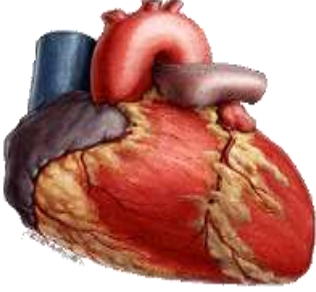


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

مادة : العلوم الطبيعية



دروس المناعة

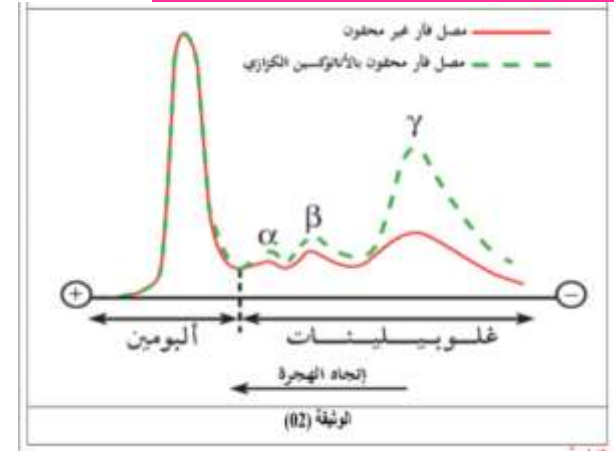


الأستاذة : جوهري وسام

المستوى: 3 علوم تجريبية

لنشاط 1: خصائص الأجسام المضادة

أ. الطبيعة الكيميائية للأجسام المضادة:



تجربة 1: الوثيقة 5 ص 86
تبين نتائج الهجرة الكهربائية
لمصل شخصين أحدهما سليم
والآخر مريض

تمثل الوثيقة 02 نتائج رحلان كهربائي لمصل فأرين أحدهما محقون بالاناتوكسين الكزازي والآخر غير محقون، حيث نلاحظ:

يحتوي مصلا الشخصين على نوعين من البروتينات المصلية تتمثل في الألبومين و الغلوبولينات (α_1 , α_2 , β و γ غلوبولين).

تشابه كمية كل من الألبومين و الغلوبولينات (α_1 , α_2 , β غلوبولين) في مصل كلا الشخصين بينما يختلفان في كمية γ غلوبولين التي تكون كميتها عند الشخص المصاب اكبر من السليم.

الاستنتاج: الأجسام المضادة ذات طبيعة بروتينية من نوع γ غلوبولين (غلوبولينات

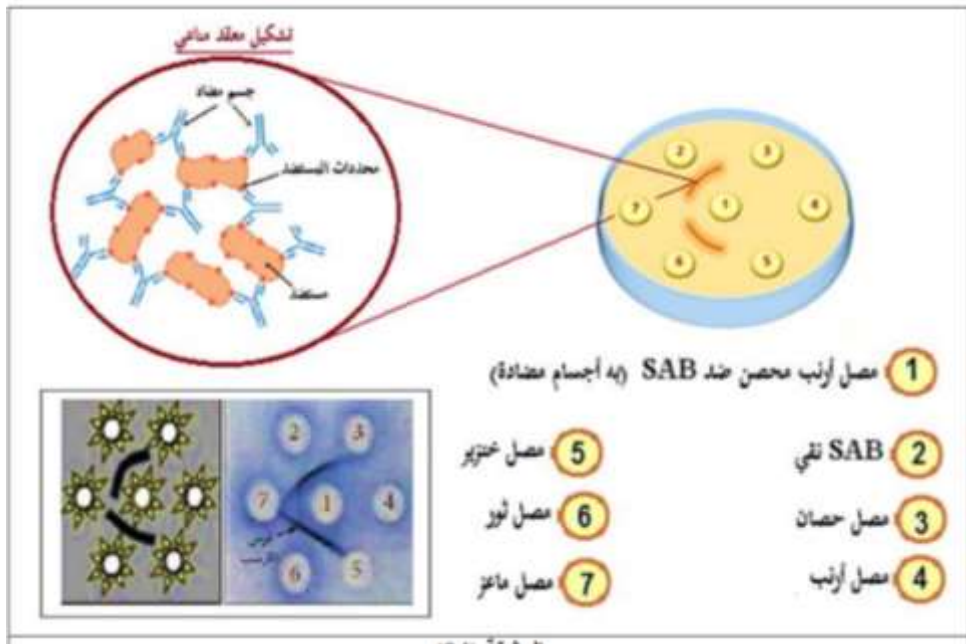
مناعية Immunoglobuline)

2. وصف الأجسام المضادة:

- ✓ الجسم المضاد بروتين من نوع γ غلوبولين ذو بنية **رابعية على شكل حرف Y** يتكون من **أربعة سلاسل بيتيدية**، **سلسلتين خفيفتين L** و **سلسلتين ثقيلتين H**.
- ✓ ترتبط كل سلسلة ثقيلة بسلسلة خفيفة عن طريق جسر ثنائي الكبريت، كما تتصل السلاسل الثقيلة فيما بينها بواسطة جسر ثنائي الكبريت .
- ✓ تحتوي كل سلسلة من سلاسل الجسم المضاد على **منطقة متغيرة (بها موقعين لتثبيت محدد المستضد) و منطقة ثابتة بها موقع التثبيت على المستقبلات الغشائية للبالعات**

التأثير النوعي للجسم المضاد:

لأبراز التأثير النوعي للجسم المضاد، نُقترح عليك الدراسات التالية تقنية الانتشار المناعي (إختبار أوشتزلوني Ouchterlony): تعتمد هذه التقنية على إنتشار الجزيئات في مادة الجيلوز (مادة هالمية سكرية) نُجِدَّت **حفر** على صفيحة من الجيلوز تبعد عن بعضها البعض بمسافات محدّدة، ثم نضع نمط محدّد من **الأجسام المضادة في الحفرة المركزية** وأنماط مختلفة **من المستضدات في 6 حفر محيطية** منجزة على مستوى الجيلوز، تنتشر هذه الجزيئات في الجيلوز في اتجاهات مختلفة، وعند ارتباط الأجسام المضادة مع المستضدات (مولد الضد) التي حرصت على انتاجها يتشكل **قوس ترسيب (معقد مناعي)**، النتائج المحصل عليها ممثلة في الوثيقة 04



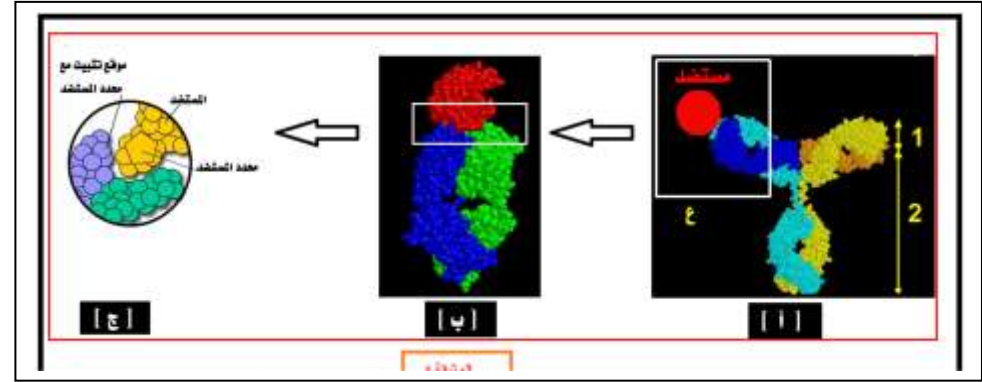
يعود ظهور الأقواس بين الحفرتين 1 و 2 و بين الحفرتين 1 و 6 إلى تشكل معقدات مناعية ظهرت على شكل قوس ترسيب، و ذلك نتيجة ارتباط الأجسام المضادة Anti SAB في الحفرة 1 مع مولدات الضد SAB نقي واليومين الثور الموافقة لها و الموجودة في الحفرتين 2 و 6

أما عدم ظهور الأقواس بين الحفرة 1 و بقية الحفر فيعود ذلك إلى عدم تشكل معقدات مناعية أي عدم ارتباط الأجسام المضادة Anti SAB في الحفرة 1 مع مولدات الضد الموجودة في بقية الحفر.

الاستنتاج : تمتاز الاجسام المضادة بالنوعية اي التخصص العالي. و هذا ما يسمح بارتباط الأجسام المضادة نوعيا مع المستضدات التي حرضت على إنتاجها مشكلة بذلك **معقدات مناعية (جسم مضاد – مولد الضد)**

3. كيفية تشكل المعقد المناعي :

لتوضيح كيفية تشكل المعقد المناعي تقدم لك **أشكال الوثيقة 4** حيث تمثل هذه الأشكال ماييلي: **الشكل (أ)** نموذج ثلاثي الأبعاد لمعقد جسم مضاد مستضد. **الشكلين (ب و ج)** تفاصيل الجزء ع.



شرح آلية تشكل المعقد المناعي: عند دخول المستضد داخل العضوية ويثير استجابة مناعية خلطية تنتهي بتشكيل اجسام مضادة ترتبط مع المستضدات التي حرضت على إنتاجها **إرتباطا نوعيا** بفضل وجود **تكاملي بنيوي** بين **محدد المستضد** و موقع تثبيت خاص يسمى **بموقع تثبيت محدد المستضد** على مستوى **الجزء المتغير** للجسم المضاد مشكلا **معقدا مناعيا (Ac-Ag)**

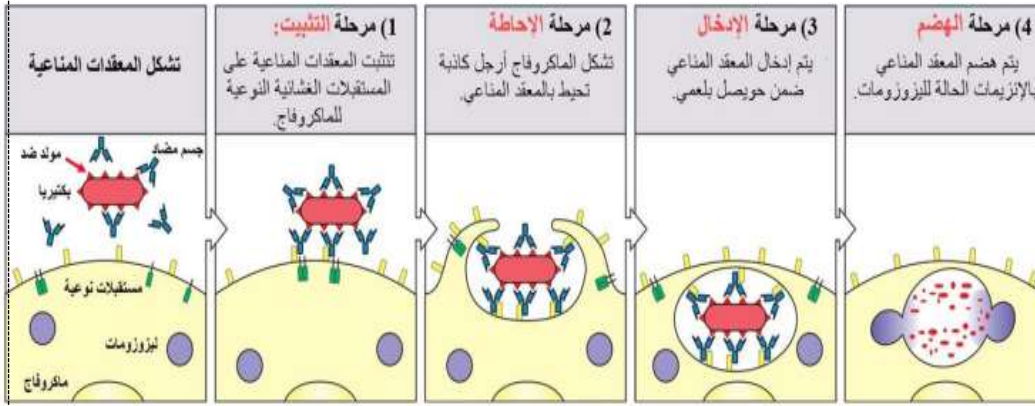
دور المعقد المناعي : يؤدي تشكل المعقد المناعي إلى :

- إبطال مفعول المستضدات - منع انتشاره و تكاثرها، - تسهيل وتسريع بلعمتها

4. الية التخلص من المعقد المناعي :

تمتاز البالعات بالقدرة على إدخال المستضدات داخل الهيولى لتفكيكها و هضمها، وتزداد سرعة إدخال المستضدات كلما تشكلت معقدات مناعية مع الأجسام المضادة.

