

## Beta2 Mikroglobülin: Yapısı, Fonksiyonu, Klinik Anlam ve Önemi

*Orhan ŞARDAŞ\**  
*Haluk KOÇ\*\**  
*Nahide KONUK\*\**

Beta2 mikroglobülin (B2 m) 1968 yılında Berggörd ve arkadaşları tarafından, kronik kadmiyum zehirlenmesi olan veya doğumsal tübüler hastalığı bulunan kişilerin idrarından ayrıştırılmış bir polipeptiddir (2).

Bu polipeptidin önce Peterson, sonra da Simitchies ve Poulik tarafından incelenerek ortaya konulan aminoasid yapısının, IgG ve HLA antijenlerinin yapısı ile bazı sahalarda büyük benzerlikler içerdiği gösterilmiştir (13, 14, 20). Bu yapı benzerliğinden hareket edilerek yapılan biyogenetik çalışmalar, Beta2 mikroglobülinin çekirdekli hücrelerin (özellikle lenfositlerin) membranlarında HLA antijenlerine bağlı olarak bulunduğunu göstermiştir (11,13,16).

Nitekim 1974 yılında Von Somoren ve arkadaşları HLA antijenlerinin ağır zincirlerini kontrol eden genlerin 6. kromozomda yer aldıklarını bildirmesinden sonra, 1975 yılında da Goodfellov Beta2 mikroglobülin sentezini yönlendiren 15. kromozom üzerinde yer aldığını ortaya koydu (8). Her ne kadar bu bulgular HLA molekülünün iki polipeptidinin herbirine bağlı olmayan genler tarafından kodlandığını gösterirse de, bu durum HLA molekülünün allogenik zincir genlerinin, Beta2 mikroglobülin genleri ile kesin olarak ilişkili olduğunu göstermez.

Yapı olarak Beta2 mikroglobülin 100 aminoasid-den meydana gelen tek bir polipeptid zincirinden oluşmaktadır. 25. ve 81. sıralarda bulunan sistein aminoasidleri bir disülfür köprüsü kurarak moleküle küresel bir yapı kazandırmaktadırlar (13, 14, 20).

Molekül ağırlığı 11.800, sedimentasyon katsayısı 520w, molekül çapı da 16 Å (Stokes) olarak bulunmuştur (9).

Beta2 mikroglobülin, insandaki tüm çekirdekli canlı hücrelerin membranlarında bulunmaktadır. Olgun eritrositlerde ise bu peptide rastlanılmamıştır.

Membranlarındaki Beta2 mikroglobülin düzeyi kriter olarak alındığında, T ve B lenfosit popülasyonları birbirlerinden ayırdedilemezler (12).

Beta2 mikroglobülinin, köken olarak başlıca lenfositlerden salındığını in vitro kültürlerde gösterilebilir. Bilhassa PHA gibi mitojenlerle uyanılmış kültürlerde, solüsyonun üstte yüzen kısmında, zamanla gittikçe artan oranda Beta2 mikroglobülin toplandığı tesbit edilir (3). Kültür ortamındaki lenfoblastlar tarafından salınan protein yapısındaki maddelerin % 2 - 3 kadarını Beta2 mikroglobülin oluşturmaktadır. Bu salınım, hücre siklusu süresince hemen hemen sabit olup, miktarları çok değişik olabilen immünglobülinlerden farklı olarak, kültüre alınan lenfosit klonuna göre büyük bir farklılık göstermez (12). Myelomalı veya Burkitt lenfomalı hastalardan (daudi) üretilen çok ender bazı klonların kültürlerinde Beta2 mikroglobülin tesbit edilememiştir (18). Bu neoplazma oluşturan hücrelerin membranları ne Beta2 mikroglobülin ne de HLA antijenleri taşımaktadırlar.

Normal hücrelerle kıyaslandığında, tümöral hücrelerin kültürlerinden ortama salınan Beta2 mikroglobülin miktarı belirgin olarak fazladır. Bu özellik bir tümör cinsinden diğerine de oldukça farklılık göstermektedir (12).

Beta2 mikroglobülin, serumda olduğu gibi, hücre kültürlerinde de başlıca serbest monomerik şekilde, az miktarda da HLA antijenlerine ve diğer aynı büyüklükteki proteinlere bağlı olarak bulunmaktadır (18).

