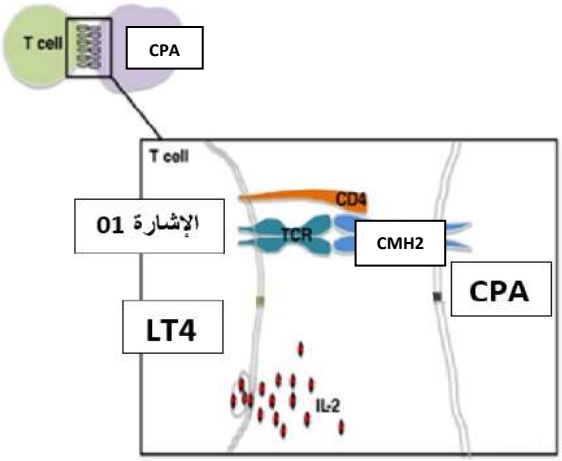
التمرين: (إستدلال علمي وفق مسعى علمي لحل مشكل علمي جديد في إطار وضعية جديدة)

يتميز **الجهاز المناعي** بقدرته على **التمييز** بين **الذات واللاذات** و**تنشيط الخلايا اللمفاوية** لمواجهة **الأجسام الغريبة**، غير أن **الدراسات التجريبية** أظهرت أن **تعرف الخلايا اللمفاوية التائية LT4 على المستضد** لا يؤدي دائمًا إلى نفس النتيجة؛ فقد يحدث **تنشيط للاستجابة المناعية**، بينما يبقى نفس النوع من الخلايا في حالات أخرى في حالة **وهن مناعي** أو **تنخفض شدة الاستجابة بعد مدة من التنشيط**، فماهي **الآليات الجزيئية** التي **تحدد مصير الخلايا اللمفاوية LT4** بين **الوهن المناعي، التنشيط ،كبح وإنهاء الاستجابة المناعية، تنظيمها لتحقيق توازن الاستجابة المناعية؟**

الجزء الأول:

يمثل **تنشيط الخلايا اللمفاوية التائية LT4** مرحلة أساسية في **الإستجابة المناعية**، حيث يترافق هذا **التنشيط** مع **إفراز الإنترلوكين-2 (IL-2)** الضروري **لتكاثر هذه الخلايا**، غير أن **الدراسات التجريبية** أظهرت أن **استجابة الخلايا LT4** قد تختلف باختلاف **شروط التماس** بينها وبين **الخلايا العارضة للبتيد المستضدي**، يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (01) **العلاقة الجزيئية** بين **خلية عارضة للببتيد المستضدي (CPA) وخلية لمفاوية تائية LT4**، بينما يمثل الشكل(ب) **تغير تركيز IL-2 وعدد الخلايا LT4** خلال **مراحل مختلفة من هذه العلاقات الجزيئية**.



الشكل (أ)

المرحلة التجريبية	تركيز IL-2 (وحدة نسبية)	عدد الخلايا LT4 (وحدة نسبية)
بداية التماس بين الخليتين (التعرف النوعي) بوجود الإشارة 01 فقط	10	15
بعد التنشيط المناعي لل LT4 (العادي/الطبيعي) بوجود الإشارة 01 + الإشارة 02	80	100
بعد مدة من التنشيط الطبيعي	25	40

الشكل (ب)

الوثيقة (01)

1/ باستغلالك لمعطيات الوثيقة (01) ومعارفك، اقترح فرضيتين **لتوضيح اختلاف مصير الخلايا اللمفاوية التائية LT4** بين **التنشيط، وانخفاض شدة الاستجابة المناعية** بعد مدة من **تنشيطها**.

الجزء الثاني:

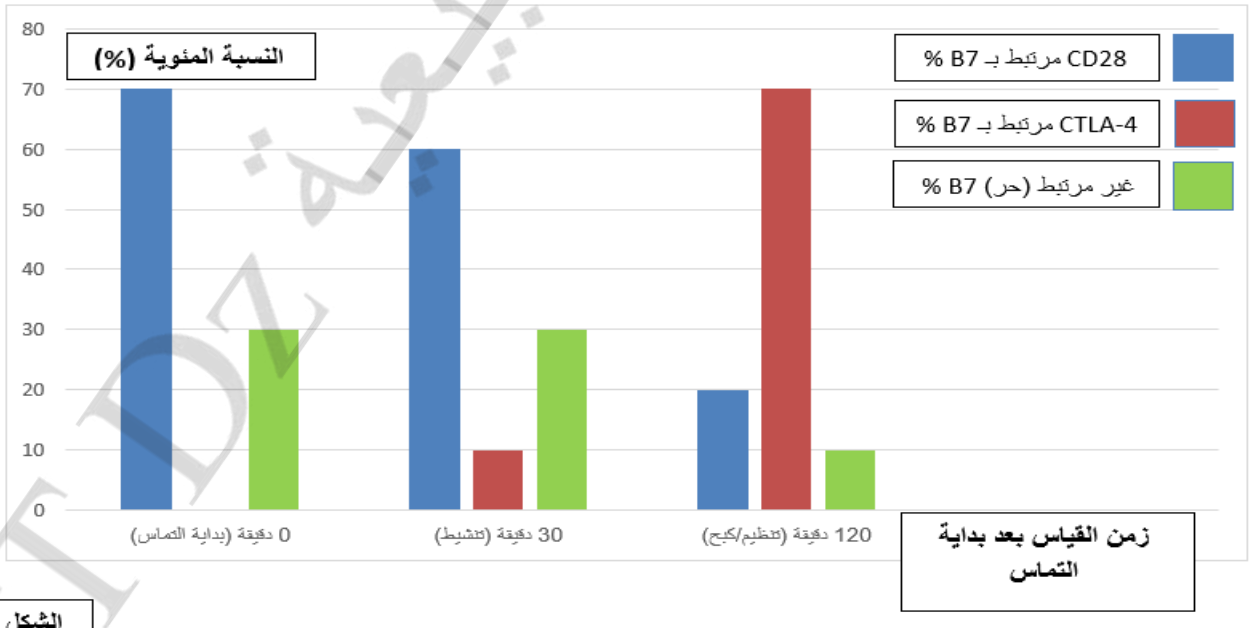
لدراسة **الآليات الجزيئية** المتدخلة في **منع** بدء الإستجابة المناعية (الوهن المناعي أو حالة عدم التنشيط) **، تنشيط** و **كبح** الاستجابة المناعية للخلايا اللمفاوية التائيةLT4 و**إنهاء الإستجابة المناعية** و **أهميتها** في **تحقيق التوازن المناعي (مقاومة اللذات دون مهاجمة الذات) الناتج** عن **تنظيم الاستجابة المناعية بآليتي الكبح و الإنهاء** وللتحقق من **صحة الفرضيتين المقترحتين**، أُنجزت مجموعة من **الدراسات التجريبية** الموضحة في الوثائق التالية:

للتحقق من دور **الإشارة الثانية** في تحديد **مصير** الخلايا اللمفاوية التائية **LT4** بعد **تعرفها** على **الببتيد المستضدي** المعروض من طرف الخلايا **العارضة** للببتيد المستضدي(**CPA**) ، أُنجزت تجربة غُيّرت فيها **حالة الجزيئة الغشائية B7(جزيء رابط على سطح الخلية CPA)**.يمثل الجدول نتائج **استجابة الخلايا LT4** في حالتي **تعطيل** أو **فعالية** هذه الجزيئة في الشكل (أ) من الوثيقة (01)، تم تتبع **نسبة إرتباط جزيئات B7 (جزيء رابط على سطح الخلية CPA) بالمستقبلينCD28 (منشط) وCTLA-4 (كابح، يحدد شدة الإستجابة المناعية)** كلاهما على سطح الخلايا **LT4** حيث تم القياس في ثلاث لحظات زمنية متتالية من **التماس المناعي** خلال **الإستجابة المناعية النوعية** النتائج التجريبية ممثلة في الشكل (ب)من الوثيقة (02)، بعد مرحلة **تنشيط وكبح الاستجابة المناعية** يتدخل الجهاز المناعي **بآليات** خاصة **لإنهاء** هذه **الاستجابة** وبالتالي تحقيق **التوازن المناعي** تمثل الوثيقة (03) **إحدى الآليات الجزيئية** المسؤولة عن **إيقاف** و**إنهاء** الاستجابة المناعية.

