

على المترشح أن يختار أحد الموضوعين التاليين :

الموضوع الأول

التمرين الأول (الاستدعاء المنظم للمعارف): (07 نقاط)

يتطلب حدوث الاستجابة المناعية النوعية تدخل جزيئات بروتينية عالية التخصص أهمها الأنترلوكينات إلا أنه يمكن لعوامل الوسط أن تؤثر على نشاط هذه الجزيئات، من بينها عناصر كربونية ملوثة ناتجة عن انبعاثات المصانع والسيارات مما يؤدي الى انعكاسات على أداء الجهاز لمناعي.

تمثل الوثيقة التالية نتائج تجريبية لتركيز الأنترلوكين 1 في وجود وفي غياب هذه العناصر.

التركيز	غياب جزيئات كربونية ملوثة	في وجود جزيئات كربونية ملوثة
تركيز IL1 (Pg/ ml)	06	12

- 1- علل تسمية الأنترلوكينات بالمبلغات الكيميائية.
 - 2- برر استهداف الأنترلوكينات للخلايا المحسنة فقط .
 - 3- اشرح تأثير العناصر الكربونية الملوثة على الاستجابة المناعية وعواقب ذلك على لصحة انطلاقا من مكتسباتك.
- ملاحظة:** تهيكل الاجابة عن التعليم في نص علمي يتضمن : مقدمة، عرض و خاتمة.

التمرين الثاني (تطبيق المسعى العلمي): (13 نقطة)

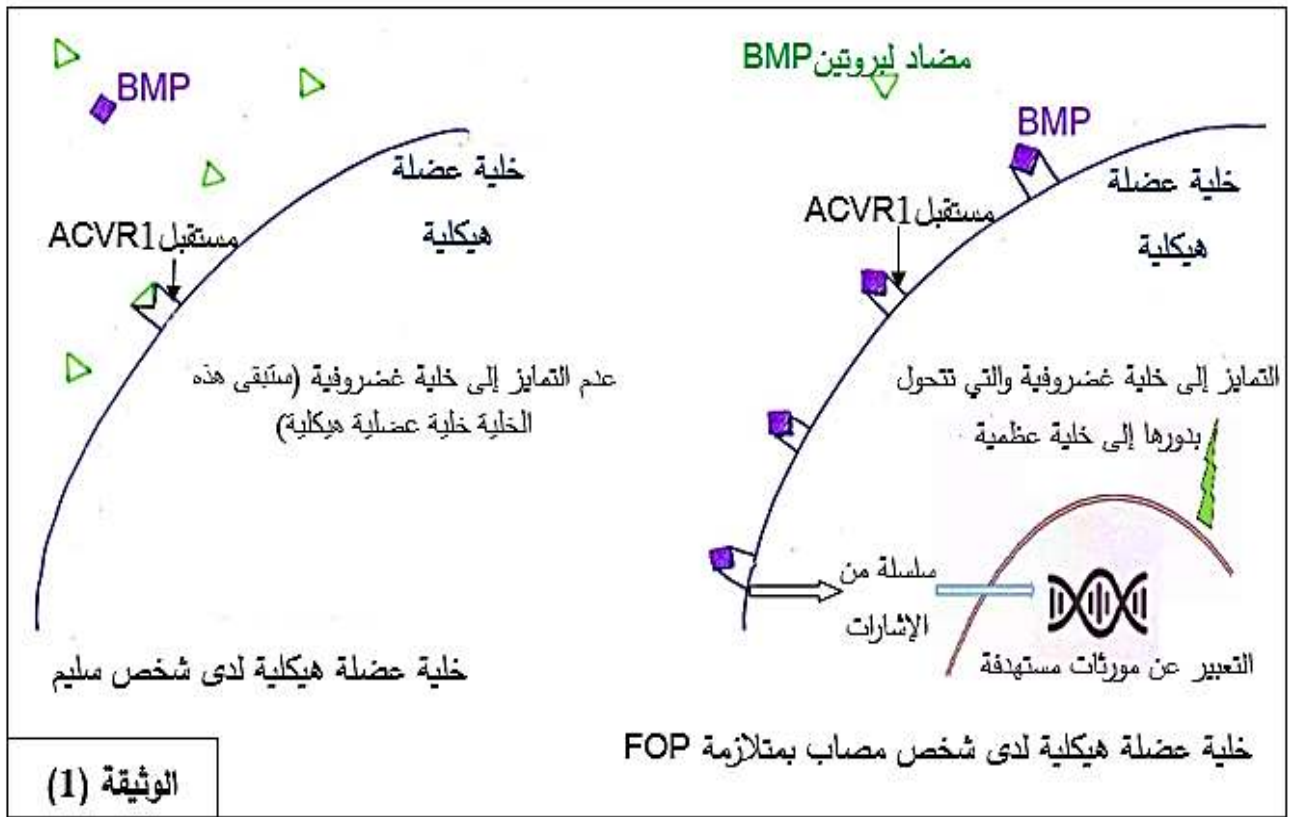
يتعلق التخصص الوظيفي للبروتينات ببنيتها الفراغية، إلا أن أي خلل على مستوى هذه الأخيرة يؤدي إلى ظهور اختلالات صحية من بينها خلل التنسج الليفي المتعظم المتري (متلازمة نادرة جدا تدعى اختصارا FOP) التي تسبب تحول العضلات والأوتار والأربطة العضلية تدريجياً إلى عظام.

