

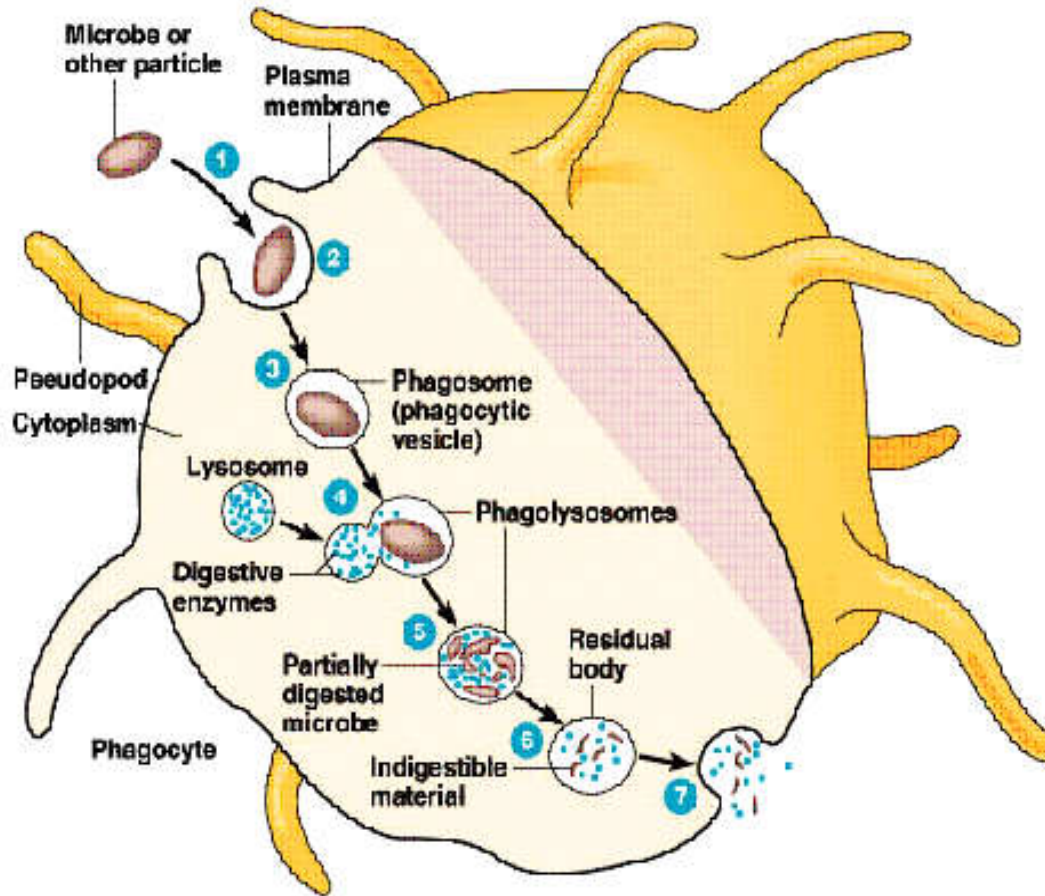
Non-spesifik bağışıklık

FAGOSİTOZ

# Fagositoz

- Tanım
- Hücreler (PMN, mononükleer hücreler)
- Fagositoz olmadığında ne olur?
- Fagositoz nasıl bir koruma sağlar?

# Fagositoz



(a) Phases of phagocytosis

- 1 kemotaksis ve adherens
- 2 fagosit tarafından mo'nun alınması
- 3 fagozom oluşumu
- 4 fagolizozom oluşumu
- 5 enzimlerle mo'nun yıkımı
- 6 rezidual body oluşumu
- 7 atık materyalin uzaklaştırılması

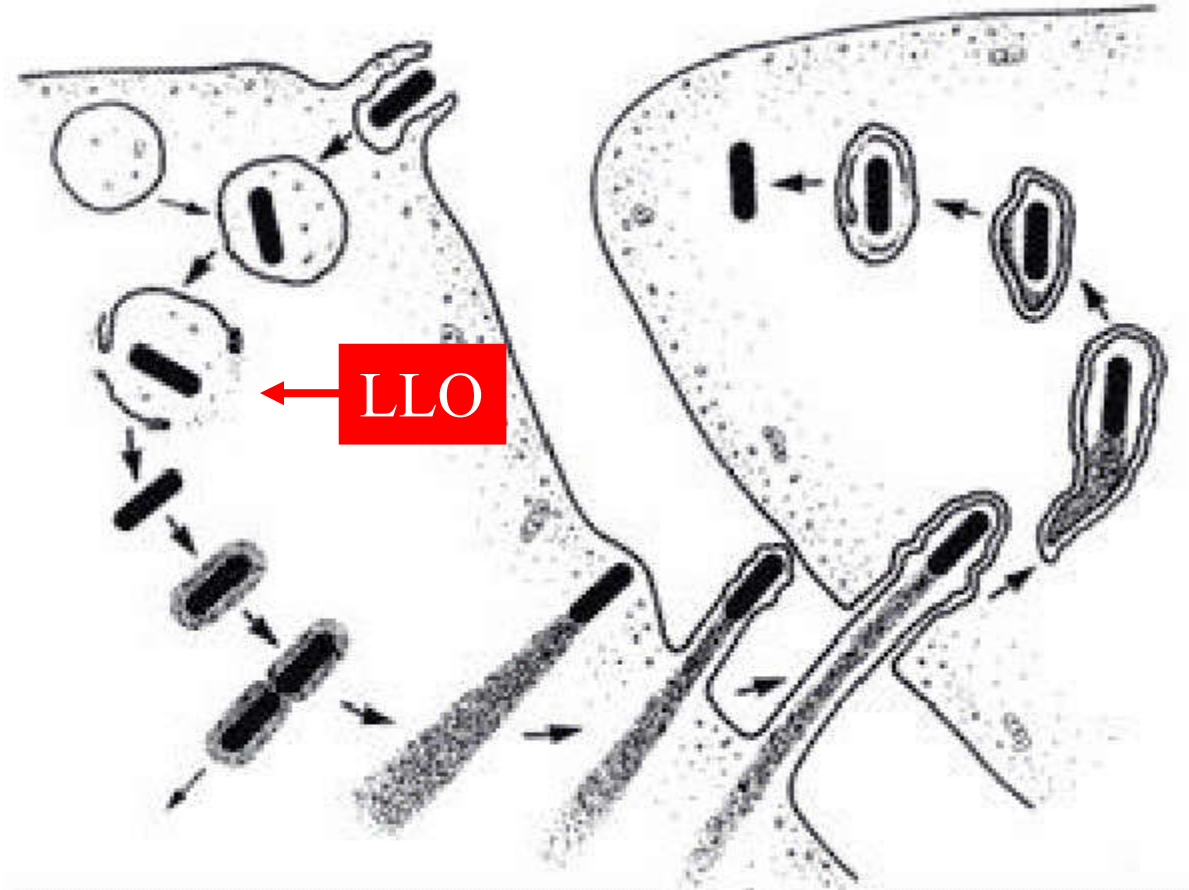
# **İmmün sistemden kaçış**

- **Kapsül oluşumu**
- **Antijenik maskeleyme**
- **Antijenik dönüşüm**
- **Hücreiçi çoğalma**
- **Fagositozdan kaçış**

