

DOĞAL BAĞIŞIKLIK

Prof. Dr. Dilek Çolak



DOĞAL BAĞIŞIKLIK

- İkinci savunma hattı
birinci hat: fiziksel bariyerler
- Kazanılmış bağışık yanıtın aktivatörü ve kontrolörü

DOĞAL BAĞIŞIKLIK

- Kompleman proteinleri (C)
- Profesyonel fagositler
 - Makrofajlar
 - Nötrofiller
- Doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri)

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: KOMPLEMAN SİSTEMİ

- ~20 farklı protein

Vücudu istila eden mikroorganizmalara karşı birlikte çalışırlar ve immün sistemin diğer elemanlarına atağın başladığını haber verirler

- Gebelikte ilk trimesterde yapılmaya başlanır

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: KOMPLEMAN SİSTEMİ

- ~20 farklı protein

Vücudu istila eden mikroorganizmalara karşı birlikte çalışırlar ve immün sistemin diğer elemanlarına atığın başladığını haber verirler



- Gebelikte ilk trimesterde yapılmaya başlanır

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: KOMPLEMAN

- ~20 farklı protein

Vücudu istila eden mikroorganizmalara karşı birlikte çalışırlar ve immün sistemin diğer elemanlarına atığın başladığını haber verirler



- Gebelikte ilk trimesterde yapılmaya başlanır

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: KOMPLEMAN SİSTEMİ

- Gebelikte ilk trimesterde yapılmaya başlanır
- İmmün sistemdeki başka herşey gibi; C sisteminin de fonksiyon görmeden önce *aktive* olması gerekir

Klasik yol

Alternatif yol

Lektin aktivasyon yolu

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: KOMPLEMAN SİSTEMİ

- Gebelikte ilk trimesterde yapılmaya başlanır
- İmmün sistemdeki başka herşey gibi; C sisteminin de fonksiyon görmeden önce *aktive* olması gerekir

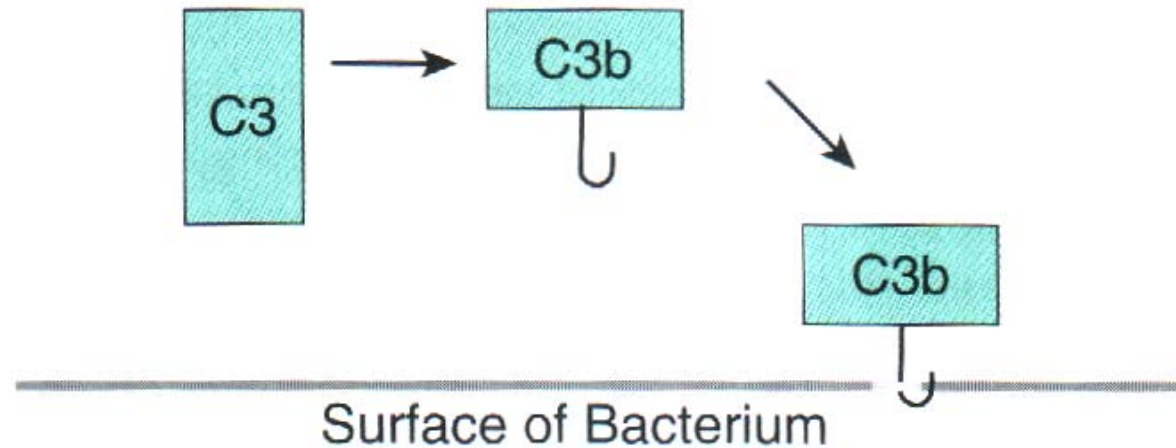
Alternatif yol

Lektin aktivasyon yolu

KOMPLEMAN SİSTEMİ: ALTERNATİF YOL

- C proteinleri esas olarak KC'de yapılır, kan ve dokularda yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar

C3 en fazla miktardadır. Sürekli olarak C3a ve C3b'ye kırılır. Bakteri yüzeyinde –amino ve –hidroksil gruplarına bağlanır.

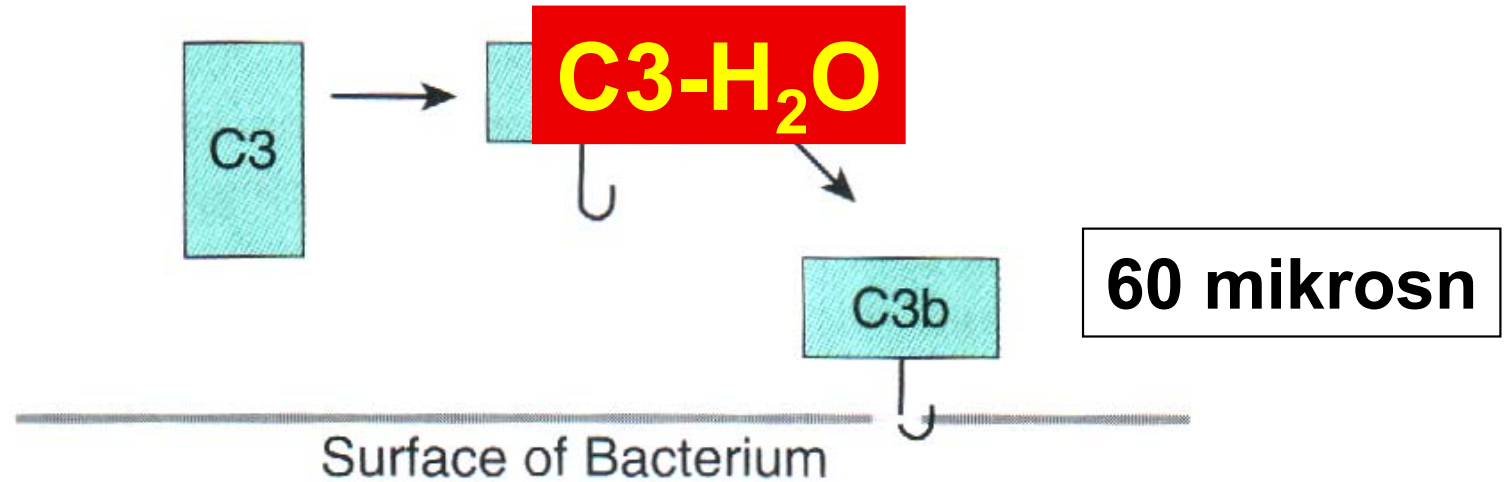


KOMPLEMAN SİSTEMİ:

ALTERNATİF YOL

- C proteinleri esas olarak KC'de yapılır, kan ve dokularda yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar

C3 en fazla miktardadır. Sürekli olarak C3a ve C3b'ye kırılır. Bakteri yüzeyinde –amino ve –hidroksil gruplarına bağlanır.

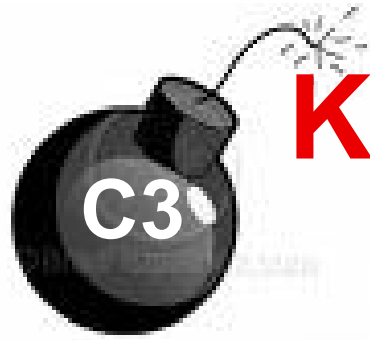


KOMPLEMAN SİSTEMİ: ALTERNATİF YOL

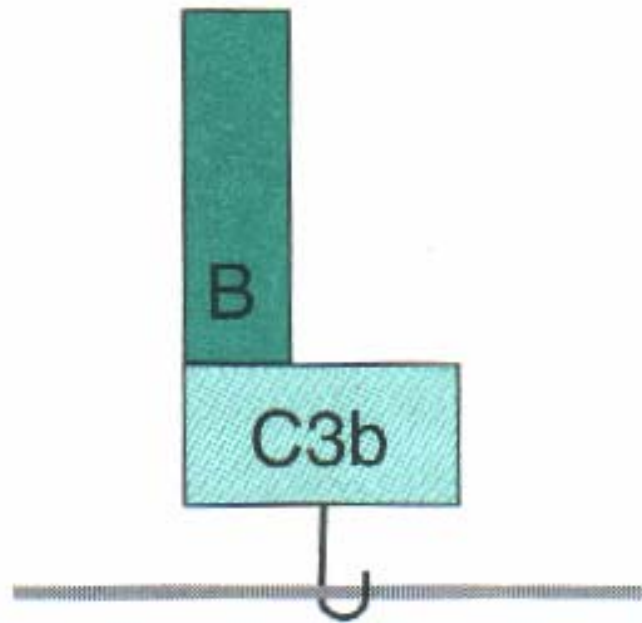
- C proteinleri esas olarak KC'de yapılır, kan ve dokularda yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar

C3 en fazla miktardadır. Sürekli olarak C3a ve C3b'ye kırılır. Bakteri yüzeyinde –amino ve –hidroksil gruplarına bağlanır.

