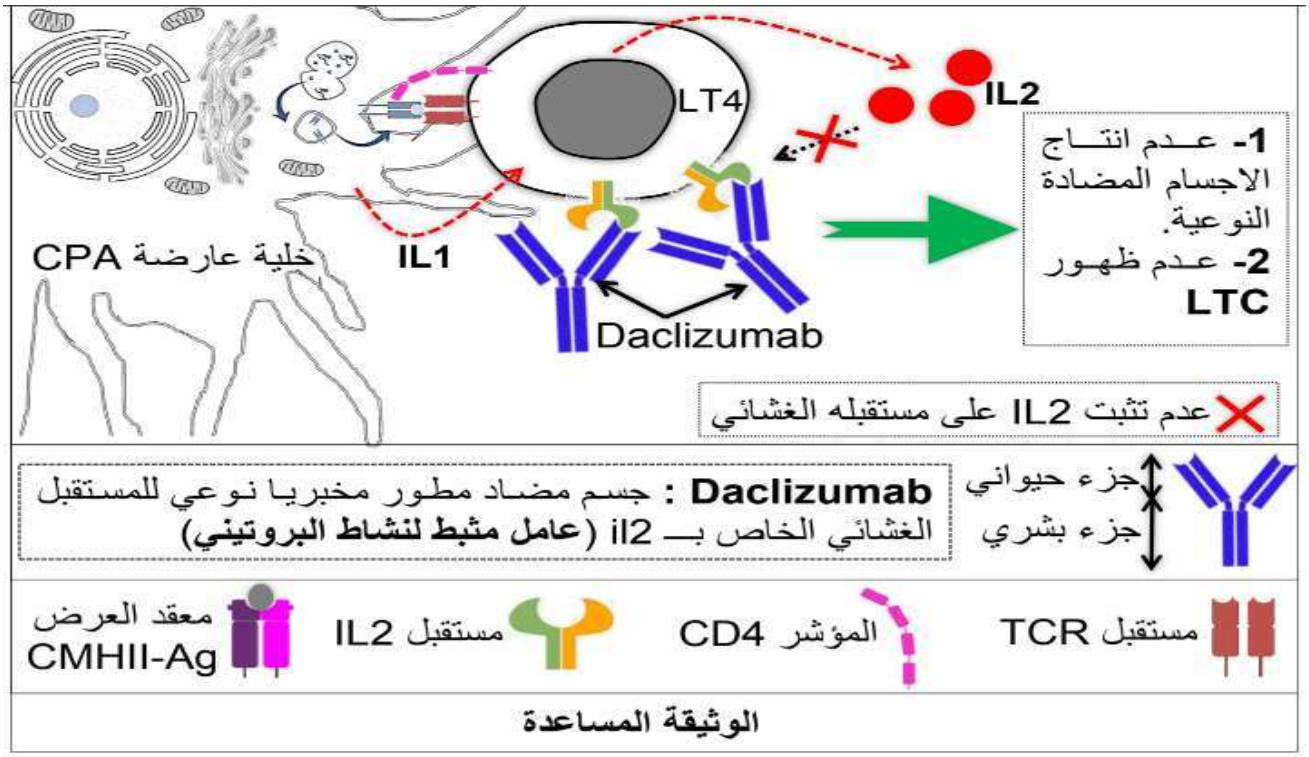
المستوى :3 ع ت	المدة : 2 سا	السنة الدراسية: 2024/2023

اختبار الفصل الثاني في مادة علوم الطبيعة والحياة

التمرين الأول

للعضوية جهازا مناعيا يعمل وفق آليات دقيقة و منظمة تعتمد على التخصص الوظيفي للبروتين لذلك يستعمل في المجال الطبي عوامل مثبطة لنشاط هذه البروتينات نقترح عليك الوثيقة التالية .



