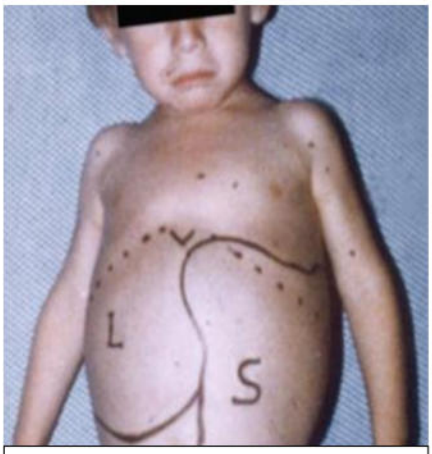
التمرين الاول (08 نقاط) :

تشرف جملة من الانزيمات على التفاعلات الكيميائية داخل العضوية مما يضمن لها توازن فيزوكيميائي **قد يحدث خلل في عمل احد هذه الانزيمات** مما ينتج عنه امراض من بينها **مرض تخزين الغليكوجين** من النمط **الأول glycogénose type 1** الذي تتمثل أعراضه في تضخم الكبد(زيادة حجمه)وقصور حاد في نسبة السكر في الدم.لتحديد سبب حدوث هذا المرض نقترح الدراسة التالية :

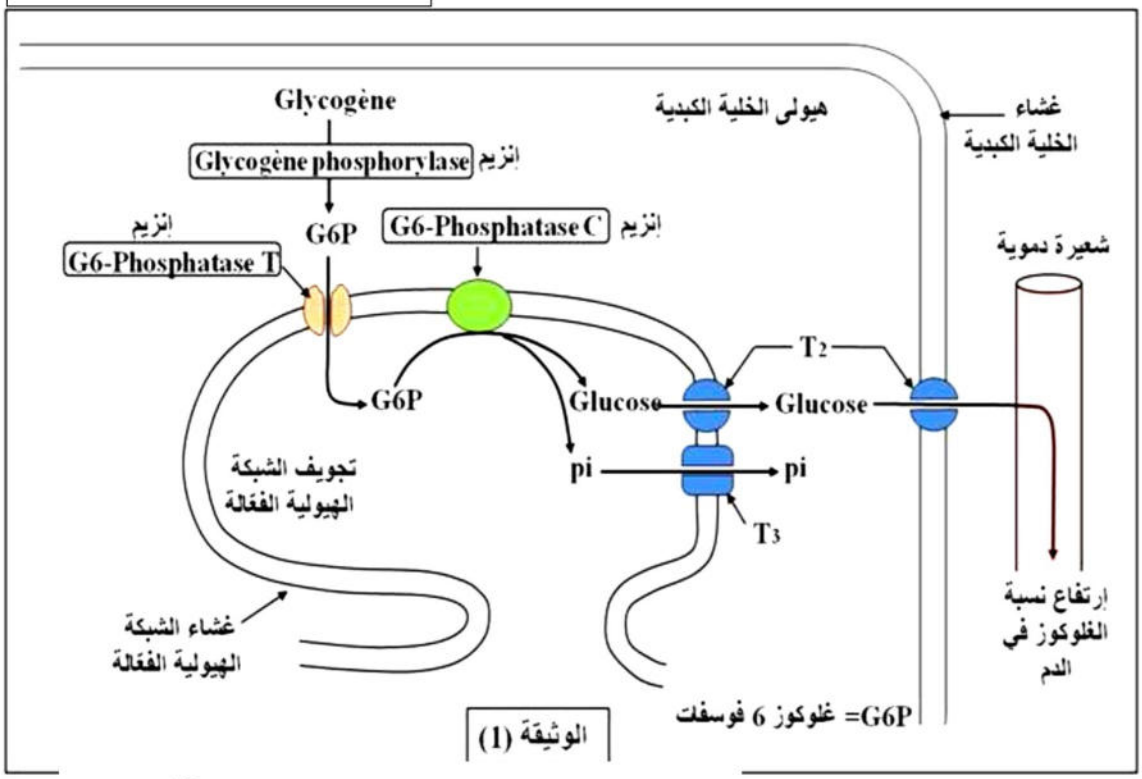


صورة لطفل مصاب glycogénose type 1

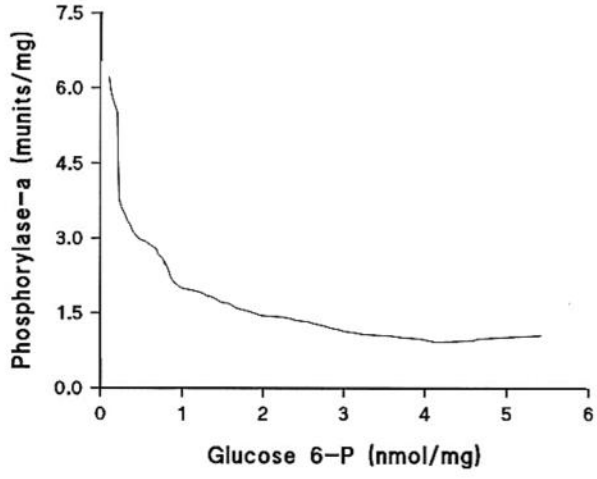
الجزء الاول :

يتم تخزين الغلوكوز الدموي في الكبد عند ارتفاع كميته في الدم و عند انخفاض نسبة السكر تحرر الكبد الجلوكوز في الدم تمثل الوثيقة (1) بعض تفاعلات هدم ا بدلاللغليكوجين على مستوى الخلايا الكبدية لشخص سليم بعد حدوث قصور سكري

الوثيقة 1 (ب) تمثل نتائج قياس نشاط انزيم الفوسفوريلاز Glyogéne phosphorylase بدلالة تركيز الجلوكوز 6 فسفات G6p



