الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التربية الوطنية

مديرية التربية لولاية مستغانم

إمتحان بكالوريا تجريبي التعليم الثانوي

الشعبة: علوم تجريبية

ثانوية: عبد الحق بن حمودة – سيرات

دورة ماي 2025

إختبار في مادة: علوم الطبيعة والحياة

المدة 04 سا و30 د

على المترشح أن يختار أحد الموضوعين الآتيين:

الموضوع الأول

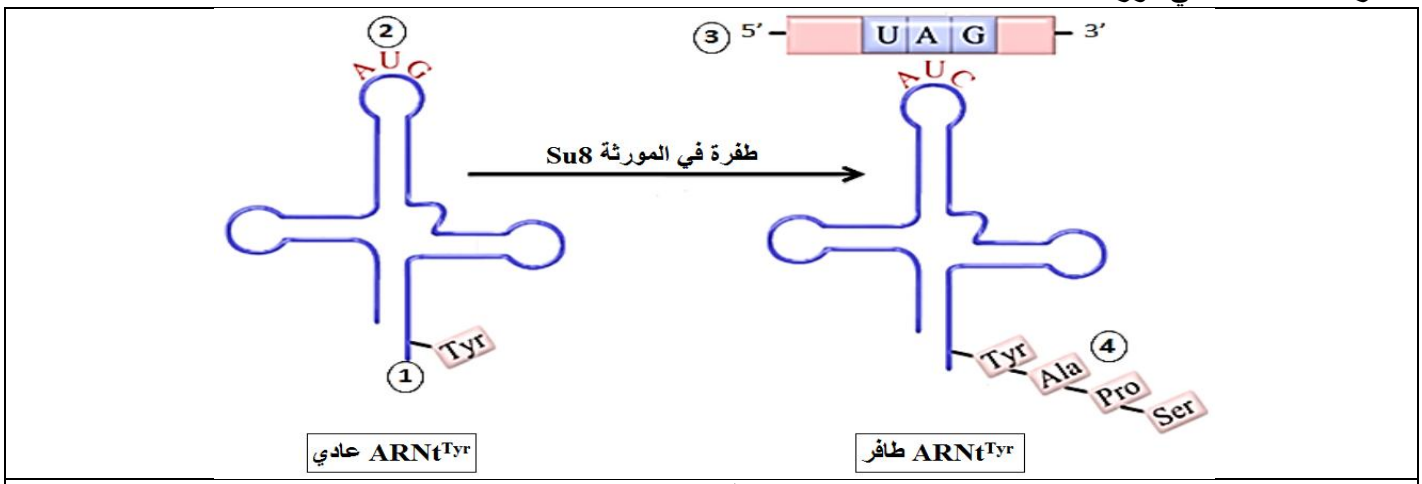
يحتوي الموضوع على (04) صفحات (من الصفحة 1 من 8 إلى الصفحة 4 من 8)

التمرين الأول: (05 نقاط)

يتم تركيب البروتين وفق آليات وبتدخل جزيئات متخصصة، من بينها جزيئات ARNt، لدراسة تأثير الطفرات التي تمس هذه الجزيئات وكيف يمكن الإستفادة منها في علاج بعض الأمراض الوراثية نُقدم المعطيات التالية:

- تؤدي الطفرة التي تمس **المورثة PaPKs1-193** عند فطر *Podospora anserna* إلى ظهور سلالات عقيمة بسبب ظهور **رامزات توقف (UAG)**.
- أدى إستحداث طفرة في **المورثة Su8** المسؤولة عن تركيب جزيئة **$ARNt^{Tyr}$** الحامل للحمض الأميني التيروزين Tyr إلى إستعادة النشاط التكاثري لهذه السلالة.

تمثل **الوثيقة التالية** جزء من الـARNm الناتج عن المورثة PaPKs1-193 الطافرة وإحدى جزيئات ARNt الناتجة عن الطفرات المستحدثة في مورثة $ARNt^{Tyr}$.



الوثيقة

1. **تعرّف** على العناصر المشار إليها بالأرقام من 1 إلى 4، ثم **سمّ** الوحدات البنائية للعنصر رقم 3 **مُحددًا** مكوناتها.
2. **وضّح** في نص علمي الخصائص البنيوية والوظيفية لجزيئة ARNt التي تسمح بتركيب البروتين **مُبرزًا** كيف يمكن أن يُشكل إستحداث طفرات في هذه الجزيئات آفاقًا علاجية واعدة في علاج بعض الأمراض الوراثية إنطلاقًا من معطيات الوثيقة ومكتسباتك.

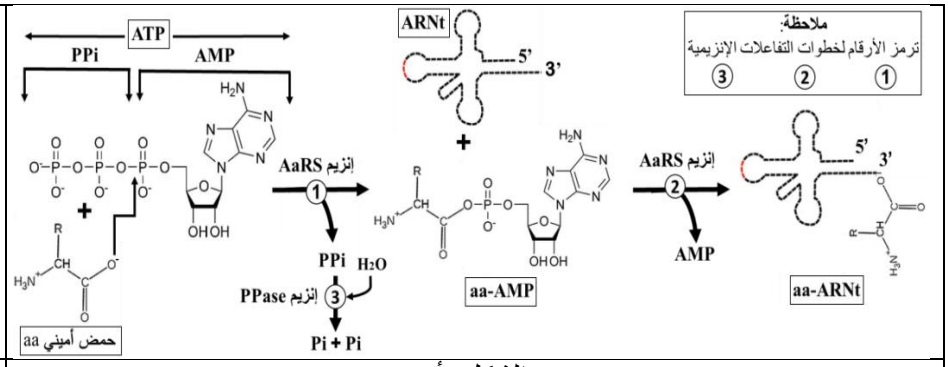
التمرين الثاني: (07 نقاط)

تتميز الأنزيمات بخاصية التأثير النوعي الذي يتحدد ببنيتها الفراغية وخاصة موقعها الفعال، مما جعلها أهدافًا لتطوير الأدوية العلاجية، لفهم النوعية الأنزيمية وكيف إستغل الباحثون هذه الخاصية في مجال الطب لإنتاج أدوية علاجية لبعض الأمراض نُقدم لك الدراسة التالية:

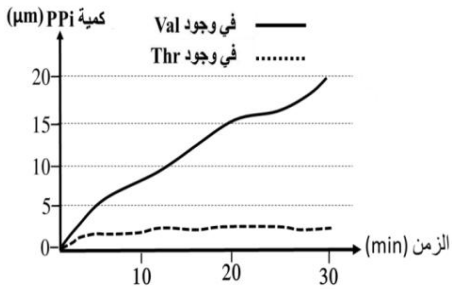
الجزء الأول:

تلعب أنزيمات تنشيط الأحماض الأمينية (AaRSs = aminoacyl-ARNt Synthetase) دورًا مركزيًا في التركيب الحيوي للبروتين.

- يمثل **الشكل (أ) من الوثيقة (1)** مخطط التفاعلات الأنزيمية لأنزيم AaRSs وأنزيم بيروفوسفاتاز (PPase).
- يمثل **الشكل (ب) من نفس الوثيقة** نتائج إختبار تراكم PPi الناتج عن نشاط أنزيم تنشيط الحمض الأميني الفالين Val (ValRS) في وجود كل من الركيزة الحمض الأميني الفالين Val والحمض الأميني الثريونين Thr.



الشكل (أ)



الشكل (ب)

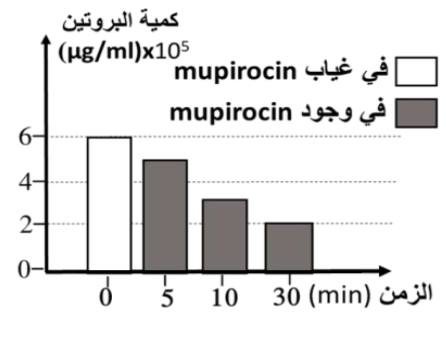
الوثيقة (1)

- **وضّح** التخصص النوعي المزدوج للأنزيمات وذلك بإستغلال الوثيقة (1).

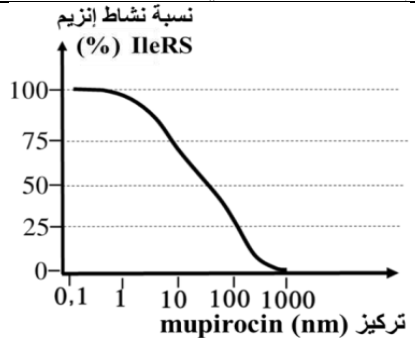
الجزء الثاني:

كشفت الدراسات السريرية أن العلاج **بمرهم الموبيروسين (mupirocin)** كان فعالاً في علاج الإلتهابات البكتيرية، النتائج موضّحة في معطيات **الوثيقة (2)** حيث:

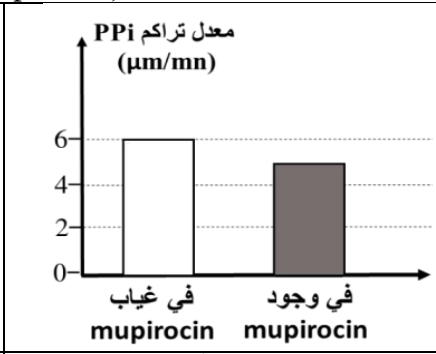
- يمثل **الشكل (أ)** نتائج إختبار نشاط أنزيمات التنشيط بقياس معدل تراكم PPi في غياب و في وجود الموبيروسين (mupirocin) في خليط يحتوي على أنزيمات AaRSs (AlaRS، LysRS، ThrRS، IleRS)، وهذا بإضافة كل أنزيم بكمية كافية وتوفر عناصر التنشيط.
- يمثل **الشكل (ب)** نتائج إختبار فردي لنشاط أنزيم IleRS في وجود تراكيز متزايدة من الموبيروسين (mupirocin).
- يمثل **الشكل (ج)** نتائج قياس كمية البروتين المتشكل بتتبع دمج الحمض الأميني الإيزولوسين Ile المشع بعد 5، 10 و30 دقيقة من إضافة الموبيروسين (mupirocin).
- يمثل **الشكل (د)** نموذج بنيوي ثلاثي الأبعاد لأنزيم IleRS في وجود الموبيروسين (mupirocin)، مرفقًا بالصيغة الكيميائية المفصلة لكل من الموبيروسين (mupirocin) والحمض الأميني الإيزيلوسين AMP-Isoleusine والعلاقة بينهما.



