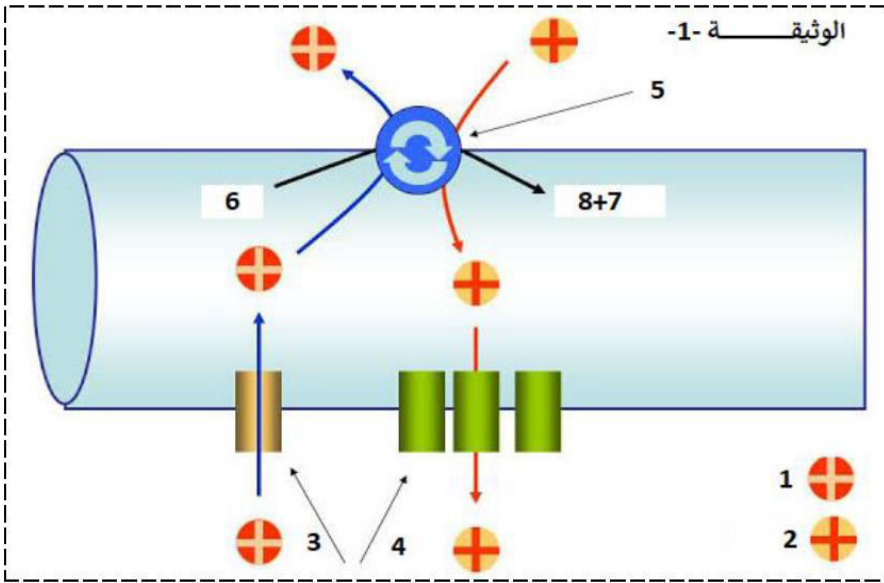


**التمرين الأول: (06ن)**

يتميز الليف العصبي بخاصية الاستقطاب، يعرف الليف في هذه الحالة أنه في حالة راحة أي كمون غشائي أثناء الراحة و لتحديد مصدر هذه الخاصية نقوم بهذه الدراسة:  
-تمعن جيدا في الوثيقة 1- ثم:



1- **قدم عنوانا** للوثيقة 1- و أكمل بياناتها.

2- انطلاقا من الوثيقة 1- ومن معارفك **وضح** في نص علمي مصدر خاصية الكمون الغشائي أثناء الراحة و آلية ثباته، **مبرزاً** دور البروتينات في ذلك.

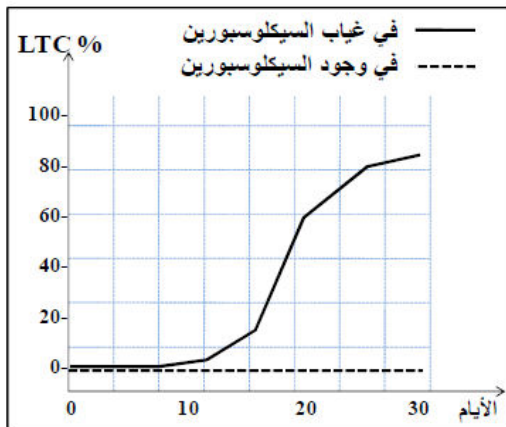
**التمرين الثاني: (14ن)**

يلجأ الأطباء إلى استعمال المثبتات المناعية للتغلب على مشكلة رفض الطعم لدى المرضى في حالة عدم توفر المعطي المناسب، سنتعرف في هذه الدراسة على الاستجابة المناعية المتدخلية في رفض الطعم و تأثير المثبتات المناعية عليها.


**الجزء الأول:**

لفهم بعض آليات الاستجابة المناعية المتدخلية في رفض الطعم، نقترح عليك الدراسة الآتية:

يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (1) ظروف ونتائج تطعيم الجلد عند فئران تنتمي إلى سلالات مختلفة: السلالة A (الفأران A1 و A2)، السلالة B (الفأران B1 و B2)، السلالة C و السلالة N (seduN) (فئران بدون غدة تيموسية منذ الولادة).



