

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et
de la Vie

Département de Biologie Moléculaire
et Cellulaire



جامعة جيجل

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

**Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme
des études supérieures en Biologie**

جامعة محمد الصديق بن يحيى
كلية علوم الطبيعة والحياة
المكتبة
رقم الجرد : 2731

Option : Biochimie

Intitulé

**مكونات و وظائف الجهاز المناعي : الرسائل البيوكيميائية
للخلايا المفاوية و علاقتها بالاستجابة المناعية**

Membres de Jury :

Examineur : Dr Rechreche

**Encadreur : Mr Handis M. Essadek
M^{lle} Bensam Moufida
M^{me} boutonoue Hanane**

Présenté par :

BOUKHEDENA Hanane

BOULASSEL Meriem

Année Universitaire : 2012/2013

الشكر

يا رب لا تدعني أصاب بالغرور إذا نجحت ولا أصاب باليأس إذا فشلت
بل ذكرني بأن الفشل هو التجارب التي تسبب النجاح

بتوفيق من الله عز و جل تم إنجاز هذا العمل الخاص بمذكرة التخرج، واعترافا بفضل
أهله و امتثالا لقول رسول الله(ص): "من لم يشكر الناس لن يشكر الله"

نتقدم

بخالص الشكر و العرفان إلى الأساتذة المشرفين:

الأستاذ حنديس محمد الصائق على توجيهه و إرشاده لنا و نتمنى من المولى عز و جل
الشفاء العاجل له و دوام الصحة.

الأستاذة بن الصم و الأستاذة بوثنون على وقتها و مساعدتهما لنا و تقديمهما للنصائح و
الإرشادات.

الأستاذ رشرش الذي قبل مناقشة هذه المذكرة.

كما لا ننسى أن نتقدم بالشكر إلى العائلة و كل الأصدقاء

و كل من أحببناه و أحبنا في الله و كل من ساهم في إنجاز هذا العمل.

حنان و مريم

الفهرس

المقدمة 1

الفصل الأول: عموميات حول الجهاز المناعي

- I- تعريف الجهاز المناعي Définition du système immunitaire 2
- II- المناعة اللانوعية أو الفطرية La réponse immunitaire naturelle 2
- 1-II- الوسائل الفيزيائية 2
- 1-1-II- الجلد 2
- 2-1-II- الأغشية المخاطية 2
- 3-1-II- التضاد البكتيري 2
- 2-II- الوسائل الكيميائية 2
- 1-2-II- العرق والإفرازات الدهنية 2
- 2-2-II- اللعاب 3
- 3-2-II- الحمض المعدي 3
- 4-2-II- إفرازات في العفج (الصفراء) 3
- 5-2-II- الهلأمة اللزجة 3
- 3-II- الإأأأأة الإأأأأة 3
- 4-II- البلعمة 4
- 5-II- العوامل الخاطية 5
- 1-5-II- الليزوزوم 5
- 2-5-II- الأأأأأرون (INF) 5
- 3-5-II- البروتينات القاعية 5
- 4-5-II- أأأأ 5
- III- المناعة المكتسبة أو النوعية La réponse immunitaire spécifique 6
- 1-III- مفهوم مولد الضد 6
- 2-III- مفهوم الذات واللأأأ 6
- 3-III- نظام المعقد الأأأ للآأأأ النسيجي (CMH) 6
- 4-III- نظام المعقد الأصغر للآأأأ النسيجي (ABO) 7
- 5-III- نظام الريزوس (RH) 8
- 6-III- الأعضاء اللأأأأة 8

8.....	III-6-1- الأعضاء اللمفاوية الأولية
9.....	III-6-1-1- نخاع العظام Moelle Osseuse
9.....	III-6-1-2- الغدة التيموسية Thymus
10.....	III-6-1-3- جريب فيريسيوس
10.....	III-6-2- الأعضاء اللمفاوية الثانوية
10.....	III-6-2-1- العقد اللمفاوية Gonglions lymphatiques
10.....	أ- القشرة Cortex
10.....	ب - فوق القشرة Paracortex
10.....	ج- المنطقة المركزية Zone médullaire
11.....	III-6-2-2- الطحال La rate
12.....	III-6-3-2- الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالمخاطيات (MALT)
12.....	III-7- خلايا الجهاز المناعي
13.....	III-7-1- الخلايا البالعة
13.....	III-7-1-1- البالعات الوحيدة النواة Monocytes
13.....	III-7-1-2- الخلايا الشجرية Les cellules dendritique
13.....	III-7-1-3- الخلايا الحبيبية Granulocytes
13.....	أ- الحبيبية المعتدلة Neutrophiles
13.....	ب- الحبيبية الحامضية ² éosinophiles
13.....	ج- الحبيبية القاعدية Basophiles
13.....	III-7-2- الخلايا اللمفاوية
14.....	III-7-2-1- الخلايا اللمفاوية التائية Lymphocytes T
14.....	أ- الخلايا التائية المساعدة Cellules T auxilliaires
14.....	ب- الخلايا التائية السامة أو القاتلة للخلايا Cellules T cytotoxiques
14.....	ج- الخلايا التائية المثبطة Cellules T supresseurs
14.....	د- الخلايا التائية ذات الذاكرة Cellules T mémoires
14.....	III-7-2-2- الخلايا اللمفاوية البائية Lymphocytes B
14.....	أ- الخلايا البلازمية
14.....	ب- الخلايا البائية ذات الذاكرة Cellules B mémoires
14.....	III-7-3- الخلايا الطبيعية القاتلة (NK)
15.....	III-8- الخلايا العارضة لمولد الضد

الفصل الثاني: تطور و تمايز الخلايا للمفاوية التائية و البائية.

- 16 I- الخلايا للمفاوية التائية
- 17 I-1- المستقبل الغشائي (TCR) للخلايا للمفاوية التائية
- 18 I-2- مراحل نمو و تمايز الخلايا للمفاوية التائية
- 18 I-1-2- المرحلة الأولى (مرحلة التمايز)
- 18 I-2-2- المرحلة الثانية (مرحلة النضج)
- 19 I-3- تطور للمفاويات الناضجة
- 19 I-4- ميكانيزمات إنتقاء الخلايا T في الغدة التيموسية : الإنتقاء التيموسي
- 19 I-1-4- المرحلة الأولى: الإنتقاء الإيجابي
- 20 I-2-4- المرحلة الثانية: الإنتقاء السلبي
- 21 I-5- إشارات تنشيط الخلايا للمفاوية التائية
- 21 I-1-5- الإشارة الأولى: تنشيط للمفاويات التائية بواسطة TCR
- 21 I-2-5- الإشارة الثانية: التنشيط بواسطة جزيئات Co-stimulation
- 21 I-3-5- الإشارة الثالثة: التنشيط بواسطة السيتوكينات
- 22 I-6- المشبك المناعي
- 23 I-7- تمايز الخلايا للمفاوية التائية الفعالة
- 23 I-1-7- وظائف الخلايا التائية الفعالة
- 24 I-3-7- للمفاويات التائية السمية CD8+
- 25 II- للمفاويات البائية
- 25 II-1- المستقبل الغشائي (BCR) للخلايا للمفاوية البائية
- 26 II-2- تطور للمفاويات البائية
- 26 II-1-2- مرحلة pro B
- 26 II-2-2- مرحلة pré B
- 26 II-3-2- مرحلة pré B immature
- 27 II-1-3-2- للمفاويات البائية من النوع 1 (LcB1)
- 27 II-2-3-2- للمفاويات البائية من النوع 2 (LcB2) أو الجريبية
- 27 II-3-3-2- للمفاويات البائية للمنطقة الجانبية
- 27 II-3- تنشيط الخلية البائية بمساعدة الخلايا التائية
- 27 II-4- تنشيط الخلية البائية بدون مساعدة الخلية التائية
- 28 III- الغلوبولينات المناعية
- 28 III-1- التركيب الأساسي للجسم المضاد

29III-2- أنواع الغلوبولينات المناعية.

الفصل الثالث: الرسائل البيوكيميائية وعلاقتها بالإستجابة المناعية.

31	I - تعريف السيتوكينات
31	II- آلية عملها
32	III - مستقبلات السيتوكينات
34	IV- أقسام السيتوكينات ووظائفها
34	IV-1- الأنترفرون (IFN)
34	IV-2- اللمفوكينات (les lymphokines)
34	IV-3- المونوكينات (les monokines)
34	IV-4- Les chémokines
35	IV-5- سيتوكينات أخرى
38	V- الرسائل الكيميائية وعلاقتها بالاستجابة المناعية
38	V-1- الإستجابة المناعية الفطرية
39	V-2- الإستجابة المناعية النوعية
40	V-2-1- الإستجابة المناعية الخلطية
41	V-2-2- الإستجابة المناعية الخلوية
41	V-3- تنظيم الإستجابة المناعية
43	IV - سلسلة تفاعلات التأشير للسيتوكينات
43	IV-1- مسارات التأشير
45	IV-2- تأثير السيتوكينات على تنظيم الجينات
46	IIV- السيتوكينات والسرطان
46	IIV-1- السيتوكينات قبل الورمية
47	IIV-2- السيتوكينات الضد- ورمية
48	الخاتمة



قائمة الأشكال

قائمة الأشكال

- الشكل 01 : رسم تخطيطي يبين مراحل الإستجابة الإلتهابية في الجلد.....4
- الشكل 02 : رسم توضيحي لمختلف مراحل البلعمة.....5
- الشكل 03 : رسم تخطيطي لمعقد التوافق النسيجي الأكبر I، II.....7
- الشكل 04 : صورة توضيحية للغدة التيموسية.....9
- الشكل 05 : صورة توضيحية لعقدة لمفاوية.....11
- الشكل 06 : صورة توضيحية لمكونات الطحال.....11
- الشكل 07 : نضج وتمايز مختلف الخلايا للمفاوية.....16
- الشكل 08 : مستقبل الخلية التائية.....18
- الشكل 09 : نمو و تمايز الخلايا التائية.....19
- الشكل 10 : ميكانيزمات إنتقاء الخلايا التائية.....20
- الشكل 11 : تنشيط الخلايا التائية بواسطة CPA.....22
- الشكل 12 : الجزيئات المتدخلة بين الخلايا الشجيرية و الخلايا التائية في المشبك المناعي.....22
- الشكل 13 : مختلف الخلايا التائية المساعدة وإفرازاتها السيتوكينية.....23
- الشكل 14 : مستقبل الخلية البائية.....25
- الشكل 15 : مراحل تطور الخلايا للمفاوية البائية.....26
- الشكل 16 : البنية الأساسية للجسم المضاد.....28
- الشكل 17 : رسم تخطيطي يبين آلية عمل السيتوكينات.....32
- الشكل 18 : دور السيتوكينات في تحديد نمط الإجابة.....40
- الشكل 19 : تأثير السيتوكينات على تمايز الخلايا التائية.....42
- الشكل 20 : سلسلة تفاعلات MAP Kinase.....45

قائمة الجداول

قائمة الجداول

- الجدول 01 : الأنظمة الدموية..... 8
- الجدول 02 : نظام الريبزوس..... 8
- الجدول 03 : خلايا الجهاز المناعي..... 12
- الجدول 04 : الخلايا العارضة لمولد الضد..... 15
- الجدول 05 : أنواع الغلوبولينات المناعية..... 30
- الجدول 06 : مستقبلات السيتوكينات..... 33
- الجدول 07 : مختلف السيتوكينات ووظائفها..... 36

الإختصارات

الإختصارات

BCR : B cell receptor.

CC : Chemokine (c-c motif).

CCL: Chemokine (c-c motif) Ligand.

CD: Cell Dendritic.

CDR: Complimentarity dendritic Receptor.

CLP: common lymphoid progenitor.

CMH: Major Complexe Histocompatibility.

CPA: Cellule présentation d'Antigène.

CXCR: Chemokine (c-x-c motif) Receptor.

FoxP3: Forkhed Box P3.

G-CSF: Granolocyte-Colony Stimulating Factor.

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor.

HLA: Humman Leukocyte Antigène.

HSC: Hematopoitic Stem cell.

ICAM: Intercellular cell Adhesion Moluecule.

IFN: interferon.

IL: Interleukine.

JAK: Janus Associated Kinase

ITAM: Immuno receptor- based Tyrosine.

LMPP: lymphoid-primed multipotent progenitor

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase

MALT: Mucosal associated lymphoid tissus.

M-CSF: Macrophage-Colony Stimulating Factor.

NK: Natural Killer.

SH2: Src-Homology 2

STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription

TCR: T cell receptor.

TGF-B: Transforming Growth Factor-B

TIR: Receptor the type Toll.

TNF: Tumor Necrosis Factor.

المقدمة

إن جسم الكائن الحي (الإنسان) معرض دائما للتحدي والغزو من قبل أنواع مختلفة من الكائنات الدقيقة الغريبة (بكتيريا، فيروسات، فطريات، طفيليات، وغيرها) ومن أجسام غريبة أخرى منتشرة في كل مكان حولنا (في الهواء، الماء، والتربة) وكل هذه الأجسام قد تدخل عبر أي من الفتحات الطبيعية للعضوية كالفم والأنف والأذنين والعينين وغيرها، أو عبر الفتحات غير الطبيعية كالتي تحدث نتيجة حدوث تخريب في أنسجة الجسم (كالجروح مثلا). ولأجل منع كل محاولات تلك الكائنات الدقيقة والأجسام الغريبة من غزو الجسم فمن الضروري وجود جهاز متخصص يتولى حمايته والدفاع عنه. والجهاز الذي يتولى القيام بكل تلك العمليات الدفاعية المتخصصة وغير المتخصصة هو الجهاز المناعي.

الحماية ليست الوظيفة الوحيدة لجهاز المناعة، بل أن الجهاز المناعي يساهم أيضا في شفاء الجروح والمساعدة في إزالة خلايا الجسم التي ماتت بشكل طبيعي أو أصبحت هرمة وغير فاعلة وظيفيا. كما أن الجهاز المناعي لا يقوم بوظيفة الدفاع بشكل فردي وإنما هناك العديد من الأعضاء الأخرى التي تساهم بشكل مباشر أو غير مباشر في عملية الدفاع عن الجسم مثل الكبد. و من مميزات الجهاز المناعي قدرته على التمييز بين الذات و اللذات أي بين الخلايا والنسج والأعضاء التي هي جزء من جسم العائل وبين الأجسام الغريبة التي تسمى اللذاتية. و قدرته على التخلص من الأجسام الغريبة الغازية التي غالبا ما تكون بكتيريا وفيروسات وطفيليات و هذا اعتمادا على الخلايا المناعية و للمفاوية منها تعمل على إفراز الرسائل البيوكيميائية التي تمكن الجهاز المناعي من تأدية دوره بفعالية وتنظيم محكمين .

الفصل الأول :

عموميات حول المناعة

I- تعريف الجهاز المناعي Définition du système immunitaire

الجهاز المناعي جهاز وظيفي يتكون من بلايين عديدة من الخلايا للمفاوية و التي توجد في الأعضاء للمفاوية مثل: الطحال، الغدة التيموسية، العقد للمفاوية و اللوزتان. هذه الخلايا تقاوم الأجسام الغريبة التي تهاجم جسم الإنسان أو الحيوان، لذلك فالجهاز المناعي يعتبر آلة هامة من آليات ثبات الاتزان الداخلي في الجسم حيث يقاوم الأجسام الغريبة و الميكروبات التي استطاعت أن تخترق خط الدفاع الأول: المناعة اللانوعية، وخط الدفاع الثاني: المناعة النوعية أو المكتسبة. وبالتالي فالجهاز المناعي له وظيفة رئيسية تكمن في التعرف عمّا هو غريب عن الجسم ثم القضاء عليه [1].

II- المناعة اللانوعية أو الفطرية

المناعة الفطرية متواجدة منذ بداية تطور الكائن الحي و تمثل الخط الدفاعي الأول ضد العوامل الممرضة. تتميز بكونها فورية حيث تنشط مباشرة عند التقاء العامل الممرض و تتدخل فيها مختلف أنواع الخلايا الدموية (الخلايا الشجرية، الماستوسيت، البالعات متعددة النوى، للمفاويات و الخلايا القاتلة الطبيعية) بالإضافة إلى خلايا الغشاء المخاطي. تمتاز الاستجابة المناعية الفطرية بكونها سريعة، بدون ذاكرة، ومستقلة عن مولد الضد [2].

تتم المناعة اللانوعية عن طريق عدة وسائل:

II-1- الوسائل الفيزيائية: و تتمثل في مختلف الأغشية الحامية، نذكر منها:

II-1-1- الجلد: و يتميز بكونه غير نفوذ لمعظم الجراثيم لوجود الطبقة القرنية التي تتجدد باستمرار [3].

II-1-2- الأغشية المخاطية: والتي تكون على اتصال مباشر بالوسط الخارجي. تُفرز هذه الأغشية مخاطًا و تحتوي على أهداب مهتزة مثل: مخاطية الأنف التي تلعب دور مرشح يعمل على إخراج الجسم الغريب.

II-1-3- التضاد البكتيري: توجد البكتيريا *E.coli* في الأنبوب الهضمي و تسمح بتثبيط نمو الجراثيم الضارة (البكتيريا و الفطريات) عن طريق منافستها للعناصر الغذائية أو إنتاجها لمواد سامة.

II-2- الوسائل الكيميائية

II-2-1- العرق والإفرازات الدهنية: يتميز العرق بأس هيدروجيني (PH) حامضي (3,5) مما يساعد على مقاومة تطور الفطريات المجهرية وبعض البكتيريا عن طريق الأحماض المنتجة كحمض اللبن و الأحماض الدهنية.

II-2-2- اللعاب : يحتوي اللعاب على ليزوزوم يحلل جدران بعض البكتيريا و البروتينات المخاطية الذي يمنع ارتباط الفيروسات بخلايا المضيف.

II-2-3- الحمض المعدي: الذي يتسبب في حموضة الوسط (PH=1, 5) مما يخرّب العديد من البكتيريا.

II-2-4- إفرازات في العفج (الصفراء): تتميز هذه الإفرازات بكونها قاعدية (PH=8) حيث يؤدي التغير المفاجئ لدرجة الحموضة بين المعدة والعفج إلى تخريب البكتيريا.

II-2-5- الهلامة اللزجة: هذه الهلامة التي تغمر خلايا ألياف collagène تشل حركة الجراثيم. تعود لزوجتها لاحتوائها على acide hyaluronique [4].

II-3- الإستجابة الإلتهابية

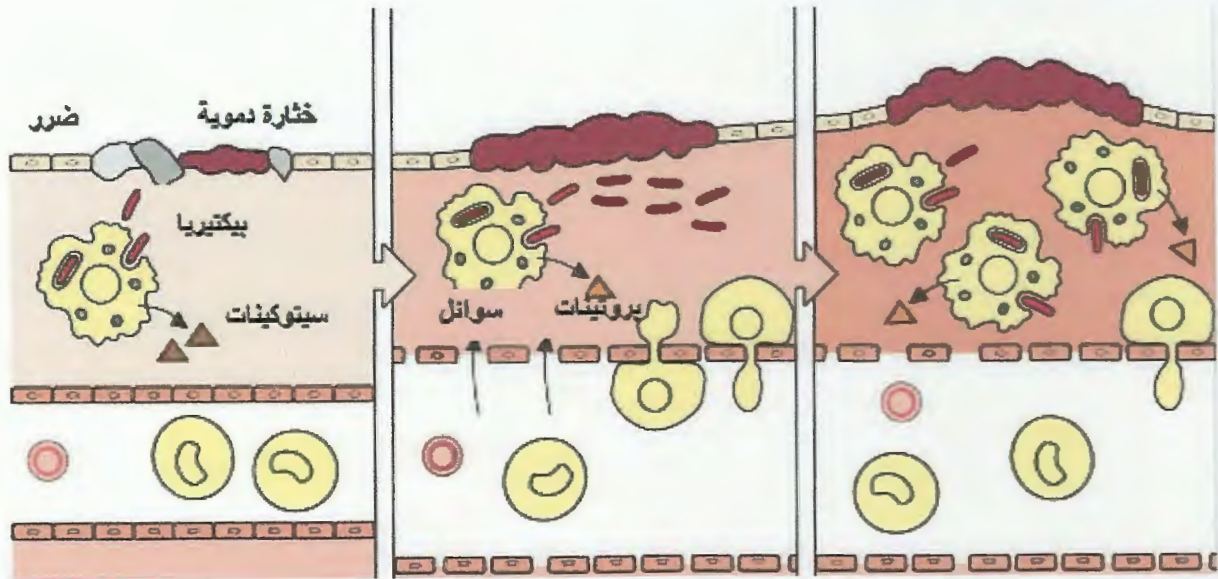
التفاعل الإلتهابي عبارة عن استجابة الأنسجة الحية الوعائية لأي عدوان فيزيائي أو كيميائي أو بيولوجي بهدف المحافظة على سلامة الأنسجة. و يُعرّف الإلتهاب على أنه حالة عادية محببة (الجروح النسيجية) يمكن أن يكون أسوأ وأضر من عدوانية العامل الممرض إذا طالّت مدة الإلتهاب أو في حالة التنظيم غير الطبيعي للإلتهاب. تمتاز الاستجابة الإلتهابية بالألم، الاحمرار، الحرارة والانتفاخ على مستوى موقع الإصابة محددة ثلاث أنماط للتغيرات داخل الأوعية الدموية الموضعية:

أولاً: تمدد الأوعية يزيد من التدفق الدموي الموضعي مؤدياً إلى ارتفاع درجة الحرارة والاحمرار في موضع الإصابة.

