



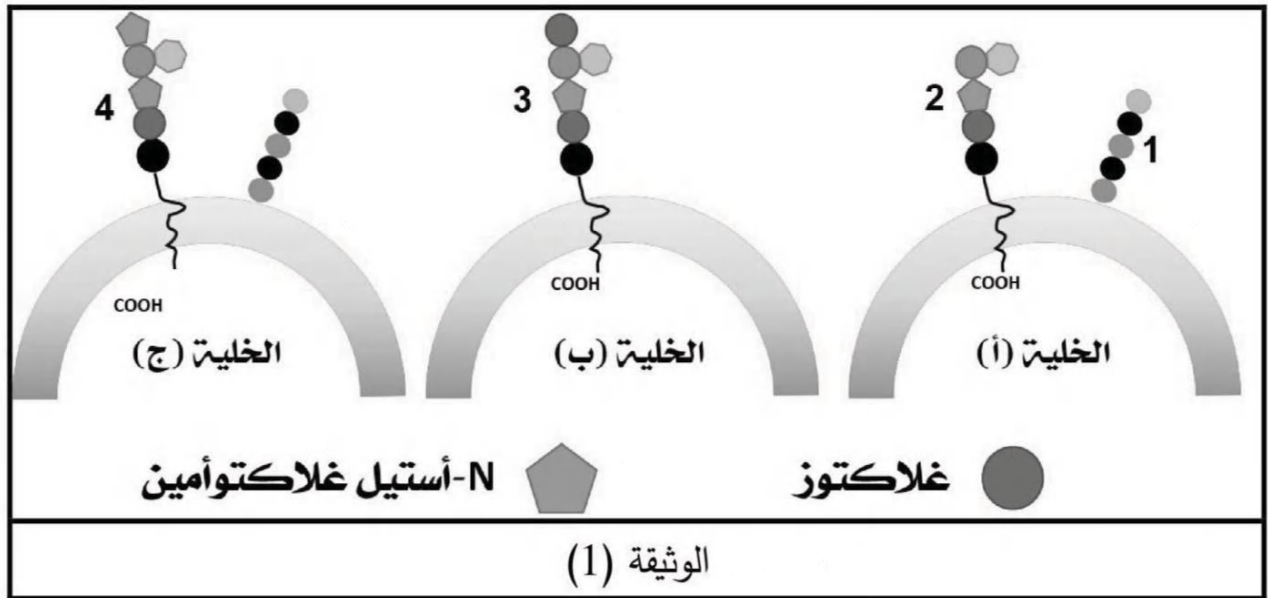
على المترشح أن يختار أحد الموضوعين الآتيين:

الموضوع الأول

يحتوي الموضوع على 05 صفحات (من الصفحة 1 من 10 إلى الصفحة 5 من 10)

التمرين الأول: (05 نقاط)

تتميز الأغشية الخلوية للعضوية بجزئيات مميزة ونوعية تحدد الهوية البيولوجية أو ما يعرف بالذات ولهذا الغرض من الدراسة نقدم لك الوثيقة التالية:



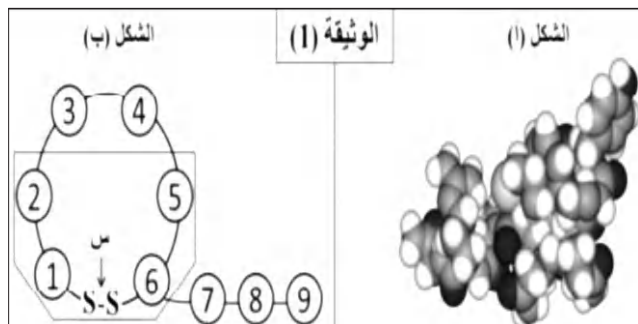
- 1- نَظِّم في جدول البيانات المرقمة في الوثيقة من حيث: - التسمية - الطبيعة الكيميائية - المنشأ الوراثي - مقر تواجدها - النظام الذي تنتمي إليه - تحديد الزمرة التي تنتمي إليها كل الخلية .
- 2- من خلال معطيات الوثيقة (1) و مكتسباتك القبلية ، اشرح في نص علمي سبب اختلاف الأنماط الظاهرية للأشخاص .

التمرين الثاني: (07 نقاط)

الفازوبريسين (vasopressine) هرمون مضاد لإفراط التبول يعمل على إعادة امتصاص الماء على مستوى الكلية و خاصة في حالة جفاف الجلد (Déshydratation).

الجزء الأول:

تمثل الوثيقة (1) بنية الفازوبريسين، حيث يمثل الشكل (أ) البنية الفراغية الممثلة بواسطة برنامج Rastop ، بينما يمثل الشكل (ب) تمثيلا بسيطا لجزء من هذه البنية.



1- صف بدقة بنية الفازوبريسين معتمدا على شكلي

الوثيقة (1) ، مبينا نوع النموذج المستعمل.

2- بالاعتماد على الصيغة العامة للأحماض الأمينية،

اكتب الصيغة الكيميائية للجزء المؤطر في الشكل (ب) مبرزاً

الروابط الكيميائية الموجودة و دورها في اكتساب البروتين لبنيته الفراغية.

الجزء الثاني:

يحتوي الفازوبريسين على أحماض أمينية غير متكررة باستثناء الثنائية (1 و 6)، لغرض تحديد تسلسل هذه الأحماض الأمينية نكسر الرابطة (س) بتقنية خاصة فنحصل على سلسلة خطية من الأحماض الأمينية نعاملها بمجموعة من الإنزيمات المحللة للروابط الببتيدية، يظهر الجدول (1) الإنزيمات المحللة ومواقع تأثيرها و يظهر الجدول (2) مراحل و نتائج المعاملة الإنزيمية.

الجدول (2)		الجدول (1)	
النتائج	مراحل المعاملة الإنزيمية	مواقع التحلل	الإنزيمات
سباعي ببتيدي + Cys+Tyr	- فازوبريسين + ببسين	الجهة NH للـ Phe,Tyr	الببسين (Pepsine)
سداسي ببتيدي + Phe + ثنائي ببتيدي Cys-Tyr	- فازوبريسين + كيموتريبسين	الجهة CO للـ Phe,Tyr	الكيموتريبسين (chymotrypsine)
خماسي ببتيدي + Gly	سداسي الببتيدي السابق + التريبسين	الجهة CO للـ Arg	التريبسين (Trypsine)
ثلاثي ببتيدي Cys-Pro-Arg + ثنائي ببتيدي Gln-Asn	- خماسي الببتيدي السابق + أسبارتيك N بروتياز	الجهة NH للـ Cys	أسبارتيك N بروتياز (Asp N protéase)

1- باستغلالك للمعطيات التجريبية الموضحة في الجدولين (1 و 2)، حدد تسلسل الأحماض الأمينية في سلسلة

الفازوبريسين، مغللا إجابتك، ثم أكتب السلسلة الخطية التي توضح ترتيب الأحماض الأمينية لهذا الأخير.

pH = 4 (+) [] (-)

pH = 12 (+) [] (-)

الوثيقة (2)

2- نخضع هرمون الفازوبريسين للهجرة الكهربائية في وسطين

مختلفين من حيث درجة حموضة الوسط، الوسط الأول ذو pH=4

والثاني ذو pH=12 نتائج التجربة موضحة في الوثيقة (2)

• اشرح خصائص ببتيدي الفازوبريسين التي سمحت له بالحصول على هذه النتائج مدعما إجابتك بالصيغة الكيميائية

للبيبتيدي في كل وسط. ملاحظة: تكتب صيغة الببتيدي اختصارا: $\text{NH}_2\text{-peptide-COOH}$

التمرين الثالث: (08 نقاط)

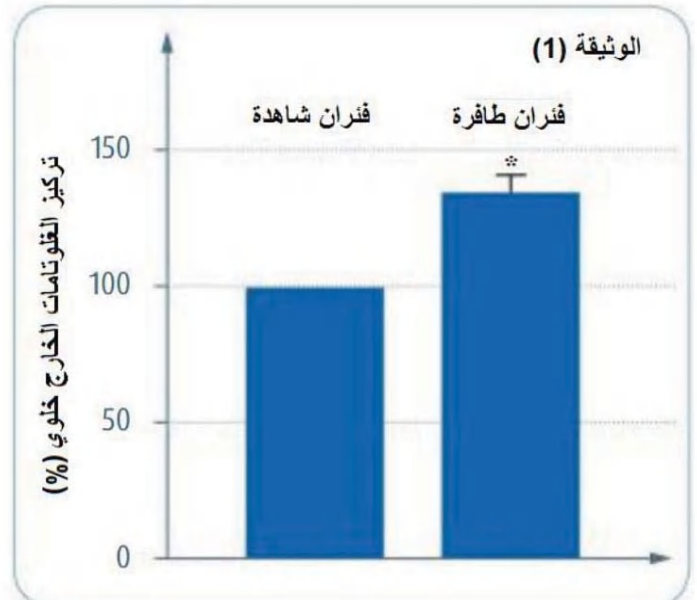
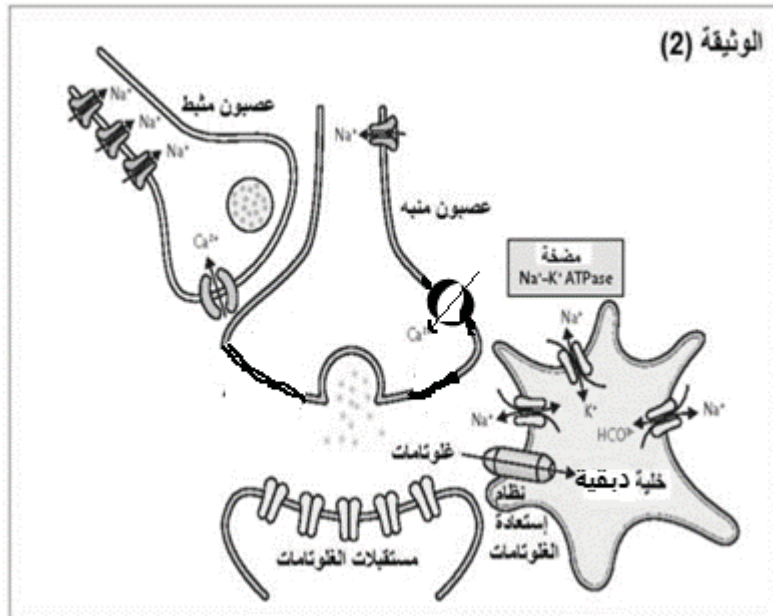
يتم نقل الرسالة العصبية بين العصبونات كيميائيا بطرق مختلفة عبر المشابك، لكن يمكن للنقل المشبكي أن يختل بفعل عوامل داخلية أو خارجية ، لدراسة تأثير بعض هاته العوامل نحري الدراسة التالية :

