

التمرين الأول : (8 نقاط) .

تساهم العصبونات ، بفضل التخصص الوظيفي لبروتيناتها ، في ارسال الاشارات الكهروكيميائية التي تضمن وظائف الاتصال والتنظيم في العضوية ، إلا أنه قد يحدث خللا على مستواها ينجم عنه إما تثبيط أو تضخيم الرسائل العصبية ، مثل حالة استنشاق غاز السارين المسبب لضيق التنفس والاختناق بتأثيره على العضلات اللاإرادية كعضلة الحجاب الحاجز المتحركة في الرئتين .

لإبراز آلية تأثير غاز السارين على البروتينات المتخصصة في الاتصال العصبي تقدم الدراسة التالية :
الجزء الأول :

الشكل (أ) الوثيقة (1) يمثل جدولاً به نتائج تجريبية لحقن مادة السارين في مستوى المشبك العصبي العضلي (الوحدة محركة) باستعمال التركيب التجريبي الموضح في الشكل (ب) .

المرحلة التجريبية	الشروط التجريبية	نتائج التسجيل في جهاز ر.ذ.م
1	تنبيه فعال في المحور المحرك في غياب مادة السارين	
2	تنبيه فعال في المحور المحرك + حقن مادة السارين في الفراغ المشبكي (المنطقة A)	
الشكل (ب)		الشكل (أ)
الوثيقة (1)		

- **حلل** النتائج التجريبية الممثلة في جدول الشكل (أ) من الوثيقة (1) .

الجزء الثاني :

لهدف شرح آلية تأثير مادة السارين وكيفية التخلص منه ، تقدم لك الوثيقتين (2 ، 3) :

الوثيقة (2) الشكل (أ) يمثل آلية وقف اشارة التنبيه على مستوى المشبك في الحالة الطبيعية .

الشكل (ب) يمثل آلية تأثير غاز السارين .

الوثيقة (3) تمثل آلية تأثير مادة Pralidoxime على مستوى المشبك عند التعرض لغاز السارين بجرعات خفيفة.

الشكل (ب) في وجود الأستيل كولين ومادة السارين	الشكل (أ) الدالة الطبيعية في غياب مادة السارين
الوثيقة (2)	
الوثيقة (3)	

- **باستغلالك للوثيقتين (2 و 3) ومن مكتسباتك، اشرح آلية النقل المشبكي مبرزاً تأثير غاز السارين، وتأثير مادة Pralidoxime في ذلك.**

