

BAĞIŞIKLIKTAKİ MOLEKÜLLER

BAĞIŞIKLIKTAKİ MOLEKÜLLER

1.ANTİKORLAR=İMMÜNOGLOBULİNLER

Antikorlar gözyaşı, solunum sistemi salgıları, tükürük, bağırsak muhtevası idrar ve süt gibi birçok vücut sıvılarında bulunmaktadır. Bunlar kan serumunda da yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Antikorlar kimyasal olarak protein yapısında olduğu için proteinlerin gösterdiği bazı özellikleri gösterirler. Örneğin kuvvetli tuz çözeltilerinde çözünürlük, elektrostatik yük ve izoelektrik nokta, moleküler ağırlık ve bunların antijeniteleri gibi özellikleri ile karakterize edilirler. Antikor aktivitesi serumun amonyum sülfat ile muamelesi sonucu çökerler. Bu antikorlar **globulinler** olarak adlandırılırlar. Spesifik antikor aktivitesi gösteren proteinlere **immünglobulinler** denir ve bunlar Ig ile gösterilir.

- Antikoru oluşturan proteinlerin bir kısmı asidik bir kısmı da bazik proteinlerden meydana gelmiştir. Proteinin elektrostatik yükü aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Bir amino asiti üzerindeki yük, içinde zndėę çözeltinin pH derecesine bağlıdır. Yüklerin tamamı pH'ya bağlıdır. Bu yük proteinin izoelektrik noktasında minimumdur. Farklı protein karışımları standart pH da elektriksel potansiyeline göre dağılım gösterirler.
- Bu dağılımı elektroforez ile belirlemek mümkündür. Pozitif yüklü olanlar katoda, negatif olanlar anoda doğru hareket ederler. Nötral moleküller ise sabit kalırlar. Negatif yüklü proteinlerin çoğu tek ve homojen tiptedir. Örneğin serum albumini buna örnek olarak gösterilir. Bu proteinler amonyum sülfat çözeltisinde çökelti oluşturmazlar. Diğer serum proteinleri  büyük grubu oluşturan globulinler olup alfa, beta ve gama olarak adlandırılırlar. Antikor aktivitesi daha çok katoda hareket eden fraksiyonlarda görülür. Bunlar gama globulinlerdir.
- Bu moleküllerin sedimentasyon sabiteleri 7-19 S arasında bulunmuştur. Sedimentasyon katsayılarına göre moleküler ağırlıkları 180.000-900.000 arasında değişmektedir.
- Protein yapısında olan antikorlar (Ab) antijen özelliğine de sahiptir. Çünkü bir organizmanın antikoru diğer bir organizmaya injekte edilirse antijen (Ag) etkisi gösterir. Örneğin insan Ig'leri tavşana enjekte edildiğinde antijenik etki gösterir.

A) ANTİKOR MOLEKÜLÜNÜN YAPISI

- Memeli immünoglobulinlerinden en iyi bilinen Ig G'dir. Bunların yapılarının anlaşılması için çeşitli teknikler kullanılmıştır. Bunlar:
- -İntramoleküler disülfid bağlarının indirgenmesi veya alkilenmesi ,
- -Enzimatik parçalanma ile molekülün aynı özellik gösteren kısımlarına ayırmak,
- -Polipeptid zincirinin aminoasit dizisini tespit etmek,
- -X ışınları kristalografi tekniği uygulamak .

Son iki teknik son yıllarda insan ve kemiricilerin lenfosit tümörlerinde (Myeloma) çok kullanılmaktadır. Bu teknikle normal serumda karışık olarak bulunan antikorun ayrılmasından daha kolay olmuştur.

