

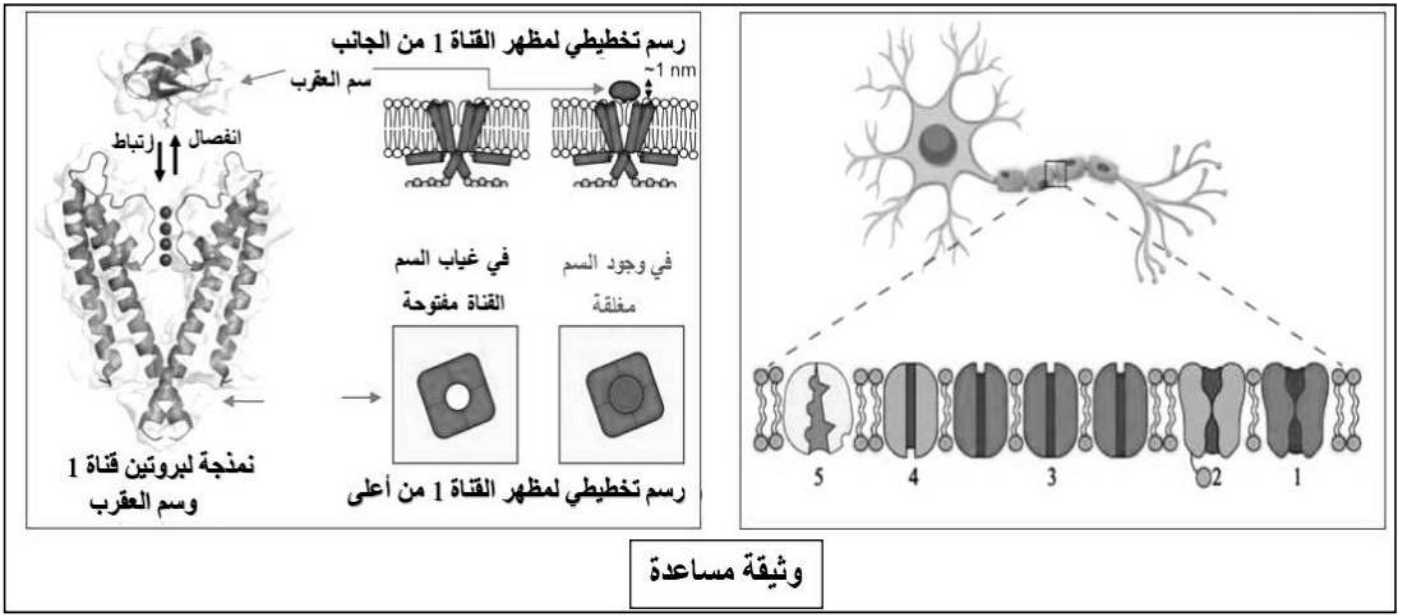
## اختبار الثلاثي الثاني في مادة العلوم الطبيعية

على المترشح أن يختار أحد الموضوعين

الموضوع الاول:

## التمرين الاول:

تؤمن بعض البروتينات الغشائية على مستوى أغشية الألياف العصبية نقل السيالات العصبية على امتدادها الى الألياف العضلية في العضلات المنفذة غير أن لدغات العقارب بما تحقنه من سم في الجسم تتسبب في تعطيل عمل تلك البروتينات وظهور أعراض التسمم. لمعرفة ذلك نقدم لك الوثيقة الموالية:



1. تعرف على البيانات المرقمة في الوثيقة ثم قارن بين الجزيئات البروتينية في جدول من حيث:

المقر نوع الكمون الغشائي المتدخلة فيه نوع الشوارد المارة أو المنقولة من طرف البروتينات نوع النقل.

2. اشرح في نص علمي تأثير الإصابة بسم العقرب  $\alpha$  AaH2 في حدوث تشنج العضلات، صعوبات تنفسية، زيادة معدل ضربات القلب... انطلاقا من معطيات الوثيقة و معلوماتك.

## التمرين الثاني:

الورم السرطاني خلايا غير عادية تتكاثر بشكل سريع غير مراقب، ظهورها يحفز العضوية على الرد المناعي بشكل متخصص و قد تفشل في تخريبها.

## الجزء الأول:

لتحديد آلية مكافحة الخلايا السرطانية نقترح عليك التجارب الممثلة في الوثيقة (1).



- بيّن كيف يمكن للخلايا السرطانية أن تفلت من التخریب انطلاقاً من معطيات الشكل (أ) من الوثيقة (2) .
- اشرح كيف تساهم المزاوجة بين أنواع العلاج في نجاته، معتمداً على الوثيقة (2) و معلوماتك.

### التمرین الثالث:

تركب الخلايا أنماطاً مختلفة من البروتينات المتخصصة وظيفياً ، ويخضع هذا التركيب لمعلومات وراثية موجودة على مستوى المورثة.

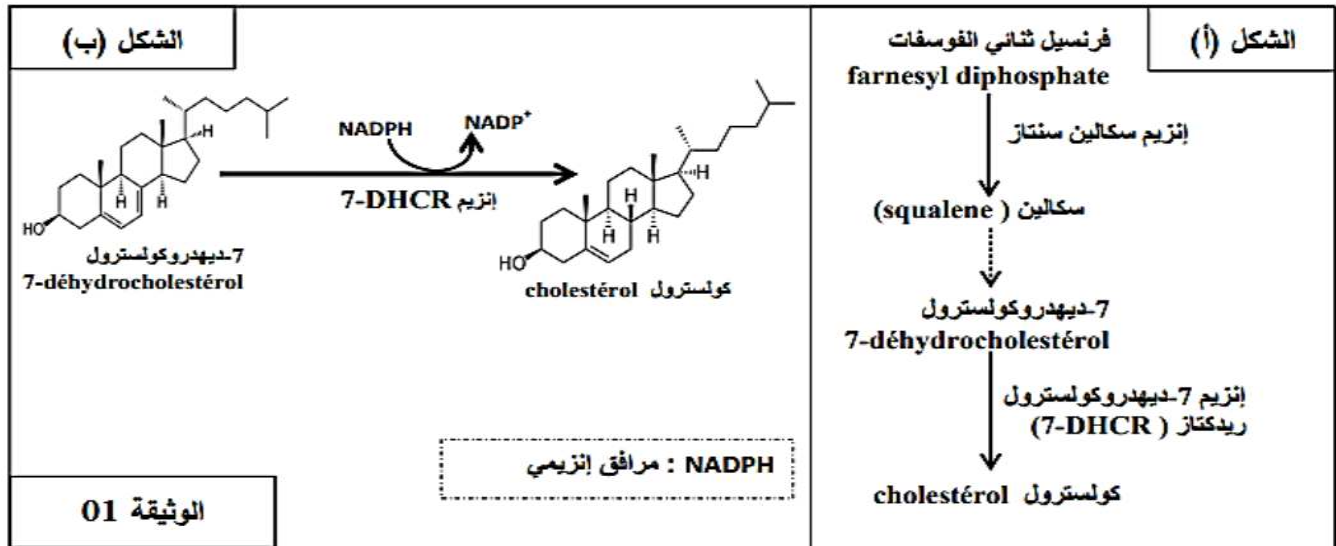
لإظهار العلاقة بين المورثة والطبيعة البروتينية للإنزيم ودورها في تخصصه الوظيفي ، نقتراح عليك الدراسة التالية:  
الجزء الأول:

متلازمة سميث ليملي أبيتز ( syndrome Smith Lemli Opitz ) وتعرف أيضاً ب SLOS ، هو خلل وراثي نادر يرتبط بنقص الكولسترول وهي مادة دهنية يتم إنتاجها داخل العضوية . الكولسترول ضروري لنمو الجنين الطبيعي

وله وظائف مهمة قبل وبعد الولادة ، وهو يمثل عنصراً بنائياً لأغشية الخلايا بالإضافة إلى ذلك فالكولسترول يلعب دوراً

في إنتاج بعض الهرمونات . تتميز متلازمة SLOS سريريا بتشوه مميز في الوجه ، صغر الرأس ، تأخر النمو ، الإعاقة الذهنية...

يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (1) المراحل الأخيرة في مسلك التركيب الحيوي للكولسترول ، بينما يمثل الشكل (ب) من نفس الوثيقة التفاعل المحفز بواسطة إنزيم 7ديهيدروكولسترول ريدكتاز (DHCR 7).



- اقترح فرضيتين توضح سبب الإصابة بمتلازمة SLOS باستغلال الوثيقة (1)

### الجزء الثاني:

يتحكم في تركيب إنزيم 7ديهيدروكولسترول ريدكتاز (7 DHCR) مورثة تسمى DHCR7، تم تحديد العديد من الطفرات على مستوى هذه المورثة و التي تسبب متلازمة SLOS من بينها المرقمة ب W151X.

يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (2) التسلسل النيكلبيوتيدي للأليل العادي المرجعي DHCR7 (السلسلة غير الناسخة) وكذا الأليل الطافر لمورثة W151 .

بغرض إيجاد علاج لمتلازمة SLOS أجرى العلماء في أواخر التسعينيات تجربة على فئران للحصول على نموذج منها يعاني عجزا في إنتاج الكولسترول كما هو الحال في متلازمة SLOS وذلك بإحداث خلل بيوكيميائي باستعمال جزيئة BM 16.711، مراحل التجربة (1) ونتائجها ممثلة في الشكل (ب) من الوثيقة (2).

من أجل اختبار إمكانية علاج نقص الكولسترول أجرى العلماء تجربة ثانية لـ 3 مجموعات من الفئران حيث:

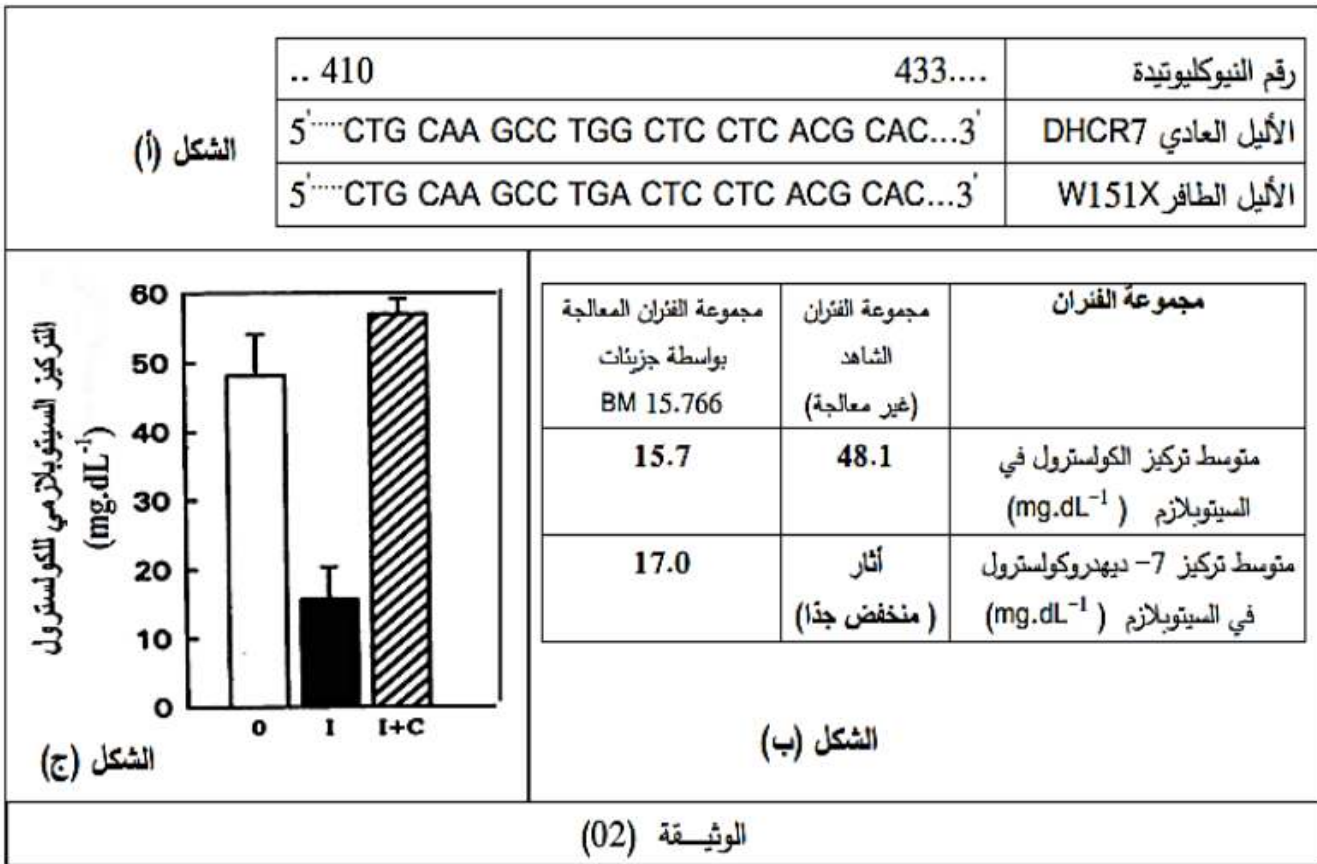
• مجموعة من الفئران غير معالجة (شاهد) يرمز لها ب (0)

• مجموعة من الفئران معالجة بجزيئة BM 16.711 يرمز لها ب (1)

• مجموعة من الفئران معالجة بجزيئة BM 16.711 وتلقت غذاء غنيا بالكولسترول يرمز لها ب. (I+C)

تم قياس تراكيز الكولسترول السيتويلازمي عند مختلف هذه المجموعات بعد مرور أسبوعين من المعالجة، النتائج المحصل عليها ممثلة في الشكل (ج) من الوثيقة (2).

الوثيقة (3) تمثل جدول الشفرة الوراثية.



		القاعدة الثانية				
		U	C	A	G	
القاعدة الأولى	U	PHE	SER	TYR	CYS	U C A G
		PHE	SER	TYR	CYS	
		LEU	SER	STOP	STOP	
		LEU	SER	STOP	TRP	
	C	LEU	PRO	HIS	ARG	U C A G
		LEU	PRO	HIS	ARG	
		LEU	PRO	GLN	ARG	
		LEU	PRO	GLN	ARG	
	A	ILE	THR	ASN	SER	U C A G
		ILE	THR	ASN	SER	
		ILE	THR	LYS	ARG	
		MET	THR	LYS	ARG	
	G	VAL	ALA	ASP	GLY	U C A G
		VAL	ALA	ASP	GLY	
		VAL	ALA	GLU	GLY	
		VAL	ALA	GLU	GLY	

الوثيقة (3)

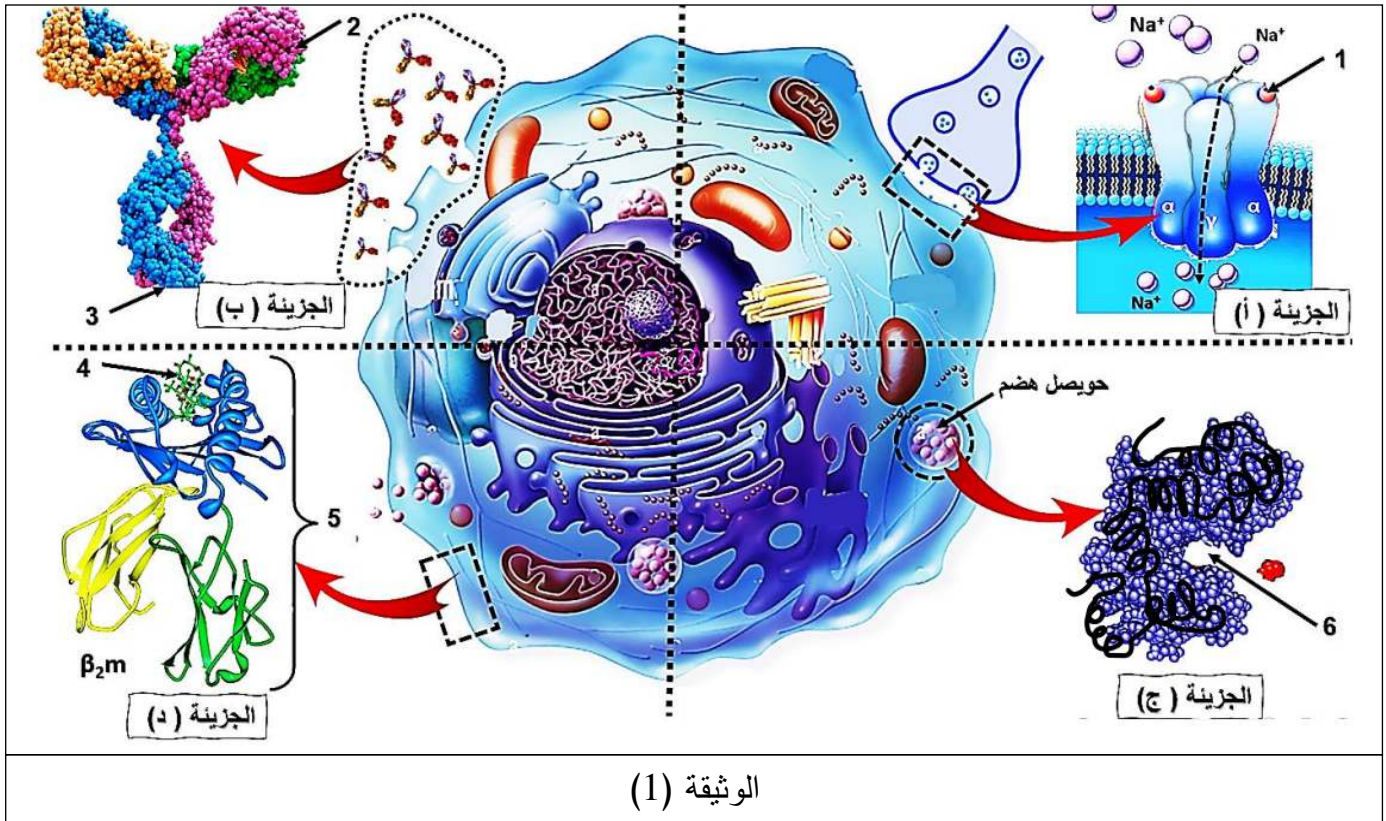
- باستغلالك للشكل (أ) صادق على صحة إحدى الفرضيتين المقترحتين.
- اشرح النتائج التي توصل إليها العلماء في التجريبتين (1) و (2) ثم اقترح علاجاً لمرضى متلازمة SLOS.
- الجزء الثالث:
- من خلال المعلومات التي توصلت إليها من هذه الدراسة ومعلوماتك وضح بمخطط العلاقة بين النمط الوراثي والظاهري عند شخص مصاب بمرض متلازمة SLOS.

