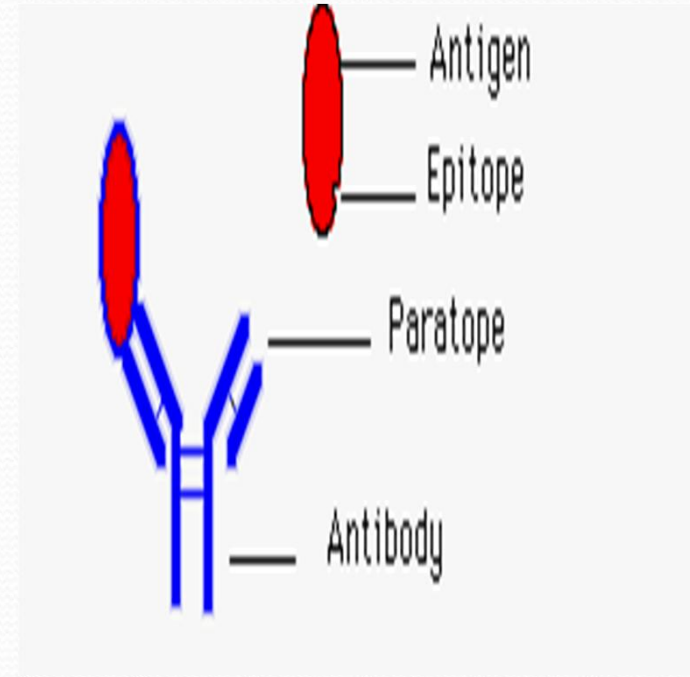


İMMÜN SİSTEM "Antikorlar"

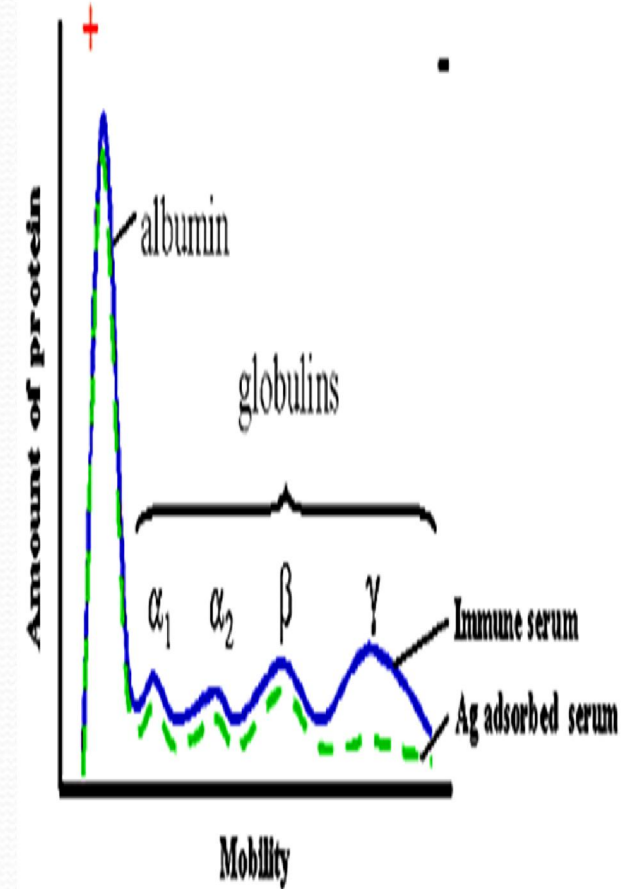
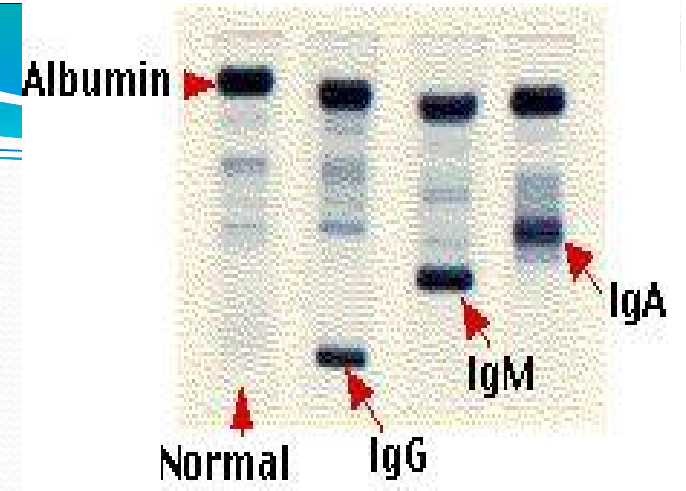


- 
- Antikorlar, üretimlerini sağlayan antijen ile özgün tepkime veren globülin yapısında proteinlerdir
 - immunoglobülinler

- Kan plazmasındaki proteinlerin %12-19'u
- Antikorlar gamaglobülinlerdir

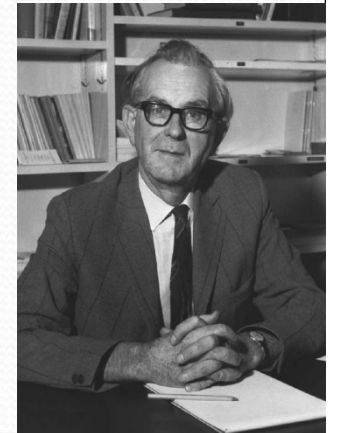


Tisselius 1937'de kan serum proteinlerini bir kağıt üzerinde elektrik akımı verildiğinde bu proteinlerin elektrik akımlarına göre tabakalandığını tespit etti. Albumin artı kutba doğru ilerlerken, diğerleri eksi kutba ilerlemiştir. Belli antijenlere bağışık kılınmış deney hayvanlarının serumlarında ise globulin fraksiyonunda belli bir artma ve bağışık serum üzerine özgül antijen katıp sonra elektroforezi yapıldığında, bu fraksiyonda önemli bir azalma tespit etti. Daha sonraları, bağışıklamadan sonra meydana gelen ve antikor dediğimiz moleküllere bağışıklık, yani immunité ile ilgili globulin anlamında Ig adı verildi. Bunlar antijen bağlayan, mast hücrelerinden histamin salınımı ve kompleman aktivasyonu gibi biyolojik etkinlikleri başlatan glikoprotein yapısında moleküllerdir. Normal serum proteinlerinin %57-68'i albumin, %1.8-4.0'ü alfa₁-globulin, %5.0-9.0'u alfa₂-globulin, %8.3-12.5'i beta-globulin ve %12-19'u gamma-globulindir



