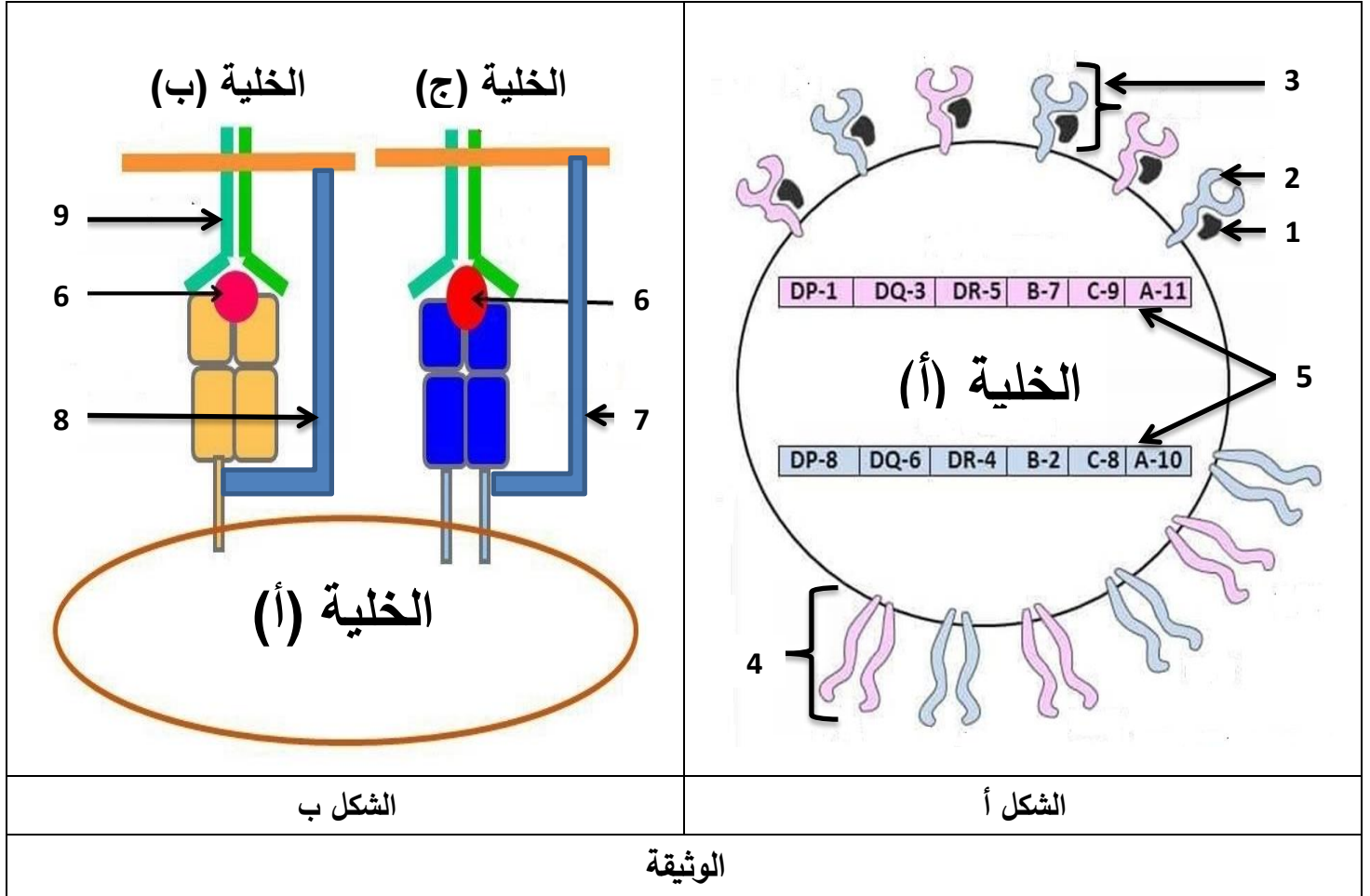




التمرين الأول: (05 نقاط)

يمكن للجهاز المناعي أن يميّز بين الذات و اللادات 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.

