

SPEŞİFİK İMMUN YANIT AŞAMALARI

- **1-Tanırma aşaması**

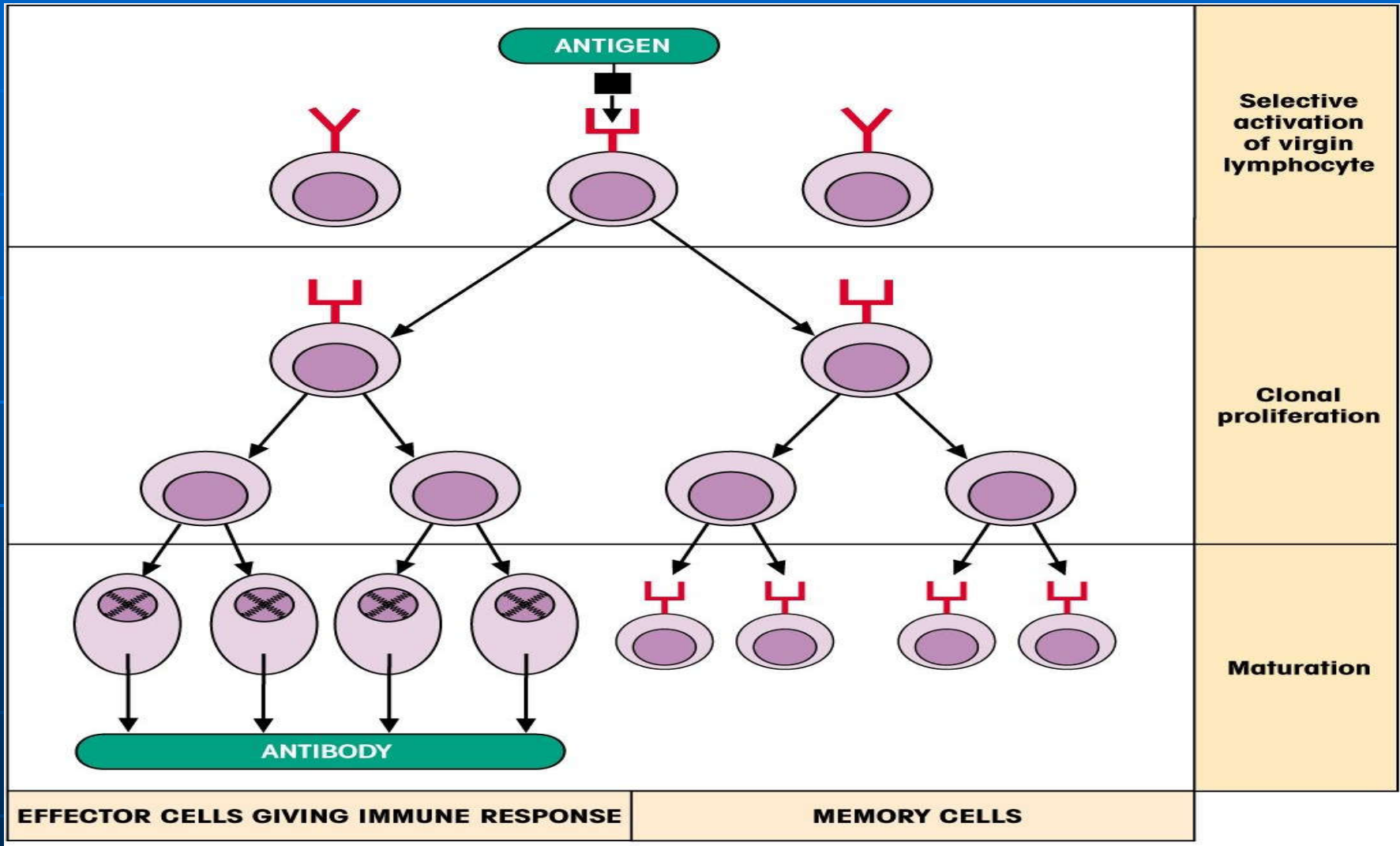
(T lenfosit, B lenfosit) (reseptör uyarımı)

- **2-Aktivasyon aşaması (çoğalma, değişim)**

- **3- Efektör aşama**

Lenfositlerin ve antikorların antijenleri etkisiz hale getirmek üzere fonksiyon gördükleri dönemdir.

