

### الموضوع الاول

التمرين الأول: (05 نقاط)

الكائنات اليخضورية لها القدرة على تركيب مادتها العضوية التي تستعملها في النمو و التجديد الخلوي , فهي تحول الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية كامنة.

الأترازين (Atrazine) مبيدٌ أعشابٌ يستعمل في القضاء على النباتات الضارة حيث يتفاعل مع النظام الضوئي الثاني مانعا انتقال الإلكترونات في السلسلة التركيبية الضوئية مما يؤدي الى انتشار الطاقة الممتصة على شكل حرارة وإشعاع.

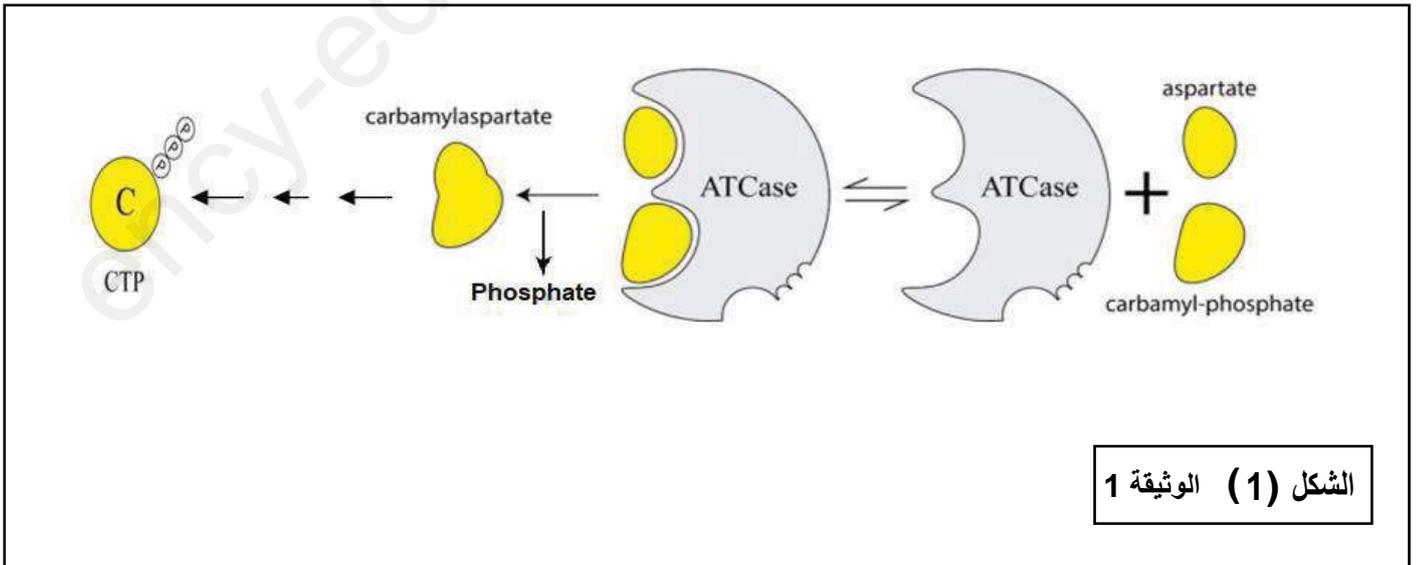
1- بين في نص علمي آلية تأثير الاترازين على سيرورة تحويل الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية كامنة

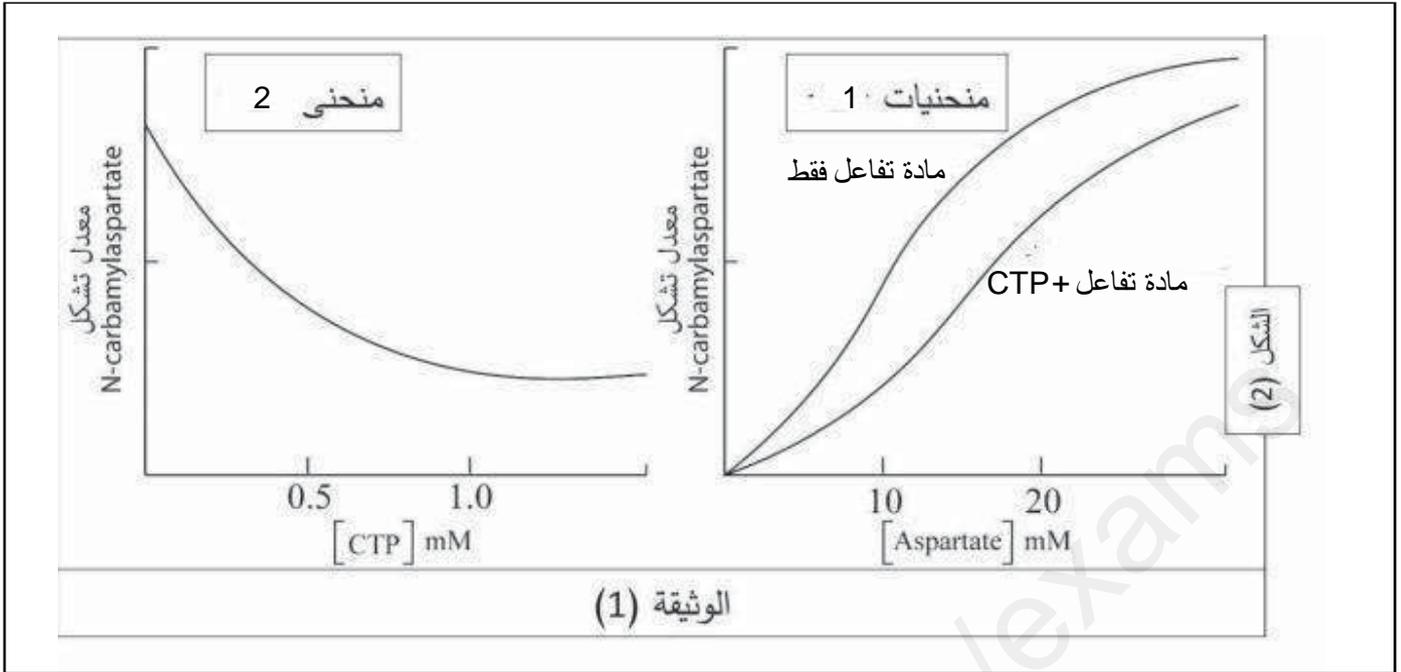
### التمرين الثاني: (7 نقاط)

تقوم الخلية بتحويل بعض المركبات الكيميائية الى مركبات وسطية وفي الأخير الى ناتج معين عبر سلسلة من التفاعلات والتي تتدخل فيها إنزيمات مختلفة حيث أن أي خلل على مستوى هذه السلسلة ينتج عنه تراكم إحدى المركبات الوسطية (توقف سلسلة التفاعل ) يؤدي في النهاية الى خلل في الخلية وبالتالي العضوية ومن أجل معرفة ذلك نقدم اليك المعطيات الآتية

### الجزء الأول

سيتيدين ثلاثي الفوسفات (CTP) تدخل في تركيب الاحماض النووية الشكل (1) من الوثيقة (1) يوضح مراحل تشكله أما الشكل (2) يمثل نشاط الإنزيم ATCase في وجود مادة التفاعل لوحدها أو وجود مادة التفاعل مع (CTP)



