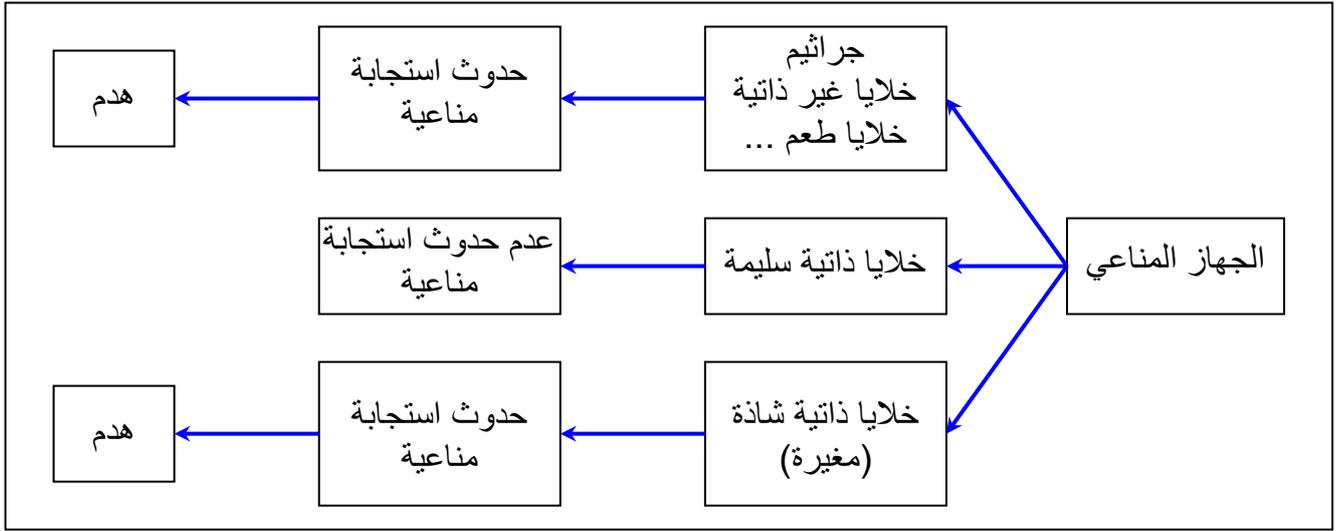


علم المناعة

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 *réponses immunitaires*، يقوم بها الجسم للدفاع عن تماميته *Son intégrité*. ويعود السبب في ذلك إلى توفر الجسم على مجموعة من وسائل الدفاع (أعضاء وخلايا)، تسمى بالجهاز المناعي، تبطل مفعول الجراثيم أو تقضيها. يهتم علم المناعة بدراسة كل ما يمكن الجسم من الحفاظ على تماميته. وهو ما يقتضي التمييز بين ما هو ذاتي والحفاظ عليه وما هو غير ذاتي والتخلص منه.



انطلاقا من هنا يمكن طرح الإشكاليات التالية :

- كيف يميز الجسم بين ما هو ذاتي وما هو غير ذاتي؟ (Le soi et le non soi)
- ما هي استجابة الجسم اتجاه ما هو غير ذاتي؟
- ما هو نوع التواصل الذي يربط بين مختلف العناصر المتدخلة في الاستجابات المناعية؟
- 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 غير الذاتية Le non soi ويميزها عن ما هو ذاتي Le soi؟

I - الكشف التجريبي عن التلاؤم بين الأنسجة:

① ملاحظات وتجارب:

أ - تطعيم الجلد عند الإنسان: أنظر الوثيقة 1.

الوثيقة 1: ملاحظات سريرية عند الإنسان.

★ بينت ملاحظات سريرية 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 بعد 12 يوما يرفض الطعم ويدمر (الشكل ب).

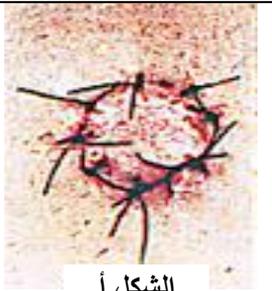
(1) حلل هذه المعطيات ثم اقترح تفسيراً لرد فعل الجسم اتجاه الطعم.

