

VIII müəhazirə

**İnsanın immun sistemi, orqan və toxumaları,
immunkompetent hüceyrələr.**

Spesifik (qazanılmış) immunitet.

**Antigenlər, onun növləri. Mikrob hüceyrəsinin
antigen quruluşu. İnsan orqanizminin
antigenləri**

prof. Akif Qurbanov

Orqanizmin immun sistemi

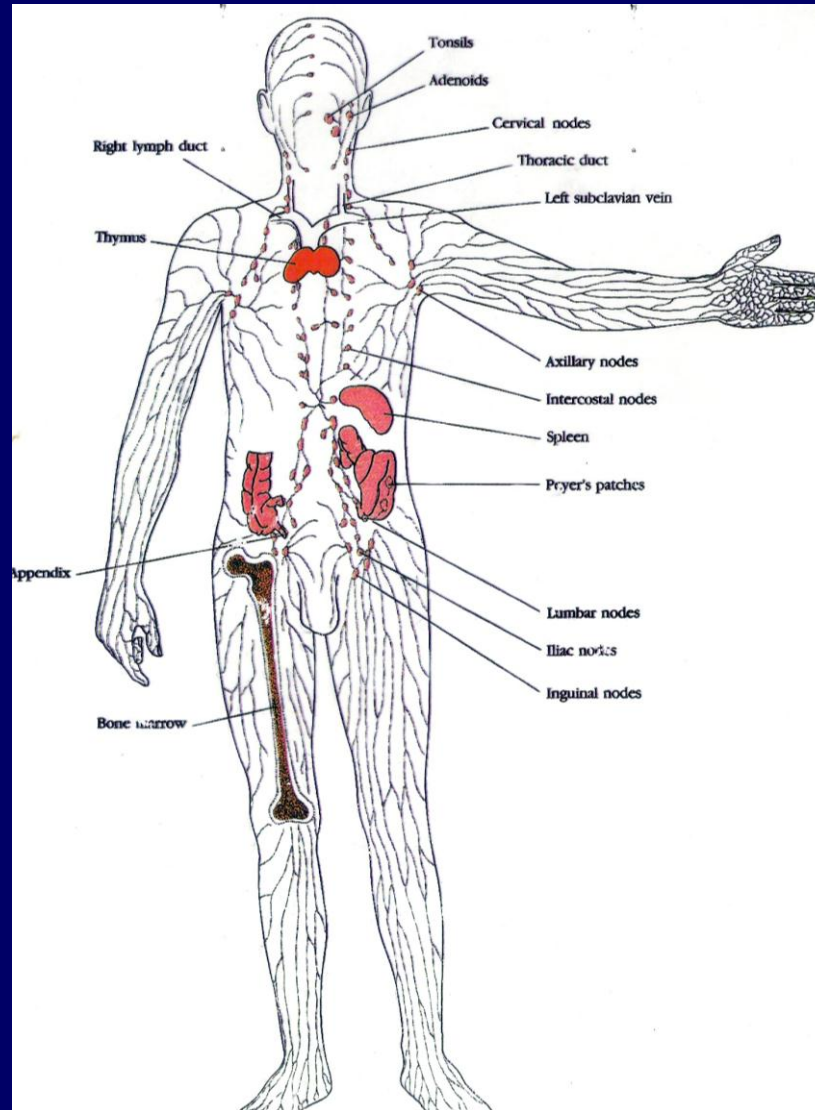
- Orqanizmdə genetik yad substansiyalara qarşı cavab reaksiyalarını həyata keçirəcək hüceyrə, toxuma və orqanlar toplusu **orqanizmin immun sistemini** təşkil edir.
- İmmun sistem bakteriyalardan, viruslardan, parazitlərdən və s. orqanizmin müdafiəsini, ölmüş yaxud ölməkdə olan, mutasiyaya məruz qalmış hüceyrələrin kənarlaşdırılmasını (eliminasiyasını) təmin edir.

Orqanizmin immun sistemi

İmmun sistemin üç əsas xüsusiyyəti vardır:

- İmmun sistem bütün orqanizmdə yayılmışdır;
- Onun bir çox hüceyrələri qan və limfa vasitəsilə bütün orqanizmdə daimi olaraq sirkulyasiya edir;
- İmmun sistem müxtəlif antigenlərə qarşı son dərəcə yüksək spesifikilyə malik olan immunoqlobulinlər hasil etmək qabiliyyətinə malikdir.

Orqanizmin immun sistemi



İmmun sistemin orqanları

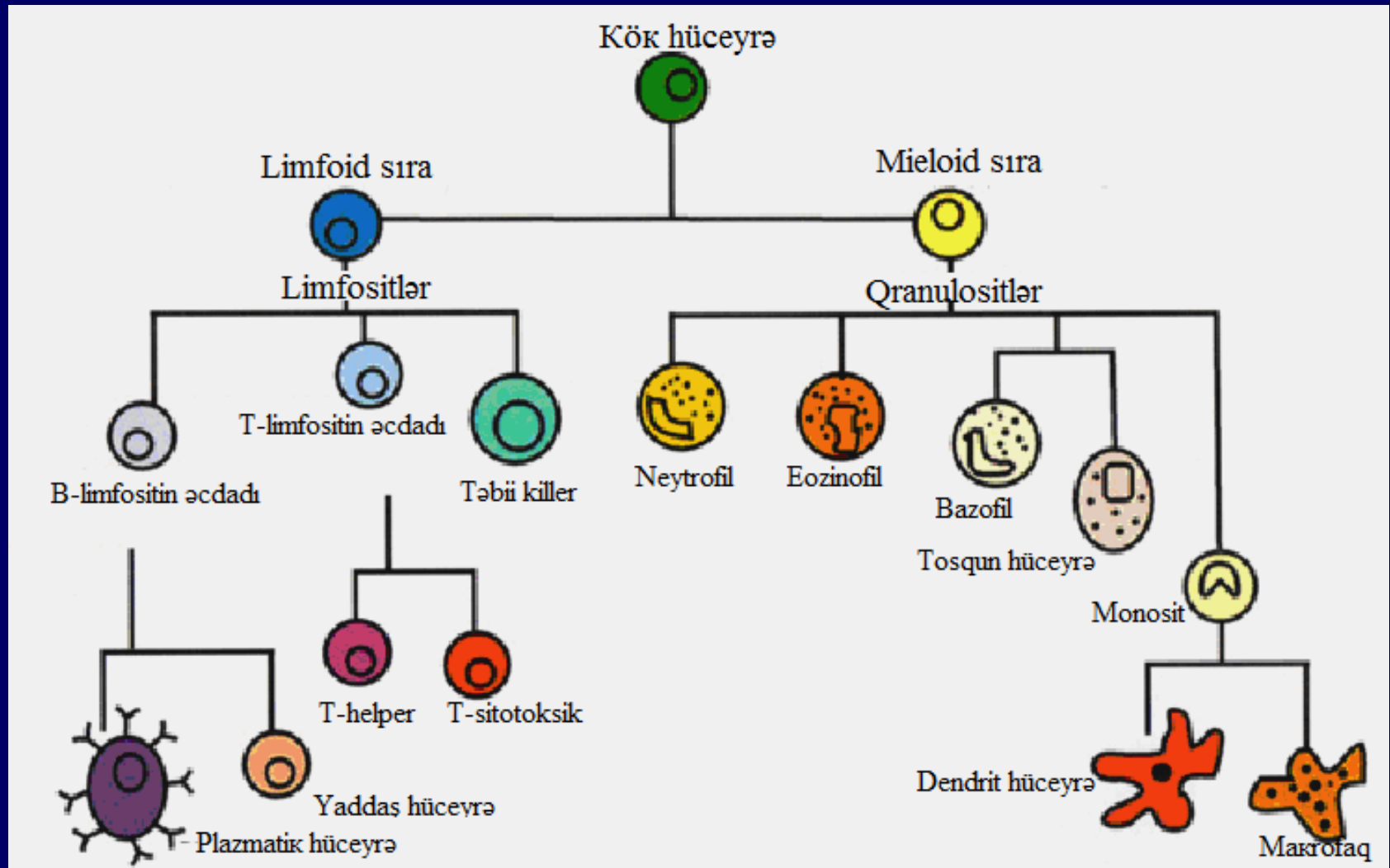
- **İmmun sistemin mərkəzi orqanları** - immun sistem hüceyrələrinin yaranması və seleksiyasını təmin edir

Sümük iliği, timus

- **İmmun sistemin periferik orqanları** – orqanizmin daxili mühitinin genetik sabitliyinə nəzarət edir

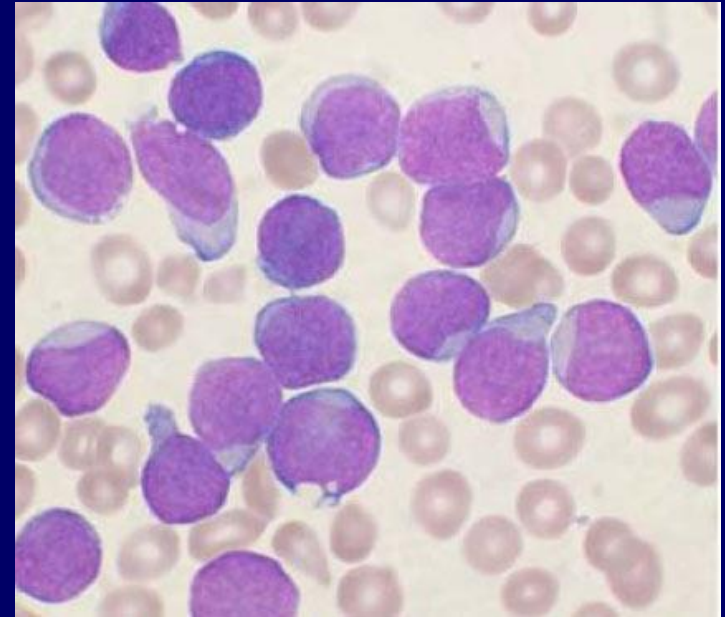
Dalaq, limfa düyünləri, limfa follikulları

Immun sistem hüceyrələrinin əmələ gəlməsi



İmmun sistemin hüceyrələri - limfositlər

- İmmun sistemin əsas hüceyrəsi **limfositlərdir**. Limfositlər leykositlərin ümumi miqdarının 1/3 hissəsini təşkil edir.
- Limfositlərdə böyük girdə nüvənin ətrafında nazik sitoplazmatik sahə (çəmbər) olur.
- Limfositlər ancaq qanda olmur, eyni zamanda toxuma mayesinin – limfanın və limfoid orqanların əsas hissəsini təşkil edir.