يحتوي الغشاء الهيولي للبالعات على مستقبلات نوعية للأجسام المضادة التي تسهل تثبيت المعقد المناعي، ولتوضيح ذلك نقدم **الوثيقة 5** التي تبين مراحل بلعمة المعقد



1

1 مرحلة التثبيت: يتثبت الجسم المضاد و هو مرتبطا بالمستضد (**المعقد المناعي**) بواسطة الموقع الموجود في المنطقة الثابتة منه على المستقبلات الغشائية النوعية للماكروفاج نتيجة وجود تكامل بنيوي بينهما.

2 مرحلة الإحاطة : تشكل الماكروفاج ارجل كاذبة تحيط بالمعقد المناعي

3 مرحلة الادخال : يتم ادخال المعقد المناعي ضمن حويصل بلعمي (اقتناصي)

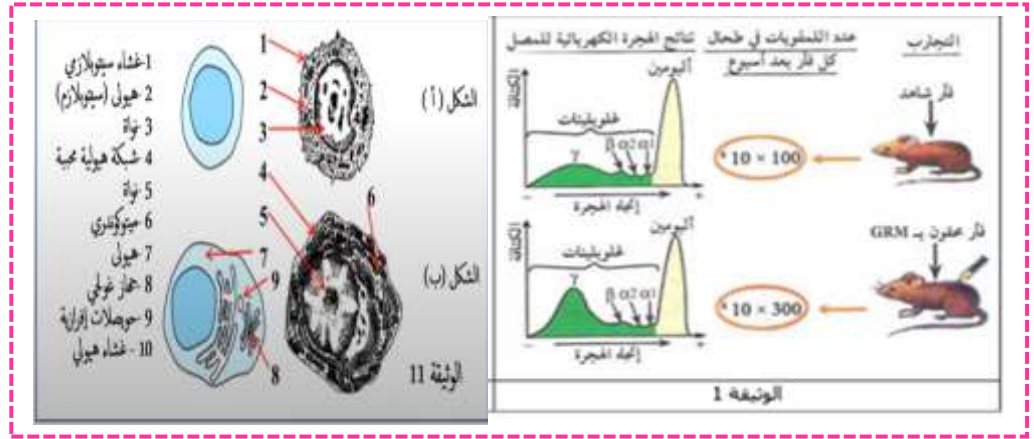
4 مرحلة الهضم : يتم هضم المعقد المناعي بواسطة الانزيمات الحالة كالليزوزيمات الموجودة داخل الليزوزيم

5 مرحلة الإطراح : يتم التخلص من الفضلات الناتجة عن تحليل المعقد المناعي باتحاد الحويصلات المحتوية عليها مع غشاء الخلية البالعة و انفتاحها نحو خارج الخلية (**ظاهرة الإطراح الخلوي**).

النتيجة : يتم التخلص من المعقدات المناعية بعملية **البلعمة**. حيث يتثبت المعقد المناعي على المستقبلات الغشائية النوعية للبلعميات الكبيرة بفضل التكامل البنيوي بين هذه المستقبلات و موقع تثبيت خاص يوجد في مستوى الجزء الثابت من الجسم المضاد ما يسمح باقتناص المعقد المناعي و تخريره بواسطة الانزيمات الحالة

مصدر الأجسام المضادة :

تمثل الوثيقة 10 نتائج فحص عينة من طحال فأر محقون بGRM والتقدير الكمي لعدد لمفاوياته LB مقارنة بفار سليم و نتائج الهجرة الكهربائية لبروتينات مصل الفأرين بينما تمثل الوثيقة 11 في شكل أ صورة مجهرية مرفقة برسم تخطيطي لخلية لمفاوية LB اما الشكل ب فهي خلية بلازمية (بلاسموسيت)



يمثل الوثيقة 1 نتائج التقدير الكمي لعدد الخلايا للمفاوية في طحال فأر محقون بال-GRM وآخر سليم ونتائج الهجرة الكهربائية لبروتينات مصل الفأرين، حيث نلاحظ : **عند الفار الشاهد** يكون عدد اللمفاويات في طحالته بعد اسبوع من حقن المستضد عادي يقدر ب ... بينما تزايد عددها في طحال الفار المحقون ب "3 مرات" كما يتشابه مصل الفارين في كمية الالومين والغلوبولينات الفا وبيتا و يختلفان في كمية البروتينات من النوع γ غلوبولين فتكون بكمية اكبر في مصل الفأر المحقون بال-GRM مقارنة بالفأر الشاهد،

الاستنتاج: ان دخول المستضد إلى العضوية يُؤد إستمجابة مناعية خلطية يُرافقها تكاثر الخلايا للمفاوية في الطحال (مركز الإستجابة المناعية) وإنتاج الأجسام المضادة في المصل

يُمثل الشكل الوثيقة 2 نتائج فحص عينة من طحال فأر محقون بال-GRM ، حيث نلاحظ :وجود نوعين من الخلايا هما:

الخلايا للمفاوية البائية LB التي تتميز بحجم صغير، هيولى ضئيلة، عضيات قليلة العدد وغير متطورة .

الخلايا البلازمية (بلاسموسيت) التي تتميز بحجم كبير، هيولى كثيفة غنية بالعضيات المتطورة شبكة هيولى فعالة (مقر تركيب البروتين) ، جهاز كولجي (نصج

البروتين) ، حويصلات إفرازية، غشاء هيولى أكثر تموجًا ، ميتوكوندري (مصدر الطاقة) دلالة على ان لها مواصفات الخلية الإفرازية

الاستنتاج: يوجد نوعين من الخلايا بطحال الفأر المحقون بالمستضد هما الخلايا للمفاوية البائية (LB) والخلايا البلازمية (بلاسموسيت LBp) .

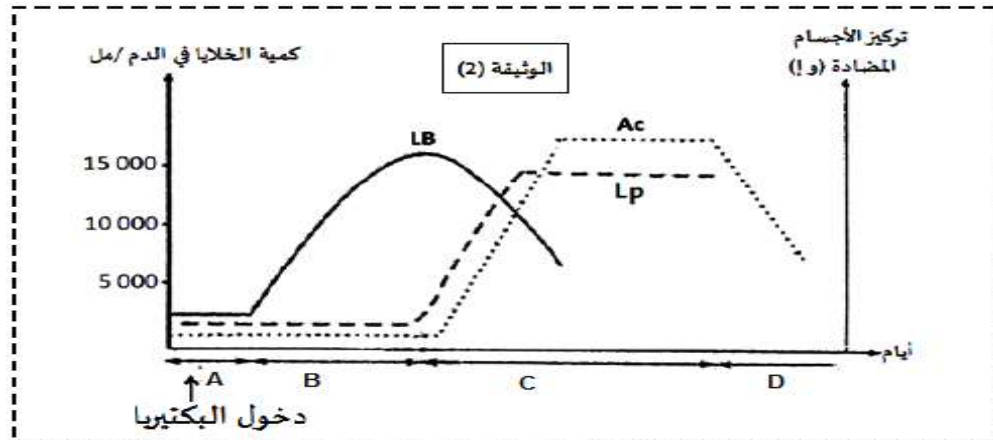
ومنه :يمكن إقتراح الفرضيات التالية حول مصدر الأجسام المضادة

الفرضية 1 : بما ان دخول المستضد أدى الى تزايد LB في الطحال فان : مصدر الأجسام المضادة هو الخلايا LB.

الفرضية 2 : بما ان الخلايا البلازمية لها خصائص الخلية الإفرازية فان : مصدر الأجسام المضادة هو الخلايا البلازمية 2.

المصادقة على صحة إحدى الفرضيات المقترحة:

التجربة 1: في الأيام التي تلي حقن الاناتوكسين X في خنزير الهند، نقوم بحساب عدد اللمفاويات LB وخلايا البلازما موسيت P في المليلتر من الدم ، وقياس تركيز الأجسام المضادة ضد الاناتوكسين، النتائج المحصل عليها ممثلة في الوثيقة 12 التالية



تمثل الوثيقة منحنيات تغيرات عدد الخلايا LB و P وتركيز AC بدلالة الزمن حيث:

الفترة A ثبات تركيز AC و كمية اللمفاوية في قيم دنيا ومتفاوتة

الفترة B نلاحظ ارتفاع تدريجي للخلايا LB إلى قيمة أعظمية من 2500 إلى 15000 (خلية/ملل من الدم) بينما يستمر ثبات عدد الخلايا P وتركيز AC.

الفترة C يتناقص عدد LB تدريجياً حتى يصل إلى 600 يقابله ارتفاع تدريجي في عدد الخلايا P وبالتوازي مع ارتفاع تركيز AC حتى يصل قيمة أعظمية يثبت كلاهما عندها،

الفترة D نلاحظ تناقص في تركيز الأجسام المضادة

الاستنتاج : دخول المستضد يؤدي إلى تكاثر الخلايا LB و زيادة عددها ، ثم تتمايز الى LBp المنتجة لـ AC (الاجسام المضادة) .

