

DOĞAL BAĞIŞIKLIK

Enfeksiyonlara Karşı Erken Savunma Sistemi

- Canlıların ilk olarak geliştirdikleri savunma sistemi organizmalarda doğal olarak var olan mikropları ve ölü dokuları uzaklaştırmaya hazır olan dokulardır bu savunma mekanizmalarına doğal direnç yada doğal bağışıklık adı verilir.

- Doğal bağışıklık yanıtı enfeksiyonda hızla mikropla savaşabilir
- Doğal bağışıklık yanıt en etkin biçimde çeşitli mikroorganizmalar ile edinsel bağışıklığı yönlendirebilir.
- Doğal bağışıklık ölü dokuların onarım ve temizlenmesi sürecini başlatan anahtar katılıcıdır.

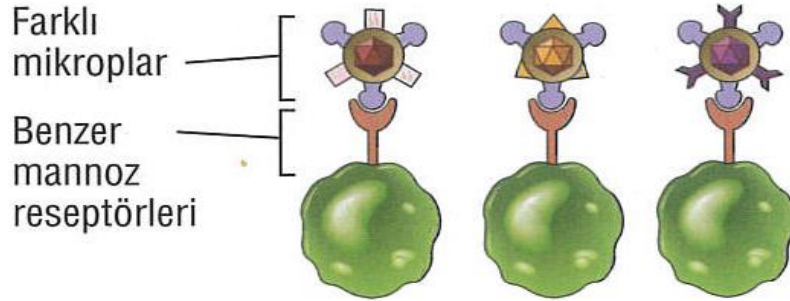
- **Doğal bağışıklık yanıtları genel özellikleri ve özgüllüğü:**
- Doğal immün sistem savunma işlevini edinsel bağışıklığın daha değişken olan özelleşmiş yanıtlarından daha sınırlı tepkiler ile yerine getirir.

Doğal bağışıklık

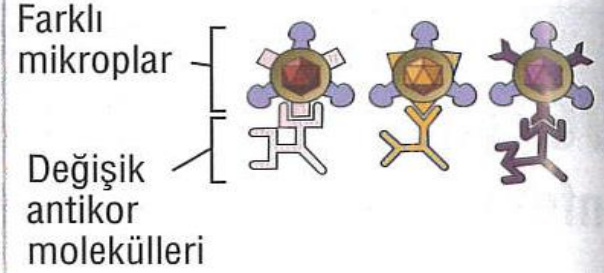
Edinsel bağışıklık

Özgüllük

Mikropların sınıfları (patojen-ilişkili moleküler örgüler) ve hasarlı hücreler (hasar-ilişkili moleküler örgüler) tarafından paylaşılan yapılar

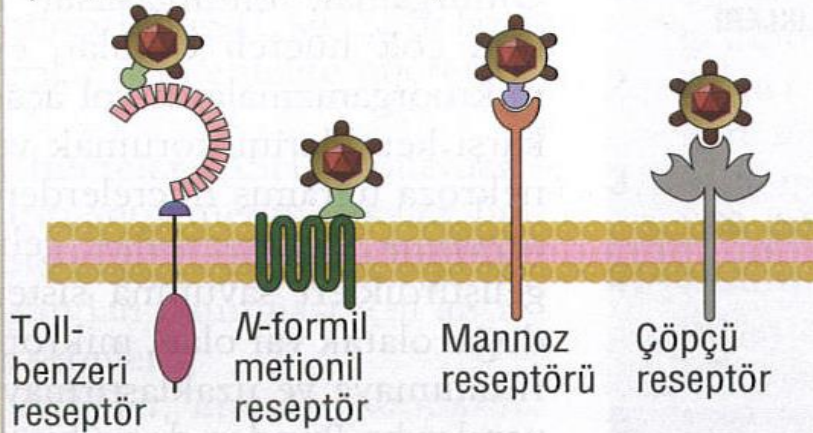


Mikrobiyal moleküllerin (antijenler) yapısal ayrıntıları için; mikrobiyal olmayan antijenleri tanıyabilir

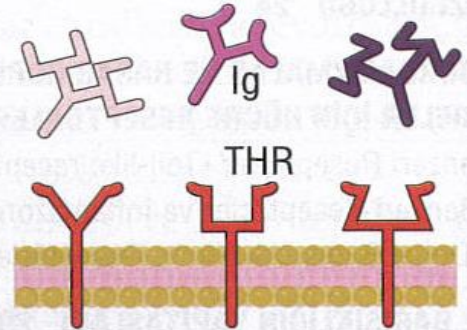


Reseptörler

Germline içinde kodlama; sınırlı çeşitlilik (Örgü tanıyan reseptörler)



Gen segmentlerinin somatik rekombinasyonu ile oluşan genler tarafından kodlanır, daha fazla çeşitlilik



Reseptörlerin dağılımı

Klonal olmayan; Aynı dizine ait hücreler üzerinde eş reseptörler

Klonal: Farklı özgüllüğe sahip lenfosit klonları yüzeylerinde farklı reseptörler sergilerler

Öz olan ve olmayan ayırımı

Evet; sağlıklı konak hücreleri tanınmaz veya bunlar yüzeylerinde doğal bağışıklık yanıtları engelleyici moleküller taşırlar

Evet; Öze tepkili lenfositlere karşı seçime dayanır; mükemmel olmayabilir (otoimmüniteye neden olabilen)

- Doğal bağışıklığın iki önemli tepkisi, enflamasyon ve antiviral savunmadır.
- Enflamasyon enfeksiyon veya doku hasarının olduğu bölgede lokositler ve plazma proteinlerinin birikmesi ve etkinleşmesi ile karakterizedir.
- Hücre içi virüslere karşı doğal bağışıklık savunması virus ile enfekte hücreleri öldüren doğal öldürücü hücreler (Natural killer-NK) ve konak hücrelerde çoğalmayı durduran tip I interferon olarak adlandırılan sitokinler aracılığı ile sağlanır.

- Doğal bağışıklık aynı etkenle her karşılaştığında benzer biçimde yanıt oluştururken, edinsel bağışıklık, bir kez tanıştığı mikroorganizma ile sonraki karşılaşmalarında çok daha etkili bir yanıt oluşturur.
- Doğal bağışıklık sistemi, konak hücrede bulunmayan buna karşın çeşitli mikroorganizma sınıfında ortak olarak paylaşılan yapıları tanır.

- Örneğin fagositik hücreler, birçok bakteri türünün hücre duvarında bulunan ancak memeli hücrelerinde üretilmeyen lipopolisakkarit olan peptidoglikanlar için reseptör taşır.
- Ayrı virüslerdeki çift sarmal RNA (dsRNA) yapısını tanır ve yanıt verir.
- Doğal bağışıklığı uyaran mikrobial moleküllere enfeksiyon etkenleri üzerinde yer aldıklarından ve aynı tip mikroorganizmalar tarafından paylaşılması nedeni ile «patojen ilişkili moleküler örgüler (PAMPs)» adı verilir.

