الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
المدرسة العليا للأساتذة
القبة - الجزائر
قسم العلوم الطبيعية

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Ecole Normale Supérieure
Vieux Kouba – Alger
Département de Sciences Naturelles

مذكّرة تخرّج لنيل شهادة أستاذ التّعليم الثانوي

إفلات الجراثيم من المناعة
- دراسة مرجعية -

من إعداد الطالبتين:
- لخضاري آمال
- لـكـلـو بخـتة

تحت إشراف الأستاذة:
بوجلة هجيرة

لجنة المناقشة:

- الأستاذة: بحـة منـية..... رئيسة.
- الأستاذة: لعماري ليندة..... ممتحنة.
- الأستاذة: بوجلة هجيرة.....مشرفة.

السنة الجامعية: 2014 - 2015

دفعة جوان 2015

الفـهرس

كلمة شكر

فهرس

قائمة الأشكال و الجداول

قائمة المختصرات

ملخص

مقدمة..... 1

الفصل الأول

الجراثيم الممرضة للإنسان و عوامل ضراوتها

أولاً : الجراثيم الممرضة للإنسان..... 4

1. الفيروسات..... 4
2. البكتيريا..... 5
3. الفطريات..... 8
4. الأوليات الحيوانية..... 8
5. الديدان..... 9

ثانيا : عوامل ضراوة الجراثيم الممرضة للإنسان..... 10

1. عوامل الضراوة لدى الفيروسات..... 10
   1.1. الغلاف الخارجي..... 11
   2.1. الكابسيدة..... 11
   3.1. المادة الوراثية..... 11
   4.1. الأنزيمات..... 12
2. عوامل الضراوة لدى البكتيريا..... 12
   1.2. عوامل الاجتياح و الالتصاق..... 13
   2.2. المحفظة..... 15
   3.2. الجدار الخلوي..... 16
   4.2. السوط البكتيري..... 16
   5.2. المواد المفرزة من طرف البكتيريا..... 16
      1.5.2. السموم..... 16

1.1.5.2. السموم الداخلية..... 16
2.1.5.2. السموم الخارجية..... 17
2.5.2. الأنزيمات..... 18
1.2.5.2. الأنزيمات الناخرة..... 18
2.2.5.2. الكواغيلاز..... 18
3.2.5.2. الكيناز..... 18
4.2.5.2. الهيالورونيداز..... 18
5.2.5.2. الكولاجيناز..... 19
6.2.5.2. الهيموليزين..... 19
7.2.5.2. اللِّيسيتيناز..... 19
6.2. تشكيل البيوفلم..... 19
3. عوامل الضراوة لدى الفطريات..... 21
4. عوامل الضراوة لدى الأوليات الحيوانية..... 23
1.4. بروتينات الارتباط بخلايا المضيف..... 23
2.4. السوط..... 24
3.4. الأرجل الكاذبة..... 25
5. عوامل الضراوة لدى الديدان..... 25
1.5. الأنزيمات..... 26
2.5. المحاجم..... 26

الفصل الثاني

الاستجابات المناعية المضادة للجراثيم

أولا : الآليات المناعية الأساسية في الجسم 28
1. الآليات المناعية الطبيعية..... 28
1.1. الحواجز الطلائية..... 28
1.1.1. الحماية الآلية..... 28
2.1.1. الحماية الكيميائية..... 29
2.1. الحواجز الجزيئية..... 30
1.2.1. المتممة..... 30
2.2.1. السيتوكينات..... 33
3.1. الحواجز الخلوية..... 34
1.3.1. الخلايا البالعة..... 34