الجزء الأول :

الصداع النصفي الفالجي العائلي أو الشقيقة الفالجية (بالإنجليزيةFamilialhemiplegicmigraine

هو أحد أنواع الصداع النصفي الذي تسببه صفة وراثية سائدة و يصاحبه خزل شقي (شلل جزئي) من الممكن أن يستمر ساعات أو أياما أو أسابيع، من الأعراض المحتمل ظهورها : رنح (فقدان التوازن الحركي) أو غيبوبة أو حتى شلل . تشير البيانات من الدراسات الجينية إلى حدوث طفرات في المورثات التي ترمز لبروتينات وظيفية على مستوى المشبك غلوتاماتيرجيك (Glutamatergic) الذي يتواجد في مناطق معينة من القشرة المخية مما يؤدي إلى اختلالات وظيفية على مستوى المشبك السابق .

لمعرفة طبيعة هاته الاختلالات قمنا بتتبع كمية الغلوتامات Glutamate (ناقل عصبي معاكس للغابا) الخارج خلوي وذلك بتوصيل لواقط قياس تركيز الغلوتامات في القشرة المخية لفئران طافرة (تم فيها استحداث طفرة في البروتينات الوظيفية المتدخلة في عمل المشبك غلوتاماتيرجيك) و أخرى شاهدة ، النتائج المتحصل عليها موضحة في الوثيقة (1) . بينما الوثيقة (2) توضح الأدوار الوظيفية على مستوى المشبك غلوتاماتيرجيك للجهاز العصبي المركزي .



1- باستغلالك لمعطيات الوثيقة (1) و(2) اقترح ثلاث فرضيات لتفسر سبب الإصابة بالشقيقة الفالجية .

الجزء الثاني :

للتحقق من مدى صحة الفرضيات المقترحة سابقا ، نقدم المعطيات التالية :

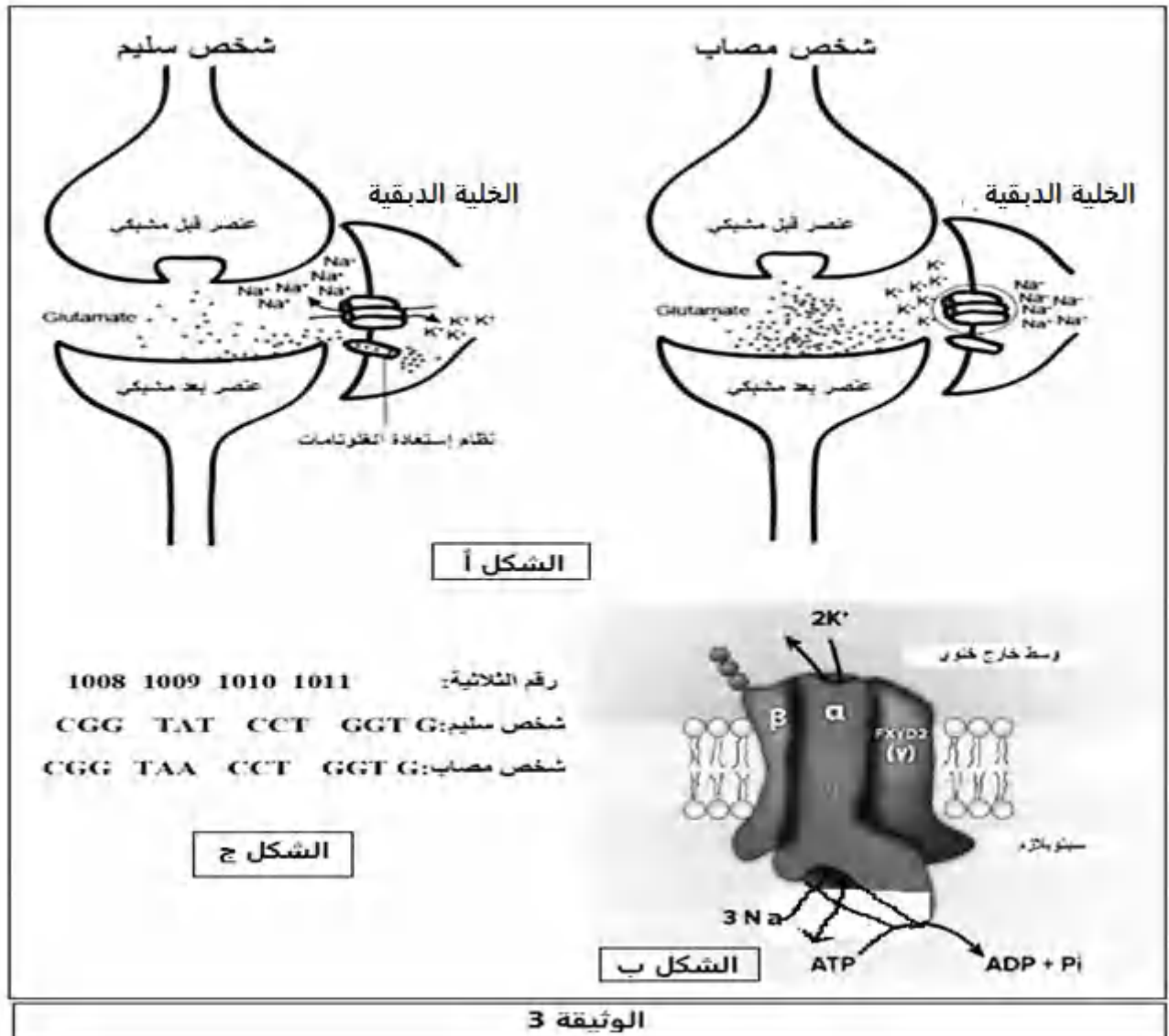
تم قياس تواترات كمونات العمل للعصبون الذي يعمل بالغلوتامات و كمية الغلوتامات المحررة و المسترجعة من طرف الخلية الدبقية، لدى مجموعة من الفئران الطافرة و أخرى شاهدة، النتائج موضحة في الجدول التالي.

النتائج / الشروط التجريبية	تواترات كمونات العمل في العصبون الذي يعمل بالغلوتامات .	كمية الغلوتامات المحررة	كمية الغلوتامات المسترجعة في وقت واحد من طرف الخلية الدبقية
فئران شاهدة	++++	++++	+++
فئران طافرة	++++	++++	+

الشكل (أ) من الوثيقة (3) يوضح نشاط الخلية الدبقية في مناطق معينة من القشرة المخية (مكان تواجد المشبك غلوتاماتيروجيك) لدى شخص سليم و آخر يعاني من الصداع النصفي الفالجي العائلي .

الشكل (ب) منها يوضح التنظيم الوظيفي لمضخة Na^+/K^+

الشكل (ج) من نفس الوثيقة يمثل جزء من السلسلة غير المستنسخة للأليل ATP1A2 الذي يشرف على تركيب تحت الوحدة الفا (α) لمضخة Na^+/K^+ عند شخص سليم و كذا عند شخص مصاب، و جدول الشفرة الوراثية.



	U	C	A	G	
U	UUU Phe	UCU Ser	UAU Tyr	UGU Cys	U
	UUC Leu	UCC Ser	UAC non	UGC n. sens	C
	UUA Leu	UCA Ser	UAA sens	UGA Trp	A
	UUG Leu	UCG Ser	UAG sens	UGG Trp	G
C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg	U
	CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	C
	CUA Leu	CCA Pro	CAA Gln	CGA Arg	A
	CUG Leu	CCG Pro	CAG Gln	CGG Arg	G
A	AUU Ile	ACU Thr	AAU Asn	AGU Ser	U
	AUC Ile	ACC Thr	AAC Asn	AGC Ser	C
	AUA Met	ACA Thr	AAA Lys	AGA Arg	A
	AUG Met	ACG Thr	AAG Lys	AGG Arg	G
G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gly	U
	GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gly	C
	GUA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gly	A
	GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gly	G

1- باستغلالك المنظم للوثائق و باستدلال منطقي بين سبب الإصابة بالشقيقة الفالجية ، ثم تحقق من صحة الفرضيات المقترحة سابقا .

2 - اقترح حلا مبنيا على أسس علمية لعلاج المرض

الجزء الثالث :

لخص في نص علمي دقيق آلية عمل مشبك غلوماتيرجيك عند شخص سليم مبرزاً دور مختلف البروتينات الغشائية باستغلالك لنتائج الدراسة السابقة و مكتسباتك .

