حل الموضوع الثاني

التمرين 01 :

يتمثل النمط الظاهري على مستوى نظام ABO في وجود جزيئات غليكوبروتينية على سطح كريات الدم الحمراء والتي تعتبر مؤشرات تختلف من زمرة إلى أخرى إلا أن هذه المؤشرا ت قد بختل دورها بسبب بضع أنواع البكتيريا فما هو سبب اختلاف هذه الزمر على المستوى الخلوي، وكيف تؤدي الإصابة البكتيرية إلى تغيير خصائص الزمر الدموية وماهي آفاق استعمال ذلك في المجال الطبي ؟

العرض:

1**تشترك مؤشرات الزمر الدموية في الجزء السكري المكون من خمس سكريات والمتوضع على بروتين غشائي بحيث ترتبط السكريات الخمس بروابط كميائية بفضل تفاعلات تحفز من طرف إنزيمات نوعية فيعمل الإنزيم H والمشفر بالمورثة H المحمولة على الصبغي 19 والتي تملك أليلين H/h بحيث H سائد على ربط السكر الخامس (الفيكوز) بالجزيئة الطلائعية ذات 4سكريات.

يشفر للمؤشرات الغشائية في نظام ABO بمورثة محمولة على صبغي 09 عند الإنسان، تظهر بثلاث أليلات io، AI، IB، ويحمل كل فرد أليلين فقط.

يشفر الأليل I^A للأنزيم A الذي يعمل على ربط N أستيل غلاكتو أمين على المستضد H مشكلا المؤشر A على سطح الكرية الحمراء من الزمرة A.

يشفر الأليل I^B للأنزيم Bالذي يعمل على ربط الغلاكتوز على المستضد H مشكلا المؤشر B على سطح الكرية الحمراء من الزمرة B.

- في وجود الأليلين I^A و I^B معا ، يعمل الأنزيم A والأزيم B معا مما يؤدي إلى تشكيل المؤشرين A و B معا على سطح كرية الدم الحمراء.

- الأليل i^o المتنحي يبقى المستضد H دون إضافة ، مما يؤدي إلى ظهور المؤشر H على سطح الكرية الحمراء من الزمرة O.

2**تتميز الزمر الدموية بأجسام مضادة مصلية فنميز وجود :

-أجسام مضادة ضد A عند الزمرة B .

-أجسام مضادة ضد B عند الزمرة A .

-أجسام مضادة ضد A وضد B عند الزمرة O .

-عدم وجود أجسام مضادة ضد A أو ضد B عند الزمرة AB .

3**تؤدي الإصابة ببعض أنواع البكتيريا إلى إفراز إنزيمات تعمل على تغيير خصائص مؤشرات الزمر بحيث يعمل إنزيم الديأستيلاز على تغيير السكر السادس N أستيل غلاكتوأمين (مؤشر A) إلى غلاكتوز أمين (مؤشر B مكتسب) والذي يشبه الغلاكتوز (مؤشر B) ومنه تغيير الزمرة A إلى زمرة B ، إلا أن الأجسام المضادة المصلية للزمرة A (أجسام مضادة ضد B) سترتبط مع هذا المؤشر الجديد المكتسب مسببة ارتصاص والذي يحدث اختلال في العضوية قد يؤدي إلى الموت حال غياب التدخل الطبي .

4**يمكن استغلال خاصية بعض الإنزيمان في مجال نقل الدم وسداد الطلب الكبير للمستشفيات في ظل العمليات الجراحية والحوادث بحيث تعمل بعض الإنزيمات على تحفيز تفكيك الرابطة الكميائية بين السكر السادس (الغالكتوز أو N أستيل غلاكتو أمين) وبين الجزيئة القاعدية (المؤشر H) فيتحول كل من المؤشرين B وA إلى H وعليه تحول الزمرتان B وA إلىO وهو معطي عام إذ لا وجود لأجسام مضادة مصلية ضد H .

الخاتمة: يعود اختلاف النمط الظاهري على المستوى الخلوي في نظام ABO إلى اختلاف النمط الوراثي واختلاف الأليلات المشفرة لأنزيمات مختلفة في تفاعلات تركيب مختلف المؤشرات الغشائية المميزة لهذا النظام إلا أن الإصابة ببعض أنواع البكتيريا المفرزة قد تغير من المؤشرات بتغيير أنواع السكريات ما دعى الباحثين لاستغلال هذه الخاصية في تلبية حاجيات المستشفيات .

التمرين 02 :

الجزء الأول :

استغلال شكلي الوثيقة 1:

الشكل (أ) يمثل شروط تجريبية ونتائجها حيث نلاحظ:

التجربة 01: عند توفر ADN مع جميع العناصر الضرورية للاستنساخ والترجمة يلاحظ تركيب البروتين.

التجربة 2: عند توفر نفس عناصر الوسط (1)+ المضاد الحيوي يلاحظ عدم تركيب البروتين .

من مقارنة التجربتين 1 و2 : المضاد الحيوي يعرقل عملية تركيب البروتين

التجربة 3: عند توفر ARNm وجميع مستلزمات عملية الترجمة مع المضاد الحيوي يلاحظ تركيب البروتين

من مقارنة التجربتين 3 و2 : المضاد الحيوي لا يثبط عملية الترجمة .

