

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et la Recherche Scientifique

Université de Jijel

Faculté des Sciences Exactes Et Sciences
de La Nature Et de La Vie

Département de Biologie Moléculaire Et
Cellulaire



جامعة جيجل
كلية علوم الطبيعة والحياة
المكتبة
رقم الجرد : 1800

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

مذكرة نهاية الدراسة للحصول على شهادة الدراسات العليا في
علم الأحياء
تخصص : بيوكيمياء
بغوان

التمايز الغشائي للخلايا اللمفاوية (T وB) وعلاقته بالتمايز الوظيفي المناعي

من إعداد الطالب :

منار يزيد



أعضاء لجنة التحكيم :

الأستاذة المناقشة / شربال أسماء

الأستاذ المشرف / حنديس محمد الصادق



السنة الجامعية 2011 / 2012

- 12Lymphocytes T mémoires ذات الذاكرة للخلايا التائية د -
- 12 Lymphocytes B اللمفاوية البائية III-2- -
- 12Plasmocytes الخلايا البلازمية ا -
- 12 Lymphocytes B mémoires ذات الذاكرة ب- الخلايا البائية
- 12 Natural killer الخلايا الطبيعية القاتلة III-3- -

الفصل الثاني : التمايز الغشائي عند اللمفاوية البائية و التائية

- 14 التمايز الغشائي عند اللمفاوية البائية. I -
- 14 B - cell receptor (BCR) مستقبل الخلية البائية I-1 -
- 15 CD 19 جزئية الـ I - 2 -
- 16 (مستقبل المتممة - 2) CD21 أو CR2 جزئية الـ I - 3 -
- 16 CD22 جزئية الـ I - 4 -
- 17 CD40 جزئية الـ I - 5 -
- 17 (FcγIIRB) CD32 جزئية الـ I - 6 -
- 18 CD72 جزئية الـ I - 7 -
- 18 التمايز الغشائي عند اللمفاوية التائية. II -
- 18 T - cell receptor (TCR) مستقبل الخلية البائية II-1 -
- 19 CD 3 جزئية الـ II - 2 -
- 20 CD 8 جزئية الـ II - 3 -
- 20 CD 4 جزئية الـ II - 4 -
- 22 CD 7 جزئية الـ II - 5 -
- 22 CD 28 جزئية الـ II - 6 -
- 22 interleukin 2 receptor (IL-2R) جزئية الـ II - 7 -
- 24 CD 45 جزئية الـ II - 8 -
- 25 CD 40 L جزئية الـ II - 9 -
- 25 (protéine - 4 - associée au lymphocyte) CTLA-4 جزئية الـ II - 10 -

- 25 11-II - جزيئة معقد التوافق النسيجي الكبير
- 26 11-II -1- جزيئة الـ CMH1
- 26 11-II - 2- جزيئة الـ CMH2

الفصل الثالث :علاقة التمايز الغشائي بالوظيفة

- 28I- دور الخلايا البائية
- 28I-1 - دور الخلايا البلازمية
- 28I-1-1 - الجسم المضاد
- 28..... أ - تعريف
- 28 ب - التركيب الأساسي للجسم المضاد
- 29 ج - أنواع الجلوبيولينات المناعية
- 30 د - الأساس الوراثي والجزئي لأليات التنوع في إنتاج الأجسام المضادة
- 31 ر - آلية التحول في تخليق نمط السلسلة الثقيلة
- 32 I-2 - دور الخلية البائية ذات الذاكرة
- 32II- دور الخلايا التائية
- 33 1 - دور الخلايا للمفاوية المساعدة التائية TH أو TCD4⁺
- 33 1-1 - دور الخلايا للمفاوية المساعدة TH 1 TH 2
- 34 1-2 - دور الخلايا للمفاوية المساعدة TH17
- 35 2- دور الخلية التائية TCD4⁺ المنظمة
- 36 3 - دور الخلايا التائية السامة للخلايا
- 36 3-1 - دور الخلايا السامة للخلايا TCD8⁺
- 37 3-2 - دور الخلايا السامة للخلايا TCD4⁺
- 38 4 - دور الخلية التائية ذات الذاكرة
- 39..... الخلاصة

قائمة الجداول

- جدول 01 : مكونات الأساسية للخلية الشجرية والبالعات الوحيدة النواة و الخلية البدئية08
- جدول 02 : مكونات الأساسية للخلية المعتدلة و الخلية القاعدية و الخلية الحمضية10
- جدول 03 : مكونات الأساسية للخلية التائية و الخلية البائية و الخلية القاتلة الطبيعية13
- جدول 04 : أنواع الأجسام المضادة28

قائمة الأشكال

- شكل 01 : مقطع في الغدة التيموسية.....03
- شكل 02 : مكونات العقدة المفاوية.....05
- شكل 03 : مكونات الطحال.....06
- شكل 04 : مستقبل الخلية البائية.....15
- شكل 05 : مساعدات المستقبل الموجودة على سطح الخلية البائية.....16
- شكل 06 : مستقبل الخلية التائية.....19
- شكل 07 : مساعدات المستقبل الموجودة على سطح الخلية التائية.....21
- شكل 08 : بنية مستقبل السيتوكينات (IL-2R) وطريقة نقله للإشارة.....23
- شكل 09 : جزيئة معقد التوافق النسيجي الكبير بنوعيه.....26
- شكل 10 : البنية الأساسية للجسم المضاد.....28
- شكل 11 : تنشيط الخلية البائية.....30
- شكل 12 : آلية التحول في تخليق نمط السلسلة الثقيلة عند الجلوبيولينات المناعية.....31
- شكل 13 : تنشيط الخلية التائية.....33
- شكل 14 : مختلف الخلايا التائية المساعدة و إفرازاتها السيتوكينية.....34
- شكل 15 : وظيفة الخلية التائية $TCD8^+$ السامة للخلايا الهدف.....36
- شكل 16 : وظيفة الخلية التائية $TCD4^+$ السامة للخلايا الهدف.....37

قائمة الاختصارات

- ARNm: acide ribonucléique messenger
AP-1: activating protein 1
ALL : Leucémies lymphocytaires aigues
ADCC: Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity
BCR: B cell receptor
BLNK: B-cell linker protein
CD: cluster of differentiation
CSFs : Stimulating Factors Colony
CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité
CDR: Complementarity Determining Regions
CR2: complement receptor 2
C: Constant
CLIP: Class II associated Invariant Peptide
CH: constant Heavy
CL : constant Light
D: diversity
CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
DAG: diacylglyceride
DNA : deoxyribonucleic acid
EBV: Epstein-Barr virus
FC: Fragment Cristallizable
Fab: fragment with antigen specific binding
Fas: Fatty Acid Synthas
IP3: inositol triphosphate
IL-2R: interleukin 2 receptor
ITIM: Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif
ITAM: Immunoreceptor tyrosine-based activation motifs
IL- : interleukin
GM-CSF : Granulocyte- Macrophage Colony-Stimulating Factor
J: joining
LFA -3 : Lymphocyte function-associated antigen-3
LT: lymphotoxin
LPS: lipopolysaccharide
LCK: Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase

NK : Natural killer
NFAT: nuclear factor of activated T
NFkB: nuclear factor-kappa B
PTK : protéine Tyrosine Kinase
PTK-SCR : PTK-short consensus repeat
plyc2: phospholipase Cy2
PIP2: phosphatidylinositol 4,5- biphosphate
Pk : Protein Kinase
PKC: Protein Kinase C
PI-3K :Phosphatidylinositol-3 kinase
SHp -1 : SH2 domain-containing Phosphatase 1
TCR: T cell receptor
 β m2 : β 2- macroglobuline
ZAP70: Zeta-chain-associated protein kinase 70
JAK : Janus kinase
STAT5: signal transducers and activators of transccip tion
PTP: protéine tyrosine phosphatase
RAG: Recombination Activating Genes
SCID: severe-combined immunodeficiency
TRAP: TNF-R Associated Factors
TNF- B: Tumor Necrosis Factor-B
THP : T.Helper Precurrence
TH : T- Helper
TGF- B: transforming growth factor-B
TAP: transporters associated with antigen - processing
VL : Variable Light
VLA -4 : Antigène d'apparition très tardive / Very Late Antigen
VH : Variable Heavy
V: Variable

مقدمة

مقدمة :

بالرغم من الإعتداءات المكثفة والمستمرة للكائنات المجهرية الممرضة على عضوية الإنسان و حتى الحيوان ، إلا أنها تبدي مقاومة مدهشة إتجاه هذه الكائنات الممرضة ، وبتعبير آخر أي غزو من طرف العضيات المجهرية وحدث ضرر على مستوى الأنسجة عن طريق عوامل كيميائية أو فيزيائية سوف يثير تفاعلا كيميائيا يتم بتدخل عدة عناصر تندرج تحت اسم الجهاز المناعي الذي يقوم بالقضاء على الغازي والحفاظ على تكامل العضوية . [6] .

من هذا المنطلق يعد الجهاز المناعي آلية مهمة في حياة الإنسان لكونه عامل يحقق له الأمن الصحي الذي هو عنوان جانب كبير من الإستقرار والطمأنينة في الحياة وفي المقابل نجد فشل الجهاز المناعي وتفوق العضيات الممرضة يجعل الإنسان في حالة يرثى لها من الصحة ويصبح عرضة لأي جسم غريب مهما كان تأثيره وهكذا يعتبر الجهاز المناعي وصحة الفرد جزءان لا يتجزآن . أحسن مثال على أهمية الجهاز المناعي في هذه الحياة ما تعانيه البشرية في هذا الزمان من أمراض خطيرة كانت سببا في ضعف الجهاز المناعي منها مرض فقدان المناعة المكتسبة وهو عبارة عن فيروس القصور المناعي البشري (VIH) الذي يثبت على المستقبل CD4 بواسطة البروتين gp120 للخلية التائية المساعدة ، يعمل على تدمير هذه الخلايا عن طريق جعلها غريبة عن الجهاز المناعي وتحرير بروتين ال gp120 الذي ينتقل في الدم فيثبت على مستقبلات CD4 للخلايا التائية المساعدة الأخرى ، فتستهدف بدورها من طرف الجهاز المناعي ، غير أن هذا الضرر لا يتوقف عند الخلية التائية بل يصل إلى الخلايا الأخرى عن طريق إرتباط الخلية المساعدة مع الخلايا المناعية الأخرى مما يؤدي إلى ملتحات كبيرة تموت بسرعة .

إن التعرف على الجهاز المناعي أمر ضروري لذلك يهدف بحثنا هذا إلى دراسة جانب مهم منه لكونه واسع ولا يمكن الإحاطة به كلية ، إشملت هذه الدراسة على التمايز الغشائي و السيتوبلازمي الوظيفي للخلية التائية والبائية قصد معرفة كيفية الإرتباط مع الجسيمات الغريبة ومعرفة المناهج السيتوبلازمية المنشطة الناتجة عن هذا الإرتباط والمؤدية إلى إستجابة الخلايا المناعية (البائية والتائية) من أجل تحسين أداء الجهاز المناعي في الحالات المرضية .

لتحقيق هذه الأهداف قمنا بإعداد دراسة نظرية تتضمن مكونات الجهاز المناعي من حيث الأعضاء والخلايا مرورا بالكتل الغشائية للخلية البائية والتائية مع تحديد بنيتها و وظيفتها، ثم الوظيفة التي تقوم بها هذه الخلايا.

الفصل الأول :

الجهاز المناعي

I - تعريف الجهاز المناعي Le système immunitaire :

الجهاز المناعي جهاز وظيفي يتكون من بلايين عديدة من الخلايا المفاوية والتي توجد في الأعضاء المفاوية مثل الطحال و الغدة التيموسية و العقد المفاوية واللوزتان. وهذه الخلايا تقاوم الأجسام الغريبة التي تهاجم جسم الإنسان أو الحيوان ، لذلك فالجهاز المناعي يعتبر آلة هامة من آليات ثبات الاتزان الداخلى (mécanisme homéostatique) في الجسم حيث يقاوم الأجسام الغريبة و الميكروبات التي استطاعت أن تخترق الجسم ، وبالتالي فالجهاز المناعي له وظيفة رئيسية وهي التعرف على ما هو غريب عن الجسم ثم القضاء عليه [1].

II - الأعضاء المفاوية المركزية و الثانوية :**II-1 - الأعضاء المفاوية المركزية :**

يطلق على الأعضاء التي تقوم بتنظيم تكوين و تمايز الخلايا المفاوية بأنها أعضاء لمفاوية مركزية حيث تشتمل على الغدة التيموسية التي توجد بكل من الثدييات و الطيور و جراب فبريسوس الذي يوجد في الطيور فقط . و كذلك نخاع العظام . تنشأ الغدة التيموسية من الجيوب البلعومية الثالثة و الرابعة بينما يتطور الجراب من الإتصال البشري - المذرقى ، ولهذا السبب يتألف كل عضو من كتلة من خلايا ظهارية . تهاجر الخلايا الجذعية المفاوية التي تكونت في كيس المح و في الكبد الجنينية ثم في نخاع العظام إلى هذه الأعضاء عن طريق تيار الدم و هي الأعضاء التي يتم فيها مشاهدة أول خلايا لمفاوية يمكن تمييزها في الجنين [2].

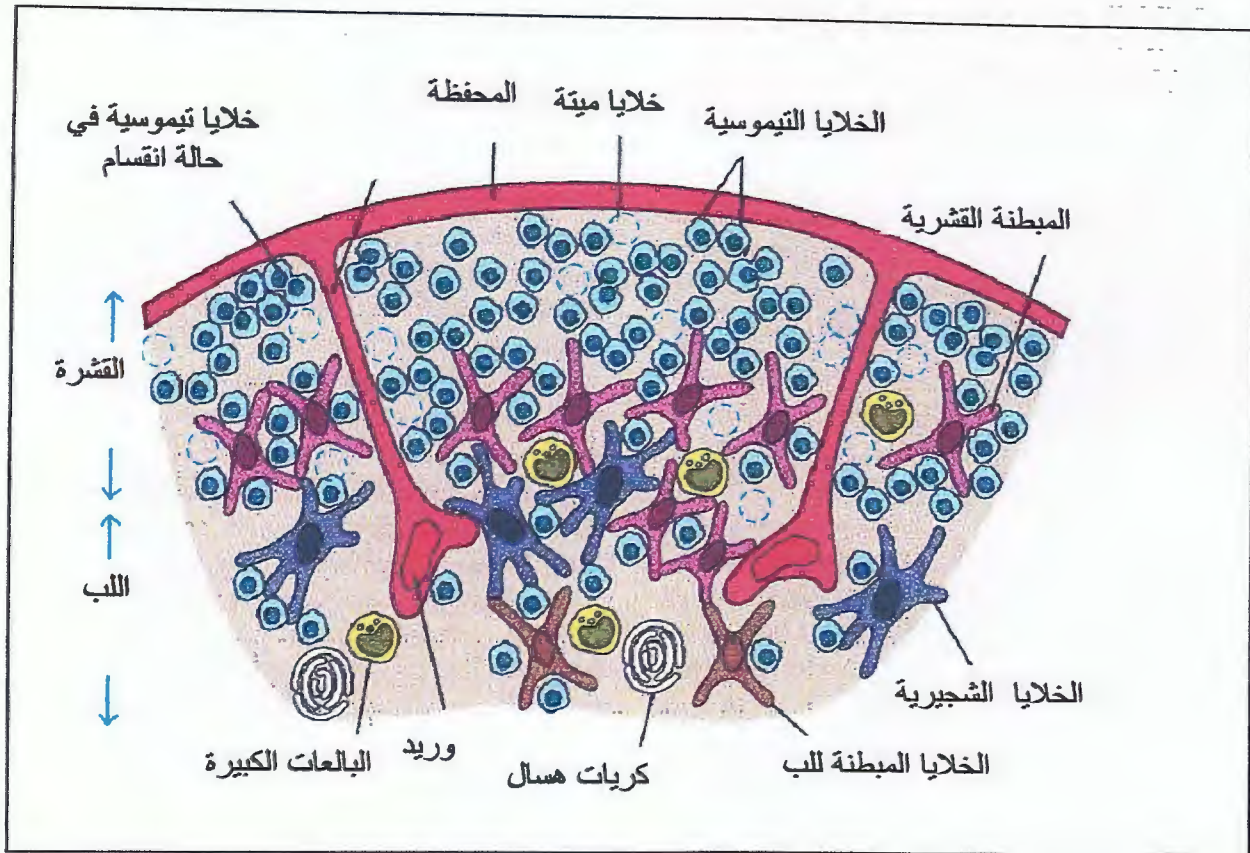
II-1-1 - الغدة التيموسية Thymus :

في الإنسان البالغ تقع هذه الغدة في منطقة الصدر تحت القص (Sternum) حيث تنمو بشكل كبير يتناسب مع نمو الجسم بعد الولادة مباشرة ، إلا أنها تبدأ بالإنكماش بعد سن البلوغ ، إذ يبدأ النسيج الدهني باختراقها. تحاط الغدة التيموسية بمحفظة (Capsule) من النسيج الضام يحتوي على ألياف كولاجين وخلايا ليفية ، إضافة إلى أوعية دموية تدخل المحفظة وتتفرع معها داخل الغدة لتكون حواجز تقسم جسم الغدة إلى فصيصات. أما القشرة تتكون من ثلاثة أنواع من الخلايا هي المفاوية النائية بأعداد كبيرة وعدد قليل من الخلايا الطلائية الشبكية (Cellule épithéliale réticulé) ، و بعض البالعات الكبيرة ، وهذا ما يساعدها في تكوين شبكة داخل الغدة التيموسية (شكل 01).

أما فيما يخص لب الغدة التيموسية فإنه يحتوي على عدد كبير من الخلايا الطلائية الشبكية إضافة إلى نسبة قليلة (5%) من خلايا لمفاوية أصغر من تلك الموجودة في القشرة و يسبب هذا التركيب الخلوي صبغ لب فصيصات الغدة التيموسية بلون فاتح .

تدخل الشرايين الغدة مارة بالمحفظة وهناك تتفرع مع فواصل المحفظة حتى تصل إلى عمق الغدة و تخرج الشرايين من الفواصل لتخترق لب الغدة التيموسية وتصل إلى المنطقة الواقعة بين القشرة والللب [3].





شكل 01 : مقطع في الغدة التيموسية [8].

2-1-II - نخاع العظام Moelle osseuse :

خلال الحياة الجنينية تتم عملية تكوين الدم Hématopoïèse بصورة بدائية في جزر دموية ثم على مستوى كل من الكبد و الطحال ، غير أن هذه الوظيفة سرعان ما تتحول تدريجيا لتصبح من اختصاص نخاع العظام وخاصة نخاع العظام المسطحة.

مصدر كل خلايا الدم خلية جذعية مشتركة تمر بطرق تمايز خاصة من هذه الخلايا Erythroïde , Monocyte , Granulocytes , Megakaryocytiques . تنبه عمليات تضاعف وتمايز الخلايا البدئية في نخاع العظم بواسطة السيتوكينات ؛ معظمها يعرف بالعوامل المنبهة للمجموعات الخلية ، Stimulating Colony Factors CSFs و يكشف على هذه الأخيرة مخبريا باستغلال قدرتها على تنبيه نمو و تطور مجموعات الخلايا البيضاء المأخوذة من نخاع العظام . تفرز هذه العوامل داخل الخلايا اللحمية Stromale Cellules والبالعات الكبيرة ، إضافة إلى الخلايا اللمفاوية التائية المنبهة بالأنتيجين.

يعرف القليل عن طبيعة الآليات المتحكمة في تمايز الخلية الجذعية إلى إحدى طرق التمايز المذكورة أعلاه. كما يحتوي نخاع العظام على الخلايا البائية الناضجة والتي تطورت من خلية بدئية Progéniture و عدة خلايا بلازمية منتجة للأجسام المضادة و التي تطورت في المراكز اللمفاوية المحيطة نتيجة لتنبيه الخلايا اللمفاوية البائية بمولد الضد ، ثم تكون قد هاجرت إلى النخاع . أما نضج الخلايا التائية فيتم في غدة التيموس [4] .

II-1-3 - جراب فبريسوس :

جراب فبريسوس هو عضو ظاهري لمفاوي يوجد في الطيور و لكن لا يوجد في الثدييات، يتألف الجراب - مثل التوتة - من خلايا لمفاوية تنتشر في نسيج ظاهري ، يبطن هذا النسيج الظاهري كيس مجوف تصله قناة بالمزرق ، يمتد في داخل هذا الكيس ثنايا كبيرة من ظهاره نحو التجويف وينتشر في هذه الثنايا بصيالات من الخلايا للمفاوية ، تنقسم كل بصيلة لمفاوية إلى قشرة و نخاع ، تحتوي القشرة على خلايا لمفاوية وخلايا بلازمية وخلايا بلعمية يوجد عند الاتصال القشري - نخاعي - غشاء قاعدي و شبكة شعرية بداخلها خلايا ظاهرية . ويظهر في هذه الخلايا الظاهرية النخاعية أشكال كثيرة من مراحل الانقسام الخيطي mitotique ، أما ناحية مركز النخاع فيبدو أنه قد حل محلها أرومة لمفية و خلايا لمفاوية لدرجة يمكن أن تظهر فيها البصيلة مكونة من خلايا لمفاوية فقط .

يتمثل دور الجراب في تمايز الخلايا البائية المؤرزة للأجسام المضادة ، إلى جانب ذلك يؤدي الجراب وظيفة أخرى كعضو لمفاوي ثانوي ، أي يمكنه حجز المستضد كما يتولى صنع بعض الأجسام المضادة [3] .

