المجال التعلمي 1: التخصص الوظيفي للبروتينات.

الوحدة التعلمية: دور البروتينات في الدفاع عن الذات.

الحصة التعلمية: سبب فقدان المناعة المكتسبة (فيروس VIH)

يفقد الجهاز المناعي قدرته على الدفاع عن الذات نتيجة إصابة بعض خلاياه بفيروس VIH المسبب لمرض فقدان المناعة المكتسبة سيدا (SIDA).

المشكل العلمي: - لماذا يعجز الجهاز المناعي على التصدي لفيروس VIH؟

الفرضية:- فيروس VIH يقوم باستهداف الخلايا المناعية LT4 (ومن ثم تخريبها) وهذه الخلايا تلعب دورا مهما في الاستجابة المناعية النوعية سواء الخلطية أو الخلوية وبالتالي يتم توقيف خط الدفاع المحوري ومنه العجز المناعي.

I- الخلايا المستهدفة من طرف فيروس VIH:

المرحلة 1: دراسة الوثيقتين 1 و 2 ص107.

التعليمة: – قارن بين مظهر غشاء الخلية المصابة والخلية السليمة من الوثيقة 1.

1- **المقارنة بين مظهر غشاء الخلية المصابة و الخلية العادية:** تمثل الوثيقة 1 صورتين بالمجهر الإلكتروني الماسح لخليتين لمفاويتين T إحداهما مصابة بفيروس VIH والأخرى سليمة حيث نلاحظ:

- الخلية المصابة بالفيروس تظهر على غشائها تبرعمات غشائية كثيرة في حين تغيب على غشاء الخلية العادية السليمة، حيث تبدي هذه الأخيرة انثناءات و تعرجات بسيطة حيث يعود مظهر الخلايا المصابة إلى ظهور وحدات فيروسية جديدة وبأعداد كبيرة أي أن الفيروس تطورداخل الخلية LT (خلية مستهدفة) وتكاثر داخلها ثم خرج منها بظاهرة الإطراح الخلوي بأخذ جزء من غشائها الهيولي لذلك ظهرت عدة تبرعمات. أي بوجود الفيروس يتغير مظهر غشاء الخلية بظهور وحدات فيروسية جديدة.

ومنه نستنتج أن فيروس VIH يستهدف الخلية LT ويتضاعف داخلها مشكلا وحدات فيروسية جديدة .

المرحلة 2 : دراسة الوثيقتين 3 و 4 ص108.

التعليمة: - قدم تحليلا مقارنا للوثيقة 3 ، ثم علل استهداف فيروس VIH للخلايا LT4.

1- التحليل المقارن: تمثل الوثيقة منحنيين بيانيين لتغيرات نسبة الخلايا LT8 و LT4 في وجود فيروس VIH بدلالة الزمن حيث نلاحظ :

أن نسبة الخلايا اللمفاوية LT8 تبقى تقريبا ثابتة في وجود الفيروس، بينما نسجل تناقص كبير في عدد الخلايا اللمفاوية LT4 حتى تنعدم تقريبا في الزمن 25 (علاقة عكسية). وهذا يفسر بأن الفيروس يستهدف الخلايا LT4 بالضبط لتناقص عددها أي الفيروس يختار الخلية LT4 ليتكاثر داخلها دون LT8

- **الاستنتاج:** نوع الخلايا المصابة والمستهدفة من طرف الفيروس VIH هي الخلايا اللمفاوية LT4.

2- تعليل استهداف فيروس VIH للخلايا LT4: يستهدف الفيروس الخلايا اللمفاوية LT4 **لوجود تكامل بنيوي** بين أحد الغليكوبروتينات الغشائية للفيروس وهي (gp120) و المستقبل الغشائي CD4 للخلايا اللمفاوية LT4(خلية مستهدفة = خلية مضيفة) وهذا ما يسمح للفيروس بالدخول للخلية.

II- تحديد المميزات البنيوية لفيروس VIH ومراحل تطوره داخل الخلية LT4:

دراسة الوثيقتين 5 و 6 ص109.

التعليمة: - صف بنية فيروس VIH و استخرج دور كل من مكوناته .

- صف مراحل تطور فيروس VIH في الخلية اللمفاوية LT4.