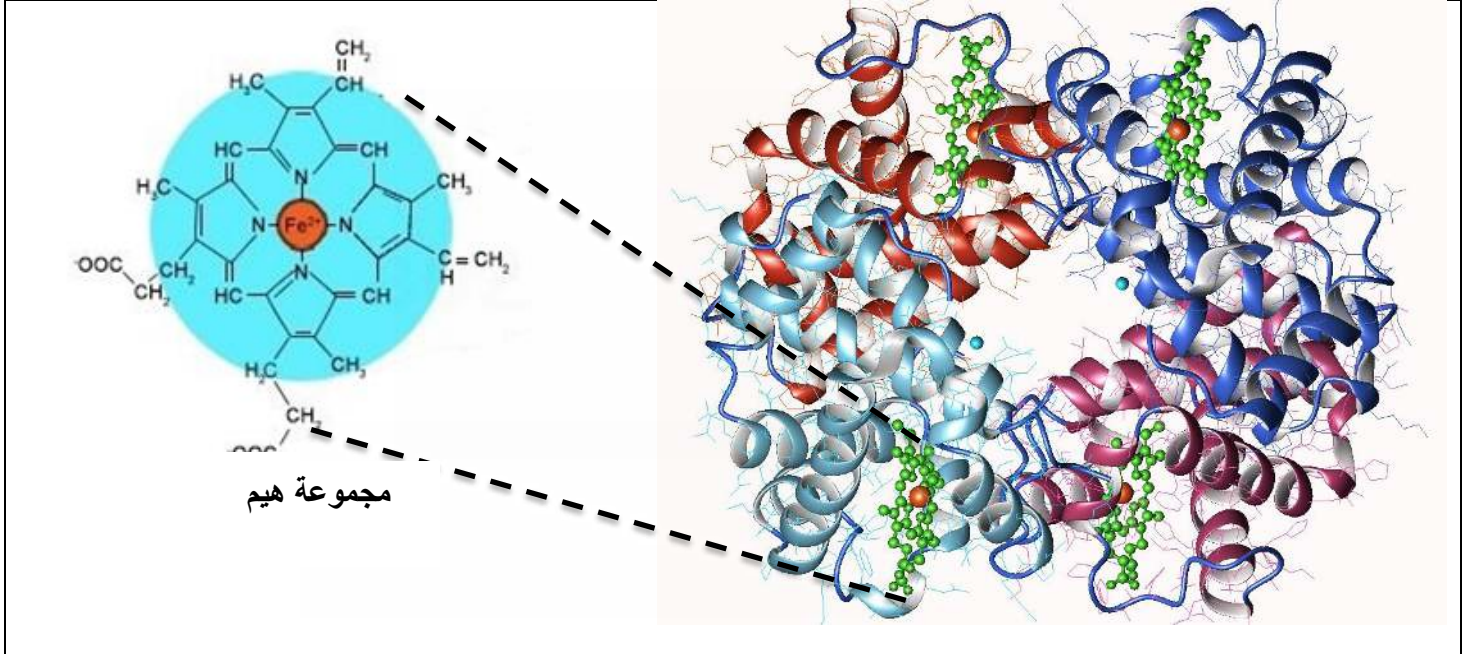
2- اكتب نصا علميا تبرز فيه كيف يحدّد العنصرين 3 و 4 الهوية البيولوجية للفرد من الوثيقة ومكتسباتك.

التمرين الثاني: (07 نقاط)