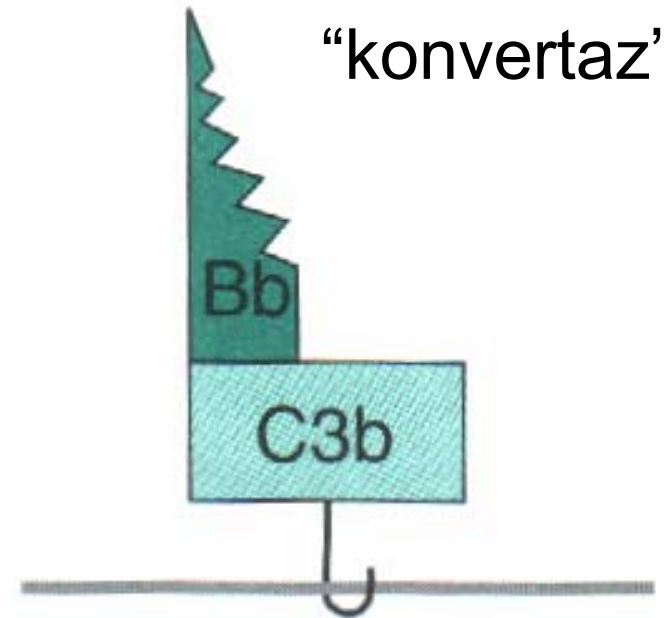




KOMPLEMAN SİSTEMİ: ALTERNATİF YOL



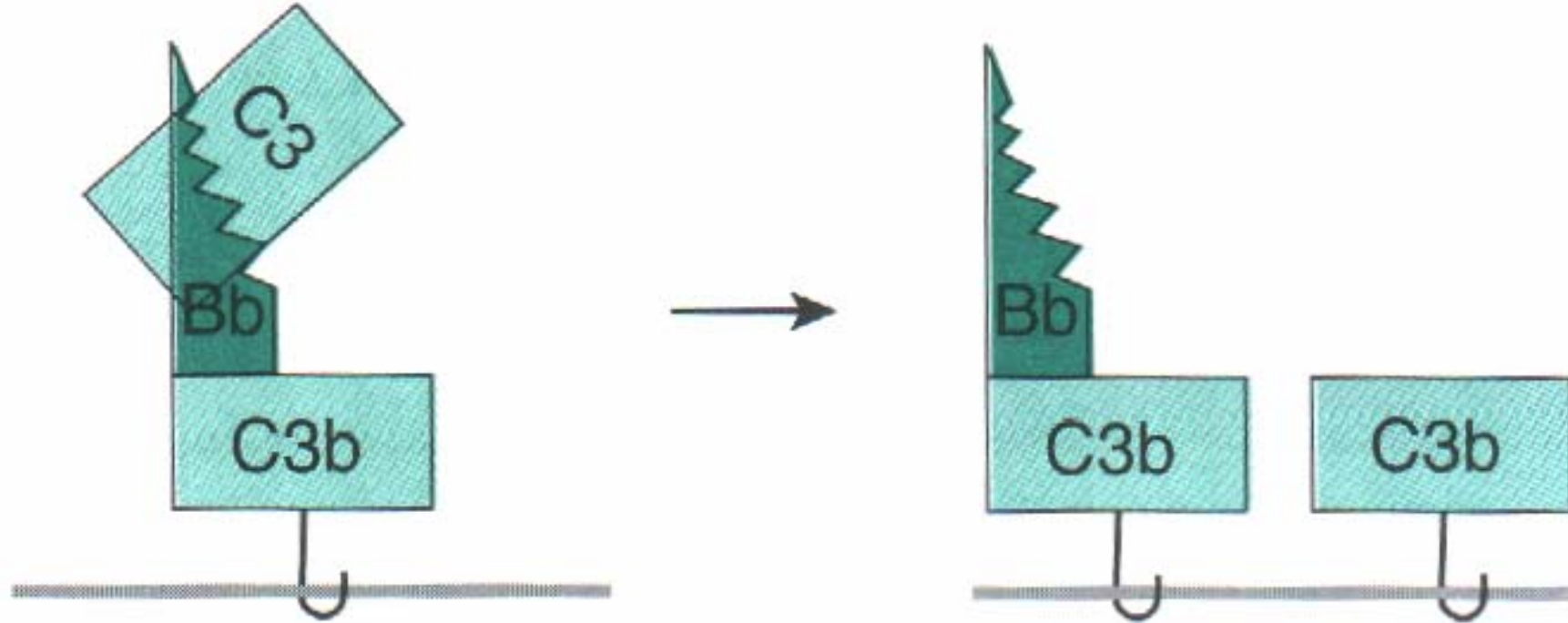
→
+D



“konvertaz”

