

# SİTOKİNLER

# 3-SİTOKİNLER

- Bağışıklık sisteminde görev alan düşük moleköl ağırlığına (8 ve 80 kDa) sahip protein ve glikoprotein yapısında moleküllerdir. Hem hücresel hem de humoral bağışıklıkta fonksiyon gösterirler.
- Sitokinler sadece bağışıklık sistemi hücrelerine değil, sinir sistemi ve endokrin sistem hücreleri gibi kendileri için reseptör taşıyan pek çok hücre üzerinde etkilidirler. Başta makrofajlar ve lökositler olmak üzere endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından sentezlenen ve salgılanan moleküllerdir.

# Sitokin özellikleri şunlardır (Kılıçturgay K, 2003):

1. Lenfoid hücrelerin ve diğer bazı hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlamak
2. İmmün cevabı, şiddetlendirmek ve baskılamak yoluyla düzenlemek
3. Enflamasyona katılan hücreleri aktiveleştirip, reaksiyon yerine toplanmalarını faaliyet göstermelerini sağlamak
4. Kemik iliğindeki haemopoetik (**kan hücrelerinin oluşumu**) regülasyonu sağlamak.
5. Bazı hipofiz hormonlarının ve biyolojik maddelerin sentezlenmesini ve salgılanmasını uyarmak
6. Ateş ve akut faz cevabını oluşturmak
7. Antiviral etkinlik göstermek
8. Başağrısı, miyalji (**kas ağrısı**), ateş gibi genel enfeksiyon semptomatolojisi, yüksek konsantrasyonlarda şok, **MODS** gibi toksik, hatta öldürücü etkiler oluşturmaktır.

- Lökositlere etki eden sitokinlere **interlökin** adı verilir . Bunlar, lökositleri uyararak çoğalma ve farklılaşmalarını sağlarlar.
- Lenfositler tarafından sentezlenen sitokinlere **Lenfokin**, monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen sitokinlere **Monokin** denilmektedir. Birden fazla etki gösteren pek çok sitokin belirlenmiştir. Bu hücreler arası sinyal moleküller, sadece lokal ve sistemik bağışıklığı değil yangı,yara iyileşmesi, hematopoez gibi diğer biyolojik süreçleri de düzenler.
- Sitokinler değişik şekillerde hücrelere etki ederler. Sitokin sentezlendiği hücreyi aktive ediyorsa buna **otokrin etki** denir. Sitokin salgılandığı ortamda komşu hücrelere etki ediyorsa buna **parakrin etki**, kan yoluyla taşınıp uzaktaki hücreyi aktive ediyorsa buna **endokrin etki** denir.

## Sitokinler fonksiyonlarına göre 3 çeşittir;

### **1- İNTERFERONLAR**

- Virüs ile bulaşmış herhangi bir hücre tarafından üretilen glikoptotein yapısındaki sitokinlere **interferon** denir. İnterferonlar, komşu makrofaj, fibroblast ve lenfositlerin reseptörleriyle reaksiyona girerek virüs çoğalmasını engelleyen maddeler üretmelerini sağlarlar.

### **2-TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR (TNF)**

Lokal ve genel etki gösteren sitokinlerdir. Bu moleküller, adhezyon moleküllerinin, makrofajlar tarafından kemokin salgılanmasını, hedef hücrelerin apoptozisini (ölümünü) uyarır ve ateş gibi sistemik etkilere yol açar.

### **3-KEMOKİNLER (=Kemoatraktant sitokinler)(Kemotaktik sitokinler)**

Kemotaksis olayına sebep olan sitokinlere kemokin denir. Kemokinler, yangı (=İltihap) bölgesine lökosit popülasyonunu, makrofajları, CD8+ T lenfositlerini çeken moleküllerdir. Birçok hücre tipi tarafından meydana getirilirler. İltihabik bölgelere lenfositlerin toplanmasını, granülositlerin granüllerini boşaltmasını ve integrin aviditesini düzenler. Pro-inflamatuar özellik gösterir. Düşük molekül ağırlıklı (8-11 kD) proteinlerden oluşan bir süper aile olup 4 sistein taşımaları ve lökosit kemotaksisi yapımları ile karakterizedir. Bazıları fibroblastlar üzerinde kemotaktik etki yapar örneğin platelet faktör 4 gibi.