★ في حادثة بأحد المطاعم المدرسية أصيب ثلاث أطفال بحروق جلدية عميقة. ولمعالجة هذه الإصابات أنجزت العمليات الجراحية التالية (الشكل ج):

- بالنسبة للطفل الأول تم تطعيمه بجلد أخيه التوأم (المنحنى 1).
- بالنسبة للطفل الثاني تم تطعيمه بجلد أحد أبويه (المنحنى 2).
- بالنسبة للطفل الثالث تم تطعيمه بجلد شخص متبرع لا تربطه بالطفل أي قرابة دموية (المنحنى 3).

(2) ما قد يكون العامل المحدد في قبول أو رفض الطعم ؟

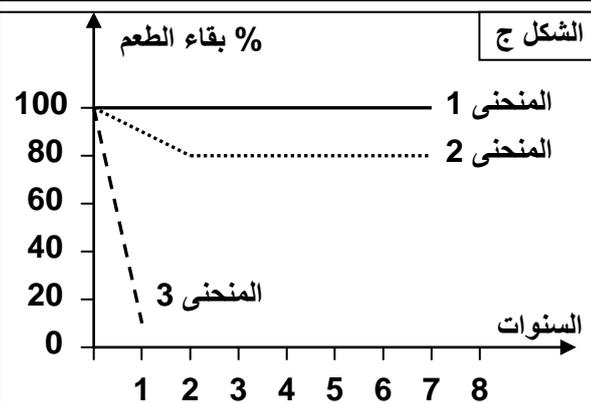
(3) ماذا تستنتج من هذه الملاحظات ؟



الشكل أ



الشكل ب



الشكل ج

% بقاء الطعم

المنحنى 1

المنحنى 2

المنحنى 3

السنوات

السنوات	المنحنى 1 (%)	المنحنى 2 (%)	المنحنى 3 (%)
1	100	100	100
2	100	80	20
3	100	80	0
4	100	80	0
5	100	80	0
6	100	80	0
7	100	80	0
8	100	80	0

(1) يتبين من هذه المعطيات أن الطعم يرفض بعد 12 يوماً، هذا يعني أن الجسم يتعرف على جلد لا ينتمي لنفس الجسم، فيعتبره عنصراً غير ذاتياً.

(2) يتبين من معطيات الشكل ج من الوثيقة 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.

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

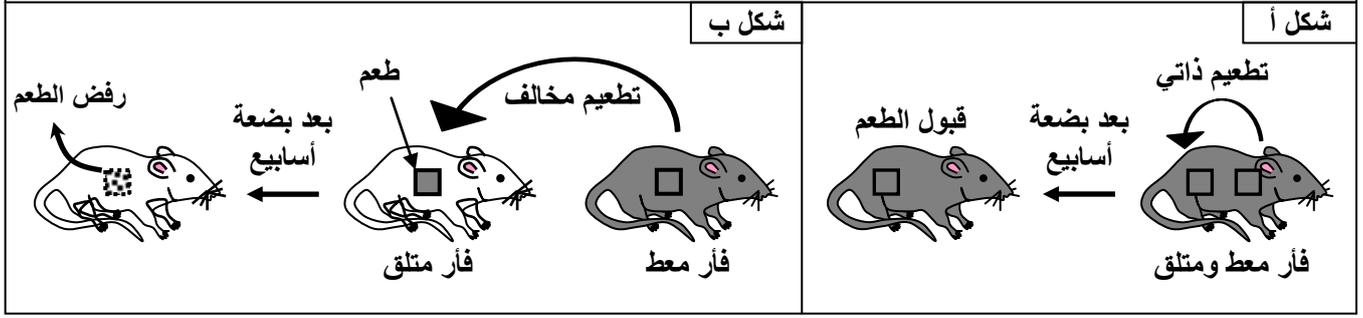
ب - تجارب التطعيم عند الفأر: أنظر الوثيقة 2.

الوثيقة 2: تجارب التطعيم الذاتي والتطعيم المخالف عند الفأر.

