الموضوع الأول:

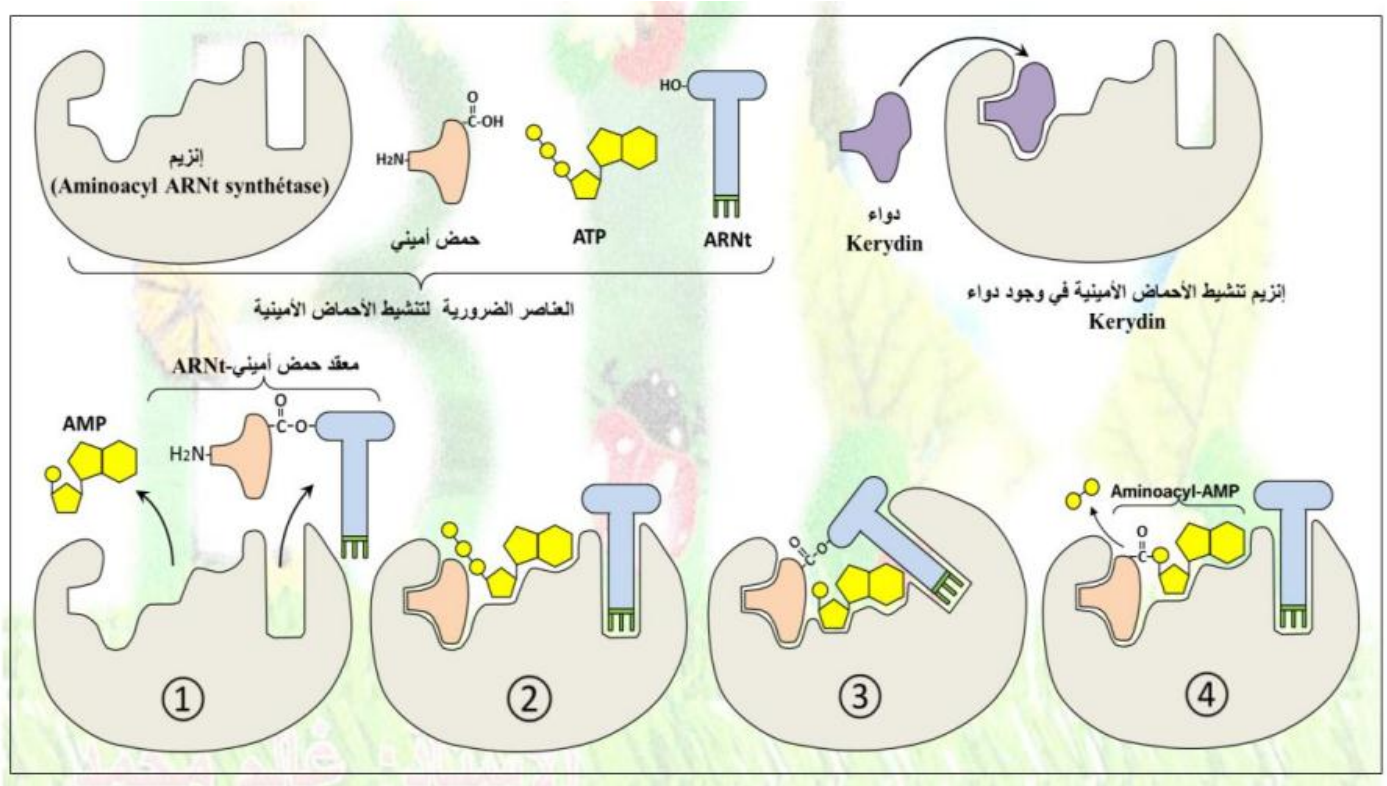
التمرين الأول (05 نقاط):

الفطريات كائنات حية حقيقة النواة تسبب بعضها تعفنات عند إصابتها لأنسجة مختلفة من جسم الإنسان , غير أن هذا الأخير تمكن من مكافحتها بإستعمال أدوية تعرقل نموها وتكاثرها وذلك بالتأثير على إحدى مراحل التعبير المورثي لديها.

ينتمي دواء (Kerydine) إلى عائلة مضادات الفطريات (Antifongiques) ويمتاز بمفعوله الفعال ضد نمو وتكاثر فطريات الأظافر من خلال تثبيطه لنشاط إنزيم تنشيط الأحماض الأمينية

(Aminoacyl–ARNt synthétase), شريطة استعماله موضعيا (يطلى على الظفر المتعفن) وبشكل منتظم.

تظهر الوثيقة العناصر الضرورية لعملية تنشيط الأحماض الأمينية ومقر تأثير دواء(Kerydine) بالإضافة إلى مراحل التنشيط ممثل بشكل غير مرتب .



1-رتب ,ثم صف مراحل تنشيط الأحماض الأمينية التي تحدث أثناء التعبير المورثي.

2-اشرح في نص علمي كيف يوقف هذا الدواء تكاثر فطريات الأظافر مبرزا ضرورة الإستعمال الموضعي له.

التمرين الثاني : (07نقاط)

يؤمن الجهاز المناعي حماية للعضوية و خلاياها ضد كل ما قد يضر بوظائفها ، إلا أنه في بعض الحالات يصيبه خلل يؤدي إلى إختلالات خطيرة تعرف بأمراض المناعة الذاتية .و لتسليط الضوء عن بعض أسبابها و كذا طرق علاجها نقترح الدراسة التالية :

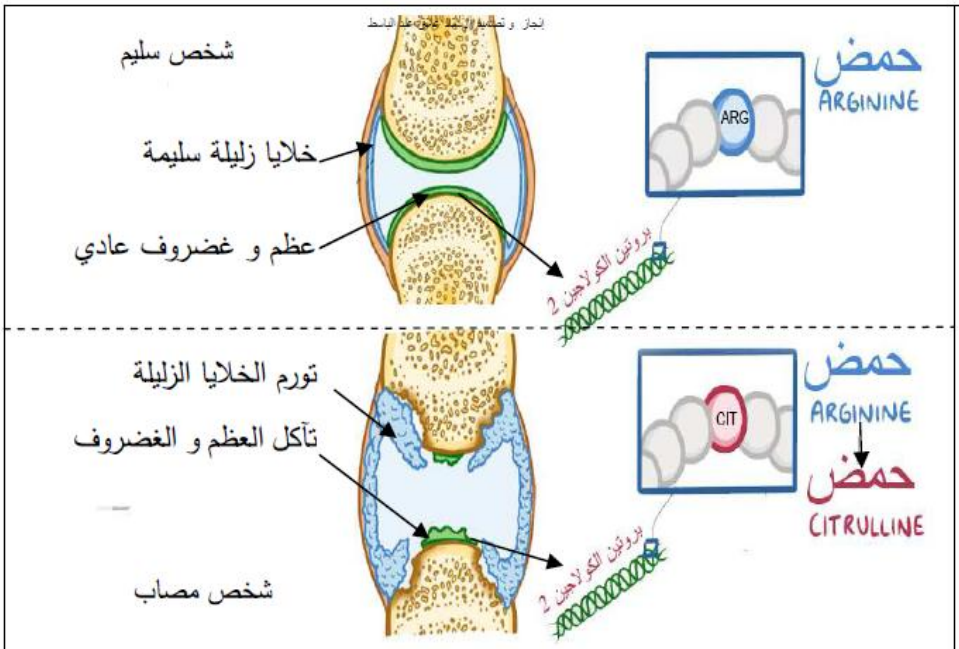
الجزء الأول :

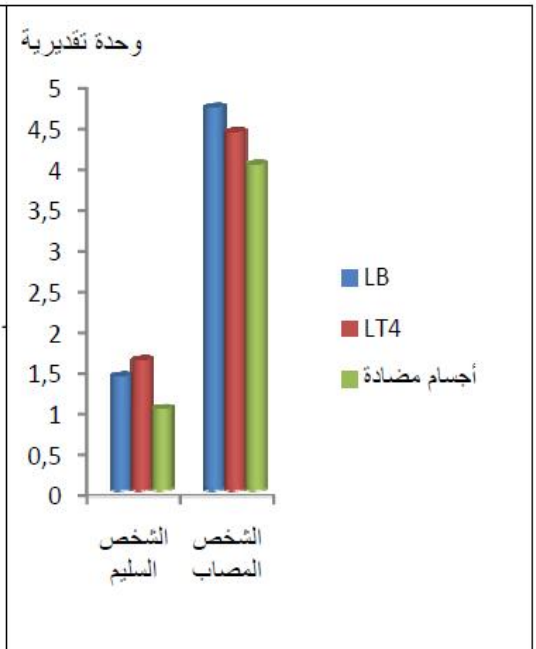
يسبب مرض إلتهاب المفاصل الروماتويدي (Rheumatoid Arthritis) إلتهابات على مستوى مفاصل الجسم تتمثل في تورم الخلايا الزليلة للمفاصل ، تآكل العظم و الغضروف ما يؤدي إلى صعوبات في الحركة و ألام شديدة ، يمكن أن يكون وراثي أو مكتسب (التدخين ، بكتيريا) . لمعرفة سبب هذا المرض تقترح الدراسة الممثلة بالوثيقة1 :

الشكل أ : نسبة تكاثر مختلف اللمفاويات عند شخصين , شخص مصاب بإلتهاب المفاصل والأخر سليم

الشكل ب : بنية بروتين الكولاجين 2 المشكل للعظم والغضروف على مستوى مفصل عند شخص سليم والأخر مصاب بإلتهاب المفاصل الروماتويدي

ملاحظة :الحمض الأميني CITRULLINE (CIT) ينتج إنطلاقا من تحويل حمض ARGININE





الشكل ب	الشكل أ

الوثيقة 1

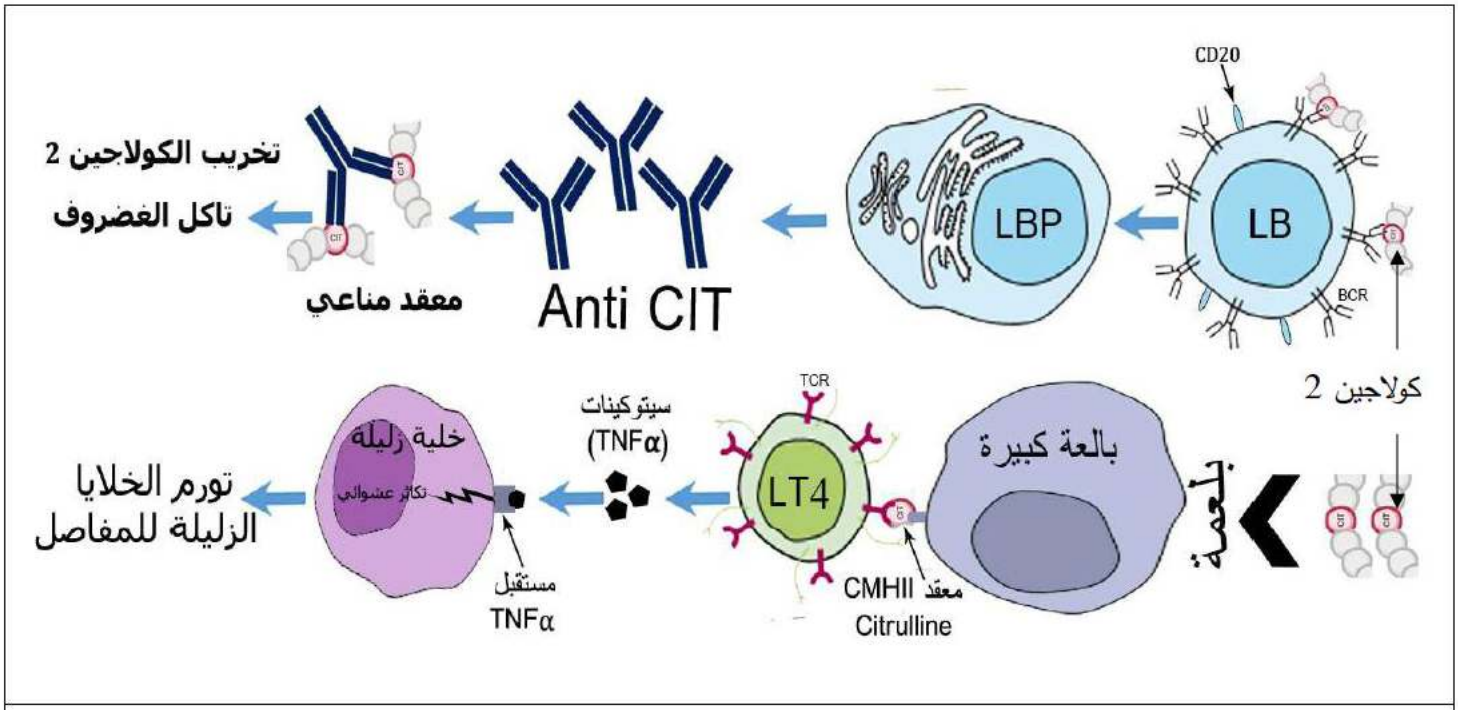
1- وضح سبب مرض إلتهاب المفاصل الروماتويدي إنطلاقا من إستغلالك للوثيقة1.