# Fagositozdan kurtulma yolları

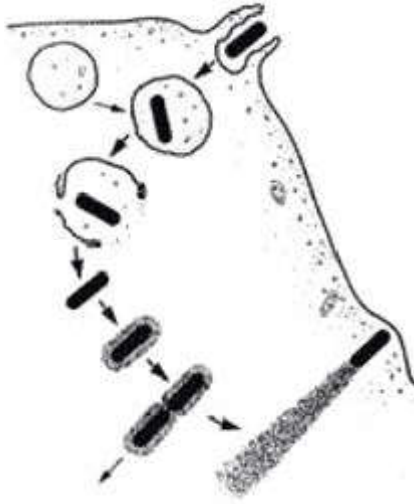
1- Adherens inhibisyonu: M protein, kapsüller	
2- Fagosit ölümü: Lökosidinler, <i>streptolizin</i>	
3-Fagositlerin lizi: Membrane atak kompleks	
4-Fagozomdan kaçış	
5-Fagozom-lizozom birleşmesinin engellenmesi	
6-Fagolizozomda yaşam <b>-lizozomal enzimlere direnç</b> 7-Opsonizasyonun engellenmesi 8-Kemotaksisin engellenmesi <b>9- IFN<math>\gamma</math> aktivitesinin engellenmesi</b>	

## *L. monocytogenes*: İntraselüler Yaşamı



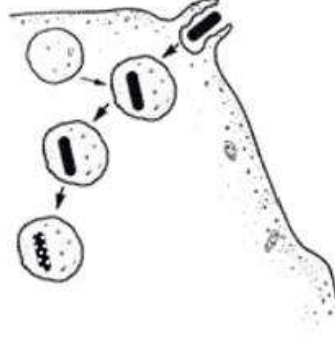
# *L. monocytogenes*'in immun sistemden kaçışı

LLO<sup>+</sup>



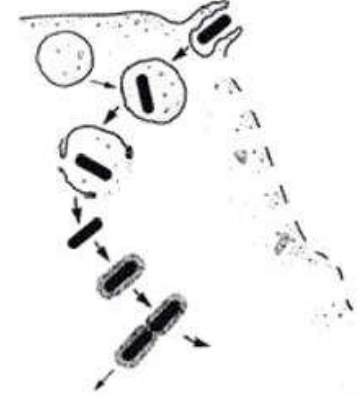
Hücreden hücreye  
yayılım

LLO<sup>-</sup>



Vakuolde saklanma  
Lizozomda yaşam

LLO<sup>-</sup> PFO<sup>+</sup>



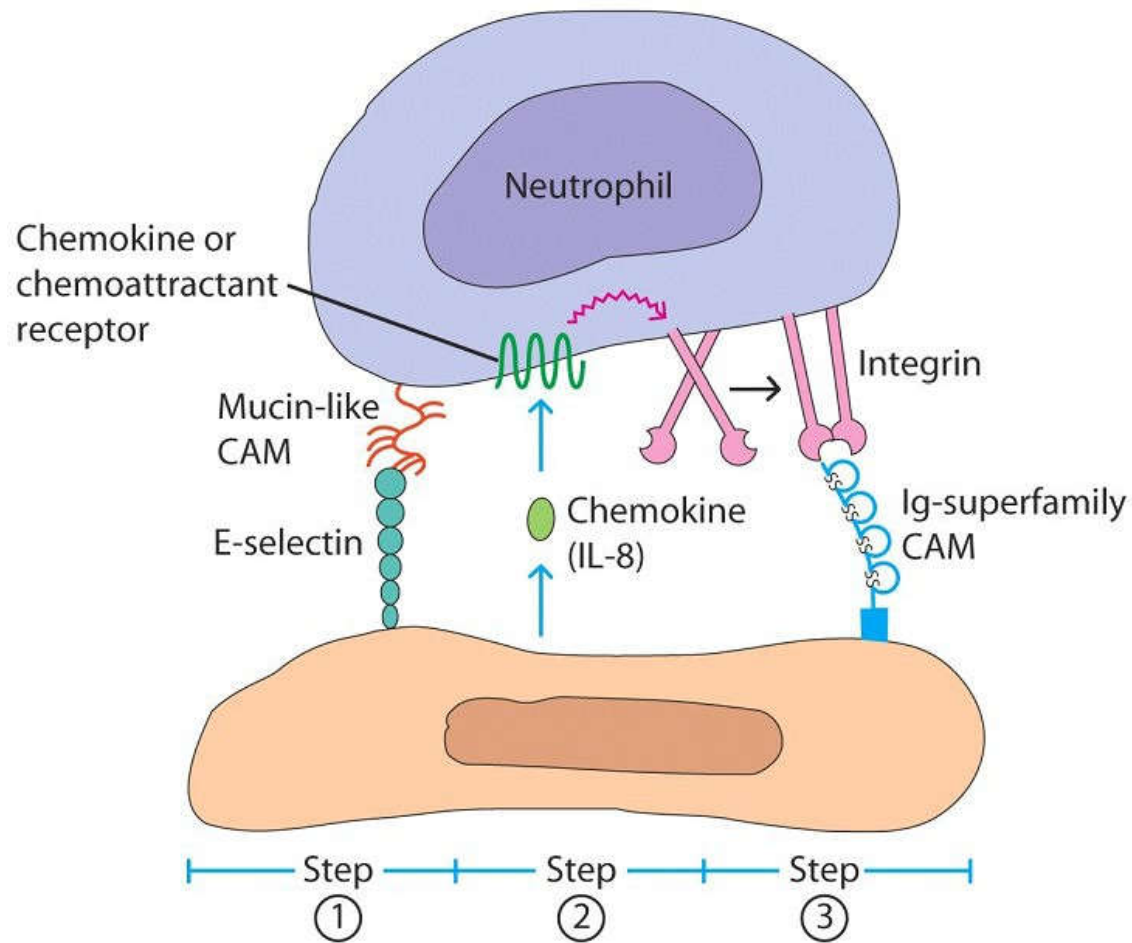
Lizis devam eder fakat  
bakteriler nötrofillere  
maruz kalır.

