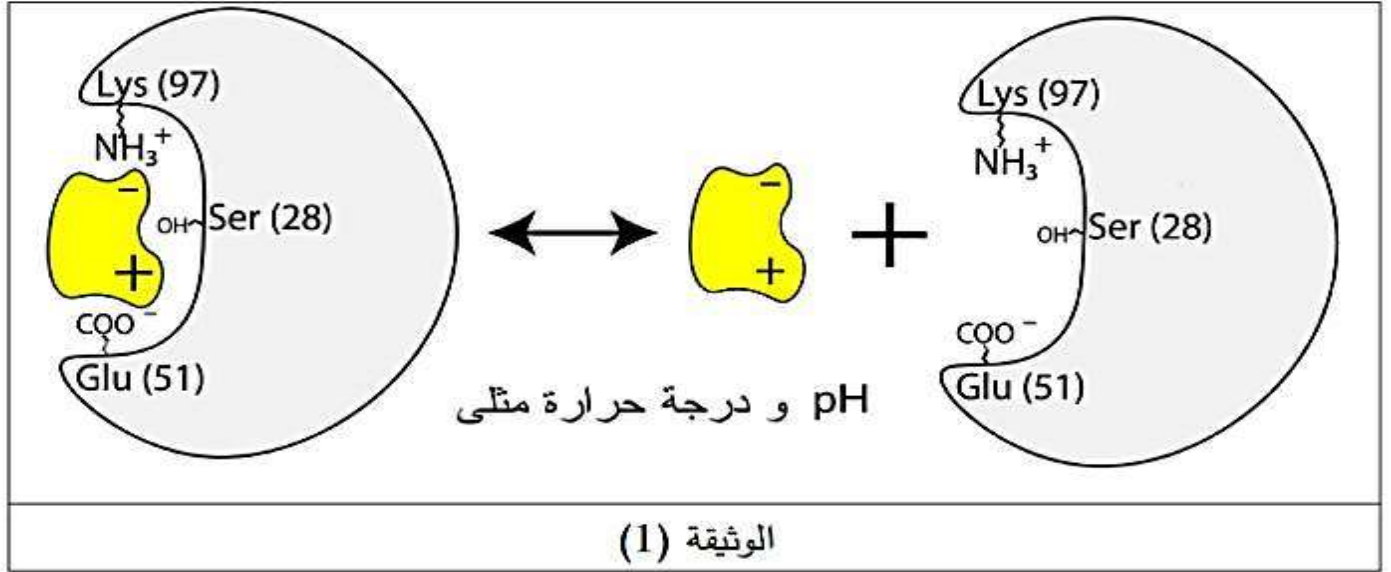


الموضوع

التمرين الأول :

تعتبر الإنزيمات من الجزيئات البروتينية الحيوية والتي تقوم بوظائف هامة حيث نقصها أو غيابها يؤدي الى خلل في العضوية وهذا الدور راجع الى خصائص مختلفة تميزها ومن أجل هذه الدراسة نقدم اليك الوثيقة (1) .



