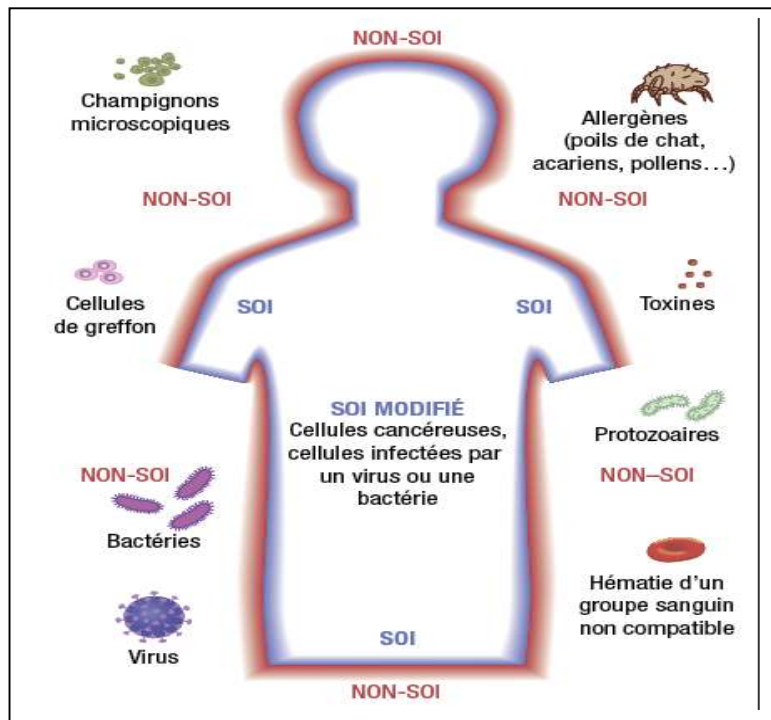
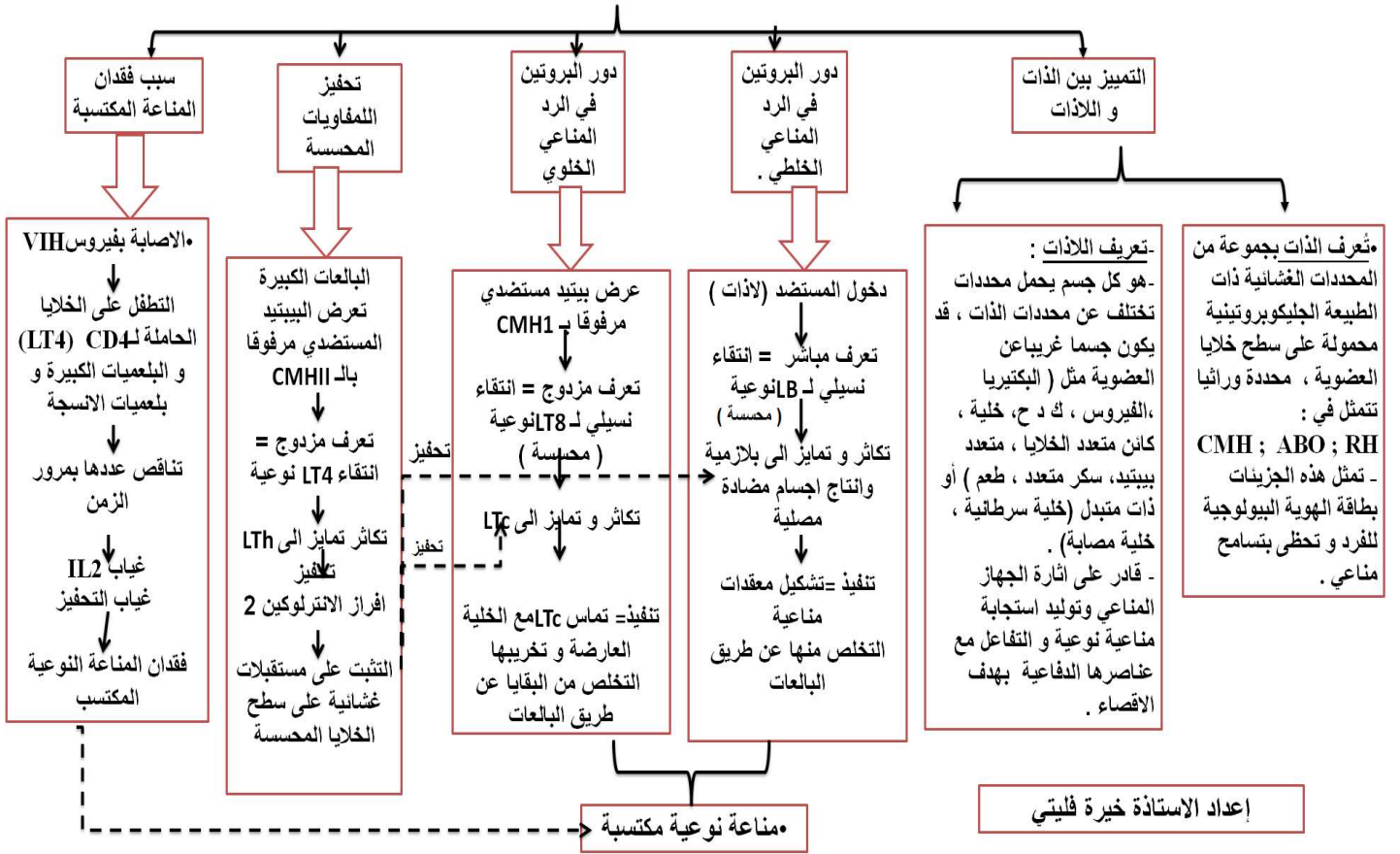


ملخص دور البروتينين في الدفاع عن العضوية إعداد الاستاذة خيرة فليتي

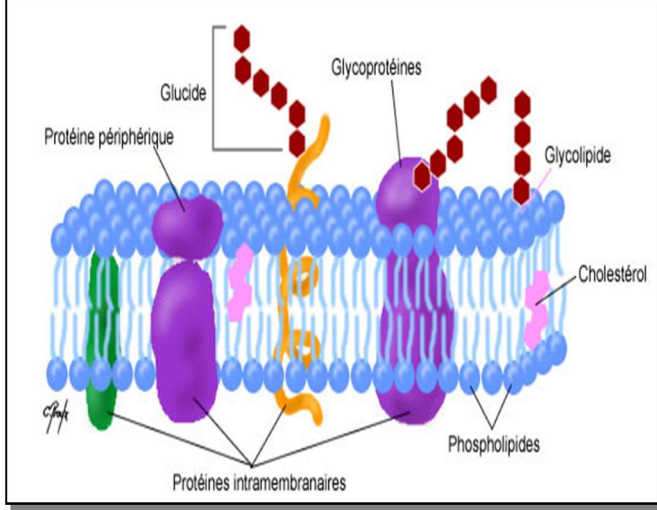
اساسيات وحدة دور البروتينين في الدفاع عن الذات



1/ التمييز بين الذات اللذات

1/ دور الغشاء الهولي في التعرف على اللذات :

* للغشاء الهولي بنية جزيئية فسيقائية غير مستقرة ، جزيئاته في حركة دائمة فهو مائع (النموذج الفسيقائي المائع) * يتكون الغشاء الهولي من طبقة مضاعفة من الفوسفوليبيد (الأقطاب المحبة للماء نحوى الهولي والسطح الخارجي ، والكارهة للماء نحوى الداخل) ، تتخلها جزيئات بروتينية متفاوتة الحجم ، ومختلفة الشكل (كروية وليفية) ومتباعدة التوضع (داخلية ، سطحية ، ضمنية) .



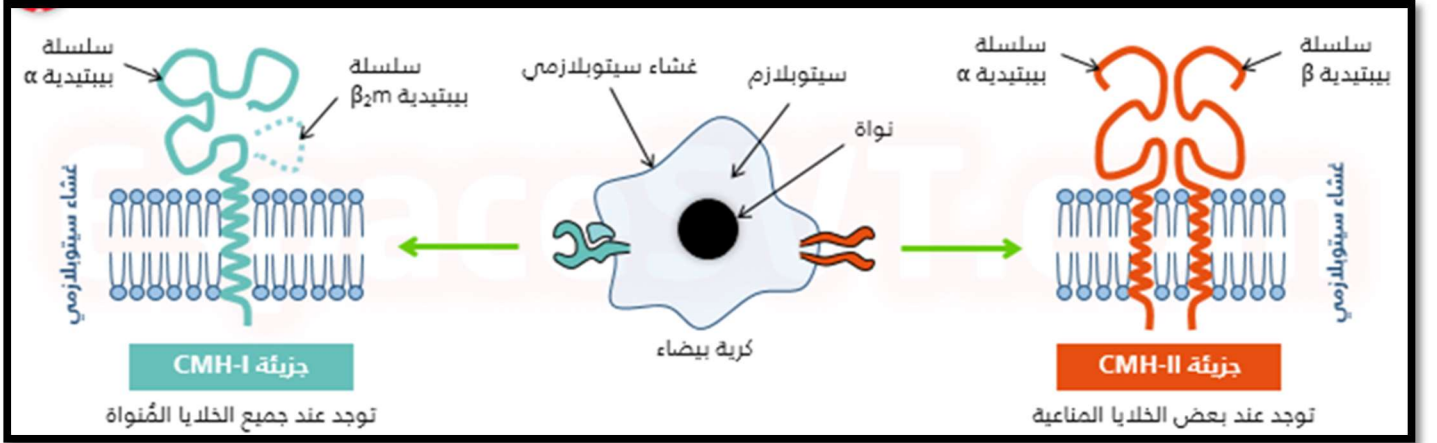
* يتميز السطح الخارجي بوجود جزيئات سكرية مرتبطة بالبروتين

* يحمل الغشاء الهولي على سطحه جزيئات من طبيعة

جليكو بروتينية تحدد الذات وتمثل بطاقة الهوية البيولوجية للفرد .