الأستاذة كتفي شريف زينة

1- وصف بنية فيروس VIH للفيروس بنية كروية الشكل حيث يحاط من الخارج بغلاف دهني مكون من طبقتين فوسفوليبيديتين تتخللها على مسافات منتظمة غليكوبروتينات (غليكوبروتين ضمني gp41 وغليكوبروتين سطحي خارجي gp120) يليها طبقة بروتينية تدعى بالمحفظة الخارجية p17 التي يليها بعد ذلك محفظة داخلية بروتينية P24/25 التي تحتوي بداخلها على ARN فيروسي(مادة وراثية)، إنزيم الاستنساخ العكسي ، إنزيم الدمج P32 ، إنزيم البروتياز P10.

فالطبيعة الكيميائية للدعامة الوراثية لفيروس HIV: تتمثل في ARN الفيروسي

دور كل من gp 120 و ARN الفيروسي و إنزيمات الفيروس:

gp 120 : التثبت على المستقبل الغشائي CD4 للخلية LT4 المستهدفة من طرف هذا الفيروس

gp 41: يساعد على اندماج طبقتي الفسفوليبيد للخلية المضيفة والفيروس

ARN الفيروسي: حامل للمعلومات الوراثية الخاصة بالفيروس وانطلاقا منها يتطور ويتكاثر عندما يتواجد داخل الخلية المضيفة

إنزيم الاستنساخ العكسي: يعمل على تحويل الـ ARN إلى الـ ADN الفيروسي.

إنزيم البروتياز: يقطع بروتينات الفيروس المتشكلة

إنزيم الدمج: يدمج قطعة الـ ADN الفيروسي المتشكلة مع ADN الخلية المستهدفة.

2- وصف مراحل تطور فيروس VIH في الخلية اللمفاوية LT4:

- **مرحلة التثبت :** يتثبت الفيروس على سطح الخلية LT4 بعد أن يقترب منها بفضل التكامل البنيوي المزدوج بين الغليكوبروتين السطحي gp120 مع المؤشر الغشائي CD4 من جهة ومع CCR5 من جهة أخرى.
- **مرحلة الدخول والاندماج الغشائي :** يدخل الفيروس الى الخلية LT4 بعد اندماج غشائه مع غشاء الخلية LT4 وذلك بفضل gp41 .
- **مرحلة التفريغ :** يتم تفريغ محتوى المحفظة : ARN فيروسي إنزيم الاستنساخ العكسي بروتينات أخرى ...) في سيتوبلازم الخلية المضيفة LT4 .
- **مرحلة الاستنساخ العكسي:** يعمل إنزيم الاستنساخ العكسي باستنساخ الـARN الفيروسي إلى ADN فيروسي لهذا يسمى فيروس VIH بالفيروس القهقري (أو الرجعي Rértrovirus)
- **مرحلة الدمج:** يتم دمج سلسلتي الـ ADN الفيروسي ضمن سلسلة الـ ADN الأصلية للخلية LT4 بفضل إنزيم الدمج
- **مرحلة التعبير الموروثي:** يبدأ الـ ADN الفيروسي بالتعبير عن موروثاته بنسخها وينتج عن ذلك جزيئات ARN فيروسي وبعدها يتم ترجمتها إلى جزيئات بروتينية خاصة بمكونات الفيروس مثل(انزيم الاستنساخ العكسي، انزيم الدمج، gp41, gp120, P24/25,.....)
- **مرحلة التجميع:** يتم تجميع الـ ARN الفيروسي مع البروتينات الفيروسية لتشكيل فيروس جديد مُحاط بمحفظتين
- **مرحلة التبرعم والتحرير:** يكتمل تشكل الفيروس بعملية التبرعم حيث يحاط الفيروس بقطعة من غشاء الخلية LT4 الذي يضاف اليه بروتينات فيروسية (gp120 وgp41) ثم يتم تحرير مجموعة من الفيروسات (وحدات جديدة) تحرر عن طريق الاطراح الخلوي في الوسط الداخلي (الدم واللمف)لإصابة خلايا LT4 أخرى.

III- تحديد كيفية استجابة العضوية عند الإصابة بفيروس VIH:

تحليل الوثيقة 7 ص109: تمثل الوثيقة منحنيين بيانيين لتطور الخلايا اللمفاوية LT4 (خلية/مم^3) وشحنة فيروس VIH(/مم بلازما) عند شاب أصيب بالفيروس حيث نلاحظ:

- **المرحلة 1 (مرحلة الإصابة الأولية):** بعد الإصابة بالفيروس تزداد شحنة الفيروس (يزداد عدد نسخ الARNm الفيروسي) في الدم حتى تبلغ أقصاها في حدود 10^6/ ملل بلازما عند الأسبوع السادس و في نفس الوقت ينخفض نسبة الخلايا اللمفاوية LT4 من 1000 خلية/ مم^{3}إلى 500 خلية/ مم^3 مع العلم أن كمية الأجسام المضادة المنتجة ضد VIH خلال هذه الفترة منعدمة.

