عناصر الإجـــابة الموضوع الأول		العـــــــلامة	
		مجزأة	مجموع
التمرين الأول :		**05 نقاط**	
مقدمة	**مؤ1:** تمهيد يتضمن الإشارة الى الموضوع . **مؤ2:** طرح مشكل علمي يشمل العلاقة بين مورثة ووظيفة بروتين الميوزين تحت تأثير الضغط الهيدروستاتيكي.	**0.5** **2***	**1**
عرض	**مؤ3:** البنية الفراغية لبروتين الميوزين محددة وراثيا بعدد نوع وترتيب الاحماض الامينية المشكلة له. **مؤ4:** يملك بنية ثالثية تتضمن عدة بنيات ثانوية حلزونية α ووريقية β ومناطق انعطاف . **مؤ5:** يحافظ على ثبات واستقرار بنيته بواسطة روابط تكافئية (جسور ثنائية الكبريت) ولاتكافئية (هيدروجينية .....) تنشأ بين السلاسل الجانبية للأحماض الأمينية . **مؤ6:** تكون متموضعة بدقة في اماكنها الصحيحة حسب الرسالة الوراثية . **مؤ7:** بهذا يكتسب بروتين الميوزين بنية مستقرة تسمح له بالتخصص الوظيفي. **مؤ8:** بروتين محرك يؤمن مع بروتين الأكتين انقباض العضلات في اعماق تتراوح بين 10 و50 مترا اين يتراوح الضغط عند هذا العمق من مياه المحيطات بين 0.1MPa و0.6MPa . **مؤ9:** عند الضغط 0.1MPa تكون بنية الميوزين طبيعية فتكون حركة سمك السلمون طبيعية **مؤ10:** الا ان بنيته تتأثربزيادة الضغط الهيدروستاتيكي كلما زاد عمق مياه المحيطات. **مؤ11 :** تحدث تغيرات على البنيات الثانوية بزيادة الضغط الهيدروستاتيكي ، فتزداد الوريقية β وتقل الحلزونية α. **مؤ12** : بفقدانه لبنيته يفقد تخصصه الوظيفي، يحدث انكماش للالياف العضلية (عند الضغط 200MPa) ، تتغير بنية النسيج الضام (عند الضغط 400MPa) وفقدان القدرة على الحركة (عند الضغط 600MPa).	**0.5** **10***	**5**
خاتمة	**مؤ13:** تمهيد لمشكل علمي جديد (إمكانية حدوث طفرات وراثية تسمح بتكيف الأسماك تحت الضغط العالي؟)	**0.5**	**0.5**

التمرين الثاني

الجزء الأول:

يمثل الشكل (أ) سلوك الجهاز المناعي ضد خلايا العضوية في الحالات المرضية

- تقوم الخلايا البالعة بعد عملية البلعمة تصبح الخلايا عارضة CPA حيث تقوم بعرض البيبتيد المستضدي على محددات الذات بنوعيه HLAI وHLAII لتقوم الخلايا بالتعرف المزدوج حيث:

تعرف مزدوج بين خلايا LT4 (1) و CPA نتيجة تكامل بنيوي بين البيبتيد المستضدي المعروض على HLAII و المستقبل TCR و بين مؤشر CD4 و محددات الذات HLAII (نمذجة) تفرز الخلايا IL1 ليحسس (يستهدف) الخلايا LT4 لتفرز بدورها IL2 تحفز نفسها ذاتيا و تتضخم و تتمايز بعدها الى خلايا مساعدة LTh (1)' مفرزة لـ IL2

- من جهة أخرى يتم التعرف المزدوج في نفس الوقت مع خلايا LT8 (2) و هذا نتيجة تكامل بنيوي بين البيبتيد المستضدي المعروض على HLAI و المستقبل TCR و بين مؤشر CD8 و محددات الذات HLAI (نمذجة) لتصبح LT8 محسسة
- في وجود لـ IL2 تتضخم الـ LT8 و تتمايز الى خلايا تائية سامة LTc (2)'
- تقوم هذه الأخيرة بالتعرف المزدوج في مع الخلايا المصابة تفرز البرفورين و الغرانزيم -ينتظم البرفورين في غشاء الخلية المصابة-يسمح بدخول الماء الشوارد لتوجي الى إحداث صدمة حلولية

الاستنتاج: تستجيب العضوية ضد أمراض المناعية الذاتية الاستجابة المناعية ذات الوساطة الخلوية.

يمثل الشكل (ب) حالة تحدث في بعض العقد اللمفاوية المحيطة بالموازاة مع الاستجابة

- يتعرف بشكل مزدوج و بنفس الطريقة تقريبا خلايا منظمة Treg على ماتعرضه الخلايا العارضة CPA حيث يتكامل بنيويا البيبتيد المستضدي المعروض على HLAII و المستقبل TCR و بين مؤشر CD4 و محددات الذات HLAII (نمذجة) بالإضافة الى إفراز TGFβ من طرف الخلايا و التي تحسس الخلايا المنظمة Treg حيث ينتج عن هذا التعرف و لتحسيس منع للخلايا السامة (2)' من القضاء على خلايا العضوية

الاستنتاج: تعمل الخلايا Treg المحسسة (بعد التعرف المزدوج) على تثبيط الخلايا السامة

الشكل (ج) فيمثل أعمدة بيانية لعدد الخلايا المنحلة في وجود وغياب الخلايا Treg (منظمة T régulatrice/)

- في غياب Treg عدد خلايا المنحلة بتدخل الصدمة الحلولية لتكون أعمية تقدر بأكثر من 80%

- في وجود عند خلايا المنحلة بتدخل الصدمة الحلولية لتكون ضعيفة تقدر بأقل من 20%

الاستنتاج: تقوم الخلايا بتثبيط الاستجابة المناعية ذات الوساطة الخلطية و الموجهة ضد خلايا العضوية