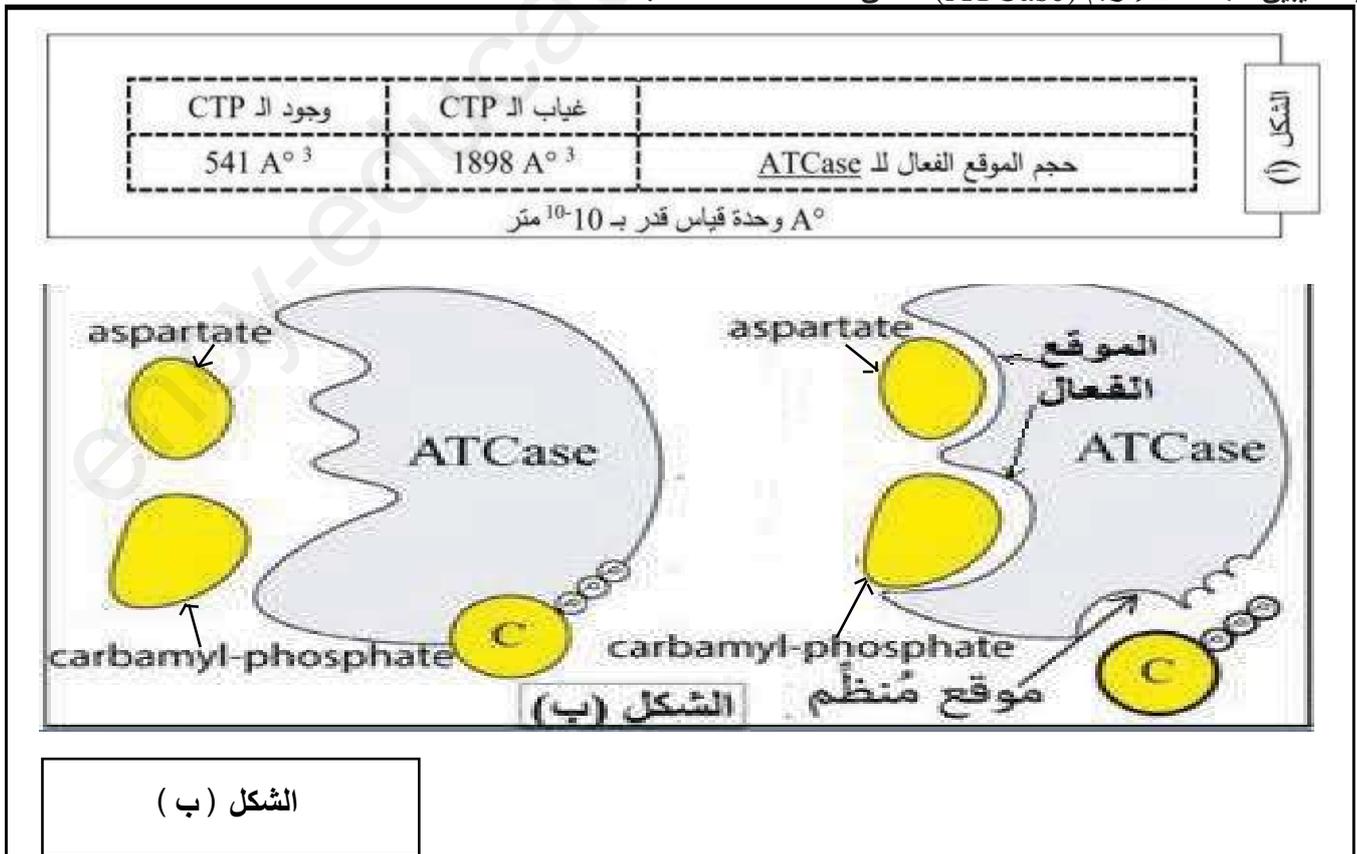


1- حل شكلي الوثيقة (1)

2- حدد نوع التفاعل الذي يتوسطه أنزيم ATCase

الجزء الثاني:

لمعرفة آلية تنظيم عمليات التركيب الحيوي التي تحفزها الأنزيمات النوعية في الخلايا الحية أي آلية تأثير الناتج على نشاط أنزيم (ATCase) يقدم لك الشكل (أ) من الوثيقة (2) الذي يبين قياس حجم أهم جزء من الانزيم أما الشكل (ب) من نفس الوثيقة يبين آلية عمل إنزيم (ATCase) ضمن سلسلة التفاعلات .



# 1 باستغلالك للوثيقة (2) اشرح الآلية التي تستعمل لتأثير CTP على النشاط الأنزيمي

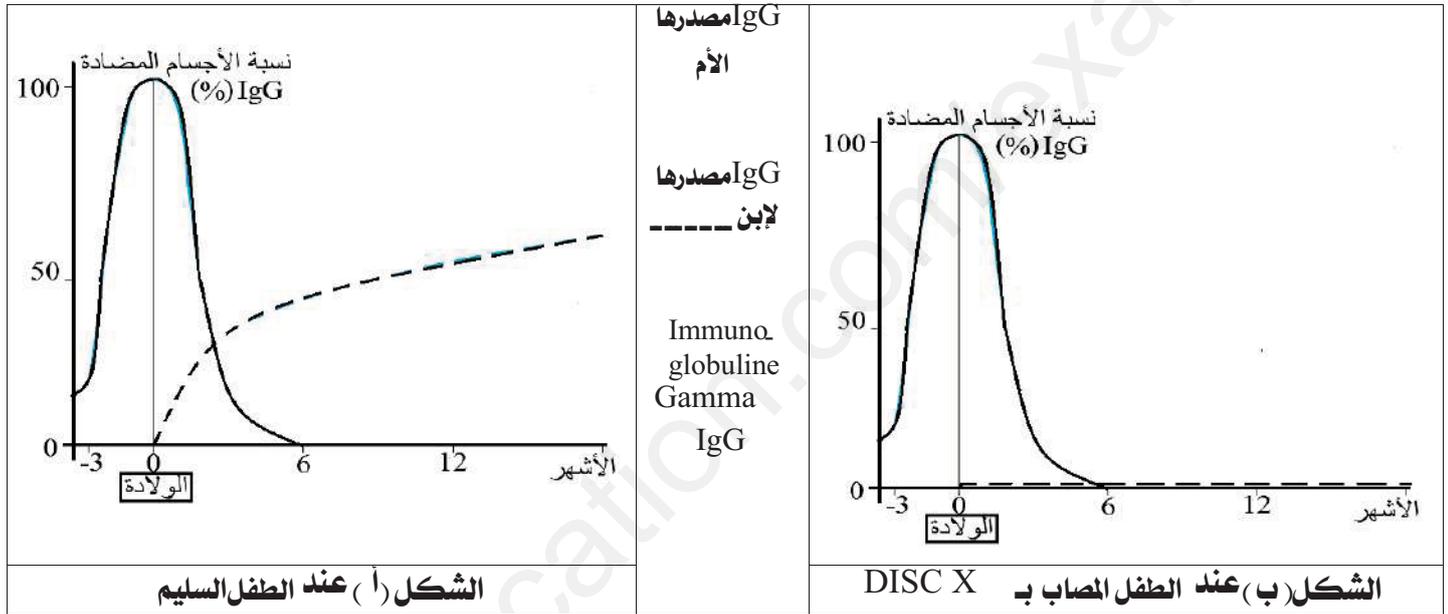
## التمرين الثالث: (08 نقاط)

يستطيع الجهاز المناعي التصدي لمختلف أنواع المستضدات ، إلا أنه قد يعجز في بعض الحالات نتيجة خلل يمس بروتينات المتخصصة في الدفاع عن الذات ، مثل حالة أطفال الفقاعة الذين يعانون من قصور مناعي وراثي حاد يدعى DISC-X ، ويعيشون في غرف بلاستيكية جد معقمة ، للكشف عن أحد أسباب هذا القصور المناعي تقدم الدراسة التالية:

### الجزء الأول:

لتشخيص الحالة المرضية للأطفال المصابين بـ DISC-X تم بتقنيات خاصة معايرة كمية الأجسام المضادة في الدم لطفلين أحدهما سليم والآخر مصاب، ابتداء من الأشهر الأخيرة قبل ولادتهما ، النتائج ممثلة بمنحني الشكلين (أ) و (ب) من الوثيقة (1) .

كما يوضح الشكل (ج) من الوثيقة (1) تطور عدد الخلايا اللمفاوية عند الطفلين قبل وبعد 15 يوم من حقنهما بالأناتوكسين الكزاز .



الشكل (أ) عند الطفل السليم

الشكل (ب) عند الطفل المصاب بـ DISC X

عدد الخلايا اللمفاوية البائية LB والتائية LT مقدر في اللتر ( D )			
LT/L	LB/L	قبل الحقن	الطفل السليم
$1.5 \times 10^7$	$0.1 \times 10^7$	بعد الحقن	
$3 \times 10^7$	$0.4 \times 10^7$	قبل الحقن	الطفل المصاب
00	$0.1 \times 10^7$	بعد الحقن	بـ DISC-X
00	$0.1 \times 10^7$		

الشكل (ج)

الوثيقة (1)

- اقترح فرضية تفسرها القصور المناعي خلال الإصابة بمرض DISC-X باستغلالك للوثيقة (1) .

### الجزء الثاني:

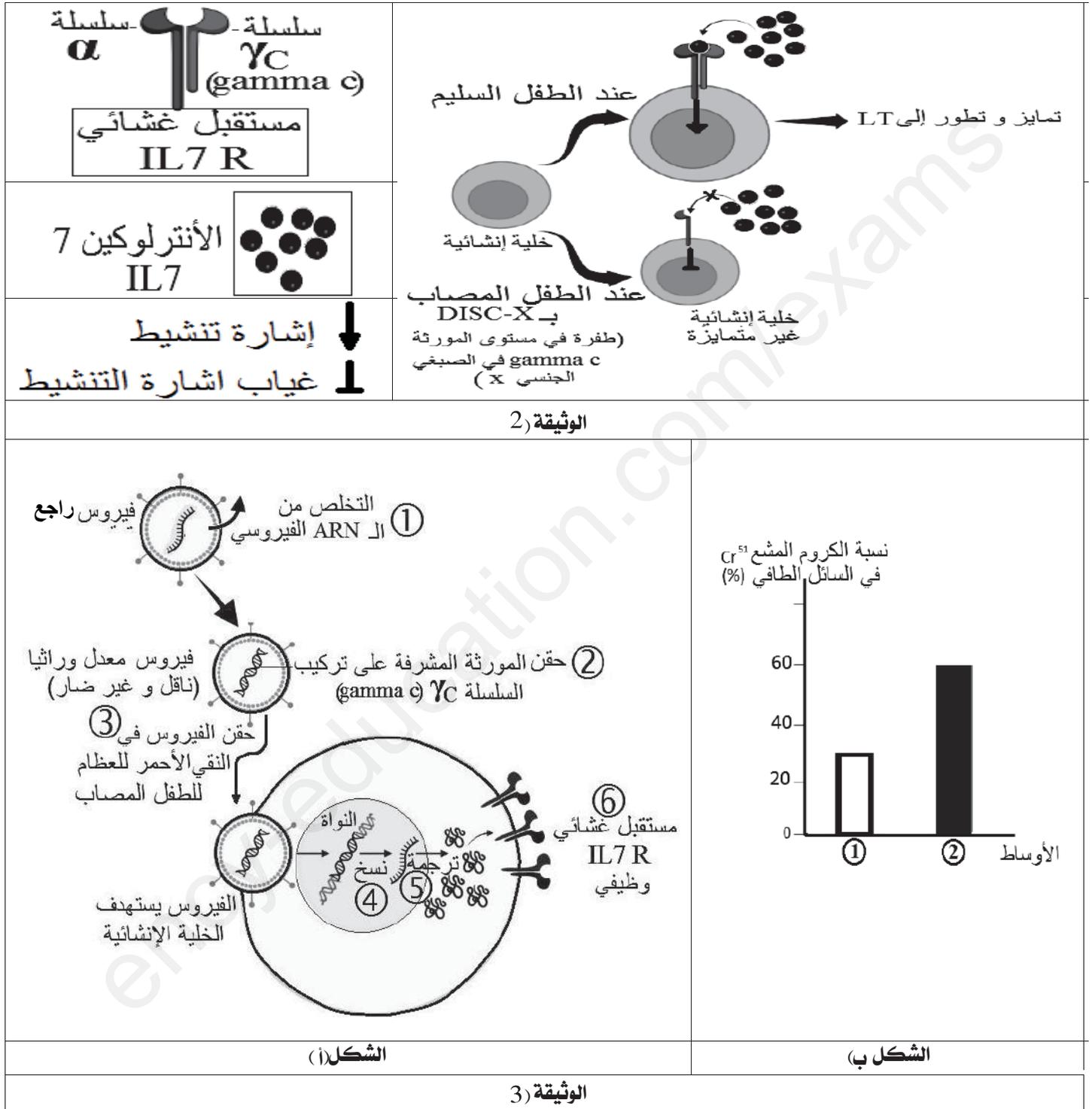
للتأكد من صحة الفرضية المقترحة ، والتعرف على إحدى التقنيات المطورة لعلاج الإصابة بـ DISC X تقدم لك الوثيقتين (2) و (3) حيث:

- الوثيقة (2) تمثل إحدى خطوات تشكيل الخلايا LT عن تمايز (اكتساب خصائص بنيوية جديدة) الخلايا الإنشائية

(الجدعية) في النقي الأحمر للعظام في الحالة الطبيعية و حالة الإصابة بمرض DISC-X،

- بينما يوضح الشكل (أ) من الوثيقة (3) مبدأ العلاج الوراثي الموجه ضد مرض DISC-X،

- أما الشكل (ب) فيمثل نتائج تقدير نسبة الكروم المشع المتحررة في وسطين ① و ② بهما خلايا مناعية مستخلصة من الطحال لطفل مصاب بمرض DISC X قبل و بعد إخضاعه للعلاج الوراثي على الترتيب ، مع خلايا من نفس عضويته مصابة و موسومة بالكروم المشع  $Cr^{51}$  الذي يتثبت على البروتينات الهيولية للخلايا و لا ينتشر عبر الغشاء إلا بنسبة حوالي 30 % .



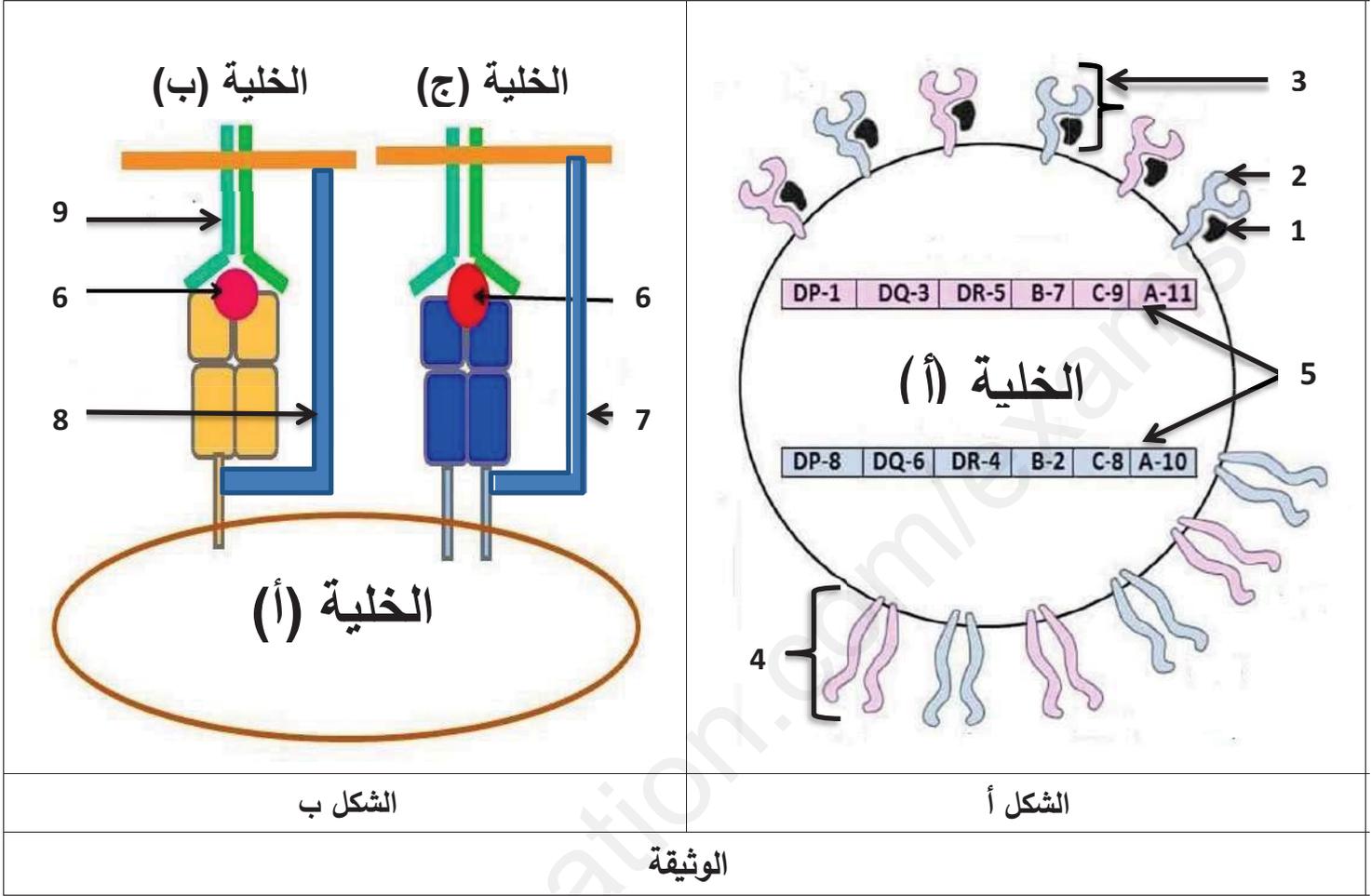
صديق على صحة الفرضية المقترحة سابقا مبرزاً أهمية العلاج الوراثي الموجه ضد الإصابة بـ DISC X باستغلالك

للوثيقتين (2) و (3)

الجزء الثالث: وضح بمخطط أصل القصور المناعي عند الطفل المصاب بمرض DISC-X مقارنة بالطفل السليم ، بناء على ما سبق و مكتسباتك

انتهى الموضوع بالتوفيق

للجهاز المناعي القدرة على التمييز بين الذات و اللاذات بفضل جزيئات غليكوبروتينية متخصصة تنفرد بها كل عضوية عن الاخرى لاسباب وراثية بالدرجة الأولى تحمل هذه الجزيئات ببيبتيدات ذاتية على السطح الخارجي للخلايا. يمثل الشكل (أ) من الوثيقة التالية توضع هذه الجزيئات على غشاء إحدى الخلايا عند الإنسان أما الشكل (ب) فيمثل أحد الأدوار المهمة التي تلعبها هذه الجزيئات في الدفاع عن الذات في حالة الإصابة.



- 1- تعرّف على الخلايا (أ، ب، ج) و البيانات الممثلة بالأرقام في الوثيقة ثم سم الظاهرة الموضحة في الشكل (ب)
- 2 بين في نص علمي دور العنصرين 3 و 4 في تحديد الذات و تمييز اللادات

التمرين الثاني: ( 07 نقاط )

باكليفين (Baclofène) هو دواء يؤثر على مستوى الجهاز العصبي المركزي (الدماغ و النخاع الشوكي) يعمل على تخفيف التقلصات العضلية لذلك يستعمل في معالجة التشنجات و التصلب العضلي و حاليا يستعمل لعلاج الإدمان على الكحول ، لمعرفة آلية تأثير هذا الدواء نقترح عليك الدراسة التالية:

**الجزء الأول:**

نجري مجموعة من التجارب على العصبون الحركي المتواجد على مستوى المادة الرمادية للنخاع الشوكي و الذي يعصب عضلة هيكلية. يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (01) التركيب التجريبي المستعمل لتحقيق هذه التجارب و يمثل الشكل (ب) النتائج المحصل عليها.

