

Kaleyi Koruyan Doğal Korumalar

Prof.Dr. Adil Denizli & Süleyman Aşır
Hacettepe Üniversitesi,
Kimya Bölümü, Biyokimya A.B.D.

Son zamanlarda hayvanlar üzerine yapılan deneyler, bağışıklık sisteminin ilk dönemlerinin gerçekten ne kadar önemli ve karmaşık olduğunu göstermektedir.

Bulaşıcı ajanların vücuda girdikleri andan bağışıklık sisteminin büyük silahları olan B ve T hücreleri barışı tekrar sağlayana kadar, farklı hücreler görevler üstlenmektedir. Bu öncü hücreler iki önemli görev yerine getirmektedirler: Destek gelene kadar enfeksiyonun yayılımını azaltmak ve daha sonra gelen hücrelere -spesifik antijen formunda- bilgi sağlamak.

Önemle vurgulanan nokta T-hücrelerinin olay yerine gelmeden önce, gerekli stratejilerin geliştirildiği yönündedir. İnsanlarda T-hücre bölünmesinin tam olarak artıp etkinleşebilmesi için yedi gün gerekmektedir. Bu oldukça uzun bir

zamandır. Eğer bir bakteriyel enfeksiyonunuz varsa ve bakteri her 40 dakikada bir bölünüyorsa, T-hücreleri tam olarak görevine başlamadan çok önce ölmek üzere olurdunuz.

Farelerde Listeria bakterileri kullanılarak bu doğal mekanizma tüm ince ayrıntılarıyla ortaya çıkarılmıştır. Listeria monocytogenes özellikle bu olaylar hakkında iyi bir model oluşturmaktadır. Hücreler arası parazitler olarak bilinen bu bakteriler, hücre içerisine yerleşerek enfekte etmekte ve buradaki idareyi ele geçirmektedirler. Bağışıklık sistemi sadece vücutta dolaşan parazitleri yok etmekle kalmayıp, aynı zamanda parazitlerin gizlendiği hücrelerin öldürülmesini de sağlamaktadırlar. Araştırmacılar mikropların bağışıklık sistemini tetikleyen alarmları nasıl başlattığını

açıklamışlardır.

İltihap alanına ilk gelen hücreler netrofillerdir. Bir mikrop ya da kıymık hiçbir fark gözetmeden, spesifik olmayan bu hücrelerin hemen dikkatini çekmektedir. Nötrofiller en kaba silahlarıyla hemen harekete geçerek enfeksiyon ajanının diğer dokulara geçmesini engelleyerek olası hasarı kontrol altına almaya çalışırlar.

Nötrofiller istilanın yayılmasını engellemekten başka, genel tehlike sinyalleri göndererek vücutta bir şeylerin yolunda gitmediğini bildirirler. Bu, bir tehlikenin fark edildiğinin erken uyarısıdır, fakat tehlikenin gerçek tabiatını bildirmemektedir.

24 saat içerisinde çıkagelen makrofajlar, bu sinyale cevap olarak ikinci bir bağışıklık hücre dalgasıdır. Bu isim tam olarak "büyük yiyciler"

anlamına gelmektedir. Makrofajlar basitçe yabancı maddelerin tümünü çevreleyip yutarak içine almaktadırlar. Bu geniş hücreler bir düşmanı yuttuklarında "aktif" olurlar ve sitokinler olarak bilinen haberci

Makrofajlar aynı zamanda bir mikrobi içerisine aldıklarında, daha sonra gelecek lenfositler için istilacının biyolojik kimliğini düzenlerler. Mikrobi vacuole denilen bir kabarcık içerisine

T-hücrelerine sunulurlar. Makrofajlar bu kanıtı sunmak için MHC (Major Histocompatibility Complex) denilen ambalajlama ve nakletme sistemini kullanırlar.

Mikrobik düzeyde bile kıran

Bulaşıcı ajanların vücuda girdikleri andan bağışıklık sisteminin büyük silahları olan B ve T hücreleri barışı tekrar sağlayana kadar, farklı hücreler görevler üstlenmektedir. Bu öncü hücreler iki önemli görev yerine getirmektedirler: Destek gelene kadar enfeksiyonun yayılımını azaltmak ve daha sonra gelen hücrelere -spesifik antijen formunda- bilgi sağlamak.