منشأ الخلايا للمفاوية LB و مقر اكتسابها لكفاءتها المناعية :

نتائج تجريبية:

المرحلة 1: نحقن في وريد مجموعتين من الفئران 10^8 كريات حمراء أخذت من خروف GRM حيث:

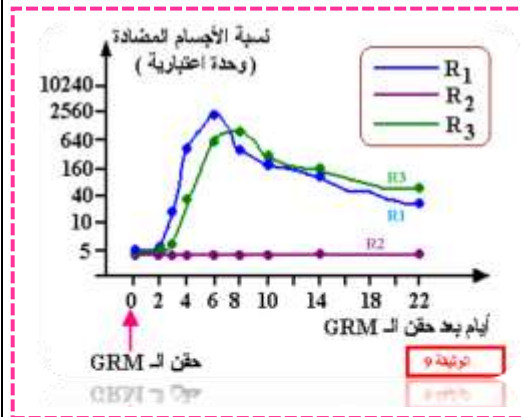
المجموعة الأولى R₁: فئران شاهدة.

المجموعة الثانية R₂: فئران من نفس السلالة عرضت 24 ساعة من قبل للأشعة X بشدة كافية لتخريب كل خلايا نقي العظام

المرحلة 2: نعرض مجموعة أخرى من الفئران R₃ من نفس السلالة للأشعة X بنفس الشدة السابقة وبعد ساعتين نحقن في أحد أوردها الدموية $10^8.2,4$ خلايا لمفاوية حية مأخوذة من فأر من نفس السلالة لم يسبق حقنه بالكريات الحمراء للخروف. بعد يومين نحقن الفئران R₃ بـ 10^8 كريات حمراء للخروف GRM.

الوثيقة 13 تبين نتائج قياس كمية الأجسام المضادة Anti-GRM في مصل المجموعات الثلاثة من الفئران

اما **الشكل (أ) من الوثيقة 14 فيمثل رسم** تخطيطي يظهر انتقاء خلايا طلائعية LB داخل نخاع العظام. بينما يمثل **الشكل (ب)** رسم تخطيطي لبعض الخلايا للمفاوية ذات كفاءة مناعية.

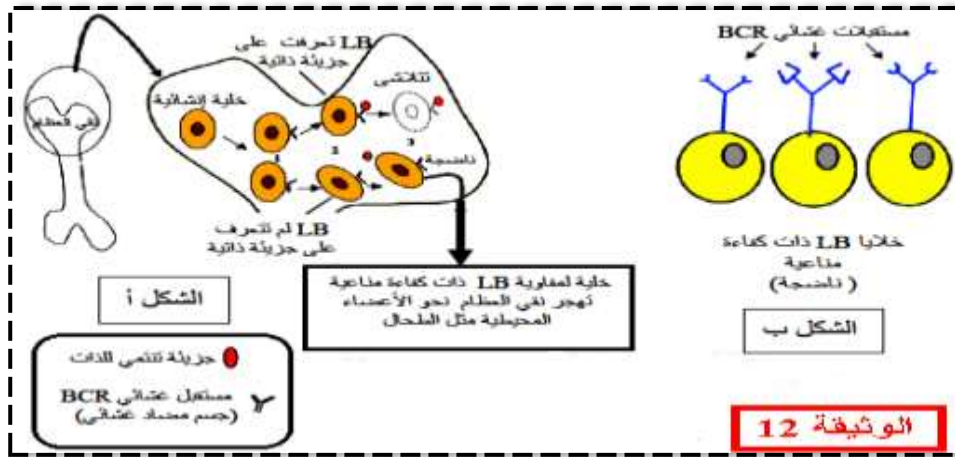


تمثل الوثيقة نتائج قياس كمية الأجسام المضادة Anti-GRM في مصل المجموعات الثلاثة من الفئران حيث نلاحظ :

عند حقن الكريات الحمراء للخروف (GRM) نلاحظ ثبات نسبة الأجسام المضادة في قيمة دنيا و هذا حتى اليوم الثالث وعند المجموعات الثلاثة.

عند اليوم الثالث يرتفع تركيز الاجسام المضادة في مصل المجموعتين R₁ و R₃ حتى تصل قيمة أعظمية ثم يتناقص ابتداء م اليوم السادس بينما تبقى ثابتة في قيمة دنيا عند المجموعة الثانية

الاستنتاج نقي العظام الأحمر هو منشأ الخلايا للمفاوية



تمثل الوثيقة حيث نلاحظ :

تنشأ طلائع الخلايا LB (الخلايا الانشائية) في نقي العظام وتنضج فيه باكتسابها لمستقبلات غشائية على سطحها تدعى BCR ثم تخضع لاختبار الكفاءة المناعية حيث الخلايا LB التي مستقبلاتها الغشائية BCR ترتبط بمحددات الذات المحمولة على سطح خلايا نقي العظام نتيجة وجود التكامل البنيوي فيتم اقصاءها بينما الخلايا LB التي مستقبلاتها الغشائية BCR لا ترتبط بمحددات الذات المحمولة على سطح خلايا نقي العظام نتيجة غياب التكامل البنيوي فيتم الاحتفاظ بهذه الخلايا LB و تدعى بخلايا LB ناضجة أو ذات كفاءة مناعية. تخرج من نقي العظام نحو الأعضاء المحيطية (الطحال , العقد اللمفاوية للتعرف على المستضد).

الاستنتاج : تملك الخلايا LB مستقبلات غشائية BCR مختلفة حيث كل لمة (نسيلة) لها مستقبل خاص يمكنه التعرف على نوع واحد فقط من المستضدات

الانتقاء النسيلي للخلايا للمفاوية LB

1. تشكل الوريدات : يعود لحدوث تكامل بنيوي بين محدد مولد الضد الغشائي لـ GRM و GRP مع المستقبلات الغشائية BCR التي تقع على أغشية الخلايا للمفاوية البائية .

2. نعل انتاج الفأر (2) للأجسام المضادة ضد GRP و ضد GRM في آن واحد بان الخلايا للمفاوية المحقونة و المأخوذة من الفأر (1) لم تتعرض إلى عملية الإنتقاء (المرحلة 2) وبالتالي تمايز بعضها الى خلايا بلازمية منتجة للأجسام المضادة ضد GRM والبعض الآخر منتجة لأجسام مضادة ضد GRP.

عدم موت الهمستر أ المحقون باللقاح BCG وبعد 15 يوما تم حقنه بعصيات كوخ BK هذا يدل على ان اللقاح BCG اكسب الهمستر أ حصانة ومناعة ضد عصيات كوخ BK من عصيات كوخ الغير ممرضة BCG المحقونة سابقا ✓ .

عدم موت الهمستر ب المحقون بالخلايا اللمفاوية LTc المستخلصة من الهمستر أ عند حقنه بعصيات كوخ BK هذا يدل على ان الهمستر ب اكتسب مناعة ضد عصيات كوخ (BK) اثر حقنه باللمفاويات LTc المستخرجة من الهمستر أ مما يبين ان الخلايا اللمفاوية التائية هي المسؤولة عن الاستجابة المناعية ضد السل ✓ .

موت الهمستر ج المحقون بمصل الهمستر أ عند حقنه بعصيات كوخ BK هذا يدل على ان الاستجابة ضد الـ BK لا تنتقل عبر الأمصال فهي ليست خلطية .
الاستنتاج : يتطلب اقضاء بعض المستضدات كالـ BK تدخل نمط آخر من الاستجابة المناعية تؤمنها الخلايا اللمفاوية التائية LTc تعرف بالاستجابة المناعية ذات الوساطة الخلوية.

أ. شروط تدخل الخلايا LTc في اقضاء الخلايا المستهدفة بالفيروس :

تجربة: تؤخذ سلالتين من الفئران 1 و 2 مختلفتي الـ CMH، تعامل السلالة 1 **بفيروس LCM الذي يصيب الخلايا العصبية**، بعد سبعة أيام تؤخذ خلايا لمفاوية (LTc) من طحال الفأر 1 وتنتقل إلى أربعة أوساط مختلفة.
الشروط التجريبية ونتائجها ممثلة في **الوثيقة 1**

النتائج التجريبية	الشروط التجريبية	الأوساط
تخريب 90 % من الخلايا العصبية المصابة.	علبة بترى بها خلايا عصبية للفأر 1 مصابة بفيروس التهاب السحايا LCM.	الوسط 01
عدم تخريب الخلايا العصبية	علبة بترى بها خلايا عصبية للفأر 1 غير مصابة	الوسط 02
عدم تخريب أي خلية عصبية	علبة بترى بها خلايا عصبية للفأر 2 مصابة بفيروس LCM	الوسط 03
عدم تخريب أي خلية عصبية	علبة بترى بها خلايا عصبية للفأر 1 مصابة بفيروس آخر.	الوسط 04

الوثيقة (02)

تمثل الوثيقة (2) جدول شروط ونتائج تجريبية لأربعة أوساط مختلفة تحتوي على الخلايا LTc مأخوذة من فأر 1 مُصاب بفيروس LCM ومختلفة من حيث الخلايا العصبية، حيث نلاحظ:

في الوسط (1): تم تخريب الخلايا العصبية للفأر 1 المصابة بفيروس LCM من قبل الخلايا LTc.

في الوسط (2): لم يتم تخريب الخلايا العصبية للفأر 1 غير المصابة من قبل الخلايا LTc.