B LENFOSİT KLONAL ÇOĞALMA



Klonal seleksiyon

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

İLK GÜN

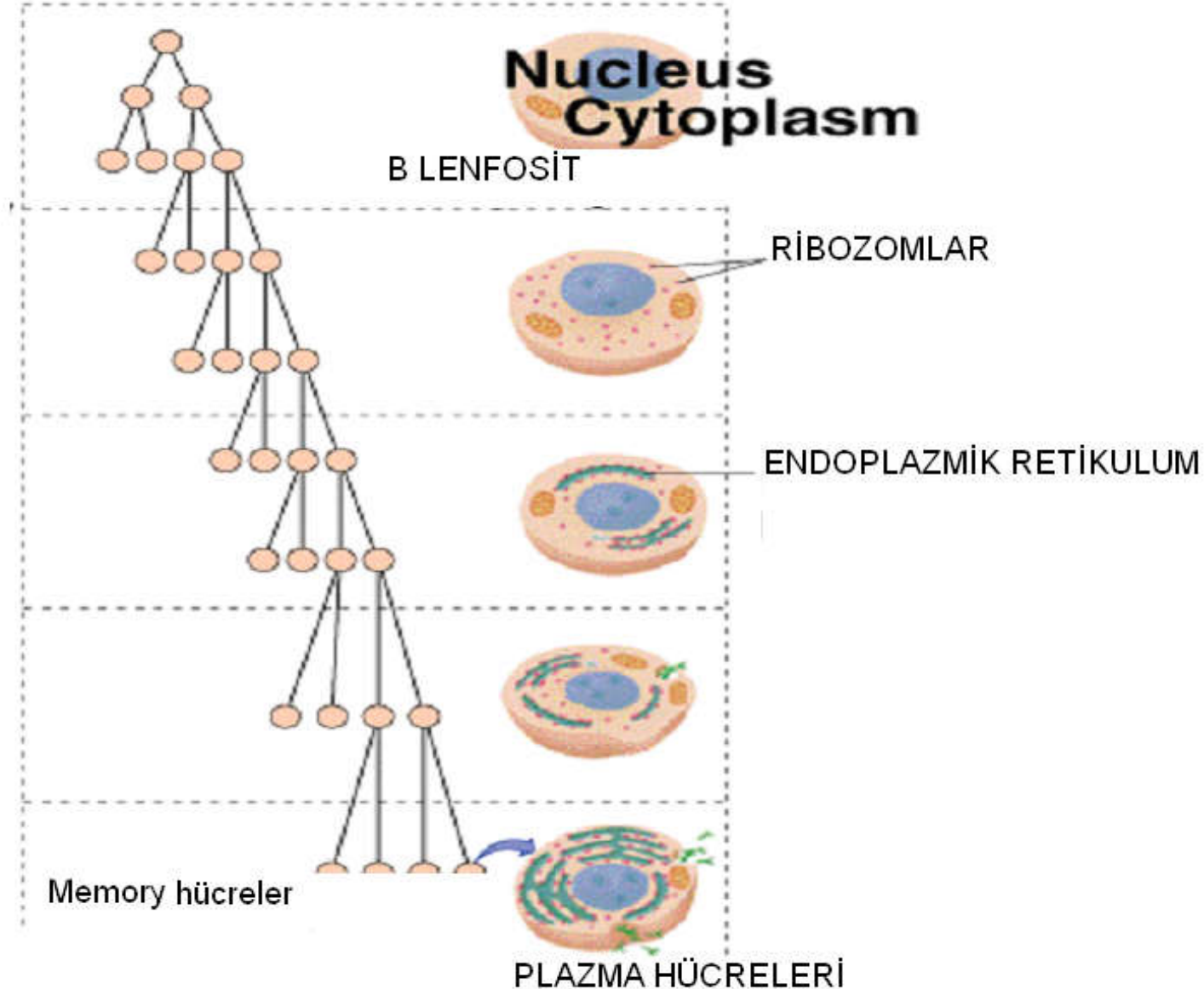
İKİNCİ GÜN

ÜÇÜNCÜ GÜN

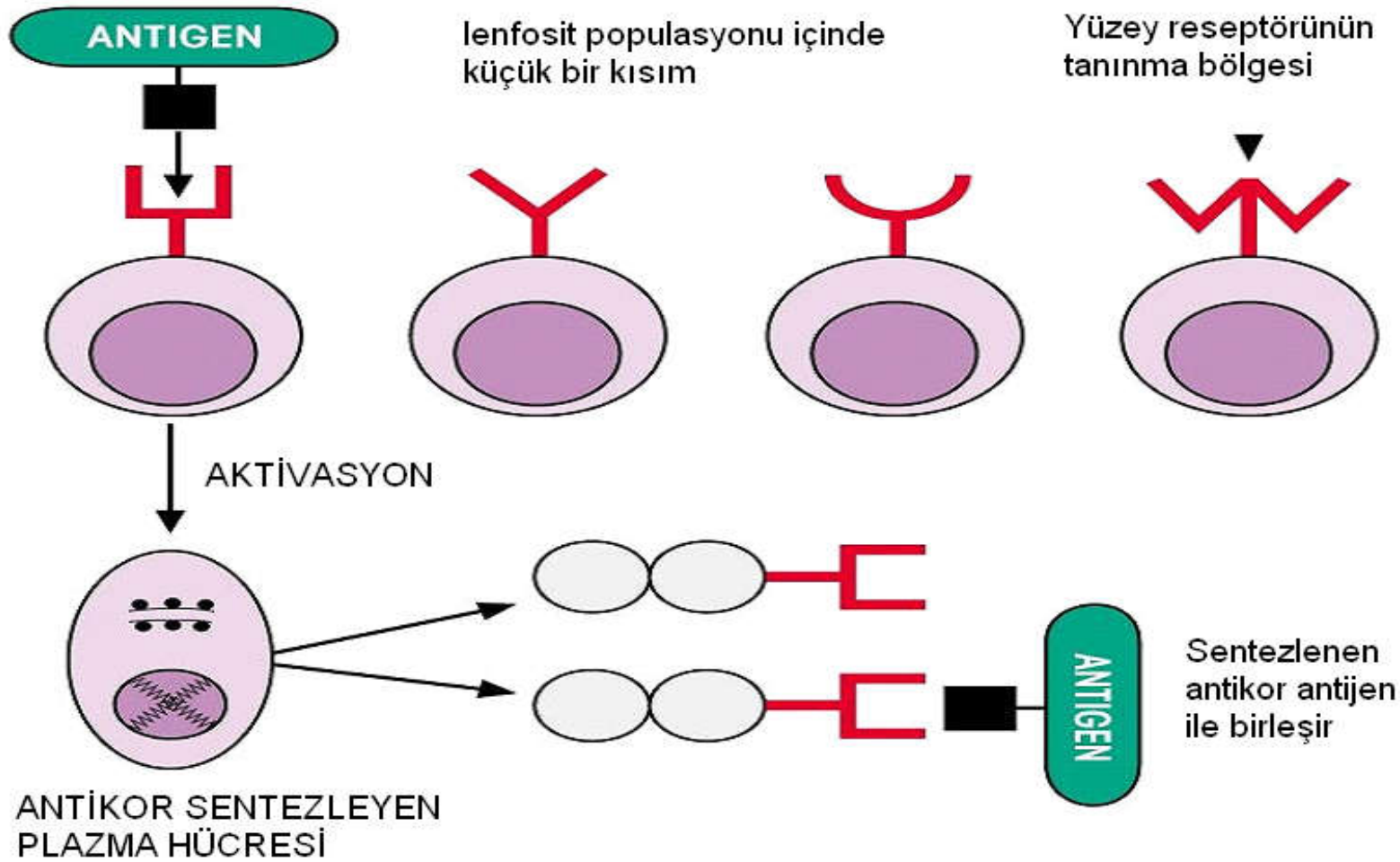
DÖRDÜNCÜ GÜN

BEŞİNCİ GÜN




KLON GELİŞİMİ



B LENFOSİT ANTİJEN TANITIMI



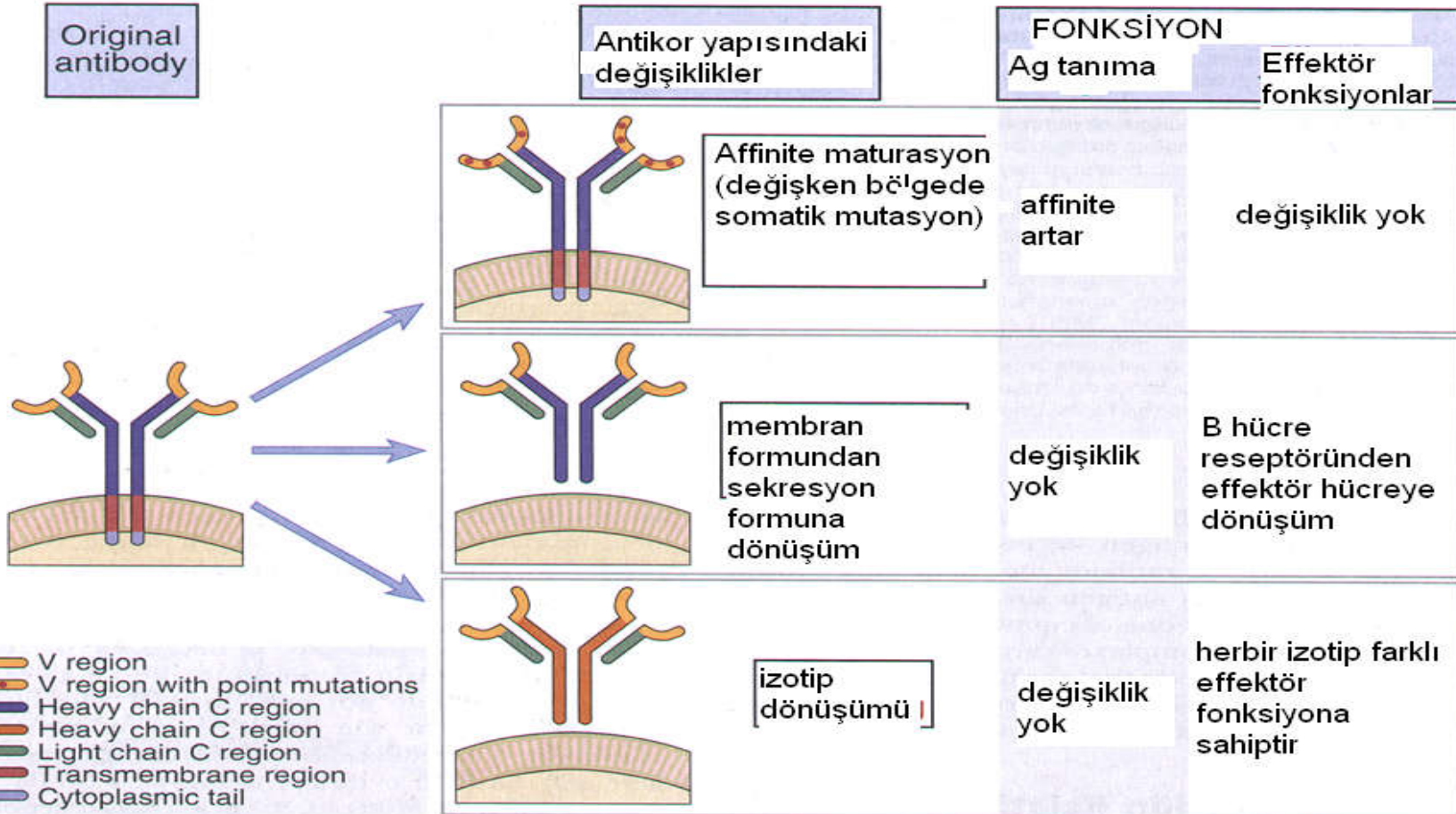
ANTİJEN BAĞLAYAN MOLEKÜLLER

Özellik	Antijen bağlayan molekül		
	Immunoglobulin (Ig) 	T cell receptor (TCR) 	MHC molecules* 
Antijen bağlanma bölgesi	3 VH ve 3 VL bölgesinde Ag bağlanma kısmı	3 V alfa, 3 V beta da	MHC-I, alfa1 ve alfa 2 MHC-II, alfa 1 ve beta 1
Bağlanan antijenin yapısı	makromoleküller (proteinler, lipidler, polisakkaridler, küçük moleküller)	peptid-MHC kompleksleri	peptidler
Antijenik determinantın yapısı	çeşitli moleküllerin linear ve konformasyonel determinantları	MHC-peptid kompleksi linear determinant 2-3 aa lik kısım	linear determinant, sadece bazı aa rezidüleri
Affinite	K_d $10^{-7} - 10^{-11}$ M immün yanıt sürecinde affinite artar.	K_d $10^{-5} - 10^{-7}$ M	K_d 10^{-6} M
On-rate and off-rate	Rapid on-rate, variable off-rate	Slow on-rate, slow off-rate	Slow on-rate, very slow off-rate

Abbreviations: CDR, complementarity-determining region; K_d , dissociation constant; MHC, major histocompatibility complex; V_H , variable domain of heavy chain Ig; V_L , variable domain of light chain Ig.

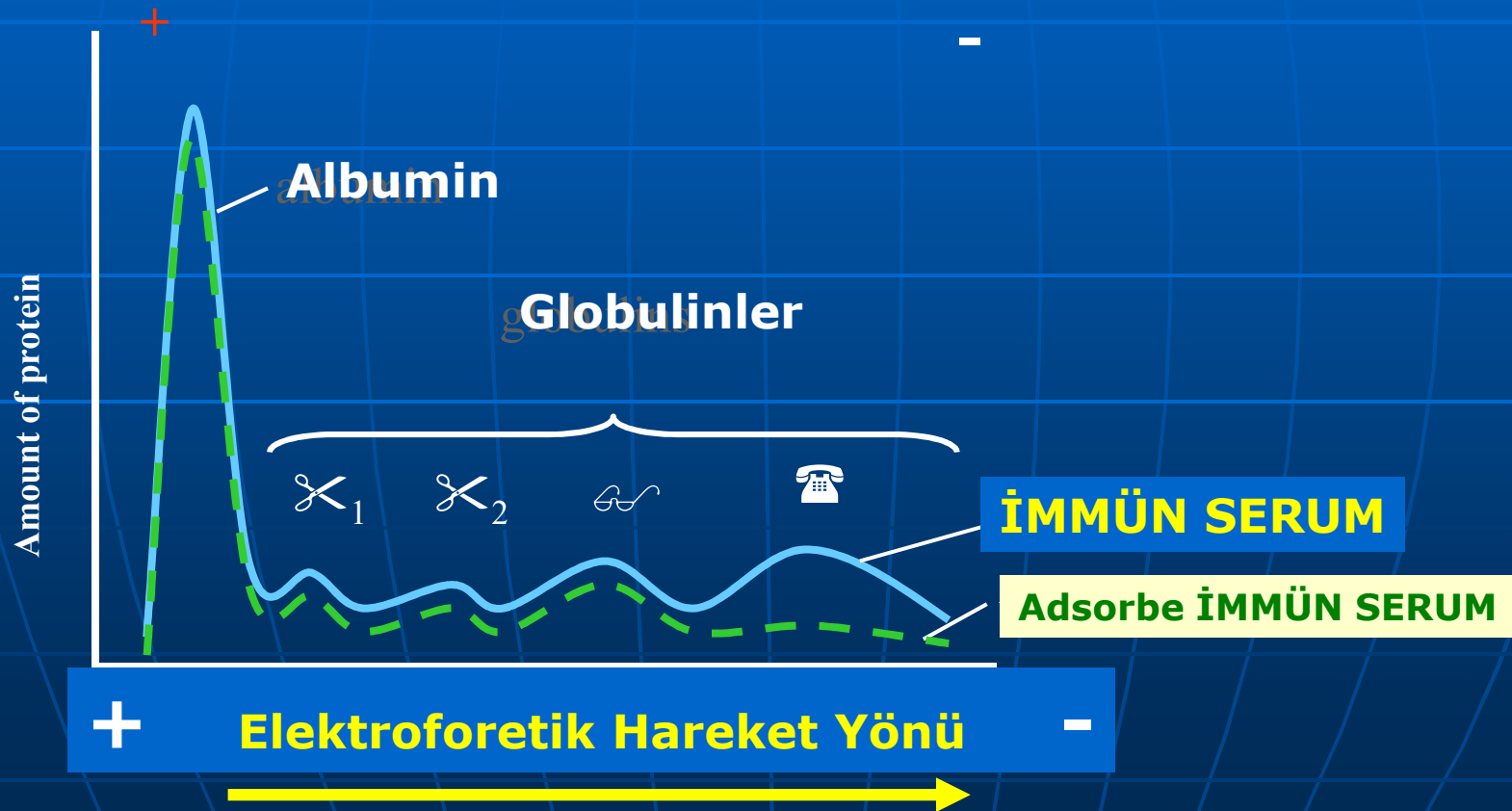
B Hücre Reseptörü (Ig) ve DEĞİŞİM SÜRECİ--→ Ab

PRİMER YANIT

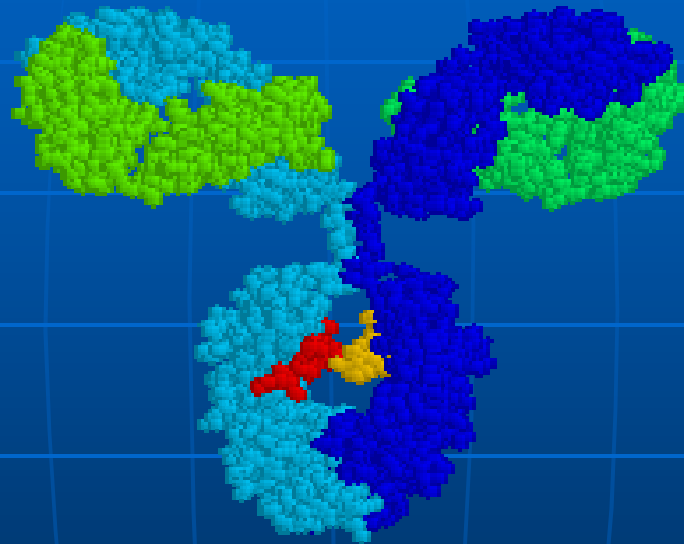


İMMUNOGLOBULİNLER

Kan serumunun elektroforez yöntemi ile ayrıştırılması sonucu elde edilen bileşenler arasında yer alırlar



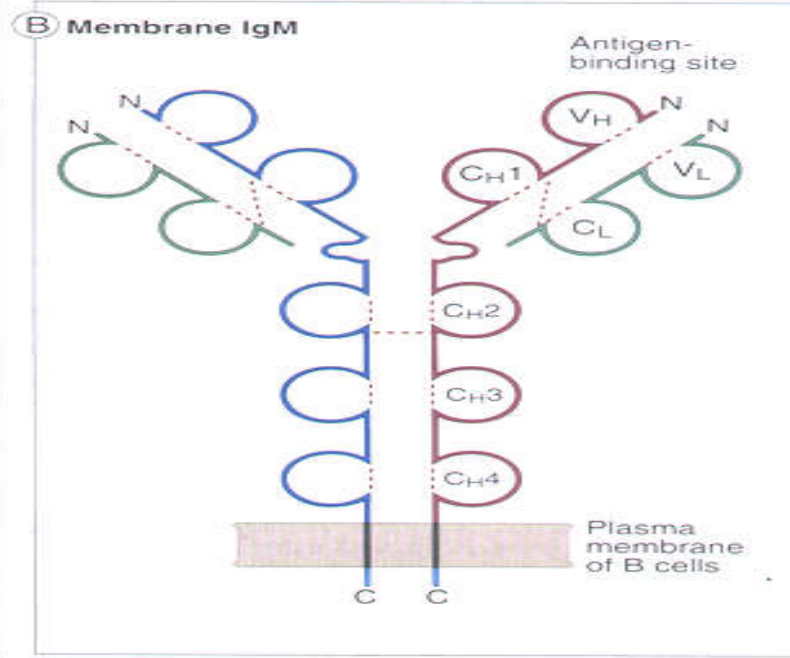
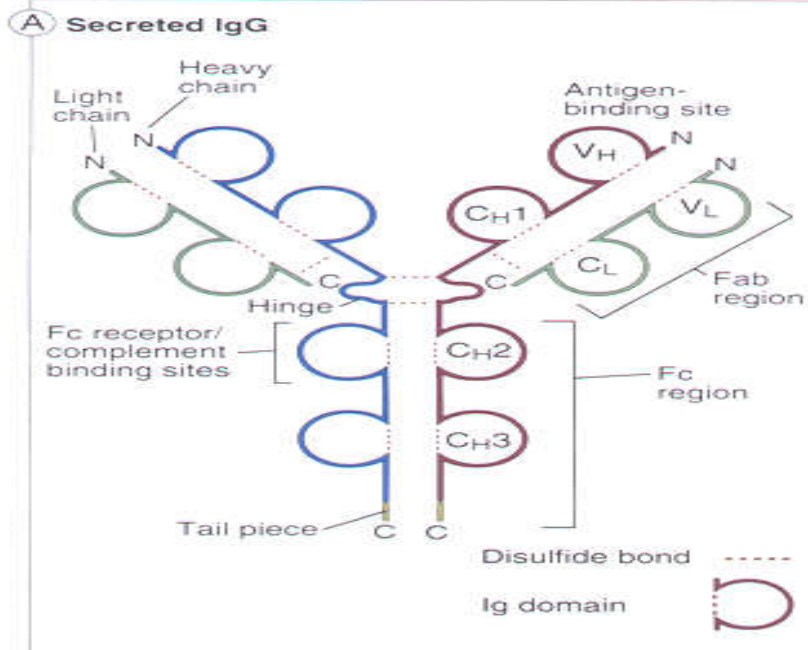
IgG molecule



