

Doğal Bağışıklığın Edinsel Bağışık Yanıtları Uyarması:

Antijene özgül yanıt oluşturan edinsel bağışık yanıtların (T- ve B-lenfositlerin) aktive olabilmesi için iki sinyal algılaması gerekir: Antijenin kendisi (**Sinyal 1**) ve mikroplar/mikroplara bağlı olarak aktive olan doğal bağışık yanıt elemanları/mikroplarla hasarlanan konak hücrelerinden gelen uyarılar (**Sinyal 2**). Bu iki sinyalin gerekliliği, edinsel bağışık yanıtların sadece zararlı mikroorganizmalara yönlendirilmesini sağlar. Bu nedenle, edinsel bağışık yanıtların etkin bir şekilde uyarılabilmesi için, aşı uygulamalarında mikrop içermeyen antijenler kullanılacağı zaman bu antijenler, "adjuvan" adı verilen ve birçoğu mikrobiyal ürünler olan kimyasal maddelere bağlanarak verilir.

Fagosit edilen mikroplara cevap olarak makrofaj ve dendritik hücreler "kostimülatör" adı verilen proteinler (Örn; B7 proteinleri) eksprese etmeye ve bazı sitokinler (Örn; IL-12) salgılamaya başlar. Kostimülatörler ve IL-12 birlikte T hücrelerini aktive eden ikinci sinyali oluşturur.

Dolaşımda bulunan mikroplar, kompleman kaskadını alternatif yoldan aktive ederek C3d vb parçalanma ürünlerinin oluşumuna neden olur. C3d, mikroba bağlanır. B-lenfositler, B-hücre reseptörleri ile mikrobu, tip2 kompleman reseptörü (CR2) ile de C3d'yi tanır. Her iki reseptörden gelen sinyaller B-lenfositleri aktive eder.

Intraselüler mikroorganizmalar kostimülatörler ve IL-12 aracılığıyla T-lenfosit yanıtını (hücrel immünite) uyarır. Dolaşımdaki mikroplarla savaşta ise antikolar etkilidir, bu nedenle plazmada kompleman sistemi aktivasyonu, hümmoral bağışık yanıtların uyarılmasını sağlar.

Antijen Yakalanması ve Sunumu:

Edinsel bağışık yanıtların ortaya çıkabilmesi için lenfositlerin yüzeyinde bulunan antijen reseptörlerinin (İmmünglobulin-B-hücre reseptörü-BCR ve T-hücre reseptörü-TCR) antijeni tanıması gerekir. Ig molekülü, birçok makromolekülü (protein, karbonhidrat, lipit, nükleik asit, çeşitli serbest veya bağlı kimyasallar vb) kendilerine sunulmasına gerek olmaksızın tanır. TCR ise, sadece protein yapısındaki antijenlere ait peptitleri, konak hücrelerinde bulunan özelleşmiş peptit-sunum molekülleri (**MHC molekülleri**) ile sunulduğu takdirde tanır.

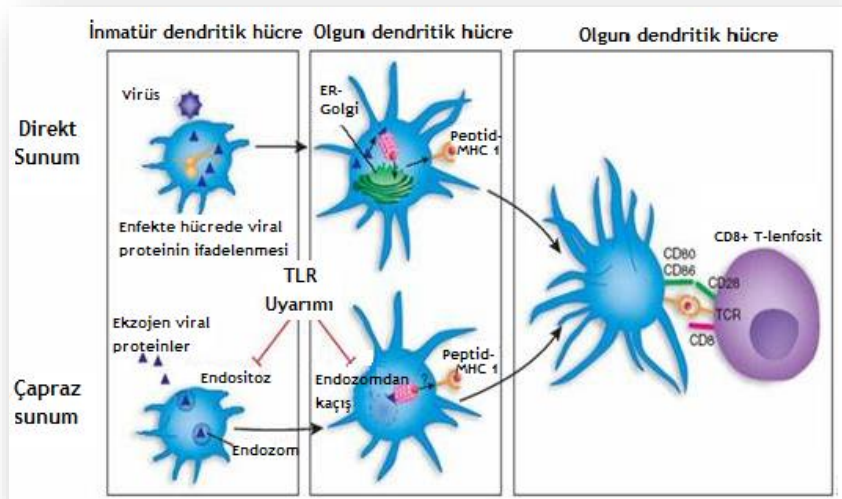
T hücrelerinin mikrobiyal antijenleri tanıyabilmesi için antijenleri yakalayıp onları T-lenfositlere sunan özelleşmiş hücrelere "**antijen sunucu hücre (antigen presenting cell, APC)**" denir. T-lenfositlerin sadece APC üzerinde bulunan MHC molekülleri tarafından kendisine sunulduğu takdirde antijeni tanımasına "**MHC Sınırlaması**" denir.