التسجيلات في O	التجارب		
	تنبيه العصبون N1 أو حقن الأسيتيل كولين في الشق المشبكي S1	1	
	تنبيه العصبون N2 أو حقن GABA في الشق المشبكي S2	2	
	حقن Baclofène في الشق المشبكي S1 ثم تنبيه N1	3	
	حقن Baclofène في الشق المشبكي S2 و تنبيه N2	4	
الشكل (ب)	الوثيقة (01)		الشكل (أ)

1 - حل التسجيلين (1) و (2)

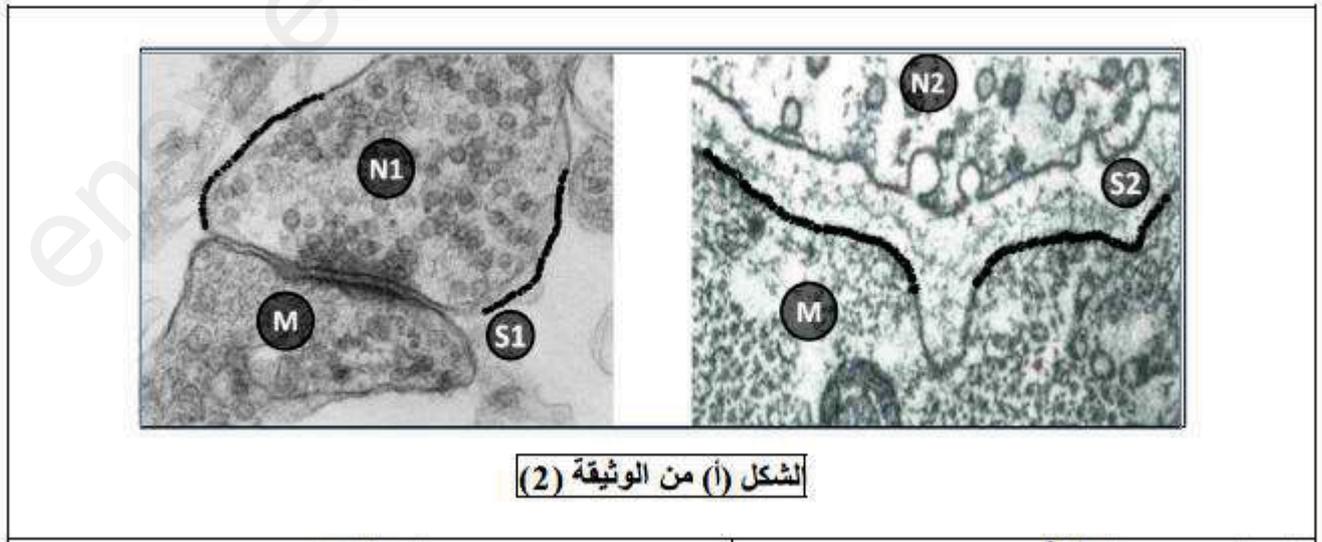
2 - قارن بين التسجيلين (3) و (4) و التسجيلين (4) و (2)

### الجزء الثاني:

لمعرفة الية تأثير Baclofène في تخفيف التقلصات العضلية و معالجة التشنجات و التصلب العضلي نقدم المعطيات التالية

**المرحلة 1:** حقن Baclofène مشع في الشقين المشبكين S1 و S2 السابقين و متابعة الإشعاع بتقنية التصوير الإشعاعي الذاتي، النتائج المحصّل عليها ممثلة في الشكل (أ) من الوثيقة (02).

**المرحلة 2:** متابعة تدفق الشوارد على مستوى المشبكين S1 و S2 السابقين في شروط تجريبية مختلفة كما هو موضح في الجدول (ب) من الوثيقة (02).



الجدول (ب) من الوثيقة (2)		تدفق الشوارد	
الشروط التجريبية		على مستوى النهاية العصبية NI	على مستوى الغشاء بعد مشبكي
تنبيه العصبون NI	في غياب Baclofène في الشق المشبكي S1	دخول شوارد الكالسيوم عن طريق القنوات الفولطية لها	دخول شوارد الصوديوم عن طريق المستقبلات القنوية للأسيتيل كولين
	في وجود Baclofène في الشق المشبكي S1	عدم دخول شوارد الكالسيوم	عدم دخول شوارد الصوديوم
حقن كمية من GABA في الشق المشبكي S2			دخول شوارد الكلور عن طريق المستقبلات القنوية للـ GABA
حقن كمية من Baclofène في الشق المشبكي S2			خروج شوارد البوتاسيوم عن طريق قنوات أيونية خاصة

1. وضح كيف يعمل Baclofène على التقليل من التشنجات العضلية

التمرين الثالث: (08 نقاط)

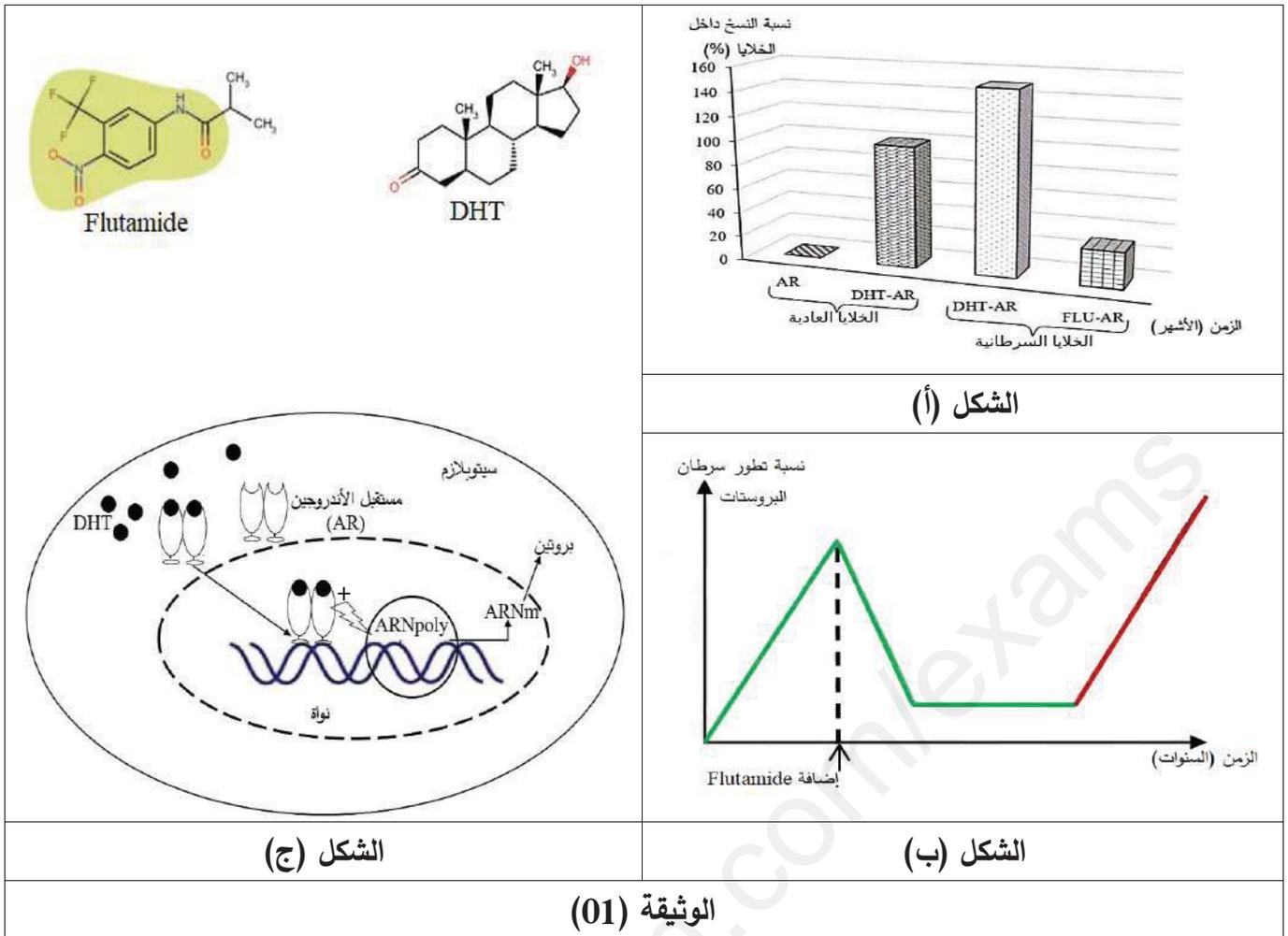
سرطان غدة البروستات ناتج عن التكاثر العشوائي للخلايا السرطانية؛ حيث تتميز هذه الأخيرة باختلالات جزيئية على مستوى المورثات، مما دفع العلماء للسعي لإيجاد علاج يستهدف توقيف البروتينات السرطانية، ولكن لاحظوا مرارا وبعد مدة من العلاج استرجاع الخلايا السرطانية نشاطها ومقاومتها للأدوية.

الجزء الأول:

دواء Flutamide هو أحد الأدوية التي تم التوصل إليها واستعمالها كعلاج لسرطان البروستات، إذ تم تسجيل تراجع الورم بنسبة كبيرة في المراحل الأولى من استعماله ولكن بعد سنوات استعاد الورم نشاطه وأصبح لا يستجيب للدواء مهما ضوعفت الجرعة.

من أجل معرفة سبب مقاومة الخلايا السرطانية للدواء نقترح عليك الوثيقة (01)، إذ يمثل الشكل (أ) نسبة النسخ عند الخلايا العادية والسرطانية، أما الشكل (ب) فيمثل نسبة تكاثر الخلايا السرطانية في وجود دواء Flutamide، بينما يمثل الشكل (ج) آلية عمل مستقبلات الأندرجين (AR) وكذا بنية كل من مادة دي هيدروتستسترون (DHT)

(هرمون ستروديدي يتواجد في خلايا البروستات وينتمي إلى عائلة الأندروجينات) ودواء Flutamide.



