

على المترشح أن يختار أحد الموضوعين الآتيين:

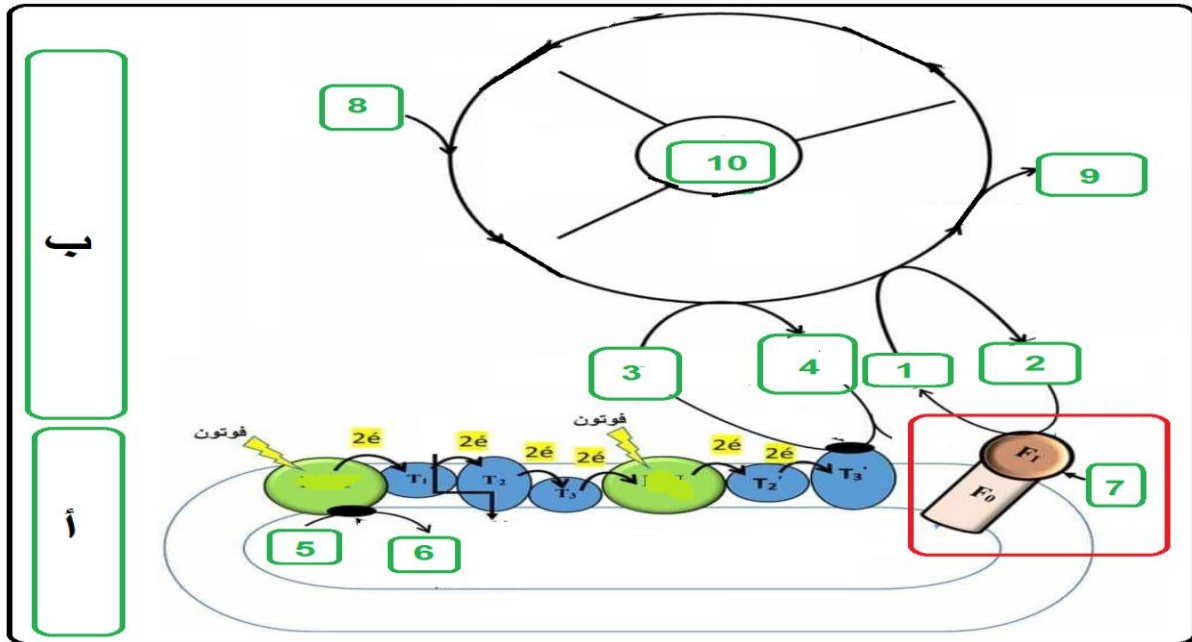
-الموضوع الأول-

يحتوي الموضوع على (06) صفحات (من الصفحة 1 من 12 إلى الصفحة 6 من 12)

التمرين الأول : (05 نقاط)

تؤدي النباتات الخضراء وظيفة حيوية هامة، فهي تملك القدرة على تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية كامنة في الجزيئات العضوية وفق سلسلة من التفاعلات الحيوية الخلوية .

يمكن لبعض المواد كمبيدات الأعشاب مثل التنتوكسين Tentoxine (ينتجها نوع من الفطريات) أن تؤثر على سيرورة التفاعلات السابقة، يتم التحول الطاقوي المدروس وفق الوثيقة التالية :



1- سَمِّ البيانات المرقمة وحدد العلاقة بين المرحلتين (أ) و (ب) .

2- إذا علمت أن المادة المستعملة تُثَبِّط التفاعل المؤطر في الوثيقة ، اشرح في نص علمي آلية تأثير هذه المادة على نمو النبات الأخضر .

التمرين الثاني: (07 نقاط)

تتأثر حركية التفاعلات الانزيمية بعوامل عديدة ، منها ما يعمل على التأثير على الحالة الفيزيولوجية لبعض أعضاء الجسم وبالتالي التأثير على النشاطات الحيوية للجسم .استغل الباحثون في مجال الرياضة تأثير هذه العوامل في تحسين أداء الرياضيين وعلاج بعض الحالات الناتجة عن نقص او غياب النشاط الانزيمي.

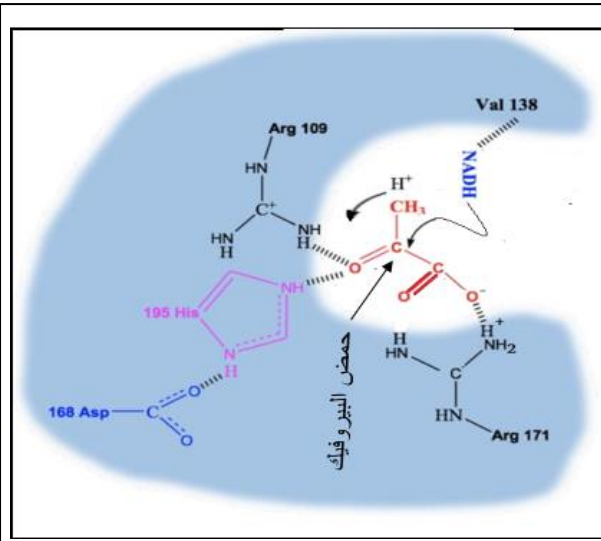
الجزء الأول:

يظهر في بعض الحالات عند بعض الأشخاص ضعف عضلي و عياء (تعب) شديد مع ارتفاع تركيز حمض اللبن (لاكتات) في الدم (Acide lactique) الذي يحفره إنزيم LDH (Lactate déshydrogénase) .

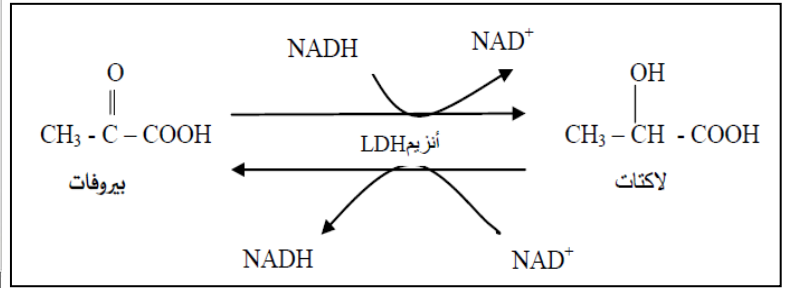
-لفهم العلاقة بين العامل المؤثر في هذه الحالة المرضية ونشاط هذا الإنزيم نقدم لك الدراسة التالية:

- الشكل (أ) من الوثيقة 1 يمثل نمذجة لبنية جزء من إنزيم LDH وعلاقته بمادة التفاعل في الحالة العادية .

- الشكل (ب) من نفس الوثيقة 1 يمثل معادلة التفاعل الذي يحفره إنزيم LDH .



الشكل أ



الشكل ب

الوثيقة 1

1- حدّد علاقة البنية الفراغية لهذا الإنزيم بتخصصه الوظيفي من استغلال شكلي الوثيقة 1.

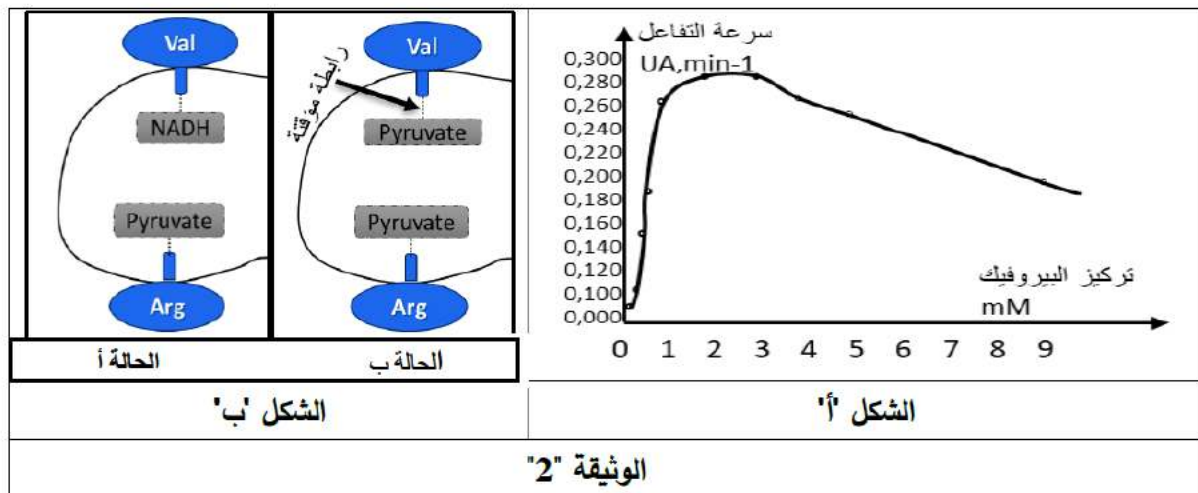
الجزء الثاني:

لفهم أحد أسباب التعب العضلي ، نقدم لك المعطيات التالية:

يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (2) سرعة التفاعل عند تراكيز مختلفة من حمض البيروفيك مع ثبات تركيز الإنزيم و pH الوسط و درجة الحرارة .

يمثل الشكل (ب) من نفس الوثيقة (2) نماذج جزيئية لجزء من إنزيم LDH و مواد التفاعل عند تراكيز مختلفة لحمض البيروفيك في حالتين مختلفتين (الحالة أ تركيز 2 ميكرو غرام من حمض البيروفيك ، الحالة ب تركيز 8 ميكرو غرام من حمض البيروفيك).

تمثل الوثيقة 3 نتائج قياسات نشاط العضلة بدلالة تركيز انزيم LDH وناتج التفاعل الانزيمي عند شخص عادي (A) و اخر يعاني من التعب العضلي (B) خلال فترتين متتاليتين ز 1 ، ز 2 .



الشخص B		الشخص A	
+		+++	نشاط الخلية العضلية
+		+	تواجد إنزيم LDH
+++ : ز 2	+: ز 1	+	حمض البيروفيك
+++ : ز 2	+: ز 1	+	حمض اللبن
+++ : ز 2	+: ز 1	+	قابلية التعب
		ز: الزمن	+ : وجود
الوثيقة (3)			

1- برّر الاختلاف في حركية التفاعل الانزيمي الذي يحفزه انزيم LDH من استغلال شكلي الوثيقة 2.

2- اشرح سبب التعب العضلي من خلال الوثيقة (3) .

