

## الفصل الثاني

# وسائل دفاع الجسم عما هو ذاتي

### مقدمة:

نعلم أن الخلايا المناعية تستطيع التعرف على ما هو ذاتي وتميزه عن ما هو غير ذاتي، بحيث تتصدى لهذا الأخير باستجابات مناعية قصد إبادته وإبطال مفعوله، وذلك عن طريق نمطين من المناعة :

- ❖ **مناعة غير نوعية أو طبيعية:** تكون موجهة بنفس الطريقة ضد كل ما هو غير ذاتي.
  - ❖ **مناعة نوعية:** تكون موجهة ضد ما هو غير ذاتي حسب نوعه .
- فما هي آليات الاستجابة غير النوعية ؟

### 1 - وسائل الدفاع غير النوعية:

#### ① الاستجابة الالتهابية Réaction inflammatoire :

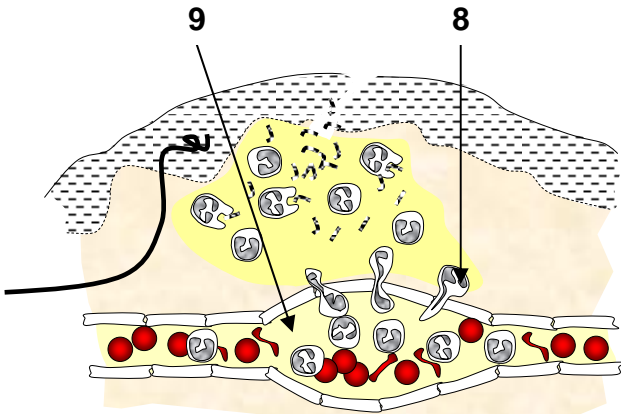
أ - نتائج جرح أو وخز الجلد: أنظر الوثيقة 1 لوحة 1.

#### اللوحة 1

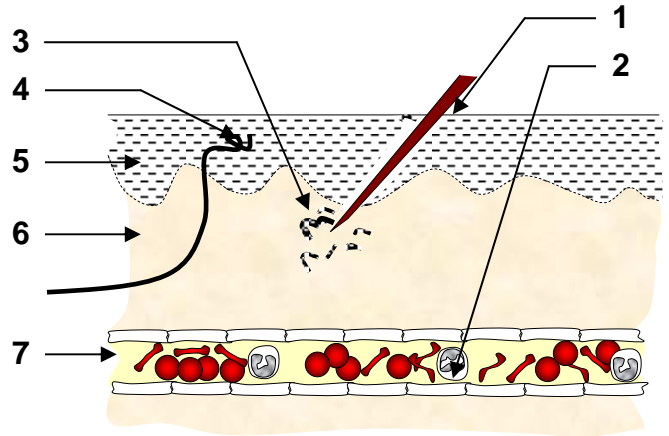
الوثيقة 1 : مظاهر الاستجابة الالتهابية :

في بعض الحالات يمكن للجراثيم أن تخترق الحواجز الطبيعية إلى الوسط الداخلي، فتشن سلسلة من الأحداث تؤدي إلى استجابة التهابية محلية، تليها بعد ذلك ظاهرة البلعمة *La phagocytose*. أصيب شخص بتصدع نسيجي، اثر إصابته بوخز إبرة. فلو حظ انتفاخ الجلد على مستوى موقع الإصابة، مصحوب باحمرار مع إحساس بالألم وارتفاع محلي لدرجة الحرارة.

- (1) حدد من خلال تحليلك للنص أهم الأعراض التي تميز الاستجابة الالتهابية.
- لدراسة رد فعل الجلد بعد تعرضه لتصدع معين ( جرح، وخز، ... ) وقصد فهم مختلف التغيرات التي تحدث على مستوى موقع الإصابة، نقترح الشكلين أ و ب أسفله:
- (2) أعط الأسماء المقابلة لأرقام الوثيقة أعلاه .
- (3) من خلال مقارنة الشكلين، استخرج مختلف التغيرات التي تطرأ على الجلد خلال الاستجابة الالتهابية .



الشكل ب : .....



الشكل أ : .....

(1) تشن الجراثيم إثر دخولها إلى الجسم سلسلة من الأحداث، تؤدي إلى استجابة التهابية محلية تتجلى في الأعراض التالية :

- ❖ **الألم:** ناتج عن تنبيه النهايات العصبية الحسية.
  - ❖ **ارتفاع محلي لدرجة الحرارة:**
  - ❖ **الاحمرار:** ناتج عن زيادة تدفق الدم نحو المنطقة المعفنة.
  - ❖ **الانتفاخ أو أوديما:** ناتج عن تمطط جدار الأوعية الدموية، وزيادة نفاذيته للجزيئات الكبيرة الذائبة في البلازما.
- فما هي العوامل المسببة للالتهاب؟

(2) بالإضافة إلى الانتفاخ المحلي للشعيرات الدموية، تتجمع الكريات البيضاء في موقع الالتهاب.

فما دور الكريات البيضاء في الاستجابة المناعية غير النوعية ؟

### ب - مسببات الالتهاب:

a - دور الهيستامين: أنظر الوثيقة 2 لوحة 1.

#### اللوحة 1

الوثيقة 2 : دور الهيستامين

لاحظ Loewi سنة 1926 أن أعراض الالتهاب تكون متشابهة رغم تنوع مسبباتها مما دفعه إلى الافتراض بأن الالتهاب ينتج عن تحرير مواد كيميائية في موقع الإصابة الجرثومية واقترح اسم الهيستامين L'histamine لهذه المادة الالتهابية وقد تم اكتشاف نوع من الكريات البيضاء تسمى الخلايا البدينة = الخلايا العمادية؛ تكون منتشرة في أنسجة الجسم وتتدخل في ردود الفعل الالتهابية.

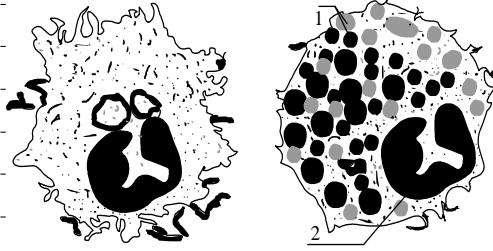
يمثل الشكلان جانبه بنية خلية بدينة قبل غزو جرثومي وبعده. استخلص Werle سنة 1936 مادة الهيستامين من نسيج مصاب وبين أن حقتها تحت الجلد يؤدي إلى ظهور أعراض الالتهاب في مكان الحقن.

ماذا تستخلص من كل هذه الملاحظات والتجارب ؟

قارن بين الشكلين

الشكل "ب" بعد الغزو الجرثومي

الشكل "أ" قبل الغزو الجرثومي



عند تسرب مولدات المضاد إلى الجسم، تلتصق بالخلايا البدينة، فتفرغ هذه الأخيرة مادة الهيستامين. التي تتسبب في تمدد جدران الشعيرات الدموية وزيادة نفاذية هذه الأخيرة للجزيئات الكبيرة، يعني حدوث الالتهاب.

b - دور الكينين والبروستاغلاندين: انظر الوثيقة 3 لوحة 1

#### اللوحة 1

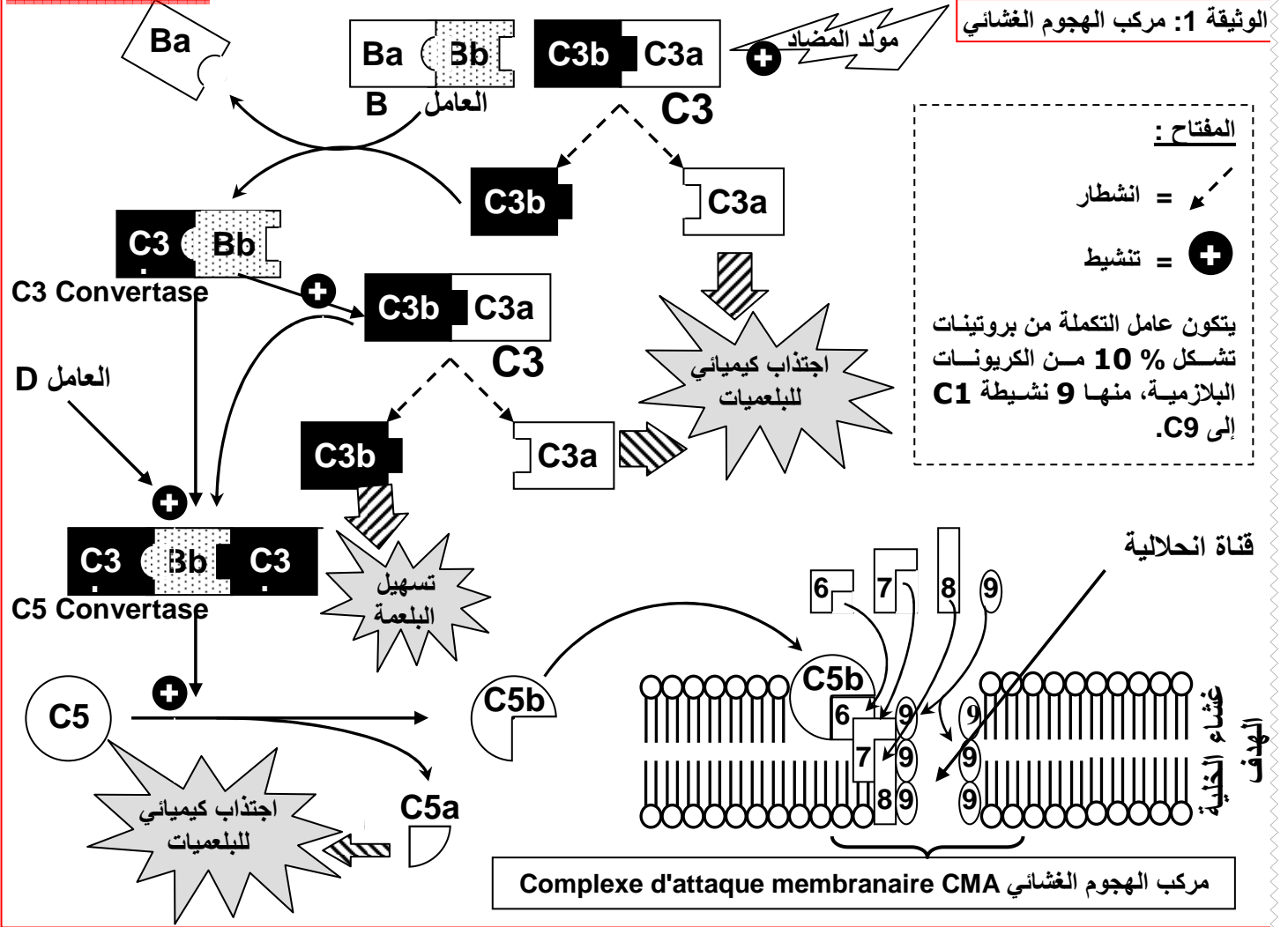
الوثيقة 3 : بعض الوسائط الكيميائية المتدخلة في الاستجابة الالتهابية

الوسائط الالتهابية	المصدر الرئيسي	التأثير البيولوجي
الهيستامين	الخلايا البدينة والمحبات والقعدات	تمدد جدار الأوعية الدموية وزيادة في النفاذية وتضيق المسالك التنفسية
الكينين	الصفائح الدموية	
البروستاغلاندين	الخلايا البدينة النسيجية	الزيادة في نفاذية الأوعية الدموية
C5a . C3a	جهاز عامل التكملة	الاجتذاب الكيميائي للوحيدات

بالإضافة إلى الهيستامين، تحرر عند الاستجابة الالتهابية وسائط التهابية أخرى كالبروستاغلاندين التي لها نفس تأثير الهيستامين، كما تعمل على جذب الخلايا المناعية إلى موقع الخمج. والكينين التي هي عبارة عن عديدات الببتيدي تظهر في البلازما بشكل سريع ( 20 إلى 30 ثانية بعد دخول الجراثيم ) انطلاقا من انشطار بروتين بلازمي تحت تأثير أنزيم ينشط بواسطة الجراثيم. وللكينين نفس تأثيرات الهيستامين.

c - عامل التكملة Facteur du complément:

☒ علق على الوثيقة 1 لوحة 2 مبرزا دور بروتينات عامل التكملة في تكون مركب الهجوم الغشائي، وفي القضاء على الخلية الهدف.



✓ يتكون عامل التكملة من عدة بروتينات يتم تركيبها داخل أنسجة مختلفة ( الظهر المعوي , الكبد, الطحال ) وتشكل هذه البروتينات حوالي 10% من بروتينات البلازما. ويتم تنشيطه بطريقتين:

- ◆ مباشرة بواسطة العناصر الأجنبية ( الجراثيم مثلا ) : مولد المضاد.
- ◆ بعد ارتباط مولد المضاد ( الجراثيم ) بمضاد الأجسام المقابل له.

وفي الحالتين يتميز تنشيط هذه البروتينات بخاصية أساسية وهي التسلسل Réactions en cascades أي أن منتج كل تفاعل يحفز التفاعل الموالي له. ولعامل التكملة عدة أدوار في الاستجابة المناعية:

★ دور محلل للخلايا action cytolytique.

تندمج بعض أجزاء عامل التكملة في غشاء الخلية الهدف فتشكل قناة نسميها مركب الهجوم الغشائي. complexe d'attaque membranaire. عبر هذه القناة ينفذ الماء إلى الخلية الهدف، أو ينفلت منها المحتوى الداخلي مما يسبب إتلافها.

★ ترفع من نفاذية الشعيرات الدموية و تمددها Vasodilatation.

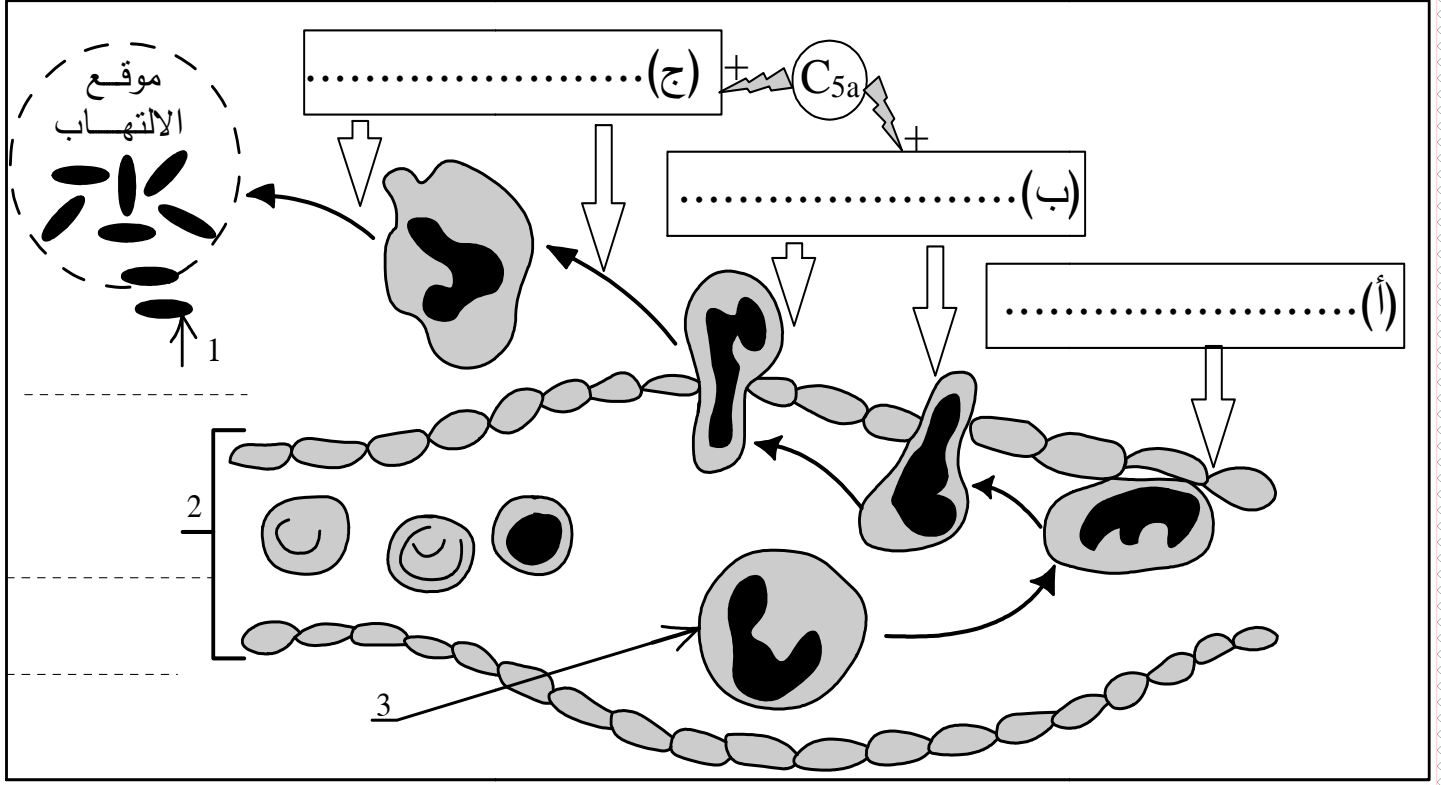
★ تنشط اجتذاب الكريات البيضاء نحو موقع الالتهاب chimiotactisme. أنظر وثيقة 2 لوحة 2. تلتصق بعض الكريات البيضاء على الجدران الداخلية للشعيرات الدموية المجاورة لموقع الالتهاب نتكلم عن ظاهرة التهيمش، تغادر هذه الخلايا الشعيرات الدموية، نتكلم عن ظاهرة الانسلاخ. بعد انسلاخها تتجه الكريات البيضاء نحو موقع مولد المضاد بفضل ظاهرة الانجذاب الكيميائي.

يتم كل من الانسلاخ والانجذاب الكيميائي تحت تأثير البروستاغلاندين وأحد أجزاء عامل التكملة C3a و C5a.

## اللوحة 2

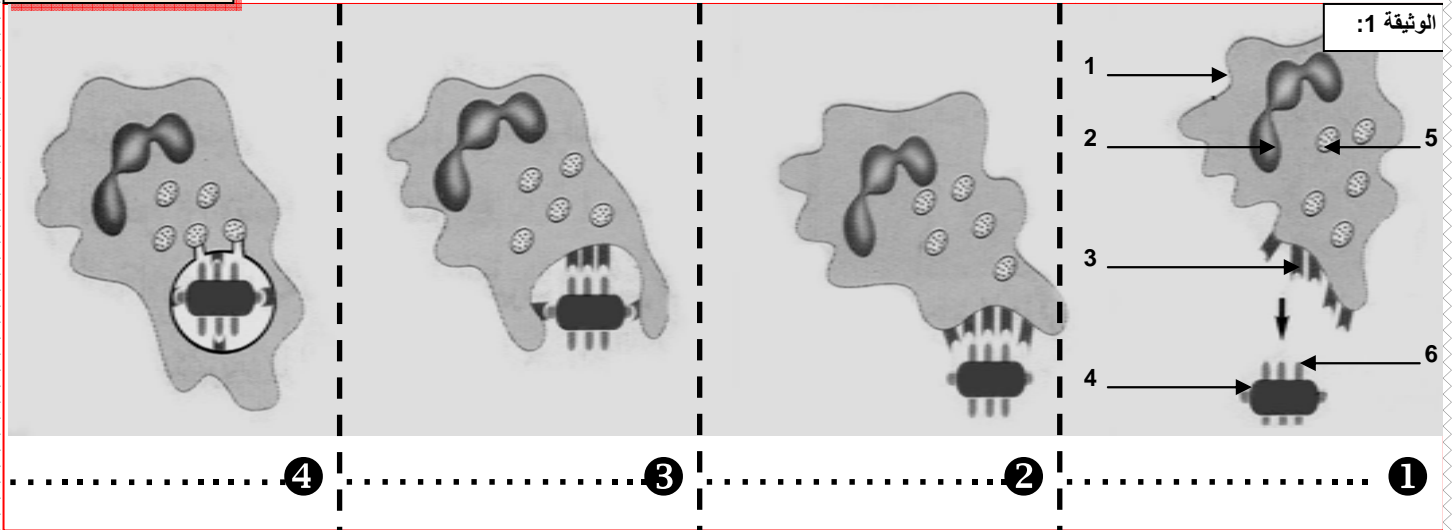
أتمم هذه الوثيقة ثم علق على هذه المعطيات مبرزاً دور بروتينات عامل التكملة في اجتذاب الكريات البيضاء نحو موقع الالتهاب.

الوثيقة 2 :



★ مسهل لعملية البلعمة: أنظر الوثيقة 1 لوحة 3.

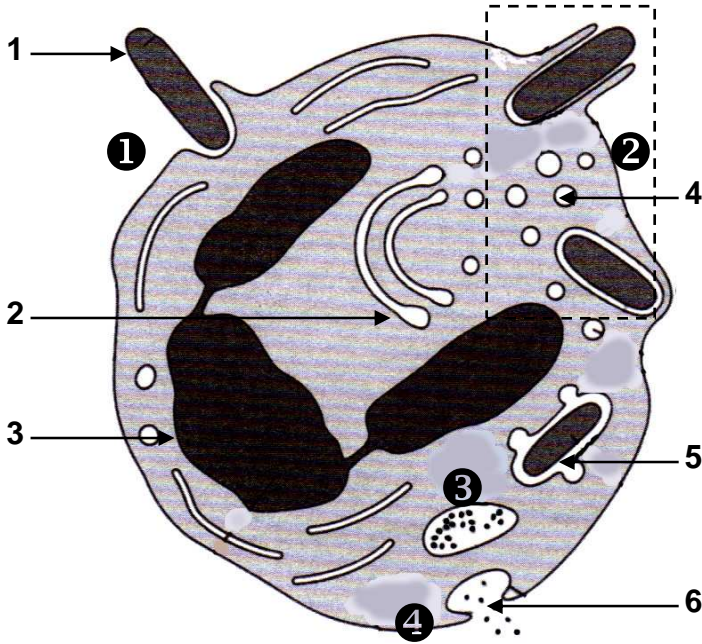
## اللوحة 3



تثبت بعض أجزاء عامل التكملة ( C3b ) على الجراثيم والعناصر الأجنبية. فتسهل بذلك ارتباط مولد المضاد على البلعمية في حالة تعذر ذلك. ( حالة المكورات S مثلا التي تملك سطحاً أملساً ).

ج - خلاصة:

الاستجابة الالتهابية هي رد فعل الجسم اتجاه تعفن جرثومي، وتهدف إلى توجيه العناصر النشيطة للجهاز المناعي إلى مكان التعفن ( بؤرة الالتهاب ).

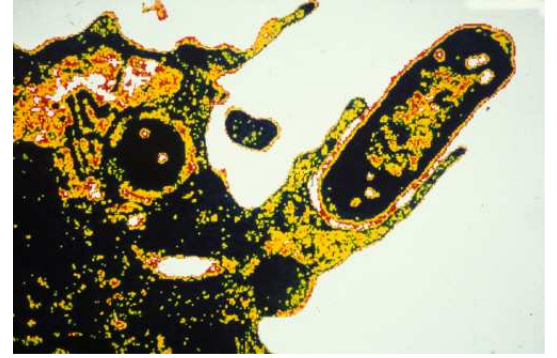


الشكل ب : رسم تخطيطي لمراحل البلعمة

الوثيقة 2:

انطلاقاً من معطيات هذه الوثيقة صف مراحل البلعمة.

- المرحلة ① = .....
- المرحلة ② = .....
- المرحلة ③ = .....
- المرحلة ④ = .....



الشكل أ : صورة الكترولوغرافية لظاهرة البلعمة

أ - تعريف البلعمة:

البلعمة هي قدرة الخلية على ابتلاع عنصر غير ذاتي، وتتم بواسطة خلايا تسمى الخلايا البلعمية كالبلمعيات الكبيرة Les macrophages والعدلات Les neutrophiles، ولا تتطلب هذه الآلية أي اتصال قبلي بمولد المضاد، لذا تصنف كوسيلة دفاعية طبيعية غير نوعية.

ب - مراحل البلعمة:

- ★ مرحلة التثبيت : تحمل العدلات مستقبلات تمكنها من تثبيت بصفة غير نوعية أنماطاً مختلفة من مولدات المضاد وأجزاء عامل التكملة.
- ★ مرحلة الابتلاع : بعد مرحلة التثبيت، ينشط نظام الأكتين-ميوزين الذي يمكن الخلية البلعمية من مد أرجل كاذبة Les pseudopodes حول العنصر الأجنبي، الذي يصبح محصوراً داخل فجوة بلعمية phagosome.
- ★ مرحلة الهضم : تلتحم الليزوزومات Lysosomes بالفجوة البلعمية وتفرغ فيها محتواها الغني بالإنزيمات فيقع انحلال للعنصر الأجنبي المبتلع.
- ★ مرحلة إخراج الحطام : بعد هضمه و انحلاله، تطرح بقايا مولد المضاد خارج البلعمية.

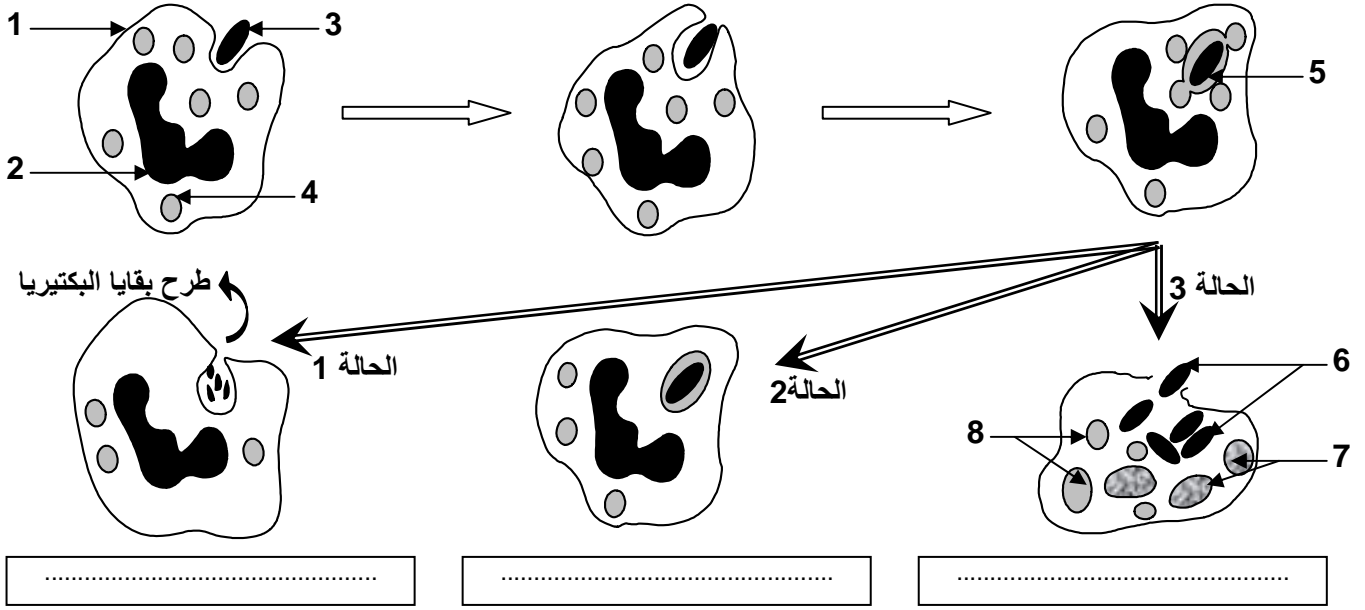
ملحوظة : أنظر الوثيقة 3 لوحة 3

في أغلب الأحيان تنتهي البلعمة بانحلال العنصر الأجنبي المبتلع ولكن يمكن أن تفشل لأسباب متعددة نذكر من بينها: بكتيريات تفرز مواد تمنع تكون الأرجل الكاذبة، أو تتوفر على أغشية تمنع التثبيت على مستقبلات البلعمية، أو تغادر الفجوة البلعمية، عجز أنزيمي...