ثانياً: الخلايا البطانية التي تحيط بالأوعية تبدأ بإفراز جزيئات الإلتحام التي بدورها تشجّع ترشيح كريات الدم البيضاء مُسيّرة تنسيق المد الدموي البطيء كما تسمح هذه الجزيئات باللتصاق الكريات الدموية البيضاء مع البطانة والهجرة ضمن الأنسجة. كل هذه التغيرات تُحفّز من قبل السيبتوكينات المفرزة من طرف البالعات الكبيرة النشيطة. الخلايا الأولى المصحوبة إلى موقع الإصابة هي الخلايا المعتدلة (neutrophyles) تكون متبوعة بالخلايا أحادية النوى (monocytes) التي تتمايز إلى بالعات كبيرة، كما تتدخل خلايا أخرى مثل: الخلايا اللمفاوية الحامضية (les éosinophile) واللمفاويات.

و أخيراً التغير الثالث وهو الأكبر يتم داخل الأوعية الدموية. عبارة عن تزايد النفاذية الوعائية فتتبع الخلايا البطانية للجدران الوعائية مما يؤدي إلى إنجذاب ودخول السوائل و البروتينات البلازمية. التي تتجمع داخل الموقع الملتهب وهذا ما يفسر الانتفاخ أو الوذمة و الألم (الشكل I).

هذه التغيرات تحفز من طرف مختلف وسائل الإستجابة الإلتهابية التي تفرز بعد التعرف على العامل الممرض بما فيها وسائط الإلتهاب الليبيدية و التي تصنع من طرف البالعات الكبيرة عبر تفاعلات إنزيمية محللة للفوسفوليبيدات الغشائية [5] [6] .

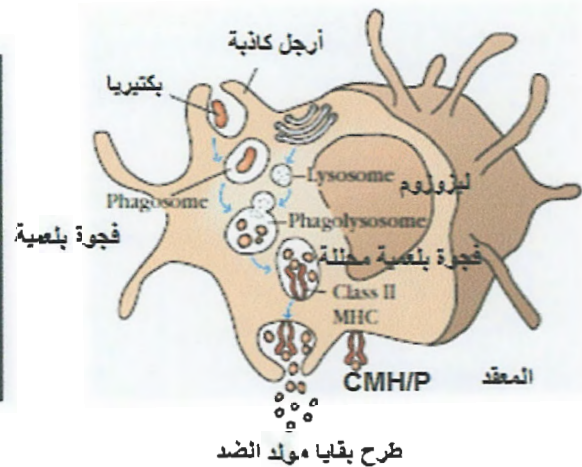


الشكل 01: رسم تخطيطي يبين مراحل الاستجابة الالتهابية في الجلد [6].

II-4- البلعمة

البلعمة هي عملية ابتلاع مولد الضد من طرف خلايا تسمى البالعات الكبيرة وتمثل المرحلة الأساسية في الإستجابة غير النوعية وتتم عبر المراحل التالية :

تبدأ البلعمة بالتثبيت والذي يتمثل في ارتباط مولد الضد بمستقبلات غشائية للبالعة الكبيرة، ثم ترسل البالعة أرجلا كاذبة تحيط بمولد الضد وتلتحم ليصبح محبوسا داخل فجوة بلعمية (مرحلة الإبتلاع). تليها مرحلة الهضم أين تُفرغ الليزوزومات محتواها الإنزيمي داخل الفجوة البلعمية لهضم مولد الضد. وأخيرا مرحلة إخراج الحُطام أين يتم طرح بقايا مولد الضد خارج البالعة الكبيرة. وتتميز هذه الظاهرة بكونها فورية لأنها تُنفذ مباشرة بواسطة البالعات، غير نوعية لأنها موجهة ضد جميع مولدات الضد (الشكل 2) [7].



الشكل 02 : رسم توضيحي لمختلف مراحل البلعمة [8].

II-5-العوامل الخلطية

II-5-1- الليوزوم : وهو بروتين قاعدي يصنع في الكبد والطحال، يوجد في كل سوائل الجسم ماعدا السائل الدماغي الشوكي والبول. الليوزوم إنزيم محلل يتسبب في كسر الروابط الغليكوزيدية للسكريات المتعددة و الأغشية الخلوية للبكتيريا مؤديا إلى تخریبها [9].

II-5-2- الأنترفيرون (IFN): عبارة عن بروتينات سكرية، تُنتج من طرف الخلايا المصابة بالفيروسات وخلايا أخرى مثل الخلايا السرطانية. و يوجد صنفين من الأنترفيرون (IFNI) و (IFNII) [9] [10].

II-5-3- البروتينات القاعدية: يوجد عدد كبير من البروتينات القاعدية نذكر منها: B-lysine الموجود في الصفائح الدموية، الذي يُحلل الغشاء الخلوي لبعض البكتيريا موجبة الغرام، البروتينات متعددة الأرجنين و الليزين المتواجدة في الغدة السعيرية، البروتامين الموجود في المصل و السوائل البيولوجية، ونظام البروبرودين الذي يمثل مجموعة من البروتينات البلازمية يمتاز بالقدرة على إبطال فعالية بعض البكتيريا و الطفيليات كما له دور في تنشيط المُتمم .

II-5-4- المُتمم: هو نظام متعدد البروتينات يتكون من حوالي 30 بروتين ومُركب. يتدخل في ميكانيزمات الدفاع ضد البكتيريا مكملا عمل الأجسام المضادة و ميكانيزمات الإلتهاب .
و يندرج تحت 3 سبل:

- **السبيل التقليدي**: يضم المركبات التالية: C1، C2، C4 و يُنشَط من قبل الأجسام المضادة (IgM، IgG1، IgG3) ملتحمة مع مولد الضد أو مع بروتينات مركبات الإلتهاب.
- **السبيل اللمكتيني**: تنشط عند ارتباط بروتين اللكتين مع جذر المانوز لجدران العضيات الصغيرة.

- السبيل البديل: يحتوي على C3، B، D تتحد على مستوى C3 على شكل جدع مشترك نهائي وتنشيطه يؤدي إلى تشكيل معقد الهجوم الغشائي [11].

III. المناعة المكتسبة أو النوعية

إذا لم يتم القضاء على العامل الممرض تماما من طرف الإستجابة الإلتهابية، يتدخل الخط الدفاعي الثاني: المناعة المكتسبة النوعية و التي تكون استجابتها طويلة و متعلقة أساسا بمحدد الضد كما تحتوي على ذاكرة مناعية. هذا المفهوم حول الذاكرة المناعية متعلق بإمكانية الخلايا المناعية (التائية والبائية) على الإستجابة بطريقة سريعة وبتكليف أفضل مع مستقبلات مولد الضد [2].

III-1- مفهوم مولد الضد

هو كل عنصر، حيا كان أو ميتا، قادرا على حث العضوية على تكوين استجابة مناعية. يمثل محدد مولد الضد *épitope* الوحدة الوظيفية لمولد الضد وهو البنية الجينية الضدية التي ترتبط مع جزيئات التعرف للجهاز المناعي (المستقبلات الغشائية النوعية). يحتوي مولد الضد على فسيفساء لمحدد ضده *mosaïque d'épitope*. ويحتوي على عدد من المحددات المتشابهة أو المختلفة. توجد ثلاث أنواع لمولد الضد. نجد مولدات الضد المنحلة: و هي عبارة عن جزيئات ضخمة تتكون أساسا من بروتينات و سكريات متعددة ويحتوي على محددات تتمثل في قطع منه. و مولدات الضد غير المنحلة (الصلبة) كالفيروسات و البكتيريا، أين يكون مولد الضد عبارة عن عناصر غشائية. و أخيرا مولدات الضد غير الكاملة (الهابتن) والتي ليست لها القدرة على توليد استجابة مناعية إلا إذا كانت محمولة على مادة بروتينية، لأن كتلتها المولية صغيرة جدا لذا فهي مادة غريبة و غير كاملة مثل بعض مركبات المطاط والنيكل [4].

III-2- مفهوم الذات واللذات

للجسم القدرة على تمييز ما هو ذات عما هو لاذات فينقبّل الأنسجة والخلايا الذاتية أو المتوافقة (الذات) ويرفض ما هو غريب أو غير متوافق معه (اللذات). تملك العضوية واسمات خاصة بها على الأغشية الهيولية لخلاياها، تسمح لها بتمييز الذات و اللذات [12].

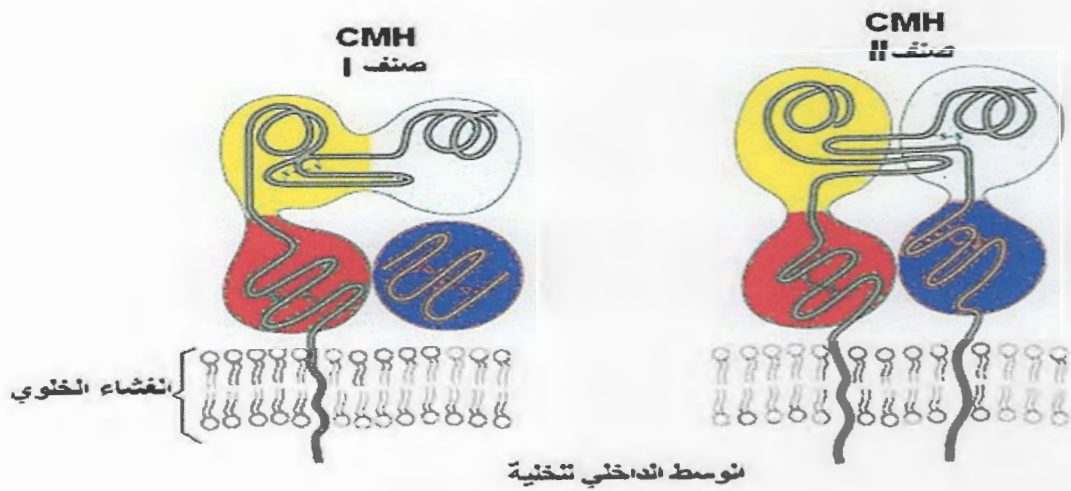
III-3- نظام المعقد الأكبر للتوافق النسيجي (CMH)

هو ما يعرف عند الإنسان بالمستضد اللغفاوي البشري (HLA)، حيث تحمل كل خلية ذات نواة على غشائها مجموعة من الجزيئات البروتينية المختلفة و المتقاربة من بعضها البعض. تقع هذه الجزيئات على نفس الصبغي رقم 6 لتنتقل دفعة واحدة من الآباء إلى الأبناء، ولا توجد سيادة فيما بينها مما يؤدي إلى الحصول على جزيئات متنوعة على الصبغي، لذا فاحتمال ظهور فردين يحملان نفس CMH منعدم إلا في حالة التوائم الحقيقية التي لها نفس الأصل (نفس البيضة المخصبة) أي أنها متماثلة وراثيا وهذا ما يعتبر عائقا أمام نجاح عمليات

الزرع. يوجد صنفان من مؤشرات الذات الكبرى متشابهة مورفولوجيا ولكن غير متماثلة من ناحية التوزيع النسيجي ومختلف الوظائف:

CMH I: تتواجد جزيئاته على سطح جميع الخلايا النووية ما عدا الكريات الدموية الحمراء وتُشكل مع ببتيدات مولد الضد المعقد CMH/peptide، الذي يتم التعرف عليه بواسطة اللمفاويات التائية السمية CD8+ المسؤولة على تهديم الخلايا المستهدفة الحاملة لببتيد مولد الضد. لذا فالدور الأساسي CMH I هو عرض محددات الضد الفيروسية.

CMH II: تتواجد على سطح الخلايا العارضة لمولد الضد (CPA) و اللمفاويات البائية فقط. يُعرض مولد الضد من طرف اللمفاويات التائية المساعدة TCD4+ (الشكل 3) [13].



الشكل 03: رسم تخطيطي لمعقد التوافق الأكبر II، I [14].

III-4- النظام المعقد الأصغر للتوافق النسيجي (ABO)

تم إكتشافه بفضل أعمال Landstenir سنة 1900. يُعرف نظام ABO بوجود مولدات الضد على كريات الدم الحمراء A و B و الأجسام المضادة المنظمة طبيعيا ضد A و ضد B الكريات الحمراء التي تنتمي إلى O فهي لا تحتوي على مولدات الضد (الجدول 1). مولدات الضد A و B هما الأكثر توزيعا في الطبيعة ولكل واحد من مولدات الضد يوافق الجسم المضاد المصلي [15].

الجدول 01: الأنظمة الدموية [15].

المجموعات الدموية	مولدات ضد ك.د.ح	الجسم المضاد المصلي
O	لا يوجد	ضد A-ضد B
A	مولد ضد A	ضد-B
B	مولد ضد B	ضد-A
AB	مولد ضد A و مولد ضد B	لا يوجد

III-5- النظام الريزوس (RH)

هو نظام معقد مستقل عن نظام ABO، يملك حوالي 50 مولد ضد، أهمها خمس: D(RH1)، C(RH2)، E(RH3)، c(RH4) و e(RH5). مولد الضد الأكثر نموجيا والكلاسيكي هو RHD، يتواجد عند 85% من الأفراد الحاملين له ويسمى RH+ (الريزوس الموجب) ويُشَقَّر بواسطة جينات D. أما 15% من الأفراد غير الحاملين لمولد الضد D يرمز إليهم RH- (الريزوس السالب) حيث ينتجون جسم مضاد ضد الريزوس ويسمى ضد D (Anti D) وإلى غاية اليوم لم يتم توضيح الجسم المضاد ضده (الجدول 2) [16].

الجدول 02: نظام الريزوس [16].

النوع	النوع الجيني	التواتر
RH+ الموجب	DD	85%
RH- السالب	Dd	15%

III-6- الأعضاء اللمفاوية: وتنقسم إلى أعضاء لمفاوية أولية و ثانوية.

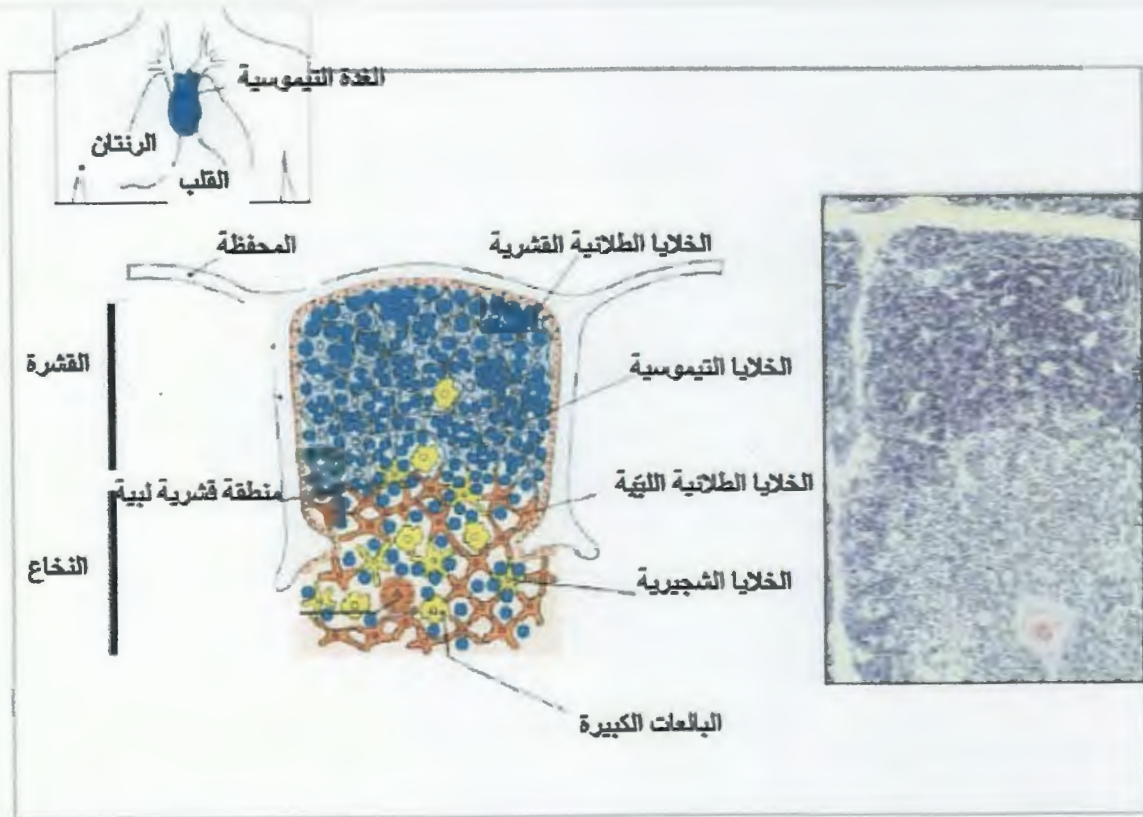
III-6-1- الأعضاء اللمفاوية الأولية: تشكل مقر نشأة وتمايز الخلايا المناعية التي تكتسب خاصية التعرف على مولدات الضد الذاتية مما يؤدي إلى التسامح المناعي. هذه الأعضاء هي نخاع العظمي الأحمر، الغدة التيموسية و جريب فبريسوس عند الطيور [17].

III-6-1-1- نخاع العظام Moelle Osseuse

يتواجد النخاع العظمي على مستوى العظام المسطحة و يتكون من شبكة ليفية محاطة بالأوعية الدموية. يحتوي نخاع العظام على خلايا دهنية وخلايا أم دموية معطية اللون الأحمر للنخاع . ويُعتبر النخاع العظمي مقر نشأة، نضج و تمايز الخلايا للمفاوية البائية [3].

III-6-1-2- الغدة التيموسية Thymus

عبارة عن عضو ذو فصين يقع في منطقة الصدر فوق القلب، حيث ينمو بشكل كبير يتوافق مع نمو الجسم بعد الولادة مباشرة، إلا أنه يبدأ بالانكماش بعد سن البلوغ. تحاط الغدة التيموسية بمحفظة (capsule) من النسيج الضام يحتوي على ألياف الكولاجان وخلايا ليفية إضافة إلى أوعية دموية تدخل المحفظة وتتفرع معها داخل الغدة لتكوّن حواجز تُقسّم الغدة إلى فصوص، كل فص يتكون من قشرة و منطقة مركزية. تكون القشرة غنية بالمفاويات غير الناضجة ونظرا لكونها مقر الانقسامات فهذه الخلايا تتكاثر بسرعة. أما المنطقة المركزية فهي أكثر نضجا، تتميز بكثرة الخلايا الطلانية و قلة المفاويات، لهذا يعود اللون الفاتح للب الفصيصات للاختلاف في التركيب الخلوي (الشكل 4) [18].



الشكل 04: صورة توضيحية للغدة التيموسية [6].

III-6-1-3- جريب فبريسيوس

جريب فبريسيوس هو عضو ظاهري لمفاوي يوجد عند الطيور، ولا يوجد عند الثدييات. يتألف الجريب من خلايا لمفاوية تنتشر في نسيج ظاهري مبطن بكيس مجوف تصله قناة بالمدرق، تمتد داخل هذا الكيس ثنانيا كبيرة نحو التجويف وتنتشر في هذه الثنايا بصيالات من الخلايا للمفاوية تنقسم كل بصيلة لمفاوية إلى قشرة ونخاع. تحتوي القشرة على خلايا لمفاوية وخلايا بلازمية. يوجد عند الاتصال القشري النخاعي غشاء قاعدي و شبكة شعرية بداخلها خلايا ظاهرية، ويظهر في هذه الخلايا الظاهرية النخاعية أشكال كثيرة من مراحل الإنقسام الخيطي mitotique، أما ناحية مركز النخاع فقد حل محلها خلايا لمفاوية. يتمثل دور الجريب في مفر تمايز الخلايا البائية المفروزة للأجسام المضادة [19].

III-6-2- الأعضاء للمفاوية الثانوية

تتوزع على كل خلايا الجسم من أجل ضمان مراقبة العضوية وتمثل أماكن الإلتقاء مع مولدات الضد. تشمل الأعضاء للمفاوية الثانوية على العقد للمفاوية، الطحال والنسيج للمفاوي المرتبط بالأغشية المخاطية، مثل صفائح باير (plaques de peyer) في المعى [20].