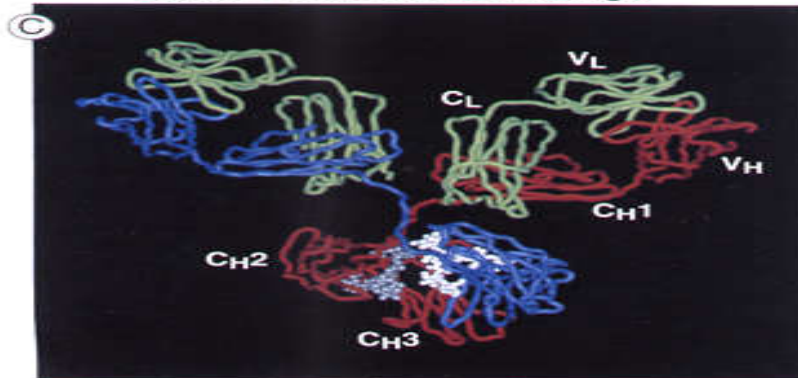
© 1996 Mike Clark

Used with permission from: Dr. Mike Clark, Immunology
Division, Department of Pathology Cambridge University,
Cambridge, England

İMMÜNOGLOBULİN (Ac) MOLEKÜLER YAPISI

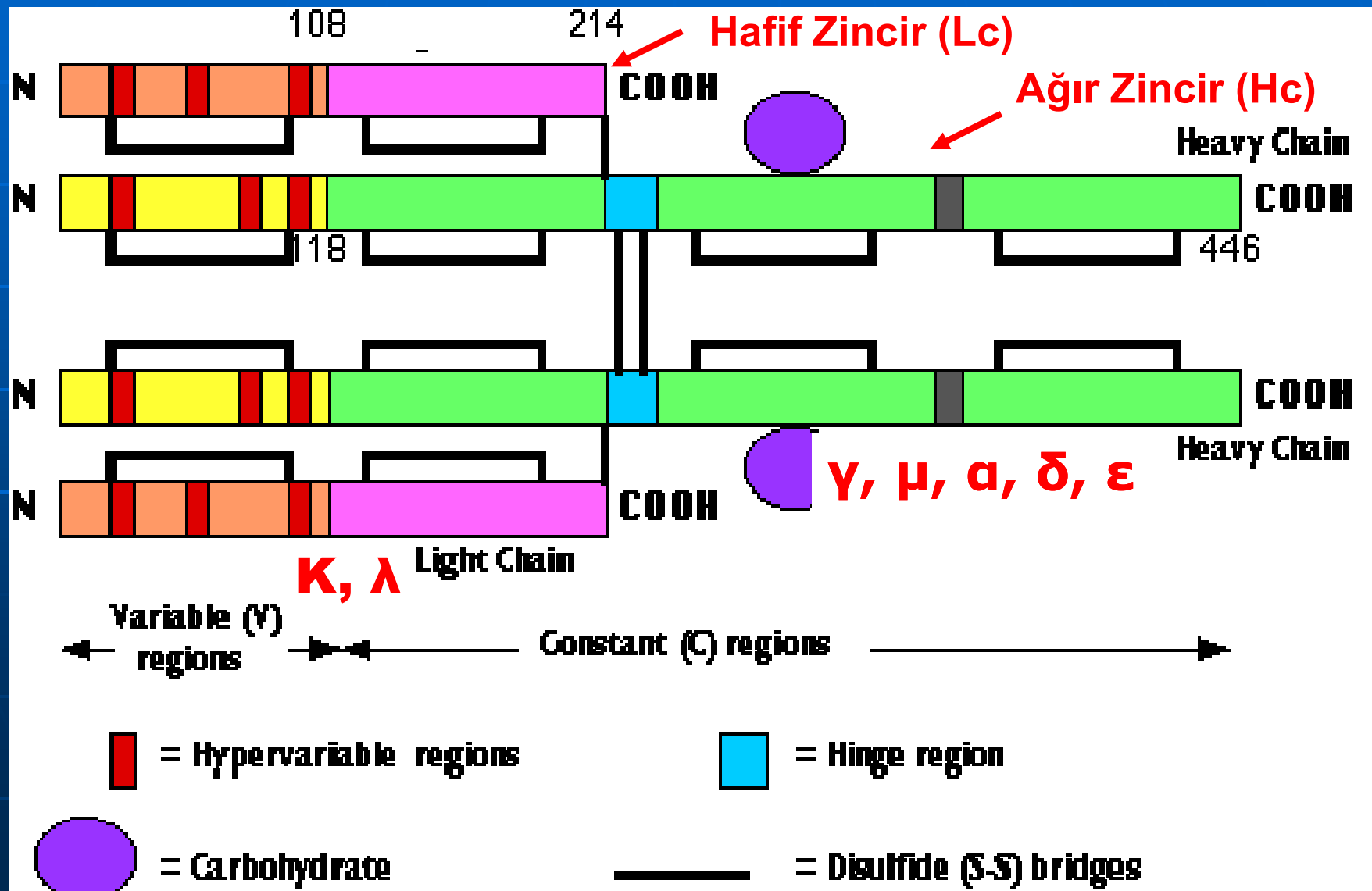


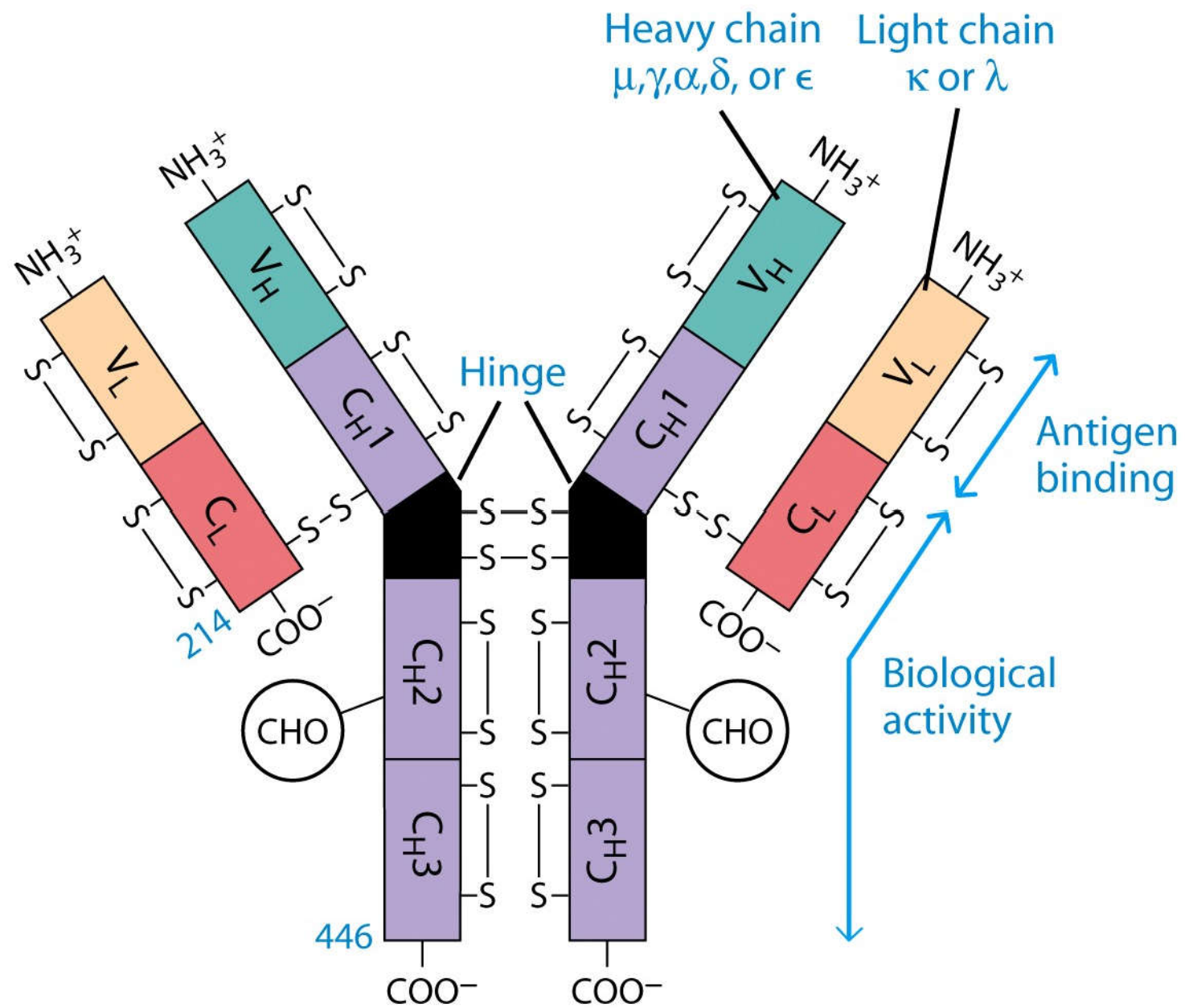
Crystal structure of secreted IgG



İmmünoglobulin X-Ray Cristallogramı

İMMÜNOGLOBÜLİN YAPISI





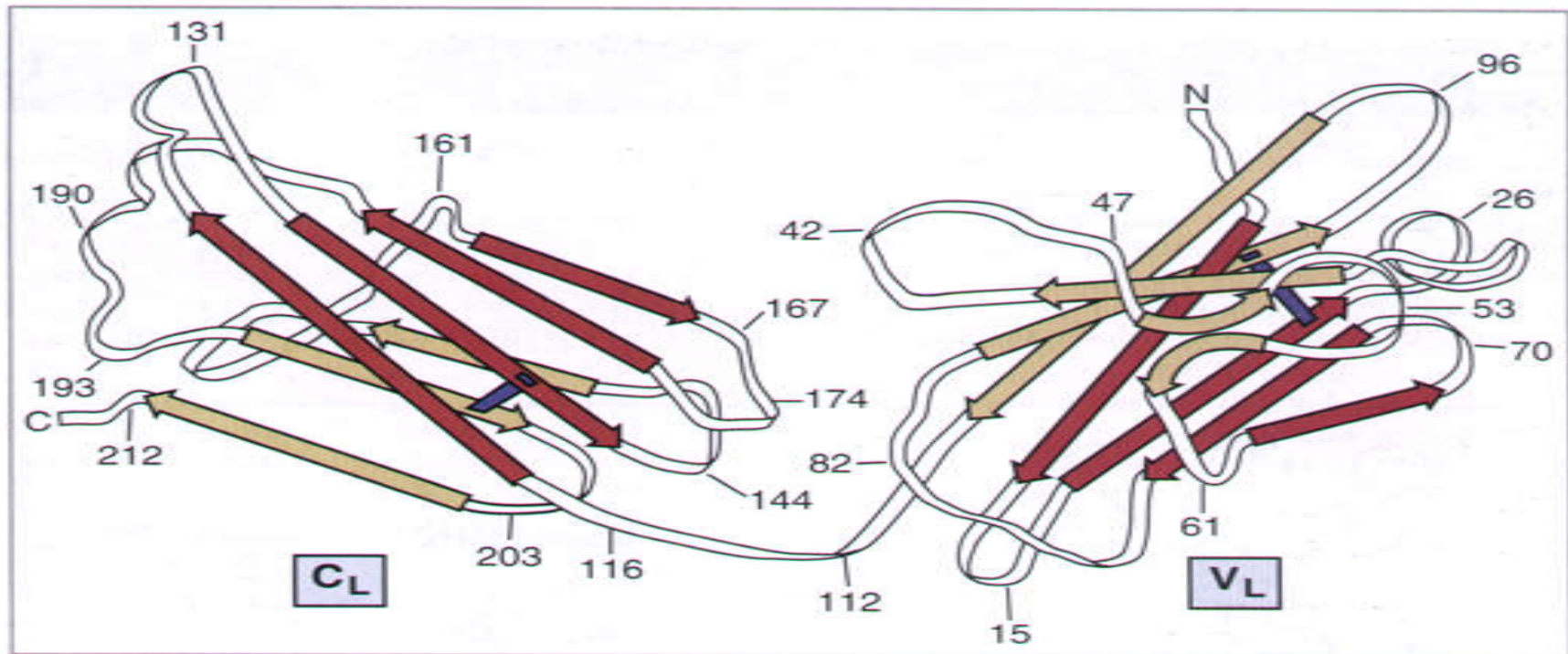
İMMÜNOGLOBULİN HAFİF ZİNCİRİ YAPISI (X Işın Kristallografisi) ANTİKOR İŞLEVİ

ÇOK REAKTİF ANTİJEN BAĞLAYAN BÖLGE ve AMİNO ASİT DEĞİŞKENLİĞİ

25-35 (7/5, 7/6, 6/4, 6/3)