2/ محددات الذات :

أ/ الـ (CMH) HLA :



- تحمل جميع خلايا العضوية ماعدا كريات الدم الحمراء جزيئات من طبيعة جليكو بروتينية تمثل محدد الذات ، تسمى
- CMH (HLA) تشرف على تركيبها مورثات محمولة على الصبغي رقم 6 و تخضع اليالاتها لغياب السيادة (كل الليل يعبر عن نفسه بانتاج جزيئات غشائية)
- تصنف جزيئات (CMH (HLA) إلى قسمين :
- الصنف I : يوجد على سطح جميع خلايا العضوية ماعدا كريات الدم الحمراء .

ملخص دور البروتين في الدفاع عن العضوية إعداد الاستاذة خيرة فليتي


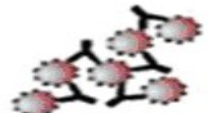

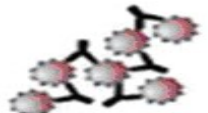


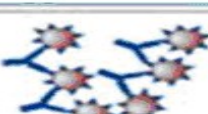


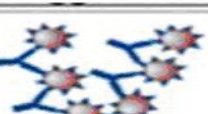




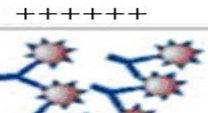

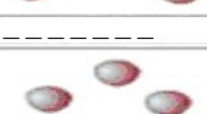


- الصنف II : يوجد بشكل أساسي على سطح بعض الخلايا المناعية (الخلايا البائية ، الخلايا العارضة للمستضد (الماكروفاج) .
- تشرف عليه مجموعة من المورثات المحمولة على نفس الصبغي (A, C B , DR , Dq, Dp) (الصبغي 6)
ماعد القطعة المسؤولة عن السلسلة $\beta 2m$ في HLA1 .محمولة على الصبغي رقم 15
- يتميز الاشراف الوراثي على CMH بتعدد المورثات و تنوع الأليلات ، وغياب السيادة مما يجعلها تعبر عن نفسها ببروتينات غشائية مختلفة .
- كثرة مورثات الـ CMH وتنوع أليلاتها يؤدي إلى تنوع الـ HLA عند الأفراد وهذا ما يجعل نسبة الاختلاف بين الأفراد مرتفعة ، ما يفسر ان شخصا ما يملك تركيبا وراثيا محدد لجزيئات CMH تكون فريدة من نوعها إلا في حالة التوأم الحقيقي و بالتالي تمثل مؤشرات الهوية البيولوجية التي تميز الذات .
- التوأم الحقيقي لهما نفس الـ HLA ، لأن لهما نفس المورثات .وبالتالي نسبة قبول الطعم بينهما 100 % .

ب/ مؤشرات الزمر الدموية :

- **نظام الـ ABO** : الخلايا غير المنواة (كريات الدم الحمراء) تتميز بمحددات ذاتية تتمثل في جزيئات كيميائية غشائية محمولة على سطحها من طبيعة جليكوبروتينية تختلف من زمرة الى اخرى مما ينتج عنه عدم توافق في الزمر الدموية لذلك تسمى مستضدات غشائية .
- توجد 3 أنواع من المستضدات (A , B ; O) . تشترك في الجزء البروتيني والجزء السكري القاعدي ،
وتختلف في النهاية السكرية (N أستيل جالاكتوامين في المحدد A - جلاكتوز في المحدد B - لاتوجد نهاية سكرية في المحدد O) .
- تمثل الزمرة نمط ظاهري يحدده نمط وراثي في الخلية الأصلية لـ : ك د ح .تشرف عليه مورثة محملة على الصبغي رقم 9 ، لها 3 أليلات (I^A, I^B, i^O) .

الوظيفة	التعبير المورثي	النمط الوراثي	النمط الظاهري	الزمرة
ربط N أستيل جالاكتوامين بالجزء المشترك	إنزيم A	$I^A I^A$ $I^A i^O$	A	
ربط جالاكتوز بالجزء المشترك	إنزيم B	$I^B I^B$ $I^B i^O$	B	
ربط N أستيل جالاكتوامين ربط جالاكتوز	إنزيم A إنزيم B	$I^A I^B$	AB	
/	ظافر	$i^O i^O$	O	

- يتم إختبار الزمرة بإضافة مصل يحتوي أجسام مضادة معلومة (Anti A ; Anti B) لقطرات الدم

الأجسام المضادة في مصلى كل زمرة	المحددات الغشائية للزمر المختلفة			
	AB	O	B	A
<p>A</p>  <p>Anti B antibodies</p>	 +++++++	 -----	 +++++++	 -----
<p>B</p>  <p>Anti A antibodies</p>	 +++++++	 -----	 -----	 +++++++
<p>O</p>  <p>Anti A + B antibodies</p>	 +++++++	 -----	 +++++++	 +++++++
<p>AB</p> <p>no antibodies to A or B</p>	 -----	 -----	 -----	 -----

● نظام الريزوس الـ RH :

- محدد غشائي من طبيعة بروتينية محمول على غشاء ك د ح يسمى مستضد D ، ليس له علاقة بنوع الزمرة .
- يحدد وراثيا بمورثة محمولة على الصبغي رقم 1 . لها أليلان (d ، D)
- يوجد نمطان ظاهريان : RH^+ ; RH^- .
- إذا كان النمط التكويني DD , Dd فإن الريزوس موجب ، وإذا كان dd فإن الريزوس سالب .
- يتم إختبار الريزوس بإضافة قطرة من مصلى Anti D إلى قطرة دم . (إرتصاص + ، عدم حدوث إرتصاص -)

خـلاصة

- مفهوم الذات : تعرف الذات بجموعة من المحددات الغشائية ذات الطبيعة الجليكوبروتينية محمولة على سطح خلايا العضوية ، محددة وراثيا تتمثل في (CMH ; ABO ; RH) تمثل هذه الجزيئات بطاقة الهوية البيولوجية للفرد و تحظى بتسامح مناعي .
- * تعريف اللاذات : هو كل جسم يحمل محددات تختلف عن محددات الذات ، قد يكون جسما غريبا (بيكتيريا ، فيروس ، ك د ح ، خلية ، كائن متعدد الخلايا ، متعدد بيبتيدي ، سكر متعدد ، طعم) ، (خلية سرطانية ، خلية مصابة = ذات متبدل) . قادر على إثارة الجهاز المناعي و توليد استجابة مناعية نوعية و التفاعل مع عناصرها الدفاعية قصد الاقصاء .

2/ طرق التعرف على اللاذات و إقصانه في الحالة الدفاعية الاولى
(الاستجابة المناعية النوعية ذات الوساطة الخلوية) .

1/ الجزئيات الدفاعية :

دخول الجسم الغريب إلى العضوية يؤدي إلى إنتاج جزيئات دفاعية تسمى الأجسام المضادة في المصل قادرة على الارتباط معه .

* الأجسام المضادة نوعية ضد المستضدات التي ولدتها . وهي من طبيعة بروتينية من النوع الغلوبولين γ .
* يكشف عن الطبيعة البروتينية للجسم المضاد كالتالي :

