

İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİNİN YÜZEY ÖZELLİKLERİ

Yüksel Saran*

T ve B lenfositleri fonksiyonel yönden farklı olan, kan ve lenfte dolaşan ve periferik lenfoid dokularda yerleşen iki ayrı türde hücrelerdir. Timus lenfositleri, T lenfositlerden farklı özelliğe sahiptirler, bunlar T hücrelerinin prekürsörleridir. T lenfositleri B lenfositlerden ışık ya da elektron mikroskopi tekniği ile ayırdolunamazlar. Ancak indirekt yöntemlerle gösterilebilen farklı yüzey özelliklere sahiptirler. Yüzey membranlarında bulunan işaretlenme farkı ile her iki tip lenfositler birbirinden ayırdolunurlar. Scanning elektron mikroskobu ile, insan kanında T hücrelerinin daha küçük ve düz yüzeye sahip olduğu, B hücrelerinin ise daha büyük ve mikrovilluslu olduğu gösterilmişse de bu fark hücre yüzeyinin geçici fonksiyonel durumunu yansıttığından, diğer dokularda ve fonksiyonel durumlarda, ayırım için bir kriter olarak her zaman güvenilemez (8).

B Lenfositlerin Antijene Yanıtı :

Bir türün antikoru farklı türden bir hayvana injekte edilerek imbunglobulinlere karşı bir antikor oluşturulacak olursa, alıcıda oluşan bu anti-immunglobulin antikorunu izole edilir ve görülebilen bir işaretleyici ile birleştirilebilir. Örneğin anti-immunoglobulin antikorunu floresan bir boya ile birleşebilir ve sonradan lenfosit yüzeyi ile olan etkileşimi sonucunda işaretlenerek, floresan mikroskobu ile incelenebilir (4).

Bundan başka ikinci yöntem olarak antikor radyoiodin ile işaretlenebilir ve bunun lokalizasyonu ışık ya da elektron mikroskobik otoradyografi ile incelenebilir. Nihayet üçüncü bir yöntem ile, antikor elektron opak ferritin ya da hemosiyanin partikülleri ile birleştirilebilir, ya da horseradish peroxidaz ile birleştirilerek elektron mikroskobu ile ya doğrudan, ya da uygun histokimyasal yöntemler kulla-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı Doçenti

nıldıktan sonra gözlenir. Bu tekniklerle işaretlenmiş anti-immunoglobulin ile 0 C° de inkube edilen B lenfositlerin bütün yüzeyleince antikorun bağladıkları gösterilmiştir. Bu özellik hücre membranında daha çok monomerik IgM ve IgD tipinde immunoglobulinlerin varlığına bağlıdır (7).

B lenfositlerin Önemli Reseptörleri :

1 — Ig reseptörleri (antijenler için reseptörler) : Bu reseptörler IgM ve IgD immunoglobulin karakterinde olup; antijenle birleşme yeteneğine sahiptirler. Salgısal pentamerik IgM ile kıyaslandığında yüzeysel IgM'nin ağır zinciri, molekülü plazmalenmaya bağlayan ek bir hidrofobik diziye sahiptir. Bu immunoglobulinlerin Fc kısımları membrana gömülü, Fab kısımları ise membrandan dışardadır. IgG reseptörleri hücre tarafından sentezlenerek yüzeyde lokalize olurlar. Hücre yüzeyindeki bu antikorun antijenle bağlanan reseptör oluştuğuna ilişkin belirgin kanıtlar vardır (5).

2 — Komplement İçin Reseptörler (C3 Reseptörleri) :

B hücrelerinin plazma membranı aynı zamanda komplement sisteminin C3b komponenti aracılığıyla antikor bağlamaya yeteneklidir. (İnsan B hücrelerinin yaklaşık % 50 - 75'i).

3 — Fc Reseptörleri :

Immunoglobulinler için reseptörler B hücrelerin çoğu (% 90 - 96'si), özellikle IgG moleküllerinin Fc parçalarından bağlayabilen ve bunlarla birleşebilen reseptörlere (Fc - reseptörlerine) sahiptirler. Bu yüzey molekülleri de hücreler tarafından sentezlenir ve membranda lokalize olurlar. Hücrelerin yüzeyindeki Fc-reseptörlerini ortaya koymada florokromla işaretlenmiş. IgG antikorlarından yararlanılır. Ayrıca IgG molekülleriyle kaplanmış koyun alyuvarları ile Fc-reseptörleri rozet oluşturur (EA-rozeti).

