

ТИББИЁТ ИНСТИТУТЛАРИНИНГ ТАЛАБАЛАРИ
УЧУН УЎУВ АДАБИЁТИ

Р. М. ХАИТОВ,
Ш. Н. НАЗАРОВ,
А. Т. ИСҲОҚОВ

ИММУНОЛОГИЯ

Ўзбекистон Республикаси Олий ва Урта
махсус таълим вазирлиги тиббиёт
институтлари талабалари учун дарслик
сифатида тасдиқлаган

Тошкент
Абу Али ибн Сино номидаги
тиббиёт нашриёти
1996

Тақризчилар: Иммунология институти директори, тиббиёт фанлари доктори **Р. М. Рўзибоқиев**, Ташкент Давлат тиббиёт институти микробиология кафедрасининг мудир, тиббиёт фанлари доктори, профессор, Республика Соғлиқни сақлаш вазирлигига қарашли ректорлар рўйсатининг микробиология ва иммунология фанлари бўйича кенгаши раиси **Э. М. Муҳаммедов**, Иммунология институтининг катта илмий ходими **А. Т. Бобоев**.

Хаитов Р. М. ва бошқ.

X 17 Иммунология: Тиббиёт ин-тлари талабалари учун дарслик / Р. М. Хаитов, Ш. Н. Назаров, А. Т. Исҳоқов.—Т.: Абу Али ибн Сино номидаги тиббиёт нашр., 1996.—120 б.—(Тиббиёт ин-тларининг талабалари учун ўқув адабиёти).

1.1. 2А Автордош.

Тиббиёт институтларининг талабалари, иммунология соҳасида иш олиб борадиган ходимлар учун мўлжалланган ушбу дарслик иммунология ва унинг айрим масалаларига тааллуқли маълумотларни ўзида мужассамлаган. Дарсликни Ўзбекистон Республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлиги тасдиқлаган.

ББК 52.5я73

X $\frac{4107000000-025}{M 354 (04) - 96}$ 6—96

ISBN 5-638-01154-4

© Абу Али ибн Сино номидаги тиббиёт нашриёти, 1996.

КИРИШ

Иммунология — иммунитет ҳақидаги таълимотди XX асрнинг 50-70 йилларида шаклланган иммунология фани бугунга келиб, жуда ривожланган соҳа бўлиб қолган, унинг асосида олинган далиллар ҳозирги эрада мон тиббиёт амалиётида кенг қўлланилмоқда. Революцион кучга эга бўлган замонавий иммунология биотехнологик қонун-қоидалар тиббиётнинг барча таълимотларида, касалликнинг олдини олишда, уни ташхиллашда ва даволашда кўп ишлатилади. Шунинг учун иммунология фанини чуқур ўрганиш, унга бўлган қизқиш янада кучайтириш, замонавий тиббиётнинг эҳтиёжларига вазифаларидан бири ҳисобланади.

Халқаро адабиёт манбаларига назар ташлар эканмиз, унда сўнгги 10—15 йил ичида иммунология бағишланган ўта сермахсул, қизиқарли ва одам интелектини бойитувчи бир қанча илмий асарлар чоп этилганини кўришимиз мумкин. И. Ройтнинг «Иммунология асослари», Ж. Полнинг уч жилдлик «Иммунология Л. Йегернинг «Клиник иммунология ва аллергология Р. Петровнинг «Иммунология» ва бошқалар шулар жумласидан.

Ҳамжиҳат давлатлар қаторига кирган ҳозирги республикалар, хусусан, Ўзбекистон диёрида ҳам, бугун кунда иммунология фани тобора ривожланиб бораётган. Унга бўлган қизиқишни қониқтиришга мўлжалланган ушбу дарслик ўйлаймизки, республикамиздаги таълимотчи иммунологлар қаторини янада кенгайтириш, муҳим аҳамиятга эга бўлади.

Муаллифлар дарсликка доир барча танқидий фикр ва мулоҳазаларни, тилак-истакларни миннатдорчилик билан қабул қиладилар.

ИММУНОЛОГИК ТИЗИМ

Иммунологик тизим жуда ноёб, мураккаб жараёнларни мукамал равишда амалга оширадиган тизим бўлиб, унинг асосий вазифаси организмга турли йў

билан кириб олган микроб, вирус ва содда ҳайвон ҳужайраларини аниқлаб, уларни организмдан чиқариб юборишдан иборат. Иммунологик тизимнинг яна бир муҳим фазилати бу организмнинг ўзида ҳосил бўлган «номаъқул» тузилмаларни (аутоантиген) аниқлаш ва улардан организмни тозалаш қобилиятини мужассамлашидадир. Бу тизимнинг ўта ноёб деб таъкидланиши бежиз эмас, чунки ташқи муҳитда мавжуд бўлган ва ўзида организмга нисбатан бегоналик асоратларини намоён этган (антиген, аллерген ва аутоантигенлар) барча тузилмалар иммунологик тизим назорати туфайли аниқланади.

Ҳужайравий ва гуморал иммунитетни содир қилувчи иммунологик тизим ҳужайралари асосан лимфоид аъзоларда гавдаланади. Улар орасида тимус (айрисимон без), талоқ, лимфатик тугунлар, суяк кўмиги ва сут эмизувчиларда лимфоид ҳужайраларнинг турли гуруҳини алоҳида ажратиш керак. Қушларда эса уларга қўшимча равишда фабрициус халтаси ҳам киради. Суяк кўмиги асосан миелоид маркази ҳисобланишига қарамасдан, ҳужайраларнинг иммунокомпетентлик хусусиятини барқарорлаштиришда жуда муҳим. Иммунологик тизимни ҳужайралар тизими сифатида олиб қарасак, унда бу тизимни лимфоцитлар, макрофаглар, макрофагларга ўхшаш баъзи бир ҳужайралар жумладан, талоқнинг дендрит ҳужайралари ва эпителиал Лангерганс ҳужайраларининг йиғиндиси ташкил этиши маълум бўлади. Юқорида санаб ўтилган ҳужайралар, иммунологик тизимнинг тўқима ва аъзоларини; лимфоцит ва макрофагларнинг маълум бир қисми эса қон ва лимфа ҳужайралари популяциясини ташкил қилади.

ТИМУС

Бу лимфоид аъзо бўлиб, унинг катта қисми кўкрак қафасида, кўкрак суяги дастасининг орқа томонида жойлашади. Кўпчилик ҳайвонлар организмда тимус икки қисмдан иборат. Одам организмда эса тимус икки бўлақдан таркиб топган ва умумий тузилмани ташкил қилади. Тимуснинг катта-кичиклиги ёш улғайиши билан ўзгариб боради. Унинг ниҳоятда катталашган шакли (одам танасига нисбатан олинганда) она қорнидаги болада ва унинг икки ёшгача бўлган даврига қадар кузатилади. Икки ёшдан жинсий етуклик давригача ҳам унинг ўлчови анча катта бўлади. Жинсий

вояга етиш даври тугагач, у аста-секин кичиклаша бошлайди ва деярли инволюцияга учрайди. Ўтмишдаги анатомларга тимьян ўсимлиги баргининг шаклини эслатгани учун айрисимон без тимус деб номланган.

Одам организмида айрисимон без, эмбрионал даврнинг иккинчи ойида учинчи ва қисман тўртинчи ҳалқум чўнтагидан ривож топа бошлайди. Шу даврнинг олтинчи ҳафтасида, тимус эпителиал ҳосилга айланиб, кейинчалик унда қон томир ва мезенхимал элементларнинг ҳосил бўлиши кузатилади. 7-8 ҳафталар орасида эса дастлабки лимфоцитлар намоён бўла бошлайди. Шундай қилиб ушбу без лимфоэпителиал аъзога айланади. Эмбрионал ривожланишнинг учинчи ойига келиб, аъзода бўлаклар ҳосил бўлади ва шу билан бирга унинг тузилмага хос шаклланиши юзага келади. Бу безнинг кейинги ривожининг унинг сифми ва вазнининг ошиши билан чамбарчас боғлиқ бўлади.

Айрисимон без юпқа бириктирувчи капсула билан қопланган, унинг остида без бўлакчалари ётади. Ҳар бир бўлакча икки қатламдан иборат. Бўлакчанинг периферик, лимфоцитларга гавжум қисми — ташқи пўстлоқ, марказий, ҳужайраларга бой бўлмаган қисми эса мия қатлами деб аталади. Айрисимон безнинг нормал функцияси тўғрисидаги маълумот охириги 10—15 йиллар ичида олинган бўлиб, улар орасида энг асосийлари қуйидагилар ҳисобланади: иммунологик жиҳатдан ривожланиш, тикланиш ва кўмаклашиш ваколатлари, периферик лимфоид тизимини бошқариш ва бошқалар. Иммунологик нуқтаи назардан нигоҳ ташланса, тимуснинг асосий вазифаси Т — лимфоцит популяцияларини маълум бир ривож даражасига етказиш ёки дифференциациялаш ҳисобланади. Безнинг бу вазифаси гуморал омилларни ишлаб чиқариш туфайли амалга ошади. Бу гуморал омиллар асосан безнинг эпителиал ҳужайралари томонидан юзага келади. Шундай қилиб, тимус Т — лимфоцит популяцияларининг маълум бир етуклик даражасига кўтарилишида муҳим ўрин тутаети. Т — ҳужайраларининг ўтмиш авлодлари тимусга қараб кўчиб юриши қобилиятига эга, бунда улар аъзонинг таъсири остида бўлади. Тимус таркибидан ўрин олган ва дастлабки ривож босқичида бўлган «чақалоқ» ҳужайралар ўз ташқи маркерлари (тамғалари) га эга бўлмайди. Улар маркерлик хусусиятини ана шу аъзотаъсири остида аста-секин орттиради.

Тимуснинг пўстлоқ қатламини тарк этган Т — лимфоцитлар бир қанча синфларга бўлиниб кетиб, вояга

етган Т — хелпер, Т — супрессор ва Т — киллер ваколатлигини цақклантириб берадиган, ўзига хос маркерларни намоён қилади.

ФАБРИЦИУС ХАЛТАСИ

Иммунологик тизимнинг марказий аъзоларидан бири бўлиб, юқорида баён этилганидек фақат қушлар организмда топилган. У қушлар клоакасининг дорсал қисмида жойлашади. Бу аъзо эпителиал чуқурликнинг пайдан пайдо бўлиб, унга эмбрион ривожининг 12 кундан бошлаб лимфойд поя ҳужайралари кўчиб ўта бошлайди. Тимус таркибида Т — ҳужайралар етилиши каби, Фабрициус халтасида В ҳужайралар вояга етади.

Агар энг сўнги ривожланиш босқичида ушбу аъзо олиб ташланса, антитаналар ҳосил бўлиши тўхтайтиди ва агаммаглобулинемия ҳолати юзага келади. Фабрициус халтаси кўпгина фолликуллардан ташкил топган. Унинг таркибида пўстлоқ ва мия қатламлари ажратилади. Мия қаватида эпителиал ҳужайралардан ташқари, лимфоцит, плазматик ҳужайра, макрофаг ва гранулоцитларни ҳам учратиш мумкин. Пўстлоқ қават асосан кичик лимфоцит ва плазматик ҳужайралар йиғиндисидан ташкил топган. Фабрициус халтасининг ривожланишида ҳам ёш билан боғлиқ бўлган инволюция жараёни кузатилади. Масалан, товуқ организмда тўртинчи ойдан бошлаб, бу аъзо аста-секин атрофияга учираб боради. Ҳозир кўпгина чуқур тадқиқотлар ўтказилишига қарамасдан, сут эмизувчилар организмда Фабрициус халтасига эквивалент бўлган аъзо топилгани йўқ.

Суяк кўмиги. Сут эмизувчилар организмда суяк кўмиги В — ҳужайраларнинг етиладиган манбаи ҳисобланади. Бунда В — ҳужайралар ўзак ҳужайраларидан ҳосил бўлиб, ташқи қаватида иммуноглобулин молекулаларини ташувчи кичик лимфоцитларга айланади. Суяк кўмиги ўзида лимфойд бўлмаган ва ўта гетероген (турли-туман) ҳужайралар популяциясини сақлайди. Суяк кўмигини лимфойд аъзо бўлишига қарамасдан, иммунологик аъзо деб ҳам қараш мумкин, чунки у постнатал ривожланиш даврида турли лимфоцит ва ва макрофаг популяцияларини ҳосил қилувчи ўтмишдош ҳужайраларни ўзи билан эргаштириб келади. Маълумки, қон ҳужайраларининг ҳосил бўлиш жараёни гематопоз деб аталади, ушбу ҳужайраларни ҳосил қилувчи тўқима эса гематопозтик тўқима деб номланган.

Гематопозитик тўқиманинг икки тури мавжуд. Улардан бири, **миелоид**, иккинчиси эса **лимфоид** турларидир.

Тўқиманинг миелоид деб номланиши бежиз эмас, (юнонча миелос — мя демакдир) одам организмида қон ҳужайралари ва уларнинг бевосита ўтмишдош авлодлари, хусусан, эритроцит, гранулоцит ҳамда пластинкалар ва уларнинг гавдаланишига жавобгар ҳужайралар, суяк бўшлиғидан ўрин олган бўлиб, кўмик таркибида жойлашади. Шунинг учун суяк кўмиги тўқимаси миелоид тўқима деб аталган. [Суяк кўмигида ўзига хос иммунологик реакциялар кечади, масалан, антитаналар синтези. Зардоб иммуноглобулинларининг асосий манбаи бўлиб, суяк кўмиги ҳисобланиши мумкин. Масалан, 10 ҳафталик сиққонларнинг суяк кўмиги таркибида 80 фоиздан ортиқроқ иммуноглобулин молекулларини синтез қиладиган ҳужайралар тўпланган бўлади. Периферик лимфоид тўқимаси антигенга нисбатан тез ҳамда қисқа вақт мобайнида таъсирланса, суяк кўмиги секин таъсирланиб, унинг жавоби узоқ ва антитаналар ишлаб чиқариши анча вақт мобайнида бўлади.

В — лимфоцитларнинг етилиши, уларнинг ташқи қаватида иммуноглобулин рецепторлари ҳамда ГБК ген маҳсулотлари экспрессияси ҳолатидагина тугалланади. Лимфоцитлар суяк кўмиги ҳужайраларининг тахминан 20 фоизини ташкил этади.

ЛИМФАТИК ТУГУНЛАР

Буйраксимон шаклга эга бўлган лимфатик тугунлар лимфатик ирмоғи бўйича жойлашган бўлади. Лимфатик тугунларнинг кўпчилиги чов (қорин ва сон ораси) катта томирлари бўйлаб кўкрак қафаси ва қорин бўшлиғида жойлашади. Улар капсулага ўралган ҳамда лимфоцитларга бой бўлган ларенхимадан таркиб топган. Гематоксиллин-эозин бўёғига бўялган лимфатик тугуннинг кўндаланг кесимини микроскоп остида кўздан кечирсак, у кўк рангда экани аён бўлади. Сабаби, унинг таркибида тўқ кўк ядрога эга бўлган лимфоцитлар кўп учрайди. Лимфатик тугун ҳам пўстлоқ ва мия қаватларига эга бўлади. Бунда лимфоцитлар пўстлоқ қисмида ҳосил бўлиб, унинг мия қисмига қараб силжийди. Лимфатик тугуннинг пўстлоқ моддаси тимуснинг пўстлоқ моддасидан фарқ қилади ва асосан, лимфатик фолликуллардан ташкил топади. Бундан ташқари, лимфатик тугунларда эпителиал компонент бўл-

майди. Баданнинг барча қисмидан оқиб ўтадиган лимфа қон айланиш доирасига ўтишдан олдин лимфатик тугунни кесиб ўтади. Шунинг учун, лимфатик тугуннинг асосий вазифаларидан бири — майда заррачаларни ва бегона маҳсулотларни лимфадан четлаштириб ўзига хос фильтр тизими вазифасини бажаришдан иборат. Бу нарса кончиларнинг лимфатик тугунлари кўмир чангининг заррачалари билан тўлган эканлигини аниқланганда тасдиқланган эди. Лимфатик тугунларнинг яна бир хусусияти ўсимталар ривожланишида намоён бўлади. Аниқланишича, бирламчи ўсимтанинг ҳужайралари кўпинча лимфатик томирларга тушиб, кейинчалик лимфатик тугунларда тўпланади. Шу билан бирга лимфатик томирлар бўйича жойлашган лимфатик тугунлар инфекция муҳитни ўрганиш чоғида кўпинча шишади. Мана шу вақтнинг ўзида улар лимфани бактериялардан озод қилиши шубҳасиз.

Лимфатик тугун иммунологик тизимнинг юқори фаол қисми ҳисобланади. Юқорида айтилганидек, у орқали лимфа оқиб ўтади. Бундан ташқари, унда макрофаглар иштирокида турли заррачаларнинг фагоцитози амалга ошади. Т — киллер ва антитана молекулаларини синтез қилувчи плазматик ҳужайралар, тугунларда фаоллашган Т ва В — лимфоцитлардан шаклланади. Лимфатик томирларнинг бир қисми капсулага келса, бир қисми унинг дарвоза деб аталадиган жойидан чиқади. Иккала турга оид томирлар клапанга эга бўлгани учун, лимфа улар таркибида орқага қараб йўнала олмайди.

Строма лимфатик тугун моддасини ташкил қилган бўлиб, унда озод ҳужайралар бир ерда ушланиб туради. Строманинг ўзи ҳужайра ва ҳужайрааро моддасидан ҳосил бўлади. Строма ҳужайралари унинг турли қисмларида турлича бўлгани учун, уларни морфологик ва цитохимик белгилар ёрдамида фарқ қилинади. Тугуннинг В — лимфоцитларга бой бўлган қисмларида, масалан, лимфатик фолликулларда, дендрит ретикуляр ҳужайралар кўпроқ ўрин олади. Улар фагоцитозда иштирок этмайди, лекин ўзининг ташқи қаватида антигенни боғлаши мумкин.

Лимфатик тугундаги ретикуляр ҳужайралар синусларни ҳосил қилади. Синус сўзи, лотинча бўшлиқ фазони англатади. Бу синуслар лимфани тозалайди. Лимфа чекка синусдан, афферент томирлар бўйича, пўстлоқ моддасидаги лимфоцитлардан сингиб макрофаглар ва мия моддасининг синусларига келади, у ердан эса

эфферент томирлар ёрдамида чиқади. Т ва В — лимфоцитлар лимфатик тугунларда турли анатомик компартмент (бўлим) ларни ишғол қилади. В лимфоцитларнинг йиғилган жойи кортикал (тимусдан холи бўлмаган), яъни пўстлоқ зоналари ҳисобланади. Тинч ҳолатдаги тугунда улар сферик шаклга эга бўлиб, бирламчи фолликуллар деб номланади. Антиген ёрдамида амалга ошган В лимфоцитларнинг рағбатланишидан кейин иккиламчи фолликуллар ҳосил бўлади. Улар баъзи вақтда кўпайиш марказлари деб ҳам аталади.

Лимфатик тугунда Т — лимфоцитларнинг асосий қисми паракортикал ёки тимусга боғлиқ бўлган ерда жойлашади. Болаларда баъзи бир сабабларга кўра, тимуснинг танқислик ҳолати юзага келса, унинг паракортикал зонасида лимфоцитлар умуман учрамайди. Худди шундай ҳодисани тимэктомияга учраган сиңқор организмда ҳам кузатиш мумкин.

ТАЛОҚ

Талоқ қорин бўшлиғида IX—XI қовурғалар сатҳида жойлашади, бу аъзонининг катта-кичиклиги ва шакли қисилган муштга ўхшаш бўлади. Талоқнинг тўқ қизил рангини, ундаги кўп миқдорда бўлган қон элементларининг учраши билан тушунтирса бўлади. Талоқ, қон доирасини ўзининг функционал фаоллигини йўқотган эритроцит ва лейкоцитлардан тозалайди. Бундан ташқари, у қон доирасига ташриф этган бегона антигенлар, айниқса, копрускуляр антигенларга нисбатан жавоб бера оладиган, янги лимфоцитларни келтириб чиқаради.

Талоқнинг устки қисми бириктирувчи тўқмадан ташкил топган ва капсула билан ўралган. Унинг ички қисмини пульпа ташкил қилади. Талоқ таркибида пульпа икки хил бўлади: бири оқ пульпа бўлса, иккинчиси — қизилдир. Оқ пульпа талоқда жуда майда, қаттиқ ва кулранг ҳосила каби, қизил пульпа орасида сочилган бўлади. Лимфатик фолликулларни қамраб олган қизил пульпа ўз катакларидида кўп миқдорда эритроцитларни сақлайди. Ҳозиргача оқ ва қизил пульпалар орасидаги чегара аниқлангани йўқ, лекин шу икки пульпа орасида **маргинал минтақа** мавжуд. Худди шу маргинал минтақада фолликуллар таркибига кирадиган қон томирлари ётади. Маргинал минтақага артериялар циркуляциясида бўлган лимфоцитлар келиб тушади.

Қон таркибдаги антиген ҳам, шу минтақага келиб тушиши ва у ерда ҳозир бўлган макрофаглар ёрдамида фагоцитозга учраши мумкин. Бунинг натижасида В — лимфоцитлар фаоллашса, улар аввалига бўлина бошлайди, кейин эса антитана ҳосил қилувчи ҳужайралар даражасига кўтарилди.

ШИЛЛИҚ ПАРДАЛАР БИЛАН ЕНДОШГАН ЛИМФОИД ТЎҚИМА

Организм тизимларининг турли тармоқлари, лимфoid тўқималарининг субэпителиал тўдалари билан, юқумли жараёндан муҳофазаланиш учун қамраб олинган бўлади. Нафас олиш, ҳазм қилиш ва айириш йўллари шулар жумласидан. Бундай лимфoid тўқималар бириктирувчи тўқима капсуласи билан чегараланмайди. Улар лимфоцит, плазматик ҳужайра ва фагоцитларнинг диффуз тўдаларидан иборат бўлади. Мисол қилиб тил, танглай ҳалқумдаги бодомсимон безлар, ингичка ичкадаги **Пейер** бляшкалари, кўричакни кўрсатиш мумкин. Тахминларга кўра, шиллиқ пардалар билан ўралган лимфoid тўқима махсус шира тизимини яратади, унда иммуноглобулинларнинг А ва Е — синфига мансуб бўлган молекулалар синтезини амалга оширувчи ҳужайралар айланиб юради.

ИММУНОЛОГИК ТИЗИМ ҲУЖАЙРАЛАРИ ТУҒРИСИДА ҚИСҚАЧА МАЪЛУМОТ

Лимфoid ҳужайралар. Лимфоцитлар асосан бирламчи ёки марказий лимфoid аъзолар (тимус ва суяк кўмиги) да юқори нисбатда (10^9 /кун) ҳосил бўлади. Бу ҳужайраларнинг маълум бир қисми кўчиб, иккиламчи лимфoid тўқималарга (лимфатик тугун, капсулага эга бўлмаган лимфoid тўқималар ва талоқ) келиб тушади. Лимфoid ҳужайралар оқ қон ҳужайраларининг (лейкоцит) қарийб 20 фоизини ташкил этади. Кўпгина етук лимфoid ҳужайралар узоқ яшайдиган бўлиб, циркуляция доирасида хотира ҳужайралари ҳолатида кўп йиллар давомида сақланиб қолади.

Лимфоцит иммунологик тизимнинг асосий ҳужайраси ҳисобланади. Бундан ташқари, лимфоцит каби жуда муҳим вазифани бажарадиган макрофагларни ҳам алоҳида таъкидлаш зарур.



В — Лимфоцитлар. Бу типга оид ҳужайралар қушларнинг Фабрициус халтаси ва сутэмизувчиларнинг суяк қўмигида ҳосил бўлгани учун В — лимфоцитлар деб аталган. В — лимфоцитлар иммунитетни юзага келтиришда жуда муҳим вазифани бажаради. Уларнинг энг катта аҳамиятга эга бўлган маҳсулоти — гуморал иммунитет вакиллари бўлган иммуноглобулинлар ҳисобланади. Иммуноглобулин молекулалар организмнинг бошқа ҳеч қайси бир ҳужайраси ёрдамида вояга ета олмайди. Уларнинг ниҳоятда турли-туман бўлиши, бир неча миллион В — ҳужайра клонларининг мавжудлиги билан ифодаланади. Ҳар бир клон иммуноглобулиннинг махсус, ўзига хос хусусиятига эга бўлган турини вужудга келтиради.

В — лимфоцитлар, циркуляциядаги барча лимфоцитларнинг қарийб 5—15 фоизини ташкил қилади ва шу билан бир қаторда плазматик ҳужайраларнинг манбаи ҳисобланади. Улар гемопозитик ўзак ҳужайрадан келиб чиқади. Чамаси, В — лимфоцитни юзага келтирадиган ҳужайра мавжуд бўлиб, у ўзини акс эттириш қобилиятига эга бўлсада, унинг хусусиятлари шу кунгача тўлиқ ўрганилгани йўқ. Ана шундай махсус ўзак ҳужайра сичқонларнинг суяк қўмигида ва онда-сонда талоқда учрайди.

В — лимфоцитларнинг даражаланиш (дифференциация) қаторида, биринчи элемент, ўтмишдош В — ҳужайра (Pre — В ҳужайра ҳисобланади. Бу ҳужайра йирик бўлиб, циркуляцияда учрайди. Унинг цитоплазмасида иммуноглобулин мью-синфининг оғир занжири (сIgh) бўлади, лекин унинг таркибида мембрана иммуноглобулини бўлмайди. Ундан кейинги босқичда содир бўладиган, кечки pre — В лимфоцитлар цитоплазмаларида иммуноглобулинларнинг енгил (сIgL) ва оғир (сIgh) занжирлари бўлиши мумкин. Сўнгра pre В — ҳужайра В ҳужайра даражасига етади, бироқ ўзининг ташқи қаватида мембрана иммуноглобулинига эга бўлиши билан фарқланади (mIg).

Вояга етмаган В — ҳужайра кўпинча mIgM (+) ва mIgD(—) фенотипига эга бўлиб, унинг таркибида бирмунча иккинчи синфга оид МНС — молекулаларини аниқлаш мумкин. Иккинчи синфга тааллуқли МНС молекулалари одатда I-а-антигенлар сифатида ҳам ифодаланади. Балогатга етган В — ҳужайралар фенотипини mIgM(+), mIgD(+) ва Ia (+) молекулалари ташкил қилади. Бундан ташқари, бу ҳужайралар таркибида яна комплемент компонентлари учун рецептор-

B — лимфоцитнинг даражаланиш босқичи

Гемопозтик поя ҳужайра	Даражаланиш маркерлари	Етуклик босқичи
 <p>Pre-B ҳужайра</p>	Цитоплазматик Igh+ мембрана Ig-	-
	Цитоплазматик Igh+ Цитоплазматик Igl- мембрана Ig-	+
 <p>B ҳужайра</p>	Ia-сийракли мембрана IgM+	-
	мембрана IgM+ мембрана IgD+ Ia+, CR+, Lyb5+	+

лар (CR) пайдо бўлади (I-жадвал). Сичқонларнинг баъзи етук B — лимфоцитларида даражаланиш антигени Lyb 5 бўлиб, баъзи бирларида эса бўлмайди, яъни бундай B — ҳужайралар Lyb 5 манфий ҳисобланади.

Сўнгги йилларда моноклонал антитаналар ишлаб чиқариш технологияси гибридмалар асосида олиб борилгани туфайли ривожланиб бораётган B — лимфоцитларнинг даражаланиш маркерларини аниқлаш имконияти пайдо бўлди. Бу борада ўзига хос моноклонал табиатига эга бўлган антитаналар B — 220, BP — 1 BP — 3, B — ҳужайранинг турли босқичларидаги ташқи қобиқ молекулаларини аниқлашда ишлатилади. Масалан, B — 220, ўтмишдош B, рге — B, вояга етмаган B ва етилган B ҳужайраларнинг ташқи молекулалари билан, BP-1 ва BP — 3 моноклонал антитаналар эса, фақат ўтмишдош ва рге B ҳужайра молекулалари билан бирикади.

Вояга етган B — ҳужайранинг рге B ҳужайрадан фарқи шундаки, унинг мембранасида антиген учун рецепторлар бўлади. Мана шу рецепторлар билан анти-

ген боғланиши туфайли ҳужайра фаол ҳолатга келади. Лекин, ҳужайранинг бундай фаолланиши учун антиген фақат В — ҳужайра рецептори билан боғланиб қолмай, шу билан бирга В — лимфоцит ўзига хос хелпер Т — ҳужайраси билан муносабат ўрнатиши лозим. Акс ҳолда, В — ҳужайранинг фаоллашиш қобиляти сўниб, толерантлик ҳолати келиб чиқади.

Одатда В — ҳужайранинг фаоллашуви икки турли босқичдан иборат. Биринчи босқичда, ҳужайранинг бўлиниши туфайли (пролиферация) унинг сони ортади. Иккинчи босқичда эса кўпайган ҳужайраларнинг даражаланиш жараёни юзага келади. Пролифератив реакциянинг содир бўлиши жуда катта аҳамиятга эгадир, чунки унинг натижасида, бегона антигенга нисбатан йўналган ҳужайраларнинг сони бирмунча ошади ва шу билан бирга уларнинг қарши тана содир қилувчи ҳужайраларга айланиш қобиляти кескин кўтарилади. В — ҳужайравий жавобнинг пролифератив босқичи, Т — ҳужайра маҳсулоти, яъни В — ҳужайранинг ўсиш омили (УО) назорат остида бўлади.

Барча В — лимфоцитлар учун асосий хусусият, иммуноглобулинларнинг мембранадаги экспрессияси ҳисобланади, унинг оқибатида антиген таъсири билан клонли танланиш келиб чиқади. Суяк кўмиги ва эмбрионал жигар таркибида ҳосил бўлган В — ҳужайралар, бирмунча вақтдан кейин қон доирасига тушади, сўнгра қоражигарнинг лимфатик тугунлари ва бошқа иккинчи даражали лимфоид аъзолар томон силжий бошлайди. Сутэмизувчилар организмда В — ҳужайра алмашилиши ниҳоятда тез ва доимий бўлгани учун, улар содир бўлган жойларидан тез-тез келиб туришлари зарур. Етилмаган В — ҳужайралар асосан талоқ таркибида тўпланса, лимфатик тугунларда уларнинг етук шакллари йиғилади.

В — ҳужайраларнинг функционал хусусиятларидаги ўзгариш, уларнинг етилиш, антиген рағбатлантириш, пролиферация ҳамда даражаланиш давларида юзага келади. Шу давр ичида уларнинг ташқи компонентлари (маркерлари) ҳам ўзгаради.

Кам етилган В — ҳужайралар ўзларининг сиртида иммуноглобулин молекуласининг М изотипини намоён этади, лекин балоғатга етиши билан уларда антитананинг IgD изотипи ва бошқа бир мембрана гликопротеинлари, жумладан, комплементнинг таркибий қисм рецепторлари, IgG нинг Fc қисми учун рецепторлари ву-жудга келади.

В — лимфоцитнинг энг муҳим сиртқи компоненти Ia молекулалари ҳисобланади. Бундай генетик полиморф гликопротеинлар, В — ҳужайранинг Ia- ҳужайра билан ўзаро алоқасидаги энг муҳим сезувчи элементлари ҳисобланади. Сутэмизувчилар оламининг ҳар хил турларида Ia — молекулалар В — лимфоцит даражаланишининг турли босқичларида намоён бўлади. Масалан, сичқонларда бундай детерминантлар В — ҳужайра этилишида гавдаланса, одамдаги шу молекулаларга эквивалент бўлмиш DR — детерминантлар В — ҳамда рге — В ҳужайраларда учрайди. В — лимфоцитдаги МНС II синфига оид молекуласининг экспрессияси аста-секин унинг плазматик ҳужайрага айланиши билан сўниб боради. Ҳар бир клон орасида, В — ҳужайралар қисман, ўзининг IgM (ва IgD) экспрессиясини бошқа иммуноглобулин изотиплари (IgG, IgA, IgE) экспрессиясига ўзгартириши мумкин.

Юқорида қайд қилинганидек, кўпчилик В — ҳужайралар II синфга оид МНС молекулаларини ўзларида намоён этиши, уларнинг I — ҳужайралар билан ҳамжиҳатлигига боғлиқ. Мана шундай молекулалар сичқонларда I — A/I — E, одам организмида эса HLA — DR, DQ ва DP деб номланади.

Бундан ташқари В — лимфоцитларнинг ташқи қаватида комплемент тизимининг баъзи бир компонентлари учун рецепторлар ҳам борлиги аниқланган. Масалан, умумий В — лимфоцитлар учун бундай рецепторлар қуйидагилардир: С3b (CR1, CD 35) ва С3d (CR2, CD21). CR — 2 молекула, тахминларга кўра, Эпштейн-Барр вирусига ҳам рецептор ҳисобланиб, В — ҳужайранинг фаолланишида муҳим вазифани ўтайди. Ҳозир В — лимфоцитларнинг иммуноглобулин тизимидаги тутган ўрни ҳамда аҳамиятини тушунишда, унда намоён бўладиган маркерларни аниқланиши жуда муҳим омил ҳисобланади. Гибридома технологиясининг тараққиёти туфайли, бугунги кунда В — лимфоцитларнинг турли субпопуляцияларини ажратиб олиб, уларнинг функционал хусусиятларини ўрганиш мумкин.

Ҳозир маълум бўлишича В — лимфоцитнинг даражаланиш антигенларига нисбатан турли-туман моноклонал антигенлари мавжуддир. Шундай гибридома технологиясига асосланган антитаналар В — лимфоцитдаги антигенларни, янги атамалар мажмуи бўйича CD (Cluster of differentiation) антигенларини аниқлашда қўлланади. Масалан, 19- даражаланиш кластерига тааллуқли моноклонал антитаналар, юқори молеку-

ляр ҳисобланадиган (95 КД) В — лимфоцитнинг гликопротеини билан ўзаро таъсирланади. Бундай гликопротеин барча периферик В — лимфоцит таркибида учрайди, бундан ташқари, у суяк кўмигидаги ўтмишдош В — ҳужайра сиртқи қаватида ҳам топилади. CD19 антиген лимфоцитни В — ҳужайра қаторига киритишдаги дастлабки маркер ҳисобланади. CD туркумига оид В — лимфоцит гликопротеинлари тўғрисидаги маълумот 2-жадвалда кўрсатилган.

В — лимфоцитлар ўзининг ташқи қаватида IgG ва Fc — парчасини сақлайди. Бу рецепторларни эритроцитлар ёрдамида розетка ҳосил қилиш йўли билан аниқлаш мумкин. Сўнги тадқиқотлар асосида шунини маълум қилиш мумкинки, бошқа иммуноглобулин синфларига тегишли Fc — парчаларини аниқласа бўлади (Fc γ R, Fc μ R, Fc α R, Fc ϵ R).

2-жадвал

В-лимфоцитнинг CD-маркерлари

















CD	Молекул. вази, (КД)	Ҳужайра				
		периферик	ўтмишдош	ре-В	етилган	фаол В — ҳужайра
9	24		+		+	
10	100			+		
19	95	+	+			
20	35				+	
21	140				+	
22	130—140			+	+	
23	45					+
24	44,55 65				+	
37	40—45	+				
38	45			+		
39	80					+
40	50	+		+		

Умуман, В — лимфоцитларнинг устки маркерлари ҳақида сўз юритганда, бу муаммо ҳозирги даврда тобора долзарб бўлаётганини алоҳида уқтириб ўтиш керак.

2-жадвалда периферик В — лимфоцитларига тааллуқли асосий сиртқи маркерлар одам ва сичқон организмидagi ҳужайраларнинг таққосланиши асосида келтирилган (3-жадвал).

В — лимфоцитнинг фаоллашуви. Утказилган тадқиқотларнинг кўпчилиги шунини кўрсатдики, В — лимфоцитлар уч хил турли антигенларга нисбатан таъсирла-

Одам ва сичқоннинг периферик В-лимфоцити
сиртқи маркерларининг таққосланиши

В-Лимфоцит	
СИЧҚОН	ОДАМ
slg 	slg 
Ia 	DR 
FcγRII 	FcγRII 
CR2 	CR2 (CD21) 
CR1 	CR1 (CD35) 
Ly1 (CD5) 	CD5 
	MER-R 
Lyb 5 	
	CD-гликопротеинлари 

Slg— сиртқи иммуноглобулин, CR — комплемент рецептори, MER — сичқоннинг эритроцит рецептори, Ly — лимфоцит

нади. Улар қуйидагилардир: тимусга боғлиқ бўлмаган антигенларнинг I ва II турлари, тимусга боғлиқ бўлган антигенлар.

Айрим антигенлар, масалан, бактерия липополисахариди, юқори концентрацияда В — лимфоцит популяциясининг кўп қисмини поликлонал фаоллашувга жалб этади, яъни бунда ҳужайранинг ўзига хос рецепторларининг аҳамияти унчалик катта эмас. Бундай таъсирлашишда I турга оид антигенлар бамисоли митогенларга ўхшаш поликлонал фаоллашувни келтириб чиқаради. Иккинчи турга оид антигенларга мисол тариқасида пневмококкларнинг полисахариди, D — аминокистлоталарининг полимерлари, поливинилпироллидон ва бошқалар кўрсатилиши мумкин. Бундай антигенлар билан антиген-специфик В — лимфоцит рецепторлари, юқори авид (иштиёқ) кўрсаткичида боғланади, бу эса антиген детерминантлари ва иммуноглобулин рецепторлари орасидаги бўлган ўзаро чапарасталикка боғлиқ бўлади. Юқориди қайд қилинган антигенларнинг иккала тури асосан IgM синтезини амалга оширади ва шу билан бирга улар туфайли содир бўлган иммунологик жавоб деярли ҳужайраларини юзага келтирмайди. Жуда кўп антигенлар тимусга боғлиқ бўлган турга киради. Бу антигенлар тимусга ниҳоятда боғлиқ бўлади, улар I — лимфоцитлардан мустасно ҳолатда ўзларининг иммуногенлик хусусиятларини йўқотади. Демак, бундай антигенлар иммунологик жавобни келтириб чиқариши учун T — хелпер ҳужайралари билан ҳамкорликда бўлиши даркор.

T — ҳужайралар. T — лимфоцитлар асосан тимусда ҳосил бўлади ва шу ернинг ўзида хусусий дастур ортиради. Кўпгина ҳолларда улар асосан узоқ умр кечирадиган ҳамда қон ва лимфа оралиғида айланиб юрадиган ҳужайралар ҳисобланади. T — лимфоцитларининг бундай «озод» ҳаракати уларга кўпчилик антиген билан тўқнашишга имкон яратади. Худди В — лимфоцит каби, T — ҳужайра ҳам фақат ўзига хос бўлган антиген билан ўзаро муносабатда бўлади. Бундан ташқари, бамисоли В — ҳужайралар каби, улар ҳам ўз сиртларида махсус ноёб рецепторларини ташиб юради. Аммо бу рецептор В — ҳужайра рецепторидан тубдан фарқ қилса-да, улар орасидаги бўлган баъзи бир ўхшашликларни ҳам инкор қилиб бўлмайди. Тимус қармоғида бўлган лимфоцитлар В — лимфоцитлар билан бир қаторда гемапозетик ўзак ҳужайрасидан пайдо бўлади. T — лимфоцитнинг ўтмишдош ҳужайралари ти-

мусга ташриф буюриб, унда аста-секин етила бошлайди. Кейинчалик улар иммунологик тизимнинг периферик аъзоларидаги тимусга боғлиқ бўлган минтақаларини ишғол қилади. Бунда лимфоид ҳужайраларга тимуснинг эпителиал элементлари кичик бир муҳитни яратиб беради. Мана шундай микромуҳит айрисимон безни қамраб олган ўтмишдош Т — ҳужайраларида махсус ўзига хос маркерлар синтезини амалга оширишга олиб келади.

