

Antijenlerin Toplanması ve Lenfositlere Sunumu

Lenfosit Ne Görür?

- Herhangi bir antijene özgül az sayıdaki lenfosit herhangi bir yerden vücuda girebilen mikropları nasıl bulabilmektedir?
- İmmün sistem, uygun yanıt biçimini mikrop tipine göre nasıl geliştirebilmektedir (örneğin hücre dışı mikroplara karşı antikor üretimi ve sitoplazmasında mikropları bulunduran enfekte hücrelere karşı STL ile yok etme şeklinde)

Bu sorular immün sistemde antijenleri yakalayıp lenfositlere götürmek üzere gelişen özelleşmiş bir sistemin bulunması ile yanıtlanmaktadır.

- **T LENFOSİTLERİ TARAFINDAN TANINAN
ANTİJENLER**

- T hücrelerinin çok büyük bir bölümü antijen sunucu hücre(ASH)'lerde doku uyumluluk kompleksi (MHC) moleküllerine bağlanan moleküllerce gösterilen peptid antijenlerini tanır.
- MHC temel ürünü immün sistemde peptid gösteren moleküller olan genetik bir bölgedir.

- T hücre reseptörü (THR) peptid antijeninin bazı amino asitlerini ve antijenik peptidi gösteren MHC molekülünün bazı aminoasitlerini aynı zamanda tanır.

Peptidin T hücreyle
etkileşen amino
asidi

T hücre reseptörü

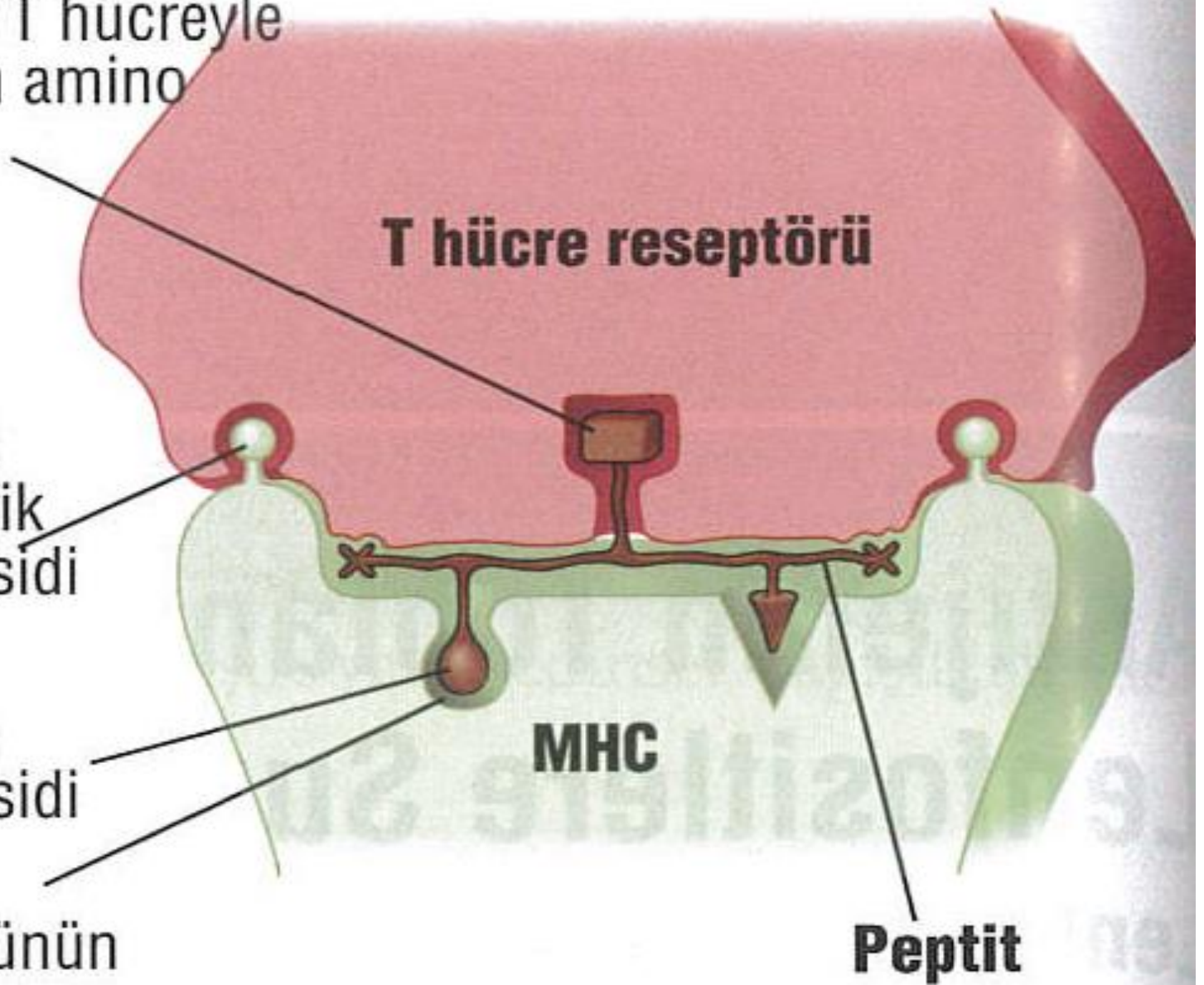
MHC'nin
polimorfik
amino asidi

Peptidin
tutunma
amino asidi

MHC
molekülünün
"cebi"

