



على المترشح أن يختار أحد الموضوعين الآتيين:

الموضوع الأول

يحتوي الموضوع على 05 صفحات ( من الصفحة 1 من 10 إلى الصفحة 5 من 10 )

التمرين الأول : (05 نقاط)

تؤمن البروتينات الغشائية عمل الجهاز العصبي، إلا أن عملها قد يتعرض لبعض الاختلالات، قد تؤدي إلى الموت للأفراد المعرضين باستمرار لبعض المبيدات الحشرية مثل (Diazinon) الذي يسبب تشنجات للعضلات الهيكلية، والتي تتطلب تدخلا علاجيا يتمثل في حقن ( pralidoxime ).  
لغرض التعرف على تأثير المادتين نقترح عليك الوثيقة (1).

**الوثيقة (01)**

**Diazinon**

**المبيد**

**1** إنزيم أستيل كولين استيراز

**2** رابطة كيميائية

**3** موقع التحفيز

**الشكل أ**

**الشكل ب**

**الأستيل كولين**

**Na<sup>+</sup>**

- 1- تعرف على البروتينات الغشائية المتدخلة في النقل المشبكي، خصائصها ودورها (نظم إجابتك في جدول).
- 2- وضح في نص علمي أهمية عمل البروتينات العصبية في تأمين انتقال الرسالة العصبية وتأثير دواء pralidoxime في علاج التسمم بمبيد Diazinon، مستعينا بالوثيقة المساعدة.

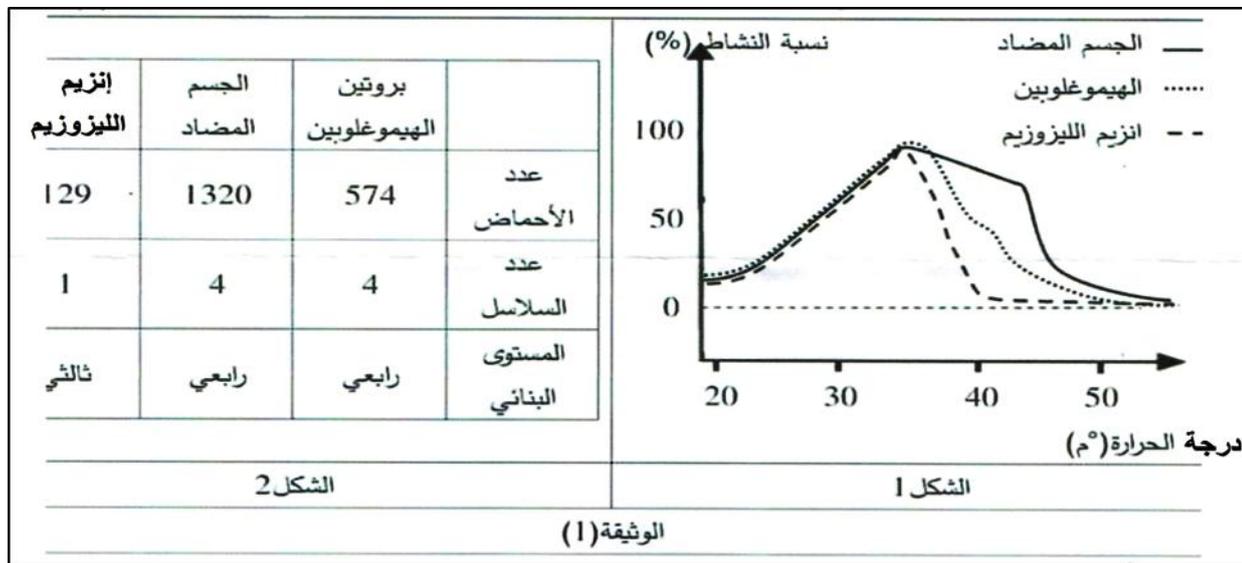


### التمرين الثاني: (07 نقاط)

يعتمد تركيب البروتين ومقاومته لظروف الوسط على بنيته الفراغية وقدرة تماسكها، لمعرفة العلاقة بين البنية الفراغية للبروتين ومقاومته للظروف المختلفة تجري الدراسة التالية:

#### الجزء الأول:

تم في تجربة تحديد نسبة نشاط ثلاثة بروتينات وظيفية في مجال محدد من الحرارة هي: الهيموغلوبين ، الجسم المضاد وأنزيم الليزوزيم، بالإضافة لتحديد بعض المعطيات العلمية المتعلقة بالبروتينات الثلاثة، النتائج توضحها الوثيقة (1).



- وضح سبب اختلاف نشاط البروتينات الثلاثة بعد 35°C باستغلالك للوثيقة (1).

#### الجزء الثاني:

في دراسة مكملة، قام فريق من العلماء بدراسة دقيقة خاصة بالبروتينات قيد الدراسة في الجزء الأول ، تمثل أشكال الوثيقة (2-أ) و (2-ب) النتائج المحصل عليها.  
من جهة أخرى تم قياس الأبعاد للبنيات الثانوية المكونة للبروتينات الثلاثة باستعمال برنامج RasTop، النتائج المتوصل إليها ممثل في الوثيقة (2-ج).



البروتين	عدد البنيات	عدد البنيات
	الكلزونية $\beta$	الكلزونية $\alpha$
هيموغلوبين	00	36
جسم مضاد	320	32
ليزوزيم	05	05

الوثيقة (2-أ)

متوسط طول الكلزون $\alpha$ (بالأنغستروم Å)	متوسط طول الوريقة $\beta$ (بالأنغستروم Å)	
25		هيموغلوبين
7	30	جسم مضاد
20	15	ليزوزيم

الوثيقة (2-ج)

1- انطلاقا من أشكال الوثيقة ( 2 ) ، بيّن أن اختلاف البنيات الثانوية في البروتين يلعب دورا هاما في صلابته ورفع مقاومته لظروف الوسط.

### التمرين الثالث : (08نقاط)

تراقب بعض البروتينات الغشائية مثل Aquaporines (Aqp) حركة الجزيئات عبر الغشاء الهولي لتحافظ على سلامة وحيوية العضوية حيث تعمل أغشية خلايا الكلية على إعادة امتصاص الماء كي لا يطرح كله مع البول ، لكن قد يحدث خلل في التوازن المائي في العضوية مرتبط بهذه الجزيئات ينتج عنه فقدان الماء عن طريق التبول المفرط (الإدرار البولي) مثل حالة le diabèteinsipide (السكري الكلوي الكاذب) .

لتحديد دور هذه الجزيئات وتفسير الحالة المرضية المرتبطة بها نقترح الدراسة التالية :

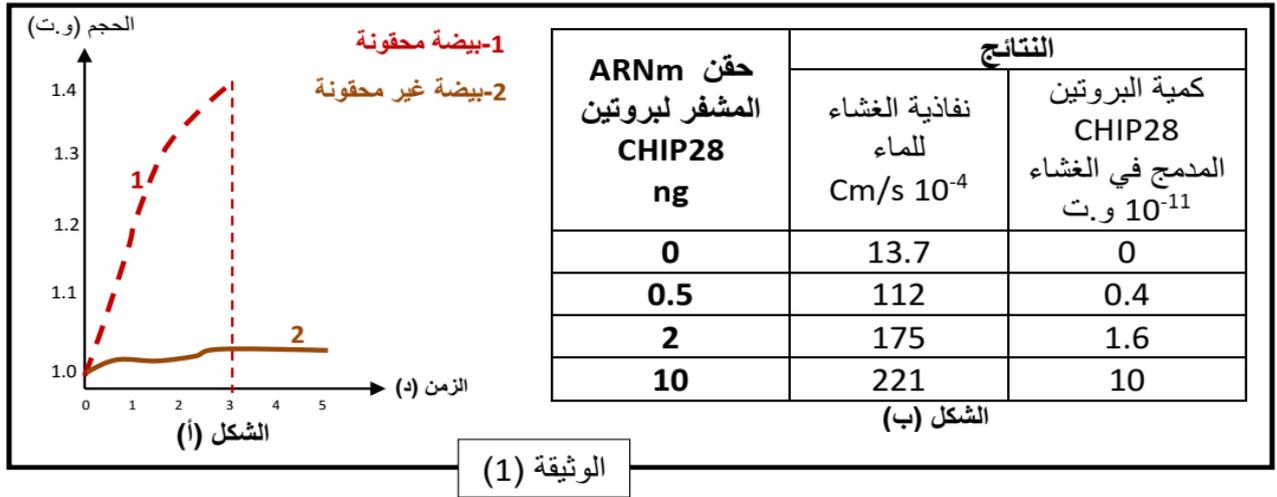
### الجزء الأول :

تمكن العلماء في بداية التسعينات من استخلاص البروتينات الغشائية Aquaporines التي أطلق على بعضها في ذلك الوقت CHIP28 ، لتحديد دورها تمكن العلماء في 1992 من إنجاز التجارب التالية :



**التجربة الأولى:** تم عزل ARNm المشفر لبروتين CHIP28 وحقنه في خلية بيضة لضفدع Xenope ثم وضعت في وسط به محلول مائي ممدد ،نتائج تتبع حجم الخلية البيضية المحقونة بـ ARNm المشفر لبروتين CHIP28 مع بيضة غير محقونة موضوعة في نفس الوسط ممثلة في منحنيات الشكل (أ).

