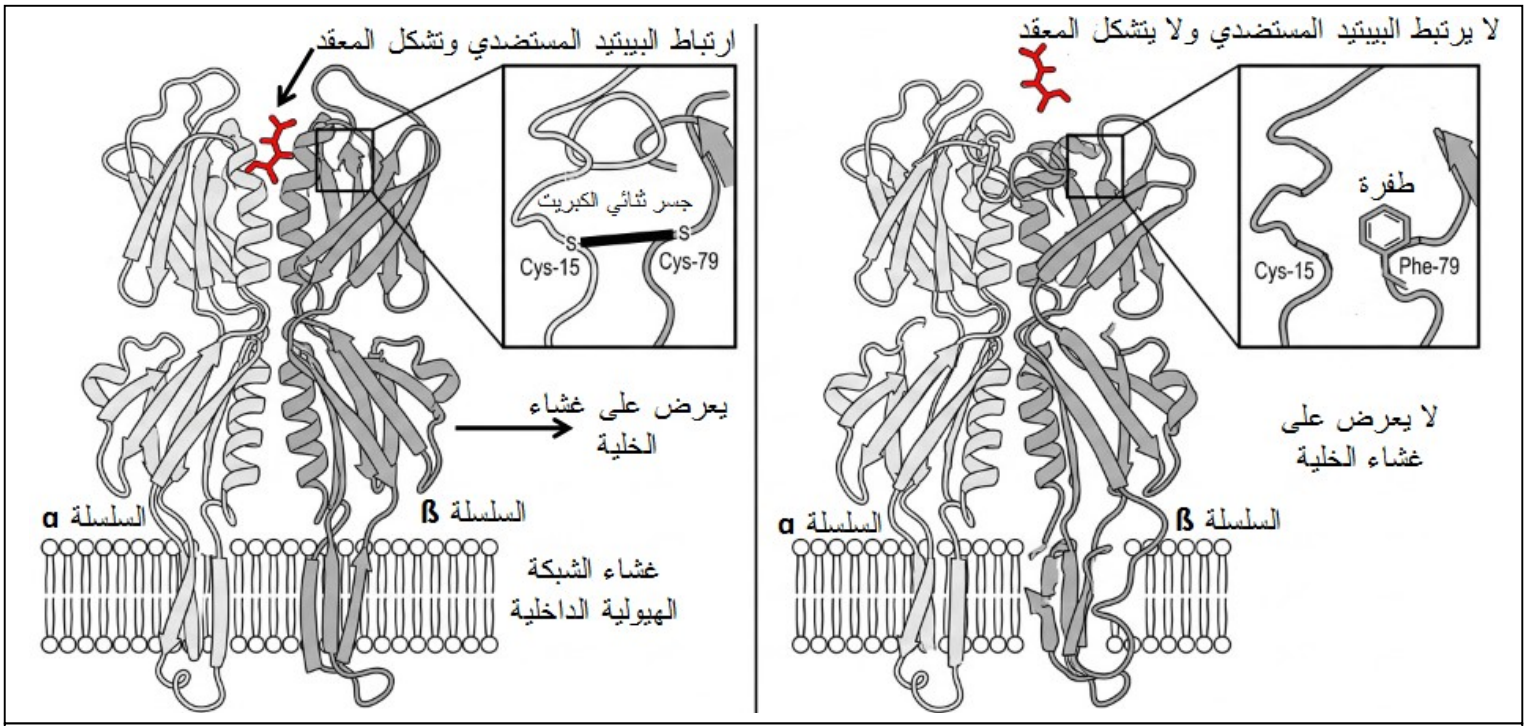
التمرين الأول: (5نقاط)

تعتبر جزيئات الـــHLA عند الإنسان الناتجة عن التعبير عن مورثات الـــCMH إحدى مؤشرات الهوية الرئيسية للعضوية ما يسمح لها بتمييز خلاياها كما تعتبر نقطة انطلاق للاستجابة المناعية النوعية و كغيرها من البروتينات يرتبط تخصصها الوظيفي بسلامة و استقرار بنيتها الفراغية حيث تؤدي إصابتها ببعض الطفرات إلى فقدانها لوظيفتها. توضح الوثيقة المساعدة تأثير طفرة استبدال الحمض الأميني Cys79 لتحت الوحدة ß بالحمض الأميني Phe79 على جزيئة HLA-II DR.



الوثيقة المساعدة

1- حدد المورثات المشرفة على تركيب HLA من الصنف 2 و دوره أثناء الاستجابة المناعية النوعية.

2- **اشرح** في نص علمي تأثير الطفرة على بنية بروتين HLA-II و وظيفته انطلاقا من الوثيقة و معلوماتك

التمرين الثاني: (7نقاط)

تؤمن الاستجابة المناعية النوعية بفضل ما تنتجه من بروتينات عالية الدقة التفاعل نوعيا مع مختلف المستضدات قصد إقصائها ، غير أنه في بعض الحالات تكون سببا في انتشارها و بقائها في العضوية.