التركيب: تستجيب العضوية ضد خلاياها باستجابة مناعية ذات وساطة خلطية و يتم مراقبة و تغيير سلوكها عن طريق تثبيط هذه الاستجابة بمنع و التقليل من استهداف و تخريب الخلايا بفضل خلايا المنظمة Treg

الجزء الثاني:

يمثل في الشكل (أ) مختلف التأثيرات المطبقة بدقة على الخلايا الأخرى

بعد حدوث التعرف المزدوج تقوم الخلايا المنظمة Treg و انطلاقا من المورثة FOXP3 تقوم تركيب و عرض بروتينات مثل:

- LAG 3 و الذي يكامل و يرتبط بمحددات الذات HLAII للخلية العارضة يمنع من جهة عرض البيبتيد المستضدي و ينافس TCR لخلايا LT4 في التعرف المزدوج و بالتالي توقيف و تثبيط الاستجابة المناعية.
من جهة أخرى يتم التكامل و الارتباط بين نوعين من البروتينات CLTA4 خاصة بالخلايا Treg و بين الخاصة بالخلايا العارضة ينتج عن هذا الارتباط إفراز مركب IDO و المسؤول عن تثبيط الخلايا الاستجابة المناعية LT4 من جهة و الخلايا المنفذة LT8/c من جهة أخرى
- تقوم خلايا المنظمة Treg بتركيب و عرض على سطح أغشيتها بروتين يتمثل في PD-1 و الذي يكامل و يترتبط مع بروتين PD-L1 و الخاص بالخلايا LB المميزة بالمستقبل الغشائي BCR مما يؤدي الى موت هذه الخلايا و بالتالي تثبيط الاستجابة المناعية ذات الوساطة الخلطية الموجهة ضد خلايا العضوية
- يتم عرض العديد من المستقبلات الغشائية على سطح أغشية خلايا و المتمثلة في مستقبلات غشائية للIL2 ينتج عنها تثبيت العديد من الانتلوكينات المفرزة من طرف الخلايا المساعدة يؤدي في النهاية الى استهلاكه كنوع من أنواع التأثير و بالتال عدم وصولة و تحفيز الخلايا المحسسة و منه تثبيط الاستجابة المناعية
- تقوم هذه الخلايا المنظمة (Treg) أيضا بإحداث صدمة حلولية من شأنها القضاء و إفصاء الخلايا LT4 و بالتالي تثبيط محور الاستجابة المناعية
- **الاستنتاج:** الخلايا المنظمة تثبط الاستجابة المناعية بأنواعها و تستهدف بواسطة بروتيناتها جميع أنواط الخلايا الاستجابة المناعية من LT4-LT8-LB-CPA

الشكل (ب) يمثل أعمدة بيانية لتركيز كل من خلايا LTh والمواد المفرزة من طرف Treg

- في غياب Tregعدد الخلايا المساعدة LTh والمفرزة لـ IL2 تكون أعظمية تقدر بـ70% و هذا في غياب IL10 و TGF المفرزة من طرف Treg
- في وجود Tregعدد الخلايا المساعدة LTh والمفرزة لـ IL2 تكون قليلة و تقدر بأقل من 10% في هذا و جود تراكيز عالية من IL10 و TGF
- **الاستنتاج** تثبط Treg الاستجابة المناعية عن طريق إفراز كل من IL10 و TGF.

الشكل (ج) فهو عرض للطرق العلاجية المستعملة حاليا توضح مقر تأثير مختلف الأدوية المستعملة في هكذا حالات مرضية.

- بعد حدوث التعرف المزدوج بين بين CPA و الخلية LT4 تعطي إشارة و هي سلسلة من التفاعلات تؤدي الى تنشيط بروتين Calcineurine و الذي يقوم بدوره بتنشيط مورثة IL2 تعمل على تركيب بريتن IL2 و إفرازه خارج الخلية ليرتبط و يتم تثبيته من طرف مستقبلات غشائية نوعية خاصة به لتتم عملية التحفيز الذاتي
- تقوم المستقبلات بتوليد أو إعطاء إشارة على شكل سلسلة من التفاعلات تؤدي الى تنشيط بروتين mTOR والذي يقوم بدوره بتنشيط دورة خية لانقسام الخلايا و بالتالي يتم التضخيم ثم التمايز الى خلايا مساعدة مفرزة لـIL2
- تستهدف الادوية سلسلة التفعلات و الشارات حيث :

أدوية كل من Cyclosporine و Tacrolimus تثبط بروتين calcineurine ينتج عنه عدم تنشيط المورثةIL2 و بالتالي عدم إفرازه حيث أن غياب الانترلوكين 2 يؤدي الى عدم تحفيز الاستجابة المناعية و منه تكون مثبطة

الاجسام المضادة Basiliximab و Daclizumab تشكل معقدات مناعية عن طريق الارتباط النوعي بالمستقبات الغشائية لـIL2 يمنع هذه الأخير الارتباط بالIL2 و بالتالي عدم حدوث أي تحفيز و منه تثبيط الاستجابة المناعية

تثبط أدوية Azathioprine و Myc phénolate عملية انقسام الخلايا و بالتالي تمنع تضخيم و تمايز الخلايا LT4 ما ينتج عنه تثبيط و عدم توليد الاستجابة المناعية

- **الاستنتاج** كل الادوية تستهدف خلية LT4 محور الاستجابة المناعية في مستويات مختلفة.