İşaretlenmiş antikorlarla yapılan deneylerde Beta2 mikroglobülin ve HLA antijen molekülleri arasındaki fiziksel bağın non-kovalan cinsten olduğu gösterilmiştir. Buradan hareketle, her iki molekül arasındaki yakın fizikokimyasal bağlantı ve morfolojik benzerlikler, bunların fonksiyonel açıdan da bir ortaklık bulundurabileceklerini düşündürmüştür. Spe-

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hıtaatoloji-Onkoloji İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim Üyesi

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı

sifik olarak hazırlanmış anti-Beta2 mikroglobülin antikorları kullanılarak yapılan immünobiyolojik çalışmalar, Beta2 mikroglobülinin mikst lenfosit kültürü reaksiyonunu uyaran HLA—D antijenlerine bağlı olmadığını, yine rozet formasyonu veya lenfositlerin sitotoksik aktiviteleri üzerine de belirgin bir etkisinin bulunmadığını göstermektedir (18).

Beta2 mikroglobülinin katabolizması hemen hemen sadece böbrekler yolu ile olur. Bütün düşük molekül ağırlıklı proteinler gibi Beta2 mikroglobülinde, glomerül bazal membranı boyunca süzülür. Bu şekilde ultrafiltrata tamamen geçen Beta2 mikroglobülin miktarı, sağlıklı normal bir kişide 80 -160 mgr. arasında değişmektedir. İdrarda çıkan miktar ise, 0,12 - 0,30 mg arasındadır. Bu da göstermektedir ki, ultrafiltrata geçen Beta2 mikroglobülinin hemen hemen tama yakın miktardaki çok büyük bir kısım (% 99,9), proksimal tüp hücreleri tarafından emilerek, burada yıkılmaktadır (31, 35).

Böbrekteki bu metabolizma şekli, Bence-Jones proteini, lizozom, parathormon, alfa2 mikroglobülin gibi pekçok küçük molekül ağırlıklı protein için de benzer şekilde gerçekleşmektedir (6, 10, 15, 18).

Yeni doğanda Beta2 mikroglobülinin plazma seviyesi 3mg/lt'dir. Erişkin yaşa gelinceye kadar düşme gösterir. Ergenlik döneminde geçici bir yükseklik meydana gelir. Daha sonra tekrar yavaş yavaş yükselmeye başlar. Bu yavaş yükselişin yaşla ilgisinin glomerüler filtrat azalması sonucu ortaya çıktığına inanılmaktadır. Normal plazma konsantrasyonu 0,8 - 2,4 mg/lt'dir. Erkek ve kadın arasından serum seviyesinde farklılık yoktur (10).

Beta2 mikroglobülinin, normal olarak verilen sınırların üzerinde idrara geçmesi, ya tübüler seviyede geri emilim bozukluğunu, ya da plazmada artan Beta2 mikroglobülin miktarının geri emilim eşliğini aştığını gösterir ki, son olarak bahsedilen bu nokta henüz hipotez aşamasındadır.

Beta2 mikroglobülinin fazla yapımı ve serumdaki yüksekliği, çeşitli sistem malignitelerinde, özellikle B tip lenfoid hücrelerin neoplastik hastalıklarında ve lenfopoetik sistemin aktivasyonu ile birlikte olan kronik inflamatuvar hastalıklarda gözlenmiştir (6,10).

Kültüre alınan hücrelerde Beta2 mikroglobülin yapımının incelenmesi, iki olasılığın bulunduğunu ortaya koymuştur. Birincisi, epitelyal veya mezanşimal kökenli neoplastik hücrelerde Beta2 mikroglobülin yapımının normal hücrelere göre çok daha fazla olduğu, ikincisi de dolaşımdaki lenfositlerin, bir antijen veya mitojenle in vita olarak uyarıldıktan sonra yüksek miktarlarda Beta2 mikroglobülin sentezledikleri şeklindedir (17).

Bilhassa tümör immünolojisinde, tümörün, gelişme evresinde immün sistemle olan savaşımı sonucu, bu sistemin aktivasyonu, yükselen Beta2 mikroglobülin miktarından sorumlu tutulmaktadır.

