

## الوحدة الرابعة: دور البروتينات في الدفاع عن العضوية

### النشاط ٠١ : تذكير بالمكتسبات

تستعمل العضوية نوعين من الدفاع ضد العناصر الغريبة:

١- **المناعة اللانوعية:** تتصدى لأي جسم غريب بدون تخصص و تشمل خطين دفاعيين:

- الحواجز الدفاعية الطبيعية.

- الرد الالتهابي: تتمثل ظواهره في: **ظواهر مرئية:**

- الاحمرار: نتيجة تمدد الشعيرات الدموية وتباطؤ الدورة الدموية.

- الانتفاخ: لخروج البلازما إلى الأنسجة وانتفاخ الشعيرات الدموية .

- الألم: لتنبيه النهايات العصبية في الجلد بالهيستامين و الضغط الحاصل عليها من طرف الأنسجة.

- الحرارة: لنشاط عملية البلعمة.

- القيح (الصديد): لتراكم الخلايا الميتة والمكروبات مع كمية من البلازما.

**ظواهر غير مرئية:** دخول البكتيريا، انسداد الكريات الدموية البيضاء و تنشيط عملية البلعمة.

**ملاحظة:** تسمى بالمناعة اللانوعية لأنها لا تختص بنوع معين من المستضدات، فمناعة لا نوعية أي نفسها مع كل الأجسام الغريبة.

٢- **المناعة النوعية (المكتسبة):** تتصدى للأجسام الغريبة بتخصص، تمثل الخط الدفاعي الثالث و هي نوعان:

• **مناعة خلطية:** بتدخل الأجسام المضادة.

• **مناعة خلوية:** بتدخل اللمفاويات LT.

**ملاحظة:** تسمى بالمناعة المكتسبة لأنه يتم اكتسابها بعد تعرض الجسم لأحد أنواع المستضدات. و تسمى بالمناعة النوعية لأن كل استجابة

تختص بأحد أنواع المستضدات.

**القانون العام للمناعة:** خلايا الجسم تتعارف فيما بينها وترفض كل ما هو غريب.

### النشاط ٠٢ : الذات و اللذات

١- **الغشاء الهولي:**

• وصف بنية الغشاء الهولي: يتكون الغشاء الهولي من طبقتين عاتمتين بينهما طبقة نيرة أكثر سمكا. يتركب كيميائيا أساسا من

بروتينات بنسبة كبيرة (٦٠ %) و دسم بنسبة أقل (٤٠ %).

• دور الغشاء الهولي: يراقب و يتعرف على الجزيئات الغريبة التي يمكن أن تخترقه بفضل بروتينات غشائية خاصة.

• مميزات الغشاء الهولي: يتميز الغشاء الهولي بالحركية و عدم الاستقرار، فهو فسيفسائي مائع.

• النموذج الفسيفسائي المائع: فسيفسائي أي يحتوي على أجزاء مختلفة الشكل و الطبيعة الكيميائية، و مائع لأنه يحتوي على بروتينات

متحركة.

**ملاحظة:** يعتبر النموذج الفسيفسائي المائع الأكثر اعتمادا لأنه يسمح بتفسير مختلف الظواهر الحيوية للغشاء.

• تعريف الذات: هي مجموع الجزيئات الناتجة من التعبير المورثي للفرد، المحمولة على أغشية خلايا الجسم و هي تمثل هويته

البيولوجية.

٢- **الجزيئات المتدخلة في التعرف على اللذات:**

تحدد العضوية الذات من اللذات باشتراك مجموعة من الجزيئات المحمولة على الأغشية الخلوية، و هي ثلاثة: (HLA، ABO و Rhésus

(الريزوس)). تُكوّن هذه المجموعات البطاقة البيولوجية للفرد.

١,٢- **معقد التوافق النسيجي CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité):**

• **تعريف الـ CMH:** هو مجموعة من المورثات تُشرف على إنتاج بروتينات غشائية مُحَدَّدة للذات تُدعى بـ HLA. توجد هذه المورثات

عند الإنسان على الصيغتين رقم ٦ و رقم ١٥.

• **مميزات مورثات الـ CMH:** المورثات المحمولة على الصبغي رقم ٦ مرتبطة و متقاربة جدا، و كل مورثة لها عدة أليلات و لا توجد

سيادة بينها. أما الصبغي رقم ١٥ فيحمل مورثة واحدة و لها أليل واحد.

٢,٢- **HLA (Human Leucocyte Antigens)**

• **تعريف HLA:** هي جزيئات غشائية ذات طبيعة غليكوبروتينية ناتجة عن التعبير المورثي لـ CMH (محددة وراثيا) مسؤولة عن تحديد

الذات.

