

على التلميذ الإجابة باستعمال قلم واحد أزرق أو أسود

التمرين الأول (05 نقاط)

تظهر البروتينات ببنيات ووظائف مختلفة، منها الأنزيمات التي تحفز التفاعلات الحيوية داخل الخلايا، والتي يتوقف نشاطها على بنيتها الفراغية وعلى تأثير بعض عوامل الوسط. يُمثل الشكل (أ) من الوثيقة التالية رسم تخطيطي للبنية الفراغية لأنزيم وظيفي، بينما يُمثل الشكل (ب) تأثير بعض عوامل الوسط على نشاط الأنزيم.

الحمض الأميني	الرمز	السلسلة الجانبية
سيستين	C	-CH <sub>2</sub> -SH
ليزين	K	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH <sub>2</sub>
حمض الغلوتاميك	E	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH
أرجنين	R	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-C(=NH)-NH <sub>2</sub>

(أ) الشكل

(ب) الشكل

الوثيقة

1- تعرّف على الروابط (أ) و(ب) ثم مثل الصيغة الكيميائية للجزء المؤطر.

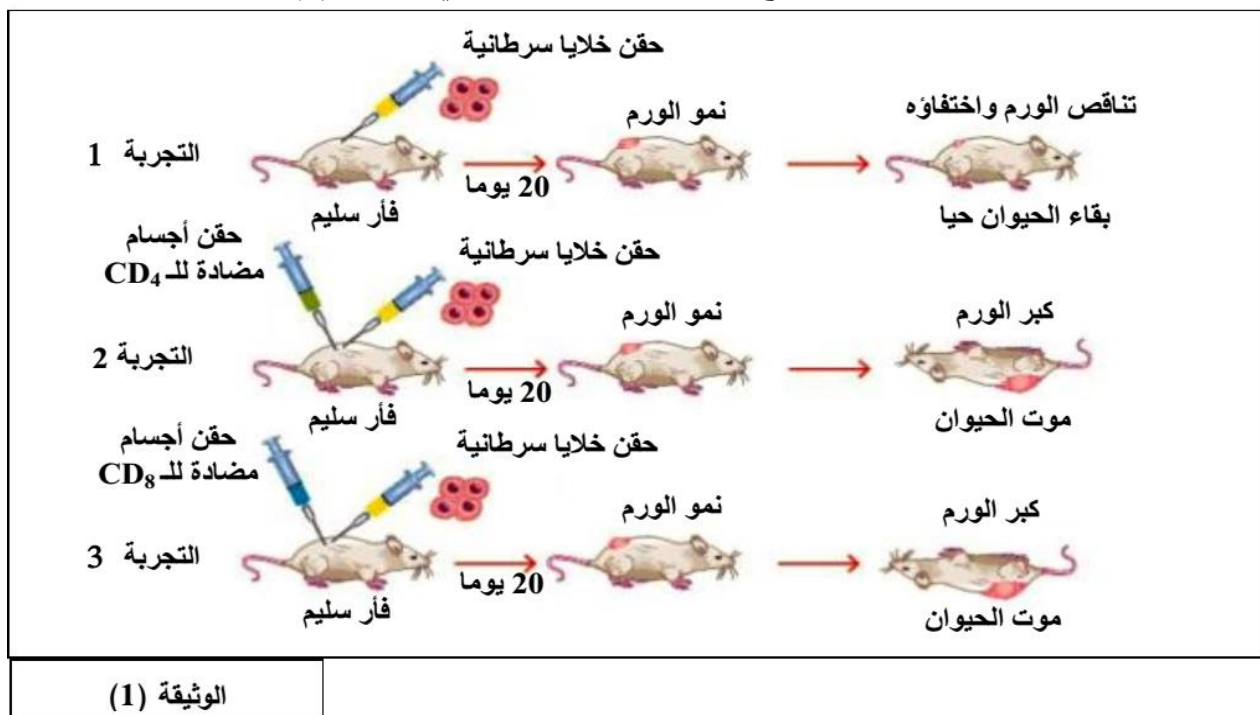
2- وضح في نص علمي مهيكّل ومنظم أهمية استقرار البنية الفراغية للأنزيم، مُبرزًا تأثير بعض عوامل الوسط على نشاطه انطلاقًا مما تقدمه الوثيقة و اعتمادًا على معلوماتك.