Herhangi bir antijen için özgül toy lenfosit sayısı son derece azdır ($1/10^5$). Bu az sayıda lenfositin, antijenin konsantre halde bulunduğu lenf bezlerinde, reseptörünü taşıdığı antijenle karşılaşma ihtimali daha yüksektir. T-lenfositler gün içerisinde dolaşırken her lenf bezinden en az bir kere geçer ve APC tarafından yakalanarak lenf bezine getirilmiş konsantre antijenle burada karşılaşır.

Profesyonel APC'ler; **dendritik hücreler, folliküler dendritik hücreler** (bunlar B-lenfositlere antijen sunar) ve **makrofajlardır**. Dendritik hücreler vücudun dış ortama açılan bütün epitelyal yüzeylerinde (cilt, gastrointestinal

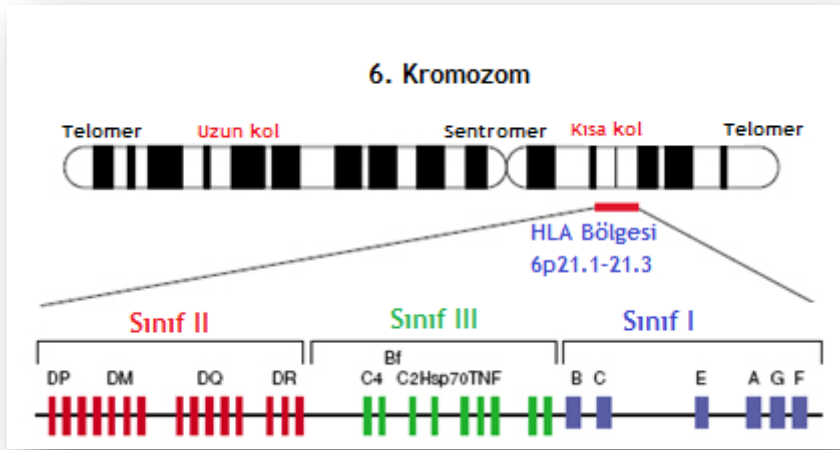
sistem, genitoüriner sistem ve solunum sistemi) ve periferel lenfoid organların T-lenfosit bölgelerinde bulunur. Epidermal dendritik hücreler (Langerhans hücreleri) olgunlaşmamıştır, bu nedenle T-lenfositleri uyaramazlar. “Toll like” reseptörlerine (TLR) tutunan mikropları endositoz yoluyla hücre içerisine alırlar. Makrofajlardaki TLR’lere de mikropların tutunması gerçekleşince doğal bağışık yanıt uyarılmış olur. Dendritik hücreler ve makrofajlardan TNF- α ve IL-1 vb sitokinler salgılanır. Sitokinlerin de etkisi ile dendritik hücreler aktive olur, epitele bağlılığını kaybeder ve lenf bezlerinde T-lenfosit bölgelerinde üretilen kemoatraktan sitokinler için özgül yüzey reseptörleri eksprese etmeye başlar. Bu kemokinlerin davetkar etkisi sayesinde epitelyal yüzeylerden ayrılan dendritik hücreler lenfatikler aracılığıyla lenf bezlerine ulaşır. Lenf bezlerine göç esnasında olgunlaşan dendritik hücrelerde MHC moleküllerinin sentezi artar ve bunları yüzeylerinde eksprese etmeye başlar. Aynı zamanda “kostimülatör” sentez ve ekspresyonları da artar ve T-lenfositlere antijen sunan profesyonel APC’lere dönüşürler. T-lenfosit aktivasyonunu sağlayan en etkili APC’ler dendritik hücrelerdir. Makrofajlar da mikropları fagosite edip bunları efektör T-lenfositlere sunan önemli bir APC’dir. B-lenfositler de protein antijenleri hücre içerisine alıp MHC molekülleri ile bunları T-lenfositlere sunabilir. Ayrıca, bütün çekirdekli hücreler, sitoplazmalarındaki mikroplardan köken alan protein yapısındaki antijenleri T-lenfositlere sunabilirler.