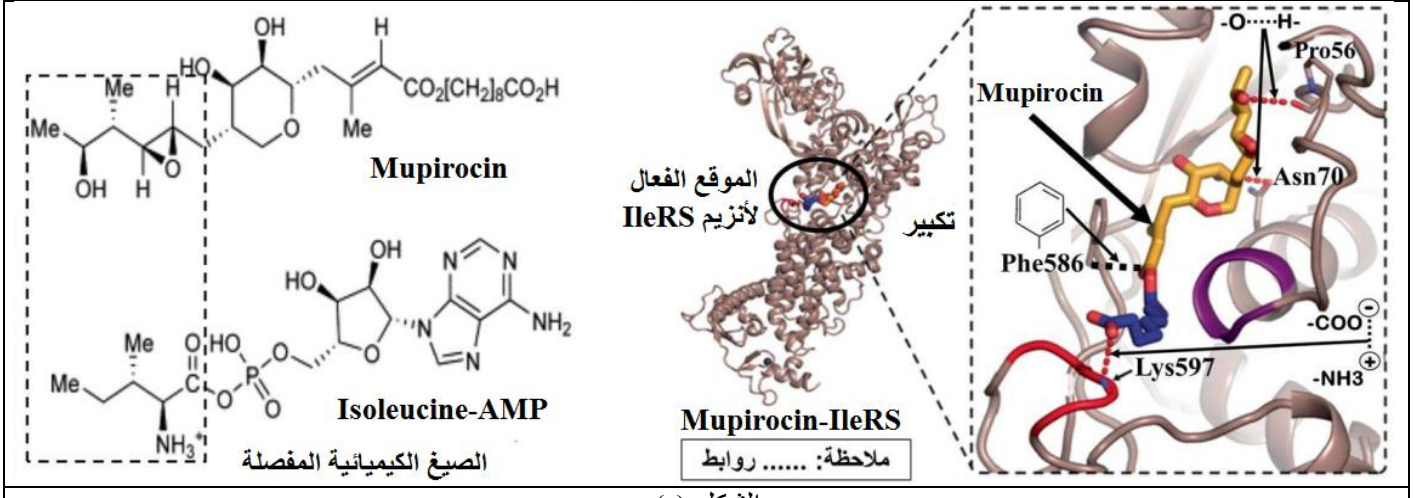
الشكل (ج)



الشكل (ب)



الشكل (أ)



الشكل (د)

الوثيقة (2)

- **بيّن** أن الموبيروسين (mupirocin) مضاد حيوي فعال لعلاج الإصابات البكتيرية وذلك بإستغلال الوثيقة (2).

التمرين الثالث: (08 نقاط)

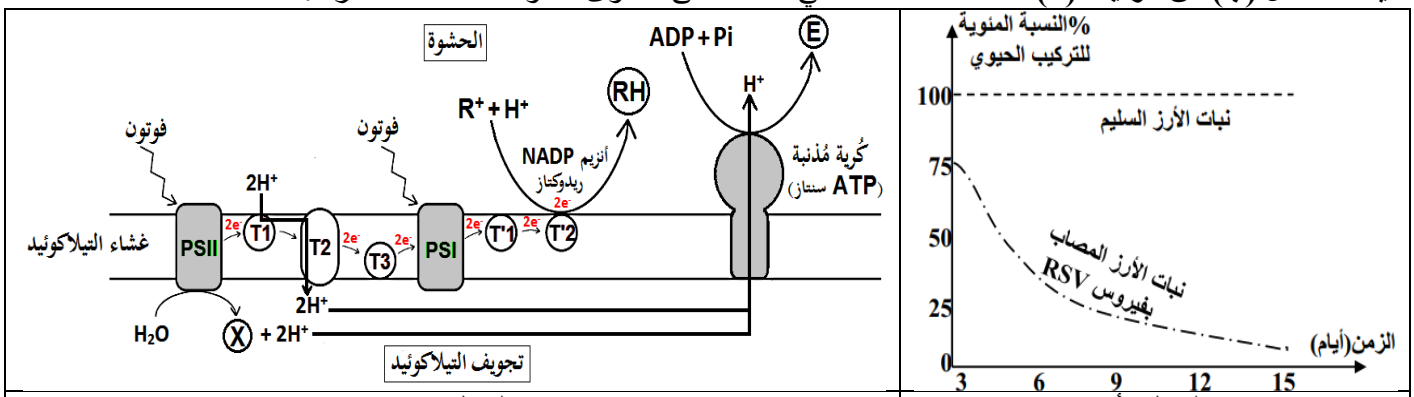
تتميز النباتات الخضراء بقدرتها على إقتناص الطاقة الضوئية وتحويلها إلى طاقة كيميائية مخزنة في روابط جزيئات المادة العضوية وفق سلسلة من التفاعلات البيوكيميائية، إلا أن بعض العوامل البيئية كالإصابة ببعض الفيروسات، تعيق سيرورة التحولات الطاقوية مما يقلّل من وتيرة نمو النباتات.

الجزء الأول:

تمثل محاصيل نبات الأرز الغذاء الرئيسي لنصف سكان العالم، إلا أن إصابتها بفيروس RSV يؤدي إلى إتلاف حوالي 60 % من كتلتها الحيوية، بسبب تكاثر الفيروس داخل الخلايا البرانشيمية للنبات مسببًا ضُعف في نشاط التركيب الضوئي وبالتالي تركيب المادة العضوية الضرورية لنمو النبات.

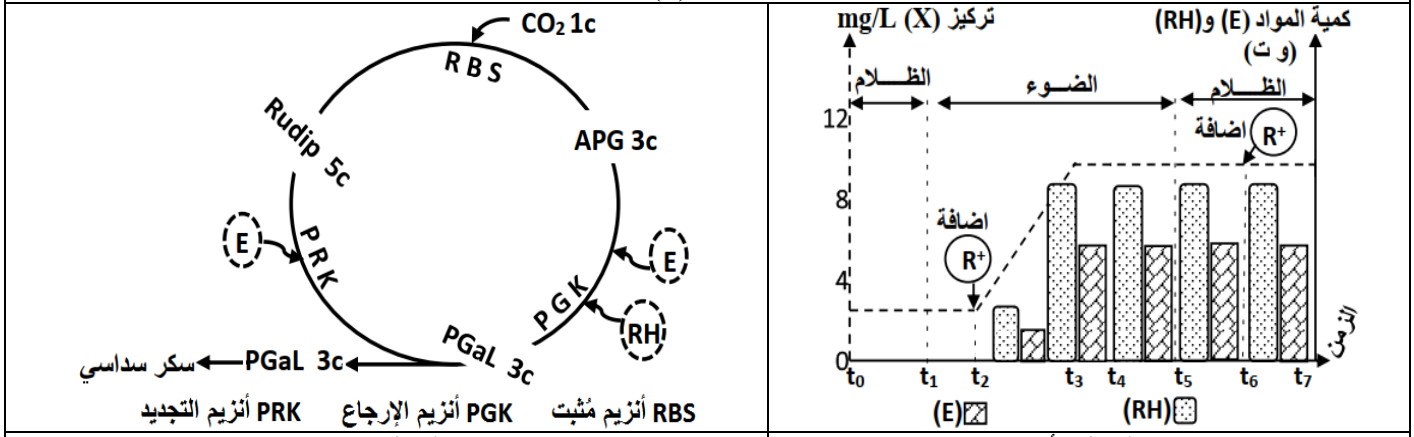
لتحديد مستوى مسار التحولات الطاقوية التي يؤثر فيه الفيروس نُقدم لك معطيات **الوثيقتين (1)** و**(2)** حيث:

- يمثل **الشكل (أ) من الوثيقة (1)** نتائج قياس النسبة المئوية للتركيب الحيوي عند نبات الأرز السليم والمصاب بالفيروس.
- يمثل **الشكل (ب) من الوثيقة (1)** سلسلة التفاعلات التي تحدث على مستوى تيلاكوئيدات الصانعات الخضراء.
- يمثل **الشكل (أ) من الوثيقة (2)** تطوّر تركيز العنصر (X) وبعض نواتج التحولات الطاقوية (RH) و(E) لمعلق من التيلاكوئيدات يحتوي على ADP و Pi في شروط تجريبية متغيّرة، مع إضافة كمية قليلة من (R^+) في فترتين مختلفتين.
- يمثل **الشكل (ب) من الوثيقة (2)** سلسلة التفاعلات التي تحدث على مستوى حشوة الصانعة الخضراء.



الشكل (ب) | الشكل (أ)

الوثيقة (1)



الشكل (ب) | الشكل (أ)

الوثيقة (2)

- **إقترح** فرضيتين تحدد من خلالهما مستوى تأثير فيروس RSV في مسار التحولات الطاقوية وذلك بإستغلال الوثيقتين (1) و (2).

الجزء الثاني:

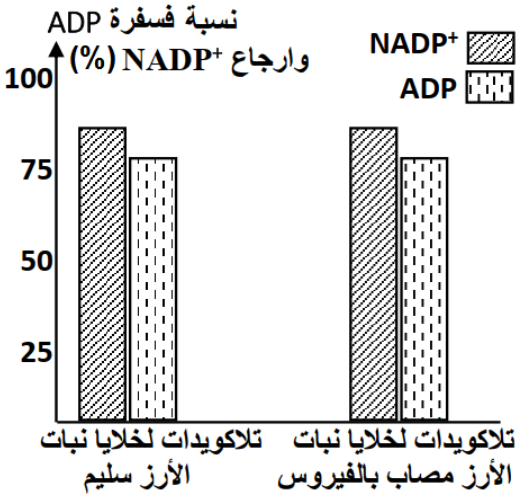
للتحقق من صِحة إحدى الفرضيتين المقترحتين نُقدم لك الدراسات التالية:

- تم قياس النسبة المئوية لفسفرة الـ ADP وإرجاع $NADP^+$ في معلق من التيلاكوئيدات معزولة من الخلايا البرانشيمية لنباتات الأرز السليمة وأخرى مصابة بفيروس RSV، فكانت النتائج كما هو موضح في **الشكل (أ) من الوثيقة (3)**.
- ومن جهة أخرى تم تتبع نسبة الإشعاع في بعض مركبات حلقة تفاعلات المرحلة الكيموحيوية (المركبات الوسطية والناتج النهائي للحلقة) ضمن شروط تجريبية مختلفة، الشروط التجريبية ونتائجها موضحة في **الشكل (ب) من الوثيقة (3)**.

الأوساط	الشروط التجريبية			تطور نسبة الإشعاع في المركبات بمرور الزمن
	$^*CO_2$	ATP	RH	
المحتوى الكيميائي لحشوة الصانعات الخضراء لخلايا برانشيمية لنبات الأرز غير مصاب	+	+	+	الوسط 1: Rudip، PGaL، APG، تركيب المادة العضوية
	+	-	-	الوسط 2: Rudip، PGaL، APG، عدم تركيب المادة العضوية
المحتوى الكيميائي لحشوة الصانعات الخضراء لخلايا برانشيمية لنبات الأرز مصاب بفيروس RSV مع إضافة APG المشع للوسط 1	-	+	+	الوسط 1: Rudip، PGaL، APG، تركيب المادة العضوية
	+	+	+	الوسط 2: Rudip، PGaL، APG، عدم تركيب العضوية

+ موجود بالوسط - غير موجود بالوسط

الشكل (ب)



الشكل (أ)

الوثيقة (3)

- **ناقش** صِحة إحدى الفرضيتين المقترحتين وذلك بإستغلال الوثيقة (3).

الجزء الثالث:

- **لخّص** في مخطط وظيفي مختلف مسارات التحولات الطاقوية عند نبات الأرز خلال ظاهرة التركيب الضوئي **مُبرزًا** تأثير فيروس RSV على ذلك إعتمادًا على ما توصلت إليه من هذه الدراسة ومكتسباتك.