فينتج عن هذا: بقاء البكتيرية سليمة مدة من الزمن، أو تكاثر مولد المضاد مما يؤدي إلى تدمير البلعمية وانتشار الخمج. وفي هذه الحالة تتدخل آليات أخرى تعرف بالاستجابة المناعية النوعية.

### اللوحة 3

الوثيقة 3 : مختلف الحالات المحتملة بعد مراحل البلعمة.

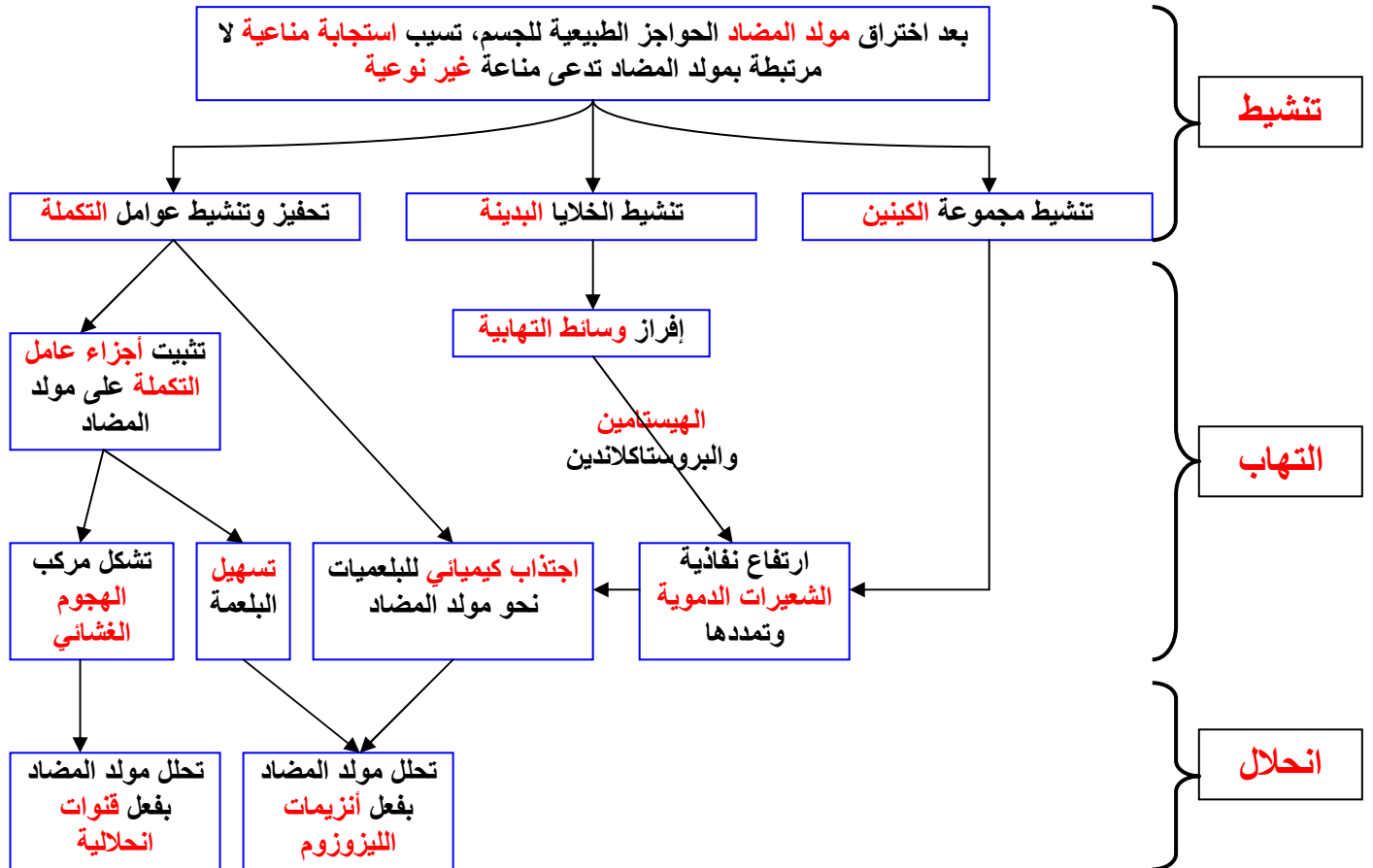


### خلاصة :

تتدخل كل من الحواجز الطبيعية الالتهاب و البلعمة حسب درجة الخمج وذلك كيفما كان نوع الجرثوم (استجابة مناعية غير نوعية). لكن القضاء على الجرثوم يبقى رهينا بعدة عوامل منها : نوع الجرثوم المتسرب للجسم، طبيعة نشاطه داخل الجسم، ونسبة الكريات البيضاء في الجسم . أنظر الوثيقة 1 لوحة 4.

### اللوحة 4

خطاظة تركيبية لآلية الاستجابة المناعية غير النوعية .



## II - وسائل الدفاع النوعية:

### ① خاصيات الاستجابة المناعية النوعية

#### أ - نوعية الاستجابة المناعية النوعية:

#### a - تمرين: أنظر الوثيقة 2 لوحة 4.

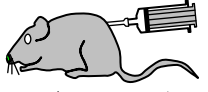

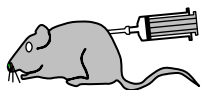
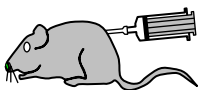


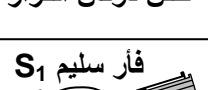
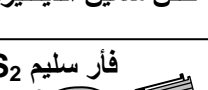
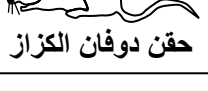
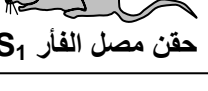
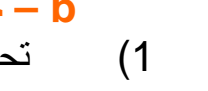

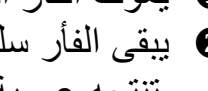
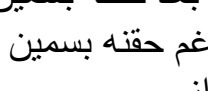
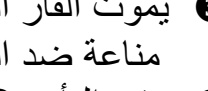
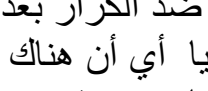
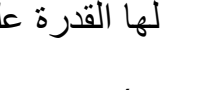
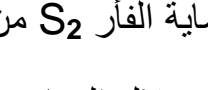
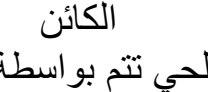
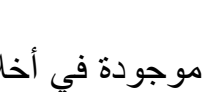
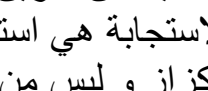

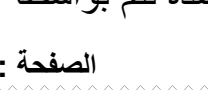

اللوحة 4

الوثيقة 2:

بعض البكتيريات كالعصية الكزازية **Bacille Tétanique** والعصية الدفتيرية **Bacille Diphtérique** ، تفرز في الوسط الداخلي سمينات **Toxines** مسؤولة عن فعلها الممرض. وتحت تأثير بعض العوامل كالحرارة والפורمول تفقد هذه السمينات قدرتها الممرضة في حين تحتفظ بقدرتها على شن استجابة مناعية نوعية. فننكلم في هذه الحالة عن الدوفان **L'anatoxine** .

- حلل نتائج كل تجربة ثم أعط الاستنتاج المناسب .
- ماذا تستخلص من نتائج التجارب الأربع مجتمعة ؟

الاستنتاجات

			حقن سمين الكزاز	←		يموت الفأر
			حقن دوفان الكزاز	←		حقن سمين الكزاز
			حقن دوفان الكزاز	←		حقن سمين الكزاز
			حقن دوفان الكزاز	←		حقن سمين الكزاز
			حقن دوفان الكزاز	←		حقن سمين الكزاز
			حقن دوفان الكزاز	←		حقن سمين الكزاز
			حقن دوفان الكزاز	←		حقن سمين الكزاز
			حقن دوفان الكزاز	←		حقن سمين الكزاز
			حقن دوفان الكزاز	←		حقن سمين الكزاز
			حقن دوفان الكزاز	←		حقن سمين الكزاز
			حقن دوفان الكزاز	←		حقن سمين الكزاز
			حقن دوفان الكزاز	←		حقن سمين الكزاز

#### b - حل التمرين:

(1) تحليل واستنتاج:

- يموت الفأر الشاهد بعد حقنه بسمين الكزاز مما يدل على أن الفئران تتأثر بسمين الكزاز .
- يبقى الفأر سليما رغم حقنه بسمين الكزاز مما يدل على أن الدوفان قام بتمنيعه ضد السمين الذي تنتجه عصية الكزاز.
- يموت الفأر الممنوع ضد الكزاز بعد حقنه بسمين الدفتيريا مما يدل على أن دوفان الكزاز لا يعطي مناعة ضد الدفتيريا أي أن هناك تمنيعا نوعيا Réponse Immunitaire spécifique
- يبقى الفأر  $S_2$  سليما رغم حقنه بسمين الكزاز مما يدل على أن مصل الفأر  $S_1$  يحتوي على مادة لها القدرة على حماية الفأر  $S_2$  من سمين الكزاز .

(2) يتبين من خلال التجارب السابقة أن الاستجابة المناعية التي تتم في هذه الحالة لحماية الكائن

الحي تتم بواسطة مادة موجودة في أخلاط ( الوسط الداخلي ) الحيوان الممنوع لذا نتكلم عن استجابة مناعية عن طريق وسيط خلطي Réponse Immunitaire médiation à humorale كما أن هذه الاستجابة هي استجابة نوعية spécifique لأن المادة الناتجة عن دوفان الكزاز لا تحمي إلا من سمين الكزاز و ليس من أي سمين آخر . لذلك نسمي السمين هنا بمولد المضاد Antigène حيث يولد استجابة ضده تتم بواسطة مادة توجد في المصل و تسمى بمضاد الجسم Anticorps.

## c - خلاصة :

يتدخل الجهاز المناعي للتصدي بصفة نوعية للعناصر الدخيلة، التي لم تقضي عليها الاستجابة المناعية غير النوعية. ويكون هذا التصدي النوعي إما عن طريق وسيط خلوي يتمثل في الكريات اللمفاوية، أو عن طريق وسيط خلطي، يتجلى في مادة تنتقل عبر المصل تسمى مضادات الأجسام.

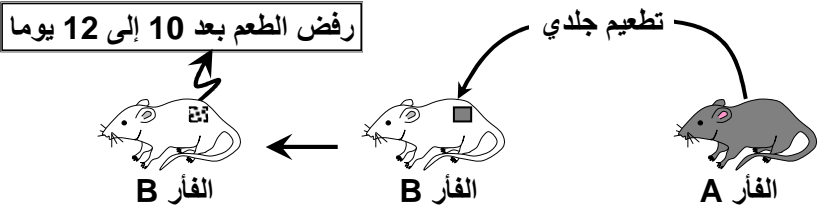
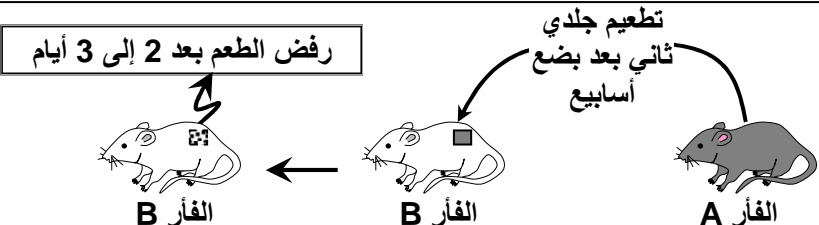
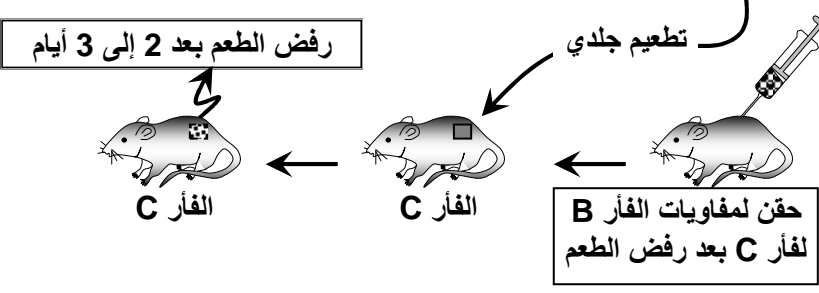
## ب - الذاكرة المناعية: Mémoire immunitaire

### a - الكشف عن الذاكرة المناعية:

تمرين 1 : أنظر الوثيقة 1 لوحة 5

اللوحة 5

الوثيقة 1 : حلل المعطيات التجريبية التالية ثم أعط الاستنتاج الخاص بكل تجربة، علما أن للفأر B و C نفس CMH.

التجربة 1	رفض الطعم بعد 10 إلى 12 يوما
	
التجربة 2	رفض الطعم بعد 2 إلى 3 أيام
	
التجربة 3	رفض الطعم بعد 2 إلى 3 أيام
	

★ **التجربة الأولى :** تم رفض الطعم الجلدي الأول من A إلى B لأن جسم المتلقي B تعرف على الطعم كعنصر غير ذاتي يجب التخلص منه و ذلك لأنه يحمل CMH مخالف لـ CMH جسم المتلقي B. وتتطلب آلية التعرف على مولد المضاد مدة زمنية طويلة نسبيا.

★ **التجربة الثانية :** نلاحظ أن مهلة الرفض في التطعيم الثاني ( استجابة ثانوية ) تكون أقل من مهلة الرفض في التطعيم الأول ( استجابة أولية ) لأن الجسم سبق له أن تعرف على مولد المضاد.

★ **التجربة الثالثة :** لقد أصبحت الكريات اللمفاوية للفأر C قادرة على التعرف مباشرة على CMH الفأر المعطي B الذي سبق لها التعرف عليه.

نستنتج من التجارب السابقة أن الخلايا المناعية تحمل ذاكرة مناعية تجعل كل استجابة مناعية ثانوية تكون فورية.



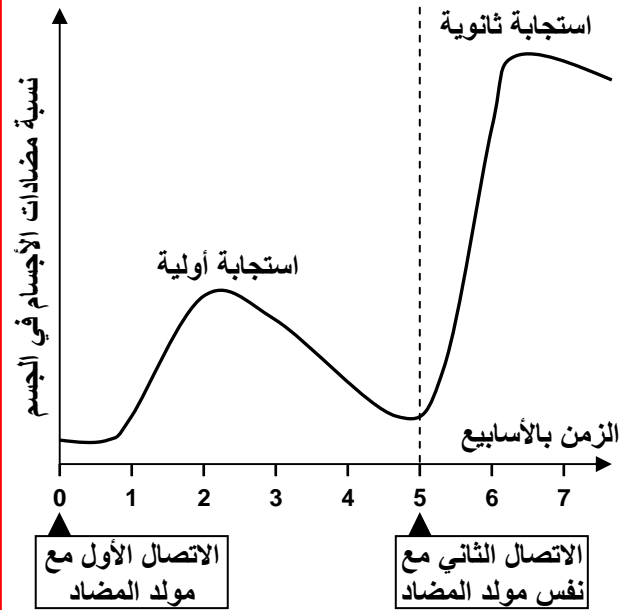
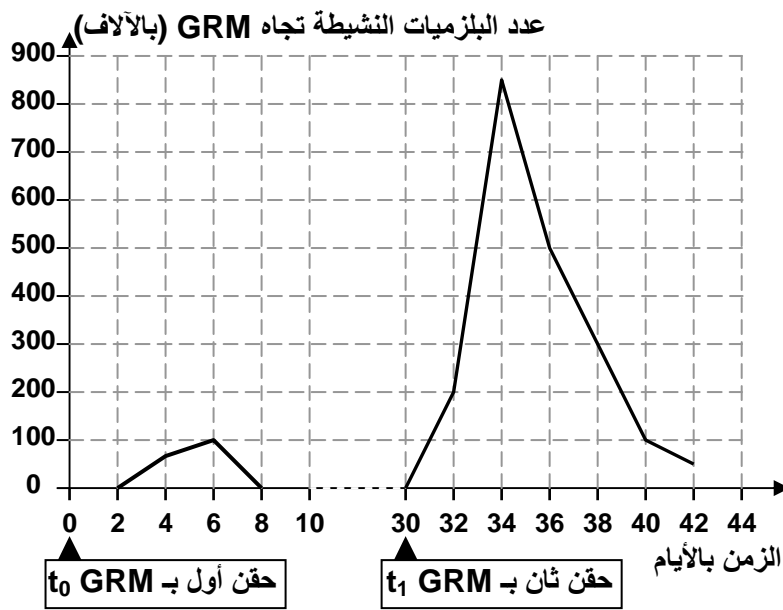
الوثيقة 2 :

في سنة 1781، انتشرت عدوى الحصبة Rougeole في جزر Féroé (الدانمرك)، ولم تسجل أية حالة من هذا المرض خلال الخمس وسبعين سنة التي تلتها. ثم ظهرت عدوى ثانية أصيب فيها 75 % إلى 79 % من ساكنة هذه الجزر، وقد لاحظ الطبيب L.Panum أنه من بين الأشخاص المسنين الذين يسكنون جزر Féroé، والذين سبق لهم أن أصيبوا بمرض الحصبة سنة 1781، لم يصب أحد منهم مرة ثانية. ولاحظ كذلك أن الأشخاص المسنين الذين لم يصابوا بالحصبة سنة 1781 يصابون بالمرض إذا تعرضوا للعدوى.

يعطي الشكل أ من الوثيقة تطور تركيز مضادات الأجسام النوعية في الدم اثر حقنتين متتاليتين لنفس مولد المضاد عن قنية. (1) قارن بين الاستجابة الأولية والاستجابة الثانوية. ثم وظف هذه المعطيات لتفسير الملاحظة التاريخية حول مرض الحصبة.

حقنت مجموعة من الفئران بكريات حمراء للخروف GRM (تلعب دور مول المضاد)، ثم استعملت تقنية باحات انحلال الدم لقياس عدد البلزيمات المفرزة لمضادات الأجسام Anti - GRM. فصلنا على النتائج المبينة على مبيان الشكل ب .

(2) حلل المعطيات الواردة في هذه التجربة واستنتج العناصر المسؤولة عن الذاكرة المناعية.



(1) بعد الحقن الأول لمولد المضاد تكون نسبة مضادات الأجسام في دم القنية ضعيفة. نفس هذه النتائج بوجود استجابة مناعية بواسطة مضادات الأجسام ضد مولد المضاد. إلا أن هذه الاستجابة المناعية الأولية لا تكون جد فعالة، لعدم التعرف الفوري للجهاز المناعي على مولد المضاد.

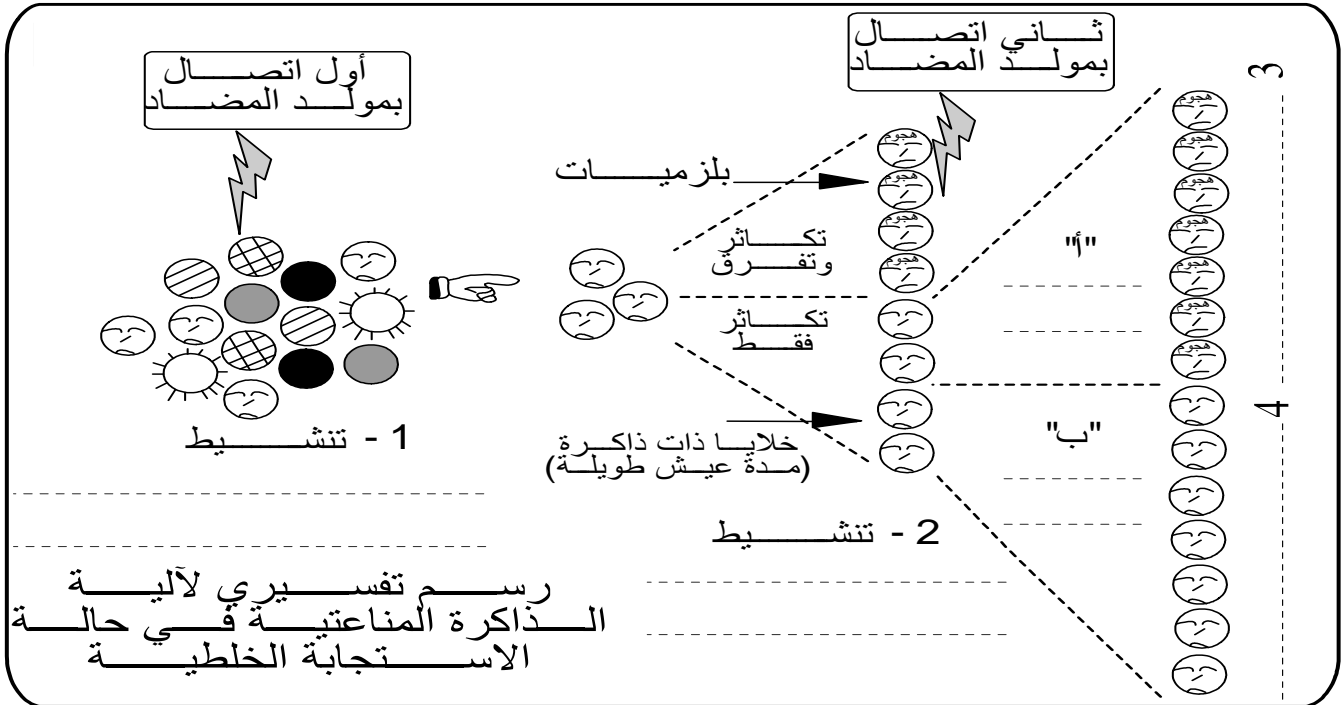
يؤدي الحقن الثاني لنفس مولد المضاد إلى ظهور استجابة مناعية ثانوية تتميز بارتفاع سريع و قوي لكمية مضادات الأجسام مقارنة بالحقن الأول.

فسر هذه النتائج بكون الجهاز المناعي يتوفر على ذاكرة مناعية تمكنه من التعرف بسرعة على مولدات المضاد التي سبق له أن قاومها. وهذا ما يفسر الملاحظات التاريخية حول مرض الحصبة.

(2) نلاحظ أن عدد البلزيمات المفرزة لمضادات الأجسام Anti - GRM يكون ضعيفا خلال الاستجابة الأولية، فيرتفع خلال الاستجابة الثانوية. نستنتج من هذه المعطيات أنه خلال الاستجابة المناعية الأولية تتوقف عدة خلايا مناعية عن التفريق لتكون خلايا لمفاوية ذات ذاكرة.

## b - آلية الذاكرة المناعية :

تفسر الذاكرة المناعية بأنه خلال مرحلة التضخيم للاستجابة المناعية الأولى تتوقف عدة خلايا لمفاوية عن التفرقة لتتحول إلى كريات لمفاوية ذات ذاكرة. و تعيش هذه الخلايا طويلا في الجهاز الدوراني. وهكذا تتكون ذخيرة من الخلايا القادرة على التعرف على مولد المضاد مباشرة بعد اختراقه الحواجز الطبيعية للجسم. وبذلك تكون الاستجابة المناعية الثانوية فورية وقوية.

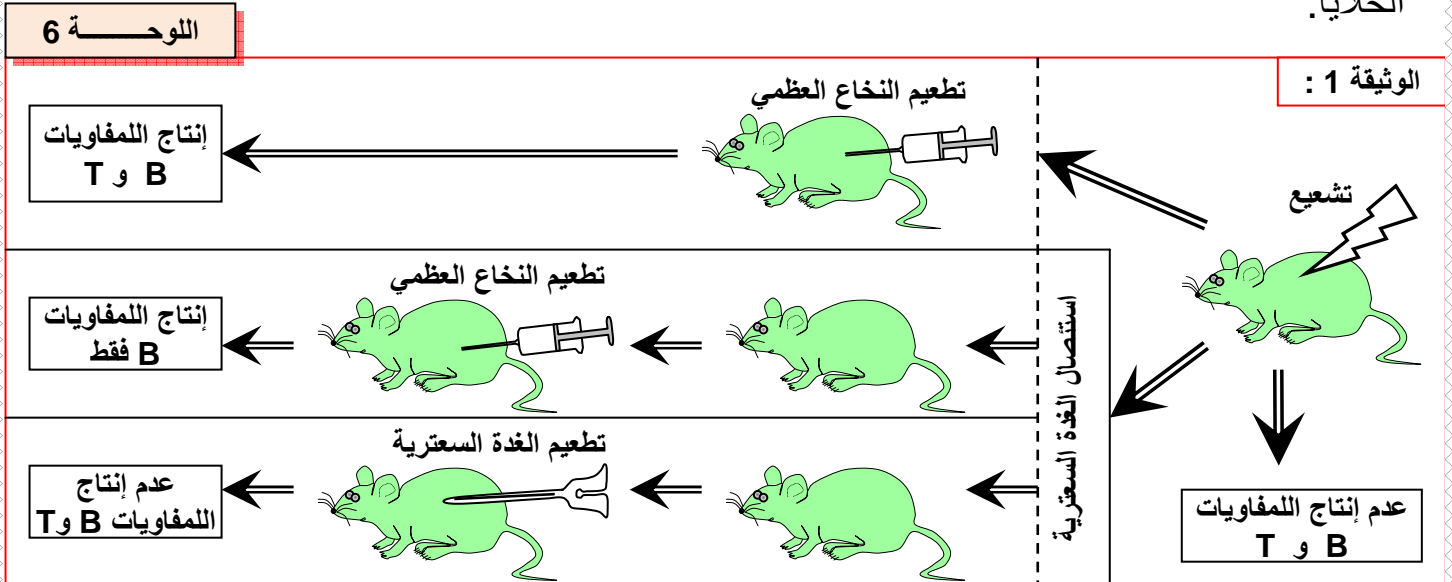


## ② الخلايا المناعية واكتساب الكفاية المناعية.

### أ - أصل الخلايا المناعية:

#### a - تجربة :

يمكن إلغاء جميع الاستجابات المناعية بعد تعريض الجسم لجرعة قوية من الإشعاعات المأينة *Rayons ionisants*. موازاة مع ذلك نلاحظ انخفاضا في عدد الكريات اللمفاوية في جميع العقد اللمفاوية وتتوقف الانقسامات غير المباشرة في النخاع العظمي *La moelle osseuse*. انطلاقا من هذه المعطيات ومعطيات الوثيقة 1 لوحة 6، بين أصل الخلايا المناعية، ومكان نضج هذه الخلايا.