الجزء الأول:

لفهم سبب الإصابة بها نقترح الدراسة التالية:

BMP: بروتين العظام المورفوجيني (Bone Morphogenetic Protein) عبارة عن بروتين يحفز تكوين العظام والغضروف. تظهر الخلايا العضلية وخلايا الهيكل العظمي عادة مستقبلات خاصة بهذا البروتين تدعى مستقبلات **ACVR1**، في الحالة العادية هناك جزيئات بروتينية مضادة لبروتينات **BMP** تمنع خلايا العضلات الهيكلية من التمايز إلى خلايا غضروفية.

توضح الوثيقة (1) نشاط بروتينات **BMP** على مستوى خلايا العضلات الهيكلية لدى شخص سليم وآخر مصاب بمتلازمة FOP .



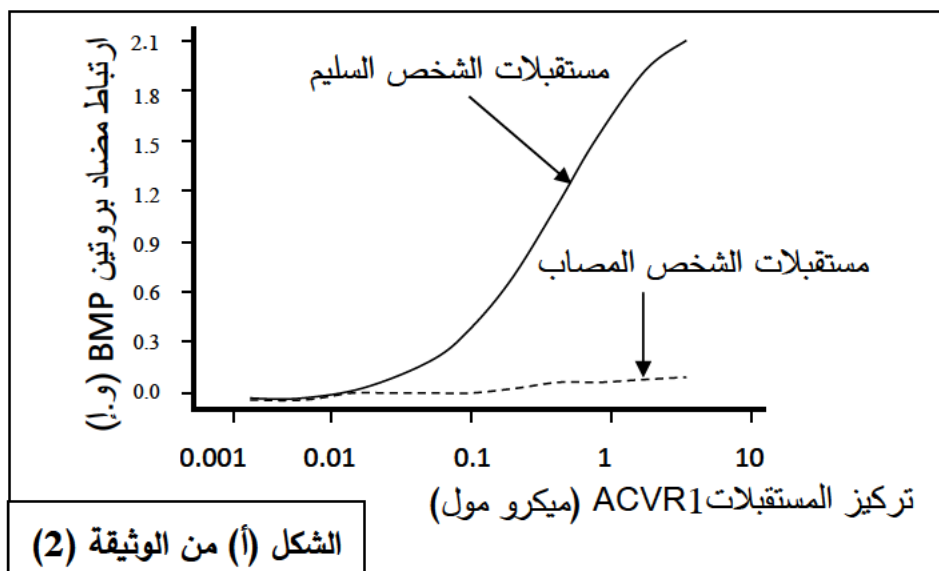
- صغ فرضيتين تفسر بهما سبب الإصابة بمتلازمة FOP باستغلالك لمعطيات الوثيقة (1).

الجزء الثاني:

للتأكد من صحة إحدى الفرضيتين المقترحتين نقدم المعطيات التالية:

في أوساط زجاجية تم قياس ارتباط مضاد بروتين **BMP** لشخص سليم في وجود تراكيز متزايدة من المستقبلات **ACVR1** (مستقبل الشخص السليم). تم إعادة نفس التجربة السابقة لكن هذا المرة باستعمال مستقبلات **ACVR1** أخذت من شخص مصاب بمتلازمة FOP. النتائج المتحصل عليها مبينة في الشكل (أ) من الوثيقة (2).

في عام 2006 تم تحديد المورثة ACVR1 التي تشرف على تركيب مستقبل BMP ، وهي تقع على مستوى الذراع الطويلة للكروموزوم 2. تم دراسة تسلسل مستخرج من هذه المورثة (سلسلة غير مستنسخة) لدى شخص سليم وكذا شخص مصاب بمتلازمة FOP. نتائج الدراسة موضحة في الشكل (ب) من الوثيقة (2)، بينما الشكل (ج) يوضح جزء من جدول الشفرة الوراثية.



203	209	رقم الثلاثية
3'-ACA GTG GCT CGC CAG ATT ACA-5'		أليل الشخص السليم
3'-ACA GTG GCT CAC CAG ATT ACA-5'		أليل الشخص المصاب

الشكل (ب) من الوثيقة (2)

CAC	GUA	CAG	AUU	CGC	GCC	ACA	الرموزات
CAU	GUG	CAA	AUC	CGA	GCU	ACG	
His	Val	Gln	Ile	Arg	Ala	Thr	الأحماض الأمينية

الشكل (ج) من الوثيقة (2)

- صادق على صحة إحدى الفرضيتين المقترحتين باستغلالك لمعطيات الوثيقة (2).