الجزء الثاني :

لغرض معرفة علاقة الجهاز المناعي بأعراض مرض إلتهاب المفاصل الروماتويدي وكذا التعرف على طرق علاجه نقترح عليك الوثائق التالية :

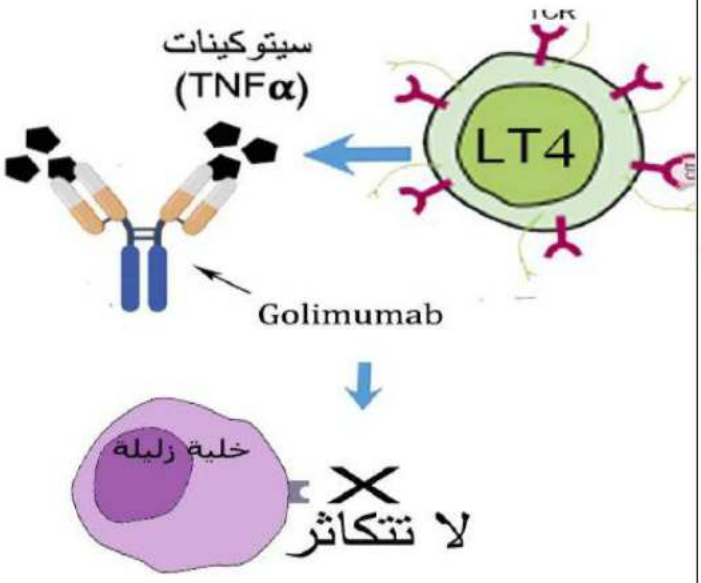
تمثل الوثيقة 2 علاقة الجهاز المناعي بأعراض المرض

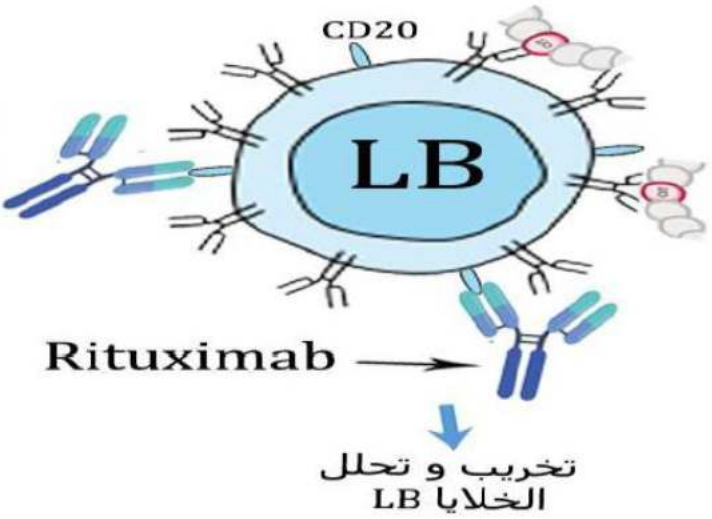
ملاحظة : السيتوكينات (TNF, IL2, IL1) بروتينات تعمل على توجيه الجهاز المناعي وزيادة الاعراض الإلتهابية.



الوثيقة 2

بينما تمثل الوثيقة 3 آلية عمل كل من دوائيRituximab و Golimumab في علاج المرض .





الشكل 2 | الشكل 1

الوثيقة 3

1-أبرز علاقة الجهاز المناعي بأعراض مرض إلتهاب المفاصل الروماتويدي بإستغلالك للوثيقة 2.

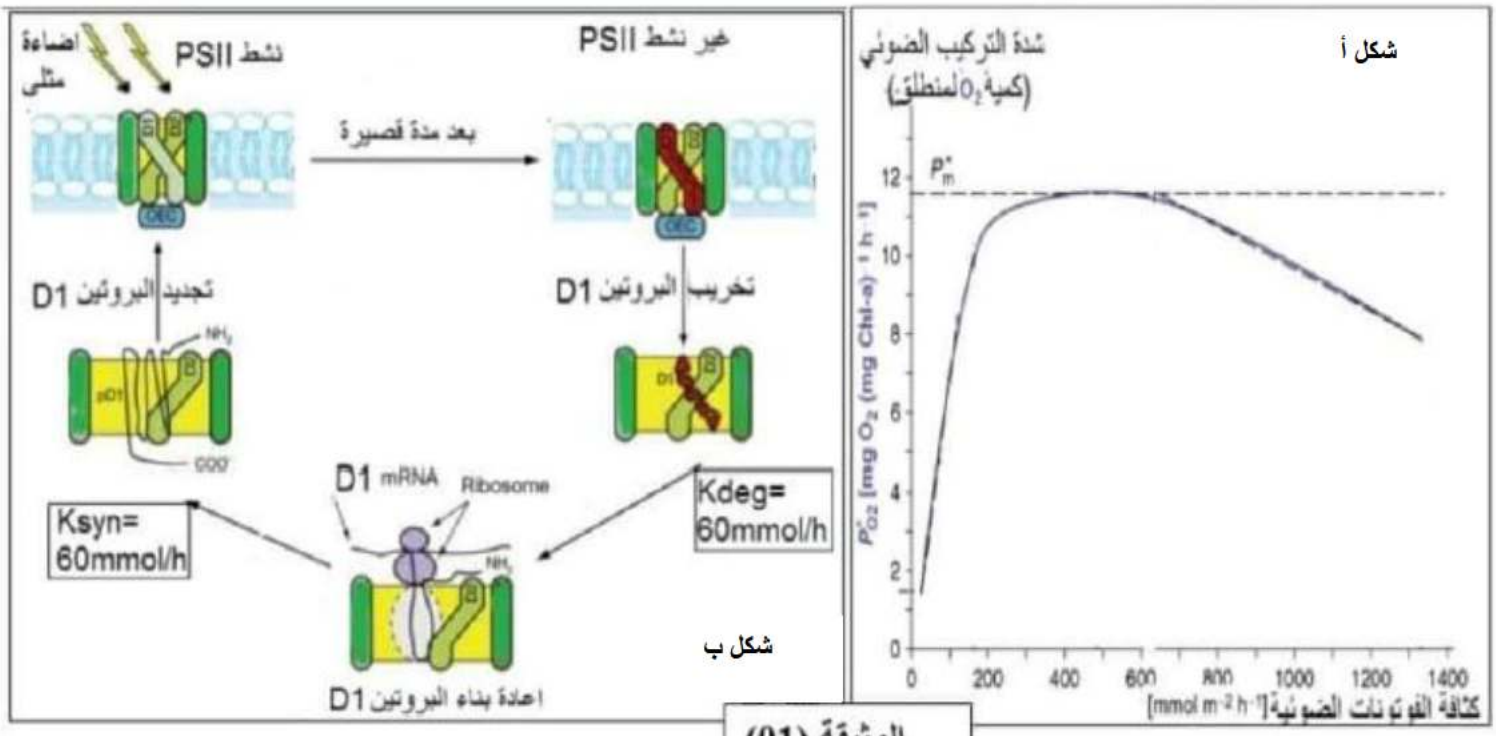
2-وضح ألية عمل الدوائين مبرزا الأعراض الجانبية المحتملة بعد إستعمالهما بإستغلالك لشكلي الوثيقة 3.

التمرين الثالث : (08 نقاط)

للنباتات الخضراء القدرة على تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية كامنة في المركبات العضوية انطلاقا من مواد معدنية وهذا وفق آليات تتطلب توفر الضوء و CO_2 والماء , إلا أن هذه العوامل قد تؤثر سلبا على عملية التركيب الضوئي في ظروف معينة مسببة ما يعرف بالإجهاد النباتي (Plant abiotic stress) . قصد فهم جانب من الآليات المسؤولة عن ذلك نقوم الدراسة التالية :

الجزء الأول:

تم تعريض معلق لطحلب أخضر الكلوريلا لشدات إضاءة متزايدة وقياس شدة التركيب الضوئي لديها, النتائج مبينة بالشكل (أ) للوثيقة 1, بينما الشكل (ب) من نفس الوثيقة فيمثل مخطط يوضح دورة النشاط العادية للنظام الضوئي الثاني PSII ضمن غشاء التيلاكويد حيث : D1 من بين البروتينات المكونة ل PSII والذي يلعب دور في نقل الإلكترونات المحررة من أصبغة مركز التفاعل (Chl a) وصولا إلى الناقل الأول ضمن سليلة نواقل الإلكترونات على مستوى غشاء التيلاكويد :



الوثيقة (01)

Ksyn : يمثل معامل تجديد البروتين وهو يعبر عن عدد جزيئات البروتين المركبة في وحدة الزمن.

Kdeg : يمثل معامل تخريب البروتين وهو يعبر عن عدد جزيئات البروتين المخربة في وحدة الزمن.

1-بإستغلالك لمعطيات الوثيقة (1) اقترح فرضية تفسر بها تأثير الإضاءة المرتفعة على شدة التركيب الضوئي.

الجزء الثاني:

قصد تفسير تأثير الإضاءة المرتفعة على شدة التركيب الضوئي والتحقق من صحة الفرضية المقترحة سابقا تم انجاز جملة من التجارب :

التجربة1 : تم حصن معلق للصانعات الخضراء معزولة من الطحلب الأخضر الكلوريلا في وسط يحتوي على ميثيونين مشع (Met به S35 نظير مشع لعنصر الكبريت) ووتعريضها لشدات اضاءة متزايدة (مدة ساعة في كل إضاءة) وقياس شدة الإشعاع في البروتين D1 . النتائج المحصل عليها مبينة في الشكل أ من الوثيقة (02).

التجربة 2 : بإستعمال معلق الصانعات الخضراء السابق تم قياس نسبة تشكل مركبات (Reactive Oxygen Spaces) ROS والنشاط النسبي لمعقد النظام الضوئي الثاني PSII وهذا عند تعريضها لشدة اضاءة مرتفعة النتائج المحصل عليها موضحة بالشكل ب من الوثيقة (02).