İMMUNOGLOBULİN SENTEZİ VE İLGİLİ KURAMLAR

- Paul Ehrlich, 1897, yan zincirler kuramı
- F.Haurowits, 1930 , kalıp kuramı
- M.F.Burnet, 1957, doğal klon seçimi kuramı
- Dreyer ve Bennet, 1965, somatik mutasyon kuramı
- Germ-line kuramı



- İmmunoglobulin gen düzenlenmesi, B lenfosit reseptörlerinin monospesifitesini sağlamaktadır.
- Her biri bir antijene özgü 10^8 farklı antikor molekülü oluşabilmektedir.
- Ağır (H) ve hafif (L) zincirlerin sentezi ayrı genler tarafından yönetilmektedir.
- Değişken (V) kısımların sentezini çok sayıda, sabit (C) kısımlarının sentezini tek bir gen kodlamaktadır.

- İnsan antikor genleri 3 gruptur: Kappa hafif zincir, lambda hafif zincir, bir ağır zincir(H)
- Bütün immunoglobulin ağır zincirleri 14 nolu kromozom üzerindeki tek bir gen tarafından yönetilmektedir.
- Kappa hafif zincir 2, lambda hafif zincir 22 nolu kromozomca kontrol edilmektedir.

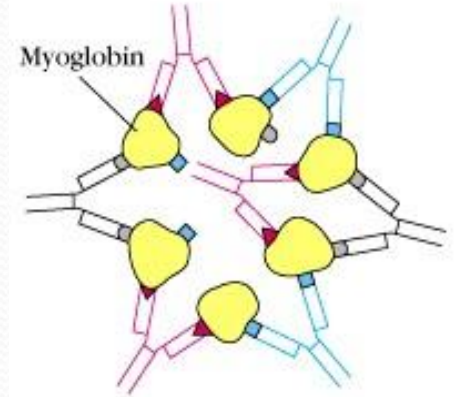
Doğal ve monoklonal antikorlar

- Doğal antikorlar IgM sınıfı antikorlardır.
- Bir klon hücrenin sentezlediđi immunoglobulinlere monoklonal antikorlar denir.

- Antikorlar farklı plazma hücreleri tarafından üretildiklerinden heterojendir
 - poliklonal

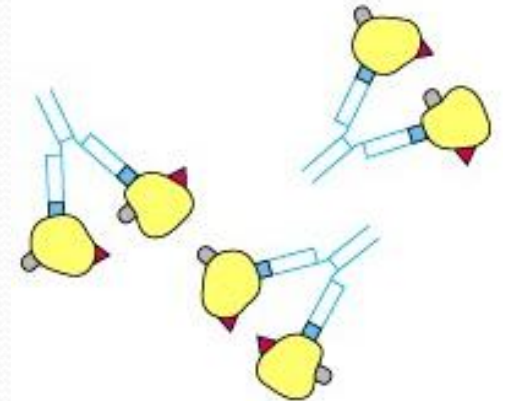
(a)

POLYCLONAL ANTISERUM



- Tek bir hücre obası, örn. bir plazma hücre tümörü (myelom) tarafından üretilen antikorlar homojendir
 - monoklonal

MONOCLONAL ANTIBODY

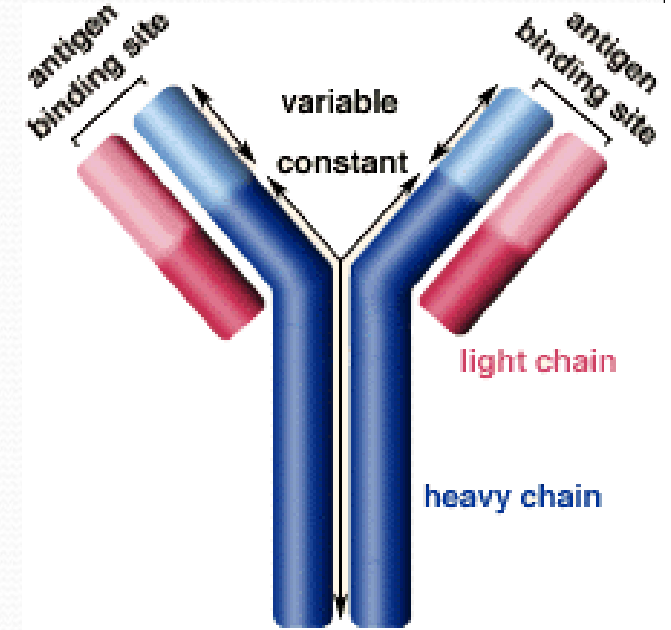


• Ağır zincirlerindeki polipeptid yapısına gore:

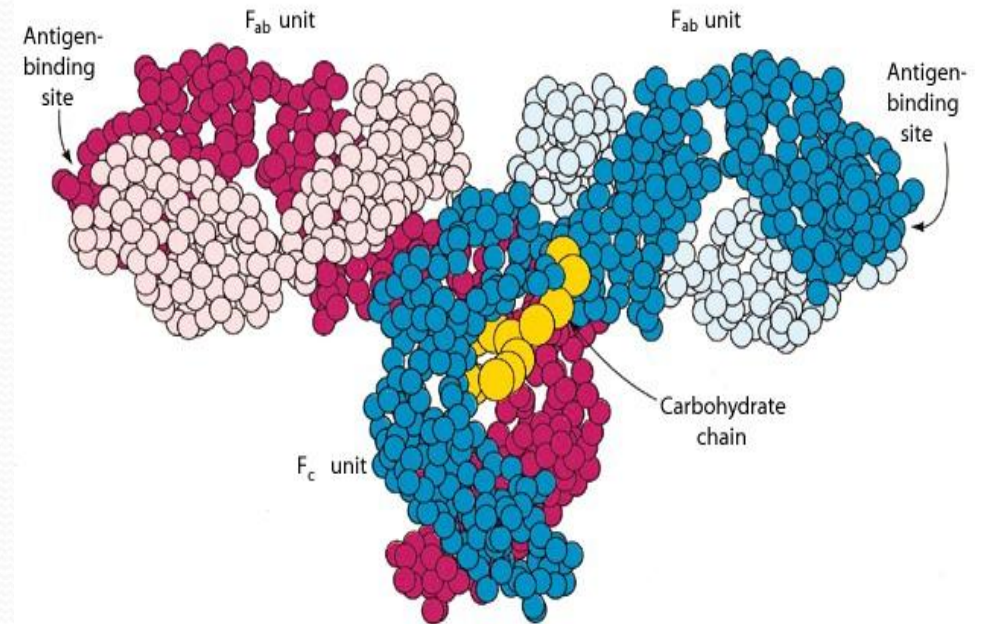
- γ (IgG)
- α (IgA)
- μ (IgM)
- δ (IgD)
- ϵ (IgE)