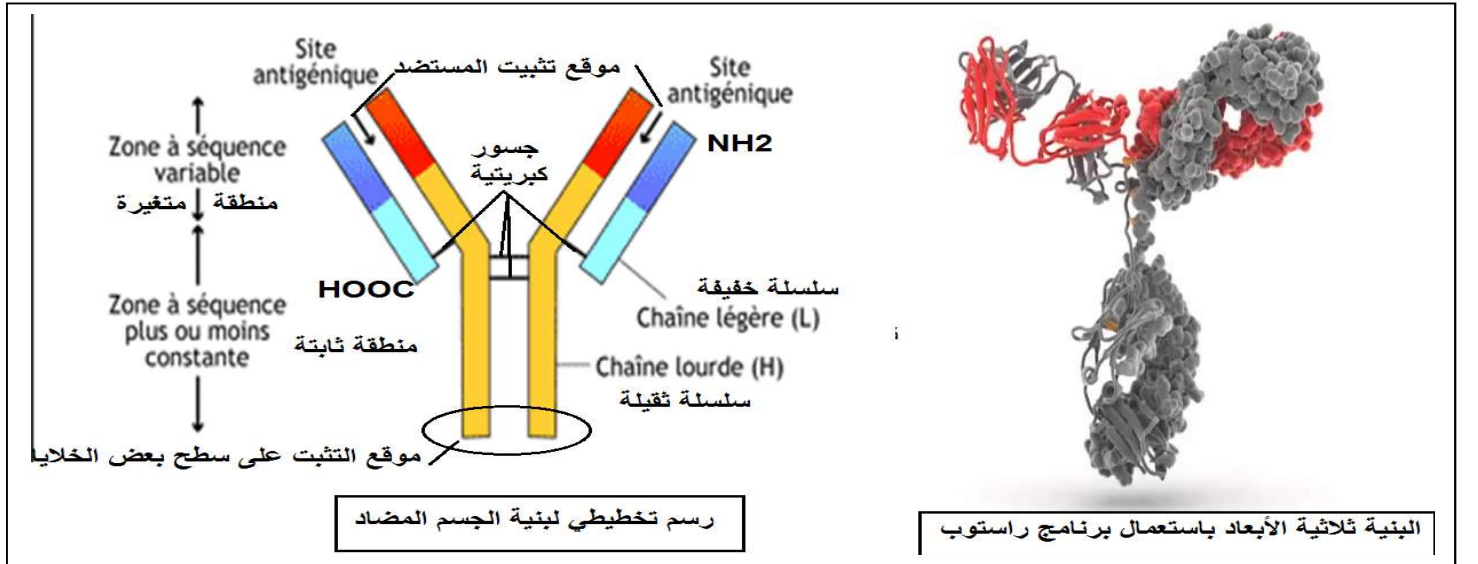
1- أنبوب إختبار + محلول أجسام مضادة + كبريتات النحاس (CuSO_4) + NaOH : النتيجة : حلقة بنفسجية . (تفاعل بيوري)

2- أنبوب إختبار + محلول أجسام مضادة + حمض الأزوت + تسخين : النتيجة : راسب أصفر . (تفاعل الأصفر الأحمي)

3- بطريقة معاملة المصل المستخلص من حيوان محصن ضد توكسين معين بالحرارة العالية ثم حفته في حيوان غير محصن ، يتبع بحقه بالتوكسين فنلاحظ موت الحيوان حيث تفقد الاجسام المضادة فاعليتها اثر تخرابها بالحرارة العالية .

* للجسم المضاد (Ig) بنية فراغية وظيفية ثلاثية الأبعاد تضم 4 مواقع فعالة :

موقعين لتثبيت المستضد ، موقع للثبث على مستقبلات غشائية سطحية ، موقعا لتثبيت المتمم .



2/ المعقد المناعي :

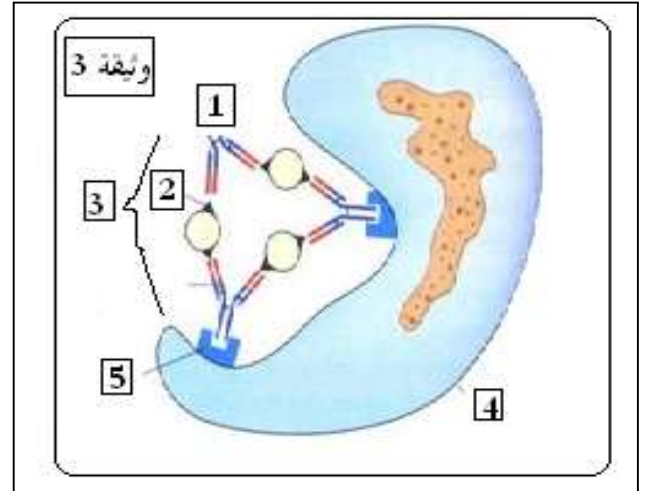
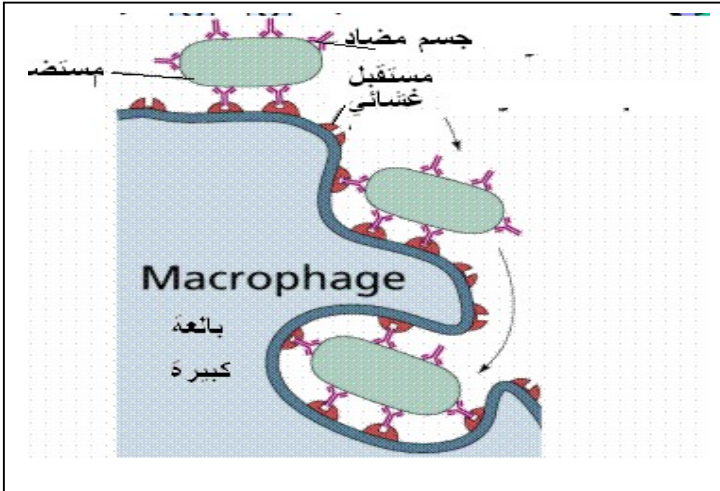
• تعريف المعقد المناعي : ناتج تفاعل الجسم المضاد مع مولد الضد الذي حرض على توليده، يؤدي الى الارتصاص في حالة المستضدات الصلبة او الترسيب في حالة المستضدات المنحلة .

ملخص دور البروتين في الدفاع عن العضوية إعداد الأستاذة خيرة فليتي

- **يتشكل المعقد المناعي** بتثبيت مولد الضد على مستوى موقع التثبيت في الجسم المضاد والموجود في المنطقة المتغيرة وذلك بتشكيل روابط بين جذور أحماض أمينية في موقع التثبيت مع مجموعات كيميائية في محدد المستضد.
- يتكون موقع التثبيت من أحماض أمينية محددة من السلسلة الخفيفة و من السلسلة الثقيلة.
- تعود نوعية الجسم المضاد الى التكامل البنيوي بين موقع التثبيت و محدد المستضد .

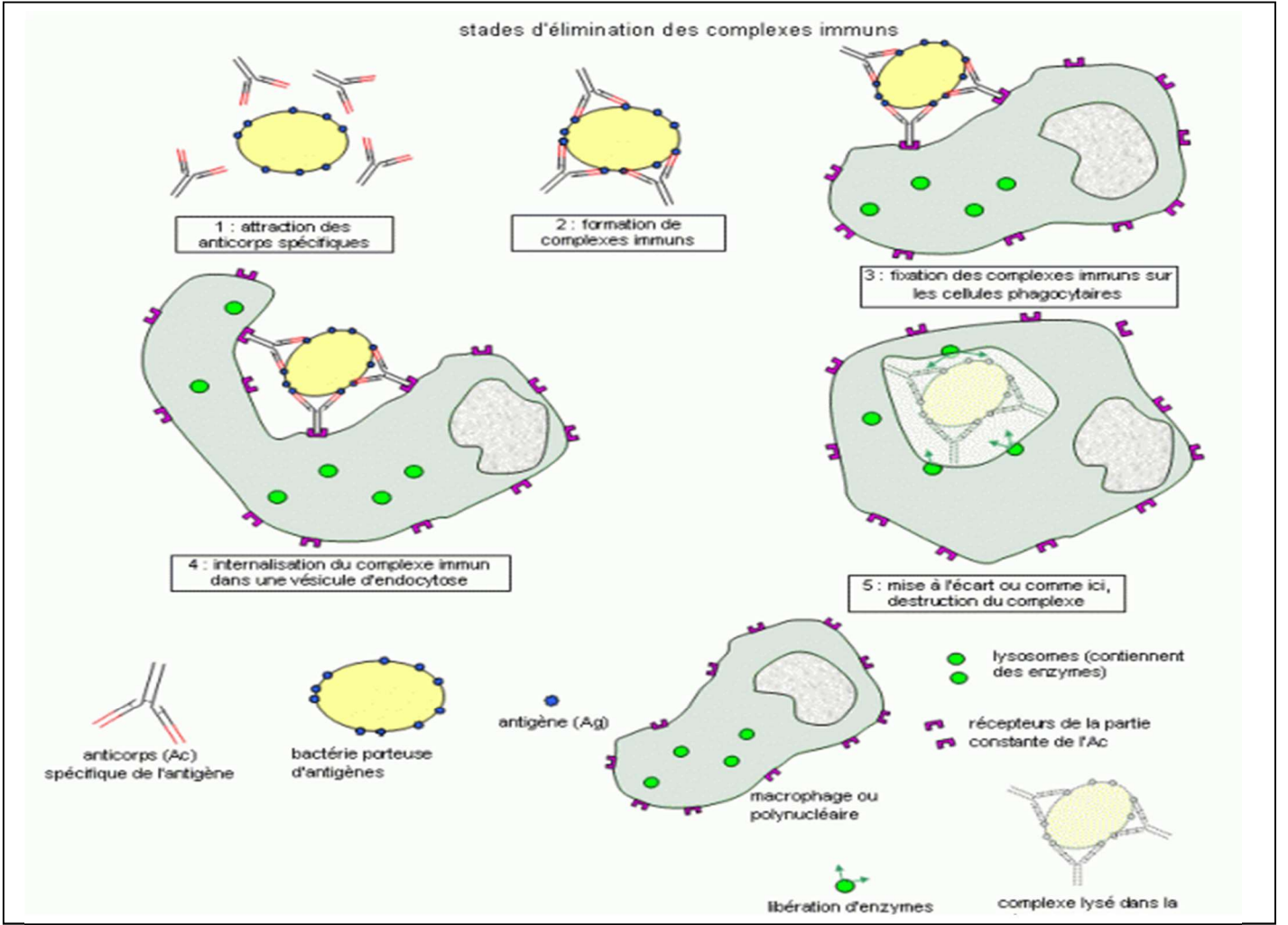
المستضدات	نوعها	مميزاتها	تفاعلها مع الجسم المضاد	التأثير البيولوجي
بكتيريا، فيروسات، خلايا حقيقية النواة.	صلبة	محدداتها غشائية	ارتصاص	إبطال المفعول ومنع الانتشار والتكاثر
جزيئات بروتينية، سكرات متعددة	منحلة	محدداتها جزء منها	ترسب	إبطال المفعول ومنع الانتشار

