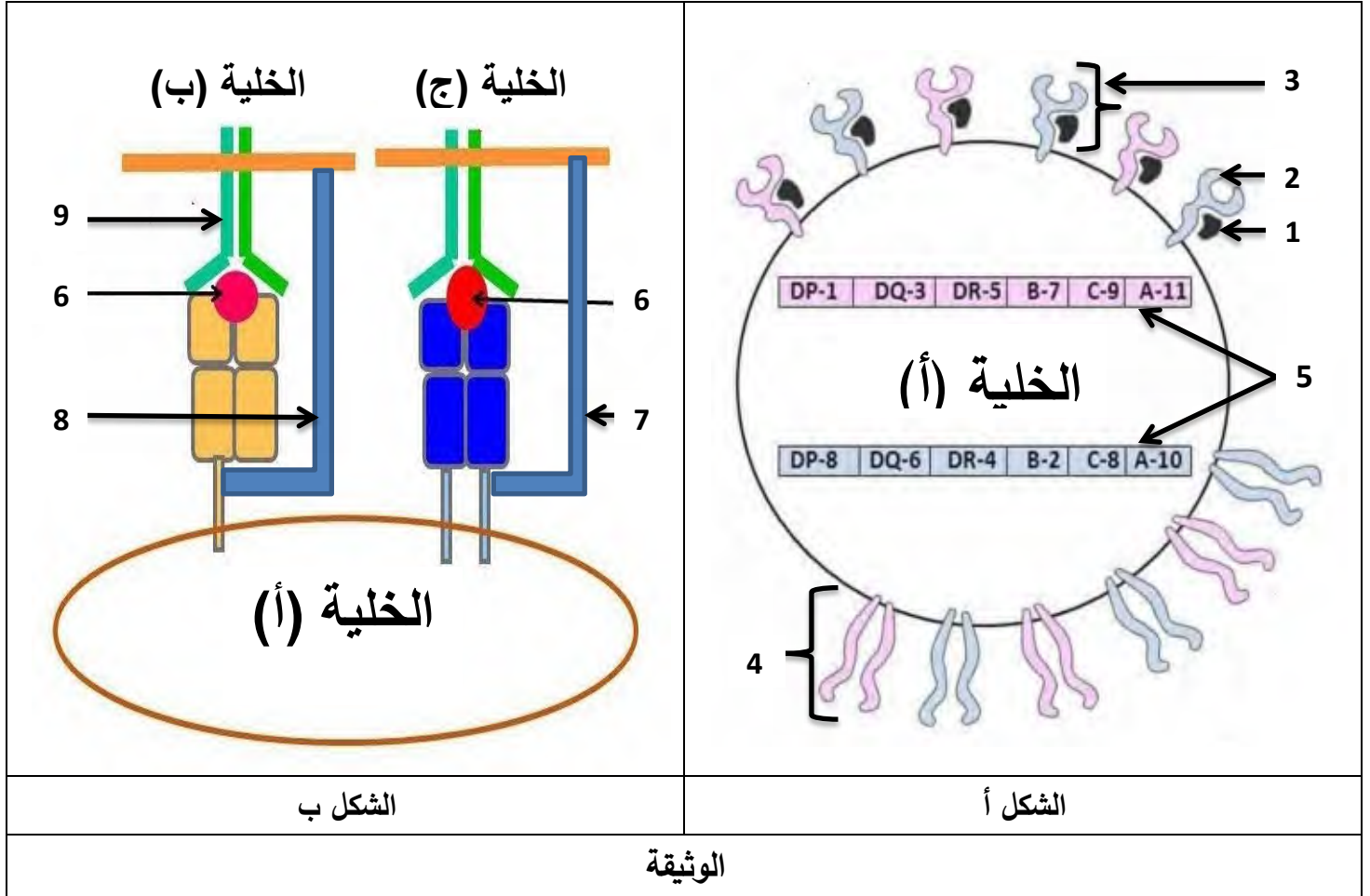




التمرين الأول: (05 نقاط)

يمكن للجهاز المناعي أن يميّز بين الذات و اللذات بفضل جزيئات غليكوبروتينية متخصصة تنفرد بها كل عضوية عن الأخرى لأسباب وراثية بالدرجة الأولى تحمل هذه الجزيئات ببيبتيدات ذاتية على السطح الخارجي للخلايا. يمثل الشكل (أ) من الوثيقة التالية توضع هذه الجزيئات على غشاء إحدى الخلايا عند الإنسان أما الشكل (ب) فيمثل أحد الأدوار المهمة التي تلعبها هذه الجزيئات في الدفاع عن الذات في حالة الإصابة.



1- تعرّف على الخلايا (أ، ب، ج) و البيانات الممثلة بالأرقام في الوثيقة ثم سمّ الظاهرة الموضحة في الشكل (ب) واذكر الأسباب التي جعلت الخلية (أ) تحتوي على عدة أنماط من الجزيئات 3 و 4.