الوثيقة (01)

ملاحظة : + تنشيط

انطلاقاً من الوثيقة (01) أبرز المشكل العلمي المطروح في هذه الدراسة ثم اقترح فرضيتين لحل هذا المشكل .

الجزء الثاني:

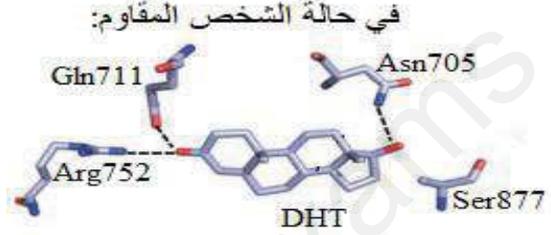
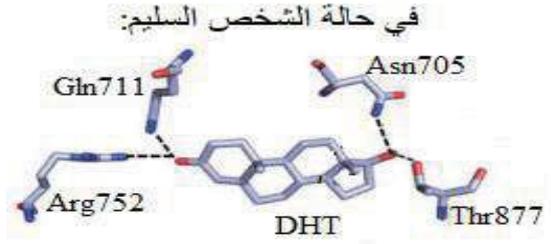
من أجل التأكد من صحة الفرضيتين السابقتين، تم إجراء دراسات سريرية على مجموعة من الأشخاص ظهرت لديهم مقاومة الدواء والنتائج المحصل عليها موضحة في الوثيقة (02)، حيث يمثل الشكل (أ) جزء من البنية الفراغية لمستقبلات الأندروجين عند شخص سليم وآخر مقاوم لدواء Flutamide في وجود مادة DHT، أما الشكل (ب) فيمثل جزء من متتالية الأحماض الأمينية لمستقبل الأندروجين عند شخص سليم وآخر مقاوم للدواء وكذا جزء من جدول الشفرة الوراثية، بينما يوضح الشكل (ج) فعالية مستقبلات الأندروجين في حالة وجود مادتي الأسترايول والبروجسترون (هي أيضا هرمونات سترودية)، أما في وجود مادة DHT فإن نشاطها يكون معدوماً.

874 →

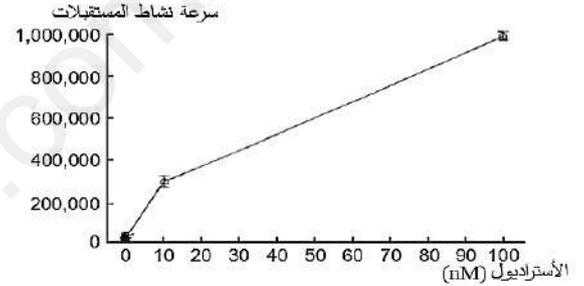
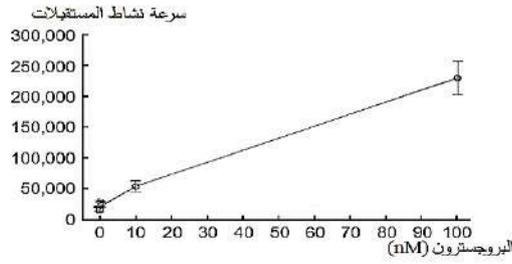
السليم: His-Gln-Phe-Thr-Phe-Asp-Leu-Leu  
المقاوم: Tyr-Gln-Phe-Ser-Phe-Asp-Gln-Leu

UGC	AGU	UUA CUG	UUU UUC	ACU
Cys	Ser	Leu	Phe	Thr
GAU	CAA CAG	CAU	UAU	UAA
Asp	Gln	His	Tyr	STOP

الشكل (ب)



الشكل (أ)



الشكل (ج)

الوثيقة (02)

باستغلال الوثيقة (02) وباستدلال علمي ناقش مدى صحة الفرضيتين المقترحتين سابقا .

الجزء الثالث:

مما توصلت إليه ومعلوماتك أنجز مخططا توضح من خلاله العلاقة بين بنية ووظيفة البروتين مبرزا كيفية مقاومة الخلايا السرطانية للدواء .

انتهى الموضوع الثاني

إذا كانت لديك الرغبة في النجاح فقد حققت نصف هدفك ، وإذا لم تكن لديك هذه الرغبة فقد حققت نصف فشلك

أنتوني روبنز

## الموضوع الاول

العلامة		نموذج الاجابة
مجموع	مجزأة	
5	0.5	<p><b>التمرين الأول: (05 نقاط) النص العلمي</b></p> <p>تقوم النباتات اليخضورية بتحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية كامنة لازمة لنمو النبات غير أن بعض المواد كمبيدات الأعشاب تؤثر سلبا على الظاهرة .</p>
	0.5	<p>كيف يؤثر الأترازين على سيرورة تحويل الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية كامنة ؟</p> <p>سيرورة المرحلة التي يؤثر على مستواها الأترازين:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- المرحلة الكيموضوئية التي تتم على مستوى التيلاكويد</li> <li>- النقاط الطاقة الضوئية من طرف الأصبغة الهوائية للأنظمة الضوئية</li> <li>- تحويل الطاقة الممتصة إلى أصبغة (جزيئات) مركز التفاعل</li> <li>- إثارة و تأين جزيئات مركز التفاعل (فقدان الإلكترون )</li> <li>- انتقال الإلكترونات عبر سلسلة من النواقل وفقا لآلية فيزيائية ( كمن أكسدة و إرجاع متزايد) من النظام الضوئي الثاني إلى النظام الضوئي الأول ثم إلى المستقبل النهائي <math>NADP^+</math></li> </ul>
	1.25	<p>- استرجاع مركز التفاعل PSI إلكتروناته من PSII ، يسترجع PSII إلكتروناته من تحليل (أكسدة) الماء و ينطلق ثنائي الأوكسجين .</p> <p>- تتراكم البروتونات في تجويف الكئيس ؛ التي تم ضخها أثناء انتقال الإلكترونات عبر السلسلة التركيبية الضوئية و كذلك الناتجة عن أكسدة الماء .</p> <p>- يسمح خروج البروتونات عبر الكرات المذبذبة بالميز بتنشيطها (ATPsynthase) في بناء الـ ATP</p> <p>- تستقبل الإلكترونات المنقلة عبر السلسلة التركيبية و البروتونات الخارجة عبر الكرات المذبذبة من طرف <math>NADP^+</math> الذي يرجع إلى <math>NADPH.H^+</math></p>
	1.25	<p>يثبت الـ <math>CO_2</math> على جزيئة خماسية الكربون: الريبولوز ثنائي الفوسفات (Rudip) مشكلا مركب سداسي الكربون الذي ينشطر سريعا إلى جزيئين بثلاث ذرات كربون هو حمض الفوسفو غليسيريك (APG) يراقب دمج الـ <math>CO_2</math> بأنزيم الريبولوز ثنائي الفوسفات كربوكسيلاز .</p> <p>- ينشط حمض الفوسفو غليسيريك المؤكسد ثم يرجع بواسطة الـ (ATP و <math>H^+</math> ; NADPH) الناتجين عن المرحلة الكيموضوئية.</p> <p>- يستخدم جزء من السكريات الثلاثية المرجعة في تجديد الـ Rudip أثناء تفاعلات حلقة كالفن وبنسون.</p> <p>- يستخدم الجزء الآخر من السكريات المرجعة في تركيب السكريات سداسية الكربون ، الأحماض الأمينية و الدسم</p>
	1	<p>- تأثير الأترازين على نمو النبات : عند تفاعل الأترازين مع أحد بروتينات النظام الضوئي الثاني يعطل عمل ذلك البروتين في نقل الإلكترونات عبر السلسلة التركيبية و بالتالي تنتشر الطاقة المقتنصة على شكل حرارة و إشعاع فيمنع تشكل الـ ATP و إنتاج <math>NADPH.H^+</math> الضروريين لحدوث تفاعلات المرحلة الكيموضوئية و إنتاج المادة العضوية الضرورية لنمو النبات.</p>
0.5	<p><b>الخاتمة:</b> يسمح استعمال المبيدات العشبية بتوقيف ( تعطيل) ظاهرة التركيب الضوئي و عليه يمكن الاستفادة منها لتقليل الآثار السلبية للأعشاب الضارة على مردود المحاصيل الزراعية إلا أن استعمال هذه المواد بشكل مفرط يؤدي إلى التأثير سلبا على البيئة</p>	