4 — Mitojenler İçin Reseptörler :

Olgun B hücrelerinin yüzeylerinde mitojen denilen bazı aktivan maddelerle birleşebilen reseptörlerin varlığı saptanmıştır. Nonspesifik olan bu maddeler B-hücrelerinde uyarım ile DNA sentezini stimüle ederler (blastogenesis). Böyle aktivanlar arasında bitkisel orijinli lektinler, fitohemoglutinin (PMA) konkanavalin A (Con, A) bakteriyel orijinli lipopolisakkaritler (LPS) vardır (10).

B — Hücrelerinin Gelişmesi (ontogeni, B - lenfopoezis)

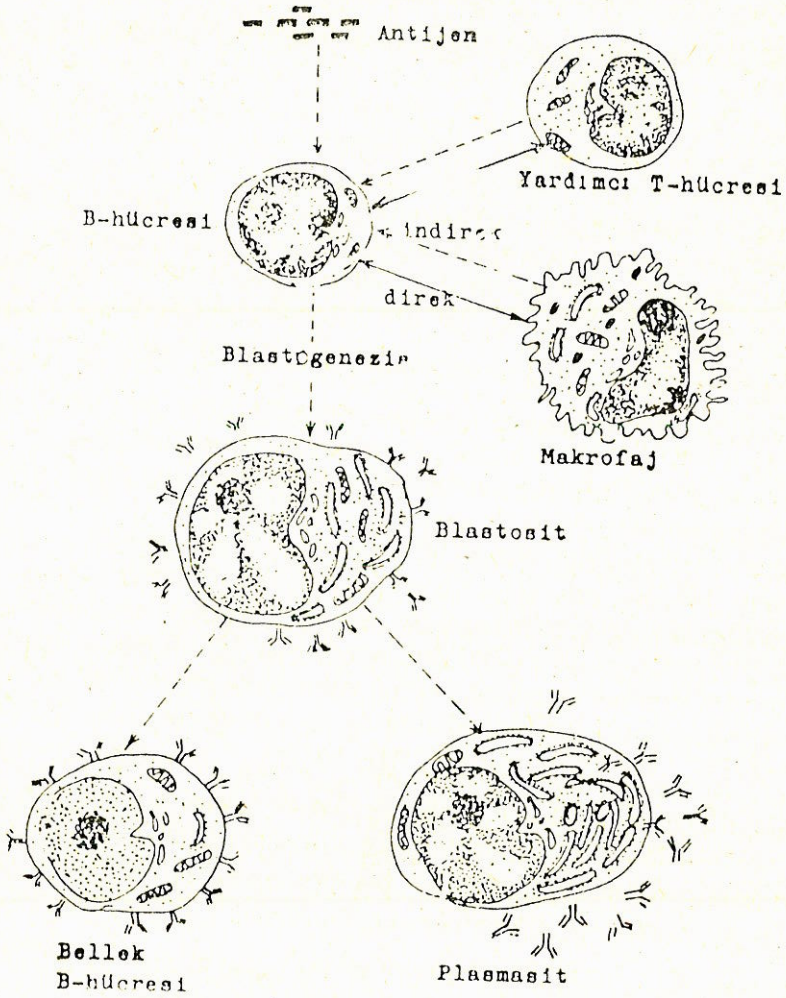
B-hücrelerinin yüzeyinde fazla sayıda molekül bulunması nedeniyle bu hücreleri embriyonik yaşamda izlemek olanağı bulunabilmektedir. İnsanda gebeliğin dokuzuncu haftasında karaciğerde IgM ve dokuzbuçuk haftada IgG taşıyan hücelere rastlanılmaktadır. IgA içeren hücreler ise onbirbuçuk haftadan sonra görülmeye başlar. Bu süreden sonra IgM, IgG ve IgA moleküllerini taşıyan B-hücrelerine karaciğerin yanısıra, dalak, timus ve periferik kanda da rastlamak olasıdır. Kordon kanında fetal lenfositler incelenirse bunların % 10'u IgM, % 8'i IgG ve % 2'sinin de IgA taşıdığı görülür (9).