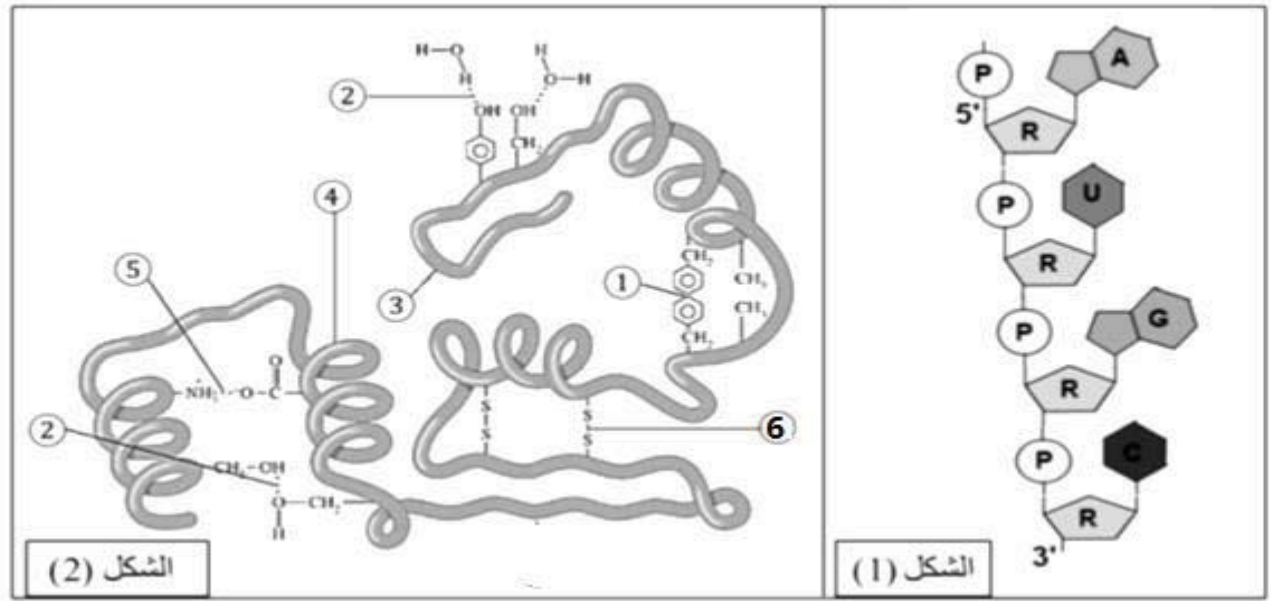
انتهى الموضوع الأول

الموضوع الثاني :

يحتوي الموضوع على 05 صفحات (من الصفحة 6 من 10 إلى الصفحة 10 من 10)

التمرين الأول: (05 نقاط)

تعتمد الخلية في عملية التعبير المورثي على علاقة قائمة بين الأحماض النووية و الأحماض الأمينية، فكيف تسمح هذه العلاقة بتركيب بروتينات متنوعة تنفرد ببنيتها الفراغية و تخصصها الوظيفي ؟
يمثل الشكلان (1) و (2) من الوثيقة على الترتيب جزء من بنية تظهر في الهيولى في فترة تركيب البروتين فقط و جزء من بروتين وظيفي.



1- تعرف على البنية الممثلة بالشكل (1) و البيانات المشار إليها بالأرقام في الشكل (2)، ثم أنجز رسماً تخطيطياً عليه كافة البيانات التي تسمح بتشكيل البنية الممثلة في الشكل (1).

2- بالاعتماد على ما سبق و بتوظيف مكتسباتك، اكتب نصاً علمياً تجيب فيه على المشكل المطروح .

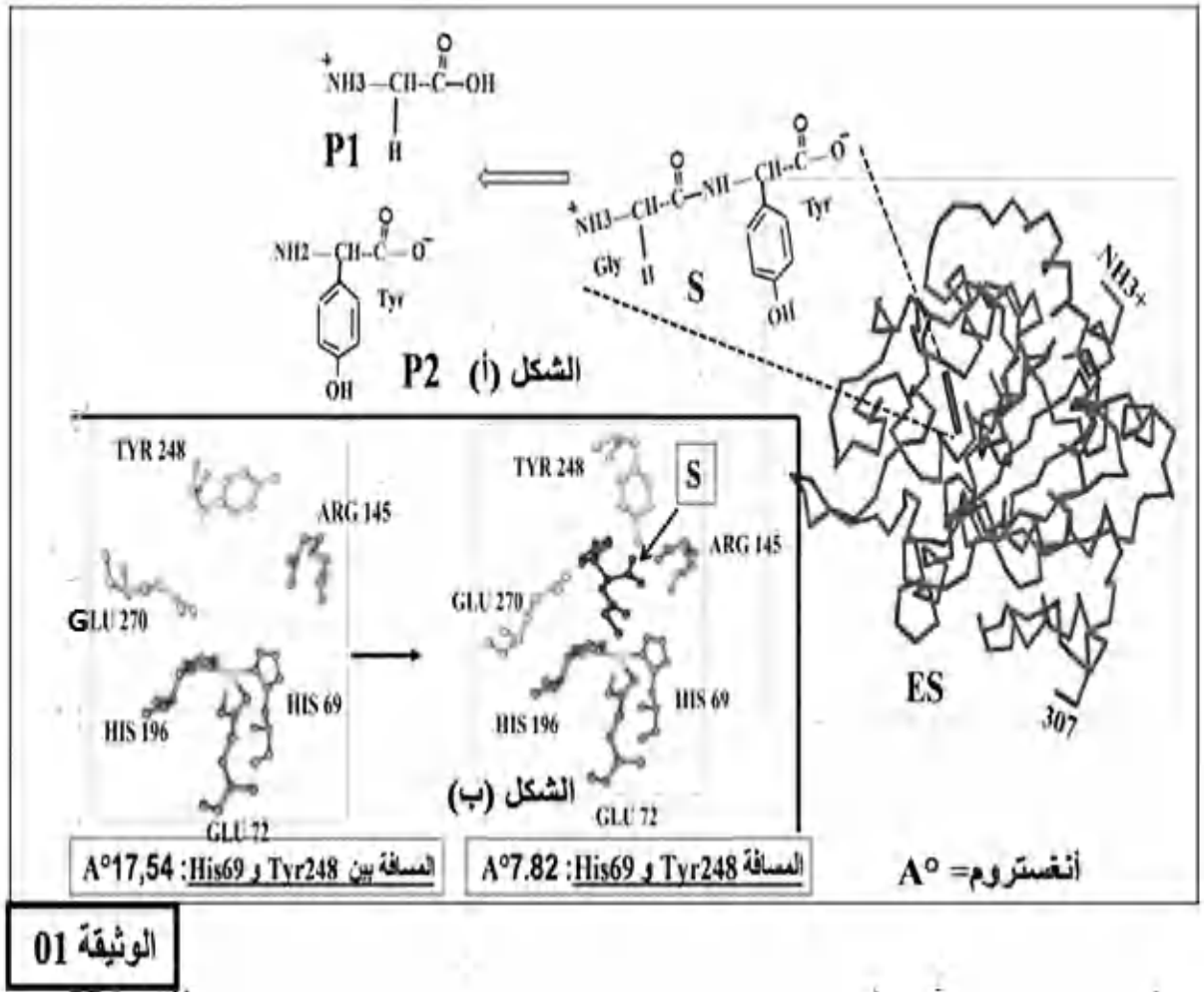
التمرين الثاني : (07 نقاط) .

الإنزيمات وسائط حيوية بروتينية ذات تخصص وظيفي نوعي مرتبط ببنيتها الفراغية تعمل على تحفيز التفاعلات الكيميائية في ظروف محددة قد تتأثر بعوامل الوسط.

الجزء الأول :

تساهم إنزيمات كربوكسي ببتيداز (المفرزة في المعى الدقيق في هضم البروتين و تتميز بنشاطها على مواقع محددة في السلاسل الببتيدية .

تمثل الوثيقة (1) نموذج سلكي لمعقد إنزيم كربوكسي ببتيداز CPA- مادة التفاعل ببرنامج Rastop و تمثيل لنتائج النشاط الإنزيمي ، أما الشكل (ب) فيبين الشكل الفراغي للأحماض الأمينية المكونة للموقع الفعال في غياب وفي وجود الركيزة .



1- حدد أهمية استعمال برنامج Rastop في دراسة النشاط الإنزيمي مبينا الخصائص البنوية لإنزيم CPA.

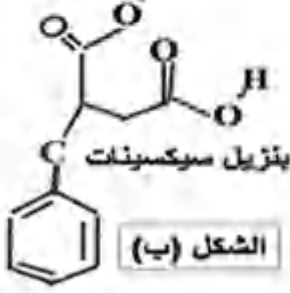
2- باستغلالك لأشكال الوثيقة (1) ، اشرح النشاط الإنزيمي لـ CPA و نتائجه .

الجزء الثاني :

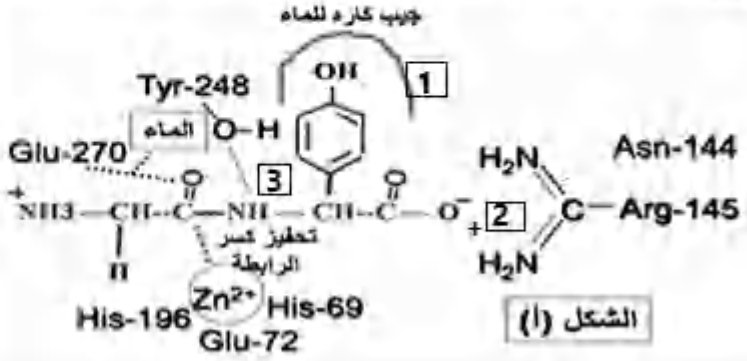
لتوضيح العلاقة بين بنية الإنزيم ومادة التفاعل و تأثيرها على الحركية الإنزيمية نقوم بإضافة تركيز محدد من إنزيم عادي و إنزيمات أخرى طافرة مع كمية محددة من الركيزة كما نضيف مادة بنزيل سكسينات (التجربة 6) في أوساط مختلفة و في شروط محددة من درجة الحرارة و pH ، التجارب و نتائجها موضحة في جدول الوثيقة (2).