سالم التنقيط	نموذج الاجابة
	<p><b>التمرين الثاني.</b> <b>الجزء الأول</b></p> <p>الشكل (أ)</p> <p>0.75 يحفز إنزيم أسبارتات ترنسكارباميلاز (ATCase) تفاعل (Carbamyl-P) مع الأسبارتات (Aspartate) ينطلق منه الفوسفات و ينتج N كاربمسل لأسبارتات ثم يحول هذا الاخير الى CTP</p> <p>0.25 الاستنتاج يتشكل CTP هذا عبر سلسلة من التفاعلات الانزيمية</p> <p>الشكل (ب)</p> <p>0.25 منحنيات بيانية تمثل النشاط الإنزيمي بدلالة تركيز الأسبرتات في وجود الركيزة، الركيزة الركيزة و CTP في غياب CTP:</p> <p>0.25 نلاحظ تزايد معدل تشكل N-carbamylaspartate يدل على تحفيز انزيم ATCase التفاعل</p> <p>0.25 أما في وجود CTP</p> <p>0.5 نلاحظ تزايد معدل تشكل N-carbamylaspartate بسرعة أقل يدل على تقليل التحفيز الانزيمي</p> <p>0.25 المنحني يمثل تغيرات معدل تشكيل N-carbamylaspartate بدلالة CTP حيث نلاحظ : في غياب CTP معدل تشكل يكون اعظمي كلما تزايدت كمية CTP يتناقص معدل تشكل N-carbamylaspartate</p> <p>0.25 الاستنتاج: يخفض CTP سرعة النشاط الأنزيمي</p> <p>0.5 1-2 / نوع التفاعل: تركيبى البناء</p> <p><b>الجزء الثاني :</b></p> <p>آلية تأثير CTP على النشاط الإنزيمي :</p> <p>0.5 يبين الشكل (أ) من الوثيقة (2) قياس حجم أهم جزء من الانزيم ATCase حيث نلاحظ في غياب CTP يكون الحجم كبير أما في وجوده يقل حجم الموقع الفعال</p> <p>0.25 الاستنتاج : CTP تقلل من حجم الموقع الفعال</p> <p>أما الشكل (ب) من الوثيقة (2) يبين آلية عمل إنزيم (ATCase) ضمن سلسلة التفاعلات</p> <p>1.5 يلاحظ في غياب مادة CTP حجم الموقع الفعال كبير لأنزيم (ATCase) بحيث ترتبط الركيزة بالموقع الفعال مما يسمح بحدوث التفاعل و ذلك نتيجة التكامل البنيوي لكن بوجود CTP نلاحظ بان حجم الموقع الفعال يتناقص نتيجة إرتباطها في الموقع المنظم مما يؤدي الى تغير بنية الموقع الفعال للأنزيم فيصبح غير مكمل للركيزة نوعا ما</p> <p>0.75 و ذلك حسب كمية CTP مسببا عدم حدوث التفاعل و بالتالي يقل نشاط الانزيم</p> <p>الشرح</p> <p>تغير CTP من بيئة الموقع الفعال بتأثيرها على الروابط الكيميائية التي تحافظ على استقراره مما يؤدي الى صغر حجمه نتيجة تقارب الاحماض الامينية المشكلة للموقع الفعال .</p> <p>1.25 يعيق هذا التفاعل نشاط الانزيم عن النواتج مما يؤدي إلى تنظيم التفاعلات داخل الخلية بعد نفاذ الناتج CTP و يسمح كذلك باستعادة الانزيم لنشاطه</p>

### التمرين الثالث

#### الجزء الأول :

✓ اقتراح فرضية تفسر القصور المناعي خلال الإصابة بمرض DISC-X باستغلال للوثيقة(1) :

-استغلال الوثيقة(1):

\* يتبين من الشكلين (أ) و (ب) من الوثيقة (1) و اللذان يمثلان منحنيات تغيرات كمية الأجسام المضادة IgG في الدم عند طفل سليم وآخر مصاب بـ DISC-X على الترتيب أن :  
- قبل الولادة :

كمية الأجسام المضادة IgG مصدرها الأم متزايدة في الدم عند كلا الطفلين السليم والمصاب بـ DISC-X لتبلغ حوالي 100% خلال الولادة .  
- بعد الولادة :

\*\* كمية الأجسام المضادة IgG التي مصدرها الام تتناقص في الدم عند كلا الطفلين السليم والمصاب بـ DISC-X لتتعدم في حوالي الشهر 6 بعد الولادة .

\*\* بينما تزيد تدريجيا في دم الطفل السليم ابتداء من يوم ولادته لتبلغ أكثر من 50% بعد 18 شهر من الولادة

\*\* في حين تبقى منعدمة عند الطفل المصاب بـ DISC-X منذ ولادته .

استنتاج : يتميز الطفل المصاب بـ DISC-X بعدم قدرته على تركيب الأجسام المضادة IgG  
- فما سبب ذلك ؟

- الإجابة يقدمها الشكل (ج) من نفس الوثيقة الذي يمثل جدولا لتطور عدد الخلايا اللمفاوية LT و LB عند الطفلين السليم والمصاب بـ DISC-X قبل وبعد 15 يوم من حقنهما بأنتوكسين الكزاز ، حيث نلاحظ :  
← عند الطفل السليم :

زيادة عدد LB من  $0.1 \times 10^7 / L$  إلى  $0.4 \times 10^7 / L$  وكذا زيادة في عدد LT من  $1.5 \times 10^7 / L$  إلى  $3 \times 10^7 / L$  أي  
تم تكاثر الخلايا المناعية LB و LT بعد حقن الأنتوكسين بشكل طبيعي .

← بينما عند الطفل المصاب بـ DISC-X :

رغم حقن الطفل بالأنتوكسين الكزازي يبقى عدد LB ثابتا  $0.1 \times 10^7 / L$  أي عدم تكاثرها و انعدام الخلايا LT قبل وبعد الحقن .

استنتاج : يتميز الطفل المصاب بـ DISC-X بغياب الخلايا LT.

← ومنه الفرضية المقترحة : يعود القصور المناعي خلال الإصابة بمرض DISC-X الى غياب الخلايا LT بنوعها LT8 المتدخلة في الرد المناعي الخلوي وكذا الخلايا LT4 المحفزة المحورية المتدخلة في الرد المناعي النوعي الخلوي والخلوي معا وذلك لعدم نشأتها في النقي الأحمر للعظام نتيجة طفرة .

#### الجزء الثاني

المصادقة على صحة الفرضية المقترحة سابقا ، وإبراز أهمية العلاج الوراثي الموجه ضد الإصابة بـ DISC-X باستغلال

الوثيقتين (2) و(3) :

استغلال الوثيقة (2) :

يتبين من الوثيقة (2) التي تمثل رسما تخطيطيا لإحدى خطوات تشكل الخلايا LT عن تمايز (اكتساب خصائص بنيوية جديدة) الخلايا الإنشائية (الجذعية) في النقي الأحمر للعظام في الحالة الطبيعية وحالة الإصابة بمرض DISC-X، أن

← عند الطفل السليم :

تظهر الخلايا الإنشائية المنتجة للـ LT سليمة ، ركبت مستقبل غشائي IL7-R يتكون من تحت وحدتين ( $\alpha$  و  $\gamma C$ ) ،  
فظهر ببنية فراغية طبيعية تضم موقع خاص يثبت به الأنترلوكين IL7 لوجود تكامل بنيوي ، فيرسل رسالة تنشيط  
داخلية في حفزها على التطور والتمايز إلى LT في نقي العظم الأحمر .

← أما عند الطفل المصاب بـ DISC X :

تظهر الخلية الإنشائية المنتجة للـ LT غير طبيعية ركبت مستقبل غشائي IL7R يتكون من تحت وحدة واحدة فقط  
هي  $\alpha$  ، غياب تحت الوحدة  $\gamma C$  في وجود طفرة مست المورثة Gamma C في الصبغي X ، فظهرت البنية الفراغية  
للمستقبل الغشائي IL7R غير طبيعية وغير وظيفية ، غياب موقع تثبيت الأنترلوكين IL7 فلا يتم تثبته ،  
لا يتم إرسال رسالة تنشيط داخلية ولا يتم تحفيزها على التطور والتمايز فلا تتشكل الخلايا LT في نقي العظم الأحمر .  
استنتاج : ترتبط الإصابة بمرض DISC X بعدم تطور وتمايز الخلايا الإنشائية إلى خلايا LT في النقي الأحمر للعظام .  
هذه النتائج تسمح بالمصادقة :

يعود حدوث القصور المناعي خلال الإصابة بـ DISC X إلى وجود طفرة تمس المورثة  $\gamma C$  من الصبغي الجنسي X عند  
الخلايا الإنشائية في نقي العظم الأحمر مما يؤدي إلى عدم تشكل الخلايا LT بالعضوية :

حيث بغياب LT8 مصدر LTC المنفذة في الرد المناعي الخلوي وبغياب LT4 المحفزة المحورية مصدر الخلايا LTh المفزة  
للـ IL2 وحتى رغم وجود LB لا يتم تحفيزها على التكاثر والتمايز إلى خلايا بلاسموسيت المنفذة المنتجة للأجسام المضادة  
في الرد المناعي الخلوي يتسبب في غياب كلا الاستجابتين المناعيتين الخلوية والخلوية معا ومنه الإصابة بالقصور  
المناعي فتصبح العضوية عرضة لجميع العوامل المرضية .

وهذا ما يؤكد صحة الفرضية المقترحة سابقا التي تنص على .....