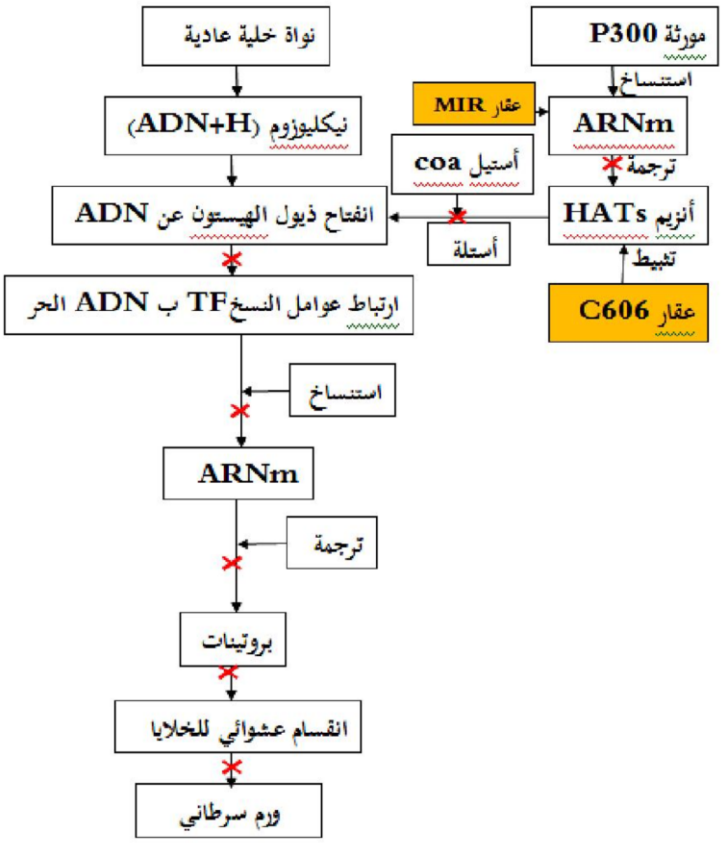
التركيب:

و منه فان الخلايا المنظمة تثبط الاستجابة المناعية و بشكل نوعي و تستهدف بواسطة بروتيناتها غشائية جميع أنواط الخلايا الاستجابة المناعية من LT4-LT8-LB-CPA كما أنها تثبط الاستجابة المناعية عن طريق إفراز كل من IL10 و TGF في حين أن كل الادوية تستهدف خلية LT4 (غير نوعية) محور الاستجابة المناعية في مستويات مختلفة و بالتالي فان فكرة استعمال خلايا منظمة في حالة أمراض المناعة الذاتية أو زرع الطعوم تكون أكثر فعالية مقارنة بأدوية المثبطات المناعية

الجزء الأول	التمرين الثالث 8 ن اقتراح فرضية توضح آلية التدخل العلاجي لكل من العقارين C646و miR ضد الأورام السرطانية : استغلال الشكل ا : تمثل الوثيقة ألية عمل انزيم (HATs) على مستوى النيكليوزومات حيث : • في حالة النيكليوزوم العادي تبدي الجزيئة الفة عالية لوجود روابط شاردية تكون نحو داخل النيكليوزوم . • خيط ال AND يلتف حول بروتينات الهيستونات اين تنشا روابط شاردية بين LYS في جذور الهيستون و كذلك مجموعة الفوسفات H3PO4 لل AND مع وجود مجموعة استيل . في حالة وجود انزيم :HATs : تتمثل التفاعلات التي تحدث على مستوى المادة الوراثية AND فيمايلي : * غياب الروابط الشاردية : كسر و تفكك هذه الاخيرة . * استلة ذيول الهيستون و غياب الشحنة الموجبة مما ادى الى تباعد السلاسل و تغيير اتجاها الى الخارج الاستنتاج :انزيم HATs يعمل على كسر الروابط الشاردية فلا يتشكل النيكليوزوم استغلال الشكل ب : تمثل الوثيقة اعمدة بيانية لنسبة قياس معدل ارتباط عوامل النسخ و تركيب البروتين في وجود و غياب انزيم (HATs) حيث نلاحظ : • في غياب HATs نسبة ارتباط عوامل النسخ TF و عملية تركيب البروتين معدومة. • في وجود HATs نسبة معدل ارتباط عوامل النسخ TF بلغت قيمة اعظمية قدرت ب 100 / اما نسبة تركيب البروتين فارتفعت لتبلغ 60 / % الاستنتاج : يساهم انزيم HATs في تركيب البروتين برفع معدل ارتباط عامل النسخ بالمورثة . الربط" نعلم ان : الاورام السرطانية تظهر نتيجة تكاثر عشوائي للخلايا بعد تركيبها للبروتين . و بما ان : انزيم HATs قام بكسر الروابط الشاردية بين الهيستون و AND و كذلك حفز ارتباط عوامل النسخ مما ادى الى تركيب البروتين فان: انزيم HATsيساهم في ظهور الاورام السرطانية من بينها سرطان الرئة من خلال تحفيزه لعمليات تركيب البروتين فيها بعد تحرير ال AND و ارتباط عوامل النسخ و عليه يمكن افتراض	0.25*4 0.25 0.25*2 0.25 0.75 0.25	3