## التمرين الثاني (07 نقاط)

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).

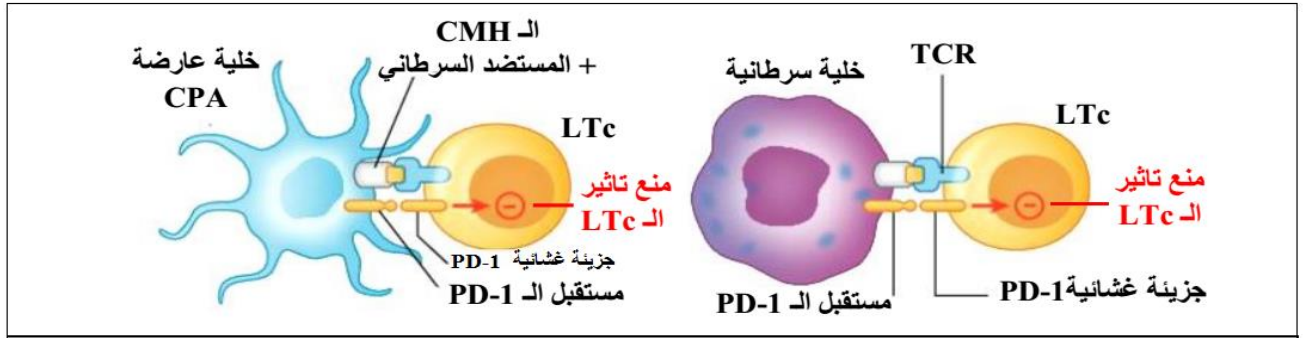


- حدّد آلية تدخّل العضوية في مكافحة الخلايا السرطانية باستغلال الوثيقة (1).

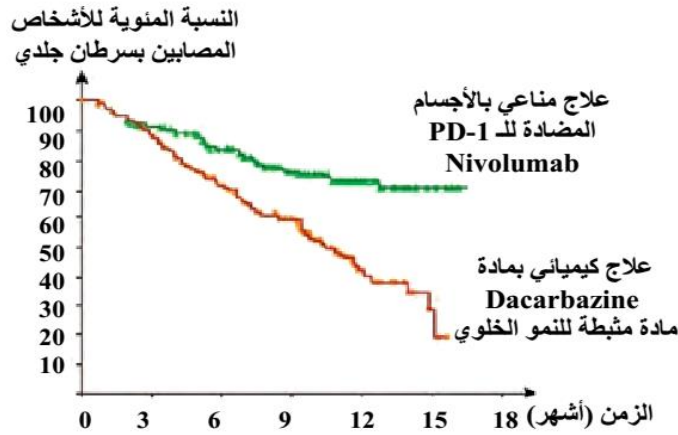
### الجزء الثاني

تعرض الخلايا السرطانية على أغشيتها مستضدات سرطانية رقيقة CMH مما يحفّز ضدها استجابة مناعية قد تعجز عن إقصائها و بذلك يستمر تكاثرها، الوثيقة (2) تمثل في شكلها (أ) كيفية تجنب القضاء على الخلايا العارضة في الحالة الطبيعية و عدم إقصاء الخلايا السرطانية.

لمساعدة الجهاز المناعي على إقصاء الخلايا السرطانية تستعمل عدة طرق علاجية منها المزوجة بين العلاج الكيميائي و العلاج المناعي كما هو موضح في الشكل (ب) من الوثيقة (2) التي تمثل تغيرات انسبة المنوية للأشخاص المصابين بسرطان جلدي بعد نوعي المعالجة.