تعطي هذه الوثيقة تجارب التطعيم عند الفئران:

الشكل أ: تطعيم ذاتي Autogreffe (اقتطاع نسيج أو عضو (طعم) ونقله من مكان إلى آخر في نفس الجسم).
الشكل ب: تطعيم مخالف Allogreffe (نقل قطعة من نسيج أو عضو من معط إلى متلق ينتميان لنفس النوع ويختلفان وراثياً).

أول هذه المعطيات التجريبية، ثم استنتج.



تبين تجربة التطعيم عند الفأر أنه إذا كان المعطي والمتلقي هو نفس الجسم يتم قبول الطعام، لكن إذا كان المعطي والمتلقي ينتميان لسلاطين مختلفتين، فإنه يتم رفض الطعام. وتسمى هذه الاستجابة (استجابة الرفض)، الاستجابة المناعية répons immunitaire.

نستنتج أن قبول أو رفض الطعام يتعلق بطبيعة المادة الوراثية للمعطي والمتلقي.

ج - التلاؤم بين الفصائل الدموية: أنظر الوثيقة 3.

الوثيقة 3: الكشف عن التلاؤم بين الفصائل الدموية	
 <p>خلط دميين غير متلائمين حدوث اللكد</p>	 <p>خلط دميين متلائمين عدم 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.

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.

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، 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 الطعام واعتباره غير ذاتي، له علاقة بطبيعة البروتينات البنوية لخلايا الطعام

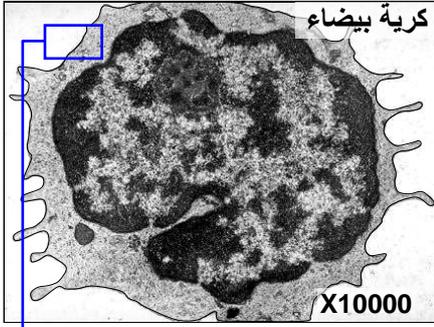
يتحدد الانتماء النسيجي إذن من خلال نوع من الجزيئات البروتينية الموجودة فوق سطح الخلايا (كليكوبروتينات). تتعدت هذه الجزيئات بالمركب الرئيسي للتلاؤم النسيجي أو CMH = Complexe Majeur d'histocompatibilité (HLA) Human Leucocyte Antigen.

II - تعرف الواسمات الرئيسية والثانوية.

① الواسمات الرئيسية.

أ - المحددات الجزيئية للذاتي. أنظر الوثيقة 4.

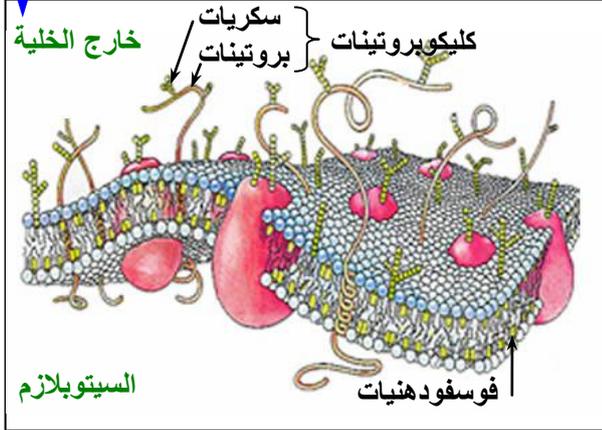
الوثيقة 4: الطبيعة الجزيئية للمركب الرئيسي للتلاؤم.