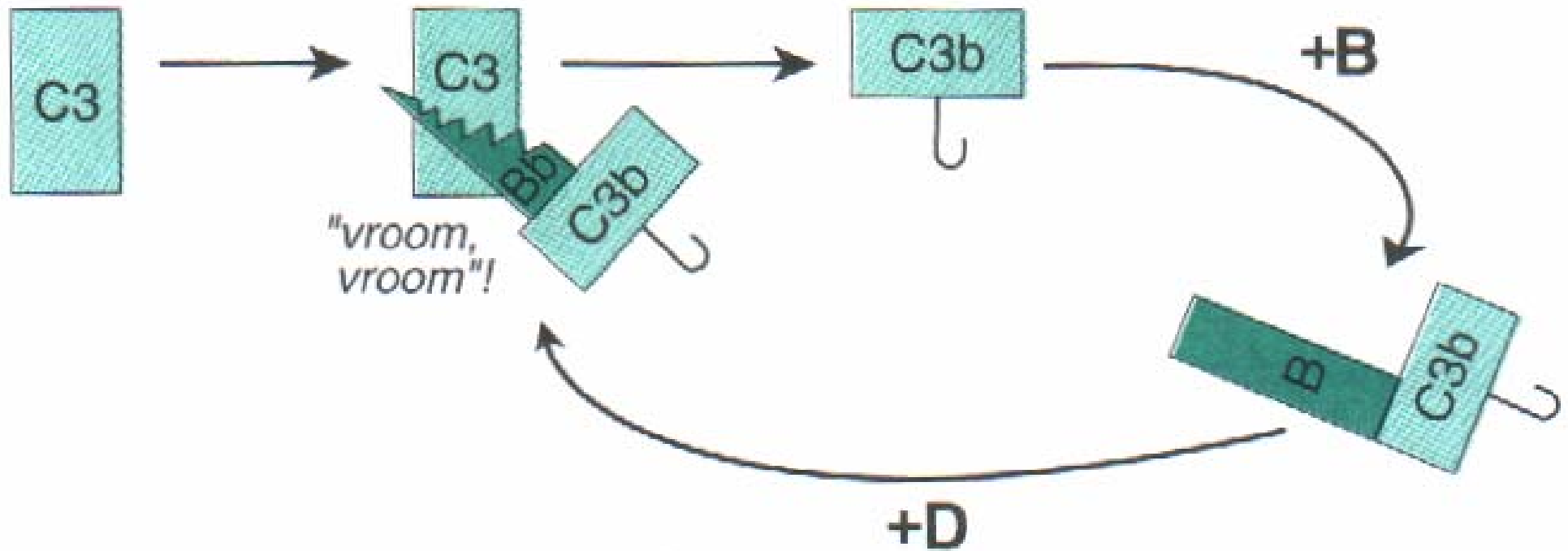
-amino
-hidroksil

KOMPLEMAN SİSTEMİ: ALTERNATİF YOL

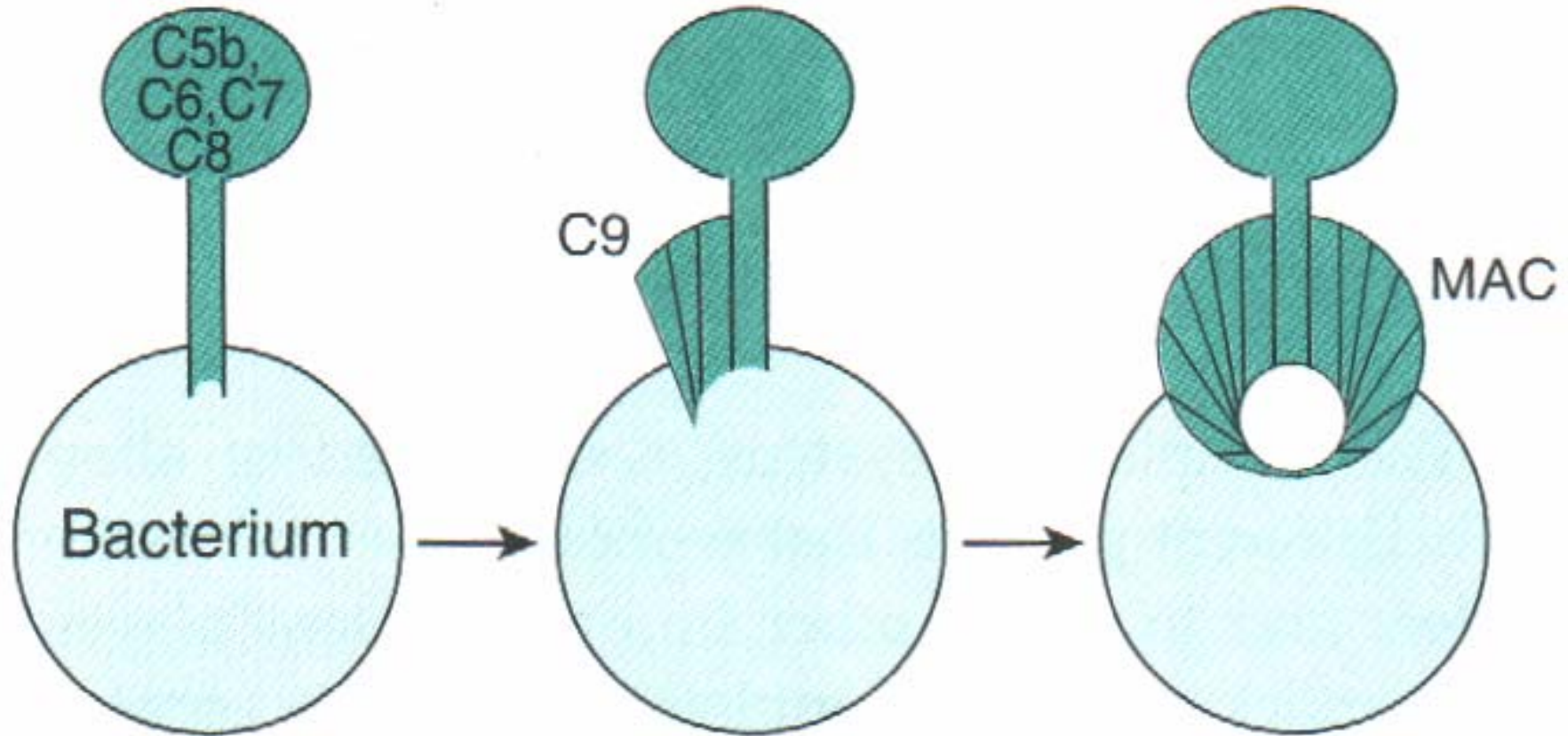


- C3bBb testere gibi davranır ve C3'ü ve C5'i kırpar!

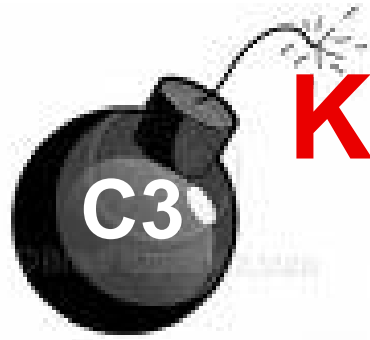
KOMPLEMAN SİSTEMİ: ALTERNATİF YOL



KOMPLEMAN SİSTEMİ: ALTERNATİF YOL



MAC: Membrane attack complex
- Hücrede delikler açılır.



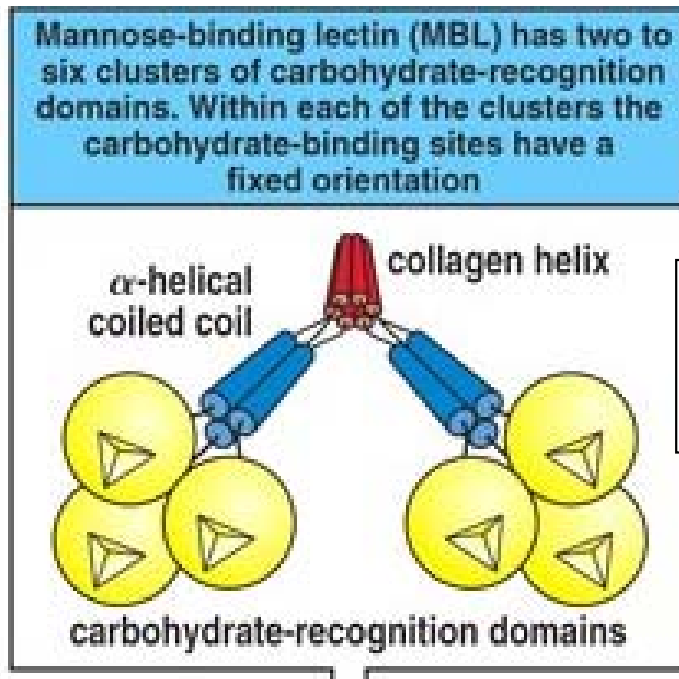
KOMPLEMAN SİSTEMİ: ALTERNATİF YOL

- C sistemi neden kendi hücrelerimiz üzerinde MAC oluşturmaz?

- DAF (decay accelerating factor): Kandaki diğer proteinlerle C3bBb'nin bozulmasını sağlar
- İnsan hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir enzim C3b'nin kandaki proteinlerle kırılarak inaktive olmasını sağlar
- İnsan hücrelerinin yüzeyindeki CD59 (prolectin) MAC'ları hücrede delik açılmadan önce temizler

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: LEKTİN AKTİVASYON YOLU

- Mannose binding lectin (MBL)
KC'de yapılır, kan ve dokularda orta miktarda bulunur