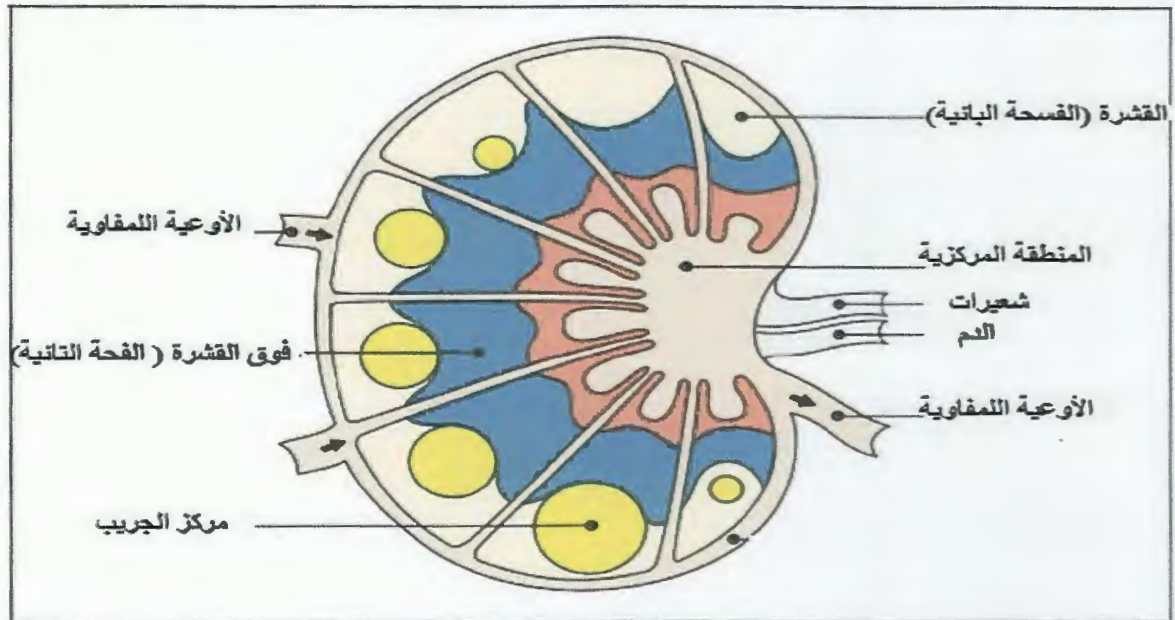
III-6-2-1- العقد للمفاوية Gonglions lymphatiques

هي عبارة عن عضيات لمفاوية ثانوية صغيرة على شكل كلية، كثيرة العدد عند الإنسان حوالي 1000، يتراوح حجمها ما بين 5 إلى 20 ملم وأحيانا يصل إلى سنتيمتر في القطر، وتتواجد بكثرة في أماكن تجمع الأوعية للمفاوية. دورها يتمثل في اقتناص العناصر الخارجية عن طريق الترشيح أو عن طريق البلعمة. تنقسم العقد للمفاوية إلى فصوص بواسطة فسحات وتجاويف شعاعية الشكل ويمكن تحديد ثلاثة مناطق :

أ- القشرة: تسمى أيضا الفسحة البائية (air B)، تتكون من الجريبات التي يعاد تجميعها من اللمفاويات البائية. يسمى الجريب أولي عندما تكون اللمفاويات البائية غير ناضجة (naïfs)، ويسمى ثانوي عندما يكون ناتج عن الإستجابة الخلطية.

ب- فوق القشرة: تسمى أيضا الفسحة التائية (air T) وتتكون أساسا من اللمفاويات التائية و الخلايا الشجرية، الآتية من الأنسجة المصابة أثناء الاستجابة المناعية.

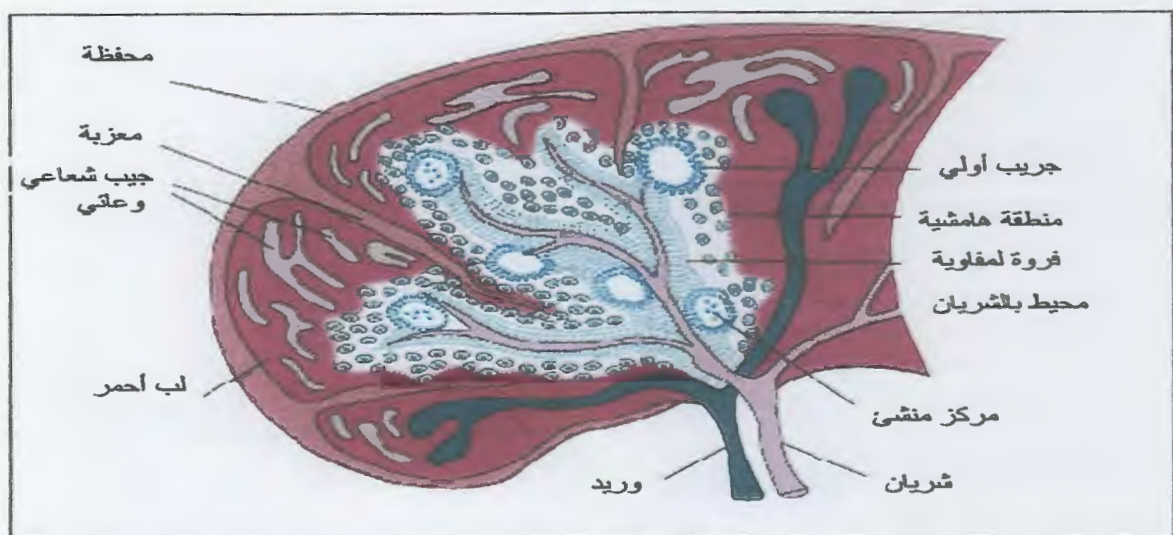
ج- المنطقة المركزية: وهي غنية بتجاويف وأوعية لمفاوية، تتواجد بها بالعات كبيرة و خلايا بلاسمية أثناء الاستجابة المناعية (الشكل 5) [23].



الشكل 05: عقدة لمفاوية [6].

III-2-2-6-2- La rate الطحال

الطحال عضو لمفاوي كبير، يزن حوالي 150 غ يبلغ طوله 12-13سم، يكون ملتصقا بالمعدة بواسطة نسيج ضام ويغطي من الخارج بواسطة حافظة ليفية. يتكون الطحال من لبين: أبيض وأحمر، له بنية مشابهة للعقد اللمفاوية يحتوي على البالعات الكبيرة، الخلايا البلاسمية، كريات الدم الحمراء و الخلايا الحبيبية التي تسمح بالقضاء على مولدات الضد (الشكل 6) [8].




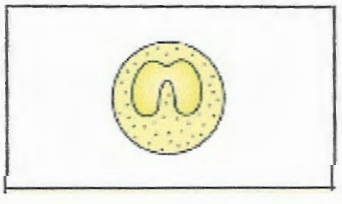

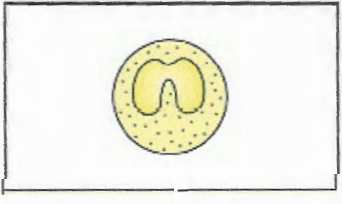
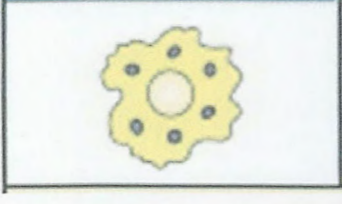
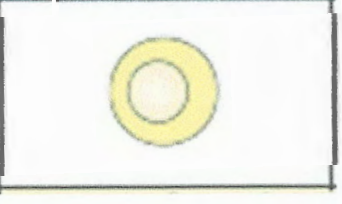
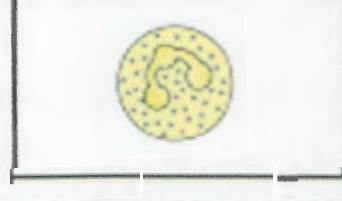
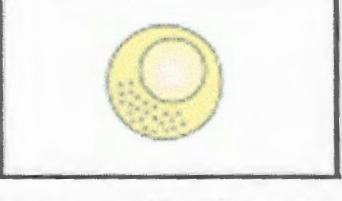
الشكل 06: مكونات الطحال [8].

III-6-2-3- الانسجة اللمفاوية المرتبطة بالمخاطيات (MALT)

تعمل الانسجة اللمفاوية المرتبطة بالمخاطيات على حماية مسالك الفتحات الرئيسية في الجسم ضد الكائنات الدقيقة الغريبة. في هذا النسيج، تتواجد الخلايا اللمفاوية منتشرة في تجمعات أو منتظمة في عقيدات (Nodules). ويضم هذا النسيج: اللوزتان، الزائدة الدودية (Appendice) و صفائح باير في المعى، أين يدخل مولد الضد إليها ويحفز الخلايا اللمفاوية النوعية لمولد الضد. وبعد التنشيط تدخل هذه الخلايا إلى الأوعية اللمفاوية، ثم تعود للصفحة الأصلية للمعى حيث تفرز الغلوبولينات المناعية (IgA) التي تنتقل إلى التجويف المعوي لتمنع استيطان الكائنات الدقيقة [20].

III-7- خلايا الجهاز المناعي: وتنقسم خلايا الجهاز المناعي إلى مجموعتين رئيسيتين: الخلايا البالعة والخلايا اللمفاوية (الجدول 3).

الجدول 03: يبين خلايا الجهاز المناعي [6].

	الخلية الشجرية		الحبيبية الحامضية
	البالعات وحيدة النواة		الحبيبية القاعدية
	البالعات الكبيرة		الخلية اللمفاوية
	الحبيبية المعتدلة		الخلية القاتلة الطبيعية

III-7-1-1- الخاليا البالعة: تتمثل في الخاليا الحبيبية (متعددة النوى)، الملتهمات الكبيرة، الخاليا الشجيرية والبالعات الوحيدة النوى.

III-7-1-1- البالعات الوحيدة النواة (Monocytes) مصدرها نخاع العظمي، تسبح في الدم وتهاجر إلى الأعضاء و الأنسجة لتصبح بالعات كبيرة. تملك مستقبلات مختلفة تساعدها في الارتباط بالمادة الغريبة وهضمها ويمكن تعزيز نشاطها بجزيئات تسمى لمفوكينات منتجة بواسطة الخاليا للمفاوية التائية [22].

III-7-1-2- الخاليا الشجيرية (Les cellules dendritique) هي خلايا جريبية تقع في مركز الجريب للمفاوي، لها شكل نجمي وتتواجد في مختلف الأنسجة. تلعب الخاليا الشجيرية دور الخاليا العارضة لمولد الضد إذ تُنشط للمفاويات البائية و التائية، أي تُنشط الاستجابة المناعية المكتسبة حيث تهاجر مكان إقامتها الغدة التيموسية نحو العضويات للمفاوية الثانوية [19] [21].

III-7-1-3- الخاليا الحبيبية (Granulocytes): تمثل حوالي 65% إلى 70% من كريات الدم البيضاء، قطرها يتراوح ما بين 9 إلى 12 ميكرومتر. تنشأ في نخاع العظمي الأحمر، متعددة النوى ولها سيتوبلازم حبيبي مدة حياتها قصيرة (2 إلى 3 أيام). بعد مرور 36 ساعة من تواجدها في الدم تهاجر عبر الجدران الشعيرية إلى مختلف الأنسجة لتمارس مهامها المتمثلة في البلعمة. تضم الخاليا الحبيبية ثلاث أنواع من الخاليا:

أ- **الحبيبية المعتدلة (Neutrophiles):** تشكل حوالي 90% من مجموع متعددات النوى، بها جسيمات محللة تحتوي على إنزيمات متنوعة لها دور في الدفاع ضد الجراثيم.

ب- **الحبيبية الحامضية (Eosinophiles):** تمثل 2 إلى 5% من متعددات النوى، لها دور في الدفاع ضد الديدان الطفيلية، تنتج حبيباتها الحامضية أنزيمات الهيستاميناز و السولفاتاز أسيتيل اللذان يُنبطان نشاط الهيستامين وهذا ما يسمح بتخفيف الالتهاب.

ج- **الحبيبية القاعدية (Basophiles):** قليلة جدا 0,2%، قدرتها البلعمية محدودة ولها دور مضاد للطفيليات [20].

III-7-2- الخاليا للمفاوية

هي الخاليا الفعالة للاستجابة المناعية، غير متمثلة وظيفيا من جهة وجزئيا من حيث مؤلّدات الضد والمستقبلات الغشائية بالرغم من التشابه المورفولوجي .

III-7-2-1- الخلايا للمفاوية التائية (Lymphocytes T): تتكون بادئات الخلايا للمفاوية التائية في نخاع العظمي ثم تهاجر إلى غدة التيموس أين يتم نُضجها، ومن هنا سميت بالخلايا المشتقة من التيموس. تتعرف الخلايا للمفاوية على مولدات الضد المعروضة على سطح الخلايا المتخصصة في تقديم مولد الضد. واستجابة لتعرفها على مُولد الضد النوعي تفرز اللقاويات التائية المساعدة السيتوكينات و اللقاويات ذات الوظيفة المحفزة لتضاعف و تمايز الخلايا للمفاوية نفسها. وتنقسم اللقاويات التائية إلى مجموعات مختلفة وظيفيا نجد منها مايلي:

أ- **الخلايا التائية المساعدة (Cellules T auxilliaires):** هي أكثر الخلايا التائية كثافة. يتم تنشيطها نتيجة لوجود مولد الضد وتعتبر المحفز الرئيسي للجهاز المناعي من خلال إفراز اللقاويات.

ب- **الخلايا التائية السامة أو القاتلة للخلايا (Cellules T cytotoxiques):** تتميز بوجود مستقبل CD8 الذي يتعرف على مولد الضد المقدم له عن طريق CMH I. تتدخل في الإستجابة المناعية الخلوية و القضاء على الخلايا الغريبة عن طريق إفرازها لأنزيمات محللين: La perforine و granzyme.

ج- **الخلايا التائية المثبطة (Cellules T supresseurs):** تعمل على إيقاف الإستجابة المناعية بعد اختفاء مولد الضد، حيث تُفرز مواد كيميائية مثبطة لانقسام الخلايا التائية و البائية.

د- **الخلايا التائية ذات الذاكرة (Cellules T mémoires):** تحتفظ في ذاكرتها بنوعية (بنية) مولد الضد. مدة حياتها طويلة (أشهر- سنوات) مسؤولة عن الإستجابة المناعية الثانوية.

III-7-2-2- الخلايا للمفاوية البائية (Lymphocytes B): سُميت الخلايا للمفاوية البائية بهذا الإسم لأن مراحل نُضجها تتم في جراب فبريسيوس الموجود عند الطيور وفي نخاع العظام عند الثدييات، تُعد الخلايا الوحيدة المسؤولة على إنتاج الأجسام المضادة، تتمايز الخلايا البائية إلى :

أ- **الخلايا البلازمية:** تتواجد في الأنسجة والأعضاء للمفاوية الثانوية، نادرة الوجود في الدورة الدموية يزيد حجمها أثناء التمايز وتصبح النواة محيطية، تنمو الهيولة الفعالة وتوضع في صفوف متوازية.

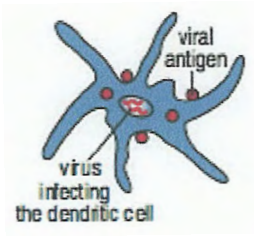
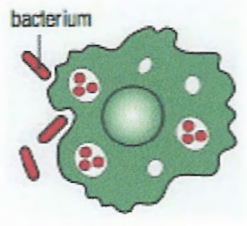
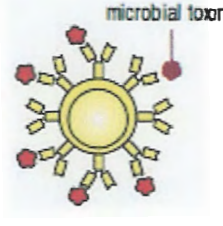
ب- **الخلايا البائية ذات الذاكرة (Cellules B mémoires):** تحتفظ بذاكرتها على مولد الضد الذي يتسبب في تنشيطها و إنتاجها للأجسام المضادة من النوع IgG و IgM و تعيش لعدة سنوات [23].

III-7-2-3- الخلايا الطبيعية القاتلة (Natural Killer (NK): وهي لمقاويات لها القدرة المطلقة على تخريب وقتل الخلايا الورمية و المصابة حتى في غياب الإستجابة النوعية إذ تعد من عناصر الإستجابة الفطرية. لها شكل

اللمفاوية الحبيبية، تتواجد في المجاري الدموية، الأعضاء اللمفاوية و الأنسجة. تحتاج هذه الخلايا لمدة أسبوعين لتتجدد في الدم. تقوم الخلايا NK المنشطة بإنتاج كمية من السيتوكينات قصد تنظيم أنواع أخرى من الخلايا التي تكون الجهاز المناعي [18].

III-8- الخلايا العارضة لمولد الضد: وهي الخلايا التي تتولى عرض محدد مولد الضد وتقديمه للخلايا اللمفاوية وتمثل في: الخلايا الشجيرية، الخلايا البائية و البالعات الكبيرة [6].

الجدول 04: الخلايا العارضة لمولد الضد [6].

الخلايا الشجيرية	البالعات الكبيرة	الخلايا البائية
		

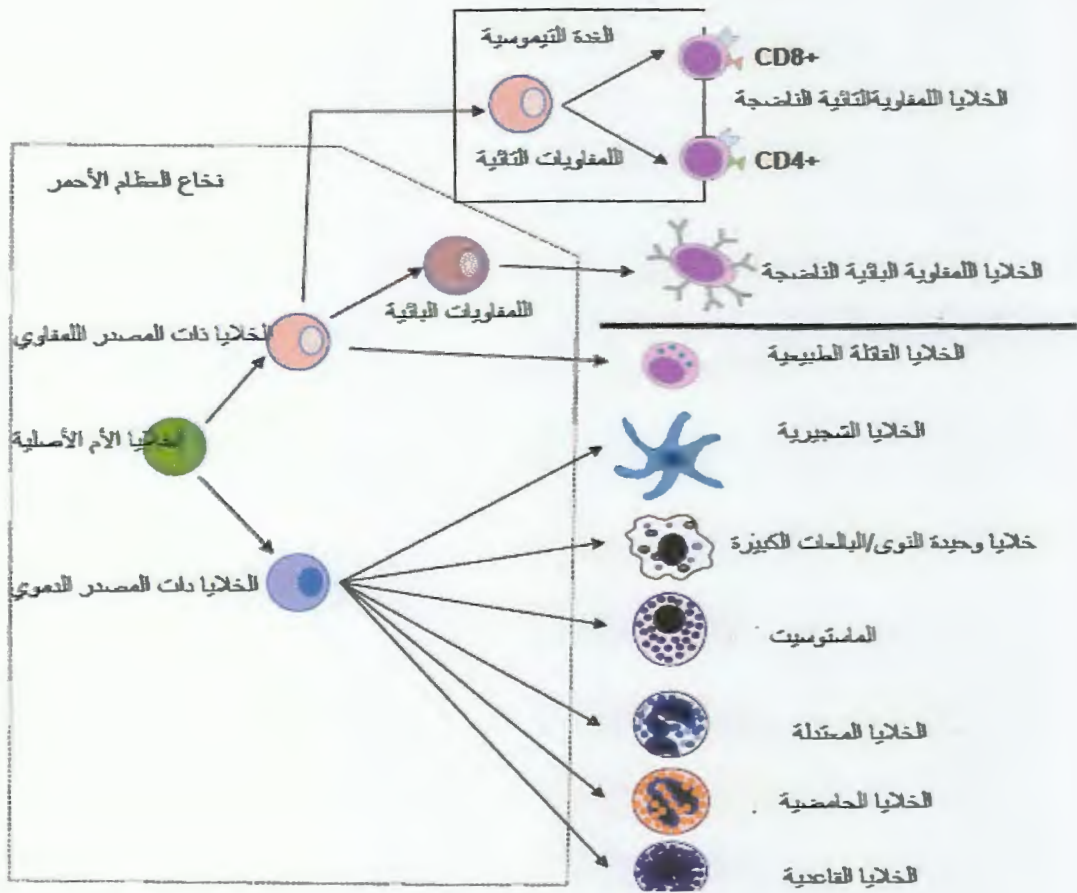
الفصل الثاني :

الخلايا اللمفاوية

التائية و البائية

تنشأ خلايا الدم (كريات الدم الحمراء، البيضاء و الصفائح الدموية) من نفس المصدر الخلوي المتمثل في الخلايا الأم الدموية و نخاع العظم. حيث هناك نوعين من الخلايا: دموية (myeloïdes) و خلايا لمفاوية (lymphoïdes).

الخلايا ذات المصدر الدموي، تتمثل في البالعات الكبيرة، الخلايا الشجرية، الخلايا المعتدلة، الخلايا الحامضية، الخلايا القاعدية و الماستوسيت. حيث تهاجر هذه الخلايا نحو الأنسجة المحيطة لتعرض مولد الضد و تساعد على تنشيط الخلايا للمفاويات وحثها على الإستجابة المناعية. أما الخلايا ذات المصدر للمفاوي فتتمثل في الخلايا التائية التي تتميز على مستوى الغدة التيموسية، و الخلايا البائية التي تتميز خارج التيموس أي على مستوى نخاع العظام عند الثدييات، و على مستوى جريب فيريسيوس عند الطيور، و النوع الثالث من الخلايا ذات المصدر للمفاوي هي الخلايا القاتلة الطبيعية (الشكل 7) [24].



الشكل 07: نضج وتمايز مختلف الخلايا المناعية [25].

I- الخلايا للمفاوية التائية

الخلايا للمفاوية التائية هي الخلايا الأساسية في الاستجابة المناعية النوعية، إذ تُخلق و تنضج في الأعضاء للمفاوية المركزية، في الغدة التيموسية. تمتاز هذه الخلايا بقدرتها على التعرف على مولد الضد الخارجي بصورة نوعية.

