التمرين الأول:

التخصص الوظيفي للجهاز المناعي يرتبط بوجود جزيئات عالية الدقة لها القدرة على إقصاء المستضد ، لكن في بعض الحالات يحدث خلل في الجهاز المناعي ، تسببه عوامل ممرضة ينتج عنه أمراض خطيرة.

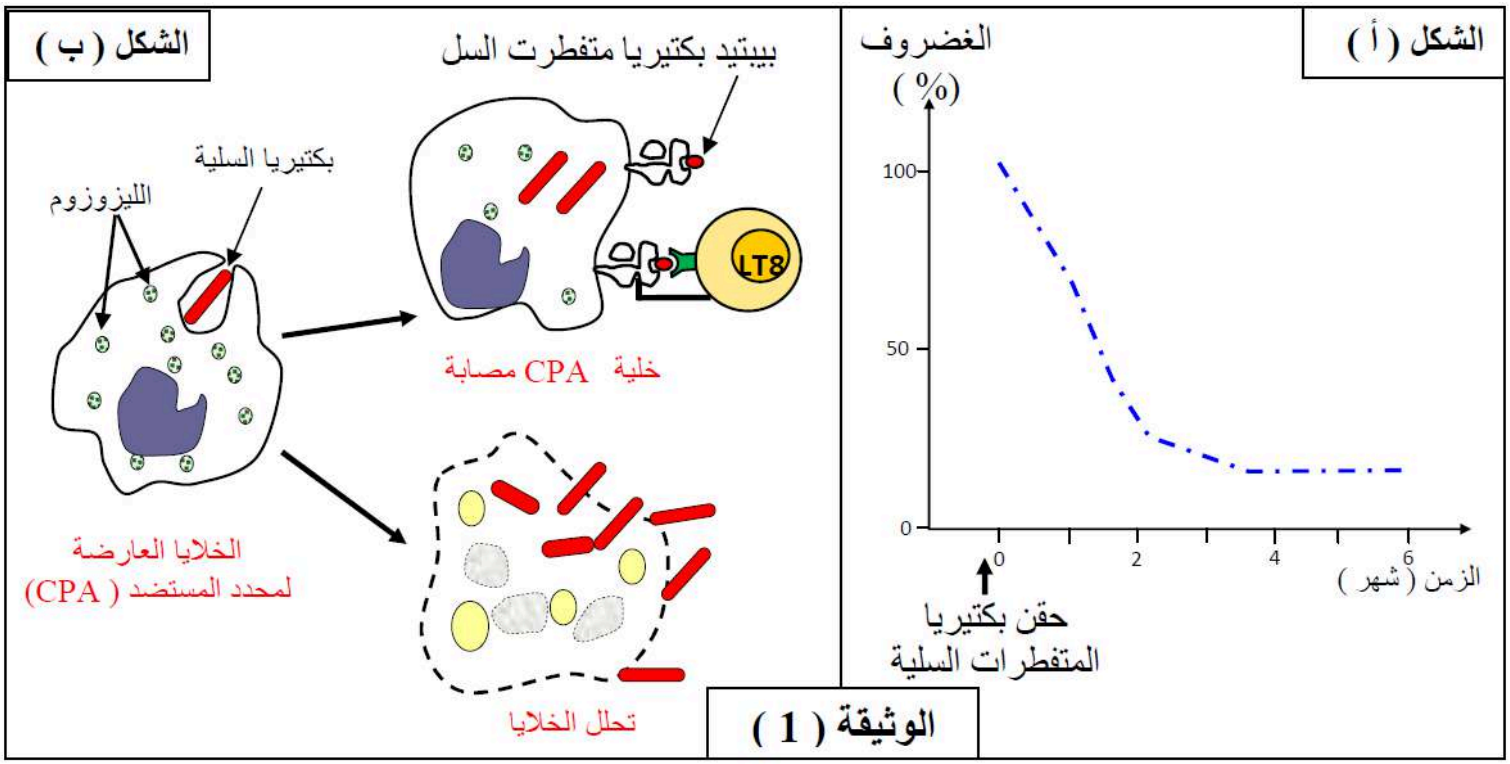
- إلتهاب المفاصل السلي مرض نادر ينتج عن الإصابة ببكتيريا تسمى المتفطرات السلية.

(Myobacterium tuberculosis) بهدف التعرف على القدرة الممرضة (تأثير ، الضراوة، فعالية) للبكتيريا المتفطرات السلية والتي تجعلها تقاوم الجهاز المناعي نقترح الدراسة التالية:

الجزء الأول: الوثيقة (1) تمثل نتائج دراسة أجريت على أشخاص مصابين بمرض التهاب المفاصل السلي حيث:

الشكل (أ): يمثل تطور نسبة النسيج الغضروفي المتواجد في الشخص بعد حقنه ببكتيريا المتفطرات السلية.

الشكل (ب): يوضح تأثير البكتيريا على عينة من الخلايا البالعة أخذت من شخص مصاب.



باستغلالك للوثيقة (1) **قدم** فرضية تفسر بها القدرة الممرضة للبكتيريا المسببة لمرض التهاب المفاصل السلي.

الجزء الثاني:

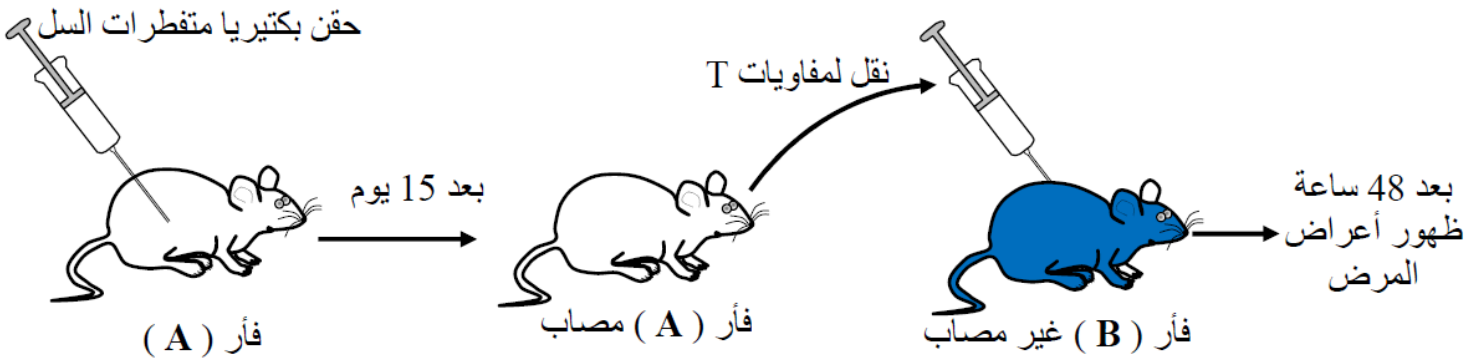
للمصادقة على الفرضية المقدمة أجريت دراسة على مجموعة من الفئران (Aو B) لها نفس CMH نتائجها موضحة في أشكال الوثيقة (2) حيث:

الشكل (أ): يمثل نتائج تجريبية لتجربة معطياتها موضحة في الشكل.

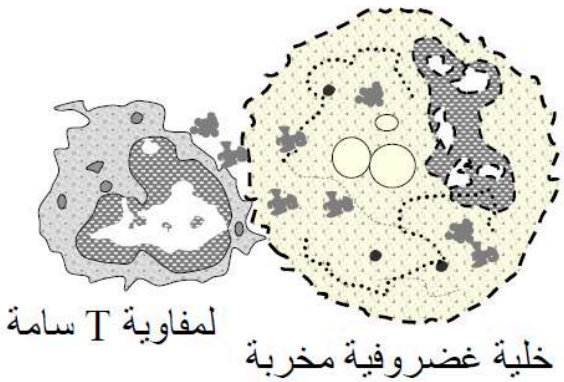
الشكل (ب): رسم تخطيطي لصورة بالمجهر الإلكتروني أخذت من نسيج غضروفي لفأر مصاب.

الشكل (ج): يمثل - تسلسل الأحماض الأمينية لببتيد بكتيرية متفطرات السل الموضح في الوثيقة (1).

- تسلسل الأحماض الأمينية لببتيد الذات (P) على سطح خلايا غضروف العظام.



الشكل (أ)



الشكل (ب)

Thr-Phe-Gly-Val-Ala- Leu -Glu – Leu- Thr

ببتيد الذات (P) للخلايا الغضروفية

Thr-Ala-Gly-Val- Ala -Leu-Glu - Leu- Gln

ببتيد البكتيري على سطح الخلايا CPA المصابة

الشكل (ج)

الوثيقة (2)

1- باستغلالك معطيات الوثيقة (2) ، **اشرح** القدرة الممرضة للبكتيريا المسببة لمرض التهاب المفاصل السلي مصادقا على الفرضية المقدمة.

2- مستعينا بمعلوماتك ،**بين** لماذا لا يمكن الاعتماد على وسيلة اللقاح للوقاية من هذا المرض ، ثم اقترح طريقة علاجية في حالة الإصابة ببكتيريا المتفطرات السلية.

الجزء الثالث:

مثل بمخطط نتائج تأثير بكتيريا المتفطرات السلية على مراحل الاستجابة المناعية النوعية (الخلوية فقط) والتي ينتج عنها الإصابة بمرض التهاب المفاصل السلي.

التمرين الثاني:

تتطلب الاستجابة المناعية النوعية تدخل جزيئات بروتينية متخصصة تمنح الخلايا المناعية عدة خصائص كالتعرف والقضاء على المستضدات ، لكن قد ينجم عن خلل في نشاط هذه البروتينات إفلات بعض الخلايا المصابة من الجهاز المناعي.

مرض hemophagocytic lymphosistocytosis (HLH) هو مرض مناعي نادر يشبه السرطان في طبيعته وطريقة علاجه يصيب أي فئة عمرية لكنه شائع بين الأطفال الصغار ما دون السنة، يسبب عدة أمراض كالتشنجات العضلية ، اليرقان (اصفرار الجلد والعينين) ومشاكل تنفسية وهضمية.