MHC

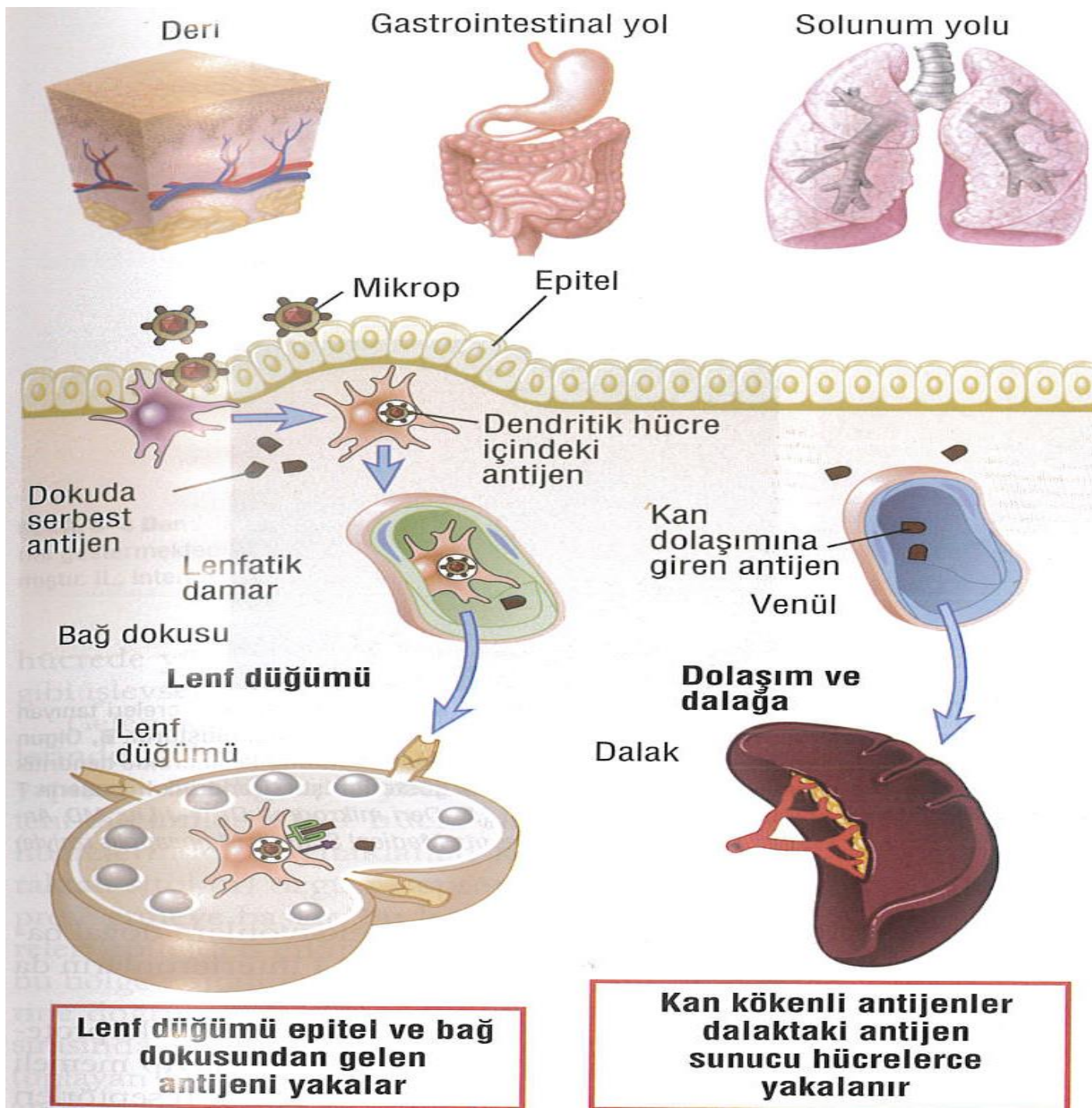
Peptit



- Mikrobik antijenleri yakalayıp T lenfositinin tanınması için gösteren özelleşmiş hücreler **antijen sunucu hücrelerdir (ASH).**
- Naif T lenfositlerin protein antijenlere karşı çoğalması etkin ve bellek hücrelerine farklılaşmasının başlatılabilmesi için antijenlerin dendritik hücrelerce sunulması gerekmektedir.

- **Antijen Sunucu Hücrelerin Protein Yapısındaki Antijenleri Toplaması :**

- Vücuda giren mikropların protein yapılı antijenleri ASH'lerce toplanır ve immün yanıtın başlatıldığı periferik lenfoid organlarda yoğunlaştırılır.



- Mikrobik antijenler herhangi bir enfekte dokuda üretilebilir. Lenfositlerin bu bölgelerin tamamını gözetlemeleri ve yabancı tehditleri algılamaları çok zor olabilir. Bunun yerine antijenler lenfoid dokulara taşınırlar.
- Epitel ve supepitel dokularda bir dendritik hücre ağı bulunur. Bu hücre grubu periferik lenfoid organların T hücreden zengin bölümlerinde ve az miktarda diğer organlarda bulunmaktadır.

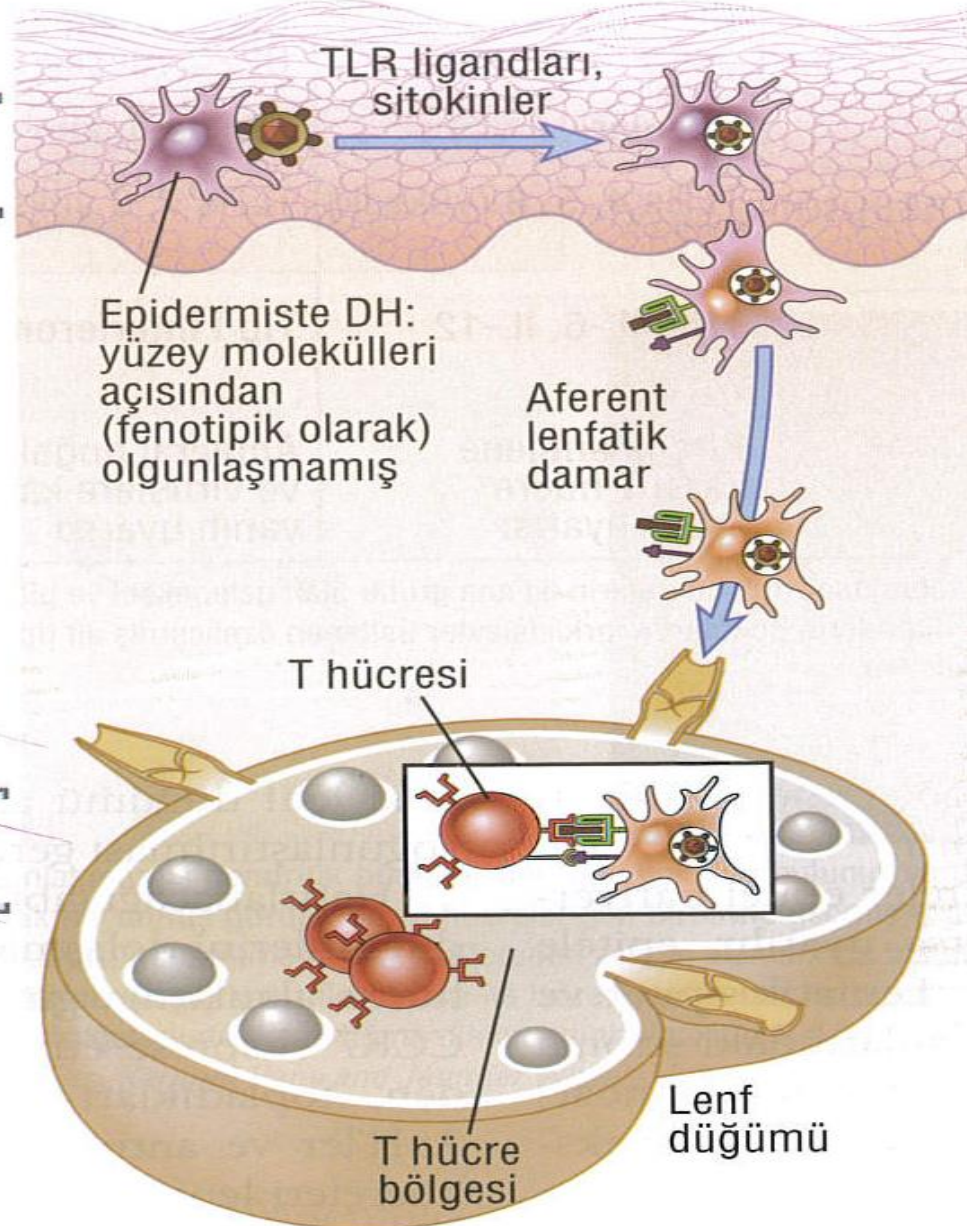
- Dendritik hücreler geleneksel ve plazmasitoid olarak tanımlanan, yerlerine ve yanıtlarına göre farklılıklar gösteren iki ana grubu vardır.
- Dokulardaki ve lenfoid organlardaki hücrelerin çoğu geleneksel tiptedir.
- Plazmasitoid dendritik hücreler plazma hücrelerine benzerliklerindedir dolayısıyla böyle isimlendirilir. Dokularda ve Kan da bulunur. Plazmasitoid dendritik hücreler viral enfeksiyonlara doğal bağışıklık yanıtında yer alan tip I interferonların ana üreticisidir.

