

# ANTIJENLER

# 7-ANTİJENLER

- Organizmaya verildiklerinde kendilerine karşı bağışıklık reaksiyonlarının başlamasına neden olan ve bu reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan antikorlarla kompleks oluşturan moleküllerdir. Antijenler aynı zamanda T hücrelerinin reseptörleri (TCR) ile bağlantı kurarlar.
- Antijenler “Ag” simgesiyle gösterilirler. Antijenler mikroorganizmalar olabildiği gibi organizmaya yabancı olan çoğunlukla proteinler olmak üzere yağlar, kabohidratlar , kimyasal maddeler, enzimler gibi moleküller de olabilir.
- Antijen molekülü bütünüyle antikorla bağlanmaz. Antijenik görev yapan küçük moleküllere hapten denir.
- Örn: Dinitrofenol büyük moleküllere tutunarak taşınır. Bu proteine taşıyıcı protein denir. Taşıyıcı proteinler olmadan diğer moleküller görev yapamaz. Protein üzerinde o proteini tanıtan determinantlar vardır.

# Antijenlerin iyi bir antijen olabilmesi için belli özellikleri olması gerekir. Bunlar:

1. Molekül organizmaya yabancı olmalıdır. Bir hayvanın kendi molekülleri kendisine karşı antijen değildir ancak başka hayvanda antijen özelliği gösterir. Prensipde molekül konağın moleküllerine ne kadar yabancı ise o kadar iyi antijendir.
2. Molekül ağırlığı 5000 kDa olmalıdır. Bunun yanında istisnalar da olabilir.
3. Antijen immün sistemi uyaracak süre kadar konakta kalabilmeli, hemen öldürücü toksik etki göstermemelidir.
4. Bir determinant grup protein tabiatında ise 5-6 aminoasit bir determinant oluşturur. Karbohidrat yapısında ise 7-8 monosakkarit determinantı oluşturur. Antijen determinant grupları içinde aminoasit dizisi çok önemlidir. Uç molekülde olan aminoasit antijeniteyi etkiler. Örneğin tirozin a.a.'inin uçta olması antijeniteyi artırırken iç kısımlarda olması antijeniteyi azaltır. Bu durum karbohidrat yapısındaki determinantlar içinde geçerlidir. Glikoz molekülü uçta ise antijenik özellik gösterir.

5. Elektrik yüküne sahip olmalıdır ve bu şekilde immün sistem hücrelerine daha kolay girmelidir.
6. Antijen moleküllerinin yüzey molekülleri antijenliğin ortaya çıkmasında önemli faktördür. Molekülün dış yüzeyinde olan ve antikörle reaksiyona girecek olan molekül gruplarına **immüno dominant determinantlar** denir. Bazıları zincirin içinde ise bunlara **sessiz veya uykuda olan determinantlar** denir. Antijenik molekülde determinantların yüzeyde birbirine yakınlığı veya uzaklığı önemlidir.
7. Molekülün kimyasal yapısının üç boyutlu olması antijenik özelliğini belirler. Molekülün ortopara ve meta şeklindeki uzayda dizilişleri antijeniteyi etkiler. Molekül meta formunda iken sülfonat bağlanırsa antijenite maksimum düzeydedir. Orto durumunda iyi, para formunda bağlandığı zaman zayıf antijenite gösterir.
8. Antijen molekülünün çözünürlüğünün metabolize edilmesi antijenliği etkiler. Eğer bir molekül vücut sıvılarında kolayca metabolize oluyorsa bu iyi antijendir demektir.

9. Molekölün agregatlar halinde olup olmaması da antijeniteyi etkiler. Serbest olunca iyi antijendir.
10. Molekölün dozu ve verilif şekli antijeniteyi etkiler. Eğer deriden verilirse kan hücrelerine ulaşması daha yavaş olacaktır. Damardan verilirse daha çabuk antikor oluşumuna neden olur.
11. Antijenlerin immün cevapta molekül çeşiti antijeniteyi etkiler bir polisakkarit insan ve fareler için antijenik olduğu halde kobay ve tavşanlar için antijenik değildir. Bunun nedeni T lenfositlerindeki CD markerlerdir.
12. Antijenlerde molekülün uzaydaki konumu yani L ve D durumları antijeniteyi etkiler.
13. Antijenler timusa bağlı ise antijenite özelliği T lenfositlerine bağanırsa ortaya çıkar. Timusa bağlı olmayan antijenler ise bazı endotoksinler ve polisakkaritlerdir. Bunlar T lenfositlerine bağlanmazlar. B lenfositlerine bağlanarak antijenik özellik gösterirler.
14. Antijenler taşıyıcı proteinlere bağlansalar bile, faaliyet gösteremezler. Bunun için yardımcı maddelere yani adjuvanlara ihtiyaç duyarlar. Adjuvanlar antijenlerin hareketini hızlandırır.

