

IX müəhazirə

İmmunoglobulinlər (anticisimlər) və onların sinifləri.

İmmun cavab reaksiyaları, onların növləri və mexanizmləri (anticism əmələ gəlmə, immün faqositoz, anticismdən aslı və aslı olmayan sitotoksiklik, hiperhəssaslıq reaksiyaları, immunoloji yaddaş, immunoloji tolerantlıq)

prof. Akif Qurbanov

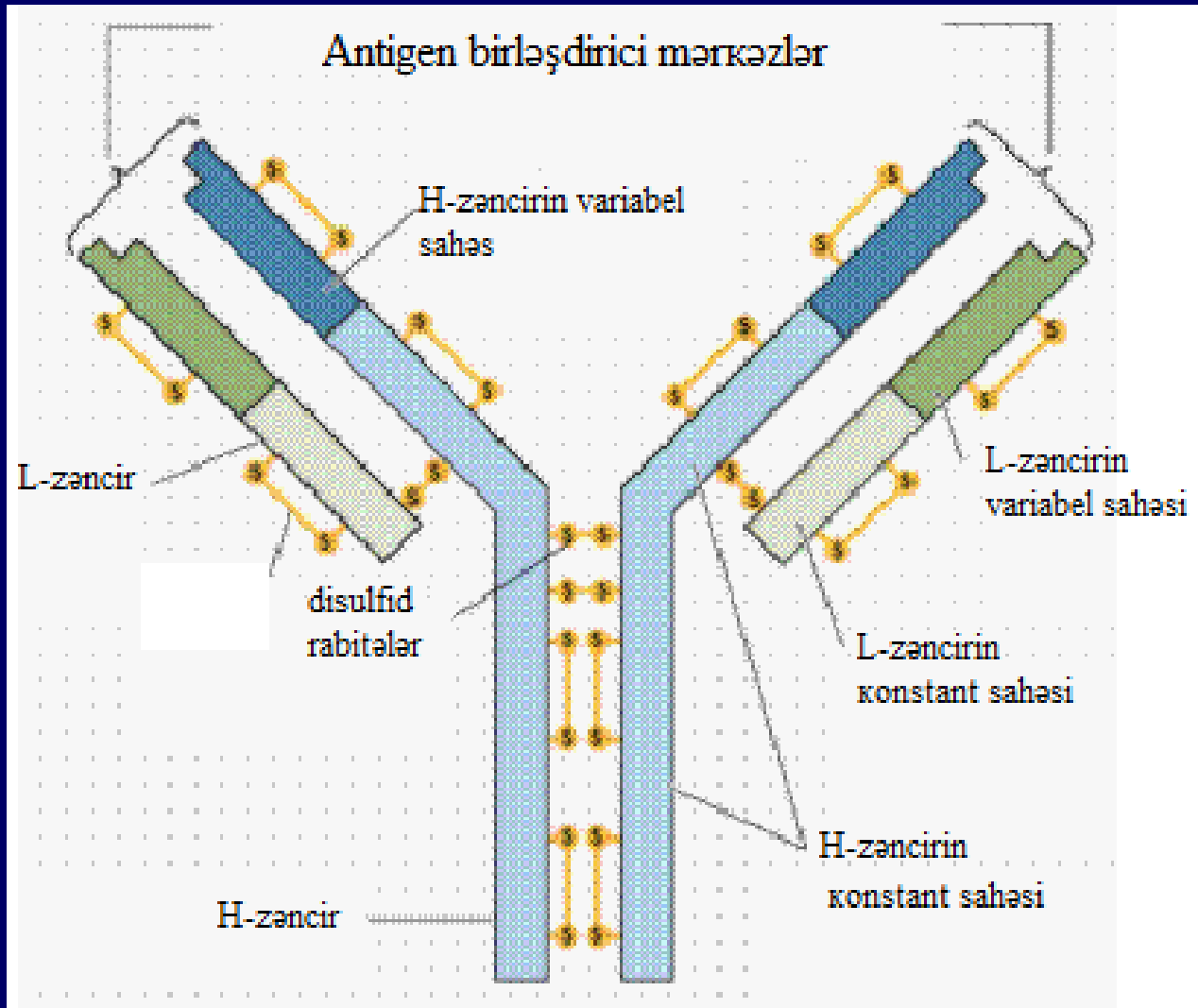
Immunoqlobulinlər, yaxud anticisimlər

- Anticisimlərin sintezi üç hüceyrənin - makrofaqlar, Th- və B-limfositlərin kooperasiyası nəticəsində baş verir.
- Makrofaqlarda prosessinqdən sonra antigenin fragmentləri II sinif MHC proteinlərlə assosiasiyada onların səthində təzahür edir. Bu molekullar Th-hüceyrələrin səthində spesifik reseptorlarla birləşirlər.
- Th-limfositlər sitokinlər - IL2 (T-hüceyrələrin inkişaf amili), IL4 (B-limfositlərin inkişaf amili) və IL5 (B-limfositlərin differensiasiya amili) sintez edirlər. Bu sitokinlər antigen-spesifik B-limfositləri fəallaşdırır. Aktivləşmiş B-limfositlər proliferasiyaya və differensiasiyaya uğrayır və immunoqlobulinlər (anticisimlər) sintez edən çoxsaylı plazmatik hüceyrələrə çevrilirlər.

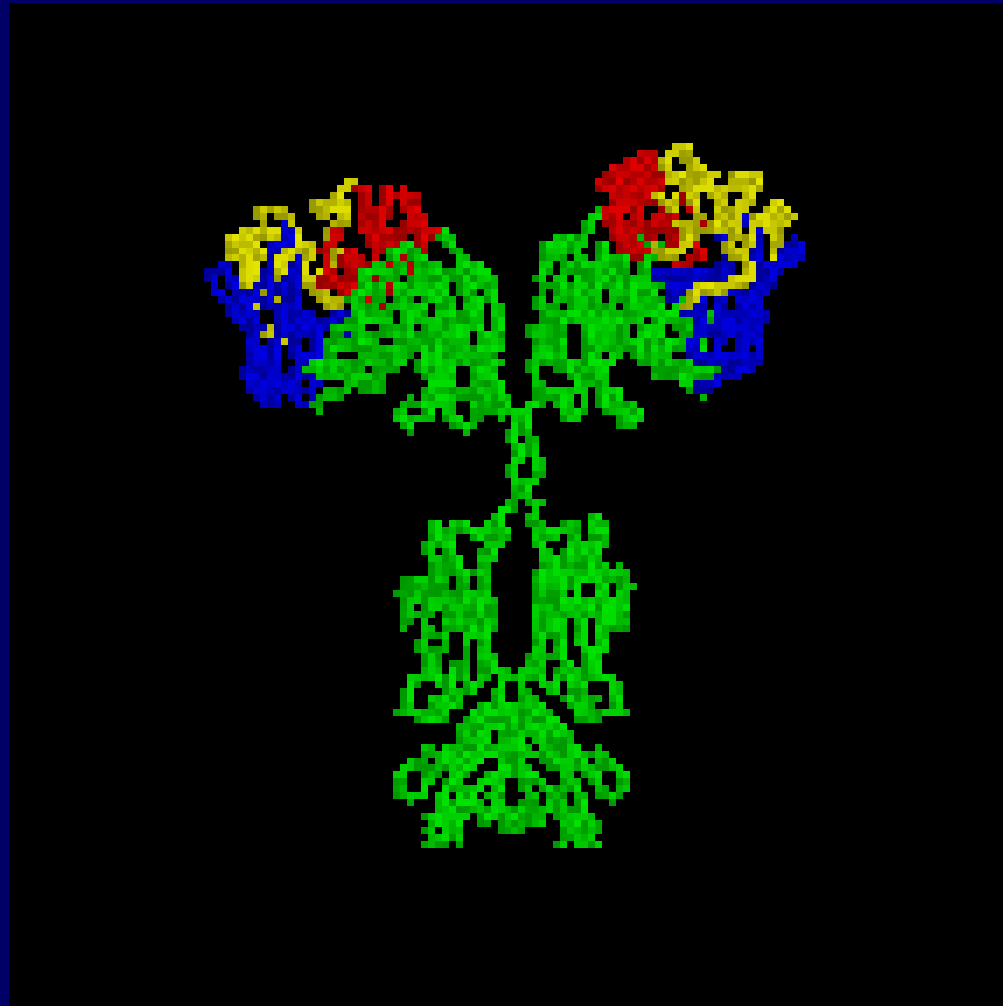
Immunoqlobulinlər

- Bütün immunoqlobulinlər (Ig) qanın qamma-qlobulin fraksiyasına aiddir.
- Monomer Ig-molekulu bir-birilə disulfid rabitələrlə birləşmiş **iki yüngül (L) və iki ağır (H)** - bütövlükdə 4 polipeptid zəncirdən təşkil olunmuşdur
- Yüngül zəncirlərin molekul kütləsi 25.000, ağır zəncirlərinki isə 50.000-70.000 təşkil edir. L- və H-zəncirlər **dəyişkən - variabel (V)** və sabit - **konstant (C)** adlanan iki regiona bölünürlər.

Immunoqlobulin molekulunun quruluşu



Immunoqlobulin molekulunun modeli



Immunoqlobulin molekulunun quruluşu

- L- və H-zəncirlərin variabel regionlarının (VL, VH) terminal amin sonluğunda 3 ekstremal **dəyişkən (*hypervariable*)** aminturşu ardıcılıqları müəyyən edilir.
- Hipervariabel sahələr 5-10 aminturşu qalıqlıqlarından ibarət olub, antigen birləşdirici mərkəzi formalaşdırır. ***Fab-fragment (ingiliscə, fragment antigen binding)*** adlanan bu hissə spesifik antigenlə birləşməni təmin edir.
- Ig-molekulunun antigenlə birləşməsi kovalent əlaqə vasitəsi ilə deyil, elektrostatik və van-der-vaals qüvvələri, eləcə də hidrogen və hidrofob rabitələr hesabına baş verir.