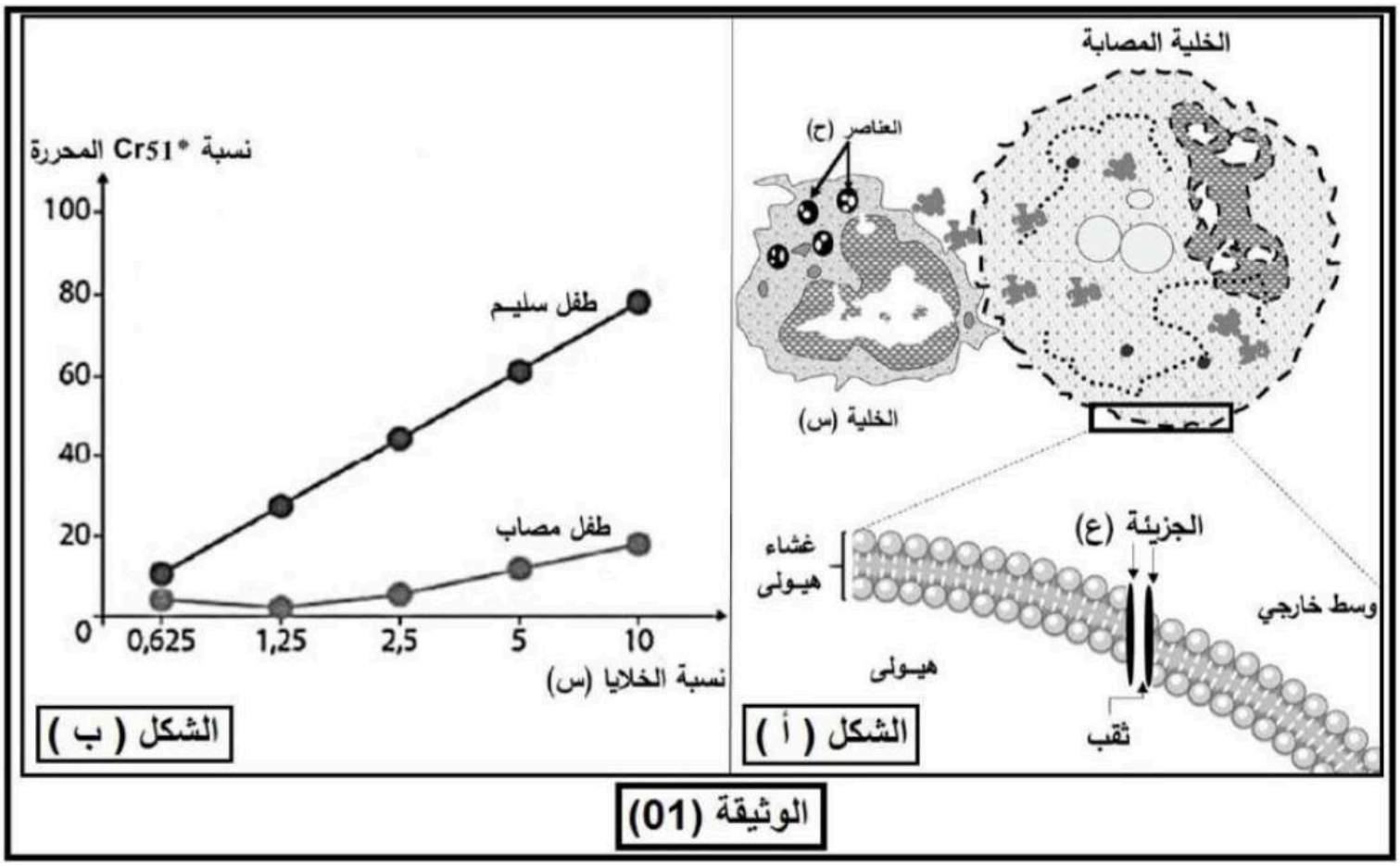
الجزء الأول:

لغرض معرفة كيف يسبب هذا المرض العجز المناعي الذي يؤدي إلى إفلات الخلايا المصابة من الجهاز المناعي نقدم لك الوثيقة (1) حيث:

-يمثل الشكل (أ) رسما تخطيطيا لنشاط خلية لمفاوية (س) عقب دخول فيروس للعضوية.

- أما الشكل (ب) فيمثل نتائج تتبع نشاط الخلية (س) عن طريق قياس كمية الكروم المشع Cr^{51*} المحررة في أوساط تحتوي على خلايا مصابة عند طفل سليم وآخر مصاب بـ HLH.

ملاحظة: Cr^{51*} ينفذ إلى هيولى الخلية المصابة ويتثبت على بروتيناتها ويتم تحريره عند انحلالها.



1) باستغلالك للوثيقة (01) اقترح فرضيتين تفسر بهما سبب العجز المناعي عند الأطفال المصابين بمرض HLH.

الجزء الثاني:

من أجل التحقق من صحة الفرضيات المقترحة نقدم الوثيقة (02) حيث:

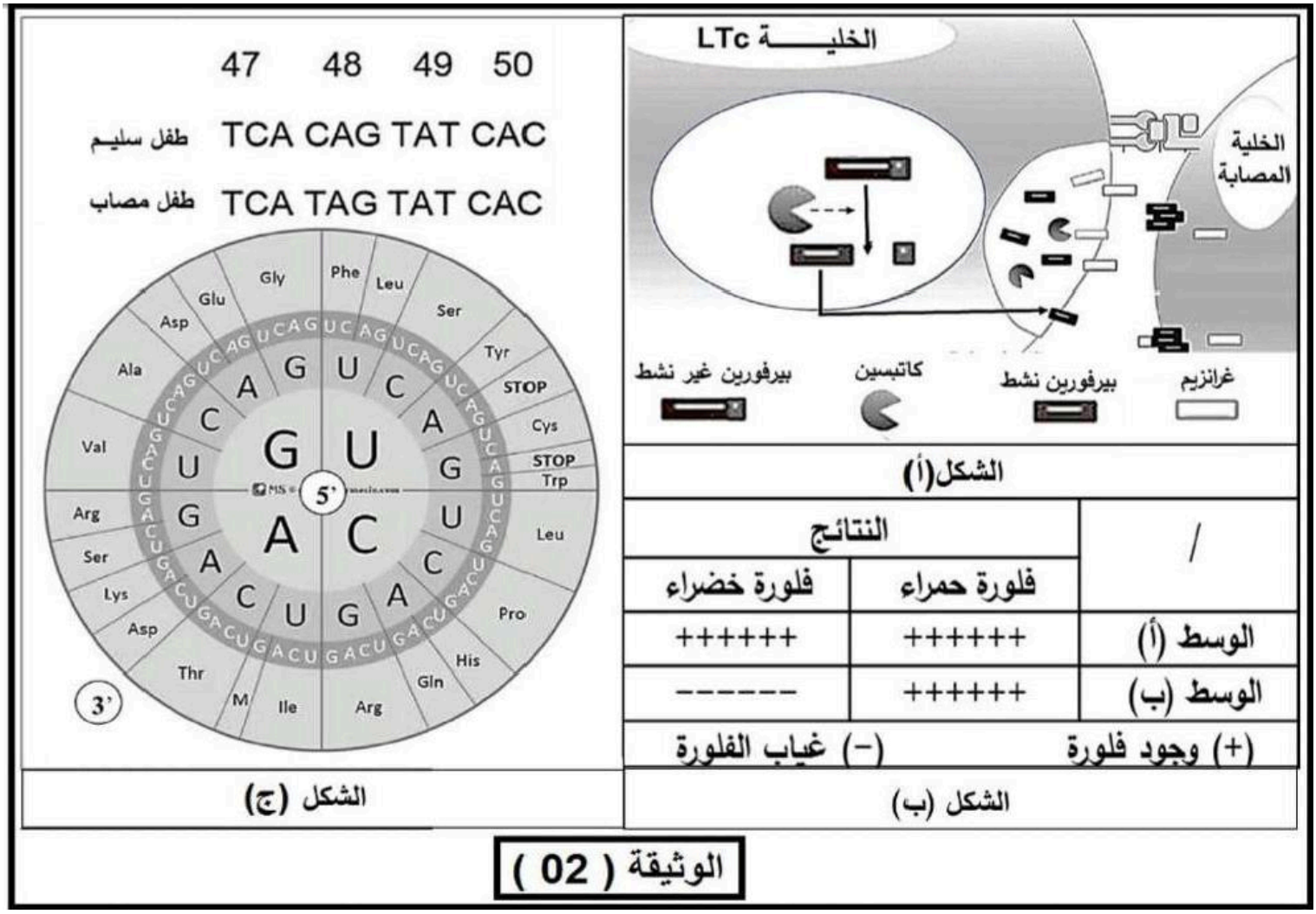
- يمثل الشكل (أ) مراحل تركيب بروتين البرفورين داخل حويصلات LTc.

- بينما جدول الشكل (ب) يبين نتائج الفلورة، حيث أمكن بتقنيات خاصة تحضير أجساما مضادة مفلورة بالأخضر ضد بروتين البرفورين وأخرى مفلورة بالأحمر ضد إنزيم الكاتبسين ، أضيفت هذه الأجسام المضادة لوسطين (أ) و(ب):

- الوسط (أ) : به خلايا LTc أخذت من طفل غير مصاب بمرض HLH.

- الوسط (ب): به خلايا LTc أخذت من طفل مصاب بمرض HLH.

- بينما يمثل الشكل (ج) السلسلة الغير مستنسخة لجزء من مورثة PRF1 المسؤولة عن تركيب بروتين البرفورين عند كل من الطفل السليم والطفل المصاب، بالإضافة لدائرة الشفرة الوراثية.



الشكل (ج) الشكل(أ)

/	النتائج	
	فلورة حمراء	فلورة خضراء
الوسط (أ)	++++++	++++++
الوسط (ب)	++++++	------

(+) وجود فلورة (–) غياب الفلورة

الشكل (ب)

الوثيقة (02)

1) باستغلالك لمعطيات الوثيقة (02) **اشرح** سبب العجز المناعي الملاحظ عند الأطفال المصابين بمرض HLH مناقشا صحة الفرضيتين المقترحتين سابقا.

