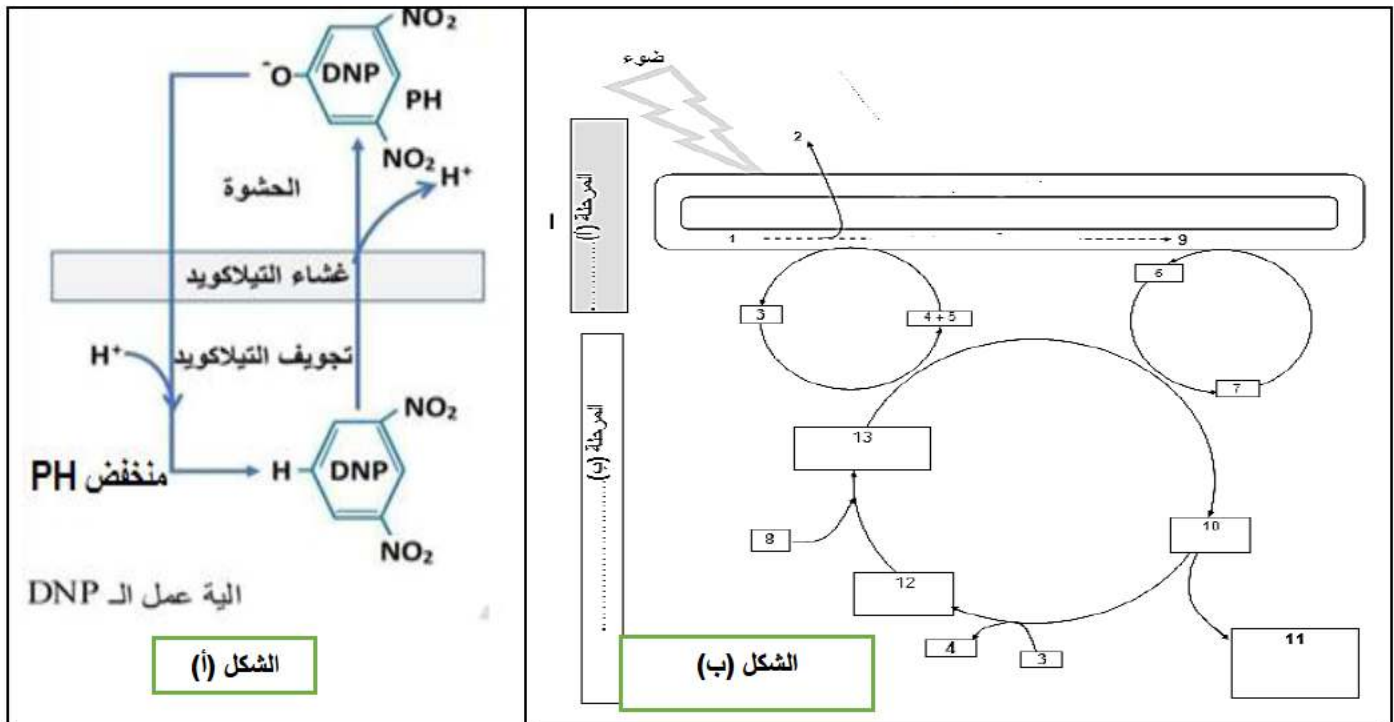


الموضوع الأول :

التمرين الأول (05 نقاط):

تتميز الكائنات الحية ذاتية التغذية بقدرتها على تحويل الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية كامنة في الجزيئات العضوية الى أن تعرضها لبعض المواد الكيميائية مثل DNP يوقف هذه الخاصية فيؤدي الى موتها و لمعرفة تأثير DNP على اليات تحويل الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية كامنة في الجزيئات نقترح الوثيقة التالية :



1- تعرف على المرحلتين (أ) و (ب) و العناصر الممثلة بالأرقام في الشكل (ب) .

2- في نص علمي وضح اليات تحويل الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية كامنة في جزيئات العضوية مبرزا تأثير DNP عليها باستغلالك الوثيقة ومكتسباتك.

التمرين الثاني (07 نقاط):

التسرطن مشكلة صحية خطيرة ينصح الأطباء الوقاية منها بتفادي مسبباتها ومن بينها التدخين ، فالتدخين افة اجتماعية تؤدي الى الإصابة بمرض سرطان الرئة وبالتالي الموت .

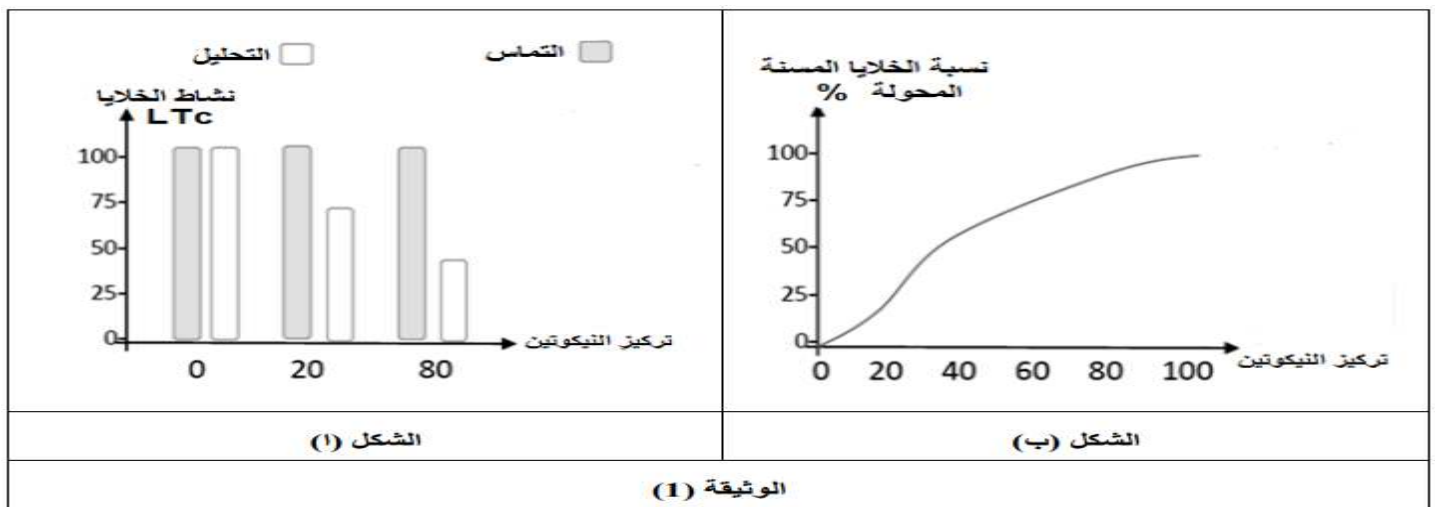
الدراسة التالية توضح جانب من تدخل النيكوتين السام المستمد من السجائر وعلاقته بالتسرطن و تعطيل بعض الاليات المناعية

الجزء الأول :

يتدخل الجهاز المناعي عادة لاقضاء المستضدات الغريبة والخلايا من الذات المصابة من جهة وضد الخلايا المسنة والسرطانية من جهة أخرى .

التسرطن هو تحول الخلايا المبرمجة للموت الى خلايا ذاتية التحكم (خالدة) مستقلة بنشاطها ذات تكاثر عشوائي تسبب اعتلالا للعضوية في مختلف نشاطاتها .

يوضح الشكل (أ) من الوثيقة (1) نشاط الخلايا LTC في غياب وفي وجود تراكيز مختلفة من سم النيكوتين المستخلص من السجائر ضد عدد من الخلايا المسنة بينما يوضح الشكل (ب) من نفس الوثيقة نسبة الخلايا المسنة المتحولة الى خلايا سرطانية في وجود تراكيز مختلفة من سم النيكوتين .



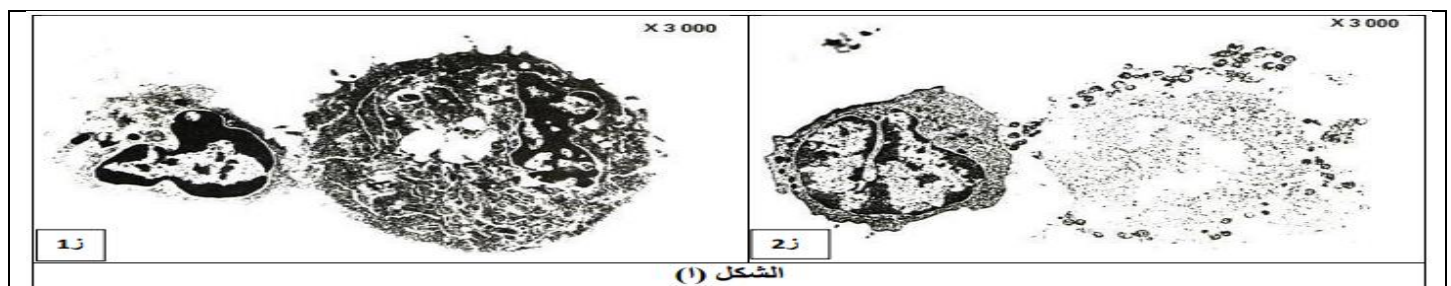
- حدد العلاقة بين النيكوتين والتسرطن باستغلالك شكلي الوثيقة 1.