- Geleneksel dentritik hücreler epitel bariyerlerinde mikrop ile karsılasırsa uyarılır. Salgılanan kemokin ile dentritik hücreler lenf düğümlerine yönelir.
- Bu göç sırasında dendritik hücreler dendritik hücreler olgunlasarak antijen sunucu hücrelere dönüşür (ASH).
- Bu olgunlaşma da T hücrelerine antijen sununan MHC molekülleri ile tam bir T hücre yanıtı için gerekli olan eş-uyarıcı moleküllerin sentezi kalıcı expresson artışı gözlenir.

Dendritik hücre
(DH) tarafından
antijen toplaması

Dendritik hücrenin
etkinleşmesi

Antijen
toplama



DH
göçü

Göç eden
DH'nin
olgunlaşması

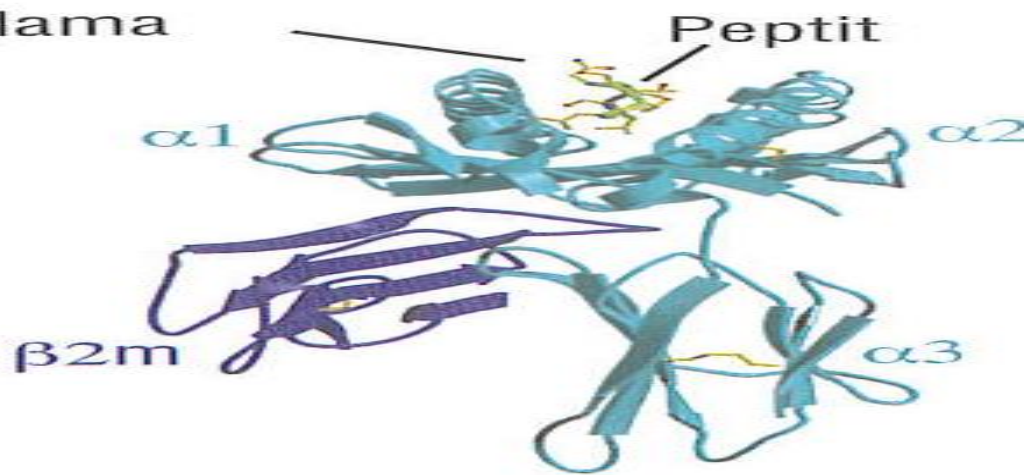
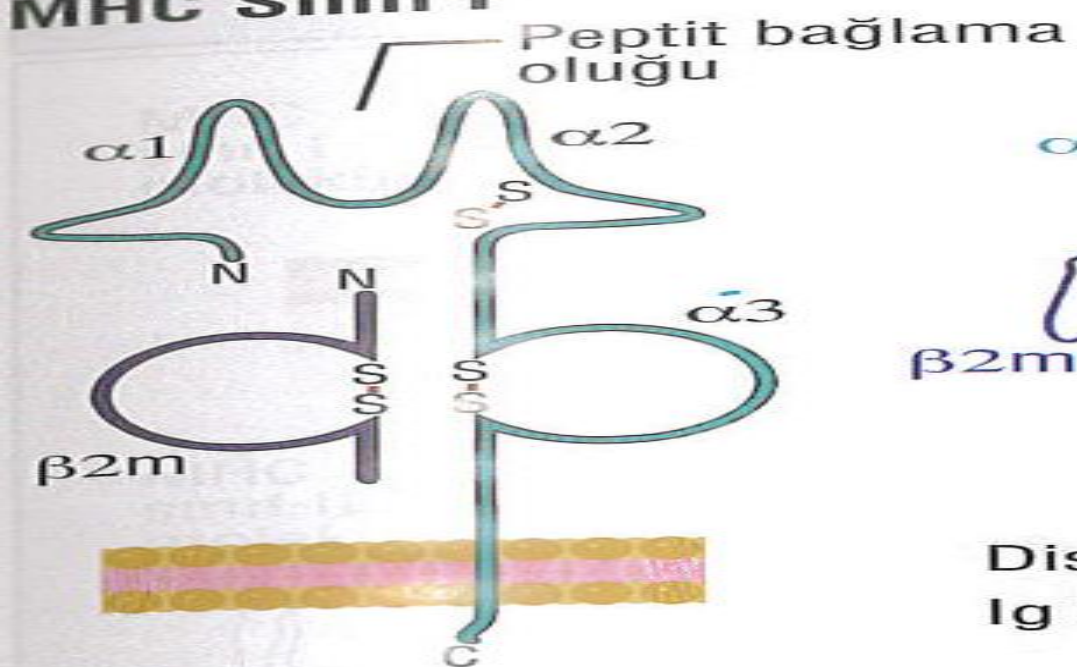
Olgun DH'nin
naif
T hücrelerine
antijen
sunumu

MAJOR HİSTOKOMPATİBİLİTE (DOKU UYUMLULUK) KOMPLEKSİ (MHC) MOLEKÜLLERİNİN YAPISI VE İŞLEVİ

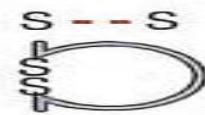
- MHC molekülüleri T lenfositlerin tanınması için peptid antijenlerini sunan ASH ler üzerindeki zar proteinleridir.
- MHC doku nakli sırasında kabul veya reddi belirleyen ana genetik lokus olarak keşfedilmiştir. Diğer bir deyişle MHC lokulusları özdeş olan bireyler arasında yapılan değişimlerde doku kabul edilirken MHC lokulusları farklı olanlarda doku reddi görülür.

- **MHC moleküllerinin yapısı:** Sınıf I ve Sınıf II MHC molekülleri amino uçlarında bir peptid bağlama boşluğu taşıyan membran proteinleridir. Sınıf I ve Sınıf II MHC moleküllerinin alt birim özellikleri farklı olmakla birlikte genel olarak yapıları çok benzerlik göstermektedir.