التجربة4: عند توفر ADN مع جميع العناصر الضروية للاستنساخ بالإضافة إلى المضاد الحيوي لا يحدث تركيب الـ ARNm

التجرلة 5 : عند إضافة المضاد الحيوي إلى الوسط 4 نلاحظ عدم تركيب الـ ARNm

من مقارنة التجربة 5 و4 نستنتج أن المضادالحيوي يثبط عملية النسخ

الاستنتاج: المضاد الحيوي يثبط عملية تركيب البروتين بتثبيط عملية الاستنساخ و لا يمنع حدوث الترجمة.

من الشكل (ب) الذي يوضح نشاط انزيم ARNبوليميراز في غياب ووجود المضاد الحيوي حيث نلاحظ:

في الحالة الطبيعية: تبدأ عملية النسخ بدخول سلسلتي الـ ADN عبر قناة إلى الموقع B من الإنزيم أين يقوم بفتح السلسلتين عن طريق كسر الروابط الهيدروجينية ثم يشرع الإنزيم بقراءة تتابع نكليوتيدات السلسلة الناسخة ليتم ربط النكليوتيدات الموافقة المكملة لها مما يؤدي إلى تشكل واستطالة ARNm وخروجها عبر قناة الاستطالة.

في وجود Rifamipcin يتوضع في المنطقةβ للإنزيم مما يمنع قراءة وربط ARNp للنكليوتيدات الموافقة فتتوقف استطالة الـ ARNm .

الاستنتاج: يمنع المضاد الحيوي عملية الاستنساخ بعرقلته لاستطالة الـ ARNm.

الجزء الثاني:

استغلال الشكلين + شرح الاستراتجيات التي تكسب المقاومة لدى البكتيريا:

تحليل الشكل (أ):

تمثل الوثيقة نسبة نمو البكتيريا في وجود تراكيز متزايدة من المضاد الحيوي عند سلالة مقاومة وأخرى حساسة حيث نلاحظ:

في السلالة الحساسة: عند تركيز 0.1 (ميكروغرام/مل) من Rifamipcin يقدر نمو البكتريا بحوالي 90 ويتناقص نموها بزيادة تركيز المضاد الحيوي إلى أن ينعدم عند 1 (ميكروغرام/مل).

عند السلالة المقاومة: عند تركيز 0.1 (ميكروغرام/مل) من Rifamipcin يكون تكاثر البكتريا أعظميا يقدر بـ 100 ويتناقص نموها بشكل طفيف إلى

أن يبلغ التركيز 70 حيث يستمر تكاثر البكتيريا بالانخفاض إلى أن ينعدم عند التركيز 100

الاستنتاج: يثبط المضاد الحيوي تكاثر البكتيريا الحساسة عند التراكيز المنخفضة ويمنع تكاثر البكتيريا المقاومة عند التراكيز المرتفعة.

في الشكل (ب) : تقوم بكتيريا السلالة المقاومة في وجود أنزيم RIFMO بالتفاعل التالي: Rifamipcin وNADPH و O_2 إلى 2-hydroxyl-rifamipcin و $NADP_+$ و H_2O

الاستنتاج: يتطلب نشاط أنزيم RIFMO وجود NADPH و O_2.

شرح الاستراتيجيات المقاومة لدى البكتيريا:

إن وجود أنزيم RIFMO يسمح بالحصول على 2-hydroxyl-rifamipcin فيكون هذا المركب غير قادر في التوضع في المنطقة β من أنزيم ARN بوليميراز لتغير شكله وبالتالي يستمر تصنيع الـ ARNm وتركيب البروتين لدى البكتيريا المقاومة المسؤول عن نموها رغم وغم وجود المضاد الحيوي Rifamipcin وبالتالي افلات للبكتيريا .

التمرين 03 :

استغلال شكلي الوثيقة (1) + اقتراح الفرضية لتفسير سبب ظهور متلازمة لارون :

استغلال الشكل (أ): يوضح مخططا لآلية تأثير هرمون النمو (GH) على العضوية في الحالة الطبيعية حيث:

تفرز الغدة النخامية هرمون النمو (GH) الذي يتثبت على مستقبلاته الغشائية الموجودة على سطح الخلايا الكبدية فيحفزها على إفراز عامل النمو الذي يتثبت على مستوى الخلايا الجسمية لنمو الأنسجة والأعضاء ، كما نلاحظ أن عامل النمو (IGF-1) يمارس مراقبة رجعية سالبة على الغدة النخامية.

الاستنتاج: يحفز هرمون النمو (GH) الكبد على إفراز (IGF-1) لنمو الأنسجة والأعضاء.

استغلال الشكل (ب): يُظهر مقارنة بين تحاليل كيميائية لـ (GH) و (IGF-1) لمصل شخص عادي وآخر مصاب بمتلازمة لارون حيث نلاحظ:

عند الشخص العادي: تركيز كل من هرمون النمو (GH) وعامل النمو (IGF-1) في بلازما الدم متقارب ومتوازن عند قيمة متوسطة بينما عند الشخص المصاب ارتفاع شديد لتركيز هرمون النمو (GH) ، في حين أن تركيز عامل النمو (IGF-1) في بلازما الدم شبه منعدم.

