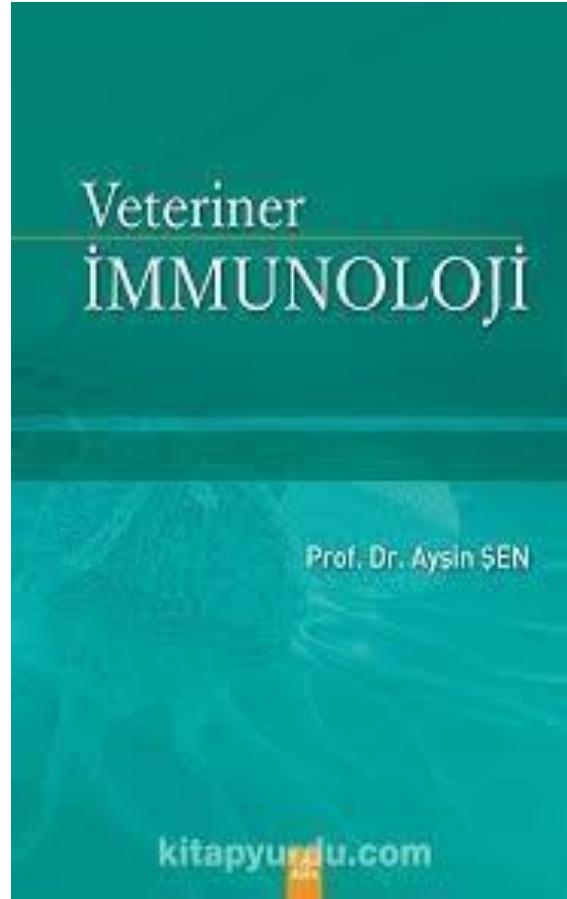


# İMMUNOLOJİ

Kaynak Kitap



# ANTİJEN İŞLENMESİ- SUNULMASI

- Antijenik moleküllerin immun sistemi uyarabilmeleri amacı ile antijenik determinantlarının (epitoplarının) açığa çıkarılmasına “antijenin işlenmesi” adı verilir.
- Ancak bu moleküllerin islendikten sonra uygun bir yolla immun sistem hücrelerine sunulması da gereklidir. Sunma işleminde MHC molekülleri önemli rol alırlar. Açığa çıkarılan epitopların MHC molekülleri ile immun sistem hücrelerine (T lenfositlere) sunulmasına ise “antijenin sunulması” adı verilir.
- Antijen işleyen ve sunan hücreler ise “antijen sunan hücreler” (APC) olarak tanımlanırlar.

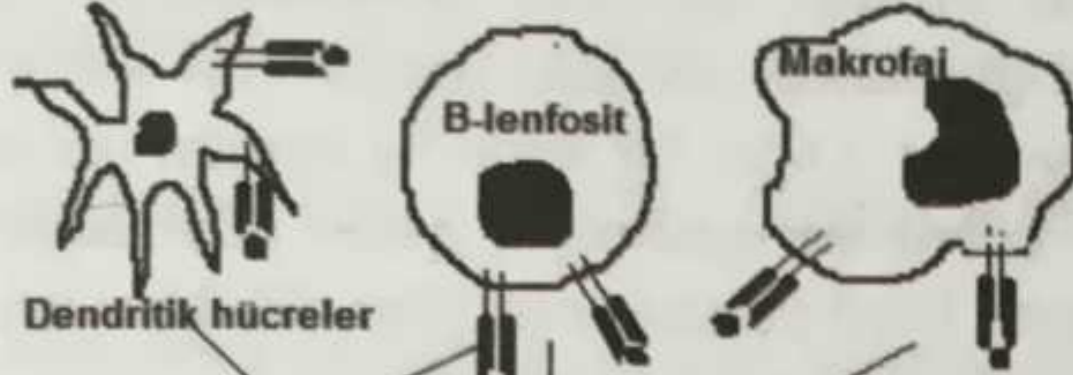
- **T-bağımlı antijenler:** Bunlar protein yapılı antijenlerdir ve immun yanıtı uyarabilmeleri için mutlaka işlenip yardımcı T lenfositlere sunulmaları gerekir. Bu antijenler yardımcı T lenfosit uyarımı olmadan immun yanıt oluşturamazlar. Bu nedenle bu antijenlere “T-bağımlı antijenler” denir.
- **T-bağımsız antijenler:** Protein dışındaki polisakkaridler ve lipid gibi diğer kimyasal gruplarda yer alan antijenlerin işlenip sunulma zorunlulukları yoktur. Diğer bir ifade ile immun yanıt uyarmak için yardımcı T-lenfosit uyarımına gerek duymazlar.
- **Süperantijenler:** Protein yapısında olmalarına rağmen işlenmeden T lenfositleri uyaran antijenlerdir. Süperantijenler işlenmezler ancak MHC molekülleri ile sunulularak immun sistemi aktive ederler.