2.3.1. الخلايا القاتلة الطبيعية..... 35
3.3.1. الخلايا المقدمة للمستضد..... 36
2. الآليات المناعية المكتسبة..... 37
1.2. مرحلة التعرف..... 38
2.2. مرحلة التنشيط..... 38
3.2. مرحلة التنفيذ..... 38
ثانيا : الاستجابات المناعية المضادة للجراثيم 38
1. الاستجابة المناعية الطبيعية المضادة للجراثيم..... 39
1.1. الاستجابة المناعية الطبيعية المضادة للفيروسات..... 39
2.1. الاستجابة المناعية الطبيعية المضادة للبكتيريا..... 40
1.2.1. الاستجابة المناعية الطبيعية المضادة للبكتيريا خارج خلوية..... 40
2.2.1. الاستجابة المناعية الطبيعية المضادة للبكتيريا داخل خلوية..... 40
3.1. الاستجابة المناعية الطبيعية المضادة للفطريات..... 41
4.1. الاستجابة المناعية الطبيعية المضادة للطفيليات..... 41
2. الاستجابات المناعية المكتسبة المضادة للجراثيم..... 42
1.2. الاستجابة المناعية المكتسبة المضادة للفيروسات..... 42
2.2. الاستجابة المناعية المكتسبة المضادة للبكتيريا..... 43
1.2.2. الاستجابة المناعية المكتسبة المضادة للبكتيريا خارج خلوية..... 43
2.2.2. الاستجابة المناعية المكتسبة المضادة للبكتيريا داخل خلوية..... 44
3.2. الاستجابة المناعية المكتسبة المضادة للفطريات..... 46
4.2. الاستجابة المناعية المكتسبة المضادة للطفيليات..... 48

الفصل الثالث

آليات إفلات الجراثيم من المناعة

أولا : آليات إفلات الجراثيم من المناعة الطبيعية 51
1. آليات اختراق الجراثيم للحواجز الطلائية 51
2. إفلات الجراثيم من الببتيدات الكاتيونية..... 54
1.2. تغيير الشحنة الكهربائية..... 54
1.1.2. تغيير شحنة الببتيدوغليكان..... 55
2.1.2. تغيير شحنة حمض التيكويك..... 56
3.1.2. تغيير شحنة الفوسفولبيدات..... 57
2.2. عن طرق تفكيك الدفاعين..... 58

3. إفلات الجراثيم من البلعمة الخلوية..... 58
1.3. عن طريق عرقلة جذب الخلايا البالعة..... 58
2.3. عن طريق منع إدخال الجرثوم من قبل الخلية البالعة..... 59
3.3. عن طريق تثبيط التحام الجسيمات الحالة بالجسيم البلعمي 59
4.3. عن طريق الهروب من الجسيم البلعمي..... 60
5.3. طرق أخرى للإفلات من البلعمة الخلوية 61
4. إفلات الجراثيم من فاعليات المتممة..... 61
1.4. تحوير الخطوات الأولية..... 61
2.4. تحوير قالب C3 62
3.4. تحوير C3 و نواتج انشطارها..... 63
4.4. تفكيك C5a الجاذب..... 63
5.4. تحوير المسلك النهائي..... 64
6.4. التفاعل مع منظمات المتممة..... 64
7.4. منع وصول مركب مهاجمة الغشاء (MAC) إلى سطح الجرثومة..... 65
8.4. مثبطات جرثومية أخرى للمتممة..... 65
9.4. تثبيط نشاط المتممة عن طريق اكتساب العامل H 65
10.4. عن طريق المحاكاة الجزيئية..... 66
5. إفلات الجراثيم من المناعة الطبيعية عن طريق تغيير بنياتها السطحية..... 67
6. إنتاج الأنزيمات و استهداف خلايا المناعة الطبيعية..... 68
1.6. أنزيم اللوكوسيدين 68
2.6. أنزيم الهيموليزين 68
3.6. أنزيم الكواغيلاز 69
4.6. أنزيمات الكيناز 69
5.6. أنزيم الهيالورونيداز و الكولاجيناز 70
ثانيا : إفلات الجراثيم من المناعة المكتسبة..... 71
1. التغيرات المستضدية على سطح الجرثومة..... 71
2. منع عمليات تقديم و عرض المستضدات..... 73
3. منع تعرف اللمفاويات على الجرثوم..... 74
4. عرقلة السيتوكينات..... 74
1.4. عرقلة السيتوكينات من طرف البكتيريا..... 75
2.4. مراوغة السيتوكينات من طرف الفيروسات..... 75