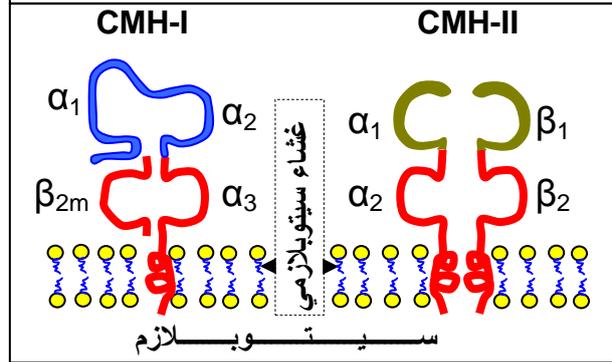
أدت الأبحاث حول وجود الفصائل النسيجية إلى اكتشاف بعض الجزيئات (بروتينات) لأول مرة على الغشاء السيتوبلازمي للكريات البيضاء، فسميت **HLA** نسبة لـ **Human Leucocyte Antigen**. ثم تم الكشف عنها على مستوى جميع الخلايا المنوأة فلعطيت مصطلح المركب الرئيسي للتلاؤم النسيجي **CMH** **Complexe majeur d'histocompatibilité**.

انطلاقاً من معطيات هذه الوثيقة، تعرف على الطبيعة الكيميائية لجزيئات الواسمات الرئيسية للذاتي، محددًا أصنافها.

أنموذج البنية الجزيئية للغشاء السيتوبلازمي



البنية الجزيئية لجزيئات CMH



الواسمات الرئيسية للذاتي **marqueurs du soi** هي عبارة عن كليكوبروتينات مُدمجة في غشاء جميع خلايا الجسم باستثناء الكريات الحمراء (خلايا غير منوأة). وتحدد هذه البروتينات الفصائل النسيجية، لدى نطلق عليها مصطلح المركب الرئيسي للتلاؤم النسيجي **CMH** (Complexe majeur d'histocompatibilité).

لقد تم تحديد صنفين أساسيين من هذه الجزيئات:

- ✓ الواسمات الرئيسية للذاتي من الصنف I ويُرمز لها بـ: **CMH-I** وهي جزيئات توجد على سطح جميع الخلايا المنوأة، وتتكون من سلسلتين بيبتيديتين: السلسلة α والسلسلة β_{2m} .
- ✓ الواسمات الرئيسية للذاتي من الصنف II ويُرمز لها بـ: **CMH-II** وهي جزيئات توجد أساساً على سطح بعض الخلايا المناعية (بلعيمات كبيرة، خلايا لمفاوية...)، وتتكون من سلسلتين بيبتيديتين: السلسلة α والسلسلة β .

ب - الأصل الوراثي لمركب CMH: أنظر الوثيقة 5.

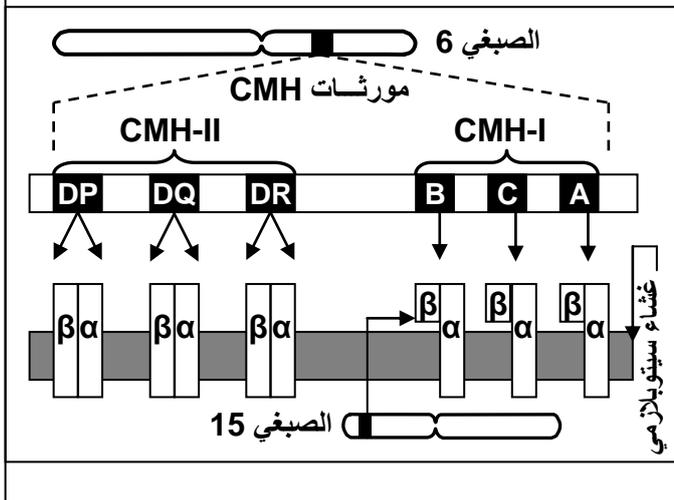
الوثيقة 5: الأصل الوراثي للمركب الرئيسي للتلاؤم النسيجي CMH.

تتحكم في تركيب بروتينات CMH عند الإنسان أربع مورثات محمولة على الصبغي 6، ويشار لها بالحروف: A و B و C و 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 أمامه).

انطلاقاً من معطيات هذه الوثيقة:

- استخراج أهم خصائص مورثات CMH.
- فسر أصل التنوع الكبير في جزيئات CMH بين الأفراد.
- وضع سبب رفض الطعم في غياب قرابة بين المعطي والمتلقي.