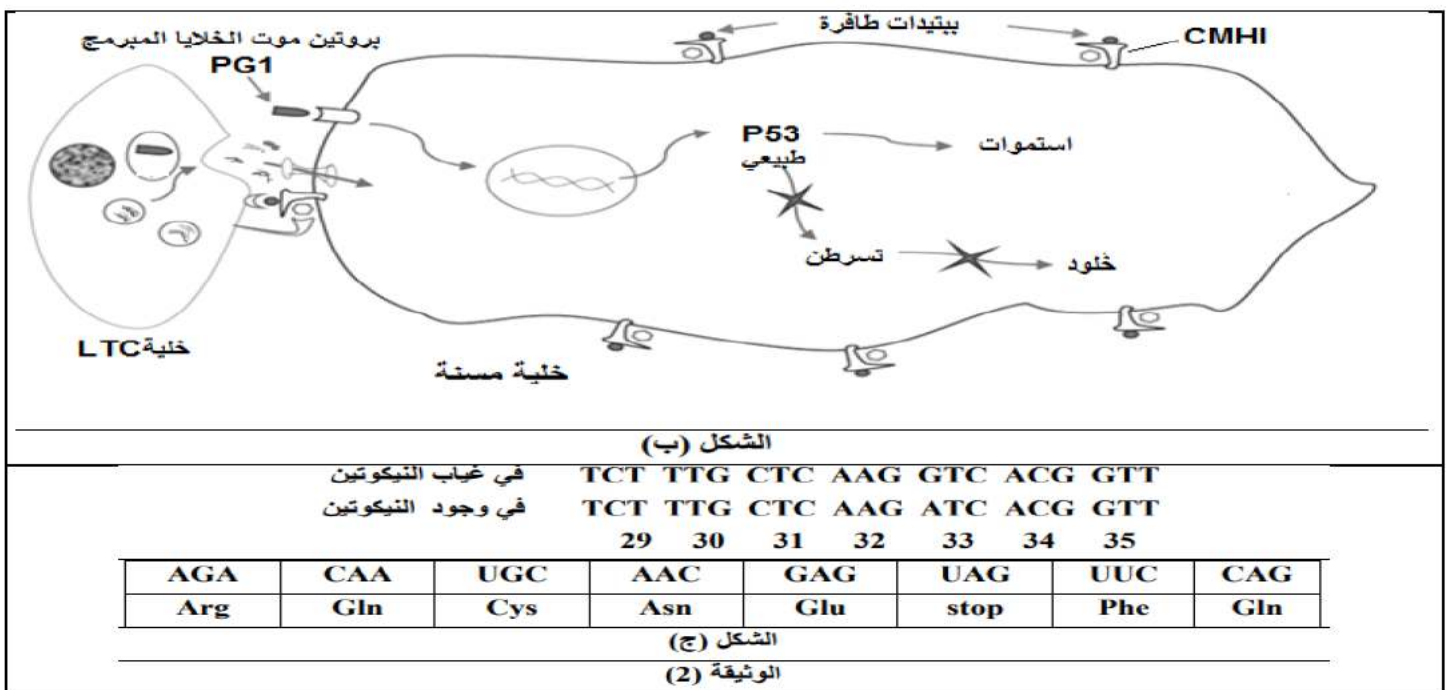
الجزء الثاني :

من أجل توضيح تأثير النيكوتين السام على الخلايا المسنة أنجزت الدراسة الموضحة في الوثيقة (2) حيث الشكل (أ) يوضح صورة بالمجهر الالكتروني لنشاط الخلية المفاوية ضد خلية مسنة في غياب سم النيكوتين.

الشكل (ب) يمثل رسم تخطيطي لآلية استموات خلية مسنة في غياب سم النيكوتين .

الشكل (ج) يمثل جزء من السلسلة المستنسخة لبروتين P53 المسؤول عن تثبيط تشكل الورم السرطاني في غياب سم النيكوتين وفي وجوده مع جزء من جدول الشفرة الوراثية .





- وضح طريقة تأثير سم النيكوتين على الخلايا المسنة وعلاقته بظهور أورام سرطانية باستغلال أشكال الوثيقة (2) .

التمرين الثالث (08 نقاط):

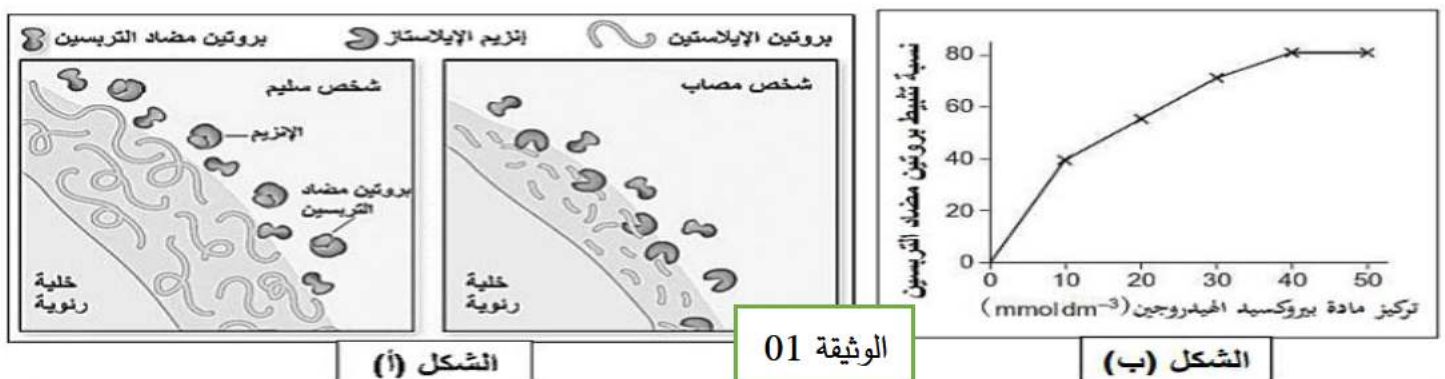
داء الانسداد الرئوي المزمن (COPD) مرض يؤدي الى إعاقة تدفق الهواء الخارج من الرئتين نتيجة ارتخاء الأسناخ الرئوية وفقدان مرونتها بسبب تخريب بروتين الايلاستين الذي يساهم في بنائها ومرونتها ، من أهم أعراضه صعوبة في التنفس ، نريد في هذه الدراسة التعرف على أسباب الإصابة بهذا المرض .

الجزء الأول :

الايلاستاز عبارة عن انزيم تفرزه بعض الخلايا المناعية أثناء الاستجابة ضد الإصابات البكتيرية حيث يعمل على تفكيك جدرانها ومن أجل حماية بروتينات العضوية يفرز الكبد بروتين مضاد التريبسين -1 الفا antirypsin خاصة على مستوى الأنسجة الرئوية ، يمثل الشكل (أ) من الوثيقة 01 خليتين رئويتين أحدهما لشخص سليم والثانية لشخص مصاب بداء الانسداد الرئوي المزمن .

أكدت الكثير من الدراسات أن هنالك علاقة بين التدخين والإصابة بمرض الانسداد الرئوي المزمن لاحتواء

السجائر على مادة بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) ، يمثل الشكل (ب) من الوثيقة (01) نتائج قياس نشاط بروتين مضاد التريبسين في وجود مادة بيروكسيد الهيدروجين .

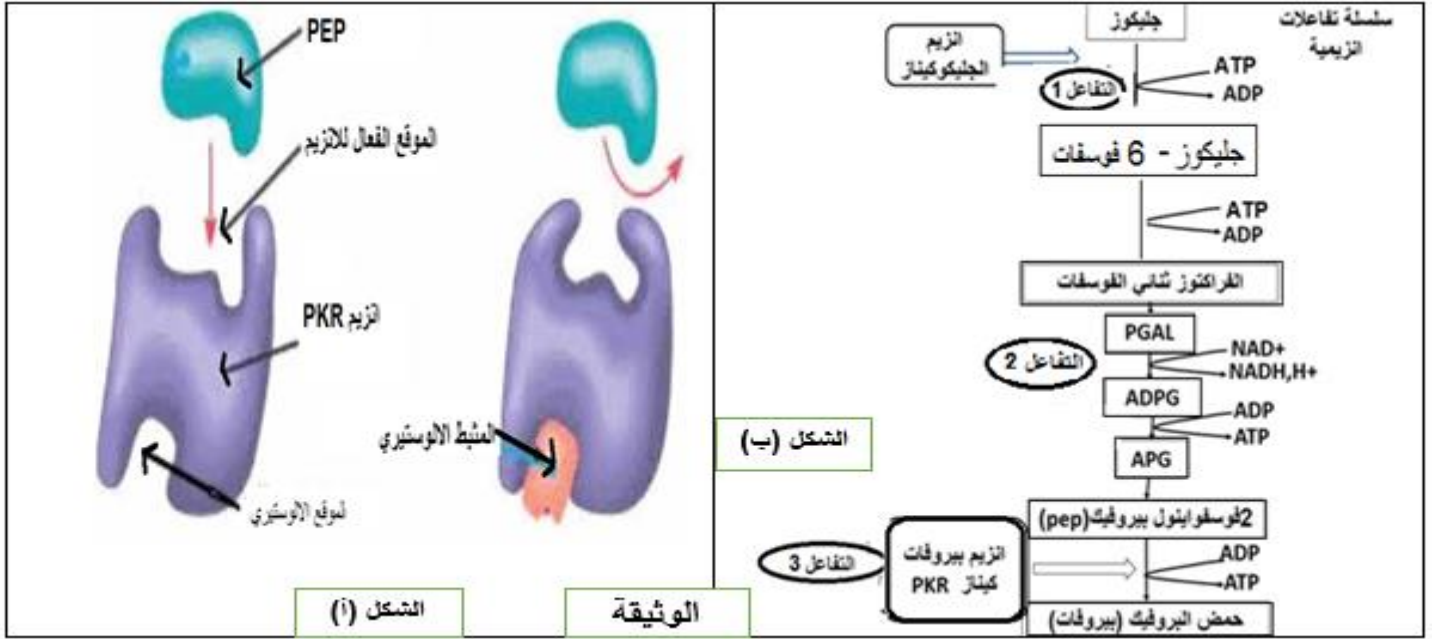


الموضوع الثاني :

التمرين الأول (05 نقاط):

مرض متلازمة الصفراء النادرة ينتج عن مثبطات الكيناز السكرية التي تتواجد في الجسم ويمكن ان تكون ناتجة عن عوامل مختلفة مثل التغذية غير المناسبة أو الأمراض المزمنة مثل السكري ، كما يمكن أن توجد في الأطعمة أو المواد الكيميائية التي يتم تناولها ينتج عنه تعب وضعف عام .