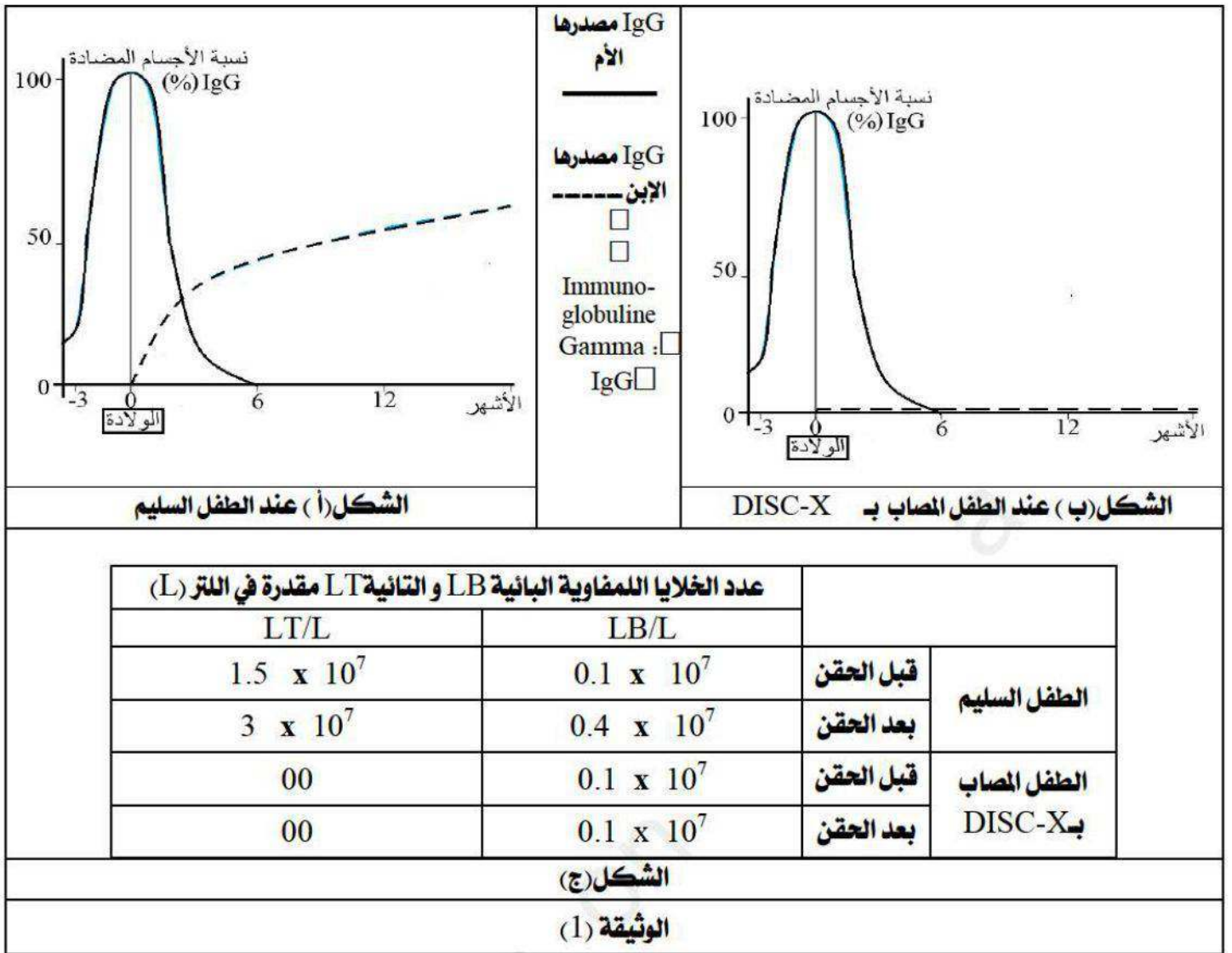
التمرين الثاني : (12 نقطة)

يستطيع الجهاز المناعي التصدي لمختلف أنواع المستضدات ، إلا أنه قد يعجز في بعض الحالات نتيجة خلل يمس بروتيناؤه المتخصصة في الدفاع عن الذات ، مثل حالة أطفال الفقاعة الذين يعانون من قصور مناعي وراثي حاد يدعى DISC-X، ويعيشون في غرف بلاستيكية جد معقمة ، للكشف عن أحد أسباب هذا القصور المناعي تقدم الدراسة التالية:

الجزء الأول:

لتشخيص الحالة المرضية للأطفال المصابين بـ DISC-X تم بتقنيات خاصة معايرة كمية الأجسام المضادة في الدم لطفلين أحدهما سليم والآخر مصاب ، ابتداء من الأشهر الأخيرة قبل ولادتهما ، النتائج ممثلة بمنحني الشكلين (أ) و (ب) من الوثيقة (1).

كما يوضح الشكل (ج) من الوثيقة (1) تطور عدد الخلايا للمفاوية عند الطفلين قبل وبعد 15 يوم من حقنهما بالأناتوكسين الكزاز.