Bazı biyolojik sıvılardaki Beta2 mikroglobülin artışı, bu proteinin lokal olarak yapımının artışına işaret edebilir. Bu şekilde Sjögren sendromunda tükürükteki, romatoid artritte sinovyal sıvıdaki, santral sinir sistemi lösemisinde beyin-omurilik sıvısındaki Beta2 mikroglobülin artışı açıklanabilir (17).

Tümöral gelişime maruz hastalarda yapılan klinik çalışmaların tümü, tümörün gelişimi ile Beta2 mikroglobülin düzeyleri arasında bir ilişkinin bulunabileceği üzerine kurulmuştur.

Şimdiye kadar Beta2 mikroglobülinin yüksek olarak bulunduğu lenfoproliferatif, myeloproliferatif, neoplastik ve kronik inflamatuvar hastalıklar yayınlanmış (1,4, 5, 7,19).

Sonuç olarak Beta2 mikroglobülinin bu gibi hastalıklarda, hastalığın organizmadaki yaygınlığını tahmin etmekte, uygulanan tedavinin etkinliğini monitorize etmede anlamlı bir tümör marker'ı ya da immünolojik marker olarak klinikte kullanılabileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Beaudin M, E Pluygers: L'interet de la betag microglobuline dans les neoplasies. *Pathol Biol* 26:343—344 1978.
2. Berggard I, A G Beam : Isolation and properties of a low molecular weight beta2 microglobulin occurring in human biological fluids. *J. Biol chem* 213:4095-4103 1963.
3. Bernier GM, MW Fanger: Synthesis of Beta<sub>2</sub> microglobulin by stimulated lymphocytes. *J Immunol* 109: 407-409, 1963.
4. Cassuto JP et al: Betag microglobulin in lymphoproliferative with special reference to gammopathies. *Pathol Biol*: 345-347
5. Daver A et al: La Betag microglobuline en pathologie cancéreuse. *Pathol Biol* 26: 335-340 1978.
6. Eurin PE, L Wibell: The serum levels and urinary excretion of beta2 microglobulin in apparently healthy subjects. *Scand J din inverst* 40: 427 1980.
7. Georgiadis A, A Amor: La Betan microglobuline dans la spondylarthrite ankylosante et le syndrome de Reiter. *Pathol Biol* 6: 377-380 1978.

8. Goodfellow PN et al: The Beta2 microglobulin gene is on chromosome 15 and not in the HLA—A region. Nature 254-257 1975.
9. Karlsson FA: Physical—chemical properties of Betag microglobulin. Immunol Chem 11:111—114 1974.
10. Karlsson FA, L Wibell, PE Eurin: Betag microglobulin in clinical medicine. Scand j clin Lab Invest 40:427 1980.
11. Neauport—Sautes C,A Bismuth: Relationship between HLA antigens and betag microglobulin as studied by immunofluorescence on the lymphocyte membrane, j Exp Med 139: 957-968 1974.
12. Nilsson K, PE Eurin, KL Welsh: Production of Beta, microglobulin by normal and malignant human cell lines and peripheral lymphocytes. Transpl Rev 21:53—84, 1974.
13. Peterson PA,PE Eurin, I Berggord: Determination of urinary excretion of Betag microglobulin, albumin and total protein, j Clin Invest 48:1189-1198, 1969.
14. Peterson PA, BA Cunningham, I Bergg6rd,GM Edelman: Beta2 microglobulin; A free immunoglobulin domain. Proc Nat Acad Sci USA 71:35-39, 1974.
15. Philip WH,SR Edmond: Renal metabolisma of beta, Vox Sang 38:434-447, 1980.
16. Poulik MD, M Bernoco: Aggregation of HLA antigens at the lymphocyte surface induced by antiserum to beta, microglobulin. Science 182: 1352-1355, 1973.
17. Revillard jP, C Vincent: La betag microglobuline en pathologic Pathol Biol 26: 279-281, 1978.
18. Revillard jP,C Vincent: La betag microglobuline. Nouv Press Med 40:2707-2712, 1974.
19. Simonsson B,L Wibell, K Nilsson: Betag microglobulin in chronic lymphocytic leukemia. Scand j Heamatol 24: 174-180, 1980.
20. Smithies O,MD Poulik: Subunit structure of HLA antigens on cell surface. Science 175: 187-189, 1972.