Edinsel İmmün Sistemde Antijen Tanıma ve Hümoral İmmün Yanıt

Doç. Dr. Emrah Şefik Abamor

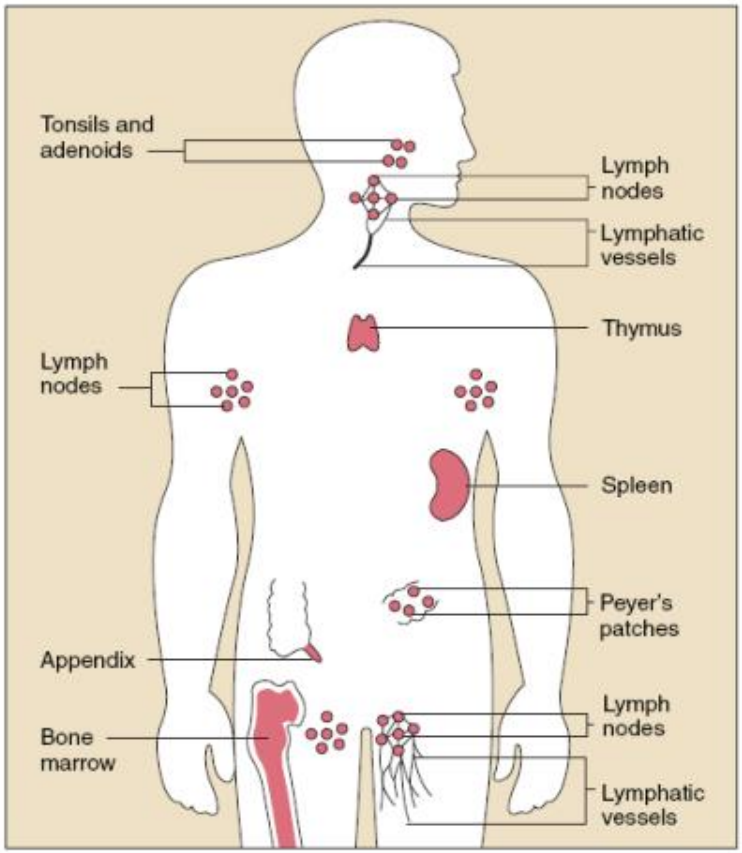
!!

LYMPHOID ORGANS

Primary lymphoid organs:

- Bone marrow
- Thymus

the cells of the immune system originate in and mature here

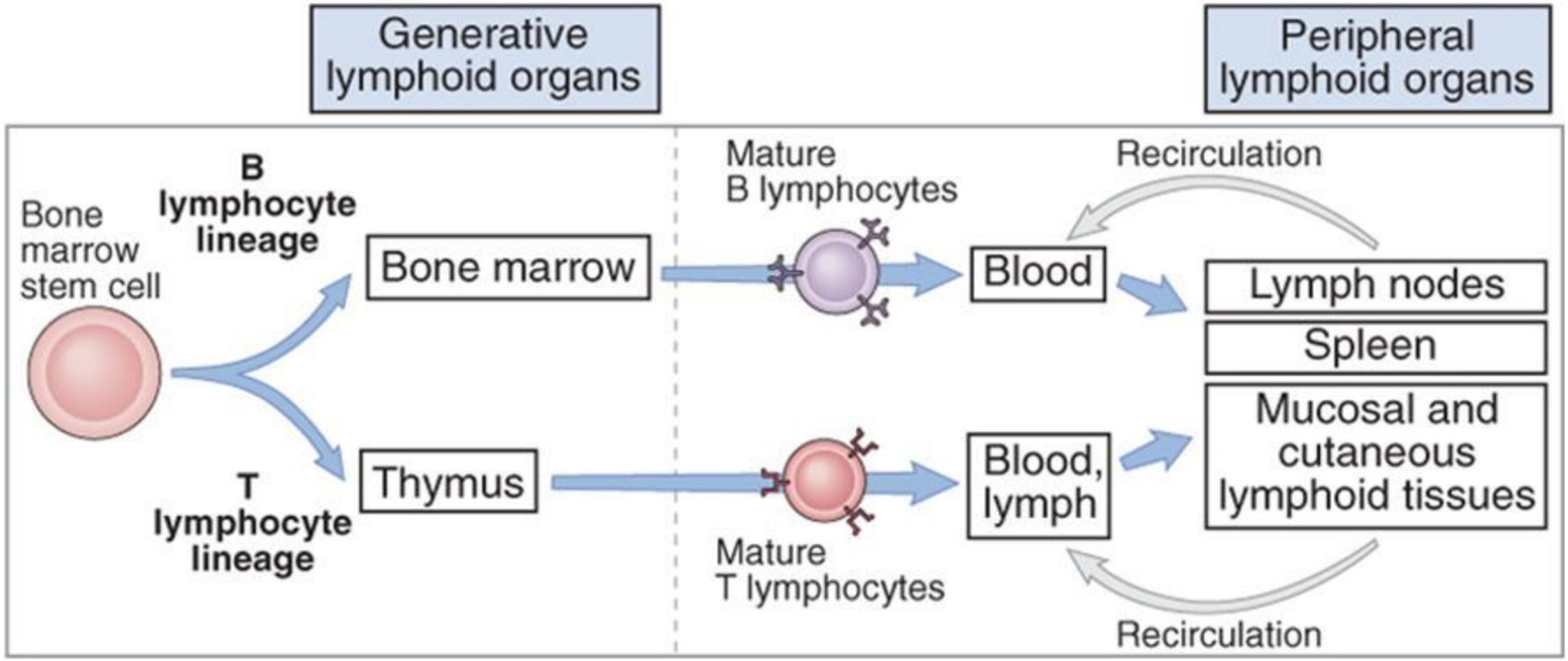


Secondary lymphoid organs:

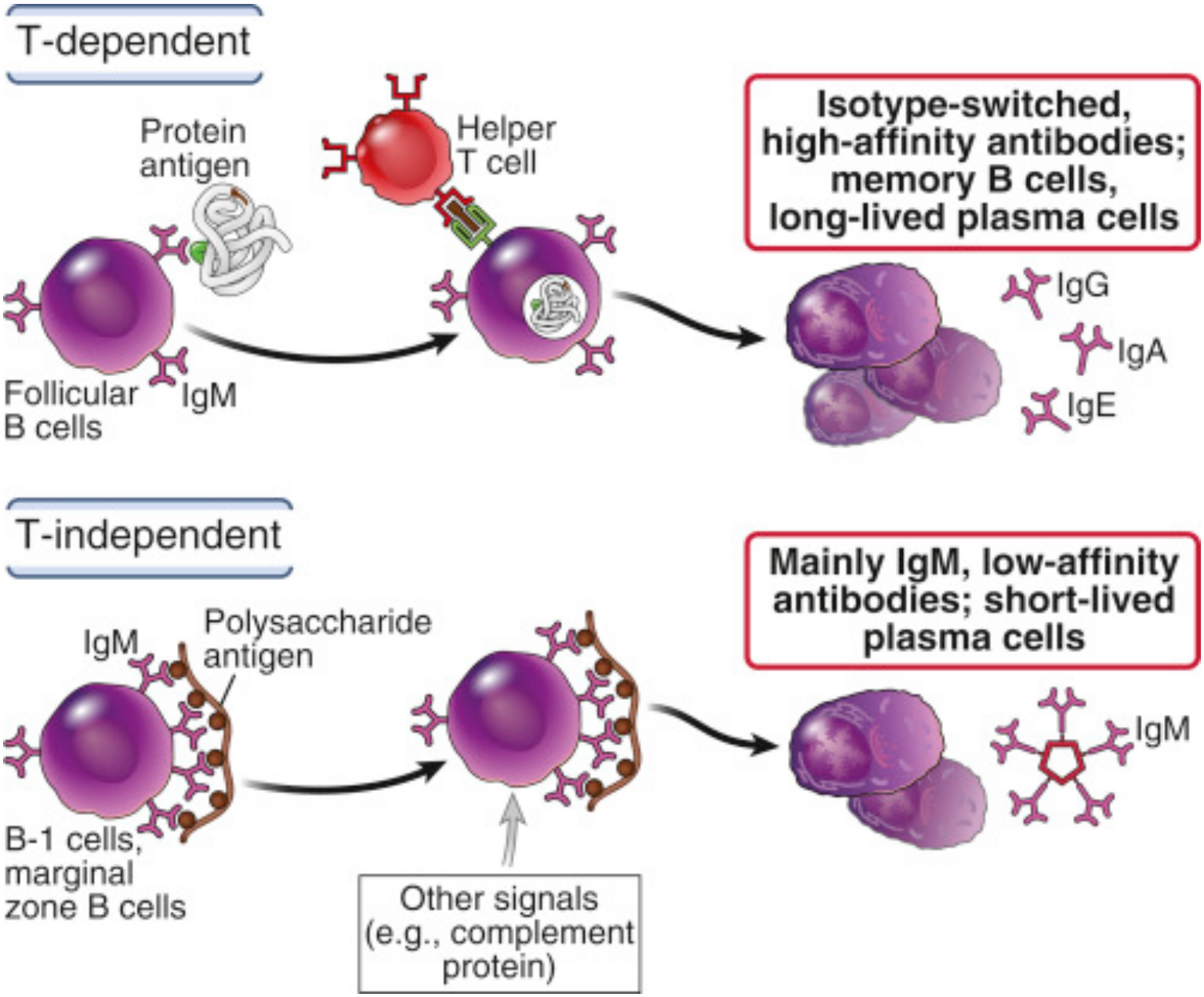
- Spleen
- Lymphatic vessels
- Lymph nodes
- Adenoids and tonsils
- MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue)
  - GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue)
  - BALT (Bronchus Associated Lymphoid Tissue)
  - SALT (Skin Associated Lymphoid Tissue)
  - NALT (Nasal Associated Lymphoid Tissue)

not for cell development. (final differentiation, activation may be performed) The cells of the adaptive immune system recognize here the pathogens

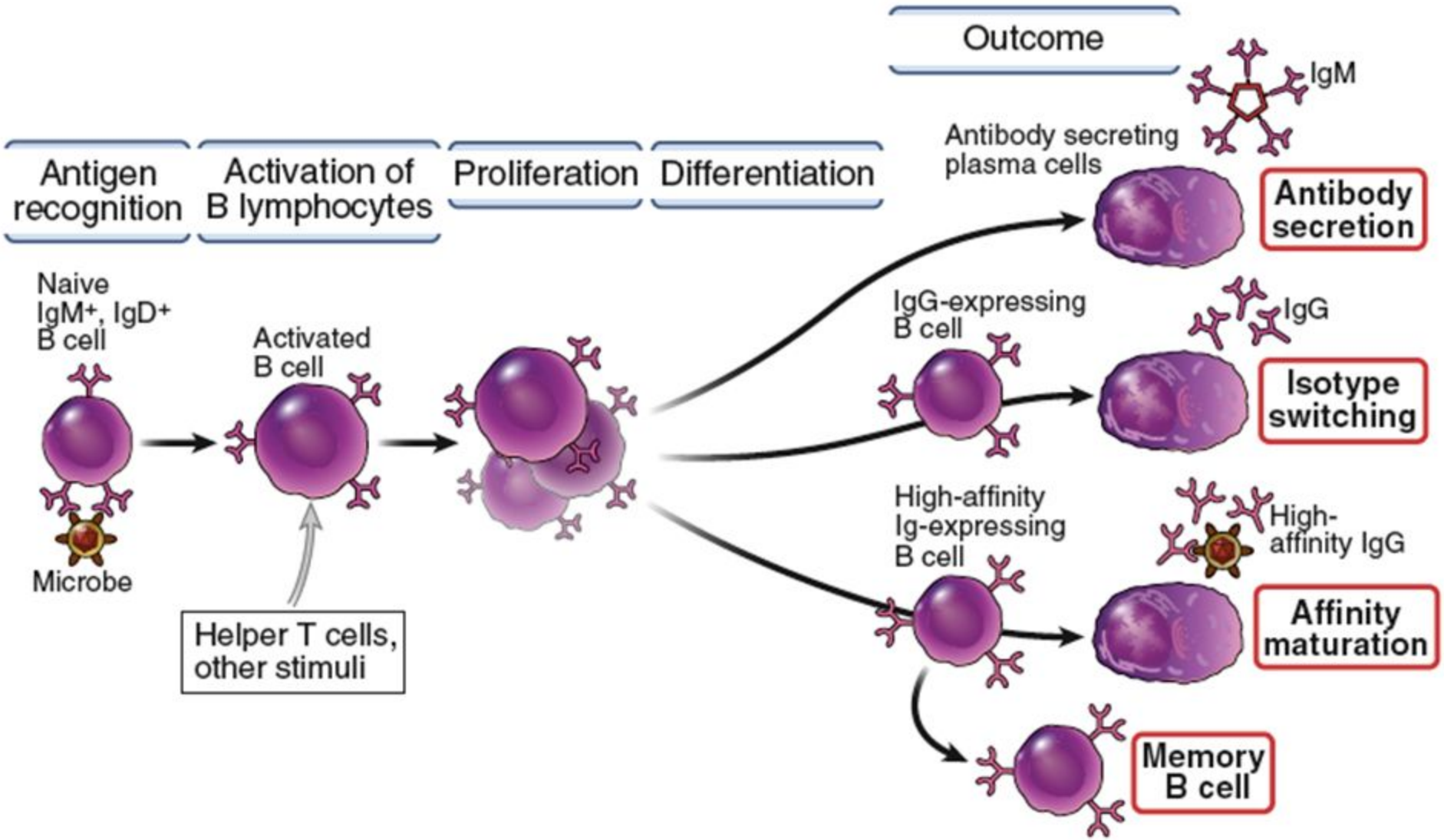
Lymphocyte maturation

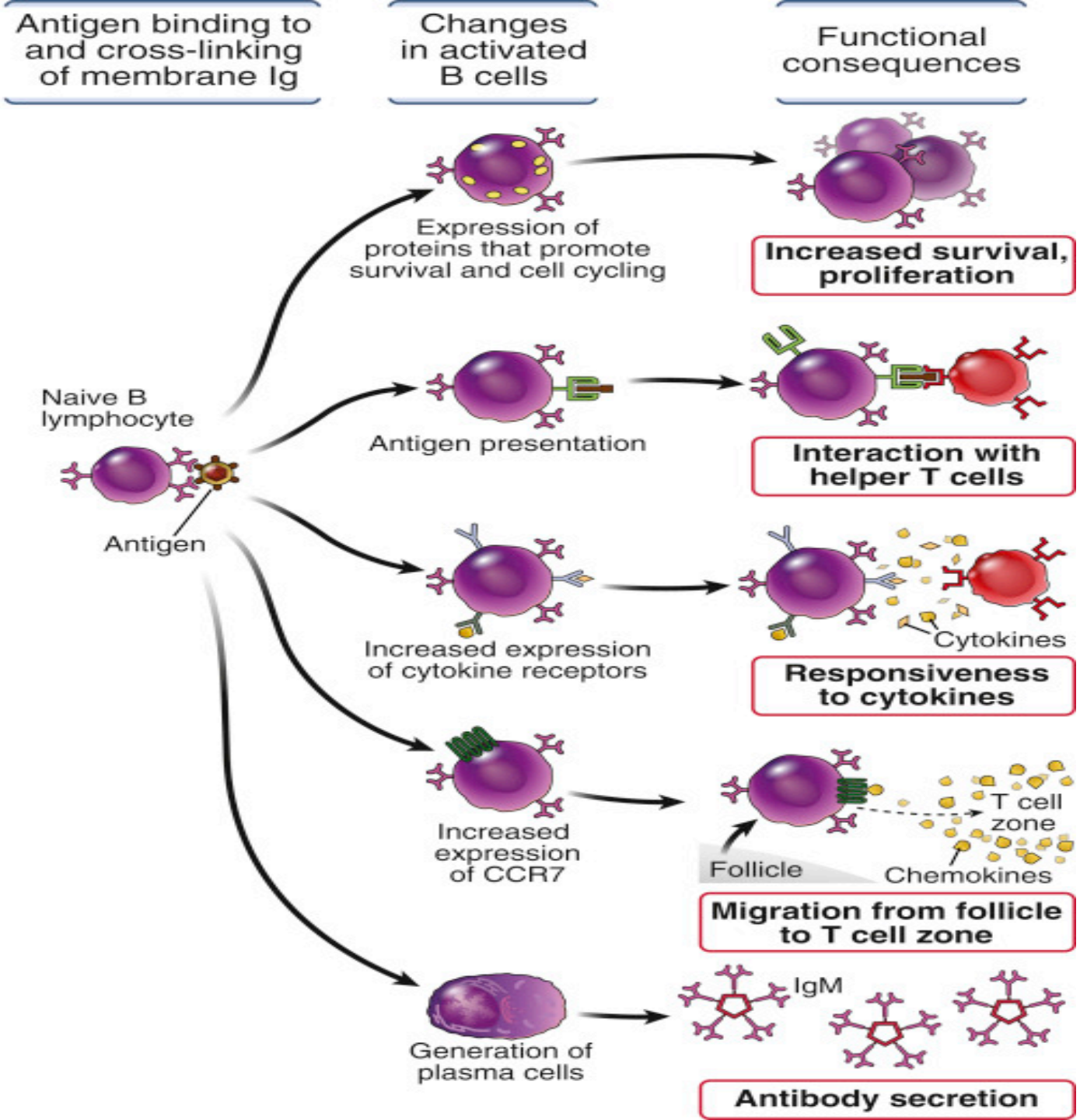


Abbas & Lichtman: Basic Immunology, 3rd Edition. Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.


T-dependent
Protein antigen
Helper T cell
Isotype-switched, high-affinity antibodies; memory B cells, long-lived plasma cells
IgG
IgA
IgE
Follicular B cells
IgM
T-independent
Mainly IgM, low-affinity antibodies; short-lived plasma cells
IgM
Polysaccharide antigen
IgM
B-1 cells, marginal zone B cells
Other signals (e.g., complement protein)

B cell activation and antibody production




Antigen binding to and cross-linking of membrane Ig
Changes in activated B cells
Functional consequences
Naive B lymphocyte
Antigen
Expression of proteins that promote survival and cell cycling
Increased survival, proliferation
Antigen presentation
Interaction with helper T cells
Increased expression of cytokine receptors
Cytokines
Responsiveness to cytokines
Increased expression of CCR7
T cell zone
Follicle
Chemokines
Migration from follicle to T cell zone
Generation of plasma cells
IgM
Antibody secretion

B LENFOSİTLERİNİN TANIDIĞI ANTİJENLER

B lenfositleri membrana bağlı antikor moleküllerini

- **protein,**
- **polisakkarid,**
- **lipid ya da**
- **küçük kimyasallar gibi** çeşitli antijenleri tanımakta kullanır.

Bu antijenler mikrobik yüzeylerde bulunan kapsül ya da zarf antijenleri ya da sıvı şekilde salgılanmış toksinler olabilir.

B LENFOSİTLERİNİN TANIDIĞI ANTİJENLER

- B hücreleri antijen ve diğer sinyallere yanıt olarak **antikor üreten hücrelere farklılaşır.**

- Salgılanan antikorlar **dolaşıma ve mukozal sıvılara** geçebilir ve antijenleri bağlayarak onların **nötralizasyonuna ve eliminasyonuna** yol açabilir.

B LENFOSİTLERİNİN TANIDIĞI ANTİJENLER

- B hücre antijen reseptörleri ve salgılanan antikorlar, **antijenleri, doğal şekliyle tanır.**

- Naif B hücrelerine karşı antijen sunmak için **özelleşmiş bir ASH grubu olması gerekli değildir.**

- Bu yüzden B hücrelerinin antijen tanıması **T lenfositlerine göre çok daha az düzenlenir.**

B LENFOSİTLERİNİN TANIDIĞI ANTİJENLER

- B hücre aktivasyonu **dalak ve lenf düğümleri** gibi **periferik lenfoid organlarda** gerçekleştiği için bu organlarda mikroplan ya da mikrobik olmayan değişik kimyasal yapıda yabancı antijenleri yakalamak üzere mekanizmalar bulunabilir.

- Bu nedenle antijenlerin **doğal şeklini koruması ve bu antijenleri B hücrelerinin ulaşımına hazır tutması gerekir.**

B LENFOSİTLERİNİN TANIDIĞI ANTİJENLER

- Lenf düğümleri ve dalağın B hücresinden zengin lenfoid foliküllerinde, **foliküler dendritik hücre (FDH)** adını alan bir hücre popülasyonu bulunur.

- **Bu hücrelerin işlevi aktive olan B lenfositlerine antijenleri göstermektir.**

B LENFOSİTLERİNİN TANIDIĞI ANTİJENLER

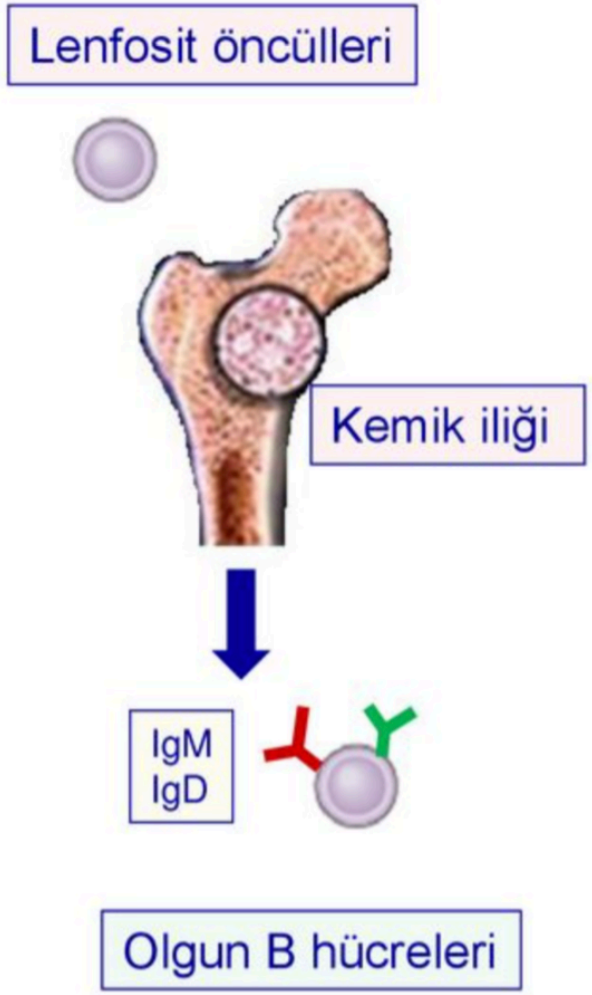
FDH'ler

Fc reseptörlerini kullanarak antikorla kaplanmış olan antijenleri

- ve **C3d kompleman reseptörlerini kullanarak** komplemanın kapladığı antijenleri bağlar.