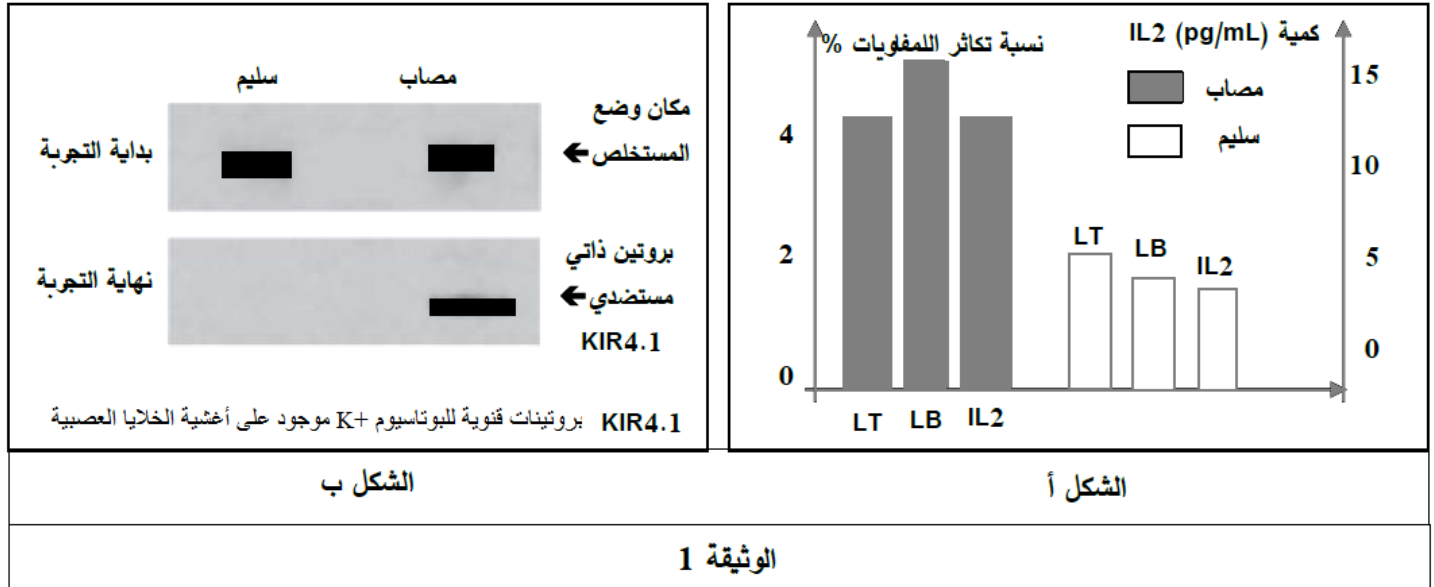
التمرين الثالث : 08 نقاط

يعمل جهازنا المناعي بكفاءة عالية لحماية العضوية من اللادات عن طريق بروتينات وخلايا متخصصة وظيفيا (اجسام مضادة، أنترلوكينات، لمفاويات.....)، إلا أن في بعض الحالات بتدخل عوامل مختلفة (بيئية ، وراثية...) تؤدي إلى حدوث خلل في الاستجابة المناعية الموجهة ضد اللادات فتهاجم بذلك عناصر من الذات وهو ما يعرف بأمراض المناعة الذاتية. لمعرفة الية حدوث هذه الامراض المناعية الذاتية وطرق علاجها والتقليل من حدتها نقدم لك الدراسات التالية.

الجزء الأول: التصلب المتعدد (Multiple sclerosis) MS هو من امراض المناعة الذاتية مزمن يصيب الجهاز العصبي المركزي (الدماغ) ، يترجم بتلف الخلايا العصبية في الدماغ نتيجة تحلل غمد النخاعين (مادة دهنية تغلف الألياف العصبية لها دور في حمايتها وفي انتقال الرسائل العصبية) .

-يمثل الشكل (أ) من الوثيقة 1 نسبة تكاثر مختلف اللمفاويات عند شخصين أحدهما مصاب بمرض التصلب المتعدد والآخر سليم .

-يمثل الشكل (ب) من نفس الوثيقة نتائج الفصل الكروماتوغرافي لبروتينات KIR.4.1 مستخلصة من دماغ شخص مصاب وشخص سليم مع أجسام مضادة نوعية ضد هذه البروتينات مستخلصة من مصل أشخاص مصابين بالتصلب المتعدد.



-اقترح فرضية تفسر بها الية تلف الخلايا العصبية في الدماغ عند الاشخاص المصابين بمرض التصلب المتعدد باستغلال الوثيقة 1 .

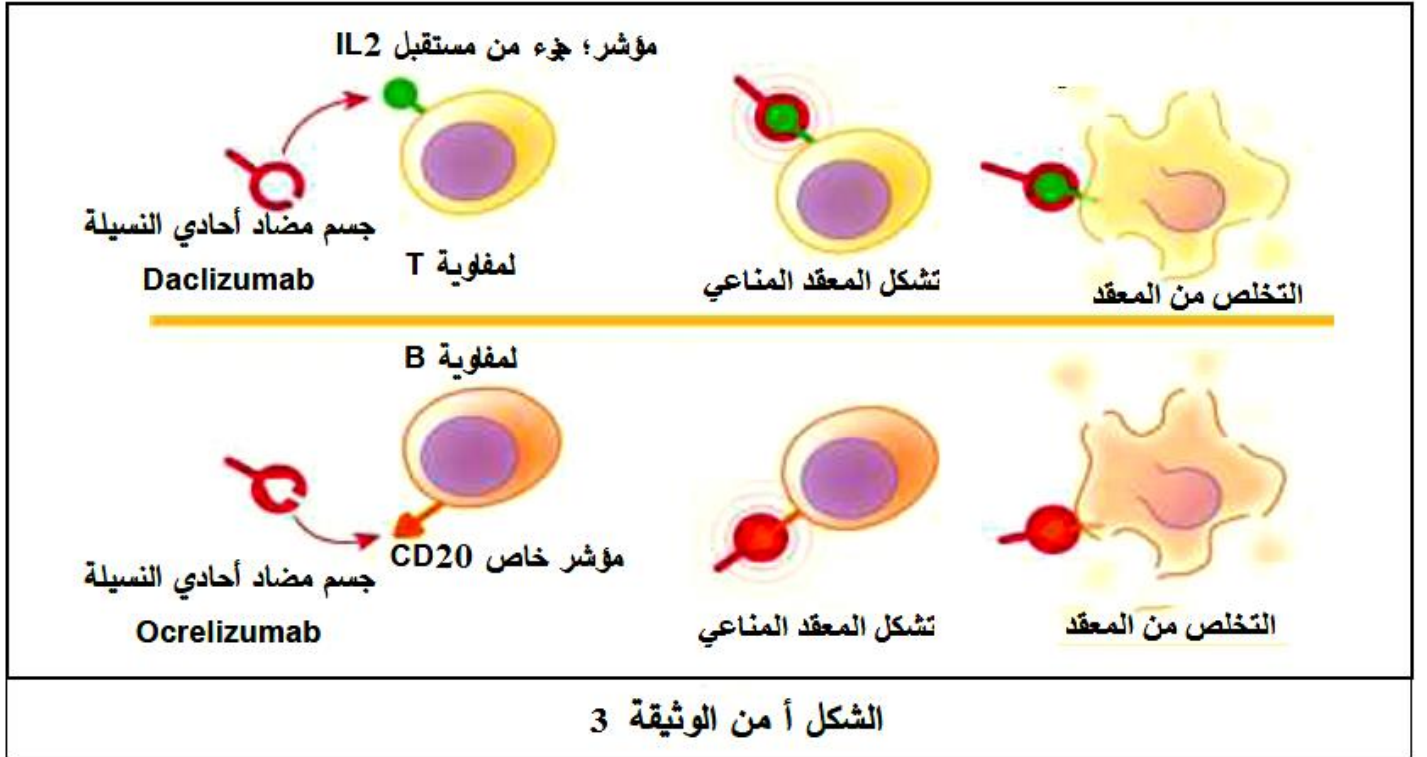
الجزء الثاني: للتأكد من صحة الفرضية المقترحة ومعرفة الية حدوث الامراض المناعية الذاتية وطرق علاجها والتقليل من حدتها ، نقترح عليك الدراسة التالية:

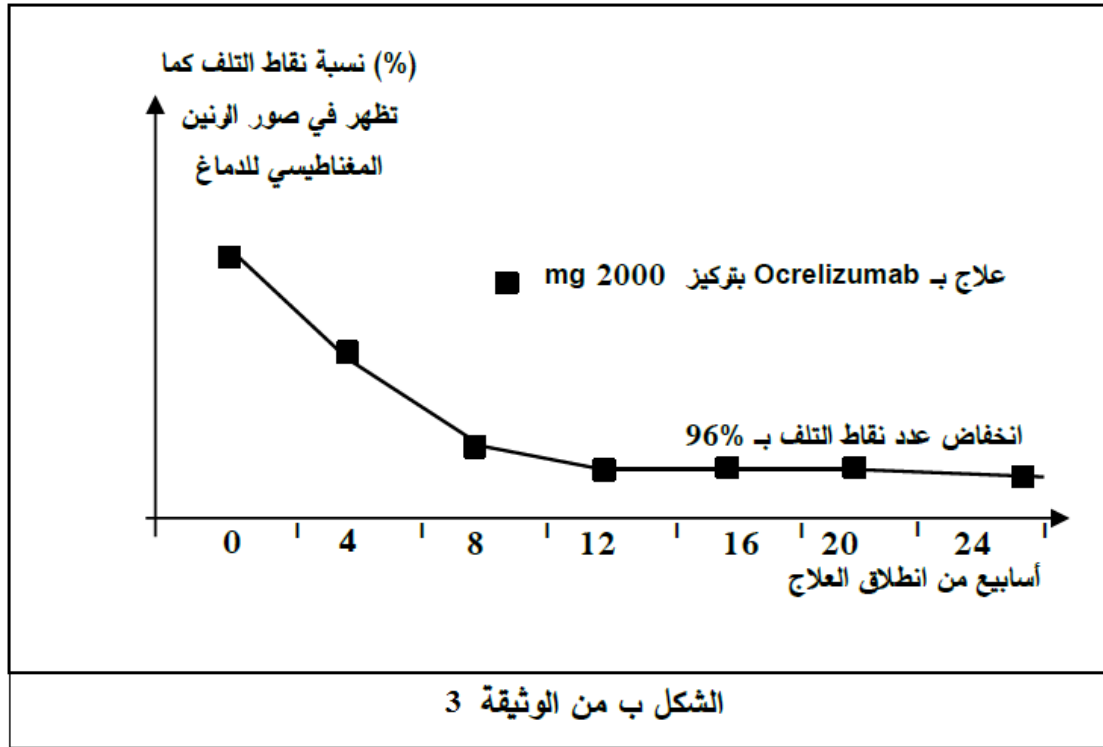
-تمثل الوثيقة 2 انواع الخلايا المناعية الموجهة ضدّ غمد النخاعين الموجود في الدم وفي الدماغ عند أشخاص يعانون من مرض التصلب المتعدد وأشخاص غير مصابين .

