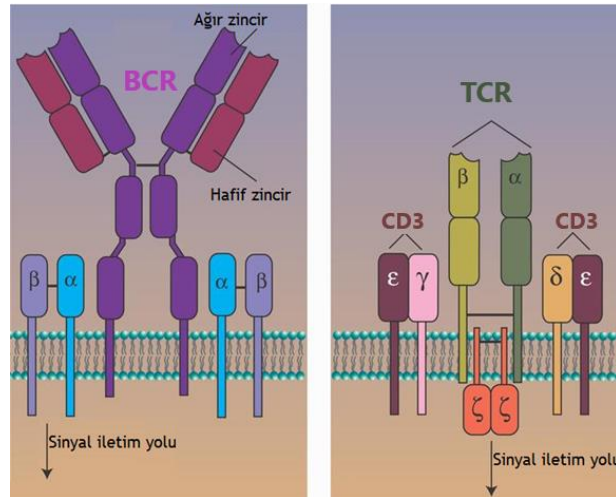


Edinsel İmmün Sistem Tarafından Antijen Tanınması:

Edinsel immün cevaplar antijene özgüdür. Antijen tanınmasında B-lenfosit membranına bağlı antikorlar (immünglobulinler, BCR) ve T-lenfosit membranına bağlı T hücre reseptörleri (TCR) görev yapar. Bunlar, dışarıdan gelen uyarıyı algılar ve reseptörün eksprese edildiği hücrede cevap oluşumunu tetikler.

Antijen reseptörleri T- ve B-lenfositlerde klonal olarak dağılmıştır. Her klonun reseptörü diğerinden farklıdır ve farklı antijenleri tanıma yeteneğindedir. Lenfosit klonlarının tanıyabildiği antijenik çeşitliliğe “*antijen repertuarı*” denir. B-lenfositlerin reseptörleri kimyasal olarak farklı makromolekülleri (protein, lipit, karbonhidrat, nükleik asitler vb) konformasyonel (şekilsel) olarak tanıırken, T-lenfositler sadece APC tarafından MHC molekülleri ile kendilerine sunulan peptitleri tanıır. Antijen reseptörü üzerinde antijen tanınmasında görev alan **değişken bölgeler (variable regions, V bölgeleri)** ile, yapısal bütünlük sağlayan ve efektör fonksiyonları üstlenen **sabit bölgeler (constant regions, C bölgeleri)** bulunur. V bölgelerinde dizi değişikliği oldukça kısa bir bölgede yer alır, bu bölgeye “*aşırı değişken bölge (hypervariable region= complementarity determining region= CDR bölgesi)*” denir. CDR bölgeleri sayesinde molekülün temel yapısı korunarak maksimum sayıda değişkenlik sağlanmış olur.

Antijen reseptörleri hücre içersine sinyal iletimini sağlayan çeşitli moleküller ile non-kovalent olarak bağlı bulunur. Antijen tanınmasını takiben hücre içersine aktivasyon sinyallerinin iletimi bu sinyal iletim molekülleri tarafından gerçekleştirilir. B-lenfositlerdeki antijen reseptörü ve sinyal iletim kompleksi birlikte B hücre reseptör kompleksini (**BCR**), T-lenfositlerdeki antijen reseptörü ile sinyal iletim kompleksi birlikte T hücre reseptör kompleksini (**TCR**) oluşturmuş olur. Birbirine komşu en az iki antijen reseptörünün antijenle bağlanması sonucunda reseptörler bir araya gelerek bir küme oluşturur: “**Çapraz bağlanma**”. Bu sayede her reseptör kompleksinin sinyal iletim molekülleri de birbirine yaklaşmış olur. **Sinyal iletiminin olabilmesi için antijenlerin reseptörlere çapraz bağlanmaları şarttır.** Sinyal iletim proteinlerinin sitoplazmik kuyruklarında bulunan enzimler hücre içersinde sinyal iletiminde görevli diğer proteinlerin fosforilasyonunu katalizler ve bunun sonucunda reseptörün bağlı bulunduğu hücre aktive olur. TCR ve BCR arasındaki farklar tablo 3’de özetlenmiştir.