الوثيقة (1)



الوثيقة 1 (ب)

1- إستنادا الى معطيات الوثيقة(1 أ) إشرح طريقة تحرير الغلوكوز في الدم إنطلاق من الغليكوجين،ثم علل اعراض مرض تخزين الغليكوجين من النمط الاول.

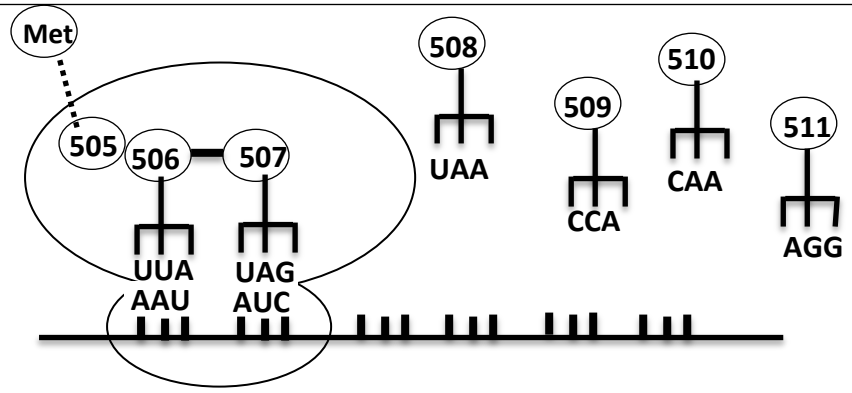
2- حلل منحني الوثيقة 1 (ب) ثم نمذج العلاقة بين انزيم الفوسفوريلاز و الغلوكوز 6 فسفات

2-إقترح ثلاث فرضيات تفسربها سبب المرض.

3as.ency-education.com

الجزء الثاني : من أجل تحديد أصل المرض أجريت دراسات على الخلايا الكبدية للمواليد المصابين بهذا المرض نستعرض بعضها في مرحلتين:

المرحلة1: بإستعمال تقنيات خاصة تم تحديد تتابع النكليوتيدات في جزء من الأليل المسؤول عن تركيب إنزيم **G6- PhosphataseT** لدى مولود سليم(الشكل أ) من الوثيقة 2، الشكل (ب) من الوثيقة 2 يمثل مرحلة ادماج الاحماض الامينية في **G6- PhosphataseT** عند مولود مصاب بمرض تخزين الغليكوحين من النمط الأول.