للخلايا التائية عدة وظائف مختلفة من بينها القدرة على الإتحاد مع اللمفاويات البائية لمساعدتها على التمايز و إنتاج الأجسام المضادة أو الإتحاد مع البالعات الكبيرة و المشاركة بصورة غير مباشرة في القضاء على العوامل الممرضة، وتدعى هذه اللمفاويات بالمساعدة (Auxiliaires) و يعبر عنها CD4+ عملها يتطلب إنتاج أجسام ذاتية تدعى السيتوكينات. خاصية أخرى تمتاز بها اللمفاويات التائية تتمثل في الهدم المباشر للخلايا المصابة بالفيروس أو الخلايا السرطانية وتُعرف باللمفاويات السامة (cytotoxiques) لها تأثير مباشر عن طريق التفاعل خلية-خلية و يعبر عنها بواسطة CD8+. تُعبر اللمفاويات التائية على سطحها مختلف الجزيئات التي تمنحها خصائص فسيولوجية، أهمها الجزيئة CD45، CD2، CD3، CD5، والمستقبل الغشائي TCR [26] [27].

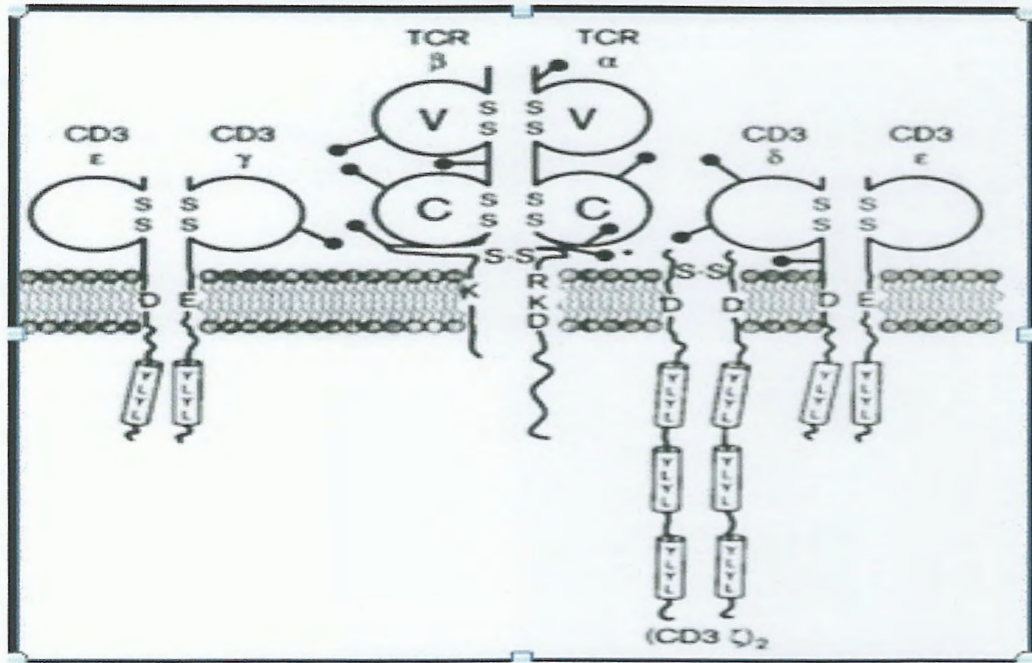
I-1- المستقبل الغشائي (TCR) للخلايا اللمفاوية التائية

المستقبل الغشائي الموجود على سطح الخلية التائية (TCR) هو المسؤول عن معرفة المستضد بطريقة نوعية من خلال ارتباطه بجزيئة CMH. جزيئة TCR عبارة عن ثنائي الوحدات غير متجانس مكون من سلسلتين ببتيديتين α و B ترتبطان مع بعضهما بواسطة جسور ثنائية الكبريت، إضافة لوجود نوع آخر من المستقبل الغشائي للخلية التائية مكون من السلسلتين من النوع δ γ .

السلسلة α جزيئة TCR عبارة عن بروتين سكري حامضي ذو وزن جزيئي من 40 إلى 60 كيلو دالتون، بينما السلسلة B عبارة عن بروتين سكري قاعدي وزنها الجزيئي من 40 إلى 50 كيلو دالتون، تحمل كل سلسلة مناطق متغيرة (V) variables و أخرى ثابتة (C) constantes.

المنطقة المتغيرة للسلسلة α و السلسلة B تحتوي من 102 إلى 119 حمض أميني كما تحتوي على زوج من cystéine الذي يسمح بتكوين خط ثنائي الكبريت داخل السلسلة، أما المنطقة الثابتة لهذين السلسلتين تحتوي على 138 إلى 179 حمض أميني. كل منطقة ثابتة و متغيرة تتكون من أربعة أجزاء وظيفية تُشقر من قطعة exons، الجزء الأول يحتوي على النهاية الأمينية وزوج من جذور cystéine الذي يسمح بتشكيل جسر ثنائي الكبريت داخل السلسلة، يساهم في إنشاء البروتين و إعطاء الهيئة الثلاثية له، أما الجزء الثاني فإنه يتكون من منطقة قصيرة تحتوي كذلك على جذور cystéine يساهم في تشكيل جسر ثنائي الكبريت يجمع بين السلسلتين، أما الجزء الثالث من المنطقة الثابتة من السلسلة α و B هو عبارة عن جزء يخترق الغشاء يتكون من 20 إلى 40 حمضا أمينيا الغالب منه كاره للماء، أما الجزء الرابع يتمثل في النهاية الكربوكسيلية من المنطقة الثابتة للسلسلتين الذي يعطي ذيل سيتوبلازمي يعمل على نقل الإشارة الخلوية. جزيئة TCR دائما تكون مصحوبة بجزيئ آخر يعرف ب CD3 له دور في نقل الإشارة.

يتم التعرف على المعقد CMH- ببتيد بواسطة TCR الذي يوجد على سطح الخلية التائية مما يسمح بتنشيطها، حيث يكون هذا المعقد عبارة عن ببتيد يظهر على جزيئة CMH I للخلية العارضة للمستضد و هذا للخلية التائية CD8+ أو عبارة عن ببتيد يظهر على جزيئة CMH II للخلية CD4+، هذا التعارف بين TCR و الببتيد المرتبط مع CMH بنوعيه يؤدي إلى إحداث إشارة تنقل إلى داخل الخلية التائية بواسطة CD3 (الشكل 8) [28] [29].



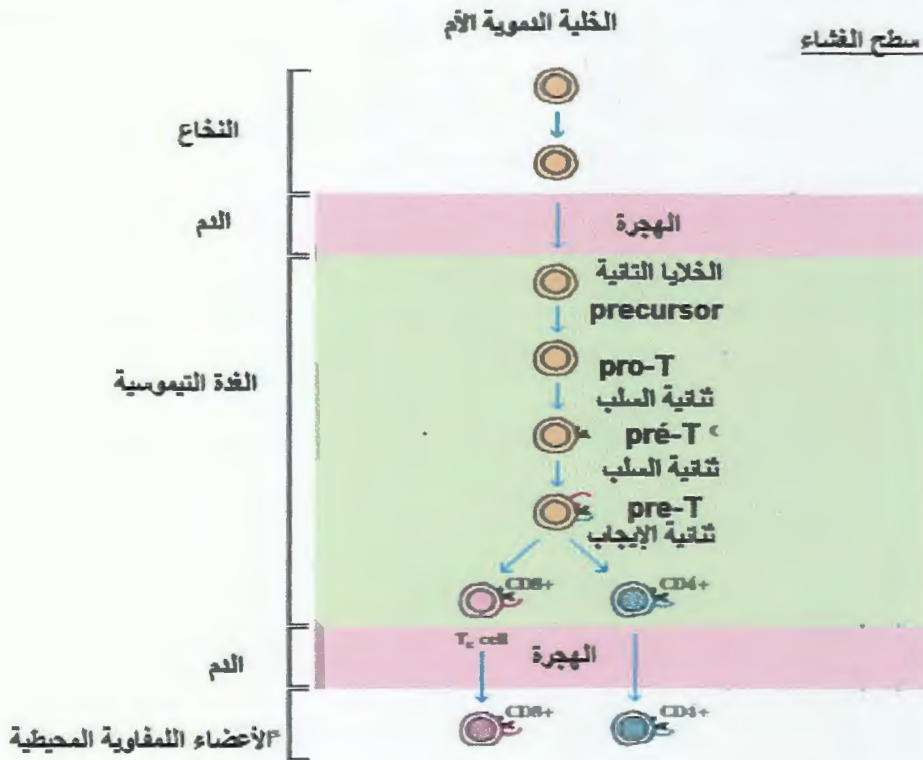
الشكل 08: مستقبل الخلية التائية (TCR) [30].

2-I-1-2- مراحل نمو وتمايز الخلايا اللمفاوية التائية

يبدأ تطور اللمفاويات التائية البدائية (pré-thymocyte) أثناء المرحلة الجنينية في النخاع العظمي، أين يتم في هذه المرحلة إعادة ترتيب جينات المستقبل الغشائي للخلايا التائية، ويتم تمايز اللمفاويات التائية في مرحلتين:

1-2-I-1- المرحلة الأولى (مرحلة التمايز): تنمو اللمفاويات التائية في الغدة التيموسية وتتحول إلى خلايا تائية ناضجة تتميز بالتعبير على سطحها الغشائي للجزيئات CD2 و CD7، حيث لا تملك الخلايا التائية في هذه المرحلة أيًا من CD4 و CD8 وتسمى خلايا مضاعفة السلب (Double négatives).

2-2-I-1- المرحلة الثانية (مرحلة النضج): في مرحلة النضج الخلايا التيموسية تتميز بتعبيرها لجزيئة CD1 على سطحها والمستقبل الغشائي المرتبط مع CD3، وتملك أيضا الجزيئات CD4+ و CD8+ وتسمى هنا بالخلايا مضاعفة الإيجاب (double positif). خلال هذه المرحلة تفقد الخلايا الجزيئات CD1 و تنقسم إلى مستعمرتين تحملان على سطحهما CD4+ أو CD8+، وتسمى في هذه الحالة بالخلايا بسيطة الإيجاب (simpels positives). الخلايا التي لا تملك المستقبل الغشائي ولا تتفاعل مع جزيئات CMH تموت ويتم بلعمتها من طرف البالعات الكبيرة (الشكل 9).



الشكل 09: نمو وتمايز الخلايا التائية [8].

3-I- تطور اللمفاويات الناضجة

تواصل اللمفاويات التائية نضجها في الدم والأعضاء اللمفاوية المحيطة، واللمفاويات البدائية (naïves) تواصل دورانها خارج الأعضاء اللمفاوية إلى غاية التقائها بمولد الضد، حاملة جزيئات CD45RA. الإتصال مع مولد الضد تظهره الخلايا اللمفاوية التائية الذاكرة التي تُعبّر عنه بواسطة CD45RO وكذلك CD29.

4-I- ميكانيزمات إنتقاء الخلايا التائية في الغدة التيموسية: الإنتقاء التيموسي

ينشأ TCR عشوائيا نتيجة لإعادة ترتيب الجينات، وبالتالي هناك احتمال أن يتعرف على بعض المستقبلات الغشائية العضوية على أنه جسم غريب ما يترتب عنه الهدم الذاتي لخلايا الكائن الحي من ظرف الجهاز المناعي الذاتي.

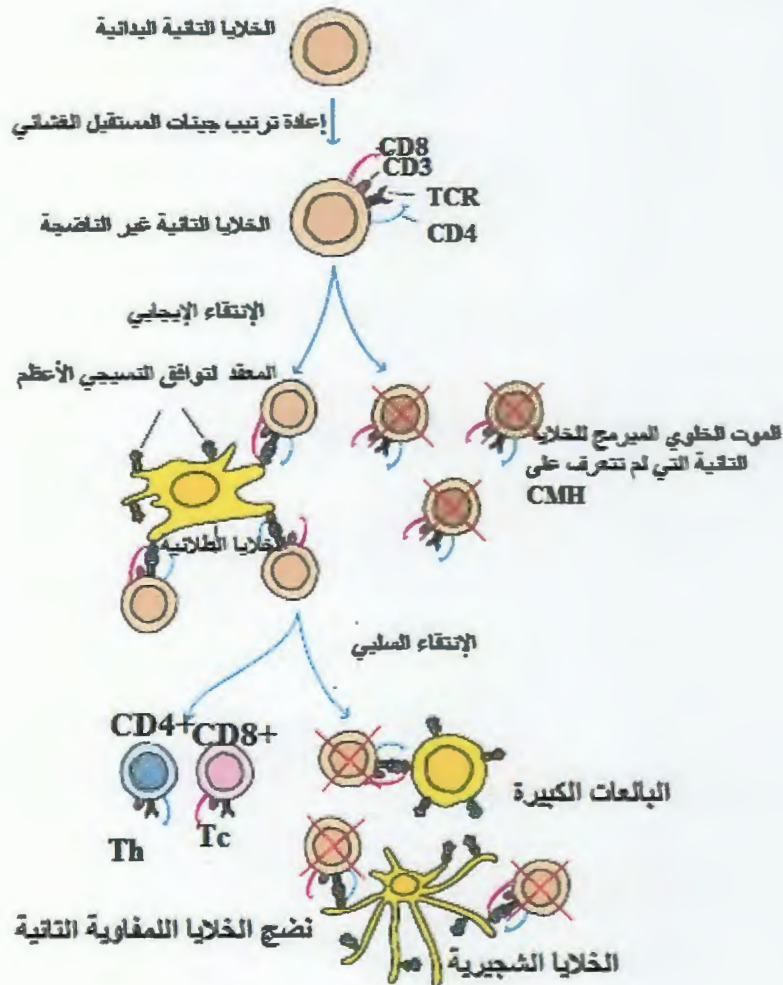
الخلايا التائية الحاملة لهذا النوع من المستقبلات الغشائية تتعرض للهدم، وهذا ما يعرف بالانتقاء اللمفاوي للخلايا التائية، حيث يستطيع المستقبل الغشائي للخلايا التائية التعرف في نفس الوقت على محدد مولد الضد المرتبط بجزيئة CMH I و CMH II. إنتقاء الخلايا اللمفاوية يتم في مرحلتين:

1-4-I- المرحلة الأولى: الإنتقاء الإيجابي: يحدث على مستوى القشرة حيث يتم إنتقاء الخلايا التائية القادرة على

التعرف على جزيئة CMH. خلايا الغدة التيموسية تحمل جزيئات CMH و تعرضها للخلايا التائية التي تتعرف

عليها بواسطة المستقبل الغشائي. إذا لم يتمكن هذا الأخير من التعرف على جزيئات CMH فإن الخلايا التائية تموت عن طريق الموت الخلوي المبرمج أو الإنتحار الخلوي (apoptose). أما إذا تمكن المستقبل الغشائي من التعرف على CMH فإنه يحتفظ بها (تكون نسبتها في الغالب 5% فقط). الخلايا التي تتعرف على CMH I تتحول إلى CD8+ بينما التي تتعرف على CMH II تتحول إلى CD4+. الخلايا التي تم الإحتفاظ بها تهاجر إلى النخاع لتكمل المرحلة الثانية من الإنتقاء التيموسي.

I-4-2- المرحلة الثانية: الإنتقاء السلبي: يحدث على مستوى النخاع أين يتم هدم الخلايا للمفاوية التائية التي تعرفت على الذات (مولد الضد العضوية مرتبط بجزيئة CMH). إذا تمكن المستقبل الغشائي من التعرف على المعقد CMH- ببتيد الذات فإن الخلايا يتم هدمها بواسطة الموت الخلوي المبرمج. وإذا لم يتمكن المستقبل الغشائي من التعرف على هذا المعقد فإن الخلايا يتم الإحتفاظ بها. على العموم الخلايا التي نجحت في الإنتقاء التيموسي هي الخلايا ذات كفاءة مناعية تستطيع أن تغادر الغدة التيموسية (بدون رجعة) إلى الأعضاء للمفاوية المحيطة. (الشكل 10) [31].



الشكل 10: ميكانيزمات إنتقاء الخلايا التائية [8].

تدخل الخلايا TH1 في الإستجابة المناعية الخلوية ضد العوامل الممرضة الداخلة الخلوية (الفيروسات و البكتيريا)، كما أنها تلعب دورا آخر في الإستجابة الإلتهابية عبر إفرازها عدة سيتوكينات مثل: IL-2، TNF-B، TNF α ، TNF β ، كما تزيد القدرة البلعمية للخلايا العارضة لمولد الضد وحثها على إفراز الوسائط الداخلة في الإلتهاب و تنشيط الخلايا T الساذجة (naives) [54].

الخلايا TH2 تتدخل في الإستجابة المناعية الخلوية ضد العوامل الخارج الخلوية (الطفيليات) مثلا عبر إفرازها للسيتوكينات التالية IL-10, IL-9, IL-5, IL-4, IL-13، كما تلعب دورا في تطور أمراض الحساسية، و تنشيط الخلايا القاعدية بواسطة IL-5 و IL-13. كما أنها تساهم في تمايز اللمفاويات البائية، إضافة لعملها كمثبّط في الإستجابة الإلتهابية بإفرازها للسيتوكينات IL-10، IL-13 و IL-4 [55].

الخلايا TH17 تلعب دورا في المناعة الذاتية، الإلتهاب و السرطان. تتميز الخلايا TH17 بإفرازها للسيتوكينات من النوع IL-17، IL-21 و IL-22. كما لها دور في حماية العائل من العوامل الممرضة. تتميز هذه الخلايا بواسطة TGF-B و IL-6 [56].

I-7-2- اللمفاويات الثانية المنظمة

تشكل الخلايا الثانية المنظمة مجموعة أخرى للخلايا للمفاوية بخصائص مناعية منظمة، تتميز بعدم قدرتها على إنتاج IL-2 ولكنها تملك العامل FoxP3 كمستقبل لهذه السيتوكينات والتي تتلقاها عبر الإفراز paracrine للخلايا الثانية الفعالة. حيث يعتبر هذا السيتوكين ضروري لنموها و تطورها [57] [58].

I-7-3- اللمفاويات الثانية السمية CD8+

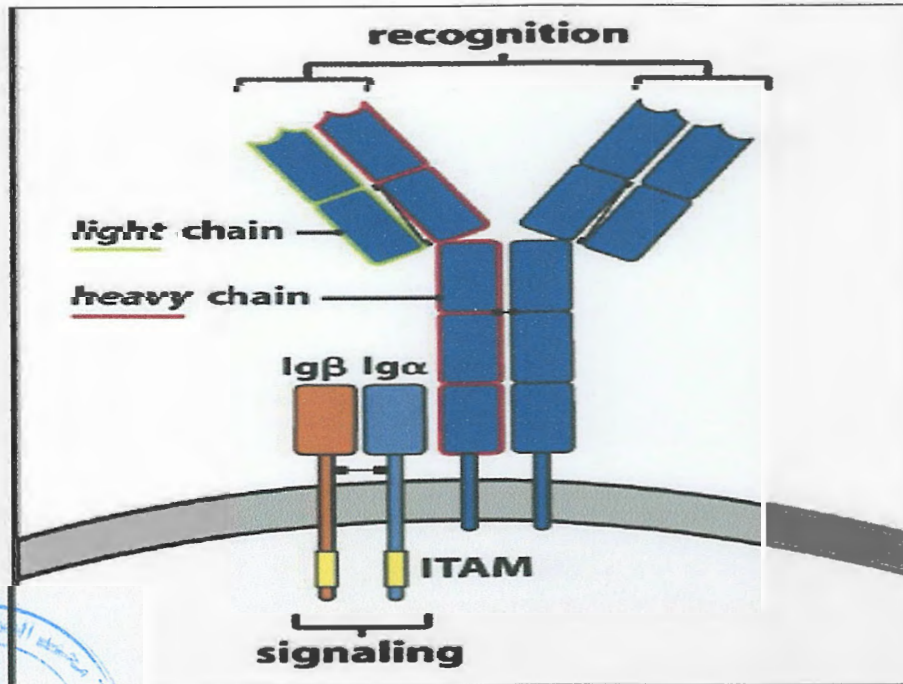
تنشيط و تمايز اللمفاويات TCD8 يبدأ من خلال التقائها مع الخلايا العارضة لمولد الضد الببتيدي بواسطة CMH على مستوى الأعضاء للمفاوية الثانوية. و يُحوّلها إلى لمفاويات سمية CTL التي تقضي على الخلايا المصابة أو السرطانية، ومراقبة مختلف الإلتهابات الفيروسية و البكتيرية. تعتمد هذه الخلايا عدة ميكانيزمات في وظيفتها السمية أهمها إفراز السيتوكينات الإلتهابية مثل TNF α أو IFN γ التي تؤدي إلى موت الخلايا المستهدفة. الميكانيزم الأهم لعمل هذه الخلايا السامة يعتمد على إفراز (perforine/granzyme). مادة perforine عبارة عن بروتين يتم إفرازه من طرف الخلايا القاتلة الطبيعية و الخلايا الثانية النشطة. حيث تأثيره الذي يعتمد على جزيئة الكالسيوم (Ca⁺⁺) يعمل على خلق ثقب داخل الغشاء السيتوبلازمي تسمح بدخول مادة granzymes وهي عبارة عن بروتين إنزيمي ينشط موت الخلية عن طريق appoptose (الموت الخلوي المبرمج). وهناك ميكانيزم آخر لعمل هذه الخلايا يتمثل في Fas /FasL. إرتباط جزيئات FasL المعبر عنها بواسطة LT-CD8 مع جزيئات المحمولة على سطح الخلية الهدف تعمل على تنشيط بروتينات FAD D و FLIC E، حيث يؤدي هذا التحلل الإنزيمي للخلايا ومن ثم الموت الخلوي بواسطة appoptose. الوظائف السمية TCD8 تتم بفضل IL-2 المفرز من طرف الخلية CD4+ [32] [59] [60] [61].