**التجربة الثانية :** تم تقدير نفاذية الغشاء الهولي للماء ،وكمية البروتين CHIP28 المدمج ضمن الغشاء الهولي لمجموعة من الخلايا البيضية لضفدع Xenope قبل وبعد حقنها بكميات من ARNm المشفر لبروتين CHIP28. الخطوات التجريبية والنتائج المحصل عليها ملخصة في جدول الشكل (ب)



- صغ فرضية تفسر بها الحالة المرضية diabète insipide باستغلالك للوثيقة (1).

**الجزء الثاني :**

تظهر عند الأشخاص الذين يعانون من le diabète insipide أعراض من بينها كثرة التبول و إحساس مستمر بالعطش ، لشرح هذه الحالة المرضية يقترح عليك مايلي :

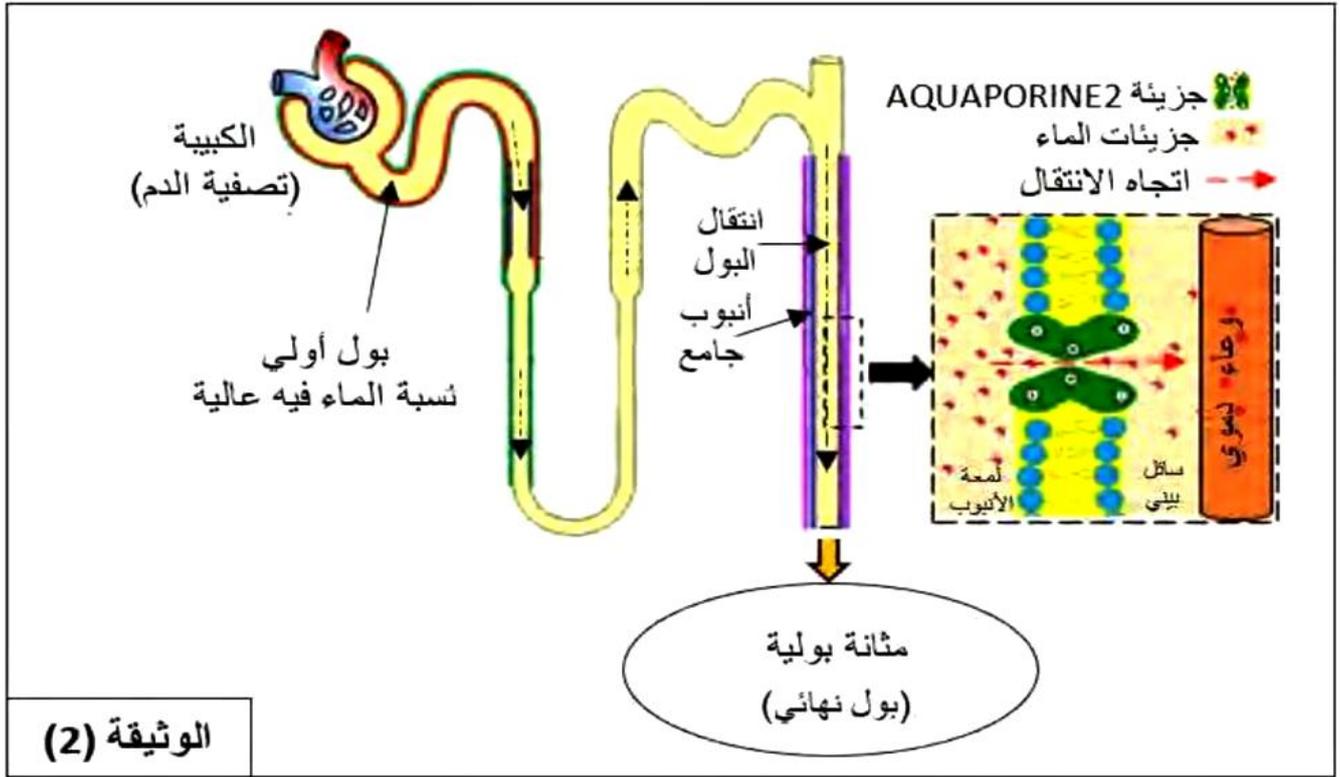
تمثل الوثيقة (2) رسم تخطيطي لإحدى البنيات ( النيفرون ) التي تمكن الكلية من الحفاظ على الماء في العضوية

تمثل الوثيقة (3) التي يمثل الشكل (أ) منها جزء من الأليل AQP2 المسؤول عن تركيب البروتين

الغشائي Aquaporines عند شخص سليم ، وجزء من الأليل D150E المسؤول عن تركيب البروتين

الغشائي Aquaporines عند شخص مصاب بـ le diabète insipide (السكري الكلوي الكاذب) ، أما الشكل (ب)

من نفس الوثيقة فيمثل جزء من جدول الشفرة الوراثية.



CGG: Arg /AGG:Arg /UGG:Trp /CUA :His /CUC:Leu /CUU:Leu	GCC TCC ACC GAT GAG :AQP2 GCC TCC ACC GAA GAG :D150E
الشكل (ب)	الشكل (أ)
الوثيقة (3)	

- اشرح سبب الحالة المرضية le diabète insipide (السكري الكلوي الكاذب) ، مراقبا صحة الفرضية باستغلالك لمعطيات الوثيقة (2) و (3).

الجزء الثالث :

وضح في مخطط دور البروتينات الغشائية Aquaporines في تنظيم نسبة الماء في العضوية ، محددا مقر الخلل الذي ينتج عنه مرض le diabète insipid.

انتهى الموضوع الأول



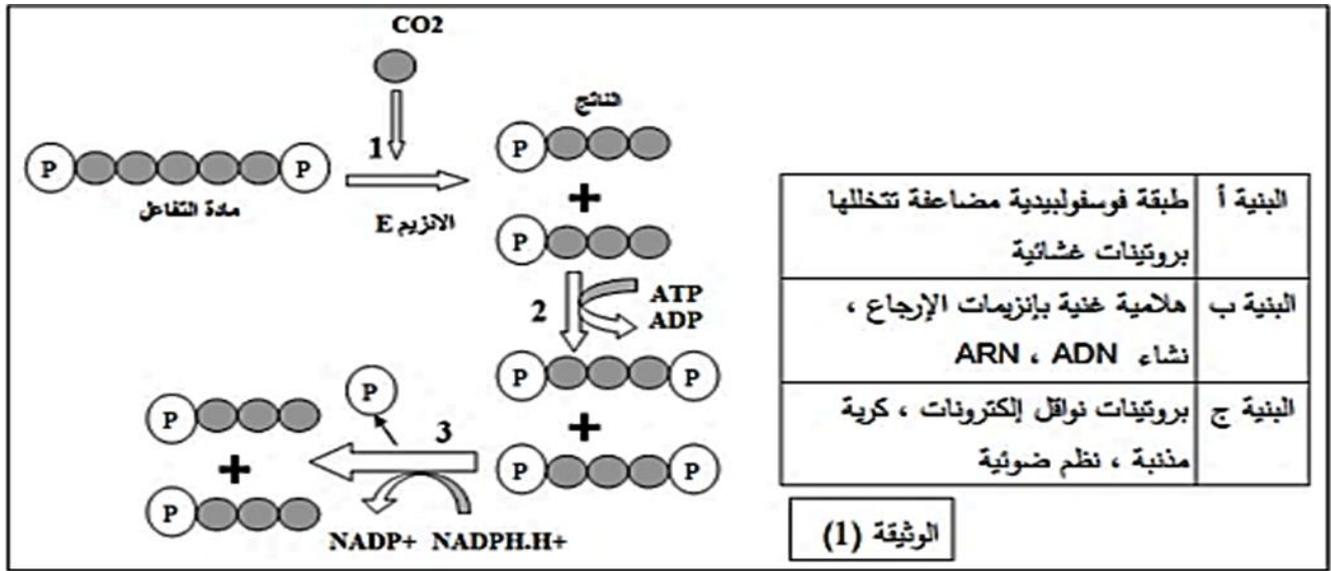
## الموضوع الثاني

يحتوي الموضوع على 05 صفحات ( من الصفحة 6 من 10 إلى الصفحة 10 من 10 )

### التمرين الأول : (05 نقاط)

تتطلب استمرارية التحولات الطاقوية على مستوى الصانعة الخضراء ، توفر غاز الـ  $CO_2$  الذي يسمح بتركيب جزيئات عضوية.

الوثيقة (1) تقدم تفاعلات تشكل مركبات أدمج فيها غاز الـ  $CO_2$  التي تتم في مرحلة هامة من مراحل التركيب الضوئي، الجدول المرفق يظهر التركيب الكيموحيوي لبعض البنيات المكونة للصانعة الخضراء.



