الاجابة النموذجية

التمرين الاول:

الجزء الاول

طرح المشكل العلمي واقتراح الفرضيات

استغلال الشكل أ: يمثل تغيرات تركيز الهيموغلوبين في الدم بدلالة تركيز الرصاص حيث نلاحظ كلما زاد تركيز الرصاص قل تركيز الهيموغلوبين في الدم.
ومنه نستنتج أن الرصاص يقلل من كمية الهيموغلوبين في الدم.
استغلال الشكل ب: يمثل آلية تركيب الهيم في وجود انزيمات متنوعة حيث نلاحظ أن حمض الأمينوليفوليفيك ALA يتحول الى بورفوبيلينوجان PBG في وجود انزيم Ala-d.
و بورفوبيلينوجان PBG بتحفيز من انزيم COP يتحول الى بروتوبورفين الذي يتحول الى الهيم بوجود انزيم FECH.
الاستنتاج: يتم تركيب الهيم انطلاقا من حمض الأمينوليفوليفيك في وجود انزيمات مختلفة .
المشكل العلمي المطروح كيف تؤثر مادة الرصاص على تركيب جزيئات الهيم وبالتالي تركيز الهيموغلوبين في الدم؟
الفرضيات المقترحة: _ الرصاص يعرقل نشاط انزيم Ala-d
_ الرصاص يعرقل نشاط انزيم COP
_ الرصاص يعرقل نشاط انزيم FECH

الجزء الثاني:

المصادقة على صحة احدى الفرضيات

استغلال الشكل أ من الوثيقة 2:
الوسط (1) تجربة شاهدة
* نلاحظ أن تركيز Ala في بداية التجربة كبير أما تركيز PBG والبروتوبورفين وجزيئات الهيم تكون منعدمة

*خلال التجربة فيكون تركيز Ala منعدم راجع الى تحويله الى PBG في وجود انزيم Ala_d ونلاحظ تواجد نصف كمية PBG لانه تم تحويليه الى مادة بروتوبورفين بتحفيز من انزيم COP و التي تحولت الى جزيئة هيم في وجود انزيم FECH .
الوسط(2) بوجود عنصر الرصاص يبقى تركيز مادة Ala ثابت خلال التجربة وذلك راجع الى عدم تحويله الى PBG لوجود خلل في عمل انزيم Ala-d كما نسجل انعدام مادة البروتوبورفين ولم يتم الحصول على مادة الهيم في الأخير دلالة على توقف سلسلة التفاعلات رغم وجود كل الانزيمات المحفزة لهذه التفاعلات.
الاستنتاج: بوجود عنصر الرصاص تتوقف سلسلة التفاعلات التحويلية المركبة لجزيئة الهيم لوجود خلل في عمل انزيم Ala-d.
استغلال الشكل ب من الوثيقة 2:
يمثل الشكل آلية عمل انزيم ALA-d حيث نلاحظ ان هذا الانزيم يركب جزيئة PBG انطلاقا من جزيئتي Ala مع تحرير جزيئتين من الماء.
الاستنتاج: انزيمAla-d مسؤول عن تركيب PBG.
استغلال الشكل ج من الوثيقة 2:
يمثل بنية انزيم ALA-d باستعمال برنامج راستوب في الحالة الطبيعية و الغير طبيعية يظهر لنا أن الانزيم ذو بنية رابعية حيث في الحالة الطبيعية على مستوى الموقع الفعال ترتبط جزيئة Zn^{+2} بثلاث جذور للحمض الأميني سيستيين (Cys122 , Cys124, Cys132) أما في الحالة غير الطبيعية تتوضع جزيئتين من الرصاص في الموقع الفعال وترتبط بثلاث جذور للسيستيين (Cys122 , Cys124, Cys132) مكان جزيئة Zn^{+2}
الاستنتاج : الرصاص يعيق عمل انزيم Ala-d بارتباطه في الموقع الفعال مكان جزيئة Zn^{+2}
المناقشة
الرصاص يعيق عمل انزيم Ala-d عن طريق تثبته في الموقع الفعال مكان جزيئة Zn^{+2} فيمنع تثبيت مادة التفاعل المتمثلة في جزيئتين من حمض الأمينوليفوليفيك وعليه لا تتركب مادة بورفوبيلينوجان وبالتالي تتوقف سلسلة التفاعلات ولا يتم الحصول على المادة الوسطية البروتوبورفين التي تحول الى جزيئة الهيم مما يؤدي الى تناقص تركيز الهيموغلوبين في الدم مسببا فقر الدم ومنه نصادق على صحة الفرضية الأولى أن الرصاص يعرقل نشاط انزيم Ala-d