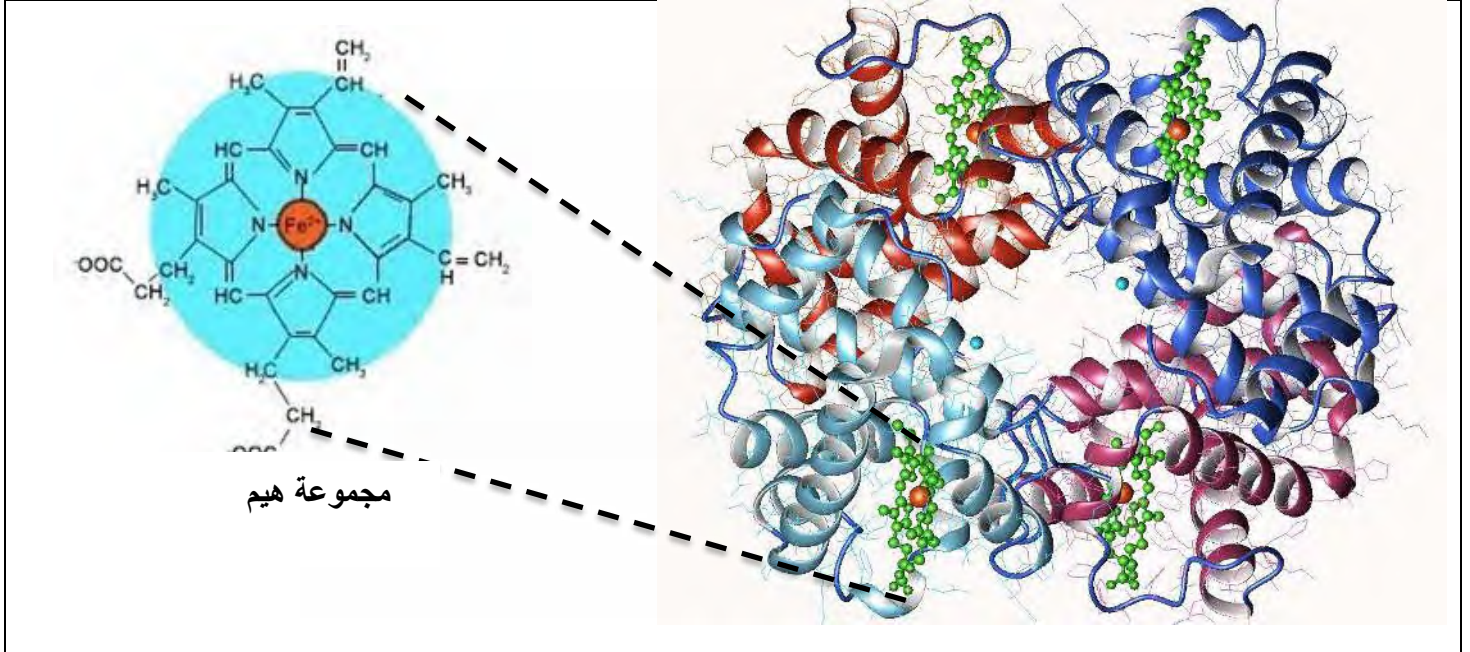
2- اكتب نصا علميا تبرز فيه كيف يحدّد العنصرين 3 و 4 الهوية البيولوجية للفرد من الوثيقة ومكتسباتك.

التمرين الثاني: (07 نقاط)

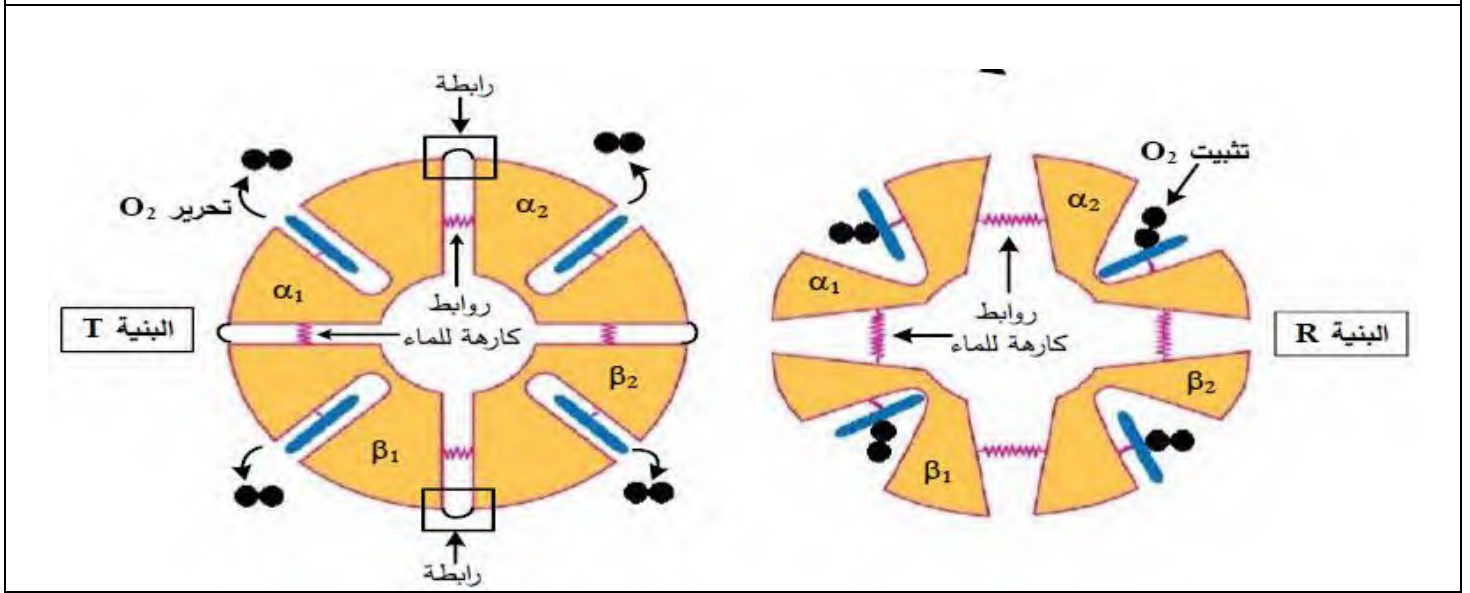
البروتينات جزيئات حيوية هامة تتعدد أدوارها في خلايا العضوية حسب تخصصاتها الوظيفية التي تتوقف على بنيتها الفراغية والدراسة التالية تبرز العلاقة بين البنية و الوظيفة.