نريد في هذه الدراسة فهم كيفية تتسبب الاستجابة النوعية في انتشار بعض المستضدات.

الجزء الأول:

ينتقل فيروس حمى الضنك (DV) عبر لسعات البعوض ، يتميز بامتلاكه أربعة سلالات تختلف من حيث المحددات الغشائية.

لدراسة فعالية الاستجابة الخلطية ضد فيروس حمى الضنك نقترح الوثيقة 1 :

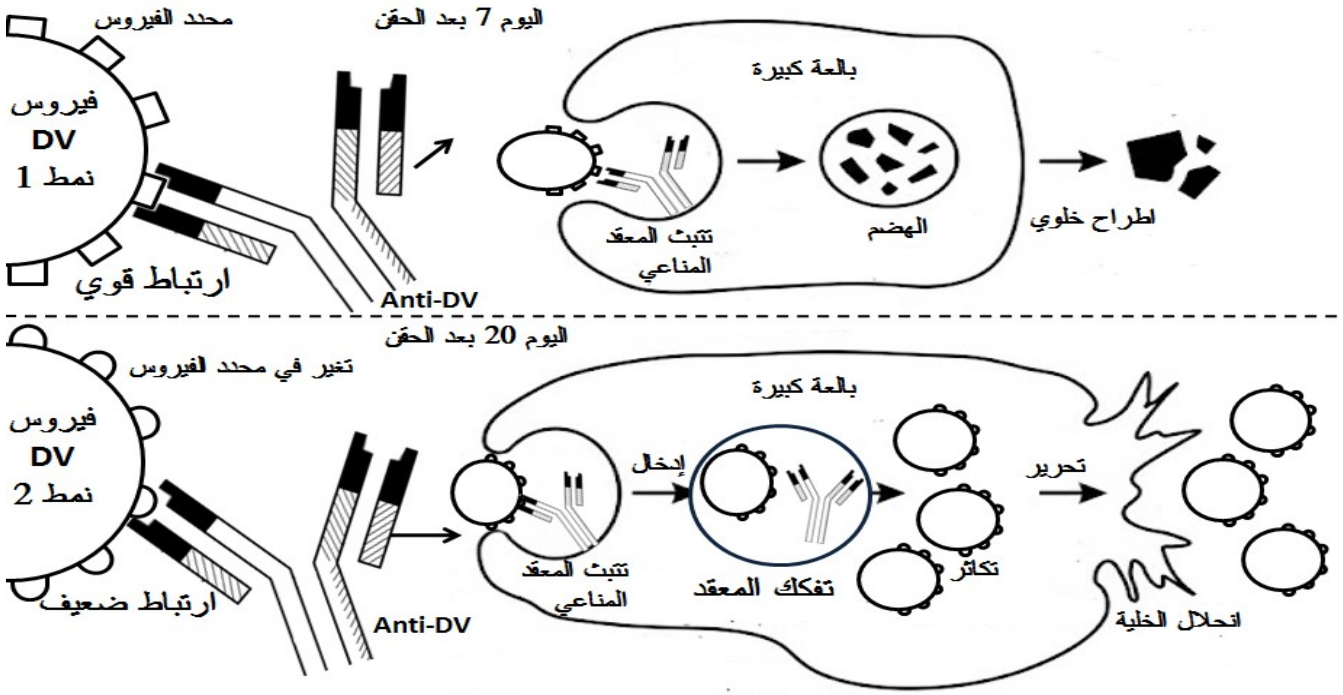
- يمثل الشكل أ: متابعة زمنية لنتائج حقن فيروس الضنك لمجموعة من الفئران

-يمثل الشكل ب: رسم تخطيطي لخلايا مأخوذة من طحال هذه الفئران

الشكل أ للوثيقة 1

	نسبة تشكل المعقد المناعي	نسبة التخلص من المعقد المناعي	الشحنة الفيروسية في مم3 من الدم
اليوم 1 بعد الحقن	% 00	% 00	3000 نسخة
اليوم 7 بعد الحقن	% 100	% 100	أقل من 500 نسخة
اليوم 20 بعد الحقن	% 100	% 00	3000 نسخة

الشكل ب للوثيقة 1



– **وضح** كيف يؤدي فشل الاستجابة المناعية الخلطية إلى انتشار فيروس DV باستغلال أشكال الوثيقة 1