1.2.4. منع إنتاج الأنترفيرون..... 76
2.2.4. عرقلة مستقبلات السيتوكينات..... 76
5. منع تنشيط الخلايا المناعية..... 76
6. الاختلال الوظيفي للخلايا المناعية..... 77
7. التلاعب بالموت الخلوي المبرمج للخلية..... 77
خاتمة..... 79
قائمة المراجع..... 82
الملحق

قائمة الأشكال و الجداول الصفحة

الشكل 01 : صور توضح بعض الأشكال الفيروسية المغلَّفة و غير المغلَّفة 4

الشكل 02 : صور لبعض أشكال الخلايا البكتيرية 5

الشكل 03 : بنية الخلية البكتيرية 5

الشكل 04 : الجدار الخلوي لبكتيريا جرام موجب و جرام سالب 6

الشكل 05 : صورتان بالمجهر الالكتروني لبكتيريا متحركة بواسطة سوط 7

الشكل 06 : صور لبعض أشكال الفطريات 8

الشكل 07 : صور لبعض الأوليات الحيوانية الممرضة للإنسان 9

الشكل 08 : صور لبعض أنواع الديدان الممرضة للإنسان 9

الشكل 09 : المكونات الفيروسية 10

الشكل 10 : الجزيئات البكتيرية المنشطة للجهاز المناعي و المسببة للالتهاب 12

الشكل 11 : التصاق البكتيريا *Escherichia coli* بسطح الطلائية المعوية 13

الشكل 12 : دور الأدزين في الارتباط بالمستقبلات السطحية للمضيف 13

الشكل 13 : دور المحفظة في مراوغة البلعمة الخلوية 15

الشكل 14 : صورة بالمجهر الالكتروني لبيوفلم البكتيريا *Staphylococcus aureus* 20

الشكل 15 : مراحل تشكيل البيوفيلم 20

الشكل 16 : رسم تخطيطي للبلعمة الخلوية 21

الشكل 17 : صورة للمحفظة لدى الخميرة *Cryptococcus neoformans* 23

الشكل 18 : التصاق الطفيلي *Cryptosporidium* بالخلايا الطلائية المعوية 24

الشكل 19 : صورة بالمجهر الضوئي للسوطي *Trypanosoma brucei* 25

الشكل 20 : الأرجل الكاذبة عند الطور السوطي للطفيلي *Entamoeba histolytica* 25

الشكل 21 : توضع العقائف و المحاجم على مستوى رأس الدودة الشريطية 26

الشكل 22 : دور جزيئات الدفاعين في قتل الجراثيم 29

الشكل 23 : المسارات الثلاثة لتنشيط المتممة 30

الشكل 24 : دور جزيئتي C5a و C3a في الفاعلية التأقية أثناء تنشيط المتممة 31

الشكل 25 : دور جزيئة C3b في الطهي و تسهيل البلعمة الخلوية 32

الشكل 26 : تشكيل مركب مهاجمة الغشاء 33

الشكل 27 : دور الأنترفيرون في المناعة الطبيعية 34

الشكل 28 : دور البرفورين في القضاء على الخلية المستهدفة 35

الشكل 29 : آلية معالجة البروتينات الغريبة من طرف الخلية المقدمة للمستضد و تقديم 37