الجزء الثالث:

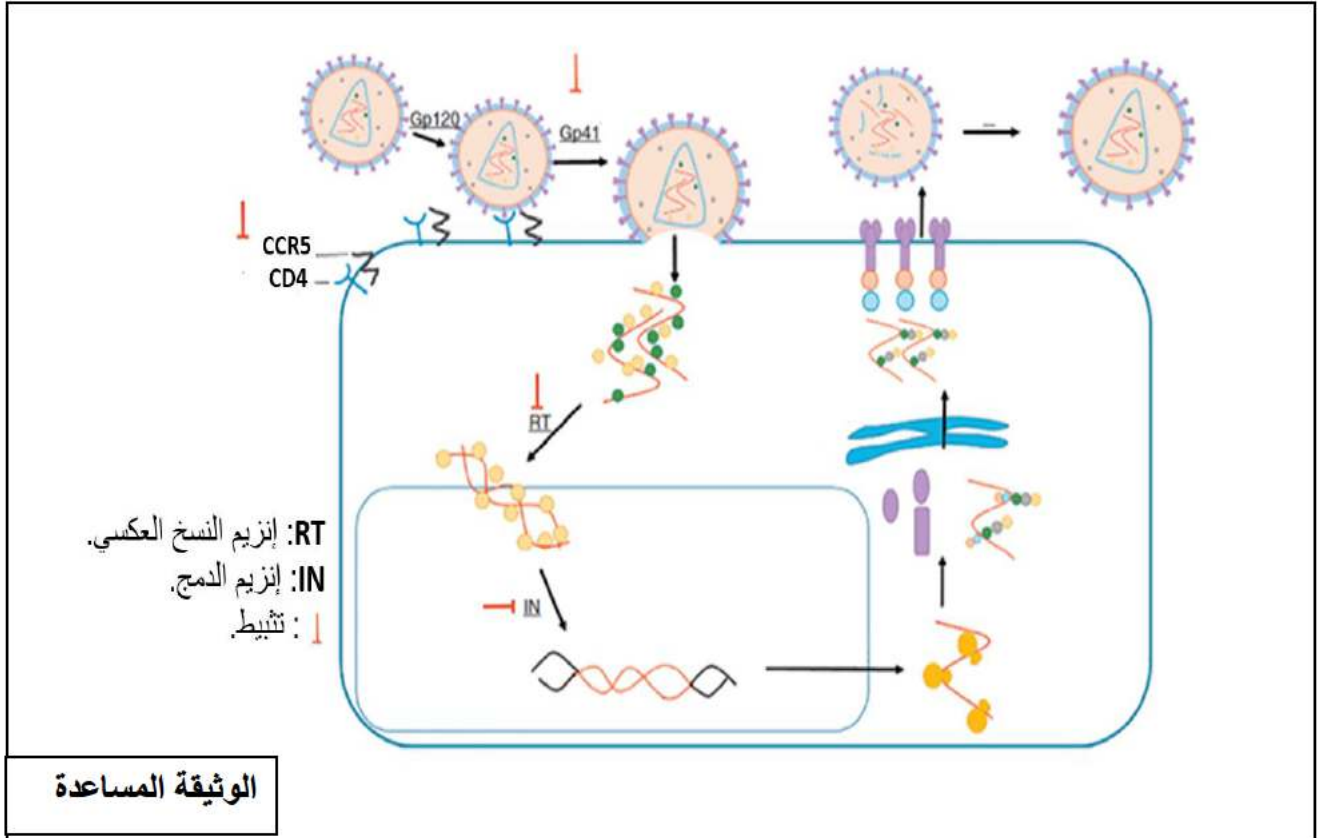
أنجز مخطط تحصيلي يوضح العلاقة بين بنية ووظيفة البروتين عند الشخص السليم و المصاب بمتلازمة FOP.

انتهى الموضوع الأول

الموضوع الثاني

التمرين الأول (الاسترجاع المنظم للمعارف): (08 نقاط)

للعضوية القدرة على الدفاع عن (الذات) بما تملكه من خلايا مختلفة تميزها بروتينات متخصصة إلا أن الجهاز المناعي قد يعجز في التصدي لبعض العوامل الممرضة مثل فيروس VIH الذي يسبب مرض SIDA (متلازمة العوز المناعي المكتسب). مكنت دراسات مختلفة قام بها العلماء من اقتراح حلول علاجية من أجل السيطرة على فيروس VIH، تبرز الوثيقة المقترحة بعض مستويات تأثيرها.



1- علل إستهداف فيروس VIH لبعض الخلايا المناعية.

2- أذكر مراحل دورة حياة فيروس VIH.

3- إشرح في نص علمي عواقب إصابة بعض الخلايا المناعية بفيروس VIH على العضوية وكيف يمكن للعلاجات المقترحة أن تحد من تكاثر الفيروس وبالتالي تخفيف حدة أعراضه اعتمادا على مكتسباتك والوثيقة المساعدة.