## b - تحليل واستنتاج :

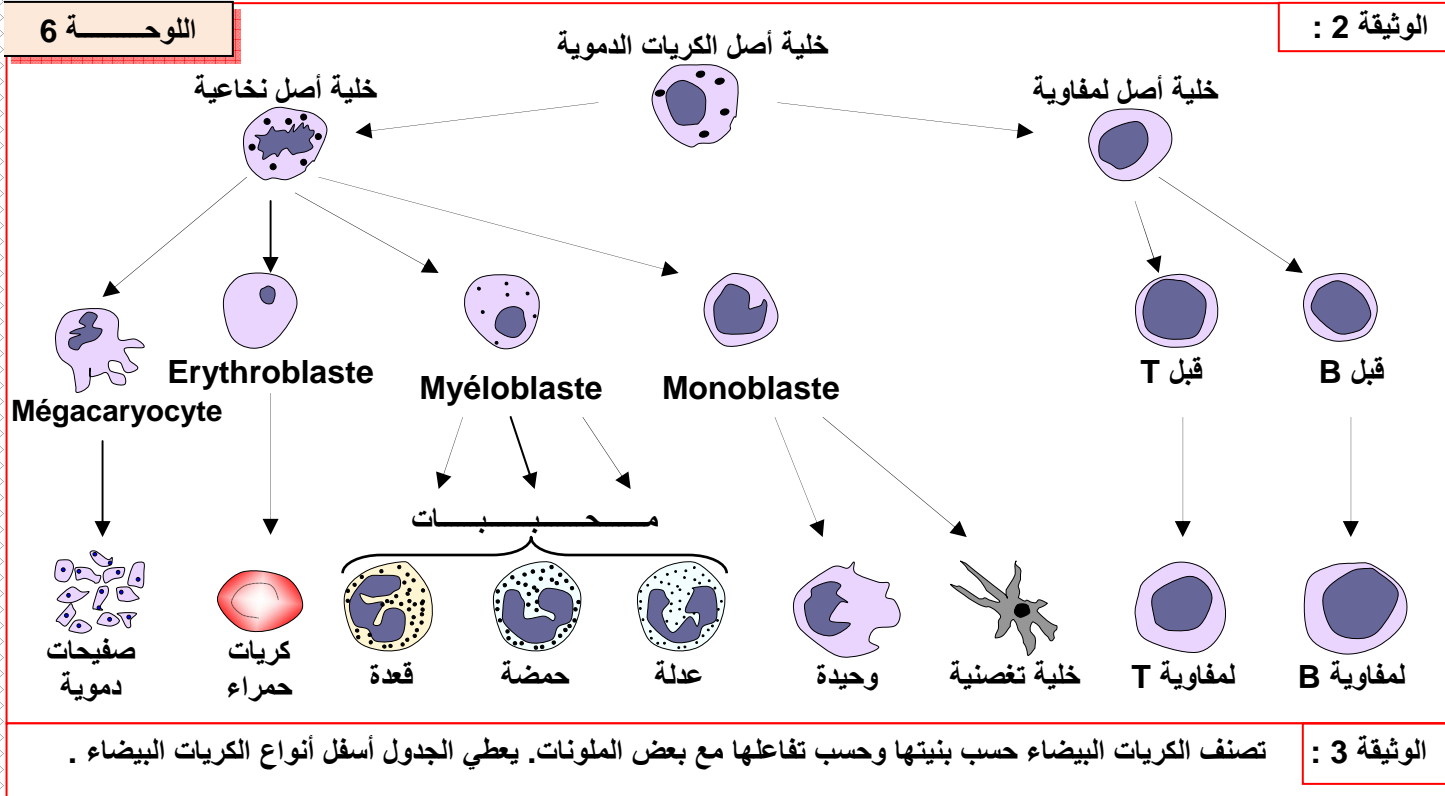
يعد النخاع العظمي الأحمر أصل الخلايا الدموية بما فيها الكريات اللمفاوية المتدخلة في الاستجابات المناعية. ونميز نوعان من الكريات اللمفاوية حسب المستقبلات البروتينية الموجودة على غشائها البلازمي

❖ **الكريات اللمفاوية B:** يتم إنتاجها ونضجها داخل النخاع العظمي (Bone)، وتنتقل بعد ذلك لتستقر في العقد اللمفاوية Ganglions lymphatiques والطحال Rate. وتملك مستقبلات نوعية، تسمى المستقبلات B أو ( B Cell Receptor ) BCR.

❖ **الكريات اللمفاوية T:** يتم إنتاجها داخل النخاع العظمي و تنتقل بعد ذلك إلى الغدة السعترية (thymus)، حيث تنضج وتتحول إلى كريات لمفاوية T ناضجة، تملك مستقبلات تتعرف على أجزاء بيبتيديية من مولد المضاد (محددات مستضادية)، وتسمى المستقبلات T أو TCR. بعد ذلك تنقل لتستقر في العقد اللمفاوية والطحال حيث يتم تخزينها.

## ب - أصناف الخلايا المناعية:

تصنف الخلايا المناعية حسب بنيتها وتفاعلها مع بعض الملونات. أنظر الوثيقة 2، 3، لوحة 6.



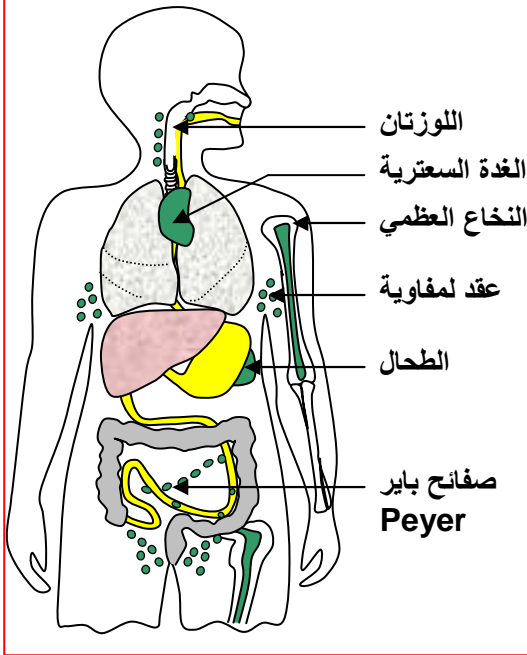
Mononucléaires		Polynucléaires			نوع الخلايا
كريات بيضاء وحيدة النواة		كريات بيضاء متعددة النوى			
كريات لمفاوية	Monocytes	Basophiles	حمضات	Neutrophiles	قدها ب $\mu\text{m}^3$
Lymphocytes	الوحدات	قعدات	Eosinophiles	عدلات	
7 - 8	14 - 20	9 - 10	10 - 12	10 - 12	
4000 - 1400	700 - 100	50 - 10	300 - 50	7000 - 2000	عدد الخلايا في
حوالي	حوالي	حوالي	حوالي	حوالي	$\text{mm}^3$ من الدم
20% إلى 45%	3% إلى 7%	0% إلى 0.5%	1% إلى 3%	45% إلى 70%	
العدد الكلي هو حوالي 4000 عند ♂ و 10000 عند ♀					
النخاع العظمي أو كبد الحميل					
الدم واللمف والأعضاء	الدم واللمف وتتحول إلى	الدم واللمف وتتحول إلى	الدم واللمف والأنسجة	الدم واللمف والأنسجة	مكان توأجدها
اللمفاوية المحيطة	بلعيمات في الأنسجة	خلايا بدنية في الأنسجة	تدمير الطفيليات	بلعمة و تدمير البكتيريات	دورها
تتدخل في الاستجابات	تتحول إلى بلعيمات تقوم ببلعمة	تنظيم الاستجابات		الدخيلة	
المناعية النوعية	العناصر الدخيلة	الالتهابية			

تسمى مخلف الأعضاء المتدخلة في الاستجابة المناعية بالأعضاء اللمفاوية، وهي التي ستشكل مع الكريات اللمفاوية وباقي الكريات البيضاء الجهاز المناعي. أنظر الوثيقة 1 لوحة 7.

اللوحة 7

الوثيقة 1

أعضاء الجهاز المناعي



ويمكن تقسيم الأعضاء اللمفاوية أو أعضاء الجهاز المناعي إلى:

- أعضاء لمفاوية مركزية:

هي النخاع العظمي والغدة السعترية.

- أعضاء لمفاوية محيطية:

هي الطحال و اللوزتان و الزائدة الدودية و صفائح Peyer على غشاء الأمعاء و العقد اللمفاوية و يتوفر جسم الإنسان على مئات منها موزعة على المسالك اللمفاوية وهي عروق يجري فيها اللمف عوض الدم وتربط مختلف الأعضاء اللمفاوية.

ج - اكتساب الكفاية المناعية: L'immunocompétence

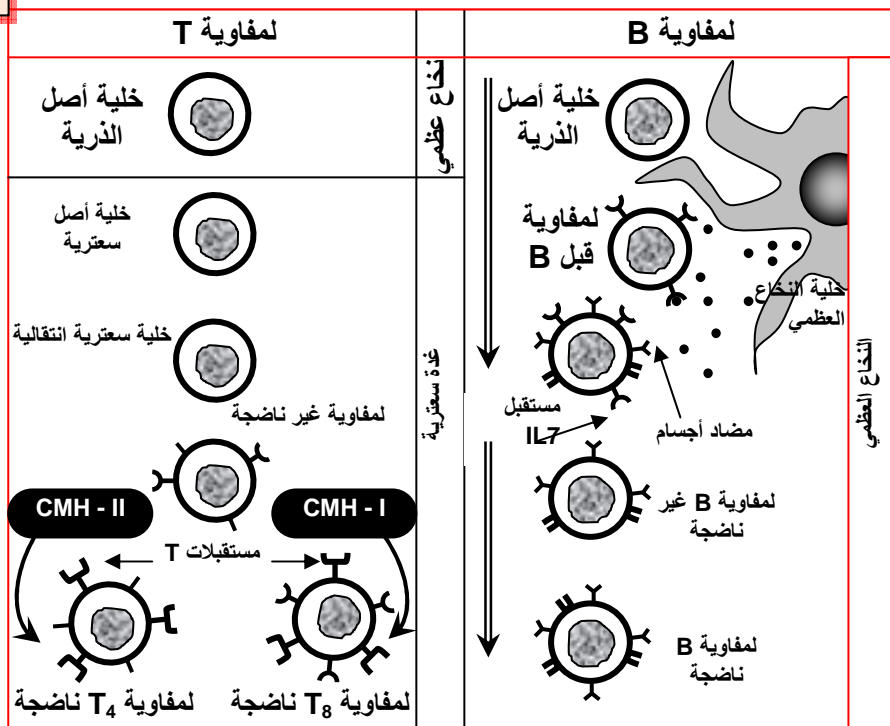
❖ سؤال :

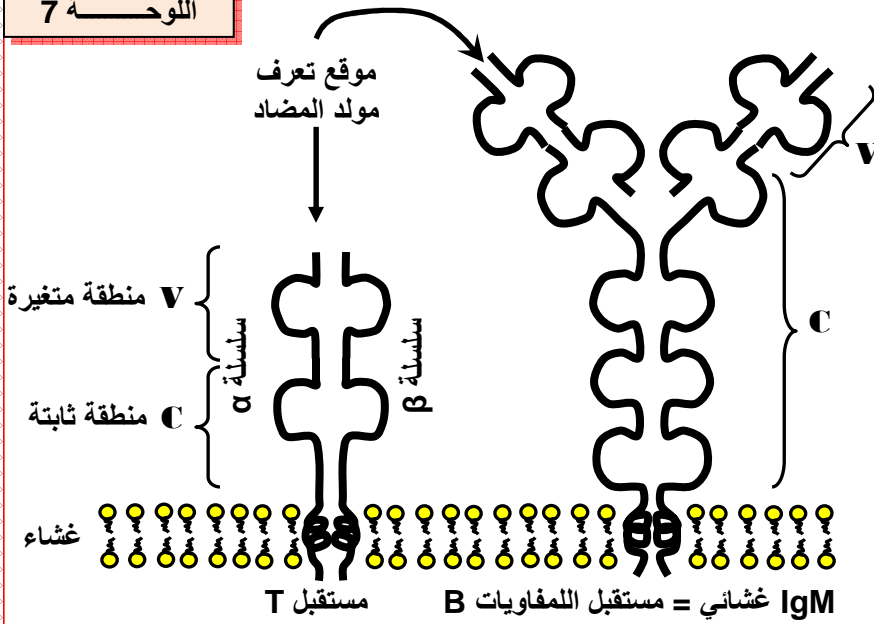
يتجلى نضج الكريات اللمفاوية B و T في تركيبها لمستقبلات نوعية تتموضع على سطحها. ويحدث هذا النضج في النخاع العظمي والغدة السعترية، ويخضع لمراقبة دقيقة بواسطة التماس مع عدة خلايا من محيطها المباشر. وباستقبالها لعدة إشارات جزيئية.

انطلاقا من الوثيقة 2، 3، 4 لوحة 7 بين أين وكيف يتم اكتساب الكفاية المناعية من طرف اللمفاويات.

اللوحة 7

الوثيقة 2





يتكون المستقبل T النوعي من سلسلتين بيبتيديتين، تحتوي كل واحدة منهما على:

- ✓ جزء ثابت ( منطقة C ) مدمج داخل الغشاء السيتوبلازمي للخلية T .
- ✓ جزء متغير ( منطقة V ) متجه نحو الخارج ومسؤول عن التعرف الثنائي على بروتين CMH والمحدد المستضدي.

لقد مكنت تقنيات معقدة من تمييز مجموعتين من الكريات للمفاوية T، حسب وجود أو عدم وجود جزيئات معينة على غشائها. فنميز بذلك:

- ✓ الكريات للمفاوية T4: تحمل CD4 وقادرة على التعرف والارتباط بجزيئة CMH - II.
- ✓ الكريات للمفاوية T8: تحمل CD8 وقادرة على التعرف والارتباط بجزيئة CMH - I.

### ❖ جواب :

تكتسب الكريات للمفاوية B كفايتها المناعية في نخاع العظمي، حيث تتركب مستقبلات غشائية تدعى مضادات الأجسام الغشائية ( الوثيقة 4 لوحة 7)، والتي تتكون من سلسلتين بيبتيديتين ثقيلتين وسلسلتين خفيفتين، كل سلسلة تضم منطقة ثابتة ( C ) تتشابه عند جميع مضادات الأجسام و منطقة متغيرة ( V ) تتغير حسب مولدات المضاد.

بعد تركيب المستقبلات الغشائية، تخضع الكريات للمفاوية B لانتقاء يتمثل في حذف للمفاويات التي تظهر ارتباطا متينا بمولدات المضاد الذاتية المحمولة من طرف خلايا نخاع العظمي.

تكتسب الكريات للمفاوية T كفايتها المناعية في الغدة السعترية، حيث تتركب مستقبلات غشائية تدعى المستقبلات T والتي تتكون من سلسلتين بيبتيديتين تضم كل واحدة: جزء ثابت ( منطقة C ) مدمج داخل الغشاء السيتوبلازمي للخلية T . وجزء متغير ( منطقة V ) متجه نحو الخارج ومسؤول عن التعرف الثنائي على البروتينات المعروضة في شكل بيبتيديات مرتبطة بجزيئة CMH، على سطح خلية جسمية أو خلية عارضة لمولد المضاد ( CPA ).

بعد تركيب المستقبلات T، تخضع للمفاويات T لأول عملية انتقاء والتي تتم على مستوى المنطقة القشرية للغدة السعترية، حيث يتم تقديم جزيئات CMH المميزة للذاتي للكريات للمفاوية، فنجد أن:

★ الكريات للمفاوية التي تتفاعل وترتبط ب CMH - II لن تنتج بعد ذلك إلا جزيئة CD<sub>4</sub> و TCR وتسمى بذلك كريات لمفاوية T<sub>4</sub>.

★ الكريات للمفاوية التي تتفاعل وترتبط ب CMH - I لن تنتج بعد ذلك إلا جزيئة CD<sub>8</sub> و TCR وتسمى بذلك كريات لمفاوية T<sub>8</sub>.

★ الكريات للمفاوية التي لم تتعرف على CMH تحذف وتموت.

يسمى هذا الانتقاء بالانتقاء الايجابي لأن الذي يتفاعل مع الذاتي يحتفظ به، والذي لا يتفاعل مع الذاتي يموت.

بعد الانتقاء الأول تخضع الكريات اللمفاوية لانتقاء ثاني على مستوى المنطقة النخاعية للغدة السعترية، حيث يتم تقديم بيبتيديات الذاتي معروضة على جزيئة CMH إلى الكريات اللمفاوية، فنجد أن:

★ الكريات اللمفاوية التي سوف تتعرف بواسطة مستقبلاتها T على بيبتيديات الذاتي وترتبط بها، تحذف وتموت.

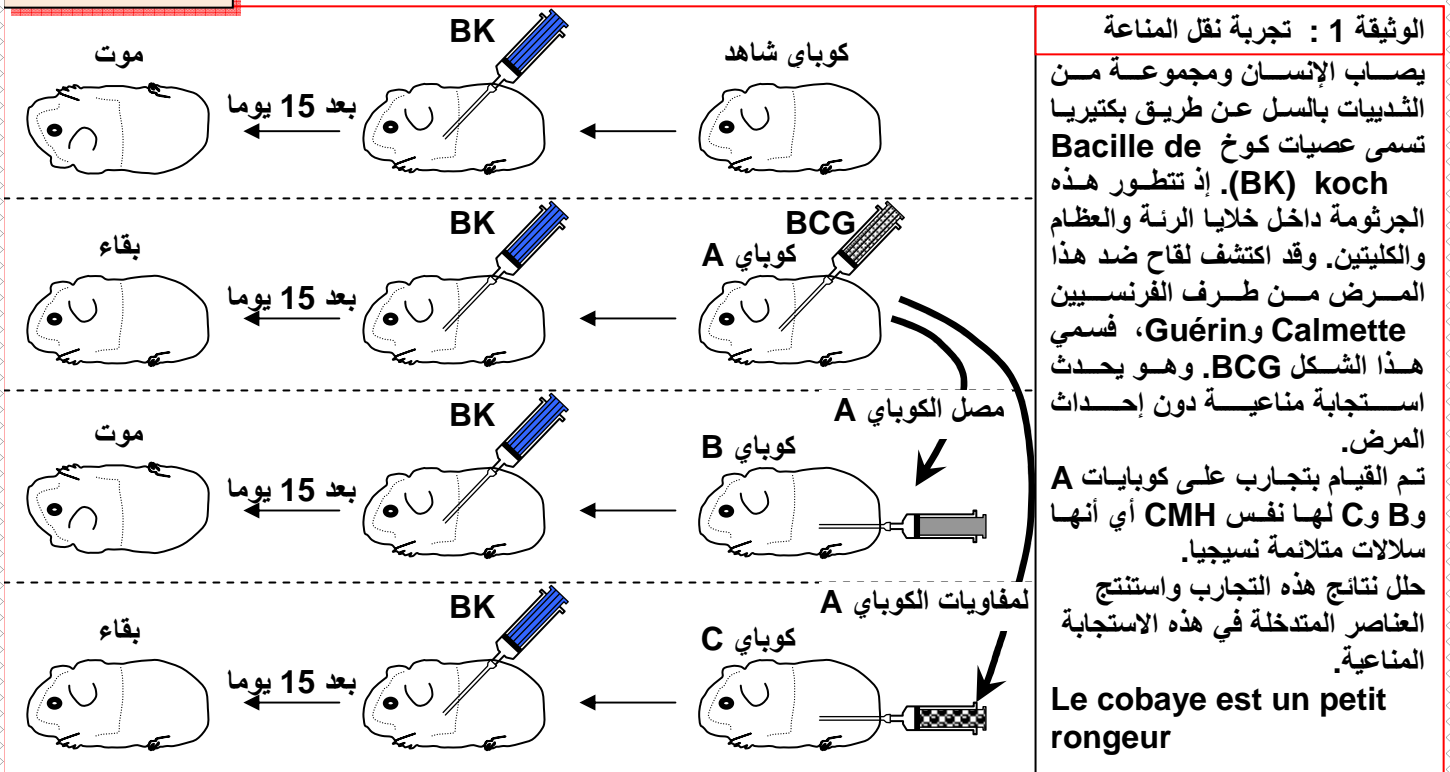
★ الكريات اللمفاوية التي لن تتعرف بواسطة مستقبلاتها T على بيبتيديات الذاتي، وبالمقابل سوف تتعرف على بيبتيديات غير الذاتي، فإنها تعيش وتصبح كرية لمفاوية ناضجة.

ويسمى هذا الانتقاء بالانتقاء السلبي، لأن الذي يتفاعل مع الذاتي يموت والذي لا يتفاعل مع الذاتي يحتفظ به.

### ③ الاستجابة المناعية ذات مسلك خلوي. Médiation cellulaire

أ - تجربة نقل المناعة: أنظر الوثيقة 1 لوحة 8.

اللوحة 8



★ يموت الكوباي الشاهد بعد حقنه ببكتيريا BK، وذلك لإصابته بالسل، إذن هي بكتيريا حادة، وتعتبر عنصرا غير ذاتي (مولد المضاد).

★ بعد حقن BCG يبقى الكوباي A سليما عند حقنه ب BK، مما يدل على أن BCG أحدثت عند الكوباي A تمنيعا ضد بكتيريا BK.

★ يموت الكوباي B بعد حقنه ب BK، رغم أنه حصل على مصّل الكوباي A الممنع ضد BK، مما يدل على أن المادة الممنعة ضد BK لا توجد في المصل.

★ بعد حقنه بلمفاويات الكوباي A، يبقى الكوباي C سليما عند حقنه ب BK، مما يدل على أن الكريات اللمفاوية هي المسؤولة عن حماية الكوباي ضد BK.

عند حقن الحيوان ب BCG تكتسب الكريات اللمفاوية خاصية التعرف على مولد المضاد BK، لتقوم بتدميره وتسمى هذه الاستجابة باستجابة مناعية نوعية عن طريق وسيط خلوي، لأن العامل الممنع هنا هي الكريات اللمفاوية.

## ب - الكشف عن شروط تدخل اللمفاويات T: أنظر الوثيقة 2 لوحة 8.

### اللوحة 8

#### الوثيقة 2 : الكشف عن شروط تدخل اللمفاويات T القاتلة. Les lymphocytes T cytotoxiques

لتحديد ظروف إقصاء خلايا معفنة بحمة، نحضر في أنابيب اختبار ثلاثة أوساط زرع لخلايا مأخوذة من جلد الفئران ( تحمل مركب التلاؤم النسيجي H2k ).  
الوسط الأول : خلايا معفنة بحمة A، الوسط الثاني : خلايا معفنة بحمة B، الوسط الثالث خلايا غير معفنة.  
تضاف للخلايا الجلدية في الأوساط الثلاثة كريات لمفاوية T مأخوذة من فئران من نفس أصل الذرية، سليمة أو سبق حقنها إما بالحمة A أو بالحمة B. ويبين الجدول أسفله النتائج المحصل عليها.

أوساط الزرع (خلية عائلية)	مولد مضاد الحمة A	مولد مضاد الحمة B	خلية غير معفنة	عند إعادة نفس التجارب باستعمال خلايا جلدية مأخوذة من فئران تحمل مركب التلاؤم النسيجي H2d، لا تحطم الخلايا بواسطة لمفاويات T مأخوذة من فئران من السلالة H2k
مصدر اللمفاويات T				حلل المعطيات التجريبية واستخرج شروط هدم الخلايا المعفنة من طرف اللمفاويات T.
أخذ كريات T لمفاوية				
حقن الحمة A				
أخذ اللمفاويات T بعد أسبوع من الحقن				
حقن الحمة B				
أخذ اللمفاويات T بعد أسبوع من الحقن				

★ خلال التجربة الأولى لم تعمل الكريات اللمفاوية LT على تحطيم الخلايا المعفنة، لأنها لم يسبق لها التعرف على هذه الحمات.

★ خلال التجربة الثانية تعمل الكريات اللمفاوية LT على تحطيم الخلايا المعفنة بالحمة A فقط، والتي سبق التعرف عليها.

★ خلال التجربة الثالثة تعمل الكريات اللمفاوية LT على تحطيم الخلايا المعفنة بالحمة B فقط، والتي سبق التعرف عليها.

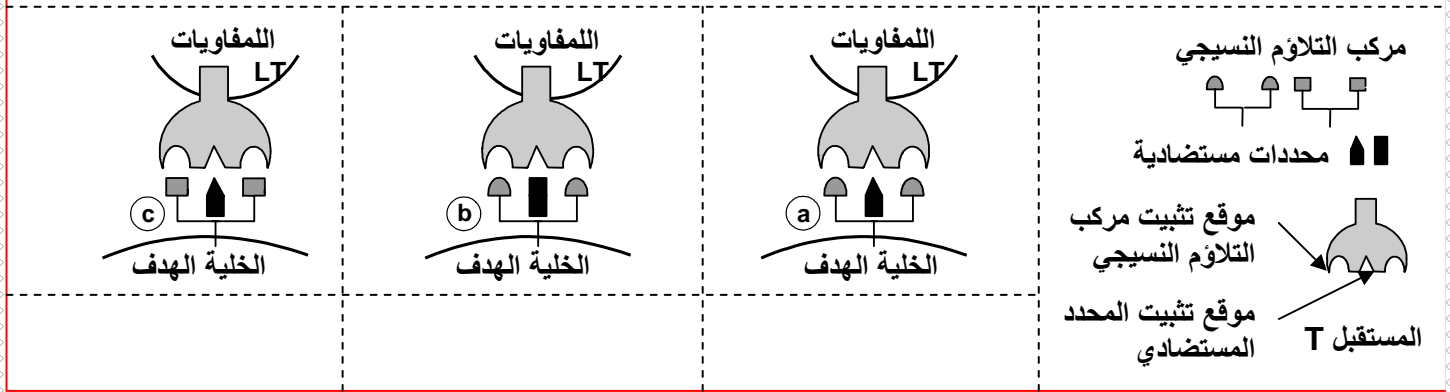
★ عند استعمال خلايا لا تحمل نفس مركب التلاؤم النسيجي H2k، لا يتم تدمير أي خلية من طرف اللمفاويات LT.

يتبين من هذه التجارب أن الكريات اللمفاوية T تتعرف وتهدم الخلايا المعفنة، وذلك بتعرفها على المحددات المستضادية غير الذاتية المعروضة على سطح الخلية المعفنة بواسطة بروتينات مركب التلاؤم النسيجي. إذن هو تعرف مزدوج : اتجاه الخلية الهدف الحاملة لمولد المضاد واتجاه مولد المضاد نفسه.

تتوفر الكريات اللمفاوية T على مستقبلات غشائية تتميز بموقعين للثبيث: أنظر الوثيقة 1 لوحة 9.

### اللوحة 9

الوثيقة 1 : تمثل الأشكال التالية تفسيراً لنتائج تجارب الوثيقة 2 لوحة 8 ، حدد الحالة أو الحالات التي يحدث فيها تحطيم الخلية الهدف.



★ موقع لتثبيث المحدد المستضادي.

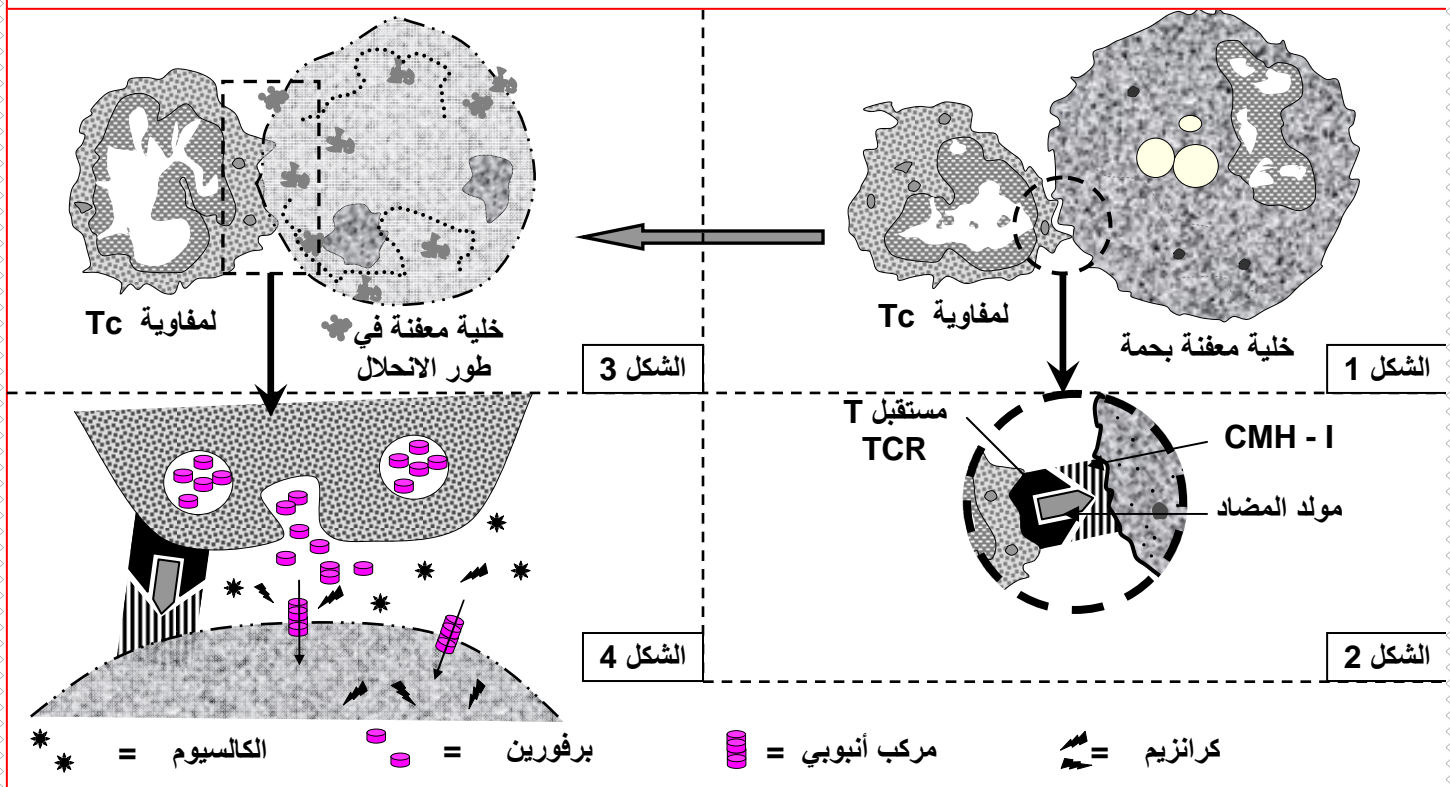
★ موقع لتثبيث مركب التلاؤم النسيجي الخاص بالخلية العارضة للمحدد المستضادي.

