

المستوى: 3

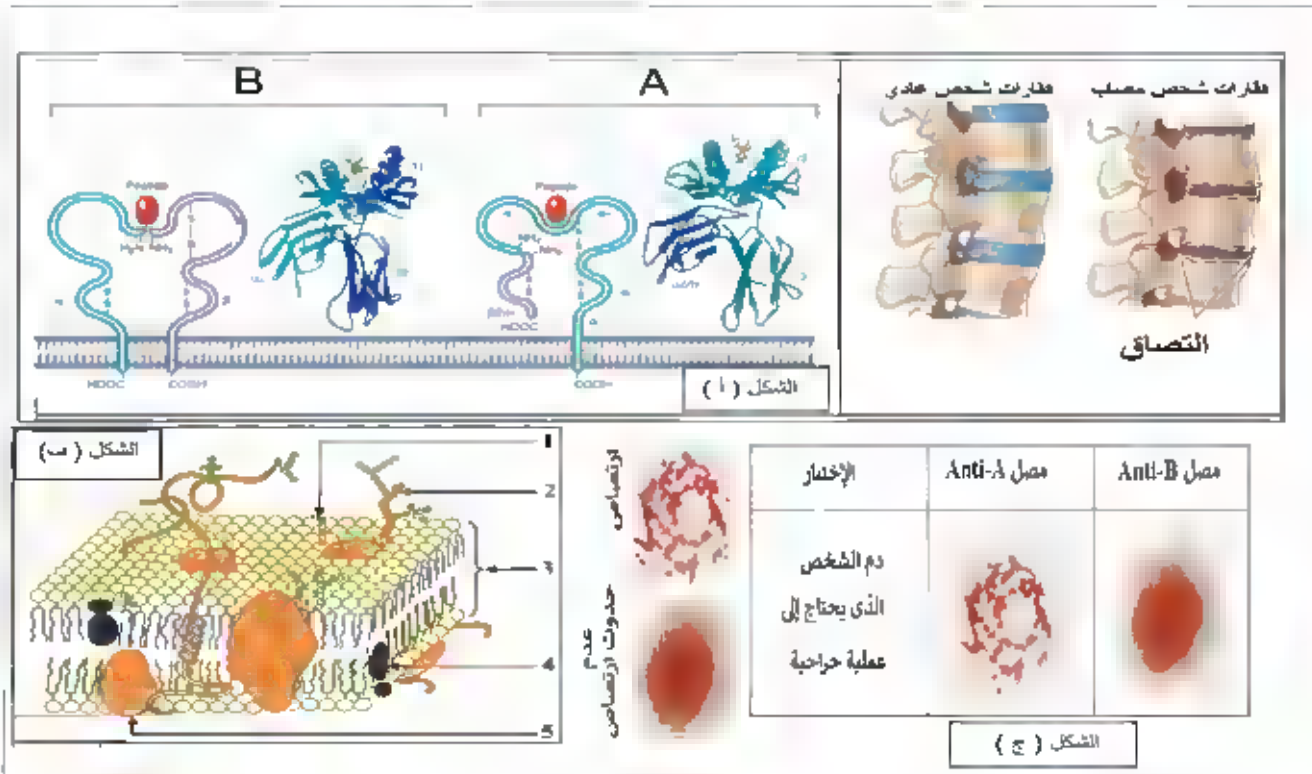
## اختبار الفصل الثاني في العلوم الطبيعية

### التمرين الأول :

تعتبر أمراض المناعة الذاتية من الأمراض المزمنة و تنتج عن مهاجمة الجهاز المناعي لخلايا العضوية و تحطيمها .

نقوم بدراسة أحد أنواع هذه الامراض المزمنة التي تعبر عن اختلال وظيفي على مستوى العمود الفقري المتمثل في إلتهاب الفقرات اللاصقة ( Spondylarthritis ) , و لمعرفة أحد الأسباب الأساسية المؤدية إلى هذا النوع من الأمراض نستعرض الدراسة التالية :