IMMUNOGLOBULİN MOLEKÜLLERİNİN YAPISI

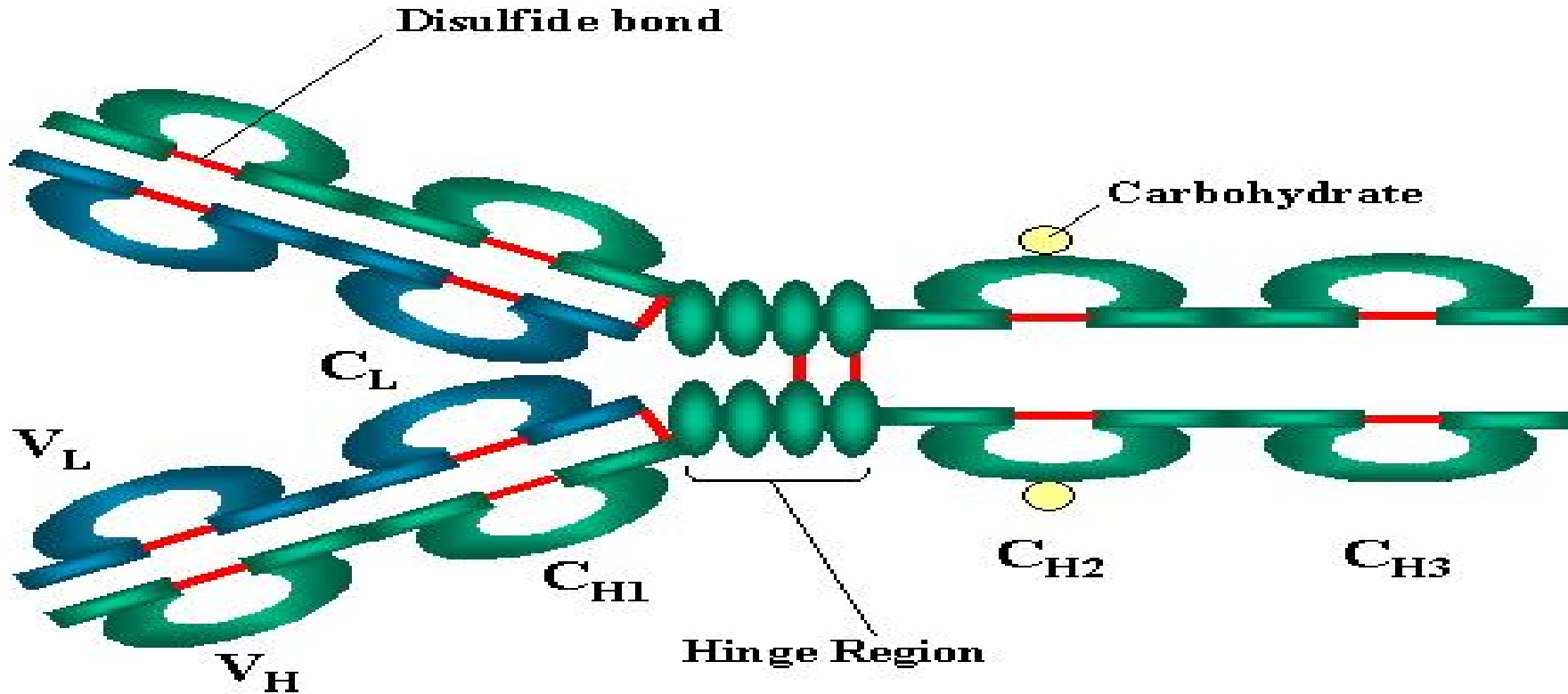
- İki uzun ağır polipeptid zinciri (Heavy,H)
- iki kısa hafif polipeptid zinciri (Light,L)
- Bir ağır zincir: 420 amino asit
- Bir hafif zincir: 210 amino asit
- Bir ağır zincir: 50 kD
- Bir hafif zincir: 22 kD
- NH₂ bulunan ucuna aminoterminal
- COOH bulunan ucuna karboksiterminal denir.



- Fab (Fragment antigen binding, fragment of antigen binding: antijen bağlayan kısım) olarak adlandırılır.
- Fc (Fragment crystallizable, fragment crystalysing: kristalize olabilen kısım)denir, bu kısım efektör (aktif) uçtur.