İmmun sistemin hüceyrələri - limfositlər

- **Limfositlər qanyaradıcı toxumada polipotent kök hüceyrələrindən əmələ gəlir.**
- **Məməlilərdə ana bətnində qanyaranmanın - hemopoezin əsas orqanı qaraciyər hesab edilir.**
- **Postnatal dövrdə qaraciyər hemopoez və eləcə də limfopoez funksiyalarından tamamilə məhrum olur. Bu dövrdən başlayaraq qanyaradıcı toxumanın polipotent kök hüceyrələri və limfositlərin sələfləri ancaq sümük iliyində əmələ gəlir.**

Limfositlər

Yetkin limfositlər B- və T-limfositlər olmaqla iki populyasiyaya bölünür.

- B - limfositlər
- T – limfositlər
- O – limfositlər

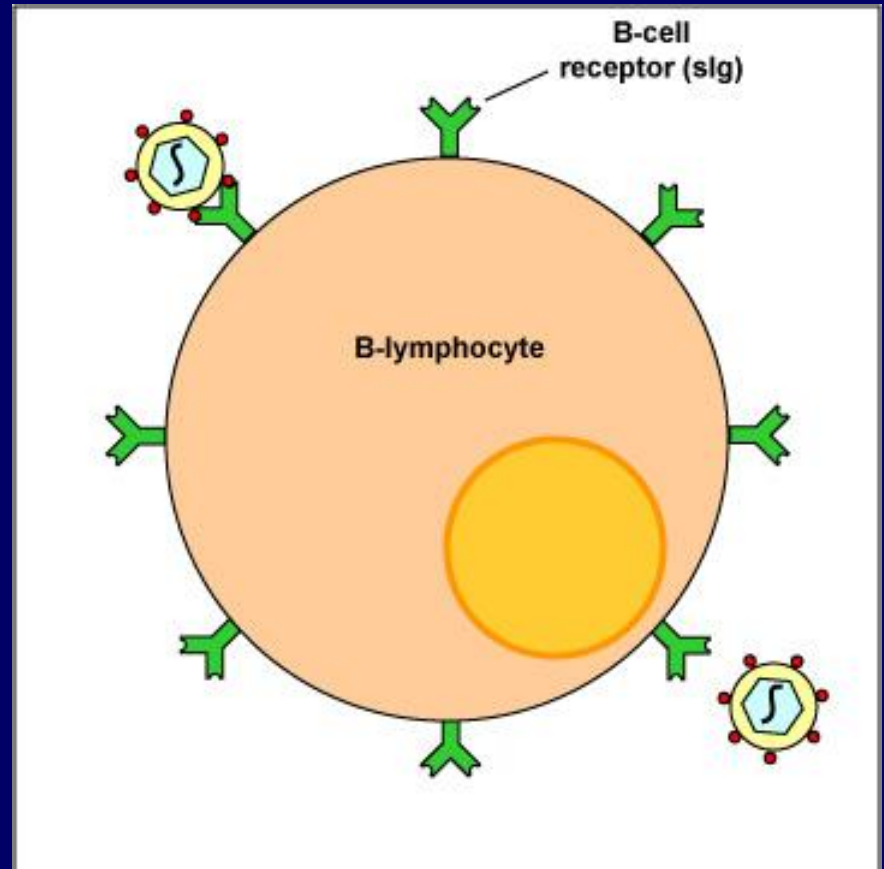
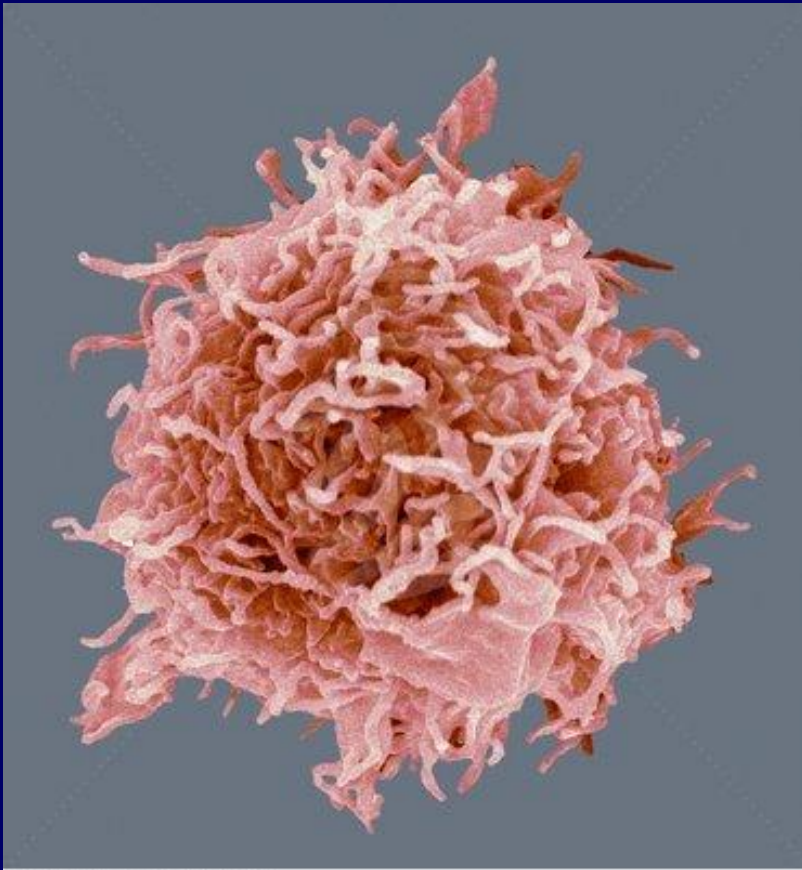
B-limfositlər

- **B-limfositlər** quşlarda *Fabrisius* kisəsi adlanan orqanda, məməlilərdə isə ona ekvivalent orqanlarda polipotent kök hüceyrələrdən antigendən asılı olmadan differensiasiya olunmaqla əmələ gəlir (B-limfositlərin adı bununla əlaqədardır: latınca, «*bursa*» - kisə).
- Quşlarda Fabrisius kisəsi limfoepitelial orqandır, kloakanın (ifrazat dəliyinin) arxa divarında yerləşir.

