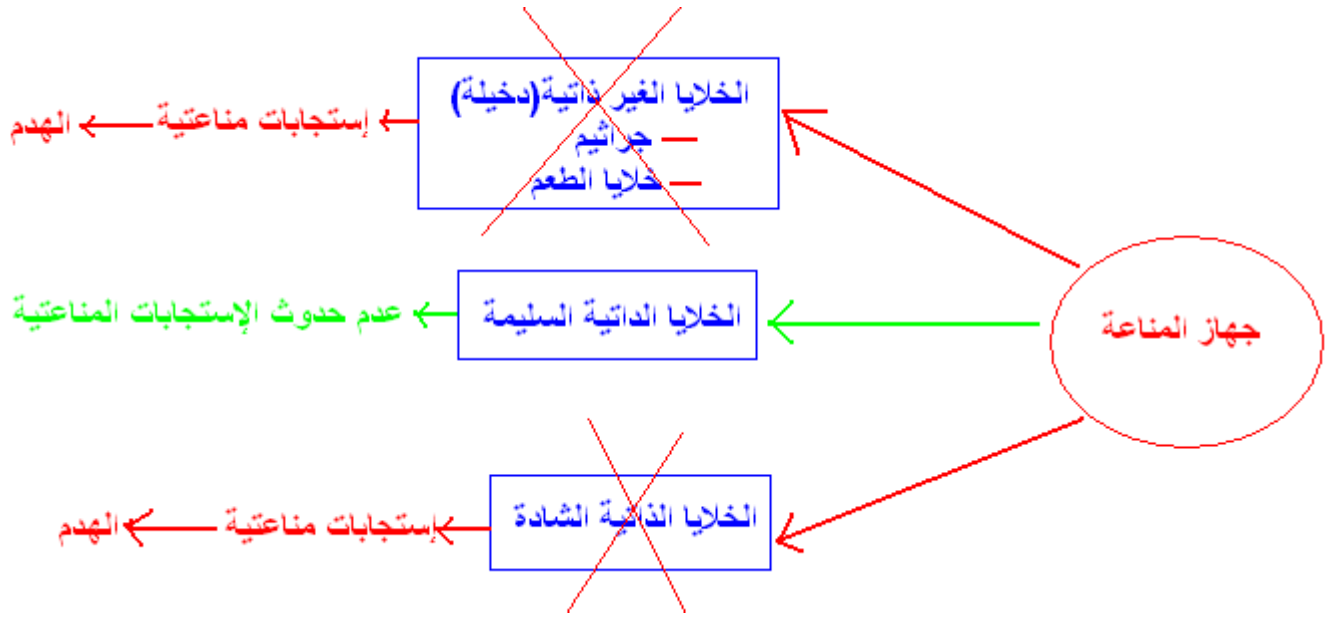


علم المناعة

مدخل عام:

يعيش الإنسان باستمرار في وسط مليء بعدة عناصر أجنبية ، وتشكل الجراثيم جزءا هاما من هذه العناصر. يؤدي دخول بعض العناصر الأجنبية إلى الجسم إلى ردود فعل تدعى استجابات مناعية .
Les réponses immunitaires , Son intégrité عن تماميته للدفاع .



انطلاقا من هنا يمكن طرح الإشكاليات التالية :

- (1) كيف يميز الجسم بين ما هو ذاتي وما هو غير ذاتي ؟ (Le soi et le non soi)
- (2) ما هي استجابة الجسم اتجاه ما هو غير ذاتي ؟
- (3) ما هو نوع التواصل الذي يربط بين مختلف العناصر المتدخلة في الاستجابات المناعية ؟
- (4) إلى أي حد تمكن معرفة آليات الاستجابة المناعية من تفسير الاضطرابات المناعية قصد التفكير في تعويض الجهاز المناعي المخرب.