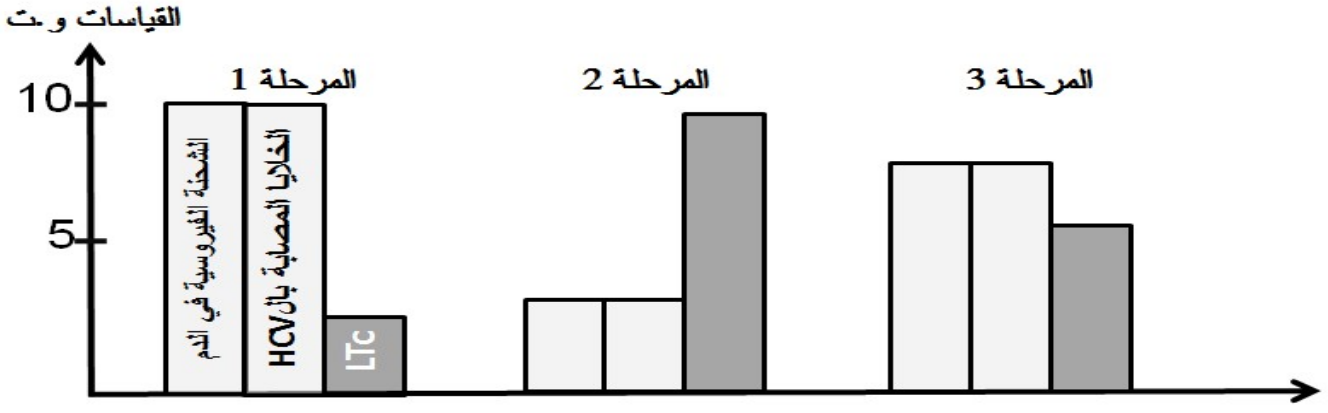
الجزء الثاني:

لفيروس الالتهاب الكبدي الوبائي ج (HCV) القدرة على البقاء في العضوية لعدة سنوات مسببا إصابات مزمنة رغم حدوث استجابة مناعية نوعية ضده. لدراسة فعالية الاستجابة المناعية الخلوية ضد فيروس الـــ HCV نقترح الوثيقة 2 :

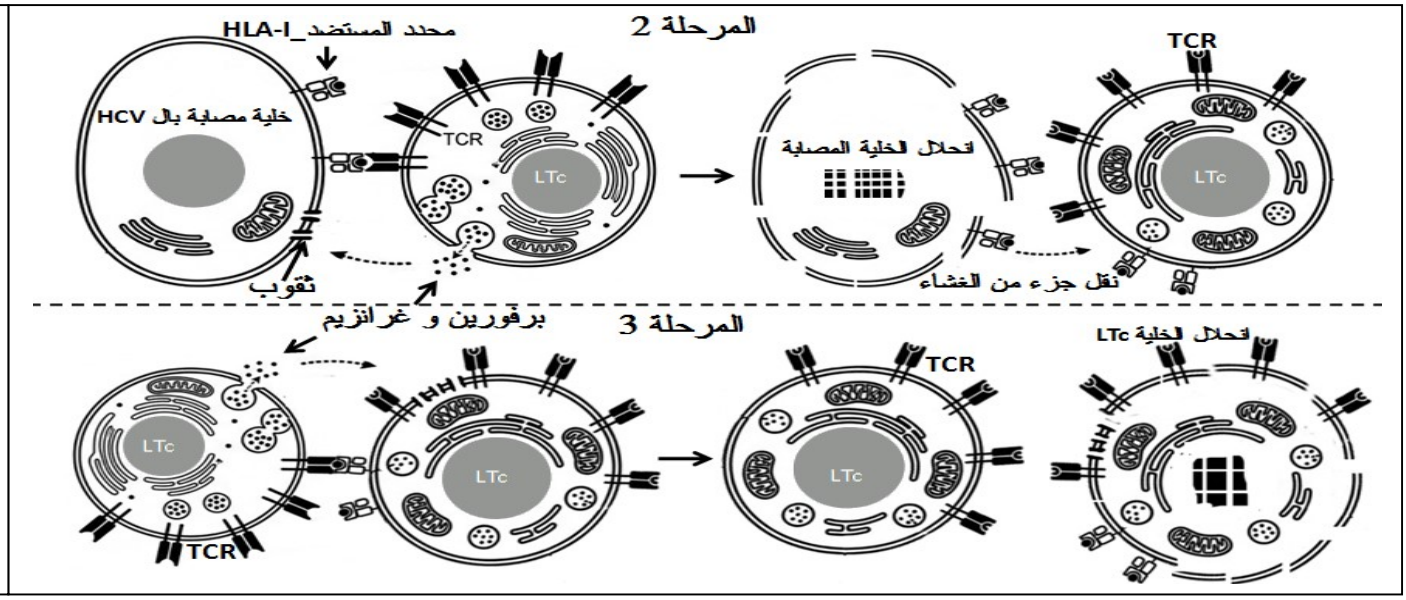
– يُقدّم الشكل (أ): نتائج قياسات أجريت على شخص مصاب بفيروس HCV

– يمثّل الشكل (ب): رسم تخطيطي للمرحلتين 2 و 3 من الاستجابة عند الشخص المصاب

الشكل أ للوثيقة 2



الشكل ب للوثيقة 2



– **اشرح** عدم فعالية الاستجابة المناعية الخلوية في حالة الإصابة بفيروس HCV باستغلالك لمعطيات الوثيقة 2

التمرين الثالث: (8نقاط)

يتم التنظيم الوظيفي لعمل المشابك العصبية بتدخل عدة جزيئات بروتينية متخصصة ويمكن لهذا التنظيم أن يختل إثر التعرض لسم α-LTX (بروتين) الذي تفرزه العنكبوت. نريد في هذه الدراسة شرح كيف يؤدي التسمم إلى تشنجات عضلية قوية.