Patojenlerin yüzeyinde bulunan karbohidrat moleküllerine (mannoz) vb bağlanır

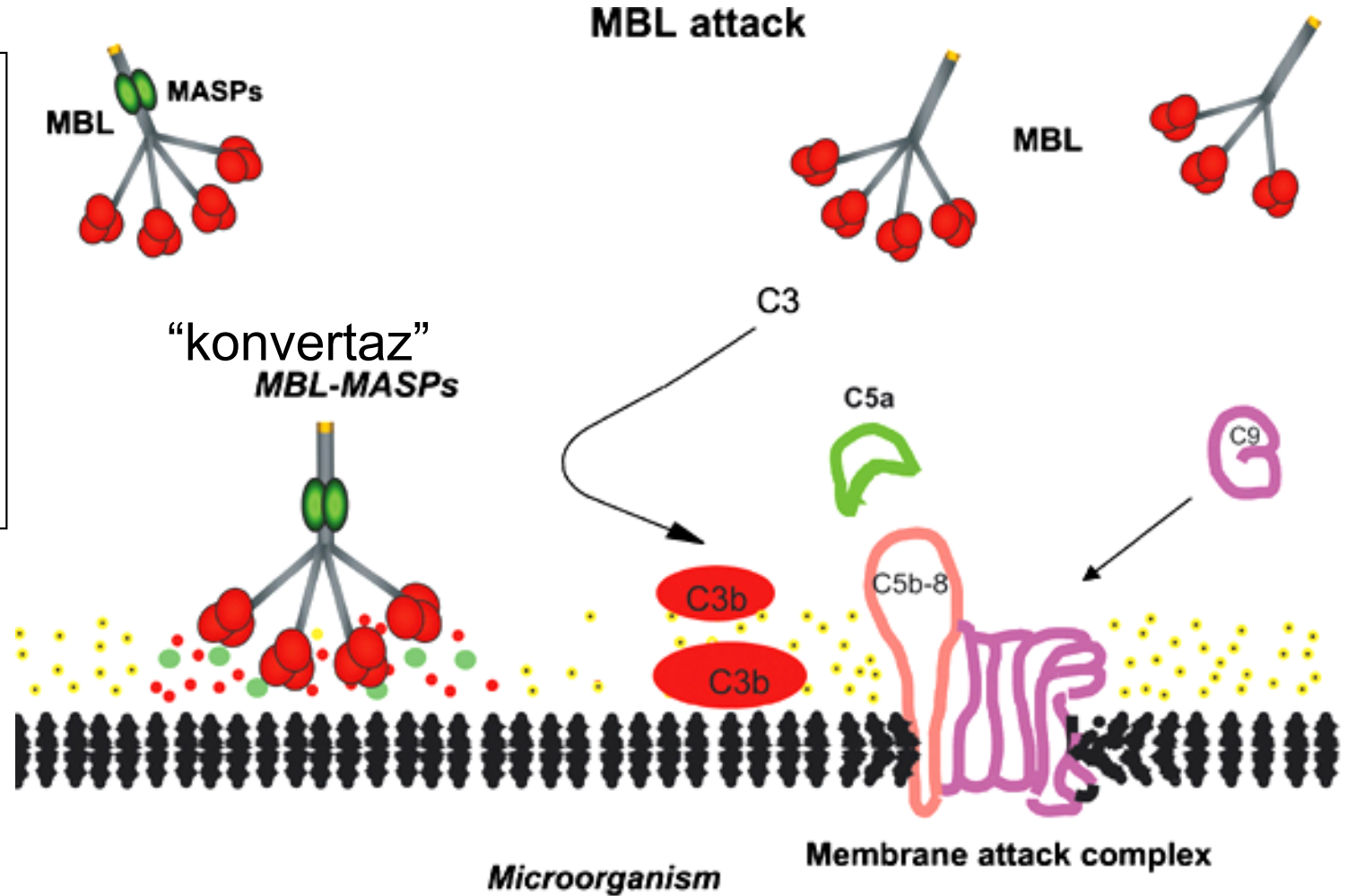
İnsan hücre yüzeyinde bulunan karbohidrat moleküllerine bağlanmaz

MBL-MASP

MASP \Rightarrow konvertaz (C3 \Rightarrow C3b)

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: LEKTİN AKTİVASYON YOLU

Candida
HIV
Influenza
Salmonella
Streptokokk
Leishmania



DOĞAL BAĞIŞIKLIK: KOMPLEMAN SİSTEMİ

- MAC oluşumu
- iC3b (opsonizasyon)
- İmmün sistemin diğer hücrelerini olay yerine çekme

C3a, C5a (anaflatoksin)

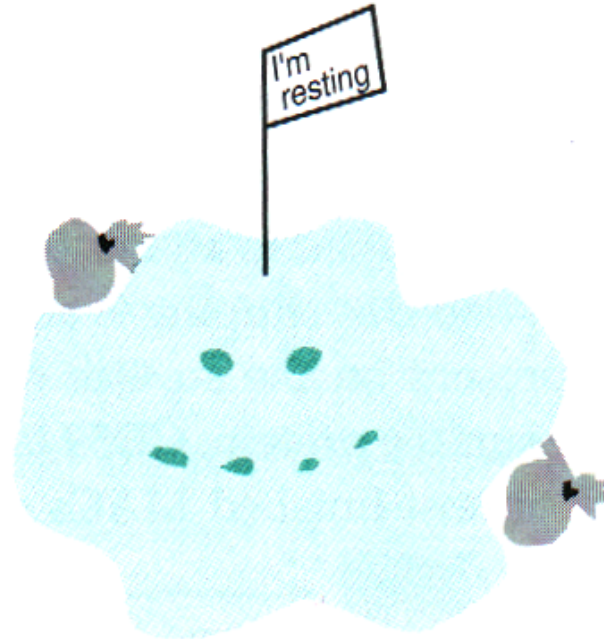
- Patojenleri yok eder (MAC)
- Fagositozu artırır
- Diğer hücreleri uyarır atağın başladığını haber verir

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: PROFESYONEL FAGOSİTLER

- Yaşamları “yemek” üzerine kurulu
 - Makrofajlar
 - Nötrofiller

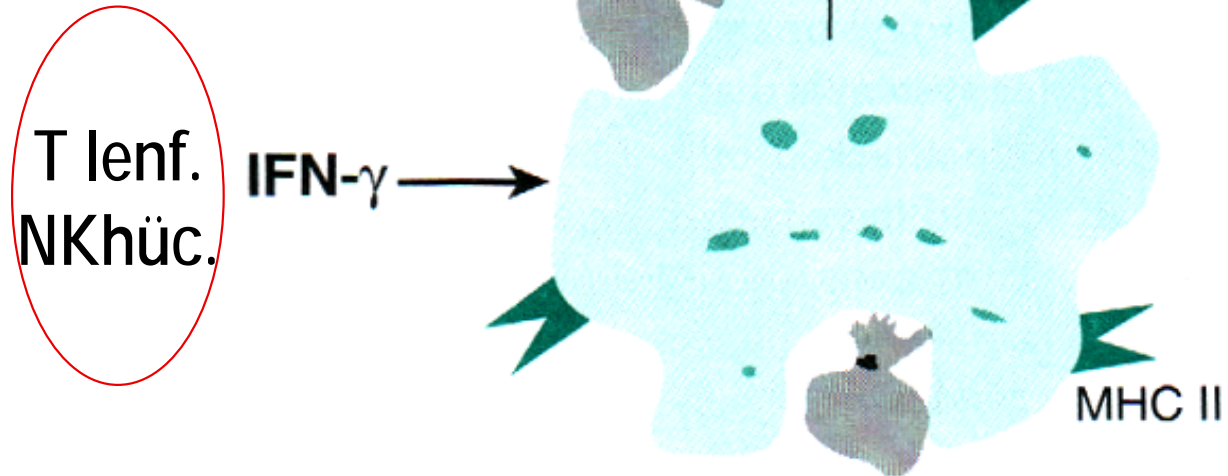
DOĞAL BAĞIŞIKLIK: MAKROFAJLAR

- Dokuda gezinti ve yavaş proliferasyon dönemi
 - çöp toplayıcısı
 - Ag sunmada iyi değiller