T- bağımlı antijenler ayrıca konakçıda bulduktan ortamlara, işlendikleri ve sunulduktan hücrelere göre iki farklı gruba ayrılırlar;

- **Ekzojen antijenler:** konak vücuduna serbest olarak giren ve varlığını sürdürmek için hücreye gereksinim duymayan antijenlerdir. Bunlar başta kan dolaşımı olmak üzere ekstraselüler vücut sıvılarında ve dokularda serbest bulunurlar. Bakteriler ekzojen antijenler için en tipik örnektir.
- **Endojen antijenler:** Bazı antijenler konak vücudunda mutlaka hücre içinde bulunurlar. Örneğin virüsler zorunlu hücre içi canlılardır ve konakçıya girer girmez kendine uygun bir hücreyi infekte ederek hücreyi kendi yaşam ortamı olarak kullanır ve hücreye yeni proteinler sentezletir.

# T- bağımlı antijenler

## Ekzojen antijenler



Dendritik hücreler

B-lenfosit

Makrofaj

MHC sınıf II molekülü

Yardımcı T- lenfosit

Th1

Th2

Hücresel bağışıklık

Humoral bağışıklık

## Endojen antijenler



MHC sınıf I molekülü

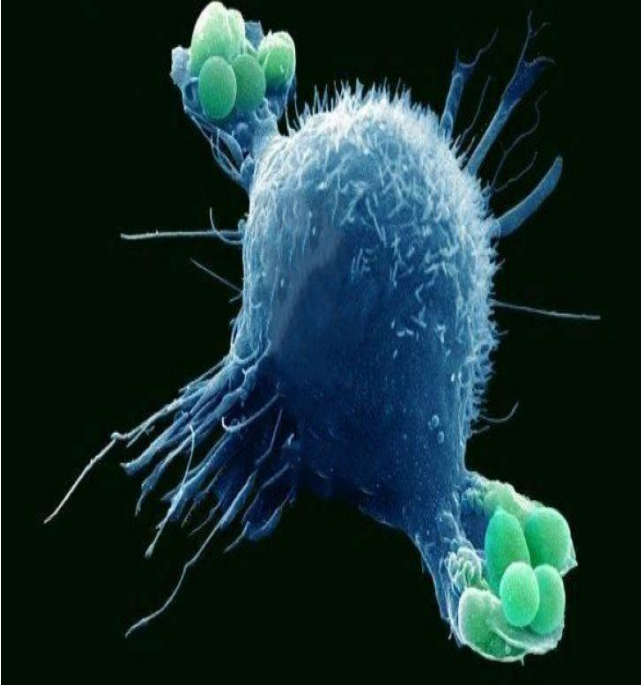
MHC sınıf I molekülü taşıyan tüm çekirdekli hücreler