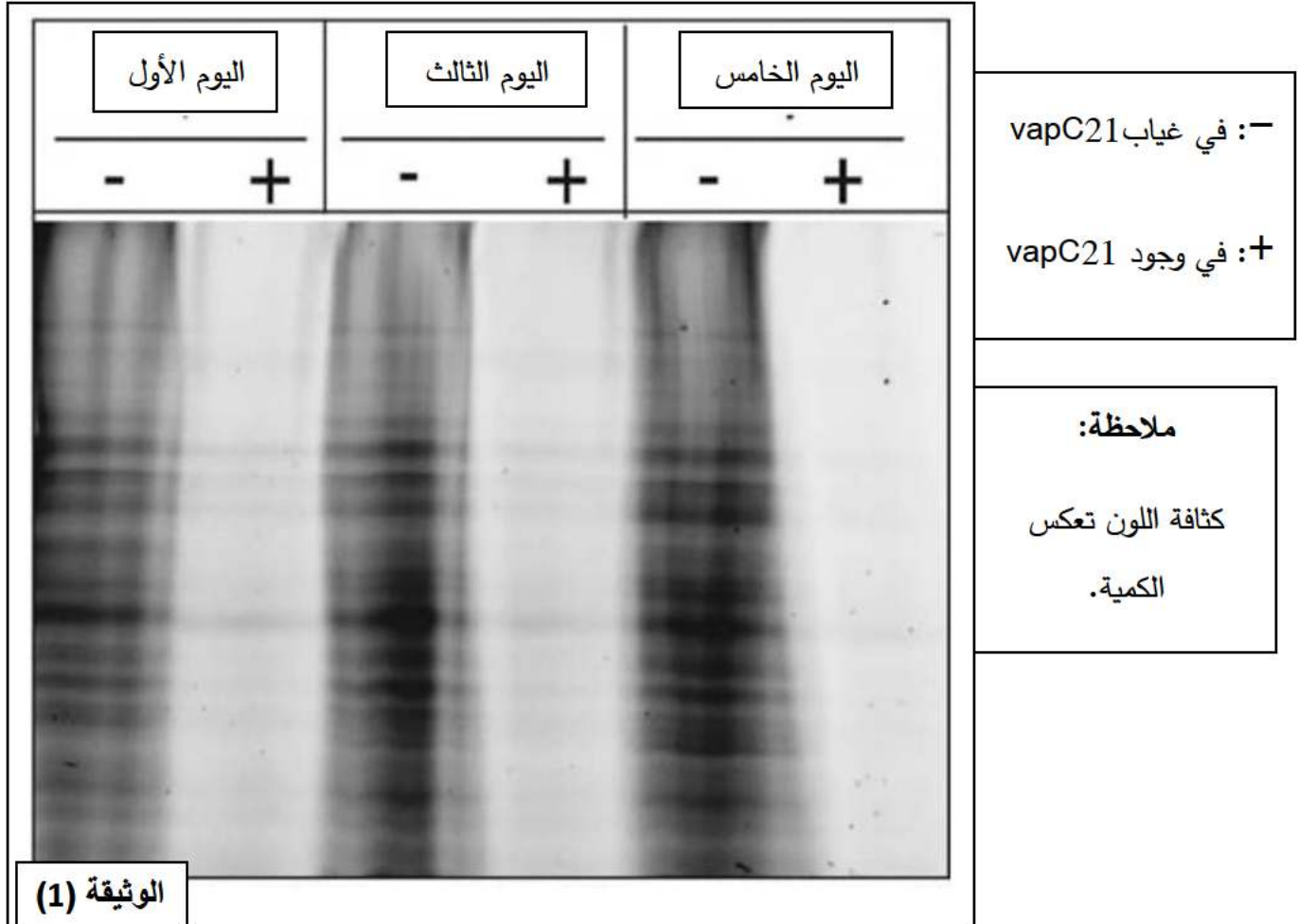
التمرين الثاني (تطبيق المسعى العلمي): (12 نقطة)

تعد البروتينات جزيئات أساسية في حياة الخلية، يتم تركيبها وفق آليات تتدخل فيها عدة عناصر، لكن يمكن لبعض المواد مثل vapC21 أن تؤثر على عملية تركيب البروتين مما يفتح آفاق لاستخدامها كعلاج لبعض المشاكل الصحية.

