



YAŞAM SAVAŞINDA BÜYÜK BEDEL!

Tıpkı insanlar gibi böcekler de hasta olurlar. Böceklerin, basit ancak etkili bağışıklık sistemleri üzerinde, son yıllarda epeyce duruluyor. Nedeniyse, bağışıklık sistemlerinde kullandıkları moleküler ve biyokimyasal mekanizmaların yarar-zarar dengelerinin anlaşılmasının yanında, insanlarda hastalıklarla mücadele için antibiyotiklere yeni kapılar açabilecek olmaları...

Hastalandığımızda yatağımızda yatar ve kendimizi fazla yormadan dinleniriz. Bu arada, sağlıklı şekilde beslenmeye de dikkat ederiz. Bu sayede, hastalıkla mücadele ederken gerekli enerjiyi vücudumuza sağlayabiliriz. Üstelik bulaşıcı bir hastalık geçiriyorsak, mümkün olduğunca kalabalık içine karışmamaya dikkat ederiz ki, hastalığımızı başkalarına yaymayalım. Yalnızca insanlar değil, böcekler de mikroskopik canlıların saldırısına uğruyorlar. Peki, onlar ne yapıyorlar? Onların da, bu saldırılardan korunmak için kullandıkları karşı koyma yöntemleri var. Ancak, özellikle sosyal böcekler için bu saldırılardan korunmak öyle kolay değil. Bir de, hastalığın yayılması için içine girince, durum daha da zorlaşıyor. Özellikle, küçük bir yuvanın içinde hep birlikte yaşayan kalabalık böcek grupları için.

Bu böceklerden biri de arılar. Böcekler arasında, meyve tohumları ve çiçek polenlerinin taşınmasında büyük öneme sahip olan arılar, “basit yapı” canlılardaki hastalık ve hastalık direnci üzerine yapılan çalışmaların odağında yerlerini alıyorlar. Nedeniyse, basit ancak etkili bağışıklık sistemleri. Bunlar arasında en popüler olanlarıysa *Bombus* arıları.

Bombus arılarındaki en yaygın hastalık, insanlarda uyku hastalığına neden olan mikroorganizmanın yakın akrabası, *Crithidia bombi*. Hastalıklı bir arı, bir çiçeği ziyaret ettiğinde, *C. bombi* hücrelerini geride bırakıyor. Bu hücreler bir iki gün çiçek tüplerinin dibinde yaşamlarını sürdürebiliyorlar. Bir sonraki ziyaretçi arı, aynı çiçeğe konduğunda, bu hücreleri alıp kovanına taşıyor. Burada, diğer işçi arılar ve kraliçe arı da tehlike altına

giriyor. Hastalık, böylece tüm koloniye hızla bulaşıp süren çiçek ziyaretleriyle de diğer kolonilere yayılabiliyor.

Çiçekli çayırarda, balözü ve polen toplamının bir tehlikesi daha var. Arılar, çiçek saplarının çevresinde dolaşırken yavaş hareket ederler. Bu nedenle, iribaşlı sinekler (*Conopidae*) ailesinin saldırılarına da açık olurlar. Bu ailenin üyeleri de nektarla beslenir. Larvalarıysa yalnızca parazit olarak, arılarda gelişir. Dişi sinek, yumurtalarını yemek arayan işçi arının karın bölgesine yerleştirir. Burada, yumurtalar açılır ve parazit larvalar arının içinde gelişmeye, hızla, ev sahibini içten dışa doğru tüketmeye başlarlar. Önce kan sıvısıyla (hemolenf), daha sonra dokularla beslenirler. Yaklaşık 10-12 gün sonra, parazit larva içeride pupa evresine geçmeye başlayınca işçi arı ölür. Pupalar, arı kolonisi kış uy-

kusundayken, kışı geçirir ve baharda yeni kraliçeler ve erkek arılar doğduktan sonra, onlar da yetişkin sineklere dönüşürler. Artık, yeni işçi arılara saldırmak için hazırlar!

Yani, sosyal böcek kolonileri, parazitlerin gelişip yayılmaları için uygun bir hedef. Bunlar, tek bir yuvada kalabalık gruplar halinde yaşamının yanı sıra, yakın akrabalar olmaları nedeniyle de benzer hastalıklara açıktır. Ortalıkta bolca bulunan virüs, bakteri, mantar, kurtçuk, tenya yanında, sinek, eşekarısı ve güve larvalarının da *Bombus* arılarına bulaştıkları biliniyor. Hatta bazı durumlarda, sinek larvaları, işçi arıların üçte ikisine bulaşır ve arılara yalnızca 1 haftalık ömür bırakıyorlar. Peki, arılar bunca şiddetli saldırıya karşı yaşamalarını nasıl sürdürebiliyorlar?