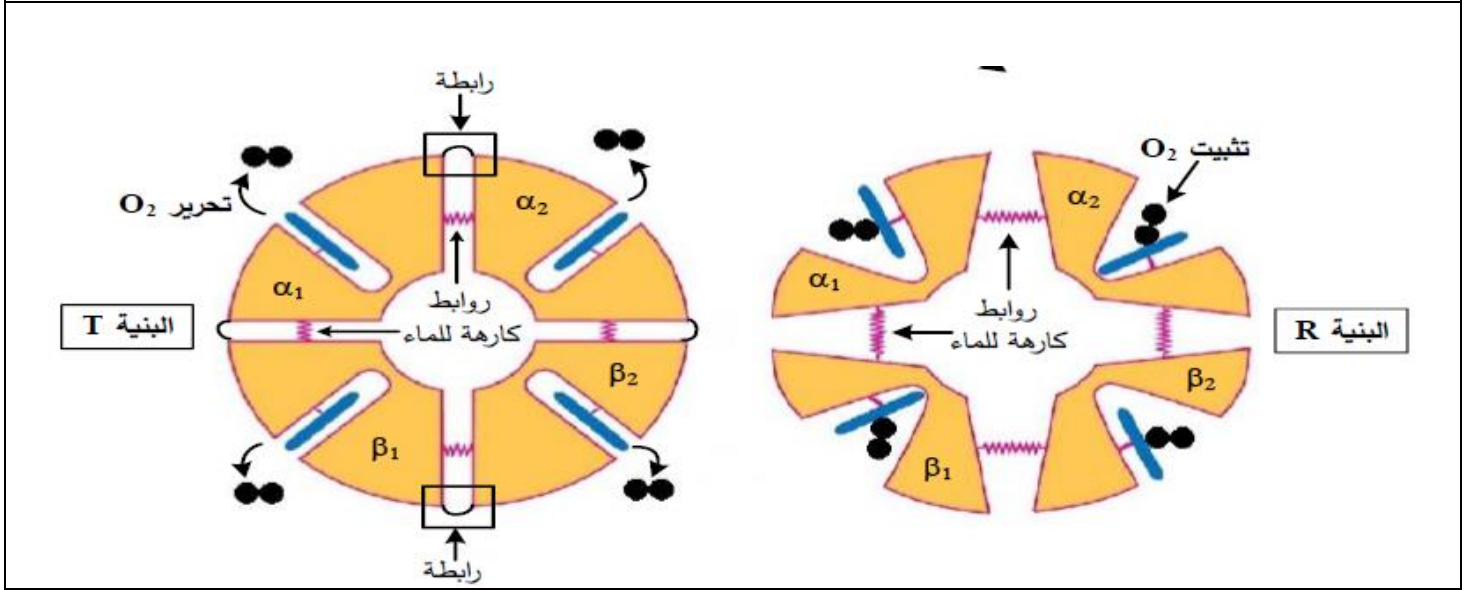
البروتينات جزيئات حيوية هامة تتعدد أدوارها في خلايا العضوية حسب تخصصاتها الوظيفية التي تتوقف على بنيتها الفراغية والدراسة التالية تبرز العلاقة بين البنية و الوظيفة.