# Nötrofil fagositozu

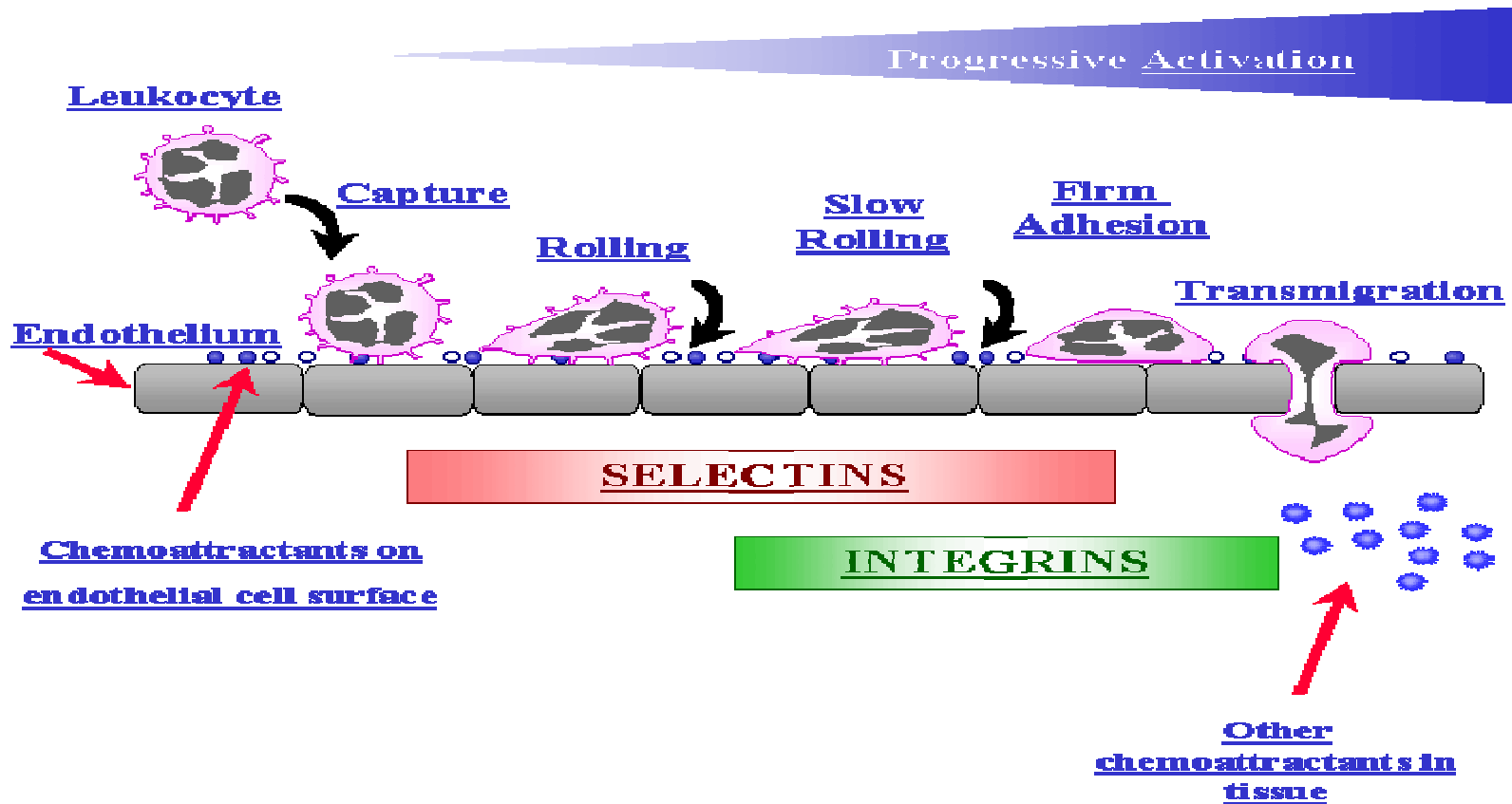
- Nötrofil yüzey molekülleri
- Yüzey molekülleri (integrinler):
- ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, Thy-1
- Nötrofiller damar endotellerine tutunurlar.



# Nötrofil adezyonu



# Diapedezis



- Nötrofiller **PAF** (platelet activating factor) adlı lipid ile aktive olur.
- Endotelial hücre yüzeyinde **CD102 (ICAM-2)** eksprese olur.
- Endotelial hücreler (IL-1 ve TNF-alfa ile aktive edilen) **E-selektini (CD62E)** uyarırlar.
- Nötrofillerin adhezivliğini sağlar.

# I-Kemotaksis

- Nötrofillerin endotellere yapışma yeteneklerini artırırılar.
- Nötrofiller integrinleri ile endotel hücrelerdeki selektinlere bağlanırlar.
- Diapedezis
- Kemotaksis; kandan-kana, kandan dokuya ve in vitro ortamlarda kemotaktik maddelere yönelirler.

# Kemotaktik maddeler

- 1- Doku orijinli: C5a, fibrinopeptid B, platelet faktör-4, lökotrien B4, kemokinler
- 2- Mikroorganizma orijinli: metionin içeren peptidler
- II-BAĞLANMA
  - a-Katı dokularda bağlanma
  - b-Sıvı dokularda
  - Zeta potansiyeli, opsonizasyon (FcR, C3bR)

# III-YUTMA

- Aktin ve myozin benzeri proteinlerle psödopod oluşur.
- Fagozom
- Hidrofobik yüzey-hidrofilik yüzey
- Hidrofilikler C3b ve antikor (IgG) ile hidrofobik hale dönmelidirler.

# IV-ÖLDÜRME VE SİNDİRME

- 1- Respiratorik yıkım:
- membrana bağlanma
- FcR ile fagozom membranına bağlanma
- NADPH oksidaz aktivitesi, elektron ayrılır.
- $e + O_2 \rightarrow \text{süperoksit anyonu oluşur.}$
- Süperoksit anyonları SOD etkisi ile  $H_2O$  ile reaksiyona girer ve  $H_2O_2$  oluşur.
- $H_2O_2$  ve myeloperoksidaz, Cl iyonlarını reaksiyona sokarak hipoklorid iyonları oluşturur.
- Hipoklorid
- $H_2O_2$
- OH radikalleri

- 2-Lizozomal enzimler:
- Lizozim
- Elastaz-proteolitik
- Katepsin-hidrolitik
- Defensin-proteolitik
- Sekonder granüllerde: lizozim, kollajenaz, laktoferrin
- Defensin: lipid tabakasının bütünlüğünü bozar.