الجزء الثالث

العلاقة بين البنية الفراغية والتخصص الوظيفي للإنزيم:
*يتعلق نشاط الأنزيم ببنيته الفراغية
*يتم الحفاظ على استقرار البنية الفراغية للإنزيم نتيجة تشكل روابط كيميائية مختلفة بين أحماض أمينية محددة (شاردية، هيدروجينية، كبريتية...) متموضعة بطريقة دقيقة ضمن السلسلة الببتيدية....(محددة وراثيا).
*يؤمن الموقع الفعال وظيفة الإنزيم :- الإرتباط (مجموعة التعرف) و التأثير (مجموعة التحفيز) على مادة التفاعل عن طريق تشكيل روابط انتقالية ضعيفة ومؤقتة.
*يمكن للمعادن عرقلة عمل الانزيم مثل الرصاص حيث وجوده يمنع تركيب بورفوبيلوجان الذي يعتبر مادة وسطية تساهم في تركيب جزيئة الهيم التي هي احد مكونات الهيموغلوبين. وعليه يظهر على الفرد أعراض مرض فقر الدم الحاد.

التمرين الثاني

مناقشة معطيات الوثيقة مستخرجا فشل الخلايا المناعية في التمييز بين الذات و اللاذات

تمثل الوثيقة 1 رسم تخطيطي لآلية الإستجابة المناعية في حالة الأمراض المناعية الذاتي
حيث نلاحظ في الشكل (1)

أثناء الإنتقاء الأولي على مستوى الغدة التيموسية أين يجب أن تتعرف LT على HLAII و HLAI دون الببتيد

الذاتي لتكتسب الكفاءة المناعية , فتنضج إلى 4LT و 8LT . أما في حالة تعرفهما على الإث معا يجب تخريبها ,

قد تنفلت خلية LT من الهدم و منه تولد إستجابة مناعية ضد خلايا الذات نتيجة التكامل البنيوي بين TCR و الببتيد

الذاتي المعرض فتتنشط ب 2IL المفرز من طرف LTh الناتجة عن تكاثر و تمايز4LT المحسسة بنفس الببتيد الذاتي ,

تتكاثر و تتمايز 8LT إلى LTC تتعرف على خلايا الذات فتفرزالبرفورين الذي يؤدي إلى القضاء على خلايا الذات

ومنه تولدت إستجابة مناعية ضد خلايا الذات .

الشكل (2) فيوضح سبب آخر من أسباب فشل الجهاز المناعي , عند دخول المستضد إلى العضوية يحرض (يولد)

إستجابة مناعية ضده و ذلك بتكوين أجسام مضادة و خلايا LTC نوعية و بما أن المستضد ي محدد غشائي

(ببتيد مستضدي) يتشابه مع الببتيد الذاتي فيتهيأ للجهاز المناعي أنه ليس من الذات و إن هو مستضد فيتم تخريب

خلايا الذات .

و منه فالتشابه الجزيئي للمؤشرات بين المستضد و خلايا الذات أدى إلى تضليل الجهاز المناعي فقام بمهاجمة خلايا

الذات . إنها المناعة الذاتية .

2 – إقتراح فرضيات تفسيرية للحد من أعراض المناعة الذاتية :

بما أنه تتولد إستجابة مناعية خلطية و خلوية ضد الذات فلابد من الحد من هذه الإستجابة بالتأثير على الخلايا

المحورية التي تنشط المناعة المكتسبة بنوعيها .

الفرضية 1 : يمنع تركيب 2IL المحفز لتكاثر و تمايز الخلايا المناعية 8LT و LB .

الفرضية 2 : يمنع تشكيل مستقبلات الأنترلوكين من طرف LB , 8LT , 4LT .

الفرضية 3 : يمنع حدوث التعرف المزدوج بين البالعات الكبيرة و4LT .

الجزء الثاني :

تبيان تأثير دواء sTacrolimu على الجهاز المناعي للحد من أعراض أمراض المناعة الذاتية :

تمثل الوثيقة 2 – أ نتائج قياس عدد الخلايا اللمفاوية في الأعضاء المحيطية إثر إستجابة مناعية عند حيوان المكاك

في وجود و غياب دواء sTacrolimu حيث :

في غياب دواء sTacrolimu نلاحظ تزايد عدد اللمفاويات 4LT و8LT دليل على تكاثرها نتيج تحفيزها .