الشكل (ب)

التجربة	المعطي	المستقبل	النتائج
1		الطعم A1 A2	قبول الطعم
2		الطعم A1 الطعم A1 B2 و B1	رفض الطعم بعد 11 يوما من طرف الفأرين B2 و B1
3		الطعم A1 نذبة الطعم الأول A1 طعم ثان A1 B1	رفض الطعم الثاني بعد 6 أيام
4		الطعم A1 N	قبول الطعم
5		الطعم C نذبة الطعم الأول A1 B2	رفض الطعم C بعد 11 يوما

الوثيقة (1)

الشكل (أ)

1 - ناقش معطيات الشكل (أ) من الوثيقة (1) مستخرجا شرط قبول الطعم عند الفأران العادية ومميزات الاستجابة المناعية المتدخلة في رفض الطعم.

2- السيكلوسبورين (cyclosporine) أحد أنواع المثبطات المناعية، لمعرفة طريقة تأثيره نحقق التجربة التالية :  
نحضر وسطا تجريبيا يحتوى على بلعميات كبيرة،  $LT_4$  و  $LT_8$  مستخلصة من الفأر B وخلايا جلدية مستخلصة من الفأر A و ندرس تطور الخلايا LTC في الوسط بوجود و بغياب السيكلوسبورين، النتائج المحصل عليها ممثلة في الشكل (ب) من الوثيقة (1).  
- بالاعتماد على معطيات الشكل (ب) من الوثيقة (1)، اقترح فرضيتين تفسر بهما طريقة تأثير السيكلوسبورين .

### الجزء الثاني :

الوسط	خلايا الطعم الموسومة مضاف إليها	كمية Cr51 (المحرر و!)
1	لا شيء (وسط شاهد)	0
2	$LT_8 + LT_4$	0
3	بلعميات كبيرة + $LT_8 + LT_4$	300
4	بلعميات كبيرة + وبسولكيس + $LT_8 + LT_4$ رين	0
5	بلعميات كبيرة + وبسولكيس + $LT_8 + LT_4$ رين + 2LI	300
6	بلعميات كبيرة + دحم زيكرب $LT_8 + IL_2$ ود	100
<b>الوثيقة (2)</b>		

للتأكد من صحة احدى الفرضيتين السابقتين، تم استخلاص خلايا الطعم من فأر معطي من السلالة A وسمها بالكروم المشع Cr51 الذي يحرر عند تخريبها.

توضع خلايا الطعم الموسومة في أوساط زرع ملائمة ثم تضاف إليها خلايا مناعية مستخلصة من فأر مستقبل من السلالة B، يمثل جدول الوثيقة (2) شروط و نتائج هذه التجارب.

1 - حلل النتائج التجريبية الممثلة في جدول الوثيقة (2).

2- أنجز رسما تخطيطيا وظيفيا توضح من خلاله الدور الذي لعبته البالعات الكبيرة في الوسط 3.

3- اشرح كيف يؤدي علاج المستقبل بمادة السيكلوسبورين الى مساعدة جسمه على قبول الطعم.

### الجزء الثالث:

انطلاقا من معطيات هذا التمرين و باستثمار معارفك الخاصة، انقد استخدام المثبطات المناعية في مجال زراعة الأعضاء، مع اقترح اجراءات وقائية مصاحبة لاستعمالها.

بالتوفيق

## التمرين الأول:

1- عنوان الوثيقة: رسم تخطيطي يوضح البروتينات المتدخلة في الكمون الغشائي اثناء راحة تكلمة البيانات:

1- شوارد Na+	2- شوارد K+	3- قناة تسرب شوارد Na+	4- قناة تسرب شوارد K+
5- مضخة Na+/K+	6- ATP	7+ 8 ADP + Pi	

## 2- النص العلمي:

يتميز الليف العصبي بخاصية الاستقطاب، حيث يكون سطح الغشاء الداخلي مشحون بالسالب بينما السطح الخارجي يكون مشحون بالموجب، يعرف الليف في هذه الحالة انه راحة اي كمون غشائي اثناء الراحة.

