

# HLA SİSTEMİNİN SIRLARI ÇÖZÜLDÜ

Vücudun hastalığa karşı temel savunma sistemi olan HLA sisteminin sırları çözülmüş bulunuyor. Bu genetiğin en büyük zaferlerinden biridir.

Dr. Cengiz AYBİRDİ\*

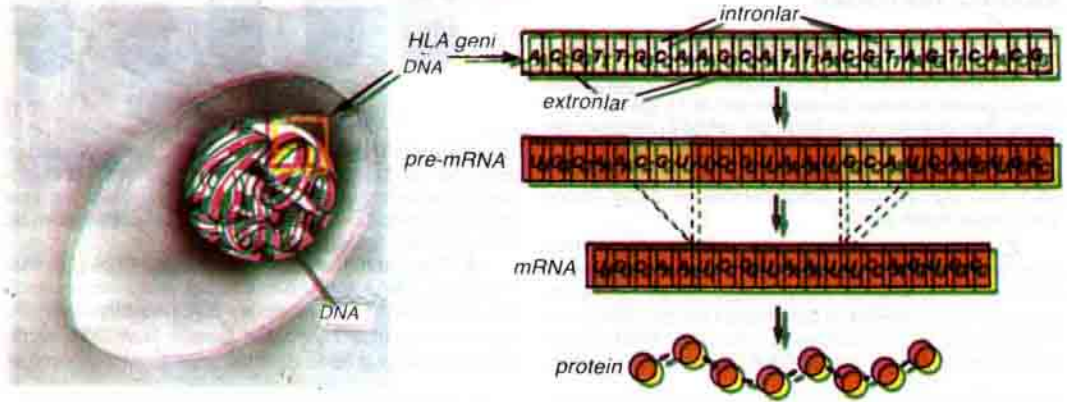
**HLA** human leucocyte antigen (insan akyuvar antijeni) sözcüklerinin baş harflerinden oluşmuştur, ilk önce akyuvarların yüzeyinde bulunduğu için bu adı almıştır. Aslında bütün hücrelerimizin yüzeyinde HLA bulunmaktadır. HLA doku grupları akyuvarların yüzeyinde bulunan A, B, AB, 0 ve Rh kan gruplarını belirleyen antijenlerden çok farklıdır. HLA protein yapısındadır. HLA gruplarına "doku uyuma" (histokompatibilite) antijenleri de denmektedir. HLA antijenleri, bütün hücrelerimizin çift tabakalı yağ moleküllerinden oluşan zarı üzerinde bir ağ oluşturmaktadır. Hücrelerimiz zarlara sarılarak paketlenmiş gibidir. HLA grupları bu paketlerin etiketleridir. Her etiketin yarısı annemizden, yarısı da babamızdan gelir. Hiç kimsenin HLA grubu bir başkasınıninkinin aynısı olamaz, herkesin HLA grubu diğerlerinden farklıdır. HLA sistemi, bireyselliğin doruğunu oluşturur. Bir insanın bütün hücreleri aynı HLA grubunu taşır, fakat genellikle hiçbir insanın HLA grubu diğer bir insanın HLA grubunun tipatip aynısı olamaz

(tek yumurta ikizleri hariç). Buna rağmen ikiz olmayan iki kardeşin HLA grupları % 25 olasılıkla özdeştir. % 50 olasılıkla iki kardeş bir haplotipi (bir kromozom üzerindeki bütün HLA genleri) paylaşır, % 25 olasılıkla tamamen farklı HLA grupları taşırlar. Bir kromozom üzerindeki HLA genleri (bir ebeveynde a ve b genleri, diğerinde c ve d genleri) kalıtım sırasında birbirlerinden ayrılmadan tek bir blok halinde nesle geçer ve 4 tip haplotipe neden olur: ac, ad, bc, bd. Anne ve baba arasında bir haplotip ortaksa, ebeveynle çocuk HLA genleri % 50 olguda özdeştir.

İnsanlar HLA grubu nedeniyle yabancı proteinlere, virüs ve bakterilere ve organ nakillerine tepki gösterir, onları reddeder. HLA sisteminin proteinlerini 4 çift gen belirler. Bu genler insandaki 23 kromozom çiftinden 6. çift üzerinde bulunurlar. Son zamanlarda HLA genlerinin 4 değil, 15 çift olduğu anlaşıldı. Bu genler izole edildi, yeniden oluşturuldu ve deşifre edildi.