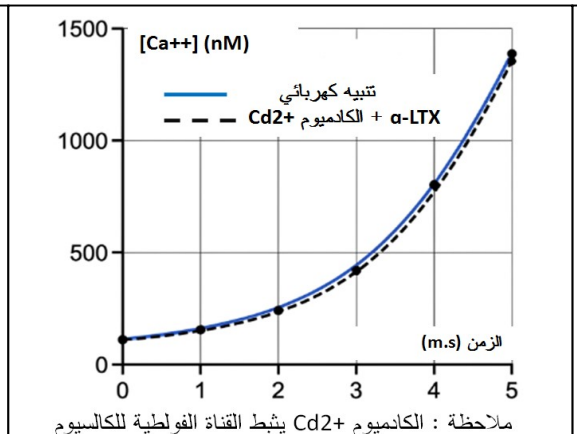
الجزء الأول: لمعرفة العلاقة بين التسمم بال α-LTX و التشنجات العضلية القوية نقترح الوثيقة 1 :

– يمثل الشكل أ رسم تخطيطي لآلية انتقال الرسالة العصبية على مستوى المشبك العصبي العضلي في غياب السم

– يوضح الشكل ب نتائج قياس تركيز الكالسيوم داخل النهاية المحورية في تراكيز متزايدة من السم

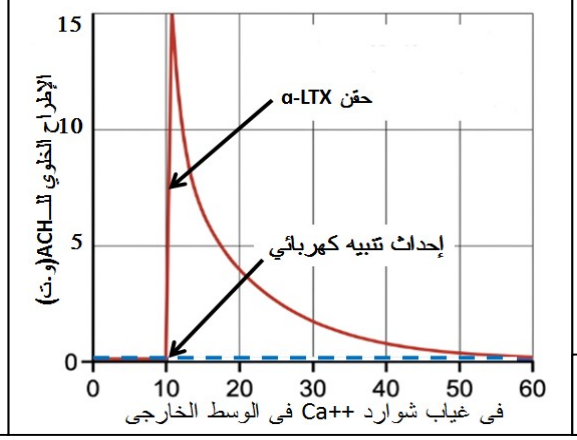
–يوضح الشكل ج معدل الإطراح الخلوي لـACh في الشق المشبكي في غياب شوارد الكالسيوم في الوسط