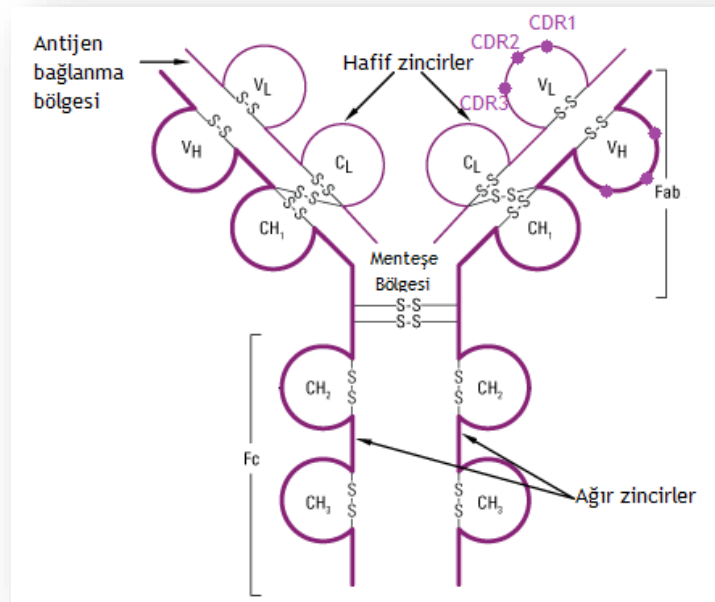


Tablo 3: BCR ve TCR farkları

| Özellik | BCR | TCR |
|--------------------|--|--|
| Taninan antijen | Bütün makromoleküllerin konformasyonel epitopları | APC tarafından MHC ile sunulan peptidlerin linner epitopları |
| Antijen repertuarı | $>10^5$ | $>10^{11}$ |
| Antijen tanınması | Ig molekülünün ağır ve hafif zincirlerinin oluşturduğu V bölgesi | α ve β zincirlerinin oluşturduğu V bölgesi |
| Sinyal iletimi | Ig α ve Ig β molekülleri ile | CD3 kompleksi ile (özellikle ξ molekülü) ile |
| Efektör fonksiyon | Salgısal Ig'lerin Fc bölgesi ile | YOK |
| Serbest form | VAR | YOK |
| İmmün yanıt | Hüморal | Hücrese |

Antikorlar:

Bir araya geldiğinde "Y" şeklini alan, birbiri ile identik (aynı) iki ağır zincir ("**Heavy chain**", **H zinciri**) ve yine birbiri ile identik iki hafif zincir ("**Light chain**", **L zinciri**) olmak üzere, disülfid bağları ile birbirine bağlanan dört adet polipeptit zincirinden oluşan bir moleküldür.



Hafif zincir üzerinde bir adet değişken (V) ve bir adet sabit (C) bölge bulunurken, ağır zincir üzerinde bir adet V bölgesi, 3-4 adet C bölgesi bulunur. V bölgeleri üzerinde üçer adet aşırı değişken bölge (**CDR**) bulunur. Bunlar içerisinde **CDR3**, V ve C bölgelerinin birleşim yerine en yakın olacak şekilde lokalize olmuştur ve tanıdığı antijenik çeşitlilik en fazladır.

Ağır ve hafif zincirlerin V bölgelerinin karşılıklı gelmesiyle oluşan antikor domeynine **Fab** ("Fragment antigen binding") kısmı denir ve antijeni bağlamakla görevlidir. Sadece ağır zincirin C bölgelerinin karşılıklı gelmesiyle oluşan molekülün bacakları ise proteolitik yıkıma en hassas olan bölgeyi oluşturur ve **Fc** (Fragment crystalline) bölgesi adını alır. Fc bölgesi molekülün biyolojik aktivitesinden ve efektör fonksiyonlarından sorumludur. Her Ig molekülü, iki adet Fab bölgesi ile bir adet Fc bölgesi taşır.

Fab ve Fc bölgeleri arasında kalan esnek bölge "**menteşe bölgesi (hinge region)**" olarak adlandırılır. Bu bölge molekülün kollarının, birbirinden farklı uzaklıktaki epitopları bağlamak üzere açılıp kapanmasına, bu sayede daha fazla antijenik epitopu yakalayarak çapraz bağlanma gerçekleşmesine olanak verir.

Bir immünglobulin molekülü iki tip hafif zincir taşıyabilir: κ (kappa) ve λ (lambda). Bu zincirlerin C bölgeleri birbirinden farklı, ancak fonksiyonları aynıdır. İkisi birbiriyle identik olmak kaydıyla, bir ağır zincir molekülü herhangi bir hafif zincir molekülü ile eşleşebilir. **Hafif zincirlerin molekülün isimlendirilmesinde veya efektör fonksiyonlarında herhangi bir rolü yoktur.** Bir B-lenfosit klonunun hayatı boyunca hafif zincir sınıfında değişiklik olmaz.

