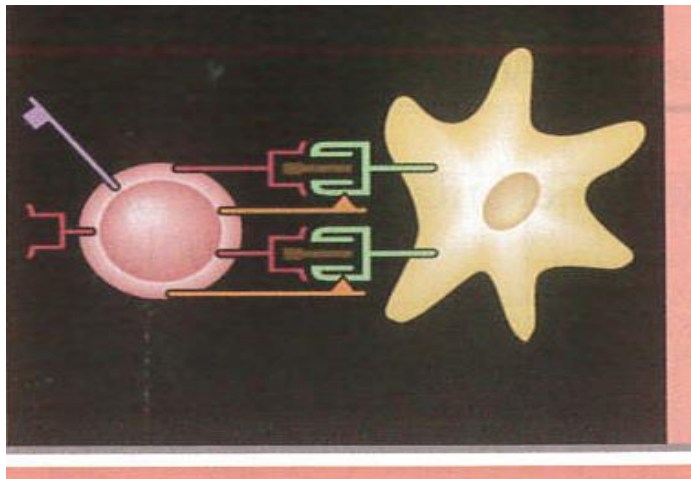




Edinsel İmmün Sistemde Antijen Tanıma

Lenfosit Antijen Reseptörlerinin Yapısı
ve İmmün Repertuvarın Gelişimi

- Antijen reseptörleri tüm edinsel yanıtlarda önemli görevlere sahiptir. Edinsel immünitede naif lenfositler antijenleri tanır ve yanıtı başlatırlar, etkin T hücreleri ve antikolar antijenleri tanır ve kendi işlevini gerçekleştirir.
- B ve T lenfositleri antijenleri tanıyan farklı reseptörler taşır: B hücreleri üzerinde membrana bağlı antikolar ve T hücreleri üzerinde T hücre reseptörü.

- Tüm diğer sistemlerde olduğu gibi immün sistemde hücresel reseptörlerin temel işlevi dış uyarınları saptamak (edinsel immün sistemin antijen reseptörleri için antijenler) ve resptörü taşıyan hücrenin yanıtlarını tetiklemektir.
- Lenfositlerin antijen reseptörleri çok miktarda ve çeşitlilikteki antijenleri tanımak amacıyla çok sayıda olmak zorundadır. Farklı lenfosit klonlarının sayısı çok büyüktür ve tüm bu koleksiyona **immün repertuarı** adı verilir.

- **Lenfositlerin Antijen Reseptörleri**
- Reseptörler, yapı ve sinyalleme mekanizmaları bağlamında bir çok benzerlik göstermesine rağmen, T ve B hücrelerinin tanıdığı antijenik cinslerin yapısı açısından farklılık gösterir.

- **B lenfositlerin antijen reseptörü olarak işlev gören plazma membranı antikorları T hücre antijen reseptörlerine göre daha geniş bir yelpazede kimyasal yapıları tanıyabilir.**
- B lenfosit antijen reseptörleri ve B hücrelerinin salgıladığı antikorlar, protein, lipid, karbonhidrat ve nükleik asitler gibi doğal makromoleküllerin yapılarını ve biçimlerini tanır.

- Bunun tam aksine T lenfositleri sadece peptidleri tanır ve sadece antijen sunun hücre (ASH) ve ana doku uyumluluk bileşeni (MHC) moleküllerin cebinde peptidler sunulduğu zaman tanıyabilir.

- **Antijen reseptör molekülleri antijen tanınmasında görev yapan ve yapısal bütünlük ve etkin işlevler için gerekli olan bölgeler veya ‘büklüm’lerden oluşur.**
- Reseptörlerin antijen tanıma bölgeleri «değişken bölge» korunmuş bölgeleri «sabit» bölge olarak adlandırılır. Değişken bölgeler içinde antijen biçimini tanıyan tamamlayıcılığı belirleyen ‘complementert determining’ (CDP) bölgeleri vardır.