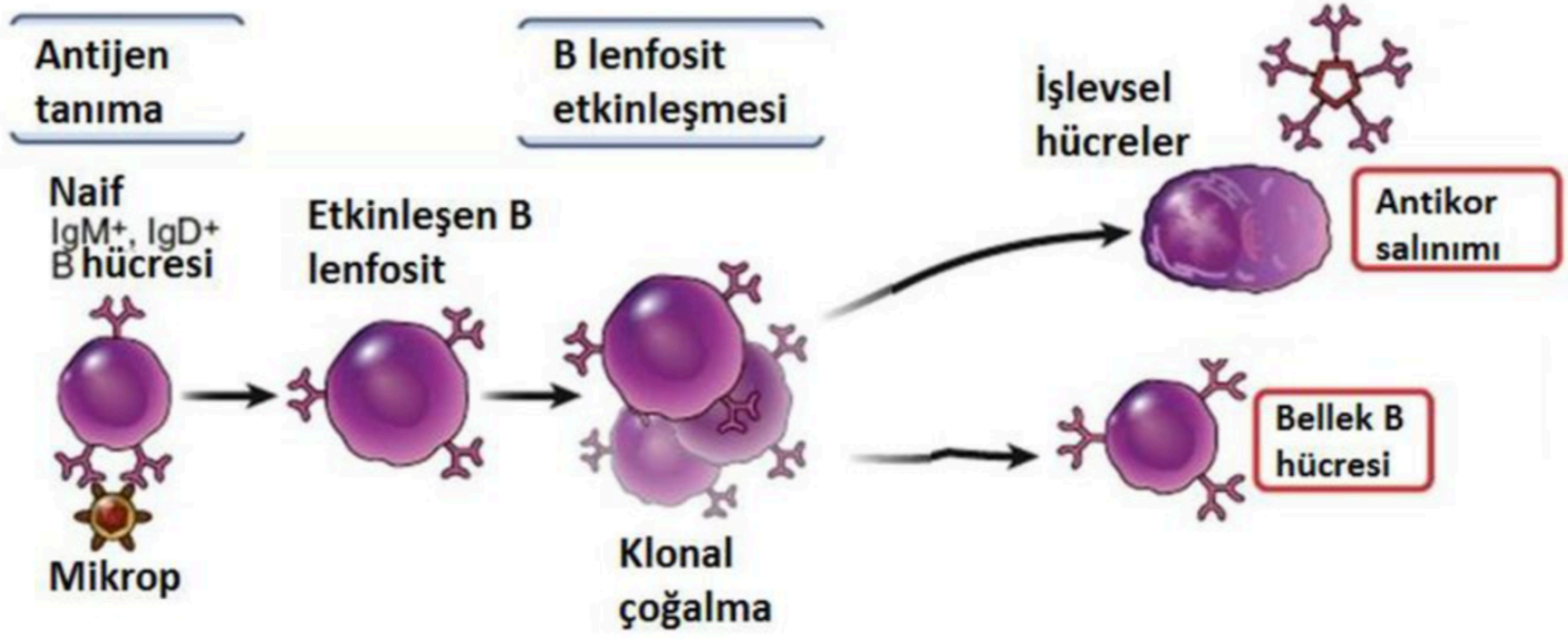
B lenfositler

- B lenfositleri kemik iliğinde olgunlaşır
- Kİ'de olgunlaşırken oluşan rekombinasyonlar sonucunda ~10^{11} farklı Ig sentezlenir
- Rekombinasyon sonucunda lenfositlerin repertuarunda geniş değişkenlik dolayısıyla hücre klonları ortaya çıkar
- Olgun B lenfositlerin yüzeylerinde **antijen reseptörü** olarak görev yapan **IgM ve IgD antikorları** bulunur



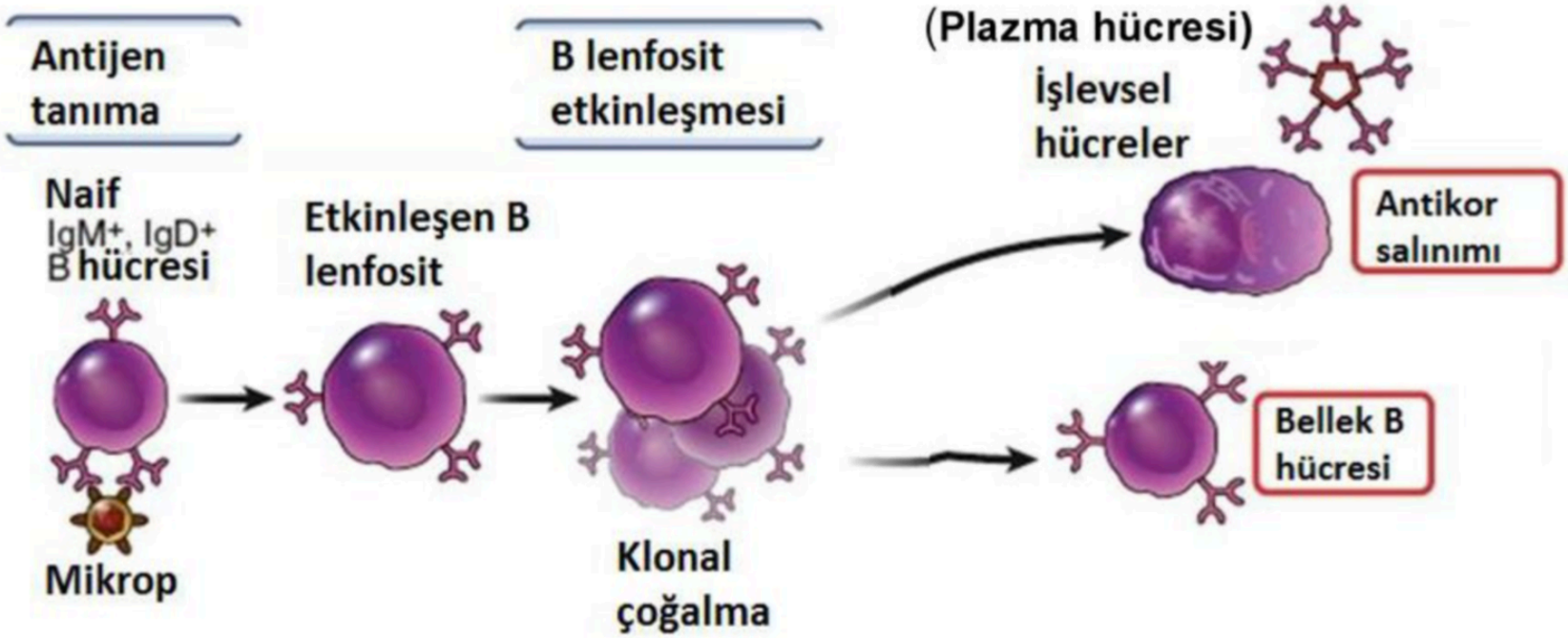
B lenfositler antijenle karşılaştığında ne olur?

- Özgül antijenle ilişkiye giren Naif B lenfositleri aktive olarak klonal olarak çoğalmaya başlar ve antijene yanıt vermeye hazır hale gelir
- Aktive olmuş B lenfositleri özgül antikorlar salgılayan **plazma hücrelerine** veya **bellek B lenfositler**ine dönüşürler



B lenfositler antijenle karşılaştığında ne olur?

- İşlevsel B lenfositlerinin çoğunun yaşam süresi kısadır ve antijen ortadan kaldırıldığında ölürler
- Bellek hücrelerine dönüşen lenfositler ise antijen ortadan kaldırıldıktan sonra da uzun süre canlı kalırlar
  - –Bu hücreler sessizdir ve antijenle uyarılmadıkları sürece fonksiyon görmezler
  - –Daha önce karşılaştıkları antijeni yaşam boyu hatırlarlar



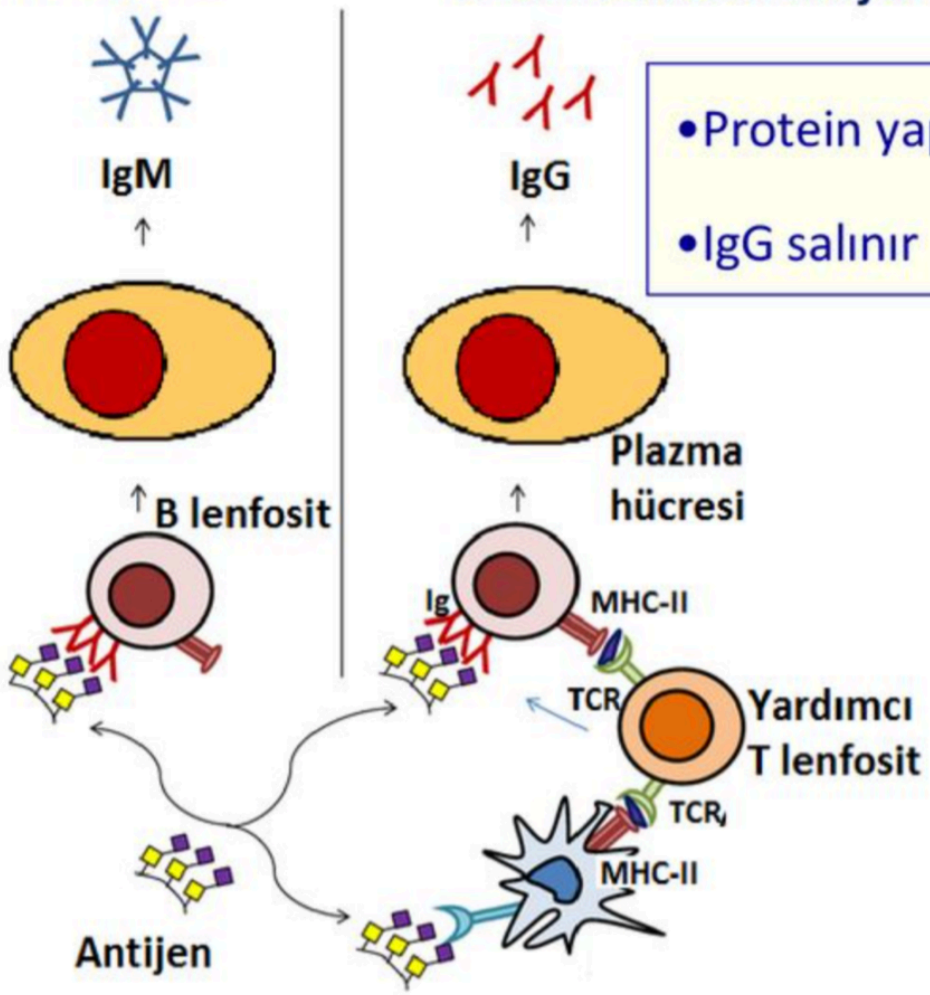
B lenfositler nasıl aktive olur ?

T hücre bağımsız B lenfosit aktivasyonu

- Polisakkarit
- Lipid yapısındaki antijenler
- IgM salınır

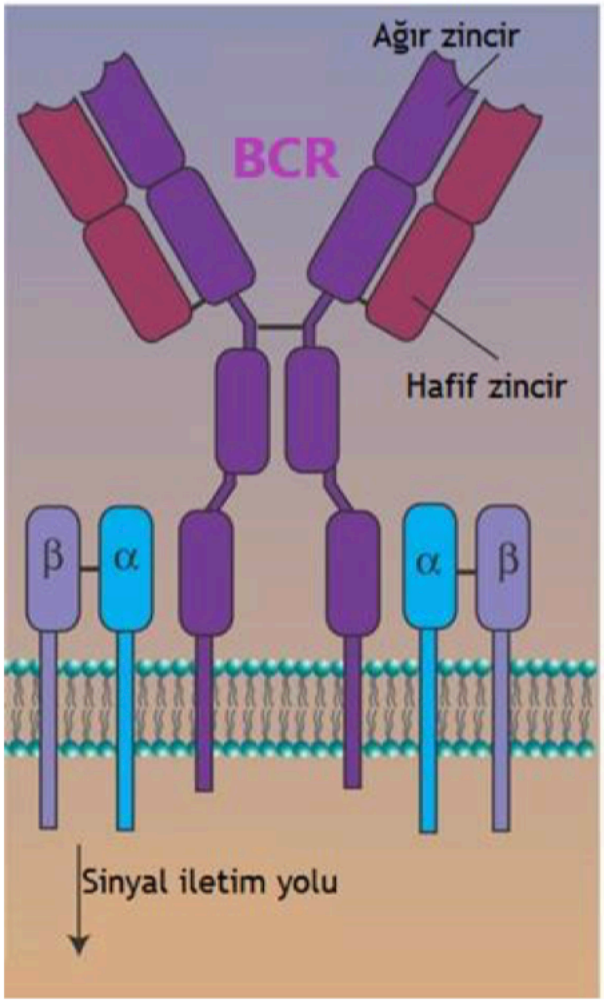
T hücre bağımlı B lenfosit aktivasyonu

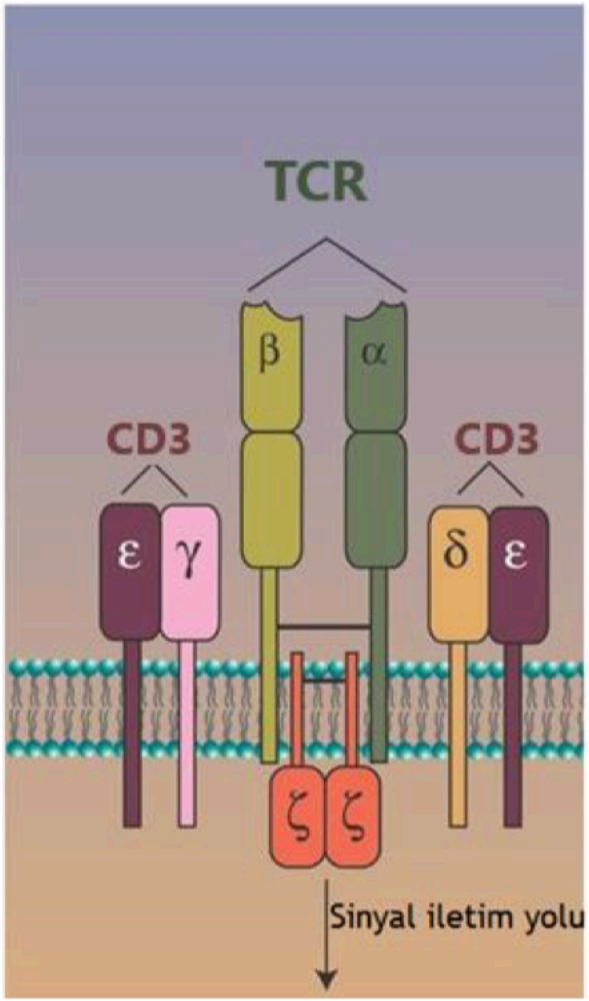
- Protein yapısındaki antijenler
- IgG salınır



Lenfositlerin Antijen Reseptörleri

- Özgül antijen tanıma, lenfositlerin yapısal olarak benzerlik gösteren iki yüzey proteininin görevidir:
- Bunlar ;
- B hücrelerinin membrana bağlı antikorları
- T lenfositlerinin üzerindeki T hücre reseptörleri(THR)


Ağır zincir
BCR
Hafif zincir
β
α
α
β
Sinyal iletim yolu


TCR
β
α
CD3
CD3
ε
γ
δ
ε
ζ
ζ
Sinyal iletim yolu

Lenfositlerin Antijen Reseptörleri

- İmmün sistemdeki hücre reseptörlerinin iki işlevi vardır:

1. dış uyaranları saptama
2. İmmün yanıt oluşumunu tetikleme

Lenfositlerin Antijen Reseptörleri

- Lenfositlerin antijen reseptörleri aynı anda çok miktarda ve birbirinden farklı antijenleri tanıyabilir
- Bunun için, bu reseptörler birbirine çok benzeyen kimyasal yapıları bağlayabilme ve birbirinden ayırt edebilme yeteneğinde olmalıdır.

Lenfositlerin Antijen Reseptörleri

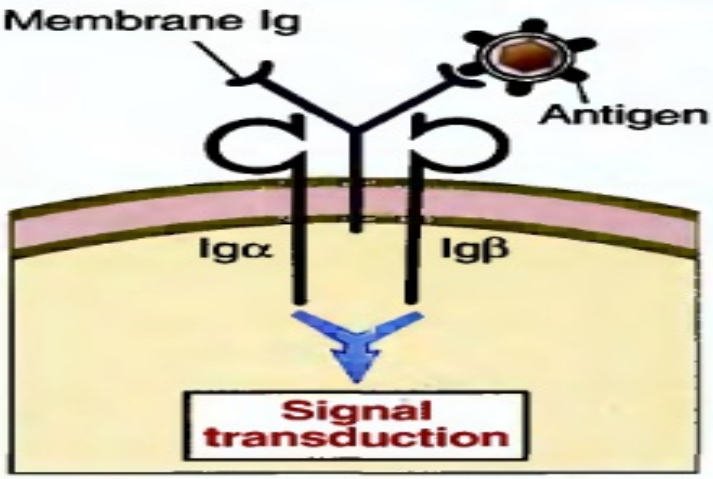
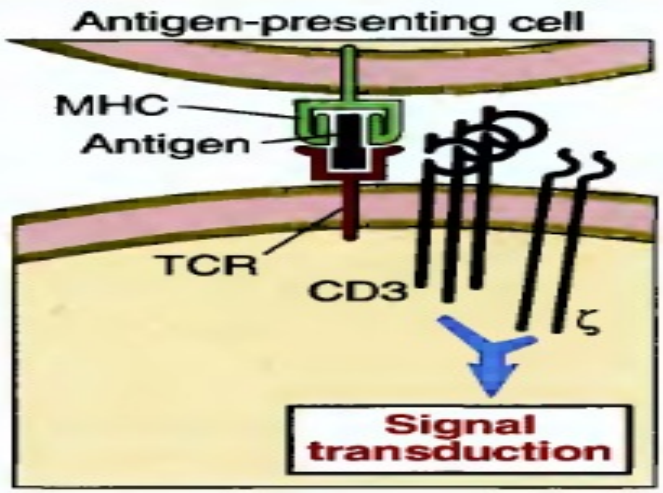
- İmmün sistemde tek bir antijene özgül lenfosit sayısı çok fazladır
- Bunun nedeni, immün sistemin birbirinden farklı özgüllükte çok sayıda klondan oluşmasıdır.
- T veya B lenfositlerinin her bir klonu farklı antijeni tanısa bile, tüm T ve B hücreleri antijene temel olarak aynı yolu kullanarak yanıt verir

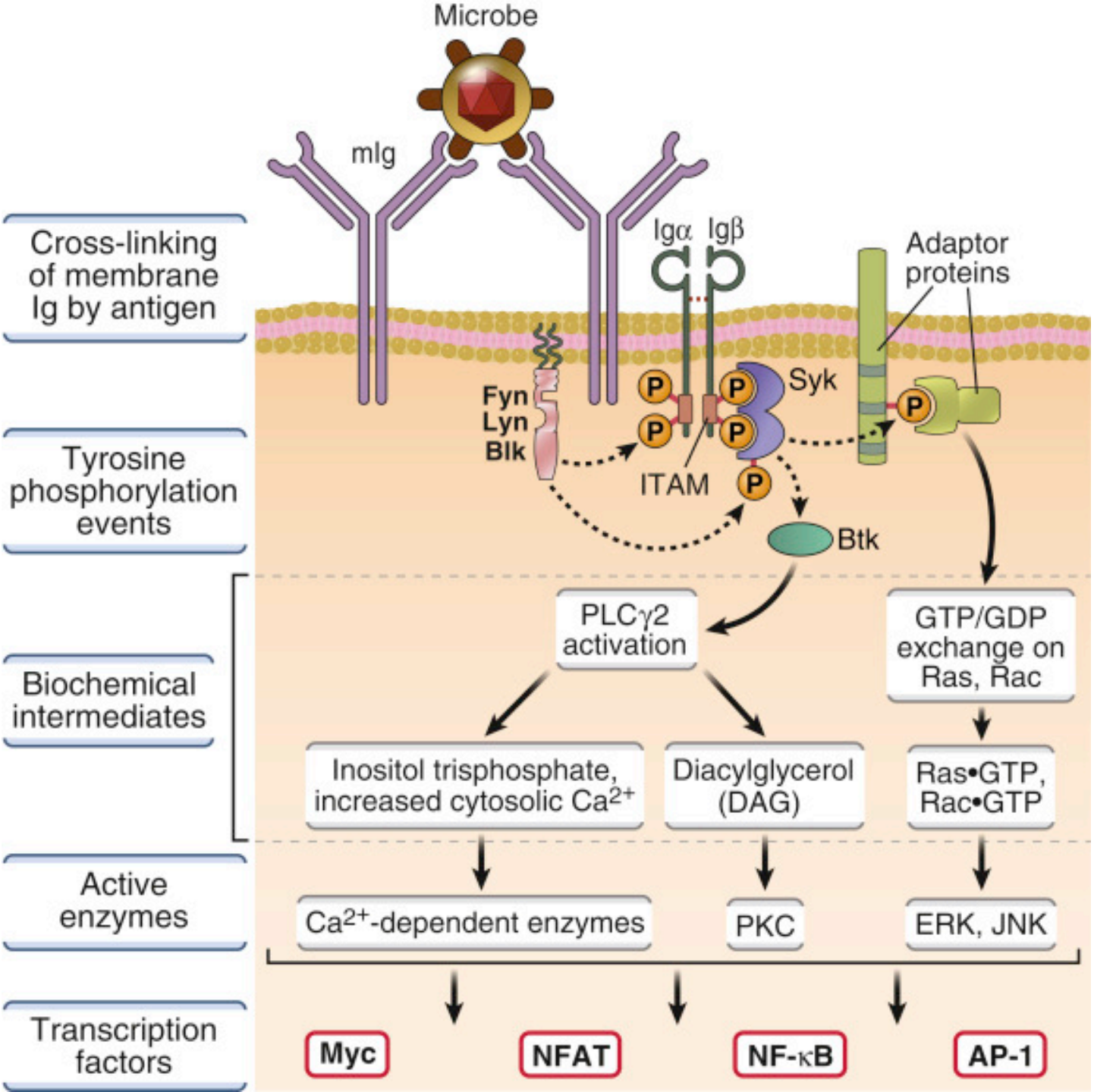
Lenfositlerin Antijen Reseptörleri

- Reseptörlerin antijen tanıma bölgeleri 2 kısımdan oluşur ;
- Değişken (variable (V)) bölge
- Korunmuş sabit (constant (C)) bölge

Tablo 3: BCR ve TCR farkları

Özellik	BCR	TCR
Tanınan antijen	Bütün makromoleküllerin konformasyonel epitopları	APC tarafından MHC ile sunulan peptidlerin linner epitopları
Antijen repertuvarı	$>10^5$	$>10^{11}$
Antijen tanınması	Ig molekülünün ağır ve hafif zincirlerinin oluşturduğu V bölgesi	α ve β zincirlerinin oluşturduğu V bölgesi
Sinyal iletimi	Igα ve Igβ molekülleri ile	CD3 kompleksi ile (özellikle ξ molekülü) ile
Efektör fonksiyon	Salgısal Ig'lerin Fc bölgesi ile	YOK
Serbest form	VAR	YOK
İmmün yanıt	Hümoral	Hücresel

Feature or function	Antibody (Immunoglobulin)	T cell receptor (TCR)
		
Forms of antigens recognized	Macromolecules (proteins, polysaccharides, lipids, nucleic acids), small chemicals Conformational and linear epitopes	Peptides displayed by MHC molecules on APCs Linear epitopes
Diversity	Each clone has a unique specificity; potential for $>10^9$ distinct specificities	Each clone has a unique specificity; potential for $>10^{11}$ distinct specificities
Antigen recognition is mediated by:	Variable (V) regions of heavy and light chains of membrane Ig	Variable (V) regions of α and β chains
Signaling functions are mediated by:	Proteins (Igα and Igβ) associated with membrane Ig	Proteins (CD3 and ζ) associated with TCR
Effector functions are mediated by:	Constant (C) regions of secreted Ig	TCR does not perform effector functions


Microbe
mIg
Igα
Igβ
Adaptor proteins
Cross-linking of membrane Ig by antigen
Fyn
Lyn
Blk
P
Syk
ITAM
Btk
Tyrosine phosphorylation events
PLCγ2 activation
GTP/GDP exchange on Ras, Rac
Biochemical intermediates
Inositol trisphosphate, increased cytosolic Ca2+
Diacylglycerol (DAG)
Ras•GTP, Rac•GTP
Active enzymes
Ca2+-dependent enzymes
PKC
ERK, JNK
Transcription factors
Myc
NFAT
NF-κB
AP-1

Lenfositlerin Antijen Reseptörleri

- B Lenfositlerin antijen reseptörleri antijene aynı anda bağlandığında reseptörler bir araya toplanır
- Bu süreç, çapraz bağlanma diye adlandırılır ve **reseptör kompleksinin ilgili sinyal proteinlerini yakın bağlantı içinde tutar.**

Lenfositlerin Antijen Reseptörleri

- Böylece sinyal proteinlerinin sitoplazmik bölümlerine bağlı enzimler diğer proteinlerin fosforilasyonunu sağlar
- Fosforilasyon, karmaşık sinyal şelalerini tetikleyerek lenfosit yanıtlarına aracılık eden bir çok molekülün üretimi ile sonuçlanır.