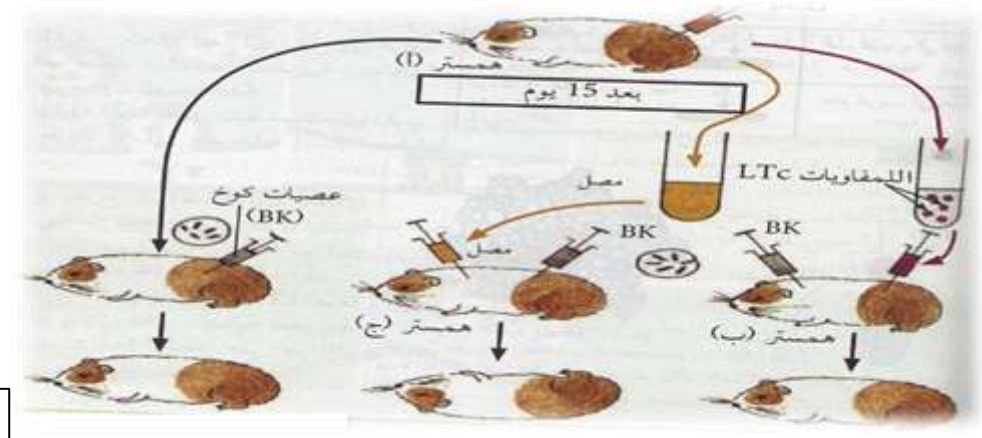
من مقارنة 2 مع 1 : الخلايا LTC لا تخرب الا الخلايا المصابة بالفيروس فقط.

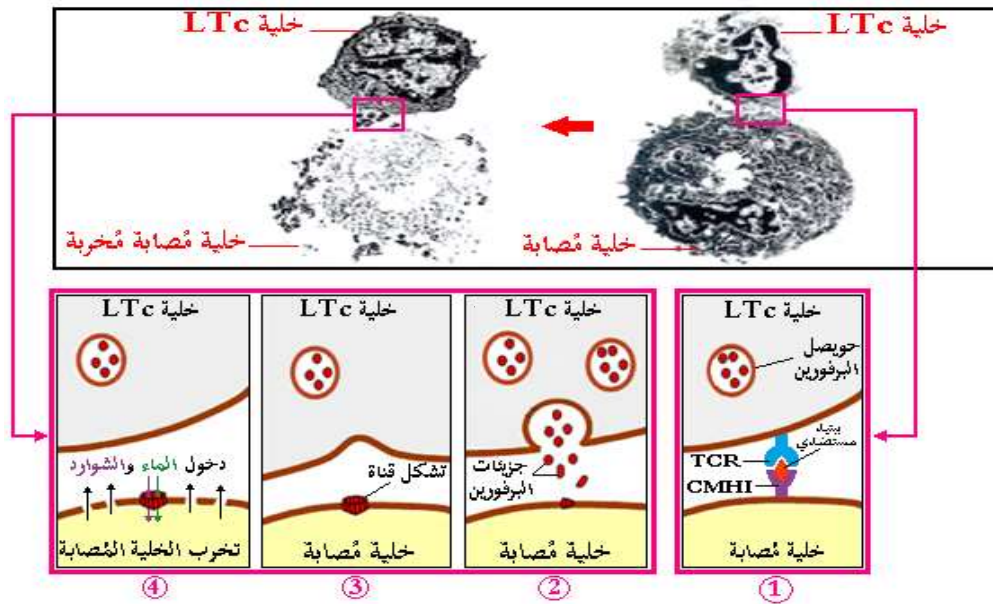
نعلل تركيب اجسام مضادة ضد GRM فقط في الفأر (4) رغم حقنه بـ GRM و GRP في آن واحد بأن الخلايا اللمفاوية الحرة المحقونة ذات مستقبلات الغشائية مناسبة لـ GRM فقط والتي تمايزت إلى خلايا بلازمية منتجة للأجسام المضادة ضد GRM وذلك بسبب انتقاء اللمفاويات المناسبة لـ GRP في المرحلة الثانية (مرحلة الانتقاء) أين تم ترسيبها مشكلة وريدات.

نعلل تركيب اجسام مضادة ضد GRP فقط عند الفأر (3) رغم حقنه بـ GRM و GRP في آن واحد لأنه تم انتقاء الخلايا اللمفاوية ذات المستقبلات الغشائية المناسبة لـ GRM حيث اللمفاويات الحرة المحقونة للفأر 3 مناسبة للـ GRP فقط التي تمايزت إلى خلايا بلازمية منتجة للأجسام المضادة ضد GRP.

تذكير بالمكتسبات حول الرد المناعي الخلوي :

داء السل La Tuberculose مرض معدي عند الانسان خطير تسببه بكتيريا تسمى: Mycobacterium tuberculosis او عصيات كوخ Bacille de Koch تسمى اصطلاحيا بـ BK نسبة الى مكتشفها الالماني روبرت كوخ سنة 1883 تتميز هذه البكتيريا بشكلها العصوي، يمكن ان تتجمع في لمات على شكل كريات متفرقة، تنتقل عن طريق الهواء والغذاء الملوث وتطفل في الرئتين، العظام والعقد اللمفاوية. لتفادي هذا المرض يلقح الاطفال مباشرة بعد الولادة بـ لقاح ضد BK الذي استخدم منذ عام 1921 كجزء من برامج التحصين الوطنية في البلدان التي ينتشر فيها العديد من حالات السل. تم اكتشاف هذا اللقاح من قبل الفرنسيين Calmette و Guérin انطلاقا من عصيات مرض سل البقر المخفف (يحدث استجابة مناعية دون إحداث مرض) تسمى BCG (Bacille de Calmette et Guérin) (عصيات غير ممرضة)، يحسن العصبية من مقاومة عصيات كوخ (BK) في حالة الإصابة بها للتعرف على طريقة إقصاء هذه البكتيريا لجري دراسة تجريبية على مجموعة من حيوانات الهمستر من نفس السلالة لها نفس CMH (سلالة متلائمة نسيجيا) كما هو موضح في الوثيقة (01).





مصدر الخلايا LT.

لتحديد مصدر الخلايا LT ومقر إكتساب كفاءتها المناعية، تُقترح عليك الدراسات التالية:

تم إجراء سلسلة من التجارب على مجموعة من الفئران، الخطوات التجريبية ونتائجها ممثلة في جدول الوثيقة (4).

النتائج	الخطوات التجريبية	الفئران
إنتاج الخلايا LB و LT	عُرضت الفئران للأشعة X ثم زرع لها نقي العظام	المجموعة 1
إنتاج الخلايا LB فقط	أستؤصلت الغدة التيموسية (السعترية) لفئران ثم عُرضت للأشعة X وبعد ذلك زرع لها نقي العظام	المجموعة 2
عدم إنتاج الخلايا LB و LT	أستؤصلت الغدة التيموسية (السعترية) لفئران ثم عُرضت للأشعة X وبعد ذلك زرع لها الغدة التيموسية	المجموعة 3

ملاحظة: الأشعة X تؤدي إلى إختفاء الخلايا LB و LT

تمثل الوثيقة (5) رسومات تخطيطية توضح مصدر الخلايا LT ومقر إكتساب كفاءتها المناعية.

في الوسط (3): لم يتم تخريب الخلايا العصبية المصابة بفيروس LCM المأخوذة من عضوية الفأر 2 من قبل الخلايا LTc المأخوذة من عضوية الفأر 1 (مختلفي نظام الـ CMH).

من مقارنة 3 مع 1 : الخلايا LTc لا تخرب الا الخلايا الذاتية فقط (تماثل CMH بين الخلايا المصابة والخلايا اللمفاوية LTc)

في الوسط (4): لم يتم تخريب الخلايا العصبية للفأر 1 المصابة بفيروس آخر من قبل الخلايا LTc التي تم إنتاجها بتحصين من الفيروس LCM من نفس عضوية الفأر 1. من مقارنة 4 مع 1 : الخلايا LTc نوعية اتجاه الفيروس الذي حرض على إنتاجها الاستنتاج :

يتم القضاء على المستضد في حالة الاستجابة المناعية الخلوية عن طريق الخلايا LTc اذا كانت : الخلية مصابة. يجب ان يكون للخلية المصابة ولـ LTc نفس CMH (خلية ذاتية) كما انها نوعية اتجاه المستضد الذي حرض على إنتاجها ,

تمثل الوثيقة (3) ملاحظة بالمجهر الإلكتروني إلى جانب رسومات تخطيطية تفسيرية لنتائج التفاعل الحاصل في الوسط (1) من الوثيقة (2)، حيث نلاحظ: تتم آلية تدخل الخلايا LTc في إقصاء الخلايا المستهدفة المصابة بفيروس وفق مرحلتين هما:

مرحلة التعرف المزدوج:

تتعرف الخلية LTc المخرضة بالمستضد (بالفيروس) على الخلية المصابة به (تعرف مزدوج) من خلال التكامل البنيوي بين المستقبل الغشائي (TCR) للخلية LTc والمعدن (CMH I - بيتيد مستضدي) للخلية المصابة.

مرحلة تخريب الخلية المصابة:

يثير تماس الخلية LTc مع الخلية المصابة بتنشيط الخلية LTc بإفراز بروتين البرفورين Perforin (مع بعض الأنزيمات الحالة الهاضمة مثل أنزيم الغرانزيم الذي يدخل عبر ثقب ويؤدي إلى هدم الـ ADN). تنتظم جزيئات البرفورين على غشاء الخلايا المصابة مُشكِّلة قنوات (ثقوب) التي تسمح بدخول الماء والشوارد المعدنية إليها مسببة انفجار الخلية المصابة وإحلالها.

يتم التخلص من الخلايا المخربة عن طريق ظاهرة البلعمة. **الإستنتاج:** تتم آلية تدخل الخلايا LTc في إقصاء الخلايا المستهدفة المصابة بفيروس وفق مرحلتين هما: مرحلة التعرف المزدوج ومرحلة تخريب الخلية المصابة

تمثل الوثيقة (4) جدول خطوات تجريبية أجريت على 3 مجموعات من الفئران ونتائجها، حيث نلاحظ:

في المجموعة 1: إنتاج الخلايا LB وLT عند الفئران التي عُرضت للأشعة X ثم زرع لها نقي العظام.

في المجموعة 2: إنتاج الخلايا LB فقط عند الفئران التي أُستؤصلت منها الغدة التيموسية ثم عُرضت للأشعة X ثم زرع لها نقي العظام.

من مقارنة 2 مع 1 يتبين أن النخاع العظمي هو منشأ (مقر تشكل) الخلايا LB وLT

في المجموعة 3: عدم إنتاج الخلايا LB وLT عند الفئران التي أُستؤصلت منها الغدة التيموسية ثم عُرضت للأشعة X ثم زرع لها الغدة التيموسية.