الجزء الثالث:

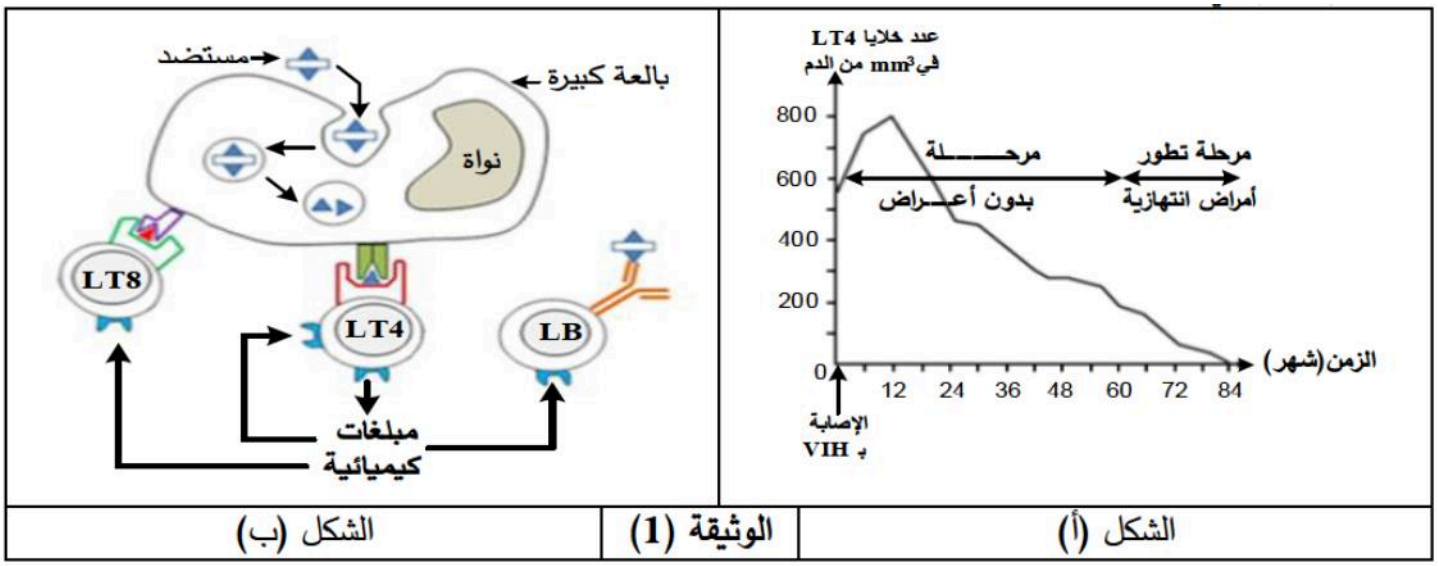
مستعينا بنتائج هذه الدراسة ومكتسباتك ، أنجز مخططا تحصيليا للتغيرات التي تطرأ على الاستجابة المناعية النوعية ضد الخلايا المصابة عند الأطفال المصابين بمرض HLH.

التمرين الثالث:

بينت الدراسات أن دخول فيروس الـ (VIH) إلى العضوية يؤدي في البداية إلى استجابة مناعية سريعة وقوية، إلا أن مراقبة الجهاز المناعي للإصابة لن تكون مجدية على المدى البعيد بسبب تعطيل الكثير من الآليات المناعية.

الجزء الأول:

بُغية تمكنيك من تفسير هذا التطور المتباين للدفاع المناعي، تُقترح عليك المعطيات الممثلة في الوثيقة (1) حيث يمثل الشكل (أ) تطور عدد خلايا (LT4) إثر الإصابة بفيروس (VIH) أما الشكل (ب) فيمثل رسما تخطيطيا لدور الخلايا (LT4) في الاستجابة المناعية.



الشكل (أ) | الوثيقة (1) | الشكل (ب)

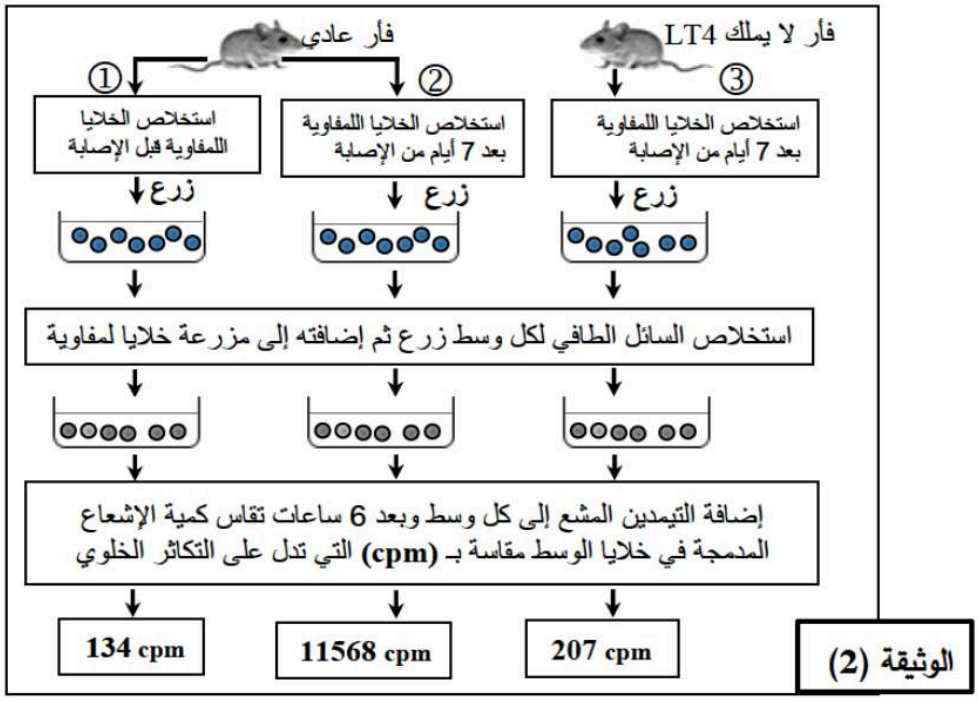
باستغلالك للوثيقة 1 **اقترح** فرضية تفسر بها دور الخلايا (LT4) في الاستجابة المناعية النوعية.

الجزء الثاني:

للتحقق من صحة الفرضية المقترحة أنجزت الدراسات التجريبية التالية:

1- تمت متابعة نوع من الأنترلوكينات الأساسية المتدخلة في الاستجابة المناعية عند الفئران قبل الإصابة بفيروس التهاب السحايا المشيمي (التجربة 1) ، وبعد الإصابة بنفس الفيروس (التجربتان 2 و3).

الخطوات والنتائج التجريبية ممثلة في الوثيقة (2).

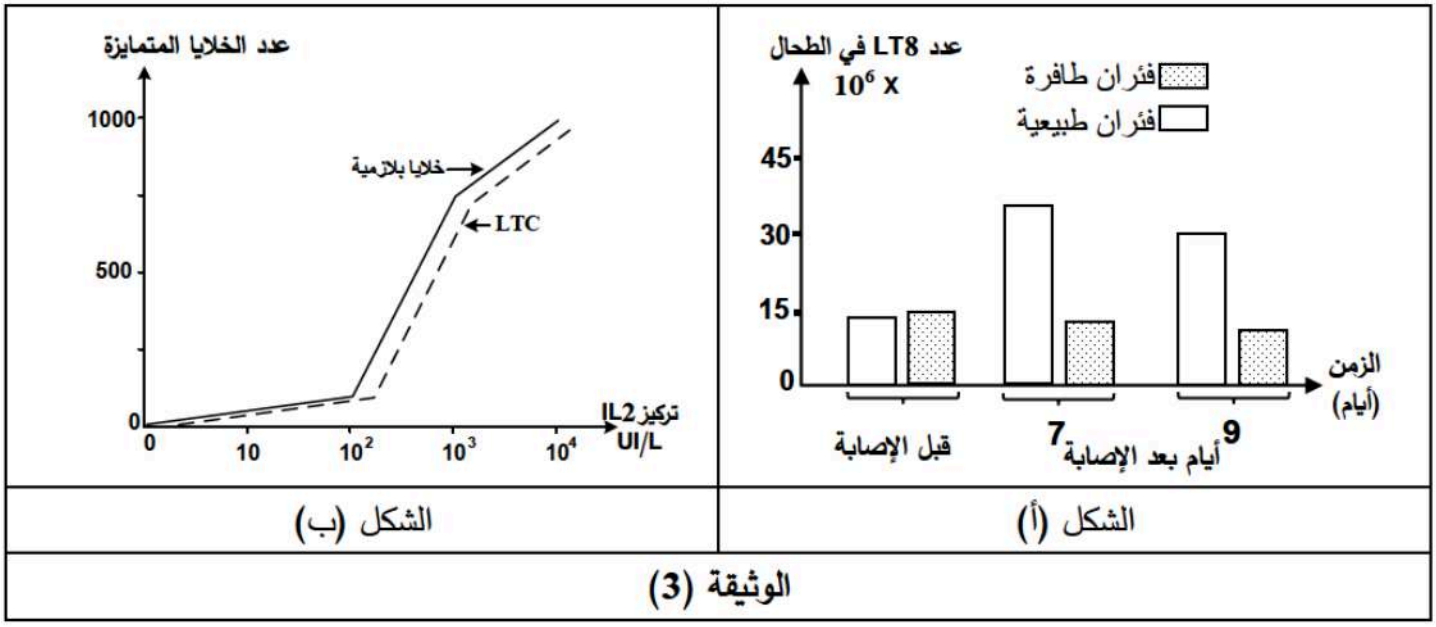


الوثيقة (2)

2- تُلخص الوثيقة (3) نتائج دراسة فعالية الاستجابة المناعية حيث:

الشكل (أ) يمثل عدد خلايا (LT8) الموجودة في طحال فئران عاجزة عن إنتاج (IL2) وفئران طبيعية قبل وبعد الإصابة بفيروس التهاب السحايا المشيمي.

الشكل (ب) يمثل متابعة تأثير تركيز الانترلوكين (IL2) على تمايز خلايا مناعيا مُحسسة مُسبقا بالمستضد.



1- باستغلالك للوثيقتين (2) و(3) وباستدلال علمي دقيق:

- **استخرج** المعلومات الأساسية التي تمكنك من تأكيد صحة الفرضية **وحل** مشكلة تعطيل الآليات المناعية إثر إصابة العضوية بالـ (VIH).

الجزء الثالث:

أنجز مخططا تفسيريا للتغيرات التي تطرأ على الاستجابة المناعية النوعية إثر إصابة العضوية بفيروس (VIH) مستعينا بنتائج هذه الدراسات ومكتسباتك.

التمرين الرابع:

كابحات (مُثبطات) المناعة هي مُركبات تمنح اللاذات القدرة على الإفلات من التأثيرات البيولوجية التي هي نتاج منظومة بروتينية مناعية تؤمن الدفاع عن الذات.

يُصنف مُركب الـ Sirolimus (الإسم التجاري Rapamune) ضمن عائلة ماكروليد تتجلى فعاليته الطبية في إستخدامه كمُثبط مناعي (علاج مُعتمد طبيًا) يتم توظيفه في زراعة الكلى أو العلاجات المُرتبطة بأمراض المناعة الذاتية.