1- اختر الاجابة أو الاجابات الصحيحة من بين الاجابات التالية (وضع علامة + أمام الاجابة أو الاجابات الصحيحة أو كتابة الاجابة أو الاجابات الصحيحة فقط في ورقة الاجابة) :

a- تحفز LTh اللمفاويات المنتقاة :	**b- تنشط البلعمية الكبيرة الـLT4 المنتقاة :**
أ- عن طريق تنشيطها بواسطة **IL2**	أ- بواسطة **IL2**
ب- عن طريق تنشيطها بواسطة **IL1**	ب- بواسطة **IL1**
ج- عن طريق عرضها لمحدد المستضد	ج- بواسطة المستقبل الغشائي النوعي **TCR**
c- ترتبط جزيئة CD4 بـ :	**d- ينشط IL2 :**
أ- بجزيئة **CMHI**	أ- اللمفاويات **LB** و **LT8** الغير منتقاة
ب- بجزيئة **CMHII**	ب- اللمفاويات **LB** و **LT8** المنتقاة
ج- بمحدد المستضد	ج- الخلايا البلازمية

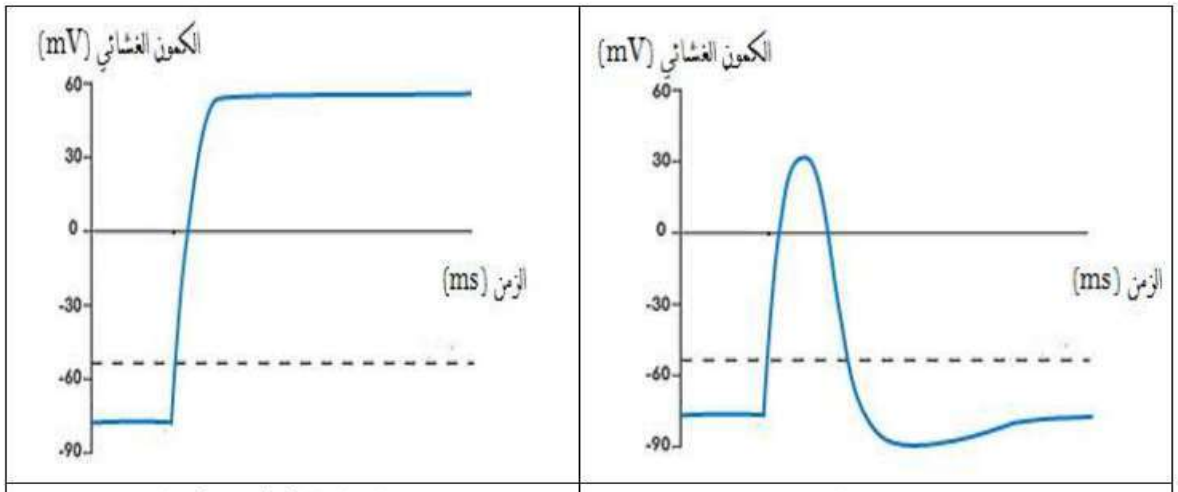
2-انطلاقا من الوثيقة و معلوماتك وضح في نص علمي كيف يتم تضخيم الرد المناعي الموجه ضد اللاذات مبرزا دور و أهمية(DACLIZUMAB) في هده الحالة (حالة زرع كلية للشخص A و يعاني من قصور كلوي حاد مصدرها شخص B مختلف وراثيا)

التمرين الثاني

اعتلال الصرع الدماغي يشير إلى مجموعة حالات الصرع الحادة التي تتميز بنوبات يسببها اندفاع نشاط كهربائي مفاجئ في الدماغ .من اجل التعرف على احد أسباب هدا الاعتلال نجري الدراسة التالية

الجزء الأول

مكن قياس الكمون الغشائي في ليف عصبي معزول من الجذرالخلفي للنخاع الشوكي عند شخصين احدهما سليم ولأخر مصاب باعتلال الصرح الدماغي من رسم المنحنيين الممثلين في الوثيقة (01)



شخص مصاب باعتلال الصرع الدماغيDEE	شخص سليم

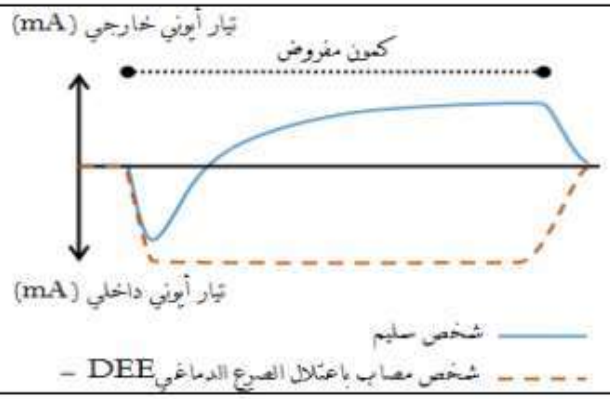
الوثيقة (01)

-اقترح فرضية تفسر سبب الإصابة بالاعتلال الصرح الدماغي باستغلال معطيات الوثيقة (01)