الفصل الأول


تعرف الجسم ما هو ذاتي وما هو غير ذاتي

مقدمة: يقوم الجسم بردود أفعال طبيعية دفاعية ضد الأجسام الغريبة فكيف يتعرف الجسم على هذه العناصر الغريبة أو الغير الذاتية و يميزها عن ما هو ذاتي؟

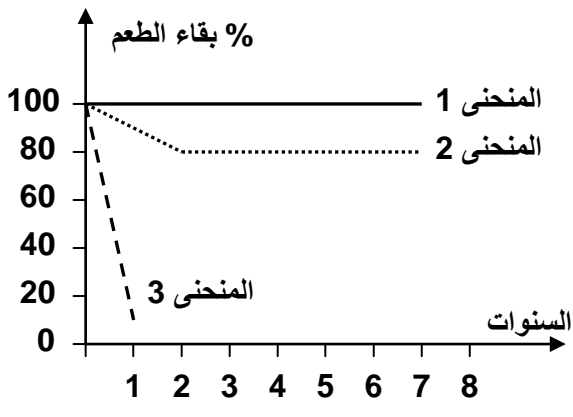
1 - الكشف التجريبي عن التلاؤم بين الأنسجة:

① تجارب وملاحظات:

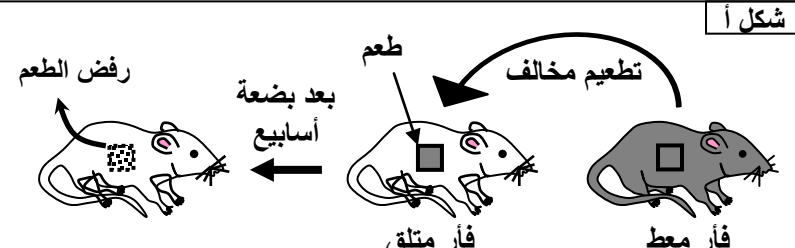
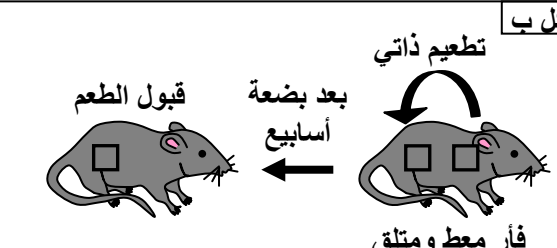
أ - تطعيم الجلد عند الإنسان:

		<p>الوثيقة 1 : تطعيم الجلد عند الإنسان</p> <p>بينت الملاحظات السريرية عند الإنسان أنه في حالة تطعيم جلدي بين معط A وملتق B، تنمو بداخل الطعم عروق دموية بشكل جيد وتتكاثر خلاياه بكيفية عادية (الشكل أ)، إلا أنه يدمر بعد 12 يوما (رفض الطعم) (الشكل ب) . حلل هذه المعطيات ثم اقترح تفسيراً لرد فعل الجسم اتجاه الطعم.</p>
--	--	---

• يتبين من الوثيقة 1 لوحة 1 أن الطعم يرفض بعد 12 يوماً، هذا يعني أن الجسم يتعرف على جلد لا ينتمي لنفس الجسم، فيعتبره عنصراً غير ذاتياً.

	<p>الوثيقة 2 : تطور نسبة بقاء الطعم في حالات مختلفة:</p> <p>في حادثة بأحد المطاعم المدرسية أصيب ثلاث أطفال بحروق جلدية عميقة ولمعالجة هذه الإصابات أنجزت العمليات الجراحية التالية:</p> <ul style="list-style-type: none"> - بالنسبة للطفل الأول تم تطعيمه بجلد أخيه التوأم (المنحى 1) . - بالنسبة للطفل الثاني تم تطعيمه بجلد أحد أبويه (المنحى 2) . - بالنسبة للطفل الثالث تم تطعيمه بجلد شخص متبرع لا تربطه بالطفل أي قرابة دموية. <p>(1) ما قد يكون العامل المحدد في قبول أو رفض الطعم ؟ (2) ماذا تستنتج من هذه الملاحظات ؟</p>
---	--

• يتبين من الوثيقة 2 لوحة 1 أن نسبة قبول الطعم (Greffon) تصل إلى 100 % عندما تكون هناك قرابة دموية قوية بين المعطي والمتلقي، بينما تنخفض هذه النسبة إلى أن تنعدم في حالة غياب القرابة بين المعطي والمتلقي.
توحي هذه النتائج بوجود فصائل نسيجية *groupes tissulaires* على غرار الفصائل الدموية، هي التي تحدد مدى تلاؤم الأنسجة عند التطعيم، أي هي المحددة للذاتي .

<p>الوثيقة 3 : تعطي هذه الوثيقة تجارب التطعيم الذاتي والتطعيم المخالف عند الفئران. أول هذه المعطيات التجريبية ، ثم استنتج.</p>	
<p>شكل أ</p> 	<p>شكل ب</p> 

تبين تجربة التطعيم عند الفأر أنه إذا كان المعطي والمتلقي هو نفس الجسم يتم قبول الطعم، لكن إذا كان المعطي والمتلقي ينتميان لسلاسلتين مختلفتين، فإنه يتم رفض الطعم. وتسمى هذه الاستجابة (استجابة الرفض) الاستجابة المناعية *réponse immunitaire*. نستنتج أن قبول أو رفض الطعم يتعلق بطبيعة المادة الوراثية للمعطي والمتلقي.