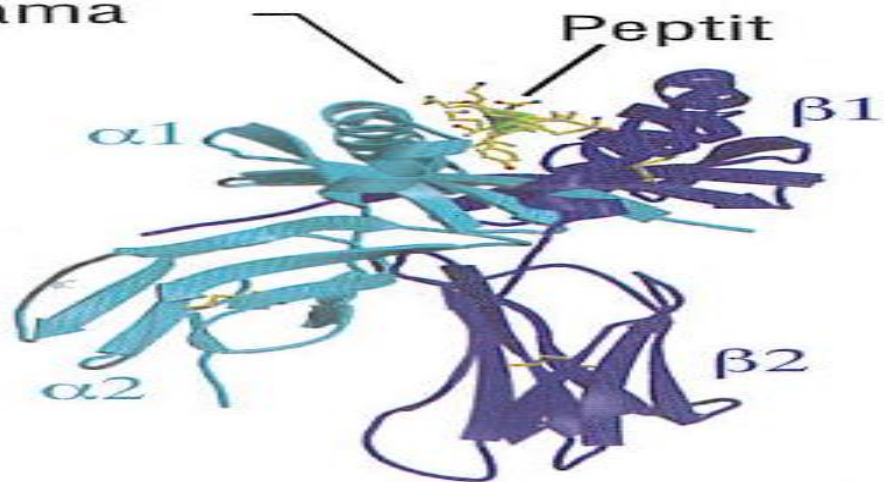
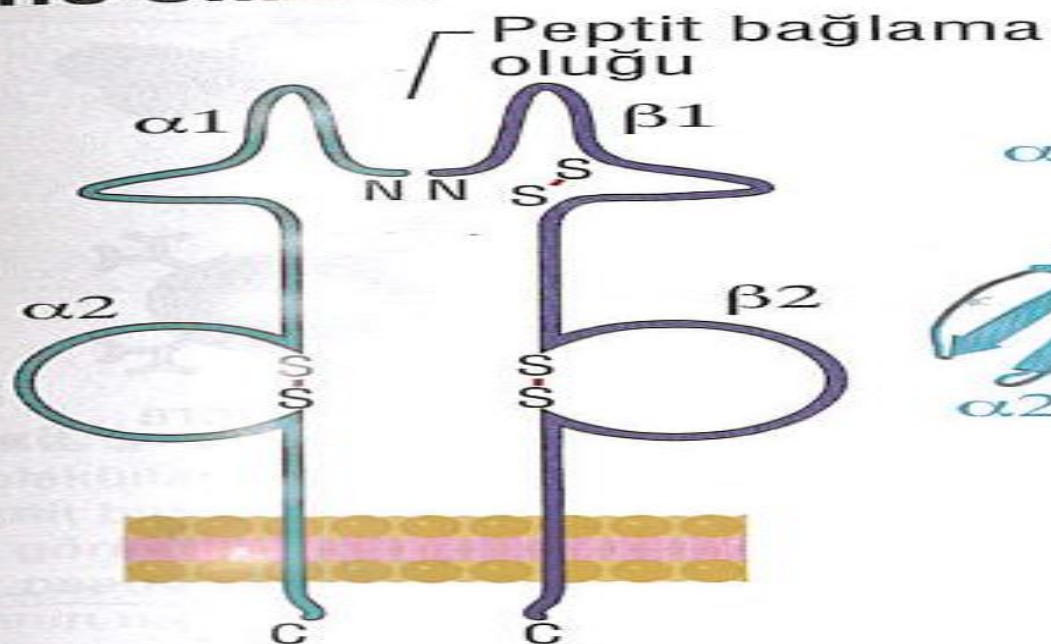
MHC Sınıf I



Disülfid bağı
lg bükümü



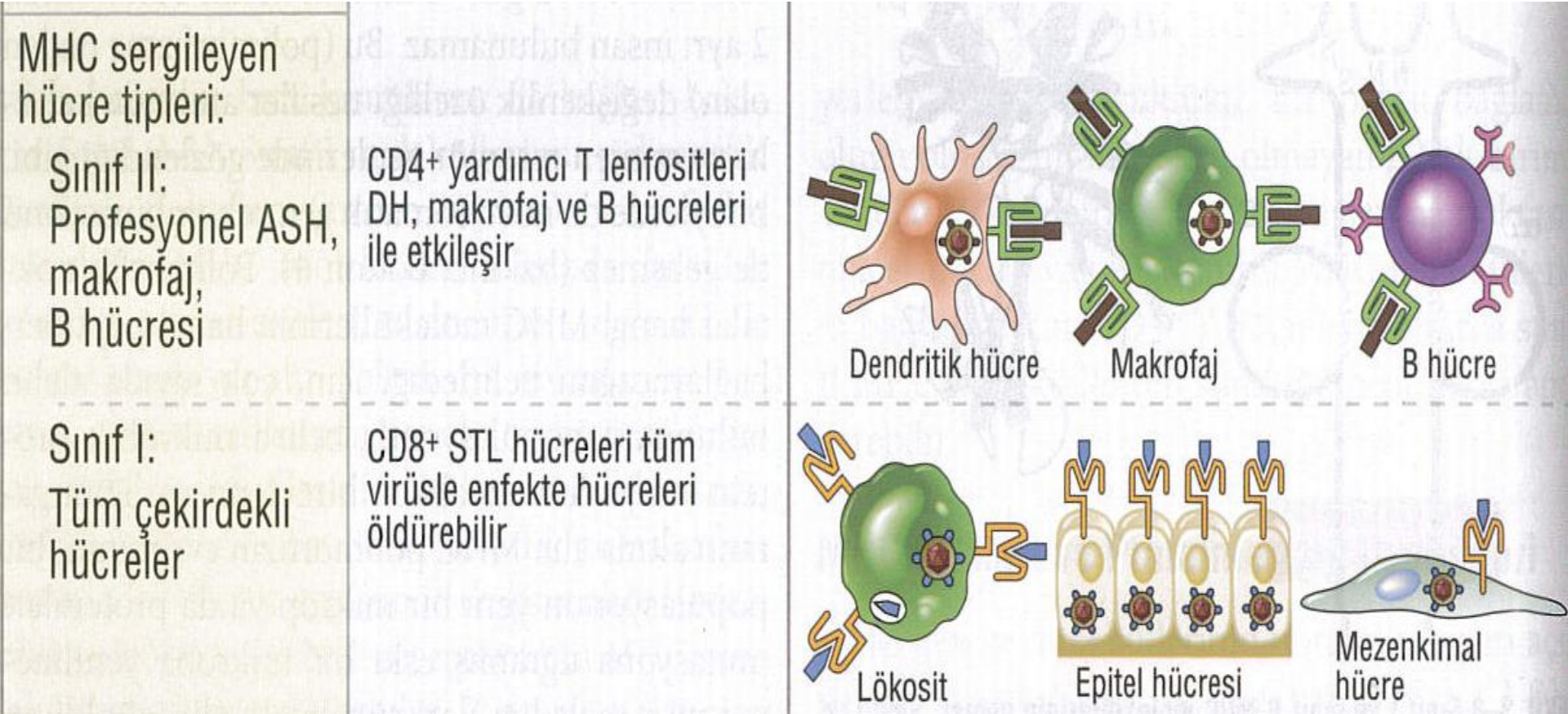
MHC Sınıf II



- **MHC genleri ve Proteinlerinin özellikleri:**
- MHC genleri eş-baskın (co-dominant) olarak hücre yüzeyinde sergilenir, yani anneden ve babadan geçen alleler eşit sergilenir.
- MHC genleri ileri derecede polimorfiktir. Yani bir popülasyonun farklı bireylerinde bir çok farklı MHC aleli bulunmaktadır.

Özellik	Önemi	
Eş-baskın sergilenme: Hek iki ebeveynden gelen MHC aleli de hücre yüzeyinde sergilenir	T hücrelerinde peptit sunabilen farklı MHC moleküllerinin sayısı artar	T hücreleri MHC molekülleri Anne ve babanın kromozomları
Polimorfik genler: Toplumda çok sayıda farklı alel bulunur	Bu şekilde farklı kişiler farklı mikrobik peptitleri sunabilir ve bunlara yanıt oluşturabilir	

- Sınıf I molekülleri tüm çekirdekli hücrelerde ancak sınıf II molekülleri temel olarak dendritik hücre gibi profesyonel



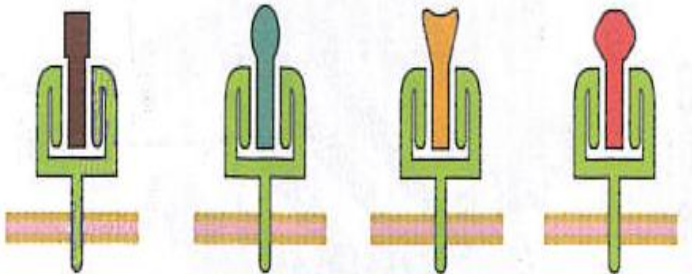
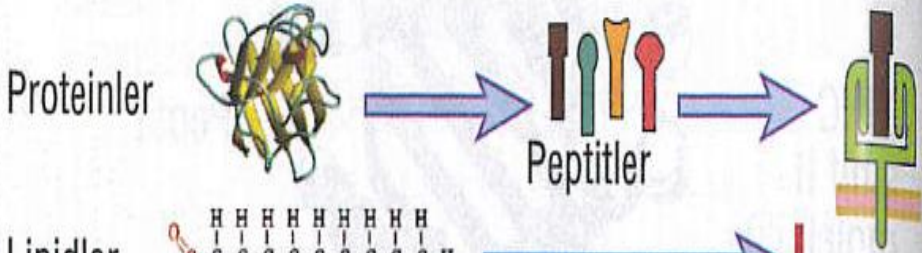
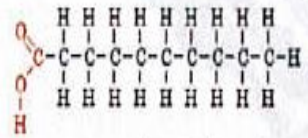
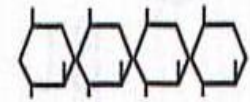
- **MHC Moleküllerinin peptid bağlaması:**