## الموضوع الثاني

### التمرين الاول:

ان البروتينات اكثر الجزيئات تنوعا و تخصصا وظيفيا في المادة الحية و التي تؤدي وظائف كثيرة و متنوعة داخل العضوية من تنظيم و تنسيق لمختلف وظائف الجسم، و تاخذ عدة بنى و تتواجد في كل الاوساط الحيوية و تتاقلم مع الظروف الفيزيولوجية عند الكائنات الحية. فما الذي يجعلها تبرز بهذه الخصائص الفريدة مقارنة بباقي جزيئات العضوية ؟

و لتسليط الضوء على هذا الموضوع نأخذ امثلة عن بعض من هذه الجزيئات عالية التخصص، اليك نماذج منها ممثلة في الوثيقة التالية:



الوثيقة (1)

1. تعرف على البيانات و الجزيئات الموضحة في الوثيقة (1) محددا بنيتها الفراغية و ادوارها في العضوية.

2. اشرح في نص علمي الدور الفعال و الوظيفي للجزيئتين (ب) و (ج) نتيجة التفاعل النوعي مع جزيئات الوسط الموجودة فيه ضمن الشروط الفيزيولوجية، انطلاقا من معطيات الوثيقة و معلوماتك.

### التمرين الثاني:

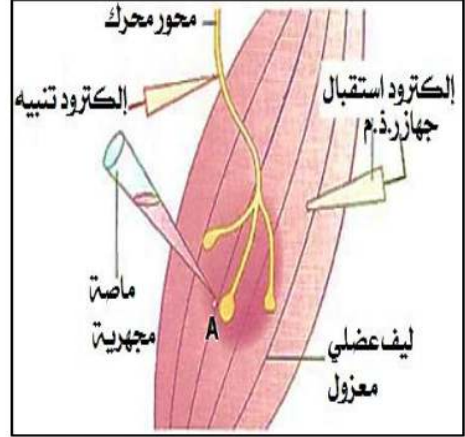
تساهم العصبونات ، بفضل التخصص الوظيفي لبروتيناتها ، في ارسال الاشارات الكهروكيميائية التي تضمن وظائف الاتصال والتنظيم في العضوية ، إلا أنه قد يحدث خللا على مستواها ينجم عنه إما تثبيط أو تضخيم

الرسائل العصبية ، مثل حالة استنشاق غاز السارين المسبب لضيق التنفس والاختناق بتأثيره على العضلات اللاإرادية كعضلة الحجاب الحاجز المتحركة في الرئتين ، لإبراز آلية تأثير غاز السارين على البروتينات المتخصصة في الاتصال العصبي تقدم الدراسة التالية:

### الجزء الأول:

الشكل (أ) الوثيقة (1) يمثل جدولاً به نتائج تجريبية لحقن مادة السارين في مستوى المشبك العصبي العضلي (الوحدة محركة) باستعمال التركيب التجريبي الموضح في الشكل (ب).

المرحلة التجريبية	الشروط التجريبية	نتائج التسجيل في جهاز ر.ذ.م
1	تنبيه فعال في المحور المحرك في غياب مادة السارين	
2	تنبيه فعال في المحور المحرك + حقن مادة السارين في الفراغ المشبكي (المنطقة A)	

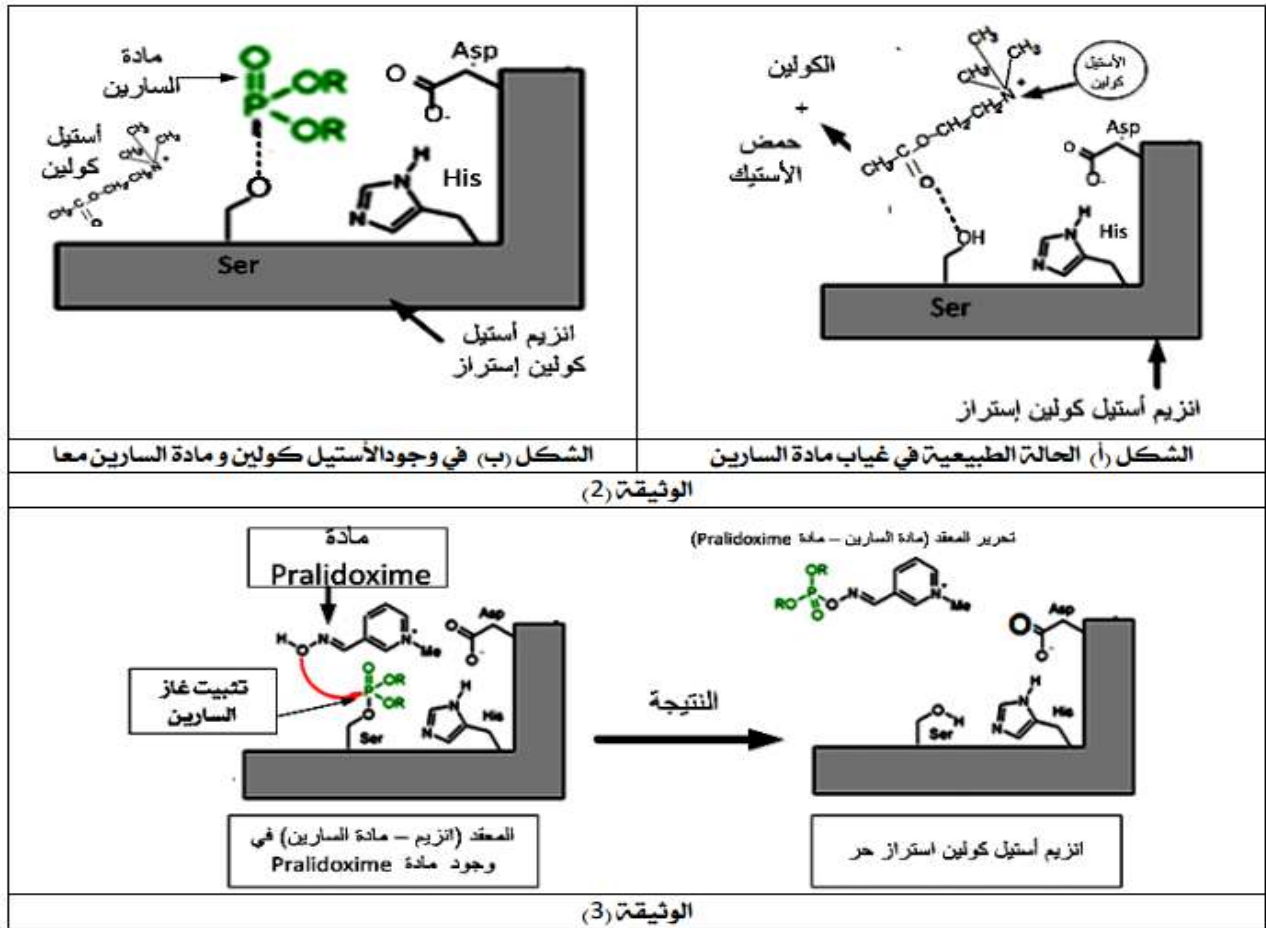


1. حلل النتائج التجريبية الممثلة في جدول الشكل (أ) من الوثيقة (1)

### الجزء الثاني:

لهدف شرح آلية تأثير مادة السارين وكيفية التخلص منه ، تقدم لك الوثيقتين 2 ، 3 ، الوثيقة (2) الشكل (أ) يمثل آلية وقف إشارة التنبيه على مستوى المشبك في الحالة الطبيعية. الشكل (ب) يمثل آلية تأثير غاز السارين.