يمثل الشكل (ب) من الوثيقة التالية إحدى أهم تفاعلات تحويل الطاقة الكيميائية الكامنة إلى طاقة تستعملها الخلايا الحية في مختلف نشاطاتها الحيوية بينما يمثل الشكل (أ) نشاط انزيم PKR في وجود مواد مختلفة .



1- سم التفاعلات 1، 2، 3 في الشكل (ب) و حدد المرحلة المعنية ومقرها مدعما اجابتك بمعادلة كيميائية اجمالية

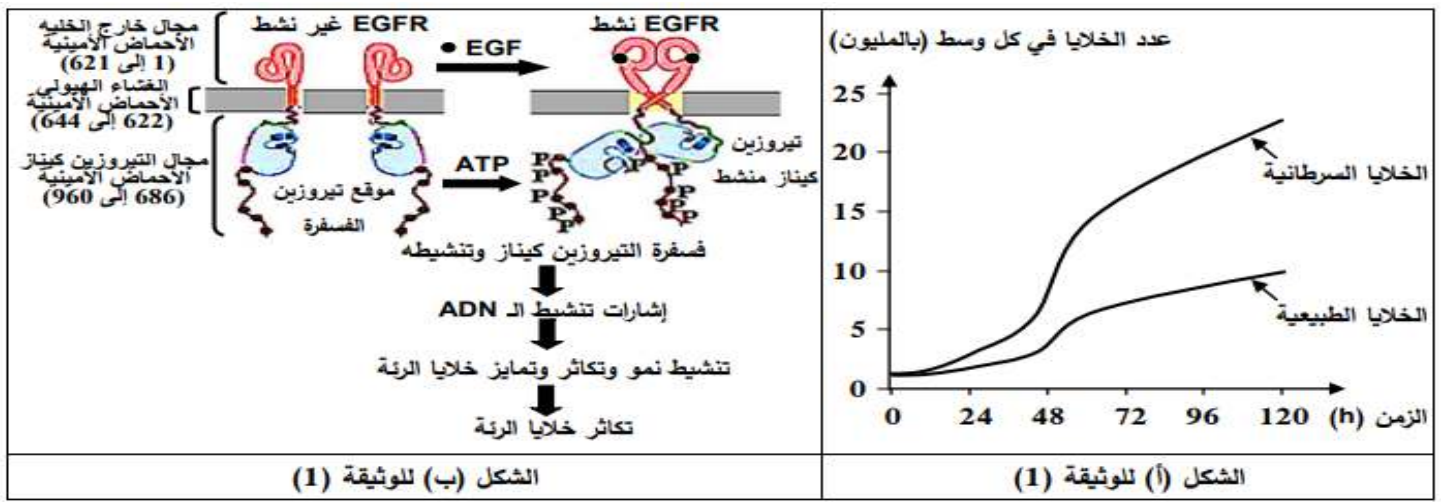
2- وضح في نص علمي أهمية تفاعلات هذه المرحلة في تحويل الطاقة الكيميائية الكامنة إلى طاقة قابلة للاستعمال وتأثير مثبطات الكيناز السكرية على ذلك انطلاقا من معطيات الوثيقة ومكتسباتك.

التمرين الثاني (07 نقاط):

تتوقف النشاطات الحيوية للخلية على التخصص الوظيفي للبروتينات التي تنتجها ، مما جعل العلاجات الجديدة في مجال الطب لبشري تعتمد على الدراسة الجزيئية لاستهداف البروتينات وتعطيل الية عملها، ويهدف التعرف على علاقة بعض الأمراض بالبروتينات والاستراتيجيات العلاجية لاستهدافها اليك الدراسة التالية :

الجزء الأول :

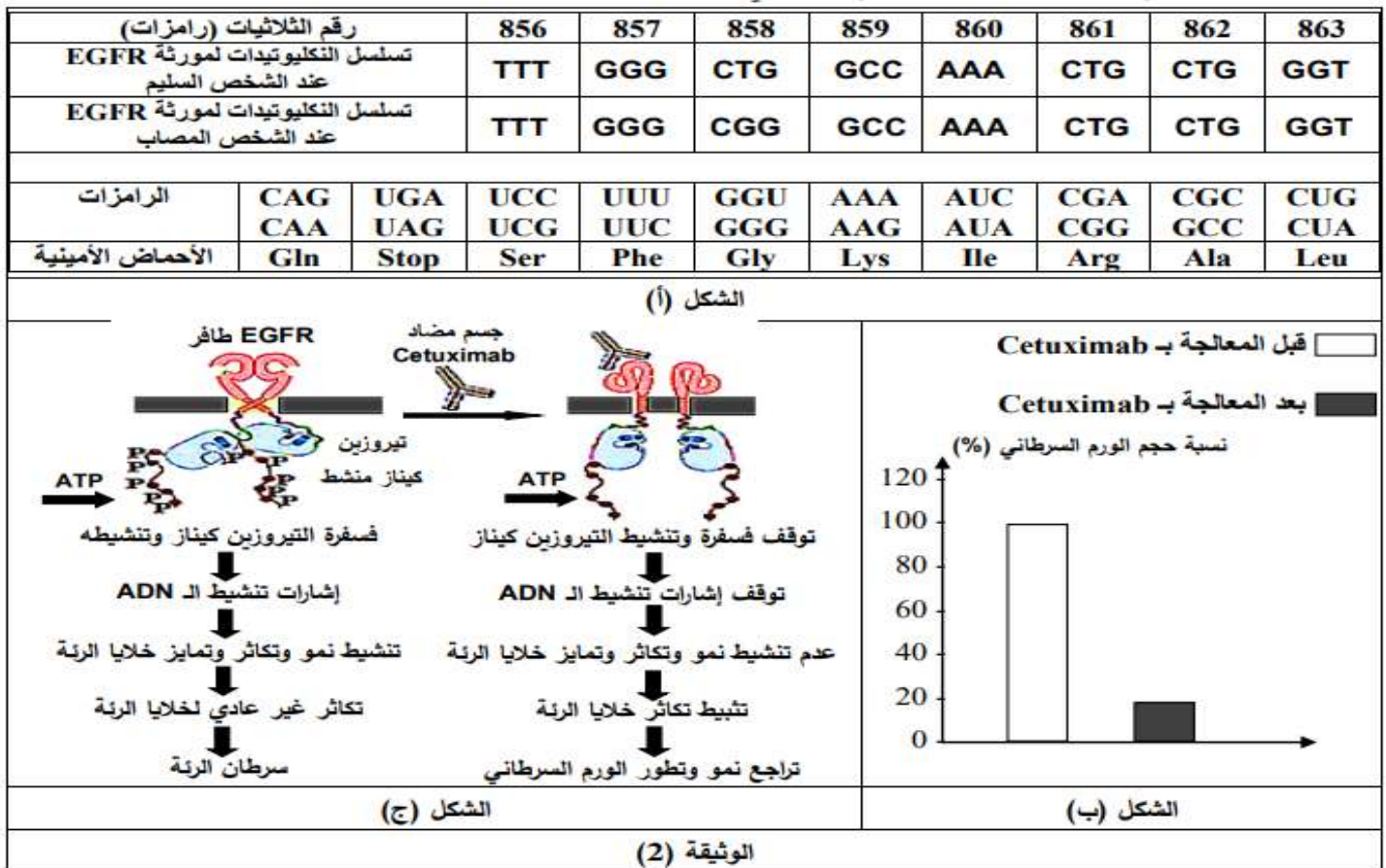
في الأنسجة السليمة ، يتم التحكم في انقسامات الخلايا ، وعلى عكس ذلك تنقسم الخلايا السرطانية بطريقة عشوائية ومستمرة لتشكل ورما سرطانيا كسرطان الرئة ، يلعب بروتين النمو EGF والمستقبل الغشائي EGFR المحفز لانزيم التيروسين كيناز دورا هاما في تنظيم دورة الخلية أثناء انقسامها ، يعرض الشكل (أ) للوثيقة (01) إحصاء عدد الخلايا السرطانية بعد زرعها في نفس شروط الوسط ، أما الشكل (ب) فيمثل رسما تخطيطيا لبنية EGFR البشري ومواقع الأحماض الأمينية في غشاء الخلية الرئوية مع الإشارة إلى مجالاته ووظائفه المختلفة .



- بين تأثير EGFR على تكاثر الخلايا باستغلالك الوثيقة (1) .

الجزء الثاني :

بهدف دراسة سبب ظهور المرض السرطاني الرئوي عند الانسان وإيجاد طريقة علاجية للحد من تطوره ندرس معطيات الوثيقة (2) ، حيث يبين الشكل (أ) قطعة من سلسلة غير مستنسخة من مورثة EGFR عند شخص سليم وآخر مصاب بسرطان الرئة مرفقا بجزء من قاموس الشفرة الوراثية ، كما تم حقن فار مصاب بورم سرطاني بأجسام مضادة تدعى Cetuximab لمدة أسبوعين ، نتائج تطور حجم الورم السرطاني عند الفأر ممثلة في الشكل (ب) و يوضح الشكل (ج) الية عمل EGFR الطافر وتأثير الأجسام المضادة على تطور الورم السرطاني .