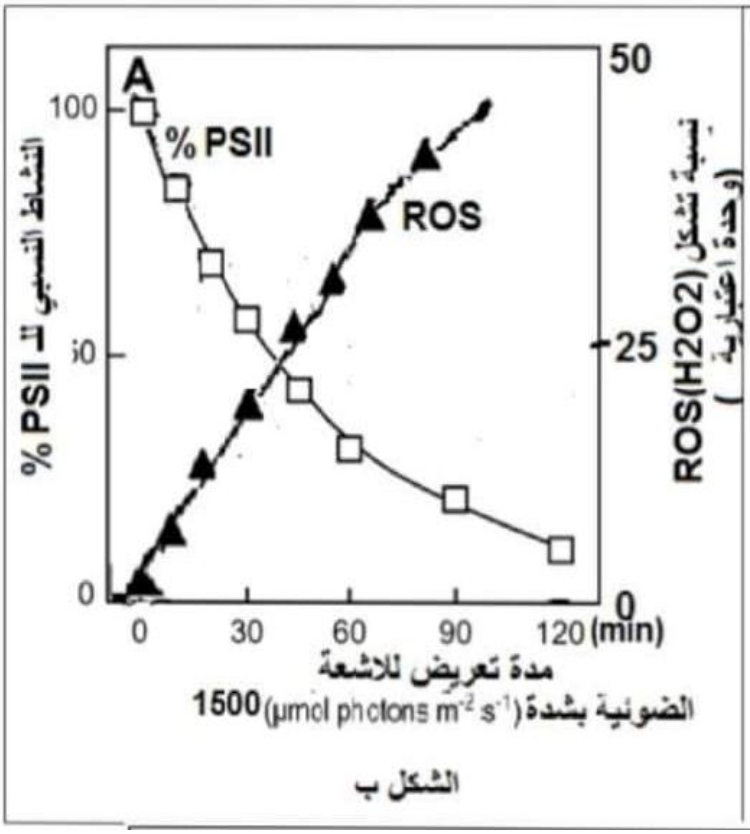
مركبات ROS تعتبر عوامل أكسدة قوية ناتجة عن تفاعل جزيء الأكسجين مشكلا الجذور الحرة للأكسجين كما هو مبين بالمعادلات التالية :

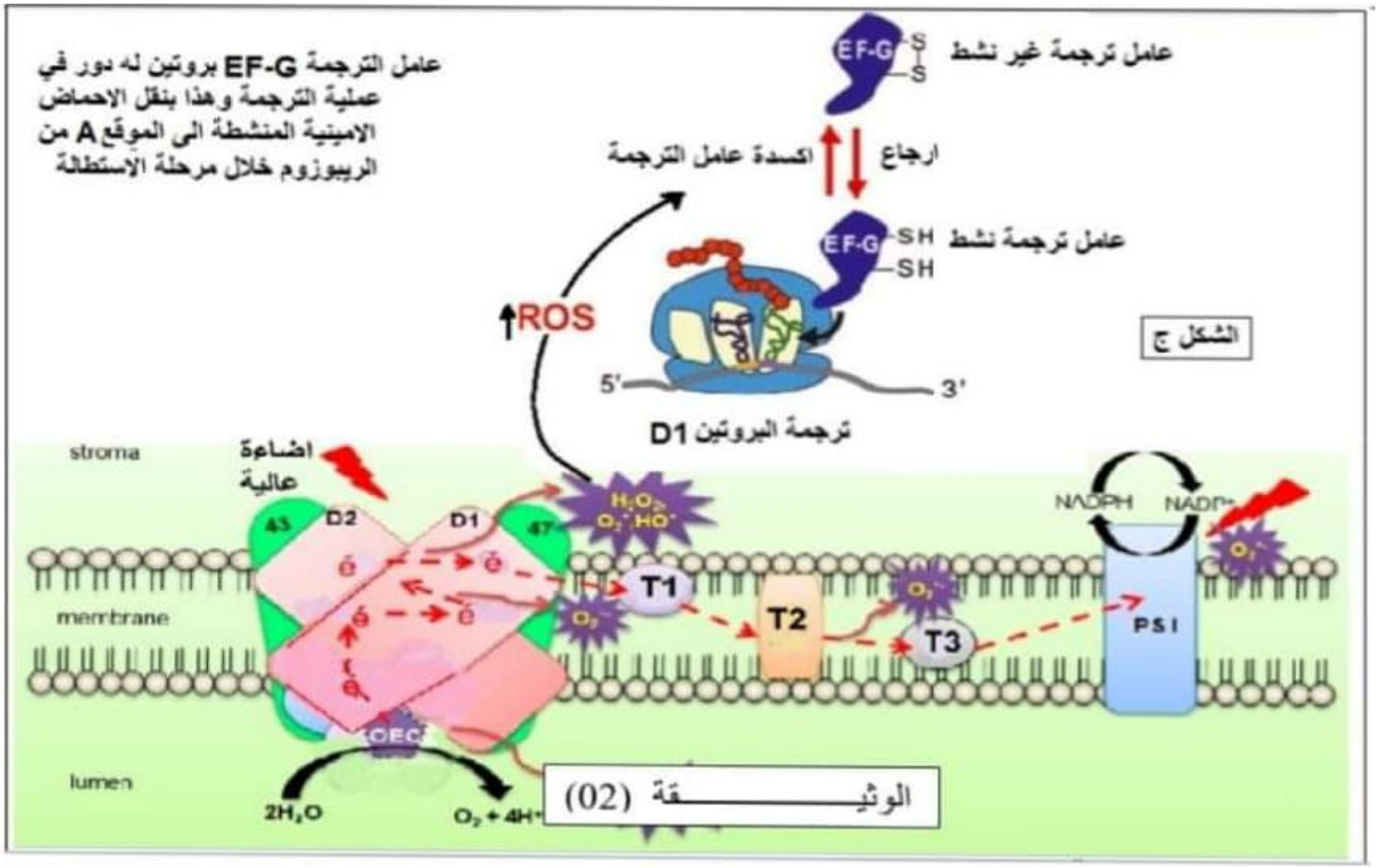
$$O_2 + e^- \longrightarrow {}^{\bullet}O_2^-$$
الاوكسجين الثنائي — جذر سوبر اوكسيد

$$2\ {}^{\bullet}O_2^- + 2H^+ \longrightarrow O_2 + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + e^- \longrightarrow HO^{\bullet} + HO^-$$
بيروكسيد الهيروجين — جذر الهيدروكسيل

الشكل ج للوثيقة (02) وهو رسم تفسيري يوضح آلية تأثير مركبات ROS على عملية تركيب البروتين.





1-بإستغلالك لمعطيات الوثيقة ناقش صحة الفرضية المقترحة سابقا.

2-تقنية العلاج الضوئي الديناميكي Photodynamic Therapy مصممة للقضاء على الخلايا السرطانية تستعمل لتثبيط نمو الخلايا السرطانية من خلال حقنها بجزيئات (نظام ضوئي غشائي) مستخلص من نوع البكتيريا الزرقاء ثم تسلط عليها حزمة قوية من أشعة الليزر , بناء على ما تقدم في هذه الدراسة اشرح مبدأ هذه التقنية.

<u>الجزء الثالث :</u>

- انطلاقا من معطيات المقدمة في هذه الدراسة انجز مخطط تحصيلي لآلية التثبيط الضوئي لعملية التركيب الضوئي.

تمنياتي لكم بالتوفيق

عنـــــــــاصر الإجـــــابة(الموضوع الأول)	العلامة مجزأة	العلامة مجموع

التمرين الأول(05نقاط)

1-ترتيب الأشكال :

الشكل (2) –الشكل (4)-الشكل (3)-الشكل (1)

-وصف مراحل تنشيط الأحماض الأمينية :

1. **يتثبت كل من الحمض الأميني والـ ATP على إنزيم التنشيط في الموقع الخاص بكل منهما.**
2. **يتشكل معقد وسيط حمض أميني-AMP بعد إماهة الـATP .**
3. **يتثبت الـARNt الخاص بالحمض الأميني في الموقع الخاص به على مستوى إنزيم التنشيط.**
4. **ينفصل الـAMP عن الحمض الأميني ويرتبط هذا الأخير بالـARNt الخاص به مشكلاً المعقد حمض أميني-ARNt.**
5. **يتحرر المعقد حمض أميني- ARNt من إنزيم التنشيط.**

عملية تنشيط الأحماض الأمينية عملية ضرورية تسمح بربط الحمض الأميني بالـ ARNt الخاص به وذلك من أجل نقله إلى الريبوزوم (مقر الترجمة).

2-النص العلمي :

-يسبب تكاثر الفطريات تعفنات في الأنسجة المصابة مما يستدعي استعمال أدوية للقضاء عليها مثل دواء Kerydin الذي يقضي على فطريات الأظافر , فكيف يعمل هذا الدواء على إبادة فطريات الأظافر ؟ولماذا يجب استعماله موضعيا؟

يتطلب تكاثر الفطريات تركيبها لبروتينات خاصة ويتم ذلك خلال مراحل متتالية هي النسخ , تنشيط الأحماض الأمينية والترجمة.

-تعتبر آلية تنشيط الأحماض الأمينية مرحلة مهمة جدا في عملية تركيب البروتين فهي بمثابة حلقة وصل بين مرحلتي النسخ والترجمة يتم خلالها ربط الحمض الأميني بال ARNt الموافق له بتدخل إنزيم خاص (Aminoacyle-ARNt synthétase) ليقوم ال ARNt بنقل الحمض الاميني إلى موقع الترجمة في الريبوزوم.

-يثبط دواء Kerydin نشاط إنزيم التنشيط بتثبته في الموقع الخاص بالحمض الأميني فيمنع ارتباط هذا الأخير بال الخاص به وبالتالي لا يتم تنشيط الأحماض الأمينية في وجود الدواء.

-لايتم نقل الأحماض الأمينية إلى الريبوزومات فتتوقف عملية الترجمة ويتوقف تركيب البروتينات وبالتالي يتوقف تكاثر الفكريات المسببة للتعفنات.

-يجب استعمال هذا الدواء موضعيا لضمان تأثيره على النسيج المتعفن من جهة ومن جهة أخرى لان استعماله عن طريق الفم أو الحقن يمكن أن يؤدي إلأى توقيف عمليات

تركيب البروتين في خلايا مختلفة من العضوية ويتسبب في مشاكل صحية.

يمكن الاستفادة من آلية تأثير دواء Kerydin في إنتاج أدوية تؤثر على إحدى مراحل تركيب البروتين عند أنواع مختلفة من الفطريات والبكتيريا التي تسبب تعفنات في أنسجة أخرى.

التمرين الثاني: (07ن)

الجزء الأول :

1 -توضيح سبب مرض إلتهاب المفاصل الروماتويدي:

إستغلال الشكل- أ -:نسبة تكاثر مختلف الخلايا اللمفاوية عند شخص سليم و مصاب

عند الشخص السليم نسبة تكاثر كل من LB و LT4 منخفضة أقل من 1.5 و.ت و كذلك نسبة الأجسام المضادة أقل من 1 و.ت.

عند الشخص المصاب نسبة تكاثر اللمفاويات LB و LT4 مرتفعة أكثر من 4.5 و.ت و كذلك الأجسام المضادة أكبر من 4 و.ت

الإستنتاج : يعاني الأشخاص المصابين بمرض إلتهاب المفاصل من حدوث إستجابة مناعية

إستغلال الشكل ب : بنية بروتين الكولاجين المشكل للعظم و الغضروف عند شخصين مصاب و سليم

عند الشخص السليم تكون الخلايا الزليلة و كذلك العظم و الغضروف عادية بينما الشخص المصاب تكون الخلايا الزليلة متورمة ،العظم و الغضروف متأكلين

بروتين الكولاجين 2 عند الشخص المصاب يستبدل حمض الARG بال CIT

الإستنتاج : بروتين الكولاجين 2 يكون طافراعند الأشخاص المصابين بمرض إلتهاب المفاصل (إستبدال ARG بال CIT)

الربط : توضيح سبب المرض:

يعود سبب مرض إلتهاب المفاصل الروماتويدي إلى استبدال الحمض الأميني ARG بال CIT على مستوى السلسلة الببيتيدية لبروتين الكولاجين 2 ، ما يؤدي إلى اعتباره جسما غريبا و يتم توجيه الاستجابة المناعية ضده بتدخل الخلايا LT4 والخلايا LB بإنتاج أجسام مضادة و بالتالي تخريب الكولاجين 2 ما يؤدي إلى تاكل العظم ، الغضروف و تورم الخلايا الزليلة للمفصل.