Antijeni yakalayıp lenf bezine getiren profesyonel APC ile toy T-lenfositler lenf bezinin T-hücre bölgesinde karşılaşır. Profesyonel APC, Tc lenfositleri de aktive edebilir. Ancak virüsler, APC olmayan birçok hücre tipini enfekte eder. Bu hücreler Th aktivasyonu için gereken bütün sinyalleri oluşturamaz. APC’ler, virüsle enfekte hücrelerin yüzeyinde sunulan viral antijenleri tanıyarak virüsle enfekte hücreyi fagosite eder. Endozom içerisine alınan enfekte hücre endozomdan sitoplazmaya kaçar. Sitoplazmada enfekte hücreye ait antijenler işlenerek dendritik hücreye ait sınıf I-MHC molekülleri ile Tc lenfositlere sunulur. Bu olaya “**çapraz sunum (cross presentation)**” denir. Direkt ve çapraz sunumlar arası fark şekilde özetlenmiştir. APC, hücre içine aldığı enfekte hücreleri sınıf II-MHC molekülleri ile Th hücrelere de sunabilir. Böylece aynı mikrop için hem Th hem de Tc hücreler uyarılmış olur. Tc’lerin efektör sitotoksik T-lenfositlere (CTL) farklılaşmasında Th lenfositlerden salgılanan sitokinler de etkilidir. CD8⁺ T-lenfositler bir kere CTL’ye farklılaştıktan sonra bir daha APC’ye ihtiyaç duymadan enfekte konak hücrelerini öldürür.



MHC Molekülleri

“**Majör Histokompatibilite Kompleksi**” (MHC) molekülleri (=insan lökosit antijenleri=“Human Leukocyte Antigens= HLA= doku uygunluk antijenleri), T-lenfositlerin tanınması için peptit yapıda antijenleri sunan, APC üzerinde bulunan membran proteinleridir. İnsanda 6. kromozomun kısa kolunda 6p21.1-21.3 bölgesinde yerleşmiştir (Şekil). Tüm türlerde iki grup ileri derecede polimorfik (sınıf I ve sınıf II MHC moleküllerini kodlayan) ve bir grup polimorfik olmayan (sitokinleri, bazı kompleman proteinlerini, ısı şoku proteinlerini vb kodlayan sınıf III) gen kümesi içerir.

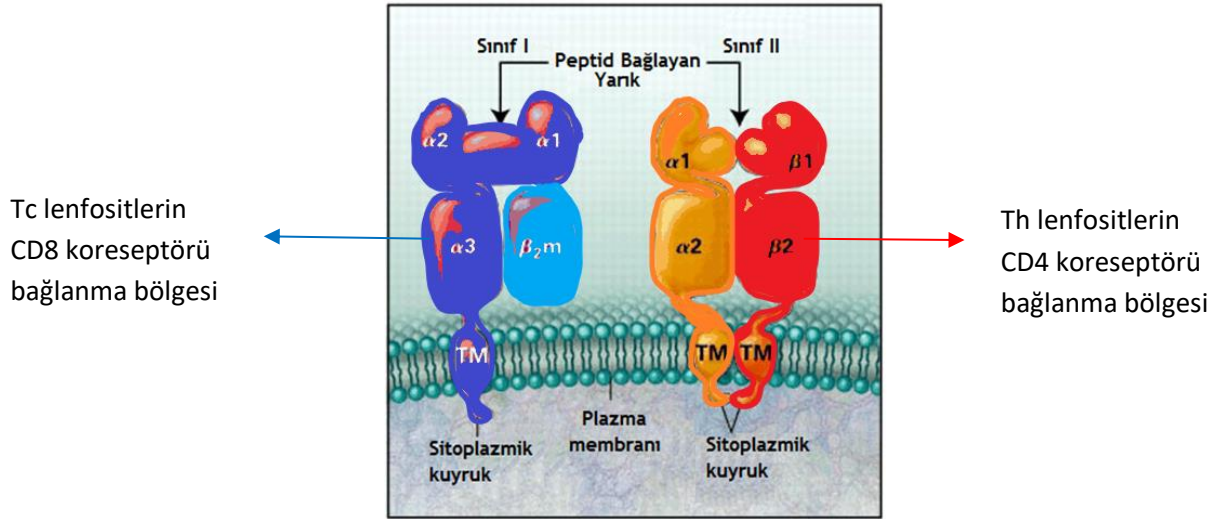


Peptid antijenleri T-lenfositlere sunmakla görevli sınıf I ve sınıf II MHC molekülleri antijenleri, aminoterminal uçlarında bulunan “peptid bağlayan yarık” içine oturtarak sunarlar.