Lenfositlerin Antijen Reseptörleri

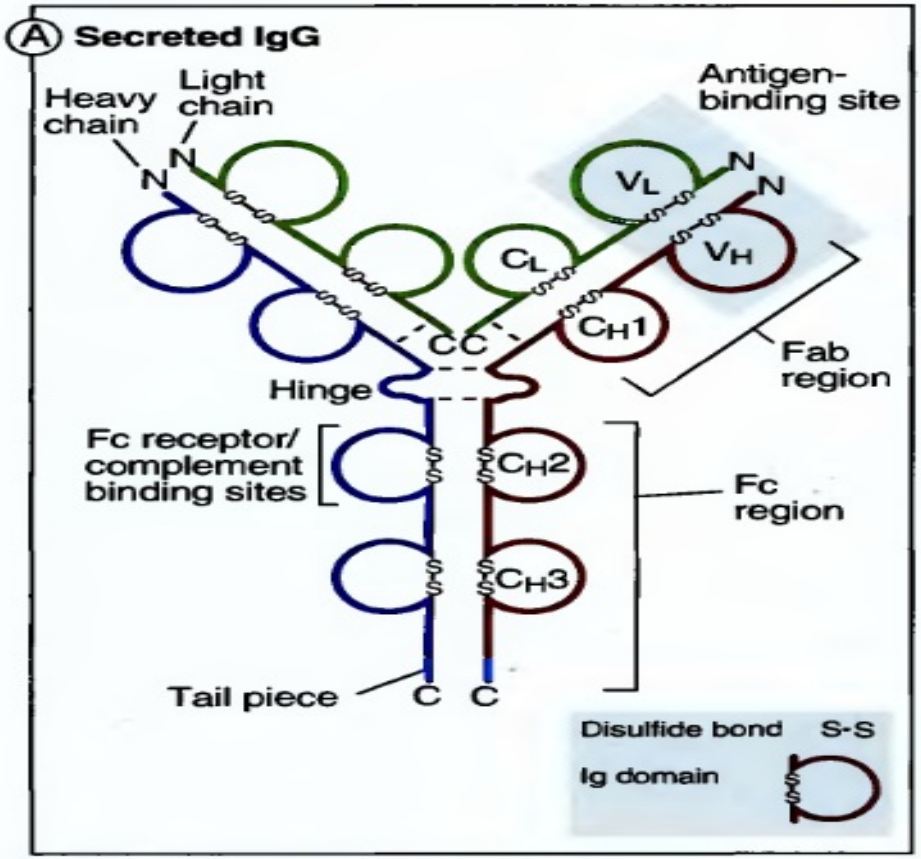
- Antikorlar; hümoral immünitenin etkin moleküllerdir.
- İmmünoglobinler olarak da adlandırılırlar.
- Salgılanan antikorlar, mikrobiyal antijen ve toksinleri tıpkı membrana bağlı B lenfosit antijen reseptörleri gibi değişken bölgeleriyle tanırlar

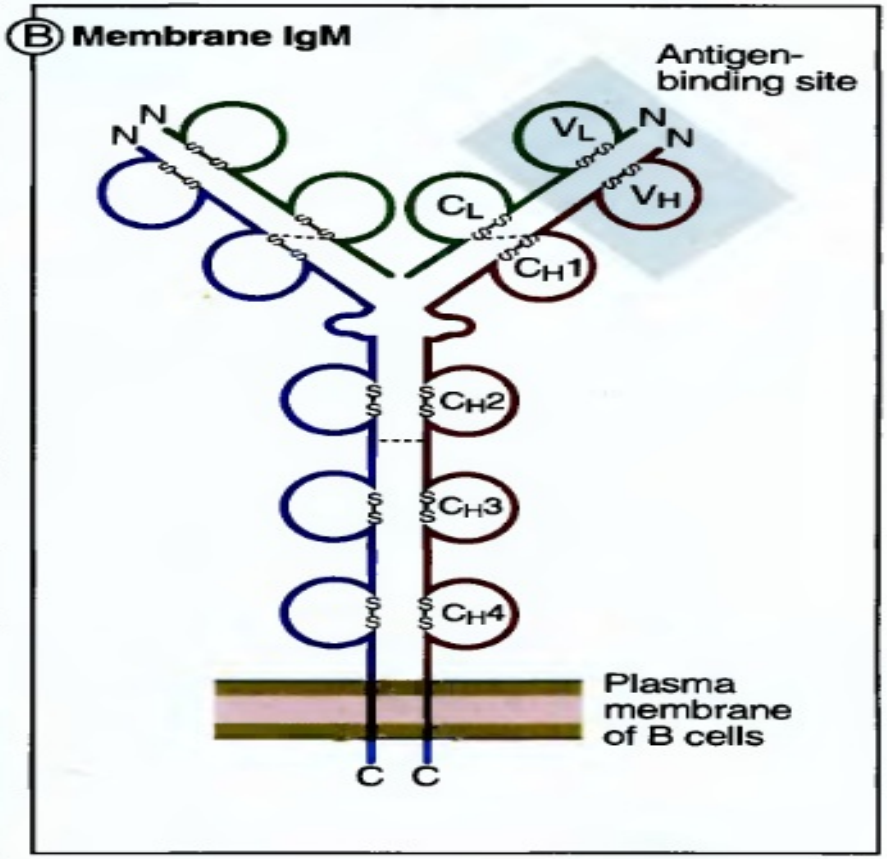
Lenfositlerin Antijen Reseptörleri

- Salgılanan antikorların bazılarının sabit bölgeleri diğer molekülere bağlanma yeteneğindedir ve bu şekilde antijenin uzaklaştırılmasında görev yapar
- Bu moleküller arasında fagositlerin reseptörleri ve kompleman sisteminin proteinleri bulunmaktadır

Antikorlar

- Bir antikor molekülü, iki ağır(H) ve iki hafif (L) 4 polipeptid zincirinden oluşur
- Her bir zincir bir değişken (V) ve bir sabit (C) bölge içerir
- Bu 4 zincir Y biçimli bir molekülü oluşturacak şekilde bir araya gelir





Crystal structure of secreted IgG

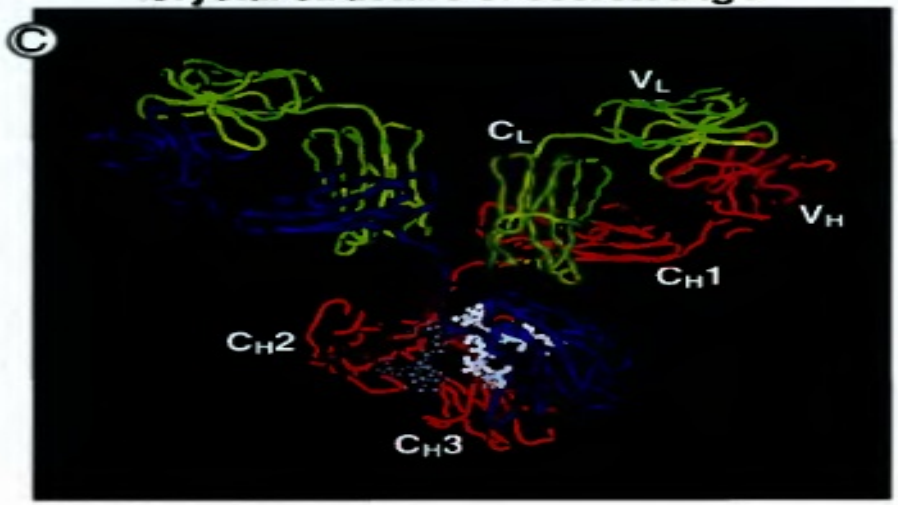


Figure 4–2 The structure of antibodies. Schematic diagrams of a secreted IgG (A) and a membrane form of IgM (B) are shown, illustrating the domains of the heavy and light chains and the regions of the proteins that participate in antigen recognition and effector functions. N and C refer to the amino-terminal and carboxy-terminal ends of the polypeptide chains, respectively. The crystal structure of a secreted IgG molecule (C) illustrates the domains and their spatial orientation. In the crystal structure, the heavy chains are colored *blue* and *red*, and the light chains are colored *green*; carbohydrates are shown in *gray*. (Courtesy of Dr. Alex McPherson, University of California, Irvine.)

Antikorların Fonksiyonları

1-Direkt efektör fonksiyonları

tek başlarına yaptıkları, savunmaya yönelik somut sonuç doğuran olaylar

toksinlere, bakterilere ve viruslara bağlanarak, bunların konak hücrelere bağlanmasını engellemek

- Toksin Nötralizasyonu
- Virus Nötralizasyonu
- Bakteriyel Adezyon İnhibisyonu

2-İndirekt efektör fonksiyonları

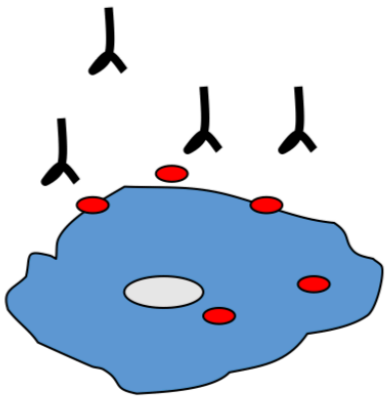
Nötralize edilen etkenlerin vücuttan tamamen uzaklaştırılması gerekir; Fc reseptörü taşıyan immun sistem hücreleri !!!!!

- Opsonizasyon
- Antikora bağımlı hücresel sitotoksite (ADCC)
- Lokal yangısal reaksiyon uyarımı
- Komplement aktivasyonu
- B hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi

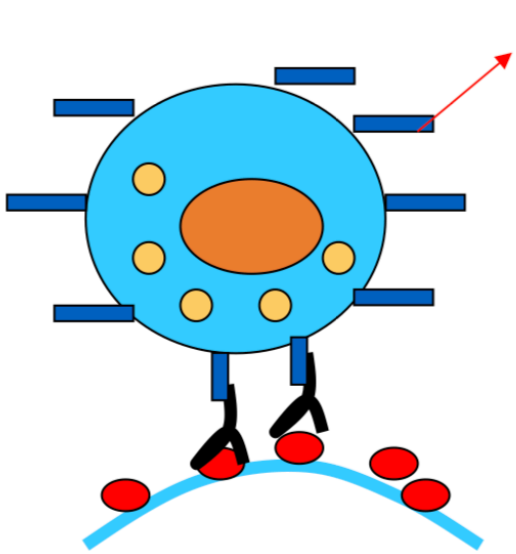
Antikorların özellikleri

- Antijeni özgül olarak bağlama
- Kompleman aktivasyonu (Ig G ve Ig M)
- Opsonizasyon (Ig G)
- Toksin ve virüs nötralizasyonu (Ig G)
- ADCC (Ig G ve Ig E)
- Mast hücresinden histamin salınması (Ig E)

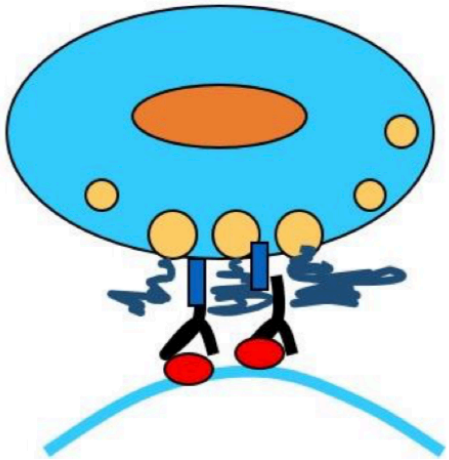
Antikora bağımlı hücresel sitotoksite (ADCC)



İnfekte hücre yüzeyinde sergilenen viral proteinler



NK hücrelerinin Ig'ler için Fc Reseptörü ile tanıması

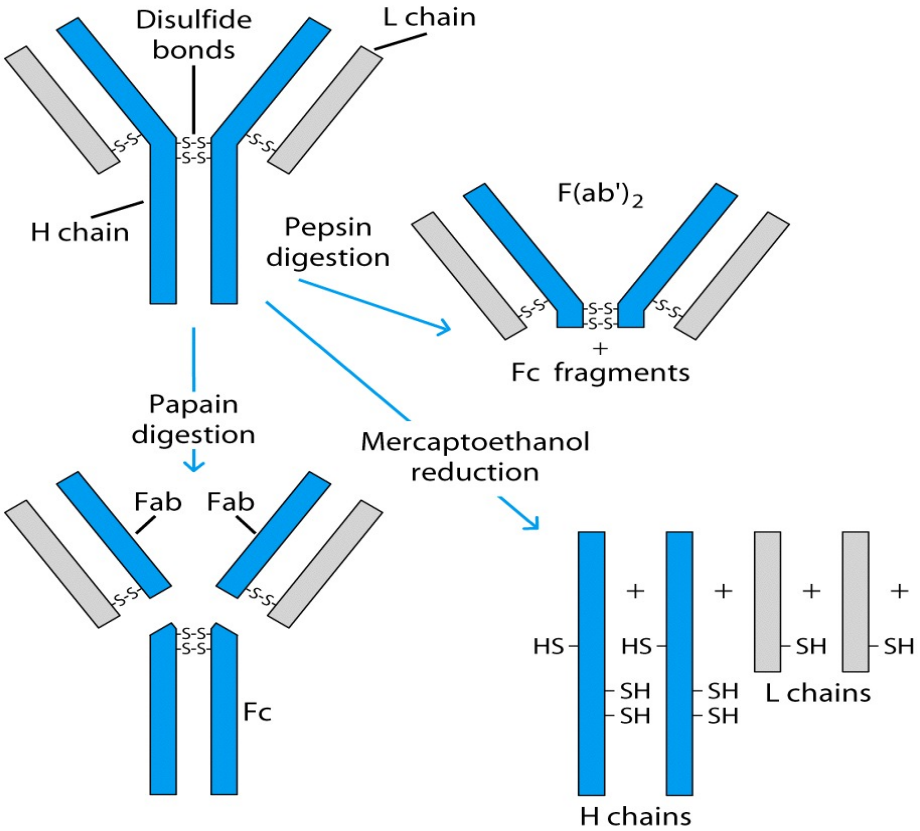


öldürme

ANTİKORLARIN YAPISI

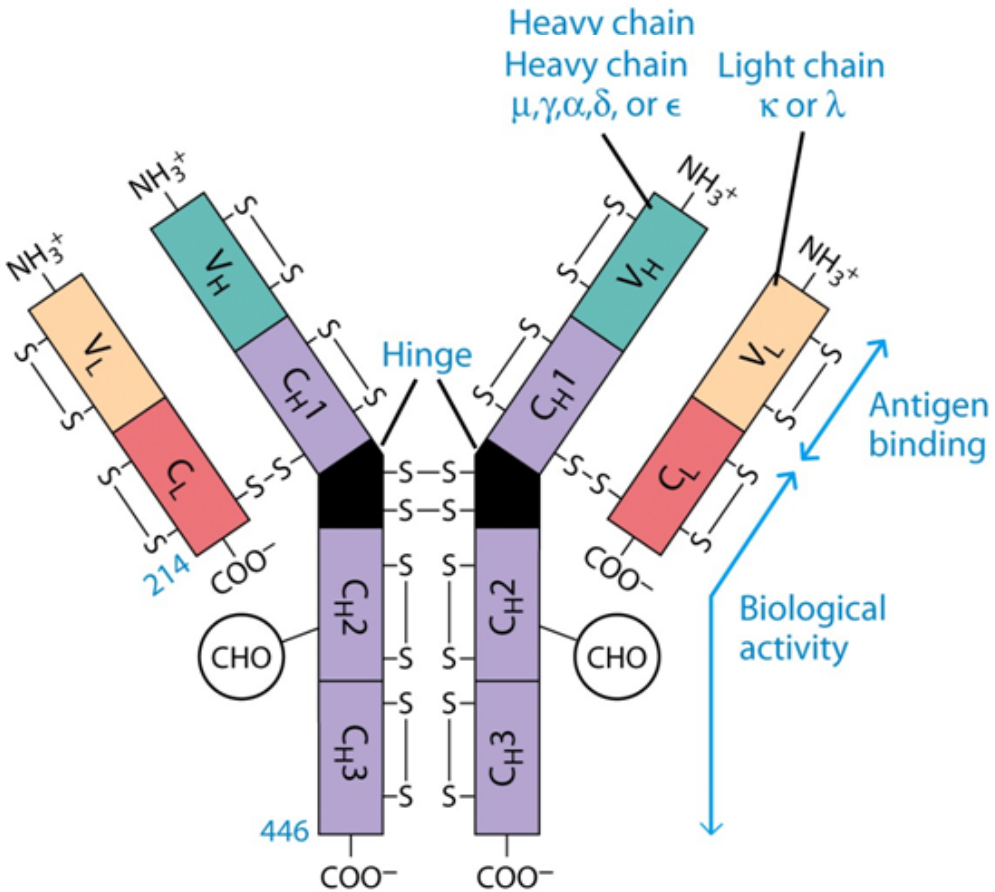
Üretilen IgG antikoru bütün vücutta dolaşırken kan ve dokularda hala bulunmakta olan antijene bağlanır ve immün kompleksleri oluşturur. Antijene özgül B hücreleri

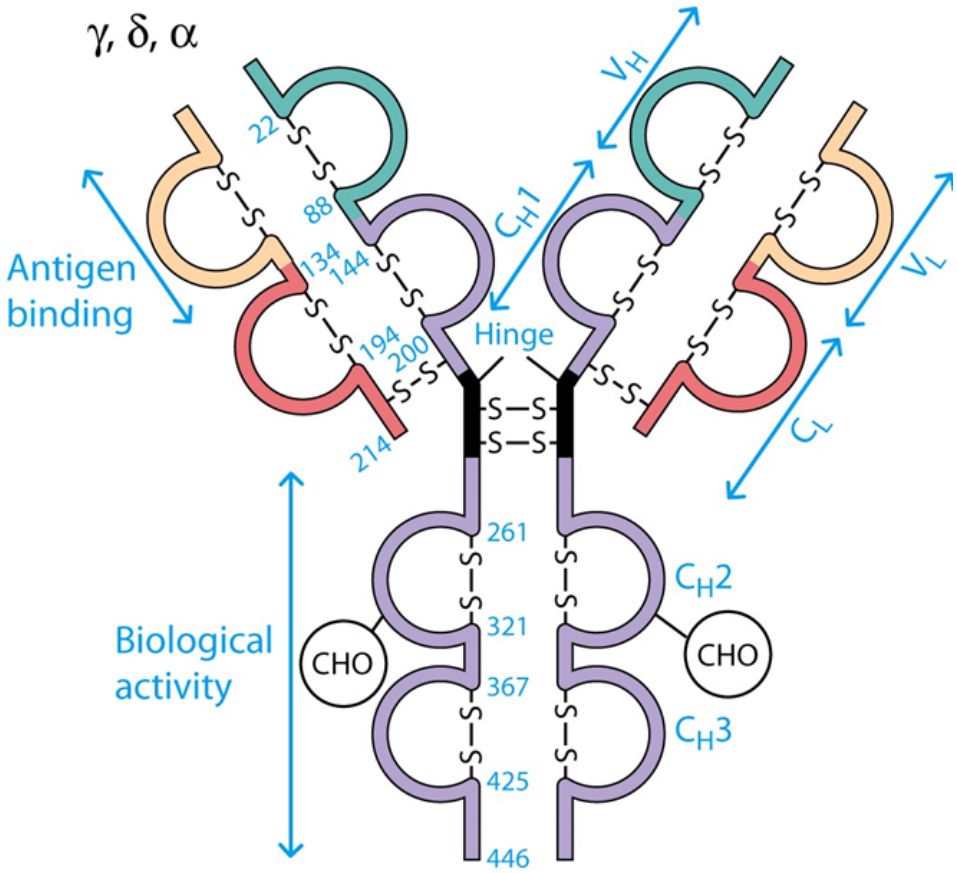
Ig reseptörleri ile immün kompleksin antijen kısmına bağlanabilir. Aynı zamanda, bağlanan IgG antikorun Fc "kuyruğu" immün sistem hücreleri üzerinde eksprese edilen Fc reseptörü tarafından tanınır

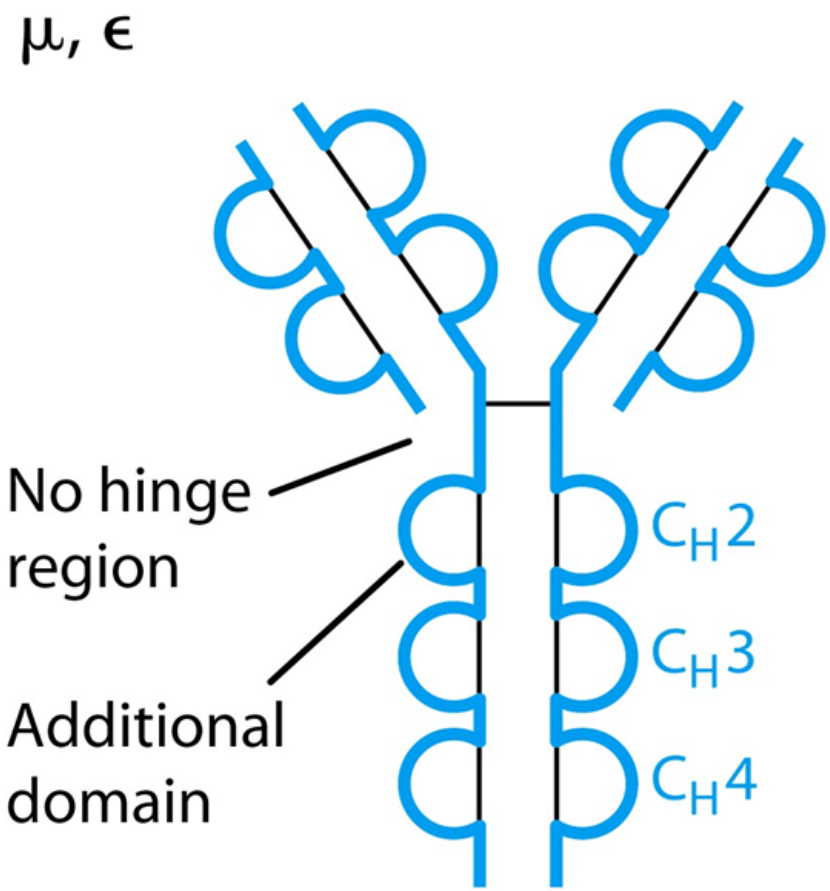


Antikorlar heterodimerik moleküllerdir. Dört adet peptid zincirinden meydana gelir.

- 2 adet benzer ağır zincirden oluşur (50kDa).
- 2 adet birbirine benzer hafif zincir (25kDa.)




γ, δ, α
Antigen binding
Biological activity
Hinge
CHO
CHO
22
88
134
144
194
200
214
261
321
367
425
446
V_H
C_H1
V_L
C_L
C_H2
C_H3


μ, ϵ
No hinge region
Additional domain
C_H2
C_H3
C_H4

Antikorlar

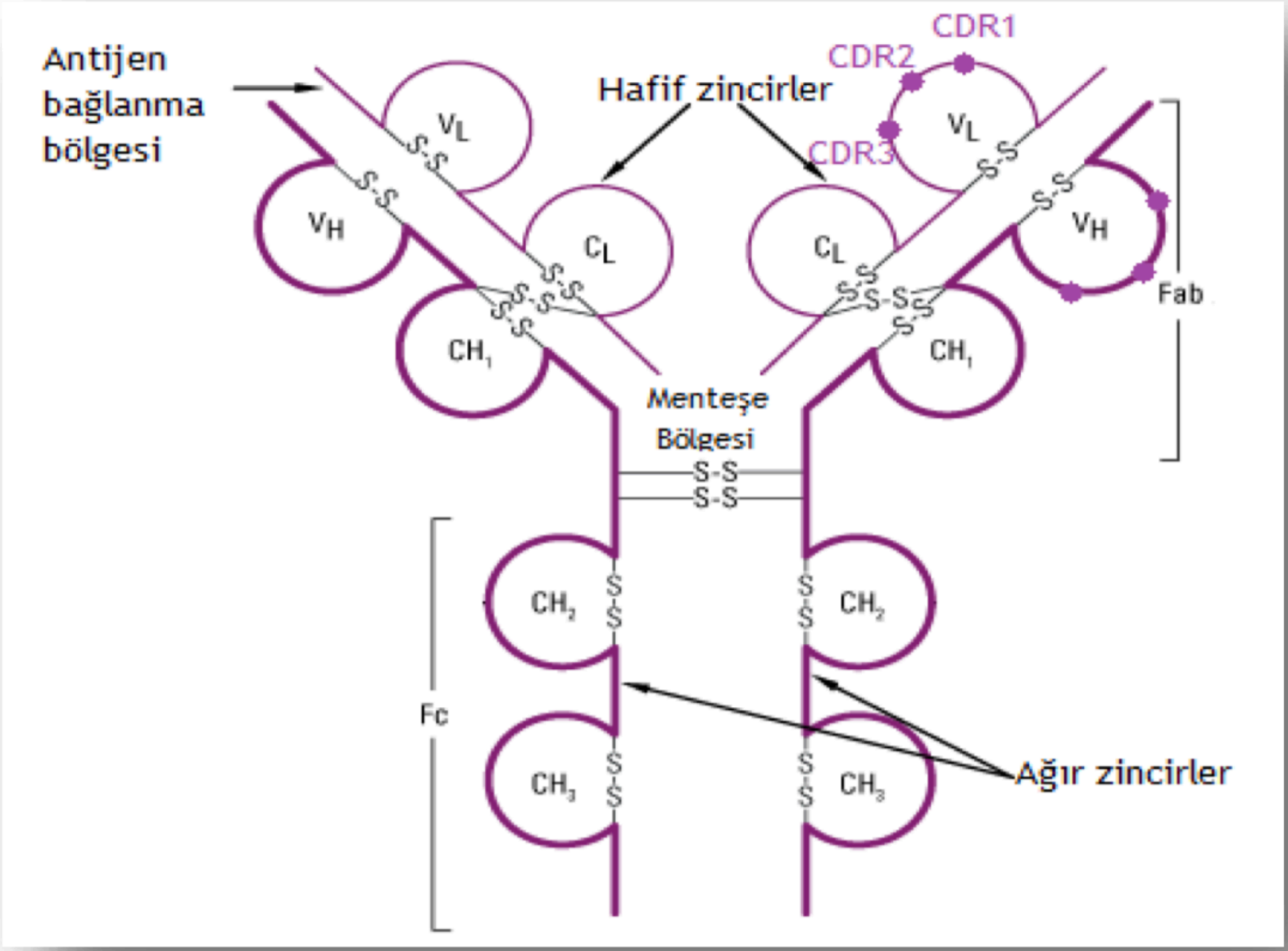
- Her hafif zincir bir ağır zincire, her iki ağır zincir de birbirlerine disülfit bağları ile bağlıdır
- Bir hafif zincir, bir V ve bir C (korunmuş) bölgesi, bir ağır zincir ise bir V ve 3 ya da 4 C (korunmuş) bölgesi taşır.