الشكل (أ) من الوثيقة (2) يوضح مراحل تشكل المعقد ES المشار إليها بالأرقام من 01 إلى 03 أما الشكل (ب) فيمثل الصيغة الكيميائية لمادة بنزيل سيكسينات.

التجارب	سرعة تشكل ES (و ا)	سرعة تشكل P (و ا)
1 أنزيم عادي	01	01
2 استبدال His69 ب Gly	01	01 / 1100000 (تقارب 0)
3 استبدال Tyr248 ب Gly	01 / 1100000	01 / 1100000
4 استبدال Asn144 ب Gly	01 / 46000	01 / 46000
5 استبدال Ala61 ب Gly	01	01
6 أنزيم عادي + بنزيل سيكسينات	01 / 490000	01 / 490000



الشكل (ب)



الشكل (ا)

الوثيقة 02

- علما أن إنزيم CPA يحفز التفاعل في وجود مرافق إنزيمي مثبت بشدة هو شاردة Zn^{+} .
- 1- اعتمادا على معطيات الوثيقة (2) فسر النتائج التجريبية للوثيقة (2) .
- 2- قدم معادلات النشاط الإنزيمي للتجارب 2 ، 4 ، 5 و نمذج النشاط الإنزيمي في التجربة 6 .
- 3 - بين علاقة البنية الفراغية للإنزيم بالتخصص المزدوج و تأثير و جود الجزيئات الكيميائية في الوسط .

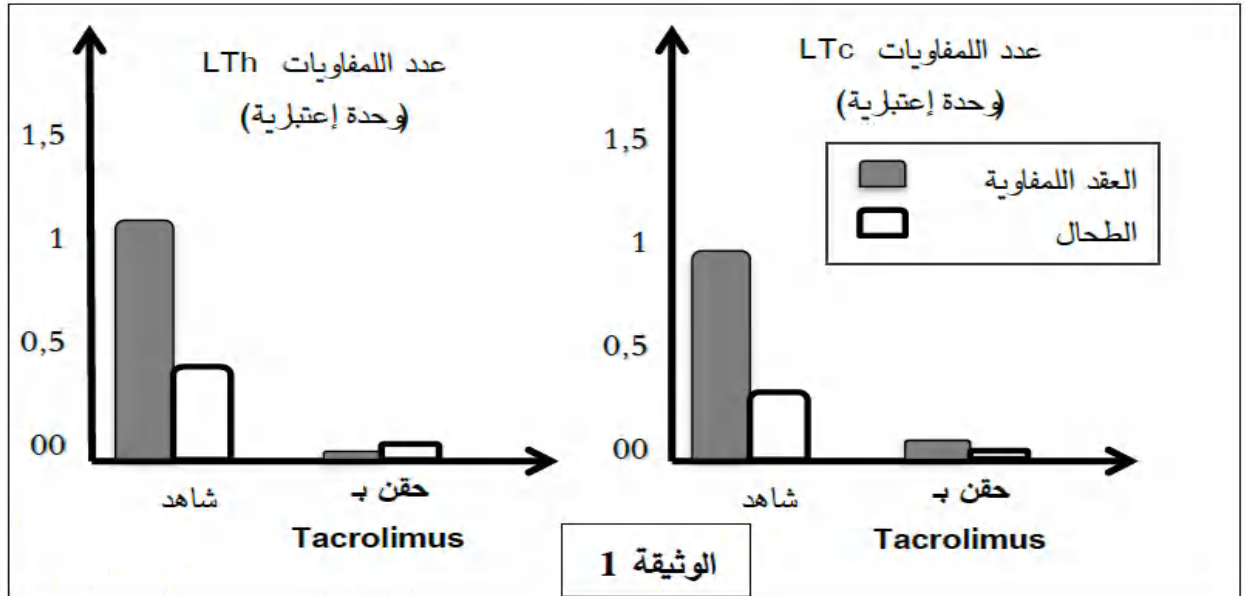
التمرين الثالث: (08 نقاط)

تتطلب بعض الحالات المرضية زراعة الأعضاء، لكن في كثير من الحالات يلزم تقديم علاج مثبط لمناعة الشخص المتلقي عند عملية الزرع.

الجزء الأول:

لفهم تأثيرات دواء Tacrolimus المثبط للمناعة نحقق التجارب التالية:

تم زرع طعوم لمجموعة من قرود المكاك، حيث تحقن بعضها يوميا بدواء Tacrolimus لمدة أسبوعين و أخرى تبقى شاهدة نتائج تقدير متوسط عدد الخلايا LTh و LTc في العقد اللمفاوية والطحال المحصل عليها ممثلة في الوثيقة (1).



1- اقترح فرضيتين لتبين طريقة تأثير دواء Tacrolimus بالاعتماد على معطيات الوثيقة (1).

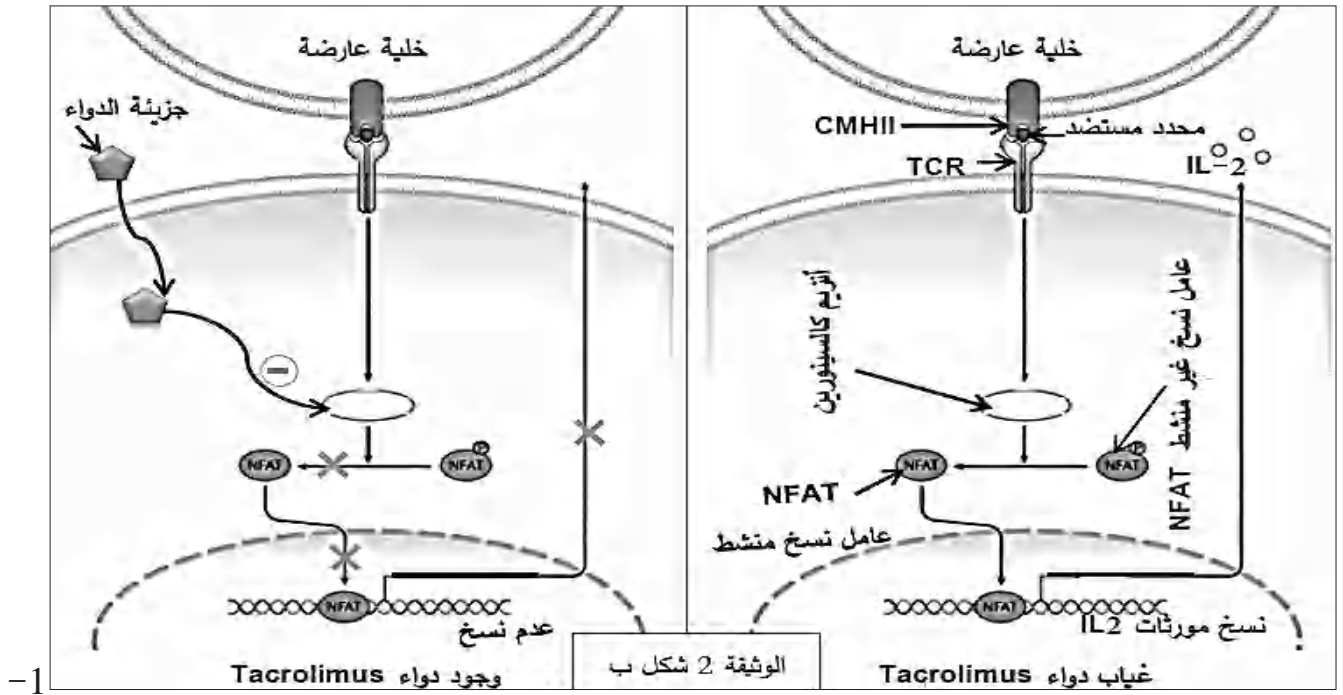
الجزء الثاني:

تجربة : تم استخلاص خلايا الطعم من فأر معطي من سلالة A و وسمها بالكروم المشع ^{51}Cr الذي يحرر في الوسط عند تخريبها. توضع خلايا الطعم الموسومة في أوساط زرع ملائمة ثم يضاف إليها خلايا مناعية مستخلصة من فأر مستقبل من السلالة B. يمثل جدول الشكل (أ) من الوثيقة (2) شروط و نتائج هذه التجربة.

الوسط	الشروط التجريبية	كمية المحررة ^{51}Cr (و.إ.)
1	بلعميات LT8 + LT4+	300
2	بلعميات LT8 + LT4+ Tacrolimus +	0
3	بلعميات IL2+ LT8 + LT4+ Tacrolimus +	300
4	بلعميات IL1+ LT8 + LT4+ Tacrolimus +	0

الوثيقة (2) - الشكل -أ-

الشكل (ب) من الوثيقة (2) يوضح آلية تنشيط الخلايا اللمفاوية LT4 و تأثير دواء Tacrolimus على ذلك.



اشرح آلية تأثير دواء Tacrolimus انطلاقا من استغلال معطيات أشكال الوثيقة (2) ثم صادق على صحة إحدى الفرضيتين المقترحتين.