الجزء الأول:

لفهم تأثير مادة vapC2 نقترح الدراسة التالية:

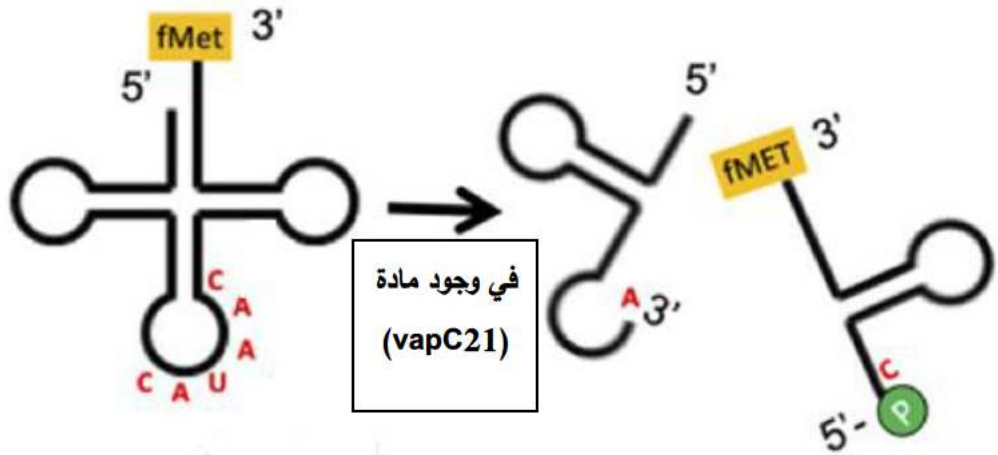
- توضع كميات متساوية من البكتيريا في وسطي زرع يحتويان على نفس المكونات طيلة مدة التجربة، حيث يضاف للوسط رقم 2 مادة vapC21 ثم تقاس كمية البروتينات المصنعة بواسطة تقنية خاصة لمدة خمس أيام. النتائج المحصل عليها موضحة في الوثيقة (1).



- اقترح فرضيات لتأثير مادة (vapC21) على تركيب البروتين باستغلال معطيات الوثيقة (1).
- الجزء الثاني: للتأكد من صحة إحدى الفرضيات المقترحة سابقا نقوم بدراسة المعطيات التالية:
- يلخص جدول الشكل (أ) من الوثيقة (2) شروط ونتائج تجريبية لأوساط مختلفة.
- بينما الشكل (ب) من نفس الوثيقة يوضح آلية تأثير مادة (vapC21) على المستوى الجزيئي.

رقم التجربة	الشروط التجريبية	النتائج
1	+ARNm جميع مستلزمات عملية الترجمة.	تركيب بروتين
2	نفس محتوى الوسط +1 مادة (vapC21).	عدم تركيب بروتين
3	نزع مادة (vapC21) من الوسط 2.	عدم تركيب بروتين
4	إضافة Met-ARNt إلى الوسط 3.	تركيب بروتين

الشكل (أ)



مقد-ARNt Met

الشكل (ب)

الوثيقة (2)

- صادق على إحدى الفرضيات المقترحة باستغلال الوثيقة (2)

الجزء الثالث:

اشرح كيف يمكن لمادة (vapC21) ان تفتح افافا لعلاج الإصابات البكتيرية معتمدا على ما توصلت إليه في هذه الدراسة ومكتسباتك.

انتهى الموضوع الثاني

التمرين الأول من الموضوع الأول (07 نقاط)

النقطة الإجمالية	النقطة الجزئية	مؤشرات الإجابة
1	0.5 x 2	تعليل تسمية الأنترلوكينات بمبلغات كيميائية: - مبلغات: تبلغ رسالة خلوية لخلايا مناعية بعد إفرازها في الدم فيتغير نشاطها - كيميائية: ذات طبيعة غليكوبروتينية
1	0.5 x 2	تبرير استهداف الأنترلوكينات للخلايا المحسنة فقط: - الخلايا المحسنة تركب مستقبلات غشائية نوعية للأنترلوكينات بعد التعرف على محدد المستضد.
5	0.25 x 12	المقدمة: - تساهم الأنترلوكينات في تكثيف الرد المناعي عن طريق التنسيق بين عمل الخلايا المناعية إلا أن الاستجابة المناعية يمكن أن تتأثر بعدة ملوثات. - فكيف تؤثر العناصر الكربونية الملوثة على الاستجابة المناعية؟ وما عواقب ذلك على الصحة؟ العرض: - بلمة المستضد من طرف الخلايا العارضة وعرض محدداته رفقة HLAI وHLAII. - تفرز الخلايا العارضة CPA الأنترلوكين 1. - ينتج IL1 على الخلايا للمفاوية LT4، LT8 و LB المنتقاة والمحسنة فتنشطها. - تفرز LT4 الأنترلوكين 2 IL2 لتحفز نفسها (تحفيز ذاتي). - LT4 تتكاثر و تمايز إلى LTh و LT4m. - LTh تفرز الـ L2 لتحفز LT8 و LB. - تتكاثر وتتمايز LT8 و LB إلى LTc و LBp وخلايا مناعية ذات ذاكرة LT8m و LBm. - العناصر الكربونية الملوثة ترفع من إفراز الأنترلوكين 1 من طرف الخلايا العارضة. - يؤدي إلى تحفيز مفرط لـ LT4. - ينتج عنه تحفيز مفرط لـ LT8 و LB فتتكاثر وتتمايز إلى خلايا منقذة بصورة مفرطة. - إفراط في تكثيف الرد المناعي. - الترتيب و الربط و الهيكلية. الخاتمة: - تتدخل الأنترلوكينات في تنشيط وتكثيف الرد المناعي الذي يتم عبر عدة مراحل - تؤدي الملوثات الكربونية إلى فرط في تكثيف الرد المناعي.