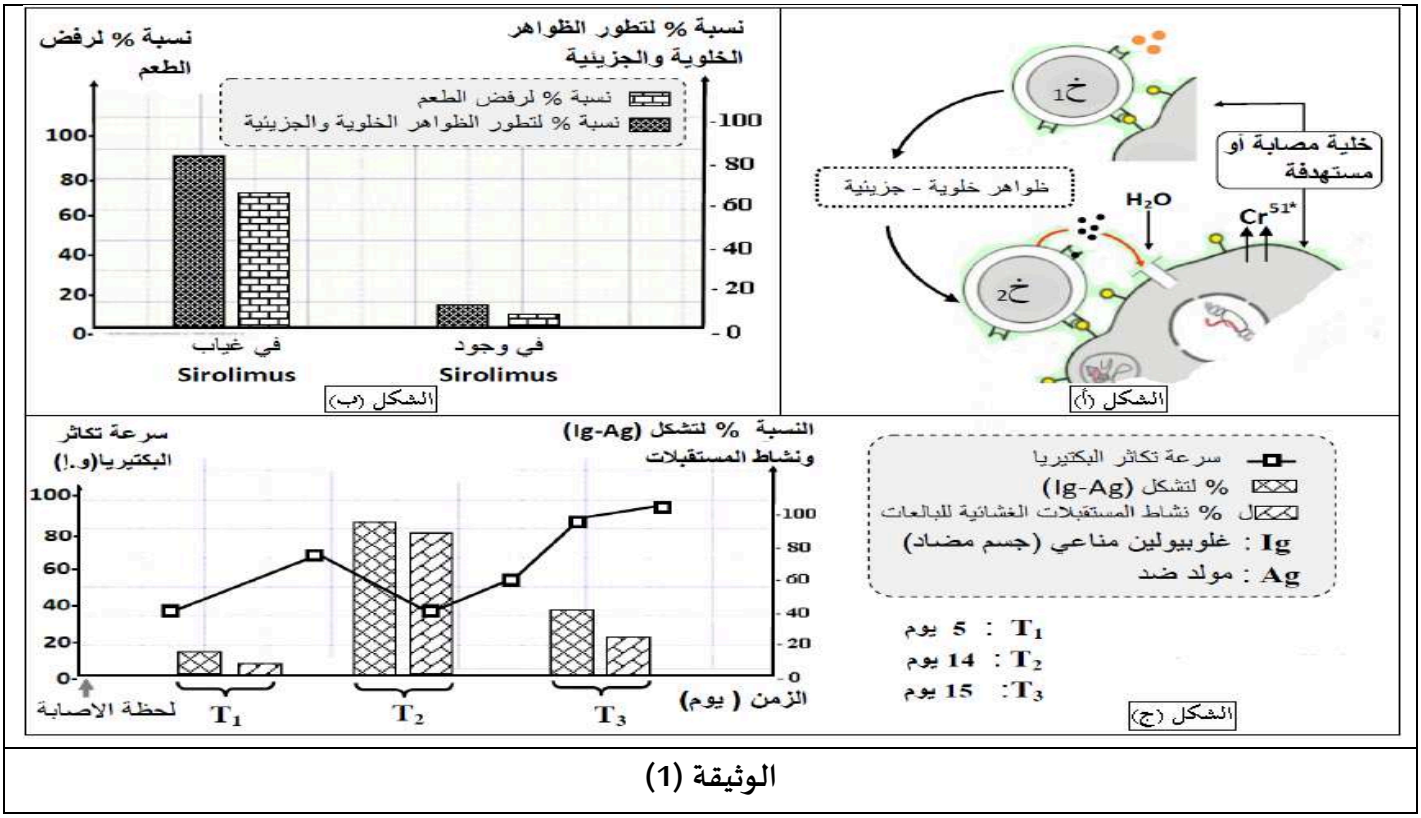
تُمثل بكتيريا المُكورات العنقودية Streptococcus pneumonie أحد أكثر مُسببات الأمراض التنفسية شُيوعًا فإلى جانب مُقاومتها للمضادات الحيوية تمتلك القدرة على الإفلات من التأثيرات البيولوجية المناعية والعيش بوتيرة سريعة ومُتطوّرة، وذلك بفضل إمتلاكها لعوامل إفلات عاليّة الكفاءة تُعرف بعوامل الضراوة (مُثبطات مناعية غير مرغوب فيها).

للتعرف على التأثير المتباين للمُثبطات المناعية على سيرورة الإستجابة المناعية النوعية كإجراء طبي مُعتمد (زراعة الطعوم) أو كعوامل ضراوة غير مرغوب فيها (سلوك بكتيري أو فيروسي) تُقترح عليك الدراسة التالية:

الجزء الأول:

يُمثل الشكل (أ) من الوثيقة (1) جانبًا من مراحل ظهور الخلية ($خ_2$) وكذا نشاطها السُمي حيث (Cr^{51*}: ينفذ إلى هيولى الخلية ويتثبت على بروتيناتها ويتم تحريره عند إنحلالها) ويُمثل الشكل (ب) من نفس الوثيقة تطور النسب المئوية لرفض الطعم وتطور الظواهر الخلوية والجزيئية المرافقة للرد المناعي في وجود مُركب الـ Sirolimus وفي غيابه، أما الشكل (ج) فيُمثل سرعة تكاثر بكتيريا المُكورات العنقودية

والنسب المئوية لتشكل المعقدات المناعية (Ig-Ag) ولنشاط المُستقبلات الغشائية للبالعات (الماكروفاج) بعد الإصابة.



الوثيقة (1)

1- إنطلاقًا من معطيات الشكلين (ب) و(ج) من الوثيقة (1) **إشرح** النشاط السُمي للخلية ($خ_2$) ثم **بَيّن** التأثيرات البيولوجية للأجسام المضادة .

2- **إقترح** فرضيتين تُفسّر بهما تأثير كل من مُركب الـ Sirolimus (الإجراء الطبي المعتمد خلال زراعة الطعوم) وكذا عوامل الضراوة البكتيرية (الغير مرغوب فيها) على سيرورة الرد المناعي النوعي.

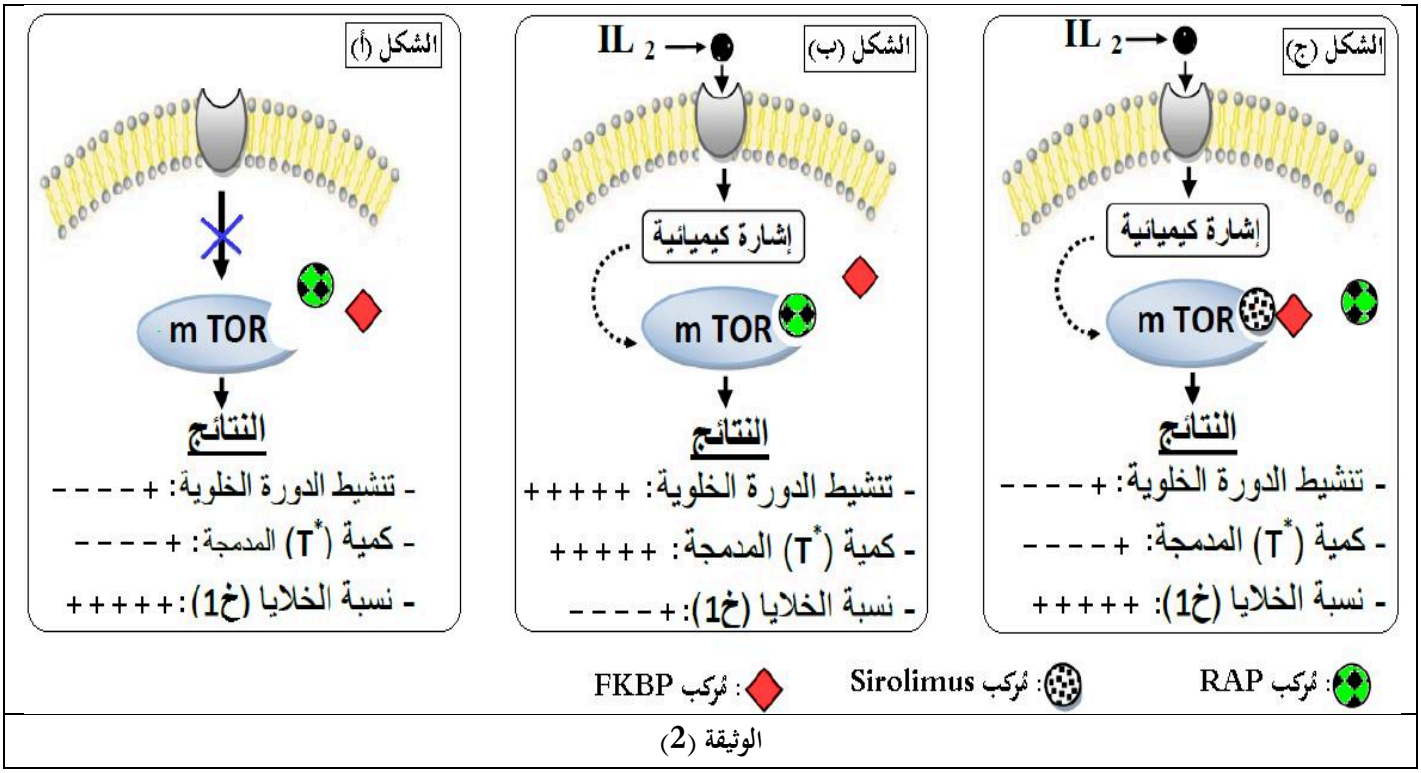
الجزء الثاني:

قصد التحقق من صِحة الفرضيتين المقترحتين تُقترح عليك الدراسة التالية:

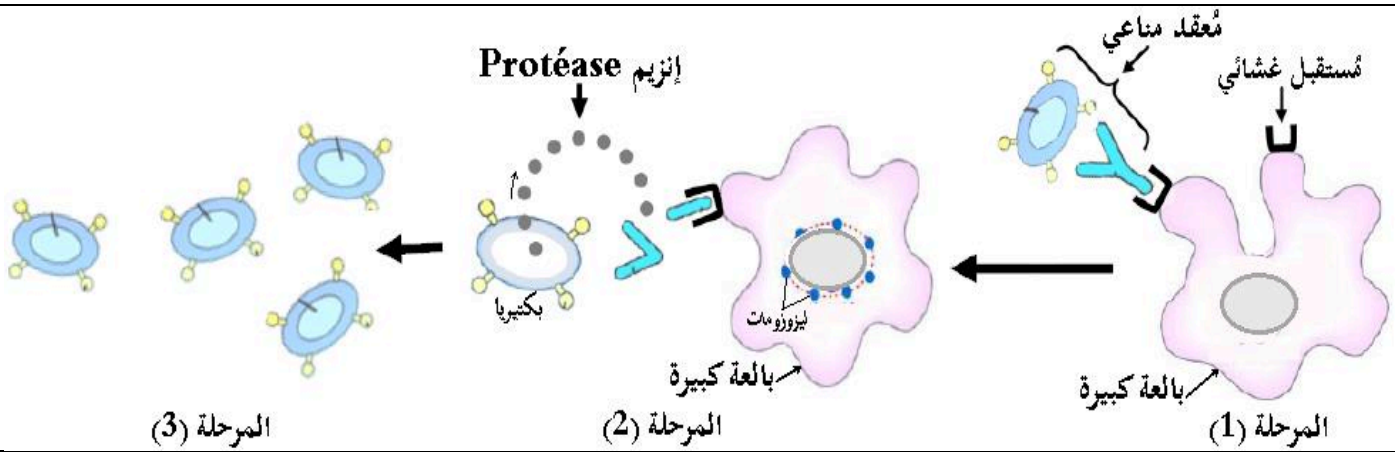
المُعطي (1): تُوضع خلايا ($خ_1$) مُحسسة بالمُستضد في وسط به تايمدين مُشع (T*) حيث نخضعها لشروط تجريبية مُختلفة، يتم لاحقًا قياس نشاط الدورة الخلوية وكمية التايمدين المشع (T*) المُدمجة ونسبة الخلايا ($خ_1$) في الوسط حيث:

- **الوسط (1):** خلايا ($خ_1$) + تايمدين مُشع (T*)، النتائج ممثلة في الشكل (أ) من الوثيقة (2).
- **الوسط (2):** خلايا ($خ_1$) + الأنترلوكين 2 (IL2) + تايمدين مُشع (T*)، النتائج ممثلة في الشكل (ب) من الوثيقة (2).
- **الوسط (3):** خلايا ($خ_1$) + الأنترلوكين 2 (IL2) + تايمدين مُشع (T*) + مُركب الـ Sirolimus، النتائج ممثلة في الشكل (ج) من الوثيقة (2).