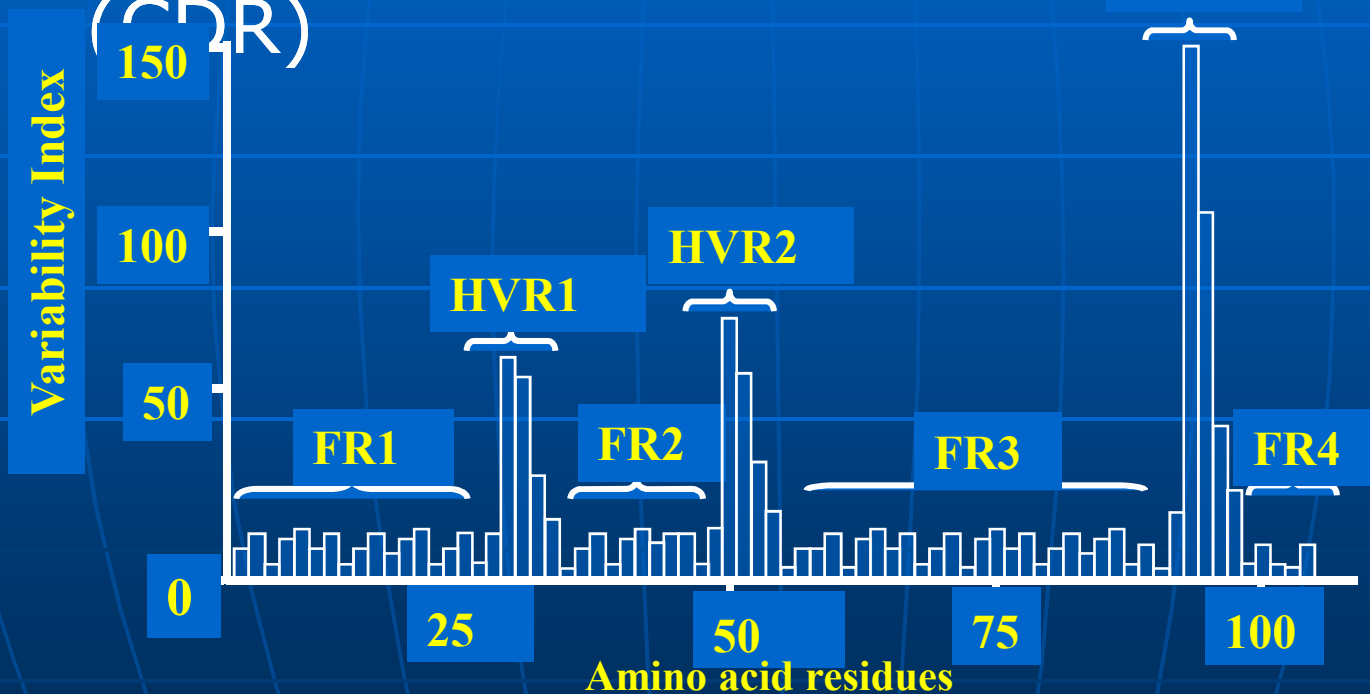
50-56

89-96 (13/8, 13/6, 13/10)



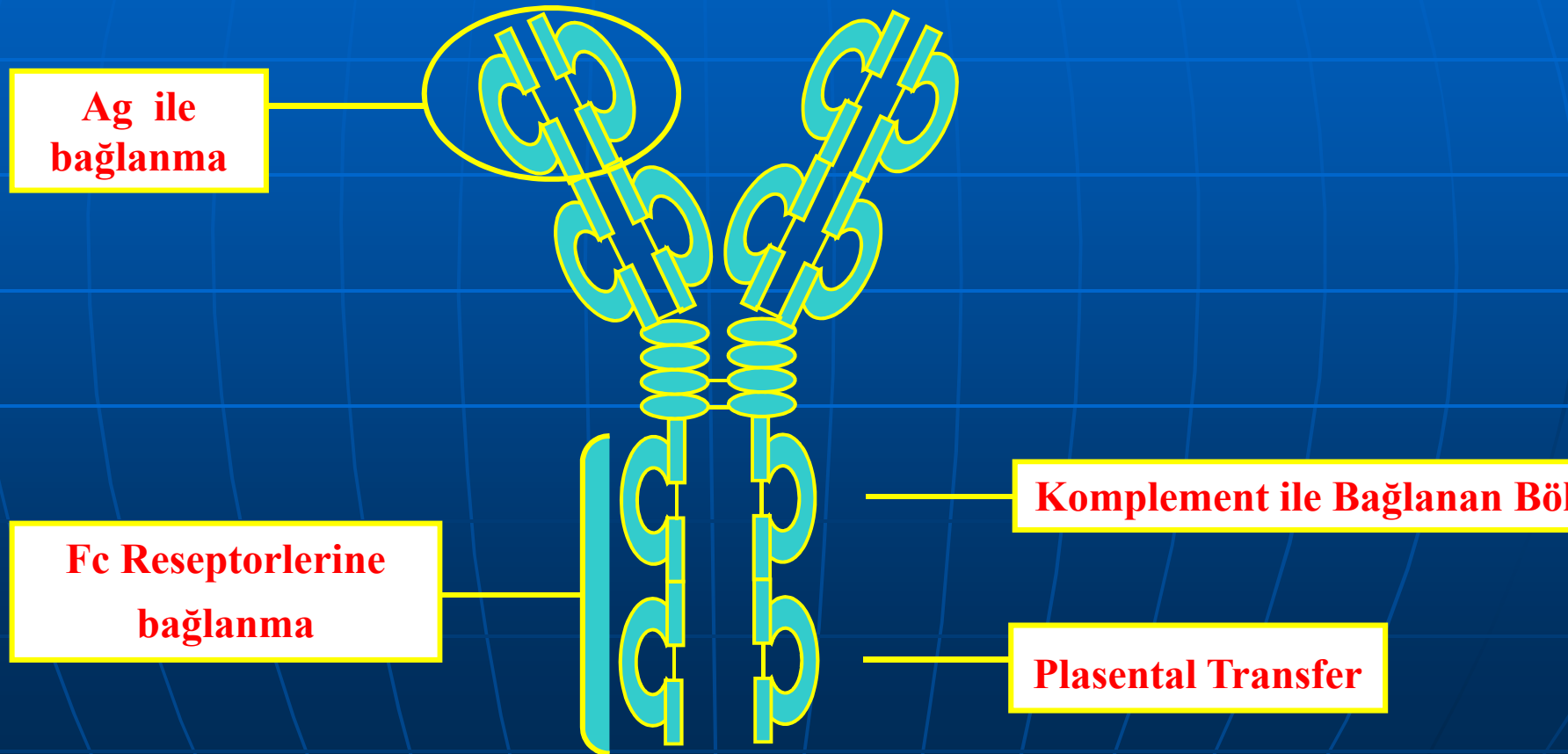
Değişken bölge yapısı

- Hypervariable (HVR) ya da complementarity determining region (CDR)



- Framework regions

Immunoglobulin Fragmentleri: YAPI/İŞLEV İLİŞKİSİ



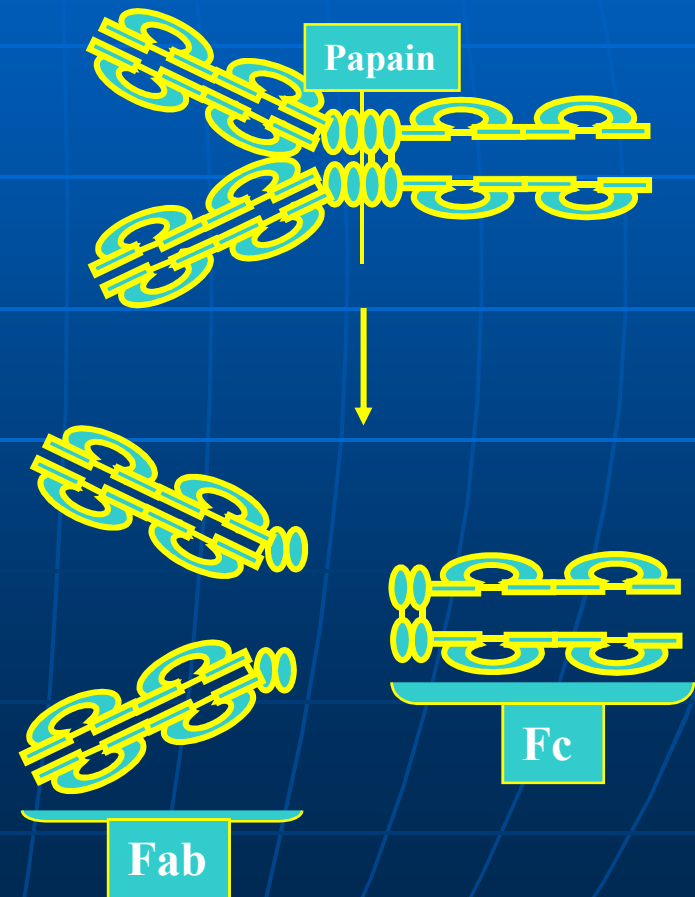
Immunoglobulin Fragmentleri YAPI/İŞLEV İLİŞKİSİ

■ Fab

- Ag bağlanma
- Spesifite V_H ve V_L ile belirlenir.

■ Fc

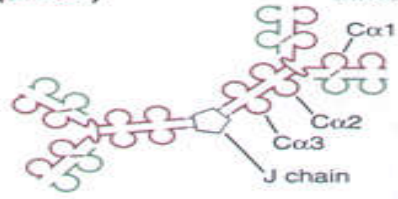


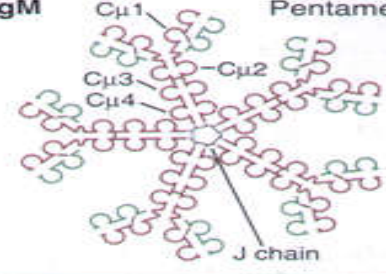
- Effektör fonksiyonlar



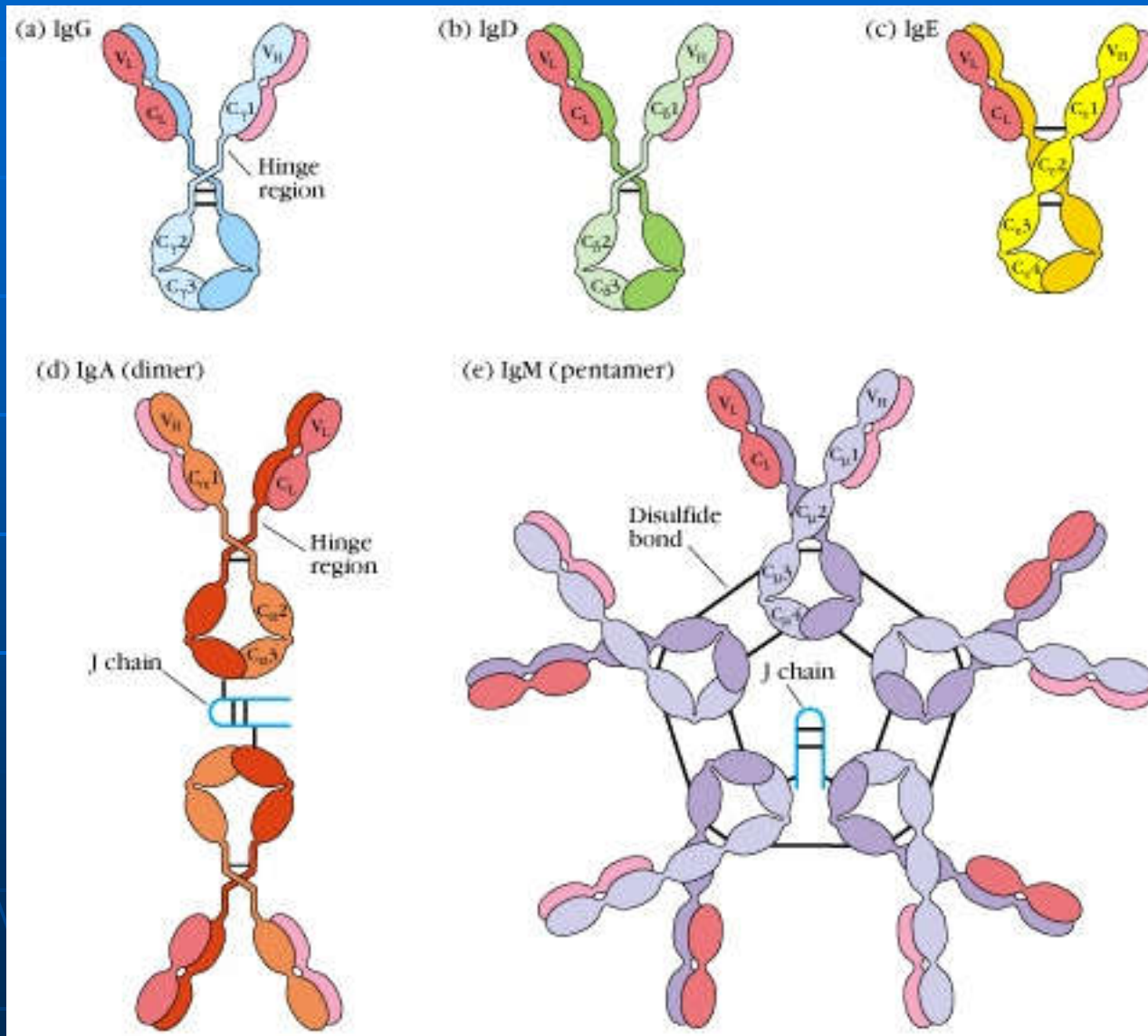
İMMUNOGLOBÜLİN İŞLEVLERİ

- **Antijen Tanıma İşlevi:**
 - Ag tanıma özgün bir olgudur. 1 AA değişikliği bile tespit edebilme özelliğindedir. Ör: Lösin ve Valin (+Metilen grubu)
10₁₀ farklı molekül parçası (epitop) tanıma kapasitesi
- **Yanıt (Effektör) İşlevi:** Ag tanıma işlevi dışında, Ig başka biyolojik işlevlere sahiptir:
 - 1* Komplement fiksasyon, (F_c fragmenti, Klasik ve Alternatif)
 - 2* Plasenta yoluyla geçiş, (Maternal bağışıklık IgG)
 - 3* Monositlere bağlanma, (NK ----→ ADCC IgG)
 - 4* Bazofil ve Mastositlere bağlanma (Allerjik reaksiyonlar IgE)
 - 5* Kolostrum yoluyla mukozal bağışıklık (IgA)