- Bu paylaşılan ortak yapıları tanıma özelliğine sahip doğal bağışıklığın reseptörlerine ise örgüleri tanıyan reseptörler denir.
- Doğal bağışıklığın yapıtaşlarının özelliği, mikroorganizmaların yaşamını sürdürmesi için gerekli ve enfektivitesini oluşturan bölgelerini tanımasıdır. Bu nedenledir mikroorganizma mutasyona uğrasa bile vücudun doğla direnç mekanizmalarından kaçamazlar. Buna karsın mikroorganizmalar lenfositlerin tanıdığı mekanizmaları mutasyona uğratarak edinsel bağışıklıktan kaçmaları mümkün olmaktadır.
- Bu nedenledir mikroorganizmalar mutasyona uğrasalar bile doğal imminütedeki dirençten kaçmaları imkansızdır.

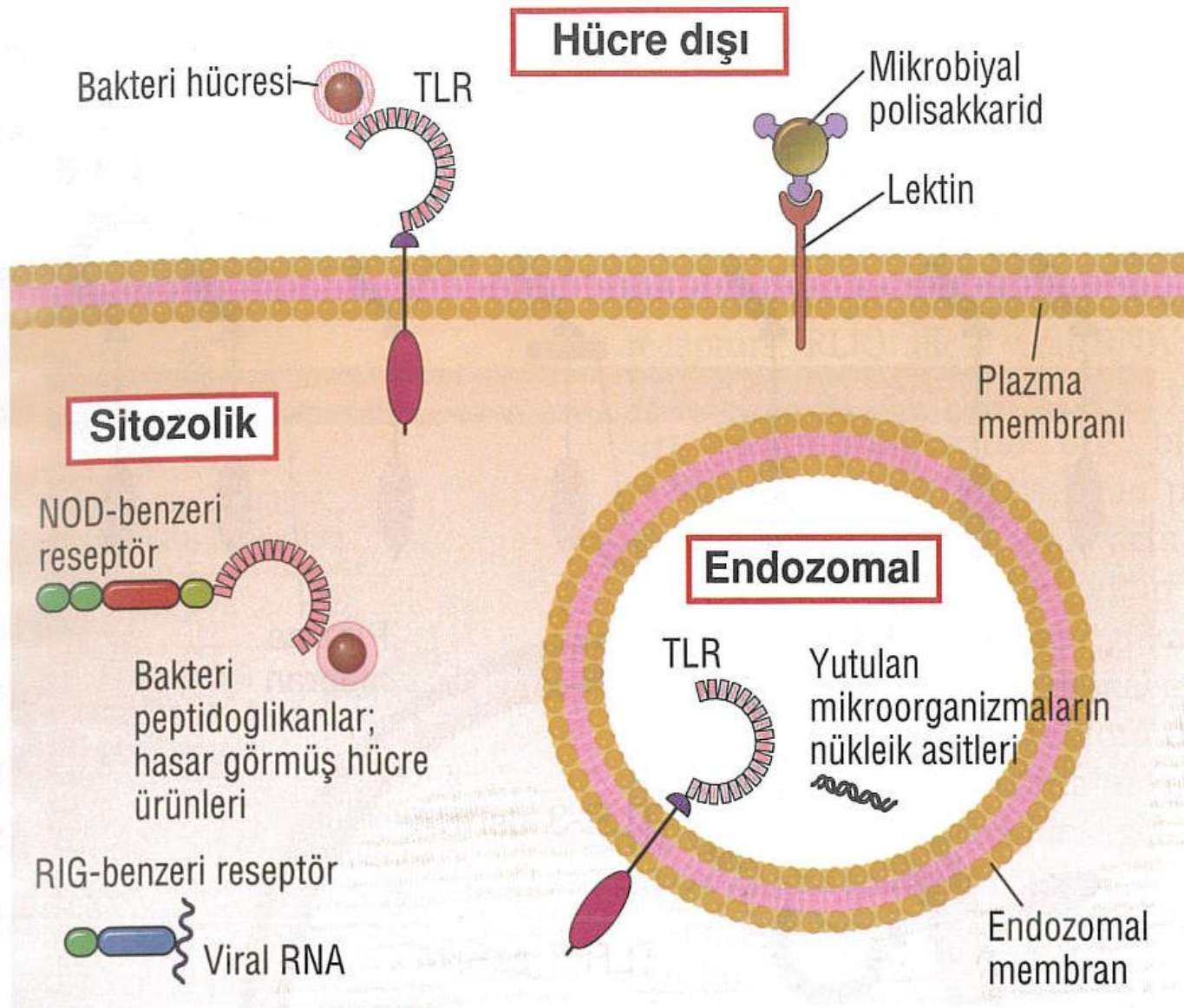
- Doğal bağışıklık reseptörleri hasara uğramış yada nekroza uğramış hücrelerden açığa çıkan molekülleri de tanır. Bu moleküllere hasar ilişkili moleküler örgüler (DAMPs) denir. DAMPs'lara karşı gelişen yanıtlar ile hasar uğramış hücreler yok edilir ve doku onarım mekanizmaları harekete geçirilir.
- Doğal bağışıklık konağa karşı tepki vermez.

- Doğal Bağışıklık savunmayı sağlayacak bir dizi tepkimeye yok açar

- Mikroorganizmaların girişi aşamasında: ilk savunma derinin epitel tabakası ve burda bulunan doğal antimikrobial moleküllerdir.
- Dokularda: epitel engelini aşabilen mikroorganizmalar ya da dokulardaki ölü hücreler makrofajlar, dendritik hücreler ve diğer etkili hücrelerce fark edilir. Bu hücrenin bazıları enflamasyon sürecini başlatan sitokinler salgılayarak etki ederken fagositler mikroorganizmaları yıkıma uğratırlar.