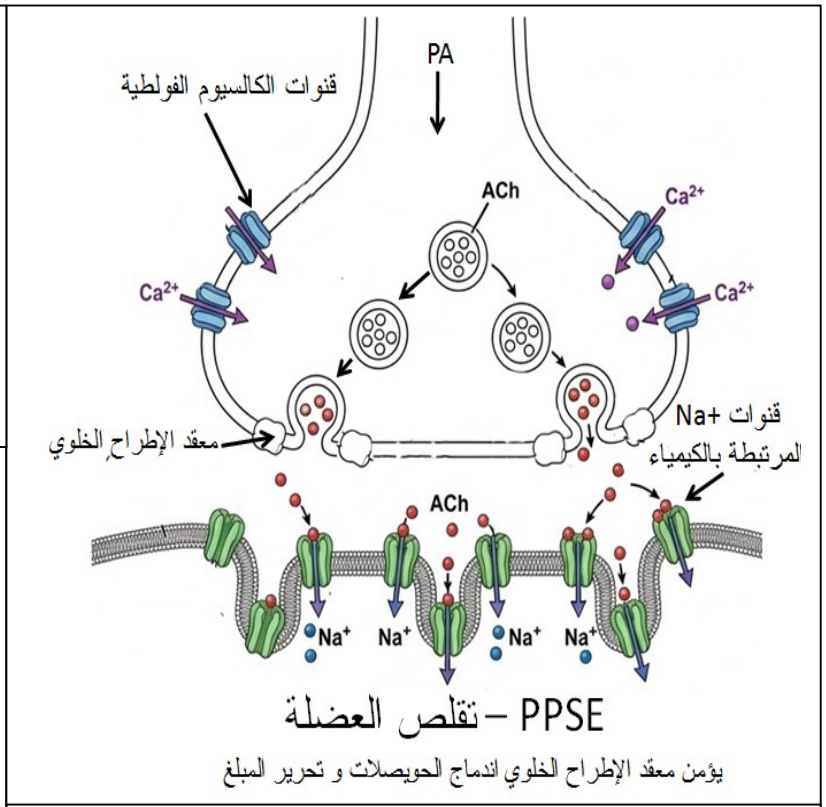
الشكل ب للوثيقة 1



ملاحظة : الكادميوم Cd2+ يثبط القناة الفولطية للكالسيوم

الشكل ج للوثيقة 1





الشكل أ للوثيقة 1

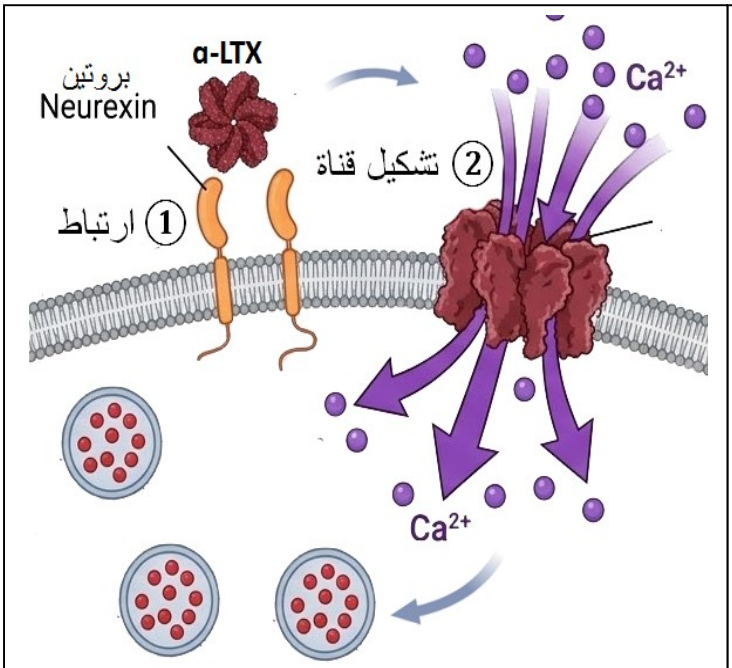
-**اقترح** فرضيتين توضح بهما كيف تؤدي الإصابة بسم **α-LTX** إلى تشنجات عضلية قوية باستغلالك لأشكال الوثيقة 1

الجزء الثاني:

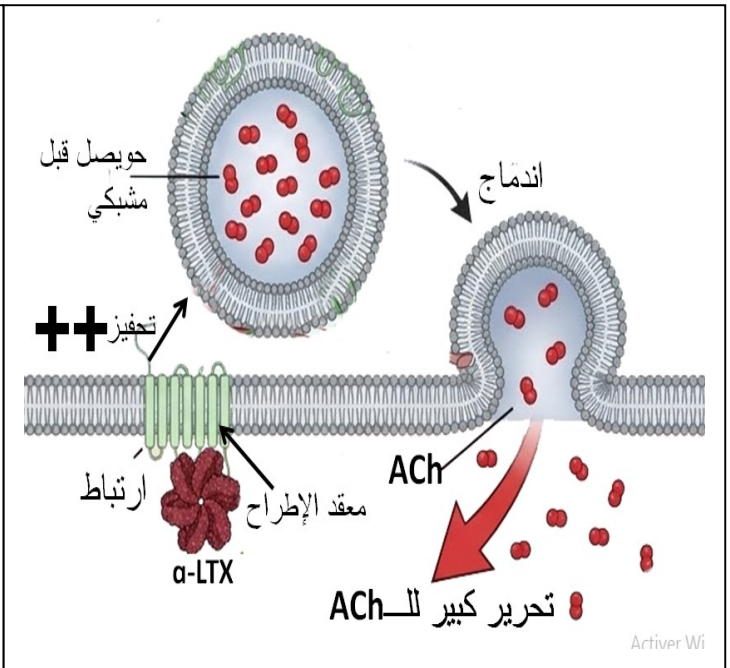
لتوضيح الآلية الدقيقة لتأثير سم **α-LTX** نقدم الدراسة الممثلة بالوثيقة 2:

يمثل الشكلين 1 و 2 رسومات تخطيطية للخلية قبل المشبكية في وجود سم **α-LTX** و في غياب التنبيه

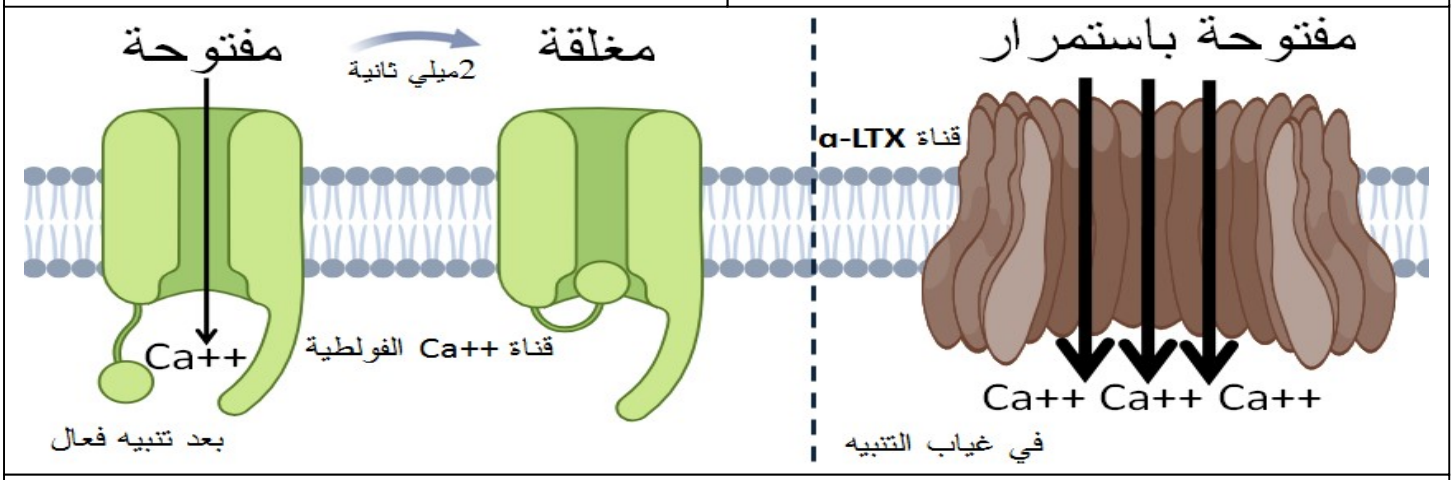
يمثل الشكل 3 مقارنة بنيوية بين القنوات الفولطية للكالسيوم و قنوات سم **α-LTX** على مستوى النهاية قبل المشبكية