İMMÜNOGLOBULİN SINIFLARI (İZOTİP) ve BAZI ÖZELLİKLERİ (insan)

Isotype of antibody	Subtypes	H chain	Serum concentr. (mg/mL)	Serum half-life (days)	Secreted form	Functions
IgA	IgA1, 2	α (1 or 2)	3.5	6	IgA (dimer) Monomer, dimer, trimer 	Mucosal immunity
IgD	None	δ	Trace	3	None	Naive B cell antigen receptor
IgE	None	ϵ	0.05	2	IgE Monomer 	Immediate hypersensitivity
IgG	IgG1-4	γ (1, 2, 3, or 4)	13.5	23	IgG1 Monomer 	Opsonization, complement activation, antibody-mediated cytotoxicity, neonatal immunity, feedback inhibition of B cells
IgM	None	μ	1.5	5	IgM Pentamer 	Naive B cell antigen receptor, complement activation

Ig izotipleri büyüklük, protein sekansı ve fonksiyon

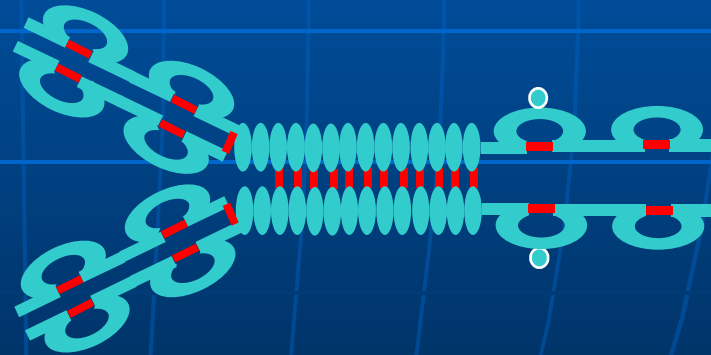
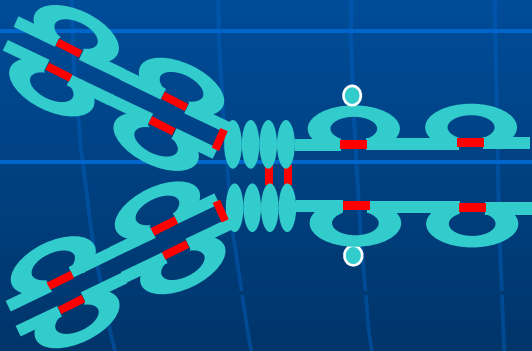


İmmunoglobulin İzotipleri (Sınıfları)

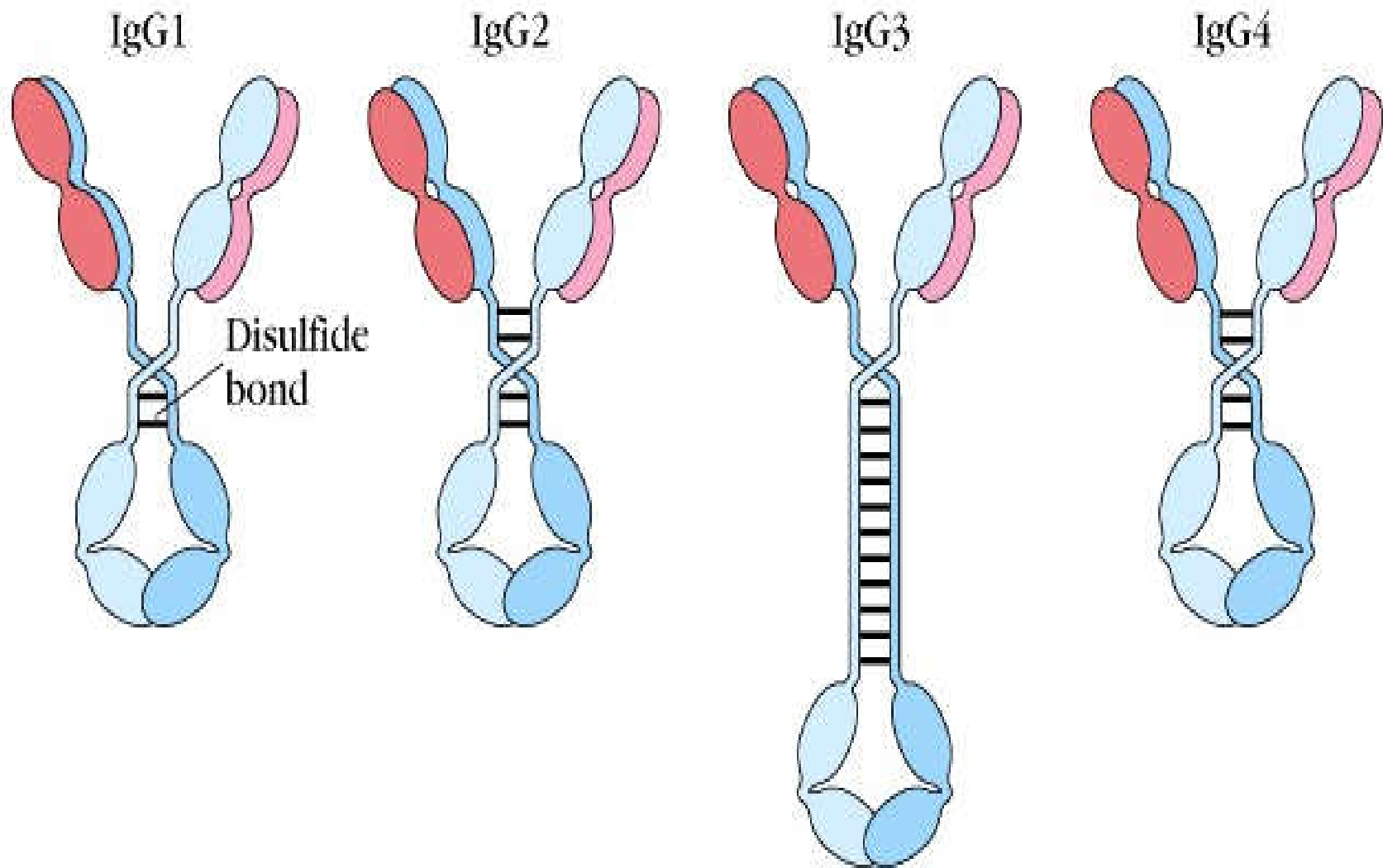
- IgG - Gamma (γ) ağır zinciri
- IgM - Mu (μ) ağır zinciri
- IgA - Alpha (α) ağır zinciri
- IgD - Delta (δ) ağır zinciri
- IgE - Epsilon (ϵ) ağır zinciri

IgG

- **Yapısı** Monomer (7S)
- **Özellikleri**
 - Major serum Ig
 - Vücut sıvılarında bulunan major Ig
 - Plasental transfer
 - Komplementi fikse eder (× IgG4)
 - Fc reseptorlerine bağlanır (× IgG2, IgG4)
 - Fagositlerle - opsonizasyon
 - K hücreleri ile - ADCC



IgG izotipleri



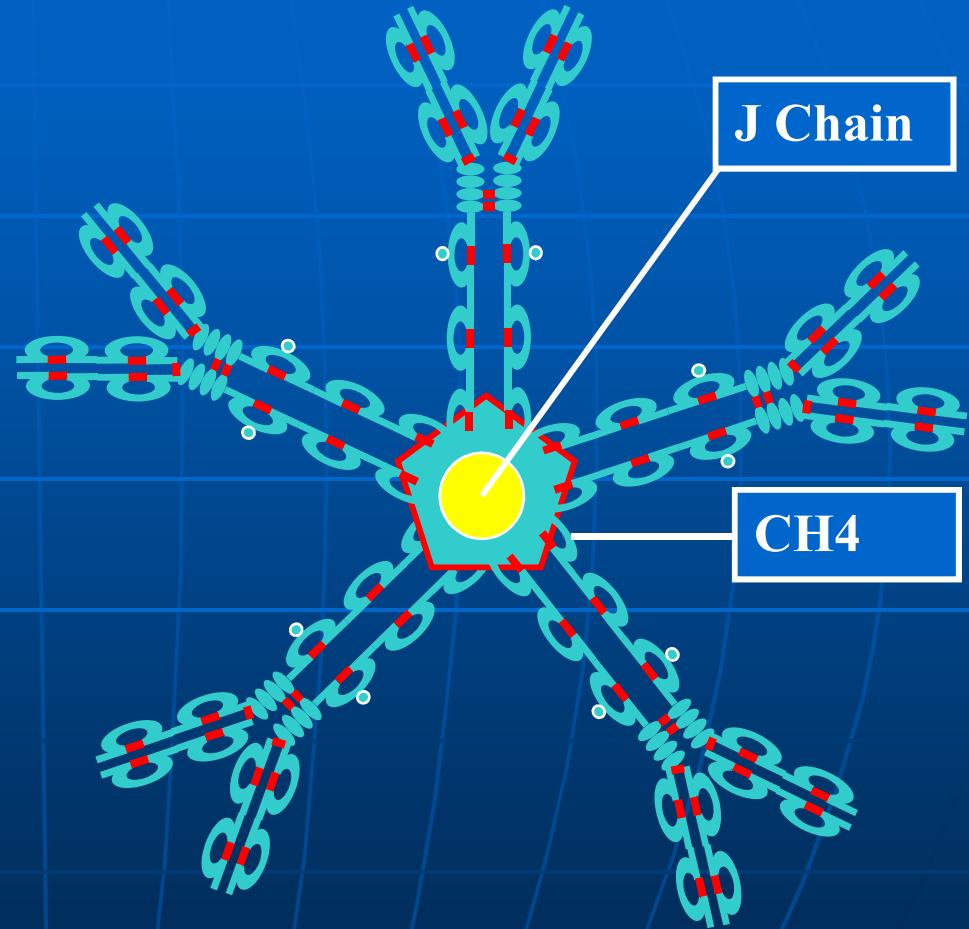
IgM

■ Yapı

- Pentamer (19S)
- Ekstra domain (C_{H4})
- J zinciri

■ Özellikler

- 3. yüksek serum Ig
- Fetus ve B hücreleri tarafından üretilen ilk Ig
- Komplementi fikse eder
- Agglutinasyon
- Fc reseptörlerine bağlanır
- B hücre yüzey reseptör Ig



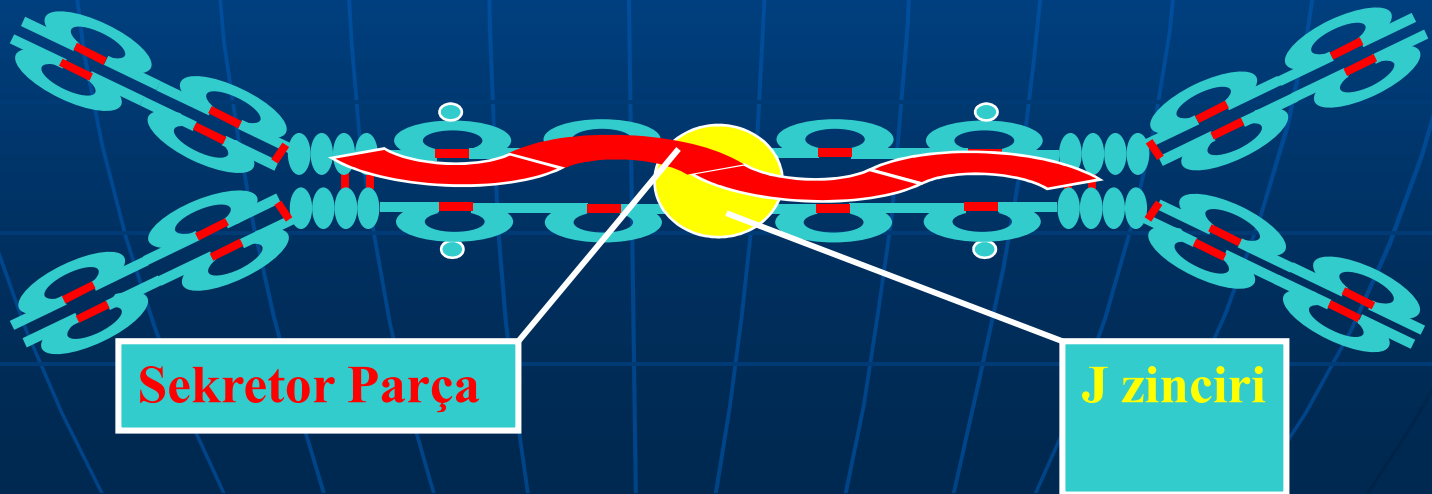
IgA

■ Yapı

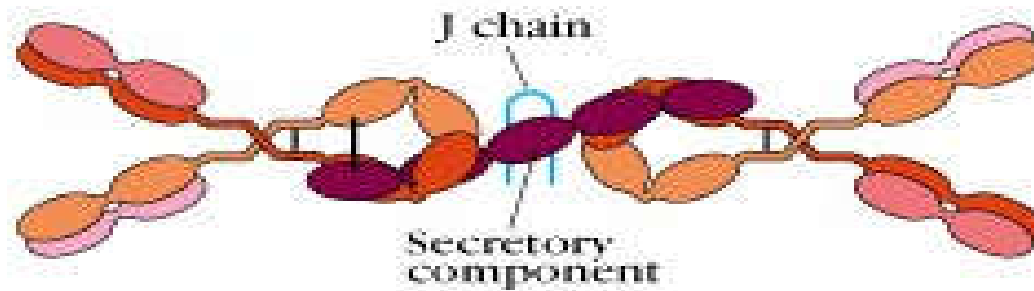
- Serum – monomer
- Sekresyonlarda (sIgA)
 - Dimer (11S)
 - J zinciri
 - Sekretör komponent