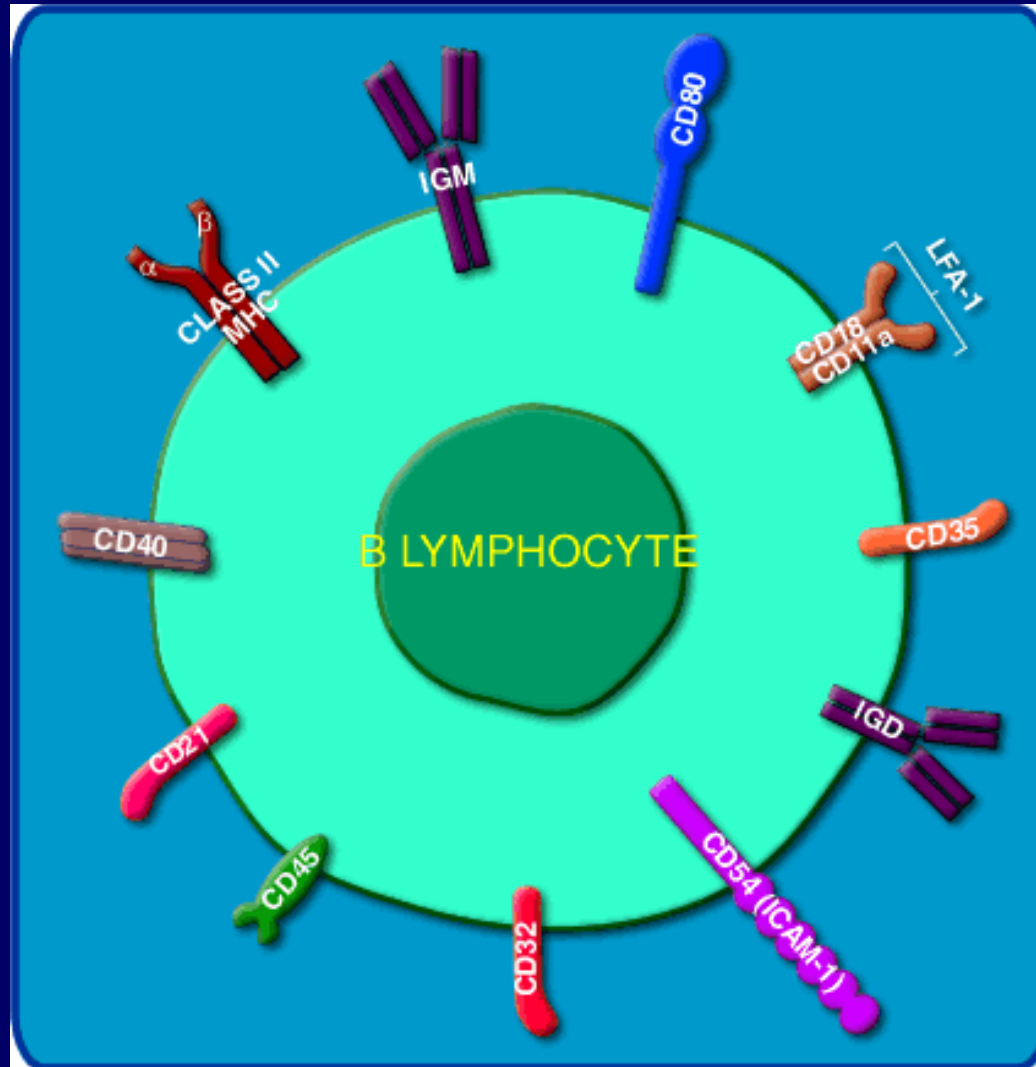
B-limfositlər və plazmositlər

- Anticisim produsientləri olmaqla humoral immuniteti təmin edir
- İmmunoloji yaddaşın formalaşmasında iştirak edir
- Ani tipli yüksək həssaslıq reaksiyalarında iştirak edir

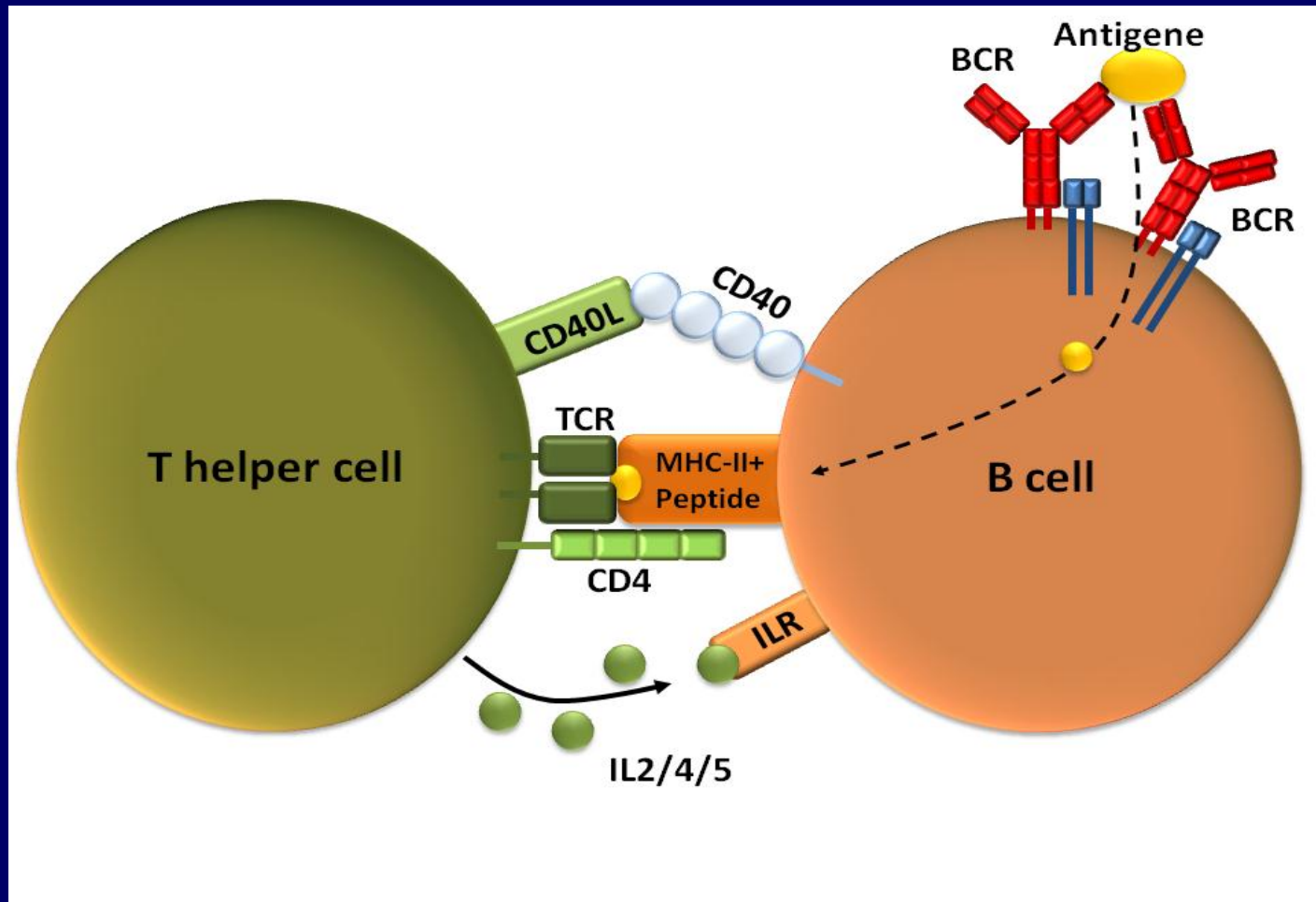
B-limfositlər



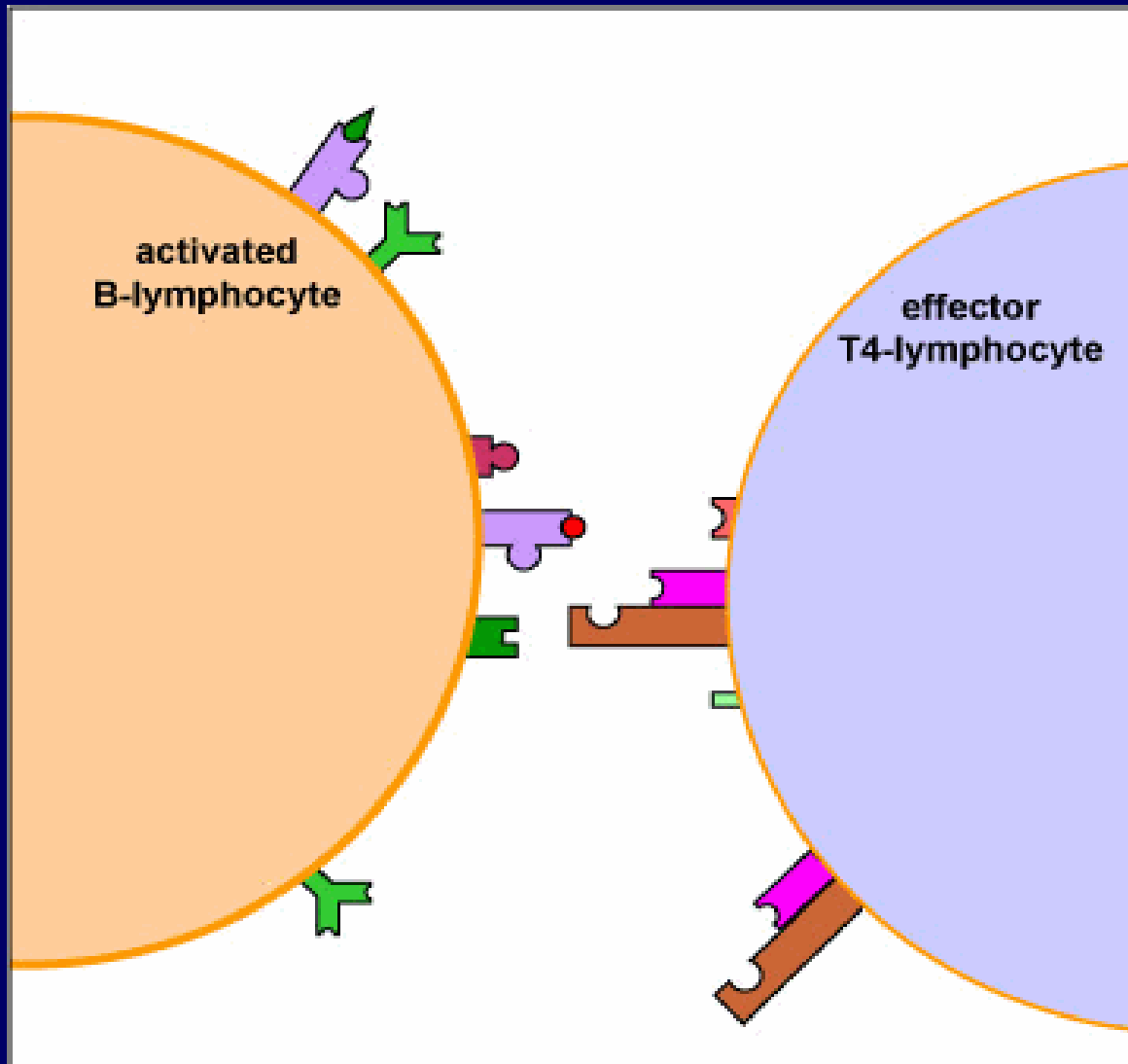
B-limfositlərin reseptorları



B-limfositlər T-helperlərdən antigen haqqında məlumatı qəbul edir



B-limfositlər T-helperlərdən antigen haqqında məlumatı qəbul edir



T-limfositlər

- **T-helperlər (CD4)**

antigenprezentasiyaedici hüceyrələrdən informasiyanı qəbul edərək digər immunokopetent hüceyrələrə ötürür