الشكل (أ)



الشكل (ب)

الوثيقة (2)

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

### التمرين الثالث (08 نقاط)

تستخدم مادة الـ DDT ( Dichloro-diphényl-trichloroéthane ) في المجال الزراعي لمكافحة الحشرات الضارة لكن ينتج عن استعمالها آثار سلبية على صحة الإنسان حيث تسبب اختلالاً وظيفياً في جهازه العصبي. لمعرفة آلية تأثير مادة الـ DDT تقترح الدراسة الآتية :

#### الجزء الأول :

يُقاس الكمون الغشائي في وجود و غياب مادة الـ DDT إثر التنبيه الفعال لليف عصبي معزول. النتائج المحصل عليها ممثلة في الوثيقة ( 1 ) :

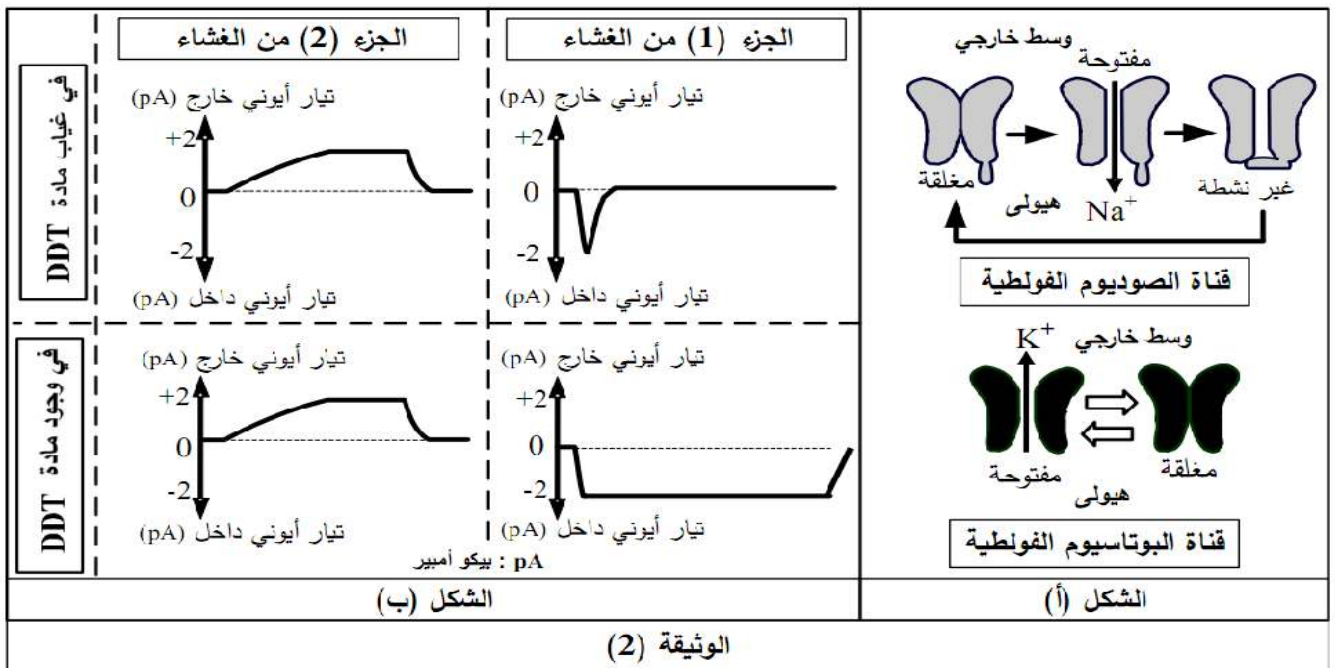
الزمن (ms)	0	1	1,5	2	2,5	3,5	4	4,5	5
الكمون الغشائي (mv) في غياب مادة DDT	70-	70-	70-	30+	0	70-	70-	70-	70-
الكمون الغشائي (mv) في وجود مادة DDT	70-	70-	70-	30+	25+	25+	25+	25+	25+

الوثيقة (1)

1- مثل بيانيا ثم حلل النتائج الموضحة في الوثيقة (1). يُعطى مقياس الرسم الآتي :  
 . ( 20 mv ← 1 cm / 0.5 ms ← 1 cm )

2- اقترح فرضيتين لتفسير آلية تأثير مادة الـ DDT على الكمون الغشائي.  
 الجزء الثاني :