ملاحظة: مجموع النسب المئوية في كل لحظة زمنية 100% (في الشكل ب من الوثيقة 02).

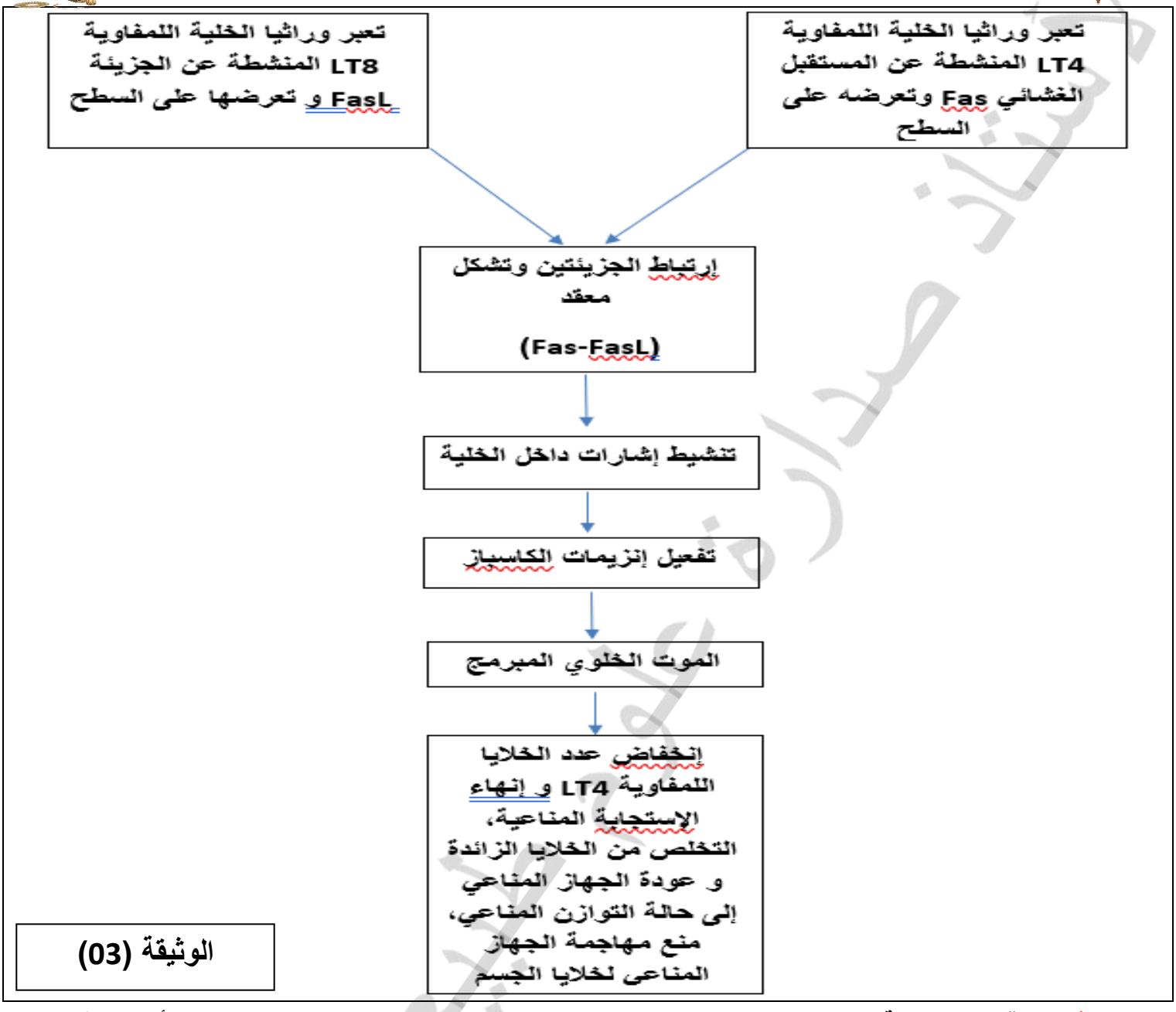
الحالة	نوع الخلية المقدمة للببتيد المستضدي	عرض الببتيد على CMH II	وضعية B7	استجابة الخلايا LT4
الحالة 1	خلية عارضة للببتيد المستضد ي CPA	موجود	محجوب/غير وظيفي	وهن مناعي
الحالة 2	خلية عارضة للببتيد المستضدي CPA	موجود	موجود ووظيفي	تنشيط وتكاثر