- Antikor üç kısımdan oluşur. Bunlardan **Fab (Fragment of Antigen Binding)** kısmı L (Light) zincirlerinden ve H (Heavy) zincirlerinden meydana gelmiş iki parçadır. Diğer üçüncü parça ise yalnızca H zincirlerinden meydana gelen **FC (Fragment of Crystallisable)** bölgesidir. **Fab kısmı** değişken yapı gösterir ve antikorun antijen bağlayan bölgesidir (-NH₂ ucu).
- H zincirinin diğer yarısını **-COOH** ucu oluşturur ve **Fc bölgesine** karşılık gelir. Buradaki iki polipeptid zinciri disülfid bağları ile birbirine bağlanmıştır. Ab'nin FC kısmı kolayca kristalize olabilir ve hücre zarlarındaki FC Reseptörlerine (FC R) bağlanırlar. Antikor antijenle kompleks yaparken, antikorun bağlanma yerine **paratop**, antijenin bağlanma yerine ise **epitop** denir.

B) ANTİKORLARIN GÖREVLERİ

- Antikorların efektör görevleri Ag bağlanmasıyla ortaya çıkar. Ag bir Ab bağladığı zaman peşpeşe birtakım sonuçlar meydana gelir. Bu sonuçlar şüphesiz Ab'un yapısına ve izotipine bağlıdır.

Antikorların görevlerini aşağıdaki gibi sıralamak mümkündür :

- **1-Membran Ab'si olarak bulunur :** Bunlar B lenfositlerinde görülebilir. Burada Ag reseptörü olarak görev yapar. B hücreleri bir Ag ile uyarıldıkları zaman aktive olur ve proliferasyon yapar yani o bölgede çoğalırlar. Spesifiklik ve tanıma olayı B hücrelerinin yüzeylerindeki Ab'lar ile gerçekleşir.
- **2-Antijenin nötralleştirilmesi Ab salgılanması ile gerçekleşir :** Toksinler, ilaçlar, viruslar, bakteriler ve diğer parazitler hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak hücrede hasar meydana getirirler. Salgılanmış Ab'lar bu ajanların determinantlarına bağlanarak etkilerine mani olurlar veya hücrelere girmelerini engellerler.
- **3-Kompleman sistemini aktive ederler :** Özellikle Ig G1 ve Ig G3 bunlarda en aktif olanlardır. Komplemanlar Ag'e bağlanarak Ig M, Ig G1 ve Ig G3'ü aktive ederler. Ig G2 daha az aktive olurken Ig A, Ig D ve Ig E komplemanları aktive etmezler.

- **4-Plasentaya geçerler :** İnsanlarda Ig G ve bütün alt sınıfları plasentaya geçerek yavruyu antijenlere karşı korurlar. Diğeri bir deyişle yeni doğan bebeklerde çok yüksek oranda pasif bağışıklık vardır. Post natal devrede de süt yoluyla yavruya geçerek koruma yaparlar.
- **5-İmmünoglobulinler çeşitli hücrelerle interaksiyona girerler:** Çünkü bazı hücrelerin zarında FC reseptörleri vardır. Örneğinin mononükleer fagosit hücrelerde G1, G3 ve G4 için FC gama RI reseptörleri bulunmaktadır. Nötrofillerde G1 ve G3 için FC gama RIIa ile FC gama RIII-1 reseptörleri bulunur. Ig A1, IgA2 ve salgı tipi Ig A için FC alfa R'ler taşımaktadır. Mast ve bazofil hücreler üzerinde Ig E için FC epsilon RI bulunmaktadır.
- **6-Mukozal bağışıklık :** Birçok sistemde epitel hücreleri altında bulunan kapsülsüz lenf düğümüleri tarafından Ig A salgılanır. Dimerler şeklinde salgılanan bu antikolar epitel yüzeyine taşınarak koruma yaparlar.

C) ANTİKORLAR VE ALT SINIFLARI

- Antikor molekülünün birbirinin aynı olan iki hafif ve iki ağır polipeptid zincirleri vardır. Bu zincirler birbirleriyle disülfid bağları ile bağlanmışlardır. Sınıf ve alt sınıf ayırımında ağır zincir esas alınmıştır. Antikor sınıfı olarak beş ana sınıf ayırt edilmiştir. Bunlar **IgG, IgA, IgD ve IgE**'dir. Bunların büyüklükleri, yükleri, aminoasit kompozisyonları ve ihtiva ettikleri karbohidrat miktarları farklıdır. Bu gruplar birbiriyle karşılaştırıldıkları zaman oldukça heterojendir. Bazı grupların da alt sınıfları belirlenmiştir. Örneğin IgG'nin 4, IgA'nın ise 2 alt grubu vardır .