لهدف التحقق من صحة إحدى الفرضيتين المقترحتين يُعزل بتقنية Patch Clamp جُزآن من غشاء الليف العصبي حيث يحتوي الجزء (1) على قناة الصوديوم الفولطية بينما يحتوي الجزء (2) على قناة البوتاسيوم الفولطية ، يمثل الشكل ( أ ) من الوثيقة (2) حالة القنوات الفولطية. يُخضع كل جزء من الغشاء لكمون اصطناعي مفروض ثم تُسجَل التيارات الأيونية العابرة للغشاء في وجود و غياب مادة الـ DDT النتائج المحصل عليها مُبينة في الشكل (ب) للوثيقة (2) :



1- حدّد أهم مميزات القنوات الممثلة في الشكل ( أ ) ثم علل تسميتها.  
 2- باستغلال معطيات شكلي الوثيقة (2)، بيّن تأثير الكمون المفروض على القنوات الفولطية في غياب مادة DDT .  
 3- ناقش صحة إحدى الفرضيتين المقترحتين انطلاقاً من النتائج السابقة، مبينا آلية تأثير مادة الـ DDT على النشاط العصبي.

الجزء الثالث

مما سبق و من مكتسباتك، وضّح برسم تخطيطي وظيفي على المستوى الجزيئي و الشاردي حالة الليف العصبي أثناء النشاط، مبرزاً تأثير مادة الـ DDT على النشاط العصبي.

العلامة	عناصر الإجابة التمرين الأول ( 05 نقاط)
2*0.25	<p><b>1. التعرف على الروابط (أ) و(ب):</b>            الرابطة (أ): جسر ثنائي الكبريت            الرابطة (ب): رابطة شارديّة            تمثيل الصيغة الكيميائية للجزء المؤطر:</p>
2*0.25	
2*0.25	<p>توضيح أهمية استقرار البنية الفراغية للأنزيم، مع إبراز تأثير بعض عوامل الوسط على نشاطه:            النص العلمي: (يتضمن النص: مقدمة، عرضاً وخاتمة).</p>
2*0.25	<p>الأنزيمات جزيئات بروتينية ذات بنية فراغية مميزة تُكسبه تخصصاً وظيفياً وتعمل وفق شروط ملائمة للحياة،  <b>فما هي أهمية استقرار البنية الفراغية للأنزيم وكيف تؤثر بعض عوامل الوسط على نشاطه؟</b>.....</p>
3*0.25	<p>- إن البنية الفراغية للأنزيم محددة <b>بعدد ونوع وترتيب</b> الأحماض الأمينية الداخلة في تركيب السلسلة الببتيدية،  <b>وكذا الروابط الكيميائية (جسور ثنائية الكبريت، روابط شارديّة، هيدروجينية، كارهة للماء) الناشئة بين</b>            السلاسل الجانبية لأحماض أمينية محددة و متموضعة بطريقة دقيقة في السلسلة أو السلاسل الببتيدية حسب  <b>الرسالة الوراثية.</b></p>
4*0.25	<p>- هذه الروابط <b>تحافظ على استقرار</b> البنية لفراغية الطبيعية للأنزيم.            - تحتوي البنية الفراغية للأنزيم على منطقة خاصة تدعى <b>الموقع الفعال</b> الذي يسمح بالتعرف النوعي على مادة            التفاعل (الركيزة) و <b>تثبيتها و التأثير عليها نوعياً</b></p>
3*0.5	<p>- يتأثر النشاط الأنزيمي بعوامل الوسط حيث:  <b>في وجود مواد منافسة للركيزة</b> تملك قدرة الارتباط بالموقع الفعال للأنزيم فإنها تشغل الموقع الفعال عوضاً            عن الركيزة وبالتالي يتوقف نشاط الأنزيم ويصبح غير فعال  <b>في درجة حرارة عالية</b> يتخرب الأنزيم بكسر الروابط و يفقد نهائياً بنيته الفراغية المميزة وبالتالي يتوقف نشاط            الأنزيم ويصبح غير فعال.</p>
0.25	<p><b>في pH غير ملائم</b> يفقد الموقع الفعال شكله المميز، بتغير حالته الأيونية وهذا يعيق تثبيت مادة التفاعل أي عدم            تشكل المعقد ES وبالتالي يتوقف نشاط الأنزيم ويصبح غير فعال.            يتوقف نشاط الأنزيمات على بنيتها الفراغية (وبالأخص بنية الموقع الفعال) وعلى تأثير بعض عوامل            الوسط، فالمحافظة على البنية الفراغية للأنزيم تؤدي إلى المحافظة على أداء وظيفته وبالتالي المحافظة على            سلامة العضوية.</p>
	<p>التمرين الثاني (07 نقاط)</p>
	<p><b>الجزء الأول</b>  <b>تحديد آلية تدخل العضوية في مكافحة الخلايا السرطانية باستغلال الوثيقة (1) :</b>            تمثل الوثيقة تجارب أجريت على فئران لتحديد آلية تدخل العضوية في مكافحة الخلايا السرطانية حيث نلاحظ            :</p>
2*0.25	<p><b>من التجربة 1:</b>            حقن خلايا سرطانية لفأر سليم و بعد 20 يوماً يلاحظ نمو الورم ثم تناقصه و اختفائه و بقاء الحيوان حي.  <b>الاستنتاج :</b> تقاوم العضوية الخلايا السرطانية و تقضي عليها في الحالة الطبيعية.....</p>
2*0.25	<p><b>من التجربة 2:</b>            يؤدي حقن خلايا سرطانية و أجسام مضادة لـ CD<sub>4</sub> إلى نمو الورم بعد 20 يوماً ثم كبره و موت الحيوان.  <b>الاستنتاج :</b> يتطلب القضاء على الخلايا السرطانية تدخل الخلايا LT<sub>4</sub> و التي تمتلك على سطح غشائها مؤشرات            الـ CD<sub>4</sub>.....</p>
2*0.25	<p><b>من التجربة 3:</b>            يؤدي حقن خلايا سرطانية و أجسام مضادة لـ CD<sub>8</sub> إلى نمو الورم و كبره ثم موت الحيوان.  <b>الاستنتاج:</b> يتطلب القضاء على الخلايا السرطانية تدخل الخلايا LT<sub>8</sub> و التي تمتلك على سطح غشائها مؤشرات            الـ CD<sub>8</sub>.....</p>