Sınıf I moleküller (HLA-A, HLA-B, HLA-C), MHC lokusu dışında kodlanan β 2-mikroglobulin proteinine kovalent olmayan bağlarla bağlanan bir α -zincirinden oluşur. α -zincirinin aminoterminal ucunda bulunan α 1 ve α 2 domeynleri molekülün “peptid bağlayan yarık” bölgesini oluşturur. Bu domeynler ileri derecede polimorfik olduğundan, farklı MHC molekülleri farklı peptitleri bağlayabilir. MHC sınıf-I moleküllerinde bu bölge 8-11 aminoasitlik peptitleri bağlayabilecek büyüklüktedir. Yarığın tabanına T-lenfositlere sunulacak peptitler bağlanırken, yarığın tepesi ve yan kısımlar TCR ile ilişki kurar. α 3 domeyni, MHC molekülleri arasında değişiklik (polimorfizm) göstermez. Bu bölge, T-lenfositlerin CD8 koreseptörlerinin bağlanma bölgesidir. CD8⁺ T-lenfositler sadece kendilerine MHC-sınıf I molekülleri ile sunulan peptid antijenlere cevap verirler. Aktive olan CTL, hücre içi patojenlerle enfekte hücreleri ortadan kaldırır.

Sınıf II MHC molekülleri ise bir α ve bir β zinciri taşır. Her iki zincirin aminoterminal bölgesini oluşturan α 1 ve β 1 domeynleri polimorfik rezidüler taşır ve “peptid bağlayan yarık” kısmını oluşturur. Polimorfik olan bu bölge 10-30 aminoasitlik peptitleri bağlayabilir. Polimorfik olmayan β 2 domeyni T-lenfositlerin CD4 ko-reseptörlerinin bağlanma bölgesidir. CD4⁺ T-lenfositler sadece kendilerine MHC-sınıf II molekülleri ile sunulan peptid antijenlere cevap verirler.

Th lenfositler sitokin salgılayarak B-lenfositleri uyarır ve antikor yanıtı ile hücre dışı patojenlerin ortadan kaldırılmasını sağlar.



T-lenfosit aktivasyonu için MHC molekülleri ile sunulan peptit antijenin TCR ile, MHC molekülünün ise T-lenfosit koreseptörü ile tanınması gerekir. Sınıf I MHC molekülleri, vücuttaki tüm çekirdekli hücrelerce eksprese edilirken, sınıf II MHC molekülleri esas olarak profesyonel APC'lerde (dendritik hücreler), makrofajlarda ve B-lenfositlerinde eksprese edilir. Her MHC molekülü bir seferde sadece bir peptit sunabilir. Ancak her MHC molekülü, peptit bağlama yarıığına uyum gösteren çok çeşitli antijenleri sunabilir. MHC molekülüne bağlanan peptitler günlerce bu bölgede kalır. Bu süre onu tanıyan reseptöre sahip bir T hücre klonu ile karşılaşması için yeterince uzun bir süredir. MHC molekülleri peptitler dışında herhangi bir antijeni sunamaz.

MHC molekülleri peptit yüklerine hücre içerisinde sentezlenmeleri esnasında kavuşur. Hücre içersine fagositoz ile alınan ekstraselüler patojenlere ait proteinler sınıf II MHC molekülleri ile, hücrenin sitoplazmasında oluşan yabancı proteinler (viral proteinler vb) ise sınıf I MHC molekülleri ile sunulur. Sadece peptit ile yüklenen MHC molekülleri stabil bir şekilde hücre yüzeyine taşınarak burada eksprese edilebilir. Peptit bağlayan yarıığı bir antijenle doldurulmayan, "boş" MHC molekülleri hücre içerisinde parçalanır.