ج - التلاؤم بين الفصائل الدموية: أنظر الوثيقة 4 لوحة 1.

الوثيقة 4 : الكشف عن التلاؤم بين الفصائل الدموية	
	
خلط دميين متلائمين عدم حدوث اللكد	خلط دميين غير متلائمين حدوث اللكد
<p>في سنة 1873 بين الباحثان Muller و Landois أن خلط دم الإنسان بدم حيوان يؤدي إلى تكون تكدسات تظهر بالعين المجردة أطلق عليها اسم اللكد أنظر الصور أمامه.</p> <p>وفي سنة 1901 أخذ Landsteiner عينات من دم موظفي مختبره، ثم عزل المصل عن الكريات الدموية الحمراء بالنسبة لكل عينة، وعند خلط كل مصل على حدة بالكريات الحمراء المعزولة من دم كل موظف لاحظ حدوث اللكد في بعض الحالات فقط.</p> <p>انطلاقاً من هذه المعطيات استخرج الشروط اللازمة أثناء تحاقن الدم، والمشاكل المطروحة اثر عدم احترامها.</p>	

يتبين من معطيات هذه الوثيقة أن تحاقن الدم يستلزم وجود تلاؤم بين فصيلة المعطي والمتلقي. وفي حالة غياب التلاؤم يحدث لكد على مستوى دم المتلقي، الشيء الذي يعرض حياة هذا الأخير للخطر.

② استنتاجات:

يتبين مما سبق أن مصدر الاختلاف بين الأنسجة وراثي على اعتبار أن احتمال التلاؤم النسيجي بين المعطي والمتلقي يكون كبير كلما كانت قرابة دموية قوية بينهما، فنقارب المحتوى الحليلي بالنسبة لبعض المورثات يكون كبيراً عند أفراد نفس العائلة .

و بما أن دور المورثات في حياة الخلية يتجلى في تحديد نوع البروتينات المنتجة من طرف الخلية، يمكن القول أن رفض الطعم واعتباره غير ذاتي له علاقة بطبيعة البروتينات البنيوية لخلايا الطعم

يتحدد الإنتماء النسيجي إذن من خلال نوع من الجزيئات البروتينية الموجودة فوق سطح الخلايا (كليكوبروتينات) تتعدت هذه الجزيئات بالمركب الرئيسي للتلاؤم النسيجي أو **CMH (HLA)** .

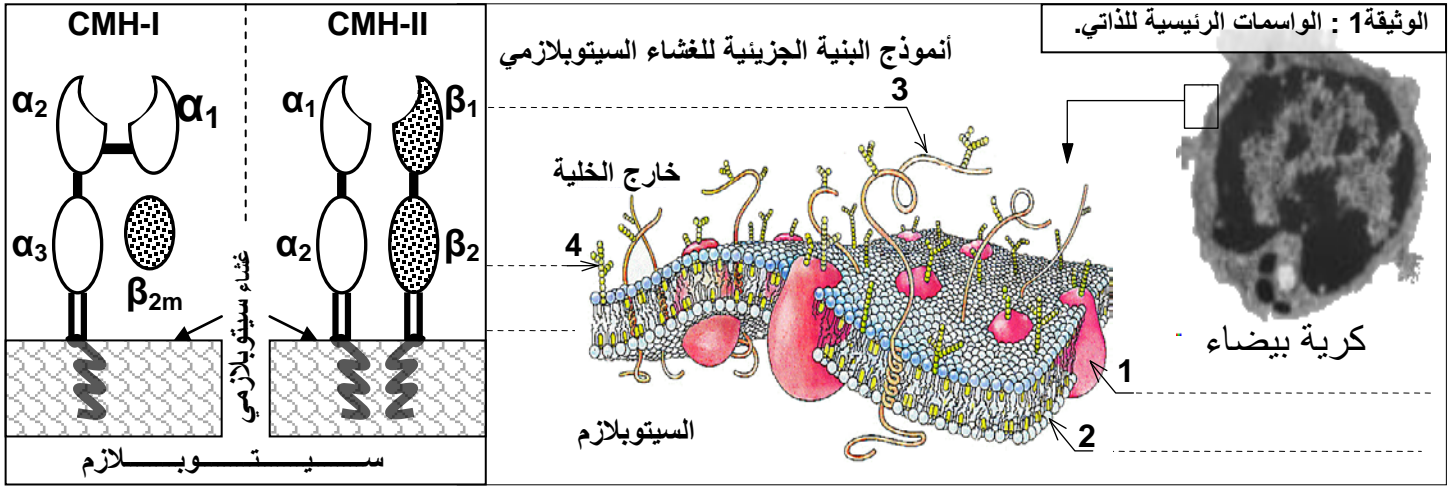
II - تعرف الواسمات الرئيسية والثانوية:

① الواسمات الرئيسية:

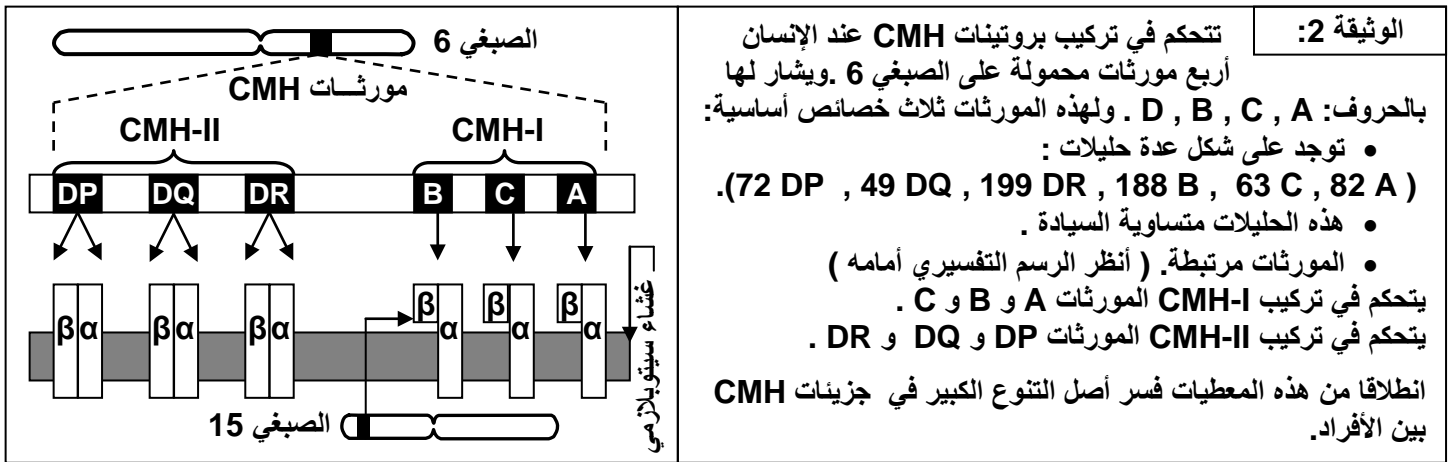
a - المحددات الجزيئية للذاتي: أنظر الوثيقة 5 لوحة 1.

الوثيقة 5 : الطبيعة الجزيئية للمركب الرئيسي للتلاؤم
<p>أدت الأبحاث حول وجود الفصائل النسيجية إلى اكتشاف بعض الجزيئات (بروتينات) على غشاء جميع الخلايا المنواة باستثناء الكريات الحمراء. وتحدد هذه البروتينات الفصائل النسيجية. سميت أولاً بـ HLA (Human Leucocyte Antigen)، ثم أطلق عليها بعد ذلك مصطلح المركب الرئيسي للتلاؤم النسيجي CMH (Complexe Majeur d'histocompatibilité). وهي كليكوبروتينات توجد في صنفين: الصنف I: CMH-I يوجد على سطح جميع خلايا الجسم المنواة. والصنف II CMH-II يوجد أساساً على سطح بعض خلايا الجهاز المناعي. (أنظر الوثيقة 1 لوحة 2)</p> <p>بعد إعطاء عناصر هذه الوثيقة، قارن بين جزيئات CMH-I و CMH-II واربط العلاقة بينهما وبين رفض الطعم.</p>

واسمات الذاتي هي عبارة عن بروتينات سطحية توجد على غشاء جميع الخلايا المنواة. وتحدد هذه البروتينات الفصائل النسيجية، لدى نطلق عليها مصطلح المركب الرئيسي للتلاؤم النسيجي **CMH** : **(Complexe majeur d histocompatibilité)** .



b – الأصل الوراثي لمركب CMH: أنظر الوثيقة 2 لوحة 2.