# Kemokinlerin Fonksiyonlarına göre Gruplanması

## 1-Doğal İmmünite Mediatörleri

- Tip I interferonlar
- Tümör nekrozis faktör
- IL-1
- IL-6
- Kemokinler

## 2-Lenfosit Aktivasyon, Çoğalma ve Farklılaşmasını Düzenleyenler

- IL-2
- IL-4
- TGF- $\beta$

## 3-İmmün Aracılıklı İnflamasyonu Düzenleyenler

- Interferon
- Lenfotoksin
- IL-5
- IL-10
- IL-12

## 4-Hematopoezi Uyarıcılar

- **IL-3**
- GM-CSF

# SİTOKİN RESEPTÖRLERİ

- Sitokinler, hücre yüzeyindeki özel reseptörler bağlanırlar. Daha çok hematopoietik büyüme faktörü reseptörlerine bağlanırlar. Bunlar G-CSF, GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-2 (β zinciri), IL-5, IL-6, IL-7 reseptörleri ve LIF(Leukemia Inhibitory Factor) `dır.
- İmmünoglobulin süper ailesinden olan reseptörler ise IL-1, IL-6, M-CSF(Makrofaj Stimüle edici Faktör), PDGF(Trombositten farklılaşan büyüme Faktörü), EGF( Epidermal Büyüme Faktörü) ve IGF (insülin benzeri büyüme faktörü)'dir. Ayrıca TNF/NGF süper ailesinde yer alan TNF, NGF (Sinir Büyüme Faktörü) ve CD 40 sitokin reseptörü olarak hücre yüzeylerinde bulunur. Hücre yüzeyindeki transmembran reseptörleri, sitokinlerle etkileşim halindedir. Bu moleküllerin sayısı yoğun sinyalizasyona bağlı olarak artar. Reseptör moleküllerin sayısı baskılayıcı etkilerle azalır. Reseptör moleküller membrana bağlı olabildiği gibi, serbest (soluble ) halde de bulunabilir.
- Soluble reseptör molekülleri sitokinleri kendilerine bağlayıp, hücre yüzeyine bağlanmalarını engellerler. O nedenle sitokinlerin etkisi önemli ölçüde azalır. Normalde sitokinler, hücre yüzeyine yüksek bağlanma gücüyle bağlanırlar. Bu bağlanma ile reseptörde konformasyonel değişim olur ve hücre faaliyete geçer. Sitokinlerin hücre yüzeyindeki büyüme faktörleri ve bazı hormonlar gibi reseptörlere bağlanmaları, bağlandıkları hücrelerde tirozin kinaz aktivesinin bulunmasına veya tirozin kinaz aktivitesi gösteren bir yapının bulunmasıyla olur.

# SİTOKİNLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

## A) JAK-STAT SİNYALİZASYONU

Sitokinlerin çeşitli sinyalizasyon yollarını aktive ettikleri bilinmektedir. Bunlardan biri **JAK-STAT** yoludur. STAT'lar ilk defa **IFN (interferon)** ile indüklenen genler üzerinde çalışılırken bulunmuştur. Bugün 30'dan fazla sitokin ve protein özellikli büyüme faktörü aktive göstermek için JAK-STAT yolunu kullanmaktadır. Bu sinyalizasyon işlemi 1-15 dakika içinde gerçekleştiği için çok hızlı bir sinyalizasyon işlemidir. Bu sistemde, sinyal iletici ve transkripsiyon faktörleri olarak STAT'lar (Sinyal Transducers and Activators of Transcription) ile tirozin kalıntılarını fosforile eden kinazlar olarak JAK'lar (Just Another Kinase) yer alır. Bunlara Janus Kinazları denir. Memelilerde JAK -1, 2,3 ve Tyk-2 olmak üzere dört farklı JAK molekülü bulunur. STAT-1,2,3,4, 5a, 5b ve 6 olmak üzere yedi farklı STAT molekülü vardır. Bunlar birçok doku ve hücrelerden sentezlenirler.