إنتهى الموضوع الأول

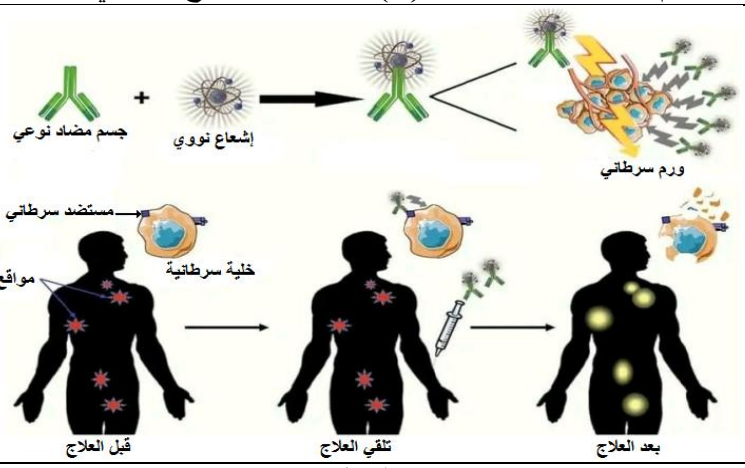
الموضوع الثاني

يحتوي الموضوع على (04) صفحات (من الصفحة 5 من 8 إلى الصفحة 8 من 8)

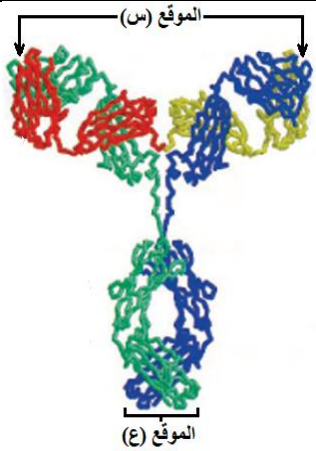
التمرين الأول: (05 نقاط)

تَستعمِل العضوية طبيعيًا الأجسام المضادة في مكافحة الإصابات لتخصصها الوظيفي في ذلك، غير أن الباحثين تمكن من إستغلال الأجسام المضادة إعتمادًا على خصائصها في تطوير علاجات ضد السرطان بما يُعرف **بالعلاج المناعي الإشعاعي (RIT)** الذي يضع مصدر مشع على إتصال مباشر مع الخلايا السرطانية، يُحقن في المريض.

يمثل **الشكل (أ) من الوثيقة التالية** البنية ثلاثية الأبعاد للجسم المضاد، بينما **الشكل (ب)** فيمثل مبدأ العلاج المناعي الإشعاعي.



الشكل (ب)



الشكل (أ)

الوثيقة

1. **تعرّف** على المستوى البنائي للجسم المضاد وعلى الموقعين (س) و(ع).
2. **إشرح** في نص علمي كيف تسمح خصائص الجسم المضاد بإستعماله في العلاج المناعي الإشعاعي للقضاء على بعض الأورام السرطانية إنطلاقًا من معطيات الوثيقة ومكتسباتك.

التمرين الثاني: (07 نقاط)

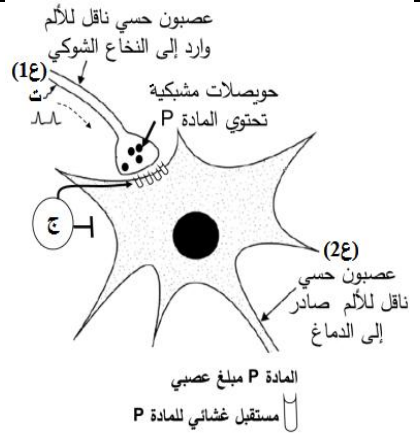
يؤثر الألم بشدة على الصِحة الجسدية والعقلية للمرضى، فالحاجة إلى تطوير أدوية مُسكِنة أصبح أمرًا مُلحًا في المجال الطبي.

إن التخصص الوظيفي المرتبط بالبنية الفراغية للقنوات البروتينية الأيونية (الشاردية) التي تؤمن إنتقال الرسائل العصبية على مستوى المشابك يقدم حلولاً علاجية متنوعة وإنتقائية مع إمكانية تقليل الآثار الجانبية.

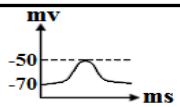
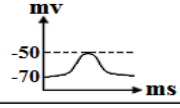
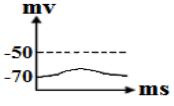
الجزء الأول:

توجد نسخة إصطناعية من سُم معزول من القواقع المخروطية البحرية السامة المفترسة تُستعمل كدواء مسكن للألم يدعى بـ **سُم ω-Conotoxin**، لتحديد طريقة تأثير سُم ω-Conotoxin نُقدم لك الدراسات التالية:

- يمثل **الشكل (أ) من الوثيقة (1)** رسمًا تخطيطيًا لمنطقة المشبك العصبي- العصبي المسؤولة عن نقل الإحساس بالألم على مستوى المادة الرمادية للنخاع الشوكي.
- يمثل **الشكل (ب) من نفس الوثيقة** مراحل تجريبية أنجزت على منطقة التشابك السابقة والنتائج المحصل عليها.



الشكل (أ)

مراحل التجربة	التسجيل في الجهاز (ج)	التحليل الكيميائي في الشق المشبكي	النتيجة
1) حقن المادة P في الشق المشبكي		تناقص كمية المادة P الحرة	الإحساس بالألم
2) حقن المادة P + سم ω-conotoxin في الشق المشبكي		تناقص كمية المادة P الحرة	الإحساس بالألم
3) حقن السم ثم التنبيه الفعال للعصبون الحسي (1ع)		تواجد كمية قليلة جدا من المادة P	عدم الإحساس بالألم

الشكل (ب)

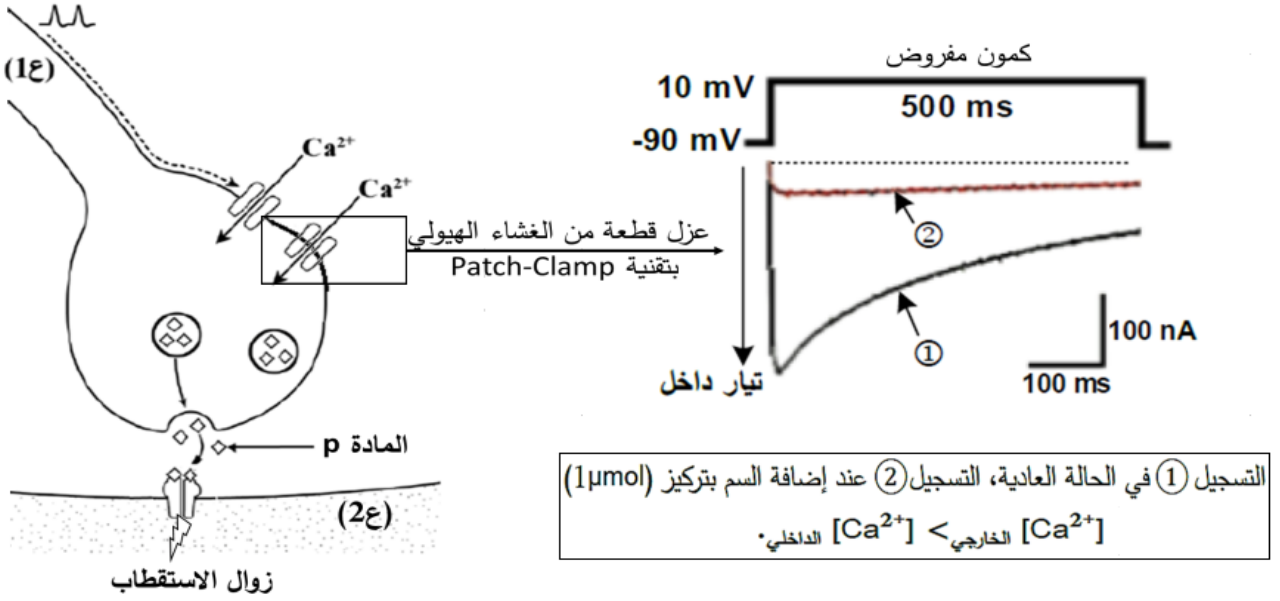
الوثيقة (1)

- **أبرز** خصائص ودور المشبك العصبي- العصبي في نقل الإحساس بالألم وطريقة تأثير سُم ω-Conotoxin وذلك بإستغلال الوثيقة (1).

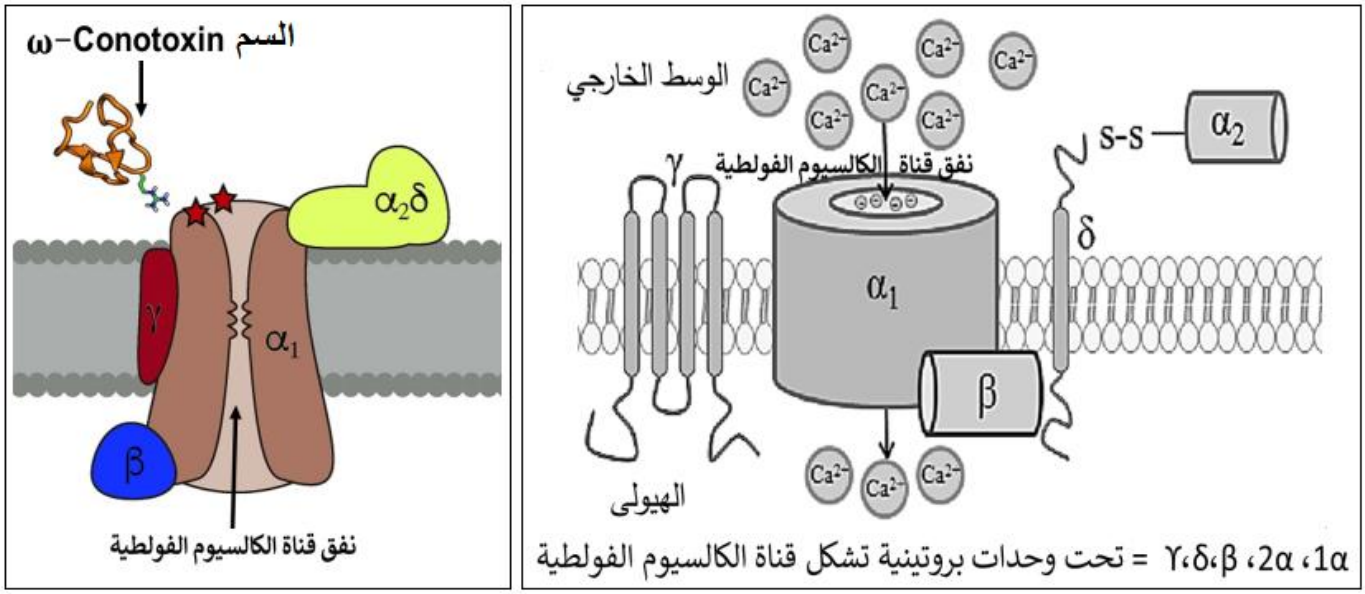
الجزء الثاني:

لتحديد آلية تأثير سُم ω-Conotoxin على عمل المشبك العصبي- العصبي، نجري الدراسة المكملة التالية:

- يمثل **الشكل (أ) من الوثيقة (2)** رسمًا تخطيطيًا يوضّح آلية عمل المشبك العصبي- العصبي المسؤول عن نقل الإحساس بالألم على المستوى الجزيئي ونتائج تجريبية تم فيها عزل قطعة من الغشاء الهيولي للنهاية العصبية للعصبون الحسي (ع1).
- يمثل **الشكل (ب) من نفس الوثيقة** البنية الفراغية للقناة الفولطية للكالسيوم (Ca^{2+}) في غياب ووجود السُم ω-Conotoxin.