II-2-2 - الأعضاء للمفاوية الثانوية :

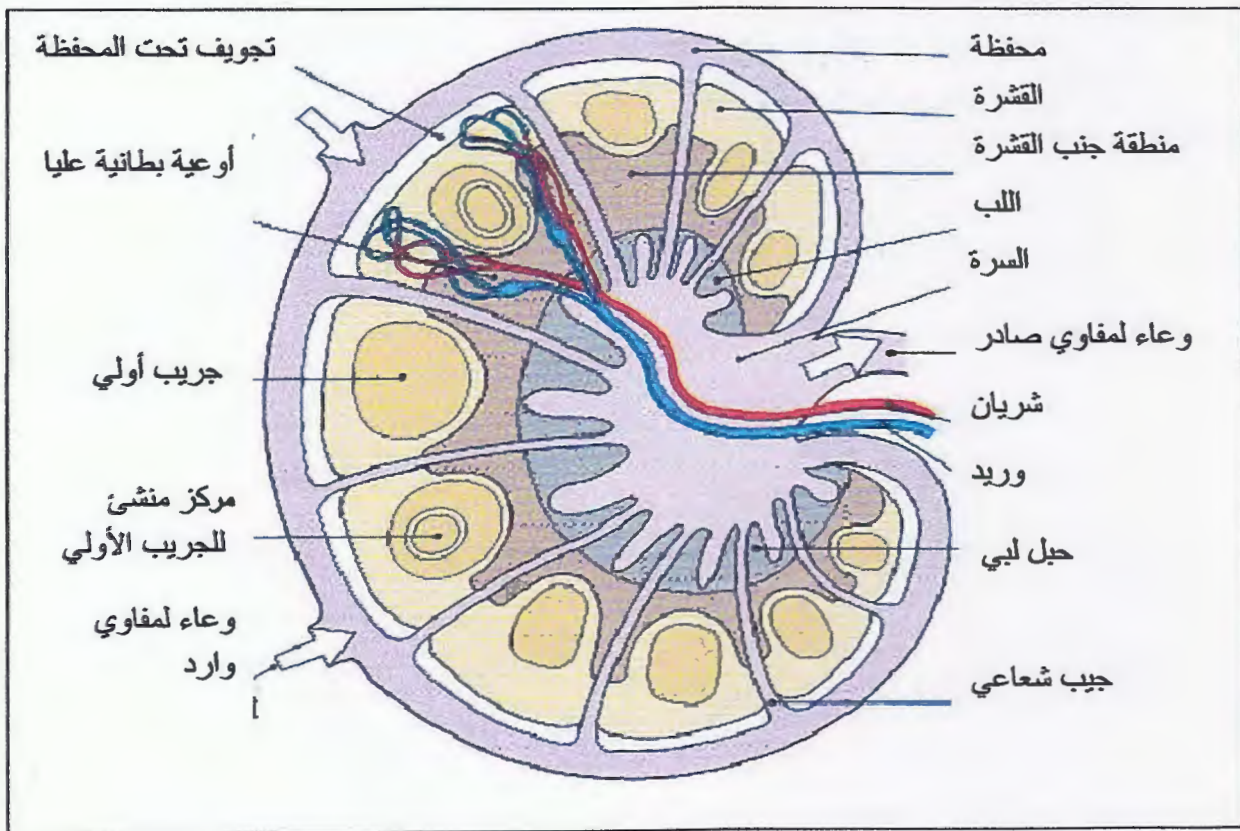
تخلق الأعضاء للمفاوية الثانوية بيئة يمكن فيها للخلايا للمفاوية أن تتفاعل مع بعضها ومع الأنتيجين وبعد ذلك تنتشر الخلايا الفعالة Effecteur والمركبات المتولدة . تشمل الأعضاء للمفاوية الثانوية على العقد للمفاوية والطحال والنسيج للمفاوي المرتبط بالأغشية المخاطية ، مثل الطخات باير Plaques de peyer في المعى و اللوزتان Amygdale . ولهذه الأعضاء تركيب مميز يرتبط بالوظيفة التي تؤديها مع وجود مساحات تتكون أساسا من الخلايا للمفاوية البائية و الخلايا للمفاوية التائية [5].

II-2-1 - العقد للمفاوية Gonglions Lymphatiques :

العقد للمفاوية هي أعضاء لمفاوية مستديرة ، عدسية الشكل ، ذات لون أبيض يتراوح طولها بين 1 إلى 25 ملم كما يتراوح عددها في كل عضوية ما بين 400 إلى 600 عقدة ، كما أنها تكثر في بعض المناطق أين تتجمع العديد من الأوعية للمفاوية ، تتجمع المجموعات الأساسية على مستوى ثنية الفخذ ، الإبط ، العنق ، وعلى مستوى الأحشاء ، أما فيما يخص بنية العقد للمفاوية فإنها تحاط بمحفظة من نسيج ضام ، تمتد إستطالات داخلية لهذه المحفظة في كتلة محددة بذلك حجيرات ، تتميز على مستوى كل حجيرة وبكل سهولة منطقتين :

منطقة محيطية نيرة ؛ هي عبارة عن نسيج شبكي ، حجيراتها تحمل خلايا بالغة نشيطة ، وشبكاتها تتضمن خلايا حرة هي الخلايا متعددة النوى ، الكريات الدم الحمراء و خاصة الخلايا للمفاوية و المنطقة الأخرى مركزية ، عتمة ، المادة القشرية أو الجريب ، وهي تتضمن خلايا لمفاوية في مختلف مراحل تطورها (شكل 02) .

تعتبر العقد للمفاوية مقر إخبار وتكاثر الخلايا المناعية ، حيث تساهم هذه الخلايا في عدة نشاطات هامة ، نذكر منها الخلايا البالغة الكبيرة التي تقوم بهدم البكتيريا و الأجسام الغريبة المحتواة في اللمف وتؤمن كذلك الخلايا للمفاوية التفاعلات المناعية النوعية [6] .

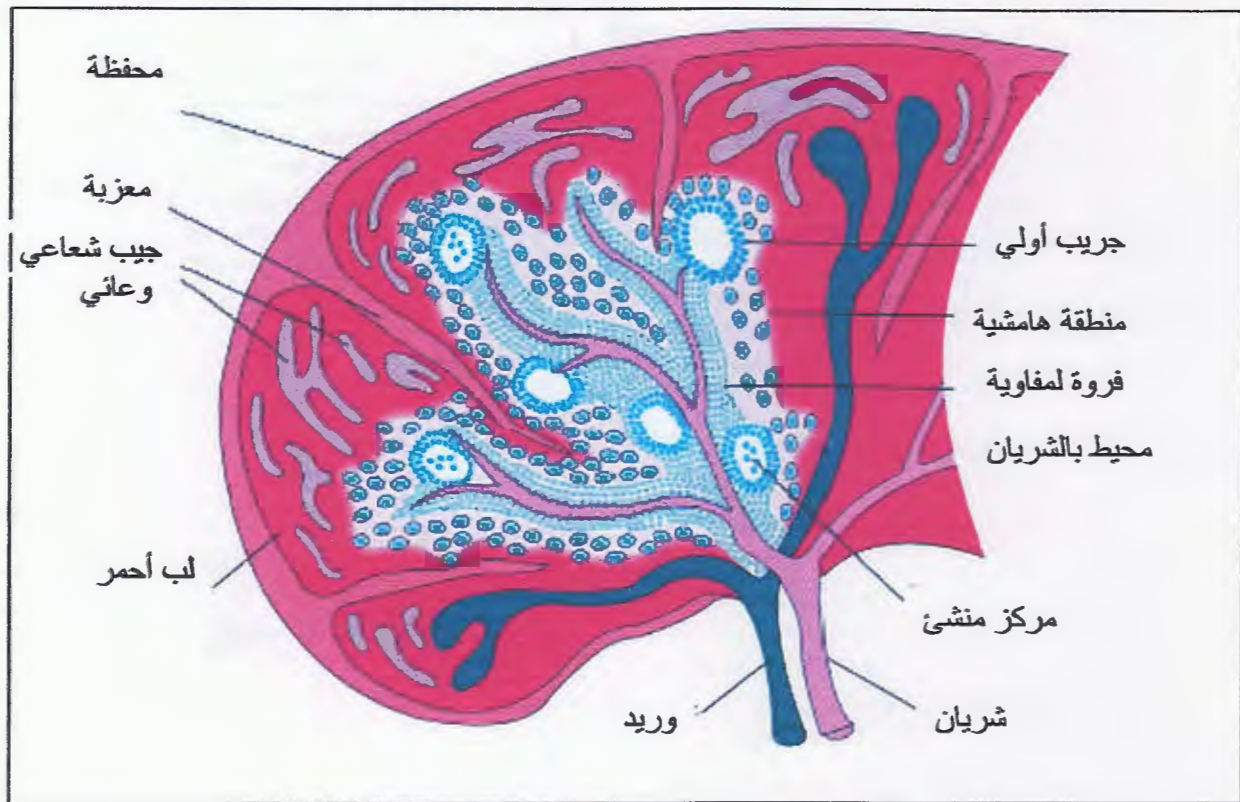


شكل 02 : مكونات العقدة اللمفاوية [23] .

II - 2-2 - الطحال La rate :

يمثل الطحال أكبر عضو لمفاوي في جسم الإنسان ، إذ يبلغ طوله حوالي 10سم، يلعب دورا هاما في تكوين مناعة الجسم و الدفاع عنه ، يوجد عادة ملتصقا بالمعدة بواسطة نسيج ضام ويغطي من الخارج بواسطة حافظة ليفية ، يقوم الطحال بتخزين الكريات الحمراء التي تكسبه اللون الأحمر و التخلص من الكريات التي وصلت إلى مراحل الشيخوخة . كما أن حجمه يختلف من نوع لآخر ومن فرد لآخر، يحاط الطحال بكبسولة من نسيج ضام كثيف تمتد منه حواجز تقسم اللب إلى حجيرات غير متكاملة و للطحال منطقة مقعرة تسمى النقيير، حيث يتفرغ من الكبسولة عدة حواجز تحمل معها الطحال أعصابنا و شراييننا . كذلك يخرج من منطقة النقيير عدة أوردة [7] . يقوم هذا العضو بعدة وظائف هي :

- ❖ الدفاع عن الجسم و ذلك من خلال الأعداد الكبيرة من الخلايا البالعة إضافة إلى الحشد الهائل من الخلايا اللمفاوية التي تكون الأجسام المضادة.
- ❖ تكوين الخلايا اللمفاوية النشطة التي تستقل إلى الدم فيما بعد.
- ❖ تخزين وتدمير خلايا الدم الحمراء المنهكة و إعادة استعمال الحديد الموجود في هيموغلوبين تلك الخلايا.
- ❖ الترشيح المناعي للدم عبر شبكة واسعة من الألياف و الخلايا اللمفاوية [3] (شكل 03) .



شكل 03: مكونات الطحال [8].

II - 2 - 3- النسيج اللمفاوي المرتبط بالمخاطيات *Tissue Lymphoïde Associé Aux Muqueuse*

تحمي المناطق تحت المخاطية Sous muqueuse من القنوات المعدية المعوية و التنفسية والبولية التناسلية بالتجمعات المنتشرة من النسيج اللمفاوي غير المحفظي Non-Encapsulâte . يعمل النسيج اللمفاوي المرتبط بالمخاطيات على حماية مسالك الفتحات الرئيسية في الجسم ضد الكائنات الدقيقة الغريبة . الخلايا اللمفاوية إما أن توجد كتجمعات منتشرة ، أو تنتظم في عقيدات Nodules لتحتوي على المراكز المنشأة للخلايا Center Germinale . ويضم النسيج الأكثر تنظيماً اللوزتان والزائدة الدودية Appendice ولطخة باير في المعى ، يدخل الأنتيجين لطخة باير من خلال خلايا متخصصة (خلايا أم Cellules mère) ويحث الخلايا اللمفاوية النوعية للأنتيجين . وبعد التنشيط تدخل هذه الخلايا إلى الأوعية اللمفاوية وتمر إلى الدوران وتعود للصفحة الأصلية للمعى حيث تفرز هناك الجلوبيولين المناعي (IgA) الذي يمكن أن ينتقل إلى تجويف المعى ليمنع استعمار Colonisation الكائنات الدقيقة . ولهذا يعتبر النسيج اللمفاوي المرتبط بالمخاطيات مهما في الإستجابة المناعية عند السطوح المخاطية [5].

III - الخلايا المناعية :

يتكون الجهاز المناعي إضافة إلى الأعضاء المناعية إلى العديد من الخلايا المناعية المختلفة. تشق الخلايا المناعية اللمفاوية والنخاعية من خلايا ساقية متشعبة التفرع ومن خلايا موجودة في خلايا العظام، وللمنشأ اللمفاوي القدرة على إعطاء كل من الخلايا اللمفاوية والتائية . تتكشف الخلايا البائية في نخاع العظام عندما تكون متميزة في النهاية لتصبح خلايا بلازمية منتجة للأجسام المضادة ويكون منشأ النخاع قادراً على إنتاج الخلايا المحببة بأنواعها أو الخلايا البدئية وكذلك الصفائح الدموية التي تدخل في تفاعلات الإلتهاب أثناء التجلط [5].

III-1- الخلايا النخاعية

III-1-1 - البالعات الوحيدة النواة Macrophages mononuclears:




يعطي المنشئ النخاعي العام في نخاع العظام الخلايا الوحيدة Monocytes التي قد تسبح في الدم وتهاجر إلى الأعضاء والأنسجة ، لتصبح خلايا بالعات كبيرة. وتكون الخلية الوحيدة في دم الإنسان أكبر من الخلية اللمفاوية والتي تكون ذات نواة كلوية الشكل و بها العديد من الحبيبات السيتوبلازمية و الأجسام المحللة التي تدخل في قتل الميكروبات ، وتلتصق المبتلعات وحيدة النواة بشدة بالسطوح حيث تمتلك الخلية مستقبلات مختلفة تساعد في الإرتباط بالمادة الغريبة وهضمها ويمكن تعزيز نشاطاتها بجزئيات ، تسمى ليمفوكينات منتجة بواسطة الخلايا اللمفاوية التائية [5] .

III-1-2 - الخلايا الشجرية Cellules dendritiques :

عبارة عن خلايا مرافقة تلعب دورا مهما في تحريض الاستجابة المناعية ، إذ نجد منها نوعان يختلفان في الوظيفة ، الشجرية البينية ، أو في الغالب تعرف بالشجرية فقط ، يعتقد أن لها دور في تقديم مولدات الضد البروتينية للخلايا ، توجد بكثرة في المناطق الغنية بالخلايا كما تنتشر في بشرة الجلد التي تعرف بخلايا langerhans .

أما النوع الثاني يعرف بالشجرية الحويصلية نظرا لتواجدها في المراكز المنتجة للحويصلات اللمفاوية في العقد اللمفاوية و الطحال و الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالنخاع كما أنها لا تُشتق من البادئات النخاعية [6] (جدول 01) .

جدول 01 : المكونات الأساسية للخلاية الشجرية و البالعات الوحيدة النواة و الخلايا الوحيدة [19]

الخلاية الشجرية	الخلايا الوحيدة	البالعات الكبيرة	
نخاعي	نخاعي	نخاعي	خط النسب
نسيجي	دموية (من 100 إلى 1000/ميكرو لتر)	نسيجي	التوزيع
من 15 إلى 30 ميكرومتر	من 15 إلى 30 ميكرومتر	من 20 إلى 70 ميكرومتر	القطر
1 إلى 6 أسبوع	12 ساعة في الدم	من 1 إلى 5 أشهر	نصف العمر
إستطلات عشائية خاصة	Noyau en fer à cheval	Noyau en fer à cheval mitochondries, REG et Golgi abondants	مميزات خاصة
<ul style="list-style-type: none"> ✓ CD83 ✓ CD80 et CD86 ✓ CD11b, (CD11c), CD44 ✓ CMH2 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cd163 ✓ CD14 ✓ RFcy I et III ✓ CR3 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cd14 ✓ RFcy I et III ✓ CR3 ✓ SRA 	علامات خصوصية
	Lysosomes (lysozyme et protéases)		
✓ تقديم الأنتيجين	<ul style="list-style-type: none"> ✓ البلعمة ✓ تقديم الأنتيجين 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ البلعمة ✓ تقديم الأنتيجين ✓ ثبات الإتران النسيجي 	الدور الرئيسي

III-1-3 - الخلايا الحبيبية Granulocytes :

الخلايا الحبيبية Granulocytes عمرها قصيرة (2-3 أيام) مقارنة بالبالعات الكبيرة ، التي قد تظل حية لشهور أو سنين. وهي تشمل من 60 إلى 70 % من خلايا الدم البيضاء ، لكنها تهاجر أيضا إلى الأنسجة استجابة لضرر أو الإصابة. وللأشكال الناضجة نواة متعددة الفصوص و العديد من الحبيبات ، حيث نجد منها [5].

III-1-3-1 - الخلايا المعتدلة Neutrophiles :

تعد الأكثر وفرة من الخلايا الحبيبية وتحتوي حبيباتها على العديد من الجزيئات القاتلة للميكروبات Microbicide ، وعندما ينتج عامل الجذب الكيميائي Chimiotactique نتيجة للإصابة أو الضرر في موضع خارج وعائي فإنها تدخل إلى الأنسجة [5] .




III-1-3-2 - الخلايا الحمضية Éosinophiles :

تعد خلايا بالعة أيضا مع أنها تبدو أقل كفاءة من المعتدلة ، كما توجد بأعداد قليلة لدى الأشخاص الأصحاء العاديين (1-2% من الخلايا البيضاء) لكن أعدادها ترتفع في ظروف معينة من الحساسية Allergique . ويمكن تحرير محتويات الحبيبة بالإشارة المناسبة ومن ثم يكون للجزيئات القاتلة للخلايا القدرة على قتل الطفيليات التي تكون أكبر من أن تبتلع [5] .

III-1-3-3 - الخلايا القاعدية Basophiles :

توجد بأعداد متناهية الصغر في الدورة الدموية (أقل من 0,6%) ولها مميزات معينة تشترك بها مع الخلايا البدئية Mastocytes فلكل نوع من الخلايا مستقبلات على سطوحها للجزء المـستـتـبـلـور (FC) Fragment Cristallizable من جزيئ الجلوبيولين المناعي إي IgE يؤدي الإرتباط المتقاطع ، لهذا الجلوبيولين المناعي مع الجسم الغريب إلى تحرير مختلف الوسائط الفارماكولوجية .
و تستحث هذه الجزيئات إستجابة إتهابية . ويوجد نوعان من الخلية البدئية ، إحداهما توجد في النسيج الضام و توجد الأخرى مرتبطة بالأنسجة المخاطية . و كل من الخلايا البدئية القاعدية مشتقة من نخاع العظام ، لكن علاقتهما التشفية غير واضحة [5] (جدول 02) .

جدول 02: المكونات الأساسية للخلية المعتدلة و الخلية القاعدية والخلية الحمضية [19].

الخلايا الحمضية	الخلايا المعتدلة	الخلايا القاعدية	خط النسب
نخاعي	نخاعي	نخاعي	التوزيع
دموية (من 40 الى 300 /ميكرو لتر)	دموية (من 2000 إلى 7000 /ميكرو لتر)	دموية (حوالي 75 . / ميكرو لتر)	القطر
من 10 إلى 15 ميكرو متر	من 10 إلى 15 ميكرو متر	من 10 إلى 12 ميكرو متر	نصف العمر في الدم
من 12 إلى 24 ساعة	أقل من 24 ساعة	من 5 إلى 7 ساعة	مميزات خاصة
نواة ثنائية الفص نواة محببة	نواة متعددة الفص نواة محببة	نواة بها شق والعديد من الحبيبات الضخمة	علامات خصوصية
<ul style="list-style-type: none"> ✓ RFccl ✓ VLA-4 ✓ CD9 ✓ MBP  <p><u>granules spécifiques</u> •MBP •ECP •EPO •EDN</p> <p><u>granules primaires</u> • lysophospholipase</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ CD35 ✓ RFcy 1 ✓ CD33 ✓ CD13  <p><u>Granules Azurophiles :</u> •Défensines •Peroxydases •Lysozymes •protéases</p> <p><u>Granules secondaire :</u> •collagénase •lacotoferrine •lysozyme</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ RFccl ✓ ICAM- 1 , VLA-4 ✓ CR1, 2,4 ✓ CD63  <p><u>Contenu des Granules :</u> • histamine • protéases • glycosidases</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ الإستجابة الإلتهابية الحساسية ✓ مناعة ضد الطفيليات 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ البلعمة 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ الإستجابة الإلتهابية ✓ مناعة ضد التعفن 	الدور الرئيسي

III-1-4 - الخلايا الأخرى:

تتواجد مجموعات أخرى من الخلايا التي تتدخل في التفاعلات المناعية و منها بالخصوص الخلايا الكثيفة (البدينة) و هي خلايا مثبتة على مستوى الأنسجة حيث يتواجد في سيتوبلازمها و بكثرة العديد من الحبيبات التي تحتوي على مواد كيميائية مثل الهستامين تتدخل هذه الخلايا في ظهور تفاعلات الحساسية [5].

II-2-2 - الخلايا اللمفاوية Les cellules lymphocytes:

توجد الخلايا اللمفاوية في العضوية بنسبة 20 إلى 40 % من مجموع خلايا كريات الدم البيضاء ، وبنسبة 99% من مجموع خلايا اللمف ، ما يوجد هناك كما يقارب 10^{12} خلية لمفاوية في جسم الإنسان ، هذه الخلايا تتحرك بطريقة متواصلة بين الدم و اللمف ، كما لها القدرة على الهجرة في الفراغ النسيجي و الأعضاء اللمفاوية ، مدمجة بطريقة جد عالية في الجهاز المناعي ، نجد منها ثلاثة أنواع أساسية هي الخلايا اللمفاوية البائية و الخلايا اللمفاوية التائية و الخلايا الطبيعية القاتلة (NK) Natural killer [8].

III-2-2- الخلية اللمفاوية التائية T Lymphocytes :

تتكون بادئات الخلايا اللمفاوية التائية في نخاع العظم ثم تهاجر إلى غدة التيموس أين يتم نضجها؛ ومن هنا سميت بالخلايا المشتقة من التيموس thymus-derived lymphocytes . تتعرف الخلايا اللمفاوية على مولدات الضد المرتبطة بسطح الخلايا المتخصصة في تقديم مولد الضد، وتستجيب لها، ولكن لا يمكنها ذلك مع مولدات الضد القابلة للذوبان أو الحرة (السائلة). وإستجابة لتعرفها على مولد الضد النوعي، تفرز الخلايا اللمفاوية المساعدة التائية عوامل شبيهة جدا بالهرمونات تدعى السيتوكينات Cytokines أو اللمفوكينات Lymphokines ذات الوظيفة المحفزة لتضاعف وتمايز الخلايا اللمفاوية نفسها، إضافة إلى خلايا أخرى تشمل الخلايا اللمفاوية البائية و البالعات الكبيرة . لقد أمكن إكتشاف أن المجموعات الخلوية المتباينة وظيفيا تعبر عن بروتينات غشائية مختلفة ، والتي تعمل كمحددات لتمييز تحت أقسام الخلايا اللمفاوية و يطلق عليها محددات التمايز Cluster of differenciation (CD) ، على سبيل المثال تعبر الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة عن بروتين سطحي يسمى CD4 ، بينما تعبر معظم الخلايا التائية السامة للخلايا عن محدد مختلف عن سابقه يعرف بالـ CD8 . كما تنقسم الخلايا اللمفاوية التائية بدورها إلى مجموعات مختلفة وظيفيا ؛ نجد منها ما يلي [4].