- Mhc moleküllerinin peptid bağlama boşluğu protein yapılı antijenlerden kaynaklanan peptidleri bağlar ve bu peptidleri tanınması için T hücrelerine gösterir.
- Her MHC molekülü bir kerede ancak tek bir peptidi sunabilir, çünkü bir tek bağlanma boşluğu vardır, ancak farklı bir çok peptide bağlanıp antijen sunma işini gerçekleştirirler.

Peptidin tutunma noktaları MHC molekülünün ceplerine uyduğu sürece bu peptid MHC molekülünce gösterilebilir.

- MHC molekülleri yalnız peptidleri bağlar ve diğer tip antijenleri bağlamaz. Bu, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin yalnızca peptidlerin doğal kaynağı olan protein antijenlerini tanıyıp yanıt verebilmesinin nedenidir.

- MHC molekülleri konak hücrede üretilmiş veya hücre dışından hücre için alınmış peptitler ile yüklenirler.
- Yanlızca peptidle yüklü olan MHC molekülleri dayanıklı şekilde hücre yüzeyinde sergilenir.

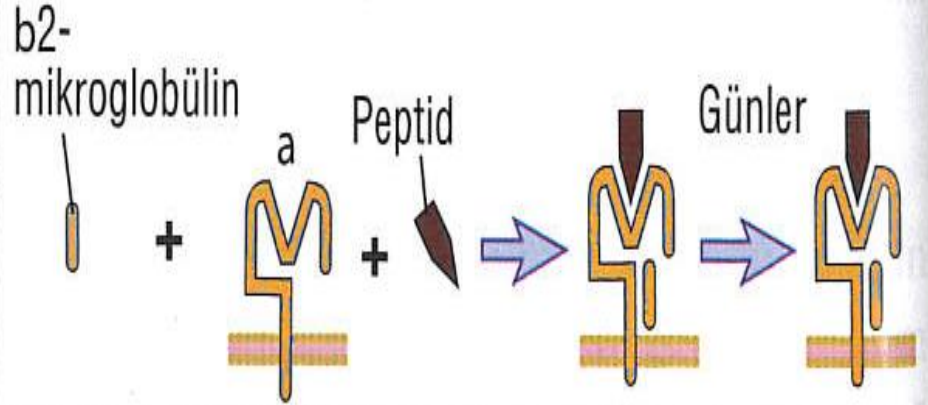
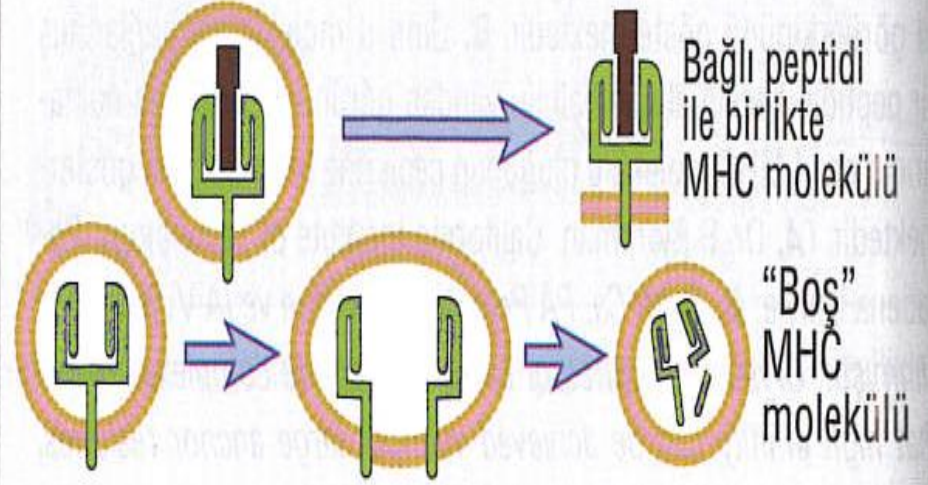
Özellik	Önemi	
Geniş özgüllük	Aynı MHC molekülüne birçok farklı peptit bağlanabilir	
Her MHC molekülü bir kerede bir peptidi sunar	Her T hücresi bir MHC molekülüne bağlı olan tek peptide yanıt verir	
MHC molekülleri sadece peptitleri bağlar	MHC ile sınırlı T hücreleri sadece protein antijenlere yanıt verir	 Proteinler → Peptitler
		 Lipidler →
		 Karbonhidratlar →
		 Nükleik asitler →

MHC molekülünün hücre yüzeyinde dayanıklı sergilenmesi için bağıli-peptid'e gereksinimi vardır

Çok düşük "kopma" hızı

Yalnızca peptit yüklü MHC molekülüleri T hücrelerince görülebilecek şekilde hücre yüzeyinde sergilenir