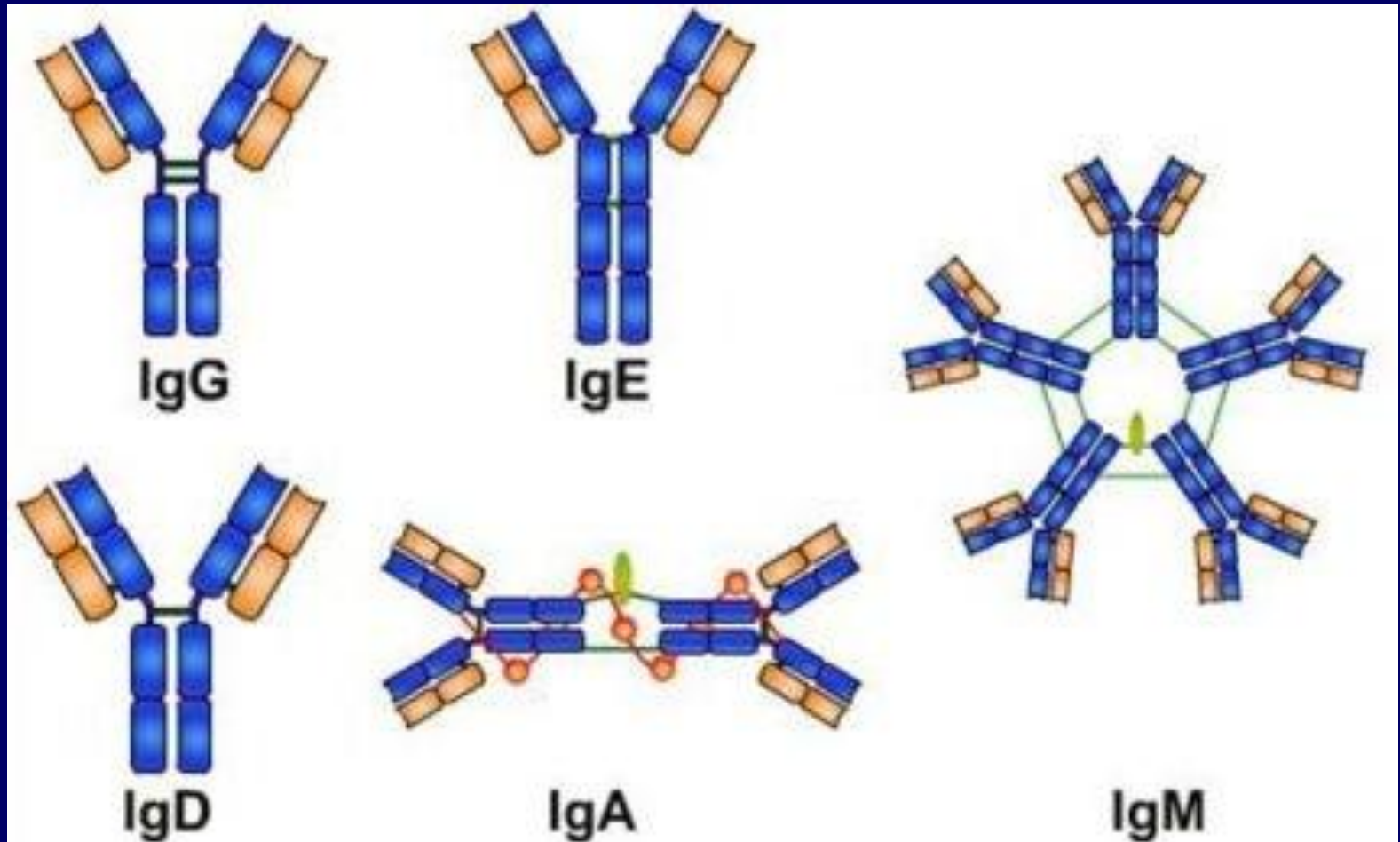
Immunoqlobulin molekulunun quruluşu

- H və L zəncirlərin sabit (konstant) domenləri Ig molekulunun digər funksiyasını ifa edir. Bu hissəni kristallaşmaq qabiliyyətinə görə **Fc-fraqment** (ingiliscə, *fragment crystallisable*) adlandırmışlar.
- Bu fraqment komplementi birləşdirmək, müxtəlif hüceyrələrin (makrofaqlar, tosğun hüceyrələr və limfositlər) səthinə birləşdirmək və s. kimi bioloji funksiyalara malikdir.
- Anticisimlərin molekulu proteolitik fermentlərin (papain) təsirindən iki hissəyə parçalanaraq iki eyni Fab-fraqment (antigen birləşdirici hissələr) və bir ədəd Fc-fraqment əmələ gətirir.

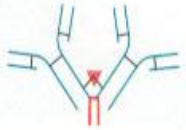
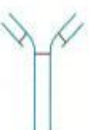
Immunoqlobulinlərin sinifləri

- Ig-molekulunun H-zəncirləri antigen quruluşundan asılı olaraq α , μ , γ , ϵ , δ olmaqla 5 tipə bölünür.
- Buna müvafiq olaraq immunoqolobulinlərin 5 sinifi fərqləndirilir. α -tip zəncirə malik molekul IgA, μ -zəncirinə malik molekul IgM, γ -zəncirinə malik molekul IgG, ϵ -zəncirinə malik molekul IgE, δ -zəncirinə malik molekul isə IgD adlanır.
- Onların bəzi siniflərinin yarım sinifləri vardır: IgG sinfinin 4 (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgA, IgM və IgD siniflərinin isə hər birinin 2 yarım sinifi vardır.

Immunoqlobulinlərin sinifləri



Immunoqlobulinlərin sinifləri

Immuno- globulin Class	Structure	Molecular Weight	Percent in Blood	Location	Crosses Placenta?	Fixes Complement?
IgG		150,000	75–80	Blood and tissue fluids	Yes	Yes
IgM		900,000	6–7	Blood and tissue fluids	No	Yes
IgA		170,000*	15–21	Saliva, mucus, and secretions	No	No
IgE		200,000	<1	Skin, respiratory tract, and tissue fluids	No	No
IgD		180,000	<1	Serum	No	No

G immunoqlobulini (IgG)

- **Hər bir IgG molekul kütləsi 150.000 D olan, disulfid rabitələrlə birləşmiş 2L və 2H zəncirindən ibarətdir**
- **Bütün zərdab immunoqlobulinlərinin 70-80%-i IgG-nin payına düşür.**
- **Yetkin B-limfositlərdə və plazmatik hüceyrələrdə sintez edilir.**
- **Birincili immun cavabın zirvəsində və ikincili immun cavab zamanı qan zərdabında asanlıqla təyin edilir.**

G immunoqlobulini (IgG)

- IgG anticisimlər ikincili immun cavab reaksiyalarında dominantlıq təşkil edir, bakteriya və virus mənşəli infeksiyalarda daha çox əhəmiyyətlidir.
- **IgG plasetadan ötürülə bilən yeganə anticisimdir**: onun Fc fraqmenti plasenta hüceyrələrinin səthində olan reseptorlarala birləşməyə qabildir. Elə buna görə də IgG yenidoğulmuşların qan zərdabında digər immunoqlobulinlərə nisbətən daha çox olur.
- IgG komplementi aktivləşdirə bilən iki immunoqlobulindən biridir (ikinci isə IgM-dir). IgG-nin yarımparçalanma dövrü 21 gündür.
- IgG opsonizasiyaedici immunoqlobulindir. IgE kimi sitofilliyə (tosqun hüceyrələrə və bazofillərə qarşı tropizmə) malikdir və I tip allergik reaksiyaların inkişafında iştirak edir.

M immunoqlobulini (IgM)

- Bütün immunoqlobulin molekullarından ən irisidir. Pentamer quruluşa malik olmaqla 10 antigenbirləşdirici mərkəzi vardır, yəni onun valentliyi 10-dur.
- Molekul kütləsi 900.000 D-a yaxındır. M1 və M2 yarımtipləri fərqləndirilir.
- IgM molekulunun ağır zənciri digər izotiplərdən fərqli olaraq 5 domenə malikdir.
- IgM-in yarımparçalanma dövrü 5 gündür.
- Bütün zərdab immunoqlobulinlərinin 5-10%-i onun payına düşür. Sağlam yetkin şəxsin qan zərdabında IgM-in orta miqdarı 1 q/l-ə yaxındır.

M immunoqlobulini (IgM)

- Yetkin B-limfositlərdə və onların sələflərində sintez edilən IgM filogenetik cəhətdən ən qədim immunoqlobulindir.
- Birincili immun cavabın başlanğıcında, eləcə də yenidoğulmuşların orqanizmində ilk dəfə bu immunoqlobulinlər sintez olunmağa başlayır.
- Yenidoğulmuşların orqanizmində bətdaxili inkişafın artıq 20-ci həftəsindən etibarən təyin edilir.
- **Plasentadan keçmir.** Yenidoğulmuşların qan zərdabında M izotipindən olan immunoqlobulinlərin aşkar edilməsi bətdaxili infeksiyanı, yaxud plasentanın qüsurluğunu göstərir.

A immunoqlobulini (IgA)

- Qan zərdabında immunoqlobulinlərin 10-15%-ni təşkil edir. Onun iki yarım sinfi – IgA1 və IgA2 müəyyən edilmişdir.
- IgA1 zərdabda olur, IgA2 isə slgA-nın tərkibində olur və sekretlərdə üstünlük təşkil edir. IgA2 proteolitik fermentlərin təsirinə davamlılığı ilə fərqlənir, başlıca olaraq sekretlərdə – ağız suyunda (tüpürcəkdə), bağırsaqların selikli qişa sekretlərində olur.
- slgA-nın tərkibindəki sekretor komponent immunoqlobulin molekulunu sekretlərin proteolitik fermentlərinin təsirindən qoruyur.

Sekretor IgA (slgA)

- Selikli qışaların sekretlərində bir-birilə J-zəncirilə (ingiliscə, *join* - birləşdirmək) və S-zəncirilə (sekretor komponentlə) birləşmiş iki monomer immunoqlobulin A (IgA) molekulundan təşkil olunmuş **sekretor IgA (slgA)** vardır.
- Hər sekretor IgA molekulu (molekul kütləsi - 400.000) iki H, iki L-zəncirlərindən və bir molekul **J-zəncirdən** ibarətdir. IgA və IgM-molekullarında olur, belə ki, ancaq bu immunoqlobulinlər multimer (dimer və pentamer) olurlar.

E immunoqlobulini (IgE)

- Digər immunoqlobulinlərdən yüksək sitofillik, hüceyrələrə - tosqun hüceyrələrə və bazofillərə birləşmə qabiliyyətilə fərqlənir.
- Bu immunoqlobulinin tibbi baxımdan iki mühüm əhəmiyyəti var:
 - 1) o, ani tipli yüksək həssaslığı təmin edir;
 - 2) bir sıra parazitar xəstəliklərdə, xüsusilə də helmintozlarda (qurd invaziyalarında) orqanizmin müdafiə reaksiyasında iştirak edir.

E immunoqlobulini (IgE)

- IgE-nin Fc-fraqmenti tosqun hüceyrələrin və bazofillərin səthinə birləşir, bu isə öz növbəsində reseptor kimi antigenlə (allergenlə) birləşir, əmələ gəlmiş antigen-anticisim kompleksi göstərilən hüceyrələrdən mediatorların xaric olunması və ani tipli (anafilaktik) allergik reaksiyaların formalaşması ilə nəticələnir.
- Sağlam şəxslərin qan zərdabında IgE çox az miqdarda (təxminən 0,002%) olsa da, allergik vəziyyətlərdə onun miqdarı əhəmiyyətli olaraq artır, hətta sekretlərdə belə aşkar oluna bilər. IgE-nin komplementi birləşdirmək qabiliyyəti yoxdur və plasentadan keçmir.