1 - الخلية التائية المساعدة T Lymphocytes auxiliaires:

وهي أكثر الخلايا التائية كثافة وهي تمثل 60-70 % من عدد الخلايا التائية الكلي. ويتم تنشيط هذه الخلايا نتيجة لوجود الأنتيجين وهي تعتبر المحفز الرئيسي للجهاز المناعي ، وبدون هذا النوع من الخلايا يقل إنتاج الأجسام المضادة كما يقل نشاط الخلايا التائية إلى حد كبير قد يؤدي إلى غياب الإستجابة المناعية تقريبا. وفي غياب هذه الخلايا قد ينشط الأنتيجين الخلايا البائية والخلايا التائية قليلا ثم يتوقف التنشيط [1].

ب- الخلية التائية المثبطة T Lymphocytes suppresseurs:

دور هذه الخلايا ليس معروفا تماما ولكن هناك دلائل على أنها تعمل على إيقاف الإستجابة أو التفاعلات المناعية بعد إختفاء الأنتيجين (الجسم الغريب الذي دخل الجسم) أي أن هذه الخلايا تنشط بعد إنتهاء عمل الجهاز المناعي حيث تفرز مواد كيميائية مثبطة لإنقسام كل من الخلايا البائية والخلايا التائية [1].

ج- الخلايا التائية السامة أو القاتلة للخلايا Lymphocytes T cytotoxiques :

هذه الخلايا متعددة الوظائف حيث يقوم بعضها بمهاجمة وقتل خلايا الجسم المصابة بالفيروسات كما تهاجم البكتريا والطفيليات والفطريات وحيدة الخلية والخلايا السرطانية وتقتلها، حيث ترتبط خلايا التائية القاتلة مع جزيئات الأنتيجين لأغشية هذه الخلايا وتقوم بإفراز البرفورين-1 (Perforin -I) ، الذي يندمج في الغشاء البلازمي للخلية الهدف مؤديا إلى تجمعها وتكوين ثقب في الغشاء البلازمي هذه الثقوب تجعل الغشاء البلازمي مسرب فتموت الخلية الهدف خلال ساعات قليلة ، عندئذ تتفصل الخلايا التائية القاتلة لتقاوم أنتيجينات أخرى [1].

د - الخلايا التائية ذات الذاكرة Lymphocytes T mémoires:

البعض من الخلايا التائية و كذلك البائية المنبهة بمولد الضد لا تتميز إلى خلايا مؤثرة بل تتحول إلى خلايا حافظة للذاكرة ، تعبر على سطحها المتغير CD4RO وكذلك جزيئات الارتباط مثل (LFA - 3) و Antigène de Fonction Lymphocytaire (VLA -4) Very Late Antigen بنسبة عالية [9].

III-2- الخلايا للمفاوية البائية Lymphocytes B :

سميت الخلايا للمفاوية البائية B بهذا الاسم ، لأن مراحل نضجها يتم في غدة أو جراب فبريسيوس الموجود عند الطيور وفي نخاع العظام عند الثدييات ، تعد الخلايا للمفاوية البائية المسؤول الوحيد القادرة على إنتاج الأجسام المضادة ، أما فيما يخص مستقبلات مولد الضد على سطح الخلايا البائية فهي أشكال من الأجسام المضادة المرتبطة بغشاء الخلية ، تقدر بحوالي 10×1.5^5 جزيئية [4].

إن ارتباط وتداخل مولد الضد مع هذه الجزيئات هو الذي يسبب بدء سلسلة تنشيط الخلايا للمفاوية البائية والذي ينتج عن ذلك ظهور خلايا مؤثرة ، إما تتحول إلى خلايا بلازمية plasmocytes مفرزة للأجسام المضادة أو إلى خلايا الذاكرة [8].

ا - الخلايا البلازمية Plasmocytes :

تنتج الخلايا البلازمية من تحول الخلايا للمفاوية البائية بعد تنبيهها من طرف مولد الضد ، مورفولوجيا فان الخلايا البلازمية عبارة عن خلايا ذات حجم معتبر بيضوية الشكل قطرها يتراوح بين 12 و 15 ميكرومتر نواتها غير مركزية و المادة الصبغية فيها كثيفة جدا في المحيط ، سيتوبلازم هذه الخلايا قاعدي يظهر المجهر الإلكتروني أن جزء كبير من الحجم الخلوي تشغله أجهزة متخصصة في التصنيع و الإفراز حيث تفرز الخلايا البلازمية الجلوبيولينات المناعية [6].

ب- الخلايا البائية ذات الذاكرة Lymphocytes B mémoires:

البعض من الخلايا البائية تتميز وتعود بذلك إلى حالة الراحة وتعرف هذه الخلايا بالمفاويات البائية للذاكرة ، ذات مدة الحياة الطويلة ، تحتفظ هذه الخلايا بمولد الضد الذي سبب التنشيط ، كما تملك على غشائها مولد الضد من نوع IgG يكون الألفة بالنسبة لـ IgM تثير هذه الخلايا استجابة ثانوية سريعة وهامة ، عند تماس العضوية مع مولد الضد من جديد [6].

III-3- الخلايا الطبيعية القاتلة (NK) Natural killer :

يحتوي الجسم علي خلايا لمفاوية بنسبة قليلة ، كبيرة في الحجم ومحبة تعرف بالخلايا الطبيعية القاتلة Natural killer ، لها وظيفة سمية ضد كثير من الهجمات المرضية التي تحدثها الخلايا السرطانية ، وضد ذلك الخلايا المتعفة بالفيروسات ، كما تقوم الخلايا NK المنشطة بإنتاج كمية من السيبتوكينات قصد تنظيم أنواع أخرى

من الخلايا التي تكون الجهاز المناعي ، إضافة إلى ذلك تملك الخلايا NK خاصية مذهلة ، وذلك على الرغم من نسبتها القليلة التي تقدر بـ 5 إلى 10% من اللمفاويات التي توجد في الدم إلا أن لها قدرة عالية على التعرف على الخلايا السرطانية أو الخلايا المتعفنة بالفيروس ، مع أنها لا تحتوي على مستقبلات غشائية نوعية اتجاه مولد الضد ، لذلك تمثل الخلايا NK جزء مهم من الجهاز المناعي الطبيعي [8] (جدول 03) .

جدول 03 : المكونات الأساسية للخلية التائية و الخلية البائية والخلية القاتلة الطبيعية [19] .

NK	التائية	البائية	الخلايا اللمفاوية
لمفاوي	لمفاوي	لمفاوي	خط النسب
دموية (من 200 إلى 700 / ميكرو لتر) • الأعضاء اللمفاوية	دموية (من 1000 إلى 2000 / ميكرو لتر) • الأعضاء اللمفاوية	دموية (من 200 إلى 400 / ميكرو لتر) • الأعضاء اللمفاوية	التوزيع
من 12 إلى 14 ميكرومتر	10 ميكرومتر	10 ميكرومتر	القطر
ساذجة من 7 إلى 10 أيام	الساذجة : عدة أشهر الذاكرة : أشهر عديدة	الساذجة : عدة أشهر الذاكرة : أشهر عديدة	نصف العمر
متعددة الحبيبات	Fin liseré cytoplasmique	Fin liseré cytoplasmique	مميزات خاصة
<ul style="list-style-type: none"> ✓ NKR ✓ CD16 ✓ CD56  <p>محتوي الحبيبات :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perforine • granzymes 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ TCR ✓ CD3 ✓ CD4 ou CD8 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ BCR ✓ CD19 ✓ CD21. CR1, 2, 4 Cd79a et b 	علامات خصوصية

الفصل الثاني :

**التمايز الغشائي عند المفاويزات
البائية و التائية**

I - التمايز الغشائي عند اللمفاوية البائية :

تتعرف الخلية البائية على الجسم الغريب أو الأنتيجن إنطلاقاً من جزيئة توجد على سطحها تدعى بالجلوبيولين المناعي الغشائي (B cell receptor) BCR, يتصل بسلسلتين $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ تساهمان في نقل الإشارة الآتية من إتحاد BCR و الأنتيجن , يرافق ذلك مجموعة من الكتل الغشائية , أو مساعدات المستقبلات التي ترتبط مع الـ BCR قصد تثبيط أو الرفع من شدة الإشارة , نذكر منها CD1 الذي يعد مساعد مستقبل يرتبط مع المتمم , و CD32 (المثبت للقطعة FC للـ IgG) و جزيئة الإشارة CD19 و CD81 [10]. نجد كذلك من الجزيئات الغشائية الموجودة على سطح الخلايا البائية الـ CMH1 و CMH2 Complexe majeur d'histocompatibilité كما نجدها في الخلايا التائية , إضافة إلى وجو جزيئات غشائية أخرى نحن في صدد دراستها [10].

I - 1 - مستقبل الخلية البائية (BCR) B - cell receptor :

يوجد الجسم المضاد حر في سوائل الجسم و كبروتين موجود على الغشاء مخترقا له علي سطح الخلايا لللمفاوية البائية بمعنى الجلوبيولين المناعي السطحي BCR يعمل كمستقبل للأنتيجن. والجسم المضاد الموجود علي سطح الخلية البائية هو نفسه الجزيء الذي يفرز عند تمايز الخلايا البائية إلي خلايا بلازمية , ما عدا الجزء البعيد من النهاية الكاربوكسيلية , زيادة على ذلك الجلوبيولين المناعي السطحي تعد وحيدة الجزيء monomère إلا أنها تفرز في شكل متعدد الجزيئي polymère أثناء النضج إلي خلايا بلازمية [5].

الـ BCR والجسم المضاد لهما بنية مشتركة , كلاهما عبارة عن بروتينات سكرية تتوزع في زوج من السلاسل الثقيلة chaines lourds يتراوح الوزن الجزيئي للواحدة منهما من 50 إلي 70000 كيلودالتون , و زوج من السلاسل الخفيفة chaines légères الوزن الجزيئي لكل منهما 25 كيلودالتون, ترتبط هذه السلاسل بواسطة جسور ثنائية الكبريت تحملها جذور الـ cystéine . تتكون السلسلة الخفيفة وكذلك الثقيلة من جزء

متغير وآخر ثابت لهما منطقة تعرف بالمنطقة المحددة للتوافق Determining Regions Complementarity (CDR) لها وظيفة إنشاء النوعية مع الأنتيجن تحتوي من 6 إلي 8 أحماض أمينية توجد في السلسلة النقية في الوضعية 30, 50, 98, بينما في السلسلة الخفيفة توجد في الوضعية 32, 55, 98, وهذا الترتيب في وضعية الأحماض الأمينية يمنح للجسم المضاد النوعية إتجاه الأنتيجن.

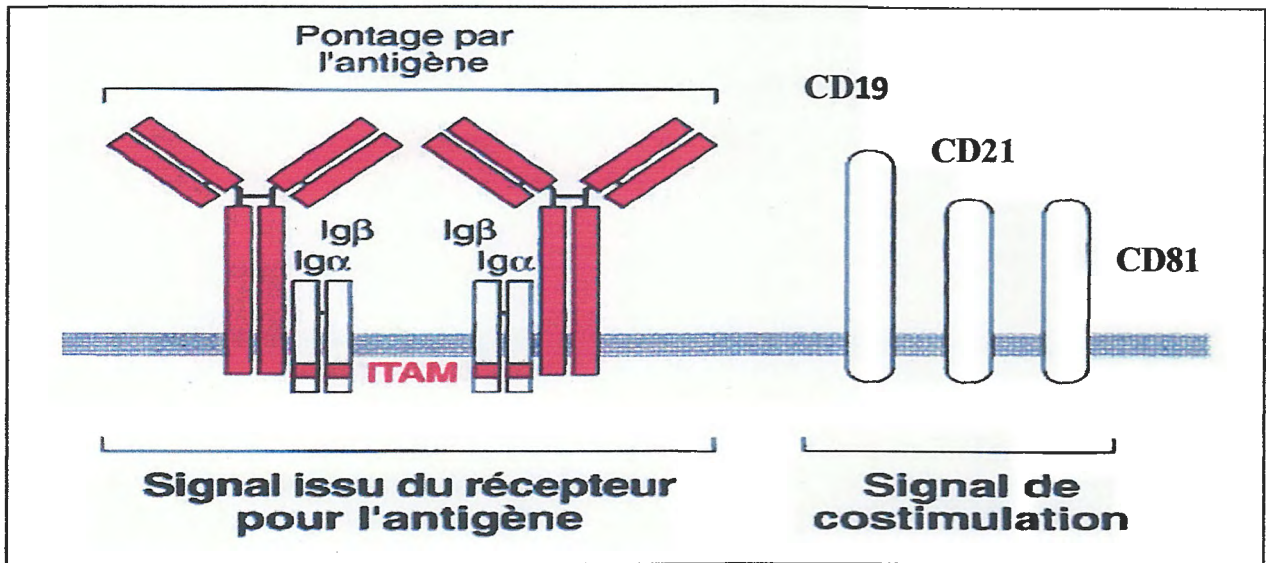
عند معالجة الجسم المضاد باستعمال إنزيم البابين papaine نحصل على قطعتين لها نفس الطول , هما القطعة المرتبطة الأنتيجين (Fab) fragment with antigen specific binding المسؤولة على الارتباط مع الأنتيجن, والقطعة المتبلورة FC لا ترتبط مع الأنتيجن ولكن تثبت العوامل الخاصة بالمتمم c1q [11] .

الارتباط بين الجلوبيولين المناعي الغشائي و الأنتيجن , يؤدي إلى تحريض الإشارة التي تمر إلى داخل الخلية بواسطة بنية مرتبطة معه , تتكون هذه البنية من سلسلتين من متعدد البيبتيد $Ig\alpha$ (47 كيلو دالتون) و $Ig\beta$ (37 كيلو دالتون). تحمل كل منهما مواقع الفسفرة على جزءهما الداخل سيتوبلازمي, هذه الإشارة المنقولة إلى داخل الخلية تؤدي إلى تنشيط بروتين تيروسين كيناز (PTK) protéine Tyrosine Kinase وبعض الإشارات الأخرى , مما يدخل لللمفاوية البائية في دارة خلوية cycle cellulaire بواسطة التداخل بين نوعين من (PTK) هما PTK-72 و PTK-short consensus repeat (PTK-SCR) [12] .

تقوم جزئيه الـ BCR بالتعرف المباشر على الأنتيجن الموجود سواء يكون حر أو على سطح الخلية العارضة له, مثل الخلية الشجرية , ومن بين وظائفها أيضا تقوم بإرسال الإشارة وذلك حسب مراحل تطور الخلية البائية والمعلومات الخاصة بالمكروبات الموجودة في المحيط , قصد تكاثر اللمفاويات البائية أو القيام بتنشيط عدم الحساسية anergie أو التحريض على إحداث الموت المبرمج للخلية البائية [14] (شكل 04).

عند الارتباط بين الـ BCR و الأنتيجين يؤدي إلى إنشاء إشارة تنقل إلى داخل الخلية بواسطة الـ $Ig\alpha$ و الـ $Ig\beta$, تلخص مراحلها فيما يلي :

- ✓ فسفرة الـ ITAM Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif المكون للسلسلة $Ig\alpha$, $Ig\beta$ بواسطة SRC- kinase نجد منه الـ lyn , Fyn , BIK .
- ✓ جزيئة الـ ITAM المفسفرة تقوم بجذب syk- kinase إلى محيطها الذي ينشط بواسطة SRC- kinase التي تنشط BLNK .
- ✓ جزيئة الـ BLNK المفسفرة تقوم بربط الـ phospholipase $Cy2$ (plyc2) مع الـ BTK , وهكذا تفسفر جزيئة الـ plyc2 التي تعمل على إماهة الفوسفاتيديل - انيزيتول - ثنائي الفوسفات (PIP2) inositol triphosphate (IP3) ثلاثي الفوسفات - ثلاثي الفوسفات (IP3) و Diacylglycerid (DAG) .
- ✓ يعمل IP3 على فتح قنوات الكالسيوم للشبكة الإندوبلازمية مؤديا إلى رفع الكالسيوم بداخلها ، هذا التركيز يؤدي إلى تنشيط إنزيم calcineurine الذي يعمل على تنشيط عوامل الاستنساخ (NFAT) nuclear factor of activated T بينما DAG المتحرر يعمل على فسفرة protein kinas C (PKC) الذي يقوم بتنشيط عوامل الإستنساخ nuclear factor-kappa B (NFKB) .
- ✓ تدخل عوامل الإستنساخ إلى النواة محدثة إستنساخ على مستوى الجين المخصص لعوامل النمو و السيتوكينات التي تدخل في تكاثر و تمايز الخلية البائية [19] .



شكل 04: مستقبل الخلية البائية [20] .

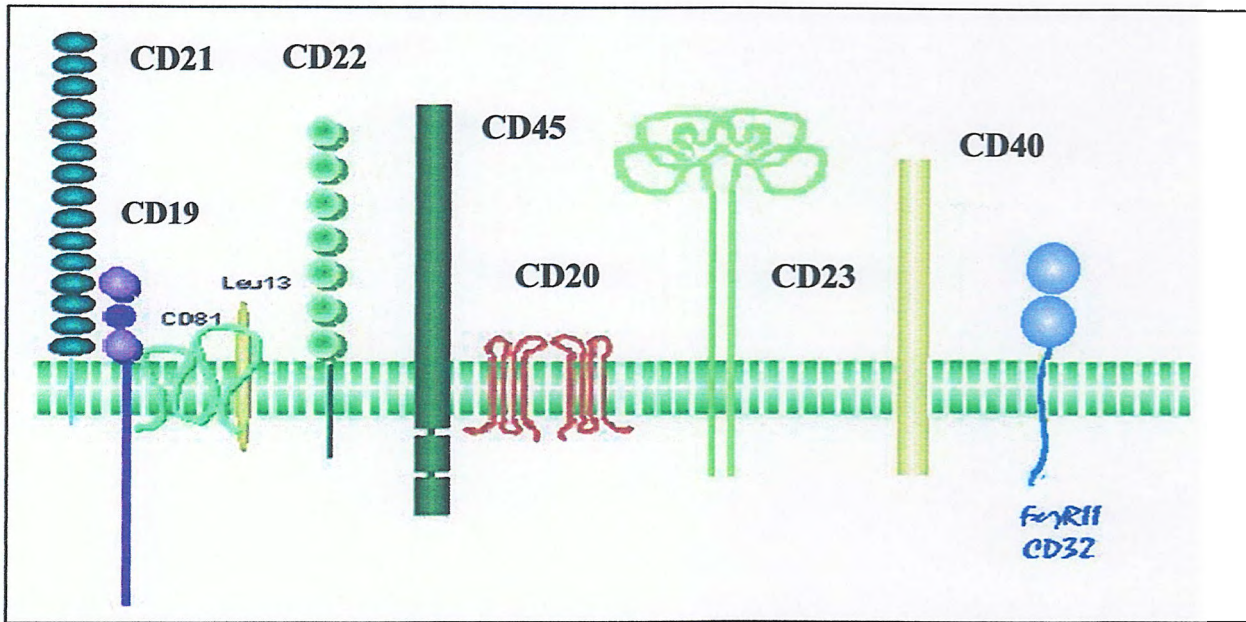
I - 2 - جزيئة الـ CD 19 :

عبارة عن بروتين موجود خاصة على سطح الخلايا اللمفاوية البائية ، حيث يخلق إنطلاقاً من المرحلة قبل الخلية البائية $pré$ - cellule B إلى غاية مرحلة تشكيل الخلية البلازمية ، الجزء السيتوبلازمي لجزيئة الـ CD19 في الغالب قصير و عندما تنشط جزيئة الـ BCR فإن العديد من جذور الـ tyrosine للجزء السيتوبلازمي لجزيئة الـ CD19 تحدث لها عملية فسفرة بواسطة الكيناز المرتبط مع الـ BCR [16] .

قد عين دور جزيئة CD19 عند الفئران بعد أن تم التغيير في جيناتها وجعل الخلايا البائية لهذه الفئران لا تحتوي على سطحها لهذه الجزيئة مما أدى إلى نقص الإستجابة المناعية ضد العديد من الأنتيجينات.

يعمل الإرتباط بين مساعدات المستقبلات وجزيئة الـ BCR مع الأنتيجين إلى فسفرة جذور الثيروسين للجزء السيتوبلازمي لجزيئة الـ CD19 بواسطة الـ Protein Kinase (Pk) المرتبط مع جزيئة الـ BCR فيؤدي إلى ربط وتنشيط الـ lyn والمهم في هذا الكيناز أنه يضاعف من الإثارة بواسطة الـ Protein Kinase C (PKC) و (PI-3K) phosphatidylinositol-3 kinase خصوصاً عندما يكون تركيز الأنتيجين ضعيف في

العضوية [30] (شكل 05).



شكل 05 : مساعدات المستقبل الموجودة على سطح الخلية البائية [31] .

I - 3 - جزيئة الـ CR2 أو CD21 (مستقبل المتممة - 2) complement receptor 2 :

جزيئة الـ CD21 عبارة عن بروتين سكري monocaténaire وزنه الجزيئي يقدر بـ 145 كيلو دالتون , توجد على سطح غشاء الخلية البائية في الغالب, كما توجد أيضا في الخلية التيموسية و الخلية الشجرية الجريبية, وكذلك الخلة المبطنة للخيشوم cellule épithéliale nasopharynx [20] . لهذه الجزيئة القدرة على تثبيت جميع القطع الناتجة من هدم الـ C3 , من هذه القطع , C3b , C3bi , C3d , لكن الإرتباط يكون خاصة مع C3d , إضافة إلي هذه الجزيئات يمكن لجزيئة الـ CD21 الإرتباط مع الـ CD23 (مستقبل ضعيف الألفة إتجاه الـ FCε) و الـ CD19 و Epstein-Barr virus (EBV) .

يوجد بجزيئة الـ CD21 نهاية كاربوكسيائية عميقة في السيتوبلازم, ومنطقة خارج خلوية مكونة من ثلاث محددات ضد وظيفية (épitope) , حددت بواسطة جسم مضاد وحيد النسائل (anticorps monoclonaux) T11-1, T11-2, T11-3 , يعمل المحدد T11-2 و T11-3 على ربط الـ CD21 مع LFA-3 الذي يعرف بالـ CD58, في حين يعمل الـ T11-1 على ربط الكريات الحمراء عند الخروف [12].