المُعطي (2): تُمثل الوثيقة (3) رسم تخطيطي لإحدى مراحل الإستجابة المناعية الموجهة ضد بكتيريا المُكورات العنقودية.



الوثيقة (2)



الوثيقة (3)

1- بإستغلالك لمعطيات الوثيقتين (2) و(3) **صادق** على صِحة فرضياتك المقترحة.

الجزء الثالث:

أنجز مخططًا تفسيريًا تُبرز من خلاله التأثير المتباين للمُثبطات المناعية (مُركب الـ Sirolimus وعوامل الضراوة) على سيرورة الإستجابة المناعية النوعية مُستعينًا بنتائج هذه الدراسات ومكتسباتك.

الحل المقترح للسلسلة 23

التمرين الأول:

استغلال الوثيقة (1) + اقتراح الفرضية:

الشكل (أ):

يمثل تغيرات نسبة النسيج الغضروفي بدلالة الزمن بعد حقن بكتيريا متفطرات السلية حيث نلاحظ:

تناقص تدريجي لنسبة النسيج الغضروفي بمرور الزمن من 100% حتى يصل إلى قيمة دنيا في الشهر السادس.

الاستنتاج:

بكتيريا المتفطرات السلية تسبب مرض التهاب المفاصل السلي باستهداف خلايا الغضروف.

الشكل (ب):

عند قيام خلايا CPA ببلعمة بكتيريا متفطرات السلية تتحول إلى خلايا مصابة تعرض على سطحها ببتيد لبكتيريا المتفطرات مرتبط مع HLA1 على سطح غشائها تتعرف عليه نسيلة خلايا LT8 تتكاثر البكتيريا داخل الخلايا المصابة مما يسمح بتخريبها.

الاستنتاج: بكتيريا متفطرات السلية تستهدف خلايا البالعة (CPA).

الفرضية:

تفسر القدرة الممرضة لبكتيريا متفطرات السلية باستهداف وتحليل خلايا الغضروف (بواسطة إفراز سموم) مما ينتج عنه تآكل النسيج الغضروفي في العظام يؤدي إلى ظهور مرض الالتهاب المفاصل السلي.

الجزء الثاني:

استغلال أشكال الوثيقة (2) + شرح القدرة الممرضة للبكتيريا للمصادقة على صحة الفرضية:

استغلال الشكل (أ):

حقن بكتيريا متفطرات السل للفأر (A) ثم بعد 15 يوما أصبح مصابا ثم نقل اللمفاويات LT إلى الفأر (B) الغير مصاب فظهرت فيه أعراض المرض.

الاستنتاج: كلا الفأران يفتقران إلى مقاومة مرض بكتيريا المتفطرات السلية.

استغلال الشكل (ب):

تماس بين خلايا CPA المصابة مع LTc الذي أدى إلى تخريبها بإفراز البرفورين و حدوث صدمة حلولية.

الاستنتاج: تعرض الخلية على سطحها معقد CMH1–ببتيد لبكتيريا المتفطرات يمكنها الارتباط نوعيا بالـ LTc (التعرف المزدوج) لتقضي عليها.

الشكل (ج):

الببتيد المستضدي لبكتيريا المتفطرات السلية يتماثل مع ببتيد الذات لخلايا الغضروفية في 9 أحماض أمينية ويختلفان في حمض أميني واحد.

الاستنتاج: تشابه كبير بين ببتيد الذات والببتيد المستضدي للبكتيريا.

الربط لشرح القدرة الممرضة للبكتيريا ثم المصادقة على الفرضية:

الخلايا CPA المصابة ببكتيريا المتفطرات السلية تعرض على سطح غشائها ببتيد مستضدي بكتيري يتشابه بنيويا مع ببتيد الذات (P) للخلايا الغضروفية مثبت على CMH1 مما يؤدي إلى انتقاء وتنشيط خلايا LT8 التي تتمايز إلى LTc تملك مستقبل TCR يمكنه التعرف على محددات الخلايا الغضروفية مما يؤدي إلى استهدافها ينتج عنه تآكل النسيج الغضروفي في مفاصل العظام وبالتالي ظهور المرض التهاب المفاصل السلي وهذا ما يصادق على صحة الفرضية المقترحة.

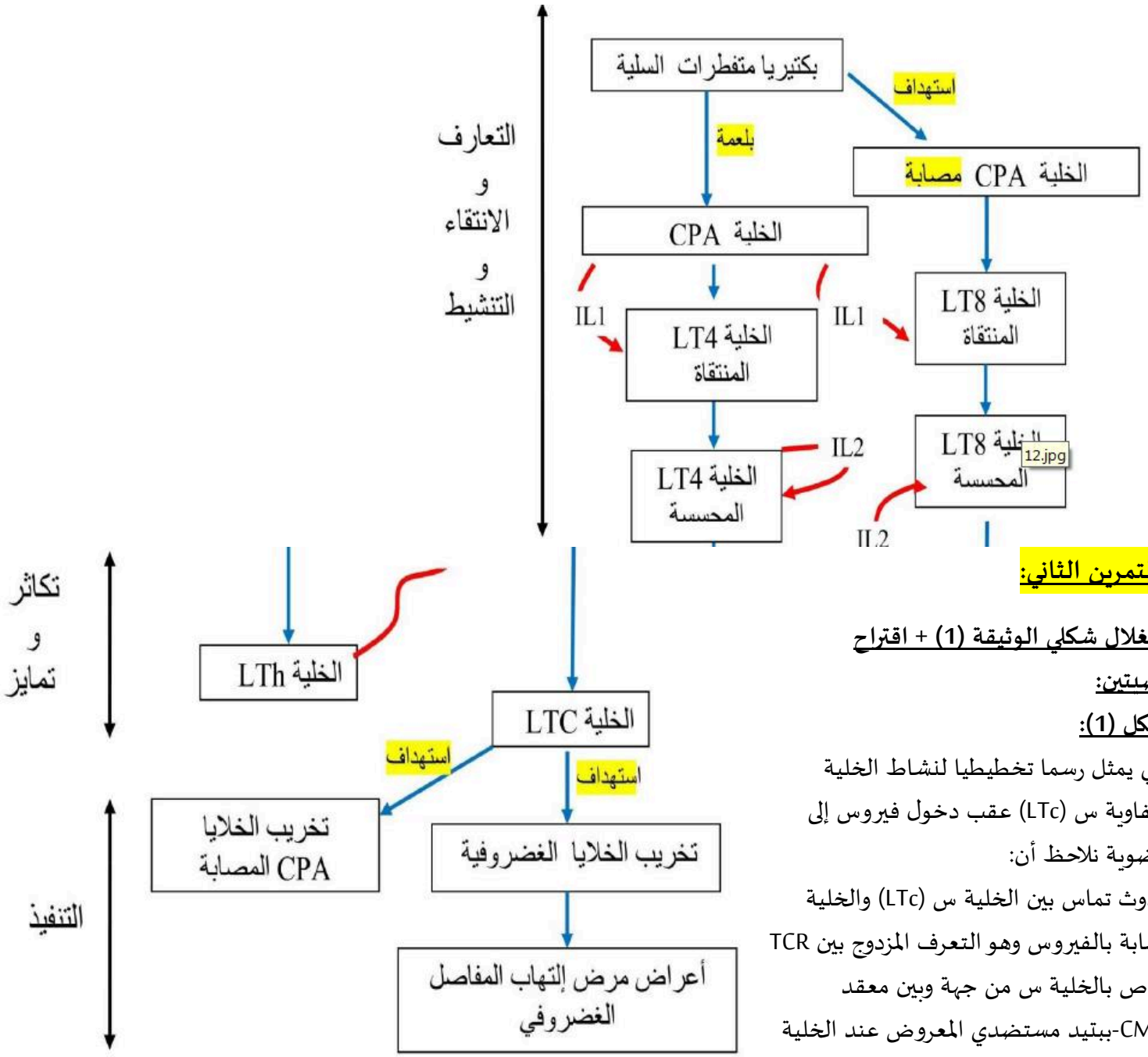
2- التبيين :

لا يمكن استعمال لقاح ضد بكتيريا المتفطرات السلية لأن اللقاح ينتج خلايا ذاكرة نوعية يمكنها التعرف على محددات خلايا الغضروف فتولد استجابة مناعية نوعية تعمل على إقصاء خلايا الغضروف (مرض مناعي ذاتي أي مهاجمة خلايا الذات).

يمكن علاج الإصابة بالبكتيريا بواسطة مضادات حيوية قوية.

الجزء الثالث:

مخطط تأثير بكتيريا المتفطرات على الاستجابة المناعية النوعية.



التمرين الثاني:

استغلال شكلي الوثيقة (1) + اقتراح

فرضيتين:

الشكل (1):

الذي يمثل رسما تخطيطيا لنشاط الخلية اللمفاوية س (LTc) عقب دخول فيروس إلى العضوية نلاحظ أن:

-حدوث تماس بين الخلية س (LTc) والخلية المصابة بالفيروس وهو التعرف المزدوج بين TCR الخاص بالخلية س من جهة وبين معقد CMH1-ببتيد مستضدي المعروض عند الخلية المصابة من جهة أخرى أدى إلى إفراز العناصر ح (حويصلات البرفورين والإنزيمات الحالة) بظاهرة الإطراح الخلوي فتسببت العناصر ع (البرفورين) بإحداث ثقوب على غشاء الخلية المصابة مما يؤدي إلى دخول الماء والشوراد والإنزيمات الحالة إلى هيولى هذه الأخيرة محدثا صدمة حلولية وبالتالي إقصاء الخلية المصابة.