1- تعرف على الإنزيم E، مادة التفاعل والنتج، وعلى نوع التفاعلات 1، 2، 3 مع نسبها إلى البنية المناسبة في الجدول، ثم لخص تفاعلات المرحلة في معادلة إجمالية.

2- وضح في نص علمي منظم خطوات حدوث هذه المرحلة مع إبراز أهميتها في استمرار عملية التركيب الضوئي.

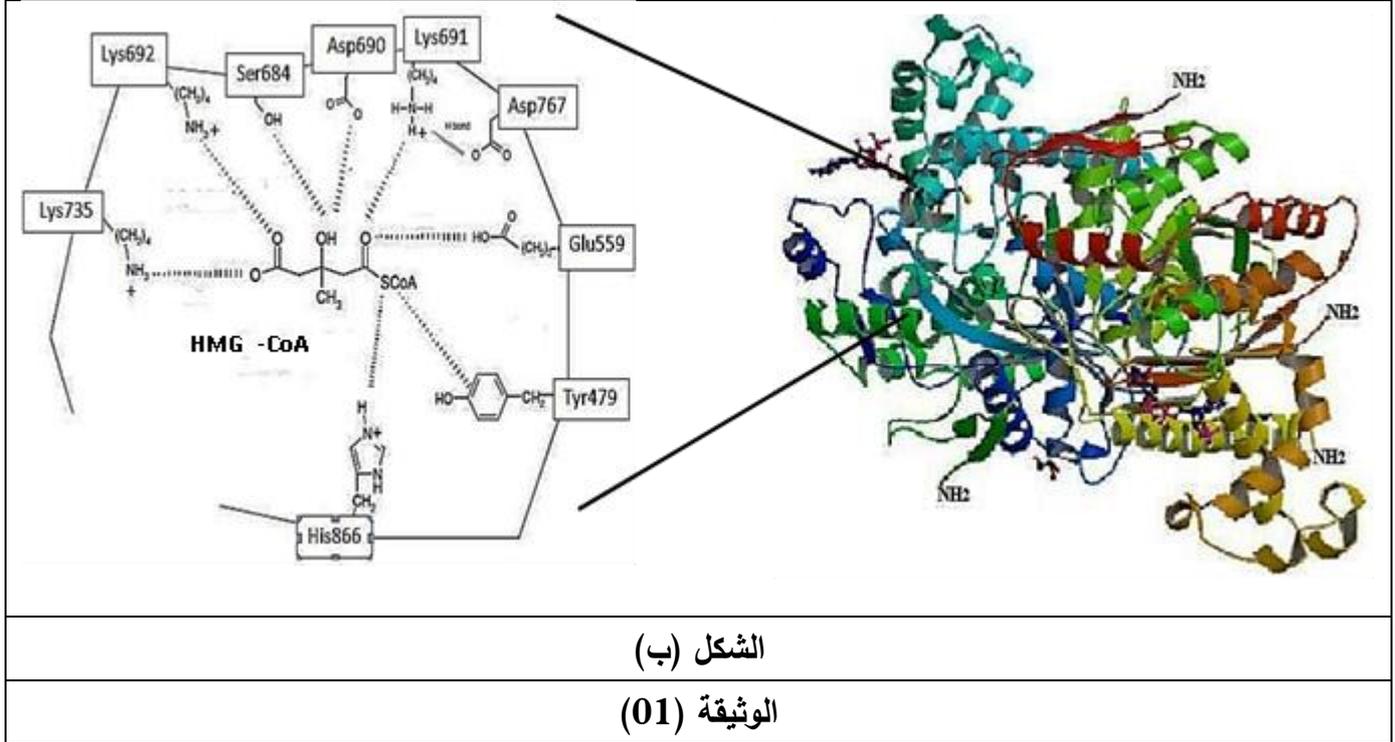
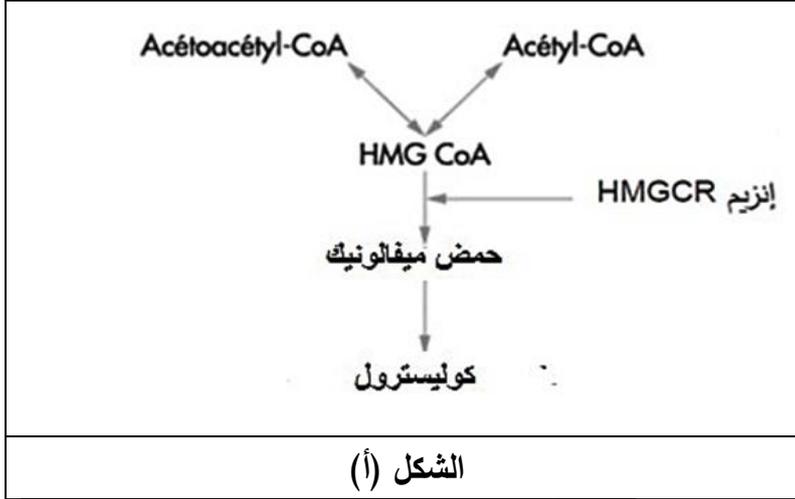
### التمرين الثاني : (07 نقاط)

تحفز التفاعلات الأيضية بتدخل إنزيمات، تستمد تخصصها الوظيفي انطلاقاً من بنيتها الفراغية النوعية، في هذا الإطار استغل العلماء المعلومات المتعلقة بالعلاقة بين بنية الإنزيم وتخصصه الوظيفي من أجل إيجاد حلول علاجية لمشاكل صحية.



## الجزء الأول :

إنزيم HMGR وسيط يتدخل في مسلك أيضا يدعى مسلك (mévalonate) ويعد ذو أهمية بالغة عند الإنسان، كونه المسؤول عن إنتاج مواد ضرورية لتركيب 07% من الكوليسترول الموجود في الجسم. يوضح الشكل (أ) من الوثيقة (1) مسلك (mévalonate) وكذا التفاعل الذي يحفزه إنزيم HMGR، بينما يبرز الشكل (ب) من الوثيقة (1) البنية الفراغية للإنزيم وكذا تفاصيل حول نشاط موقعه الفعال.



- وضح دور إنزيم HMGR في تركيب الكوليسترول باستغلالك للوثيقة (1).



## الجزء الثاني:

فرط كوليسترول الدم العائلي (FH) هو اضطراب وراثي يتميز بارتفاع مستويات الكوليسترول في الدم وتحديدًا مستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) المسبب للأمراض القلبية الوعائية. يستعمل دواء Pravastatin لعلاج هذا المرض.

لفهم آلية تأثير الدواء نقترح دراسة الوثيقة (2) حيث:

- الشكل (أ) يوضح بنية جزيئة Pravastatin وكذا HMG-CoA.

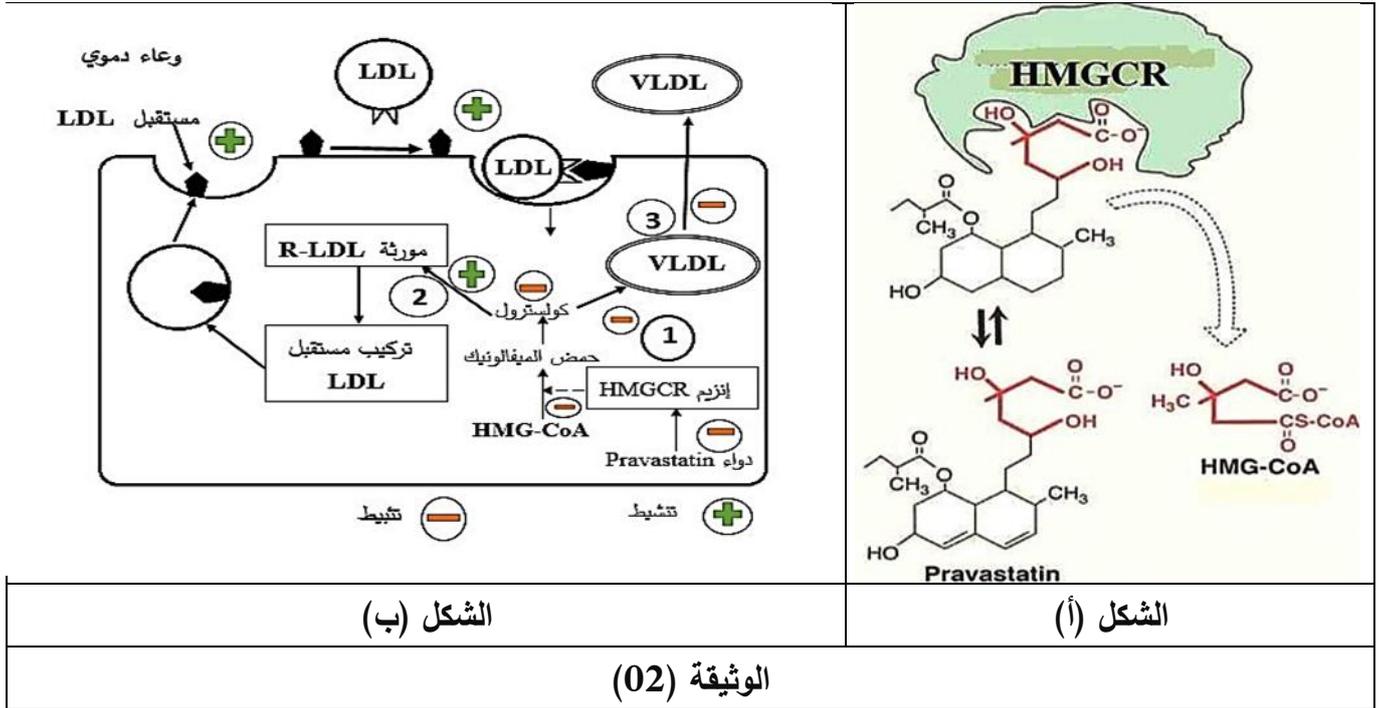
- الشكل (ب) من الوثيقة (2) يبرز آلية عمل هذا الدواء في الخلية الكبدية.