Sitotoksik T- lenfosit

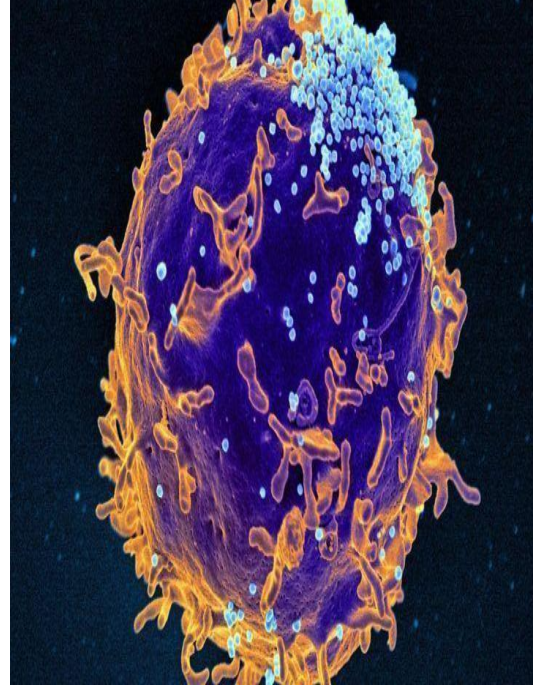
Hücresel bağışıklık

# Antijen İşleyen ve Sunan Hücreler (APC)

- **Makrofajlar:** Makrofajlar önemli fagositer hücrelerdir ve bu özellikleri ile doğal/nonspesifik bağışıklığın vazgeçilmez unsurlarından biridir. Ancak makrofajların fagositoz kadar önemli fonksiyonlarından bir diğeri de antijenleri işlemek ve sunmaktır.
- **B lenfositler:** Bu hücreler de etkin ve önemli APC'dir. B lenfositler antijen reseptörleri ile antijenik molekülü tanırlar ve içlerine alırlar. İşledikleri antijenik molekülleri MHC sınıf II molekülleri ile sunarlar. B lenfositler primer immun yanıtta fazla etkin değildirler, ancak sekonder immun yanıtta daha aktif olarak çalışırlar.
- **Dendritik Hücreler:** Profosyonel APC'ler karşılaştırıldığında en etkin ve en aktif olanı dendritik hücrelerdir. Çünkü makrofajların birincil görevi yabancı molekülü yakalamak ve sindirmek, B lenfositin birincil görevi ise antikor sentezlemektir. Buna karşın dendritik hücrelerin asli görevi antijen işleyip sunmaktır ve bu görev için özelleşmiş hücrelerdir.