الوثيقة (3) تمثل آلية تأثير مادة Pralidoxime على مستوى المشبك عند التعرض لغاز السارين بجرعات خفيفة



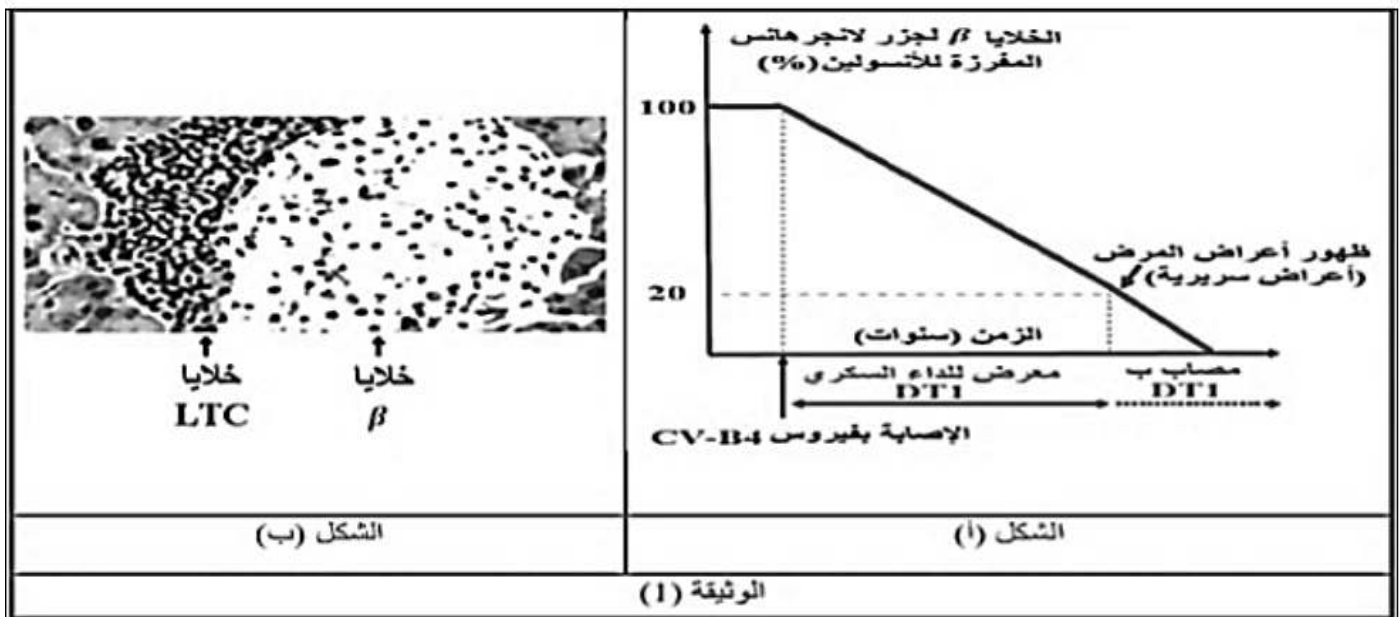
باستغلالك للوثيقتين (2 و 3) اشرح آلية النقل المشبكي مبرزاً تأثير غاز السارين ، وتأثير مادة Pralidoxime في ذلك .

### التمرين الثالث:

يعتمد جهازنا المناعي على أعضاء و خلايا متخصصة لحماية من الأمراض لكن قد يحدث خلل يترتب عنه عواقب خطيرة على صحتنا. مثل فيروس كوكساکي (Coxsackie) من النوع B4 و الذي يُرمز له بـ B4 CV و المعروف بتسمية الحمى التلانية و الذي يصيب عادة الصغار مسبباً التهابات متعددة ، و يسبب لبعضهم ظهور الداء السكري من النمط 01 الذي يرمز له بـ DT1 و هو ارتفاع مفرط للتحلون ينتج عنه مضاعفات خطيرة منها إصابة العيون ، الكلى و الجهاز العصبي... لتفسير إحدى أسباب الداء السكري من النمط DT1 تقترح الدراسة التالية:

### الجزء الأول:

تم قياس تغيرات نسبة الخلايا B لجزر لانجرهانس عند مجموعة من الأطفال قبل وبعد إصابتهم بفيروس ( CV B4 ) حيث يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (1) نتائج هذه الدراسة ، بينما يمثل الشكل (ب) صورة مجهرية لمقطع في جزر لانجر هانس لطفل مصاب بداء السكري (DT1) .



• باستغلالك لمعطيات الوثيقة (1) اقترح فرضيتين تفسر بهما ظهور داء السكري من النمط DT1 عند هذه الفئة.

الجزء الثاني:

لغرض اختبار صحة الفرضيتين المقترحتين نقترح عليك سلسلة من التجارب التالية :

1 تمت دراسة تكاثر فيروس (CV B4) في وسطين حيث الوسط 1 به خلايا كبدية والوسط 2 به خلايا B لجزر لانجرهانس تمثل الوثيقة (2) نتائج هذه الدراسة.

التجربة (2)	التجربة (1)	الشروط التجريبية
فيروس كوكساكي (CV-B4)	فيروس كوكساكي (CV-B4)	
خلية β لجزر لانجرهانس	خلية كبدية	النتائج التجريبية
-	+++++	
ملاحظة : + تكاثر الفيروس / - عدم تكاثر الفيروس		
الوثيقة (2)		

2 اليك الوثيقة (3) حيث :

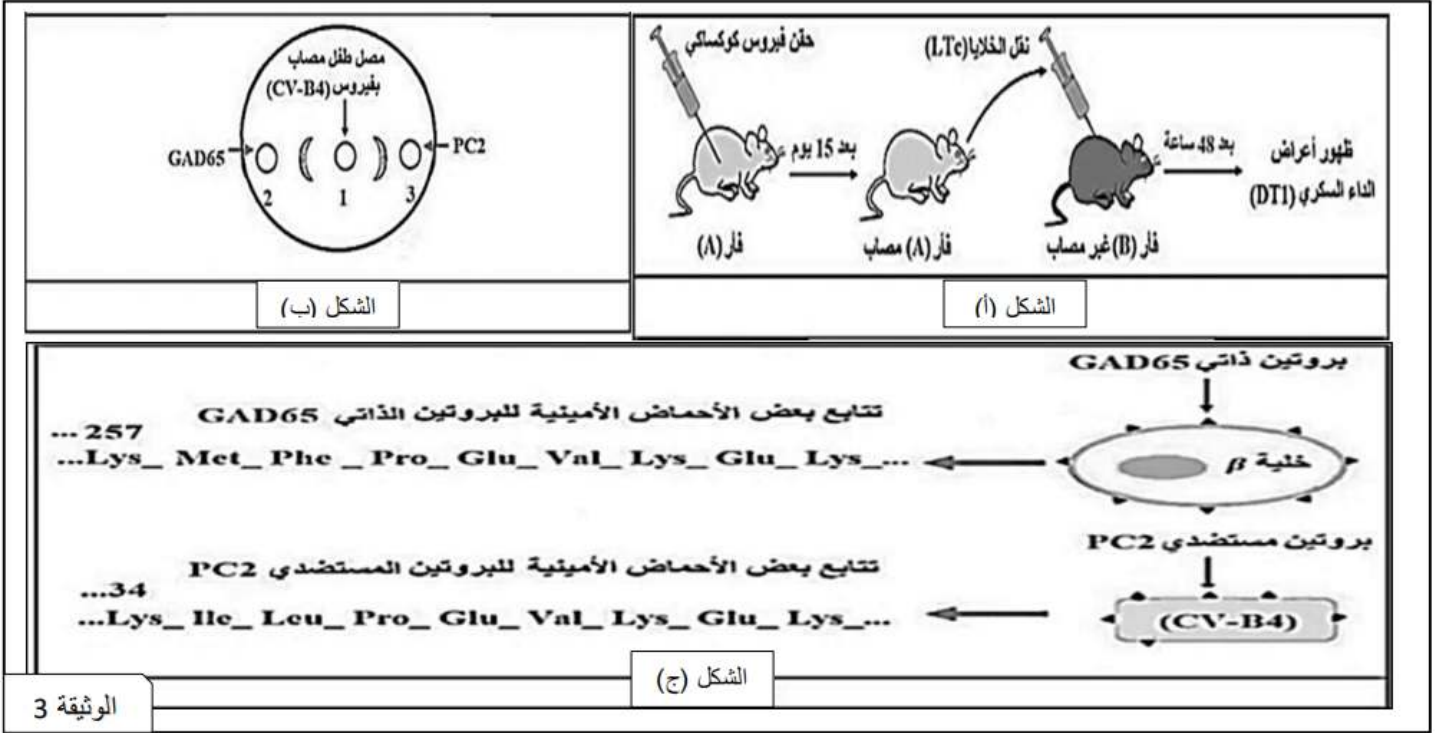
الشكل (أ): يمثل شروط ونتائج تجريبية على فأرين (A) و (B) من نفس السلالة.