الجزء الأول:

تتميز جزيئة الهيموغلوبين ببنية مكونة من سلسلتين α و سلسلتين β لها القدرة على الإرتباط بثنائي الأوكسجين O_2 على مستوى الرنتين و القدرة على تحريره على مستوى الانسجة حسب شروط فيزيولوجية محددة. يمثل الشكل (أ) من الوثيقة 01 البنية الفراغية لجزيئة الهيموغلوبين ببرنامج Rastop أما الشكل (ب) من نفس الوثيقة فيمثل رسمين تخطيطيين تفسيريين لجزيئة الهيموغلوبين في حالتين وظيفيتين مختلفتين.



الشكل أ



الشكل ب

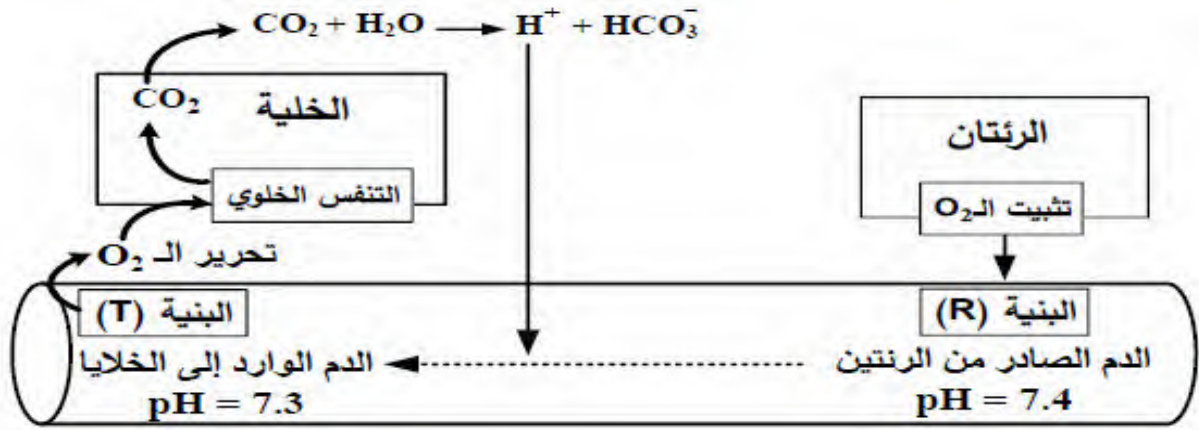
الوثيقة 01

1- باستغلالك لمعطيات الشكل (أ) من الوثيقة 01 حدّد المستوى البنائي لجزيئة الهيموغلوبين.

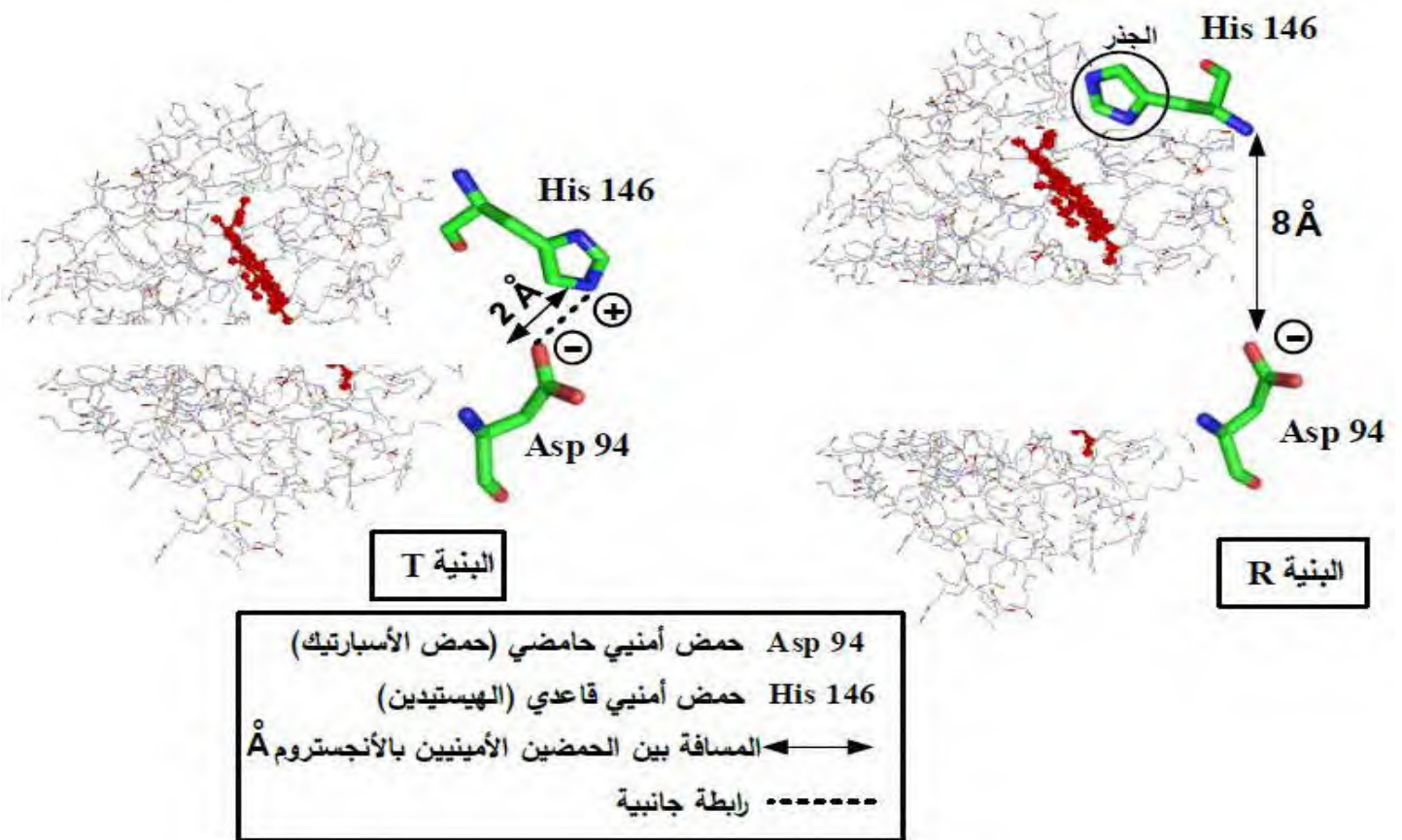
2- وضح كيف يتمكن الهيموغلوبين من أداء وظيفته.