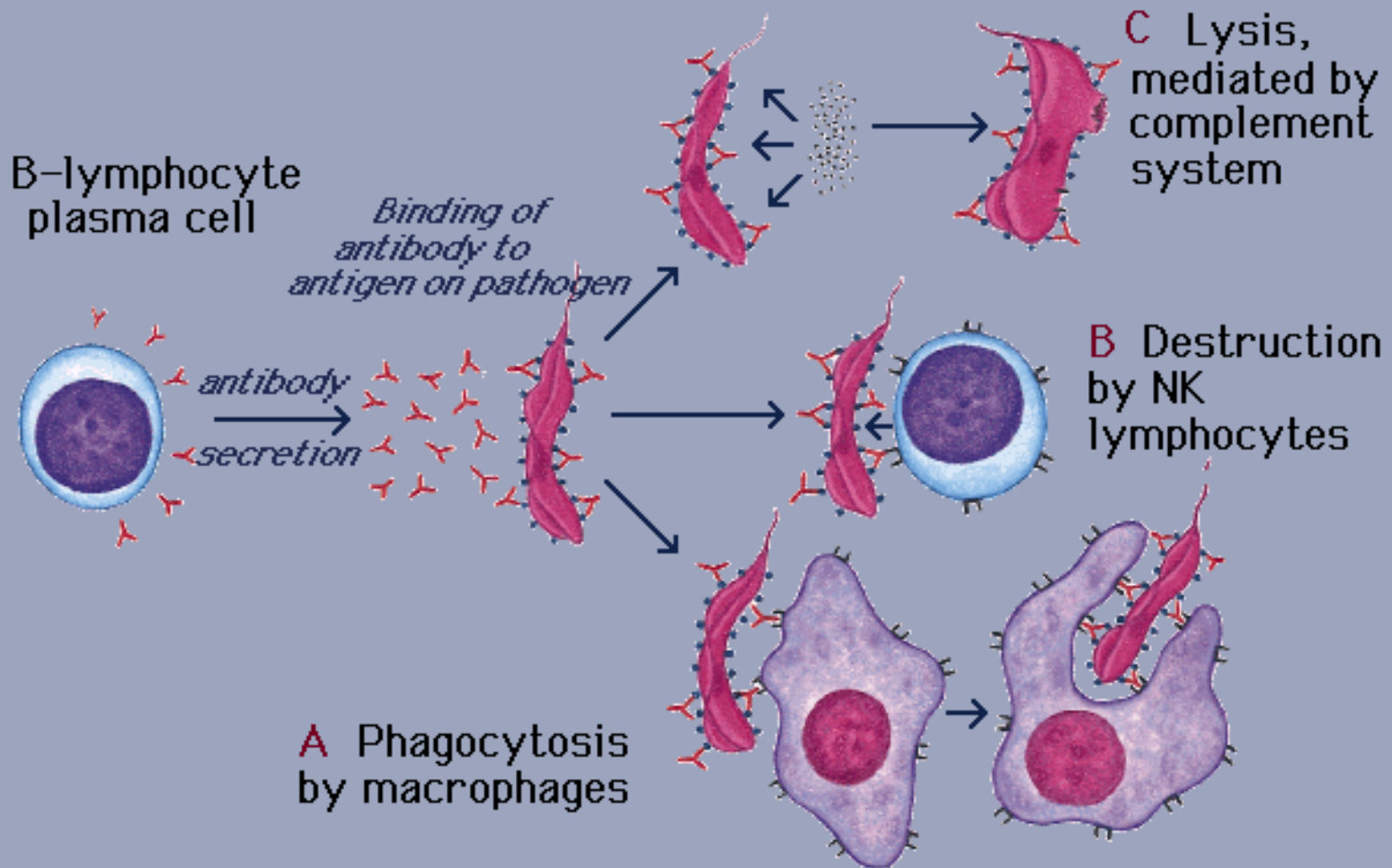
E immunoqlobulini (IgE)

- IgE bir sıra helmintozlarda və digər parazitar xəstəliklərdə orqanizmin müdafiəsində mühüm əhəmiyyət kəsb edir.
- Helmintlər və parazitlər iri ölçülü olduqlarından faqositoza məruz qalmırlar, onlar eozinofillər tərəfindən hasil edilən xüsusi enzimlər vasitəsilə məhv edilirlər.
- Helmint antigenlərinə qarşı spesifik IgE eozinofillərin reseptorları ilə birləşir, beləliklə, anticişimdən asılı hüceyrəvi sitotoksikliklə müşayiət olunan immun cavab formalaşır.

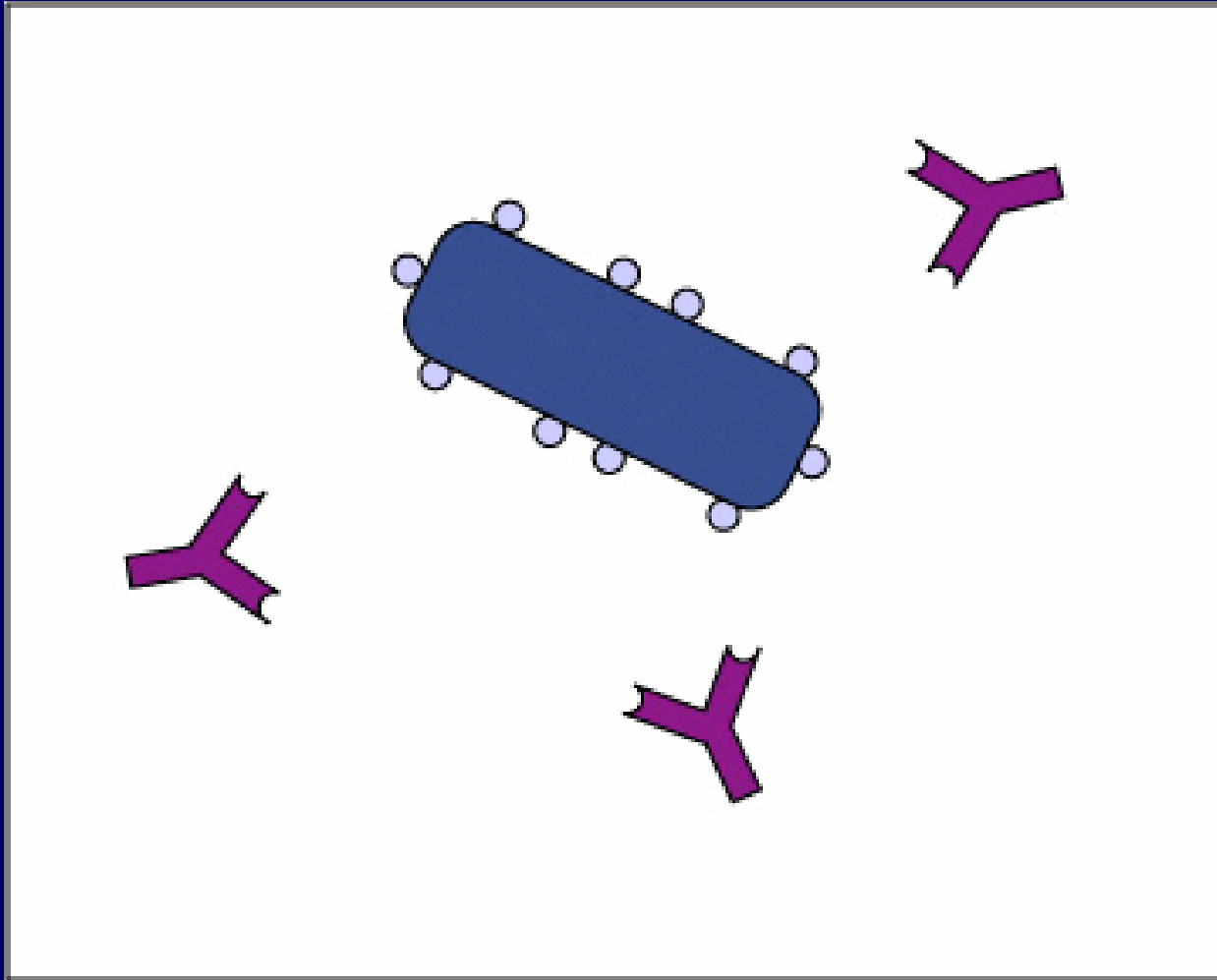
D immunoqlobulini (IgD)

- Bu immunoqlobulinin anticisim funksiyası məlum deyil, lakin o, B-limfositlərin sələflərinin səthində antigen-reseptor funksiyasını ifa edir.
- IgD qan zərdabında az miqdarda - 0,03 q/l konsentrasiyada olur (bütün dövr edən immunoqlobulinlərinin 0,2%-i).
- 160.000 D molekul kütləsinə malikdir, monomerdir.