و منه نخلص إلى أنه:

تتدخل العضوية للقضاء على الخلايا السرطانية بواسطة الخلايا  $LT_8$  و  $LT_4$  التي تتدخل في مرحلة **التعرف** و **التنشيط** من مراحل الاستجابة المناعية و ذلك من خلال إفرازها للـ  $IL_2$  ، و الخلايا  $LT_8$  التي تتميز و **تتخصص إلى  $LT_C$**  بتأثير من الأنترلوكين 2 و ذلك للقضاء على الخلايا السرطانية.....

4\*0.25

الجزء الثاني

1- **تبيان كيف تفلت الخلايا السرطانية من التخریب انطلاقاً من معطيات الشكل (أ) من الوثيقة (2)**  
- **في الحالة الطبيعية** تقدم الخلايا العارضة CPA المستضد السرطاني رفقة الـ CMH إلى الخلايا  $LT_C$  و ذلك ( بعد أن تم الانتقاء و تمايز  $LT_8$  إلى  $LT_C$  ) المنتقاة و المتخصصة للمستضد السرطاني و التي تحمل

0.25

0.25

0.25

0.25

0.25

0.25

0.5

2\*0.25

0.5

0.5

0.5

0.5

TCR تكامل مع المعقد (CMH- مستضد سرطاني) تعارف مزدوج.....  
- تحمل الـ CPA مستقبل لـ **PD-1 يتوافق مع جزيئة غشائية PD-1 تحملها الـ  $LT_C$** .....  
الاستنتاج: يمنع ارتباط الـ  $LT_C$  على CPA القضاء عليها لوجود تكامل بين PD-1 و مستقبله الغشائي.....