Elbette, arıların da bir karşı koyma mekanizmaları var: Her karmaşık yapı canlının, cephaneliğinde parazitle-re karşı bulundurduğu en güçlü silah olan bağışıklık sistemi.

Kabaca, böceklerin iki çeşit bağışıklık tepkisi var: Genel korunmayı sağlayan “doğuştan” (innate) ya da “asıl” savunma ve daha özel korunmayı sağlayan “kazanılmış” (induced) savunma. Doğuştan savunma mekanizması, hastalığa karşı verilen genel bir mücadeleye. Bu mekanizmanın başlıca ögesi, proPO dizisi. (PO: fenoloksidaz enzimi). Gerçekleşen bir dizi biyokimyasal işlem sonucunda, melanin molekülü oluşuyor. Ara basamaklarda ortaya çıkan yan ürünlerle birlikte melanin, pek çok mikroorganizma için yeterince zehirli. Bu tepkimeler zinciri, enfeksiyonun farkedilmesi ve PO’nun etkin hale geçerek, melanin oluşumunu sağlayacak ileriki kimyasal basamakları hızlandırmasıyla başlıyor. Doğuştan bağışıklık mekanizması kelebek, denizyıldızı, su piresi gibi tüm omurgasızların da ortak özelliği.

proPO ve melanin, doğuştan bağışıklık sisteminin ikinci önemli savunma işlemi olan kapsül içine sıkıştırma sürecinde de önemli bir rol oynuyorlar. Bu işlemde, böceklerin vücuduna giren büyük parazitlere doğrudan mü-



Özellikle, küçük bir yuvanın içinde hep birlikte yaşayan, balarısı, karınca ve termit gibi kalabalık böcek grupları hastalıkların yayılması için en etkili araç.



dahale ediliyor. Baş roldeyse kan hücreleri, yani hemolenfler var. Böcek kanı, bizim kanımızın aksine damarlarla pompalanarak vücut hücrelerine taşınmıyor; iç organların çevresinde serbestçe dolaşır ve kas hareketleriyle ilerliyor.

Kapsül içine sıkıştırmada, iribaşlı sinek larvası gibi istilacılar, özelleşmiş hemolenf hücreleri, yani “hemositler” tarafından farkediliyor ve çevreleri sarılıyor. Hemositler, larva yüzeyine yapışıp orada toplandığında, proPO’nun devreye girdiği biyokimyasal tepkimeler etkinleşiyor. Oluşan melanin, hemositlerin tıpkı “tuğla” gibi dizilmesini sağlayan harç görevi görüyor. Birkaç saat içinde istilacı, melaninle çevrelenmiş hücrelerden oluşan bir kapsül içinde sıkıştırılarak, vücudun kalan bölümünden tümüyle soyutlanıyor.

Böcekler, bunun yanında bir de kazanılmış (induced) bağışıklık tepkisi geliştirebiliyorlar. Bu kez, bağışıklık sistemi bazı istilacılara karşı daha özgün bir tepki veriyor. Örneğin, meyve sineğinin (*Drosophila melanogaster*) erişkin ya da larvasına mantar yerleştirildiğinden yaklaşık 30 dakika sonra, sineğin bağışıklık sistemi drosomisin denen bir peptit (kısa bir protein) üretmeye başlıyor. Bu peptit, bakteriler karşısında etkin olmuyor, ancak lifli mantarlar için büyük bir tehlike. Meyvesineği, gram pozitif bakterilere karşı defensen ve gram negatif bakterilere karşı da dipterisin üretiyor. Böceklerde, bu bağışıklık tepkisini harekete geçiren istilacılar, bakteriler,

mantarlar ve protozoalar gibi oldukça geniş grupların üyeleri.

Bağışıklık tepkisi, ister doğuştan ister kazanılmış olsun, böcekler ilk olarak yabancı bir molekülün deriden geçip vücuda yerleştiğini farketmek zorunda. İnsanlarda bağışıklık sisteminin nasıl işlediği açık olarak biliniyor. Kabaca anımsayalım: Temel olarak, vücudumuzdaki tüm hücrelerin bir “kimlik kartı” var. Bağışıklık sisteminin devriye gezen hücreleri, vücudumuzda kimlik kontrolü yapıyorlar ve uygun bir kimliğe sahip olmayan yabancı maddeleri, yok edilmek üzere işaretliyorlar.