MHC molekülleri konağın kendisine ait proteinlere ait peptitleri de sunabilir: Konağa ait olan ile olmayanı ayırd etme yeteneği yoktur. Hücre içerisinde sürekli sentezlenen MHC molekülleri, hücrenel peptitleri de bağlayarak hücre yüzeyinde bunları eksprese eder. Bir APC üzerinde bulunabilen 10^5 adet MHC moleküllerinin sadece %0,1-1'i mikrobiyal antijenleri sunarken, diğerleri konağın kendisine ait antijenleri sunmaktadır. Ancak konağın kendine ait antijenleri tanıyan T-lenfosit klonları, henüz gelişim aşamasındayken yok edilir. Bu nedenle, konağın kendine ait antijenler MHC molekülleri ile sunulsa bile, onları tanıyıp cevap oluşturacak T-lenfosit klonları bulunmadığından, bu antijenlere karşı bağışık yanıt oluşturulmaz.

Antijen İşlenmesi:

1. Sınıf II MHC Molekülleri ile Ekstraselüler Antijenlerin İşlenmesi:

Vücuda bir mikroorganizma girdiğinde, bu mikroorganizma ya APC üzerindeki spesifik reseptörlere, ya immünglobulin moleküllerine, ya da kompleman aktivasyon ürünlerini tanıyan reseptörlerine bağlanır. APC'ler (dendritik hücreler, makrofajlar ve B-lenfositler) mikroorganizmaları "fagozom" veya "endozom" adı verilen vezikülleri içerisine alır. Fagozomların hücre içinde lizozomlarla birleşmesi (fagolizozomal füzyon) sonucunda lizozomal proteolitik enzimler tarafından mikrobiyal proteinler parçalanır ve değişik uzunluklara ve farklı dizilere sahip mikrobiyal peptitler oluşur.

Sınıf II MHC molekülleri APC'lerin endoplazmik retikulumunda sentezlenir. Her sentezlenen sınıf II molekül, kendisine bağlı olan bir "invariant (değişmeyen) zincir" taşır. Bu zincirin "**class II invariant chain peptide (CLIP)**" adı verilen bir dizisi, sınıf II MHC molekülünün peptit bağlayan yarığına sıkıca oturur. Böylece daha henüz endoplazmik retikulum içerisindeyken, sentezlenen sınıf II MHC molekülünün peptit bağlayan yarığı doldurulmuş olur. Böylece stabil hale geçen "dolu" sınıf II MHC molekülü, golgi aparatı üzerinden paketlenerek ekzositik bir vezikül içerisinde sitoplazmaya salınır.

Sınıf II MHC molekülünü taşıyan ekzositik vezikül ile mikrobiyal peptitleri içeren endozomal vezikül karşılaştığında iki vezikül birleşir. Endozomal vezikül içerisinde "**HLA-DM**" olarak adlandırılan bir protein, CLIP'i MHC molekülünden ayırır. Böylece sınıf II-MHC molekülünün peptit bağlayan yarığı boşalır ve yeni peptitleri kabul edebilecek hale gelir. Vezikül içerisinde bu yarığa oturabilecek bir peptit bulunması halinde, peptit yarığa oturarak bu yarığı "doldurur", molekül tekrar stabil hale geçer ve hücre yüzeyine taşınır. Bağlayabileceği bir peptidin bulunmaması durumunda "boş" kalan sınıf II MHC molekülü endozomal proteazlarca parçalanır.

2. Sınıf I MHC Molekülleri ile İntraselüler Antijenlerin İşlenmesi:

Virüsler ve hücre içi bakterilerle enfekte olan hücrelerde sitoplazma içerisinde oluşan antijenik proteinlerin önce katlanmaları açılır, daha sonra sitoplazmik küçük bir peptid olan "**ubikutin**" ile bağlanır. Ubikutin, bağlı bulunduğu proteinin, hücre içinde yer alan ve "**proteazom**" adı verilen proteolitik bir organel içerisine alınmasını yönlendirir. Proteazom içerisine alınan proteinlerin çoğu küçük peptitlere parçalanır, ubikutin değişmeden tekrar sitoplazmaya salınır ve yeni proteinleri bağlamak üzere serbest olarak sitoplazmada dolaşmaya devam eder.

Proteazom tarafından parçalanarak sitoplazmaya bırakılan bu yabancı peptitlerin T-lenfositlere sunulabilmesi için, sınıf I MHC moleküllerinin sentezlendiği endoplazmik retikulum içerisine alınması gerekir. Bunun için endoplazmik retikulum membranında yer alan özelleşmiş bir taşıma proteini olan "**TAP (Transporter associated with Antigen Processing)**" devreye girer. TAP tarafından sitoplazmada bulunan serbest peptitler endoplazmik retikulum içerisine pompalanır. Burada, kendisine uygun peptit bağlama yarığı taşıyan sınıf I MHC molekülüne mikrobiyal peptitler bağlanır. Endoplazmik retikulum içerisinde sentezlenmiş olan sınıf II MHC moleküllerinin

peptit bağlayan yarıklarının CLIP ile dolu olması nedeniyle endoplazmik retikulum içerisinde peptit yakalayamazlar.