★ تحتل مورثات CMH قطعة واسعة من الذراع القصير للصبغي رقم 6 عند الإنسان. ونميز بين صنفين من مورثات:

✓ بالنسبة لـ CMH I: يرمز للسلسلة α بمركب من ثلاث مورثات متجاورة A و B و C. بينما تتحكم في تركيب السلسلة β_{2m} مورثة تتموضع على الزوج الصبغي 15.

✓ بالنسبة لـ CMH II: يرمز لكل سلسلة بمورثتين، مورثة رامزة للسلسلة α (DPA و DQA و DRA) ومورثة رامزة للسلسلة β (DPB و DQB و DRB).

★ إن كل شخص يحمل تركيبية من الحليلات مكونة من 8 حليلات تكاد تكون فريدة من نوعها. و يرمز لها على الشكل التالي:

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

$$A_x B_y C_t D_z$$

كل شخص يتلقى نصف الحليلات من الأم، والنصف الآخر من الأب، ونظرا لتعدد الحليلات التي تقابل كل مورثة فان 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).

★ يُفسر رفض الطعم في حالة غياب قرابة بين المعطي والمتلقي، باختلاف بروتينات CMH بينهما، هذا الاختلاف ناتج عن الاختلاف في الحليلات الرامزة لهذه البروتينات، حيث أن كل شخص يتميز بتركيبية مميزة من هذه الجزيئات، وبالتالي، فكل خلية غريبة عن الجسم تُعتبر بمثابة عنصر غير ذاتي.

نستنتج من كل ما سبق أن جزيئات CMH تكون خاصة بكل فرد، لذلك تسمى بالواسمات الرئيسية.

② الواسمات الثانوية: أنظر الوثيقة 6.

الوثيقة 6: الواسمات الثانوية للذاتي.

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 التلدد، وتسمى مولدات المضاد. يعطي الجدول أسفله طريقة تحديد الفصائل الدموية ABO عند الإنسان باستعمال أمصال الاختبار. انطلاقا من معطيات هذا الجدول أستخرج خاصيات واسمات الكريات الحمراء وأهميتها كواسمات ثانوية للذاتي.

الفصيلة	مولد اللكد	لكدين (مضاد الأجسام)	مصل اختبار مضاد AB	مصل اختبار مضاد A	مصل اختبار مضاد B
A	A	مضاد B			
O	H	مضاد A ومضاد B			
B	B	مضاد A			
AB	A و B	لا شيء			

يخضع تحديد الفصائل النسيجية لأنظمة أخرى ثانوية كحالة نظام الفصائل الدموية ABO. حيث أن هذا النظام مرتبط بمورثة تتميز بثلاثة 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.

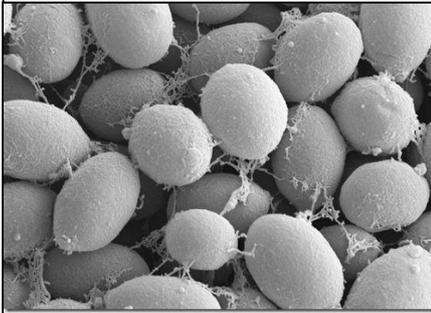
نستنتج مما سبق أن النظام ABO ينتج عن مورثة واحدة بعدد محدود من الحليلات عكس جزيئات CMH مما يفسر قلة عدد الفصائل الدموية، كما يمكنها أن تكون مشتركة بين مجموعة من الأفراد، لذلك نسميها واسمات ثانوية للذاتي.

III – دور CMH في تمييز الذاتي:

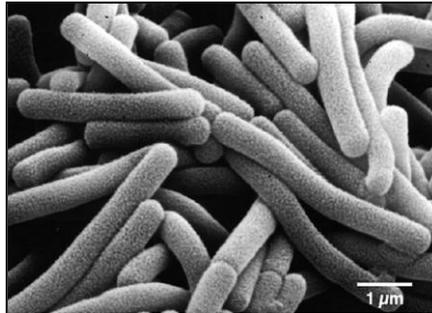
① مفهوم الذاتي وغير الذاتي: أنظر الوثيقة 7

الوثيقة 7: مفهوم الذاتي وغير الذاتي.