الشكل (أ) السلسلة الغير ناسخة لانزيم **G6- Phosphatase T** للشخص السليم

الشكل (ب) ترجمةARNm لانزيم **G6- PhosphataseT**

Lys	AAG . AAA
Glu	GAG. GAA
Asn	AAC.AAU
Ile	AUA. AUC.AUU
Tyr	UAU.UAC
Gly	GGG. GGA .GGC.GGU
Phe	UUC.UUU
Val	GUG.GUA. GUC . GUU
Ser	UCC. UCU. UCA. UCG .AGU.AGC

جدول الاحماض الامينية و رامزاتها

الوثيقة 2

المرحلة 2 :إستعملت فيها 100 عينة مختلفة من الخلايا الكبدية المستخلصة من مواليد مصابين بهذا المرض ، حيث تم حضن الخلايا في وسط فسيولوجي مناسب وحقنها بالغليكوجين المشع **Glycogène** ثم تمت معايرة المركبات التي تظهر في الهيولة وتجويف الشبكة الهيولية الفعالة، النتائج المحصل عليها مدونة في الوثيقة3 (أ) ،الوثيقة 3 (ب) تمثل نتائج قياس نشاط انزيم الفوسفوريلاز **Glycogène** phosphorylase بدلالة تركيز الجلوكوز 6 فسفات **G6P**

جدول الوثيقة 3	**في 80% من العينات المدروسة**		**في 20% من العينات المدروسة**	
	الهيولى	**تجويف الشبكة الهيولية**	**الهيولى**	**تجويف الشبكة الهيولية**
جليكوجين مشعGlycogène	**+**	**–**	**+**	**–**
غلوكوز 6فسفات مشع G6P	**+**	**+**	**+**	**–**
غلوكوز مشعG	**–**	**—**	**—**	**–**
+ وجود الاشعاع		**– عدم وجود الاشعاع**		

باستغلال الوثيقة 2 و 3 :

1-قارن بين تسلسل الاحماض الامينية في سلسلة انزيم **G6- Phosphatase T عند الشخص المصاب و الشخص السليم .**

2-**ناقش** صحة الفرضيات السابقة **مبينا** كيفية حدوث الاصابة بالمرض تخزين الجليكوجين الغليكوجين من النمط الأول**glycogénose type 1 .**

التمرين الثاني (12 نقطة):

تستعمل العضوية **خلايا و جزئيات بروتينية** عالية التخصص للتصدي لمختلف المستضدات في بعض الاحيان يختل النشاط الوظيفي لهذه العناصر ما يؤثر سلبا على صحة العضوية ،نقترح في هذا الموضوع دراسة مثال يوضح عواقب **اختلال مناعي**

الجزء الاول

صورة لتضخم الغدة الدرقية عند السيد (س)