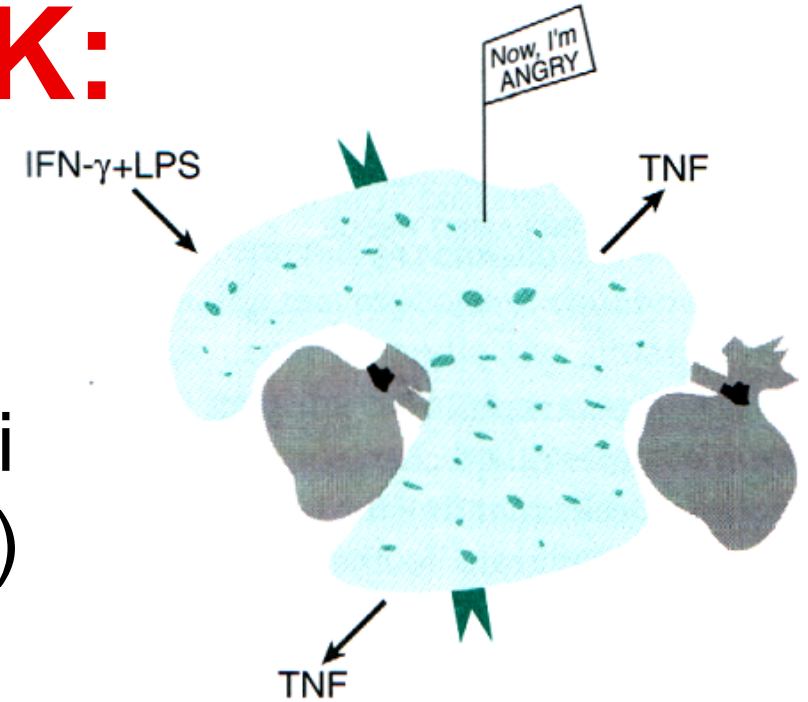
DOĞAL BAĞIŞIKLIK: MAKROFAJLAR

- Dokuda olgunlaşma (aktivasyon) dönemi
 - lokmaları büyür
 - yüzeylerinde MHC II ekspresyonu artar
 - iyi Ag sunumu
 - iyi öldürücü



DOĞAL BAĞIŞIKLIK: MAKROFAJLAR

- Dokuda hiperaktivasyon dönemi
 - Direkt uyarı (LPS, mannoz)
 - Proliferasyon durur
 - Öldürücü fonk. artar (lizozomlar)
 - Fagositoz artar
 - TNF salgılar (virusla infekte hücreleri ve tümör hücrelerini öldürür)
 - Reaktif oksijen molekülleri üretir (H_2O_2)
 - İçerdiği lizozimleri fagosite edemediği multiselüler parazitlerin üzerine boşaltır
 - Ölüm makinesi haline gelir!



DOĞAL BAĞIŞIKLIK: MAKROFAJLAR

- Aktivasyon durumlarına göre fonksiyonları değişir
 - Çöpçü
 - Ag sunucu
 - Acımasız öldürücü

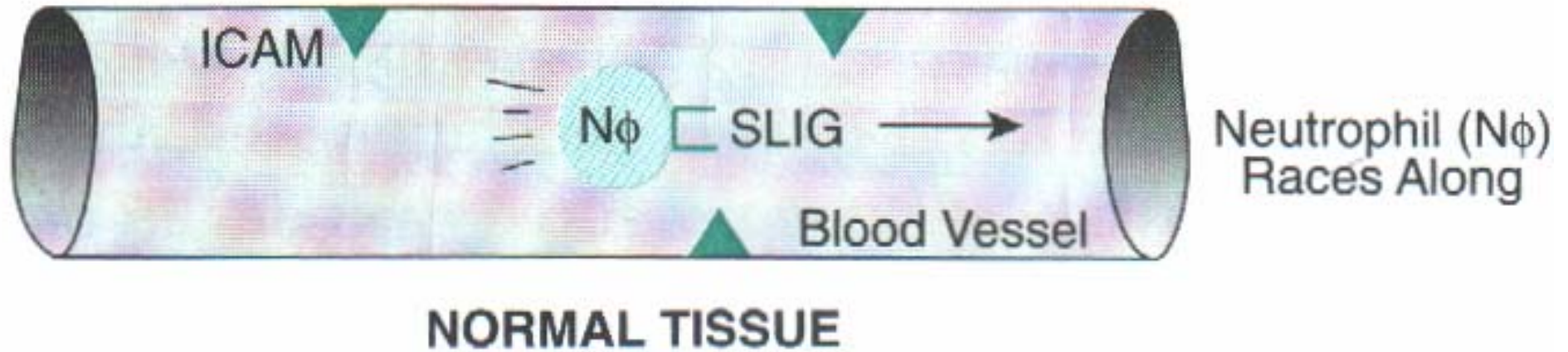
DOĞAL BAĞIŞIKLIK: NÖTROFİLLER

- Makrofajlar çeşitlilikte benzersiz olmalarına rağmen; profesyonel fagositlerin en önemli olanı nötrofillerdir
- KI'de üretim= 100 milyar nötrofil/gün
- Sirkülasyondaki beyaz kürelerin %70'i nötrofil
- Ömürleri 5 gün
- Programlı hücre ölümü (apoptoz)
- Antijen sunmazlar. Profesyonel öldürücüdürler.

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: NÖTROFİLLER

- Kan damarından dokuya öldürmek için geçerler
- Öldürme sırasında dokuda hasar olur.
Bu nedenle ömürlerinin kısa olması avantajdır.
- Kan dolaşımında inaktif formdadırlar
(hızları 1000 mikron/sn – hızlıdırlar-)
- Kan dolaşımından çıktıklarında aktive olurlar,
öldürmeye hazırdırlar
- Pü ölü nütrofillerden oluşur
- T hücre eksikliği öldürmez ama nütrofil
yoksa kısa sürede infeksiyondan ölüm olur

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: NÖTROFİLLER



Intercellular adhesion molecule: ICAM
Selectin ligand: SLIG

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: NÖTROFİLLER



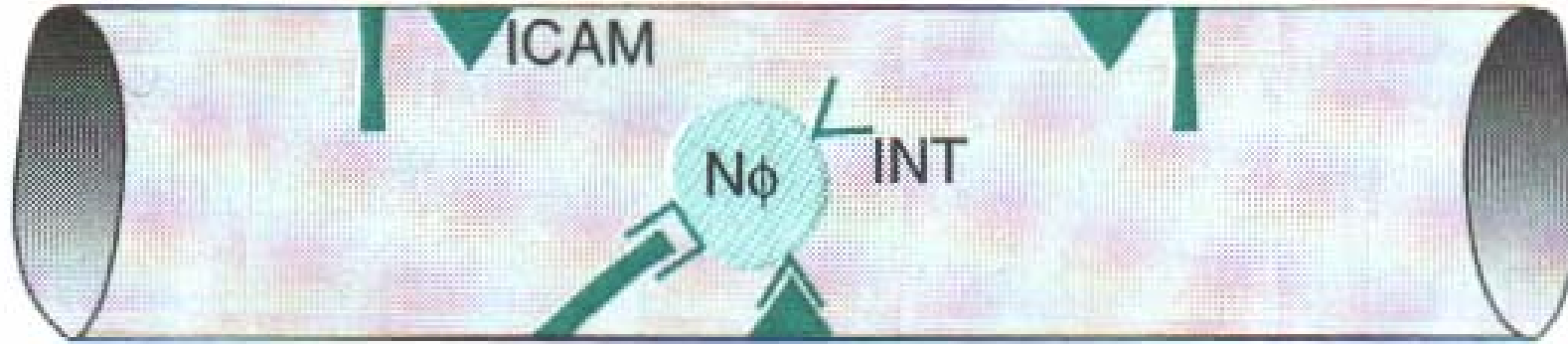
Makrofajlar → INFLAMED TISSUE
IL-1 AND TNF

Selectin: SEL (uyarı sonrası 6 saatte üretilir)