و الـ HLA صنفين:

- **HLAI:** يتواجد على سطح غشاء كل خلايا الجسم ذات نواة.

- **HLAII:** يتواجد على سطح بعض الخلايا اللمفاوية و البلعميات الكبيرة.

(الحمد لله أنه لا يوجد على غشاء الكريات الدموية الحمراء جزيئات الـ HLA و إلا لما كان...؟؟؟) مجرد فكرة؟؟؟

• **منشأ الـ HLA:** منشأ الـ HLA عند الإنسان من الـ CMH بحيث:

- **HLAI**: عبارة عن سلسلتين من متعدد البيبتيد الطويلة  $\alpha$  و القصيرة  $\beta_2m$ ، منشأ السلسلة  $\alpha$  هو الصبغي رقم ٦ و السلسلة  $\beta_2m$  هو الصبغي رقم ١٥.

- **HLAII**: عبارة عن سلسلتين متماثلتين من متعدد البيبتيد  $\alpha$  و  $\beta$  منشؤهما الصبغي رقم ٦.

• **موقع المورثات المسؤولة عن إنتاج جزيئات HLAII و HLAII**:

تقع مورثات الـ CMH على الصبغيين رقم (٦) و (١٥) بحيث:  
الصبغي رقم (٦): يحمل المواقع التالية:

- المواقع (A B C): بها مورثات تشرف على تركيب سلسلة متعددة البيبتيد  $\alpha$  للـ HLAII.

- الموقع (D): به المورثات ( $D_1, D_2, D_3$ ) تشرف على تركيب سلاسل متعدد البيبتيد  $\alpha$  و  $\beta$  للـ HLAII.  
الصبغي رقم (١٥):

- يحمل المورثة التي تشرف على بناء سلسلة متعدد البيبتيد  $\beta_2m$ .

• **تفسير اختلاف جزيئات HLA من شخص لآخر:**

- لكل مورثة من مورثات CMH عدد كبير من الأليلات و لا توجد سيادة بينها و بالتالي ينتج تنوع كبير في جزيئات HLA.

• **تفسير رفض الطعوم:**

- كل شخص يتميز بـ CMH معين لأن كل مورثة من مورثاته لها عدة أليلات و لا توجد سيادة بينها، و بالتالي تنوع الـ HLA بين الأفراد، مما يفسر رفض الطعوم، ماعدا الطعم الذاتي والطعم المتماثل.

٢,٢- **مؤشرات الزمر الدموية:**

أ- **الزمر الدموية ABO:**

- **تحديد المورثة المسؤولة عن نظام ABO:** الزمر الدموية محددة وراثيا. عند الإنسان يشرف عليها مورثة تقع في الصبغي رقم ٩، لها ثلاث أليلات A, B, O، لا توجد سيادة بين A و B و لكن كلاهما سائدتان على O.
- **تحديد الجزيئات المحددة للزمر ABO:** توجد الجزيئات المحددة للزمر ABO على سطح غشاء الكريات الدموية الحمراء و هي ذات طبيعة سكرية مرتبطة بجزء غير سكري.
- **تفسير اختلاف الزمر الدموية:** يعود اختلاف الزمر الدموية إلى الاختلاف في نوع السكر السادس المرتبط بالجزيئة القاعدية المميزة للزمرة الدموية.

**إضافة:** المورثة: يمكن أن يكون للمورثة الواحدة عدد كبير من الأليلات يصل إلى الخمسين، و لكن كل فرد لا يحمل إلا أليلين فقط لكل مورثة يُحملان على الزوج الصبغي المتماثل، أحدهما آت من الأب و الآخر من الأم.

الأليل: هو شكل من أشكال المورثة.

ب- **عامل الريزوس:**

- تحتوي الكريات الحمراء كذلك على جزيئات بروتينية تميز الأفراد موجبو الريزوس ( $Rh^+$ ) و هو المستضد D، أما الأفراد سالبو الريزوس ( $Rh^-$ ) فهو بسبب غياب المستضد D. يشرف على هذه الجزيئات البروتينية الصبغي رقم (١) و لها أليلين.
- **تعريف اللاذات:** هي مجموع الجزيئات الغريبة عن العضوية والقادرة على إثارة استجابة مناعية.