الجزء الثاني :

1-ابراز علاقة الجهاز المناعي بأعراض مرض التهاب المفاصل

استغلال الوثيقة 2 :علاقة الجهاز المناعي باعراض المرض.

من جهة يتم:

-تتعرف الخلية LB على بروتين الكولاجين 2 بواسطة BCR لاعتباره جسم غريبا

-تكاثر وتمايز الخلية LB الى LBp منتجة للاجسام المضادة ضد CIT الموجود في الكولاجين 2

-تشكل معقد مناعي (جسم مضاد-كولاجين2)

-تخريب الكولاجين 2 و تآكل الغضروف

من جهة أخرى :

- -تقوم البالعة الكبيرة ببلعمة بروتين الكولاجين 2 بإعتباره جسما غريبا.

-عرض المعقد (حمض CIT –CMHII) على غشاء البالعة

-تعرف مزدوج للخلية LT4 على المعقد المعروض من طرف البالعة

-تركيب وافراز السيتوكين TNFα من طرف LT4

- تثبت جزيئات TNFαعلى المستقبل الغشائي النوعي على مستوى الخلية الزليلة مايحفزها على التكاثر العشوائي وبالتالي تورمها

الإستنتاج : تتتسبب خلايا الجهاز المناعي ال LB و LT4 و البالعات الكبيرة في ظهور مرض التهاب المفاصل

الربط : إبراز علاقة الجهاز المناعي باعراض المرض:

تتمثل علاقة الجهاز المناعي باعراض مرض التهاب المفاصل في تخريب بروتين الكولاجين 2 بإنتاج اجسام مضادةANTI CIT تتفاعل ذاتيا معه بتدخل الخلايا LB وبالتالي تاكل العظم الغضروف من جهة ، و من جهة أخرى إفرازTNFα الذي يحفز الخلايا الزليلة على التكاثر العشوائي بتدخل البالعات الكبيرة والخلايا LT4

2-آلية عمل كل من دوائي Rituximabو Golimaumab في علاج المرض وإبراز اعراضهم الجانبية :

-استغلال الوثيقة3 :

الشكل أ : تثبت جزيئات دواءRituximab و هي أجسام مضادة على الجزيئات الغشائية CD20 للخلايا LB المحسسة مشكلة معها معقدات مناعية مما يمنع تمايزها إلى خلاياLBP و عدم إنتاج أجسام مضادة و تحلل وتخريب الخلاياLB

الإستنتاج : يثبط دواءRituximab الإستجابة المناعية الخلطية بإستهدافه للخلاياLB

الشكل ب : دواء Golimumab عبارة عن جسم مضاد يستهدف جزيئاتTNFα المفرزة من طرف الخلايا LT4 المحسسة مشكلة معها معقدات مناعية مما يمنع تثبتTNFα على مستقبلاتها الغشائية والتالي عدم تكاثر الخلايا الزليلة عشوائيا

الإستنتاج : دواء Golimumab يمنع عمل السيتوكين TNFα المفرز من طرف الخلايا LT4

الربط : ألية عمل الدوائين

يعمل دواء Rituximab على تثبيط الإستجابة المناعية الخلطية و هذا بإرتباطه بمؤشر CD20 الخاص بالخلايا LB مشكلا معقدات مناعية ما يمنع تكاثرها و تمايزها إلى خلايا بلازمية و عدم إنتاج أجسام مضادة ذاتية التفاعل يؤدي إلى عدم تخريب و تآكل العظم و الغضروف , بينما يستهدف دواء Gilimumab السيتوكينات TNFα المفرز من طرف الخلاياLT4 المحسسة المفرزة فتتشكل معقدات مناعية تمنع تثبث السيتوكين على مستقبله في الخلية الزليلة فلا يتم تحفيزها على التكاثر العشوائي و بالتالي عدم حدوث التورم

الأعراض الجانبية المحتملة:

بما أن الأدوية تعمل على تثبيط الإستجابة المناعية ، فإن إستعمالها يؤدي إلى ظهور أمراض إنتهازية

التمرين الثالث : (08ن)

الجزء الاول :

استغلال الوثيقة (01):

يمثل الشكل (أ) للوثيقة (01) منحنى بياني يعبر عن تغيرات شدة التركيب الضوئي (مقاسة بكمية **O2** المنطلق) بدلالة كثافة الفوتونات الضوئية عند طحلب اخضر الكلوريلا حيث :

من 0 الى 350 **µmol** فوتون: تتزايد شدة التركيب الضوئي بزيادة شدة الاضاءة او كثافة الفوتونات الضوئية

من 350 الى 650 **µmol** فوتون: تبلغ شدة التركيب الضوئي قيمة اعظمية تقدر ب11.8 وتثبت فيها .

من 650 **µmol** فوتون: تتناقص شدة التركيب الضوئي تدريجيا بتزايد كثافة الفوتونات الضوئية .

ومنه نستنتج لطحلب الكلوريلا والنبات الاخضر عموما شدة اضاءة مثلى يكون فيها التركيب الضوئي عنده اعظميا واذا زادت عن هذه القيمة تصبح ذات تأثير سلبي .

الشكل (ب) للوثيقة (01) عبارة عن مخطط يمثل دورة نشاط النظام الضوئي **PSII** في شدة اضاءة مثلى حيث نلاحظ ما يلي :

تعرض النظام الضوئي **PSII** للإضاءة يؤدي بعد مدة قصيرة الى تخريب احد بروتيناته وهو البروتين **D1** فهو حساس للضوء فيصبح النظام الضوئي **PSII** في حالة غير نشطة الا ان الصانعة الخضراء تقوم بتجديده مباشرة فيستعيد بذلك النظام الضوئي **PSII** نشاطه وهكذا, حيث تكون نسبة التجديد مساوية لنسبة التخريب في الاضاءة المثلى .

ومنه نستنتج ان استمرارية نشاط النظام الضوئي **PSII** تتطلب وجود توازن ديناميكي ما بين نسبة تخريب ونسبة تجديد البروتين **D1** .

مما سبق نجد ان البروتين **D1** للنظام الضوئي **PSII** حساس جدا للضوء فهو يتخرب بسرعة عند تعرضه للإضاءة لكن الصانعة الخضراء تقوم بتجديده بوتيرة مساوية لتخريبه مما يضمن استمرارية نشاط النظام الضوئي **PSII** وبالتالي عملية التركيب الضوئي, لكن الاضاءة القوية تؤثر سلبا على عملية التركيب الضوئي فتثبطها وعليه يمكن اقتراح الفرضية التالية :

ان الاضاءة المرتفعة تزيد من نسبة تخريب البروتين **D1** وتثبط تجديده مما يتسبب في توقف نشاط النظام الضوئي **PSII** وبالتالي توقف سيرورة تفاعلات المرحلة الكيموضوئية وبالتالي عملية التركيب الضوئي .

<u>الجزء الثاني :</u>

مناقشة صحة الفرضية المقترحة :

استغلال معطيات الوثيقة (02):

الشكل (أ) : يمثل منحنى بياني لتغيرات كمية الكبريت المشع (الاشعاع) في البروتين **D1** بدلالة شدة الاضاءة حيث :

من 0 الى 350 **µmol** فوتون: نسجل تزايد سريع في نسبة الاشعاع في البروتين **D1** بتزايد الاضاءة ليبلغ قيمة قصوى (210 وحدة اعتبارية) في شدة اضاءة 350 **µmol** فوتون.

من 350 **µmol** فوتون فما فوق: نسجل تناقص في شدة الاشعاع في البروتين **D1** لتبلغ قيمة 80 وحدة اعتبارية في 1500 **µ mol** فوتون.

ومنه نستنتج ان الاضاءة المرتفعة اكثر من القيمة المثلى تزيد من نسبة تخريب البروتين **D1** .

الشكل (ب) : يمثل منحنيات بيانية لتغيرات نسبة كل من مركبات **ROS** والنشاط النسبي النظام الضوئي **PSII** بدلالة الزمن وهذا بعد تعريض معلق الصانعات الخضراء لطحلب الكلوريلا لشدة اضاءة مرتفعة تقدر ب 1500 **µ mol** فوتون نلاحظ ما يلي :

قبل تعريض المعلق للاضاءة المرتفعة تكون نسبة النشاط النسبي للنظام الضوئي **PSII** مرتفعة (100%) بينما نسبة تشكل المركبات **ROS** فتكون منعدمة .

وكلما زادت مدة تعريض معلق الصانعات الخضراء للاضاءة المرتفعة نسجل زيادة في نسبة تشكل المركبات **ROS** يقابلها تناقص كبير في النشاط النسبي للنظام الضوئي **PSII** .

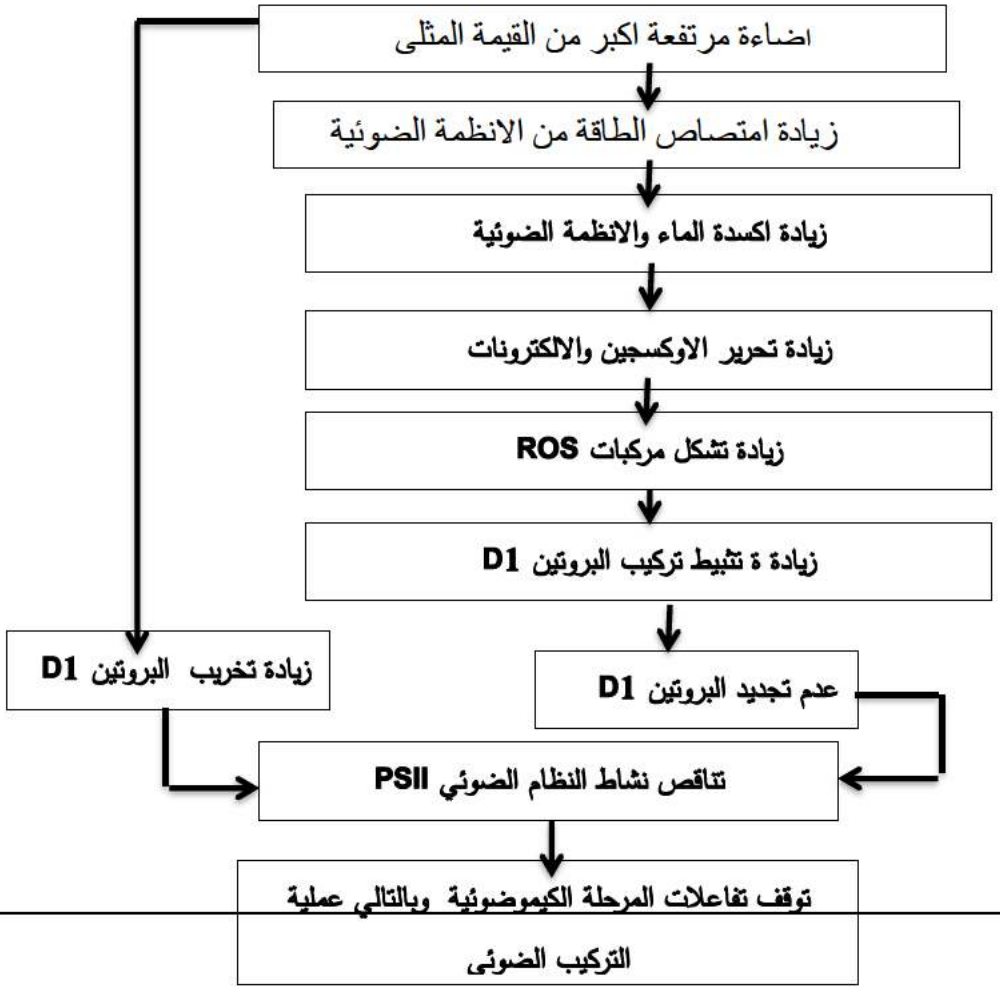
ومنه نستنتج ان زيادة نسبة المركبات **ROS** في الاضاءات المرتفعة لها تاثير تثبيطي لنشاط النظام الضوئي **PSII** .