- اشرح سبب تطور السرطان الرئوي وطريقة علاجه باستغلالك معطيات أشكال الوثيقة (2) .

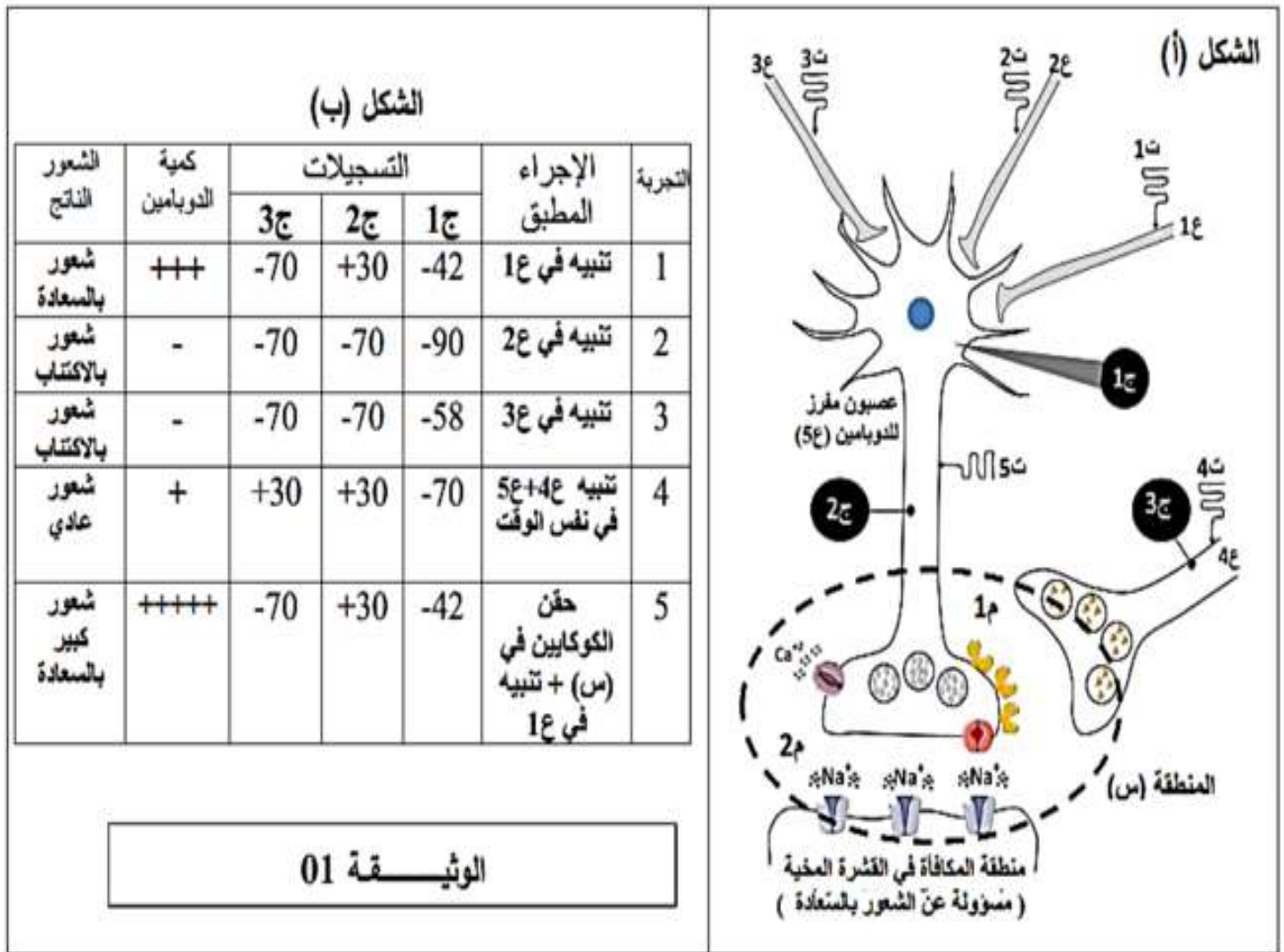
التمرين الثالث (08 نقاط) :

تتدخل المراكز العصبية في مختلف الاحساسات التي يشعر بها الفرد حيث تلعب المشابك دورا هاما في ذلك يتعاطى بعض الأشخاص جزيئات كيميائية مثل المخدرات من أجل الحصول على أحاسيس ومشاعر أفضل والتي تؤدي بهم الى الإدمان عليها (الإدمان هو الرغبة القهرية في تعاطي المخدر مع الميل الى زيادة الجرعة). لمعرفة الية تأثير بعض المخدرات وسبب الوصول الى حالة الإدمان نقدم لك الدراسة التالية .

الجزء الأول :

الدوبامين مبلغ عصبي تفرزه بعض الخلايا العصبية داخل الدماغ مسؤول عن جملة من المشاعر والتفاعلات الحركية والذهنية ، يمكن لبعض المخدرات مثل الكوكايين الذي مصدره نبات الكوكا أن تؤثر على نشاط العصبونات المفرزة للدوبامين .

- الشكل (أ) من الوثيقة (01) يمثل التركيب التجريبي بينما جدول الشكل (ب) يمثل التسجيلات الكهربائية في الأجهزة (ج1، ج2، ج3) وكمية الدوبامين في المشبك (م2) والشعور الناتج بعد تطبيق تنبيه فعل بنفس الشدة في العصبونات (ع1، ع2، ع3، ع4) أو حقن مادة الكوكايين في المنطقة (س) .

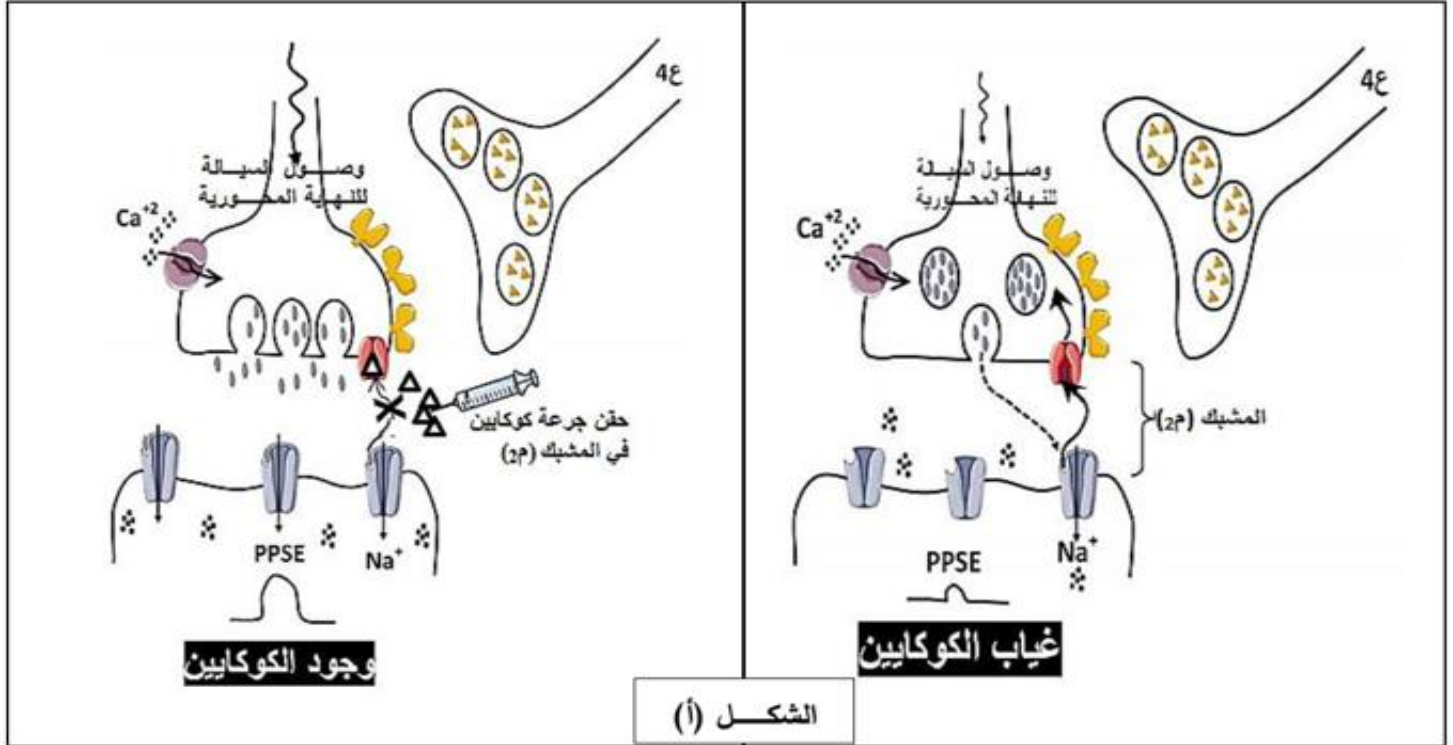


- بين تأثير مختلف العصبونات (ع1، ع2، ع3، ع4) على العصبون المفرز للدوبامين ، ثم اقترح فرضيات تفسر بها الية تأثير الكوكايين باستغلالك التجارب الموضحة في الوثيقة (01).

الجزء الثاني :

من أجل التحقق من صحة احدى الفرضيات المقترحة نقدم لك معطيات الوثيقة (02) حيث :

الشكل (أ) يمثل رسماً تخطيطياً لنشاط المشبك (م2) من التركيب التجريبي للوثيقة (1) في حال وجود وغياب الكوكايين بينما الشكل (ب) يمثل تقديراً لكمية الدوبامين في الفراغ المشبكي وعدد مستقبلات الدوبامين في الغشاء البعد مشبكي والحالة الشعورية عند الأفراد الثلاث (عادي ، متعاطي جديد ، مدمن للكوكايين).