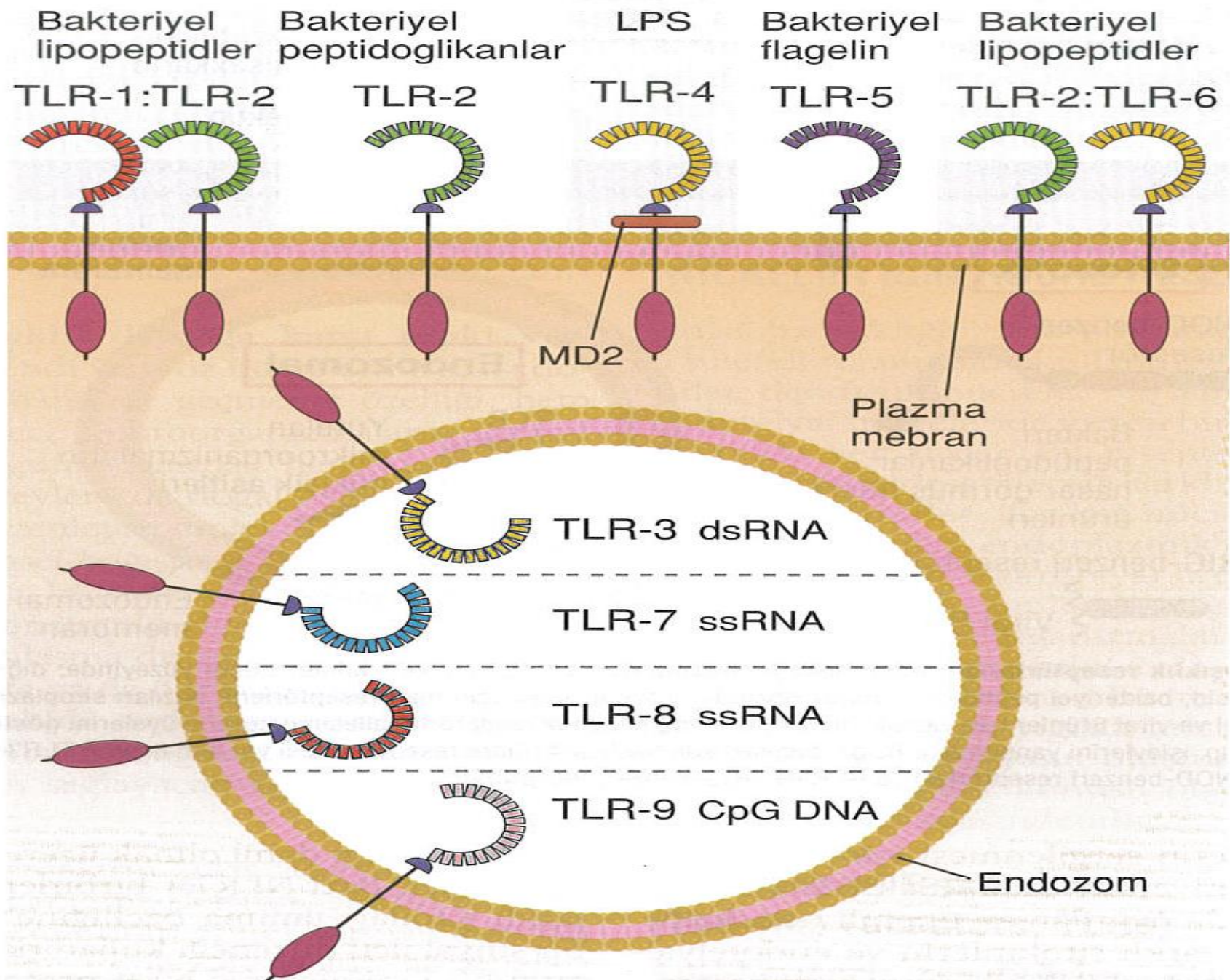
MİKROORGANİZMALAR VE HASAR GÖRMÜŞ HÜCRELER İÇİN HÜCRE RESÖPTÖRLERİ

Mikroorganizmaları tanımak için gelişen reseptörler hücrede farklı bölümlerde yer alabilir. Bazıları hücre yüzeyinde bulunabilirken bazılarıda endoplazmik retikulumda üretilerek hızlıca hücre içine alınan endozom kesesi içine geçebilir. Bazıları ise sitozolde mikroorganizmaları algılayabilmek için sitozolde yer alabilir.



ŞEKİL 2-2 Doğal bağışıklık reseptörlerinin hücredeki yerleşimleri. Bazı TLR'lar ve lektinler hücre yüzeyinde; diğer TLR'ler endozomda yer alır. Viral nükleik asit, bakteriyel peptidler ve hasar görmüş hücre ürünleri için olan reseptörlerin bazıları sitoplazmada bulunur. NOD ve RIG, sırasıyla bakteriyel ve viral ürünler için yapısal olarak homolog sitozolik reseptörler ailesinin kurucu üyelerini göstermektedir (ismin açık tanımlanması tarihi olup, işlevlerini yansıtmaz). Doğal bağışıklıkta başlıca 4 hücre reseptör ailesi yer almaktadır. TLR'ler, CLR'ler (C-tip lektin reseptörleri) NLR'ler (NOD-benzeri reseptörler) ve RLR'ler (RIG-benzeri reseptörler).

- **Toll Benzeri Reseptörler**: Farklı mikroorganizma ogelerine karşı farklı TLR proteinleri faaliyet gösterirler. TLR-2 birçok bakteri lipoglikanlarını tanırken TLR 3, 7, 8 viral nükleik asitleri, TLR-5 flajin denilen bakteri proteinlerini tanır.
- TLR nin çalışma prensibi: oluşan bir dizi sinyal uyarısı sonucunda etkinleşen fagositler ve diğer hücrelerin antimikrobal işlevlerinde görevli sitonkinler, enzimler ve diğer proteinlerin transkripsiyon etmenlerini aktifleştirir.



Bakteriyel ya da viral
moleküllerin, TLR'lara
kenetlenmesi



Lösinden zengin
tekrarlar

Toll-IL-1 reseptör
(TIR) uyarı ileti
büklümü

Uyarlayıcı (Adaptör)
proteinlerin birikimini

NF- κ B

Kopyalama
faktörünün
etkileşmesi

IRF'ler
(interferon
düzenleyici
faktörler)



Hücre yüzeyinde sergilenmeleri
artar; Sitokinler, yapışma
molekülleri, eş-uyaranlar

Tip 1 interferonların
üretimi
(IFN α/β)

-Akut enflamasyon
-Edinsel bağışıklığın
uyarılması

Antiviral durum

- **NOD benzeri Proteinler ve İnflamazon**: Nod benzeri reseptörler sitoplazmadaki PAMPs lar ve DAMPs ları algılamak üzere özelleşmiş sitolojik reseptörlerdir.
- NOD benzeri proteinler hücre içindeki kimyasal değişimleri tanıyarak enzim kompleksi oluşturur. Bu komplekse inflamazon adı verilir.
- Akut inflamazsyon ateş yükselmesine neden olur.

- **Diğer Doğal Bağışıklık Hücre Reseptörleri:**

- Birkaç stoplazmik reseptör virak nükleik asitleri ve bakteri peptidlerini tanırlar.
- Özellikle fagositik hücre yüzeylerinde yer alan reseptörler bakteri proteinlere özgül yapı olan N-formilmetiyonin ile başlayan peptidleri tanır. Fagositlerinin hem göçünde hem antimikrobial etkinliğinde önemlidir.
- Lektin reseptöleri glikanlara özgüllük gösterir. Bakteri ve mantarların fagositozunda ve verilen yanıtlarda rolü vardır.

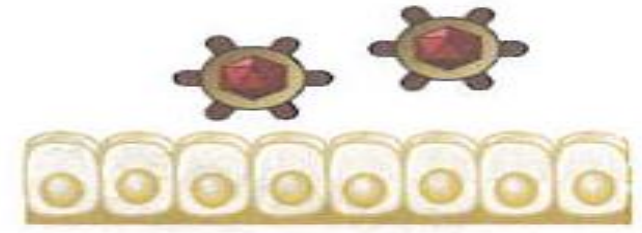
- **Doğal Bağışıklığın yapı taşları:**

- Epitel Tabakası: mikroorganizmaların vücuda ortak giriş kapıları fiziksel ve kimyasal engel oluşturan epitel tabakası tarafından korunmaktadır.
- Fiziksel olarak engellemenin yanı sıra epitel tabakasında defensin ve katalisin adı verilen peptid yapısında antibiyotik üretirler.