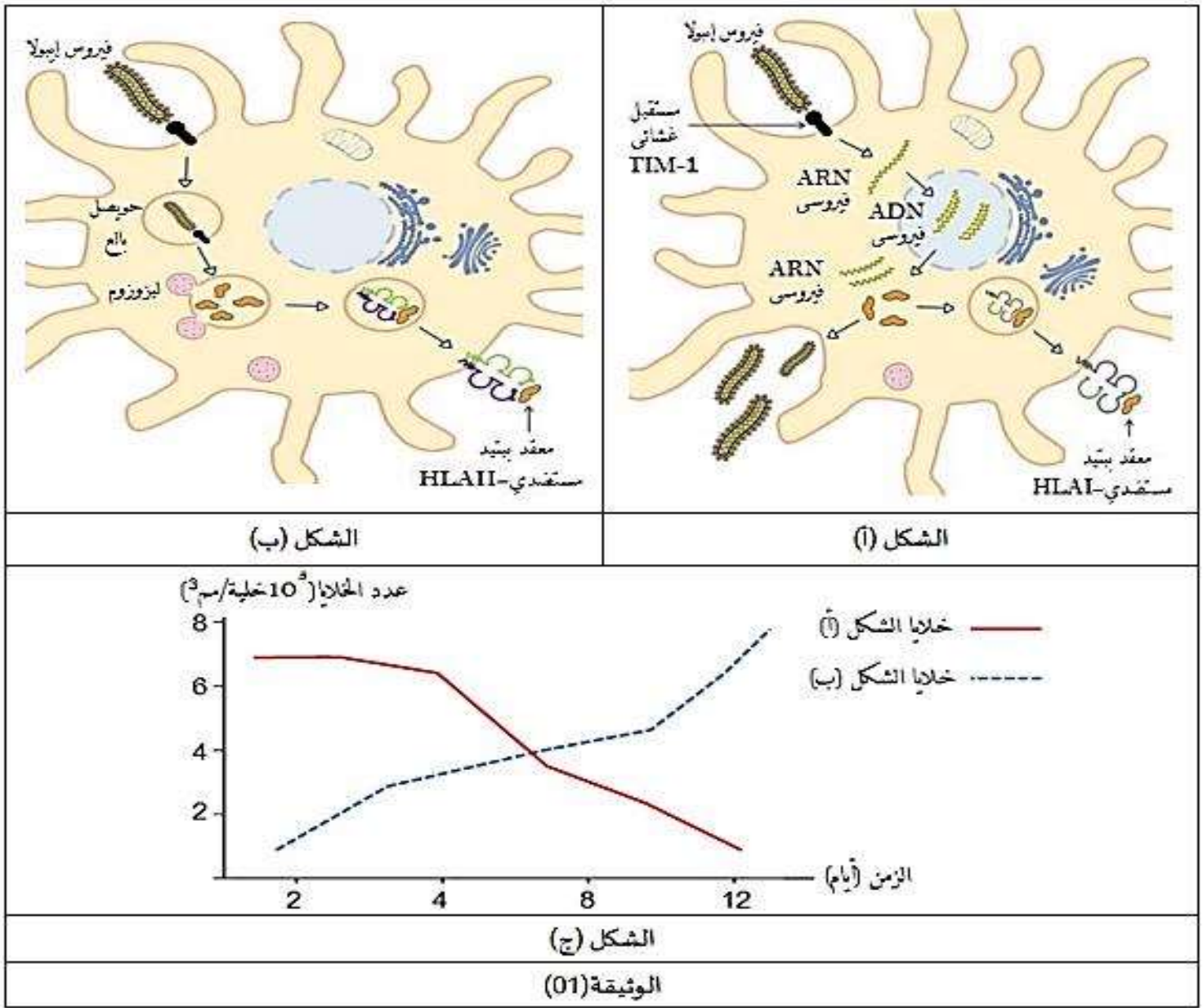
1- حدد الخاصية الإنزيمية الموضحة في الوثيقة (1) مع التعليل .

2- انطلاقا من نفس الوثيقة وضح في نص علمي العوامل المؤثرة في هذه الخاصية.

التمرين الثاني: (07 نقاط)

الحمى النزفية مرض يسببه فيروس إيبولا (Ebola(EBOV) الذي يسبب دخوله إلى العضوية عجزا مناعيا. لفهم الآليات التي يستعملها هذا الفيروس والتي تسمح له بالتطور داخل العضوية تقدم الدراسة التالية :

الجزء الأول : سمحت الملاحظات المجهرية للخلايا البالعة على مستوى طحال أحد الأشخاص المصابين بفيروس إيبولا EBOV بإنجاز الرسومات التخطيطية الممثلة في شكلي الوثيقة(01) ، كما تم في نفس الوقت تقدير عدد الخلايا البالعة الممثلة في الشكل (أ) والخلايا البالعة الممثلة في الشكل (ب). النتائج ممثلة في منحنى الشكل (ج) من نفس الوثيقة