Одам организмидаги Т — ҳужайраси вояга етар экан, бу жараёни уч босқичга бўлиш мумкин. Биринчи босқич ёки бошланғич тимоцитлар даври CD7—CD2 ва CD5 маркерларининг экспрессияси билан ифодаланади. Шу босқичнинг ўзида бўлиниш маркери CD38 ни (барча бошланғич гемапоэтик ўтмиш ҳужайра маркери) ҳам учратиш мумкин. Иккинчи, умумий тимоцитлар босқичида, қўшимча юза маркерлар пайдо бўла бошлайди. Масалан, CD1 ва шу билан бир қаторда, баъзи бир ҳужайраларда CD4 ва CD8 нинг коэкспрессиясини кўздан кечириш мумкин. Ниҳоят, учинчи босқич — вояга етган тимоцитлар босқичи дейилади. Бу даврда кескин фенотипик ўзгаришлар юз беради. Бунда CD1 нинг экспрессияси сусайиб, CD3 TCR —2 комплекси барқарорлашади. Бу даврда икки субпопуляциянинг ўзига хос антигенлари (CD4 ва CD8, хелпер ва супрессор) яққол кўзга ташланади. Кўпчилик тимоцитларнинг CD38 антигени ва трансферин рецепторлари аста-секин йўқола бошлайди.

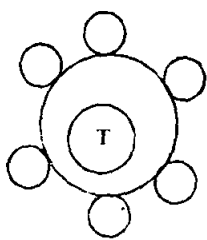
Тимуснинг гормон ва омиллари Т — ҳужайранинг ривожига жуда муҳим ўрни тутаяди. Хилма-хил гормон ва омиллар Т — ҳужайра ривожининг турли босқичларида таъсир кўрсатади. Тимуснинг баъзи бир ўрганилмаган гормон ва милларини эслатиб ўтиш зарурдир. Масалан, тимозин (5 — фракцияси), тимопоэтин 1,2 ва 3, тимуснинг гуморал омил (ТНФ), тимостимулин шулар жумласидан.

Ўтмишдош Т — ҳужайралар даражаланиш жараёнини ўтгач тимус «кўкрагидан» озод бўлиб, турли вазифаларни бажарадиган гетероген (хелпер, супрессор ва цитотоксик Т — ҳужайралар) Т — лимфоцитларга айланади. Аммо, шу бугунгача бирор бир рге — Т — ҳужайра уч хил турга оид Т — лимфоцитга ўзгариши мумкинми ёки ҳар бир турга тааллуқли Т — лимфоцит уч хил рге — Т — ҳужайрадан келиб чиқадими — йўқми — ана шу масала катта муаммо бўлиб турибди. Бундан ташқари, тимус ёрдамида ўзининг шахсий антигенла-

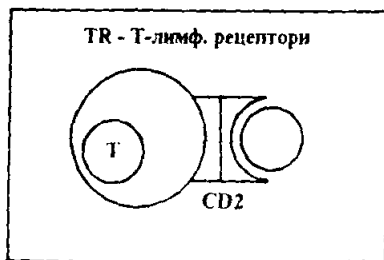
рига таъсир кўрсатувчи баъзи бир ҳужайраларнинг улоқтирилиб ташланиш жараёни ҳам амалга ошади. Бу жараён эса Т — ҳужайра толерантлигини келтириб чиқаради. Маълум бўлишича, тимусда содир бўлган Т — ҳужайралар гомоген бўлмасдан, балки улар гетерогенлик хусусиятларини ўзида намоён этади. Уларнинг фарқи шундаки, бу ҳужайралар турли вазифани бажаради, уларнинг жойлашадиган маскани, ҳаёт даври ва сиртқи маркерлари турличадир (1-расм).

Ушбу ҳужайра гуруҳидан баъзи бирлари киллер (қотил) сифатида хизмат қилиб, бегона ҳужайраларни барбод этади, бошқалари супрессор (суюқлик ва ҳужайранинг иммунологик жавобни сўндирувчи) қиёфасида, ўзгалари хелпер (иммунологик жавобни келтириб чиқаришда ёрдамчи дастур) шаклида намоён бўлади.

Тимус даргоҳида етилиб чиққан ҳужайралар кейинчалик уни тарк этиб, периферик Т — лимфоцит популяциясига қўшилиб кетади. Периферик Т — лимфоцитларнинг бир қанча субпопуляциялари бўлиб, уларни сиртқи маркерлар ёрдамида аниқлаш ва ўрганиш мумкин. Т — ҳужайранинг В — лимфоцитдан энг муҳим фарқи уларнинг қўй эритроцитлари билан розетка ҳосил қилиш қобилиятидадир. Бунда содир бўладиган ўзига хос «жипслашув» Т — ҳужайра рецептори билан бирга CD2 молекула тузилмасига боғлиқ бўлади (2-расм).



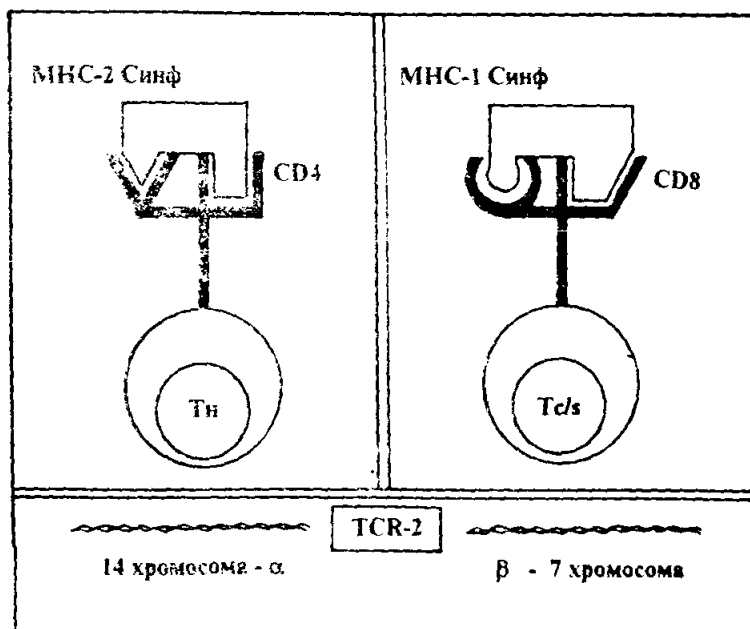
қўй эритроцити



2-расм. Т-лимфоцитнинг қўй эритроцитлари билан CD2 воситасида алоқа ўрнатиши

Аmmo шунга қарамасдан, Т — лимфоцитнинг ҳақиқий маркери унинг антиген рецептори ҳисобланади (TCR). TCR икки кўринишда бўлади, бири TCR1 ва TCR2. TCR2 гетеродимер бўлиб, икки дисульфид боғли полипептиддир (альфа ва бетта-зинжирлар). TCR 1 эса ўз тузилишига кўра, TCR-2 га ўхшаш бўлади, унинг полипептиди гамма ва бета занжирларидан таш-

кил топади. Икки рецептор ҳам комплекс полипептид-ни ташкил этиб, CD3 комплексига ёндошади. TCR 2 нинг молекуляр оғирлиги 90 КД ни ташкил қилади (альфа занжир — 45 КД, β — занжир эса 40 КД) Альфа-занжирнинг синтезини кодлайдиган генлар 14 хромосомада, бета-занжирнинг синтезини эса одамнинг 7 (сичқонларда 6 хромосома) хромосомасидаги генлар амалга оширади. Ҳар бир занжир ўзининг барқарор ва ўзгарувчан қисмларига эга. Қон таркибидаги Т — ҳужайраларнинг тахминан 95 фоизи TCR — 2 экспрессиясини амалга оширса, қолган 5 фоизи TCR1- га тўғри келади. TCR — 2 ташувчи ҳужайраларнинг ўзи икки турли субпопуляцияга бўлинади. Улардан бири Т_h, яъни хелпер ҳужайралари (сиртқи қавати CD4 мусбат фенотипли бўлади) ва иккинчиси Т_s, яъни супрессор ҳужайралардир (CD8 мусбатли фенотип).



3- расм. TCR-2 ҳужайранинг дифференциацияси

CD4 антигенли Т — ҳужайралар бегона антигенлардан гистомансублик комплексининг II синф молекулари билан фарқ қилади. CD 8 мусбат Т — ҳужайра-

лар эса МНС I синф молекулалари ёрдамида антигенни фарқлай олади (3- расм). CD 4 мусбат ҳужайраларнинг ўзи функционал жиҳатдан яна бўлинади. Улардан бири Т ва В — ҳужайраларнинг иммунологик жавобига жиддий равишда қўмаклашадиган CDW29 антигенли фенотип ҳужайра бўлса, иккинчиси супрессор (цитотоксик функциясига эга бўлган CD 45R мусбатли) ҳужайрадир. Моноклонал антитаналар ёрдамида CD 8+Т — ҳужайраларини яна ўзига хос вазифани адо этадиган субпопуляцияларга ажратса бўлади. Масалан, МНС — молекулалари билан ҳамкорликда антигенни фарқлай оладиган ва интерлейкин — 2 (IL — 2) ишлаб чиқарадиган CD 28+ ҳамда МНС — молекулаларидан холи равишда антигенни пайқайдиган ёки IL — 2 ишлаб чиқарадиган CD 11b+ ҳужайралар шулар жумласидан.

Юқорида айтиб ўтилган, CD 2 га қарши йўналган специфик моноклонал антитаналар 50 КД оғирлигига тенг келадиган антиген билан боғланиш қобилиятига эга. Бу антиген қўй эритроцитининг рецепторига мос келади. CD 2 — барча етилган периферик I — лимфоцитларда учрайди. Тахминларга кўра, CD 2 — маркер-

4- ж а д в а л

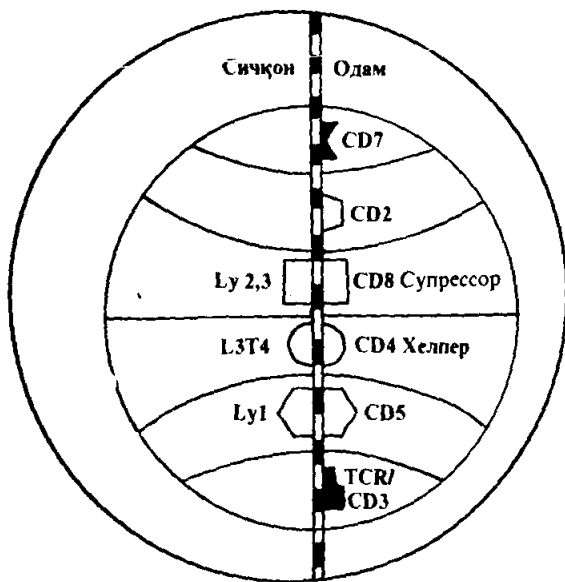
Т- лимфоцитларнинг CD- маркерлари

CD	Молекуляр оғирлиги, КД	Тақсимланиши	Айнан вазифаси
1a	49	Тимоцит, Лангерганс ҳужайраси	Қўйнинг эритроцит рецептори
1b	45	Тимоцит	
1c	43	Тимоцит	
2	50	Етук Т — ҳужайра	
3	20—26	Етук Т — ҳужайра	Т — ҳужайра антиген/рецепторкомплексининг қисми
4	60	Т — хелпер	МНС II- синф орқали чегараланган иммунологик аниқловчи
6	120	Т — ҳужайра	МНС I- синф орқали чегараланган иммунологик аниқловчи
7	40	Т — ҳужайра	
8	32	Т — цитотоксик супрессор	
28	44	Периферик ва цитотоксик Т — ҳужайра	
W29	135	Т — ҳужайра субпопуляцияси	

лари Т — лимфоцитларнинг ўзига хос бўлмаган фаолланиш жараёнида иштирок этади.

CD 3 кластерига тааллуқли моноклонал антитаналар, уч молекулали оқсил комплекси ва унга ёндошган Т — ҳужайранинг ўзига хос антиген рецептори билан боғланиш хусусиятига эга. Т — лимфоцитнинг ўзига хос антиген рецептори шу популяцияга онд ҳужайраларнинг асосий функционал маркери ҳисобланади. CD 3 антиген, Т — ҳужайранинг специфик рецептори билан экспрессия жараёнида чамбарчас боғланганлиги сабабли, маркер ҳисобида етук Т — ҳужайраларни аниқлашда ишлатилади. Т — ҳужайранинг CD — маркерлари тўғрисидаги айрим муҳим маълумотлар 4- жадвалда келтирилган.

Периферик лимфоцитларнинг бир неча хил популяциялари бўлиб, уларни мембранада намоён бўлаган ўзига хос антигенлар ёрдамида аниқлаш мумкин. Масалан, сичқон организмидagi Lyt — 1 антигенига эга бўлган ҳужайралар Т — хелпер, Lyt — 2 фенотипли ҳужайралар эса Т — супрессор популяцияларини ташкил қилади. Цитотоксинли вазифани ўтайдиган Т — ҳужайралар ҳам Lyt2+ ҳисобланади. Одам орга-



4- расм. Одам ва сичқонларнинг асосий Т- маркерлари

низмидаги Т — хелпер — CD 4, супрессор ҳужайраси эса CD 8 антигенларига эга бўлади. Юқорида эслатиб ўтилганидек, бу ҳужайра субпопуляциялари фақат тимусни тарқатганларидан кейин содир бўлади (4-расм).

Т — ҳужайранинг асосий бошқарув вазифаларидан бири В — ҳужайрани бўлиниш ва антитаналар содир қилувчи ҳужайрага айлантиришни рағбатлантириш ҳисобланади. В — ҳужайранинг кўпчилик оқсил антигенларига бўлган жавоб реакцияси Т — ҳужайра ёрдамига тўлиқ равишда боғлиқ бўлади. Бундай антигенлар одатда, тимусга боғлиқ антигенлар деб аталади. Т — ҳужайра ёрдами турли йўналишда амалга оширилиши мумкин. Улардан бири, Т — ва таъсирланувчи В — ҳужайра орасида содир бўладиган «қариндошлик» ёрдамидир (cognate ёрдам). Бу ёрдамнинг моҳияти шундаки, иммунологик жавоб юзага келишида Т ва В ҳужайралар бир-бирлари билан ўзаро муносабатда бўлади. Мана шундай жараёнда В — ҳужайра рецептори билан ўзига хос келишувчиликда бўлган антиген молекуласи, Т — ҳужайра томонидан фарқланади. Бу Т — ҳужайра айна вақтнинг ўзида В — ҳужайра сиртидаги МНС II-синф ген маҳсулотини аниқлай олади. Лекин, бундай когнат ёрдам кўрсатиш жараёнида Т — ҳужайрадан В — дўстига ўтказиладиган медиатор ёки медиаторлар табиати ҳалигача номаълум. Баъзи бир тахминларга кўра, бундай вазифани Т — ҳужайра таркибидан ажратиб чиқариладиган баъзи бир эритувчи омиллар бажара олиши мумкин.

Т — ҳужайранинг дастлабки фаоллашуви бир вақтнинг ўзида антиген ва II синф молекуласини пайқай олишга боғлиқ бўлиб, у махсус антигенни тақдим қилувчи ҳужайранинг ташқи сиртида содир бўлади. Антигенни тақдим этиш қобилияти макрофаг, Лангерганснинг эпителиал ҳужайраси, Купфер, дендрит ва баъзи В — лимфома ҳужайраларига хосдир. Антигенни тақдим этувчи ҳужайраларнинг ҳамма вазифалари охиригача маълум бўлмасда, уларнинг интерлейкин-1 ишлаб чиқариши алоҳида аҳамият касб этади. В — ҳужайра фаолланиши Т — ҳужайранинг хелпер вазифаси яна бошқа йўл, шу жумладан, хелпернинг ўзига хос бўлмаган ва одатда лимфокин деб аталадиган омилларнинг ҳосил қилиниши билан ҳам амалга оширилиши мумкин. Бунга мисол сифатида В — ҳужайра бўлинишини бошқарадиган ва даражаларга ажратувчи омилларни келтириш мумкин.

ИММУНИТЕТНИНГ БОШҚАРИЛИШИДА Т-СУПРЕССОРЛАРНИНГ ТУТГАН ҶУМЛИ

Иммунологик тизим антигенларга қарши доимо ўзининг специфик ҳужайраларини ишга солса, улар ўз навбатида чегарасиз пролифератив фаолланишни намоеън этса, бундай ҳолда субпопуляцияларнинг миқдори кескин ошиб кетиб организмга путур етказилади. Иммунологик жавобнинг фойдали ёки самарали чегараланиши, шу тизимда мавжуд бўлган ўз-ўзини бошқарувчи механизмга асосланган бўлади. Бу механизмни ишга солувчи иммунологик тизимнинг махсус сундирувчи ҳужайралари мавжуд бўлиб, улар супрессорлар деб аталади. Маълум бўлишича, бундай супрессорлар Т, В ва ҳаттоки келиб чиқиши номаълум бўлган «ноль» лимфоцитлар орасида учрайди.

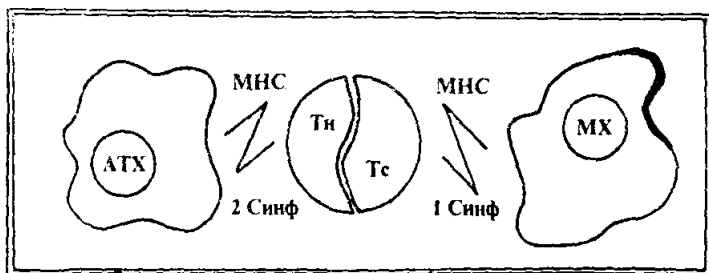
Т — супрессор ҳужайраларининг ўзи турли хил бўлиб, улар бир-бирдан бир қанча хусусиятлари билан фарқ қилади. Масалан, содир бўлиш шароитлари, ўзига хос хатти-ҳаракати, кинетика, вазифаларининг генетик жиҳатдан чегараланиши (рестрикция), етуклик даражаси, антиген маркерлари, ишлаб чиқарадиган диаторларининг табиати, ҳаттоки турли супрессия механизмлари шулар қаторига кирилади. Лекин шунга қарамаддан барча супрессорларни бирлаштирадиган умумий физиологик жиҳатни ҳам инкор қилиб бўлмайди. Бундай жиҳатнинг асосида барча супрессорларнинг пролифератив фаолликни, даражаланиши ҳамда бошқа лимфоид ҳужайраларнинг функционал фаоллигини муҳосара (блокировка) қилиш хусусияти ўрин олган.

Т — супрессор ҳужайраларининг фаолланишида ҳамда ушбу вазифани адо этишда уларга бошқа кўмакдош ҳужайралар лозим бўлади. Бу кўмакдош ҳужайралар супрессорнинг даражаланиши жараёнида фаол қатнашади. Баъзи ҳолларда $Ly1+T$ — индуктор ана шундай ҳужайра ҳисобланади. Бу ҳужайра МНС томонидан кодланадиган I — J антигенини ўзида намоеън этади. $Ly1+$, I — J + фенотипга эга бўлган Т — ҳужайра, иккинчи $Ly1+2+$ фенотипли Т — ҳужайрага таъсир кўрсатади. Мана шу $Ly1+2+$ ҳужайра супрессорнинг ўтмишдош ҳужайраси ҳисобланади. Бунинг оқибатида ўтмишдош ҳужайра самарадор $Ly2+$ супрессорга айланиб, Т — хелпер ҳужайрасига ўз таъсирини кўрсатади. Шундай қилиб, бу хил супрессия Т — хелпер ҳужайраларининг сонини бошқариш йўли билан амалга ошади.

Бундан ташқари, супрессияни амалга оширувчи яна бошқа тизим очилган бўлиб, унда уч хил турли ҳужайра иштирок этади, улар кўпинча Ts1, Ts2 ва Ts3 деб номланади. Ts1 ҳужайра, шубҳасиз, антигенга хос бўлиб, ўзидан Ts—F1—омилни ишлаб чиқаради. TsF1 омилнинг вазифаси кейинги босқичда ҳосил бўладиган Ts2 ҳужайрасини фаоллашга қаратилган. Ts2 эса ўз навбатида TsF2 омилни келтириб чиқаради, у антигенга специфик бўлган Ts3 ҳужайрани рағбатлантиради. Ts3 ҳужайра деярли супрессорлик вазифасини адо этади.

T — супрессор ва T — хелпер ҳужайраларининг орасида кескин фарқ бор. Масалан, улар турли шароитларда ҳосил бўлади, ўз хусусиятларига кўра, бир-бирига қарама-қарши. Уларнинг орасида бўлган жиддий фарқ бу антиген тузилишини фарқ қила билишга қаратилган турли услубдир. Антигенни фарқ қила билишда T — ҳужайра уни МНС бўйича чегараланган ҳолда амалга оширади. Кўпгина ҳолларда бундай иммунологик жавоб МНС бўйича рестрикцияланган деб аталади. Маълум бўлишича, CD 4 сиртқи маркер экспрессиясига эга бўлган хелпер T — ҳужайра, антиген структурасини II-МНС синф маҳсулоти ёрдамида фарқлай олади. CD8 фенотипли цитотоксик (супрессор ҳужайра эса фақат I-МНС синф маҳсулоти билан биргаликда фарқ қила билиш қобилиятига эга (5-расм).

T — супрессорнинг, T — хелпердан яна бир фарқи унинг таркибида Thy 1 антигени миқдорининг юқорилиги, кортикал тимоцитларда TL — маркернинг борлиги ҳамда ер ёнғоқ агглютиниға (PNA), сиал ганглиозид



5-расм. T-ҳужайра жавобидаги МНС-бўйича рестрикция элементлари
 АТХ-антигенни тавсия этувчи ҳужайра (макрофаг ва у қаторидаги бошқа ҳужайралар) МХ-мўлжал ҳужайра

(GMI), α — маннопиранозид ва Ig нинг Fc парчасига йўналган рецепторларнинг борлигида. Бундан ташқари, T — супрессорининг фенотиби Lyt1—2+J+ бўлса, T — хелпернинг кўпчилиги Lyt1+2—J фенотипига эга.

T — супрессорлар B — лимфоцитнинг пролифератив ва даражаланиш фаоллигини сусайтириш, турли синфга оид антитаналар синтезини кечиктириш, ўта сезгирлик реакциясини секинлаштириш, цитотоксик T — лимфоцитларини ҳосил қилиш, иммунологик толерантликни юзага келтириш ва уни сақлаб қолиш ҳам бир қанча хусусиятларни ўзида мужассам қилади. Бугунги кунда супрессорларнинг яна бир тури B — супрессорлари борлиги маълум бўлди. Улар етилмаган B — лимфоцитларга тааллуқлидир. B — супрессорлар ДНК синтезига, антитаналар ишлаб чиқариш, эффектор T — ҳужайра вазифаси, лимфоцитнинг митогенга бўлган жавоб реакциясини амалга оширишга тўсқинлик қилади. Улар асосан суяк кўмиги таркибида учраб, баъзи бир тахминларга кўра, кўмик соҳасида содир бўладиган иммуногенезнинг турли шаклларига тўсқинлик қилади.

ЦИТОТОКСИК T-ҲУЖАЙРАЛАР

T — лимфоцитлар иммунологик жавобни келтириб чиқаришда жуда муҳим ва хилма-хил вазифаларни адо этади. Уларнинг бири — ҳужайра ташқисида намоён бўлган бегона антигенларни фарқлай олиш ҳисобланади. Бегона антигенлар ўсимта антигенлари вирусга оид ўзига хос тузилмалар ҳамда бегона гистомансублик тизимига тааллуқли ген маҳсулотлари бўлиши мумкин.

Цитотоксик вазифани бажарадиган T — ҳужайралар ўзларининг ташқи мембраналарида Lyt2 антигенига эга. Улар бегона антигенларда, бамисоли T — хелперлар каби, бир вақтнинг ўзида ҳам антиген детерминантаси, ҳам МНС маҳсулотини фарқлайди. Бунда содир бўладиган иммунологик жавоб I синф маҳсулотлари билан чегараланган. Цитотоксик T — ҳужайралар Lyt 1+2+ёки Lyt2+ фенотипига эга бўлган ўтмишдош ҳужайралардан келиб чиқади. Бу ҳужайраларнинг даражаланиши ҳамда бўлиниб кўпайиши баъзи бир хелпер ёки юксалтирувчи ҳужайралар иштрокида содир бўлади. Хелпер ёки юксалтирувчи ҳужайраларининг таъсири асосан эрувчи омиллар, масалан, интерлейкин — 2 ёрдамида амалга оширилади. Цитотоксик T —

лимфоцитлар иштирокида амалга ошириладиган нишон — ҳужайранинг цитоллиз жараёни анча мураккаб бўлиб, унинг асосида кетма-кет ўрин алмашинадиган тўрт босқич ётади. Биринчи босқич бўшроқ, ўзига хос бўлмаган гидрофоб алоқанинг ўрнатилиши билан ифодаланади. Бу босқич цитотоксик Т — ҳужайра ва мўлжал — ҳужайра орасидаги мембрана липидларининг транслокациясини вужудга келтиради. Бу жараён бир неча дақиқа давом этади, ундан кейин иккинчи, цитотоксик Т — лимфоцит ва мўлжал — ҳужайра мембраналари орасидаги ўзига хос турғун алоқанинг содир бўлиш босқичи бошланади. Бу босқичнинг дастлабки дақиқаларида Т — лимфоцит ўзининг рецептори ёрдамида мўлжал ҳужайрадаги антигенни таниб олади, кейин эса улар орасидаги муносабат анча мустақкамланади. Учинчи босқич цитологик механизмни ишга солиш билан ифодаланади. Бу босқич оралиғида нишон — ҳужайрада қайтариб бўлмайдиган ўзгаришлар содир бўлиб, у ҳалокатга учрайди. Ниҳоят, сўнгги тўртинчи босқичда мўлжал — ҳужайранинг деструкцияси юзага келади, уни мўлжал ҳужайра таркибидан ажралиб чиқаётган пептидлар миқдорини ўлчаш асосида аниқлаш ва кузатиш мумкин.

Мавжуд тасаввурларга асосланган ҳолда шуни таъкидлаш мумкинки, цитотоксик Т — ҳужайралар вирус табиатига эга бўлган касалликлардан сақланишда ва ўсимталарга қарши иммунитетнинг баъзи бир турларини амалга оширишда фаол иштирок этади.

Учинчи популяция тури.

МАКРОФАГЛАР ВА БОШҚА КУМАКЧИ ҲУЖАЙРАЛАР

Мононуклеар фагоцитлар бу гуморал ва ҳужайра типига оид иммунологик жавоб реакцияларида иштирок этувчи жуда ажойиб мудофаа ҳужайралари ҳисобланади. Организмга кирган бегона тузилмаларнинг фагоцитлар томонидан хос бўлмаган тарзда ютилиши муҳим аҳамият касб этади. Т ва В- ҳужайраларидан холис келган макрофаглар маълум бир ҳужайра клонига тааллуқли хоссага эга бўлмайди, бундан ташқари уларда антигенга нисбатан ўзига хос хусусияти йўқ. Улар хос бўлмаган, кўмакчи ҳужайралар ҳисобланади. Гарчи, фагоцитлар барча тўқималарда бўлишига қарамасдан, нормал ҳолатда кўпаювчи фагоцитларни фақат суяк кўмигида учратиш мумкин. Ушбу ҳужайранинг келиб чиқишида энг муҳим вазифани мо-

нобласт ҳужайраси ўтайтиди. Бу ҳужайранинг бўлиниши натижасида, моноцитларнинг бевосита ўтмишдоши, промоноцит ҳужайралари шаклланади. Моноцитлар бир қанча вақт давомида суяк кўмиги таркибида ҳаёт кечиради, сўнгра уни тарк этиб, қон доирасига ўтади, у ердан эса макрофаг қиёфасини орттириш учун турли тўқималарга қараб йўл олади. Фагоцитлар вояга етилиш даврида ўзига хос бўлган бир қанча мембрана маркерларини орттиради.

Мононуклеар фагоцитларни ифодаловчи стереза ферменти энг ишончли, хос бўлмаган маркер ҳисобланади. Макрофаглар таркибида бу фермент унинг цитоплазмасида жойлашади. Бундан ташқари, фагоцитлар яна бошқа, лизоцим ферменти — пероксидазани ҳам сақлайди. Мононуклеар фагоцитлар I га хос Fc рецептори, комплементнинг учинчи компонентига нисбатан рецепторга эга ва шу билан бирга улар фаол эндотоз вазифасини бажариш қобилиятига эга. Барча мононуклеар фагоцитлар пиноцитозга қодир ҳисобланади. Одам организмидаги кўпчилик моноцитлар йирик (10—18 диаметрли) бўлиб, оч азурофил гранулаларига эга.

Моноцитларнинг ультра тузилмасига назар ташлар эканмиз, уларда яхши ривожланган Гольжи комплексини ва ички цитоплазмадаги кўп сонли лизосомаларни кўриш мумкин. Бу лизосомалар таркибида бир қанча гидролазалар ва пероксидаза сақланади, улар ўз навбатида микроорганизмларни ҳужайра ичидан йўқ қилади.

Моноцит макрофаглар шиша ва елим (пластик) сиртларга яхши ёпишади (адгезия). Маннозил (фикосил рецепторига эга бўлган одам ва сичқон моноцит) макрофаглари капсуласиз ва сиртида шакар моддаси бўлган микроорганизмлар билан боғланиши мумкин. Улар уч хил турдаги IgG Fc рецепторларига эга (6-расм). FcγR1 деб номланган одам ҳужайрасининг рецептори IgG га нисбатан ўта аффинитетлик хусусиятига эга. Бу рецептор ва сичқоннинг FcγR2a рецептори гомологик ҳисобланади. FcγR1I (CDw32), FcγR2b/1 рецепторига эквивалент (ўрта аффинитет). Ниҳоят, FcγR III ёки FcR10 (CD16) рецепторлари энг қуйи аффинитетга эга бўлади. Бу рецепторлар турли вазифани амалга оширади, масалан, ҳужайранинг ташқарисидаги «қотиллик», опсонизация ва фагоцитоз шулар жумласидан. Бу вазифани бошқа молекулалар CR1 (C3b рецептор, CD 35) ҳам бажара олади.

II синф МНС антигенлари моноцит макрофагларда намоён бўлади, бунда улар антигенларни Т — ҳужайрага тақдим қилишда жуда муҳим вазифани ўтайди. CD13, CD14 ва CD15 молекулалари ҳам одам организмидаги макрофаглар ташқи қобилида аниқланган.


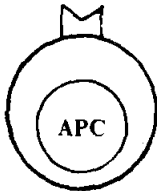
Моноцит ва макрофагнинг яна бир муҳим вазифасидан бири унинг комплемент компонентлари, простогландин, интерферон ва баъзи бир монокинлар, масалан, интерлейкин — I ва ўсимта некрози омилини ишлаб чиқаришдир.

АНТИГЕННИ ТАҚДИМ ЭТУВЧИ ҲУЖАЙРАЛАР

Антигенни тақдим этувчи ҳужайралар лейкоцитларнинг гетероген популяцияларидан бири ҳисобланади.

5-жадвал

Антигенни тақдим этувчи ҳужайра маркерлари

Маркерлар	Ҳужайралар
<p>FcγR</p>  <p>CR1 (CD35)</p>	<p>Лангерганс Фолликуляр дендрит</p> <p>В-Лимфоцит Макрофаг</p>
<p>МНС 2 синф</p> 	<p>Лангерганс Фолликуляр дендрит</p> <p>В-Лимфоцит Макрофаг</p>
<p>Фагоцитар функция</p>	<p>Макрофаг</p>

APC — Antigen presenting cells (антигенни тавсияловчи ҳужайра)

Уларнинг баъзилари Т — хелпер ҳужайрасининг функционал фаоллигини юзага келтиришда, бошқалари эса лейкоцитлар билан алоқа ўрнатишда муҳим аҳамият касб этади. Антиген презентациясини (тақдим қилиш) амалга оширувчи ҳужайраларни, асосан тери, лимфатик тугун, талоқ ва тимуснинг таркибида учратиш мумкин. Тери таркибида учрайдиган ҳужайралар Лангерганс ҳужайралари сифатида маълум. Улар Fc—IgG, C3, Ia рецепторлари ва Ia антигенларига эга. Бундан ташқари, Лангерганс ҳужайраларида ташқи қават иммуноглобулинлари ва Т — ҳужайра маркерлари йўқ. Антигенни тақдим этувчи ҳужайралар қаторига яна бошқа, махсус фолликуляр дендритик ҳужайралар ҳам киради. Уларни талоқ ва лимфатик тугуннинг В — минтақаларида учратиш мумкин. Антиген презентациясида иштирок этувчи ҳужайралар турли маркерлар соҳибқори ҳисобланади (5-жадвалга қаранг).

В — ҳужайралар ҳам антигенни ҳадя этувчи ҳужайралар қаторидан ўрин олган. Улар Т ва В лимфоцитлари орасида содир бўладиган ўзаро таъсир доирасида муҳим вазифани амалга оширади.

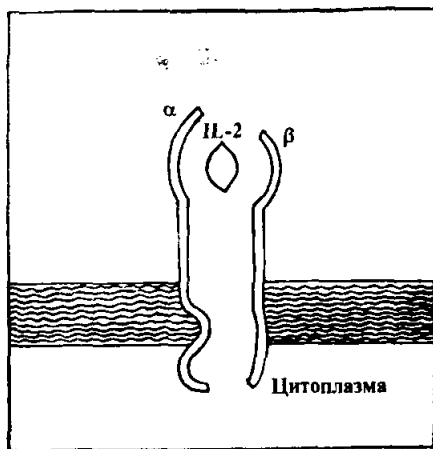
ИММУНОЛОГИК ЖАВОБ ЖАРАЁНИДАГИ ҲУЖАЙРАЛАР КООПЕРАЦИЯСИ

Организмда содир бўладиган барча иммунологик реакциялар амалга оширилиш услубларига кўра икки турга ажратилади. Биринчи тур — бу иммунологик жавобнинг гуморал хили, иккинчиси, бевосита ҳужайралар томонидан юзага келиши сабабли, ҳужайравий турга оид иммунологик жавоб реакциясидир. Бу иккала турга оид бўлган иммунологик жавобни, бегона антигенларга нисбатан организмнинг мудофаа хоссаси деб қабул қилиш мумкин.

Иммунологик жавоб жараёнини келтириб чиқаришда макрофаглар ўта муҳим. Улар бошқа ҳужайралар билан ўзаро муносабатга киришиб, ушбу реакцияни вужудга келтиради. Антигенни тақдим этувчи ҳужайралар сифатида макрофаг, моноцит, дендрит ҳамда эпидермисдаги Лангерганс ҳужайралари чиқиши мумкин. Фагоцитоз ва пиноцитозга қодир бўлган ҳужайраларнинг фақат ўзлари, антигенни ютиш ва унга ишлов бериш қобилиятига эга. Бу жараёнлар антигенни пайқаш фазасида жуда зарур. Шунинг таъкидлаш керакки, макрофаг ва унга ўхшаш ҳужайралар, антиген-

ни қисман парчалаб, уни ўз мембранаси ёрдамида тавсия этади (антиген презентацияси). Қўмакдош ҳужайра ва Т — лимфоцитлар орасидаги кооперация содир бўлиши жараёнида бир неча хил медиаторлар иштирок этади. Масалан, макрофаглар, юқорида қайд қилинганидек, интерлейкин — 1 ни ишлаб чиқаради, у эса индуктор (хелпер ҳужайралари учун қўшимча ишора (сигнал) ҳисобланади. Бундан ташқари Т — лимфоцитлар, макрофагларни рағбатлантирувчи интерферон моддасини ишлаб чиқаради.

Т — боғлиқ антигенларига қарши содир бўладиган иммунологик жавоб, Т — субпопуляцияларнинг маълум бир қисми фаолланиши натижасида юзага келади, унда иштирок этадиган ҳужайралар «индуктор» деб номланади. Бу жараён ҳам антигенни тавсия этувчи ҳужайралар билан боғлиқ. Индуктор, Т — лимфоцитларини таърифловчи белги бўлиб, уларнинг IL—2 сек-



7- расм. Интерлейкин-2 рецепторининг тузилмаси

рециясида иштирок этади. IL—2 эффеќтининг юзага келиш чоғида рағбатлантирилган лимфоцитларнинг ташқи қаватида шу омилга нисбатан рецептор экспрессияси содир бўлади. Олинган далилларга қараганда IL —2 барча турдаги ҳужайраларга нисбатан универсал рағбатлантирувчи омил ҳисобланади. IL2—рецепторнинг структурасини батафсилроқ ўрганиш чоғида моноклонал антитаналарнинг ишлатилиши жуда

қулай келди. Ҳозирга келиб маълум бўлишича, IL—2 рецепторининг вужудга келишида икки полипептид (α ва β занжир) иштирок этади. Тинч ҳолатда бўлган Т—хужайралар оз миқдорда альфа занжир (75 КД) ва у билан чамбарчас боғланган бетта занжирга (55 КД) эга бўлади (7-расм). Хужайранинг фаолланиши натижасида, бетта занжир миқдори кескин ошади, унинг миқдори альфа занжирга нисбатан 10 мартаба кўпроқ бўлади (50000; 5000 нисбатда). Иккала занжир жипслашиб, ҳар бири IL—2 ни жуда бўш бириктириши мумкин. Юқори аффинитетга эга бўлган IL—2 рецепторининг бетта занжирини анти—ТАС моноклонал антита-на ёрдамида ўрганиш ва аниқлаш мумкин.