الشكل (أ)



الشكل (ب)

الوثيقة (02)



1/ **اشرح الآليات الجزيئية** التي تحدد **مصير** الخلايا اللمفاوية التائية LT4 بين **منع بدء** الاستجابة المناعية أو **تنشيطها** ،ثم **كبح** هذه **الاستجابة** و**إنهائها** حفاظًا على **التوازن المناعي الناتج عن آليات تنظيم الاستجابة المناعية مصادقا** على صحة **الفرضيتين** المقترحتين **باستغلالك لمعطيات الوثيقتين (02) و(03) ومعارفك.**

2/ انطلاقاً من نتائج **الدراسة** و**معارفك**، **أبرز** أهمية **التوازن المناعي الناتج عن آليات تنظيم الإستجابة المناعية** في **الوقاية** من **أمراض المناعة الذاتية (فرط تنشيط الخلايا التائية LT4 ضد ببتيدات الذات قد يسبب أمراض المناعة الذاتية)** ثم **اقترح توجهاً علاجياً حديثاً** يمكن اعتماده في حالة **النشاط المفرط للخلايا التائية LT4.**

الجزء الثالث: انطلاقًا من **معارفك المكتسبة** و**معطيات الدراسة**، **أنجز مخططًا تحصيليًا** يبرز **الآليات الجزيئية** التي تتحكم في **مصير** الخلايا اللمفاوية التائية **LT4**، **متتبعا حالات منع** بدء الإستجابة المناعية أو **تنشيطها** عبر **الإشارة الثانية(B7–CD28)** ، ثم **كبح** هذه الاستجابة عبر **المستقبلCTLA-4** و**إنهائها** بواسطة **نظامFas/FasL** ، وصولا إلى الحفاظ على **التوازن المناعي كنتيجة لآليات تنظيم الاستجابة المناعية.**





الجزء الأول: الإفتراض

إستغلال الشكل (أ) من الوثيقة(01) :.....01.25 ن

يمثل الشكل (أ) حالة **التماس المناعي** بين خلية عارضة للببتيد المستضدي (CPA) و خلية لمفاوية تائية LT4 يظهر في هذا التماس **عرض الببتيد المستضدي** على سطح الخلية العارضة مرتبطًا مع جزيئات التوافق النسيجي من الصنف الثانيCMH II ، حيث **تتعرف عليه الخلية LT4** بواسطة **المستقبل الغشائي النوعي TCR** بمساعدة الجزيء المرافق CD4 يؤدي هذا التعرف النوعي إلى تشكل معقد (CMH II- الببتيد المستضدي) – المستقبل TCR وحدوث **الإشارة الأولى للتنشيط** داخل الخلية اللمفاوية التائية، ليحصل إفراز السيتوكين IL-2 الضروري لتكاثرها.

الإستنتاج: يسمح التماس المناعي بين الخلية العارضة للببتيد المستضدي (CPA) و الخلية اللمفاوية التائية LT4 بحدوث **تعرف جزيئي نوعي** بين **المعقد (CMH II- الببتيد المستضدي)** و **المستقبل TCR بمساعدةCD4** ، مما يؤدي إلى توليد **الإشارة الأولى للتنشيط** في الخليةLT4 ..... 0.75 ن

إستغلال الشكل (ب) من الوثيقة (01): نلاحظ.....01.75 ن

بمقارنة حالة وجود إشارتين بوجود إشارة واحدة: يتواجد الإشارة 01 فقط **يتواجد** الأنترلوكين 02 وتتواجد الخلايا LT4 لكن بحصول الإشارة 02 رفقة الإشارة 01 معا في الحالة الثانية يترافق هذا مع تركيز IL2 **أكبر** من تركيزه في الحالة الأولى فيكون بالتركيز80 وحدة نسبية (08 أضعاف) ويحصل هذا بالتوازي مع عدد **أكبر** من الخلايا LT4 بالعدد 100 وحدة نسبية (أكثر من 06 أضعاف) يتبين أنه عند الإنتقال من حالة التماس إلى حالة التنشيط و بتوفر الإشارة الثانية لحالة التنشيط **يتزايد تركيز IL2 المفرز ويترافق هذا مع تزايد لعدد الخلايا LT4**.