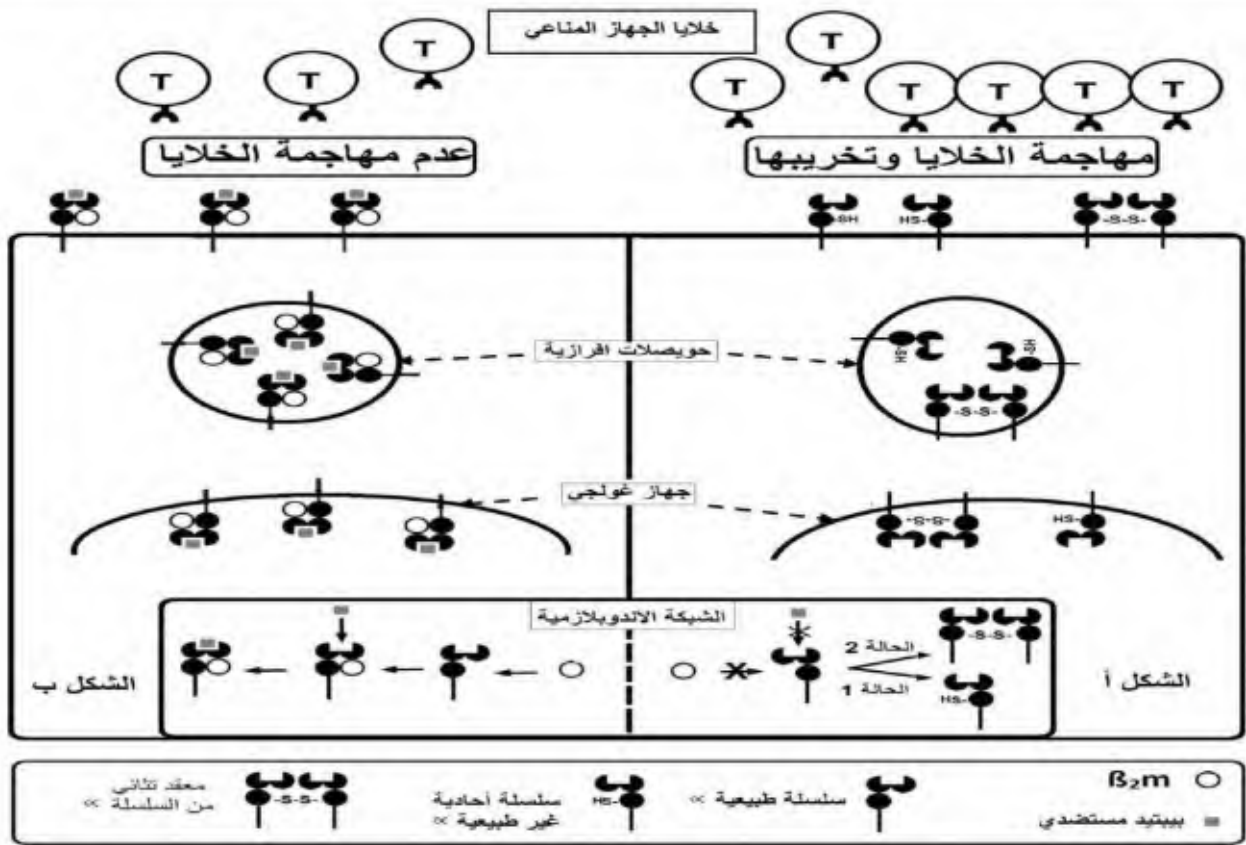
I. تمثل الوثيقة (1) أحد الجزيئات الأساسية الموجودة في أغشية أنواع معينة من خلايا العضوية موضحة في الشكل ( أ ) بالإضافة إلى رسم تخطيطي لحالة العمود الفقري عند شخص سليم و اخر مصاب مع رسم تخطيطي :



1. قارن بين الحزيتين A و B مقترحا فرضية توضح سبب التهاب الفقرات اللاصق بالاعتماد على الوثيقة أ و الرسومات التي توضح حالة الفقرات العادية و المصابة .

2. قبل اجراء عملية جراحية لشخص ( س ) مصاب بالالتهاب الفقرات اللاصق طلب منه تحليل الزمرة الدموية المنتاج موضحة في شكل (ج) من الوثيقة 01 استخرج زمرة مع تحليل كيفية تشكل المؤشر الصمغ لهذه الزمرة .

II. بعد إجراء العديد من الأبحاث , قام العلماء بتحديد أسباب عديدة لهذا المرض من بينها الذي يمس أحد الحزيتات العشائية . يمثل الشكل ( أ ) للوثيقة 02 حالة حلية مأخوذة من عمود فقري لشخص يعاني من التهاب حاد للفقرات اللاصق ( Spondylarthritis ) و الحامل لللاليل HLA-B27 بينما الشكل (ب) يوضح الحالة العادية لشخص سليم .



الوثيقة (2):

1. من خلال مقارنة شكلي الوثيقة 02 وضح سبب مرض التهاب الفقرات اللاصق الحاد مصادقا على الفرضية الصحية
2. بعد دراستك لهذا المرض اقترح علاج عقلائي للتخفيف من تآكل الفقرات الحاد

### التمرين الثاني :

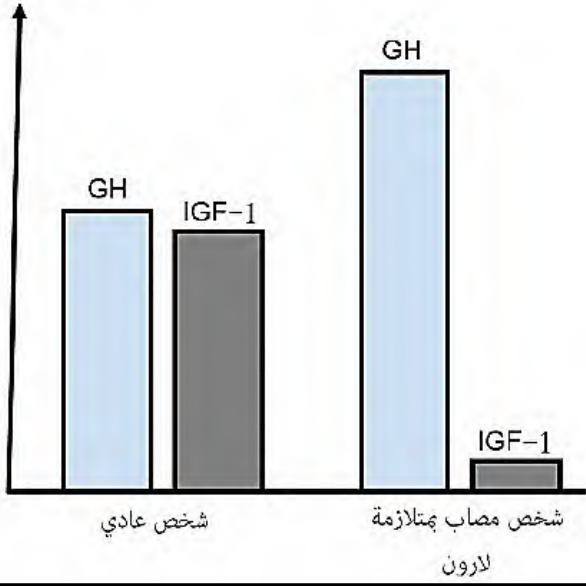
يلاحظ في كثير من الاختلالات العضوية حدوث تغيرات تمسّ البنية الفراغية لبروتينات محددة، ورغم أثرها السلبي إلا أن لها في بعض الحالات آثارا حميدة كالوقاية من السرطان، لذا أصبحت محل دراسة لاكتشاف علاجات جديدة لهذا الداء.