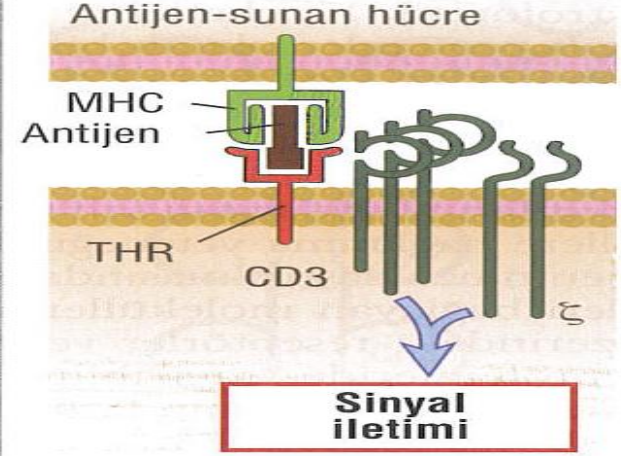
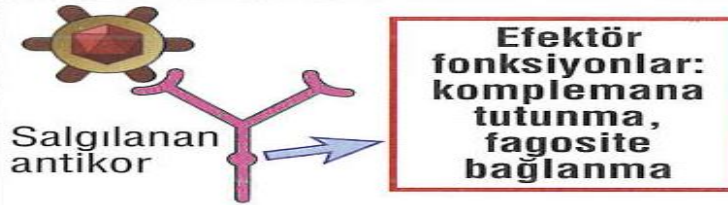
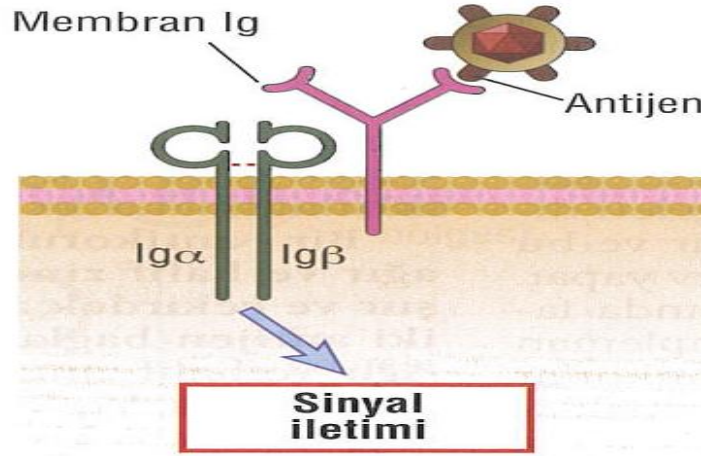
- **Antijen reseptör zincirleri, görevi antijenin tanınmasıyla tetiklenen aktivasyon sinyallerini hücre içine göndermek olan değişmez membran proteinleriyle ilgilidir.**
- Sitozole ve nukleusa iletine bu sinyaller bir lenfositin bölünmesine başkalaşmasına veya belirli koşullarda ölümüne yol açar. Böylece lenfosit reseptörlerinin antijen için iki işlevi –özel antijen tanıma ve sinyal iletimi- farklı polipeptidlerle gerçekleştirir.

- B lenfositlerdeki sinyal molekülleri ve ilişkili plazma membran antijen reseptörleri topluluğu 'B hücre reseptör kompleksi (BHR) T hücrelerindeki ise T hücre reseptör kompleksi(THR) olarak adlandırılır.
- Antijen molekülleri antijen reseptörlerine bağlandığında reseptör kompleksinin ilişkili sinyal proteinleri bir araya toplanır. Sonuç olarak sinyal proteinlerinin fosforilasyonunu katalizler. Fosforilasyon karmaşık sinyalleri tetikleyerek birçok genin transkripsiyonel aktivasyonuna yol açar ve lenfosit yanıtlarına aracılık eden çok sayıda proteinin üretimi ile sonuçlanır.

**İşlev
özellği**

**Antikor
(İmmünoglobülin)**

**T hücre
reseptörü (THR)**



**Taninan
antijen
biçimleri**

Makromoleküller (proteinler, polisakkaridler, lipidler, nükleik asitler) küçük kimyasallar

ASH yüzeyinde MHC cebinde sunulan peptidler

Doğrusal epitoplar

Çeşitlilik

Üç boyutlu ve doğrusal epitoplar

Her klon tek bir özgülüğe sahiptir; 10^9 'dan fazla farklı özgülük

Her klon tek bir özgülüğe sahiptir; 10^{11} 'den fazla farklı özgülük

**Antijen
tanınmasını
sağlayan bölgeler**

Membran immünoglobülin molekülünün ağır ve hafif zincirlerinin değişken (V) bölgeleri

α ve β zincirlerinin değişken (V) bölgeleri

**Sinyal işlevine
katılan
moleküller**

Membran immünoglobülin ile ilişkili proteinler ($Ig\alpha$ ve $Ig\beta$)