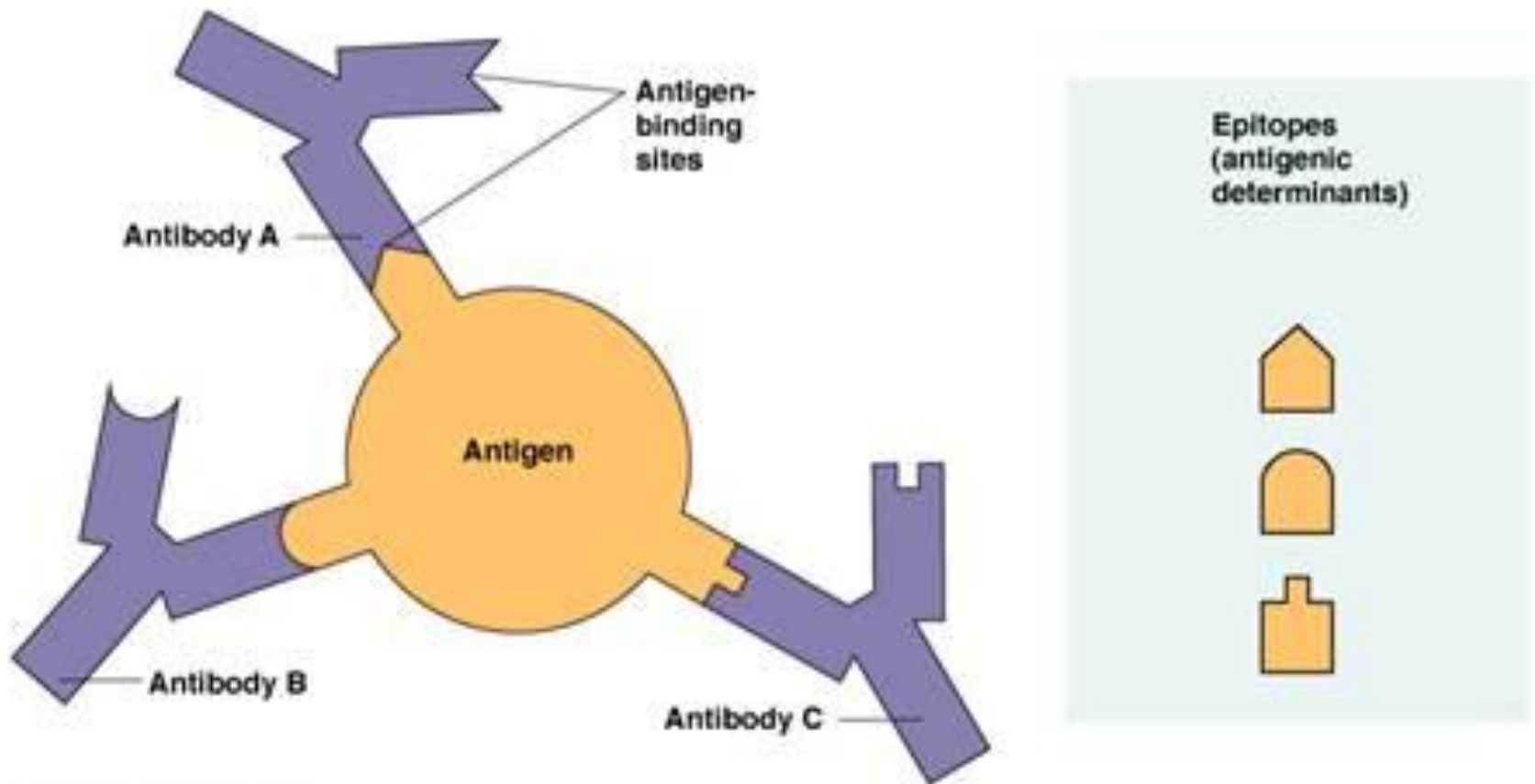
Anticisimlerin funksiyaları



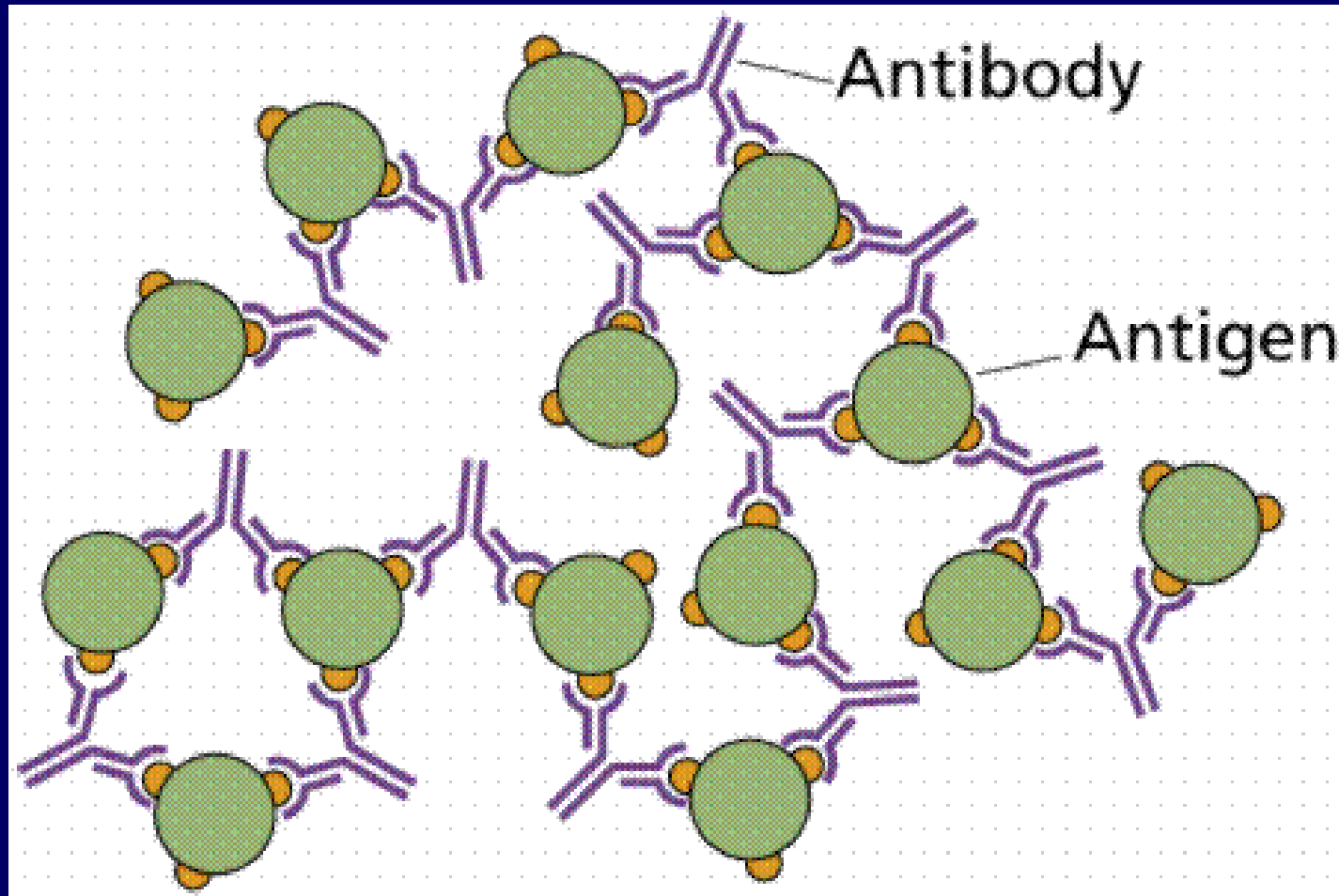
Anticisimlərin opsonin funksiyası



Anticisimlərin spesifikliyi



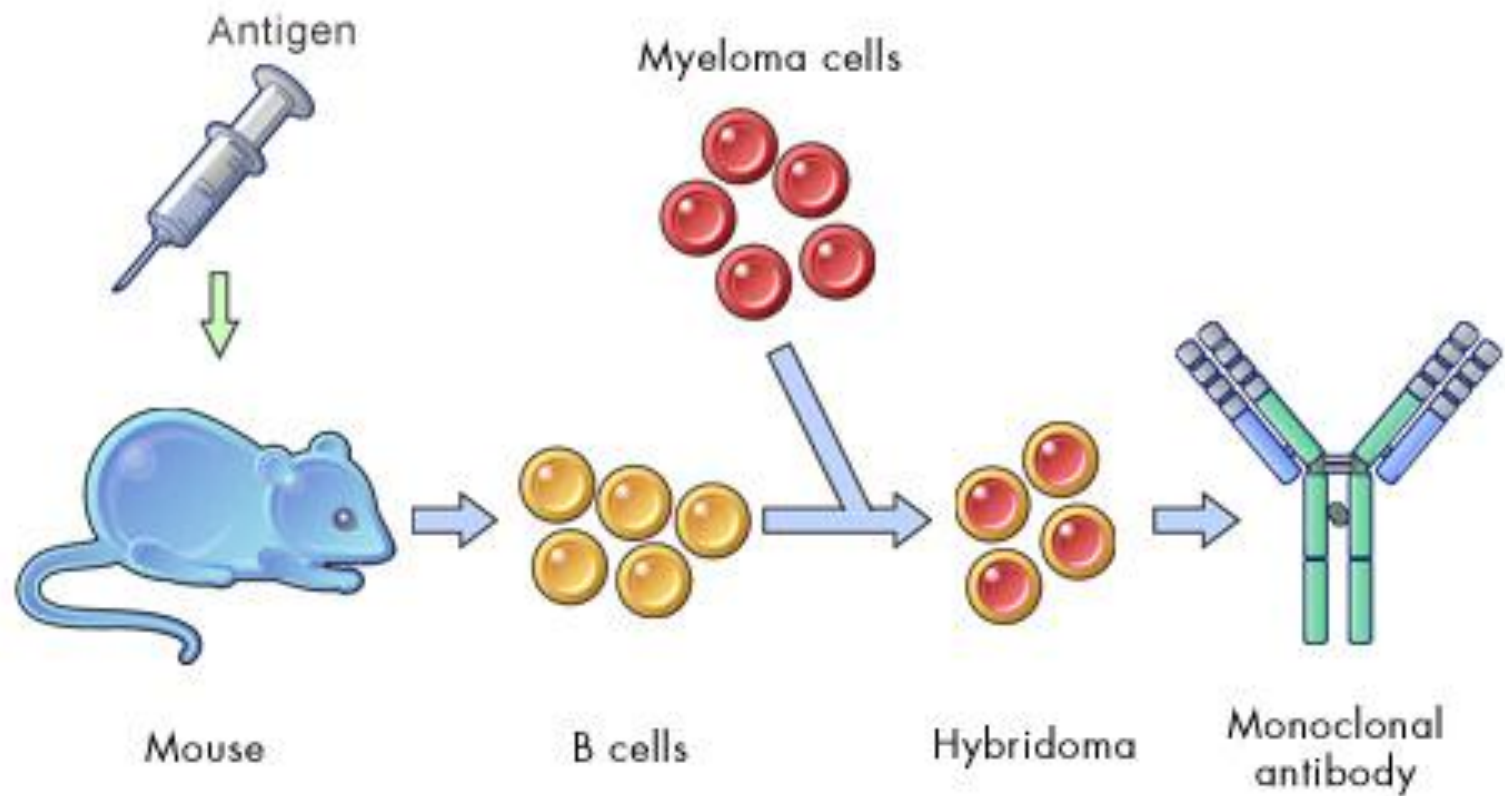
Aqqlütinasiya fenomeni



Anticisimlərin müxtəlifliyi

- Normal, yaxud təbii anticisimlər
- Reseptor immunoqlobulinlər
- Poliklonal anticisimlər
- Monoklonal anticisimlər - D.Keller və T.Milşteyn (1975-ci il - onlar anticisim sintez edəcək B-limfositləri mieloma hüceyrələri ilə birləşdirmək yolu ilə hibrid hüceyrələr - *hibridoma* əldə etmişlər)
- Natamam, yaxud blokadaedici anticisimlər

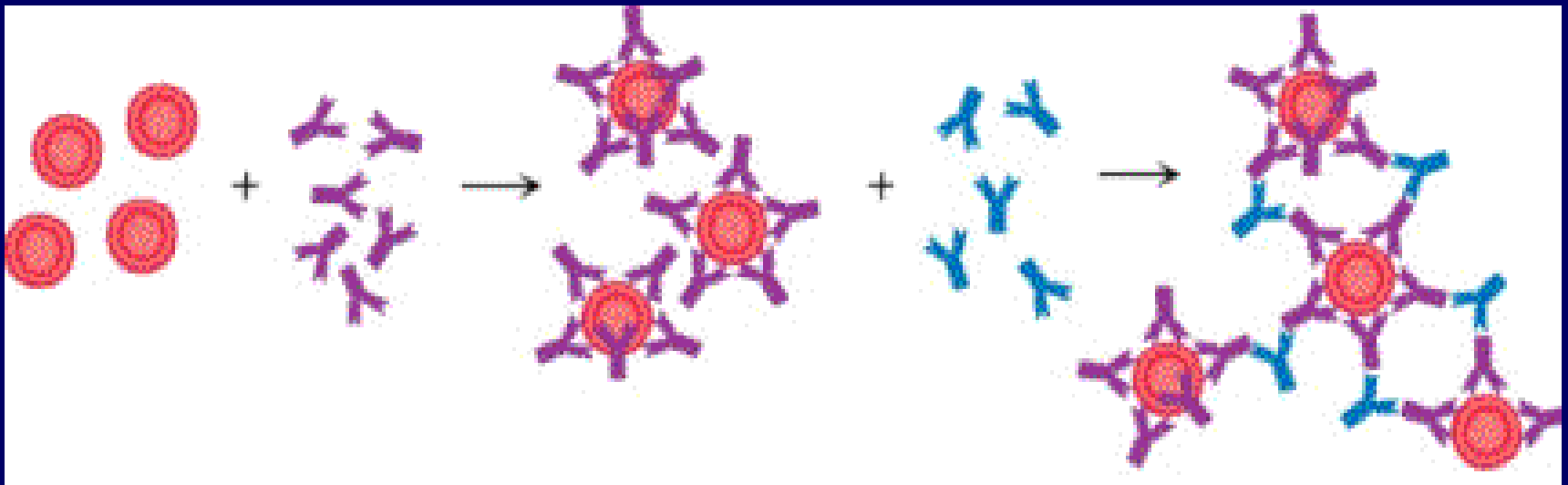
Monoklonal anticiisimlerin alınması



Natamam, yaxud blokadaedici anticisimlər

- Bəzən Ig moleklunda aktiv mərkəzlərdən birinin olmaması səbəbindən onlar antigenlə ancaq bir mərkəzlə birləşir, sanki antigen molekulu blokada edilir, nəticədə iri aqreqatlar əmələ gəlmir.
- Ona görə də belə anticisimlərə *natamam*, yaxud *blokadaedici anticisimlər* deyilir.

İmmunodiyagnostik reaksiyalarda natamam anticişimlər
Kumbs reaksiyası vasitəsilə – antiimmunoqlobulin
anticişimlərindən istifadə etməklə aşkar edilir.