Enfeksiyona karşı
fizik engeli

Mikropların yerel olarak
üretilebilen antibiyotikler
tarafından öldürülmesi

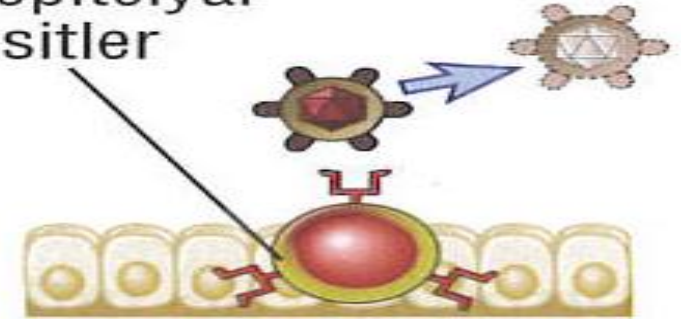
Mikropların ve enfekte
hücrelerin intraepitelyal
lenfositler tarafından
öldürülmesi



Peptid antibiyotikler



Intraepitelyal
lenfositler



ŞEKİL 2-6 Doğal bağışıklıkta epitelin işlevleri. Mikropların giriş bölgesinde bulunan epitel, keratin (deride) veya salgılanan müküs (gastrointestinal ve bronkopulmoner sistemde) ve epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar ile fiziki engelleri oluşturur. Epitel antimikrobiyal maddeler de (örneğin, defensinler) üretir ve mikropları ve enfekte hücreleri öldüren lenfositleri barındırırlar.

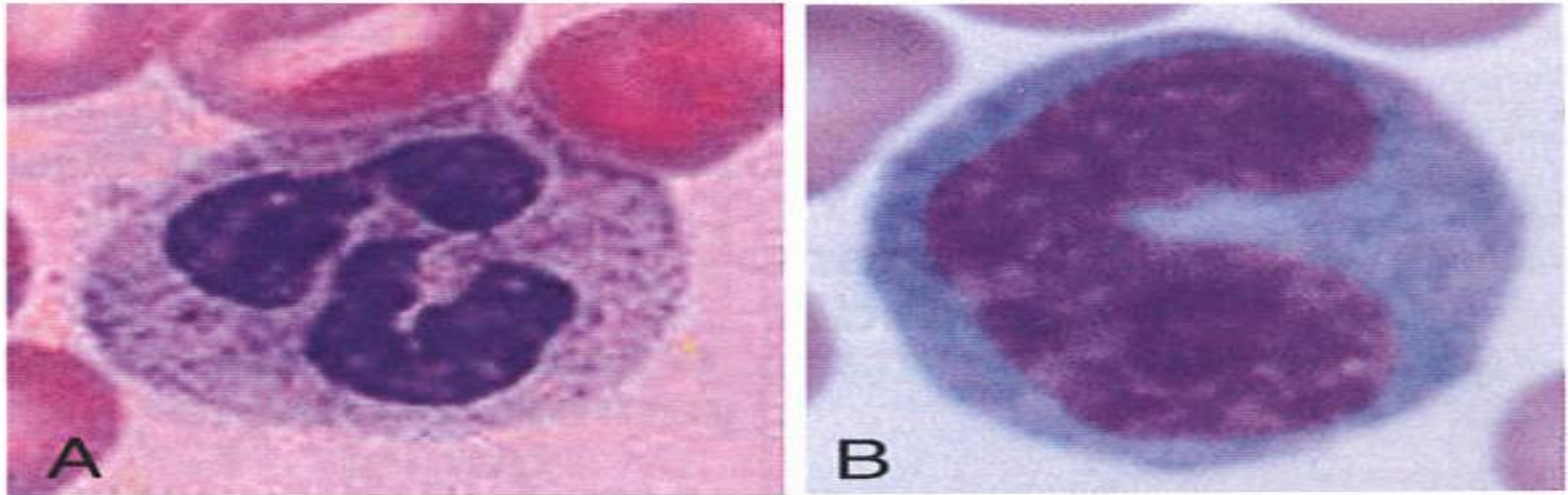
• *Fagositik hücreler: Nötrofiller ve Monositler/Makrofajlar*

- Dolaşımdaki fagositik hücrelerden ikisi, nötrofliiler ve monositler enfeksiyon bölgesine giderek orda mikroorganizmaları tanır ve yutarak hücre içi yıkım işini gerçekleştirir.
- Nötrofiller çok çekirdekli olarak bilinir ve ml de 4000 ile 10000 arasında kanda en çok bulunan hücrelerdir.

Bir çok hastalık etmenine karşı ilk yanıtta görev alır. Nötrofiller dolaşımda olan mikroorganizmaları yuttuğu gibi damar dışı dokularada göç edebilirler.

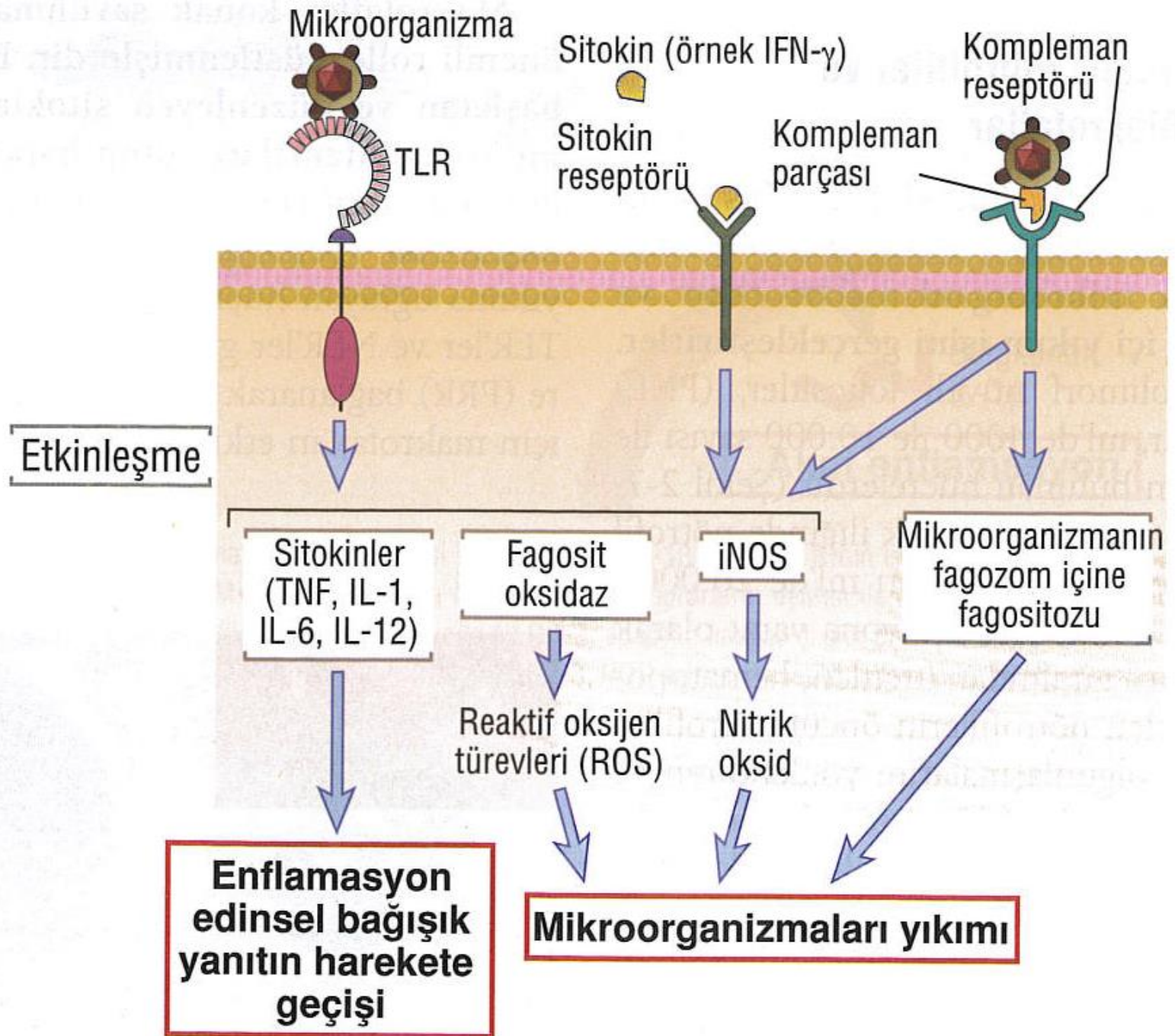
Bazı durumlarda hastalığın olmadığı doku hasarının olduğu bölgeye yığılırlar ve hücre artıklarının temizlenmesini başlatırlar.