- **في حالة افلات الخلية لسرطانية:**

تقدم الخلية السرطانية الـ CMH معروضا رفقة المستضد السرطاني إلى الخلايا  $LT_C$  المتخصصة ليتكامل مع TCR (تعارف مزدوج).....  
- تحمل الخلايا السرطانية على غشاها مستقبل لـ PD-1 يتوافق مع الجزيئة الغشائية PD-1 للخلايا  $LT_C$ .....  
استنتاج: يمنع ذلك تأثير الـ  $LT_C$  على الخلية لسرطانية و القضاء عليها.....  
و منه:

تقلت الخلايا السرطانية من التخریب بواسطة  $LT_C$  بنائها مستقبل لـ PD-1 يتكامل مع الجزيئة الغشائية PD-1 1 للخلية  $LT_C$  ما يمنع تأثير  $LT_C$  على الخلية المصابة و تحليلها.....  
2- شرح كيف تساهم المزوجة بين أنواع العلاج في نجاته - اعتماداً 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 سرطان 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 فتتمنع 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  $LT_C$  ما يمنع ارتباط PD-1 و مستقبله الغشائي على الخلية السرطانية فيؤدي ذلك إلى منع الكبح و بذلك يتم تخریب الخلية السرطانية.....

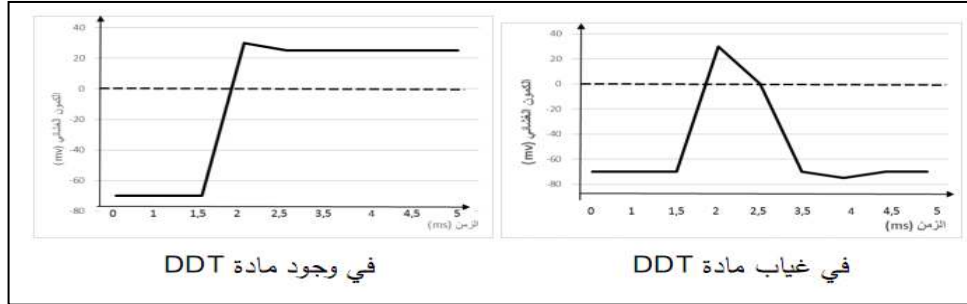
- إن المزوجة بين العلاجين يرفع من فعاليته و نجاته و يرفع من نسبة الشفاء حيث يساهم العلاج الكيميائي بنسبة الشفاء 80 % بينما يساهم العلاج المناعي بنسبة 20 %.....

التمرين الثالث (08 نقاط)

الجزء الأول :

1-تمثيل النتائج بيانيا

01



- تحليل النتائج المبينة في الوثيقة (1) : يمثل المنحنيان تغير الكمون الغشائي بدلالة الزمن إثر تنبيه فعال في غياب و في وجود مادة DDT

0.25

بحيث المنحنى ( أ ) في غياب مادة DDT يمثل كمون عمل أحادي الطور .....

0.5

( 0 - 1.5 ) ms : كمون راحة ( حالة استقطاب ) ،  
 ( 1.5 - 2 ) ms : زوال استقطاب .  
 ( 2 - 3.5 ) ms : عودة الإستقطاب ،  
 ( 3.5 - 4 ) ms : فرط الإستقطاب .  
 ( 4 - 4.5 ) ms : عودة الإستقطاب الأصلي ،  
 ( 4.5 - 5 ) ms : كمون راحة ( حالة استقطاب ) .

0.5

- المنحنى (ب) يمثل تغير الكمون الغشائي في وجود مادة DDT :  
 ( 0 - 1.5 ) ms : كمون راحة ( حالة استقطاب ) ،  
 ( 1.5 - 2 ) ms : زوال الإستقطاب .  
 ( 2 - 2.5 ) ms : تناقص طفيف في الكمون الغشائي .  
 ( 2.5 - 5 ) ms : ثبات الكمون الغشائي مع الزمن عند 25 mv .

0.25

الإستنتاج : يبقى الليف العصبي في حالة زوال الإستقطاب في وجود مادة DDT .....

2\*0.25

2- إقتراح فرضيتين لتفسير اختلاف تسجيلي الوثيقة (1) :  
 \* ف1: يثبط DDT عمل القنوات المرتبطة بالفولطية الخاصة بالبوتاسيوم مانعا عودة الإستقطاب .  
 \* ف2: يمنع DDT انغلاق القنوات الفولطية الخاصة بالصوديوم مؤديا إلى استرار زوال الإستقطاب .