İmmünglobulin molekülünün ağır zincirleri beş tip olabilir ve taşıdığı ağır zincir tipine göre isimlendirilir:

- α (IgA),
- μ (IgM),
- δ (IgD),
- γ (IgG),
- ϵ (IgE).

Farklı izotiplerin fiziksel ve biyolojik özellikleri birbirinden farklıdır. Toy B lenfositlerin antijen reseptörleri IgM ve IgD yapısındadır. Antijenle karşılaşma veya Th ile uyarım sonucunda antijene özgül B-lenfosit klonu genişler ve farklılaşarak antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşür. İlk oluşan B-lenfositler IgM salgırlar, ancak zaman içerisinde aynı antijene karşı farklı ağır zincirler taşıyan antikorları sentezlenmeye başlar. Bu olaya "**izotip dönüşümü**" denir. İzotip dönüşümü esnasında ağır zincir molekülünün sadece C bölgelerinde değişiklik olur. V bölgeleri değişmediğinden antikorun antijen tanıma özgüllüğü değişmez.

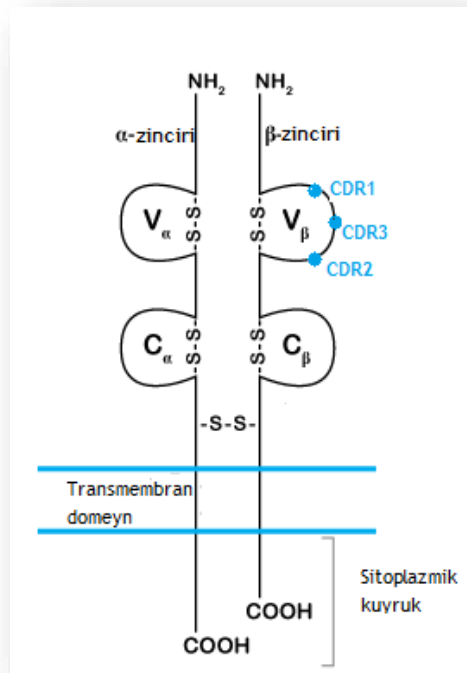
Bir Ig molekülünün sadece bir Fab bölgesinin antijenin bir epitopuna bağlanmasının kuvveti "**afinite**" olarak isimlendirilir. Afinite sıklıkla disosiasyon (ayırma) sabiti (Kd) şeklinde ifade edilir. Kd, bir solüsyondaki kullanılabilir antikor moleküllerinin yarısını doldurmak için gerekli olan antijenin molar konsantrasyonudur. Kd değeri ne kadar düşükse, antikorun antijene afinitesi (ilgisi) o kadar yüksek demektir. Etkenle vücudun ilk karşılaşmasında ortaya çıkan primer immün yanıtta salgılanan antikorların Kd değeri 10^{-6} - 10^{-9} M arasıdayken, etkenle tekrarlayan karşılaşmalarda ortaya çıkan sekonder immün yanıtta salgılanan antikorların afinitesi yükselir: 10^{-8} - 10^{-11} M. Antikorun antijen bağlama gücünde ortaya çıkan bu artışa "**afinite olgunlaşması**" denir.

Bir antikorun her iki Fab bölgesinin antijen ile bağlanmasının kuvveti "**avidite**" olarak isimlendirilir. **Avidite daima, afinitelerin toplamından daha büyüktür.** Monomer (tek) olarak bulunan IgG, IgD ve IgE moleküllerinin iki

adet, dimer (ikili) veya trimer (üçlü) olarak bulunabilen IgA molekülünün dört veya altı adet, pentamer (beşli) olarak bulunan IgM molekülünün ise 10 adet antijeni bağlama yeteneği vardır. Bu nedenle en kuvvetli ve hızlı immün yanıt, IgM molekülü tarafından ortaya çıkartılır.

T Hücre Reseptörü:

Bir α ve bir β zincirinin oluşturduğu heterodimer yapısındadır. Her iki zincir üzerinde bir adet değişken (V), bir adet sabit (C) bölge bulunur. V bölgesinde, tıpkı Ig molekülünde olduğu gibi, üç adet **CDR** bölgesi bulunur. Ancak Ig molekülünden farklı olarak, CDR3 bölgesi molekülün ortasında yerleşmiştir.