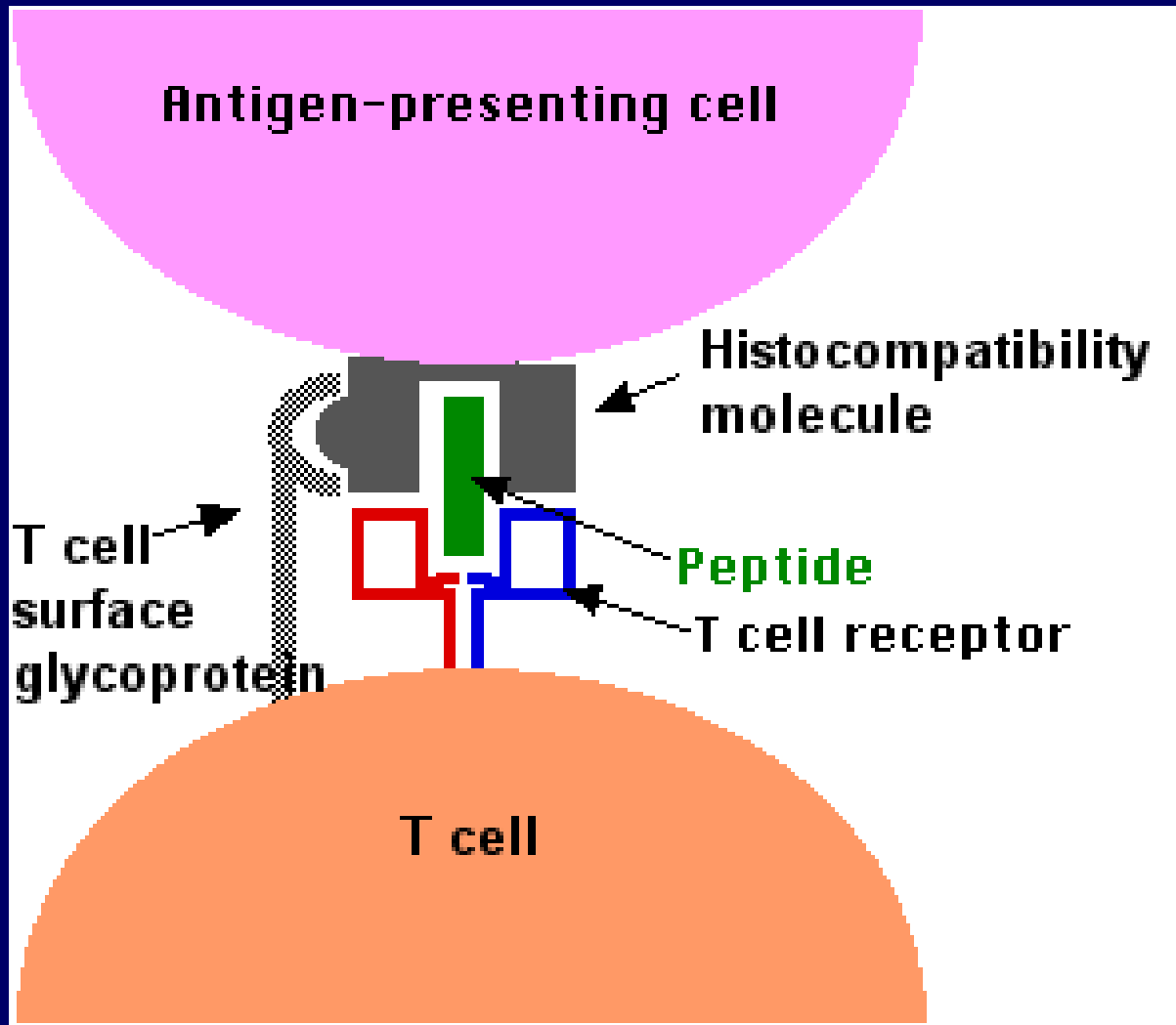
- **T-killerlər (CD8)**

hədəf hüceyrələri anticişim asılı olmayan sitotoksikliklə məhv edir

- **T-supressorlar**

immun cavabı zəiflətəklə immunorequlyator funksiya icra edirlər

T-helperlər makrofaqlardan antigen haqqında məlumatı qəbul edir



T-helperlər (CD4)

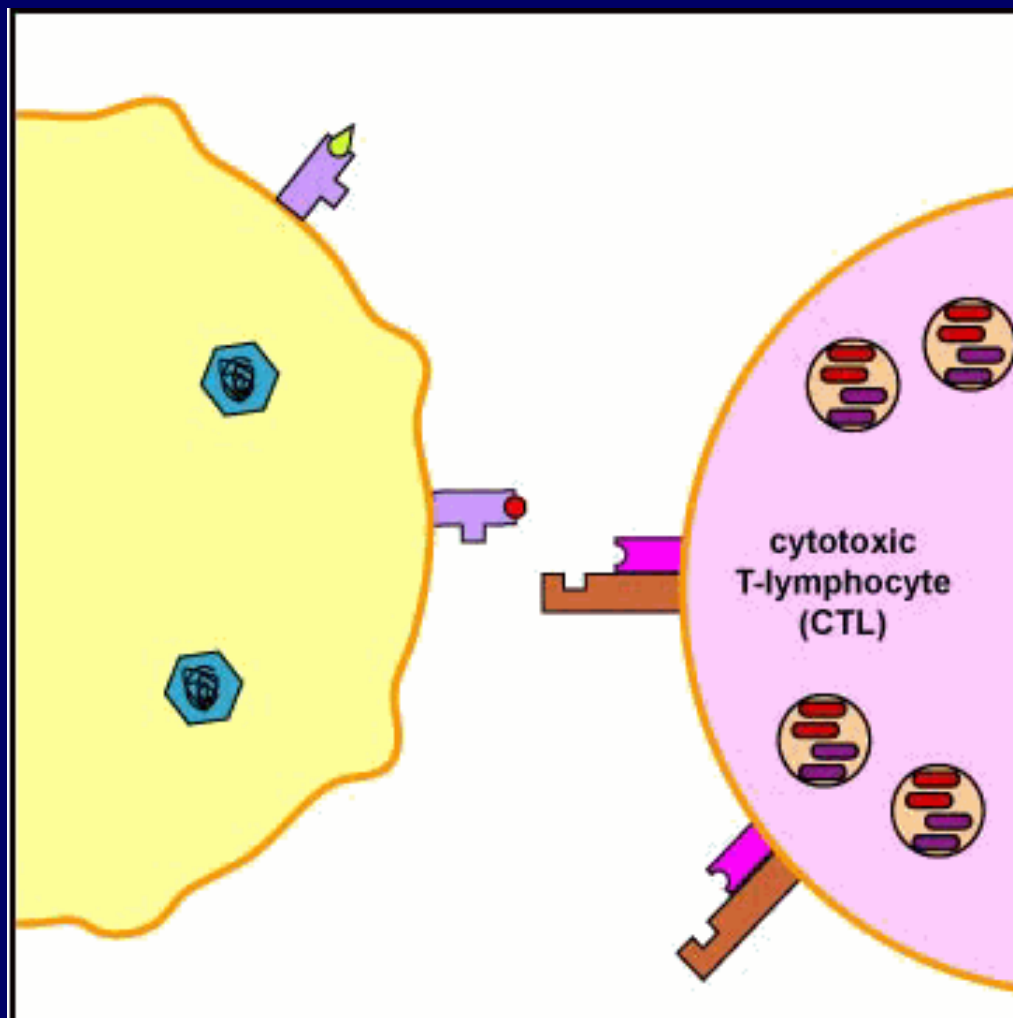
- **TH1- helper** – hüceyrəvi immun cavabi təmin edir
- **TH2- helper** - humoral immun cavabi təmin edir
- **TH3- helper** - TH1 və TH2 mexanizmini beta transformasiyaedici boy amili (beta-TGF) istehsalı hesabına inhibisiya etməklə onlar arasındakı tarazılığı təmin edir