SLIG

Nötrofillerin hızını yavaşlatır

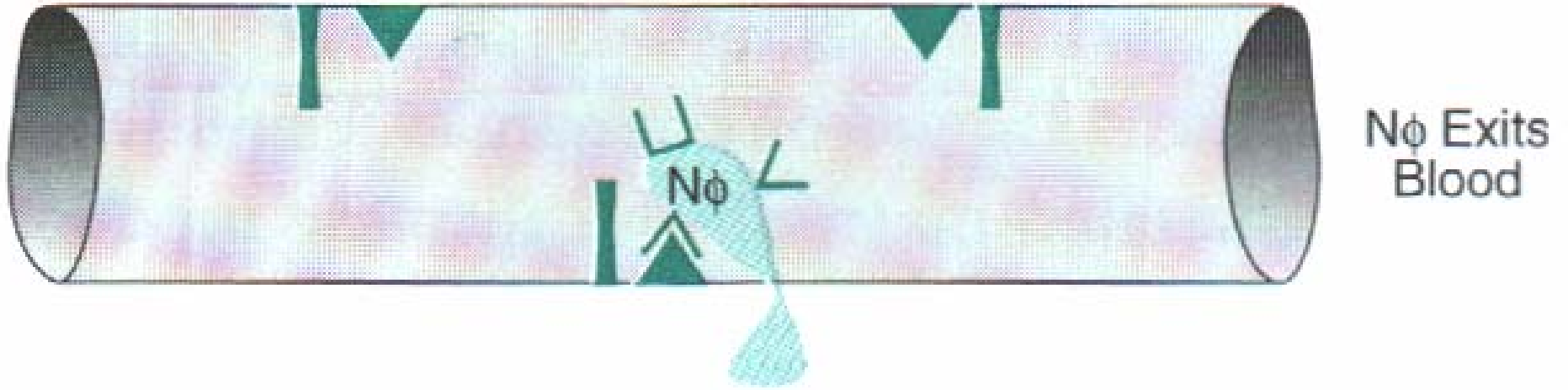
DOĞAL BAĞIŞIKLIK: NÖTROFİLLER



INFLAMED TISSUE
C5a AND LPS

Nötrofil koku almaya çalışır! C5a ve LPS'yi farkedip integrin (INT) sentezler. INT → ICAM!! Nötrofil durur, dokuya geçer.


DOĞAL BAĞIŞIKLIK: NÖTROFİLLER



FOLLOWS "SCENT" OF
f-met AND C5a → kemotaktik

**INT → ICAM!! Nötrofil durur,
dokuya geçer, inflamasyon alanına göç eder.
- f-met: formyl methionine (bakteriyel protein)**

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: NK HÜCRELER

- “Büyük granüler lenfositler”
- Kök hücreden gelişirler
- T ve B lenfositlerle aynı aileye aittirler
- Kandan dokuya geçişte nötrofillerle benzer davranır:  yuvarlan-dur-terket!

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: NK HÜCRELER

- Dokuda tümör hücreleri, virusla infekte hücreler, bakteri, parazit ve mantarları öldürürler → intihara zorlarlar!

- enjeksiyon sistemi

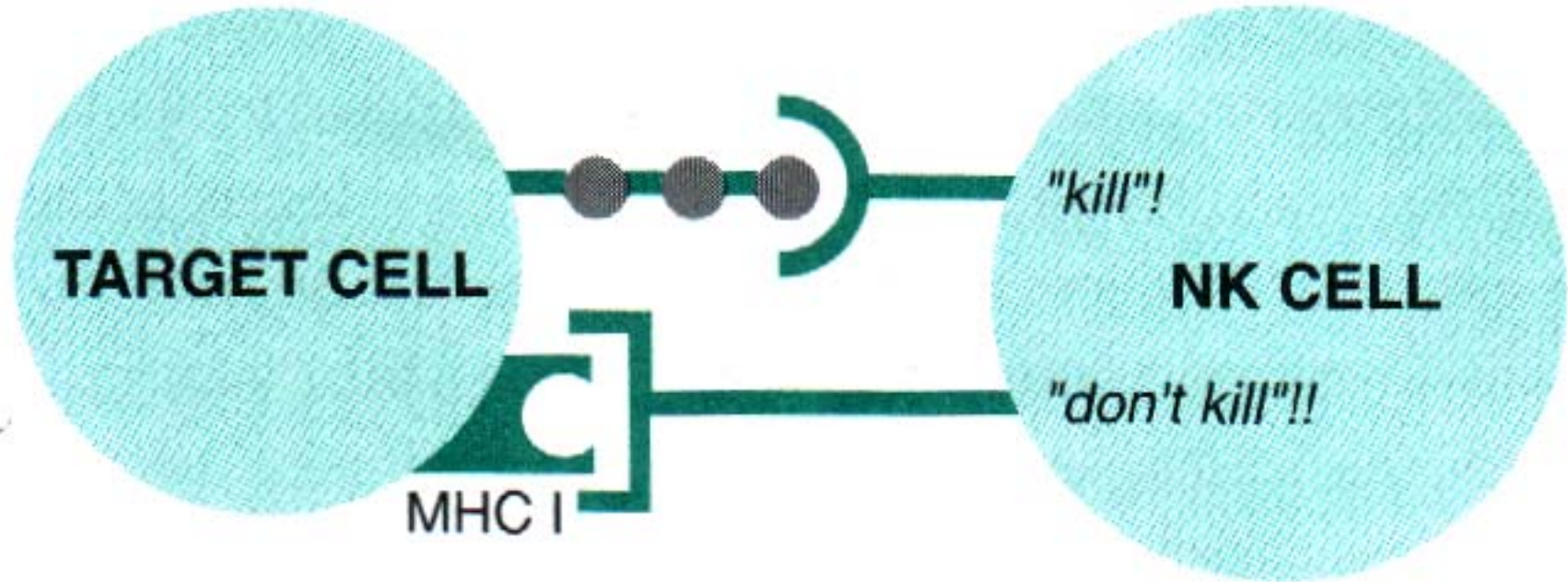
perforin proteinleri ile hedef hücre içine granzim B vb enzimler girer

- Fas ligand yolu

NK yüzeyindeki Fas ligand proteini ile hedef hücre yüzeyindeki Fas proteini ilişkiye girerek intiharı başlatır

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: NK HÜCRELER

- Hangi hücreyi öldüreceğine nasıl karar veriyor?



DOĞAL BAĞIŞIKLIK: NK HÜCRELER

- Hangi hücreyi öldüreceğine nasıl karar veriyor?
 - Öldür!
 - ◆ NK yüzeyindeki proteinlerle hedef hücre yüzeyindeki özel karbohidratlar/proteinler
 - bu hücre virusla infekte!
 - bu hücre tümör hücresi!
 - Öldür-me!
 - ◆ MHC I taşıyan hücreler

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: NK HÜCRELER

- NK hücreleri CD8 T lenfositlerin farkedemediği virusla infekte hücreleri öldürürler

CD8 T lenfositleri  MHC I-peptidler

Bazı viruslar MHC I-peptid ekspresyonunu önler. CD8 T lenfositler hücreyi fark edemez. Ancak bu hücreleri NK hücreleri fark eder.

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: NK HÜCRELER

- NK hücrelerinin T lenfositler gibi eylem öncesi aktive olmasına gerek yoktur
- NK hücreleri:

CD8 T lenfosit gibi  öldürür

CD4 T lenfosit gibi  sitokin salgılar

IFN- γ

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: NK HÜCRELER

- NK hücrelerinde makrofajlar gibi enzim ve kimyasal md içeren granüller bulunur
- NK hücreleri istirahat halindeyken IFN- γ üretip, öldürebilirler. Ancak aktive olduklarında bu fonksiyonları çok artar