الأشخاص غير المصابين		الأشخاص المصابين		الخلايا
الدم	الجهاز العصبي المركزي (الدماغ)	الدم	الجهاز العصبي المركزي (الدماغ)	
نادرة	غائبة	نادرة ولكن نشطة وفعالة	وفيرة وأكثر فعالية منتجة للأنترلوكينات	اللمفاويات T4 و T8 ذاتية التفاعل ضد المييلين (غمد النخاعين)
نادرة	غائبة	نادرة	وفيرة وأكثر فعالية منتجة للأجسام المضادة ضد المييلين	اللمفاويات B ذاتية التفاعل ضد المييلين
الوثيقة 2				

-يشكّل استعمال الأجسام المضادة إحدى الطرق الواعدة في البحث عن علاج ناجع لأعراض هذا المرض المناعس الذاتي ، تستهدف هذه الأجسام المضادة مؤشرات خاصة على سطح اللمفاويات B و T كما يُظهره الشكل (أ) من الوثيقة 3 .

يمثل الشكل (ب) من نفس الوثيقة الاستجابة للعلاج بالأجسام المضادة أحادية النسيلة Ocrelizumab من خلال حساب نسبة نقاط التآلف في غمد المييلين التي تظهر في التصوير بالرنين المغناطيسي (IRM) لدماع الأشخاص المصابين بمرض التصلب المتعدد والخاضعين لهذا العلاج أسبوعيا لمدة 24 أسبوع .





1-تأكد من مدى صحة الفرضية المقترحة باستغلال الوثيقة 2.

2-برّر استعمال الأجسام المضادة أحادية النسيلة في التقليل من حدة أعراض مرض التصلب المتعدد باستغلال شكلي الوثيقة 3 .

الجزء الثالث: من نتائج هذه الدراسة ومكتسباتك ، وضح في مخطط الية الاصابة بمرض التصلب المتعدد مبرزا دور العلاج باستعمال الاجسام المضادة احادية النسيلة Ocrelizumab في التقليل من حدة هذا المرض.

انتهى الموضوع الأول

-الموضوع الثاني-

يحتوي الموضوع على (06) صفحات (من الصفحة 7 من 12 إلى الصفحة 12 من 12)

التمرين الأول: 5 نقاط

يعمل الجهاز المناعي في الحالة الطبيعية على تخريب الخلايا التالفة بتدخل عناصر مناعية خلوية فاعلة ، التي قد يختل عملها و تعجز عن أداء دورها في بعض الحالات مثل إفلات الخلايا السرطانية منها بسبب عدم تركيب جزيئات HLA .

1- إختتر العبارة او العبارات الصحيحة من بين العبارات المقترحة لتكملة الجمل التالية :
أ/ تقوم الخلايا CPA بـ:

- A- إفراز IL1 الذي ينشط LTh و الخلايا LT4
- B- بلعمت الخلايا السرطانية و هضمها جزئيا
- C- عرض البيبتيد المستضدي على HLA

ب/ يحفز IL2 :

- A- اللمفاويات LT8 المنتقة
- B- اللمفاويات السامة الناتجة عن تمايز LT8
- C- الخلايا المناعية المنشطة على التكاثر و التمايز

ج/ يتطلب عمل اللمفاويات السامة لإقصاء الخلية السرطانية المستهدفة التعرف المزدوج :

- A- على البيبتيد المستضدي اللاذات المرتبط بـ HLA
- B- بفضل تكامل بنيوي بين مستقبل غشائي BCR و معقد العرض
- C- على البيبتيد الذاتي المرتبط بـ HLA

د/ لإقصاء الخلايا السرطانية :

- A- تنتج خلايا LTc عن تمايز LT8 الحاملة لمؤشر CD8
- B- تهاجم الـ LT8 بإفراز بروتين البرفورين
- C- تهاجم LTc التي تملك المستقبلات الغشائية المتنوعة الخلايا السرطانية المحددة

وضّح في نص علمي الية القضاء على الخلايا السرطانية مبرزاً كيف تقلت هذه الخلايا من الجهاز المناعي .
(النص العلمي مهيكّل بمقدمة عرض و خاتمة) .

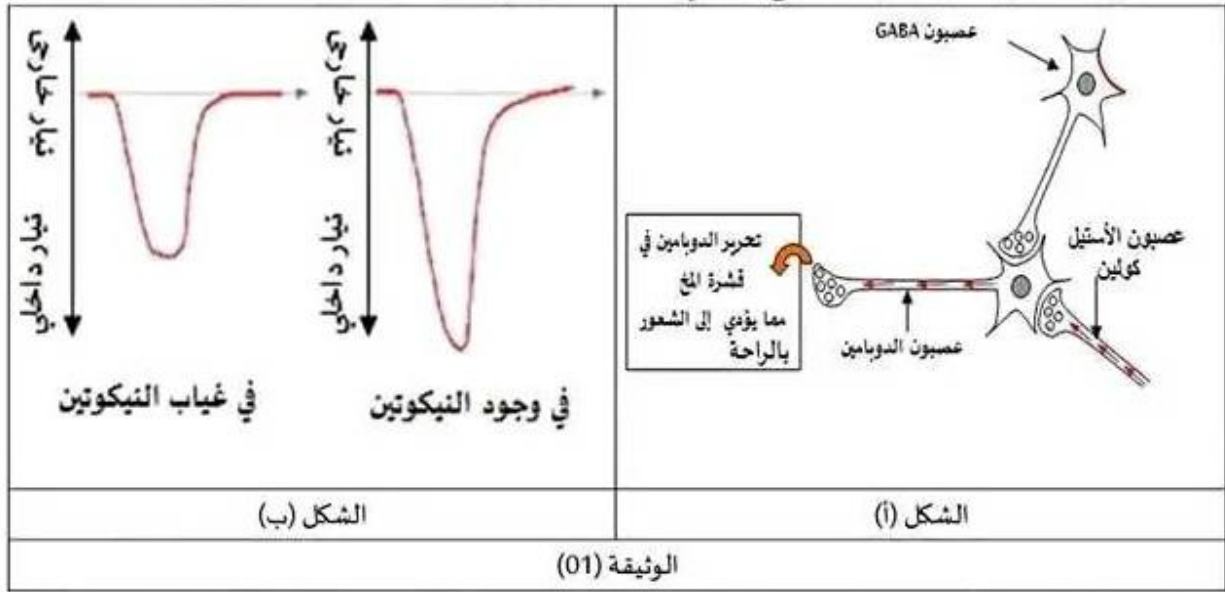
التمرين الثاني: 07 نقاط

تعمل المشابك العصبية على انتقال الرسالة العصبية بواسطة مبلغات عصبية نوعية، إلا أن بعض المواد الكيميائية تؤثر على عمل هذه المشابك .

الجزء الأول:

صنفت بعض الهيئات الحكومية مادة النيكوتين من المخدرات بعد عدة دراسات وبحوث حيث تم من خلالها تحديد آلية تأثير هذه المادة على الجهاز العصبي بشكل خاص ولدراسة آلية تأثير هذه المادة تقترح هذه الدراسة .

- باستخدام السلسلة العصبونية الممثلة في الشكل أ من الوثيقة 1 والمتواجدة على مستوى القشرة المخية للجرذان قام العلماء بعزل قطعة من الغشاء بعد المشبكي للمشبك المنبه بتقنية patch-clamp ودراسة التيارات الأيونية التي تمر عبرها في حالة حقن الاستيل كولين أو النيكوتين النتائج موضحة في الشكل ب من الوثيقة 1



1- حدد تأثير كل من الأسيتيل كولين و GABA على إفراز الدوبامين الذي يؤدي إلى الشعور بالراحة اعتماداً على الشكل أ .

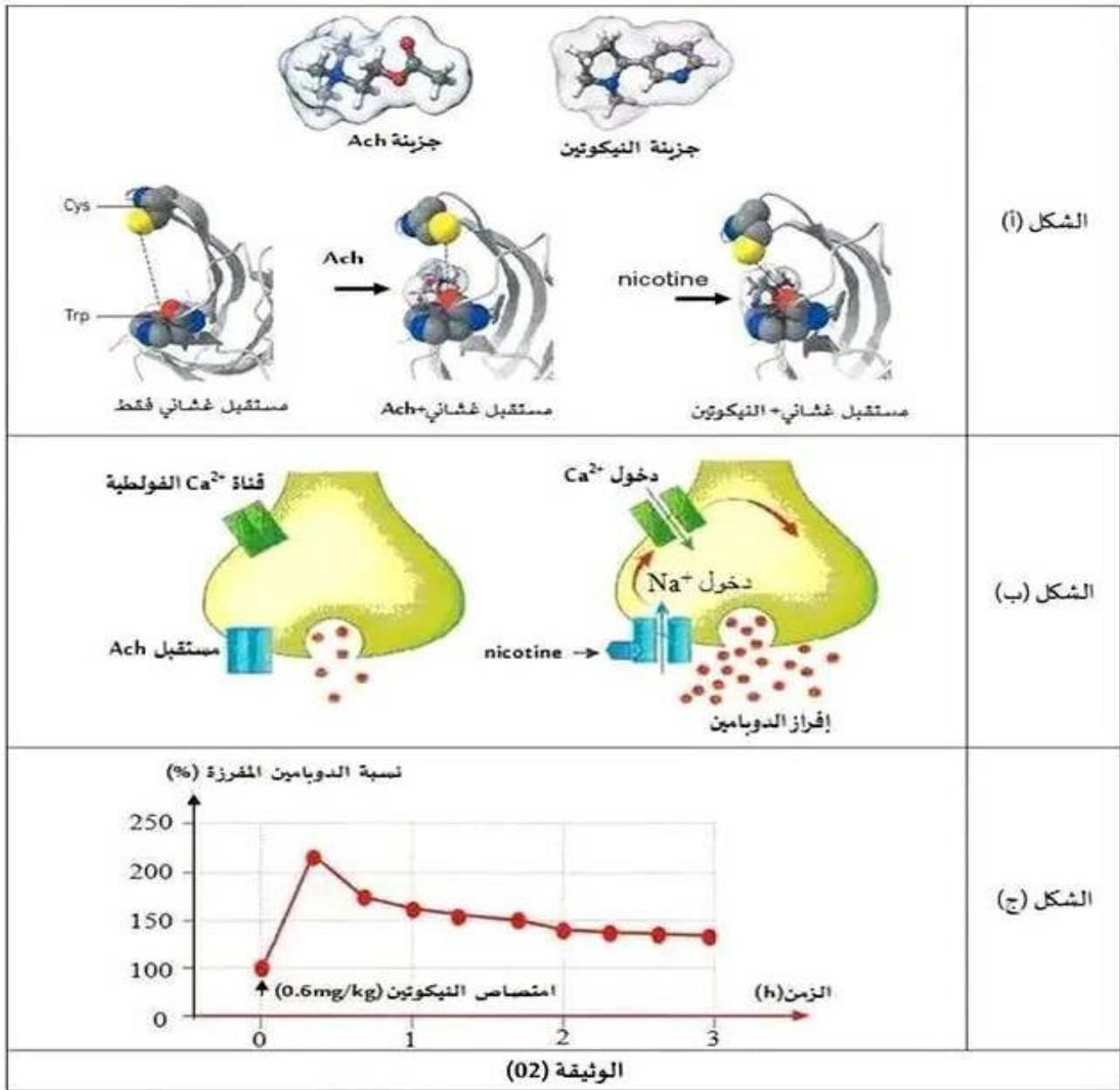
2- قارن بين النتائج المحصل عليها في الشكل ب .