TH1/TH2 tarazlığı

- TH1- helper
- TH2- helper
- TH3- helper, və ya
tənzimləyici T-helper



T-killerlər hədəf hüceyrələri anticisim asılı olmayan sitotoksikliklə məhv edir



NK-hüceyrələr

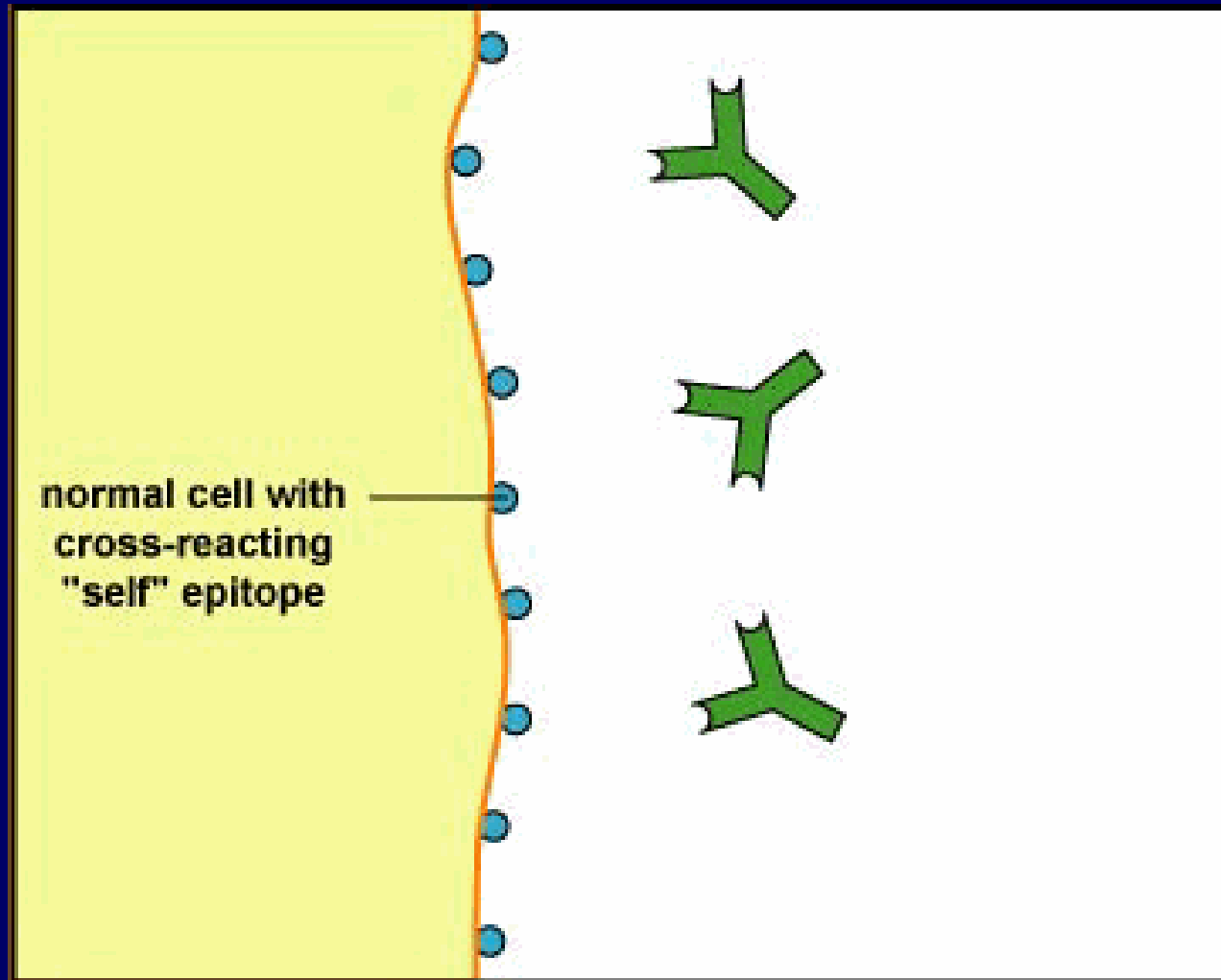
(ing. «natural killer»- təbii killer)

- Hüceyrədaxili parazitlərdən və genetik cəhətdən dəyişiliş hüceyrələrdən (şiş hüceyrələrindən) orqanizmin əsas müdafiə hüceyrələrindədir
- Spesifik immun cavab olmadan fəaliyyət göstərirlər
- Hədəf hüceyrələri anticisim asılı olan və olmayan sitotoksikliklə məhv edirlər

NK-hüceyrələrin şiş hücerələrinə “hücumu”



NK-hüceyrələrin hədəf hüceyrəsinə təsiri



İmmun sistemin digər hüceyrələri

Dendrit hüceyrələr

- Dendrit hüceyrələr – çıxıntılara malikdir (hüceyrələrin adı bunula əlaqədardır) limfoid və baryer toxumalarda – xüsusən dərinin epidermisində (Langerhans hüceyrələri), limfa düyünlərində (interdigital hüceyrələr), eləcə də timusda yerləşirlər.
- Bu hüceyrələrin səthində II sinif MHC ekspressiya olunur. Ən fəal antigen təqdimedici hüceyrələr olmaqla antigeni endositoz yolu ilə udmaq, emal etmək (prosessinq) və II sinif MHC ilə kompleksdə T-helperlərə təqdim etmək (prezentasiya) qabiliyyətinə malikdirlər.



Eozinofillər

- Eozinofillər - qranulyar leykositlərdir, qanda, birləşdirici toxumada olurlar, ATYH reaksiyalarının effektor hüceyrələridir.
- Helmintlərin törətdikləri yerli iltihab ocağında çoxlu miqdarda toplanır və anticisimdən-asılı hüceyrəvi sitotoksikliklə killer funksiyasını yerinə yetirirlər.
- Membranındakı IgA və ya IgE-yə qarşı reseptorlar vasitəsilə eozinofillər bu anticisimlərlə birləşmiş parazitləri «tanıyır» və aktivləşirlər.
- Aktivləşmiş hüceyrə bir-sıra toksik substansiyalar ifraz edir ki, bu da helmintlərə məhvedici təsir göstərir.



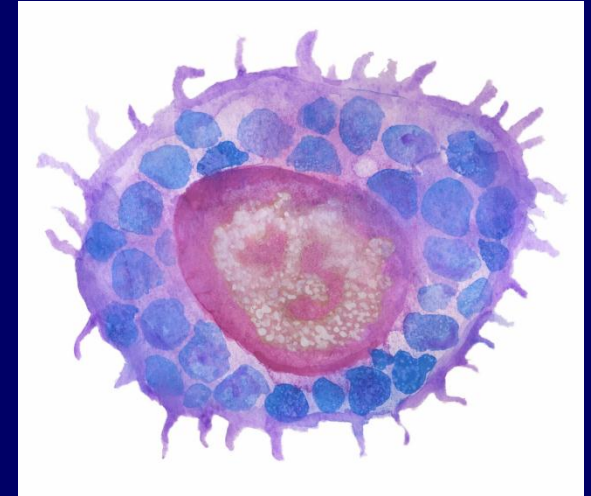
Bazofillər

- Qeyri-spesifik müdafiədə iştirak edən hüceyrələrə bazofilləri də aid etmək olar. Onlar da qranulyar leykositlərdir, qan cərəyanı ilə daim dövr edirlər.
- Selikli qişalarda və birləşdirici toxumalarda olmaqla iki növ bazofil hüceyrələr fərqləndirilir.
- Dəridə onların miqdarı daha çoxdur, fizioloji şəraitlərdə onlar effektor funksiya ifa edərək dəri ilə assosiasiya olunmuş immun sistemdə immun cavab reaksiyalarının da iştirak edir.



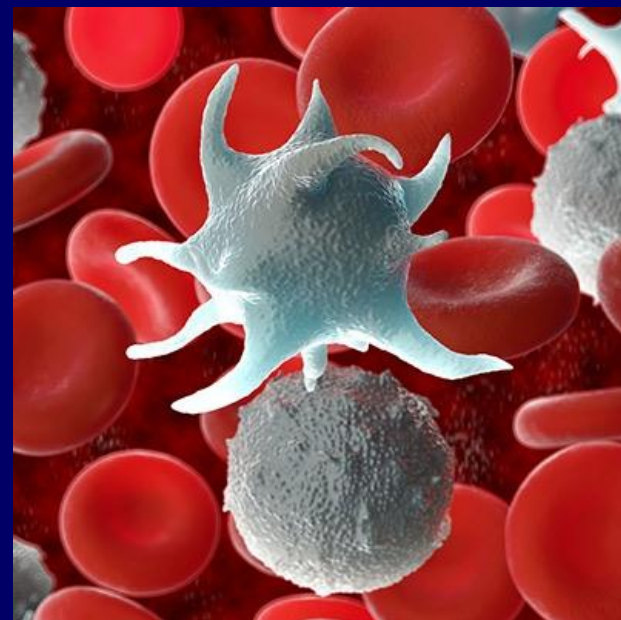
Tosqun hüceyrələr

- Mieloid sıradan olan hüceyrələrdir, baryer toxumalarda - selikli qişalarda və dərialtı birləşdirici toxumada yerləşir.
- Sintez etdikləri bioloji aktiv birləşmələrin spektrinə və lokalizasiyasına görə tosqun hüceyrələrin iki müxtəlifliyi - selikli qişa və birləşdirici toxuma hüceyrələri ayırd edilir.



Eritrositlər və trombositlər

- **Eritrositlər** eritropoetinlər hasil etməklə immun müdafiədə iştirak edirlər, hemopoezi stimullaşdırmaqla nəinki eritrositlərin, eyni zamanda qanın digər hüceyrələrinin, o cümlədən immnokompetent hüceyrələrin əmələ gəlməsini təmin edirlər.
- Serotoninin çox hissəsini hasil edən **trombositləri** də şiş xəstəlikləri əleyhinə müdafiədə iştirakını nəzərə alaraq müdafiə hüceyrələri kateqoriyasına aid etmək olar.



Spesifik immunitet

- Spesifik immun amillərin fəaliyyəti orqanizmə daxil olmuş antigenlərin növündən asılı olur,
- Hər hansı bir antigenə qarşı əmələ gəlmiş spesifik müdafiə amili orqanizmi digər antigenlərdən qoruya bilmir, başqa sözlə bu amillər spesifikliyə malikdirlər.