الجزء الثاني:

لدراسة البنية الفراغية للهيموغلوبين أكثر نقدم لك الشكل (أ) من الوثيقة 02 الذي يمثل مخططا تفسيريا لآلية تغير PH بلازما الدم الصادر من الرنتين و الوارد الى الخلايا بينما الشكل (ب) فيمثل بنية فراغية لجزء وظيفي لكل من جزيئة الهيموغلوبين R و T مأخوذة ببرنامج Rastop.



الشكل أ



الشكل ب

الوثيقة 02

- 1- معتمدا على معطيات الوثيقة 02 علّل كيف تسمح بنية الهيموغلوبين له بأداء وظيفته مبينا خطورة انخفاض pH الدم على سلامة العضوية.
- 2- باستغلالك لهذه الدراسة ومعلوماتك اشرح العلاقة بين بنية البروتين و وظيفته و مدى تأثرها بعوامل الوسط.

التمرين الثالث: (08 نقاط)

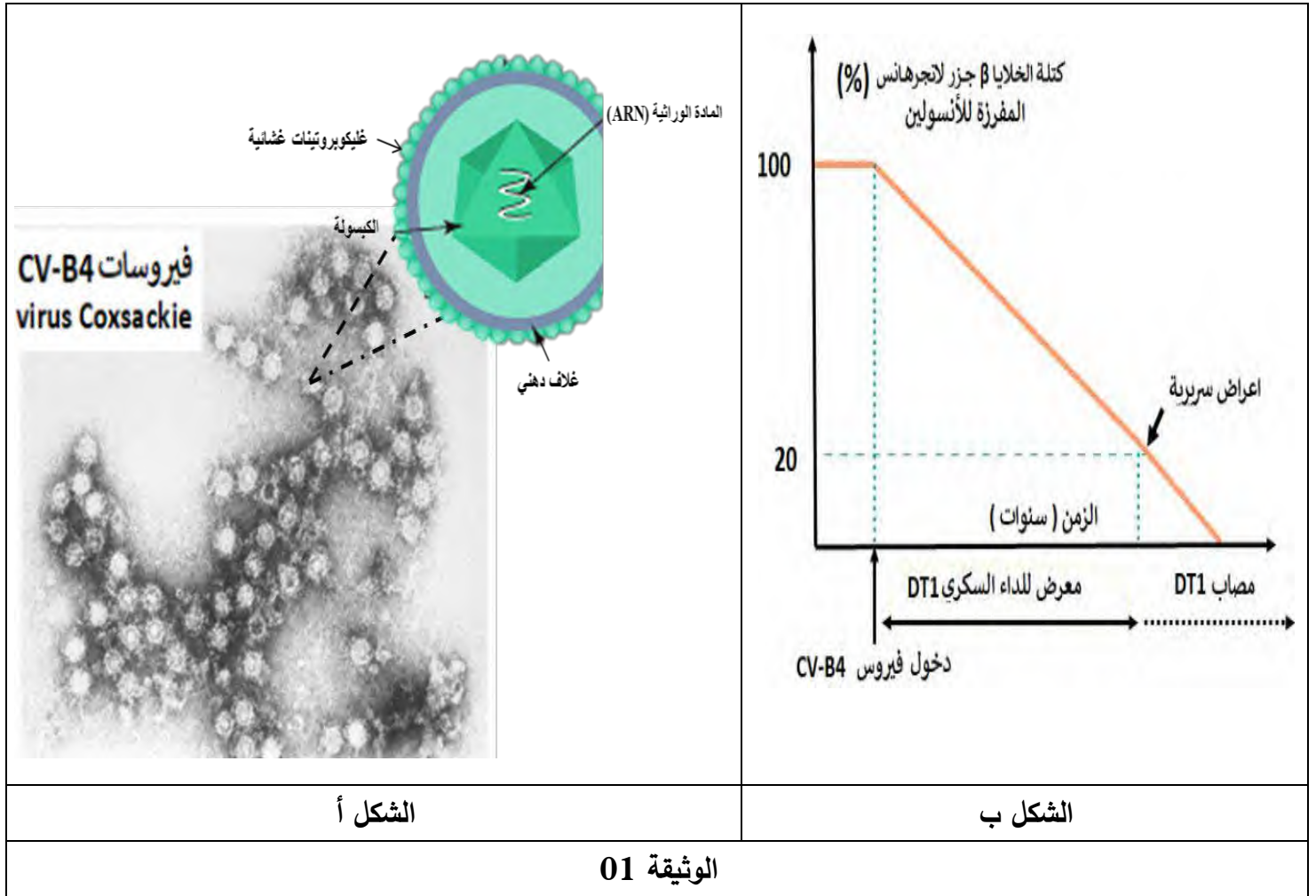
يعتمد جهازنا المناعي على أعضاء و خلايا متخصصة بغرض حمايتنا من الأمراض حيث تقوم بالتعرف على الأجسام الغريبة و القضاء عليها، لكن قد يحدث خلل يترتب عنه عواقب خطيرة على صحة العضوية.