3/ التلخص من المعقد المناعي عن طريق البلعمة



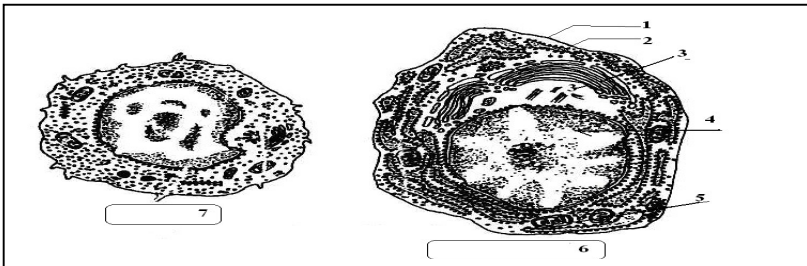
- إذا كانت المستضدات محاطة بالأضداد (معقدات مناعية) فإن الأضداد تثبت على مستقبلات غشائية على سطح البالعات ، ومن ثم تحيط الأرجل الكاذبة بالمعقدات المناعية وتقتنصها ، ثم تفككها وتطرح النواتج .

** المعقد المناعي يسهل عمل البلعيمات وبالتالي يزيد نشاطها و يسرع عملها .



4/ مصدر الأجسام المضادة :

الخلية المنتجة للأجسام المضادة عبارة عن خلايا لمفاوية تسمى البلازموسيت وهي ناتجة عن تمايز **LB** التي تنشأ في نقي العظام الأحمر (**Bone marrow** = La moelle osseuse rouge) . و تكتسب فيه كفاءتها المناعية بتركيب اجسام مضادة غشائية تسمى BCR لها نفس بنية الاجسام المضادة السارية (المصلية) . حيث يتم إنتاج الملايين من اللصات البائية المختلفة (Clones) (تحدد وراثيا) .



تهاجر البائيات الناضجة الى الاعضاء المناعية المحيطة (الطحال و العقد اللمفاوية و التي تعتبر مراكز الاستجابة المناعية النوعية .

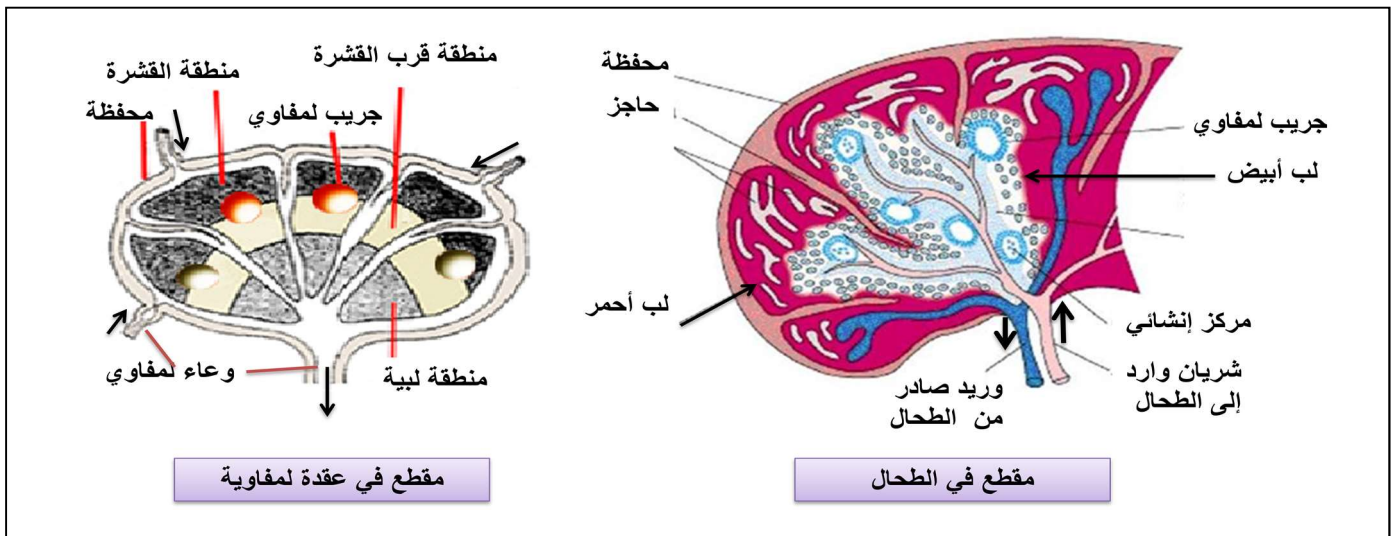
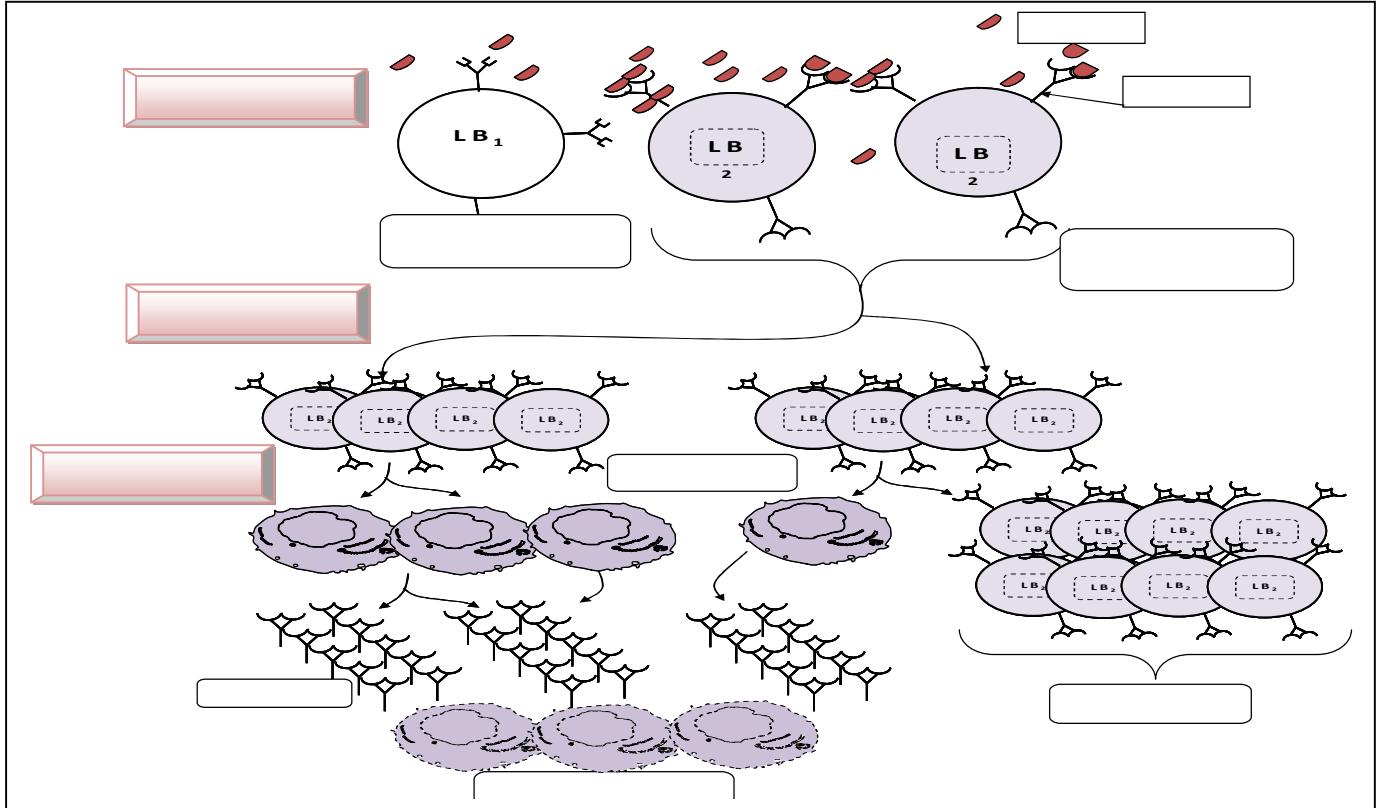
* بدخول المستضد تتم عملية الإنتقاء (الإنتخاب) اللمي (**Sélection clonale**) ، للمة من البائيات والتي تحمل مستقبلات غشائية تتكامل مع محدد المستضد ويتم الإرتباط بينهما فتصبح محسنة . (طور الإنتخاب اللمي) .