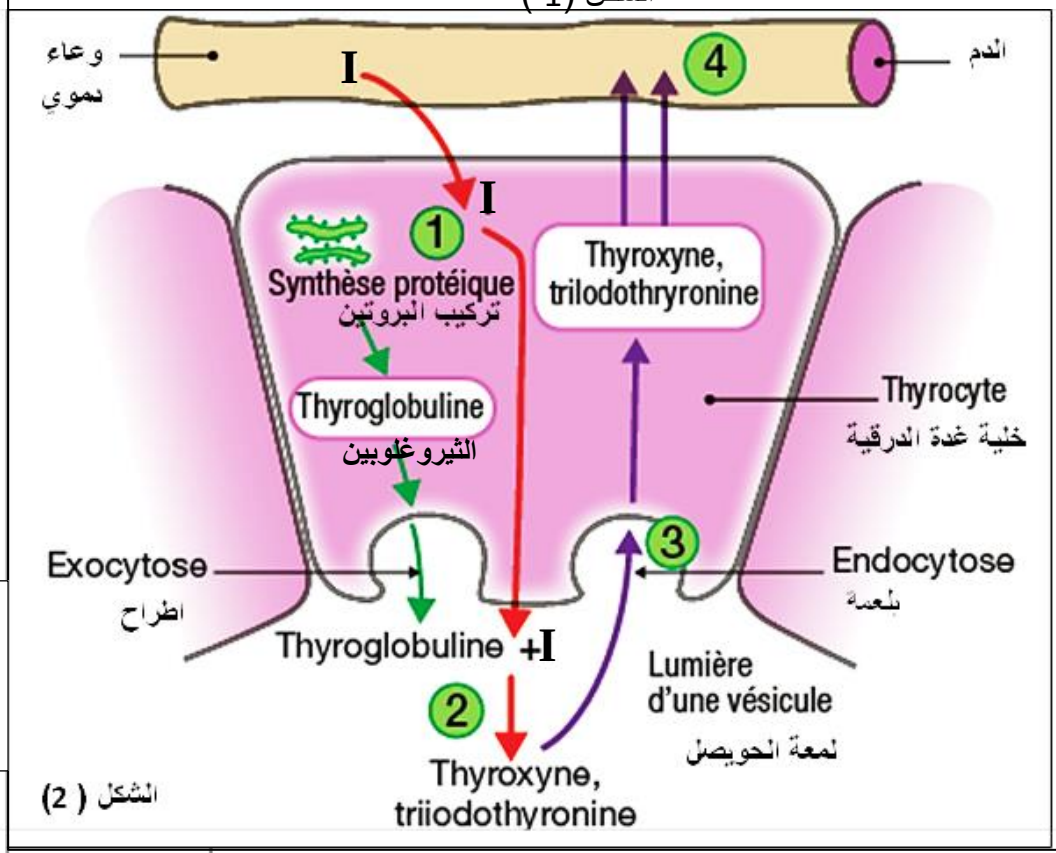
تعاني سيدة (س) من تضخم في الجزء الامامي السفلي من العنق كما يظهر عليها عدة أعراض مرتبطة بالنشاط الايضي (تعب –جفاف الجلد و تشقق الاظافر – تباطئ الوتيرة القلبية –احساس مفرط للبرودة)

توجد الغدة الدرقية في الجزء الامامي السفلي من العنق و تفرز عدة هرمونات لها تأثيرات عديدة على النشاط الايضي (النمو – التفاعلات الايضية – الحرارة الداخلية للجسم .) و من بين هذه الهرمونات هرمون الثيروكسين Thyroxine و هرمون ثلاثي اليود الثيرونين Tri-iodothyronine يؤدي افراط او قصور هذه الهرمونات الى تضخم الغدة الدرقية .

بعد الفحص الطبي للسيدة (س) طلب منها اجراء تحاليل خاصة بمعايرة هر مونات الغدة الدرقيةيبين جدول الشكل (1) من الوثيقة 1 نسبة هرمونات الدرقية في البلازما دم شخص سليم و في بلازما السيدة (س) أما الشكل (1) من الوثيقة 1 فيثل مراحل تركيب هرموني التيروكسين و التريبودوتيرونين

الهرمونات الدرقية	شخص سليم	السيدة (س)
ثلاثي اليود تيرونين	من 0.8 الى 2.7 . 10^{-9} مول /ل	0.6 . 10^{-9} مول /ل
التيروكسين	من 11 الى 27 . 10^{-12} مول /ل	8 . 10^{-12} مول /ل

الشكل (1)



I ترمز لعنصر اليود الذي يدخل في تركيب التيروكسين

الوثيقة 1

باستغلال المعطيات المقدمة في الوثيقة 1 أجب على ما يلي :

1-بين أهمية معايرة الهرمونات الدرقية للسيدة (س) .

2-إقترح فرضيتين تفسر بهما سبب الخلل الذي تعاني منه السيدة (س) .

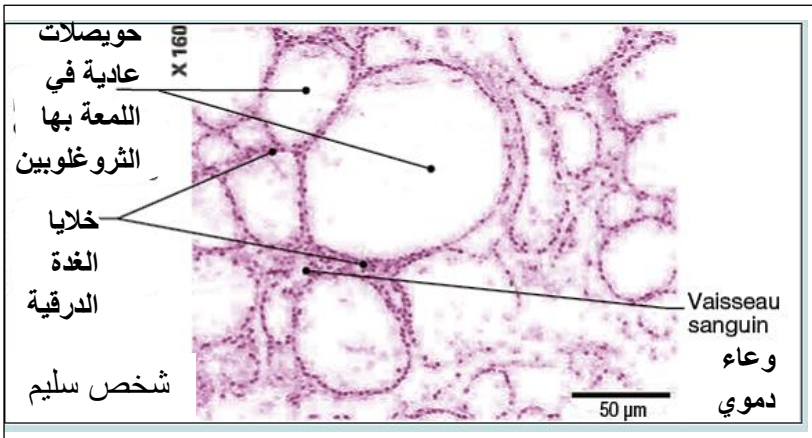
الجزء الثاني :