Sitokinin JAK-STAT yoluyla etki göstermesi şu aşamalardan oluşur:

1. Sitokin reseptöre bağlanınca monomerler dimerize olur.
2. Sinyalizasyon kompleksi, (reseptöre bağlanmış sitokinin oluşturduğu kompleks) Janus kinazlarında ve reseptörün uzun zincirindeki tirozin kalıntılarının fosforilasyonu ile aktifleşir.
3. Reseptörün sitoplazma tarafındaki kuyruğuna yakın bir STAT molekülü yer değiştirerek, diğer reseptörün kuyruğundaki tirozin ile fosforile olmuş kalıntıya bağlanır ve Janus kinaz ile fosforile olup, aktifleşir.
4. Aynı işlem diğer bir STAT molekülü için de tekrarlanır.
5. Sonra bu iki STAT molekülünden oluşan dimer nukleusa geçer ve hedef DNA sekanslarına bağlanarak, genlerin transkripsiyonunu indükler.



## B) NF-κB SİNYALİZASYONU

Sitoplazmada nükleusa hızlı sinyal ileten bir başka sinyalizasyon mekanizması ise **NF-κB** indüksiyonudur. Bazı sitokinler dahil birçok molekül bu sinyalizasyonu kullanmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda **NF-κB** sinyalizasyon yolu birçok araştırmaya konu olmaktadır. **NF-κB**, immün ve inflamtuvar cevaplarda özel öneme sahip bir transkripsiyon faktörüdür. Uyarılmamış hücrelerde NF-κB sitoplazmada bulunur, fakat I-κBα ve I-κBβ molekülleriyle bağlandığı için nükleusa geçmesi engellenmektedir. Hücre uyarıldığı zaman spesifik kinazlar, bu molekülleri fosforlaştırarak proteozomlarda hızla parçalanmalarına neden olurlar. Bu arada serbest kalan NF-κB nükleusa geçer ve hedef DNA sekanslarına bağlanır. Çeşitli etkenler örneğin Sitokinler, Protein Kinaz C aktivatörleri, virüslar ve oksidanlar NF-κB aktifleştirirler. NF-κB, immün ve inflamatuvar cevaplara katılan bir çok genin molekül sentezlemesini düzenler. NF-κB, bazı sitokinlerin (TNF-α, IL-1β, IL-2, IL-6, GM-CSF, G-CSF), bazı adhezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin), bazı inflamasyon enzimlerinin (Nitrik oksit sentaz, Fosfolipaz A2, Siklooksijenaz ve lipoksijenaz), bazı reseptörlerin (IL-2Rα zinciri, TCRβ zinciri) ve kendi inhibitörü olan I-κBα genlerinin düzenlemesini sağlar .

## C) NFAT (Nuclear Factor of Activated T Cells) Sinyalizasyonu

Sitokinleri hızlı bir şekilde hücreleri uyarmasında sinyalizasyon yolu olarak kullandığı bir başka yol **NFAT** sinyalizasyonudur. **NFAT**, T hücresi Reseptörlerinin (**TCR**) aktivasyonunda görev alır ve aktive olan T hücrenin nükleer faktörü olarak bilinen moleküldür. STAT aktivasyonunda tirozin kinazlar fosforile olur. NF- $\kappa$ B aktivasyonunda ya serin fosforilasyonu ya da I- $\kappa$ B inhibitör molekülünün ubiquitin ile bozulması gerçekleşir. NFAT aktivasyonunda ise NFAT ailesinin kalsinörin ile defosforile olması söz konusudur.