Ig G

- Ig G, immün cevabın ikinci kez ortaya çıkması durumunda hemen hemen bütün Ig G'ler sentezlenmiş olmaktadır. Ig G plasentaya geçer ve bebeğin ilk haftasında infeksiyona karşı büyük bir koruma çizgisi başlatır. Daha sonra yeni doğan çocuklarda ilk süt ile barsağa geçer ve burada da koruma görevine devam eder. Ig G diğer Ig'lere göre damar dışına daha kolay nüfuz eder. Çünkü molekül ağırlığının küçük olması nedeniyle geçiş kolay olur. Burada da bakteriyal toksinleri nötralize eder. Ig G mikroorganizmalara bağlanarak onların fagositozunu kolaylaştırır. Ig G vücutta düşük konsantrasyonlarda bulunur. Fakat Ag ile uyarıldığında tekrar sentezlenir. Normal insan serumunda total Ig'lerin % 70-75'i oranında bulunur. Monomerik olarak bulunan Ig G'nin sedimantasyon katsayısı 7S, moleküler ağırlığı ise 146 000'dir. Bu antikor tipi hem intravasküler hem de ekstravasküler olarak yaygın rastlanır. Ig G sekonder cavapta en fazla antitoksin olarak ortaya çıkan bir Ig'dir.

Ig'nin alt sınıfları : G antikorunun dört alt sınıfı bulunmaktadır :
Ig G1, G2, G3, G4.

Ig G	Ig G1	Ig G2	Ig G3	Ig G4
Serumda total %	65	23	8	4
Elektroforez deki hız	yavaş	yavaş	yavaş	yavaş
Spontane aggregat	-	-	+++	-

Ig A

Ig A insan serumunda %15-20 oranında bulunur. İnsanda %80 den fazlası monomerik şeklindedir. Birçok memelide ise polimerler halindedir. Ig A'nın dominant durumu ise dimer şeklindedir. Özellikle tükürük bezi, kolostrum ve süt gibi seromukoz salgılarda bulunur. Ig A vücudun dışı bakan kısımlarında mikroorganizmalara karşı korumada görev yapar. Proteolizise karşı dayanıklıdır. Plazma hücreleri tarafından sentezlenirken birbirine J zincir (Molekül ağırlığı 15 000) ile bağlanmış dimer şeklindedir. J zinciri de sistein bakımından zengindir. Hücre yüzeyindeki salgı komponentine kuvvetli yapışır. Bu kompleks hücreden endositozla kolaylıkla taşınır. Salgı Ig A'nın sedimantasyon katsayısı 11S, molekül ağırlığı ise 385 000'dir. Ig A'nın görevi mikroorganizmaların yüzeyini örterek dokulara yapışmasını önlemektir. Ig A'nın aggregatları polimorflara bağlanırlar. Ayrıca bazı kolimorf bakterileri öldürmek için komplemanları ve lizozomları aktive eder. İnsan plazmasında Ig A'nın monomerleri oldukça yüksek konsantrasyondadır. Ig A'nın salgı Ig A'nın (sIg A) yanında Ig A1 ve Ig A2 olmak üzere iki alt sınıfı vardır. Bu iki sınıfın ağır zincirleri yanında serumdaki bulunuş oranları farklıdır .