لتحديد سبب المشكل الصحي الذي تعاني منه السيدة (س) تجرى التجارب التالية :

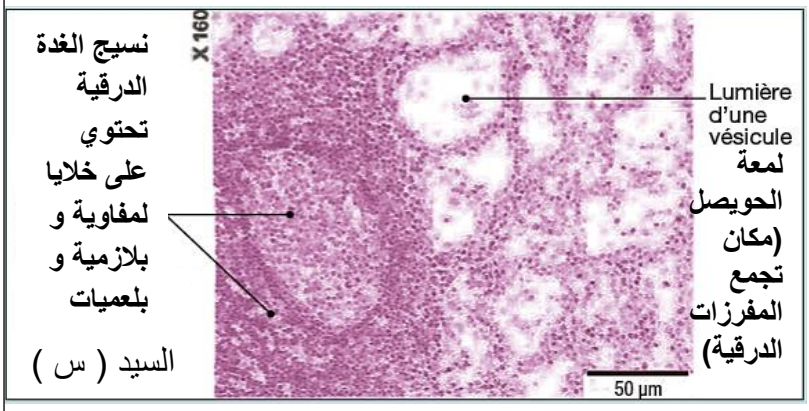
التجربة الاولى : تم الفحص المجهري لعينة نسيجية من الغدة الدرقية للسيدة (س) و أخرى لشخص غير مصاب ، النتائج المحصل عليها في الوثيقة 2 حيث يمثل الشكل (2) نتائج الفحص المجهري للعينة الماخوذة من الغدة الدرقية للسيدة (س) اما الشكل (1) من نفس الوثيقة فيمثل نتائج الفحص المجهري للعينة الماخوذة من الغدة الدرقية للشخص السليم .

التجربة الثانية : استخلصت خلايا متنوعة من الغدة الدرقية للسيدة (س) ثم وضعت في ثلاث أوساط زرع يظهر الشكل (3) من الوثيقة 2 الشروط التجريبية و النتائج المحصل عليها .

التجربة الثالثة : الانتشار المناعي على الجيلوز : تم وضع في الحفرة المركزية مصل السيدة (س) يرمز له (S) و وضع في الحفر المحيطية محاليل لبروتينات ،بروتين التيروغلوبين (Thyroglobine (TG. بروتين التيروكسين (TX) و بروتين ثلاثي اليود ثيريونين (TT) الشروط و النتائج المحصل عليه ممثلة في الشكل (4) من الوثيقة 2



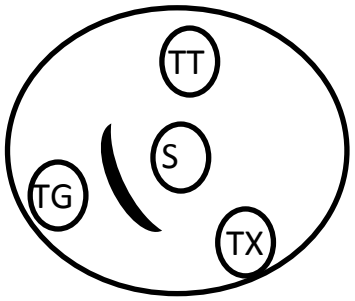
الشكل (1)



الشكل (2)

أوساط الزرع	الخلايا المزروعة في وجود خلايا الغدة الدرقية	النتائج
الوسط1	اللمفاويات B	غياب الاجسام المضاد
الوسط2	اللمفاويات B + الماكروفاج	غياب الاجسام المضادة
الوسط3	اللمفاويات B+ الماكروفاج + اللمفاويات T4	وجود الاجسام المضادة بكمية كبيرة

الشكل (3)