MAKROFAJ



B  
LENFOSİTLERİ



***DENDRİTİK HÜCRE***

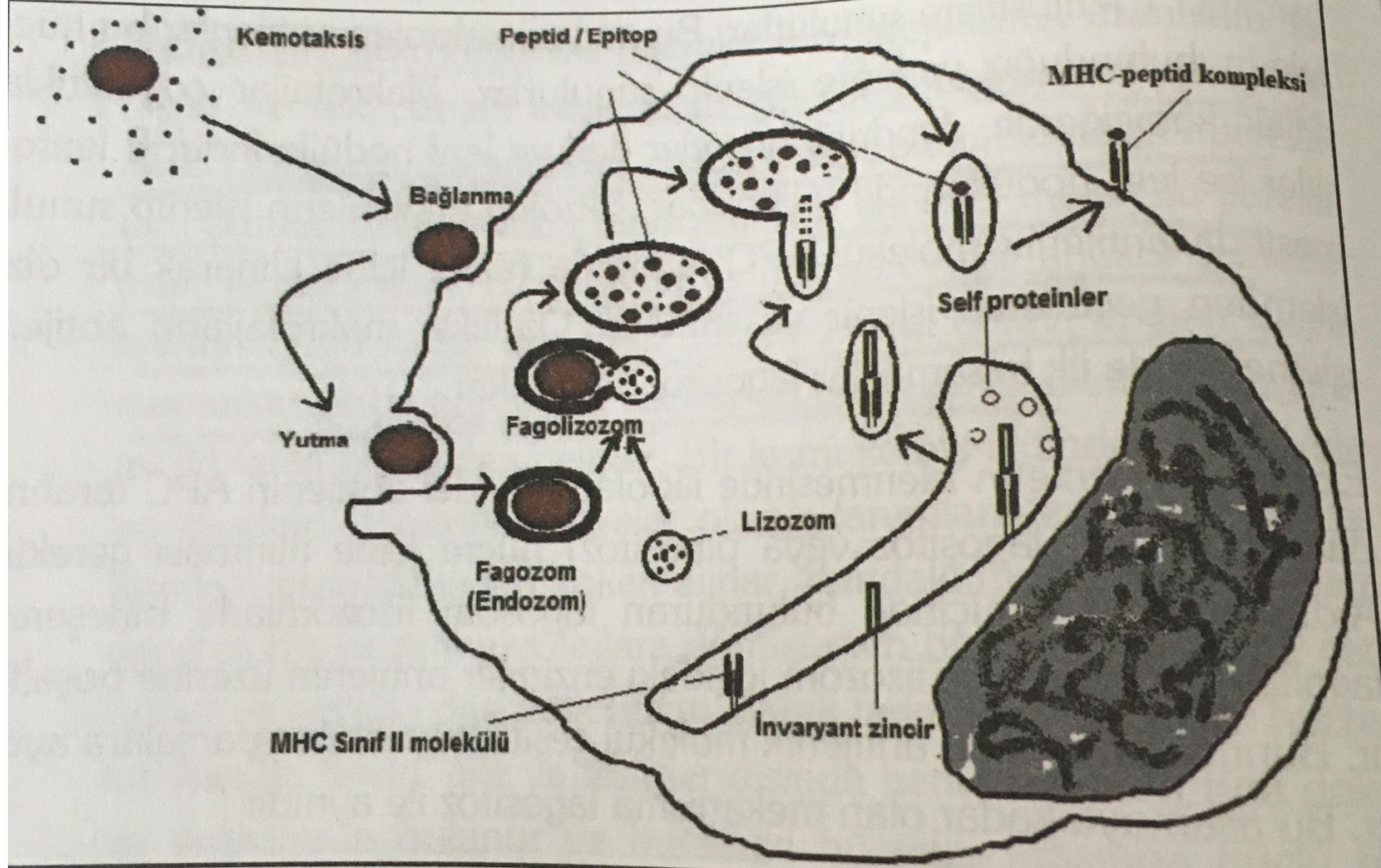
**Diğer antijen işleyen ve sunan hücreler:** Profesyonel APC dışında birçok hücre (nötrofil, eozinofil, NK hücre, fibroblastlar, epitel hücreleri, endotel hücreleri) MHC sınıf II molekülünü sentezleyebilir. Ancak hiçbiri profesyonel APC kadar etkin ve işlevsel değildir.



# Ekzojen Antijenlerin İşlenmesi ve Sunulması

- Ekzojen antijenler profesyonel APC'ler tarafından işlenerek sunulurlar. Bu nedenle ekzojen antijenler bu hücrelerin bulunduğu yerlerde işlenip sunulurlar.
- Ekzojen antijenlerin işlenip sunulmasında antijenik molekül, APC tarafından hücre içine alınarak bir dizi işlemde geçirilerek işlenir ve sunulur. Özellikle makrofajların antijen işlemlerinde ilk basamaklar fagositoz ile ortaktır. Fagolizozom oluşumuna kadar ki aşamalar fagositozla aynıdır.
- Diğer yandan, APC'de MHC sınıf II molekülü endoplazmik retikulum içinde sentezlenir.
- Ardından invaryant zincir adı verilen bir molekülle birleşerek organelin dışına çıkar ve bir endozom içinde stoplazmada ilerler.