THR ile ilişkili proteinler (CD3 ve ζ)

**Efektör
işlevlere katılan
moleküller**

Salgılanan Ig'lerin sabit (C) bölgesi

THR efektör işlev göstermez

- **Antikorlar, B lenfositlerin membrana bağlı antijen reseptörleri veya salgılanan proteinleri olarak iki biçimde bulunabilir. Fakat THR leri sadece T hücrelerinin üzerinde membran reseptörü olarak bulunur.**
- Salgılanan antikorlar kanda ve mukozal salgılarda bulunur. İşlevleri mikrop ve toksinleri nötralize etmek ve yok etmektir. Hümmoral immünitinin etkin molekülleridir. Antikorlar aynı zamanda **İmmünoglobülinler** olarak da bilinir.

- B hücre membranına bağlı antikorlar antijenleri tanır ve immün yanıtları başlatır ve salgılanan antikorlar hümmoral immünitenin etkin fazında mikropları ve toksinleri notralize ve elemine eder.
- Hücre aracılı immünitede mikrobun etkin bir şekilde uzaklaştırılması işlevi T lenfositlerin kendileri tarafından ve T hücrelere yanıt veren diğer lökositler tarafından gerçekleştirilir.

- T hücrelerinin antijen reseptörleri, sadece antijen tanıma ve T hücre aktivasyonunda görev yaparlar ve bu proteinler etkin işlevlere aracılık etmezler salgılanmazlar.

- **Antikorlar**

- **Bir antikor molekülü birbirine eş iki ağır (H) ve iki hafif (L) zinciri olan ve her bir zinciri bir değişken (V) bir sabit (C) bölge içeren dört polipeptid zincirinden oluşmaktadır.**
- Bir hafif zincir bir V ve bir C bölgesi bir ağır zincirde bir V ve üç yada dört C bölgesi taşır. Her bir bölge (büklüm) immünoglobülin (Ig) bölgesi diye adlandırılan karakteristik bir üç boyutlu yapıyı oluşturacak şekilde katlanır.

- Bir imminoglobülin bölgesi (büklüm) bir disülfid köprüsü ile birarada tutulan iki kat beta pili tabaka içerir bu pili tabakada çıkıntılar kısa ilmeklerle birbirine bağlıdır. Bu çıkıntılara antijen tanıma bölgesi CDR'ı oluşturur.

- Bir antikorun antijen bağlama bölgesi ağır ve hafif zincirlerin V bölgelerinden oluşur ve çekirdek antikor yapısı birbiriyle aynı iki antijen bağlama bölgesi içerir.
- Ağır ve hafif zincirlerin her bir değişken bölgesi (sırasıyla V_h ve V_l) üçer tane çok değişken bölge CDR taşır.

- Antikorum ağır zincirinin V bölgesi ve ilk C bölgesi ile bağlı tüm hafifi zincirinin V bölgesi ve ilk C bölgesi ile bağlı tüm hafif zincirini içeren bölümü antijen tanıma için gerekli **FAB** (Fragment, antijen binding- Antijen bağlayan bölgesi) diye adlandırılır. Ağır zincirinin kalan C bölgeleri, **Fc** (fragment crystalline-kristalize bölge diye adlandırılır. Her IG molekülünde antijen bağlayan birbirine eş iki Fab bölgesi antikorların biyolojik aktivitesi ve işlevlerinden sorumlu bir Fc parçası vardır.

- Fab ve Fc moleküllerinin arasında esnek bir bölge bulunur bu bölge menteşe bölgesi (Hinge region) diye adlandırılır. Menteşe her antikor molekülünün antijen bağlayan iki Fab bölgesinin hareket edebilmesine ve farklı uzaklıklarla birbirinden ayrı duran antijenleri antijenleri serbestce yakalayabilmesine olanak tanır.