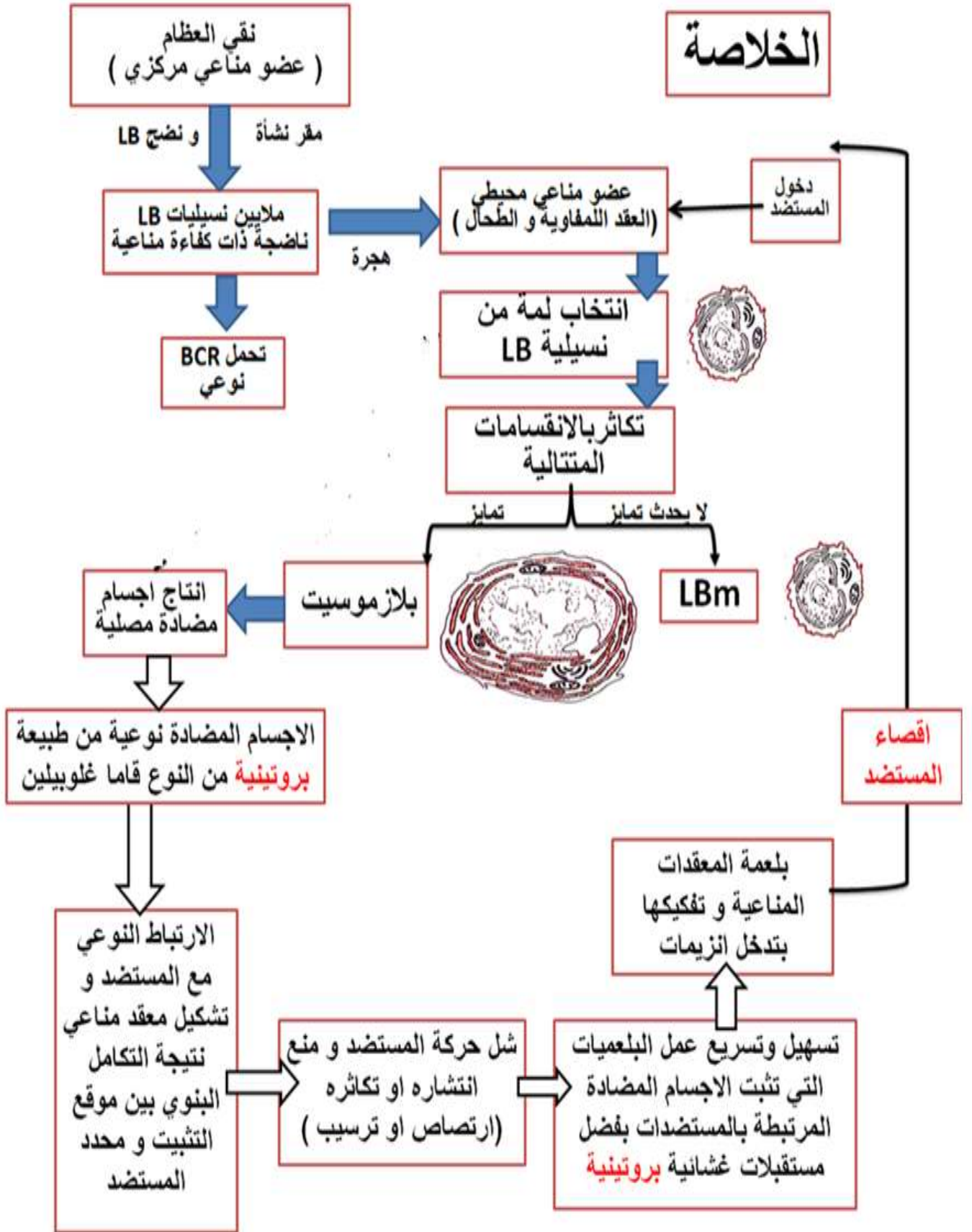
* يحفز هذا الإرتباط إنقسام الخلايا المحسنة وتكاثرها (طور التضخيم اللمي) .

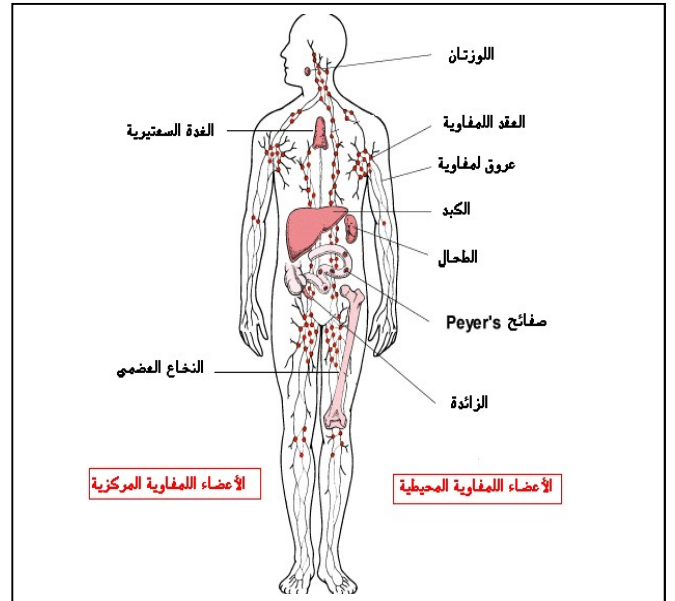
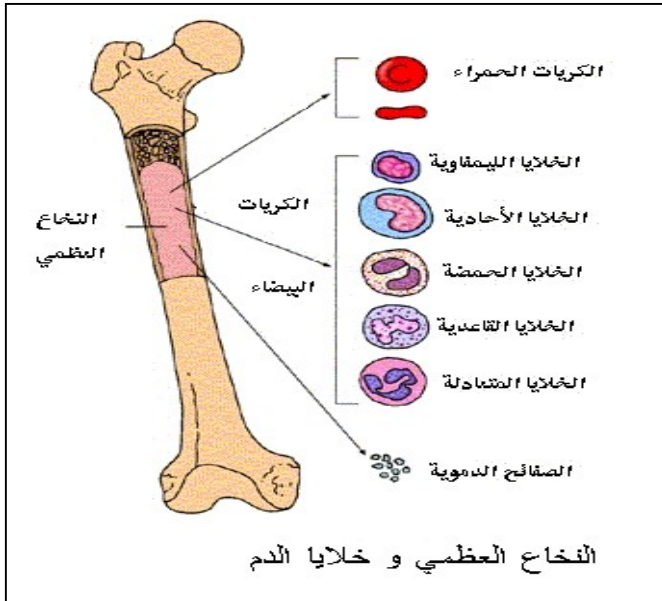
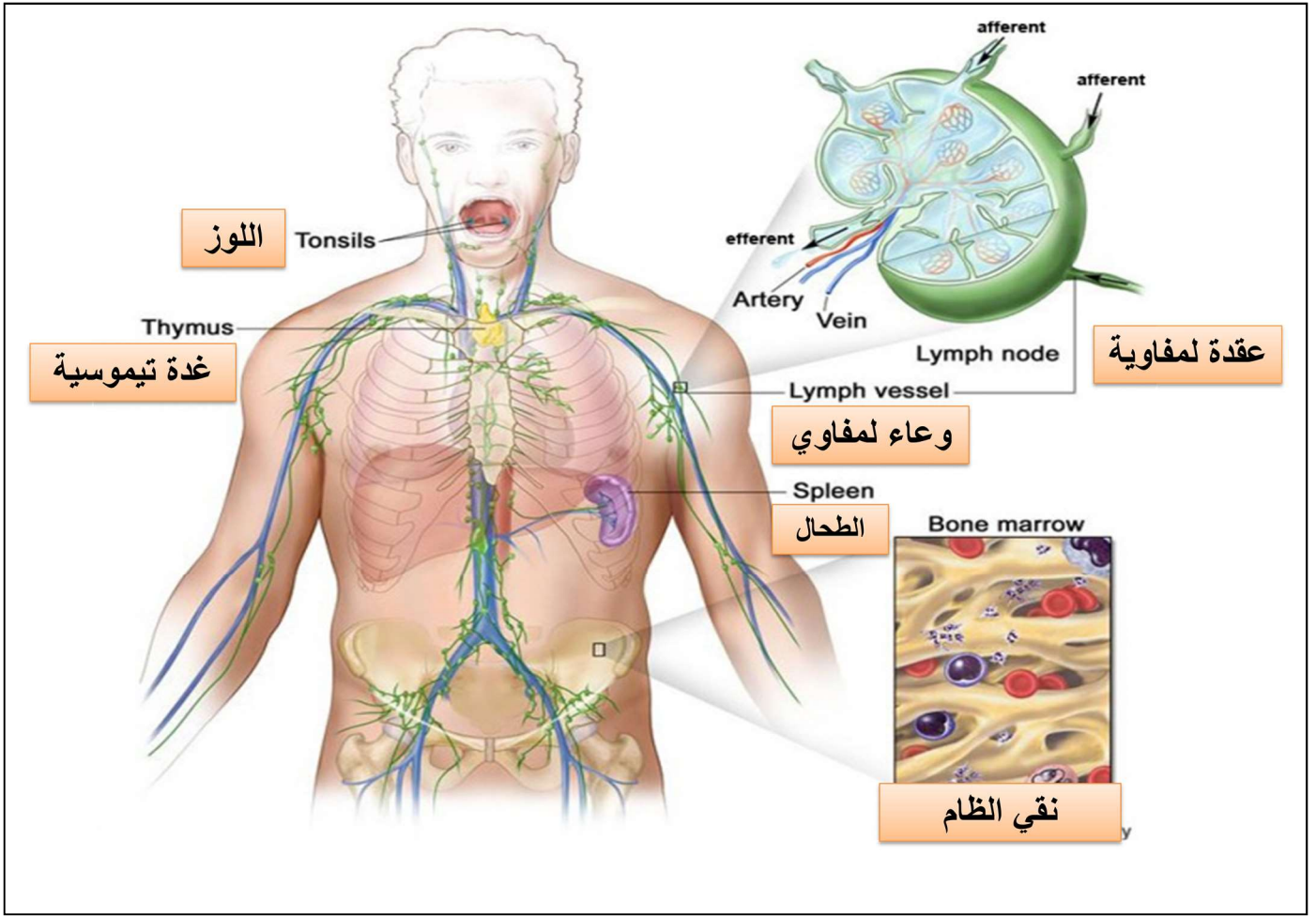
ملخص دور البروتين في الدفاع عن العضوية إعداد الأستاذة خيرة فليتي