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

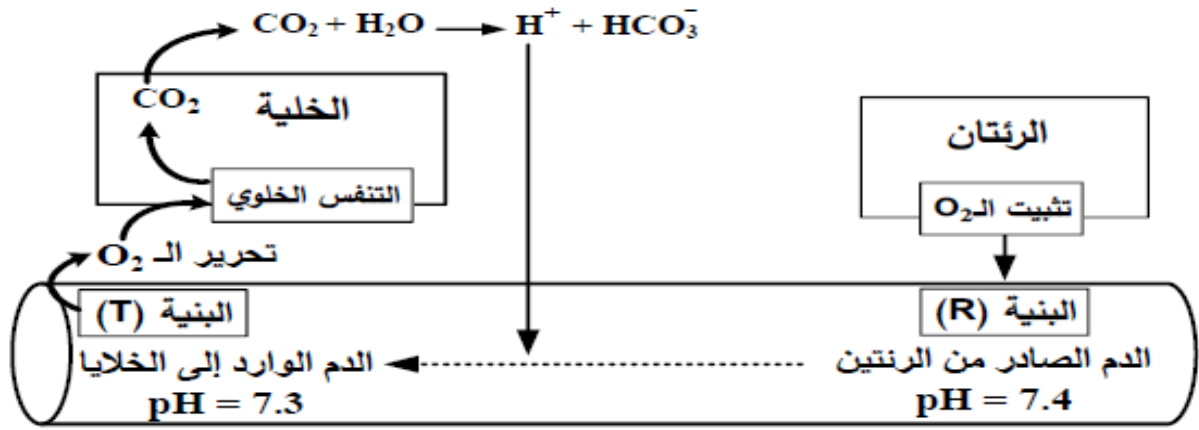
الوثيقة 01

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

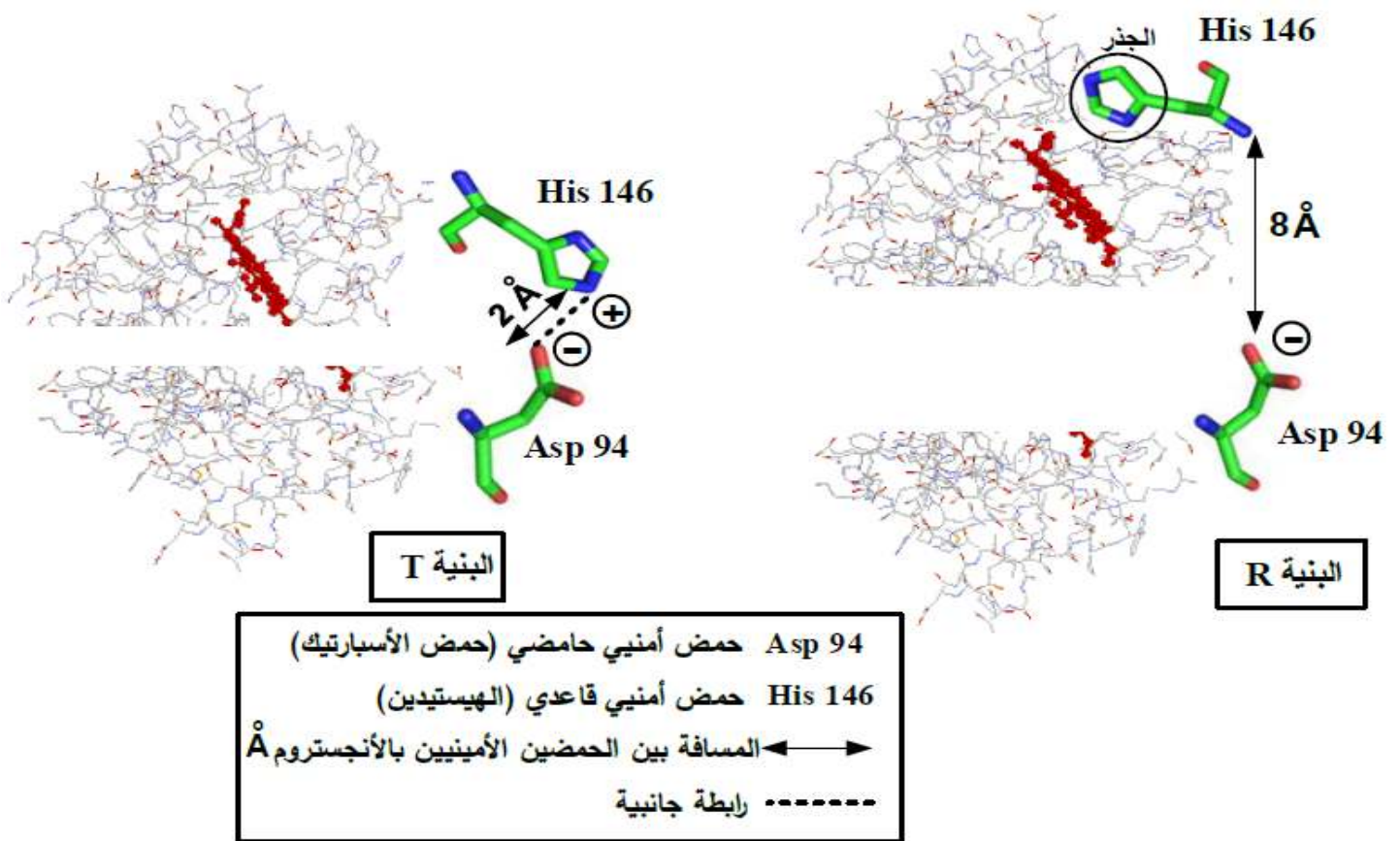
2- وضح كيف يتمكن الهيموغلوبين من أداء وظيفته.