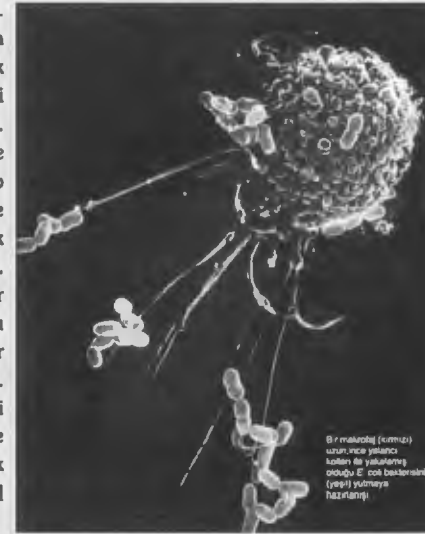
Mikrobik düzeyde bile kıran kırana bir rekabet dünyası geçerlidir. Listeria hücre içi bir parazit olduğu için, kendini yutan hücrenin üstesinden gelebilir

kimyasal moleküller salarlar; özellikle de tümör nekroz faktörü ve interlökin-12. Bu haberciler bağışıklık sisteminin çoğu durgun hücrelerini tetikleyerek tehlikenin gerçek olduğunu belirtir ve daha karmaşık sinyal moleküllerinin salınmasına neden olurlar.

Makrofajlar aynı zamanda daha saldırgan hale gelerek enfeksiyon bölgesindeki bakterilere saldırırlar. Araştırmacıların deyişiyle "Makrofajlar, lenfositler bölünüp bölünmemeye karar verene kadar bakterileri çiğneyerek kontrol altında tutarlar".

Makrofajlar Listeria'yı alırlar ve ilk sitokinlerin olduğu sistemi çalıştırırlar. Makrofajlar orada olmazsa fare ölür. Sitokinlerin birçok dokudaki damarlar ve hücreler üzerine etkileri vardır - bir çeşit bağışıklık sistemi reaksiyon dengesini oluştururlar.

gömerler ve parçalara ayırmaya başlarlar. Bu parçalar daha sonra tekrar ambalajlanıp hücre yüzeyinde sergilenir. Tıpkı bir duruşmadaki son karardan önce sunulan kanıt gibi bağışıklık tepkisine: yardımcı



Bir makrofaj (sarı) uzun ince yalancı kollarını kullanarak ölümlü E. coli bakterisini (beyaz) yutmayı hazırlanıyor.

kırana bir rekabet dünyası geçerlidir. Listeria hücre içi bir parazit olduğu için, kendini yutan hücrenin üstesinden gelebilir. Bazı durumlarda vacuolden kurtulmak için kabarcığı delerek makrofajın merkezine doğru kaçabilmektedir. Bu kısa süreli bir kaçıştır ve hatta omurgalıların da bağışıklık sistemi ek bir numara geliştirerek daha kötü bir durumla karşılaşmalarına neden olur. Hücre içi özellikle bir virüs tarafından ihlal edildiğinde tamamlayıcı koruma mekanizması T-hücrelerini uyarmaktadır.

Bu mekanizma, hücre sitoplazmasına giren her şeyi parçalara ayırmakta ve kesilmiş protein parçalarını Sınıf I MHC moleküllerine bağlı olarak hücre yüzeyine göndererek öldürücü T-hücrelerinin denetimine sunmaktadır. Eğer hücre yüzeyinde Listeria'nın bir

bayrağı dalgalanıyorsa, öldürücü T-hücreleri bunu fark edip hücreyi yok ederler ve bununla birlikte biyolojik olarak Listeria'ya saldırmaya programlanmış daha fazla benzer T-hücresinin üretilmesi için sinyaller gönderirler.

Bu yeni T-hücreleri düşmanı her zaman hatırlarlar ve bağışıklık sisteminin spesifik tepkisinde baş rol oynarlar. Fakat orijinal doğal tepki olmadan bunların hiçbirinin gerçekleşme olasılığı yoktur. Gerçekte, reaksiyon tonunu ayarlayan, tepkinin spesifik olmayan bağışıklık kısmıdır.

Son 20 yılda, bilimadamları T-hücreleri hakkında iki temel kural öğrendiler hücreler istilacının tümünü değil küçük bir parçasını görmektedirler ve bu küçük parçaları sadece MHC diye bilinen büyük moleküller tarafından sergilenirse tanıyabilmektedirler.