# *ANTİJEN ÇEŞİTLERİ*

1. ***PROTEİNLER:*** Molekül ağırlıkları büyük ise iyi antijendir. Örneğin interferon, protozoonların hücre zarları, bakteri duvarı, hormonlar, virüs kılıf proteini bunlara örnektir. Bakteri kamçısı proteindir ve H- antijeni olarak bilinir. Kamçıdan küçük olan pililer K Antijeni olarak bilinirler. Bakterini duvar yapısı D antijeni olarak bilinir.
2. ***POLİSAKKARİTLER:*** Genelde iyi antijen değildirler. Yapı olarak hareketli olduklarından kolaylıkla kompleks yapılarını kaybedebilirler. Ancak bir protein ile birleşirse antijen özelliğini kazanırlar.

- 3. LİPİTLER:** Zayıf antijenlerdir. Çünkü yapıları kolayca bozulabilir.
- 4. NÜKLEİK ASİTLER:** antijen özellik gösterirler. Yapılarındaki ufak değişiklik, organizmada otoimmün denen düzensizliklere neden olur.
- 5. EKSOTOKSİNLER:** Bakterilerin salgıladıkları maddelerdir. İyi antijendirler. Eksotoksinler kendilerine özgü antikorların meydana gelmesine neden olurlar. Meydana gelen bu antikora da antitoksinler denir.
- 6. VİRÜS ANTİJENLERİ:** Virüsün örtüsünü oluşturan kapsomerlerdir.
- 7. HÜCRE YÜZEY ANTİJENLERİ:** Bunlar iki çeşittir. a- Kan grubu antijenleri: Eritrositlerdeki trisakkaritlere tutunurlar. B- Doku uygunluk (MHC'ler) antijenleri: Çekirdekli hücrelerin zarında bulunur ve doku naklinde önemlidir.

# LABORATUVARDA DENEYSEL OLARAK KULLANILAN ANTİJENLER

1. Bakteri lipopolisakkaritleri *E.coli* 'den elde edilir. Timusa bađlı olmayan lenfositler için antijenik etki gösterirler.
2. Sığır serumu albuminleri
3. Bakteri kamçısındaki flagellin proteini
4. Ig G
5. Lizozimler
6. Özel bir teknikle yıkanarak kullanılan koyun eritrositleri
7. Tetanoz toksoidleri
8. TGAL (Tirozin Glutamik Asit –Alanin-Lizin) denilen kısa zincirli amino asit



# ADJUVANLAR

- Antijenleri hızlandıran ve daha etkili hale getiren maddelerdir. Çeşitli adjuvanlar şunlardır:
  1. Al ve Ca bileşikleri
  2. Su içine yağ karıştırılarak elde edilen solusyonlar
  3. Bazı anerobik *Cornyneobacterium* 'lar
  4. Bazı *Mycobacterium* ' lar ( özellikle T hücrelerini aktifleştirirler)
  5. Bordetella pertusis hem T hemde B lenfositlerini aktifleştirirler.
  6. Bakteri polisakkaritleri özellikleri B hücrelerini aktifleştirir.
  7. A, E vitaminleri
  8. Kaolen (kil Türü)
  9. Silikat

# *ANTİJEN - ANTİKOR REAKSİYONLARI*

- Antijenin antikorla birleşmesi özel ve seçici bir olaydır.Çünkü belli bir antikor, değişik antijenler karşısında özel olarak sadece kendisine uyan antijenle birleşmektedir. Antijenle antikor arasında birleşme kovalent bağlarla değil, elektrostatik, van Der Waals kuvvetleri ve hidrojen bağlarıyla olur. Bu iki molekül arasındaki bağın gücünü, antijenin birleşme yeri (epitop) ile antikorun bağlanma yeri (paratop) arasındaki sıkı temasın genişliği belirler.

# 8-SÜPER ANTİJENLER

- T hücrelerinin aktifleşmesini sağlayan moleküllerdir. Normal antijenlerden farklı olarak hücre içi işlemden geçmeksizin, doğrudan MHC II moleküllerinin antijen bağlayan yerine yüksek afiniteyle bağlanırlar. Buna karşılık MHC I moleküllerine bağlanmazlar. Süper antijen MHC kompleksi T hücreleri reseptörlerine (TCR) V segmentinin  $\beta$  zinciri ile bağlanırlar oysaki normal antijenler T hücrelerinin reseptörlerine hem  $\alpha$  hem  $\beta$  zincirleri ile bağlanırlar.
- Süper antijenler belirli V genini taşıyan bütün T lenfositleri ile reaksiyona girerler. Normal antijenler CD4+ T hücrelerini en küçük oranda aktifleştirirken süper antijenler yüksek oranda aktifleştirirler.
- Süper antijenler sadece T hücrelerini değil B hücrelerini, APC'leri ve fagositleri aktifleştirirler. Bunlar makrofajlarda IL-12 yapımını indükleyerek antijen-spesifik Th1 hücrelerinin cevaplarını artırır ve dendritik hücrelerin olgunlaşmalarını sağlarlar. Süper antijenler hem MHC II hemde TCR moleküllerine bağlandıkları için, T ve B lenfositlerinin karşılıklı ilişkilerine aracılık ederler.