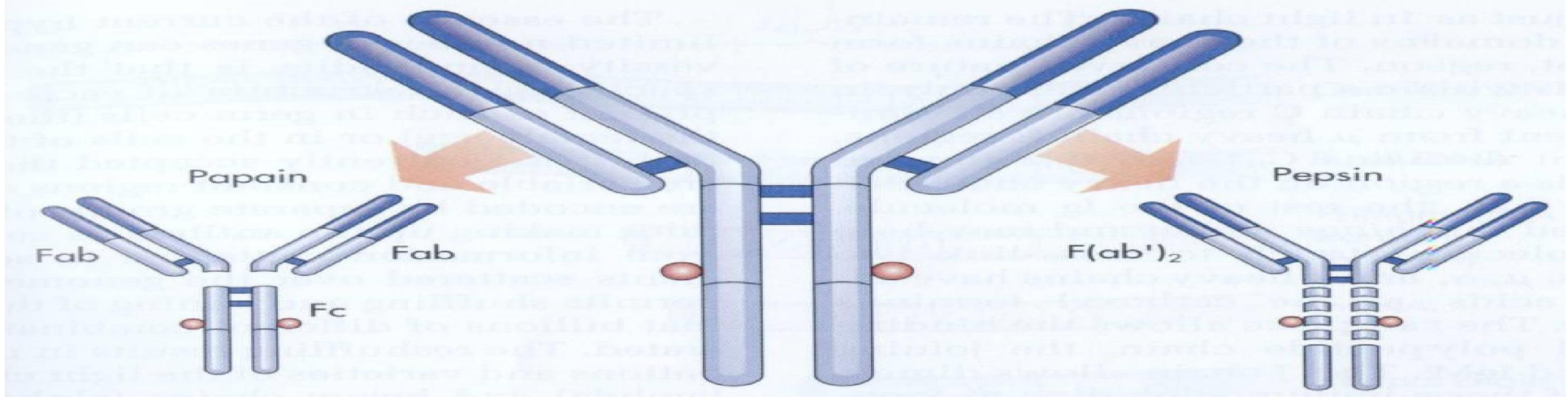


Saf olarak elde edilen gammaglobulini yoğun üre ortamında 2-merkaptoethanol ile muamele edilirse, disulfid (s-s) bağları indirgenir ve çözelti asitleşirse ağır zincir ve hafif polipeptid zincirleri birbirlerinden ayrılır

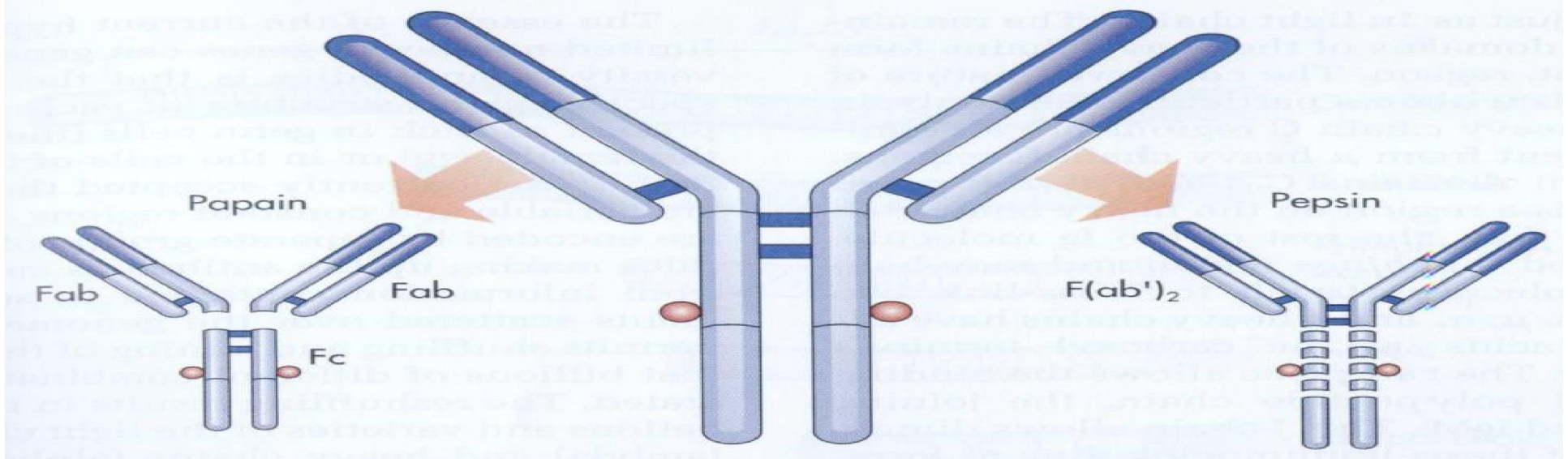


Porter, 1959'da gamaglobulini serumdan ayırmış ve papain ile muamele ettikten sonra antijenle olan bağlanma kapasitelerini araştırmıştır. Papainin antikor molekülünü 3 kısma bölüyor.

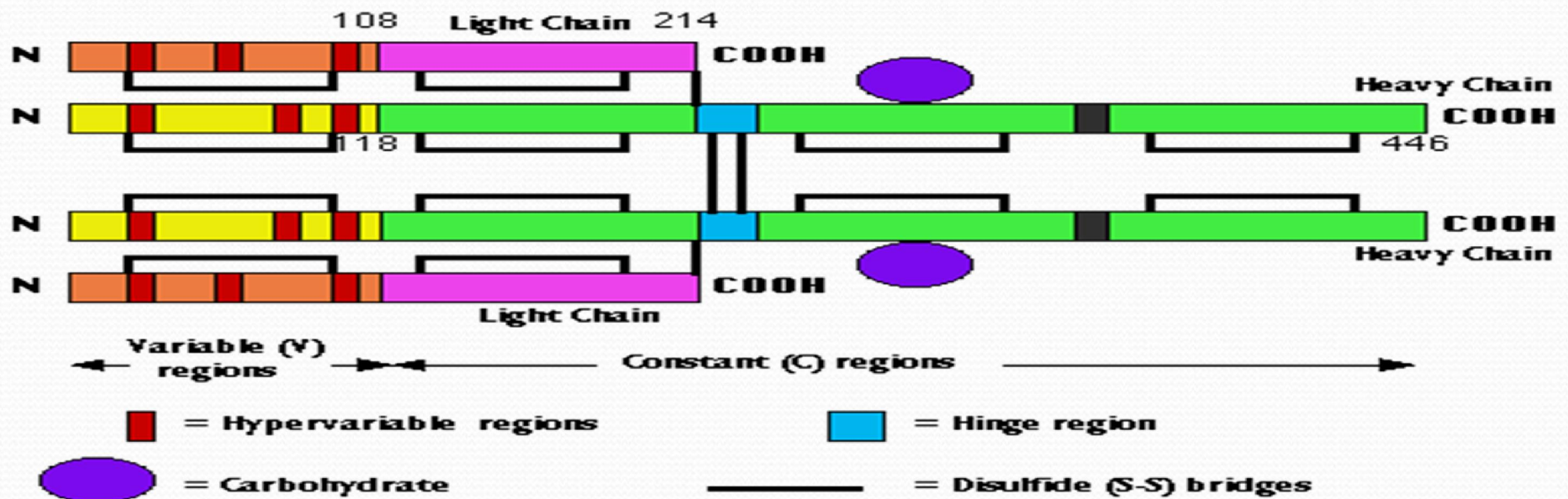
Pepsin Fc fragmanını küçük parçalara ayırır (pFc: kısa bir parça gövdeden ibaret parça) ; bu molekül lenfositlere bağlanamaz Fc fragmanı kaybolur, iki Fab disülfid bağları ile birbirlerine bağlıdır Fab '2 iki antijeni bağlayabilir ve antijenle birleştğinde presipitasyon verir.