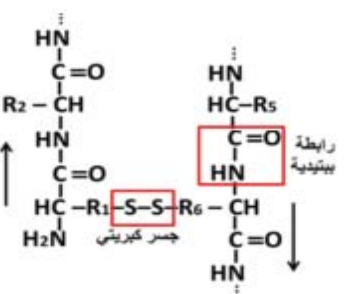
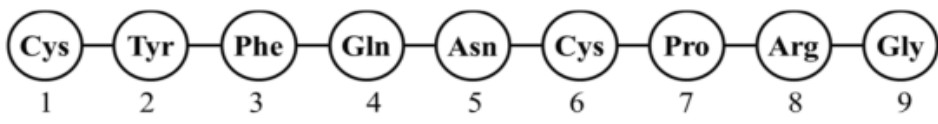
الجزء الثالث:

أنجز مخططا يوضح مراحل الاستجابة المناعية الخلوية في حالة رفض الطعم ، مبرزاً التأثيرات السلبية للمثبطات المناعية انطلاقا مما توصلت إليه في هذه الدراسة و باستثمار معارفك الخاصة.

أطلب العلم ولا تكسل فما أبعد العلم عن أهل الكسل
لكي تنجح يجب على رغبتك في النجاح أن تفوق خوفك من الفشل

انتهى الموضوع الثاني .

الإجابة المقترحة للموضوع الأول		العلامة											
		مجزأة	كاملة										
التمرين الأول :													
2.5	0.5	<table><tr><th colspan="2">الخلية (أ)</th><th>الخلية (ب)</th><th>الخلية (ج)</th></tr><tr><td>(1) مستضد غشائي (D)</td><td>(2) مستضد غشائي (H)</td><td>(3) مستضد غشائي (B)</td></tr><tr><td>(4) مستضد غشائي (A)</td><td></td><td></td></tr></table>		الخلية (أ)		الخلية (ب)	الخلية (ج)	(1) مستضد غشائي (D)	(2) مستضد غشائي (H)	(3) مستضد غشائي (B)	(4) مستضد غشائي (A)		
		الخلية (أ)		الخلية (ب)	الخلية (ج)								
		(1) مستضد غشائي (D)	(2) مستضد غشائي (H)	(3) مستضد غشائي (B)									
		(4) مستضد غشائي (A)											
		الطبيعة الكيميائية											
		بروتينية											
		المنشأ الوراثي											
		الصبغي رقم 1											
		مقر التواجد											
		غشاء الكرية الدموية الحمراء											
نوع النظام													
نظام HR													
2.5	0.75	الزمرة الدموية											
		O ⁺											
		B ⁻											
		A ⁺											
		نظام ال OBA											
		مقر التواجد											
		غشاء الكرية الدموية الحمراء											
		المنشأ الوراثي											
		الصبغي رقم 9											
		الطبيعة الكيميائية											
غليكوبروتينية													
النص العلمي :													
2.5	0.25	تتمثل الذات في مجموعة من الجزيئات الغشائية التي تنتمي الى أنظمة معينة مثل نظام ال OBA و نظام ال HR حيث يحمل كل شخص أحد هذه الجزيئات و التي تعطيه تفردا بيولوجيا. فما هو سبب إختلاف هذه الأنماط ؟											
		نميز في نظام OBA اربعة أنماط ظاهرية تتمثل في:											
		الزمرة الدموية (A) : تتميز بوجود مستضد غشائي من نوع (A) يتمثل في قاعدة سكرية قليلة التعدد يضاف إليها جزء سكري متمثل في N أسيتل غلاكتوأمين بتدخل الإنزيم A المشفر بمورثة محمولة على الصبغي رقم 9 بنمطين وراثيين إما A ^A I ^A أو O ^A I ^A											
		الزمرة الدموية (B): تتميز بوجود مستضد غشائي من نوع (B) يتمثل في قاعدة سكرية قليلة التعدد يضاف إليها جزء سكري متمثل في الغلاكتوز بتدخل الإنزيم B المشفر بمورثة محمولة على الصبغي رقم 9 بنمطين وراثيين إما B ^B I ^B أو O ^B I ^B											
		الزمرة الدموية (BA): تتميز بوجود مستضدين غشائيين من نوع (A و B) يتمثل بتدخل الانزيم A و B المشفر بمورثتين من الصبغي رقم 9 أيضا بنمط وراثي واحد A ^B I ^B											
		الزمرة الدموية (O): تتميز بالمادة (H) أي قاعدة سكرية قليلة التعدد دون إضافة لغياب نشاط كل من الإنزيم A و B و يكون مشفر بنمط وراثي واحد O ^O I ^O (نذكر أن كل من الأليلات I ^A و I ^B لا توجد سيادة بينهما كما أنها سائدة على O ^I)											
		أما في نظام ال HR فنميز بروتين غشائي ممثل في البروتين D, يصبح النمط الظاهري موجب + في وجوده و سالب - في غيابه يشفر له مورثة على الصبغي رقم 1 الممثلة في اليلين HR ⁺ سائدة على HR ⁻											
		إن إختلاف الأنماط الظاهرية راجع لوجود أو غياب بعض محددات المستضد (HR) أو إختلاف على مستواها (OBA) و التي تحددها أنواع من الإنزيمات التي تشفر لها اليلات ذات سيادة فيما بينها.											
		التمرين الثاني :											
		0.75	×0.25 3	1- وصفبنية الفازوبريسين: تمثل الوثيقة (1) بنية الفازوبريسين، حيث يمثل الشكل (أ) البنية الفراغية الممثلة بواسطة برنامج Rastop ، بينما يمثل الشكل (ب) تمثيلا بسيطا لجزء من هذه البنية حيث نلاحظ الفازوبريسين متعدد بيتيديكون من 9أحماضأمينيةيرتبط بالحمضانالامينيان 1و 6									
بجسركبريتي ممايعطيه مظهرحلقةمذنبة.نوع النموذج : النموذج المكس													
2- كتابةالصيغة الكيميائيةللجزء المؤطر:													

0.75	0.5	
	0.25	• دورها ثبات و استقرار البنية الفراغية للبروتين .
		الجزء الثاني :
		1- استغلال المعطيات التجريبية في الجدول :
3.25	0.25	• عددا الأحماض الأمينية التي يمكن استنتاج ترتيبها في سلسلة الفازوبريسين من نتائج المرحلة (1) هي : أربعة (4)
	0.25	الاحتمالات الممكنة : نعلم أن الحمضين الأمينيين 1 و 6 هما Cys ذلك لتدخلهما في تشكيل جسر كبريتي وعليه يمكن وضع احتمالين:
	0.25	الاحتمال الأول: (1) و (6) = Tyr = (9) Cys (2) = Phe
	0.25	الاحتمال الثاني: (1) و (6) = Tyr = (2) Cys (3) = Phe
	0.25	• استنتاج : الاحتمال الثاني هو الصحيح
	0.25	تعليل الإجابة : أعطت المعاملة بالكموتريسين ثنائي البيبتيد Tyr-Cys وهذا يعني وجود
	0.5	Tyr في المرتبة (2) و Phe في المرتبة (3) وهو ما يوافق احتمال الثاني ويتناقض مع الاحتمال الأول
		• نوع وترتيب الأحماض الأمينية الذي يمكن اكتشافه من نتائج المرحلة (3) الحمض
		الأميني (9) هو Gly وهذا يستلزم أن يكون الحمض الأميني (8) هو Arg
	0.5	• استنتاج تسلسل الأحماض الأمينية في كل من ثنائي البيبتيد وثلاثي البيبتيد
		النتائج خلال المرحلة (4):
	0.5	ثنائي البيبتيد: Gln-Asn - (5) - (4) -
	0.5	ثلاثي البيبتيد: Cys-Pro-Arg - (6) - (7) - (8) -
	0.5	• كتابة ترتيب الأحماض الأمينية المشكلة لهم من الفازوبريسين:
	0.5	
	0.5	2- شرح خصائص البيبتيد التي تسمح بتحديد هذه النتائج:
2.25	0.5	يتمتع البيبتيد بالخاصية الحمقلية نظرا لاحتوائه على وظيفتين حمضيتين وأخرى أمينية طرفيتين مما يجعله يسلك سلوك حمض في الوسط القوي و سلوك قاعدي في الوسط القوي
		تتعلق الحالة الكهربائية للبيبتيد (قوة الشحنة) بالوظائف الإضافية
		الحرّة الموجودة على مستوى الجذور مما يؤثر على خواصها الحمقلية.

0.75	0.25	فيالوسط ذو $pH=4$ يعتبر حامضيا بالنسبة للفازوبريسين الذي يسلك سلوك قاعدة بتأين الوظائف الامينية لاكتسابها بروتونات H^+ فتصبح شحنته موجبة ويهاجر نحو القطب السالب بمسافة كبيرة نظرا لقوة شحنته الموجبة $(+2)$: تأين الوظيفة الامينية الطرفية للحمض الاميني سستيين والوظيفة الحرة للأرجنين) (الفرق بين pH الوسط pHi كبير) $H_3N^+ - \text{Peptide} - COOH$ $ $ $+NH_3$ في الوسط ذو $pH=12$ الذي يسلك للفازوبريسين بالنسبة يعتبر قاعديا سلوكا الحمض بتأين الوظيفة الكربوكسيلية للحمض الاميني الطرفي بفقدانه بروتون فتصبح شحنته سالبة ويهاجر نحو القطب الموجب بمسافة صغيرة. لضعف شحنتها السالبة (-1)) (الفرق بين pH الوسط pHi صغير جدا) $H_2N - \text{Peptide} - COO^-$ $ $ NH_2
1.75	0.25	التمرين الثالث : 1- تحليل نتائج الوثيقة (1): الوثيقة (1) : تمثل تغير تركيز الغلوتامات خارج خلوي في القشرة المخية لفئران شاهدة وأخرى طافرة حيث نلاحظ : تركيز الغلوتامات في الوسط خارج خلوي مرتفع عند الفئران الطافرة مقارنة بالفئران الشاهدة يكون تركيزه منخفض يدل على وجود خلل في الية عمل المشبك غلوماتيرجيك . ومنه : الصداع النصفي الفالجي العائلي مرتبط بتراكم الغلوتامات على مستوى المشبك غلوماتيرجيك التي تتواجد على مستوى القشرة المخية . الوثيقة (2) : توضح الأدوار الوظيفية على مستوى المشبك غلوماتيرجيك للجهاز العصبي المركزي حيث نلاحظ : ان العصبون المسؤول عن افراز الغلوتامات عصبون منبه أي الغلوتامات ناقل عصبي منبه ، يخضع افراز الغلوتامات لتأثير عصبون مثبط ، يتم استعادة الغلوتامات عن طريق نظام يتواجد على مستوى غشاء الخلية الدبقية التي تتميز بوجود مضخة صوديوم بوتاسيوم . بما ان : - الصداع النصفي الفالجي العائلي مرتبط بتراكم الغلوتامات على مستوى المشبك غلوماتيرجيك - العديد من البروتينات الوظيفية تتدخل في عمل المشبك غلوماتيرجيك - بما ان البروتين تشرف على تركيبه مورثة نستطيع اقتراح الفرضيات التالية : ف1 : المرض مرتبط بخلل على مستوى القنوات الفولطية للصوديوم (نتيجة حدوث طفرة في المورثة) الموجودة على مستوى المشبك المثبط (الغاء التأثير الكابح للمشبك المثبط يترتب عنه زيادة في افراز الغلوتامات) ف2 : المرض مرتبط بخلل على مستوى نظام استعادة الغلوتامات (نتيجة حدوث طفرة في المورثة)