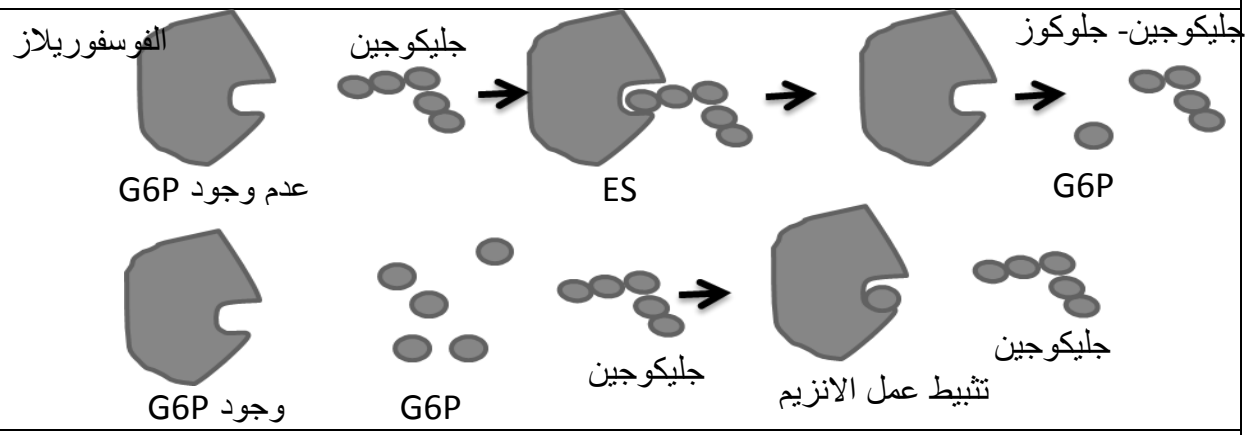
الشكل (4)

الوثيقة 2

باستغلالك للمعطيات المقدمة في الوثيقة 2 بين سبب المشكل الذي تعاني منه السيدة (س)

الجزء الثالث بتوظيف ما توصلت اليه و معارفك اشرح سيرورة الظواهر المناعية التي ادت الى ظهور المشكل الذي تعاني منه السيدة (س)

اساتذة المادة : زبدة ، بقاقرة ، لحرش

الاجابة المقترحة	النقاط
التمرين الاول (08 نقاط)	
الجزء 1 1-أ- شرح طريقة تحرير الغلوكوز • يتفكك الغليكوجين الى جلوكوز 6 فسفات بانزيم الفوسفوريلاز. • يدخل الجلوكوز 6 فسفات الى الهيولى بانزيم إنزيم**G6- PhosphataseT** • يتحول الجلوكوز 6 فسفات الى جلوكوز بانزيم إنزيم**G6- Phosphatase C** • يخرج الجلوكوز الى الدم بواسطة ناقل T	0.5
-التعليل : تضخم الكبد لعدم تفكك الجليكوجين مما يؤدي الى عدم خروج الغلوكوز و تركيبه فقط	0.5
ب-التحليل : يمثل المنحني تغيرات نشاط انزيم الفوسفوريلاز بدلالة تركيز الغلوكوز 6 فسفات بزيادة تركيز الجلوكوز في الوسط ينقص نشاط الانزيم الفوسفوريلاز النتيجة يثبط الجلوكوز 6 فسفات عمل الفوسفوريلاز.	0.25 0.25 0.25
 	0.25 0.25
2-الفرضيات • عدم تفكك الجليكوجين لوجود خلل في انزيم الفوسفوريلاز • عدم دخول الجلوكوز 6 فسفات لوجود خلل في الناقل إنزيمG6- PhosphataseT • عدم تفكك الجلوكوز 6 فسفا ت لوجود خلل في انزيم إنزيم G6- Phosphatase C	0.75
الجزء 2 **1-المقارنة** : السليم المصاب AAA AUC AUC UUU GGU GUU UCC AAA AUC AUC GGU GUU UCC Asn Ile Ile Phe GlY VaL Ser Asn Ile Ile GlY VaL Ser يلاحظ اختلاف في الحمض Phe نتيجة حذف الثلاثية UUU	0.5 0.5 0.25
2- المناقشة : من خلال الوثيقة 3 يلاحظ ان 80 % من العينات ظهر بها الاشعاع على مستوى الشبكة الهيولية مما يدل على تفكك الجليكوجين الى جلوكوز 6 فسفات اي سلامة انزيم الفوسفوريلاز و إنزيم **G6- PhosphataseT** ،بينما لا يلاحظ ظهور الجلوكوز المشع مما يدل على عدم فعالية إنزيم **G6- Phosphatase C** بينما عند 20 % من العينات يلاحظ ظهور الجلوكوز 6 فسفات و عدم ظهوره في الشبكة الهيولية مما يدل على عدم فاعلية الناقل **G6- PhosphataseT** بسبب تغير في بنية الفراغية نتيجة حذف الحمض الاميني Phe بسبب حذف ثلاث نكلوتيدات من المورثة المشرفة و منه الفرضية 1 خاطئة لظهور الجلوكوز 6فسفات الفرضية 2 صحيحة عند 20 % من العينات لعدم ظهور الجلوكوز 6 فسفات في الشبكة و خاطئة عند 80 %من العينات لظهور الاشعاع في الشبكة . الفرضية 3 صحيحة عند 80 % من العينات لعدم ظهور الجلوكوز	0.75 0.75 0.25 0.5 0.5