Ig M

- M antikorunu 900 000 daltonluk molekül ağırlığı ile en büyük protein durumundadır. Bu bakımdan bu antikora **makroglobulin** de denir. Dört polipeptid alt birimi ekstra CH bölgesi ihtiva eder. Ig M beş polimer şeklindedir. Bu polimerler elektron mikroskopunda ve bazı solusyonlarda J zincirinin (MA: 15 000) etrafına ışınal olarak veya hepsi aynı yönde sıralanmış ve yengeç tipi diyebileceğimiz tipte sıralanmıştır. Moleküldeki J zinciri, sentez sırasında FC de disülfid gruplarını stabil hale getirir. Teorik olarak 10 bağlama yeri vardır, ancak 5 kolla bağlama yapar. Ig M'nin tek bir determinanta karşı affinitesi azdır. Fakat bağlama kapasitesi çok fazladır. Bu özelliğinden dolayı agglutinasyona karşı çok etkilidir. Bu Ig primer immün cevapta erken davranır. Bundan dolayı kan dolaşımında hapsolmuş durumdadır. Sekonder cevapta da salgılanır. Ancak sekonder cevapta Ig G daha fazla salgılandığı için Ig M gölgede kalmış durumdadır. Örneğin insanlarda günde 32 mg/kg Ig G sentezlenirken Ig M 2.2 mg/kg sentezlenir. Ig M omurgalı immün cevabında evrimsel olarak ele alındığında Ig G'den daha önce meydana gelmiştir. Ig havuzunda %10 oranında bulunur. H zinciri 65 000 kadardır. Ig M genellikle intravasküler olarak bulunur.

Ig D

- Bu Ig miyelomanın keşfi sırasında bulunmuştur. Ig D Ig G, A ve M için antijenik değildir. Fakat Ig'lerin L zinciri ile reaksiyona girer. Ig D proteolitik parçalanmaya karşı en hassas olan antikordur. Bundan dolayı plazmadaki ömrü (yarı ömür 2-8 gün) kısadır. Ig D'nin görevi lenfosit aktivasyonu veya suppresyonunu (baskılanmasını) kontrol etmektir. Lenfosite bağlı Ig D çok hidrofobik bir CH3 bölgesi ihtiva eder. Ig'nin bu kısmı hücre zarının lipid tabakasına bağlıdır. Ig D Ig'ler içinde % 1 oranındadır. Bu antikor yarım molekül halinde de bulunabilir. Ig D bu durumunda çok spesifik bir antijen gibi görev yapar. Dolaşan B lenfositler üzerinde çok bulunur. Lenfosit farklılaşmasını başlatabilen Ag bağlanmasında rol oynar. Ig D tiroid dokularına karşı, insülin, penisilin, nükleer antijenleri ve difteri toksoidine karşı ortaya çıktığında tanımlanmıştır.

Ig E

- Parazitenmemiş bireylerin serumunda çok düşük konsantrasyonda bulunur. Bu antikor tip I hipersensitivitede rol oynadığı için çok önemlidir. Bütün bireylerde bazofil ve mast hücrelerinin yüzeylerinde bulunur. Özellikle helmintlere karşı ve astım ile saman nezlesi gibi hastalıklarda en fazla koruyucu durumundadır. Ig E'nin esas görevi vücudun dış mukozal yüzeylerini korumaktır. Ig E'nin yarı ömrü (2-3 gün) en kısa olanıdır. Hafif ısıtmalarda kolayca bozular .

D) ANTİJEN İMMÜNİNOGLOBULİNLER

- Antikorlar üzerinde polipeptid zincirleri sentezlenirken görev alan çok sayıda gen vardır. Bu genler Antikor zincirinin üzerinde çeşitli yerlerde bazı değişikliklerin (**variantların**) meydana gelmesine neden olurlar.

İzotipler

Bu determinantlar(genler) H zinciri üzerinde ve L zinciri üzerinde çeşitli yerlerde değişiklik meydana gelmesine sebep olurlar. Bu değişiklikler bütün sınıf ve alt sınıflarda görülür.

Allotipler

Bunlar belirli bölgede farklı allelleri ihtiva eden determinantlardır. **Allelik formlar bir noktadan yani alleller veya alternatif genler tarafından kodlanır.** Örneğin eritrositlerdeki kan grubu Antijenleri farklı gen lokusları tarafından kodlanır. Diğer bir deyişle **Antikordaki H zinciri üzerinde farklı allotipler çeşitli kan grupları Antijenlerini meydana getirir.** Bir türün bütün sağlıklı bireylerinde belirli allotip bulunmayabilir.