الجزء الثاني

بهدف التحقيق من صحة الفرضية المقترحة تقدم المعطيات التالية باستعمال عصبونات مستخرجة من الجذر الخلفي للنخاع الشوكي وبتقنية الكمون المفروض تم تسجيل التيارات العابرة للغشاء عند عصبونات الشخصين السليم و المصاب باعتلال الصرح الدماغي النتائج المحصل عليها مسجلة الشكل (أ) من الوثيقة (02)

تم في نفس التجربة قياس تركيز كل من شوارد الصوديوم+aN والبوتاسيوم+Kفي وسط الداخلي عند نفس الشخصين السليم و المصاب باعتلال الصرع الدماغي .النتائج المحصل عليها ممثلة في شكل (ب) من نفس الوثيقة

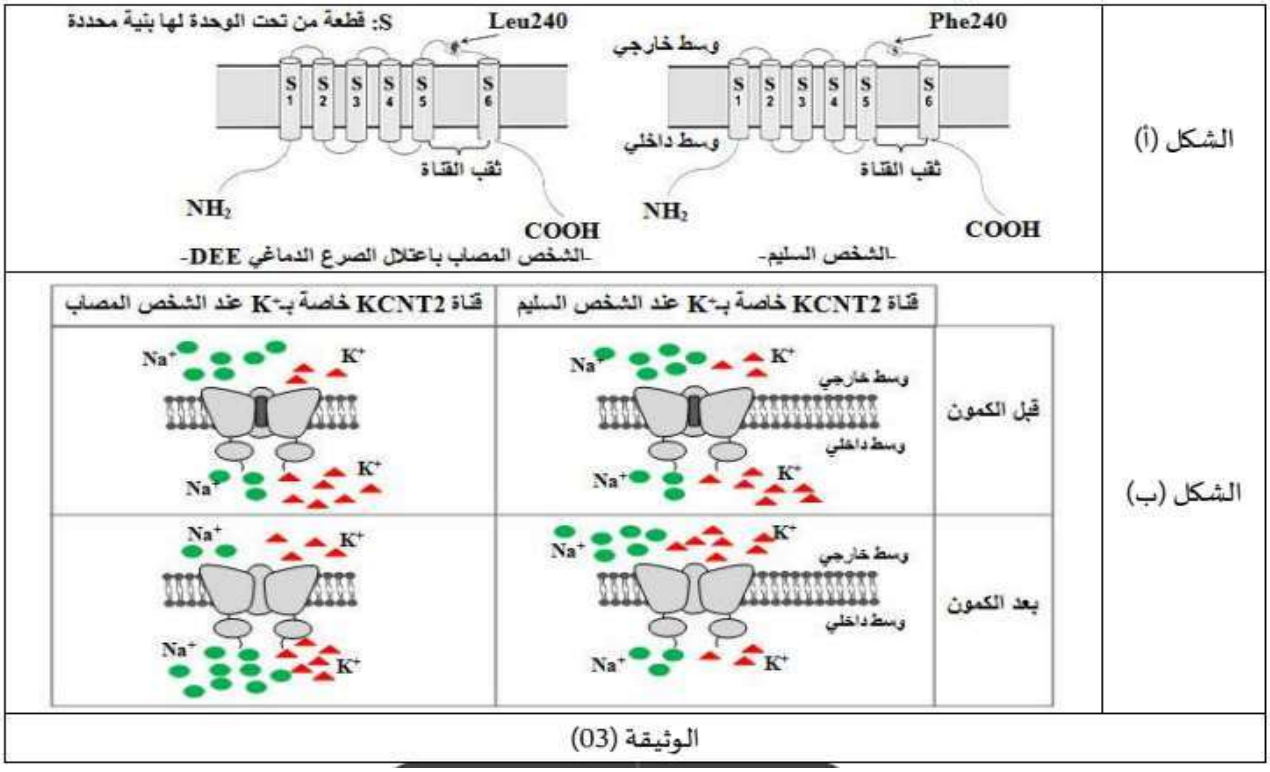


تركيز الشوارد في الوسط الداخلي عند الشخص المصاب بـ DEE		تركيز الشوارد في الوسط الداخلي عند الشخص السليم		
K^+	Na^+	K^+	Na^+	
148 mM	10 mM	148mM	10 mM	قبل الكمون
142 mM	195	9 mM	135	بعد الكمون

الشكل (أ) | الشكل (ب)

