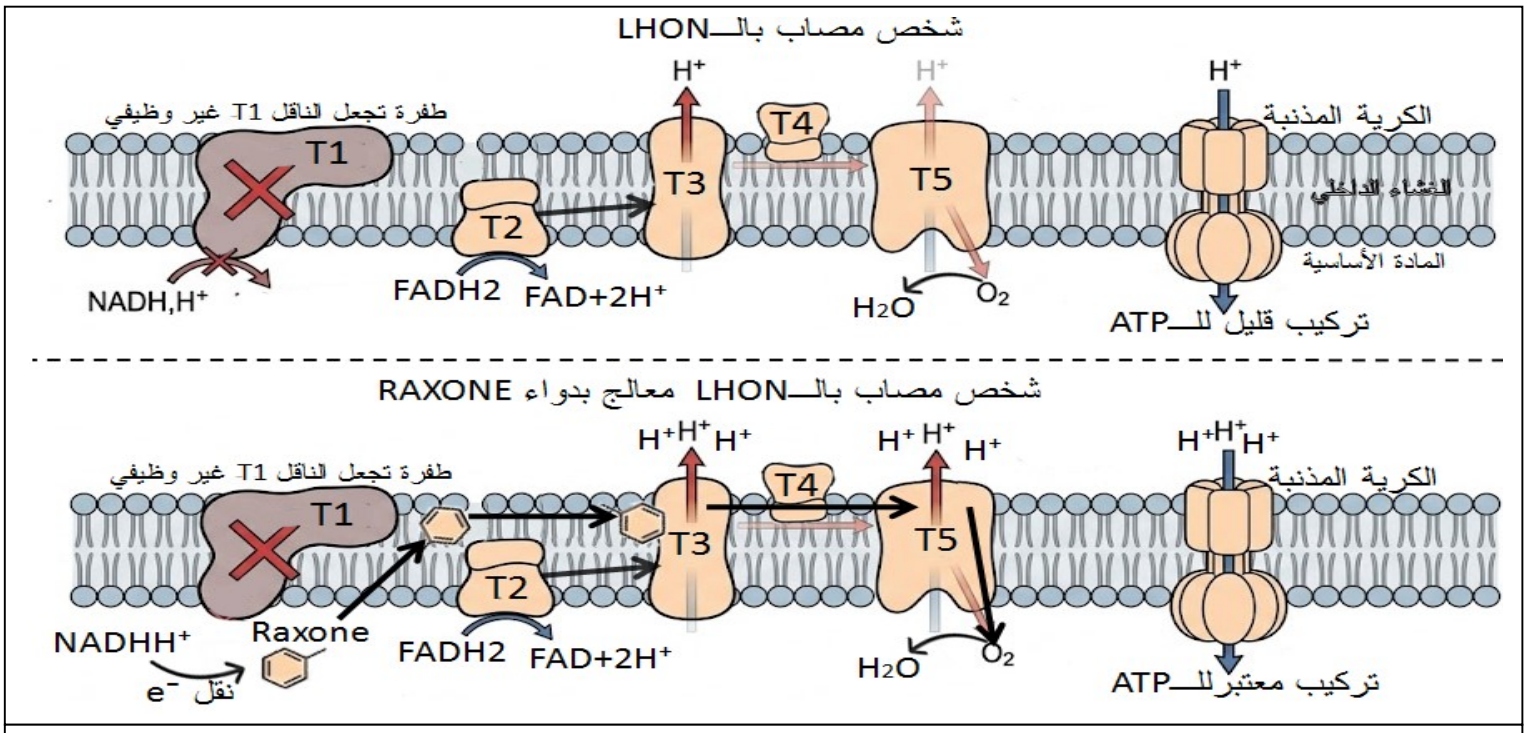
التمرين الأول: (5نقاط)

تؤمن مرحلة الفسفرة التأكسدية إنتاج الكمية الأكبر من الطاقة اللازمة لنشاط خلايا العضوية، ويتم ذلك بنقل الإلكترونات عبر بروتينات السلسلة التنفسية، غير أن بعض الطفرات تصيب بروتينات هذه السلسلة فتظهر أمراض خطيرة مثل مرض LHON المسبب لفقدان البصر. توضح الوثيقة المساعدة جزء من الغشاء الداخلي للميتوكندري على مستوى العصب البصري عند شخص مصاب بمرض LHON و طريقة علاجه باستخدام دواء Raxone.