بمقارنة حالة مدة بعد التنشيط الطبيعي بحالة التنشيط الطبيعي (توفر الإشارتين معا): يتواجد الأنترلوكين 02 وعدد من الخلايا LT4 في كلا الحالتين لكن بمرور الزمن يصبح تركيز الأنترلوكين 02 **أقل** مقدر ب25 وحدة نسبية ويترافق هذا مع عدد **أقل** من الخلايا LT4 مقدر بالعدد 40 وحدة نسبية فنجد أنه بعد مدة من التنشيط الطبيعي **ينخفض تركيز الأنترلوكين 02، هذا بالتوازي مع تناقص الخلايا LT4.**

الإستنتاج: بتوفر إشارة التنشيط الثانية مع الأولى ترفع التنشيط الطبيعي لتكاثر الخلايا LT4 نتيجة **الإفراز المكثف** الطبيعي للأنترلوكين 02 وبعد مدة **تتراجع شدة إستجابة الخلايا LT4 بالتكاثر نتيجة الإفراز المنخفض لل IL2..0.75 ن**

الربط:..... 02 ن

يحدث **التماس** بين الخلية العارضة للببتيد المستضدي (CPA) والخلية اللمفاوية التائية LT4 بعد حصول الآليات الجزيئية بينهما المتمثلة في **التعرف النوعي بين المعقد (الببتيد المستضدي -CMH II) والمستقبلTCR الذي يمثل الإشارة الأولى** بتعزيز من CD4 وهو **مايوافق الوهن المناعي**، ومع **توفر إشارة التنشيط الأولى و الثانية معا يرتفع تكاثر الخلايا LT4** نتيجة **الإفراز المكثف للسيتوكين2-IL ، وهو ما يوافق حالة التنشيط الطبيعي للإستجابة المناعية**، غير أنه بعد مدة من التنشيط تنخفض **شدة استجابة الخلايا LT4 نتيجة انخفاض إفراز2-IL** ، وهو ما يشير إلى تدخل **آليات جزيئية تتحكم في الاستجابة المناعية** قد تؤدي إلى التنشيط الطبيعي أو **كبح الإستجابة المناعية** رغم حدوث التعرف النوعي .

الفرضيات:

الفرضية 01: يتحدد تنشيط الخلايا اللمفاوية التائية LT4 بوجود آليات جزيئية منشطة أثناء التماس المناعي بينها وبين الخلية العارضة للببتيد المستضدي.....0.5 ن

الفرضية 02: يؤدي تدخل آليات جزيئية تنظيمية مثبطة بعد التنشيط المناعي الطبيعي إلى كبح الاستجابة المناعية للخلايا LT4 .....0.5 ن

الجزء الثاني: 1/ الشرح

إستغلال الشكل (أ) من الوثيقة (02): نلاحظ..... 1.75 ن

بمقارنة الحالة 02 بالحالة 01: وجود تشابه في الشروط يتمثل في **وجود خلية عارضة للببتيد المستضدي (CPA) تقوم بـ عرض الببتيد المستضدي** على جزيئات CMH II، **كما تتفاعل في الحالتين مع الخلية اللمفاوية التائيةLT4**

، أما الاختلاف في الشروط فيتمثل في **إختلاف وضعية الجزيئة الغشائية B7 على سطح CPA**؛ إذ تكون في الحالة **الأولى محجوبة أو غير وظيفية، بينما تكون في الحالة الثانية موجودة ووظيفية** وهو الذي **خالف النتائج التجريبية** حيث تكون استجابة الخلايا LT4في الحالة الأولى على شكل **وهن مناعي (عدم تنشيط)**، بينما تتمثل في الحالة الثانية في **تنشيط وتكاثر** الخلايا اللمفاويةLT4 .