الشكل 1



الشكل 2



الشكل 3

1- **وضح** الآلية الدقيقة لحدوث التشنجات العضلية القوية إثر الإصابة بسم **α-LTX** بما يسمح بالتحقق من صحة الفرضيتين باستغلالك لأشكال الوثيقة 2

الجزء الثالث:

أنجز مخططا توضح فيه مختلف الاختلالات المحتملة للسموم على تنظيم نقل الرسائل العصبية على مستوى المشابك انطلاقا من معلوماتك و ما توصلت إليه في هذه الدراسة

التمرين الأول	مجزأة	كاملة
1- تحديد المورثات المشرفة على تركيب HLA2 : - مورثات DP.DQ.DR محمولة على الصبغي رقم 6 دور HLA2 : عرض محدد المستضد لتحسيس الخلايا LT4 **2.- النص العلمي :** تهيكل الإجابة ضمن مقدمة عرض و خاتمة مقدمة تتضمن مشكلا: ما هو تأثير الطفرة على بنية بروتين HLA-II و وظيفته ؟ **العرض** يتضمن الموارد التالية : - تتحدد البنية الفراغية للHLA-II بتتابع عدد نوع و ترتيب الأحماض الأمينية حسب الرسالة الوراثية - تشكل الروابط (4 أنواع) بين جذور الأحماض الأمينية في المواضع الصحيحة ما يضمن انطواء طبيعي للبروتين و اكتسابه بنية فراغية سليمة - يتكون الHLA-II من تحت وحدتين α و ß فهو ذو بنية رابعية -يساهم الجسر ثنائي الكبريت بين الحمضين Cys15 و Cys79 لتحت الوحدة ß في تباث و استقرار ال HLA-II ما يؤمن ارتباط البيبتيد و تشكل المعقد و عرضه على غشاء الخلية -في حالة طفرة استبدال الحمض Cys79 بال Phe79 لا يتشكل الجسر الكبريتي مع Cys15 -تغير البنية الفراغية المميزة لتحت الوحدة ß يؤدي لعدم ارتباط البيبتيد المستضدي ولا يتشكل المعقد - غياب المعقد (جزيئة HLA-II) على غشاء الخلية **الخاتمة:** إجابة عن المشكل المطروح ، اقتراح حلول أو طرح مشكل	1 0.75 2.75 0.5	5
التمرين الثاني	**مجزأة**	**كاملة**
الجزء الأول : 1- **وضح** كيف تؤدي الاستجابة المناعية الخلطية إلى انتشار فيروس حمى الضنك **إستغلال الشكل -أ-** : متابعة زمنية لنتائج حقن فيروس الضنك لمجموعة من الفئران اليوم 1 بعد الحقن : نسبة تشكل المعقدات المناعية و التخلص منها 0 % لغياب الاستجابة فتكون الشحنة الفيروسية كبيرة 3000 نسخة اليوم 7 بعد الحقن : نسبة تشكل المعقدات المناعية و التخلص منها 100 % لحدوث الاستجابة ضد الفيروس و تناقص الشحنة الفيروسية إلى أقل من 500 نسخة اليوم 20 بعد الحقن : نسبة تشكل المعقدات المناعية 100 % لكن لا يتم التخلص منها فتتزايد الشحنة الفيروسية إلى 3000 نسخة **الاستنتاج :** وجود فيروس حمى الضنك يمنع العضوية من التخلص من المعقدات المناعية **استغلال الشكل ب:** رسم تخطيطي لخلايا مأخوذة من طحال هذه فئران *بعد الإصابة بفيروس حمى الضنك ترتبط الأجسام المضادة Anti-DV بمحددات الفيروس من النمط 1 ارتباطا قويا نتيجة التكامل البنيوي بين موقع التثبيت للجسم المضاد و محددات DV فيتشكل المعقد المناعي ليتم تثبيته على غشاء البالعة ثم بلعمته و هضمه و اطراحه	0.5 0.5 0.5	3.5