Antikorlar

- Ağır ve hafif zincirlerin her bir değişken bölgesi (VH ve VL) 3'er tane çok değişken(hypervariable) bölge veya CDR taşır
- Bu üçlülerin en değişkeni V ve C bölgelerinin birleşiminde bulunan CDR3 bölgesidir

Antikorlar

- CDR3, immünoglobulin molekülünün antijen bağlamasına en çok katılan bölümüdür.
- Antikorun ağır zincirin V bölgesi ve ilk C bölgesi ile bağlı tüm hafif zinciri içeren bölümü antijeni tanımak için gereken antikor bölgesini oluşturur ve antijen bağlayan parça Fab(fragment antigen binding) diye adlandırılır


Antijen bağlanma bölgesi
Hafif zincirler
CDR1
CDR2
CDR3
V_L
V_H
C_L
CH_1
Fab
Menteşe Bölgesi
S-S
CH_2
CH_3
Fc
Ağır zincirler

Antikorlar

- Ağır zincirin kalan C bölgeleri kristalize parça Fc (fragment crystaline) diye adlandırılır
- Çünkü bu bölge solüsyon içinde kristal oluşturma eğilimindedir.

Antikorlar

- Antikor moleküllerinin çoğunun Fab ve Fc bölgelerinin arasında elastik bir bölge bulunur
- Bu bölge menteşe bölgesi (hinger region) diye adlandırılır
- Menteşe her antikor molekülünün antijen bağlayan Fab bölgesinin hareket edebilmesini ve birbirinden ayrı duran antijen epitoplarını serbestçe yakalayabilmesini sağlar

Antikorlar

- Ağır zincirin karboksi terminal ucu antikorun plazma membranlarına bağlanmasını sağlar
- Hafif zincirler ise hücre membranlarına bağlanamaz

Antikorlar

- Bir antikor molekülünde her iki tip hafif zincir de her tip ağır zincirle kompleks yapabilir.
- Farklı ağır zincirlere sahip antikorların farklı izotiplere veya sınıflara ait oldukları bilinmektedir
- Antikorlar ağır zincir tiplerine göre adlandırılır (IgM, IgG, IgD,IgE, IgA)

İmmünglobulin molekülünün ağır zincirleri beş tip olabilir ve taşıdığı ağır zincir tipine göre isimlendirilir:

- α (IgA),
- μ (IgM),
- δ (IgD),
- γ (IgG),
- ε (IgE).

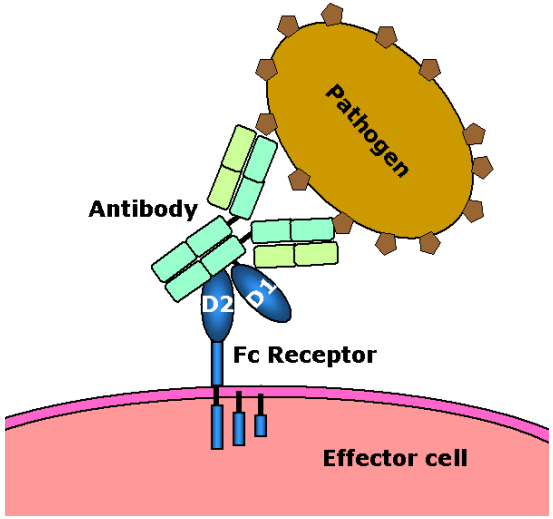
Antikorlar

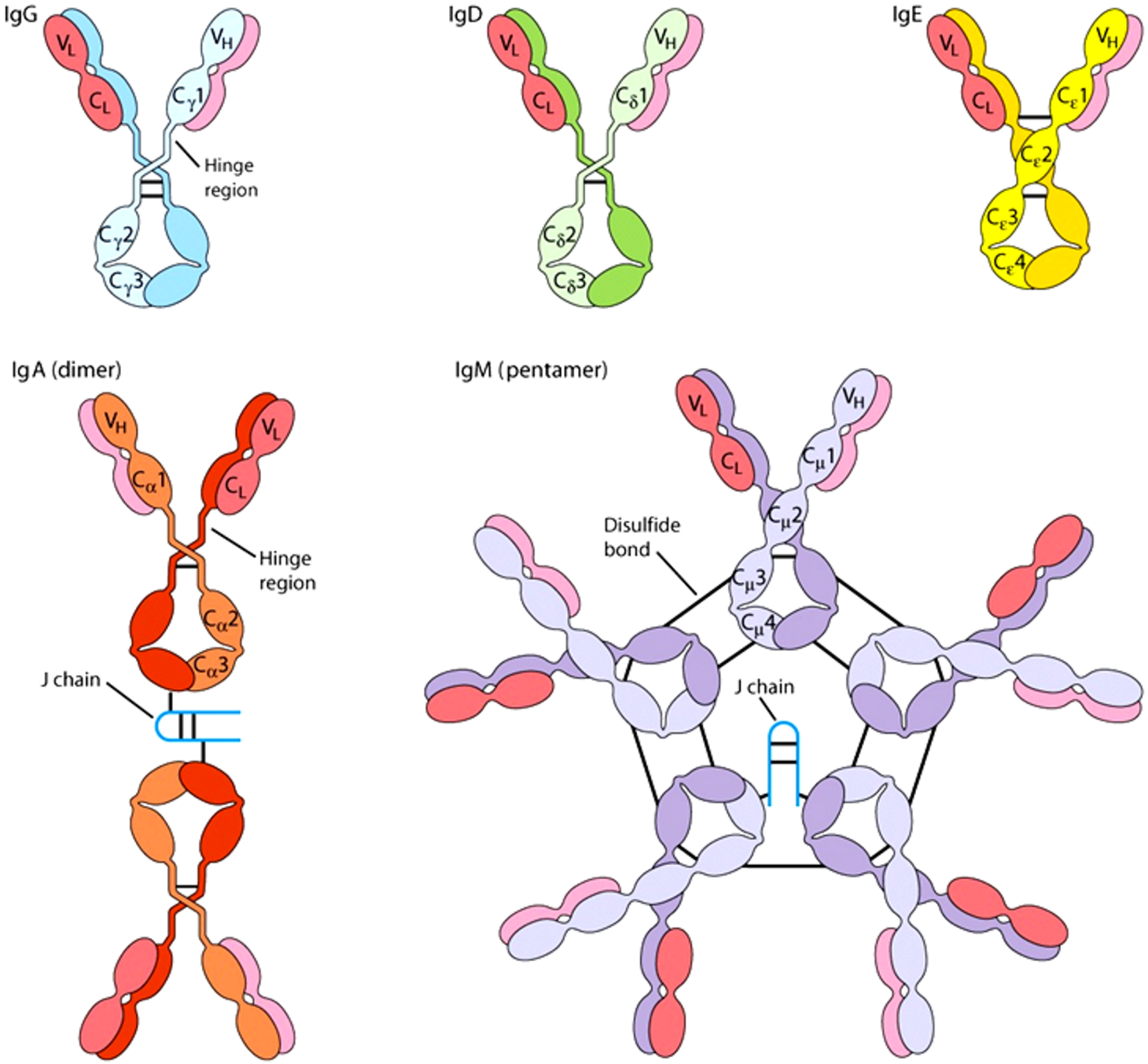
- Farklı izotiplerin fiziksel ve biyolojik özellikleri birbirinden farklıdır. Naif B lenfositlerin antijen reseptörleri **IgM** ve **IgD** yapısındadır.
- **Antijenle karşılaşma veya Th ile uyarım sonucunda antijene özgül B-lenfosit klonu genişler ve farklılaşarak antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşür.**

Ağır Zincir İzotip Dönüşümü

- İlk oluşan B-lenfositler IgM salgılarlar, ancak zaman içerisinde aynı antijene karşı farklı ağır zincirler taşıyan antikorları sentezlenmeye başlar. Bu olaya "***ağır zincir izotip dönüşümü***" denir.
- **İzotip dönüşümü esnasında ağır zincir molekülünün sadece C bölgelerinde değişiklik olur. V bölgeleri değişmediğinden antikorun antijen tanıma özgüllüğü değişmez.**

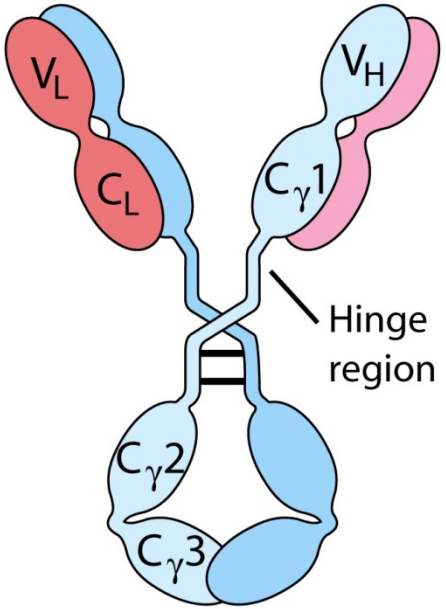
- **Kompleman aktivasyonunda**
  - IgM, IgG3, IgG1, IgG2
- **Plasentadan Geçme**
  - IgG1, IgG3, IgG4
- **Fc Reseptörüne Bağlanma**
  - IgG1, IgG3, IgG4, IgG2



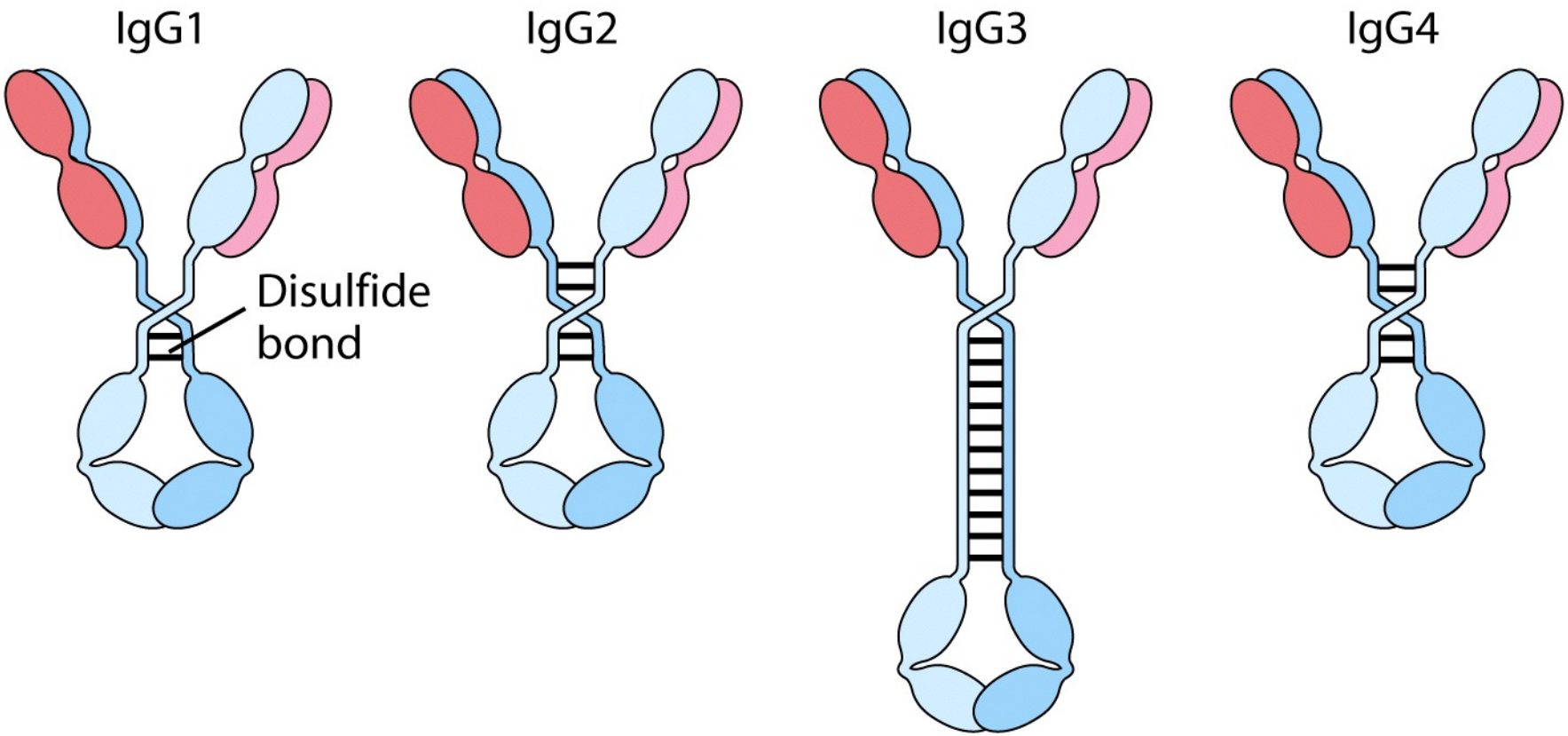

IgG
V_L
V_H
C_L
$C_\gamma1$
Hinge region
$C_\gamma2$
$C_\gamma3$
IgD
V_L
V_H
C_L
$C_\delta1$
$C_\delta2$
$C_\delta3$
IgE
V_L
V_H
C_L
$C_\varepsilon1$
$C_\varepsilon2$
$C_\varepsilon3$
$C_\varepsilon4$
IgA (dimer)
V_H
V_L
$C_\alpha1$
C_L
Hinge region
$C_\alpha2$
$C_\alpha3$
J chain
IgM (pentamer)
V_L
V_H
C_L
$C_\mu1$
$C_\mu2$
Disulfide bond
$C_\mu3$
$C_\mu4$
J chain

IgG

- Molekül ağırlığı yaklaşık 150-170 kDA.
- Sağlıklı bir insanın serumundaki antikorların %80'ni kapsar.
- Dört alt sınıfa ayrılır. Bunlar insan da IgG1(%68), IgG2(%20), IgG3(%8),IgG4(%4).
- IgG3 kompleman klasik yol aktivasyonunda etkindir.

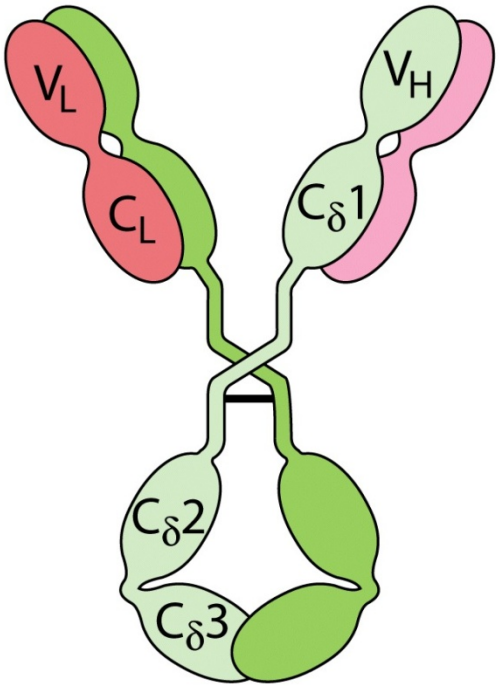


IgG



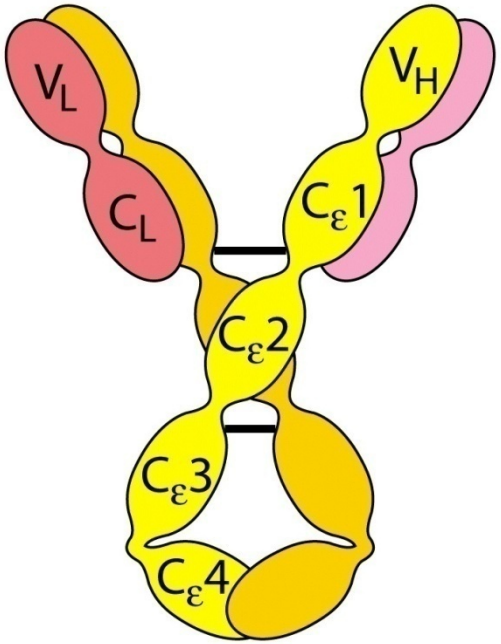
IgD

1. Molekül ağırlığı yaklaşık 180kDa.
2. Sağlıklı bir insanın serumundaki antikorların %1'ni kapsar.
3. B hücre farklılaşmasında rol oynar.
4. Sağlıklı insan serumunda çok düşük düzeyde bulunur.



IgE

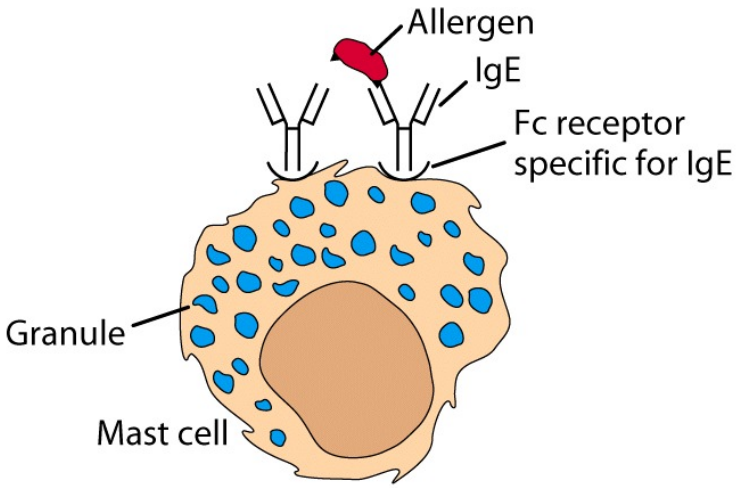
1. Molekül ağırlığı yaklaşık 200kDA.
2. Sağlıklı bir insanın serumunda son derece az miktarda bulunur.
3. Allerjisi olanlarda ve helmint enfeksiyonu olanlarda yüksek oranda bulunur.

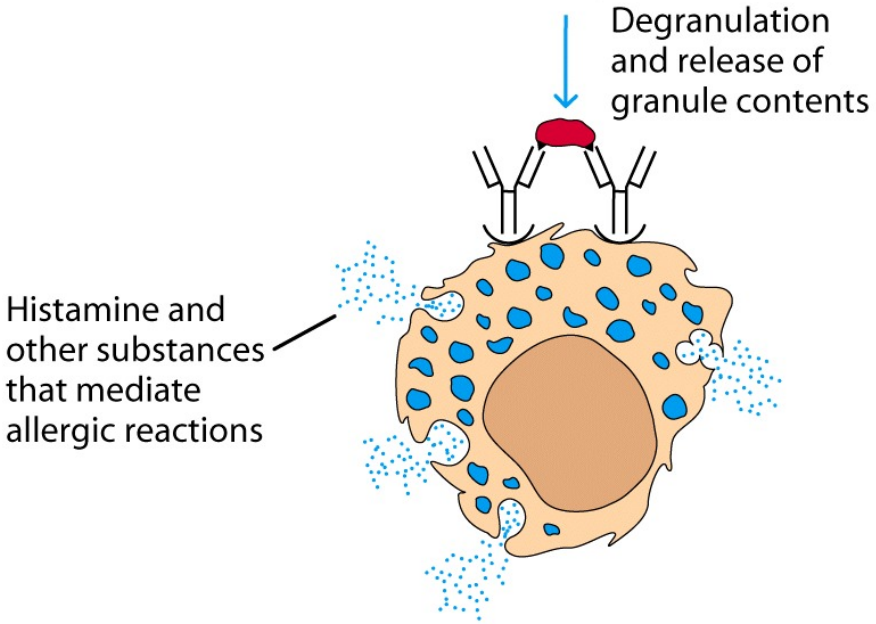


IgE

Bazofil ve mast hücrelerinin Fc reseptörüne bağlanır.

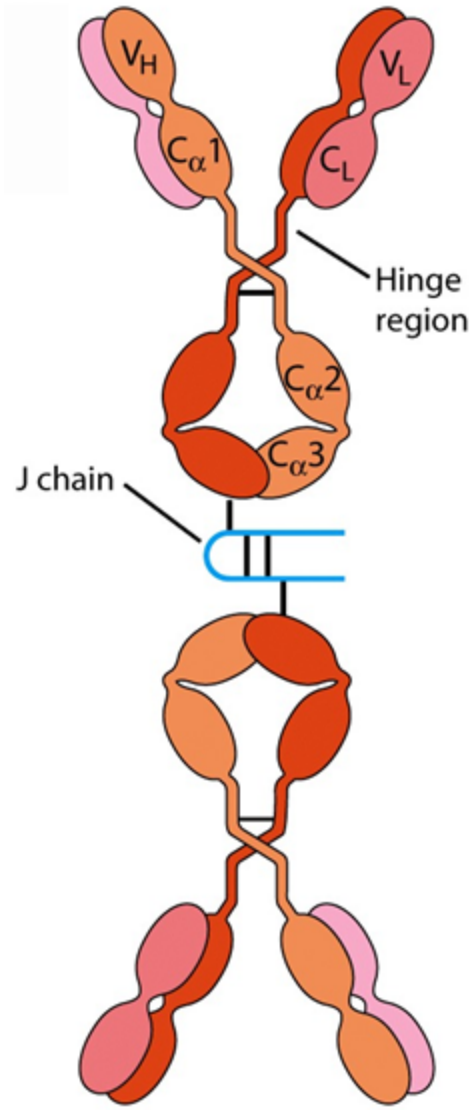
Ardından IgE'nin allerji etkeni ile bağlanması sonucu bazofil ve mast hücrelerin hücre içi granüllerini dışarıya salgılar. Bu olaya degranülizasyon denir.





Ig A

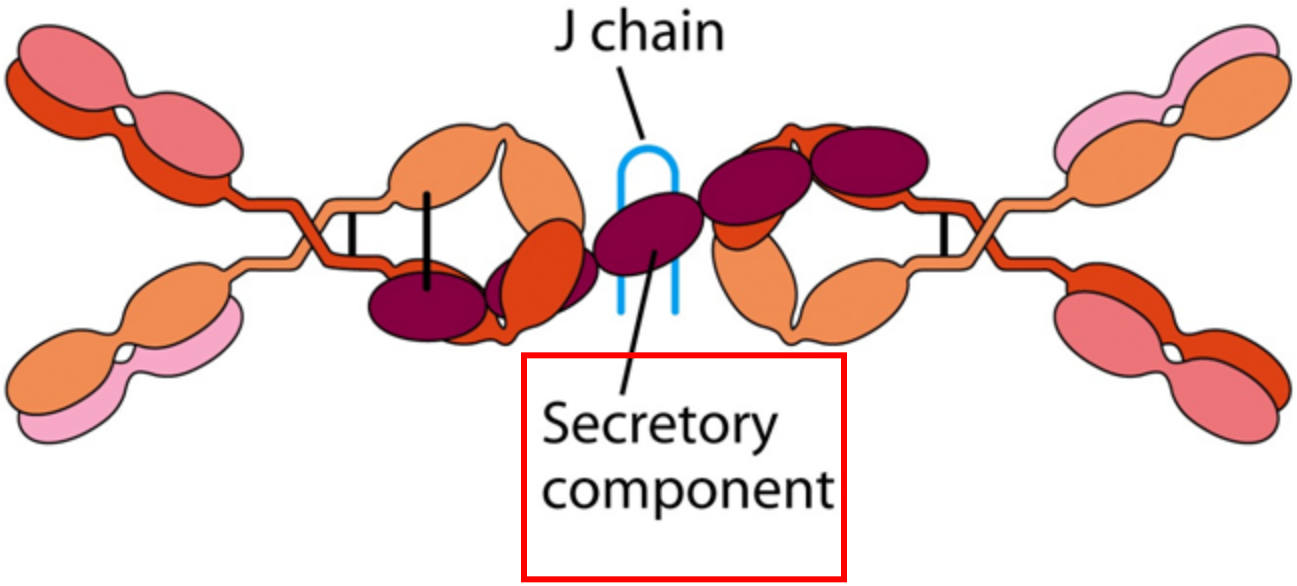
- Monomer formu 160kDa. ağırlığındadır.
- Monomer, dimer, trimer ve tetramer yapıda bulunabilir.
- Sağlıklı insan serumunda total antikorların %10-15'ini oluşturur.
- Dimerik yapıyı sabitleştiren J zinciri içerir.