الشكل (ج): يمثل رسم تخطيطي لالية تاثير المركبات **ROS** على نشاط النظام الضوئي **PSII** نلاحظ ما يلي: الاضاءة المرتفعة اكثر من القيمة المثلى تؤدي ال زيادة اكسدة الماء والانظمة الضوئية وهذا ما يسمح بزيادة معدل انتقال الالكترونات عبر سلاسل نواقل الالكترونات وصولا الى المستقبل

النهائي وايضا زيادة انطلاق الاكسجين والذي يتفاعل مع الالكترونات المحررة مما يؤدي الى تشكيل المركبات التفاعلية للاوكسجين **ROS** والتي تعتبر عوامل اكسدة قوية فتزداد نسبتها كلما زادت شدة الاضاءة هذا من جهة .وفي نفس الوقت على مستوي الحشوة تحدث عملية ترجمة البروتين **D1** والتي يتطلب حدوثها تنشيط لبروتين خاص يدعى عامل ترجمة **EF-G** والمسؤول عن نقل الاحماض الامينية الى الموقع **A** من الريبوزوم خلال مرحلة الاستطالة . هذا الاخير يتم ارجاعه حيث يؤدي ذلك الى كسر جسر كبريتي فيصبح في حالة نشطة , لكن في وجود نسبة مرتفعة من مركبات **ROS** تحدث عملية عكسية حيث تتم اكسدة **EF-G** فيصبح في حالة غير نشطة مما يؤدي الى توقف تركيب البروتين **D1** .
ومنه نستنتج ان الاضاءة المرتفعة تثبط عملية تجديد البروتين **D1** بمنع تركيبه.
مما سبق نجد ان الاضاءة المرتفعة اكثر من القيمة المثلى للنبات الاخضر تثبط عملية التركيب الضوئي لديه من خلال تأثيرها على نشاط النظام الضوئي **PSII** ضمن اغشية التيلاكويد فهي من جهة تزيد من نسبة تخريب احد بروتيناته النشطة **D1** والذي له دور في نقل الالكترونات ومن جهة اخرى تثبط عملية تجديده بزيادة نسبة تشكل المركبات **ROS** والتي لها تأثير تثبيطي غلى عملية تركيب البروتين ومنه فالفرضية المقترحة صحيحة.

2. استعمال تقنية العلاج الضوئي الديناميكي**Photodynamic therapy** في علاج امراض السرطان يعتمد على حقن الخلايا السرطانية بجزيئات حساسة للضوء مثل جزيئات **PS** مستخلصة من نوع من البكتيريا الزرقاء ثم تعرض لحزمة من اشعة الليزر مما يؤدي الى امتصاصه لطاقة الاشعاعات المسلطة عليه فيتهيج ثم يتأكسد محررا بذلك الكترونات تتفاعل مع الاوكسجين المذاب في هيولى الخلايا السرطانية مما يؤدي الى تشكيل مركبات **ROS** والتي تؤثر سلبا على عملية تركيب البروتين في الخلايا السرطانية فتثبطها وبهذا تموت الخلايا السرطانية وهي من بين العلاجات الفعالة في محاربة امراض السرطان حاليا .

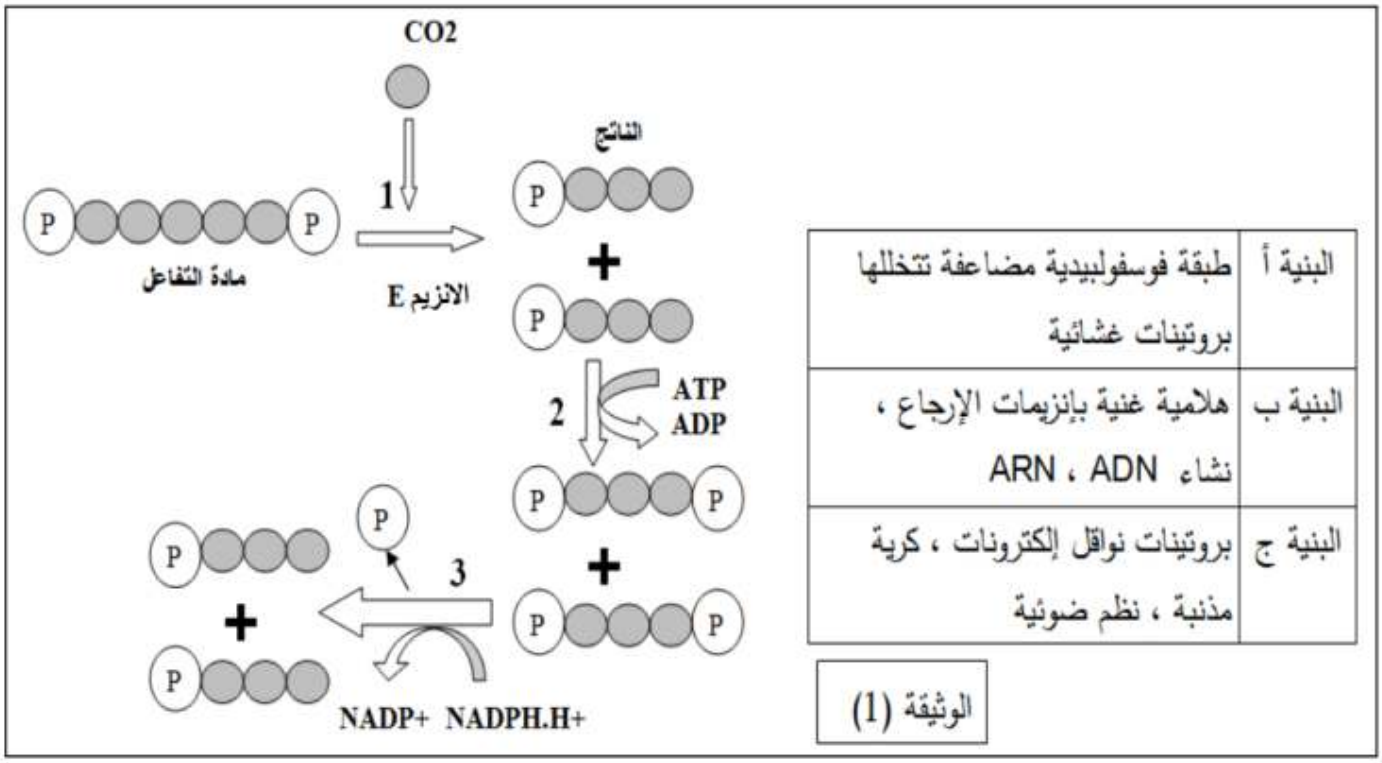
<u>الجزء الثالث:</u> مخطط تحصيلي لألية التثبيط الضوئي لعملية التركيب الضوئي :



الموضوع الثاني:

التمرين الأول (05 نقاط):

تتطلب علية التركيب الضوئي غاز CO_2 الذي يسمح بتركيب جزيئات عضوية, وتثبيته يتطلب استمرار تفاعلات تتم على مستوى الصانعة الخضراء الوثيقة (1) تقدم تفاعلات تشكل مركبات أدمج فيها غاز CO_2 التي تتم في مرحلة هامة من التركيب الضوئي .الجدول المرفق يظهر التركيب الكيموحيوي لبعض البنيات المكونة لصانعة الخضراء.



البنية أ	طبقة فوسفولبيدية مضاعفة تتخللها بروتينات غشائية
البنية ب	هلامية غنية بإنزيمات الإرجاع ، نشاء ADN ، ARN
البنية ج	بروتينات نواقل إلكترونات ، كرية مذنبة ، نظم ضوئية

الوثيقة (1)

1 – تعرف على البنيات أ ,ب, ج, الأنزيم E والناتج وعلى نوع التفاعلات 1, 2 و 3 محددا التي يتطلب حدوثها وجود الضوء مع نسبتها الى البنية المناسبة في الجدول المقابل , ثم لخص تفاعلات المرحلة في معادلة اجمالية.

2 – وضح في نص علمي خطوات حدوث المرحلة مبرزا أهميتها في استمرار عملية التركيب الضوئي.

ملاحظة : إجابة التعليمة 2 يجب أن تكون على شكل مقال علمي (مقدمة + عرض + خاتمة).

التمرين الثاني : (07نقاط)

تعتمد كل الوظائف الحيوية للجسم على تفاعلات سريعة ومنتظمة للمركبات العضوية , تحت ما يعرف بالأيض الخلوي, حيث تشرف عليها بروتينات نوعية عالية التخصص تدعى بالأنزيمات.

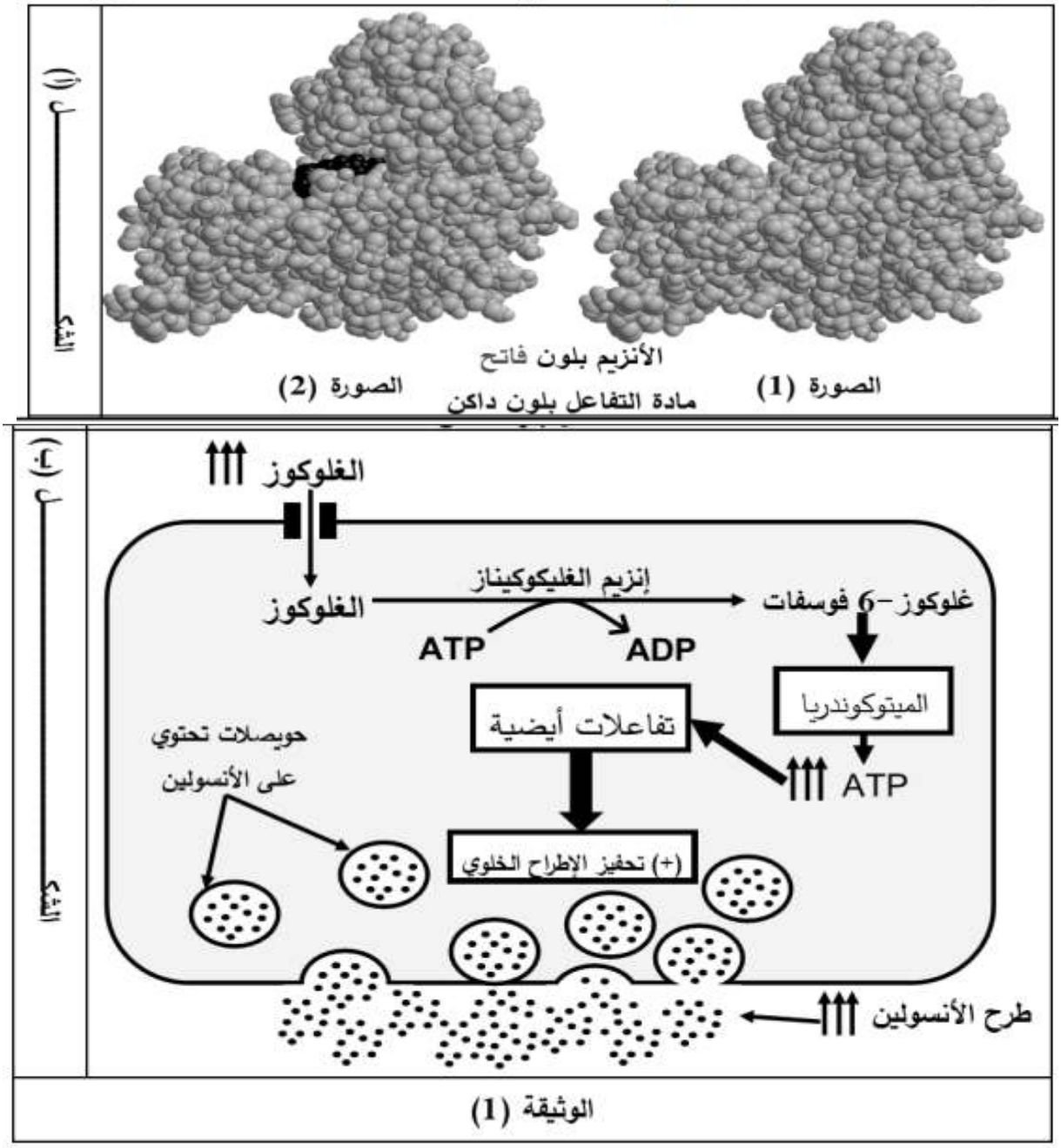
لتحديد العلاقة بين البنية الفراغية للأنزيمات وظهور الاعتلالات الصحية نقدم لك الدراسة التالية :