### الجزء الأول :

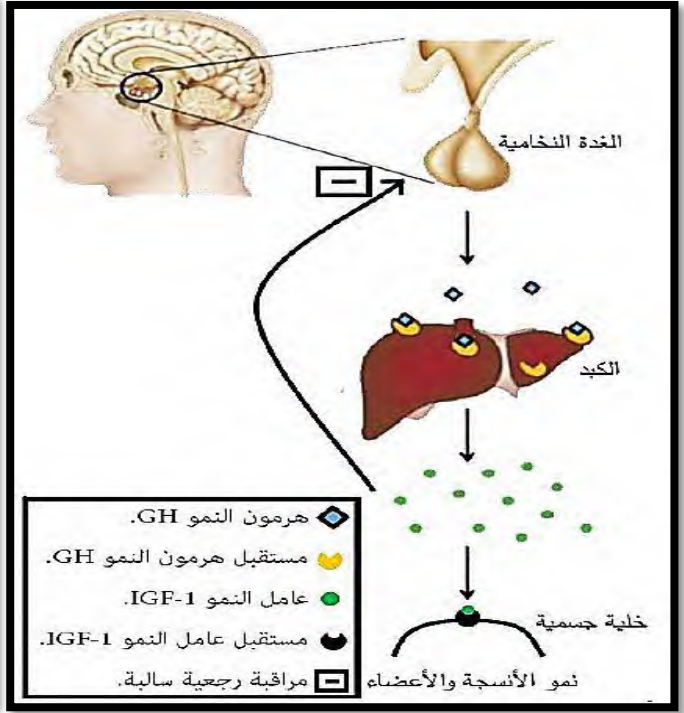
متلازمة لارون (Syndrom de Laron) هي مرض وراثي نادر، من مظاهره نقص نمو الأطراف والقامة القصيرة والوهن البدني ونادرا ما يُصابون بالسرطان، نفهم هذه المتلازمة نقترح عليك دراسة نتائجها ممثلة في الوثيقة - 1 - حيث:

- الشكل (أ) يوضّح مخططا لألية تأثير هرمون النمو (GH) عمى العضوية في الحالة الطبيعية.
- الشكل (ب) يظهر مقارنة بين تحاليل كيميائية (GH) و (IGF-1) لمصل شخص عادي وآخر مصاب بمتلازمة لارون

تركيز الهرمونات في  
بلازما الدم (و.ت)



الشكل - ب -



الشكل - أ -

### الوثيقة 01

- اقترح فرضية تفسّر بها سبب ظهور متلازمة لارون باستغلال شكلي الوثيقة 01 .

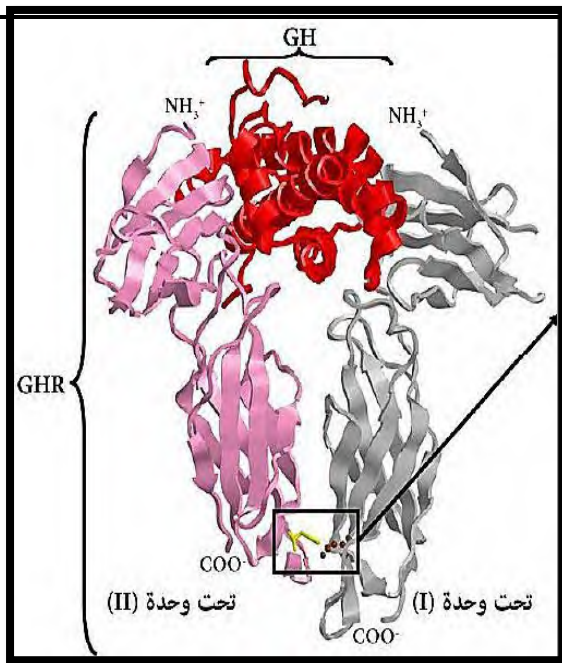
#### الجزء الثاني:

للمصادقة على صحة الفرضية المقترحة وتحديد العلاقة بين هذه المتلازمة والسرطان، نعرض عميك الوثائق التالية:

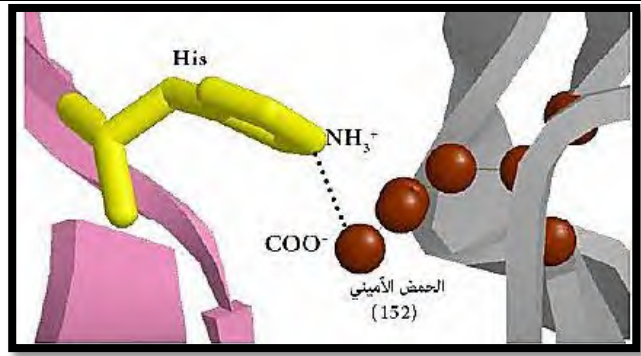
نجري دراسة للبنية الفراغية للمعدد هرمون النمو (GH) ومستقبله الغشائي في الخلايا الكبدية (GHR) عن طريق برنامج المحاكاة **Rastop** حيث تم تمثيل هرمون النمو (GH) بلون داكن، أما تحت وحدتي مستقبله (GHR) فيما ممثلتان بلون فاتح (انظر الشكل (أ) من الوثيقة 02 من جهة أخرى يظهر الشكل (ب) تكبير لمنطقة تقارب تحت وحدتي المستقبل (GHR) بنموذج الكره والعود. في حين الشكل (ج) يظهر جزءا من جدول الشفرة الوراثية إضافة لتتابع نكليوتيدات جزء من السلسلة غير المستنسخة الموافق للأحماض الأمينية 151 - 152 للأليلين :

- (GHRI) المسؤول عن تركيب تحت الوحدة (I) للمستقبل (GHR) عند شخص سليم.

- (GHRI') المسؤول عن تركيب تحت الوحدة (I) للمستقبل (GHR) عند شخص مصاب بالمتلازمة لارون .



الشكل - أ -



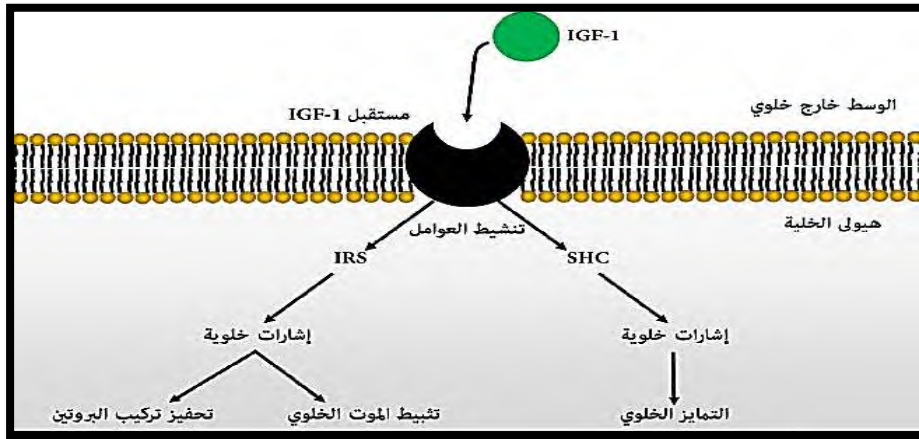
الشكل - ب -

GHR<sub>1</sub> : GCA GAT ATC CAA GTG AGA  
 GHR<sub>1</sub>' : GCA CAT ATC CAA GTG AGA  
 151 152 153 154 155 156

CAU	CAA	GUG	AUC	AGA	GCA	GAU
His	Gln	Val	Ile	Arg	Ala	Asp

الشكل - ج -

- كما تظهر الوثيقة 03 الآلية الجزيئية على المستوى الخلوي لتأثير عامل النمو (IGF-1) :



1. تأكد من صحة الفرضية المقترحة، مبرزا سبب الإصابة بمتلازمة لارون باستغلاك للوثيقة 02 .
2. قدم حلولا مبنية على اساس علمية لعلاج مرض السرطان وذلك استنادا الى ما توصلت اليه في هذه الدراسة .

### الجزء الثالث:

أرسم مخططا يوضح العلاقة بين بنية البروتين ، ظهور الاختلالات الوظيفية والوقاية من مرض السرطان عند الأشخاص المصابين بمتلازمة لارون.

## الإجابة النموذجية

### التمرين الأول :

الجزء الأول :

1- المقارنة بين جزئتين  $A = HLA I$  و  $B = HLA II$  الجدول الآتي يوضح ذلك :

HLAII	HLAI	أوجه المقارنة
يتكون من سلسلتين ببتيديين : سلسلة $\alpha$ + سلسلة $\beta$ وتجهيز لتوضع الببتيد المستضدي	يتكون من ببتيدتين سلسلتين : سلسلة $\alpha$ + سلسلة $\beta$ 2m وتجهيز لتوضع الببتيد المستضدي	نوع السلاسل الببتيدية
السلسلتين $\alpha$ و $\beta$ بمس الطول	$\alpha$ أكبر طولا من $\beta$ 2m	طول السلاسل الببتيدية
- موقع تثبيت الببتيد المستضدي موحد بين $\alpha$ و $\beta$ و هو متوج (لهما مسطح تثبت ببتيدات مختلفة الأحمال).	- موقع تثبيت الببتيد المستضدي موحد بين $\alpha$ و $\alpha$ 2 و $\alpha$ 1 و هو مقلق (لهما مسطح تثبت ببتيدات صغيرة مثل).	موقع الببتيد المستضدي
تتكون من $\alpha$ 1 + $\beta$ 1	تتكون من $\alpha$ 1 + $\alpha$ 2	المنطقة المتغيرة
$\beta$ 2 + $\alpha$ 2	$\beta$ 2m + $\alpha$ 3	المنطقة الثابتة
كلا السلسلتين الببتيديين $\alpha$ و $\beta$ تمتزجان الغشاء الهيرلي	السلسلة $\alpha$ 3 فقط تمتزج الغشاء الهيرلي السلسلة $\beta$ 2m تمتزج على سطح الغشاء	الخلايا المعذبة
يتواجد على سطح بعض الخلايا المساعدة (اللمفاويات و اللعناويات E.B و الخلايا الفارسة)	على سطح جميع الخلايا ذات واة	

الفرضية المقترحة : مادام الا HLA1 المميز للخلايا الخواة اذن

سبب مرض التهاب الفقرات اللاصق الحاد هو اختلال بنيوي و وظيفي لجزيئات HLA حيث أصبحت هذه الجزيئات تمثل اللادات و بالتالي يتم مهاجمتها من طرف الجهاز المناعي .