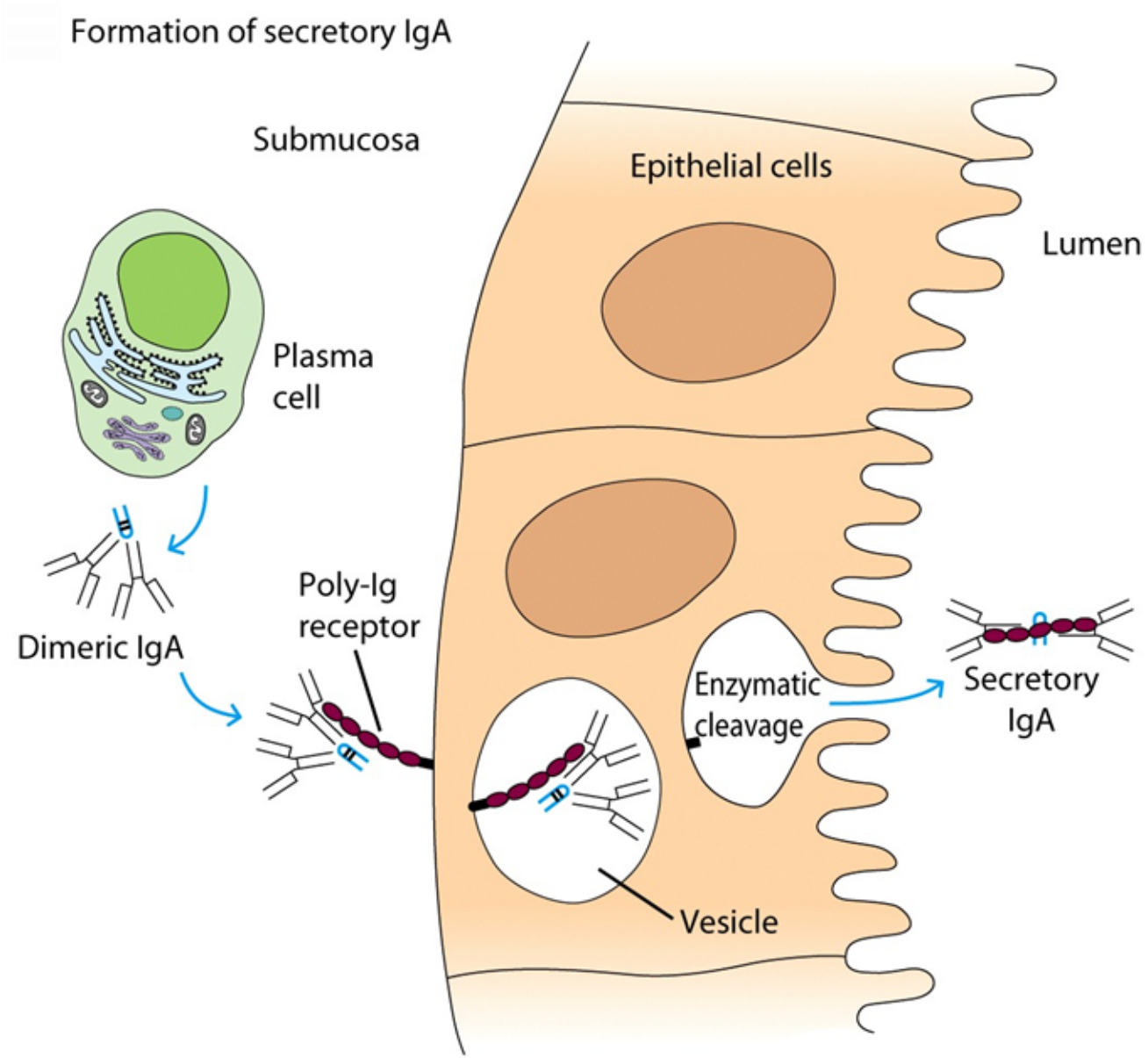
Ig A

Serumda bulunmasına ek olarak,

sekretuar parça ile epitelyal bariyeri geçerek tükrük, göz yaşı, idrar, süt ve barsak salgılarında bulunur.

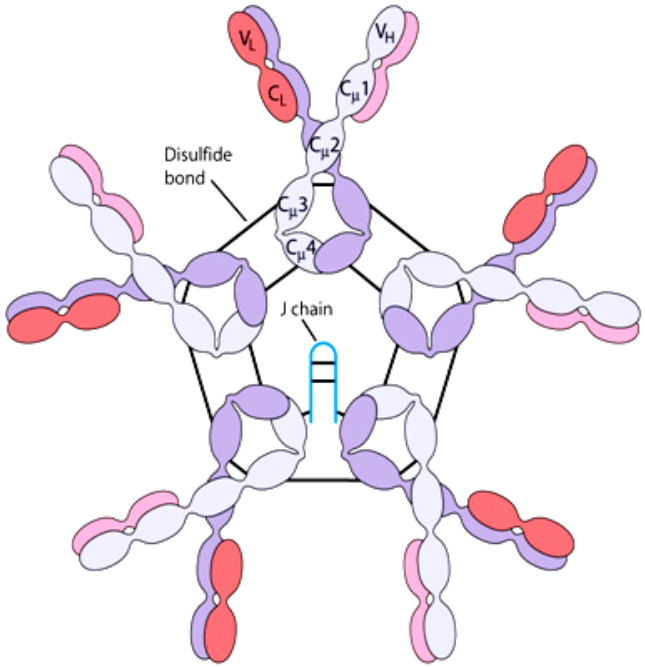


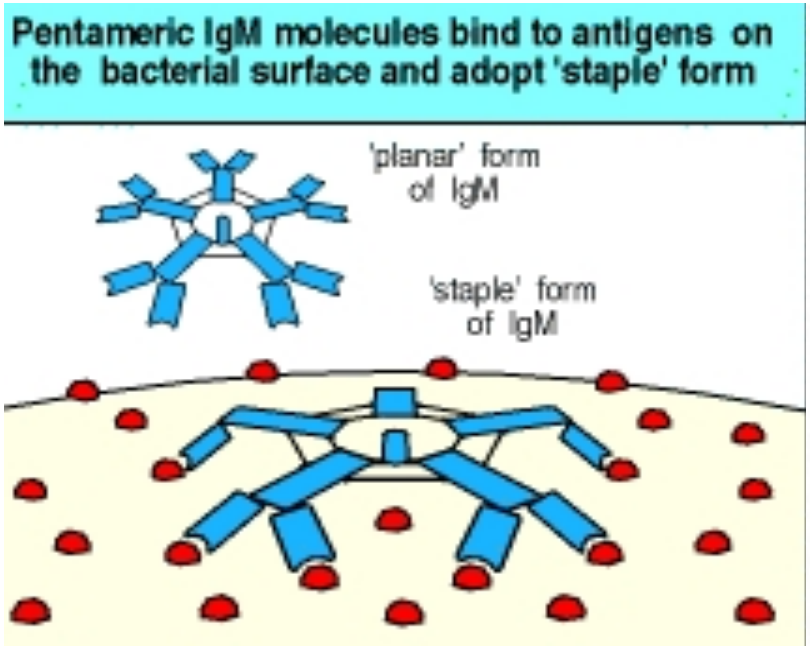
Ig A


Formation of secretory IgA
Submucosa
Epithelial cells
Lumen
Plasma cell
Dimeric IgA
Poly-Ig receptor
Enzymatic cleavage
Secretory IgA
Vesicle

Ig M

1. Moleküler ağırlığı 900kDa. Toplam Ig'lerin %6 sını oluşturur.
2. Komplemanı çok iyi bağlar.
3. Yapısal olarak pentamerik yapıdan oluşur.
4. Monomerik IgM'ler B-lenfositlerinin yüzeyinde bulunur.





immunglobulin izotiplerini (sınıflarını) ağır zincir sabit bölgeleri belirler

olgun B hücresinde her türlü Ig sınıfını kodlayacak genler bulunmaktadır

Antijenle uyarılarak aktive olmuş bir B hücresinin değişimi sırasında, sitokinlerin etkisi ile mevcut IgM geni devreden çıkar, sitokinin uyardığı izotipe ait gen aktive olur.

IgM.....IgE.....IgA

IgM.....IgE.....~~IgM~~

❺ İzotip değişimi

Uyarılmamış B hücresinde BCR'ler

IgM ve IgD sınıfındadır

B hücresi plazma hücresine dönüşürken,

hücrenin ürettiği immunglobulin sınıfı da değişir

Sitokinler: IL-4, IL-5, IFN-gama, TGF-beta

	Primer İmmun Yanıt	Sekonder immun yanıt
Antikor üretimi	Yaklaşık 2 haftada pik Aynı hızla azalma	Birkaç günde pik, Haftalarca-aylarca yüksek seviyede
Antikor tipi	IgM, az IgG	Çoğunlukla IgG Antijene göre IgA ve IgE, az IgM
Antikorların antijene affinitesi	düşük	yüksek
Antikor üretim yeri	Çoğunlukla lenf nodülleri ve dalak	Kemik iliği

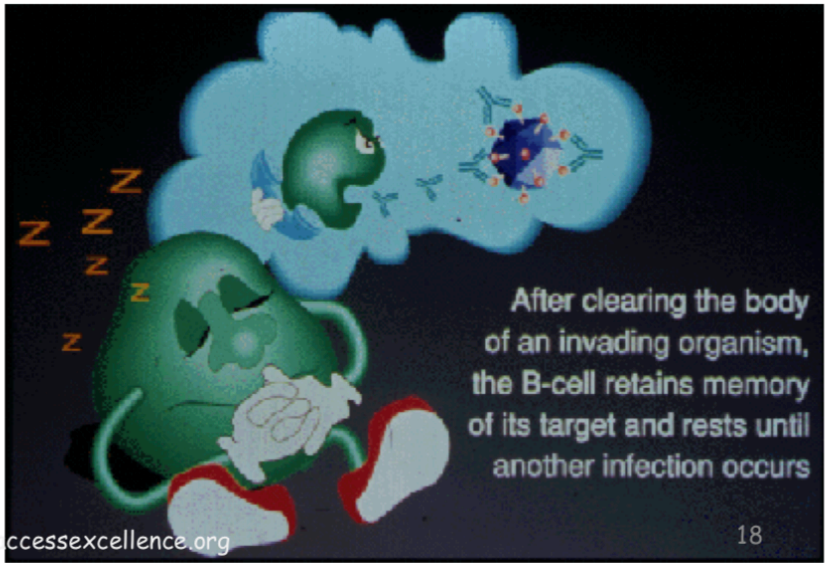
T bağımsız antijenlere karşı çoğunlukla immunolojik bellek gelişmez, sekonder immun yanıt oluşmaz. Tekrarlayan temaslarda bile sadece IgM üretilir, bunların antijene affinitesi artmaz

Bellek B hücreleri,

Uzun ömürlü

İzotip değişimi geçirmişlerdir, yüzeylerinde antijen reseptörü olarak IgG bulunur

Affinite maturasyonu geçirmişlerdir, antijenlere daha iyi bağlanırlar



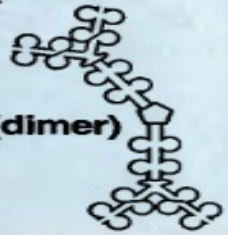
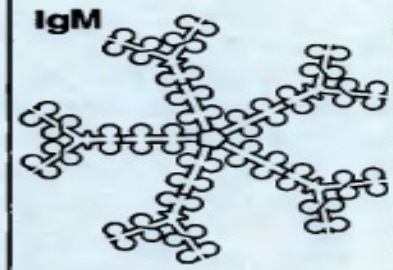
Isotype of antibody	Subtypes	H chain	Serum concentr. (mg/mL)	Serum half-life (days)	Secreted form	Functions
IgA	IgA1,2	α(1 or 2)	3.5	6	Monomer, dimer, trimer 	Mucosal immunity, neonatal passive immunity
IgD	None	δ	Trace	3	None	Naive B cell antigen receptor
IgE	None	ε	0.05	2	Monomer	Mast cell activation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

Figure 4–3 Features of the major isotypes (classes) of antibodies. The table summarizes some important features of the major antibody isotypes of humans. Isotypes are classified on the basis of their heavy chains; each isotype may contain either κ or λ light chain. The schematic diagrams illustrate the distinct shapes of the secreted forms of these antibodies. Note that IgA consists of two subclasses, called IgA1 and IgA2, and IgG consists of four subclasses, called IgG1, IgG2, IgG3, and IgG4. (IgG subclasses are given different names in other species, for historical reasons; in mice, they are called IgG1, IgG2a, IgG2b, and IgG3.) The serum concentrations are average values in normal individuals.

Antikorlar

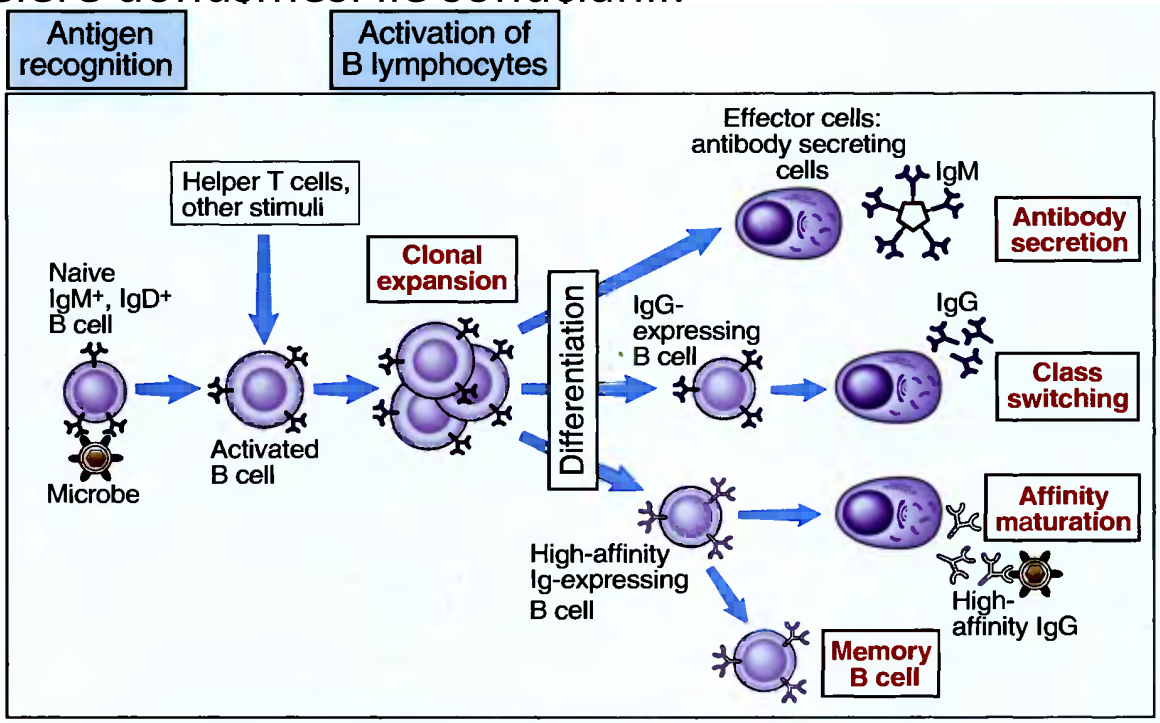
- Her IgG, IgD ve IgE antikor molekülü iki antijen bağlama bölgesine sahiptir
- Salgılanan IgA bir dimerdir ve 4 antijen bağlama bölgesine sahiptir
- Salgılanan IgM bir pentamerdir ve 10 antijen bağlama bölgesine sahiptir

Antikorlar

- Böylece her antikor molekülü, antijenik epitoplar birbirine yakın duruyorsa bir antijenin 2 ila 10 arasında epitopuna bağlanabilir
- Bağlanmanın toplam kuvveti tek bir antijenin tek bir antikora bağlanmasının afinitesinden çok daha güçlüdür
- Bu, etkileşimin aviditesi olarak adlandırılır

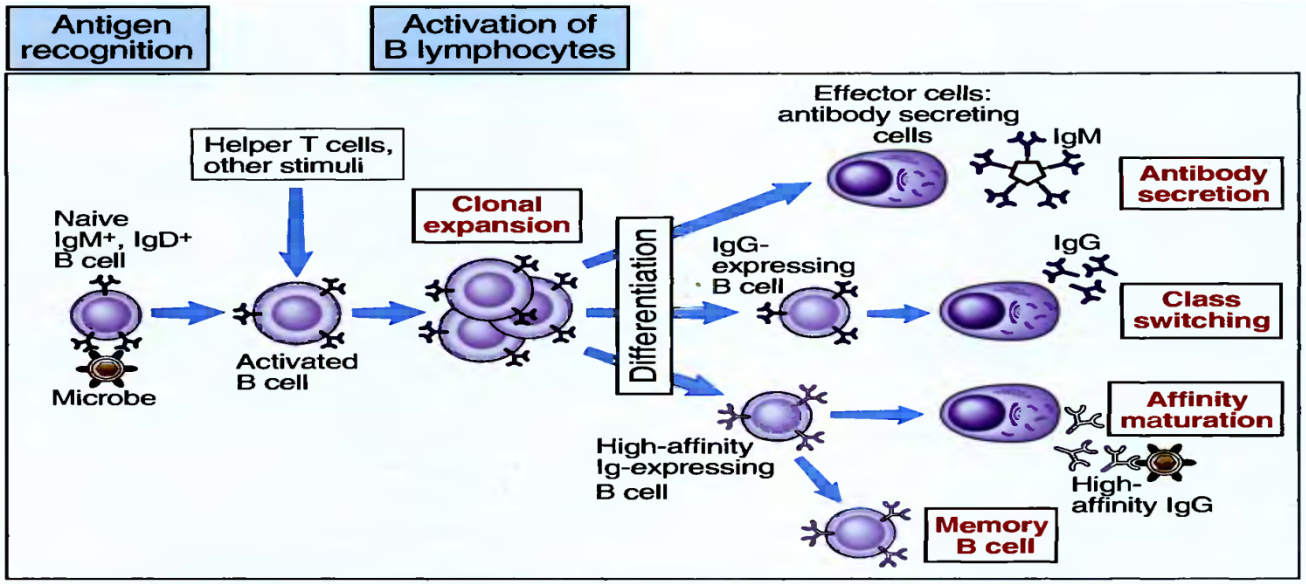
Hümoral İmmün yanıtların tipleri ve evreleri

- Naif B lenfositleri hücre zarına bağlı antijen resptörleri olan iki tür antikoru; IgM ve IgD'yi eksprese eder.
- Bu hücreler antijenler ve diğer sinyal yolları ile aktive olurlar. B lenfositlerin aktivasyonu klonal çoğalma adı da verilen antijene özgü hücrelerin çoğalması ve antikor salgılayan efektör hücrelere dönüşmesi ile sonuçlanır.



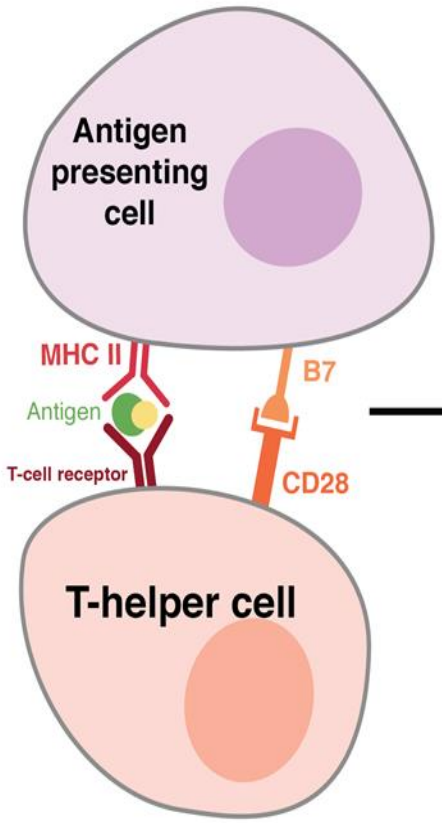
Hümoral İmmün yanıtların tipleri ve evreleri

- Salgılanan antikorlar, antijeni tanıyarak immün yanıtı başlatan naif B hücre membran reseptörleri ile aynı özgüllüğe sahiptir. Farklılaşmaları sırasında, bazı B hücreleri değişik mikroorganizma türleri ile mücadele etmek için özelleşmiş ve değişik efektör görevleri olan, farklı ağır zincir izotipinde antikor üretmeye başlayabilir.bu işleme **ağır zincir sınıf(izotip) dönüşümü (class switching)** denir.



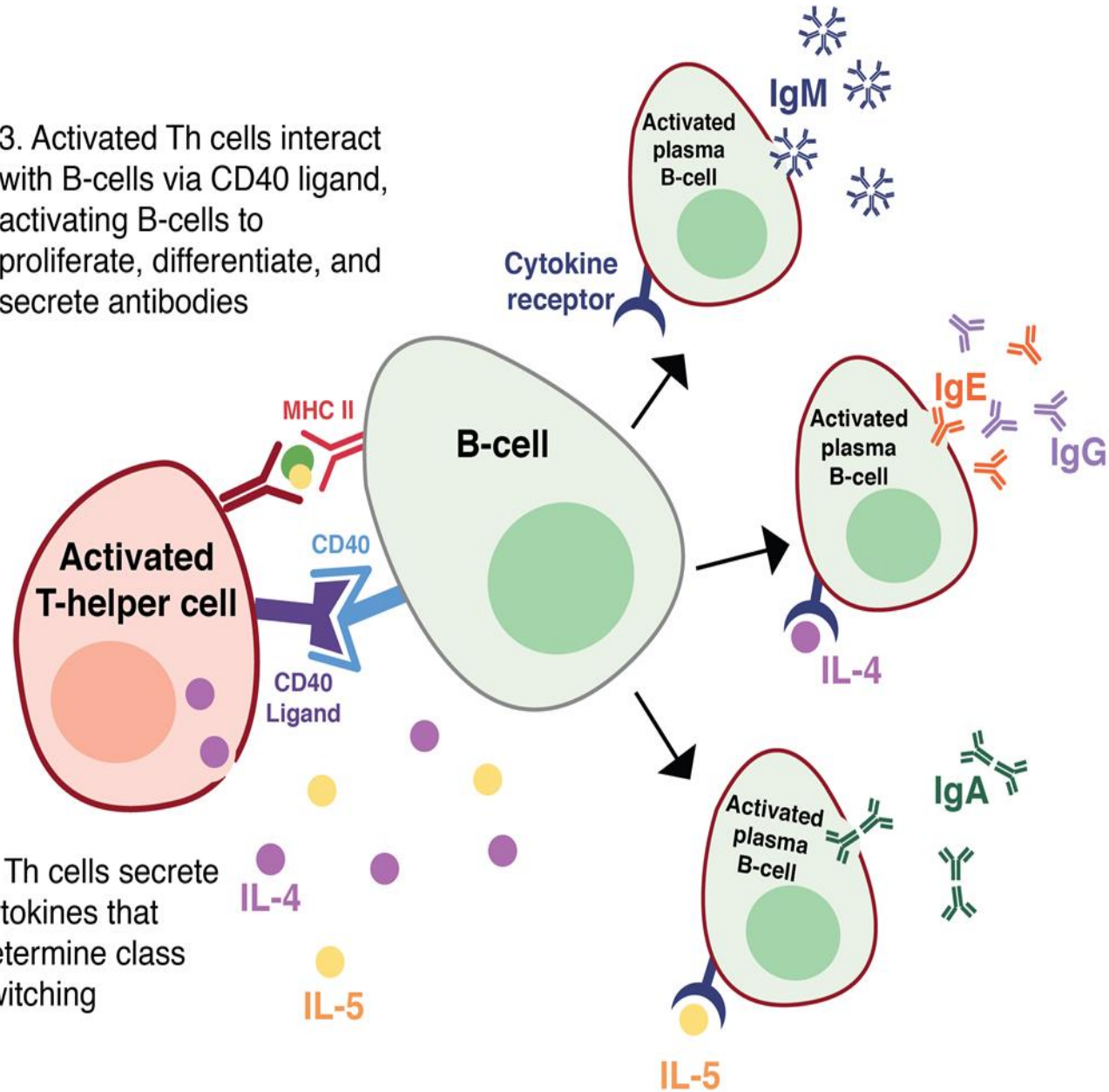
Activation and Class-switching of B-cells

1. APC presents antigen to T-helper cells



2. B7 is expressed and interacts with CD28, activating T-helper cells

3. Activated Th cells interact with B-cells via CD40 ligand, activating B-cells to proliferate, differentiate, and secrete antibodies