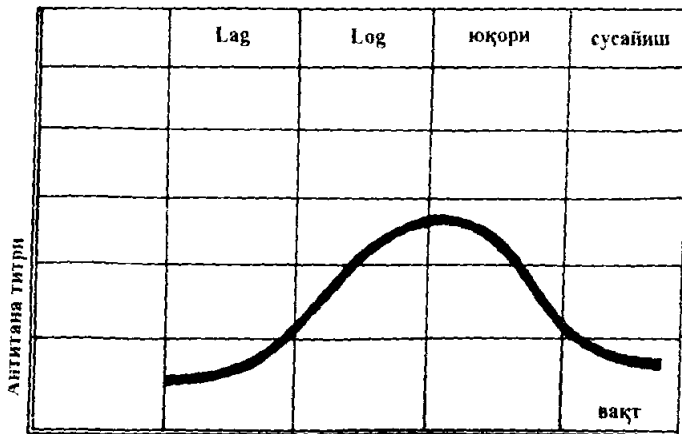
Т ва В хужайра кооперацияси (уюшмоқлиги). Иммунологик жавобнинг мақбул (оптимал) даражаси фақат Т ва В хужайралар орасида содир бўладиган ўзаро таъсир натижасида намоён бўлади. Ҳам бирламчи, ҳам иккиламчи иммунологик жавобнинг юзага келиши учун бу икки туркумга оид хужайралар уюшмоқлиги даркор. Тажриба ўтказиш йўли билан Т ва В лимфоцитларнинг антиген детерминантларига жавобан пайдо бўладиган таъсирланиши аниқланди. Маълум бўлишича, В—лимфоцитлар гаптен детерминантларини, Т—хужайра эса ташувчи молекуладаги детерминантларини аниқлай олади. Назарий асосларга таянган ҳолда Т ва В лимфоцитлар, бир-бирлари билан антиген кўприги орқали боғланган деб таъкидласа бўлади. Бундан ташқари худди макрофаглар каби, В-хужайралар ҳам антигенни тавсия этиш жараёнида, II синфга тааллуқли МНС молекулалари билан ҳамкорликда бўлади. Чунончи, баъзи бир Т—лимфоцитлар ушбу тузилмаларни, ўзларида қисман мужассам этгани учун, Т ва В лимфоцитлар пухта алоқада бўлади. Бу эса шак-шубҳасиз хужайра учун етарли даражада ишора ҳисобланади. Бундан ташқари, В хужайрага Т—хужайранинг эритувчи медиаторлари ҳам таъсир кўрсатади (хелпер омили). Хужайралараро содир бўладиган кооперация жараёнида антиген кўприги хелпер омилининг ҳаракатига муайян шароитлар яратиб беради ва улар В—хужайрага ўз таъсирини кўрсатади.

БИРЛАМЧИ ВА ИККИЛАМЧИ АНТИТАНАЛАР ЖАВОБИ

Иммунологик тизимдаги бегона антигенларга нисбатан содир бўладиган жавоб реакциясининг хусусияти ажойиб бўлиб, у кўпинча антиген табиатга, унинг ор-

ганизм билан бўлган алоқа даврига боғлиқ бўлади. Антиген билан тўқнашувнинг дастлабки даврида содир бўладиган антитаналар ишлаб чиқариш динамикасига назар ташласак, иммунитетни ривожлантирувчи механизм асосларини тушунишимиз мумкин. Агар биз қуён организмга бактерия маҳсулотини, жумладан, столб-няк (қоқшол) анатоксинини киритсак, қон таркибида биринчи антитаналар ҳосил бўлишини бир неча кун кутиш керак. Аста-секин антитаналар миқдори ортиб, энг юқори кўрсаткичга эга бўлади. Маълум вақт ўтгач, уларнинг миқдори камайиб боради. Агар ҳайвонга бир қанча вақтдан сўнг иккинчи маротаба анатоксин киритсак, ундаги жавоб реакциясининг жадаллиги кескин ўзгаради, икки-уч кун ичида антитаналар миқдори ниҳоятда кўпайиб кетади. Ана шундай ўзгариш иккиламчи иммунологик жавобни юзага келтиради, бу антитаналар ишлаб чиқариш жараёнининг ниҳоятда сермаҳсуллигидан далолат беради.

Умуман олиб қараганда, иммунологик жавоб бир неча босқичдан ташкил топади. Латент, яъни яширин даври ичида (кўпинча Lag даври дейилади) антитаналар миқдорини аниқлаб бўлмайди. Ундан кейинги даврда (Log давр) антитаналарнинг ўзига хос синтези жуда авж олади. Яширин давр ичида, қон доирасида озод антигенлар мавжуд бўлади. Шу вақт давомида ҳосил бўлган антитаналар антигенларни ўзига бириктиради ва шу тариқа иммунологик комплексларни келтириб чиқариб, уларни улоқтиради.



8- расм. Бирламчи иммунологик жавоб реакцияси

Бирламчи антитана жавобини характерли қийшиқ чизиқ тарзида ифодалаш мумкин (8-расм). Бирламчи ва иккиламчи иммунологик жавоб реакцияларини бири-бири билан таққослаб кўрсак, улар ўртасида кескин фарқ борлигини кўриш мумкин. Биринчидан, бу жараёнларнинг содир бўлиш вақти турлича бўлиб, иккиламчи иммунологик жавоб жуда қисқа давом этадиган Lag фазасидан иборат бўлади. Иккинчи фарқ бу антитананинг титридир. Иккиламчи жавоб жараёнида «плато» га (шипга етган сатҳи) етган антитаналарнинг сатҳи, бирламчи иммунологик жавобникига нисбатан ортиқ бўлади. Учинчи фарқи шундаки, бирламчи иммунологик жавобда асосий синтез қилинувчи антитаналарнинг синфи IgM-ни ташкил қилади. Ниҳоят, тўртинчи фарқ антитананинг аффинитет хусусиятларига боғлиқ. Антитаналарнинг бу хусусияти асосан, иккиламчи жавоб жараёнида яққол кўринади.

БАВОСИТА ХУЖАЙРА ИФОДАЛАЙДИГАН ИММУНОЛОГИК ЖАВОБ

Бавосита ҳужайра билан ифодаланадиган иммунологик жавоб деб номланишга сабаб шундаки, организмда асосан ички ҳужайра патогенларига қарши содир бўладиган маҳаллий реакцияларда лимфоцит ва фагоцитлар, гуморал омилларга қараганда самарали иштирок этади. Лекин, иммунологик жавобни юзага келтирувчи бавосита — ҳужайра ёки бевосита — антитана билан ифодаланадиган реакцияларни алоҳида кўриб чиқишнинг ҳожати йўқ. Чунки ҳужайралар антитаналар синтезида иштирок этса, ўз навбатида антитаналар бавосита — ҳужайра билан ифодаланадиган жараёнларда алоҳида ўрин тутади.

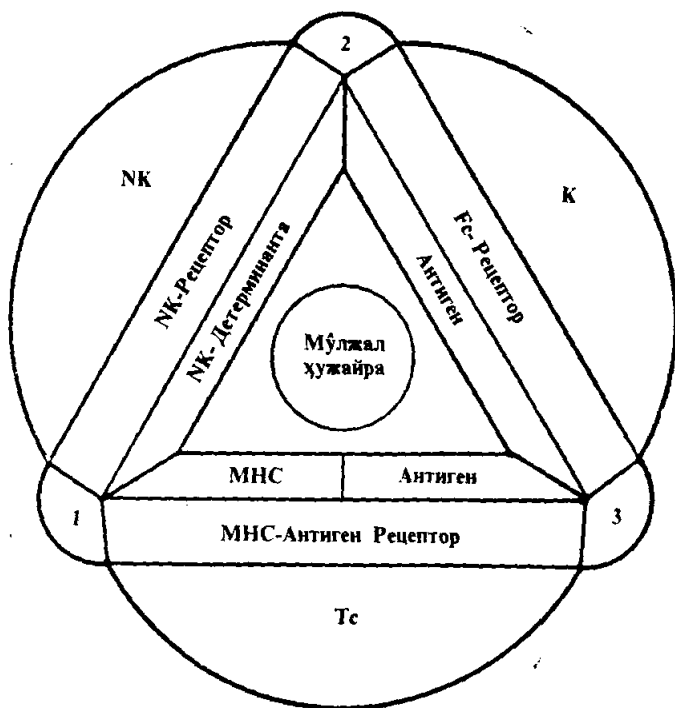
Лимфоид ҳужайраларининг айрим субпопуляцияси мўлжал ҳужайраларни лизис қилиш қобилиятига эга бўлади. Бундай жараён эса ғалаённи юзага келтиради. Бунинг сабаби шундаки, ўзига хос ва ўзига хос бўлмаган киллинг механизмларини вужудга келтиришда бир неча хил рецепторлар иштирок этиб, улар боғланиш ёки бирикшиш жараёнларига жиддий таъсир кўрсатади. Асосий турга онд рецептор — лиганд ўзаро муносабати остида қуйидагилар қатнашади:

а) Т — ҳужайраининг МНС — комплекси билан чегараланган рецепторлари (цитотоксик Т — ҳужайра).

б) NK ҳужайралар ёрдамида фарқ қилинадиган детерминанталар.

в) антитаналарнинг Fc рецепторлари (NK — ҳужайра, антитана билан боғлиқ бавосита ҳужайра цитотоксиклиги).




Цитотоксик Т — ҳужайра икки рецептор ёрдамида (масалан, бирлашган «MHC — антиген» рецептори) мўлжал ҳужайрадаги структураларни фош этиб ҳужумга шайланади. NK ҳужайра (пастда баён этилади) ўзининг махсус сезувчи рецептори ёрдамида мўлжал ҳужайрадаги «ўлжа» детерминантларини фарқлаш хусусиятига эга. Ниҳоят, К — ҳужайралар, антиген билан боғланган IgG молекуласининг Fc парчасини ўзига бириктиради (9-расм).



9-расм. Бавосита-ҳужайралар ёрдамида ифодаланадиган иммунологик жавобнинг уч тури

Т — ҳужайралар барча бевосита — ҳужайра ифода-
лайдиган иммунологик реакцияларда иштирокчи эле-

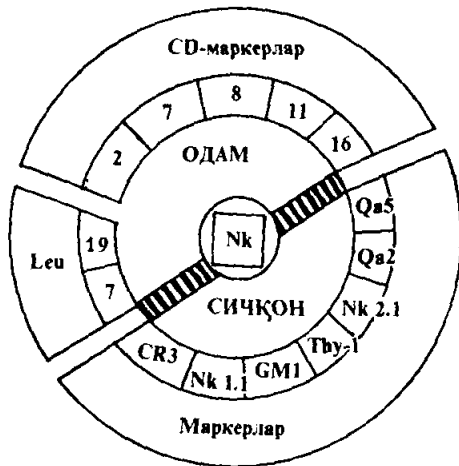
мент ҳисобланади. Т — хелпер ҳужайрасининг иммунологик жавоб реакцияси жараёни давомида яна бир муҳим аҳамияти — бу бошқа турдаги ҳужайраларнинг (масалан, эффектор Т — лимфоцити) кейинги вазифаларини аниқлаб беришидир. Мисол қилиб, Т — хелпер эффектор ҳужайраларининг бегона антигенни фош этишга чорланишини келтириш мумкин. Маълум бўлишча, цитотоксиклик вазифаси юкланган Т — лимфоцит, бегона антиген комплексини, I синфга аъзо бўлган МНС — маҳсулоти билан бирга аниқлай олади, у эса юқорида эслатилганидек барча нуклеотид ҳужайра таркибидан ўрин олган. Шу билан бирга, Т — хелпер ҳужайраси кўпчилик инвитро антигенига қарши пролиферация қобилиятига эга бўлган Т — ҳужайранинг бегона тузилмаларини МНС-нинг II синф маҳсулотлари билан уюшмада аниқлай олади (10-расм). МНС маҳ-

Эффектор ҳужайра	Боғланиш тузилмаси	Мўлжал ҳужайра
Тс-цитотоксик ҳужайра	МНС-Антиген/рецептор	
Nk	Nk-детерминант	
K	Fc-рецептор, антиген, IgG	

10-расм. Ҳужайралар ёрдамида амалга ошадиган цитотоксиклик

сулоти билан чегараланган (рестрикция) цитотоксик Т — ҳужайралар — бу кичик лимфоцит субпопуляциясининг таркибидан ўрин олиб, уларнинг келиб чиқишига ўтмишдош (прекурсор), литик қобилиятини ўзида жамламаган, ҳужайралар сабабчи бўлади. Кўпчилик

CD8 бўйича тамғаланган ҳужайралар антигенни HLA— А, В ва С молекулалари билан биргаликда фарқлайди. МНС бўйича рестрикцияланган Т — ҳужайраларнинг тахминан 10 фоизи CD 4 маркерига эга, уларнинг чегараланиш элементлари HLA=DR, DQ ва DP молекулалари ҳисобланади. Юқорида қайд этилганидек, иммунологик жавоб реакцияларида, МНС бўйича рестрикцияга асосланган цитотоксик Т — лимфоцитларидан ташқари, қарама-қарши ва ўзига хос бўлмаган, МНС билан чегараланмаган киллер ҳужайралари ҳам фаол қатнашади. Лимфоцитнинг ўта гетероген субпопуляциялари орасида худди шу хусусиятни ўзида гавдалаштирган ҳужайралар ҳам мавжуд. Улардан бири — талоқ ва периферик қон таркибида учрайдиган, илмий адабиётларда «табiiий қотил» деб номланадиган ҳужайралар (Natural killer cells.). Иккинчиси — интерлейкин—2 ёрдамида фаол ҳолатга келадиган ва лимфокин ёрдамида фаолланувчи қотил ҳужайра (Lymphokine Activated killer Cells, Lак) ҳисобланади. Учинчи турдаги ҳужайра ўзига хос бўлмаган киллинг фаоллигини намоён эта оладиган ва лимфоцитларнинг махсус аралашган реакциясида (MLC) қатнашувчи ҳужайра ҳисобланади. NK ҳужайралар катта гранулали ҳужайралар сафидан чиққан бўлиб, улар одамдаги периферик лимфоид қон ҳужайралари ҳажмининг тахминан 5 фозини ташкил қилади. Кўпчилик ҳолларда NK ҳужайра CD16+, NKH1, CD3 — фенотипларини намоён этади. NK субпопуляциясининг мавжудлиги, 70 йиллар ўртасида, баъзи бир ўсимта ва вирус билан ифлосланган ҳужайраларни тўғридан-тўғри лизисга учратиш қобилияти асосида аниқланган эди. Шу аснода NK ҳужайраси, ўсимтанинг ўсишида ва патоген инфекциядан муҳофаза этишда муҳим вазифани бажариши ҳақидаги тасаввур шаклланганди. NK — ҳужайрасига таъриф бериш бирмунча қийин, чунки ҳозиргача бу ҳужайралар қайси бир ҳужайра чизигига тааллуқли эканлиги номаълум. Дастлаб, NK ҳужайра Т ва В лимфоцитларидан кескин фарқ қилади деб тасаввур қилинса, ҳозирги кунда унинг акси, яъни Т — лимфоцитига ўхшашлиги тўғрисида маълумотлар жамланган. Бундай фикр учун асос бўлиб, Т ва NK ҳужайралари сиртқи маркерларининг умумий ўхшашлиги ҳисобланади (CD2, CD7, CD1, CD16, CD18, CD25, CD38, CD45, Leu7), 11-расм. Маълумотларга қараганда NK ҳужайрасининг организмдаги вазифалари жуда кўп, масалан, бирламчи ва метастатик ўсимтанинг



11-расм. Одам ва сичқон НК-ҳужайраларига тааллуқли сиртқи маркерлари

Ўсиш жараёнини назорат қилиш, микроб инфекцияларидан организмни муҳофаа этиш, улғайиш жараёнини назоратлаш, медиаторлар ишлаб чиқариш, гемопозитик ҳужайраларнинг пролиферация ва даражаланишини назорат этиш ва бошқалар.

НК — моноклеар ҳужайраларнинг мустақил, тимусдан холи бўлган популяцияси ҳисобланади. Уларни кўп миқдорда периферик қон, талоқ ва ўзга аъзолар таркибидан учратиш мумкин. Уларнинг келиб чиқишида суяк кўмигининг аҳамияти жуда катта. Баъзан НК ҳужайраларини тимусдан учратиш мумкин. НК ҳужайраларининг цитотоксиклик қобилияти турли аъзоларда турличадир. Бу ҳужайралардан ташқари, лимфокин билан фаоллашадиган киллер ҳужайра популяцияси ҳам борлиги маълум бўлди (LAK). Улар эҳтимол, алоҳида ҳужайра чизиғини намоён қила олар, ammo IL—2 таъсири остида фаоллашади. Бугунги кунда шу популяцияга оид бўлган ҳужайраларнинг ўсимтага қарши таъсири жадал равишда ўрганилмоқда. Кўпчилик илмий изланишлар натижасида, киллер фаоллигига эга, ўзига хос бўлмаган, аралашган ҳужайра популяцияси ҳам мавжуд эканлиги маълум бўлди. Агарда периферик қон ҳужайралари, аутологик ўсимта ёки лимфоцитларнинг аралашган тизими ёрдамида рағбатлантирилса, CD3+CD8+ фенотипига эга, MHC 1 синф

бўйича чегараланган цитотоксик ҳужайралар намоён бўлади. Бу популяциядаги лимфоцитлар носпецифик «қотиллик» фаоллигига эга бўлган хусусиятни ўзларида сақлаб қолади.

К — ҳужайралар сенсibiliзацияга учрамаган махсус субпопуляция ҳисобланади. Улар антитаналар иштирокида комплемент ёрдамсиз, ўзга антитаналар билан боғланган мўлжал ҳужайраларини парчалашда фаол қатнашади. Шунинг учун, ҳозирда К — ҳужайраларига киллер лимфоцитининг махсус популяцияси деб қаралади. Бу ҳужайралар одам организмидаги қон таркибининг тахминан 1,5—2,5 фоизини ташкил қилади. Уларнинг асл табиати маълум эмас, лекин шунга қарамасдан уларни IgG нинг Fc қисми бўлган Т — лимфоцит ёки 0 лимфоцитлар сафига киритишади. К — ҳужайралар фагоцитоз вазифасини ўтай олмайди; уларни нейлон толаси, елим ва ойнага ёпишиш қобилиятига эга бўлмаган, морфологик жиҳатдан ўта гетероген субпопуляциялар қаторига киритишади.

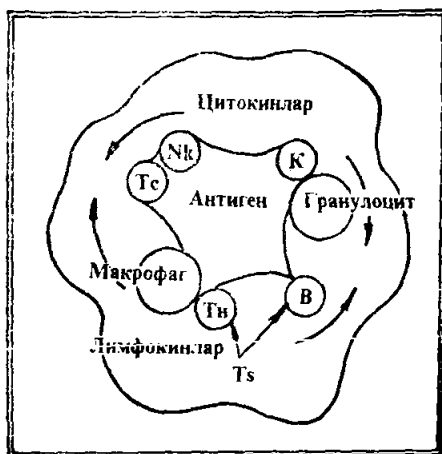
К — ҳужайра, ўзининг ташқи қават маркерлари бўйича, Т ҳужайрага жуда ўхшаб кетади. Улар орасида икки хил субпопуляцияни ажратиш мумкин: биринчиси E(+) (қўй эритроцити билан розетка ҳосил қилувчи) ва иккинчиси E(-) (бундай розетка ҳосил қилмайдиган). К — ҳужайранинг E(+) субпопуляцияси қуйидаги маркерларга эга: T3, T4, T5, T6, T8, T9 ва T10. К — ҳужайраларнинг тахминан 40—50 фоизи Т лимфоцитлари ҳисобланади. К — ҳужайранинг цитотоксик таъсири, мўлжал — ҳужайра билан ўзаро муносабатда бўладиган, IVG синфига тааллуқли иммуноглобулинлар билан боғлиқ, ўзига хос равишда амалга оширилади. Бундан ташқари, К — ҳужайранинг тахминан 20 фоизи C3b комплемент компонентига нисбатан рецепторга эга.

ЛИМФОКИНЛАР

Гуморал ва ҳужайравий иммунологик жавоб реакцияларини келтириб чиқарувчи компонентнинг — иммунитетни ҳосил қилишдаги ўрни жуда муҳим. Кўпчилик ҳужайравий реакцияларнинг амалга ошишида гормонларга ўхшаш эффектор молекулалари иштирок этади. Бундай молекулалар иммунологик жавоб жараёнида медиаторлик вазифасини бажаради. Барча иммунологик медиаторларни, уларнинг бажарадиган вазифалари ҳамда эффектор ёки мўлжал — ҳужайрага нисбатан кўрсатадиган таъсирига қараб таснифлаш

мумкин. Иммунологик тизим фаолиятига қараб медиаторларни икки асосий гуруҳга ажратиш мумкин:

— эффектор вазифасига эга бўлган моддалар ва эффектор — ҳужайра вазифасини ўзгартира оладиган модда — омиллар. Бугунги кунда мўлжал — ҳужайраларга муносиб равишда цитотоксик ва цитостатик таъсир кўрсатувчи турли хил субстанциялар ажратиб олинган. Лимфокинлар (лимфоцит ёрдамида вужудга келувчи субстанциялар), монокинлар (моноклеар фагоцитлар томонидан ишлаб чиқариладиган турли моддалар) ва цитокинлар (фибробласт ва бошқа ҳужайралар томонидан амалга ошириладиган синтез) шундай



12- расм. Бавосита-ҳужайра ифода-лай- диган иммунологик жавоб реакцияси со- ҳаси. Антигенни тавсия қилувчи ҳужайра- лар одатда антигенга маълум миқдорда ишлов бериб, уни ёрдамчи Т-ҳужайра- ларга узатади. Улар ўз навбатида, В- лимфоцитларни ва турли таъсирга эга бўлган (Тс, НК, К, макрофаг, грануло- цит) ҳужайраларни ҳаракатга келтиради. Бундай таъсир асосида лимфокин ва цитокинларнинг фаол иштироки ётади.

субстанциялар ҳисобланади (12- расм). Лимфокинлар- га — лимфотоксин (ЛТ) кирди. ЛТ — бу цитотоксин ва цитостатик медиатор бўлиб, у Т, В — лимфоцитлар ҳам- да НК — ҳужайралари ёрдамида ажратиб чиқарилади. У ўз таъсирини аллергик реакциялар давомида, пато-

генни организмдан чиқариб ташлаш вақтида кўрсатади. Бу медиатор оқсил комплексида ташкил топиб, уч хил шаклда учрайди (ЛТ α , β , ва γ). Эффе́ктор медиаторларидан яна бири лейкорегулиндир (ЛР). Бу медиатор табиий қотиллик хусусиятига эга. У ФГА (фитогемаг-глютинин) билан рағбатлантирилган мононуклеар фагоцит ҳамда К—562 чизигига таалуқли ҳужайралар таркибидан ажратилади. ЛР—медиатор сифатида, одамдаги глиобластома ҳужайрасидаги ДНК—синтезини сўндиради.

Табиий киллер, цитотоксик омил (ТКЦО)—бу жуда самарадор медиатор бўлиб, турли ўсимликлардаги мўлжал—ҳужайраларга цитотоксик таъсир кўрсата олади. У одамдаги периферик қон лимфоцитлари ёрдамида юзага келади. Бундан ташқари, одам организмидagi моноцитлар цитотоксик омил (ЦО) деб аталадиган монокиннинг синтезида иштирок этади. Бу медиатор турли ҳужайралар таркибида ДНК синтезини сўндирувчи хусусиятга эга. Одамдаги нормал глобулин (ОНГ) ҳам медиатор ҳисобланади. У зардоб таркибидаги ноёб модда сифатида учрайди. ОНГ ўсимталарга қарши жиддий таъсир кўрсатиш хусусиятига эга.

Бошқа турдаги бир қанча медиаторлар, иммуномодуляторлар деб аталган. Бундай медиаторлар таркибига интерферон (IF) ва интерлейкин (IL) киради. Интерферонлар—бу гликопротеидларнинг гетероген гуруҳи бўлиб, организм таркибида микроорганизмларга жавобан ажратилиб чиқарилади. Бу медиатор НК ҳужайраларининг цитотоксик фаоллигини кучайтиради, мўлжал—ҳужайра цитолизиди фаол қатнашади. Интерферонларнинг ҳозирги кунда маълум бўлган уч тури мавжуд (α , β ва γ), уларнинг ҳамжиҳатликдаги таъсир кучи, алоҳида таъсир кўрсатишигига қараганда сезиларли бўлади. Интерлейкин—1 оқсил модда, унинг молекуляр оғирлиги $12-13 \times 10^3$ га тенг, синтезини макрофаглар амалга оширади. Одам организмнинг паразит микроорганизмларига қарши курашувчи асосий медиатори ҳисобланади. Интерлейкин—1 ички муҳитни доимий сақлаб турувчи, жигар регенерациясида қатнашувчи ва ўсимталарга қарши кураш олиб борувчи омил саналади. У цитотоксик Т—лимфоцит, К ва мононуклеар фагоцитларнинг фаоллигини янада кучайтириб беради. Интерлейкин—2 ёки Т—ҳужайранинг улғайиш омили турли лимфоид ҳужайраларидан ажратилиб чиқарилади, у цитотоксик Т—лимфоцит ва НК—ҳужайранинг функционал фаоллигини янада оширади.

Медчатэрлар оиласи

Оила	Вакиллари	Содир бўлиш жойи	Таъсири
Интерферон	α -интерферон (IFN γ) β -интерферон (IFN- β) γ -интерферон (IFN γ)	лейкоцит — Т, К—хужайра	вирусга қарши вирусга қарши макрофаг фаолланиши, лимфоцит адгезияси
Интерлейкин	интерлейкин 1 α IL—1 α интерлейкин 1 β IL—1 β интерлейкин 2 IL—2 интерлейкин 3 IL—3 интерлейкин 4 IL—4 интерлейкин 5 IL—5 интерлейкин 6 IL—6	макрофаг, В—хужайра, қатта гранулоцит лимфоцит Т—хужайра Т—хужайра Т—хужайра Т—хужайра Т—хужайра Т, В хужайра макрофаг	лимфоцит фаолланиши, макрофаг стимуляцияси, лейкоцит адгезияси Т—хужайра ўсиш омили колония ҳосил қилишни рағбатлантирувчи омил В—хужайра ўсиш омили В—хужайра ўсиш ва даражаланиш омили В—хужайра ўсиш ва даражаланиш омили
Ўсимталарнинг некроз омили	TNF α TNF β лимфотоксин	макрофаг, лимфоцит, Т—хужайра	макрофаг, гранулоцит ва цитотоксик хужайраларнинг фаолланиши
Колония ҳосил қилишни рағбатлантирувчи омилар	макрофагнинг М—CSF гранулоцитнинг G—CSF макрофаг ва гранулоцитнинг GM—CSF	моноцит макрофаг Т—хужайра, макрофаг	бўлиниш ва даражаланишни рағбатлантириш

Интерлейкин—3 Т—хелпер лимфоцитлар ёрдамида синтезланади. Унинг асосий хусусиятларидан бири пролифератив жараёни жадаллаштиришдир, у тўқима базофиллари сонини назорат этиб туради. Бугунги кунда, кашф қилинган интерлейкинлар сони тобора ошиб бормоқда, улар ва бошқа медиаторлар тўғрисидаги қисқача маълумот 6-жадвалда акс эттирилган.

Медиаторларнинг яна бири, ўсимликларнинг некроз омили таърифига алоҳида тўхталиш зарур. Организмда бу омил бактериял инфекция чоғида ҳосил бўлиб, сич-

қонлардаги ўсимталарнинг нобуд бўлишига олиб келади. Даствлаб, бу омил (tumor necrosis factor) ўсимталарга қарши жавоб хусусиятига кўра ажратиб олинган эди, кейинчалик маълум бўлишича у иммунологик жавоб ва яллиғланиш реакцияларида ҳам марказий бошқарувчи молекула вазифасини бажарар экан. Бу модда цитокинлар оиласига киради. Полипептиднинг таркибини 157 аминокислота ташкил қилади. 1984 йилда шу омилни кодлайдиган геннинг клонлаштирилиши амалга оширилди. Демак, ўсимталарнинг некроз омили икки асосий вазифани бажаради, яъни ўсимталар ўсишини назорат қилиш ва микроорганизмларга қарши курашиш. Бу омил синтезини макрофаглар амалга оширади.

Иммунологик тизимнинг бошқа медиаторлари тўғрисида ҳам маълумотлар олинган (уларнинг баъзилари 5-жадвалда кўрсатилган). Улар орасида диққатни ўзига жалб этувчиларидан бири бу антитана ишлаб чиқарувчиларнинг рағбатлантирувчиси бўлиб, унинг асосий вазифаси В — лимфоцитнинг антитана ишлаб чиқариш жараёнини жадаллаштиришдир.

ИММУНОЛОГИК ЖАВОБДАГИ ГЕНЕТИК НАЗОРАТ

Маълум бўлишича, иммунитет тизимида, ҳаттоки оддий антигенга нисбатан содир бўладиган ҳар қандай жавоб реакцияси, гистомансублик комплексининг маълум бир қисмидан жой олган ўзига хос ген ёрдамида назорат қилинади. Мана шундай назоратга дахлдор генлар, ўзига хос иммунологик жавоб генлари деб аталади (IR — ген, immune response).

Иммунитет тизимини ўрганиш жараёнида бундай фавқулоддаги ҳодисанинг рўй бериши, ҳайвон организмга киритилган оддий аминокислотали полимернинг иммуногенлик хусусиятини текшириш натижасида юзага келди. Масалан, H2b — гаплотипига эга бўлган сичқонлар сунъий, тармоқланиб кетган (T, G)—A—L полипептидига нисбатан жуда юқори жавоб берсалар, H—2K гаплотипли сичқонлар эса шу полипептидга қарши ўта паст реакция билан жавоб қайтаради. Бошқа сўз билан таърифлаганда, H—2 в гаплотипли сичқонлар (яъни H—2 комплексининг маълум бир ген гуруҳига эга бўлган)—(T, G) A—L га нисбатан юқори реактив ҳисобланади. Бунинг сабаби, H—2 комплексидан ўрин олган, махсус IR генларнинг борлигида. Бошқа сунъий полимер —(H, G)—A—L (тирозин ўрнига

гистидин киргизилган) билан иммунизация қилинган сичқонлардаги иммунологик жавоб реакциясининг ҳолати, умуман тескари бўлиб (Т, G)—А—Lга нисбатан суст жавоб берувчи сичқонлар, бошқа полимерга нисбатан ўта реактив бўлиб чиқди. Шундай қилиб, ушбу чизиққа тааллуқли сичқонларнинг юқори ва паст жавоб реакциялари антигеннинг хусусиятига боғлиқ бўлади. Бундай боғлиқликни фақат аниқ тузилмага эга бўлган антигенларни таққослаш йўли билан аниқлаш мумкин, чунки ҳар бир антиген детерминантасига нисбатан бўлган иммунологик жавоб реакцияси, алоҳида IR — ген билан назорат этилади. IR — ген маҳсулотларининг функционал фаоллиги биринчи навбатда уларнинг ўзига хос хусусиятига боғлиқ. Лекин, юқорида келтирилган мисолда Т — ҳужайра фаолияти кўзда тутилган бўлса, бу В — ҳужайраларга тааллуқли эмас, чунки реактив ва ареактив ҳайвонларда В — ҳужайралар ўртасида фарқ деярли йўқ, яъни улар ушбу антигенга нисбатан антитаналарни яхши ишлаб чиқаради. Мана шу охириг жумлада, IR — генларининг иккинчи жиҳати ўрин олган; улар фақат Т — лимфоцитларининг реактивлигини ифодалаб беради (хелпер, ўта сезувчанликнинг секинлашган турдаги эффекторлари, пролиферацияга учрайдиган Т — ҳужайралар ва бошқалар). IR — генларининг тўғридан-тўғри реактив Т — лимфоцитлари билан бўлган алоқаси, уларнинг яна бир сифатини яққол кўрсатиб беради. Улар ўз реактив хусусиятларини ҳар қандай оқсил детерминантасига нисбатан кўрсатиб қолмасдан, балки фақат Т — лимфоцит пайқайдиган детерминантларга нисбатан кўрсатади.

Турли антигенларга нисбатан иммунологик жавоб хусусиятларини батафсил ўрганиш натижасида шу нарса аён бўлдики, гистомансубликнинг бош комплексидан ўрин олган I R — генларнинг иммунологик жавоб назорати умумий қоида ҳисобланади. Сичқонлар организмида, кўпгина антигенларга қарши содир бўладиган иммунологик жавоб реакцияси, МНС нинг I—A ҳудудида жойлашган ген (генлар) ёрдамида назорат қилинади. Бундан ташқари, яна бир бошқа катта гуруҳ антигенларига қарши мавжуд бўладиган иммунологик жавоб, ушбу комплекснинг I—E ҳудудидаги генлар назорати остида ётади. Бамисоли қоида каби, I—E ген назорати билан юзага келадиган иммунологик жавоб учун, I—A ҳудудининг «жавоб берувчи» аллеллари ҳам бўлиши лозим. Бу жавобнинг ривожини учун МНС нинг

ҳам у, ҳам бу ҳудудларининг «жавоб берувчи» генлари бўлиши керак.

Ҳозир, I R — генлар ёрдамида амалга ошадиган иммунологик жавоб реакцияси, турли хил антигенларга нисбатан ўрганилиб, баён этилган, бу айниқса сичқон организмда батафсилроқ текширилган. 7-жадвалда турли антигенларга нисбатан ўрнатилган IR — ген назорати акс эттирилган.

7-жадвал

МНС-қошидаги турли антигенларга нисбатан IR-генлар назорати.

Антигенлар	МНС-локуслари	
	I—A	I—E
Аминокислота полимерлари Поли /CLy. ALa. Tyr/ «—»/«—» Lys. ALa/ «—»/«—»«—» Phe «—»/«—»«—» Tyr/ /T, G/—A—L /Phe, G/—A—L	+	+
Оқсиллар инсулин лизозим миоглобин цитохром с	+	+
А.л.тоантигенлар Thy—1.1 миеломали IgA /BALB/c/	+	+

I R — генлар иммунологик жавобнинг турли турларини келтириб чиқаради. Тимусга боғлиқ бўлган антигана жавоби; ўта сезувчанликнинг секинлашган тури; МНС — рестрикциялашган хелпер ва пролифератив жавоби, лимфокин ишлаб чиқарувчи Т — ҳужайраларни ҳосил қилиш; антигенспецифик цитотоксик Т — ҳужайраларнинг етишуви шулар жумласидан. Иммунологик жавобнинг I R — генлар назорати фақат МНС бўйича чегараланган Т — ҳужайралар иштирокида амалга ошади, яъни I R — генига боғлиқ бўлган Т — ҳужайра жавоби МНС — маҳсулотлари воситасида чегараланган (рестрикциялашган) бўлади. Рестрикция элементларини назорат қилувчи генларнинг ўзлари ҳам МНС нинг II синф генлари орасида ётади. Бугунги кунда тўпланган далилларга кўра, рестрикция элементла-

ри қиёфасида МНС комплексининг II синф молекулари бош кўтаради. Юқорида эслатиб ўтилганидек, IR — ген (генлар) цитотоксик Т — лимфоцитларининг жавобини ҳам назорат эта олади. Маълум бўлишича баъзи бир цитотоксик Т — лимфоцитлар, мўлжал — ҳужайра унга специфик бўлган антиген экспрессиясини амалга оширган ҳолдагина, функционал жиҳатдан фаол бўлишлари мумкин.

Цитотоксик Т — лимфоцит бир вақтнинг ўзида ҳам бегона антиген, ҳам Н — 2К ва Н — 2D ҳудудининг ген маҳсулотларини аниқлай олади. Бунда, цитотоксик Т — лимфоцитлар томонидан аниқланадиган рестрикция элементлари МНС — нинг I синф молекулалари ҳисобланади (МНС нинг К ва D вилоятлари). Масалан, А — грипп вирусига бўлган цитотоксик жавоб, Н — 2 комплексидаги К локус генлари ёрдамида амалга оширилади, Сендай вирусига эса Н — 2 локус гени дахлдор.

IR — ГЕН МАҲСУЛОТИНИНГ ТАБИАТИ

I R — ген функциясини плазматик мембранадаги I a — молекула бажариши исботланди. Буни исботлайдиган биринчи далиллар инбред денгиз чўчқаларининг Т — ҳужайраларини ўрганиш жараёнида кўзга ташланган (улардан бири 2 — реактив чизиқ ва иккинчиси 13 — ареактив чизиқ). Бу икки чизиққа тааллуқли ҳайвонлар бир-бирларидан I — соҳа бўйича фарқ қилганлари учун, IR — генининг фаолияти учун албатта Ia оқсилларининг экспрессияси кераклигини кўрсатиб берди. Демак, I R — генлар функцияси, Т — ҳужайралар билан алоқада бўлган баъзи бир ҳужайралар сафида амалга ошади. Мана шундай ҳужайралардан бири антигенни тавсияловчи ҳужайра ва В — лимфоцит бўлиши мумкин. Иммунологик жавоб реакцияси жараёнида I R — генларининг функционал таъсири асосини қисқача қилиб шундай ифодалаш мумкин: бош гистомансублик комплекси бўйича рестрикцияланган Т — ҳужайра бир вақтнинг ўзида бегона антигеннинг эпители (алоҳида антиген детерминант) ва II синф молекулаларининг гистотопи (антигенни тавсия этувчи ҳужайра ташқисидagi II синф молекуласининг қисми) фарқ қилади. Лекин, ушбу антигенга нисбатан организм ареактив бўлиши мумкин, чунки унда антигенга қарши нормал иммунологик жавобни келтириб чиқарувчи I R — ген мутлақо бўлмаслиги мумкин. Бунинг устига, шу ареактив организм таркибида бу антиген, тавсияловчи ва

В — ҳужайралардаги I а тузилмалар билан ўзаро келишмовчи жуфтликни келтириб чиқаради. Бу деган сўз, ёки антиген ва I а — молекуласи ўртасида умумман ягона комплекс содир бўлмайди, ёки бу комплекс бунёдга келса ҳам, унда ўзига хос T — ҳужайралари бўлмайди (бошқача қилиб айтганда, бу T — ҳужайра репертуаридаги нуқсон ҳисобланади). Ниҳоят, I R — генлар назорати туфайли амалга ошадиган иммунологик жавоб, MHC гаплотиплари ва одамнинг баъзи бир хасталиклари асосида ётиши ҳам мумкин.