MHC vücuttaki her hücrede bulunan hücrenin "kendine ait"

olduğunu belirten bir işaretleme dizisidir. Gerçekte cerrahlar organ reddinden bahsettiklerinde, aslında alıcının bağışıklık sisteminin verilen organa şiddetli bir şekilde saldırılmasına yol açan, kendisine ait olmayan MHC molekülleri taşıdığı kastedilmekte ve bu organ yabancı olarak tanımlanmaktadır.

MHC molekülleri kan gruplarında olduğu gibi insandan insana farklılık göstermekte ve başlıca iki gruba

ayrılmaktadır: Sınıf I MHC (en az 200 olası yapı vardır ve her insanda 6 tane bulunur) ve Sınıf II MHC (yaklaşık 230 olası yapı vardır ve her insanda 8 tane bulunur). Sınıf I molekülleri her hücrede bulunur ve genel denetimi sağlarlar. Sınıf II molekülleri ise sadece belirli özel hücreler üzerinde bulunurlar. İki tipteki MHC molekülleri iki tipteki T-hücresi tipinin varlığına kanıt oluşturmaktadır. Öldürücü T-hücreleri Sınıf I MHC moleküllerinin tuttuğu antijenleri tanıırken yardımcı T-hücreleri Sınıf II MHC moleküllerinin yakaladığı antijenleri tanımaktadır.

İşin tuhafı şu ki, bu karmaşık oluşum vücuttaki her hücrede meydana gelen kuvvetli fakat normal olan geri dönüşümün bir yan ürünüdür. Hücresel metabolizmanın enerjiyi koruyan ekolojisi, kumazca proteinleri tekrar kullanılmadan önce küçük bileşenlerine ya da peptidlere

ayrılmaktadır.

MHC moleküllerinin peptidleri sunuşu üzerine çalışan bilimadamların proteinlerin sürekli olarak sentezlenip, sürekli olarak parçalandığını söylüyor. Peptidler "kendileri" olarak tanınırlarsa vücuttaki diğer hücreler onlara karşı hoşgörülü olacaktır.

Bu döngü endüstriyel bir yıkım-proteinleri dağıtmak, enkazı forklift kamyonları filosu ile taşımak ve ufak parçaları yavaşça hücre yüzeyine hareket edecek demiryolu arabalarına yüklemek işleme benzetilebilir. Bu olay enfeksiyon olmadıkça genellikle dikkati çekmemekte ve ne olursa olsun gün boyu devam etmektedir.

Solunum sistemi epitel hücrelerine grip virüsü bulaştığında, virüs bu hücrelerin sitoplazmasına geçer ve viral proteinler üretmeye başlar. Araştırmacıların deyimiyile "Şu anda, virüsten gelen yeni kaynaşmış proteinlerle tanışmaktasınız".

Peptidler geri dönüşüm işlemiyle üretildiklerinde, yerel taşıma aygıtları olarak bilinen TAP (transport associated with antigen processing)

proteinleri tarafından alınmadıkça hiçbir yere gidemezler ve hücre-endoplazmik retikulum (ER) ya da ER boyunca kıvrılan bir çeşit montaj hattına eşlik ederler.

Sınıf I MHC molekülleri, sonsuz bir yük trenindeki kömür vagonları gibi ilerlemektedirler.

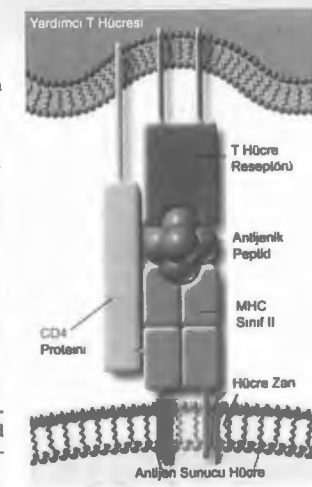
Peptidler her MHC molekülüne uymamakta Sınıf I treninde altı farklı şekilde 'vagon' bulunmaktadır. Eğer bu ağza açık silolara hiçbiri uymazsa, kolayca ayrılırlar. Doğa, MHC moleküllerini doğru çeşitli yüklerle bir araya gelmesi için tasarlamış ve boş kalanların geri dönüşümünden de hiçbir zaman vazgeçilmemiştir.