الوثيقة المساعدة

1- **اشرح** في نص علمي سبب الإصابة بمرض LHON و آلية تدخل دواء Raxone في علاجه انطلاقا من الوثيقة و معلوماتك

التمرين الثاني: (7نقاط)

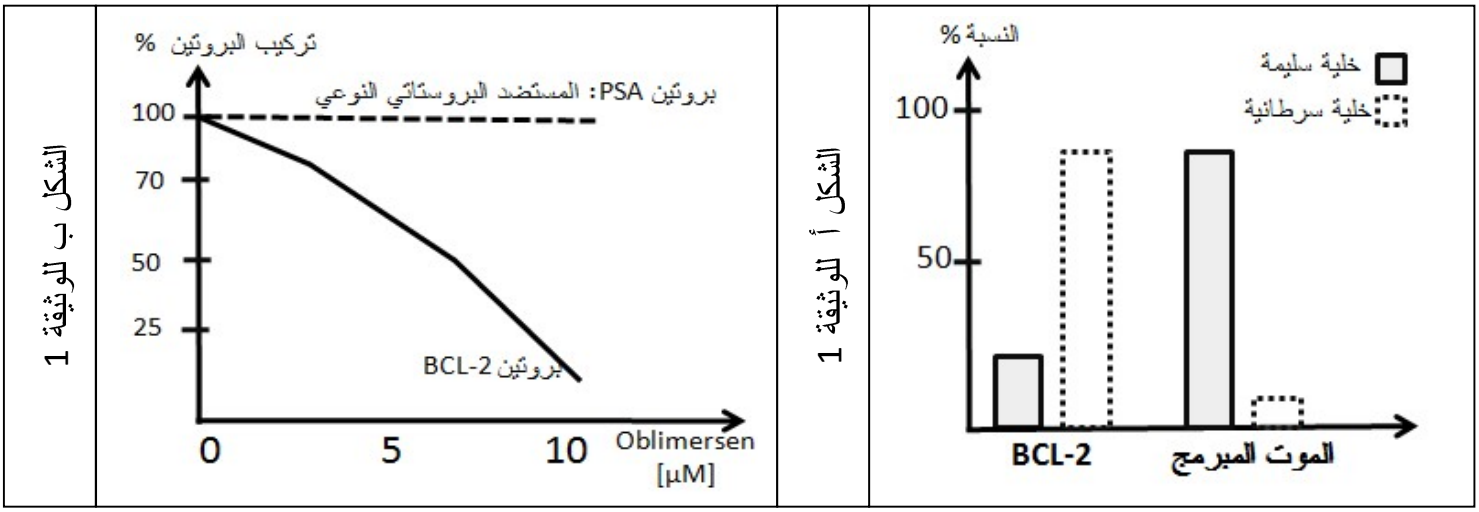
سرطان البروستات من أخطر أنواع السرطانات التي تصيب الرجال حيث يعتمد في تكاثره على آليات محددة لتركيب بروتينات خاصة تؤمن نموه لهذا استغل العلماء خصائص تركيب البروتين لدى هذا النوع من السرطانات لاستهدافه نوعيا بأدوية خاصة مثل Oblimersen، لغرض التعرف على كيفية استهدافه للسرطان نقدم هذه الدراسة.

الجزء الأول:

تم أخذ عينات خاصة من خلايا سرطانية للبروستات (Biopsie) وتم إجراء تحليلات نتائجها موضحة بالوثيقة 1 :

- يمثل الشكل أ: متابعة نسبة تركيب بروتين BCL-2 و نسبة الموت الخلوي المبرمج عند الخلايا السرطانية مقارنة بخلايا بروستات سليمة.