Ⓐ



D

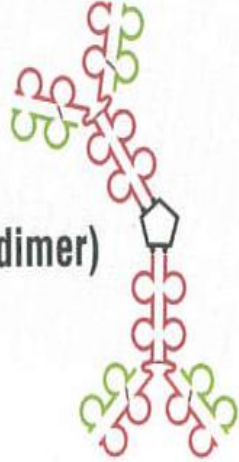


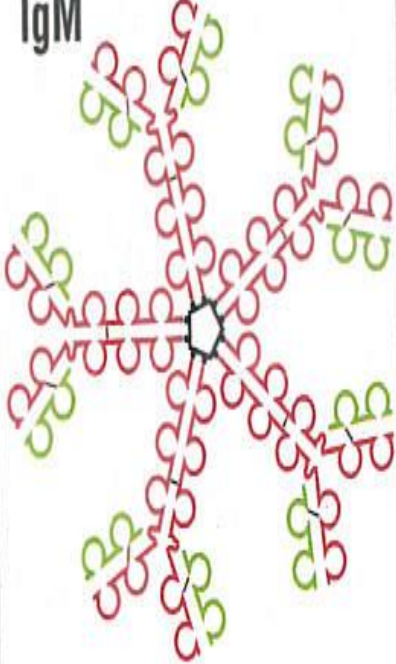
©



- Farklı ağır zincirlere sahip antikorların farklı izotiplere veya sınıflara ait oldukları söylenir ve antikorlar hafif zincir tiplerinden bağımsız olarak ağır zincir tiplerine göre adlandırılır. (IgM, IgG, IgD, Ige ve IgA). Farklı izotipler etkin işlevlerinde fiziksel ve biyolojik özelliklerin göre farklılıklar gösterir.

- Olgunlaşmasını tamamlamış ama antijenle karşılaşmamış naif B lenfositlerinin antijen reseptörleri membrana bağlı IgM ve IgD dir. Antijen ve yardımcı T hücreleri ile uyarının ardından B lenfositlerin antijen özgü klonu büyür ve antikor salan hücreler başkalaşır.

Antikor izotipi	Ait tip	Ağır zincir	Plazma Kons. (mg/ml)	Plazma yarı ömrü (gün)	Salgılanan şekli	İşlevleri
IgA	IgA1,2	α (1 or 2)	3.5	6	Monomer, dimer 	Mukozal immünite
IgD	Yok	δ	Nadir		Yok	Naif B hücre antijen reseptörü
IgE	Yok	ϵ	0.05	2	Monomer 	Mast hücre aktivasyonu (aşırı duyarlılık) Helmintik parazitlere karşı savunma

IgG	IgG1-4	γ (1,2,3 veya 4)	13.5	23	Monomer  IgG	Opsonizasyon, kompleman aktivasyonu, antikora bağımlı hücre aracılıklı sitotoksisite, yenidoğan bağışıklığı, B hücrelerinin geridönüşümlü baskılanması
IgM	None	μ	1.5	5	Pentamer  IgM	Naif B hücre antijen reseptörü, kompleman aktivasyonu

- **Antikorlar makromolekül ve küçük kimyasalları içeren geniş bir yelpazede çok çeşitli antijenlere bağlanma kapasitesindedir.**
Bunun sebebi antikorların antijen CDR ilmeklerinin ya küçük molekülleri yakalamayı sağlayacak bir cep oluşturacak şekilde bir araya gelebilmesi ya da ilmeklerin daha büyük molekülleri tutmasına yarayacak şekilde yassı yüzeyler oluşturabilmesidir.

- Antijenler antikorlara güçlü olmayan ger dönüşebilir gevşek bağlar ile bağlanabilir. Antijenlerin antikorlar tarafından tanınan parçaları **epitop** veya **determinant** diye adlandırılır. Bir antikorun antijen bağlama yüzeyinde bir epitopa bağlanma kuvveti etkileşimin **affinitesi** olarak adlandırılır.

- Her IgG, IgD ve IgE antikor molekülü iki antijen bağlama bölgesine sahiptir. Salgılanan IgM bir pentamerdir ve 10 antijen bağlama bölgesine sahiptir. Böylece her antikor molekülü antijenik epitoplar birbirlerine yeterince yakın olarak duruyorlarsa 2 ile 10 arasında değişen antijen bağlanabilir. Bağlanmanın toplam kuvveti tek antijen antikor ilişkisinden daha güçlüdür ve etkileşimin **aviditesi** olarak adlandırılır.

- B lenfositlerinde membrana bağlı Ig molekülleri yine membranda bulunan $Ig\alpha$ ve $Ig\beta$ diye isimlendirilen iki diğer proteine kovalan olmayan bir biçimde bağlı bulunur ve hepsi beraber B hücre reseptör kompleksini oluşturur. Ig molekülü antijeni tanıdığı anda ilişkili proteinler sinyali B hücresinin içine iletir ve B hücresi de Hümmoral bağışıklığı başlatır.