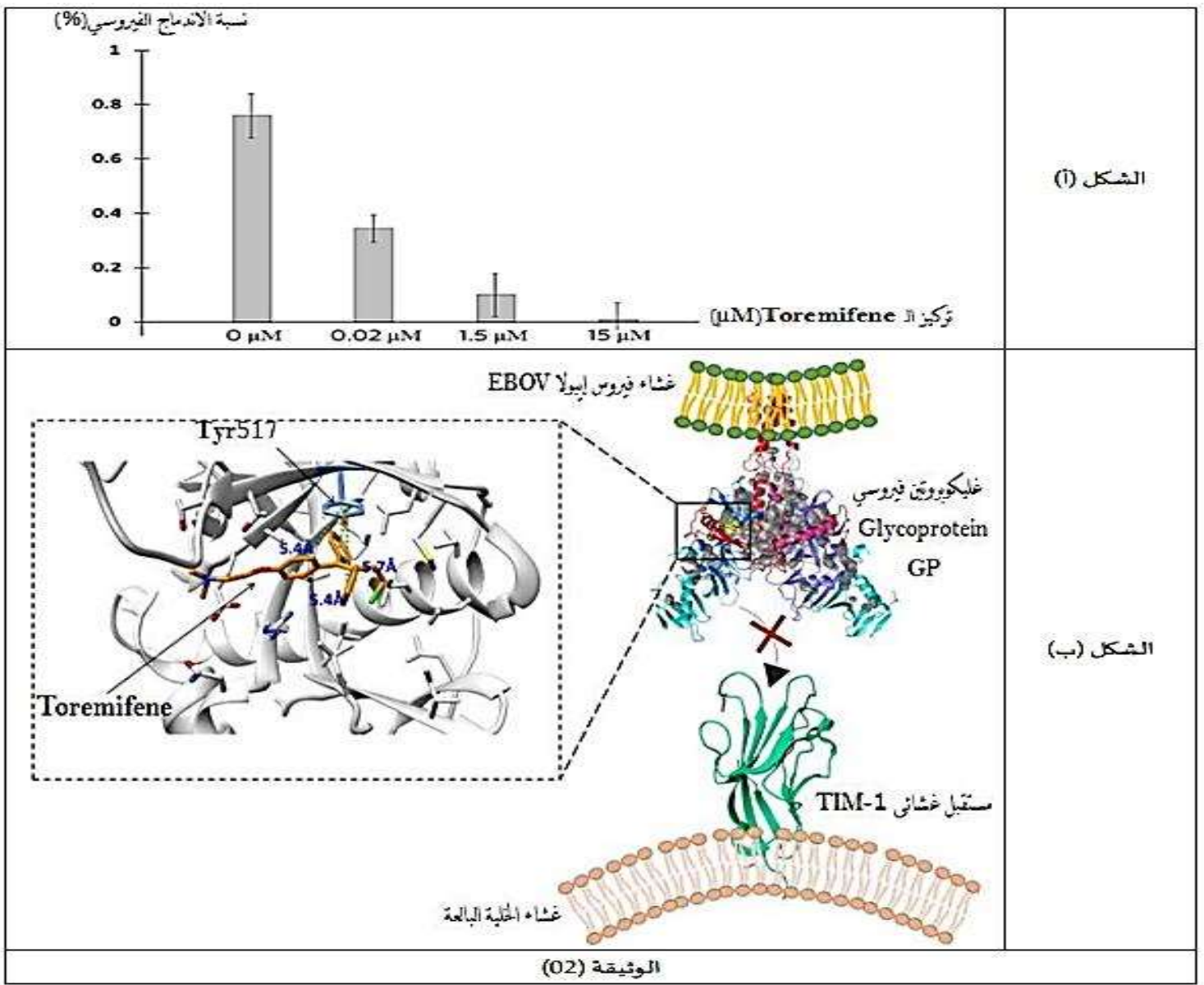


- 1) حدد المعلومات المستخرجة من الشكلين (أ) و(ب)
- 2) فسر سبب العجز المناعي الذي يسببه فيروس إيبولا EBOV الذي يؤدي إلى الحمى النزفية من خلال استغلال الشكل (ج).