Lenfositler ve plazma hücreleri arasındaki ilişki :

Lenfositler ve plazma hücreleri arasındaki ilişkilerde iki farklı varsayım ortaya konmuştur. Birincisi lenfositlerin plazma hücrelerinin öncüsü oluşları, diğeri plazma hücrelerinin bağımsız ve henüz tam ayırdolunamamış stem hücre prekürsörlerinden oluşan ayrı bir hücre grubu oluşlarıdır. Bununla beraber ayrıntılı delillerin çoğu, lenfositlerin plazma hücrelerinin prekürsörleri, öncüleri olduğu görüşünü destekler. Aynı zamanda lenfositlerin antikor salgılayabildiklerini gösteren ve immün reaksiyon sürecinde lenfoblastlar ve immature plazma hücreleri arasında intermediyer ara tipte sitolojik karakteristikleri olan geçiş şekillerini içeren gözlemlere sıklıkla raslanır (6).

T lenfositlerinin etkisi altında antijen ile uyarılan B tipi küçük lenfositlerin lenfoblastlara dönüştükleri kabul edilir (Şekil 1). Bu işlem sırasında, hücre yüzeyinde yayılan benzer özellikteki antikor artan miktarda sentez edilir ve plazma membranına bağlanma yerine salgı ürünü olarak salgılanır (2).

Antikor salgılayan lenfoblastlar aktif olarak çoğalan hücrelerdir. Bunların kökeni : 1 — Bellek B hücreleridir. Bunlar küçük lenfosit durumlarına tekrar dönüşürler. 2 — Geçiş hücreleridir, bunlar genişlemiş bir Golgi apareyi ve çoğalan granüllü endoplazmik retikulum içerirler. Bu geçiş hücreleri sırayla daha ileri farklılaşmayla plazmoblast ve proplazmosit olarak tanımlanan evrelerden geçerek plazma hücrelerine farklılaşır. Plazma hücrelerine farklılaşma çoğalma kapasitesinin kaybı ve hareket kaybı ile ve yüzey membrana bağlı immunoglobulinlerin miktarında azalma ile birlikte olur. ³H-thymidin işaretlemesiyle yapılan deneyler, lenfositlerin plazma hücrelerine



Şekil 1 : Bir B-Hücrenin Antijenik Uyarımı

farklılaşması işleminin bir gün sürdüğünü göstermiştir. Plazma hücrelerinin yaşam süresi birkaç haftadır. Lenfoblastlar ve immature plazma hücreleri de antijenin girme yerine drene olan lenf düğümlerinin efferent lenf yollarına girebilme ve aynı lenfatik drenaj yolu boyunca ilave lenf düğümlerine gruplar halinde yerleşme yeteneğine sahiptir. Aynı zamanda bunların santral nukleus, az sitoplazmalı, fakat bol granüllü endoplazma retikulumu içeren daha küçük hücrele-

re dönüşebildikleri ve bu hücrelerin kan dolaşımına girerek reaksiyonu vücudun her tarafına yaydıkları konusunda kanıtlar bulunmaktadır (1).

Antijene primer yanıt sırasında kanda görülen ilk antikor IgM tiptedir, daha sonra çok daha fazla miktarda daha etken IgG oluşur. IgM den sonra IgG yapımının oluşması T lenfositlerin düzenleyici etkisine dayanır.

Her iki tip immunoglobulinler ya lenfositler ya da plazma hücreleri tarafından oluşturulurlar.

Antikor Sentezi ve Salgılanması :