إذا حصل هذا التثبيث المزدوج بين الكرية اللمفاوية T والخلية الهدف والذي لا يحصل إلا إذا كان هناك تكامل بنيوي بين مواقع التثبيث والعنصر المثبت، تكون الكرية اللمفاوية قد تعرفت على الخلية الهدف فتبدأ عملية تنفيذ الهجوم.

### اللوحة 9

انطلاقاً من معطيات هذه الوثيقة أبرز كيف تتعرف اللمفاويات Tc على الخلايا الهدف، ثم فسر آلية هدم الخلايا الهدف من طرف اللمفاويات Tc.

الوثيقة 2 : تعرف آليات الاستجابة المهلكة للخلايا.





## a - طور الحث: Phase d induction

بعد دخول مولد المضاد ( حمة مثلا ) إلى الوسط الداخلي، تتم بلعمته من طرف الخلايا العارضة لمولد المضاد CPA ( البلعميات الكبيرة و خلايا Langerhans للجلد ) التي ستعرض المحددات المستضادية لمولد المضاد الدخيل على جزيئة CMH ، فتنقل إلى العقد اللمفاوية حيث يتم الانتقاء اللمي للكريات اللمفاوية T النوعية للمحددات المستضادية المعروضة بواسطة خلايا CPA:

- اللمفاويات T<sub>8</sub> تتعرف على المحدد المستضادي المعروض من طرف CMH-I .
- اللمفاويات T<sub>4</sub> تتعرف على المحدد المستضادي المعروض من طرف CMH-II .

يؤدي هذا الارتباط إلى تنشيط خلايا CPA التي تفرز وسيطا مناعيا Médiateur immunitaire يسمى الأنترلوكين 1 والذي يؤدي إلى تنشيط الكريات اللمفاوية T<sub>4</sub> و T<sub>8</sub> النوعية للمحدد المستضادي.

★ يؤدي تنشيط الكريات اللمفاوية T<sub>4</sub> إلى تكاثرها و إفرازها لوسيط مناعي هو الأنترلوكين 2 ( IL<sub>2</sub> ) و IFN $\gamma$  ( Interféron ).

★ يؤدي تنشيط الكريات اللمفاوية T<sub>8</sub> إلى تركيبها لمستقبلات غشائية خاصة بالأنترلوكين 2، ثم تموضع هذه المستقبلات فوق الغشاء السيتوبلازمي.

## b - طور التضخيم: Phase d'Amplification

ينقسم إلى مرحلتين:

★ **مرحلة التكاثر:** Période de multiplication

خلال هذه المرحلة يتم تنشيط الكريات اللمفاوية T<sub>8</sub> المتوفرة على المستقبلات الخاصة بالأنترلوكين 2 بواسطة IL<sub>2</sub>. فتنكأثر هذه الكريات اللمفاوية مكونة لمات Des Clones، كل لمة تكون ناتجة عن كرية لمفاوية واحدة فنتكلم بذلك عن مرحلة التوسع اللمي Expansion clonale.

★ **مرحلة التفريق:** Période de différenciation

خلال هذه المرحلة تتحول الكريات اللمفاوية T<sub>8</sub> إلى كريات لمفاوية مهلكة الخلايا Tc ( LTc ) تحتوي على حويصلات غولجية غنية بجزيئات بروتينية تسمى البرفورين La perforine .

## c - طور التنفيذ: Phase effectrice

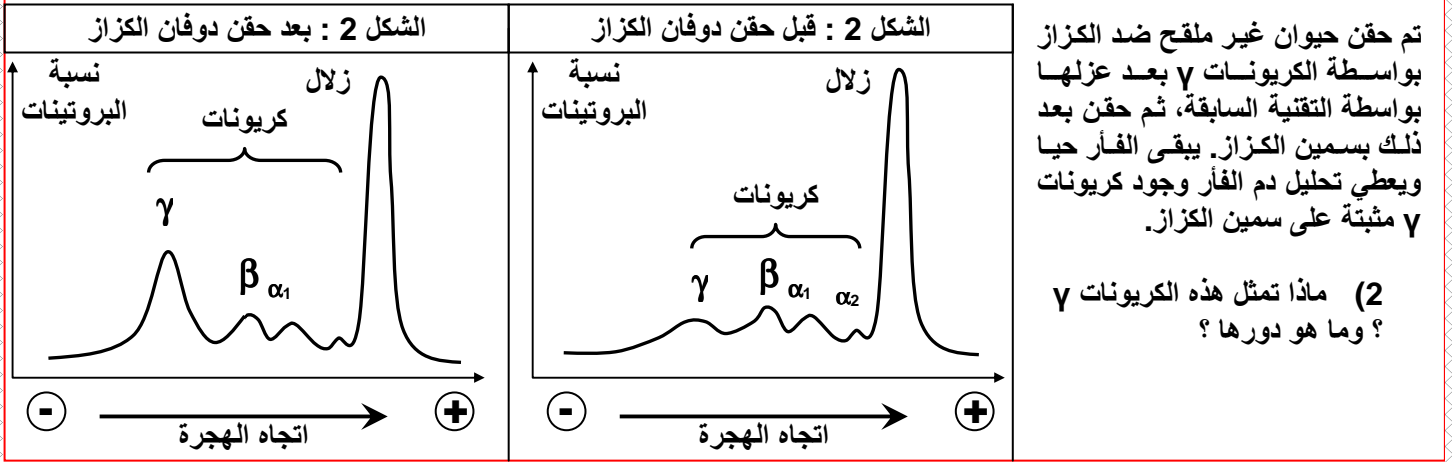
خلال هذا الطور تغادر الكريات اللمفاوية T<sub>8</sub> مهلكة الخلايا ( LTc ) العقد اللمفاوية وتنتشر في الجسم بحثا عن خلايا الجسم العارضة للمحددات المستضادية لمولد المضاد الدخيل بواسطة CMH-I . تتعرف الكريات اللمفاوية TC بواسطة مستقبلاتها T ( TCR )، على المحدد المستضادي المعروض بواسطة CMH-I، ويسمى هذا التعرف بالتحرف الثنائي. ( تساهم في هذا التعرف الواسمات CD<sub>8</sub> ).

تحرر LTC البرفورين وأنزيمات الكرانزيم. بوجود الكالسيوم Ca<sup>++</sup> تندمج جزيئات البرفورين مع غشاء الخلية الهدف محدثة ثقوبا. يتسرب الكرانزيم إلى الخلية الهدف عبر الثقوب مما ينشط أنزيمات تؤدي إلى هدم ADN الخلية الهدف وموتها.

## ④ الاستجابة المناعية ذات مسلك خلطي. Médiation humorale

### أ - الكشف التجريبي عن الاستجابة المناعية الخلطية: أنظر الوثيقة 3 لوحة 9 اللوحة 9

الوثيقة 3 : نقيس نسبة بعض بروتينات المصل الدموي ( كرياتونات ) بواسطة الهجرة الكهربائية، وذلك قبل وبعد حقن حيوان بدوفان الكزاز. يمثل الشكلان 1 و 2 النتائج المحصل عليها، وذلك قبل وبعد 15 يوما من حقن فأر سليم بالسمين الكزازي الموهن. (1) ماذا يمكنك استنتاجه من مقارنة الشكلين 1 و 2 ؟



(1) نلاحظ أن حقن الفأر بسمين الكزاز موهن يؤدي إلى ارتفاع نسبة بعض بروتينات المصل الدموي وبالضبط ارتفاع نسبة الكرياتونات  $\gamma$ . ربما أن المادة الممنعة في هذه الحالة هي عبارة عن كرياتون  $\gamma$ .

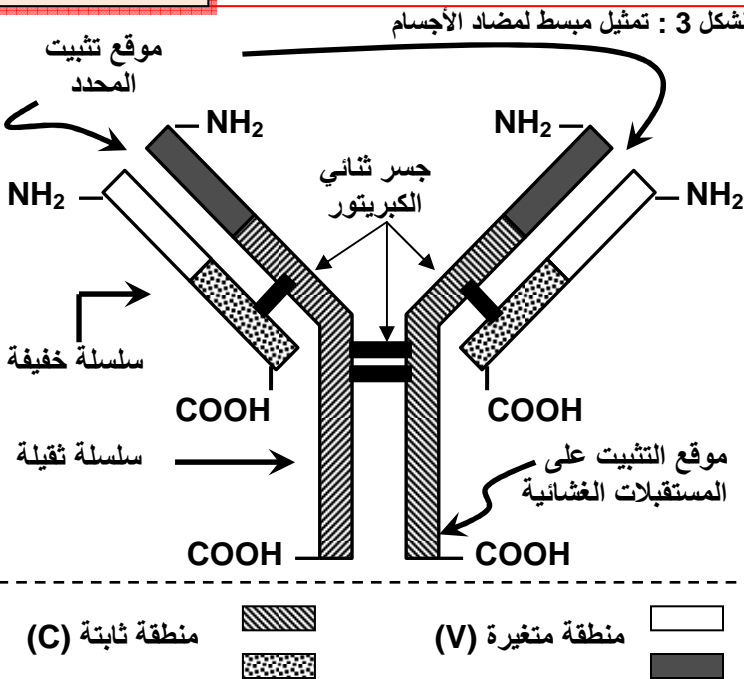
(2) تقوم الكرياتونات  $\gamma$  بحماية الفأر من سمين الكزاز، وهذا يدل على أن هذه الكرياتونات  $\gamma$  هي المادة الممنعة في هذه الحالة، وهي مادة توجد في مصل الحيوان الممنع (الوسط الداخلي) لدى نتكلم عن استجابة مناعية عن طريق وسيط خلطي.

تشكل ادن الكرياتونات  $\gamma$  مضادات أجسام  $\text{Les anticorps}$ . ويتجلى دورها في ارتباطها بمولدات المضاد (السمين) مما يبطل فعاليته ويسمى المركب "مضاد أجسام - مولد المضاد" بالمركب المنيع  $\text{Complexe immun}$ .

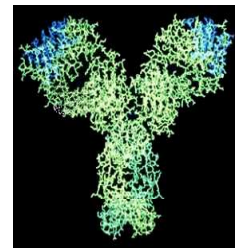
### ب - بنية وأصناف مضادات الأجسام:

#### a - بنية مضادات الأجسام: أنظر الوثيقة 1 لوحة 10

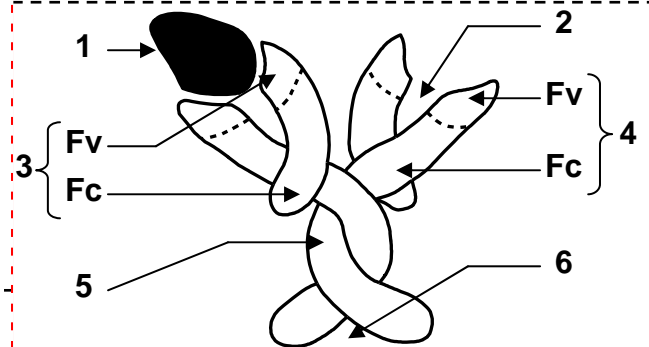
اللوحة 10



الوثيقة 1 :



الشكل 1: التمثيل الفضائي لمضاد الأجسام  $\text{Anticorps}$



الشكل 2: رسم تخطيطي تفسيري لجزيئة مضاد الأجسام

تنتهي مضادات الأجسام لمجموعة الكريونات لذا تسمى الكريونات المناعية Les immunoglobulines Ig وتملك جزيئة مضاد الأجسام بنية أساسية مكونة من :

★ سلسلتين متماثلتين خفيفتين مكونة من حوالي 220 حمض أميني تسمى كل سلسلة بالسلسلة L.

★ سلسلتين متماثلتين ثقيلتين مكونة من حوالي 440 حمض أميني تسمى كل سلسلة بالسلسلة H.

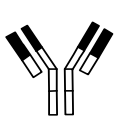
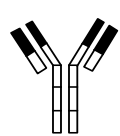
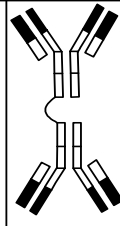
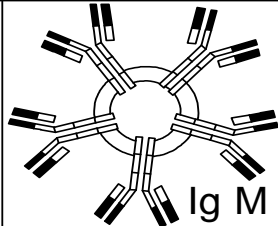
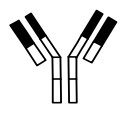
وترتبط هذه السلاسل الأربعة بواسطة قناطر ثنائية الكبريتور وتكون ملتوية فيما بينها على شكل حرف y. وقد بين التحليل الكيميائي أن كل سلسلة من هذه السلاسل تحتوي على منطقتين :

◀ منطقة ثابتة ( C ) Constante متشابهة لدى جميع مضادات الأجسام المنتمية لنفس الصنف.

◀ منطقة متغيرة ( V ) Variable مختلفة من مضاد أجسام لآخر. وتشكل هذه المنطقة موقع تثبيت مولد المضاد، وهي التي تحدد إذن نوعية المستضادية أي نوعيته لمولد مضاد معين.

### b - أصناف مضادات الأجسام: أنظر الوثيقة 2 لوحة 10

#### اللوحة 10

الوثيقة : 2					أصناف مضادات الأجسام
					
Ig D	Ig E	Ig A	Ig M	Ig G	
آثار	آثار	[15- 20]	10	[70- 75]	% بالنسبة لمجموع Ig
وافرة على سطح LB المتقلبة	* تثبت على الخلايا البدينة والمحببات * دور في الأرجية	* تتواجد أساسا في الإفرازات * تمنيع محلي	* لا تخترق المشيمة * ظهور مبكر	* تخترق المشيمة * تكون حرة * تثبت وتنشيط عامل التكملة * تنشيط البلعميات الكبيرة	أهم الخصائص

إن المنطقة المتغيرة في جزيئة مضاد الأجسام هي التي تحدد نوعيته المستضادية، في حين تحدد المناطق الثابتة الصنف الذي ينتمي له. ونميز عدة أصناف من مضادات الأجسام تختلف حسب معدل تركيزها في المصل، وأماكن فعلها وكذلك خصائصها.

★ IgG : بنية أحادية، يوجد في المصل وخارج الخلايا، ويتميز بتثبيت عامل التكملة وتسهيل البلعمة وإبطال مفعول السمينات ومفعول الحمات.

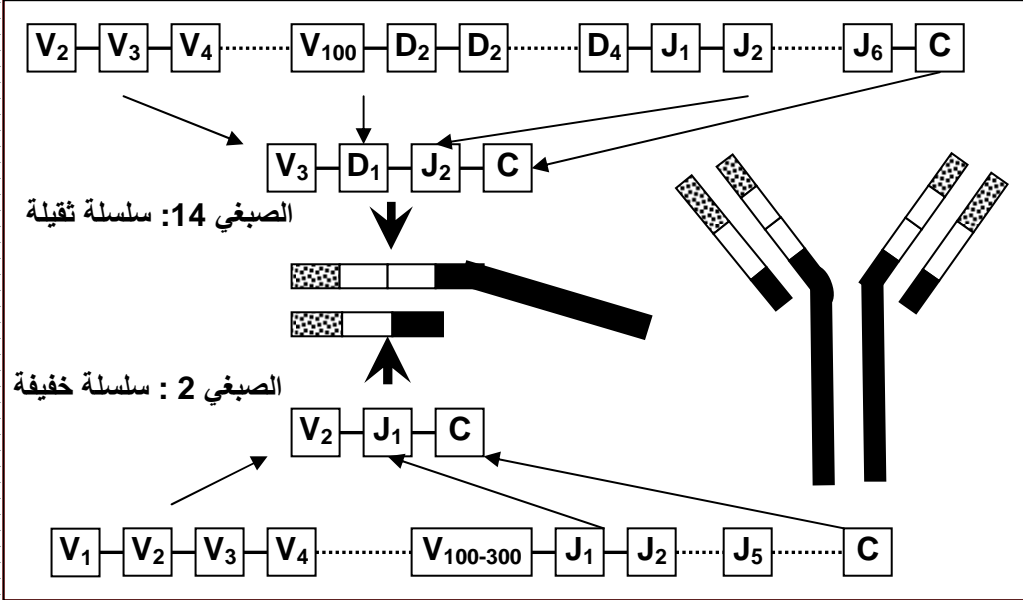
★ IgA : بنية أحادية في المصل أو ثنائية في الإفرازات ( الدموع ، اللعاب ، العصارة الهضمية ). يهاجم الطفيليات ويبطل مفعول السمينات والحمات.

★ IgM : بنية أحادية (مستقبلات غشائية للمفاويات B) أو خماسية في الدم. ويتدخل ضد عوامل التعفن.

★ IgD : بنية أحادية، يوجد على سطح الكريات للمفاوية B.

★ IgE : بنية أحادية، يوجد بتركيز ضعيف في المصل، ويتدخل عند الحساسية المفرطة الفورية.

إن تركيب الكريون المناعي هو تحت رئاسة مورثتين، واحدة بالنسبة للسلسلة الثقيلة والأخرى بالنسبة للسلسلة الخفيفة. ويتم ذلك خلال مرحلة نضج الكريات اللمفاوية B وقبل أي تماس مع مولدات المضاد. إن هذه المورثات تكون عند الكريات اللمفاوية غير الناضجة على شكل أجزاء مشتتة على طول الصبغي. حيث يتم تجميعها قبل الاستنساخ حسب برنامج دقيق لكنه خاضع للصدفة.

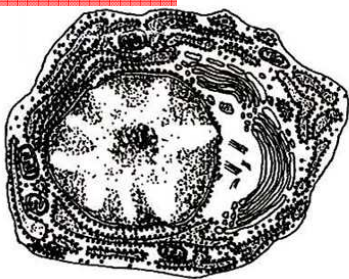


- ★ تتألف المورثة المسؤولة عن تركيب السلسلة الثقيلة من أربعة أجزاء يشار إليها بالحروف C, J, D, V متموضعة على الصبغي 14
- ★ تتألف المورثة المسؤولة عن تركيب السلسلة الخفيفة من ثلاثة أجزاء يشار إليها بالحروف C, J, V متموضعة على الصبغي 2.
- ★ هناك عدة نسخ من الأجزاء V و D و J. وهذه المورثات هي المسؤولة عن تركيب المنطقة المتغيرة.
- ★ هناك نسخة واحدة من الجزء C، وهذه المورثة هي المسؤولة عن تركيب المنطقة الثابتة.

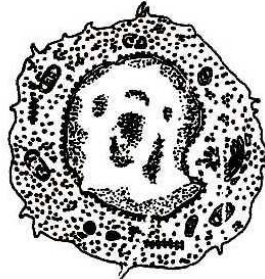
كل نمط من مضادات الأجسام يكون نوعيا لمولد مضاد معين، وينتج التنوع الهائل لمضادات الأجسام عن آلية تسمى إعادة التركيب الوراثي Réarrangement génétique حيث بينت تطبيقات الهندسة الوراثية أن:

- ★ السلاسل الثقيلة H يتم تركيبها انطلاقا من أربعة أجزاء جينية Minigènes يشار إليها بالحروف: V (variabilité) و D (Diversité) و J (jonction) محمولة على الصبغي 14.
- ★ السلاسل الخفيفة L يتم تركيبها انطلاقا من ثلاث أجزاء جينية هي: C و V و J. محمولة على الصبغي 2.

d - إنتاج مضادات الأجسام: أنظر الوثيقة 1 لوحة 11



بلمزية



كربية لمفاوية B

- داخل وسط زرع لمفاويات فأر، نعمل على إدخال بقايا خلية بكتيرية، فتم تسجيل الملاحظات التالية:
  - ★ ارتفاع تركيز ARN و ADN داخل الخلية.
  - ★ انقسام بعض اللمفاويات.
  - ★ إفراز مضادات الأجسام.
  - ★ يتغير شكل اللمفاويات كما هو مبين على الأشكال أمامه.
- سؤال : ماذا تستنتج من تحليل هذه النتائج التجريبية ؟

يزداد حجم الكريات اللمفاوية وتغتني ببعض البنيات مثل الشبكة السيتوبلازمية الداخلية المحببة وجهاز غولجي، وبذلك تتفرق إلى بلمزيمات قادرة على إنتاج مضادات الأجسام. يتبين إذن أن تركيب مضادات الأجسام يحتم توفر شبكة سيتوبلازمية داخلية محببة، جهاز غولجي وحويصلات الإفرازية. هذا يعني أن تركيب مضادات الأجسام يتم بنفس المراحل التي تتركب فيها كل البروتينات: الاستنساخ والترجمة.

## ج - آليات الاستجابة المناعية الخلطية:

### a - طور الحث: Phase d induction

بعد دخول مولد المضاد إلى الوسط الداخلي ترتبط محدداته المستضادية بطريقة متكاملة مع المستقبلات B النوعية الموجودة على غشاء الكريات اللمفاوية B النوعية لمولد المضاد. وفي نفس الوقت تقوم خلايا CPA (خصوصا البلعميات الكبيرة) بعرض المحددات المستضادية لمولد المضاد. وعند ارتباط المستقبلات T للكريات اللمفاوية T<sub>4</sub> النوعية لمولد المضاد بالمحددات المستضادية المعروضة، تفرز الكريات اللمفاوية T<sub>4</sub> عامل منشط للبلعميات الكبيرة. فتفرز هذه الأخيرة الأنترلوكين 1 (IL<sub>1</sub>) الذي ينشط الكريات اللمفاوية T<sub>4</sub> النوعية لمولد المضاد، فتفرز عندئذ الأنترلوكين 2 (IL<sub>2</sub>) الذي ينشط الكريات اللمفاوية B المحسنة ( التي يوجد ارتباط بين مستقبلاتها B و مولد المضاد ).

### b - طور التضخيم: Phase d'Amplification

خلال هذه المرحلة تتكاثر اللمفاويات B وتخضع لعملية تفريق لتتحول إلى بلزميات مفرزة لمضادات الأجسام، تحت تأثير الأنترلوكينات 4,5,6 ( IL<sub>4</sub> , IL<sub>5</sub> , IL<sub>6</sub> ) المفرزة من طرف الكريات اللمفاوية.

### c - طور التنفيذ: Phase effectrice

خلال هذا الطور تقوم البلزميات بإفراز مضادات الأجسام نوعية للمحدد المستضادي المستهدف، فتتقل هذه الكريونات المناعية بواسطة الدم واللمف من الأعضاء اللمفاوية المحيطة حيث تم إنتاجها إلى مكان تأثيرها حيث ترتبط بمولدات المضاد الدخيلة والمسؤولة عن تسبب هذه الاستجابة المناعية، مكونة مركبات منيعة.

## د - آليات تدخل مضادات الأجسام:

### a - تعرف مضاد الأجسام على مولد المضاد:

ترتبط مولدات المضاد بمضادات الأجسام النوعية لها، وهذا الارتباط ليس تفاعلا كيميائيا بقدر ما هو ارتباط بسيط نتيجة قوى تجاذبيه بيجزيئية تحدث بين موقع تعرف مولد المضاد والمحدد المستضادي، وهو تكامل بنيوي يتكون من خلاله المركب المنيع.

### b - دور مضادات الأجسام في القضاء على مولد المضاد: أنظر الوثيقة 2 لوحة 11.

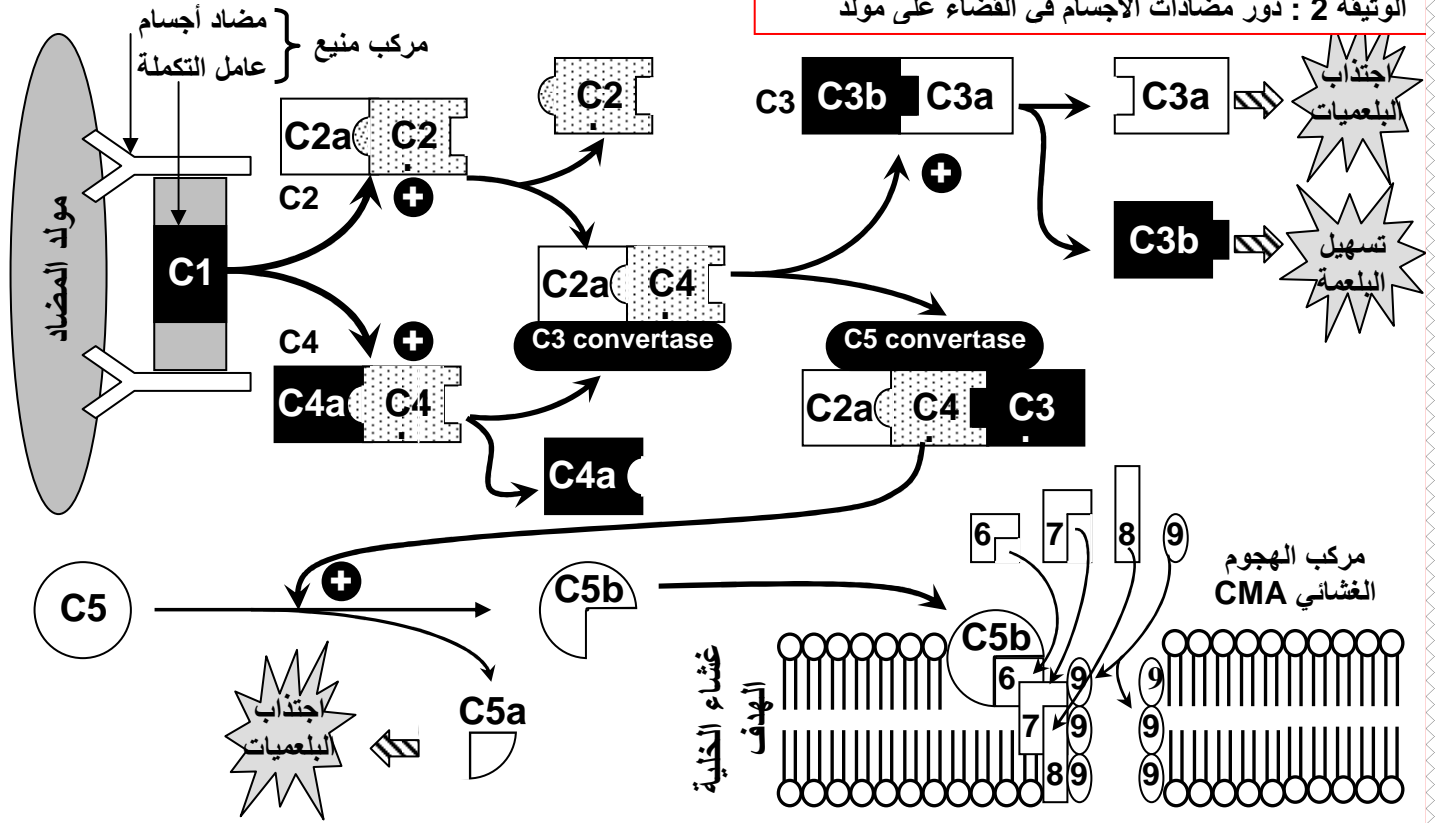
عند ارتباط مضادات الأجسام بمولدات المضاد، يتشكل المركب المنيع الذي ينشط عامل التكملة، فينتج عن هذا التنشيط المتسلسل لأجزاء عامل التكملة تشكل مركب الهجوم الغشائي ( C.A.M ) الذي يتسبب في انحلال الخلية الهدف بصدمة أسموزية.