- Pepsinin etkili olduğu bölge çok fleksibl bir bölge olup bağlantı (menteşe) bölgesi (hinge region) adı verilir.
- Her polipeptid zincirinin aminoterminal uca yakın kısımları özgül antijene bağlanma kısımları olup buna bağlı olarak aminoasit sıralarında, diğer bölgelere göre çok değişiklikler görülür. Bu nedenle bu bölgeye V = variable (değişken) bölge denir.



- Paratop denilince antikordaki V bölgelerinde bulunan ve antijenin epitopu ile birleşme özelliğindeki bölgenin tümü anlaşılır.
- Polipeptid zincirinin geri kalan kısmı nisbeten değişmez durum gösterdiğinden C = constant (değişmez) bölge adını alır.



- Her polipeptid zincirinin üzerinde disülfid bağlarıyla ilmiklenmek suretiyle oluşturulan belirli sayıda kıvrım alanları (kangallar) (domain) bulunur.
- Değişken bölgede bulunan kıvrım alanlarına V kıvrımları denir. Bunlardan H zinciri üzerindeki VH, L zincirleri üzerindeki VL kıvrımları denir.
- Değişmez bölgedeki kıvrım alanlarına C kıvrımları (constant kıvrımlar) denir.
- Y biçimindeki immonoglobulin molekülünün kollarında, V bölgesinin hemen altında, sabit bölgedeki H zinciri üzerindeki kıvrıma CH₁, aynı bölgedeki L zinciri üzerindeki kıvrıma CL kıvrımları adı verilir.

- H ve L zincirleri üzerinde bulunan yaklaşık 650 aminoasitten ancak 15-30 kadarı antijenle birleşmede yer alır.
- Antikorların özgüllüğü aminoasit dizilerinin kimyasal yapısıyla birlikte bunların üç boyutlu konfigürasyonunun fonksiyonuna da bağlıdır.
- Bir antikorun antijeni bağlama yüzeyindeki değişik aminoasit dizisi, aynı zamanda o antikor molekülüne özgül bir antijen farklılığı oluşturmaktadır.

- Bir Ig molekülünün V kıvrımlarını (VL,VH), diğer tüm bölgelerden ayıran antijenik determinantlara **idyotipi** (idyotip determinant, Id) denir.
- İdyotipler, her bir antikor molekülünün kendisine ait karakteristik determinantlarıdır.
- İdyotipik determinantlar, Ig molekülünün Fab kısmındaki değişken bölgesinin antijenle bağlanan çok değişken (hypervariable) bölgelerinin içinde veya çok yakınında bulunmaktadır.
- İdyotiplere karşı oluşmuş ikinci antikorlara **antiidyotip** (anti – id) antikorlar adı verilir.

- Antikor molekülünde daha çok ağır zincir üzerindeki değişiklikler antikor moleküllerinde farklılaşmaya neden olur.
 - Farklılıklar Ig'ler daha alt gruplara ayrılabilmişlerdir.
 - IgG sınıfında 4, IgA sınıfında ise 2 alt grup
- Tüm normal bireylerde 9 tip ağır zincir tespit edilir
 - IgM, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, IgA₂, IgD ve IgE.
- Bu sınıf ve alt sınıflar aynı zamanda “**izotip**” olarak da adlandırılır. Kappa (Ig molekülünün %60'nda bu tür hafif zincir bulunur) ve Lambda (Ig molekülünün geriye kalan %40'nda bulunur)
- Değişken bölgeler antijen bağlanmasından sorumlu iken , sabit bölgeler kompleman aktivasyonu ve hücre yüzey reseptörlerine bağlanma gibi çeşitli biyolojik işlevlerden sorumludur.

- Bazı bireylerde izotip sınıfları içerisinde ek varyantlar bulunur. Herkeste eksprese edilmeyen, ağır ve hafif zincir yapısında kişiden kişiye değişen farklılıklara “**allotip**” denir.
- İnsanda iki allotipi vardır.
 - IgG'nin ağır zincirinde bulunur (Fc kısmında) ve Gm adını alır, 20 kadar Gm tespit edilmiştir.
 - Hafif zincir üzerinde bulunan inv farklılığıdır

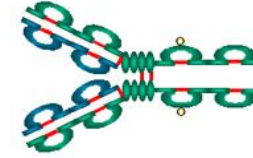
İmmunoglobulin G

- Molekül ağırlığı 170.000
- Çökme sabiti 7S
- En çok bulunan antikor molekülü (%80)
- **Plasentayı geçebilen tek antikor**
- 4 değişik alt sınıfı var:
 - IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4
- Özellikle presipitasyon, kompleman birleşmesi, toksin nöralizasyonunda etkili

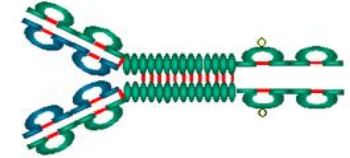
IgG

- Structure

- Monomer (7S)