- Örneğin Ig G3 antikorunda (Ig G3m olarak adlandırılmıştır) gama 3 H zincirindeki 436. no'lu amino asid fenil alanindir. Aynı sayıda amino asidin (fenil alaninin) yer alması birçok insanda yoktur. Böyle bir durum bunun bir allotip olduğunu gösterir ve Ig G için IgG3m bir markerdir. Bu markerlar Anti-Rh D ile kaplanmış eritrositlerin aglutinasyonları ile tanınırlar.
- Allotipik markerlar, immünize yapma yoluyla hazırlanan çözeltiler fare ve tavşan Ig'lerinde de bulunmuştur. Hazırlama aynı türün bireylerinde diğer bireyden alınan immün kompleksle sağlanır. Dolayısıyla markerları kodlayan genler bakımından homozigot veya heterozigotturlar. Allotipler çoğunlukla ağır zincir varyasyonları üzerinde sabit bölgelerde meydana gelir.

İdiotipler

Variable= değişken bölgelerde özellikle antikorun hipervariabl bölgelerinde meydana gelen determinantlardır. Bunlar bireyin antikorları için spesifiktir. Ancak bazı durumlarda farklı antikor klonları ile paylaşma durumu görülür. Her zaman kompleks yapar. Böylece her bir hipervariabl bölgede birer idiotip bulunur.

Aynı antijen ve antikorlarla çeşitli serolojik reaksiyonlar oluşturulabilir. Bu reaksiyon türlerine göre antikorları gruplandırmak mümkündür;

- **1- Presipitinler:** Çözünebilir antijenlerle birleştiklerinde ekivalans bölgesinde presipitasyon bantları oluştururlar.
- **2- Opsoninler:** Bakterilerin fagositozunu kolaylaştırırlar.
- **3- Nötralizan antikorlar:** Özellikle virüs gibi etkenleri nötralize ederek enfeksiyon yapma yeteneklerini ortadan kaldırırlar.
- **4- Antitoksinler:** Toksinlerle birleşerek, onların toksik etkilerini ortadan kaldırırlar.
- **5- Kompleman komponentlerini bağlayan antikorlar:** Antijenlere bağlandıkları zaman kompleman komponentlerini de bağlarlar.
- **6- Lektinler (Aglutininler):** Hücreleri birbirine çapraz bağlarla bağlayan ve çöktüren protein veya glikoprotein yapısında moleküllerdir. Bu özellikleri nedeniyle genel olarak “**aglutinin**” olarak bilinmektedirler. Bitkilerde bulunan lektine “**fitohemaglutininler**”, kan hücrelerini çöktüren lektinlere “**hemaglutinin**” adı verilmiştir. Değişik canlı gruplarında bulunmaktadır.
 - **A- Soluble lektinler:** Hücrelerin salgılama faaliyetlerinde ve hücre dışı matriksin organizasyonunda görev alırlar.
 - **B- Membran lektinleri:** Hücre zarlarındaki reseptör glikoproteinlerdir. Önemli biyolojik aktivitelerde bulunurlar.Örneğin hücre-hücre haberleşmesinde, hücre-hücre tanınmasında ve hücre adezyonunda görev alırlar.