تحتل مورثات CMH قطعة واسعة من الذراع القصير للصبغي رقم 6 عند الإنسان. ونميز بين صنفين من مورثات CMH: الصنف I : يتكون من ثلاث مورثات يشار إليها بالحروف A, B, C. الصنف II : يضم ثلاث مورثات يرمز لها ب DP, DQ, DR.

إن كل شخص يحمل تركيباً من الحليلات مكونة من 8 حليلات تكاد تكون فريدة من نوعها. ويرمز لها على الشكل التالي:

$$\frac{A_x B_y C_z D_z}{A_x B_y C_z D_z}$$

كل شخص يتلقى نصف الحليلات من الأم، والنصف الآخر من الأب، ونظراً لتعدد الحليلات التي تقابل كل مورثة فإن عدد التوليفات الوراثية أي الأنماط الوراثية الممكنة يصل إلى عدة ملايين. فلا يكاد يوجد على المستوى العالمي، أي فرصة لشخصين كي يحملان نفس CMH باستثناء التوائم الحقيقيين (أو المنحدرين من عملية الاستنساخ).

نستنتج من هذا أن جزيئات CMH تكون خاصة بكل فرد، لذلك تسمى بالواسمات الرئيسية.

② الواسمات الثانوية: أنظر الوثيقة 3 لوحة 2.

الوثيقة 3 : الواسمات الثانوية للذاتي.						
مصل اختبار مضاد B	مصل اختبار مضاد A	مصل اختبار مضاد AB	الفصيلة	مولد اللكد	لكدين) مضادات (أجسام	تحمل أغشية الكريات الحمراء جزيئات كليكوبروتينية، تختلف فيما بينها على مستوى الجزء النهائي للسلسلات السكرية. ويمثل هذا الجزء الواسم النوعي للفصيلة الدموية. وتؤدي الكليكوبروتينات التي تحمل الواسمات A أو B إلى التلكد، وتسمى مولدات المضاد. يعطي الجدول أمامه طريقة تحديد الفصائل الدموية ABO عند الإنسان باستعمال أمصال الاختبار.
			A		مضاد B	انطلاقاً من معطيات الوثيقة أستخرج خاصيات واسمات الكريات الحمراء وأهميتها كواسمات ثانوية للذاتي
			O		مضاد A ومضاد B	
			B		مضاد A	
			AB		لا شيء	

- يخضع تحديد الفصائل النسيجية لأنظمة أخرى ثانوية كحالة نظام الفصائل الدموية ABO .
- النظام ABO : مرتبط بمورثة تتميز ب 3 حليلات وهي :
- الحليل A : يرمز إلى مولد مضاد غشائي (يميز غشاء الكريات الحمراء من الفصيلة A) .
 - الحليل B : يرمز إلى مولد مضاد غشائي (يميز غشاء الكريات الحمراء من الفصيلة B) .
 - الحليل O : لا يركب أي مولد مضاد (الفصيلة O) .

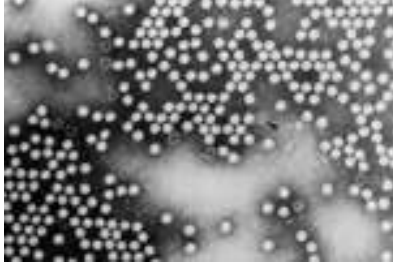
يتضح إذن أن مولدات المضاد A و B فقط تكون مصدر التلكد (الرفض) الملاحظ أثناء التحاقنات الدموية. وهي جزيئات تدعى واسمات غشائية، مسؤولة عن تحديد الفصائل الدموية.

نلاحظ أن النظام ABO ينتج عن مورثة واحدة بعدد محدود من الحليلات عكس جزيئات CMH مما يفسر قلة عدد الفصائل الدموية، كما يمكنها أن تكون مشتركة بين مجموعة من الأفراد، لذلك نسميها واسمات ثانوية للذاتي.

III – دور CMH في تمييز الذاتي:

① مفهوم الذاتي وغير الذاتي : أنظر الوثيقة 1 لوحة 3.