* بعض الخلايا تتميز إلى بلازموسيت منتجة للأضداد ، والبعض الآخر تشكل بانيات ذاكرة . (طور التنشيط والتمايز)
 * تقوم الأضداد المنتجة بالإرتباط النوعي مع المستضد الذي ولدها مشكلة معه معقدات مناعية تسهل البلعمة أو تنشيط المتمم للإقصاء اللاذات . (طور التنفيذ)

* البلازموسيت تنتج نوعا معينا من الأضداد وتكون فترة حياتها قصيرة ، ونسبة قليلة منها (1 %) يمكن العودة إلى نقي العظام مما يفسر ظهورها فيه رغم أنه منشأ LB . لكن إذا ارتفعت نسبتها بشكل غير عادي في نقي العظام فإن ذلك مؤشر لحدوث إلتهاب على مستواه .







3/ طرق التعرف على اللاذات و إقصائه في الحالة الدفاعية الثانية)
الاستجابة المناعية النوعية ذات الوساطة الخلوية .

1/ العناصر المتدخلة في الحالة الثانية :

* هناك نوع آخر من الإستجابة المناعية تتدخل فيها عناصر خلوية تتمثل في الـ LTC إنها الإستجابة المناعية ذات الوساطة الخلوية .الموجهة ضد الخلايا المصابة بالفيروسات و الخلايا السرطانية

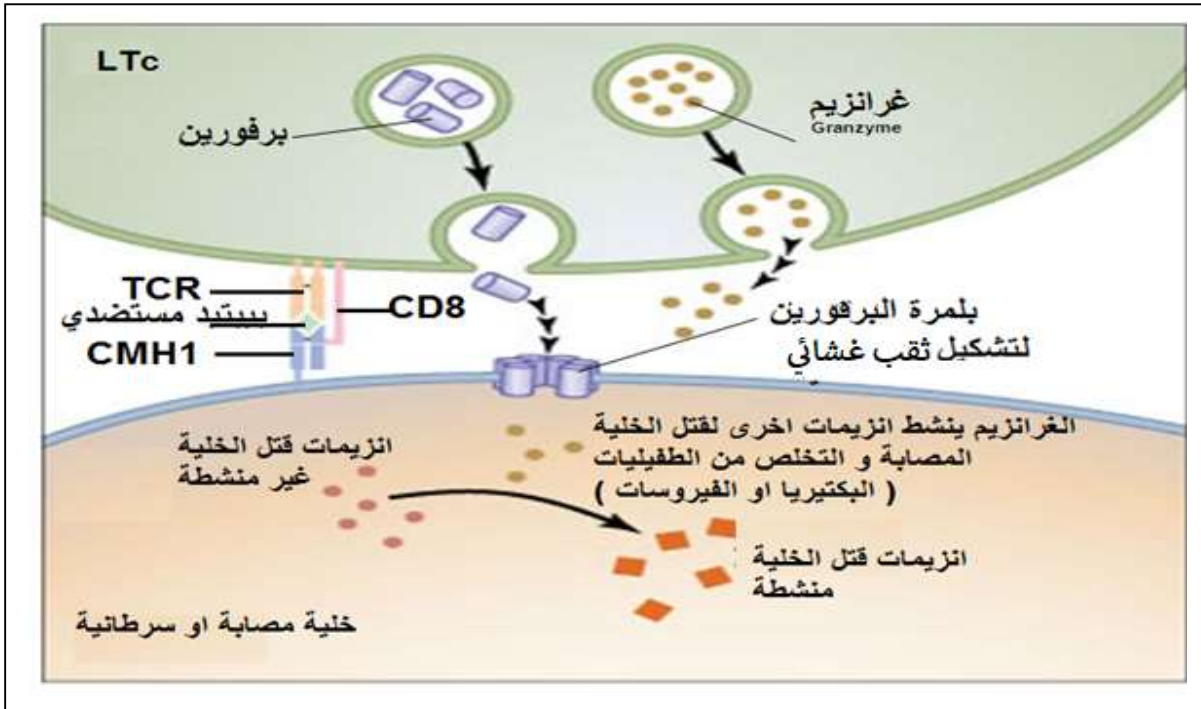
*يتطلب عمل الخلية التائية السامة شرطين أساسيين : أن تكون الخلية المستهدفة تنتمي للذات ، ومصابة بالمستضد الذي ولد LTC.

* تعرض الخلية المصابة بالمستضد البيبتيد المستضدي مع بلـ HLA1 . (الخلية تعرض كل مايصنع داخلها محمولا على HLA1 ، بمعنى سطحها يعبر عما يصنع داخلها) .

* تتميز الـ LTC بالقدرة على التعرف المزدوج بإمتلاكها لمستقبل غشائي (TCR) يتكامل مع البيبتيد المستضدي و الـ HLA1 . (التعرف المزدوج)

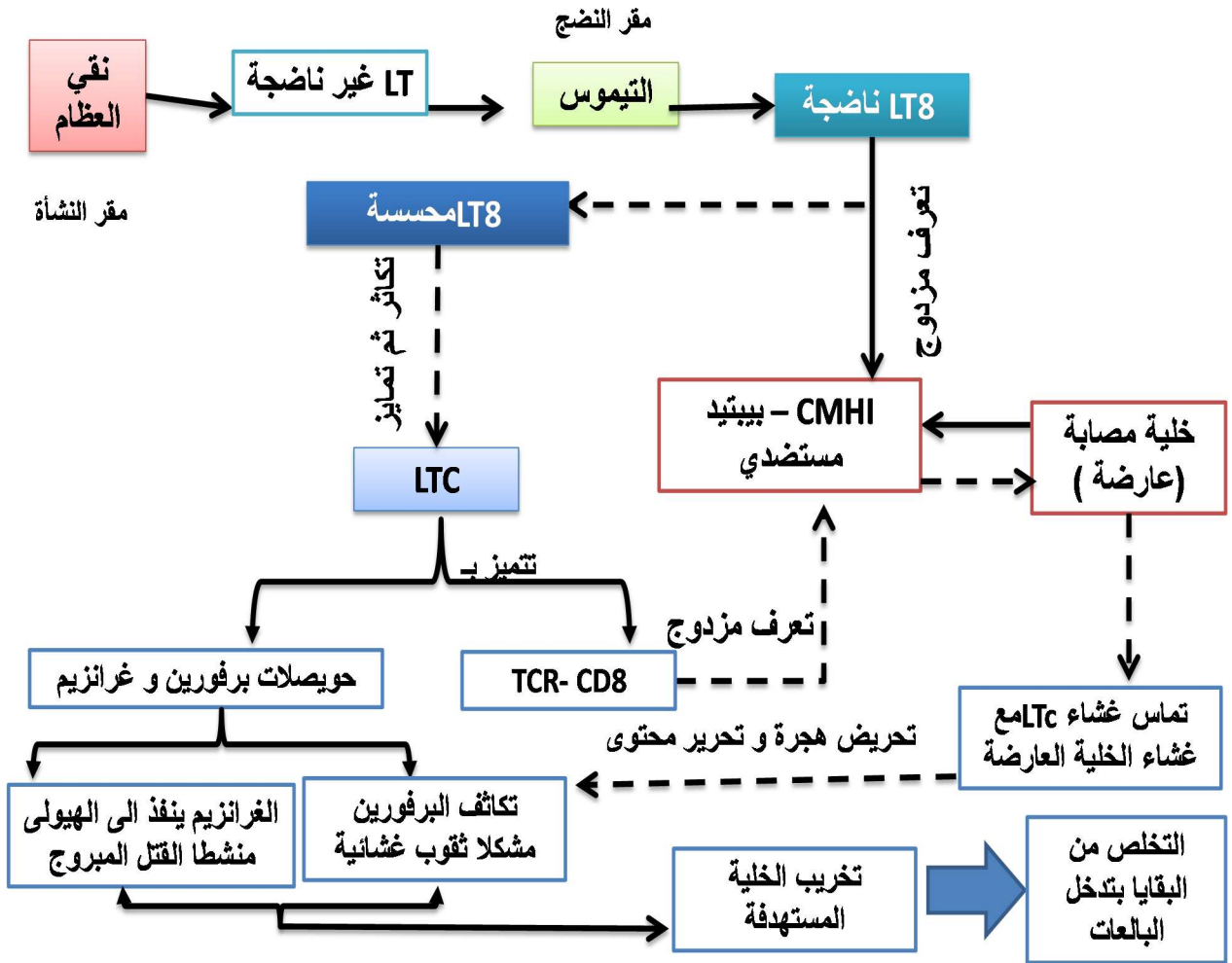
* تقوم LTC بالقضاء على الخلية العارضة المصابة بالاقتراب منها و التماس معها ، ثم تعمل إحداث ثقب غشائية فيها ومن ثم تفجيرها .