**الحالة الأولى للدفاع عن العضوية: المناعة الخلوية**

**النشاط 03: الجزيئات الدفاعية في الحالة الأولى: الأجسام المضادة**

- **إنتاج الأجسام المضادة (نص علمي):** تنتج الأجسام المضادة كرد فعل على دخول مستضد إلى العضوية فيرتبط به و يشكل معه معقد مناعي للحد من ضرره، تنتشر هذه الأجسام المضادة في الدم، السائل الخلوي، الإفرازات الخارجية... لذلك يسمى هذا الرد المناعي بـ: الخلطي.
- **طبيعة الجسم المضاد (تعريف):** هو جزيئة بروتينية تنتمي إلى مجموعة الغلوبولينات المناعية من نوع  $\delta$  (Ig).
- **وصف بنية الجسم المضاد:** يتكون الجسم المضاد من أربع سلاسل بيبتيديّة متوضعة على شكل الحرف Y، سلسلتان خفيفتان و أخرتان ثقيلتان، تتصل هذه السلاسل فيما بينها بجسور كبريتية. يحتوي على منطقتان متغيرتان لتثبيت محدد مولد الضد و منطقة ثابتة للتثبيت على البالعات الكبيرة.
- **تعريف المستضد (مولد الضد، الجسم الغريب):** هو كل جسم غريب يدخل العضوية و يختلف عنها وراثيا فيحرضها على استجابة مناعية.

**النشاط ٠٤: المعقد المناعي**

- ١- **تشكل المعقد المناعي:** يرتبط الجسم المضاد بمحددات المستضد ارتباطا نوعيا في موقعي التثبيت (نهاية السلاسل الخفيفة و الثقيلة للمناطق المتغيرة) بفعل التكامل البنيوي و يشكلان معا المعقد المناعي (جسم مضاد — مستضد).
- **كيف يصبح الجسم المضاد فعال؟ (نص علمي)**

دخول المستضد إلى العضوية يحرضها على إنتاج أجسام مضادة نوعية تتجه نحوه و ترتبط معه في المكان المخصص له (المنطقة المتغيرة)، و نتيجة التكامل البنيوي بينهما يتشكل المعقد المناعي، في هذه الحالة نقول أن الجسم المضاد **فعال**. قد يشترك في هذا العمل أكثر من وحدة (أكثر من جسم مضاد واحد).

### • تأثير الأجسام المضادة على مختلف أنواع المستضدات:

- **الإرتصاص:** هو اتحاد الأجسام المضادة مع مستضدات خلوية (خلية حية): البكتيريا، كرية حمراء،... الخ.
- **الترسيب:** هو اتحاد أجسام مضادة مع أجسام منحلة: بروتينات، سكريات متعددة، ... الخ.

٢- **التخلص من المعقدات المناعية:** ارتباط الجسم المضاد مع المستضد يبطل مفعوله فقط و لا يقضي عليه، إذا كانت المستضدات خلايا (بكتيريا) فإنه يمنع تكاثرها و انتشارها، و إذا كانت أجسام حالة مثل السموم (بروتينات) فإنه يبطل مفعولها أو يقلل منه. يتم التخلص من المستضدات إما بتدخل البالعات الكبيرة عن طريق البلعمة أو تخريب المستضد بتدخل عناصر المتم.

### أ- **بلعمة المعقد المناعي:** تتم عملية البلعمة في ٥ مراحل هي:

- ١- **التثبيت:** يتثبت المعقد المناعي على المستقبلات الغشائية للبلعميات الكبيرة بفضل التكامل البنيوي بين هذه المستقبلات و بين موقع تثبيت خاص يوجد في مستوى الجزء الثابت للجسم المضاد.
- ٢- **الإحاطة:** تستطيل هيولى البالعات لتشكل أرجل كاذبة و تبدأ بالإحاطة بالمعقد المناعي.
- ٣- **تشكل حويصل الإقتصاص:** يُدخل المعقد المناعي و يُحوصل في حوصلة تحويه.
- ٤- **الهضم:** يتم فيها تخريب المعقد المناعي بواسطة إفرازات إنزيم الليزوزوم.
- ٥- **الإطراح:** يتم فيها طرح الجزيئات المهضومة في الدم بعملية الإطراح الخلوي.

### ب- **تخريب المعقد المناعي عن طريق تدخل عناصر المتم:**

- **تنشيط عناصر المتم:** تشكّل المعقد المناعي يؤدي إلى تنشيط قطعة من عناصر المتم فترتبط مع الموقع الفعال الموجود على الجسم المضاد و منه ينتشط **معقد الهجوم الغشائي (CAM: Complexe d'Attaque Membranaire)** المسؤول عن فتح قنوات في أغشية الخلايا المستهدفة مما يؤدي إلى موتها بالتحلل (صدمة حلولية).