- İnvaryant zincir, MHC sınıf II molekülünün antijen bağlanma oluşuna self proteinlerin birleşmesini engelleyen bir tür sigorta görevine sahiptir.
- Endozom içindeki MHC sınıf II molekülleri stoplazmada ilerleyerek içinde antijenik parçacıkların bulunduğu fagozom ile birleşir.
- Bu birleşme gerçekleştiğinde, invaryant zincir katepsin enzimi ile parçalanarak MHC molekülünden ayrılır ve molekülün antijen bağlanma oluşu açığa çıkar.
- İşlenmiş antijen parçacıktan (epitoplar) MHC sınıf II molekülünün antijen bağlanma oluşuna yerleşerek bağlanır.
- Oluşan MHC- peptid kompleksi bir endozom içinde kısa süre içinde taşınarak hücre yüzeyine çıkarılır ve sunulur. Ekzojen antijenlerin profesyonel APC'lerde gerçekleşen işlenip sunulmasına "endozomal işlem" denir



**Şekil 8.3.** Ekzojen antijenlerin işlenmesi ve sunulması (Endozomal işlem)

# Endojen Antijenlerin İşlenmesi ve Sunulması

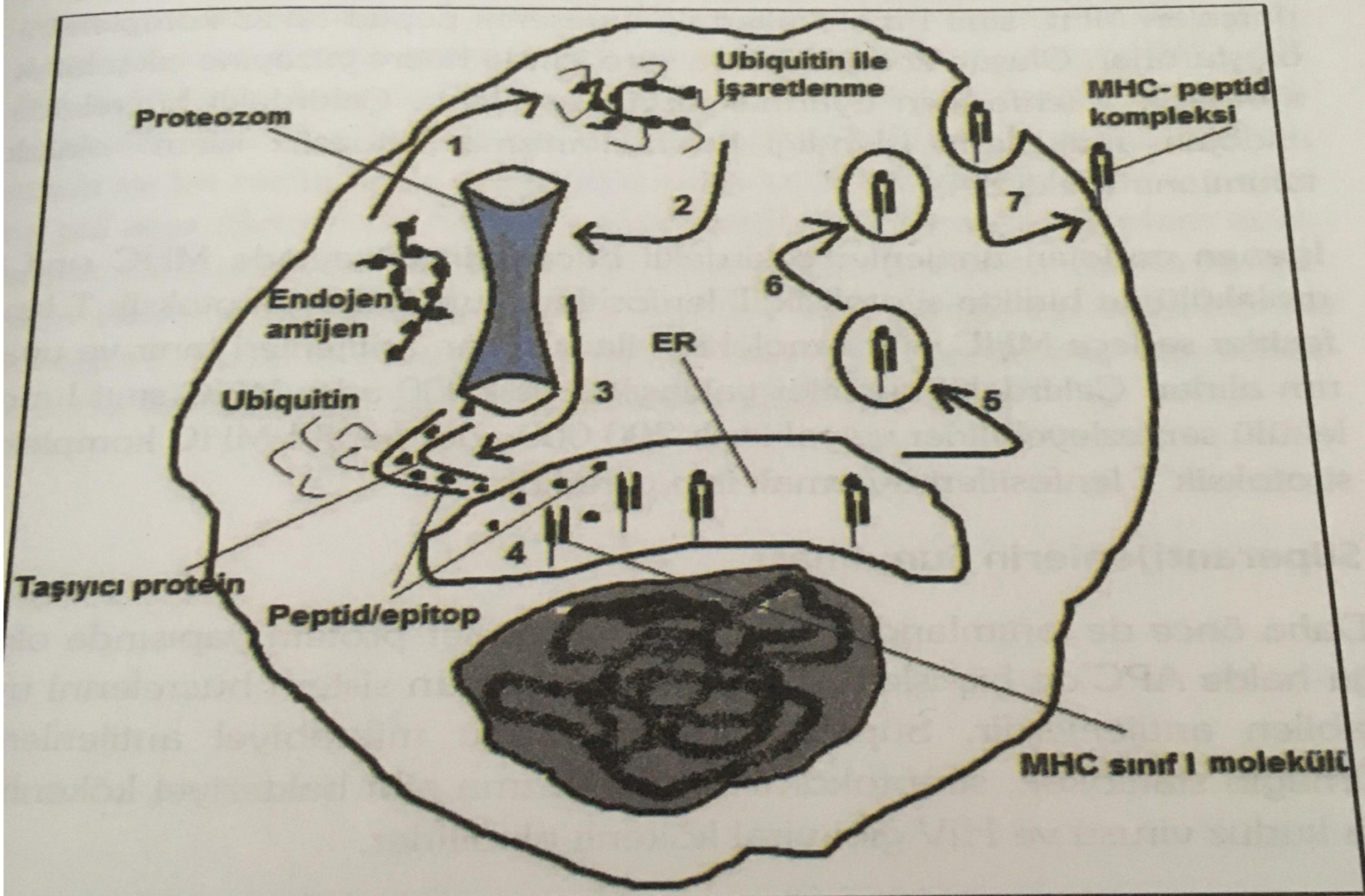
- Endojen antijenler bilindiği gibi direk hücre ile ilişkili antijenlerdir. Bu tür antijenlere en tipik örnek viruslardır. Aynı durum tümör hücreleri veya yabancı doku transplantları için de geçerlidir. Hücre tarafından sentezlenen bu yabancı proteinler (endojen antijenler) stoplazma içinde serbest bulunurlar.
- Endojen antijenler ekzojen antijenlerden tamamen farklı bir yola işlenirler.