- تتم آلية عمل LTC وفق المراحل التالية :
- التماس بين الخلية LTC والخلية المستهدفة بتشكيل معقد بين المستقبل (TCR) و المعقد HLA1 بيبتيد مستضدي مما يحرض إقتراب حويصلات البرفورين من غشاء الـ LTC وتحرير محتواها باتجاه الخلية المستهدفة .
- يتكاثف البرفورين مشكلا قنوات بروتينية في غشاء الخلية المستهدفة .
- ينفذ الغرانزيم عبر القنوات الغشائية و ينشط انزيمات هيولوية تعمل على قتل الخلية و المستضدات التي بداخلها
- دخول شوارد الكالسيوم والماء لتفجير الخلية المصابة و يتم التخلص من البقايا عن طريق البلعمة .



- تنشأ الـ LT من نقي العظام وتكون غير ناضجة (طلائعية) .
- تهاجر الى الغدة التيموسية حيث تنشط على مستواها باستنساخ ARN وترجمته الى بروتينات . تتمثل في TCR و CD8 وهي بروتينات تطرح على السطح . هذه البروتينات تمثل علامة النضج .
- تنتقل الـ LT8 الناضجة الى الأعضاء المحيطية مثل الطحال و العقد اللمفاوية .
- يعرض البيبتيد المستضدي مرفوقا بـ CMH1 على سطح خلايا عارضة يحدث الإنتقاء للمي LT8 نوعية فتصبح محسنة .
- تتكاثر الخلايا المحسنة وتتمايز الى تائية سامة مفرزة للبرفورين . و انزيمات نوعية لتخريب الخلايا المصابة بعد ان تتعرف عليها تعرفا مزدوجا .

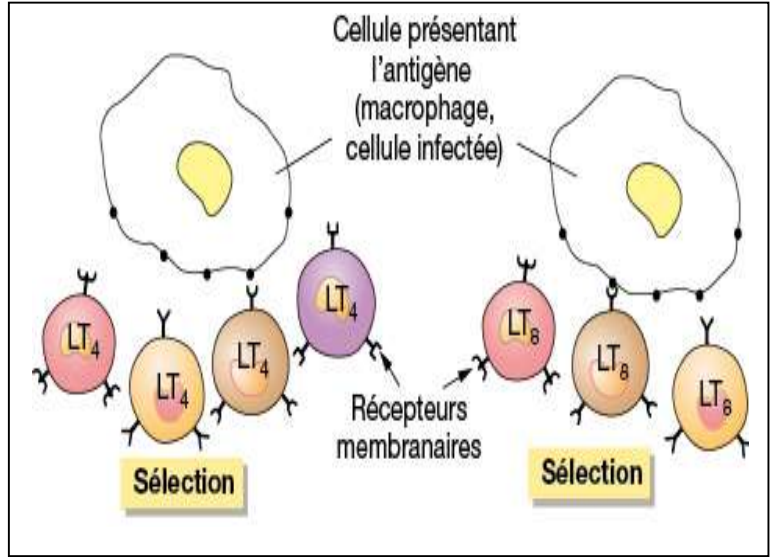
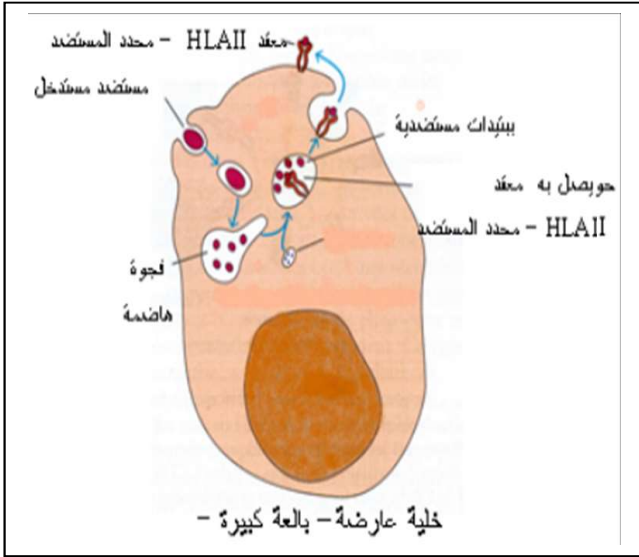
حصيلة دور البروتين في الرد المناعي الخلوي



4/ تحفيز المفاويات LB , LT

1/ الية تحفيز البانيات والتائيات :

- * تلعب LT4 و البالعات الكبيرة دورا مركزيا محوريا في الإستجابة المناعية النوعية ذات الوساطة الخلوية والخلطية .
- البالعات الكبيرة تبتلع المستضد ضمن حويصل بالغ ، تهضم بروتيناته جزئيا و تعرض ببيتيداته المستضدية مع CMH من الصنف 2 . كما تفرز البالعات الكبيرة العارضة الانترلوكين 1 الذي ينشط جلب المفاويات من اجل التعرف
- يتم إنتقاء نسيلية T4 نوعية بفضل التكامل بين TCR والمعد CMHII ببيتيد مستضدي (تعرف مزدوج) فيظهر على سطحها مستقبل الانترلوكين 2 (لمفاوية محسسة او منشطة) .
- تفرز T4 المحسسة IL2 يحفزها (تحفيز ذاتي) على التكاثر والتمايز إلى LTh مفرزة للـ IL2 . مع تشكيل LT4m
- تتم مراقبة تكاثر و تمايز الخلايا LB, LT ذات الكفاءة المناعية عن طريق المبلغات الكيميائية و هي الأنترلوكينات التي تفرزها الخلايا LTh الناتجة عن تمايز LT4 المحسسة .
- * لا يؤثر الانترلوكين إلا على المفاويات المنشطة أي المفاويات الحاملة للمستقبلات الغشائية الخاصة بهذه الأنترلوكينات و التي تظهر بعد التماس بالمستضد ..