ANTİJEN RESEPTÖRÜ MOLEKÜLLER

- Antijen reseptör molekülleri olarak iki grup molekül vardır. Bunlar **Antikorlar (Ab)** = Immunoglobulinler (Ig) ve **T hücresi antijen reseptörleridir (TCR)**. Bunlar farklı ve heterojen moleküllerdir. Böylece çok çeşitli antijen tanıma özelliklerine sahiptirler. Antikorlar kimyasal olarak glikoprotein yapısındadır.
- Bunlar bütün memelilerin serumunda ve doku sıvılarında bulunur. Bazıları hücre yüzeyine yerleşmiş durumda kalır ve reseptör olarak görev yapar. Plazma hücreleri tarafından meydana getirilirler. Bu hücrelerin yüzeyinde de Ab bulunur.
- T hücresi reseptörleri yalnızca T lenfositleri yüzeyinde bulunur. Bunların solubl tipleri yoktur. Ancak analogları olarak Ab'lar bulunur. T hücrelerinin TCR aracılığıyla antijeni tanınması esaslı T helper, T supressör, T sitotoksik ve Natural Killer (NK) hücrelerinin immünolojik aktivitelerini ortaya koyar.

CD (CLUSTER DESIGNATION / C. DIFFERENTIATION) MARKER MOLEKÜLLER

- Lenfositler ve diğer lökositler, yüzeylerinde çok sayıda farklı molekül taşırlar. Bu molekülden bazıları hücrelerin farklılaşması sırasında veya kısa süreli olarak aktifleştiği zaman meydana gelir. Bazıları da bu molekülden dolayı ayrı bir hücre grubu oluşturur. Bu tip molekül taşıyan hücreler Spesifik Monoklonal Antibody tekniği ile belirlenir .
- Son zamanlarda bu şekilde hücre yüzeyi molekülleri için ayrı bir adlandırma yapılmıştır. Bunlar **CD (Cluster Designation, Cluster Differentiation)** sistem olarak bilinmektedir. Uluslar arası çalışmalar lökositler üzerindeki antikorlarla birleşen bu moleküllerin ağırlıklarını da belirleyerek numaralandırmışlardır.
- CD numaraları aynı zamanda monoklonal antikorların bir grubu tarafından tanınmış spesifik moleküller olduklarını ifade eder. Birçok durumlarda bu moleküllerin görevleri bilinmektedir. Örneğin CD 35 bir kompleman C3b reseptörü (CR1)' dür.
- Marker moleküller, floresans antikorlar kullanılarak gösterilirler. Bu durumda yüzey marker molekülleri bir antijen durumundadır. CD proteinleri, ilk kez T hücrelerinin alt sınıflarını ayırmak için kullanılmıştır. Fakat farklı CD molekülleri spesifik antikorlar tarafından tanındıkları için B hücreleri, immün sistemde görev alan diğer lökositler ve inflamasyon hücreler için de marker olarak kullanılmaktadır.

CD marker'lar görevlerine göre üçe ayrılır:

1. ***Lineage (soy, nesil) Markerler:*** Lenfositlerin oluşumuna neden olan markerlerdir, fakat makrofajaların oluşumuna neden olmazlar. Tanıtıcı molekül olarak **CD 3** bilinir. **CD3** yalnızca T lenfositleri üzerinde bulunur, dolayısıyla T lenfositlerinin çoğalıp, olgunlaşmalarını sağlarlar.
2. ***Maturasyon (Olgunlaşma, yaşı ve safhayı belirleyen) Markerler:*** Hücrenin gelişme sırasında zamana bağlı olarak gelişirler. Örnek **CD1** molekülleri olgunlaşma markerleridir. Yalnızca timusdaki T lenfositlerinde bulunur, periferaldeki hücrelerde bulunmaz. T lenfositlerinin lenfoid dokuya gelerek ilk oluşturdukları marker **CD1**'dir.
3. ***Activation (aktif edici) Markerler:*** T hücrelerinin antijenle uyarılmasında görev alırlar. Örneğin **CD25**, **IL 2** reseptörü, hücre zarı üzerinde reseptör molekülü şeklindedir. **TCR-1** ve **TCR-2** gibi tipleri vardır. İskeletleri zar üzerine tutunmuş tiptedir. Hepsinde ortak olan özellik C- domain'in bulunması (**protein yapısındadırlar ve disülfid bağlarıyla birbirlerine bağlanırlar**). Her bir CD'nin bir işlevi vardır. Örneğin **CD62 E** adhezyonda görevlidir.