الإشارة الناتجة عن إرتباط الأنتيجين مع مستقبل الخلية البائية يمكن أن تتضاعف في شدتها من 1000 إلي 10000 , وهذا راجع لمساعدات المستقبلات المكونة من CD19 , CD21 , CD81 على شكل معقد مناعي موجود بجانب الـ BCR على سطح الخلية البائية الناضجة , يتمثل دور هذا المعقد في تنشيط المتمم بواسطة جزيئة الـ CR2 حيث تثبت على الـ C3d للمتمم قصد القضاء المباشر على الأنتيجين عن طريق طرح الأجسام المضادة [21] .

I - 4 - جزيئة الـ CD22 :

يطلق على جزيئة الـ CD22 بعامل الإرتباط , تنتمي إلي العائلة العليا للغلوبولينات المناعية , تحمل من 5 إلي 7 أجزاء من نوع Ig-like في الجزء الخارج خلوي حسب الأشكال , بينما الجزء السيتوبلازمي يكون طويل

مكون من 118 حمض أميني و قالب الـ ITIM الذي إذا فسفر جلب جزيئة الفوسفاتاز (1-SHp) يؤدي بذلك إلي تنشيط الخلية البائية .
تعتبر جزيئة الـ CD22 جزء لا يتجزأ من الـ BCR ، إذ تتشاء بالتوازي مع الجلوبيولينات المناعية أثناء جميع المراحل التي تمر بها الخلية البائية أثناء التمايز .
الـ CD22 توجد على مستوى الخلية الحلمية و كريات الدم الحمراء ، و بالخصوص على غشاء الخلية التائية ، يمكن لها أن ترتبط بواسطة رابطة من نوع N-oligoside مع حمض السياليك غلكتوز ن أستيل غليكوز أمين ، الذي يعرف بالـ CD75 ، ويرتبط كذلك بـ CD45 [22] .
ترتبط جزيئة الـ CD22 مع الـ TCR حيث تقوم بتنشيط الخلية البائية عن طريق إرسال إشارة سالبة ، وذلك بواسطة الجزء السيتوبلازمي أو ما يعرف بالـ ITIM لجزيئة الـ CD22 فيؤدي إلي فسفرته .
يعمل الـ ITIM المفسفر على نزع الفوسفات المنشط الذي يظهر على الـ Tyrosine Kinase (TK) للمعقد المجاور لجزيئة الـ CD22 محدثا تثبيط الخلية البائية بواسطة هذه الإشارة [8] .

I - 5 - جزيئة الـ CD40 :

هي عبارة عن بروتين سكري مفسفر يخترق الغشاء وزنه الجزيئي يقدر بـ 48 كيلو دالتون. الجزء البروتيني لجزيئة الـ CD40 يعد كاره للماء ، يتكون من 277 حمض أميني من بينها 193 موجودة في الجزء خارج الخلوي يشمل 22 جذر من الـ cystéine ، أما الجزء الداخل خلوي يضم 62 حمض أميني .
هذه البنية النموذجية لمستقبل عوامل النمو الجين المسؤول عن تخليقه عند الإنسان يوجد على الصبغي رقم 20 في الـ q11-q13) يحتوي على 9 قطع إكسونات والـ (ARNm) acide ribonucléique messenger يضم 1,3 كيلوباز أما السلسلة النيكليوتيدية المشفرة لجزيئة CD40 تحتوي على 81 زوج من القواعد الأزوتية ، أما فيما يخص ارتباط هذه الجزيئة مع الخلايا الأخرى يكون مع جزيئة الـ CD40L [13].
إن أول الأجسام المضادة ظهورا هو الـ IgM ، وبعد تنشيط الخلية البائية يحدث عملية تغير في الصف لهذا الجلوبيولين المناعي، يتحول بذلك الجسم المضاد إلي جسم مضاد آخر دون التغير في نوعيته إتجاه الأنتيجين .
هذا التغير في الصف يتطلب إشارة ناتجة عن اتحاد الخلية التائية المساعدة بواسطة جزيئة توجد على سطحها تعرف بـ CD40 ، والخلية البائية بواسطة جزيئة توجد على سطحها تعرف بـ CD40 [10] .
ينتج كذلك عن اتحاد الـ CD40 و CD40L إلى جانب التغير في الصف ، إرسال إشارة الموت المبرمج إلى الخلية البائية في مركز الجريب و تنشيط إفراز السيتوكينات من طرف الخلية البالعة الكبيرة ، كما يساهم في التنظيم الموجب لجزيئات الارتباط في الخلايا الشجرية ، أما تدخله في الإستجابة المناعية فيعمل على تنظيم الإستجابة المناعية ذات الوساطة الخلوية أو الإستجابة الخلطية [8] .

I - 6 - جزيئة الـ CD32 (FcγIIRB) :

جزيئة الـ CD32 عبارة عن مستقبل غشائي ألفته ضعيفة إتجاه الـ IgG, نجد منها ثلاثة أشكال متشابهة هي FcγIIRB ، FcγIIRC ، FcγIIRA من بين الأنواع الثلاث نجد فقط FcγIIRB على سطح الخلية اللمفاوية البائية . جزيئة الـ FcγIIRB عبارة عن بروتين سكري تخترق الغشاء مكون من جزئين ، أحدهما جلوبيولين مناعي من نوع Ig-like موجودة في الجزء الخارج خلوي في الأصناف الثلاث بينما يختلف الجزء السيتوبلازمي في النوع FcγIIRB و FcγIIRC [14].
تظهر جزيئة الـ FCRIIB عند العديد من الخلايا لكن تخليقها يزداد تحت تأثير عوامل الوسط منها السيتوكينات. التنشيط البيولوجي الصادر عن هذه الجزيئات راجع إلي القالب ITAM و ITIM الموجودين في الجزء السيتوبلازمي FCRIIA و FCRIIB على الترتيب [23] .

عند ارتباط الـ BCR و CD32 مع المركب أنتيجين - جسم مضاد ترسل إشارة إلي ITIM الموجود علي الـ FCRIIB يؤدي إلي تثبيط العديد من الوظائف الخلوية منها التسمم الخلوي المتعلق بالجسم المضاد cytotoxique Cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) , البلعمة , تحرر الوسائط الخلوية و تضخيم عرض الأنتيجين [14] .

I - 7 - جزيئة الـ CD72 :

هي عبارة عن بروتين يخترق الغشاء من النوع الأول، له بنية تشبه بنية جزيئة الـ CD19 ، توجد الـ CD72 بشكل كبير على سطح الخلية البائية و الخلية الشجرية تحتوي على ITIM من نوع ITIM-like يوجد في الجزء السيتوبلازمي ، ترتبط جزيئة الـ CD72 مع الرابط CD5 الموجود على سطح الخلية البائية ، الإرتباط بين هذه الجزيئات يسمح بإتحاد الخلية التائية و البائية و تنشيط الخلية التائية إلا أن هذه الوظيفة غير جلية تماما [24] .

إلى جانب ذلك تلعب جزيئة الـ CD72 دورا في تنظيم عتبة الإشارة في الخلية البائية وذلك بواسطة فسفرة و تنشيط الجزء السيتوبلازمي لهذه الجزيئة فيؤدي إلى تنوع نقل الإشارة بواسطة الـ BCR إلى تكوين جزيئة الـ CMH2 ونضج الخلية البائية [8] . كما تعمل جزيئة الـ CD72 على تنشيط الخلية التائية عن طريق إرتباطها مع جزيئة الـ CD5 الموجود على سطح الخلة البائية [31].

II - التمايز الغشائي عند اللمفاوية التائية

تمر الخلية التائية أثناء نضجها بالعديد من المراحل التي تكتسبها العديد من الكتل الغشائية ، تبدأ هذه المراحل إنطلاقا من الخلية قبل التيموسية pré- thymocyte الموجودة في كبد الجنين ونخاع العظام ، حيث يتم ترتيب الـ TCR الموجود علي سطحها ، مع مجموعة من التغيرات الجينية للسلسلة β ، بعدها تتجه الخلية قبل التيموسية إلي الغدة التيموسية لتتحول إلى خلية تيموسية مبكرة thymocyte précoces التي تعبر على سطحها كتل التمايز CD2، CD7 .

تلي هذه المرحلة نضج الخلية التيموسية حيث يتم تخليق الـ CD8 ، CD4 (ثنائي الإيجاب) وكذلك الـ CD1 ، وإضافة الـ CD3 إلى جزيئة الـ TCR . بعدها تنقسم الخلية التيموسية إلى خلايا مؤثرة هي الخلية السمية تعبر على سطحها الـ CD8 ولا تعبر على الـ CD4 ، وإلى خلية مساعدة تعبر على سطحها الجزيئات السابقة بشكل عكسي للخلية السمية (CD4 بدلا من CD8) لتنتهي مرحل النضج بانتقال الخلية التائية الناضجة إلى الأعضاء اللمفاوية والدم . إضافة إلى هذه الكتل الغشائية نجد هناك الـ CMH بنوعيه و CD28 و CD40L و CD25 تعبر على سطح الخلية التائية [11] .

II - 1 - مستقبل الخلية التائية (T cell receptor) :

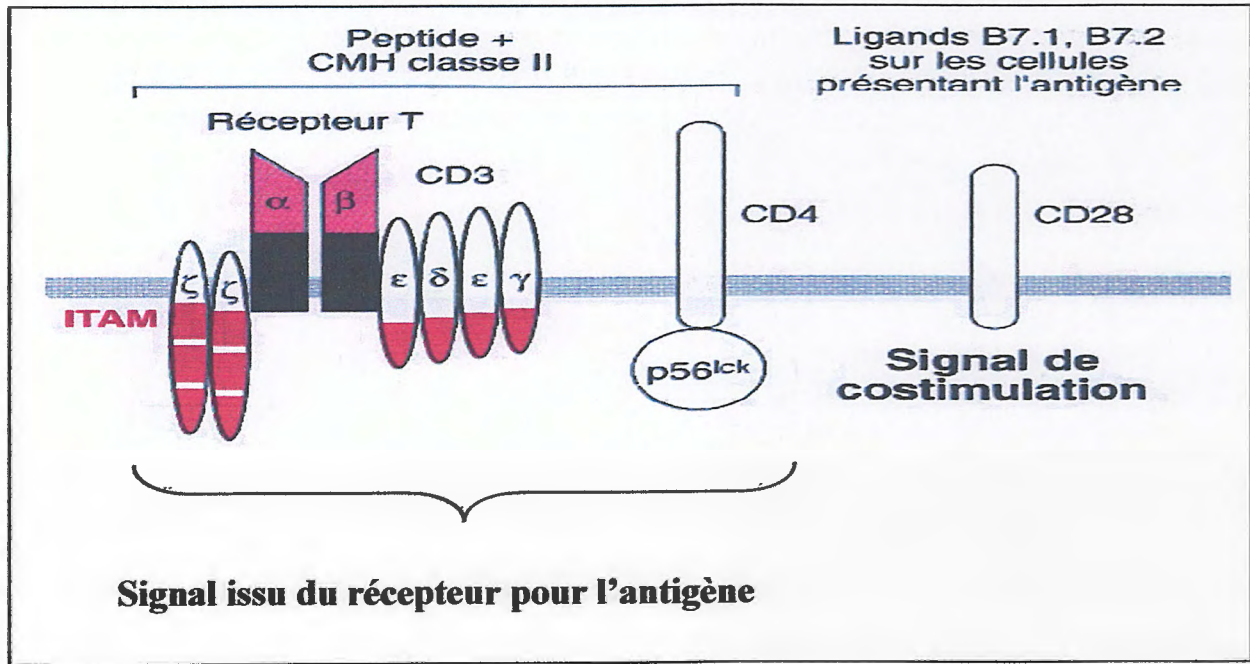
المستقبل الغشائي الموجود على سطح الخلية التائية (T cell receptor (TCR) هو المسؤول عن معرفة الأنتيجين بطريقة نوعية الذي يكون موضوع ومجهز على سطح خلايا أخرى مرتبط مع جزيئة الـ CMH قصد تخريب الجسم الغريب (الأنتيجين) . جزيئة الـ TCR عبارة عن ثنائي الوحدات غير متجانس مكون من سلسلتين ببتيديتين α و β ترتبطان مع بعضهما بطريقة تكافئية بواسطة جسر ثنائي الكبريت، كما يوجد كذلك نوع آخر من (TCR) لكن بنواتر قليل مكون من سلسلتين من نوع ($\gamma \delta$) ، حوالي 50 % .

السلسلة α لجزيئة TCR عبارة عن بروتين سكري حامضي نو وزن جزيئي من 40 إلى 60 كيلو دالتون ، بينما السلسلة β عبارة عن بروتين سكري قاعدي وزنها الجزيئي من 40 إلى 50 كيلو دالتون ، تحمل كل سلسلة مناطق متغيرة (V) وأخرى ثابتة (C) Constante .

المنطقة V للسلاسل α و β تحتوي من 102 إلى 119 حمض أميني كما تحتوي على زوج من جـ نور

الـ cystéine الذي يسمح بتكوين خط ثنائي الكبريت داخل السلسلة ، أما المنطقة C لهذه السلاسل تحتوي على 138 إلى 179 حمضي أميني ، كل منطقة (V , C) تتكون من أربع أجزاء وظيفية تشفر من قطعة exons مميزة ، الجزء الأول يحتوي على النهاية الأمينية و زوج من جنورالـ cystéine الذي يسمح بتشكيل جسر ثنائي الكبريت داخل السلسلة ، يساهم في إنشاء البروتين وإعطاء الهيئة الثلاثية له ، أما الحيز الثاني فإنه يتكون من منطقة قصيرة تحتوي كذلك على جنور الـ cystéine يساهم في تشكيل جسر ثنائي الكبريت يجمع بين السلسلتين ، أما الحيز الثالث من المنطقة C من السلسلة α و β هو عبارة عن جزء يخترق الغشاء يتكون من 20 إلى 40 حمضا أمينيا الغالب منه كاره للماء ، أما الحيز الرابع يتمثل في النهاية الكاربوكسيلية من المنطقة C للسلسلتين الذي يعطي نيل سيتوبلازمي يعمل على نقل الإشارة . كما أن جزيئة الـ TCR ترتبط مع معقد آخر يعرف بالـ CD3 له دور في نقل الإشارة [17].

يتم التعرف على المعقد الأنتيجيني بواسطة الـ TCR الذي يوجد على سطح الخلية التائية مما يسمح بتنشيطها ، وتنشيط الخلايا التائية الأخرى ، حيث يكون المعقد الأنتيجيني الذي تم التعرف عليه من قبل الـ TCR عبارة عن ببتيد يظهر على جزيئة الـ CMH1 للخلية العارضة للأنتيجن بالنسبة للـ TCR الموجود على سطح الخلية التائية TCD8 ، أو عبارة عن ببتيد يظهر على جزيئة الـ CMH2 بالنسبة للـ TCR الموجود على سطح الخلية المساعدة TCD4 ، هذا التعارف بين الـ TCR و الببتيد المرتبط مع الـ CMH بنوعيه يؤدي إلى إحداث إشارة تنقل إلى دخل الخلية التائية بواسطة الـ CD3 [25] (شكل 06).



شكل 06: مستقبل الخلية التائية [20] .

II - 2 - جزيئة الـ CD3 :

يوجد معقد الـ CD3 على سطح جميع الخلايا التائية له تركيبة ثابتة ، يتكون من أربع سلاسل ببتيديية غير مرتبطة تساهميا ($\zeta \epsilon \delta \gamma$) قد ترتبط مؤقتا مع سلسلة ببتيديية أخرى تسمى إيتا (eta n) . يحتوي الجزء الذي يخترق الغشاء على شحنات سالبة ، وقد اعتقد بأن لهذه الخاصية أهمية في إرتباط المعقد مع مستقبل الخلايا التائية الذي تكون عليه أطراف كيميائية عبارة عن جنور موجبة الشحنة في المنطقة المناظرة

كما أعتقد بأن معقد الـ CD3 يكون مسؤولاً عن توصيل الإشارة signal transduction وتكون البقايا الكيميائية الموجودة في التركيب الأساسي السيتوبلازمي عرضة للفسفرة والتي تستعمل بكثرة كإشارة لتنشيط .
تشفر السلسلة gamma (25 كيلودالتون) و delta (20 كيلو دالتون) بواسطة مجموعة من الجينات الجلية الموجودة على الصبغي رقم واحد والعشرين ، أما السلسلة Zeta (20 كيلو دالتون) فهي تشفر من جينات توجد على الصبغي رقم واحد ، تحمل كل من السلاسل gamma ، delta ، epsilon جزء خارج خلوي منظم على هيئة جلوبولين مناعي ، كما لها جزء يخترق الغشاء و آخر داخل سيتوبلازمي مثبت بعمق في السيتوبلازم ، في حين تفتقر السلسلة Zeta للجزء الخارج خلوي لكن لها جزء سيتوبلازمي يحتوي على النهاية الكربوكسيلية طويل مقارنة بالسلاسل الأخرى .

السلاسل الأربعة للمعقد CD3 مرتبطة فيما بينها بطريقة منتظمة ، إذ ترتبط السلسلة gamma مع السلسلة delta تكافئياً في إحدى جوانب TCR, وفي المقابل نجد في الجانب الآخر من TCR ارتباط السلسلة gamma مع السلسلة epsilon في جوار زوج متجانس من السلسلة Zeta [12] .

عند ارتباط جزيئة الـ TCR مع الأنتيجين تنتج عن ذلك إشارة تدخل إلى الخلية التائية بواسطة النهاية السيتوبلازمية لجزيئة CD3 التي ترتبط بواسطة السلسلتين α و β لجزيئة TCR، كما أن الجزء السيتوبلازمي للـ CD3 يحتوي على ITAM يتكامل مع البروتين كيناز (ZAP 70) Zeta-chain-associated protein kinase 70, الذي ينشط فيحدث بدوره تنشيط مجموعة من عوامل الإستهساخ NFKB التي تدخل إلى النواة فتحدث عملية الإستهساخ على مستوى الجين المخصص (مثل الجين الخاص لإفراز الـ (IL-2) IL-interleukin) لتكاثر الخلية التائية وتمايزها [26] .

II - 3 - جزيئة الـ CD8 :

جزيئة الـ CD8 كانت تعرف بجزيئة الارتباط molécule d'adhérence ، تسمح بتثبيت التداخل بين جزيئة TCR و CMH الحامل للبيبتيد الإنتيجيني ، لكن هذه المقولة أهملت و ذلك عند تبيان بأن جزيئة CD8 لها ألفة ضعيفة إتجاه CMH من رتبة 50 إلى 200 و على هذا فإن جزيئة CD8 تلعب دور مساعد مستقبل و ذلك لإرتباطه مع (LCK-TK) Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase-TK الذي له أهمية في بدء تنشيط اللغافويات التائية .

الـ CD8 عبارة عن وحدتين غير متجانستين ، مكونة من سلسلة α وزنها الجزيئي حوالي 35 كيلو دالتون و سلسلة β تقدر بـ 32 كيلو دالتون, ترتبطان فيما بينهما بواسطة جسر ثنائي الكبريت ، السلسلة β CD8 لا تعبر على سطح الخلايا على حدى ؛ بل تكون مرتبطة مع السلسلة α CD8. تحتوي كل سلسلة على منطقة مشابهة وأخرى مخالفة للجلوبيولينات المناعية ، ترتبطان بالغشاء بواسطة سلسلة طويلة من متعدد البيبتيد ، الذي يحتوي على موقع للجلوكزة-0 « o-glycolysation » .

قد نجد جزيئة الـ CD8 مكونة من وحدتين متجانستين من نوع $\alpha\alpha$ CD8 موجود على سطح الخلايا التائية المنشطة ، وهذا عند الإنسان و الفئران [26] .

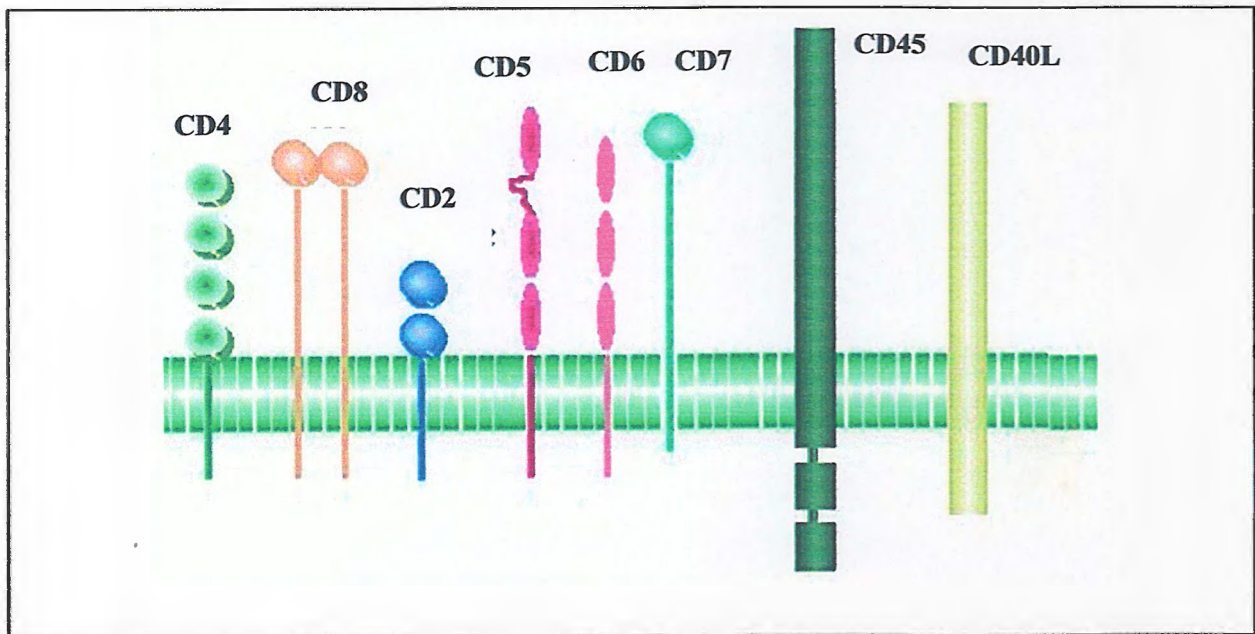
II - 4 - جزيئة الـ CD4 :

هي عبارة عن جزيئة مكونة من سلسلة بسيطة ذات أربع أجزاء مشابهة لأجزاء الجلوبيولينات المناعية نجد الجزيئين D1 و D2 لجزيئة الـ CD4 يرتبطان بإحكام مشكلة قضيب صلب طوله $60^\circ A$ الذي بدوره يرتبط بواسطة مفصل قابل للثني charnière flexible مع قضيب آخر مشابه له مكون من الجزء الثالث والرابع D4 و D3 . جزيئة الـ CD4 ترتبط مع معقد التوافق النسيجي الثاني CMH2 بواسطة منطقة أساسيه توجد على الواجهة الجانبية للجزء الأول D1 ، لأن جزيئة CD4 ترتبط مع الجزء $\beta 2$ -macroglobuline ($\beta m2$) لجزيئة

CMH2 الذي يكون بعيد عن موقع إرتباط مستقبل الخلية التائية TCR . كما أن التكامل العالي لجزيئة CD4 مع التيروسين كيناز السيتوبلازمي المسمى بـ Ick يعمل على تقريب العناصر الآتية من الخلية التائية ، كما أنه عند التماس بين TCR والمعقد بببتيد CMH2 ، يحدث تضخم للإشارة المخلفة [27] .