من الأسبوع السادس و حتى الأسبوع العاشر تتناقص شحنة الفيروس لتبلغ 10^3 / ملل بلازما في حين يزيد عدد LT4 إلى حوالي 600 خلية/ مم^3، كما تتميز هذه الفترة بإنتاج الأجسام المضادة ضد VIH

- المرحلة 2 (مرحلة الترقب): بعد الأسبوع العاشر تعود الشحنة الفيروسية للتزايد إلى أن تصل إلى 10^4 / ملل بلازما عند السنة الثامنة، في حين يتناقص عدد LT4 إلى حوالي 200 خلية/ مم^3. خلال هذه المرحلة تظهر الأجسام المضادة للفيروس في مصل الشخص المصاب بنسبة عالية.

- المرحلة 3 (مرحلة العجز المناعي): بعد السنة الثامنة من الإصابة ترتفع الشحنة الفيروسية بشكل سريع حتى تبلغ قيمة تفوق 10^6 / ملل بلازما في السنة الحادية عشر من الإصابة، يقابلها انخفاض عدد LT4 إلى قيمة تقارب الانعدام، فيصبح الجهاز المناعي عاجزا عن التصدي لأي عوامل ممرضة والتي تنتهي بهلاك الشخص.

أي بوجود الفيروس تتناقص كفاءة الجهاز المناعي إلى غاية أن تنعدم

الاستنتاج: يعود سبب العجز المناعي إلى غياب LT4 التي تلعب دورا محوريا في حدوث الاستجابة المناعية النوعية (المكتسبة).

ملحوظة: - يستهدف فيروس VIH الماكروفاج أيضا لاحتواء أغشيتها على مؤشر CD4

- الـ ADN الفيروسي المدمج في الخلية المستهدفة قد يبقى كامنا أو قد يعبر عن نفسه ويؤدي إلى دورة إنتاجية

الخلاصة:

يهاجم فيروس فقدان المناعة المكتسبة VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) الخلايا اللمفاوية LT4 و البلعميات الكبيرة وبلعميات الأنسجة ، و هي خلايا أساسية في التعرف و تقديم المستضد إلى جانب تنشيط)الاستجابات المناعية

تظهر مرحلة السيدا عندما يتناقص عدد LT4 إلى أقل من 200 خلية/ملم^3 بعد عدة سنوات من الإصابة، فتصبح العضوية عرضة للأمراض الانتهازية.

تقويم: اقترح طرق للتحكم في الفيروس ومنع انتشاره.

طرق التحكم في الفيروس وبالتالي تقليل تكاثره:

لا يوجد علاج نهائي (لأن الفيروس شديد التغير) وانما يتم التحكم في انتشار الفيروس وبالتالي إطالة عمر المريض وعدم الوصول لمرحلة العجز المناعي بسرعة ومن أبرز العلاجات ما يلي:

-استعمال المثبطات الإنزيمية لكبح نشاط الإنزيمات الفيروسية (انزيم الاستنساخ العكسي، انزيم الدمج، انزيم البروتياز)

مثل استعمال المثبطات النيكليوزيدية (تشبه النيكليوزيدات العادية الخاصة بالـ ADN) لتوقيف نشاط انزيم الاستنساخ العكسي وأشهر النيكليوزيدات المستعملة: AZT (أزيدوتايميدين)

-حقن جزيئات مماثلة للمؤشر الغشائي CD4 فترتبط مع gp120 للفيروس مما يعيق ارتباطه مع الخلايا LT4

-حقن أجسام مضادة خاصة بـ gp120(لكن هذه الطريقة ذات فعالية قليلة لأن الفيروس يغير في محدداته نتيجة الطفرات المستمرة والمتعددة).