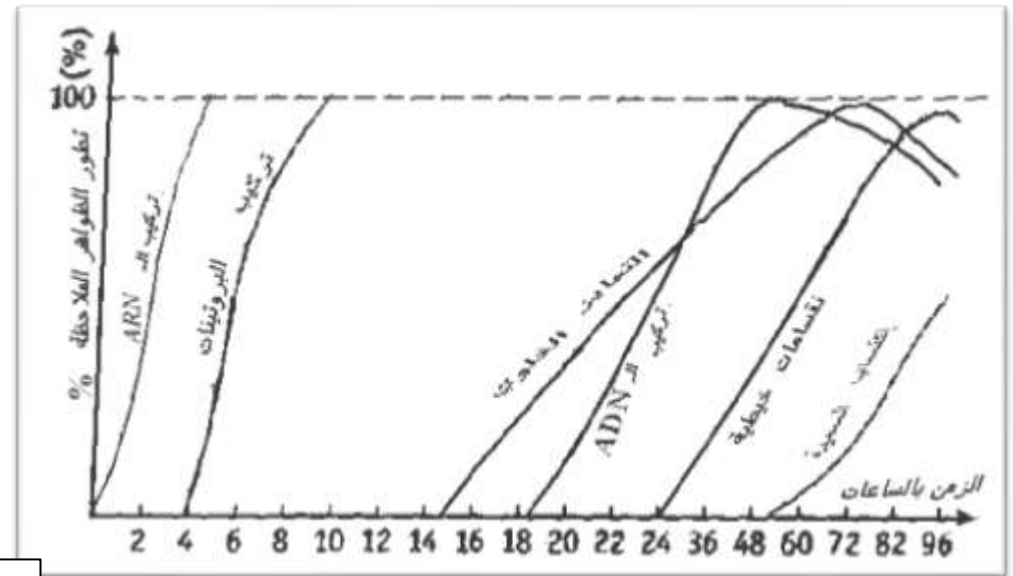
من مقارنة 3 مع 1 يتبين أن النخاع العظمي هو مقر نضج (إكتساب الكفاءة المناعية)

الخلايا LB و الغدة التيموسية (السعترية) هي مقر نضج (إكتساب الكفاءة المناعية)

الخلايا LT

الإستنتاج: تتشكل الخلايا LT في النخاع العظمي الأحمر (نقي العظام) وتكتسب كفاءتها المناعية في الغدة السعترية (التيموسية).

النشاط 03: مصدر الخلايا للمفاوية LTc:



تجربة: بغرض التعرف على أصل الخلايا التائية السمية LTc نحضن خلايا تائية تسمى الخلايا التائية LT8 في وجود خلية مصابة محرضة بعد 40 ساعة من الحضانة نحصل على خلايا لها القدرة على النشاط السمي قادرة على تخريب خلايا مصابة لها نفس خاصية الخلية المحرضة.

التعليمة: استخلص مصدر الخلايا للمفاوية التائية السمية LTc انطلاقاً من تفسيرك لنتائج التجربة.

تمثل الوثيقة منحنيات تطور بعض الظواهر الخلوية التي تطرأ على LT8 بدلالة الزمن إثر زرعها في وسط يحتوي على خلايا مصابة.

من 0 إلى 4 ساعات : يزداد تركيب الـ ARN ليبلغ قيمة اعظمية بعد 4 ساعات من الحضانة. يعبر عن **ظاهرة الإستنساخ** حيث تم خلالها تركيب ARNm (تنشط المورثات التي تتحكم في بناء مستقبلات الانترلوكينات)

من 4 إلى 10 ساعات: يزداد تركيب البروتينات و بعد 4 ساعات من الحضانة لتبلغ قيمة اعظمية بعد 8 ساعات.

يعبر عن **ظاهرة الترجمة** حيث تم خلالها تركيب البروتينات (ترجمة الـ ARNm السابق) تركيب مستقبلات غشائية خاصة بالأنترلوكينات على أغشية اللمفاويات T8.

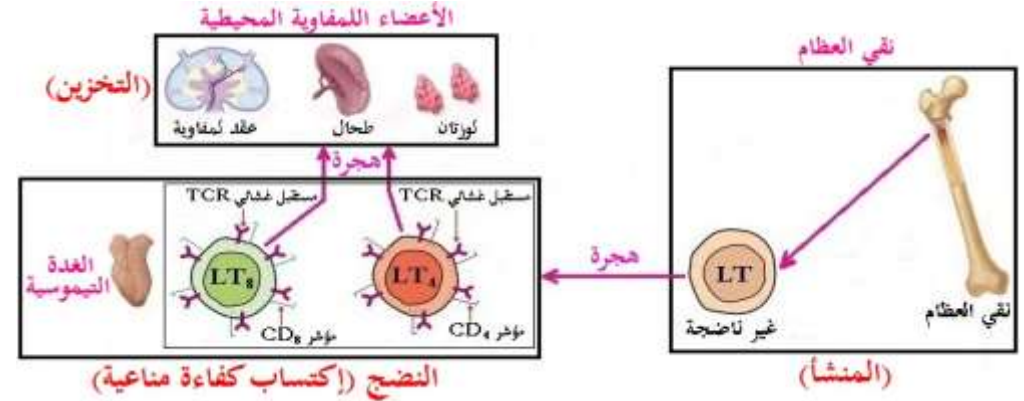
من 15 إلى النهاية : يعبر عن **ظاهرة التمايز الخلوي** بعد 14 يوم من الحضانة ويعبر عن التحولات التي تتعرض لها اللمفاويات T8 المحسنة لكي تتمايز الى LTc من أجل ذلك تحدث عدة ظواهر

من 18.5 إلى النهاية : يعبر عن **ظاهرة تضاعف ADN** حيث تم خلالها تزايد تركيب ADN بعد 18 ساعة ليبلغ قيمة اعظمية بعد 48 ساعة من الحضانة المنحني 5 : من 24 سا إلى النهاية : يعبر عن **ظاهرة الإنقسام الخيطي المتساوي** أي تكاثر خلوي للـ T8 لتبلغ قيمة اعظمية بعد 82 ساعة من الحضانة.

المنحني 6 : من 48 سا إلى النهاية : هي **ظاهرة اكتساب السمية** لأن الخلايا تكتسب السمية أي تصبح فعالة في عملية التسميم حيث تتركب مختلف إنزيمات التخريب مثل البرفورين و الغرانزيم وبذلك تصبح قادرة على تخريب الخلايا المستهدفة (المصابة)

الاستنتاج : تنتج اللمفاويات LTc من تمايز صنف من الخلايا للمفاوية T8

مصدر الخلايا LT ومقر إكتساب كفاءتها المناعية



إستغلال الوثيقة (5): تمثل الوثيقة (5) رسومات تخطيطية توضح مصدر الخلايا LT ومقر إكتساب كفاءتها المناعية، حيث نلاحظ:

تنشأ الخلايا LT غير الناضجة على مستوى نقي العظام ثم تهاجر إلى الغدة التيموسية أين تنضج وتكتسب كفاءتها المناعية بتركيب **مستقبلات غشائية نوعية (TCR)**، بالإضافة إلى ذلك:

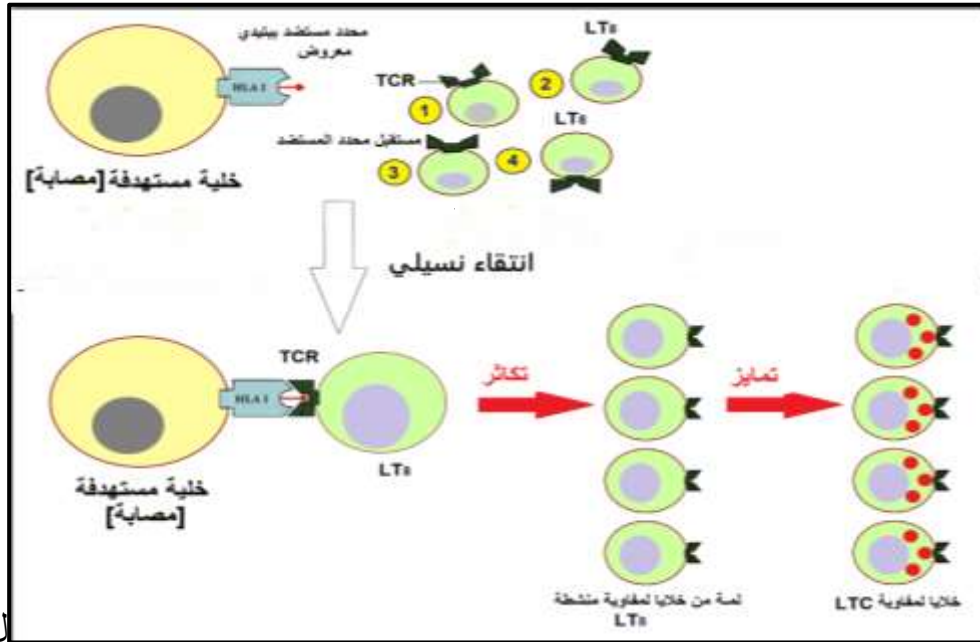
- جزء من هذه الخلايا يُركب **مؤشر غشائي CD4** فتصبح **الخلايا LT4**.
- والجزء الآخر يُركب **مؤشر غشائي CD8** فتصبح **الخلايا LT8**.

تهاجر الخلايا الناضجة (LT4 و LT8) من الغدة التيموسية إلى الأعضاء اللمفاوية المحيطية (الطحال، العقد اللمفاوية، اللوزتان) من أجل التخزين.

الإستنتاج: تتشكل الخلايا LT في **النخاع العظمي الأحمر (نقي العظام)** وتكتسب كفاءتها المناعية بتركيب مستقبلات غشائية نوعية في **الغدة السعترية (التيموسية)**، حيث نميز نوعين من الخلايا LT هما **(الخلايا LT4 الحاملة لمؤشر CD4 والخلايا LT8 الحاملة لمؤشر CD8)**.