MHC molekülü bağıladığı peptidi T hücresinin bulabileceğı kadar uzun gösterir



- <https://www.youtube.com/watch?v=iVMIZy-Y3f8>

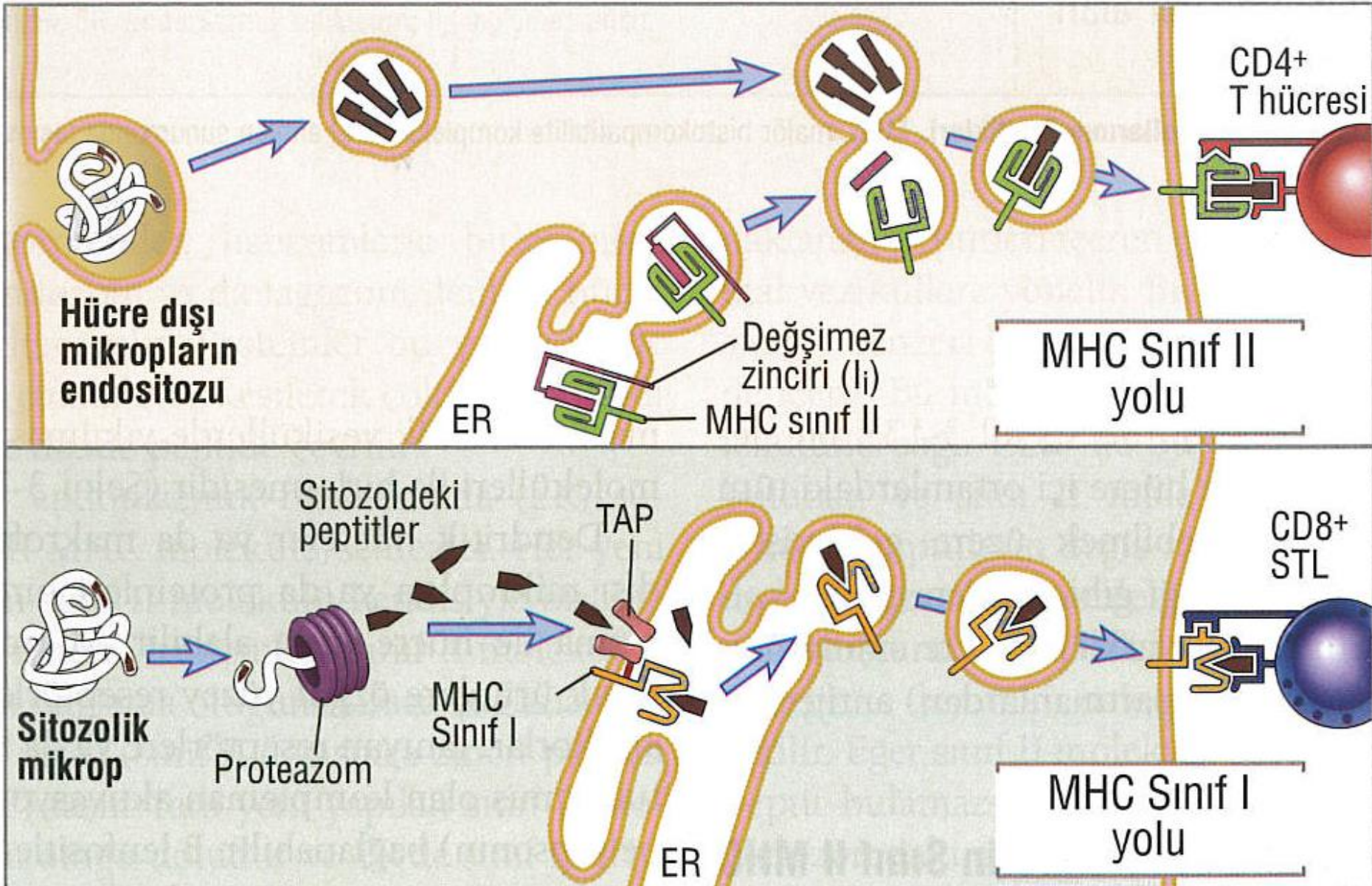
- **Protein yapılı antijenlerin işlenmesi ve sunulması**
- Profosyonel ASH'lerce hücre içi veziküllere alınan hücre dışı proteinler işlenip sınıf II MHC moleküllerince sunulurken, çekirdekli hücrelerin sitozolünde işlenen proteinler sınıf I MHC moleküllerince gösterilir.

Antijen
alımı

Antijen
işleme

MHC
biyosentezi

Peptit-MHC
birleşmesi



- **Hücre İçine Alınan Proteinlerin Sınıf II MHC Molekülleri ile Gösterilmek üzere işlenmesi**
- Peptitlerin sınıf II MHC ile sunulmasının ana basamakları antijenin hücre içine alınması, endositik veziküller de yıkılması ve sınıf II molekülleri ile birleşmesidir.
- Dentritik hücreler yada makrofajlar hücre dışı mikropları yada proteinleri birçok mekanizma ile hücre içine alabilir.
- Herhangi bir yolla ASH'lara alınan mikrobik proteinler lizozomlarla birleşebilen endozm yada fagozom denilen hücre içi veziküllere gelir. Proteinler bu veziküllerde pretolitik enzimlerle kesilerek çok sayıda farklı uzunluk ve dizide peptide çevrilir.

- ASH'lre endoplazmik retikulumda (ER) sürekli sınıf II MHC molekülü sentezler. Her yeni sentezlenen sınıf II molekülü kendisiyle birlikte «**değişmez zincir**» denilen sınıf II moleküllerinin peptid bağlanma olğuna sıkıca bağlanan bir amino asit dizisi (CLIP) taşır. Yani yeni yapılan sınıf II MHC moleküllerinin oluğu doludur.
- Değişmez zincir ile birlikte bu sınıf II molekülü hücre dışından alınan proteinlerin bulunduğu endozomal veziküllere yönelir.
- Bu endozom sınıf II benzeri bir protein içerir. Bu proteinin adı HLA-DM dir. İşlevi Üretilen MHC II de bağlı duran CLIP ile antijen peptitlerin yer değiştirmesini sağlamaktır.

- HLA-DM, MHC II de bağlı olan CLIP proteinin ayrılarak MHC II deki peptid bağlama oluğunun boşalmasını sağlar. MHC II antijen bağlama oluğuna yüksek affinite ile bağlanır.
- Peptit bağlanan MHC II dayanıklı hale gelir ve hücre yüzeyinde sergilenir.
- Eğer sınıf II molekül bağlayabileceği bir peptid bulamazsa endozomdaki proteazlarca yıkılır.

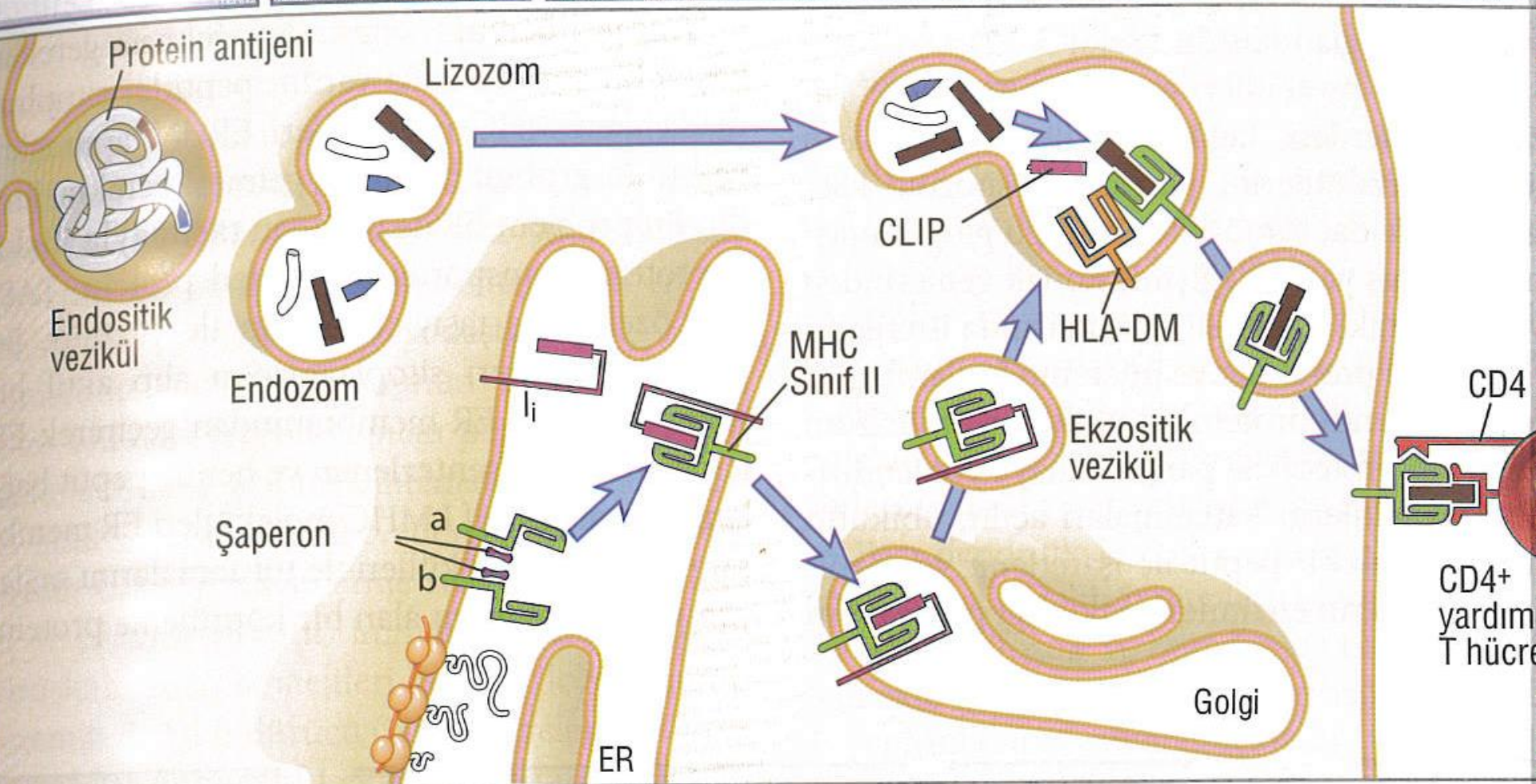
Hücre dışı proteinlerin ASH'in vezikül bölümlerine alınması