- **Monositler** : Damar dışı dokulara yerleşen monositler farklılaşarak makrofajlar adını alır.
- Nötrofillerden farklı olarak damar dışı dokularda daha uzun süre yaşarlar.



ŞEKİL 2–7 Nötrofil ve monosit morfolojisi. A, Kan nötrofilinin ışık mikroskobu görüntüsünde çok loblu çekirdek yapısından dolayı bu hücreler polimorfnükleer lökositler olarak isimlendirilmektedir ve soluk sitoplazmik granüllerin çoğu lizozomlardır. **B,** Işık mikroskopunda kandaki monositin tipik atnalı şekli çekirdeği görülmektedir.

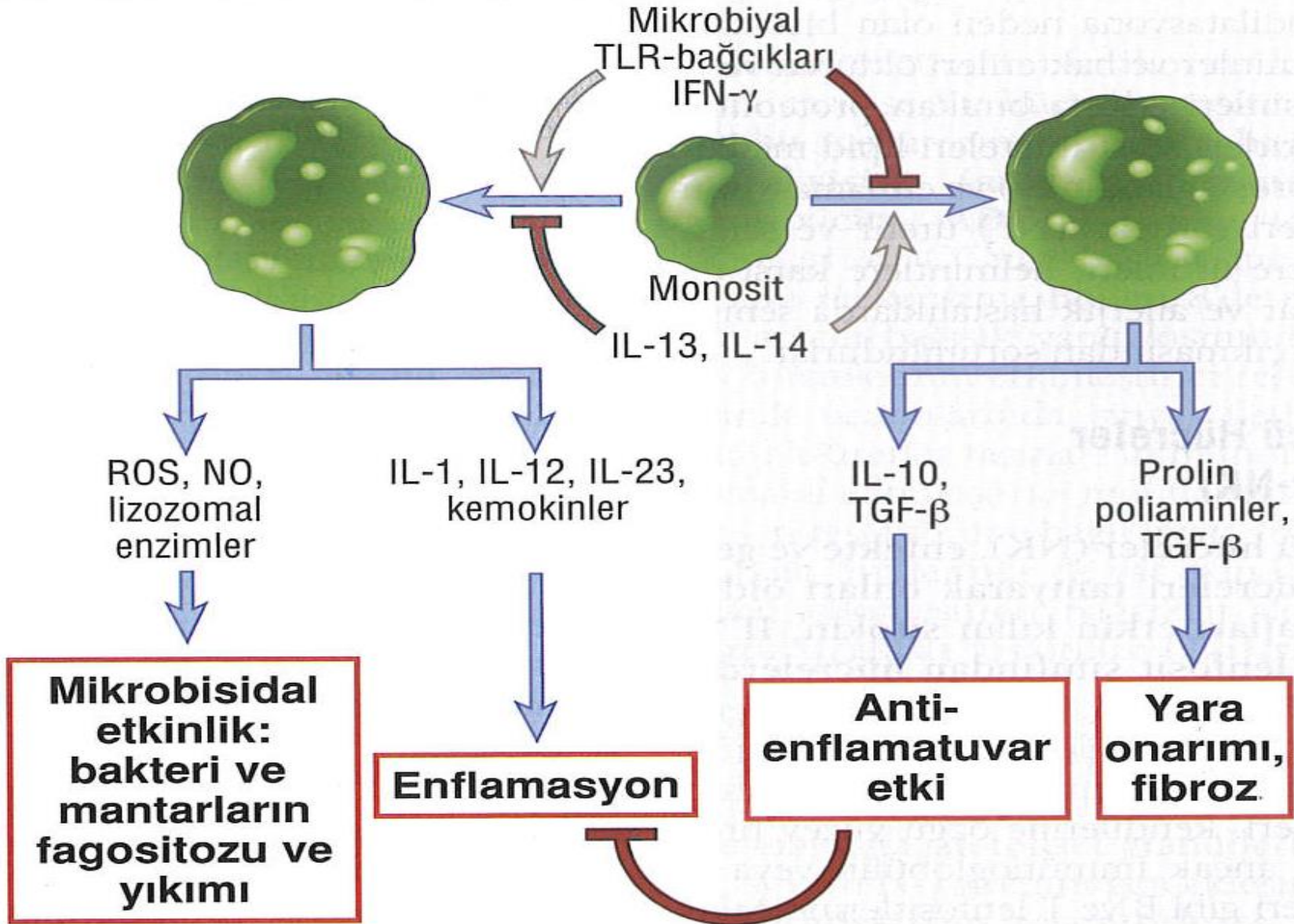
- Makrofajlar konak savunmasında birkaç önemli rolleri üstlenmişlerdir. Enflamasyonu başlatan ve düzenleyen sitokinler üretirler, mikroorganizmaları yutup sindirirler, ölü dokuları temizler ve doku onarım sürecini başlatırlar.
- Mikroorganizmalar ve yıkıma uğrayan hücreler TLR ve NLR gibi reseptörlere bağlanarak bu işlevleri yerine getirmesi için makrofajları uyarırlar.
-



- Makrofajların farklı işlevlerinin gerçekleştirilmesi iki farklı yoldan etkin kılınır.
- ***Klasik makrofaj etkinleşmesi:*** TLR üzerinden ve doğal edinsel bağışıklık yanıtlarda üretilen interleukin gibi sitokinlerin uyarısı ile tetiklenir.
- ***Alternatif makrofaj etkinleşmesi:*** ise güçlü TLR uyarılarının olmadığı koşullarda, IL-4 ve IL-13 gibi sitokinlerin uyarısı ile tetiklenir.
- M2 adı verilen bu makrofajlar enflamasyonun denetlenmesinde ve doku onarımında daha işlevseldir.