C Virus de la poliomyélite

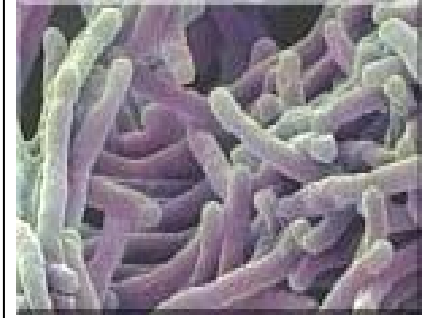


فيروس شلل الأطفال



B سمين تفرزه بعض البكتيريا ويسبب تسمم الدم

A عصيات كوخ المسببة لداء السل

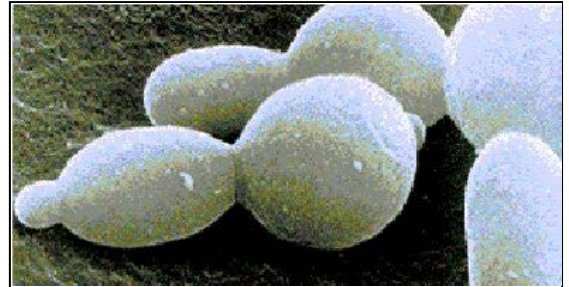


F "...نعتقد أن الاستجابة المناعية تقوم بدور مراقبة مناعية ضد السرطان... قد تتعرض أجسامنا باستمرار لعناصر مسببة للسرطان. إلا أن هذا المرض لا يحدث إلا نادرا فهناك رفض مطلق للخلايا التي أصيبت بالسرطان..."
B.R. Bloom نقلنا عن مجلة La recherche بتصرف

E Trypanosome



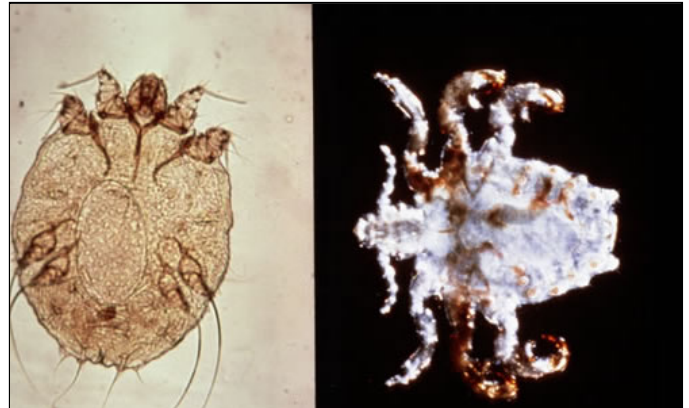
حيوان أولي مسبب لحمى المستنقعات



D فطر مجهري يسبب فطار تناسلي Candidas albicans



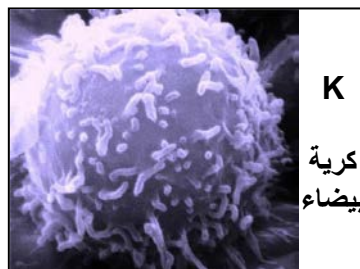
H القرادية المكونة لغبار المنازل



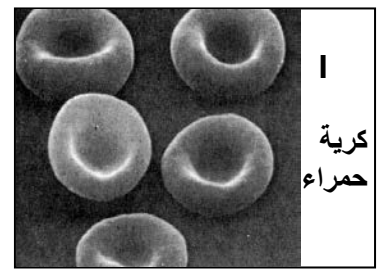
G القرادية المسببة للجرب Sarcoptes scabiei



M خلايا الطعم عند زرع الجلد أو الأعضاء



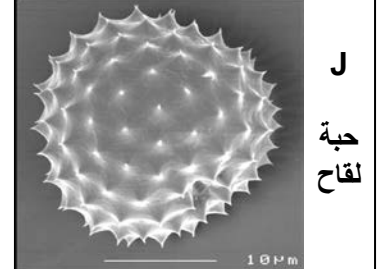
K كرية بيضاء



I كرية حمراء



L خلية عصبية



J حبة لقاح

الذاتي هو مجموع الخاصيات الجزيئية للفرد الناتجة عن تعبير جينومه. وبالتالي فمجموع خلايا الجسم تكون الذاتي.

غير الذاتي هو مجموع العناصر التي إذا دخلت الجسم تؤدي إلى رد فعل مناعي. ويمكن أن يكون غير الذاتي خارجيا ممرضاً كحالة:

★ البكتيريات: **Bactéries** وتتميز قدرتها الممرضة بتأثيرين مهيمن:

- قدرتها المرتفعة على التوالد و التكاثر.
 - إنتاج سمينات **Toxines** و هي سموم قوية تنتشر في الجسم و تؤدي إلى هلاكه.
- مثال :بكتيريا الكزاز.....