# Endojen Antijenlerin İşlenmesi ve Sunulması

- Endojen antijenlerin ekzojen antijenler gibi hücre içine alınması gerekmez, çünkü zaten hücre içinde sentezlenir ve stoplazmada serbest halde bulunurlar.
- İlk aşamada işlenecek olan antijen **“ubiquitin”** denen küçük proteinlerle bağlanır. Ubiquitin böylece işlenecek olan antijeni işaretlemiş olur.
- Ardından işaretlenmiş antijen “proteozom” adı verilen bir komplekse bağlanır.
- Proteozom, proteolitik bir komplekstir ve görevi bağlandığı antijenik molekülü uygun büyüklükte parçalara ayırmak ve kompleks yapısını çözerek epitoplarını açığa çıkarmaktır.
- Böylece proteozomda işlenen antijenik molekül küçük peptid parçalarına ayrılır.

## Endojen Antijenlerin İşlenmesi ve Sunulması

- Endoplazmik Retikuluma gelen peptid parçaları MHC sınıf I molekülleri ile birleşerek peptid-MHC kompleksini oluştururlar.
- Oluşan kompleks kısa süre içinde hücre yüzeyine çıkarılarak sitotoksik T lenfositleri uyarmak üzere sergilenir.
- Çekirdekli hücrelerde endojen antijenlerin işlendiği bu mekanizma “sitozolik işlem” olarak tanımlanır