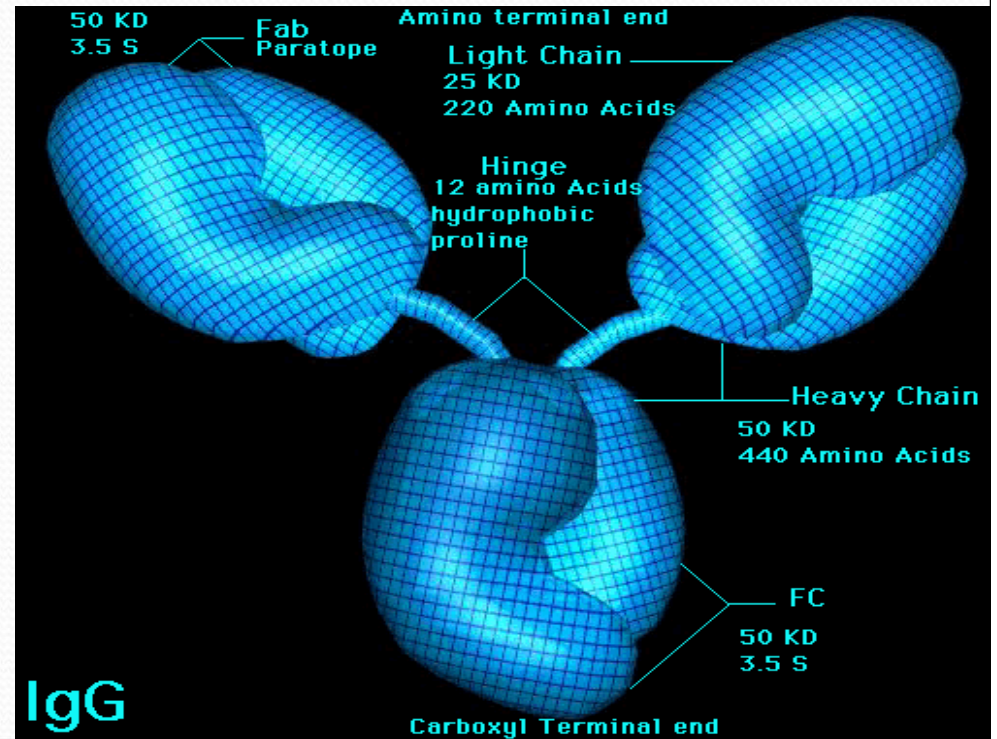
IgG1, IgG2 and IgG4



IgG3

IgG

- 2L ve 2H
- IgG1 %65
- IgG2 polisakkarit antijenler yöneliktir, kapsüllü bakteriler
- IgG3
- IgG4

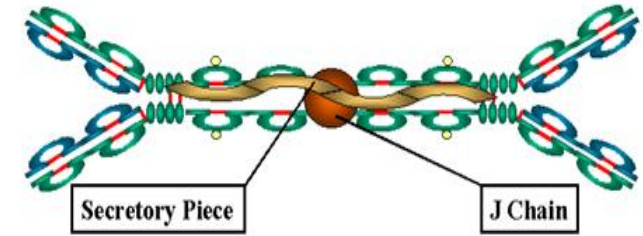


İmmunoglobulin A

- Salgılarda temel Ig
- Çökme sabitesi 7-11 S
- İnsan serumundaki Ig'lerin % 15'i
- Genellikle dimer yapıda (kan serumunda monomer, sindirim sistemi müköz sıvıda dimer veya trimer)
- İki alt sınıfı vardır: IgA₁ ve IgA₂

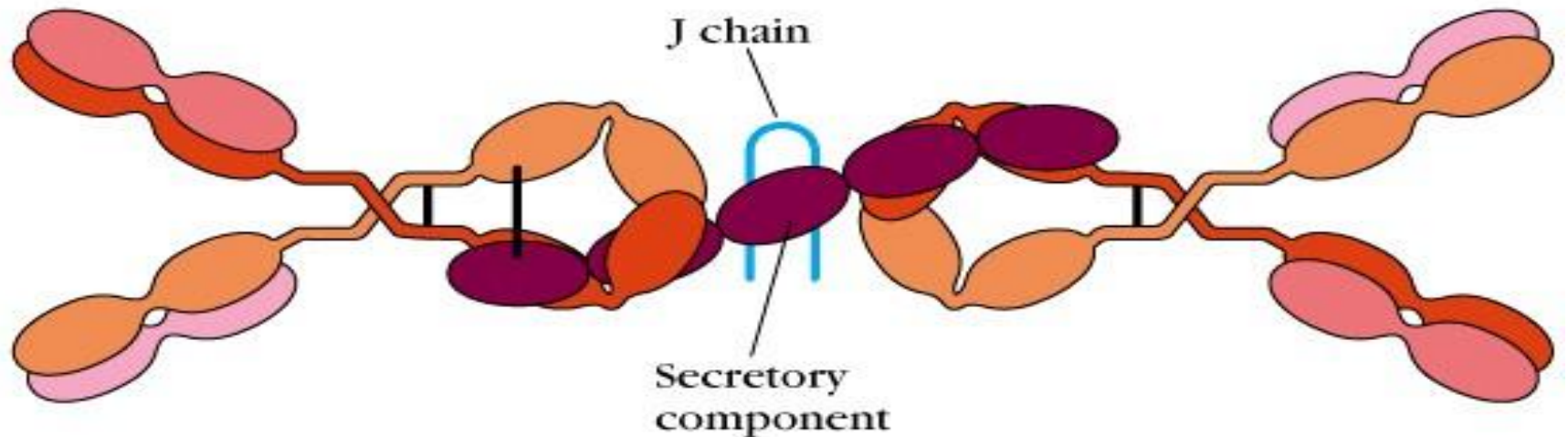
IgA

- Structure
 - Serum - monomer
 - Secretions (sIgA)
 - Dimer (11S)
 - J chain
 - Secretory component