الاستنتاج: يقضي البرفورين على الخلية المصابة بعد التعرف المزدوج

من خلال الشكل (ب) التي تمثل تغيرات نسبة الكروم *Cr المشع المحررة في أوساط تحتوي على خلايا مصابة عند طفل مصاب وآخر سليم بدلالة نسبة الخلايا اللمفاوية س (LTc) حيث نلاحظ:

عند الطفل السليم : كلما زادت نسبة الخلايا اللمفاوية س (LTc) زاد تحرير الكروم المشع *Cr إلى أن يصل إلى نسبة أعظمية

(80) عندما تكون نسبة الخلايا LTc (10) .

عند الطفل المصاب: نلاحظ تزايد طفيف في تحرير الكروم المشع *Cr لا يتجاوز نسبة 20 عندما تكون نسبة الخلايا LTc (10).

الاستنتاج:

عند الطفل السليم الخلايا LTc قامت بتخريب الخلايا المصابة بينما عند المصاب خلل في عمل الخلايا LTc.

الربط بين الشكلين :

تقوم الخلايا LTc بإقصاء الخلايا المصابة بعد التعرف المزدوج مع الخلايا المصابة وذلك بإفراز البرفورين والإنزيمات الحالة وتحرر *Cr يؤكد تحلل الخلايا المصابة.

الفرضيتان لسبب عجز الجهاز المناعي عند الأطفال المصابين بمرض الـ HLH:

ف1: خلل على مستوى البروفورين (طافر أو غير وظيفي)

ف2: خلل على مستوى الإنزيمات الحالة (الغرانزيم)

تقبل أيضا هذه الفرضيات:

ف3: خلل على مستوى HLA1.

ف4: خلل في عرض الببتيد المستضدي .

ف5: خلل في TCR.

الجزء الثاني:

1- استغلال شكلي الوثيقة (2) + شرح سبب العجز المناعي ومناقشة صحة الفرضيتين:

من خلال الشكل (أ) الذي يمثل رسما تخطيطيا لمراحل تركيب البروتين (نضج) بروتين البرفورين داخل حويصلات LTc نلاحظ:

الخلايا LTc تركب بروتين بروفرين غير نشط وبتدخل إنزيم الكاتبسين يتحول إلى برفورين نشط ، يتم إفرازه مع الإنزيمات الحالة (الغرانزيم) بظاهرة الإطراح الخلوي وذلك بعد حدوث التعرف بين TCR للخلية LTc وبين معقد CMH1- ببتيد مستضدي للخلية المصابة.

الاستنتاج: إنزيم الكاتبسين ينشط البرفورين للقضاء على الخلية المصابة.

من خلال الشكل (ب) : الذي يمثل جدولا لنتائج تتبع الفلورة الخضراء الخاصة بالبرفورين والفلورة الحمراء الخاصة بالكاتبسين في وسط (أ) به خلايا LTc أخذت من طفل سليم ووسط (ب) أخذت من طفل مصاب بـ HLH حيث نلاحظ:

في الوسط (أ) للطفل السليم: وجود الفلورة الخضراء والحمراء.

في الوسط (ب) للطفل المصاب: وجود الفلورة الحمراء وغياب الفلورة الخضراء,

الاستنتاج: الشخص المصاب يركب البرفورين وإنزيم الكاتبسين بينما عند المصاب بمرض HLH يتم تركيب إنزيم الكاتبسين فقط.

الشكل (ج): الذي يمثل السلسلة الغير مستنسخة لجزء من المورثة PRF1 المسؤولة عن تركيب البرفورين عند كل من طفل سليم وآخر مصاب حيث نلاحظ:

- **عند الشخص السليم:**

	47	48	49	50
س ADN غير مستنسخة	TCA	CAG	TAT	CAC
سلسلة ARN	UCA	CAG	UAU	CAC
سلسلة الأحماض الأمينية	Ser	Glu	Tyr	His

- **عند الشخص المصاب:**

	47	48	49	50
س ADN غير مستنسخة	TCA	TAG	TAT	CAC
سلسلة ARN	UCA	UAG	UAU	CAC
سلسلة الأحماض الأمينية	Ser	STOP	/	/

ترجع الإصابة بمرض HLH إلى حدوث طفرة استبدال على مستوى الثلاثية 48 TAG باستبدال القاعدة T بـ U مما تشكل UAG وهي رامزة

التوقف وبالتالي توقف عملية تركيب بروتين البرفورين وتغير السلسلة الببتيدية له (بروتين قصير غير وظيفي).

الاستنتاج:

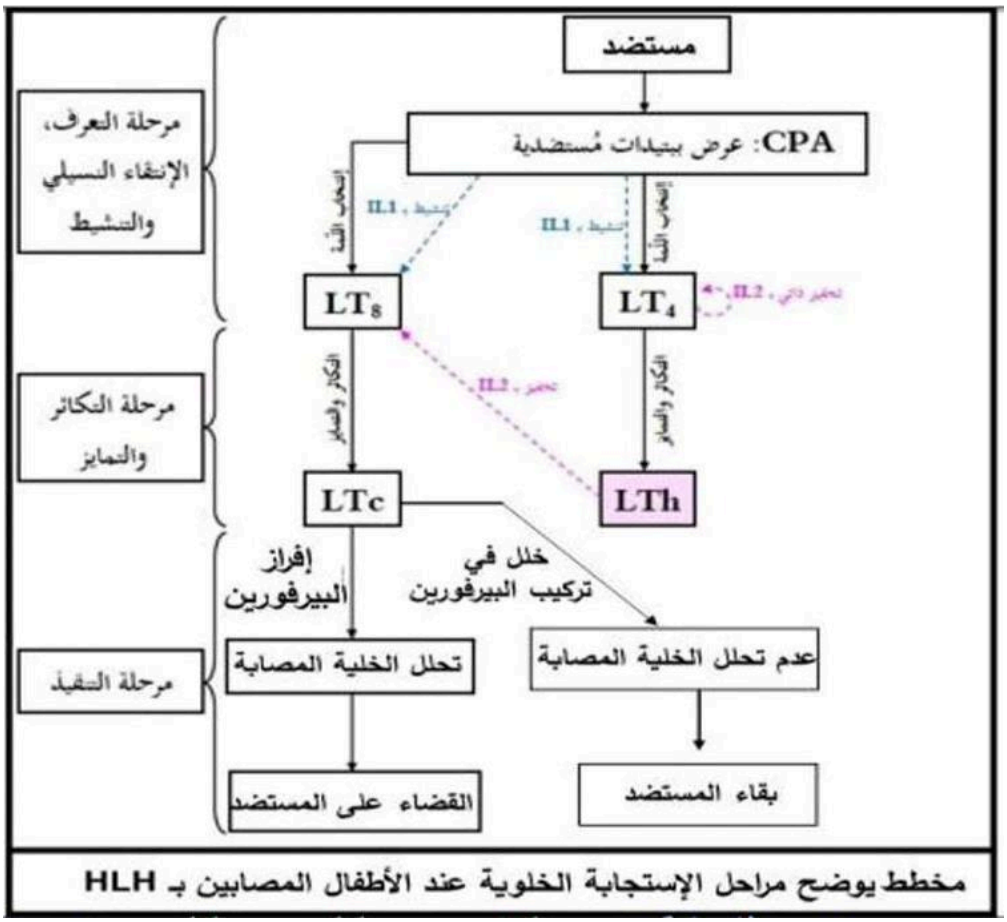
حدوث طفرة استبدال تؤدي إلى تغير البنية الفرغية لبروتين البرفورين الغير نشط (بروتين طافر/خلل).

الربط والتركيب لشرح سبب عجز الجهاز المناعي ومناقشة الفرضيتين:

تغير البنية الفراغية لبروتين البرفورين الغير نشط تعيق وتمنع عمل بروتين الكاتبسين ، فيبقى البروتين الطافر الناتج غير وظيفي مما يؤدي إلى عدم إقصاء الخلايا المصابة عند الأطفال المصابين بمرض الـ HLH مسببا بذلك عجز الجهاز المناعي وإفلات الخلايا المصابة من الجهاز المناعي وهذا ما يؤكد صحة الفرضية الأولى التي تنص على انه حدث خلل على مستوى البرفورين فأصبح طافرا أو غير وظيفي وينفي صحة الفرضية الثانية.

الجزء الثالث:

المخطط:



مخطط يوضح مراحل الإستجابة الخلوية عند الأطفال المصابين بـ HLH

التمرين الثالث:

استغلال شكلي الوثيقة (1) + اقتراح الفرضيتين:

الشكل (أ): - يمثل المنحنى تطور عدد خلايا LT4 في الـ (mm^3) من الدم إثر الإصابة بفيروس VIH ، حيث نميز مرحلتين :

- مرحلة بدون أعراض : بعد الإصابة مباشرة يرتفع عدد خلايا LT4 من 550 إلى 800 خلية في الـ mm^3 من الدم عند الشهر 12 ، ثم يقل العدد إلى 200 في الشهر 60.

- مرحلة تطور الأمراض الإنتهازية : يستمر تناقص الخلايا LT4 من 200 لينعدم في الشهر 84.

الإستنتاج: إنخفاض عدد LT4 دون 200 في mm^3 من الدم يؤدي إلى ظهور الأمراض الإنتهازية.

الشكل (ب) : رسم تخطيطي يبين علاقة الخلية LT4 بالبالعة الكبيرة و الخلايا اللمفاوية LT8 و LB.

- تظهر LT4 في تماس مع خلية البالعة الكبيرة (خلية عارضة) بعد اقتناصها للمستضد و هدم بروتيناته إلى ببتيدات تعرضها على سطح غشائها مرتبطة بالـ CMH.

- تفرز الخلايا LT4 مبلغات كيميائية تتثبت على مستقبلات غشائية نوعية على سطح غشاء LB و LT8 التي تعرفت على نفس المستضد.

الإستنتاج: تتعاون الـ LT4 مع البالعة الكبيرة للتعرف على المستضد و تحفز الخلايا اللمفاوية LT8 و LB بواسطة مبلغات كيميائية.

إقتراح الفرضية :

تؤدي الخلايا LT4 الدور المحوري في الإستجابة المناعية النوعية الخلطية و الخلوية فانخفاض عددها دون 200 خلية في مم^3 من الدم يؤدي إلى ظهور أمراض انتهازية.