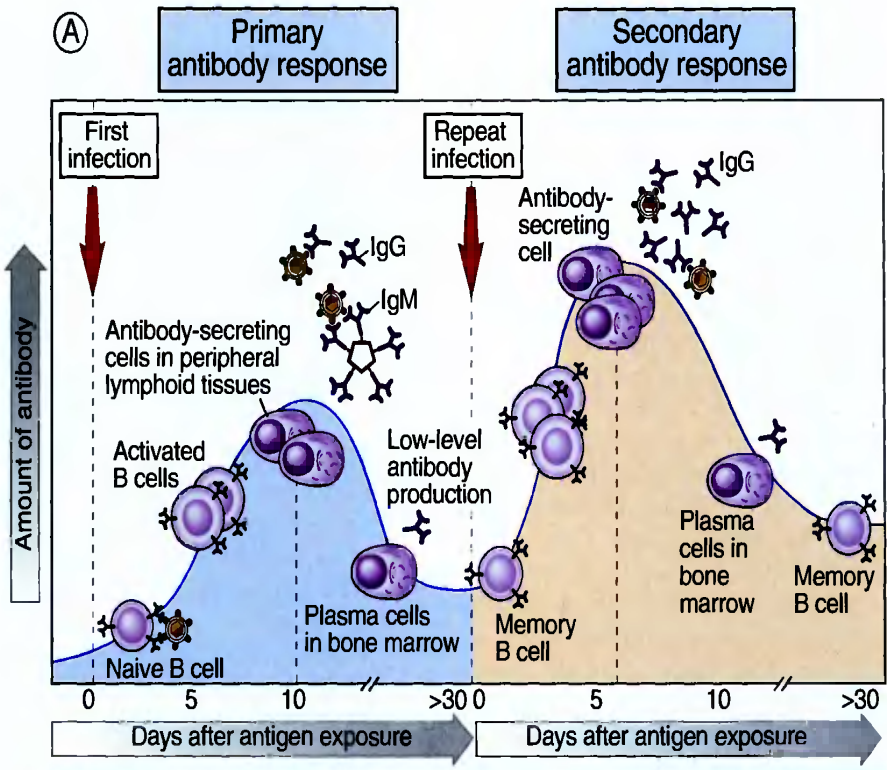
4. Th cells secrete cytokines that determine class switching

© Lineage

Lucy Liu

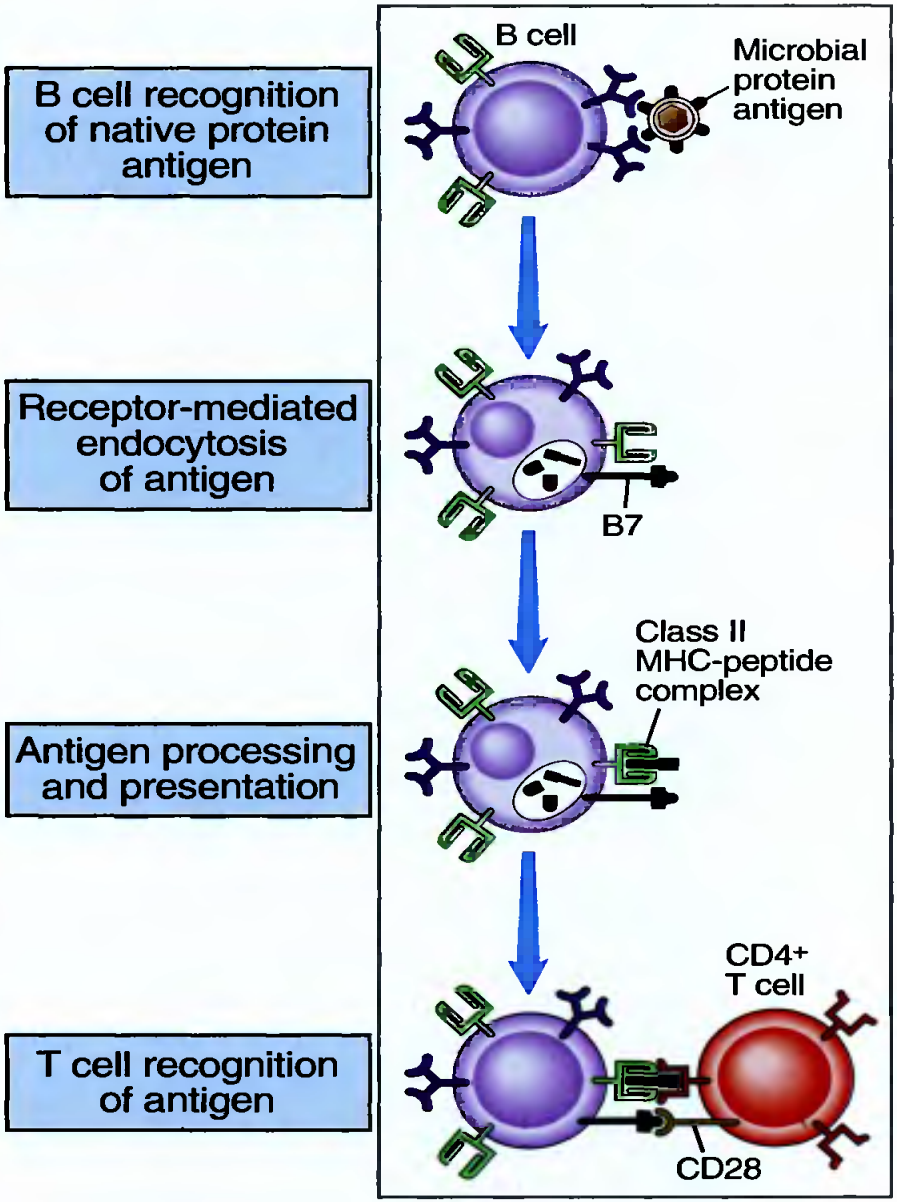
Protein yapısındaki antijenlerle tekrarlayan karşılaşmalar yüksek antijen afiniteli antikorların üretimi ile sonuçlanır. Bu işleme **afinite olgunlaşması** denir.

Böylece mikroorganizma ve onların toksinlerini etkisiz hale getiren bağlama kapasiteleri yüksek antikorların üretimi gerçekleşir.



B

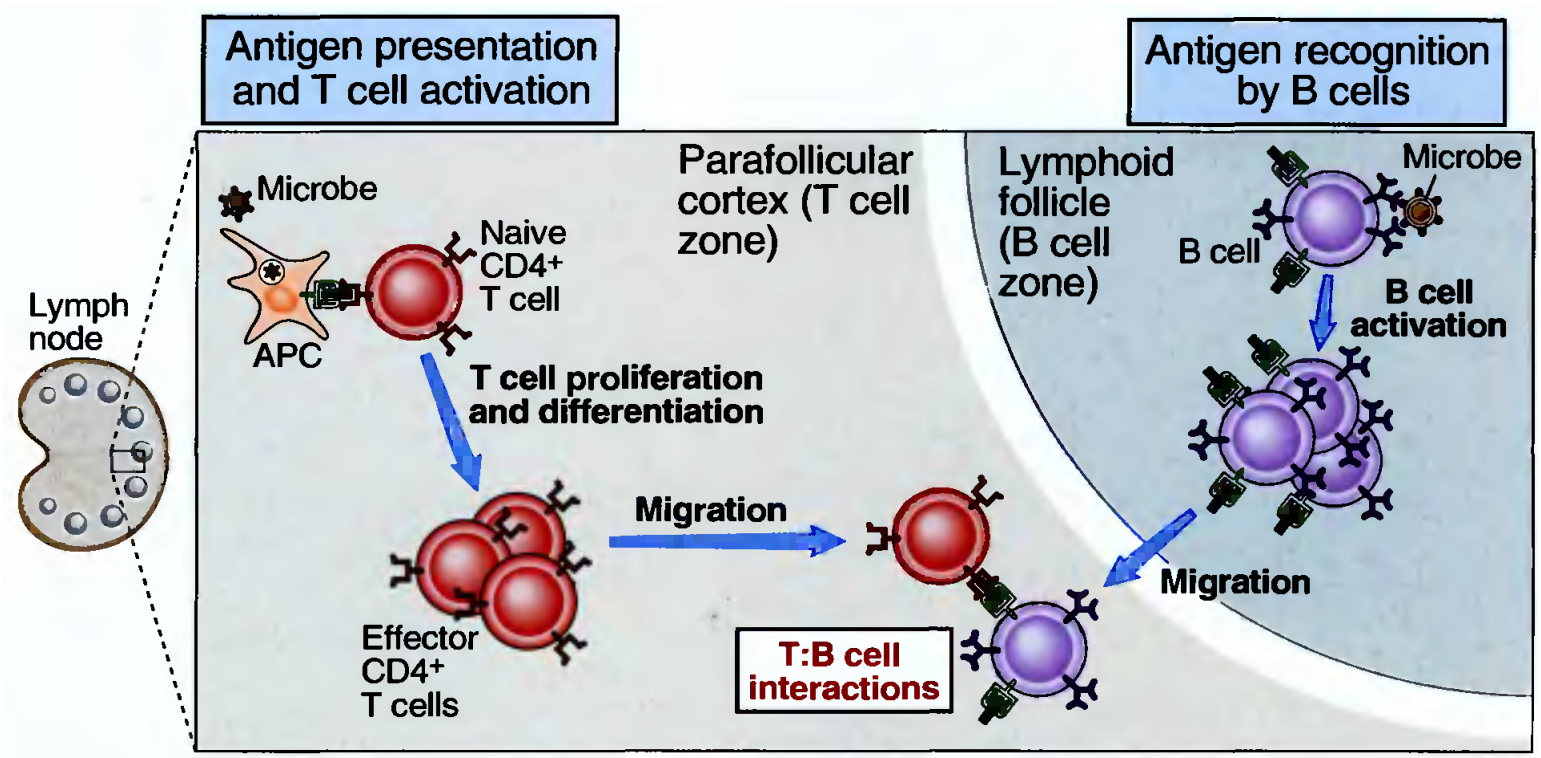
	Primary response	Secondary response
Lag after immunization	Usually 5-10 days	Usually 1-3 days
Peak response	Smaller	Larger
Antibody isotype	Usually IgM>IgG	Relative increase in IgG and, under certain situations, in IgA or IgE (heavy chain class switching)
Antibody affinity	Lower average affinity, more variable	Higher average affinity (affinity maturation)



- Değişik antijenlere antikor yanıtları T hücre yardımı gerektirme durumuna göre **T bağımlı** veya **T bağımsız** olarak sınıflandırılır.

- B lenfositler protein, polisakkarid, lipid ve küçük kimyasallar dahil çok çeşitli antijenleri tanır ve onlar tarafından aktive edilirler.

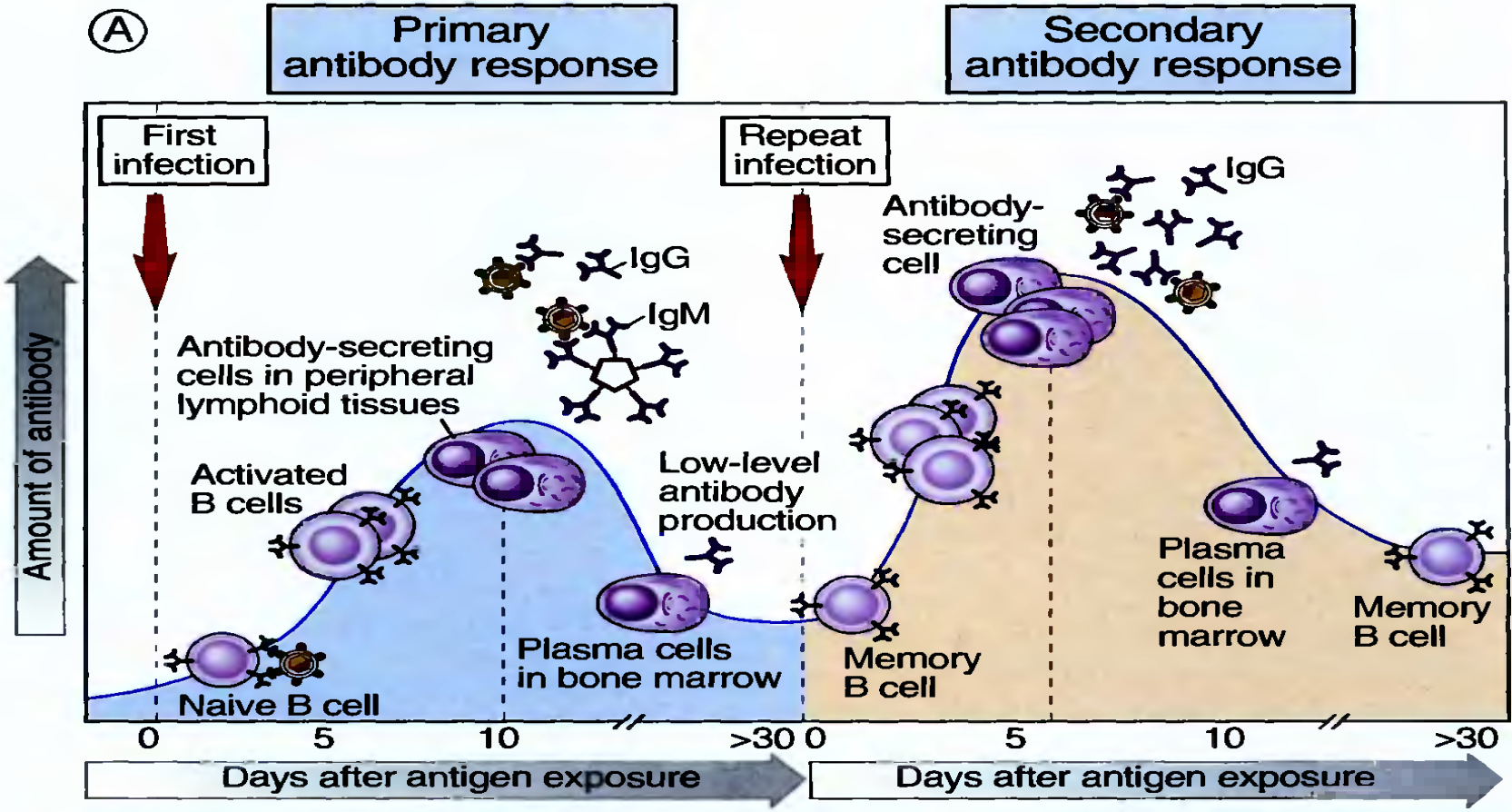
- Protein yapısındaki antijenler antijen sunan hücrelerde işlenir ve ağır zincir izotip dönüşümü ve afinite olgunlaşmasının güçlü yapımcısı olan, B hücre aktivasyonunda önemli rol oynayan yardımcı T hücreleri tarafından tanınırlar.



- **T hücre yardımının yokluğunda, protein yapısındaki antijenler antikor yanıtına yol açmazlar veya zayıf yanıt oluşur.** Bundan dolayı, protein yapılı antijenlere ve bu antijenlere verilen antikor yanıtlarına **“ T bağımlı”** denir.

- Polisakkarid, lipid, ve diğer protein olmayan antijenler, yardımcı T hücrelerinin katkısı olmaksızın antikor üretimini uyarırlar. Bu nedenle, protein olmayan bu antijenlere ve onlara verilen antikor yanıtlarına **“T bağımsız”** adı verilir.

Ⓐ



Ⓑ

	Primary response	Secondary response
Lag after immunization	Usually 5-10 days	Usually 1-3 days
Peak response	Smaller	Larger
Antibody isotype	Usually IgM>IgG	Relative increase in IgG and, under certain situations, in IgA or IgE (heavy chain class switching)
Antibody affinity	Lower average affinity, more variable	Higher average affinity (affinity maturation)

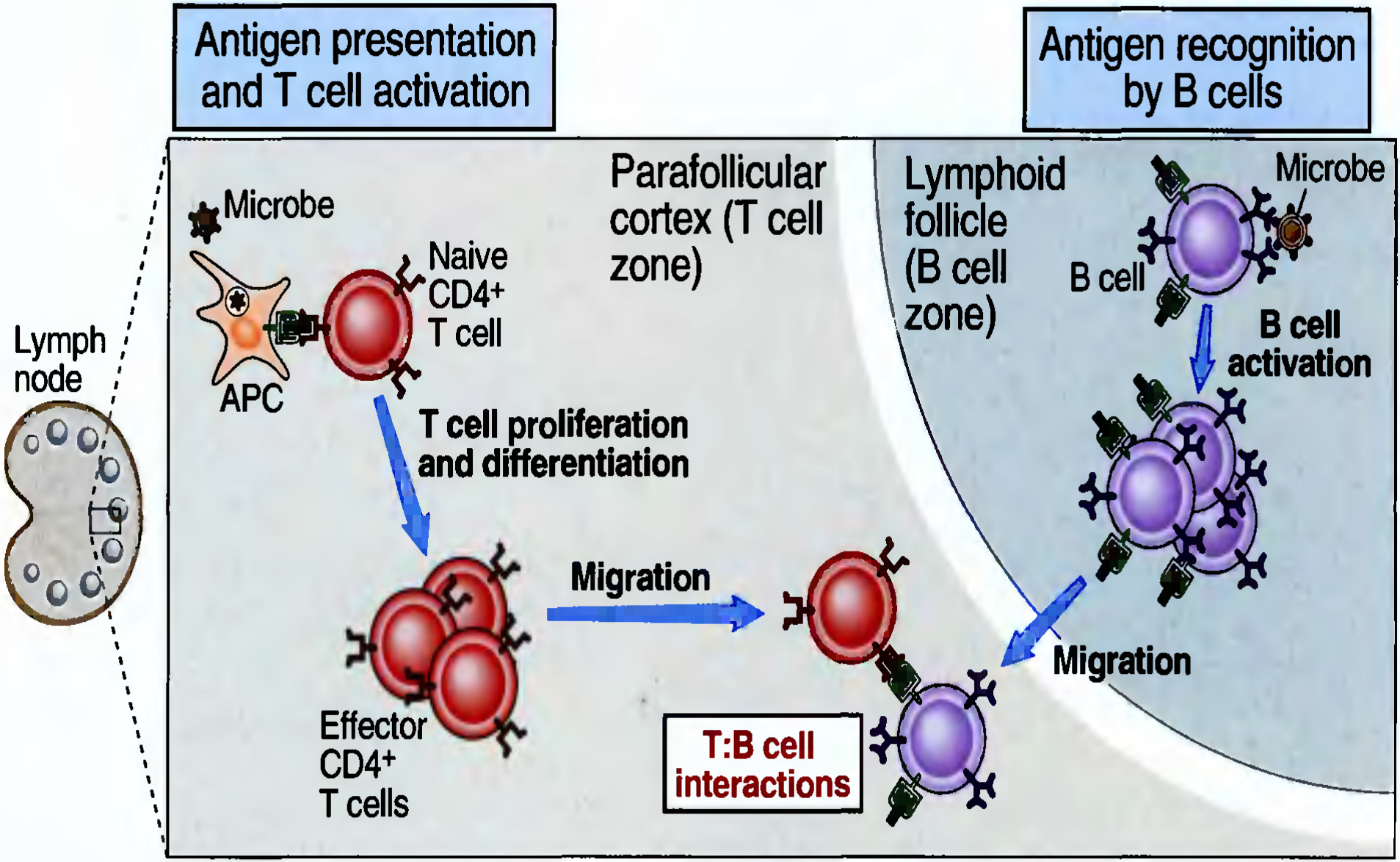
Sekonder İmmün Yanıt

- Bir antijenle tekrarlanan uyarılar, yardımcı T lenfosit sayısında artışa yol açtığından **protein yapıdaki antijenlere ikincil yanıt, ağır zincir izotip dönüşümü ve afinite olgunlaşmasında da artış oluşturur.**

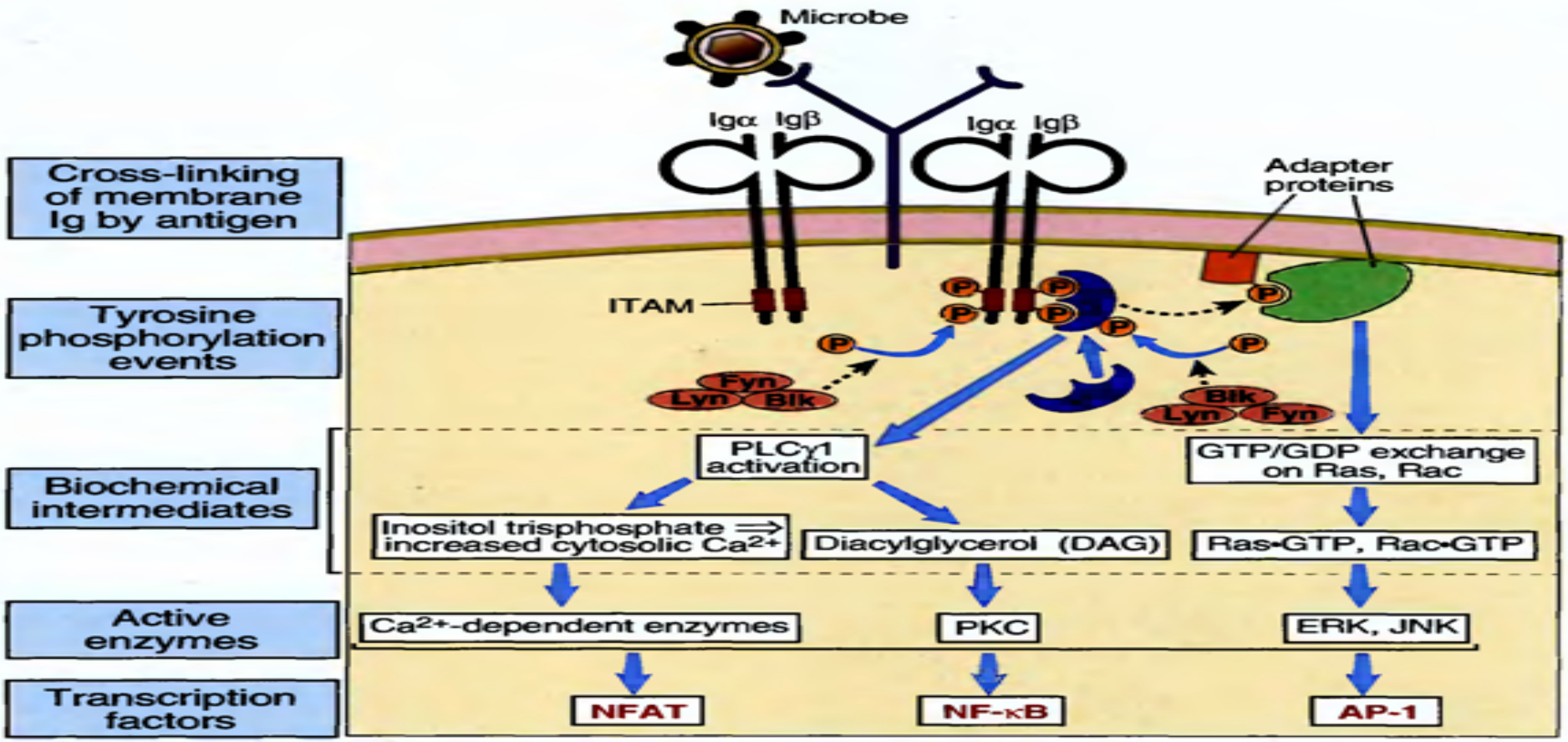
B lenfositlerin antijen tarafından uyarılması

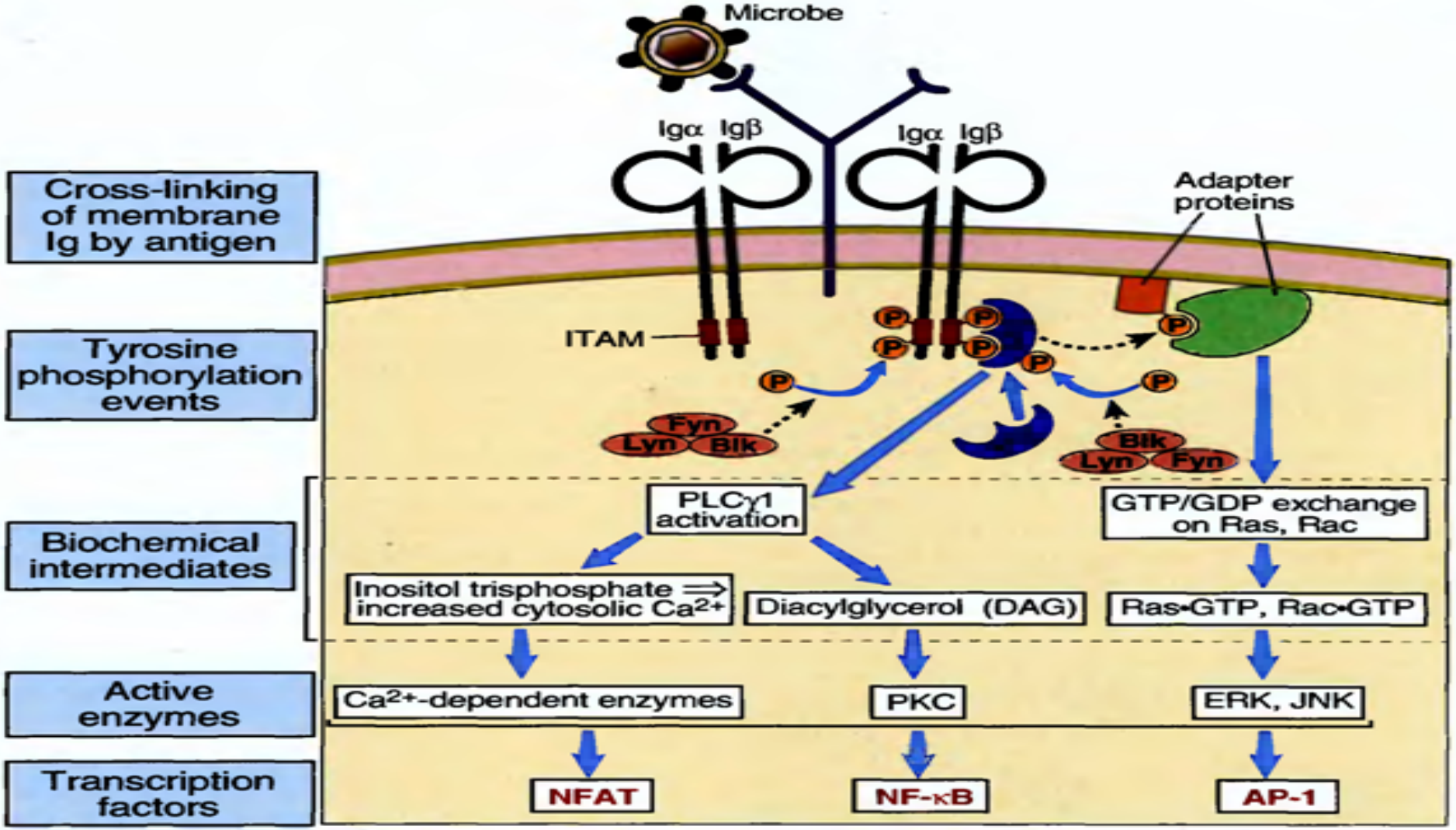
- **Hümoral immün yanıtlar dalak, lenfoid foliküller, lenf düğümleri ve mukozal lenfoid dokulardaki antijene özgül B lenfositlerin antijeni tanımasıyla başlar.**

- Dokulara ulaşan veya kanda bulunan mikroorganizma antijenlerinin bazıları periferik lenfoid organların B hücrelerince zengin foliküllerine taşınır ve bu bölgede toplanır.