Uygun peptitle peptit bağlama yarığı “dolan” sınıf I MHC molekülü, stabil hale geçer ve golgi aparatı üzerinden bir vezikül içerisinde sitoplazmaya salınarak hücre yüzeyine taşınır. Bu taşınma esnasında endozomlarla karşılaşsa bile “stabil” olduğundan proteolitik enzimlerce parçalanmaz. Sınıf I MHC molekülü endoplazmik retikulum içerisinde uygun bir peptid ile birleşemezse proteazlarca parçalanır.

Virüsler, yeni sentezlenen MHC moleküllerini endoplazmik retikulumdan uzaklaştırmak, MHC genlerinin transkripsiyonunu engellemek veya TAP’ın peptit taşımalarını engellemek vb mekanizmalarla sınıf I MHC ile antijen sunumunu engelleyerek edinsel bağışık yanıt mekanizmalarından kaçabilir. Sınıf I MHC eksprese edemeyen virüsle enfekte hücreler, doğal bağışıklık sisteminin NKC hücreleri tarafından tanınarak ortadan kaldırılır. Sınıf I MHC molekülleri eksprese edildiği zaman NKC’lerin inhibitör reseptörlerini doldurduğundan NKC aktivasyonu olmaz. Ancak virüs tarafından MHC ekspresyonu engellendiğinde, bu inhibitör etki ortadan kalktığından NKC aktive olur ve virüsle enfekte hücreyi fagosite eder.

MHC bağımlı antijen sunumu sayesinde T-lenfositler sadece APC tarafından işlem görmüş mikroplara karşı bağışık yanıt oluştururlar. Sınıf I ve sınıf II MHC yollarının ayrılması sayesinde hücre içi (intraselüler) ve hücre dışı (ekstraselüler) mikroorganizmalara karşı, onlarla en iyi savaşılabilecek edinsel bağışık yanıt mekanizmalarının (hümmoral veya hüccresel) devreye sokulması sağlanmış olur. Th aktivasyonu sonucunda salınan sitokinler hem B-lenfositleri aktive ederek hümmoral bağışık yanıt mekanizmalarının devreye girmesini sağlar, hem de fagositleri uyararak fagositozu aktive eder. Tc aktivasyonu sonucunda ise hüccresel bağışık yanıt mekanizmaları devreye girer ve enfekte hücreler doğrudan ortadan kaldırılır.

APC’ler, bakterileri yakaladığı zaman bakteriyel lipopolisakkaritlere cevap olarak çeşitli yüzey proteinleri (ko-stimülatörler) eksprese etmeye ve sitokin salgılamaya başlar. Ko-stimülatörler ve sitokinler, T lenfositlerin yüzeyindeki reseptörler tarafından tanınır ve TCR ile antijen tanınması ile eşzamanlı olarak T lenfositleri aktive eder, onların proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarır. Peptit antijenler T lenfosit aktivasyonu için gereken 1. sinyali oluştururken, ko-stimülatörler ve sitokinler 2. sinyali oluşturur.

B-lenfositlerin membranındaki B hücre reseptörüne (BCR) bağlanan antijenler, B-lenfositleri aktive ederek plazma hücrelerine farklılaşmasını sağlar. Plazma hücrelerince salınan antikolar dolaşıma ve mukozal sıvılara geçerek buralardaki serbest antijenler bağlanıp onları ortadan kaldıracak efektör mekanizmaları devreye sokar. B-lenfositlerin antijeni tanınması için antijenin işlenmesine ve sunulmasına gerek yoktur. Lenf nodu ve dalak folliküllerinde bulunan folliküler dendritik hücreler, Fc reseptörleri sayesinde antikor ile kaplanan antijenleri; C3d reseptörleri ile komplemana bağlanan antijenleri bağlar ve bu antijenleri B-lenfositlere sunar. Bu sayede yüksek afiniteli antikor yanıtının ortaya çıkmasını sağlar.

KAYNAK:

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System, fifth ed. Elsevier Inc. 2016, Canada.