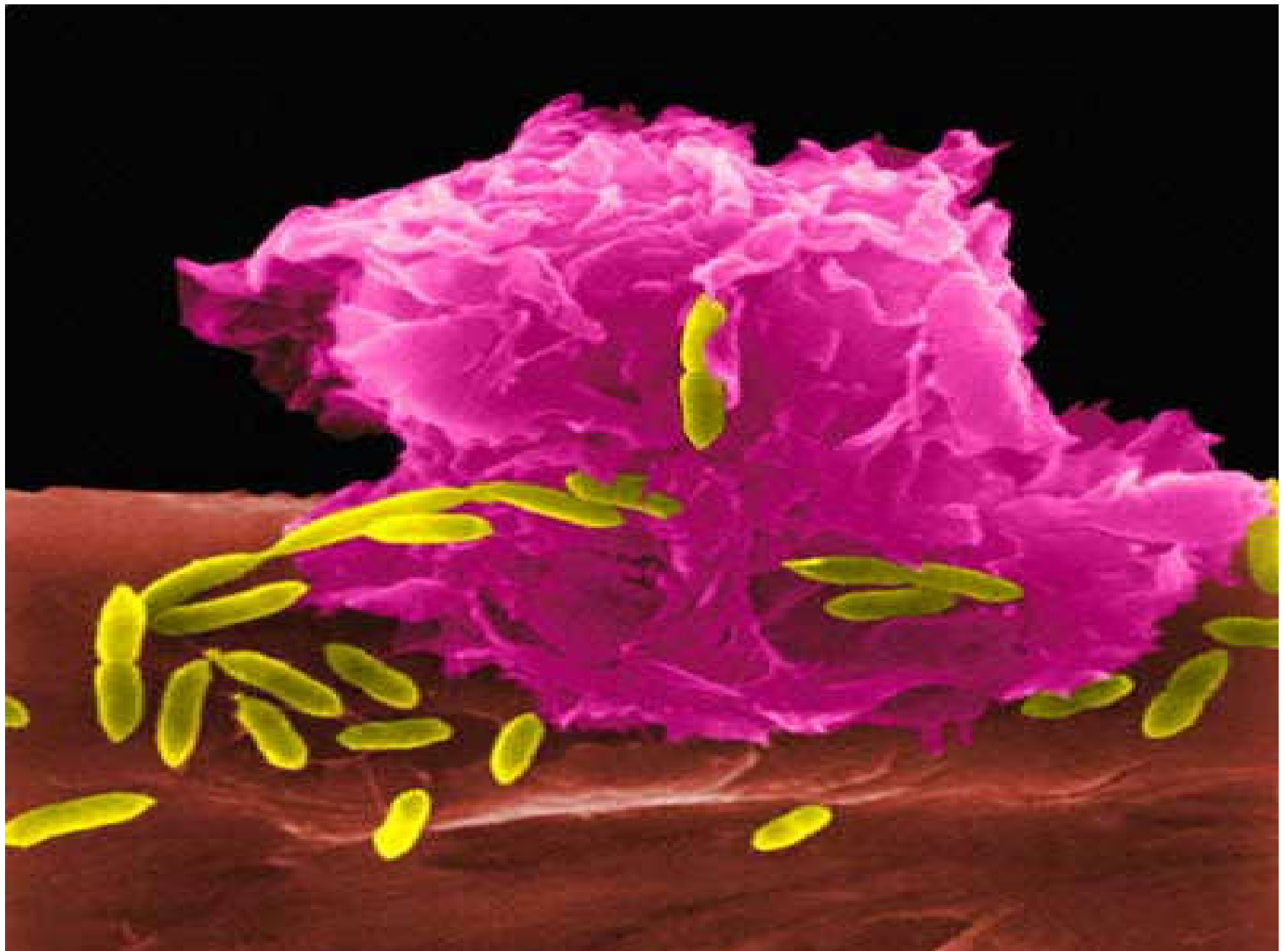
- Nötrofillerin fagositoz güçleri makrofajlardan daha fazladır.
- Enerjileri sınırlı olduğundan az sayıda fagositoz yapabilirler.
- **IFN-gama** nötrofillerin fagositoz aktivitesini artırır.

# Eozinofil fagositozu

- Kemotaktikler: Histamin, arakidonik asit türevleri, çeşitli peptidler
- Antikor ve C reseptörleri vardır.
- Eozinofillerde lizozim yerine **asit fosfataz ve peroksidaz** bulunur.
- **Hipobromid** iyonları oluşur.
- Parazitlere karşı daha etkilidirler.