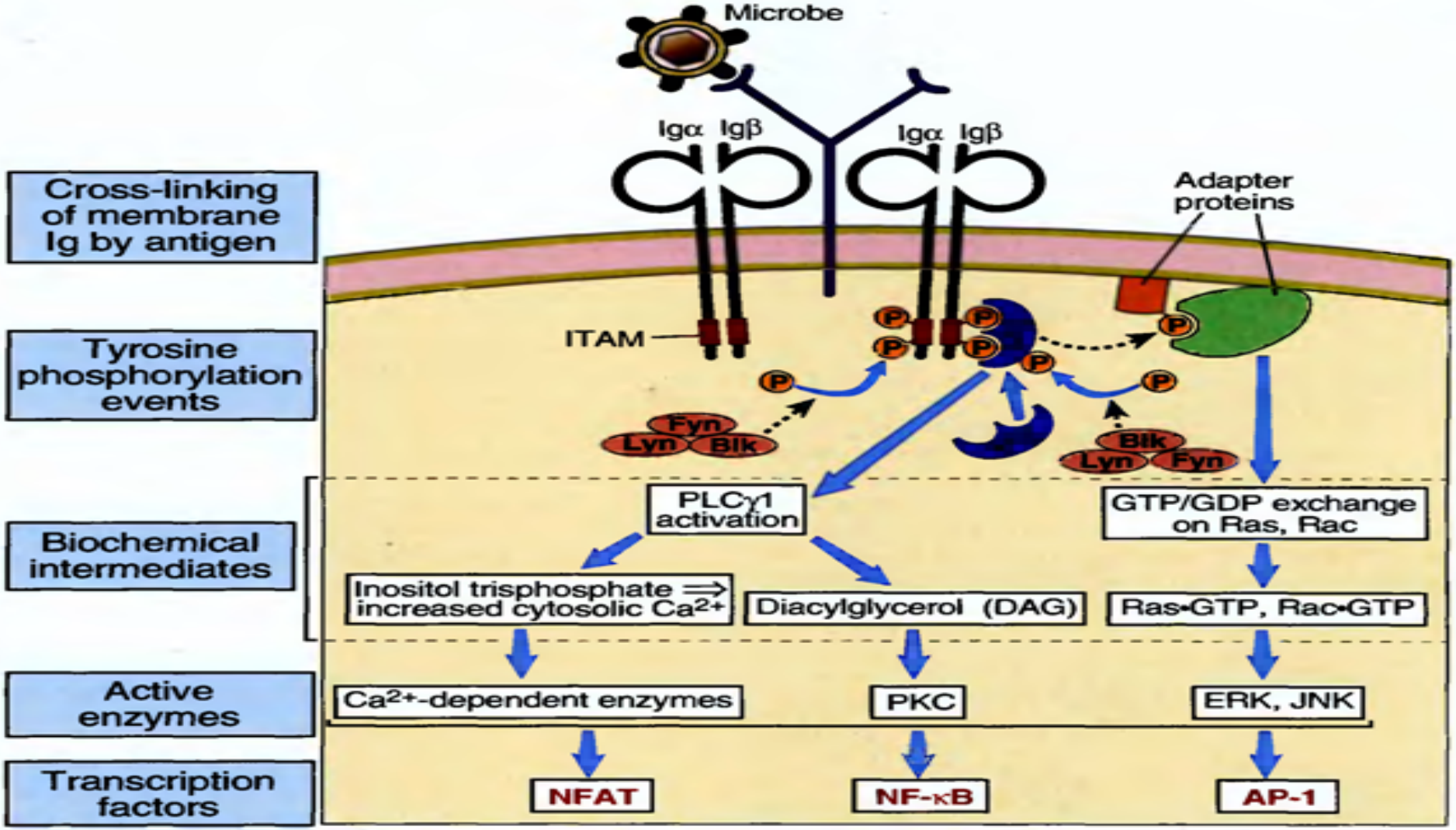

Antigen presentation and T cell activation
Antigen recognition by B cells
Lymph node
Parafollicular cortex (T cell zone)
Lymphoid follicle (B cell zone)
Microbe
Naive CD4+ T cell
APC
T cell proliferation and differentiation
Effector CD4+ T cells
Migration
T:B cell interactions
Microbe
B cell
B cell activation
Migration

Bir antijene özgül B lenfositler, membrana bağlı immünoglobulin (Ig) reseptörleri sayesinde antijeni doğal haliyle; yani işlenme aşaması gerekmeksizin tanırlar.

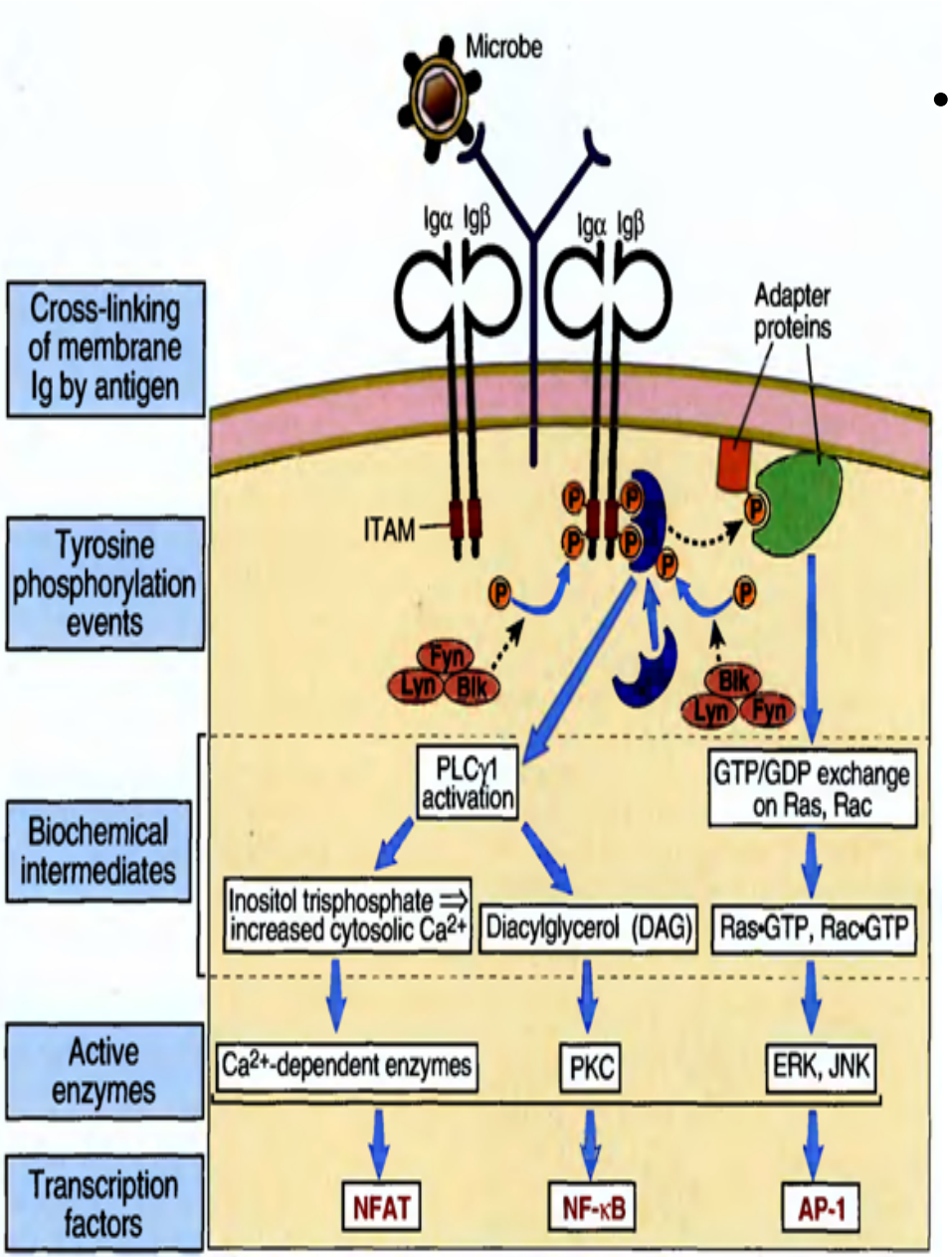




- Antijenin tanınması, B hücresinin aktivasyonunu başlatan sinyal iletimini tetikler. T lenfositlerinde olduğu gibi B hücre aktivasyonu da, genellikle mikroorganizmalara gösterilen doğal immün yanıtlar sırasında üretilen ikincil sinyallere gerek duyar.

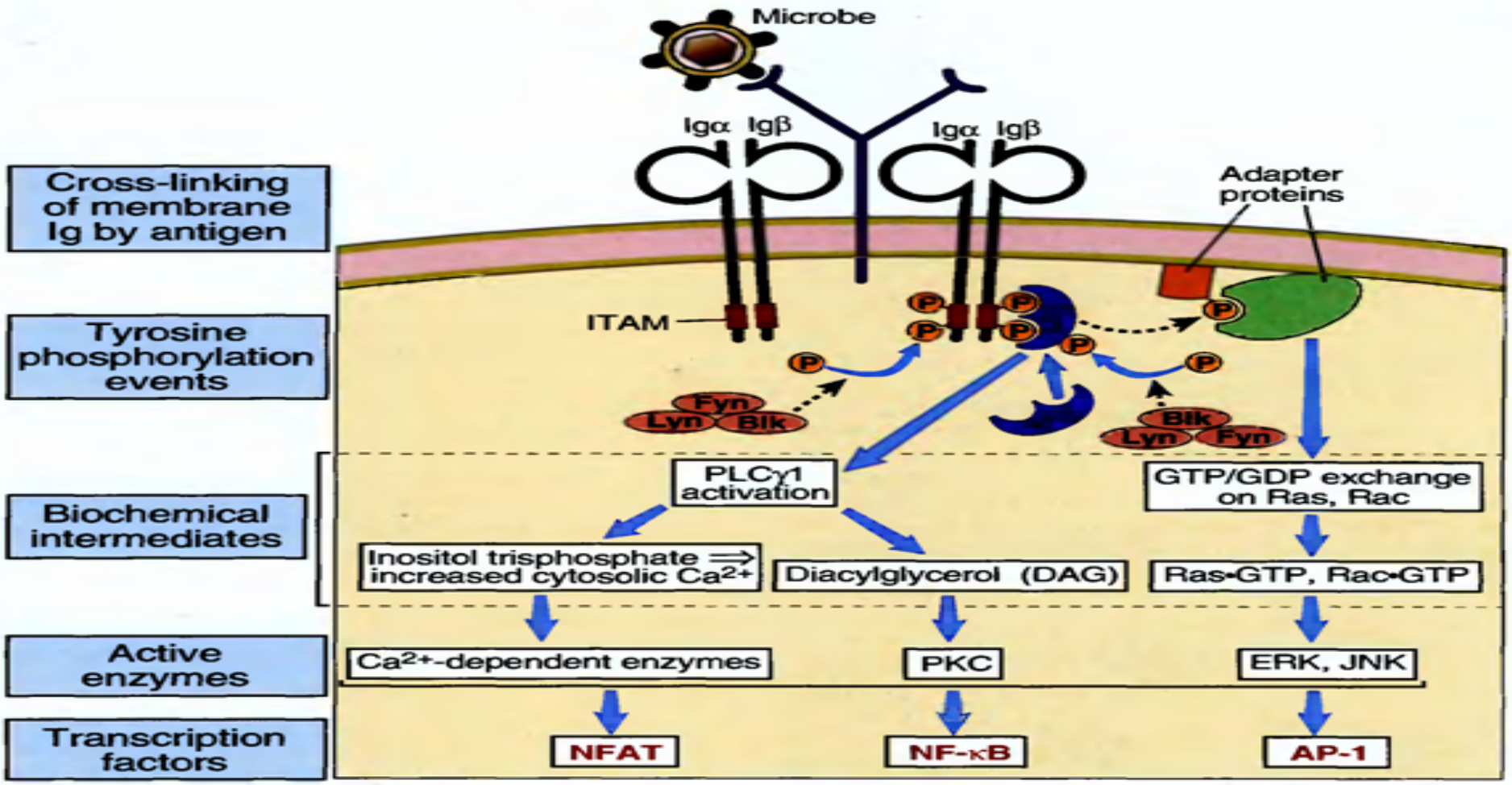


- B hücre aktivasyonu temel olarak T hücre aktivasyonuna benzer. B hücrelerindeki Ig reseptör aracılı sinyal iletimi, iki veya daha fazla reseptör molekülünün bir araya gelmesini **(çapraz bağlama- cross linking)** gerektirir.

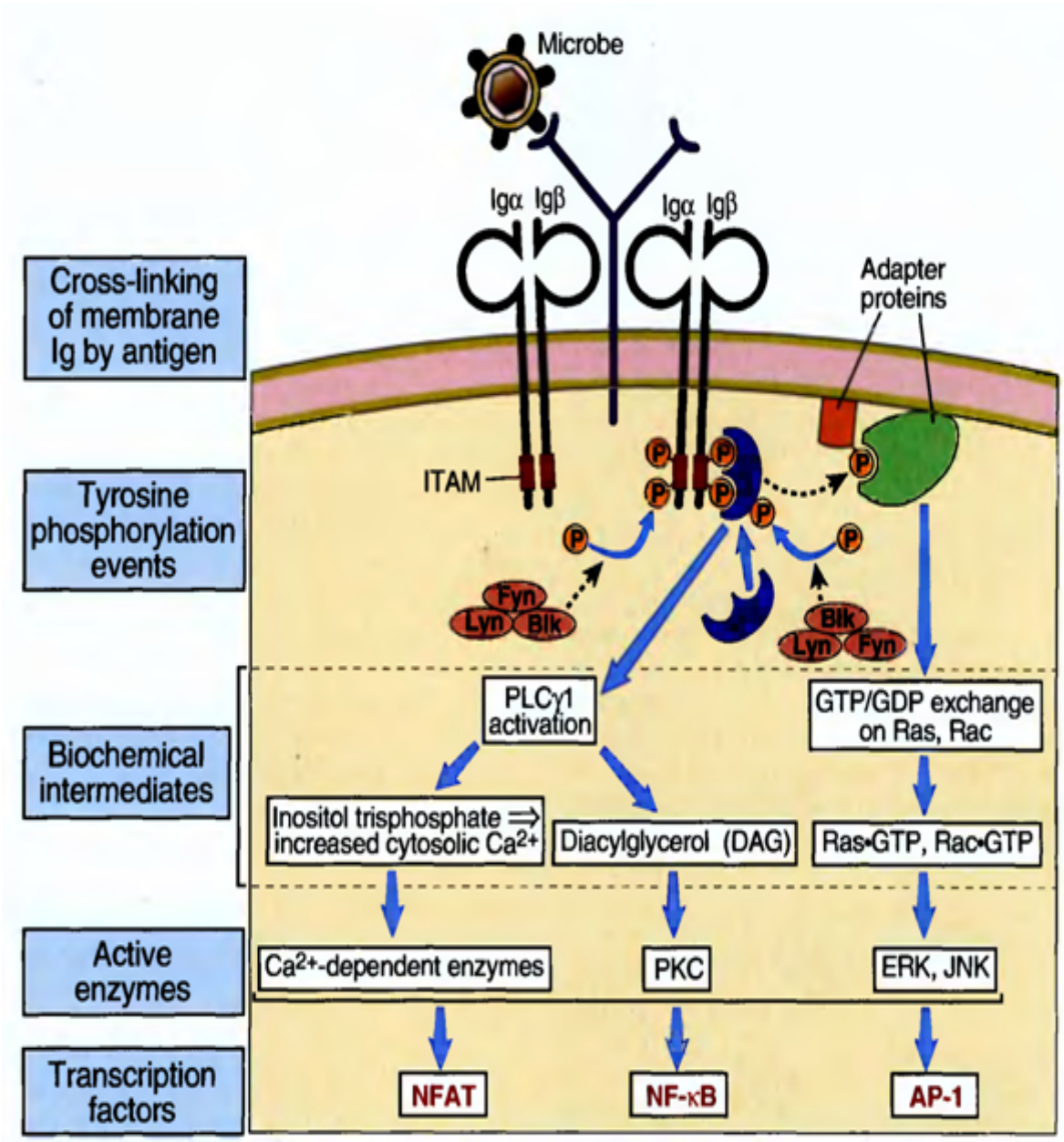


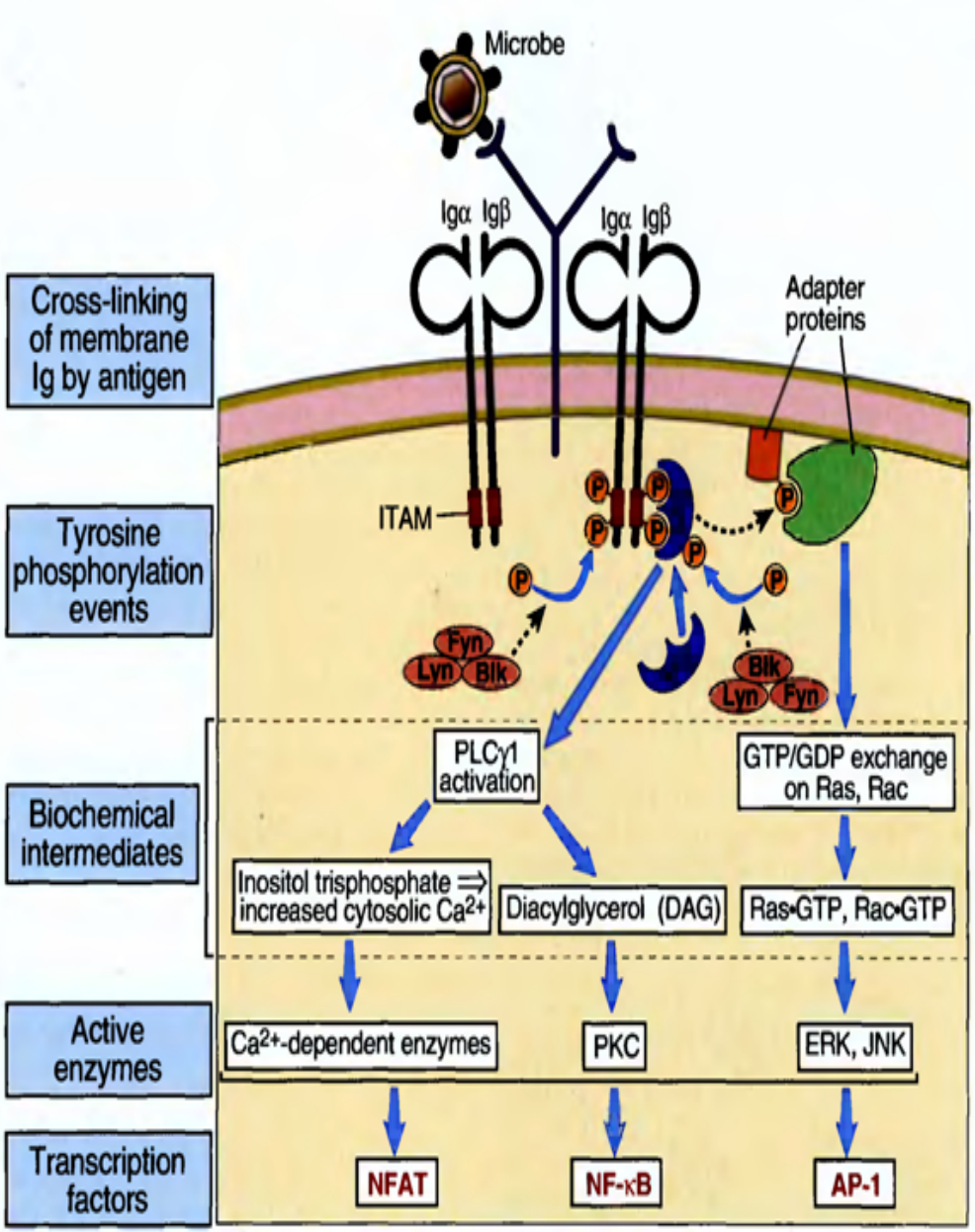
- İki veya daha çok antijen molekülü veya bir antijen molekülündeki tekrarlayan epitoplar bir B hücresinin membranında birbirine yakın olarak yerleşim gösteren Ig moleküllerine bağlandığında, reseptör çapraz bağlanması gerçekleşmiş olur.

- Antijen reseptörünün çapraz bağlanmasıyla başlayan sinyaller reseptör ilişkili proteinlerce hücre içine aktarılır.



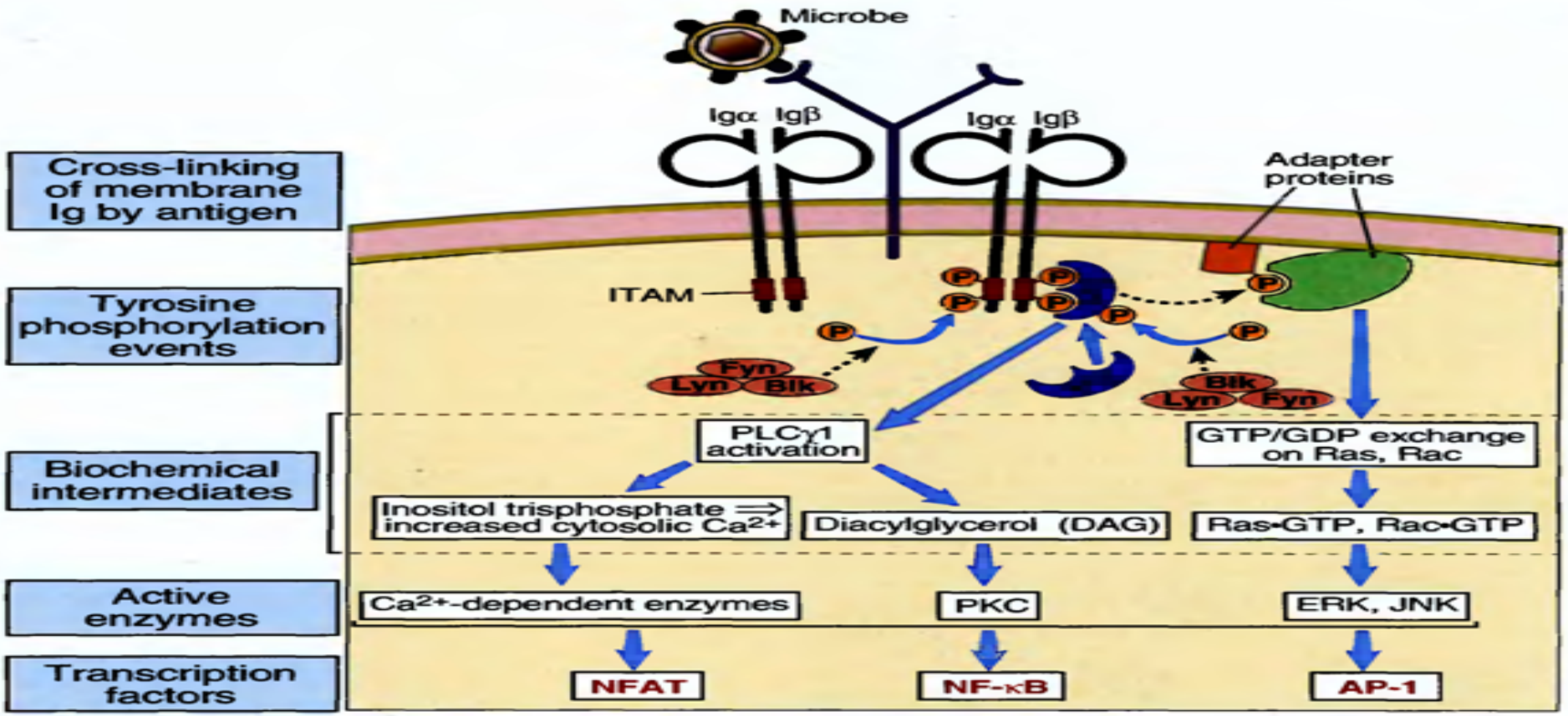
- **Naif B hücrelerin antijen reseptörleri olan IgM ve IgD**, kısa sitoplazmik parça büklümler (domain) taşıyan **yüksek düzeyde çeşitlilik gösteren proteinlerdir**.