التمرين الثاني من الموضوع الأول (13 نقطة)

النقطة الإجمالية	النقطة الجزئية	مؤشرات الإجابة						
3	6*0.5	الجزء الأول : استغلال الوثيقة 1 : هدف: تحديد سبب الإصابة بمتلازمة FOP <table><tr><th>مصاب</th><th>سليم</th></tr><tr><td colspan="2"> - وجود مستقبلات ACVR1 على أغشية خلايا العضلات الهيكلية. </td></tr><tr><td> - ينتج مضاد بروتين BMP على المستقبل ACVR1 - يؤدي الى عدم تثبت بروتينات BMP على المستقبل. - عدم تمايز الخلايا العضلية الى غضروفية. </td><td> - ينتج بروتين BMP على المستقبل ACVR1 - تحدث سلسلة من الإشارات الخلوية. - تمايز الخلايا العضلية الى غضروفية. </td></tr></table> نتيجة : متلازمة FOP ناتجة عن عدم تثبت مضاد بروتين BMP على المستقبل ACVR1 و تمايز الخلايا الغضروفية الى عظمية. الفرضيات : يعود سبب الإصابة بمتلازمة FOP الى : - خلل في بنية المستقبل ACVR1 أدى الى عدم تثبت مضاد البروتين BMP على المستقبل. - خلل في بنية مضاد بروتين BMP نتج عنه عدم التثبيت على المستقبل ACVR1. الجزء الثاني : استغلال الشكل (أ) : منحنيات لتغيرات نسبة ارتباط مضاد بروتين BMP بدلالة تركيز المستقبلات ACVR1 حيث نلاحظ : - الشخص السليم: تزايد ارتباط مضاد بروتين BMP بالمستقبلات ACVR1 بتركيز المستقبلات ACVR1 الى ان يصل الى قيمة اعظمية 2.1 و 1 عند التركيز 5 ميكرومول. - الشخص المصاب: تزايد ارتباط مضاد بروتين BMP بشكل طفيف بالمستقبلات ACVR1 رغم تزايد تركيز المستقبلات ACVR1 الى ان يصل 0.2 و 1 عند التركيز 5 ميكرومول. نتيجة: نقص ارتباط بروتين مضاد BMP بالمستقبلات ACVR1 يؤدي الى الإصابة بمتلازمة FOP. استغلال الشكل (ب) :	مصاب	سليم	- وجود مستقبلات ACVR1 على أغشية خلايا العضلات الهيكلية.		- ينتج مضاد بروتين BMP على المستقبل ACVR1 - يؤدي الى عدم تثبت بروتينات BMP على المستقبل. - عدم تمايز الخلايا العضلية الى غضروفية.	- ينتج بروتين BMP على المستقبل ACVR1 - تحدث سلسلة من الإشارات الخلوية. - تمايز الخلايا العضلية الى غضروفية.
		مصاب	سليم					
		- وجود مستقبلات ACVR1 على أغشية خلايا العضلات الهيكلية.						
- ينتج مضاد بروتين BMP على المستقبل ACVR1 - يؤدي الى عدم تثبت بروتينات BMP على المستقبل. - عدم تمايز الخلايا العضلية الى غضروفية.	- ينتج بروتين BMP على المستقبل ACVR1 - تحدث سلسلة من الإشارات الخلوية. - تمايز الخلايا العضلية الى غضروفية.							
1	2*0.5							
1	1							

يمثل تسلسل مستخرج من هذه المورثة (سلسلة غير مستنسخة) لدى شخص سليم وكذا شخص مصاب بمتلازمة FOP حيث نلاحظ :

الشخص السليم :

س.غ.م 3'-ACA GTG GCT CGC CAG ATT ACA-5'

3'-ACA GUG GCU CGC CAG AUU ACA 5' ARNm

Thr - Val - Ala - Arg- Gln- Ile- Thr

الشخص المصاب :

س.غ.م 3'-ACA GTG GCT CAC CAG ATT ACA-5'

3'-ACA GUG GCU CAC CAG AUU ACA 5' ARNm

Thr - Val - Ala - His- Gln- Ile- Thr

- حدوث طفرة استبدال النيكليوتيدة (A ب G) في الثلاثية 206 وتماثل في باقي النيكليوتيدات

- استبدال الحمض الأميني Arg بالحمض الأميني His

نتيجة: سبب الإصابة هو طفرة استبدال أدت الى تركيب مستقبل ACVR1 غير وظيفي.