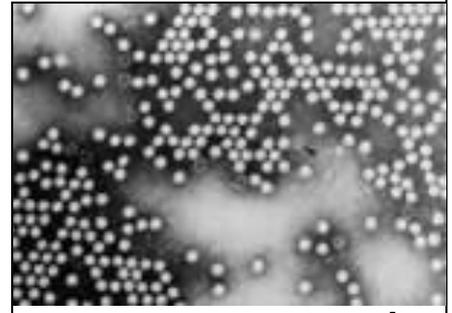
تنتشر في محيطنا الخارجي جراثيم متنوعة يمكنها أن توجد في أوساط مختلفة، منها النافع ومنها الممرض. تعطي الوثائق التالية مجموعة من العناصر الأجنبية عن الجسم. انطلاقا من معطيات هذه الوثيقة ومن مكتسباتك، عرف غير الذاتي، ثم صنف مختلف عناصره.



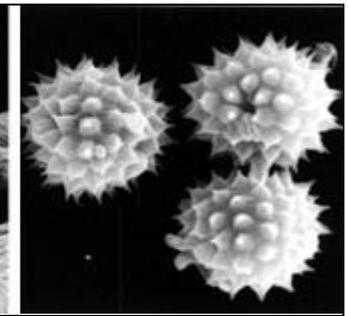
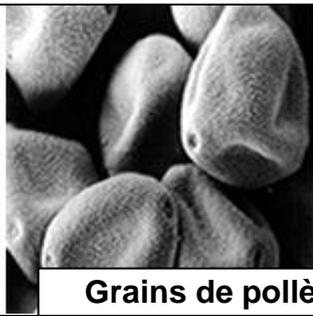
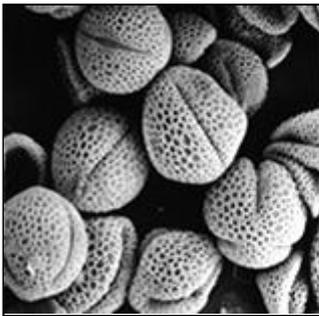
C فطر مجهري
Candidas albicans