الاستنتاج : يعاني الشخص المصاب من عجز في طرح عامل النمو (IGF-1) رغم الوجود الهائل لهرمون النمو (GH).

الربط : يعود سبب المرض لتناقص إفراز IGF-1 بالرغم من وجود GH ال\ي يحفز إفرازه.

اقتراح الفرضية:

يعود سبب ظهور متلازمة لارون إلى طفرة تمس مستقبل هرمون النمو (GH) الموجود على أغشية الخلايا الكبدية، مما يمنع تثبت هذا الهرمون عليه فلا يحفز الخلايا الكبدية على انتاج عامل النمو مما يمنع نمو الأنسجة ، وغياب عامل النمو لا يسمح بحدوث مراقبة رجعية سالبة على الغدة النخامية تؤدي إلى زيادة إفراز هرمون النمو (GH).

الجزء الثاني:

استغلال أشكال الوثيقة (2) + توضيح سبب الإصابة بمتلازمة لارون للتحقق من صحة الفرضية.

استغلال الشكل (أ): الذي يمثل تمثيل هرمون (GH) بلون داكن ، وتحت وحدتي (GHR) بلون فاتح حيث نلاحظ:

مستقبل هرمون النمو (GHR) مكون من تحت وحدتين، كل تحت وحدة مكونة من بنيات ثانوية α و β ومناطق انعطاف، من جهة أخرى نلاحظ أن هرمون النمو (GH) ذو طبيعة بروتينية مكون من تحت واحدة ، يتثبت على جزء من بداية كل تحت وحدة من المستقبل (GHR).

الاستنتاج: هرمون النمو بروتين يتثبت على كل تحت من المستقبل (GHR).

استغلال الشكل (ب): يمثل نموذج الكرة والعود لمنطقة تقارب تحت وحدتي المستقبل (GHR) حيث نلاحظ:

في نقطة تقارب تحت وحدتي المستقبل (GHR) نلاحظ وجود رابطة شاردية تجمع بين المجموعة الامينية NH_3^+ لـ His من جهة تحت وحدة (II) مع المجموعة الكربوكسيلية -COO للحمض أميني ترتيب 152 من جهة تحت وحدة (I).

الاستنتاج: تشكل رابطة شاردية بين تقارب تحت الوحدتين للمستقبل (GHR).

استغلال الشكل (ج): جزء من جدول الشفرة الوراثية إضافة لتتابع نكليوتيدات جزء من السلسلة غير المستنسخة (الموافقة للأحماض الأمينية 151- 156) للأليلين الشخص العادي والمصاب حيث نلاحظ:

تطابق قطعتي الـ ADN الخاصة بالأليلين (GHR1) و (GHR2) ما عدا الثلاثية GAT رقم 152 ، فالنيكليوتيدة الأولى G عند الشخص السليم تقابل النكليوتيدة C عند الشخص المصاب بمتلازمة لارون ، ومن جدول الشفرة الوراثية نلاحظ أن الرامزة GAU تشفر للحمض الأميني Asp، أما المورثة CAU فتشفر للحمض الأميني His.

الاستنتاج: حدوث طفرة استبدال في مستقبل هرمون (GHR) تتمثل في استبدال الحمض الأميني 152 Asp بـ His عند الشخص المصاب.

الربط لتوضيح سبب الإصابة بمتلازمة لارون ثم التحقق من صحة الفرضية:

يتكون مستقبل هرمون النمو (GHR) من تحت وحدتين تربطهما رابطة شاردية بين His من جهة تحت وحدة (II) مع الـ Asp ترتيب (152) من جهة تحت وحدة (I) مما يسمح بتماسك التحت وحدتين وبالتالي امكانية تثبيت هرمون (GH) على هذا المستقبل ليؤدي عمله.

عند الشخص المصاب بمتلازمة لارون لديه طفرة على مستوى المورثة المسؤولة عن التعبير عن التحت وحدة (I) تتمثل في استبدال النكليوتيدة الأولى G للثلاثية GAT ذات الترتيب 152 بـ C ، لتصبح CAT ، ينجم عن هذه الطفرة استبدال الحمض الاميني Asp ذو الترتيب (152) بالـ His، وبما أن His هو حمض أميني قاعدي، فإنه يمتلك وظيفة أمينية مثله مثل الـ His المقابل له على تحت وحدة (II) وبالتالي لا تنشأ بينهم رابطة شاردية ، مما يؤدي لانفصال تحت وحدتي مستقبل هرمون النمو (GHR) وهكذا لن يستطيع تثبيت هرمون النمو (GH) ولا يقوم بتحفيز الخلايا الكبدية وبالتالي ينخفض تركيب عامل النمو (IGF-1) فتقل نسبته في الجسم ولا يتم هكذا تحفيز الخلايا الجسمية على التكاثر ومنه يقل النمو ، وتظهر أعراض متلازمة لارون وهذا ما يصادق على صحة الفرضية المقترحة.