Özellikler

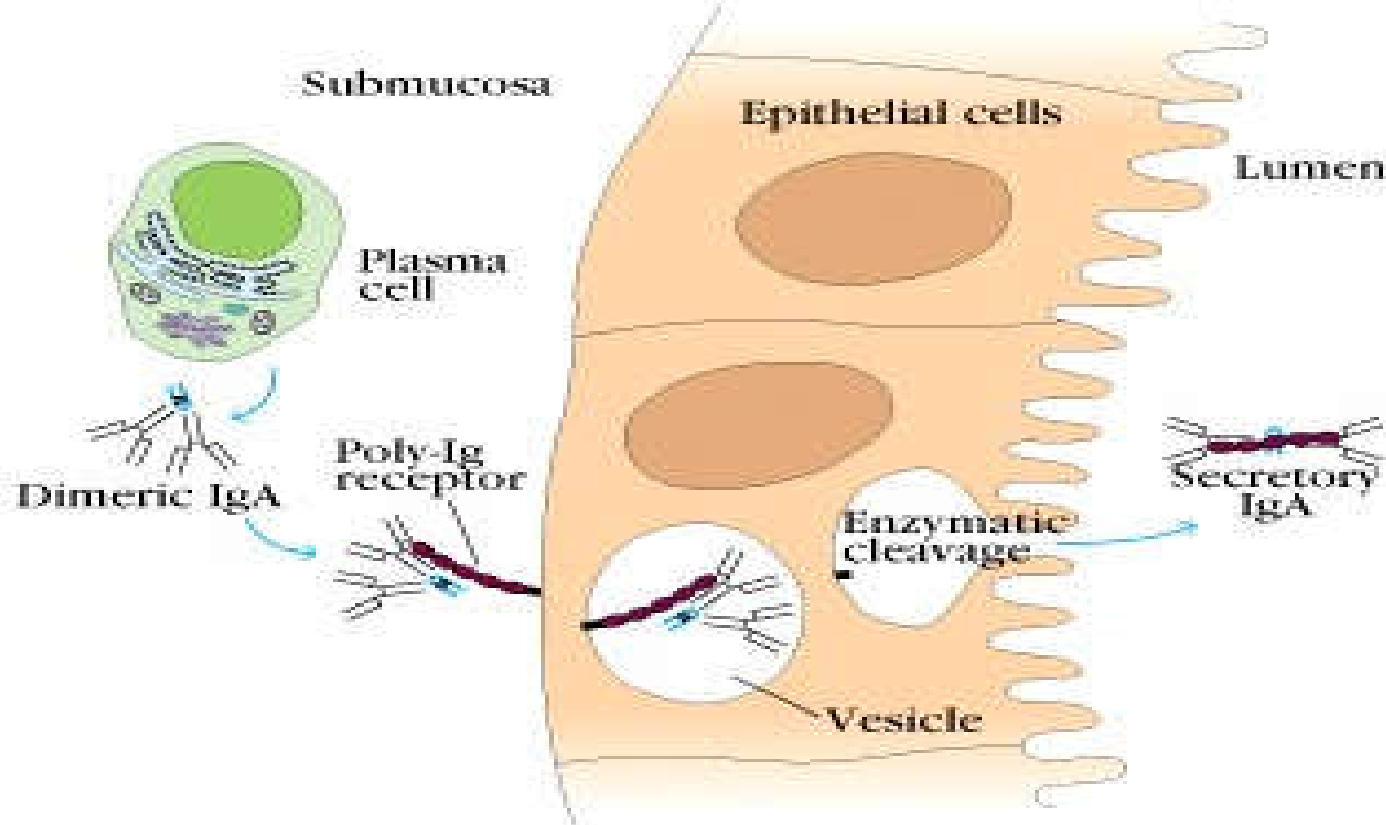
- 2. yüksek serum Ig
- Major sekretör Ig (Mukozal ya da Lokal Immunité) göz yaşı, tükürük, gastrik ve pulmonar sekresyonlar
- Komplementi fikse etmez (agrega olmadıkça)
- Bazı hücrelerde Fc reseptörlerine bağlanır.



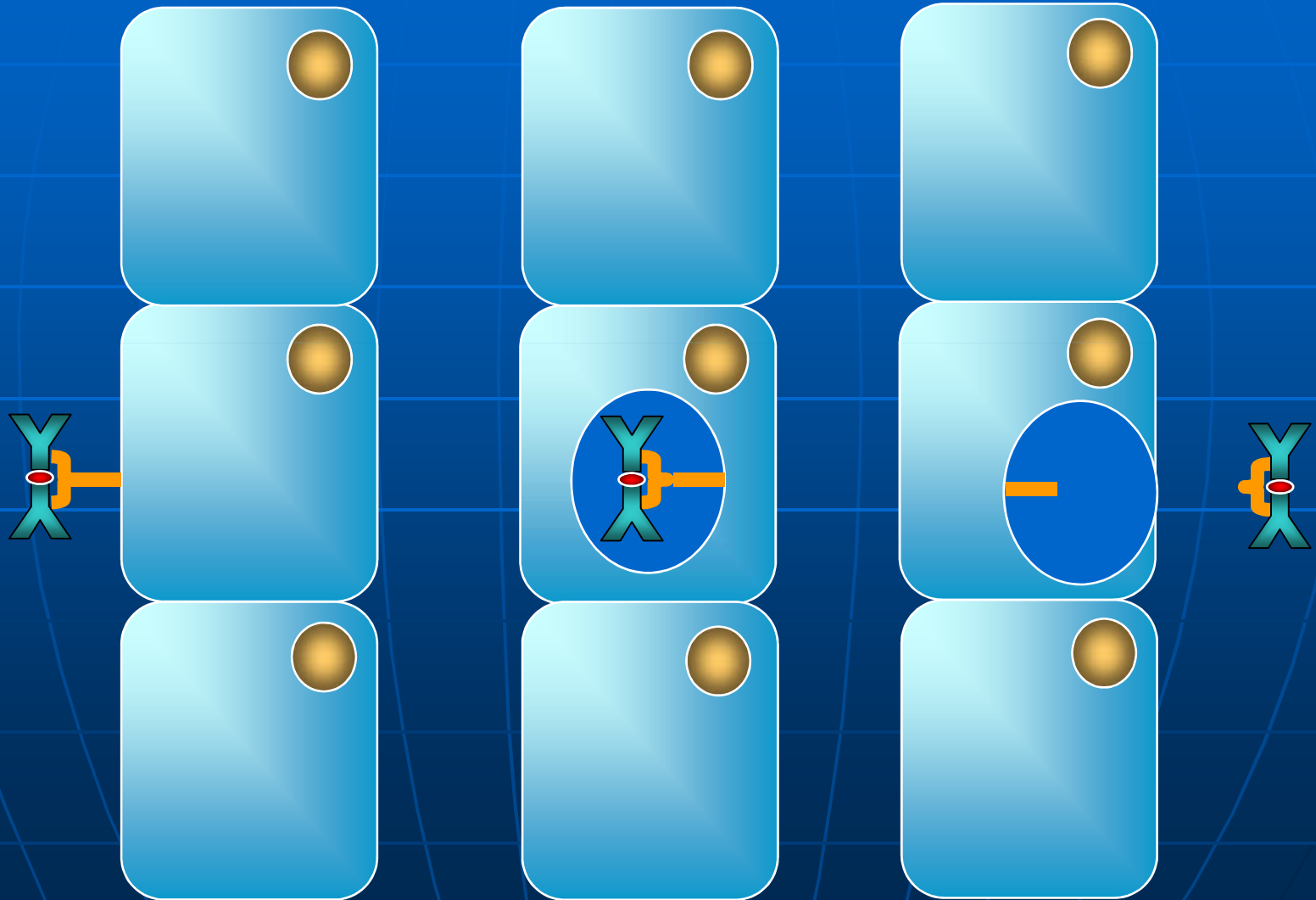
(a) Structure of secretory IgA



(b) Formation of secretory IgA



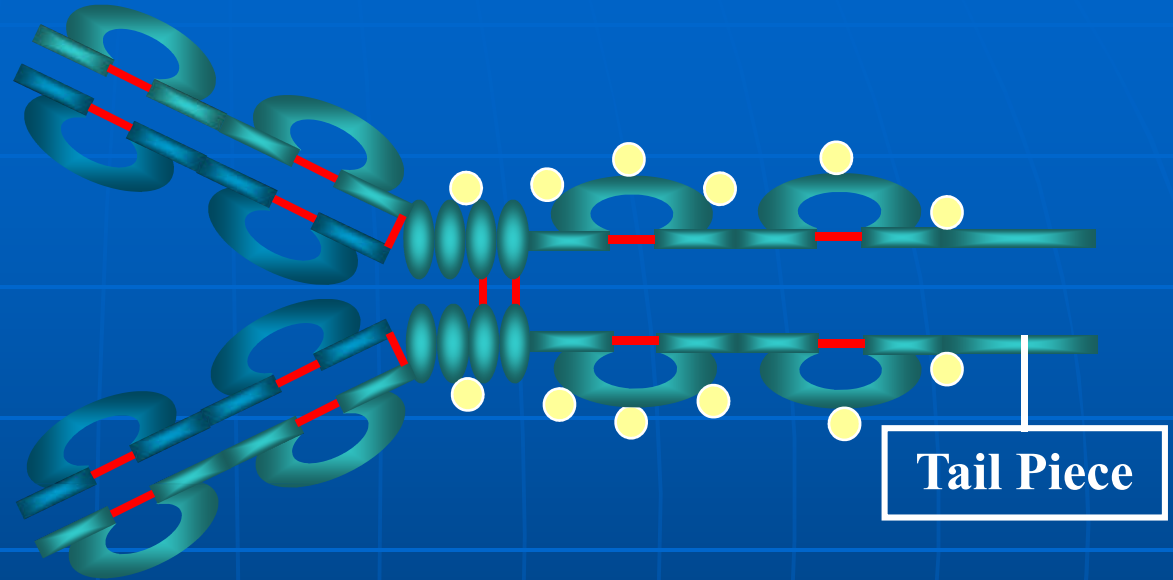
slgA Sekresyonu



IgD

■ Yapı

- Monomer
- Kuyruk kısmı



Özellikler

- 4. yüksek serum Ig
- B hücre yüzey Ig
- Komplementi bağlamaz

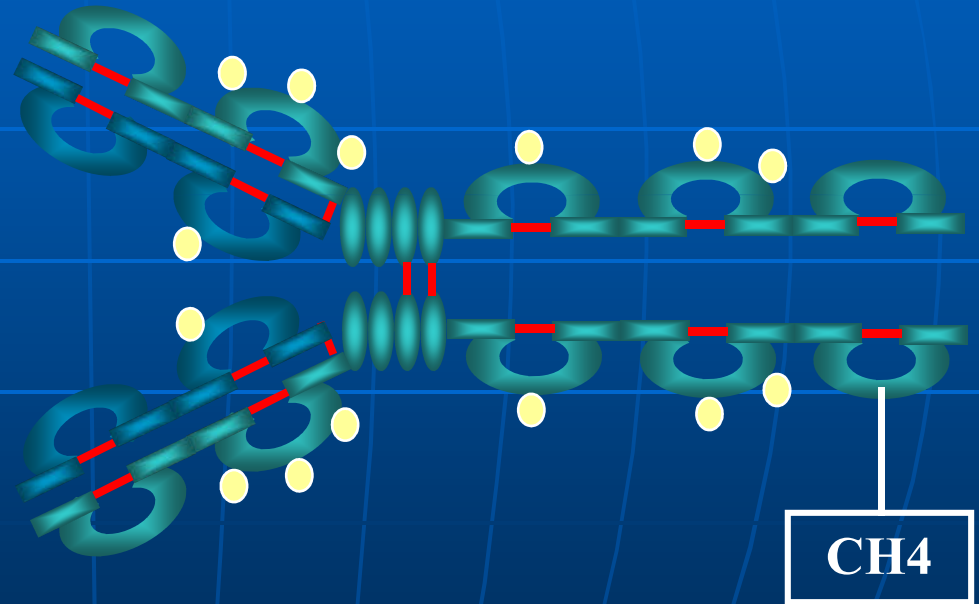
■ Yapı

- Monomer
- Ekstra domain (C_{H4})

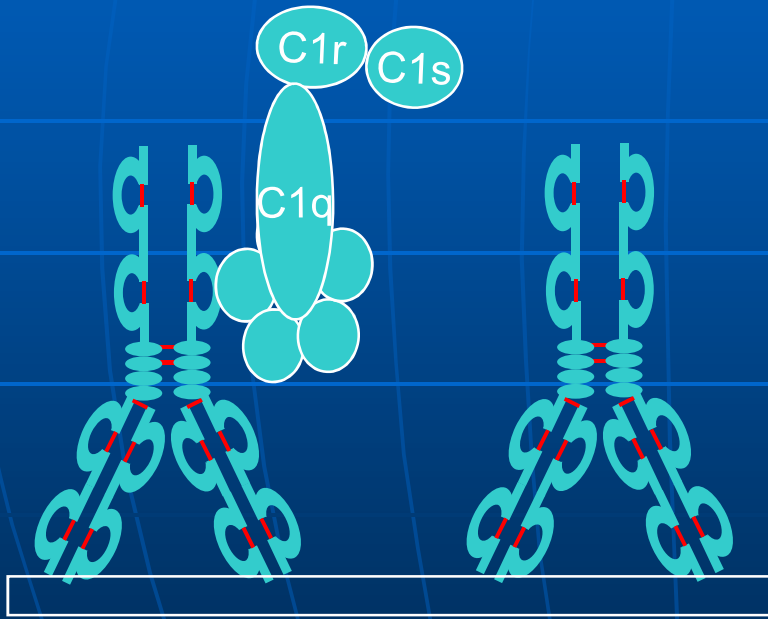
■ Özellikler

- En az bulunan serum Ig
 - Bazofil ve mast hücrelerine bağlanır (Ag bağlanmasına gerek yok)
- Allerjik reaksiyonlar
- Parazitik infeksiyonlar (Helmintler)
 - eozinofillerdeki Fc reseptörlerine bağlanır
- Komplemanı fikze etmez.