Bakteriyel LPS

IFN- α

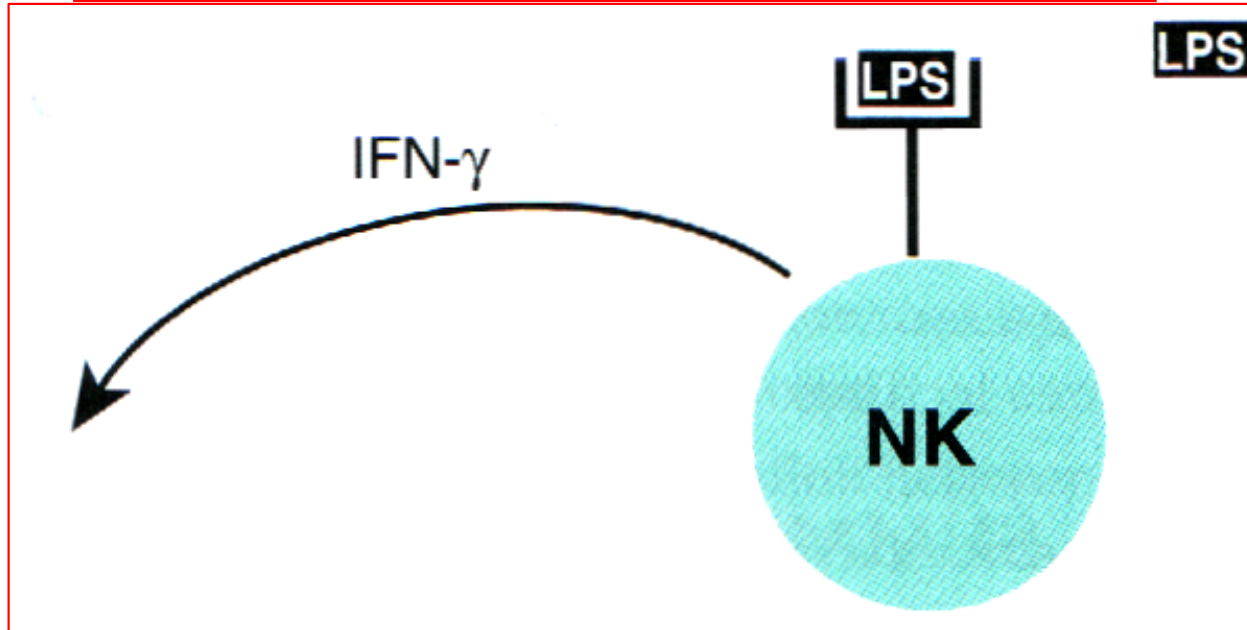
IFN- β

NK hücrelerini
aktive eder

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: BİRLİKTE ETKİ

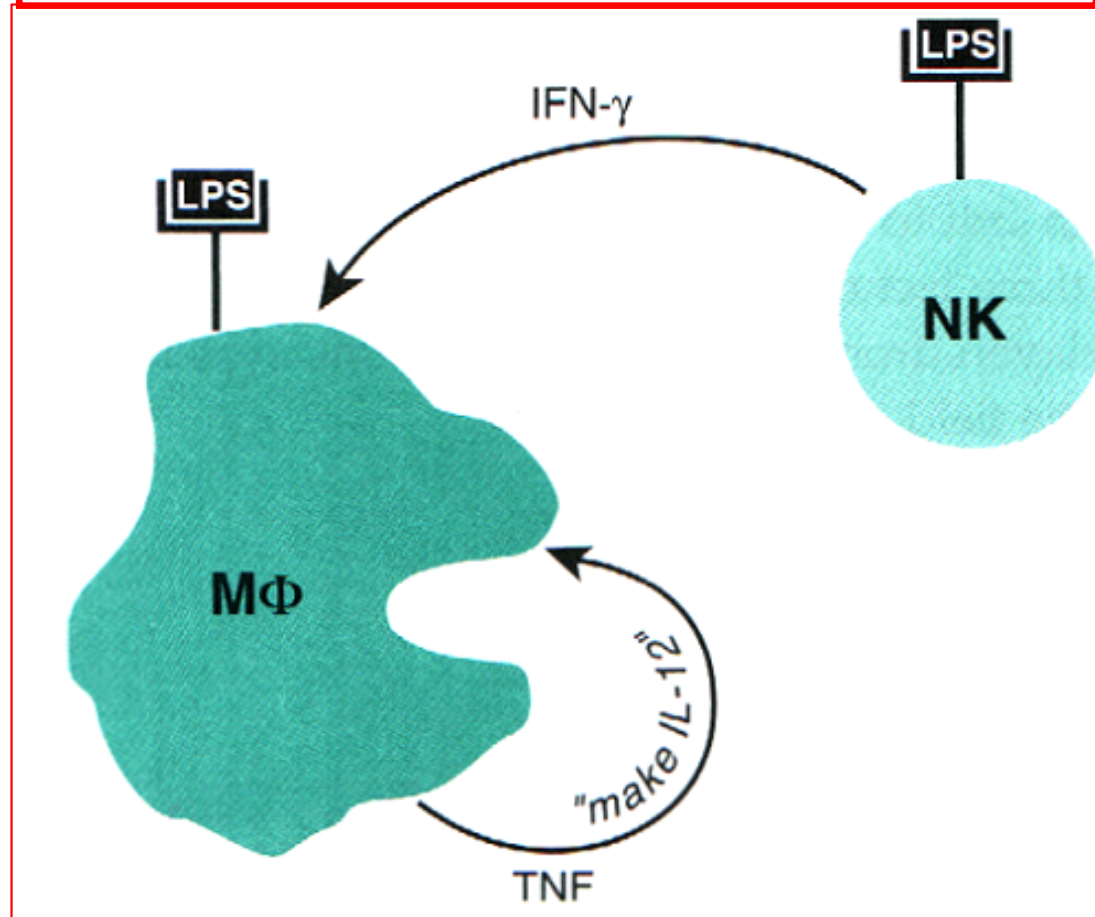
- Doğal bağışıklığın etkili olabilmesi için oyuncuların birbirleri ile ilişkili olmaları gerekir