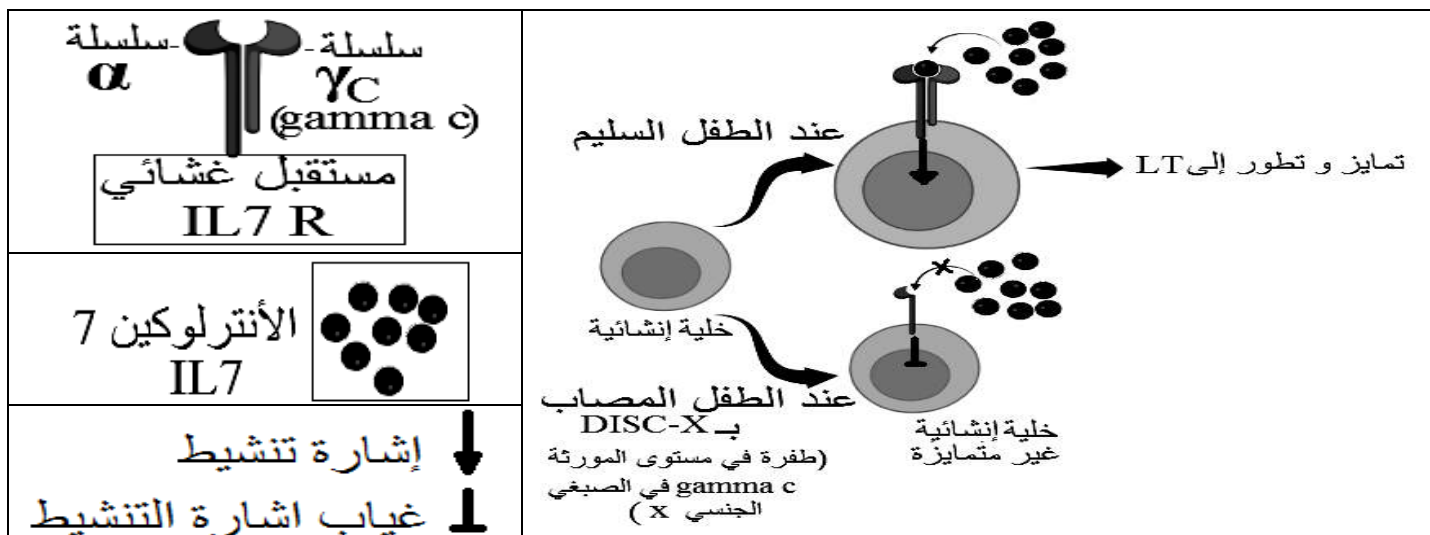


- اقترح فرضية تفسر بها القصور المناعي خلال الإصابة بمرض DISC-X باستغلالك للوثيقة (1) .