-يمثل الشكل ب: قياس نسبة تركيب نوعين من البروتين: الـــBCL-2 و الـــPSA في وجود دواء Oblimersen.



– وَضِحْ تأثير دواء Oblimersen على الخلايا السرطانية باستغلالك لأشكال الوثيقة 1.

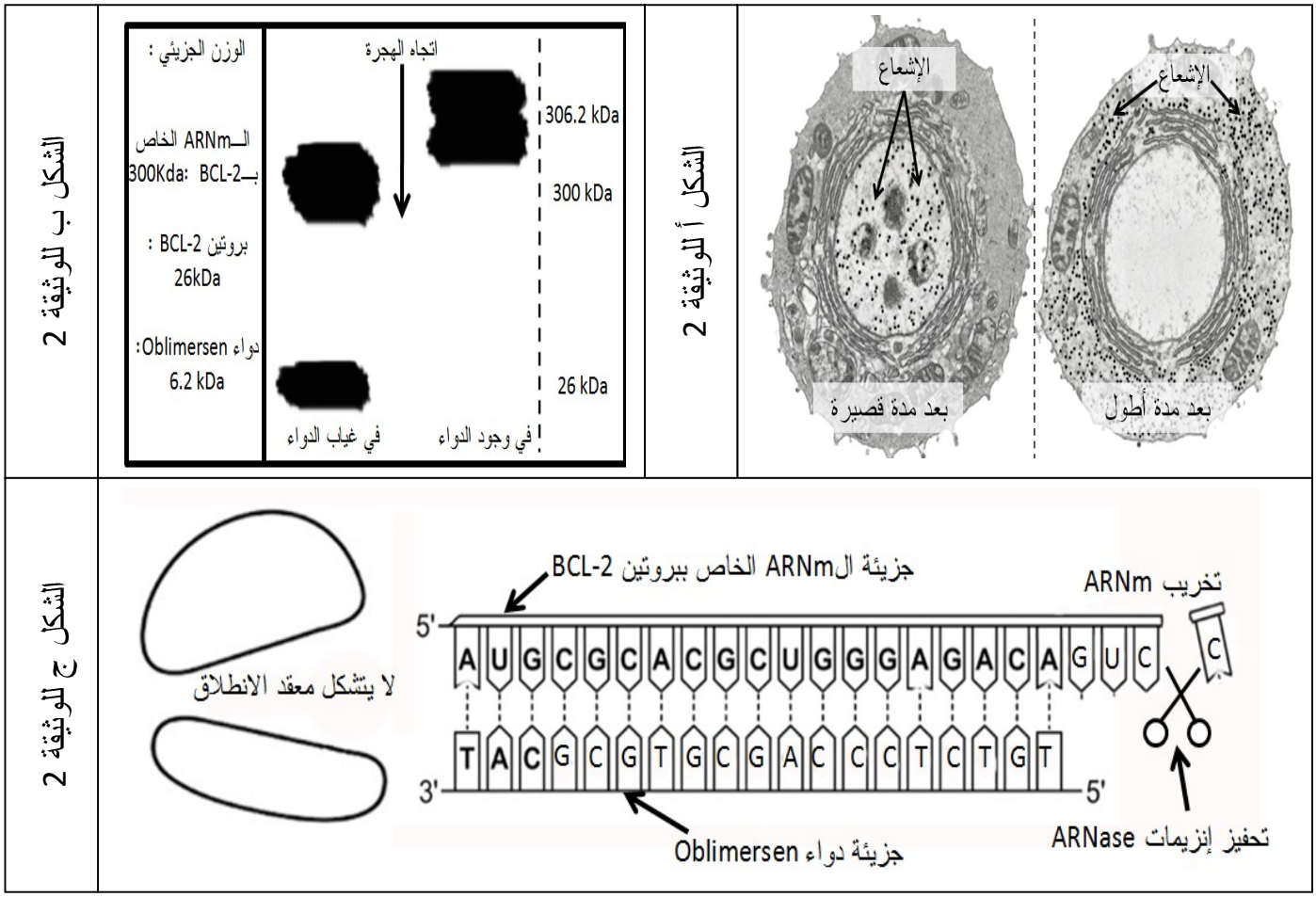
الجزء الثاني:

لفهم الآلية الدقيقة لتأثير دواء Oblimersen على تركيب بروتين BCL-2 عند الخلايا السرطانية نقترح الوثيقة 2:

– يُقدّم الشكل (أ): ملاحظة بالمجهر الإلكتروني لخلايا سرطانية في وسط به 10µM من الدواء و نيكليوتيدات ريبية مشعة.