الأفراد	تعاطي الكوكايين	كمية الدوبامين في م2	عدد مستقبلات الدوبامين	الشعور بالسعادة
عادي	-	+	+++	شعور عادي
متعاطي جديد	+	+++	+++	نشوة وسعادة كبيرة
مدمن	+	+++	+	شعور عادي
	-	+	+	الشعور بالاكتئاب
(+) موجود		(-) غير موجود		
		الشكل (ب)		

الوثيقة 02

- اشرح سبب الإدمان على الكوكايين مصادقا على صحة احدى الفرضيات المقترحة وذلك باستغلالك لمعطيات الوثيقة (2).

الجزء الثالث :

أنجز مخطط لمختلف المستويات التي يمكن للمخدرات أن تؤثر عليها في مشبك الدوبامين .

انتهى الموضوع الثاني

بالتوفيق

التصحيح النموذجي للموضوع الأول

التمرين الأول

1- الساعات :

NADP+...7 NADPH+...6 PI...5 ADP...4 ATP...3 O2...2 PSII...1
APG...13 RUDP...12 المادة العضوية...11 PGAL...10 PSI...9 CO2...8

المرحلة أ : الكيموضوئية المرحلة ب : الكيموحوية

النص العلمي:

تتميز الكائنات الحية ذاتية التغذية بقدرتها على تحويل الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية كامنة في الجزيئات العضوية إلا أن تعرضها لبعض المواد الكيميائية مثل DNP يوقف هذه الخاصية فيؤدي إلى موتها فما هي البات تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية كامنة في الجزيئات العضوية وماهو تأثير DNP عليها ؟ يتم تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية كامنة في الجزيئات العضوية ضمن مرحلتين متتاليتين ومتكاملتين: أ -المرحلة الكيموضوئية:

1- الأكسدة الضوئية للماء والانظمة الضوئية حيث أكسدة النظامان الضوئيان الأول والثاني يجعلها تفقد الكترونات وتصبح في حالة اكسدة يسترجع النظام الاول الكتروناته المفقودة من النظام الثاني بينما يسترجع النظام الثاني الكتروناته المفقودة من الأكسدة الضوئية للماء التي تتم وفق التفاعل التالي مع انطلاق الأكسجين:



2- تنتقل الإلكترونات في السلسلة التركيبية الضوئية (نواقل الإلكترونات) وفق تزايد كمون الأكسدة والارجاع حيث تساهم الطاقة المحررة في ضخ البروتونات عبر الناقل الثاني T2 الى تجويف الكيس بظاهرة النقل الفعال عكس تدرج التركيز ما يجعل تجويف الكيس حامضي .

3- يتم ارجاع المستقبل النهائي للإلكترونات والبروتونات وفق التفاعل الارجاعي التالي .



4- يتدفق سيل البروتونات من التجويف الى الحشوة عبر الكرية المذبذبة بظاهرة الميز محفزاً الانزيم على فسفرة ال ADP الى ATP وفق التفاعل التالي: $\text{ADP} + \text{Pi} + \text{E} \longrightarrow \text{ATP}$ تفاعل فسفرة ضوئية .

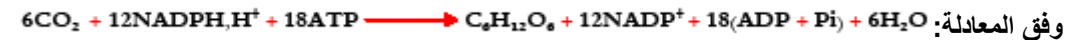
ب المرحلة الكيموحوية:

• يثبت ال CO_2 على جزيئة خاصة الكربون: الريبولوز ثنائي الفوسفات (Rudip) مُشكلاً مركب سداسي الكربون الذي ينشطر سريعاً إلى جزيئين ثلاث ذرات كربون هو حمض الفوسفوغليسريك (APG)، يُراقب دمج ال CO_2 بأنزيم الريبولوز ثنائي الفوسفات كربوكسيلاز (أنزيم Rubisco).

• ينشط حمض الفوسفوغليسريك للأكسدة ثم يُرجع بواسطة ال ATP و NADPH.H^+ الناتجين عن المرحلة الكيموضوئية.

• يُستخدم جزء من السكريات الثلاثية المرجعة (TP = PGAL) في تجديد ال Rudip أثناء تفاعلات حلقة كالفن ونسبون

• يُستخدم الجزء الآخر من السكريات المرجعة (TP = PGAL) في تركيب السكريات سداسية الكربون (HP)، الأحماض الأمينية، والدهم



في وجود DNP الذي ينفذ عبر غشاء التيلاكويد من الحشوة إلى التجويف ذي ال PH المنخفض فيرجع باكتسابه بروتون H^+ وينقله إلى الحشوة ذي ال PH المرتفع ما يجعل الغشاء كله نفوذ البروتونات H^+ وليس الكرية المذبذبة فقط ويزول بذلك تدرج تركيز البروتونات من التجويف الى الحشوة فلا تتدفق البروتونات H^+ عبر الكرية المذبذبة على شكل سيل البروتونات فلا تتوفر الطاقة اللازمة لعمل انزيم ATP SYNTHASE لفسفرة ال ADP في وجود PI ويتوقف انتاج ATP فتتوقف التفاعلات الكيموضوئية مما يتسبب في عدم تثبيت CO_2 لعدم تجديد RUDP أثناء حلقة كالفن فيتوقف تركيب المادة العضوية الضرورية لنمو النبات مايتسبب في موته.

الخاتمة: تسمح تفاعلات التركيب الضوئي بتحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية كامنة إلا أن استعمال DNP يمنع الفسفرة الضوئية فيتوقف تركيب المادة عضوية مما يؤثر سلباً على النبات والانسان والحيوان

التمرين الثاني:

1-تحليل الشكل (أ) من الوثيقة (1): الذي يوضح تغيرات نشاط الخلايا LTC بدلالة تراكيز مختلفة من النيكوتين حيث نلاحظ:

-في غياب النيكوتين: حدوث تماس وتحليل الخلايا LTC للخلايا المسنة بنسب أعظمية 100% .
- في وجود النيكوتين: كلما زاد تركيز النيكوتين نسبة التماس بين الخلية LTC والخلية المسنة يبقى ثابتاً واعظماً 100% بينما يتناقص نسبة تحليل الخلية المسنة حتى يصل 45 عند تركيز 80 من النيكوتين.
الاستنتاج :

النيكوتين يعيق تخريب الخلية المسنة من طرف الخلية LTC ولا يعيق التعارف المزدوج بينهما.

2-استغلال الشكل (ب) الذي يوضح تغيرات نسبة الخلايا المسنة المتحولة الى خلية سرطانية بدلالة تركيز النيكوتين حيث نلاحظ :

-في غياب النيكوتين :لا تتحول الخلية المسنة الى خلية سرطانية .
- في وجود النيكوتين :كلما زاد تركيز النيكوتين يزداد تحول الخلايا المسنة إلى خلايا سرطانية حتى يصل 100% عند تركيز 100 من النيكوتين.
الاستنتاج:

النيكوتين يحفز الخلايا المسنة على التمايز إلى خلايا سرطانية

وعليه: في وجود النيكوتين تتعرف الخلية LTC على الخلايا المسنة تعرفاً مزدوجاً إلا أنه يمنع تخريبها ما يسمح بنمايزها إلى خلايا سرطانية.

الجزء الثاني:

1-استغلال اشكال الوثيقة 2:

الشكل 1 يوضح نشاط الخلية LTC حيث:

-في الزمن 1 نلاحظ التماس بين الخلية LTC والخلية المسنة وحدث التعرف المزدوج.

-في الزمن 2 انحلال الخلية المسنة وتخريبها من طرف الخلية LTC

الاستنتاج:

في غياب النيكوتين، التماس بين الخلية LTC والخلية المسنة يسمح بتخريبها .

الشكل ب يوضح رسم تخطيطي لآلية استموات خلية مسنة في غياب سم النيكوتين حيث نلاحظ:

عندما تصبح الخلية مسنة تركيب ببتيديات طافرة على غشائها مرفوقة بال CMHI تتعرف عليها الخلية LTC تعرفاً مزدوجاً نتيجة التكامل البنيوي بين ال TCR ال LTC والمعد CMHI ببتيدي طافر للخلية المسنة و بوجود المؤشر CD8 ثم تفرز الخلية LTC جزيئات البرفورين وبروتين موت الخلايا المبرمج PG-1 . ينتجت البرفورين على غشاء الخلية المسنة ويشكل ثقب ويثبت البروتين PG-1 على مستقبلاته النوعية المعروضة على غشاء الخلية المسنة فتتشط الخلية المسنة على التعبير المورثي لبروتين P53 الذي يمنع الخلية المسنة من التمرطن ويحفزها على الاستموات فتتخرب.

الاستنتاج:

يتم استموات الخلية المسنة في غياب النيكوتين بتدخل بروتين P53.

الشكل ج يوضح جزء من السلسلة المستنسخة لبروتين P53 المسؤول عن تثبيط تشكل الورم السرطاني في غياب وجود النيكوتين حيث نلاحظ:

29 30 31 32 33 34 35	29 30 31 32 33 34 35
R ₁ : TCT TTG CTC AAG GTC ACG GTT	R ₂ : TCT TTG CTC AAG ATC ACG GTT
ARNm AGA AAC GAG UUC CAG UGC CAA	ARNm AGA AAC GAG UUC UAG UGC CAA
Arg _Asn _Glu_Phe_Gln _Cys-Gln	Arg _Asn _Glu_Phe

في غياب النيكوتين تتشكل سلسلة ببتيديدية طبيعية وسليمة تسمح بعدم تشكل الورم السرطاني اما في وجود النيكوتين تتشكل سلسلة ببتيديدية قصيرة نتيجة حدوث طفرة استبدال القاعدة G بالقاعدة A على مستوى الرامز 33 وظهور رامزة التوقف UAG وتوقف تركيب البروتين P53 وبالتالي تشكل سلسلة ببتيديدية غير وظيفية.