الجزء الأول :

لتنظيم نسبة السكر في الدم والمحافظة على قيمتها المرجعية (حوالي 1 غ/ل) تتخل آليات متعددة, من بينها تفاعل تحويل الغلوكوز إلى غلوكوز 6 فوسفات داخل الخلايا β لانجرهانس, علما أنها الخلايا المسؤولة عن إفراز الأنسولين (هرمون القصور السكري) .لتحديد آلية حدوث هذا التفاعل وعلاقته بإفراز الأنسولين نقدم لك الوثيقة (1) حيث :

الشكل (أ) : يظهر صورا للبنية الفراغية لأنزيم الغليكوكيناز ممثلة بالنموذج الكروي المكدس في وجود (الصورة 1) وغياب (الصورة 2) جزيئة غلوكوز وجزيئة ATP , تم الحصول على هذه الصور بإستعمال برنامج (Rastop)

الشكل (ب) : يوضح التفاعلات الحيوية التي تحدث في خلية β لانجرهانس عند ارتفاع نسبة السكر في الدم.



1- بين دور أنزيم الغليكوكيناز (GCK) في تنظيم نسبة السكر في الدم إنطلاقا من إستغلالك للوثيقة (1).

الجزء الثاني :

يعاني الكثير من الأشخاص في عمر يقل عن 25 سنة من داء السكري , حيث يكون مرتبطا بالأنسولين (النوع 1) وينتقل وراثيا من الآباء إلى الأبناء.تبين لاحقا أنه يحدث لأسباب عديدة , تشترك في أنها تمس بنشاط الخلايا β لانجرهانس.

أحد أنواعه يدعي ب MODY2 وهو مرتبط بنشاط أنزيم (GCK) , لدراسته عن كثب نقترح عليك التجارب الآتية (الوثيقة 2) .

الشكل (أ) يمثل منحنيات بيانية لكمية الأنسولين المحررة في بلازما الدم خلال الدقيقة الواحدة بدلالة تركيز السكر في بلازما الدم عند شخصين أحدهما سليم والآخر مصاب بداء السكري من النمط MODY2 .

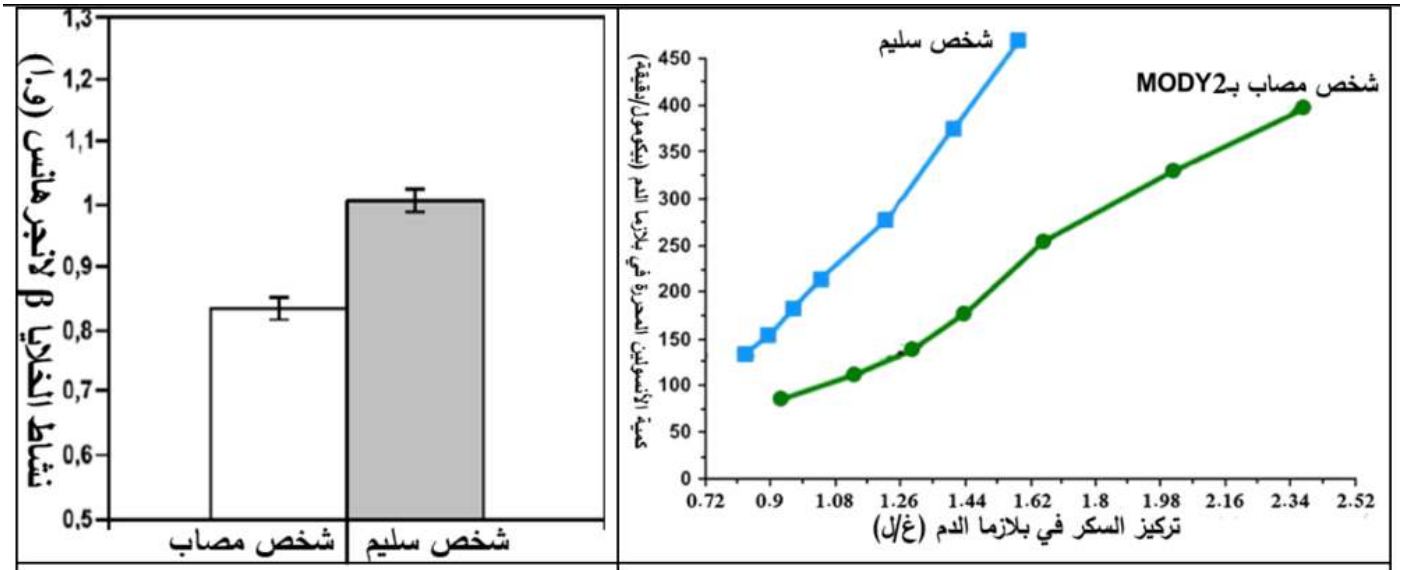
الشكل (ب) يقدم أعمدة بيانية لنشاط الخلايا β لانجرهانس عند شخصين أحدهما سليم والآخر مصاب ب MODY2 .

الشكل (ج) يوضح جزءا من السلسلة غير المستنسخة (الموافقة للأحماض الأمينية 276–282) للأليلين :

- (G1) المسؤول عن تركيب (GCK) لشخص سليم.
- (G2) المسؤولة عن تركيب (GCK) عند شخص مصاب بالسكري من النمط MODY2 .

الشكل (د) يمثل جزءا من جدول الشفرة الوراثية.

معلومة : (GCK) مكون من 465 حمضا أمينيا , حيث أن الأحماض الأمينية المشكلة لموقعه الفعال موجودة بعد ال280.



الشكل (أ) | الشكل (ب)

G_1: CTG GTG GAC GAG AGC TCT GCA
G_2: CTG GTG GAC TAG AGC TCT GCA
276 277 278 279 280 281 282

الشكل (ج)

UCU	AGC	GAC	CUG	GAG	GUG	UAG	GCA
Ser		Asp	Leu	Glu	Val	Stop	Ala

الشكل (د)

الوثيقة (2)

1–اشرح سبب الإصابة بداء السكري MODY2 انطلاقا من استغلالك لأشكال الوثيقة (2) وماتوصلت إليه في الجزء الأول.

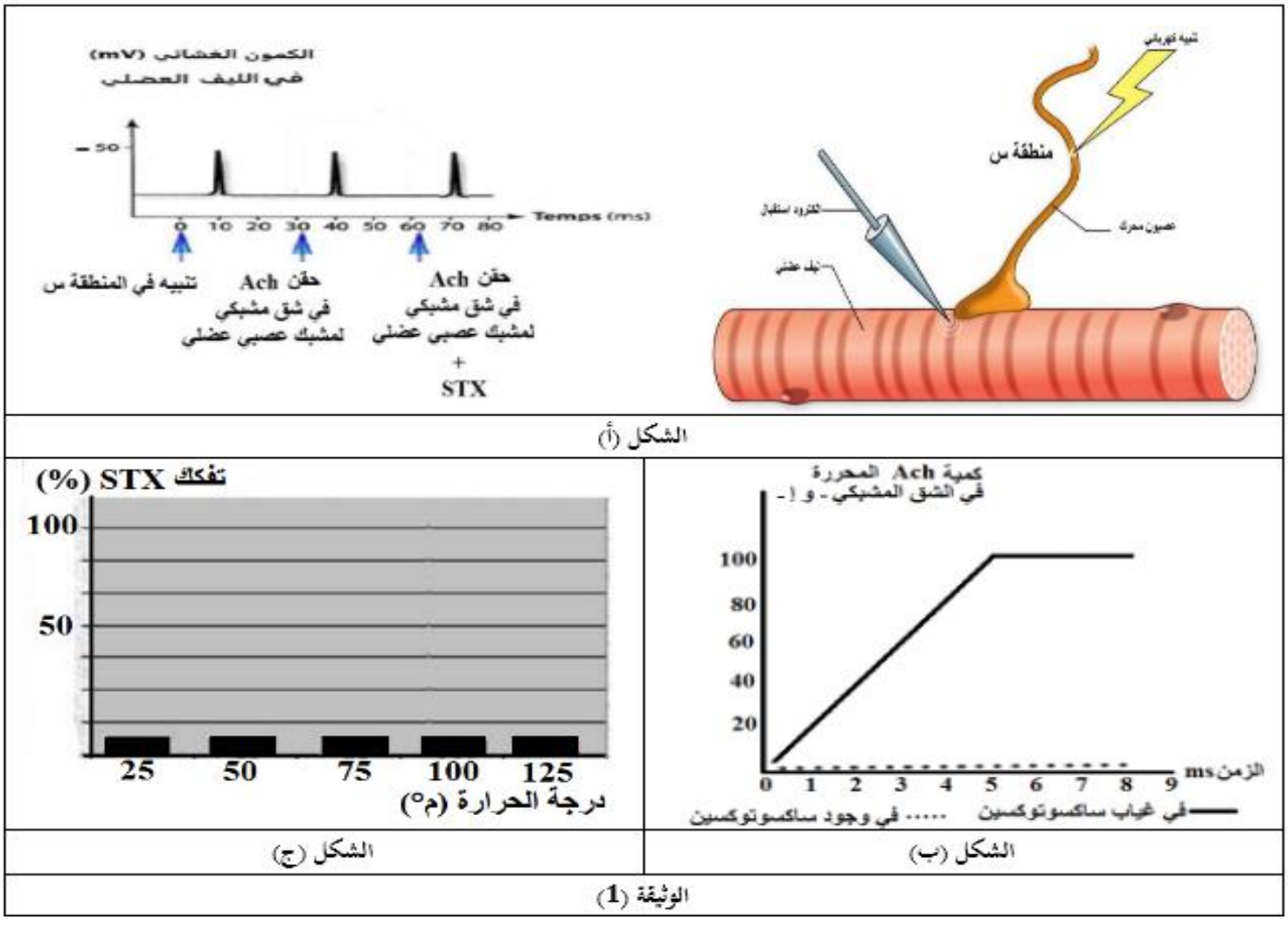
التمرين الثالث : (08 نقاط)

تنتقل الرسالة العصبية على مستوى المشابك بتدخل جزيئات وشوارد كما هو الحال في المشبك العصبي–العضلي، غير أنه قد يحدث خلل في هذا النقل بتدخل عوامل خارجية مثل الساكسوتوكسين (Saxotoxine) الذي يرمز له بـ STX.

الجزء الأول:

الساكسوتوكسين من أخطر أنواع السموم تنتجه أنواع من الطحالب المسماة بـ Dinoflagellates وهي تسبب سمية كبيرة للحيوانات البحرية كالمحار والسلطعونات ولا تُزال بالغسيل، وهو لا يؤثر على الحيوان البحري بل على مستهلك المحار.

