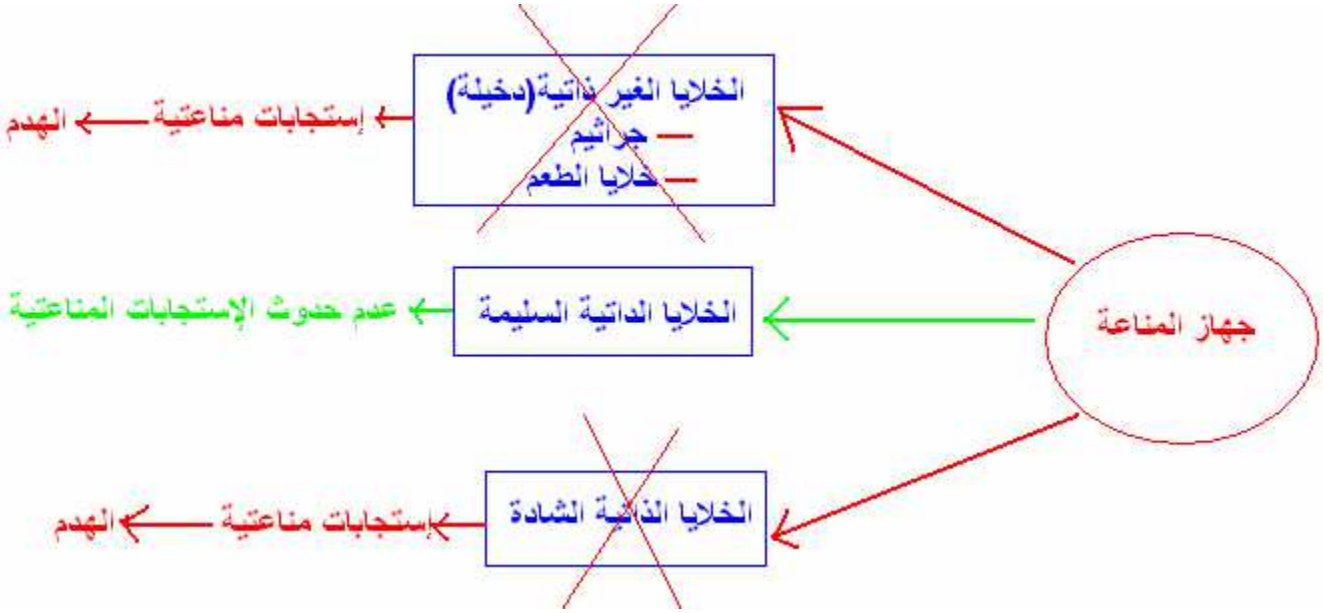
الوحدة الخامسة

علم المناعة

مـــدخـــل عـــــام :

يعيش الإنسان باستمرار في وسط مليء بعدة عناصر أجنبية ، وتشكل الجراثيم جـزءا هامـا مـن هـذه العناصر. يؤدي دخول بعض العناصر الأجنبية إلى الجسم إلى ردود فعـل تـدعى اسـتجابات مناعتيـة Les réponses immunitaires¡ يقوم بها الجسم للدفاع عن تماميته Son intégrité .



انطلاقا من هنا يمكن طرح الإشكاليات التالية :

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

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 ؟

I – الكشف التجريبي عن التلاؤم بين الأنسجة:

① تجارب وملاحظات:

أ – تطعيم الجلد عند الإنسان:

الوثيقة1 : تطعيم الجلد عند الإنسان

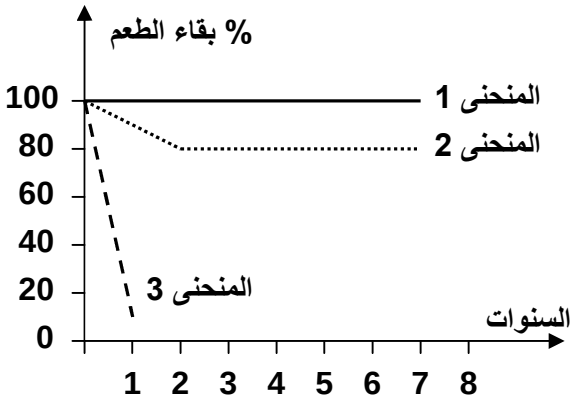
بينت الملاحظات السريرية عند الإنسان أنه في حالة تطعيم جلدي بين معط A ومتلق B، تنمو بداخل الطعم عروق دموية بشكل جيد وتتكاثر خلاياه بكيفية عادية (الشكل أ)، إلا أنه يدمر بعد 12 يوما (رفض الطعم) (الشكل ب).
حلل هذه المعطيات ثم اقترح تفسيرا لرد فعل الجسم اتجاه الطعم.