الوثيقة (02)

يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (03) التمثيل الفراغي لبنية إحدى تحت الوحدات الأربعة المكونة للقناة الفولطية الخاصة بشوارد عند كل من الشخصين السليم والمصاب في حين يمثل الشكل (ب) من نفس الوثيقة رسومات تخطيطية توضع نتائج التحليل الكيميائي لشوارد باستعمال قناة الفولطية الخاصة بشوارد معزولة



الوثيقة (03)

.بين سبب الإصابة باعتلال الصرع الدماغي باستغلال نتائج الوثيقين (02) و (03) لتصادق على صحة الفرضية المقترحة

الجزء الثالث

أشرح عواقب حدوث خلل على مستوى البروتينات المتدخلة في كون العمل على الوظيفة العصبية للعضوية .انطلاقا مما توصلت إليه في هده الدراسة و معلوماتك .

التصحيح النموذجي

1- اختيار الاجابة أو الاجابات الصحيحة من بين الأجابات التالية :

a- تحفز LTh اللمفاويات المنتقاة :

أ- عن طريق تنشيطها بواسطة IL2 (صحيحة).

b- تنشط البلعمية الكبيرة الـLT4 المنتقاة :

ب- بواسطة IL1 (صحيحة).

c- ترتبط جزينة CD4 بـ :

ب- بجزينة CMHII (صحيحة).

d- ينشط IL2 :

ب- اللمفاويات LB و LT8 المنتقاة (صحيحة).

المقدمة : تتضمن النقاط التالية :

- يتم تحفيز اللمفاويات المنتقاة **LT4**, **LT8** و **LB** بتنشيطها بمبلغات كيمائية تتمثل في الانترلوكين أهمها **IL2**.
- توجد بعض من العوامل المثبطة لنشاط البروتينات مثل **DACLIZUMAB** و هي أجسام مضادة مطورة مخبريا.

- كيف يؤثر DACLIZUMAB على التحفيز المناعي ؟

العرض

- زرع كلية لشخص **A** مصدرها الشخص **B** حيث الشخصين **A** و **B** مختلفان وراثيا (أي اختلاف في الـ**CMH**).
- يثير زرع الكلية رد مناعي نوعي **(المحددات الغشائية للخلايا الكلية)**
- انتقاء نسيلي للمفاويات **(التحسيس المباشر و التحسيس الغير المباشر)**
- تنشيط اللمفاويات من طرف المكروفاج بواسطة **IL1**
- تنشيط اللمفاوية **LT4** ذاتيا بواسطة **IL2**
- تكاثر لمي للمفاوية **LT4**, تمايزها الى **LTh**
- تنشيط اللمفاويات المنتقاة المحسسة **LB** و **LT8** بواسطة **IL2** المفرز من طرف **LTh**.
- تكاثر لمي ثم تمايز اللمفاويات المنشطة فيتم الحصول على خلايا منفذة هي **LBP** و

LTC تسبب تخريب الكلية المزروعة و رفض الطعم.

- يرتبط **DACLIZUMAB** بمستقبلات **IL2** مما يمنع ارتباط **IL2** بها و منه لا يتم تنشيط اللمفاويات المنتقاة على التكاثر ثم التمايز
- لا يتم الحصول على خلايا منفذة و لا يحدث تخريب للطعم
- الغاء النسيلة النوعية للمحددات الغشائية النوعية للكلية المزروعة و التي تم استهدافها بواسطة **DACLIZUMAB** و التي أبرزت مستقبلات **IL2** فور انتقاءها
- قبول الكلية المزروعة.

الخاتمة : في بعض الحالات يستدعي توقيف الرد المناعي بواسطة عوامل مثبطة لنشاط البروتينات مثل أجسام مضادة مطورة مخبريا و هذا في حالة زرع كلية لشخص لا يتوافق نسيجيا مع المانح لها لذا سيسمح ذلك بقبول الكلية المزروعة و الغاء النسيلة النوعية لها من خلال تثبيط التحفيز المناعي للمفاويات المنتقاة لكن يكون ذلك تحت اشراف و متابعة طبية.

التمرين الثاني

الجزء الأول:

اقتراح فرضية لتفسير سبب الإصابة باعتلال الصرع الدماغي DEE:

استغلال الوثيقة (01):

تمثل الوثيقة تسجيلين للكمون الغشائي في ليف عصبي معزول من الجذر الخلفي للنخاع الشوكي عند شخصين حيث نلاحظ:

- **عند الشخص السليم:**

تم تسجيل كمون عمل عادي بسعة30 mV+ بأطواره الأربعة: زوال الاستقطاب، عودة الاستقطاب، فرط الاستقطاب والعودة إلى كمون الراحة.