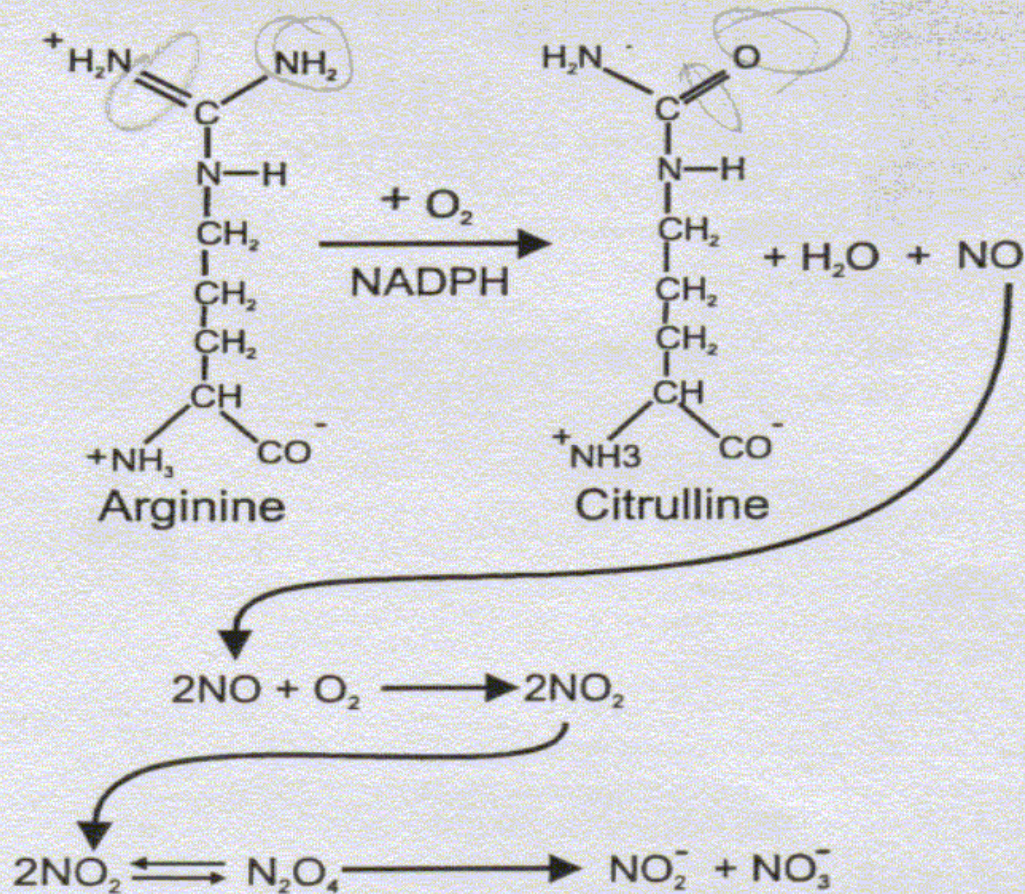
# Makrofaj fagositozu

- Sürekli ve çok sayıda fagositoz yaparlar.
- Fagositozda geç aktive olurlar.
- **C5a** ile nötrofillerden açığa çıkan **elastaz** ve **kollajenaz** monositleri bölgeye çekerler.
- Makrofajlar yabancı partiküllere opsoninler (antikor ve C3b) aracılığı ile direkt veya yüzey teması ile bağlanırlar.
- Makrofaj yüzeyindeki **integrinler** ölü veya hasarlı doku hücrelerine **kollajen ve fibronektin** ile direkt bağlanır.



- Makrofaj yüzeyindeki mannoz bağlayan reseptörler (MBR) bakteri kapsülü ve LPS inde bulunan mannoz molekülüne ve fukoz polisakkaridlerine bağlanmayı sağlar.
    - Öldürme ve sindirme
      - 1- Oksidatif mekanizma: myeloperoksidaz enzimi yoktur. NO sentetaz enzimi NADPH ve O<sub>2</sub> i kullanarak L- argininden, NO ve sitrulin oluşturur.
- NO, süperoksid anyonlarla reaksiyona girerek NO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> oluşturur.





**Figure 4-6** The production of nitric oxide from arginine, a major antimicrobial system in macrophages.

- Bu maddeler monoklonları öldürür.
- Doku hasarına neden olur.
- 2-Non-oksidatif mekanizma: lizozim, elastaz, defensin, katepsin

# Makrofajların diğer görevleri

- 1- Antijen işleme ve sunma
- 2- Salgılanan çeşitli maddeler: lizozim, kollajenaz, proteaz, **IL-1**, IL-1beta, 3, 5, **6**, 8, 10, **12**, komplement molekülleri, prostaglandinler, iNOS, **TNF-alfa**, EAF, PAF, IFN-gama, çeşitli pıhtılaşma faktörleri salgılanır.
- Fagositozda: proteaz, kollagenaz, elastaz, plazminojen aktivatörleri salgılanır.
- 3- Yara iyileşmesi, büyüme faktörü salgılarlar.



# IL-1

- **Dendritik hücreler, lenfositler, endotelial hücreler, fibroblastlar, keratinositler, makrofajlar**
- Hayvan infekte olduğunda makrofajlardan salınan IL-1 dolaşıma katılır.
- **Beyne giderek ateş, kırgınlık, iştahsızlığa neden olur.**
- KC de AFP lerini sentezlettirir.
- **IL-1, lenfosit aktivasyonu (Th2)**
- **Th2: IL-4, 5 ve 10 salgılatır.**

# IL-6

- Fibroblastlar, endotelial hücreler, mezangial hücreler, keratinositler ve lenfositlerden salgılanır.
- AFP sentezi
- Ateşe neden olur.
- lenfositler, hepatositler, fibroblastlara etkir.

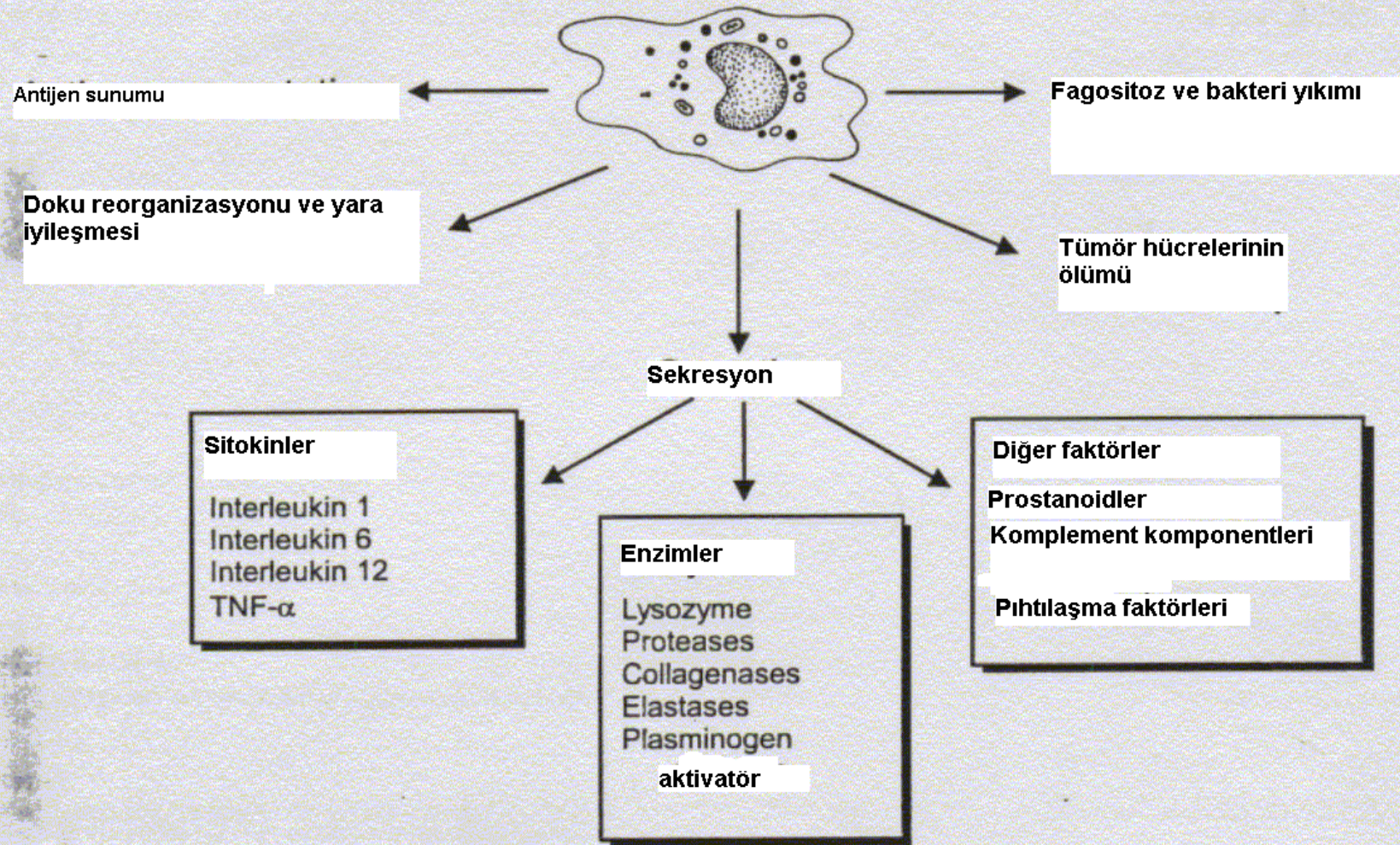
# IL-12

- Dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücreleri
- IL-1-----→Th2
- IL-12---→Th1-----→IL-2 ve IFN-gama
- NKC aktivasyonu