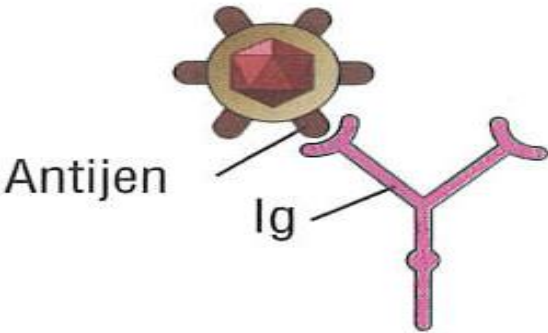
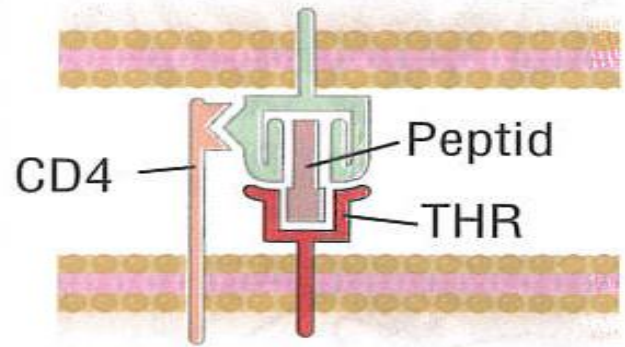
- **Antijen İçin T Hücre Reseptörleri**

- MHC molekülleri tarafından sunulan peptid antijenleri tanıyan THR, bir α ve bir β zincirinden oluşan membrana bağlı bir yapıdır. Herbir zincir bi değişken (V) ve bir sabit (C) bölge içerir. Bu yapı immunoglobulindeki yapının homologudur. Değişkenliği tamamlayıcılığı tanımlayan (CDR) bölgesi vardır. Antikorlarda olduğu gibi THR'leri arasındaki en değişken bölge CDR bölgesidir.

- THR nin iki zinciride birden MHC molekül ve ona bağlı peptidin tanınmasına katılır.
- Her THR, MHC'ye ilişik peptidin bir yada üç amino asid gibi çok az sayıda aminoasidine bağlanır. Bu durum T hücrelerin çok küçük amino asit değişikliklerini bile algılayabildiğini göstermektedir.

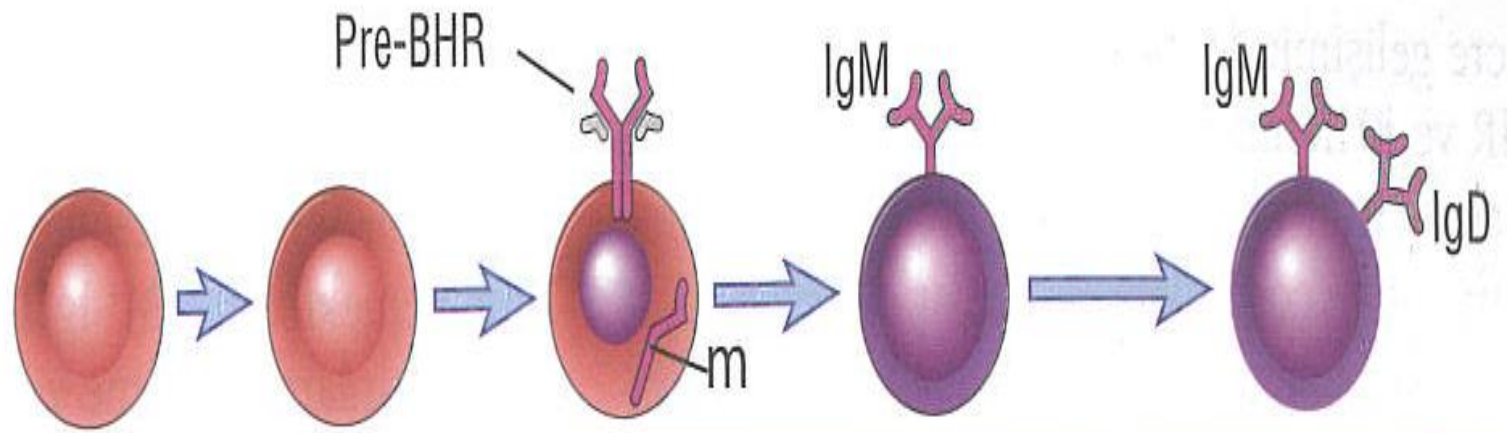
- THR antijenleri tanır ama B hücre yüzeyindeki membran Ig'ne benzer şekilde sinyali T hücre içine kendi kendine iletme yeteneğine sahip değildir.
- THR reseptörü hücre membranında diğer proteinlerle işbirliği yaparak alınan sinyali hücre içine iletir.