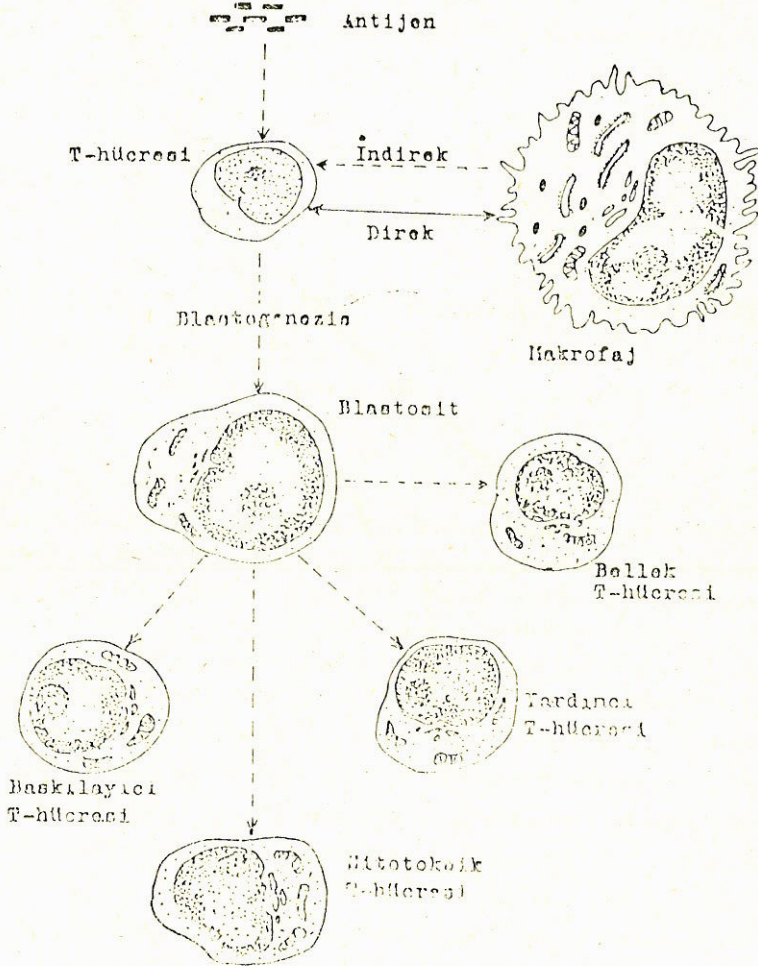
Diğer bütün protein salgılayan hücrelerde bulunan intrasellüler yapı özelliklerine benzer. Ağır ve hafif zincirler, granüllü endoplazma retikulumu membranlarına bağlı poliribozomlar üzerinde, ayrı ayrı RNA ya bağlı olarak oluşturulur. Bunlar, takiben ya serbest olarak ya da birbirleriyle birleşmiş olarak sisternaların lümenine verilir (2).

T Lenfositlerin Antijene Karşı Yanıtı :

T ve B lenfositleri ayrı ayrı immunolojik yönden özel nitelik gösterirler, yani her ikisi de, her hücre için özel olan bir antijene yanıt vermek üzere genetik olarak programlanmıştır. Bu özellik antijenik determinantlar ile beslenen lenfosit plazma membranı üzerindeki reseptörlerin varlığı ile açıklanır. Bu spesifik bağlanma işlemine «antijenin tanınması» denir. Antijenin T lenfositlerine bağlanması yabancı eritrositlerle (genellikle koyun eritrositleri) lenfosit suspansiyonunu karıştırılarak laboratuvar kemiricilerinde çalışılabilir. Bu teknik insan T hücrelerine uygulanamaz, zira bunların çoğu koyun eritrositlerini nonspesifik olarak bağlar. Antijen bağlayan laboratuvar kemiricilerinin T hücreleri aynı zamanda, radyoyodin işaretli antijen ve florokrom ile birleşmiş anti-Th-1 antiokru kullanarak birleşik otoradyografi ve immunofloresan yöntemleriyle de ortaya çıkarılabilirler. Önceden antijenle karşılaşmamış hayvanlarda bulunan antijen-bağlayan T lenfositlerin çok az sayıda olduğu ve küçük ya da orta büyüklükteki lenfosit grubuna ait olduğu bu deneysel yöntemlerle gösterilmiştir. Bunlar immunizasyonu takiben sayıca çoğalırlar. Çünkü bunların antijenle uyarılmaları özel antijene ilişkin yüzey reseptörlerini taşıyan sözü edilen az sayıdaki lenfosit grubunda artmaya neden olur (1).

T lenfositlerinin membranı üzerindeki antijen reseptörlerinin sayısı çok azdır. B lenfositlerinde yaklaşık birkaç bin olmasına karşın bunlarda birkaç yüz kadardır.

Antijen bağlanmasını takiben T lenfositlerin oluşturduğu olayların sırası tamamen anlaşılmıştır. Bununla beraber antijenin hücre yüzeyinde kendi reseptörü ile bağlanmasını takiben küçük lenfositlerin çoğalan lenfoblastlara dönüşmesini bu yolla uyardığı görüşü ayrıntılı delillerle saptanmıştır (Şekil 2). Böylece hücre büyüklüğü ar-



Şekil 2 : Bir T-Hücrenin Antijenik Uyarımı

tan nukleus ökromatik özellik kazanır, nukleus büyür, sitoplazmada birçok poliribozomlar görülür, Golgi apareyi daha çok belirginleşir. Antijen tanınmasına bağlı olan ve örneğin doku kültürlerindeki lenfositlerin hareketli hücre sınırının girintili çıkıntılı oluşu ve diğer hücrelere penetre oluşu gibi özellikler gösteren bu davranış bilinci «peripolesis» ve «emperipolesis» olarak isimlenir (3).