الجزء الثاني - :

من أجل التعرف على طريقة علاجية ضد فيروس إيبولا EBOV المتمثلة في دواء Toremifene تقدم المعطيات التالية - : تم حقن دواء Toremifene في جسم شخص مصاب بالحمى النزفية بتركيز متزايدة ثم تم قياس نسبة الاندماج الفيروسي على مستوى الخلايا المستهدفة من طرف فيروس إيبولا EBOV النتائج ممثلة في الشكل (أ) من الوثيقة (02)

- يمثل الشكل (ب) من نفس الوثيقة رسماً تخطيطياً يوضح آلية تأثير دواء Toremifene .



1) وضح آلية تأثير دواء Toremifene على فيروس إيبولا EBOV الذي يؤدي إلى عالج الحمى النزفية من خلال استغلال شكلي الوثيقة (02) .

التمرين الثالث :

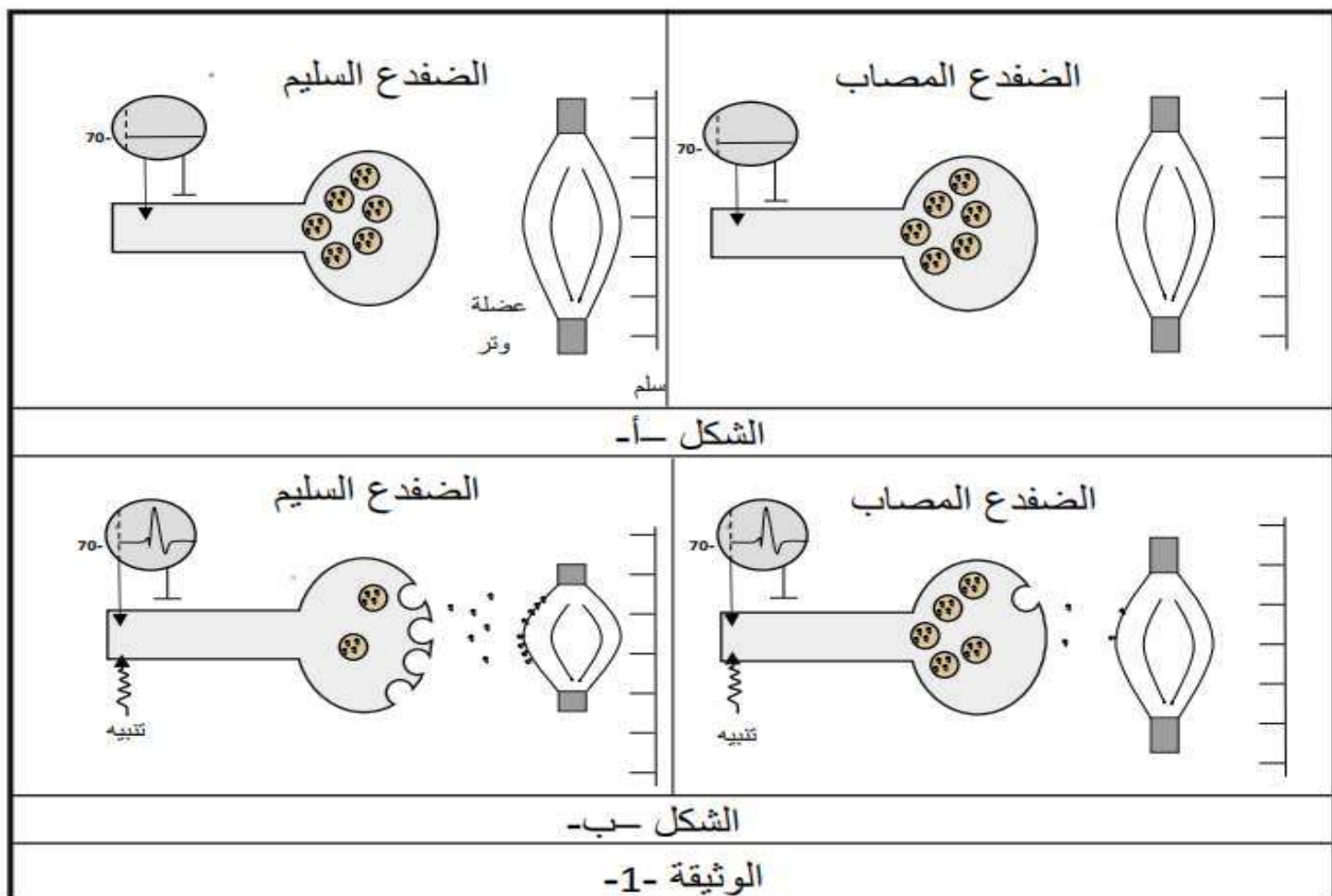
متلازمة لامبرت إيتون (SLE) (LE SYNDROM MYASTHENIQUE DE LAMBERT-EATON) مرض نادر تتمثل أعراضه أساساً في وهن عضلي ، نريد في هذه الدراسة معرفة أسباب هذا المرض .