الشكل (أ)



الشكل (ب)

الوثيقة (2)

- **إشرح** آلية تأثير السُم ω-Conotoxin على وظيفة المشبك العصبي- العصبي ما يجعله دواء مناسبًا لخفض الإحساس بالألم وذلك بإستغلال الوثيقة (2).

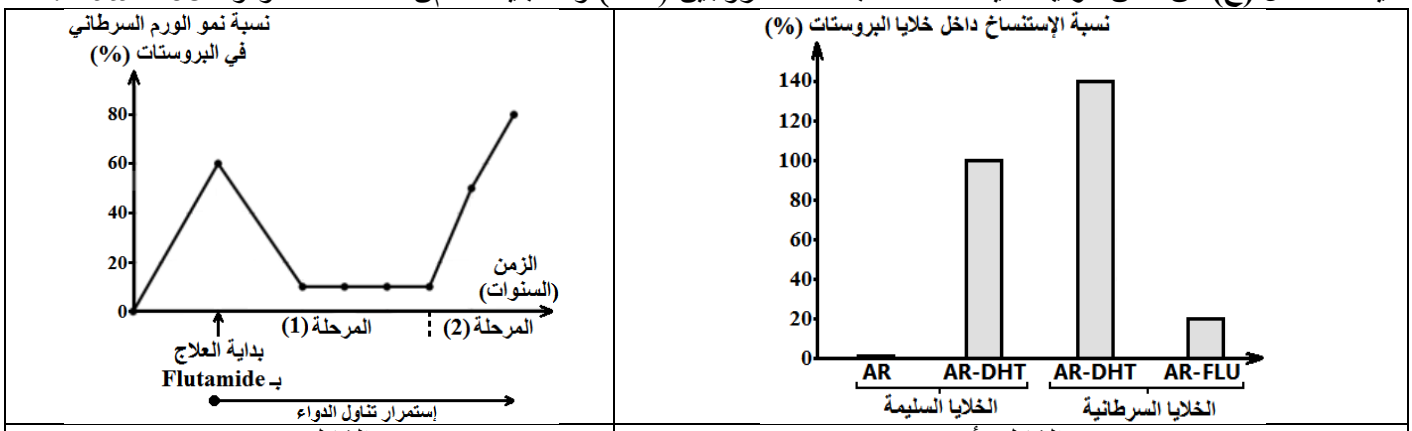
التمرين الثالث: (08 نقاط)

تتوقف حياة الخلية على تركيب البروتينات التي تستعملها في مختلف الظواهر الحيوية من أهمها النمو والتجديد الخلوي ونتيجة لإختلال برنامجها الوراثي قد تتحوّل إلى خلايا سرطانية تكاثرها غير محدود، فتتطور إلى ورم سرطاني، ما دفع الباحثين إلى السعي لإيجاد دواء كعلاج يحد من نموها. فهل ينجح الدواء دائمًا في القضاء نهائيًا على الورم السرطاني؟

الجزء الأول:

ندرس كمثال **سرطان البروستات** (غدة ملحقة بالجهاز التكاثري الذكري) حيث يُستعمل لعلاج هذا المرض **دواء Flutamide**، علمًا أن الأندروجينات هي هرمونات جنسية ذكرية تنتمي إلى عائلة هرمونات الستيرويد يتمثل دورها في الحفاظ على الخصائص الجنسية الثانوية والخصوبة، نقدم لك في هذه الدراسة معطيات **الوثيقة (1)** حيث:

- يمثل **الشكل (أ) من الوثيقة (1)** نتائج متابعة تركيب البروتينات عند خلايا سليمة وأخرى سرطانية من خلال متابعة نسبة الإستنساخ بدلالة مستقبلات الأندروجين (AR) في وجود أو غياب مادة دي هيدروتستيسترون DHT (هرمون أندروجيني) أودواء Flutamide (Flu).
- يمثل **الشكل (ب) من نفس الوثيقة** نتائج قياس نسبة تكاثر الخلايا السرطانية قبل وبعد العلاج بدواء Flutamide.
- يمثل **الشكل (ج) من نفس الوثيقة** آلية عمل مستقبلات الأندروجين (AR) وكذا بنية كل من مادة DHT ودواء Flutamide.



الشكل (أ) | الشكل (ب)

الشكل (ج)

الوثيقة (1)

1. **أبرز** المشكل العلمي المطروح في هذه الدراسة وذلك بإستغلال الشكلين (أ) و(ب) من الوثيقة (1).
2. **إقترح** فرضية لحل هذا المشكل العلمي وذلك بإستغلال الشكل (ج) الوثيقة (1).

الجزء الثاني:

للتحقق من صِحة الفرضية المقترحة، تم إجراء دراسات سريرية على مجموعة من الأشخاص المصابين بسرطان البروستات، النتائج المحصل عليها موضحة في معطيات **الوثيقة (2)** حيث:

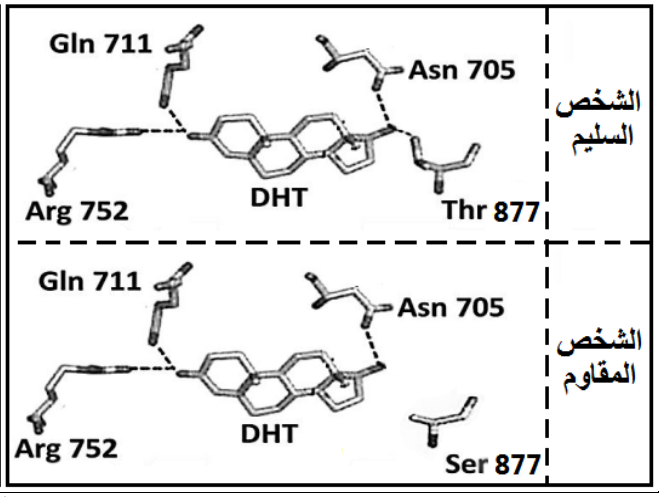
- يمثل **الشكل (أ)** جزء من البنية الفراغية لمستقبل الأندروجين (AR) في وجود مادة DHT وجزء من متتالية الأحماض الأمينية لهذا المستقبل عند شخص سليم حساس لدواء Flutamide وآخر مقاوم له، وكذا جزء من جدول الشفرة الوراثية.
- يمثل **الشكل (ب)** تطوّر نسبة نشاط مستقبلات الأندروجين (AR) التي تُركب في المرحلة (2) من العلاج بدلالة تركيز نوعين من الهرمورات الستيرويدية.
- يمثل **الشكل (ج)** رسمًا تخطيطيًّللنشاط الخلوي لخلية سرطانية في المرحلة (2) من العلاج.

874 ⟶

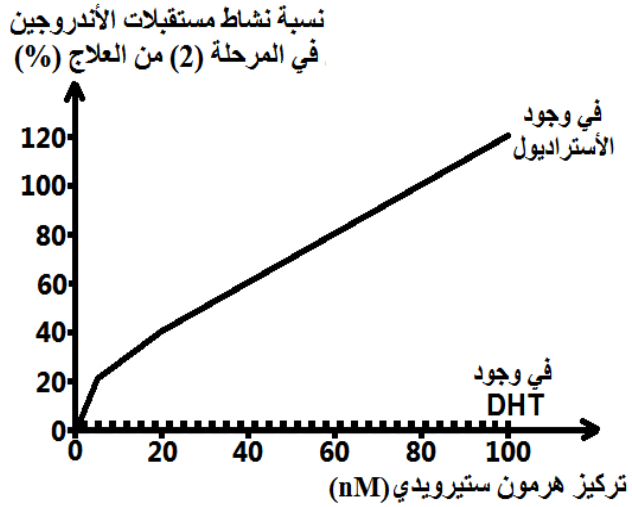
السليم: His-Gln-Phe-Thr-Phe-Asp-Leu-Leu

المقاوم: Tyr-Gln-Phe-Ser-Phe-Asp-Gln-Leu

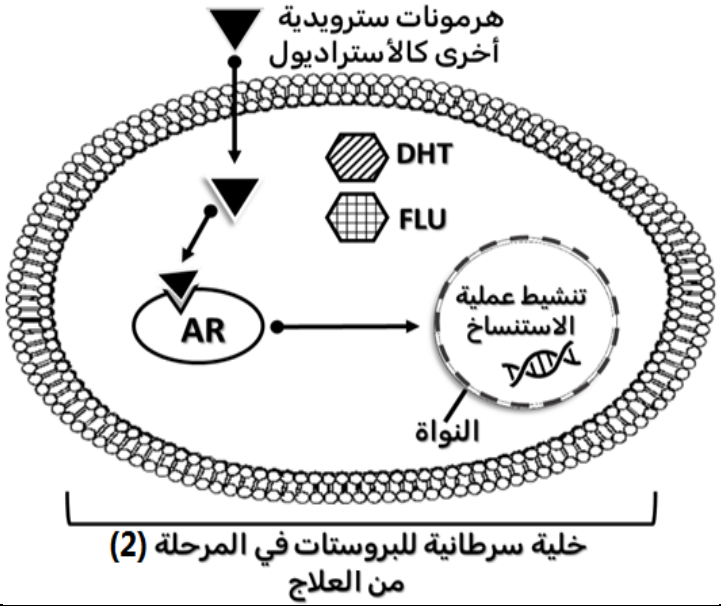
UGC	AGU	UUA CUG	UUU UUC	ACU
Cys	Ser	Leu	Phe	Thr
GAU	CAA CAG	CAU	UAU	UAA
Asp	Gln	His	Tyr	STOP



الشكل (أ)



الشكل (ب)



الشكل (ج)

الوثيقة (2)

1. **ناقش** صِحة الفرضية المقترحة وذلك بإستغلال الوثيقة (2).
2. **إقترح** طريقتين علاجيتين للحد من تكاثر الخلايا السرطانية في المرحلة (1) من العلاج كبديل لدواء Flutamide.

الجزء الثالث:

- **أنجز** مخططًا وظيفيًا تبيّن فيه العلاقة بين البرنامج الوراثي (المورثة) ووظيفة البروتين على مستوى الخلايا السرطانية للبروستات **مُبرزًا** مدى نجاعة الدواء Flutamide إعتمادًا على ما توصلت إليه من هذه الدراسة ومكتسباتك.