– يمثّل الشكل (ب): نتائج الهجرة الكهربائية لمستخلص هيولي للخلايا السرطانية في غياب و وجود دواء Oblimersen

– يمثل الشكل (ج): رسم تخطيطي لآلية ترجمة بروتين BCL-2 عند الخلايا السرطانية في وجود الدواء.



– بَرِرْ نجاعة دواء Oblimersen في علاج سرطان البروستات باستغلالك أشكال الوثيقة 2

التمرين الثالث: (8نقاط)

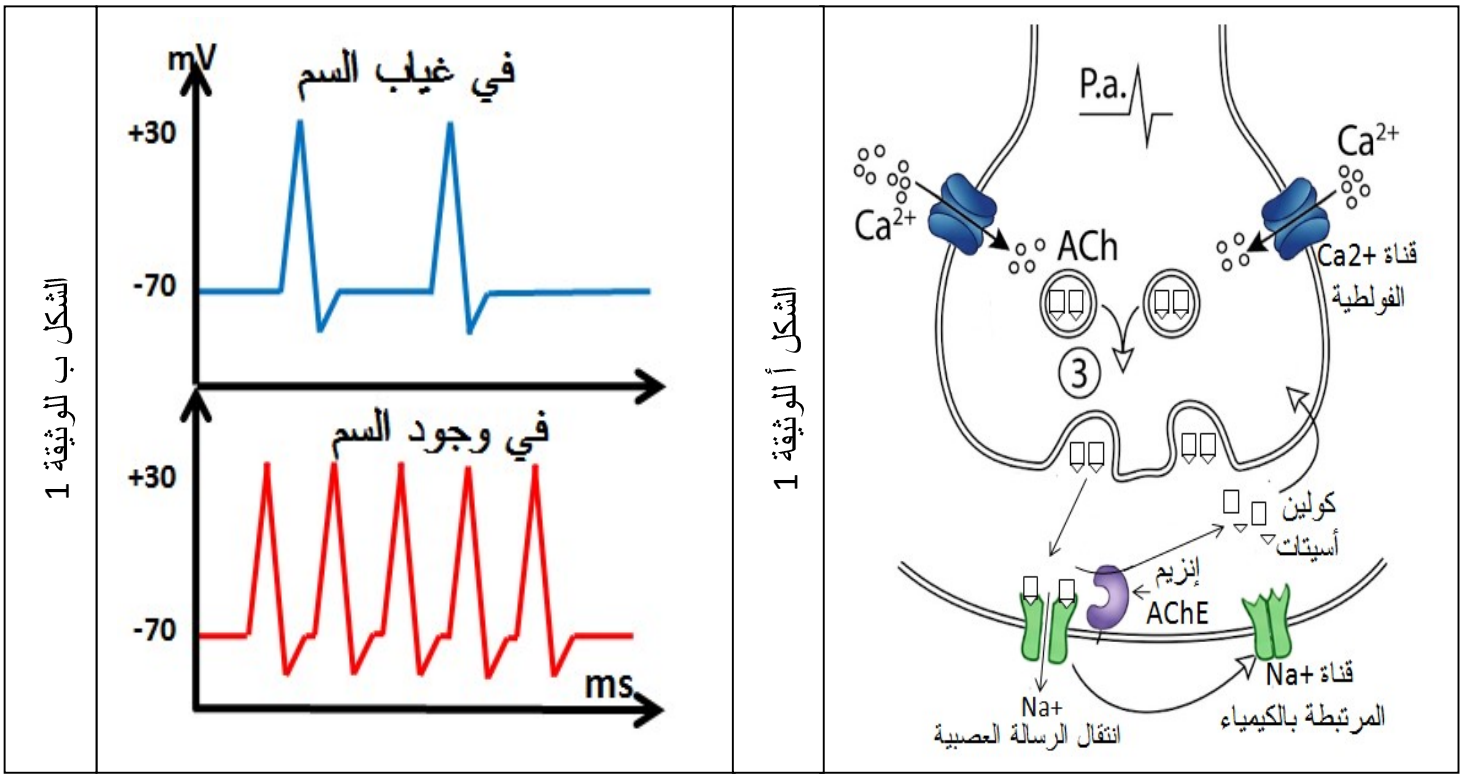
يؤمن إفراز المبلغات العصبية على مستوى المشابك العصبية العضلية تدخل بروتينات غشائية عالية التخصص ما ينتج عنه تقلص منتظم للعضلات أثناء الحركة، غير أن الإصابة بسم الــFasciculin الذي تفرزه أفعى المامبا الخضراء يخل بعمل هذه المشابك محدثا تشنجات عضلية تؤدي للموت، لمعرفة آلية تأثير سم الــFasciculin على عمل المشابك نقترح الدراسة التالية.