الشكل (ب): يمثل نتائج اختبار الانتشار المناعي حيث : الحفرة (2) فيها GAD65 وهو بروتين ذاتي ، بينما

الحفرة (3) فيها PC2 وهو بروتين مستضدي لفيروس (CV B4).

الشكل (ج) يمثل نمذجة مبسطة للخلية B لجزر لانجر هانس وفيروس (CV B4) ، بالإضافة إلى تتابع بعض

الأحماض الأمينية لكل من PC2 و GAD65



1 اشرح سبب داء السكري (DT1) وعلاقته بفيروس (CV B4) مصادقا على صحة إحدى الفرضيتين المقترحتين سابقا.

الجزء الثالث:

- لخص في فقرة علمية آلية الاستجابة المناعية التي تحرض ضد فيروس كوكساكي (CV B4) وينتج عنها داء السكري (DT1) من خلال ما توصلت إليه في هذه الدراسة ومكتسباتك.

العلامة		عناصر الاجابة
مجزا	مجموع	
2	ع	

**التمرين الاول:**

1 التعرف على البيانات المرقمة في الوثيقة والمقارنة بين الجزيئات البروتينية في الجدول التالي:

البيان	التسمية	المقر	نوع الكمون الغشائي المتدخلة فيه	نوع الشوارد المارة	نوع النقل
1	قناة K + الفولطية	غشاء الليف العصبي	كمون العمل	خروج شوارد +K	حسب تدرج التركيز (ميز أو انتشار)
2	قناة Na + الفولطية			دخول شوارد Na	
3	قنوات التسرب الخاصة ب + K		كمون الراحة	خروج شوارد +K	عكس تدرج التركيز (نقل فعال)
4	قناة التسرب الخاصة ب Na+			دخول شوارد Na	
5	مضخة Na+ / K +		كمون العمل و كمون الراحة	اخراج شوارد Na + وإدخال شوارد +K	

**(2) النص العلمي:**

المقدمة: تعمل البروتينات الغشائية بما يعرف بالقنوات الفولطية على مستوى أغشية الألياف العصبية والعضلية على تأمين قيام الألياف التي تحملها بدورها في نقل الرسائل العصبية.

كيف يؤدي تأثير سم العقرب على تلك البروتينات إلى الأعراض المذكورة؟

**العرض:**

- تشكل البروتينات الغشائية المعنية بتأثير سم العقرب على مستوى الألياف العصبية والعضلية قنوات فولطية للبتواسيوم.
- تسبب بانفتاحها عند تغير كمون الغشاء ودخول تيار من البوتاسيوم استعادة الألياف التي تحملها كمونها الغشائي (استقطابها) بعد مرور كمون العمل.
- يرتبط سم العقرب بالقنوات الفولطية للبتواسيوم مسببا غلقها وعدم انفتاحها بتغير كمون الغشاء.
- يؤدي عدم انفتاح القنوات الفولطية للبتواسيوم بوصول كمون العمل بعد انفتاح القنوات الفولطية للصدوديوم وحدوث انعكاس استقطاب الليف إلى منع استرجاع الليف لكمون الراحة واستمرار مرحلة انعكاس الاستقطاب.
- ينتج عن استمرار وطول مرحلة انعكاس الليف عن استرجاعه كمون العمل

1	0,5	<p><b>التمرين الثاني:</b> الجزء الأول تحديد آلية تدخل العضوية في مكافحة الخلايا السرطانية باستغلال الوثيقة ( : ) 1 تمثل الوثيقة تجارب أجريت على فئران لتحديد آلية تدخل العضوية في مكافحة الخلايا السرطانية حيث نلاحظ</p> <p>من التجربة 1: حقن خلايا سرطانية لفأر سليم و بعد 20يوما يلاحظ نمو الورم ثم تناقصه و اختفائه و بقاء الحيوان حي. الاستنتاج : تقاوم العضوية الخلايا السرطانية و تقضي عليها في الحالة الطبيعية ..... من التجربة: يؤدي حقن خلايا سرطانية و أجسام مضادة لـ CD4 إلى نمو الورم بعد 20يوما ثم كبره و موت الحيوان. الاستنتاج :يتطلب القضاء على الخلايا السرطانية تدخل الخلايا LT4 و التي تمتلك على سطح غشائها مؤشرات الـ CD4..... من التجربة 3: يؤدي حقن خلايا سرطانية و أجسام مضادة لـ CD8 بعد 20يوما الى نمو الورم و كبره ثم موت الحيوان. الاستنتاج :يتطلب القضاء على الخلايا السرطانية تدخل الخلايا LT8 و التي تمتلك على سطح غشائها مؤشرات الـ CD8..... و منه نخلص إلى أنه: تدخل العضوية للقضاء على الخلايا السرطانية بواسطة الخلايا LT8 و LT4 التي تتدخل في مرحلة التعرف و التنشيط من مراحل الاستجابة المناعية و ذلك من خلال إفرازها لـ , L2 و الخلايا LT8 التي تتميز و تخصص إلى LTC بتأثير من الأنترلوكين 2 و ذلك للقضاء على الخلايا السرطانية ..... الجزء الثاني 1 تبيان كيف تفلت الخلايا السرطانية من التخريب انطلاقا من معطيات الشكل (أ) من الوثيقة ( ) 2 في الحالة الطبيعية تقدّم الخلايا العارضة CPA المستضد السرطاني رفقة الـ CMH إلى الخلايا LTC و LTC ( بعد أن تم الانتقاء و تمايز LT8 إلى LTC (المنتقاة و المتخصصة للمستضد السرطاني و التي</p>
0,25	0,25	
0,25	0,25	
0,25	0,25	
0,25	0,25	
0,25	0,25	
0,25	0,25	
0,25	0,25	
0,25	0,25	
0,25	0,25	
0,25	0,25	

تحمّل TCR تكامل مع المعقد CMH ( مستضد سرطاني) تعارف مزدوج

تحمّل الـ CPA مستقبل لـ PD-1 يتوافق مع جزيئة غشائية PD-1 تحملها الـ

LTC .....  
الاستنتاج :يمنع ارتباط الـ LTC على CPA القضاء عليها لوجود تكامل بين PD 1 و مستقبله الغشائي

0,5

0,5

0,5

في حالة افلات الخلية السرطانية:

تقدم الخلية السرطانية الـ CMH معروضا رفقة المستضد السرطاني إلى الخلايا LTC المتخصصة ليتكامل مع TCR (تعارف مزدوج

.....).

تحمّل الخلايا السرطانية على غشائها مستقبل لـ PD 1 يتوافق مع الجزيئة الغشائية PD 1 للخلايا

0,5

0,5

LTC .....  
استنتاج :يمنع ذلك تأثير الـ LTC على الخلية السرطانية و القضاء عليها

و منه:

تفلت الخلايا السرطانية من التخریب بواسطة LTC لبنائها مستقبل لـ PD 1 يتكامل مع الجزيئة الغشائية PD 1 للخلية LTC ما يمنع تأثير LTC على الخلية المصابة و تحليلها

2 شرح كيف تساهم المزوجة بين أنواع العلاج في نجاعته، معتمدا على معطيات الوثيقة ( ) 2 و معلوماتك

خلال فترة العلاج الكيميائي من 0 إلى 15 شهر انخفضت نسبة المصابين بسرطان الجلد من % 100 إلى % 20.

خلال فترة العلاج المناعي من 0 إلى 15 شهر انخفضت نسبة المصابين بسرطان الجلد من % 100 إلى أقل

من ، 80 % و هذا يدل على تزايد نسبة الشفاء حيث تكون أكبر في حالة العلاج الكيميائي مقارنة بالعلاج المناعي

الاستنتاج

يسمح العلاج المناعي أو الكيميائي بخفض نسبة المصابين بسرطان الجلد، حيث تكون النسبة أكبر في حالة العلاج الكيميائي.