Sınıf I MHC molekülü kollarını bir peptidin etrafına sardığında, eşlik eden TAP düşer. Daha sonra Sınıf I MHC molekülü, sıkı kontrolündeki peptid ile hücre yüzeyine aynı bir geçit olan golgi aygıtı olarak adlandırılan hücresel bir koridora gönderilir. Eninde sonunda MHC molekülü ve peptidi, öldürücü T-hücreleri tarafından fark edilebilecekleri hücre yüzeyine ulaşır ve buraya park ederler.

Sağlıklı enfeksiyon bulaşmamış bir hücrede, Sınıf I MHC molekülü devreden protein havuzunu temsil eden peptidler bulunmaktadır. Fakat bir enfeksiyon kapıtığınızda yeni proteinler ortaya çıkmaktadır. Böylece, benzer peptidler denizinin ortasında yüzen yeni peptidleriniz olmuş olur. İşte T-hücrelerinin tanıdığı bunlardır.

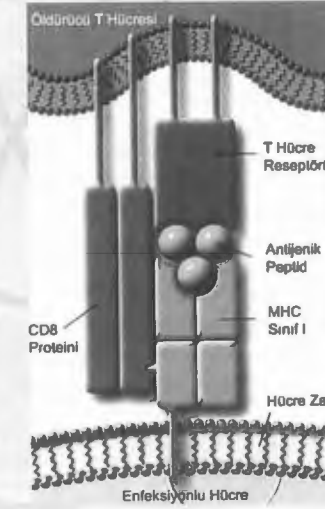
Sınıf II MHC molekülleri hemen hemen aynı şekilde çalışmakta, fakat bunlar sadece makrofajlar ve dendritik hücreleri gibi antijen bulundurma özelliği olan hücrelerde etkili olmaktadır. Bu hücreler avlarını yardımcı T-hücrelerine sergilemektedirler.

Bir makrofajın bazı bakterileri yuttuğunu, sindirdiğini ve istilacının benzeri olmayan protein giysi parçalarını yüzeyinde sergilediğini düşünün. Makrofaj daha sonra primini en yakın lenf düğümüne götürür.



Lenf düğümleri, lenfositler için hastalıkla-savaşma piyangosunun sürekli düzenlendiği kalabalık toplantı merkezleri gibidir. Örnek olarak, boğaz etrafında düşman arayan makrofajlar, çene kemiği altında bulunan lenf düğümüne giderler. Bu küçük bezelerde bağışıklık tepkisinin başlıca silahı olan B-hücreleri ve T-hücreleri kaynamaktadır.

Her biri, yüzeyinde reseptör



vazifesini gören eşi olmayan ve farklı antikora sahip B-hücreleri, itip kakışarak dolanıp dururlar ve lenf düğümüne makrofajlar tarafından getirilen antijenlere çarparlar. Külkedisi temasındaki bir değişiklikle, makrofajlar krallığın her köşesini dolaşmakta, yüzeyinde sergilenen antijen için kusursuz uyumu aramaktadır; fakat sadece bir ya da birkaç B-hücresi antijene kusursuz olarak uyan antikora sahiptir. Antijenin eşleşmesiyle birlikte bir dönüşüm meydana gelmektedir.

Antijene kenetlenen B-hücrelerinin hayatı birden değişir. Bu etkileşim, hücresel kontak anahtarını çalıştırır ve protein sentezleyen makinenin durmaksızın çalışmasıyla plazma hücreye dönüşür. Bir plazma hücresi saatte 10 milyon gibi insanı hayrette bırakan bir hızla, çok miktarda antikor molekülü üretir.

Hücrelerin faaliyetleriyle lenf düğümü genişler - ağrıyan bir boğazın alışılmış "şişkin bezleri" aslında hücumu karşı tepki gösteren bağışıklık hücreleri ve proteinlerle tıkanan lenf düğümleridir. Bir B-hücresinin antijen ile buluşması 3 ya da 4 günü bulabilir, fakat bir kez bağlantı sağlandığında hepsi belirli bir mikroba saldırmak için hedeflenmiş milyonlarca antikor kana karışır. Bu da bağışıklık sisteminin "spesifik" tepkisinin bir parçasıdır. Oluşumu, spesifik olmayan tepkiden biraz daha uzun zaman alsa da baş belası bir patojeni bulup yok etmekte çok daha etkilidir.

Kaynakça
A Report from the Howard Hughes Medical Institute, Sayfa 18-23. ●

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN ASKERLERİ