الجزء الأول:

للتعرف على تأثير سم الــFasciculin على عمل العضلات نقترح الوثيقة 1 :

– الشكل أ : رسم تخطيطي يوضح البروتينات المتدخلة أثناء انتقال الرسالة العصبية على مستوى مشبك عصبي عضلي.

– الشكل ب : تسجيلات كهربائية على مستوى الخلية العضلية بعد تنبيه فعال في وجود و غياب السم.



– **إقْتَرِحْ** ثلاث فرضيات توضح بها تأثير سم الــFasciculin على العضلات باستغلالك أشكال الوثيقة 1

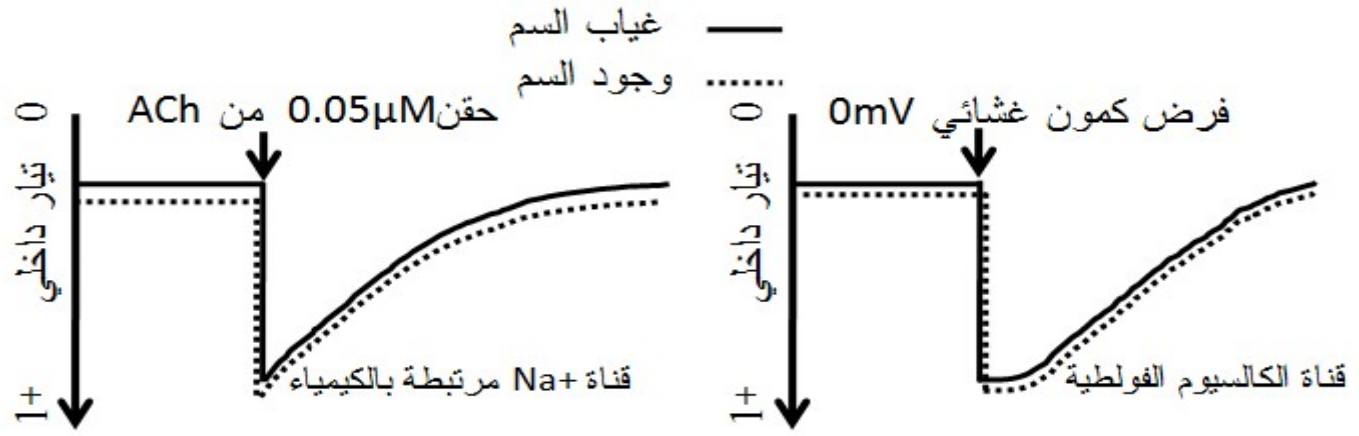
الجزء الثاني:

لفهم آلية تأثير سم الــFasciculin نقدم الدراسة الممثلة بالوثيقة 2:

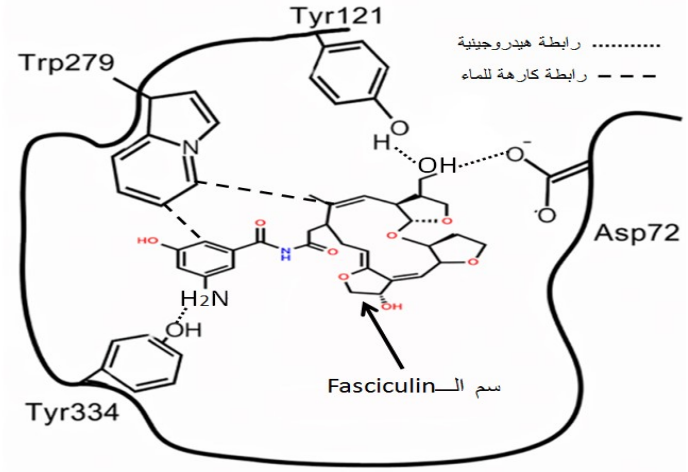
الشكل أ : نتائج دراسة التيارات الكهربائية بتقنية PATCH CLAMP لجزء من الغشاء قبل المشبكي يحتوي على قناة الكالسيوم الفولطية و جزء من الغشاء بعد المشبكي يحتوي قناة الصوديوم المرتبطة بالكيمياء في شروط تجريبية مختلفة في غياب و وجود الــFasciculin.

الشكل ب : متابعة نشاط إنزيم AChE في غياب و وجود السم.

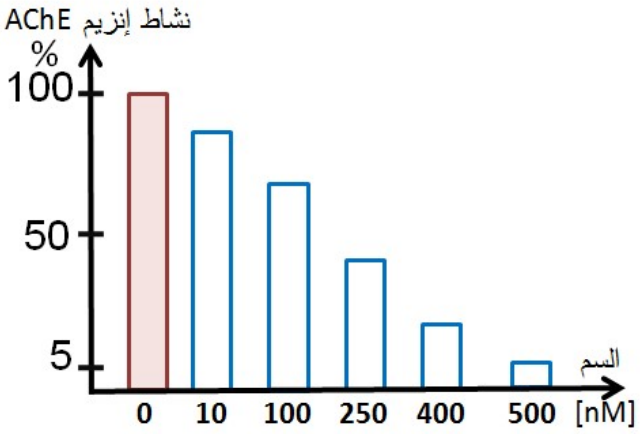
الشكل ج: نمذجة لجزء من الموقع الفعال لإنزيم AChE في وجود سم الــFasciculin.



الشكل أ



الشكل ج



الشكل ب

1- **إشْرَحْ** آلية تأثير سم الـــFasciculin على نشاط العضلات بما يسمح بالتحقق من صحة إحدى الفرضيات المقترحة باستغلالك لأشكال الوثيقة 2

2- إذا علمت أن المصابين بمرض الزهايمر يعانون من نقص في إفراز الـــACh.

بَرِرْ الاهتمامات المتزايدة بسم Fasciculin كحل علاجي لتخفيف أعراض هذا المرض.

الجزء الثالث:

أَنْجِزْ فقرة توضح فيها دور مختلف البروتينات في نقل الرسالة العصبية على مستوى المشابك و تأثير مختلف السموم عليها انطلاقا من معلوماتك و ما توصلت إليه في هذه الدراسة.