الجزء الثاني:

لتوضيح آلية تأثير مادة النيكوتين على عصبون الدوبامين وتفسير سبب الاختلاف في النتائج المحصل عليها في الشكل ب من الوثيقة 1 ندرس المعطيات التالية:

- يُظهر الشكل أ من الوثيقة 2 نمذجة للبنية الفراغية لجزيئة الأسيتيل كولين ACH ومادة النيكوتين من جهة أخرى كذلك نمذجة متحصل عليها من برنامج Rastop تظهر بنية موقع تثبيط الاستيل كولين (علماً ان المسافة بين الحمضين Cys و Trp لا تتعدى في الحالة الطبيعية 10 أنغستروم حتى كون القناة نشطة) كما تظهر ارتباط كل من الاستيل كولين ومادة النيكوتين بهذا المستقبل الغشائي.

كما أثبتت الدراسات الحديثة أن المستقبل الخاص بالأسيتيل كولين لا يتواجد فقط على مستوى الوحدة بعد المشبكية بل يمكن أن يتواجد على مستوى غشاء الوحدة قبل المشبكية في بعض عصبونات القشرة المخية. مثل عصبون الدوبامين، عصبون GABA، عصبون Glutamate حيث سجل العلماء اختلالاً في النقل المشبكي في حالة تناول النيكوتين حيث يُظهر الشكل ب من الوثيقة 2 رسم تخطيطي للوحدة قبل المشبكية لعصبون الدوبامين في غياب و في وجود النيكوتين بينما يُظهر الشكل ج من نفس الوثيقة تغيرات إفراز الدوبامين في وجود النيكوتين .



- وضح آلية تأثير النيكوتين على عصبون الدوبامين باستغلال أشكال الوثيقة 02 مقترحا حلاً لتجنب الآثار السلبية لهذه الأفة .

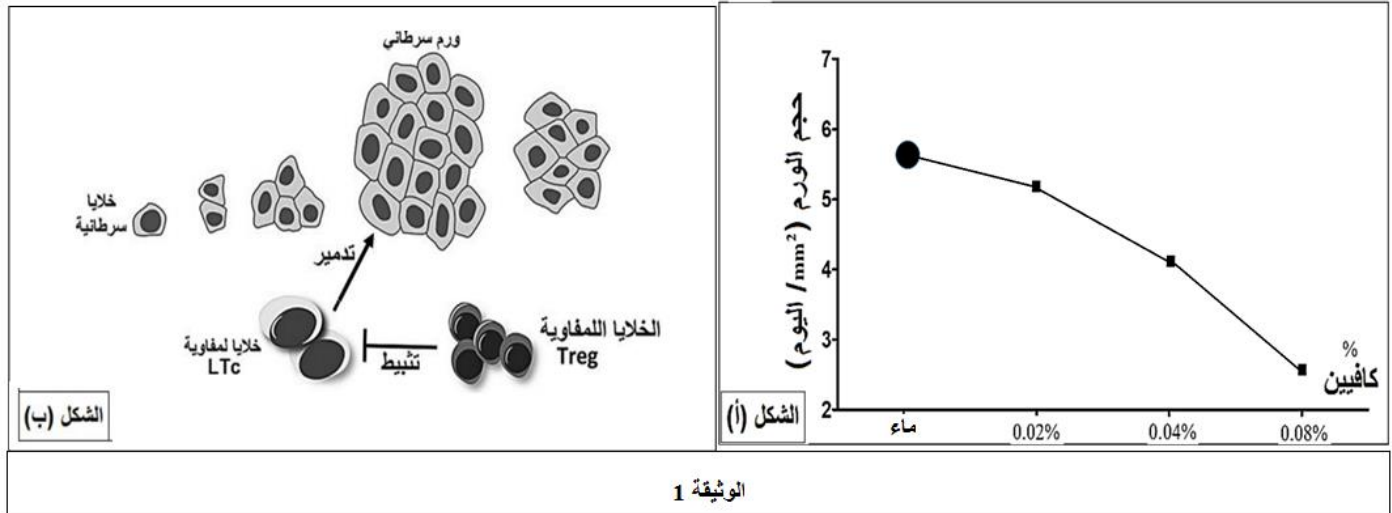
التمرين الثالث : 08 نقاط

الكافيين منبه طبيعي موجود في نباتات مختلفة ، بما في ذلك القهوة والشاي والكافو ، كما يضاف الى العديد من المشروبات و الاطعمة الشعبية و يشتهر الكافيين بقدرته على زيادة اليقظة والتركيز ، كما يستهلكه الاكثرية من الناس لما له من تأثير منشط. لكن في السنوات الأخيرة كان هناك اهتمام متزايد بالفوائد الصحية المحتملة للكافيين ، بما في ذلك دوره المحتمل في الحد من الإصابة بالأورام السرطانية. نهدف في هذه الدراسة الى تحديد علاقة الكافيين بالجهاز المناعي و تأثيره على الأورام السرطانية.

الجزء الأول :

الأورام السرطانية هي أورام ناتجة عن الانقسام العشوائي للخلايا ، يمكن أن تظهر هذه الاورام تلقائيا كما يمكن أن تحفزها عوامل مختلفة كيميائية و فيزيائية مثل مادة MCA3 التي تعتبر مادة مسرطنة قوية جدا.

تجربة: تم حقن أربع مجموعات من الفئران (كل مجموعة مكونة من ثمانية فئران) بمادة MCA3 ثم تلقت كل مجموعة تركيزا مختلفا من الكافيين في مياه الشرب (0.02% ، 0.04% ، 0.08%) بينما لم تتلق إحدى المجموعات الكافيين و اعتبرت مجموعة شاهدة، يتم قياس حجم الورم عند كل مجموعة و النتائج المحصل عليها موضحة في الشكل (أ) من الوثيقة 01. بينما يوضح الشكل (ب) من نفس الوثيقة دور الجهاز المناعي في التصدي للأورام السرطانية.



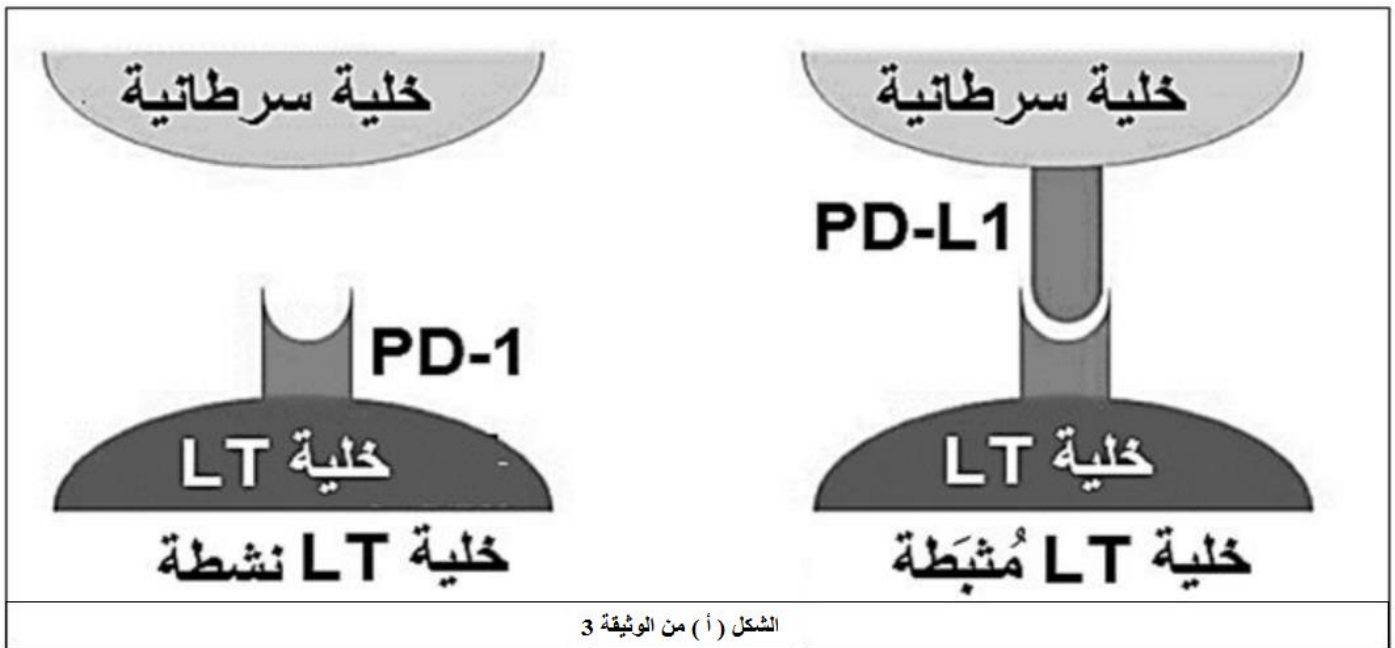
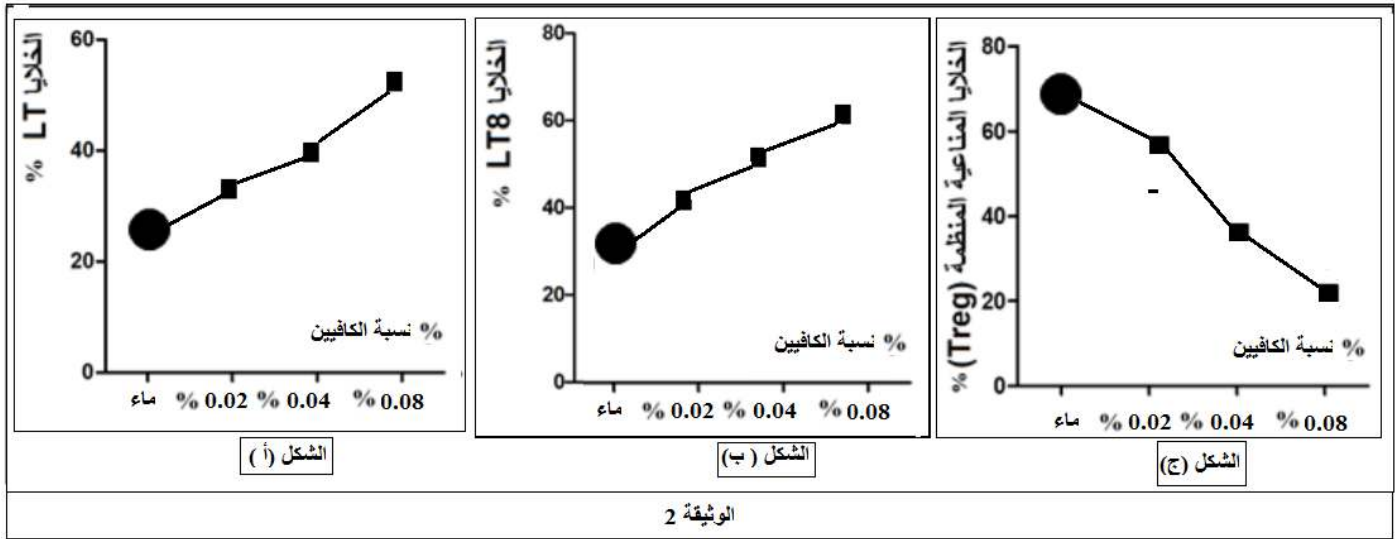
1- باستغلالك لأشكال الوثيقة 01 اقترح فرضيتين لتفسير تأثير الكافيين على الورم السرطاني.