ИММУНОЛОГИК ТОЛЕРАНТЛИК

Иммунологик толерантлик — бу организмнинг, ўзига хос антигени билан иммунологик реакцияга киришиш қобилиятини қисман ёки тўлиқ йўқотиш ҳолати ҳисобланади. Бошқача ифодаланганда толерантлик-иммунологик жавобнинг ҳозир бўлмаслиги ёки иммунологик ареактивлик демакдир. Бундай ҳолат юзага келишининг бир неча хил сабаблари бўлади. Бу таърифга қўшимча қилиб, генетик жиҳатдан ифодаланган толерант ҳолатни фарқ қилиш кераклигини алоҳида айтиш зарур. Юқорида таъкидланганидек, толерантлик ҳолати ёки қисман ёки тўлиқ бўлиши мумкин. Қисман толерантлик ҳолати намоён бўлганида иммунологик жавоб реакцияси жиддий равишда сустлашади, тўлиқ ҳолатда эса у умуман аниқланмайди. Иммунологик толерантлик ҳолати концепциясининг шаклланиши жараёнига назар ташлар эканмиз, унинг ривожигадаги уч асосий босқични ажратишимиз мумкин. Биринчи босқичда аён бўлдики организмга юқори миқдорда киритилган антиген, унда ўзига хос жавоб бермаслик ҳолатини келтириб чиқаради. Бундай антигенларга — дифтерия токсоиди, пневмококк полисахариди ва баъзи бир оддий кимёвий моддалар мисол бўлиши мумкин. Иммунологик толерант ҳолатни ўрганишдаги иккинчи босқичда аён бўлишича — эмбрионнинг ривожланиш даврида антигеннинг маълум бир вақт ичида сақланиб туриши туфайли, ўзига хос ареактивлик келиб чиқади (дизигот қорамол эгизакларининг гемопоестик химераси, неонатал сичқон химераси ва бошқалар). Ниҳоят, учинчи босқичда маълум бўлишича толерант ва иммунитет ҳолатларини барча антиген синфларига нисбатан келтириб чиқариш мумкин, у антиген миқдорига боғлиқ бўлади. 1945 йил R. Owen биринчи бўлиб, иммунотолерантлик ҳолатини намоён қилиб берди. У дизигот

эгизак бузоқларда, монозигот эгизаклардан фарқ қиладиган, лекин бир организмда учраши мумкин бўлмаган қон гуруҳининг комбинациясини кузатишга муваффақ бўлди. Унинг тахминига кўра эмбрионлар она қорнида ривожланаётган вақт давомида, уларнинг йўлдошлари бир-бирлари билан битиб кетиб, гемопозтик ҳужайраларнинг алмашилишига олиб келиши керак эди. Мана шундай ҳолат эритроцитар мозанка ёки ҳужайра химераси деб аталган. Кейинчалик эса, Р. Medawar ва М. Hasek тадқиқот йўли билан худди шундай химераларни яратишга муяссар бўлдилар. Р. Medawar тажриба давомида янги туғилган сичқон чизигига, иккинчи сичқон чизигининг талоқ ҳужайраларини киритиши натижасида ўзига хос толерантлик ҳолатини келтириб чиқарган. Бундай толерантлик тери трансплантатиغا нисбатан содир қилинган (13-расм).

Тахминан, шунга ўхшаш тажрибани М. Hasek ҳам ўз лабораториясида амалга оширган. У қон томирла-



13-расм. Тери трансплантатиغا нисбатан содир бўладиган толерантлик ҳолати схемаси

рини бириктириш йўли билан ривожланувчи қушлар ҳомиласининг парабиоз ҳолатини келтириб чиқарди. Парабиоз туфайли, тажриба учун олинган зотлар бир-бирларига нисбатан ўзаро толерантликка эришади (парабиоз туфайли шерик зотларда тери трансплантатлари битиб кетади).

Ушбу олинган далиллар асосида, Бернет ва Феннер иммунологик толерантлик ҳолатини ўрганиш йўналишида оламшумул назарий асосни яратиб бердилар. Бу назарий таълимотга асосан, ҳар қандай ҳайвон организи бегона бўлган барча макромолекулаларга қарши антитана ҳосил қилиш билан гиперсезувчанликнинг секинлашган тур реакцияси билан жавоб беради, аммо шахсий тўқима компонентларга қарши иммунологик жавоб содир бўлмайди. Демак, улар «ўзлариникини», бегоналардан фарқлаши керак. Бернет ва Феннер фикрларига кўра, тирик организм аутоиммунологик реакциялардан муҳофаза этилиши учун ўзининг шахсий компонентларини фарқлай олиш сифатини, иммунологик тизим вояга етгунга қадар орттириши керак. Лимфоид тизимга шахсий антигенларнинг эмбрионал давр орасида таъсир этиши туфайли, организмда ўз молекулалари учун ўзига хос толерантлик ҳосил бўлади. Мана шундай феноменнинг мавжудлиги туфайли организмнинг шахсий компонентларига нисбатан иммунореактив юз бермайди. Шунинг учун агарда бегона ҳужайралар организмга туғилишдан олдин тушса, улар кейинчалик бутун ҳаёт даврида «ўзлариники» деб акс этилади. Шундай қилиб, юқорида баён этилган талқинларга мувофиқ, толерантликни — аутоиммун касалликларга қарши яратилган табиий мудофаа механизми деб тасаввур қилиш ўринлидир.

Ҳозирги вақтда маълум бўлишича, толерантлик ҳолатини фақатгина чақалоқларда эмас, балки катта ёшдаги организмларда ҳам келтириб чиқариш мумкин, лекин бунда антигеннинг миқдори анча кўп бўлиши керак. Бундан ташқари баъзи бир антигенларни организмга оз миқдорда, кўп маротаба киритиш йўли билан ҳам толерантлик ҳолатини юзага келтириш мумкин. Шу тарзда антигеннинг миқдорига қараб, толерантликнинг таъсири ва бошқалар толерантлик ҳолатини Антигеннинг миқдори, унинг физикавий хусусияти, организмнинг умумий физиологик ҳолати, генетик омилларнинг «қуйи» ва «юқори миқдорини» аниқлаш мумкин. юзага келтиришда катта аҳамиятга эга. Жумладан антигеннинг миқдори қанчалик кўп бўлса, толерант-

лик сатҳи шунчалик юқори бўлиб, у узоқ вақт давом этади. Айрим тажрибаларда кузатилишича антиген сифатида оқсил қўлланилганида (кекса сичқонларда) ана шу оқсил антигенига нисбатан толерантлик антигеннинг кўп ва кам миқдориди (иммунизация миқдорига нисбатан олинганда) намоён бўлди. Бу ҳолат толерантликнинг юқори ва қуйи доиралари деб номланган. Паст доирали толерантлик шу тажрибаларда ареактив Т-хелпер популяциясига мос келган бўлса, юқори доирали толерантлик эса специфик, ареактив Т-хелпер ва В-ҳужайраларини ифодалайди.

Толерантликнинг содир бўлишида антигеннинг концентрациясидан ташқари унинг организмга киритиш усули ҳам муҳим аҳамият касб этади. Масалан, кимёвий жиҳатдан фаол бўлган гаптенлар зонд орқали меъда ёки қатқорин венасига киритилса, улар толерантлик ҳолатини келтириб чиқаришни рағбатлантиради. Гаптен билан конъюгацияга келтирилган синген макрофаглари вена орқали организмга киритилса, улар ҳам толерантликни келтириб чиқаради. Иммунологик толерантликнинг келиб чиқиши антигеннинг барқарорлигига (персистенция) ҳам боғлиқ. Толерантлик ҳолатининг узоқ вақтгача давом этиши, антигеннинг организм циркуляциясида бўлган вақти билан ўлчанади. Тирик ва бўлганишга қобилияти бўлган ҳужайраларни организмга киритиш йўли билан содир қилинган иммунологик толерантлик, шу зотнинг бутун ҳаёти даврида давом этиши мумкин.

Толерантлик ҳолатига жиддий равишда генетик омиллар таъсир кўрсатади. Умумий шаклда бундай боғлиқликни қуйидагича таърифласа бўлади, реципиент ва трансплантат орасида генетик фарқлар қанчалик кўп бўлса, толерантлик содир қилиш шунчалик мушкулдир.

Эмбрионга бошқа зоологик турга тааллуқли зотнинг ҳужайраси киритилса, бундай ҳолда толерантлик келиб чиқмайди ёки содир бўлган толерантлик жуда суст ва қисқа вақт давом этади. Яққол намоён бўладиган ва узоқ вақт сақланиб турадиган толерант ҳолатни филогенетик ва бир-бирига яқин қариндош турлар орасида содир қилиш мумкин. Изоантигенлар таркиби билан фарқланувчи организмлар орасида содир бўладиган толерантлик учун юқорида кўрсатиб ўтилган асосий қоида сақланиб қолади, яъни донор ва реципиент ўртасида қариндошлик кучи қанчалик кўп бўлса, толерантлик содир бўлиши шунчалик осон бўлади.

Толерантлик ҳолатининг содир бўлишида лимфоцит популяцияларининг вазифаси катта. Иммунологик толерантлик ҳужайра сатҳида намоён бўлиб, бунинг асосида Т ва В лимфоцит ҳужайраларини фарқ қиладиган хусусият ётади. Дастлабки изланишларда Т ва В лимфоцит популяцияларида толерантлик ҳолатининг намоён бўлиш аломатлари ўрганилган. Маълум бўлишича, толерантлик Т ва В лимфоцит популяцияларида бир вақтнинг ўзида содир бўлмайди. Т-лимфоцитларнинг толерогенлик хусусиятлари, антигеннинг жуда оз миқдорида ҳосил бўлади. В-ҳужайра толерантлиги учун антигеннинг кўпроқ миқдори керак.

Т-лимфоцитларнинг толерантлиги анча тез содир бўлиб, узоқ вақтгача сақланади. В-ҳужайравий толерантлик секинроқ намоён бўлади ва шу билан биргаликда қисқа давр ичида сақланиб қолади. 1971 йилга келиб маълум бўлдики толерантликнинг келиб чиқишида Т ва В лимфоцитлар тизимининг иштироки зарур. Улар биргаликда толерантлик ҳолатини келтириб чиқаради. Бугунги кунда, толерантликни келтириб чиқаришда иккала популяциянинг аҳамияти катта бўлишига қарамадан алоҳида Т ва В лимфоцитлар толерантлиги ажратилади.

АНТИГЕН ТУҒРИСИДА ТУШУНЧА

Антиген — икки илдиэли сўз бўлиб, унинг асосини анти — қарши ва ген (ДНК фрагменти) сўзлари ташкил қилади. Антиген бу шундай тузилмаки, у ўзида генетик жиҳатдан бегона бўлган маълумотни жамлаб, организм таркибида ўзига хос иммунологик реакцияларни келтириб чиқаради.

Оқсил, полисахарид, липо-гликопротеид, сунъий полипептид, юқори молекулали ташувчиларга қўндрилган оддий кимёвий бирикмалар антиген хусусиятларига эга бўлади.

Антиген тушунчасини ўрганишда унинг икки жиҳатини алоҳида фарқ қилишимиз лозим: биринчидан, антиген бу биологик маркер (тамға) ҳисобланса, иккинчидан, антиген — бу иммуногендир.

Биологик маркер сифатида антигенларнинг бир қанча ўзига хос сифатларини кўрсатиш мумкин: улар тур антигенлари, қон гуруҳларининг изоантигенлари, трансплантация антигенлари, орган ҳамда тўқима антигенлари, босқичга хос ва даражали (дифференциялашган) антигенларда намоён бўлади.

Турга оид антигенлар. Организмнинг иммунологик тизими, яқин қариндош бўлган антигенларни фарқ қила олади. Турга хос антигенлар тўғрисида тушунча Nutall (1904) ишларидан маълум. У антиген сифатида бирор ҳайвоннинг зардобни, бошқа ҳайвон организмига киритиб, шу йўл билан қарши зардоб олган. Бунинг натижасида у қуйидаги хулосага келди: агарда, икки ҳайвон тури орасидаги қариндошлик қанчалик яқинроқ бўлса, шерик антигенларига йўналган қарши зардоб кучи шунчалик сустроқ бўлади. Шак-шубҳасиз, бу ишлар жуда катта аҳамиятга эга, чунки бугунги кунда суд-тиббийети ходимлари одам зардобидagi оқсилларга қарши антитаналар ёрдамида, унинг қон доғини бошқа ҳайвон қон доғларидан осом фарқ қила оладилар. Антигенларнинг ушбу турга хос хусусиятлари, ҳайвонот дунёсининг филогенез ва таксономик чигилларини ўрганишда қўлланилади.

Эритроцит антигенлари. 1901 йил, австралиялик олим К. Ландштейнер биринчилар қаторида тур ичидаги антигенлар ўртасидаги фарқни қон гуруҳи тизими (ABO) мисолида яққол исботлаб берди. Бугунги кунда эритроцитларнинг 20 тизими ва унга тааллуқли антигенларнинг 250 дан кўпроғи маълум. Ҳар бир тур орасидаги антигенларнинг жон эгасига тегишли бўлган фарқи изоантиген ёки аллоантиген деб аталади. Аллоантигенлар — бу ҳолис, генетик жиҳатдан ифодаланган биокимёвий тузилмалар ҳисобланади. ABO тизими мисолида кўриш мумкинки, аллоантигенларнинг асосини полисахарид комплекси ташкил қилган. Ушбу тизимга кирган антигенлар маълум бир аллоспецифик вариантлардан иборат. Масалан, A (II) антигени — A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_6 , A_x ва бошқа хил аллотиплар қиёфасида намоён бўла олади. A (II) қон гуруҳига эга бўлган шахсларда A_1 антигени 80 фоизни, A_2 эса фақат 15 фоизни ташкил қилади. Ушбу антигеннинг қолган бошқа аллотиплари нисбатан жуда кам учрайди. 1924 йилда Бернштейннинг илмай текширишлари туфайли, ABO қон гуруҳ тизими одамдаги ген локусининг бир қанча аллел сериялари ёрдамида назорат қилиниши маълум бўлди. 25—30 йил ўтгач Винер, Левин ва Ланштейнер каби олимлар ҳамжиҳатлигида эритроцит антигенларининг яна бир муҳим хусусияти, резус фактор тизимини борлиги аниқланди.

Бу тизимга оид бўлган антигенлар асосан эритроцитларнинг мембрана таркибида намоён бўлиб, бошқа биологик суюқликларда эрмаган ҳолатда учрайди.

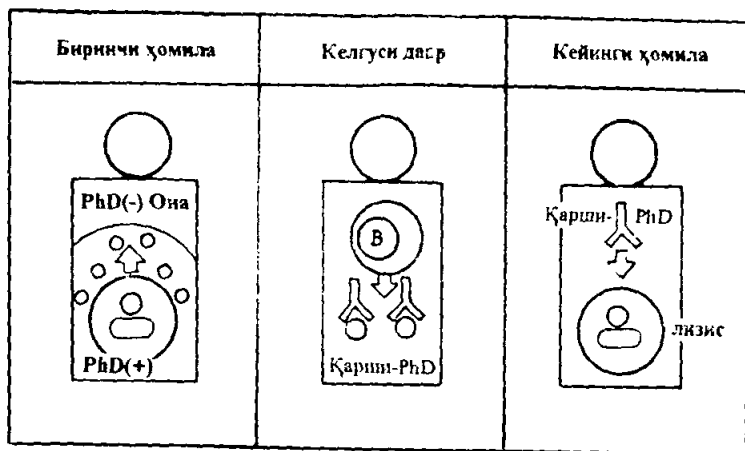
**Қон қуйиш реакциясида иштирок қиладиган бешта катта қон
гурӯҳи тизимлари**

Система	Ген локуси	Антигенлар	Фенотипнинг учраши
ABO	I	A, B ёки O	A 42% B 8% AB 3% O 47%
РЕЗУС (Phesus)	Учта, яқин жой- лашган локус- ларнинг бош антигени	C ёки c D ёки d E ёки e	85% 15%
КЕЛЛ (Kell)	I	K ёки k	K 9% k 91%
ДАФФИ (Duffy)	I	Fy ^a , Fy ^b ёки Fy	Fy ^a Fy 46% Fy ^a 20% Fy ^b 34% Fy 0,1%
MN	I	M ёки N	MM 28% NN 50% BN 22%

Жадвалда келтирилган фенотипларнинг учраши Европоид irqи учун мансуб.

Резус тизимига кирган антигенларни кодлайдиган генлар, бир-бири билан ўзаро тиркалган учта локуста ётиб, бир қанча аллелларни ўз ичига олади. Тизимнинг асосий аллеллари 8-жадвалда кўрсатилганидек, қуйидагилардан иборат: D/d, C/c, E/e.

Kell, Duffy, MN эритроцит тизимлари, ABO ва Rh тизимларига нисбатан сустроқ сезувчанликни вужудга келтиришларига қарамасдан улар такрорий қон қуйиш ва такрорий ҳомиладорликда жуда катта аҳамиятга эга. Резус тизимининг организм учун муҳимлигини 14-расмда келтирилган схемадан кўриш мумкин. Биринчи ҳомиладорлик даврида она организмда чақалоқнинг RhD мусбат антигени ўрин олган бўлиб, унга



14-расм. Чақалоқнинг гемолитик хасталиги (изоҳи текстда келтирилган)

қарши антианалар ҳосил бўлади. Такрорий ҳомиладорлик юзага келиши биланоқ, чақалоқ ва аёл ўртасида RhD келишмовчилик содир бўлади ва унинг натижасида аёлнинг RhD+ антианалари чақалоқ эритроцитларини лизисга (парчаланиш) олиб келади. Бунинг оқибатида чақалоқ болаларда гемолитик хасталик вужудга келади. Бу касалликнинг олдини олишнинг ягона йўли — бу ҳавф гуруҳига кирувчи аёллар организмга — антианаларни киритиш ҳисобланади.

Демак, эритроцит антигенлари мураккаб тузилмалар бўлиб, ўзларининг тузилиши билангина фарқ қилмай, ҳосил бўлиш механизми, функционал аҳамияти ва тутган ўрни билан ҳам фарқ қилади. Оқ қон ҳужайралари таркибида учрайдиган лейкоцит антигенлари ҳам аллоантигенлар оиласини ташкил этади, уларни бошқачасига трансплантацион антигенлар деб ҳам аташади.

Трансплантацион антигенлар. Бу антигенларни трансплантацион антигенлари деб аталиши бежиз эмас, чунки улар донор ва реципиент орасида бўлган орган ва тўқима трансплантацияси натижасини аниқлаб беришда етакчи ўрин эгаллайди. Трансплантацияга онд (одам ва ҳайвонлар организмдаги аъзо ва тўқималарни кўчириб ўтказиш) тажрибалар кўчириб ўтказилган ножинс аъзоларни битиб кетмаслигининг асосий

сабаби, донор ва реципиент трансплантанти (кўчирилиб ўтказилган аъзо, тўқима) орасидаги бўлган генетик келишмовчиликлар эканлигини, битиб кетмасликнинг асосий механизми — иммунологик механизмлигини кўрсатди. Ушбу йўналишдаги илмий текширишлар антигенларнинг гистомансублик тизимини кашф этилишига олиб келди.

Гистомансубликнинг асосий ёки бош комплекси (Major Histocompatibility Complex) сичқон ва одам организмларида батафсилроқ ўрганилган. Сичқонларда катта гистомансублик комплекси (БГК) 17 хромосомада жойлашган бўлиб, H-2 (H — Histocompatibility) номини олган. Дастлаб, H-2 тизими таркибида иккита ўзаро улашган локуслар, H-2K ва H-2D аниқланган, улар трансплантацион антигенлар синтезини кодлаш вазифасини амалга оширади. Кейинчалик шу антигенлар серологик, яъни зардоб усули ёрдамида аниқланганлари учун, серологик аниқлагичлар (Serologically Defined) деб аталган. Сўнгги йиллар ичида, H-2 комплекси бўйича рекомбинат бўлган сичқонлар қаторида яна бир Ia — антигенларига масъул бўлган қисм кашф этилди. Ia — қисмга қарашли генлар (J — иммунологик, а — associated) иммунологик жавоб генлари деб ҳам аталади (Immune Response, иммунологик жавоб). Ia, H-2K ва H-2D ген маҳсулотлари бегона антигенлар билан бўлган бирламчи контактда муҳим ўрин эгаллайди.

Одам организмида H-2 комплексининг аналоги HLA (Human Leucocyte Antigen, яъни одам лейкоцитларининг антигенлари) тизими ҳисобланади. Улар илк бор лейкоцит мембраналарининг таркибида топилган. Ҳозирга келиб, бу антигенлар фақат лейкоцитлар таркибида эмас, балки ҳамма ядрога эга бўлмиш ҳужайраларда учраши маълум бўлди. Шунинг учун махсус илмий адабиётларда лейкоцит антигенлари бошқачасига HLA тизимига тааллуқли генлар маҳсулоти деб келтирилади.

HLA — тизими оилавий мультигенлар вакилидан иборат бўлиб, улар олтига локусни ташкил қилади: HLA — A, B, C, D, DQ, DR, DP.

Ҳар бир локус ўз ичига бир қанча аллел генларни олган. Ҳозирда HLA — комплексига кирган генларнинг сони 160 дан кўпроқ. Ушбу генлар тўдаси (кластер) ҳозирда маълум бўлган барча генетик тизимлар орасида энг полиморф яъни кўп вакиллик деб ҳисобланади. Шу туфайли ер юзида, HLA — генлари ниҳоятда мос

келадиган индивидларни учратиш мушкул. Тўлиқ мос келишлик фақат эгизак (бир тухум ҳужайрадан ривожланган) организмлардагина бўлади.

Одам организм учун HLA нинг аҳамияти жуда катта. Маълум бўлишича, ҳар бир иммунологик реакциянинг асосида молекулалар орасидаги ўзаро «танишувлик» жараёни ётиб, бунда танишувлик вазифасини, асосан, биринчи ва иккинчи синфга оид бўлган HLA — молекулалар ёки антигенлар амалга оширади. Бундан ташқари, HLA — тизимига дахлдор бўлган ген маҳсулотлари (гликопротеин ёки антиген) иммунологик жавобни назорат этиб, Т — лимфоцит ва макрофаг орасидаги ўзаро ҳамкорликни ҳамда Т ва В лимфоцит субпопуляциялари оралиғидаги ўзаро таъсирни аниқлаб беради. HLA — антигенларига хос бўлган вазифалар якуний ҳисобда нормал иммунологик механизмларнинг вужудга келишини ифодалайди. HLA — тизимини ўрганиш чоғида олинган илмий далиллар бугунги кунда тиббиёт соҳасида кенг кўламда қўлланилмоқда. Бунга орган ва тўқималар трансплантацияси, турли патологик ҳолатларда шахснинг генетик мойиллик хусусиятини ўрганиш ва бошқалар мисол бўла олади.

Тўқима ва аъзо антигенлари. Тўқима ва аъзо антигенлари, тўқима ва аъзолар ривожланишидаги маълум бир босқичларда ҳосил бўлиб, жараёнлар сўнгига қадар ҳозир бўлади. Мисол тариқасида, иммуноэлектрофорез ва иммунодиффузия услублари ёрдамида сичқонларнинг кўз гавҳарида учта оқсил фракциясига тегишли 11 антигенларнинг аниқланишини келтириш мумкин. Альфа, бетта ва гамма фракциялар таркибига кирган 11 антигенлардан тўққизтаси аъзога хос ёки органоспецифик антигенлар бўлиб чиқди. Улар эмбрионал даврнинг 10—12 кунларида пайдо бўлиб, кейинги ҳаёт даврида сақланиб қолади. Бошқа илмий изланишда эса товуқларнинг кўз пардаси текширилиб уларда 11 та антигенлар борлиги аниқланди. Шулардан фақатгина бир антиген тўр пардасига тааллуқли бўлиб ўзига хос хусусиятини намоён этди. Бу антиген, эмбрионал даврнинг еттинчи кунда пайдо бўлиб ҳаётини охириг кунларигача сақланиб қолади.

Тўқимага хос антигенлар дифференцияга (даражаланиш) етган аъзо ва тўқималар ҳамда эмбрионал индукция муаммоларини ечиш борасида қулай маркерлар сифатида ишлатилиши мумкин.

Даражаланишга етган ҳужайра антигенлари. Маълумки, ҳужайранинг ривожланиш йўли унинг даража-

ланишга етмаган босқичидан бошланиб, то етук, функционал жиҳатдан фаол шаклланишигача бўлган даврни ўз ичига олади. Бунда у бир неча мартаба морфологик ва биокимёвий ўзгаришларга учрайди. Бунинг оқибатида ҳужайранинг ташқи қаватида антигенлар хусусиятига эга бўлган тузилмалар ҳосил бўлиб, улар шу давр ичида ўз либосларини бир неча бор алмаштиради. Антиген маркерлар ҳужайралар ўзгаришининг пассив гувоҳлари ҳисобланади, лекин улар бир гистогенетик йўл билан ривожланаётган ҳужайралар популяциясини дискрет, яъни ажратилган ҳолатда таҳлил қилишда ниҳоятда қулайдир. Бунга мисол сифатида лимфоцитларнинг дифференциал антигенларини олиш мумкин. Т ва В лимфоцитларни микроскоп остида кўрилганда, бир-бирини фарқ қилиб бўлмайди, лекин уларни ташқи қаватидаги тузилмаларини (маркерларини) серологик услуб билан ўрганиб қош қилса бўлади. Масалан, сичқонлар тимусида содир бўлган ҳужайралар (Т-лимфоцит) — антигенига эга бўлса, В-лимфоцитлар бундан мустасно. Ушбу антиген лимфоцитлар таркибида, без гормонлари таъсири туфайли пайдо бўлиб, кейинчалик шу ҳужайра типига мойил барча сиртқи органларда сақланиб қолади. В — ҳужайранинг ҳам ўзига хос антиген маркерлари мавжуд, улар Т — ҳужайраларда деярли учрамайди. Сичқонларда бу маркер MBLA (mouse bone marrow Lymphocyte antigens) номини олган. Бугунги кунда Т ва В лимфоцитлар ўз навбатида бир қанча субпопуляцияларга фарқланиши маълум бўлган. Улар орасида хелпер (ёрдамчи), супрессор (сўндирувчи) ва киллер (қотил) субпопуляцияларини алоҳида таъкидлаш зарур. Бу субпопуляциялар ўзига хос маркерлари билан фарқ қилибгина қолмай балки бажарадиган вазифалари билан ҳам кескин фарқ қилади. Ҳужайра маркерлари тўғрисидаги маълумотлар билан батафсилроқ тегишли бобда ташишингиз мумкин.

Антиген — иммуноген. Антигеннинг иммунологик жавобдаги тутган ўрни.

Антигеннинг организмга тушиши натижасида уч хил асосий иммунологик таъсир жавоби юзага чиқади: ҳужайравий иммунитет (кучайган сезувчанликнинг секинлашган тури, трансплантацион иммунитет, инфекцияларга қаршилик), гуморал иммунитет (антитаналар маҳсулоти, кучайган сезувчанликнинг секинлашган тури) ва иммунологик толерантлик.

Антиген тўғрисидаги тушунча қуйидаги хусусият-

ларни ифодалайди: иммуногенлик, толерогенлик ва антигеннинг ўзига хослиги. Иммуногенлик — бу иммунологик жавобни келтириб чиқариш хусусияти (ҳужайравий ёки гуморал). Толерогенлик — бу ўзига хос иммунологик жавобни келтириб чиқармаслик хусусияти (ҳужайравий ёки гуморал иммунитет). Антиген спецификлиги — бу антитана молекуласидаги боғланиш марказининг табиатини акс эттириб, ушбу антигеннинг антитана билан бўлган ўзаро муносабатига таъсир жавобидир. Юқори молекулали оқсил моддалар энг кучли иммуноген ҳисобланади. Маълум бир шароитларда иммуногенлик хоссаларига полисахаридлар, сунъий полимерлар (поливинилпиролдон) ҳам эга бўлади. Нуклеин кислоталар ва ёғ соф ҳолатда иммуноген ҳисобланмайди, аммо улар бошқа моддалар билан бириктирилганда, масалан, нуклеопротеид ва липопротеинлар кўринишида кучли иммуногенлик хусусиятини орттиради. Антигеннинг иммуногенлик хусусияти бир қатор омиллар таъсирига боғлиқ. Бу гуниги кунда бирикмаларнинг иммуногенлик хусусиятларини ифодалаб берувчи омиллар тўғрисидаги тушунчамиз тўлиқ эмас, лекин шунга қарамай, моддаларнинг иммуногенлигини келтириб чиқарадиган баъзи бир шароитлар бизга аён. Улар жумласидан моддаларнинг ўзгавийлик хусусиятлари ва организмнинг иммунологик жавобга бўлган қобилиятини айтиб ўтиш мумкин. Заррачаларнинг ҳажми (катта-кичиклиги) иммуногенлик хусусиятини намоён этишда муҳим аҳамият касб этади. Моносахарид, аминокислота, ёғ ва шуларга ўхшаш кичик молекулали моддалар иммуногенлик хусусиятидан маҳрум. Модда иммуногенликни намоён этиши учун маълум бир молекуляр оғирликка эга бўлиши керак. Аниқланишига қараганда, 10 килодальтондан (КД) камроқ бўлган моддаларнинг нисбий оғирлиги, уларнинг суст иммуногенлик хусусиятларини ифодалайди. Нисбий молекуляр оғирлиги бир қанча миллион дальтонни ташкил қилган моддалар, масалан, гемоцианин иммуноген ҳисобланади.

Иммунологик тизим, шахсий ва генетик жиҳатдан бегона маҳсулотларни фарқлаш қобилиятига эга, шу туфайли иммунологик жавоб биринчи навбатда бегона тузилмаларга нисбатан содир бўлади. Бу дегани, модда иммуноген бўлиши учун бегоналик хусусиятига эга бўлиши керак. Масалан, ҳўкиз зардобининг альбумини шу организмга нисбатан иммуноген ҳисобланмайди, лекин у қуён организмга киритилганда, унда

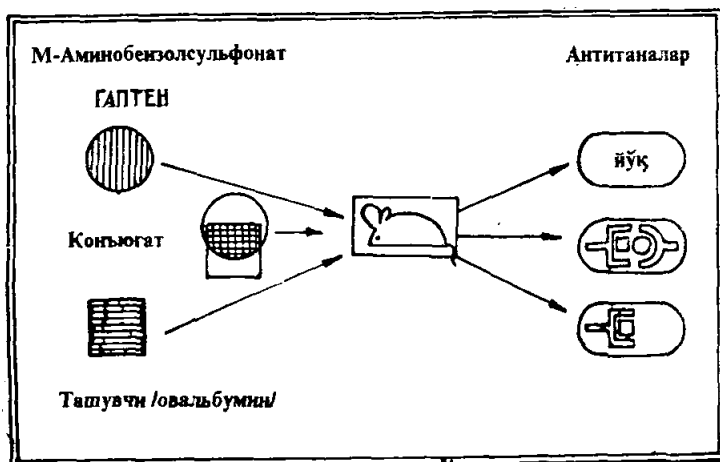
Сунъий полипептидлар. Кўпчилик табиий антигенлар (оқсил, полисахарид ва бошқалар) мураккаб молекула ҳисобланиб, уларга нисбатан организмда иммунологик жавоб содир бўлади. Бундай реакция мураккаб тузилманинг ҳар бир алоҳида антиген детерминантасига нисбатан келиб чиқади. Организм ҳаттоки кимёвий соф оқсил антигени билан иммунизацияланса, унда ҳар сафар бир қанча турга мансуб антитаналар ҳосил бўлади. Шунинг учун, антигеннинг молекуляр таъсир механизмлари ҳақидаги кўп маълумот гаптенлар ёрдамида олинган. Сўнгги йиллар ичида синтез қилинган сунъий полипептидли антигенлар, табиий антигенларнинг жуда қулай аналоглари ҳисобланади, улар ҳам ҳужайравий, ҳам гуморал иммунологик тур реакцияларини содир қилади. Сунъий полипептидларнинг тажрибада қўлланиши айрим афзалликларга эга. Бу афзалликлар орасида энг муҳими, уларнинг ўзига хослиги ва чегараланган детерминанта спектрларига эга эканлигидир. Сунъий полиаминокислоталар ёрдамида, антитаналарнинг исталган доирасини яратиш мумкин. Бугунги кунда иммуногенлар сифатида икки, тўрт ва ундан ортиқроқ бўлган аминокислоталар қолдигидан иборат сополимерлар кенг қўламда ишлатилади.

АНТИГЕННИ АНИҚЛОВЧИ МОЛЕКУЛАЛАР

Бегона антигенни фарқлаш жараёнида икки турга оид молекулалар иштирок этади. Булардан бири — иммуноглобулинлар бўлса, иккинчиси Т-ҳужайраларининг антиген рецепторидир. Иммуноглобулинлар ёки антитаналар, гликопротеинлар гуруҳи бўлиб, барча сут эмизувчиларнинг зардоб ва тўқима суюқликларида учрайди. Иммуноглобулин молекулаларини плазматик ҳужайралар кўп миқдорда ишлаб чиқаради. Ҳар қандай вояга етган лимфоцит ўзининг ташқи мембрана қаватида, боғлиқ ҳолда, иммуноглобулин молекуласини ташқи юради, шу билан биргаликда бегона антиген ва В-ҳужайра орасида содир бўлган алоқа туфайли антитаналар синтези юзага келади.

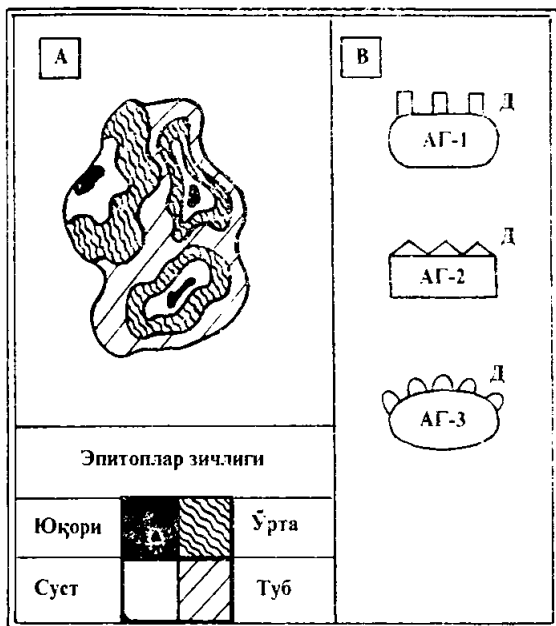
Т-ҳужайраларининг рецептори мембрана сиртқи юзасида учрайди, аммо уларнинг эрвчан молекулаларини, циркуляцияда бўлган антитана молекулалари билан таққослаш мумкин эмас. Т-ҳужайралар, ўз рецепторлари ёрдамида турли антигенларни фарқлаш қобилиятига эга бўлиб, бу фарқлаш бир қанча имму-

гик жавоб реакцияси ўрганилган. Гаптенлар шундай моддаларки, улар ўзига хос либосга эга бўлишларига қарамасдан, организм таркибига киритилганда иммунологик реакцияларни содир қилмайди (жумладан, антитаналар ишлаб чиқаришни), аммо тайёр антитаналар билан муносабатга киришади. Гаптенлар бегоналик белгисига эга бўлсаларда, тўлиқ антигенлик хоссаларини ўзларида акс эттирмайди. Бу сифатни улар фақат юқори молекулали (масалан, оқсил, полисахарид ёки сунъий юқори молекулали полиэлектрولит) бирикмалар билан бирлаштирилгандагина олади. Демак, бунда икки турли антиген детерминантасига нисбатан иммунологик жавоб келиб чиқади (биринчиси — гаптен, иккинчиси — ташувчи). Гаптенларга мисол қилиб қуйи молекулали, кимёвий тузилмаси маълум бўлган динитрофенил ДНФ ёки мета-аминобензолсулфанатни олиш



16- расм. Гаптен ва иммуноген ташувчи конъюгатига жавобан содир бўладиган антитаналар манзараси

мумкин (16- расм). Гаптенлар ўз ҳолича иммуноген ҳисобланмайди, лекин бирор-бир иммуноген ташувчи молекулага тиқиб қўйилса, уларга қарши йўналган антитаналар вужудга келади. К. Ландштейнер ўзининг текширишлари асосида қуйидаги хулосага келади: гаптенлар фазовий тузилмаларининг ўзгариши антитана ва антиген орасидаги специфик муносабатларга жиддий равишда таъсир кўрсатади.



15-расм. Глобулали оқсил антигенининг гипотетик схемаси. Эпитоп кластерлари зичлик нисбатида келтирилган

топографик тузилмаларни фарқлаш қобилиятига эга, мана шу тузилмалар антигеннинг эпитоплари деб аталади. 15-расмда кўрсатилганидек, глобулали оқсил антигени ўз сиртида бир қанча детерминантларга эга бўлиб, улар гетероген антитаналар ёрдамида аниқланади. Шу расмдан кўриниб турибдики антигеннинг детерминанталари бир-бири билан босилган эпитоплар тўплами ёки кластерлардан ташкил топган. Юқорида қайд қилинганидек, антигеннинг сиртида турли тузилмаларга эга бўлган бир қанча антиген детерминанталари бўлиши мумкин. Улар билан моноклонал табиатга эга бўлган бир қанча антитаналар ўзаро муносабатга киришади. Антигеннинг детерминант тузилмаларини ўрганишга К. Ландштейнер катта ҳисса қўшди, бунда сунъий антигенлар моделини қўллади. К. Ландштейнер кимёвий тузилмаси маълум бўлган гептенларни оқсил тушувчилар билан бирлаштирган (конъюгация). Бундай бирикмалар гептен ташувчи деб номланиб, уларга нисбатан ҳайвон организмида содир бўлган иммуноло-

кескин иммунологик жавоб реакциясини келтириб чиқаради. Демак, донор ва реципиент орасида филогенетик фарқ қанчалик кўп бўлса, киритилган ёки ташриф буюрган антигенга нисбатан содир бўладиган иммунологик жавоб шунчалик юқори бўлади.

Иммуногенлар маълум бир миқдорда кимёвий жиҳатдан ўзларининг таркибий элементлари ва турли-туманлиги билан фарқланади. Масалан, алоҳида аминокислоталардан ташкил топган сополимерлар, ўзларининг юқори молекулали нисбий оғирлигига қарамасдан иммуноген бўла олмайди, лекин 2—3 аминокислотадан ташкил топган сополимерлар иммуногенлик хусусиятларини намоён эта олади. Баъзи бир ароматик аминокислоталар иммуногенлик хусусиятини кучайтиради. Масалан, тирозин аминокислотаси кучсиз иммуноген, лекин у желатина билан бириктирилса, унинг иммуногенлигини анча оширади. Бундан ташқари, иммуногенликни аниқлаб берадиган омиллар орасида антигенларнинг миқдори, организмга киритиш усуллари ва бошқалар алоҳида ўрин эгаллайди.

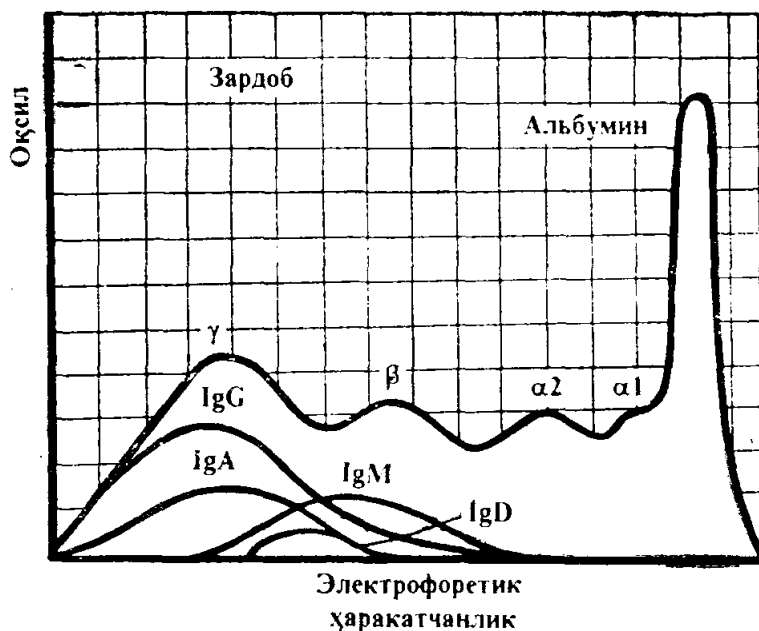
Адъювантлар — бу шундай бирикмаларки, улар антигенга қўшилганда унинг иммуногенлик хусусиятини кучайтириб беради. Энг муҳим адъювантларга алюминий бирикмалари (алюминий гидроксиди, аччиқтош), макромолекулали моддалар (декстран, метилцеллюлоза), сиртқи фаол моддалар ва Фрейнд адъюванти киради. Адъювантлар, ўзларининг таъсир механизмларига кўра фарқланади. Аччиқтошларга оид бирикмалар биринчи навбатда антигеннинг физикавий хусусиятларини ўзгартиради. Фрейнднинг тўлиқ адъюванти ёрдамида иммунологик жавобнинг ҳужайравий турини содир қилиш мумкин.