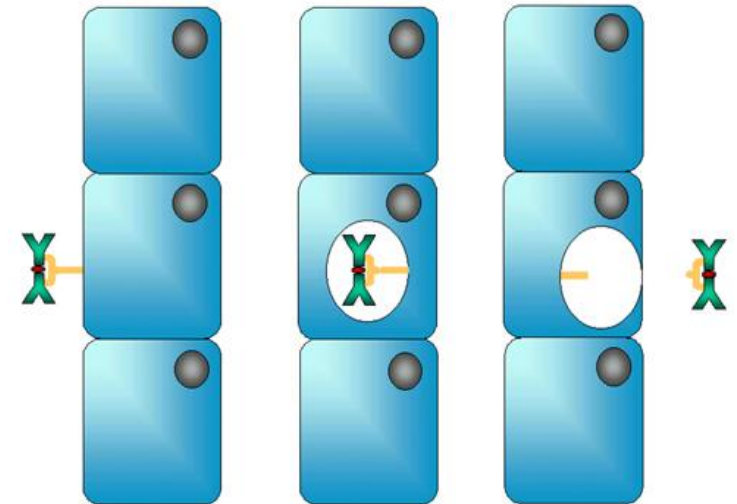
- Polimerlerinde IgM'de olduğu gibi bağlayıcı bir J zinciri (junction) vardır.
- Doğumdan sonra IgA, kolostrum ve anne sütü ile bebeğe devamlı geçerek 6. aya kadar infeksiyonlara karşı bebeği IgG ile birlikte korur.
- IgA kolostrum, tükürük gözyaşı gibi salgılar ile solunum, sindirim ve genital kanal salgılarında

(a) Structure of secretory IgA



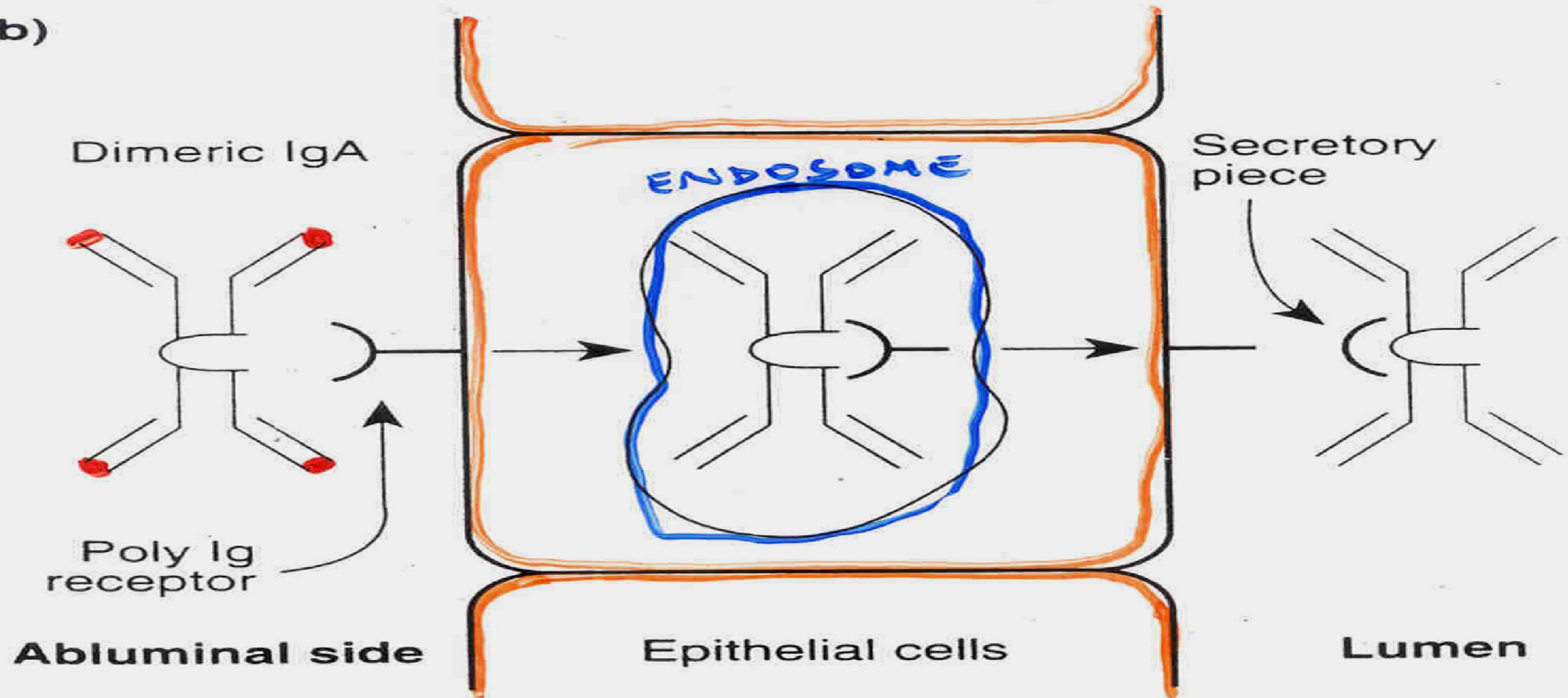
- Salgılarda bulunan IgA; sekretuar IgA (sIgA) ve “sekretuar komponent (sc)” veya “transport parçası (T)” denen iki yapı içerir.
- Sekretuar parça sIgA’yı proteolitik enzimlere karşı dirençli kılar; ayrıca mukozal yüzeylerdeki bakteriyel ve viral infeksiyonlara karşı da etkin rol oynamaktadır.

Origin of sIgA



- Sekretuar İgA aglütünasyon, opsonizasyon ve nötralizasyon yeteneklerine sahiptir.

(b)

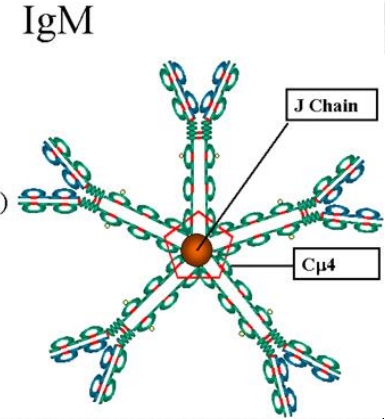


İmmunoglobulin IgM

- Bir immün cevapta ilk üretilen antikor
- Primer yanıtta üretilen ana Ig dir.
- Toplam Ig'lerin %6'sı
- B hücreleri T hücresi cevabı olmaksızın IgM üretebilirler.
- Çökme değişmezi 19S olan bir pentamer
- Monomerik IgM'ler arasında J zinciri bulunur.
- **İnfeksiyonlarda başlangıç dönemini gösterir**
- Serumda pentamerdir
- B hücreleri üzerinde bir monomer halinde bulunur