- B ve T hücrelerinin antijen reseptörleri pek özellikleri birbirine benzer olmasına rağmen önemli bazı noktalarda ayrılıklar gözlenir.
- Antikorlar kimyasal yapıların birçok cesidine yüksek affinite ile bağlanabilir. Dolayısıyla dolaşımda çok düşük konsantrasyonlarda bile olsa varolan toksin ve çok farklı mikroplara bağlanıp onları nötralize edebilir. TH1 de ise sadece MHC-peptid kompleksini tanıyabilir ve düşük affinite ile bağlanır. Bu nedenle T hücrelerin antijen sunan hücrelere bağlantısı aksesuar moleküller olarak adlandırılan moleküllerle güçlendirilir.

Özellik	Antijen-bağlayan molekül	
	İmmünoglobülin (Ig)	T hücre reseptörü (THR)
		
Antijen bağlama	V_H içerisinde üç CDR ve V_L içerisinde üç CDR'den oluşmaktadır	$V\alpha$ içerisinde üç CDR ve $V\beta$ içerisinde üç CDR'den oluşmaktadır
Sabit bölgelerde değişiklikler	Ağır zincir sınıf değişikliği ve membrandan salgısal Ig'e değişme	Yok
Antijen bağlanmasının afinitesi	K_d 10^{-7} - 10^{-11} M; immün yanıtlar süresince Ig'lerin ortalama afinitesindeki artış	K_d 10^{-5} - 10^{-7} M; immün yanıtlar süresince değişiklik yok
Etkinleşme ve etkinleşmeme hızı	Hızlı etkinleşme, değişken etkinleşmeme	Yavaş etkinleşme, yavaş etkinleşmeme

- **B lenfositlerin oluşmaları ve Seçilmeleri**
- B lenfositlerin oluşması başlıca kemik iliğinde gerçekleşir. B hücre soyu oluşturacak öncüller (kök hücreler) pro-B hücreleri adı verilen çok sayıda B hücre öncüllerini meydana getirir. Had sonra bu hücreler pre-B hücrelerine dönüşür. Ig M antikoru ilk olarak üretilerek hücre yüzeyinde sergilenir. BU duruma olgunlaşmamış B hücre adı verilir. Daha sonra hücre yüzeyinde sabit olan ikinci antikor olan IgD sentezlenir ve periferik lenfoid dokulara giderek antijene yanıt verebilen olgun B hücreleri meydana gelir.

- Ig gen rekombinasyonu rastlantısal olarak gerçekleştiği ve mikropların tanınmasına göre yönlendirilmedikleri halde üretilen reseptörler immün sistemin savunmak zorunda olduğu çok sayıda ve çok çeşitli mikrop antijenini tanıyabilme yeteneğindedir. B lenfosit repertuarı rastgele üretilir. Reseptor ekspresyonunun sağlam olması ile pozitif seçim öz antijenlerini kuvvetli tanınması ile negatif seçim oluşur.