- **عند الشخص المصاب باعتلال الصرع الدماغي DEE:**

تم تسجيل زوال استقطاب مستمر بسعة مرتفعة 60mV+.

الاستنتاج: سبب الإصابة باعتلال الصرع الدماغي DEEهو حدوث زوال استقطاب مفرط للخلايا العصبية.

ومنه الفرضية المقترحة:

يفسر سبب الإصابة باعتلال الصرع الدماغي DEEإلى حدوث تغير في بنية القناة KCNT2 الفولطية الخاصة بالبوتاسيوم أدى إلى تغير وظيفتها من إخراج شوارد البوتاسيوم إلى إدخال شوارد الصوديوم.

الجزء الثاني

تبيان سبب الإصابة باعتلال الصرع الدماغي DEE والمصادقة على الفرضية المقترحة:

استغلال الوثيقتين (02) و(03):

الشكل (أ) من الوثيقة (02): يمثل تسجيلات التيارات الأيونية الداخلة والخارجة العابرة للغشاء خلال كمون مفروض حيث نلاحظ:

- عند الشخص السليم: تم تسجيل تيار داخل سريع لمدة قصيرة يليه تيار خارج بطيء لمدة أطول.

- عند الشخص المصاب باعتلال الصرع الدماغيDEE تم تسجيل تيار داخل سريع بسعة أكبر مقارنة بسعته عند الشخص السليم ثم يستمر طيلة الكمون المفروض.

الاستنتاج: يعود سبب زوال الاستقطاب المفرط للخلايا العصبية عند الإصابة باعتلال الصرع الدماغي DEE إلى التيار الداخل الشديد والمستمر.

الشكل (ب) من الوثيقة (02): يمثل تركيز كل من شوارد الصوديوم و البوتاسيوم في الوسط الداخلي إثر فرض كمون حيث نلاحظ:

- **عند الشخص السليم**: قبل فرض الكمون يكون تركيز شوارد الصوديوم في الوسط الداخلي 10mM ،بعد فرض الكمون يرتفع تركيزها إلى 135.

بينما قبل فرض الكمون يكون تركيز شوارد البوتاسيوم 148 في الوسط الداخلي بعد فرض الكمون ينخفض تركيزها إلى 9.

- **عند الشخص المصاب باعتلال الصرع الدماغي DEE :** قبل فرض الكمون يكون تركيز شوارد الصوديوم في الوسط الداخلي 10mM ،بعد فرض الكمون يرتفع تركيزها بشدة إلى 195 ، قبل فرض الكمون يكون تركيز شوارد البوتاسيوم 148 في الوسط الداخلي ،بعد فرض الكمون ينخفض بتركيز ضئيل جدا إلى 142.

الاستنتاج: يعود زوال الاستقطاب المفرط والمستمر إلى الدخول الشديد والمستمر لشوارد الصوديوم وعدم خروج شوارد البوتاسيوم (أو خروجها بتركيز ضئيل جدا).

استغلال الشكل (أ) من الوثيقة (03): يمثل الشكل التمثيل الفراغي للبنية الفراغية لإحدى تحت الوحدات المكونة للقناة KCNT2الفولطية الخاصة بالبوتاسيوم +Kحيث نلاحظ:

- **عند الشخص السليم**: تتكون تحت الوحدة ستة قطع ضمنية في غشاء الخلية العصبية (S1-S6) وقطعة S تتوضع على السطح الخارجي للغشاء وتشكل ثقب القناة يكون الحمض الأميني رقم 240 هو الفنيل ألانينPhe .

- **عند الشخص المصاب باعتلال الصرع الدماغي DEE**تتكون تحت الوحدة ستة قطع ضمنية في غشاء الخلية العصبية (S1-S6) وقطعة S تتوضع على السطح الخارجي للغشاء وتشكل ثقب القناة ولكن يكون الحمض الأميني رقم 240 هو اللوسينLeu .

الاستنتاج: يتسبب حدوث طفرة في تغيير الحمض الأميني رقم 240 من الفنيل ألانينPhe في القناة الطبيعية إلى اللوسينLeu في القناة الطافرة عند المصاب باعتلال

الصرع الدماغي.