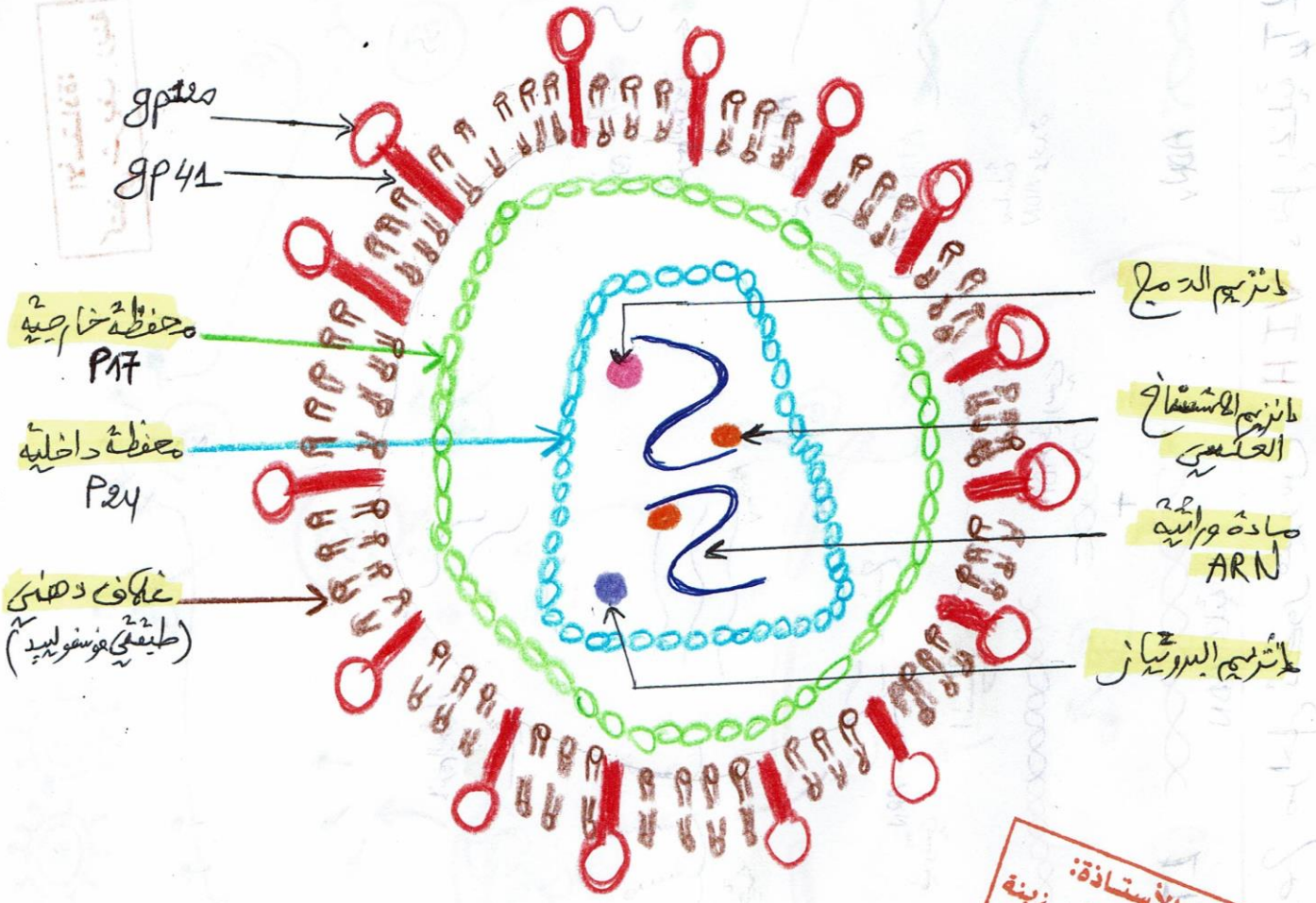
ملحوظة: ينتقل فيروس VIH عن طريق: الاتصال الجنسي، نقل الدم بدون كشف مسبق، تبادل الحقنات بين المدمنين، الأم الحامل والمرضعة .....

الأستاذة كتفي شريف زينة

gp 41 = غليكوبروتين خفي ← وظيفته = يساعد على التوغل

gp 120 = غليكوبروتين سطحي خارجي ← وظيفته = التثبيت

به جزيئتي من ARN مماثلتين كل منها تحتوي على 10 آلاف نيكليوتيدة (حوالي 9 مورثات)