كيفية حدوث المرض يؤدي تناول الجلوكوز عن طريق الغذاء الى تخزينه في الكبد على شكل جليكوجين في حالة انخفاض السكر يتحلل الجليكوجين لكن بوجود خلل على مستوى إنزيم**G6- PhosphataseT** او إنزيم **Phosphatase C** **G6-** فان الجليكوجين يتفكك الى جلوكوز 6 فسفات الذي يلعب دور مثبط لانزيم الفوسفوريلاز مما يؤدي الى عدم تفكك الجليكوجين مما يسمح بتراكمه في الكبد مسببا تضخمها و نقص الجلوكوز في الدم	0.5 0.5
التمرين الثاني (12 نقطة)	
1-أهمية معايرة الهرمونات الدرقية للسيدة (س) من خلال الوثيقة يلاحظ ان هذه السيدة تعاني من تضخم في الغدة الدرقية تفرز هذه الغدة هرمونات تتحكم في النشاط الايضي في الجسم تعاني هذه السيدة من خلل في النشاط الاستقلابي هذا ناتج عن خلل في انتاج الهرمونات و بما أن زيادة الافراز الهرمونات او نقصانها يؤدي الى تضخم الغدة الدرقية ولذلك لابد ان يعرف الطبيب ان الخلل ناتج عن الزيادة في الافراز او نقص و لذلك طلب منها اجراء تحليل معايرة نسبة هذه الهرمونات .	1
2-الفرضيات يمثل الشكل 1 من الوثيقة 1 نتائج معايرة هرموني ثلاثي اليود تيرونين و التيروكسين في بلازما السيدة (س) حيث نسجل عند هذه السيدة ان نسبة ثلاثي اليود تيرونين 0.6. 10^{-9} مول /ل اقل من النسبة العادية 0.8. 10^{-9} مول /ل كما نسجل انخفاض في نسبة التيروكسين 8 . 10^{-12} مول /ل اقل من النسبة العادية المقدرة بـ 11 . 10^{-12} مول /ل و بالتالي يعود الخلل عند السيدة (س) الى نقص في افراز الهرمونات الدرقية يمثل الشكل 2 من الوثيقة 1 مراحل و مقر انتاج الهرمونات الدرقية حيث على مستوى خلايا الغدة الدرقية يتم تركيب بروتين التيروغلوبيلين و الذي يطرح في لمعة الحويصل اين يتحد مع اليود مشكلا هرمون التيروكسين و ثلاثي اليود تيرونين ينتقل الهرمونيين الى الخلايا الدرقية بالبلعمة و منه يحرران في الدم الذي ينقلهما الى الاعضاء المستهدفة للقيام بوظيفتهما. **وبما ان في السياق ارتباط الموضوع بالمناعة فتكون الفرضيات مرتبطة بموضوع المناعة** **الفرضية الاولى :** يعود نقص الهرمونات الغدة الدرقية الى استهداف الجهاز المناعي لاحد هذه الهرمونات او الجزئيات الوسطية لانتاجها . **الفرضية الثانية:** استهداف الجهاز المناعي للخلايا الدرقية و تخريبها.	1 1 1 1 1
الجزء الثاني : استغلالك للمعطيات المقدمة في الوثيقة 2 لبيان سبب المشكل الذي تعاني منه السيدة (س) . من خلال الشكل (1) الذي يمثل نسيج الغدة الدرقية عند الشخص السليم حيث يلاحظ أن لمعة الحويصلات الدرقية فاتحة اللون محاطة بخلايا الغدة الدرقية يحتوي كل حويصل على بروتين التيرونين الذي يرتبط باليود مشكلا التيروكسين و ثلاثي اليود تيرونين، اما الشكل (2) الذي يمثل نسيج الغدة الدرقية عند	1