II- اللماويات البائية

سميت اللماويات البائية LB بهذا الإسم نسبة إلى جريب فبريسيوس، وهو العضو المختص في تكوينها عند الطيور، أما عند الإنسان فهي تتكون على مستوى نخاع العظام. LB تمثل حوالي 10 إلى 15% من اللماويات النشيطة. الخلايا للمفاوية البائية الناضجة تقوم بعرض المستقل الغشائي BCR الذي هو عبارة عن غلوبولينات مناعية غشائية من نوع IgM. إستجابة لمولد الضد تقوم الخلايا البائية LCB بإفراز الأجسام المضادة و بالتالي فهي تدخل في الاستجابة المناعية الخلطية، إضافة إلى الدور الذي تلعبه في أمراض المناعة وتعتبر مصدر من مصادر أمراض سرطان الغدد للمفاوية الخبيث [62].

II-1- المتقبل الغشائي (BCR) للخلايا للمفاوية البائية

المستقبل الغشائي للخلايا البائية والجسم المضاد لهما نفس البنية التركيبية، عبارة عن بروتينات سكرية تتكون من سلسلتين ثقيلتين (chaines lourds) يتراوح الوزن الجزيئي لكل منهما من 50 إلى 70 كيلو دالتون و سلسلتين خفيفتين (chaines légères) وزن كل واحدة منها 25 كيلو دالتون، ترتبط هذه السلاسل مع بعضها بواسطة جسور كبريتية. تتكون كل من السلسلة الثقيلة و الخفيفة من جزء ثابت و متغير . الإرتباط بين المستقبل الغشائي و مولد الضد يؤدي إلى تخليق إشارة تنتقل إلى داخل الخلية بواسطة معقد يتكون من متعدد الببتيد $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ حاملة كل واحدة منهما على الجزء السيتوبلازمي مواقع الفسفرة، لها دور في تنشيط بروتين كيناز protéine Tyrosine Kinase. حيث تنتج هذه الإشارة نتيجة لفسفرة ITAM المكون للسلسلتين α و β (الشكل 14) [10] [22] [31].

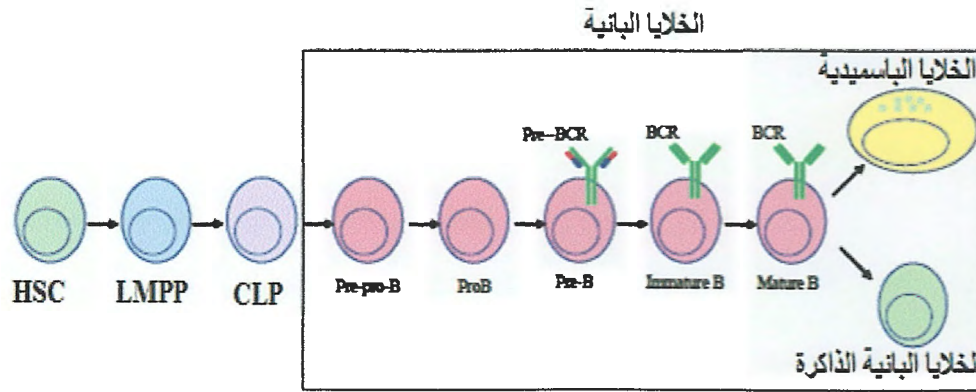


الشكل 14: مستقبل الخلية البائية [6].



II-2- تطور اللمفاويات البائية

بداية تمايز اللمفاويات على مستوى نخاع العظام و تنتج عن تحول الخلية الأم اللمفاوية إلى الخلية البائية غير الناضجة (pro B ، pré B)، تسمح بتعبير المستقبل الغشائي لمولد الضد من نوع IgM و IgD لتهاجر نحو الأعضاء اللمفاوية المحيطة (الشكل 15).



الشكل 15: مراحل تطور الخلايا اللمفاوية البائية [63].

II-2-1- مرحلة pré B: تملك الخلايا البائية في هذه المرحلة علامات الخلايا الأم الدموية (HSC) المتمثلة في CD34 وعلامات أكثر تخصصاً مثل CD19 (التي تبقى مَعْبَرَة عنها إلى غاية تمايزها إلى بلاسموسيدات) و CD17. بينما لا تعبر عن CD20 حيث تملك الخلايا البائية خلال هذه المرحلة pro-recepteur لمولد الضد.

II-2-2- مرحلة pré B: التطور نحو مرحلة pré B يتميز بزوال CD34 و CD17 وظهور العلامات التي تُميز اللمفاويات البائية مثل CD20. هذه المرحلة مرتبطة أيضاً بتنشيط نظام إنزيمي مسؤول عن إعادة تنظيم جينات الغلوبولينات المناعية (enzymes RAG) وتصنيع السلسلة الثقيلة و امتلاك الخلية البائية pré-BCR.

اللمفاويات البائية التي تملك مستقبل غشائي وظيفي تستقبل إشارات الإنتقاء الإيجابي التي تسمح لها بالهجرة من نخاع العظام نحو الأعضاء اللمفاوية الثانوية لتواصل نضجها. خلال هذه المرحلة قبل خروج الخلية البائية من النخاع العظمي يوجد إنتقاء آخر معاكس لإعادة التنشيط الذاتي لهذه الخلايا يسمى الإنتقاء السلبي يعمل على هدم الخلية البائية التي تعرّفت على مولد الضدّ عن طريق الموت الخلوي المبرمج. الخلايا التي تملك pré-recepteur تتكاثر وتسمى pré-BCR [64].

II-2-3- مرحلة pré B immature: في مرحلة التمايز تتأهل الخلايا pré B معطية B naïve لكونها لم تلتقي بعد بمولد الضدّ حيث تعبر على سطحها عن جزيئات IgM. خلايا النخاع العظمي تعرض جزيئات CMH I و CMH II، حيث أنه عندما يتعرف BCR على جزيئة CMH يؤدي هذا إلى الموت الخلوي المبرمج للخلايا

البائية، وإذا لم يحدث هذا التعارف بين BCR و CMH تهاجر الخلايا البائية عن طريق الدم. الخلايا المهاجرة تكون ناضجة وتتجه نحو الأماكن الغنية بالخلايا التائية في الأعضاء اللمفاوية المحيطة، والخلايا الباقية تهاجر نحو العقد اللمفاوية لتعبر على سطحها عن جزيئات IgD، وتبقى في دوران مستمر بين الأعضاء اللمفاوية المحيطة و نخاع العظام إلى غاية التقائها بمولد الضد [31].

تتميز اللمفاويات الناضجة إلى ثلاثة أنواع:

II-2-3-1- اللمفاويات البائية من النوع 1 (LcB1): هذه اللمفاويات البائية تكون قادرة على إنتاج الأجسام المضادة بدون مساعدة اللمفاويات التائية. وهذه الخلايا لها خاصية التعبير عن جزيئات CD5 و مستوى عال من IgM على سطحها. توجد تحت فئتين من LcB1: B1-a و B1-b، الخلايا B1-a تساهم بشكل كبير في الإستجابة المناعية الفطرية، بينما B1-b تحفز الإستجابة المناعية المكتسبة [65] [66].

II-2-3-2- اللمفاويات البائية من النوع 2 (LcB2) أو الجريبية: تتواجد خصوصا في المنطقة B من الأعضاء اللمفاوية الثانوية تقوم هذه الخلايا بتشكيل الجريب المركزي (Centre Germinatif) بعد اتصالها مع مولد الضد واللمفاويات التائية. وهكذا يتم تنشيط هذه الخلايا من طرف المستقبل الغشائي و CD40 الذي يؤدي إلى تمايزها إلى خلايا مفرزة للأجسام المضادة.

II-2-3-3- اللمفاويات البائية للمنطقة الجانبية (la zone marginale): هذه الخلايا قادرة على التمايز إلى خلايا بلازمية لفترة قصيرة في غياب التنشيط من قبل BCR، ويمكن لهذه الخلايا أيضا المساهمة في نقل مولدات الضد إلى الجريبات و في الإستجابة البائية المرتبطة (T- dépendante) [65].

II-3- تنشيط الخلية البائية بمساعدة الخلايا التائية: إن المستضدات الخارجية المسماة T - المرتبطة (T- dépendante) هي عادة ما تكون بروتينات (بكتيريا، خلايا). تتعرف اللمفاويات البائية على محدد مولد الضد بفضل المستقبل الغشائي BCR. و تقوم بعرض مولد الضد للخلايا اللمفاوية التائية، و بالتالي في هذه الحالة اللمفاويات البائية تلعب دور خلية عارضة لمولد الضد. هذ النوع من الإستجابة هو مصدر الذاكرة المناعية. تساهم CD40 /CD40L، B7/CD28 في التفاعل B و T هذا يؤدي إلى تفعيل ثنائي القطبية LB-LT. تشكل اللمفاويات البائية جريبات تسمى بالمراكز الجريبية. يعتبر هذا المركز المكان المفضل للاتصال اللمفاويات البائية والتائية و الخلايا الشجرية وهي مركز تكاثر اللمفاويات الرئيسية [67].

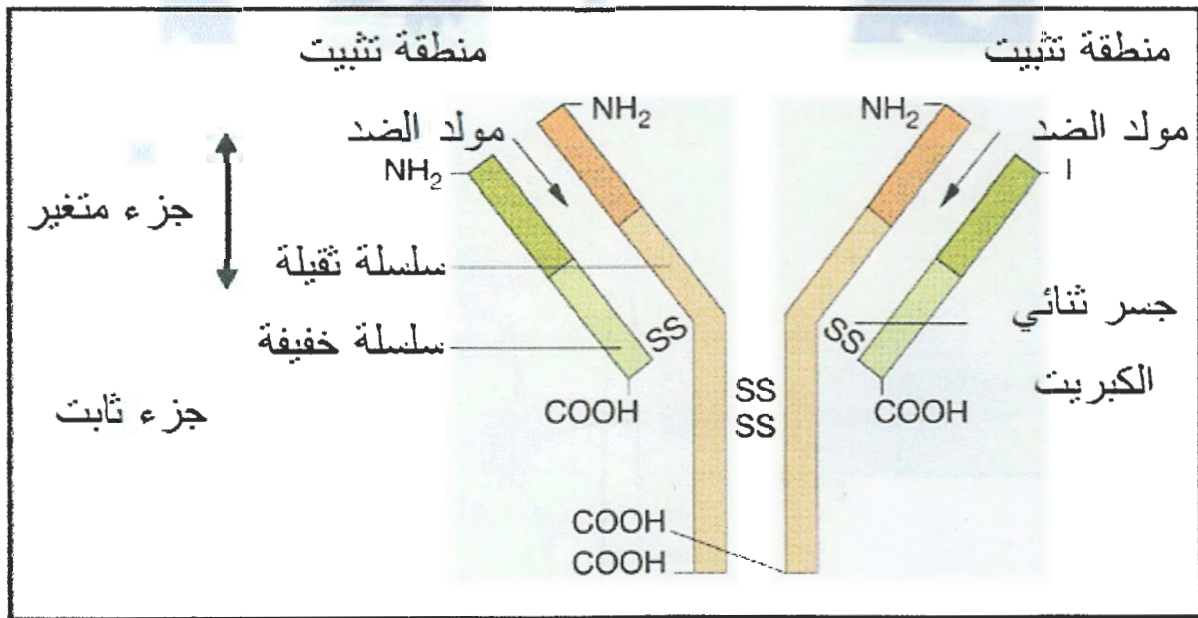
II-4- تنشيط الخلية البائية بدون مساعدة الخلية التائية: مولدات الضد المسماة T- المستقلة (T-indépendante) هي في اغلبها متعددات سكرية بكتيرية. و مولدات الضد هذه تؤدي إلى تنشيط الخلايا البائية وهذا فقط عند تثبيتها على المستقبل الغشائي BCR. الاستجابة لمولدات الضد قد تؤدي إلى تحوّل نمطي لكن لا يؤدي إلى تكوين المركز الجريبي، ولا إلى ذاكرة مناعية [68].

III- الغلوبولينات المناعية

هي عبارة عن بروتينات سكرية، مسؤولة على الإستجابة المناعية الخلوية، تُفرزها الخلايا البلازمية الناتجة من تمايز الخلايا اللمفاوية البائية (LB) بعد تنشيطها من قبل مولد الضد [69].

III-1- التركيب الأساسي للجسم المضاد

الغلوبولينات المناعية هي بروتينات ثنائية غير متجانسة، وزنها الجزيئي KD150، يتم التعبير عليها على سطح الخلايا البائية كمستقبل غشائي لمولد الضد. يتركب الجسم المضاد من سلسلتين ثقيلتين (Lourde) و سلسلتين خفيفتين (Légères) متماثلتين (الشكل 16).



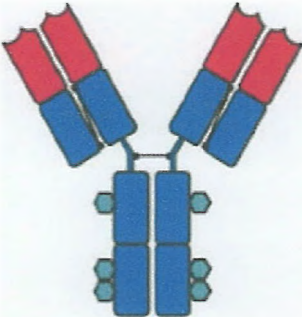
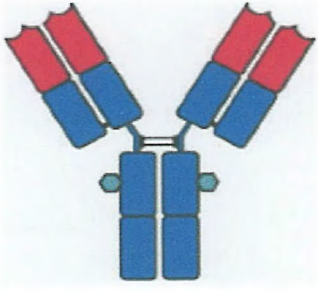
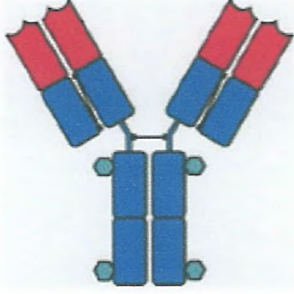
الشكل 16: البنية الأساسية للجسم المضاد [24].

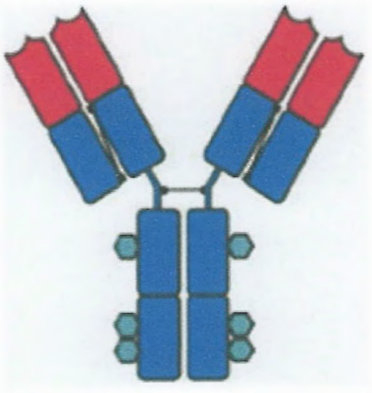
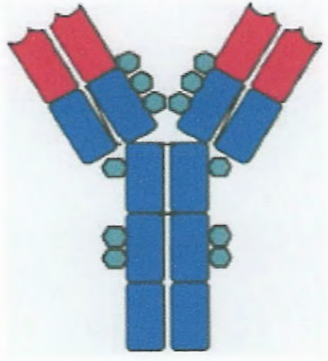
ترتبط السلسلتين الثقيلتين مع بعضها البعض بواسطة عدة جسور كبريتية، بينما السلسلتين الخفيفتين ترتبط مع السلسلتين الثقيلتين بواسطة جسر ثنائي الكبريت قريب من جوانب النهايات الكربوكسيلية. تتكون كل سلسلة من منطقة ثابتة (Constante) و منطقة متغيرة (Variable)، والمنطقة الفاصلة بين السلسلتين الثقيلة و الخفيفة تسمى منطقة التثبيت (la zone charnière)، كل المناطق المتغيرة للسلسلتين الثقيلة و الخفيفة (VH و VL) تملكان ثلاث مناطق جد متغيرة تعرف بمنطقة تحديد المتممة وهذا الموقع الذي يشكل Paratope (موقع الارتباط مع مولد الضد site de liaison). يملك الإنسان نوعين من السلاسل الخفيفة تعرف ب λ و k و كليهما لهما القدرة على الإرتباط مع خمسة أقسام للسلسلة الثقيلة γ ، δ ، ϵ ، α ، μ التي تعطي خمسة انواع من الاجسام المضادة و هي على التوالي IgM، IgA، IgE، IgD، IgG [70].

III-2- أنواع الغلوبولينات المناعية

عند الإنسان يوجد خمسة أنواع من الغلوبولينات المناعية وهي ملخصة في الجدول التالي:

الجدول 04: أنواع الغلوبولينات المناعية [71] [6].

الوظيفة	الخصائص	أنواع الغلوبولينات المناعية
تعتبر الخط الأول ضد الجراثيم في الدم، حيث تفرز في وقت مبكر من الإستجابة المناعية.	وزنه الجزيئي 900KD، تتكون من خمسة تحت وحدات رباعية البيبتيد. تأخذ الشكل النجمي عندما تكون حرة و بمجرد إرتباطها مع مولد الضد تأخذ شكل سرطان البحر.	IgM 
لها دور في تعديل السموم البكتيرية وتثبيت الكائنات الحية الدقيقة وهذا ما يعزز البلعمة من قبل الخلايا البالعة متعددة الأنوية.	وزنها الجزيئي 150KD تمثل حوالي 85% من الغلوبولينات المناعية، تتكون من أربعة تحت وحدات عند الإنسان، لها قدرة الانتشار السريع خارج الأوعية عند الإنسان.	IgG 
دورها يتمثل في حماية الأسطح الخارجية للجسم من هجوم الكائنات الدقيقة وذلك بمنعها من الالتصاق بأسطح الخلايا المخاطية، و بالتالي منعها من الوصول إلى الأنسجة.	تتواجد في الدموع، اللعاب، إفرازات الجهاز الهضمي، التنفسي و البولي.	IgA 

<p>دورها يتمثل في تحفيز تمايز الخلايا للمقاومة البائية بواسطة مولد الضد.</p>	<p>وهو الأقل نسبة في الغلوبولينات المناعية إذ أنه يمثل 1%، يتم التعبير عنها مع IgM على سطح الخلايا البائية الناضجة.</p>	<p>IgD</p>  <p>The diagram shows a Y-shaped antibody molecule with two red tips and two blue stems. It has a long stem with two blue rectangular units at the base, each with a green hexagonal unit attached to its side.</p>
<p>دورها يتمثل في كونها المسؤولة عن تفاعلات الحساسية المفرطة من النوع الفوري.</p>	<p>تتواجد بتراكيز منخفضة في الدم.</p>	<p>IgE</p>  <p>The diagram shows a Y-shaped antibody molecule with two red tips and two blue stems. It has a long stem with two blue rectangular units at the base, each with a green hexagonal unit attached to its side. The stem is shorter than that of the IgD antibody.</p>

الفصل الثالث:

الوسائط البيوكيميائية

للاستجابة المناعية

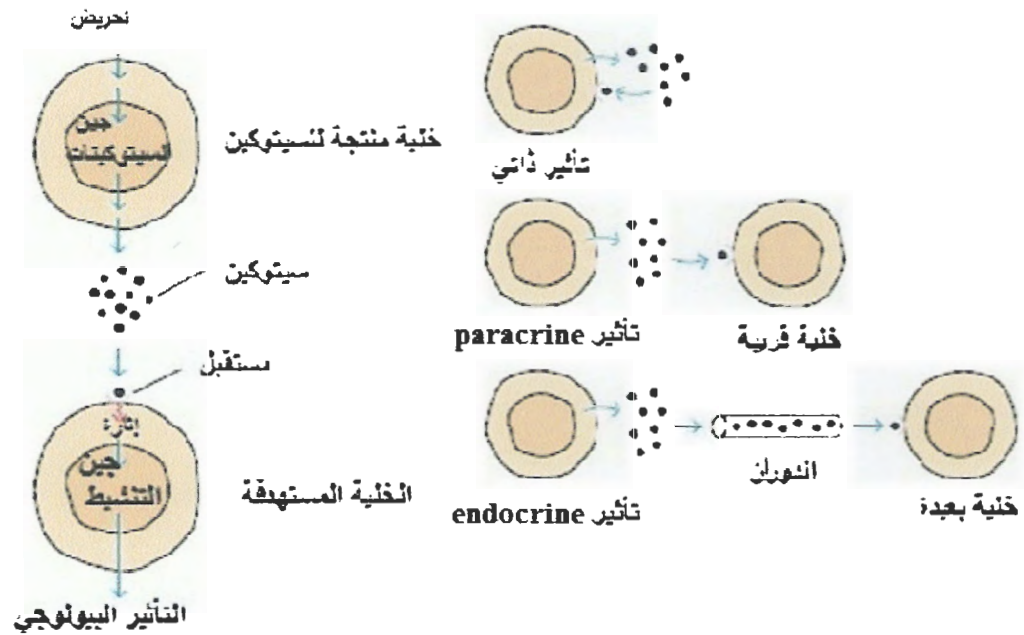
I - تعريف السيتوكينات

تطور الاستجابة المناعية النوعية الفعالة يتطلب تدخل الخلايا للمفاوية، الخلايا الالتهابية و الخلايا الدموية الأم. والربط بينها وباقي خلايا الأنسجة الأخرى بالإضافة إلى دمج مختلف الأعضاء للمفاوية الأولية والثانوية ، كل هذا يتم عبر اتصالات خلوية بمعنى رسائل كيميائية تحققها جزيئات ذائبة تدعى السيتوكينات، وهي عبارة عن بروتينات منتظمة ذات وزن جزيئي صغير (8 إلى 50 كيلودالتون) تُفرز من طرف أغلب خلايا العضوية خاصة الخلايا الدموية البيضاء وهذا استجابة لمحفز ما، حيث تؤثر بشدة موضعياً أين تنتج فوق مستقبلاتها المتواجدة على سطح الخلايا المستهدفة حيث تؤدي لتغيير نشاط هذه الأخيرة. كما لها دور في تنظيم تطور الخلايا المناعية الفعالة، واتصالها مع باقي أنظمة العضوية. وتندرج السيتوكينات تحت عدة مصطلحات، فنجد مصطلح Les monokines الذي يضم السيتوكينات التي تفرزها الخلايا أحادية النواة، Les lymphokines وتفرز من طرف للمفاويات. كما أخذت هذه السيتوكينات تسميات أخرى مثل مصطلح Les interleukines الذي يضم السيتوكينات المفرزة من طرف خلايا الدم البيضاء، كما توجد سيتوكينات حافظت على تسميتها الوظيفية مثل عامل النخر الورمي TNF، مجموعة أخرى تعرف Les chémokines [10] [72] [73].