Antigenlər

- Orqanizmdə bu və ya digər spesifik immun cavab reaksiyasını (anticisimlərin sintezi, hüceyrəvi immun reaksiyaları) stimulə edən genetik yad maddələr **antigenlər** adlanır.
- Antigenlər həm qarışıqlardan təmizlənmiş kimyəvi təmiz maddələr (məsələn, zərdab albumini, yumurta albumini, təmizlənmiş mikrob toksini və s.), həm də mürəkkəb quruluşlu preparatlar, hüceyrələr, toxumalar, yaxud onların komponentlərindən ibarət ola bilər.

Antigenlər

- Antigenlər ilk növbədə zülal tərkibli maddələrdir.
- Lakin, antigenlik xassəsi təkcə zülallara yox, eyni zamanda çoxsaylı mürəkkəb polisaxaridlərə, lipopolisaxaridlərə, polipeptidlərə və həmçinin bəzi süni polimer birləşmələrə, yəni orqanizmə yad olan bütün üzvü maddələrə məxsusudur.

Antigenlərin xüsusiyyətləri:

- **Yadlıq** – antigenin ayrılmaz xüsusiyyətidir. Antigenlər müvafiq orqanizm üçün ilk növbədə yad olmalıdır.
- Bununla yanaşı, hətta genetik qohum olmayan heyvanların və ya müxtəlif strukturlu biopolimerlərin antigen determinantları müəyyən oxşarlığa malik ola bilər. Bunlar **çarpaz antigenlər** adlanır.
- Bəzi mikroorqanizmlərin antigenləri insan orqanizmi antigenləri ilə oxşar olduğundan immun amillər tərəfindən tanına bilmir, bu fenomen **antigen mimikriyası** adlanır.

Antigenlərin xüsusiyyətləri:

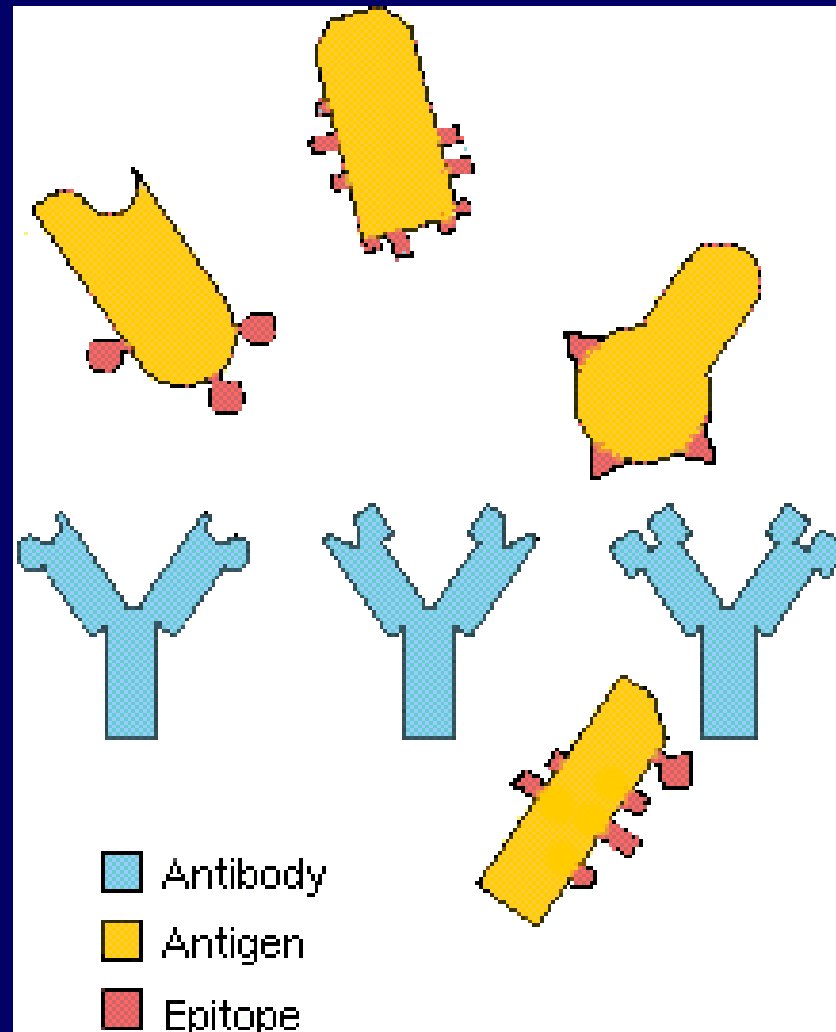
- Yadlıq dərəcəsinə görə kseno-, allo- və izoantigenlər fərqləndirilir.
- *Ksenogen, yaxud heteroloji antigenlər* – müxtəlif cinslərə və növlərə aid olan orqanizmlər üçün eynidir.
- *Allogen, yaxud qrup antigenləri* eyni növə aid genetik fərqlənən orqanizmlər üçün ümumidir. Alloantigenlər əsasında orqanizmlərin ümumi populyasiyalarını ayrı-ayrı qruplara ayırmaq olar. Məsələn, insanlarda qan qrupu antigenlərini belə antigenlərə misal göstərmək olar.
- *Izogen, yaxud fərdi antigenlər* ancaq genetik identik orqanizmlər üçün, məsələn bir yumurta əkiləri, inbred heyvanlar, eləcə də genetik klonlar üçün ümumidir.

Antigenlərin xüsusiyyətləri:

- **Antigenlik** – antigenin anticisimlər induksiya etmək qabiliyyətini xarakterizə edir.
- Antigen molekulunun heç də hamısı antigenlik xüsusiyyətinə malik deyil. Bu molekulun tərkibində onun antigenliyini təmin edən **antigen determinantları, yaxud epitoplar** adlandırılan kiçik kimyəvi strukturlar vardır. Bunlar anticisimlərin sintezini induksiya edir və onlarla birləşirlər.
- Hər bir antigenin bir və ya bir neçə determinantı ola bilər. Əksər antigenlər çoxsaylı determinatlara malikdirlər, yəni multivalentdirlər.

•

Antigen determinantları, yaxud epitoplar



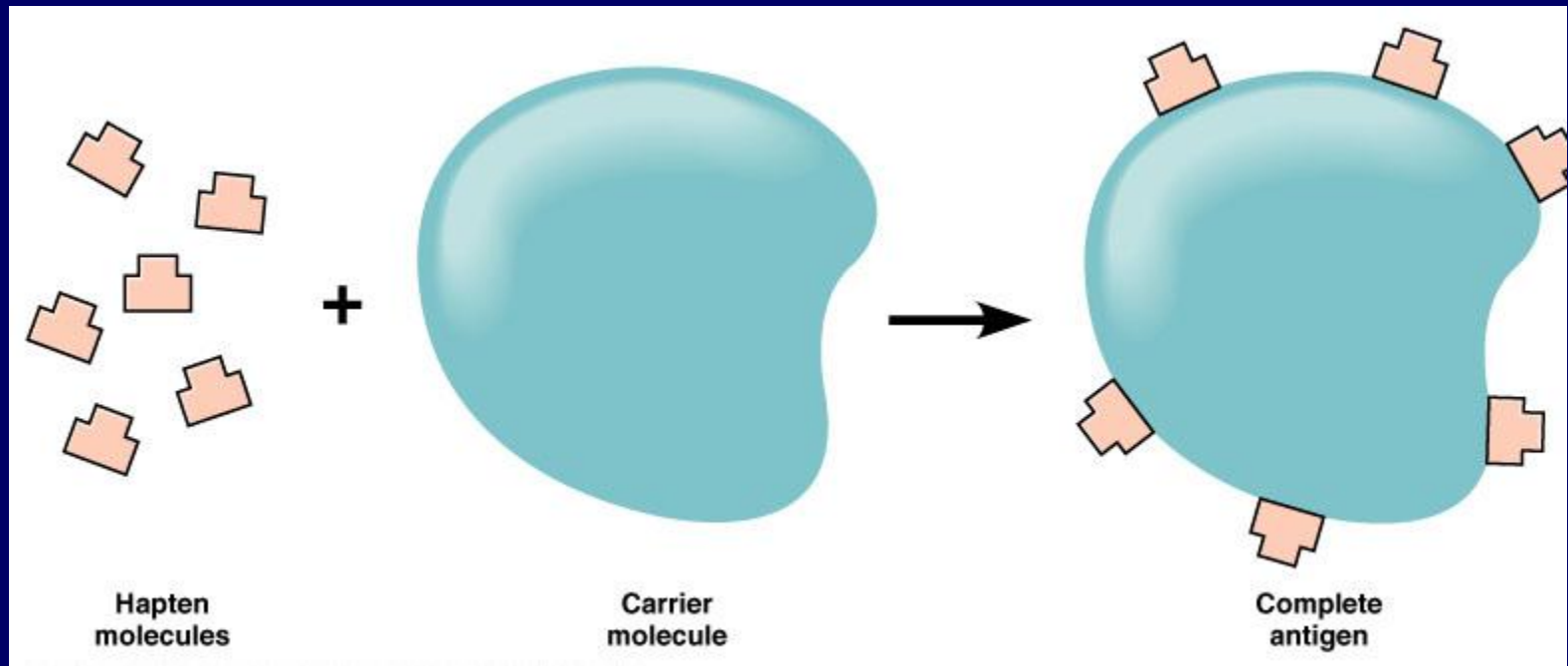
Antigenlərin xüsusiyyətləri:

- **Immunogenlik** – antigenin immunitet əmələ gətirmək (formalaşdırmaq) qabiliyyətidir.
- Immunogenlik dərəcəsi bir sıra amillərdən - antigenin molekulyar quruluşundan və makroorqanizmin reaktivliyindən asılıdır.
- Oxşarlıqlarına baxmayaraq antigenlik və immunogenlik anlayışları arasında fərqlər mövcuddur. Məsələn, bakterial dizenteriyanın törədiciləri yüksək antigenliyə malikdir, lakin onların vasitəsilə bu xəstəliyə qarşı kifayət qədər immunitet formalaşmır, başqa sözlə bu törədicilərin immunogenliyi zəifdir

Haptenlər

- **Haptenlər**, yaxud yarım antigenlər kifayət qədər antigenliyə malik olsalar da, immunogenliyə malik deyillər.
- Haptenlər kiçik molekullu, qeyri-zülali maddələrdir,
- Onlar «daşıyıcı» adlanan zülallarla birləşdikdən sonra antigenlik xüsusiyyəti kəsb edir.