و منه

في حالة العلاج الكيميائي حيث تعمل مادة الـ Dacarbazine على تثبيط نمو الخلايا و منها الخلايا السرطانية

فتمنع انقسامها و تكاثرها فيسمح القضاء عليها باختفاء الورم السرطاني.....  
في حالة العلاج المناعي ترتبط الأجسام المضادة المضافة لـ PD 1 على الجزيئة الغشائية PD 1 للخلايا LTC ما يمنع ارتباط PD 1 و مستقبله الغشائي على الخلية السرطانية فيؤدي ذلك إلى منع الكبح و بذلك يتم تخریب الخلية السرطانية

إن المزوجة بين العلاجين يرفع من فعاليته و نجاعته و يرفع من نسبة الشفاء حيث يساهم العلاج الكيميائي بنسبة الشفاء 20 %

## التمرين الثالث:

اقتراح فرضيتين:

الشكل (أ)

في المراحل الأخيرة من مسلك التركيب الحيوي للكولسترول يحفز إنزيم سكالين سنتاز لفرسيل ثنائي الفوسفات (مادة التفاعل) إلى سكالين (نتائج التفاعل) ، يمر هذا الأخير بسلسلة من التفاعلات ينتج عنها 7.ديهيدروكولسترول. يحفز إنزيم 7.ديهيدروكولسترول رديكتاز 7 . DHCR تحويل 7.ديهيدروكولسترول (مادة التفاعل) إلى كولسترول (نتائج التفاعل)

الشكل (ب)

يحفز الإنزيم ( 7 DHCR تفاعل إرجاع) ديهيدروكولسترول إلى كولسترول في وجود مرافق إنزيمي والذي تتم أكسدته إذن يحفز إنزيم 7 DHCR ضروري للتركيب الحيوي للكولسترول ويتطلب نشاطه مرافق إنزيمي مرجع. ومنه مرض SLOS مرض وراثي يرتبط بنقص الكولسترول و انتاجه يطلب تدخل سلسلة من التفاعلات الانزيمية من بينها إنزيم سكالين وإنزيم 7 DHCR فالفرضيتين:

- 1- نقص الكولسترول يعود إلى غياب النشاط الإنزيم سكالين سنتاز (إنزيم غير وظيفي)
- 2- نقص الكولسترول قد يعود إلى غياب نشاط إنزيم (7 DHCR إنزيم غير وظيفي)

الجزء الثاني:

الشكل (أ)

عند الشخص السليم

CTG CAA GCC TGG CTC CTC ACG CAC	جزء من السلسلة غير المستسخة
CUG CAA GCC UGG CUC CUC ACG CAC	جزء من ARNm
Leu Gln Ala Trp Leu Leu Thr His	جزء متعدد الببتيد

عند الشخص المصاب

CTG CAA GCC TGA CTC CTC ACG CAC	جزء من السلسلة غير المستسخة
CUG CAA GCC UGA CUC CUC ACG CAC	جزء من ARNm
Leu Gln Ala	جزء متعدد الببتيد

عند الشخص المصاب حدوث طفرة استبدال حيث تم استبدال النيكلوتيدة رقم 121 حيث نجد A بدل G أدى هذا الاستبدال إلى ظهور رامزة UGA ونتج عن ذلك توقف تركيب بروتين. إذن تكون بنية الإنزيم غير طبيعية ومنه سبب حدوث طفرة في المورثة المسؤولة عن انتاج إنزيم 7DHCR أدت إلى ظهور الأليل الطافر W151X وهذا أدى إلى انتاج إنزيم ذو بنية غير طبيعية وبالتالي يكون غير وظيفي وهذا يؤدي إلى عدم حدوث تفاعل تحويل 7. ديهيدروكولسترول (مادة التفاعل) إلى كولسترول (نتائج التفاعل) وبالتالي ظهور المتلازمة هذه النتائج تؤكد صحة الفرضية الثانية وتنفي صحة الفرضية الأولى.

شرح النتائج:

الشكل (ب):

عند المجموعة غير المعالجة بجزئية BMI5.766 (الشاهد) ، وجود الكولسترول في السيتوبلازم بكمية كبيرة نسبياً 48.1 ( ) وتركيز 7.ديهيدروكولسترول منخفضة جداً (أثار)

إذن يتم تفاعل تحويل 7.DHCR إلى كولسترول بفضل النشاط العادي لإنزيم 7 DHCR مجموعة من الفئران المعالجة بجزئية BMI16.711 يكون تركيز الكولسترول في الدم منخفض 16.7 و تركيز 7 . ديهيدروكولسترول مرتفع مقارنة مع المجموعة الشاهدة.

إذن BMI16.711 تثبط نشاط إنزيم 7DHCR فيتوقف تفاعل تحويل 7.DHCR إلى كولسترول

الشكل (ج)

عند المجموعة غير المعالجة بجزئية BMI5.766 (الشاهدة) ، وجود الكولسترول في السيتوبلازم بكمية كبيرة نسبياً في حدود 84

عند المجموعة من الفئران المعالجة بجزئية BMI5.766 (I) (يكون تركيز الكولسترول في السيتوبلازم أقل من تلك المسجلة عند المجموعة الشاهدة حيث تقدر بحوالي (1)

عند مجموعة من الفئران المعالجة بجزئية BMI5.766 والتي تلقت غذاء غني بالكولسترول I+C ( : ) يكون تركيز الكولسترول في السيتوبلازم مرتفعاً بشكل كبير أكبر من المجموعة (الشاهدة) في حدود الحمية الغذائية 1-58 mg.dl ( ) رغم تثبيط عمل إنزيم 7DHCR

إذن الغذاء الغني بالكولسترول يؤدي إلى ارتفاع تركيز الكولسترول في الدم ومنه رغم تثبيط نشاط إنزيم 7DHCR بمادة BMI5.766 إلا أن تركيز الكولسترول يكون مرتفع في الدم وبالتالي يمكن علاج المرض

بتناول حمية غذائية غنية بالكوليسترول لعلاج اعراض المرض عند المصابين بالمتلازمة

الجزء الثالث:

مخطط العلاقة بين النمط الوراثي والظاهري عند شخص مصاب بمرض متلازمة يوضح SLOS .

عند شخص مصاب

النمط الوراثي (W) استبدال

--	--	--

الموضوع الثاني:

التمرين الاول:

تسمية البيانات

- 1- أستيل كولين ، 2- موقع تثبيت محدد المستضد ، 3- مقع التثبيت على المستقبلات الغشائية للبالعة  
 4- بيتيد مستضدى ، 5- السلسلة  $\alpha$   
 6 -الموقع الفعال للإنزيم

0,75

1,5

دورها	بنيتها الفراغية	إسم الجزيئة	
تسمح بدخول شوارد $Na^+$	رابعة	قناة $Na^+$ كيميائية (مستقبل قنوي)	أ
يشكل معقدات مناعية مع المستضدات لمنع انتشارها وتسهيل بلعمتها	رابعة	جسم مضاد	ب
يدخل كوسيط حيوي ترفع سرعة التفاعلات الكيميائية	ثالثية	إنزيم	ج
محددات الذات (الهوية البيولوجية)	رابعة	Cmh1 (جزيئة معقد التوافق النسيجي)	د

0,25

0,25

0,75

النص العلمي:

تعتبر كل من الأجسام المضادة والإنزيمات جزيئات ذات طبيعة بروتينية عالية التخصص الإشكالية: ما هو الدور الفعال والوظيفي لهاتين الجزيئتين الأجسام المضادة جزيئات بروتينية مكونة من أربعة سلاسل سلسلتين ثقيلتين و سلسلتين خفيفتين