الاستنتاج:

ان النيكوتين يؤدي الى طفرة وراثية على مستوى البروتين P53 .

التركيب:

النيكوتين يمنع الخلية LTC من تخريب الخلية المسنة حيث في وجود النيكوتين وعند التماس بين الخلية LTC والخلية المسنة يتم إنتاج البرفورين وبروتين موت الخلية المبرمج PG-1. يتثبت البرفورين على غشاء الخلية المسنة بشكل ثقب يتثبت بروتين موت الخلايا المبرمج على مستقبلاته على غشاء الخلية المسنة فيحجزها على ترجمه مورثة P53 الطاقرة فتركب بروتين P53 غير وظيفي لا يسمح باستموات الخلية المسنة ويحجزها على التسرطن وبالتالي الخلود .

التمرين الثالث:

الجزء الأول:

1. استغلال اشكال الوثيقة(01) :

الشكل (أ): يمثل خليتين رتوتين إحداهما لشخص سليم والثانية لشخص مصاب بداء الانسداد الرئوي المزمن. حيث نلاحظ تواجد إنزيم الإيلاستاز الذي يفكك بروتين الإيلاستين لكن الشخص السليم يملك بروتين مضاد الترسين الذي يثبت على إنزيم الإيلاستاز فيمنعه من هدم بروتينات الخلايا الرئوية لديه.

أما عند الشخص المريض فنلاحظ تواجد بروتين مضاد الترسين لكن لا يثبت على إنزيم الإيلاستاز فيعمل على هدم جدران الخلايا الرئوية لديه

الاستنتاج: يوجد عند المريض خلل على مستوى بروتين مضاد الإيلاستاز فلا يقوم بتثبيت إنزيم الإيلاستاز عن المريض بالانسداد الرئوي

الشكل (ب): يوضح منحني لنتائج قياس نشاط بروتين مضاد الترسين في وجود مادة بيروكسيد الهيدروجين حيث نلاحظ (0- 50 mmol.dm⁻³ من بيروكسيد الهيدروجين) تزايد نسبة تثبيط بروتين مضاد الترسين من 0 إلى 80 %.

الاستنتاج: بيروكسيد الهيدروجين يثبط البروتين مضاد الترسين.

وعليه : بروتين مضاد الترسين يثبط نشاط إنزيم الإيلاستاز في وجود البيروكسيد الذي يثبط بروتين مضاد الترسين فلا يثبط إنزيم إيلاستاز ويستمر في إماهة الإيلاستين فتسترخي الأسناخ الرئوية وتفقد مرونتها والاصابة بداء الانسداد الرئوي المزمن
الفرضية المقترحة: يرتبط البيروكسن بالبروتين مضاد الترسين مغيرا بنيته الفراغية فلا يرتبط بإنزيم الإيلاستاز ويبقى هذا الأخير وظيفي ويستمر في إماهة الإيلاستين فتسترخي الأسناخ الرئوية وتفقد مرونتها والاصابة بداء الانسداد الرئوي المزمن.

الجزء الثاني

1. استغلال اشكال الوثيقة(02):

الشكل (أ): يمثل نموذج يعرض البنية الفراغية لبروتين مضاد الترسين مع تكبير لأحد الأجزاء المهمة من هذا البروتين

حيث نلاحظ أن يتميز البروتين مضاد الترسين ببنية فراغية ثالثة

مكون من سلسلة بيتيدية بها عدة بنات ثانوية ورقية وحلزونية بينها نقاط انعطاف كما

يتميز بوجود حلقة R تتكون من الأحماض الأمينية Ser159, Met358, Met351, Gly349

الشكل (ب): يمثل جدول لنتائج تجريبية أجريت على بروتين مضاد الترسين. حيث نلاحظ

في وجود الحلقة R في البروتين مضاد الترسين يتشكل المعقد "إيلاستاز-بروتين مضاد الترسين" أما في غياب الحلقة R في البروتين مضاد الترسين فلا يتشكل المعقد "إيلاستاز-بروتين مضاد الترسين"

الاستنتاج: الحلقة R ضرورية لتشكيل المعقد "إيلاستاز-بروتين مضاد الترسين"

استغلال أشكال الوثيقة(03):

الشكل (أ): تمثل نماذج للبنية الفراغية لإنزيم الإيلاستاز والحلقة R للبروتين مضاد الترسين في حالة غياب مادة بيروكسيد الهيدروجين حيث:

تكون المسافة بين الأحماض الأمينية الوسطية Met358, Met351 للحلقة R من البروتين مضاد الترسين متقاربة بينما مسافة 3A° وهذا يسمح لجذور الأحماض الأمينية الطرفية Ser159 و Gly349 للحلقة R بتشكيل روابط

هيدروجينية مع ذرتين أكسجين على جانبي الموقع الفعال للإنزيم إيلاستاز

الاستنتاج: البروتين مضاد الترسين يثبط الإيلاستاز عن طريق حجب الموقع الفعال له

الشكل (ب): تمثل نماذج للبنية الفراغية لإنزيم الإيلاستاز والحلقة R للبروتين مضاد الترسين في حالة وجود مادة بيروكسيد الهيدروجين حيث نلاحظ:

أن مادة بيروكسيد الهيدروجين تؤدي إلى أكسدة الأحماض الأمينية الوسطية Met358, Met351 للحلقة R من البروتين مضاد الترسين فتباعد وتصبح بينها مسافة 9A° وهذا يؤدي كذلك إلى تباعد الأحماض الأمينية الطرفية Ser159 و Gly349 للحلقة R فلا ترتبط بجاني الموقع الفعال للإنزيم إيلاستاز فلا يُثَبِّط

الاستنتاج: مادة بيروكسيد الهيدروجين تفقد البروتين مضاد الترسين قدرته على تثبيط الإيلاستاز.

شرح العلاقة بين تناول المسحائر والإصابة بمرض الانسداد الرئوي المزمن.

كما سبق وجدنا أن البروتين مضاد الترسين يملك حلقة R وظيفية بها أحماض أمينية محددة تسمح لها بالارتباط بإنزيم الإيلاستاز فتحجب موقعه الفعال وبهذا لا يفكك بروتين الإيلاستين للخلايا الرئوية
أما عند التدخين الذي يحتوي على مادة بيروكسيد الهيدروجين فإن هذا الأخير يؤدي إلى تغير على مستوى الحلقة R للبروتين مضاد الترسين مما يمنع ارتباطه بإنزيم الإيلاستاز فيبقى نشطا وبذلك يفكك الإيلاستين المكون لجدران الخلايا الرئوية مسببا الانسداد الرئوي

ومنه الفرضية الأولى التي تنص على أن التدخين يؤدي إلى خلل على مستوى البروتين مضاد الإيلاستين صحيحة

الجزء الثالث:

فقرة علمية توضح دور إنزيم إيلاستاز في الإصابة بمرض الانسداد الرئوي المزمن وتأثير بعض المواد الكيميائية مثل بيروكسيد -الهيدروجين على ذلك.

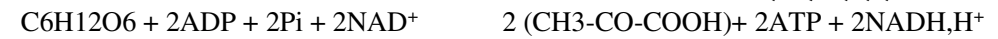
-الانزيمات وسائط كيميائية تحفز تفاعلات مختلفة في العضوية في بعض الأحيان الحفاظ على سلامة العضوية يتطلب تثبيط نشاط هذه الانزيمات مثل الإيلاستاز حيث ينتج الكبد بروتين مضاد الترسين الذي يمتلك الحلقة R تشكل روابط مع بعض الأحماض الأمينية للموقع الفعال التي تحجب الموقع الفعال لإنزيم ما يمنع ارتباط الركيزة إيلاستين وتحافظ على بنيتها وبالتالي مرونة الأسناخ الرئوية.

-وفي حالة تدخل بعض المواد الكيميائية مثل بيروكسيد الهيدروجين الذي يرتبط بمضاد الترسين مغيرا من بنية الحلقة R مايمنع تثبيط مضاد لتريسين بالموقعالفعال فيبقى الموقع الفعال شاغرا لاستقبال الركيزة إيلاستين ويتم تثبيتها في موقع التثبيت وتشكيل المعقد إيلاستين – إيلاستاز وبالتالي تحفيز تفاعل إماهة الإيلاستين وتفكيكه مما ينتج عنه الإيلاستين وينتج عن ذلك استرخاء الأسناخ الرئوية ويمنع مرونتها.
-تقوم العضوية بتنظيم التفاعلات الانزيمية بتنشيطها وتنشيطها الموقع الفعال بمركبات تنتجها خلايا العضوية والتي قد يخلل نشاطها ويؤثر سلبا على سلامة العضوية.