## *5- MAJÖR HİSTOCOMPATİBİLİTE KOMPLEKSİ (MHC) DOKU UYGUNLUK ANTİJENLERİ*

Omurgalılarda doku ve organ transferlerinde fonksiyon gösteren moleküllerdir. Bazı araştırmacılar da kan transfüzyonu yapılmış kişilerin serumunda lökositlere karşı antikor bulunduğunu kanıtladılar. Yapılan gözlemlerle, kendilerine karşı immün cevap oluşturan bu antijenlerin, sadece lökositlerde değil diğer doku hücrelerinde de bulunduğu anlaşıldı ve bu antijenler, “histokompatibilite (doku uygunluk) antijenleri” veya “transplantasyon antijenleri” olarak adlandırıldılar.

# MHC (HLA) TİPLERİ ve FONKSİYONLARI

MHC molekülleri

- MHC I
- MHC II
- MHC III
- MHC IV

olmak üzere değişik gruplara ayrılır.

## *A-MHC I Molekülleri*

- Birbirine non kovalent bağlarla bağlı uzun bir  $\alpha$ -polipeptid zinciri ile kısa  $\beta$ 2-mikroglobulin zincirinden oluşur.  $\beta$ 2-mikroglobulin , CD8+ T hücrelerine antijen sunumu için gerekli MHC molekülünün, T hücre yüzeyine taşınmasına yardım eder. Uzun zincir, hücre dışında  $\alpha$ 1  $\alpha$ 2 ve  $\alpha$ 3 olmak üzere üç domaine sahiptir.
- MHC I molekülleri çoğunlukla lenfoid hücrelerde olmak üzere vücudun bütün hücrelerinde bulunur ancak iç organ hücrelerinde çok zayıf olarak izlenirler örneğin spermler epididime geçtiklerinde MHC I moleküllerini kaybederler. Bu moleküller kornea endotelinde, nöronlarda, pankreasta, kulak bezinin seröz bezlerinde ve villöz trofolastlarda bulunmamıştır.

## *B- MHC II Molekülleri*

- Alfa ve beta polipeptid zincirlerinden oluşur. Bu zincirlerin hücre dışında  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  ve  $\beta 2$  olmak üzere ikişer domaini bulunur. Bu moleküller, hidrofobik kuyruk bölgeleri ile hücre zarının sitoplazma kısmındadır, glikozillenmiş hidrofilik bölgeleri ise zardan dışarı doğru uzanmıştır.
- MHC II antijenleri dendritik hücreler ve makrofaj gibi antijen sunan hücreler, B lenfositleri ile aktifleşmiş T lenfositlerinde bulunurlar. Endotel hücreleri interferonla uyarıldıklarında yüzeylerinde MHC II molekülleri ortaya çıkar. MHC II antijenleri normalde bazı hücrelerin yüzeylerinde bulunmadıkları halde patolojik koşullarda bu hücrelerin yüzeyinde ortaya çıkarlar. Örneğin Tip I diyabette langerhans adacığının B hücreleri, endotel hücrelerinde ve tiroid hücrelerinde ortaya çıkarlar.

## MHC III ve MHC IV Antijenler:

MHC III ve MHC IV antijenleri doku uyumu ile doğrudan ilişkili değildir. Ancak MHC gen bölgesinde ifade edilen antijenler olup bazı kompleman komponentlerini, inflamasyon moleküllerini içerirler.

Bu moleküllerin kullanıldığı alanlar;

- 1-Kan gruplarının tayininde, organ doku nakillerinde bu moleküllerin( MHC-A, B, DR) uyumuna bakılır.
- 2- Babalık testinde araştırılan MHC-DQ bölgesidir.
- 3- Antropolojik araştırmalarda toplumların göçleri ve kökeni hakkında bilgi toplamak için kullanılmaktadır.