الربط:

- عند الشخص المصاب : حدوث طفرة على مستوى الاليل المشفر للمستقبل ACVR1 (طفرة استبدال)

- تركيب مستقبل ير وظيفي غير قادر على تثبيت مضاد البروتين BMP

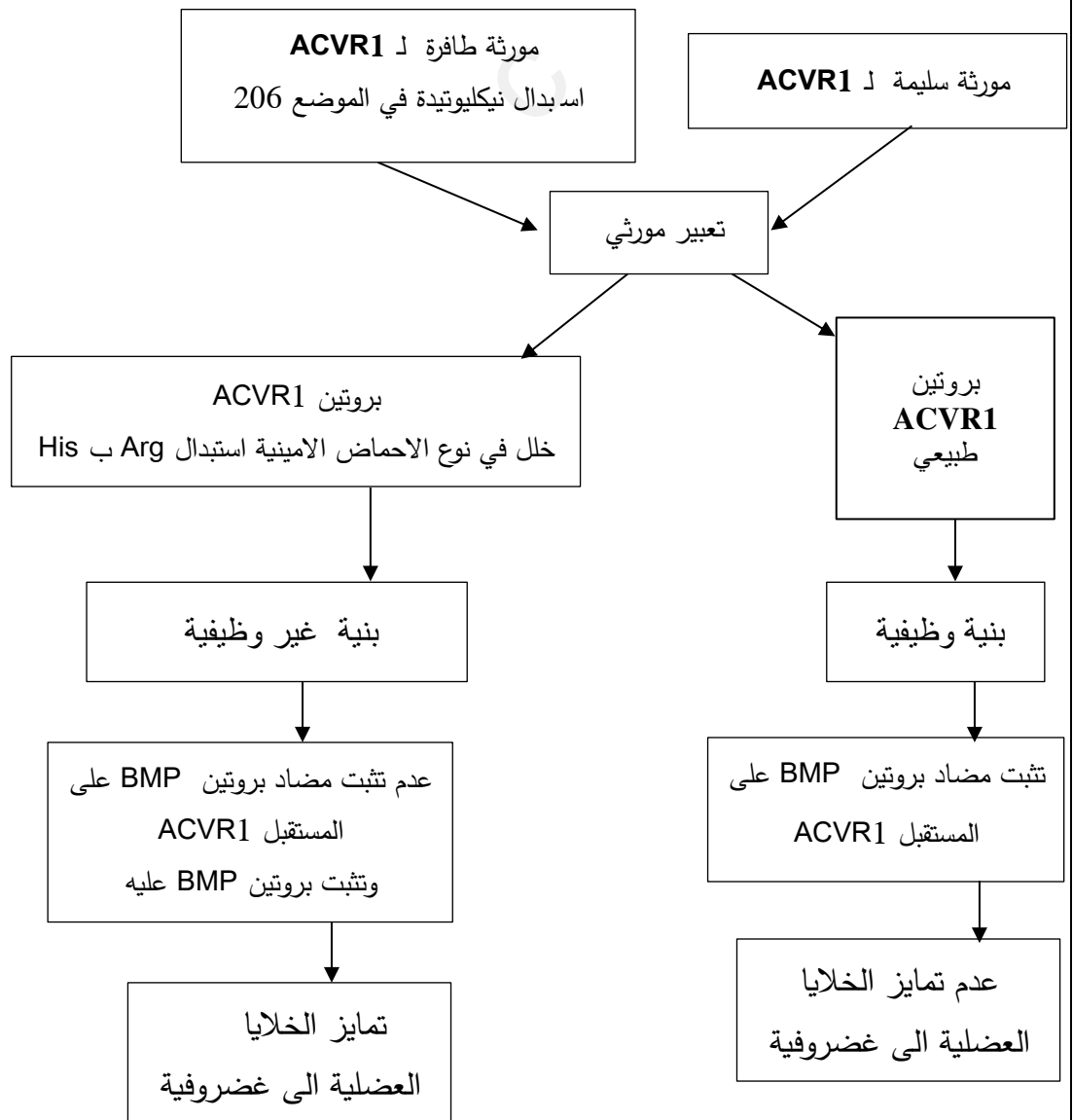
- لكن قادر على تثبيت البروتين BMP

- تمايز الخلايا الغضروفية الى عظمية فتظهر اعراض متلازمة FOP

المصادقة:

- هذا ما يثبت صحة الفرضية الأولى وينفي صحة الثانية.

الجزء الثالث :