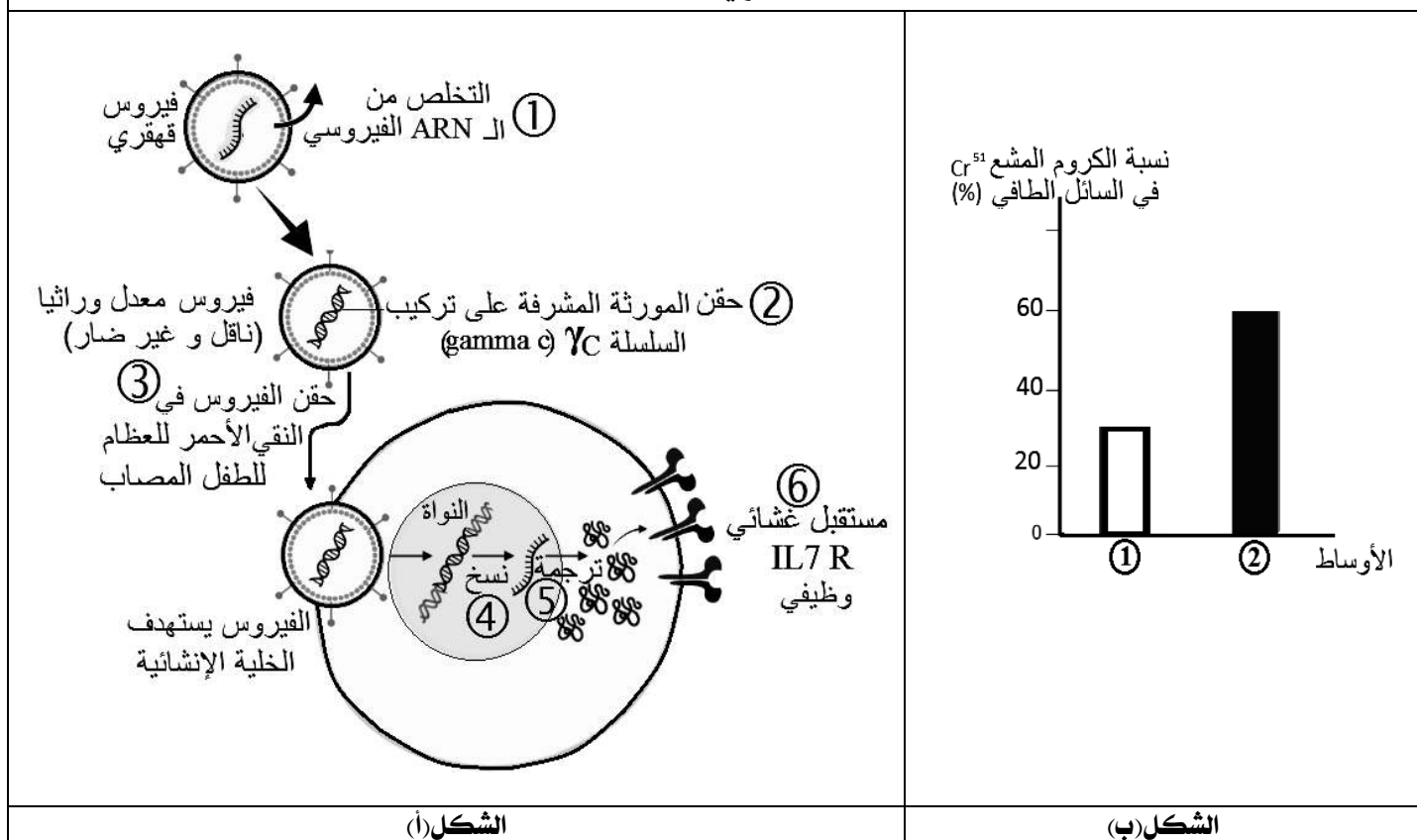
الجزء الثاني:

للتأكد من صحة الفرضية المقترحة ، والتعرف على إحدى التقنيات المطورة لعلاج الإصابة بـ DISC X تقدم لك الوثيقتين (2) و (3) حيث :

- الوثيقة (2) تمثل إحدى خطوات تشكل الخلايا LT عن تمايز (اكتساب خصائص بنيوية جديدة) الخلايا الإنشائية (الجدعية) في النقي الأحمر للعظام في الحالة الطبيعية وحالة الإصابة بمرض DISC-X،
- بينما يوضح الشكل (أ) من الوثيقة (3) مبدأ العلاج الوراثي الموجه ضد مرض DISC-X،
- أما الشكل (ب) فيمثل نتائج تقدير نسبة الكروم المشع المتحررة في وسطين ① و ② بهما خلايا مناعية مستخلصة من الطحال لطفل مصاب بمرض DISC-X قبل وبعد إخضاعه للعلاج الوراثي على الترتيب ، مع خلايا من نفس عضويته مصابة و موسومة بالكروم المشع Cr^{51} الذي يتثبت على البروتينات الهيولية للخلايا ولا ينتشر عبر الغشاء إلا بنسبة حوالي 30 % .



الوثيقة (2)



الوثيقة (3)

صديق على صحة الفرضية المقترحة سابقا ، مبرزاً أهمية العلاج الوراثي الموجه ضد الإصابة بـ DISC-X باستغلالك

للوثيقتين (2) و (3) .

الجزء الثالث: وضح بمخطط أصل القصور المناعي عند الطفل المصاب بمرض DISC-X مقارنة بالطفل السليم ، بناء على ما سبق و مكتسباتك .