Makrofaj klasik etkinleşmesi (M1)

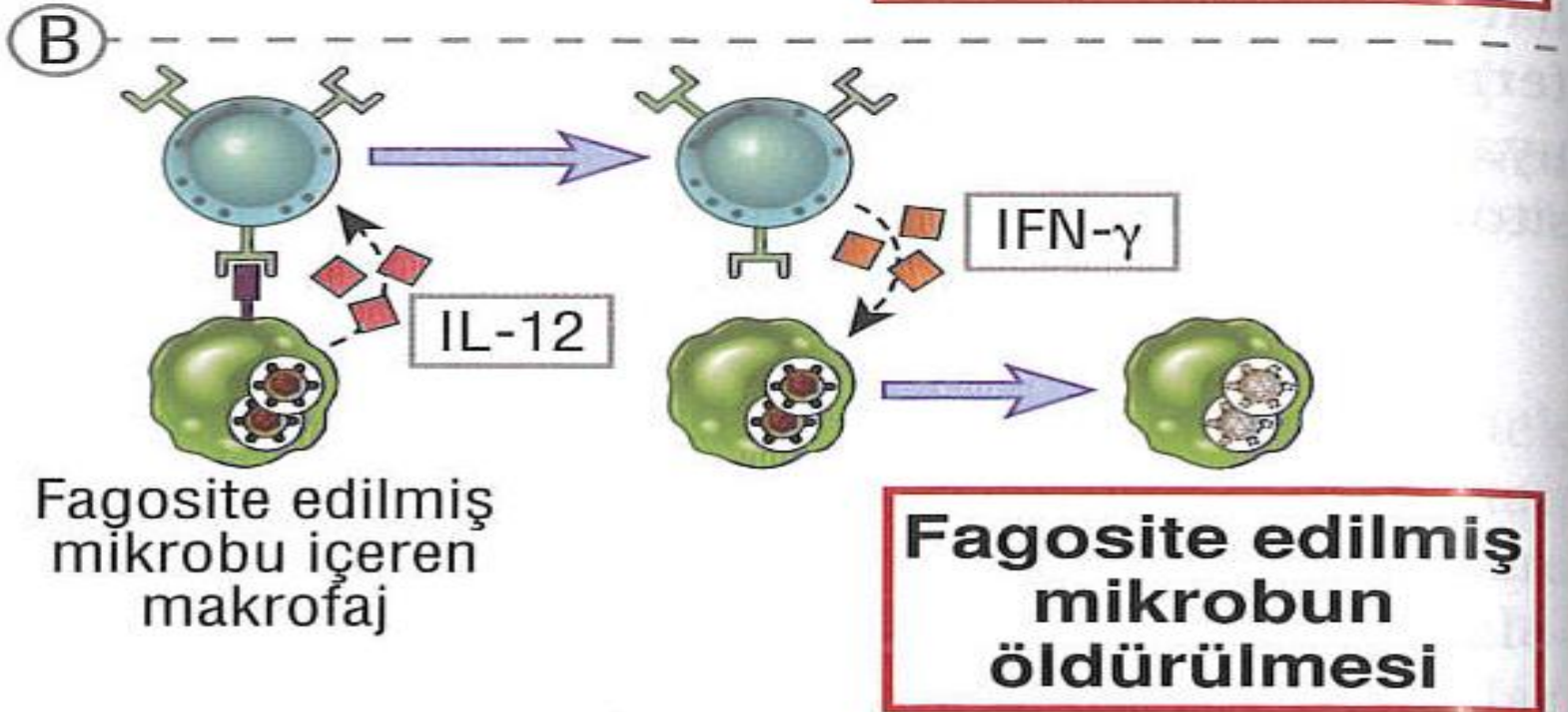
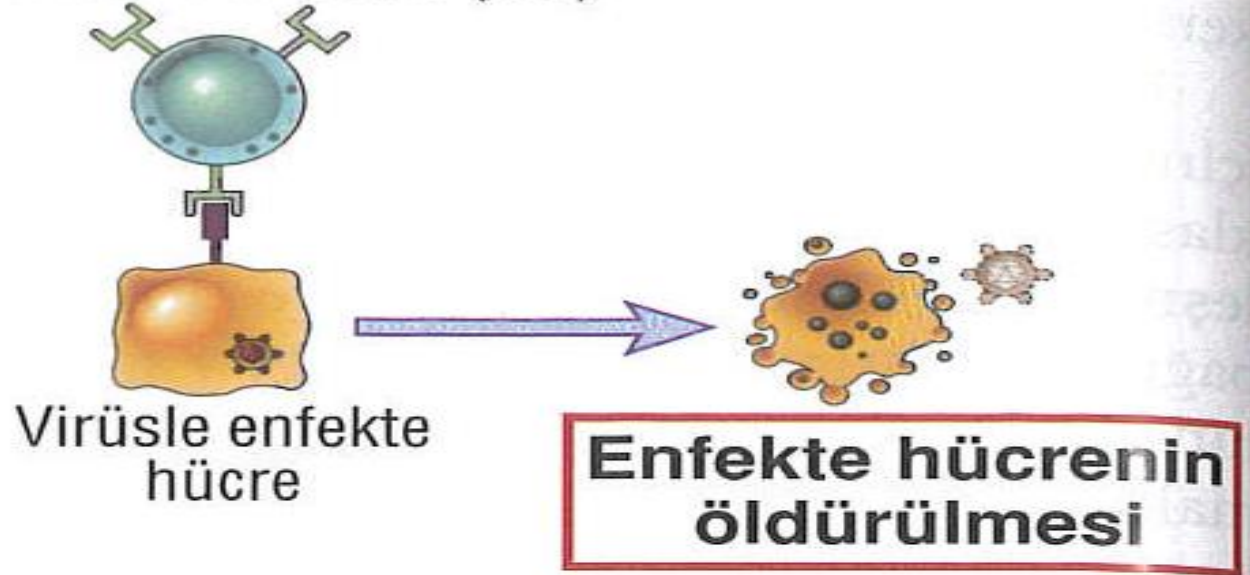
Makrofaj alternatif etkinleşmesi (M2)



- **Dendritik Hücreler:** Edinsel immün yanıtın başlamasında görevlidir.
- Ayrıca salgıladığı sitokinler ile bazı savunma hücrelerini de uyarmaktadır.
- **Mast Hücreleri:** Damar geçirgenliğini arttırarak gerekli yerlerdeki kan akışını arttırırlar.
- **Doğal Öldürücü Hücreler (NK):** Doğal öldürücü hücreler enfekte hücreleri tanıyarak onları öldüren makrofajları etkin kılan IFN- γ salgılayana lenfosit sınıfından hücrelerdir.