انتقاء ال LT8 و تشكيل LTc:

تمثل الوثيقة (7) رسومات تخطيطية تبين كيفية إنتقاء الخلايا LT8 من طرف المستضد وتشكيل الخلايا LTc، حيث نلاحظ



- توجد عدة نسايل (لمات) من الخلايا LT8 تختلف في المستقبل الغشائي (TCR).
- عند عرض **المعقد CMH I - ببتيد مستضدي** من طرف الخلية المصابة، يتم **إنتقاء (إنتخاب)** لمة من الخلايا LT8 والتي تحمل مستقبلات غشائية (TCR) تتكامل بنيوياً مع المعقد **(التعرف المزدوج)**، لتُصبح اللمة المنتقاة مُنشطة (مُحسّنة) فتتكاثر ثم تتمايز إلى الخلايا LTc. السامة

الإستنتاج:

- يتم **إنتخاب الخلايا LT8** المتخصصة ضد ببتيد مستضدي عند تماس هذه الأخيرة مع الخلايا المقدمة له. تتكاثر الخلايا LT8 المنتخبة وتشكل **لمة من الخلايا LTc** تمتلك نفس المستقبل الغشائي (TCR).

الآلية تحفيز الخلايا اللمفاوية:

لمعرفة نوع العلاقة الموجودة بين الخلايا اللمفاوية LB و LT4 المتحسنتين (أي تم تعريفهما من قبل على محدد مولد الضد من نوع Z المنحل). وضعت هذه الخلايا في حجرة زراعة ماربروك Marbrook. الشروط التجريبية والنتائج مبينة بالوثيقة (1)

يمثل الشكل (ب) منحنى تغيرات عدد الخلايا LT_8 في mm^3 من البلازما بدلالة الزمن (بالأيام) مع متابعة حجم الورم وذلك عند الحقن المتكرر لـ IL_2 ، حيث نلاحظ:

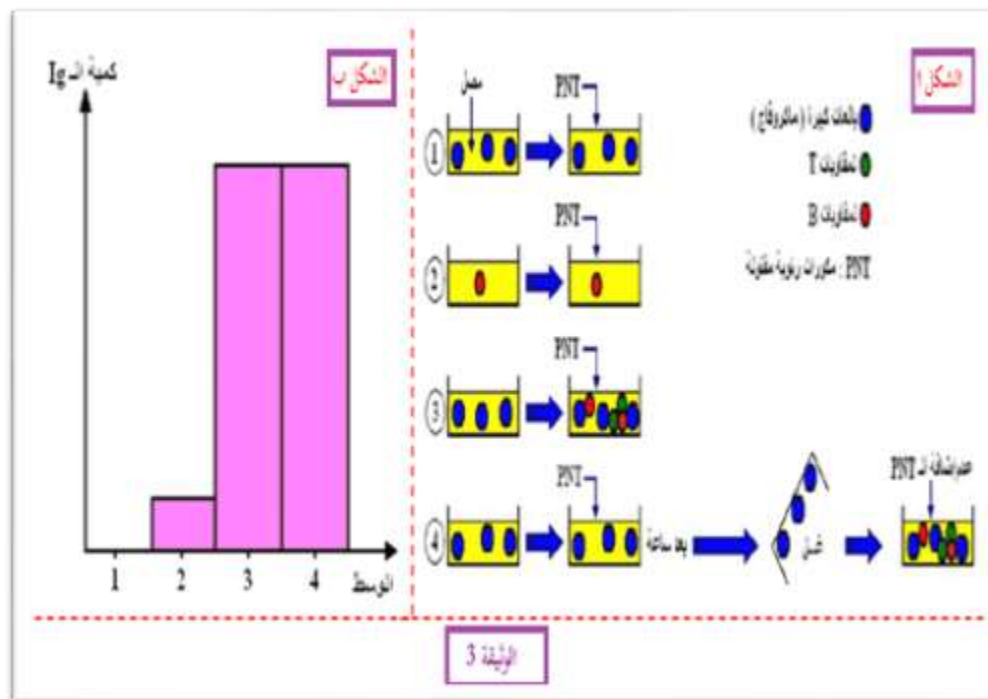
عند حقن الجرعة الأولى من IL_2 : تزايد عدد الخلايا LT_8 دلالة على تكاثرها ثم تناقصها بعد مدة زمنية دلالة على تمايزها.

كلما تكرر الحقن: تتكرر الإستجابة السابقة مع تناقص سعتها يرافقها تناقص حجم الورم.

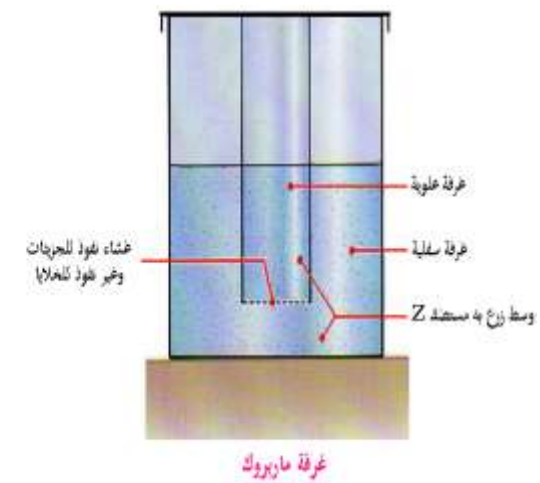
الإستنتاج: تعمل جزيئات IL_2 التي تُفرزها الخلايا LTh (Helper) على تحفيز الخلايا LT_8 المحسّنة على التكاثر والتمايز إلى خلايا LT_c (تعمل على تخريب الخلايا السرطانية).

دور البلعميات (عارضة للمستضد) في تحسيس وتنشيط الخلايا للمفاوية:

لإظهار دور البلعميات (البالعات الكبيرة أو الماكروفاج) في تحسيس وتنشيط الخلايا للمفاوية، تُقترح عليك الدراسة التالية:



رقم التجربة	نوع الخلايا للمفاوية المحسّنة التي تم وضعها في		عدد الخلايا المستجدة
	الغرفة العلوية	الغرفة السفلية	
1	لا شيء	LB	72
2	لا شيء	LB + LT_4	960
3	LT_4	LB	1011

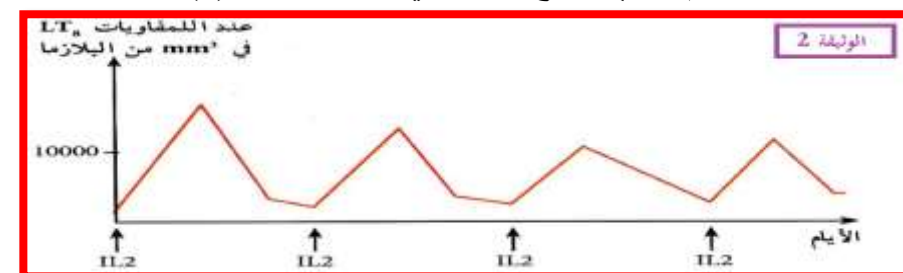


تمثل الوثيقة 1 نتائج تجربة ماربروك، حيث نلاحظ:
عند تواجد الخلايا LB المحسّنة فقط مع المستضد Z: عدد الخلايا البلازمية المنتجة للأجسام المضادة ضد Z ضعيف يُقدر بـ 72 خلية.

عند تواجد الخلايا LB و LT_4 المحسّستان معًا (في غرفة واحدة) أو في غرفتين منفصلتين بغشاء نفوذ للجزيئات وغير نفوذ للخلايا مع المستضد Z: عدد الخلايا البلازمية المنتجة للأجسام المضادة ضد Z كبير يُقدر بـ 960 و 1011 خلية.

الإستنتاج: يوجد تعاون بين الخلايا LB و LT_4 المحسّستين في تكثيف الرد المناعي الخلطي بحيث يكون الإتصال بينهما غير مباشر (بتدخل جزيئات كيميائية تفرزها LT_4 لتحفز الـ LB على التكاثر والتمايز إلى خلايا منتجة للأجسام المضادة).

من جهة أخرى أعطت نتائج تأثير حقن مادة كيميائية IL_2 **الانترلوكين 2** (InterLeukine IL_2) مستخلصة من خلايا لمفاوية LT_h ناتجة من تمايز LT_4 عند شخص مصاب بورم جلدي النتائج الممثلة في منحنى الوثيقة (2).



تمثل الوثيقة (4) أعمة بيان تترجم كمية الأجسام المضادة في أوساط زجاجية مختلفة بها خلايا مناعية مختلفة، حيث نلاحظ:

في الوسط 1: في وجود المستضد PNT مع البالعات الكبيرة فقط لا يتم إنتاج الأجسام المضادة.

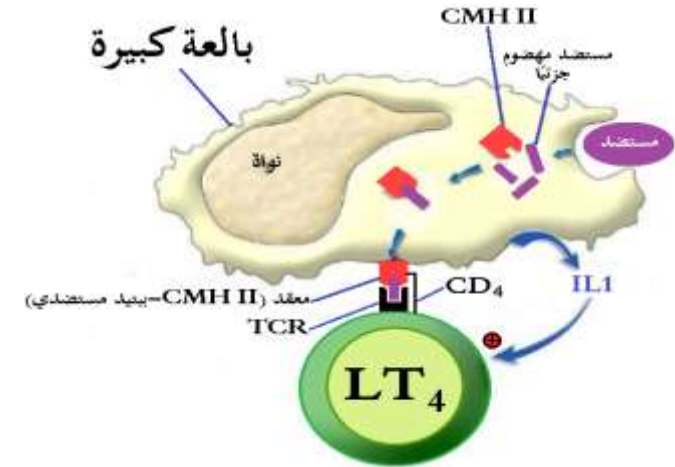
في الوسط 2: في وجود المستضد PNT ، البالعات الكبيرة مع الخلايا LB يتم إنتاج الأجسام المضادة بكميات قليلة .

في الوسط 3 : في وجود المستضد PNT، البالعات الكبيرة والخلايا LT4 مع الخلايا LB يتم إنتاج الأجسام المضادة بكميات كبيرة.

في الوسط 4 في وجود البالعات الكبيرة مع المستضد PNT ثم الغسل (للتخلص من المستضد) وإضافة الخلايا LT4 مع الخلايا LB يتم إنتاج الأجسام المضادة بكميات كبيرة.