T-Lenfosit Yüzey Reseptörleri :

1— Antijenler İçin Reseptörler (İg) reseptörleri) :

T lenfositler hücre membranı proteinleri olan immunoglobulinleri içermezler. Bunların antijen reseptörleri bir sabit ve bir değişken bölgeden oluşan, antikör ağır zincidinin antijen bağliyan parçasına benzeyen bir polipeptid zinciridir.

Bazı T lenfositleri IgM'nin Fc bölgesi için, diğerleri ise IgG'nin Fc bölgesi için yüzey reseptörlerine sahiptir (8).

2— Komplement İçin Reseptörler :

Bir kısım T lenfositler komplementin C3b komponenti için reseptörlere sahiptir.

3— Eritrositler İçin Reseptörler (E-reseptörleri) :

İnsanda T lenfositlerinin büyük bir bölümü ve belki de hepsi koyun eritrositlerini ve daha az oranda domuz eritrositlerini bağlar ve rozet oluşturabilir. İmmünolojik özelliği olmıyan bu olgunun önemi pek anlaşılmamıştır. Bununla beraber spontan rozet oluşumu insan hastalarda, T hücre gruplarının büyüklük ölçümlerinde önemli klinik testleri ortaya çıkarmada yararlıdır (4).

4— Thy-1 (theta) antijeni :

T lenfositleri donör bir fareden az farklı genetik yapıdaki aynı türden bir alıcıya verildiğinde, T lenfositlerle birleşen fakat B lenfositlerle birleşmeyen antikör yapımını oluştururlar (3).

Böylece murin (farenin) T hücreleri, «Th-1 ya da theta» denilen ve B hücrelerde bulunmayan yüzey antijenik determinant'a sahiptir. Th-1 antikörleri, T lenfositlerinin Thy-1 antijenleri taşıyan türüne ait olan farelere injekte edildiğinde, T hücrelerinin spesifik komplementine bağlı olarak parçalanmasına neden olur. Böylece immün sistem-

de T lenfositlerinin dağılımında ve bunların selektif eliminasyonunun sebep olduğu fonksiyonel bozukluklarda çalışmak mümkün olabilir. Bundan başka, örneğin fluorochrome ya da ferritin gibi doğrudan gözle görülebilen işaretleyiciye bağlanan ya da radyoyodin ile işaretlenen anti Thy-1 antikoru T lenfositlerinin yüzeyine bağlanır ve bunların morfolojik ayırdolunabilmesini sağlar (2).

5— Ly (lymphocyte) sistemine ait antijenler (Ly-1,2,3 antijen)

T lenfositlerin yüzeyinde belirlenen diğer antijenlerin Ly (lymphocyte) sistemine ait olduğu kabul edilmiştir. Bu antijenler lenfosit alt gruplarının fenotipik klasifikasyonunda işe yaramaktadır. T lenfositlerine ait uç alt grupta bu antijenlerden biri ya da diğerleri bulunmaktadır. Böylece farenin periferik T lenfositlerinin yaklaşık % 50 si Ly 1,2 antijenlerini, % 30 - 40'ı Ly-1 antijenlerini ve % 10'u Ly-2 antijenlerini taşır. Yardımcı ve lenfokin salgılayan T lenfositleri Ly +1, -2 fenotipi, baskılayıcı ve sitolitik T lenfositleri Ly -1, +2 fenotipi gösterir. Her ikisi de Ly +1, +2 lenfositlerden farklılaşırlar (1).

6— Mitojenler için reseptörler :

T lenfositlerin yüzeyinde bitkisel fitohemaglutinin (PMA) ve konkanavalin (Con A) ve bakteriyel orijinli mitojenlerle (özellikle LPS) birleşebilen özel reseptörler bulunur. Bu mitojenler tarafından aktive olan T-lenfositleri lenfoblastları oluşturur ve bunlardan bir kısmı lenfokin denilen mediyatörler sentez ederler.