الإستنتاج: رغم تحقق التعرف النوعي للببتيد المستضدي المعروض على CMH II في الحالتين، فإن تنشيط الخلايا اللمفاوية التائية LT4 **يتطلب وجود الجزيئة B7 الوظيفية** على سطح الغشاء الهيولي للخلية العارضة للببتيد المستضدي CPA، فهي **تسمح بحدوث الإشارة الثانية للتنشيط**؛ في حين **يؤدي غيابها إلى الوهن المناعي..... 0.75 ن**

إستغلال الشكل (ب) من الوثيقة (02): نلاحظ .....01.5 ن

بمقارنة نسب ارتباط B7 بالمستقبلين CD28 و CTLA-4إضافة إلى حالة عدم الارتباط في بداية التماس المناعي، تكون **نسبة ارتباط B7 بـ CD28 هي الأكبر**، تليها نسبة عدم الارتباط، بينما **تكون نسبة ارتباط B7 بـ CTLA-4 معدومة** يتبين أنه في بداية التماس المناعي **يسود ارتباط B7 بالمستقبل CD28 المنشط**.

وعند مقارنة نفس النسب في المراحل الزمنية اللاحقة **تتناقص نسبة ارتباط B7 بـ CD28** ، بينما **تظهر و تزداد نسبة ارتباطها بـ CTLA-4** وتصبح هي الأكبر، كما تصبح نسبة عدم الارتباط هي الأقل في النهاية، يتبين أنه مع تقدم التماس المناعي **يصبح ارتباط B7 بالمستقبل CTLA-4 الكابح هو الغالب**.

الإستنتاج: يتحدد مصير الخلايا اللمفاوية التائية LT4 تبعًا **لنوع ارتباط** الجزيئة الغشائية B7 بمستقبلاتها؛ إذ **يؤدي ارتباطها بـ المستقبل المنشط CD28 إلى تنشيط الخلاياLT4 ، كما أن ارتباط جزيئة B7 بالمستقبل الكابحCTLA-4 ، الذي يتميز بألفة ارتباط عالية تجاهB7 ، يؤدي إلى كبح الاستجابة المناعية.....0.75 ن**

إستغلال الوثيقة (03): نلاحظ أن.....1.25 ن

المخطط يظهر خلية لمفاوية تائية LT4 منشطة **تحمل على غشائها المستقبل الغشائيFas** ، تظهر **الخلية LT8 على سطحها الجزيئة FasL** عند حدوث تماس بين الخليتين يحدث **ارتباط بين Fas و FasL**مما يؤدي إلى تشكل المعقد

الجزيئي .Fas–FasL ينتج عن هذا الارتباط تنشيط مسار إشارات داخل الخلية LT4 يؤدي إلى **تنشيط الإنزيمات المنفذة للموت الخلوي المبرمج (الكاسبازات)**، فتحدث تغيرات خلوية تنتهي بالموت الخلوي المبرمج للخلية LT4 المنشطة فيتحقق **التوازن المناعي** وبالتالي منع مهاجمة الجهاز المناعي لخلايا الجسم.

الإستنتاج: يسمح **ارتباط FasL بالمستقبل Fas** على الخلايا اللمفاوية التائية LT4 المنشطة بـ**تحفيز الموت الخلوي المبرمج** لهذه الخلايا، مما يؤدي إلى **إنهاء الاستجابة المناعية**، ينتج عنه **تحقيق التوازن المناعي** وبالتالي منع مهاجمة الجهاز المناعي لخلايا الجسم.....01 ن

الربط:.....02 ن + 0.25 على المصادقة

يحدث التماس المناعي بين الخلية العارضة للببتيد المستضدي (CPA) والخلية اللمفاوية التائية LT4 بعد التعرف النوعي للببتيد المستضدي المعروض على جزيئات CMH II بواسطة المستقبل TCR بمساعدةCD4 ، غير أن مصير هذه الخلايا لا يتحدد بالتعرف وحده فنصل إلى أن تنشيط الخلايا LT4 **يتطلب حدوث الإشارة الثانية** الناتجة عن ارتباط الجزيئة الغشائية B7 على CPA بالمستقبل المنشط CD28 على الخليةLT4 ، مما يؤدي إلى **إفراز السيتوكين IL-2 وبالتالي تكاثر الخلايا LT4** في المقابل **يؤدي غياب هذه الإشارة رغم حدوث التعرف النوعي إلى عدم تنشيط الخلايا LT4 ودخولها في حالة الوهن المناعي** كما تُظهر النتائج أنه **مع تقدم الاستجابة المناعية يحدث ارتباط B7 بالمستقبل الكابحCTLA-4 الذي يتميز بألفته العالية تجاه B7 يؤدي إلى كبح استجابة الخلاياLT4** ، ثم **تتدخل آلية جزيئية أخرى تتمثل في ارتباط FasL بالمستقبل Fas** على الخلايا LT4 المنشطة مؤدية إلى **الموت الخلوي المبرمج لهذه الخلايا وإنهاء الاستجابة المناعية**. وهكذا فإن **تعاقب آليات التنشيط ثم الكبح ثم الإنهاء يشكل تنظيمًا دقيقًا للاستجابة المناعية يسمح بتحقيق التوازن المناعي** الذي **يضمن تنشيط الدفاع ضد اللاذات مع الحفاظ على التسامح المناعي تجاه الذات**، مما يقي من حدوث أمراض المناعة الذاتية، هذه لنتائج تسمح بالمصادقة على **صحة الفرضيتين (01)** التي تنص على .....و صحة الفرضية (02) التي تنص على

.....

2/ إبراز أهمية التوازن المناعي.....0.50 ن + التوجه العلاجي الحديث.....0.25 ن

- **ضمان استجابة مناعية فعّالة ومضبوطة تمكّن الجهاز المناعي من القضاء على اللاذات بكفاءة، مع حماية أنسجة الجسم من الأضرار الناتجة عن فرط أو استمرار النشاط المناعي.**
- **المحافظة على التسامح المناعي تجاه مكونات الذات، مما يساهم في الوقاية من أمراض المناعة الذاتية.**

وبالنظر إلى أهمية التوازن المناعي في ضمان استجابة مناعية فعّالة ومضبوطة، يمكن اقتراح **مقاربة علاجية** تقوم على **تعديل نشاط الخلايا اللمفاوية التائية LT4 عبر التدخل في الجزيئات المنظمة لتنشيطها**، مما يسمح بالحد من تنشيطها وتكاثرها وبالتالي تقليل شدة الاستجابة المناعية الموجهة ضد مكوّنات الذات... **تُقبل كل مقاربة علاجية مبرَّرة علميًا تحقق النتيجة نفسها، أي ضبط نشاط الخلايا اللمفاوية التائية LT4 والحد من شدة الاستجابة المناعية الموجهة ضد الذات.**

الجزء الثالث: .....02.5 ن

إنجاز مخطط تحصيلي يبرز الآليات الجزيئية التي تتحكم في مصير الخلايا اللمفاوية التائية LT4، مع تتبع حالات منع بدء الإستجابة المناعية أو تنشيطها عبر الإشارة الثانية(B7–CD28) ، ثم كبح هذه الاستجابة عبر المستقبلCTLA-4 وإنهائها بواسطة نظامFas/FasL ، وصولا إلى الحفاظ على التوازن المناعي كنتيجة لآليات تنظيم الاستجابة المناعية.





تعرض البيتيد المستضدي CPA
على CMHII

LT4 على TCR :تعرف نوعي
بيتيد-CMHII يرتبط بـ
(الإشارة 1)

هل توجد الإشارة 2؟
CPA على B7

معطل أو غائب B7 / لا

لا تنشيط / وهن مناعي
(Anergy)
IL-2 انخفاض
لا تكاثر ولا تمايز فعال

فعال B7 / نعم

LT4 أي مستقبل على
B7؟ يرتبط بـ

غالب (مُنشّط) CD28

LT4 تنشيط
IL-2 ارتفاع نسخ
تكاثر وتميّز
بداية الاستجابة المناعية

تنظيم الشدة مع الزمن

مبكر/غالب (كابح) CTLA-4

CTLA-4 يزداد تعبير/توظيف
على LT4

ألفة أعلى) B7 يرتبط بـ CTLA-4
من CD28)
إشارة كابحة <=

كبح الاستجابة
IL-2 انخفاض
انخفاض التكاثر
تراجع شدة الاستجابة

إنهاء الاستجابة

نظام Fas/FasL
على خلايا FasL + LT4 على Fas
قاتلة/مناعية

Fas–FasL تشكّل معقد

تنشيط مسارات داخل خلوية

تفعيل الكاسبازات

موت خلوي مبرمج (Apoptosis)
إزالة الخلايا الزائدة

العودة إلى حالة توازن مناعي
منع مهاجمة الذات + إنهاء
الالتهاب



SVI DZ