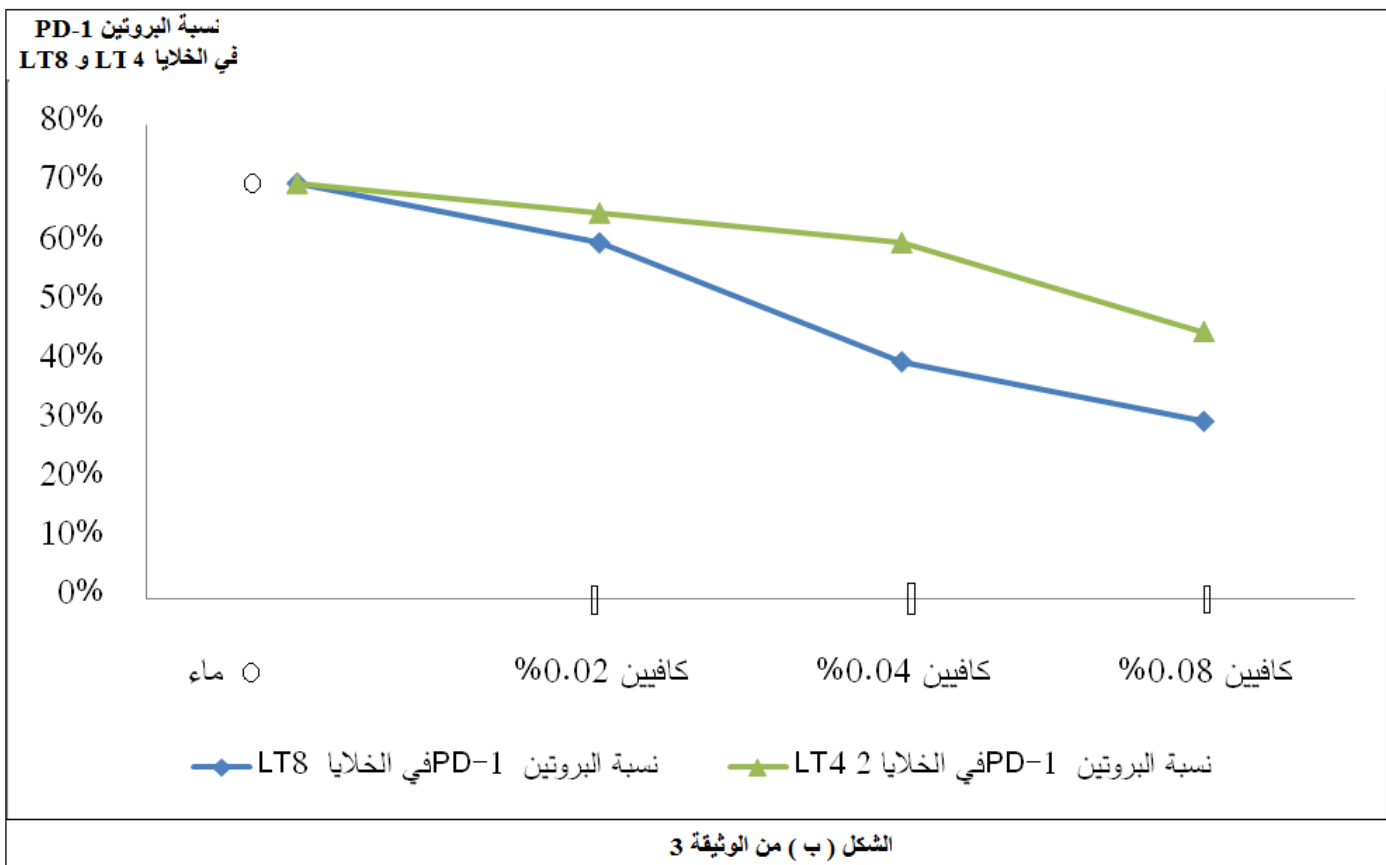
الجزء الثاني :

للتحقق من صحة الفرضيات المقترحة نقترح عليك الدراسة التالية:

أولا : تم تقدير كل من نسبة الخلايا للمفاوية التائية (LT)، نسبة الخلايا LT8، نسبة الخلايا المناعية المنظمة (Treg) وهذا عند المجموعات الاربعة من الفئران التي تمت دراستها في الجزء الأول ، فتم الحصول على الاشكال (أ) ، (ب)، (ج) من الوثيقة 02

ثانياً: لقد وجد أن الخلايا السرطانية في المراحل المتقدمة تقوم بتركيب بروتين يسمى البروتين PD- L1 وهو بروتين يرتبط بالبروتين PD1 الموجود على سطح الخلايا LT مما يؤدي الى تثبيط عمل الخلايا LT مثلما يوضحه الشكل (أ) من الوثيقة 03 من جهة أخرى تم تقدير النسبة المئوية للبروتين PD1 على سطح الخلايا LT4 و LT8 عند المجموعات السابقة من الفئران فتم الحصول على النتائج الموضحة في الشكل (ب) من الوثيقة 03





1- بالاعتماد على أشكال الوثيقتين 2 و 3 ناقش صحة الفرضيتين المقترحتين سابقا.

الجزء الثالث :

على ضوء الدراسة السابقة وضح في مخطط كيفية ظهور الورم السرطاني ودور الكافيين في القضاء عليه .