الموضوع الثاني

التمرين الأول:

- 1- تسمية التفاعلات : التفاعل 1: فسفرة التفاعل 2: أكسدة التفاعل 3: إزالة الفسفرة
- تحديد المرحلة المعنية : التحلل السكري -مقرها : الهيليولى
- معادلة كيميائية اجمالية:



- 2- توضيح في نص علمي أهمية تفاعلات هذه المرحلة في تحويل الطاقة الكيميائية الكامنة إلى طاقة قابلة للاستعمال وتأثير مثبطات الكيناز السكرية على ذلك:

المقدمة:

تحتاج خلايا الكائنات الحية للقيام بمختلف نشاطاتها الحيوية إلى طاقة **ATP** تستمد من تحويل الطاقة الكيميائية الكامنة في المادة العضوية إلى طاقة قابلة للاستعمال من خلال عملية التنفس الذي يتم ضمن عدة مراحل أولها التحلل السكري التي قد تتأثر بمثبطات الكيناز السكرية التي تتواجد في الجسم فينتج عنها اعتلال صحي والإصابة بمرض متلازمة الصفراء النادرة فما أهمية تفاعلات مرحلة التحلل السكري في تحويل الطاقة الكيميائية الكامنة إلى طاقة قابلة للاستعمال وتأثير مثبطات الكيناز السكرية على ذلك؟

العرض:

أولى مراحل هدم المادة العضوية تتم في الهيليولى خلال ظاهرة كيموحيوية التحلل السكري (الغلوكزة) حيث: يستعمل الغلوكوز من طرف الخلية على شكل مفسفر (C6-P) الذي يُهدم إلى جزيئين من حمض البيروفيك (C3) ضمن التفاعلات التالية:

-يحفز فسفرة الغلوكوز في وجود **Pi** الناتج من إماهة ال **ATP** لينتج الغلوكوز - 6- فوسفات بتدخل انزيم الجلبيكوكيناز. ثم تماكب الغلوكوز - 6- فوسفات إلى الفركتوز - 6- فوسفات لتتم فسفرته في وجود **Pi** الناتج من إماهة ال **ATP** لينتج الفركتوز-1، - 6-ثنائي فوسفات، ينشطر وينتج جزيئين فوسفو غليسريد ألدهيد **PGAL** لتتم أكسدتهما في وجود **NAD +** وفسفرتهما في وجود **Pi** لينتج جزيئين من حمض 1، 3ثنائي فوسفو غليسريد. لتتم إزالة **Pi** من **ADPG** بتدخل **ADP** لينتج جزيئين من حمض 3 فوسفو غليسريد **APG** يتحول إلى جزيئين فوسفو إينول بيروفيك **PEP**

- بتحفيز من انزيم **PKR** بيروفات كيناز الوظيفي تتم إزالة **Pi** في وجود **ADP** من من فوسفو إينول بيروفيك بحيث تثبت الركيزة **PEP** على الموقع الفعال نتيجة التكامل البنيوي بينهما ينتج جزيئين من حمض البيروفيك - يسمح حدوث التحلل السكري بتوفير حمض البيروفيك الذي يعتبر مادة أيض بالنسبة للميتوكوندري حيث تنفذ للمادة الأساسية ليستمر هدمها وإنتاج **ATP** وتحرير. **CO2**

- في وجود المركب الألوسيري مثبط الكيناز: الذي يرتبط بموقعه خارج الموقع الفعال في انزيم **PKR** مغيرا بنية موقعه الفعال ما يمنع التكامل البنيوي مع الركيزة **PEP** فلا يتشكل المعقد **PKR-PEP** ويتوقف بذلك تحفيز تفاعل إزالة الفسفرة ولا يتم الحصول على حمض البيروفيك فلا يستمر هدم المادة العضوية ويتوقف إنتاج **ATP** ولا يحرر. **CO2**

الخاتمة:

تسمح تفاعلات التحلل السكري أثناء التنفس بإنتاج حمض البيروفيك الذي يتم أكسدته على مستوى الميتوكوندري للحصول على الطاقة اللازمة لمختلف نشاطات الخلية بتدخل انزيمات عالية التخصص التي يختل نشاطها في وجود مثبطات الكيناز ينتج عن ذلك اعتلالات صحية كالإصابة بمتلازمة الصفراء النادرة.

التمرين الثاني:

الجزء الأول:

تبيين تأثير **EGFR** على تكاثر الخلايا باستغلالك للوثيقة (1):

استغلال الشكل (أ) الوثيقة (1): يمثل منحنيين بيانيين لتطور عدد الخلايا السرطانية والطبيعية في كل وسط بدلالة الزمن حيث نلاحظ:

- عند 0 سا: يكون عدد الخلايا الطبيعية والسرطانية في كل وسط قليل في حدود 1.5 مليون خلية
- من 0 إلى 120 سا: نلاحظ ارتفاعا في عدد الخلايا الطبيعية والسرطانية بمرور الزمن غير أن ارتفاع عدد الخلايا السرطانية يكون بشكل ملحوظ حتى يصل إلى 22.5 مليون خلية، في حين يكون ارتفاع عدد الخلايا الطبيعية بطيئا حتى يصل إلى 10 مليون خلية في نفس الزمن.

الاستنتاج: تتميز الخلايا السرطانية بتكاثر أسرع من الخلايا الطبيعية.

استغلال الشكل (ب) الوثيقة (1): يمثل رسما تخطيطيا لبنية **EGFR** البشري ومواقع الأحماض الأمينية في غشاء الخلية الرئوية ومجالاته ووظائفها المختلفة حيث نلاحظ:

- يتميز **EGFR** غير النشط بوجود مناطق متخصصة، منها مجال خارج الغشاء الهيولي للخلية مكون من أحماض أمينية من الحمض الأميني 1 إلى 621 يلعب دور مستقبل نوعي لهرمون النمو **EGF**، ومجال داخل الغشاء الهيولي من الحمض الأميني 622 إلى 644 وقطعة مجاورة للغشاء الهيولي داخل الهيولى من الحمض الأميني 645 إلى 685 ومجال محفز للتيروزين كيناز مكون من الحمض الأميني 686 إلى 960 الذي يتميز بوجود موقع فسفرة التيروسين كيناز، وبما أن **EGFR** مشكل من تحت وحدتين لكل منهما بنية ثنائية فهذا يعني أن **EGFR** رباعي.

في وجود جزيئين لهرمون **EGF** اللتين ترتبطان تكامليا مع مواقع تثبيتهما في مستوى المجال خارج الخلية من وحدتي **EGFR** مما يحفز ارتباطهما وتنشيط ال **EGFR**، وفي وجود جزيئات **ATP** (عددها 10) يحفز ال **EGFR** فسفرة مجال التيروسين كيناز وتنشيطه مما يولد إشارات لتنشيط ال **ADN** مما يسبب تنشيط نمو وتكاثر وتمايز خلايا الرئة ومنه تكاثرها.

الاستنتاج: ارتباط بروتين النمو **EGF** بمستقبله الخاص على سطح الخلايا الرئوية **EGFR** يحفز مجموعة من التفاعلات على مستوى هذه الخلايا تسمح في النهاية بتكاثر خلايا الرئة.

عليه:

- **EGFR** يحفز تكاثر الخلايا بفسفرة أنزيم التيروسين كيناز في وجود ال **ATP** تحت تأثير هرمون النمو **EGF** نتيجة تنشيط تضاعف ال **ADN** مما يسبب تكاثر الخلايا الطبيعية بشكل عادي.

- حدوث خلل في وظيفة المستقبل **EGFR** يؤدي إلى زيادة معدل التفاعلات التي تحدث داخل خلايا الرئة مما يسمح بظهور الخلايا السرطانية الرئوية وتكاثر عددها.

الجزء الثاني:

شرح سبب تطور السرطان الرئوي بطريقة علاجه باستغلال معطيات أشكال الوثيقة (2):

استغلال الشكل (أ) الوثيقة (2): يمثل قطعة من السلسلة غير المستسخة من مورثة **EGFR** عند شخص سليم وآخر مصاب بسرطان الرئة مرفقة بجزء من قاموس الشفرة الوراثية:

- استخراج تتالي نكليوتيدات **ARNm** وتتالي الأحماض الأمينية للـ **EGFR**:

رقم الثلاثيات (رموزات)	856	857	858	859	860	861	862	863
تسلسل النكليوتيدات لمورثة EGFR عند الشخص السليم	TTT	GGG	CTG	GCC	AAA	CTG	CTG	GGT
ARNm	UUU	GGG	CUG	GCC	AAA	CUG	CUG	GGU
تتابع الأحماض الأمينية	Phe	Gly	Leu	Ala	Lys	Leu	Leu	Gly
رقم الثلاثيات (رموزات)	856	857	858	859	860	861	862	863
تسلسل النكليوتيدات لمورثة EGFR عند الشخص المصاب	TTT	GGG	CGG	GCC	AAA	CTG	CTG	GGT
ARNm	UUU	GGG	CGG	GCC	AAA	CUG	CUG	GGU
تتابع الأحماض الأمينية	Phe	Gly	Arg	Ala	Lys	Leu	Leu	Gly

- عند المقارنة بين تتالي نكليوتيدات سلسلة ال **ADN** المصاب والمسلم نجد تشابها في تتالي جميع النكليوتيدات ما عدا الاختلاف في النكليوتيدة T رقم 2 من الرامزة 858 لسلسلة **ADN** غير المستسخة عند الشخص السليم التي تم استبدالها بالنكليوتيدة G عند الشخص المصاب ومنه تغير رامزة CUG إلى رامزة CGG على مستوى **ARNm**.

ومن جهة أخرى عند المقارنة بين تتالي الأحماض الأمينية المشكلة للـ **EGFR** عند الشخصين نجد تشابها في تتالي جميع الأحماض الأمينية ما عدا استبدال الحمض الأميني رقم 858 حيث استبدل Leu عند الشخص السليم بـ Arg في عند الشخص المصاب.

الاستنتاج: حدوث طفرة استبدال أدت إلى استبدال الحمض الأميني Leu بدل Arg ما أدى إلى حدوث طفرة في مجال التيروسين كيناز وهو سبب المرض.

استغلال الشكل (ب) الوثيقة (2): يمثل أعمدة بيانية لتطور نسبة حجم الورم السرطاني قبل وبعد المعالجة بالـ **Cetuzimab** حيث نلاحظ:

قبل المعالجة: تكون نسبة تطور الورم السرطاني أعظمية تقدر بـ 100%.

بعد المعالجة: يحدث تناقص كبير في نسبة تطور الورم السرطاني من 100% إلى 20 أي تراجع تكاثر خلايا الورم السرطاني..