0,75	<p>تسمح البنية الفراغية للجسم المضادة بوجود جزأين جزء متغير لتثبيت محدد المصد وهو ما يعطي لهذه الجزيئة خاصية نوعية التي تمكنها من تشكيل معقدات مع محددات المستضد من ما يمنع انتشاره وجزء ثابت يحتوي في نهايته على موقع للتثبيت على المستقبلات النوعية الغشائية للبالعة من ما يسمح ببلعمة المعقدة المناعي الإنزيمات</p> <p>وسائط حيوية من طبيعة بروتينية تنشط هذه الجزيئات عدة تفاعلات (هدم ، بناء ..). فهي جزيئات جد متخصصة فهي نوعية اتجاه مادة ونوع التفاعل يعود التخصص النوعي للبروتينات لبنيتها ثلاثية الأبعاد التي تسمح بوجود موقع فعال الذي يشكل معقد مع مادة التفاعل ، قد يكون الموقع الفعال مكملًا لمادة التفاعل وقد يحدث التكامل عند اقتراب مادة التفاعل (تكامل محفز)</p> <p>بما ان كل من الأجسام المضادة والأنزيمات جزيئات ذات طبيعة بروتينية، فإنها تتأثر بشروط الوسط حيث انها تنشط في درجة ph معينة وأي تغير في درجة ph فإن ذلك يؤثر على تآين المجاميع COOH و NH<sub>2</sub> وبالتالي تتأثر بنية والذي يؤثر بدوره على الوظيفة</p> <p>كما تتأثر بدرجة الحرارة حيث تنشط هذه الجزيئات في درجة حرارة الجسم وأي تغير في درجة الحرارة قد يؤدي الى تباطؤ نشاطها او الى تخریبها في درجة الحرارة العالية (كسر الروابط خاصة الضعيفة)</p> <p>البروتينات جزيئات عالية التخصص والتنوع وذلك بفضل بنيتها الفراغية</p>
0,25 0,25 0,25 0,25 0,75 0,25 0,5 0,25	<p><b>التمرين الثاني:</b></p> <p><b>حل النتائج التجريبية المقدمة في الوثيقة 1( .)</b></p> <p>الوثيقة 1 ( أ) يمثل التركيب التجريبي للوحة محركة.</p> <p>والشكل (ب) يمثل جدول به نتائج تجريبية لحقن مادة السارين على مستوى المشبك العصبي العضلي حيث نجد:</p> <p><b>** في غياب مادة السارين و إحداث تنبيه فعال في المحور المحرك : تم تسجيل كمون عمل أحادي الطور واحد</b></p> <p><b>** عند حقن مادة السارين في الفراغ المشبكي وإحداث تنبيه فعال في المحور المحرك تم تسجيل أربع كمونات عمل متتالية</b></p> <p><b>ومنه نستنتج أن مادة السارين تسبب استمرار زوال استقطاب غشاء الخلية العضلية و منه استمرار تقلصها فهي تنشط آلية النقل المشبكي</b></p> <p><b>باستغلالك للوثيقتين 2 ) و ، 3( اشرح آلية النقل المشبكي ميرزا تأثير غاز السارين ، وتأثير مادة Pralidoxime في ذلك.</b></p> <p><b>استغلال الوثيقة 2( :)</b></p> <p>الشكل (أ) يمثل آلية وقف اشارة التنبيه على مستوى المشبك في الحالة الطبيعية حيث نجد:</p> <p>في وجود انزيم الأستيل كولين إستراز ينتبث الأستيل كولين على موقع تثبيته على الموقع الفعال للانزيم بتدخل الحمض الأميني Ser ليفكك الى ناتجين حمض الأستيك + الكولين</p> <p><b>ومنه نستنتج أن : عمل الاستيل كولين على مستوى المشبك مؤقت لتدخل انزيم الأستيل كولين إستراز المحلل له.</b></p> <p>الشكل (ب) يمثل آلية تأثير لغاز السارين حيث نجد:</p> <p>في وجود انزيم الأستيل كولين إستراز مع مادة السارين و الأستيل كولين تثبت مادة السارين على نفس موقع تثبيث الاستيل كولين على الموقع الفعال للانزيم وعدم تثبت الأستيل كولين ومنه عدم تحلله</p> <p><b>ومنه نستنتج أن مادة السارين يثبط نشاط انزيم الاستيل كولين إستراز.</b></p>

1,5	<p>هذه النتائج تسمح بشرح آلية النقل المشبكي مبرزا تأثير غاز السارين: يسبب وصول موجة زوال الاستقطاب من الخلية قبل المشبكية الى النهاية المحورية للخلية قبل المشبكية.</p> <p>1) انفتاح القنوات الفولطية النوعية Ca<sup>++</sup> مما يسمح بدخول شوارد Ca<sup>++</sup> الى داخل هيولى النهاية المحورية للخلية قبل المشبكية.</p> <p>2) لتحفز هجرة الحويصلات المشبكية نحو غشاء النهاية المحورية الخلية قبل مشبكية ومنه التحامها معه بتدخل بروتين الربط ،</p> <p>3) ليتم تحرير المبلغ العصبي الأستيل كولين عن طريق الإطراح الخلوي على مستوى الشق المشبكي.</p> <p>4) يثبت الاستيل كولين على المستقبلات الغشائية الميوية كيميائيا بغشاء الخلية بعد المشبكية من طبيعة بروتينية.</p> <p>5) تنفتح ال قنوات المرتبطة بالكيمياء مما يسمح بالتدفق الداخلي لشوارد Na<sup>+</sup> بهيولى الخلية بعد المشبكية</p> <p>6) مما يؤدي الى توليد كمون غشائي بعد مشبكي تنبهي PPSE ( ) ينتقل على طول غشاء الخلية بعد المشبكية عضلة الحجاب الحاجز فتستجيب بالتقلص</p>
0,25	<p>حيث في غياب مادة السارين يتدخل انزيم أستيل كولين إستراز من طبيعة بروتينية ليحلل الأستيل كولين الى حمض الأستيك و قاعدة الكولين والتي يعاد امتصاصها من طرف الغشاء قبل مشبكي وبالتالي نشاط المبلغ العصبي مؤقت و تأثيره مؤقت على العضلة.</p>
0,25	<p>ومنه تقلص عضلية الحجاب الحاجز ثم تسترخي بشكل طبيعي ← ومنه حدوث تنفس عادي .</p>
0,25	<p>أما في وجود مادة السارين يؤثر على عمل انزيم الأستيل كولين إستراز حيث يثبت على نفس موقع تثبت الأستيل كولين فيمنع تحلله ليبقى عمله دائم بالفراغ المشبكي وتأثيره على مستقبلاته الغشائية المرتبطة بالكيمياء النوعية له فيستمر زوال استقطاب الخلية بعد المشبكية عضلية الحجاب الحاجز تسجيل عدة تواترات كمونات عمل</p>
0,25	<p>فيستمر تقلصها لمدة طويلة ما يؤدي الى تعبها ← ومنه توقف التنفس وحدث اختناق.</p> <p>ولإبراز تأثير مادة Pralidoxine في ذلك نتطرق الى:</p> <p>استغلال الوثيقة (3) تمثل آلية تأثير مادة Pralidoxime على مستوى المشبك عند التعرض لغاز السارين بجرعات خفيفة حيث نجد</p>
1,25	<p>عند تشكل المعقد (انزيم - مادة السارين ) وفي وجود مادة Pralidoxime يتم:</p> <p>تكسير الرابطة الإنتقالية بين مادة السارين و أكسجين الحمض الأميني Ser للأنزيم.</p> <p>تحرر مادة Pralidoxime بروتون H<sup>+</sup>.</p> <p>يكتسب الحمض الأميني Ser بروتون H<sup>+</sup>.</p> <p>وترتبط المادتين معا ( السارين Pralidoxime ) فيتحرر ا.</p> <p>فيتفرغ الانزيم أستيل كولين إستراز ويصبح انزيما حرا.</p>
0,25	<p><b>ومنه نستنتج أن</b> مادة Pralidoxime ت عمل على فصل السارين عن إنزيم أستيل كولين إستراز ليصبح حرا.</p> <p>هذه النتائج تسمح بإبراز تأثير مادة Pralidoxime حيث</p>
1,5	<p>عند التعرض لغاز السارين بجرعات خفيفة يتلقى المصاب ترياق يتمثل في مادة Pralidoxime التي تعمل على فصل مادة السارين عن انزيم الأستيل كولين إستراز فيستعيد الإنزيم نشاطه ، مما يسمح له باستئناف وظيفته الطبيعية المتمثلة في تكسير الأستيل كولين في نهاية عمله على مستوى الفراغ المشبكي.</p> <p>فتستعيد عضلة الحجاب الحاجز تقلصها ثم استرخاءها الطبيعيين فيحدث تنفس طبيعي للمصاب بغاز السارين بجرعات خفيفة</p>

## التمرين الثالث:

### الجزء الاول:

اقتراح فرضيتين تفسر سبب ظهور داء السكري DT1(:

#### استغلال الوثيقة 1(:

الشكل أ: )

يمثل منحني بآن لتغيرات نسبة الخلايا  $\beta$  لجزر لانجرهانس المفزرة للأنسولين (%) بدلالة الزمن عند مجموعة من الاطفال قبل وبعد الإصابة بفيروس CV-B4 حيث نلاحظ:

0,25  
0,5  
0,25

قبل الإصابة بفيروس CV-B4 نسبة الخلايا  $\beta$  لجزر لانجرهانس أعظمية وثابتة تدر ب . 100%

بعد الإصابة بالفيروس : تناقص متدرج في نسبة الخلايا  $\beta$  لجزر لانجرهانس ويكون الطفل معرض لداء السكري DT1 لسنوات دون ظهور أعراض المرض ، وعند وصول نسبة الخلايا  $\beta$  لجزر لانجرهانس إلى 20% يصبح الطفل مصاب ب DT1 مع ظهور أعراض المرض (الأعراض السريرية) يفسر ذلك بأن فيروس كوكسك CV-B4 )يؤثر سلبا على نسبة الخلايا  $\beta$  لجزر لانجرهانس.