Haptenlər



Antigenlərin xüsusiyyətləri:

- **Spesifiklik** – antigenlərin orqanizmdə spesifik immun cavab induksiya etmək xüsusiyyətidir.
- Antigen və anticisimlərin qarşılıqlı təsiri yüksək spesifikliyə malikdir. Bu xüsusiyyət diaqnostik laboratoriyalarda mikroorqanizmlərin identifikasiyasında geniş istifadə edilir.
- Antigenin anticisimlə birləşmə qüvvəsi - **affinliyi** onların birləşmə sahələrinin oxşarlığına mütləq olaraq dəyişə bilər. Antigenlər affinitet xüsusiyyətinə görə fərqlənirlər.

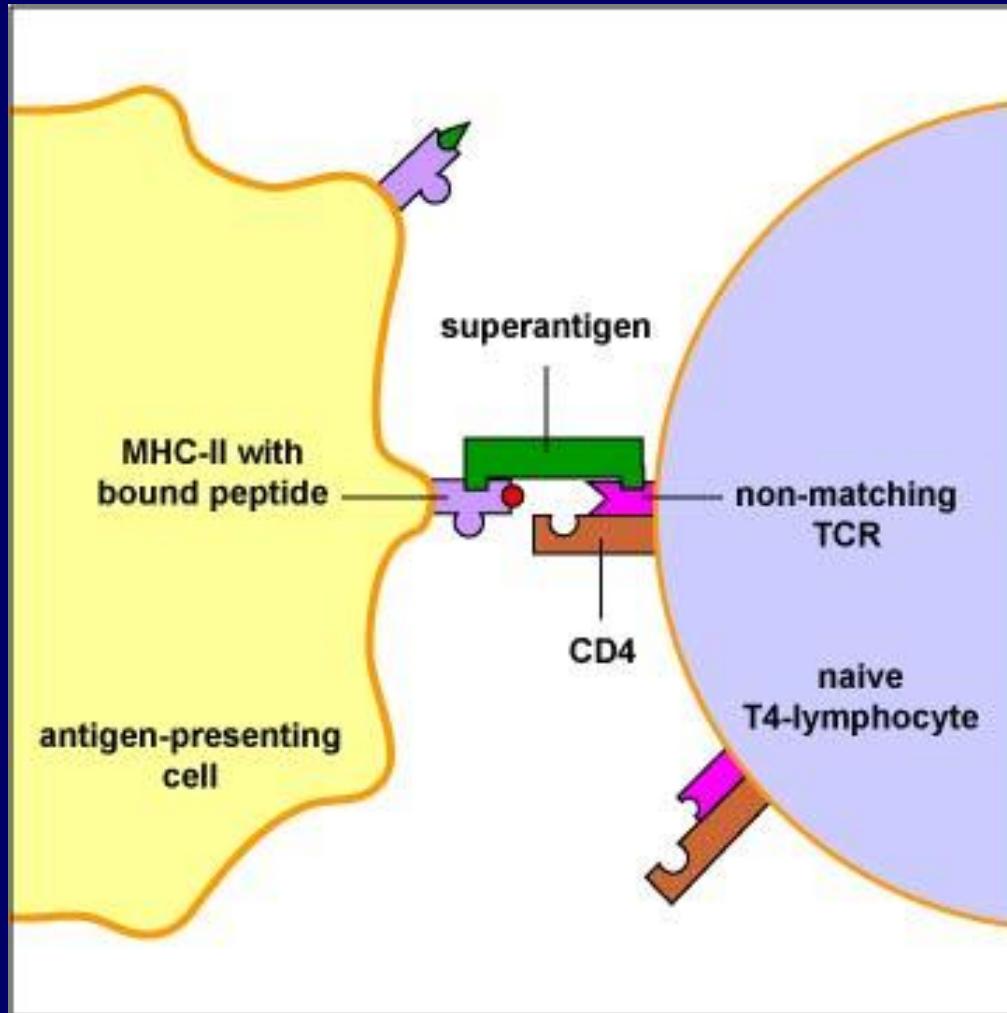
İmmunogenlər, tolerogenlər və allergenlər

- **İmmunogenlər** orqanizmə daxil olduqda immunitet amillərinin (anticisimlərin, antigenreaktiv limfositlər klonunun) hasilatı ilə nəticələnən produktiv immun reaksiyaları induksiya etmək qabiliyyətinə malikdirlər.
 - T-asılı və T-asılı olmayan antigenlər
- **Tolerogenlər** - immunogenin əksinə olaraq orqanizmdə tolerantlıq, yaxud areaktivlik törədir. Tolerogen molekulu monomerliyə, kiçik molekul kütləsinə, epitoplaraın yüksək sıxlığına malik olaraq yüksək dispersliyi ilə fərqlənir.
- **Allergenlər** öz xassələrinə görə immunogenlərdən fərqlənmir, onlar orqanizmdə ani və ya ləng tipli yüksək həssaslıq reaksiyaların formalaşmasına səbəb olur.

Superantigenlər

- Mikrob mənşəli bəzi antigenlər prosessinqə məruz qalmadan ATEH və T-helper kooperasiyasına nüfuz edərək T-helperləri aktivləşdirə bilər.
- **Superantigenlər** adlanan bu antigenlər «II sinif MHC antigeni – T-hüceyrə reseptoru» kompleksinə sərbəst şəkildə birləşir və yalançı signal formalaşdırır.

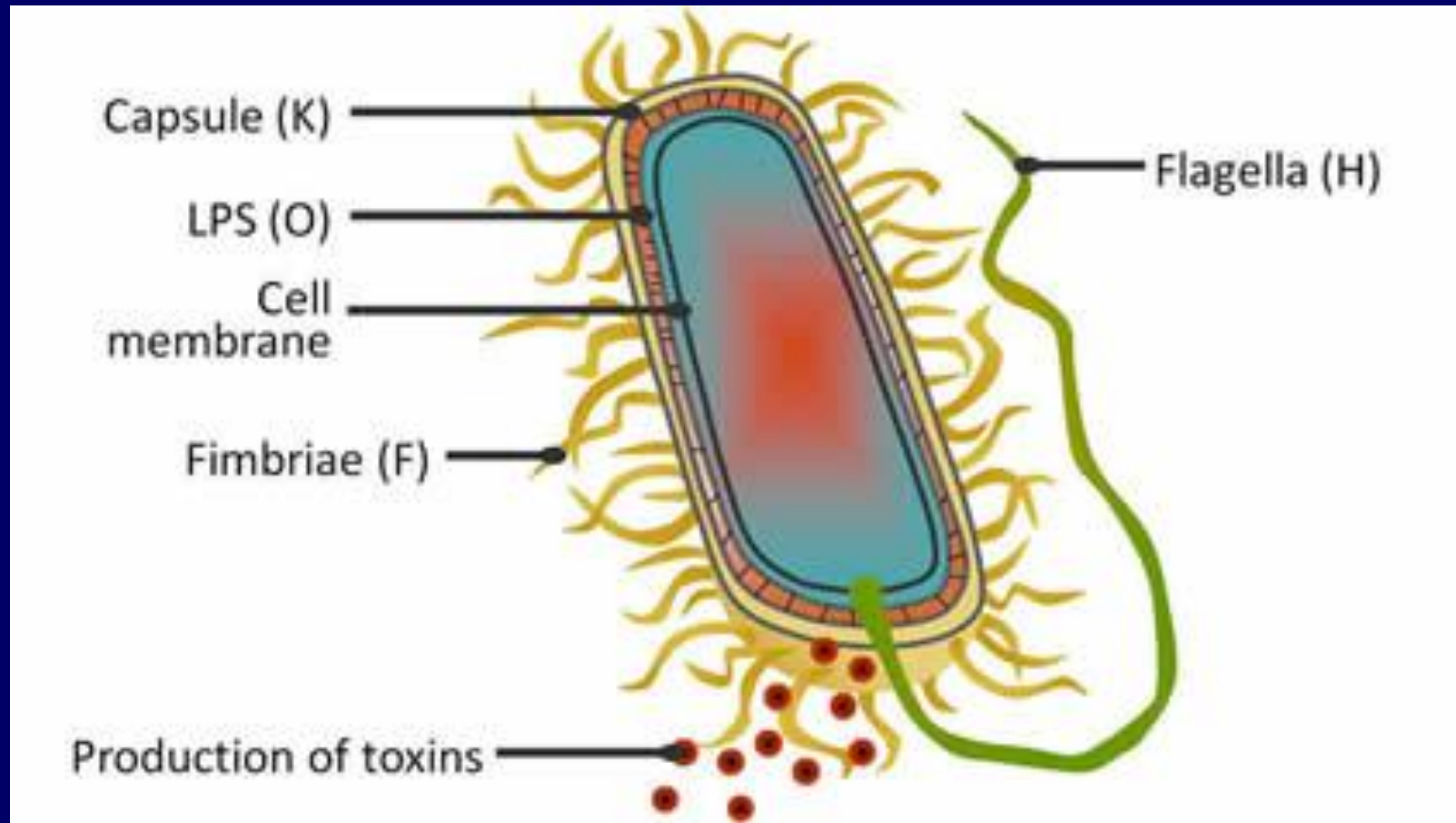
Superantigenlər



Mikroorqanizmlərin antigenləri

- **Bakteriya antigenləri**
 - *Flagella antigeni, yaxud H-antigenlər*
 - *Somatik, yaxud O-antigen*
 - *Kapsula, yaxud K-antigen*
 - *virulentlik antigeni, yaxud Vi-antigeni*
 - *Ekzotoksinlər, fermentlər*
- **Virus antigenləri**
 - *virusspesifik antigenlər*