الجزء الثاني :

1- تحديد مميزات القنوات : بروتينات غشائية ضمنية ، نوعية ، ميوية كهربائيا ، تعمل وفق ظاهرة الميز الفيزيائية،

0.75

لقنوات الصوديوم المرتبطة بالفولطية ثلاثة أشكال ( مغلقة مفتوحة و غير نشطة ) و لقنوات البوتاسيوم شكلين ( مفتوحة و مغلقة ) ..

0.25

- تحليل التسمية : لأنها تفتح نتيجة تغير الكمون الغشائي إثر التنبيه .....

0.5

2- تفسير تأثير الكمون المفروض على هذه القنوات :  
 \* قبل فرض الكمون: لا نسجل أي تيار أيوني لكون القنوات الفولطية مغلقة  
 \* عند فرض الكمون على الجزء الغشائي (1) : نسجل تيار أيوني داخلي سريع و في مدة قصيرة لانفتاح القنوات الفولطية الخاصة بالصوديوم سامحة بتدفق الصوديوم نحو الداخل ( الميز ) ثم ينعدم التيار الأيوني نتيجة توقف نشاط هذه القنوات ثم انغلاقها .

0.5

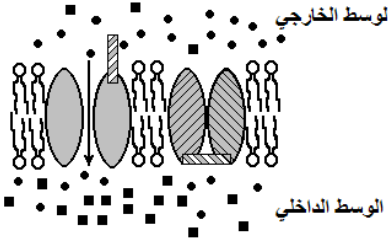
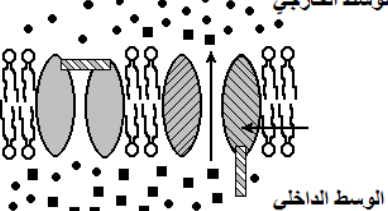
\* عند فرض الكمون على الجزء الغشائي (2) : نسجل تيار أيوني خارجي بطيء و في مدة أطول لانفتاح القنوات الفولطية الخاصة بالبوتاسيوم سامحة بتدفق البوتاسيوم نحو الخارج ( الميز ) ثم ينعدم التيار الأيوني نتيجة انغلاق هذه القنوات .

0.5

3 - مناقشة صحة إحدى الفرضيتين :  
 - نسجل نفس النتيجة بالنسبة للتيار الأيوني الخارجي في وجود مادة DDT و غيابها مما يدل على عدم تأثير هذه المادة على القنوات الفولطية للبوتاسيوم و هذا يؤكد عدم صحة فرضية تثبيط قنوات البوتاسيوم .

0.5 - يظهر اختلاف في تسجيل التيار الأيوني الداخلي في وجود مادة DDT و غيابها حيث في وجود المادة يستمر التيار الأيوني الداخلي لمدة طويلة نتيجة تأثيرها على القنوات الفولطية للصوديوم بمنع انغلاقها و هذا يؤكد صحة الفرضية التي تنص على منع انغلاق قنوات الصوديوم.

## الجزء الثالث 2 ن

القنوات الفولطية مغلقة	
<p>4*0.5</p> <p><b>المرحلة 1 (زوال الاستقطاب)</b></p> <p>- انفتاح القنوات الفولطية للصوديوم وتدفع <math>Na^+</math> إلى الوسط الداخلي.</p> <p>- بقاء القنوات الفولطية للبتواسيوم مغلقة.</p>	
<p><b>المرحلة 2 (عودة الاستقطاب) في غياب مادة ال- DDT</b></p> <p>- القنوات الفولطية للصوديوم مغلقة غير قابلة</p> <p>- انفتاح القنوات الفولطية للبتواسيوم وتدفع <math>K^+</math> إلى الوسط الخارجي</p>	
<p><b>في وجود مادة DDT منع عودة الاستقطاب</b></p> <p>- استمرار انفتاح قنوات الصوديوم و تمرار تدفقه إلى الوسط الداخلي.</p> <p>- عدم انفتاح قنوات البوتاسيوم.</p>	