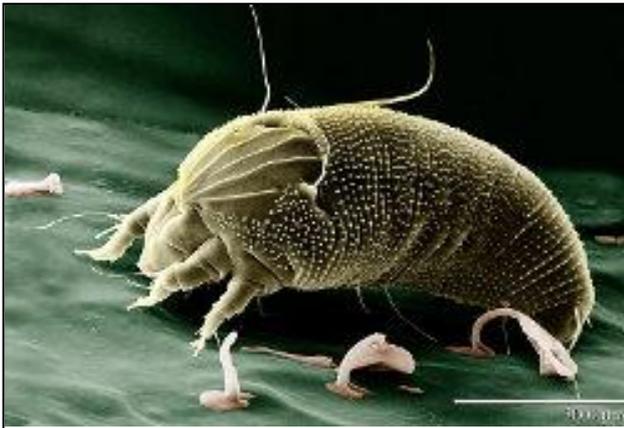
B عصيات كوخ المسببة لداء السل



A Virus de la poliomyélite
فيروس شلل الأطفال



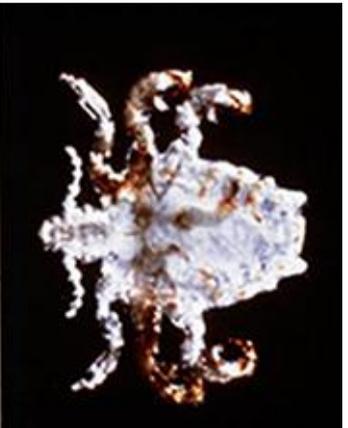
D حبوب اللقاح
Grains de pollène



F القرادية المكونة لغبار المنازل

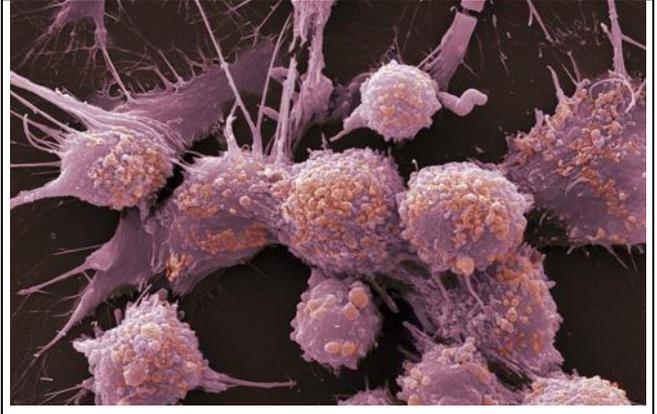


E Sarcoptes scabiei القرادية المسببة للجرب





H خلايا الطعم عند زرع الجلد أو الأعضاء



G خلايا سرطانية للبروستات (الموتة)

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 إثارة استجابة مناعية. و يسمى كذلك مولد المضاد.

↪ يمكن أن يكون غير الذاتي خارجيا ممرضاً كحالة:

- ★ البكتيريات: Bactéries وتتميز قدرتها الممرضة بتأثيرين مهيمن:
 - ✓ قدرتها المرتفعة على التوالد و التكاثر.
 - ✓ إنتاج سمينات Toxines وهي سموم قوية تنتشر في الجسم وتؤدي إلى هلاكه. مثال: بكتيريا الكزاز...
- ★ الفيروسات أو الحماة Virus: وهي طفيليات خلوية، حيث أنها غير قادرة على التكاثر خارج الخلايا العائلة. مثال : حمة الزكام المسببة لمرض الزكام، حمة VHC ، المسببة لمرض التهاب الكبد Hépatite C.
- ★ الفطريات المجهرية Champignons microscopiques وتنتقل في الغالب على الجلد أو المخاطات، مسببة في فطر Mycoses على المناطق المصابة.
- ★ الحيوانات الأولية Protozoaires وهي متعضيات مجهرية تنتقل إما على الوسط الداخلي مسببة أمراض مثل الملاريا Paludisme أو البلهارسيا Bilharziose أو تنتقل على الجلد مثل الأميبة amibe.

↪ يمكن أن يكون غير الذاتي خارجاً غير ممرض، كحالة:

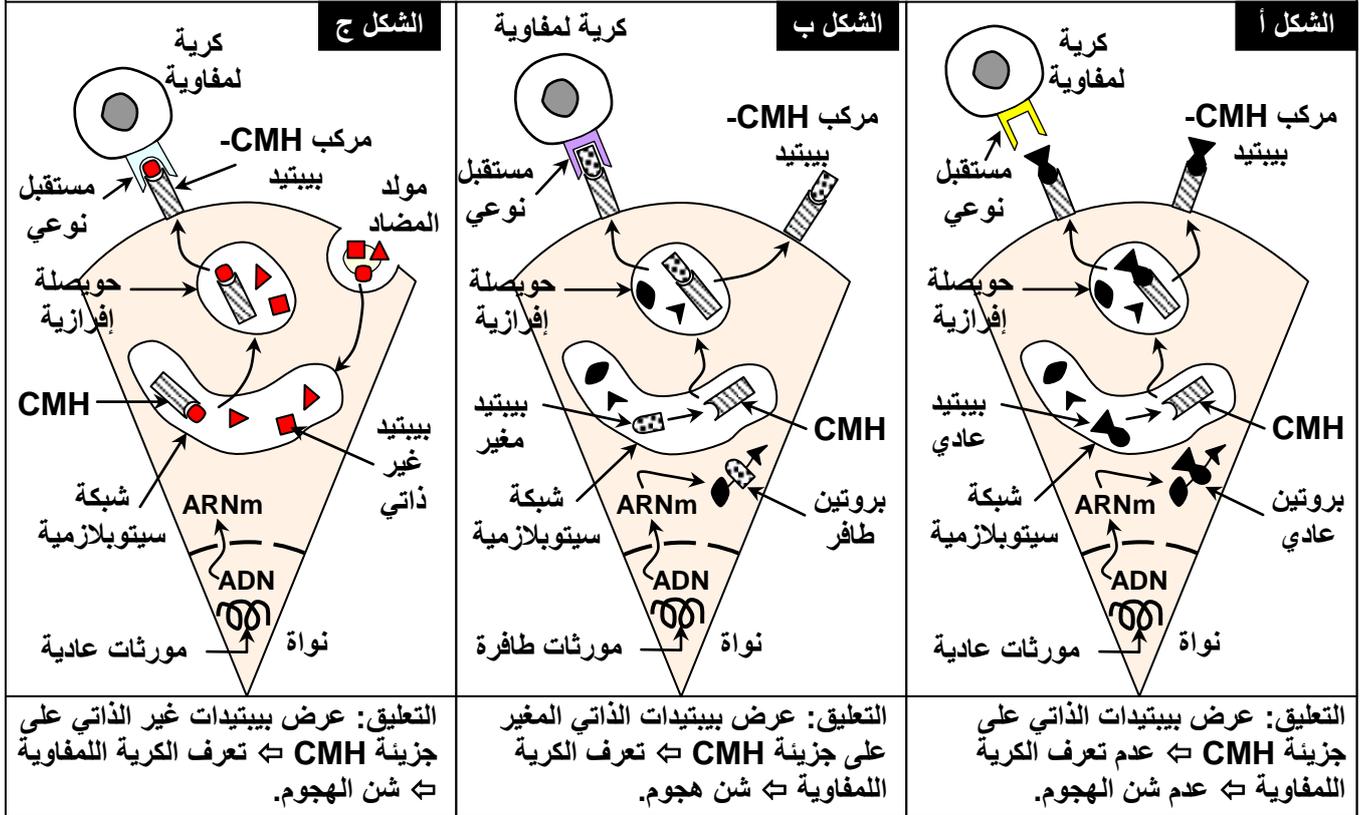
- ★ حبوب اللقاح.
- ★ الكريات الحمراء الدموية، خلايا الطعم، ... الخ