АНТИГЕН ДЕТЕРМИНАНТЛАРИ ВА ЭПИТОПЛАР

Кучли антигенлар катта ва мураккаб молекула ҳисобланади. Улар организм таркибида антитаналарни вужудга келтириб, антигеннинг маълум бир қисми билан ўзаро муносабатда бўлади. Антигенларнинг мана шу айрим қисмлари уларнинг детерминанталари ёки аниқлагичлари деб аталади. Детерминанталарнинг сони антигеннинг кимёвий тузилмаси ва кўламига боғлиқ бўлади. Тухум альбумини (молекуляр оғирлиги 42000)—бешта, дифтерия заҳари (70000)—камида 8 та, тиреоглобулин эса (680000)—40 дан кўпроқ детерминантага эга. Кўпчилик антитаналар оқсил сиртида маълум бир

нологик омилларга асосланган ҳолда ёрдамчи, сўндирувчи, цитозаҳарлик (цитотоксик) ва қотилликка хос ҳужайра субпопуляцияларининг фаоллиги натижасида юзага келади. Мана шу икки оилга мансуб антигенларни фарқ қилиш хусусиятига эга бўлган молекулаларнинг тузилмалари қуйидаги 17-расмда акс эттирилган.

Бу оқсилларни иммуноглобулинлар деб аталиши бежиз эмас, улар электрофорез ёрдамида ажратилганида зардоб глобулинлари таркибида учрайди. Бугунги кунда сутэмизувчилар оламида беш хил иммуноглобулинлар синфи кашф этилган. Иммуноглобулинлар, қисқачасига Ig деб ифодаланади, улар қуйидаги синф-



18-расм. Зардоб оқсилларининг электрофорез ёрдамида ажралиши

ларга мансуб. IgG, IgA, IgM, IgD, IgA. 18-расмда электрофорез ёрдамида ажратиб олинган иммуноглобулин молекулаларининг тўрт синфини кўриш мумкин. Зардоб протеинлари маълум бир зарядга эга бўлганлари учун улар электр майдони таъсири остида, ўз ҳаракатчанликларига таянган ҳолда α_1 , α_2 , β ва γ фрак-

цияларига ажралади. IgE молекулалари, гарчи IgD га ўхшаш ҳаракатчанликларига эга бўлсаларда, уларнинг зардоб таркибидаги миқдори ниҳоятда оз.

Иммуноглобулинлар полипептид занжирларидан ташкил топади. Уларнинг тўртта тузилмасини фарқ қилиш мумкин: бирламчи тузилма — аминокислоталарнинг маълум бир кетма-кетлиги (изчиллиги); иккиламчи тузилма — полипептид занжири, водород боғларини ҳосил қилгани туфайли у фазода маълум бир қиёфада жойланиш хусусиятига эга (полипептид занжирининг конформацияси); учламчи тузилма полипептид занжирининг ихчам уч ўлчовли тузилмасидир, тўртламчи тузилма — иммуноглобулинларга хос тўрт полипептид занжирларидан биологик фаол комплекс ҳосил бўлади.

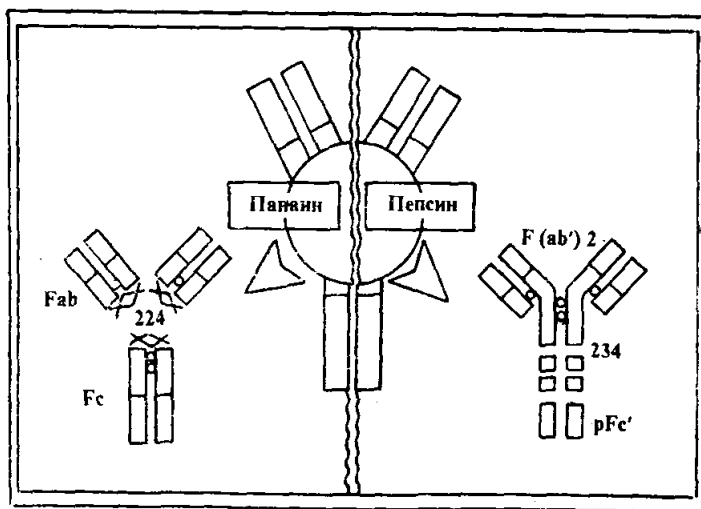
Антитана функциялари. Антитаналар организмда иккита асосий функцияни бажаради: антигенларни фарқ қила билиш, улар билан ўзига хос боғланиш, иккинчи — эффекторлик вазифаси, яъни антигенни нобуд қилиш учун мўлжалланган муҳим физиологик жараёнларни келтириб чиқариш. Улар орасида, комплемент тизимини фаоллаштириб, бегона хужайраларни лизисга дучор қилиш, ихтисослашган иммунокомпетент хужайраларни рағбатлантириш ва бошқалар. Антитаналарнинг баъзи бир ўрганилган хусусиятлари 8—9 жадвалда келтирилган. Иммуноглобулин синфлари ва субсинфлари бир-бирларидан комплементни ўрнаштириш, йўлдош орқали ўтиш ва стафилококкнинг А протеинини таъсирлантиришларига қараб фарқланади. Ушбу хусусиятлар, уларнинг Fc қисми билан аниқланади.

ИММУНОГЛОБУЛИНЛАР ТУЗИЛМАСИ

Қайд этилганидек иммуноглобулинлар тузилмаси тўрт полипептид занжиридан ташкил топган комплекс ҳисобланади (19- расм). Бу комплекс иккита бир хил, молекуляр оғирлиги 23000 ни ташкил қилган енгил занжирлардан (L — занжир, инглиз сўзидан Light — енгил) ва ҳар бири 53000 дан бўлган оғир занжирдан (H — занжир, инглизча сўздан, heavy — оғир) ташкил топган. Енгил занжирларнинг ҳар бири оғир занжирларнинг NH₂ — якуловчи қисмлари билан мустақкам боғланган бўлиб, бу занжирлар орасидаги содир бўладиган дисульфид боғлари, кўпчилик заиф гидрофоб, электростатик ва бошқа атомларнинг ўзаро таъсири

туфайли юзага келади. Шунга ўхшаш алоқа, оғир занжирларнинг эркин қисмларида ҳам мавжуд бўлади. Хуллас, ана шундай комплекс ташқи кўринишидан лотинча V ҳарфини эслатади. Бундай тузилма иммуноглобулинларнинг С, D ва E синфларига тааллуқлидир.

Протеолитик фермент, папаин таъсири остида IgG молекуласи уч фрагментга парчаланиб кетади. Улардан икки фрагменти бир-бирига мос келиб, антиген билан боғланиш қобилиятини сақлаб қолади. Бу фрагментлар Fa — b инглизчасига fragment antigen binding, ўзбекчасига эса антигенни боғловчи парча деб аталган, учинчи фрагмент эса, кристалланишга лаёқатли бўлгани учун Fc, инглизчасига fragment cristalline (кристалланишга мойил парча) деб аталган. Худди шу Fc фрагмент, антитаналарнинг эффектор вазибалари устидан назорат қилади (20-расм). Протеолитик ферментнинг бошқа тури пепсин иммуноглобулин молекуласининг бошқа қисмини парчалайди, натижада pFc' — фрагменти ҳосил бўлади, у оғир занжир қолдиғи ва дисульфид боғлари билан боғланган иккита Fab — фрагментларни ўз ичига олади ва F (ab)₂ — фрагменти деб номланади. Демак, пепсин ёрдамида парчаланган



20-расм. Протеолитик ферментлар — папаин ва пепсиннинг иммуноглобулин (IgG) молекуласини эффектор қисмларга ажратиш схемаси

фрагментлар, антигенни бириктириш миқёсида бивалент ҳисобланса, папаин учун эса моновалентлидир. Антигенни бириктириш марказлари молекуланинг H ва L занжирларидан NH_2 яқуний қисмларида жойлашган бўлади.

Антитана молекулалари кўп миқдорда S — S боғларига эга бўлади. Уларни уч хил тоифага бўлиш мумкин: биринчи тоифадаги занжирлараро боғлар H ва L ҳамда H-H занжирлари орасида содир бўлади. Иккинчи тоифадагиси, занжирлар ичида S-S боғлар, улар энгил ёки оғир занжирлар ичида учрайди (одатда энгил занжир таркибида иккита, оғир занжирда эса тўртта). Учинчи тоифадаги боғлар, тўрт занжирлик комплекдаги H — занжирлар орасида содир бўладиган боғлардир (полимер IgM ва IgA молекулаларининг йиғилишида).

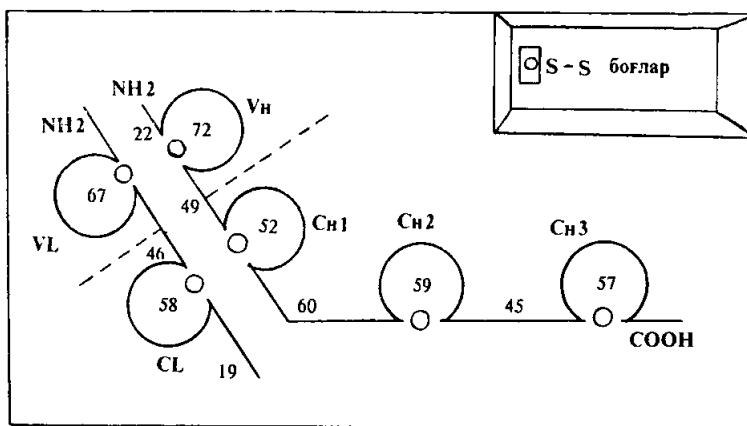
Турли синфларга оид иммуноглобулин молекулаларининг тузилмалари, S — S боғларнинг жойлашиши ва уларнинг сонига боғлиқ бўлади. Иммуноглобулинларнинг энгил занжирлари фақат икки турда (лямбда) ёки κ (каппа) бўлиб, барча беш синф учун умумий. Оғир занжирлар эса, ҳар бир иммуноглобулин синфига характерли бўлган тузилма, иммуноглобулин ва кимёвий фазилатга эга. IgG, IgM, IgA, IgD ва IgE синф молекулаларининг оғир занжирларини белгилашда грек ҳарфлари γ , μ , α , δ , ϵ қўлланилади.

H — занжирларнинг кимёвий тузилишини ҳисобга олган ҳолда синф чегараси доирасида, иммуноглобулинларнинг кенжа синфларини ажратиш мумкин: IgG — учун тўртта кенжа синф, IgA — учун ва IgM учун иккита синф мавжуд. Иммуноглобулин таркибига кирган аминокислоталарнинг изчиллиги ўрганилганида ҳам энгил, ҳам оғир занжирлар битта принципиал тузилма фазилатига эга эканлиги аён бўлди. Улар вариабел (V) ва констант (C) қисмлардан иборат. Барча ўрганилган иммуноглобулин энгил занжирлардаги вариабел *variability* — яъни ўзгарувчан қисмлари бир-биридан кескин фарқ қилади, лекин констант (*constant* — яъни барқарор) қисм эса жуда яқин аминокислоталар изчиллигига эга. λ ёки κ турига оид энгил занжирларнинг барқарор қисми 107 аминокислота қолдиқларидан ташкил топган. Қолган қисмини эса аминокислота қолдиқларининг вариабел соҳаси ўз ичига олади. Бу қисмда аминокислоталарнинг алмашилиш даражаси максимал бўлгани учун гипервариабел соҳаси деб номланган. Иммуноглобулин молекуласининг ушбу қисми

антиген билан боғланишда бевосита иштирок этиб, унинг антиген боғланиш маркази таркибига киради.

H — занжирларининг вариабел қисми (V_H), L — занжирларининг мос келадиган қисмларига қараганда бирмунча узунроқ бўлиб, 118—124 аминокислота қолдиғини ўз ичига олади. Оғир занжирнинг барқарор қисми вариабел қисмига nisbatan узунроқ бўлади.

Иммуноглобулинларнинг уч ўлчовли тузилмалари. Антитана молекуласининг ҳар қайси энгил занжирида иккитадан занжирлараро дисульфид боғлари мавжуд бўлиб, уларнинг сони оғир занжирларда турлича бўлади (4 тадан, 6 тагача). Ҳар бир шундай дисульфид кўп-риклар 55—70 аминокислота қолдиқларидан ташкил



21-расм. G-синфига мансуб иммуноглобулин молекуласидаги S-S боғлар. (S-S оралиғидаги рақамлар — аминокислота қолдиқларини нфодалайди).

топган илмоқни ҳосил қилади. 21-расмда IgG молекуласидаги энгил ва оғир занжирларида дисульфид боғлари ҳосил қилган илмоқлар акс эттирилган. Рентгенотузилмали текшириш ўтказиш натижасида, шу тузилма атрофида, пептид занжирининг тахминан 110 аминокислота қолдиғи глобулани ҳосил қилиши аниқланди. Молекуладаги ана шундай глобулалар доменлар деб аталади 22-расм. Демак, оғир ва энгил занжирлардаги NH₂—га ёндош доменлар вариабел, COOH га ёндош доменлар эса молекуланинг констант

қисмларига тааллуқлидир. Оғир занжирдаги NH_2 қисм-га чегарадош домен Vn билан кейинги констант қисм-даги доменлар эса Cn1 , Cn2 ва Cn3 билан белгиланади.

Оғир занжирларнинг α , γ турлари учта констант доменларга эга бўлиб, улар IgA учун $\text{C}\alpha 1$, $\text{C}\alpha 2$, $\text{C}\alpha 3$; IgG учун эса $\text{C}\gamma 1$, $\text{C}\gamma 2$, $\text{C}\gamma 3$ деб белгиланади. Бундан ҳам узунроқ бўлган μ ва ϵ занжирлар ўзларига тўрттадан констант доменларини сиғдиради, шу жумладан IgM молекуласида улар $\text{C}\mu 1$, $\text{C}\mu 2$, $\text{C}\mu 3$, $\text{C}\mu 4$ деб белгиланса IgE молекуласида эса, $\text{C}\epsilon 1$, $\text{C}\epsilon 2$, $\text{C}\epsilon 3$ ва $\text{C}\epsilon 4$ лардир. H ва L — занжирларидаги доменлар бир-бирлари билан полипептид бўлақлар орқали боғланган бўлиб, ярим сфера шаклини эслатади. Уларнинг асосий тузилма элементлари иккита деярли параллел бўлган β — қатлам ҳисобланади. Шу қатламнинг бири — тўрт сегмент, иккинчиси эса уч сегментдан иборат занжирни ҳосил қилиб, ундаги ҳар бир бўлақ бир-бирига нисбатан антипараллел ҳолатда жойлашади. Вариабел домен, C доменга нисбатан узунроқ бўлади, чунки унинг таркибида яна бир қўшимча E илмоғи мавжуд бўлиб, занжирнинг шу қисмида гипервариабеллик хусусияти содир бўлади (23-расм). Иммуноглобулин G молекуласининг CH_2 доменларида углеводларнинг парчалари ётади, улар асосан глюкоза, глюкозамин, фруктоза ва сиал кислоталар қолдигидан ташкил топган. Углеводларнинг миқдори ва таркибига кўра турли синфга кирган иммуноглобулинлар бир-бирларидан кескин фарқ қилади. Молекула таркибида учрайдиган углевод компонентининг биологик аҳамияти ҳамон номаълум.

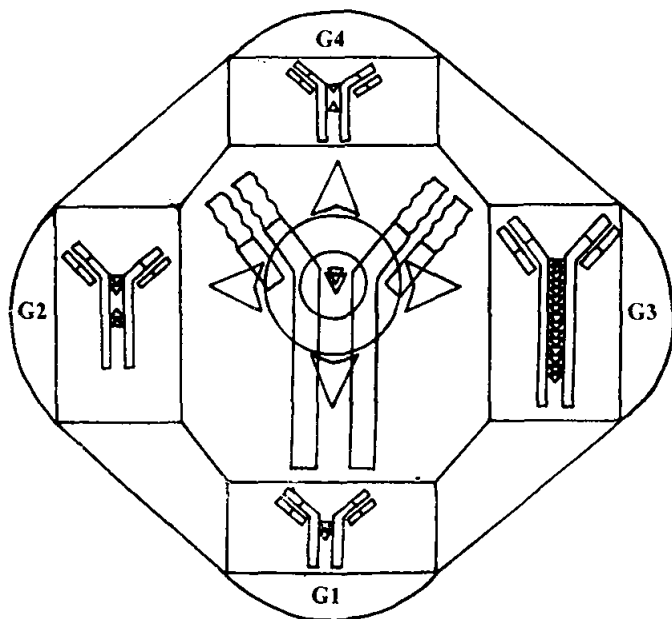
Иммуноглобулинларнинг H — занжирларидаги констант доменларида «шарнир» жой бўлиб, у Fab ва Fc парчалари орасида серҳаракатчанликни юзага келтиради, бошқача айтганда, бу ўзига хос молекула ошиқ-мошиқ вазифасини бажаради. Шарнир жойининг узунлиги турли синф вакилларида турлича бўлиб, 15 дан 65 гача аминокислота қолдигини ўз ичига олади.

АНТИТАНАЛАРНИНГ АНТИГЕН БОҒЛОВЧИ МАРКАЗЛАРИ

Рентген тузилмавий илмий-текширишлар, иммуноглобулинларнинг Fab парчалари, антигенлар билан уларнинг вариабел доменлари орасидаги фаол марказ тирқишларида содир бўлишини кўрсатди. Иммуноглобулинлар антигенни боғлайдиган марказнинг асосий

ташкилий принципи бўлиб, кўп марказли тузилма ҳисобланади. Антигенларнинг кичик детерминанталари фаол марказнинг чегараланган қисмларидагина боғланади, лекин йирик детерминанталар ушбу соҳанинг бутун сифimini эгаллаши мумкин.

Антитаналар ишлаб чиқарилиш динамикаси. Организмда антитаналар ишлаб чиқарилиши турли омиллар таъсирига боғлиқ. Улар орасида энг асосийси, организмнинг ушбу антиген билан тўқнашиш сони ҳисобланади. Шунинг учун иммунологик жавобнинг бирламчи ва иккиламчи турлари ўзаро фарқ қилинади. Организм таркибига антиген тушганидан сўнг 3—4 кун ўтгач, қон таркибида дастлабки антитаналарни аниқлаш мумкин. Шу давр мобайнида иммунологик тизим бегона антигенни аниқлаб унга қарши антитаналарни ҳосил қилади. Ушбу давр, илмий адабиётларда латент, яъни яширин даври деб аталади. Кейинги вақт мобайнида эса антитаналарнинг миқдори аста-секин логарифмик

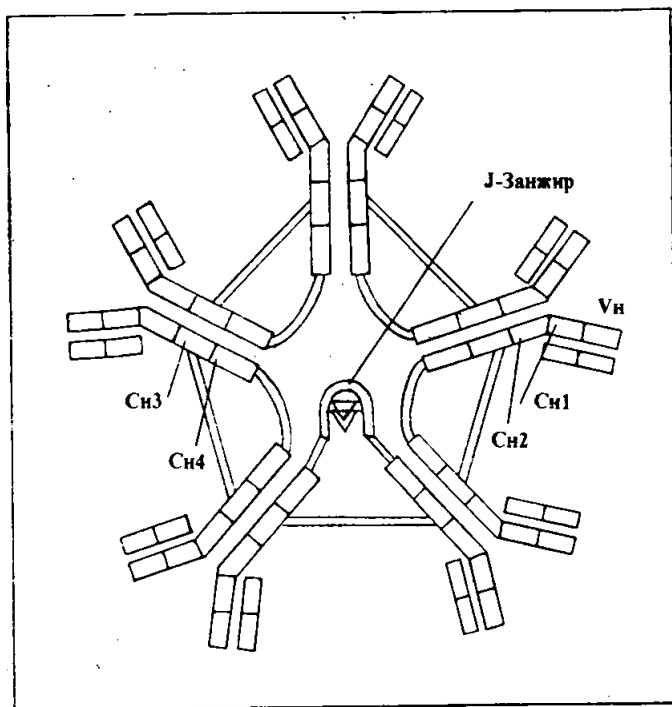


24-расм. IgG молекуласининг тўртта кенжа синфлари. Занжирлараро ҳосил бўлган дисульфид боғларнинг жойлашиш ўрни ва сонига алоҳида эътибор берилсин.

тарзда ошиб боради. Маълум бир вақтга келганда қон таркибидаги глобулинлар миқдори максимал даражага етиб, аста-секин камая бошлайди (камайиш даври). Иммунизациянинг дастлабки даврида антитаналарнинг IgM синфи пайдо бўлади, кейин эса IgG. Иккиламчи иммунологик жавоб жараёнида иммуноглобулинларнинг IgG синфи ҳосил бўлади. Антитаналарнинг А синфига оид молекулалар кейинроқ юзага келади.

Иммуноглобулин синфлари. Юқори умуртқа поғонали организмлар зардобининг тахминан 75 фоизини IgG ташкил қилади. Унинг молекуляр оғирлиги деярли 150000. Одам ва сичқон организмларида IgG нинг тўрт синфчалари мавжуд бўлиб, одам организмда IgG₁ нинг миқдори кўпроқ, Ig—G₄ ники эса жуда кам бўлади. 24-расмда, шу тўрт синфчага оид IgG молекулалари бир-бириларидан C₁ ва C₂ доменлар орасидаги (оғир занжир) дисульфид боғларининг сони ва жойлашиш ўрни билан фарқ қилиниши кўриниб турибди. IgG₁ ва IgG₁ молекулаларида иккита, IgG₂ да тўртта, IgG₃ да эса 15 та боғ ҳосил бўлади. Юқорида эслатиб ўтилганидек, иккиламчи иммунологик жавоб жараёнида асосан IgG синтези амалга ошади. Бошқа иммуноглобулинларга нисбатан IgG, кўпроқ тўқима суюқлигида учраб, бактерия заҳарларини нейтраллаштириш ва микроорганизмларни ўзига боғлашда муҳим аҳамиятга эга. Бундан ташқари IgG, бактериялар билан комплекс ҳосил қилиб, комплемент тизimini рағбатлантиради ва лейкоцитларни хемотаксисга олиб келади. IgG молекуласининг яна бир ажойиб хусусиятларидан бири, йўлдош тўсқинидан ўтиб, чақалоқ ҳаётининг дастлабки ҳафталарида уни турли юқумликлардан ҳимоя этишидир. IgG нинг миқдори баъзи бир патологик ҳолатларда, жумладан, жигар касалликларида, тизимли қизилча касаллигида ортиши, гипо- ва гаммаглобулинемияларда эса унинг миқдори камайиши мумкинлиги аниқланган.

М. Иммуноглобулини. Бу синфга оид молекула пентамер қиёфасида учрайди, яъни ҳар бири IgG га ўхшаш бешта суббўлинмачадан ташкил топган. IgGM нинг молекуляр оғирлиги 950000, шунинг учун уни кўпинча макроглобулин деб ҳам аташади. IgGM нинг молекуласида қўшимча J—занжир (joining — боғловчи) бўлгани учун, уни таркибидаги бешта IgG га ўхшаш молекулалар бир-бири билан боғланиб туради. IgM нинг оғир занжирида яна бир қўшимча Cn домени ҳам учрайди (25-расм).



25- расм. Пентамер тузилишига эга бўлган IgM молекуласи (оғир занжир беш домендан иборат)

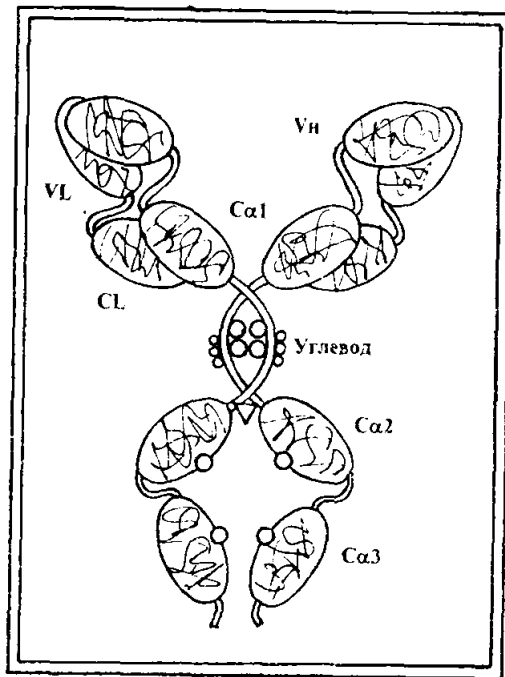
Зардоб таркибида IgMнинг миқдори тахминан 1 г/л бўлиб, умумий иммуноглобулинлар миқдорининг 5—10% ини ташкил этади. Бирламчи иммунологик жавоб мобайнида биринчи бўлиб IgM пайдо бўлади, чақалоқ болаларда ҳам биринчи антитаналар худди шу синфга тааллуқлидир. Беш валентлик кўрсатгичига эга бўлгани учун, IgM агглютинация ва ҳужайралар лизисини жуда осон келтириб чиқаради. IgM нинг агглютинацияга келтириш қобилияти IgG никига нисбатан 30—800 марта, комплементга боғлиқ, цитолизда эса ҳаттоки 250—1000 марта кучлироқ. Аллогемагглютининлар, классик ревматонд омили, Вассерман реакциясида аниқланадиган антитаналар ҳамда кўпчилик табиий антитаналар IgM антитаналарига дахлдор ҳисобланади. Пентамерлар билан бир қаторда организмда M—иммуноглобулиннинг мономер формасини ҳам учра-

тиш мумкин. Улар В — лимфоцитларининг мембрана таркибидаги антиген аниқловчи рецепторлари ҳисобланади. Мономер IgMнинг миқдори бириктирувчи тўқима касалликларида, тарқоқ склерозда, сурункали гепатит ҳамда Вальденстрем касаллигида ошиши аниқланган.

D — Иммуноглобулини. Бу синфга кирган иммуноглобулинлар зардоб иммуноглобулинларининг 0,2 фоизини (тахминан 0,03 г/л) ташкил қилади. Бу иммуноглобулин мантиқсиз протеолиз мойиллигига эга бўлиб, унинг домен тузилмаси 26-расмда акс этирилган. Гарчи, IgD нинг шарнир қисми углеводлар (олигосахарид) билан ҳимоя қилинган бўлсада, иммуноглобулинларнинг бошқа синфларига қараганда, IgD протеолитик парчаланишга нисбатан ўта таъсирчан. IgD молекуласининг қон плазмасидаги яримпарчаланиш даври 2,8 кунни ташкил қилади. Тахмин қилинишича, IgD-В — лимфоцит ривожланиши даврининг маълум бир босқичида унинг антиген рецептори ролини ўтайди. Аёлларнинг ҳомиладорлик даврида D — иммуноглобулиннинг миқдори деярли икки баробар ошади, йўғон ичак яллиғланишида (қулунж) IGD синтези амалга оширадиган плазматик ҳужайралар сони кўпаяди, эҳтимол, инсулин ва ДНК га қарши йўналган антитаналар шу синфга оид иммуноглобулинлардир. Аммо, бугунги кунгача IgD нинг асосий вазифаси номаълум.

E — иммуноглобулини. Иммуноглобулинларнинг E синфи зардоб таркибида жуда оз учрашига қарамасдан (0,01% камроқ), улар жуда юксак биологик фаолликка эга. Бу молекулалар махсус ҳужайраларни аллергия реакцияларда иштирок этишга тайёрлайди. IgE нинг молекуляр оғирлиги 190000, ундаги углеводлар миқдори 12 фоизи ташкил қилади. IgE нинг оғир занжири эпсилон турига оид бўлиб бешта домендан ташкил топган (тўртта доимий ва битта ўзгарувчан) (27-расм).

IgE термоўзгарувчан бўлиб, 4 соат давомида 56°C да иситилса денатурацияга учрайди. IgE ўзининг Fc қисми ёрдамида тўла ҳужайра ва базофиллар сиртида фиксацияланиши мумкин. Бунда бир қанча IgE молекулалари антиген билан боғланганда, тўла ҳужайра ва базофиллар, вазофаол амин ҳамда бошқа фармакологик фаол моддаларни секреция қилишга киришади. Демак, E-иммуноглобулини тўла ва базофил ҳужайраларини аллергия реакцияларда иштирок этишга тайёрлайди. Бир гуруҳ атопик касалликларда (бронхиал астманинг атопик формаси, дерматит, эшак еми, дори аллергияси) ҳамда гельминтозларда (аскаридоз,

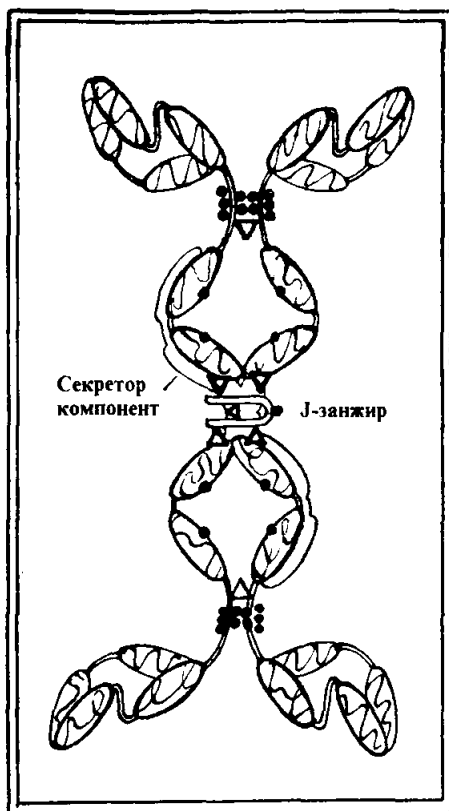


28-расм. Одам IgA молекуласининг тузилиши

шистосомоз, токсокароз ва бошқалар), умумий IgE нинг миқдори ошади.

A — иммуноглобулини (28-расм). Бу синфга тааллуқли иммуноглобулинлар зардоб таркибидаги иммуноглобулинларнинг 10—15 фоизини ташкил этади. Бу молекулалар кўпинча шиллиқ пардаларининг ажратмаларида, масалан сўлак, кўз ёши ва бурун суюқлиги, тери ҳамда ўпка секретларида учраб, ундаги сиртларни ташқи муҳитдаги микроорганизмлар таъсиридан ҳимоя қилиб туради.

IgA нинг секретор шакли кўп учрайди. Ушбу молекуланинг молекуляр оғирлиги 390000, чўкиш доимийлиги 11, унинг 10—20 фоизи димер ва тример қиёфасида учрайди. IgA нинг секретор компоненти, жойлардаги эпителий ҳужайралари ёрдамида синтез қилиниб, уни протеолиз ишончли равишда сақлайди. Бу компонент бир полипептид занжирдан ташкил топади, молекуляр оғирлиги 60000 га тенг. IgA нинг синтези плазматик



29- расм. Секретор IgA (sIgA)

ҳужайраларда юзага келиб, димер ҳолатга ҳужайра таркибида айланади. Бунда иккита мономер иммуноглобулин молекуласини цистеин қолдигига боғловчи J — занжир ушлаб туради (29- расм).

J — занжирнинг молекуляр оғирлиги 15000. Бугунги кунда секретор IgA нинг биологик хусусиятлари батафсил ўрганилмаган, лекин унинг шиллиқ пардаларини патоген микроорганизмлар таъсиридан ҳимоя қилишини инкор қилиб бўлмайди.

Барча соғлом одамларда IgA нинг иккита изотипи маълум: IgA1 ва IgA2. Зардоб таркибида асосан IgA1 учраса, эндоваскуляр секретларда IgA2 учрайди. IgA нинг турли ширалар таркибидаги миқдори 9-жадвалда келтирилган.

IgA нинг ширалардаги миқдори

Турли жойлардаги ширалар	IgA, мг/мл
Оғиз сути	1500
Ингичка ичак	750
Сафр	500
Простата	250
Бронхлар	100—700
Сўлак	3—150
Еш суюқлиги	70
Қин шираси	60
Амнион суюқлиги	20

Имуноглобулин синфлари бир-бирларидан ўзларидаги углевод гуруҳларининг жойлашиши ва сони билан фарқ қилади. Углевод гуруҳларининг кўпчилиги доменлар оралиғида ёки уларнинг сиртида жойлашади. Одатда, углеводлар оғир занжирнинг доимий қисмларида учрайди. Масалан, альфа 2, мю, эпсилон биринчи констант доменларида ёки альфа 2 ва эпсилон занжирларидаги ошиқ-мошиқнинг олдинги қисми ва бошқа жойларда (юқоридаги акс эттирилган расмларга эътибор берилсин). Имуноглобулинлардаги углеводларнинг тутган ўрни батафсил ўрганилмаган, лекин шунга қарамасдан айтиш мумкинки, улар маълум бир тузилмаларни сақлаб туришда муҳим аҳамиятга эга. Ундан ташқари, углеводлар, доменларнинг баъзи бир вазифаларини амалга ошириш учун керакли бўлган конформацион ҳолатни сақлаб туради. Шунингдек, улар протеолизга ўта сезгир бўлган қисмларни тўсиб, имуноглобулин молекуласини сустлаштиришдан сақлаб қолади.

Барча синфга тааллуқли бўлган имуноглобулинларнинг шарнир қисмлари ўзгача тузилишга эга улар ҳатто кенжа синфларга оид бўлган вакиллар орасида ҳам бир-бирларидан фарқ қилади. Имуноглобулиннинг оғир занжирларидаги вариабел қисмларидан бири, бу шарнир қисмидир, у имуноглобулин синфларидаги функционал фарқларни ҳосил қилишда алоҳида ўрин эгаллайди. Одам имуноглобулинларининг физик-кимёвий ва биологик хусусиятлари 10, 11-жадвалларда ифодаланган.

Одам иммуноглобулинининг хусусиятлари

Хусусият	Ig G	Ig A	Ig M	Ig D	Ig E
Одатдаги молекуляр шакли	Мономер	Мономер, димер, тример	Пентамер,	Мономер	Мономер
Молекуляр формуласи	$\lambda_2, \gamma_2, \lambda_2 \gamma_2$	$\lambda_3 \alpha_2, \lambda_3 \alpha_2$	$(\lambda_2 \mu_2)_5 (\lambda_2 \mu_2)_5$	$\lambda_2 \delta_2, \lambda_3 \delta_2$	$\lambda_2 \epsilon_2, \lambda_1 \epsilon_2$
Бошқа занжир	—	J — занжир	J — занжир	—	—
Кенжа синфлар	1, 2, 3, 4	1, 2	Тошқилмаган	Йўқ	Йўқ
Оғир занжир синфмалари	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$	$\alpha 1, \alpha 2$	—	—	—
Оғир занжир аллотиплари	Gm (тахминан 20)	Am(2)	Mm (2)	—	—
Молекуляр оғирлиги	150000	160000	950000	175000	190000
Седиментация коэфф. (s)	6,6	7, 9, 11, 14	19	7	8
Углеводларнинг миқдори, %	3	7	10	9	13
Зардобдаги миқдори ўрта ҳисобда катталарда — мг/100 мл	1250±300	210±5	125±50	4	0,03
Зардобдаги умумий иммуноглобулинлар миқдорига нисбатан, %	75—80	7—15	5—10	0,3	0,003
Яримларчаланиш даври (кун)	23,0	5,8	5,1	2,8	2,5
Синтез тезлиги, мг/мл, бир кун ичида	33,0	24,0	6,7	0,4	0,016
Валентлиги	2	2	5 ёки 10	?	?
Комплементни фиксациялаш	+	—	+	—	—
Комплементни фаолаштириш	+	+	—	+	—

10- жадвалнинг давоми

Хусусият	Ig G	Ig A	Ig M	Ig D	Ig E
Хужайралар билан боғла- ниш Бошқа биологик хусусият- лар	Макрофаг нейтрофил Иккиламчи имму- нологик жавоб, йўлдош орқали транспорт	— Ширалардаги ан- титаналар	— Бирламчи им- мунологик жа- воб, ревмато- ид омилли	? Лимфоцит сир- тининг асосий молекуласи	Семиз хужайралар Аллергия, анафи- лаксия

**Одам иммуноглобулини синф молекулаларининг
физик-кимёвий хусусиятлари**

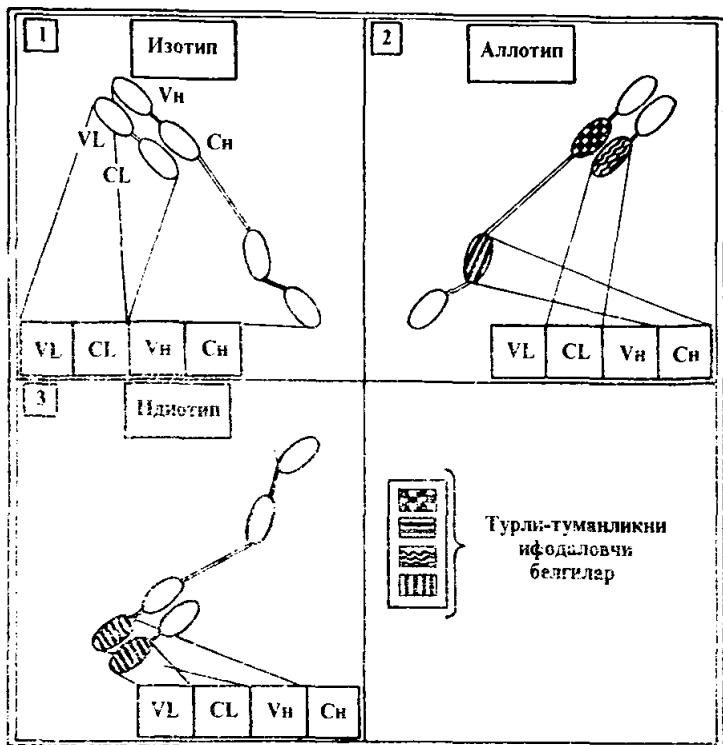
ХУСУСИЯТЛАР						
Иммуноглобулинлар оиласи	Оғир занжир	Зарбдоб-лаги миқдори	Чўкиш константаси (S)	Молекуляр оғирлиги (кД)	Хаят даври (кўн)	Томирлар да тақсим ланиши %
G1	$\gamma 1$	9	7	14.6	21	45
G2	$\gamma 2$	3	7	14.6	20	45
G3	$\gamma 3$	1	7	17.0	7	45
G4	$\gamma 4$	0.5	7	14.6	21	45
M	μ	1.5	19	97.0	10	80
A1	$\alpha 1$	3.0	7	16.0	6	42
A2	$\alpha 2$	0.5	7	16.0	6	42
As	$\alpha 1, \alpha 2$	0.05	11	38.5	-	излар
D	δ	0.03	7	14.4	3	75
E	ϵ	5×10	8	18.8	2	50

Ҳар бир муайян синфга кирувчи молекулалар ўзининг оғир занжир хилига эга. Масалан, IgG да γ занжир. IgD — δ . IgM — μ , IgA — α , ва IgE — ϵ занжир бор. Оғир занжирдаги жузъий ўзгаришлар (вариация) иммуноглобулин тузилмасини субсинфларга бўлади. Жумладан IgG ўзининг сғир занжирига кўра 4 субсинфга эга.