2- الزمرة الدموية لهذا الشخص: A التعليل

عند إضافة المصل ضد B عدم حدوث التراص أي ان هذه أغشية كريات الدم الحمراء لهذه الزمرة لا تحتوي على المستضد B

عند إضافة المصل ضد A نلاحظ حدوث ترavas أي ان أغشية كريات الدم الحمراء لهذه الزمرة تحتوي على المستضد A و الذي يميز الزمرة A

كيفية تشكل المؤشر A:

يتم تشكل المؤشر A بتدخل مورنتين و التي تشفر كل منها انزيم بحيث :

المورثة H المحمولة على الصبغي 19 و التي تشفر انزيم H و الذي يربط الجزيئة الطلائعية h بالفيكوز مشكلا الجزيئة H

المورثة I و الذي يشرف الاليل IA على تركيب انزيم E.A الذي يربط الجزيئة H بالوحدة السكرية N استئيل غلاكتوزامين ليتشكل المؤشر A

يتثبت هذا المؤشر على الغشاء الهيرولي الخلوي لكريات الدم الحمراء حسب ما توضحه الوثيقة (ب)

الجزء الثاني :

توضح الوثيقة 02 كيفية تشكل الجزيئة HLA-B27 التابعة لـ HLA1 عند شخص سليمو شخص مصاب بالتهاب الفقرات اللاصق الحاد ( SPONDYLARTHRITE ) بحيث :

عند شخص سليم :

يتم تركيب السلسلة الفا  $\alpha$  الطبيعية ثم السلسلة B2m حيث على مستوى جهاز كولجي يتشكل المعقد

HLA-B27 مقرون مع البيبتيد الذات يتم نقلها عبر الحويصلات الافرازية لترتبط بالغشاء الخلايا للعمود الفقري و التي تحظى بالتسامح المناعي بينها و بين الخلايا المناعية الذاتية عند الشخص المصاب :

تتشكل السلسلة الفا  $\alpha$  غير طبيعية لـ HLA-B27 التابعة لـ HLA1 حيث نلاحظ :

ظهور وظيفة SH حرة و التي تدل على استبدال احد الاحماض الامينية الاصلية بالحمض اميني السيستين Cys موقع الحمض الاميني و الذي يفسر بطفرة وراثية مست الاليل b27 للمورثة B

أدى هذا الاختلال إلى تشكل روابط تكافؤية على شكل جسور ثنائية كبريت على مستوى جزيئين الفا الغير الطبيعية و عدم ارتباط الجزيئة B2m بالسلسلة حيث أصبحت تمثل هذه الجزيئة اللاذات وتثير استجابة مناعية ذاتية مؤدية إلى تخريبها المصادقة على الفرضية :

إن التغيير في نوع الحمض الاميني في السلسلة الفا ناتج عن طفرة وراثية على مستوى الاليل الطافر B 27 أدى إلى اختلال بنيوي و بالتالي وظيفي و أصبحت تشكل هذه الجزيئات اللاذات مما أدى إلى مهاجمتها من طرف خلايا العضوية المناعية و يؤدي ذلك إلى تآكل خلايا فقرات العمود الفقري و تلاصق مما يؤدي إلى الالتهاب الحاد و هذا ما يؤكد الفرضية المقترحة اقتراح علاج :

تناول أدوية تعيق الخلايا المناعية على التعرف على الخلايا الخلايا التي تحمل جزيئات HLA-B27 الطافرة ما يسمى بـ Antideprisseure

## حل التمرين الثالث :- استدلال علمي ضمن مسعى علمي - { 08 نقاط } :

الجزء الأول :

1 - اقتراح فرضيتين لتفسير سبب مرض أيمن أو متلازمة بروتون :

تظهر الوثيقة 1 - أ نتائج التحاليل الطبية أجريت لأيمن :

تبين الوثيقة أن حقن أيمن بمستضدات الأنتوكسين الكزازي ، الأنتوكسين الدفتيري و الحصبة لم يواد له استجابة مناعية حيث نلاحظ غياب تام أو كلي للأجسام المضادة ضد هذه المستضدات .

و منه : الجهاز المناعي لأيمن عاجز على تركيب الأجسام المضادة ضد المستضدات .