BAKTERİYEL İNFEKSİYON



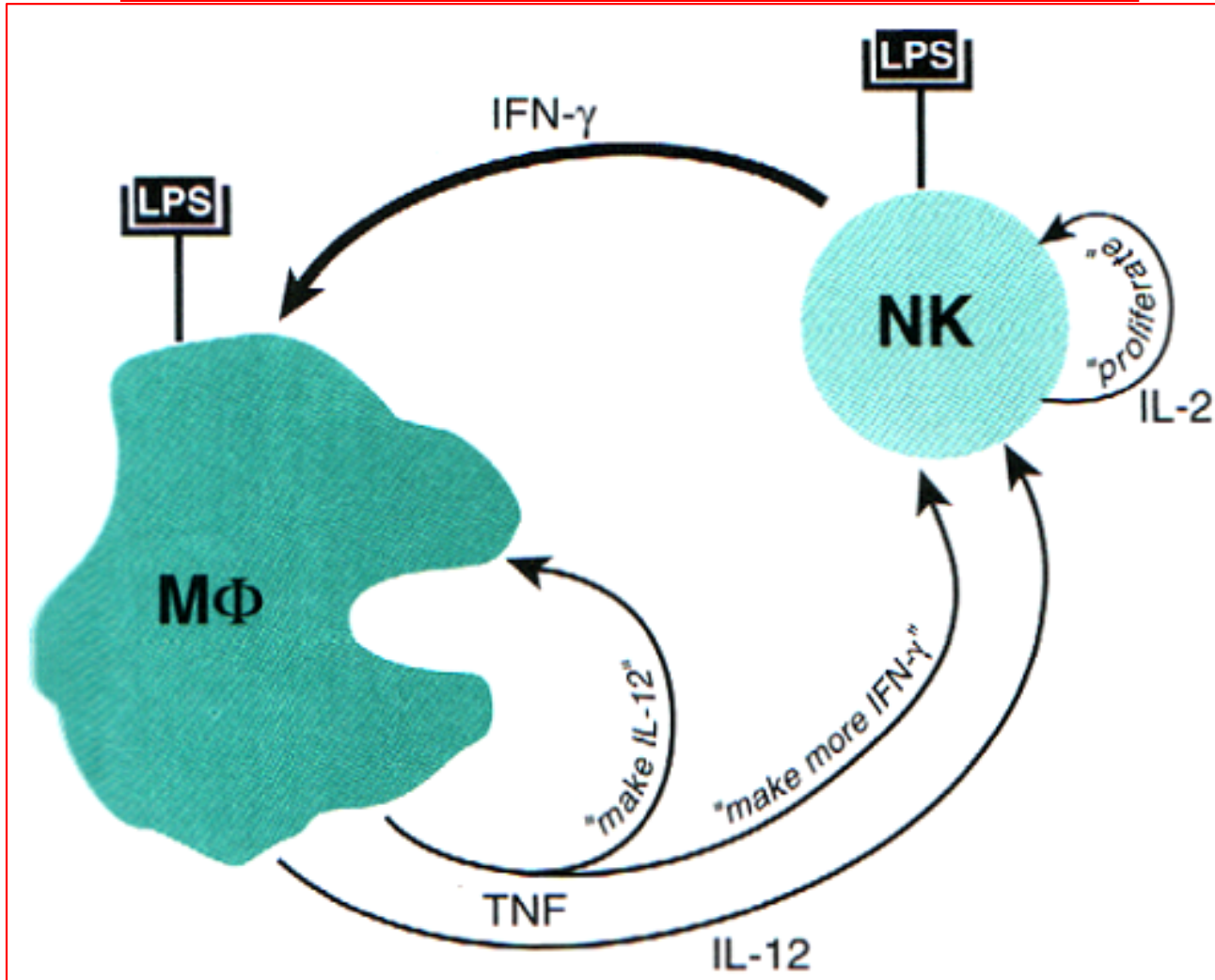
DOĞAL BAĞIŞIKLIK: BİRLİKTE ETKİ

BAKTERİYEL İNFEKSİYON



DOĞAL BAĞIŞIKLIK: BİRLİKTE ETKİ

BAKTERİYEL İNFEKSİYON




DOĞAL BAĞIŞIKLIK: BİRLİKTE ETKİ

- Profesyonel fagositlerle kompleman sistemi de birlikte çalışır
 - C3b hedefi fagositoz için işaretler (opsonizasyon)
 - Opsonizasyon makrofajları aktive eder
 - LPS içermeyen mikroorganizmaların fagositozunda C3b ile opsonizasyon önemlidir.
 - Aktive makrofajlarda C3, faktör B ve faktör D üretilir
 - Sıcak savaş sırasında C azalır, makrofajlar yardıma yetişir
 - Makrofajlar damar permeabilitesini artıran kimyasallar üretir, daha fazla C proteininin dokuya geçmesini sağlar

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: VİRUSLARA ETKİ

- Virus insan hücrelerini infekte eder ve hücrenin organellerini ve metabolizmasını kullanarak çok sayıda yeni virus üretilir
- Yeni viruslar hücrenin parçalanması ile hücre dışına dağılırlar ve etrafta bulunan yeni duyarlı hücreleri infekte ederler

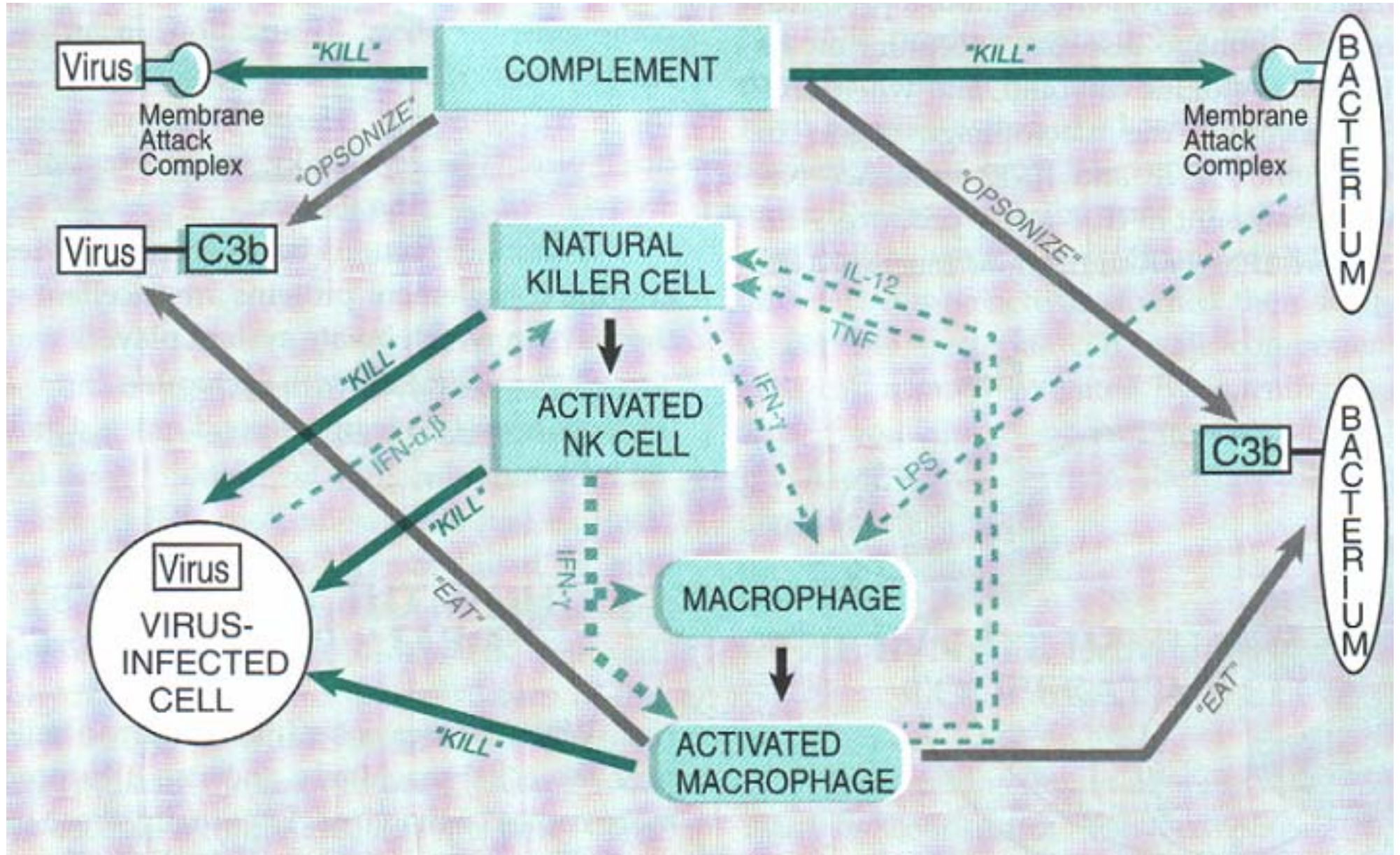
DOĞAL BAĞIŞIKLIK: VİRUSLARA ETKİ

- Doğal bağışıklık sisteminin üyeleri viruslara esas olarak hücre dışında iken etki ederler
 - C proteinleri ile opsonizasyon  fagositoz
 - C proteinleri zarflı viruslara MAC ile delik açar
- Viruslar hücre içinde iken:
 - NK hücreleri ve aktive makrofajlar tarafından üretilen IFN- γ ve TNF gibi sitokinler bazı durumlarda yeni üretilen virus miktarını azaltabilirler. Salgılanan TNF aynı zamanda virusla infekte hücreleri öldürebilir
 - NK hücreleri ve aktive makrofajlar virusla infekte hücreleri öldürebilir

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: VİRUSLARA ETKİ

- Tüm bu çabalara rağmen; viruslar hücre içine girdiğinde iyi korunurlar
- C proteinleri + profesyonel fagositler + NK hücreleri bir viral infeksiyonun erken dönemlerinde daha etkilidir.
- Viruslar hücrelerin içine girip çoğalmaya başladıktan sonra doğal bağışıklık sistemi yetersiz kalmaktadır.
- Pek çok virus doğal bağışıklık sisteminden korunmak için yollar geliştirmiştir ve bu yollarla başa çıkmak spesifik immün sistemin işidir.

DOĞAL BAĞIŞIKLIK: BİRLİKTE ETKİ



KAYNAK

1. Sompayrac L. The Innate Immune System. In “How The Immune System Works. 2nd edition.” Blackwell Publishing Company, Massachusetts, USA. 2003.p: 15-25.