أما في وجود الدواء فنلاحظ وجود عدد قليل من 4LT و 8LT و عدم تزايدها دليل على عدم تكاثرها .

و منه : يمنع دواء sTacrolimu تكاثر 8LT و 4LT إثر حدوث إستجابة مناعية .

تمثل الوثيقة 2 – ب شروط و نتائج تجريبية لأوساط زرع ملائمة مضاف إليها خلايا مناعية

بمقارنة النتائج التجريبية للأوساط 1 , 2 , 3 , 4 نلاحظ تحرير كمية كبيرة من الكروم (300 و أي حدوث

إستجابة مناعية خلوية في وجود كل من الخلايا المصابة , البلعميات الكبيرة , 8LT و 4LT و كذلك عند إضافة دواء

sTacrolimu شرط أن يحتوي الوسط على 2IL .

في الوسط 3 الذي يحوي البلعميات الكبيرة , 8LT و 4LT بالإضافة إلى دواء sTacrolimu فنلاحظ عدم تحرير

الكروم أي عدم حدوث إستجابة مناعية خلوية .

في الوسط 5 الذي يحوي البلعميات الكبيرة , 8LT و2IL بتركيز محدد : نلاحظ حدوث إستج مناعية خلوية مؤقتة

و ذلك لتحرير كمية قليلة من الكروم (100 و . إ) أي متعلقة بكمية 2IL المضافة للوسط .

ومنه يؤدي إستعمال دواء sTacrolimu إلى عدم تركيب 2IL من طرف 4LT مما يؤدي إلى ع تنشيط نفسها

و بالتالي عدم تنشيط 8LT فلا تتمايزإلى LTC مما يؤدي إلى عدم تدمير الخلايا المصابة و ما توضحه

الوثيقة 2 – ج التي تمثل تأثير دواء sTacrolimu حيث عند تعرف الخلايا 4LT بواسطة TCR تع مزدوجا على

HLAII و الببتيد المستضدي و ذلك لوجود تكامل بنيوي بين TCR الخلايا 4LT و المعقد LAII الببتيد

المستضدي , فيحفز هذا الإرتباط على تنشيط كالسينورين (إنزيم فوسفاتاز) الذي بدور ينشط تفاعل نزع الفوسفور

من NFAT (عامل للنسخ النووي لخلايا T المتحسسة) فينتج NFAT الذي يستطيع الدخول النفاذ إلى نواة

الخلية و ينشط إستنساخ مورثة 2IL .

أما بوجود دواء sTacrolimu فإنه يتثبط نشاط إنزيم كالسينورين و المتمثل في تفاعل نزع الفوسفور من عامل

النسخ النووي فلا يستطيع هذا الأخير النفاذ إلى النواة لتنشيط نسخ مورثة 2IL .

و هذا ما يؤكد صحة الفرضية 1 التي تنص على أن دواء sTacrolimu يمنع تركيب 2IL المحفز لتكاثر و تمايز

الخلايا المناعية و هذا ما يؤدي إلى عدم حدوث إستجابة مناعية ضد خلايا الذات و هذا ما يف من أمراض المناعة

الذاتية .

إذن :

فدواء sTacrolimu يمنع إستنساخ المورثة المشفرة ل 2IL بتأثيره على نشاط إنزيم كالسينورين المتمثل في نزع

الفوسفور عن NFAT و عدم إنتقال هذا الأخير إلى نواة الخلية 4LT مما يؤدي إلى عدم تركيب و إفراز 2IL

و بالتالي عدم تحفيز الخلايا المناعية على التكاثر و التمايز , من بينها التي إنفلتت من اله و هذا ما يحد من أعراض

أمراض المناعة الذاتية .

الجزء الثالث :

نقد إستخدام المثبطات المناعية ضد الأمراض المناعية مع إقتراح إجراءات وقائية مصاحبة لإستعمالها :

إن إستخدام المثبطات يكبح إفراز 2IL من طرف 4LT المنشطة التي تنشط تكاثر و تمايز إلى LTC و تكاثر

و تمايز LB إلى بلاسموسيت المفرزة للأجسام المضادة و بالتالي تثبيط الإستجابة المناع النوعية الخلطية و الخلوية

مما يجعل العضوية عرضة للإصابة بالأمراض الإنتهازية .

و عليه فإنه يفضل إستعمال المثيطات يكون مؤقتا و سريعا و بكميات ضئيلة حتى تسمح للعضوية باستئناف الإستجابة

من جديد عند دخول مستضدات جديدة .