II - آلية عملها :

للسيتوكينات مستقبلات متواجدة على سطح الخلايا المستهدفة تمكنها من التعرف عليها. فتؤثر على جينات هذه الخلايا مغيرة تعبيرها الوراثي. تنقسم هذه السيتوكينات إلى ثلاث أنماط من حيث تأثيرها فنجد :

- التأثير autocrine عندما تفرز الخلايا السيتوكينات فتؤثر عليها مباشرة.
- التأثير paracrine عندما تفرز الخلايا السيتوكينات وتؤثر على خلايا مستهدفة قريبة.
- التأثير endocrine عندما تؤثر السيتوكينات على خلايا مستهدفة بعيدة عنها (الشكل 17) [75] [31].

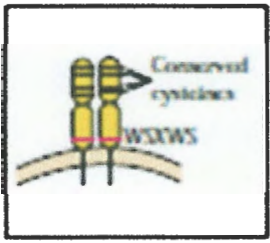
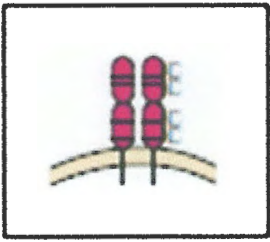
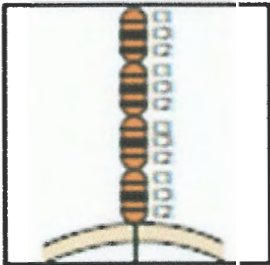
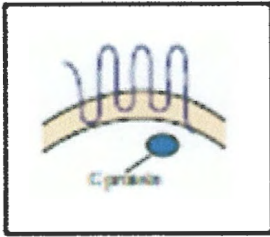
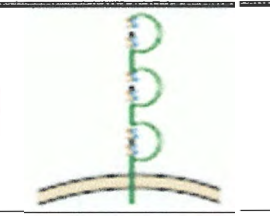


الشكل 17: رسم تخطيطي لآلية عمل السيتوكينات [8].

III - مستقبلات السيتوكينات

يتم تأثير السيتوكينات بفضل وجود مستقبلات غشائية على السطح الخارجي للخلايا المستهدفة، هذه المستقبلات يمكن تقسيمها إلى عائلات كبيرة متوافقة مع مختلف السيتوكينات وتكون عموماً ألفة المستقبلات اتجاه السيتوكينات كبيرة مما يسمح لها بالتأثير حتى بتراكيز ضعيفة (نانو إلى بيكومولار) (الجدول 6) [10].

الجدول 06: عائلات مستقبلات السيتوكينات [72].

الصورة	الرَّبِيط	العائلة
	IL-2	مستقبلات الصنف I
	IFN-α	مستقبلات الصنف II
	TNF-R1 TNF-R2	TNF-R TNF-RSF
	IL-8	مستقبلات les chémokines
	IL-1	مستقبلات عائلة الغلوبولينات المناعية

IV- أقسام السيتوكينات ووظائفها

يتواجد حاليا حوالي 200 سيتوكين لذا من الصعب دراستها إلا أنه قد تم تصنيفها اعتمادا على خصائصها البيوكيميائية و التركيبية البنوية لمستقبلاتها. كما هو مبين في (الجدول 7) و هي :

1-IV - الأنترفرون (IFN): ينقسم إلى نوعين: الأنترفرون من النوع I: IFN- α و IFN- β يفرز من طرف أغلب الخلايا استجابة للالتهاب فيروسي، حيث يعمل على تثبيط تضاعف الفيروسات وتكاثرها الخلوي، يزيد من نشاط الخلايا القاتلة الطبيعية و يزيد من تعبير CMH، أما الأنترفرون من النوع II: IFN- γ تُفرزه الخلايا Th1 والخلايا القاتلة الطبيعية NK حيث يُنشّط الخلايا المعتدلة متعددة النوى، يُسهّل تحفيز تطور الخلايا Th1 الضرورية للاستجابة السُمّية و إنتاج الأجسام المضادة من النوع IgG .

2-IV - اللمفوكينات (les lymphokines): و تُعدّ هذه السيتوكينات من عوامل نمو اللمفاويات و تُؤثر على طبيعة الاستجابة المناعية و من بينها:

IL-2: تُفرزه الخلايا التائية كعامل نمو للخلايا Th1 و الخلايا LTc.

IL-3: يلعب دورا هاما في إنتاج خلايا الدم.

IL-4: تُفرزه الخلايا Th2 والخلايا البائية فيُحفّزها على إنتاج الأجسام المضادة من النوع IgA كما يَنشّط تطور الخلايا Th2 انطلاقا من الخلايا TCD4+

IL-5: عموما يُفرز من طرف الخلايا Th2 والبالعات الكبيرة، كما أنه مهم وضروري لتنشيط وإنتاج IgA من طرف الخلايا البائية.

IL-10: تُفرزه الخلايا TH2 والبالعات الكبيرة فيُحفّز استجابة Th2.

3-IV - المونوكينات (les monokines) : تضم هذه السيتوكينات IL-12، IL-8، IL-6، IL-1، وعامل النخر

الورمي (TNF- α)، و تملك وظائف مهمة للدفاع المناعي و الإلتهابي .

IL-6، TNF- α و IL-1: تُنشّط اللمفاويات، تزيد حرارة الجسم البشري، تُنشّط حركة البالعات و تُنشّط النسيج الطلائي الوعائي.

TNF- α : يُنشّط عموما البالعات الكبيرة على إنتاج حمض النتريك.

IL-12: يُنشّط الخلايا NK على إنتاج IFN- γ الذي بإمكانه تحفيز تطور الخلايا Th1.

4-IV Les chémokines: هذه السيتوكينات الصغيرة المرتبطة تُفرز من طرف عدة أنواع خلوية استجابة

للتهاب أو اعتداء فيزيائي. وتمثل أهم السيتوكينات الداخلة في الإستجابة الإلتهابية ونذكر منها:

CC: سامة بالنسبة للأحادية النوى.

CXC: سامة بالنسبة لمتعددة النوى.

IV-5- سيتوكينات أخرى: مثل العامل المحفز للمستعمرات CSF، يُنظم ويراقب تطور و تكاثر الخلايا الدموية.

GM-SCF يؤثر تدخل الخلايا الحبيبية.

عامل النمو الورمي $TGF-\beta$ يُعيق تنشيط البالعات الكبيرة ونمو الخلايا T و B.

عامل النخر الورمي $TNF-\beta$ [10][73].

الجدول 07 : مختلف السيتوكينات ووظائفها [31].

السيتوكينات	الأصل	الخلايا المستهدفة	التأثير
IL-1	الخلايا أحادية النواة، البالعات الكبيرة، الخلايا الشجرية NK و الخلايا البائية	الخلايا التائية، البائية، النخاع العظمي الأحمر و الكبد	تنشيط للمفاويات، تنشيط البالعات، زيادة الالتحام، الحمى وفقدان الوزن
IL-2	الخلايا التائية	الخلايا التائية، الخلايا NK، البائية، الخلايا أحادية النواة، البالعات الكبيرة، الخلايا الشجرية	تكاثر وتمايز الخلايا التائية، تكاثر الخلايا البائية، تنشيط الخلايا الأحادية
IL-3	الخلية التائية، الماستوسيت و الخلايا الحامضية	كل خلايا النخاع العظمي	عامل نمو للخلايا المولدة للنخاع العظمي، للخلايا البائية و لأحاديات الخلية
IL-4	الماستوسيت، الخلايا التائية، الخلايا الحشوية للنخاع العظمي	الخلايا التائية، البائية أحادية النواة و الألياف	إفراز الغلوبولينات المناعية IgE و IgG1، IgG4 من طرف الخلايا البائية
IL-5	الخلية التائية، خلايا الماستوسيت، الخلايا الحمضية	الخلايا الحمضية	يُحفز تمايز الخلايا الحمضية
IL-6	الخلايا التائية، البائية، البالعات الكبيرة، الخلايا الحشوية للنخاع العظمي، الألياف	الخلايا البائية البلاسموسيت، الخلايا التائية، الخلايا الدموية و خلايا النخاع العظمي	تكاثر وتمايز الخلايا البائية تكاثر الخلايا التائية
IL-7	الخلايا الحشوية للنخاع العظمي للغدة التيموسية خلايا الطحال	الخلايا التائية والخلايا البائية	تكاثر ونضج الخلايا التائية و الخلايا بائية

تنشيط وتمايز الخلايا البائية والخلايا التائية و الماستوسية	الخلية البائية الخلايا التائية Th1 الخلايا NK	الخلايا Th2 TCD8+ و TCD4+ أحاديات النواة البالعات الكبيرة، الخلايا الشجرية	IL-10
إنتاج IFN- α من طرف الخلايا التائية، NK، تنشيط وتمايز الخلايا Th1	الخلايا التائية و NK	الخلايا الشجرية، البالعات الكبيرة، أحادية النواة، الخلايا البائية	IL-12
يُحفز الحساسية اتجاه الفيروس، يُثبط تكاثر الخلايا ومراقبة تعبير جزيئات CMH I	أغلب خلايا العضوية	الخلايا للمفاوية، أحادية النواة، البالعات الكبيرة	IFN- α
يُحفز الحساسية اتجاه الفيروس، يُثبط تكاثر الخلايا ومراقبة تعبير جزيئات CMH I	تقريبا أغلب خلايا العضوية	الألياف والخلايا الطلانية	IFN- β
تنشيط ونضج وتمايز الخلايا التائية، البائية، البالعات الكبيرة و الخلايا NK	الخلايا الدموية، الخلايا الطلانية	الخلايا TCD8+، CD4+، و الخلايا NK	IFN - γ
سيتوكين إتهابي، عامل نمو وتمايز لمختلف الخلايا	تقريبا معظم خلايا العضوية	أحادية الخلية، البالعات الكبيرة، النشيطة، الخلايا الشجرية، التائية، البائية، الألياف	TNF- α
نضج و تمايز عدد كبير من الخلايا	تقريبا معظم خلايا العضوية	الخلايا التائية و البائية النشطة	TNF- β

عامل نضج، تمايز و تنشيط للخلايا الحبيبية، الدموية الأصل و أحادية النواة	الخلايا الحبيبية، أحادية النواة، الألياف، خلايا لانجرهانس والخلايا الشجرية	الخلايا، البالعات و الألياف	GM-CSF
عامل نضج، تمايز و تنشيط للخلايا الحبيبية و الخلايا المنتجة للخلايا الدموية	الخلايا الحبيبية، الخلايا المنتجة للخلايا الدموية والصفائح	البالعات، الألياف وخلايا نخاع العظمي	G-CSF
نضج، تمايز و تنشيط البالعات الكبيرة	البالعات الكبيرة	اللمفاويات، الخلايا أحادية النواة، الألياف و الخلايا الطلائية	M-CSF

V- الوسائط الكيميائية وعلاقتها بالاستجابة المناعية

دائما ما تتعرض العضوية لعوامل عدوانية مسببة التهابات و جروح وللتصدّي لهذه المؤثرات تعتمد العضوية خطين رئيسيين للدفاع، الأول ويتمثل في المناعة أو الإستجابة الفطرية أما الثاني فهو الإستجابة المكتسبة.

V-1- الإستجابة الفطرية

تفرز الخلايا البطانية على مستوى المخاطيات بيبتيديات لها نشاط مباشر ضد الفيروسات أو الخلايا المصابة حيث تؤدي إلى إنقاص تعبير CXCR4 على الخلايا وحيدات النوى و بالتالي تعيق دخول الفيروسات. كما تفرز الخلايا البطانية Les chimiokines مثل: CCL20 (التي ترتبط مع CCR6) لتجذب العوامل الأولى للجهاز المناعي منها الخلايا الشجرية و البالعات الكبيرة و بعض الخلايا التائية الذاكرة بواسطة التعبير CCR6 و CCR1 على التوالي. بواسطة الرابط TLR لخلايا الجهاز المناعي التي تدخل في إنتاج الأنترفيرون من النوع الأول، $TNF\alpha$ و $TNF\beta$ و خصوصا من طرف الخلايا الشجرية. $TNF\alpha$ و $TNF\beta$ يملك خاصية ضد الفيروسات على المستوى الخلوي مُثبّطاً تضاعف الفيروس. تتجمع الخلايا القاتلة الطبيعية مباشرة و تُنشّط بواسطة الأنترفيرون من النوع الأول لتختص بهدم الخلايا المصابة بالفيروس. حيث تتعرف على الخلايا المصابة محددة الخلل في التعبير على جزيئة CMH لتهدم بواسطة الوظيفة السمية. كما يتم تحديد تعبير الفيروس من خلال إنتاج Les chémokines مثل: CCL3، CCL4 و CCL5 [74] [75] [76] [77] [78].

أثناء الإصابة الإلتهابية يُؤثر الفيروس على آلية تنظيم إفراز السيتوكينات. من المفروض الإلتهاب الفيروسي يؤدي إلى إنتاج سيتوكينات pro-inflammatoire مثل: INF، IL-7، IL-15، IL-12 و IL-2 هذه السيتوكينات لها نشاط كبير ضد الفيروسات. فإنتاج السيتوكين IL-2 مثلا يحفز تكاثر، تمايز و نشاط الخلايا التائية و إطالة مدة حياتها و تنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية و بالتالي القدرة على التعرف بمولد الضد، و تنشيط الخلايا البائية لإنتاج الأجسام المضادة إفراز السيتوكينات pro-inflammatoire يعكس دورها في زيادة نشاط الجهاز المناعي الذي يعمل على القضاء على الفيروسات [79] [80] [81].

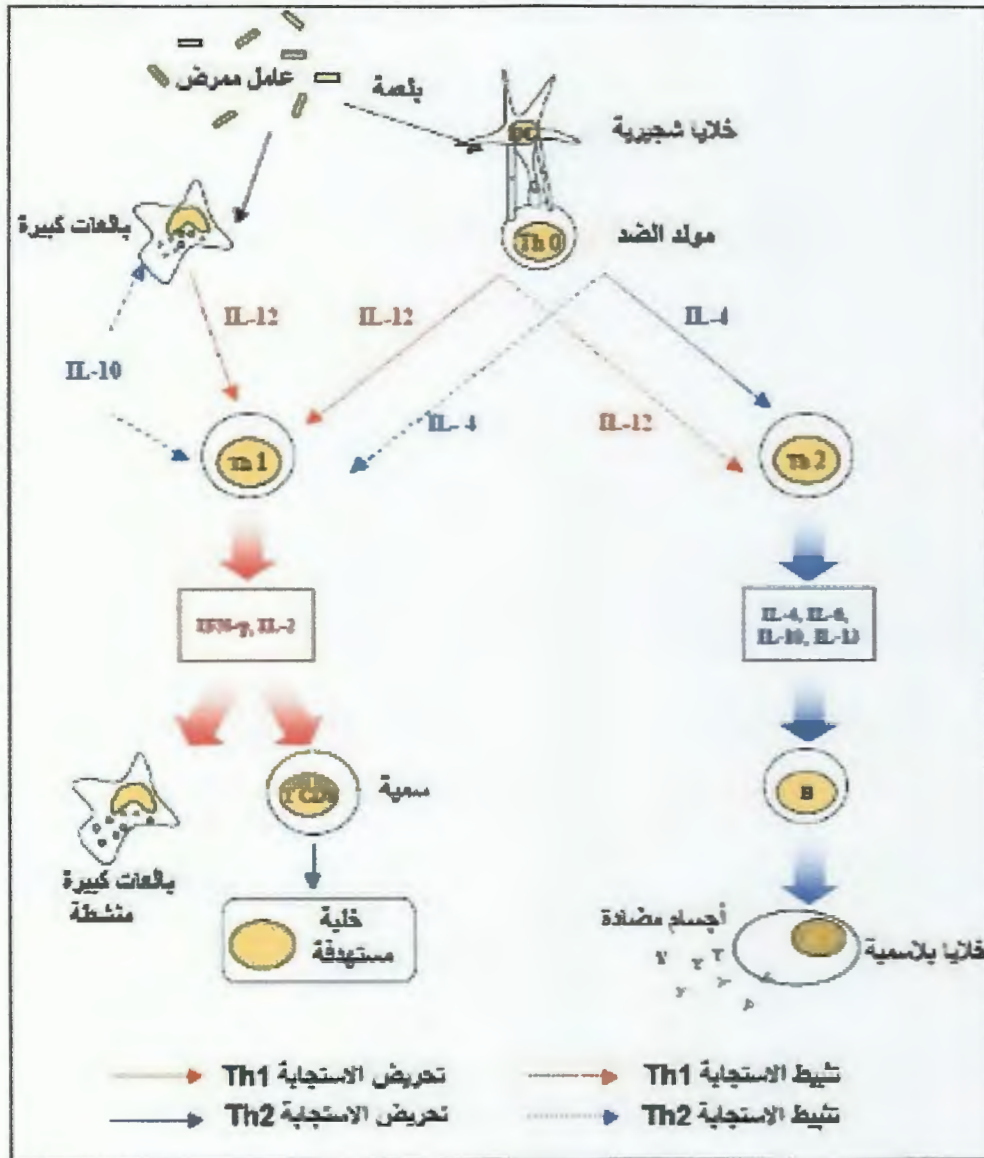
الإستجابة الإلتهابية

تعتبر المناعة الفطرية خط الدفاع الأول عن العضوية عند مهاجمتها من طرف العامل الممرض. ويتم هدمه من قبل البالعات الكبيرة. فارتباط العامل الممرض بالأنسجة كثيرا ما يسبب أضرارا كبيرة وهذا ما يحفز استجابات عديدة للقضاء عليه من بينها الاستجابة الإلتهابية إذ تعتبر عنصر هام في القضاء على الفيروسات.

الإستجابة الإلتهابية تعرف بكونها إستجابة طبيعية فورية و مؤقتة عند كل إقتحام عدواني خارجي، بهدف إرشاد الجزيئات المصلية وخلايا الجهاز المناعي نحو موقع الضرر النسيجي، و تمر بثلاث مراحل: أولا زيادة السريان الدموي، ثم زيادة نفاذية الأوعية الشعيرية و أخيرا هجرة الخلايا المناعية من الأوعية الدموية نحو الأنسجة. و للدفاع ضد عدوان الخلايا النسيجية المتلفة من طرف الفيروسات تنتج وسائط (histamine، sérotonine و prostaglandines). بعض السيتوكينات لها دور أساسي في تحويل الإلتهاب ذو الأصل الخارجي، خصوصا IL-1 وعامل النمو الورمي GF- α ، كذلك البالعات الكبيرة و متعددة النواة التي تقضي على العامل الممرض عن طريق البلعمة و تفرز الجذور الحرة. هناك عوامل تفرز للحد من إنتاج سيتوكينات، و يحث على ذلك كل من السيتوكينات التالية: IL-10، IL-4 و TGF β [82] [83].

V-2- الإستجابة النوعية

هناك شكلان للاستجابة المناعية النوعية: الإستجابة المناعية الخلوية و الإستجابة المناعية الخلوية. ويختلف الشكلان في خلايا جهاز المناعة الداخلة في الاستجابة المناعية و السيتوكينات المفرزة. و تحفز العديد من المستضدات كلا شكلي الاستجابة المناعية (الشكل 18).



الشكل 18: دور السيتوكينات في تحديد نمط الإستجابة [84].

1-2-V- الاستجابة المناعية الخلطية

يسمى هذا النوع من الاستجابة أحياناً الاستجابة المناعية بالأجسام المضادة، وذلك لاستخدامها في الاستجابة المناعية. وتشير صفة الخلطية إلى السوائل الجسمية التي تحمل الأجسام المضادة. وهذه الأخيرة عبارة عن جزيئات بروتينية تُنتجها للمفاويات البائية حيث أن التطور الوظيفي والعلامات المميزة لهذه الخلايا يتم تحت تأثير عوامل تفرز من خلايا نخاع الأحمر (النقي الأحمر) أو الجهاز الهضمي. وهذه العوامل تضم IL-4 و IL-5 الذي تُفرزه الخلايا التائية المساعدة المنشطة، وتسمى أحياناً الغلوبولينات المناعية. وهي تقي الجسم من العدوى والسموم التي تفرزها بعض أنواع البكتيريا.