فيروس كوكساعكي (COXSACKIE) من النوع B4 و الذي يرمز له اختصارا بـ CV-B4 والمعروف بتسمية الحمى التلانية يصيب عادة الصغار مسببا التهابات متعددة، كما لوحظ عند بعض الأطفال المصابين بهذا الفيروس ظهور الداء السكري من النمط 01 و الذي يرمز له بـ DT1 والذي يتمثل في ارتفاع مفرط للتحلون ينتج عنه مضاعفات خطيرة منها اصابة العيون، الكلى، الجهاز العصبي ...

لتفسير إحدى أسباب الداء السكري من النمط DT1 نقتح عليك الدراسة التالية:

الجزء الأول:

يمثل الشكل (أ) من الوثيقة 01 صورة مجهرية تظهر فيروسات CV-B4 ورسم تخطيطي تفسيري لأحد هذه الفيروسات بينما يظهر الشكل (ب) من الوثيقة 01 تغيرات كتلة الخلايا β لجزر لانجرهانس مع مرور الزمن عند مجموعة من الأطفال يتطور عندهم الداء السكري مبكرا جدا.

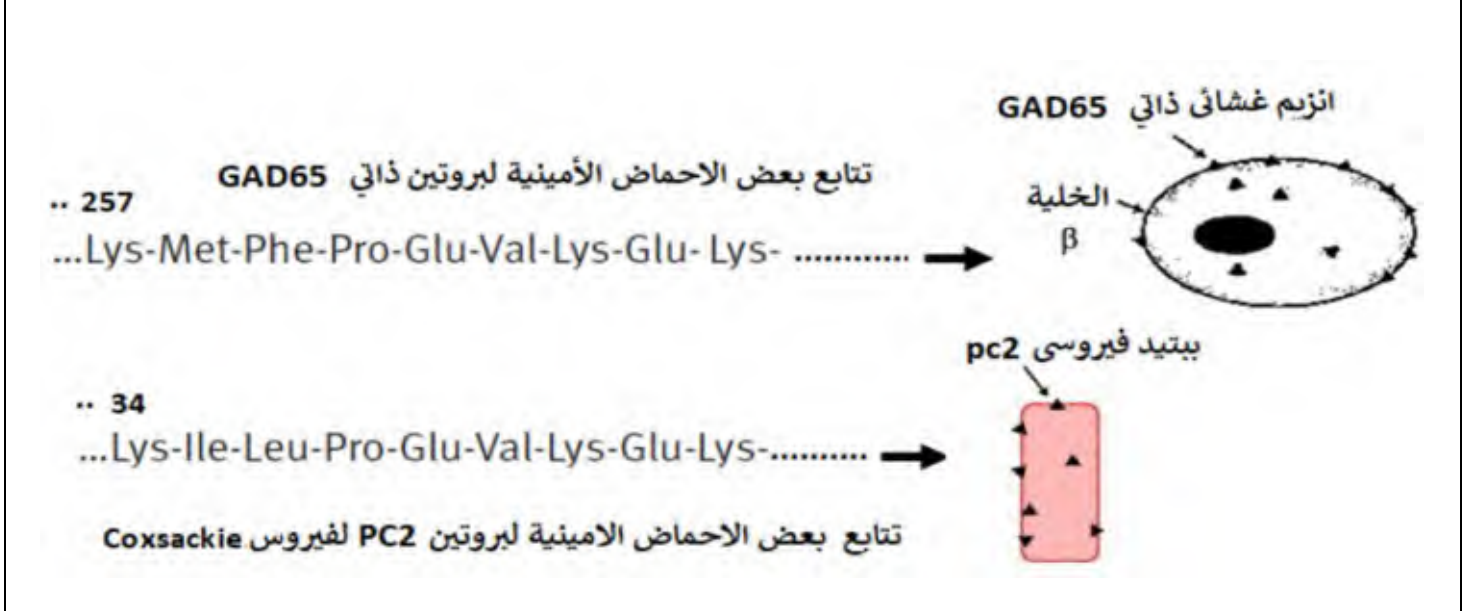
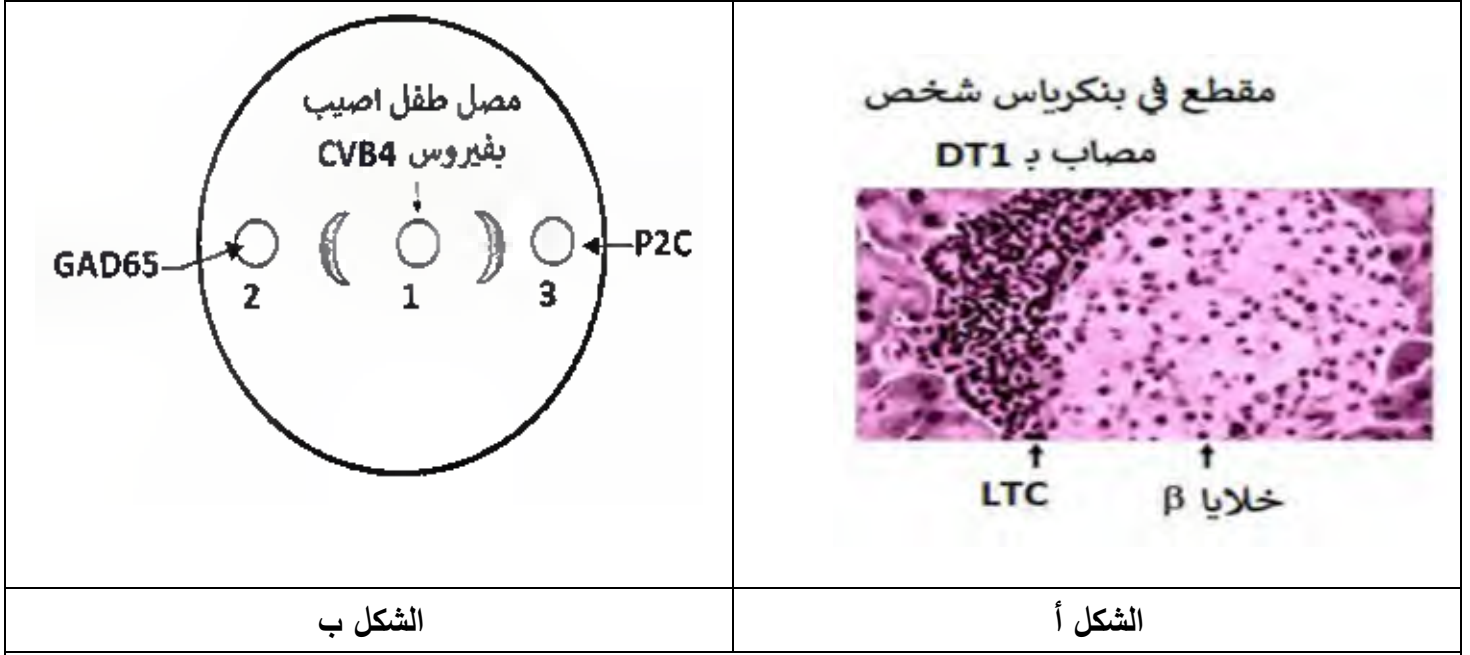