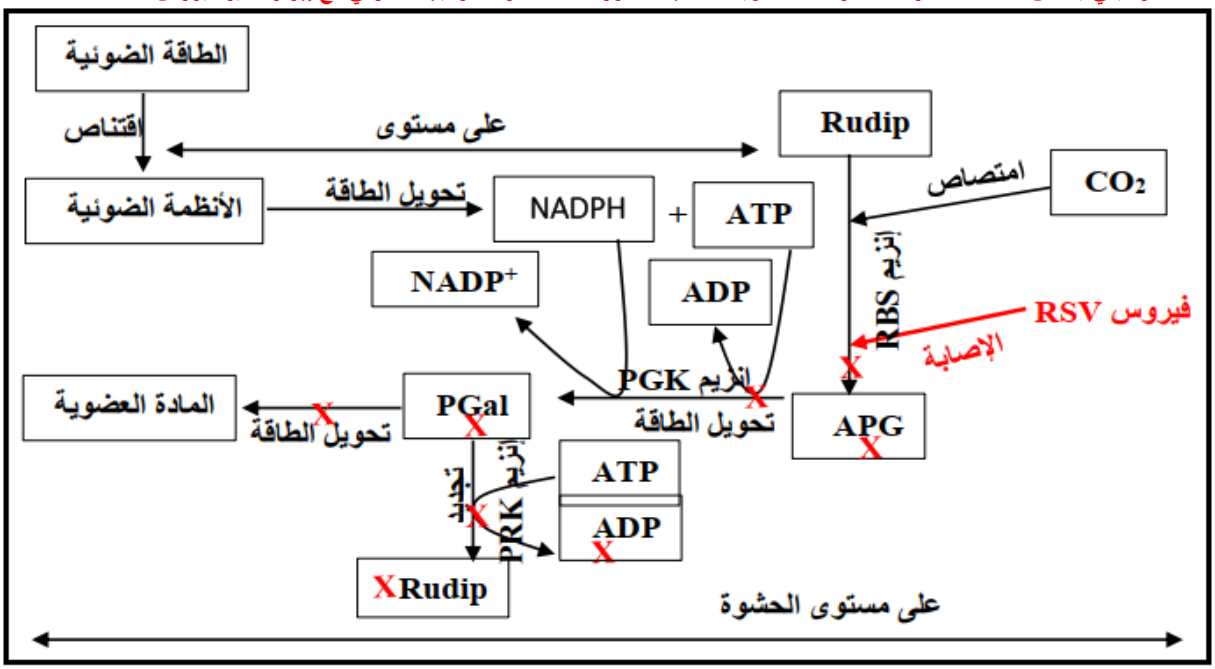
إنتهى الموضوع الثاني

فائق التمنيات بالتوفيق والنجاح في شهادة البكالوريا

أساتذة مادة علوم الطبيعة والحياة

عناصر الإجابة (الموضوع الأوّل)	العلامة مجزأة	العلامة مجموعة
التمرين الأول:	**05 نقاط**	
1.التعرف على العناصر المشار إليها بالأرقام من 1 إلى 4: 1.موقع تثبيت الحمض الأميني 2.رامزة مضادة ARNm.3 4.سلسلة بيبتيدية **تسمية الوحدات البنائية للعنصر رقم 3:** النيكليوتيدات الريبية **مكوناتها:** إحدى القواعد الأزوتية (A،U،C،G)، سكر الريبوز، حمض الفوسفوريك.	4*0.25 4*0.25	2
2.النص العلمي: **مقدمة ذات علاقة بالمشكل العلمي:** ما هي الخصائص البنيوية والوظيفية لجزيئة ARNt التي تسمح بتركيب البروتين، وكيف تسمح الطفرات المستحدثة على مستواه من علاج الأمراض الوراثية؟ **العرض يتطرق إلى المؤشرات التالية:** - تتركب جزيئة ARNt على مستوى النواة عن طريق عملية الإستنساخ إنطلاقًا من النيكليوتيدات الريبية الحرّة (A،U،C، G). - تلتف سلسلة ARNt الناتجة بشكل حرف L مقلوب مميزة بموقعين (موقع تثبيت الحمض الأميني وموقع الرامزة المضادة) - خلال عملية الترجمة يتم تنشيط الحمض الأميني من خلال ربطه بـ **ARNt** على مستوى موقع تثبيت الحمض الأميني. - يُنقل ARNt الحامل للحمض الأميني من الهيولى إلى مواقع تركيب البروتين على مستوى الريبوزومات. - يتوضع ARNt الحامل للحمض الأميني الأول (met) على رامزة الإنطلاق AUG في ARNm في الموقع P للريبوزوم مما يسمح بتشكل معقد الإنطلاق وإنطلاق عملية الترجمة. - خلال مرحلة الإستطالة يتوضع ARNt الحامل للحمض الأميني المنشط في الموقع A للريبوزوم مما يسمح بإضافة الأحماض الأمينية للسلسلة البيبتيدية حيث يتم التعرف على رامزات ARNm بفضل الرامزة المضادة مما يسمح بإستطالة السلسلة البيبتيدية. - يسمح إستحداث طفرات على المورثات المسؤولة عن تركيب جزيئات ARNt بتركيب جزيئات حاملة لأحماض أمينية مثل التيروزين (Tyr) في حالة الفطر من جهة وقادرة على التعرف من جهة أخرى على رامزات التوقف (UAG) الناتجة عن الطفرات الوراثية مما يسمح بإستمرار عملية الترجمة وبالتالي تركيب البروتين. - إن هذه التقنية تسمح بمعالجة الأمراض الوراثية التي سببها طفرات تؤدي إلى ظهور رامزات توقف في البروتين. **خاتمة:** يسمح وجود كل من موقع التثبيت وموقع الرامزة المضادة في جزيئة ARNt من تثبيت، نقل وتقديم الأحماض الأمينية وكذا التعرف على رامزات ARNm بما يسمح بتركيب البروتين، كما تسمح الطفرات التي تمسه من قراءة بعض رامزات التوقف مما يسمح بعلاج الأمراض الوراثية.	2*0.25 8*0.25 2*0.25	3
التمرين الثاني:	**07 نقاط**	
الجزء الأول: **توضيح التخصص النوعي المزدوج للأنزيمات:** **إستغلال الوثيقة (1):** يمثل **الشكل (أ)** مخطط التفاعلات الأنزيمية لأنزيم AaRSs وأنزيم بيروفوسفاتاز (PPase)، حيث نلاحظ: - **الخطوة 1:** يُحفز أنزيم AaRS تفاعل تشكل المعقد (aa-AMP) إنطلاقًا من تفاعل الـ ATP مع الحمض الأميني حيث يعمل الأنزيم على كسر الرابطة بين مجموعتي الفوسفات والـ AMP ثم يربط الحمض الأميني بالـ AMP ويتشكل المعقد (aa-AMP) ويتحرر PPi. - **الخطوة 2:** في وجود ARNt والمعقد (aa-AMP) وبتدخل أنزيم AaRS الذي يعمل على كسر الرابطة بين الحمض الأميني والـ AMP من جهة وربط الحمض الأميني بالـ ARNt من جهة أخرى ويتشكل المعقد (aa-ARNt) ويتحرر AMP. - **الخطوة 3:** في وجود PPi المتحرر من تفاعل الخطوة 1 بتدخل أنزيم AaRS يكمل أنزيم PPase بإماهة PPi في وجود H_2O إلى 2 Pi. **الإستنتاج:** يحفز الأنزيم AaRS تفاعل تركيب (بناء) المعقد (aa-ARNt) أي تنشيط الحمض الأميني، بينما الأنزيم PPase فيُحفز تفاعل إماهة الـ PPi (تخصص نوعي تُجاه نوع التفاعل). يمثل **الشكل (ب)** نتائج إختبار تراكم PPi الناتج عن نشاط أنزيم تنشيط الحمض الأميني الفالين Val (ValRS) في وجود كل من الركيزة الحمض الأميني الفالين Val والحمض الأميني الثريونين Thr، حيث نلاحظ: - **في وجود Val:** تزايد كبير في تراكم الـ PPi بمرور الزمن حتى يصل إلى القيمة 20 µm عند الزمن 30 د. - **في وجود Thr:** تزايد ضئيل في تراكم الـ PPi بمرور الزمن حتى يصل إلى القيمة 2.5 µm عند الزمن 30 د. **الإستنتاج:** يُحفز أنزيم التنشيط ValRS تنشيط الحمض الأميني Val، بينما لا يُحفز تنشيط الحمض الأميني Thr (تخصص نوعي تُجاه مادة التفاعل). **الربط:** - يُحفز الأنزيم AaRS تفاعل تركيب (بناء) المعقد (aa-ARNt) أي تنشيط الحمض الأميني، بينما الأنزيم PPase فيُحفز تفاعل إماهة الـ PPi، حيث كل أنزيم حفز نوع من التفاعلات، فإن الأنزيمات ذات تخصص نوعي تجاه نوع التفاعل. - كما أن أنزيم التنشيط ValRS يُحفز تنشيط Val، بينما لا يُحفز تنشيط Thr، حيث كل أنزيم يؤثر على نوعًا واحدًا من مواد التفاعل، فإن الأنزيمات ذات تخصص نوعي تُجاه مادة التفاعل. - فللأنزيمات تخصص نوعي مزدوج (تخصص نوعي تُجاه مادة التفاعل وتخصص تُجاه نوع التفاعل).	3*0.25 2*0.25 2*0.25 2*0.25 2*0.25	2.75
الجزء الثاني: **إستغلال الوثيقة (2):** يمثل **الشكل (أ)** أعمدة بيانية لتغير معدل تراكم PPi في غياب وفي وجود الموبيروسين، حيث نلاحظ: - **في غياب Mupirocin:** معدل تراكم PPi مرتفع يقدر بـ 6 µm. - **في وجود Mupirocin:** إنخفاض معدل تراكم PPi إلى القيمة 5 µm. **الإستنتاج:** يُثبط الموبيروسين (Mupirocin) تراكم PPi من خلال تثبيطه لأحد أنزيمات التنشيط AaRS. يمثل **الشكل (ب)** منحنى تغيرات نسبة نشاط أنزيم IleRS بدلالة تركيز الموبيروسين، حيث نلاحظ: - **من التركيز 0.1 nm إلى 1 nm:** ثبات نسبة نشاط الأنزيم IleRS عند القيمة الأعظمية 100%. - **من التركيز 1 nm إلى 1000 nm:** تناقص نسبة نشاط الأنزيم IleRS تدريجيًا بزيادة تركيز الموبيروسين حتى تنعدم عند التركيز 1000 nm. **الإستنتاج:** يُثبط الموبيروسين (Mupirocin) نشاط أنزيم IleRS عند التراكيز المرتفعة. يمثل **الشكل (ج)** يمثل أعمدة بيانية لتغير كمية البروتين المتشكل بدلالة الزمن في غياب وفي وجود الموبيروسين، حيث نلاحظ: - **في غياب الموبيروسين:** كمية تركيب البروتين المتشكل اعظمية في حدود 6×10^5 µg/ml. - **في وجود الموبيروسين (من 5 الى 30 د):** إنخفاض في كمية البروتين المتشكل بمرور الزمن ليصل إلى 2×10^5 µg/ml عند الزمن 30 د. **الإستنتاج:** يُثبط الموبيروسين (Mupirocin) تركيب البروتين.	2*0.25 0.25 2*0.25 0.25 2*0.25 0.25	4.25