ИММУНОГЛОБУЛИНЛАРНИНГ ТУРЛИ-ТУМАНЛИГИ

Иммуноглобулин молекулаларининг хилма-хиллигини, уларнинг уч турга оидлигидан ҳам кўриш мумкин. Улар орасида — изотурлар, аллотурлар ва идиотурлар мавжуд (30-расм). Изотур вариантларига тегишли генлар, турнинг барча соғлом зотлариди учрайди. Масалан, $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$, μ , $\alpha 1$, $\alpha 2$, δ , ϵ , κ , ва λ занжир генлари ҳамма одамларнинг геномидан ўрин олган.

Аллотурлар — бу иммуноглобулин полипептид занжирларидаги аллел вариантлар, яъни бир тур ичидаги алоҳида индивид гуруҳлари орасидаги бўлган фарқ ҳисобланади. Демак, иммуноглобулинларнинг аллотипик хусусиятларини генетик тамға (маркер) ҳисобида ҳам ишлатса бўлади. Бамисоли, эритроцитларнинг (ABO) аллел шакллари каби, иммуноглобулинларнинг оғир занжири аллотипик детерминанталар экспрессияси (намоён бўлиш) кўринишида фарқланади. Аллотурлар таснифи, уларнинг занжирда тутган ўрнига қараб



30-расм. Антитаналарнинг турли-туманлиги. Аллотип — молекуладаги барқарор қисмнинг фарқланишини англатади; Иднотип — молекула-нинг вариабел қисмидаги турли-туманлик; Изотип — тур ичидаги ҳар бир зот учун CL ва CH қисмларнинг умумийлигини ифода этади

амалга оширилади. Масалан, Gm (γ — маркер), Am (α — маркер) ва Km (κ — маркер). Одамдаги аллотурлар фақат иммуноглобулин молекуласининг констант қисмида топилган. Замонавий классификацияга кўра, аввал иммуноглобулиннинг синфи ва кенжа синфи сўнг, қавс ичида аллелнинг навбати кўрсатилади. Масалан, G3m(5) ва G3m(21) ёки A2m(1) ва A2m(2). Бугунги кунда оғир γ -занжирларда 25Gm маркерлари, κ -занжирда эса учта маркер (Km — маркер) аниқланган.

Идиотурлар — антитаналарнинг ўзгарувчан соҳасини изоҳлайди. Идиотипик детерминанталар антитананинг вариабел қисмида жойлашган бўлади. Ҳар бир алоҳида олинган идиотипик детерминанта идиотурни

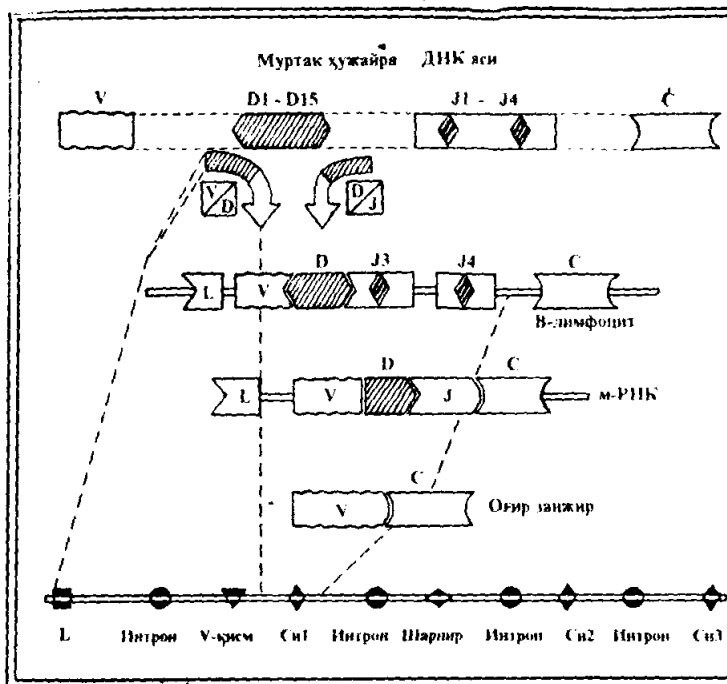
ҳосил қилса, уларнинг бутун гуруҳи идиотурни белгилаб беради. Идиотурлар иммуноглобулинларнинг маълум бир синфи билан боғлиқ бўлмай, одатда улар индивидуал антитана клони учунгина махсусдир.

Имуноглобулинлар генетикаси. Ҳозирча аллотипик хусусиятлар генетикасини чуқур тасаввур этиш қийин бўлсада, улар генетик нуқтаи назардан, HL-A — тизимидаги генлар каби гаплотурда мустақкамланган деб айтиш мумкин. Аллотипик белгилар кодоминант — аутосом ворислик ҳуқуқига эга бўлгани учун бола иммуноглобулинлари ҳам она, ҳам ота генетик тузилмаларига эга. Буни тиббий экспертизадаги оталикни исботлаш услуби намойиш этади. Гаплотурлар орасида айниқса Gm⁻ 1, 17, 21 ва Gm 4, 23, 5 лар кўпроқ учрайди, улар турли ирқлар орасида кескин фарқ қилади. Тахмин қилинишича, организм антитаналарнинг 10⁶ хилини ишлаб чиқариш имконига эга. Иммуноглобулиннинг тетрамер тузилмасига асосан, ҳар бир энгил турдаги занжир, ҳар бир оғир занжир билан қўшилиши мумкин. Демак, мумкин бўлган 1000000 антитаналарни ҳосил қилиш учун 1000 дан кўпроқ энгил ва оғир турдаги занжирлар бўлши зарур.

Имуноглобулин генлари дастлаб бир-бирига боғлиқ бўлмаган қисмларнинг қўшилиши натижасида ҳосил бўлади. Иммуноглобулин генларини ўрганиш учун, асосан миелома ёки плазмацитома, яъни лимфоид ҳужайраларидан келиб чиққан ўсимта ҳужайра маҳсулотлари ишлатилади. Ҳар бир ўсимта ҳужайра антитананинг фақат махсус бир турини ишлаб чиқаради. Иммуноглобулиннинг ҳар бир занжири узил-кесил тузилишга эга бўлган бир ген ёрдамида кодланади. Бу геннинг экзонлари (етук РНК молекуласида сақланадиган, ҳар бири алоҳида узил-кесил келган ген фрагменти) ниҳоятда аниқлик билан оқсилнинг функционал доменларига мос келади. Биринчи экзон сигнал изчиллигини кодлайди (мембранага бирикиш учун керак бўлган), иккинчи экзон — вариабел соҳасининг асосий қисминин. Констант соҳасининг тузилмаси занжирлар турига боғлиқ бўлиб, энгил занжир эса, бир нечта экзонлар ёрдамида кодланади. Cn1, Cn2 ва Cn3 ҳамда шарнир қисмлари ўз экзонларига эга.

Имуноглобулин энгил занжирини аниқлайдиган генлар.

Лямбда — занжир, 31-расмда кўрсатилганидек, икки қисм қўшилиши натижасида ҳосил бўлади. V — ген лидер (пешқадам) экзонидан ташкил топиб, у вариабел



33-расм. Оғир занжир синтезида иштирок этувчи ген тўдаларининг йиғилиш схемаси. Оғир занжир генининг ҳосил бўлиши асосида, дастлаб V-генининг D-сегмент билан, кейин эса D-сегментнинг J-сегмент билан бирикиш механизми ётади. VDJ-рекомбинацияси жараёнида бир қанча V-генлар орасидаги яқка бир ген 15 та D-сегментларнинг бири, у эса тўрт J-сегментнинг фақат биринчиси билан бирикади.

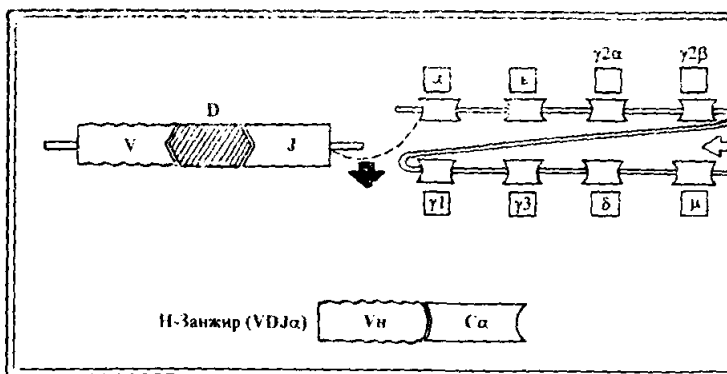
сегментидан бир интрон билан ажралиб туради. C-ген эса J-сегментидан ва бир интрон билан ажралиб турган констант — C экзонидан ташкил топган. J-сегментнинг номи — joining, яъни бирикиш сўзидан кели чикиб, бу соҳага V-сегмент бирикади. J-сегмент — аминокислоталар изчиллигини кодлайдиган қисм ҳисобланади. Асосий V-ген энгил занжирнинг V регионини кодлаб, 95 аминокислотани ўз ичига олади. Сич қонларда лямбда энгил занжири тўртта C-генига эга ва уларнинг ҳар бири — генига эга бўлади. V-доменлар қисмини ҳосил қилувчи J-сегментлар IgM ва IgA нинг димер молекулалари таркибида учрайдиган J-занжирга айланади. Каппа-занжир ҳам иккинчи қисмдан иборат, лекин бу занжирнинг C-соҳа тузилмаси

бирмунча бошқачароқ. Беш J — сегментни ўз ичига олган гуруҳ, ДНК молекуласида маълум бир жойни эгаллаб, С — каппа экзондан интронлар билан ажратилган. Сичқонларда аниқланишича марказий, яъни I₃ — сегмент функционал бўлмай, сохта фJ₃ — сегментдан ташкил топади. V₃ сегмент J — сегментларнинг бири билан бирикиши мумкин. Бу жараён 32-расмда акс эттирилган. Барча функционал J — сегментлар V — сегменти билан рекомбинация қилиш сигналига эга бўлади.

Оғир занжирнинг бунёдга келишида қўшимча D — сегмент иштирок этади (33-расм). D — сегментнинг (инглизча diversity, ўзбекча фарқлик, турлича) кашф этилишида, полипептиднинг V ва J сегментлари қоллайдиган қисми оралиғида бир нечта, аминокислоталар (2 дан 13 гача) қолдиғининг аниқланиши сабабчи бўлган. Хромосоманинг V_n ва J_n сегментлари орасида бир қанча D — сегментлар жойлашади. Рекомбинация жараёни натижасида V_n сегмент D — сегментларнинг бири билан, бу сегментнинг ўзи эса тўрт J_n — сегментнинг бири билан бирикади. Генларнинг бундай тикланиши, қўшни C_n — геннинг экспрессиясига олиб келади D — сегментларнинг ташкил топиши ҳали тўлиқ ўрганилмаганига қарамасдан, улар бирин-кетин жойлашиб бир тўлиқ кластер генларини ҳосил қилиши мумкин деб тахмин қилса бўлади. Сичқонларда оғир занжирни ташкил қиладиган ген локуси турли узунликка эга, у тахминан 15 та D — сегментни ўз ичига олади. Сичқонларда деярли барча енгил занжирлар каппа турига оид фақат 5 фоизи лямбда турини ташкил қилади. Одам организмида эса енгил занжирнинг 60 фоизини каппа ва қолган 40 фоизини лямбда тури ташкил қилади. Ҳар бир лимфоцит енгил занжирнинг фақат бир турини ҳосил қилиб, оғир занжир билан бирлашади.

ОҒИР ЗАНЖИР КОНСТАНТ РЕГИОННИНГ ГЕНЛАРИ

Юқорида баён этилган барча иммуноглобулин синфларига оид бўлган генлар вариабел регионига тааллуқли эди. Барча C_n генларига тегишли бўлган ўзига хос хусусият шундаки, уларнинг функционал доменлари узук-узук келган ва тахминан 0,1—0,3 минг нуклеотид жуфти узунлигида ажралиб турадиган экзонлар билан кодланади. 34-расмда сичқон H — занжиридаги констант регион генларининг жойлашиши кўрсатилган.



34-расм. Н-занжирдаги констант регион генларининг жойлашиш қуйида келтирилган расмининг ўнг қисмида Н-занжирнинг констант регионига тааллуқли генлар тўдаси жойлашган. Ҳар бир С-ген (гендан ташқари) изчил равишда қўчиш хусусиятига эга бўлгани бо уларнинг ҳар қайсиси VDJ-сегмент оралиғидаги рекомбинация амалга ошириши мумкин.

Констант генлар маълум бир жойни эгаллаб, VDJ-сегменти билан рекомбинация жараёнида иштираётган этди. Jн генлар Ig — H_n генига яқинроқ жойлашади, шунинг учун VDJ ген комплексининг йиғилиши констант соҳасининг μ гени олдида амалга ошади. Шу туфайли иммунологик жавоб йўлида дастлаб IgM антитаналар синтез бўлади.

Сичқонларда Н — занжирнинг С — генлари 5 яқин қисмдан бошлаб қуйидаги тартибда жойлашади: μ, δ, γ3, γ1, γ2b, γ2a, ε, α. Одам иммуноглобулинининг Сн — генлари ε, μ, δ, γ1, γ2, γ3, γ4, ε, α₁, α₂ навбатда келади. Эҳтимол транскрипция жараёнида умуми бирламчи РНК молекуласи ҳосил бўлиб, у μ ва δ генларига мос келади. Кейинчалик ε, μ ва δ — занжирлар синтезини амалга ошириш учун етук РНК молекуласи сплайсинг механизми ёрдамида етилади. Юқориде ёритилган бундай схема, кўпчилик ҳужайраларда IgG ва IgD ҳамкорлик экспрессияси жараёни содир бўлишини яхши тушунтиради.

Антитаналар турли-туманлигининг содир бўлишида қуйидаги уч механизм асос эканлиги эҳтимоли мавжуд бўлиб, улар ёрдамида иммунологик тизим иммуноглобулин Н ва L занжирларидан хилма-хил V — регионларини барпо этиши мумкин. Бу механизмлардан бири-бир қанча генлар тўдасининг бўлишидир. Унинг ас

сида, бир қанча алоҳида ўрин олган генларнинг ($V_1—V_n$) ҳар бири, фақат ягона V — доменини кодлаш қобилияти ётади. Иккинчи механизмга — соматик мутация мисол бўла олади. У туфайли V — ҳужайранинг онтогези даврида юз берган ўзгаришлар, турли генларга эга бўлган V — ҳужайра клонларини яратади. Ниҳоят, учинчи механизм асосида соматик рекомбинация жараёни ётади. Бир қанча ген сегментлари ($J_1—J_n$) рекомбинация ёрдамида бир қатор V — регион генлари билан бирикади. Бу жараён V — ҳужайра онтогенезини ўз ичига олиб, шу давр орасида хилма-хил ген сегментлари билан кодланадиган оқсил элементларини вояга етказиб беради. Маълум бўлишича, ушбу уч механизм, антитаналар ранг-баранглигини шакллантиришида фаол иштирок этади.

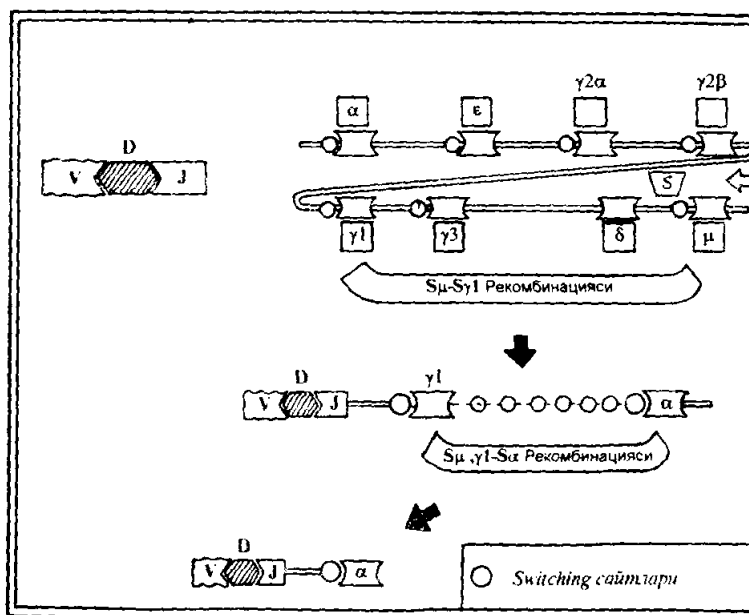
Юқорида қайд қилинганидек, иммуноглобулин молекуласига алоқадор бўлган муаммо замирида уларнинг ниҳоятд турли-туманлиги билан ўзига хос хусусиятга эга эканлиги ётади. Мисол тариқасида, қуйидаги сичқон иммуноглобулинининг генлари (H ва Lx) сони учун аён бўлган далилларни келтириш мумкин. Юқорида эслатиб ўтилганидек, ҳужайра иммунокомпетентлик хусусиятини юзага келиши, эмбрионал генларнинг қайта тикланиши билан боғлиқ. Бунда V ва J , V ва D ҳамда D ва J фрагментларининг бирикиши тасодифан содир бўлади. Агарда, HV генларининг сони 500, $LVx—200$, $HD—15$, Lxd , $Hj—4$ ва $Lxj—4$ та эканлиги маълум бўлса, унда комбинатор бирикишлар натижасида $(V \times D \times J—500 \times 15 \times 4=3 \times 10^4$, ҳамда $(V \times j)—200 \times 4=800$ йигиндига эга бўламиз ва ниҳоят, $(V \times D \times J) \times (V \times J) =$ комбинатор боғланиши туфайли турли комбинацияларнинг сони $2,4 \times 10^7$ га тўғри келади.

ДНК да содир бўладиган кейинги рекомбинация жараёни давомида, иммуноглобулин синфлари кўчиб ўтмоқлик (switching) хусусиятини орттиради. Маълумки, иммуноглобулин синфи ўзининг S_n қисмидаги турига қараб ажратилади. Масалан, $IgM—C_m$ изчиллигига, IgD эса C_d , $IgG—C_j$, $Ig—E—C_e$ ва $IgA—C_a$ га мос келади. Лимфоцит маълум бир вақт мобайнида иммуноглобулинларнинг фақат бир синфини ишлаб чиқаради, лекин иммунокомпетент ҳужайранинг ривожланиши чоғида синфлар бир-бирларини алмаштиришлари мумкин. Бундай ҳодиса S_n қисмдаги ген экспрессиясини ўзгартиришга сабабчи бўлиб, синфнинг кўчиб ёки сакраб ўтиши деб номланган.

Бундай феномен фақат S_n генини турткилайди, шу-

нинг учун биргина V_H — ген турли C_H генлар билан бир галикда самарали экспрессия жараёнини ҳосил этиши мумкин. Вояга етмаган «гўдак» лимфоцитларда иммуноглобулинларнинг экспрессияси ҳамма вақт IgM син тезидан бошланади. C_H генининг ўзгариши РНК жараёни давомида ва асосан ДНК да бўладиган рекомбинация босқичларида амалга ошади. Маълум бўлишича, C_H генларнинг бевосита олдида switching сайтлари (маълум бир кичик қисм) жойлашади. Бу сайтлар — S соҳалар деб номланган.

35- расмда иккита гипотетик switching модели намоён этилган. Биринчи сакраб ўтишда C_H — ген экспрессияси C_H1 га алмашади. C_H1 ген фаоллиги S_H ва S_H1 сайтлари орасидаги кузатиладиган рекомбинация жараёнига асосланган бўлиб, унда улар орасидаги генетик материал делецияга учрайди.



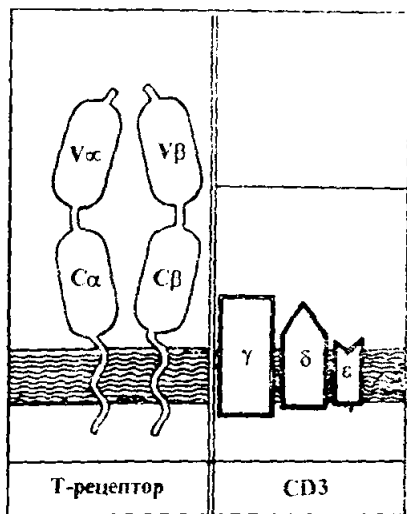
35- расм. Оғир занжирни кодлайдиган ген синфларининг кўчиб ўтиши. Ушбу схемада кўрсатилишича, оғир занжирни кодлайдиган ген синфларининг кўчиб ўтиши, S- соҳалари орасида бўладиган рекомбинация йўли билан амалга оширилиши мумкин. Бу жараёнда генлар кетма-кетлик билан кўчиб ўтиш хусусиятига эга бўлади.

С_у1 сайт D—V—J ва C_μ — генлар даврасида жойлашади, бундай ҳолатда V—D—J ва С_у1 қисмлар интрон каби РНК-процессингида чеклантирилади. 36-расмда иккинчи рекомбинация жараёни туфайли C_α — ген экспрессияси содир бўлиши кўрсатилган.

T — лимфоцит рецептори. Бегона антигенларни фарқлаш жараёнида икки турга оид молекулалар иштирок этиши маълум. Улардан бири, яъни иммуноглобулин молекулалари билан батафсил танишилди. Иккинчи турга оид молекулалар, T — лимфоцитнинг антиген рецепторлари ҳисобланади. Улар ёрдамида T — лимфоцит худди B — ҳужайралар каби, махсус антиген детерминанталарини фарқлай олади. Бугунги кунда T — лимфоцит таркибига кирган рецепторнинг тузилмаси, ҳужайрада тутган ўрни, бегона антигенларни ўзига жалб этиш хусусиятлари жадал суръатда ўрганилмоқда. B — лимфоцит рецептор сифатида мембрана билан бириккан IgM мономер ҳисобланса, T — лимфоцит рецептори α ва β занжирлардан ташкил топган гетеродимердир. Ҳар бир занжирнинг молекуляр оғирлиги 40—50 КДА ни ташкил этади, улар шак-шубҳасиз иммуноглобулин генларига мансуб бўлмасада, баъзи бир хусусиятларига кўра, уларга жуда яқин туради. Масалан, ҳар бир занжир иккита домен ҳосил қилади, улардан бири нисбатан ўзгармас тузилишга, иккинчиси эса ғоят ўзгарувчан тузилишга эга бўлиб, иммуноглобулиннинг вариабел доменига ўхшаб кетади.

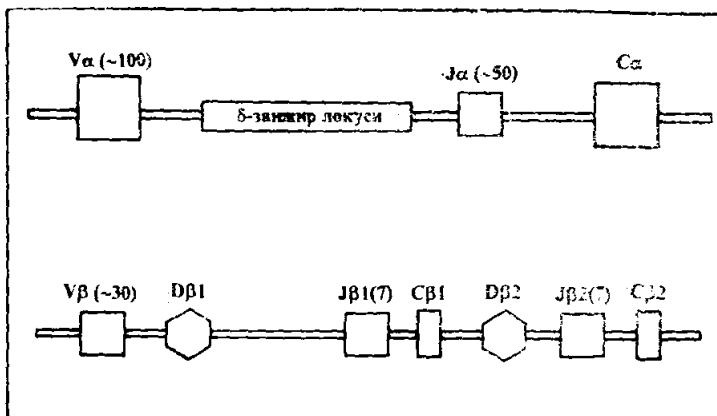
Барча иммунокомпетентлик моҳиятига эга бўлган T — лимфоцитларнинг антиген рецептори T3 (CD3) комплекси билан пухта, ноковалент боғ ёрдамида боғланган бўлади (36-расм). CD3 молекуланing ўзи уч пептид занжирдан (γ, δ ва ε) ташкил топади ва шу билан бирга ушбу молекула ҳужайранing ички дунёсига сигнал ўтказишда иштирок этади. Шунинг учун, T — лимфоцитнинг антигенни фарқлай оладиган тузилмасини беш пептиддан ҳосил бўлган, йиғиладиган умумий комплекс деб фараз қилиш мумкин. δ ва ε пептид занжирларинing молекуляр оғирлиги 20 КДА, занжирники эса 25 КДА га тенг. α ва β занжирларнинг ҳамжиҳатлигида антигеннинг ўзига хослик хусусияти аён қилинади.

Ҳозир CD3 молекула таркибига яна иккита ζ ва η полипептид занжирлари кириши ҳам маълум бўлди. T — ҳужайра репертуаридан ўрин олган ва занжир генларинing тузилиши иммуноглобулин генларига ўхшаш бўлади. Уларнинг таркибда V, D, J ва констант қисмини



36-расм. Т-хужайра рецептори α ва β -пептид занжирининг ҳар бири констант ва вариабел қисмлардан ташкил топган бўлиб, ўзаро дисульфид боғи ёрдамида, мембрана ёнида бирикканида Репцептор, мембранада CD3 молекуласини ташкил қилган уч занжири билан алоқадорлиги кўрсатилган.

37-расм. Т-хужайра рецептор генлари (α ва β занжир генлари)



кодлайдиган генлар учрайдиган 37-расмда α ва β занжирларини кодлайдиган Т-хужайра генларининг жойлашиш тартиби кўрсатилган. Т-хужайраларнинг етилишида V, D ва J фрагментларининг транслокация жараёни ёниб, у туфайли бутун VDJ изчиллиги шаклланади. Тахминларга кўра V α қисмга тааллуқли 11 ген оилачалари ва 14 V β оилачалари бўлиши мумкин. Қобилиятга (комметация) қодир бўлган Т-хужайраларда бир V α сегмент, бир J α , V β — сегмент эса D β 1 ҳамда J β 1 ёки D β 1 ва J β 2 сегментлар бир-бирлари билан би-

рикади. Бунинг натижасида ҳосил бўлган сўнгги полипептид маҳсулотлари DJC ва VDJC ҳамкорлик комбинацияларига мос келади. Худди иммуноглобулин ген маҳсулотларининг содир бўлиши каби, бу жараёнда ҳам PНК молекуласидан, сплайсинг механизми ёрдамида VDJ ва C орасидаги нитронлар четлантирилади.

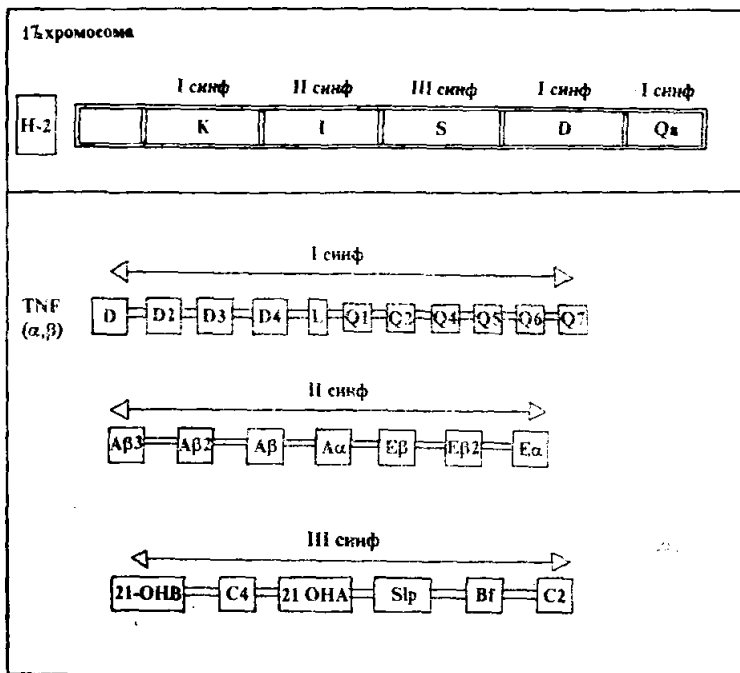
T — лимфоцит антиген рецепторининг яна бир муҳим хусусияти шундаки, бунда бегона антиген комплексидаги детерминантлар нафақат ягона T — ҳужайра рецептори ёрдамида, балки у билан чамбарчас боғланган бош гистомансублик комплекси (ГБК) ген маҳсулотларининг қатнашуви билан ҳам фарқланади. Шунинг назарда тутган ҳолда ГБК нинг тутган ўрни тўғрисидаги маълумот билан танишиш лозим.

ГИСТОМАНСУБЛИКНИНГ БОШ КОМПЛЕКСИ (ГБК)

Сутэмизувчилар организмида тўқималар мансублигини ифодалаб берадиган бир гуруҳ генлар тўплами борлиги аниқланган. Ушбу ген локусига алоқадор ген маҳсулотлари тўқима ва органлар трансплантацияси (кўчириб ўтказиш) жараёнида жуда муҳим аҳамиятга эга. Ўзларининг етук вазифаларига кўра, бу генлар тўдаси бош гистомансублик комплекси (ингл. Major Histocompatibility complex) деб номланган. Аллотрансплантантларга (бирор-бир биологик тур орасидаги тўқималарни жон эгаларига кўчириб ўтказиш) нисбатан содир бўладиган иммунологик жавобни назорат этишдан ташқари, бу генлар, физиологик жиҳатдан муҳим бўлган ҳужайралараро муносабатни ҳам аниқлаб беради.

Иммунология фанининг тараққиёти даврида икки турнинг асосий гистомансублик комплекслари батафсилроқ ўрганилди. Улардан бири — сичқонларга тааллуқли бўлган H—2, иккинчиси одам организмидаги HLA — комплекслардир.

H—2 комплекси. Сичқонларнинг 17 хромосомасидан жой олган H—2 генлар оиласининг тузилиши 38-расмда акс эттирилган. H—2 комплексининг асосий тўрт — K, I, S ва D соҳа генлари центромерага нисбатан тўғри изчилликда жойлашган. Умуман, бугунги кунда H—2 комплексидида саккизта соҳа ва унга тегишли генлар маълум бўлди. Улар қуйидагилардир: K, A, B, J, E, C, S, D. Ҳар бир соҳага кирган ген альтернатив (муқобил) ёки аллел шаклда намоён бўлади. Масалан, A — чизиғига қарашли сичқонлар H—2 аллели билан ифодаланса, C57B—L га тааллуқли сичқонлар эса



38- расм. 17- хромосомадаги сичқон ГБК генлари тўдаси

Н—2b билан инфодаланади. Н—2 комплексининг генетик харитасида акс эттирилган соҳаларга назар ташлар эканмиз, қуйидагиларни таъкидлаш зарур: биринчидан, комплекс таркибидан ўрин олган соҳа — бу хромосоманинг иккала қисмини чегараловчи генлар жойи бўлиб, уларни рекомбинация жараёни давомида аниқлаш мумкин. Иккинчидан, соҳаларнинг ўзи бир қанча генлар тўдаси локусларини қамраб олади. 38—39-расмда акс эттирилганидек, А— соҳаси IR, Iа—I локусларини ўз ичига олади. Генетик локус — бу бирор оқсил синтезига жавоб берадиган ген бўлиб, у қўшни генлардан рекомбинация туфайли ажралиб туради. Демак, ГБК га кирган генлар соҳаси ва локуслар орасида фарқ, улар таркибига кирган генлар сони билан аниқланади. Гаплотур — бу тиркалган соҳалардаги индивидуал аллелларнинг йиғиндиси бўлиб, бир хромосома орқали наслдан-наслга ўтади. Масалан, С57В1 сичқон чизигида b аллел бўлса, у Н—2 комплексининг соҳаларига тегишли ҳолда қуйидагича белгиланади

(K^b, A^b, B^b, J^b, E^b, S^b, D^b). Лекин, ҳолис гаплотурлардан ташқари рекомбинат гаплотурлар ҳам маълум бўлиб, улар соҳалардаги турли аллелларни ўз ичларига олади. Масалан, сичқонларнинг A. T. L чизиги, H—2 комплексидаги K—соҳа—s аллел билан (H—2^s) D соҳа k аллел билан ва оралиқ соҳа d аллели билан ифодаланган (K^s A^d B^d J^d E^d S^d C^d D^k) H—2 комплексига қарашли генларнинг маҳсулотлари турли услублар ёрдамида аниқланиши мумкин. Шунга асосланган ҳолда антигенларнинг бир қисми зарбдор аниқлагичлари (Serological defined) қолганлари эса лимфоцит аниқлагичлари (Lymphocyte defined). деб ҳам аталади. Лекин, кейинчалик LD ёрдамида аниқланадиган антигенлар зардоб ёрдамида топилуши мумкин эканлиги ҳам маълум бўлди. Шунинг учун ГБК га кирган антигенлар ёки генлар биринчи ва иккинчи синфларга бўлинади. ГБК нинг вакиллари икки синфга бўлиниши, уларнинг серологик, иммунокимёвий хусусиятлари ҳамда баъзи бир бажарадиган вазибаларига алоқадор бўлиши, тўқималарда учрашларига асосланган.

H—2 комплексининг K ва D соҳаси I синф локусларини ўз ичига олади. K—соҳаси фақатгина бир локусни ўз ичига олган бўлса, D соҳаси I синфга оид уч локусни қамраб олган (D, L ва R). I синфга кирган генларнинг маҳсулотлари гликопротеин бўлиб, уларнинг молекуляр оғирлиги 45000. Оғир ва енгил занжирлар (12000) ўзаро ноковалент боғланади. Бетта—2—микрोगлобулин (β_{2m}) деб номланадиган енгил занжир гени сичқон геномининг бошқа қисми билан алоқадор бўлади. Оғир занжир молекулалари трансмембрана оқсиллари бўлиб, уларнинг деярли 80 фоизи ҳужайра мембранасининг ташқи сиртида жойлашади. Молекуланинг бошқа қисмлари мембрана ва ҳужайранинг ички қисмларида ётади. I синфга оид молекулалар орасидаги ўхшашлик (гомология) 80—90 фоизни ташкил қилади.

I синф ген маҳсулотлари деярли организмнинг ҳамма ҳужайраларида намоён (экспрессия) бўлади, шунингдек турли тўқималар таркибида уларнинг экспрессияси фарқланади. K ва D ген маҳсулотлари кўпроқ лимфоцитлар таркибида намоён бўлади (бир ҳужайра учун 10⁴—10⁵ миқдорда). Бу молекулаларнинг экспрессия даражаси эритроцит ва ирсий ҳужайраларда (гамета) жуда сустдир. I синф ген маҳсулотлари, яъни мембранага бириккан гликопротеинлар аллоиммун зардоб ва моноклон илдизли антитаналар ёрдамида аниқланади. I синф ген маҳсулотларининг организм учун аҳамияти катта. Ушбу молекулалар қуйидаги функци-

онал хусусиятлар билан боғлиқ; трансплантантининг тез кўчиши антианаларни дарҳол синтез этишдаги рағбатлантириш, ҳужайравий лимфолиз реакцияларини содир қилиш, ГБК билан боғлиқ бўлган Т — ҳужайралар эффекти ва бошқалар. Хулоса қилиб айтганда, бу молекулалар — ҳужайраларнинг универсал тузилмаларидир. Н—2 комплексининг I соҳасида икки локус борлиги кашф этилган (А ҳамда Е). Бу локусга тегишли ген маҳсулотлари Ia антигенлари деб номланган, бу I соҳа билан алоқадор бўлган маҳсулотлар (Ia—I— associated) маъносини англатади. Ҳар бир Ia молекула гликопротеин ҳисобланади. Ҳар бир пептид занжирнинг молекуляр оғирлиги бир-бирига деярли тенг келади (35000 ва 28000 ни ташкил қилади). Иккала занжирнинг синтезини I— соҳада жойлашган генлар амалга оширади. А — соҳасининг антигени I—А, Е соҳасининг антигени эса I—Е деб ифодаланади ва ҳоказо. II синфга оид молекулалар ҳужайраларда чегараланган миқдорда намоён бўлади. Улар асосан В — ҳужайра ва баъзи бир макрофагларнинг ташқи мембраналарида намоён бўлади. Ia — антигенлар экспрессияси ҳақидаги маълумот ҳали тўлиқ эмаслигига қарамасдан, бу молекулаларнинг тимоцит, атроф Т — лимфоцит, баъзи бир эпителиал ҳужайра, буйрак ҳужайралари таркибида намоён бўлиши аниқланган.

Ia антигенлар организмда иккита муҳим вазифани, аллоген реакцияларда иштирок этиш ҳамда ҳужайралараро муҳим физиологик муносабатларни ўрнатишни амалга оширади. Лимфоцитларнинг микст (қўшилган) реакцияси, гуморал антианаларнинг шижоат билан ишлаб чиқарилиши «ҳўжайинга қарши трансплантант» реакцияси ва бошқалар аллоген реакциялар ҳисобланади.

Ia — антигенларнинг, иммунологик жавоб келтириб чиқаришдаги роли жуда катта, бу борада, Т ва В — лимфоцитлар ҳамда макрофаглар ўртасидаги муносабатларни алоҳида таъкидлаш керак. Кўпчилик ҳолларда бегона бўлган антигенлар, Т — ҳужайраларга антиген — тавсия этувчи ҳужайралар ёрдамида узатилиши лозим. Бундай ҳолларда Т-ҳужайра, бегона, антигенни тавсия қилувчи ҳужайраларнинг ўз антигенлари билан бўлган комплекс ҳолатда ажрата билиши керак. Шундан кейингина турли эффектор механизмлар юзага келади. Ia — антигенларнинг яна бир муҳим функцияларидан бири, иммунологик жавоб генлари билан боғлиқ

бўлади (бу маълумот китобнинг керакли қисмларида келтирилган).

H—2 комплексининг I соҳаси яна беш қисмга бўлинади, унинг фақат икки A ва E соҳаларидагина II синфга оид локуслар аниқланган. B — соҳада бир қанча иммунологик жавоб генлари бўлиб, улар юқори ва суст даражадаги иммунологик реакцияларни келтириб чиқарадиган фенотурларни назорат этиши маълум бўлди. Шу бугунгача I—B соҳасидаги ген маҳсулотлари серологик услубда аниқланмаган. Тахминларга кўра, бу ген маҳсулотлари экспрессия қобилиятига эга бўлмаган, холис регулятор молекулалари ҳисобланади.

J — соҳасининг ген маҳсулотлари ҳам бугунгача яхши ўрганилмаган, бу молекулалар супрессив омилларга боғлиқ деб эҳтимол қилинади, чунки улар кўпчилик сўндирувчи омил ва I—супрессор ҳужайраларида учраб, бир-бирларидан фарқ қилади.

H—2 нинг C — соҳаси серологик ўзига хослик жиҳатини ўрганиш ёрдамида кашф этилган. Кейинчалик бу соҳанинг мавжудлиги бир неча бор тасдиқланди, бу соҳага кирган ген маҳсулотлари ҳали иммунокимёвий тузилмаси бўйича аниқланган эмас, лекин шунга қарамасдан, баъзи бир тадқиқотчиларнинг тахминига биноан, бу соҳада IR генлари жойлашади. Улар лимфоцитларнинг микст реакция кучини аниқлаб беради. Кўп йиллар ичида H—2 комплексининг S — соҳасидаги генлар вазифаси, улар маҳсулотининг тузилмаси номаълум эди. Яқин йиллар ичида бу генлар комплексининг S₄ компоненти синтезида иштирок этиши аниқланди. Худди ана шундай генлар одам организмидаги ГБК таркибида ҳам борлиги маълум бўлди.