Böceklerin bağışıklık sistemiye henüz tam olarak anlaşılmış değil. Nöbetçi er gibi davranan ve istilacıları farkedenden proteinlerin çok azı biliniyor. Sistemin bilinen parçalarıysa, çeşitli deneysel hastalıklara karşı nasıl tepki verdiklerinin gözlenmesiyle ortaya çıkmış. Kesin olan, böceklerde de, insanlarda olduğu gibi, istilacının farkedilmesiyle olaylar zincirinin başladığı. Bir istilacıyı farkedenden nöbetçi hücre, hemen kana haberci molekül yolluyor. Bu moleküllerin, bağışıklık sistemi hücrelerinin yüzeylerindeki çeşitli almaçlara (reseptörlere) ulaşması gerek. Böceklerde şu ana kadar, biri mantarlara ve biri bakterilere karşı savunma sağlayan iki farklı almaç belirlenmiş. Bağışıklık hücreleri, bir kez haberci moleküllerle etkinleştiklerinde, peptit üretiyorlar ve bu peptitler kana salgılanıyor. İnsanlarda bağışıklık hücreleri kemik iliği ve lenf bezlerinde bulunur. Böceklerdeyse, bağışıklık hücreleri çoğunlukla yağ cisimciği denilen organda bulunuyor. Bu merkez organ, böceğin iç bölgelerini neredeyse tümüyle kaplamış durumda.

Üretilen bu peptitler, antimikrobiyal özelliğe sahipler ve çeşitli hastalık yapıcılara karşı özelleşmiş durumdadır. Peptitlerin bakterileri nasıl etkiledikleri fazla bilinmiyor; ancak, bilinen ve önemli etkilerinden biri, bakteriyel hücre zarının geçirgenliğini değiştirmeleri. Bu değişim, sonunda istilacının ölümüne yol açabiliyor. Arılarda

bulunan bu peptitlerden ikisi, hymenotaecin ve apidaecin, pek çok bakteriye zarar veriyor. Hatta, bu peptitlerin hedefleri arasında çok iyi bilinen insan patojenleri de var: Enterobakter, *E.coli*, Salmonella, Shigella, Streptococcus, Staphylococcus ve Yersinia. Elbette bu durum, bilimadamlarının heyecanını da artırıyor. Böcekler, dünyadaki en zengin çeşitliliğe sahip hayvan grubu. Öyleyse, antimikrobiyal peptitleri de bir o kadar çeşitli olmalı. Acaba, bu peptitlerin en azından bir kısmı, tıpta kullanılabilecek güçlü antibiyotiklere dönüştürülebilir mi?

Herşeyin Bedeli Var!

Bombus arıları da, karşılaştıkları tehlikelere karşı, bağışıklık sistemini seferber ediyorlar. Fakat, etkili korunmanın da bir bedeli var elbette. Günlük yaşamımızda da bunun örneklerini yaşıyoruz aslında. Örneğin, evimize taktırdığımız hırsız alarminin, hiç kullanmasak da bir bedeli var. Üstelik bir de kullanıldığında, etkin korunma için hemen polise haber vermemiz gerekiyor. Böcekler de, etkin korunma için bir bedel ödüyorlar; bir sonraki neslin gen havuzuna olan katkılarıyla ödüyorlar. Bir grup balarısı larvasının, bakteriyel bir hastalığa karşı dirençli olduğunu düşünün. Bu larvalar, hastalığa açık olan öteki larvalardan daha yavaş bir büyüme gösteriyorlar. Benzer şekilde, parazit saldırısına karşı dirençli olan meyve sinekleri de, hastalığa açık olan benzerlerinden besin bulma yarışında geride kalıyorlar. Bazıla-



İribaşlı sinekler (Conopidae), Bombus arıları için en büyük tehlikelerden biri.

rı da, bunun bedelini, daha az yavruyla ödüyorlar.

Hali hazırda bağışık olmak, bağışıklığın tek bedelli kısmı değil elbet. Bağışıklık tepkisinin yayılmasının da yine bir bedeli var. Paul Schmid-Hempel ve ekibinin Bombus arıları üzerinde yaptıkları çalışma, bu bedeli ortaya koyuyor. İlk olarak, yapay bir parazitte bağışıklık sistemini kandırarak, doğuştan bağışıklık tepkisini kontrol etmişler. Sabahın erken saatlerinde naylon iplikçikleri Bombus arısı işçilerinin vücut boşluğuna yerleştirmişler. (Naylon iplikçik, burada iribaş sineğinin larvasını taklit ediyor.) Sonra, bir grup arının kanatları, arıya zarar vermeyecek şekilde kesilmiş ve böylece kovandan ayrılmaları engellenmiş. Öteki grupsa yiyecek bulmak üzere salınmış. Burada beklenen sonuç, uçmak için gereken enerji gereksiniminin, bağışıklık tepkisi için gereken enerji gereksinimiyle kapışması. Arılar bütün bir gün çalıştıktan sonra, vücutlarına yerleştirilen naylon iplikçik geri