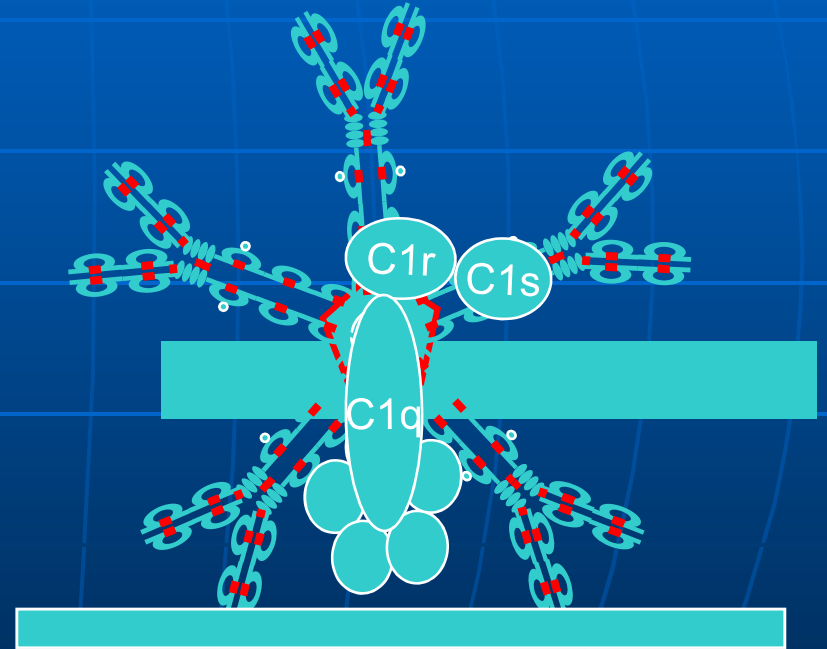
IgE



IgG ve IgM Antikorlarının C1 ile Fiksasyonu

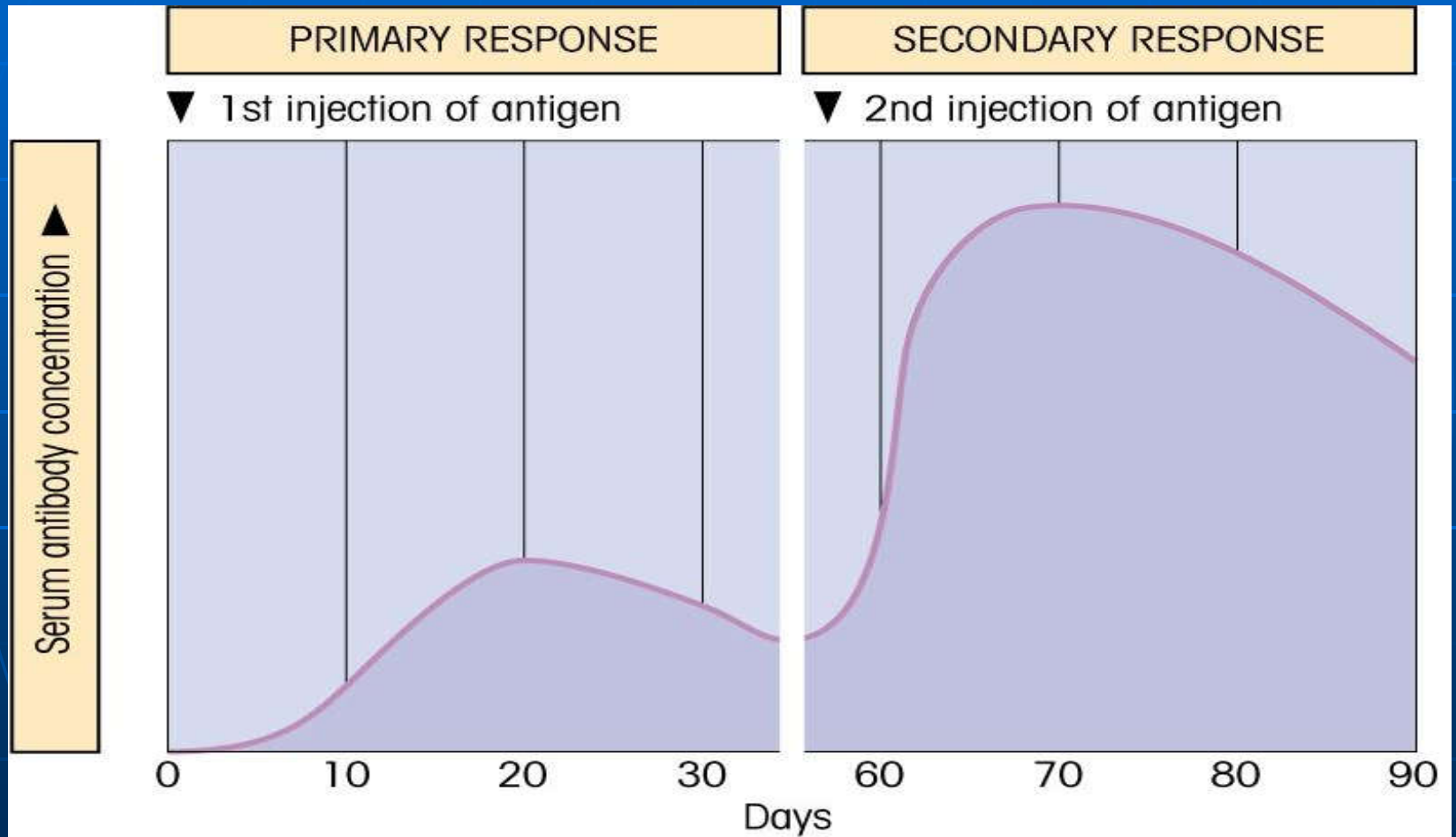


Aktivasyon yok

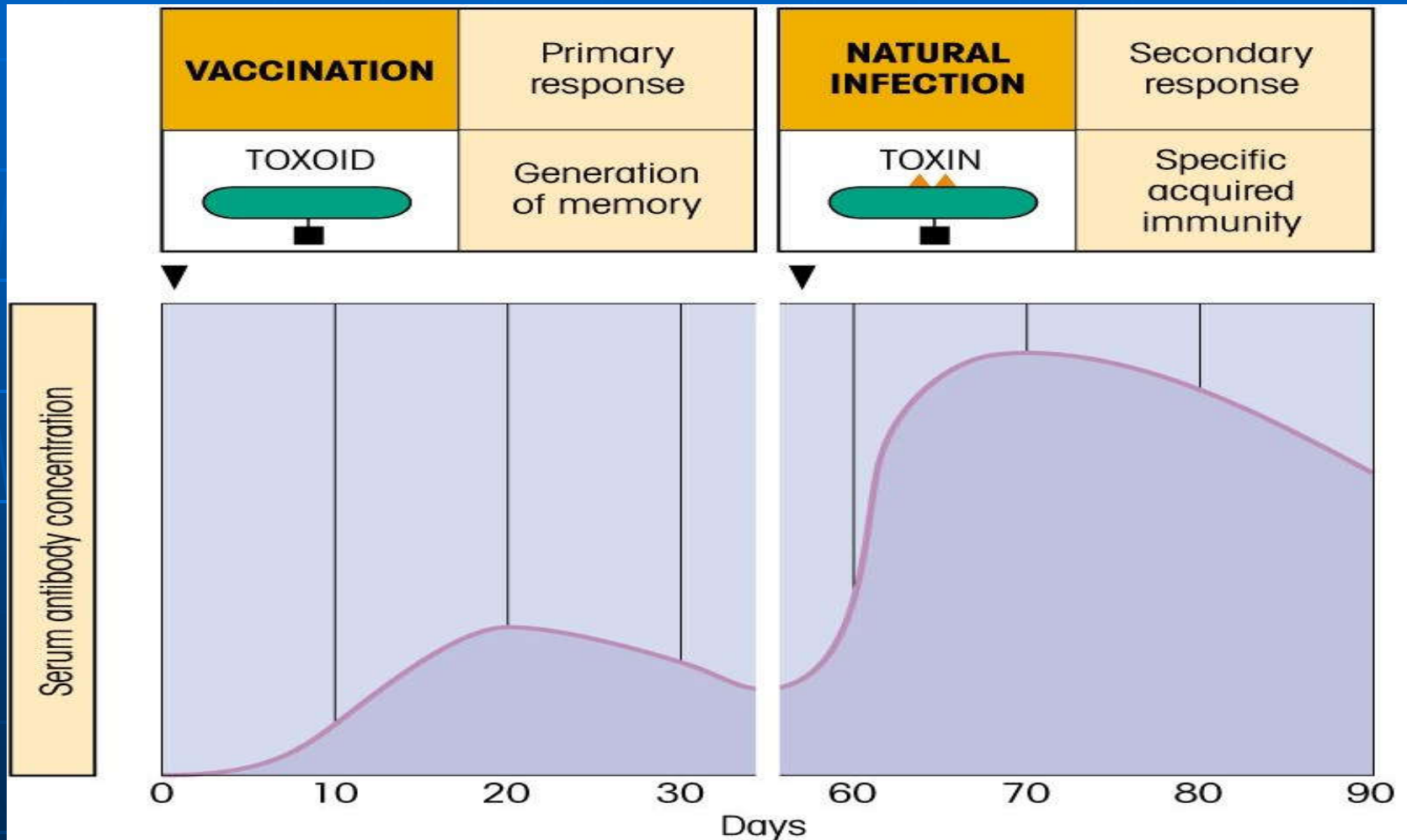


Aktivasyon

1. ve 2. ANTİJEN UYARIMI ve ANTİKOR YANITI



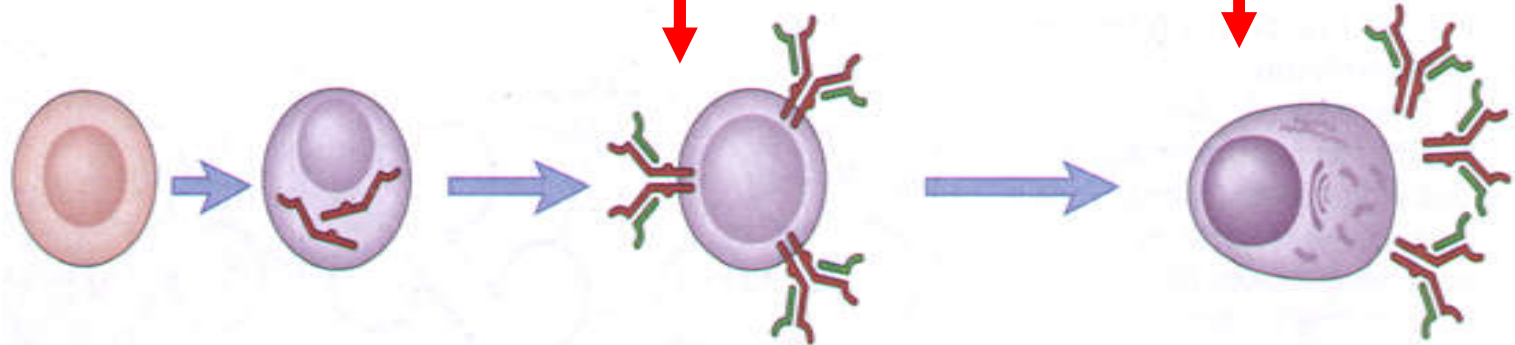
1. ve 2. ANTİJEN UYARIMI ve ANTİKOR YANITI