السيدة (س) فان لمعة الحويصل داكنة و تحتوي على خلايا مناعية و منه سبب اختلال نشاط الغدة الدرقية عند السيدة (س) ناتج عن استهداف الجهاز المناعي للنسيج الدرقي (مناعة ذاتية)	
من خلال الشكل (3) الذي يمثل شروط انتاج الاجسام المضادة من طرف الخلايا LB حيث يتم انتاج اجسام مضادة موجهه ضد خلايا الغدة الدرقية يتم عند تواجد الخلايا البائية و التائية و الماكروفاج فقط و بالتالي تنتج خلايا المناعية للسيدة (س) اجسام مضادة ضد خلايا الغدة الدرقية نتيجة تعاون بين البالعات و التائية و البائية	1
من خلال الشكل (4) الذي يمثل نتائج الانتشار المناعي باستعمال مصل السيدة (س) و بروتينات الغدة الدرقية حيث يلاحظ تشكيل قوس الترسيب بين مصل السيدة (س) و بروتين TG و عدم تشكيل قوس الترسيب مع بين الحفرة المركزية و باقي الحفرمما يعني ان السيدة (س) تنتج اجسام مضادة نوعية ترتبط معTG لتشكل معقد مناعي الفرضية الاولى هي الصحيحة	1
و منه سبب تضخم الغدة الدرقية يعود الى حدوث استجابة مناعية خلطية تتطلب تعاون خلوي هذه الاستجابة المناعية الخلطية نتيجتها انتاج اجسام مضادة ضد TG حيث ارتباط هذه الاجسام المضادة مع TG تمنعه من تحوله الى هرمونات الغدة الدرقية بالتالي نقص في افراز هرمونات الدرقية مسببا اختلال النشاط الايضي و تضخم الغدة الدرقية	1
ان بروتين TG هو من الذات فمن المفروض انه لا يحدث استجابة مناعية لكن حدوثها عند السيدة (س) يعودالى خلل في الجهاز المناعي (مناعة ضد الذات)	0.5
الجزء الثالث : شرح سيرورة الظواهر التي ادت الى ظهور المشكل الذي تعاني منه السيدة (س)	
تعاني السيدة (س) من تضخم في الغدة الدرقية نتيجة نقص في انتاج هرمونات الغدة الدرقية فما سبب ذلك ؟	0.5
العرض تركب الغدة الدرقية هرموناتها وفق آلية محددة حيث تركب بروتينTG بعملية النسخ و الترجمة على مستوى خلايا الغدة الدرقية ثم يطرح في لمعة الحويصل اين يتفاعل مع اليود لشكل هرمونات الدرقية التي بدورها تعبر الخلية الدرقية لتطرح في الدم حيث تؤثر في التفاعلات الايضية للجسم	0.75
نتيجة خلل في الجهاز المناعي يحرض بروتين TG استجابة مناعية خلطية تتمثل في انتقاء خلايا بائية تمتلك مستقبلات تتكامل مع TG مما يؤدي الى تحسيسها تساهم البالعات الكبيرة في عرض على سطحها حيث يسمح هذا بتحسيس T4 التي بدورها تتكاثر وتتمايز معطية T4m و Th التي تحفز البائية على التكاثر و التمايز معطية بائية ذاكرة و بلازمية التي تنتج اجسام مضادة التي بدورها ترتبط مع Tgمانعة بذلك انتاج هرمونات الغدة الدرقية مما ينتج عنه تضخم الغدة الدرقية لهذه السيدة و حدوث خلل في النشاط الايضيى لجسمها مسببا الاعراض السالفة الذكر	0.75
الخاتمة : يؤدي في بعض الاحيان خلل في الجهاز المناعي الى ظهور امراض ناتجة عن مهاجمة الجهاز المناعي للذات مثل مرض تضخم الغدة الدرقية	0.5