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

② دور جزيئات CMH: أنظر الوثيقة 8.

الوثيقة 8: دور جزيئات CMH في عرض بروتينات الذاتي وغير الذاتي.

يعطي الرسم أسفله خطأ تركيبي توضح دور جزيئات CMH في عرض بروتينات الذاتي وغير الذاتي. علق على هذه المعطيات مبرزا دور جزيئات CMH في كل حالة.



في جميع الخلايا تجزئ أنزيمات خاصة عينة من البروتينات الموجودة في السيتوبلازم إلى بيبتييدات، يرتبط كل بيبتييد بجزيئة CMH ويهاجر المركب بيبتييد - CMH إلى سطح الخلية، وهكذا تعرض الخلايا باستمرار محتواها البيبتييدي مما يمكن من حراسة مناعية.

★ إذا كانت البيبتييدات المعروضة منحدره من بروتينات عادية للخلية فإنه لا يحدث ارتباط بين الخلية العارضة والخلايا المناعية، وبالتالي لا تشن هذه الأخيرة هجوما على الخلية العارضة (غياب الاستجابة المناعية) الشكل أ.

★ إذا كانت البيبتييدات المعروضة منحدره من بروتينات غير عادية للخلية (بروتين شاذ لخلية سرطانية الشكل ب، أو بروتين فيروسي، الشكل ج)، فإنه يحدث ارتباط بين الخلية العارضة والخلايا المناعية، وبذلك تشن هذه الأخيرة هجوما على الخلية العارضة (تحدث الاستجابة المناعية).

حصيلة:

لا تقتصر وظيفة CMH على رفض التطعيم أو قبوله فحسب، بل يعمل على عرض مولدات المضاد على سطح الخلايا. وهكذا فبنوعيتها عديد البيبتييد المعروض بواسطة (CMH) هي التي تثير الاستجابة المناعية ضد الخلية العارضة أو عدمها، لدى يسمى هذا الجزء من مولد المضاد بالمحدد المستضادي *déterminant antigénique*، والذي يتميز ببنية ثلاثية الأبعاد تتعرف على الكرية للمفاوية ومضادات الأجسام. للإشارة فمولد مضاد واحد يمكن أن يتفكك فيعطي عدة محددات مستضادية.