الجزء الأول :

نقوم بعزل عضلة مرفقة بعصبونها المحرك خاصة بضعدين أحدهما سليم والآخر مصاب بمتلازمة لامبرت إيتون (SLE) ونقوم بتنبيه العصبون المحرك لكلا الضفدين بنفس الشدة فنحصل على النتائج التجريبية الموضحة برسومات تخطيطية في الشكل ب من الوثيقة 1، بينما يمثل الشكل أ حالة اللوحة المحركة أثناء الراحة .

ملاحظة 1: الوتر عضو يربط العضلة بالعظم

ملاحظة 2: اللوحة المحركة هي مشبك عصبي-عضلي



1) باستغلال الوثيقة 1- اقترح فرضيتين تفسر بهما سبب متلازمة لامبرت إيتون.

الجزء الثاني :

من أجل التحقق من إحدى الفرضيات المقدمه نقترح عليك الوثائق التالية :

- نقوم بعزل جزء من الغشاء الهولي للزر النهائي لكلا الضفدعين بتقنية patch clamp الذي يتوصل تلقائيا ثم نضعه في وسط فزيولوجي يحتوي على تركيز عالي من الكالسيوم المشع ثم نجري تنبيهها فعلا على الغشاء ، نتائج متابعة الاشعاع موضحة في الوثيقة 2 .

تمثل الوثيقة 3 نتائج معاملة الزر النهائي للعصبون المحرك بأجسام مضادة مفلورة ضد قنوات الكالسيوم المبوبة كهربائيا ، حيث الشكل أ يمثل العصبون المحرك للضفدع السليم والشكل ب يمثل العصبون المحرك للضفدع المصاب .

تمثل الوثيقة 4 نتائج اختبار الكشف عن الأجسام المضادة ضد القنوات الفولطية للكالسيوم في مصل الضفدعين.

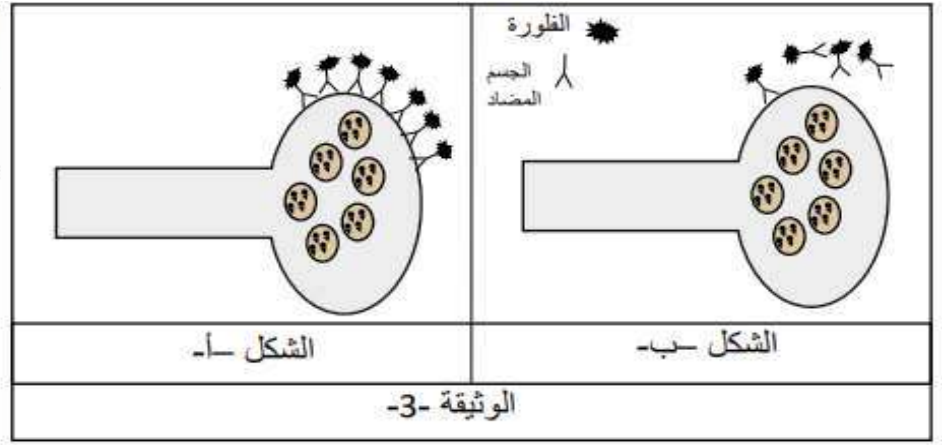
بعد التنبيه		بداية التجربة		
الإشعاع داخل الحويصل	الإشعاع في الوسط	الإشعاع داخل الحويصل	الإشعاع في الوسط	
+++	+++++	-	+++++++	الضفدع السليم
+	+++++++	-	+++++++	الضفدع المصاب

الوثيقة 2-

الضفدع المصاب	الضفدع السليم
+++++	-

الوثيقة -4-

- غياب
+ وجود



الشكل أ-

الشكل ب-

الوثيقة -3-

1) باستغلالك لوثائق الجزء الثاني ومكتسباتك فسر سبب وأعراض متلازمة لامبرت إيتون وتحقق من صحة إحدى الفرضيات .