انتهى الموضوع بالتوفيق

التنقيط	التمرين الأول : (استدلال علمي) (08 نقاط)	
0.75	حلل النتائج التجريبية المقدمة في الوثيقة (1). الوثيقة (1) الشكل (أ) يمثل التركيب التجريبي للوحة محرك . والشكل (ب) يمثل جدول به نتائج تجريبية لحقن مادة السارين على مستوى المشبك العصبي العضلي حيث نجد : ** في غياب مادة السارين وإحداث تنبيه فعال في المحور المحرك : تم تسجيل كمون عمل أحادي الطور واحد . ** عند حقن مادة السارين في الفراغ المشبكي وإحداث تنبيه فعال في المحور المحرك تم تسجيل أربع كمونات عمل متتالية . ومنه نستنتج أن مادة السارين تسبب استمرار زوال استقطاب غشاء الخلية العضلية ومنه استمرار تقلصها فهي تنشط آلية النقل المشبكي .	الجزء الأول
7.25	باستغلالك للوثيقتين (2 و3) ، اشرح آلية النقل المشبكي مبرزا تأثير غاز السارين ، وتأثير مادة Pralidoxime في ذلك . استغلال الوثيقة (2) : الشكل (أ) يمثل آلية وقف إشارة التنبيه على مستوى المشبك في الحالة الطبيعية حيث نجد : في وجود انزيم الأستيل كولين إستراز ينشأ الأستيل كولين على موقع تثبيته على الموقع الفعال للانزيم بتدخل الحمض الأميني Ser ليفكك إلى ناتجين حمض الأستيك + الكولين . ومنه نستنتج أن : عمل الاستيل كولين على مستوى المشبك مؤقت لتدخل انزيم الأستيل كولين إستراز المحلل له . الشكل (ب) يمثل آلية تأثير لغاز السارين حيث نجد : في وجود انزيم الأستيل كولين إستراز مع مادة السارين والأستيل كولين تثبت مادة السارين على نفس موقع تثبيت الاستيل كولين على الموقع الفعال للانزيم وعدم تثبت الأستيل كولين ومنه عدم تحلله . ومنه نستنتج أن مادة السارين يثبط نشاط انزيم الاستيل كولين إستراز . هذه النتائج تسمح بشرح آلية النقل المشبكي مبرزا تأثير غاز السارين : يسبب وصول موجة زوال الاستقطاب من الخلية قبل المشبكية إلى النهاية المحورية للخلية قبل المشبكية . (1) انفتاح القنوات الفولطية النوعية Ca^{++} مما يسمح بدخول شوارد Ca^{++} إلى داخل هيولى النهاية المحورية للخلية قبل المشبكية. (2) لتحفز هجرة الحويصلات المشبكية نحو غشاء النهاية المحورية الخلية قبل مشبكية ومنه التحامها معه بتدخل بروتين الربط ، (3) ليتم تحرير المبلغ العصبي الأستيل كولين عن طريق الإطراح الخلوي على مستوى الشق المشبكي . (4) يتثبت الاستيل كولين على المستقبلات الغشائية المبوبة كيميائيا بغشاء الخلية بعد المشبكية من طبيعة بروتينية . (5) تنفتح القنوات المرتبطة بالكيمياء مما يسمح بالتدفق الداخلي لشوارد Na^{+} بهيولى الخلية بعد المشبكية. (6) مما يؤدي إلى توليد كمون غشائي بعد مشبكي تنبهي (PPSE) ينتقل على طول غشاء الخلية بعد المشبكية عضلة الحجاب الحاجز فتستجيب بالتقلص .	الجزء الثاني