التمرين الثاني	مجزأة	كاملة
*تتغير محددات فيروس Dv ليصبح من النمط 2 ، ترتبط Anti-DV مع المحددات المتغيرة للفيروس ارتباطا ضعيفا نتيجة نقص التكامل البنيوي ، يتشكل المعقد المناعي و يتثبث على غشاء البالعة فيتم إدخاله داخل البالعة الكبيرة أين يتفكك المعقد لضعف الارتباط فيتكاثر الفيروس داخل الخلية ليتم إنتاج فيروسات جديدة و انحلال الخلية البالعة	0.5	3.5
الاستنتاج : ينتج عن ضعف الارتباط بين الجسم المضاد و الفيروس إفلاته من البالعة و تكاثره داخلها	0.5	
الربط : التوضيح: بعد دخول فيروس DV إلى العضوية يحرض على إنتاج أجسام مضادة نوعية ضده Anti-DV تتكامل بنيويا مع محدداته فيكون الارتباط قويا ، يتشكل المعقد Anti-DV_DV يتثبث على غشاء البالعة و يتم بلعمته و هضمه ثم اطراحه ليتم التخلص منه. بعد 20 يوم و نتيجة لتغير محددات الفيروس (نمط2) يرتبط ال Anti-DV بالفيروس ارتباطا ضعيفا لنقص التكامل البنيوي بينهما ، يتشكل المعقد المناعي و يتثبث على غشاء البالعة و يتم إدخاله لكن سرعان ما يتفكك المعقد لضعف ارتباط الجسم المضاد و الفيروس ليتكاثر الفيروس داخل البالعة و انحلالها بعد ذلك	1	
الجزء الثاني: – **اشرح** عدم فعالية الاستجابة المناعية الخلوية في حالة الإصابة بفيروس HCV		
استغلال الشكل أ الوثيقة 2: نتائج قياسات أجريت على شخص مصاب بفيروس HCV		
في المرحلة 1 : تكون الشحنة الفيروسية و عدد الخلايا المصابة بال HCV كبيرة 10 و.ت و يكون عدد الخلايا LTc أقل من 5 و.ت	0.5	
المرحلة 2 : تناقص في الشحنة الفيروسية و الخلايا المصابة بال HCV (أقل من 5 و.ت)إثر زيادة عدد الخلايا LTc إلى 10 و.ت (حدوث استجابة خلوية)		
المرحلة 3 : تناقص الخلايا LTc إلى 6 و.ت و زيادة الشحنة الفيروسية و الخلايا المصابة إلى أن تصل 8 و.ت		
الاستنتاج: تتناقص فعالية الاستجابة الخلوية بعد الإصابة بال HCV	0.5	
استغلال الشكل ب الوثيقة 2: رسم تخطيطي للمرحلتين 2 و 3 من الاستجابة عند الشخص المصاب		
في المرحلة 2 : تتعرف الخلية LTc بفضل TCR تعرفا مزدوجا على محدد المستضد-HLA1 المعروض على غشاء الخلية المصابة بال HCV، تفرز LTc البرفورين و الغرانزيم فتحدث ثقوب في غشاء الخلية المصابة ما يؤدي لانحلالها. يتم نقل جزء من غشاء الخلية المصابة يحتوي على المعقد محدد المستضد-HLA1 إلى غشاء الخلية LTc	1	
في المرحلة 3 : تتعرف الخلايا LTc تعرفا مزدوجا على الخلايا LTc التي تحتوي على محدد المستضد-HLA1 فيتم افراز البرفورين و الغرانزيم ما يؤدي لإنحلال الخلية LTc		
– **الاستنتاج** : تخرب الخلايا LTc المتدخلة ضد الاصابة بال HCV اثر عرضها لمحدد المستضد رفقة HLA-I الخاص بالخلايا المصابة بال HCV	0.5	
الربط : تعود عدم فعالية الاستجابة الخلوية ضد الخلايا المصابة بال HCV إلى تناقص كبير في عدد الخلايا LTc وهذا راجع إلى ان الخلايا LTc بعد تعرفها على الخلايا المصابة و تخريبها تنقل إليها جزء من غشائها يحتوي محدد المستضد-HLA1. بذلك تعتبرها الخلايا LTc الأخرى مصابة و تهاجمها بعد تعرفها عليها تعرفا مزدوجا و هو ما يؤدي الى تخريبها و تناقص عددها فتتكاثر بذلك الخلايا المصابة و تزداد الشحنة الفيروسية	1	