Her kromozomda milyonlarca gen vardır. Her gen belli bir kalıtsal karakterden (göz rengi, kan şekeri vb.) ve yalnız belli bir çeşit protein sentezinden sorumludur. HLA sisteminin 15 çift geni birbirine bağlanmıştır. Bunlar doku uyuma antijenlerinin proteinlerini sentez ettirir.

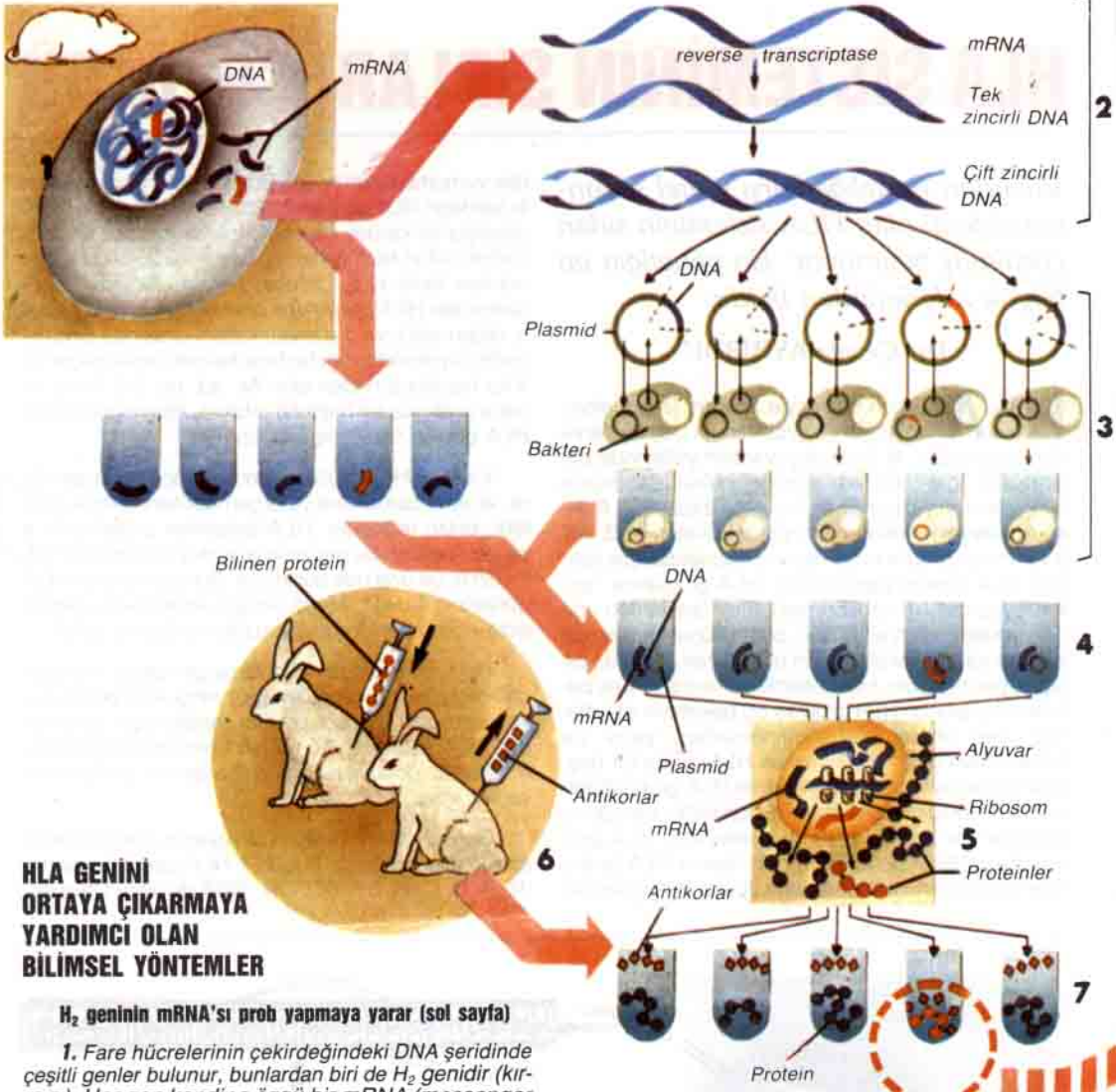
Gorer ve Snell 1948'de akyuvarlar üzerinde HLA antijenlerini buldular. Bugün 7 HLA geni bilinmektedir: A, B, C, D, DP, DQ, DR. 1958'de Jean Dausset,



**HLA geni iki şey oluşturur:** Bir mRNA ve bir protein (protein hücre zarlarına yapışacaktır). HLA genindeki (kırmızı) bilgiler sürekli "yazılmamıştır". Intron denen boş parçalarla ayrılmışlardır. Bilgi içeren gen parçalarıysa exon denir. Gen üzerindeki şifre pre-mRNA (mRNA öncüsü) denen bir moleküle kopya edilir. Gendeki G, C, A ve T'lere karşılık pre-

mRNA'da sırasıyla C, G, U ve A bazları bulunur (G: guanin, C: sitozin, A: adenin, T: timin, U: uracil). Daha sonra pre-mRNA'nın intronları kaybolur ve exonlar ucuca bağlanır. Böylece mRNA molekülü oluşur. HLA genleri için özel mRNA'lar ribozomlara giderek, hücre zarında yer alacak HLA proteinlerini oluşturur.

\* A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı, ANKARA



## HLA GENİNİ ORTAYA ÇIKARMAYA YARDIMCI OLAN BİLİMSEL YÖNTEMLER

**H<sub>2</sub> geninin mRNA'sı prob yapmaya yarar (sol sayfa)**

**1.** Fare hücrelerinin çekirdeğindeki DNA şeridinde çeşitli genler bulunur, bunlardan biri de H<sub>2</sub> genidir (kırımızı). Her gen kendine özgü bir mRNA (messenger RNA: haberci RNA) yapar, bunlar arasındaki H<sub>2</sub> geninin mRNA'sı da bulunur. Bunu diğer mRNA'lardan nasıl ayıracağız? Önce mRNA'lar diğer hücre yapıtaşlarından ayrılır.

**2.** H<sub>2</sub> sistemine ait olsun veya olmasın, her mRNA için bir DNA kopyası sentez edilir. Bu sentez serbest nükleotidler ve reverse transcriptase denen bir enzimle yapılır. Önce mRNA'yı bütünleyen tek bir DNA zinciri, sonra bu zinciri bütünleyici ikinci bir DNA zinciri sentez edilir. Bu çift zincirli DNA'lardan biri, H<sub>2</sub> genin-

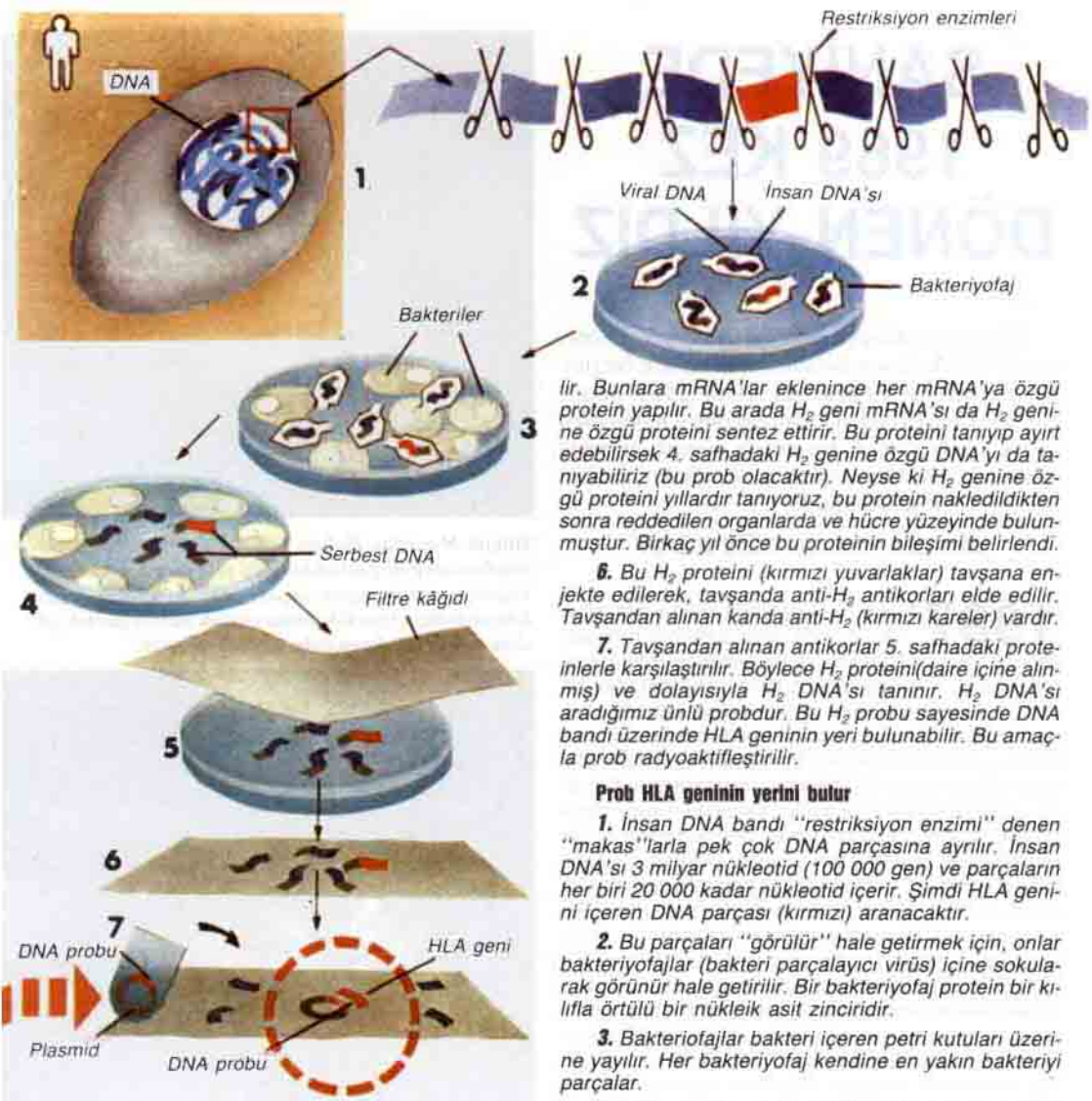
de yapılan mRNA'nın bütünleyicisidir. Şimdi bu çift zincirli DNA'lar bakteri içine sokulacaktır. Bakterilerin içinde halka biçiminde büyük bir DNA molekülü ve yine halka biçiminde daha küçük DNA molekülleri vardır. Bu sonunculara "plasmidler" denir.

**3.** Plasmid halkası açılır ve halkayla DNA çift zinciri eklenir. Daha sonra plasmid tekrar bakteriyeye sokulur. Her bakteri ayrı bir deney tüpünde büyütülür. Bu tüplerden birinde H<sub>2</sub> genine karşılık olan DNA vardır (kırımı). Şimdi iş bunu diğerlerinden ayırmaya gelmiştir.

HLA sistemleri birbirine çok yakın iki insanın birinden diğerine tehlikesizce organ nakli (örneğin böbrek nakli) yapılabileceğini gösterdi. 6. kromozomun bir parçasını kaybedenlerde bağışıklık yetmezliği görülmesi, bundan sorumlu genlerin 6. kromozomda bulunduğunu göstermiş oldu. Bağışıklık sistemimizi HLA sistemi belirlemektedir. Doku uyuşma antijenleri, hücrelerimizin kimlik kartı gibidir.

Bir insan kendi hücrelerinin HLA gruplarını dost,

bunun dışındaki HLA gruplarını düşman bilir. Bu nedenle insan bağışıklık sistemi, HLA grupları uymayan organ nakillerine karşı çıkar. Bu durumda nakledilen organı "reddeder" (yani o organ ölür). İnsan vücuduna giren mikropları da benzer şekilde yok eder. Ayrıca kendine bağışıklık (oto-immünite) hastalıklarında da (vücudun kendi öz hücrelerini tahrip etmek üzere onlara karşı antikorlar yapışı), HLA sistemi rol oynar. Örneğin multipl skleroz denen müzmin beyin omur-



1. Bunlara mRNA'lar eklenince her mRNA'ya özgü protein yapılır. Bu arada H<sub>2</sub> geni mRNA'sı da H<sub>2</sub> genine özgü proteini sentez ettirir. Bu proteini tanıyıp ayırt edebilirsek 4. safhadaki H<sub>2</sub> genine özgü DNA'yı da tanıyabiliriz (bu prob olacaktır). Neyse ki H<sub>2</sub> genine özgü proteini yıllardır tanıyoruz, bu protein nakledildikten sonra reddedilen organlarda ve hücre yüzeyinde bulunmuştur. Birkaç yıl önce bu proteinin bileşimi belirlendi.

6. Bu H<sub>2</sub> proteini (kırmızı yuvarlaklar) tavşana enjekte edilerek, tavşanda anti-H<sub>2</sub> antikorları elde edilir. Tavşandan alınan kanda anti-H<sub>2</sub> (kırmızı kareler) vardır.

7. Tavşandan alınan antikorlar 5. safhadaki proteinlerle karşılaştırılır. Böylece H<sub>2</sub> proteini(daire içine alınmış) ve dolayısıyla H<sub>2</sub> DNA'sı tanınır. H<sub>2</sub> DNA'sı aradığımız ünlü probdur. Bu H<sub>2</sub> probu sayesinde DNA bandı üzerinde HLA geninin yeri bulunabilir. Bu amaçla prob radyoaktifleştirilir.

#### Prob HLA geninin yerini bulur

1. İnsan DNA bandı "restriksiyon enzimi" denen "makas"larla pek çok DNA parçasına ayrılır. İnsan DNA'sı 3 milyar nükleotid (100 000 gen) ve parçaların her biri 20 000 kadar nükleotid içerir. Şimdi HLA genini içeren DNA parçası (kırmızı) aranacaktır.

2. Bu parçaları "görülür" hale getirmek için, onlar bakteriyofajlar (bakteri parçalayıcı virüs) içine sokularak görünür hale getirilir. Bir bakteriyofaj protein bir kılıfa örtülü bir nükleik asit zinciridir.

3. Bakteriyofajlar bakteriyofaj içeren petri kutuları üzerine yayılır. Her bakteriyofaj kendine en yakın bakteriyofaj parçalar.

4. Bakterilerin yerinde çukurlar oluşur. Bu çukurlarda bakteriyofajlar ve onlara bağlanmış DNA bulunur.

5. Bu kutular üzerine filtre kâğıtları konur.

6. Bakteriyofajla bağlanmış DNA bu filtre kâğıtlarına geçer.

7. Bu filtre kâğıdına prob eklenir.

8. Radyoaktif prob (kırmızı) HLA genine sarılır (kırmızı). HLA geni bulunduğundan sonra onun nükleotid sırası kolayca belirlenir.

4. Plasmidler bakterilerden çıkartılır ve ortama mRNA'lar eklenir. Her mRNA, plasmide eklenmiş olan kendi DNA'sını tanıyıp ona sarılır. Sonra bu mRNA'lar alınır ve kendilerine özgü proteini sentez etmeleri sağlanır.

5. Bu amaçla fare alyuvarları kullanılır. Alyuvarlar çekirdeksizdir. Fakat ribosomlar içerir, yani protein sentezi yapabilir. Alyuvarlar patlatılarak ribosomlar elde edil-

lik hastalığında, vücut kendi sinir hücrelerini yabancı (düşman) kabul ederek onlara karşı antikor yapmaktadır. Muhtemelen hastalığın nedeni bir virüsdür. Virüs sinir hücrelerinin HLA antijenlerini değiştirerek onları vücutta "yabancı" kılmaktadır. Bunun sonucu olarak vücut kendi sinir hücrelerini kendi bağışıklık sistemine tahrip ettirir. Bir virüs enfeksiyonundan sonra başlayan şeker hastalığında da, virüsün pankreas beta hücrelerinin HLA antijenlerini değiştirmesi sonucu, bu

hücrelerin vücutta "yabancı" (düşman) duruma gelmesi ve bu nedenle tahrip edilmesi söz konusudur.

Bazı kanserlerin belirlenmesi de HLA sisteminin bozukluğuyla ilgilidir. Kanserleşen hücrelerin HLA antijenleri değişir ve bağışıklık sistemi, bunları yabancı hücre kabul ederek öldürür. HLA sistemi bozuk olanlarda kanserleşen hücrenin HLA antijenleri değişmez. Bu gibilerin kanser hücreleri sınırsız çoğalır. □