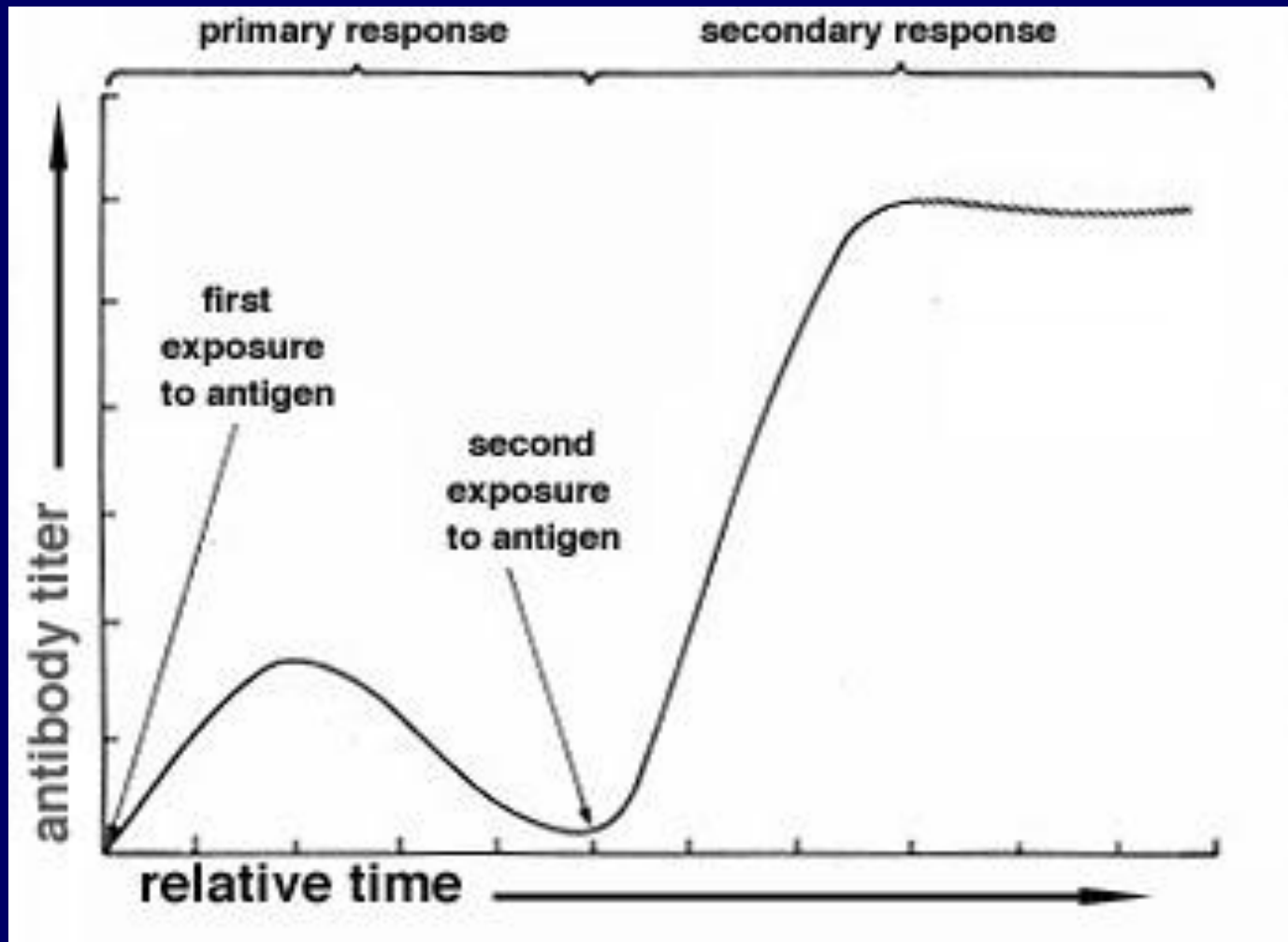
Affinlik və avidlik

- **Affinlik** - anticisinin antigenlə spesifik qarşılıqlı təsir qüvvəsinə deyilir.
- **Avidlik** - anicisim-antigen kompleksinin möhkəmliyini ifadə edir. Bu xüsusiyyət immunoqlobulinin affinliyi və antigenbirləşdirici mərkəzlərin sayı ilə müəyyənləşir. Eyni affinliyə malik müxtəlif immunoqlobulinlər arasında M sinifindən olan anticisimlər daha çox avidliyə malikdir, belə ki, onun 10 antigenbirləşdirici mərkəzi var.

Anticisimlərin (spesifik immunoqlobulinlərin) əmələ gəlməsinin dinamikası.

- **Birincili immun cavab.** Antigen orqanizmə ilkin daxil olduqdan 4-5 gün (bəzi hallarda 7-10 gün) sonra zərdabda anticisimlər aşkar oluna bilər.
- **İkincili immun cavab.** Eyni və ya yaxın (çarpaz reaksiya verən) antigenlər birincili immun cavabdan bir və ya bir neçə aylar, yaxud illərdən sonra orqanizmə daxil olduqda, birincili immun cavabdan daha tez və yüksək səviyyədə immun cavab formalaşır.

Anticisim əmləgəlmənin dinamikası



Hiperimmün zərdabların alınması

- İkincili immün cavab zamanı anticisimlərin daha intensiv hasilatı praktik təbabətdə immunitet yaratmaq və onu yüksək müdafiə səviyyəsində saxlamaq üçün istifadə edilir.
- Bunun üçün vaksini ilkin yeritməklə immunoloji yaddaş formalaşdırılır və müəyyən vaxtlardan sonra eyni vaksini təkrari yeritməklə *revaksinasiyalar* edilir.
- Bu fenomendən eləcə də tərkibində yüksək titrlərdə anticisimlər olan müalicəvi və diaqnostik immün zərdabların – *hiperimmün zərdabların alınmasında* da istifadə edilir. Bunun üçün heyvanları və ya donorları antigen preparatları ilə müəyyən sxemlərlə immunizasiya (*hiperimmunizasiya*) edirlər.

Anticisimlərin müxtəlifliyi haqqında nəzəriyyələr

- P.Erlix tərəfindən irəli sürülmüş *«yan zəncirlər»* nəzəriyyəsi (1898)
- F.Bernetin *klonal-seleksion* nəzəriyyəsi (1959)
- H.Erne tərəfindən irəli sürülmüş *«immun sistemin şəbəkə tənzimi»* nəzəriyyəsi
- S.Toneqava tərəfindən irəli sürülmüş *molekulyar-genetik* nəzəriyyə (1983)

İmmun cavab reaksiyaları, onların növləri və mexanizmləri

İmmun cavab reaksiyalarının növləri

- anticism əmələ gəlmə,
- immun faqositoz,
- anticismdən aslı və aslı olmayan sitotoksiklik,
- hiperhəssaslıq reaksiyaları,
- immunoloji yaddaş,
- immunoloji tolerantlıq.

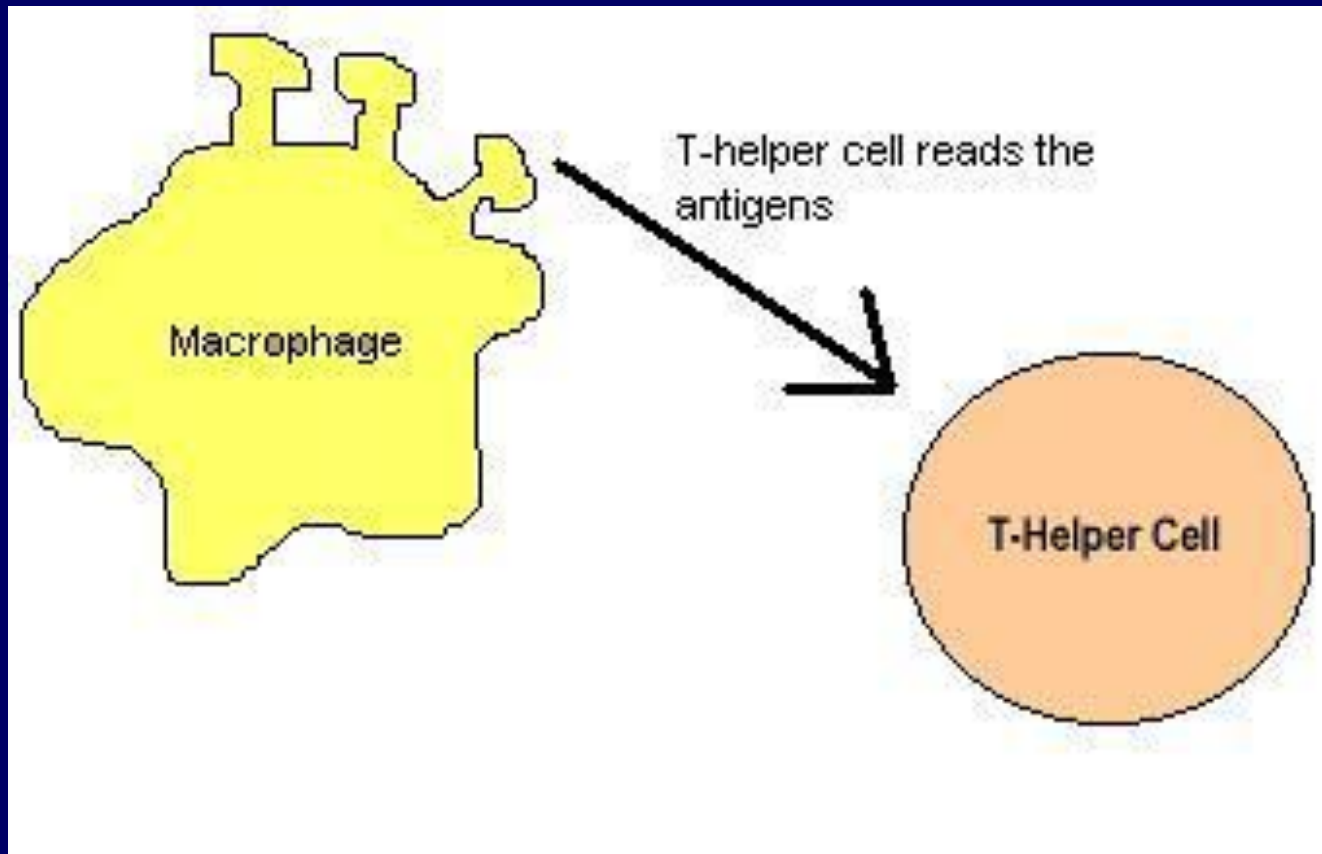
Immun cavabın mexanizmi

- **Immun cavabın ilk mərhələsi** – antigenin makrofaqlarla təqdim edilməsi prosesindən ibarətdir. Buna *prezentasiya* (ingiliscə, *present*-bağışlamaq, təqdim etmək) deyilir.
- Prezentasiya antigenin faqositoza məruz qalması, bu hüceyrələrin faqolizosomlarında onun «işlənilməsi» və işlənmiş antigenin II sinif MHC ilə kompleksdə T_0 -helperlərə təqdim edilməsini əhatə edir.
- Nəticədə T_0 -helperlər Th1 və Th2 hüceyrələrə differensiasiya olunur, başqa sözlə müxtəlif tipli immun cavabların inkişafına səbəb olurlar.