★ الحماية **Virus**: و هم طفيليات خلوية حيث أنها غير قادرة على التكاثر خارج الخلايا العائلة **Cellules**

Hôtes مثال : حمة الزكام المسببة لمرض الزكام .

حمة **VHC** المسببة لمرض التهاب الكبد .

★ الفطريات المجهرية **Champignons microscopiques** و تتطفل في الغالب على الجلد أو المخاطات مسببة في فطار **Mycoses** على المناطق المصابة .

★ الحيوانات الأولية **Protozoaires** و هي متعضيات مجهرية وحيدة الخلية تتطفل إما على الوسط

الداخلي مسببة أمراض مثل الملاريا **Paludisme** أو البلهارسيا **Bilharziose** أو تتطفل على الجلد مثل الأميبة **amibe** .

أو خارجا غير ممرض، كحالة حبوب اللقاح، الكريات الحمراء الدموية، خلايا الطعم، ... الخ

الذاتي المغير هي عناصر ذاتية خضعت لتغير فاعتبرت كغير ذاتية. كحالة الخلايا السرطانية.

② دور جزيئات **CMH** : أنظر الوثيقة 1 لوحة 4.

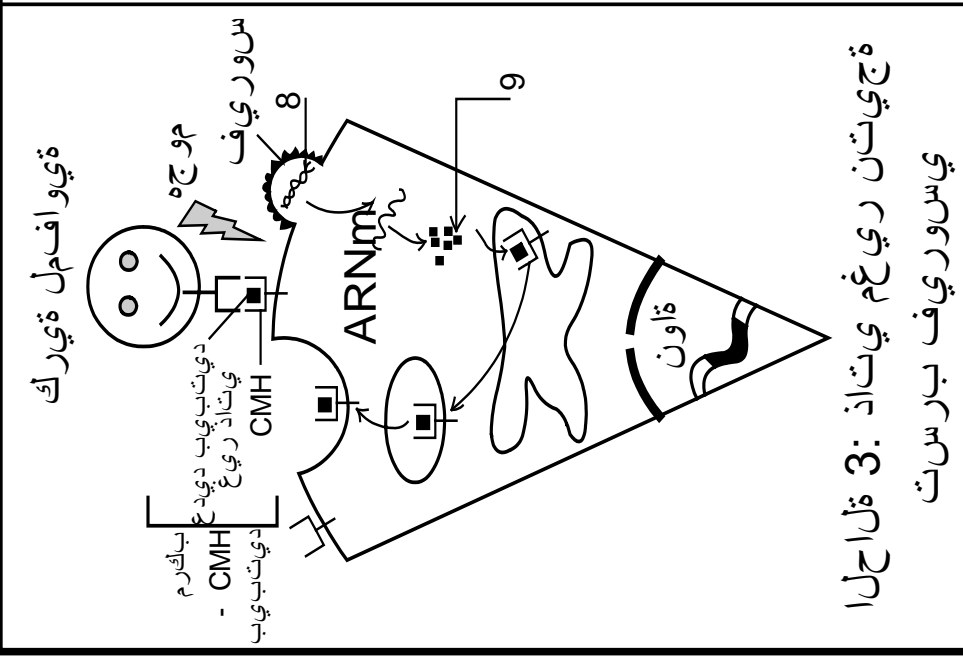
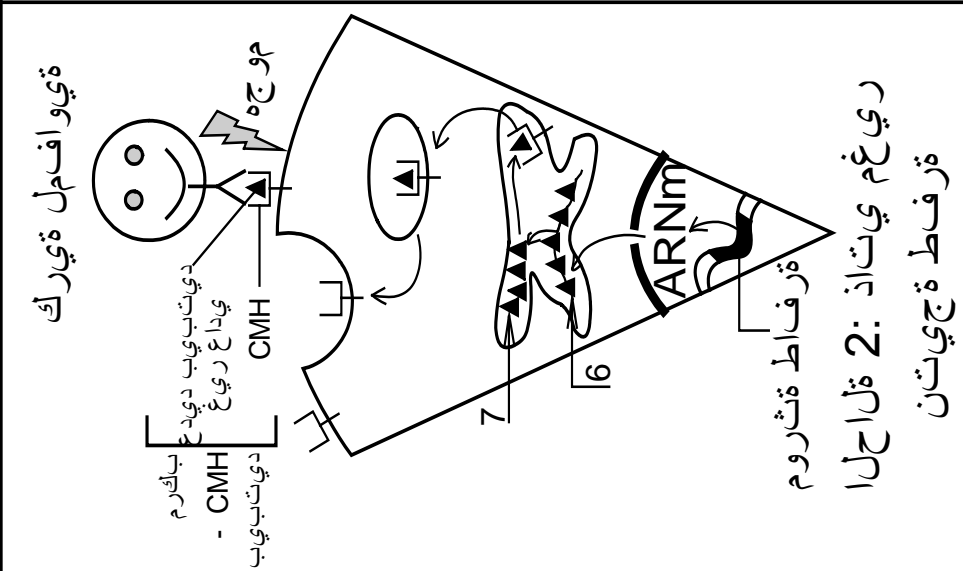
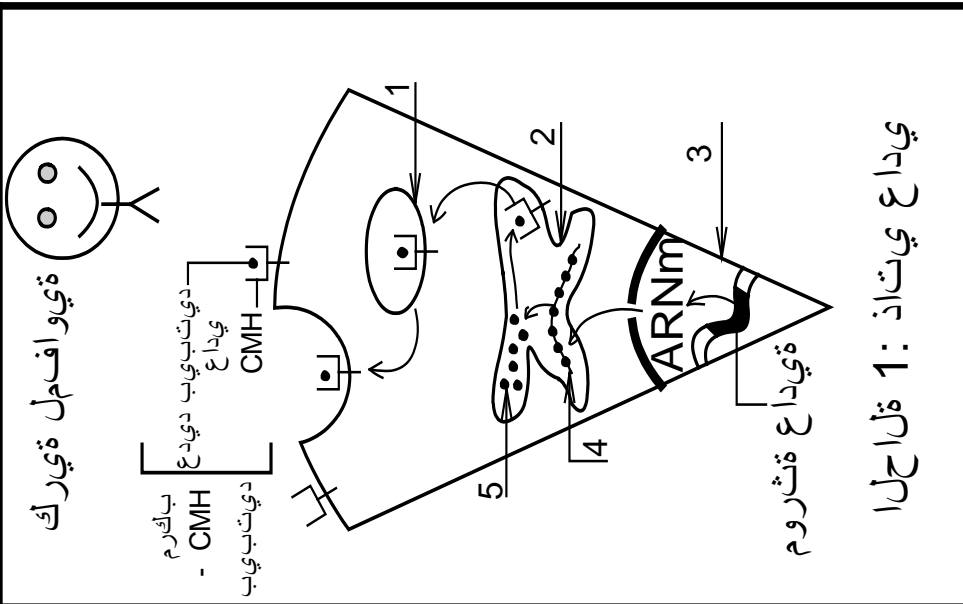
في جميع الخلايا تجزئ أنزيمات خاصة عينة من البروتينات الموجودة في السيتوبلازم إلى ببتيدات، يرتبط كل ببتيد بجزيئة **CMH** و يهاجر المركب ببتييد - **CMH** إلى سطح الخلية ، وهكذا تعرض الخلايا باستمرار محتواها الببتيدي مما يمكن من حراسة مناعية :