		مايلي : الفرضية: للحد من تطور الاورام السرطانية يتم استعمال عقاري C646و miR اللذان يعيقان عمل انزيم HATs مما يمنع ارتباط عوامل النسخ و بالتالي عدم تركيب البروتينات الضرورية لتكاثر الخلايا السرطانية وتشكل الأورام.	
الجزء الثاني:		1- شرح طريقة علاج أورام سرطان الرئة باستعمال كل من دوائيC646وmiR. للمصادقة على الفرضية المقترحة : استغلال الشكل ا : تمثل الوثيقة نتائج تجريبية تتعلق بنشاط انزيمات (HATs) لدى خلايا عادية و سرطانية و تأثير الأدوية C646 و miR مع رسم مبسط لبروتين الهيستون حيث :	3.5
	0.25*2	• في الخلايا العادية و كذلك الخلايا السرطانية المعالجة :تكون النتائج متماثلة اين نلاحظ استلة بواقي الليزين k5-k12-k16-k20 فقط في ذيل الهيستون H4و ان النسخ يكون قليل بصورة عادية.	
	0.25	• في الخلايا السرطانية الغير معالجة : نلاحظ استلة جميع بواقي الليزين في ذيل الهيستون H4 : k5-k8-k12-k16-k20 مع زيادة معتبرة في وتيرة عملية النسخ . الاستنتاج :الدواء يكبح عملية النسخ و يمنع استلة k8	
	0.25* 3	استغلال الشكل ب :تمثل الوثيقة نموذج جزيئي لبنية جزء من الموقع الفعال لانزيم P300وعلاقته بالهيستون H4 لدى خلية سرطانية في غياب ووجود الدواء حيث نلاحظ : - في غياب الدواء : يتثبت الذيل H4 للهيستون عن طريق k5-k12 بروابط شاردية في الموقع الفعال للانزيم و هذا عن طريق تفاعل k12 مع جذر الحمض الاميني E1505 و k5 مع جذر الحمض الاميني D1628 .	
	0.25	يتم تثبيت استيل مرافق الانزيم ا ايضا على الموقع الفعال للإنزيم و هذا بتدخل الاحماض Y1467 R1410 اين تكون مجموعة الاستيل مرتبطة بالحمض W1436 بروابط انتقالية في موقع التحفيز فيتم التفاعل بفصل مجموعة الاستيل لاستيل مرافق الانزيم ا و ربطها بجذر الليزين K8. - في وجود الدواء : يتثبت العقار C646في الموقع الفعال للانزيم HATs بالاحماض الامنية : R1410-D1628- R1410-Y1467 بمسافة متباينة و هذا بعد نشاة مجموعة من الروابط الكيميائية .	
	0.25*2	الاستنتاج : الدواء منع تثبيت استيل مرافق الانزيم ا الضروري لحدوث تفاعل استلة K8.	
	0.25	استغلال الشكل ج : تمثل الوثيقة ألية استهداف دواء miR لانزيم P300 حيث نلاحظ : أن دواء Mirعبارة عن متتالية نيكليوتيبدية قصيرة (ARN اصطناعي) له نوعان Mir130p -494-3pMir حيث : يرتبط 494-3pMir ب ARNm الخاص بالانزيم P300 بروابط هيدروجينية ابتداءا من النيكليوتيدة 8415 بينما Mir130p فيرتبط ب ARNm الخاص بنفس الانزيم و لكن ابتداءا من النيكليوتيدة 1122 الاستنتاج : عقاري Mir130p -494-3pMir يرتبطان ب ARNm المشفر لاحد انواع انزيم HATs فيمنع ترجمته الى بروتين P300 .	
	0.25* 3	الربط: نعلم ان : انزيم HATsيساهم في ظهور الاورام السرطانية من بينها سرطان الرئة من خلال تحفيزه لعمليات تركيب البروتين فيها بعد تحرير ال AND و ارتباط عوامل النسخ . كما اننا توصلنا الى ان : انزيم HATs يفكك روابط الهيستون فتصبح الجذورH حرة فتتم استلتها هنا يصبح AND حر و قابل للنسخ فتترجم المعلومات المحمولة على المورثات الى بروتينات وظيفية و عليه : يمكن علاج الاورام السرطانية باستعمال كل من دوائي C646 و Mi r من خلال كبح نشاط انزيم HATsو هذا بطريقتين مختلفتين حيث :	
	0.25	• يستهدف عقار C646 الموقع الفعال لانزيم P300 و هو احد انواع HATsفيثبط نشاطه من خلال منع ارتباط استيل مرافق الانزيم ا فلا يتم تشكيل معقد انزيمي و لا يتم تفاعل استلة جذر الليزين K8في ذيل H4 و بالتالي لا يتم تحرير AND و منه عدم تنشيط عوامل النسخ و عدم حدوث عملية تركيب البروتين و بالتالي تثبيط تكاثر الخلايا السرطانية . • يساهم عقارMir بنوعيه Mir130p -494-3pMir في إيقاف عملية تركيب انزيم P300 من خلال ارتباط كل منهما ب ب ARNm المشفر له مما يمنع ترجمته الى انزيم وظيفي ، غياب الانزيم يؤدي الى عدم حوث تفاعل استلة جذر الليزين K8في ذيل H4 و بالتالي لا يتم تحرير AND و منه عدم تنشيط عوامل النسخ و عدم حدوث عملية تركيب البروتين و بالتالي تثبيط تكاثر الخلايا السرطانية اذن فالفرضية المقترحة سابقا صحيحة	
2		تبرير لجوء الأشخاص المصابون بالسرطانات للعلاج في المستشفيات تحت إشراف طبي لكي يتم استعمال الأدوية بتراكيز مضبوطة كي لا تؤثر على آليات تركيب البروتين في الخلايا العاجية يقبل أي تبرير مؤسس	

الجزء الثالث:	المخطط		1.5



لا يحدث

مخطط يوضح كيفية تشكل الأورام السرطانية وطريقة علاجها باستعمال العقارين C646 و miR

عناصر الإجـــابة الموضوع الثاني	العـــــــلامة	
	مجزأة	مجموع
التمرين الأول :	**05**	**نقاط**