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)

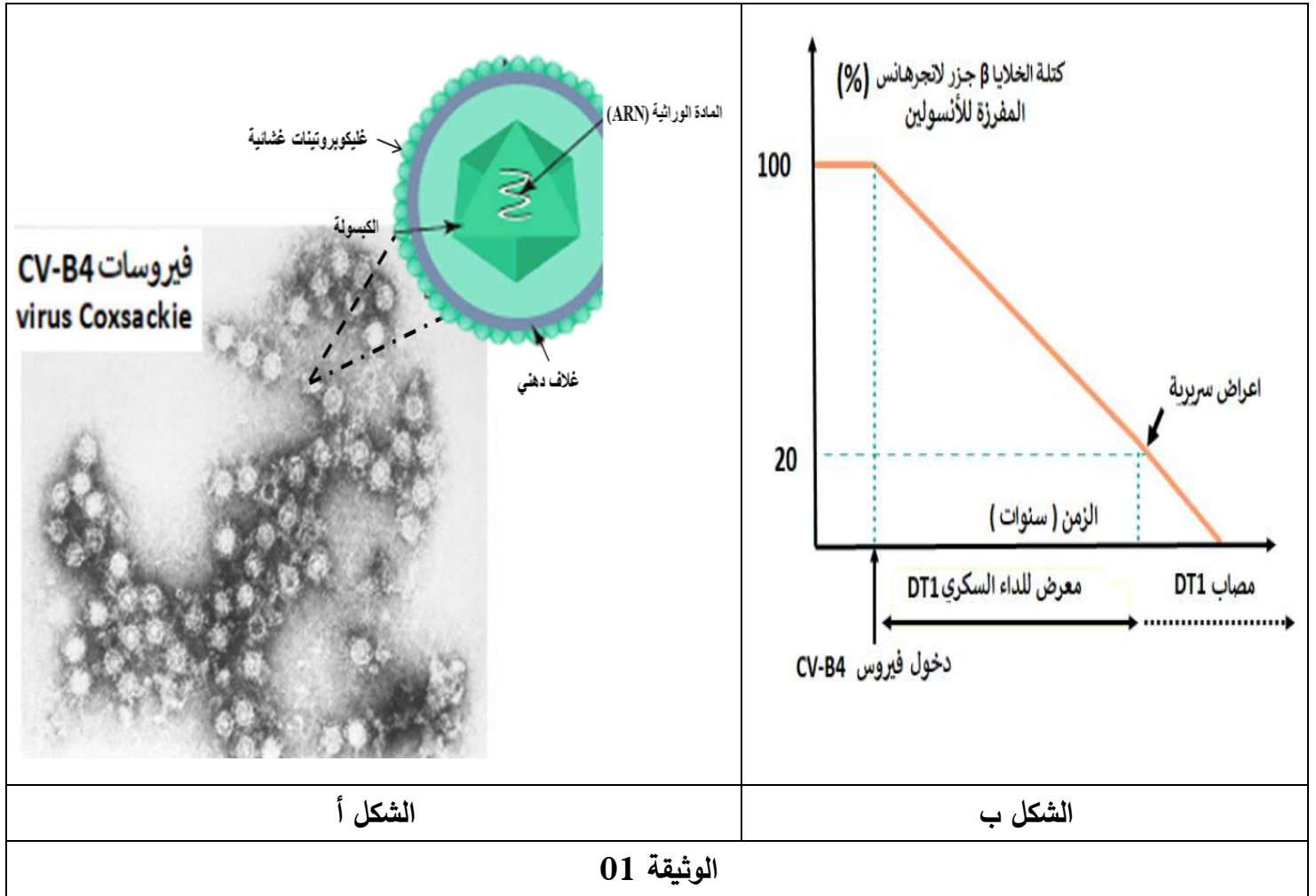
يعتمد جهازنا المناعي على أعضاء و خلايا متخصصة بغرض حمايتنا من الأمراض حيث تقوم بالتعرف على الأجسام الغريبة و القضاء عليها، لكن قد يحدث خلل يترتب عنه عواقب خطيرة على صحة العضوية.