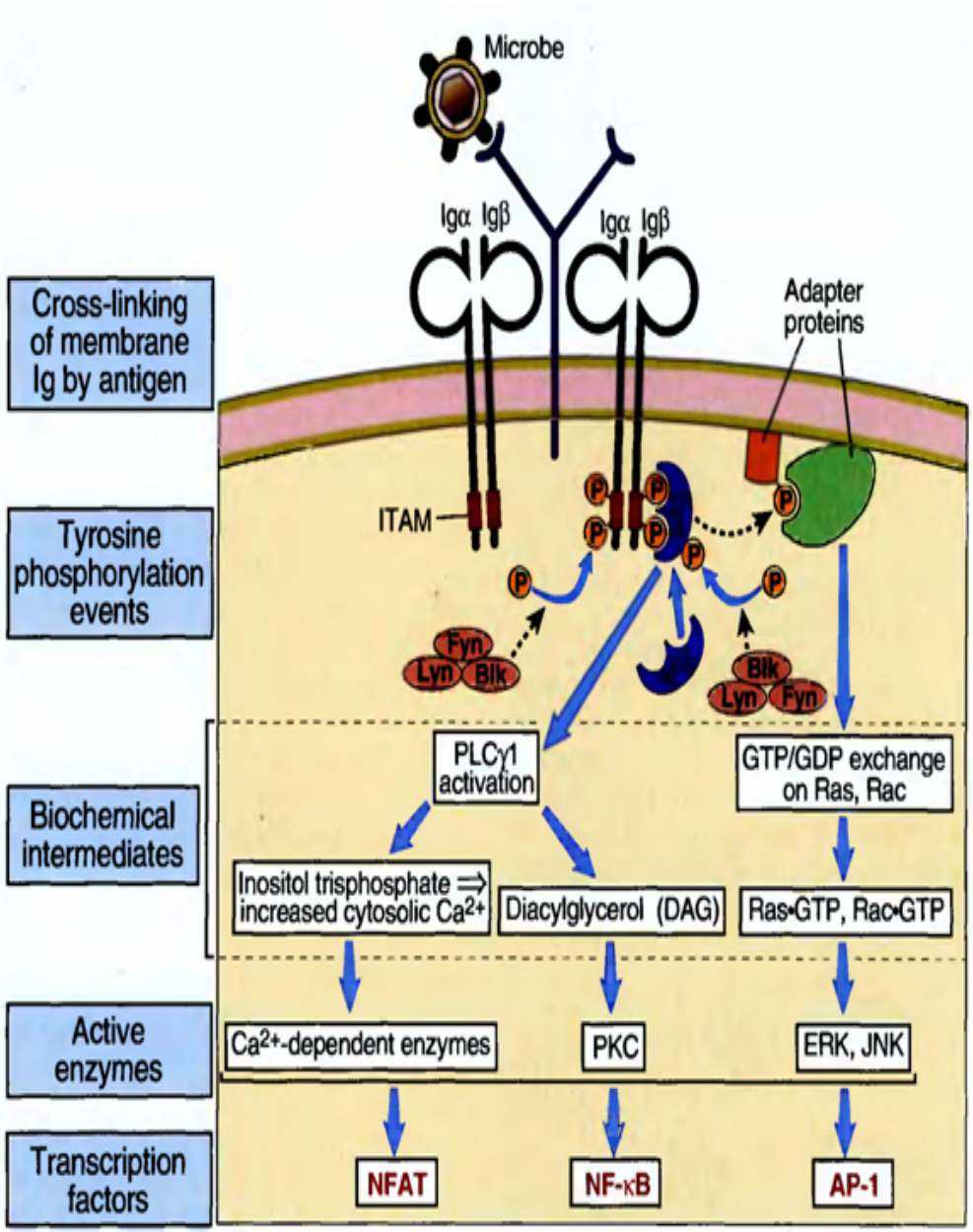




- Bu membran reseptörleri antijenleri tanır, fakat sinyalleri kendileri aktarmazlar. Reseptörler Igα ve Igβ denilen iki proteine nonkovalent (zayıf bağ) olarak bağlanarak **B hücre reseptör BCR kompleksini** (T hücrelerin TCR kompleksine eşdeğer) oluştururlar.

- Igα ve Igβ'nın sitoplazmik büklümleri, immün sistemdeki çoğu aktive edici reseptörün sinyal ileten alt ünitelerinde de bulunan **immünoreseptör tirozin bazlı aktivasyon motifleri (ITAM, immünoreceptor tyrosine-based activation motif)** taşırlar.

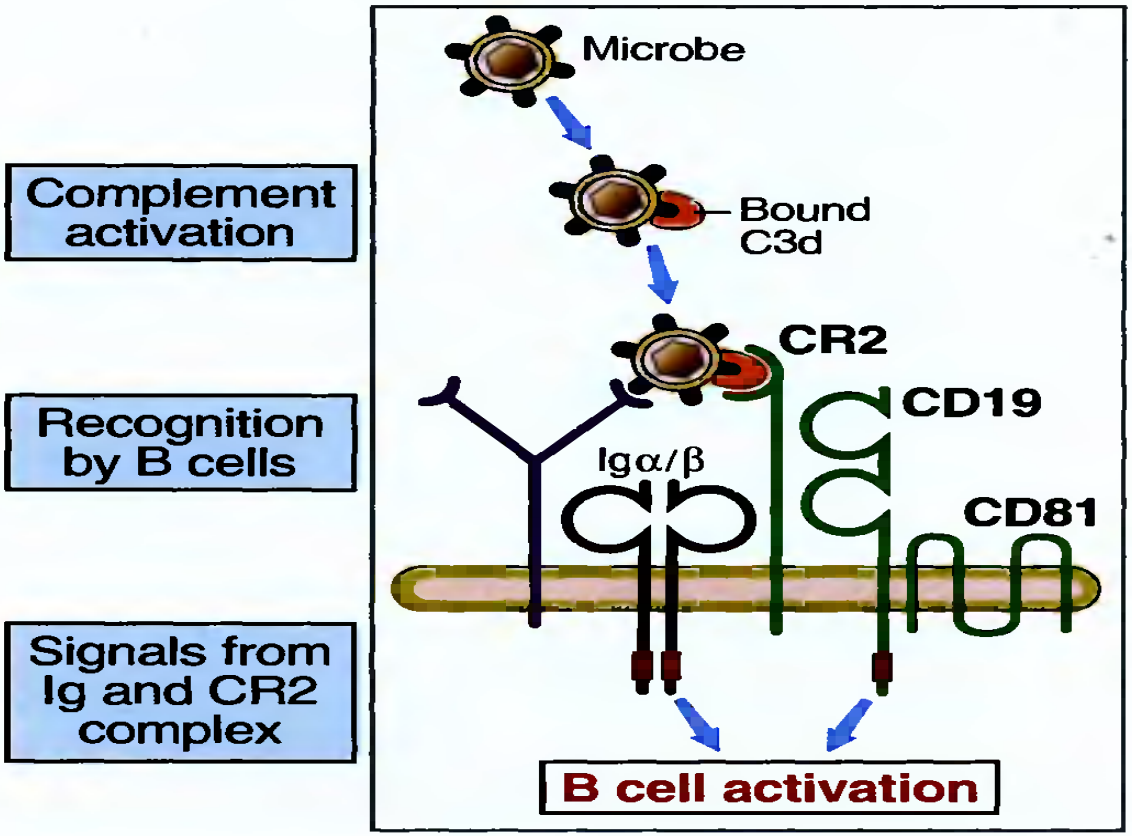




- Bir B hücresindeki iki veya daha fazla antijen reseptörü bir araya geldiğinde, Igα ve Igβ'nın ITAM'larındaki tirozinler BCR kompleksi ile ilişkili kinazlar tarafından fosforillenir.

B hücre aktivasyonunda kompleman proteinlerin rolü

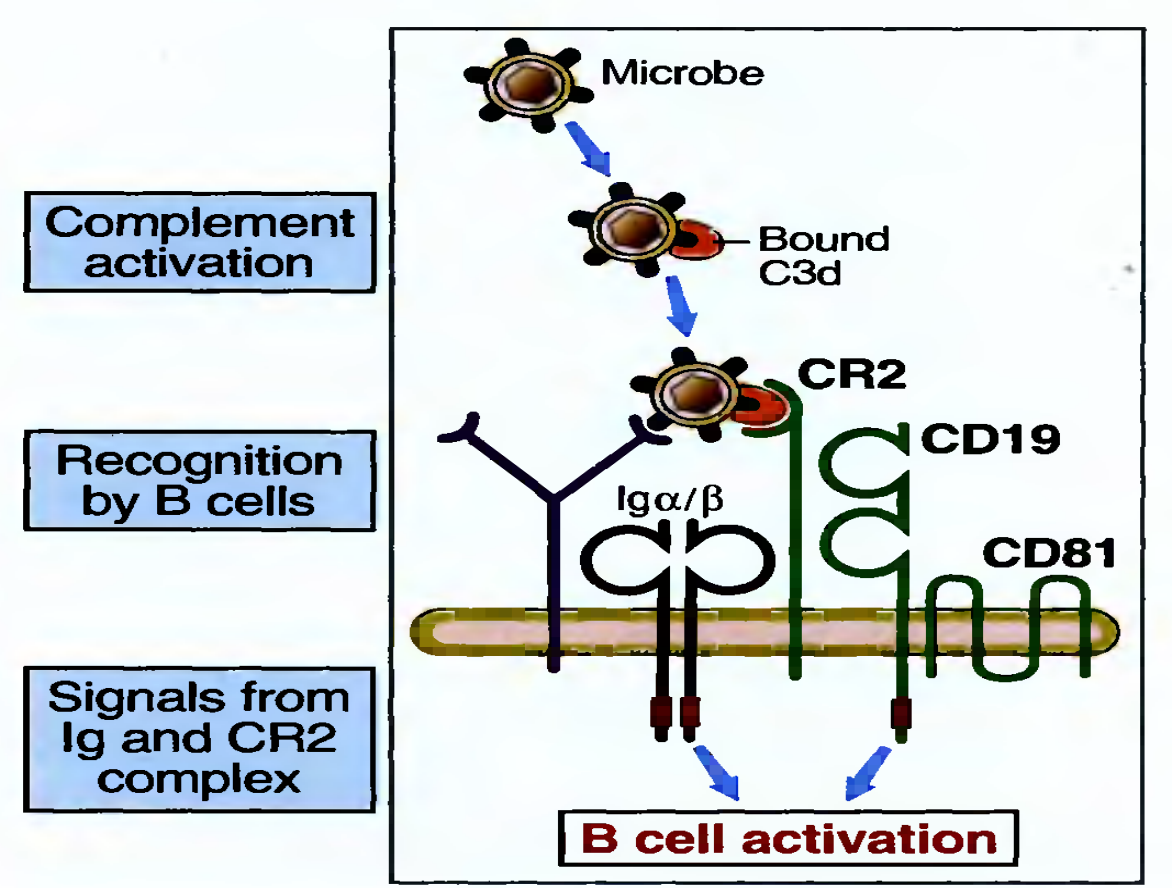
- B lenfositler, **aktivasyonları için sinyal oluşturan kompleman sistemin bir proteinine özgül reseptör eksprese ederler**.



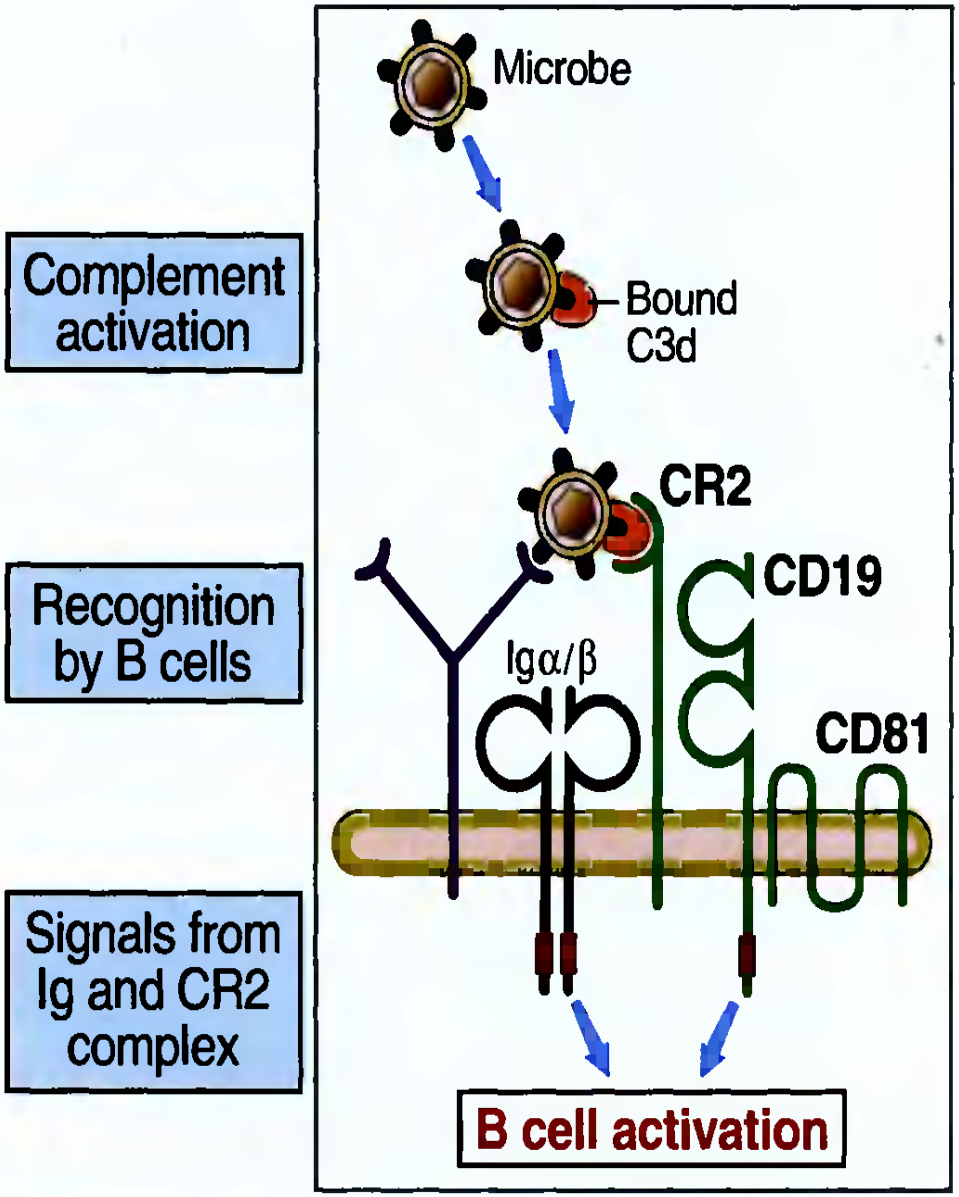
- **Kompleman sistemi, konak savunmasında efektör mekanizma olarak görev yapan**, mikroorganizmalar ve mikroorganizmalara bağlı antikorlar tarafından aktive edilen **bir plazma protein topluluğudur**.

B hücre aktivasyonunda kompleman proteinlerin rolü

- Kompleman sistemi bir mikroorganizma ile aktive olduğunda, bu mikroorganizma en bol üretilen kompleman proteini olan C3'ün yıkım ürünleri ile kaplanır.



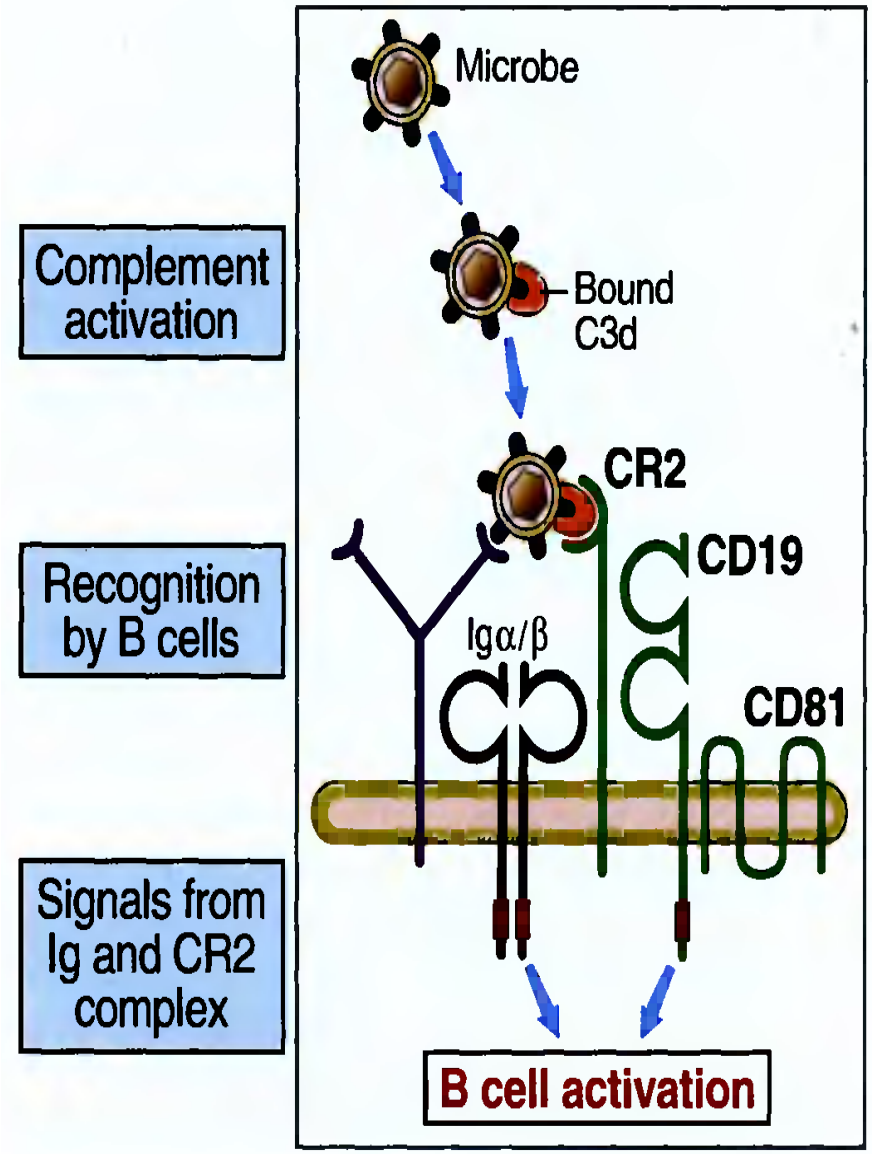
B hücre aktivasyonunda kompleman proteinlerin rolü



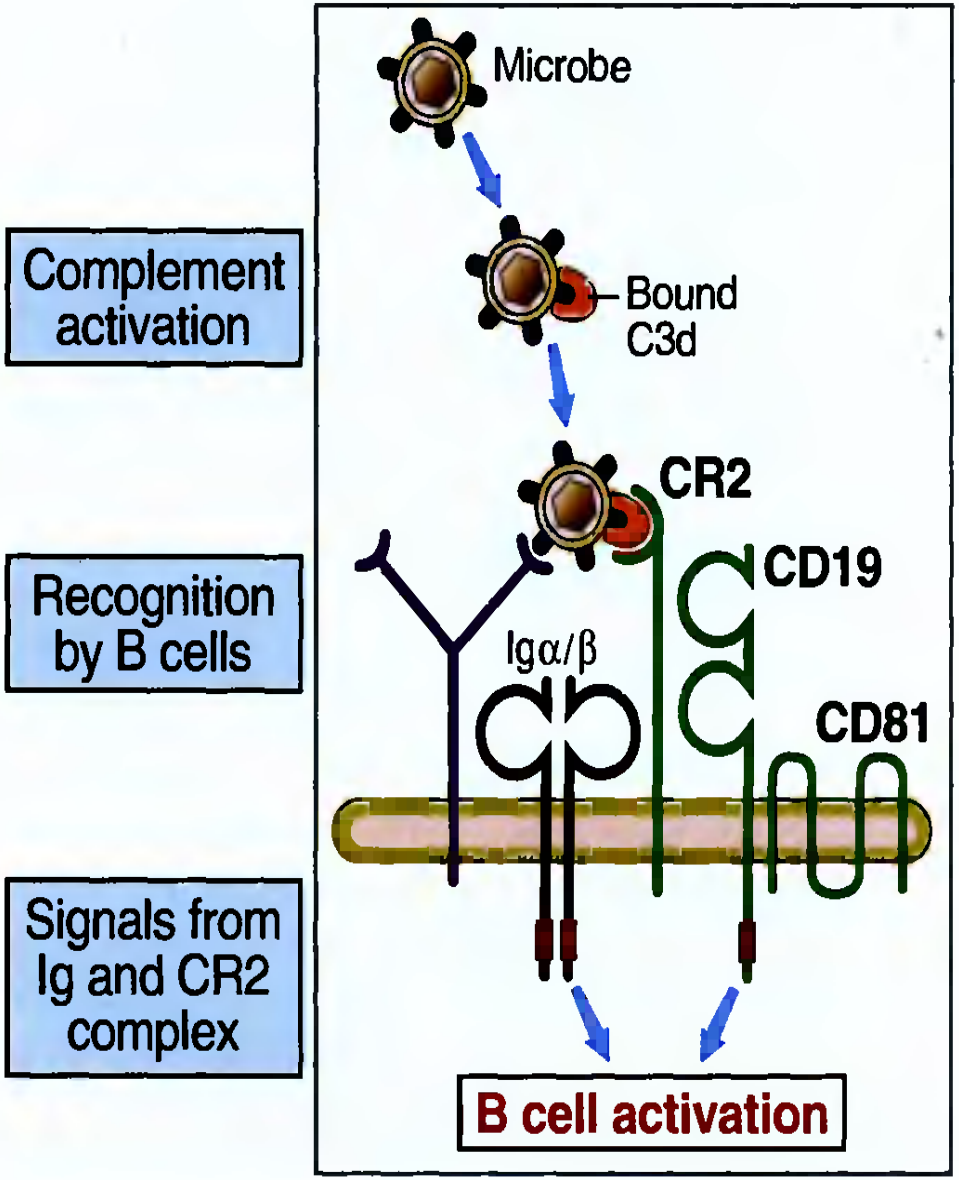
- Bu yıkım ürünlerinden biri C3d'dir. B lenfositler, C3d'yi bağlayan tip 2 kompleman reseptörü (CR2 veya CD21) adı verilen bir reseptör ekspresе ederler. **Böylece bir mikroorganizmanın antijenlerine özgül olan B hücreler, Ig reseptörü ile antijeni ve CR2 reseptörü ile C3d'yi bir arada tanır**.

B hücre aktivasyonunda kompleman proteinlerin rolü

- CR2'nin C3d ile bağlanması da B hücrelerini aktive eden sinyalleri tetikler.
- **Böylece kompleman proteinleri B hücre farklılaşmasını ve çoğalmasını başlatmak için gerekli olan hücre aktivasyonunu sağlayan 2. Sinyali gerçekleştirmiş olur. Bu 2. Sinyal; antijenlerin tetiklediği 1. Sinyal ile uyum içinde çalışır**.



B hücre aktivasyonunda kompleman proteinlerin rolü



- Hümoral immün yanıtta kompleman aktivasyonu doğal immün yanıt ile ilgilidir. C3d, T lenfositlere antijen sunan hücrelerin yarattığı eş- uyarana benzer ve eş değer şekilde B lenfositler için ikinci sinyali oluşturur.