الإستنتاج: تتدخل البالعات الكبيرة في تحسيس وتنشيط الخلايا للمفاوية (LT، LB).

تمثل الوثيقة (5) رسم تخطيطي يوضح آلية عرض المستضد من طرف خلية عارضة



تمثل الوثيقة (5) رسم تخطيطي يوضح آلية عرض المستضد من طرف خلية عارضة، حيث نلاحظ:

تقوم البلعميات أو البالعات الكبيرة (الماكروفاج) بإقتناص المستضد وهضم بروتيناته جزئياً، ثم تعرض (ببيتيداته) على سطح أغشيتها مرتبطاً بجزيئات الـ CMH (لذلك تدعى بالخلايا العارضة للمستضد: CPA).

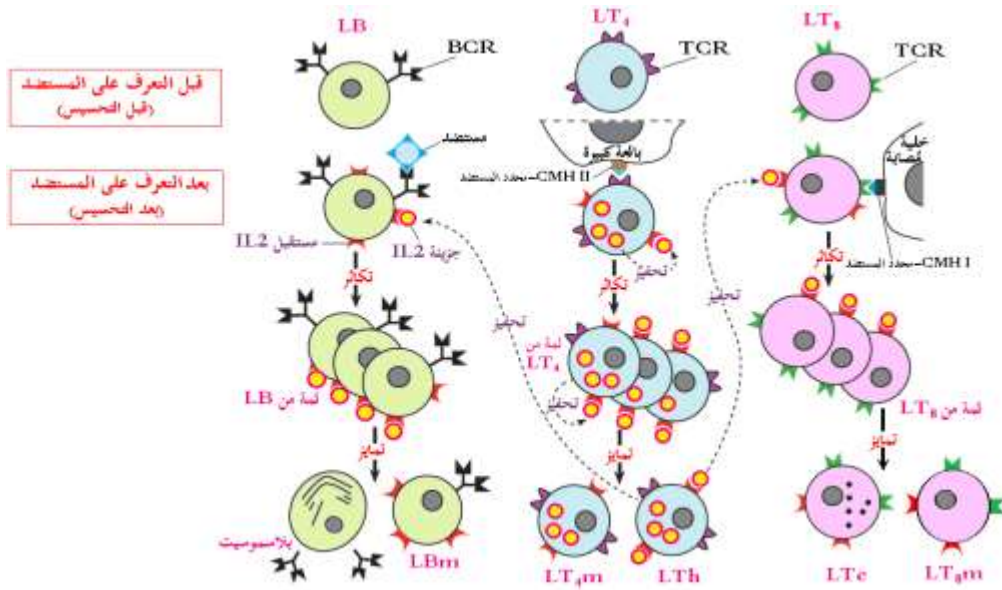
تُقدم البلعميات الببتيدات المستضدية للخلايا للمفاوية، بحيث:

~ تُقدّم الببتيد المستضدي مرفوقاً بـ CMHII إلى الخلايا LT4 ذات المؤشر CD4.

~ وتُقدّم الببتيد المستضدي مرفوقاً بـ CMHI إلى الخلايا LT8 ذات المؤشر CD8. (وهذا في حالة البلعميات مُصابة).

تُفرز البالعات الكبيرة الأنترلوكين 1 (IL1) لتنشيط الخلايا للمفاوية (ابراز مستقبلات الأنترلوكين 2)

الإستنتاج: البالعات الكبيرة (الماكروفاج) تتعرف على المستضد وتُحسس وتنشط الخلايا للمفاوية (LT، LB).



تمثل الوثيقة آلية تحفيز الخلايا للمفاوية (LB وLT)، حيث نلاحظ:

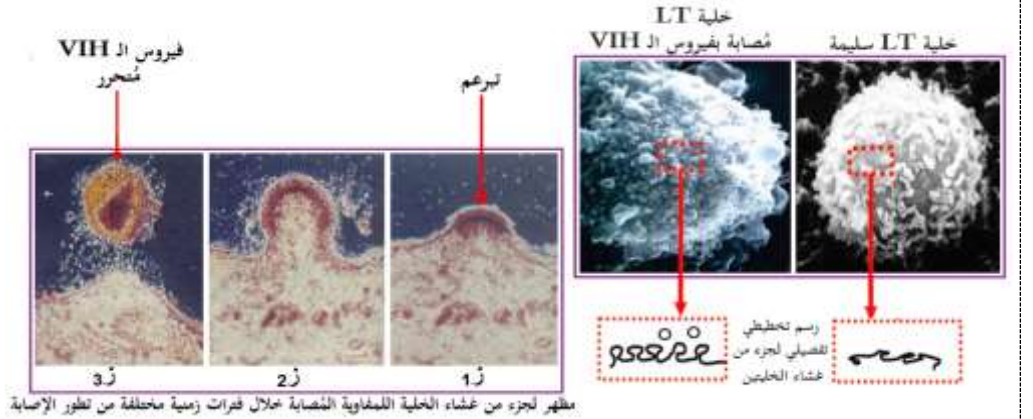
قبل التعرف على المستضد (قبل التحسيس): الخلايا LB، LT4 وLT8 لا تملك مستقبلات IL2.

بعد التعرف على المستضد (بعد التحسيس): الخلايا للمفاوية LB، LT4 وLT8 التي تتعرف على المستضد (المنقاة) تُصبح مُحسّنة (مُنشطة) وتتشكل على أغشيتها مستقبلات IL2 (من طبيعة بروتينية)،

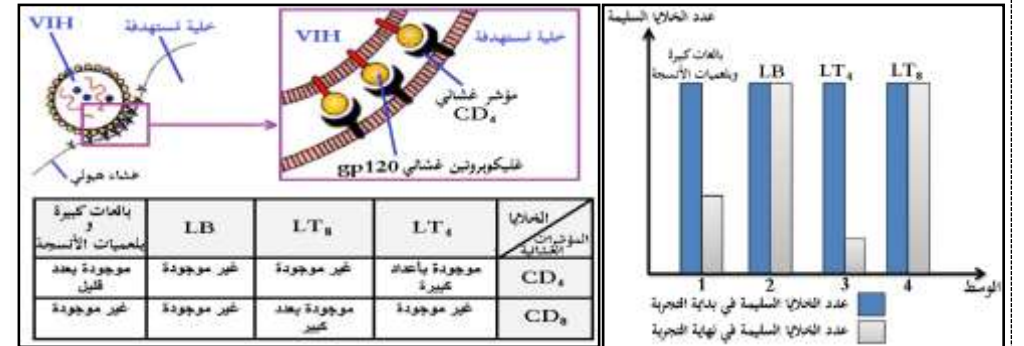
الخلايا LT4 المحسّنة تفرز IL2 وتحفز نفسها ذاتياً فتتكاثر وتتمايز إلى خلايا LT المساعدة (LT8) التي تُفرز IL2 الذي يثبت على مستقبلاته الغشائية في الخلايا LB وLT8 فيحفزها على التكاثر والتمايز

سبب فقدان المناعة المكتسبة إثر الإصابة بفيروس الـ VIH:

لمعرفة سبب فقدان المناعة المكتسبة إثر الإصابة بفيروس الـ VIH، تُقترح عليك الدراسات التالية: تمثل الوثيقة (1) صور عن المجهر الإلكتروني الماسح خلّيتين لمفاويتين (LT) إحداهما مصابة بفيروس الـ VIH، إلى جانب مظهر لجزء من غشاء الخلية للمفاوية المصابة خلال فترات زمنية مختلفة من تطور الإصابة.



تجربة: يتم حضن فيروس الـ VIH، مع خلايا لمفاوية T4 و T8 وتتبع نسبة تطور هذه الخلايا الناتج موضحة في الشكل (أ) من الوثيقة (2).
بينما الشكل (ب) من نفس الوثيقة فيمثل معطيات إضافية حول العلاقة بين الخلية المستهدفة والفيروس.



أشرح سبب فقدان المناعة المكتسبة إثر الإصابة بالـ VIH باستغلال الوثائق و اعتمادا على مكتسباتك حول دور خلايا LT4 و البلعميات في الاستجابة المناعية النوعية،

- شرح سبب فقدان المناعة المكتسبة إثر الإصابة بالـ VIH

تظهر الوثيقة (1) صورة مأخوذة بالمجهر الإلكتروني لخلية سليمة و أخرى مصابة بالـ VIH، تطور الإصابة بالفيروس خلال فترات زمنية متفاوتة، حيث نلاحظ أن:

عن الخلية السليمة تتميز بتموجات قليلة تتمثل أساسا في المستقبلات الغشائية للخلايا بينما الخلية المصابة تتميز بكثرة تموج غشائها الهولي كما تنفصل عنه حويصلات غشائية حيث

في 1 يظهر بروز على غشاء الخلية المصابة و يزداد حجمه بمرور الزمن إلى أن يتبرعم عن الغشاء فيروس كامل جديد من الـ VIH في 3 يمكنه إصابة خلية أخرى.

- الإنتاج: يتطفل الـ VIH و يتكاثر داخل الخلايا LT المصابة به فتحرر فيروسات جديدة، ما يعطي غشاءها الهولي مظهرا متموجا.
الوثيقة 3

- الإنتاج: يستهدف الفيروس للمفاويات T4 تحديدا و الماكروفاج بنسبة أقل، و لا يستهدف LT8 و LB.

يمثل الشكل (2) رسومات تفسيرية توضح العلاقة بين الخلية المستهدفة و الفيروس، حيث:

نلاحظ أن الفيروس يملك محددات غشائية يسمى GP120 يمكنه التثبيت على موقع خاص في المستقبل الغشائي البروتيني CD4 المحمول على سطح غشاء الخلية المستهدفة نتيجة لوجود تكامل بنيوي بينهما، مما يسمح بإصابتها.