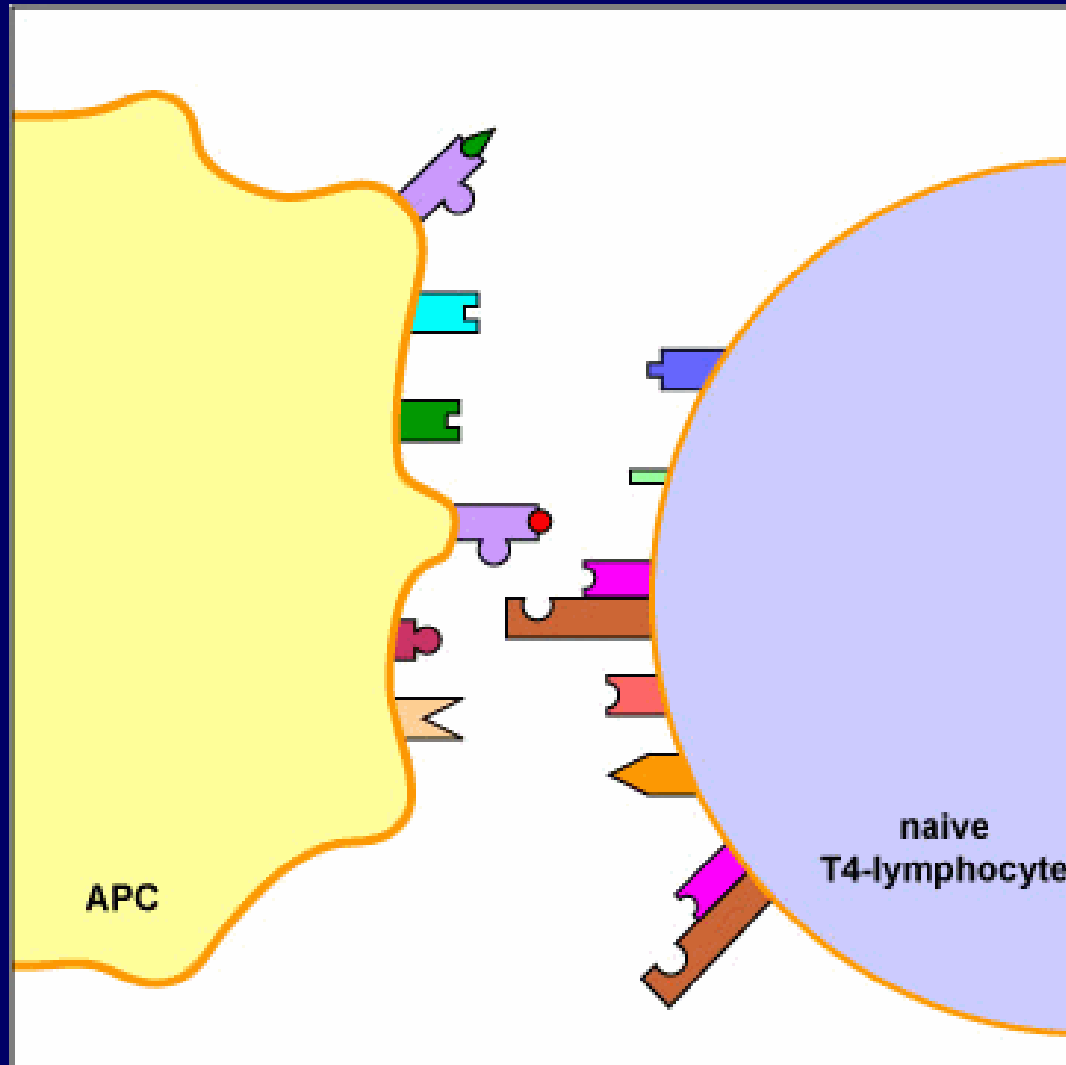
Immun cavabın mexanizmi

- *T1-helperlər* hüceyrəvi immun cavabın, ləng tipli yüksək həssaslığın, immun iltihabın inkişafı üçün lazım olan IL-2, -3, qamma-IFN, şişlərin nekroz amili (ŞNA) və s. hasil edir.
- *T2-helperlər* humoral immun cavabı, eləcə də ani tipli yüksək həssaslığı təmin edən IL-4, 5, 6, 9, 10, 13 və s. ifraz edir.