# TNF-alfa

- Endotoksinler uyarır.
- Makrofajlardan salınır. **Septik şok** gelişir.
- **Kilo kaybı, anemi, protein kaybı, depo lipid kaybı, ateş, DIC (yaygın damariçi pıhtılaşma)**
- AFP (Akut Faz Proteini)
- Makrofaj ve nötrofillerin **kemotaksisini** artırır.  
**Fagositik ve sitotoksik aktivitelerini** artırır.
- Tümör hücrelerinin ölümüne neden olur.

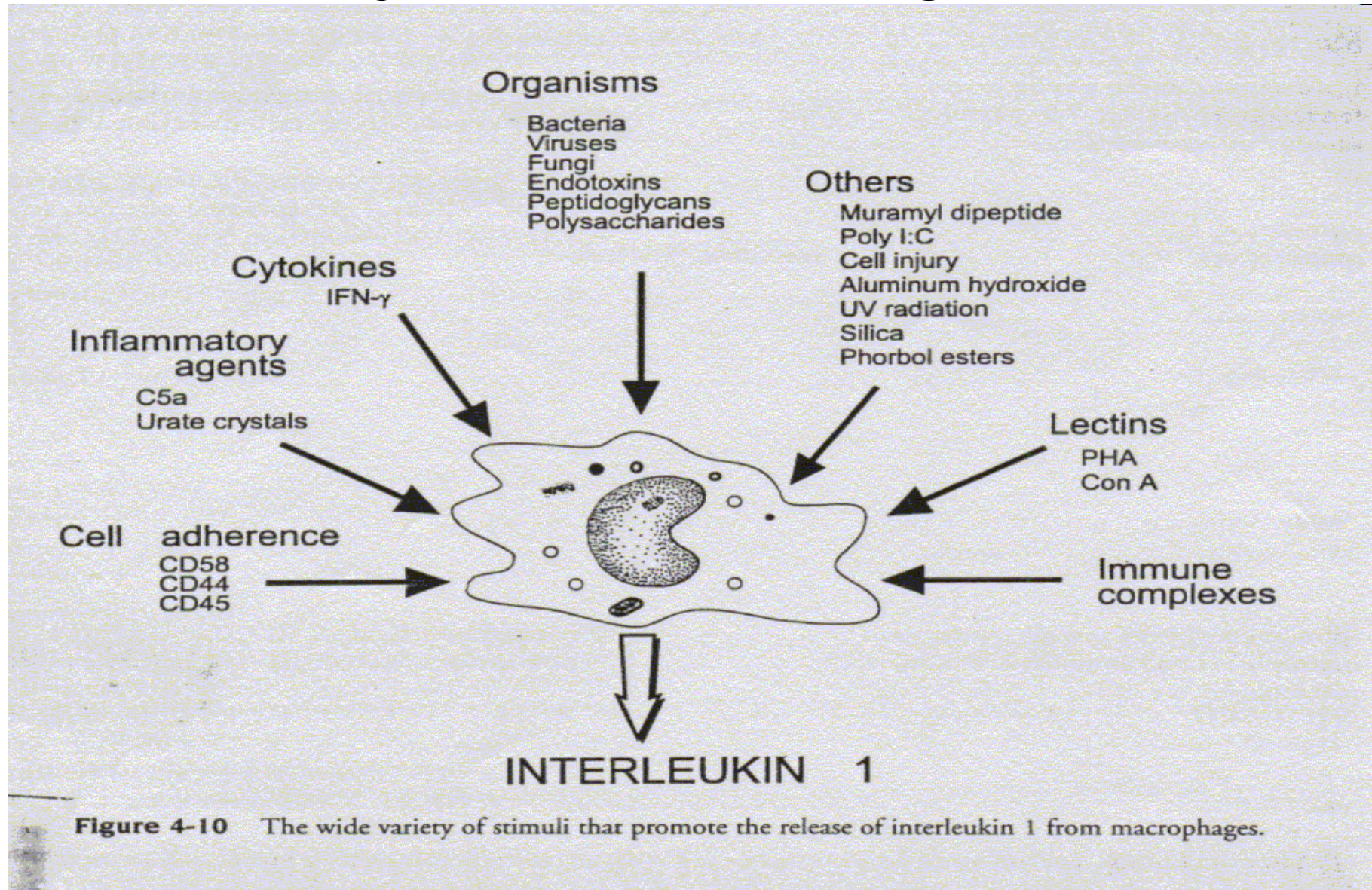




**Figure 4-9** The functions of macrophages. Note that these are major secretory cells.



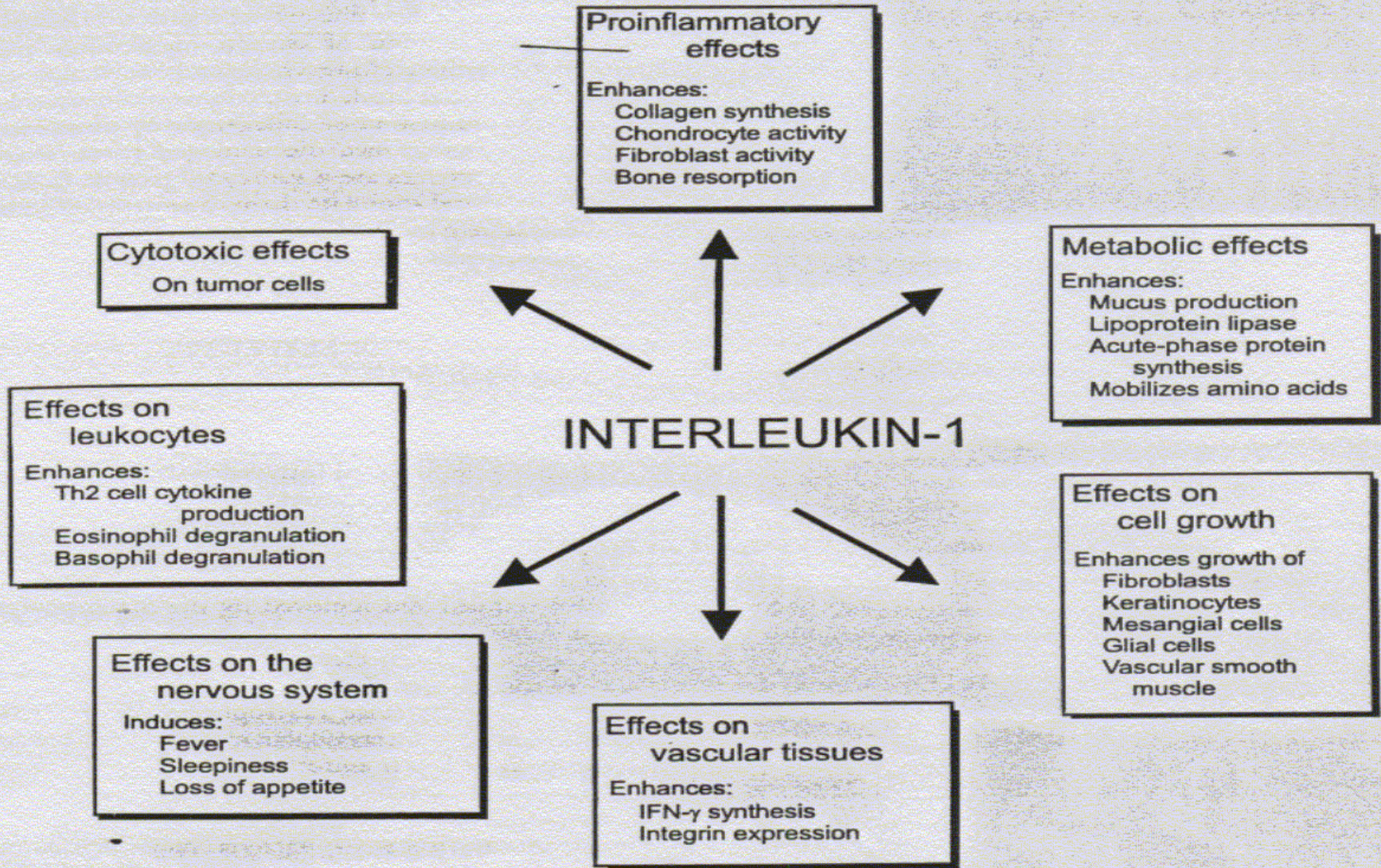