فيروس كوكساکي (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 نقترح 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.



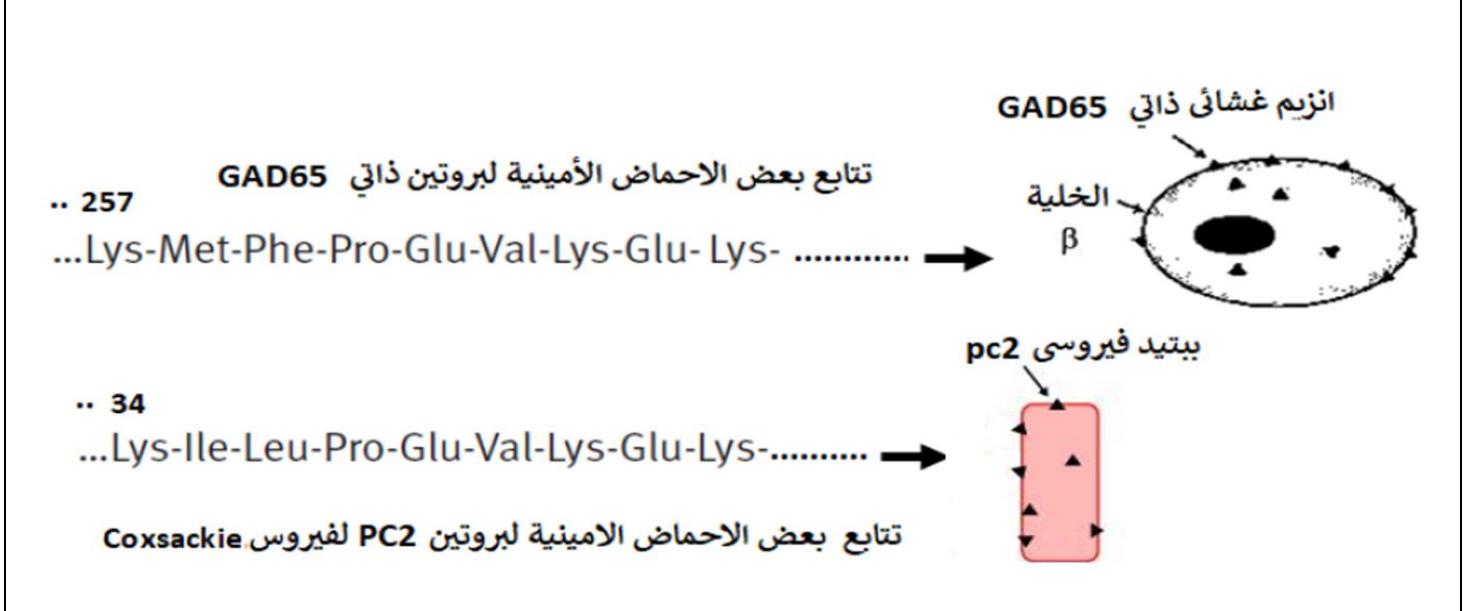
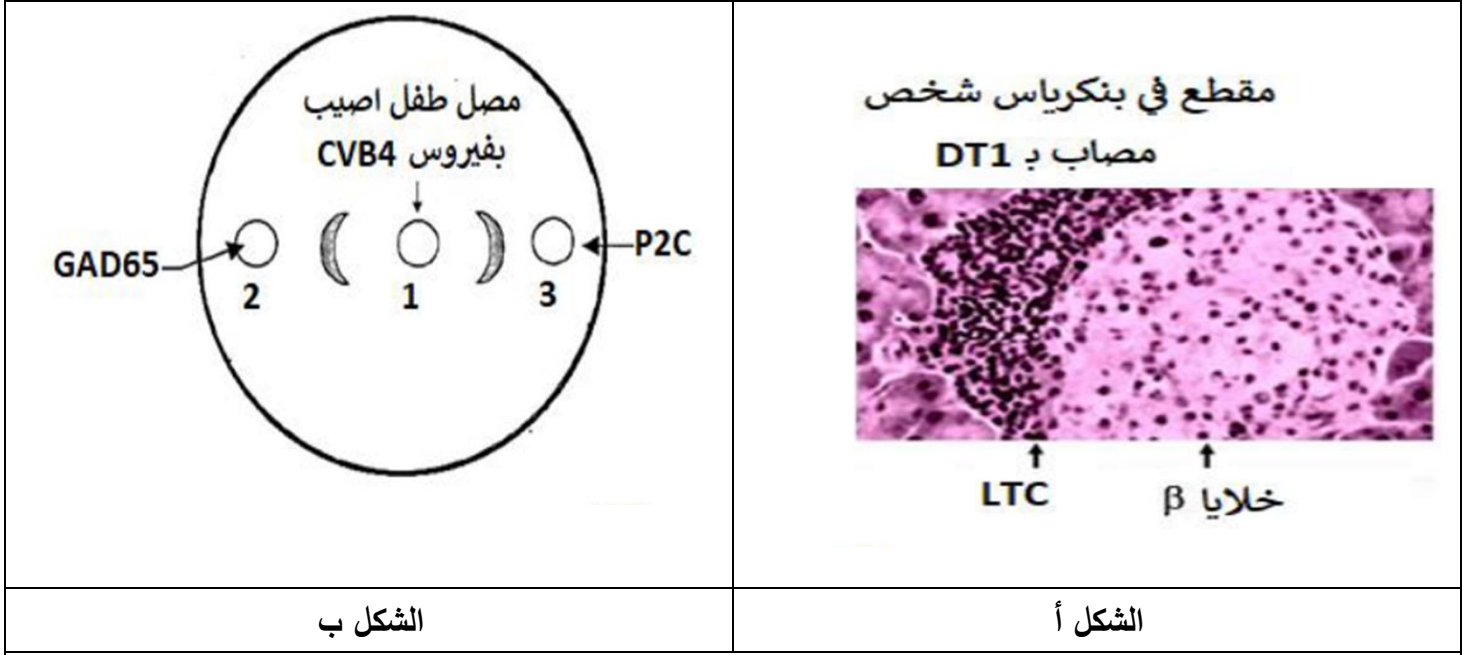
الوثيقة 01

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 كوكساکي، 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.