التمرين	الموضوع الثاني	النقطة
التمرين الأول	منطقة انعطاف بنية ثانوية α-بنية ثانويةβ -المستوى البنائي ثالثي (سلسلة واحدة-أكثر من بنية ثانوية α و β مناطق انعطاف) النص العلمي: تلعب الانزيمات أدورا مهمة في العضوية نتيجة تحفيز التفاعلات الكيمائية حسب الحاجة و التي تحددها عملية تنظيم خاصة تلك التي تكون ضمن تفاعلات تسلسلية متتابعة كالتنفس حيث تلعب الخصائص البنيوية لإنزيم فُوسفُوفرُكتُوكِينَازْ (PFK) دورا مهما في عملية التنظيم في وجود مواد كيميائية مختلفة منها PEP. - فكيف تتم عملية التنظيم في غياب وفي وجود PEP ؟ - يتميز إنزيم فُوسفُوفرُكتُوكِينَازْ (PFK) بالإضافة الى الموقع الفعال وجود موقع آخر يرتبط و يكامل بنيويا موقع يدعى بالموقع المنظم أين تتم تغيرات في خصائص بنيوية للموقع الفعال و اتي تتمثل في: في غياب الPEP يكون الموقع الفعال مكون أساسا من أهم حمض أميني(Glu161) في عملية التثبيت و الموجود في المكان المناسب من أجل تشكيل روابط كيميائية انتقالية شاردية بين الوظيفية الحرة المتأينة الامينية ($-NH_3^+$). و الاكسجين السالب من الفوسفات المكون الركيزة (F6P) ينتج عنه تشكل معقد (ES) و منه تحفيز التفاعل كما تتمركز الحمض الاميني (Arg162) بعيدا عن الركيزة (خارج الموقع الفعال) - أما في وجودPEP يتم تثبيط الانزيم فان بنية الموقع الفعال تتغير نتيجة تغير مواقع الاحماض الامينية حيث يصبح الـ(Arg162) في مكان موقع الحمض الأميني الخاص بالتثبيت لتصبح الوظيفية الكربوكسيلية المتأينة ذات الشحنة السالبة في موقع الأكسجين السالب من الفوسفات الخاص بالركيزة (F6P) أين يحدث تنافر و بالتالي عدم تشكل معقد (ES) و منه عدم تحفيز التفاعل أما (Glu161) فتتغير موقعه ليصبح (خارج الموقع الفعال) بعيدا عن الركيزة. يتم تنظيم التفاعلات الكيميائية نتيجة تغيرات خصائص الموقع الفعال في وجود في غياب (PEP) تكون الاحماض الامينية في المواقع المناسبة للتثبيت و التحفيز أما في وجود (PEP) فان مواقع الاحماض الامينية تتغير لتصبح لا يكامل بنيويا الركيزة و بالتالي تثبيط الانزيم و منه تنظيم نشاط التحفيز حسب احتياجات العضوية.	

التمرين الثـــــــاني	07 نقاط	
	مجزأة	مجموع

الجزء الأول:

1 – تحديد دور البروتينات في مسار السيالة العصبية المسؤولة عن الإحساس بالألم:

يوجد على مستوى القرن الخلفي للنخاع الشوكي مشبك (عصبي – عصبي) بين العصبون الحسي (c) والعصبون الوارد نحو الدماغ حيث:

- عند تنبيه العصبون الحسي تنفتح القنوات الفولطية لشوارد Na^+ متسببة في تدفق داخلي لهذه الشوارد عبرها فيتسبب ذلك في زوال استقطاب غشاء العصبون الحسي (c)، وبانفتاح القنوات الفولطية لشوارد K^+فيحدث تدفق خارجي لهذه الشوارد عبرها حسب تدرج تركيزها مسببة عودة الاستقطاب. — 0.25
- تنتشر موجة زوال الاستقطاب على طول العصبون الحسي حتى تصل إلى التفرع النهائي (النهاية العصبية) حيث تتواجد القنوات الفولطية الخاصة بشوارد Ca^{+2} فتنفتح هذه القنوات ما يسمح بتدفق داخلي لهذه الشوارد حسب تدرج تركيزها. — 0.25
- تحفز شوارد Ca^{+2} الحويصلات المشبكية الموجودة في النهاية العصبية للعصبون الحسي (c) على إفراز محتواها من المبلغ العصبي المتمثل في المادة Pفي الشق المشبكي تتثبت المادة Pعلى مستقبلاتها القنوية الغشائية في الغشاء بعد مشبكي على مستوى العصبون الوارد نحو الدماغ متسببة في انفتاح القنوات الكيميائية الخاصة بشوارد Na^+وحدوث تدفق داخلي لهذه الشوارد عبرها مسببة زوال استقطاب غشاء العصبون الوارد إلى الدماغ وانتشار الرسالة العصبية عبره لتصل إلى الدماغ وبالتالي الإحساس بالألم. — 0.25 — 1

2 – دور دواء NRG-DM في تخفيف الإحساس بالألم:

يمثل الشكل (ب) عدد الحركات التي تقوم بها الفئران الإحسان بالألم في وجود وفي غياب مادة NRG -DM حيث : — 0.5

- في غياب مادة NRG-DM: سجلنا عددا كبيرا من الحركات يقدر بحوالي 50 حركة في وحدة زمنية يدل على استجابة الفئران نتيجة إحساسها بالألم. — 0.5
- في وجود مادة NRG-DM: في التركيز 30mg /Kg، عدد الحركات في وحدة الزمن قليل يقدر بحوالي 20 mg /Kg ويتناقص عددها أكثر إلى 10 حركات فقط في التركيز العالي للمادة 50 mg /Kg يدل على أن مادة NRG-DM خفضت من استجابة الفئران نتيجة نقص إحساسها بالألم. — 0.5

الاستنتاج: المادة NRG-DM تخفف من الألم الحاد بخفض الرسائل العصبية الواردة إلى الدماغ. — 1.5

الجزء الثاني:

1 -تبيان آلية تأثير مادة NRG-DM التي تجعله دواء فعالا في تخفيف الألم الحاد.