التمرين الأول (8 نقاط) من الموضوع الثاني		الاجابة
التنقيط		التعليق
1		يستهدف VIH الخلايا المناعية : البالعات الكبيرة و LT4 لاحتوائها على بروتينات غشائية (CD4 ,CCR5) تتكامل بنيويا مع المحددات المستضدية للـ VIH (gp 41 ,gp 120)
2		مراحل دورة VIH تثبيت فيروس الـ VIH على الخلية LT4 لتكامل gp120 الفيروسي مع CD4 الخلوي بنيويا إندماج غشاء الفيروس مع غشاء الخلية المستهدفة بفضل الجزيئة الغليكوبروتينية gp41. تفكك المحفظة الفيروسية و تحرر الذخيرة الوراثية داخل هيولى الخلية المصابة. نسخ عكسي للـ ARN الفيروسي إلى ADN فيروسي بفضل إنزيم الاستنساخ العكسي. دخول ADN الفيروسي إلى النواة و دمج مع ADN الخلية LT4 بفضل إنزيم الدمج. استنساخ الـ ADN الفيروسي إلى ARNm فيروسي و ترجمته إلى بروتينات فيروسية تصنيع فيروسات جديدة على مستوى هيولى الخلية. تُهاجر الفيروسات الجديدة نحو غشاء الخلية و تتحرر بالتبرعم.
3		مقدمة يستهدف VIH خلايا ناعية أساسية مما يؤدي الى عواقب وخيمة على العضوية ففيما تتمثل عواقب الإصابة به و كيف يمكن لبعض العلاجات ان تحد من تكاثره ؟ العرض يستهدف VIH البالعات الكبيرة و T4 لاحتوائها على CD4 المكمل بنيويا للمحددات المستضدية gp 120. الماكروفاج خلايا أساسية في بلعمة المستضد و عرض محدثاته رفقة HLA بالإضافة الى تحسيس و تنشيط الخلايا المناعية بافراز IL1 LT4 محورية في الاستجابة المناعية النوعية خلوية و خلوية تتمايز الى LTh منتجة و مفرزة للـ IL2 الذي يحفز الخلايا المناعية المحسنة بنفس المستضد (LB ,LT8) للتكاثر ثم التمايز الى خلايا منفذة للاستجابة باستهداف الـ VIH الماكروفاج و LT4 يفقد الجهاز المناعي قدرته على تقديم المستضدات وأيضا قدرته على تحفيز الخلايا المناعية على التكاثر و التمايز الى خلايا منفذة. انتشار الامراض الانتهازية يمكن استعمال بعض العلاجات للحد من تكاثر فيروس VIH في مستويات مختلفة مثل تثبيط تثبت الفيروس على الخلايا المستهدفة بالتأثير على CD4 او CCR5 تثبيط gp41 لمنع اندماج غشاء الفيروس مع غشاء الخلايا المستهدفة تثبيط نشاط انزيم النسخ العكسي تثبيط نشاط انزيم الدمج الانسجام : ترتيب وتسلسل الأفكار و الربط المنطقي لها خاتمة الإصابة بـ VIH تؤدي الى حدوث العجز المناعي. للتخفيف من حدة ذلك ، يمكن اعتماد علاجات تثبط عمل البروتينات الضرورية لتكاثره.

	التنقيط	التمرين الثاني (12 نقاط) من الموضوع الثاني	
2.5	5*0.5	الجزء 1 اقتراح فرضيات لتأثير مادة (vapC21) على تركيب البروتين استغلال الوثيقة 1: - في غياب vapc21 كمية البروتينات المصنعة كبيرة. - في وجود vapc21 كمية البروتين منعدمة. الاستنتاج : المادة vapc21 تثبط تركيب البروتين عند البكتيريا. الفرضيات المقترحة: - الفرضية 1: يثبط vapc21 عملية النسخ - الفرضية 2: يثبط vapc21 عملية الترجمة	
6.5	*0.5 13	الجزء 2 المصادقة على إحدى الفرضيات المقترحة استغلال الشكل (أ) الوسط 1: توفر كل العناصر الضرورية لحدوث عملية الترجمة + ARNm : تركيب البروتين - الوسط 2: توفر كل عناصر الضرورية لترجمة + ARNm + vapc21 : عدم تركيب البروتين - الوسط 3 : عناصر الوسط 2 ثم نزع vapc21 : استمرار عدم تركيب البروتين - الوسط 4: عناصر الوسط 3 مع إضافة Met-ARNt : تركيب البروتين الاستنتاج : - تثبط مادة vapc21 تركيب البروتين بمنع عملية الترجمة من خلال استهداف Met-ARNt. استغلال الشكل (ب): - في وجود مادة vapc21 ينشطر ال ARNt الحامل للميثيونين الابتدائي الى قسمين - بكسر الرابطة بين نيكليوتيدين C و A الاستنتاج : - مادة vapc21 تخرب بنية المعقد fMet-ARNt الربط : - يثبط vapc21 تركيب البروتين - وذلك بمنع تشكيل معقد انطلاق الترجمة - عن طريق تخريب بنية المعقد Met-ARNt - فيمنع تكاثر البكتيريا. - هذا ما يؤكد صحة الفرضية رقم 2.	
03	*0.5 6	الجزء 3 - يتم التعبير المورثي عند البكتيريا بآليات الاستنساخ - والترجمة وتنشيط الاحماض الامينية. - Met-ARNt ضروري للانطلاق في مرحلة الترجمة. - يؤثر ال vapc21 على المعقد fMet-ARNt . يتفكيكه. - يكبح ذلك انطلاق مرحلة الترجمة ويمنع تركيب البروتين. - هذه المادة تفتح آفاق علاجية ضد تكاثر البكتيريا باستهداف جزيئة fMet-ARNt ومنع إطلاق الترجمة وبالتالي تركيب البروتين.	