0.25	حيث في غياب مادة السارين يتدخل إنزيم أستيل كولين إستراز من طبيعة بروتينية ليحلل الأستيل كولين الى حمض الأستيك و قاعدة الكولين والتي يعاد امتصاصها من طرف الغشاء قبل مشبكي وبالتالي نشاط المبلغ العصبي مؤقت وتأثيره مؤقت على العضلة .
0.25	ومنه تقلص عضلية الحجاب الحاجز ثم تسترخي بشكل طبيعي ← ومنه حدوث تنفس عادي .
0.25	أما في وجود مادة السارين يؤثر على عمل إنزيم الأستيل كولين إستراز حيث يثبت على نفس موقع تثبت الأستيل كولين فيمنع تحلله ليبقى عمله دائم بالفراغ المشبكي وتأثيره على مستقبلاته الغشائية المرتبطة بالكيمياء النوعية له فيستمر زوال استقطاب الخلية بعد المشبكية عضلية الحجاب الحاجز تسجيل عدة تواترات كمونات عمل .
0.25	فيستمر تقلصها لمدة طويلة ما يؤدي الى تعبها ← ومنه توقف التنفس وحدوث اختناق . ولإبراز تأثير مادة Pralidoxime في ذلك نتطرق الى:
0.25	استغلال الوثيقة (3) تمثل آلية تأثير مادة Pralidoxime على مستوى المشبك عند التعرض لغاز السارين بجرعات خفيفة حيث نجد :
0.25	عند تشكل المعقد (إنزيم - مادة السارين) وفي وجود مادة Pralidoxime يتم :
5*	تكسير الرابطة الإنتقالية بين مادة السارين وأكسجين الحمض الأميني Ser للإنزيم . تحرر مادة Pralidoxime بروتون H^+ . يكتسب الحمض الأميني Ser بروتون H^+ . وترتبط المادتين معا (السارين - Pralidoxime) فيتححررا .
0.25	فيتفرغ الإنزيم أستيل كولين إستراز ويصبح إنزيمًا حرًا . ومنه نستنتج أن مادة Pralidoxime تعمل على فصل السارين عن إنزيم أستيل كولين إستراز ليصبح حرًا .
0.25	هذه النتائج تسمح بإبراز تأثير مادة Pralidoxime حيث :
0.25	عند التعرض لغاز السارين بجرعات خفيفة يتلقى المصاب ترياق يتمثل في مادة Pralidoxime التي تعمل على فصل مادة السارين عن إنزيم الأستيل كولين إستراز فيستعيد الإنزيم نشاطه ، مما يسمح له باستئناف وظيفته الطبيعية المتمثلة في تكسير الأستيل كولين في نهاية عمله على مستوى الفراغ المشبكي . فتستعيد عضلة الحجاب الحاجز تقلصها ثم استرخاءها الطبيعيين فيحدث تنفس طبيعي للمصاب بغاز السارين بجرعات خفيفة .

الجزء الأول : 3.25

✓ اقتراح فرضية تفسر القصور المناعي خلال الإصابة بمرض DISC-X باستغلال للوثيقة (1) :

- استغلال الوثيقة (1) :

0.125 * يتبين من الشكلين (أ) و (ب) من الوثيقة (1) و اللذان يمثلان منحنيات تغيرات كمية الأجسام المضادة IgG في الدم عند طفل سليم وآخر مصاب بـ DISC-X على الترتيب أن :
- قبل الولادة :

0.25 كمية الأجسام المضادة IgG مصدرها الأم متزايدة في الدم عند كلا الطفلين السليم والمصاب بـ DISC-X لتبلغ حوالي 100% خلال الولادة .
- بعد الولادة :

0.25 * * كمية الأجسام المضادة IgG التي مصدرها الأم تتناقص في الدم عند كلا الطفلين السليم والمصاب بـ DISC-X لتتعدم في حوالي الشهر 6 بعد الولادة .

0.25 * * بينما تزيد تدريجيا في دم ا طفل السليم ابتداء من يوم ولادته لتبلغ أكثر من 50% بعد 18 شهر من الولادة
* * في حين تبقى منعدمة عند الطفل المصاب بـ DISC-X منذ ولادته .

0.25 استنتاج : يتميز الطفل المصاب بـ DISC-X بعدم قدرته على تركيب الأجسام المضادة IgG
- فما سبب ذلك ؟

0.25 - الإجابة يقدمها الشكل (ج) من نفس الوثيقة الذي يمثل جدولا لتطور عدد الخلايا اللمفاوية LT و LB عند الطفلين السليم والمصاب بـ DISC-X قبل وبعد 15 يوم من حقنهما بأنتوكسين الكزاز، حيث نلاحظ :
← عند الطفل السليم :

0.5 زيادة عدد LB من $0.1 \times 10^7 / L$ إلى $0.4 \times 10^7 / L$ وكذا زيادة في عدد LT من $1.5 \times 10^7 / L$ إلى $3 \times 10^7 / L$ أي
تم تكاثر الخلايا المناعية LB و LT بعد حقن الأنتوكسين بشكل طبيعي .