الجزء الثالث :

أنجز رسماً تخطيطياً وظيفياً توضح فيه آلية انتقال الرسالة العصبية في اللوحة المحركة لشخص سليم وآخر مصاب بمتلازمة لامبرت إيتون.

الاجابة النموذجية للموضوع

التنقيط	التمرين الأول 05 نقاط
01	1- الخاصية الموضحة في الوثيقة: الأنزيم نوعي اتجاه مادة التفاعل.
01	التعليل: وجود تكامل بنيوي بين الموقع الفعال والركيزة بسبب تشكل روابط انتقالية شاردية بين جذور الـ AA الحرة للموقع الفعال (Glu 51, Lys 97) والوظائف الكيميائية الموجودة في الركيزة.
0.5	2- النص العلمي: مقدمة : الأنزيمات وسائط حيوية مسؤولة عن تسريع التفاعلات الحيوية في العضوية وعملها يتعلق أساسا بتشكيل المعقد ES إلا أن هذه العملية قد تتأثر بعوامل، فما هي هذه العوامل المؤثرة في هذه الخاصية؟
0.5	العرض: - العوامل المؤثرة على تشكيل معقد ES: درجة الحرارة: عند درجة الحرارة المثلى المقدرة عند الإنسان 37م يكون نشاط الأنزيم أعظميا بسبب التكامل البنيوي بين الركيزة والأنزيم بفضل المجموعات الكيميائية في الموقع الفعال مع وظائف الركيزة فيتشكل المعقد ES ثم تنشط التفاعل.
0.5	عند تغير درجة الحرارة : تتخرب الأنزيمات بفضل كسر الروابط الكيميائية خاصة الموجودة على مستوى الفعال وبالتالي فقدان البنية الفراغية للأنزيم وصعوبة ارتباطه بالركيزة ومنع حدوث التفاعل.
0.5	- درجة PH : عند قيمة مناسبة لـ PH (وسط معتدل) يكون نشاط الأنزيم مثالي تسمح بتشكيل روابط انتقالية بين الركيزة والموقع الفعال (الشحنة الإجمالية لجذور الـ AA للموقع الفعال مستقرة) وحدوث التفاعل.
0.5	عند تغير قيمة الـ PH: يفقد الأنزيم نشاطه لأن حموضة الوسط تؤثر على الشحنة الإجمالية للأنزيم خاصة الموقع الفعال فيمنع تثبيت الركيزة وبالتالي لا يتم التفاعل.
0.5	- غياب الطفرات المؤدية إلى تشوه الموقع الفعال.
0.5	- خلو الوسط من مثبطات تمنع ارتباط الركيزة بالموقع الفعال. الخاتمة: إن نشاط الأنزيم يتم في ظروف ملائمة للحياة من الـ PH ودرجة الحرارة.

		الجزء الأول: 1/ المعلومات المستخرجة من الشكلين (أ) و(ب): من الشكل (أ): - الخلية البالعة لها القدرة على اقتناص فيروس إيبولا EBOV و بلعمته بفضل أرجلها الكاذبة. - تهضم الخلية البالعة فيروس إيبولا EBOV هضما جزئيا بفضل إنزيمات الليوزيم ثم عرض محدد على غشائها مرتبطا بجزء HLAI - تعرض الخلية البالعة على غشائها المعقد محدد المستضد-HLAI للتعرف عليه الخلية LT4 من الشكل (ب): - يستهدف فيروس إيبولا EBOV الخلية البالعة بفضل ارتباطه بمستقبلها الغشائي TIM-1. - يتكاثر فيروس إيبولا EBOV داخل الخلية البالعة فتصبح خلية مصابة. - تعرض الخلية البالعة المصابة على غشائها محدد المستضد مرتبطا بجزء HLA I لتتعرف عليه الخلية LT8 . 2/ تفسير سبب العجز المناعي الذي يسببه فيروس إيبولا EBOV: من الشكل (ج): يمثل الشكل تغيرات عدد الخلايا من الشكل (أ) والتي تمثل الخلايا البالعة العارضة وخلايا الشكل (ب) والتي تمثل الخلايا البالعة المصابة حيث نلاحظ ثبات عدد الخلايا البالعة العارضة في 7.10 خلية/مم³ حتى اليوم الرابع يرافقه ارتفاع عدد الخلايا البالعة المصابة حتى 1.10 خلية/مم³ في نفس اليوم. ينخفض عدد الخلايا	الثاني
--	--	---	--------