4.25	0.25	ف3 : المرض مرتبط بخلل على مستوى مضخة صوديوم بوتاسيوم (نتيجة حدوث طفرة في المورثة) حيث عدم المحافظة على الكمون الغشائي يسبب توقف نشاط نظام الاستعادة .
	0.25	ملاحظة : تقبل أي فرضية وجيهة
		الجزء الثاني :
		1- تبيان سبب الإصابة بالشقيقة الفالجية و التحقق من صحة الفرضيات :
		استغلال الجدول : نتائج تجريبية تمثل تواترات كمونات العمل للعصبون الذي يعمل بالغلوتامات و كمية الغلوتامات المحررة و المسترجعة من طرف الخلية الدبقية، لدى مجموعة من الفئران الطافرة و أخرى
	.4.25	شاهدة حيث نلاحظ :
		تواترات كمونات العمل متزايدة و متماثلة في العصبون الذي يعمل بالغلوتامات و كذا كمية الغلوتامات المحررة عند الفئران الشاهدة و الطافرة .
	0.25	بينما كمية الغلوتامات المسترجعة في وقت واحد من طرف الخلية الدبقية تكون مرتفعة عند الفار الشاهد
	0.25	مقارنة بالفار الطافريدل على وجود خلل في نظام استعادة الغلوتامات .
	0.5	ومنه : مرض الصداع النصفي الفالجي العائلي غير مرتبط بزيادة افراز المبلغ العصبي الغلوتامات على مستوى المشبك غلوماتيرجيك
4.25		مرض الصداع النصفي الفالجي العائلي مرتبط بخلل في استعادة المبلغ العصبي الغلوتامات على مستوى المشبك غلوماتيرجيك
		استغلال الشكل (أ) :
		يوضح نشاط الخلية الدبقية في مناطق معينة من القشرة المخية (مكان تواجد مشبك غلوماتيرجيك) لدى شخص سليم و اخر مصاب حيث نلاحظ :
		عند الشخص السليم : يتم استعادة الغلوتامات من طرف نظام الاستعادة في الخلية الدبقية فلا يحدث تراكم الغلوتامات في الشق المشبكي كما نلاحظ نشاط طبيعي لمضخة صوديوم بوتاسيوم في الخلية الدبقية .
	0.25	عند الشخص المصاب : لا يتم استعادة الغلوتامات من طرف نظام الاستعادة في الخلية الدبقية فيحدث تراكم الغلوتامات في الشق المشبكي كما نلاحظ توقف نشاط مضخة صوديوم بوتاسيوم وفقدان التوزع المتباين للشوارد بين الوسطين و بالتالي عدم المحافظة الكمون الغشائي
	0.5	ومنه يتبين : ان عجز نظام استعادة الغلوتامات عن استرجاع الغلوتامات في مستوى المشبك غلوماتيرجيك مرتبط بخلل في عمل مضخة صوديوم بوتاسيوم
	0.25	الشكل (ب) : وصف بنية المضخة
		بروتين غشائي ذو بنية رابعة يتألف من 3 تحت وحدات بروتينية (الفا ، بيتا ، غاما) حيث تحت وحدة الفا جزء انزيمي ضروري لعمل مضخة $Na^+K^+ATPase$
	0.25	الشكل (ج) :
		توضح المقارنة حدوث طفرة استبدال على مستوى المورثة $ATP2A1$ التي تشرف على تركيب تحت وحدة الفا للمضخة صوديوم بوتاسيوم
	0,25	استخراج متتالية الاحماض الامينية :

		Arg-Tyr-Pro-Gly .. الببتيد الناتج / CGG- UAU- CCU- GGU ARNm الطبيعي Arg-STOP الببتيد الناتج / CGG- UAA- CCU-GGU ARNm الطافر
0.5		
0.25		يتبين من مقارنة تتابع الاحماض الامينية ان الطفرة أدت الى ظهور رامزة توقف على مستوى mNRA مما يؤدي الى تركيب سلسلة ببتيده قصيرة غير وظيفية . التركيب :
0.75		سبب مرض الصداع النصفي الفالجي العائلي غير مرتبط بزيادة افراز المبلغ العصبي الغلوتامات على مستوى المشبك غلوماتيرجيك ، بل يعود الى حدوث خلل في استعادة المبلغ العصبي الغلوتامات على مستوى المشبك غلوماتيرجيك نتيجة حدوث طفرة استبدال على مستوى المورثة 2A1ATP التي تشرف على تركيب تحت وحدة الفا للمضخة صوديوم بوتاسيوم فيتوقف عمل مضخة صوديوم بوتاسيوم
0.25		و بالتالي عدم المحافظة على الكمون الغشائي يسبب توقف نشاط نظام الاستعادة مايؤدي الى تراكم الغلوتامات في الشق المشبكي استمرار تنبيه الخلية بعد مشبكية التي تسبب مرض الصداع النصفي الفرضية 3 صحيحة . الفرضيتين 1 و 2 خاطئة
0.5	0.5	2- إقتراح الحل لعلاج المرض : - يكون عن طريق زيادة نشاط المشبك المثبط بحقن الـ GABA أو أدوية أخرى تطيل من تأثير GABA وبالتالي تقليل إفراز الغلوتامات ومنه تخفيف التأثير التنبيهي للمشبك الغلوماتيرجيك .
1.5	0.25 6	الجزء الثالث : الية عمل مشبك غلوماتيرجيك المقدم + المشكل العرض : - وصول موجة زوال استقطاب الى النهاية المحورية لخلية قبل مشبكية للعصبون المنبه . - انفتاح القنوات الفولطية للكالسيوم وهي قنوات غشائية نوعية ذات طبيعة بروتينية و تدفق داخلي لشوارد الكالسيوم - هجرة الحويصلات المشبكية بالغشاء قبل مشبكي . - التحام حويصلات مع غشاء الخلية قبل مشبكية . - تحرير المبلغ العصبي الغلوتامات في الشق المشبكي . - تثبت المبلغ العصبي الغلوتامات على المستقبلات الكيميائية القنوية نوعية ذات طبيعة بروتينية على غشاء الخلية بعد مشبكية . - بما ان مشبك غلوماتيرجيك تنبيهي سيحدث تدفق داخلي لشوارد الصوديوم عبر القنوات الكيميائية ليتولد كمون بعد مشبكي تنبيهي يسمح بزوال استقطاب الخلية بعد مشبكية أي انتقال السيالة العصبية - استرجاع الغلوتامات من طرف نظام الاستعادة المتمثل في قنوات بروتينية غشائية في الخلية الدبقية التي تتميز باحتوائها على مضخة صوديوم بوتاسيوم ذات طبيعة بروتينية تحافظ على الكمون الغشائي من اجل استمرار عمل نظام الاستعادة بشكل طبيعي . - من جهة أخرى يخضع افراز الغلوتامات لتأثير عصبون مثبط ، بحيث يتصل بالمشبك الغلوماتيرجيك بعصبون مثبط الذي يحتوي بدوره على قنوات فولطية للصوديوم ذات طبيعة بروتينية يعمل على الغاء او تخفيف التأثير التنبيهي للمشبك ما يترتب عنه توقف او تقليل افراز الغلوتامات هذا يسمح بتخفيف الألم

التمرين الأول :

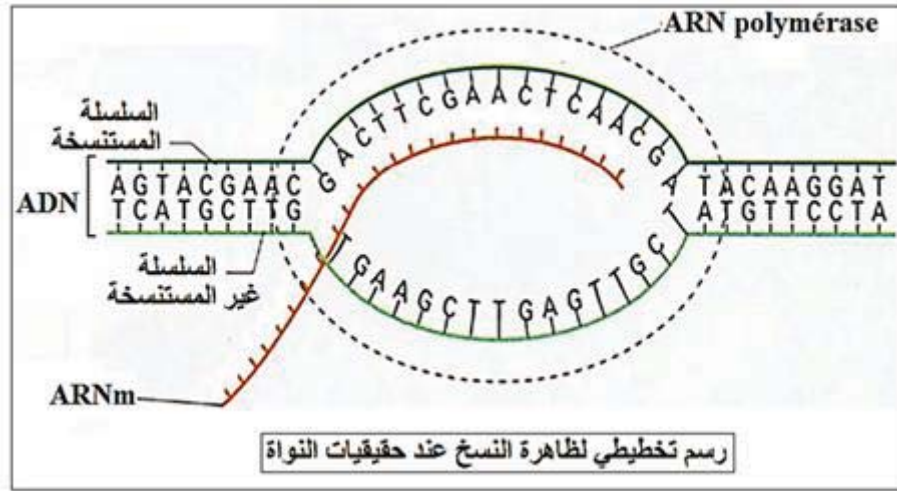
1- التعرف على البنية الممثلة بالشكل (1) و البيانات المرقمة:

يمثل الشكل (1) جزيئة NRAM

البيانات:

- 1_ رابطة كارهة للماء . 2_ رابطة هيدروجينية . 3_ منطقة إنعطاف . 4_ بنية حلزونية α _
5- رابطة شاردية 6- جسر كبريتي

الرسم:



النص العلمي:

تركب الخلية بروتينات متنوعة من حيث بنيتها و متفردة من حيث وظيفتها و تعتمد في ذلك على جزيئات مختلفة تتمثل أساسا في الأحماض النووية و الأحماض الأمينية، فما هي العلاقة بين هذه الجزيئات و

كيف يسمح ذلك بتركيب البروتينات؟

• توجد المعلومة الوراثية الخاصة بتركيب بروتين معين على مستوى المورثة في النواة و هي قطعة من ال NDA (حمض نووي ريبوي منقوص الأكسجين) محددة بدقة من حيث عدد النيكليوتيدات، نوعها و ترتيبها.

• خلال عملية التعبير المورثي يتم نسخ المورثة و هي عملية يتم خلالها تركيب جزيئة mRNA انطلاقا من السلسلة المستنسخة من المورثة، إذن فالحمض النووي الريبوي المتمثل في mRNA يحمل المعلومة الوراثية على شكل تسلسل نيكليوتيدي دقيق جدا.

• تساهم جزيئات الحمض النووي الريبوي NRA بشكل كبير خلال عملية الترجمة من اجل دمج الأحماض الأمينية لتركيب سلسلة بيبتيديية (بروتين) حيث :

_ يتم تنشيط الأحماض الأمينية الضرورية للتركيب بواسطة الحمض الريبوي NRA الذي يثبتها و ينقلها و يقدمها إلى موقع القراءة على مستوى الريبوزوم .

_ على مستوى الريبوزومات (عضيات تتكون أساسا من NRA) توجد مواقع خاصة بثنيت mRNA و NRAt مما يسمح بقراءة التسلسل انكليوتيدي لجزيئة ال mRNA وتحويله إلى سلسلة بيبتيديية تضم مجموعة من الأحماض الأمينية.

• إن عدد نوع و ترتيب الأحماض الأمينية يكون محدد بدقة حسب المعلومة الوراثية المحمولة من طرف mRNA وهذا ما يسمح بانطواء السلسلة البيبتيديية في مناطق محددة و تشكيل أنواع معينة من الروابط بين سلاسلها الجانبية مما يكسب البروتين بنية فراغية خاصة تمكنه من أداء وظيفته.

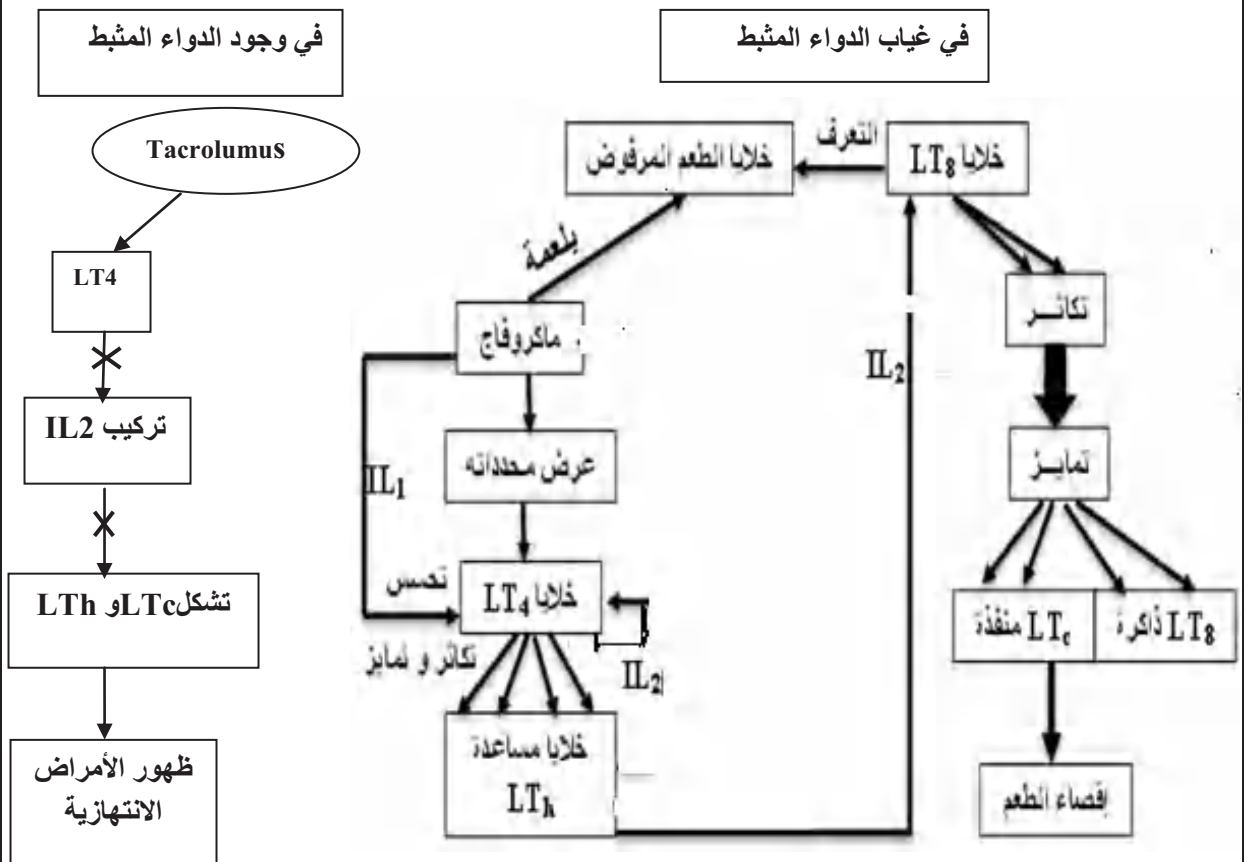
		إذن البنية الفراغية الوظيفية للبروتين تعتمد على تسلسل أحماض أمينية في بنيته الأولية و هذه الأخيرة تعتمد على التتابع النيكلوتيدي للأحماض النووية الحاملة للمعلومة الوراثية NDA و الناقلة لها (mNRA).
		التمرين الثاني : 1 - تحدي أهمية برنامج راستوب و استخراج خصائص الإنزيم : - أهمية استعمال برنامج راستوب : دراسة خصائص الإنزيم (البنية الفراغية للبروتينات): يسمح بتحديد عدد البنيات الثانوية ، مناطق الانعطاف و جسور ثنائية الكبريت . يساعدنا في استخراج عدد ، نوع و ترتيب الأحماض الأمينية للبروتين . دراسة خصائص الموقع الفعال من حيث عدد و نوع الأحماض الأمينية المشكلة له . - الخصائص البنيوية للإنزيم باستغلال الشكل (أ) من الوثيقة (1): يتكون من سلسلة ببتيدية واحد عدد الأحماض الأمينية فيه 307 فهو ذو بنية ثالثة. يتميز بوجود موقع فعال يتكون من عدد و نوع محدد من الأحماض الأمينية المتباعدة في السلسلة و المتقاربة في البنية الفراغية و هي : His 196- Glu 72 – His 69- Glu 270 – Tyr 248 – Arg 145 2 - شرح النشاط الإنزيمي باستغلال معطيات الوثيقة -1- الشكل أ : نموذج سلكي لمعقد إنزيم كربوكسيبيبتيداز CPA – مادة التفاعل ببرنامج Rastop و تمثيل لربط النشاط الإنزيمي حيث نلاحظ : -تشكل المعقد S-E حيث ترتبط مادة التفاعل S (ثنائي ببتيد ryT_yIG) في الموقع الفعال للإنزيم ، تنشأ أثناء حدوثه روابط انتقالية ضعيفة (شاردية ، كارهة للماء) بين جزء من مادة التفاعل و الموقع الفعال نتيجة التكامل البنيوي. - حدوث التحفيز : تحفز الأحماض الأمينية المكونة للموقع الفعال كسر الرابطة الببتيدية بين الحمضين الأمينيين . - تحرير الناتج : 1P الحمض الأميني Gly ، الحمض الأميني Tyr (2P).
0,25	0,25	
0,75	0,5	
	0,25 3x	الشكل ب : يبين شكل فراغي للأحماض الأمينية المشكلة للموقع الفعال في غياب و في وجود الركيزة حيث نلاحظ: - في غياب الركيزة: الأحماض الأمينية المكونة للموقع الفعال متباعدة بمسافة تصل إلى 17.54 Å بين الحمضين 69siH و 248 ryT . في وجود مادة التفاعل: الأحماض الأمينية المكونة للموقع الفعال فضائيا فتصبح المسافة أقل 7.82 Å بين الحمضين 69siH و 248 ryT يدل على حركة الأحماض الأمينية من أجل تغيير الشكل الفراغي للموقع الفعال لحدوث التكامل بين الموقع الفعال للإنزيم و مادة التفاعل عند اقتراب هذا الأخيرة التي تحفز الأنزيم لتغيير شكلها الفراغي فيصبح مكمل لشكل مادة التفاعل : إنها التكامل المحفز . - إن تغيير شكل الأنزيم يسمح بحدوث التفاعل لأن المجموعات الكيميائية الضرورية لحدوثه تصبح في الموقع المناسب للتأثير على مادة التفاعل.
	0,25	
	0,25	
	0,25	
1,5		
		الجزء الثاني :

