hücrelerinin üretimini ve bakımını içermez.

Pasif bağışıklık doğal veya yapay olarak ortaya çıkabilir. Annenin pasif bağışıklığı, doğal olarak elde edilen bir pasif bağışıklık türüdür ve hamilelik sırasında anne tarafından fetüse iletilen antikor aracılı bağışıklığı ifade eder. IgG plasentadan gelişmekte olan fetüse geçer ve plasentadan geçebilen tek antikor izotipidir. Pasif bağışıklık kısa ömürlü olduğundan, tüberküloz, hepatit B, çocuk felci ve boğmaca gibi hastalıkları önlemek için genellikle doğumdan kısa bir süre sonra aşılama gerekir; bununla birlikte, maternal antikorlar, yaşamın ilk yılı boyunca koruyucu aşı yanıtlarının indüklenmesini engelleyebilir. Bu etki genellikle destekleyici bağışıklamaya verilen ikincil tepkilerle aşılar. Anne sütünde bulunan IgA antikorlarının transferi ile de pasif bağışıklık sağlanır,

Yapay olarak kazanılmış pasif bağışıklık, antikorların transferi ile elde edilen kısa süreli bir bağışıklamadır ve çeşitli şekillerde uygulanabilir: insan veya hayvan kanı (genellikle at) plazması veya serumu, intravenöz (IVIG) veya intramüsküler için havuzlanmış insan immünoglobulini olarak (IG) kullanımı ve monoklonal antikorlar (MAb) olarak. Pasif transfer, immün yetmezliği olanların ve Ebola virüsü gibi aşısı olmayan çeşitli ciddi akut enfeksiyon türlerinin tedavisine yardımcı olmak için kullanılır. Pasif bağışıklamadan elde edilen bağışıklık sadece kısa bir süre sürer ve özellikle insan kaynaklı olmayan gama globulinden aşırı duyarlılık reaksiyonları ve serum hastalığı için potansiyel risk vardır. Pasif bağışıklık anında koruma sağlar, ancak vücut hafıza geliştirmeyi; Öyleyse,



**Bağışıklık sisteminde doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklık:** Bu çizelge, uyarlanabilir, doğuştan, doğal, yapay, pasif (maternal), aktif (enfeksiyon), pasif (antikor transferi) ve aktif (bağışıklık) dahil olmak üzere bağışıklığın farklı bölümlerini gösterir.

KAYNAK

[IMMUNOLOGY by LibreText](#)