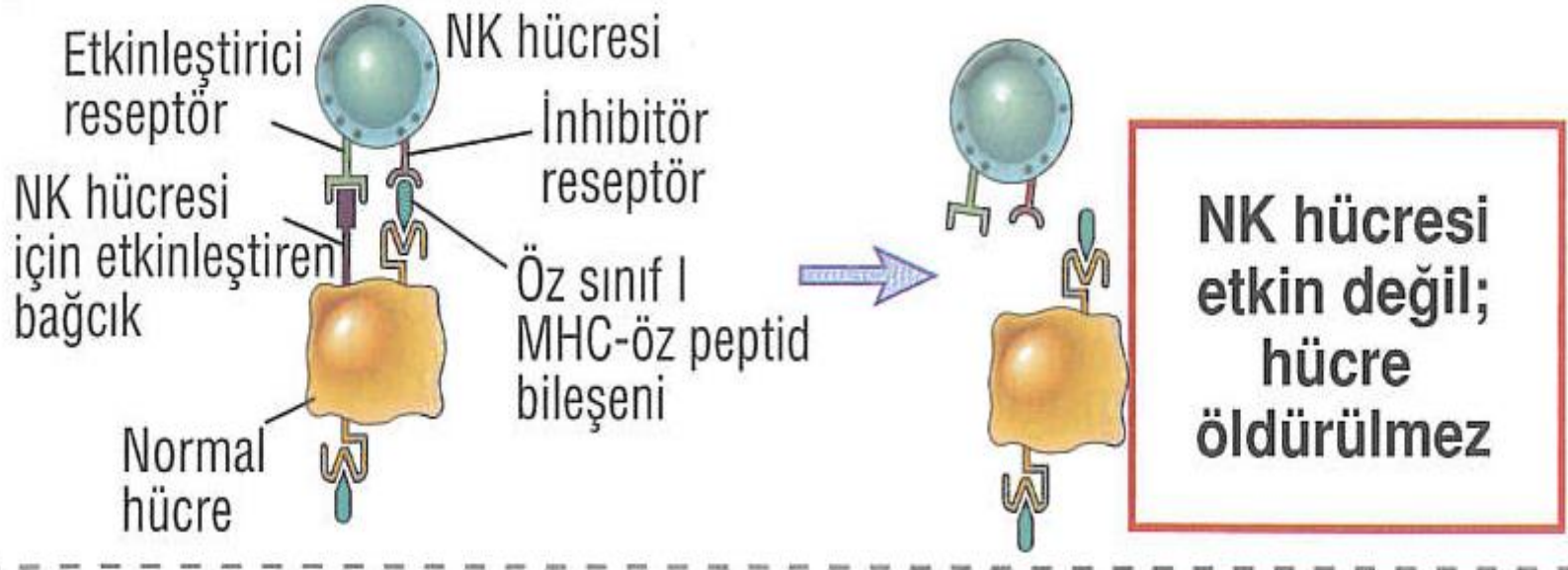
- enfekte hücre tarafından uyarıldıktan sonra sitoplazmik granüllerini hücre dışı ortama bırakırlar granüllerdeki proteinle enfekte hücreye girerek hücrenin apoptosizini uyaran enzimleri uyarır.
- Ayrıca IFN- γ sitokininde uyarırlar. Bu sitokin makrofajları etkin kılarak fagositte ettikleri mikroorganizmaların daha etkin bir şekilde yıkılmasını sağlar.

① Doğal öldürücü hücre (NK)

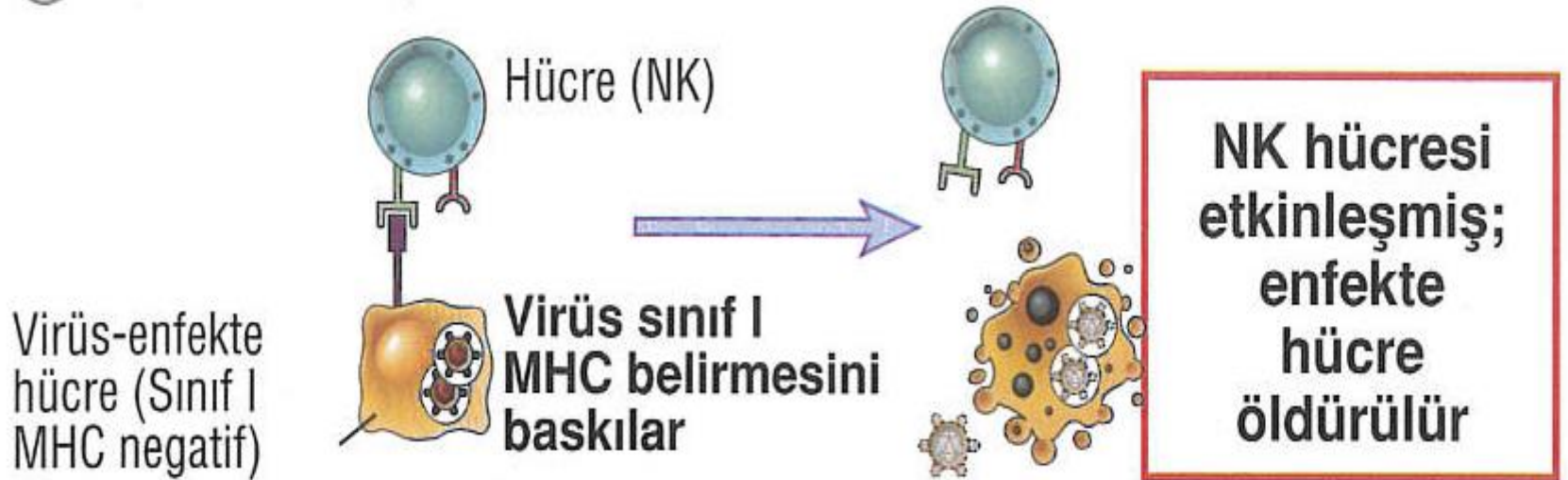


- NK hücrelerinin etkinleşmesi, etkin kılınan ve baskılayan reseptörlerin kenetlenmesi arasındaki dengeye bağlıdır.
- Etkinleştirici reseptörlerce oluşturulacak uyarı iletisini durduran NK hücrelerinde baskılayıcı reseptörleri, tüm sağlıklı çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan öz MHC-I taşıyan sağlıklı hücreler, NK hücrelerinin etkisinden korunmuş olur.

A) İnhibitör reseptör kenetlenmesi



B) İnhibitör reseptör kenetlenmemesi



DOĞAL BAĞIŞIKLIK TEPKİLERİ

Hücre dışı bakteriler ile mantarlara karşı nörofillerin ve monositlerin enfeksiyon bölgesinde yığılması sonucu olursa enflamatuvar yanıt oluşturularak savaşılr.

Fagosit olmuş ve hücre içi bakterilere karşı savunma mekanizmasında ise makrofajlar tarafından sitokinler salgılanır.

Viruslere karşı savunmayı ise doğal öldürücü hücreler gerçekleştirir.