جزيئة الـ CD4 و CD8 كان يعبر عنهما مند وقت طويل بالمؤشر الوظيفي في الخلايا للمفاوية في الأعضاء للمفاوية المحيطية و الدورة الدموية ، هذه الجزيئات عبارة عن مؤشرات تساهم في معرفة الأنتيجين المرتبط مع جزيئة الـ CMH بنوعيه ، حيث يكون الإرتباط برابطة ضعيفة وبمعزل عن الـ TCR [20] . يتمثل دور مساعدات المستقبلات الـ CD4 والـ CD8 في التحفيز الفعال للخلية التائية السانجة إلى خلية مؤثرة ، وهذا التنشيط يحتاج بالتقريب إلي 100 معقد من الببتيد-CMH. عند الإنسان عدد جزيئات الـ CMH الموجودة على سطح الخلية يقدر ب 10000 إلي 100000 جزيئة وعلى هذا الأساس لابد أن ترتبط حوالي 0.1% من الـ CMH مع نفس الببتيد الأنتيجيني الموجود على سطح الخلية المستهدفة من أجل تنشيط الخلية التائية. أما في غياب مساعد المستقبل CD8 بالنسبة للببتيد الموضوع على الـ CMH1 و CD4 بالنسبة للببتيد الموضوع على الـ CMH2 فإن تنشيط الخلية التائية يكون غير فعال ، ولكي يتم التنشيط في هذه الحالة لابد من إرتباط الخلية مع ما يقارب 10000 من المعقد الخاص بببتيد-CMH الموجود على سطح الخلية المساعدة .

الـ CD4 و CD8 أثناء عملهما تنقلان الإشارة الصادرة عن جزيئة الـ TCR إلى داخل الخلية بواسطة جزئهما السيتوبلازمي الذي يرتبط مع التيروسين كيناز يدعى بالـ Ick الذي يعمل على تنشيط التيروسين كيناز من نوع الـ ZAP70 المرتبط مع التيروسين فوسفات للسلسلة γ للـ TCR . إن تحريض جزيئة الـ ZAP70 يحفز ثلاث طرق من الإشارة معروفة عند العديد من الخلايا مؤدية إلى إنتاج NFAT التي تدخل إلى النواة محدثة إستنساخ الجينات المسؤولة عن تكاثر الخلايا وجعلها خلايا مؤثرة ([18] ، شكل 07) .



شكل 07 : مساعدات المستقبل الموجودة على سطح الخلية التائية [32] .

II - 5 - جزيئة الـ CD7 :

هي عبارة عن بروتين سكري يخترق الغشاء وزنه الجزيئي 40 كيلودالتون ، لها سلسلة بسيطة تنتمي إلى العائلة العليا للجلوبولينات المناعية ، تعد جزيئة الـ CD7 المؤشر الذي يظهر أولاً في الخلايا التائية ، إن غياب أو وجود هذه الجزيئة مفيد قصد تعين الأورام الخبيثة بواسطة الخلايا التائية و الـ NK [14] .

توجد جزيئة الـ CD7 توجد في الغالب على سطح الخلية غير الناضجة في حالات الأورام الخبيثة للخلية التائية ، بمعنى سرطان الدم اللمفاوي الحاد (ALL) leucémies lymphocytaires aigues و سرطان الغدد اللمفاوية للخلية التائية، كما توجد في الخلية التائية الموجودة في الدم المحيطي والخلية NK وعند جميع الخلايا التيموسية .

تسمح جزيئة الـ CD7 بالتمايز بين الخلايا اللمفاوية والخلايا المحفزة الجذعية (souche pluripotent)، لها دور في تنظيم إنتاج السيتوكينات من قبل الخلية التائية المحيطية والخلية NK ، كما تعمل جزيئة الـ CD7 على التحسس للصددمات الناتجة عن متعدد السكاكر الدهني (LPS) lipopolysaccharide ، حيث تعمل على نقل الإشارة المساعدة للخلية التائية [8] .

II - 6 - جزيئة الـ CD28 :

عبارة عن بروتين سكري متجانس الوحدتين ، وزن كل منهما 44 كيلو دالتون ، ترتبطان فيما بينهما بواسطة جسر ثنائي الكبريت، تملك جزء خارجي منظم على شكل جلوبولين مناعي Ig ، كم تحتوي على جزء يخترق الغشاء و جزء سيتوبلازمي قصير .

تظهر جزيئة CD28 أولاً في الخلايا قبل التيموس والخلايا التيموسية ثنائية الإيجاب CD4⁺/CD8⁺ وتوجد بشدة أيضاً في الخلية التيموسية الناضجة ، وفي أغلب التائيات التي تسبح في الدم بمقدار 90% من الخلايا CD4 و 50% من الخلايا CD8 كما تخلق بالخصوص على الخلايا التائية التي لها مستقبل غشائي من نوع β و α . بينت إحدى الدراسات أنه يمكن التمييز بين الخلايا المنشطة والخلايا المثبطة وكذلك التمييز بين الخلايا التائية المساعدة والخلايا السمية راجع إلى وجود أو غياب جزيئة CD28 . [12] .

إلى جانب الإشارة الكلية التي ترسلها جزيئة الـ TCR (إشارة أولى) تحتاج الخلايا اللمفاوية إلى إشارة إضافية قصد تنشيطها بالكلية هي الإشارة المساعدة للتنشيط، هذه الأخيرة تتحقق بتدخل وظهور جزيئات على سطح الخلايا منها CD28 التي نجدها على سطح الخلية التائية حيث ترتبط مع الخلايا العارضة للأنتيجين بواسطة مستقبلات توجد على سطحها ، تدعى بالـ CD80 و CD86 هذه الإشارة تساعد على تكاثر و تمايز الخلية التائية [19] .

كما أن الارتباط بين الـ CD28 مع CD80 و CD86 تنشط عوامل الإستسناخ التي تتفاعل مع الجين المسؤول عن ترجمة IL-2 عن طريق إستقرار الـ ARNm لهذه الجزيئة [11] .

II - 7 - جزيئة الـ interleukin 2 receptor (IL-2R) :

الـ IL-2 عبارة سيتوكين وزنه الجزيئي 150 دالتون يتكون من أربع حلزوين قصيرة من نوع α، ينتج بواسطة الخلية التائية حين تكون نشيطة حيث ترتبط مع مستقبلها العالي الألفة نو ثلاث تحت وحدات هن المستقبل α أو ما يعرف (IL-2Rα , CD25) ، المستقبل β أو ما يعرف بـ (IL-2Rβ , CD122) و السلسلة C δ أو ما يعرف CD132 . توجد جزيئة الـ IL-2R على سطح الخلايا التائية المنظمة والخلايا التائية النشطة .

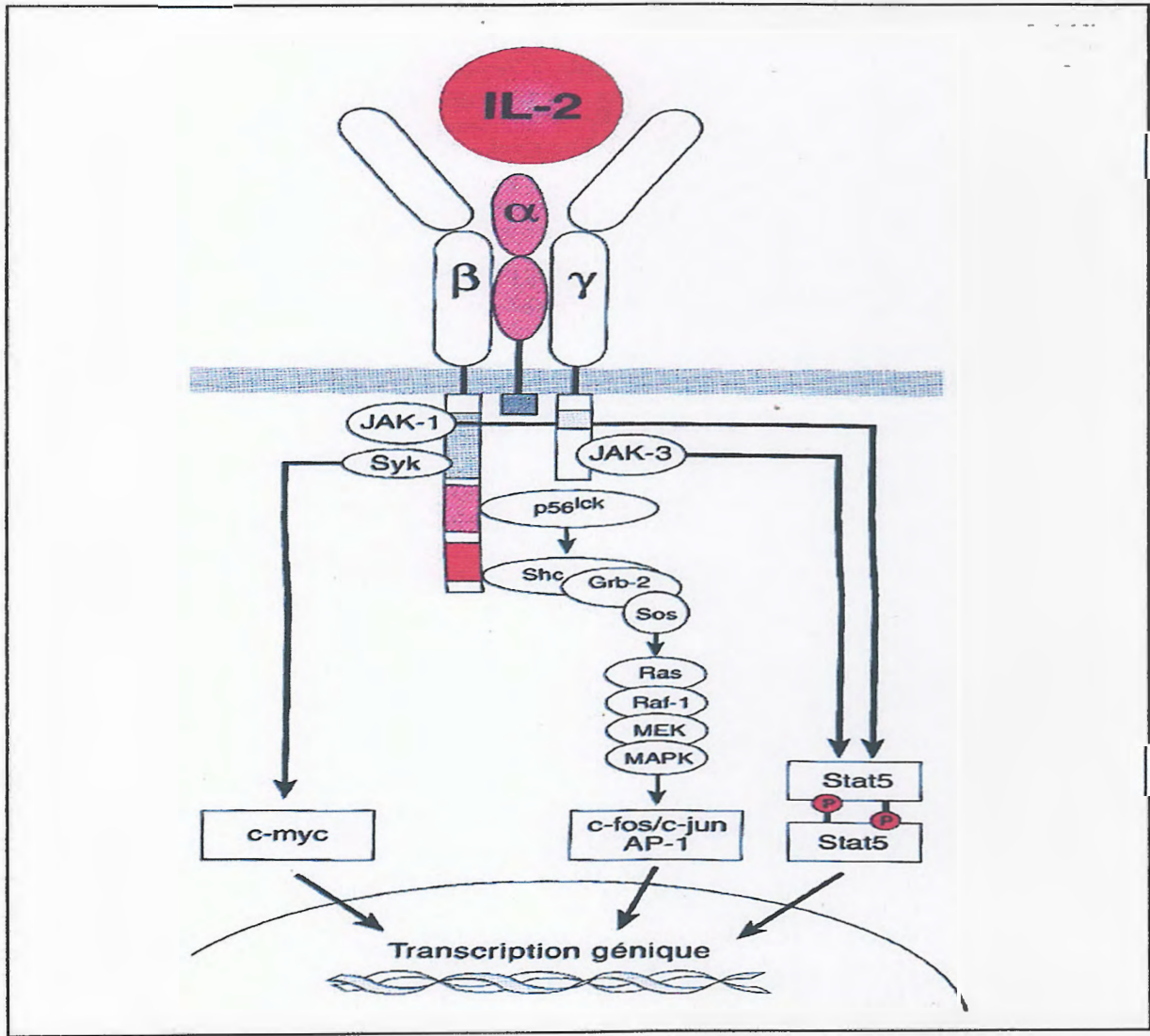
عندما يرتبط IL-2 في البداية بمستقبله برابطة ضعيفة مع الـ IL-2Rα يشكل معقد مكون من (IL-2 , IL-2Rα) فيؤدي إلى تغيير طفيف لجزيئة IL-2 كما يسمح بارتباط هذا الأخير مع مستقبل الـ IL-2Rβ (CD122) وبعد هذا الارتباط الثلاثي (IL-2 , IL-2Rα , IL-2Rβ) يؤدي إلى إستمالة السلسلة C δ [27] .

كما يحدث إرتباط الـ IL-2 مع مستقبله IL-2R العالي الألفة يحدث تدرج في التكاثر الخلوي للخلية التائية مما يجعلها تنقسم مرتين أو ثلاث مرات في الأسبوع فتنشكّل خلايا بنت ، هذا التكاثر يلعب دوراً جوهرياً في الإستجابة المناعية لأن في هذه العملية يتشكل لدينا عدد هائل من الخلايا المؤثرة المتخصصة للأنتيجين [18] . يعمل الـ IL-2 مع مستقبله IL-2R إلي جانب تنشيط الخلية التائية ، تنشيط الخلية البائية و التيموسية و الخلايا NK و البالعات الكبيرة [8] . هذا التكاثر راجع إلى نقل الإشارة بواسطة الجزء السيتوبلازمي (وظيفة تيروزين كيناز) للـ IL-2R ، التي تتم في وفق عدة طرق :

✓ الأول ناتج عن تنشيط PTK من العائلة src و بالخصوص p6lck ، الذي يعمل على تنشيط عامل الإستساح (AP-1) activating protein 1 (شكل 08).

✓ الثاني ، تنشيط الـ PTK من النوع SyK الذي يعمل على تحريض الـ c-myc.

✓ الثالث ، تنشيط PTK من نوع الـ JAK1 (Janus kinase) و JAK3 اللذان يُنشطان (STAT5) signal transducers and activators of transcription هذه النتائج هذه الطرق (AP-1 ، c-myc ، STAT5) الثلاث تدخل إلي النواة على مستوى المحفز promoteur لمختلف الجينات أين تتم عملية الإستساح [20].



شكل 08 : بنية مستقبل السيتوكينات (IL-2R) وطريقة نقله للإشارة [20] .

II - 8 - جزيئة الـ CD45 :

المستقبل CD45 عرف في البداية باسم leukocyte common antigen يوجد علي جميع الخلايا المخلفة للدم ما عدا كريات الدم الحمراء و الصفائح الدموية ، كما يعد البروتين السكري الوحيد الموجودة بشدة على سطح الخلايا (أكثر من 10%).

تتكون جزيئة الـ CD45 من جزء بسيط يخترق الغشاء وجزء طويل يتمثل في الذيل الستيو بلازمي الذي له دورا مهما في نشيط الخلايا البائية و التائية ، و هذا الجزء بدوره يتكون من قطعتين من نوع (PTP) القطعة PTP-D2 لكن وظيفته غير جلية .

نتج جزيئة CD45 من جين واحد فقط يوجد على الصبغي رقم واحد (1q31-32) يحتوي هذا الجين من 10 إلى 120 كيلوباز و 35 قطعة إكسونات ، كما أن المنطقة المنظمة régions promoteur لهذا الجين توجد في القطعة الإنترونات رقم 1 .

جزيئة CD45 نجد منها عدة أشكال هي CD45RC , CD45DO , CD45RA وهذا الإختلاف راجع إلى طول و هيئة الجزء الخارج خلوي ، كما يحتوي بشدة على N- glycolysé ، و منطقة غنية بالـ cystéine ، كما أنها متواصلة مع ثلاث تكرارات لجزء من fibronectine [15] .

أثبتت الدراسات على جزيئة الـ CD45 عن طريق تثبيط تكوينها بأنها تعمل على تنظيم ضروري موجب إتجاه الأنتيجين , عند الانسان و الفئران يؤدي نقص الـ CD45 لمرض فقدان المناعة الحاد (SCID) severe-combined immunodeficiency . عند الفئران التي لها نقص في تعبير الـ CD45 يؤدي إلى تثبيط في تطور الغدة التيموسية مع إرتفاع الموت المبرمج ، وعسر في نقل الإشارة الوظيفية الناتجة عن الجزيئة قبل TCR ، بواسطة تثبيط منظم للمستقبلات وذلك بإيقاف فسفرة JAK المنظم للإشارة التي تفسر STAT التي تدخل إلى النواة لإستنساخ جينات الهدف .

بينما يتمثل دور الـ CD45 في الخلية البائية حيث تعمل على نزع الفسفرة في منطقة النهاية الكربوكسيلية لجزيئة الـ PTK , فتحدث تغير في الهيئة الداخلة خلوية لها ، وبذلك توقف الإشارة الآتية من تنشيط الخلية البائية وفي النهاية توقف إستنساخ الجين المخصص [15] .

II - 9 - جزيئة الـ CD40 L :

الرابط الطبيعي CD40L عبارة عن بروتين سكري وزنه الجزيئي 33 كيلو دالتون يظهر على سطح الخلايا التائية CD4 المنشطة, والخلايا القاعدية وبعض خلايا الجسم ، تعد جزيئة الـ CD40L مستقبل من النوع الثاني ويطلق عليه اسم CD154 و TRAP (TNF- related activation protein) [5] .

II - 10 - جزيئة الـ CTLA-4 (protéine - 4 - associée au lymphocyte) :

جزيئة الـ CTLA-4 تعرف كذلك بالـ CD152 ، توجد على سطح الخلية التائية ، تتكون من وحدتين متجانستين, ترتبطان بواسطة جسر ثنائي الكبريت ، الـ CTLA-4 عبارة عن بروتين سكري لها بنية مشابهة لجزيئة الـ CD28 ، يعملان بطريقة متضادة antagoniste مع CD86 (يعرف بالـ B7-2) و CD80 (يعرف بـ B7-1) ، وذلك لأن إرتباط الـ CD28 مع CD86 ، CD80 يعمل على التنشيط خلاف إرتباط الـ CTLA-4 معها فانه يعمل على التثبيط [29] . كما أن ألفة الإرتباط بين CTLA-4 و CD86 ، CD80 تكون عالية بـ 20 مرة مقارنة بالـ CD28 [30] .

ترتبط جزيئة الـ CD28 مع جزيئة الـ B7 للخلية العارضة للأنتجين ، فتنشط الخلية التائية وتتكاثر ، في حين إرتباط جزيئة الـ CTLA-4 مع الـ B7 يؤدي إلى تثبيط وتخفيض من تكاثر الخلية التائية ، وقد عين هذا الدور عند الفئران التي غير في محتواها الجيني ، قصد إيقاف تخليق جزيئة الـ CTLA-4 أدى إلى عدم تكاثر الخلية التائية ، كما أن نقص تخليق هذه الجزيئة يسبب للعضوية أمراض مناعية ذاتية وأمراض الإلتهابات [18] .

II - 11 - جزيئة معقد التوافق النسيجي الكبير (CMH) Complexe majeur d'histocompatibilité :

جزيئات الـ CMH و البروتينات الأخرى المشاركة في تجهيز و تقديم الأنتيجن يتم ترميزها من قبل مجموعة من الجينات ترتبط فيما بينها إرتباطا وثيقا تسمى جينات معقد التوافق النسيجي الكبير (CMH) Complexe majeur d'histocompatibilité .

عند الإنسان هذا المعقد يوجد على الصبغي رقم 6 ، إلى جانب ذلك من الخصائص المميزة لجزيئة الـ CMH هو وجود عدد كبير من الجينات المختلفة المشفرة لها في المجموعة البشرية ، و هذا التعدد في

الإختلاف يسمح بالإرتباط و ترصد عدد كبير من الأجسام الممرضة المختلفة . هناك نوعين من معقد التوافق النسيجي هما CMH1 و CMH2 [18] .

II - 11 - 1 - جزيئة الـ CMH1 :

جزيئة CMH1 توجد على سطح جميع الخلايا الجسمية ذات النواة ، عبارة عن بروتين سكري غير متجانس الوحدتين يخترق الغشاء ، يتكون من سلسلة α ذات وزن جزيئي تقدر بـ 44 كيلو دالتون و سلسلة خفيفة تدعى β (2m) وزنها الجزيئي 12 كيلو دالتون وهي جزء واحد توجد في الجزء الخارجي مرتبطة مع $\alpha 3$ بطريقة تكافئية ، كما أنها غير مشفرة من الموضع لجزيئة الـ CMH1 (شكل 09).

تتكون السلسلة α من 340 حمض أميني موزعة على ثلاثة أجزاء في الجهة الخارج خلوي $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ ، يحتوي كل جزء على 99 حمض أميني تحتوي لها منطقة متغيرة كما أن الجزء $\alpha 1$ فقير للجسر ثنائي الكبريت ، أما الجزء الذي يخترق الغشاء يتكون من 20 حمض أميني و جزء الداخل خلوي ذو النهاية الكاربوكسيلية له من 20 إلى 40 حمض أميني ، محب للماء و قابل للفسفرة ، مما يجعله مهما في تفاعلات الهيكل الخلوي cytosquelette. ترتبط جزيئة الـ CMH1 مع الأنتيجين ذو المنشأ الداخلي الذي يتراوح طوله من 8 إلى 12 حمض أميني. [14]. بمساعدة الجزيئة CD8 التي ترتبط مع الجزء $\alpha 3$ [9].

تقوم جزيئة CMH1 بعرض الأنتيجين ذو المصدر الداخل خلوي مثال ذلك الببتيد الفيروسي ، لأن كل خلية في عضوية ما تعد شديدة الحساسية للأجزاء الخلوية المتعفنة بواسطة الفيروسات أو الأوبئة ذات المنشأ الداخل خلوي من أجل القيام بفحص محتواها الخلوي بعرض الببتيد قصد القضاء عليه بتدخل الخلية $TCD8^+$ السامة للخلايا. تتم عملية عرض الأنتيجين أولا عن طريق هدمه إلى ببتيد قصير السلسلة بواسطة الـ $protéasomes$ ، وفي المقابل هناك تصنيع مستمر لبروتين الـ CMH1 نجد ذلك عند جميع الخلايا ، ثم يمر مباشرة إلى لمعة الشبكة الإندوبلازمية أين تضل السلسلة α مثبتة بغشائها ، في حين تعمل جزيئة الكلاتكسين $calnexine$ على استقرار هذه السلسلة .

الببتيد الذي تم تجزئته يخترق الجزيئة (TAP) *transporters associated with antigen - processing* التي تنقله إلى لمعة الشبكة الإندوبلازمية ثم تتكامل مع جزيئة الـ CMH1 مشكلة حويصلة تتبرعم من جهاز غولجي لتوضع على غشاء الخلية العارضة . تقوم جزيئة الـ CMH1 إضافة إلى عرض الأنتيجين ذو المصدر الداخلي إلى حماية الخلايا ضد التحلل الذي تقوم به الخلية NK [19] .