### ملاحظات :

- مورثة R-LDL، تشرف على تركيب مستقبل LDL.

- بروتين دهني VLDL ذو كثافة منخفضة جدا يتحول في مجرى الدم إلى LDL.

- مستقبل LDL بروتين غشائي يعمل على تثبيت LDL ، مما يسمح باقتناصه من طرف الخلية .



1- باستغلالك للوثيقة (2):

- وضح تأثير دواء Pravastatin على مرضى فرط كوليسترول الدم العائلي .

- اقترح طريقة علاجية بديلة لتحسين الحالة الصحية لدى الأفراد المصابين بمرض (FH).

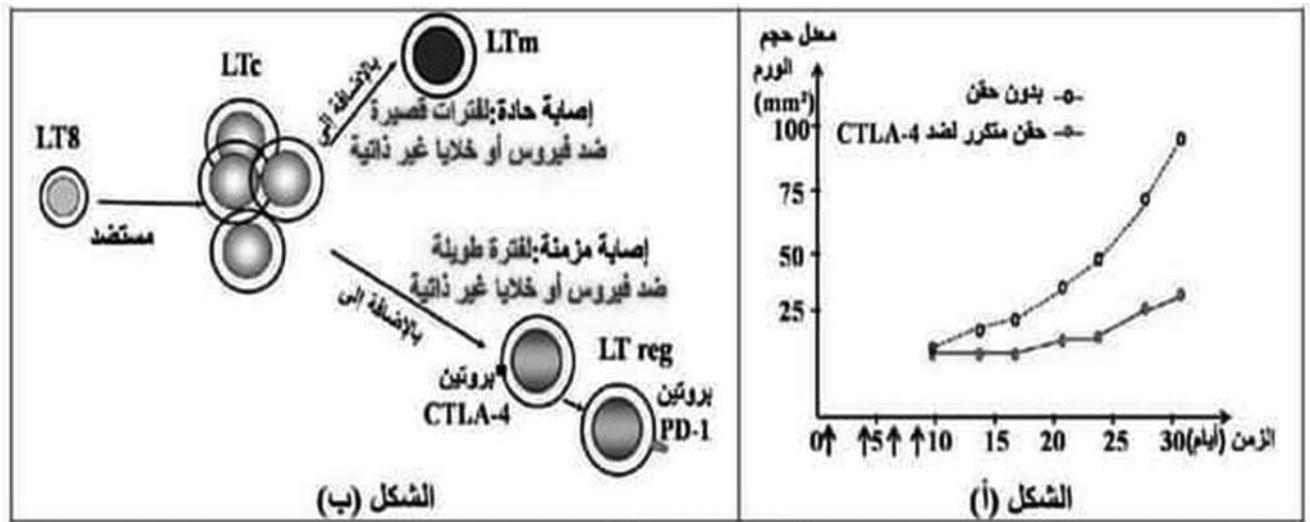


## التمرين الثالث: (08 نقطة)

يعطي التخصص الوظيفي للبروتين الجهاز المناعي القدرة على تنظيم الاستجابة المناعية في حالة الإصابات المزمنة (بقاء المستضد، تواصل الرد الالتهابي وإجهاد الخلايا LTC) كما يوفر ميدانا خصبا لإيجاد علاجات للعديد من الأمراض ومنها السرطان .

### الجزء الأول :

للتعرف على بعض الخصائص التنظيمية في الرد المناعي الخلوي وإحدى طرق العلاج المناعي إليك الطرق التالية: سمحت التجارب باستعمال دواء إبيليماب ( ipilimumab ) وهو أجسام مضادة ضد CTLA\_4 أحد المستقبلات الغشائية في الخلايا LT من الحصول على النتائج الممثلة في الشكل (أ) من الوثيقة (01) كما أن الشكل (ب) يوضح إحدى التطورات المؤدية إلى نشاط تنظيمي كاجح suppressor للاستجابة المناعية عند الإصابات المزمنة Chronic infection .

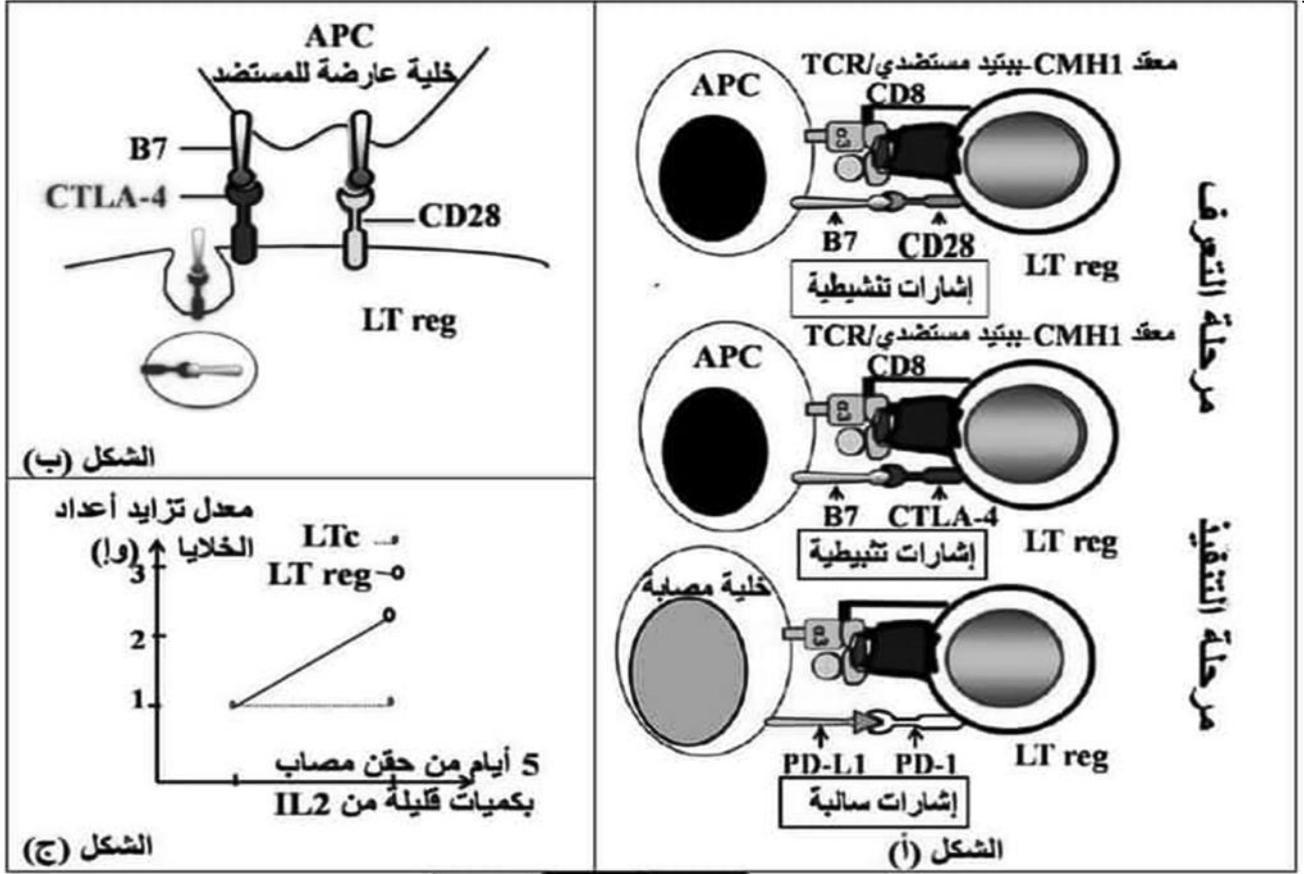


الوثيقة 01

1- اعتمادا على شكلي الوثيقة (01) اقترح فرضية لتفسير دور دواء ابيليماب Ipilimumab .