Bakteriya antigenləri



İnsan orqanizminin antigenləri

- *Eritrositar antigenlər*
- *ABO sisteminin antigenləri*
- *rezus-antigenlər*
- *Toxuma uyğunluğunun baş kompleksi (ingiliscə, Main Hystocompatibility Complex – MHC, Human Leukocyte Antigen - HLA)*
- MHC molekulunun iki əsas sinfi fərqləndirilir.
- **I sinif MHC** bütün nüvəli hüceyrələrdə,
- **II sinif MHC** isə əsasən immunokompetent hüceyrələrin səthində ekspressiya olunur.

Toxuma uyğunluğu antigenləri

- Toxuma uyğunluğu antigenləri orqanizmin bütün hüceyrələrinin membranında aşkar edilir.
- Onların böyük bir qismi *toxuma uyğunluğunun baş kompleksinə* (ingiliscə, *Main Hystocompatibility Complex - MHC*) aiddir.

MHC

- İnsanda MHC ilk dəfə leykositlərdə aşkar edildiyindən HLA (ingiliscə, *Human Leukocyte Antigen*) adlandırılmışdır.
- HLA-nın biosintezi insanın 6-cı xromosomunun qısa qolunda yerləşmiş genlərlə təmin edilir. Bu genlərdən üçü – HLA-A, HLA-B və HLA-C **I sinif MHC** proteinlərini kodlaşdırır.
- Bəzi HLA-D lokusları isə **II sinif MHC** proteinlərini (DP, DQ və DR) kodlaşdırır.
- I və II sinif lokuslar arasında III lokus (bəzən **III sinif** adlanan region) yerləşir. Bu lokusda komplementin iki (C2 və C4) komponentini kodlaşdıran genlər yerləşir.

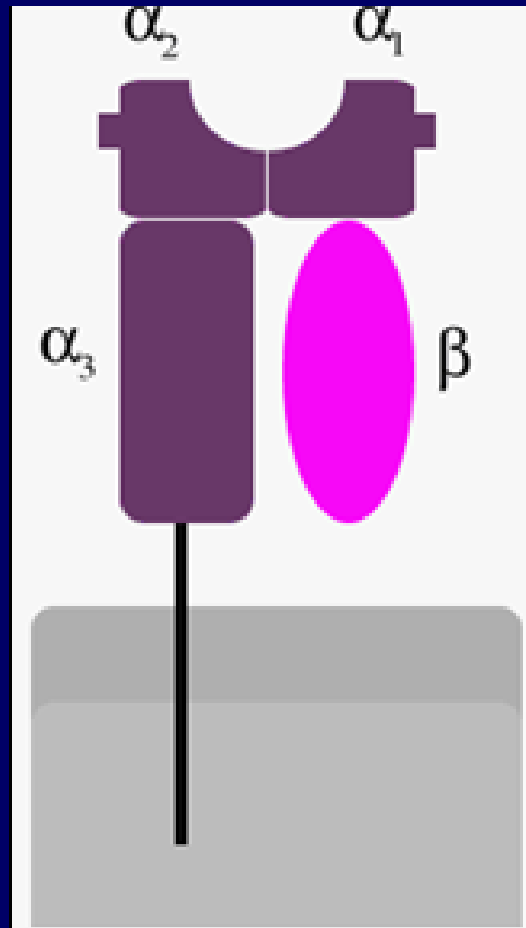
MHC

- Beləliklə, MHC molekulunun **iki əsas sinfi** fərqləndirilir.
- **I sinif MHC** bütün nüvəli hüceyrələrdə,
- **II sinif MHC** isə əsasən immunokompetent hüceyrələrin səthində ekspressiya olunur.
- Bütün insan populyasiyasında MHC antigenləri eyni olan fərd yoxdur, başqa sözlə bütün insanlar bu antigenlərə görə fərqlənirlər. Lakin bir yumurta əkizləri, eləcə də genetik klonlar istisnadır. Ona görə də toxuma köçürmələrində bu antigenlərin uyğunluğu, daha dəqiq desək nisbətən uyğunluğu nəzərə alınır.

MHC quruluş xüsusiyyətləri və funksiyaları

- **Kimyəvi təbiətinə görə MHC antigenləri qlikoproteidlər olub, hüceyrələrin sitoplazmatik membranı ilə möhkəm birləşmişlər.**
- **Onların ayrı-ayrı fraqmentləri immunoqlobulin molekulları ilə homoloji quruluşa malikdir.**

I sinif MHC proteinləri qlikoproteinlərdir
və praktik olaraq bütün nüvəli
hüceyrələrin səthində aşkar edilir.



I sinif MHC hər bir orqanizmin bioloji fərdiliyi təmin edir, o sanki bioloji pasportdur və həmin orqanizmin immunokompetent hüceyrələri üçün «doğmalığ» markerləridir

- Hüceyrənin virusla yoluxması və mutasiyalar I sinif MHC-nin strukturunu dəyişdirir.
- Tərkibində yad və ya modifikasiyalı peptidlər olan I sinif MHC molekulu orqanizm üçün xarakter olmayan struktura malik olduğundan T-killerlərin (CD8⁺ limfositlər) aktivləşməsinə səbəb olur.
- Beləliklə, I sinif MHC antigenlərinə görə fərqlənən hüceyrələr yad hüceyrələr kimi məhv edilir.

I sinif MHC

- I sinif MHC-ya görə fərdlərin tipinin təyini *transplantologiyada* mühüm əhəmiyyət kəsb edir.
- Bu, seroloji metodlarla – limfositlərin spesifik zərdablarla *sitoliz reaksiyaları* vasitəsilə təyin edilir.
- Bu reaksiya I sinif MHC antigenlərinə qarşı monoklonal anticisimlərin köməyi ilə aparılır.

II sinif MHC

II sinif MHC proteinləri də qlikoproteinlərdir, orqanizmdə müəyyən hüceyrələrin, o cümlədən makrofaqların, T-helperlərin, B-limfositlərin, dalağın dendrit hüceyrələrinin və dəridəki Langerhans hüceyrələrinin səthində aşkar edilir.

II sinif MHC quruluş və funksiyalarına görə I sinif MHC-dən aşağıdakı xüsusiyyətlərə görə fərqlənir.

- **II sinif MHC bütün hüceyrələrin deyil, ancaq bəzi hüceyrələrin, xüsusən immunkompetent hüceyrələrin səthində ekspressiya olunur.**
- **II sinif MHC-nin tərkibinə hüceyrənin özündə sintez olunmamış, ancaq hüceyrəxarici mühitdən endositoz yolu ilə tutulmuş peptid, məsələn, hüceyrədaxili virus antigenləri daxil olur.**

II sinif MHC

- **II sinif MHC-nin sintezi endoplazmatik şəbəkədə gedir, əmələ gəlmiş dimer kompleks sonradan hüceyrənin sitoplazmatik membranına daxil olur.**
- **II sinif MHC antigenin endositozundan sonrakı 1 saat müddətində hüceyrə səthində ekspressiya olunur.**

II sinif MHC immun cavabın induksiyasında iştirak edir.

- Bu proses aşağıdakı şəkildə baş verir:
- antigen molekulunun fraqmentləri ATEH (dendrit hüceyrə, makrofaq və s.) səthində **«II sinif MHC+antigen»** kompleksi şəklində ekspressiya olunur.
- Bu kompleks T-helperlər (CD4⁺ limfositlər) tərəfindən tanınır və analiz edilir.
- II sinif MHC-nin tərkibindəki peptidin yadlığı aşkar edildiyi təqdirdə T-helper müvafiq sitokinlər sintez etməyə başlayır və spesifik immun cavab mexanizmi işə başlayır.

CD-antigenlər

- Hüceyrələrin membranında onları oxşar morfo-funksional xassələrinə görə birləşdirən qrup antigenləri - markerlər vardır. Bunların arasında immunokompetent hüceyrələrin markerləri daha ətraflı öyrənilmişdir.
- Bu marker molekullar hüceyrənin differensiasiya antigenləri, yaxud **CD-antigenlər (ingiliscə, cell differentiation antigen)** adını almışlar. Bunlar strukturuna görə qlikoproteidlərdir və bəziləri immunoqlobulin təbiətlidir.