1- باستغلالك لمعطيات الوثيقة 01 اقترح فرضية تفسرها ظهور داء السكري من النمط DT1 عند هذه الفئة.

الجزء الثاني:

يمثل الشكل (أ) من الوثيقة 02 صورة مجهرية لمقطع من جزر لانجرهانس بينما يمثل الشكل (ب) من نفس الوثيقة نتائج تطبيق اختبار Ouchterlony بتقنية الإنتشار المناعي، حيث GAD65 هو بروتين ذاتي و P2C بروتين مستضدي لفيروس كوكساعكي، أما الشكل (ج) من الوثيقة 02 فيمثل تتابع بعض الأحماض الأمينية لبروتين GAD65 و تتابع الأحماض الأمينية لبروتين PC2 ونمذجة مبسطة لهما.

يمثل الشكل (أ) من الوثيقة 03 الأليلات DR المتواجدة عند الأطفال الذين أصيبوا بداء السكري DT1، أما الشكل (ب) من نفس الوثيقة فيمثل رسم تفسيري يظهر آلية التعرف بين الخلايا المناعية.



الشكل ج
الوثيقة 02

الايالات المتواجدة عند الأطفال المصابين DT1	
42.4%	الأليل HLAIDR3
50.4%	الأليل HLAIDR4
0%	الأليل HLAIDR15

الشكل أ

النقطة الإجمالية	النقطة الجزئية	الإجابة المقترحة لموضوع اختبار الثلاثي الثاني
		<p>التمرين الأول:</p> <p>1- التعرف على البيانات:</p> <p>الخلية أ: البالعة (او الخلية LB) الخلية ب: الخلية LT8 (او الخلية LTC) الخلية ج: الخلية LT4</p> <p>1. السلسلة $\beta 2m$ لل HLA1 2. السلسلة α لل HLA1 3. CMH1.3 4. CMH2.4 5. زوج الصبغي رقم 06</p> <p>6. بيبتيدي مستضدي 7. المؤشر CD4 8. المؤشر CD8 9. TCR</p> <p>الظاهرة الموضحة في الشكل ب هي التعرف المزدوج بين TCR ومعقد CMH-بيبتيد مستضدي.</p> <p>الأسباب التي جعلت البالعة تعرض عدة أنواع من جزيئات CMH هي: وجود زوجين ابويين من الصبغي رقم 6 كل منهما يحمل مورثات CMH (A B C DR DQ DP) كل مورثة من هذه المورثات لها اليلان لا يوجد سيادة بينهما معناه يتم التعبير المورثي عن كلا الأليلان فيشرف كل من A C B كل واحد منهم بأليليه على تركيب جزيئات CMH1 (السلسلة α) و تشرف المورثات DR DQ DP كل منهم بأليليه على تركيب جزيئات CMH2 وهذا ما يسبب تنوع في جزيئات CMH المعروضة على غشاء البالعة.</p> <p>2-النص العلمي:</p> <p>معقد التوافق النسيجي الكبير CMH جزيئات ذات طبيعة غليكوبروتينية محمولة على السطح الخارجي لأغشية خلايا العضوية، لها دور في التمييز بين مكونات العضوية وما هو غريب عنها. كيف تحدد هذه الجزيئات هوية الفرد البيولوجية؟</p> <p>يملك كل فرد تركيبة خاصة من جزيئات ال CMH مميزة له تجعله متفردا بيولوجيا. وهي متنوعة ومختلفة لأنها تنتج عن التعبير المورثي لمورثات ال CMH و المحمولة على زوج الصبغي رقم 06 التي تتميز هي الأخرى بتنوعها وعدد أليلاتها الكبير وغياب السيادة بين الأليلات.</p> <p>يوجد صنفين من جزيئات CMH :</p> <p>ال CMHI توجد على سطح غشاء جميع الخلايا العضوية ما عدا الكريات الحمراء.</p> <p>ال CMHII توجد على سطح غشاء الخلايا البالعة والخلايا LB .</p> <p>تحدد هذه الجزيئات هوية الفرد من خلال قيامها بعدة أدوار.</p> <p>تعرض جميع خلايا العضوية ببتيديات قصيرة تميزها تسمى ببتيديات الذات على ال CMHI ، فتحضى بتسامح مناعي ولا تثار ضدها استجابة مناعية لأن الخلايا للمفاوية يمكنها التعرف على ال CMHI ولا يمكنها التعرف على ببتيديات الذات المعروضة عليها، فلا يتم تنشيطها ولا مهاجمها، وهنا ينشأ التوافق النسيجي.</p> <p>بعد تعرفها على المستضد وبلعمته، تعرض الخلايا العارضة محدداته على ال CMHI وال CMHII لتنشط الاستجابة الخلوية أو الخلوية أو كلاهما، حسب نوع المستضد. مع العلم أن المحددات التي يعرضها ال CMHI ذات طبيعة ببتيديية فقط.</p> <p>تعرض الخلايا المصابة بفيروس والخلايا السرطانية الببتيديات المستضدية على ال CMHI لتتعرف عليها الخلايا LT8 التي تنمايز الى LTC وتخربها.</p> <p>تتعرف الخلايا للمفاوية على خلايا الطعم نتيجة اختلاف ال CMH وتنتج ضدها إستجابة خلوية تؤدي لرفض الطعم وتخريبه.</p> <p>تقوم جزيئات ال CMH بالتعارف بين خلايا الذات، وكذلك التعرف على مختلف المستضات وتنشيط الخلايا المناعية. وهي بذلك تعتبر الذات البيولوجية على المستوى الجزيئي.</p>
02.5	06*0.25 (كل بيانين) (0.25) 0.25	
02.5	0.25 0.25 0.25 0.25 0.25 0.25 0.25 0.5 0.25 0.5	