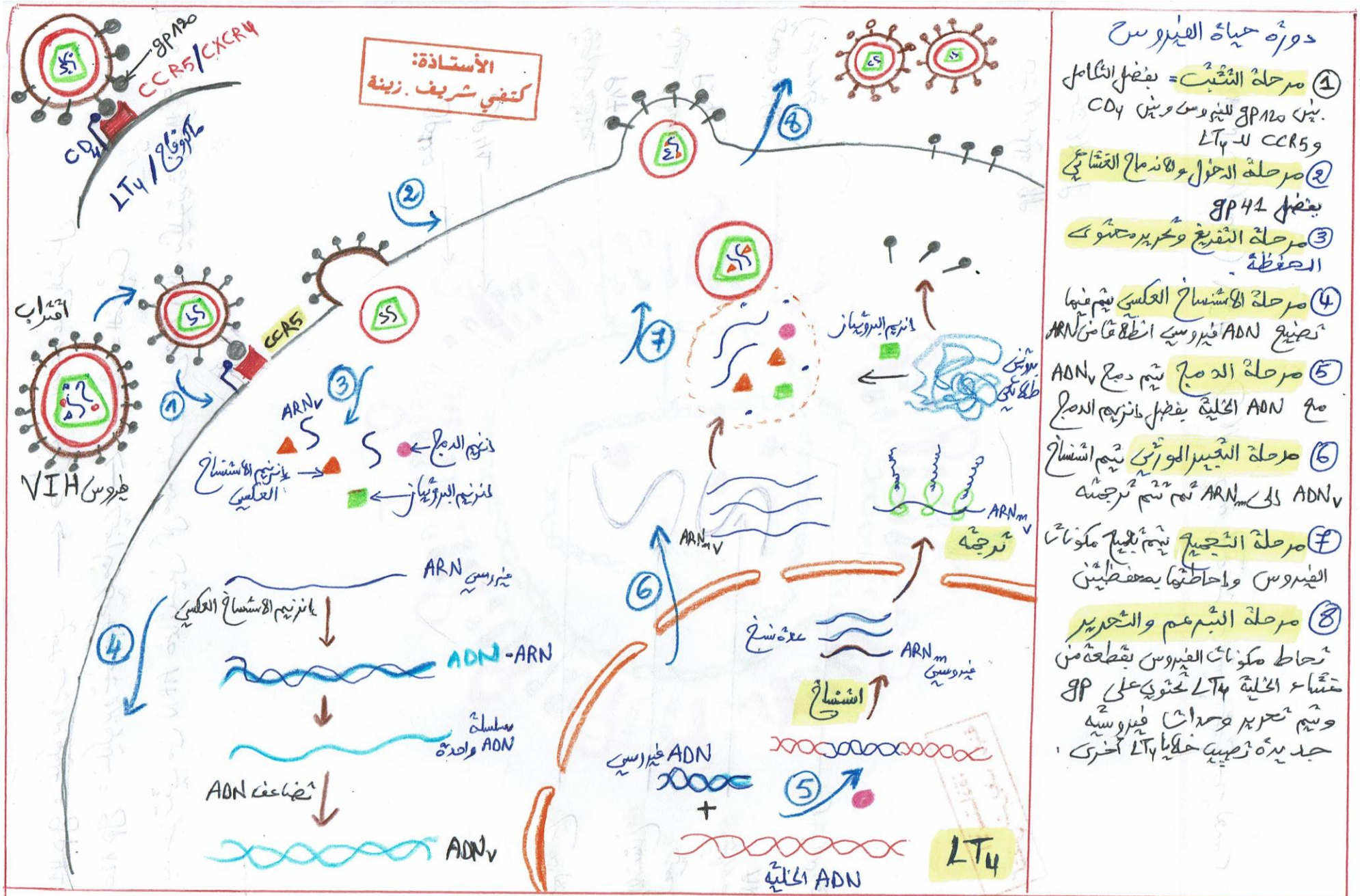


الأستاذة: كتفي شريف . زينة

gp = غليكوبروتين

p = بروتين

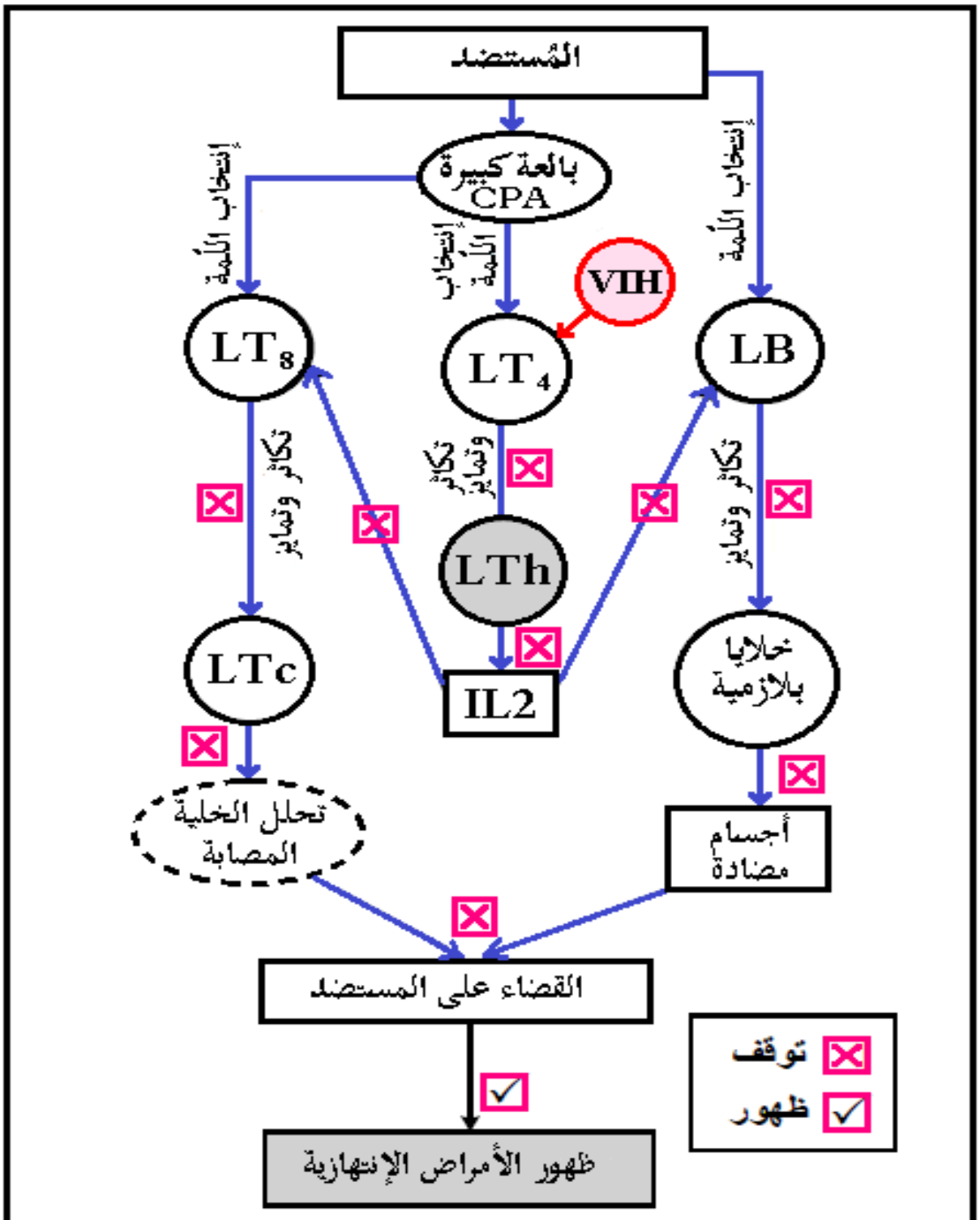
رسم تخطيطي تفسيري يوضح بنية فيروس VIH (من الفيروسات الرابعة)



دورة حياة الفيروس

1. **مرحلة التثبيت** = بفضل التكامل بين gp120 للفيروس و CD4 و CCR5 لـ LT4
2. **مرحلة الدخول والاندماج الغشائي** بفضل gp41
3. **مرحلة التفريغ وتحرير محتوى الحفظة**
4. **مرحلة الاستنساخ العكسي** يتم فيها تصنيع ADN فيروسي انطلاقا من ARN
5. **مرحلة الدمج** يتم دمج ADN_v مع ADN الخلية بفضل انزيم الدمج
6. **مرحلة التعبير الوراثي** يتم استنساخ ADN_v الى ARN_m ثم تتم ترجمته
7. **مرحلة التجميع** يتم تجميع مكونات الفيروس واحاطتها بغشائين
8. **مرحلة التبرعم والتحرير** تحاط مكونات الفيروس بقطعة من غشاء الخلية LT4 تحتوي على gp وتتم تحرير وحدات فيروسية جديدة تصيب خلايا LT4 أخرى .

رسم تخطيطي وظيفي يوضح مراحل تطور فيروس VIH داخل الخلية LT4 (خلية مستهدفة)



مخطط تفسيري للتغيرات التي تطرأ على الإستجابة المناعية النوعية
إثر إصابة العضوية بفيروس الـ VIH