Örneğin aynı coğrafyada bir arada yaşayan insanların birbirlerinden her açıdan etkilenmeleri kaçınılmazdır. Evlilikler yoluyla kurulan akrabalıklarla, bu toplulukların genetik olarak da birbirine karıştıkları sonucuna varmak mümkündür. Buradan yola çıkarak; toplumların genetik yakınlıklarını belirlemede en çok kullanılan belirteçlerden biri olan MHC'ler ile bölge popülasyonunun dağılımı ve frekansları incelenebilir. ( Pala vd ,2008).

# MHC'lerin görevleri:

1. Zara bağlı protein molekülleridir. Bunlar hücrelerin kendisi tarafından sentezlenmezler. MHC'ler T hücreleri tarafından zara bağlandıktan sonra tanıma yaparlar. Dolayısıyla T hücreleri MHC'ler ile bağlantı yaptığı zaman diğer hücrelerle de bağlantı yapmış gibi aktivite gösterirler. MHC'ler hücreler arası ortamda soluble haldey iken tanıma yapmazlar.
2. MHC antijenleri ile T hücrlerinin kompleks yapması; Kaç çeşit MHC I ve MHC II varsa o kadar çeşit de aktifleşmiş T hücresi var demektir. Bunların sayısı T klonlarını ortaya çıkarır. Genellikle ekstrasellüler proteinler veya bu proteinlerden ayrılmış polipeptidler genellikle MHC II moleküllerine bağlanır. Endojen kökenli proteinler ise MHC I moleküllerine bağlanırlar.
3. Yabancı proteinlerin tanınması ortamda MHC moleküllerinin bulunup bulunmamasına bağlıdır. MHC'ler aracılığı ile yabancı proteinler kolayca T hücrelerine bağlanırlar. MHC'ler çok polimorfiktir. Çünkü ır'lar polimorfik özelliğe sahiptir.



# 6-KOMPLEMAN SİSTEMİ

- İmmün sistemde görev alan bir seri enzim sistemidir. İlk kez C. Bordet tarafından keşfedilmiştir. Daha sonraki yıllarda Sach ve Omorokow kobra zehirine karşı C3 materyalini bulmuştur. Ferrotani'nin buldukları C1 ve C2 komponentidir. Gordon, amonyakla yıkım karşısında C4 komponentini bulmuştur. Bundan sonra kompleman komponentleri daha hızlı bir şekilde ortaya çıkarılmıştır.
- C1q , C1r, C1,C2....C8 gibi komponentler, protein tabiatında ve zimogen enzimler şeklindedir. Aktifleşen enzimlerdir ve öncü enzimden farklılaşarak oluşurlar. Aktif enzim, bir başka kompleman sistemini etkileyerek yeni kompleman moleküllerinin ortaya çıkmasını sağlar. Bu şekilde yürüyen bir seri multienzim sistemidir.
- Komplemanlar inflamasyonda görev yapar. Komplemanlar bu özellikleriyle doğuştan gelen bağışıklığın bir elemanı durumundadırlar ve inflamasyonundaki reaksiyonları multienzim sisteminde katalize ederler. Burada görev alan en önemli kompleman, C3'tür. Bu kompleman dolaşan kan içinde hemen hemen antikorlar kadar yani ml'de 1-2 gram bulunurlar. Klasik yolla kazanılmış bağışıklıktan doğal bağışıklığa C1qpr kompleksiyle geçiş olmaktadır. Bu da mikroorganizmaların yüzeylerine C3b komplemanının tutunmasını artırır.
- Komplemanların organizmada bulunması şarttır. İmmünobiyolojide görev yaptıklarından eksikliklerinde bazı hastalıklar olur. Bunlar immün kompleks hastalıkları ve otoimmün hastalıkları şeklinde kendini gösterir.