0.5 ← بينما عند الطفل المصاب بـ DISC-X :
رغم حقن الطفل بالأنتوكسين الكزازي يبقى عدد LB ثابتا $0.1 \times 10^7 / L$ أي عدم تكاثرها و انعدام الخلايا LT قبل وبعد الحقن .

0.25 استنتاج : يتميز الطفل المصاب بـ DISC-X بغياب الخلايا LT.

0.75 ← ومنه الفرضية المقترحة : يعود القصور المناعي خلال الإصابة بمرض DISC-X الى غياب الخلايا LT بنوعيتها LT8 المتدخل في الرد المناعي الخلوي وكذا الخلايا LT4 المحفزة المحورية المتدخل في الرد المناعي النوعي الخلطي والخلوي معا وذلك لعدم نشأتها في النقي الأحمر للعظام نتيجة طفرة .

المصادقة على صحة الفرضية المقترحة سابقا ، وإبراز أهمية العلاج الوراثي الموجه ضد الإصابة بـ DISC-X باستغلال

الوثيقتين (2) و (3) :

- استغلال الوثيقة (2) :

0.125 * يتبين من الوثيقة (2) التي تمثل رسما تخطيطيا لإحدى خطوات تشكل الخلايا LT عن تمايز (اكتساب خصائص بنيوية جديدة) الخلايا الإنشائية (الجدعية) في النقي الأحمر للعظام في الحالة الطبيعية وحالة الإصابة بمرض DISC-X، أن: ← عند الطفل السليم :

0.75 تظهر الخلايا الإنشائية المنتجة للـ LT سليمة ، ركبت مستقبل غشائي IL7-R يتكون من تحت وحدتين α و γC ، فظهر ببنية فراغية طبيعية تضم موقع خاص يثبت به الأنترلوكين IL7 لوجود تكامل بنيوي ، فيرسل رسالة تنشيط داخلية فيحفزها على التطور والتمايز إلى LT في نقي العظم الأحمر.

← أما عند الطفل المصاب بـ DISC- X :

0.75 تظهر الخلية الإنشائية المنتجة للـ LT غير طبيعية ركبت مستقبل غشائي IL7R يتكون من تحت وحدة واحدة فقط هي α ، غياب تحت الوحدة γC في وجود طفرة مست المورثة Gamma C في الصبغي X ، فظهرت البنية الفراغية للمستقبل الغشائي IL7R غير طبيعية و غير وظيفية ، غياب موقع تثبيت الأنترلوكين IL7 فلا يتم تثبته ، لا يتم إرسال رسالة تنشيط داخلية ولا يتم تحفيزها على التطور والتمايز فلا تتشكل الخلايا LT في نقي العظم الأحمر. استنتاج : ترتبط الإصابة بمرض DISC- X بعدم تطور وتمايز الخلايا الإنشائية إلى خلايا LT في النقي الأحمر للعظام . هذه النتائج تسمح بالمصادقة :

0.75 يعود حدوث القصور المناعي خلال الإصابة بـ DISC- X إلى وجود طفرة تمس المورثة γC من الصبغي الجنسي X عند الخلايا الإنشائية في نقي العظم الأحمر مما يؤدي إلى عدم تشكل الخلايا LT بالعضوية : حيث بغياب LT8 مصدر LTC المنفذة في الرد المناعي الخلوي وبغياب LT4 المحفزة المحورية مصدر الخلايا LTh المفرزة للـ IL2 وحتى رغم وجود LB لا يتم تحفيزها على التكاثر والتمايز إلى خلايا بلاسموسيت المنفذة المنتجة للأجسام المضادة في الرد المناعي الخلوي يتسبب في غياب كلا الاستجابتين المناعيتين الخلطية والخلوية معا ومنه الإصابة بالقصور الفاعلي فتصبح العضوية عرضة لجميع العوامل الممرضة. وهذا ما يؤكد صحة الفرضية المقترحة سابقا التي تنص على