### c - دور مضادات الأجسام في تسهيل البلعمة: أنظر الوثيقة 3 لوحة 11

بعد تكون المركب المنيع، وتنشيط عامل التكملة، ترتبط الأجزاء C<sub>3</sub>b بمولد المضاد فتسهل بلعمته من طرف البلعميات.

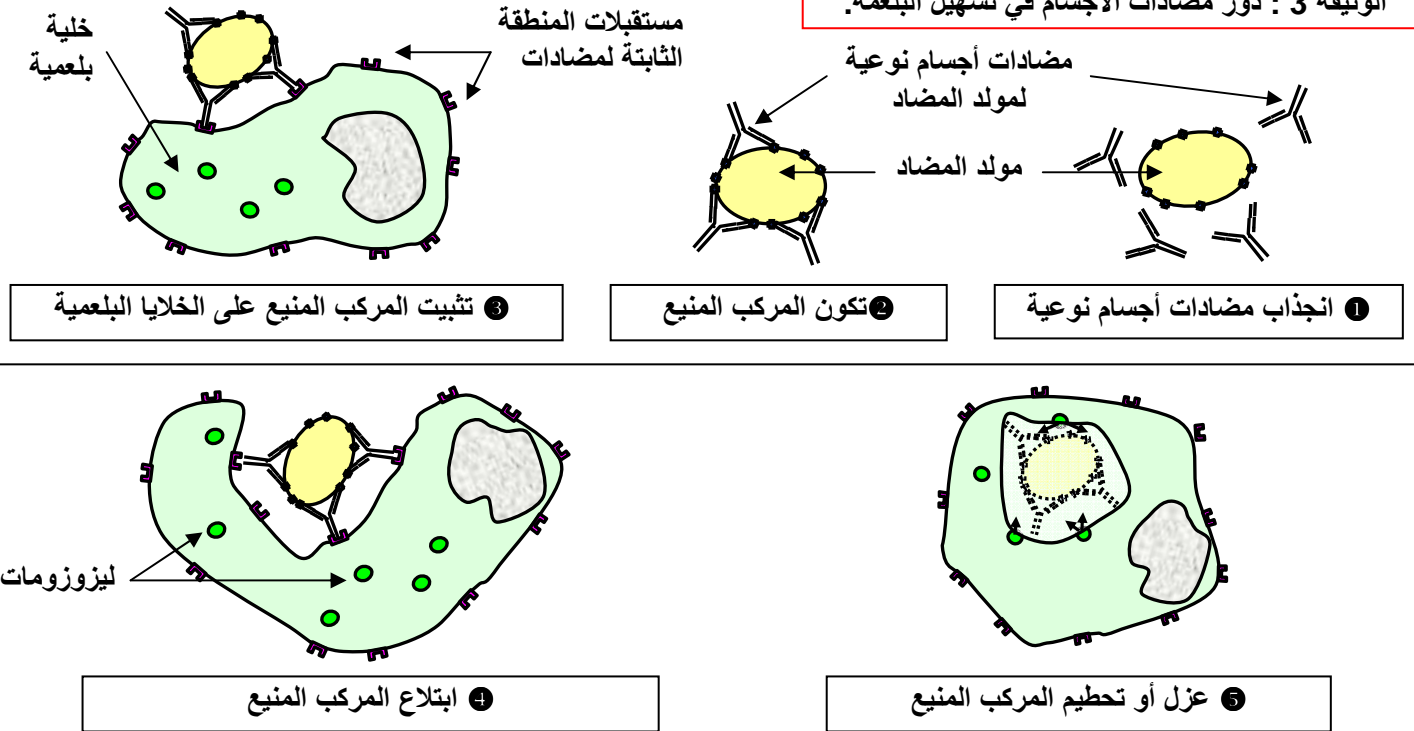
## اللوحة 11

الوثيقة 2 : دور مضادات الأجسام في القضاء على مولد



## اللوحة 11

الوثيقة 3 : دور مضادات الأجسام في تسهيل البلعمة.

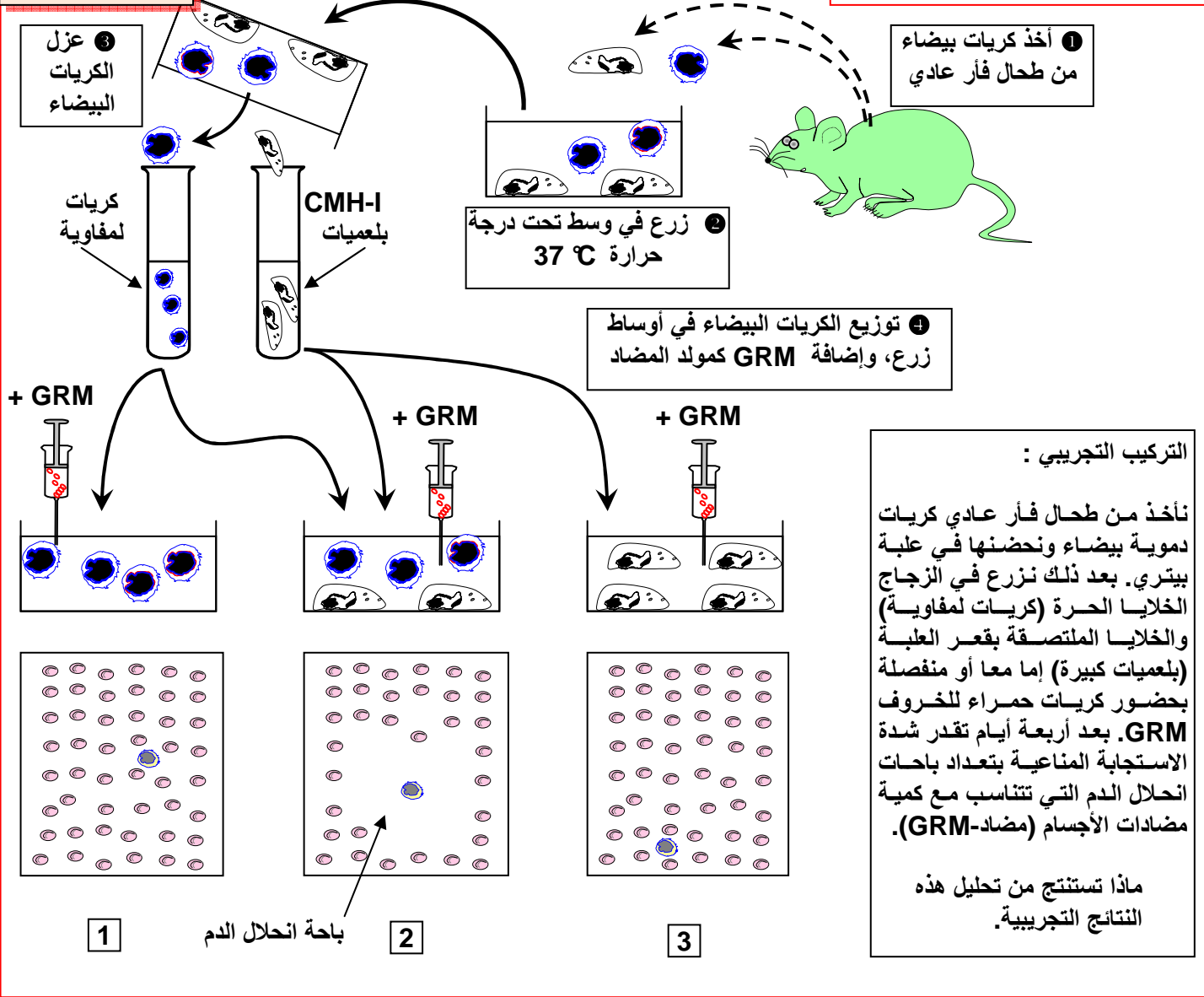


## III - التعاون الخلوي بين الخلايا المناعية:

① الكشف التجريبي عن وجود تعاون بين الخلايا المناعية:

أ - تجربة Mosier (1967) : أنظر الوثيقة 1 لوحة 12.

نلاحظ أن باحة الانحلال تظهر فقط في الحالة الثانية، عند وجود كل من الكريات اللمفاوية والبلعميات. يدل هذا على أن هناك تعاون بين البلعميات الكبيرة واللمفاويات لإنتاج مضادات الأجسام.



ب - تجربة Claman ( 1967 ) : أنظر الوثيقة 2 لوحة 12.

الوثيقة 2 : تجربة Claman الكشف عن التعاون الخلوي بين اللمفاويات. تهبأ الفئران لهذه التجربة باستئصال الغدة السعترية، ثم إخضاع الفئران للتشعيع لقتل اللمفاويات، فتحقق اللمفاويات B و T إما متفرقة أو مجتمعة. ( أنظر الجدول أسفله ) استنتج أنماط الخلايا المناعية المعنية بالتعاون والتي تكشف عنها هذه التجربة.

استئصال الغدة السعترية ثم التشعيع			تهين الحيوانات
حقن اللمفاويات B و T	حقن اللمفاويات B	حقن اللمفاويات T	بدون معالجة ( شاهد )
1	2	3	1
تتلقى جميع الفئران حقنة من GRM ( كريات حمراء للخروف )			إعادة تكوين جزني أو كلي للجهاز المناعي عن طريق حقن اللمفاويات
مصل المجموعة 1 + GRM : ايجابي	مصل المجموعة 2 + GRM : سلبي	مصل المجموعة 3 + GRM : سلبي	تمنيع
مصل المجموعة 4 + GRM : ايجابي	مصل المجموعة 3 + GRM : سلبي	مصل المجموعة 2 + GRM : سلبي	نتائج اختبارات تلكد الكريات الحمراء (أسبوع بعد التميميع)

نلاحظ أن تلكد الكريات الحمراء ( استجابة مناعية ) لا يحدث إلا بوجود الكريات اللمفاوية B و t، نستنتج إذن أن الخلايا المناعية المعنية بالتعاون هي الكريات اللمفاوية B و T.

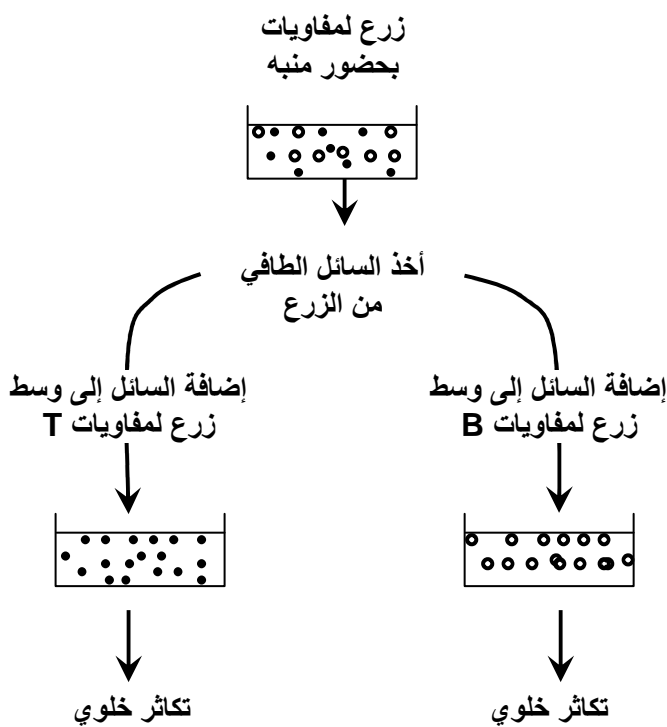
### ج - استنتاج:

توجد جل الكريات اللمفاوية B في حالة خمول، ولا تصبح نشيطة إلا بعد تعرفها على مولد المضاد النوعي. ويتطلب هذا التنشيط تعاوننا بين اللمفاويات B و T والخلايا العارضة لمولد المضاد CPA كالبعميات الكبيرة.

### ② موقع وآليات التعاون بين الخلايا المناعية:

أ - الكشف عن تدخل الوسائط المناعية: أنظر الوثيقة 1 لوحة 13.

#### اللوحة 13



الوثيقة 1: الكشف عن تدخل الوسائط الكيميائية في التعاون بين الخلايا المناعية.

نزرع لمفاويات T، مأخوذة من شخص سليم، بحضور مواد منبهة تلعب دور مولدات المضاد. نأخذ السائل الطافي للزرع، ثم نضيفه إلى وسط زرع، الأول به لمفاويات T، والثاني به لمفاويات B.

بين التحليل الكيميائي للسائل الطافي، وجود مادة كيميائية (الأنترلوكين 2)، كما بين التحليل الخلوي للمفاويات، أن الكريات اللمفاوية التي تفرز الأنترلوكين 2 هي T<sub>4</sub>.

انطلاقاً من هذه المعطيات استنتج كيفية التعاون بين الخلايا المناعية المتدخلة.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

إن تكاثر اللمفاويات يرمز إلى تسبب استجابة مناعية، باستثمار هذا المعطى يمكنك القول أن تكاثر اللمفاويات سببه مواد كيميائية توجد في السائل الطافي من الزرع. هذه المواد تم إفرازها من طرف الخلايا المناعية بوجود العنصر المنبه، وهو مولد المضاد.

هذه المواد المنشطة للمفاويات B تشكل الوسائط المناعية، وهي أساسية في التواصل بين مختلف الخلايا المتدخلة في الاستجابة المناعية.

نستنتج من هذا التحليل أن الاستجابة المناعية الخلوية تنتج عن عدة عمليات تساهم فيها كل من البعميات الكبيرة ( مستقبلية للعنصر الغريب و عارضة لمحدداته المستضادية )، و LT<sub>4</sub> (مرسلة للوسائط المناعية) و LB (منفذة للاستجابة).

ب - آلية التعاون بين الخلايا المناعية: أنظر الوثيقة 1 لوحة 13.

تعتبر العقد اللمفاوية ملتقى المسلكين الدموي واللمفاوي، ومكان اتصال الخلايا اللمفاوية ( أنظر الوثيقة 2 لوحة 13 ). وهكذا تلتقي الكريات اللمفاوية والخلايا العارضة لمولد المضاد (CPA) في أقرب عقد



لمفاوية لمكان الخمج. لتتم عملية الانتقاء اللممي للكريات اللمفاوية النوعية لمولد المضاد، (أنظر الوثيقة 3 لوحة 13)

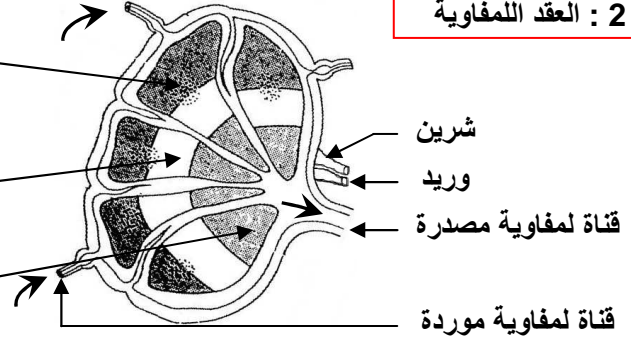
### اللوحة 13

الوثيقة 2 : العقد اللمفاوية

منطقة قشرية غنية بالمفاويات LB، وتضم جريبات أولية بها لمفاويات LB. بعد الاتصال بمولد المضاد تتحول هذه الجريبات إلى جريبات ثانوية حيث تتكاثر اللمفاويات LB.

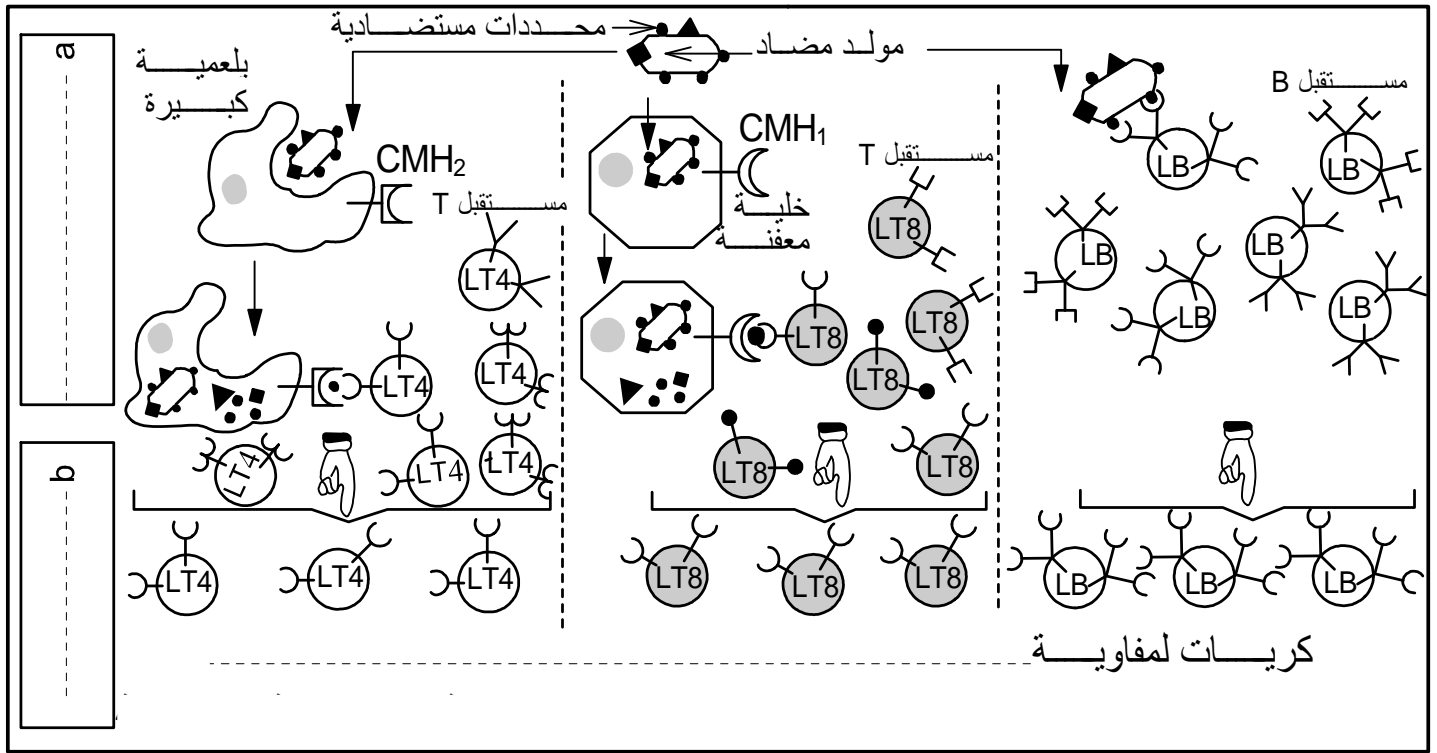
منطقة جار قشرية غنية بالمفاويات LT، والخلايا العارضة CPA

منطقة نخاعية تضم لمفاويات LB ولمفاويات LT وبلعميات كبيرة وبلزميات، كما تنطلق منها العروق اللمفاوية المصدرة.



### اللوحة 13

الوثيقة 3 : الانتقاء اللممي خلال الاستجابة المناعية النوعية



تتم بلعمة مولد المضاد بواسطة البلعميات الكبيرة التي تجزئه إلى ببتيدات. فتلتحم الببتيدات مع CMH-II ويعرض المركب ببيتيد - CMH-II على سطح الخلايا العارضة (CPA). تتعرف LT<sub>4</sub> على هذا المركب عن طريق التماس المباشر (تعرف ثنائي). تفرز CPA الأنترلوكين IL-1 الذي يحث LT<sub>4</sub> على التفريق إلى لمفاويات مساعدة TH. تفرز هذه الأخيرة مجموعة من السيتوكينات تنشط CPA وLB النوعية وLT<sub>8</sub> النوعية.

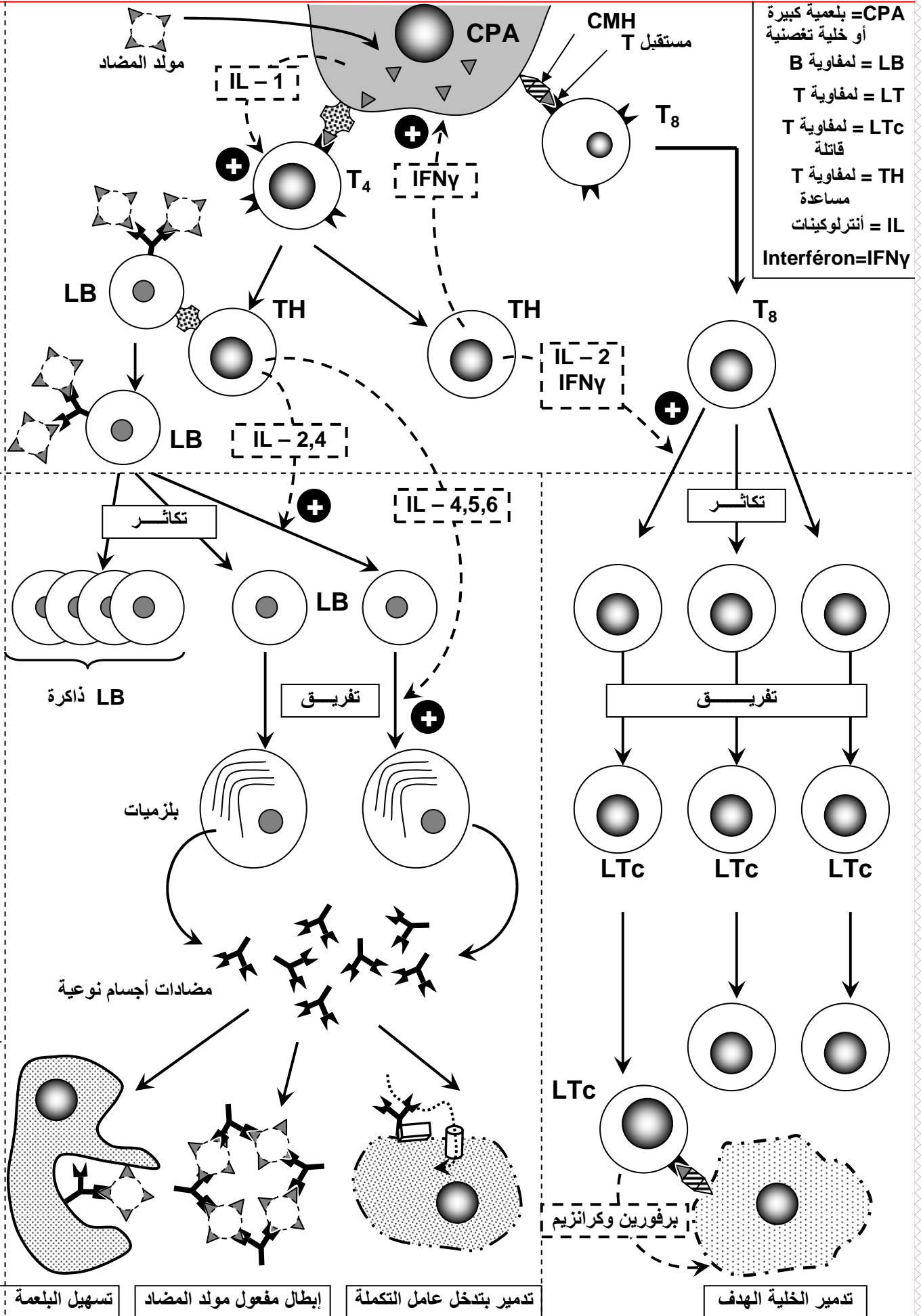
### IV - حصيلة تركيبية لمراحل الاستجابة المناعية:

أول معطيات الوثيقة 1 لوحة 14 إلى نص يلخص مختلف مراحل الاستجابة المناعية

1 طور التحريض أو الحث  
تعرف مولد المضاد والانتقاء اللممي

2 طور التضخيم  
التوسع اللممي وتفریق المفاويات

3 طور التنفيذ



☑ تتدخل الاستجابة المناعية عبر آليات متنوعة ومتراصة ومتكاملة فيما بينها وتتم عبر مراحل هي:

### ★ الحث أو التحريض L'induction:

عند تسرب مولد مضاد إلى الجسم يصل إلى أقرب عقد لمفاوية، حيث تتعرف عليه لمفاويات نوعية LT و LB (انتقاء لمي)، كما تعرض أجزاؤها بواسطة جزيئات CMH-II للخلايا العارضة لمولد المضاد.

تتعرف اللمفاويات T4 النوعية على المركب ببيتيد - CMH، وبعد تنشيطها تتحول إلى لمفاويات TH مفرزة لسيتوكينات.

### ★ التضخيم Amplification:

تحت تأثير السيتوكينات المحررة من طرف TH المنتقاة، تتكاثر اللمفاويات T8 المنتقاة وتتفرق إلى LTc، كما تتكاثر اللمفاويات B المنتقاة وتتفرق إلى بلزميات مفرزة لمضادات أجسام نوعية.

### ★ التنفيذ Effectrice:

تهدم LTC القاتلة الخلايا الهدف (المعفنة) بتركيب وإفراز البيروفورين والكرانزيم المؤديان إلى الانتحار الخلوي Apoptose. أما مضادات الأجسام فتبطل مولدات المضاد وتسهل البلعمة، كما ينشط المركب المنيع عامل التكملة.

## 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: أنظر الوثيقة 1 الوثيقة 2 لوحة 1

الوثيقة 1 : تطعيم الجلد عند الإنسان

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 1 )، إلا أنه يدمر بعد 12 يوما ( رفض الطعم ) ( الشكل 2 ).  
حلل هذه المعطيات ثم اقترح تفسيراً لرد فعل الجسم اتجاه الطعم.

اللوحة 1



الشكل ب

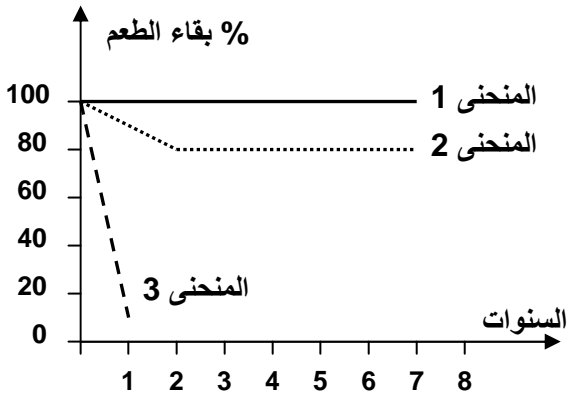


الشكل أ

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

اللوحة 1

الوثيقة 2 : تطور نسبة بقاء الطعم في حالات مختلفة:



في حادثة بأحد المطاعم المدرسية أصيب ثلاث أطفال بحروق جلدية عميقة ولمعالجة هذه الإصابات أنجزت العمليات الجراحية التالية:  
- 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.