استغلال الشكل (ب) من الوثيقة (03): يمثل رسومات تخطيطية توضح نتائج التحليل الكيميائي لتركيز شوارد الصوديوم و البوتاسيوم باستعمال القناة KCNT2الفولطية الخاصة بالبوتاسيوم حيث نلاحظ:

- **عند الشخص السليم**: قبل فرض الكمون تكون القناة مغلقة ويكون تركيز شوارد الصوديوم مرتفعا في الوسط الخارجي ومنخفضا في الوسط الداخلي بينما يكون تركيز شوارد البوتاسيوم مرتفعا في الوسط الداخلي ومنخفضا في الوسط الخارجي. بعد فرض الكمون تنفتح القناة وينخفض تركيز البوتاسيوم في الوسط الداخلي ويرتفع في الوسط الخارجي بينما يبقى تركيز شوارد الصوديوم على حاله.

شوارد البوتاسيوم خرجت عبر القناة الفولطية KCNT2الخاصة بها.

- **عند الشخص المصاب باعتلال الصرع الدماغي DEE:** قبل فرض الكمون تكون القناة مغلقة ويكون تركيز شوارد الصوديوم مرتفعا في الوسط الخارجي ومنخفضا في الوسط الداخلي بينما يكون تركيز شوارد البوتاسيوم مرتفعا في الوسط الداخلي ومنخفضا في الوسط الخارجي. بعد فرض الكمون تنفتح القناة ويبقى تركيز شوارد البوتاسيوم على حاله(أو ينخفض بشكل ضئيل جدا في الوسط الداخلي) بينما ينخفض تركيز شوارد الصوديوم في الوسط الخارجي ويرتفع في الوسط الداخلي.

شوارد الصوديوم دخلت عبر القناة KCNT2 الخاصة بالبوتاسيوم بينما لم تستطع شوارد البوتاسيوم الخروج عبرها.

الاستنتاج: القناة KCNT2I لخاصة بالبوتاسيوم الطافرة عند الشخص المصاب باعتلال الصرع الدماغي DEEأصبحت تسمح بدخول شوارد الصوديوم عبرها بينما لا تسمح لشوارد البوتاسيوم أن تخرج عبرها.

ومنه:

حدوث طفرة على مستوى القطعة التي تكون ثقب قناةKCNT2الخاصة بالبوتاسيوم أدت إلى تغيير الحمض الأميني رقم 240 من الفنيل ألانينPhe إلى اللوسينLeu تسبب ذلك في تغيير الشوارد التي تسمح بعبورها من خروج شوارد البوتاسيوم إلى دخول شوارد الصوديوم. يؤدي هذا في حالة تنبيه الخلايا العصبية إلى دخول شوارد الصوديوم عبر قنواتها الفولطية الخاصة من جهة وعبر القناة الفولطية KCNT2الخاصة بالبوتاسيوم من جهة أخرى مع عدم خروج شوارد البوتاسيوم عبرها وهذا ما يؤدي إلى زوال استقطاب مفرط ومستمر لغشاء الخلية العصبية ما يؤدي إلى النشاط للكهربائي المفرط ونوبات الصرع عند المصابين باعتلال الصرع الدماغي DEE ومنه فالفرضية المطروحة صحيحة.

الجزء الثالث:

تساهم في حدوث كمون العمل مجموعة من الجزيئات البروتينية تتمثل في القنوات الفولطية الخاصة بالبوتاسيوم والصوديوم ومضخة Na^+/K^+

إن حدوث خلل على مستوى القناة الفولطية الخاصة بالبوتاسيوم الذي يسبب تثبيط عملها يؤدي إلى حدوث زوال استقطاب مفرط يؤدي إلى تقلصات عضلية حادة، بينما حدوث خلل على مستوى القناة الفولطية الخاصة بالصوديوم الذي يسبب تثبيط عملها يؤدي إلى غياب زوال الاستقطاب وبالتالي عدم تنبيه الخلايا العصبية ما قد يؤدي إلى استرخاء العضلات وشللها. حدوث خلل على مستوى مضخة Na^+/K^+ يؤدي إلى عدم عودة الخلية العصبية إلى حالة الراحة إما بزوال استقطاب مفرط أو فرط استقطاب زائد.

إن أي خلل على مستوى البروتينات الغشائية المساهمة في كمون العمل يؤدي إلى خلل في الوظيفة العصبية للعضوية.