- يتبين من الوثيقة 1 لوحة1 أن الطعم يرفض بعد 12 يوما، هذا يعني أن الجسم يتعرف على جلد لا ينتمي لنفس الجسم، فيعتبره عنصرا غير ذاتيا.

الوثيقة2 : 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 (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.

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

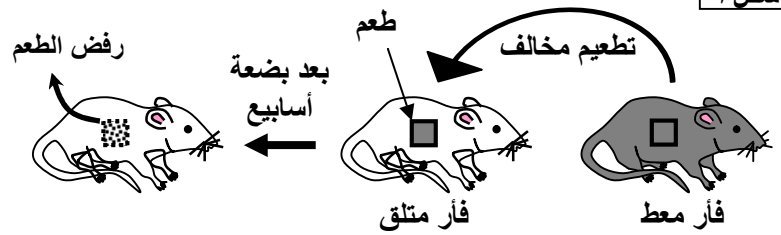


- يتبين من الوثيقة 2 لوحة 1 أن نسبة قبول الطعم (Greffon) تصل إلى % 100 عندما تكون هناك قرابة دموية قوية بين المعطي والمتلقي، بينما تنخفض هذه النسبة إلى أن تنعدم في حالة غياب القرابة بين المعطي والمتلقي.

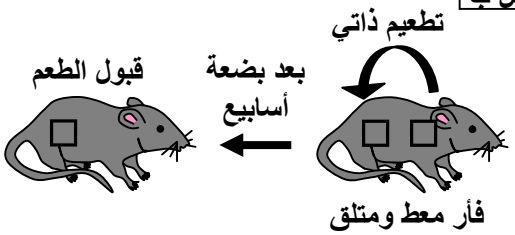
توحي هذه النتائج بوجود فصائل نسيجية groupes tissulaires على غرار الفصائل الدموية، هي التي تحدد مدى تلاؤم الأنسجة عند التطعيم، أي هي المحددة للذاتي .

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

شكل أ



شكل ب



تبين تجربة التطعيم عند الفأر أنه إذا كان المعطي والمتلقي هو نفس الجسم يتم قبول الطعم، لكن إذا كان المعطي والمتلقي ينتميان لسلالتين مختلفتين، فانه 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 لوحة1.

الوثيقة 4 : الكشف عن التلاؤم بين الفصائل الدموية

في سنة 1873 بين الباحثان Landois وMuller 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.
انطلاقا من هذه المعطيات استخرج الشروط اللازمة أثناء تحاقن الدم، والمشاكل المطروحة اثر عدم احترامها.

خلط دمين غير متلائمين
حدوث اللكد

خلط دمين متلائمين
عدم حدوث اللكد

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 الإختلاف 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 كبيرا 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) تنعت هذه الجزيئات بالمركب الرئيسي للتلاؤم النسيجي أو CMH (HLA) .

II – تعرف الواسمات الرئيسية والثانوية:

① الواسمات الرئيسية:

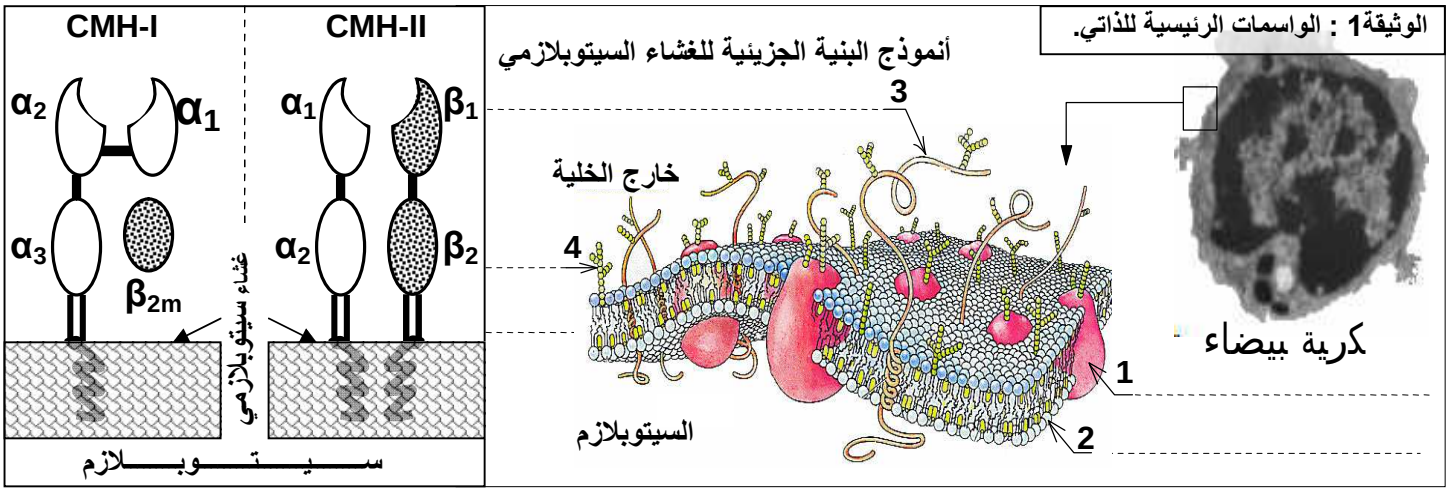
a – المحددات الجزيئية للذاتي: أنظر الوثيقة 5 لوحة 1.

الوثيقة 5 : الطبيعة الجزيئية للمركب الرئيسي للتلاؤم

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 أولا 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 أساسا 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).

الوثيقة1 : الواسمات الرئيسية للذاتي.



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

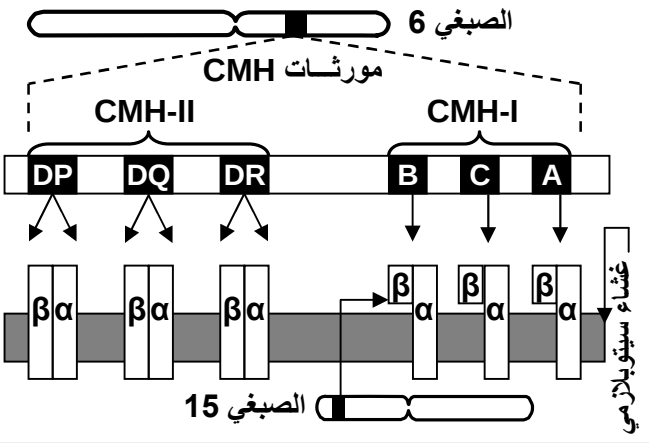
الوثيقة 2:

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

- توجد على شكل عدة حليلات : (82 A , 63 C , 188 B , 199 DR , 49 DQ , 72 DP).
- 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 .

انطلاقا 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 و DR.

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

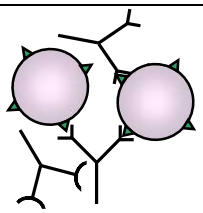
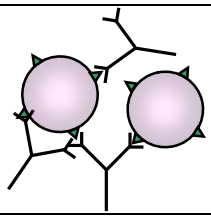
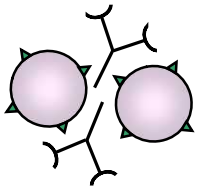
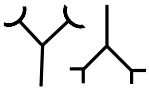
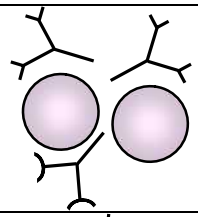
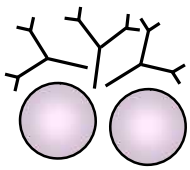
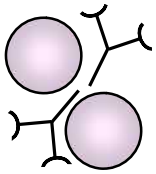
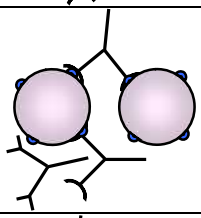
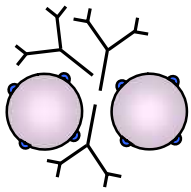
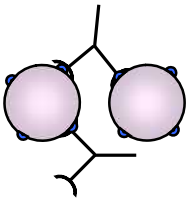
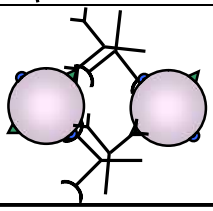
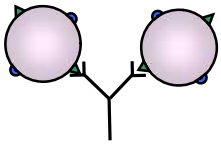
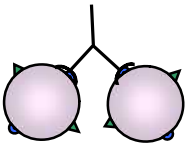
$$\frac{A_xB_yC_tD_z}{A_xB_yC_tD_z}$$