- 1) ما قد يكون العامل المحدد في قبول أو رفض الطعم ؟
- 2) ماذا تستنتج من هذه الملاحظات ؟

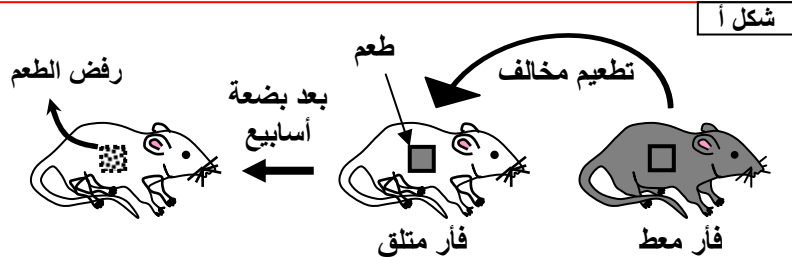
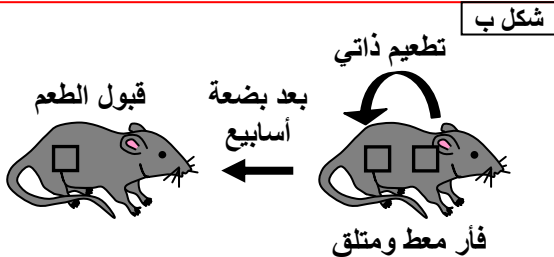
• يتبين من الوثيقة 2 لوحة 1 أن نسبة قبول الطعم (Greffon) تصل إلى 100 % عندما تكون هناك قرابة دموية قوية بين المعطي والمتلقي، بينما تنخفض هذه النسبة إلى أن تنعدم في حالة غياب القرابة بين المعطي والمتلقي.

توحي هذه النتائج بوجود فصائل نسيجية groupes tissulaires على غرار الفصائل الدموية، أي وجود هي التي تحدد مدى تلاؤم الأنسجة عند التطعيم، أي هي المحددة للذاتي .

اللوحة 1

ب - تجارب التطعيم عند الفأر: أنظر الوثيقة 3 لوحة 1.

الوثيقة 3 : تعطي هذه الوثيقة تجارب التطعيم الذاتي والتطعيم المخالف عند الفئران. أول هذه المعطيات التجريبية ، ثم استنتج.

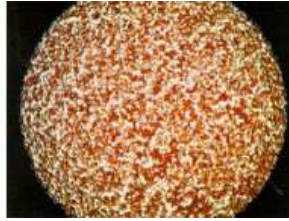
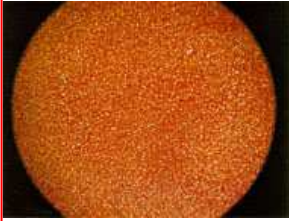


تبين تجربة التطعيم عند الفأر أنه إذا كان المعطي والمتلقي هو نفس الجسم يتم قبول الطعم، لكن إذا كان المعطي والمتلقي ينتميان لسلاطين مختلفتين، فإنه يتم رفض الطعم. وتسمى هذه الاستجابة (استجابة الرفض) الاستجابة المناعية *réponse immunitaire*. نستنتج أن قبول أو رفض الطعم يتعلق بطبيعة المادة الوراثية للمعطي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

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

الوثيقة 4 : الكشف عن التلاؤم بين الفصائل الدموية

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.  
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.  
انطلاقاً من هذه المعطيات استخرج الشروط اللازمة أثناء تحاقن الدم، والمشاكل المطروحة اثر عدم احترامها.



خلط دميين متلائمين  
عدم حدوث اللكد

خلط دميين غير متلائمين  
حدوث اللكد

يتبين من معطيات هذه الوثيقة أن تحاقن الدم يستلزم وجود تلاؤم بين فصيلة المعطي والمتلقي. وفي حالة غياب التلاؤم يحدث لكذ 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، فتقارب 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:

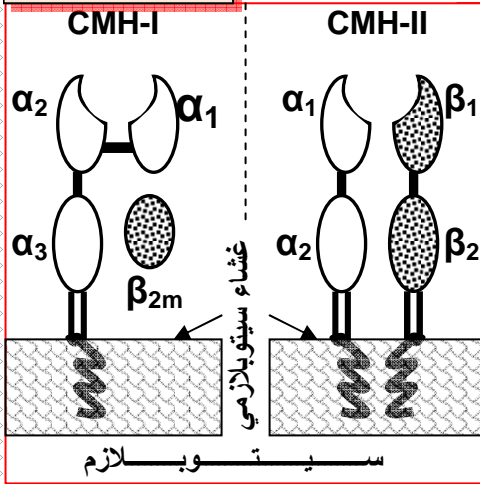
#### a - المحددات الجزيئية للذاتي: أنظر الوثيقة 5 لوحة 1.

الوثيقة 5 : الطبيعة الجزيئية للمركب الرئيسي للتلاؤم النسيجي :

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 ب **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 )  
بعد إعطاء عناصر هذه الوثيقة، قارن بين جزيئات **CMH-I** و **CMH-II** واربط العلاقة بينهما وبين رفض الطعم.

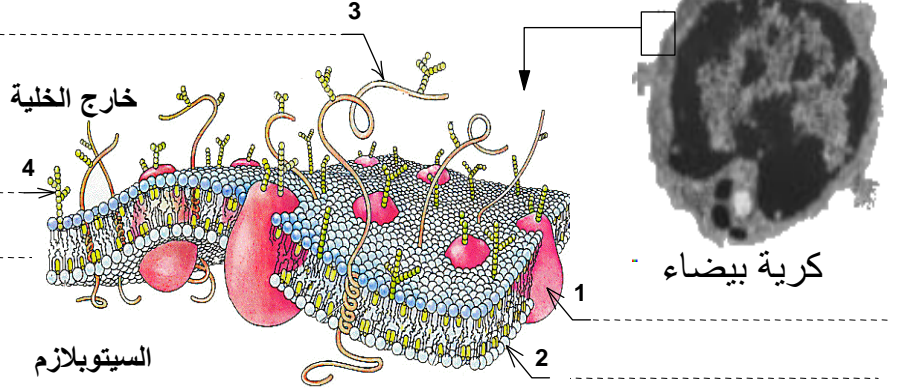
واسمات الذاتي هي عبارة عن بروتينات سطحية توجد على غشاء جميع الخلايا المنواة. وتحدد هذه البروتينات الفصائل النسيجية، لدى نطلق عليها مصطلح المركب الرئيسي للتلاؤم النسيجي **CMH (Complexe majeur d'histocompatibilité)** .

## اللوحة 2



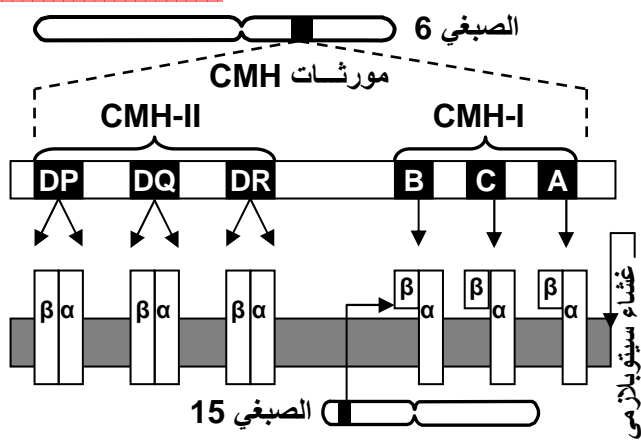
نموذج البنية الجزيئية للغشاء السيتوبلازمي

الوثيقة 1 : الواسمات الرئيسية للذاتي.



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

## اللوحة 2



الوثيقة 2:

تتحكم في تركيب بروتينات CMH عند الإنسان أربع مورثات محمولة على الصبغي 6. ويشار لها بالحروف: A, B, C, D. ولهذه المورثات ثلاث خصائص أساسية:

- توجد على شكل عدة حليلات:
- ( 72 DP , 49 DQ , 199 DR , 188 B , 63 C , 82 A ) .
- هذه الحليلات متساوية السيادة .
- المورثات مرتبطة. ( أنظر الرسم التفسيري أمامه )

يتحكم في تركيب CMH-I المورثات A و B و C .  
يتحكم في تركيب CMH-II المورثات DP و DQ و DR .

انطلاقاً من هذه المعطيات فسر أصل التنوع الكبير في جزيئات CMH بين الأفراد.

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 تركيبية من الحليلات مكونة من 8 حليلات تكاد تكون فريدة من نوعها. و يرمز لها على الشكل التالي:

$$A_x B_y C_t D_z$$

$$A_x B_y C_t D_z$$

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 التوأمين 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.

### اللوحة 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.

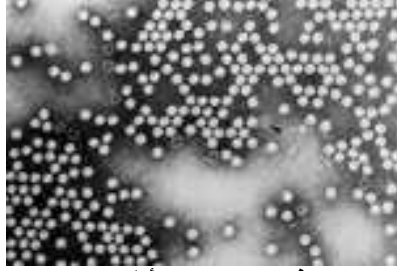
### III - دور CMH في تمييز الذاتي:

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

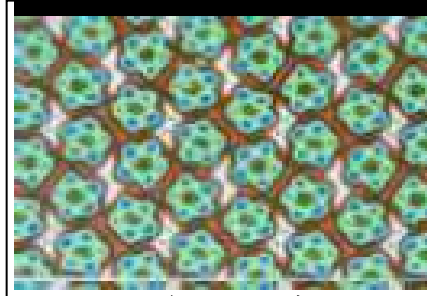
#### الذاتي

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

**C** Virus de la poliomyélite



فيروس شلل الأطفال



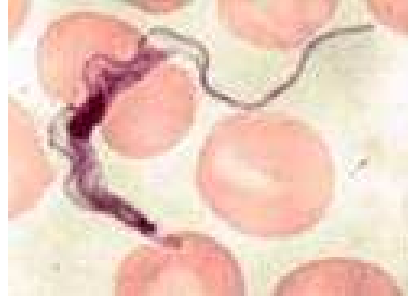
**B** سمين تفرزه بعض البكتيريا ويسبب تسمم الدم

**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 نقلا عن مجلة La recherche بتصرف

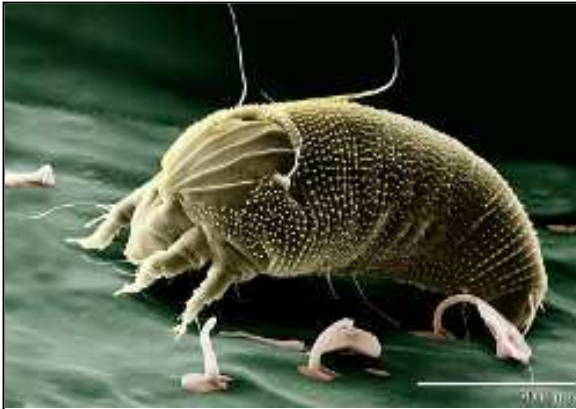
**E** Trypanosome



حيوان أولي مسبب لحمى المستنقعات



**D** فطر مجهري يسبب فطار تناسلي Candidas albicans



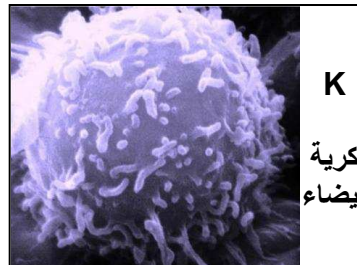
**H** القرادية المكونة لغبار المنازل



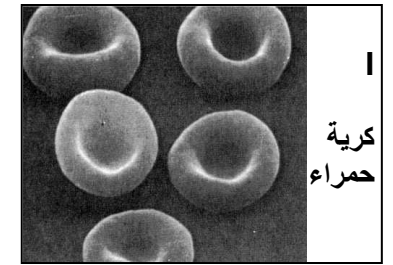
**G** القرادية المسببة للجرب Sarcoptes scabiei



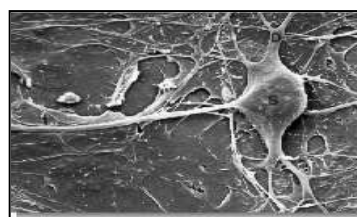
**M** خلايا الطعم عند زرع الجلد أو الأعضاء



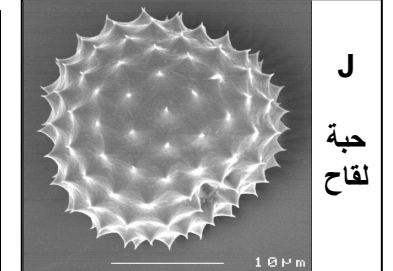
**K** كرية بيضاء



**I** كرية حمراء



**L** خلية عصبية



**J** حبة لقاح



## 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 سميات **Toxines** و هي سموم قوية تنتشر في الجسم و تؤدي إلى هلاكه.
- مثال : بكتيريا الكزاز.....

★ الحمأة **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 بيبتيديات، يرتبط كل بيبتيدي بجزيئة **CMH** و يهاجر المركب بيبتيدي - **CMH** إلى سطح الخلية ، وهكذا تعرض الخلايا باستمرار محتواها البيبتيدي مما يمكن من حراسة مناعية :

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

★ إذا كانت البيبتيديات 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 البيبتيدي 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 جزينات CMH في عرض بيبتيدات الذاتي وغير الذاتي. بعد تحديد مختلف عناصر الوثيقة، علق على هذه المعطيات مبرزاً دور جزينات CMH في كل حالة.

<p>كريمة لمفاوية</p> <p>الحالة 1: ذاتي عادي</p>	
<p>كريمة لمفاوية</p> <p>الحالة 2: ذاتي مغير نتيجة طفرة</p>	
<p>كريمة لمفاوية</p> <p>الحالة 3: ذاتي مغير نتيجة تسرب فيروسي</p>	

## الفصل الثالث

# اضطرابات الجهاز المناعي

**مقدمة:** قد يصاب الجهاز المناعي ببعض الاضطرابات، يمكن أن تظهر في شكل ردود فعل مفرطة تنتج عنها أمراض كالأرجيات، وقد يتمثل الخلل في قصور مناعتي وقد يضطرب الجهاز المناعي بشكل يجعله يدمر ما هو ذاتي.

فكيف تحصل هذه الاضطرابات ؟  
وكيف يمكن وقاية الجسم من بعضها ؟  
وهل توجد وسائل لعلاج بعضها ؟

## I - الاستجابة الأرجية: L'allergie

### ① مفهوم الاستجابة الأرجية :

أ - أمثلة للاستجابات الأرجية: أنظر الوثيقة 1 لوحة 1.

### اللوحة 1

الوثيقة 1: بعض الاستجابات المصنفة ضمن الأرجيات

نوع الاستجابة الأرجية	المؤرج	موقع تأثيره	أعراض الاستجابة الأرجية
التهاب مخاطية الأنف Rhinites Rhume = زكام الحشائش des foins	حبوب اللقاح ، غبرة المنازل ، زغب الحيوانات ، القراديات .	المخاطة الأنفية La muqueuse nasale	العطس الأرجي ، الاحتقان الأنفي، إفرازات مخاطية مفرطة ، عسر تنفسي.
الربو الأرجي L'asthme	حبوب اللقاح ، غبرة المنازل ، زغب الحيوانات ، القراديات	مخاطة القصبات الهوائية	عسر تنفسي ( زفير وشهيق صافرين )، تقلصات تشنجية للقصبات الهوائية الرئوية.
الأكزيمة الأرجية L'eczéma allergique	مواد كيميائية ، أغذية ، أدوية	الجلد أو الدم	صفائح حمراء منتفخة بعض الشيء ومقشرة.
الشري الأرجي L'urticaire allergique	مواد كيميائية ، أغذية ، أدوية	الجلد أو الدم	نتوءات وردية طافية على سطح الجلد. انتفاخ مخاطة العين والمسالك الهوائية العليا.
الاستجابة اللاواقنية = الصدمة اللاواقنية Le choc anaphylactique	سموم بعض الحشرات ، أدوية	الدم	التهابات تصيب مناطق مختلفة من الجلد، هبوط مفاجئ في الضغط الدموي، التهاب الحبال الصوتية مما يؤدي إلى انسداد المسالك التنفسية. الموت المفاجئ 20 إلى 30 دقيقة بعد حقن المؤرج.

ما هي الأعراض العامة المشتركة بين كل هذه الاستجابات ؟ ماذا تمثل كل هذه الأعراض ؟

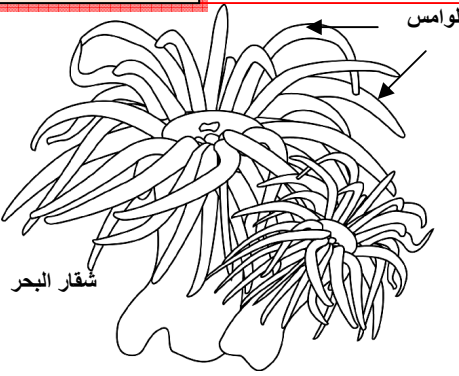
عندما يستنشق الأشخاص الأرجيون عناصر مؤرجة، تظهر عليهم فوراً أعراض مرضية نذكر منها: التدميع، العطس، السعال، السيلان الأنفي، تضيق المسالك الهوائية مما يسبب عسر تنفسي. ويمكن لنفس المؤرج أن يسبب استجابات أرجية مختلفة حسب موقع تأثيره ( الجهاز التنفسي، الهضمي، الدم . . الخ).

## ب - تعريف الاستجابة الأرجية:

الأرجيات أمراض شائعة تصيب أكثر من 10% من السكان، وتكون ناتجة عن دخول عناصر أجنبية غير ممرضة إلى الجسم، وتسمى هذه العناصر بالمؤرجات Les allergènes، وتحدث هذه المؤرجات استجابات مناعية مفرطة تسبب في ظهور الأرجيات. وتسمى الاستجابات المناعية بالاستجابة الأرجية.

## ② خصيات الاستجابة الأرجية : أنظر الوثيقة 2 لوحة 1.

### اللوحة 1



### الوثيقة 2 : الكشف عن الصدمة اللاواقائية

في سنة 1920 قام العالمان Richet و Portier بحقن كلب بكمية  $0.1\text{cm}^3$  من هريس لوامس شقار البحر، لم يلاحظ العالمان أي مضاعفات لدى الكلب، لكن بعد 22 يوما، أعيدت نفس التجربة، ومباشرة بعد حقنه بنفس المستخلص، انهارت قوى الكلب وهبط ضغطه الشرياني واختنق ومات بعد 25 دقيقة. كان العالمان ينتظران أن يكون الكلب قد منع ضد سم شقار البحر لكن العكس هو الذي وقع.

1 - ماذا تمثل الأعراض الملاحظة خلال هذه التجربة ؟  
2 - ما هي العناصر المحدثة لهذه الاستجابات؟ ماذا تسمى ؟  
3 - ماذا تستخلص من معطيات هذه التجربة ؟

(1) تمثل الأعراض الملاحظة خلال هذه التجربة استجابة مناعية مفرطة، تسمى استجابة أرجية.  
(2) العناصر المحدثة لهذه الأعراض هي هريس لوامس شقار البحر، وتسمى هذه العناصر بالمؤرجات.

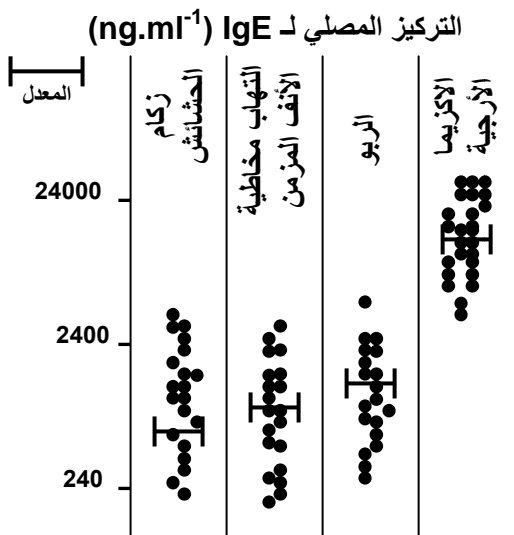
(3) نلاحظ أنه عند الحقن الأول للمؤرج لم تظهر أعراض الاستجابة الأرجية عند الكلب، لكن عند الحقن الثاني للمؤرج ظهرت أعراض الاستجابة اللاواقائية عند الكلب.

نستنتج أن الاستجابة الأرجية لا تظهر في أول اتصال بالمؤرج، بل تظهر في الاتصال الثاني بالمؤرج وما بعده. لذلك تسمى مرحلة الاتصال الأول بالمؤرج بالمرحلة التحسيسية sensibilisation يصبح بعدها الشخص محسسا، فإذا تعرض مرة ثانية لنفس المؤرج، تحدث الاستجابة الأرجية، فتسمى هذه المرحلة بمرحلة الحساسية المفرطة الفورية. Hypersensibilité retardée.

## ③ آلية الاستجابة الأرجية :

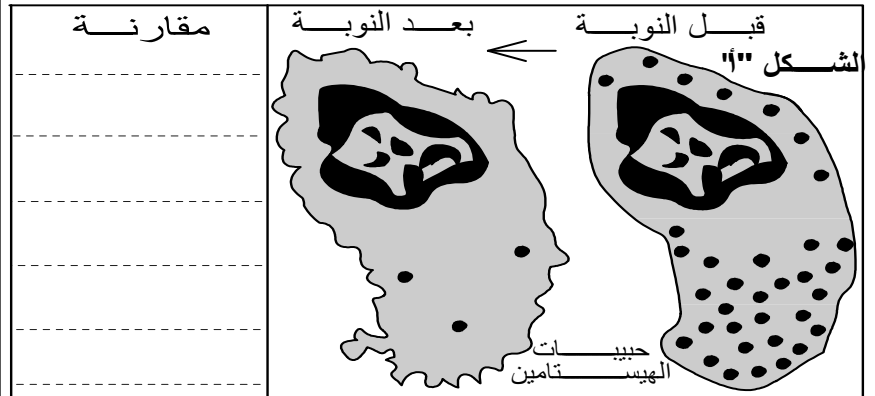
### أ - العناصر المتدخلة في الاستجابات الأرجية: أنظر الوثيقة 3 لوحة 1.

### اللوحة 1



### الوثيقة 3:

يمثل الشكل "أ" من الوثيقة صورة مجهرية لخلية بدينة قبل نوبة أرجية وبعدها ويعطي الشكل ب، تركيز مضادات الأجسام من الصنف IgE في مصلى أشخاص بالغين مصابين ببعض الأرجيات. ماذا يمكنك استخلاصه من خلال هذه الوثائق إذا علمت أن التركيز العادي لـ IgE يبلغ حوالي  $100\text{ ng/ml}$  في مصلى شخص بالغ؟



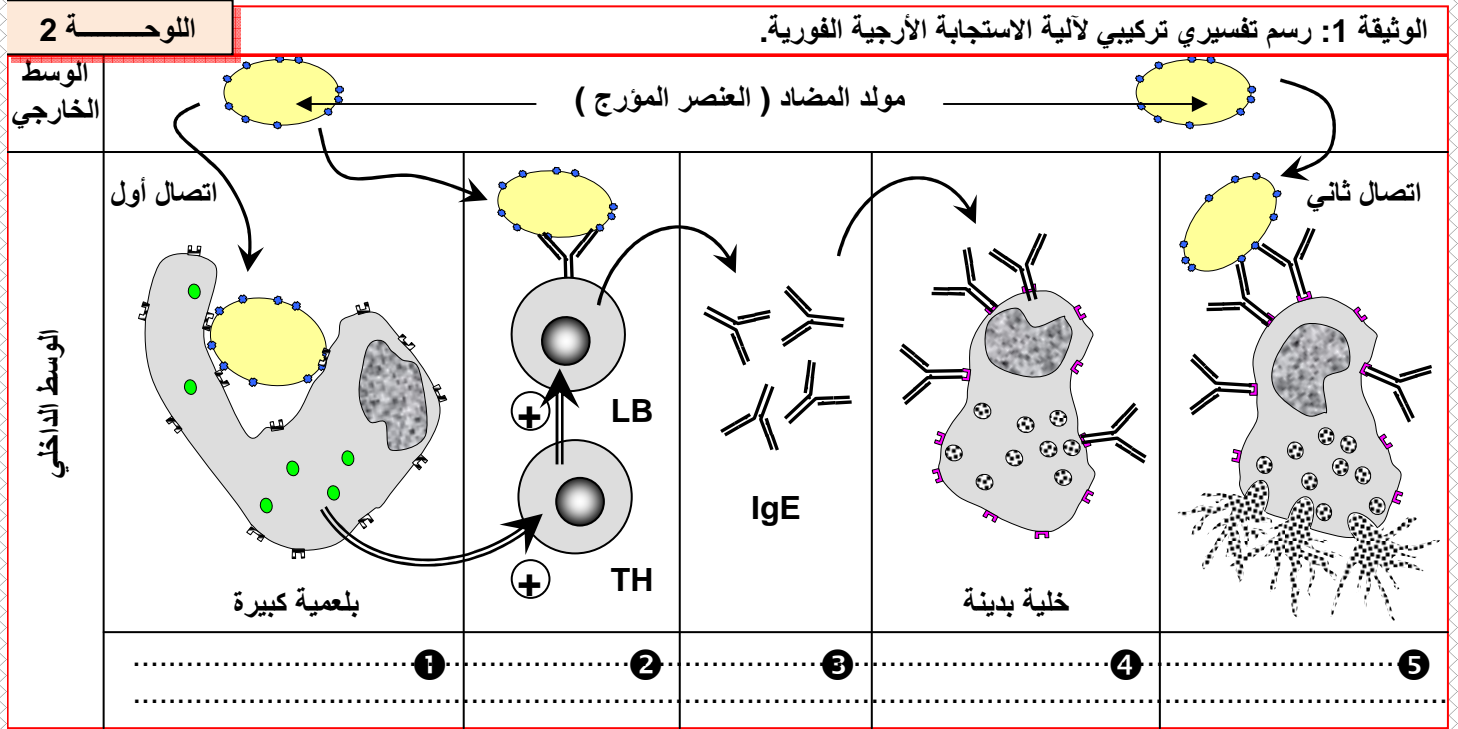
★ نلاحظ أنه عند الأشخاص الأرجيين، قبل النوبة الأرجية تكون الخلية البدينة غنية بالحبيبات الغولجية المحتوية على الهيستامينات. وبعد النوبة الأرجية نلاحظ اختفاء هذه الحبيبات الغولجية.

نستنتج إذن أن الخلية البدينة تتدخل في الاستجابة الأرجية، وذلك بإفرازها لمادة الهيستامين.

★ يلاحظ في مصّل الأشخاص المحسّسون لمؤرّج معين ارتفاعاً في نسبة IgE، حيث تصل عند بعض الأشخاص الأرجيين إلى 2400 ng/ml بينما لا تتعدى هذه النسبة 100ng/ml عند الأشخاص العاديين .

★ يتبين من هذه الملاحظات أن هناك علاقة بين الاستجابة الأرجية وإزالة تحبب الخلايا البدينة (العمادية) وإفراز الكريوتين المناعي IgE. وقد بينت دراسات أخرى أن مضاد الأجسام النوعي للمؤرّج يثبت على غشاء الخلايا البدينة فيجعلها تفرز الهيستامين المسؤول عن ظهور أعراض الأرجية.

## ب - مراحل الاستجابة الأرجية: أنظر الوثيقة 1 لوحة 2.



### a - المرحلة التحسيسية :

عندما يتعرض الجسم لمؤرّج معين تستقبله البلعميات الكبيرة التي تقوم ببلعمته و تعرض محدداته المستضادية التي تتعرف عليها الكريات اللمفاوية T4 التي تقوم بتنشيط الكريات اللمفاوية B النوعية للمؤرّج فتتحول إلى بلزميات تفرز مضاد الأجسام IgE النوعي للمؤرّج. يهاجر IgE إلى مختلف الأنسجة التحلدية و التحمخاطية حيث يرتبط بالخلايا البدينة، كما يهاجر إلى الدم حيث يرتبط بالقعدات فيصبح الجسم محسّساً.

### b - مرحلة الحساسية المفرطة الفورية:

عندما يتعرض الجسم مرة ثانية لنفس المؤرّج، يثبت هذا الأخير على IgE، مما يسبب في تفرغ حويصلات الخلايا البدينة للهيستامين، وذلك على مستوى الأنسجة المصابة فيقع التهاب الأنسجة المحلية وظهور أعراض الاستجابة الأرجية. و عند وصول المؤرّج إلى الدم يثبت على IgE المرتبط بالقعدات فتفرز الوسائط الالتهابية في الجسم كله مما يسبب الصدمة اللاوقائية.