كما يظهر الجزء الأول من الوثيقة 1 - ب نتائج الهجرة الكهربائية لمصل ثلاث أطفال، حيث نلاحظ :

الطفل a : مصاب بالالتهاب البكتيري ، كمية الغلوبولينات ( الأجسام المضادة ) من النوع  $\gamma$  مرتفعة هذا يدل على أن البكتيريا ولدت استجابة مناعية في عضوية الطفل بالمقارنة مع كميتها عند الطفل b غير

مصاب بالالتهاب البكتيري ، التي تكون كميتها قليلة لغياب المستضد الذي يحرض الاستجابة المناعية أما عن أيمن أي الطفل c مصاب بالالتهاب البكتيري فتظهر الغلوبولينات المناعية  $\gamma$  منعدمة تماما عنده .

و منه تؤكد الوثيقة 1 - ب النتائج الميئة في الوثيقة 1 - أ الأ و هي أن الجهاز المناعي لأيمن عاجز على تركيب الأجسام المضادة من النوع الغلوبولينات المناعية  $\gamma$  ضد المستضدات .

كما يظهر الجزء الثاني من الوثيقة 1 - ب الخلايا LB الناضجة في الأعضاء المحيطية و التي تتميز باحتواء غشائها على أجسام مضادة غشائية BCR حيث في وجود المستضد تتمايز إلى خلايا LBp

المنتجة للأجسام المضادة تفرز في المصل .

### من الوثيقة 1 :

في الظروف الطبيعية تتواجد الخلايا LB الناضجة في الأعضاء المحيطة ، و اتردخول مستضدات الى العضوية فإن هذه الأخيرة تحرض الخلايا للمقاوية LB لتتمايز الى خلايا منتجة للأجسام المضادة . و عليه تكون الفرضيات المقترحة كالتالي :

– غياب الخلايا LB الناضجة في الأعضاء المحيطة أو عجز الجهاز المناعي على تركيب خلايا LB ناضجة .

– لا تتمايز الخلايا LB الى خلايا LBp المنتجة للأجسام المضادة ( لا يحتوي على خلايا منفذة ) .

– خلل في نقي العظام يمنع تركيب الخلايا المناعية عند أيمن .

### الجزء الثاني :

1 - شرح سبب متلازمة بروتون التي يعاني منها أيمن مع التأكد من صحة إحدى الفرضيات :  
تظهر الوثيقة 2 - أ :

نتائج قياس نسبة للمقاويات عند أيمن و عند أطفال غير مصابين بمتلازمة بروتون :  
نلاحظ أن عدد للمقاويات LB في الوسط في الحالة العادية أي عند الأطفال غير المصابين بمتلازمة بروتون تقدر بـ  $0.1 - 0.4 \cdot 10^7$  و لكن تركيزها في عضوية الطفل المريض (أيمن) قليلة جدا تقدر بأقل من  $0.1 \cdot 10^7$  ، بينما نسبة للمقاويات LT نسبتها متماثلة عند كل الأطفال ( المصابين و غير المصابين بمتلازمة بروتون ) .

كما نلاحظ أن كمية الأجسام المضادة عند أيمن تكون قليلة جدا حيث تقدر بحوالي  $0.17$  غ/ل أي تقريبا منعدمة ، بينما تتراوح عند الأطفال غير المصابين بين  $5.5 - 10$  غ/ل في نفس السن .

و منه :

الأطفال المصابون بمتلازمة بروتون لا يملكون الخلايا للمقاوية من النوع LB لكن يملكون الخلايا للمقاوية LT و عليه هذه النتائج تنفي الفرضية التي تنص على أن هناك خلل في نقي العظام ( العضو المركزي ) لأنه مقر نشأة الخلايا الثانية و البائية معا .

من الوثيقة 2 - ج :

تظهر أن الخلايا الانشائية لا تملك مؤشرات ال BCR فتتحول الى خلايا LB غير ناضجة و هذا بتركيب مؤشر غشائي غير كامل ، و منه تتحول الى خلية ناضجة بتدخل أنزيم تيروزين - كيناز XLA .

كما تظهر الوثيقة 2 ب : تتابع نيكليوتيديلجزء من مورثة XLA المسؤولة عن تركيب أنزيم تيروزين - كيناز و كذلك السلاسل البيبتيدية التي تدخل في تركيب الأنزيم عند الطفل العادي و عند أيمن .