II - 11 - 2 - جزيئة الـ CMH2 :

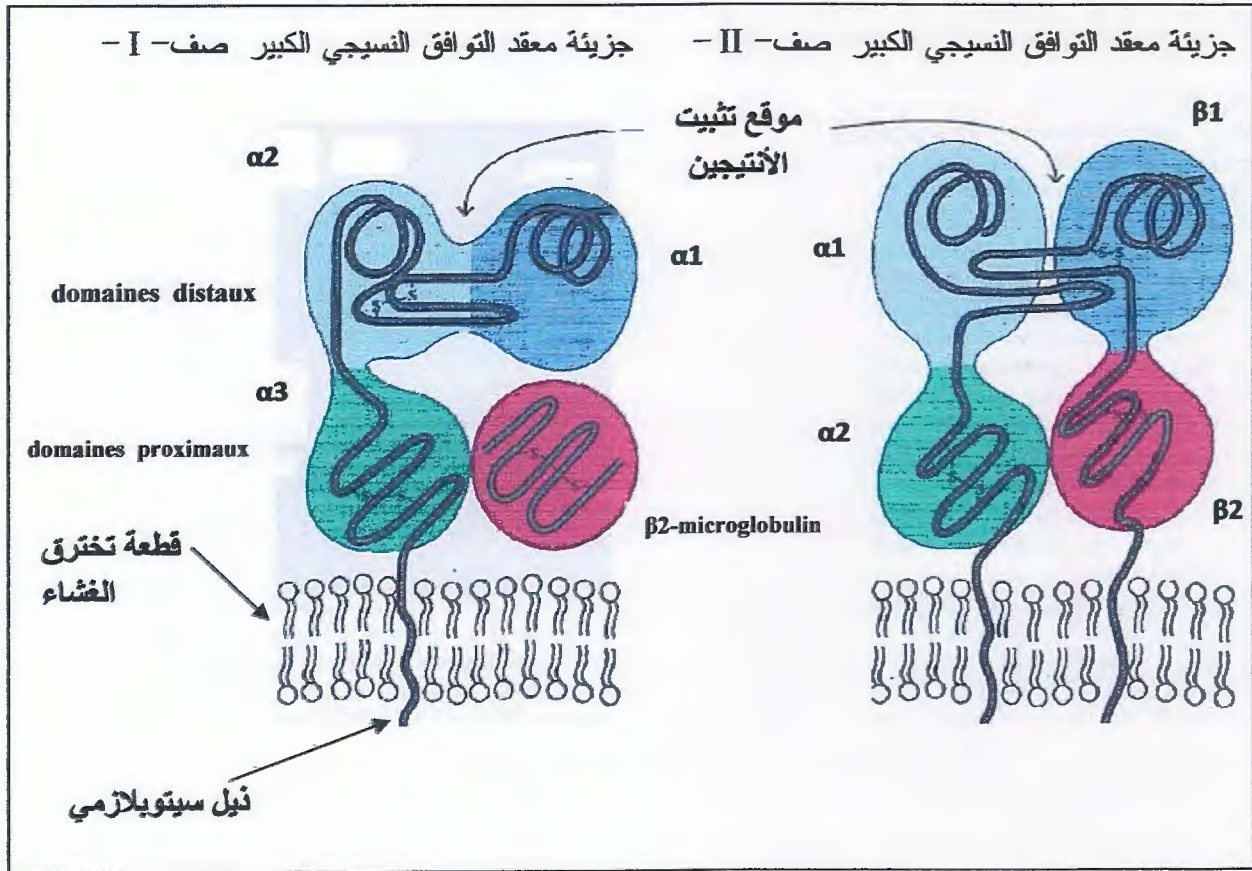
عبارة عن بروتين سكري يخترق الغشاء ذو وزن جزيئي يتراوح من 55 إلى 60 كيلو دالتون ، يتكون من سلسلتين بيبتيديتين مرتبطتين بطريقة غير تكافئية (α, β) ، كلاهما تشفر بواسطة الموضع لجزيئات CMH2 . توجد جزيئات الـ CMH2 على سطح جميع الخلايا المجهزة و العارضة للأنتيجين ، مثل الخلايا البائية و الشجرية و خلايا النسيج الكاسي لسطح الغدة التيموسية، *cellule épithélium-thymique* و هناك أنواع أخرى من الخلايا منها البالعات الكبيرة . الإرتباط بين جزيئة CMH2 يكون فقط مع TCR الموجود على سطح الخلايا التائية CD4 الحامل للأنتيجين الببتيدي ذو المنشأ الخارج خلوي فقط. [27] .

تقوم جزيئة الـ CMH2 بعرض الأنتيجين الذي يكون منشأه خارج الخلية ، يتم بلعمته من قبل الخلية العارضة للأنتيجين وبواسطة نظام الليوزوميال يجزأ الأنتيجين إلى ببتيد قصير السلسلة وفي المقابل تخلق السلسلة α ، β بطريقة مستقلة عن الشبكة الإندوبلازمية للخلية العارضة . بعدها يتشكل معقد مكون من هذه السلسلتين و جزيئة غير متغيرة (*invariante*) تعرف كذلك بـ (CD75 أو Li) التي تملك جزء يخترق الغشاء و جزء

آخر يسمى بالـ (Class II associated Invariant Peptide (CLIP) الذي يرتبط مع المنطقة المثبتة للبيتيد الأنتيجيني ، ثم ينتقل المعقد إلى جهاز غولجي لتكوين حويصلة داخلية ، حيث تستبدل جزيئة الـ CLIP بالبيتيد ، لينتج بها المطاف إلى غشاء الخلية العارضة [19] .

يحدث للخلية التائية أثناء نضجها داخل الغدة التيموسية إنتخاب من طرف جزيئة الـ CMH الموجود على سطح الخلية المبطنة للغدة و بعض الخلايا المخلفة للدم ، حيث تمر الخلية التائية من القشرة إلى لب الغدة التيموسية فيحدث ترتيب عشوائي للجنات المسؤولة عن الـ TCR.

يتم التعرف بين الخلية التائية الحاملة لعدد كبير من الـ TCR والخلايا الحاملة للـ CMH1 , CMH2 فيحدث إنتخاب موجب للخلية التائية في حالة ألفة متوسطة لجزيئة الـ TCR إتجاه جزيئة الذات ، وفي غياب هذه الألفة يؤدي إلى الموت المبرمج للخلايا التائية .أما الإنتخاب السالب فيحدث جراء وجود ألفة عالية جدا للـ TCR نحو جزيئات الذات [26] .



شكل 09 : جزيئة معقد التوافق النسيجي الكبير بنوعيه [8] .

الفصل الثالث :

علاقة التمايز العشائي بالوظيفة

1- دور الخلايا البائية :

1 - 1 - دور الخلايا البلازمية :

يرتبط الأنتيجين بعد دخوله الجسم مع الخلايا البائية المبرمجة في نخاع العظام فتتمايز وتتكاثر لتعطي العديد من الخلايا ، منها الخلايا البلازمية التي تلعب دورا في إنتاج الأجسام المضادة في الدم واللمف أين تصادف أنواع الأنتيجين الحرة التي يحفز إستجابتها فترتبط به من أجل القضاء عليه [1].

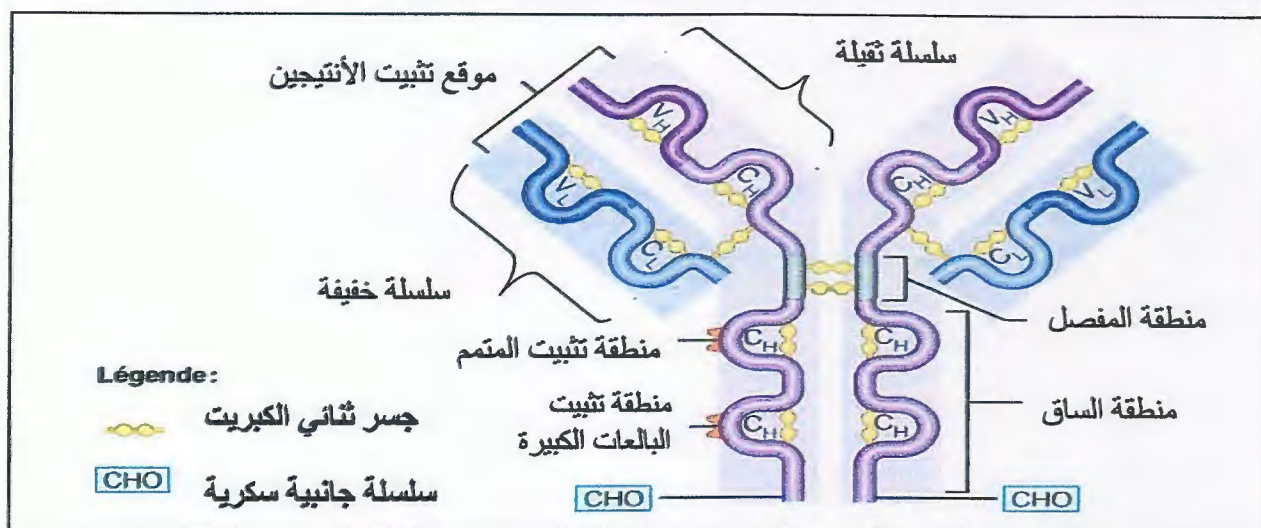
1- 1 - الجسم المضاد:

أ - تعريف :

هي مجموعة من البروتينات السكرية الموجودة في مصل وسوائل الأنسجة في كل الثدييات، تبدأ عملية تخليق الأجسام المضادة عندما يتصل الجهاز اللمفاوي للعائل بجزيئات غريبة مولدة للمناعة أو الأنتيجينات وتتحد الأجسام المضادة نوعيا مع الأنتيجين الذي حرض تخليقها لذلك فهي عنصر مهم من الجهاز المناعي التلاؤمي . في معظم الثدييات الراقية يمكن تمييز خمسة أنواع من الجلوبيولينات المناعية هي IgE و IgG و IgA و IgD و IgM . عندما تخضع بروتينات المصل للهجرة في المجال الكهربائي (Electrophorèses) وجد أن معظم الجلوبيولينات المناعية تقع في جزء γ جلوبيولين ولو أن بعضها يمكن أن يوجد في جزائي α و β [4].

ب - التركيب الأساسي للجسم المضاد :

يتكون جزيء الجلوبيولين المناعي من سلسلتين ثقيلتين متماثلتين من عديد البيبتيد ومن سلسلتين خفيفتين كذلك وتتألف سلاسل عديد البيبتيد الأربعة لهذه البروتينات السكرية من أحماض أمينية ، ففي السلاسل الخفيفة يوجد حوالي 200 حمضا أمينيا ويبلغ وزنها الجزيئي 25000 دالتون ، أما الثقيلة فأطول بمرتين وعليه فهي أثقل بمرتين كذلك . يوجد من السلاسل الخفيفة نوعان كابا k ولامدا λ وخمسة أصناف من السلاسل الثقيلة γ ، α ، u ، δ ، ϵ ، تولى على التوالي الأنواع الخمسة الرئيسية للجلوبيولينات المناعية وهي IgG و IgA و IgM و IgD و IgE [4] . يمكن اعتبار جزيء ال-IgG نموذجا للتركيب الأساسي للجسم المضاد حيث يتكون من رابطتين ثنائيتين من الكبريت داخل السلسلة الخفيفة ، واحدة في المنطقة المتغيرة و الأخرى في المنطقة الثابتة ، كما توجد أربع روابط من نفس النوع داخل السلسلة الثقيلة γ ، تتميز النهاية الأمنية للسلاسل البيبتيدية باختلاف تسلسل الأحماض الأمينية في كلتا السلسلتين الثقيلة والخفيفة ويرمز لهذه المنطقتين بالـ (Variable Heavy) VH و (Variable Light) VL (Variable) على التوالي ، في حين يتميز باقي الجزيء بتركيب ثابت نوعا ما (شكل 10) . يدعى القسم الثابت من السلسلة الخفيفة بالمنطقة الخفيفة الثابتة (CL) constant Light أما القسم الثابت من السلسلة الثقيلة فيقسم تركيبا إلى ثلاث مناطق متغيرة CH1 (constant Heavy CH) و CH2 و CH3 ، ويطلق على هذه المناطق التي تحافظ على ثباتها بواسطة روابط ثنائية الكبريت بين السلاسل بالمقاطع (domains) تسمح بارتباط الجسم المضاد بالأنتيجين [4].



شكل 10 : البنية الأساسية للجسم المضاد [33] .

ج - أنواع الجلوبيولينات المناعية :

جدول 04 : أنواع الأجسام المضادة [6] ، [34] .

أنواع الـ Ig	الخصائص	الوظيفة
IgM	KD 970 ، به أربع سلاسل ثقيلة ، تمثل 10% من الجلوبيولينات المناعية ، يعتبر أول الأجسام المضادة ، مدة الحياة من 5 إلى 10 أيام .	عامل وقائي ، يعمل على تعزيز و تنشيط المتمم
IgG	146 إلى KD170 وحيد الجزيء، يمثل من 70 إلى 75 % من جلوبيولينات مصلى الإنسان ، يدوم في الغالب من 20 إلى 24 يوم.	أساس الاستجابة المناعية الثانوية ضد السموم و البكتيريا و الفيروسات ، يحرض على البلعمة وتنشيط المتمم ، كما يمكنه اختراق جدار المشيمة
IgA	KD385 ، نجد منه الـ IgA الكروي السائد يمثل من 15 إلى 20 % من الجلوبيولينات المصلية والأكثر إفرازا في مستوى المخاط.	يعدل البكتيريا و الفيروسات ، كما يعد المصدر الأول في الدفاع المناعي .
IgD	KD184، وحيد الجزيء يخترق الغشاء يوجد بكثرة في الخلية البائية الموجودة في الدم .	وظيفة غير جلية لكن يعتقد انه يلعب دورا في عملية تحريض التمايز المعتمد على مولد الضد .
IgE	KD188 ، وحيد الجزيء ، يوجد على الخلية البدنية و القاعدية ، يدوم من 1 إلى 4 أيام .	تعديل الطفيليات ، مسؤول عن ظاهرة الحساسية

د - الأساس الوراثي والجزئي لآليات التنوع في إنتاج الأجسام المضادة :

للجهاز المناعي قدرة كبيرة على التعرف على عدد كبير جدا من مولدات الضد ثم التفاعل ضدها وذلك بإبداء تنوع كبير في إنتاج جزيئات الأجسام المضادة بواسطة الخلايا للمفاوية البائية (شكل 11).

تشفر السلاسل الخفيفة للجلوبيولين المناعي بالقطع الجينية V (المتغيرة Variable) و J (الربط joining) كما تشفر السلاسل الثقيلة كذلك بالقطع الجينية V و J ، إضافة إلى إبداء تنوع إضافي يعزي إلى القطعة الجينية D (التنوع diversity) .

ويتحقق التنوع بآلية إعادة الارتباط (recombination) لعدد محدود من القطع الجينية، V، D، و J ، وذلك بهدف إنتاج عدد واسع من المقاطعات المتغيرة للجسم المضاد.

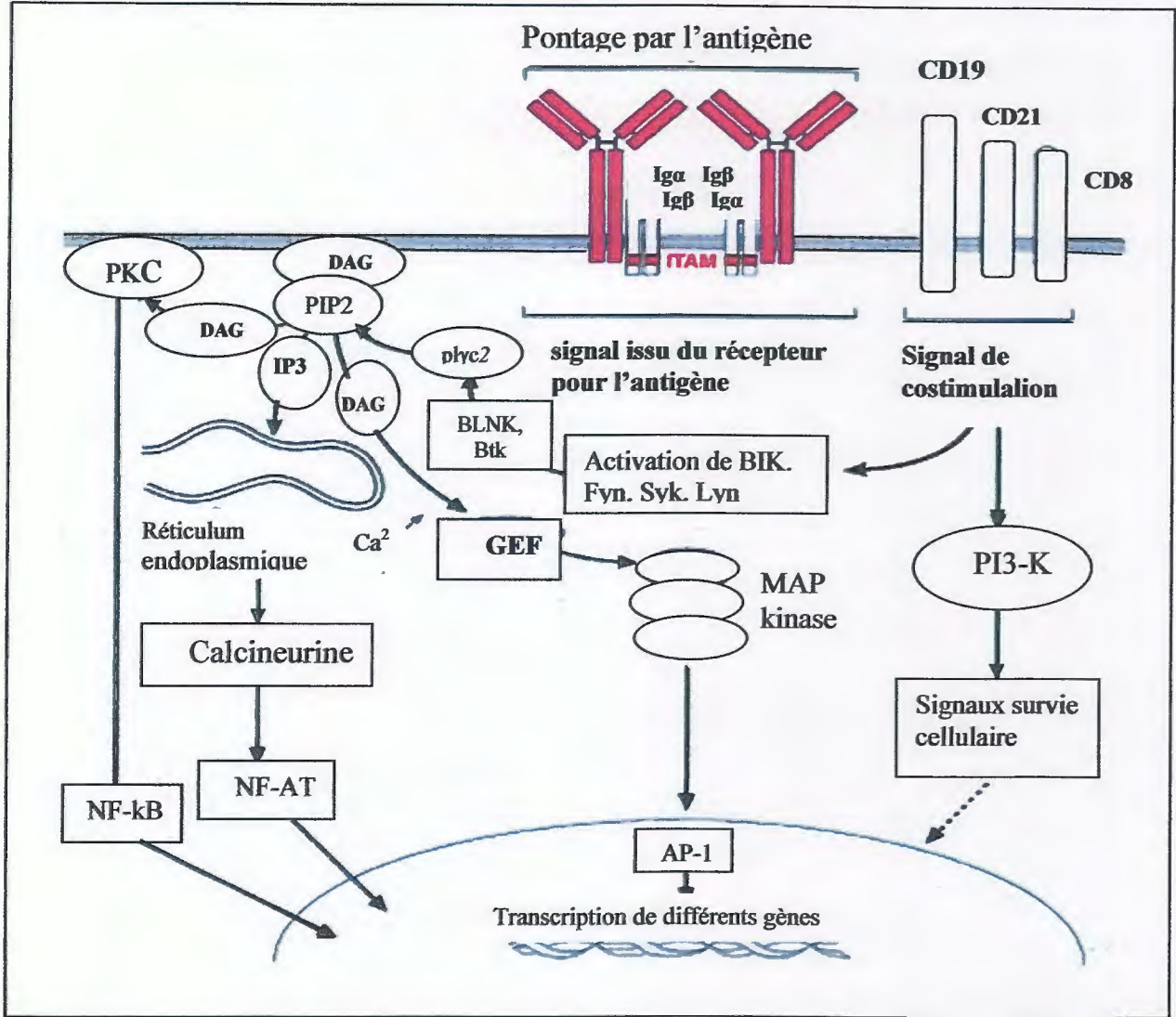
كما تعاني السلاسل الثقيلة والخفيفة للجلوبيولين المناعي تغييرات تركيبية بعد التنبيه بمولد الضد، تسمى التحول الجسمي somatic switching .

كما يشرف على عملية إعادة الارتباط للقطع الجينية V، D، و J ، للتعبير عن جزئ للجلوبيولين المناعي ، على الأقل وبصفة جزئية مورثتين منشطين لعملية إعادة الارتباط RAG ، يعرفان بالـ RAG-1 و RAG-2 .

تتضمن ظاهرة التحول في إنتاج نمط الجلوبيولين المناعي ، إعادة ربط الجينات V، D، J بجينات المنطقة الثابتة C المتنوعة ، إضافة إلى ربط إكسونات الـ RNA وحذف الإنترونات تفاضليا RNA Différentiel .

وبشكل عام ، أقترح ثلاث آليات محكمة في عملية تخليق المناطق المتغيرة المختلفة V على السلاسل الثقيلة والخفيفة لجزء للجلوبيولين المناعي ، وهي التي تساهم في نشوء التنوع الحاصل في تشكيلة الأجسام المضادة؛ وهي :

- ❖ وجود عدد كبير من الجينات المتعددة (Vn-V1) multiple genes والمتفرقة ، كل منها يشفر مقاطعة معينة من المنطقة المتغيرة V .
- ❖ عملية التحول أو تكوين الطفرات الجسمية ، وفيها يخضع جين متغير v بدني لطفرات خلال عملية تكوين الخلايا للمفاوية البائية لينتج جينات مختلفة في الإنسان عند أنسال الخلايا للمفاوية البائية الناتجة .
- ❖ عملية إعادة ترتيب الجينات (J1-Jn) بالقطعة الجينية V الرئيسية ، تحدث هذه الآلية خلال عملية تكوين الخلايا للمفاوية البائية ، وينتج عن ذلك تركيب بروتين يحتوي على عناصر مشفرة بقطع جينية مختلفة [4] .



شكل 11: تنشيط الخلية البائية [20].