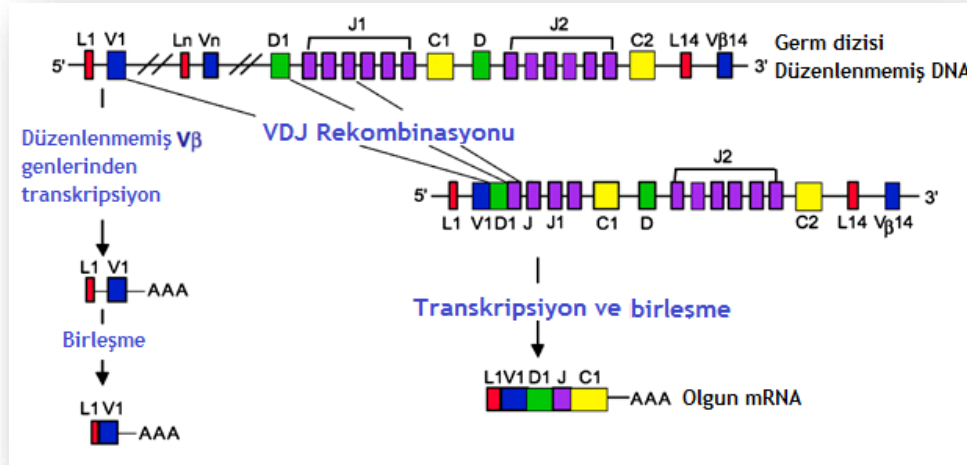


Antikorlardan farklı olarak TCR'de her iki zincir de plazma membranına demirlemiştir. **TCR'nin salgısal formu yoktur, efektör fonksiyonlar üstlenmez, sınıf değişimi gözlenmez, afinite olgunlaşması izlenmez.** TCR'lerin antijene afinitesi immünglobulinlerden düşüktür.

Her TCR molekülü, kendilerine APC üzerinde yer alan MHC molekülleri ile sunulan 1-3 adet peptit rezidüsünü tanıyabilir. Antijen tanınması gerçekleştikten sonra, T-lenfositlerin ko-reseptörleri (CD4 veya CD8) tarafından MHC molekülü tanınır ve TCR ile ilişkili bir protein kompleksi olan CD3 molekülleri tarafından sinyal iletimi gerçekleştirilir.

Olgunlaşmakta olan lenfositler çeşitli aşamalarda seçime uğrar. İnmatür T-lenfositler olgunlaşırken sadece MHC moleküllerini tanıyabilen klonlar seçilir: **Pozitif seçim**. Ancak, konağın kendisine ait antijenleri tanıyarak onlara cevap verebilecek T-lenfosit klonları ortadan kaldırılır: **Negatif seçim**.

T- ve B-lenfositlerin antijen reseptörleri, lenfosit olgunlaşması esnasında rekombine olan farklı gen segmentlerinden oluşturulur. Rekombinasyon esnasında nükleotid dizilerinin değişimi sonucunda klonlar arasındaki antijenik çeşitlilik sağlanmış olur. **Lenfositlerin antijen reseptörlerinin ekspresyonu, reseptörlerin V bölgelerini kodlayan gen segmentlerinin somatik rekombinasyonu ile gerçekleşir.** H zincir ve TCR- α zincir lokusu insanda 14. kromozomda, κ zincir lokusu 2. kromozomda, TCR- β zincir lokusu 7. kromozomda lokalizedir. Bütün reseptör gen lokuslarında V, J ve C genleri bulunur. **Sadece Ig ağır zincir ve TCR- β zinciri lokuslarında D gen segmenti yer alır.**



Bir VH gen segmentinin bir D ve bir J segmenti ile rastgele rekombinasyonu sonucunda bir B-lenfosit klonu gelişir. Bu B-lenfosit klonu, H zincir lokusunda rekombine olmuş bir V-D-J kompleksi taşır (Örn; V1D1J1, V1D7J3 vb). Transkribe olan V-D-J kompleksi primer RNA'da ilk C bölgesi olan C μ 'nün yanına dizilerek bir IgM klonunu oluşturur. Ig ve TCR molekülünde yer alan V, D ve J gen segmentleri tabloda verilmiştir.

Tablo 4. V, D ve J gen segmentleri

| | Ig | | TCR | |
|-----------------------|-------------|-----------------|-------------------|-----------|
| | Ağır zincir | K hafif zinciri | α -zinciri | B-zinciri |
| V gen segmenti sayısı | 45 | 35 | 45 | 50 |
| D gen segmenti sayısı | 23 | 0 | 0 | 2 |
| J gen segmenti sayısı | 6 | 5 | ~50 | 12 |

KAYNAK:

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