## Süperantijenler endojen ve eksojen olarak ikiye ayrılırlar:

1. ***Endojen Süperantijenler:*** Fare ve insanda bulunan retroviral süperantijenler bu gruptadır. Endojen süperantijenler, B hücrelerinden salgılanırlar ve timositlerde sistemik anerjiye yol açarlar. HIV virusünün bir proteini ve kuduz virusünün nükleo kapsit proteini insanda süper antijen olarak bulunur.
2. ***Eksojen süperantijenler:*** Çoğunlukla bakteriyal eksotoksinlerdir. En iyi bilinenleri stafilokok enterotoksinleri ve streptokok pirojenik eksotoksinleridir. Bunlar toksik şok sendromlarını tetikler. Bu iki bakterinin toplam 19 süperantijen oluşturduğu belirlenmiştir.

# 9-ADHEZYON MOLEKÜLLERİ

- Hücreler arası etkileşimleri örneğin, Lökosit ile lökosit arasında; Lökosit ile ayrı ayrı endotel hücresi, düz kas, ekstraselüler matriks ve interstisyel hücre arasında bağ kuran moleküllerdir. Bunlardan İntegrinler, hücreyi dış ortama bağlar; Kaderinler ise iki hücreyi birbirine bağlar ve dimerler şeklindedir.
- Bu moleküllerin, dolaşımdaki lökositlerin inflamasyon bölgesine göç etmelerinde, lenfositlerin kan ve lenfoid dokular arasındaki sürekli dolaşımının sağlanmasında önemli rolleri vardır. Adhezyon molekülleri bazı fizyolojik olaylara da katılırlar.
- Örneğin, embriyogenez sırasında embriyonik hücrelerin spesifik dokularla seçici birleşirler.
- İnflamasyona, yara iyileşmesine, septik şoka, trasnplant rejeksiyonuna (doku transplantasyonunun uyumsuzluğunda), kanser ve arteroskleroz (damar sertleşmesi) oluşumu gibi birçok patolojik olaya aksesuar moleküller olarak katılırlar. Ayrıca bu moleküllerden bazıları, günümüzde diagnostik (teşhis) ve prognostik (tedavinin takibi) amaçla klinikte değerlendirilmektedir.

# Adhezyon molekülleri dört grupta toplanmıştır;

## A- SELEKTİNLER:

- Selektinler yeni keşfedilmişlerdir. Bu ailenin üç üyesi şunlardır:
- 1- Endotelyal (E) selektin (ELAM-1)
- 2- Trombosit (P) selektini (PADGEM veya GMP-140)
- 3- Lökosit (L) selektini (MEL-14)

## B- İNTEGRİNLER

Hücre içi sinyalleşmede görev aldıkları bilinmektedir. İntegrinlerin, bir taraftan fibronektin ve vitronektin gibi ekstraselüler matriks proteinlerine, diğer taraftan intraselüler aktin filamentlerine bağlanması, hücre iskeletinin yeniden organizasyonunu kontrol eden sitoplazmik kinazların, büyüme faktörleri reseptörlerinin ve iyon kanallarının aktivitelerini düzenleyen sinyallerin meydana gelmesine neden olur.

## ***C- İMMÜNİGLOBULİN SÜPERAİLESİ***

Bu grupta interselüler adhezyon molekülleri (ICAM) olarak ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 bulunur. ICAM-1, İmmünoglobulin benzeri beş domaine sahiptir. Ligandı LFA-1 (Lenfosit Fonksiyon Antijeni) ve MaC-1'dir. Bu ligandalar ICAM-1 üzerindeki farklı domainlere bağlanırlar. ICAM-1 düşük düzeyde sadece endotel hücrelerinde ve lenfositlerde sentezlenirler, sitokinlerle uyarılınca sentezleri artar.

## ***D- KADERİN (Cadherin) AİLESİ***

Birçok dokuda hücrenin hücreye adhezyonunda kalsiyuma (Ca<sup>++</sup>) bağımlı olan bu moleküller görev alır. Kaderinler aynı tip epitel hücrelerini birbirine bağlar. Epitel kaderin'leri (E-Kaderin veya Uvomorulin) hakkında pek çok bilgi vardır. E- Kaderin dimerleri hücreleri birbirine fermuar şeklinde bağlar. Hücreler arası kontakt sinyalleri, hücre içine kateninler (catenin) aracılığıyla aktarılır.