03.25	0.5	البالعة العارضة حتى 1.10 خلية/مم³ ويستمر ارتفاع عدد الخلايا البالعة المصابة إلى 7.10 خلية/مم³ في اليوم الثاني عشر. الاستنتاج: تسبب الإصابة بفيروس إيبولا EBOV في القضاء على الخلايا البالعة.
	1.25	ومنه: يستهدف فيروس إيبولا EBOV الخلايا البالعة فيتكاثر داخلها ويحولها إلى خلايا مصابة فتتخفف قدرتها على اقتناصه وعرض محدد لتتعرف عليه الخلايا LT4 لا تتكاثر هذه الأخيرة ولا تتمايز إلى خلايا LTh مساعدة ولا تفرز الأنترلوكين 2 II فلا يتم تنشيط الخلايا للمقاومة LB و LT8 ولا تتحفز الاستجابتين المناعيتين الخلطية والخلوية فيحدث عجز مناعي يؤدي إلى الإصابة بأعراض الحى النزفية.
		الجزء الثاني: توضيح آلية تأثير دواء Toremifene على فيروس إيبولا EBOV:
		استغلال الوثيقة (01): - الشكل (أ): يمثل تغيرات نسبة الاندماج الفيروسي بدلالة تركيز دواء Toremifene حيث نلاحظ أنه:
	0.25	في التركيز المنعدم من دواء Toremifene تكون نسبة الاندماج الفيروسي 0.8 mM و كلما زاد تركيز الدواء تنخفض حتى تنعدم في تركيز 15 mM.
	0.5	الاستنتاج: يثبط دواء Toremifene اندماج فيروس إيبولا EBOV الخلية البالعة. - الشكل (ب): يمثل سما تخطيطيا يوضح آلية تأثير دواء Toremifene حيث نلاحظ:
	0.75	أن هذا الدواء له القدرة على الارتباط بالغليكوبروتين الفيروسي GP على غشاء فيروس إيبولا EBOV بفضل احتوائه على ثلاث حلقات عطرية كارهة للماء تتجاذب مع الحلقة العطرية للحمض الأميني العطري Tyr هذا الارتباط يمنع حدوث تكامل بنيوي بين الغليكوبروتين الفيروسي GP والمستقبل الغشائي TIM-1 للخلية البالعة فلا يثبت فيروس إيبولا EBOV على غشائها.
	0.5	الاستنتاج: يمنع دواء Toremifene استهداف فيروس إيبولا EBOV للخلية البالعة بمنع ارتباط الغليكوبروتين الفيروسي GP بمستقبلها الغشائي TIM-1.
		ومنه: يرتبط دواء Toremifene بالغليكوبروتين الفيروسي GP على غشاء فيروس إيبولا EBOV فيمنع حدوث تكامل بنيوي بين الغليكوبروتين الفيروسي GP والمستقبل الغشائي TIM-1 للخلية البالعة فلا يثبت فيروس إيبولا EBOV على غشائها ومنع اندماجه بغشائها وبالتالي يمنع استهدافها فتزيد قدرتها على اقتناصه وعرضه للخلايا LT4 وتحفيز الاستجابتين المناعيتين الخلطية والخلوية وبالتالي علاج الإصابة بالحى النزفية.
	1.25	

الجزء الأول :.....(3)

أثناء الراحة : نسجل كمون الراحة على جهاز راسم الذبذبات المهبطي عند الضفدعين كما نلاحظ تواجد عدد كبير من الحويصلات التي تحتوي على الأستيل كولين ، كما تكون العضلة مرتخية .