T ve B lenfositleri çeşitli mitojenlere, röntgen ışınları etkisine ve kortizona karşı farklı reaksiyon verirler. Bunların immun sistem organlarındaki dağılımları ve resirkulasyonları farklı biçimdedir (8).

7— Histokompatibilite (H-2) antijeni :

Graftların ve tümörlerin reddinde önemli rolleri vardır. Transplantasyon immunolojisinde T hücrelerinin etkinliği vardır. Organ nakillerinde graftların ya da hücrelerin değişik tipte doku uyumu antijenlerine (histokompatibilite antijenleri) sahip olması hallerinde vücuda yabancı olan bu parça ya da hücreleri atmak veya tahrip etmek T hücrelerinin görevleri arasındadır. Transplante edilen bir dokunun tutması ya da reddi, alıcı ve verici arasındaki doku antijenlerinin (H-2 antijenleri, transplantasyon antijenleri) uyum sağlamamalarına bağlıdır. Doku antijenleri ilk kez lokositlerde gösterildiğinden bunlara HLA sistemi (human leucocyte antijen : insan lökosit antijeni) adı

verilir. HLA antijenleri yalnız lökositlerde değil olgun eritrositler dışında hemen bütün doku ve organ hücrelerinde bulunur. Transplantasyon antijenlerinin sentezini denetleyen genlerin yer aldığı kromozom bölgesine major histokompatibilite kompleksi (MHC) denir. Böylece T lenfositlerinin uyarılmaları için, genetik olarak kodlanmış olan ve membran glikoproteinlerinin bir türünü oluşturan MHC denen histokompatibilite molekülleri ile karşılıklı etkileşim gerekir. Histokompatibilite molekülleri iki tipe ayrılabilir; birisi bütün hücrelerin yüzeyinde diğeri özellikle immün sistem hücrelerinin yüzeyinde bulunur. Bunlardan bütün hücrelerin yüzeyinde bulunanlar bireyden bireye fark gösterir ve bunların genetik farkı normal bir grup içindeki her hücre için biyolojik ayrıcalık sağlar. Bunlar böylece deri homograflarından greftlerin reddinde T lenfositlerin özel antijeni tanımasını ve üçüncü yardımcı hücre olarak makrofajların katılması gerekmeksizin T hücrelerin doğrudan aktive edilmesine olanak verirler. Diğer tipteki histokompatibilite molekülleri (bunlara farede İa denir) makrofajların, B lenfositlerinin ve bazı aktif T lenfositleri yüzeyinde bulunur. Greftlerin reddinde olduğu gibi antijen, histokompatibilite molekülünden farklı yabancı bir madde olduğunda, bu molekül otolog İa molekülü ile birlikte hücre yüzeyinde bulunduğu zaman T lenfositlerini uyarabilir. Bunun için makrofajlar yardımcı rol oynarlar; makrofajlar, T lenfositleri, kendi plazma membranlarına bağlı antijenle ve kendi yüzey histokompatibilite molekülleri ile tanıtır. Böylece eriyebilen partiküller ya da bakteriyel antijenler, etkin immunizasyon için makrofajların katkısını gerektirir (10).

KAYNAKLAR

1. Allison N : Requirement of thymus dependent lymphocytes for potentiation by adjuvans of antibody formation. Nature : 233-330-383, 1971.
2. Clark S : The synthesis and storage of protein by isolated lymphoid cells. Am J. Anat 119 : 375, 1966.
3. Douglas, S.D. : Human lymphocyte growth in vitro. Int. Rev. Exp. Pathol 10 : 41, 1971.
4. Gowans, JL : The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat. J. Physiol. 146 : 54, 1959.

5. Mc Inthyre JA : Immune responses in vitro J. immunol III : 1526, 1973.
6. Movat, H : The fine structure of the lymphoid tissue during antibody formation Exp. Mol Pathol. 4 : 155, 1965.
7. Perkins, A : An ultrastructural study of lymphocytes with surface bound immunoglobulin J. Exp. Med 135 : 267, 1972.
8. Sprent J : Circulating T and B lymphocytes of the mouse Cell Immunol 7 : 10, 1973.
9. Urso P : The roles of cellular division and maturation in the formation of precipitating antibody. J. immunol 90 : 897, 1963.
10. Wilton, J : Actuation of guinea pig. macrophages by bacterial lipopolysaccharides J. of. Immun 114 : 388-393.