يمثل **الشكل (أ) من الوثيقة (1)** نتائج تجريبية أنجزت على تركيب تجريبي لليف عضلي متصل بعصبون حركي، أما **الشكل (ب)** فيمثل كمية الأستيل كولين المحررة في الشق المشبكي إثر تنبيه فعال في المنطقة (س) في غياب سم STX وفي وجوده، بينما **الشكل (ج)** فيوضح نتائج تعريض سم STX إلى درجات متزايدة من الحرارة.



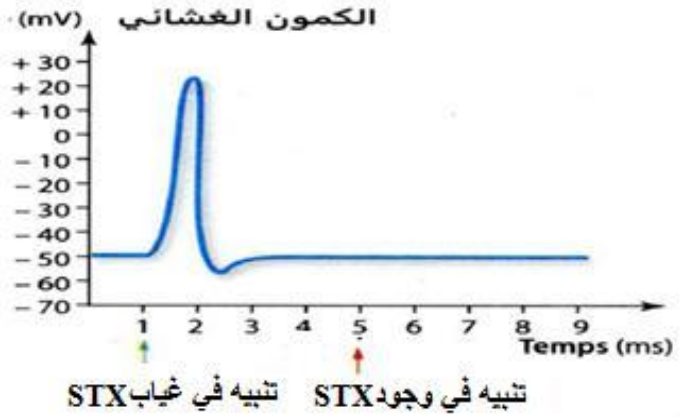
- **إقترح ثلاث** فرضيات تفسر بها تأثير سم STX على العضلات وذلك بإستغلالك للوثيقة (1).

الجزء ثاني:

للمصادقة على صحة الفرضيات المقترحة ننجز الدراسة التالية:

يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (2) التسجيلات الكهربائية أثناء تنبيه لليف عصبي لعصبون محرك في غياب وفي وجود سم STX، أما الشكل (ب) فيوضح نتائج تجريبية أنجزت على خلية قبل مشبكية حيث بتقنية Patch–clamp تم عزل قطعتين غشائيتين الأولى تحتوي على قناة فولطية للبوتاسيوم (K^+) والثانية تحتوي على قناة فولطية للكالسيوم (Ca^{+2}) حيث حدث تحوصل تلقائي لهذه الأغشية وحيث

حقنت الأولى بشوارد K^+ المشع والثانية حقنت بشوارد Ca^{+2} المشع وتم قياس الإشعاع في الوسط الخارجي بعد تنبيه كهربائي للقطع الغشائية في غياب وفي وجود سم STX، بينما الشكل (ج) فيمثل قياس التيارات الناتجة عن فرض كمون غشائي على قطعة غشائية تحتوي على قناة فولطية للصوديوم (Na^+) في غياب وفي وجود سم STX بتراكيز متزايدة.

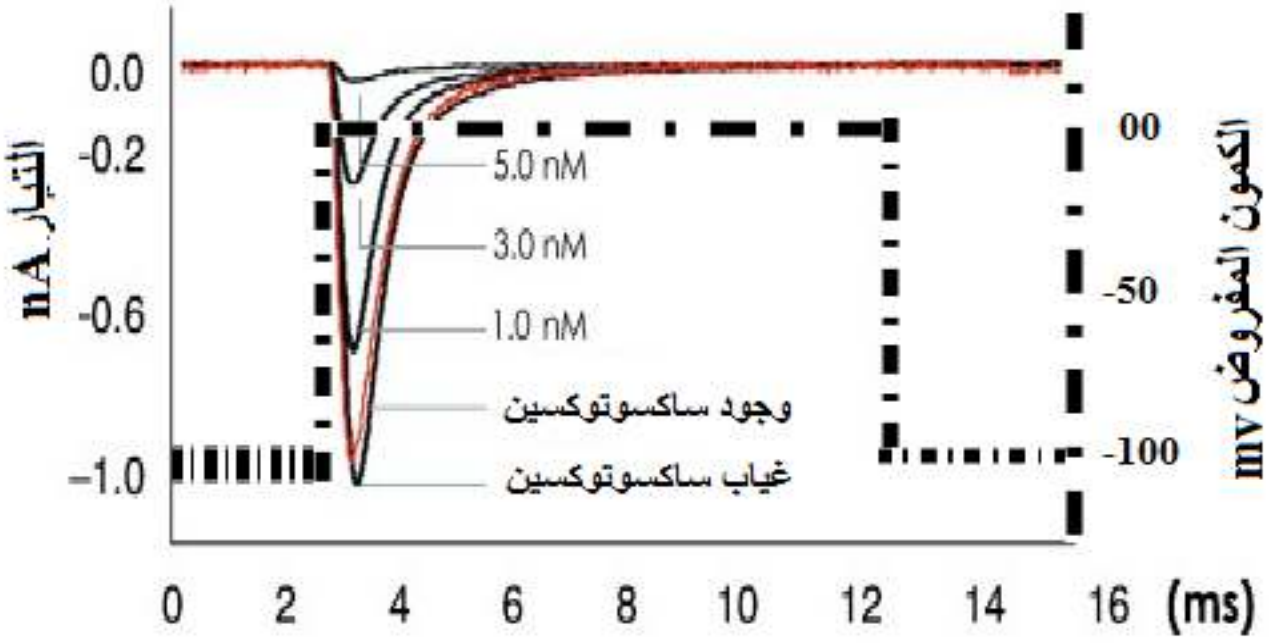


الشكل (أ)

		تنبيه كهربائي
الوسط الاول	في غياب STX	*******
	في وجود STX	*******
الوسط الثاني	في غياب STX	*******
	في وجود STX	-----

* ظهور اشعاع - غياب اشعاع

الشكل (ب)



الشكل (ج)

الوثيقة (2)

1. **ناقش** صِحة الفرضيات المقترحة وذلك بإستغلالك للوثيقة (2).
2. من خلال مكتسباتك **إقترح** علاجًا للتسمم بسم STX من خلال مكتسباتك.

الجزء الثالث:

أنجز رسمًا تخطيطيًا تبرز فيه تأثير سم STX على العضلات إعتمادًا على ما توصلت إليه في هذه الدراسة ومكتسباتك.

تمنياتي لكم بالتوفيق

عنـــــــــاصر الإجـــــابة(الموضوع الثاني)	العلامة مجزأة	العلامة مجموع

التمرين الأول(05نقاط)

1- **التعرف على البنيات :**

أ- غشاء الصانعة الخضراء ، ب- الحشوة (المادة الأساسية) ، ج : غشاء التيلاكويد ، **مادة التفاعل** :RuDiP (مستقبل CO_2) ، **الأنزيم E** : ريبولوز ثنائي الفوسفات كربوكسيلاز(Rubisco)، **الناتج** : 2APG (حمض الفوسفوغليسيريك)

- **نوع التفاعل** : التفاعل 1 : تثبيت ال CO_2 ، التفاعل 2 : فسفرة (تنشيط) APG إلى ADiPG

  التفاعل 3 : إرجاع ADiPG إلى PGAL (بأكسدة $NADPH.H^+$ ، نزع Pi)

- **التفاعل 2 و3 يتطلب حدوثهما وجود الضوء :**
  - التفاعل 2 يتطلب (نواتج المرحلة الكيموضوئية : ATP)
  - التفاعل 3 يتطلب نواتج المرحلة الكيموضوئية : $NADPH.H^+$

كل من التفاعلات 1 ، 2 ،3 تتم في البنية (ج) : حشوة الصانعة الخضراء .

هذه المرحلة هي المرحلة الكيموحيوية معادلاتها :

$$12\ NADPH.H^+ + 18\ ATP + 18\ H_2O + 6\ CO_2 \rightarrow C_6H_{12}O_6 + 12\ NADP^+ + 18\ ADP + 18\ P_i + 6\ H_2O$$

2- النص العلمي :

-مقدمة تتضمن المشكل العلمي

- العرض : خطوات المرحلة الكيموحيوية وأهميتها في استمرار التركيب الضوئي

الخاتمة : حول التكامل الازدواج بين المرحليتين

التمرين الثاني: (07ن)

الجزء الأول :

-بإستغلالك لشكلي الوثيقة (1) بين دور أنزيم الغليكوكيناز (GCK) في تنظيم نسبة السكر في الدم.

استغلال الشكل (أ) من الوثيقة (1) :

-في غياب جزيئة الغلوكوز وجزيئة ATP نلاحظ أن هناك جيب (تجويف) له شكل محدد ضمن البنية الفراغية لأنزيم GCK .

-في وجود جزيئة الغلوكوز وجزيئة ATP نلاحظ توضعهما في ذلك الجيب الخاص بأنزيم GCK حيث يوجد بينهما وبينه تكامل بنيوي.

الاستنتاج : أنزيم GCK هو المسؤول عن تفاعل فسفرة الغلوكوز إلى غلوكوز 6 فوسفات داخل خلايا β لانجرهانس عن طريق تفكيكه لجزيئة ATP .

استغلال الشكل (ب) من الوثيقة (1) :

-عند ارتفاع نسبة الغلوكوز في الدم عن قيمته المرجعية 1 غ/ل , فإنه يدخل عبر قنواتت غشائية إلى هيولى خلية β لانجرهانس , عندئذ وبتدخل أنزيم GCK يقوم بفسفرة الغلوكوز إلى غلوكوز 6 فوسفات بتفكيكه لجزئية ATP إلى ADP.

-هذا الغلوكوز 6فوسفات يدخل إلى ميتوكوندريا الخلية فتنتج لنا كمية كبيرة من ATP التي تدخل في عمليات أيضية تحفز نواتجها الإطراح الخلوي للأنسولين إلى الوسط الخارجي.

الاستنتاج : يساهم أنزيم GCK في تحفيز عملية الإطراح الخلوي للأنسولين من الخلايا β لانجرهانس عند تحسسها لارتفاع نسبة السكر في الدم عند قيمتها المرجعية 1 غ/ل.

تبيين دور أنزيم الغليكوكيناز () في تنظيم نسبة السكر في الددم :

-عند ارتفاع نسبة السكر في الدم عن قيمتها المرجعية 1 غ/ل تدخل جزيئات الغلوكوز إلى خلايا β لانجرهانس أين يتم فسفرتها بأنزيم (GCK) وذلك بعد هدمه لجزيئة ATP إلى ADP واضافة الفوسفور المتبقي Pi إلى جزيئة فتصير غلوكوز 6 فوسفات هذا الأخير يدخل في انتاج طاقة ATP تسبب تفاعلات أيضية تنتهي بتحرير هرمون الانسولين في الدم , هنا يقوم الأنسولين بإعادة خفض نسبة السكر في الدم لتعود إلى قيمتها المرجعية 1 غ/ل

الجزء الثاني :

-انطلاقا من استغلالك لأشكال الوثيقة (2) وماتوصلت اليه في الجزء الأول اشرح سبب الإصابة بداء السكري MODY2 .

استغلال الشكل (أ) من الوثيقة (2) :

-لدى الشخص السليم وعند تركيز 0.8 غ/ل للسكر في بلازما الدم نلاحظ ان كمية الانسولين المحررة في بلازما الدم خلال الدقيقة كانت حوالي 125 (بيكومول /دقيقة) .

-عند الشخص المصاب بالسكري من النمط MODY2 وعند تركيز 0.9 غ/ل للسكر في بلازما الدم نلاحظ أن كمية الأنسولين المحررة في بلازما الدم خلال الدقيقة الواحدة كانت حوالي 75 (بيكومول/دقيقة).

-ثم وبزيادة تركيز السكر في بلازما الدم نلاحظ عند الشخص السليم تزايدا سريعا في كمية الانسولين المحررة في بلازما الدم خلال الدقيقة الواحدة حتى بلغت أكثر من 450 (بيكومول / دقيقة) عند التركيز 1.62 غ/ل للسكر في بلازما الدم.