### الجزء الثاني:

لفهم الآليات التنظيمية وأفاق العلاج باستعمال الجزيئات المناعية إليك الوثيقة (02) ، حيث يبين الشكل ( أ ) تأثير بعض المستقبلات الغشائية للـ LTreg في مرحلة التعرف وحالة الاتصال بالخلية المصابة، والشكل (ب) فيوضح آلية عمل CTLA-4، أما الشكل (ج) يظهر مقارنة حساسية الخلايا المنفذة و الخلايا التنظيمية لـ IL2 . ملاحظة: معقد B7 - CD28 داعم لتنشيط LT ويؤدي الى ظهور الخلايا المنفذة .



- صادق على صحة الفرضية المقترحة سابقا باستغلالك للمعطيات السابقة وأشكال الوثيقة (2).

الجزء الثالث :

انطلاقا مما سبق ومكتسباتك أنجز مخططا تظهر من خلاله دور البروتينات خلال النشاط التنظيمي الكابح في تجنب إجهاد الجهاز المناعي للعضوية في حالة الإصابة المزمنة .

انتهى الموضوع الثاني

العلامة		عناصر اجابة الموضوع الأول (من الصفحة 1 من 11 الى الصفحة 6 من 11)
مجموع	مجزأة	
05 نقاط		التمرين الاول
2.00	8 x 0.25	<p>1. البروتينات الغشائية المتدخلة في النقل النشبي و خصائصها: قنوات فولطية للـ <math>Ca^{++}</math>: خصائصها: ذات طبيعة بروتينية (بنية رابعة) مبوبة كهربائيا حيث تفتح نتيجة تغير الكمون الغشائي. قنوات كيميائية للـ <math>Na^+</math> أو <math>Cl^-</math>: خصائصها: ذات طبيعة بروتينية. تفتح كيميائيا بواسطة مبلغات كيميائية حيث تفتح المستقبلات القنوية للصوديوم بالـ <math>Na^+</math> بالمبلغات المنبهة مثل الأسيتيل كولين A-Ch. تفتح المستقبلات القنوية للـ <math>Cl^-</math> عن طريق مبلغات مثبطة مثل GABA .</p>
04	0.5 0.5 1.5 0.75	<p>2/ النص العلمي المقدمة: تتضمن المشكل العلمي ما أهمية عمل البروتينات العصبية في تأمين انتقال الرسالة العصبية وما تأثير دواء pralidoxime في علاج التسمم بمبيد Diazinon ؟ العرض: 1. <u>أهمية البروتينات في تأمين انتقال السيالة العصبية:</u> • انفتاح القنوات الفولطية لـ <math>Ca^{++}</math> (بروتينية) تحت تأثير تغير الكمون الغشائي يحفز الحويصلات المشبكية الحاملة للأسيتيل كولين على افراغ محتواها في الشق المشبكي. • ارتباط الاستيل كولين بمستقبلاته القنوية (بروتينية) يسمح بتدفق داخلي لشوارد <math>Na^+</math> مما يسبب توليد كمون عمل بعد مشبكي تنبهي PPSE، يؤدي في النهاية الى تقلص العضلة. • يتدخل انزيم استيل كولين استراز الذي يعمل على تفكيك الاستيل كولين الى استيل + كولين يعاد امتصاصه على مستوى الخلية قبل مشبكية، يؤدي الى توقف النقل المشبكي، فتسترخي العضلة. 2. <u>تأثير Diazinon</u> • يرتبط المبيد بالموقع الفعال لأنزيم استيل كولين استيراز في موقع التحفيز (رابطة هيدروجينية ضعيفة) فيعطل نشاطه وبالتالي يمنع تحفيز اماهة الاستيل كولين ويستمر تأثيره على الالياف العضلية بعد المشبكية، ومنه حد استمرار تقلص العضلات وحدوث تشنجات عضلية قد تكون مميتة خاصة تلك المتعلقة بالعضلات التنفسية.</p>

	<p>0.75</p> <p>0.5</p>	<p>3. تأثير دواء <u>pralidoxime</u> في علاج التسمم بمبيد <u>Diazinon</u>:</p> <p>• يرتبط الدواء في الموقع الفعال لأنزيم استيل كولين استيراز في موقع اخر ويرتبط مع المبيد الحشري من جهة أخرى ما يؤدي الى تحرير المبيد من موقع تحفيز الانزيم مرتبطا بالدواء فيصبح موقع التحفيز للأنزيم حرا، ويصبح الانزيم قادرا على تحفيز تفاعل تفكيك الاستيل كولين بشكل طبيعي فيتوقف تأثير الاستيل كولين ويتوقف التقلص والتشنجات العضلية.</p> <p><b>الخاتمة:</b> الاستعمال غير المراقب لمبيد <b>Diazinon</b> يسبب تشنجات عضلية قد تكون مميتة لتأثيره على انزيم له دور فعال في النقل المشبكي.</p>
<p>07 نقاط</p>		<p>التمرين الثاني</p>
<p>2.5</p>	<p>0.5</p> <p>0.5</p> <p>0.5</p> <p>0.5</p>	<p><b>الجزء الاول</b></p> <p>توضيح سبب اختلاف نشاط البروتينات الثلاثة بعد 35° م</p> <p><b>استغلال الشكل 1:</b> يمثل الشكل ( 1 ) تغيرات نسبة نشاط ثلاث بروتينات وظيفية بدلالة تغيرات درجة حرارة الوسط حيث:</p> <p>- من 20° م إلى 37° م: تزايد نسبة النشاط للبروتينات الثلاث مع زيادة درجة حرارة الوسط حتى تصل قيمة أعظمية 100% عند درجة الحرارة 37° م (علاقة طردية).</p> <p>- فوق 37° م: تناقص نسبة نشاط البروتينات الثلاث حتى ينعدم بحيث:</p> <p>✓ ينعدم نشاط إنزيم الليزوزيم عند درجة 40° م.</p> <p>✓ بينما تنعدم نسبة نشاط الهيماغلوبين عند درجة حرارة 50° م.</p> <p>✓ في حين تنعدم نسبة نشاط الجسم المضاد عند درجة حرارة 55° م.</p> <p><b>الاستنتاج:</b></p> <p>- يكون نشاط البروتينات الثلاث أعظمي عند درجة حرارة 37° م وهي درجة الحرارة المثلى (درجة حرارة الجسم).</p> <p>- كل بروتين يعمل ضمن مجال محدد من درجة الحرارة.</p> <p><b>استغلال الشكل 2 :</b> يمثل بعض المعطيات العلمية المتعلقة بالبروتينات الثلاثة:</p> <p>اختلاف عدد الاحماض الامينية التي تدخل في تركيب كل بروتين حيث الجسم المضاد يتكون من اكبر عدد من الاحماض الامينية و الليزوزيم على اقل عدد .</p> <p>اختلاف عدد السلاسل الببتيدية المكونة لكل بروتين ادي الى اختلاف البنية الفراغية ، حيث للجسم المضاد والهيماغلوبين بنية رابعة (4 سلاسل) و الليزوزيم بنية ثالثة (سلسلة واحدة).</p> <p><b>الاستنتاج:</b> تختلف البنية الفراغية للبروتينات باختلاف الاحماض الامينية والسلاسل الببتيدية المكونة لها.</p>