		1- تفسير النتائج الممثلة في الوثيقة (2)
0.25		• النتائج التجريبية في الجدول : التجربة 1 : تكون سرعة تشكل المعقد ES و الناتج P أعظمية (1 و 1) في حالة البنية الفراغية الطبيعية للإنزيم (دون إحداث طفرة) لأن البنية مستقرة تمكن من ارتباط مادة التفاعل على مستوى الموقع الفعال و التأثير عليها أي نشاط إنزيمياً عظمي. - عند إحداث طفرات استبدال على مستوى مورثة إنزيم CPA يؤدي إلى استبدال أحماض أمينية محدّدة بأخرى، نسجل تناقصاً في سرعة تشكل المعقد ES و الناتج P يدل على نشاط إنزيمي بنسب متفاوتة حسب نوع الحمض الأميني المستبدل و موقعه في البنية الفراغية حيث:
0.25		- التجربة 2 : عند استبدال حمض أميني 69 siH بـ ylG تبقى سرعة تشكل المعقد ES مرتفعة يدل على تثبيت مادة التفاعل أي أنه حمض أميني لا يدخل في موقع التثبيت للموقع الفعال ، بينما تنخفض سرعة تشكل الناتج P حتى تكاد تنعدم يدل على عدم حدوث التحفيز أي أنه حمض أميني من موقع التحفيز.
0.25		- التجربة 3: عند استبدال حمض أميني 248 Tyr بـ ylG تنخفض سرعة تشكل المعقد ES و الناتج P حتى تكاد تنعدم يدل على عدم تثبيت الركيزة أي عدم تشكل روابط انتقالية بين المجموعات الكيميائية للسلاسل الحرة للأحماض الأمينية المشكلة للموقع الفعال و مادة التفاعل فلا ترتبط مادة التفاعل و لا يتم التحفيز أي أنه حمض أميني من موقع التثبيت في الموقع الفعال للإنزيم .
0.25	2.75	التجربة 4 : عند استبدال حمض أميني 144 nsA بـ ylG تنخفض سرعة تشكل المعقد ES و الناتج P بنسبة أقل من التجربة 3 يدل أنه حمض أميني لا ينتمي إلى الموقع الفعال و لكن قريب منه يساهم في ثبات البنية الفراغية للإنزيم و للموقع الفعال بالأخص و لذا عند استبداله يقل استقرارها و يضعف ارتباط مادة التفاعل بالموقع الفعال.
0.25		التجربة 5 : تكون سرعة تشكل المعقد ES و الناتج P أعظمية (1 و 1) في حالة استبدال الحمض الأميني 611 Aa بـ ylG لأن البنية الفراغية للإنزيم لا تتأثر و يحدث ارتباط مادة التفاعل على مستوى الموقع الفعال و التأثير عليها أي نشاط إنزيمياً عظمي يدل أنه حمض أميني لا ينتمي إلى الموقع الفعال بعيد عنه .
0.25		التجربة 6 : عند إضافة بنزول سيكسينات تنخفض سرعة تشكل المعقد ES و الناتج P بنسبة أقل من التجربة 3 كما يتبين من الشكل أ و ب أن السكسينات رغم اختلاف بنيتها الفراغية العامة إلا أنها تتشابه من حيث الجزء الذي يتثبت على الموقع الفعال للإنزيم للركيزة وذلك لوجود مجموعات كيميائية متماثلة تسمح بالارتباط مع موقع التثبيت فيخفض النشاط الإنزيمي أي حدوث تثبيط تنافسي
0.25		• الشكل أ : يوضح مراحل تشكل المعقد ES المشار إليها بالأرقام من 01 إلى 03.
0.25		1- يتم تثبيت مادة التفاعل (ببتيدي) على مستوى الموقع الفعال للإنزيم بتدخل الجيب الكاره للماء المكمل لبنية الركيزة حيث تدخل الحلقة العطرية للحمض الأميني تيروزين (للكريزة) إلى الجيب الكاره للماء (تجاذب الجذور الكارهة للماء)
0.25		2- نلاحظ تشكيل روابط ضعيفة (انتقالية) شاردية بين المجموعة الكربوكسيلية الحرة المتأينة للركيزة (تيروزين) و المجموعة الأمينية الحرة المتأينة الحمض الأميني أرجينين 145 من الموقع الفعال .
0.25		3- الأحماض الأمينية الثلاثة 72 Glu ، 69 His و 196 His للموقع الفعال مرتبطة بذرة الزنك وهذه الأخيرة تشكل رابطة مع الوظيفة oc للرابطة الببتيدية للركيزة مما يسمح بتشكيل معقد S-E
0.25		- بتدخل جزيئ ماء ، الحمض الأميني 270 Glu (OOC⁻) و 248 Tyr (HO) يتم كسر الرابطة الببتيدية ما يؤدي الى تفكك الببتيد إلى حمضين أمينيين تكتمل الوظيفة الحمضية لأحدهما و الأمينية للآخر من الماء و عليه يتحرران كنواتج التفاعل الإنزيمي 1P و 2P

4.25	0.5	الجزء الثاني: شرح الية تأثير دواء Tacrolimus باستغلال اشكال الوثيقة 2 و المصادقة على الفرضية : يمثل الشكل أ: الشروط التجريبية اثناء زرع الطعم من الفأر الى الفار ونتائج الزرع حيث نلاحظ: في الوسط 1: في وجود البلعميات + LT4+LT8 كمية الكروم المحررة معتبرة 300 و. دليل على تخريب الطعم أي حدوث استجابة مناعية . في الوسط 2: في وجود البلعميات + دواء Tacrolimus + LT4+LT8 كمية الكروم المحررة معدومة دليل على عدم تخريب الطعم أي عدم حدوث استجابة مناعية . في الوسط 3: في وجود البلعميات + دواء Tacrolimus + LT4+LT8 + الانترلوكين 2 يتم تحرير كمية معتبرة من الكروم 300 و دليل على تخريب الطعم أي حدوث استجابة مناعية خلوية بوجود الأنترلوكين 2 رغم وجود الدواء في الوسط أي ان الدواء يؤثر على افراز الانترلوكين 2 لا يثبط مستقبلات الانترلوكين 2 حيث حدث تنشيط 4T و 8T فتكاثر و تمايزت الى HT و CT. في الوسط 4: في وجود البلعميات + دواء Tacrolimus + LT4+LT8 + الأنترلوكين 1 كمية الكروم المحررة معدومة دليل على عدم تخريب الطعم لوجود الدواء رغم وجود الانترلوكين 1 أي ان الدواء لا يؤثر على افراز الانترلوكين 1 . استنتاج : دواء Tacrolimus يثبط نشاط 4T فلا يحدث انتاج الانترلوكين 2 . الشكل ب يوضح الية تنشيط الخلايا للمفاوية وتأثير دواء Tacrolimus على ذلك حيث نلاحظ: • في غياب دواء Tacrolimus نلاحظ : - يحدث التعارف المزدوج بين MHC- بيتيد مستضد المستقبل RCT للخلية 4T - بعد تحسيس الخلية يتم تنشيط انزيم كالسينورين المسؤول عن تنشيط عامل النسخ NFAT - عامل النسخ المنشط ينشط بدوره مورثات نسخ الانترلوكين 2 - أخيرا يحدث التحسيس و يتم نسخ مورثات الانترلوكين 2 وبالتالي انتاج وافراز الانترلوكين 2. • في وجود دواء Tacrolimus نلاحظ انه يثبط نشاط انزيم كالسينورين وبالتالي يثبط ولا ينشط عامل نسخ . - عامل نسخ غير منشط وبالتالي عدم نسخ مورثات الانترلوكين 2 تبقى مثبطة وبالتالي عدم انتاج وافراز الانترلوكين 2. مما سبق يتبين ان دواء Tacrolimus يمنع تمايز الخلايا للمفاوية و ذلك بتنشيط تركيب الانترلوكين 2 حيث يؤثر هذا الدواء على نشاط انزيم كالسينورين (تنشيطه) المسؤول عن تحويل عامل نسخ غير منشط الى عامل نسخ منشط وبالتالي عدم نسخ مورثات الانترلوكين 2 وعدم انتاج وافراز الانترلوكين 2 فلا تنتشط 4T لا تتكاثر لا تتمايز الى hT فينعدم افراز الانترلوكين 2 لا يحدث تنشيط 8T و بالتالي تثبيط الجهاز المناعي و قبول الطعم . المصادقة على الفرضية : يؤدي استعمال دواء الى توقف تركيب الانترلوكين 2 من طرف 4T و مستقبلاتها للـ 4T و 8T مما يؤدي الى عدم التنشيط فلا يحدث التكاثر و التمايز الى hT و CT فلا يتم تدمير الطعم أي قبوله وهذا ما يؤكد صحة الفرضية 2 و يلغي الفرضية 1. أي دواء تكروليموس Tacrolimus يثبط تركيب و انتاج الانترلوكين 2 ولا يثر على مستقبلاته .
	0.25	
	0.25	
	0.5	
	0.25	
	0.5	
	0.25	
	0.25	
	0.5	
	0.25	
	0.25	
	0.5	

الجزء الثالث:

مخطط يوضح مراحل الاستجابة المناعية الخلوية في حالة رفض الطعم و التأثيرات السلبية للمثبطات .



02