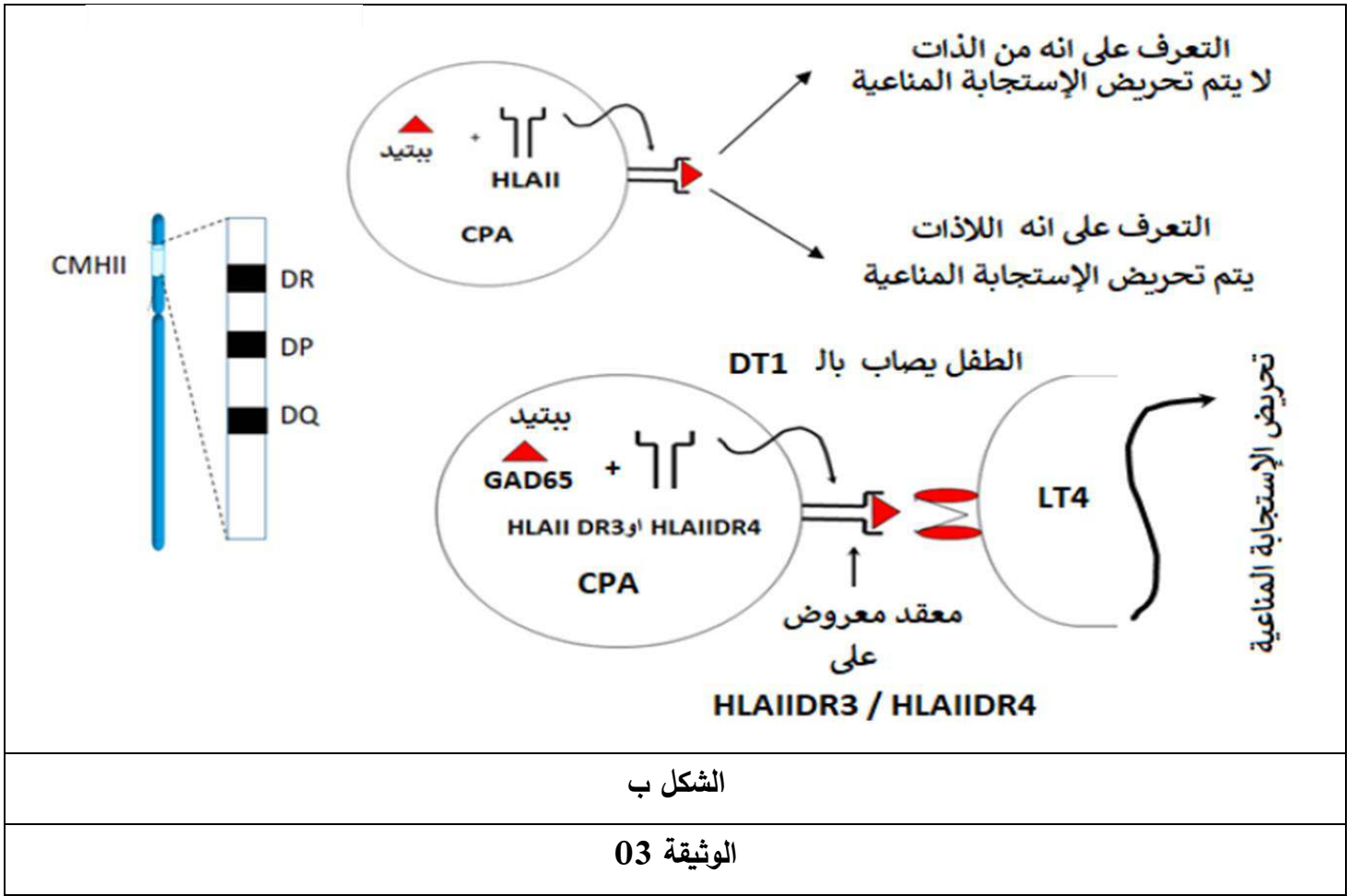


الشكل ج

الوثيقة 02

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

الشكل أ



1- اعتمادا على معطيات الوثيقة 02 ناقش مدى صحة الفرضية المقترحة سابقا.

2- بين باستغلالك لمعطيات الوثيقة 03 بأن الإصابة بداء السكري لهذه الفئة متعلق بعوامل وراثية.

الجزء الثالث:

لخص من خلال ما توصلت اليه في هذه الدراسة العوامل الداخلية و الخارجية المسببة لداء السكري عند هذه الفئة.

انتهى الموضوع

"أحبكم في الله"

التمرين الثاني:

الجزء الأول:

1- تحديد المستوى البنائي لجزيئة 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 تفسيريا 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 جزيئة 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 - =

0.5

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% .

0.5

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:

0.25

- 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: =

0.5

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 ببتييدات 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.

0.5

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 .

0.5

- 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 تشكيل معقدات مناعية لإرتباط الأجسام المضادة ضد P2C بالجزيئات GAD65 المميزة لخلايا β لانجرهانس و هذا ما يفسر وجود تكامل بنيوي بينهما أيضا.