	0.5	<p>الربط: لكل بروتين مجال محدد من درجة الحرارة يعمل ضمن ه، ولكل بروتين بنية فراغية تختلف باختلاف الاحماض الامينية والسلاسل الببتيدية المكونة لها، اذن يعود اختلاف نشاط البروتينات الثلاثة بعد 35<sup>0</sup> م إلى اختلاف البنية الفراغية لها.</p>
4.5	0.5	<p><b>الجزء الثاني</b></p> <p>تبيان إن اختلاف البنيات الثانوية في البروتين يلعب دورا هاما في صلابة و رفع مقاومته لظروف الوسط</p> <p>استغلال الوثيقة ( 2-أ): تمثل الوثيقة جدو ل عدد ونوع البنيات الثانوية المكونة للبنية الفراغية للبروتينات الثلاثة حيث:</p> <p>- عدد البنى الثانوية المكونة للبنية الفراغية للجسم المضاد (352) أكبر من عددها في البنية الفراغية للهيموغلوبين (36) وهذه الأخيرة أكبر عددها في إنزيم الليزوزيم (10).</p> <p>- كما تختلف البروتينات الثلاثة في نوع البنى الثانوية المشكلة لبنيتها الفراغية حيث الهيموغلوبين مكون من بنى حلزونية <math>\alpha</math> فقط، بينما الليزوزيم و الجسم المضاد بهما بنى حلزونية <math>\alpha</math> وورقية <math>\beta</math>.</p> <p>الاستنتاج: تختلف البروتينات الثلاثة في عدد ونوع البنى الثانوية الداخلية في تشكيل البنية الفراغية لكل منها .</p> <p>استغلال الوثيقة ( 2-ب): تمثل الوثيقة رسم تخطيطي للبنيات الثانوية <math>\alpha</math> و <math>\beta</math> والروابط الكيميائية المساهمة في تشكيلها وثباتها حيث:</p> <p>- تساهم الروابط الهيدروجينية في تشكل و استقرار البنيات الثانوية <math>\alpha</math> و <math>\beta</math>، والتي تنشأ بين أحماض أمينية معينة في مواقع محددة بدقة من السلسلة الببتيدية،</p> <p>- إن عدد الروابط الهيدروجينية المساهمة في تشكل و استقرار البنية الثانوية <math>\alpha</math> أكبر من عدد الروابط الهيدروجينية المساهمة في تشكل و استقرار البنية الثانوية <math>\beta</math>، بحيث في نفس الطول <math>A^{05}</math> من البنية الثانوية، نجد في البنية <math>06\alpha</math> روابط هيدروجينية بينما في البنية <math>\beta</math> نجد <math>03</math> روابط هيدروجينية،</p> <p>ومنه كلما زاد عدد البنى الثانوية <math>\alpha</math> في البروتين زادت عدد الروابط الهيدروجينية المساهمة في استقرار بنيته وبالتالي زيادة مقاومته لظروف الوسط مثل الحرارة.</p> <p>الاستنتاج: يلعب نوع البنى الثانوية الداخلية في تشكيل البنية الفراغية للبروتين دورا هاما في صلابته و بالتالي مقاومته لظروف الوسط.</p> <p>استغلال الوثيقة ( 2-ج): تمثل الوثيقة متوسط طول البنيات الثانوية <math>\alpha</math> و <math>\beta</math> المكونة للبنية الفراغية للبروتينات الثلاثة حيث:</p> <p>- متوسط طول البنية الثانوية <math>\alpha</math> للجسم المضاد (<math>A^{07}</math>) أقل منه في الليزوزيم وهذا الأخير أقل منه في الهيموغلوبين، بينما متوسط طول البنية الثانوية <math>\beta</math> لليزوزيم (<math>A^{15}</math>) أقل منه في</p>

	<p>0.5</p> <p>1.25</p>	<p>الجسم المضاد، مما يدل على اختلاف البنى الفراغية للبروتينات الثلاثة.</p> <p><b>الإستنتاج:</b>تختلف البروتينات الثلاثة السابقة من حيث البنية حيث يتميز كل بروتين ببنية فراغية محدد.</p> <p><b>الربط:</b></p> <p>- من خلال النتائج المتوصل إليها سابقا نستنتج أن عدد ونوع البنيات الثانوية المكونة للبنية الفراغية للبروتين، تلعب دور هاما في صلابته وبالتالي مقاومته لظروف الوسط، حيث كلما زاد عدد البنى الثانوية في البروتين زاد تماسك بنيته الفراغية بزيادة عدد الروابط الهيدروجينية وخاصة إذا كانت بنياتثانوية<math>\alpha</math>،</p> <p>-- من خلال النتائج المتوصل إليها سابقا فإن البروتينات الثلاثة تختلف عن بعضها في البنية الفراغية،حيث أن الجسم المضاد يتكون من عدد كبير من البنيات الثانوية 320 منها 32 بنية<math>\alpha</math>، أكثر من الهيموغلوبين 36 بنية ثانوية <math>\alpha</math>، وهذا الأخير أكثر من عدد البنيات الثانوية في إنزيم اليزوزيم (10 بنيات)، وهذا ما يجعل البنية الفراغية للجسم المضاد أكثر تماسك وصلابة من بنية الهيموغلوبين الذي بدوره أكثر صلابة من الليوزيم.</p> <p>إذا فاختلاف عدد أو نوع البنيات الثانوية المكونة للبنية الفراغية للبروتينات، يلعب دورا هاما في صلابتها ورفع مقاومتها لظروف الوسط.</p>
	<p>08 نقاط</p>	<p><b>التمرين الثالث</b></p>
<p>2.5</p>	<p>0.5</p> <p>0.25</p> <p>0.5</p>	<p><b>الجزء الاول:</b></p> <p>صياغة فرضية لتفسري الحالة المرضية le diabèteinsipide</p> <p><b>إستغلال شكل(أ) (الوثيقة 1):</b>يمثل منحني شكل (أ) تغيرات حجم خليتين بيضيتين بدلالة الزمن إحداهما محقونة ب ARNm المشفر لبروتين CHIP28 والثانية غير محقونة حيث:</p> <p>- قبل الحقن : يكون حجم الخليتين متماثل ويقدر ب(1) وت</p> <p>-عند الخلية غير محقونة: نلاحظ بقاء حجمها تقريبا ثابت رغم مرور 5 د من الزمن</p> <p>-عند الخلية المحقونة نلاحظ إرتفاع حاد لحجمها حتى يصل1.4 (وت) بعد 3 د</p> <p><b>الإستنتاج :</b> بروتين CHIP28 يجعل الغشاء الهولي نفوذا.</p> <p><b>إستغلال الشكل (ب):</b> يمثل جدول تغير نفاذية الغشاء الهولي للماء وكمية البروتين CHIP28 المدمج ضمن الغشاء الهولي قبل وبعد حقن ARNm المشفر لبروتين CHIP28:</p> <p>-قبل حقن ARNm المشفر لبروتين CHIP28 تكون نفاذية الغشاء قليلة وتقدر ب 13.7 4-10 s/ cm ومنعومة.</p> <p>-بعد حقن ARNm المشفر لبروتين CHIP28: نلاحظ كلما زادت كمية ARNm المشفر</p>

	<p>0.25</p> <p>0.5</p> <p>0.5</p>	<p>لبروتين CHIP28 المحقونة زادت كمية الماء التي تنفذ عبر الغشاء وزادت كمية البروتينات CHIP28 المدمجة</p> <p><b>الإستنتاج:</b>زيادة نفاذية الغشاء للماء مرتبطة بزيادة البروتين CHIP28 المدمج المرتبط بدوره بزيادة كمية ARNm المحقون.</p> <p><b>-الربط:</b> نفاذية الماء عبر الغشاء تزداد بزيادة عدد البروتينات الغشائية Aquaporines (البروتين CHIP28) المدمج المرتبط بدوره بزيادة كمية ARNm المحقون ، فهي جزيئات غشائية ضمنية (قنوات) تسمح بمرور الماء تمتاز ، هذه الحالة المرضية بالتبول المفرط بالتبول اللإرادي (الإدرار البولي)، اذن يمكن اقتراح الفرضية التالية:</p> <p>سبب هذه الحالة المرضية يعود إلى أن جزيئات الغشائية Aquaporines أصبحت غير وظيفية (طفرة) في أغشية الخلايا المكونة للكلية فلا تعمل على إعادة امتصاص الماء وبالتالي يطرح أغلبه مع البول.</p>
<p>3.75</p>	<p>0.5</p> <p>0.5</p> <p>0.5</p>	<p><b>الجزء الثاني</b></p> <p>شرح سبب الحالة المرضية <b>le diabète insipide</b> (السكري الكلوي الكاذب)، ومراقبة صحة الفرضية</p> <p><b>إستغلال الوثيقة 2:</b> تمثل رسم تخطيطي لإحدى البنيات ( النيفرون) التي تمكن الكلية من الحفاظ على الماء في العضوية حيث:</p> <p>يتم تصفية الدم على مستوى الكبيبة حيث يتشكل بول أولي غني بالماء ، لما يصل إلى مستوى الأنبوب الجامع يمتص الماء عبر القنوات الغشائية Aquaporines ليعود إلى الوسط الداخلي (الدم).</p> <p><b>الإستنتاج:</b>يحتوي الغشاء الهبولي لخلايا الأنبوب الجامع على جزيئات Aquaporines دورها إعادة إمتصاص الماء من البول وإدخاله إلى الوسط الداخلي (الدم).</p> <p><b>إستغلال الوثيقة(3):</b></p> <p>-الشكل (أ) يمثل جزء من الأليل AQP2 المسؤول عن تركيب البروتين الغشائي Aquaporines عند شخص سليم، وجزء من الأليل D150E المسؤول عن تركيب البروتين الغشائي Aquaporines عند شخص مصاب بالسكري الكلوي الكاذب</p> <p><u>إستخراج جزء البروتين المسؤول عن تركيب البروتين الغشائي Aquaporines عند شخص سليم وعند شخص مصاب بdiabète insipide (السكري الكلوي الكاذب)</u></p> <p>- الشخص السليم: - جزء المورثة GCC TCC ACC GAT GAG</p> <p>- رامزات ARNm CUCCUAUGGAGGCGG</p> <p>- الأحماض الأمينية Arg – Arg – Trp – His – Leu</p>

الشخص المريض (السكري الكروي الكاذب)

- جزء المورثة GCC TCC ACC GAA GAG

- رامزات ARNm CUCCUUUGGAGGCGG

- الأحماض الأمينية Leu Leu Arg - Arg - Trp

0.5

نلاحظ حدوث طفرة إستبدال القاعدة T بالقاعدة A في الثلاثية الرابعة من جزء المورثة

0.75

أدى إلى تغيير الرامزة الرابعة لل ARNm وبالتالي وجود اختلاف في الحمض الأميني الرابع حيث نجد الحمض الأميني اللوسين في البروتين الطافر عند الشخص المريض بدلا من الحمض الأميني الهستيدين عند الشخص السليم

0.25

الإستنتاج: حدوث طفرة إستبدال في جزء المورثة أدى إلى تغيير حمض اميني وبالتالي إنتاج بروتين طافر .