الجزء الثاني :

استغلال الوثيقتان (2) و (3) إستخراج المعلومات الأساسية لتأكيد صحة الفرضية :

* **إستغلال الوثيقة (2) :**

- التجربة1: في غياب المستضد لا تكاثر الخلايا اللمفاوية فيكون السائل الطافي خالي من الأنترلوكين وبالتالي النشاط الإشعاعي قليل للخلايا اللمفاوية.

- التجربة2: النشاط الإشعاعي كبير فقد تم تكاثر الخلايا اللمفاوية لأنها تلقت سائلا طافيا غنيا بالأنترلوكين المأخوذ من الخلايا اللمفاوية المنشطة.

- التجربة3: في غياب LT4 فلا تكاثر الخلايا اللمفاوية (تلقت سائلا طافيا خاليا من الأنترلوكين) فيكون النشاط الإشعاعي

- **الاستنتاج:**

الخلايا LT4 المنشطة في وجود المستضد تنتج الأنترلوكين الذي يحفز على تكاثر الخلايا اللمفاوية.

* **إستغلال معطيات الوثيقة (3):**

الشكل (أ): أعمدة بيانية تمثل تغير عدد الخلايا LT8 في طحال فئران عاجزة عن إنتاج الـ Il2 و فئران طبيعية قبل و بعد الإصابة.

- قبل الإصابة يكون عدد الخلايا LT8 (15×10^6) متساويا في طحال الفأرين.

- بعد 7 أيام من الإصابة يتزايد عدد الخلايا LT8 في طحال الفأر الطبيعي ليصل إلى (45×10^6) و يبقى عددها ثابتا في طحال الفار الطافر.

بعد 9 أيام من الإصابة تناقص طفيف في عدد الخلايا LT8 في طحال الفأر الطبيعي و في طحال الفأر الطافر.

الاستنتاج: الأنترلوكين Il2 ينشط LT8 على التكاثر اللمي.

الشكل (ب): منحنيات تغير عدد الخلايا المتمايزة بتغير تركيز الـ Il2.

- من 0 إلى 10^2 (UI/L) يلاحظ تزايد طفيف في عدد الخلايا البلازمية و الخلايا LTC .

- من 10^2 إلى 10^4 (UI/L) يلاحظ تزايد كبير في عدد الخلايا البلازمية و الخلايا LTC .

الاستنتاج: يعمل Il2 على تمايز الخلايا LB إلى خلايا بلازمية و تمايز LT8 إلىLTC .

الربط لاستخراج المعلومات الأساسية لتأكيد صحة الفرضية وحل مشكلة تعطيل الجهاز المناعي:

- الخلايا LT4 (LTh) المنشطة تفرز الأنترلوكين (Il2) الذي ينشط الخلايا LT8 و LB المتعرفة على المستضد.

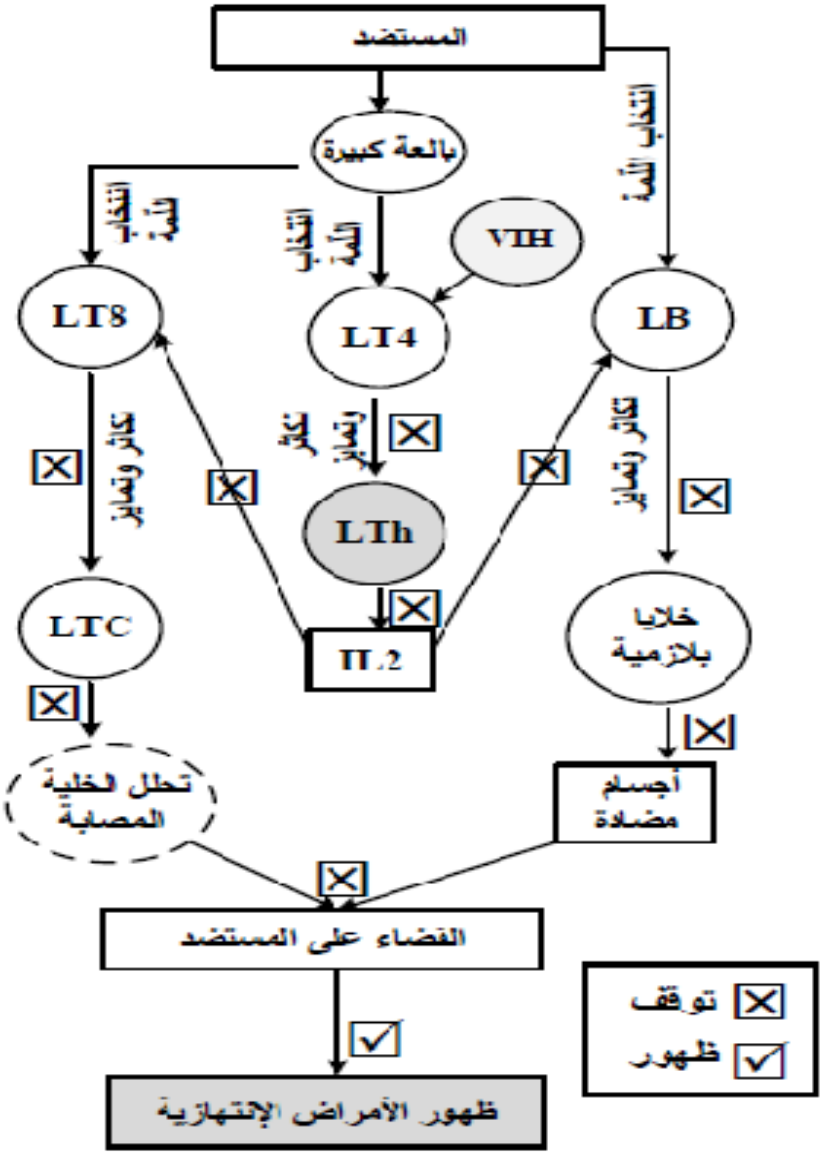
- يحفز الخلايا LB على التكاثر اللمي و التمايز إلى خلايا بلازمية منتجة للأجسام المضادة المتدخلة في الرد المناعي الخلطي.

- يحفز الخلايا LT8 على التكاثر اللمي و التمايز إلى خلايا LTC المتدخلة في الرد المناعي الخلوي.

- تتوقف الإستجابة المناعية النوعية أساسا على دور الـ LT4 و بالتالي نقص عددها يؤدي إلى عجز مناعي كما في حالة الإصابة بفيروس VIH.

و منه الفرضية المقترحة صحيحة.

الجزء الثالث : مخطط تفسيري للتغيرات التي تطرأ على الإستجابة المناعية النوعية إثر إصابة العضوية بفيروس VIH :



التمرين الرابع:

استغلال معطيات الوثيقة (1) + شرح التأثير السمي و تبيين التأثيرات البيولوجية للأجسام المضادة:

يُمثل الشكل (ب) تطور النسب المئوية لرفض الطعم والظواهر الخلوية والجزيئية المرافقة للرد المناعي في وجود مركب الـ Sirolimus وفي غيابه، حيث نلاحظ:

- **في غياب مركب الـ Sirolimus:** بلوغ نسبة تطور الظواهر الخلوية والجزيئية قيمة أعظمية قدرت بـ 83 % بالتزامن مع قيمة أعظمية لنسبة رفض الطعم والتي قدرت بـ 70 %.
- **في وجود مركب الـ Sirolimus :** تناقص كبير في نسبة تطور الظواهر الخلوية والجزيئية حيث بلغت 10% بالتزامن مع تناقص كبير في النسبة المئوية لرفض الطعم (إرتفاع قبول الطعم) والتي قدرت بـ 5

الإستنتاج: مُركب الـ Sirolimus عامل مُثبط للظواهر الخلوية والجزيئية التي تسمح بالإنتقال من الخلية ($خ_1$ = LT_8) إلى الخلية ($خ_2$ = LTc)وهو ما يُترجم إلى زيادة نسبة قبول الطعم.

يُمثل الشكل (ج) تطور سرعة تكاثر بكتيريا المكورات العنقودية والنسبة المئوية لتشكل المعقدات المناعية ولنشاط المستقبلات الغشائية للبالعات (الماكروفاج) بعد الإصابة، حيث نلاحظ:

- **بعد 5 أيام من الإصابة:** تسجيل قيم مُنخفضة في نسبة تشكل المعقدات المناعية عند القيمة 15% وكذا في نشاط المستقبلات الغشائية للبالعات عند القيمة 5% تزامنًا مع زيادة في نسبة تكاثر البكتيريا إعتبارًا من قيمتها الأصلية المنخفضة المقدرة بـ 38 و.إ وصولاً إلى 70.و.إ،
- **بعد 14 يوم من الإصابة:** إرتفاع في نسبة تشكل المعقدات المناعية لتبلغ القيمة 95% وفي نشاط المستقبلات الغشائية للبالعات لتبلغ القيمة 90% وهو ما يُمثل مرحلة التنفيذ من الرد المناعي الخلطي تزامنًا مع إنخفاض في نسبة تكاثر البكتيريا لتعود إلى قيمتها الأصلية المنخفضة المقدرة بـ 38 و.إ
- **بعد 15 يوم من الإصابة:** إنخفاض في نسبة تشكل المعقدات المناعية إلى القيمة 40 % وفي نشاط المستقبلات الغشائية للبالعات إلى القيمة 25 % تزامنًا مع زيادة في نسبة تكاثر البكتيريا التي بلغت ذروتها (قيمة أعظمية) عند القيمة 100

الإستنتاج: تمتلك بكتيريا المكورات العنقودية عوامل ضراوة تُمكنها من الإفلات خلال مرحلة التنفيذ من الرد المناعي الخلطي.

شرح النشاط السُمي للخلية ($خ_2$):

- حدوث تماس بين الخلية ($خ_2$) والخلية المُصابة، حيث يُثير هذا التماس الخلية ($خ_2$) بإفراز مواد سامة يتسبب توضعها على غشاء الخلية المُستهدفة (المُصابة) في تشكل قنوات غشائية (ثقوب) التي تسمح بتدفق الماء عبرها إلى هيولى الخلية المُستهدفة (المُصابة) ينتج عنه تحرير الكروم المشع وهو ما يدل على تحلل الخلية المُستهدفة ويُؤكد النشاط السُمي للخلية ($خ_2$).

تبيان التأثيرات البيولوجية للأجسام المضادة:

- منع إنتشار البكتيريا، حيث بعد الإصابة نلاحظ زيادة تشكل المعقدات المناعية والتي تُعبر عن إرتباط نوعي بين الأجسام المضادة ومحددات المستضد.
- منع تكاثر البكتيريا، حيث بعد الإصابة أدت زيادة تشكل المعقدات المناعية إلى تناقص في سرعة تكاثر البكتيريا.

تسريع بلعمة المعقد المناعي، حيث يتبين أنه بعد الإصابة كلما زاد تشكل المعقدات المناعية زاد نشاط المستقبلات الغشائية للبالعات.