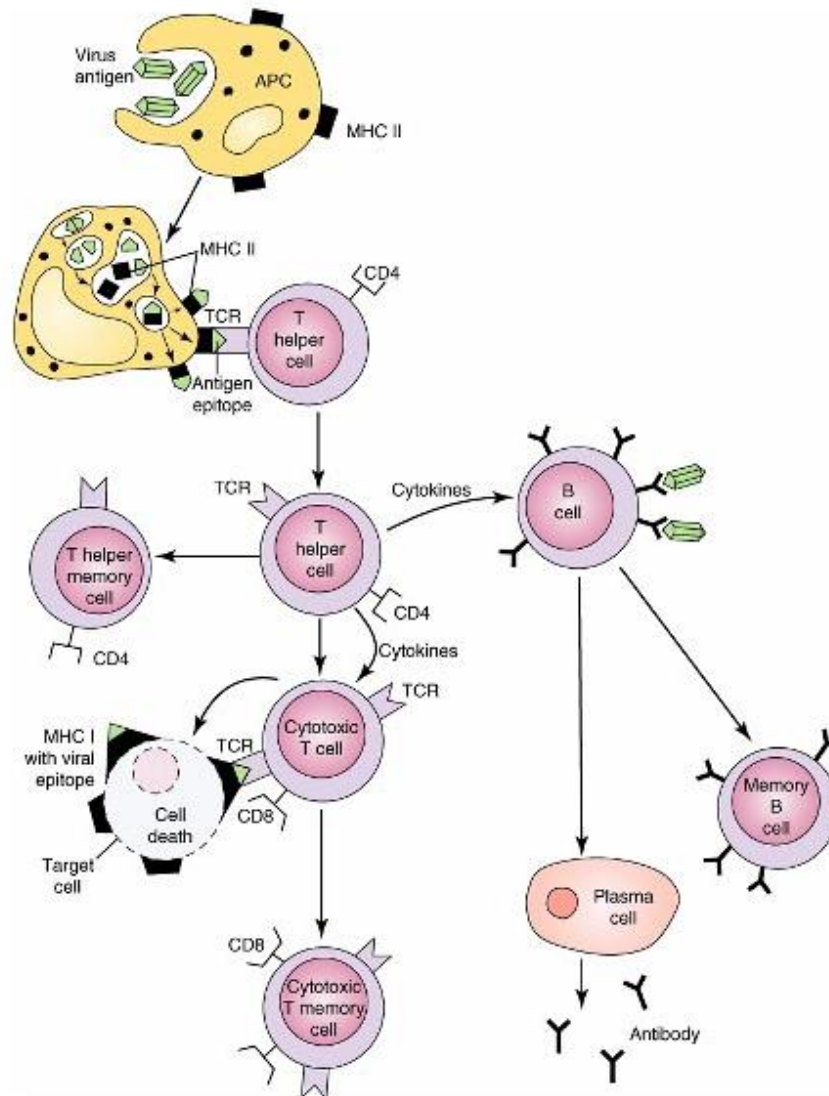
Immun cavabın mexanizmi



Immun cavabin mexanizmi

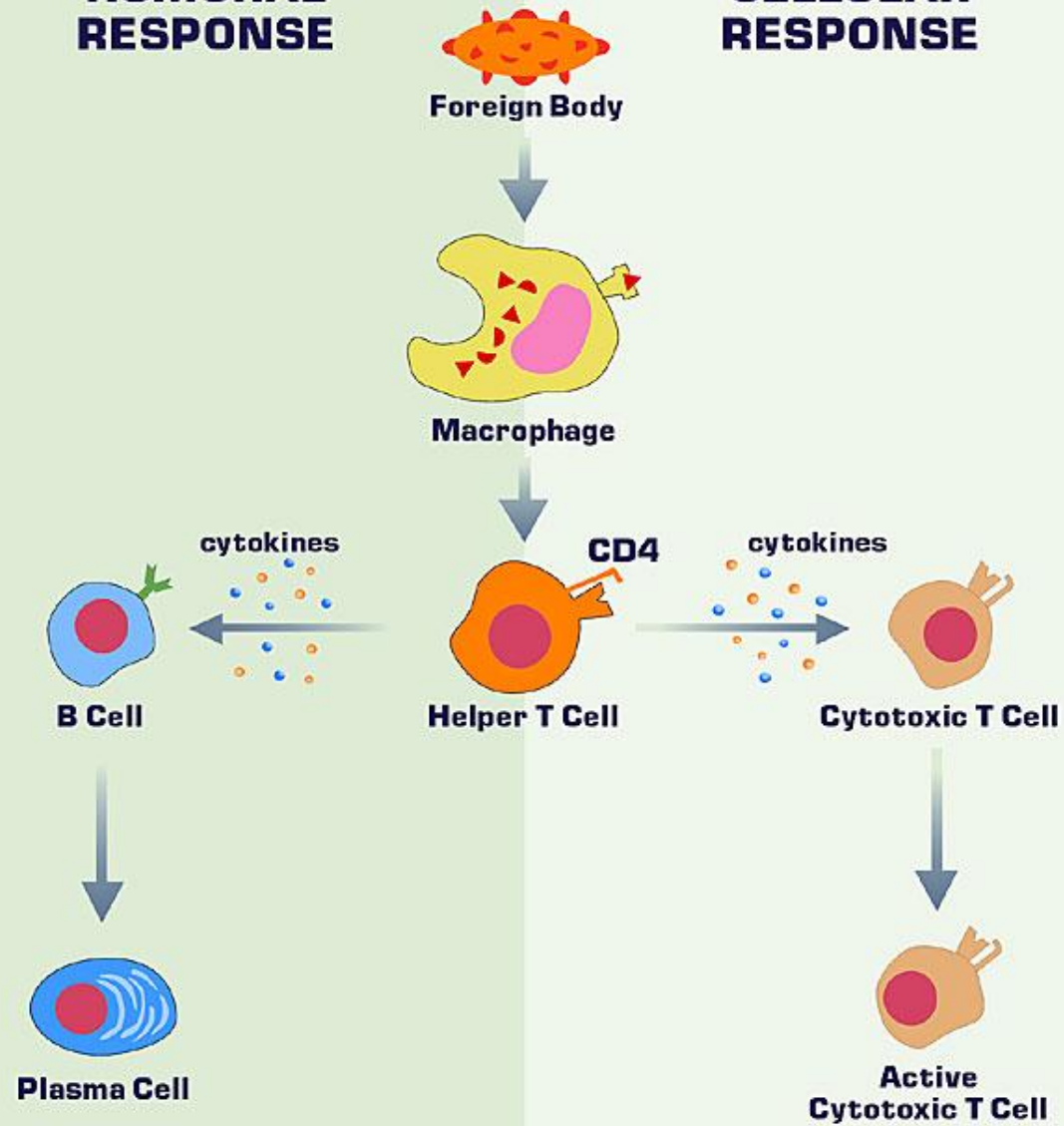


Immun cavabın mexanizmi



HUMORAL RESPONSE

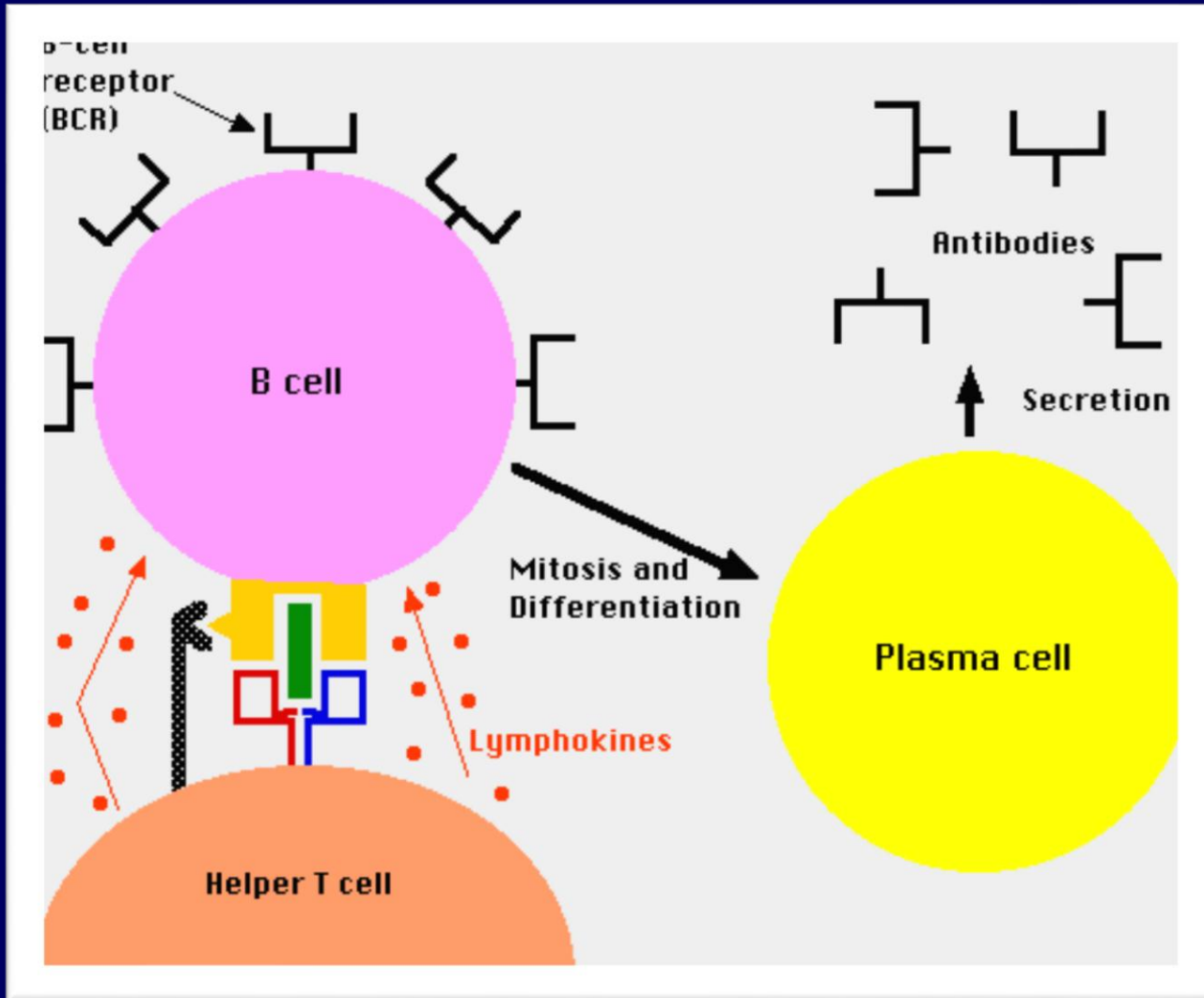
CELLULAR RESPONSE



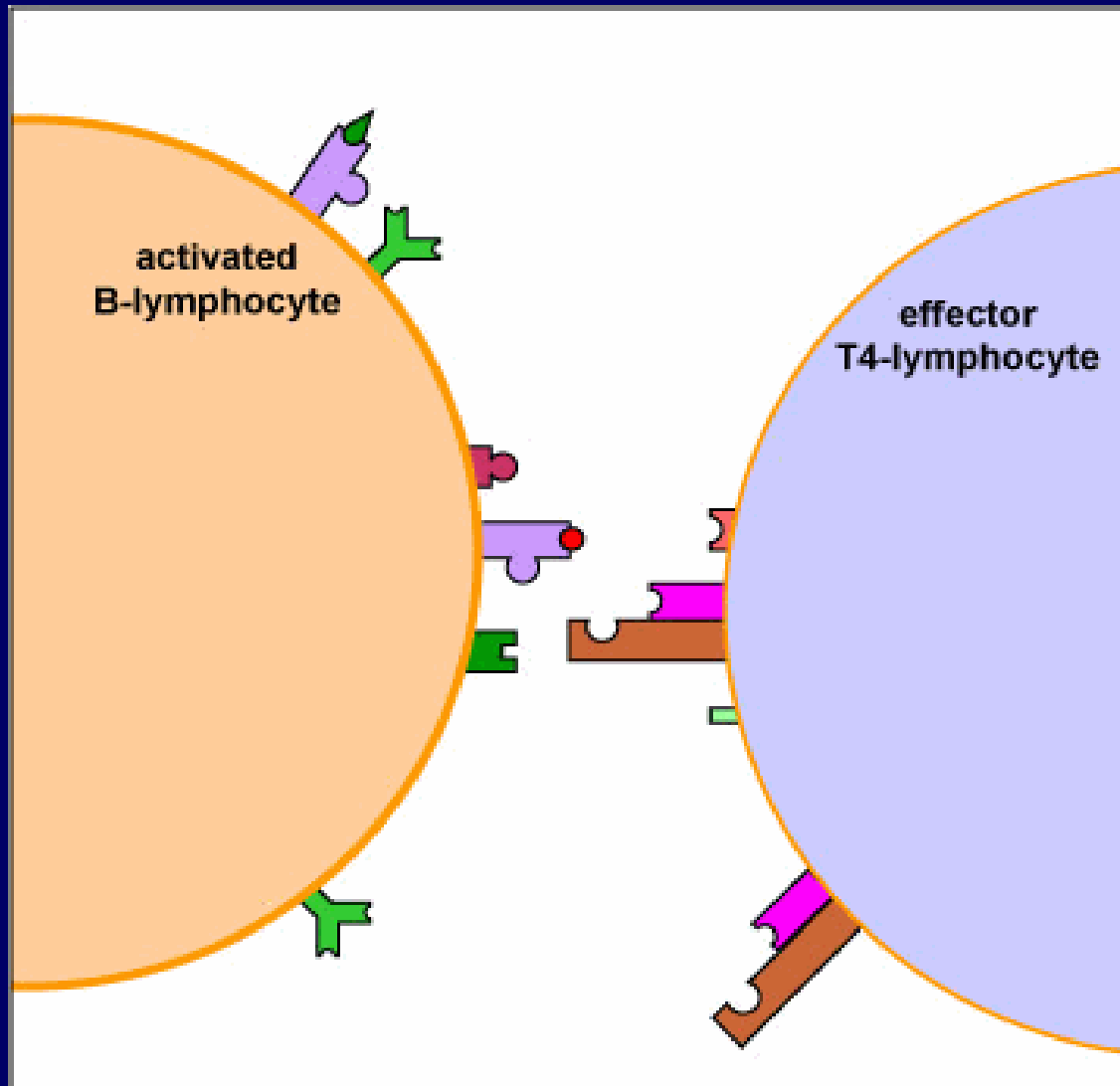
Humoral immun cavab

- B-limfositlər və plazmatik hüceyrələr tərəfindən anticisimlərin sintezi
- Anticisimlər və komplement iştirakı ilə antigenin neytrallaşdırılması və ya lizisi

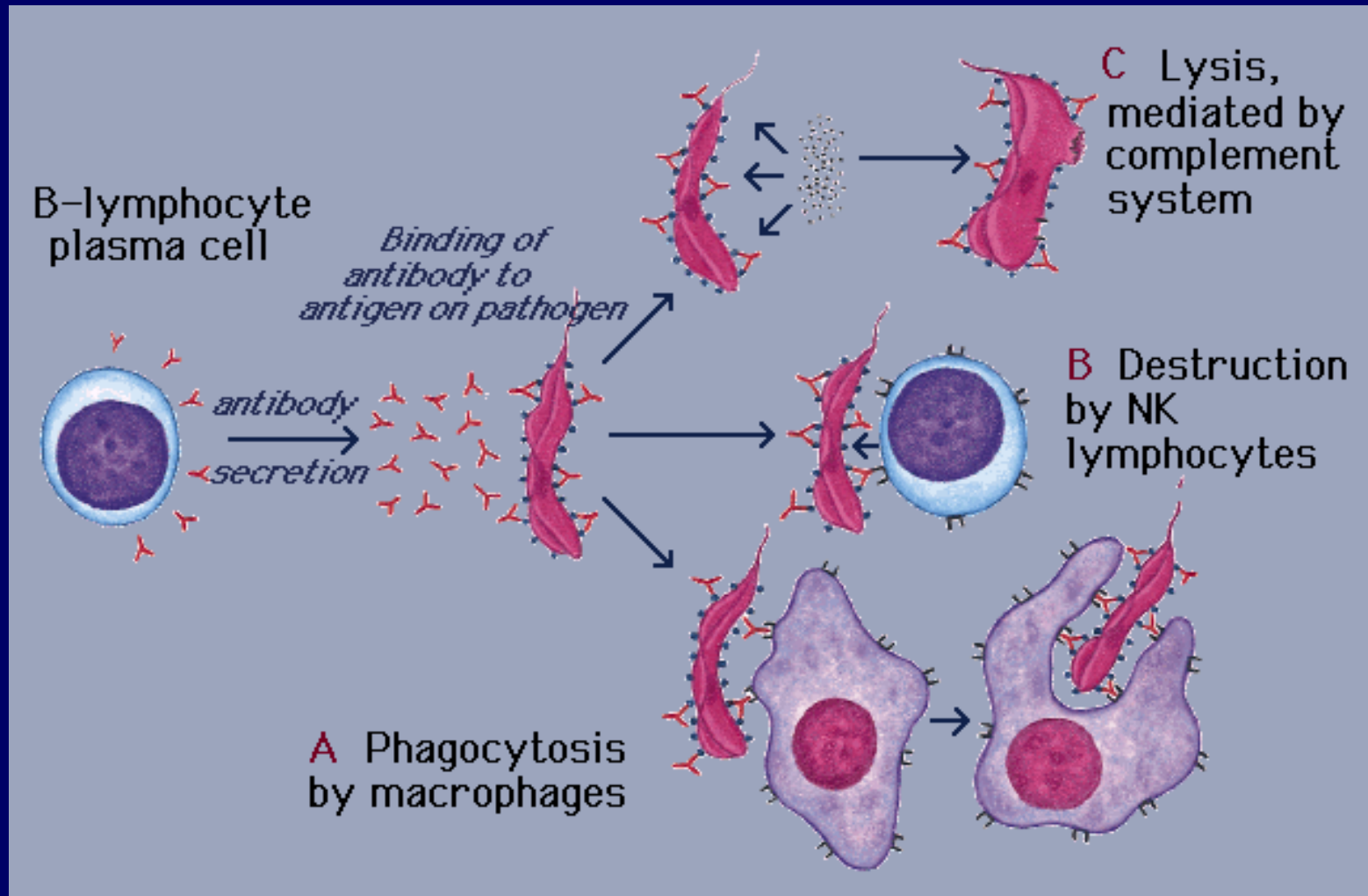
Humoral immun cavabın mexanizmi



Humoral immun cavabın mexanizmi



Humoral immun cavabın fenomenləri



Hüceyəvi immun cavabın mexanizmi

- *T-killerlər* öz səthində antigenə qarşı reseptor daşıyır.
- *T-killerlər* onlara spesifik olan antigeni I sinif MHC molekulu ilə kompleksdə olduqda tanıya bilirlər. Bunun vasitəsilə «doğma» hüceyrələr «yad» hüceyrələrdən fərqləndirilir.
- T-killer hədəf-hüceyrələri ***anticisimdən asılı olmayan hüceyrəvi sitotoksikliklə (AAOHS)*** məhv edir.
- Bu zaman hədəf-hüceyrələrin müvafiq anticisimlərlə birləşməsi tələb olunmur. Bu proses bir sıra toksik substansiyalar – perforin, qranzim və qranulizin vasitəsilə həyata keçirilir.