### c - مرحلة الحساسية المفرطة المتأخرة :

تظهر الاستجابة الأرجية من جديد بعد 24 إلى 48 ساعة بعد الإصابة الأولى حيث يعمل الهيستامين المفرز من طرف الخلايا البدينة بجذب القعدات والحمضات إلى مكان تواجد المؤرّج، فيرتبط المؤرّج

بـ IgE المثبت على سطح القعدات والحمضات فتفرز الهيستامين الذي يعمل على ظهور أعراض الاستجابة الأرجية من جديد، كما يعمل على جذب قعدات وحمضات جديدة مما يجعل أعراض النوبة الأرجية تستمر وتشتد.

## II - قصور الجهاز المناعي ( السيدا ) :

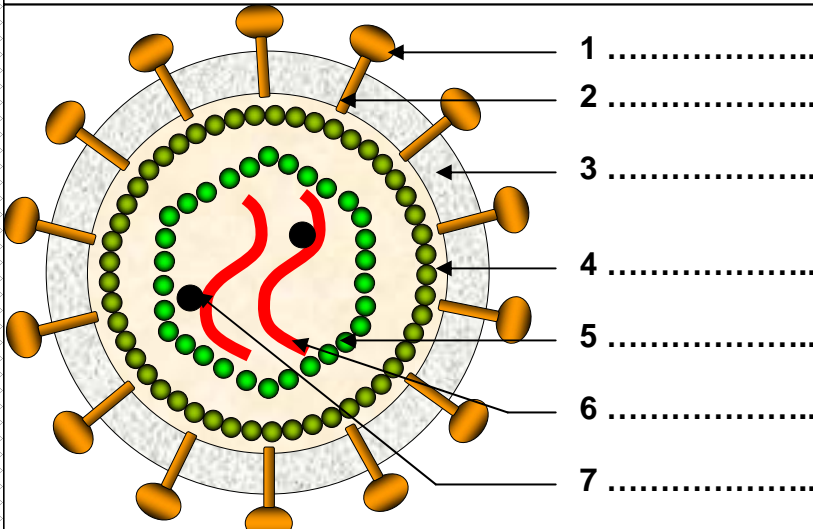
### ① تعريف المرض :

يعرف داء فقدان المناعة المكتسبة بالسيدا وهو اسم من أصل فرنسي SIDA مشتق من العبارة Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis وهو مرض ناتج عن قصور مناعي داء القصور وتسبب فيه حمة أطلق عليها اسم VIH مشتقة من العبارة **Virus d'Immunodéficience Humaine** وهي حمة تقضي على الخلايا المناعية فتضعف بذلك الجهاز المناعي، لتصبح بذلك أبسط الأمراض فتاكة بالجسم.

### ② بنية حمة VIH : أنظر الوثيقة 2 لوحة 2.

#### اللوحة 2

#### الوثيقة 2 : بنية حمة VIH



الشكل ب : رسم تخطيطي تفسيري لبنية حمة VIH

الشكل أ : تجسيد للبنية الجزيئية لحمة VIH

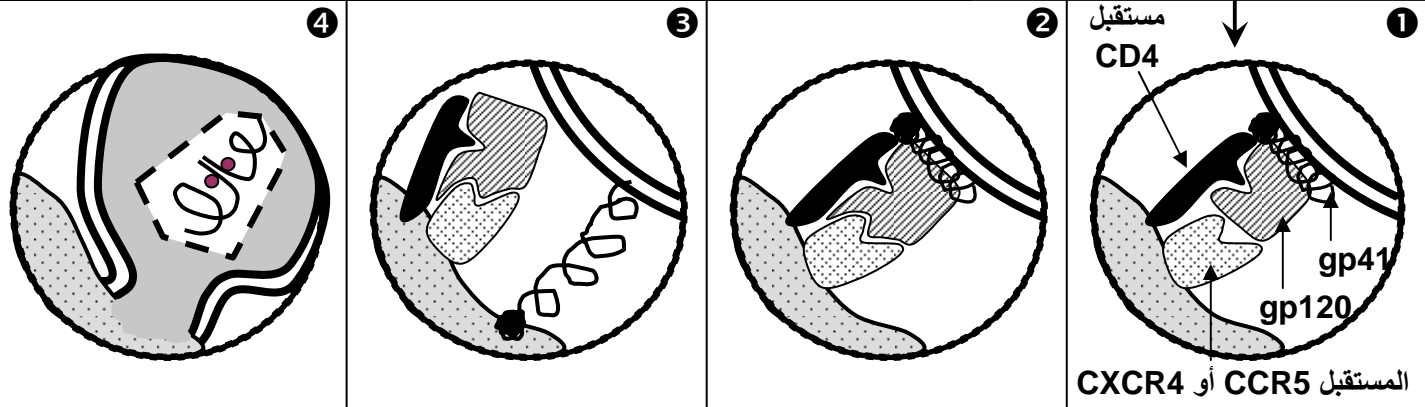
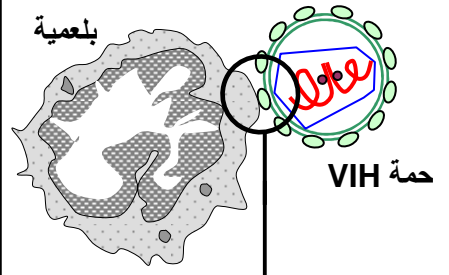
لقد بينت الملاحظة بالمجهر الالكتروني وملاحظات أخرى أن حمة VIH تتكون من العناصر التالية :

- ❖ غشاء خارجي كروي الشكل يشبه الغشاء السيتوبلازمي ( طبقتين من الفوسفوليبيدات )، تتخلله جزيئات بروتينية - سكرية (كليكو- بروتينات gp = Glycoprotéines). يسمى جزئها الخارجي gp 120 ( = 120 الكتلة المولية ) ويسمى الجزء الضمغشاني gp 41 . تتجمع gp 120 مع gp 41 لتكون شوكة ( Spicule ).
- ❖ قالب ( Matrice ) يكون تحت الغشاء وهو كروي الشكل، مكون من بروتين يرمز له بـ p17.
- ❖ نواة الحمة أو الكبسيدة ( Capside ) تكون على شكل مخروط مبتور القمة، مكون من بروتين p24. وبداخله خيطان من ARN، تلتف حولها جزيئات من أنزيم يسمى الناسخ العكسي ( Transcriptase inverse ).

### ③ آلية تعرف حمة VIH الخلية الهدف : أنظر الوثيقة 1 لوحة 3.

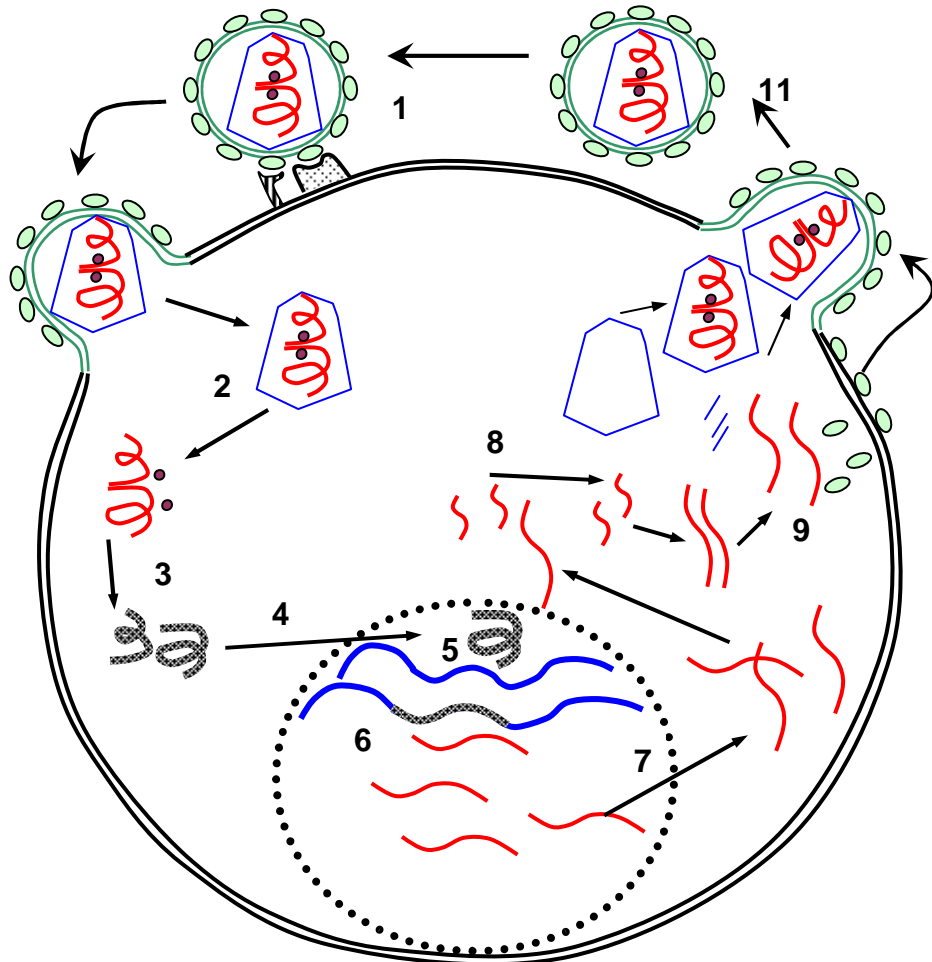
تعتبر جزيئة CD<sub>4</sub> المستقبل الأساسي لحمة VIH، حيث يوجد بينها وبين البروتين gp120 الحموي تكامل وتالف كبيران. توجد جزيئات CD<sub>4</sub> بكثافة كبيرة على سطح اللمفاويات T<sub>4</sub> الناضجة، وبكثافة أقل على سطح الوحيدات والبلعميات الكبيرة والخلايا التغصنية. وهكذا فكل الخلايا التي تحتوي على CD<sub>4</sub> تكون قابلة للتعفن بحمة VIH.

عندما تهاجم حمة VIH بلعمية كبيرة أو كرية لمفاوية T، فإنها تثبت أولا بواسطة بروتينات الغشاء gp120 على مستقبلين: المستقبل CD4 والمستقبل CCR5 أو CXCR4. يتعرف أحد موقعي البروتين gp120 الجزئية CD4 ويثبت عليها ①، يكشف هذا التفاعل عن الموقع الثاني الذي كان محجوبا، والذي يثبت على المستقبل CCR5 أو CXCR4 ②. يوفر هذا التفاعل الثنائي تماسا ضيقا بين الحمة والخلية، ثم ينتشر البروتين gp41 الذي كان محجوبا من طرف gp120 ③. يؤدي gp41 إلى تثبيت والتحام الأغشية ④، وبذلك يحقن محتوى الحمة داخل الخلية.



④ الدورة الاستنساخية لحمة VIH: أنظر الوثيقة 2 لوحة 3.

تبدأ عدوى فيروس السيدا عندما يرتبط الفيروس بالسطح الخارجي لخلية T4 وبالضبط المستقبل CD4. يتم حقن بروتينات لب الحمة مع ARN. يقوم الناسخ العكسي بتحويل ARN الحموي إلى ADN (لدى يسمى HIV فيروس قهقري Retrovirus). يتضاعف ADN ويرحل إلى النواة فيندمج مع ADN الخلية T4. وقد يستمر الفيروس كامنا دون أية بادرة تدل على وجوده. وبدلا عن ذلك فإنه قد يجند الآليات الخلوية لتنسخ جيناته إلى ARN ثم لترجم إلى بروتينات حموية قصد تشكل حمات جديدة، تتبرع من الخلية، فتمضي للتطفل على خلايا T4 جديدة.



- ..... = 1
- ..... = 2
- ..... = 3
- ..... = 4
- ..... = 5
- ..... = 6
- ..... = 7
- ..... = 8
- ..... = 9
- ..... = 10
- ..... = 11

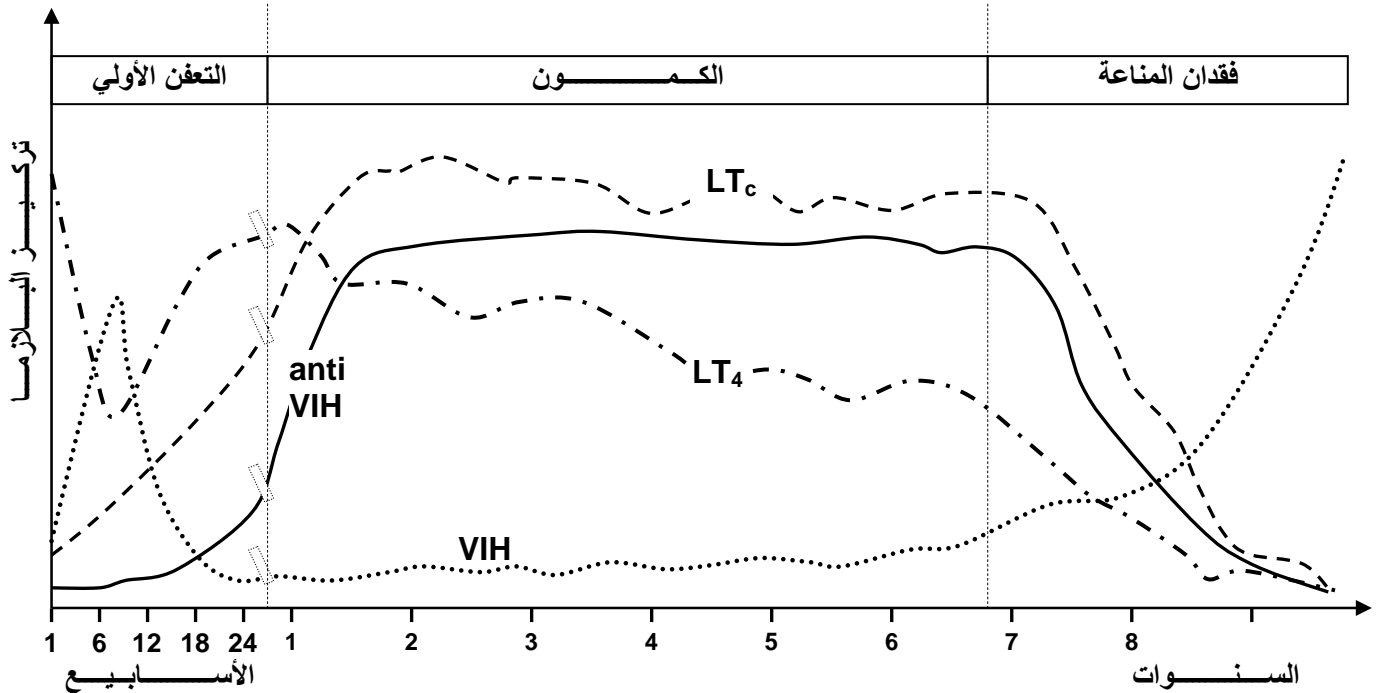
يتجلى تطفل حمة VIH على اللمفاويات T<sub>4</sub> في دخول ARN الحمة إلى الخلية الهدف وحثها على تركيب ADN الحموي بواسطة النسخ العكسي، ليندمج ضمن الذخيرة الوراثية للخلية ويعمل على نسخ ARNm الحموي الذي يتدخل في تركيب بروتينات الحمة، فتتشكل بذلك حمات جديدة تحرر خارج الخلية المعفنة بواسطة ظاهرة التبرعم.

**ملاحظة:** خلال النسخ العكسي، يرتكب الناسخ العكسي خطأ بعد إدراج كل 2000 نيكليوتيد مسببا ظهور طفرات على صعيد الجينوم الحموي، الشيء الذي يساعد هذا الأخير على الإفلات من المراقبة المناعية بالمضادات النوعية.

#### ⑤ مراحل مرض السيدا : أنظر الوثيقة 1 لوحة 4.

#### اللوحة 4

الوثيقة 1 : تطور تركيز كل من LT<sub>c</sub> و LT<sub>4</sub> و حمة VIH ومضادات الأجسام ( anti - VIH )، في جسم شخص إيجابي المصل بالنسبة لحمة السيدا. حل المبيان واستخرج تأثير الإصابة بحمة VIH في العناصر المتدخلة في الاستجابة المناعية.



#### أ - من السلبية المصلية إلى الايجابية المصلية:

تدخل حمة VIH إلى الجسم إما عبر الدم أو المخاطات وخصوصا منها التناسلية. فتستقر أولا في الخلايا التغصنية للمخاطات، ومنها إلى الدم، فننتكلم عن مرحلة التعفن الأولي، التي تتميز بحمى وعباء وانتفاخ العقد اللمفاوية على مستوى العنق أو تحت الساعدين. تدوم هذه المرحلة بضعة أسابيع قبل أن تختفي بعد أن يكون الجسم قد بدأ في إنتاج مضادات أجسام نوعية لحمة VIH. فنقول عن الشخص أنه أصبح إيجابي المصل ( Séropositif ).

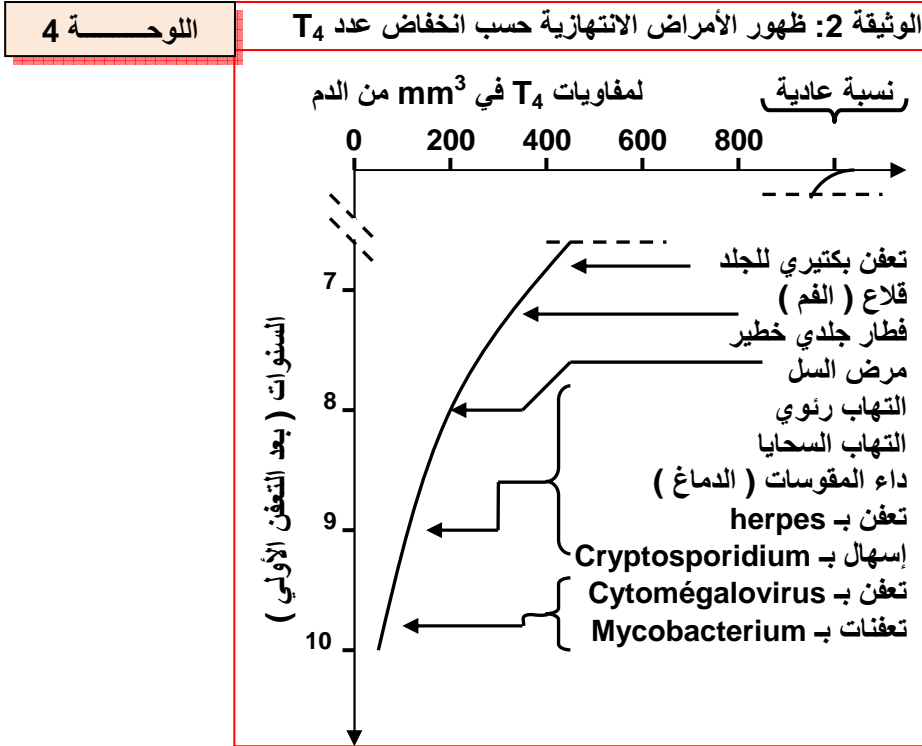
#### ب - مرحلة الكمون: Phase de latence

تدوم هذه المرحلة عدة سنوات، لا تظهر خلالها أي أعراض عند الشخص المصاب رغم كونه حاملا لحمة VIH. يفقد الجسم العديد من الكريات اللمفاوية T<sub>4</sub>، حيث يتضاءل عددها فتحذف بذلك وظيفتها التنشيطية، الشيء الذي يؤثر في وظيفة T<sub>8</sub> والبلمزيات ويعطي قصورا مناعيا.



## ج - مرحلة الأمراض الانتهازية: Maladies opportunistes:

ينتج عن فقدان الكريات اللمفاوية  $T_4$  تدهور عام للجهاز المناعي. حيث يصبح الشخص عرضة لمختلف الأمراض الجرثومية التي تنتهز فرصة ضعف الجهاز المناعي للشخص المصاب، فتهاجمه، وبذلك نسميها أمراضا انتهازية. أنظر الوثيقة 2 لوحة 4.



## ⑥ آلية تدمير الكريات اللمفاوية $T_4$ : أنظر الوثيقة 3 لوحة 4.

اللوحة 4

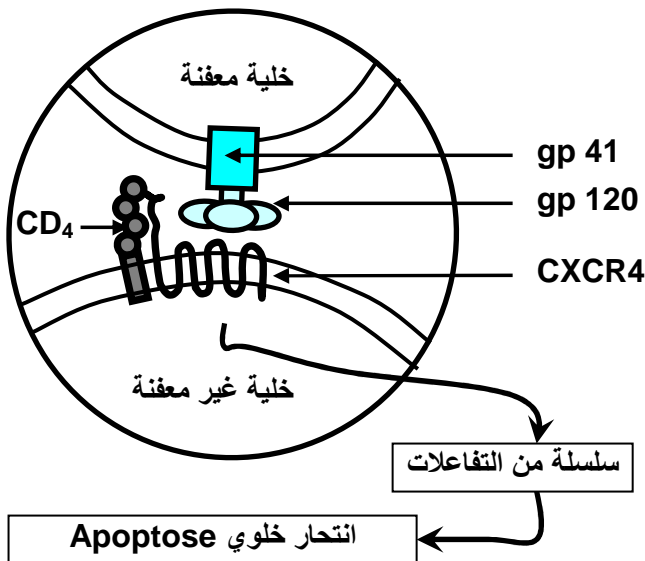
الشكل ب : التحريض على الانتحار الخلوي

الوثيقة 3 : آلية تدمير الكريات اللمفاوية:

يمثل تدمير الكريات اللمفاوية  $T_4$  السبب الرئيسي لفقدان المناعة المميز للحمج الجرثومي بواسطة VIH . يمكن تفسير هذا التدمير بتدخل مجموعة من الآليات نذكر منها أساسا:

- التطفل المباشر لحمة VIH على الخلايا  $T_4$ .
- الانتحار الخلوي (Apoptose) للخلايا المعفنة، (الشكل أ)
- تحريض اللمفاويات  $T_4$  غير المعفنة على الانتحار الخلوي (الشكل ب).

انطلاقا من هذه الوثيقة أبرز مختلف آليات القضاء على  $LT_4$ .



يتم تدمير اللمفاويات T<sub>4</sub> بعدة آليات:

• التطفل المباشر لحمى VIH على اللمفاويات T<sub>4</sub>، التي تقتل بتحطيم الغشاء الخلوي اثر تكاثر وتبرعم الحمات.

• موت اللمفاويات T<sub>4</sub> المعفنة بفعل الانتحار الخلوي، إذ تؤدي الجزيئات الحموية gp120 المثبتة على غشاء اللمفاوية T<sub>4</sub> إلى تحسيسها وتحريضها على التدمير الذاتي وذلك بتكثيف النواة وتجزئ ADN. ( ناتج عن استقبال الخلايا إشارات كيميائية خاصة أو تماس مع خلايا أخرى ).

• تتعرض اللمفاويات T<sub>4</sub> غير المعفنة بحمة VIH كذلك إلى نفس الظاهرة، وذلك بتماسها مع لمفاويات T<sub>4</sub> معفنة حاملة على سطحها الجزيئات gp120، التي ترتبط بالمستقبل CXCR4 أو CCR5 مما يحرض اللمفاويات T<sub>4</sub> غير المعفنة على الانتحار.

### ⑦ اختبارات الكشف عن السيدا :

بعد مرور 3 أسابيع إلى 3 أشهر عن دخول VIH إلى الجسم؛ ينتج هذا الأخير مضادات أجسام موجهة ضد بعض المحددات المستضادية لهذا الفيروس. تعتمد اختبارات الكشف عن داء السيدا على البحث عن مضادات VIH في دم الأشخاص المختبرين.

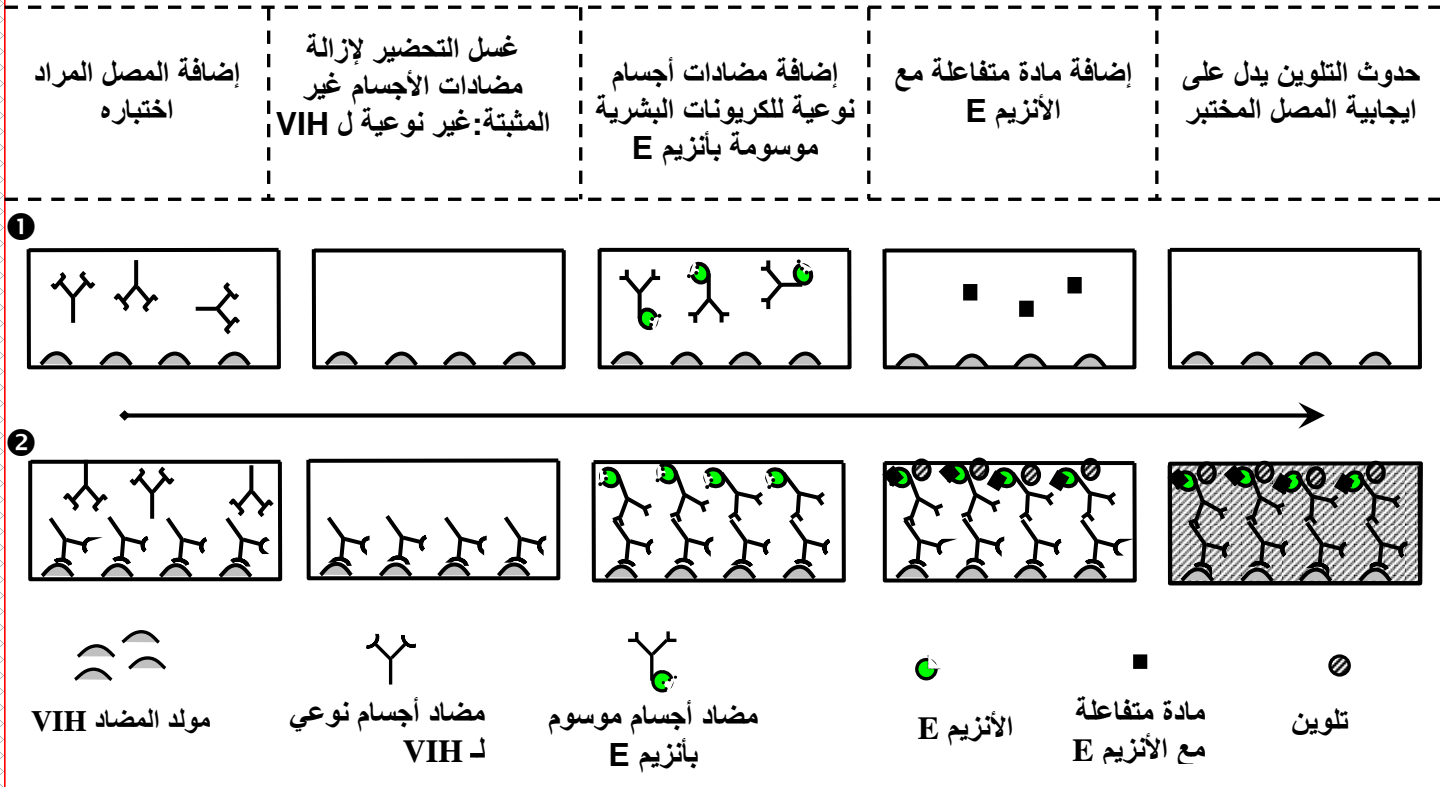
### اللوحة 5

### أ - اختبار Elisa. أنظر الوثيقة 1 لوحة 5

الوثيقة 1: الكشف عن مضادات الأجسام VIH - Anti بواسطة اختبار Elisa.

أصل العبارة ELISA هو Enzyme linked immunosorbent assay

على دعامة بلاستيكية يتم تثبيت مولد المضاد VIH، ثم توضع الدعامة داخل المصل المراد اختباره. فإن كان يتوفر على مضاد جسم نوعي ل VIH، فإن هذا الأخير يثبت على مولد المضاد، مكونا مركب منيع. بعد ذلك يتم غسل هذه الدعامة لإزالة ما لم يثبت من مضادات الأجسام. ثم تضاف مضادات أجسام نوعية للكربونات البشرية موسومة بواسطة أنزيم. بعد غسل الدعامة، تضاف مادة خاصة متفاعلة مع الأنزيم تعطي تفاعلا ملونا، بحيث يدل ظهور اللون على الايجابية المصلية. وعدم ظهوره على السلبية المصلية. اختبار ELISA اختبار سهل و غير مكلف لكن يبقى غير ناجع % 100 لأن مولدات المضاد VIH يمكنها الارتباط بمضادات أجسام لا علاقة لها بهذه الحمى، ولو أن احتمال الخطأ لا يتعدى % 2.