ر - آلية التحول في تخليق نمط السلسلة الثقيلة :

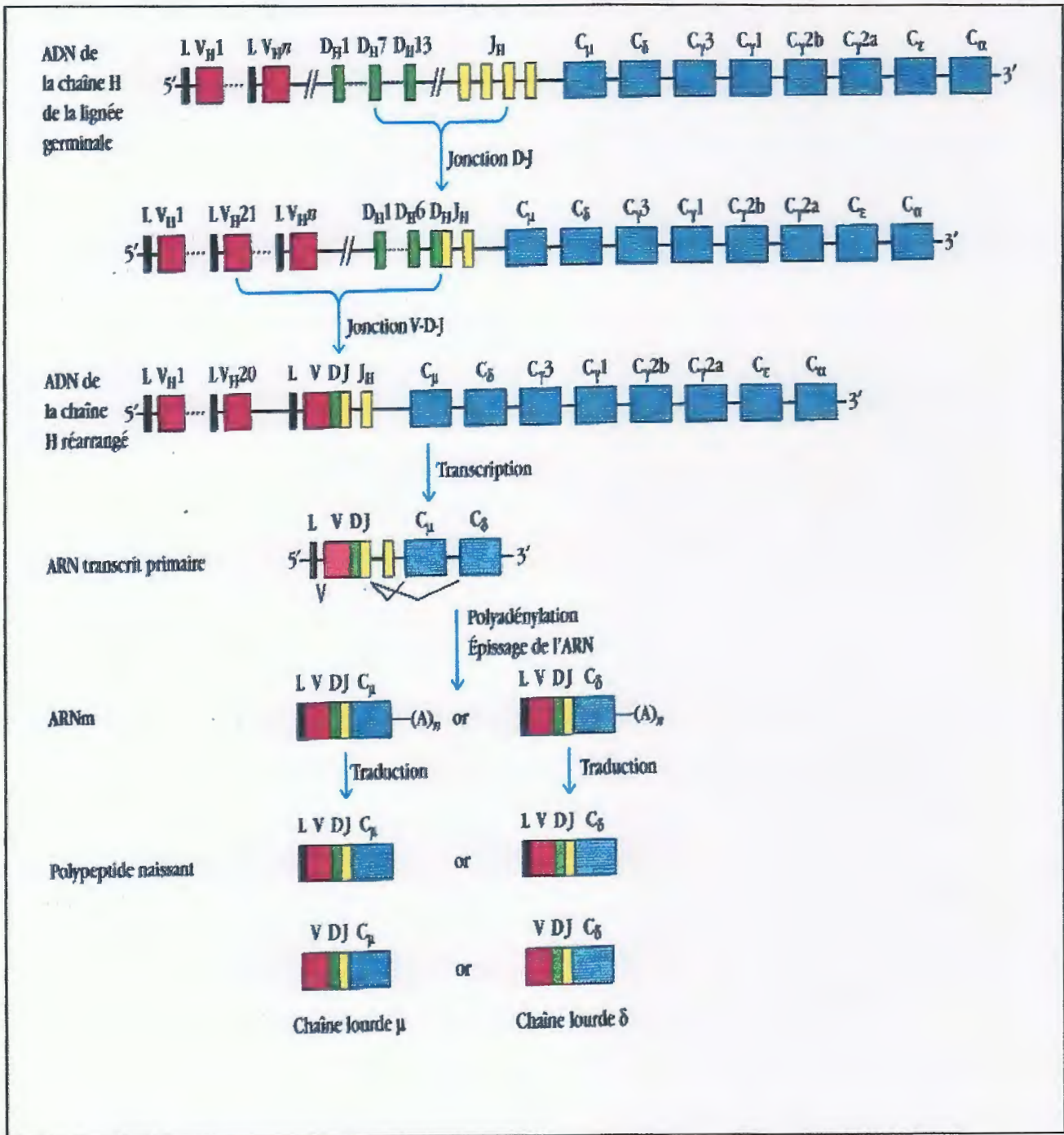
مباشرة بعد التنبيه الأنتيجيني ، تعاني الخلايا للمفاوية البائية المعبرة عن الـ IgM والـ IgD آلية التحول والشروع في تكوين نمط أو قسم السلسلة الثقيلة class switching ، وتسمح بذلك لنسلها بإنتاج أجسام مضادة ذات سلاسل ثقيلة من مختلف الأقسام ، مثل α γ ϵ .

وتعرف الآلية الرئيسية المتحكممة في عملية التحول في إنتاج السلسلة الثقيلة بالـ recombination switch ، وفيها يعاد ربط القطعة الجينية V ، D ، J بجين المنطقة الثابتة C الذي يلي في الترتيب مع حذف DNA المتواجد بينهما ، وعليه إذا حذف الجينات C δ و C μ فإن القطعة المعاد ترتيبها VDJ سترتبط بالمعقد CH الذي يلي معطية السلاسل الثقيلة γ 3 وذلك عند الفران ، إن الحذف اللاحق للجينات المشفرة لكل تحت أقسام γ ينتج عنه تخليق السلاسل الثقيلة ϵ وهكذا

يعتقد أن عمليات إعادة ربط قطع (DNA) deoxyribonucleic acid تحدث عند أو بالقرب من تتابعات نيوكليوتيدية تسمى مناطق التحول (switch region) والتي تتوضع بدورها على مستوى الانترونات عند النهاية 5' لكل موقع الـ CH (شكل 12) .

إن عملية التحول في إنتاج السلسلة الثقيلة ليست آلية عشوائية ولكنها منظمة بواسطة الخلايا للمفاوية التائية المساعدة TH و إفرازاتها السيتوكينية (تتنبه عملية إنتاج IgE بواسطة السيتوكين IL-4)

تؤدي التحولات الجسمية التي تطال الجينات V إلى ما يعرف بجاذبية النضج في الإستجابات المناعية وتخضع عملية النسخ و الترجمة لإنتاج جزيئ للجلوبيولين المناعي لإشراف عدد من الآليات غير المفهومة بشكل كاف ، غير أن عددا منها يكون نوعيا بالنسبة للخلايا للمفاوية البائية [4] .



شكل 12 : آلية التحول في تخليق نمط السلسلة الثقيلة عند الجلوبيولينات المناعية [8].

2 - دور الخلية البائية ذات الذاكرة :

تخرج الخلية البائية ذات الذاكرة من مركز الجريب للعقد اللمفاوية فتنتقل في الدم متجهة نحو الأنسجة المحيطة ، ومناطق الالتهابات بمساعدة الخلية التائية ذات الذاكرة ، تعمل على احدث الاستجابة المناعية الخلطية بسرعة و بشكل

فعال ، محدثة تنشيطا للأنتيجين ، بعد أن تتحول إلى خلايا بلازمية تفرز الأجسام المضادة ذات ألفة عالية اتجاه الأنتيجين [31].

II- دور الخلايا التائية :

1 - دور الخلايا للمفاوية المساعدة التائية (TH) أو TCD4+ :

تلعب الخلايا للمفاوية المساعدة التائية (TH) دورا أساسيا في انطلاق وبداية وتطور الإستجابة المناعية المكتسبة وظيفتها الأساسية هي تكوين السيتوكينات التي تحفز نمو وتطور مختلف الإستجابات المنفذة حيث تمثل هذه الخلايا المصدر الرئيسي للسيتوكينات ، وتحت العشائر التائية التي تتدخل في هذه الظاهرة متعددة ومتنوعة حسب طبيعة الأنتيجين الذي حرض الإستجابة وحسب طبيعة الخلايا المقدمة للأنتيجين وحسب نوع السيتوكين الموجود في محيط الإستجابة [20].

1-1 - دور الخلايا للمفاوية المساعدة TH1 و TH2:

تقسم الاستجابة المناعية إلى قسمين كبيرين ، أحدهما الإستجابة الخلوية والتي يتم خلالها تكوين الأجسام المضادة بواسطة الخلايا للمفاوية البائية والأخرى هي الإستجابة الخلوية (تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة تفاعلات السيتوكينات التي تقوم بها الخلايا للمفاوية التائية).

تم تحديد تحت عشرتين مختلفتين عن بعضهما ويتم تمييزهما عن بعضهما بفضل السيتوكينات التي تفرزها كل منهما ويتم تقسيمهما إلى خلايا لمفاوية T مساعدة TH1 والخلايا للمفاوية TH2 .

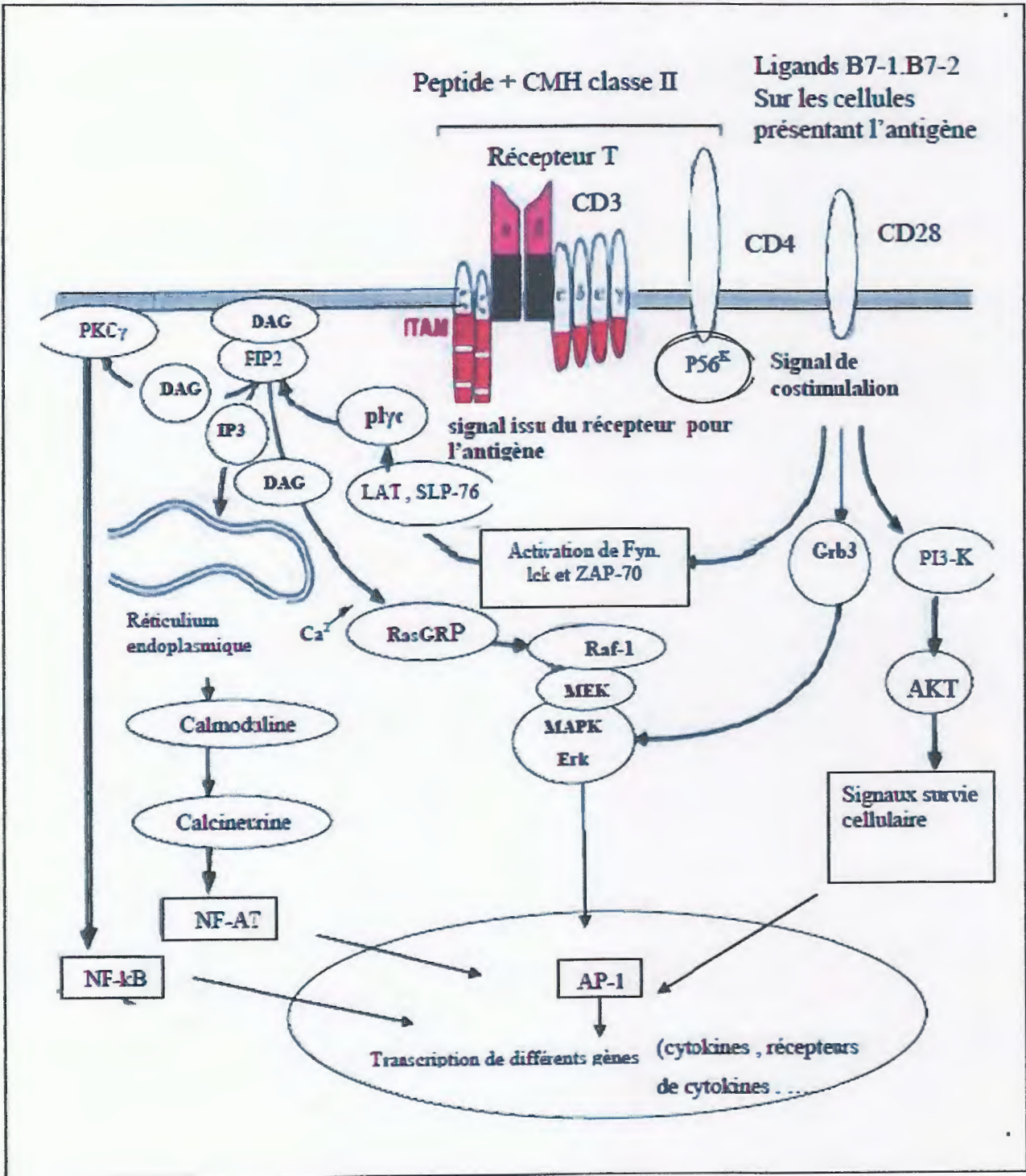
حيث تنتج الـ TH1 بصورة تفاضلية أو بصفة خاصة الـ IL-2، الـ IFN- γ واللمفو توكسين (lymphotoxin) (TNF- β أو LT) التي تعمل على تنشيط البالعات الكبيرة وتفاعلات الحساسية المتأخرة والقضاء على العوامل المرضية الداخل خلوية.

في المقابل فإن TH2 التي تنتج الأنترلوكينات (IL-4، IL-5، IL-6، IL-10، IL-13، IL-25) تحفز على نمو وتمايز الخلايا للمفاوية البائية وتكوين بعض تحت فئات الأجسام المضادة التي لها وظائف خلوية وبالتالي القضاء على العوامل الممرضة الخارج خلوية (شكل 14).

تعمل TH2 كذلك على إنتاج الـ IL-5 الذي يعتبر عامل ضروري لنمو وتمايز الخلايا متعددة النواة كما أنها تعمل على إنتاج الـ IL-4 الذي يحفز على تكوين الـ IgE وبالتالي ظهور تفاعلات فرط الحساسية اللحظية .

تمثل الـ TH1 و TH2 خلال المرحلة النهائية لتمايز طلائع الخلايا التي تسمى (THP) (T.Helper Precurrence) بعد تعرضها وتحفيزها بواسطة الأنتيجين ، أي أن THp عبارة عن خلايا سانجة لم تتعامل مع أي نوع من الأنتيجين وتعمل على إنتاج IL-2 فقط (شكل 13) .

إن الخلايا للمفاوية المتميزة المساعدة إلى TH1 و TH2 لم تكن موجودة عند العائل الساذج أو العائل غير المحسس كما تعبر الإشارة إلى أن الـ TH1 و TH2 تملك من خلال السيتوكينات التي تفرزها تأثيرات مثبطة متبادلة وهي ظاهرة يعبر عنها بالمصطلح TH1\TH2 paradigme حيث يعمل الـ IFN- γ الذي تنتجه TH1 قصد تثبيط تمايز الـ TH2 بينما يعمل IL-10 و IL-4 الذي تنتجه TH2 على تثبيط تمايز الـ TH1 [20].



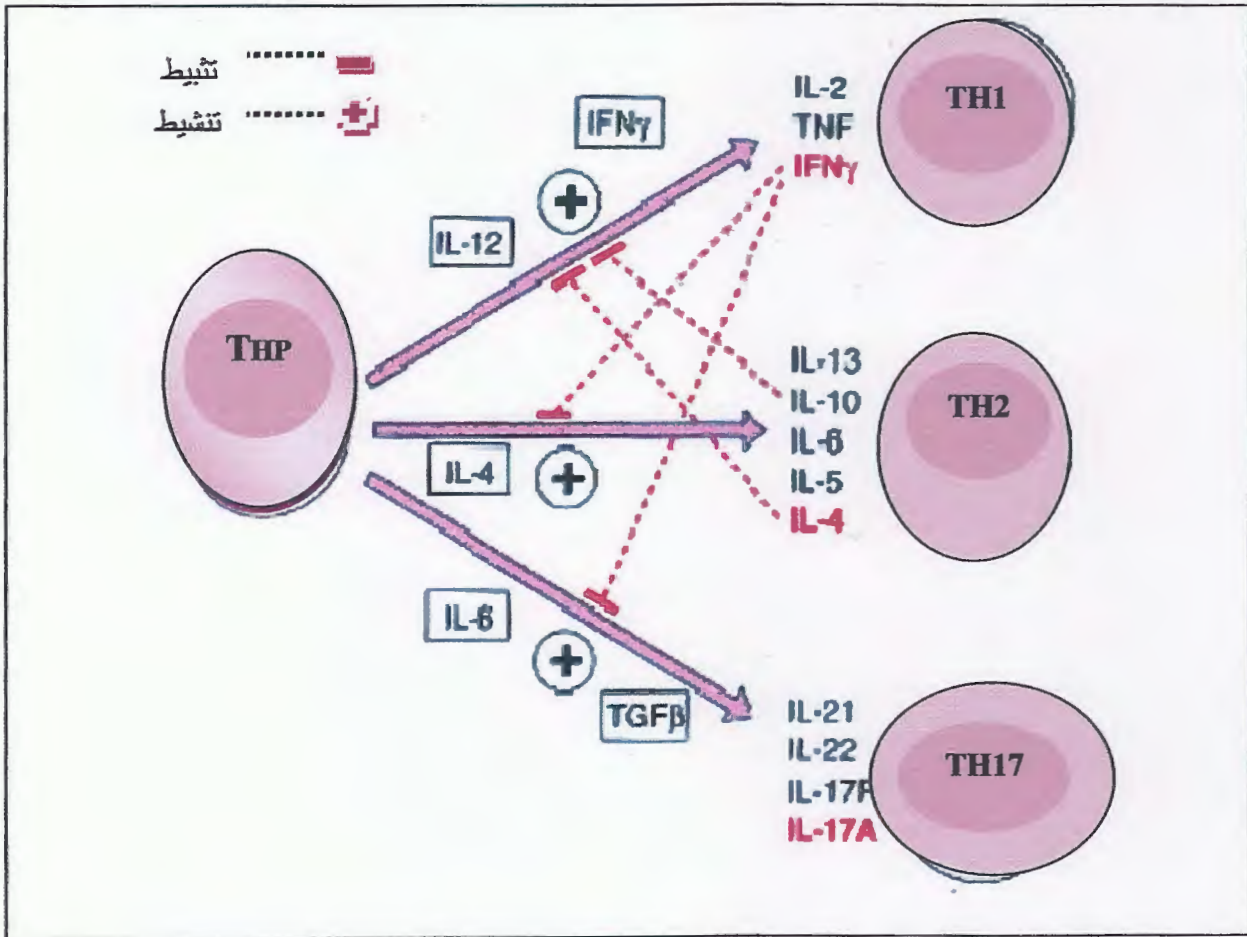
شكل 13 : تنشيط الخلية التائية [20].

1-2 دور الخلايا للمقاوية المساعدة TH17 :

هي تحت العشرة الثالثة من الخلايا المساعدة TCD4⁺، تعمل على إفراز السيتوكينات من نوع الـ IL-17 بصفة خاصة وسيتوكينات هي IL-21 و IL-22 و IL-17A و IL-17F، حيث تؤثر هذه السيتوكينات على العديد من الخلايا من أجل إفراز سيتوكينات أخرى هي الـ IL-6 و الـ IL-8 و (GM-CSF) و Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor و الـ G-CSF و الشميوكينات مثل الـ LCXC1 و LCXC10، تساهم هذه السيتوكينات في القضاء على بعض البكتيريا منها klebsiella pneumonia وبعض

الفطريات منها candida. كما أن إنتاج الـ IL-17 أثناء الإصابة بالتعفن يؤدي إلى تنشيط بطريقة خاصة تمايز الخلية الـ TCD4⁺ إلى خلية TH17.

يوجد هناك فرق في الإفرازات التي تقوم بها الخلية TH17 عند الإنسان والفئران ، فعند الفئران الإزدواج بين الـ IL-6 و Transforming growth factor-B (TGF-B) المسؤولين عن تمايز الخلية التائية الساذجة إلى خلية TH17 ، لكن في غياب الـ IL-6 و الـ IL-21 ووجود الـ TGF-B يؤدي إلى تمايز الخلية TH17 ، ومن هنا يمكن القول أن الـ IL-21 يفرز بكمية عالية قصد تضيخ الإستجابة بواسطة الـ TH17 [20].



شكل 14: مختلف الخلايا التائية المساعدة و إفرازاتها السيتوكينية [20].

2- دور الخلية التائية TCD4⁺ المنظمة :

هناك ثلاث مجموعات من الخلايا التائية TCD4⁺ المنظمة ، يتمثل دورها في تنشيط الاستجابة المناعية خاصة عن طريق إفراز السيتوكينات المناعية المثبطة (cytokines immunosuppressive) ، مثل IL-10 إذ تقوم الخلية TCD4⁺ المنظمة المتميزة بتعبير على سطحها CD4 و CD25 حيث تقوم بالتفاعل الذاتي (autoréactif) وتحمل الذات (tolérance de soi).

لكن الخلية التائية TCD4⁺ المنظمة التي تنتبثق من تمايز TCD4⁺ الساذجة تقوم بإفراز الـ IL-10، الـ IL-5 و الـ TGF-B المتدخلة في التنشيط المناعي و المراقبة الخلفية السالبة (retrocontrole negative) للإستجابة المناعية خاصة الـ TH1.

في حين تعمل الخلايا المنظمة المنبثقة من تمايز الـ $TCD4^+$ في مسوي المخاط ، وخاصة مخاط الجهاز الهضمي ، على إفراز $IL-5$ و $TGF-B$ من أجل تثبيط الـ $TH1$ ، $TH2$ و تحفيز الاستجابة المناعية الخلطية بواسطة IgA التي تضمن التوازن بين الجهاز المناعي والبكتريا المعوية (Flore intestinale) [19] .

3 - دور الخلايا التائية السامة للخلايا :

إزالة الخلايا المصابة بالفيروسات (والقضاء عليها) وبعض العوامل الممرضة الداخل خلوية وتخريب الخلايا السرطانية يتطلب تدخل خلايا مناعية متخصصة قادرة على ممارسة وظائف سامة للخلية المستهدفة الهدف منها تخريب الخلية المصابة أو تحويلها دون المساس بالخلايا السليمة مما يتطلب طرق جزئية معقدة ودقيقة جدا للتعرف على الخلية الهدف .

الخلايا التائية السامة للخلايا عبارة عن خلايا لمفاوية تتميز على مستوى غدة التيموس تملك ميزتان أساسيتان، إحداهما تملك هذه الخلايا مستقبل TCR نوعي للأنتيجين يسمح لها بالتعرف على الهدف ويشرف على قدرتها المؤثرة (السامة) في حين تتمثل الميزة الثانية في قدرة هذه الخلايا على إنتاج جزيئات تتوضع في سيتوبلازم أو تعبر عنها على سطح غشائها تسمح لها بممارسة نشاطها السام للخلايا .
بصفة عامة الخلايا التائية السامة للخلايا لا تظهر عند الإنسان أو الحيوان إلا بعد تحسيس مناسب من قبل الأنتيجين، نجد منها: [20] .

3-1 - الخلايا السامة للخلايا $TCD8^+$:

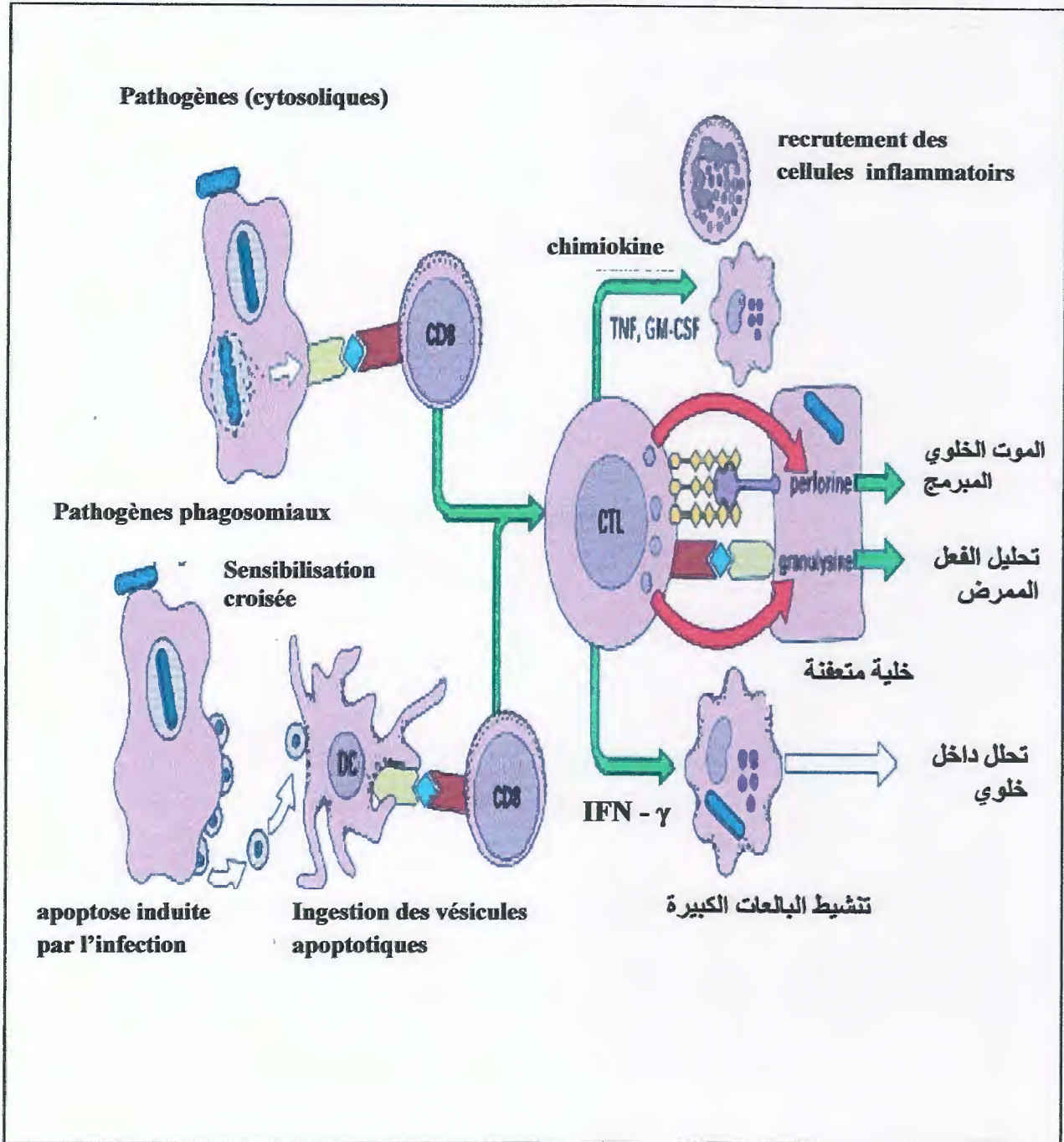
إن تنشيط ونمو وتمايز طلائع السامة للخلايا لـ $TCD8^+$ إلى خلايا فعالة ناضجة يتطلب التأثير المزودج للأنتيجين المقدم بواسطة $CMH1$ والعنصر المساعد لتنشيط (جزيئة من العائلة $B7$ التي يعبر عنها بصفة خاصة عند الخلايا المقدمة للأنتيجين) كما يتطلب ذلك وجود بعض السيتوكينات مثل الـ $IL-2$.