★ إذا كانت الببتيدات المعروضة منحدره من بروتينات عادية للخلية فانه لا يحدث ارتباط بين الخلية و الخلايا المناعية و بالتالي غياب الاستجابة المناعية.

★ إذا كانت الببتيدات المعروضة منحدره من بروتينات غير عادية للخلية (بروتين شاذ لخلية سرطانية أو بروتين فيروسي) فانه يحدث ارتباط بين الخلية و الخلايا المناعية و بالتالي تحدث الاستجابة المناعية.

لا تقتصر إذن وظيفة **CMH** على رفض التطعيم أو قبوله فحسب، بل يعمل على عرض مولدات المضاد على سطح الخلايا. وهكذا فنوعية عديد الببتييد المعروض بواسطة (**CMH**) هي التي تثير الاستجابة المناعية ضد الخلية العارضة أو عدمها، لدى يسمى هذا الجزء من مولد المضاد بالمحدد المستضادي، والذي يتميز ببنية ثلاثية الأبعاد تتعرف على الكرية للمفاوية ومضادات الأجسام.

الوثيقة 1 : خطاطة تركيبية توضح دور جزئيات CMH في عرض بيبتيدات الذاتي وغير الذاتي. بعد تحديد مختلف عناصر الوثيقة، علق على هذه المعطيات مبرزاً دور جزئيات CMH في كل حالة.



.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....