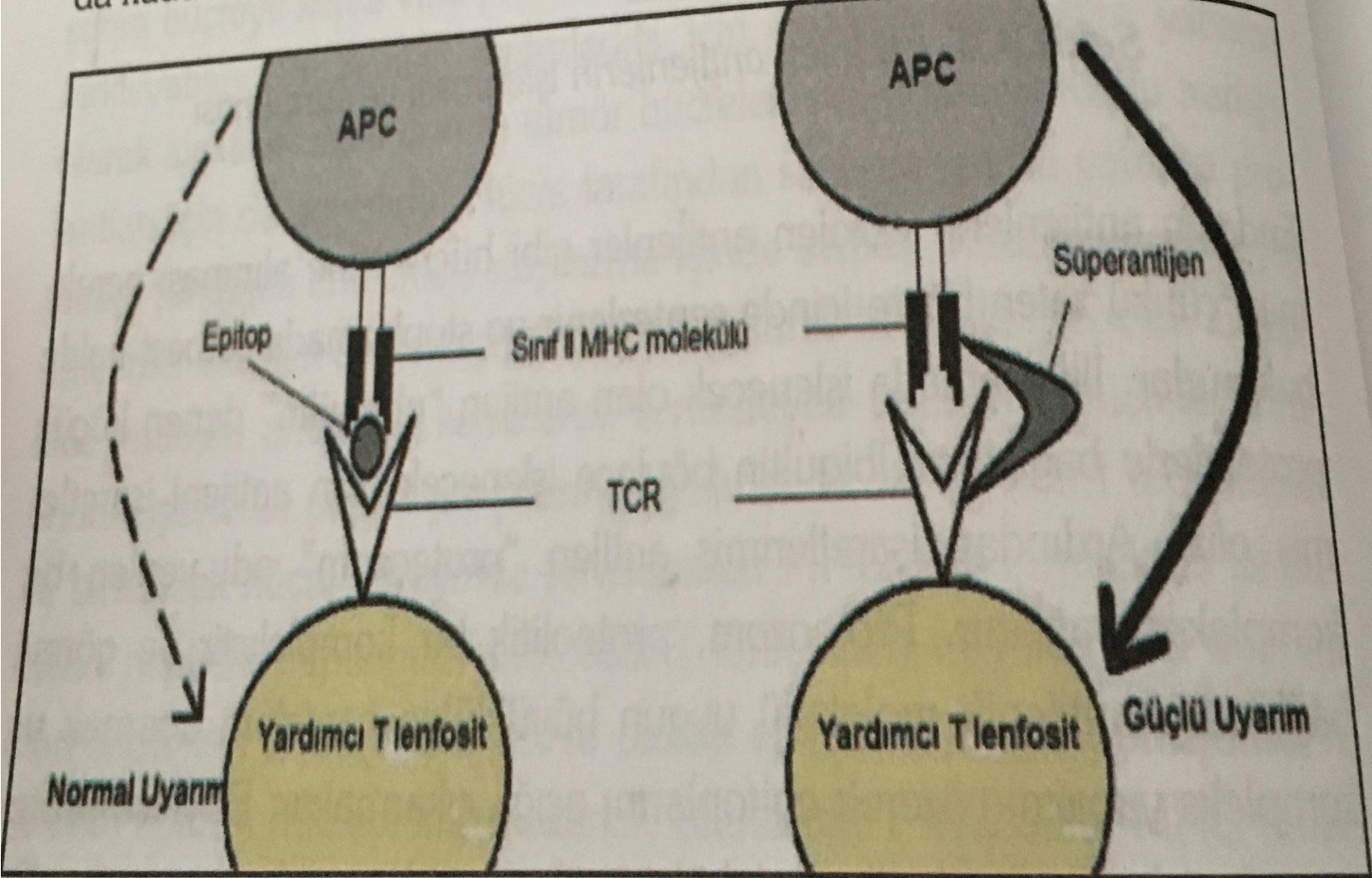


**Şekil 8.4.** Endojen antijenlerin işlenmesi ve sunulması

# Süperantijenlerin Sunulması

- Daha önce de tanımlandığı gibi,süperantijenler protein yapısında olduğu halde APC'de hiç işlenmeden duyarlı immun sistem hücrelerini uyarabilen antijenlerdir.
- Süperantijenler APC içine alınmaz ve hiçbir işleme maruz kalmadan direk MHC sınıf II moleküllerine bağlanabilirler.
- Süperantijenler hem MHC sınıf II molekülünün hem de T hücre antijen reseptörlerinin antijen oluklarına girmeden dışarıdan bağlanırlar.
- Bu bağlanma oldukça güçlü bir bağlanmadır ve bu nedenle de normalden daha fazla bir immun yanıt uyarımına yol açar





**Şekil 8.5.** Süperantijenlerin sunulması