الاستنتاج: الأجسام المضادة من نوع **Cetuzimab** تثبط تكاثر خلايا الورم السرطاني وتطوره.

استغلال الشكل (ج) الوثيقة (2): يمثل آلية عمل الـ **EGFR** الطافر وتأثير الأجسام المضادة على تطور الورم السرطاني:

- في غياب الأجسام المضادة ورغم غياب هرمون النمو **EGF** يحدث تنشيط ذاتي للـ **EGFR** الطافر مما يؤدي إلى فسفرة وتنشيط مجال التيروسين كيناز في وجود ال **ATP** الذي يولد إشارات لتنشيط ال **ADN** مما يحفز تنشيط نمو وتكاثر خلايا الرئة ويظهر الورم السرطاني.

- في وجود الأجسام المضادة ترتبط بالـ **EGFR** الطافر مما يؤدي إلى تباعد تحت وحدتي **EGFR** الطافر بسبب ذلك توقف فسفرة وتنشيط مجال التيروسين كيناز رغم وجود **ATP** وتوقف توليد إشارات تنشيط ال **ADN** ما يؤدي إلى تثبيط نمو وتكاثر خلايا الرئة وتراجع نمو وتطور الورم السرطاني.

الاستنتاج: الطافر **EGFR** يحفز ذاتيا فسفرة الكيناز، الأجسام المضادة تثبط نشاطه

فرع ١:

- سبب تطوّر الورم الرنوي هو حدوث طفرة استبدال أدت إلى استبدال الحمض الأميني Leu بـ Arg ليُشكل مستقبل طافر في مجال التيروزين كيناز، حيث أن الـ EGFR الطافر يستمر في التحفيز الذاتي الفسفر التيروزين كيناز مما يسبب استمرار إرسال إشارات تنشيط ADN وتضاعفه المستمر ما يسبب نمو وتكاثر عشوائي مستمر للخلايا السرطانية ومنه تطوّر الورم السرطاني الرنوي.

- العلاج بالأجسام المضادة Cetuximab التي تتبّط نشاط الـ EGFR الذاتي بتباعد وحدتيه ومنه تثبيط فسفرة وتنشيط التيروزين كيناز وبالتالي تثبيط نمو وتطوّر الورم السرطاني.

التمرين الثالث:

الجزء الأول :

تبيان تأثير مختلف العصبونات على العصبون المفرز للدوبامين :

من خلال التجارب الموضحة في الشكل (ب) نلاحظ أنه :

- عند التثبيط في العصبون (1ع) يسجل الجهاز (ج1) كمون بعد مشبكي تنبيهي (PPSE) قيمته (mv -42) يصل إلى عتبة توليد كمون عمل، يسجله (ج2) كمون عمل (mv+30) ينتشر في العصبون المفرز للدوبامين يؤدي إلى تحرير كمية معتبرة من الدوبامين في الشق المشبكي (م2) والذي ينه منطقة المكافأة في القشرة المخية فيحدث الشعور بالسعادة .
- الاستنتاج : للعصبون (1ع) تأثير منبه للعصبون المفرز للدوبامين .
- عند التثبيط في العصبون (2ع) يسجل الجهاز (ج1) كمون بعد مشبكي تثبيطي (PPSI) يصل إلى (mv -90) لا ينتشر وبالتالي يسجل (ج2) كمون راحة (mv -70) فلا يتم تحرير الدوبامين في الشق المشبكي (م2) ما يؤدي إلى عدم تثبيط منطقة المكافأة وبالتالي الشعور بالاكئاب .
- الاستنتاج : للعصبون (2ع) تأثير مثبط على العصبون المفرز للدوبامين .
- عند التثبيط في العصبون (3ع) يسجل الجهاز (ج1) كمون بعد مشبكي تنبيهي (PPSE) أقل من العتبة قيمته (mv -58) لا ينتشر في العصبون المفرز للدوبامين وبالتالي يسجل (ج2) كمون راحة (mv -70) فلا يتم تحرير الدوبامين في الشق المشبكي (م2) ما يؤدي إلى عدم تثبيط منطقة المكافأة وبالتالي الشعور بالاكئاب .

الإستنتاج : للعصبون (3ع) تأثير منبه للعصبون المفرز للدوبامين .

- عند التثبيط في العصبون (4ع) و (5ع) يسجل الجهاز (ج1) كمون راحة بينما يسجل كل من (ج2) و (ج3) كمون عمل (mv+30) يؤدي ذلك إلى تحرير كمية قليلة من الدوبامين في الشق المشبكي (م2) مقارنة بالكمية المحررة في التجربة (1) يكون تأثيرها ضعيفا على منطقة المكافأة في القشرة المخية لذا يكون الشعور عاديا، هذا يدل على أن المشبك (م1) مشبك مثبط .

الإستنتاج : للعصبون (4ع) تأثير مثبط للعصبون المفرز للدوبامين .

- اقتراح فرضيات :

في التجربة (05) التثبيط في العصبون (1ع) وحقق الكوكايين في المنطقة (س) يسجل الجهاز (ج1) كمون بعد مشبكي تنبيهي (PPSE) قيمته (mv -42) يصل إلى عتبة توليد كمون العمل (mv+30) يسجله (ج2) ينتشر في العصبون المفرز للدوبامين يؤدي إلى زيادة كمية الدوبامين في الشق المشبكي (م2) مقارنة بالكمية المحررة في التجربة (1) والذي يكون تأثيره أكثر على منطقة المكافأة في القشرة المخية فيحدث شعور كبير بالسعادة ، وهذا يدل على أن الكوكايين يتسبب في زيادة كمية الدوبامين في الشق المشبكي .

- ومنه يمكن اقتراح الفرضيات التالية : (التثقيط على فرضيتين فقط)

- 1- يمنع الكوكايين عودة امتصاص المبلغ العصبي دوباين من خلال تثبيطه لنشاط البروتين المسؤول عن ذلك .
- 2- يحفز الكوكايين انفتاح القنوات الفولطية للكالسيوم ودخول شوارد Ca^{+2} مما يؤدي إلى تحرير كمية أكبر من الدوبامين في الشق المشبكي .
- 3- تثبت الكوكايين على المستقبلات القنوية للغشاء بعد المشبكي للمشبك المثبط (م1) مما يمنع تأثيره التثبيطي على إفراز الدوبامين .

الجزء الثاني :

المصادقة على صحة إحدى الفرضيات : من خلال الشكل (ا) نلاحظ أنه :

- في غياب الكوكايين: يؤدي وصول موجة زوال استقطاب إلى النهاية المحورية المحورية إلى انفتاح القنوات الفولطية للكالسيوم ودخول شوارد Ca^{+2} عبرها إلى النهاية المحورية متسببة في تحرير كمية طبيعية من الدوبامين في الشق المشبكي والتي تسمح بانفتاح بعض القنوات الكيميائية للصوديوم في الغشاء بعد المشبكي وتسجيل كمون بعد مشبكي تنبيهي (PPSE) ذو سعة طبيعية ينه منطقة المكافأة، ثم تعمل المضخات الموجودة في الغشاء قبل مشبكي على إعادة امتصاص الدوبامين .
- في وجود الكوكايين: يثبط الكوكايين عمل المضخات المسؤولة عن إعادة إمتصاص الدوبامين إلى النهاية المحورية مما يؤدي إلى تراكم كمية كبيرة من المبلغ العصبي في الشق المشبكي وبالتالي انفتاح عدد أكبر من القنوات الكيميائية للصوديوم في الغشاء بعد المشبكي وزيادة تدفق Na^{+} إلى منطقة المكافأة وتسجيل كمون بعد مشبكي تنبيهي (PPSE) ذو سعة أكبر من الحالة الأولى ومنه شعور كبير بالسعادة ، وهذا ما يؤكد صحة الفرضية (1) والتي تنص على
- شرح سبب الإدمان على الكوكايين : من خلال معطيات الشكل (ب) نلاحظ أنه:
- عند الشخص العادي كمية الدوبامين في المشبك (م2) وعدد المستقبلات الخاصة بالدوبامين طبيعية ينتج عنها شعور عادي .
- عند المتعاطي الجديد للكوكايين ترتفع كمية الدوبامين في المشبك (م2) و اما عدد المستقبلات الخاصة بالدوبامين طبيعية ينتج عنها شعور كبير بالسعادة .
- عند المدمن للكوكايين بعد تناول الكوكايين ترتفع كمية الدوبامين في المشبك (م2) و بينما عدد المستقبلات الخاصة بالدوبامين تكون منخفض جدا عنده لذلك استجابة الغشاء بعد المشبكي للدوبامين تكون ضعيفة رغم تواجده بكثرة في الشق المشبكي و ينتج عنه شعور عادي مثل الحالة الطبيعية .
- عند المدمن للكوكايين في حالة عدم تناول الكوكايين تكون كمية الدوبامين في المشبك (م2) طبيعية وبما أن عدد المستقبلات الخاصة بالدوبامين منخفض عنده لذلك استجابة هذه المستقبلات في الغشاء بعد المشبكي تكون قليلة جدا فينتج عنه الشعور بالاكئاب .
- ومنه التناول المستمر للكوكايين يؤدي إلى تراكم المبلغ العصبي دوباين بشكل غير طبيعي في الشق المشبكي والذي يتسبب في تناقص عدد المستقبلات القنوية في الغشاء بعد المشبكي لمنطقة المكافأة عند هذا الشخص و بالتالي انخفاض استجابة هذه المنطقة للدوبامين و من أجل الحصول على شعور طبيعي يتطلّب الأمر تناول المختر وزيادة الجرعة باستمرار وهذا يؤدي إلى حالة الإدمان .

الجزء الثالث:

