

AKYUVARLAR, YAŞLI ALYUVARLARI AYIKLIYOR

Pierre Rossion

Yaşlı alyuvarların nasıl öldüğünü şimdi öğrenmiş bulunuyoruz: Bunlar alyuvarlar tarafından zarları soyularak yutulmaktadır. Edindiğimiz bu bilgi sayesinde belki de kan nakli için tamamen taze kan hazırlamak mümkün olacaktır.

Bağışıklık sistemimiz nasıl olup ta genç alyuvarları rahat bıraktığı halde yaşlı alyuvarları alıyor? Los Angeles'te bulunan Kaliforniya Üniversitesi biyologlarından Dr. Marguerite Kay, şimdi bu sorunu çözümlenmiştir. Dr. Kay, çözümlü araştırırken iki büyük zorluğu aşmaya mecbur kaldı. Bunlardan birincisi; yaşlı alyuvarların tahribiyle ilgili bağışıklık mekanizmasının, yabancı dokuların reddi ve mikroplar ya da tümör hücreleriyle savaşla uğraşan mekanizmalardan farklı oluşu idi. İkinci zorluk, özellikle memelilerde ve insanlarda bulunan alyuvarların diğer hücrelere benzemesiydi: Alyuvarlarda çekirdek yoktur; halbuki diğer hücrelerde bir, hatta birçok çekirdek vardır. Gerçekten de "hemati" veya "eritrosit" adı verilen alyuvarlar 4-5 gün içinde kemik iliğinde bulunan eritroblastik adlı özel bir hücre dokusundan türerler. Sürekli bölünmelerle bu dokunun hücreleri, önce eritroblastları, bunlar ise polikromatofil'leri ve sonunda retikülositleri meydana getirirler. Bu oluşumların belirgin özelliği, hücre çekirdeğinin her keresinde artan bir değişikliğe uğraması ve sonunda retikülositlere gelince büsbütün kaybolmasıdır. Bu değişim, böbrek tarafından bileştirilen eritropoetin adlı bir hormonla bağıntılı görünmektedir.

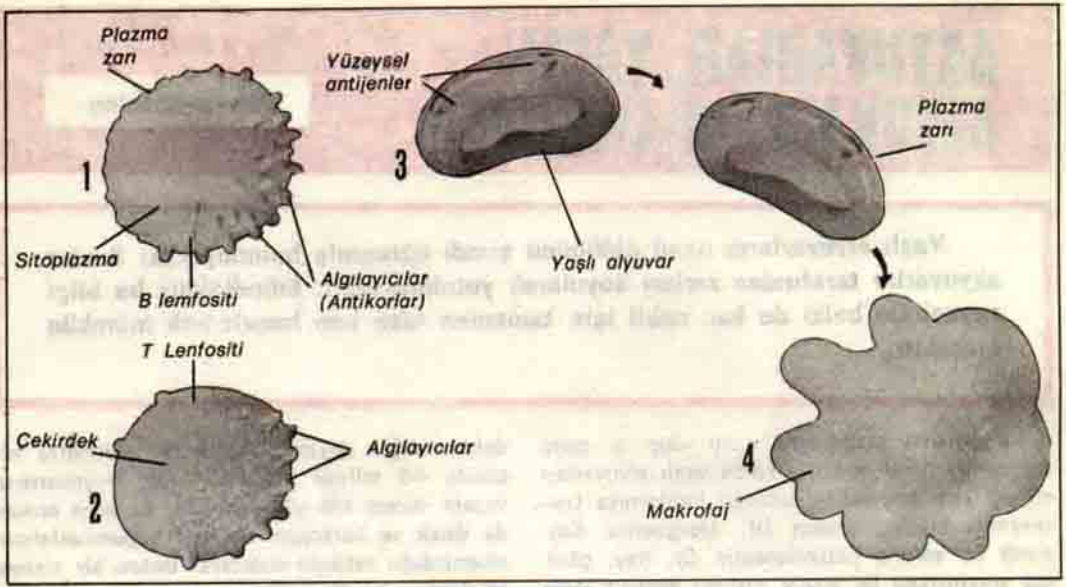
Her retikülosit daha sonra kan dolaşımına geçer ve yaklaşık olarak iki günde disk şeklinde bir alyuvara dönüşür. Bir alyuvarın kesiti, 7,5 mikron çapında içbükey bir merceğe şeklindedir. Bu biçim, alyuvarların görev aldığı solunum işlemleri için özellikle uygundur. Bilindiği gibi bunlar alyuvarlarda bulunan hemoglobin adında bir boya sayesinde gerçekleşebilmektedir. Alyuvarların bu karakteristik biçimi onlara, bazıları 2-3 mikrona kadar daralan dolaşım yollarında, dolambaçlı yolculuklar yapma olanağını veren bir esneklik sağlar.

Alyuvarların sayısı, bir hayvandan diğerine değişir. İnsanda ise yaklaşık 25.000 milyar ka-

dardır; diğer deyimle, kanın bir milimetre küpünde 4-5 milyon alyuvar vardır. Alyuvarların yaşam süresi 120 gün kadardır. Bu süre sonunda dalak ve karaciğer ile lenf boğumcuklarının oluşturduğu retikulo-endotelial denen bir sistem tarafından tahrip edilirler.

Alyuvarların çekirdeği olmadığı için, diğer hücrelerde olan bazı özelliklerden yoksundurlar. Gerçekten de çekirdekte kromozom denilen oluşan üstü önemli yapılar vardır. Dezoksiribonükleik asit (ya da ADN) ten oluşan kromozomlar insanda 23 çift, yani 46 tanedir. Bunlara, normal olarak her hücrenin çekirdeğinde rastlanır. Yalnız cinsel hücreler bunun bir ayrıcalığını oluşturur, çünkü sadece 23 kromozomları vardır. Kromozomların rolü hayattır, çünkü kalıtımın temelini oluştururlar. Nitekim, her kromozom gen (ya da jen) adı verilen küçük birimlerden meydana gelmiştir. Bunlar kalıtımın yapı taşlarıdır. Her gen, örneğin göz rengi gibi bir kalıtsal özelliği taşır. Bu özellik, ancak gende bulunan "kod"lu bir plana göre üretilen bir protein sayesinde gerçekleşir.

Proteinler bütün hayat boyunca üretilmektedir; ancak en sık üretildikleri çağ, yaşamın ilk devirleridir. Öyle ki, ovül'ün bir spermatozoid tarafından döllenmesi sonucu ortaya çıkan yumurta hücresinde bütün genler aktiftir. Hücre "sınırsız bölünme" durumundadır. Daha sonra, bu bölünmeler sürdükçe ve değişik dokular oluştuğça, hücrelerde gitgide artan bir uzmanlaşma"ya tanık oluruz. Bu somut olarak bazı genlerin işlevlerinin durdurulması ve aktif olarak kalan diğerlerinin de hücrelerle ilgili görevleri üstlenmesi şeklinde ortaya çıkar. Bu nedenle örneğin bir böbrek hücresi ile bir kalp hücresinde işlevlerini sürdüren genler birbirinin aynı değildir. Ancak bu, bazı özel genlerin organizmanın bütün hücrelerinde aktif olmasını önle-



MAKROFAJ YAŞLI ALYUVARLARI LENFOSİTLERE TESLİM EDİYOR

B lenfositleri (1) ve T lenfositleri (2), alyuvarlar (3) tahrip etme görevlidir. Bunu yapabilmek için önce yaşlı alyuvarları genç alyuvarlardan ayırt etmeleri gerekir. Oysa, yaşlı alyuvarların yüzeysel genleriyle belirlenen "tanıtıcı işaret", alyuvarın plazma zarı tarafından örtülmüştür. Bundan dolayı alyuvar onu göremez. Yüzeysel antijenlerin örtüsünün çıkarılması gereklidir. Bu görev makrofajlara düşer. Makrofaj, henüz anlayamadığımız b'şeride yaşlı alyuvarı seçer (4), onu yutar (5) ve tekrar çıkarır (6).

Gördüğümüz elektron mikroskopuyla alınmış fotoğraf dizisi, bu işlemin değişik safhalarını izlememize imkân vermektedir. Nitekim, makrofajın (sağdaki kaba kütle) nasıl yaşlı alyuvara

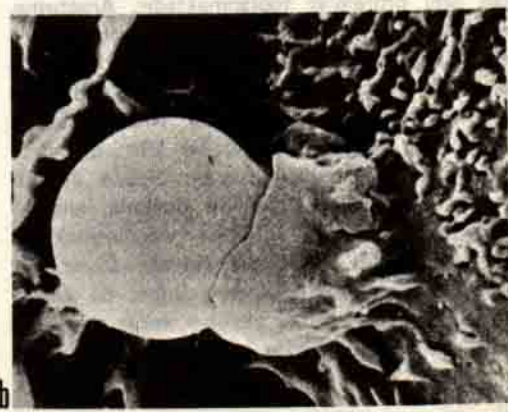
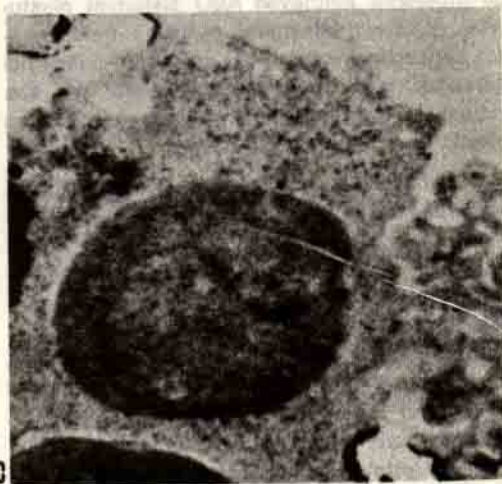
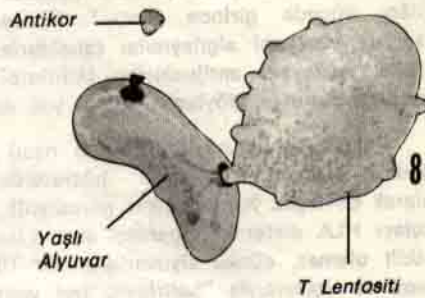
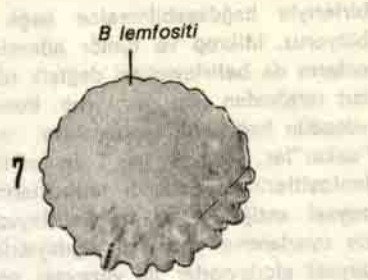
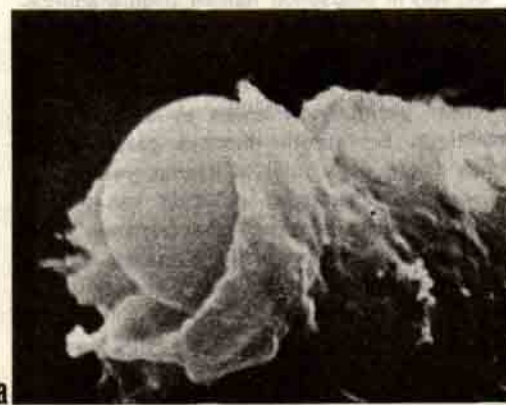
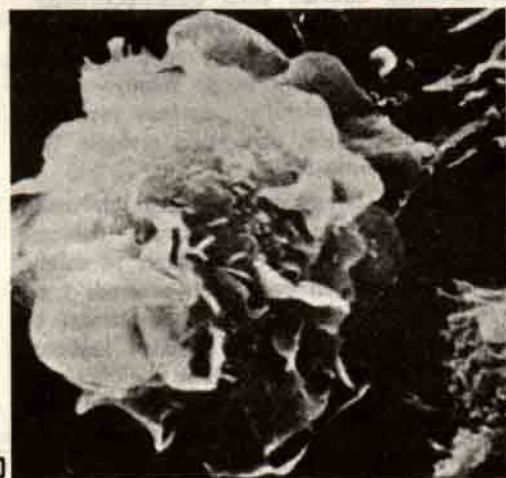
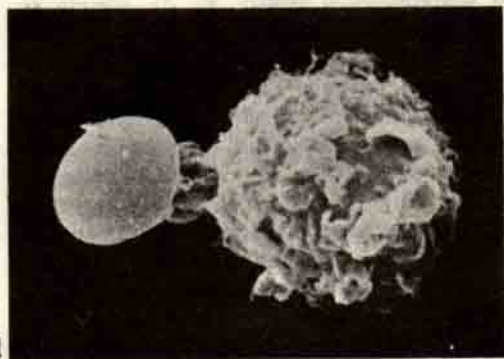
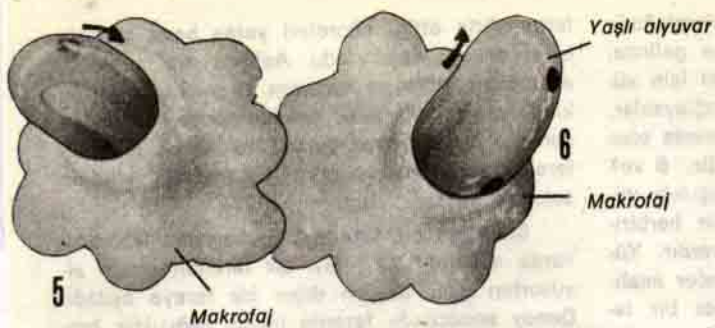
yaklaştığını ve zarını sarmaya başladığını (5a), tersine çevrilen eldiven parmağı gibi üzerine katlandığını görüyoruz. Alyuvar bu katlanma ile oluşan oyuğun içine girer ve yavaş yavaş yutulur (5b). Makrofaj, bu işi alyuvar tamamen yutuncaya kadar sürdürür (5c, ayrıntılı kesit olarak görülüyor). Bundan sonra makrofaj, alyuvarın zarını soyarak onu tekrar dışarı atar (6a). Böylece alyuvar yeniden serbest kalır (6b).

Artık zarı soyulmuş olduğundan alyuvarın yüzeysel antijenleri görünürdedir. Şimdi harekete geçme sırası lenfositlerindir. B lenfosit (7) algılayıcılarını alyuvara doğrultur. Bunlar aslında yüzeysel antijen kilidine uydurulan antikor anahtarlarıdır. T lenfosit (8) aynı esasa uygun olarak alyuvara yanaşır ve ona sitotoksik bir sıvı aşılır. Bunun üzerine alyuvar yok olur.

mez. Belirttiğimiz husus, özellikle HLA (İnsan Lökosit Antijeni) sisteminin genleri için geçerlidir. Bu sistem, alyuvarlar dışında, bütün hücrelerde etkilidir. Alyuvarlara etkili olmayışının sebebini ve bu anılan ayrıntının doğruluğunu önemli sonuçları göreceğiz.

HLA sistemi; alyuvarlar dışında, bütün hücre zarlarının yüzeyinde bulunan proteinlerin oluşturduğu bir bütündür. Bu proteinler, altıncı kromozom çiftinde bulunan 15 çift gen (HLA genleri) tarafından kodlanan "bilgi"ye dayanarak bileştirilirler. Söz konusu proteinlere "yüzeysel antijenler" ya da "belirleyiciler" adı verilmektedir, çünkü bir bakıma hücrenin "kimlik kartı" niteliindedirler. Tek bir canlının bütün hücreleri aynı kartı taşırlar ama, iki ayrı canlının "kart"ları birbirine benzemez. Bunun ayrıcalıklısı, gerçek yani tek yumurtadan olma ikizlerdir.

Anılan belirleyiciler bir bakıma canlının sınırlarını da çizerler ve bu sınırı aşmanın vay haline! Bunun bir kanıtı, başka canlılardan aşılana dokuların geri çevrilmesidir. Bugün doku aşılamanın başarısının, "kart"ların aynı oluşuna ve vericinin dokusu ile alıcının dokusunun bir-



birleriyle bağdaşabilmesine bağlı bulunduğunu biliyoruz. Mikrop ve tümör hücrelerine gelince, onların da belirleyicileri değişik olduğu için vücut tarafından geri çevrilirler. Bunu sağlayanlar, vücudun bağışıklık savunmasını üstlenmiş olan "asker"ler, yani B ve T lenfositleridir. B ve T lenfositlerinde, yabancı istilacıların taşıdığı yüzeysel antijenler ya da belirleyicilerin herbirine uyarlanmış yüzeysel algılayıcılar vardır. Yüzeysel algılayıcılar ile yüzeysel antijenler anahtar-kilit kuralına göre işlerler. Yabancı bir istilacı vücuda girince B ve T lenfositlerinin taşıdığı yüzeysel algılayıcılar (anahtarlar), istilacının yüzeysel antijenlerine (kilitlere) kendilerini uydururlar. Böylece istilacı yok edilir.

Peki ama, alyuvarlarda bu iş nasıl oluyor? Sadece alyuvarları doğuran hücrelerde geçici olarak çekirdek bulunduğunu görmüştük. Bundan dolayı HLA sisteminin genleri alyuvarlara karşı etkili olamaz, çünkü alyuvarların bir HLA sistemi ve dolayısıyla "bellirleyici"leri yoktur. Daha doğrusunu isterseniz, çok az sayıda alyuvar da çekirdeğe rastlanmaktadır, fakat bunun HLA sistemi ile bir ilişkisi yoktur. Bu alyuvarlar kan gruplarını belirleyen ABO sistemini oluştururlar. Bunların bileşimini sağlayan genler henüz saptanamamıştır. Kan gurubunu belirleyici alyuvarların çok az olması dolayısıyla, aynı kan grubunu taşıyan kişileri belirlemek nisbeten kolaydır.