فهل من علاج لذلك ؟

الاجابة يقدمها الشكل (أ) من الوثيقة(3) الذي يمثل رسما تخطيطيا لبدأ العلاج الوراثي الموجه ضد مرض DISC-X  
حيث يلاحظ أن هذا العلاج يتم وفق الخطوات التالية :

① يتم التخلص من المادة الوراثية ARN لفيرس قهقري

② التعديل الوراثي للفيرس بحقن المورثة المشرفة على تركيب السلسلة  $\gamma C$  من المستقبل الغشائي IL7R ، فيحول  
الفيروس القهقري إلى فيروس غير ضار و ناقل للمعلومة الوراثية المرجوة

③ حقن الفيروس في النقي الأحمر للعظام للطفل المصاب فيستهدف الخلايا الإنشائية

④ تحرير المادة الوراثية ADN المحقونة بالخلية المستهدفة فيتم دخوله إلى النواة ودمجه في ADN الخلية الإنشائية ويتم  
استنساخه

⑤ الـ ARNm الناتج يتم ترجمته إلى البروتين الضروري المتمثل في السلسلة  $\gamma C$  من المستقبل الغشائي IL7R

⑥ فيظهر المستقبل الغشائي IL7R على غشاء الخلية ببنية فراغية طبيعية ووظيفية

استنتاج : يسمح العلاج الوراثي باستعادة الخلايا الإنشائية في النقي الأحمر للعظام لقدرة تركيب السلسلة  $\gamma C$  من  
المستقبل الغشائي IL7R ليصبح هذا الأخير ببنية فراغية طبيعية ووظيفية .  
فهل هذا العلاج ناجع بالتأكيد ؟

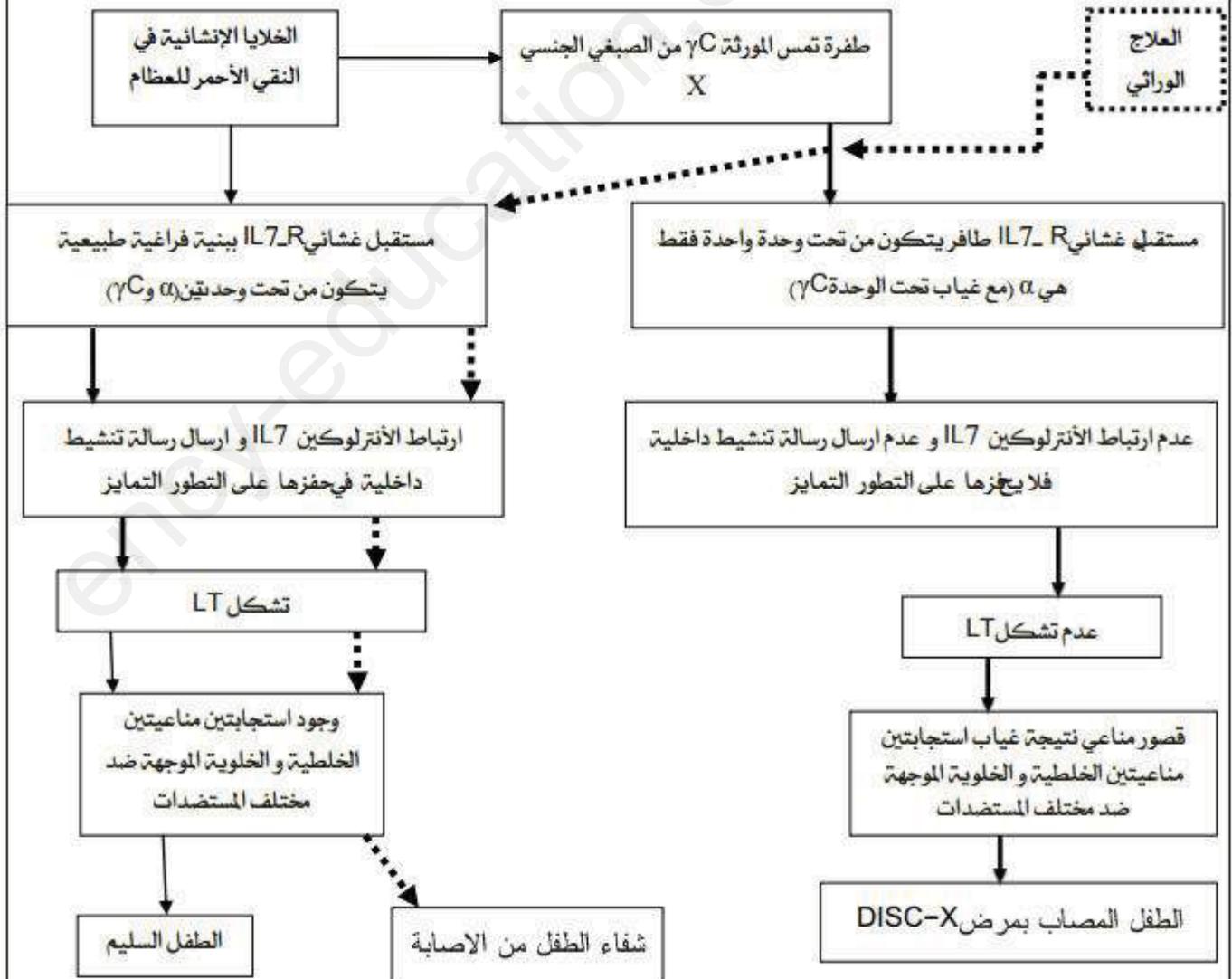
الإجابة يقدمها الشكل(ب) من الوثيقة(3) الذي يمثل أعمدة لنسبة الكروم المشع المتحررة في وسطين ① و ② :

في الوسط ① : في وجود خلايا مناعية للطفل المصاب قبل العلاج الوراثي مع خلايا من نفس عضويته مصابة وموسومة

- 0.25 بالكروم المشع  $Cr^{51}$  يلاحظ أن نسبة الكروم المشع في السائل الطافي لا تتعدى 30% وهي النسبة الطبيعية المنتشرة عبر الغشاء .
- ومنه عدم تخريب الخلايا المصابة في غياب الخلايا LTC المنفذة .
- 0.25 بينما في الوسط ②: في وجود خلايا مناعية للطفل المصاب بعد العلاج الوراثي مع خلايا من نفس عضويته مصابة وموسومة بالكروم المشع  $Cr^{51}$  يلاحظ أن نسبة الكروم المشع في السائل الطافي تتعدى 60% وهي النسبة تفوق النسبة الطبيعية المنتشرة عبر الغشاء .
- ومنه تم تخريب الخلايا المصابة في وجود الخلايا LTC المنفذة .
- 0.25 ومنه نستنتج : أن العلاج الكيميائي أعاد للطفل قدرة تشكيل الخلايا LT4 وLT8 معا في النقي الأحمر للعظام .
- 0.5 هذه النتائج تسمح بإبراز أهمية العلاج الوراثي الموجه ضد الإصابة بـ DISC - X حيث :  
 سمح العلاج الوراثي باستعادة الخلايا الانشائية في النقي الأحمر للعظام لقدرة تركيب السلسلة  $\gamma C$  الى جانب السلسلة  $\alpha$  وبالتالي تركيب المستقبل الغشائي IL7R ليصبح هذا الأخير ببنية فراغية طبيعية ووظيفية يسمح بتثبيت IL7 وبالتالي يتم تنشيطها الداخلي على التطور والتميز وتشكيل الخلايا LT بنوعيتها : LT8 مصدر الخلايا المنفذة LTC و الخلايا LT4 المحفزة مصدر خلايا LTh المفرزة للأنترلوكين IL2 فتستعيد العضوية مناعتها النوعية الخلطية والخلوية معا وبالتالي نجاعة العلاج الوراثي في التغلب على المرض DISC - X

1.5

الجزء الثالث : بتوضيح بمخطط أصل القصور المناعي عند الطفل المصاب بمرض DISC-X مقارنة بالطفل السليم:





## التمرين الثاني

## الجزء الأول:

## 1 تحليل التسجيلين

- 0.25 \* عند تنبيه العصبون N1 أو حقن الأسيتيل كولين في الشق المشبكي S1 نسجل كمون بعد مشبكي تنبيهي
- 0.25 \* عند تنبيه العصبون N2 أو حقن GABA في الشق المشبكي S2 نسجل كمون بعد مشبكي تثبيطي
- 0.25 ومنه نستنتج بأن المشبك S1 تنبيهي. و المشبك S2 تثبيطي.

## 2- المقارنة

- 0.25 (3) و (4) : \* عند حقن Baclofène في الشق المشبكي S1 ثم تنبيه N1 سجلنا كمون راحة في الغشاء بعد
- 0.25 المشبكي (M) اما في المشبك S2 نسجل كمون بعد مشبكي تثبيطي
- 0.25 (4) و (2) سعة الكمون البعد مشبكي التثبيطي في وجود Baclofène أكبر من السعة في غيابه
- 0.5 الاستنتاج Baclofène يؤثر على المشبك S2 و لا يؤثر على المشبك S1 بحيث يرفع سعة الاستجابة