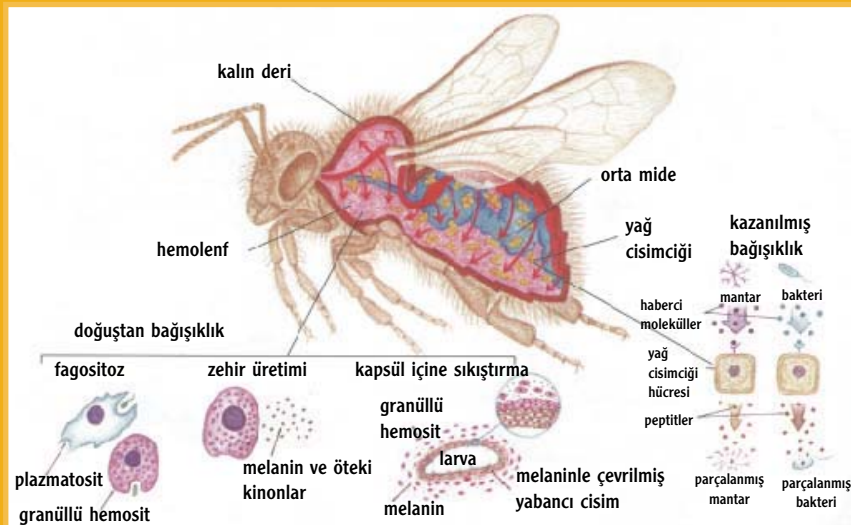
alınmış. Bütün gün yiyecek toplayan arılarda, naylon iplikçik çevresine sarılan melanin miktarının %20 daha az çıkması, araştırmacıları, bu grupta bağışıklık sistemi için harcanan enerjinin de daha az olduğu sonucuna götürmüştü. Bu oran, onlara göre parazitin içeride yaşamını sürdürmesi ve sonunda arının ölmesi için yeterli.

Bunun yanında, kazanılmış bağışıklık tepkisinin de bedeli araştırılmış. Bu çalışmada da, gram negatif bakterinin yüzeyinden lipopolisakkarit (LPS) molekülü alınmış ve iki farklı gruptaki işçi arıların kanına aktarılmış. Her iki grupta da, beklenildiği gibi, arıların bağışıklık sistemi, molekülleri farkederek ona özgü antibakteriyel peptitlerini kana salgılamış. Şekerli su takviyeli ilk deney grubunda herhangi bir etki görülmemiş. Aynı işlemlerin yapıldığı, ancak şekerli su takviyesi yapılmayan gruptaysa, bağışıklık tepkisi bedelini ödemeye başlamış. İlk gruptakilerin aksine bu kez, ikinci gruptaki arıların %50'si, bu bedeli yaşamlarıyla ödüyorlar.

Araştırmacılar, aynı zamanda, tüm yaşam döngüleri boyunca arılara ufak miktarlarda LPS verildiğinde, başlıca kaybın üreme kapasitesinde ortaya çıktığını gözlemişler. Hiçbir işçi hastalanmıyor, ancak koloni, yavru kraliçe ve erkeklerin neredeyse yarısını kaybediyor.

Böceklerde doğuştan bağışıklık sisteminin önemli öğeleri, neredeyse 450 milyon yıl öncesine dek uzanıyor. Böcek bilimcileri asıl meraklandırıran kısım, uğruna bu kadar büyük bedeller ödenen bağışıklık sisteminin, bunca yıl boyunca nasıl olup da tercih edildiği. Böcek bağışıklık sisteminin, hararetli çalışmaların sürdüğü sahne de yerini aldığı şu yıllarda, böcek bilimciler yarar-zarar dengeleri üzerine odaklanmış durumdadır. Her yıl yapılan, moleküler ve biyokimyasal işlemleri açığa çıkaran önemli buluşlar da, bu konuda böcek bilimcilere ışık tutmayı sürdürüyor.

Banu Binbaşaran Tüysüzöğlu



Kaynaklar
Schmid-Hempel, P., Fight of the Bumblebee, Natural History, Kasım 2003
Doums, C., Schmid-Hempel, P., Immunocompetence in workers of a social insect, *Bombus terrestris* L., in relation to foraging activity and parasitic infection, *Can. J. Zool.* 78: 1060-1066, 2000