- **خلاصة:** آلية عمل الأجسام المضادة: تشكل الأجسام المضادة معقدات مناعية نوعية مع المستضدات (لوجود تكامل بنيوي) سواء كانت منحلة (ترسيب) أو خلايا حية (ارتصاص)، و بذلك تكون الأجسام المضادة **فعالة**. لا يقضي الجسم المضاد على المستضد بل يستدعي ذلك تدخل خلايا تتمثل في البالعات الكبيرة حيث تعمل على ابتلاع المعقدات المناعية، و جزيئات تتمثل في عناصر المتم التي **تُنشِط** و تشكّل معقد الهجوم الغشائي (CAM) الذي يحدث قنوات في غشاء الخلية المستهدفة فتتخرب بصدمة حلولية.

### النشاط ٥ : مصدر الأجسام المضادة

- **مصدر الأجسام المضادة:** تنتج الأجسام المضادة من الخلايا البلازمية (بلاسموسيت) التي نشأت من تمايز الخلايا اللمفاوية البائية **LB** (العضم L: **L**ymphocyte, B: **B**one).
- **منشأ اللمفاويات LB:** تنشأ اللمفاويات البائية LB و تنضج في نخاع العظم حيث تكتسب **كفاءتها المناعية** (تكتسب كفاءة مناعية أي تكتسب مستقبلات غشائية خاصة بالأجسام المضادة).
- **آلية الانتقاء النسيلي لللمفاويات LB (تمايز الـ LB، تشكل البلاسموسيت):** يؤدي تعرف اللمفاويات البائية LB على المستضد إلى انتخاب لمة منها تمتلك مستقبلات غشائية متكاملة مع محددات المستضد المتعرف عليه. يطرأ على الخلايا اللمفاوية LB **المنتخبة** و المنشطة انقسامات فتتكاثر و يتميز بعضها إلى خلايا بلازمية (بلاسموسيت) مفرزة للأجسام المضادة، و البعض الآخر يعطي **LBm** (ذاكرة **m: m**émoire) لها دور في حفظ المناعة.

**ملاحظات:** تتميز بنية الخلية البلازمية بـ: حجم كبير (غزارة الهيولى)، نواة ضخمة، تحتوي عدد كبير من الميتوكوندري، جهاز كولجي متطور، شبكة هيولى كثيفة، عدد كبير من الحويصلات الإفرازية.

- الخلايا اللمفاوية LB المتواجدة في الأعضاء المحيطية كثيرة و متنوعة، و نوع المستضد هو الذي يساهم في انتقاء لمة منها.
- الخلايا البلازمية هي الخلايا الوحيدة التي تفرز الأجسام المضادة.
- الـ LBm تلعب الدور المحوري في الإستجابة المناعية الثانوية.

### النشاط ٦ : العناصر الدفاعية في الحالة الثانية (المناعة الخلوية)

- **تتدخل أساسا في إقصاء:** الخلايا المصابة (بفيروسات، بكتيريا، طفيليات...)، الخلايا السرطانية و خلايا الزرع المتغاير. تتدخل فيها البلعميات الكبيرة، T4 و T8.

### النشاط ٧ : طرق تأثير اللمفاويات LTc

#### • **آلية عمل الـ LTc:**

١. التعرف: تتعرف LTC تعرفا مزدوجا على HLAI و محدد مولد الضد الموجود على الخلية المصابة بواسطة مستقبلاتها الغشائية.
٢. إفراز البرفورين: يثير تماس الخلية LTC مع الخلية المصابة إفراز بروتين البرفورين من طرق LTC.
٣. تشكل قناة حلولية: يتوضع البرفورين على أغشية الخلايا المصابة مؤديا إلى تشكيل قناة حلولية.
٤. تخريب الخلايا المستهدفة: يدخل الماء و الشوارد من خلال القناة المتشكلة فتحدث صدمة حلولية للخلية المصابة، مما يؤدي إلى تخريبها.