أول خطوة في الاستجابة الخلوية هي تعرّف لمفاوية بائية علي مستضد معين. فكل لمفاوية بائية عالية التخصص، أي تستجيب لمستضد معين واحد فقط. وعندما تتعرف للمفاوية البائية على المستضد الخاص بها تلتصق نفسها به، ثم تنقسم إلى عدد من الخلايا المتشابهة، التي تنمو إلى خلايا بلازمية أو إلى لمفاويات بائية ذاكرية. وتنتج الخلايا البلازمية كمية كبيرة من الأجسام المضادة التي تدور عبر الأوعية للمفاوية ومجرى الدم لتحارب العدوى. وتُمكن للمفاويات البائية الذاكرة الجهاز المناعي من الاستجابة بسرعة في حالة إصابة الجسم بنفس المستضد لاحقًا. وتُخزن هذه اللمفاويات في الأعضاء اللمفاوية لحين الحاجة.

وتعدّ الخلايا البائية عوامل هامة للاستجابة المناعية الفعالة، و هذا بإفرازها الأجسام المضادة و توجيهها للاستجابة الخلوية، حيث تعمل كخلية عارضة لمولد الضد من جهة ومن جهة أخرى إفرازها للسيتوكينات يمكنها من تحفيز الإستجابة اللإتهابية التائية، إذ أن الخلايا البائية تفرز IL-12 وIFN γ خصوصا و عبر انتاج هذه السيتوكينات الخلايا البائية قادرة على توجيهه LT naïfs نحو استجابة Th1، كما توجه الإستجابة Th2 بإفراز السيتوكينات IL-4، IL-2 وIL-13، ومن جهة أخرى فهي تلعب دور الخلايا المثبّطة للاستجابة وهذا بإفراز IL-10 [85].

V-2-2- الاستجابة المناعية الخلوية

يحدث هذا النوع من الاستجابة بفعل اللمفاويات التائية ومنتجاتها الكيميائية. تعتبر اللمفاويات التائية عالية التخصص ولا تستجيب إلا لمستضدات معينة. و يساعد نوعان متخصصان من البروتينات هما بروتينات CMH وبروتينات مستقبلات الخلايا التائية في تحديد استجابة اللمفاوية التائية ضد مستضد معين. وتوجد بروتينات CMH على الأسطح الخارجية لمعظم الخلايا، بينما توجد بروتينات مستقبلات الخلايا التائية على سطح اللمفاويات التائية [86].

تبدأ الخطوة الأولى في الاستجابة الخلوية بتدخل الخلايا الشجرية وغيرها من الخلايا العارضة للمستضدات. فبعد دخول مستضد ما إلى الجسم تبتلعه الخلايا العارضة للمستضدات و تهضمه إلى قطع تسمى الببتيدات المستضدية. وترتبط بروتينات CMH بهذه الببتيدات لتكوّن المعقد CMH- ببتيد الذي يتم عرضه على سطح الخلايا العارضة.

وعند تعريض تركيبات CMH- ببتيد تختبر مستقبلات الخلايا التائية على اللمفاويات التائية المجاورة هذه التركيبات لتحديد إمكانية ارتباط اللمفاويات التائية بها، حيث تتطابق تركيبات CMH- ببتيد معينة مع مستقبلات خلايا تائية معينة، تمامًا مثلما تتطابق المفاتيح مع الأقفال. ويحدث التطابق بين تركيبات CMH- ببتيد ومستقبلات الخلايا التائية تُرسل أول إشارة لتنشيط اللمفاويات التائية.

ويطلب تنشيط اللمفاويات التائية أيضًا إشارة ثانية من الجزيئات الإضافية الموجودة على سطوح الخلايا العارضة للمستضدات والخلايا التائية. وتنتهي هذه الجزيئات للعمل عندما تختبر مستقبلات الخلايا التائية معقدات CMH- ببتيد. ولا تُنشط سوى اللمفاويات التي تستقبل إشارتين خاصتين: إشارة من مستقبلات خلاياها التائية

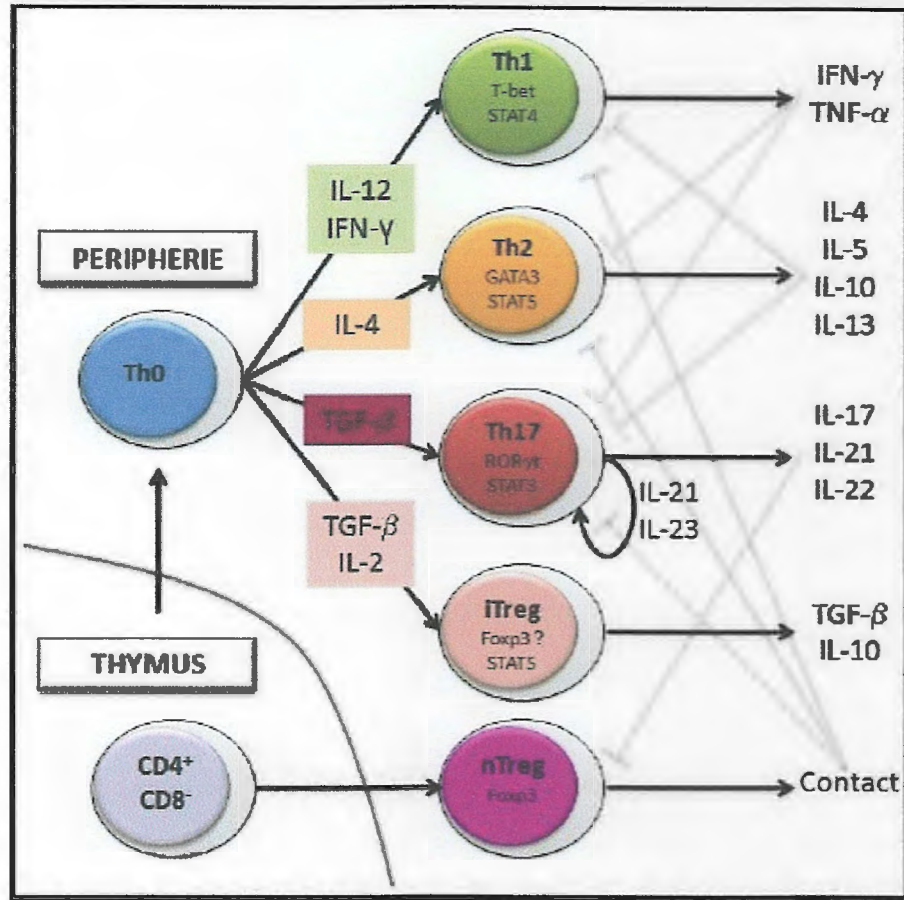
وأخرى من جزيئاتها الإضافية. وبمجرد تنشيطها تبدأ اللمفاويات التائية في التكاثر، ثم تهاجر من الأعضاء اللمفاوية إلى مجرى الدم والأوعية اللمفاوية لمكافحة العدوى.

ويتوقف نوع الخلية التائية المشاركة في الاستجابة الخلوية على السيتوكينات المفروزة ففي حالة عامل

مرض داخل خلوي تفرز الخلايا الشجيرية IL-2 الذي يسمح بتمايز TCD4+ إلى Th1 التي تفرز IL-2، IFN γ و LT- α حيث أن IFN γ يُحفز تنشيط الخلايا TCD8+ أي تنشط اللمفاويات التائية السامة للخلايا التي تقتل الخلية المصابة. وفي حالة عامل مرض خارج خلوي فتُنشط الخلايا الشجيرية اللمفاويات التائية المساعدة Th2 لإفراز مواد كيميائية تسمى اللمفوكينات، تنتمي إلى مجموعة من المواد الكيميائية تسمى السيتوكينات. يحفز IL-4، IL-6 و IL-10 نضج الخلايا البائية إلى خلايا بلاسمية منتجة للأجسام المضادة لتساعد على تدمير الكائنات الدخيلة (الشكل 19) [84] [85] [87].

3-7- تنظيم الإستجابة المناعية

بعد القضاء على مولد الضد ينشط الجهاز المناعي نظام تثبيط الإستجابة، حيث تعمل الخلايا اللمفاوية المنظمة (المثبطة) على إفراز سيتوكينات مثبطة لعمل السيتوكينات المنشطة للاستجابة. من بين السيتوكينات المنظمة لإيقاف الإستجابة المناعية نذكر: IL-35 ويعمل على تثبيط تكاثر و تمايز الخلايا التائية الفعالة في حين يعمل β TGF على تثبيط وإيقاف تكاثر الخلايا TH1 و TH2 و يعمل IL-10 على تثبيط تمايزها كما يتدخل في تنظيم وإيقاف الإستجابة الإلتهابية [88] [89].



الشكل 19: تأثير السيتوكينات على الخلايا التائية [15].

IV سلسلة تفاعلات التأشير للسيتوكينات

يترتب عن ارتباط السيتوكينات على المستقبلات سلسلة تفاعلات مؤشرة تضمن تحويل الإشارة المرسله إلى الخلية المستهدفة و تبدأ هذه السلسلة بفسفرة المستقبلات نفسها خلال ارتباطها مع السيتوكينات أو بواسطة تنشيط الكيناز من النوع: JAK .

IV-1 مسارات التأشير

JAK (Janus Associated Kinase) تشكل 4 عائلات: JAK1، JAK2، JAK3، TyK2، يشكل الجزء الأميني -N نهائي لمختلف السلاسل مستقبل للسيتوكينات متواجدة داخل الخلية مرتبط مع JAK عبر الوسيط BOX BOX1 و BOX2) أما الجزء الكربوكسيلي النهائي فيتكون من ثلاث مناطق: المنطقة Jh1 و Jh2 الداخلة في تنشيط Tyrosine- kinase و منطقة SH2 الموجودة عند عدة بروتينات التي تدخل في سلسلة التفاعلات التأشيرية و تملك قدرة الإرتباط مع Tyrosine phosphorylées. أثناء إرتباط السيتوكين بالمستقبل الغشائي، مختلف السلاسل تتقارب مما يسمح ب dimérisation الخاص ب JAK المرتبطة. هذه الأخيرة تنشط عبر تفاعلات الفسفرة التي تسمح بتغيرات على مستوى JAK و تجعلها قادرة على فسفرة Tyrosine تتعبأ البروتينات لتنتقل الإشارة هذا التحويل أو العبور يتم عبر عدة مسارات للتأثير النوعين الرئيسيين هما المنهج: MAP Kinase و STAT.

المسار STAT: عائلة (Signal transduction and Activators of transcription) STAT، تملك سبعة عوامل للإستنساخ (STAT1. STAT2. STAT3. STAT4. STAT5a. STAT5b. STAT6) تتدخل في تنظيم مختلف الجينات، في حالة نزع الفسفور STAT تتوضع بالقرب من الغشاء قرب السلاسل الداخلة خلوية للمستقبلات السيٲوكينية. أين يتم تنشيط STAT بواسطة kak الذي يفسر Tyrosine. عند فسفرة هذا الأخير STAT dimérisent عن طريق Sh2 لتشكيل وحدات متجانسة أو غير متجانسة وتتم هذه المرحلة على مستوى النواة.

المسار MAP Kinase: عائلة (Mitogen Activated Proteins) MAP Kinase، عبارة عن مسار للتأثير الخلوي الأكثر معرفة و الأكثر دراسة. تسمح بإيصال إشارة التنظيم الجيني إبتداءً من الغشاء الخلوي إلى غاية النواة وهذا عبر سلسلة تفاعلات الفسفرة و نزع الفسفرة المنشطة Tyrosine kinase. تتم على مستوى أربعة مراحل:

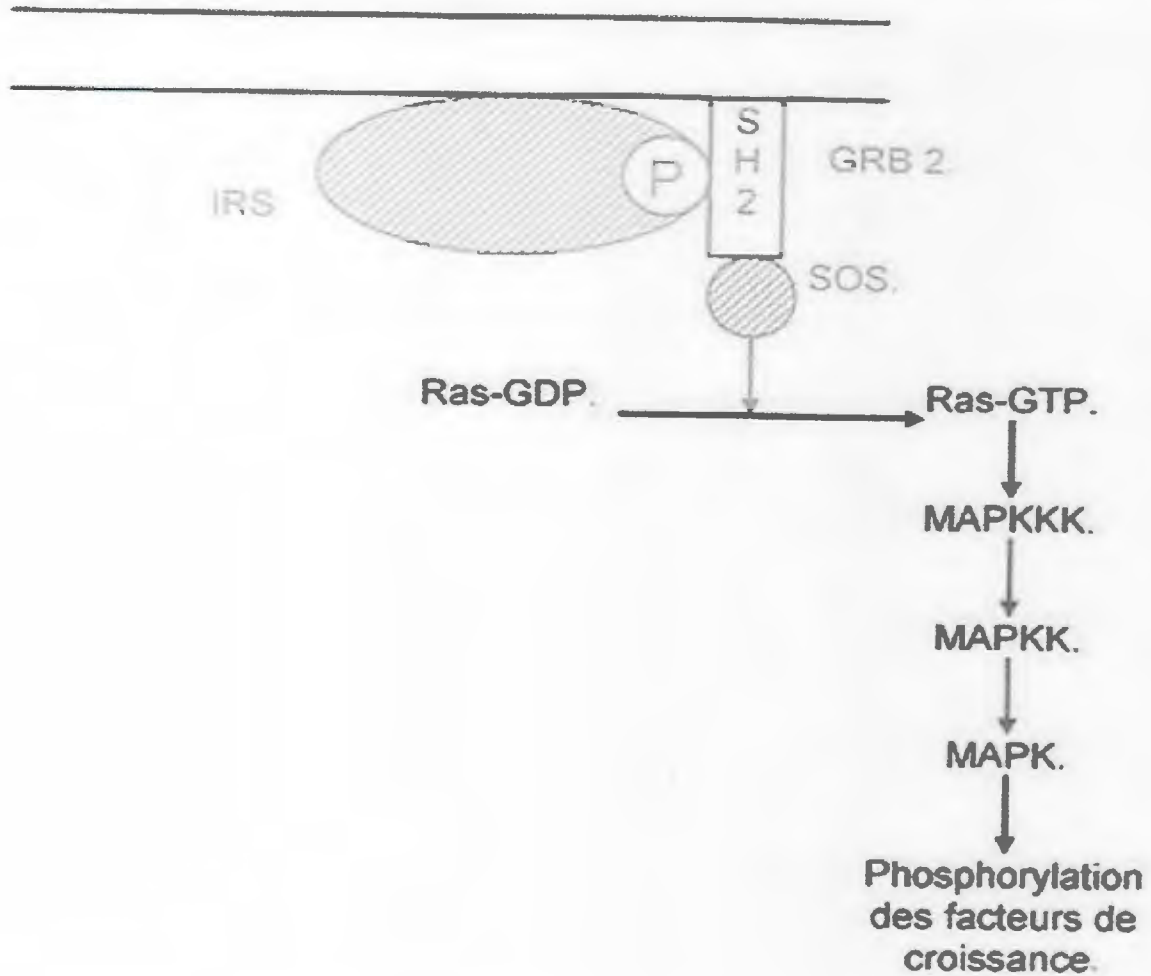
المرحلة الأولى تتمثل في تشكيل MKKK عبارة عن بروتينات قريبة من الجزء الداخلة خلوي للغشاء مفسفرة Kinase المرتبط بالمستقبلات. هذه الفسفرة تتم عبر وساطة بروتينات صغيرة G.

المرحلة الثانية: تشكل MKK (MAP. Kinase. Kinase) مفسفرة من طرف MKKK.

المرحلة الثالثة: تتمثل في MAP Kinase المفسر بMkk حيث يعمل MAP Kinase بدوره على فسفرة عوامل النسخ التي تشكل المرحلة الأخيرة.

بعض البروتينات تدعى (Scaffold (echauf fandage) تدخل ضمن هذه المستويات لتسهيل عبور الإشارة.

تحت الهيئة المفسفرة عوامل النسخ تخترق ضمن النواة لتغير الجينات المستهدفة (الشكل 20).



الشكل 20: سلسلة تفاعلات MAP Kinase [91].

سبل أخرى للتأثير: توجد سبل أخرى للتأثير يتم إستعمالها بواسطة السيتوكينات مثل PI-3-Kinase (Hematopoietic cell HCP السبيل و PLC- γ (phospholipase C γ)، (phosphoinositide3- kinase phosphatase)

هذه السبل لها نفس الوظيفة التي تمارسها السبل السابقة أي تتم فسفرتها JAK أو بواسطة المستقبلات نفسها لتحفز سلسلة تفاعلات الفسفرة/ نزع الفسفرة حيث تؤدي إلى إختراق أو نزع عوامل الإستنساخ في النواة.

IV -2- تأثير السيتوكينات على تنظيم الجينات

كما رأينا للتو، السيتوكينات تسمح بإدخال عامل النسخ في النواة، وهذه الأخيرة تعمل مباشرة على الجينات المستهدفة.

مناهج STAT تحتوي في المنطقة الأمينية النهائية على المجال bZip (leucine-zipper) للحمض النووي محددة لبعض المحركات من نوع SEB (عنصر الربط STAT). وهناك العديد من أمثلة SBE و ISRE (عناصر استجابة مضاد للفيروسات) كونه معروف جيدا. المزج بين أحاديات الوحدات من STAT يحدد الجينات التي

سوف تتأثر. في الموقع الكربوكسيلي النهائي ، ثنائي الوحدات STAT يملك مجال تنشيط النسخ، والذي يختلف حسب إختلاف كل STAT.

c-JUN أو AFT2 الناجمة عن المسار كيناز MAP، تمتلك أيضا موقع من ADN من نوع bZip وكذلك مواقع تنشيط النسخ. تميل جزيئات AP-1 إلى الإتحاد لترتبط مع قطع TGAGTCA فينج عنها تشكل ثنائية وحدات متجانسة أو مختلفة،
نوع التنظيم بتنشيط أو التثبيط يعتمد على ارتباط مجموعة من تسلسل الوحدات، مما يتيح دقة كبيرة في تنظيم الجينات المستهدفة بواسطة عوامل النسخ [90][91][92].

IIV - السيتوكينات والسرطان

تدخل السيتوكينات في العديد من الأمراض كعامل محفز أو مثبط و يرتبط هذا الدور بتأثيرها خلال الإستجابة الإلتهابية وهذه الأخيرة تعدّ سلاحا ذا حدّين، أحدهما يؤدي الإستجابة الإلتهابية وهذه الأخيرة تعدّ سلاحا ذا حدّين، أحدهما يؤدي إلى القضاء على الداء أو الإصابة والثاني فيتحول إلى تخليق وسط مناسب لتموقع الداء وهذا مثل ما هو موجود في أمراض المناعة الذاتية و أمراض السرطان.

السيتوكينات الداخلة في الإستجابة المناعية لها تأثير آخر ممكن يربط بين الإلتهاب و السرطان. فالعديد من هذه الإلتهابات الفيروسية تتطور إلى أمراض سرطانية .

IIV - 1-السيتوكينات قبل الورمية

تعمل السيتوكينات المفرزة قبل حدوث الإلتهاب تعمل على تطوير الجروح إلى أورام سرطانية في حين السيتوكينات المالمستقرزة ضد الإلتهاب تعمل على إيقاف هذا التطور و تثبيطه. من أهم العناصر المفتاحية لهذا التطور الورمي هي تنظيم مسار التأشير NF-kB وهذا المسار يحث الجينات التي لها خاصية قبل ورمية أو يثبط الجينات ضد الورمية. تتمثل السيتوكينات قبل الورمية في: IL-17 , IL-6 , IL-1 , TNF α حيث توأجدها بتراكيز كبيرة يبين التأثير الكبير الذي تمارسه.

حيث يعمل TNF على إظهار الأورام منسحط المسار NF-kB على الخلايا المستهدفة ويحفز إنتاج الجزيئات génotoxiques (جينات الجزيئات السامة) و يظهر تأثير TNF α في الأورام السرطانية للجلد و الكبد و المعى الغليط.

ينشط IL-6 مسارات التأشير في الخلية STAT1 ، STAT2 ، STAT3. حيث لوحظ أن أغلب الجينات المنشطة بتأثير IL-6 هي جينات تحفز تضخيم الخلايا الورمية و تثبيط الموت الخلوي المبرمج و هذا خاصة في الأورام السرطانية المتعلقة بالثدي و المعى الغليط.

السيتوكين IL-7 يعتبر سيتوكين قبل ورمي له تأثير ضعيف مقارنة TNF α و IL-6 يدخل في تنشيط المسار NF-KB و يعتبر الأكثر دراسة لتأثيره ما قبل الإلتهابي.

IIV - 2- السيتوكينات ضد- ورمية

وتتمثل أساسا في IL-12، IL-10، IFN γ و TGF β .

بداية IL-12: بالإضافة إلى دوره كسيتوكين ما قبل الإلتهاب فله دور كسيتوكين ضد الورم في عدة أنواع سرطانية. إذ يعمل على تثبيط تضخم السرطان ونموه، كما يحفز ميكانيزمات القضاء على الورم وهذا بالموازاة مع دوره المراقب للإستجابة المناعية Th2.

IFN- γ : بتأثيره المُستميل للإستجابة السّمية ضد الخلايا الورمية وبوظيفته anti- angionique يعتبر سيتوكينا ضد ورمي مهم جدا.

IL-10: يعتبر محفزا للعوامل ضد الورمية ويتمثل تأثيره في التنشيط المباشر للمسار NF- κ B وتنشيط إنتاج السيتوكينات قبل الورمية كما يؤثر على تكاثر الخلايا الورمية وتطورها. كما يعمل كذلك IL-10 على تنشيط آليات المناعة ضد الورمية.