عند إجراء التنبيه عند الضفدعين بنفس الشدة:

عند السليم : نسجل كمون عمل على الأوسيلوسكوب و **تناقص كبير** في حويصلات المبلغ الكيميائي فتكون كمية الأستيل كولين المفرزة في الشق المشبكي **كبيرة** ويكون تثبت الأستيل كولين على غشاء الخلية العضلية **كبيرا** فيتسبب ذلك **بتقلص كبير للعضلة**..... (0.75).

عند المصاب : نسجل كمون عمل على الأوسيلوسكوب و **تناقص قليل** في حويصلات المبلغ الكيميائي فتكون كمية الأستيل كولين المفرزة في الشق المشبكي **ضعيفة** ويكون تثبت الأستيل كولين على غشاء الخلية العضلية **قليل** فيتسبب ذلك **بتقلص ضعيف للعضلة**.....(0.75).

نستنتج إذا أن الضفدع المصاب لا يتمكن من تحرير كمية كافية من المبلغ العصبي(0.5).

و عليه :

الفرضية 1 : قنوات الكالسيوم غير وظيفية / قليلة لا تسمح بدخول الكالسيوم(0.5).

الفرضية 2 : قنوات الكالسيوم وظيفية لكن لا يوجد تدرج كافي في تركيز الكالسيوم (تيار داخلي ضعيف جدا لا ينشط هجرة الحويصلات).....(0.5).

الجزء الثاني :.....(4)

من الوثيقة 2 :

في بداية التجربة : يكون الإشعاع كبيرا في الوسط وغائبا داخل الحويصل عند السليم والمصاب.

في نهاية التجربة :

عند السليم : **يتناقص الإشعاع** في الوسط و **يظهر إشعاع** داخل الحويصل دليل على انتقال الكالسيوم المشع من الوسط إلى داخل الحويصل(0.25)

عند المصاب : **تناقص قليل** في الإشعاع في الوسط يصاحبه ظهور **إشعاع قليل** داخل الحويصل دليل على انتقال كمية أقل من الكالسيوم المشع من الوسط إلى داخل الحويصل(0.25)

ومنه نستنتج أن **نفاذية غشاء المصاب** لشوارد الكالسيوم **أقل** من نفاذية غشاء السليم.....(0.5)

من الوثيقة 3 :

ظهور **فلورة كبيرة** على غشاء الزر النهائي عند السليم مقارنة **بالفلورة القليلة** عند المصاب دليل على تثبت الأجسام المضادة ضد القنوات الفولطية للكالسيوم(0.25)

ومنه نستنتج أن **عدد القنوات الفولطية للكالسيوم** عند المصاب **أقل** من السليم(0.5)

من الوثيقة 4 :

نلاحظ **وجود أجسام مضادة** ضد القنوات الفولطية للكالسيوم في مصل الضفدع المصاب و **غيابها** عند السليم....(0.25)

ومنه نستنتج أن الضفدع المصاب يولد **استجابة مناعية نوعية** ضد قنواته الفولطية الخاصة بالكالسيوم(0.5)

التركيب :.....(1.5)

يعود سبب متلازمة لامبرت إيتون إلى مرض مناعة ذاتية أين يهاجم المصاب قنواته الفولطية بإنتاج أجسام مضادة (0.25) نوعية فيتناقص عدد القنوات الوظيفية (0.25) في نهاية الزر فتتناقص نفاذية الكالسيوم بالرغم من وصول موجة زوال الإستقطاب إلى الزر النهائي ، تسمح كمية الكالسيوم الضئيلة (0.25) التي دخلت إلى هيولى الخلية قبل المشبكية بتنشيط عدد قليل من الحويصلات على الهجرة والإلتحام مع الغشاء الهيولى ما يؤدي إلى طرح كمية غير كافية من المبلغ الكيميائي الأسيتيل كولين (0.25) والذي يؤدي تثبتها على غشاء العضلة إلى فتح عدد قليل من القنوات الميوبة كميائيا (0.25) والتي تسمح بدخول كمية قليلة من الصوديوم ومنه استجابة ضعيفة (0.25) للليف العضلي (تقلص ضئيل).

الجزء الثالث :.....(1)