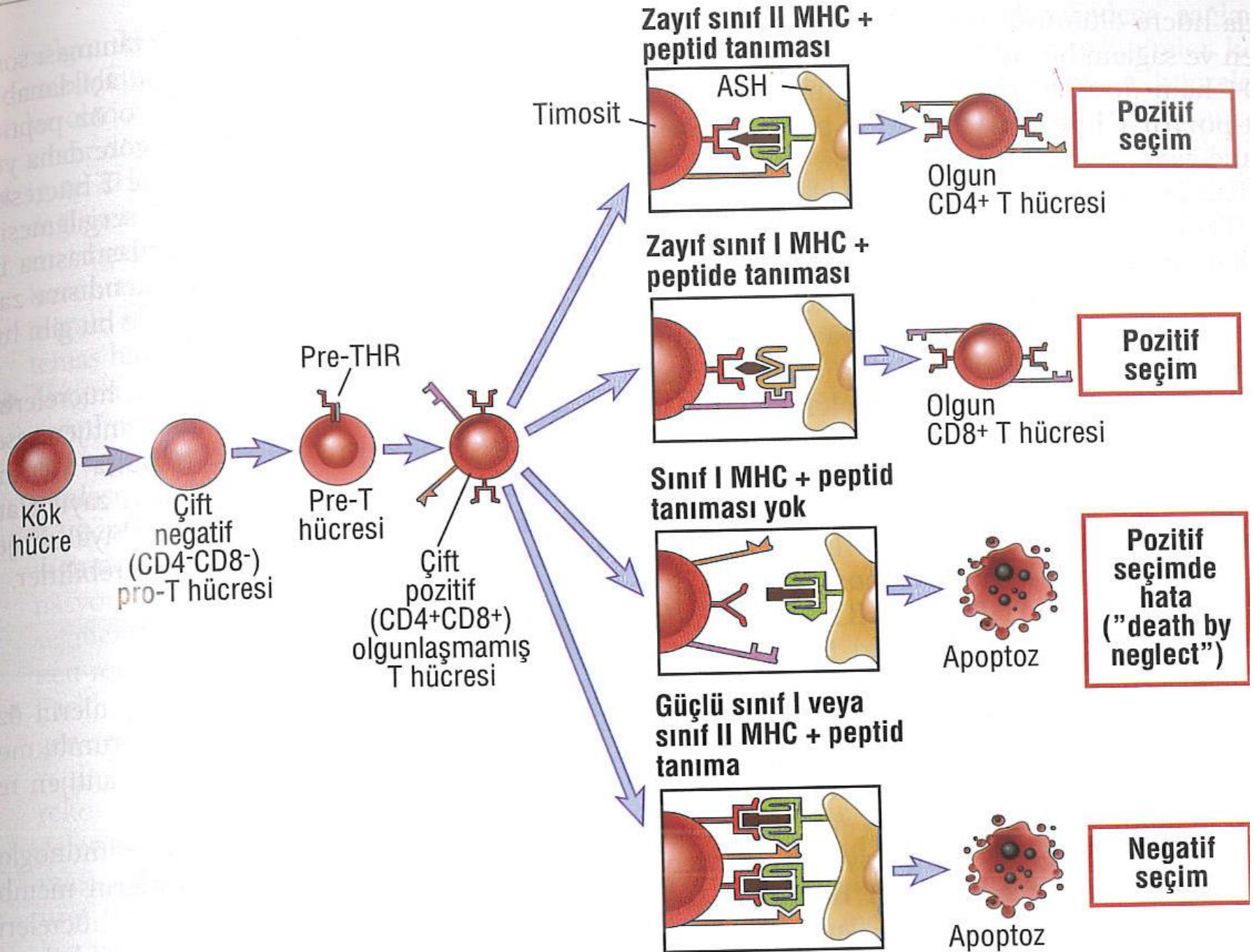
	Kök hücre	Pro-B	Pre-B	Olgunlaşmamış B	Olgun B
Ig DNA, RNA	Germline DNA	Germline DNA	Rekombine H zinciri geni (VDJ); m mRNA	Rekombine H zinciri geni, k veya l genleri; m ve k veya l mRNA	Primer transkriptin Cm ve Cd mRNA oluşturmak üzere alternatif kırılması
Ig sergilenmesi	Yok	Yok	Sitoplazmik m ve pre-B reseptör-ilişkili m	Membran IgM (m+k veya l hafif zinciri)	Membran IgM ve IgD

- **T lenfositlerin olgunlaşmaları ve Seçilmeleri**
- T hücreleri öncülleri kemik iliğinden olgunlaşmanın bütün aşamalarının gerçekleştiği timusa doğru göç ederler.
- Olgunlaşmamış öncüllerin çoğunluğu CD4 yada CD8 sergilemediklerinden dolayı çift-negatif **T hücreleri** veya **pro-T hücreleri** olarak adlandırılır. Bu hücreler timusda üretilen IL-7'nin etkisi ile sayıca artarlar. Daha sonra hücre yüzeyinde değişmez zincirin bir parçası sentezlenerek sergilenir bu duruma **pre- T hücre**si adı verilir.