فهل من علاج لذلك ؟

0.25 الاجابة يقدمها الشكل (أ) من الوثيقة (3) الذي يمثل رسما تخطيطيا لبدأ العلاج الوراثي الموجه ضد مرض DISC-X، حيث يلاحظ أن هذا العلاج يتم وفق الخطوات التالية :

- ① يتم التخلص من المادة الوراثية ARN للفيرس قهقري
- ② التعديل الوراثي للفيرس بحقن المورثة المشرفة على تركيب السلسلة γC من المستقبل الغشائي IL7R ، فيحول الفيرس القهقري إلى فيروس غير ضار و ناقل للمعلومة الوراثية المرجوة
- ③ حقن الفيروس في النقي الأحمر للعظام للطفل المصاب فيستهدف الخلايا الانشائية
- ④ تحرير المادة الوراثية ADN المحقونة بالخلية المستهدفة فيتم دخوله إلى النواة ودمجه في ADN الخلية الإنشائية ويتم استنساخه
- ⑤ الـ ARNm الناتج يتم ترجمته إلى البروتين الضروري المتمثل في السلسلة γC من المستقبل الغشائي IL7R
- ⑥ فيظهر المستقبل الغشائي IL7R على غشاء الخلية ببنية فراغية طبيعية ووظيفية

0.25	استنتاج : يسمح العلاج الوراثي باستعادة الخلايا الانشائية في النقي الأحمر للعظام لقدرة تركيب السلسلة γC من المستقبل الغشائي IL7R ليصبح هذا الأخير ببنية فراغية طبيعية ووظيفية . فهل هذا العلاج ناجع بالتأكيد ؟
0.25	الإجابة يقدمها الشكل (ب) من الوثيقة (3) الذي يمثل أعمدة لنسبة الكروم المشع المتحررة في وسطين ① و ② :
0.5	في الوسط ① : في وجود خلايا مناعية للطفل المصاب قبل العلاج الوراثي مع خلايا من نفس عضويته مصابة وموسومة بالكروم المشع Cr^{51} يلاحظ أن نسبة الكروم المشع في السائل الطافي لا تتعدى 30% وهي النسبة الطبيعية المنتشرة عبر الغشاء . ومنه عدم تخريب الخلايا المصابة في غياب الخلايا LTC المنفذة .
0.5	بينما في الوسط ② : في وجود خلايا مناعية للطفل المصاب بعد العلاج الوراثي مع خلايا من نفس عضويته مصابة وموسومة بالكروم المشع Cr^{51} يلاحظ أن نسبة الكروم المشع في السائل الطافي تتعدى 60% وهي النسبة تفوق النسبة الطبيعية المنتشرة عبر الغشاء . ومنه تم تخريب الخلايا المصابة في وجود الخلايا LTC المنفذة .
0.25	ومنه نستنتج : أن العلاج الكيميائي أعاد للطفل قدرة تشكيل الخلايا LT4 و LT8 معا في النقي الأحمر للعظام .
0.5	هذه النتائج تسمح بإبراز أهمية العلاج الوراثي الموجه ضد الإصابة بـ X – DISC حيث : سمح العلاج الوراثي باستعادة الخلايا الانشائية في النقي الأحمر للعظام لقدرة تركيب السلسلة γC الى جانب السلسلة α وبالتالي تركيب المستقبل الغشائي IL7R ليصبح هذا الأخير ببنية فراغية طبيعية ووظيفية يسمح بتثبيت IL7 و بالتالي يتم تنشيطها الداخلي على التطور والتميز وتشكيل الخلايا LT بنوعيتها : LT8 مصدر الخلايا المنفذة LTC و الخلايا LT4 المحفزة مصدر خلايا LTh المفرزة للأنترلوكين IL2 فتستعيد العضوية مناعتها النوعية الخلوية والخلوية معا وبالتالي نجاعة العلاج الوراثي في التغلب على المرض X – DISC