البيتيدات الناتجة للمفاويات T
الشكل 30 : آليات الاستجابات المناعية الطبيعية المضادة للفيروسات 39
الشكل 31 : آليات الاستجابة المناعية المكتسبة المضادة للفيروسات 42
الشكل 32 : الاستجابة المناعية المكتسبة ضد البكتيريا خارج خلوية بإنتاج أجسام مضادة 43
الشكل 33 : تنشيط الاستجابة المناعية ضد البكتيريا خارج خلوية بتوسط الخلايا +TCD4 44
المساعدة
الشكل 34 : استجابة الخلايا اللمفاوية +TCD4 و +TCD8 في المناعية المكتسبة 45
الشكل 35 : تعاون الخلايا +TCD4 و +TCD8 في الدفاع ضد البكتيريا خارج خلوية 46
الشكل 36 : دور الخلايا Th17 في الاستجابة المناعية المكتسبة ضد الفطريات 47
الشكل 37 : دور الخلايا Th2 في الاستجابة المناعية المكتسبة ضد الديدان 49
الشكل 38 : دور الأنترلوكين–4 و الأنترلوكين–5 في الدفاع ضد الديدان 49
الشكل 39 : بلمرة الأكتين من طرف البكتيريا *Shigella flexneri* و دخولها الخلية 52
الشكل 40 : صورة بالمجهر الالكتروني لبكتيريا *Escherichia coli* الملتصقة بالطلائية 53
الإطراحية
الشكل 41 : تفاعل البكتيريا *Bordetella pertussis* مع الطلائية التنفسية 54
الشكل 42 : تغيير الشحنة الكهربائية للجدار عند *Staphylococcus aureus* 56
الشكل 43 : تغيير بنية حمض التيكويك في الجدار البكتيريا *Staphylococcus* 57
الشكل 44 : تغيير بنية الفوسفاتديل غليسيرول في البكتيريا *Staphylococcus* 57
الشكل 45 : تثبيط جذب البالعات عن طريق البروتين CHIPS عند البكتيريا 59
Staphylococcus
الشكل 46 : التخريب الانتقائي لغشاء الجسيم البلعمي بواسطة البكتيريا *Listeria* 60
monocytogenes
الشكل47 : تخريب الطفيلي *Trypanosoma cruzi* غشاء الجسيم البلعمي الحال 61
الشكل 48 : موقع البروتين M عند البكتيريا *Streptococcus* و دوره في تثبيط نشاط المتممة 64
الشكل 49 : حماية خلايا الجسم من تأثير الطاهي C3b بفضل العامل H الذي يحمي حمض 66
السياليك
الشكل 50 : تغيير بنية LPS عند البكتيريا *Chlamydia* 68
الشكل 51 : تشكل الحاجز الفبريني من طرف البكتيريا *Staphylococcus* لتجنُّب دفاع 69
المضيف
الشكل 52 : تفكيك وتخريب الحاجز الفبريني من طرف البكتيريا *Staphylococcus* للانتشار 70
في الجسم

الشكل 53 : أثر الأنزيم الهيالورونيداز في غزو الأنسجة العميقة من طرف البكتيريا *Clostridium* 70
الشكل 54 : تشكل سلالة فيروسية جديدة متغيّرة مستضدياً انطلاقاً من سلالتين مختلفتين 72
الشكل 55. تشكل سلالات فيروسية جديدة للأنفلونزا متغيّرة مستضدياً عن طريق التأشيب الوراثي 72
الشكل 56. الآليات المختلفة لمنع معالجة و تقديم المستضد المستعملة من طرف الفيروسات 74

قائمة الجداول

الجدول 1 : عوامل ضراوة البكتيريا الممرضة *Staphylococcus aureus* المشاركة في الالتصاق على سطح خلايا المضيف 14
الجدول 2 : عوامل الضراوة لدى الفطريات 22
الجدول 3 : آليات مقاومة الجراثيم للحواجز الطلائية الفيزيائية و الكيميائية 51
الجدول 4 : تكامل الشحنات الكهربائية بين الجزيئات المضادة للجراثيم و مركبات السطح الخلوي البكتيري 55
الجدول 5 : تثبيط السيتوكينات من طرف الفيروسات 75

قائمة المختصرات

الاختصار	المصطلحات باللغة الانجليزية	المصطلحات باللغة العربية
ADCC	Antibody Dependent Cell Cytotoxicity	السمية الخلوية المرتبطة بوجود الأضداد
APCs	Antigen Presenting Cells	الخلايا المقدمة للمستضد
BCR	B Cell Receptor	مستقبل الخلية B
CAMPs	Cationic Antimicrobial peptids	الببتيدات القاعدية المضادة للجراثيم
CD	Cluster of Differentiation	مجموعة التمايز
CHIPS	Chemotaxis Inhibitory Protein of *Staphylococci*	بروتين مثبط للجذب الكيميائي لدى *Staphylococci*
CTLs	Cytotoxic T Lymphocytes	اللمفاويات T السامة
DCs	Dendritic Cells	الخلايا الشجيرية
DNA	Deoxyribonucleic Acid	الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين
EFb	Extracellular fibrinogen - binding protien	بروتين ربط الفيبرينوجين خارج خلوي
IcsA	Intracellular spread A	بروتين الانتشار A داخل خلوي
HIV	Human Immunodeficiency Virus	فيروس العوز المناعي
IFN	Interferon	الأنترفيرون
Ig	Immunoglobulin	غلوبولين مناعي
IL	Interleukine	أنترلوكين
iNOS	inducible Nitric Oxide Synthase	أكسيد النتريك سنتيتاز
LBs	Lymphocytes B	لمفاويات B
LOS	Lipooligo Saccharide	جزيئات الالتصاق
LTs	Lymphocytes T	لمفاويات T
LThs	Helper T Lymphocytes	اللمفاويات T المساعدة
MBL	Mannose Binding Lectin	اللكتين الرابط للمانوز
MHC	Major Histocompatibility Complex	المعقد الرئيسي للتوافق النسيجي
NKs	Natural Killer cells	الخلايا القاتلة الطبيعية
NO	Nitric Oxide	أحادي أكسيد الآزوت
PL	plasmin	البلازمين
PLG	plasminogene	البلازمينوجين
RNA	Ribonucleic Acid	الحمض النووي الريبي
ROS	Reactive Oxygen Species	أنواع الأكسجين التفاعلي

SCIN	*Staphylococcus* Complement Inhibitor	مثبط المتممة لِـ*Staphylococcus*
SIC	Streptococcal Inhibitor of Complement	مثبط المتممة لدى Streptococcal
SPEB	Streptococcal pyrrogenic exotoxin B	توكسين خارجي B لدى Streptococcal
SSLs	Staphylococcal superantigen-like proteins	بروتينات مشابهة للمستضدات الفوقية
TCC	Terminal Complement Components	مكونات المتممة النهائية
TCR	T Cell receptor	مستقبل الخلية T
TCTs	Tracheal cytotoxin	توكسين خلوي قصيبي
TGF	Transforming Growth Factor	عامل تحويل النمو
TNF	Tumor Necrosis Factor	العامل الناخر للأورام
TNFR1	Tumour necrosis factor receptor1	مستقبل العامل الناخر للأورام 1

ملخص

يتناول هذا البحث دراسة مرجعية لموضوع إفلات الجراثيم الممرضة للإنسان من المناعة، أي الإفلات من دفاعات الجهاز المناعي الذي يكون بتوسط الآليات الفاعلة في المناعة الطبيعية والمكتسبة، حيث أنَّ ضراوة و بقاء الجراثيم المُمرضة في الجسم يتأثران بقدرة الجراثيم على تجنب و مقاومة الآليات الفاعلة بنوعيها.

تتضح الميّزات الرئيسية للمناعة المضادة للجراثيم من خلال دراسة الأصناف الخمسة الرئيسية من الكائنات الحيَّة المُمرضة و هي الفيروسات، البكتيريا خارج خلوية و داخل خلوية، الفطريات، الأوليات الحيوانية و الديدان.

تشمل الآليات الأساسية للمناعة الطبيعية تنشيط المتممة، والبلعمة الخلوية، والاستجابة الالتهابية، أمَّا الاستجابات المناعية المكتسبة فهي تتمثل في استجابات خلطية بتوسط اللمفاويات B و الأضداد، المختصة في إزالة الجراثيم ذات التكاثر خارج خلوي (بكتيريا و فطريات و طفيليات) و سمومها، وفي استجابات خلوية بتوسط اللمفاويات T المضادة للجراثيم ذات التكاثر داخل خلوي مثل الفيروسات و البكتيريا ذات التكاثر داخل خلوي.

ترتبط ضراوة الجراثيم بعدد من الآليات التي تقاوم بها المناعة الطبيعية، مثل المحفظة (تفادي البلعمة الخلوية)، وتثبيط المتممة في عدة نقاط من سلسلة تنشيطها، وتغيير الشحنة الكهربائية لجزيئاتها السطحية لتفادي بعض المواد المضادة مثل الدفاعين. أمَّا الآليات المضادة للمناعة المكتسبة التي تستعملها مختلف الجراثيم فتتضمّن التغيرات الوراثية على مستوى محدِّدات المستضد السطحية، و تجنب مختلف مراحل الاستجابات الخلطية والخلوية والسيتوكينات.