H—2 комплексида Qa ва TLa генлар ҳам жойлашиб, уларнинг маҳсулотлари турли ҳужайралар таркибида учрайди. TLa — локус деб аталишининг моҳияти шундаки, унинг антигенлари тимус ҳужайралари ва T — ҳужайра лейкозида учрайди (Thymus Leukemia Antigens, тимус — лейкозли антигенлар). Qa антигенлар TLa антигенларидан фақат периферик T — лимфоцит субпопуляциялари таркибида топилиши билан фарқ қилади. Ўзининг биокимёвий тузилишига кўра, TLa молекуласи оғир ва енгил занжирдан ташкил топган. Унинг енгил занжири бетта—2 микроглобулин молекуласига мос. Бошқа ГБК антигенларидан TLa антигенларининг фарқи шундаки, улар ўз ҳолатини ҳужайра мембранаси сиртида ўзгартириши мумкин. TLa локуси H—2 дан ўнроқда ётиб, уларнинг орасида Qa — локуси ўрин олади.

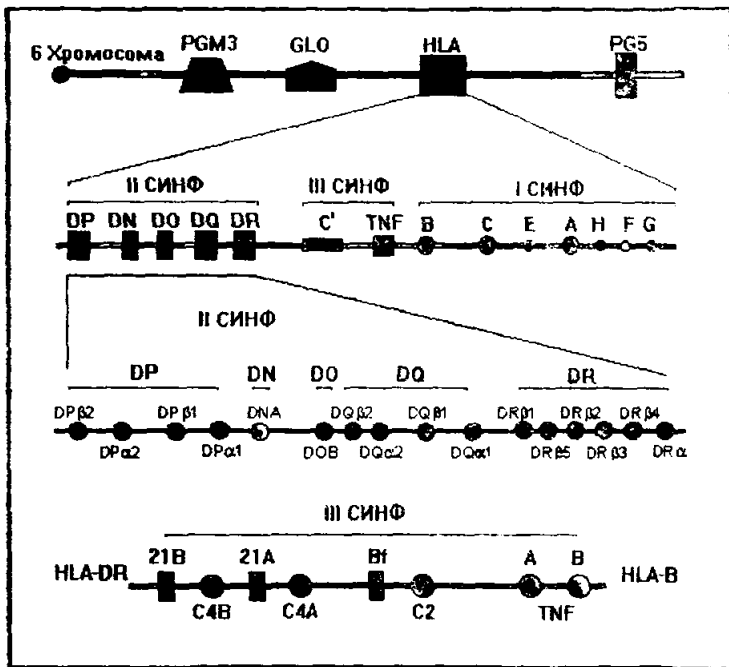
Бу локус ягона бўлмай, унинг ўзи яна беш сублокуслардан ташкил топган. Ушбу локустан жой олган ген маҳсулотлари аллоиммун зардоб ва моноклонал антитаналар ёрдамида аниқланади.

Бугунги кунда. H—2 комплексидаги генлар ва улар ҳосил қилган локуслар ҳамда соҳаларнинг жойлашиш ўрни тадқиқотчилар томонидан батафсил ўрганилиш арафасида турибди. Кейинги илмий текширишлар бу муаммони тўла ечиб бериши шак-шубҳасиз.

HLA — КОМПЛЕКСИ. Худди сиқонларники каби одам организмида ҳам ГБК бўлиб, у HLA — human Leucocyte Antigens, ўзбекчасига одамнинг лейкоцит антигенлари деб номланган. Бу комплекс ёки тизимга кирган ген маҳсулотлари илк бор лейкоцитлар таркибида топилган. Бугунга келиб, ушбу антигенлар фақат лейкоцитлар таркибидагина эмас, балки ядрога эга бўлган ҳужайраларнинг ташқи мембраналарида ҳам бўлиши аниқланган. HLA тизимининг одам организмида тутган ўрни ниҳоятда муҳим. Бунинг сабаби тизимга кирган генлар трансплантацион антигенларини ифодалаш билан бирга, уларнинг маҳсулотлари иммунологик жараёнларда иштирок этади. Бугунги кунда комплекс таркибига кирган генларнинг сонини аниқлаш, вазифаларини тўлароқ белгилаш тадқиқотчиларнинг эътиборларини ўзига жалб қилмоқда.

HLA — тизимини ўрганиш тарихи. Дастлабки текширишлар, бир индивиднинг терисини бошқа индивидга кўчириб ўтказилганда (аллотрансплантация) қисқа вақт ўтгач унинг кўчишига олиб келишини кўрсатди. 1927 йил Бауэр монозигот эгизакларда тери трансплантациясини (изотрансплантация ўтказганида) тери кўчмаслигини яққол исботлаб берди. Мана шундай ўтказилган илмий текширишлар натижасида, кўчиш реакцияси генетика қонунларига бўйсунини исботланган эди. Кейинчалик трансплантант кўчишининг сабабларини ўрганиш учун, тадқиқотчилар шу жараённи генетик, иммунологик ва биокимёвий жиҳатлари томонидан кўра бошладилар. 1954 йил Ж. Доссэ баъзи бир, кўп қон қабул қилган касалларнинг зардобида лейкоцитларга қарши агглютининлар ҳосил бўлишини кўрсатиб берди. Шу вақтдан бошлаб, такрорий қон қуйилиши натижасида содир бўладиган антитаналарни мунтазам равишда, лейкоагглютинация реакцияси ёрдамида ўрганилиб, лейкоцитларда учрайдиган ва Мас деб номланган дастлабки антиген аниқланди. Бир оз вақт ўтганидан кейин, оилавий ва эгизакларда ўтказилган тадқиқотлар, бу антигенларнинг

ҳақиқатдан генетик қонунларга риоя қилгани ҳолда бар-ҳаёт бўлишини маълум қилди. Кейинги йиллар ичида янги кашф этилган лейкоцит антигенларининг сони тобора кўпайиб бориб, 1965 йилга келиб, улар ҳаммаси бир генетик тизим таркибига кирган генларнинг махсус-лотлари деб тахмин қилина бошланди. Турли лабораториялардаги қўлланиладиган зардоблар ёрдамида очилган антигенларни умумий таснифга келтириш ҳамда зардобларни бир-бири билан таққослашни кўзда тутиб, 1964 йил Бернард Эймос бошчилигида Ишчи конференция уюштирилди (Workshop and Conference of Histo-compatibilit).



39-расм. HLA-тизимдаги ген локусларининг тутган ўрни (PGM3, GLO ва PG5- локуслар HLA билан қўшни ҳисобланади)

HLA — тизимининг генетикаси. HLA — комплексининг бугунги кундаги генетик харитаси 30-расмда кўрсатилган. HLA — тизимининг кўпчилик жиҳатлари H—2 комплексининг деярли такрорланишидир. ГБКнинг одамдаги HL A деб ном олган тизими мултигенлар

AL

оиласини ўз ичига олади, бу генлар бир қанча муҳим иммунологик функцияларни бажаради. Бу комплекс олтинчи хромосоманинг қисқа кафтида ётиб, уч хил молекула тузилмасига оид маҳсулотларнинг синтезида иштирок этади. I синф антигенлари HLA—A, B ва C гликопротеинлардир, улар бегона антигенларни, масалан, вирус таркибига кирган гликопротеинларни цитотоксик T—лимфоцитларига тавсия этади.

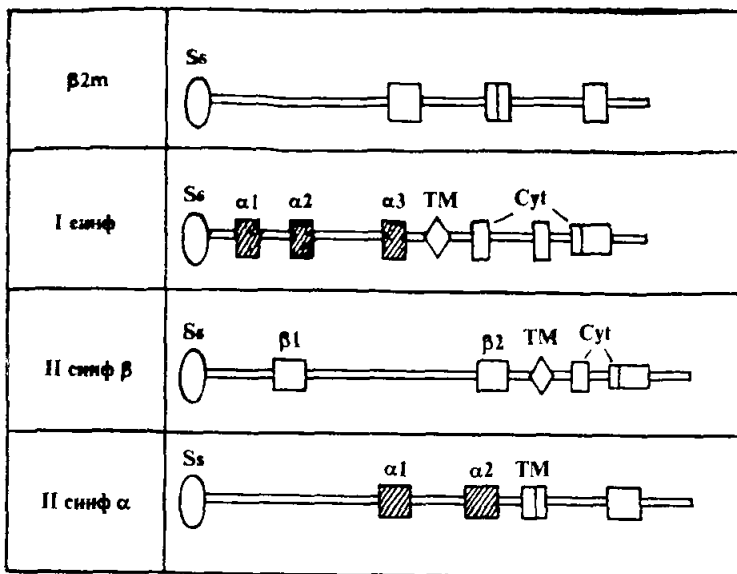
II синфга тааллуқли антигенлар HLA—комплексининг соҳасида бўлган генлар билан аниқланади. III синф ген маҳсулотларини зардоб таркибига кирган компонентнинг турли компонентлари ташкил этади.

HLA—тизимига қўшни бўлган яна бир қанча ген локуслари мавжуд. Улар орасида пропердин омилларининг генлари, гликоксилаза фермент (GLO) фосфоглюкомутаза (PGM), пепсиноген—5 (Pg—5), 21—гидроксилаза (21—OH) ҳамда ўсимта некроз омилнинг генлари ва бошқалар мавжуд.

I синфнинг HLA—ген ва антигенлари. HLA—A, B ва C генлар биринчи синфни ташкил этиб, ядрога эга бўлган ҳужайралар таркибида учрайди. Бу генларнинг маҳсулотлари трансплантацион антигенлар деб аталиб, жуда полиморф (кўп вакилли) ҳисобланади. Дастлабки иккита, яъни HLA—A ва B локусига кирган антигенларнинг сони деярли 100 фоизни ташкил этади. HLA—C локусидаги антигенлар сони тахминан 60%. I синф генлари хромосомада центромерадан теломера йўналишида HL A—B—C—A бўлиб жойлашган. I синф генларининг яна бир ўхшаш генлари бўлиб, улар Qa ва TLa ҳисобланади, бу генлар H—2 комплексидаги Qa ва TLa генлар каби, B—C—A локусларига боғлиқ ҳолда ётади. Бу генларнинг сони ҳозирча номаълум.

Бугунги кунда локусларнинг комплексдаги тутган ўрни, улар орасидаги масофа аниқланган бўлиб, генетик харитада улар нуклеотид асосларининг минг жуфти — а.м.ж. билан белгиланади. ГБК га ўхшаш мултиген оилаларини ўрганишда рекомбинант ДНК технологиясининг қўлланилиши жуда самарали бўлди. Бугунги кунда, ГБК даги баъзи бир I синфга оид геном клонларининг ДНК изчиллиги ўрганилган. Маълум бўлишича, бу генлар кодлаштирадиган изчилликларни мужассам этгани ҳолида (экзонлар), улар орасида изчилликни кодлаштирмайдиган қисмлари (интронлар) ҳам жойлашган.

HLA I синф генларининг экзон — интрон тузилиши, шу полипептиддаги доменлар тузилмаси борлигини кўр-



40-расм. I ва II синф антигенларини кодлайдиган генларнинг экзон-интрон тузилиши (ТМ-трансмембрана, Cyt-цитоплазма экзонлари).

сатади (40-расм). Биринчи экзон сигнал изчиллигини, уч экзоннинг ҳар бири, биттадан ташқи доменини кодлаштиради. Трансмембрана доменидаги изчиллик бешинчи экзон билан аниқланади, қолган учта, деярли кичик экзонлар биргаликда цитоплазматик доменни кодлаш қобилиятига эга. Бетта—2 микроглобулин генининг тузилмаси ҳам аниқланган, у тўрт экзондан ташкил топган. Биринчи экзон ҳам I синф гени каби сигнал изчиллигини кодлашда бевосита иштирок этади. Иккинчи экзон оқсилнинг асосий функционал қисмини (учинчидан то 95 аминокислота қолдиргача) учинчи экзон эса, полипептид занжирининг охириг тўрт аминокислотасини ва ниҳоят тўртинчи экзон—трансляция бўлмайдиган сўнги қисмини белгилайди.

I СИНФ ГЕН МАҲСУЛОТЛАРИНИНГ БИОКИМЕВИЙ ТУЗИЛИШИ

HLA комплексига кирган антигенларни биокимёвий жиҳатдан ўрганиш анча мушкул иш ҳисобланади, чунки, биринчидан, бу антигенлар бир лимфоид ҳужайрага

онласни ўз ичига олади, бу генлар бир қанча муҳим иммунологик функцияларни бажаради. Бу комплекс олтинчи хромосоманинг қисқа кафтада ётиб, уч хил молекула тузилмасига оид маҳсулотларнинг синтезида иштирок этади. I синф антигенлари HLA—A, B ва C гликопротеинлардир, улар бегона антигенларни, масалан, вирус таркибига кирган гликопротеинларни цитотоксик T — лимфоцитларига тавсия этади.

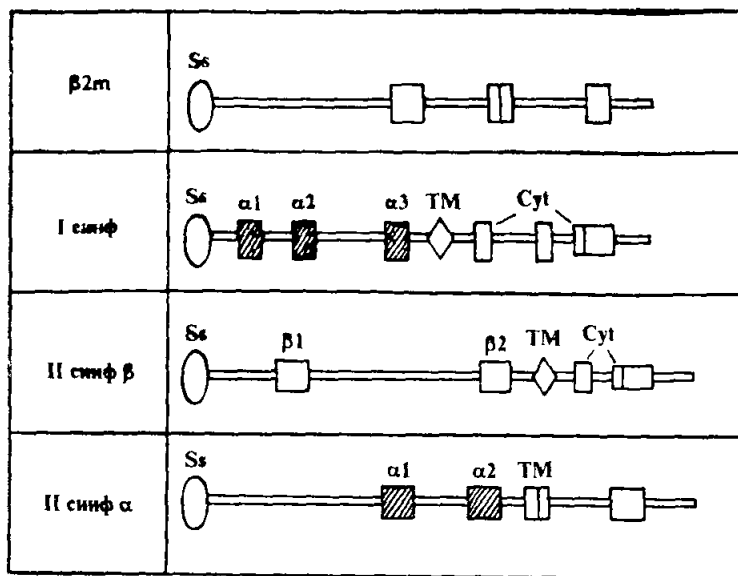
II синфга тааллуқли антигенлар HLA — комплексининг соҳасида бўлган генлар билан аниқланади. III синф ген маҳсулотларини зардоб таркибига кирган комплементнинг турли компонентлари ташкил этади.

HLA — тизимига қўшни бўлган яна бир қанча ген локуслари мавжуд. Улар орасида пропердин омилларининг генлари, гликоксилаза фермент (GLO) фосфоглюкомутаза (PGM), пепсиноген—5 (Pg—5), 21— гидроксилаза (21—ОН) ҳамда ўсимта некроз омилларининг генлари ва бошқалар мавжуд.

I синфнинг HLA—ген ва антигенлари. HLA—A, B ва C генлар биринчи синфни ташкил этиб, ядрога эга бўлган ҳужайралар таркибида учрайди. Бу генларнинг маҳсулотлари трансплантацион антигенлар деб аталиб, жуда полиморф (кўп вақилли) ҳисобланади. Дастлабки иккита, яъни HLA — A ва B локусига кирган антигенларнинг сони деярли 100 фойзини ташкил этади. HLA—C локусидаги антигенлар сони тахминан 60%. I синф генлари хромосомада центромерадан теломера йўналишида HLA—B—C—A бўлиб жойлашган. I синф генларининг яна бир ўхшаш генлари бўлиб, улар Qa ва TLa ҳисобланади, бу генлар H—2 комплексидаги Qa ва TLa генлар каби, B—C—A локусларига боғлиқ ҳолда ётади. Бу генларнинг сони ҳозирча номаълум.

Бугунги кунда локусларнинг комплексидаги тутган ўрни, улар орасидаги масофа аниқланган бўлиб, генетик харитада улар нуклеотид асосларининг минг жуфти — а.м.ж. билан белгиланади. ГБК га ўхшаш мултиген ончаларини ўрганишда рекомбинант ДНК технологиясининг қўлланилиши жуда самарали бўлди. Бугунги кунда, ГБК даги баъзи бир I синфга оид геном клонларининг ДНК изчиллиги ўрганилган. Маълум бўлишича, бу генлар кодлаштирадиган изчилликларни мужассам этгани ҳолида (экзонлар), улар орасида изчилликни кодлаштирмайдиган қисмлари (интронлар) ҳам жойлашган.

HLA I синф генларининг экзон — интрон тузилиши, шу полипептиддаги доменлар тузилмаси борлигини кўр-



40-расм. I ва II синф антигенларнинг кодлайдиган генларнинг экзон-интрон тузилиши (TM-трансмембрана, Cyt-цитоплазма экзонлари).

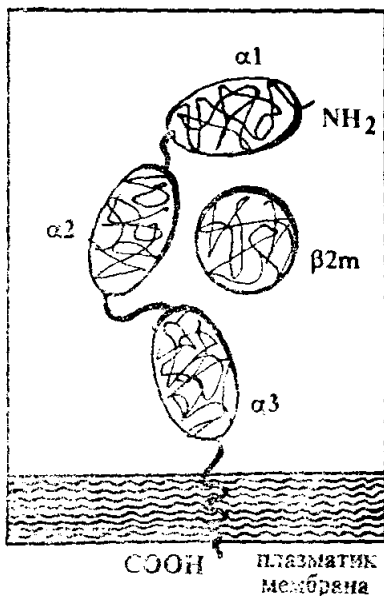
сатади (40-расм). Биринчи экзон сигнал изчиллигини, уч экзоннинг ҳар бири, биттадан ташқи доменини кодлаштиради. Трансмембрана доменидаги изчиллик бешинчи экзон билан аниқланади, қолган учта, деярли кичик экзонлар биргаликда цитоплазматик доменни кодлаш қобилиятига эга. Бетта—2 микроглобулин генининг тузилмаси ҳам аниқланган, у тўрт экзондан ташкил топган. Биринчи экзон ҳам I синф гени каби сигнал изчиллигини кодлашда бевосита иштирок этади. Иккинчи экзон оқсилнинг асосий функционал қисмини (учинчидан то 95 аминокислота қолдигигача) учинчи экзон эса, полипептид занжирининг охириги тўрт аминокислотасини ва ниҳоят тўртинчи экзон—трансляция бўлмайдиган сўнгги қисмини белгилайди.

I СИНФ ГЕН МАҲСУЛОТЛАРИНИНГ БИОКИМЕВИЙ ТУЗИЛИШИ

HLA комплексига кирган антигенларни биокимёвий жиҳатдан ўрганиш анча мушкул иш ҳисобланади, чунки, биринчидан, бу антигенлар бир лимфоид ҳужайрага

5×10^5 ҳисобида тўғри келади, яъни бевосита уларнинг тузилишини аниқлаш учун молекулаларнинг миқдори ниҳоятда оз. Иккинчидан, бу антигенлар ҳужайранинг мембранаси билан боғлиқ бўлиб, уларда гидрофоб қисмлар мавжуд, демак, одатдаги оксилларни ажратиш учун қўлланиладиган буфер тизимларини ушбу антигенларга нисбатан ишлатиб бўлмайди, чунки бу ҳолда молекулалар агрегацияга учраб, эримайдиган бўлиб қолади. Лекин шунга қарамасдан, юқорида баён этилган қийинчиликлар, тадқиқотчилар томонидан ҳал этилди. Бунда улар ин витро тизимида ушбу антигенларни жуда кўп миқдорда ишлаб чиқарадиган ҳужайра клонларидан ва мембрана билан боғлиқ бўлган антигенларни ажратиб олишда ион бўлмаган детергентлардан фойдаланган. I синфга оид молекулалар тузилмасини аниқлашда Гарвард университетининг Ж. Строминжер бошчилигидаги бир гуруҳ ходимлари катта ютуққа эришишди. Улар одам лимфоцитларидаги HLA — A2, HLA — A28 ва HLA — B7 антигенларини ажратиб олиб, ундаги аминокислоталар изчиллигини аниқладилар.

41-расмда кўрсатилганидек, I синф молекуласи иккита полипептид занжирдан ташкил топган. Биринчи занжир (молекуляр оғирлиги 44000), иккинчиси эса енгил полипептид занжиридир, молекуляр оғирлиги 12000 га тенг. Оғир занжир HLA — генлар билан аниқланади, енгил занжир эса 15 хромосомада жойлашган ген ёрдамида назорат этилади ва бетта — 2



41- расм. HLA I синф (A, B, C) молекуласининг тузилмаси. $\alpha 3$ глобуляр домен $\beta 2m$ билан боғланган. Қисқача гидрофил қисм (COOH - қирғоқ) цитоплазмада, гидрофоб қисм эса — плазматик мембранада жойлашган.

микроглобулин деб аталади (41-расм). Оғир занжир 338 аминокислотани ўз ичига олган, улардан 274 таси ҳужайранинг ташқи қисмида, 32 аминокислота ҳужайранинг мембранасида ва шунчаси цитоплазма ичида ётади. Ҳужайранинг ташқи қисмида ётган молекулани уч соҳага бўлса бўлади, улар иммуноглобулин доменларига ўхшаш, ҳар бири тахминан 90 аминокислота қолдигидан ташкил топган (альфа 1, 2 ва 3). Альфа 2 ва альфа 3 доменларида дисульфид кўприклар мавжуд бўлиб, альфа 3 доменига бета—2 микроглобулини ёндошиб ётади, у ҳам дисульфид кўпригига эга. Тахминларга кўра, антигенларнинг аллоантигенлик хусусиятларини аниқлаб берадиган қисм аминокислоталарнинг 65—83-қолдиқлари орасида ётади.

I синфга оид бир антиген бошқа антигендан бир қанча, альфа 2 ва альфа 3 доменларида ётган, аминокислоталар қолдиғи билан фарқ қилади. Масалан, бир-бири билан яқин бўлган HLA—A2 ва HLA—A28 антигенлар ўнта аминокислота, узоқроқ бўлган HLA—A2 ва HLA—7 антигенлар эса 43 аминокислота қолдиқлари билан фарқ қилади. Демак, шундай қилиб, доменларда полиморфизмни белгилаб берадиган маълум бир ноҳиялар мавжуд бўлади.

Гарчи $\beta 2m$ I синф молекула таркибига кирсада, уни аниқлаб берадиган ген HLA тизимидан ўрин олмаган. Одам $\beta 2m$ буйрак касаллиги билан оғриган беморларнинг сийдиги таркибида топилган. Аминокислоталар изчиллигини ушбу молекулада ўрганиш, унинг таркибида 99 қолдиқ борлигини кўрсатди. Унинг таркибида иккита цистеин қолдиғи бўлиб, улар орасида дисульфид кўприк ҳосил бўлади. $\beta 2m$ — иммуноглобулинларнинг доимий қисмларига жуда ўхшайди, у I синф молекулаларини Гольджи аппаратига ташишда муҳимдир. Илмий текширишлар, $\beta 2m$ оғир занжир билан ковалент боғланмаслиги ва ҳужайранинг ташқи мембранасида мустаҳкам эмаслигини кўрсатди. Нормал ҳолатда $\beta 2m$ нинг миқдори зардоб таркибида 0,8—2,4, сийдикда эса 0,08—0,3 мг/л ташкил этади. Буйрак найчаларининг функцияси бузилганда, унинг сийдик билан бўлган экскрецияси ошади, зардоб таркибидаги миқдорнинг ошishi эса турли иммунологик тизим касалликлари, ўсимта жараёнларида қайд этилган.

II синф A—ген ва антигенлари. Бу синфга тааллуқли генлар тўғрисидаги маълумотимиз кундан-кунга ошиб бормоқда. Бу генлар тўплами мураккаб тузилшга эга бўлиб, улар HLA—комплексининг энг кичиги тарнқа-

сида кўрсатилади. II синфга кирган генлар асосан HLA — комплексининг D — қисмидан ўрин олган. Бу ген маҳсулотлари (D — антигенлар) серологик реакциялар ёрдамида аниқланмасдан, лимфоцитларнинг қўшилган реакцияси (MLC) ёрдамида аниқланади. 1972 йили Ейсфогель ҳамкорлигида HLA — D локус, унга қўшни бўлган HLA — B локусидан ташқарида, яъни центромерага яқинроқ қисмида аниқланган. HLA — D антигенларини аниқлашда биринчи бўлиб, D — локуси бўйича гомозигот бўлган хужайралар ишлатилган (HTC, яъни Homozygous typing cells). Бугунги кунга келиб HLA — D соҳасининг ўзида яна учта локус ётганлиги маълум бўлди. Улар HLA—DR, DQ ва DP лардир.

HLA — D қисмининг ўзи 26 аллелни ўз ичига олади. HLA—DR 18 антигенни, HLA — DQ —9 та ва HLA — DP —6 специфик детерминанталарни ўз ичига олган. HLA — D антигенларидан фарқли ўлароқ, HLA — DR, DQ ва DP антигенларини, серологик реакция ёрдамида аниқласа бўлади. Тахмин қилинишига кўра, серологик реакция ёрдамида аниқланадиган HLA — DR антигенлар MLC реакциясида белгиланадиган HLA — D антигенларига мос ҳисобланар эди, бугунги кунда ҳам ушбу муаммо тўла ҳал этилгани йўқ, чунки HLA — D ва DR локусларидаги саккизта антиген орасида ўзаро муносабат мўрт бўлишига қарамасдан (12-жадвал), баъзи бир антигенлар орасида қарама-қаршилиқлар (асосан европеоид irqига хос бўлмаган шахсларда) кескин фарқ қилади.

II синфга оид барча генлар ўхшаш интрон-экзон тузилмага эга. 41-расмда альфа ва бетта генлар учун эк-

12- ж а д в а л

HLA-D ва HLA-DR орасидаги муносабат

HLA—D маҳсулотлари	HL A — DR билан боғлиқ бўлган маҳсулотлар
DW 1	DR 1
DW2, DW12	DR 2
DW3	DR 3
DW4, 10, 13, 14, 15	DR 4
DW5	DRW 11 (5)
DW6, 18, 19	DRW 13 (6)
DW 9, 16	DRW 14 (6)
DW 7, 11, 17	DR 7
DW 8	DRW 8

зонлар акс этирилган. Худди I синф молекулаларига ўхшаш оқсилнинг функционал доменлари алоҳида экзонлар билан белгиланади. II синф альфа генлари беш экзондан ташкил топган бўлса, бетта генлар эса олти экзондан иборат. Молекуляр клонлаштириш услуби ёрдамида бешта DR генлар аниқланган. Улардан тўрттаси β (улар орасида биттаси сохта ген) ва биттаси α — гендир. Аммо DR β — ген ва сохта ген сони турлича бўлиши мумкин. Умуман, иккита функционал β — занжирнинг ҳар бири α — занжир билан димерни ҳосил қилади ва иккита DR антигеннинг синтезида иштирок этади.

HLA — комплексининг DQ локуси иккита альфа ва бетта ген жуфтани ўз ичига олади. $\alpha 1$ ва $\beta 1$ генлар биргаликда, серологик усулда аниқланадиган, DQ антигенини кодлаш вазифасини бажаради. $\alpha 2$ ва $\beta 2$ генлар эса, ДНК изчиллигининг функционал генлари деб тахмин қилинади.

HLA — DP локусидаги $\alpha 1$ ва $\beta 1$ генлар ҳам ўз навбатида P антигенини кодлашда қатнашади. Иккинчи жуфт генлар эса ($\alpha 2$ ва $\beta 2$) сохта генлар ҳисобланади. II синф генлари ниҳоятда полиморф. Масалан, DR субрегионидаги $\beta 1$ гени ўта полиморф, $\beta 3$ ва $\beta 4$ генлар нисбатан камроқ полиморфлик хусусиятига эга. HLA — DQ антигенини кодлайдиган $\alpha 1$ ва $\beta 1$ генлар ҳам жуда кўп вакиллик ҳисобланади. II синфдаги α ва β занжирларининг полиморфлиги асосан биринчи ташқи доменга боғлиқ бўлади.

II СИНФ МОЛЕКУЛАЛАРИНИНГ БИОКИМЕВИЙ ТУЗИЛИШИ

Хильшман лабораториясида (1981 йил) асосан биокимёвий усуллар ёрдамида HLA — DR ген маҳсулотларининг альфа ва бетта занжирлари тозаланиб ажратиб олинган. II синф молекулалари икки α ва β полипептид занжирларидан ташкил топган бўлиб, уларнинг молекуляр оғирлиги бир-бирига деярли тенг ва 34000, 28000 ни ташкил қилади. Ушбу занжирлар ковалент боғланмаган, ҳар бир II синф молекуласи иккитадан кам бўлмаган генлар билан кодланади (42- расм). Ковалент боғланмаган альфа ва бетта занжирларининг ҳар бири иккита ташқи доменга ҳамда трансмембрана ва қисқа цитоплазматик доменларга эга. Иккала домен иммуноглобулин доменига жуда ўхшаш. Бетта занжирнинг ҳар иккала доменида дисульфид кўприк бор. Учунчи синф генлари I ва II синф генларининг орасида жойлашган.

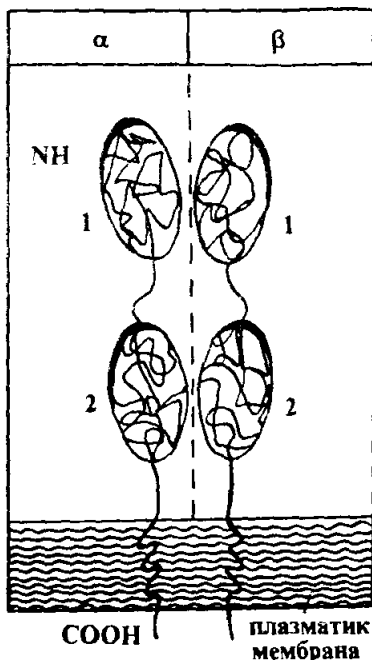
Уларга комплемент компоненти (C2) ва пропердиннинг В омилли (BF) киради.

ГБК локуслари билан бирга C2 ва C4 омилларини аниқлайдиган генлар, бир гуруҳ тиркалган генларни ташкил қилади. Бу эса, ушбу ГБК га кирган генларнинг ҳаммаси бир ягона она генидан келиб чиққанлигидан далолат беради.

І ВА ІІ СИНФ ГЕН МАҲСУЛОТЛАРИНИНГ МЕМБРАНАДАГИ ЭКСПРЕССИЯСИ

Деярли барча ядрога эга бўлган ҳужайраларнинг ташқи мембраналарида І синфга оид молекулалар намоён бўлади.

Лейкоцитлар, Т — лимфоцитлар, В — лимфоцитлар, тромбоцит, сперматозоид, фибробласт ва бошқа ҳужайралар шу жумладандир. HLA — антигенларининг деярли ҳамма ҳужайралар таркибида учраши уларнинг организм учун муҳим аҳамиятга эга эканлигидан далолат беради. Лимфоцитнинг мембрана таркибида ҳар бир HLA — маҳсулотнинг 10^3 — 10^4 бўлади. Хулоса қилиб айтганда, HLA молекулалари лимфоцит сиртининг тахминан І фоизини ташкил қилади. II синф молекулаларининг экспрессияси анча чегараланган бўлиб, улар В — лимфоцит ва макрофагларда кўпроқ учрайди. Одам қон таркибининг 12—16 фоизи лимфоцитларнинг DR антигенлари билан боғлиқ, яъни В — лимфоцитлар миқдorigа тенг. II синф молекулаларининг экспрессияси фақат В — лимфоцит ва макрофагларда чегараланмасдан, бошқа бир қанча ҳужайраларда ҳам намоён бўлади. Масалан, бу молекулалар дендрит ҳужайраси, талоқдаги Купфер ва тери ҳужайраларида



42-расм. HLA II синф (DR) молекуласининг тузилмаси (α ва β занжирлар иккита глобуляр доменларга эга).

HLA системасидаги 2 синф антигенларнинг экспрессияси

Хужайраларнинг келиб чиқиши	2 синф антигени	Экспрессия қобилияти
Макрофаг	DR	—
	DP	+
	DQ	±
Кератиноцит	DR	+
	DP	?
	DQ	±
B — хужайра лейкомиyasi	DR	±
	DP	+
	DQ	—
Сурункали лимфоцит лейкомиyasi	DR	+
	DP	+
	DQ	—
Колония ҳосил қилувчи хужайраларнинг эритроид қатори	DR	+
	DP	?
	DQ	—
Дендрит хужайра	DR	±
	DP	±
	DQ	+
Томир эндометрийсининг хужайраси	DR	+
	DP	+
	DQ	—

Хужайраларнинг келиб чиқиши	2 синф антигени	Экспрессия кобилияти
Узоқ вақт давомида ўстириладиган гемопозитик ҳужайра (содир қилувчи)	DR	+
	DP	?
	DQ	—

ҳам аниқланган. 13-жадвалда II синф молекулалари оиласининг турли хил ҳужайраларидаги экспрессиясига оид маълумот келтирилган. Жадвалдан кўриниб турибдики, турли антигенларнинг экспрессияси организм ҳужайраларида турлича. Баъзи бир ҳолларда II синф молекулаларини бошқа лимфоид субпопуляцияларида ҳам учратиш мумкин. Масалан, лимфоцитларни фитогемагглютини, конканавалин А ва бошқа митоген моддалар билан рағбатлантирилганда, Т — лимфоцитларда 20—60 фоиз ҳажмда DR — антигенларини учратиш мумкин. HLA — антигенларни озроқ миқдорда ҳам қилиш тизимидаги баъзи бир эпителиал ҳужайра, сийдик пуфаги, буйракнинг ўрам капиллярлари ҳужайраларида ҳам аниқлаш мумкин. Организм онтогенезини иммунологик жиҳатдан ўрганиш, II синф молекулаларининг экспрессияси ҳужайра ва генларнинг ўзига хос механизмлари ёрдамида бошқарилишини кўрсатиб берди. Гарчи В — ҳужайра ва макрофаглар бундай маҳсулотларни экспрессия қилса ҳам, бу жараённинг турлича бошқарилиши ҳақида фаразлар мавжуд.

АЛЛЕРГИК РЕАКЦИЯЛАРНИНГ ШАҚЛЛАРИ

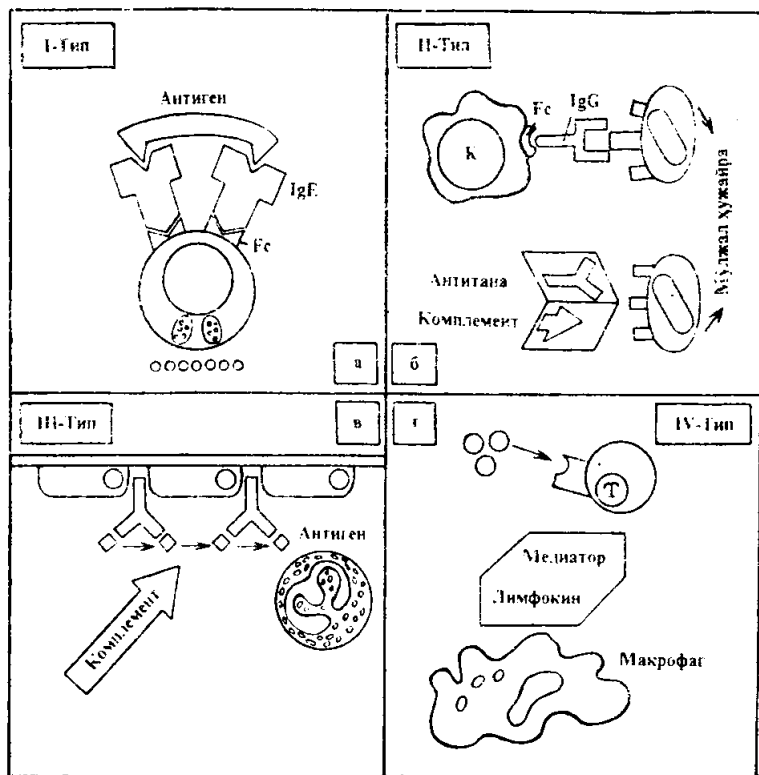
Баъзи бир патологик ҳолатларда содир бўладиган иммунологик жавоб реакцияси организмга салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Аллергия — бу организмнинг аллергенга нисбатан реакциясидир, кўпчилик ҳолда бундай ҳолат аллергик реакция деб аталади. Барча аллергик реакциялар таснифини яратишга Gell ва P. A. Coombs ўзининг катта ҳиссаларини қўшдилар. Аллергик реакцияларнинг тўрт асосий тури мавжуд:

I тур реакцияси (анафилаксия). Махсус ҳужайра аффинлигига эга бўлган антитаналарнинг ишлаб чиқа-

рилиши билан боғлиқ. Бу реакция — антигеннинг тўла ҳужайра сиртидаги Fc парчаси билан ўзига хос боғланган. IgE нинг ўзаро таъсирига шартланган равишда келиб чиқади. Бунинг оқибатида тўла ҳужайранинг дегрануляцияси рўй бериб, гистамин, лейкотриен, тромбодитнинг фаоллантирувчи омилли ҳамда эозинофил ва нейтрофилларнинг хемотаксик омилли ва шу каби медиаторларнинг ажралиб чиқишига олиб келади. Худди шундай медиаторлар орқали касалликнинг клиник аломатлари намоён бўлади. Бундай реакцияларни бронхиаал астма, ринит, аллергияк дерматит мисолида кўриш мумкин. Анафилаксия организмнинг ўта сезувчанлигидир. Ушбу феномени биринчи бор S. Richet ва G. Portier 1898 таърифлаб берганлар. Анафилактик реакциялар анафилактик шок тарзида ёки маҳаллий равишда намоён бўлади. Ҳамма ҳайвонлар организмда улар икки механизмга асосланган бўлади: бири — капиллярларнинг юқори ўтказувчанлиги ва иккинчиси — текис мускулатуранинг сиқилишида (спазм) ифодаланади. Умумий анафилактик реакция — ҳайвонларнинг тури, сенсибилизация даражаси, антигеннинг миқдори ва организмга киритиш услубига кўра, бир неча дақиқа ёки соатдан кейин келиб чиқиши мумкин. Кўпинча у летал якунга олиб келади. Алоҳида ҳайвон турлари учун, клиник аломатларининг кўриниши, баъзи бир аъзоларга таъсири билан боғлиқ бўлади. Масалан, денгиз чўчқаси учун шок ҳолати — бронх текис мускулатурасининг қисқариши натижасида келиб чиқади, итларда эса — жигар веналарининг реакцияси туфайли ва ҳоказо.

Маҳаллий анафилактик реакциясига мисол тарзида суут тери анафилаксияси ва Шульц — Дейл реакциясини кўрсатиш мумкин. Тўрт турга тааллуқли ўтасезувчанлик реакция схемаси 43-расмда тасвирланган (а). Кўриниб турибдики, тўла ҳужайралар ўзининг Fc парчаси ёрдамида IgE молекулалари билан боғланади. Антигеннинг бундай тўқнашуви ҳужайра дегрануляциясига олиб келади ва ундан медиаторлар ишлаб чиқарилади.