0.25

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

01.75

03

		<p><u>-من الوثيقة -2- ج -</u> تمثل تتابع بعض الأحماض الأمينية للإنزيم الذاتي الخاص بالخلايا β لانجرهانس GAD65 من 257 الى 265 و نمذجة مبسطة لها مع تتابع الأحماض الأمينية لبروتين PC2 لفيروس Coxsackie من 34 الى 42 و نمذجة مبسطة لها ، حيث نلاحظ تشابه كبير في تتابع الاحماض الأمينية الموضحة حيث يصل التشابه الى حوالي 78% بين البروتينات او الببتيدات الذاتية GAD65 مع الببتيدات المستضدية PC2 لفيروس Coxsackie ، وهذا ما تؤكدته النمذجة المبسطة ان هناك تشابه <u>جزئي</u> بين بروتينات الذات الغشائية و الميمزة للخلية β لانجرهانس و محددات الغشائية للفيروس. منه: هناك تشابه جزئي بين الببتيد الذاتي GAD65 الميمزة لخلايا β و الببتيدات PC2 المستضدية . او تشابه بين الببتيدات الغشائية المستضدية لفيروس CVB4 مع الببتيدات الذاتية للخلايا β لانجرهانس .</p> <p><u>إذن من الوثيقة -2- :</u> عند دخول فيروس CVB4 الى العضوية سيحرض او يولد استجابة مناعية ضده . ان الفيروس CVB4 يملك ببتيد مستضدي P2C يتشابه جزئيا مع الإنزيم الذاتي GAD65 المميز للخلية β و هذا التشابه سمح بارتباط الأجسام المضادة النوعية لل P2C مع الببتيد GAD65 المميز للخلية β لانجرهانس. يتهيا للجهاز المناعي على انه ليس من الذات و انما هو فيروس CVB4 فيتم توليد كذلك استجابة مناعية خلوية لتخريب و هدم الخلايا β لانجرهانس.</p> <p><u>وهذا ما ينفي الفرضية</u> التي تنص على ان يستهدف فيروس ال CVB4 الخلايا β لجزر لانجرهانس ليتكاثر ويؤدي الى تخريبها و هدمها ، فالتشابه الجزئي للمؤشرات بين الفيروس و الخلايا β ادي الى تضليل الجهاز المناعي فقام بمهاجمة الذات . مصدر الداء السكري ناتج عن خلل في الجهاز المناعي لانه يهاجم خلايا الذات انها المناعة الذاتية .</p> <p><u>2- تبيان بأن الإصابة بداء السكري لهذه الفئة يعود لأسباب وراثية:</u> <u>من الوثيقة -3- أ-</u> يظهر الجدول ان الاطفال المصابين بالداء السكري 42.4% يملكون الأليل HLAII DR3 او 50.4% يملكون الأليل HLAII DR4، بينما لا يملك أي منهم الأليل HLAII DR15 0% أي ان الأطفال الذين يملكونه غير مصابين و بما ان جزيئات HLAII مجموعة من المورثات هي CMHII تتحكم فيها فهي تتوارث من الآباء الى الأبناء . منه: الإصابة بالداء السكري DT1 يتأثر بالعوامل الوراثية. ان HLAII لا يتم التعبير عنه الا عند بعض الخلايا و هي الخلايا العارضة (LB، البالعات ،)</p> <p><u>تظهر الوثيقة -3- ب -</u> ان الخلايا العارضة CPA تعرض على HLAII بببتيدات فاذا كانت من الذات فلا يتم تحريض الجهاز المناعي ضدها ، بينما اذا كان ليس من الذات فانه يتم تحرض الجهاز المناعي ضدها . كما تظهر ان الاطفال المصابون بالداء السكري DT1 عند عرض الببتيد الذاتي GAD65 من طرف الخلايا العارضة على HLAII الناتج من الأليل HLAII DR3 او HLAII DR4 فان الخلايا المناعية LT4 تتعرف عليه على انه ليس من الذات فيتم توليد استجابة مناعية ضدها . منه: يتم تحريض استجابة مناعية ضد الببتيد الذاتي GAD65 إثر عرضه على HLAII DR3 او HLAII DR4 (خلل مناعي)</p> <p><u>إذن من الوثيقة -3-</u> التشابه الجزئي بين P2C و GAD65 سيضلل الجهاز المناعي عند بعض الأفراد دون الاخرين .</p> <p>01 لا يتحرض الجهاز المناعي في حالة عرض الببتيد الذاتي GAD65 على HLAII DR15 (جدول) -تحريض الجهاز المناعي يكون من طرف الخلايا العارضة التي تعرض HLAII DR3 /HLAII DR4 + الببتيدات الذاتية GAD65. -تتعرف الخلايا LT4 على المعقد المعروض اما GAD65 + HLAII DR4 او GAD65 + HLAII DR3 . -التشابه الجزئي (mimétisme moléculaire) بين GAD65 + P2C هو الذي يضلل الجهاز المناعي، فيتم تحريض الاستجابة المناعية ضد خلايا الذات β لانجرهانس. -تتعرف الخلايا LT8 على بببتيدات الذات GAD65 المعرضة على HLAII على انها P2C و هكذا تبقى الإستجابة المناعية نشيطة و فعالة لسنوات مما يؤدي الى هدم 80% من الخلايا بهذا يبدأ أعراض الداء السكري DT1 هذا التضليل المناعي لا يكون اذا كان العرض على HLAII DR15 مثلا ، فحتى اذا أصيب الطفل بفيروس كوكساعي الجهاز المناعي لا يهاجم خلايا الذات . منه: المشكل ليس في الببتيد المعروض على HLAII فقط و انما في المعقد المعروض.</p>
	0.5	
	01	
	0.25	
02		
	0.5	
	01	

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 ل 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