كل شخص يتلقى نصف الحليلات من الأم، والنصف الأخر من الأب، ونظرا لتعدد الحليلات التي تقابل كل مورثة فان عدد التوليفات الوراثية أي الأنماط الوراثية الممكنة يصل إلى عدة ملايير. 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.

الوثيقة 3 : الواسمات الثانوية للذاتي.

لكدين (مضادات أجسام)	مولد اللكد	الفصيلة	مصل اختبار مضاد AB	مصل اختبار مضاد A	مصل اختبار مضاد B
مضاد B	A	A			
مضاد A ومضاد B 	H	O			
مضاد A	B	B			
لاشيء	A و B	AB			

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.

انطلاقا من معطيات الوثيقة أستخرج خاصيات واسمات الكريات الحمراء وأهميتها كواسمات ثانوية للذاتي

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) .

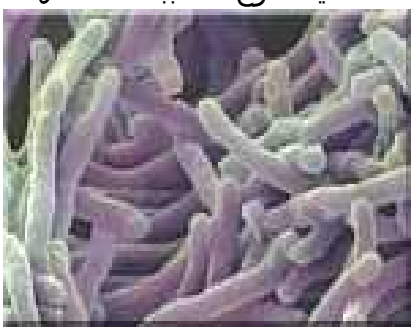
يتضح إذن أن مولدات المضاد A و B فقط تكون مصدر التلكد (الرفض) الملاحظ أثناء التحاقنات الدموية. وهي جزيئات تدعى واسمات غشائية، مسؤولة عن تحديد الفصائل الدموية.
نلاحظ أن النظام ABO ينتج عن مورثة واحدة بعدد محدود من الحليلات عكس جزيئات CMH مما يفسر قلة عدد الفصائل الدموية، كما يمكنها أن تكون مشتركة بين مجموعة من الأفراد، لذلك نسميها واسمات ثانوية للذاتي.

III – دور CMH في تمييز الذاتي:

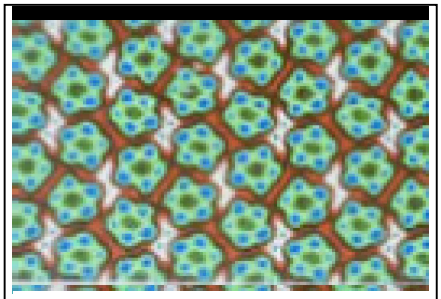
① **مفهوم الذاتي وغير الذاتي :** أنظر الوثيقة 1 لوحة 3.

الوثيقة 1: انطلاقا من معطيات هذه الوثيقة ميز بين الذاتي وغير الذاتي، ثم صنف عناصر غير الذاتي.