Hücre içine alınan proteinlerin endozomal/lizozomal veziküllerde işlenmesi

MHC Sınıf II moleküllerinin biyosentezi ve endozomlara taşınması

Veziküllerde MHC Sınıf II molekülleri ile işlenmiş peptidlerin birleşmesi

MHC-peptid kompleksleri hücre yüzeyinde sergilenmesi



- <https://www.youtube.com/watch?v=dw73PzjgGJA>

- **Sitozolik Antijenlerin Sınıf I MHC Molekülleri Gösterilmek için işlenmesi**
- Sınıf I MHC molekülleri ile antijen sunulmasının ana basamakları antijenin hücre sitoplazması ve çekirdeğinde üretilmesi özelleşmiş bir organelde yıkılması, Er içine taşınması ve sınıf I moleküllerine bağlanmasıdır.

- Hücre içine alınmış olan antijen proteinleri, mutasyona uğramış hücrenin kendi proteinleri yada hücrenin kullanılmaz hale gelen proteinleri **ubikutin-proteaz** yolu ile parçalanır. Bu proteinlerin katlanmaları açılır **Ubikutin** adı verilen özel proteinlerle işlenir. Ve proteinlerin enzimlerle yıkılmış olduğu **proteazom** adlı organelle yönelir.
- Bu proteinlerin katlanmaları açılır ubikutin denilen küçük bir peptidle işaretlenir ve çözünmüş proteinlerin enzimlerle yıkıldığı **proteazom** adlı organelle sürüklenir. Bu organel yabancı proteinleri peptitlerine yıkar.

- Proteozom sitozolik ve nükleer proteinleri daha etkin şekilde sınıf I MHC moleküllerinin bağlanabileceği büyüklük ve özellikte peptidlere parçalar.
- Ancak peptidler sitoplazmada iken MHC molekülleri ER'da üretilmektedir. Bu problem ER de bulunan taşıma ile ilişkili **(Transport associated protein) protein TAP** tarafında çözülür. Bu protein peptitleri sitoplazmadan alıp aktif taşıma ile ER içerisine alır.
- Yeni sentezlenen MHC I molekülleride ER membranında TAP molekülele tutunmalarını sağlayan **tapasin** adını alan köprüleme proteini ile bağlanır.
- Böylece peptitler ER girince sınıf I MHC moleküllerince kolayca yakalanabilir.

- Eğer sınıf I molekülü kendine uyan bir peptid bulursa mu molekül kompleksi dayanıklılık kazanır, TAP ile ilişkisini keser ve hücre yüzeyinde sergilenir.

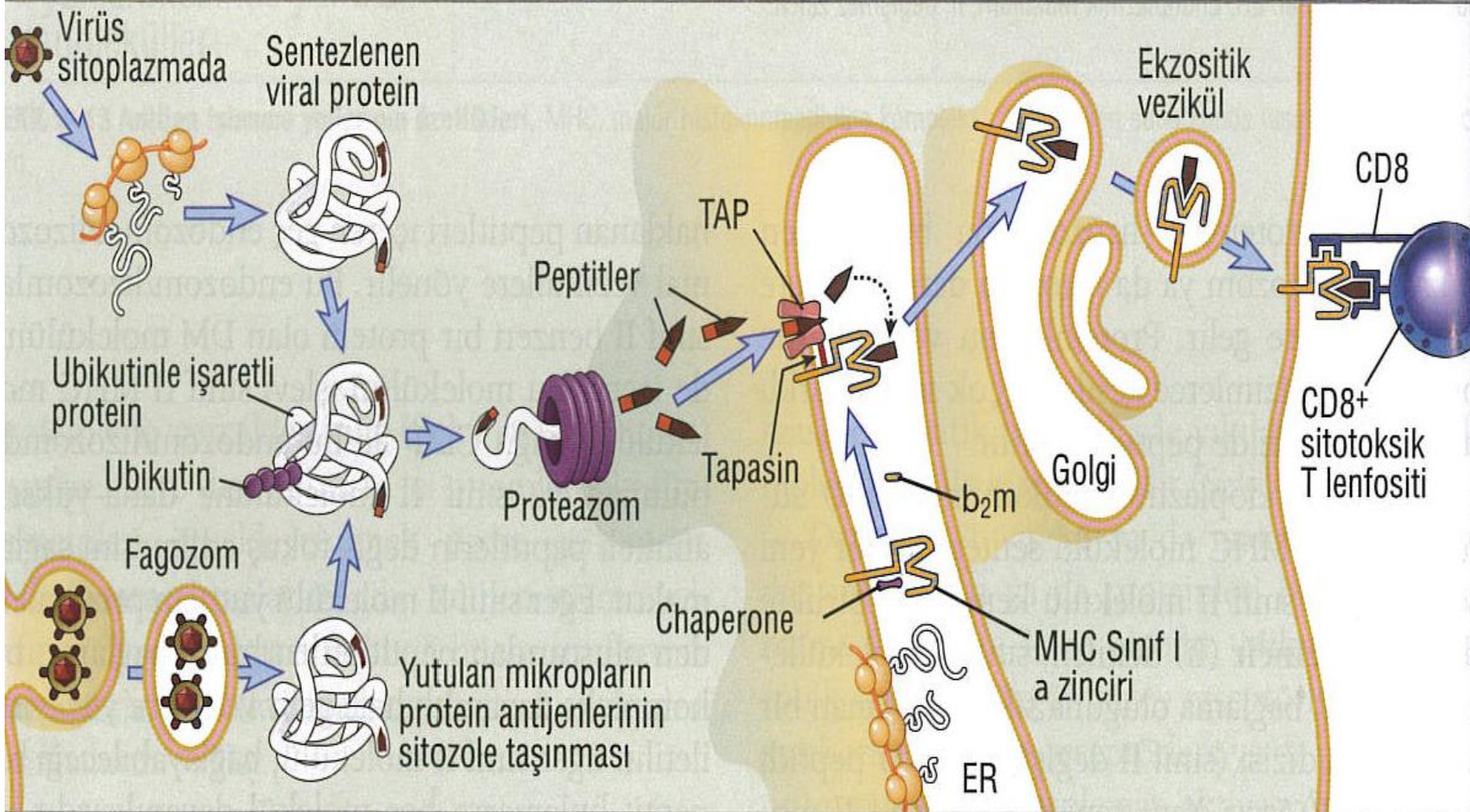
Sitozole
protein
üretimi

Sitozolik
proteinlerin
proteolitik
parçalanması

Peptitlerin
sitozolden
ER'a
taşınması

ER de
sınıf I-peptit
kompleksinin
birleşmesi

Sınıf I-peptit
kompleksinin
yüzey
ekspresyonu



- <https://www.youtube.com/watch?v=VPvCekgPwRI>

- **Hücre İçine Alınan Antijenlerin CD8+ T lenfositlerine sunma özelliği**
- Dendritik Hücreler virüs ile enfekte hücreleri yutma ve viral antijenleri CD8+ lenfositlerine sunma özelliğine sahiptir.
- Bu antijen sunma yolu hücre dışından alınan proteinlerin normalde sınıf II Mhc molekülleri ile sunulması kuralını bozmaktadır.
- Bazı dendritik hücreler enfekte hücreleri yutarak hücrelerdeki antijenleri işleyebilmekte, bu antijenleri sitozole ve buradan da ER içine geçirebilmekte ve sınıf I MHC moleküllerine bağlayarak CD8+ T lenfositlerine sunabilmektedir.