## الجزء الثاني:

## استغلال معطيات الوثيقة (2):

- 0.5 الشكل (أ): نلاحظ أن الـ Baclofène يتوضع على الغشاء بعد المشبكي للمشبك S2 بينما يتوضع على غشاء
- 0.25 النهاية العصبية للمشبك S1
- 0.25 و منه نستنتج أن: الـ Baclofène يؤثر على مستوى الغشاء بعد مشبكي للمشبك S2 بينما يؤثر على مستوى
- 0.5 غشاء النهاية العصبية للمشبك S1
- 0.5 الشكل (ب): تفسير النتائج في غياب الـ Baclofène نسجل أن انتقال الشوارد يتم بشكل طبيعي على مستوى
- 0.5 نهاية العصبون المنبه N1 و الغشاء بعد مشبكي للعصبون الحركي M ( يتم انتقال الرسالة العصبية المنبهة)
- 0.5 في وجود الـ Baclofène نسجل عدم دخول الكالسيوم إلى الهيولى قبل المشبكية و عدم دخول الصوديوم إلى الهيولى
- 0.5 بعد مشبكية،
- 0.5 ونفسر ذلك بأن هذا الدواء يمنع انفتاح قنوات الكالسيوم الفولطية مما يحول دون إفراز الاستيل كولين في الشق المشبكي
- 0.5 وبالتالي عدم توليد كمون بعد مشبكي تنبيهي
- 0.5 ومنه نستنتج أن: الـ Baclofène لا يؤثر على القنوات الكيميائية لأسيثيل كولين و إنما يؤثر على القنوات الفولطية
- 0.5 للكالسيوم و
- 0.5 - حقن الـ GABA في الشق المشبكي S2 يؤدي إلى توليد فرط استقطاب في الغشاء بعد مشبكي ناتج عن دخول شوارد
- 0.5 الكلور عن طريق قنوات كيميائية مرتبطة بالـ GABA
- 0.5 حقن الـ Baclofène في الشق المشبكي S2 تسبب في فرط استقطاب ذو سعة كبيرة ناتج عن خروج شوارد البوتاسيوم
- 0.5 عن طريق قنوات أيونية خاصة.
- 1.25 - ومنه نستنتج أن: الـ Baclofène لا يثبث على المستقبلات الغشائية للـ GABA و لا يحفز إفرازها إنما يؤثر على
- مستقبلات قنوية خاصة تسمح بخروج البوتاسيوم الذي يعتبر مصدر كمون الراحة و بالتالي حدوث فرط استقطاب
- ذو سعة كبيرة

### التمرين الثالث :

#### الجزء الأول :

**من الشكل أ** الذي يمثل نسبة النسخ عند الخلايا العادية والخلايا السرطانية في شروط تجريبية مختلفة حيث نلاحظ نسبة النسخ داخل الخلايا العادية في وجود AR وحدة تكون معدومة وتصل إلى 100% في حالة المقعد DHT-AR بينما في حالة الخلايا السرطانية فيكون النسخ كبير في وجود DHT-AR ويقدر بـ 150% بينما تقل في حالة وجود Flu-AR مما يدل على ان عملية النسخ تتطلب تشكل المعقدات DHT-AR وأن دواء futamide يثبط عملية النسخ في الخلايا السرطانية .

0,5

**من الشكل ب** والذي يبين تغيرات نسبة تطور سرطان البروستات حيث نلاحظ : قبل اضافة الدواء تزداد نسبة تطور سرطان البروستات مما يدل على حدوث النسخ بينما عن اضافة الدواء Flutamide تتناقص نسبة تطور سرطان البروستات مما يدل على توقيف النسخ إلى أن يصل قيمة معينة ويثبت عندها طيلة عدة سنوات لكن يعيد الارتفاع من جديد رغم وجود الدواء مما يدل على عدم تأثير الدواء في الخلايا ومنه نستنتج أن الخلايا السرطانية أصبحت مقاومة للدواء .

0,75

3,5

**من الشكل ج** والذي يبين آلية عمل مستقبلات الأندروجين وكذا بنية كل من مادة DHT و Flutamide: نلاحظ هناك تشابه بين جزء من الدواء و DHT حيث يتثبت DHT على مستقبلات الأندروجين في هيولى خلايا السرطانية ويتشكل معقد مستقبل - DHT و ينفذ إلى النواة ويرتبط على منطقة بداية المورثة مما أدى الى تحفيز عملية الاستنساخ و بالتالي انتاج عدد كبير من سلاسل ARNm ومنه انتاج بروتين .

0,75

ومنه مادة DHT تنشط عملية النسخ أي تنشط انتاج سلاسل ARNm حسب حاجة الخلية، بينما في حالة السرطان يتم تركيب ARNm بنسبة كبيرة يرافقه كمية كبيرة من البروتينات المصنعة وبالتالي زيادة عدد الخلايا بإضافة دواء Flutamide لها الذي جزء من بنيته يشبه جزء من بنية DHT يتثبت في موقعها على مستوى المستقبلات مما يعيق عمل إنزيم ARN بوليمراز فيقل النسخ وتقل معها كمية البروتينات وتنخفض عدد الخلايا المنقسمة وفيتراجع المرض ولكن يستعيد نشاطه بعد سنوات فبالتالي يكون المشكل العلي:

0,5

كيف يصبح الدواء غير فعال بعد سنوات أو كيف يفقد فعاليته (أو لماذا تصبح الخلايا السرطانية مقاومة للدواء)؟  
الفرضيات :

ف1 : حدوث طفرة لمستقبلات الأندروجين تعيق تثبت الدواء فيتثبت الهرمون الستيرويدي و تتكاثر الخلايا السرطانية من جديد.

0,5

ف2: تطور الخلايا السرطانية من بنيته فتصبح لا تسمح للدواء بالنفاذ إلى داخلها فلا يثبط النسخ عندها وتستمر بالتكاثر.

2\*

ف3: تنتج الخلايا السرطانية جزيئات تهاجم بها الدواء وتخربه بمجرد نفاذه إليها فلا يغيب تثبيته لها (الفرضية 3 للاحتياط فقط ، كما تقبل أي فرضية منطقية وجيهة)

#### الجزء الثاني :

#### الاستدلال العلمي:

**من الشكل أ** الذي يمثل جزء من البنية الفراغية لمستقبلات الأندروجين عند شخص عادي وآخر مقاوم لدواء Flutamide في وجود مادة DHT نلاحظ انه عند الشخص السليم مادة DHT تتثبت على المستقبلات بتشكيل روابط انتقالية بينها وبين أربع أحماض أمينية تتمثل في Asn<sub>705</sub>, Thr<sub>877</sub>, Gln<sub>711</sub>, ARG<sub>752</sub> بينما عند الشخص المقاوم نلاحظ أن مادة DHT تم تثبيتها على مستقبلات الأندروجين بواسطة ثلاث أحماض أمينية فقط والمتمثلة في Asn<sub>705</sub>

0,75

Gln<sup>711</sup>, ARG<sup>752</sup> وذلك لاستبدال الحمض الأميني Ser – Thr<sup>877</sup> والذي لم يساهم في تثبيت المادة.  
 نستنتج أن سبب مقاومة الخلايا السرطانية الدواء هو تغير حمض أميني ومنه تغير البنية الفراغية لمستقبل الأندروجين  
**من الشكل ب** الذي يمثل جزء من متتالية الأحماض الأمينية لمستقبل الأندروجين عند الشخصين:

لدينا His-Gln-Phe-Thr-Phe-Asp-Leu-Leu بالنسبة للشخص السليم الناتجة عن جزء من

5' CAUCAUUUACUUUCGAUUUACUG 3' ARNm.

5' CATCAATTTACTTTTCGAATTACTG 3'

3' GTAGTTAAATGAAAGCTTAATGAC 5'

و عند الشخص المقاوم : Tyr-Gln-Phe-Ser-Phe-Asp-Gln-Leu الناتجة عن جزء من

UAUCAUUUAGUUUCGAUCAGCUG ARNm

TATCAATTTAGTTTCGATCAGCTG

ATAGTTAAATCAAAGCTAGTCGAC

0,5

من مقارنة النتائج نلاحظ حدوث عدة طفرات على مستوى جزء من مورثة مستقبل

0,5

الأندروجين عند الشخص المقاوم والمتمثلة في استبدال النكليوتيدة (رقم 2623) G بالنكليوتيدة A في الرامزة 874 مما أدى إلى استبدال الحمض الأميني His – Tyr ، استبدال النكليوتيدة (رقم 2633) G – C على مستوى الرامزة 877 نتج عنه تغير الحمض الأميني Thr – Ser واستبدال الرامزة 880 AAT – GTC (النكليوتيدة رقم 2642) نتج عنه ظهور الحمض الأميني Gln مكان Leu. ومنه نستنتج أن سبب مقاومة الشخص للدواء حدوث سببه حدوث عدة طفرات لمستقبلات الأندروجين .

**من الشكل ج :** منحنيان بيانيان يمثلان تغيرات سرعة نشاط مستقبلات الأندروجين في وجود الأستراديول والبروجسترون حيث نلاحظ أنه كلما زاد تركيز هذه الهرمونات الستيرويدية في الوسط تزداد سرعة نشاط المستقبلات مما يدل على أنها تحفز عملية النسخ .

0,5

من النتائج السابقة يتبين أنه حدوث طفرة على مستوى مورثة مستقبلات الأندروجين أدى إلى تغير في تتابع الأحماض الأمينية وخاصة تلك التي تساهم في تثبيت DHT وبالتالي تغير البنية لهذه المستقبلات فتصبح غير قادرة على تثبيت مادة DHT ولهذا نشاطها في وجود مادة DHT يكون معدوماً وكون هذه المادة بنيتها تشبه جزء من بنية دواء Flutamide وبالتالي هو أيضا يصبح لا يتكامل بنويوا مع AR إنما تصبح ذات بنية فراغية تتكامل بنويوا مع مادتي الأستراديول والبروجسترون وتتحفز بهما من أجل استمرار عملية النسخ ونتاج بروتينات الخلايا السرطانية واستمرار تكاثرها ومنه الفرضية التي تنص على أن الخلايا السرطانية تقاوم الدواء باحداث طفرات هي فرضية صحيحة والأخرى خاطئة.

0,75

**الجزء الثالث:**

**مخطط يوضح العلاقة بين بنية ووظيفة البروتين مع ابراز كيفية مقاومة الخلايا السرطانية للدواء**