2- .إقتراح الفرضيتين تفسيريتين:

من النتائج السابقة يمكننا إقتراح الفرضيتين الآتيتين:

- **الفرضية 1:** يؤثر المُركب الـ Sirolimus على مستوى مرحلة التكاثر والتمايز من الرد المناعي الخلوي من خلال تثبيطه لتكاثر وتمايز الخلايا LT_8 ومنه غياب الخلايا المنفذة LTc التي تستهدف الطعم المزروع.

الفرضية 2: تؤثرعوامل الضراوة التي تُفرزها بكتيريا المكورات العنقودية على مستوى مرحلة التنفيذ من الرد المناعي الخلطي من خلال الإفلات من بلعمة المعقد المناعي.

الجزء الثاني:

1.المصادقة على صِحة الفرضيتين المقترحتين:

إستغلال معطيات الوثيقة (2): تُمثل الوثيقة (2) نتائج قياس نشاط الدورة الخلوية وكمية التايميدين المُشع (T*) المُدمجة ونسبة الخلايا (LT_8 =خ1) في أوساط مختلفة الشروط التجريبية، حيث نلاحظ:

- **في الوسط (1) (الذي يحتوي على خلايا LT_8 مُحسسة + تايمدين مُشع (T*)):** غياب نشاط الدورة الخلوية وكذا كمية التايميدين المُشع (T*) المُدمجة مع إرتفاع نسبة خلايا LT_8 المحسسة.
- **في الوسط (2) (الذي يحتوي على خلايا LT_8 مُحسسة + تايمدين مُشع (T*) + IL2):** أن تثبت IL2 على مُستقبلاته الغشائية (المتواجدة على أغشية الخلايا LT_8 مُحسسة) سمح بتوليد إشارة كيميائية نتج عنها تثبيت جزيئات مركب RAP على المركب mTOR مما أدى إلى تشكيل معقد mTOR-RAP (ظواهر جزيئية) والذي ينتج عنه زيادة في نشاط الدورة الخلوية ودمج التايميدين الذي يُعبر عن زيادة في نشاط التكاثر، مع تناقص في نسبة الخلايا LT_8 المحسسة وتمايزها إلى خلايا مُنفذة LTc (ظواهر خلوية)،
- **في الوسط (3) (الذي يحتوي على خلايا LT_8 مُحسسة + تايمدين مُشع (T*) + IL2 + مُركب الـ Sirolimus):** أن تثبت IL2 على مُستقبلاته الغشائية (المتواجدة على أغشية الخلايا LT_8 مُحسسة) سمح بتوليد إشارة كيميائية، ولكن إرتباط المركب Sirolimus مع المركب FKBP سمح بتشكيل معقد Sirolimus- FKBP والذي يرتبط بدوره بالمركب mTOR مُؤديًا بذلك إلى تثبيط (منع) تشكيل المعقد mTOR-RAP الذي نتج عنه غياب نشاط الدورة الخلوية وعدم دمج التايميدين الذي يُعبر عن غياب نشاط التكاثر مع إرتفاع نسبة الخلايا LT_8 مُحسسة الذي يُعبر عن غياب نشاط التمايز،

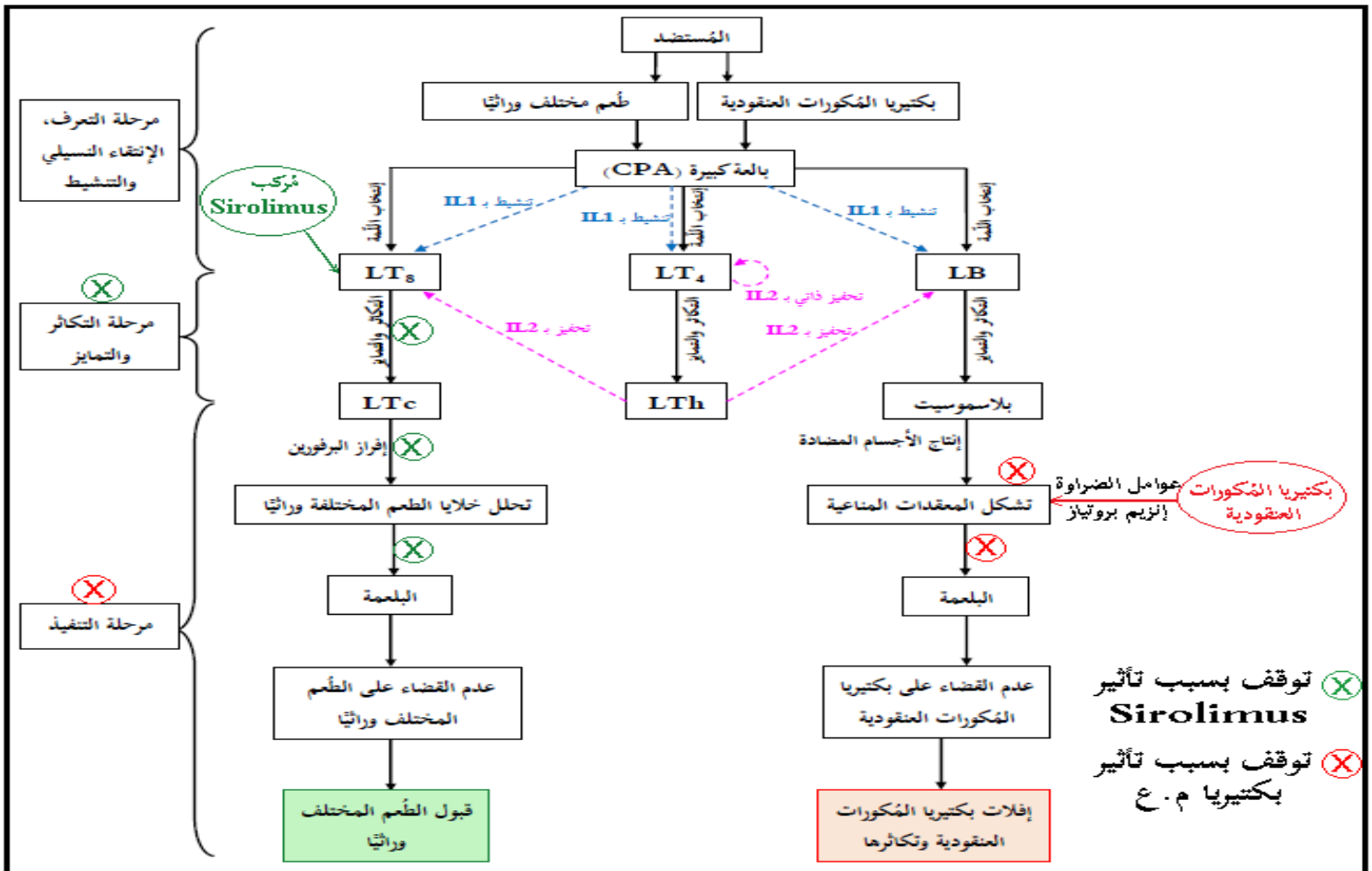
الإستنتاج: إن رفض الطعوم (إنخفاض نسبة قبول الطعوم) مُرتبط بحدوث رد مناعي خلوي ناتج عن تحسيس الخلايا المناعية LT_8 وتحفيزها عن طريق جزيئات IL2 الذي يرتبط بمستقبلاتها الغشائية الخاصة به مما ينتج عنه تشكل معقد mTOR- RAP الذي يعمل على تحفيز نشاطي التكاثر والتمايز للخلايا LT_8 إلى خلايا منفذة LT_C التي تستهدف الطعم الغير متوافق نسيجيًا وتدمره، في وجود مركب الـ Sirolimus يتم تثبيط تكاثر الخلايا LT_8 وتمايزها إلى خلايا منفذة LTc بسبب تثبيطه لتشكل معقد mTOR – RAP الضروري في نشاطي التكاثر والتمايز، عدم إنتاج الخلايا المنفذة LTc يعني حضيان الطعم غير المتوافق نسيجيًا بالتسامح المناعي وعدم مهاجمته مما يرفع من نسبة قبول الطعم، وهذا ما **يُؤكد صِحة الفرضية المقترحة سابقًا رقم (1)** والتي تنص أن المُركب الـ Sirolimus يُؤثر على مستوى مرحلة التكاثر والتمايز من الرد المناعي الخلوي من خلال تثبيطه لتكاثر وتمايز الخلايا LT_8 ومنه غياب الخلايا المنفذة LTc التي تستهدف الطعم المزروع.

إستغلال معطيات الوثيقة (3): تُمثل الوثيقة (3) رسم تخطيطي لإحدى مراحل الإستجابة المناعية الموجهة ضد بكتيريا المُكورات

العنقودية، حيث نلاحظ:

- بعد إنتاج الأجسام المضادة الموجهة ضد بكتيريا المكورات العنقودية تتم مرحلة التنفيذ من الرد المناعي وذلك بالإرتباط النوعي لهذه الأجسام المضادة مع المحددات المستضدية التي حرضت على إنتاجها فتتشكل بذلك معقدات مناعية التي تتثبت على المستقبلات الغشائية للبالعات (**المرحلة 1**)، فتقوم بكتيريا المكورات العنقودية بإفراز عامل الضراوة البكتيري والمتمثل في إنزيم بروتياز الذي يستهدف الأجسام المضادة ضمن المعقدات المناعية ويُفككها مُؤديًا بذلك إلى إنفلات هذه البكتيريا من عملية بلعمة المعقد المناعي (**المرحلة 2**)، مما يسمح لهذه البكتيريا بإستعادة قدرتها على التكاثر والتغلب على التأثيرات البيولوجية التي تستهدف إقصائها (**المرحلة 3**)، **الإستنتاج:** إن عوامل الضراوة لبكتيريا المكورات العنقودية تستهدف مرحلة التنفيذ من الرد المناعي الخلطي ويتمثل ذلك في إفرازها لانزيم بروتياز الذي يُفكك الأجسام المضادة ضمن المعقدات المناعية مُؤديًا بذلك إلى إنفلات هذه البكتيريا من عملية البلعمة و بالتالي عدم اقصائها.
- وهذا ما يُؤكد **صِحة الفرضية المقترحة سابقًا رقم (2)** والتي تنص على أن عوامل الضراوة التي تُفرزها بكتيريا المكورات العنقودية تؤثر على مستوى مرحلة التنفيذ من الرد المناعي الخلطي من خلال الإفلات من بلعمة المعقد المناعي.

الجزء الثالث: إنجاز مُخطط:



مُخطط تفسيري يُبرز التأثير المتباين للمُثبطات المناعية (مُركب الـ Sirolimus وعوامل الضراوة) على سيرورة الإستجابة المناعية النوعية