- Yaşama devam eden ve sağlam bir THR reseptörü taşıyan hücreler hem CD4+ hem de CD8+ reseptörleri sergileyerek çift pozitif T hücreleri haline gelir.
- Farklı çift-pozitif T hücre klonları timusda bir MHC molekül tanır (bu öz peptid sunan bir öz MHC molekülü olmak zorundadır) ve tanıma düşük ya da ortalama bir affiniteyle T hücresi yaşama devam etmek üzere seçilir. Timusda MHC molekülü tanıyamayan T hücreleri apoptozis yoluyla ölür; bu T hücreleri o bireydeki HC tarafından sunulan hücreye bağlı antijen molekülleri tanıyamayacağı için işe yaramaz olacaktır.

- Öz MHC sınırlı (örn: işe yarar) T hücrelerinin korunması **pozitif seçimdir.**
- Bu işlem esnasında THR'leri MHC sınıf-I'e bağlanan eşreseptor yani CD8+ ekspresyonunu korurlar. MHC sınıf II moleküllerine özgü eş reseptör olan CD4 ise ekspresyonlarını kaybeder. Bunun tersine eğer bir T hücresi MHC sınıf II peptid CD4 ekspresyonunu sürdürüp CD8 ekspresyonunu kaybeder. Böylece tek pozitif olarak ortaya çıkan T hücreleri ya CD8+MHC sınıf I sınırlı ya da CD4+ MHC sınıf II sınırlıdırlar.

- Timusda reseptörleri MHC-peptid kompleksini güçlü tanıyan olgunlaşmamış çift pozitif T hücreleri apoptoza giderler. Bu **negatif seçim sürecidir**. Timusda eksprese edilen özproteinlere karşı zararlı bir biçimde tepki gösterecek T lenfositlerin elenmesini sağlar. Bu farklı sonuçlar T hücresi antijen reseptörünün öz MHC öz peptid kompleksini düşük avidite ile tanınması sonucunda pozitif olarak, yüksek aviditeli tanınması sonucunda negatif olarak seçilmesi ile açıklanabilir.



- Kendi Öz MHC sine Yüksek aviditeli bağlanan T hücrelerin olgunlaşmasına izin verilirse antijen tanıma vücudun kendisine zarar veren yanıtla yol açar. Bu nedenle bunun gibi hücreler elenmelidir.

- B hücrelerde olduğu gibi T hücrelerinin yabancı antijenleri tanıması klonal antijen reseptörlerinin çok çeşitli repertuvarlarda üretilemsine dayanır. Timusda öz antijenleri zayıf olarak T hücreleri periferde mikrobial antijenleri kuvvetli şekilde tanıyıp yanıt verebilirler.

ÖZET

- ✱ Edinsel immün sistemde antijenlerin özgün olarak tanınmalarından sorumlu moleküller antikorlar ve T hücre antijen reseptörleridir.
- ✱ Antikorlar (aynı zamanda immünoglobülinler ya da Ig) B lenfositlerin membran reseptörleri olarak ya da B hücrelerinin antijenik uyarı ile antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşmesi ile plazma hücreleri tarafından salgılanan proteinler olarak üretilebilirler. Hümmoral immünitenin etkin molekülleri olan bu salgılanan antikorlar, nötralizasyon kabiliyetleri ve çeşitli etkin mekanizmaları aktive etmeleri sayesinde mikrop ve mikrobiyal toksinleri yok ederler.

- ☀ T hücre antijen reseptörleri (THR) membran reseptörleridir ve salgılanmazlar.
- ☀ Antikorların çekirdek (core) yapısı iki ağır zincirin, iki hafif zincirle disülfid bağlı bir kompleks oluşturmaları ile meydana gelir. Her bir zincir, antijeni tanıyan değişken (V) bölge ve ağır zincirde antikorların etkin işlevlerini yerine getiren aynı zamanda yapısal kararlılık sağlayan sabit (C) bölgeden oluşur. Bir ağır ve hafif zincirin V bölgesi birlikte antijen bağlanma bölgesini oluşturur. Böylece ana yapı iki tane birbirine eş antijen bağlama bölgesine sahiptir.

Ig ve THR moleküllerinin V bölgeleri çok değişken (hypervariable) segmentler içerir. Tamamlayıcılığı tanımlayan ‘Complementarity Determining’ Bölgeler (CDR) olarak adlandırılan bu kısımlar antijenle temas halindeki bölgelerdir.

 z antijenleri kuvvetli tanıyan olgunlaşmamış lenfositler negatif olarak seçilip olgunlaşmalarının tamamlanması engellenir. Böylelikle kendi dokularına zararlı tepki gösterme potansiyelindeki hücreler elenir.