## النشاط ٨ : مصدر اللمفاويات LT:

- **منشأ الخلايا اللمفاوية LTc:** تنشأ الخلايا اللمفاوية التائية LT في نخاع العظام و تكتسب كفاءتها المناعية بتركيب مستقبلات غشائية نوعية في الغدة التيموسية. تنتج الخلايا اللمفاوية LTc السامة من تمايز صنف من الخلايا التائية LT<sub>8</sub> الحاملة لمؤشر CD<sub>8</sub>.
- **دور الغدة التيموسية في انتقاء النسل اللمفاوية المؤهلة مناعيا:** تبرز الخلايا التيموسية بببتيدات ذاتية P على سطح غشائها رفقة HLA ومصير اللمفاويات يتوقف على نتيجة تعرفها على المعقد المعروف.
- **مراحل تمايز اللمفاويات LTc:** بعد التعرف على المستضد الذي تحمله الخلية العارضة (التعرف المزدوج) **تنشط** الخلايا اللمفاوية التائية LT التي تملك مستقبلات غشائية نوعية لهذا المستضد **وتتكاثر** بواسطة انقسامات خيطية متساوية ثم **تتمايز** في الأخير إلى خلايا لمفاوية LTc.
- **تحفيز الخلايا LT و LB:** **تنشط** الخلايا LT و LB ذات الكفاءة المناعية بعد تعرّفها على مولد الضد بواسطة مبلغات كيميائية هي **الأنترلوكينات** المفرزة من طرف الخلايا اللمفاوية المساعدة LTh (helper) (الناجمة عن تمايز الخلايا LT<sub>4</sub> المتخصصة) فتتكاثر و تتمايز إلى خلايا بلازمية و خلايا سامة حسب نوع الخلية.
- لا تؤثر الأنترلوكينات IL<sub>2</sub> إلا على اللمفاويات المنشطة أي اللمفاويات الحاملة للمستقبلات الغشائية الخاصة بهذه الأنترلوكينات و التي تظهر بعد اتصال هذه اللمفاويات بالمستضد.
- **ملاحظة:** تسمى LTh بالخلايا المساعدة لأنها تفرز مادة محفزة تحت (تنشط) الخلايا LT<sub>8</sub> و LB على التكاثر و التمايز.
- **العلاقة بين اللمفاويات والبلمعات الكبيرة:** تقوم البالعات الكبيرة ببلمعة الجسم الغريب (بكتيريا، فيروس..) بعد التعرف عليه ثم تهضمه جزئيا و تعرض محدداته على سطحها الخارجي مرتبطة إما بـ HLA I إلى LT<sub>8</sub> أو HLA II إلى LT<sub>4</sub>. من جهة أخرى تقوم البالعات الكبيرة أيضا بإفراز الأنترلوكين رقم 1 (IL1) الذي يساهم في اختيار الخلايا اللمفاوية المتخصصة في التعرف على اللادرات (LT<sub>8</sub>، LT<sub>4</sub>).
- **اختيار نمط الاستجابة المناعية المناسبة:** نمط الإستجابة المناعية مرتبط بمحدد المستضد، حيث عندما تعرض الخلايا العارضة (البالعات الكبيرة) محدد مولد الضد فإنه يكون معروض مع HLA I أو HLA II و في نفس الوقت تفرز البالعة IL<sub>1</sub> فيتم جذب إما LT<sub>8</sub> فتكون الاستجابة خلوية أو جذب LT<sub>4</sub> فتكون الاستجابة إما خلوية أو خلوية بحيث:  
الببتيدات الناتجة عن البروتينات داخلية المنشأ (بروتينات فيروسية- بروتينات الخلايا السرطانية): تقدم على سطح أغشية الخلايا العارضة مع HLA I إلى الخلايا LT<sub>8</sub>.  
الببتيدات الناتجة عن بروتينات خارجية المنشأ (المستدخلة): تقدم مرتبطة مع HLA I .  
**ملاحظة:** يكون تنشيط الخلايا مضاعف:
  - تنشط أولا من طرف الخلايا العارضة عن طريق IL1 .
  - تنشط في المرحلة الثانية من طرف الخلايا المساعدة LTh النوعية لهذا المستضد عن طريق IL<sub>2</sub>.
- **خلاصة:** بعد اختراقه للعضوية، يرتبط المستضد مع الخلايا LT<sub>8</sub> و LT<sub>4</sub> و LB حيث تشكل LB و LT<sub>8</sub> مستقبلات غشائية خاصة بالـ (IL<sub>2</sub>) الذي يرتبط بمستقبلاته على أغشية الخلايا LT<sub>8</sub> و LB فيحفزهما، فتنتج LT<sub>8</sub> خلايا سامة LTc و تنتج LB خلايا بلاسوسيت مفرزة للأجسام المضادة.

## خلاصة عامة: دور البروتينات في الدفاع عن العضوية

تساهم البروتينات في الدفاع عن الذات كما يلي:

- ١- تسمح البروتينات بتمييز خلايا الذات عن اللادرات.
- ٢- تتواصل الخلايا المناعية مع بعضها عن طريق جزيئات و مواد كيميائية ذات طبيعة بروتينية (الأنترلوكينات).
- ٣- تشكل الأجسام المضادة ذات الطبيعة البروتينية المعقدات المناعية.
- ٤- تحلل البروتينات المتمثلة في البرفورين المنتج من الـ LTc و الليزوزومات المتواجدة في البالعات الكبيرة.

Mostfaamin