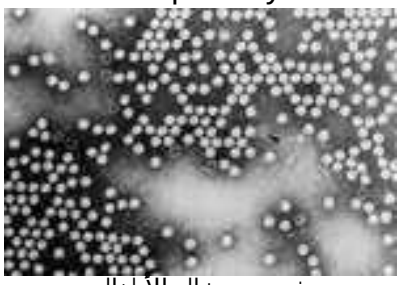
A عصيات كوخ المسببة لداء السل



B سمين تفرزه بعض البكتيريا ويسبب تسمم الدم



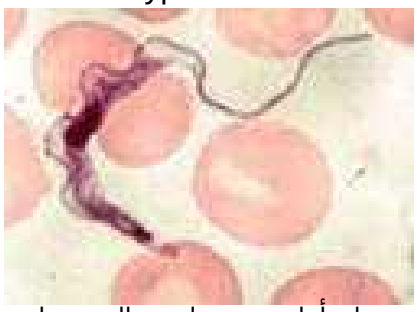
C Virus de la poliomyélite



فيروس شلل الأطفال

D فطر مجهري يسبب فطار تناسلي Candidas albicans

E Trypanosome

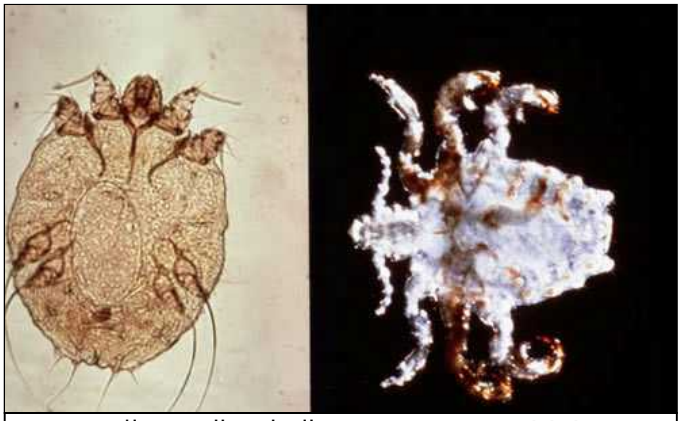


حيوان أولي مسبب لحمى المستنقعات

F "....نعتقد أن الاستجابة المناعتية تقوم بدور مراقبة مناعتية ضد السرطان ...قد تتعرض أجسامنا باستمرار لعناصر مسببة للسرطان . إلا أن هذا المرض لا يحدث إلا نادرا فهناك رفض مطلق للخلايا التي أصيبت بالسرطان ..."

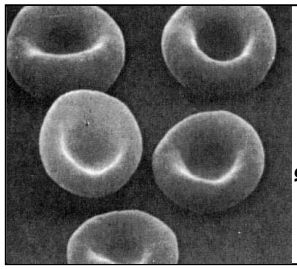
B.R. Bloom نقلا عن مجلة **La recherche**بتصرف

G القرادية المسببة للجرب Sarcoptes scabiei

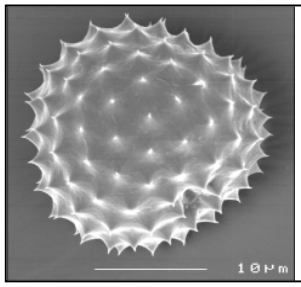


H القرادية المكونة لغبار المنازل

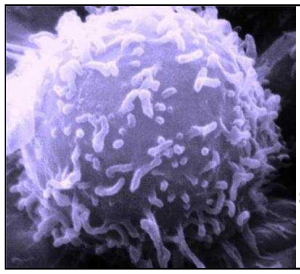
I كرية حمراء



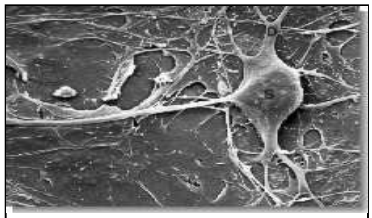
J حبة لقاح



K كرية بيضاء



L خلية عصبية



M خلايا الطعم عند زرع الجلد أو الأعضاء

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

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

★ البكتيريات: Bactéries وتتميز قدرتها الممرضة بتأثيرين مهيمن:
- قدرتها المرتفعة على التوالد و التكاثر.
- إنتاج سمينات Toxines و هي سموم قوية تنتشر في الجسم و تؤدي إلى هلاكه.
مثال :بكتيريا الكزاز.....

★ الحماة 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 بيبتيدات، يرتبط كل بيبتيد بجزيئة CMH و يهاجر المركب بيبتيد ـ CMH إلى سطح الخلية ، وهكذا تعرض الخلايا باستمرار محتواها البيبتيدي مما يمكن من حراسة مناعية :

★ إذا كانت البيبتيدات المعروضة منحدرة من بروتينات عادية للخلية فانه لا يحدث ارتباط بين الخلية و الخلايا المناعتية و بالتالي غياب الاستجابة المناعتية.

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

لا تقتصر إذن وظيفة CMH على رفض التطعيم أو قبوله فحسب، بل يعمل على عرض مولدات المضاد على سطح الخلايا. وهكذا فنوعية عديد البيبتيد 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 اللمفاوية ومضادات الأجسام.

الوثيقة1 : خطاطة تركيبية توضح دور جزيئات CMH في عرض ببيتيدات الذاتي وغير الذاتي.
بعد تحديد مختلف عناصر الوثيقة، علق على هذه المعطيات مبرزا دور جزيئات CMH في كل حالة.