الربط : إن تنظيم حركة الماء تؤمنها جزيئات بروتينية غشائية Aquaporines التي تسمح بنفوذ الماء عبرها حيث يتم إعادة امتصاص الماء من البول وإدخاله إلى الدم لكن عند الشخص المصاب بمرض le diabète insipide تكون هذه الجزيئات غير وظيفية بسبب طفرة وراثية مما يؤدي عدم إعادة امتصاص الماء وظهور أعراض المرض المتمثلة في كثرة التبول وإحساس بالعطش

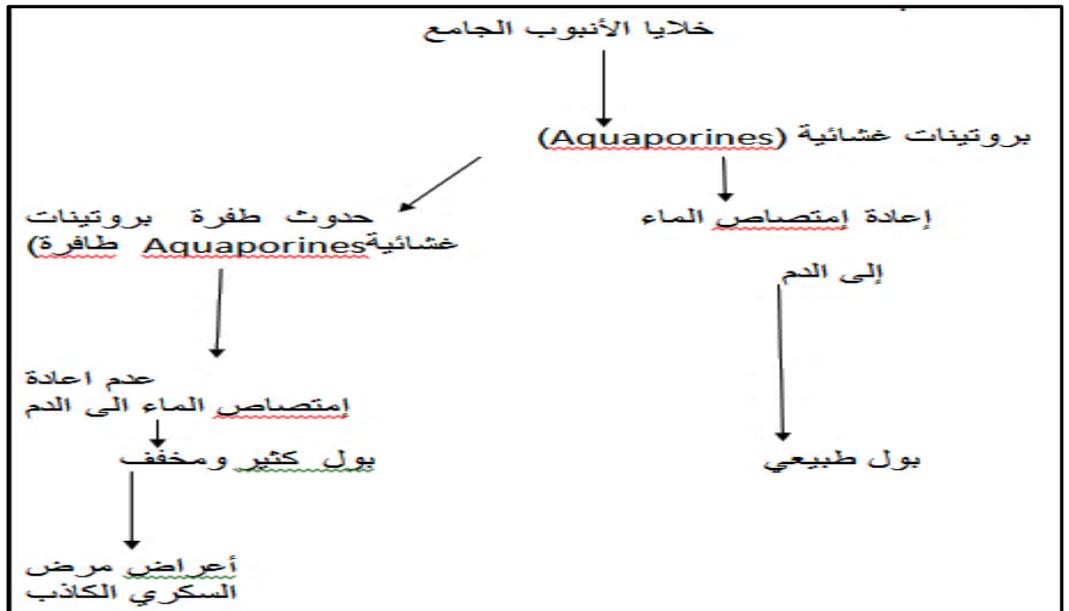
0.75

هذه النتائج تؤكد صحة الفرضية المقترحة ( سبب هذه الحالة المرضية يعود إلى أن جزيئات الغشائية Aquaporines أصبحت غير وظيفية (طفرة) في أغشية الخلايا المكونة للكلية فلا تعمل على إعادة امتصاص الماء وبالتالي يطرح أغلبه مع البول).

الجزء الثالث: مخطط لهور البروتينات الغشائية Aquaporines في تنظيم نسبة الماء في العضوية، مع تعدي مقر الخلل الذي ينتج عنه مرض le diabète insipid .

1.75

7 × 0.25



العلامة		عناصر اجابة الموضوع الثاني (من الصفحة 7 من 11 الى الصفحة 11 من 11)
مجموع	مجزأة	
05 نقاط		التمرين الاول
0.75	3×0.25	<p>1- التعرف:</p> <p>الإنزيم: إنزيم الريبولوز ثنائي الفوسفات كربوكسيلاز Rubisco.</p> <p>مادة التفاعل: الريبولوز ثنائي الفوسفات Rudip.</p> <p>الناتج: 2 APG.</p> <p>نوع التفاعلات:</p> <p>التفاعل (1): تثبيت الـCO<sub>2</sub> على جزيئة السكر الخماسي Rudip.</p> <p>التفاعل (2): فسفرة APG إلى ADPG بإمهاة ATP.</p> <p>التفاعل (3): إرجاع ADPG إلى PGAL مع أكسدة H<sup>+</sup> NADPH إلى NADP<sup>+</sup> مع تحرير Pi.</p> <p>التفاعلات التي يتطلب حدوثها وجود الضوء:</p> <p>التفاعل (2) والتفاعل (3).</p> <p>نسب كل تفاعل إلى البنية المناسبة في الجدول:</p> <p>التفاعل 1 ، 2 ، 3 : البنية (ب) الحشوة.</p> <p>المعادلة الإجمالية:</p> <p><math>12\text{NADPH}, \text{H}^+ + 18\text{ATP} + 6\text{CO}_2 \rightarrow \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 18\text{NADP}^+ + 18(\text{ADP} + \text{Pi}) + 6\text{H}_2\text{O}</math></p>
0.75	3×0.25	
1	0.25	
0.5		
		<p>2/ النص العلمي</p> <p>المقدمة: مقدمة + المشكل العلمي (فيما تتمثل خطوات المرحلة الكيموحيوية وأهميتها في استمرار عملية التركيب الضوئي؟)</p> <p>العرض:</p> <p>- يتثبت الـCO<sub>2</sub> على RUDIP لينتج جزيئين من APG.</p> <p>- يتم دمج الـCO<sub>2</sub> بتدخل إنزيم RUBISCO.</p> <p>- يتم فسفرة APG إلى ADPG بإمهاة ATP إلى ADP.</p> <p>- يتم إرجاع ADPG لينتج PGAL مع تحرير Pi وأكسدة H<sup>+</sup> NADPH إلى NADP<sup>+</sup>.</p> <p>- يستخدم جزء من PGAL في تركيب سكريات سداسية الكربون والجزء الآخر يستعمل لتجديد RUDIP بإمهاة ATP إلى ADP.</p> <p>- تتم تفاعلات المرحلة الكيموحيوية في شكل سلسلة حلقيه تدعى حلقة كالفن.</p> <p>المرحلتان متكاملتان: حيث المرحلة الكيمووضوئية توفر ATP و H<sup>+</sup> NADPH اللذان يعتبران</p>
2.5	1.75	

		<p>من شروط حدوث المرحلة الكيموحيوية ، و المرحلة الكيموحيوية تجديد <math>ADP + Pi</math> و <math>NADP^+</math> اللذان يعتبران من شروط المرحلة الكيموضوئية.</p> <p><b>الخاتمة:</b></p> <p>تحدث مراحل التركيب الضوئي بشكل متكامل من أجل استمرار عملية التركيب الضوئي، فنواتج المرحلة الكيموضوئية هي شروط المرحلة الكيموحيوية بهدف تركيب المادة العضوية.</p>
	<b>0.25</b>	
<b>07 نقاط</b>		<b>التمرين الثاني</b>
		<b>الجزء الأول</b>
		<b>استغلال الشكل (أ):</b> يمثل الشكل - أ - مسلك أبيض $m\acute{e}valonate$ والتفاعل الذي يحفزه انزيم HMGCR حيث نلاحظ:
	<b>0.5</b>	- يتم دمج $Acetyl-CoA$ و $Acetyoacetyl-CoA$ ال مركب $HMG-CoA$ .
<b>1</b>	<b>0.5</b>	- يتحول المركب $HMG-CoA$ بتدخل الانزيم HMGCR الى حمض الميفالونيك الذي يتحول لاحقا إلى الكوليسترول.
	<b>0.5</b>	<b>الاستنتاج:</b> يحفز انزيم HMGCR تفاعل تحويل $HMG-CoA$ الى حمض الميفالونيك ثم إلى الكوليسترول.
		<b>استغلال الشكل (ب):</b> يبرز البنية الفراغية للإنزيم وتفاصيل حول نشاط موقعه الفعال بحيث:
<b>1.75</b>	<b>0.5</b>	انزيم HMGCR بروتين ذو بنية رابعة معقدة، يتكون من 4 تحت وحدات ثالثة البنية، يتكون من عدة بنيات ثانوية حلزونية $\alpha$ ووريقية $\beta$ تتخلل البنى الثانوية مناطق انعطاف.
	<b>1</b>	- يتكون الموقع الفعال للإنزيم من 9 أحماض امينية متموضعة بطريقة محددة ودقيقة وهي:
	<b>1</b>	1. احماض امينية حامضية: $asp\ 690 - glu\ 559 - asp\ 767$
	<b>1</b>	2. احماض امينية قاعدية: $lys\ 691, lys\ 735, lys\ 692, His\ 866^*$
	<b>1</b>	3. بالإضافة إلى $ser\ 684 - tyr\ 479$
	<b>0.25</b>	<b>الاستنتاج:</b> لهذا الأنزيم بنية فراغية رابعة تسمح له بأداء وظيفته.
	<b>0.75</b>	<b>الربط:</b> يتميز انزيم HMGCR ببنية فراغية تسمح له بتحويل الركيزة $HMG\ CoA$ إلى طليعة الكوليسترول حمض الميفالونيك التي تعتبر وحدة بناء الكوليسترول.
		<b>الجزء الثاني</b>
		<b>استغلال الشكل (أ):</b> يوضح جزيئة الدواء $parvastatin$ وكذا $HMG-CoA$ حيث:
	<b>0.75</b>	- جزيئة الدواء $Parvastatin$ تتشابه مع بنية الركيزة $HMG-CoA$ .
	<b>0.75</b>	- ينافس $HMG-CoA$ على التثبيت في الموقع الفعال للإنزيم HMGCR.
<b>1.25</b>		- تشكل روابط انتقالية بين جذور الاحماض الامينية المكونة للموقع الفعال للإنزيم مع المجموعات الكيميائية للدواء $Parvastatin$ مما يعيق ارتباط الركيزة $HMG-CoA$