1. ve 2. ANTİKOR YANIT SÜRECİ

Primer Yanıt

Sekonder Yanıt



Stage of
maturation

Stem
cell

Pre-B
cell

Immature
B cell

Mature
B cell

Activated
B cell

Antibody-
secreting cell

Pattern of
immunoglobulin
production

None

Cytoplasmic
 μ heavy
chain

Membrane
IgM

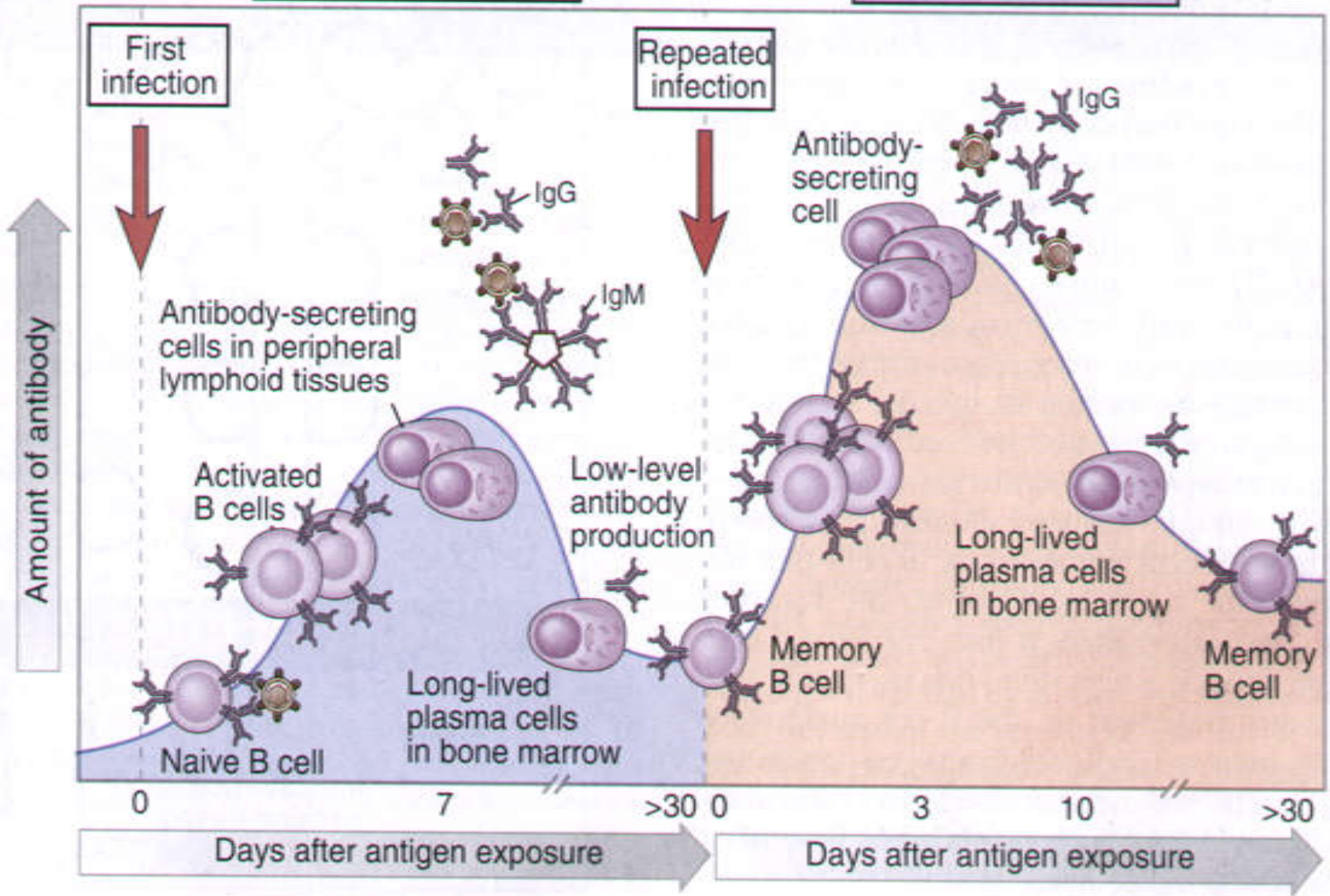
Membrane
IgM, IgD

Low-rate
Ig secretion;
heavy chain isotype
switching;
affinity maturation

High-rate
Ig secretion;
reduced
membrane Ig

Primary antibody response

Secondary antibody response



ÖZELLİK	Primer yanıt	Sekonder yanıt
İmmünizasyon sonrası geçen süre	genellikle 5-10 gün	genellikle 1-3 gün
Pik yanıt	zayıf	güçlü
Antikor izotipi	genelde $gM > IgG$	Relative increase in IgG and, under certain situations, in IgA or IgE
Antikor affinitesi	affinitesi düşük daha değişken	Affinite yüksek (affinite maturasyon)
Uyarım	tüm immunojenler	sadece protein antijenler
Gerekli immünizasyon	oldukça yüksek doz antijenler (adjuvant kullanımı genelde gereklidir)	düşük doz antijenler (genelde adjuvant kullanımına gerek yoktur)

İMMÜNOGLOBÜLİNLERİN ANTİJENİK ÖZELLİKLERİ

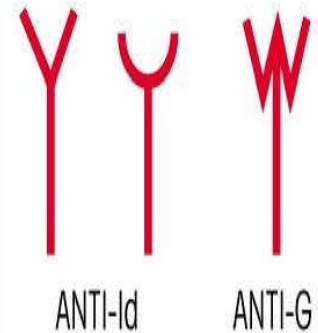
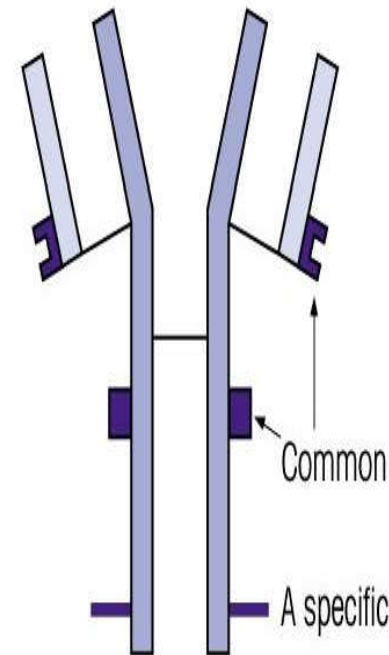
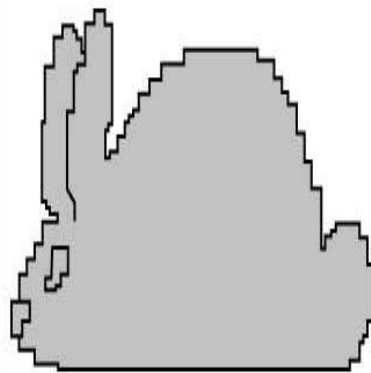
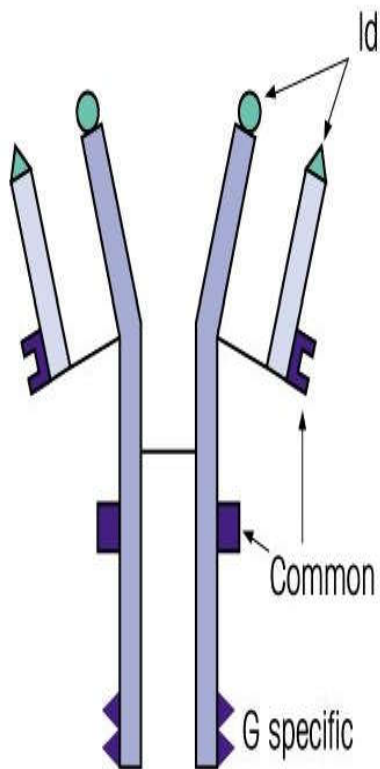
HUMAN IgG MYELOMA

Immunize

RABBIT ANTISERUM

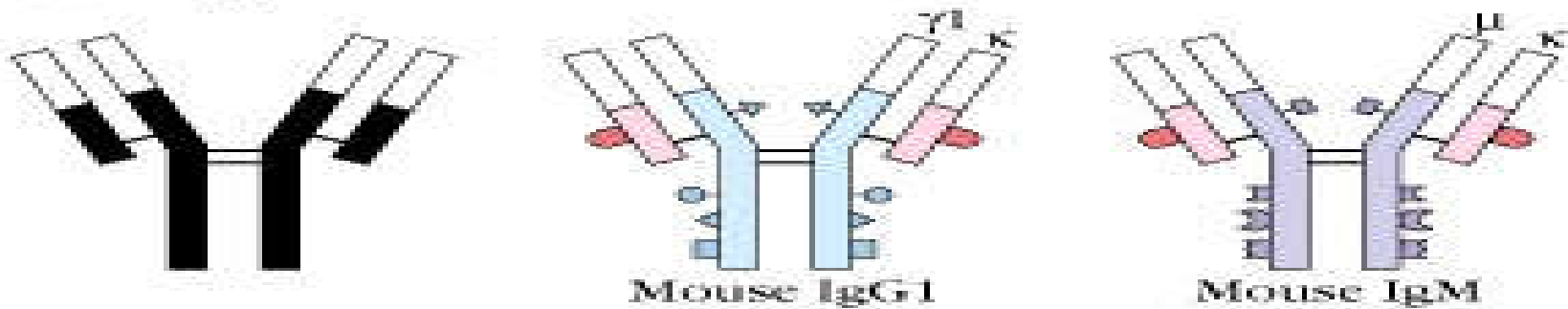
ABSORBED BY IgA MYELOMA

SPECIFIC ANTIBODIES

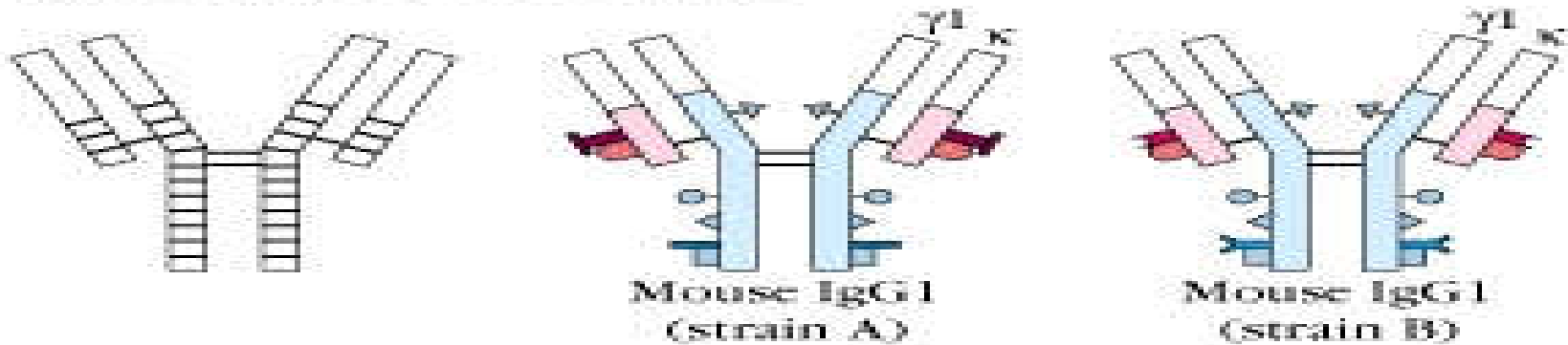


Antikorlar iyi antijendirler

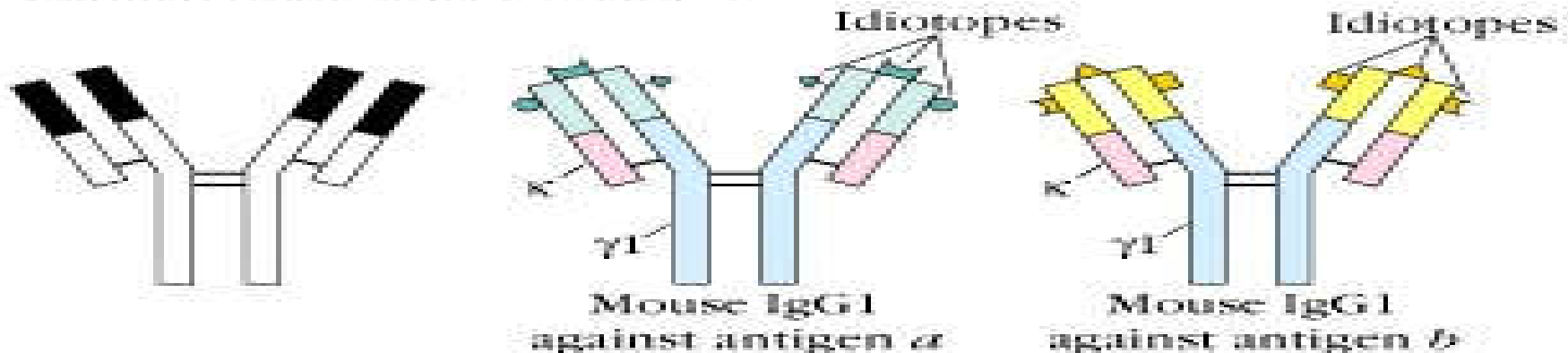
(a) Isotypic determinants



(b) Allotypic determinants



(c) Idiotypic determinants



- Hücre içi lokalize olan bir mikroorganizmaya karşı antikor verildiğinde hücre içi lokalizasyonu azalıyor ise nasıl yorum yaparsınız?