خلية علوم الطبيعة و الحياة تتمنى لكم النجاح و التوفيق في شهادة البكالوريا

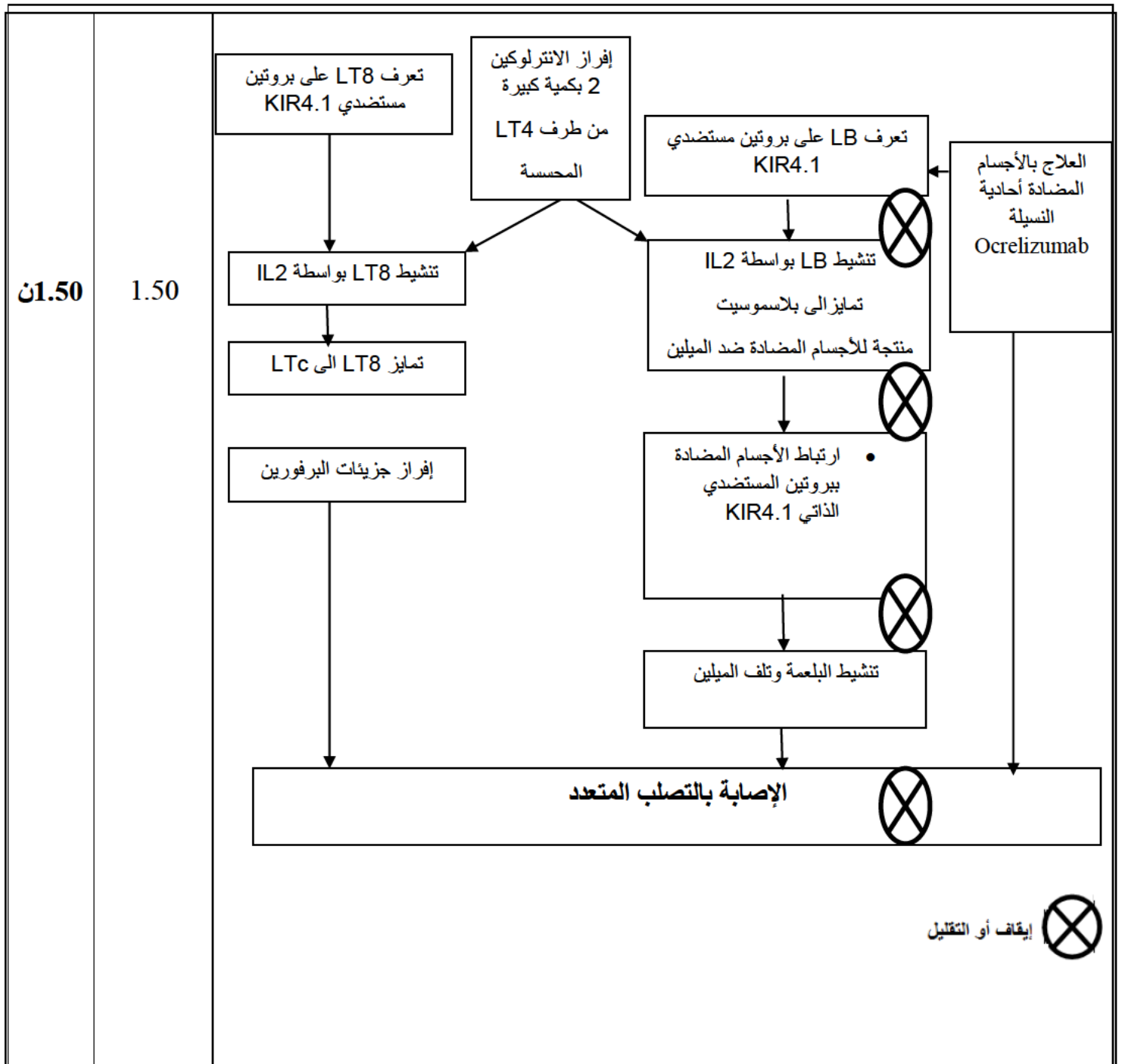


العلامة		عناصر الإجابة –الموضوع الأول-																													
مجموع	مجزأة																														
5 نقاط		التمرين الأول:																													
02ن	كل بيانين بـ 0.25 (5x0.25)	1- تسمية البيانات المرقمة وحدد العلاقة بين المرحلتين (أ) و (ب).																													
		<table><tr><td>رقم البيان</td><td>التسمية</td><td>رقم البيان</td><td>التسمية</td></tr><tr><td>01</td><td>ATP</td><td>06</td><td>الأوكسجين O₂</td></tr><tr><td>02</td><td>ADP+Pi</td><td>07</td><td>إنزيم ATP سنتاز</td></tr><tr><td>03</td><td>NADPH.H⁺</td><td>08</td><td>CO₂</td></tr><tr><td>04</td><td>NADP⁺</td><td>09</td><td>سكر</td></tr><tr><td>05</td><td>H₂O</td><td>10</td><td>حلقة كالفن</td></tr><tr><td>المرحلة أ</td><td>الكيموضوئية</td><td>المرحلة ب</td><td>الكيموحيوية</td></tr></table>	رقم البيان	التسمية	رقم البيان	التسمية	01	ATP	06	الأوكسجين O ₂	02	ADP+Pi	07	إنزيم ATP سنتاز	03	NADPH.H ⁺	08	CO ₂	04	NADP ⁺	09	سكر	05	H ₂ O	10	حلقة كالفن	المرحلة أ	الكيموضوئية	المرحلة ب	الكيموحيوية	
		رقم البيان	التسمية	رقم البيان	التسمية																										
		01	ATP	06	الأوكسجين O ₂																										
		02	ADP+Pi	07	إنزيم ATP سنتاز																										
		03	NADPH.H ⁺	08	CO ₂																										
		04	NADP ⁺	09	سكر																										
		05	H ₂ O	10	حلقة كالفن																										
المرحلة أ	الكيموضوئية	المرحلة ب	الكيموحيوية																												
العلاقة بين المرحلتين : علاقة تكامل																															
حيث نواتج المرحلة الكيموضوئية هي شروط المرحلة الكيموحيوية و نواتجها هي شروط المرحلة الكيموضوئية . (مخطط بسيط يوضح العلاقة *مقبول *)																															
0.50																															
03ن	0.25	2- شرح في نص علمي آلية تأثير هذه المادة على نمو النبات الأخضر .																													
		-المقدمة:																													
		تؤدي النباتات الخضراء وظيفة حيوية هامة تعتبر أهم ضمان لاستمرار الحياة، و إن ناتج عملية التركيب الضوئي يتمثل في تركيب جزيئات عضوية مخزنة للطاقة، حيث يقوم النبات الأخضر بتحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية كامنة تتم وفق تسلسل جملة من التفاعلات الكيموحيوية																													
		بآليات دقيقة و محددة																													
		فما هي آلية هذا التحويل ؟ و ما تأثير المبيد العشبي على نمو النبات الأخضر ؟																													
		تتم مجموع التفاعلات الكيميائية للتركيب الضوئي داخل الصانعات الخضراء ويتم في مرحلتين.																													
		1. مرحلة كيموضوئية وتتم في التيلاكويد، حيث تستقبل الأنظمة الضوئية على مستوى غشاء التيلاكويد الطاقة الضوئية فتتأكسد و تنتقل إلكتروناتها عبر السلسلة التركيبية الضوئية يتم خلال انتقالها ضخ البروتونات إلى داخل تجويف التيلاكويد فتعوض بذلك الإلكترونات المحررة من النظام الضوئي الثاني الإلكترونات المفقودة من النظام الضوئي الأول و التي بفضلها يتم إرجاع المستقبل الأخير للإلكترونات NDAP ⁺ إلى NADPH.H ⁺ و كذلك تحرير الأكسجين الناتج عن التحلل الضوئي للماء. و بتراكم البروتونات داخل تجويف التيلاكويد يحدث فرق في تدرج التركيز المتولد بين التجويف و الحشوة فيتم تركيب الـATP بفضل الطاقة المتحررة من سيل البروتونات الخارجة و ذلك بفسفرة ADP في وجود الفوسفات اللاعضوي Pi و الكرية المذبذبة.																													
		2. مرحلة كيموحيوية و تتم على مركبات مستوى الحشوة، حيث يتم فيها تثبيت CO ₂ ضمن مركبات حلقة كالفن ينتج عنها في الأخير سكرية و كذلك تجديد لكل من NADPH.H ⁺ إلى NADP ⁺ و الـATP إلى ADP.																													
0.50																															

02.5	0.25	استغلال الشكل (ا) من الوثيقة 2: يمثل سرعة التفاعل عند تراكيز مختلفة من حمض البيروفيك مع ثبات تركيز الأنزيم و pH الوسط و درجة الحرارة بحيث نلاحظ:
	0.5	- عند التراكيز (من 0 إلى 0.280 mA.min ⁻¹) لحمض البيروفيك تزايد سريع لسرعة التفاعل حتى تبلغ قيمة
		- عند التراكيز (من 2 إلى 3 Mm) لحمض البيروفيك: ثبات سرعة التفاعل عند قيمة أعظمية .
		- عند التراكيز (من 3 إلى 9 Mm) لحمض البيروفيك: تناقص سرعة التفاعل الأنزيمي حتى تصل إلى 0.19 mA.min ⁻¹ .
	0.25	الاستنتاج: التراكيز العالية لمادة التفاعل (حمض البيروفيك) عامل مثبت للتفاعل الانزيمي.
	0.25	استغلال الشكل (ب) من الوثيقة 2: يمثل نماذج جزيئية لجزء من إنزيم LDH و مواد التفاعل عند تراكيز مختلفة لحمض البيروفيك في حالتين مختلفتين (الحالة أ تركيز 2 ميكرو غرام من حمض البيروفيك ، الحالة ب تركيز 8 ميكرو غرام من حمض البيروفيك) بحيث نلاحظ:
	0.25	- الحالة (أ) ارتباط حمض البيروفيك مع الارجنين 171 و NADHH مع الفالين 138
	0.25	- الحالة (ب) ارتباط جزيئين من حمض البيروفيك مع الارجنين 171 و مع الفالين 138
	0.25	الاستنتاج: جزيئات حمض البيروفيك مادو منافسة لجزيئات NADHH
	0.75	الربط: تكون حركية التفاعل الإنزيمي الذي يحفزه إنزيم LDH أعظمية في وجود تراكيز منخفضة من حمض البيروفيك مما يحفز ارتباط NADHH في الموقع الخاص بها فيؤدي الي تحويل حمض البيروفيك الى حمض اللين . في التراكيز العالية من حمض البيروفيك تصبح لها القدرة على التوضع في موقع ارتباط NADHH وبذلك تمنع الارتباط مع جزيئة NADHH + . أي أن ارتفاع تركيز حمض البيروفيك في الوسط ينافس NADHH على الارتباط مع الارجنين 171 و مع الفالين 138 ، مما يقلل حركية التفاعل الإنزيمي فيعرقل حدوث التفاعل الإنزيمي .
02		2- شرح سبب التعب العضلي من خلال الوثيقة (3) . - استغلال الوثيقة 3: تمثل نتائج قياسات نشاط العضلة بدلالة تركيز انزيم LDH وناتج التفاعل الانزيمي عند شخص عادي (A) و اخر يعاني من التعب العضلي (B) خلال فترتين متتاليتين ز 1 ، ز 2 بحيث نلاحظ:
	0.25	- عند الشخص A: يزداد النشاط العضلي بوجود انزيم LDH الذي يعمل على تحويل حمض البيروفيك إلى حمض اللين مما ينتج عنه قابلية قليلة للتعب .
	0.50	-- عند الشخص B: يقل النشاط العضلي بوجود انزيم LDH الذي يعمل على تحويل حمض البيروفيك إلى حمض اللين بكمية عادية ثم مرور الزمن يتراكم كل من حمض البيروفيك و حمض اللين بشكل كبير داخل الخلية العضلية مما ينتج عنه قابلية كبيرة للتعب .
	0.25	- الاستنتاج: تزداد القابلية للتعب بزيادة حمض البيروفيك وتراكم حمض اللين.
	0.5	الشرح : يعود سبب التعب العضلي إلى تراكم حمض البيروفيك بوجود إنزيم LDH مما ينتج عنه تراكم حمض اللين على مستوى الخلية العضلية فيؤدي إلى تعب العضلة و اجهادها ثم ضعف نشاطها .
	0.5	- تقديم نصيحتين : الراحة- التغذية المتوازنة – إحماء العضلات قبل التمارين الرياضية-استشارة المختصين في الرياضة- التنفس بطريقة صحيحة .
8 نقاط		التمرين الثالث:
		الجزء الاول:

02.5 ن		1- اقتراح فرضية تفسر بها الية تلف الخلايا العصبية في الدماغ عند الاشخاص المصابين بمرض التصلب المتعدد باستغلال الوثيقة 1 . - استغلال الشكل أ من الوثيقة 1: يمثل نسبة تكاثر مختلف اللمفاويات عند شخصين أحدهما مصاب بمرض التصلب المتعدد والآخر سليم بحيث نلاحظ: - عند الشخص المصاب بمرض التصلب المتعدد نسبة تكاثر اللمفاويات T و B مرتفعة أكثر من 4 % وكمية IL2 مرتفعة أكبر من 10 pg/m. - عند الشخص السليم نسبة تكاثر اللمفاويات T و B منخفضة أقل من 2 % وكمية IL2 ضعيفة أقل من 5 pg/m. - الاستنتاج: تحدث استجابة مناعية نوعية خلطية وخلوية عند المصاب بمرض التصلب المتعدد. - استغلال الشكل ب من الوثيقة 1: يمثل نتائج الفصل الكروماتوغرافي لبروتينات KIR.4.1 مستخلصة من دماغ شخص مصاب وشخص سليم مع أجسام مضادة نوعية ضد هذه البروتينات مستخلصة من مصل أشخاص مصابين بالتصلب المتعدد. يلاحظ: - عند الشخص المصاب بمرض التصلب المتعدد ظهور بروتين ذاتي مستضدي KIR4.1 ضد المستخلص المأخوذ من دماغه. - عند الشخص السليم عدم ظهور هذا البروتين KIR4.1 . - الاستنتاج: يتميز المصاب بمرض التصلب المتعدد بوجود بروتين ذاتي مستضدي KIR4.1. - الربط أو التركيب لاقتراح الفرضية التفسيرية لمرض التصلب المتعدد: - يظهر بروتين ذاتي مستضدي KIR4.1 عند المصاب بمرض التصلب المتعدد ما يؤدي إلى حدوث استجابة مناعية خلطية وخلوية عن طريق تكاثر اللمفاويات B و T . - ومنه الفرضية المقترحة لتفسير مرض التصلب المتعدد: - زيادة افراز IL2 يؤدي إلى تحفيز LB على إنتاج الأجسام المضادة النوعية ضد البروتين الذاتي المستضدي وتشكيل معقدات مناعية يتم التخلص منها عن طريق البلعمة والخلايا LTc ما ينتج عنه تلف في غمد النخاعين (الميلين) للخلايا العصبية فينتج عنه مرض التصلب المتعدد.
	1.25 ن	الجزء الثاني: 1- التأكد من مدى صحة الفرضية المقترحة باستغلال الوثيقة 2. - استغلال الوثيقة 2: تمثل انواع الخلايا المناعية الموجهة ضد غمد النخاعين الموجود في الدم وفي الدماغ عند أشخاص يعانون من مرض التصلب المتعدد وأشخاص غير مصابين . بحيث نلاحظ: - عند الأشخاص غير المصابين بمرض التصلب المتعدد تكون اللمفاويات T4 و T8 و B الموجهة ضد الميلين نادرة في الدم وغير وجود في الدماغ. بينما عند المصابين بالتصلب المتعدد تكون اللمفاويات الموجهة ضد الميلين نادرة في الدم وكثيرة في الدماغ وأكثر فعالية في إنتاج الاجسام المضادة (ضد الميلين) والانترلوكينات. - الاستنتاج: تستجيب عضوية المصابين بالتصلب المتعدد عن طريق المناعة الخلطية والخلوية ضد مستضدات ذاتية في غمد النخاعين على مستوى الدماغ . وهذا ما يؤكد صحة الفرضية التي تنص على أن زيادة افراز IL2 يؤدي إلى تحفيز LB على إنتاج الأجسام المضادة النوعية ضد البروتين الذاتي المستضدي وتشكيل معقدات مناعية يتم التخلص منها عن طريق البلعمة والخلايا LTc ما ينتج عنه تلف في غمد النخاعين (الميلين) للخلايا العصبية فيؤدي الى مرض التصلب المتعدد.
		2- تبرير استعمال الأجسام المضادة أحادية النسيلة في التقليل من حدة أعراض مرض التصلب المتعدد باستغلال شكلي الوثيقة 3 .

02.25 ن.		-استغلال الشكل 1 من الوثيقة 3 : يمثل استهداف العلاج بالأجسام المضادة لمؤشرات خاصة على سطح اللغافويات B و T بحيث نلاحظ: -ترتبط الأجسام المضادة أحادية النسيلة من النوع Dacizumab بالمؤشر الغشائي لمستقبل الانترلوكين 2 على اللغافويات T وتشكل معقد مناعي يتم تخريبه بعملية البلعمة وتعطيل تنشيط LT . --ترتبط الأجسام المضادة أحادية النسيلة من النوع Ocrelizumab بالمؤشر الغشائي لمستقبل CD20 على اللغافويات B وتشكل معقد مناعي يتم تخريبه بعملية البلعمة وتعطيل تنشيط LB وعدم تمايزها إلى بلازموسيت منتجة للأجسام المضادة ضد الميلين. -الاستنتاج: يسمح العلاج بالأجسام المضادة أحادية النسيلة بتعطيل تنشيط اللغافويات T و B (الاستجابة المناعية) الموجهة ضد الميلين . -استغلال الشكل ب من الوثيقة 3: يمثل مدى الاستجابة للعلاج بالأجسام المضادة أحادية النسيلة Ocrelizumab من خلال حساب نسبة نقاط التآلف في غمد الميلين التي تظهر في التصوير بالرنين المغناطيسي (IRM) لدماع الأشخاص المصابين بمرض التصلب المتعدد والخاضعين لهذا العلاج أسبوعيا لمدة 24 أسبوع بحيث نلاحظ: -انخفاض نسبة نقاط التآلف في الميلين بنسبة 96 % لدى الأشخاص المصابين والمعالجين بالأجسام المضادة أحادية النسيلة Ocrelizumab منذ بداية العلاج إلى غاية الأسبوع 24. -الاستنتاج: العلاج بالأجسام المضادة أحادية النسيلة Ocrelizumab فعّال في التقليل من حدة المرض (التصلب المتعدد) . -الربط لتبرير استعمال الاجسام المضادة أحادية النسيلة في التقليل من حدة المرض: -الأجسام المضادة الاحادية النسيلة Ocrelizumab موجهة للارتباط بمؤشرات CD20 للخلايا LB -تشكيل معقدات مناعية بين هذه الجسام المضادة Ocrelizumab ومؤشرات CD20 للخلايا LB . -تنشط هذه المعقدات عملية البلعمة . -تخريب المعقدات المناعية. -تعطيل عمل اللغافويات B وبالتالي تجنب تلف غمد النخاعين في الدماغ مما يقلل من حدة المرض.
	0.25	
	0.25	
	0.25	
	0.25	
	0.25	
	0.5	
	0.25	
	0.5	
	0.25	
		الجزء الثالث: إنجاز مخطط يوضح آلية الإصابة بمرض التصلب المتعدد وإبراز دور العلاج باستعمال الاجسام المضادة احادية النسيلة Ocrelizumab في التقليل من حدة هذا المرض :



مجموع	مجزأة	
5 نقاط		التمرين الأول:
2ن	2*25	1- إختيار العبارة أو العبارات الصحيحة من العبارات المقترحة لتكملة الجمل التالية: أ/ تقوم الخلايا CPA بـ : A- بلعمت الخلايا السرطانية و هضمها جزئيا B- عرض البيبتيد المستضدي على HLA . ب/ يحفز IL2 :
	2*0.25	A- اللمفاويات LT8 المنتقة C . الخلايا المناعية المنشطة على التكاثر و التمايز ج/ يتطلب عمل اللمفاويات السامة لإقصاء الخلية السرطانية المستهدفة التعرف المزدوج :
	0.5	A- على البيبتيد المستضدي اللاذات المرتبط بـ HLA د/ لإقصاء الخلايا السرطانية
	0.5	A- تنتج خلايا LTc عن تمايز LT8 الحاملة لمؤشر CD8
3ن	0.5	2- النص العلمي : المقدمة : تنتهي بطرح المشكل العلمي وهو كيف تتم آلية القضاء على الخلايا السرطانية وكيف تفلت هذه الخلايا من الجهاز المناعي ؟ العرض : يتطرق إلى المؤشرات التالية:
	0.25	الاستجابة المناعية ضد الخلايا السرطانية هي مناعة نوعية مكتسبة ذات وساطة خلوية تتدخل فيها عدة خلايا بأدوار مختلفة محددة وهي :
	0.25	الخلايا العارضة CPA التي تبلع الخلايا السرطانية وتهضمها جزئيا لعرض البيبتيد المستضدي
	0.25	على HLA كما تفرز IL1 الذي ينشط LT4 و LT8 التي تملك TCR يتكامل بنيويا مع المعقد (بيبتيد - HLA).
	0.25	LT4 تفرز IL2 الذي يحفز الخلايا المنشطة على التكاثر والتمايز : LT4 إلى LTh تحفيزا ذاتيا و LT8 إلى LTc
	0.25	تنتج خلايا LTc عن تمايز LT8 تتعرف تعرفا مزدوجا على الخلايا السرطانية المستهدفة (بيبتيد مستضدي HLA1) وتهاجمها لإقصائها
	0.25	تفرز البرفورين والإنزيمات الحالة فتحدث صدمة خلوية للخلايا السرطانية.
	0.25	الخلايا السرطانية لا تتركب جزيئات HLA1 و تتركب بيبتيد مستضدي الذي لا تعرضه على سطح غشائها فلا تتعرف عليها LTc ولا تهاجمها وبالتالي تفلت من الجهاز المناعي وهذه إحدى طرق الإفلات
	0.5	الخاتمة: تلجأ الخلايا السرطانية إلى عدة طرق للإفلات من الجهاز المناعي مما يؤدي إلى تكاثرها و صعوبة القضاء عليها لهذا يجب تقوية الجهاز المناعي للتغلب على هذا النوع من الخلايا السرطانية .
7 نقاط		التمرين الثاني:

		الجزء الأول: 1- تحديد تأثير كل من الأستيل كولين و GABA على افراز الدوبامين الذي يؤدي الى الشعور بالراحة اعتمادا على الشكل أ . يمثل الشكل ((أ)) من الوثيقة 1 قطعة من الغشاء بعد المشبكي للمشبك المنبه بتقنية patch-clamp ودراسة التيارات الايونية التي تمر عبرها في حالة حقن الاستيل كولين أو النيكوتين بحيث نلاحظ: 0.25 *الرسائل العصبية الواردة عبر العصبون المفرز للأستيل كولين تنبه عصبون الدوبامين (مشبك منبه) 0.25 *الرسائل العصبية الواردة عبر عصبون المفرز لل GABA تؤثر بشكل تثبيطي على العصبون المفرز للدوبامين (مشبك مثبط). 0.25 *العصبون المفرز للدوبامين يعالج مختلف الرسائل الواردة اليه من المشابك التنبيهية و المشابك التثبيطية بدمجها دمجا زمنيا و فضائيا حصيلة الدمج تسمح بانتقال رسالة عصبية و بالتالي تحرير الدوبامين الذي يسمح بانتقال رسائل عصبية تؤدي الى الشعور بالراحة. 0.25x2 الاستنتاج : الأستيل كولين مبلغ عصبي يؤثر على مستوى المشبك التثبيطي يفرزه عصبون ذو تأثير تثبيطي. ال GABA مبلغ عصبي يؤثر على مستوى المشبك التثبيطي يفرزه عصبون ذو تأثير تثبيطي. 2-المقارنة بين النتائج المحصل عليها في الشكل (ب) : الشكل (ب) : يمثل التسجيلات المحصل عليها بعد عزل جزء من الغشاء بعد المشبكي بتقنية patch-clamp في حالة حقن الأستيل كولين أو النيكوتين حيث نلاحظ : 0.25 نسجل تيار داخل في الحالتين الا أن سعة التيار الداخل تكون أكبر في حالة حقن النيكوتين. 0.25 الاستنتاج :تعمل مادة النيكوتين عمل الأستيل كولين.
05ن		الجزء الثاني: 1-توضيح الية تأثير النيكوتين على عصبون الدوبامين: استغلال الوثيقة (02): 0.25 الشكل (أ) : يظهر نمذجة للبنية الفراغية لكل من جزيئتي الأستيل كولين و مادة النيكوتين من جهة , ومن جهة أخرى نمذجة متحصل عليها بمبرمج rastop تظهر بنية موقع تثبيت الأستيل كولين , كما تظهر ارتباط كل من الأستيل كولين و مادة النيكوتين بهذا المستقبل الغشائي حيث نلاحظ: 0.25 -تشابه البنية الفراغية لكل من الأستيل كولين و جزيئة النيكوتين تشابها كبيرا . 0.25 -تقص المسافة بين الحمضين الأمينين Cys و Trp المشكلين لموقع تثبيت الاستيل كولين عند ارتباط الجزيئتين (الأستيل كولين و النيكوتين) الا ان نقصان المسافة يكون أكثر في حالة ارتباط جزيئة النيكوتين . 0.5 الاستنتاج :المادتين الأستيل كولين و النيكوتين نفس تأثير المنشط لقناة الصوديوم الكيميائية على مستوى الخلية بعد المشبكية. 0.25 الشكل (ب) : تمثل رسم تخطيطي للوحدة قبل المشبكية لعصبون الدوبامين في غياب و في وجود مادة النيكوتين حيث نلاحظ: تتواجد مستقبلات الأستيل كولين على مستوى الوحدة قبل المشبكية , حيث يؤدي تثبت مادة النيكوتين على مستواها الى انفتاحها و دخول شوارد الصوديوم الى هيولى النهاية المحورية مما يؤدي الى زوال استقطابها ما يتسبب في انفتاح قنوات الكالسيوم الفولطية و دخولها لهيولى النهاية المحورية كذلك , فينتج عن ذلك تحريض حويصلات الدوبامين على افراز محتواها في الشق المشبكي. 0.5 الاستنتاج: مادة النيكوتين تؤثر كذلك على نشاط الوحدة قبل المشبكية (إفراز الدوبامين). 0.25 الشكل (ج) : يمثل تغيرات نسبة الدوبامين المفرزة في قشرة المخ حيث نلاحظ: تكون نسبة افراز الدوبامين أعظمية (100%), لترتفع سريعا بعد أقل من نصف ساعة مباشرة بعد امتصاص النيكوتين الى القيمة أعظمية تقدر ب (250%). بعد ذلك نسجل انخفاض تدريجي لنسبة افراز الدوبامين لتصل الى القيمة (140%) بعد حوالى 3 ساعات من امتصاص النيكوتين. 0.5 الاستنتاج : مادة النيكوتين تنشط عصبون الدوبامين على افراز مبلغه العصبي الدوبامين على مستوى

	0.5	قشرة المخ . وعليه يكون التوضيح كمايلي: تتشابه البنية الفراغية لمادة النيكوتين مع بنية المبلغ العصبي الأستيل كولين , لذلك يمكنها التثبيت على مستقبلاته الخاصة و المتواجدة على مستويين و تعمل عمله حيث : المستوى الأول : يتواجد على مستوى الوحدة بعد المشبكية و التي تمثل الجسم الخلوي لعصبون الدوبامين , و المستوى الثاني : في غشاء النهاية المحورية للعصبون الدوبامين , حيث يتسبب تثبيت مادة النيكوتين على هذين المستويين في تنشيط عصبون الدوبامين على زيادة افراز و طرح كمية كبيرة من الدوبامين على مستوى قشرة المخ مما ينتج عنه زيادة الشعور بالراحة و التي سرعان ما تزول مع مرور الزمن . اقتراح حلولاً لتجنب الآثار السلبية لهذه الافة : تجنب التدخين و عدم مجالسة المدخنين و تشجيع ممارسة الرياضة و تقييد تجارة السجائر بقوانين و اجراءات مثل عدم بيعها للمراهقين , ومنع التدخين في الأماكن العمومية
	0.75	
	0.5	
8 نقاط		التمرين الثالث:
		الجزء الاول:
		1- اقتراح فرضيتين لتفسير تأثير الكافيين على الورم السرطاني.
		1- استغلال اشكال الوثيقة (01) :
	0.5	الشكل أ: يوضح منحنى تغيرات حجم الورم السرطاني في غياب و وجود الكافيين في مياه الشرب لفئران مصابة بورم سرطاني تلقت مادة النيكوتين حيث نلاحظ : في غياب الكافيين كان حجم الورم حوالي , اما في وجود الكافيين بتركيز متزايدة من (0.02%، 0.04%، 0.08%) يتناقص حجم الورم ليصبح و و على التوالي مما يدل على ان الكافيين له تأثير سلبي لتطور الورم
	0.25	الاستنتاج / مادة الكافيين تعيق تطور الخلايا السرطانية فيتراجع حجم الورم .
02.5	0.25	الشكل (ب) : يوضح الشكل رسم تخطيطي يبرز ان الخلايا السرطانية تتكاثر باستمرار مما يؤدي الى تشكل ورم يزداد حجمه لكن الخلايا LTc تنشط من اجل تدمير الورم الا انه توجد خلايا لمفاوية treg تثبط الخلايا LTc مما يسمح باستمرار الورم
	0.5	الاستنتاج : يتطور الورم في وجود خلايا treg التي تثبط الخلايا LTc مما يسمح باستمرار الورم
	0.5	الفرضيات المقترحة لتأثير الكافيين على الورم السرطاني :
	0.5	ف1 : ينشط الكافيين الخلايا LTc
	0.5	ف2 : يثبط الكافيين الخلايا treg
		الجزء الثاني:
		1-مناقشة صحة الفرضيتين المقترحتين سابقا.
		استغلال الوثيقة (02) : توضح الاشكال منحنيات لنسبة الخلايا اللمفاوية (LT) و نسبة الخلايا LT8 و كذلك الخلايا المناعية المنظمة treg و هذا عند المجموعات الأربعة من الفئران التي أعطيت الكافيين بتركيز متزايدة من (0.02%، 0.04%، 0.08%) و كذلك الشاهدة بحيث :
04.25	0.25	الشكل (أ) : تكون نسبة الخلايا LT متزايدة بتزايد نسبة الكافيين
	0.25	الشكل (ب) : تكون نسبة الخلايا LT8 متزايدة بتزايد نسبة الكافيين
	0.25	الشكل (ج) : تكون نسبة الخلايا treg متناقصة بتزايد نسبة الكافيين
	0.5	الاستنتاج : الكافيين يسمح بزيادة عدد الخلايا اللمفاوية التائية خاصة Lt8 لكنه يكبح تكاثر الخلايا treg

- 0.5 **الشكل (أ) :** يمثل رسم تخطيطي يوضح علاقة الخلايا السرطانية بالخلايا LT حيث نلاحظ ان الخلايا السرطانية ذات البروتين PD-L1 تثبط الخلية LT عن طريق الارتباط بمستقبلها PD1 , اما الخلايا السرطانية التي لا تملك البروتين PDL1 لا يمكنها تثبيط للمفاويات Lt
- 0.5 **الاستنتاج :** الخلايا السرطانية تصنع بروتين PDL1 الذي يسمح باعاقه نشاط الخلايا Lt و هذا يسمح بتطور الورم
- 0.5 **الشكل (ب) :** يوضح منحني بياني لنسبة البروتين PD1 في الخلايا LT8 و LT4 للفئران التي اعطي لها الكافيين بتركيزات متزايدة من (0.02%، 0.04%، 0.08%) حيث نلاحظ ان نسبة البروتين تكون متناقصة في المجموعات الأربعة في كلا الخليتين بتزايد تركيز الكافيين
- 0.5 **الاستنتاج :** الكافيين يعمل على منع بناء البروتين PD1 لدى الخليتين LT8 و LT4
- 0.5 **المناقشة :** مما سبق نلاحظ ان الكافيين يعيق تكاثر الخلايا TREG و هذا ما يسمح بتكاثر الخلايا LT التي تنشط ضد الورم فتحد من تكاثره .
- 0.5 كما يعمل الكافيين على تثبيط انتاج بروتين PD1 لدى الخلايا LT8 و LT4 مما يسمح بنشاطها نظرا لعدم قدرة الخلايا السرطانية ذات البروتين PDL1 ان ترتبط بها و تثبطها
- 0.5 و منه فان الفرضيات المقترحة صحيحة فالكافيين يثبط نشاط الخلايا TREG من جهة مما يسمح بنشاط الخلايا LTC و من جهة أخرى كذلك الكافيين يمنع تركيب البروتين PD1 من طرف الخلايا LT8 التي تصبح LTc و LT4 التي تصبح LTh و بالتالي تنشط الاستجابة المناعية في غياب تثبيط لها من طرف الخلايا السرطانية بالبروتين PDL1.

الجزء الثالث: توضيح في مخطط كيفية ظهور الورم السرطاني ودور الكافيين في القضاء عليه .