التمرين الأول	مجزأة	كاملة
.1- **النص العلمي** : تهيكل الإجابة ضمن مقدمة عرض و خاتمة مقدمة تتضمن مشكلا: كيف تؤمن الفيروسات تنوع محدداتها الناتجة عن نفس ARNm ؟ **العرض** يتضمن الموارد التالية : -سبب الإصابة بمرض LHON: -يرجع سبب المرض إلى حدوث طفرة وراثية مست البروتينات المشفرة للناقل الأول T1 في السلسلة التنفسية، مما أدى إلى فقدان تخصصه الوظيفي (أصبح غير وظيفي). -يترتب عن ذلك عجز في أكسدة NADH,H على مستوى الناقل T1. -تستمر أكسدة الناقل FADH2 على مستوى الناقل T2 - يؤدي توقف تدفق الإلكترونات من NADH,H إلى نقص ضخ البروتونات نحو الفراغ بين الغشائين، مما يضعف التدرج البروتوني وهو ما يفسر العجز الطاقوي في خلايا العصب البصري. و فقدان البصر - آلية تدخل دواء Raxone: -يعمل دواء Raxone كـــ ناقل إلكترونات بديل ومتحرك داخل الغشاء الداخلي للميتوكندري. - يتميز الدواء بقدرته على أكسدة NADH,H مباشرة (أخذ الإلكترونات منها) دون تدخل الناقل T1 - يقوم الدواء بنقل هذه الإلكترونات مباشرة إلى الناقل T3، مما يسمح بزيادة تدفق الإلكترونات عبر بقية نواقل السلسلة التنفسية (T3, T4, T5) وصولاً إلى الأكسجين الذي يرجع إلى الماء. هذا التدفق يسمح باستمرار ضخ البروتونات عبر الناقلين T3 و T5 إلى الفراغ بين الغشائين، مما يؤدي إلى زيادة التدرج البروتوني وتنشيط الكرية المذنبة لتركيب كميات معتبرة من الـــ ATP. - زيادة تركيب الATP يسمح بنشاط العصب البصري و بالتالي تخفيف أعراض المرض. **الخاتمة:** إجابة عن المشكل المطروح ، اقتراح حلول أو طرح مشكل	1 0.75 2.75 0.5	5
التمرين الثاني	مجزأة	كاملة
الجزء الأول : 1- وَضِحْ تأثير دواء Oblimersen على الخلايا السرطانية باستغلال أشكال الوثيقة 1 **إستغلال الشكل –أ–** : متابعة نسبة تركيب بروتين BCL-2 ونسبة الموت الخلوي عند الخلايا السليمة يكون تركيب بروتين BCL-2 حوالي 20% في حين يكون الموت المبرمج 80 % عند الخلايا السرطانية يكون تركيب بروتين BCL-2 80% و يكون الموت المبرمج 10% **الاستنتاج** : تؤمن زيادة تركيب بروتين BCL-2 عند الخلايا السرطانية تثبيط الموت المبرمج. **استغلال الشكل ب:** قياس نسبة تركيب بروتين BCL-2 في وجود دواء Oblimersen بروتين PSA: نلاحظ تباث نسبة تركيب البروتين عند 100% مهما زاد تركيز الدواء بروتين BCL-2: نلاحظ في غياب الدواء يكون تركيب البروتين 100% بينما يتناقص كل ما زاد تركيز الدواء حتى يكاد ينعدم عند التركيز µM10 **الاستنتاج** : دواء الـــ Oblimersen مثبط نوعي لبروتين BCL-2	0.5 0.5 0.5	3.5