التمرين الثالث	مجزأة	كاملة
الجزء الأول :		
إستغلال الشكل –أ– : يمثل رسم تخطيطي لآلية انتقال الرسالة العصبية في غياب السم حيث يؤدي وصول موجة زوال الاستقطاب إلى انفتاح قنوات الكالسيوم الفولطية ودخول الشوارد، مما يحفز هجرة الحيوصلات و يؤمن معقد الإطراح الخلوي دمجها مع الغشاء وتحرير المبلغ ACH في الشق المشبكي ليتثبت على مستقبله القنوي فتنفتح قناة الصوديوم لتسمح بتسرب +Na مسبباً PPSE وتقلص العضلة	0.25	
الاستنتاج : تؤمن البروتينات الغشائية (القنوات الفولطية ، القنوات المرتبطة بالكيمياء و معقد الإطراح الخلوي) انتقال الرسالة العصبية	0.25	
استغلال الشكل –ب– : نتائج قياس تركيز الكالسيوم داخل النهاية المحورية في تراكيز متزايدة من السم عند احداث تنبيه كهربائي يزداد التركيز الداخلي لشوارد الكالسيوم حتى يصل 1400 nM	0.5	3.5
في وجود السم و الكادميوم و في غياب التنبيه : يزداد التركيز الداخلي لشوارد الكالسيوم حتى يصل 1400 nM	0.5	
الاستنتاج :يحفز السم دخول شوارد الكالسيوم عبر قنوات غير القنوات الفولطية		
استغلال الشكل –ج– معدل الإطراح الخلوي لـACH في الشق المشبكي في غياب شوارد الكالسيوم في الوسط عند إحداث تنبيه كهربائي لا يتم الإطراح الخلوي لل Ach لغياب الكالسيوم	0.5	
عند حقن السم يحفز الإطراح الخلوي حتى يصل 15 و.ت رغم غياب شوارد الكالسيوم	0.5	
الاستنتاج :يحفز السم الطرح المباشر للمبلغ العصبي		
الربط :اقتراح فرضيتين		
تؤمن البروتينات الغشائية (القنوات الفولطية ، القنوات المرتبطة بالكيمياء و معقد الإطراح الخلوي) انتقال الرسالة العصبية ما يؤمن تقلص طبيعي للعضلات حيث يعمل السم على تحفيز زيادة طرح المبلغ العصبي من خلال زيادة دخول شوارد الكالسيوم من جهة و الطرح المباشر للمبلغ العصبي من جهة أخرى ما يؤدي لتشنجات عضلية و عليه يمكن اقتراح الفرضيتين :	0.5	
ف1– يحفز سم α–LTX دخول شوارد الكالسيوم للخلية قبل المشبكية عبر قنوات أخرى		
ف2– يحفز سم α–LTX الطرح المباشر لل**Ach** بتنشيط معقد الإطراح الخلوي	0.5	
الجزء 2: وضح الآلية الدقيقة لحدوث التشنجات العضلية القوية إثر الإصابة بسم α–LTX		
استغلال الوثيقة 2 :		
الشكل1 :على مستوى غشاء الخلية قبل المشبكية و في غياب التنبيه يرتبط السم ببروتين Neurexin ما يؤدي لتشكيل قناة تسمح بتدفق الكالسيوم داخليا الذي يحفز هجرة حويصلات Ach	0.5 0.5	3.5
الاستنتاج :يعمل السم على تشكيل قنوات كالسيوم على الغشاء قبل المشبكي		
الشكل 2 : يرتبط السم بمعقد الإطراح الخلوي في الغشاء قبل المشبكي فيحفز بذلك إندماج الحويصلات ما يؤدي لتحرير كميات كبيرة من Ach	0.5	
الاستنتاج: يعمل السم على تحرير الـAch بتحفيز معقد الإطراح الخلوي	0.5	

كاملة	مجزأة	التمرين الثالث
	0.25	**الشكل 3** : بعد التنبيه الفعال تنفتح القنوات الفولطية للكالسيوم لتسمح بدخول شوارد Ca++ لكن سرعان ما تنغلق ليتوقف تدفق Ca++ بينما قناة السم تكون مفتوحة باستمرار تسمح بدخول كمية كبيرة من شوارد الكالسيوم
	0.25	**الاستنتاج:** تعمل قنوات السم باستمرار على عكس القنوات الفولطية عملها منظم
		الربط : تحدث التشنجات القوية بعد الإصابة بسم α-LTX كونه من طبيعة بروتينية فانه و رغم غياب أي تنبيه يرتبط ببروتين Neurexin للخلية قبل المشبكية محدثا قنوات غشائية تعمل باستمرار مسببة دخول كميات كبيرة من Ca++ من جهة ، و من جهة أخرى يرتبط بمعقد الإطراح الخلوي ما يسمح بإندماج حويصلات ال Ach مع الغشاء و في الحالتين يتم تحفيز تحرير كمية كبيرة من Ach في الشق المشبكي ما يؤدي لإنفتاح عدد كبير من قنوات الصوديوم المرتبطة بالكيمياء و دخول كميات كبيرة منه ما يزيد من سعة زوال استقطاب غشاء الخلية العضلية فتحدث تشنجات قوية و هو ما يؤكد صحة الفرضيتين
		الجزء الثالث : إنجاز مخطط يوضح مختلف الاختلالات المحتملة للسموم على تنظيم نقل الرسائل العصبية
1	1	