- Enflamasyon: Enfeksiyon ve doku hasarı olan bölgelere konak savunmasına aracılık eden maddeleri hücreleri ve proteinleri hızla ulaştıran bir doku tepkisidir.
- **Fagositlerin enfeksiyon doku hasarı bölgelerine birikimi:** Nötrofiller ve monositler PAMP ve DAMP lara yanıt olarak doku hücrelerinden üretilen kemokinlerin etkisi ile venüler endotel yapışma moleküllerine bağlanarak damar dışındaki enfeksiyon bölgesine yada doku hasarı olan bölgeye göç ederler.

Yuvarlanma

Kemokinler ile
integrinlerin etkinleşmesi

Kalıcı
yapışma

Endotelden
geçip göç etme

Lökosit



İntegrin
(düşük afiniteli durum)

Selektin bağcığı

Kan akımı



İntegrin (yüksek
afinite durumu)

Kemokin
reseptörü

Kemokin

Selektin

Proteo-
glikan

İntegrin
bağcığı

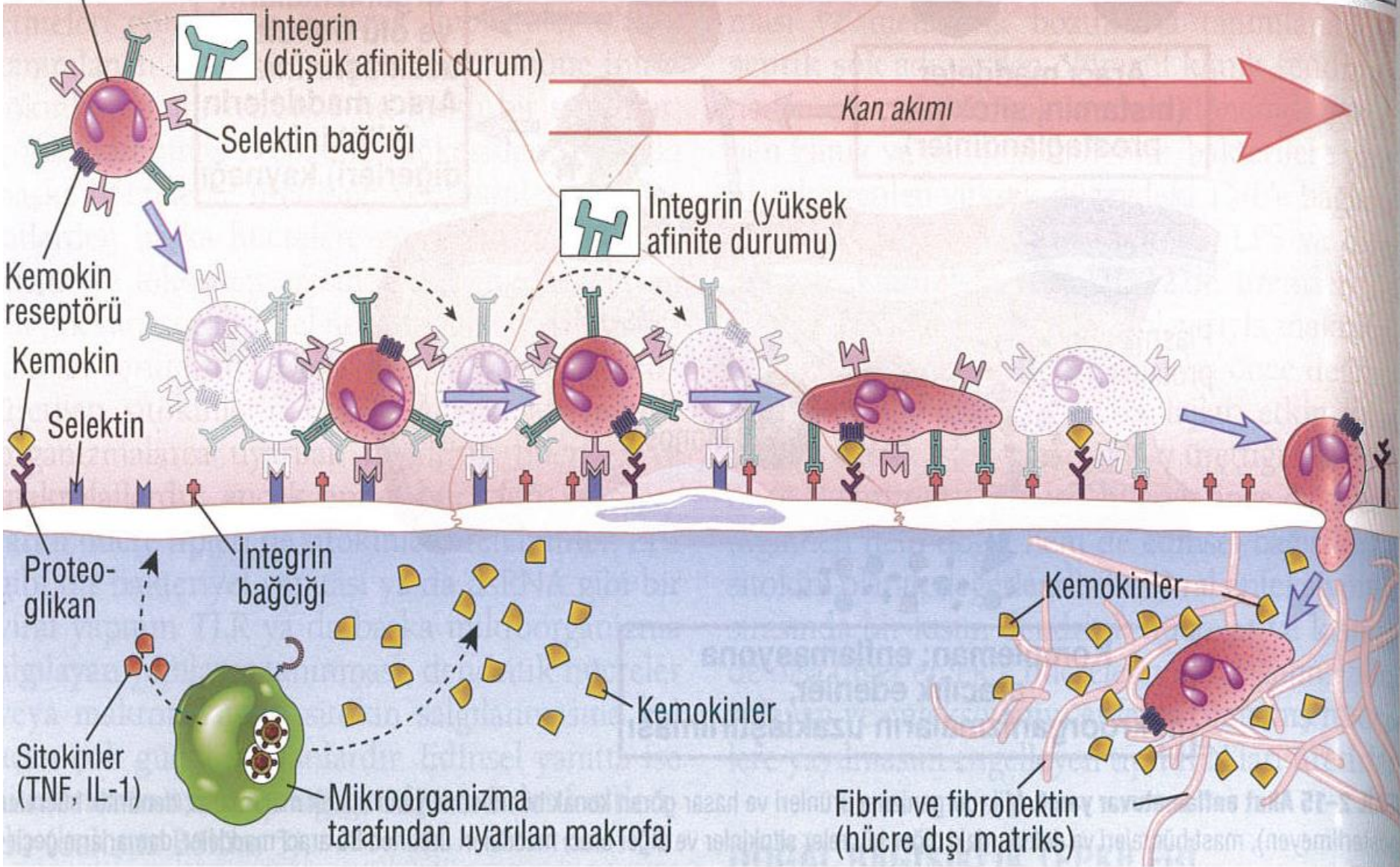
Sitokinler
(TNF, IL-1)

Mikroorganizma
tarafından uyarılan makrofaj

Kemokinler

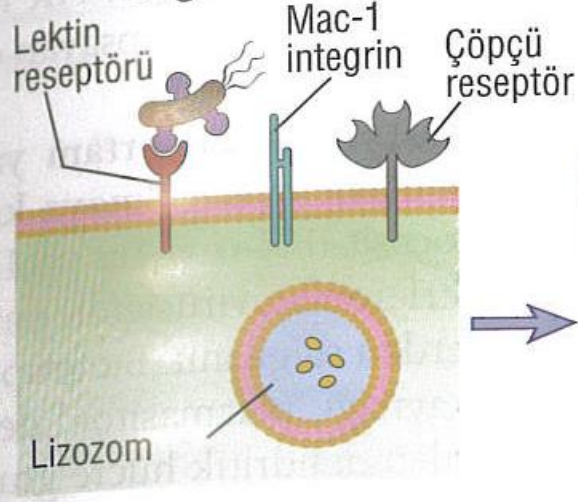
Kemokinler

Fibrin ve fibronektin
(hücre dışı matriks)

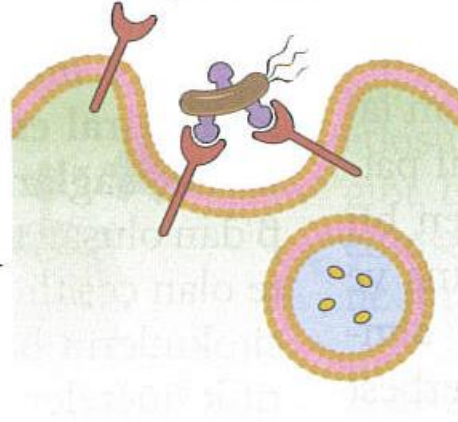


- **Fagositoz ve Mikroorganizma Yıkımı:** Nötrofiller ve makrofajlar mikroorganizmaları yutarlar (fagositoz) ve hücre içi keselerde onları yıkıma uğratırlar.

**Mikroorganizmalar
fagosit reseptörlerine
bağlanırlar**



**Fagosit
membranı
mikroorganizmayı
çevreler**



**Mikroorganizma
fagozom içine
alınır**



**Fagozom lizozom
ile kenetlenir**

**Fagosit
etkinleşmesi**

**Mikro-
organizmaların
ROS, NO ve
lizozomal enzimler
ile fagolizozomlar
içinde öldürülmeleri**