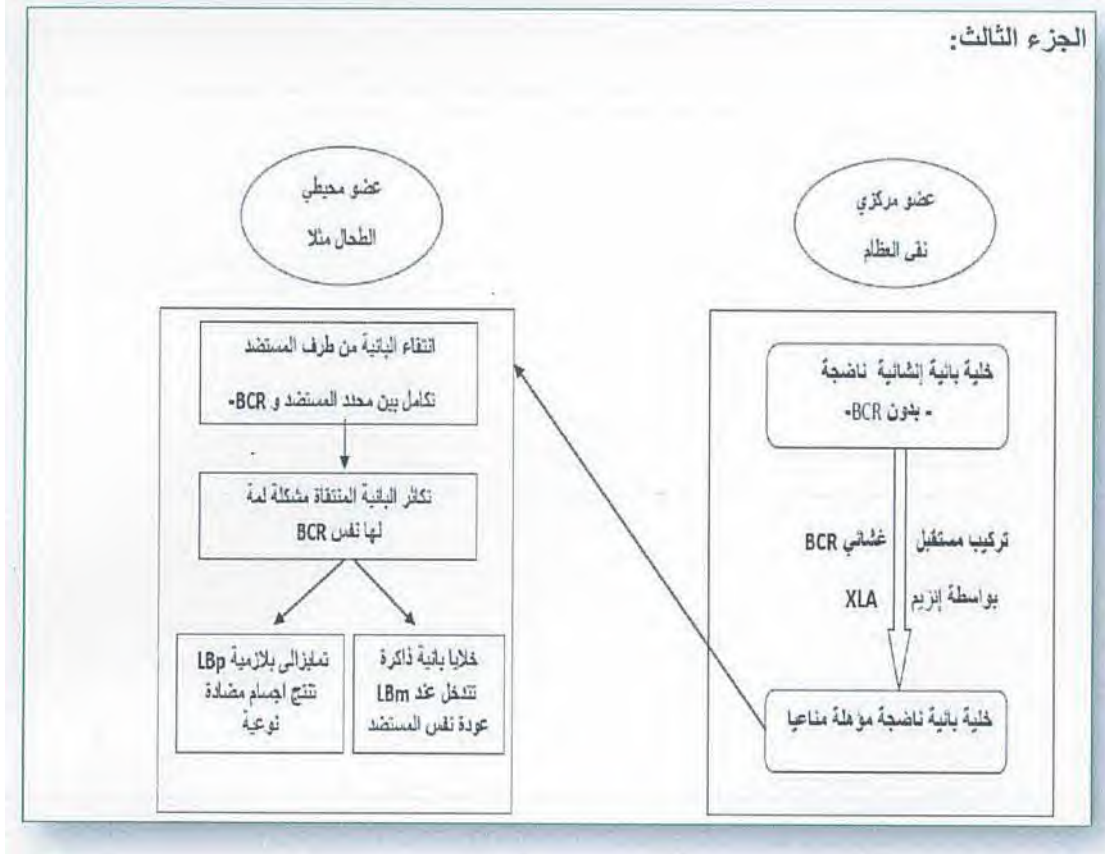
يظهر أن الأنزيم ال XLA العادي يحتوي على PH\_TH\_SH3\_SH2\_Kinase domain بينما XLA أيمن يحتوي فقط على PH\_TH و جزء صغير جدا من SH3 ، يعود هذا الى حدوث حذف نكليوتيدتين الأوى تقع في الرامزة 214 و الثانية تقع في الرامزة 215 و هما على التوالي T و G و هذا ما أدى الى تغير في تتابع الأحماض الأمينية من جهة و كذلك الحصول على رامزة توقف في الموقع 223 ، فننتج عنه بروتين غير فعال = غير وظيفي .

بذلك :

متلازمة بروتون ناتجة عن امتلاك الأطفال أنزيم XLA غير وظيفي يعود لخلل وراثي و هذا الأنزيم هو المسؤول عن نضج الخلايا LB و منه غياب الخلايا LB المزهلة مناعيا المسؤولة عن التصدي للمستضدات في الأعضاء المحيطة و هذا ما يؤكد الفرضية التي تنص على :

– غياب الخلايا LB الناضجة في الأعضاء المحيطة ، أو عجز الجهاز المناعي على تركيب خلايا LB ناضجة . و تنفي الفرضية التي تنص على أن عضوية أيمن لا تحتوي على الخلايا المنفذة (LBp) .

الجزء الثالث:



التمرين الثاني :

الجزء الأول:

أقترح فرضيةً حول سبب ظهور متلازمة لارون:

استغلال الشكل(أ) من الوثيقة (1):

0.25

0.25 - تفرز الغدة النخامية هرمون النمو (GH) الذي يتثبت على مستقبلاته الغشائية على سطح الخلايا الكبدية فيحفظها على انتاج عامل النمو (IGF-1)

0.25

0.25 - يتثبت (IGF-1) على مستقبلاته الغشائية الموجودة في الخلايا الجسمية مما يؤدي لنمو الأنسجة والأعضاء.

0.25

- ارتفاع كمية (IGF-1) يمارس مراقبة رجعية سالبة على الغدة النخامية مما يثبط إفرازها لهرمون النمو (GH).

2

استغلال الشكل(ب) من الوثيقة (1): يمثل اعمدة بيانية لتغيرات تركيز الهرمونات عند شخص سليم واخر مصاب بمتلازمة لارون حيث:

0.5

-عند الشخص العادي، نلاحظ أن تركيز كل من هرمون النمو (GH) وعامل النمو (IGF-1) في بلازما الدم متقارب ويقيم متوسطة. بينما عند الشخص المصاب بتركيز هرمون النمو (GH) يكون مرتفع في حين تركيز عامل النمو (IGF-1) في بلازما الدم منخفض جدا.

الاستنتاج:

0.25

يعني الشخص المصاب بمتلازمة لارون من عجز في إنتاج عامل النمو (IGF-1) رغم إفرازه الكبير لهرمون النمو (GH).