فما هو مصدر كمون راحة وآلية ثباته؟ وما هو دور البروتينات في ذلك؟

يكون غشاء العصبون اثناء الراحة مستقطبا، ويعرف بكمون الراحة الذي ينتج عن:

- ثبات التوزع غير المتساوي ل  $Na^+$  /  $K^+$  بين الوسط الداخلي للخلية والوسط الخارجي علما ان تركيز شوارد  $Na^+$  في الوسط الخارجي أكبر من الوسط الداخلي وان تركيز شوارد  $K^+$  في الوسط الداخلي أكبر من الوسط الخارجي.

- وجود قنوات مفتوحة باستمرار نوعية للشوارد  $Na^+$  و  $K^+$  على سطح غشاء الليف العصبي يؤدي إلى ناقلية هذه الشوارد بانتشار المسهل وفق تدرج تركيزها.

- تكون ناقلية شوارد البوتاسيوم  $K^+$  أكبر من ناقلية شوارد الصوديوم  $Na^+$  كون عدد قنوات  $K^+$  المفتوحة في وحدة مساحة تكون أكبر من عدد قنوات  $Na^+$ .

اما ثبات كمون راحة فتؤمنه مضخات  $Na^+/K^+$  حيث:

- تؤمن مضخات  $Na^+/K^+$  ثبات الكمون الغشائي خلال الراحة (-70mv) حيث تعمل على طرد شوارد  $Na^+$  نحو الخارج عكس تدرج التركيز والتي يميل إلى دخول بالانتشار المسهل، وإدخال شوارد  $K^+$  عكس تدرج تركيزها والتي تميل كذلك إلى الخروج بالانتشار المسهل (عبر قنوات متخصصة).

- تستمد الطاقة الضرورية لنقل الشوارد عكس تدرج تركيزها من إماهة ال ATP.

وبذلك: تتدخل عدة البروتينات خلال كمون راحة، المستقبلات القنوية المفتوحة باستمرار و هي نوعين الخاصة بشوارد ال  $Na^+$  و الخاصة بال  $K^+$  والتي تعمل على نقل الشوارد وفق تدرج تركيزها بين الوسط الداخلي و الخارجي وفق القانون الفيزيائي، كما تتدخل مضخة  $Na^+$  و  $K^+$  و هي انزيم بظاهرة حيوية بو هذا باستهلاك طاقة على شكل ATP فتعمل على تدفق هذه الشوارد عكس تدرج تركيزها بذلك تحافظ على ثبات استقطابية الليف.

## التمرين الثاني:

### الجزء الأول:

1- مناقشة معطيات الشكل (أ) من الوثيقة (1) و استخراج شروط و مميزات الاستجابة المناعية المتدخلة.

- قبول الطعم المنقول بين فأرين من نفس السلالة (الفأران A1 و A2 في التجربة 1) و رفض الطعم المنقول بين سلالتين مختلفتين ( الفار A1 معطي و الفأرين B1 و B2 مستقبلين في التجربة 2) يجعلنا نستنتج أن: الشرط الضروري لقبول الطعم عند فأران عادية هو وجود توافق في CMH بين الفأر المعطي و المستقبل.

- قبول الطعم المنقول من الفأر A1 من طرف الفأر المستقبل N في التجربة (4) رغم اختلاف CMH يعود إلى غياب الغدة التيموسية مصدر الخلايا للمفاوية LT ذات الكفاءة المناعية لدى الفأر المستقبل N و هذا ما يجعلنا نستنتج أن طبيعة الاستجابة المناعية المتدخلة في رفض الطعم هي: استجابة مناعية ذات وساطة خلوية.

- رفض الفأر B1 للطعم الثاني المنقول له من نفس السلالة A بعد 6 أيام (في التجربة 3) وهي مدة زمنية قصيرة مقارنة بالطعم الأول الذي تم رفضه بعد 11 يوم من الزرع (التجربة 2). يبيّن لنا أن الاستجابة المناعية ضد الطعوم تمتاز بالذاكرة المناعية.

- رفض الفأر B2 للطعم الثاني المنقول له من السلالة (C) مختلفة عن السلالة المعطية للطعم الأول (السلالة A) في مدة زمنية أطول مقارنة بمدة رفض الفأر B1 للطعم الثاني الذي نقل له من نفس السلالة المعطية للطعم

الأول ( التجريبتين 3 و 5) يبيّن لنا أن الاستجابة المناعية ضد الطعوم تمتاز بالتنوع.

## 2- إقتراح فرضيتين لطريقة تأثير السيكلوسبورين:

### تحليل بسيط للوثيقة

- 1- السيكلوسبورين يثبط (إنتاج أو إفراز) IL2 من طرف الخلايا LT4
- 2- السيكلوسبورين يمنع تنشيط الخلايا LT8 بالـ IL2 (يثبط مستقبلات الـ IL2)
- 3- يمنع السيكلوسبورين تحسيس الخلايا LT4 و LT8 من طرف البالعات الكبيرة.

## الجزء الثاني:

### 1- تحليل النتائج التجريبية المحصل عليها في الوثيقة (2):

تمثل الوثيقة (2) شروط و نتائج زراعة خلايا طعم مستخلصة من فأر من السلالة A بوجود خلايا مناعية مستخلصة من فأر من السلالة B ، حيث يترجم تخريب خلايا الطعم بتحرير الـ  $^{51}\text{Cr}$  في الوسط.

### من الوسطين 2 و 3

- بوجود الخلايا LT<sub>8</sub> و LT<sub>4</sub> فقط لا يتم تخريب خلايا الطعم الموجودة في الوسط.
- بوجود البالعات الكبيرة و الخلايا LT<sub>8</sub> و LT<sub>4</sub> يتم تخريب خلايا الطعم
- ومنه نستنتج أن تخريب خلايا الطعم يتطلب تعاون خلوي بين الخلايا المناعية الثلاث.

### من الوسطين 3 و 4

- عدم تخريب خلايا الطعم في وجود السيكلوسبورين رغم توفر الخلايا ( LT<sub>8</sub> ، LT<sub>4</sub> و البالعات)
- وهذا ما يبيّن أن السيكلوسبورين يؤثر على التعاون الخلوي بين الخلايا السابقة بطريقة ما.

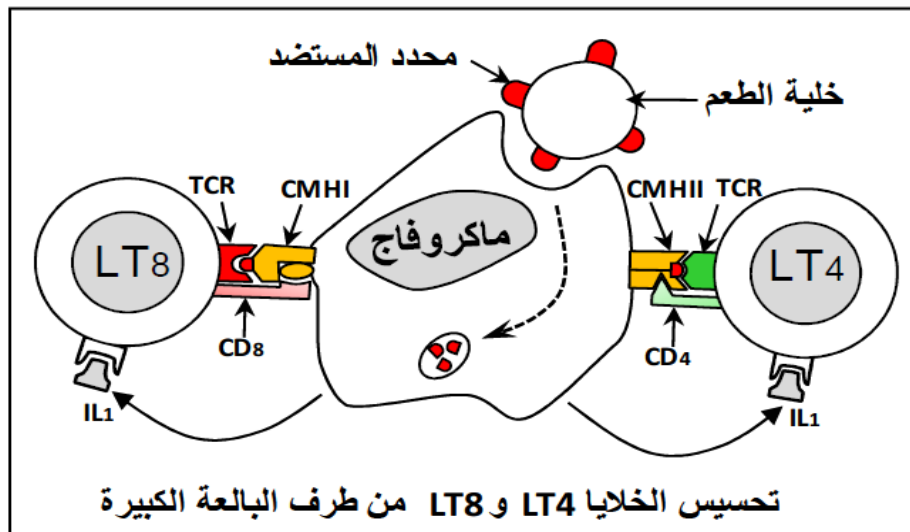
### من الوسطين 4 و 5

- عند إضافة IL2 إلى الوسط 4 تم تخريب خلايا الطعم رغم وجود السيكلوسبورين
- مما يجعلنا نستنتج أن السيكلوسبورين يؤثر على إنتاج IL2 من طرف الخلايا LT<sub>4</sub>.

### من الوسط 6:

- في وجود البالعات الكبيرة مع الخلايا LT<sub>8</sub> و IL2 بتركيز محدود يتم تخريب عدد قليل من خلايا الطعم
- مما يؤكد ضرورة الخلايا LT<sub>4</sub> لتحفيز الخلايا LT<sub>8</sub> على تخريب خلايا الطعم من خلال إفرازها لكميات كافية من IL2

## 2- إنجاز رسم تخطيطي للدور الذي تلعبه البالعات الكبيرة في الوسط 3:



### 3- شرح تأثير السيكلوسبورين على جسم المستقبل:

تسمح المعالجة بمادة السيكلوسبورين بمنع تركيب الأنترلوكين 2 من طرف الخلايا  $LT_4$  و ينتج عن ذلك عدم تنشيط الخلايا  $LT_4$  و  $LT_8$  وبالتالي عدم تكاثر و تمايز هذه الأخيرة إلى  $LTC$  مما يؤدي إلى عدم تخريب خلايا الطعم فيتم قبوله بعد فترة من العلاج.

### الجزء الثالث:

بالرغم من أن استعمال المثبطات المناعية في مجال زراعة الأعضاء كان له الفضل في شفاء العديد من المرضى كونه ساهم في التخلص من مشكلة الحصول على المعطي المماثل إلا أنه لا يخلو من السلبيات نظرا لأنه يعرض عضوية المستقبل لخطر الإصابة بمجموعة من الأمراض الإنتهازية نتيجة تثبيط الإستجابات المناعية الخلطية و الخلوية خلال فترة العلاج.

لحماية المستقبل الخاضع للعلاج بالمثبطات المناعية يمكن اتخاذ بعض الإجراءات الوقائية نذكر منها:

- عزل المستقبل في غرفة يتم تعقيمها باستمرار
- مراقبة دقيقة للوجبات الغذائية التي يتناولها المستقبل و التأكد من خلوها من الجراثيم.
- منع احتكاك المستقبل بالأشخاص (الزوار) إلا بإشراف الطاقم المعالج.

### 3- شرح تأثير السيكلوسبورين على جسم المستقبل:

تسمح المعالجة بمادة السيكلوسبورين بمنع تركيب الأنترلوكين 2 من طرف الخلايا  $LT_4$  و ينتج عن ذلك عدم تنشيط الخلايا  $LT_4$  و  $LT_8$  وبالتالي عدم تكاثر و تمايز هذه الأخيرة إلى  $LTC$  مما يؤدي إلى عدم تخريب خلايا الطعم فيتم قبوله بعد فترة من العلاج.

### الجزء الثالث:

بالرغم من أن استعمال المثبطات المناعية في مجال زراعة الأعضاء كان له الفضل في شفاء العديد من المرضى كونه ساهم في التخلص من مشكلة الحصول على المعطي المماثل إلا أنه لا يخلو من السلبيات نظرا لأنه يعرض عضوية المستقبل لخطر الإصابة بمجموعة من الأمراض الإنتهازية نتيجة تثبيط الإستجابات المناعية الخلطية و الخلوية خلال فترة العلاج.

لحماية المستقبل الخاضع للعلاج بالمثبطات المناعية يمكن اتخاذ بعض الإجراءات الوقائية نذكر منها:

- عزل المستقبل في غرفة يتم تعقيمها باستمرار
- مراقبة دقيقة للوجبات الغذائية التي يتناولها المستقبل و التأكد من خلوها من الجراثيم.
- منع احتكاك المستقبل بالأشخاص (الزوار) إلا بإشراف الطاقم المعالج.