يمثل **الشكل (ج)** يمثل نموذج بنيوي ثلاثي الأبعاد لأنزيم IleRS في وجود الموبيروسين (mupirocin)، مرفقًا بالصيغة الكيميائية المفصلة لكل من الموبيروسين (mupirocin) والحمض الأميني الإيزيلوسين AMP-Isoleusine والعلاقة بينهما، حيث نلاحظ: - يوجد تشابه بين نهاية السلسلة الجانبية (الطرفية) للصيغة الكيميائية المفصلة للموبيروسين، ونهاية السلسلة الجانبية المتمثلة في الحمض الأميني الإيزيلوسين (Ile) للـ AMP -Isoleusine ويختلفان في باقي الصيغة المفصلة. - يتثبت الموبيروسين على الموقع الفعال لأنزيم التنشيط IleRS لوجود تكامل بنيوي بينهما فيتشكل المعقد Mupirocin-IleRS. - حيث تنشأ روابط إنتقالية بين المجموعات الكيميائية للموبيروسين والجذور الحرّة للأحماض الأمينية المشكلة للموقع الفعال (Asn70 .Pro56 .Phe586 .Lys597) لأنزيم IleRS (روابط هيدروجينية مع Pro56 وAsn70، شاردية مع Lys597، كارهة للماء مع Phe586). **الإستنتاج:** الموبيروسين (Mupirocin) يتكامل بنيويًا مع الموقع الفعال للأنزيم IleRS بفضل تشابهه الجزئي مع Isoleucine-AMP. **الربط:** - يثبط الموبيروسين تراكم PPi بتثبيطه لأحد انزيمات التنشيط (أنزيم IleRS) لتشابهه جزئيًا مع Isoleucine-AMP فيرتبط مع الموقع الفعال لأنزيم التنشيط IleRS لوجود تكامل بنيوي بينهما فيتشكل المعقد Mupirocin-IleRS ويثبط نشاطه تنافسيًا مما يسبب عدم تنشيط Ile. - عدم تنشيط الحمض الأميني Ile يؤدي الى توقف مرحلة الاستطالة منعلية الترجمة وبالتالي توقف تركيب البروتين الضروري لنمو وتكاثر البكتيريا مما يسبب توقف نموها وبالتالي موتها و منه معالجة الإلتهابات البكتيرية.	3*0.25 0.25 4*0.25	
التمرين الثالث:		**08 نقاط**
الجزء الأول: **إقتراح فرضيتين تحددان مستوى تأثير فيروس RSV في مسار التحولات الطاقوية:** **إستغلال الوثيقة (1):** يمثل **الشكل (أ)** نتائج قياس النسبة المئوية للتركيب الحيوي عند نبات الأرز السليم والمصاب بفيروس RSV، حيث نلاحظ: - **عند النبات السليم:** نسبة التركيب الحيوي ثابتة عند القيمة الأعظمية (100%) بمرور الزمن. - **عند النبات المصاب:** نسبة التركيب الحيوي منخفضة تقدر بـ 75% وتتناقص بمرور الزمن لتصل إلى القيمة 10% في اليوم 15. **الإستنتاج:** الإصابة بالفيروس RSV تعرقل (تثبط) عملية التركيب الحيوي عند نبات الأرز. يمثل **الشكل (ب)** سلسلة التفاعلات التي تحدث على مستوى تيلاكوئيدات الصانعات الخضراء. - يؤدي سقوط الفوتونات الضوئية على الأنظمة الضوئية PSI وPSII إلى تهيّج مراكز تفاعلها (جزيئتين من اليخضور P_{700} في الـ PSI وجزيئتين من اليخضور P_{680} في الـ PSII) وإنخفاض كمون أكسدتها الإرجاعية فتتأكسد مُتخليةً عن زوج من الإلكترونات الغنية بالطاقة. - تسترجع جزيئة اليخضور لمركز التفاعل في الـ PSII المؤكسَدة حالتها المرجعَة وبالتالي قابلية التنبيه إنطلاقًا من الإلكترونات الناتجة عن أكسدة الماء (التحلل الضوئي للماء). - تتراكم البروتونات (H^+) داخل تجويف التيلاكوئيد وينطلق الـ O_2. - تسترجع جزيئة اليخضور لمركز التفاعل في الـ PSI المؤكسَدة حالتها المرجعَة وبالتالي قابلية التنبيه إنطلاقًا من الإلكترونات الناتجة عن أكسدة مركز التفاعل لـ PSII والتي تنتقل إليها عبر سلسلة من نواقل الإلكترونات (T1، T2 وT3) مُتزايدة كمون الأكسدة والإرجاع. - تنتقل الإلكترونات الناتجة عن أكسدة مركز التفاعل لـ PSI عبر سلسلة من نواقل الإلكترونات (T'1، T'2) مُتزايدة كمون الأكسدة والإرجاع وصولاً للمستقبل الأخير للإلكترونات الموجود في الحشوة يُدعى بـ $NADP^+$ الذي يُرجَع إلى $NADPH.H^+$ بواسطة إنزيم NADP ريدوكتاز (إرجاع المستقبل الأخير للإلكترونات). - يُصاحب نقل الإلكترونات على طول السلسلة التركيبية الضوئية، تراكم البروتونات الناتجة عن أكسدة الماء، وتلك المنقولة من الحشوة بإتجاه تجويف التيلاكوئيد عبر الناقل T2. - إن تدرج تركيز البروتونات المتولد بين تجويف التيلاكوئيد وحشوة الصانعة الخضراء ينتشر على شكل سيل من البروتونات الخارجة عبر الـ ATP سنتاز. - تسمح الطاقة المتحررة من سيل البروتونات الخارجة بفسفرة الـ ADP إلى ATP في وجود Pi (الفسفرة الضوئية). **الإستنتاج:** يقوم النبات الأخضر بتحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية (ATP و$NADPH,H^+$) على مستوى تيلاكوئيد الصانعة الخضراء. **إستغلال الوثيقة (2):** يمثل **الشكل (أ)** تطوّر تركيز O_2 وبعض نواتج التحولات الطاقوية ($NADPH.H^+$ وATP) لمعلق من التيلاكوئيدات في شروط تجريبية مختلفة، حيث نلاحظ: - **من الزمن t_0 إلى t_1 (في الظلام وقبل إضافة مستقبل الإلكترونات مؤكسد):** ثبات تركيز O_2، مع غياب $NADPH.H^+$ وATP. - **من الزمن t_1 إلى t_2 (في وجود الضوء وقبل إضافة مستقبل الإلكترونات مؤكسد):** إستمرار ثبات تركيز O_2، مع غياب $NADPH.H^+$ وATP. - **من الزمن t_2 إلى t_5 (في وجود الضوء وبعد إضافة مستقبل الإلكترونات مؤكسد):** تزايد في تركيز O_2 ثم ثباته، ظهور كل من $NADPH.H^+$ وATP وتزايد كميتهما ثم ثباتها. - **من الزمن t_5 إلى t_6 (في الظلام):** إستمرار ثبات كل من تركيز O_2، وكمية $NADPH.H^+$ وATP. - **من الزمن t_6 إلى t_7 (في الظلام وبعد إضافة مستقبل الإلكترونات مؤكسد):** إستمرار ثبات كل من تركيز O_2، وكمية $NADPH.H^+$ وATP. **الإستنتاج:** الضوء ومستقبل الإلكترونات المؤكسد ضروريان لإنطلاق O_2 على مستوى التيلاكوئيد. يمثل **الشكل (ب)** سلسلة التفاعلات التي تحدث على مستوى حشوة الصانعة الخضراء، حيث نلاحظ: - يُثبَت الـ CO_2 على جزيئة خماسية الكربون Rudip مُشكلاً مُركب سداسي الكربون الذي ينشطر سريعًا إلى جزيئتين بثلاث ذرات كربون هو APG، يُراقَبُ دمج الـ CO_2 بأنزيم RBS. - يُرجع APG إلى PGAL بإستعمال الـ ATP و$NADPH,H^+$ وذلك بتدخل أنزيم PGK. - يُستخدم جزء من السكريات الثلاثية المرجعة PGAL في تجديد الـ Rudip بتدخل أنزيم PRK. - يُستخدم الجزء الآخر من السكريات المرجعة PGAL في تركيب السكريات سداسية الكربون. **الإستنتاج:** يقوم النبات الأخضر بإرجاع الـ CO_2 إلى كربون عضوي (مواد عضوية) بإستعمال الطاقة الكيميائية (ATP و$NADPH,H^+$) على مستوى حشوة الصانعة الخضراء. **الربط:** - تعرقل الإصابة بالفيروس RSV عملية التركيب الحيوي عند نبات الأرز مما يقلل من نموه. - تتم عملية التركيب الضوئي عند النبات الأخضر وفق مرحلتين هما: - **المرحلة الكيميوضوئية** مقرها التيلاكوئيد أين يتم تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية (ATP و$NADPH,H^+$). - **المرحلة الكيميوحيوية** مقرها الحشوة أين يتم إرجاع الـ CO_2 إلى كربون عضوي (مواد عضوية) بإستعمال الطاقة الكيميائية (ATP و$NADPH,H^+$) الناتجة من المرحلة الكيموضوئية. - وعليه يمكن إقتراح الفرضيتين التاليتين: **الفرضية 1:** تعرقل الإصابة بالفيروس RSV تفاعلات المرحلة الكيموضوئية. **الفرضية 2:** تعرقل الإصابة بالفيروس RSV تفاعلات المرحلة الكيموحيوية.	2*0.25 0.25 2*0.25 0.25 5*0.25 0.25 2*0.25 0.25 2*0.25 2*0.25	**4.75**

		الجزء الثاني: **مناقشة صِحة إحدى الفرضيتين المقترحتين:** **إستغلال الوثيقة (3):** يمثل **الشكل (أ)** أعمدة بيانية لتغير نسبة الفسفرة الـ ADP وإرجاع $NADP^+$ في معلق من التيلاكوئيدات لخلايا نبات الأرز سليم وآخر مصاب بالفيروسRSV، حيث نلاحظ: 0.25 - **في تيلاكوئيدات خلايا النبات السليم والمصاب بالفيروس:** كل من نسبة فسفرة الـ ADP وإرجاع $NADP^+$ مرتفعتان تقدر بـ 75 % و80 % على الترتيب. 0.25 **الإستنتاج:** الإصابة بالفيروس RSV لا تؤثر على تركيب الـ ATP ولا على إرجاع $NADP^+$ على مستوى التيلاكوئيد، فهي لا تؤثر على تفاعلات المرحلة الكيموضوئية. يمثل **الشكل (ب)** نتائج تتبع نسبة الإشعاع في بعض المركبات المتشكلة بمرور الزمن في أوساط حشوية وفي شروط مختلفة، حيث نلاحظ: **في الوسط الكيميائي لحشوة صانعات خضراء لخلايا برانشيمية لنبات الأرز السليم:** **2.5** - **في وجود CO_2 المشع، ATP وRH:** نسبة الإشعاع في كل من APG، PGal وRudip مرتفعة (وجود توازن ديناميكي بين سرعة تركيبها وسرعة إستهلاكها) مع تركيب المادة العضوية. - **في وجود CO_2 المشع وغياب ATP وRH:** نسبة الإشعاع مرتفعة في APG (يتراكم) وضئيلة في كل من PGal وRudip (إختلال التوازن الديناميكي) مع عدم تركيب المادة العضوية. 4*0.25 **في الوسط الكيميائي لحشوة صانعات خضراء لخلايا برانشيمية لنبات الأرز المصاب بالفيروس:** - **في غياب المشع CO_2 ووجود ATP وRH:** نسبة الإشعاع مرتفعة في Rudip (يتراكم) ومنخفضة في كل من APG وPGal مع تركيب المادة العضوية. - **في وجود CO_2 المشع، ATP وRH:** نسبة الإشعاع في كل من APG، PGal وRudip ضئيلة مع عدم تركيب المادة العضوية. 2*0.25 **الإستنتاج:** يتم تثبيت CO_2 وتركيب المادة العضوية على مستوى حشوة الصانعة الخضراء بإستعمال نواتج المرحلة الكيموضوئية ATP والنواقل المرجعة (RH)، الإصابة بالفيروس RSV تعرقل تثبيت CO_2 خلال تفاعلات المرحلة الكيموحيوية. **الربط:** 0.25 - الإصابة بالفيروس RSV لا تؤثر على تركيب الـ ATP ولا على إرجاع $NADP^+$ على مستوى التيلاكوئيد، فهي لا تؤثر على تفاعلات المرحلة الكيموضوئية، **وهذا ما يلغي صِحة الفرضية 1**. 0.25 - الإصابة بالفيروس RSV تعرقل تثبيت CO_2 الذي يتم بتدخل أنزيم RBS على مستوى الحشوة خلال تفاعلات المرحلة الكيموحيوية فيتوقف تركيب المادة العضوية وبالتالي توقف التركيب الحيوي وتراجع نمو النبات ثم موته، **وهذا ما يؤكد صِحة الفرضية 2.**
0.75	3*0.25	**الجزء الثالث:** **مخطط وظيفي يلخص مختلف مسارات التحولات الطاقوية عند نبات الأرز خلال ظاهرة التركيب الضوئي مع إبراز تأثير فيروس RSV:** 