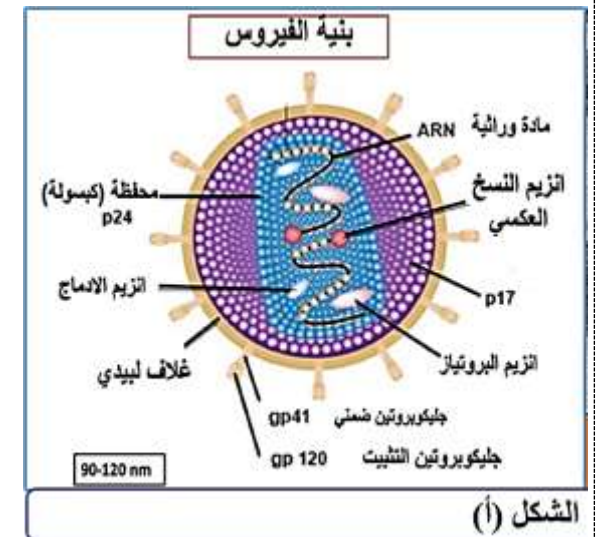
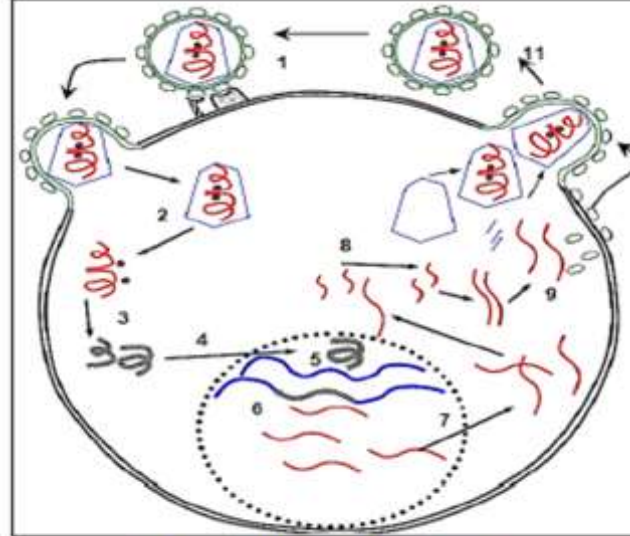
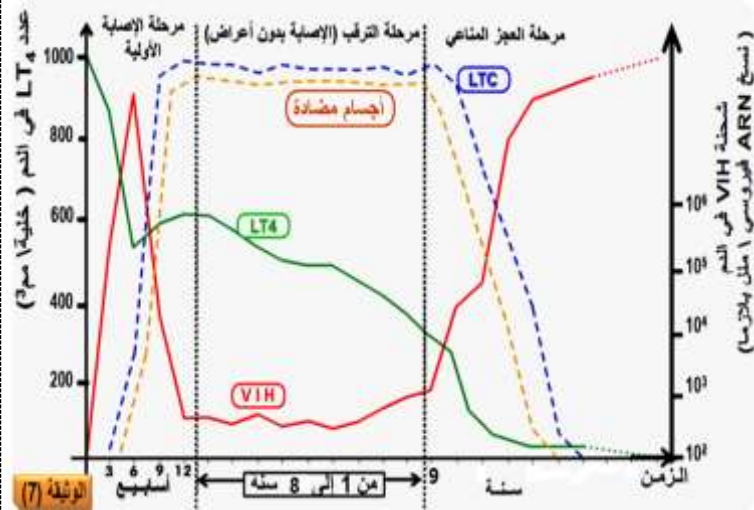
كل من LT4 و البالعات الكبيرة و بلعميات الأنسجة (الخلايا الشجرية) تحمل مؤشر CD4، حيث يكون بعدد أكبر عند LT4 مقارنة مع البلعميات، بينما الخلايا LB و LT8 لا تحمل المؤشر CD4.

- الإنتاج: يصيب الـ VIH الخلايا LT4 و البلعميات لاحتوائهما على مؤشرات CD4 تتكامل بنيويا مع محدد غشائي يدعى GP120 محمول على غشاء الفيروس.

و منه: يصيب الـ VIH خلايا دموية بيضاء محددة و هي الحاملة لـ CD4، و المتمثلة في LT4 خصوصا و البلعميات الكبيرة و بلعميات الأنسجة بنسبة أقل نتيجة وجود تكامل بنيوي بين موقع تثبيت في CD4 و محدد الفيروس GP120، و هذا ما يسمح له بالتكاثر داخلها و تدميرها فيتناقص عددها، ما يؤثر سلبا على فعالية الاستجابة المناعية النوعية باعتبار هذه الخلايا ضرورية لتنشيط و تحفيز للمفاويات LT8 و LB.

.....نلاحظ أن: المكونات الجزيئية لفيروس الـ VIH تتمثل في:

- يتكون غشاء فيروس الـ VIH من طبقة فوسفوليبيدية مضاعفة تتخللها على مسافات منتظمة تقريبا غليكوبروتينات (جزء منها ضمنى gp 41 و الجزء الآخر مرتبط به على السطح الخارجي 120 gp)، نجد بداخله بروتين خارجي P17 وبروتين داخلي P24/25 (كابسولة) يحتوي على المادة الوراثية ARN، يصنف فيروس الـ VIH ضمن الفيروسات الراجعة أو الرجعية أو القهقرية (Retrovirus)، كونه يحتوي على انزيم الاستنساخ العكسي (يسمح بتشكيل ADN انطلاقا من ARN) كما يحتوي انزيم الدمج (الانتيفراز) الذي يسمح بدمج ADN الفيروس مع ADN الخلية وانزيم البروتياز



مرحلة الإصابة الأولية (تدوم حوالي 9 أشهر):

في البداية من 1 إلى 6 أسابيع : يكون عدد الخلايا LT_4 مرتفع وعند الإصابة بالفيروس تزداد شحنة الفيروس (عدد نسخ الـ ARN الفيروسي في الدم) بسرعة لتبلغ أقصاها وهذا لتكاثره داخل الخلايا المستهدفة ، في نفس الوقت يقابله تناقص عدد الخلايا LT_4 من أزيد من 1000 إلى حوالي 500 خلية/مم³ نتيجة تخريبها لتكاثر الفيروس بداخلها. كما نلاحظ تزايد في كل من عدد الخلايا LTC و الأجسام المضادة وهذا يعود لحدوث استجابة مناعية خلطية و خلوية في نهاية المرحلة من 6 أسابيع إلى 12: تتناقص شحنة الفيروس و تزايد كل من الـ LT_4 دون عودتها لقيمتها الأصلية واستمرار تزايد كل من LTC و الأجسام المضادة (وهذا يعود لتدخل عناصر الاستجابة المناعية النوعية الخلوية و الخلطية للتقليل من تكاثر الفيروس و السماح للخلايا LT_4 بالتكاثر).

مرحلة الترقب (الإصابة بدون أعراض، مرحلة الكمون) تدوم من عدة أسابيع إلى حوالي 8 حتى 15 سنة:

بدايتها : تمتاز بكثرة الأجسام المضادة (ضد gp120) (ويرافقها كذلك تزايد في LTC) و ثباتهما في قيمة اعظمية في حين تستقر شحنة الفيروس في قيم دنيا ، أما خلايا LT_4 تبدأ في التناقص تدريجيا وبشكل طفيف ومستمر وهذا يعود للتحكم النسبي و المؤقت لعناصر الاستجابة المناعية في تكاثر الفيروس. نهاية المرحلة :

تزايد مستمر في شحنة الفيروس ، تناقص في عدد خلايا LT_4 رغم استمرار ثبات LTC و الأجسام المضادة في قيمة اعظمية. وهذا يعود لتناقص فعالية عناصر الاستجابة المناعية بسبب تغير محددات الفيروس و ظهور سلالات جديدة بسبب

حدوث طفرات أثناء الاستنساخ العكسي.

مرحلة العجز المناعي (الإصابة بالمرض)

(السيدا)

تستمر الإصابة حوالي 3 سنوات:

بعد 8 سنوات نلاحظ تزايد سريع وكبير في شحنة الفيروس VIH و تناقص عدد خلايا LT_4 بشكل كبير إلى أقل من 200 خلية/مم³ (تناقص حاد للـ LT_4 لتخريبها المزدوج من طرف LTC و من طرف الفيروس) و تناقص IG (الأجسام المضادة) و الخلايا للمقاومة السامة .

1	مرحلة التثبيت	يُنشِط الفيروس على سطح الخلية LT_4 بفضل التكامل البنيوي بين الغليكوبروتين السطحي gp120 و المستقبل الغشائي CD_4 .
2	مرحلة الدخول	يُدخل الفيروس إلى الخلية LT_4 بعد اندماج غشائه مع غشاء الخلية LT_4 ويساعده على ذلك gp41.
3	مرحلة التفريغ	يتم تفريغ محتوى الفيروس من ARN و إنزيمات في سيتوبلازم الخلية المضيفة LT_4 و ذلك عن طريق إنزيم البروتين الذي يفك المحفظة البروتينية.
4	مرحلة الاستنساخ العكسي	بفضل إنزيم الاستنساخ العكسي يتحول ARN الفيروسي إلى ADN.
5	مرحلة الدمج	يتم دمج سلسلتي الـ ADN الفيروسي ضمن سلسلة الـ ADN الأصلية للخلية LT_4 بفضل إنزيم الدمج P32. يبدأ الـ ADN الفيروسي بالتعبير عن مورثاته بنسخها و ينتج عن ذلك جزيئات ARNm و ARN فيروسي.
6	مرحلة الترجمة	تتم ترجمة ARNm إلى بروتينات فيروسية (مثل : gp41, P32, ...).
7	مرحلة التجميع و التبرعم	يتم تجميع الـ ARN الفيروسي مع البروتينات الفيروسية لتشكيل فيروس جديد محاط بمحفطين. يكتمل تشكل الفيروس بعملية التبرعم حيث يحاط الفيروس بقطعة من غشاء الخلية LT_4 الذي يضاف إليه بروتينات فيروسية (gp120, gp41, ...).
8	مرحلة التحرير	ينتج عن عملية التبرعم تحرير مجموعة من الفيروسات (تحرر عن طريق الأطراح الخلوي) في الوسط الداخلي (الدم و اللمف) لإصابة خلايا LT_4 أخرى.