Görülüyor ki, bağışıklık sisteminin, yaşlı alyuvarları tahrip etmek için başka bir stratejiye başvurması gerekmektedir. Ancak sistem, yaşlı alyuvarları genç alyuvarlardan nasıl ayırabilmektedir. Elektron mikroskopu ile yapılan incelemelerde genç alyuvarlarla yaşlı alyuvarlar arasında hiçbir fark gözlenememiştir. Buna rağmen, Dr. Kay, yaşlı alyuvarlarda, genç alyuvarlarda bulunmayan bir özelliğin olduğunu göstermiştir. Yaşlı alyuvarların zarlarında glikoprotein denen ve nasıl ortaya çıktığı henüz anlaşılammış olan özel proteinler toplanmaktadır. Araştırmacıya göre, bu glikoproteinler sözü geçen yüzeysel antijene denk gelmekte, yani bunları tahrip görevli alyuvarların anahtarlarını sokabildikleri kilitlerin yerine geçmektedir. Ancak işler o kadar basit değildir, çünkü bu kilit, alyuvarın hücre zarına gömülmüştür ve bir ölçüde de gizlenmiş durumdadır. Diğer bir deyimle, anahtar deliği tıkalı olduğundan; önce bunu açmak gerekmektedir. Bu görev makrofajlara düşer. Biz bu fırsatla makrofajların saygınlığını da kazandırmak istiyoruz, çünkü şimdiki kadar makrofajların sadece öldürülmüş mikropları ve lenfosit-

lerin tahrip ettiği hücreleri yutan basit süpürücüler olduğu sanılıyordu. Aslında ise makrofaj, alyuvarları yutar ve sindirim sırasında zararını, kilidi açığa çıkaracak şekilde eritir. Bundan sonra alyuvarı tekrar dışarı atar. Artık lenfositlere sadece anahtarlarını alyuvarların kilitine sokmak kalır.

Belirtilen bu karmaşık mekanizma laboratuvar da denendi: Dr. Kay, bir fareden aldığı alyuvarları aynı soydan diğer bir fareye aşıladi. Deney sonucunda farenin hiçbir bağışıklık tepkisi göstermediğini saptadı. Bu da, vücuda sokulan alyuvarların yabancı sayılmadığını kanıtıyordu. Bunun üzerine deney, ananas özünden elde olunan bromelin adlı bir yüzey temizleyici enzim ile işlem görmüş alyuvarlarla tekrarlandı. O zaman, bağışıklık mekanizmasının işlediği ve alyuvarların tahrip edildiği gözlemlendi.

Öyle görünüyor ki, bütün yaşlı alyuvarların, makrofajın midesinden geçmesi gerekmektedir. Birkaç yaşlı alyuvarın yutulması yeterlidir. Önemli olan, makrofajın, yaşlı alyuvarın karakteristik kilitini seçmeyi öğrenmesidir. Daha sonra lenfositler, diğer yaşlı alyuvarlarda zarın beri tarafında bulunan kilitli bulabileceklerdir.

Bütün bu anlattıklarımıza rağmen bugün, makrofajların, yaşlı alyuvarları genç alyuvarlardan nasıl ayırt ettiğini henüz bilmiyoruz. Bir varsayımına göre makrofajlar, içlerinde yaşlılarına rastlamak olasılığıyla, alyuvarları rastgele "denetim"den geçirmektedir.

Bağışıklık sistemindekine benzer bir mekanizmaya embriyonda rastlanmaktadır. Rahimde gelişmekte olan çocuğun parmakları perdelidir. Daha sonra çocuğun parmakları arasındaki zar yavaş yavaş, sanki bağışıklık mekanizması tarafından yutuluyormuş gibi, ortadan kaybolur. Herhalde bu zarın karakteristik belirleyicileri vardır: Eğer öyle olmasaydı seçilip tahrip edilemezdi. Belki de burada, yaşlı alyuvarlardakine benzer belirleyiciler oluşmaktadır.

Dr. Kay'ın buluşunun hemen uygulanabileceği alan, kan naklidir. Normal olarak nakledilen kan, her yaşta alyuvarların bir karışımıdır. Artık bundan sonra ultra-santrfüj vasıtasıyla genç alyuvarları yaşlı alyuvarlardan ayırabileceğimizi ummaktayız. Bu suretle hastaya zaten tahrip edilmek üzere olan yaşlı alyuvarlar yerine, sadece genç alyuvarlardan oluşmuş kan nakletmek olanağı sağlanacaktır. Aynı zamanda, kan hücrelerindeki bir düzensizlik biçiminde ortaya çıkan lösemnin mekanizmasını daha iyi anlamamız olanağı doğabilir.

Science et Vie'den Çeviren : Dr. Ergin KORUR