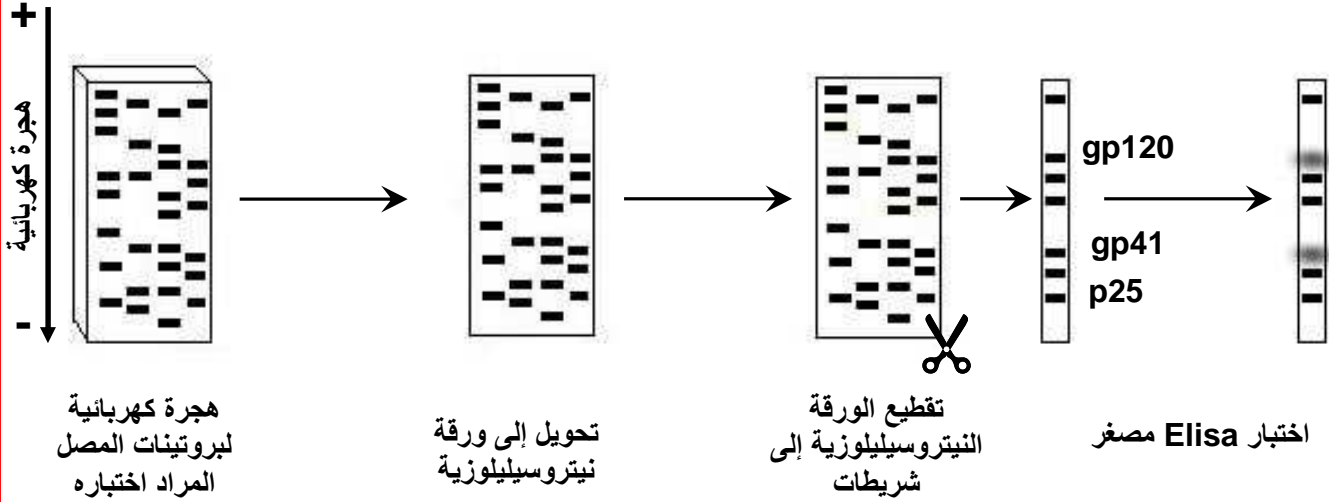
يعد اختبار ELISA سهلاً ورخيصاً لكن فيه احتمال للخطأ؛ حيث يمكن للمحددات المستضادية الفيروسية أن تلتقط مضادات أجسام غير موجهة أصلاً ضد VIH ولو أن احتمال الخطأ لا يتعدى 2% . ففي حالة اختبار إيجابي؛ يلزم تأكيده باختبار أكثر دقة مثل اختبار Western Blot.

## ب - اختبار Western-Blot. أنظر الوثيقة 2 لوحة 5

اللوحة 5

### الوثيقة 2: اختبار Western-Blot.

تنقى البروتينات الحموية وتعزل بشكل مرتب حسب كتلتها الجزيئية بواسطة طريقة الهجرة الكهربائية على الغراء. وبما أن الغراء الحامل للبروتينات الحموية جدهش، فإنه يحول على ورقة نيتروسيليلوزية متعششة للبروتينات. تقطع بعد ذلك هذه الورقة إلى شريطات حسب كل نوع بروتيني. فيجرى على كل شريط اختبار ELISA مصغر، ليتم الحصول على عدة أجوبة نوعية عوض الجواب الإجمالي. وغالبا ما يتم الاقتصار على الأشرطة الحاملة ل gp120 و gp41 و p25. يعتبر هذا الاختبار مكلفاً، لكن لا يلجأ إليه إلا في حالة الإيجابية المصلية باختبار Elisa.



## ⑧ بعض المحاولات العلاجية لداء السيدا : أ - إبطال فعالية VIH:

حيث تستعمل بعض الأدوية التي تعرقل بعض مراحل دورة الفيروس مثل:

- إعاقة دخول VIH إلى  $LT_4$  وذلك بحقن الشخص بمضادات أجسام نوعية لبروتينات gp120 الفيروسية مثلاً أو بحقن الشخص بجزئيات  $CD_4$  الحرة التي تعمل على شغل جزئيات gp120 الفيروسية.
- تخريب L'ARN الفيروسي وذلك بحقن المصاب بمادة l'interféron مثلاً وهو بروتين تفرزه الخلايا المعفنة بالحماة لتتذر الخلايا السليمة بهدف المقاومة ضد الفيروس المعني
- إيقاف الاستنساخ العكسي بواسطة عقار Azidothymine = AZT أو DDI اللذان يكبحان عمل أنزيم الناسخ العكسي، لكن لسوء الحظ يمكن لهذا الأنزيم أن يتغير بفعل طفرات الفيروس فتصبح هذه الأدوية غير فعالة، من جهة ثانية، لهذه الأدوية سمية اتجاه الجسم، لذلك لا توصف إلا لدوي السيدا الحقيقية أو إيجابي المصل الذين انخفضت كثافة  $LT_4$  لديهم إلى ما دون 200 كرية في كل  $mm^3$  من الدم.

## ب - محاولة دعم وترميم جهاز المناعة بشتى الوسائل.

## ج - معالجة الأمراض الانتهازية التي تظهر لدى المصاب: استمصال، مضادات حيوية ...

**ملحوظة:** هذه المحاولات العلاجية تخفف من آلام المصاب لكن لا تقضي على الفيروس المسبب للمرض.

## الفصل الرابع

# مساعدهات الجهاز المناعي

**مقدمة:** قد يصاب الجهاز المناعي ببعض الاضطرابات تكون عواقبها وخيمة على الجسم. وقد طور البحث الطبي طرائق ووسائل لمساعدة الجهاز المناعي، خلال الإصابة كعلاج، أو قبل الإصابة كوقاية. فما هي هذه المساعدات؟

## 1 - التلقيح La vaccination

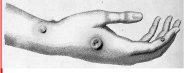
### ① مراحل اكتشاف التلقيح :

أ - أعمال E.jenner: أنظر الوثيقة 1 لوحة 1.

#### اللوحة 1

الوثيقة 1: أعمال Edouard Jenner .

الجدري *La variole* مرض معدي يصيب الجلد. وهو ناتج عن حمة الجدري. لقد لاحظ العالم الإنجليزي *Edouard Jenner* أن الإصابة بالجدري قليلة جدا عند الأشخاص الذين يحلبون الأبقار، وأنهم يصابون بمرض يسمى جدري البقر *La vaccine*، والذي يظهر على شكل طفح جلدي فوق ثدي البقر، وبطفحات مشابهة على أيديهم، تكون بسيطة وتختفي بسرعة.



1) ما هي الفرضية التي يمكنك صياغتها انطلاقا من ملاحظات *E. Jenner* ؟  
في سنة 1796 استطاع *E. Jenner* أن يمنع شخصا ضد مرض الجدري بعد حقنه بقيح نقاط بقرة مصابة بجدري البقر.  
2) ماذا تستخلص من هذه التجربة؟

1) انطلاقا من ملاحظات *E.jenner* يمكن افتراض أن نقل جدري البقر *La vaccine* لأشخاص سليمين، يمكن من تمنيعهم ضد الجدري.

2) نستخلص من هذه التجربة أن الاحتكاك بالمرض يعطي الجسم حصانة ضد نفس المرض.

#### اللوحة 1

ب - أعمال *Louis Pasteur*: أنظر الوثيقة 2 لوحة 1.

الوثيقة 2: أعمال *Louis Pasteur*.

في سنة 1879 قام العالم الفرنسي *L. Pasteur* بدراسة مرض كوليرا الدجاج. وهو مرض قاتل تتسبب فيه بكتريا معينة.

في 9 فبراير من سنة 1880 بعث باستور بإرسالية إلى أكاديمية العلوم يقول فيها:  
" إن إعادة زرع الجرثوم المعدي ( المسبب لكوليرا الدجاج ) بنقله عبر أوساط زرع ( حساء دجاج ) متتالية، لا يؤثر على حدة هذا الكائن الحي المجهرى ولا على سرعة تكاثره داخل جسم الدجاج، بحيث أن التطعيم بجزء ضئيل من قطرة الزرع يؤدي إلى الموت بعد يومين أو ثلاثة، وغالبا بعد 24 ساعة.

هذه المقدمات إذن معروفة، أتى على الأحداث الأكثر بروزا في هذه الإرسالية: بتغيير كيفية زرع الجرثوم، يمكن أن نضعف من حدته (الوسط 2) تلك هي النقطة الحيوية لموضوعي هذا ...

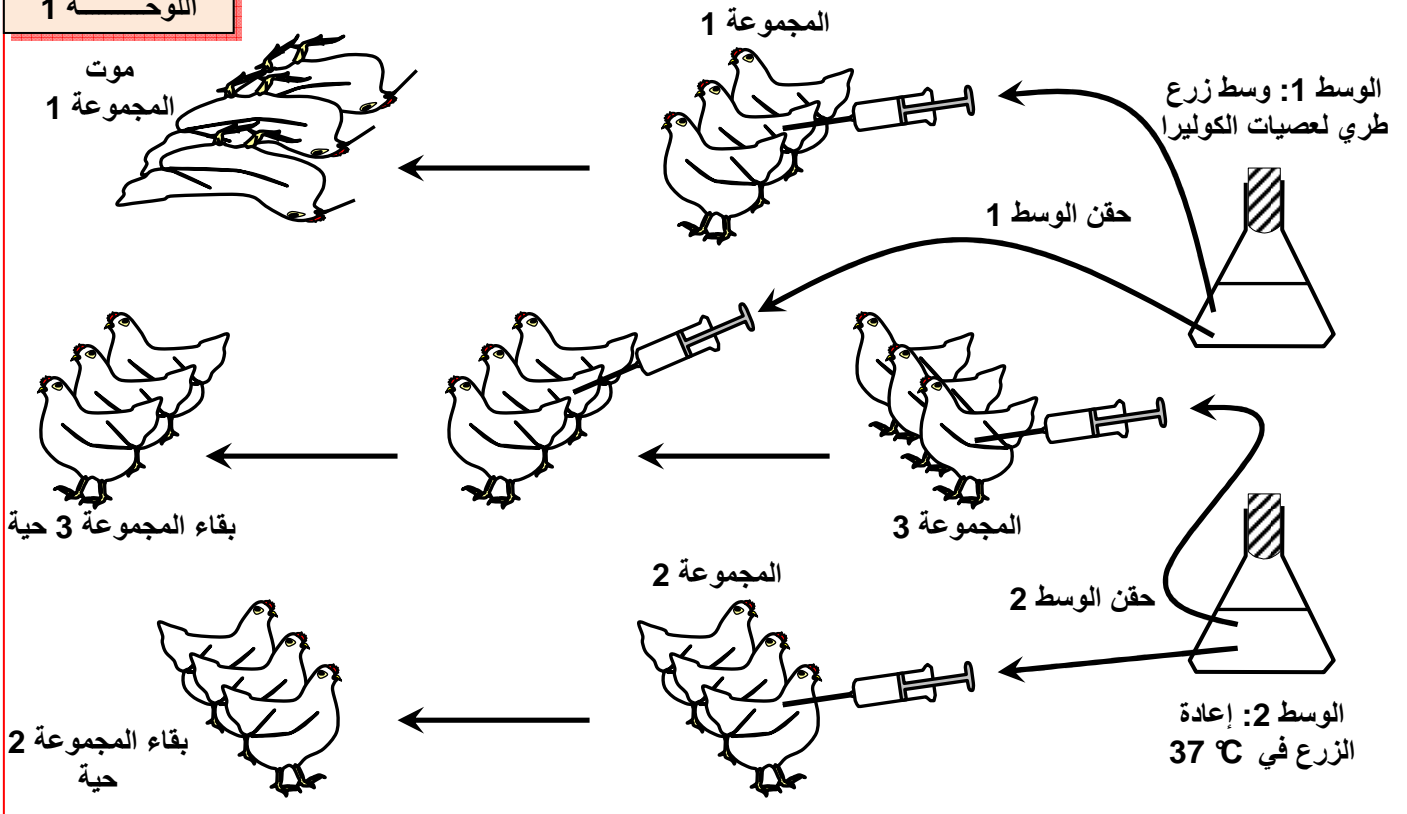
لنأخذ 40 دجاجة ولنطعم عشرون منها بالفيروس الأكثر حدة، ستموت العشرون دجاجة (المجموعة 1).  
لنطعم العشرون دجاجة الأخرى بالفيروس الوهن، ستصبح كلها مريضة لكنها سوف لن تموت (المجموعة 2).  
لنتركها تشفى من مرضها ولنعود بعد ذلك لتطعيمها من جديد بالفيروس الحاد جدا. هذه المرة سوف لن تقتل (المجموعة 3).

الخلاصة واضحة المرض يقى نفسه. "

عن مجلة *La recherche* عدد 53 فبراير 1975 باستور

ماذا تستخلص من أعمال *Louis.Pasteur* ؟

## اللوحة 1



لاحظ Pasteur أن دجاجات المجموعة 3 أصبحت مناعة ضد بكتيريا كوليرا الدجاج. نستخلص من هذه الأعمال أن إدخال الجراثيم مضعفة إلى الجسم يوفر لديه دفاعا فعالا ضد نفس الجراثيم في حالتها الحادة.

### ج - خلاصة:

سميت عملية إدخال الجرثوم المضعف للجسم بالتلقيح La vaccination. وذلك تكريما للعالم Jenner الذي كان أول من قام بتمنيع شخص ضد الجدري وذلك بحقنه بالجرثوم المسبب لجدري البقر La vaccine، وإن لم يستطع إنتاج لقاح (Vaccin) وإنما استعمل لقاح موجود في الطبيعة. لكن Pasteur يعتبر المكتشف الحقيقي للتلقيح لأنه أول من أنتج لقاحا سنة 1885 (ضد السعار La rage)

### ② مبدأ التلقيح :

#### أ - تذكير:

- يؤدي حقن ذوفان الكزاز إلى إكساب الجسم مناعة خلوية ضد الكزاز .
- يؤدي حقن بكتيريات BCG إلى إكساب الجسم مناعة خلوية ضد بكتيريات BK المسببة لداء السل.

#### ب - التأويل المناعي للتلقيح:

يتوخى التلقيح إكساب مناعة ضد عامل ممرض معين. ولهذا الغرض يمكن حقن الجسم بالعامل الممرض نفسه أو عوامل غير ممرضة مشتقة منه أو سمينات وهنة (الذوفان) أو مولدات مضاد مستخلصة من الجراثيم. وتستعمل حاليا لقاحات جديدة مهياة بواسطة تقنيات الهندسة الوراثية. إن تلقيح شخص بجرثوم موهن أو ذوفان يحدث لدى الشخص الملقح استجابة مناعية تسمى الاستجابة المناعية الأولية ينتج عنها تكون كريات لمفاوية ذات ذاكرة B أو T8 (حسب نوع الاستجابة المناعية) التي تتميز بطول عمرها.

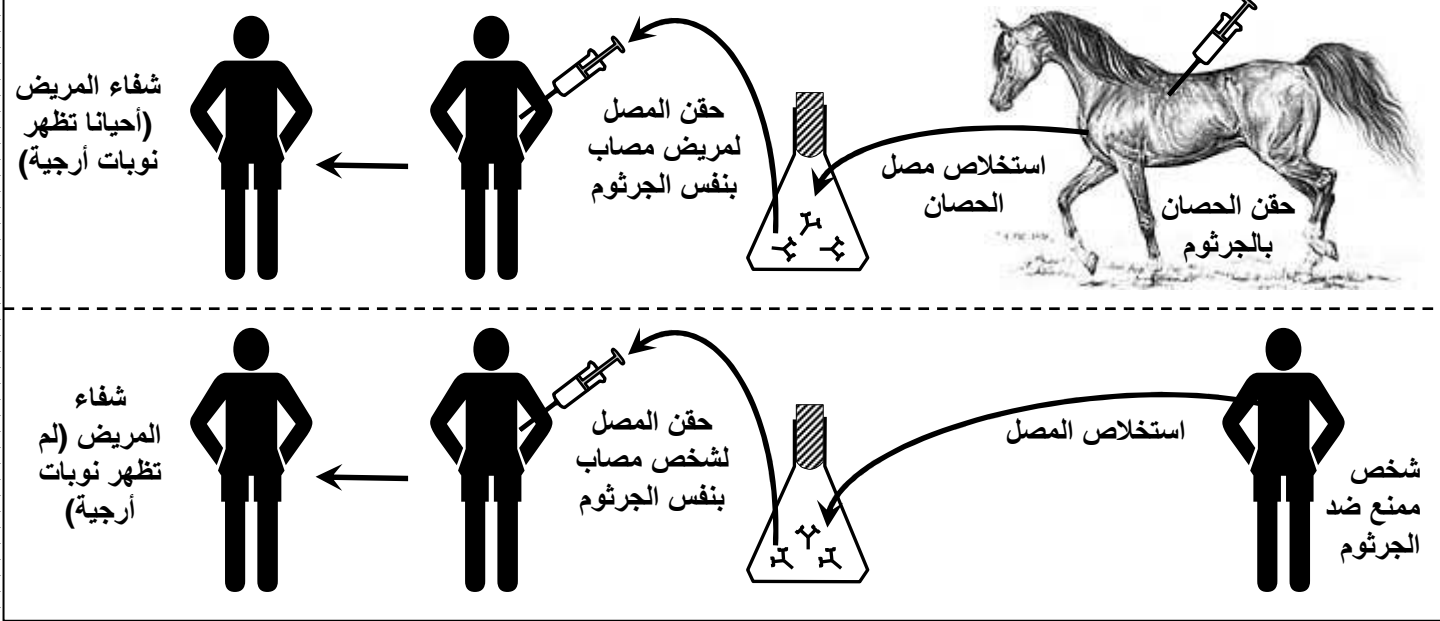
إذا تعرض الشخص الملحق للجراثيم الحاد أو السمين يكون عدد الكريات اللمفاوية النوعية لمولد المضاد هذا كبيرا مما يجعل الاستجابة المناعية الثانوية تكون فورية وقوية مما يؤدي إلى القضاء على مولد المضاد الدخيل ( جراثيم أو سمين ).

## II – الاستمصال La Sérothérapie

① مفهوم الاستمصال : أنظر الوثيقة 1 لوحة 2.

### اللوحة 2

الوثيقة 1 : مفهوم الاستمصال : تبين الوثيقة التالية طريقة تحضير الأمصال والغرض منها. انطلاقا من هذه الوثيقة عرف الاستمصال وبين كيف يتم تحضير الأمصال لفائدة الاستمصال.



عند حقن حصان بجرعات متزايدة السمية من سمين معين، فإن الحصان ينتج مقادير هائلة من مضادات نوعية لهذا السمين، الشيء الذي أوحى إلى الطبيب Roux سنة 1894 بفكرة نقل مصل هذا الحصان الممنوع إلى الإنسان. وهكذا فالاستمصال هو تحويل ممنوع شخص إلى شخص آخر غير ممنوع، وذلك بحقن هذا الأخير بمصل الشخص الممنوع ضد مرض معين، قصد علاجه من نفس المرض.

② مبدأ الاستمصال : أنظر الوثيقة 2 لوحة 2.

1) مباشرة بعد حقن مصل مضاد للكرزاز، ترتفع نسبة مضادات سمين الكزاز في البلازما لتغطي منطقة الحماية. لتتخف تدريجيا إلى أن تنعدم بعد عدة أسابيع. بعد التلقيح تبقى نسبة مضادات سمين الكزاز منخفضة خلال الأسابيع الأولى ولا تغطي منطقة الحماية إلا بعد الأسبوع الثاني من التلقيح. وترتفع نسبة المضادات مع التذكير لتبقى مرتفعة في جسم الشخص الملحق.

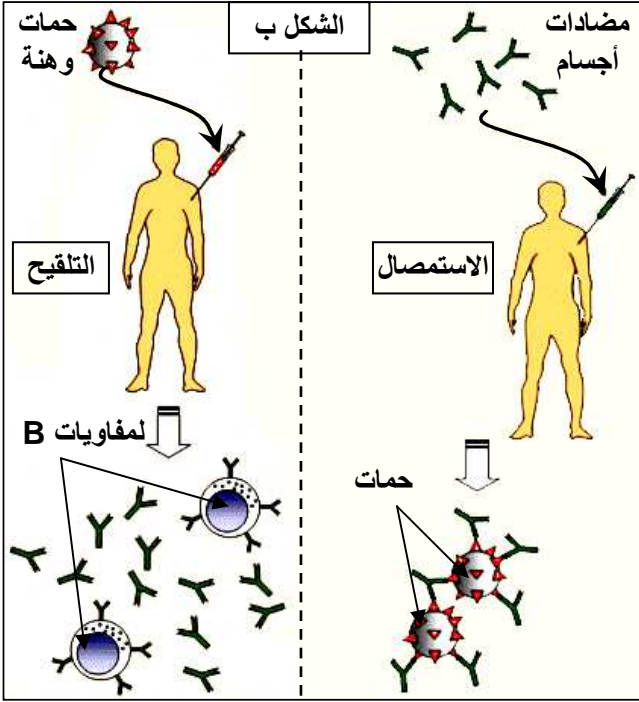
2) يتبين من هذه المعطيات أن التلقيح يوفر مناعة نشيطة ونوعية، وله دور وقائي يدوم وقتا طويلا. أما الاستمصال فله دور علاجي ويدوم فعله وقتا قصيرا.

3) الاستمصال هو تحويل مناعة شخص إلى شخص آخر غير ممنوع، وذلك بحقن مصل شخص ممنوع ضد مرض معين، لشخص مصاب بنفس المرض. يضم هذا المصل مضادات أجسام نوعية تتدخل مباشرة للقضاء على التعفن في جسم المتلقي.

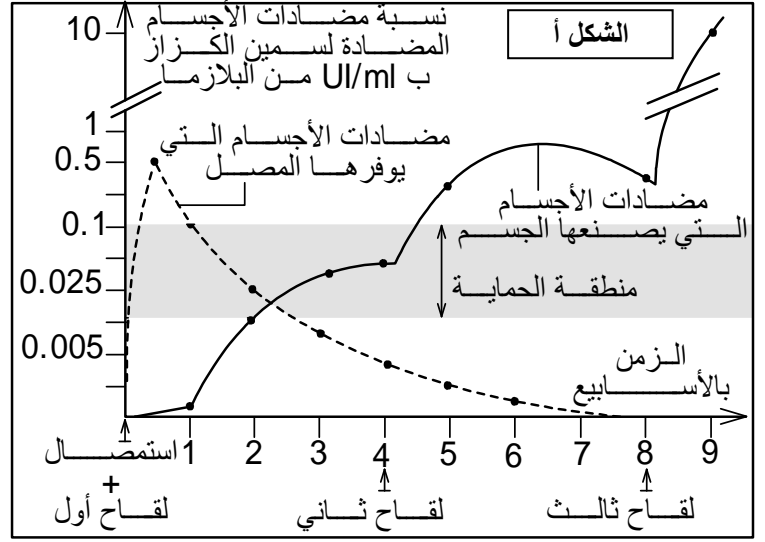
أما التلقيح فهو إحداث استجابة ينتج عنها تكون كريات لمفاوية ذات ذاكرة B أو T8 (حسب نوع الاستجابة المناعية)، تتدخل عند الحاجة.

## اللوحة 2

الوثيقة 2 : أصيب شخص بتعفن بعصية الكزاز فتم حقنه في آن واحد بدوفان الكزاز ( التلقيح ) ومصل مضاد للكزاز. يبين الشكل أ تغير تركيز مضادات الأجسام في دم هذا المريض .



- 1) حل المبيان
- 2) ما هي فائدة التلقيح والإستعمال في آن واحد؟
- 3) مستعينا بالشكل ب من الوثيقة، قارن بين مفعول التلقيح ومفعول الإستعمال.

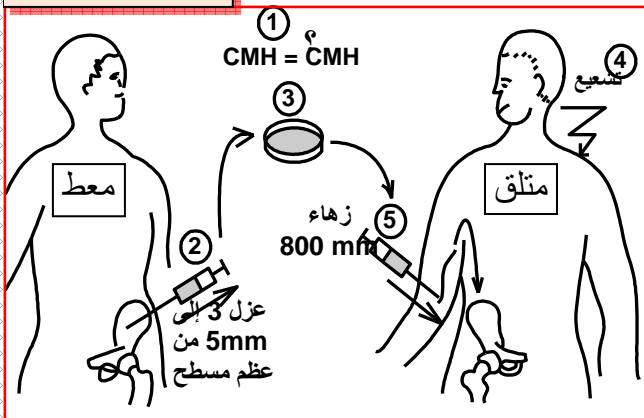


مقارنة الإستعمال بالتلقيح					
يستعمل للوقاية	مفعول دائم	مناعة مكتسبة ببطء	اكتساب مناعة نشيطة	مفعول نوعي	التلقيح
يستعمل للعلاج	مفعول مؤقت	مناعة منقولة فورية	نقل مناعة (سلبية الجسم)	مفعول نوعي	الإستعمال

## III - زرع النخاع العظمي

يولد بعض الأطفال مصابين بداء قصور المناعة الولادي. ومن أنجع الطرق العلاجية للمصابين بهذا الداء هو زرع النخاع العظمي الذي يعتبر أصل خلايا الجهاز المناعي. لكن نجاح هذا الزرع يكون رهينا بالتغلب على مجموعة من المشاكل التي يطرحها رد الفعل المناعي، وهي:  
أنظر الوثيقة 3 لوحة 2.

## اللوحة 2



الوثيقة 3 : شروط زرع النخاع العظمي الأحمر

بعد تحديد مراحل زرع النخاع العظمي الأحمر، حدد المشاكل المناعية التي يطرحها زرع النخاع العظمي وبرر الاحتياطات المتخذة أثناء عملية الزرع.

- ① .....
- ② .....
- ③ .....
- ④ .....
- ⑤ .....

### ① - اختيار المعطي:

يلزم العمل على اختيار معط يتوفر على CMH مماثل ل CMH المتلقي. وبما أن صيغ CMH ليست دقيقة بما فيه الكفاية، يلزم اختبار الاستجابة المناعية بين المعطي والمتلقي في الزجاج.

### ② - أخذ الطعم:

يجرى للمعطي تخدير عام، ثم تأخذ من بعض عظامه المسطحة كمية قليلة من النخاع العظمي (800ml).

### ③ - معالجة الطعم:

يتم قتل اللمفاويات B و T الناضجة الموجودة في الطعم بواسطة مضادات أجسام نوعية لها، حتى لا تستجيب ضد الخلايا الذاتية للأخذ. ويتم الاحتفاظ فقط بالخلايا الأصلية للنخاع العظمي. كما يتم عزل الكريات الحمراء الموجودة بالعينة لتفادي تلكد هذه الأخيرة في حالة اختلاف الفصائل الدموية بين المعطي والمتلقي.

### ④ - تجهيز الأخذ:

يمكن للخلايا المناعية النشيطة للمتلقي أن تهاجم خلايا الطعم، لتفادي هذا المشكل، يتم - قبل الزرع - تشعيع شامل للمتلقي بهدف قتل جزء من خلاياه المناعية التي هي سبب الرفض. بسبب هذا التشعيع، يبقى المتلقي عدة شهور بدون دفاع مناعي، ولكي لا يكون عرضة للخمج يوضع في غرفة معقمة ويخضع لتتبع استمصاله صارم.

### ⑤ - تطعيم المتلقي:

يتم حقن العينة في دم الشخص الأخذ بحيث تنتقل عبر الجهاز الدوراني لتستقر في النخاع العظمي لعظام الشخص الأخذ.