- استغلال الشكل (أ) من الوثيقة 2:

- يمثل الشكل (1) تسجيلات الكمون الغشائي المحصل عليها على مستوى العصبون الوارد إلى الدماغ بعد تنبيه العصبون الحسي (C) حيث:
- في غياب مادة (NRG -DM) سجلنا في العصبون الوارد إلى الدماغ عدة تواترات كمونات عمل متقاربة يدل على استمرار وصول رسائل عصبية إليه من العصبون الحسي (C)عبر المشبك الموجود بينهما. — 0.25
- في وجود المادة P في تركيز 10 mg/kg ينخفض عدد الكمونات الغشائية المسجلة كما تنخفض سعتها، وفي التركيز 30 mg/kg نلاحظ اختفاء تسجيل الكمونات الغشائية على مستوى العصبون الوارد نحو الدماغ يدل على أن مادة (NRG – DM أثرت على انتقال الرسائل العصبية من العصبون الحسي (C)إلى العصبون الوارد نحو الدماغ على مستوى المشبك الذي يشكلانه. — 0.25

الاستنتاج: المادة NRG -DM تقلل من انتقال الرسائل العصبية إلى العصبون الوارد نحو الدماغ بخفض عدد الكمونات الواردة إليه. — 0.5 — 01

استغلال الشكل (ب) من الوثيقة (2): يمثل الشكل التيارات الأيونية المارة عبر قطعتين غشائيتين مغزولتين إثر تطبيق كمون مفروض حيث نلاحظ في: - القطعة (1) المأخوذة من غشاء العصبون قبل مشبكي بها قناة Ca^{+2} الفولطية. سجلنا تيار داخلي سريع سرعان ما يزول، بنفس الشدة سوآءا في غياب مادة NRG – DM أو في وجودها بتركيز 30 mg/kg يدل على أن هذه المادة لا تؤثر على عمل القنوات الفولطية لشوارد Ca^{+2}. - القطعة (2) المأخوذة من غشاء العصبون بعد المشبكي للعصبون الوارد نحو الدماغ بها قناة Na^{+} الكيميائية إثر إضافة المادة P، سجلنا أيضا تيار داخلي سريع سرعان ما يزول، بنفس الشدة سوآءا كان ذلك في غياب مادة NRG – DM بتركيز 30mg/kg أو غيابها وهذا يدل على أن هذه المادة لا تؤثر على عمل القنوات المرتبطة بالكيمياء للـ Na^{+} **الاستنتاج:** المادة NRG – DM لا تؤثر على عمل القنوات الفولطية الخاصة بال Ca^{+2} .كما أنها لا تؤثر على عمل القنوات المرتبطة بالكيمياء للـ Na^{+}. استغلال الشكل (ج) من الوثيقة 2: يمثل التيارات الأيونية المارة عبر قطع غشائية معزولة من غشاء العصبون وتتضمن قنوات Na^{+} و K^{+}الفولطية إثر تطبيق كمون مفروض حيث: في غياب مادة NRG – DM ، سجلنا في العصبون الحسي (C) تيارا داخليا سريعا ولمدة قصيرة متبوعا بتيار خارجي بطيء ولمدة طويلة. بينما في وجود مادة NRG – DM سجلنا تيار بشدة ضعيفة يعبر عن نقص تدفق شوارد Na^{+}نحو الداخل عبر قنواتها الفولطية كما سجلنا تيار خارجي ضعيف جدا يدل على ضعف شديد في التدفق الخارجي لهذه الشوارد لهذه عبر قنواتها الفولطية. **الاستنتاج:** المادة NRG – DM تثبط عمل القنوات الفولطية للـ Na^{+} و K^{+} الموجودة على مستوى العصبون الحسي (C).	0.5 0.5 0.5 0.25 0.25 0.25 0.25	2.5

(الربط والتركيب): التبيان ألية تأثير الدواء. إن مصدر كمون العمل هو تيارات داخلية سببها انفتاح القنوات الفولطية للـ Na^{+} وبالتالي تدفق داخلي لهذه الشوارد حسب تدرج تركيزها مسبة زوال الاستقطاب، وتيارات خارجية سببها انفتاح القنوات الفولطية K^{+} وبالتالي تدفق خارجي لهذه الشوارد أيضا حسب تدرج تركيزها مسببة عودة الاستقطاب على مادة NRG – DM تمنع توليد كمونات عمل على مستوى العصبون الحسي (C) بسبب تثبيطها لعمل القنوات الفولطية لشوارد Na^{+} وبالتالي منع التدفق الداخلي لهذه الشوارد فلا يحدث زوال الاستقطاب وبالتالي لا تنتشر أي رسالة عصبية على طول الليف العصي لهذا العصبون (غياب موجة كمون العمل) ، فيتعطل انفتاح القنوات الفولطية لشوارد Ca^{+2} في النهاية قبل مشبكية ومنه عدم تحفيز الحويصلات المشبكية على إفراز المادة P في غياب تدفق شوارد Ca^{+2} فيبقى المشبك في حالة راحة ولا تنتقل أي رسالة عصبية خاصة بالألم إلى العصبون الوارد نحو الدماغ وبهذا الشكل يكون الدواء فعالا للتخفيف من الألم . **2- - توضيح مختلف المستويات الجزيئية المحتملة التي يمكن لمخففات الألم أن تؤثر عليها:** - يمكن أن تؤثر على عمل القنوات الفولطية Na^{+} و K^{+} في الخلية قبل مشبكية ما يؤدي إلى عدم وصول موجة زوال استقطاب إلى نهايتها العصبية، وبالتالي عدم انفتاح القنوات الفولطية لشوارد Ca^{+2} ما يؤدي إلى منع إفراز المبلغ العصبي (المادة P). - يمكن أن تؤثر على عمل القنوات الفولطية الخاصة بشوارد Ca^{+2}في الخلية قبل مشبكية وهذا يؤدي إلى منع إفراز المبلغ العصبي المنبه (المادة P). - يمكن أن تمنع تثبت المبلغ العصبي المنبه على مستقبلاته الغشائية في العصبون الوارد نحو الدماغ فلا تنفتح القنوات الكيميائية الخاصة بشوارد Na^{+} ومنه عدم تسجيل زوال استقطاب العصبون الوارد نحو الدماغ. - يمكن أن تزيد من سعة فرط الاستقطاب في المشابك التثبيطية بزيادة تدفق الشوارد CL^{-}عبر قنواتها الكيميائية وبالتالي محصلة الدمج مع الكمونات بعد مشبكية التنبيهية تكون أقل من العتبة لا تسمح بانتقال السيالة العصبية إلى العصبون الوارد نحو الدماغ. كل هذا يؤدي إلى تقليل وصول الرسائل العصبية المنبهة المسؤولة عن الإحساس بالألم إلى العصبون الوارد نحو الدماغ ومنه إدراك الألم.	0.5 0.125 0.125 0.125 0.125	0.5 0.5