• Structure

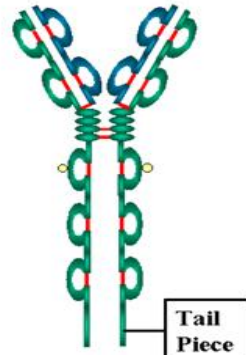
- Pentamer (19S)
- Extra domain (C_{H4})
- J chain



- IgM'in 10 adet bağlanma yüzü vardır ancak iri moleküllerde 5 tane bağlayabilir.
- Serumdaki izohemaglutininler (Anti-A, Anti-B), doğal antikorlar- Wasserman antikorları bu sınıftandır.
- Bebekte IgM saptanması tanıda önemli
- Komplemanı iyi fikse eder
- IgM'lerde menteşe (hinge) bölgesi yoktur, bunun yerine 130 amino asitlik ek CH₄ kıvrımı içerirler

IgM

- Structure
- Properties
 - 3rd highest serum Ig
 - First Ig made by fetus and B cells
 - Fixes complement
 - Agglutinating Ig
 - Binds to Fc receptors
 - B cell surface Ig



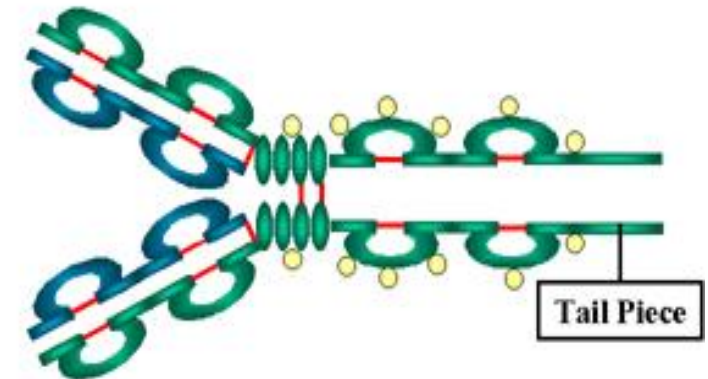
İmmunoglobulin D

- Asıl olarak B hücre farklılaşmasında görevli
- Toplam Ig'lerin %1'i
- moleküler ağırlığı 185.000 olup, 7S çökme hızında
- penisilin, insülin ve süt proteini gibi antijenlere karşı diğer Ig'lerle birlikte az miktarda yapılır

- IgD, IgG benzeri bir globulin türüdür. IgD'nin B lenfositlerinde ilk antijen bağlayan bir reseptör görevi yaptığı bildirilmektedir.
- IgD antijen uyarımından sonra lenfosit yüzeyinden kaybolmaktadır. Serumda çok düşük seviyede bulunur (erişkinde serumda 10-400 mg/ml); ama yenidoğanların kordon kanındaki lenfositlerin membranlarında gama globulin olarak çokca bulunur.

IgD

- Structure
 - Monomer
 - Tail piece



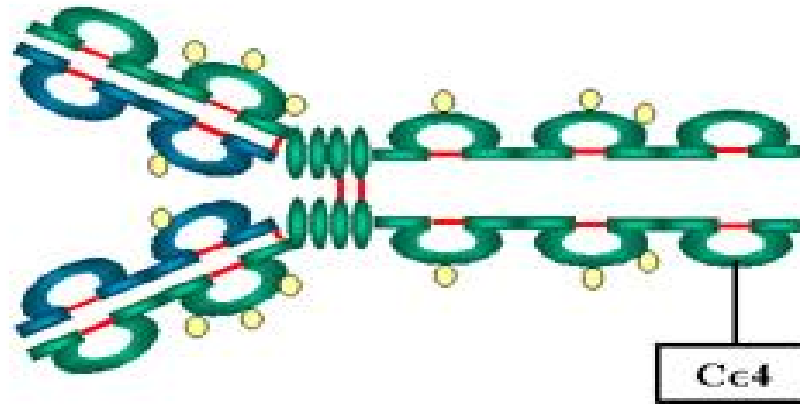
İmmunoglobulin E

- Aşırı duyarlılığa aracılık eder.
- Helmintlere karşı konak savunmasına katılır.

- Structure

- Monomer
- Extra domain (C_{H4})

IgE



IgE

- 200.000 mol ağırlığında
- 8S çökme hızına sahip
- Ağır zinciri IgM de olduğu gibi 5 domain den oluşmuştur
- komplemanı bağlamaz ve presipitasyon yapmaz
- reaginik antikor
- Çiçek tozu allerjisinde ve helmintik infeksiyonu olanlarda yüksek oranda bulunur
- Deriye yapışma özelliğinden dolayı “reaginik antikor” adı verilir. IgE'nin Fc ucu mast hücrelerine bağlanır ve Tip 1 aşırı duyarlılık (anaflaktik tip) reaksiyonlarına neden olur. İnsan, köpek, tavşan ve kobayda bulunur

Fonksiyonlarına göre Ig'lerin sınıflandırılması

- 1- Anti-toksin
- 2- Aglutinin
- 3- Presipitin
- 4- Amboreseptör
- 5- Opsonin ve bakteriopin
- 6- Nötralizan veya koruyucu antikolar

- 1- Anti-toksin: Özgül antijenle birleştiklerinde flokülasyon oluşturur ve toksini nötralize ederler. IgG bu türdendir.
- 2- Aglutinin: IgA ve IgM aglutininlere örnektir.
- 3- Presipitin: IgG yapısındaki erimiş (solubl) durumdaki antijenlere karşı oluşan antikor türüdür.
- 4- Amboreseptör: Bu antikorlar (IgG türleri) kendi antijenleri ile birleştiklerinde, taze serumlarda bulunan ve “kompleman” adı verilen maddeleri kullanarak; antijenik hücreyi ya tamamen eritir ya da komplemanın bağlandığı antikora yapışır.
- 5- Opsonin ve bakteriopin: IgG antikorları bu özelliği taşırlar. Bu antikorlar, bakterilerin ve diğer bazı hücrelerin yüzeylerine yapışarak, makrofajlar tarafından kolayca fagosite olmalarını sağlarlar.
- 6- Nötralizan veya koruyucu antikorlar: Daha çok virus bulaşlarından sonra oluşan IgA ve IgM yapısındaki antikorlar, patojen mikroorganizmaları nötralize ederek, canlıyı zararlı etkilerinden korurlar.