- **Çarpraz-Sunum** olarak adlandırılan bu süreç bir hücre tipinin, yani dendritik hücrenin, başka, enfekte hücrenin antijenlerini sunabilmesi ve naif T hücrelerini özgül antijenlere karşı duyarlılaştırabilmesini tanımlar.
- Enfekte hücreyi yutan dendritik mikrobik antijenleri aynı zamanda CD4+ yardımcı T lenfositlerine de sunulabilir.

- **MHC ilişkili Antijen Sunumunun Fizyolojik Önemi**
- T hücre aktivasyonunun MHC ye bağlı peptitlerle sınırlı olması sayesinde T hücreleri yalnızca hücre-ilişkili antijenleri (hücre proteinleri yada hücreye dışardan alınmış proteinleri) ‘görüp’ yanıt verirler.
- Bu yüzden T hücreleri ancak hücre içi mikropların antijenlerini, -ki bu tip mikroplar ancak T hücre aracılı mekanizmalarla etkisizleştirilir- ve hücre dışı ortamdan alınan antijenleri tanır.
-

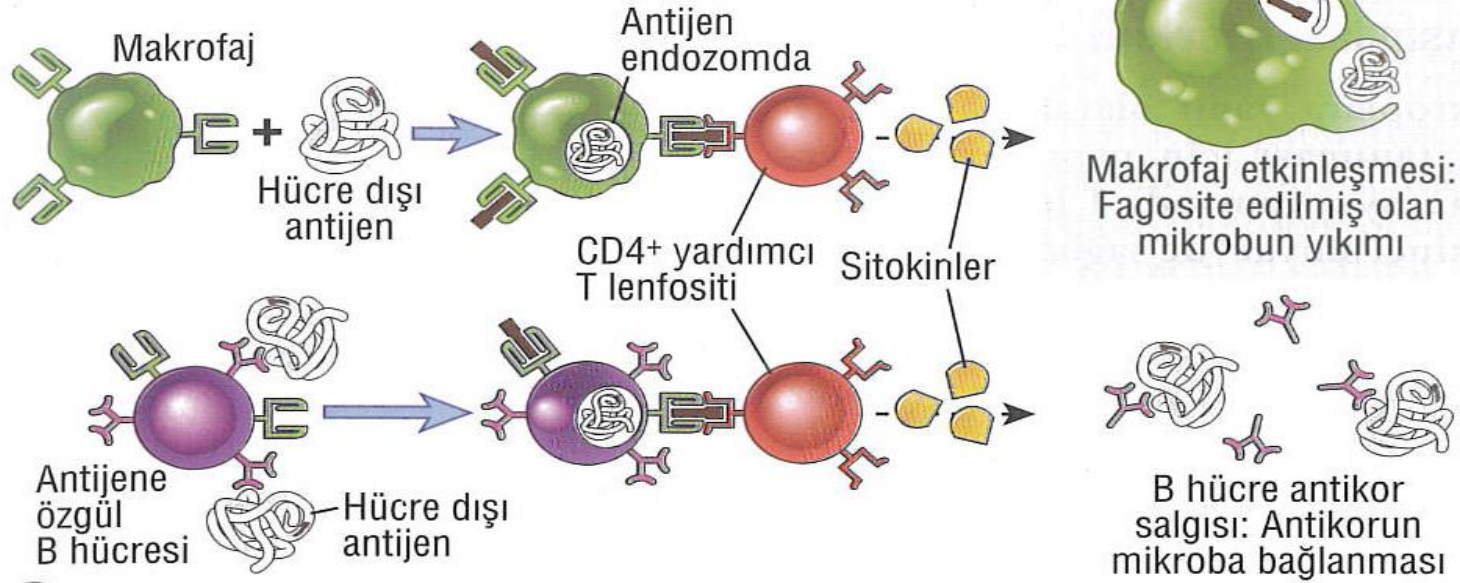
- Antijen işleminin sınıf I ve Sınıf II yolları olarak ayrışması sayesinde immün sistem hücre içi ve hücre dışı mikroplara karşı etkin yollarla mücadele edebilir.

Antijen alımı veya yapımı

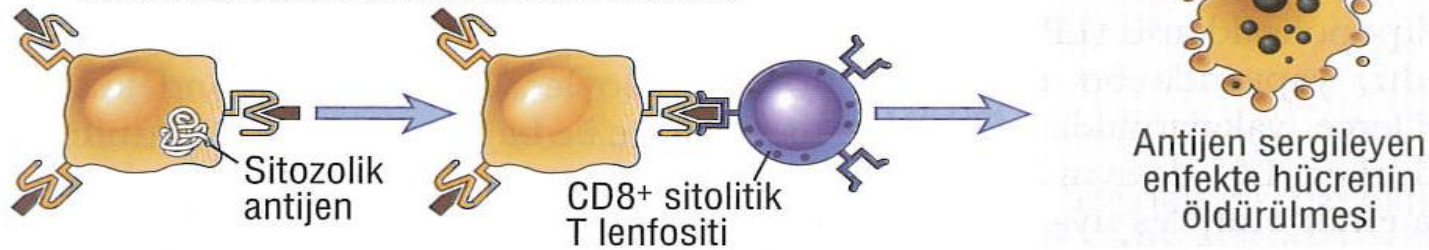
Antijen sunumu

T hücre efektör işlevleri

A Hücre dışı antijenlerin MHC sınıf II ilişkili olarak yardımcı T hücrelerine sunumu



B Sitosolik antijenlerin MHC sınıf I ilişkili olarak sitolitik T lenfositlerine sunumu



ŞEKİL 3-17 Mikropların CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerince tanınmasında MHC ilişkili antijen sunumunun rolü. **A,** Makrofajlar ve B lenfositleri ile hücre dışı çevreden endositozla alınan mikropların protein antijenleri antijen işlemenin sınıf II MHC yoluna yönelir. Bunun sonucu olarak bu proteinler CD4⁺ yardımcı T hücrelerince tanınır. CD4⁺ yardımcı T hücrelerinin işlevleri ise fagosit edilen mikropları öldürmek üzere makrofajları etkin kılmalı ve hücre dışı mikrop ya da toksinlere karşı antikor üretmek üzere B hücrelerini harekete geçirmektir. **B,** Enfekte hücrenin sitoplazmasında yaşayan mikropların protein antijenleri, antijeni işleyen sınıf I MHC yoluna yönelir. Sonuç olarak bu proteinler enfekte hücreyi öldürmekle görevli CD8⁺ sitotoksik T hücrelerince tanınır.