2.25		**التمرين الثالث** **اقترح فرضية لتفسر تأثير الإضاءة المرتفعة على شدة التركيب الضوئي باستغلالك لمعطيات الوثيقة (1).** **الشكل (أ): : يمثل تغيرات شدة التركيب الضوئي لمعلق طحالب أخضراء(الكلوريلا) تم تعريضه شدات إضاءة حيث نلاحظ : 0.5** **- شدة التركيب الضوئي معدومة قبل التعريض للإضاءة أي كثافة الفوتونات معدومة ، وتزداد بسرعة بزيادة كثافة الفوتونات الضوئية حتى تبلغ الشدة العظمية (($11.8(mgO_2(mg\ Chl\text{-}a)^{-1}\ h^{-1})$)في كثافة الفوتونات 380($mmol\ m^{-2}\ h^{-1}$) ثم تثبت في تلك القيمة حتى كثافة الفوتونات 400($mmol\ m^{-2}\ h^{-1}$) ثم تتناقص شدة التركيب الضوئي بزيادة كثافة الفوتونات الضوئية حتى تبلغ 8 ($mgO_2(mg\ Chl\text{-}a)^{-1}\ h^{-1}$) عند كثافة الفوتونات 1200($mmol\ m^{-2}\ h^{-1}$) .** **الاستنتاج :شدة التركيب الضوئي تكون أعضمية في شدة الإضاءة مثلى (مجال محدد من كثافة الفوتونات الضوئية :380-400). 0.25** **الشكل (ب): يمثل مخطط يوضح دورة النشاط العادي للنظام الثاني ضمن غشاء التلاكويد حيث نلاحظ :** **في شدة الإضاءة المثلى يكون النظام الضوئي الثاني الذي يحتوي على البروتينين D1 وD2 سليمين ووظيفيين نشط بعدة مدة قصيرة يصبح غير نشط حيث تخرب البروتينD1الممثلة Ksyn بمقدار 60mmol/h وبذلك تخريب البينة الفراغية للبروتين فيظهر مشوه لكن بعد مدة يتم تجديده بنفس المقدار المخرب والممثلة بKdeg = 60 mmol/h بترجمة ARNm بروتين D1 في وجود الريبوزوم (مقر ترجمة البروتين) فيستعيد بذلك النظام الضوئي الثاني نشاطه من جديد. 0.5** **الاستنتاج :البروتينD1 ضروري لنشاط النظام الضوئي الثاني.** **الربط : تتأثر شدة التركيب الضوئي شدة الإضاءة المرتفعة (كثافة الفوتونات الضوئية) كما أن النظام الضوئي مرتبط نشاطه بسلامة بنية بروتينD1 الوظيفية .لتفسير تأثير شدة الإضاءة على شدة التركيب الضوئي يمكن اقتراح الفرضية التالية :0.25** **الفرضية :** **تثبط شدة الإضاءة المرتفعة تجديد البروتينD1 بكبح ترجمة ARNm الخاص به لذلك لا يتمكن النظام الضوئي الثاني من التقاط الفوتونات الضوئية فلا يتم التحلل الضوئي للماء فلا تحدوث المرحلة الكيموضوئية وكذلك المرحلة الكيمو حيوية لغياب CO2لأن الثغور مغلقة فتتوقف عملية التركيب الضوئي . 0.5**	**الجزء الأول**
	0.5 0.25 0.5 0.25 0.25 0.5	**إثبات صحة الفرضية القترحة لتفسير تأثير الاضاة المرتفعة على شدة التركيب الضوئي لمقاومة الإجهاد الضوئي للنبات باستغلال معطيات الوثيقة 2والمعلومات** **باستغلال معطيات الوثيقة2 :** **من المعادلة : 0.5** **ثنائي الأكسجين يكتسب إلكترون فيتشكل أنيون الأكسدة الفائق(Anion superoxyde) ثم تكتسب جزيئتين منه +Hبروتونات فيتشكل الماء الأكسجيني (مادة سامة) الذي يكتسب إلكترون فيتشكل جذر الهيدروكسيل HO^-الأكثر استقرار و هو أحد أنواع الROS الذي يتفاعل مع كل الجزيئات لكنه أقصر عمرا .** **الشكل (أ) : يمثل تغيرات كمية الإشعاع (S^{35}) في البروتين D1 بدلالة شدة الإضاءة لمدة ساعة في كل شدة إضاءة حيث نلاحظ :دمج S^{35} البروتينD1 معدومة في غياب الإضاءة ، لكن يبدأ الدمج بوجود الإضاءة وتزداد بزيادة شدة الإضاءة حتى بلغت كمية دمج S^{35} البروتينD1 الأعظمية (المثلى)225 (و.إ)في شدة الإضاءة400 ($\mu mol\ m^{-2}\ s^{-1}$)ثم تتناقص بزيادة شدات الإضاءة حتى بلغت 80 (و.إ) في شدة المرتفعة الإضاءة 1500($mol\ m^{-2}\ s^{-1}$ 0.5 . μ)** **الاستنتاج : شدة الإضاءة المرتفعة تكبح تجديد البروتين D1. 0.25** **الشكل (ب) :يمثل تم قياس تغيرات نسبة تشكل المركباتROS(reactive oxygen spaces)النشاط النسبي لمعقد النظام الضوئي الثانيPS بدلالة الزمن في شدة إضاءة مرتفعة تقدر ب 1500($mol\ m^{-2}\ s^{-1}$ μ^1) . حيث نلاحظ :** **في ز0: نسبة تشكل المركباتROS معدوم لكن النشاط النسبي لمعقد النظام الضوئي الثانيPS أعظمي% 100 و مع مرور الزمن والتعرض لشدة إضاءة المرتفعة 1500($\mu mol\ m^{-2}\ s^{-1}$) يتناقص النشاط النسبي لمعقد النظام الضوئي الثانيPSتدريجيا فأصبحت 12.5% وتزامن مع ذلك زيادة نسبة تشكل المركباتROSحتى بلغت 48 (و .إ). 0.5** **الاستنتاج : تشكل المركباتROS يكبح النشاط النسبي لمعقد النظام الضوئي الثانيPS. 0.25**	**الجزء الثاني**