عناصر الإجابة (الموضوع الثاني)	العلامة مجزأة	العلامة مجموعة
التمرين الأول:		(05 نقاط)
1.التعرف على المستوى البنائي للجسم المضاد وعلى الموقعين (س) و(ع): **المستوى البنائي للجسم المضاد هو** رابعي. **الموقع (س):** موقع تثبيت محدد المستضد - **الموقع (ع):** موقع التثبيت على المستقبلات الغشائية النوعية للبالعات الكبيرة.	2*0.25 4*0.25	1.5
2.النص العلمي: **مقدمة ذات علاقة بالمشكل العلمي:** كيف تسمح خصائص الجسم المضاد بإستعماله في العلاج المناعي الإشعاعي للقضاء على بعض الأورام السرطانية؟ **العرض يتطرق إلى المؤشرات التالية:** - يتكون الجسم المضاد من 4 سلاسل ببتيدية منها سلسلتان ثقيلتان وسلسلتان خفيفتان. - يكتسب الجسم المضاد المستوى البنائي الرابعي عن طريق إرتباط السلاسل الببتيدية فيما بينها بواسطة جسور ثنائية الكبريت. - يملك الجسم المضاد موقعين لتثبيت محددات المستضد، تشكلهما نهايات السلاسل الثقيلة والخفيفة للمناطق المتغيرة. - كما يملك الجسم المضاد موقع التثبيت على المستقبلات الغشائية النوعية للبالعات الكبيرة، تشكله نهايات السلسلتين الثقيلتين للمناطق الثابتة. - من أجل العلاج المناعي الإشعاعي يتم إنتاج أجسام مضادة لمحددات الخلايا السرطانية المعنية، ترتبط معها الأجسام المضادة بمواقع التثبيت على محددات المستضد السرطاني. - يُثبت على الموقع الخاص بتثبيت الأجسام المضادة على مستقبلات غشائية نوعية للبالعات الكبيرة عناصر مشعة (إشعاع نووي). - عند حقن الأجسام المضادة الحاملة للعناصر المشعة (إشعاع نووي) في جسم المصاب بالسرطان ترتبط نوعيًا بواسطة مواقع التثبيت على محددات المستضد بالخلايا الحاملة له فتكون العناصر المشعة على تماس بالخلايا السرطانية فتقضي عليها دون الخلايا السليمة. **خاتمة:** تسمح خصائص الجسم المضاد بفضل بنيته المميزة بإستعمالها كعلاج مناعي للقضاء على بعض الأورام السرطانية.	2*0.25 0.25 0.25 0.25 2*0.25 2*0.25 2*0.25 2*0.25	3.5
التمرين الثاني:		(07 نقاط)
الجزء الأول: **إبراز خصائص ودور المشبك العصبي- العصبي في نقل الإحساس بالألم وطريقة تأثير سُم ω-Conotoxin:** **إستغلال الوثيقة (1):** يمثل **الشكل (أ)** رسم تخطيطي لمنطقة المشبك العصبي- العصبي المسؤولة عن نقل الإحساس بالألم على مستوى المادة الرمادية للنخاع الشوكي، حيث نلاحظ: - يتكون المشبك العصبي- العصبي من عنصر قبل مشبكي (نهاية عصبية للعصبون الحسي وارد إلى النخاع الشوكي)، مفرزة للمبلغ العصبي (المادة P) وعنصر بعد مشبكي (غشاء الجسم الخلوي للعصبون الحسي صادر إلى الدماغ الناقل للإحساس بالألم يحمل مستقبلات غشائية للمادة P)، يفصل بين العنصرين قبل وبعد مشبكي شق مشبكي. **الإستنتاج:** المشبك العصبي- العصبي المسؤول عن نقل الإحساس بالألم هو مشبك تنبيهي، مبلغه العصبي هو المادة P. يمثل **الشكل (ب)** مراحل تجريبية أنجزت على منطقة التشابك السابقة والنتائج المحصل عليها، حيث نلاحظ: - **في المرحلتين (1) و(2) (عند حقن المادة P في الشق المشبكي وفي غياب أو في وجود السُم ω-Conotoxin):** تسجيل كمون بعد مشبكي تنبيهي (PPSE) بسعة تبلغ العتبة (-50mv) في الجهاز (ج)، مع تناقص كمية المادة P الحرّة في الشق المشبكي وينتج عن ذلك الإحساس بالألم. - **في المرحلتين (3) (عند حقن السُم ω-Conotoxin ثم إحداث تنبيه فعال للعصبون الحسي (ع1)):** تسجيل كمون بعد مشبكي تنبيهي (PPSE) بسعة ضعيفة لا تبلغ العتبة (-50mv) في الجهاز (ج)، مع تواجد كمية قليلة جدًا من المادة P في الشق المشبكي وينتج عن ذلك عدم الإحساس بالألم. **الإستنتاج:** لا يمنع السُم ω-Conotoxin تأثير المادة P على الغشاء بعد المشبكي في المشبك التنبيهي، وإنما يمنع تحريرها في الشق المشبكي وبالتالي يمنع الإحساس بالألم. **الربط:** - يتميز المشبك العصبي-العصبي المسؤول عن نقل الإحساس بالألم على مستوى النخاع الشوكي بأنه مشبك تنبيهي مُبلغه العصبي هو المادة P. - عند وصول الرسالة العصبية إلى النهاية العصبية للعصبون الحسي (ع1) الوارد إلى النخاع الشوكي تتحرر المادة P في الشق المشبكي فتتثبت على مستقبلاتها الغشائية مولدةً كمون بعد مشبكي تنبيهي (PPSE) ما يؤدي إلى توليد رسالة عصبية ناقلة للإحساس بالألم عبر العصبون الحسي الصادر إلى الدماغ (ع2). - يمنع السُم ω-Conotoxin تحرير المادة P في الشق المشبكي مما يمنع إنتقال الرسالة العصبية إلى العصبون الحسي (ع2) وبالتالي يمنع أو يقلل الإحساس بالألم.	3*0.25 0.25 2*0.25 2*0.25 2*0.25 4*0.25	3.5
الجزء الثاني: **شرح آلية تأثير السُم ω-Conotoxin على وظيفة المشبك العصبي- العصبي ما يجعله دواء مناسبًا لخفض الإحساس بالألم:** **إستغلال الوثيقة (2):** يمثل **الشكل (أ)** رسم تخطيطي يوضّح آلية عمل المشبك العصبي- العصبي المسؤول عن نقل الإحساس بالألم على المستوى الجزيئي ونتائج تجريبية، حيث نلاحظ: - عند وصول الرسالة العصبية إلى النهاية العصبية قبل مشبكية تنفتح القنوات الفولطية لـ Ca^{2+} التي تسمح بتدفق شوارد Ca^{2+} إلى هيولى النهاية العصبية مما يؤدي إلى تحرير المادة P في الشق المشبكي والتي تتثبت على مستقبلاتها في الغشاء بعد مشبكي مولدة زوال إستقطابه. - عند عزل قطعة غشائية بتقنية Patch-Clamp ويُطبق عليها كمون مفروض (+10mv) يُلغي الكمون الأصلي (-90mv): - **في الحالة العادية:** تسجيل تيار داخل ناتج عن تدفق داخلي لشوارد Ca^{2+} وفق تدرج التركيز. - **في وجود السُم ω-Conotoxin:** عدم تسجيل التيار الداخل. **الإستنتاج:** يمنع السُم ω-Conotoxin التدفق الداخلي لشوارد Ca^{2+} عبر القنوات الفولطية لـ Ca^{2+}. يمثل **الشكل (ب)** البنية الفراغية للقناة الفولطية لـ Ca^{2+} في غياب ووجود السُم ω-Conotoxin، حيث نلاحظ: - القناة الفولطية لـ Ca^{2+} من طبيعة بروتينية ضمنية في الغشاء، ذات بنية فراغية رابعية تتكون من 5 تحت وحدات (α_1، α_2، β، γ، δ). - تضم تحت الوحدة α_1 نفق القناة التي تتدفق منها شوارد Ca^{2+} وفق تدرج التركيز. - يملك السُم ω-Conotoxin بنية فراغية تتكامل بنيويًا مع موقع في تحت الوحدة α_1 مما يسمح بتثبته عليها ما يتسبب في غلق نفق القناة ومنع مرور شوارد Ca^{2+} من الوسط الخارجي إلى الهيولى. **الإستنتاج:** يثبط السُم ω-Conotoxin القناة الفولطية Ca^{2+} بغلق نفقها ومنع التدفق الداخلي لشوارد Ca^{2+}. **الربط:** - عند وصول الرسالة العصبية إلى النهاية العصبية قبل مشبكية تنفتح القنوات الفولطية لـ Ca^{2+} التي تسمح بتدفق شوارد Ca^{2+} إلى هيولى النهاية العصبية مما يؤدي إلى تحرير المادة P في الشق المشبكي والتي بدورها تنبه العصبون الصادر إلى الدماغ ما ينتج عنه إحساس بالألم. - يتدخل السُم ω-Conotoxin الذي يُستعمل كدواء لمنع الإحساس بالالم في غلق نفق القناة الفولطية لـ Ca^{2+} ومنع التدفق الداخلي لشوارد لـ Ca^{2+} وبالتالي منع تحرير المادة P.	2*0.25 2*0.25 0.25 4*0.25 0.25 4*0.25	3.5

التمرين الثالث:	(08 نقاط)	

الجزء الأول:

1.إبراز المشكل العلمي المطروح:

إستغلال الشكل (أ) من الوثيقة (1): يمثل الشكل (أ) نتائج متابعة تركيب البروتينات عند خلايا سليمة وأخرى سرطانية من خلال متابعة نسبة الإستنساخ بدلالة مستقبلات الأندروجين (AR) في وجود أو غياب مادة DHT أودواء Flutamide، حيث نلاحظ:

- **عند الخلايا السليمة (في وجود المستقبل (AR)):** إنعدام نسبة الإستنساخ.
- **عند الخلايا السليمة (في وجود المعقد (AR-DHT)):** إرتفاع نسبة الإستنساخ لتصل إلى القيمة 100%. — 2*0.25
- **عند الخلايا السرطانية (في وجود المعقد (AR-DHT)):** إرتفاع نسبة الإستنساخ لتصل إلى القيمة 140%.
- **عند الخلايا السرطانية (في وجود المعقد (AR-FLU)):** إنخفاض نسبة الإستنساخ لتصل إلى القيمة 20%.