التمرين الثاني:

الجزء الأول:

1- تحديد المستوى البنائي لجزئية الهيموغلوبين: من السياق و الشكل (أ) من التي تمثل البنية الفراغية للهيموغلوبين يتبين أنه يتكون من أربع سلاسل (أربع تحت وحدات)، سلسلتين α و سلسلتين β و كل سلسلة تتكون من عدة بنيات ثانوية حلزونية و ورقة مطوية كما تحتوي كل تحت وحدة على مجموعة هيم لثبيت الحديد لهذا فالبنية الفراغية للهيموغلوبين رابعة وظيفية.

2- توضيح كيف يتمكن الهيموغلوبين من أداء وظيفته:

-تتكون كل من البنية R و البنية T من سلسلتين α و سلسلتين β ترتبط فيما بينها عن طريق تجاذب الجذور الكارهة للماء -تسمح البنية R بتثبيت ال O2 و تكون تحت الوحدات متباعدة -تسمح البنية T بتحرير ال O2 و تكون تحت الوحدات متقاربة فيما بينها بفضل ظهور روابط جديدة تسمح بتقارب التحت وحدات.

ومنه: بنية الهيموغلوبين تتغير لكي يتمكن من أداء وظيفته.

الجزء الثاني:

1- تعليل كيف تسمح بنية الهيموغلوبين له بأداء وظيفته و تبيان خطورة انخفاض pH الدم على سلامة العضوية:

-استغلال الشكل (أ) الذي يمثل مخططا تفسيرا لآلية تغير PH بلازما الدم الصادر من الرئتين و الوارد الى الخلايا يتم على مستوى الرئتين تثبيت O2 على البنية R و يكون pH الدم الصادر يساوي 7.4 عند وصوله الى الخلايا ينخفض pH الدم الى 7.3 و تتغير البنية من R الى T.

تستعمل الخلية (O2 التنفس) محررة غاز CO2 الذي يتفاعل مع الماء H2O منتجا HCO3- و بروتونات H+ و هو ما يؤدي الى خفض pH من 7.4 الى 7.3.

و منه: انخفاض pH الدم يسبب تغير بنية الهيموغلوبين من R الى T

استغلال الشكل (ب) فيمثل بنية فراغية لجزء وظيفي لكل من جزئية الهيموغلوبين R و T مأخوذة ببرنامج راستوب:

-البنية R: يكون جذر Asp94 متأينا (يحمل شحنة سالبة) و بعيد بمسافة 8Å عن جذر His146 الذي يكون غير متأين وذلك عند pH=7.4.

-البنية T: يتقارب جذر Asp94 نحو جذر His146 حيث تصبح المسافة بينهما 2Å و ذلك لتأين جذر His146 عند Ph=7.3

ومنه فإن الخاصية الحمقلية لحمض أميني قاعدي (His) سمحت له باكتساب بروتون H+ و التأين لينتج عن هذا تقارب لحمضيين أميين مهمين لتشكيل رابطة هيدروجينية.

إن: ان تغير pH الدم من 7.4 الى 7.3 نتيجة تفاعل CO2 مع الماء و تحرير بروتون H+ يتسبب في تغير بنية الهيموغلوبين من R الى T و يرجع ذلك لنشأة رابطة شاردية بين الاسبارتيك 94 و الهستيدين 146.

-ان انخفاض PH الدم يسبب مشكلا لسلامة العضوية و ذلك يرجع لأن الهيموغلوبين سيأخذ البنية T التي تتميز بعدم قدرتها على تثبيت O2 و عدم تغيرها الى البنية R وهذا ما يتسبب في عدم تثبيت O2 ومنه عدم امداد الخلايا به ما قد يؤدي الى الاختناق.

2- شرح العلاقة بين بنية و وظيفة البروتين ومدى تأثيرها بعوامل الوسط:

-تحدد البنية الفراغية للبروتين انطلاقا من عدد، نوع و ترتيب الأحماض الأمينية الداخلة في تركيبه وهو ما يسمح بنشأة روابط كيميائية (كبريتية - شاردية - هيدروجينية - تجاذب الجذور الكارهة للماء) في أماكن دقيقة و محددة بين أحماض امينية و ذلك حسب الرسالة الوراثية.

-تسمح البنية الفراغية للبروتين باكسابه تخصصا وظيفيا عاليا.

-تتأثر البنية الفراغية للبروتين بعوامل الوسط مثل درجة الحرارة و الحموضة و هو ما قد يسبب كسر للروابط التي يحافظ بها البروتين على ثبات بنيته و استقرارها ما يفقده البنية الفراغية و بالتالي التخصص الوظيفي أو قد تسمح عوامل الوسط

أيضا (درجة الحموضة) بنشأة روابط شارديية تسمح بتغير بنية البروتين لتمكينه من أداء وظيفته (حالة الهيموغلوبين و تغير بنيته من R إلى T).