أما TGF- β : فيعتبر سيتوكينا ضد ورميا وظيفية إيقاف وتنشيط عملية إنشاء وسط مناسب لنمو وتطور الورم.

إنّ يمكن القول أن السيتوكينات يمكن أن تأخذ دور خلايا مستهدفة للأورام السرطانية أو تمثل عوامل محفزة. البعض منها يصنف إلى سيتوكينات قبل الورم و البعض الآخر إلى ضد الورم [93][94].

الخاتمة

يعتبر الجهاز المناعي واحد من أهم الأنظمة الخلوية التي يتميز بها جسم الإنسان لبقائه سليماً ومعافى ضد أي عدوان خارجي.

لغرض بقاء الجسم الحي سليم لا بد من أن يتميز الجهاز المناعي باستجابة خاصة وهي أن لا تكون استجابته المناعية ضد الجسم بل تكون فقط ضد الأجسام الغريبة. و يتم تحقيق ذلك من خلال شبكة من الاتصالات الديناميكية بين خلاياه، فملايين من الخلايا تترتب في تجمعات حول الخلية المصابة مطلقة إشارات الإنذار لتستقبلها خلايا الجهاز المناعي وقد تكون هذه الإشارات أو الرسائل عبارة عن مواد بروتينية (lymphokines) والتي تنتج بواسطة خلايا لمفاوية ضمن الجهاز اللمفاوي، وقد تكون بشكل جزيئات بروتينية تفرز من قبل عدد من الخلايا المناعية تسمى (cytokines) أو بشكل مواد كيميائية (chemokines) وهذه لها القابلية على تحفيز خلايا الجهاز المناعي لغرض القيام بأي مهمة يتطلبها الجسم عند التعرض لأي جسم غريب، تتدخل في الاستجابة المناعية الفطرية و النوعية.

قائمة المراجع

المراجع

- [1] ميرفانا ياسر سلامة. (2008). علوم الأحياء: الجهاز المناعي، الأنسجة الدعامية، الميكروبات في المجتمع إستعمال المجهر. دار صفاء للنشر و التوزيع. ص: 25.
- [2] Dardenne J. (2008). thèse de Doctorat. optimisation de l'activité anti tumorale des lymphocytes Tv γ 9v δ 2 humains. *Université ToulouseIII plu sabatier*. PP: 1-13.
- [3] Charlenagne J. (1989). Le Système Immunitaire. *Methododes Hermann*. PP: 32-37.
- [4] أحمد أمين خليفة. (2004). العلوم الطبيعية. الشهاب للمطبوعات. ص: 266-274.
- [5] Rouso M F, Petter A and Polla B. (1998). L'inflammation. *John Libbey Eurotext*. Paris. PP: 1-15.
- [6] Parham P. (2009). The immune système. 3rd ed *Garland science*. PP: 10-221.
- [7] Male D. (2002). Introduction du Système Immunitaire. In: Immunologie. (Roitt, Brostoff and Male). *De Boeck*. 2nd ed. PP: 1- 9.
- [8] Goldsby. (2002). Immunology. 5th ed. *Digitally Signed buRohit Jhaver*. PP: 40-277.
- [9] Letondurie P. (2007). Immunologie Générale. 2nd ed. *Masson*. PP: 1-10.
- [10] Espinosa E et Chillet P. (2006). Immunologie. *Ellipses*. PP: 248-250.
- [11] Revilard JP. (2001). Immunologie. 4th ed. *De Boeck*. PP:1-105.
- [12] بوالشلاغم عبد العالي . (2007). علوم الطبيعة و الحياة. الديوان الوطني للمطبوعات المدرسية. ص: 110.
- [13] Dupon Tp , HerBert et Warrens. (2003). Thèse Mécanisme De La Reconissance Allogénique. *Flammarion Médecine Sciences- Actualités Néphrologiques*. PP: 1-286.
- [14] Kinat TJ. (2008). Immunologie. *Dunod* . PP: 1-118.
- [15] Stussi G, Halter J, Schanz U and. Seebach J D. (2006). ABO-histo blood group incompatibility in hematopoietic stem cell and solid organ transplantation. *Transfus Apher Sci*. 35: 59-69.
- [16] Mendel I. (2006). Base Immunologique de la trensfusion. *Etablissement Froncois dy Sang alsace Strasbourg*. PP: 1-19.
- [17] الزرروق مصباح السويسي وعتيق العربي. (1990). مقدمة في علم المناعة البيطرية. مجمع الفاتح للجامعات. ص: 112.

[18] **Male P, Lydyard, Carlo E and Grossi. (2002).** cellules, Tissues et Organes du Système Immunitaire. In: Immunologie (Roitt, Prostof and Male). *De Boeck*. PP: 21-22.

[19] **هالة خالد عرار. (2008).** علوم الأحياء. الجهاز الدوري، الجهاز اللمفاوي، الهيموغلوبين والميوغلوبين. دار صفاء للنشر. ص: 116.

[20] **دونالد إم و يرجون شيورات. (1995).** علم المناعة. النشر العلمي و المطابع-جامعة الملك سعود. ص:

132

[21] **Parham P. (2003).** Le System Immunitaire. *De Boeck*. PP: 1-13.

[22] **Rabhi H.** Manual d'immunologie. *Office de la publication universitaire*. 3rd ed. PP: 1-115.

[23] **Male JJ, Champion B and cooke A. (1988).** Immunité : le système immunitaire et sa régulation. *Medsa/Mc Grow-Hill*. PP: 1-110.

[24] **Batch J and Chatenoud L. (2008).** Immunologie. *médecine-sciences Flammarion*. PP:1-18.

[25] **Morrison SJ, Uchida N and Weissman IL. (1995).** The biology of hematopoietic stem cell. *Annu Rev cell Dev Biol*. PP: 35-71.

[26] **Seder RA and R Ahmed. (2003).** Similaritiesb and differencesin CD4+ and CD8+ effector and memory T cell generation. *Nat Immunol*. 4: 835-842.

[27] **Polic B, Kunkel D, Scheffold A and Rajewsky K. (2001).** How alpha beta T cells deal with induced TCR alpha ablation. *Natl Acad Sci U S A*. 98: 8744-8749.

[28] **Bernai C. (2004).** Thèse de doctorat. signalisation du récepteur des lymphocytes (TCR) dans le thymus-interaction entre différentes voies MAPK (mitogène activates, protein kinase) et regulation par ladénosine. *Faculté de médecine université Laval Québec*. PP: 1-12.

[29] **Demotte N. (2008).** Thèse de doctorat . L'anergie des Lymphocytes T infiltrant les tumeurs est réversible: Influence de la localisation du récepteur T rapport au Co-récepteur CD8. *Unité De Génétique Cellulaire Institut De Duve*. PP:1-35.

[30] **Sarrabayrouse G. (2007).** Rôle régulateur des protéines Rho dans la réponse Immune anti-mélanome. *L'université de Toulouse*. PP: 3-25.

- [31] **Pezzuito A. (2000).** Atlase de poche d'immunologie. *Médecine- sciences. Flarmmation.* PP: 10-285.
- [32] **Bouet F et Catros V. (2004).** Réponse immunitaire antitumorale: nouvelles perspectives dans le traitement du carcinome à cellules rénales. *Revue générale.* 62: 257-268.
- [33] **Jian-Quing MI. (2005).** Génération et mécanismes d'action anti-tumorale d'effecteurs lymphocytaires T CD4+ dans les lymphomes B malins. *Université Joseph Fourier – Grenoble.* PP: 15-43.
- [34] **Lenschow D, Walunas TL et Bluestone J. (1996).** CD28/b7 system of T cell costimulation. *Annu. Rev Immunol.* 14: 233-258.
- [35] **Green J, Noel P et Sperling A. (1994).** Absence of B7-dependent responses in CD28-deficient mice *Immunity.* 1: 501-508
- [36] **Wells A, Gudmundsdottir H et Turka L. (1997).** Following the fate of individual T cells throughout activation and clonal expansion, signals from T cell receptor and CD28 differentially regulate the induction and duration of a proliferative response. *J Clin Invest.* 100: 3173-3183.
- [37] **Shahinian A, Pfeffer K et Lee K. (1993).** Differential T cell costimulatory requirements in CD28-deficient mice. *J Immunol.* 261: 609-612.
- [38] **Schwartz RH. (1992).** Costimulation of T lymphocytes: the role of CD28, CTLA-4 and B7/BB1 in interleukin-2 production and immunotherapy. *Cell.* 71: 1065-1068.
- [39] **Acuto O. and Michel F. (2003).** CD28-mediated co-stimulation: a quantitative support for TCR signalling. *Nat Rev Immunol.* 3: 939-951.
- [40] **Chambers C, Kuhns M et Egen J. (2001).** CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Annu Rev Immunol.* 19: 565-594.
- [41] **Waithman. (2007).** Skin-derived dendritic cells can mediate deletional tolerance of class I-restricted self-reactive T cells. *J Immunol.* 179: 4535.

- [42] **Curtsinger. (2003).** CD8 T cell clonal expansion and development of effector function require prolonged exposure to antigen, costimulation and signal 3 cytokine. *J Immunol.* 171: 5165-5171.
- [43] **Mescher. (2007).** Molecular basis for checkpoints in the CD8 T cell response: tolerance versus activation. *Semin Immunol.* 19: 153-161
- [44] **Parham P. (2008).** Immunobiology. *Garkand science.* PP:1-96.
- [45] **Sperling AI, Sedy JR, Manjunath N, Kupfer A, Ardman B and Burkhardt JK. (1998).** TCR signaling induces selective exclusion of CD43 from the T cell-antigen-presenting cell contact site. *J Immunol.* 161: 6459-6462.
- [46] **Johnson KG, Bromley SK, Dustin ML and Thomas ML. (2000).** A supramolecular basis for CD45 tyrosine phosphatase regulation in sustained T cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 10138-10143.
- [47] **Graf B, Bushnell T and Miller J. (2007).** LFA-1-mediated T cell costimulation through increased localization of TCR/class II complexes to the central supramolecular activation cluster and exclusion of CD45 from the immunological synapse. *J Immunol* 179: 1616-1624.
- [48] **Pilon C. (2009).** thèses de doctorat. Analyse de la réponse allogénique chez le porc: orientation de la réponse lymphocytaire T effectrice par les cellules dendritiques et étude de régulation de la réponse immune. *Université François – Rabelais de Tours.* PP:1-58.
- [49] **Ueno H, Kelechevsky E, Morita J and Cunningham AL. (2003).** The role of dendritic cell c-type lectin receptors in HIV pathogenesis. *Leukoc Biol.* PP: 708-710.
- [50] **Hsieh CS, Macatonia SE, Tripp, CS, Wolf SF and O'Garra A. (1993).** Development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. *Science.* PP: 5107-5109.
- [51] **Parronchi P, De Carli, M, Manetti R, Simonelli C and Sampognaro S. (1992).** IL-4 and IFN (alpha and gamma) exert opposite regulatory effects on the development of cytolytic potential by Th1 or Th2 human T cell clones. *J Immunol.* 9: 2977-2983.

- [52] **Abbas AK, Murphy, KM and Sher A. (1996).** Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 6603: 787-793.
- [53] **O'Garra A. (1998).** Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity*. 3: 275-283.
- [54] **Murphy KM and Reiner SL. (2002).** The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol*.12: 933-944.
- [55] **Romagnani S. (2000).** The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy ClinImmunol*. 3: 399-408.
- [56] **Weaver CT and Hatton RD. (2009).** Interplay between Th17 and Regcell lineages: evolutionary perspective. *Nat Rev Immunol* . PP: 883-889.
- [57] **WU Y, BORDE M, Heissmeyer V, Feuerer M, Lapan AD, Stroud JC, Bates DL, Guol, Hana, Ziegler SF, Mathis D, Benoist C, Chen L and Rao A. (2006).** FOXP3 controls regulatory T cell function through cooperation with NFAT. *Cell*. 126: 375-387.
- [58] **Baecher-Allan C, Wolf E and Hafler DA. (2005).** Functional analysis of highly defined, FACS-isolated populations of human regulatory CD4+ CD25+ T cells. *Clin Immunol*. 115: 10-18.
- [59] **Boissonnas A, Fetler L, Zeelenberg IS, Hugues S and Amigorena S. (2007).** In vivo imaging of cytotoxicT cell infiltration and elimination of a solid tumor. *J ExpMed*. PP: 345-356.
- [60] **Dunn GP, Koebel CM and Schreiber RD. (2006).** Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol*. PP: 836-846.
- [61] **Bevan MJ. (2004).** Helping the CD8(+) T-cell response. *Nat Rev Immunol*. PP: 595-602.
- [62] **Ramirer J, Lukin K and Hagman J. (2010).** From hematopoietic progenitors to B cells: mechanisms of lineage restriction and commitment. *Curropinimmunol*. PP: 177-184.
- [63] **kheirallah S. (2010).** Thèse du doctorat: Implication de la signalisation de BCR dans le ciblage thérapeutique des lymphomes folliculaire. *Université de toulouse III- Paul Sabastier*. PP: 1-19.

- [64] **Simis GP, Ettinger R, Shirotay, Yarboro CH, Illei G and Lipsky. (2005).** Identification and characterization of circulating human transitional B cells. *Blood*. PP: 4390-4398.
- [65] **Allmani D and Pillais. (2008).** Peripheral B cell Subsets. *Curropinimmunol*. PP: 149-157.
- [66] **Alugupalli KR , Leong JT, WoodlandRT, Muramtsu M, Houjo Tand Gerstein RT. (2004).** Lymphocyte confer T cell- independent. *long-lasting Immunity*. PP: 379-390.
- [67] **Muramatsu M, Kinoshitak K, Fagarasans, Yamada S, SchinkiaY and Honjoi. (2000).** Class Switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidinediaminase (ATD), a potential RNA editing enzyme. *cell*. PP: 553-563.
- [68] **Vole AM and Schroeder HW. (2010).** Clinical consequences of defects in B-cell development J Allergy. *ClinImmunol*. PP: 778-787.
- [69] **Franklin EC.** Immunoglobulins. In: Textbook of immunopathology (MIESHER PA, MÜLLER-EBERHARD HJ). 2nd ed. *GRÜNE & SRATTON*. 31: 540-554.
- [70] **Hombach J, Leclercq L, Radbruch A. Rajewsky K and Reth M. (1988).** A novel 34-kd protein co-isolated with the IgM molecule in surface IgM expressing cells. *Embo J*. 7: 3451-3461.
- [71] **Roitt IM. (1990).** Les molécules qui reconnaissent l'antigène In: Immunologie. *Pradel*. PP: 31-68.
- [72] **Kindt TJ , Goldsby RA , and Osborne BA. (2008).** IMMUNOLOGIE. Le cours de Janis KUBY. 6th ed. *DUNOD*. PP: 627-631.
- [73] **Parham P. (2003).** LE SYSTEME IMMUNITAIRE. *DE BOECK*. PP: 1-13.
- [74] **Klotman ME and Chang TL. (2006).** Defensins in innate antiviral immunity. *Nat REV Immunol*. 6: 447-456.
- [75] **Cook DN, Proser DM and Froster R . (2000).** CCR6 mediates dendritic cell localization ,lymphocyte homeostasis and immune response in mucosal tissue *.IMMUNITY*. 12: 495-503
- [76] **POLI G, Orenstein MJ, Kinter A, Folks TM and Fauci AS. (1989).** Interferon alpha in chronically infected cell lines . *Science*. 244: 575-577.

- [77] **Bironc A and Brossay L. (2001).** NKcells and NKTcells in innate defense against viral infections. *Curr OPIN IMMUNOL.* 13: 458- 464.
- [78] **Fauci AS, Mavilio D and Kottlil S. (2005).** NK cells in HIV infection: paradigm for protection or targets for ambush. *NAT REV IMMUNOL.* 5: 835- 843.
- [79] **Alfano M and POLI G . (2005).** Role of cytokines and chemokines in the regulation of innate immunity and HIV infection. *MOL IMMUNOL.* 42: 161-182.
- [80] **Servet G, Zitvogel and Hosmalin A . (2002).** Dendritic Cells in innate immune response against HIV. *Curr Mol Med.* 2: 739-756.
- [81] **Stebbing J, Patterson S A and Gotch F. (2003).** New in sights into the immunology and evolution of HIV. *Cell Res.*13: 1-7.
- [82] **Cavaillo JM. (1996).** Inflammation d'origine bactérienne. *Revue française d'Allergologie.* 36: 914-924.
- [83] **Tilg H, Dinarello CA and Mier JW. (1997).** anti-inflammatory and immune suppressive mediators. *Immunology Today.* 18: 428-432.
- [84] **Merlo E. (2003).** Thèse de Doctorat. Modulation de la production des cytokines par l'environnement social et susceptibilité aux infections. *Institut Nationale Agronomique Paris-GRIGNON.* PP:1-22.
- [85] **Lopes CT, Foote J and Kearney JF. (2005).** Marginal zone B cells in lymphocyte activation and regulation. *Curr Opin Immunol.* 17: 244-250.
- [86] **Lopez MR and Moser M. (2001).** Dendritic cell subsets and the regulation of Th1/Th2 responses. *Seminars in Immunology.* 13: 275-282.
- [87] **Sylvain A. (2010).** Thèse de Doctorat. Etude physiologique de la réponse immunitaire au cours de la thrombopenie immunologique . *Universite de BOURGOGNE .UFR des science s de la vie,terre et envirenment.* PP: 1-48.
- [88] **Collison LW, Workman CJ and Kuo TT. (2007).** The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature.* 450: 566-569.

- [89] Shevach EM. (2009). Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity*. 30: 636-645.
- [90] Ozaki K and Leonard W J. (2002). Cytokine and cytokine receptor pleiotropy and redundancy. *J Biol Chem*, 277:29355-29358.
- [91] Mikolajczak J. (2005). Extraction de signatures complexes pour la découverte de nouveaux membres dans des familles de protéines connues. PhDthesis, école doctorale Chimie-Biologie.
- [92] van Dam H and Castellazzi M. (2001). Distinct roles of jun : Fos and jun: Atf dimers in oncogenesis. *Oncogene*.20: 2453-2464.
- [93] Lin W. and Karin M. (2007). A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest*.117: 1175-1183.
- [94] Vicenzi E. Biswas P. Mengozzi M and Poli G. (2008). Role of proinflammatory cytokines and beta-chemokines in controlling hiv replication. *J Leukoc Biol*. 62: 34-40.

Réaliser par : ❖ Boukhedena Hanane ❖ Boulassel Meriem	Thème : الرسائل البيوكيميائية للخلايا اللمفاوية و علاقتها بالإستجابة المناعية	Date de soutenance : Le : 30 /06/2013
<p style="text-align: center;">ملخص</p> <p>الهدف من انجاز هذا المذكورة دراسة جانب مهم من جهاز المناعة يخص الإستجابة المناعية من طرف الخلايا البائية و الخلايا التائية.</p> <p>تشتمل الدراسة على عنصرين مهمين الأول تطور الخلية التائية و البائية و تحديد وظائفها، حيث وجد أن كلا النوعين ينشأن في نخاع العظام أين تكمل الخلايا البائية نضجها و تمايزها إلى خلايا بائية ناضجة.</p> <p>أما بالنسبة للخلايا التائية فتغادره نحو الغدة التيموسية أين يتم نضجها و تمايزها إلى خلايا فعالة TCD_4^+ و TCD_8^+.</p> <p>أما العنصر الأخر فيتمثل في الرسائل الكيميائية (السيتوكينات) و المحددة لنوع استجابة هذه الخلايا.</p> <p>الكلمات المفتاحية: الجهاز المناعي، الخلايا اللمفاوية البائية و التائية، السيتوكينات، الإستجابة المناعية.</p>		
<p style="text-align: center;">Résumé</p> <p>Le but de ce mémoire est d'étudier un aspect important du système immunitaire et précisément la réponse immunitaire des lymphocytes T et B. Cette étude renferme deux élément principaux: le premier est l'ontogenèse des lymphocytes T et B et leur fonction, savons que les deux cellules naissent dans la moelle osseuse où les Lc B subissent leur différenciation en Lc B matures. Tandis que les lymphocytes T quittent la moelle osseuse vers le thymus où ils continuent leur maturation et différenciation en $TCD4^+$ et $TCD8^+$ effectrices. Le deuxième élément renferme les cytokines des lymphocytes T et B qui déterminent le type de la réponse immunitaire.</p> <p>Les mots clé : le système immunitaire, les lymphocytes B et T, les cytokines, la réponse immunitaire.</p>		
<p style="text-align: center;">Abstract</p> <p>The aim of this work is the study of an important aspect of immune system and particularly the immune response of lymphocytes T and B. This study contains two main elements: the first is development of lymphocytes T and B and their function. These two cells were born in the bone marrow where the lymphocytes B undergo their maturation and differentiation to mature lymphocytes B. while, the lymphocytes T leaves the bone marrow to the thymus where they continue their maturation and differentiation to $TCD4^+$ and $TCD8^+$ effectors. The second element contains biochemical messengers (cytokines) of lymphocytes T and B that determine the type of immune response.</p> <p>Key words: immune system, lymphocytes B and T, cytokines, immune response.</p>		
<p style="text-align: center;">Encadré par: Mr.Handis M^{lle} Bensam M^{me} boutenoune</p>		