Анафилактик реакцияларни келтириб чиқарувчи антитаналар фақат маълум бир турга оид ҳужайра билан алоқа ўрнатиши мумкин. Бу антитаналарнинг хусусияти ҳайвон турига боғлиқ. Денгиз чўчқаси, каламуш, сичқон ва ит организмларида IgE кўпинча тўла ҳужайра билан боғланади, қуёнларда эса бу вазифани тромбодитлар бажаради.



43- расм. Утасезувчанлик реакциясининг тўрт хил схемаси

Анафилаксия реакцияси уч даврда кечади. Биринчи давр ўзига хос бўлиб, унинг асосида антиген-антигана реакцияси ётади. Бундай реакция туфайли иммуноглобулин молекуласи деформацияга учрайди, бу эса ўз навбатида ҳужайрада занжир реакциясини келтириб чиқаради. Иккинчи давр ҳужайрада содир бўладиган морфологик ёки функционал ўзгаришлар даври. Бу икки давр орасида яна қўшимча учинчи давр мавжуд бўлиб, унда хос бўлмаган биокимёвий жараёнлар кечади. Бу даврда, биологик жиҳатдан юқори фаол моддалар синтези, уларнинг фаолланиши ва ажралиб чиқиши юзага келади.

Медиаторларнинг ишлаб чиқарилиши фаол жараён бўлиб, унда маълум қувват сарфланади. Медиаторлар-

Атопик реакция медиаторлари

Медиаторлар	Келиб чиқиши	Биологик фаоллиги
<p>1. Томир ва текис мускулатурага таъсир кўрсатувчи медиаторлар:</p> <p>1. Гистамин</p>	тўла ҳужайра, базофил	<p>H₁: — текис мускулатура қисқариши</p> <p>— томир ўтказувчанлиги;</p> <p>— ўпкадаги томирларнинг торайиши;</p> <p>H₂: — томир ўтказувчанлигининг кучайиши;</p> <p>— шира гиперсекрецияси;</p> <p>— супрессор—ҳужайра фаолланиши;</p> <p>— гистамин секрециясига тўсиқ;</p>
<p>2. Тромбоцитни фаолаштирувчи омил (ТФО)</p> <p>3. Лейкогrienлар (секин таъсир кўрсатувчи анафилаксия субстанциялари, СТК-А)</p> <p>4. Простогландинлар</p>	<p>макрофаг, нейтрофил, эозинофил, тўла ҳужайра</p> <p>тўла ҳужайра, нейтрофил, эозинофил, макрофаг</p> <p>тўла ҳужайра</p>	<p>тромбоцитлар агрегацияси, томир ўтказувчанлиги</p> <p>— текис мускулатура қисқариши, томирлар ўтказувчанлиги</p> <p>текис мускулатура қисқариши ва бошқалар.</p>
<p>II. Хемотаксик медиаторлар</p> <p>1. Эозинфилнинг хемотаксис омиллари (ЭХО—А)</p> <p>2. Нейтрофилнинг хемотаксис омиллари (НХО—А)</p>	<p>тўла ҳужайра</p> <p>тўла ҳужайра</p>	<p>эозинофиллар хемотаксис</p> <p>нейтрофиллар хемотаксис</p>
<p>III. Ферментлар:</p> <p>1. Триптаза</p>	тўла ҳужайра	СЗа нинг ҳосил бўлиши, кининогеннинг парчаланishi

Медиаторлар	Келиб чиқиши	Биологик фаоллиги
2. Калликреин 3. Нордон гидролазалар	базофил тўла ҳужайра	кининоген ҳосил бўлиши медиатор секрецияси
IV. Протеогликанлар: 1. Гепарин	тўла ҳужайра	антикоагуляция, комплемент фаоллигини сўндириш

нинг икки турини келтириб ўтиш ўринлидир: бирламчи медиаторлар, улар антиген-антитана реакцияси туфайли бевосита ажралиб чиқади; иккиламчи медиаторлар, улар бу жараёнга бошқа ҳужайраларнинг аралашуви туфайли шаклланади.

Ўзининг кимёвий тузилмаси ва биологик фаоллигига кўра барча медиаторлар қуйидагича бўлинади (14-жадвал): томир ва текис мускулатурага таъсир кўрсатувчи медиаторлар; хемотаксик медиаторлар; ферментлар; протеогликанлар.

Вазофаоллик таъсирига эга бўлган медиаторлар, Гистамин. Аллергияга чалинган беморлар организмида гистамин ажралиб чиқиши кўпчилик тадқиқотларда исботланган. Гистаминнинг жуда муҳим манбаи базофил гранулоцитлари ва тўла ҳужайра ҳисобланади. Нормада унинг плазмадаги миқдори 01—0,5 мкг/л ни ташкил этади. Гистаминнинг юқори миқдордаги концентрацияси анафилактик реакцияларда, антиген билан ифода этилган бронхнинг қисилиши ва эшак емининг турли шаклларида аниқланган. Лекин, гистамин миқдорининг плазмада ошиши аллергия сабаблар туфайли бўлмаслиги ҳам мумкин (масалан, организмга декстран ёки рентгеноконтраст моддаларининг киритилиши туфайли). Ҳозир аллергия реакцияларда гистаминнинг иштирок этиши шак-шубҳасиз исботланган.

Гистаминнинг физиологик ва патологик таъсири икки турдаги (H_1 ва H_2) мембрана рецепторлари билан бевосита боғлиқ. Текис мускулатуранинг қисқариши, томир ўтказувчанлигининг ошиши, нафас олиш йўлларида шира ажралиб чиқарилиши ҳамда эозинофил ва нейтрофил хемотаксисининг кучайишлари H_2 —рецептор билан

ифодаланади. Бундан ташқари, гистамин бир қанча иммунологик самарани келтириб чиқаради (цАМФ концентрациясининг ошиши натижасида лимфокинлар синтези, бласттрансформация сўниши). H_2 — рецепторининг экспрессияси T — супрессорининг фаолланишига олиб келади, бу механизм кўпинча атопик астмага дучор бўлган беморларда кузатилади.

Секин таъсир кўрсатувчи анафилаксия субстанциялари (СТК-А). Ушбу тушунча билан бир қанча бирикмалар ифодаланади. Бу бирикмалар текис мускулатураининг секин қисқаришига олиб келади. СТК-А субстанцияларини тўла ҳужайра, нейтрофил, эозинофил ва макрофаглар ишлаб чиқаради. Охирги 25 йил ичида эътиборни простогландинлар жалб қилиб келмоқда. Одам организмида E_1 , E_2 ва F_2 простогландинлар ажралиб чиқади. Улар текис мускулатура сенсibiliзацияси, текис мускул толаларининг бевосита таъсирланиши ва медиаторлар ажралиб чиқишига тўсқинлик кўрсатади.

Тромбоцитларни фаоллаштирувчи омил (ТФО)—асосан тўла ҳужайрадан ажратилиб чиқарилади. Шунга қарамадан унинг синтезида иккиламчи фаоллашган ҳужайраларнинг аҳамияти жуда катта. ТФО нинг самараси — тромбоцитлар агрегацияси ҳамда медиаторлар ишлаб чиқарилишига қаратилган.

Хемотаксис келтириб чиқарувчи медиаторлар. Эозинофилнинг хемотаксис омиллари (ЭХО-А) — анафилактик реакцияда ўта эозинофилияга жавоб беради. Бу омиллар гуруҳи тўла ҳужайраларда бўлиб, уларнинг гранула матрикси билан боғлиқ. ЭХО — А ва бошқа омиллар эозинофил миграцияси ва уларнинг тўпланишига жавоб беради. Узининг кимёвий тузилиши бўйича у тетрапептидлар қўшмаси сифатида тан олинган (Val-Gly-Ser-Glu ва Ala-Gly-Ser-Glu).

2. Нейтрофилнинг хемотаксис омиллари (НХО-А). Тўла ҳужайраларнинг фаолланиши жараёнида нейтрофилларга хемотаксис таъсир кўрсатувчи медиаторлар ажралиб чиқади. Бу медиаторлар орасида энг муҳимлари — юқори молекуляр НХО, арахидон кислота метаболизмининг маҳсулотлари (лейкотриен B_4) ҳисобланади. **Ферментлар.** Базофил ва тўла ҳужайра гранулалари аллергия реакцияларда иштирок этадиган бир қатор ферментларни ўз ичига олади. **Протеазалар.** Асосий нейтрал протеаза тўла ҳужайралардан ўрин олган триптаза ҳисобланади. Триптаза, грануладаги барча оқсилнинг тахминан 15—40 фоизини ташкил этади. Унинг молекуляр оғирлиги 130,000 га тенг. Бу протеаза

СЗ, СЗв ва СЗаларни парчалайди. Бундан ташқари, фермент юқори молекулали кининогенни парчаларга ажратади. Базофилларда юқори молекуляр калликреин (аргинин-эстераза) учрайди. Бу фермент кининогенни парчалаш қобилиятига эга.

Нордон гидролазалар. Бу ферментлар гуруҳи бирламчи лизосомаларда учрайди. Антиген таъсири остида β — гексаминаза тўла ҳужайралардан ажратилиб чиқарилади. Узининг юқори концентрацияси туфайли бу фермент медиаторлар секрециясида индикатор сифатида ишлатилади. Нордон гидролазалар гуруҳидаги бошқа ферментлар β — глюкоронидаза ҳамда β — галактозидазалар ҳисобланади. **Протеогликанлар.** Гепарин одам ўлкасининг тўла ҳужайраси ва терисида кўп миқдорда учрайди. Гепарин антикоагуляция, трипсин фаоллигини ўзгартиришда ва бошқа хил жараёнларда қатнашади. Каламушнинг тўла ҳужайрасида гепарин юқори молекуляр оғирликда (750000) учрайди, у гистаминни ўзига боғлайди. Гепарин, бундан ташқари комплемент тизим фаоллигини сўндиради. Атопик реакция медиаторларига оид баъзи бир маълумотлар 14-жадвалда келтирилган.

Тўла ҳужайралар. Бу ҳужайралар ўлканинг бир грамм тўқимасига 10^6 , терида эса 10^4 ни ташкил этади. «Тўла ҳужайра» тушунчаси Эрлих томонидан киритилган. Бу ҳужайра юқори аффинликка эга бўлган Fc рецептори борлиги билан ажралиб туради. Тўла ҳужайра-гистамин ишлаб чиқаради у ўз таркибида базофил гранулалари, нейтрал протеаза ва нордон гидролазани сақлайди. Тўла ҳужайра ўзини мембранасида тахминан 3×10^5 та Fc — рецепторига эга. Бу ҳужайраларнинг фарқ қиладиган хусусиятларидан бири, ўз тусларини махсус бўёқлар (масалан, кўк толуидин) таъсирида ўзгартиради. Тўла ҳужайранинг диаметри тахминан 10—15 мкм, ўларнинг ҳар бири 100—150 грануладан (дона) иборат. Вояга етган тўла ҳужайра таркибида кристалл тузилмаларини учратиш мумкин. Гранула протеогликан фермент, металл ва бошқа хил кам ўрганилган бирикмалардан ташкил топади.

Гранулалар — Гольджи аппарати минтақасида ҳосил бўлади. Одам организмидаги тўла ҳужайралар β — гексааминидаза, β — глюкоуронидаза ва арилсульфатазаларга бой. Гистамин билан бир қаторда тўла ҳужайралар арахидон кислотаси ҳосилаларини, айниқса простогландин D_2 ва C_4 лейкотриенини ишлаб чиқаради.

Тўла ҳужайраларни бириктирувчи тўқима, тери қоп-лами ва ичак таркибида учратиш мумкин.

Базофил гранулоцитлар. Бу ҳужайралар асосан суяк кўмигида ҳосил бўлиб, қон ва тўқималарда айланиб юради. Периферик қон таркибида улар лейкоцитларнинг 0,1—10% ини ташкил этади. Базофил гранулоцитларнинг сони миелопролифератив касалликларда, айниқса лейкознинг турли шаклларида кўпаяди. Қон таркибида гистамин фақат базофилларда учрайди. Худди бошқа етук гранулоцитлар каби, базофиллар бўлиниш ва кўпайишга қодир эмас, уларнинг ҳаёт даври бир неча кун билан белгиланади. Гранулини тўлдирган асосий модда хондроитинсульфат (А ва С) ҳисобланади. Ферментлар орасида трипсин, химотрипсинга ўхшаш гидролаза ва пероксидазалар учрайди. Ҳужайра турига оид иммунитет ва атопик реакцияларида базофиллар жуда муҳим ролни ўйнайди.

Цитотоксик реакция (II тур). Иккинчи тур аллергия реакцияси асосида ҳужайра сиртидаги бирламчи ва иккиламчи тузилмаларига йўналган антитаналарнинг ҳосил бўлиш жараёни этади. Ҳужайра мембранасининг компонентлари ёки ноҳужайравий тузилмалар (масалан, коллаген) антиген ҳисобланади. Улар орасида тўрт гуруҳ антитаналарни алоҳида таърифлаш зарур: қон ҳужайраларининг антигени; тўқима ҳужайрасининг антигени; ҳужайра мембранасига фиксациялашган иккиламчи антиген; ноҳужайравий оқсил тузилмалар қиёфасидаги антиген. Антитаналар мембрана тузилмалари билан боғланиш қобилиятига қараб таърифланади. Улар комплемент оқсиллари ҳамда Fc — рецептор орқали К — ҳужайра ва фагоцитларни фаоллантира олади. Келиб чиқишига кўра қуйидаги антитаналар фарқланади: ксеноген антигенларига йўналган антитаналар; аллоантитаналар; аутоантитаналар.

Цитотоксик реакция механизмлари. Цитотоксик реакциялар асосан уч хил таъсир механизмига асосланган:

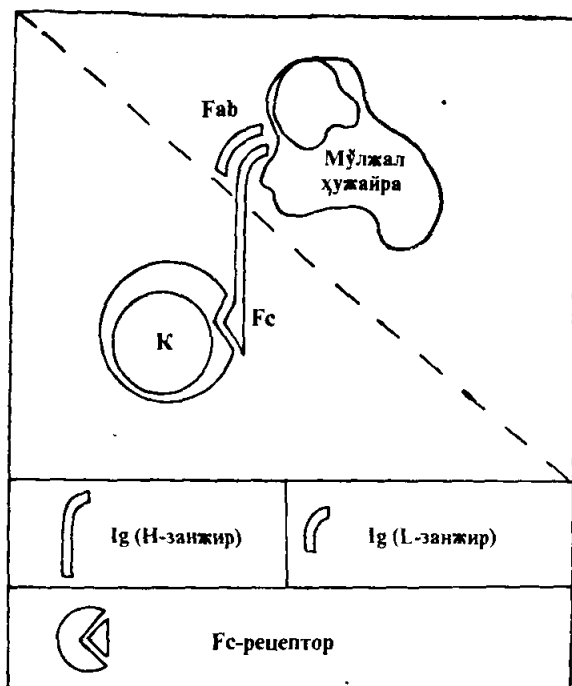
- а) комплемент фаоллигига боғлиқ бўлган цитоллиз;
- б) антитаналарга боғлиқ бўлган фагоцитоз;
- в) антитаналарга боғлиқ бўлган ҳужайравий цитотоксиклик.

Комплемент фаоллиги билан боғлиқ бўлган цитоллиз.

Антиген — антитана реакцияси комплемент иштирокисиз амалга ошириш мумкин. Лекин, комплемент шу реакцияда иштирок этмаган тақдирда ҳужайра сиртида маълум бир тузилмаларнинг ўзгариши юзага келади.

Бунинг натижасида ҳужайранинг физиологик вазифалари бирмунча ўзгаради ва у ҳужайранинг ҳалок бўлишига олиб келади. Агарда бундай реакцияни комплемент иштироки билан таққосласак, ушбу ўзгаришлар анча шиддатли ва яққолроқ намоён бўлади. Комплемент тизимининг фаолланиши туфайли ҳужайра мембранасида нуқсонлар содир бўлади. Ҳужайра таркибини калий ионлари, аминокислота ва рибонуклеин кислоталар тарк этади ва аксинча унинг доирасига натрий ионлари ва сув қайтиб келади. Бунинг натижасида ҳужайрадаги органелла мембраналари парчаланиб, ядро пикноз ҳолатига келади. Бу эса ҳужайранинг ҳалокатга учрагани демакдир (44-расм, б). Цитотоксик реакция механизмининг иккинчи хили ички ҳужайравий цитолиз билан боғлиқ. Фагоцитоз механизмлари антигени Fc — парчалар билан бевосита боғланиши туфайли юзага келади. Ички ҳужайравий цитолиз инфекцион иммунитет ва аутоиммун жараёнларда жуда катта аҳамиятга эга.

Антитаналарга боғлиқ бўлган ҳужайравий цитотоксиклик (АБХЦ). Антитаналарга боғлиқ равнишда содир бўладиган ҳужайранинг цитотоксиклиги биринчи бор Моллер томонидан баён этилган. Мана шундай реакцияда қатнашадиган ҳар қандай ҳужайранинг асосий хосаси, ундаги IgG синфи учун мембранадаги Fc рецепторнинг борлигидир. Ўзларининг морфологик асоси ва келиб чиқиши билан фарқланадиган бир қанча турдаги ҳужайралар, антитаналар билан ишлов берилган мўлжал-ҳужайрага нисбатан ана шундай цитотоксик фаоллигига эга бўлиши кўрсатиб берилган. Бундай ҳужайраларга полиморф ядролу лейкоцит, макрофаг, тромбоцит, эмбрионал жигар ҳужайраси ҳамда Т ва В — ҳужайрага хос бўлмаган маркерларни жамловчи лимфоид тўқиманинг мононуклеар ҳужайралари мисол бўла олади. Охирги тур ҳужайралари Қ ҳужайралари деб номланган. Барча келтирилган ҳужайралар учун лизис механизми бир хил деб ҳисобланади. Бу механизмни амалга оширишда антитаналар, эффектор — ҳужайра ва мўлжал ҳужайра орасида «кўприк» вазифасини адо этади. Бунда молекуланинг антиген боғловчи маркази билан унинг Fc — парчаси алоҳида аҳамиятга эга (44-расм). К — ҳужайранинг цитотоксик фаоллигини IgG синфидаги ҳар қайси асосий изотур сақлай олади. Антитана билан боғлиқ бўлган ҳужайравий цитотоксиклик, ўсимтага қарши иммунитетни юзага келтириш, микроорганизм ва вируслар келтириб чиқарадиган касалликларда, баъзи бир аутоиммун ҳолатларда (сурункали гепатит) жуда му-



44-расм. Антитаналарга боғлиқ равишда ҳосил бўладиган ҳужайра цитотоксиклиги. Антитананинг эффектор-ҳужайра ва мўлжал-ҳужайра орасидаги тугган ўрни (кўприк ҳосил қилиш схемаси)

ҳим. Шунинг ҳам алоҳида эслатиб ўтиш лозимки, АБХЦ, табиий киллер ҳамда иммун Т — ҳужайралар томонидан ошириладиган цитолит орасида жуда кўп ўхшашликлар мавжуд. АБХЦнинг яна бир аҳамияти, унинг фагоцитоз учун жуда йирик ҳисобланадиган организмларга қарши курашидадир.

Иммунитет комплексининг реакциялари (III тур).

Организм кўп вақт давомида ортиқча антиген миқдори билан алоқада бўлганда, яъни антиген ва антитаналар орасидаги ўзаро таъсир содир бўлиши натижасида, эримайдиган иммун комплекслар пайдо бўлади. Бундай комплекслар баъзи бир тўқималарда йиғилиб, унда ялиғланиш жараёнини келтириб чиқаради. Иммун комплексининг келиб чиқиши асосида икки чамбарчас боғланган механизм ётади. Биринчисида — ўзига хос

боғланиши туфайли антиген-антитана комплекси ҳосил бўлади. Иккинчи механизм асосида Fc — тузилмалар орасидаги носпецифик ўзаро таъсир ётади, бу эса комплекслар ҳосил бўлишини ниҳоятда тезлаштиради. Бундай комплексларда, комплемент ўзининг иштироки туфайли иккиламчи ўзгаришларни намоён қилади, бунинг натижасида, анафилатоксин вакиллари қиёфасида унинг парчаланувчи маҳсулотлари, $C3$ ва $C5$ лар ҳосил бўлади. Ушбу медиаторлар тўла ҳужайрадан биологик фаол омилларни ажратиб чиқарилишига олиб келади ва шу билан бирга улар томир ўтказувчанлигини ошириб, яллиғланган жойларга полиморф ядроли лейкоцит ва фагоцитларни жалб қилади. Иммун комплексларининг улоқтириш жараёнида, фагоцитлар тизимининг ҳужайралари бевосита иштирок этади. Учинчи турдаги реакция ҳосил бўлишида ҳам лейкоцитларнинг гранулаларида бўлган моддалар ажратилиб чиқарилади. Протеолитик ферментлар (шу жумладан, нейтрал протеиназа ва коллагеназа) тўқиманинг шикастланиши ҳамда яллиғланишини ривожлантиради. Бундан ташқари иммун комплекслари тромбоцит агрегациясига олиб келади. Бунда микротромблар ҳосил бўлиб, вазофаол аминлар ажратилишига сабаб бўлади. Иммун комплексларининг организмада ҳосил бўлиши, антиген ва антитана ўртасидаги ўзаро муносабатга боғлиқ. Агарда антитаналар ҳаддан ташқари ортиқча ёки тескариси, антигенлар ортиқчароқ бўлса, комплекслар тезроқ преципитацияга (антиген-антитана субстанцияларининг йириклашиш эффекти) учрайди.

Эрувчан комплексларнинг тақдири биринчи навбатда комплементнинг классик йўл билан фаолланишига боғлиқ. Комплемент компонентларининг фиксацияланиши, иммун комплекслар преципитациясини сўндиради. Лекин комплементнинг компонентлари етишмаса, бундай комплекслар қон плазмасида кўпайиб буйрак, томир ва тери таркибида тўпланади.

Маҳаллий иммун комплексларининг ҳосил бўлиши оқибатида келиб чиқадиган яллиғланишлар орасида Артюс реакцияси алоҳида аҳамият касб этади. Морис Артюс, гипериммунизацияланган қуён организмига, унинг териси орқали эрувчан антигени юборганида, эритемали реакция ва шиш пайдо бўлишини кузатган. Шикаст етказилган жойда полиморф ядроли лейкоцитларнинг шиддатли инфильтрацияси келиб чиқади. Шу ернинг ўзида иммунофлуоресцент услуби ёрдамида антиген, иммуноглобулин ва комплемент компонентларини аниқ-

лаш мумкин. Комплементнинг боғланиш жараёнида анафилатоксинлар ҳосил бўлиб, улар тўла ҳужайранинг дегрануляциясини келтириб чиқаради. Томирлар ёриғида жойлашган комплекслар, тромбоцит агрегациясига олиб келади ва унинг оқибатида вазофаол омиллар ажралиб чиқади. Бунинг ҳаммаси эритеманинг ривожланиши ва шишишга олиб келади. Иммун комплексининг миқдори баъзи бир касалликларда юқори бўлади, бунда улар ёки қон доирасида, ёки тўқималар билан боғланган ҳолда учрайди. Иммун комплекси билан боғлиқ бўлган касалликлар антигенни экзоген йўл билан киритилиши натижасида эндоген антигенларининг таъсири натижасида келиб чиқади.

Эрувчан комплексларнинг ҳосил бўлишидан келиб чиқадиган касалликлар орасида зардоб касаллигини классик мисол сифатида келтириш мумкин. Маълумки турли терапевтик мақсадларда (масалан, дифтерияга қарши от зардобни) нисбий миқдорда олинган, бегона зардоб қўлланилади. Баъзи бир ҳолатларда, организмга шундай зардоб киритилгандан кейин бир қанча вақт ўтиб, одамнинг тана ҳарорати ошади, лимфатик тугунлари катталашиб, тананинг ҳамма ерида тошмалар пайдо бўлади. Шуларнинг ҳаммаси эрувчан антиген-антитана комплекси ҳосил бўлишининг натижасидир. От глобулинига қарши кўпгина антитаналар синтези юзага келади. Бунда антигеннинг миқдори кўп бўлгани учун, айланиб юрадиган эрувчан комплекслар ҳосил бўлади. Зардоб касаллигида айниқса тери, қон томир, юрак ва бўғимлар азоб чекади.

Бевосита ҳужайралар иштироки билан содир бўладиган патологик иммун реакциялари. Реакциянинг IV тури. Бу турга хос реакциялар, антигеннинг сенсбилизациялашган лимфоцит билан алоқаси туфайли ҳосил бўлади ва тўқималарнинг шикастланишига олиб келади. Гиперсезувчанлик секинлашган турига хос бу реакция — Манту деб номланадиган реакция мисолида ўз ифодасини топган. Манту реакциясида, туберкулин киритилишига жавобан, эрувчан медиаторларнинг (лимфокинлар) ишлаб чиқарилиши кўзга ташланади. Бунинг натижасида 24—48 соат давомида эритема ва папула ҳосил бўлади. Гистологик жиҳатдан макрофаг ва лимфоцитларнинг тўдаланиши кузатилади. IV турга хос реакциялар турли аллергик ҳолатлар, жумладан бактерия, вирус, замбуруғларга жавобан содир бўлади. Гиперсезувчанликнинг секинлашган турини ин витро услубида аниқлашда, макрофагларнинг тўхталиш ва лимфо-

цитларнинг бласттрансформацияланиш реакциялари қўл келади.

Манту реакциясидан фарқли ўлароқ кўпчилик IV тур реакциялари цитотоксик Т — ҳужайраларнинг фаолияти билан амалга ошади. Бунда ушбу цитотоксик Т — ҳужайралар I синф МНС молекулалари билан фаолланади. Бундай реакцияларга мисол тариқасида бактериял (сил, мохов), вирус (чечак, қизамиқ), замбуруғ (кандидоз, гистоплазмоз) ва паразитар (лейшманиоз, шистосомоз) инфекцияланишларда содир бўладиган тўқима шикастланиши хизмат қилади. Сенсibiliзация турининг аҳамияти контакт аллергиясида жуда катта.

Т — ҳужайра билан бевосита амалга ошириладиган реакциялар турли шаклларда намоён бўлади: цитотоксик реакция; туберкулин туридаги секинлашган реакция; контакт сенсibiliзацияси; — гранулематоз реакцияси, тери базофил аллергияси ёки Джонс-Мот реакцияси тарзида. Цитотоксик ва туберкулин туридаги реакциялар ҳақида юқорида баён этилди. Контакт сенсibiliзацияси организмнинг имтиёзли контакт жойларида юзага келади. Асосан бу турдаги реакция одам терисида кузатилади (паст молекулали бирикмалар тери таркибига ўтиб, унинг шахсий оқсиллари билан боғланади). Кейинги контакт натижасида тери инфилтрацияси юзага келади. Вақт ўтиши билан инфилтрат таркибида гистоцитлар кўпайиб шиш пайдо бўлади. Сил, мохов касалликларида гранулематозли реакция ўзининг клиник моҳиятига эга. Макрофагларнинг узоқ вақт давомида рағбатланиши натижасида гранулемалар келиб чиқади. Ҳар қайси гранулема ядро, макрофаг ва лимфоцит тўдаларидан иборат. Макрофаглар кейинчалик гигант эпителиод ҳужайрасига айланади. Бунга мисол бўлиб, мохов антигенларига жавобан содир бўладиган Мицуда ва Квейма реакциялари хизмат қилади.

Ўзининг морфологик хусусиятига кўра тери, базофил аллергияси ҳужайравий турининг ўзига ўхшайди. Унда базофиллар жуда фаол қатнашади, уларнинг концентрацияси 24—48 соатдан кейин кескин кўтарилади. Атопик реакциялардан фарқли ўлароқ бу турга хос реакцияда ҳужайра дегрануляцияси юқори даражада бўлмайди. Ҳозирги кунда тери базофил аллергиясининг клиник моҳияти яхши ўрганилмаган, аммо баъзи далилларга асосан, бу реакциянинг контакт чилла ярасида (экзема) муҳим аҳамият касб этиши аниқланган. Бундан ташқари, трансплантант кўчишида ҳам унинг аҳамиятли экани инкор қилинмайди.

ЛЕК Фирмаси Ўзбекистонда

Мазкур фирма фармацевтика соҳасида унумли фаолият кўрсатиб келаётган таниқли компаниялардан саналади.

Турли хил микробларга кескин таъсир этувчи доридармонларни яратиш, синаш, ишлаб чиқаришга, сўнгра тиббиёт амалиётига жорий этишдек узвий боғлиқ мураккаб жараёнларни уюштириш ва бошқариш фирма фаолиятининг асосий йўналишларидан биридир.

Фирма маҳсулотлари Япония, Америка Қўшма Штатлари, Буюк Британия, Германия, Польша, Чехия, Канада, Россияда синовдан муваффақиятли ўтиб, ҳозирги кунда Ўзбекистонда инсон саломатлигини сақлаш ва тиклашдек хайрли ишга ўз салмоғини қўшмоқда.

ЛЕК фирмасининг маҳсулотлари

АМОКСИКЛАВ = амоксициллин + клавулан кислота

Таркиби: 625 мг таблеткада 500 мг амоксициллин (тригидрат сифатида) ва 125 мг клавулан кислота (калий тузи сифатида) бор. 375 мг таблеткада 250 мг амоксициллин (тригидрат сифатида) ва 125 мг клавулан кислота (калий тузи сифатида) бор.

Суспензия фортенинг бир чой қошиқ миқдорида (5 мл) 250 мг амоксициллин (тригидрат сифатида) ва 62,5 мг клавулан кислота (калий тузи сифатида) бор. Суспензиянинг бир чой қошиқ миқдорида (5 мл) 125 мг амоксициллин (тригидрат сифатида) ва 31,25 мг клавулан кислота (калий тузи сифатида) бор.

1 мл томчисида 50 мг амоксициллин (тригидрат сифатида) ва 12,5 мг клавулан кислота (калий тузи сифатида) бор.

Қабул этиш учун кўрсатмалар:

АМОКСИКЛАВ таъсирини сезувчанлик, микроорганизмлар келтириб чиқарган инфекциялар: юқори ва пастки нафас йўллари инфекцияси, сийдик чиқарув йўллари инфекцияси, гинекологик инфекциялар, тери ва юмшоқ тўқималар инфекцияси, меъда-ичак йўллари инфекцияси.

Қўлланишга монеликлар:

Таркибида пенициллин сақловчи антибиотикларга нисбатан ўта сезувчанлик, инфекцияцион моноклеоз, лимфолейкоз.

Эҳтиёт чоралари:

Анамнезида аллергияси бор беморларга **Амоксик-**

лавни эҳтиёткорлик билан бериш керак. Эспериментал ҳайвонларда ўтказилган тажрибалар давомида тератогенлик хусусияти аниқланмаган бўлса-да, ҳомиладорлик вақтида тавсия этишдан воз кечган маъқул. Буйрак фаолиятининг оғир бузилишларида препарат миқдорини ва қабул этиш вақтларини индивидуал тарзда белгилаш лозим.

Ножўя таъсирлари:

Бу хил таъсири суст ифодаланган, асосан, меъда-ичак фаолияти бузилишлари (кўнгил айниши, ич кетиши, қайт қилиш) кузатилади. Бу хил таъсирни баргараф этиш мақсадида дори моддасини бир вақт, овқат билан қабул этиш тавсия этилади. Ножўя таъсири оқибатида баданга тошмалар тошиши мумкин. Бу ҳолда дорини қабул этишдан тийилиш керак. Қамдан-кам ҳолда жигар энзимларининг фаоллашуви кузатилиши мумкин.

Қабул қилиш миқдори ва услуби:

Катталар ва 14 ёшдан ошган болаларга: бир кечакундузлик миқдори 375 мг дан 3 маротабани ташкил этади. Оғир хасталанган беморларга 625 мг дан 3 мартаба бериш мумкин.

7 ёшдан 14 ёшгача бўлган болаларга: 1 қошиқ (5 мл) суспензия фортедан ёки 2 қошиқ (10 мл) суспензиядан ҳар 8 соатда буюрилади.

1 ёшдан 7 ёшгача бўлган болаларга: 1/2 қошиқ (2,5 мл) суспензия фортедан ёки 1 қошиқ (5 мл) суспензиядан ҳар 8 соатда буюрилади.

3 ойликдан 1 ёшгача бўлган болаларга: 1/2 қошиқ (2,5 мл) суспензия ёки 1,25 мл томчидан ҳар 8 соатда буюрилади.

3 ойга тўлмаган болаларга: 0,75 мл томчидан ҳар 8 соатда буюрилади.

Дори моддасининг болалар учун белгиланадиган аниқ миқдорини вазн ҳисобидан чиқариш керак.

Оғир буйрак етишмовчилигида дори миқдорини камайтириш ёки қабул этиш вақтини 12—18 соатга кечиктириш керак бўлади, анурияси бор беморлар учун препаратни қабул қилиш вақтини 48 соат ва ундан ҳам кўпроқ вақтга кечиктириш лозим.

Амоксиклав билан даво муолажасининг муддати 14 кунгача, шундан сўнг бемор ўз врачига учрашиши керак.

Эслатма: флакон ичидаги намликни ютиш учун мўлжалланган суюқлик истеъмол учун яроқсиз.

Чиқарилиши: 625 мг таблеткалар (15 дона), 375 мг таблеткалар (20 дона), 100 мл суспензия тайёрлаш учун мўлжалланган қуруқ модда ҳолатида (156 мг/5 мл).

АБАКТАЛ (пепфлоксацин)

Таркиби: бир дона таблеткада 400 мг пепфлоксацин (мезилатдигидрат сифатида) бор. Битта ампулада (5 мл) 400 мг пепфлоксацин (мезилатдигидрат сифатида) бор.

Қабул этиш учун кўрсатмалар:

Пепфлоксацин таъсирига сезувчан микроорганизмлар келтириб чиқарган инфекцияларга қарши курашиш лозим бўлганида. Абактални қуйидаги ҳолларда буюрадилар: сийдик-таносил йўллари инфекцияларида, нафас олиш йўллари инфекцияларида, қулоқ, томоқ, буруннинг инфекциясига касалликларида, гинекологик инфекцияларда, қорин бўшлиғи ва гепатобилиар инфекцияларида, суяк ва бириктирувчи тўқималар инфекцияларида, тери инфекцияларида, септицемия ва эндокардитда, менингеал инфекцияларда.

Қўлланишга монеликлар:

Хинолонга ўта сезувчан беморларга, 15 ёшга тўлмаган болаларга, ҳомиладор аёлларга, эмизукли аёлларга, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа камчилиги бор хаста одамларга тавсия этилмайди.

Эҳтиёт чоралари:

Абактал билан даволаниш давомида ультрабинафша нурлари билан даво муолажаларини олишдан тийилиш керак. Жигар хасталиклари бор беморларга препаратнинг қабул дозасини махсус тайинлаш лозим.

Ножўя таъсирлари:

Гастроинтестинал бузилишлар, миалгия, артралгия, нур таъсирига сезувчанлик, асаб бузилишлари (бош оғриғи, уйқусизлик), тромбоцитопения кузатилиши мумкин.

Қабул қилиш миқдори ва услуби:

Бир кеча-кундузда қабул этиладиган ўртача миқдори катталар ва 15 ёшдан катта болалар учун 800 мг ни ташкил этади.

Перорал усулда 1 таблеткадан 2 маротаба, овқатдан сўнг буюрилади.

Парентерал усулда бир соатлик инфузия сифатида (вена ичидан) набул қилинади. Бир ампула пепфлоксацин (400 мг) 250 мл 5% глюкоза билан суюлтирилади. Оғир жигар хасталигида пепфлоксацинни кунига бир маротаба (сарик касаллиги), ҳар 36 соатда (асцит), ҳар 48 соатда (сарик касаллиги ва асцит қўшилганида) юборилади.

МУНДАРИЖА

I. Кириш	3
Иммунологик тизим	3
Тимус	4
Фабрициус халтаси	6
Лимфатик тугунлар	7
Талоқ	9
Шиллиқ пардалар билан ёндошган лимфоид тўқима	10
Иммунологик тизим ҳужайралари тўғрисида маълумот	10
Иммунитетнинг бошқарилишида Т-супрессорларнинг тутган ўрни	24
Цитотоксик Т-ҳужайралар	26
Учинчи популяция тури. Макрофаглар ва бошқа кўмакчи ҳужайралар	27
Антигени тақдим этувчи ҳужайралар	29
Иммунологик жавоб жараёнидаги ҳужайралар коопера- цияси	30
Бирламчи ва иккиламчи антитаналар жавоби	32
Бавосита ҳужайра ифодалайдиган иммунологик жавоб	34
Лимфокинлар	39
Иммунологик жавобдаги генетик назорат	43
IR — ген маҳсулотининг табиати	46
Иммунологик толерантлик	47
Антиген тўғрисида тушунча	51
Антигеннинг иммунологик жавобдаги тутган ўрни	59
Антиген детерминантлари ва эпитоплар	62
Антигени аниқловчи молекулалар	64
Имуноглобулинлар тузилмаси	64
Антитаналарнинг антиген боғловчи марказлари	68
Имуноглобулинларнинг турли-туманлиги	78
Оғир занжир констант регионининг генлари	82
Гистомансубликнинг бош комплекси	88
I синф ген маҳсулотларининг биокимёвий тузилиши	96
II синф молекулаларининг биокимёвий тузилиши	100
I ва II синф ген маҳсулотларининг мембранадаги экспрес- сияси	101
Аллергик реакцияларнинг шакллари	103
Илова	116

Уқув нашри

ХАЙТОВ РАҲИМЎМУСАЕВИЧ, тиббиёт фанлари доктори, профессор
НАЗАРОВ ШАВКАТЖОН НАЗАРОВИЧ, тиббиёт фанлари доктори профессор,
ИСҲОҚОВ АЛИШЕР ТАЛЪАТОВИЧ, тиббиёт фанлари доктори

ИММУНОЛОГИЯ

Тошкент 700129, Абу Али ибн Сино номлидаги тиббиёт нашриёти, Навоий кўчаси, 30.

Муҳарририят мудир *Б. Мансуров*
Муҳаррир *Б. Рустамов*
Бадий муҳаррир *М. Эргашева*,
Техник муҳаррир *В. Мещерякова*
Мусаҳҳиҳ *З. Гулова*

ИБ № 2183

Босмахонага 13.02.96. да берилди. Босишга 03.07.96. да рухсат этилди. Бичими 84×108^{1/32}. 1-босмахона қоғози. Юқори босма. Шартли босма табоқ. 6.3 + вкл 0.42. Шартли бўёқ отгиски. 7.35. Нашр босма табоқ 6.62+вкл 0.33. 57—94-рақамли шартнома. Жами 3000 нусха. 7029—рақамли буюртма. Нархи шартнома асосида.

Ўзбекистон Республикаси Давлат матбуот қўмитаси. Тошкент, матбаа комбинати -нинг ижара қорхонаси, 700129, Тошкент, Навоий кўчаси, 30.