4.25

الجزء الثاني

الشكل (ج) :يمثل رسم تفسيري يوضح آلية تأثير مركبات الROSعلى الصانعة الخضراء في عملية تركيب البروتين في السلسلة التركيبية الضوئية حيث نلاحظ :

عند إلتقاط الإضاءة العالية من طرف النظام الضوئي الثاني يحدث التحلل الضوئي للماء عن فتتحرر الالكترونات فينقلها البروتين D1 فيستقبلها O2 فيتحول أنيون الأكسدة الفائق الذي $O_2^{\bullet-}$ يتحول باكتسابه لبروتونات الحشوة إلى الماء الأكسجيني H2O2 وهو مادة سامة يتم تفكيكها من طرف الكاتلاز إلىO2 و الماء.

* يتحول H2O2 بارجاعه إلى جذر هيدروكسيل أحد أنواع ROS الأكثر استقرار . والذي يخرب بروتين الكتالاز ، ويؤكسد عامل الترجمة الذي ينقل الأحماض الأمينية إلى الموقع A في عملية الترجمة ،من جهة أخرى 0.75

النظام الضوئي الأول يؤكسد NADPH.H+إلى وينتج أيضا مركبNADP+ و $O_2^{\bullet-}$ لأن O2 المستقبل النهائي للإلكترونات.لكن بعد مدة من التعرض للإضاءة العالية (المرتفعة) تتخرب الأنظمة الضوئية فتتوقف السلسلة التركيبية الضوئية . 0.75 0.25

الاستنتاج : مركبات الROS تخرب بروتينات الصانعة الخضراء وتسمم النبات . 0.25

الربط :

وجدنا أن شدة التركيب الضوئي تتأثر بالإضاءة المرتفعة وكذلك نشاط النظام الضوئي مرتبط بسلامة بروتيناته ، و بما أن تناقص نشاط النظام الضوئي 2 ينتج عنه زيادة في مركبات الROS الذي يخرب بروتينات الصانعة الخضراء فإن تأثير الإضاءة المرتفعة على شدة التركيب الضوئي يتم بالآلية التالية:

- الإضاءة المرتفعة تؤدي إلى أكسدة الماء حيث تنتقل إلكتروناته إلىO2 لأنه المستقبل النهائي لها لغياب CO2 بسبب غلق الثغور فيتشكل في النهاية مركب الROS الذي يخرب عامل الترجمة المسؤول عن نقل الأحماض الأمينية المنشطة إلى الريبوزوم فلا يترجم ARNm لتجديد البروتينات و منها بروتين D1 للنظام الضوئي لذلك يبقى النظام الضوئي غير قادر على التقاط الفوتونات الضوئية ،فيتوقف نشاط السلسلة التركيبية الضوئية،0.5 0.5

و كذلك المرحلة الكيموضوئية لغياب نواتج المرحلة الكيموضوئية (NADP+) فيتوقف نشاط التركيب الضوئي ،من جهة أخرى تراكم ال ROS يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي الذي يسبب إصابة الأغشية وتعطيل الإنزيمات بتخريبها في الصانعة الخضراء منها الكاتلاز فيتراكم بيروكسيد الهيدروجين H2O2 و يسمم النبات ، وهذا ما يصادق على صحة الفرضية. 0.5 0.5

الإجهاد النباتي قد يؤدي إلى موت النبات لذلك يلجأ النبات لتبديد الطاقة الزائد عن حاجته على شكل حرارة و هي عملية تسمى التبريد غير الكيميائي الضوئي وهي أكثر كفاءة لحماية بروتينات النظام الضوئي الثاني .

- تقنية العلاج الضوئي الديناميكي(Photodynamic therapy) مصممة للقضاء على الخلايا السرطانية تستعمل لتثبيط نمو الخلايا السرطانية من خلال حقنها بجزيئات PS (نظام ضوي غشائي) مستخلص من نوع من البكتيريا الزرقاء ثم تسلط عليها حزمة قوية من أشعة الليزر. بناءا على ما تقدم في هذه الدراسة

شرح مبدأ هذه التقنية: يعمل النظام الضوئي بنفس الآلية في الصانعة الخضراء عند التعرض للحزمة القوية من أشعة الليزر حيث يتشكل مركبات ال ROS التي تمنع عملية ترجمة ARNm الخاص بالبروتينات الضرورية لتكاثر الخلايا السرطانية و بذلك يمنع تكاثرها . 0.25

الجزء الثالث : مخطط تحصيلي لألية التثبيط الضوئي لعملية التركيب الضوئي. 1.5