# Makrofajlardan IL-1 salgılanması



**Figure 4-10** The wide variety of stimuli that promote the release of interleukin 1 from macrophages.

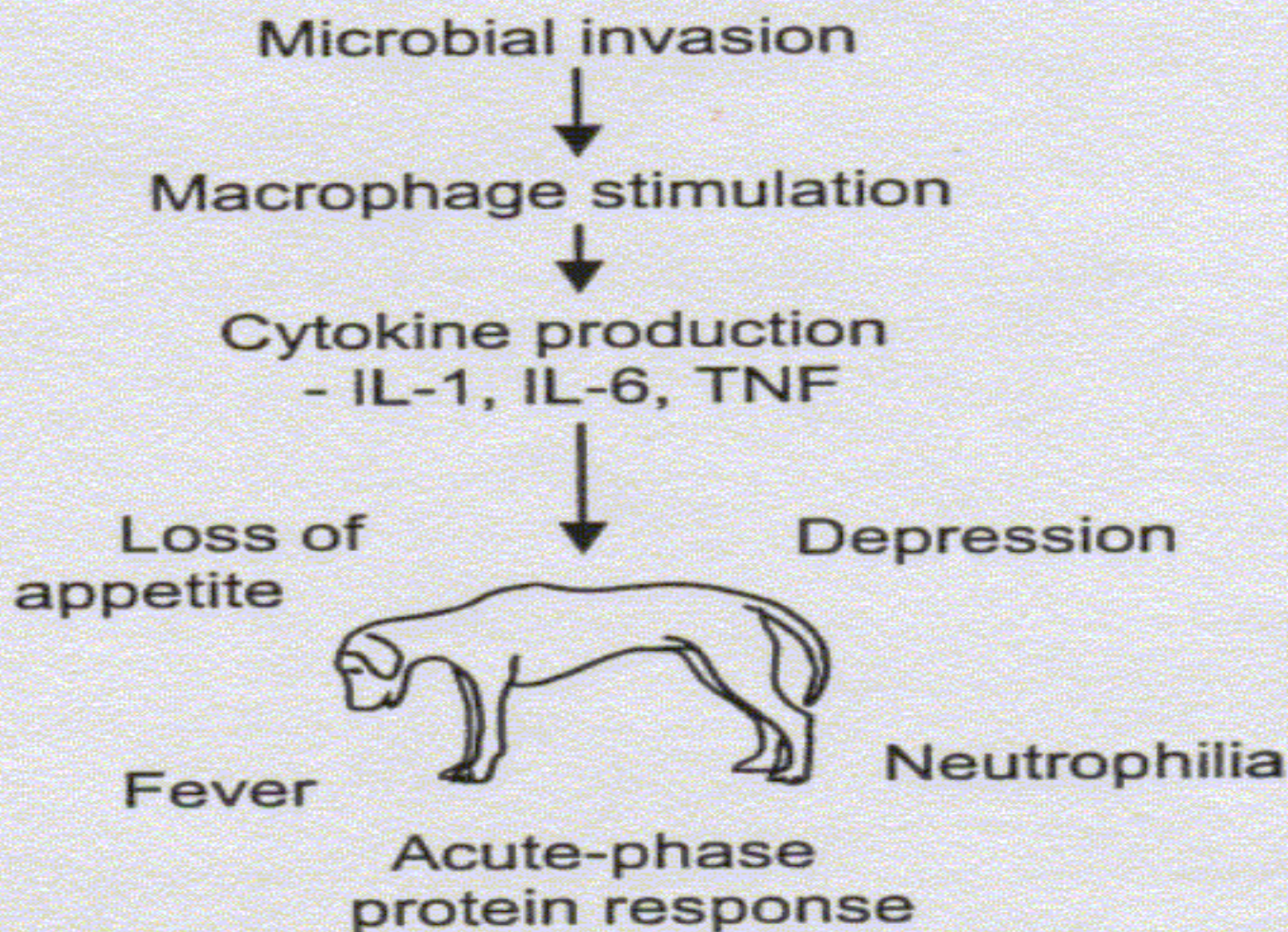


# IL-1 in fonksiyonları



**Figure 4-11** The effects of interleukin 1 on the cells of the body.



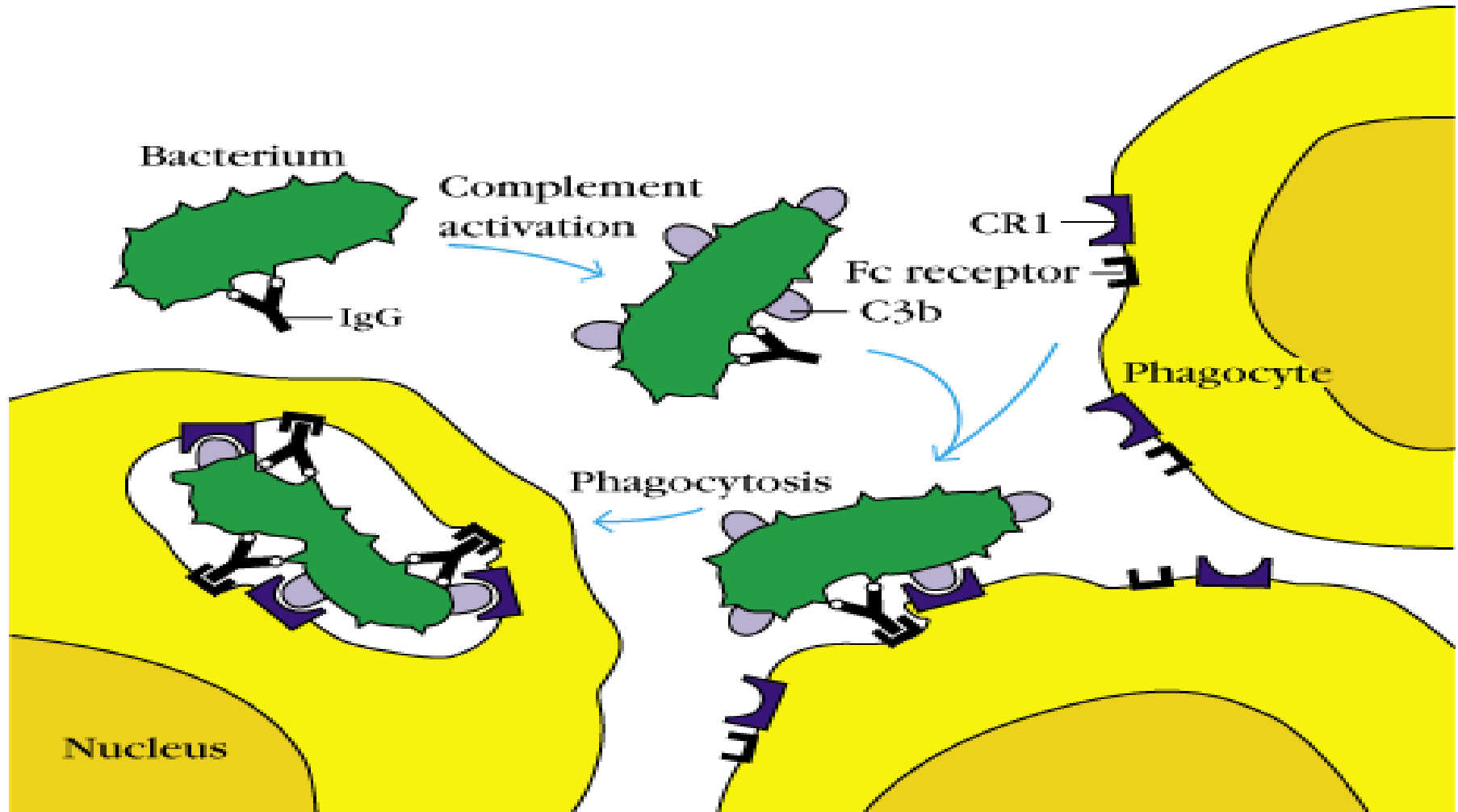


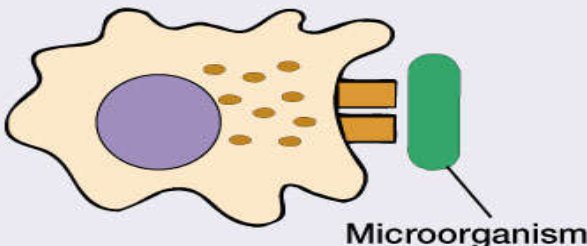
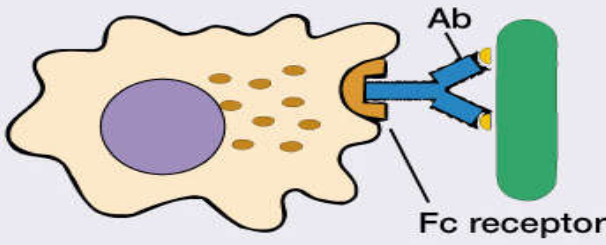
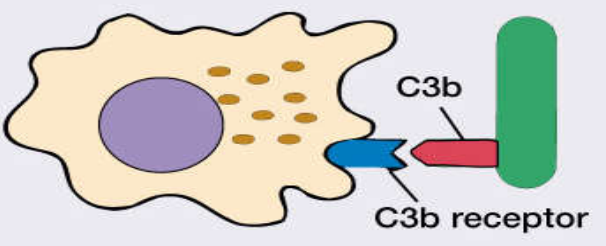
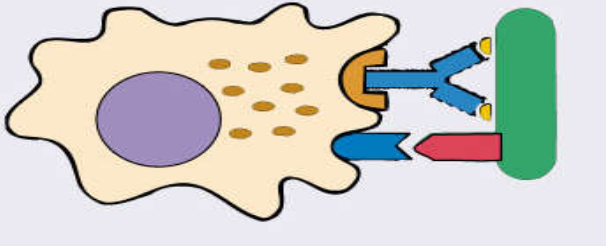
**Figure 5-10** The response of the body to inflammatory stimuli. Multiple systemic effects are caused by the three major cytokines secreted by macrophages, IL-1, IL-6, and TNF- $\alpha$ .



# Opsonizasyon

(a)



Phagocytic cell	Degree of binding	Opsonin
 <p>(a) Attachment by nonspecific receptors</p>	±	-
 <p>(b)</p>	+	Antibody
 <p>(c)</p>	++	Complement C3b
 <p>(d)</p>	++++	Antibody and complement C3b

# Ders Çıktıları-Sorular

- 1- Fagositik hücrelerin öldürme mekanizmalarını karşılaştırınız?
- 2- Fagositoya direnç gelişiminin nedenlerini belirtiniz?
- 3- Yangı sitokinlerini belirterek vücutta hangi fonksiyonları düzenlediklerini açıklayınız?
- 4- Opsonizasyon ve önemi