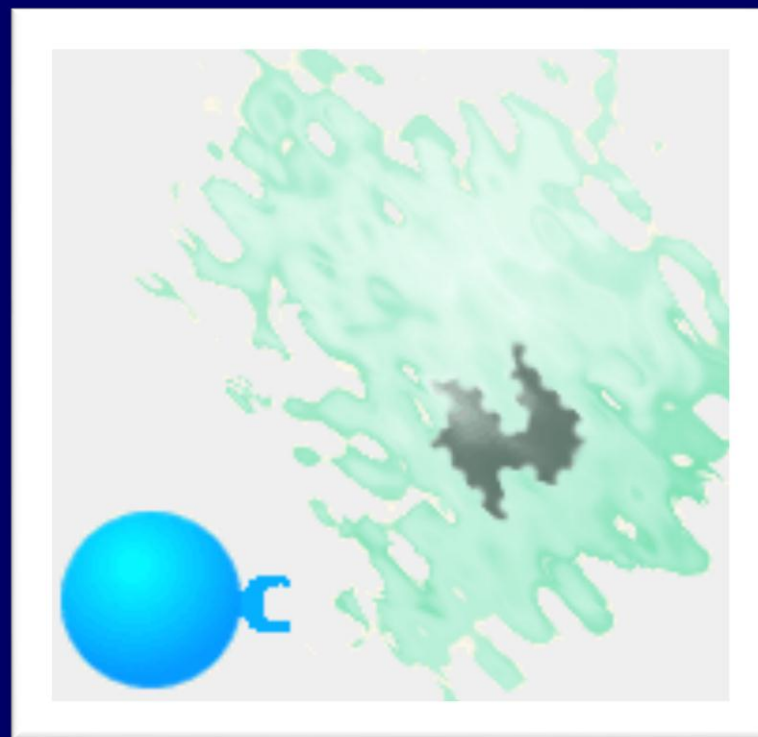
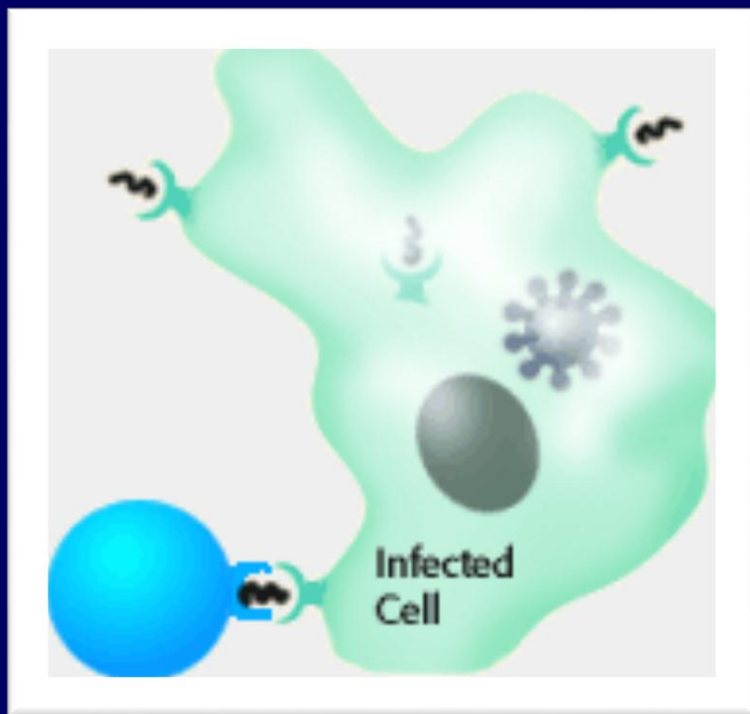
Hüceyəvi immun cavabın mexanizmi

- **Perforin** – toksik zülal olub, təkcə T-killerlər tərəfindən deyil, eləcə də digər sitotoksik limfositlər, o cümlədən təbii killerlər tərəfindən də sintez olunur.
- Bu maddə T-killerlərin sitoplazmasında hədəf-hüceyrələrlə birləşmiş TCR yaxınlığında qranulalar halında olur. Qranula möhtəviyyatı sitotoksik limfosit və hədəf-hüceyrə arasında əmələ gəlmiş yarığa ifraz olunur.
- Perforin hədəf-hüceyrənin sitoplazmatik membranına nüfuz edir. Burada o, polimerləşərək transmembran məsamələr əmələ gətirir. Bu, hədəf-hüceyrənin lizisinə səbəb olur, eləcə də hədəf hüceyrəyə digər toksik substansiyaların - **qranzmin və qranulizinin** keçməsinə təmin edir.

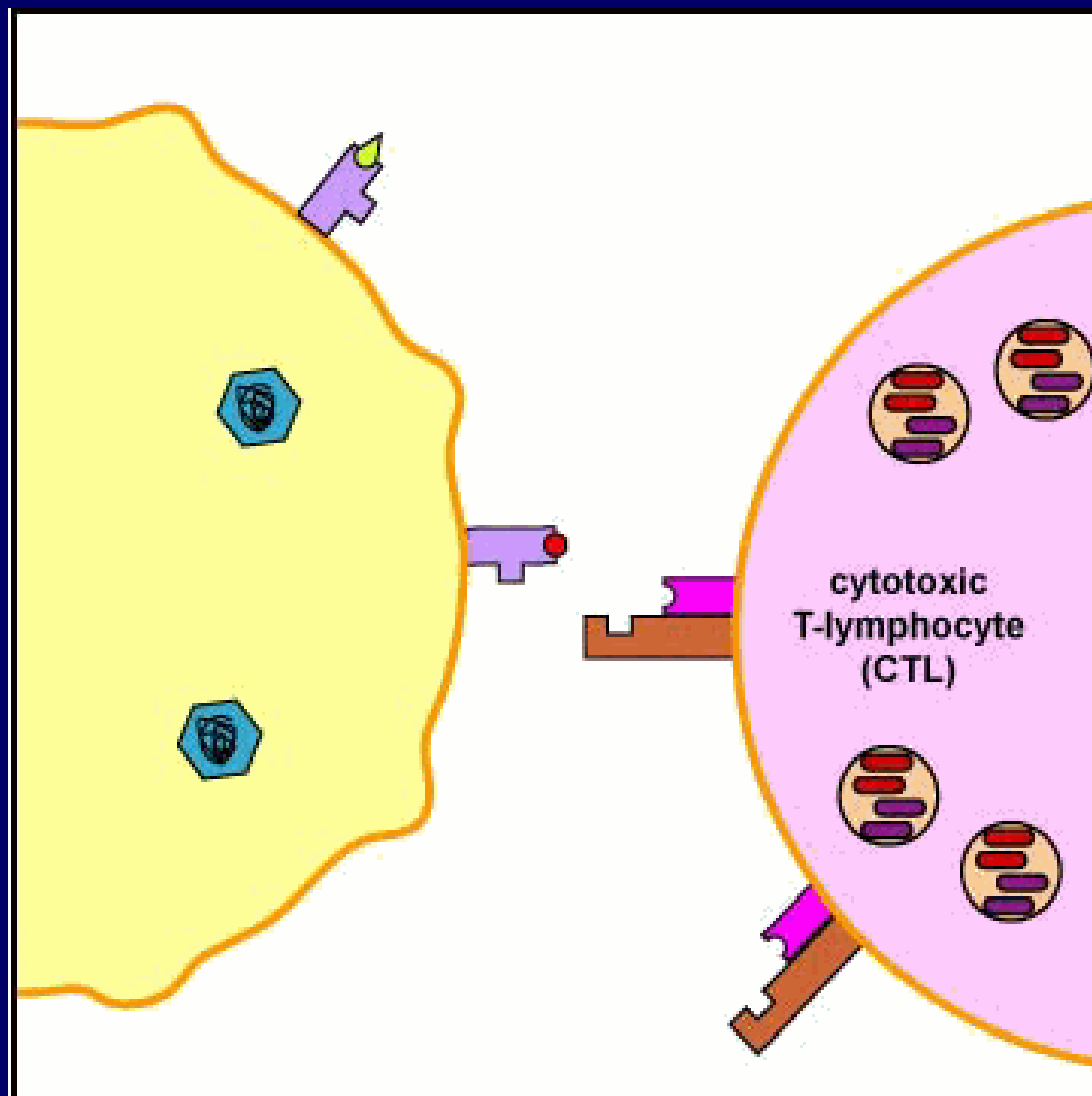
Hüceyəvi immun cavabın mexanizmi

- **Qranzim və qranulizinlər** də sintez olunduqdan sonra perforin kimi qranulalarda toplanır və onlarla birlikdə sitotoksik limfosit və hədəf-hüceyrə arasında əmələ gəlmiş yarığa ifraz olunur.
- Perforinlər vasitəsilə formalaşan məsamələrdən hədəf-hüceyrələrə daxil olur, hədəf-hüceyrələrin **apoptozunu** induksiya etməklə onları məhv edirlər.

Sitotoksik limfosit tərəfindən hədəf hüceyrənin məhv edilməsi



Sitotoksik limfosit tərəfindən hədəf hüceyrənin məhv edilməsi



İmmunoloji yaddaş

- İmmun cavabın yekununda həmişə **immunoloji yaddaş** formalaşır.
- İmmunoloji yaddaşın formalaşması nəticəsində immun sistemin eyni antigenlə təkrar görüşməsi daha effektiv immun reaksiyalara səbəb olur.
- Tibbi praktikada aparılan peyvənd işləri immun cavabın məhz bu xüsusiyyətlərinə əsaslanır.
- Peyvənd olunmuşlarda patogen mikroorqanizmlə yoluxma zamanı immun cavab o qədər tez və intensiv inkişaf edir ki, xəstəlik müşahidə olunmur.

“Yaddaş” hüceyrələri

Immunoloji yaddaş *«yaddaş hüceyrələri»* ilə təmin edilir.

- Bu hüceyrələr həm T- və həm də B-limfositlər populyasiyasından ola bilər.
- Yaddaş hüceyrələri morfoloji xüsusiyyətlərinə görə digər limfositlərdən fərqlənmir, lakin onlarda gen səviyyəsində baş vermiş dəyişikliklər uzun müddət saxlanır.
- Yaddaş hüceyrələri ilk təmasda olduqları antigenlərə qarşı spesifikliyə malikdirlər,
- Bu hüceyrələr geniş yayılmış antigenlərə qarşı, xüsusilə də onlarla tez-tez təmaslar olduqda formalaşırlar. Immun sistemin antigenlərlə təmaslarının sayı artdıqca orqanizmdə yaddaş hüceyrələri toplanır və onların miqdarı artır.

İmmunoloji tolerantlıq

- **Tolerantlıq** – spesifik immun cavabsızlıqdır, yəni immun sistem normal fəaliyyət göstərsə də, müəyyən antigenə (və ya epitopa) qarşı immun cavab formalaşmır.
- Adətən embrional dövrdə immun sistemlə təmasda olan antigenlər immun cavabı induksiya etmirlər. Embrion daxilində inyeksiya olunmuş ekzogen maddələr «doğma» kimi qəbul edilir.
- Timusda orqanizmin öz hüceyrələrinə qarşı reaktiv (autoreaktiv) T-hüceyrə sələfləri məhv edilir.
- Timusun daxilində qazanılmış tolerantlıq, timusdan xaricdə qazanılmış tolerantlıqdan (periferik tolerantlıqdan) fərqli olaraq **mərkəzi tolerantlıq** adlanır.

İmmunoloji tolerantlıq

- Orqanizmin öz antigenlərinə qarşı B-hüceyrələrin tolerantlığı iki mexanizmlə baş verə bilər:
- 1) klonal silinmə – çox güman ki, sümük iliyində B-hüceyrələrin autoreaktiv sələflərinin kənarlaşdırılması nəticəsində baş verir;
- 2) İmmun sistemin periferik orqanlarında B-hüceyrələrin anergiyası.

İmmunoloji tolerantlığı təmin edən amillər

- **Orqanizmin yetkin olmaması** - məsələn, yenidoğulmuş heyvanlar immunoloji baxımdan yetkin olmadığından yad antigenlərə kifayət qədər cavab verə bilmirlər;
- **Antigenin quruluşu və dozası:**
 - Sadə molekullu antigenlər - tolerogenlər tolerantlığı daha asanlıqla induksiya edirlər.
 - Antigenin böyük dozaları da immun cavab əvəzinə tolerantlıq induksiya edir.
 - Təmizlənmiş polisaxaridlər və aminturşu polimerləri çox böyük dozalarda inyeksiya edildikdə **«immunoloji iflic»** - immun cavabın olmaması baş verir.

İmmunoloji tolerantlıq

- T-limfositlər B-limfositlərə nisbətən daha uzun müddətli tolerantlığa malikdirlər;
- Çarpaz reaksiya verən antigenlər tolerantlığın məhdudlaşmasına səbəb olur;
- Immunosuppressiv preparatların təyini tolerantlığı gücləndirir (məsələn, transplantat köçürülmüş resipientlərdə);
- Orqanizmdə tolerantlığı induksiya edən antigen olduqda tolerantlıq daha uzun müddət davam edir.

İmmunoloji tolerantlıq və autoimmun xəstəliklər

- Yetkin fərdlərdə toxuma antigenlərinə tolerantlıq adətən embrional dövrdə təmasda olmuş və «doğma» kimi tanınmış antigenlərə qarşı müşahidə edilir.
- Bəzi hallarda tolerantlıq itirilir və immun sistem tərəfindən orqanizmin öz antigenlərinə qarşı immun cavab əmələ gəlir, başqa sözlə **autoimmun xəstəlik** formalaşır.