الاستنتاج:

0,25

يرتبط ظهور داء السكري DT1 بفيروس كوكسك CV-B

الشكل ب)

0,5

يظهر صورة مجهريّة لمقطع في جزر لانجرهانس لشخص مصاب بداء السكري DT1 أن الخلايا للمفاوي LTc تستهدف خلايا  $\beta$  لجزر لانجرهانس مما يدل على حدوث استجابة مناعية نوعية خلوية ضدها. لومنه نقترح الفرضيتين:

0,25

0,5

الفرضية 1: تفسر سبب ظهور داء السكري DT1 لاستهداف فيروس CV-B4 الخلايا  $\beta$  لجزر لانجرهانس يتكاثر فيها مما يؤدي إلى تخريبها وبالتالي تتناقص كمية الأنسولين المفزرة ومنه ترتفع نسبة الجلوكوز في الدم

0,5

الفرضية 2: تفسر سبب ظهور داء السكري DT1 لإصابة العضوية بمرض مناعي ذاتي يؤدي إلى تخريب الخلايا  $\beta$  لجزر لانجرهانس بواسطة الخلايا للمفاوية السامة LTc وبالتالي تتناقص كمية الأنسولين المفزرة ومنه ترتفع نسب الجلوكوز في الدم.

### الجزء الثاني 3.5: نماط

1 شرح سبب داء السكري DT1 وعلاقته بفيروس CV B4 والمصادفة على الفرضية :

#### استغلال الوثيقة 2

تمثل الوثيقة شروط ونتائج تجربتين في وسطى زرع حيث نلاحظ:

0,5

يتكاثر فيروس كوكسك CV B4 داخل الخلية الكبدية (التجربة 1) أو لايتكاثر داخل الخلية  $\beta$  لجزر لانجرهانس (التجربة 2) وهذا يدل على حدوث تكامل بنيوي بين فيروس كوكسك و الخلية الكبدية فقط مما يسمح له باختراقها و التكاثر داخلها وهذا ما ينفى صحة الفرضية 1.

0,25

استنتاج:

فيروس كوكسك CV B4 لا يستهدف الخلايا  $\beta$  لجزر لانجرهانس و يستهدف الخلايا الكبدية.

0,5

#### استغلال الوثيقة 3

الشكل أ)

بعد 15 يوم من حقن الفار A بفيروس كوكسك CV B4 تم استخلاص الخلايا للمفاوية LTc وتنقل الى فار B غير مصاب نلاحظ ظهور أعراض داء السكري DT1 بعد 48سا وهذا يدل على ان الخلايا LTc هي التي تستهدف الخلايا  $\beta$  لجزر لانجرهانس.

الشكل ب)

عد تطبيق اختبار اوشترلوني بوضع مستضدين GAD65 و PC2 في حفرتين 2 و 3 على الترتيب بينما الحفرة 1مصل شخص مصاب بفيروس CV B4 نلاحظ:

تشكل قوس ترسيب بين الحفرة المركزية 1 والحفرة 3 راجع الى تشكل معقدات مناعية نتيجة التكامل البنيوي بين موقعي

0,25

0,25 0,25	<p>التثبيت في المنطقة المتغيرة للجسم المضاد ضد PC2 الموجودة في الحفرة المركزية 1 مع البروتين PC2 الفيروسي الموجود في الحفرة المحيطية 3</p> <p>و تشكل قوس ترسيب بين الحفرة 1 و 2 يفسر بتشكيل معقدات مناعية بين Anti PC2 وبروتين GAD65 المميز للخلايا <math>\beta</math> لجزر لانجرهانس</p> <p><b>الشكل (ج)</b></p>
0,25 0,25	<p>من خلال المقارنة بين تتابع الأحماض الأمينية للبروتين الذاتي GAD65 الخاص بالخلية <math>\beta</math> لجزر لانجرهانس و لها مع تتابع في البروتين PC2 لفيروس كوكسكي CV B4 مع نمذجة مبسطة للخلية <math>\beta</math> و الفيروس يتبين أن:</p> <p>من خلال النمذجة المبسطة تتشابه بنية البروتين الذاتي GAD65 الخاص بالخلايا <math>\beta</math> لجزر لانجرهانس مع بنية البروتين المستضدي PC2 لفيروس كوكسكي</p>
0,25 0,25	<p>من خلال تتابع الاحماض الأمينية هناك تشابه في 7 احماض امينية بين GAD65 و PC2 و يختلفان في حمضين امينيين (Met و Phe بالنسبة لبروتين GAD65 و Ile و Leu بالنسبة ل PC2).</p> <p><b>استنتاج:</b></p> <p>تتشابه البروتينات الغشائية المستضدية PC2 لفيروس كوكسكي CV B4 مع البروتينات الذاتية GAD65 للخلايا <math>\beta</math> لجزر لانجرهانس</p>
0,75	<p><b>الشرح:</b></p> <p>عند دخول فيروس كوكسكي CV B4 الى العضوية يحرض الجهاز المناعي استجابة مناعية نوعية ضده خلطية بإنتاج اجسام مضادة و خلوية بانتاج خلايا لمفاوية سامة LTC عند اختراق الفيروس للخلايا الكبدية، ونتيجة التشابه الجزئي بين البروتين المستضدي PC2 للفيروس مع البروتين الذاتي GAD65 المميز للخلية <math>\beta</math> من جزر لانجرهانس يؤدي الى تضليل الجهاز المناعي حيث ان مستقبل TCR للخلايا Tc لا يمكنه التعرف والتكامل مع الببتيد الذاتي GAD65 و تحريض استجابة مناعية نوعية خلوية ضد الخلايا <math>\beta</math> من جزر لانجرهانس تؤدي الى القضاء عليها وتخریبها ونعلم ان هذه الخلايا مسؤولة عن انتاج وافراز هرمون الأنسولين الذي يخفض كمية الجلوكوز عند ارتفاعها عن القيمة المرجعية (هرمون القصور السكري) ومنه بتخریبها تتناقص كمية الأنسولين المفرزة في الدم وبالتالي تبقى كمية الجلوكوز في الدم مرتفعة ما يؤدي الى ظهور داء السكري DT1.</p>
1,5	<p><b>الجزء الثالث:</b></p> <p><b>1- تلخص آلية الاستجابة المناعية التي تحرض ضد فيروس كوكسكي CV B4 و الإصابة بداء السكري DT1:</b></p> <p>عند اختراق فيروس كوكسكي للخط الدفاعي 3 يحرض الجهاز المناعي ضده استجابة مناعية نوعية حيث تقوم الخلايا البالعة ببلعته وهضمه جزئياً و عرض محدداته على سطح اغشيتها محمولا على HLA II للخلايا LT4 المؤهلة مناعياً ثم تنشطها بإنتاج ، L1 من جهة اخرى تتعرف الخلايا LT8 على محدد المستضد المعروف على HLA I من طرف الخلايا العارضة CPA تعرفا مزدوجا بفضل مستقبلها الغشائي النوعي TCR و مؤشر ، CD8 ثم تقوم الخلايا LTh المتميزة عن LT4 المحفزة ذاتياً بإنتاج وافراز بروتين IL2 الذي حفز الخلايا LT8 المحسنة على التكاثر والتمايز الى خلايا LT8m و LTc تتعرف هذه الاخيرة على محدد المستضد المعروف من طرف الخلية الكبدية المصابة (تعرف مزدوج بين TCR و CD8 الخلية LTc مع المعقد HLA — ببنيدي مستضدي الخلية المصابة ) يؤدي ذلك الى افراز الخلية LTc لانتريمات حالة (الغرانزيم ) و بروتينات البرفورين التي تنتظم على غشاء الخلية الكبدية المصابة مشكلة تقوب تسمح بمرور الماء والشوارد وانزيم الغرانزيم الذي يهدم المعلومة الوراثة للخلية المصابة فنتج عنه تحلل خلوي للخلية الكبدية المصابة ثم يتم التخلص من بقايا الخلية المخربة بعملية البلعمة ونتيجة التشابه الجزئي بين البروتين المستضدي PC2 لفيروس كوكسكي CV-B4 ( ) و بروتين الخلية <math>\beta</math> لجزر لانجرهانس يؤدي ذلك الى تضليل الجهاز المناعي حيث ان T CR الخلية LTc يمكنه التعرف و التكامل مع الببتيد الذاتي GAD65 و تحريض استجابة مناعية نوعية خلوية ضد خلايا الذات <math>\beta</math> من جزر لانجرهانس ومنه يؤدي الى الإصابة بداء السكري.</p>