التمرين الثالث:

الجزء الأول:

باستغلال الوثيقة -1- اقترح فرضية

الوثيقة -1- أ- هي وثيقة اعلامية

تظهر الوثيقة صورة مجهرية لفيروسات CVB4 ، الفيروسات هي عبارة عن جسيمات مجهرية معدية ليست كائنات حية لكنها تملك مادة وراثية ، تتميز بسرعة انتشارها ، فهي تتطفل على خلايا الكائنات الحية لتتكاثر Cellule hôte لا يمكن ان تتكاثر الا عن طريق دخول خلية مستهدفة لإستخدام عضياتها لتشكيل نسخ لها لا تستطيع ان تنتج نسخا لها لعدم توفر العضيات اللازمة لذلك = مكتسبات التلميذ في القسم من الوثيقة -1- ب - =

التي تمثل تغيرات كتلة الخلايا β لجزر لانجرهانس مع مرور الزمن عند مجموعة من الأطفال يتطور عندها الداء السكري مبكرا جدا، حيث نلاحظ :

قبل الإصابة بفيروس CVB4: تكون كتلة الخلايا β لجزر لانجرهانس اعظمية تقدر ب 100% .

بعد الإصابة بفيروس CVB4 : تناقص تدريجي في كتلة الخلايا β لجزر لانجرهانس دون ظهور اعراض الداء السكري عند الطفل و يدوم ذلك لبضع لسنوات . عند وصول تناقص كتلة الخلايا β لجزر لانجرهانس الى 20% بعد سنوات من الإصابة تظهر الاعراض السريرية للداء السكري دليل على ان الطفل مصابين بالداء السكري من DT1 .

منه:

- يملك مرضى الداء السكري من النمط DT1 عدد قليل جدا من خلايا β لجزر لانجرهانس و بالتالي افراز كمية قليلة جدا من الأنسولين.

- يتسبب دخول فيروس CVB4 للعضوية في تناقص عدد الخلايا β لجزر لانجرهانس عند المصابين بداء السكري DT1 وهذا يستغرق سنوات .
الفرضية: =

يما ان الفيروسات تحتاج الى خلايا مضيفة = مستهدفة لتتكاثر و ان دخول فيروس CVB4 للعضوية يتسبب في تناقص الخلايا β المنتجة للأنسولين فتكون الفرضية :
يستهدف فيروس ال CVB4 الخلايا β لجزر لانجرهانس ليتكاثر ويؤدي الى تخریبها و هدمها .

الجزء الثاني:

1- مناقشة مدى صحة الفرضية المقترحة سابقا:

لتحديد مصدر الداء السكري DT1 و اختبار الفرضية السابقة لدينا :

- جزيئات GAD65 انزيمات غشائية خاصة او مميزة للخلايا β لانجرهانس فهي بروتينات ذاتية
- جزيئات P2C ببتيدات مستضدية خاصة بالفيروس CVB4 .

من الوثيقة -2- أ-:

التي تمثل صورة مجهرية لمقطع في جزر لانجرهانس لشخص مصاب بداء سكري DT1 حيث يظهر المقطع ان الخلايا LTC المناعية تحيط بالخلايا β لانجرهانس مما يؤدي الى هدمها و تناقص عددها دليل على مهاجمة الخلايا LTC للخلايا β لانجرهانس (اعتبرها من اللاذات = خلية مصابة)
منه: تستهدف الخلايا للمفاوية LTC الخلايا β لانجرهانس انها الإستجابة المناعية الخلوية.

من الوثيقة -2- ب -

الوثيقة -2- ب- التي تبين نتائج تطبيق اختبار Ouchterlony بتقنية الإنتشار المناعي .

-تحتوي الحفرة المركزية على مصطل طفل أصيب بفيروس كوكساي أي ان هذا المصل يحتوي على اجسام مضادة ضد P2C .

- نلاحظ تشكيل قوس ترسيب بين الحفرة 1 و 3 و هذا ما يدل على تشكل المعقدات المناعية بسبب ارتباط الأجسام المضادة ضد P2C بالببتيد P2C الفيروسي الخاص به نتيجة التكامل البنيوي بينهما .

كما نلاحظ تشكل قوس ترسيب بين الحفرة 1 و 2 و هذا ما يدل على تشكل معقدات مناعية لإرتباط الأجسام المضادة ضد P2C بالجزيئات GAD65 المميزة لخلايا β لانجرهانس و هذا ما يفسر وجود تكامل بنيوي بينهما أيضا.

منه: ترتبط الأجسام المضادة النوعية ضد P2C الفيروسي مع المحدد الفيروسي الذي حرض على انتاجها و مع جزيئات GAD65 الذاتية .

الجزء الثالث:

مصدر الداء السكري ناتج عن خلل في الجهاز المناعي لانه يهاجم خلايا الذات و يخضع لعوامل داخلية و خارجية.

عامل داخلي هو وراثي حيث الأفراد الذين يملكون الأليل HLAIIIDR3 و الأليل HLAIIIDR4 هم الأكثر عرضة للإصابة بالداء السكري من النمط DT1 فعند عرض الببتيدات الذاتية لـ GAD65 على الخلايا العارضة تتعرف عليه الخلايا المناعية على انه جزيئات غريبة و هذا لوجود تشابه جزيئي مع الببتيد المستضدي P2C فتولد بذلك استجابة مناعية ضد خلايا الذات .

عامل خارجي مسؤول عنه العدوى الفيروسية التي تحرض الإستجابة المناعية ضدها.

مصدر الداء السكري هو متعدد العوامل multifactoriel

01.25

01.25