بمجرد تنشيط طليعة الخلية التائية السامة للخلايا تعبر على سطحها مستقبلات الـ $IL-2$ الموجود في محيطها من أجل ضمان نموها وتمايزها إلى خلية مؤثرة ناضجة ، في بعض الحالات يكون عنصر التنشيط المساعد المقدم للطليعة $TCD8^+$ بواسطة الخلايا المقدمة للأنتيجين يؤدي إلى تحفيز إنتاج الـ $IL-2$ في هذه الحالة فإن الـ $IL-2$ يلعب دور الإفراز الذاتي (autocrine)

في بعض العوامل الممرضة تمايز الخلية $TCD8^+$ يكون مرتبط بصفة خاصة بوجود الخلايا التائية المساعدة $TCD4^+$ النوعية إتجاه الأنتيجين وفي هذه الحالة فإن $TCD4^+$ المنشطة هي التي تمثل المصدر الأساسي الـ $IL-2$.
تحدث ظاهرة التسمم الخلوي اللمفاوي بواسطة الخلية التائية $TCD8^+$ السامة للخلايا وفق مراحل هي :
المراحل الأولى : حيث يتم على مستواها التعرف على الهدف ، هي عبارة مرحلة حاسمة تتطلب مكانيزمات جزئية دقيقة ومعقدة وذلك من خلال التجاذب و التلامس بين مستقبل الـ TCR المتوضع على سطح الخلايا التائية السامة للخلايا و الببتيد الأنتيجيني المقدم بواسطة الـ $CMH1$ الموجود على سطح الخلية الهدف مما يؤدي إلى استقطاب بروتينات الهيكل الخلوي و العضيات الخلوية (شكل 15) .

المراحل الثانية: تعتبر سريعة حيث تستغرق من بضع ثواني إلى بعض دقائق وخلالها تحدث الخلية $TCD8^+$ ضرر غير عكوس للخلية الهدف .

المراحل الثالثة : بعد عدة ساعات من المرحلة السابقة تمارس الخلية $TCD8^+$ تأثيرها السام على الخلية الهدف بواسطة تحرير محتواها الإنزيمي من حبيبات جسيماتها الحالة (Lysosome) وهي محلية مرتبطة بأيونات الكالسيوم ، كما يوجد منها نوعين من الأنزيمات تم تحديدهما ، الأول هو الـ perforine الذي يحدث ثقب على مستوى غشاء خلية الهدف في حين يعمل الأخرى وهو granzyme (a, b) الذي ينتمي إلى عائلة البروتيناز للإنزيمات الهاضمة مثل التربسين (trypsin) الذي يحفز تخريب الـ AND وبالتالي إحداث الموت الخلوي المبرمج [20] .

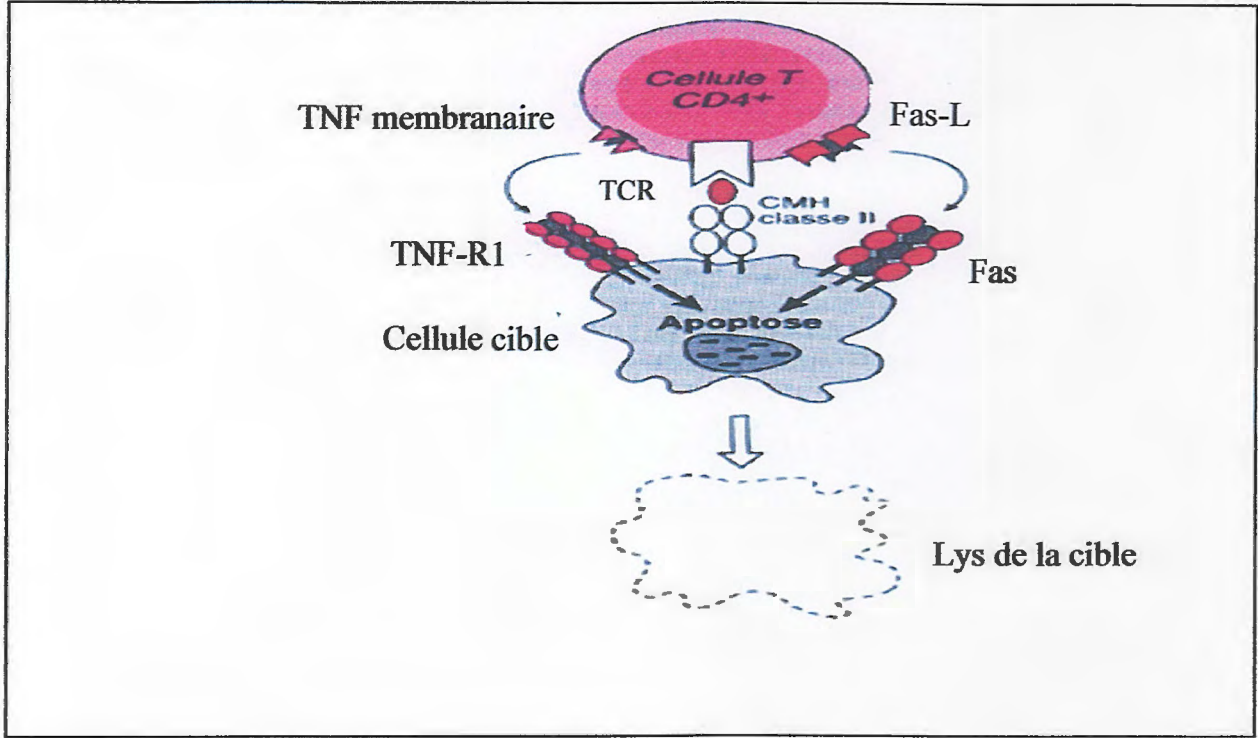


شكل 15 : وظيفة الخلية التائية $CD8^+$ السامة للخلايا الهدف [23].

3 - 2 - الخلايا السامة للخلايا

الخلايا التائية $CD4^+$ السامة لا تمارس نشاطها السام بتحرير الإنزيمات القاتلة للخلايا خلاف الـ $CD8^+$ المحللة للبروتينات ، وإنما من خلال إفرازها (أو التعبير على سطحها الخارجي) للسيتوكينات أو جزيئات مشابهة توجد إما في صورة دائية أو في صورة غشائية ، يعرف منها الرابط لجزيئة الـ (Fas) Fatty Acid Synthas (Fas -L) أو CD95) و $TNF-\beta$ و $TNF-\alpha$ عند الارتباط بين مادة إرتباط مع الـ Fas و TNF المعبر عنها على سطح الغشاء أو المفرزة بواسطة $CD4^+$ السامة للخلايا المنشطة قصد التحفيز للقيام بالموت الخلوي

المبرمج للخلية الهدف التي تعبر على سطحها المستقبلات النوعية Fas-R و TNF-R القادرة على ترجمة الإشارة إلى الموت الخلوي المبرمج [20] (شكل 16).



شكل 16 : وظيفة الخلية التائية CD4+ السامة للخلايا الهدف [20] .

4 - دور الخلية التائية ذات الذاكرة :

الإستجابة المناعية تتميز بإكتسابها للذاكرة إتجاه الفعل الممرض الذي دخل العضوية ، تقوم الخلية الذاكرة (البائية و التائية) بإستجابة مناعية عالية أثناء دخول الجسم الغريب في المرة الثانية حيث تكون سريعة وفعالة . يعد مصدر الخلية التائية ذات الذاكرة غير متجانس فتعطي لنا نوعين من الخلايا التائية ذات الذاكرة ، إحداهما ذات الذاكرة مؤثرة (CCR7⁻, CD45RA⁻) و الأخرى ذات الذاكرة المركزية (CCR7⁺, CD45RA⁻) تقوم الخلية التائية المؤثرة بإفراز بشكل كبير جزيئات الـ IFN - γ و الـ Perforine في موقع الإلتهابات المحيط ، في حين تلعب الخلية التائية ذات الذاكرة المركزية في الإستجابة الذاكرة المركزية على مستوى الأعضاء اللمفاوية الثانوية [35].

الخلاصة

الخلاصة :

يضمن دور الجهاز المناعي في ضمان المراقبة الضرورية للحفاظ على وحدة العضوية ويكسبها القدرة على التعرف لما ينتسب إليها إلى ما هو غريب عنها، وهذا ما يعرف بالتمييز بين الذات واللذات .

يتكون الجهاز المناعي كما سبق من الأعضاء والخلايا المناعية أهم هذه الخلايا للمفاويات البائية والتائية . تعد الخلية البائية المسؤولة عن الإستجابة الخلطية بواسطة إفراز الأجسام المضادة بعد أن تتمايز إلى خلايا بلازمية ، توجد في الدم بنسبة 200 إلى 500 / ميكروليتر ذات الطول يقدر بـ 10 ميكرومتر، تدوم عدة أشهر خلاف الخلية البائية ذات الذاكرة التي تدوم العديد من الأشهر . يحتوي غشاءها على العديد من المستقبلات ، أهمها جزئية الـ BCR وهي عبارة عن بروتين سكري ، تقوم بالتعرف المباشر على الأنتيجين الحر أو الموجود على سطح الخلايا العارضة ، ينتج عن ذلك إشارة تنقل إلى داخل الخلية بواسطة $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ قصد تمييز الخلية البائية و تكاثرها ، كما توجد مستقبلات غشائية أخرى على سطح هذه الخلايا منها CD19 و CD21 و CD81 على شكل معقد أثناء ارتباطه بالأنتيجين ، يعمل على تضخيم الإشارة للخلية البائية إتجاه الأنتيجين ولو بتركيز قليل . كما نجد مستقبلات تعمل على الإرتباط مع الخلايا الأخرى منها CD40 حيث ترتبط مع CD40L للخلية التائية المساعدة من أجل تمييزها وإفراز السيتوكينات الملانمة من قبل الخلية التائية المساعدة .

أما فيما يخص الخلية التائية ، فمصدرها نخاع العظم ثم تهاجر إلى الغدة التيموسية ، توجد في الدم بنسبة 1000 إلى 2000 / ميكروليتر يقدر طولها بـ 10 ميكرومتر، يحتوي غشاءها على العديد من المستقبلات الغشائية ، أهمها جزئية الـ TCR التي تقوم بالتعرف على الأنتيجين المقدم بواسطة معقد التوافق النسيجي بنوعيه ويترجم هذا التعرف إلى إشارة تنقل إلى داخل الخلية التائية بواسطة جزئية CD3 مما يؤدي إلى تكاثرها وتمايزها كما يعزز هذا الإرتباط بواسطة جزئيه الـ CD4 وجزئيه الـ CD8 وهما عبارة عن مستقبلين يرفعان من الألفة بين جزئية TCR وجزئية CMH ، كما يساعدان في نقل الإشارة ، إضافة إلى هذه المستقبلات نجد CD28 و CTLA-A اللذان يعملان بطريقة متضادة فالأول يقوم بالتنشيط ، بينما يقوم الثاني بالتنشيط . ومن أهم المستقبلات الغشائية المشتركة عند الخلية البائية والتائية جزئية CMH1 و CMH2 يتمثل دورهما الأساسي في التعرف على الذات واللذات .

هذه المستقبلات الغشائية الموجودة على سطح الخلية التائية تجعلها مقسمة إلى تحت عشائر منها ، الخلية المساعدة Th1 و Th2 و Th17 التي يكون الخلاف بينها في إفرازتها المتنوعة للسيتوكينات. أما العشرية التائية TCD8 فإنها تقوم بالإستجابة المناعية بالقيام بالوظيفة السمية للخلايا عن طريق إحداث الموت المبرمج للخلايا الهدف مستعملة في ذلك إما عن طريق إفراز حبيبات بروتينية التي نجد منها Granzymes و perforine أو عن طريق التعبير بجزئيات غشائية على سطح الخلايا الهدف لإحداث الموت الخلوي المبرمج.

المراجع

المراجع باللغة العربية

- [1] ميرفانا ياسر سلامة . 2008 . علوم الأحياء * الجهاز المناعي , الأنسجة الدعامية,الميكروبات في المجتمع استعمال المجهر * . دار صفاء للنشر و التوزيع . ص 25 . 31 . 28.32.
- [2] الزروق مصباح السويسي وعتيق العربي. 1990. مقدمة في علم المناعة البيطرية. مجمع الفاتح للجامعات . ص 112.
- [3] هالة خالد عرار . 2008 . علوم الأحياء * الجهاز الدوري , الجهاز اللمفاوي , الهيموغلوبين و الميوغلوبين* . دار صفاء . ص200. 116
- [4] .عبد الحلیم بن سويعد. 2003 . مقياس علم المناعة . مطبوعات جامعة قسنطينة / منتوري . ص 27. 16. 42. 53. 51. 43.
- [5] دونالد إم و يرجون شيورات . 1995 . علم المناعة . النشر العلمي و المطابع- جامعة الملك سعود . ص128. 132. 11. 14. 15. 99.
- [6] إبراهيم عباسي. 1999 . العلوم الطبيعية. موفم للنشر . ص 401 . 425 . 421 . 440 . 445
- [7] عبد الله عبد الرحمان زايد و عبد الرحمان فوجلي مبارك . 1995 . علم وظائف الأعضاء . منشورات عمر المختار البيضاء. ص 91 .
-

المراجع باللغة الأجنبية

- [8] Thomas J. kinat et *al.* 2008. Immunologie. Dunod. pp 41 .46 . 30. 286. 601. 588 .32. 35 .593. 591. 118 .195.
- [9] David Male Ma Phd .1999. Immunologie aide mémoire illustré. De boeck. pp7.
- [10] P. M lydyard , A .Whelan et al. 2002. l'Essentiel en immunologie. Berit. pp 124. 134. 151.
- [11] Antonio. Pezzuito . 2000. Atlas de poche d'immunologie. Médecine-Sciences . Flammarion .pp 26. 8. 14.
- [12] Hocine Rabahi. Manuel d'immunologie. Office des publications universitaires. pp 115. 107. 117. 118.
- [13] Josée Lamoureux. 2002. Thèse de doctorat – étude de la cascade de signalisation de CD40 dans les lymphocytes B humaines. Faculté de l'étude supérieure de l'université Laval. pp 7
- [14] Jeannin et *al.* 2003. Immunologie. Faculté de médecine d'Angers. pp 260 . 250. 257.311.260.
- [15] Géraldine Descamps. 2006 . Thèse de doctorat. Impact du CD45 sur la vie de signalisation d'IGF-1R dans les cellules de myélome multiple. Faculté de médecine. pp 22. 24 .
- [16] Peter J. Delves et *al.* 2008. Fondamental de l'immunologie. De Boeck. pp 181 .
- [17] Chantale-Bernai chez. 2004. Thèse de doctorat. Signalisation du récepteur des lymphocytes (TCR) dans le thymus-interaction entre différentes voies MAPK (mitogène activâtes, protéine kinase) et régulation par l'adénosine. Faculté de médecine université Laval Québec .pp 12.
- [18] Peter Parham. 2003. Le système immunitaire. De boeck. pp74. 139 .141. 135.
- [19] Pascale Chillet et *al.* 2006. Immunologie. Ellipses .pp 30. 33 .37. 248. 219. 176.177.244 .
- [20] Lucienne Chtenoud et *al.* 2008. Immunologie. Médecine–sciences flammarion. pp 84. 187.132. 156.131 .157.169 .171 .172.170.
- [21] Abulk Abbas et *al.* 2008. les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier. pp 38.
- [22] Noiëlle Gentet. 1997. Immunologie. Inter (édition médiales inter nationale). pp 209.
- [23] Davide Male et *al.* 2007. Immunologie. Elsevier. pp 57. 83.297

- [24] Lars Nitchkes. 2005. The Role of CD22 and Other Inhibitory, Co- Receptor In B- Cell, Activation. pp292.
- [25] Nathalie Demotte. 2008. Thèse de doctorat - L'anergie Des Lymphocytes T Infiltrant Les Tumeurs Est Réversible : Influence De La Localisation Du Récepteur T Par Rapport Au Co-Récepteur CD8. Unité De Génétique Cellulaire Institut De Duve. pp 35. 45
- [26] Guy Gorochov Thoms Papo. 2000. Immunologie. Intermed. pp 32. 49.
- [27] Fatima-Zahra el Hentati. 2009. Thèse De Doctorat. Etude Expérimentale Et Modélisation Mathématique De La Réponse Lymphocytaire T. Ecole Nationale Supérieure Des Mines. pp 27 . 66.21 .
- [28] Jean Pierre Revillard. 2001. Immunologie. De Boeck. pp525.
- [29] Jane Way et al .2003 . Immunologie. De Boeck. pp 200. 305.
- [30] Roitt Brstoff.2002. Immunologie. De Boeck. PP 28.
- [31] John De Vos.2001. Thèse de doctorat -Analyse moléculaire du myélome: vers de nouvelles perspectives thérapeutiques. Université Montpellier I.pp28.
- [32] Gilbert Faure et Bene. 1998. Les acteurs du Système Immunitaire. Laboratoire d'immunologie Faculté de Médecine - BP 184 .
- [33] Jean-François Nicolas .2005.Immunologie médicale. DC1 – UFR Lyon-Sud . pp37.
- [34] Claire Leduc. 2009. Thèse de doctorat – Impact de la délétion de TRRAP ou MSH2 sur le développement des cellules B et la commutation isotypique. L'université de Toulouse. PP48.
- [35] Amédée Renand.2011. Thèse de doctorat - La neuropiline 1 et le récepteur alpha à l'IL-2 (CD25) : Expression et implication dans l'homéostasie des lymphocytes T chez l'homme dans un contexte normal ou pathologique. universite paris xi faculté de médecine paris-sud. pp.32

التمايز الغشائي للخلايا اللمفاوية (B و T) وعلاقته بالتمايز الوظيفي المناعي

ملخص

الهدف من إنجاز هذه المذكرة دراسة جانب مهم من الجهاز المناعي يخص بالتحديد الخلية البائية والخلية التائية , فاشتملت الدراسة على عنصرين أحدهما التمايز الغشائي لهذه اللمفاويات أي الجزيئات الغشائية الموجودة على سطح هذه الخلايا حيث تم تعيين بنية ووظيفة هذه المستقبلات ، إذ وجد جلها عبارة عن بروتينات سكرية مختزقة للغشاء لها جزء داخلي والآخر خارجي ، فيقوم الجزء الخارجي لبعض هذه المستقبلات بالتعرف على الأنتيجين وتقوم المستقبلات الأخرى بمساعدتها في تعزيز الإرتباط و نقل الإشارة إلى داخل الخلية بواسطة الجزء الداخلي قصد تحفيز عوامل تخترق النواة من أجل تكوين عوامل مثبطة أو منشطة حسب الحاجة لتكوين عناصر مهمة للإستجابة المناعية ضد الأنتيجينات ، أما الدراسة التائية فاشتملت على تبيان علاقة هذا التمايز بالوظيفة ، أي الدور الذي تقوم به الخليتين التائية و البائية بواسطة هذه المستقبلات من أجل الدفاع عن العضوية بمساعدة الخلايا المناعية الأخرى .

الكلمات المفتاحية : الخلية التائية والبائية ، المستقبلات الغشائية ، الأنتيجين ، نقل الإشارة

Résumé

Le but de cette étude est d'étudier un aspect important du système immunitaire et précisément les cellules B et T. Cette étude renferme deux éléments principaux. Le premier c'est la différenciation membranaire de ces lymphocytes, et des récepteurs membranaires présentés sur la surface de ces cellules , et le deuxième c'est la détermination de ces récepteurs, composés la plupart du temps le glycoprotéines avec une partie interne et une autre externe, responsables de la reconnaissance de l'antigène et contribuant à la corrélation et la transduction du signal dans la cellule. La deuxième étude a démontré la relation de cette différenciation avec la fonction, c'est à dire, le rôle de la cellule T et B et leurs récepteurs dans le but la protection de l'organisme .

Mots-clés: cellules T et B, récepteurs membranaires, l'antigène, la transduction du signal.

Summary

The purpose of this study is to investigate an important aspect of the immune system and specifically B and T cells This study contains two main elements. The first is membrane of differentiation, and membrane receptors displayed on the surface T and B cells, and the second is the determination of these receptors, compounds mostly of glycoproteins with an inner part and an external one . responsible for antigen recognition and contributing correlation and signal transduction in the cell.The second study demonstrated the relationship of this differentiation with the function, i.e . the role of T and B cells and their receptors in protecting the organism.

Keywords: T , B cells , membrane receptors , the antigen , signal transduction.