التركيب:

سبب ظهور متلازمة لارون هو طفرة في مورثة مستقبل هرمون النمو (GH) الموجود على أغشية الخلايا الكبدية ما يمنع تثبت هذا الهرمون عليه فلا يحفز الخلايا الكبدية على انتاج عامل النمو ومنه لا تنمو الأنسجة والأعضاء، كما ان غياب عامل النمو (IGF-1) يمنع حدوث مراقبة رجعية سالبة على الغدة النخامية مما يؤدي لزيادة افراز هرمون النمو (GH).

1

		<p>الجزء الثاني :</p> <p><u>التأكد من صحة الفرضية:</u></p> <p>استغلال الشكل (ا) من الوثيقة (2):</p> <p>- مستقبل هرمون النمو (GHR) بروتين ذو مستوى رابعي يتكون من تحت وحدتين ،لكل منها بنية ثالثية بهاعد من البنيات الثانوية بيتا ومناطق انعطاف.</p> <p>- يحتوي موقع تثبيت لهرمون النمو (GH) تشكله الاطراف الامينية لتحت وحدتي المستقبل.</p> <p>- هرمون النمو (GH) بروتين مكون من سلسلة بيبتيديّة واحدة تحوي عدد من البنيات الحلزونية و مناطق الانعطاف فهو ثالثي البنية .</p>
0.75		
2.75	0.5	<p>استغلال الشكل (ب) من الوثيقة (2):</p> <p>- جمع تحت وحدتي المستقبل (GHR) يتم بفضل وجود رابطة كيميائية شاردية بين المجموعة الامينية <math>N^+H_3</math> للحمض الاميني His من التحت وحدة (II) مع المجموعة الكربوكسيلية <math>COO^-</math> للحمض الاميني 152 من تحت الوحدة (I)</p>
	0.5	<p>استغلال الشكل (ج) من الوثيقة (2):</p> <p>- نلاحظ تطابق التتابع النكليوتيدي للجزء المعروف من الأليلين ( <math>GHR_1</math> ) و( <math>GHR'_1</math> ) ما عدى الثلاثية رقم 152 (GAT) ، حيث نجد النيكلوتيدة الأولى G عند الشخص المصاب بدل النيكلوتيدة G عند الشخص السليم ؛ ومن جدول الشفرة الوراثية أدى هذا الى تغير الرامزة GAU المشفرة للحمض الاميني Asp ، الى رامزة CAU المشفرة للحمض الاميني His</p>
	0.5	<p>الاستنتاج:</p> <p>لدى الشخص المصاب بمتلازمة لارون طفرة استبدال في مورثة مستقبل هرمون النمو (GHR) ائت الى تغير في الحمض الاميني Asp: 152 His</p>
		<p>توضيح سبب الإصابة بمتلازمة لارون:</p> <p>- يتكون مستقبل هرمون النمو (GHR) من تحت وحدتين تشارك في تجمعهما رابطة شاردية بين الHis من جهة التحت وحدة (II) مع ال Asp ترتيب(152) من جهة التحت وحدة (I) مما يسمح بتماسك البنية الفراغية الطبيعية للمستقبل ومنه إمكانية تثبيت هرمون النمو (GH) على هذا المستقبل ليؤدي عمله.</p> <p>- عند الشخص المصاب بمتلازمة لارون، يملك طفرة على مستوى المورثة المسؤولة عن التعبير عن التحت وحدة (I) تمثل في استبدال النيكلوتيدة الأولى من الثلاثية المشفرة للحمض الاميني رقم 152، ينجم عن هذه الطفرة استبدال الحمض الاميني Asp بـ His هو حمض أميني قاعدي، وبالتالي لا تنشأ رابطة شاردية، مما يؤدي الى عدم ارتباط تحت وحدتي مستقبل هرمون النمو (GHR) و عدم قدرته على تثبيت هرمون النمو (GH) فلا يتم تحفيز الخلايا الكبدية وبالتالي ينخفض تركيب عامل النمو (IGF-1) فنقل نسبته في الجسم ولا يتم هكذا تحفيز الخلايا الجسمية على التكاثر ومنه يقل النمو، وتظهر أعراض متلازمة لارون.</p> <p>أي صحة الفرضية المقترحة أننا والتي تنص على أن سبب ظهور متلازمة هو حدوث طفرة تمس مستقبل هرمون النمو (GHR) الموجود على أغشية الخلايا الكبدية، مما يمنع تثبيت هذا الهرمون عليه فلا يحفز الخلايا الكبدية على إنتاج عامل النمو ومنه لا يحدث نمو للأنسجة والأعضاء.</p>
		<p>تقديم حلول مبنية على أسس علمية لعلاج مرض السرطان:</p> <p>- أجسام مضادة ضد عامل النمو (IGF-1)</p> <p>- مادة كيميائية تثبط مستقبل عامل النمو (IGF-1).</p> <p>- مواد كيميائية تثبط العاملين SHC و IRS الخ.</p> <p>*تقبل كل المقترحات التي تتناول تثبيط آلية عمل (IGF-1) ، حيث يكفي تقديم مقترحين فقط</p>
0.75	0.25 0.25 0.25	

الجزء الثالث :

مُخَطَّطُ العلاقة بين بنية البروتين، ظهور الاختلالات الوظيفية والوقاية من مرض السرطان عند الأشخاص المصابين بمتلازمة لارون.