-يقابله لدي الشخص المصاب بالسكري من النمط MODY2 تزايد تدريجي وبطيء في كمية الانسولين المحررة في بلازما الدم خلال الدقيقة حتى بلغت 400 (بيكومول/دقيقة) عند التركيز 2.52 غ/ل للسكر في بلازما الدم .

الاستنتاج : يعاني الشخص المصاب بالسكري من نمط MODY2 من ضعف في عملية تحرير الأنسولين عند ارتفاع نسبة السكر في الدم .

-استغلال الشكل (ب) من الوثيقة (2) :

-عند الشخص السليم نلاحظ أن نشاط خلايا β لانجرهانس لديه هو 1 (و.إ) في حين نلاحظ عند الشخص المصاب بالسكري من نمط MODY2 أن نساط خلايا β لانجرهانس لديه هو 0.8 (و.إ)

الاستنتاج : يعاني الأشخاص المصابون بالسكري من نمط MODY2 من انخفاض في نشاط الخلايا β لانجرهانس.

استغلال الشكلين (ج) و(د) من الوثيقة (2) :

من الشكل (ج) نلاحظ تطابق قطعتي ال ADN للشخص المصاب بالسكري من نمط MODY2 مع الشخص السليم ماعدا الثلاثية النيكليوتيدية رقم 279 التي هي GAG عند الشخص السليم في مقابل TAG عند الشخص المصاب بالسكري من نمط MODY2 .

-من جدول الشفرة الوراثية من الشكل (د) نلاحظ أن رامزة GAG على ARNm تشفر للحمض الأميني Glu في حين أن الرامزة UAG لاتشفر لاي حمض أميني فهي رامزة توقف.

الاستنتاج : تحدث عند الشخص المصاب بالسكري من نمط MODY2 طفرة تمثل المورثة المشفرة عن الأنزيم (GCK) على مستوى الثلاثية الموافقة للحمض الأميني 279 GAG والمتمثلة في استبدال G الأولى ب T في السلسلة غير المستنسخة أي أنها تصبح رامزة توقف UAG في ARNm الناتج.

-شرح سبب الإصابة بداء السكري MODY2 :

-لدى الأشخاص المصابين بالسكري من النمط MODY2 لديهم على مستوى المورثة المسؤولة عن تركيب أنزيم (GCK) طفرة تتمثل في استبدال النيكليوتيدة G الأولى في الثلاثية GAG ذات الترتيب 279 بالنكليوتيدة T وبالتالي عن استنساخها الى ARNm (وبما أننا نتكلم هنا عن المورثة أي السلسلة غير المستنسخة) فان الرامزة الموافقة لها (TAG) هي UAG .

-لاحقا وفي مرحلة الترجمة يتوقف الريبوزوم عند هذه الثلاثية باعتبارها رامزة التوقف فيتشكل متعدد ببتيد أولي لا يتعدى طوله 278 حمض اميني وبما أن الموقع الفعال للأنزيم موجود بعد الحمض الأميني 280 فان البروتين المتشكل عن اكتساب هذا متعدد الببتيد لبنيته الفراغية لن يكون وظيفيا

أي أنه يعطينا أنزيم (GCK) غير وظيفي لأنه لايمتلك موقع فعالا..

-بهذا يتوقف تفاعل تحويل الغلوكوز 6فوسفات على مستوى الخلايا β لانجرهانس فيقل نشاطها الافرازي للأنسولين ومنه نسجل بقاء السكر في نسب مرتفعة ومنه الإصابة بداء السكري هذا هو تفسير سبب الإصابة بداء السكري MODY2 .

التمرين الثالث : (08ن)

الجزء الأول:

1-إقتراح فرضيات لتفسر تاثير سم STX على العضلات :

إستغلال الوثيقة (1):

يمثل الشكل (ا) تسجيلات تم الحصول عليها على مستوى الخلية بعد المشبكية المتمثلة في الالياف العضلية بعد تنبيه فعال على مستوى المنطقة (س) او حقن الاستيل كولين في وجود STX حيث نلاحظ:

*تسجيل نفضة عضلية (كمون عمل)بنفس السعة على مستوى الليف العضلي في الحالات الثلاث .

الاستنتاج :تنتقل الرسالة العصبية عبر المشبك (من خلية قبل مشبكية الى خلية بعد مشبكية) اثر تنبيه فعال للخلية قبل مشبكية و الاستيل كولين مبلغ عصبي منبه يسمح بتوليد رسالة عصبية في الالياف العضلية و STX لايوقف توليد الرسالة العصبية على مستواها ..

يمثل الشكل (ب) منحنى تغيرات تركيز الاستيل كولين المحرر في الشق المشبكي بدلالة الزمن وفي غياب ووجود STX حيث نلاحظ :

في غياب STX: زيادة تركيز الاستيل كولين المحرر في الشق المشبكي الى غاية وصوله الى القيمة 100 في الزمن 5 ms ثم يثبت .

في وجود STX: تركيز الاستيل كولين شبه منعدم دليل على عدم تحرير في الشق المشبكي .

الاستنتاج : يمنع STX تحرير الاستيل كولين في الشق المشبكي .

يمثل الشكل (ج) : اعمدة بيانية لتغيرت نسبة تفكك STX (%) في درجات حرارة متزايدة حيث نلاحظ :

من درجةالحرارة 25 م الى درجةالحرارة المرتفعة 125م : تبقى نسبة تفكك STX ثابتة عند قيمة منخفضة جدا (مهملة) .

الاستنتاج :يبقى سم STX يشكل خطر على مستهلكي الماكولات البحرية ولوتم طهيها .

الربط : سم STX مادة لا تتخرب بدرجة الحرارة المرتفعة و تعيق تحرير الاستيل كولين في الشق المشبكي مما يمنع مرور الرسالة العصبية و بالتالي عدم تقلص العضلة اي اصابتها بالشلل ، ونعلم ان الليف قبل مشبكي يحتوي على العديد من القنوات الفولطية التي تسمح بوصول الرسالة العصبية للزر المشبكي و تحرير المبلغ العصبي

تسمح لنا النتائج السابقة بإقتراح الفرضيات التالية:

الفرضية 1: يوقف سم STX عمل القنوات الفولطية للصوديوم .

الفرضية 2 :يوقف سم STX عمل القنوات الفولطية للبوتاسيوم .

الفرضية 3 :يوقف سم STX عمل القنوات الفولطي للكالسيوم

الجزء الثاني:

1- مناقشة صحة الفرضيات المقترحة باستغلال الوثيقة (2) :

يمثل الشكل (ا) من الوثيقة (2) :نتائج التسجيلات الكهربائية بعد تنبيه الليف العصبي الحركي قبل المشبكي في غياب ووجود STX حيث نلاحظ:

في غياب STX : تسجيل كمون عمل سعته(20+ mv) على مستوى الليف العصبي .

في وجود STX : تسجيل كمون راحة (50- mv) بالرغم من التنبيه الفعال .

الاستنتاج :يعيق سم STX انتشار الرسالة العصبية على مسنوى الليف العصبي الحركي .

يمثل الشكل (ب) : نتائج تجريبية لحويصلات من غشاء ليف عصبي الحركي تحتوي على قنوات فولطية للبوتاسيوم واخرى للكالسيوم حيث نلاحظ :

في الوسط الاول في وجود حويصلات تحنوي على قنوات فولطية للبوتاسيوم :

عند التنبيه الكهربائي في غياب او وجود STX :ظهور الاشعاع في لوسط الخارجي الموضوع فيه الحويصلات .

في الوسط الثاني في وجود حويصلات تحنوي على قنوات فولطية للكالسيوم

عند التنبيه الكهربائي في غياب STX : ظهور الاشعاع في الوسط الخارجي اما في وجوده لم يظهر الاشعاع في الوسط الخارجي .

الاستنتاج :يثبط سم STX القنوات الفولطية للكالسيوم و لا يؤثر على عمل القنوات الفولطية للبوتاسيوم .

يمثل الشكل (ج) :نتائج قياس التيارات الناتجة عن فرض كمون غشائي على قطعة غشائية تحتوي على قناة فولطية للصوديوم حيث نلاحظ :

في غياب سم STX :تسجيل تيار داخلي سريع يسعة كبيرة تقدر ب 1- nA لينعدم بعد فترة قصيرة .

في وجود سم STX بتراكيز متزايدة : تناقص سعة التيار الداخلي تدريجيا بزيادة تركيز السم الى ان يكاد ينعدم في التركيز nM5

الاستنتاج : يثبط سم STX عمل القنوات الفولطية للصوديوم .

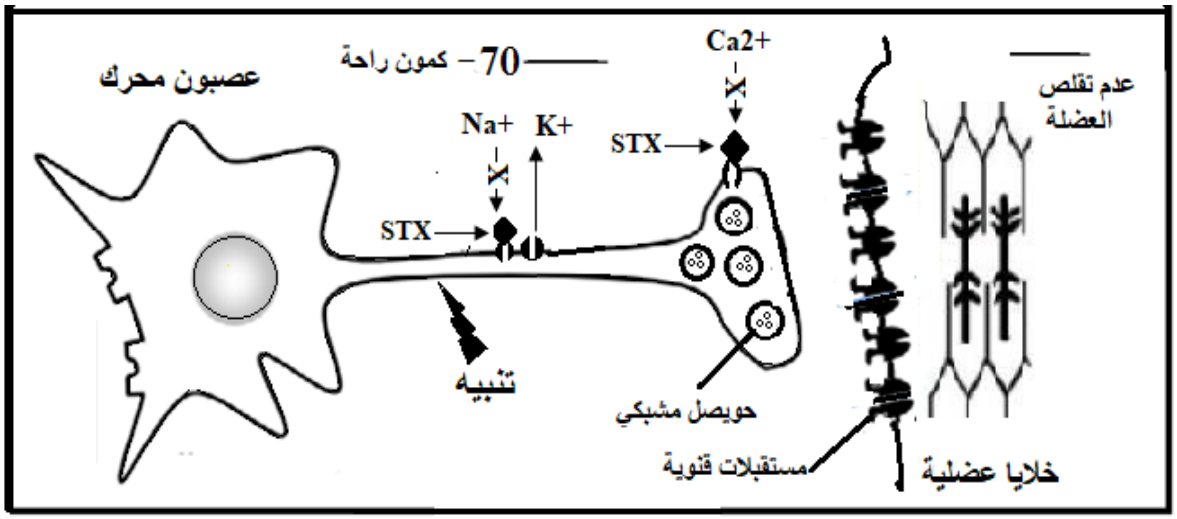
الربط:

وجود سم STX لم يؤثر على عمل القنوات الفولطية للبوتاسيوم وهذا ماينفي صحة الفرضية 2 ، في حين **يعمل على تثبيط عمل القنوات الفولطية** للصوديوم حيث يعيق دخل شوارد الصوديوم مانعا من حدوث زوال استقطاب غشاء الليف العصبي ولا تنتشر رسالة عصبية الى الزر المشبكي و هذا ما يؤكد صحة الفرضية 1، كما يعمل على تثبيط عمل القنوات الفولطية للكالسيوم فيؤدي الى عدم انتقال الرسالة العصبية الى الخلية بعد مشبكية فلا يتحرر المبلغ العصبي في الشق المشبكي فيؤدي الى عدم انتقال الرسالة العصبية الى الخلية بعد مشبكية وهذا مايؤكد صحة الفرضية 3.

2- اقتراح علاج للتسمم بسم STX :

حقن الشخص المصاب باجسام مضادة نوعية لسم STX تعمل على ابطال مفعوله .

الجزء الثالث : انجاز رسما تخطيطيا تبرز فيه تاثير سم **STX** على العضلات :



أو