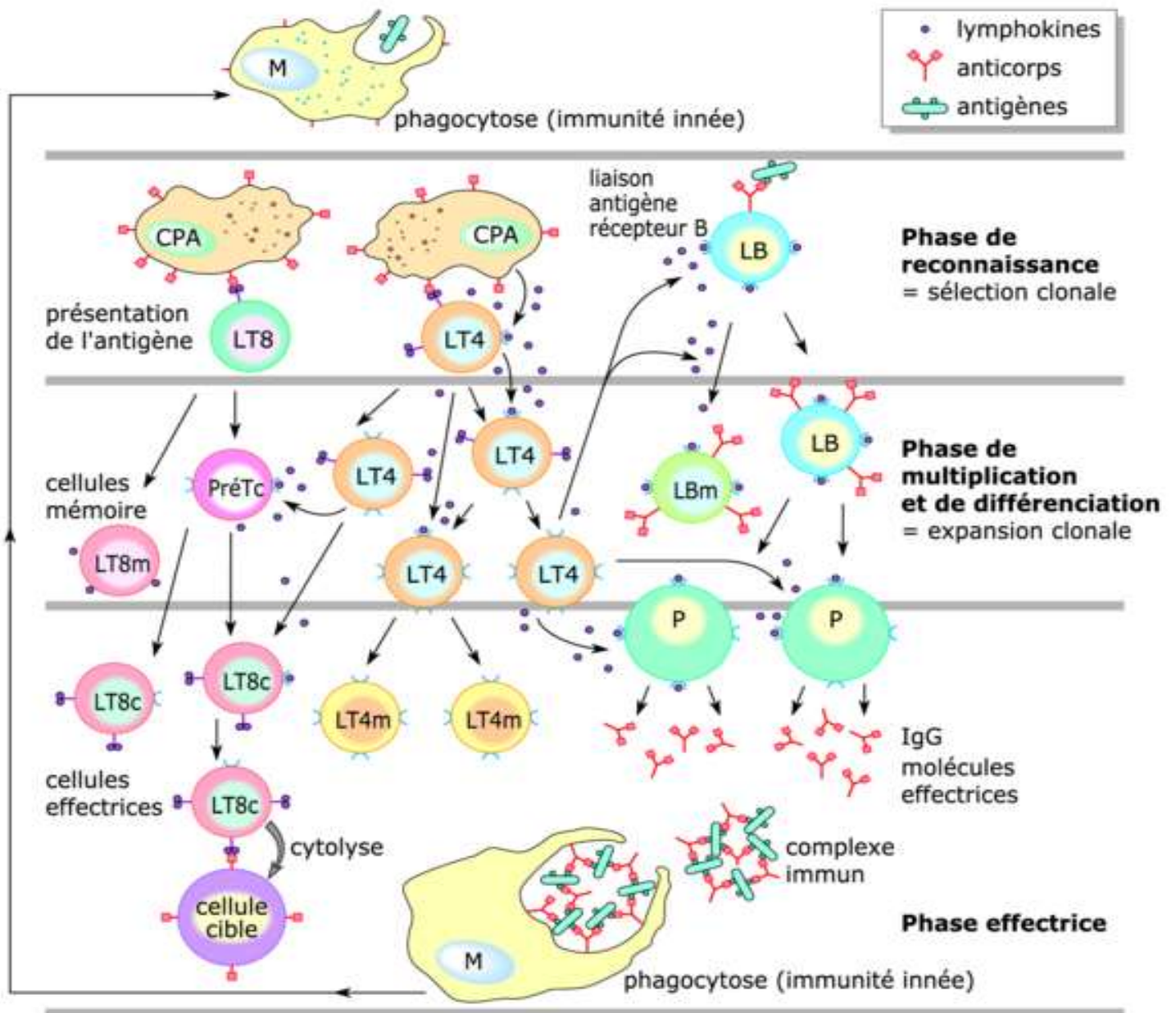


مراحل الاستجابة المناعية النوعية

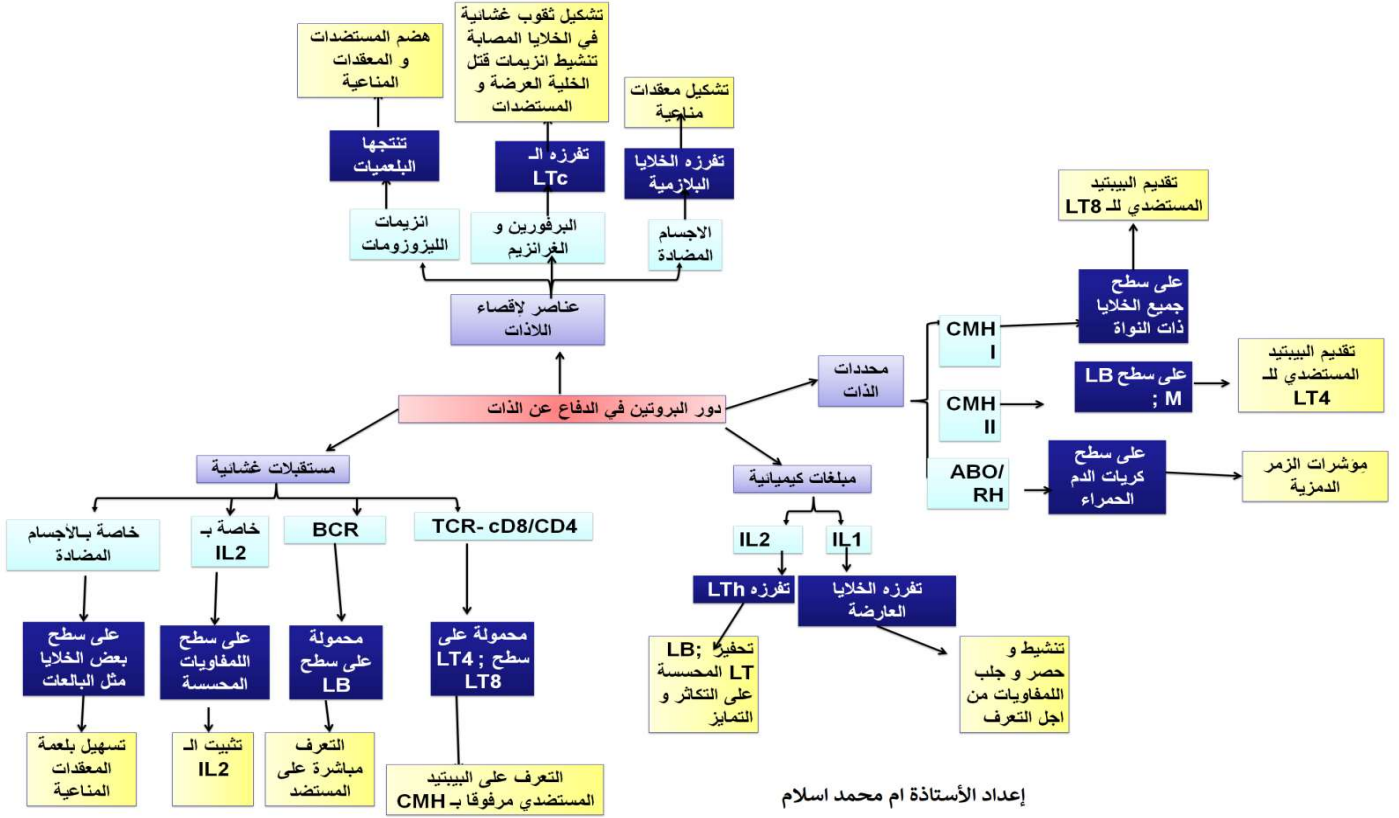
الحوصلة

دخول المستضدات الى العضوية او ظهور ذات متبدل (خلايا سرطانية، خلايا مصابة عارضة لبيبتيد مستضدي مع CMHI) يولد استجابة مناعية نوعية بهدف الاقصاء، حيث يلعب البروتين دورا فعالا فيها وفق المراحل التالية:

- مرحلة التعرف: تقوم البلعميات الكبيرة ببلعمة المستضد ضمن حويصل بالع، و هضم بروتيناته جزئيا و عرض البيبتيد المستضدي مع CMH2 (جليكوبروتين) على سطح غشائها . و تفرز البلعمية الكبيرة العارضة(CPA) جزيئات IL1 (جليكوبروتين) لتنشيط جلب اللفواويات بهدف التعرف:
- تتعرف LT4 على المحدد المستضدي بفضل التكامل البنيوي بين TCR(بروتين) والبيبتيد المستضدي المعروف مع CMH II. (تعرفا مزدوجا)
- تتعرف الخلايا LB على المستضد مباشرة بفضل التكامل البنيوي بين BCR(بروتين) ومحدد المستضد فتتولد استجابة خلطية.
- تتعرف LT8 على البيبتيد المستضدي الذي تعرضه الخلايا المصلبة بالفيروس او السرطانية بفضل التكامل البنيوي بين TCR(بروتين) والبيبتيد المستضدي المعروف مع CMH I. (تعرفا مزدوجا)
- تظهر على سطح اغشية الخلايا المنشطة (بالانترلوكين 1 والتماس مع المستضد) مستقبلات الأنترلوكين 2. (بروتين)
- مرحلة التكاثر والتمايز: (تضخيم الاستجابة) تفرز LT4 المنشطة IL2(جليكوبروتين) لتحفيز نفسها ذاتيا على التكاثر ثم التمايز إلى LThمفرزة لـ IL2اويبقى بعضها ذاكرة (LT4m)، يتثبت IL2 على مستقبلاته الغشائية في LB ; LT8 المنشطة فيحفزها على التكاثر الى لمة من الخلايا ثم التمايز الى خلايا منقذة.
- مرحلة التنفيذ:
- في حالة الإستجابة الخلطية ترتبط الاجسام المضادة النوعية مع المستضد الذي وّدها مشكلة معقدات مناعية تبطل مفعوله وتشل حركتها وتمنع تكاثره وانتشاره وتسهل عمل البلعميات التي تثبت بفضل مستقبلات غشائية (بروتين) الأجسام المضادة المرتبطة بالمستضدات ثم تبتلع المعقدات وتفككها بأنزيمات نوعية (الليزوزومات) (بروتين)



ملخص دور البروتينين في الدفاع عن العضوية إعداد الأستاذة خيرة فليتي



6/ سبب فقدان المناعة النوعية المكتسبة



السيدا (Syndrome de l' immunodéficience acquise) مرض مناعي يسببه دخول VIH

(Virus de l' immunodéficience humaine) إلى العضوية .

- تتميز الخلايا المصابة بفيروس VIH بمظهر نمطي : أغشيتها غير مستوية تبدي تبرعات عديدة
- يهاجم فيروس فقدان المناعة البشري VIH الخلايا للمفاوية المساعدة LT4 و البلعميات الكبيرة و بلعميات الانسجة باعتبارها حاملة للمؤشر CD4 إضافة إلى بروتين غشائي مرافق .
- يوجد تكامل بنوي بين محدد الفيروس GP120 و كل من CD4 - بروتين غشائي مرافق . مما يسمح بثبيت الفيروس على غشاء الخلية المستهدفة ومن ثم التطفل عليها و التكاثر داخلها مما يؤدي إلى تدميرها و تناقص عددها بمرور الزمن
- * تعتبر الخلايا المستهدفة من قبل الفيروس خلايا أساسية في التعرف و تقديم المستضد إلى جانب تنشيط الاستجابة المناعية مما يؤدي تناقصها نتيجة اصابتها بالفيروس الى فقدان المناعة المكتسبة .

*تظهر مرحلة السيدا عندما يتناقص عدد LT4 إلى أقل من 200 خلية في مم³

ملخص دور البروتينين في الدفاع عن العضوية إعداد الاستاذة خيرة فليتي