1	0.5	الاستنتاج: يثبط الدواء Parvastatin تنافسيا تفاعل تحويل HMG-COA إلى كولستيريول. <u>استغلال الشكل (ب):</u> يثبط الدواء انزيم HMGCR فيؤدي إلى: - توقف المسلك وعدم تركيب الكوليسترول، فتنشط مورثة R-LDL ومنه تركيب مستقبل LDL
	0.75	- يهاجر مستقبل LDL عبر حويصلات ويثبت على مستوى الغشاء فيتثبت LDL على مستقبله مما يسمح باقتناصه من طرف الخلية الكبدية. - التأثير الآخر لعدم انتاج الكوليستيرول هو تثبيط طرح VLDL فينقص LDL في الدم
	0.5	الاستنتاج: دواء Parvastatin فعال لتقليل نسبة LDL في الدم. الربط: الدواء Parvastatin بتنشيطه التنافسي لنشاط انزيم HMGCR يمنع تحويل الركيزة
	0.5	HMG-COA الى حمض الميفالونيك فلا يتم انتاج الكوليسترول مما يقلل نسبة LDL في الدم وبذلك علاج فرط الكوليسترول العائلي. <u>2- الطريقة العلاجية لتحسين الحالة الصحية:</u>
	0.5	- حقن دواء يعمل على تنشيط مورثة R-LDL وبالتالي انتاج كميات كبيرة من مستقبل LDL - استعمال دواء يمنع طرح VLDL في الدم وبالتالي يبقى LDL منخفض في الدم
08 نقاط		التمرين الثالث
2.5	0.5	<u>الجزء الاول</u> اقترح فرضية لتفسير دور دواء الإبيليماب ipilimumab: <u>استغلال الشكل (أ):</u> تمثل منحني لمعدل حجم الورم في غياب وجود حقن متكرر ل ضد CTLA4 حيث: - ابتداء من 10 ايام يكون حجم الورم 15 ميليمتر مكعب. - في غياب الحقن يزداد نمو الورم بصورة كبيرة الى ان يصل الى 100 ميليمتر مكعب في اليوم 25.
	0.25	- بعد الحقن المتكرر لل ضد CTLA4 يكون نمو الورم متوسط حيث بلغ 30 ميليمتر مكعب في اليوم 25. الاستنتاج: نستنتج ان الدواء ipilimumab يثبط من تكاثر الورم. <u>استغلال الشكل (ب):</u> يمثل احدى التطورات المؤددة الى نشاط تنظيمي كاجح للاستجابة المناعية عند الاصابة المزمنة حيث:

	<p>0.5</p> <p>0.25</p> <p>0.5</p> <p>0.5</p>	<p>عند دخول المستضد تصبح LT8 محسنة وتنقسم وتتمايز الى LTC وعند الاصابة الحادة لفترات قصيرة ضد فيروس او خلايا تتدخل خلايا LTm بينما في الاصابة المزمنة ولفترة طويلة تتدخل LTreg من خلال تركيب بروتين CTLA4 ثم بروتين PD1.</p> <p><b>الاستنتاج:</b> تعمل LTreg على كبح الاستجابة المناعية الخلوية بتركيب بروتين CTLA4 و PD1 في حالة الاصابة المزمنة .</p> <p><b>الربط:</b> ان دواء الابيليماب ipilimumab يعمل على عرقلة نمو الورم من خلال تحفيز الرد المناعي الخلوي بكبح عمل الخلايا LTreg المسؤولة عن كبح الاستجابة المناعية في حالة الاصابة المزمنة وبالتالي فان الفرضية المقترحة تكون :</p> <p><b>يتثبت الابيليماب ipilimumab على المستقبل الغشائي CTLA4 للخلية LTreg فيمنعها من كبح الاستجابة الخلوية وبالتالي استمرار الخلايا LTC في تثبيط تكاثر الورم.</b></p>
<p>3.5</p>	<p>0.5</p> <p>0.5</p> <p>0.25</p> <p>0.5</p> <p>0.25</p> <p>0.25</p> <p>0.25</p>	<p><b>الجزء الثاني</b></p> <p><b>تبيان صحة الفرضية المقترحة باستغلال الوثيقة (2):</b></p> <p><b>استغلال الشكل (أ):</b> يوضح مراحل تعرف الخلية LTreg والاتصال بالخلية المصابة حيث: <b>مرحلة التعرف:</b> يتم حدوث التعرف المزدوج بتشكيل المعقد (HLA1 - بيبتيد مستضدي) للخلية العارضة CPA مع TCR للخلية LTreg كما يتشكل معقد B7-CD28 لتنشيط الخلايا LTreg على تركيب بروتين غشائي CTLA4 فيرتبط مع B7 للخلية العارضة CPA</p> <p><b>مرحلة التنفيذ:</b> تقوم LTreg بإرسال اشارات تثبيطية لعدم حدوث تعرف الخلايا المنفذة LTC بالخلية المصابة، حيث ترتبط LTreg نوعيا مع الخلية المصابة وفق التعرف المزدوج ثم تعرض على سطحها بروتين PD1 الذي يرتبط بالخلية المصابة .</p> <p><b>الاستنتاج:</b> يعمل LTreg على كبح الرد المناعي الخلوي بفضل البروتين السطحي PD1 فيمنع تعرف LTC على الخلية المصابة .</p> <p><b>استغلال الشكل (ب):</b> يوضح الية عمل CTLA4 حيث نلاحظ:</p> <p>بعد تشكل المعقد B7-CD28 بين الخلية LTreg والخلية العارضة تقوم الخلية LTreg بتركيب بروتين CTLA4 على مستوى الهيولى، ينتقل عبر حويصلات افرازية ويخرج عبر الغشاء الهيولي بالتبرعم ثم يتم عرضه على السطح، فيرتبط مع B7 للخلية العارضة مشكلا معقد B7 - CTLA4 .</p> <p><b>الاستنتاج:</b> يتم تشكل البروتين CTLA4 بعد الارتباط النوعي للخلية العارضة</p> <p><b>استغلال الشكل (ج):</b> يمثل حساسية الخلايا المنفذة والخلايا التنظيمية للـ IL<sub>2</sub> حيث نلاحظ:</p> <p>- بعد 5 ايام من حقن المصاب ب IL<sub>2</sub> يرتفع عدد الخلايا LTreg ليصل الى 2.5 (وا) بينما يبقى عدد LTC ثابتا عند 1</p>

	<p>0.25</p>	<p>الاستنتاج:LTreg تمنع تكاثر وتمايز LT8 المحسنة الى : LTC          الربط: ان الخلايا LTreg تكبح الرد المناعي الخلوي في الحالات المزمنة عن طريق تركيب بروتين غشائي CLTA4 ثم بروتين اخر PD1، هذا الاخير يرتبط مع PDL1 لخلايا الورم فتتفلت من الخلايا LTC، لذلك يقوم الدواء IPILmumab والمتمثل اجسام مضادة ضد CLTA4 التي ترتبط نوعيا مع CLTA4 مما يمنعها من التكامل مع B7 للخلية العارضة فلا يتم انتاج بروتين PD1 وبالتالي لا تتوقف الاستجابة المناعية الخلوية فينخفض تكاثر الورم هذه النتائج تؤكد صحة الفرضية المقترحة</p>
--	-------------	---

<p>2</p>	<p>2</p>	<p><b>الجزء الثالث:مخطط يظهر دور البروتينات خلال النشاط التنظيمي الكابح في تجنب إجهاد الجهاز المناعي للعضوية في حالة الإصابة المزمنة</b></p>
----------	----------	--