الإستنتاج: يُنشِط المعقد (AR-DHT) عملية الإستنساخ عند الخلايا العادية للبروستات بشكل طبيعي وعند الخلايا السرطانية بشكل مفرط. — 0.25

إستغلال الشكل (ب) من الوثيقة (1): يمثل الشكل (ب) نتائج قياس نسبة تكاثر الخلايا السرطانية قبل وبعد العلاج بدواء Flutamide، حيث نلاحظ:

- **قبل العلاج بالدواء Flutamide:** تزايد نسبة نمو الورم السرطاني في البروستات لتصل إلى القيمة 60%.
- **بعد العلاج بالدواء Flutamide:**
  - **في المرحلة (1):** تناقص نسبة نمو الورم السرطاني لتصل إلى 10% ثم تثبت بعدها عند هذه القيمة. — 3*0.25 — **2.5**
  - **في المرحلة (2):** تزايد نسبة نمو الورم السرطاني لتصل إلى 80%.

الإستنتاج: يثبط الدواء Flutamide نمو الورم السرطاني ولكنه لا يقضي عليه نهائيًا (في المرحلة (1) من العلاج)، وبعد مدة (سنوات) يقاوم الورم تأثير هذا الدواء ويستأنف نموه (في المرحلة (2) من العلاج). — 0.25

الربط:

- يتم تركيب البروتينات داخل الخلايا العادية والسرطانية للبروستات إنطلاقًا من تنشيط عملية الإستنساخ بتدخل المعقد (AR-DHT)، إلا أن الخلايا السرطانية تتميز بتنشيط مفرط لعملية الإستنساخ من أجل تركيب كمية أكبر من البروتينات الضرورية للتكاثر اللا محدود مما يؤدي إلى نمو ورم سرطاني.
- يُستعمل الدواء Flutamide الذي يشكل معقدًا مع المستقبل (AR) لتثبيط عملية الإستنساخ وبالتالي منع تركيب البروتينات مما يؤدي إلى تراجع حجم الورم، إلا أن الدواء لا يقضي على الخلايا السرطانية نهائيًا، وبمرور الزمن ورغم تناوله تكتسب الخلايا السرطانية مقاومة ضده مما يؤدي إلى إستئناف التكاثر ونمو الورم. — 2*0.25
- وعليه يمكن طرح المشكل العلمي التالي:

المشكل العلمي: كيف تكتسب الخلايا السرطانية مقاومة ضد الدواء Flutamide بعد مرور سنوات من العلاج رغم فاعليته في المرحلة (1) من العلاج؟ — 0.25

2.صياغة الفرضية لحل المشكل العلمي:

إستغلال الشكل (ج) من الوثيقة (1): يمثل الشكل (ج) آلية عمل مستقبلات الأندروجين (AR) وكذا بنية كل من مادة DHT ودواء Flutamide، حيث نلاحظ:

- ينفذ هرمون التستوستيرون عبر الغشاء الهيولي لخلية في البروستات إلى الهيولى، ليتحول بتدخل أنزيم 5α-reductase إلى مادة DHT والتي ترتبط مع المستقبل الأندروجيني (AR) لوجود التكامل البنيوي بينهما مشكلاً المعقد (AR-DHT)، ثم يتم تجميع المعقدات وفسفرتها لتنتقل إلى النواة وتتوضع على المورثة منشطة عملية الإستنساخ. — 2*0.25
- هناك تشابه بين جزء من بنية الدواء Flutamide مع جزء من مادة DHT.

الإستنتاج: يرتبط تنشيط عملية الإستنساخ على مستوى النواة بمجموعة من التفاعلات الحيوية على مستوى الهيولى تنطلق بتحويل التستوستيرون إلى مادة DHT وإرتباطه بمستقبله النوعي (AR)، تجميع المعقدات وفسفرتها وإنتقالها إلى النواة. — 0.25 — **1**

الربط:

- يرتبط تنشيط عملية الإستنساخ على مستوى النواة بمجموعة من التفاعلات الحيوية على مستوى الهيولى تنطلق بتحويل التستوستيرون إلى مادة DHT وإرتباطه بمستقبله النوعي (AR)، تجميع المعقدات وفسفرتها وإنتقالها إلى النواة.
- يتشابه جزء من بنية الدواء Flutamide مع جزء من المادة DHT.
- وعليه يمكن إقتراح الفرضية التالية:

الفرضية: بعد فترة طويلة من العلاج يفقد الدواء Flutamide القدرة الإرتباط مع المستقبل (AR)، بسبب تغيّر بنية المستقبل (AR) فتستعيد الخلية السرطانية قدرتها على تنشيط الإستنساخ وبالتالي تركيب البروتين مما يسمح لها باستئناف تكاثرها ونمو الورم. — 0.25

الجزء الثاني:

مناقشة صحة الفرضية المقترحة:

إستغلال الوثيقة (2):

يمثل **الشكل (أ)** جزء من البنية الفراغية لمستقبل الأندروجين (AR) في وجود مادة DHT وجزء من متتالية الأحماض الأمينية لهذا المستقبل عند شخص سليم حساس لدواء Flutamide وآخر مقاوم له، وكذا جزء من جدول الشفرة الوراثية، حيث نلاحظ:

- **عند الشخص السليم الحساس للدواء:** تتثبت مادة DHT على المستقبل (AR) بتشكيل 4 روابط كيميائية بين مجموعاتها الكيميائية وجذور أحماض أمينية محددّة في المستقبل (Asn705، Gln711، Arg752، Thr877). — 2*0.25
- **عند الشخص المقاوم للدواء:** تتثبت مادة DHT على المستقبل (AR) بتشكيل 3 روابط كيميائية فقط بين مجموعاتها الكيميائية وجذور أحماض أمينية محددّة في المستقبل (Asn705، Gln711، Arg752)، وذلك لتغيّر الحمض الأميني في الموقع 877 من Thr إلى Ser والذي لم يساهم في تثبيت المادة DHT.
- **من خلال جدول الشفرة الوراثية:**

	الموقع على التسلسل		874-875-876-877-878-879-880-881
الشخص الحساس	تتابع الأحماض الأمينية		His-Gln-Phe-Thr-Phe-Asp-Leu-Leu
	ARNm		CAU CAG UUU ACU UUU GAU CUG CUG
	ADN	سلسلة غ مستنسخة	CAT CAG TTT ACT TTT CAT CTG CTG
		سلسلة مستنسخة	GTA GTC AAG TGA AAA CTA GAC GAC
الشخص المقاوم	تتابع الأحماض الأمينية		Tyr-Gln-Phe-Ser-Phe-Asp-Gln-Leu
	ARNm		UAU CAG UUU AGU UUU GAU CAG CUG
	ADN	سلسلة غ مستنسخة	TAT CAG TTT AGT TTT CAT CAG CTG
		سلسلة مستنسخة	ATA GTC AAG TCA AAA CTA GTC GAC

— 0.25 — **3.25**

يتبيّن حدوث طفرات في عدّة مواقع من المورثة المسؤولة عن تركيب المستقبل الأندروجين مما أدى إلى تغيّر رامزات الـ ARNm وبالتالي تغيّر الأحماض الأمينية في المواقع (877) داخل موقع تثبيت المادة DHT وفي الموقعين (874 و880) خارج موقع التثبيت. — 0.25

الإستنتاج: في المرحلة (2) من العلاج تتغير بنية المستقبل (AR) الخاص بتثبيت المادة DHT نتيجة طفرات تحدث على مستوى المورثة المسؤولة عن تركيبه مما ينتج عنه ضعف إرتباط المستقبل (AR) مع المادة DHT والدواء Flutamide. — 0.25

		يمثل **الشكل (ب)** تطوّر نسبة نشاط مستقبلات الأندروجين (AR) التي تُركب في المرحلة (2) من العلاج بدلالة تركيز نوعين من الهرمونات الستيرويدية، حيث نلاحظ: - **في وجود DHT:** إنعدام نسبة نشاط المستقبلات مهما زاد تركيز الهرمون. 0.25 - **في وجود الأستراديول:** تزايد نسبة نشاط المستقبلات الأندروجين بتزايد تركيز الهرمون. 0.25 **الإستنتاج:** في المرحلة (2) من العلاج تصبح مستقبلات الأندروجين (AR) غير حساسة للمادة DHT وحساسة لهرمون ستيرويدي آخر (الأستراديول). يمثل **الشكل (ج)** رسم تخطيطي للنشاط الخلوي لخلية سرطانية في المرحلة (2) من العلاج، حيث نلاحظ: - ينفذ هرمون ستيرويدي مثل الأستراديول عبر الغشاء الهيولي للخلية السرطانية للبروستات إلى الهيولى، ثم يرتبط مع المستقبل (AR) لوجود التكامل البنيوي بينهما مشكلاً المعقد (أستراديول-AR) الذي ينتقل إلى النواة وينشط عملية الإستنساخ، المستقبل (AR) لا يرتبط مع المادة DHT أو الدواء Flutamide لغياب التكامل البنيوي. 2*0.25 **الإستنتاج:** تتغير بنية مستقبل الأندروجين (AR) في المرحلة (2) من العلاج لتصبح متكاملة بنيويًا مع هرمون الأستراديول وغير متكاملة بنيويًا مع المادة DHT أو الدواء Flutamide. 0.25 **الربط:** - يتحدّد تتابع الأحماض الأمينية في المستقبل الهيولي البروتيني (AR) بتتابع النكليوتيدات في المورثة المسؤولة عن تركيبه، حيث تتدخل أحماض أمينية محددة (Thr877، Arg752، Gln711،Asn705) ومتموضعة بدقة في السلسلة البيبتيدية حسب الرسالة الوراثية في تثبيت المادة DHT نتيجة تشكيل روابط كيميائية بين مجموعات كيميائية للمادة DHT وجذور الأحماض الأمينية مما يسمح بتشكل المعقد (AR-DHT) الذي يُنشط عملية الإستنساخ داخل الخلية، ونتيجة للتشابه البنيوي بين المادة DHT والدواء Flutamide يتشكل المعقد (AR-Flu) الذي يُثبط عملية الإستنساخ فيكون العلاج فعالاً في تراجع نمو الورم السرطاني. 3*0.25 - بمرور الزمن تتعرض الخلايا السرطانية إلى طفرات في عدة مواقع من المورثة المسؤولة عن تركيب المستقبل (AR) ما ينتج عنه تغيير الأحماض الأمينية وخصوصًا الموقع 877 الذي يشارك فيه جذر الحمض الأميني في تثبيت المادة DHT وبالتالي تثبيت الدواء Flutamide مما يفقد المستقبل (AR) تكامله البنيوي مع المادة DHT أو الدواء ويُصبح يتكامل بنيويًا مع الأستراديول مما يسمح بإسترجاع القدرة على الإستنساخ وبالتالي تركيب البروتينات الضرورية لنمو الخلايا السرطانية، **- وهذا ما يؤكد صحة الفرضية المقترحة.**
0.5	2*0.25	**إقترح طريقتين علاجيتين للحد من تكاثر الخلايا السرطانية في المرحلة (1) من العلاج كبديل لدواء Flutamide:** - تثبيط نشاط أنزيم 5α-reductase وبالتالي منع تحويل التستوستيرون إلى المادة DHT. - منع توضع المعقد (AR-DHT) على المورثة بالنواة. - منع تجميع وسفرة المعقدات (AR-DHT).
0.75	3*0.25	**الجزء الثالث:** **إنجاز مخطط يبين العلاقة بين البرنامج الوراثي (المورثة) ووظيفة البروتين على مستوى الخلايا السرطانية للبروستات مع إبراز مدى نجاعة الدواء Flutamide:** 