التمرين الثاني	مجزأة	كاملة
الربط : التوضيح: يعمل دواء الـــ Oblimersen على تثبيط نوعي لتركيب البروتين حيث يثبط تركيب الـــBCL-2 دون البروتينات الأخرى ، حيث تعتمد الخلايا السرطانية على تركيب كميات كبيرة من هذا البروتين لمنع الموت المبرمج، و بتثبيط تركيب هذا البروتين من طرف الدواء عند الخلايا السرطانية فإنها تصبح عرضة للموت المبرمج.	0.5 0.5	
الجزء الثاني: – **بَرِرْ** نجاعة دواء Oblimersen في علاج سرطان البروستات **استغلال الشكل أ الوثيقة 2:** ملاحظة بالمجهر الإلكتروني نلاحظ ظهور الإشعاع بعد فترة قصيرة في النواة ثم ظهوره في الهيولى بعد فترة أطول . **الاستنتاج:** لا يؤثر الدواء على عملية الاستنساخ للخلايا السرطانية. **استغلال الشكل ب الوثيقة 2:** نتائج الهجرة الكهربائية لمستخلص هيولي في غياب الدواء نلاحظ ظهور شريطين الأول بوزن Kda300 أي الـــARNm الخاص بالـــBCL-2 و الثاني بوزن kDa26 أي تركيب بروتين BCL-2 في وجود الدواء نلاحظ عدم تركيب بروتين BCL-2 و وجود شريط واحد فقط بوزن kDa306.2 و هو موافق لكل من الدواء و ARNm الخاص بالBCL-2 معا. – **الاستنتاج** : يرتبط الدواء بجزيئة الـــARNm الخاصة ببروتين BCL-2 فيمنع تركيبه **استغلال الشكل ج الوثيقة 2:** آلية ترجمة بروتين BCL-2 في وجود الدواء. نلاحظ أن جزيئة دواء Oblimersen عبارة عن سلسلة ADN من 19 نيكليوتيدة تتكامل مع جزيئة الـــARNm الخاصة ببروتين BCL-2 على مستوى بداية السلسلة(19 نيكليوتيدة الأولى) فترتبط معها بتشكل روابط بين النيكليوتيدات المتكاملة فتصبح بداية ARNm عبارة عن سلسلتين و هو ما يمنع ارتباط الريبوزوم ببداية الARNm و لا يتشكل معقد الانطلاق كما يتم تحفيز إنزيمات الـــARNase فتخرب الـــARNm – **الاستنتاج** : يثبط الدواء ترجمة ARNm الخاص بالـــBCL2 بتكامله معه و يحفز تخريبه. **الربط :** تبرير نجاعة الدواء Oblimersen تكمن نجاعة دواء Oblimersen في علاج سرطان البروستات في كونه عبارة عن سلسلة واحدة من ADN يحتوي 19 نيكليوتيدة تتكامل مع بداية سلسلة ARNm الخاصة ببروتين BCL-2 حيث ترتبط به بتشكل روابط هيدروجينية بين القواعد المتكاملة فتصبح بداية ARNm عبارة عن سلسلتين. لا يستطيع الريبوزوم الإرتباط برامزة البداية في ARNm ما يؤدي إلى عدم تشكل معقد الانطلاق من جهة و من جهة أخرى يتم تحفيز إنزيمات ARNase التي تعمل على تخريب ARNm الخاص بالـــBCL2 يؤدي غياب بروتين BCL2 أو نقص تركيبه إلى زيادة نسبة الموت المبرمج للخلايا السرطانية و هو ما يؤدي إلى تراجع حجم الورم.	1 0.5 0.5 0.5 1	3.5

التمرين الثالث	مجزأة	كاملة
الجزء الأول : اِقْتَرِحْ ثلاث فرضيات توضح بها تأثير سم الـــFasciculin		
استغلال الشكل –أ– : رسم تخطيطي يوضح البروتينات المتدخلة أثناء انتقال الرسالة العصبية		
عند وصول كمون العمل Pa إلى النهاية قبل المشبكية تنفتح قناة الكالسيوم الفولطية ما يؤمن دخول شوارد الكالسيوم التي تحفز هجرة حويصلات الACh نحو الغشاء قبل المشبكي و إفرازه في الشق المشبكي حيث ترتبط جزيئتين بمستقبله في غشاء الخلية بعد المشبكية ما يؤدي لانفتاح القنوات المرتبطة بالكيمياء للصوديوم ما يؤمن دخول شوارد ال+NA، يتدخل بعدها انزيم AChE لإماهة الأستيل كولين و هو ما يؤمن إنغلاق قنوات الصوديوم المرتبطة بالكيمياء.	0.5	
الاستنتاج : يؤمن انتقال الرسالة العصبية في المشبك العصبي العضلي نشاط كل من قنوات ++Ca الفولطية ، قنوات +NA المرتبطة بالكيمياء و إنزيم AChE.	0.5	
استغلال الشكل –ب– : تسجيلات كهربائية على مستوى الخلية العضلية	0.5	3.5
– في غياب السم نسجل تواتر كموني عمل بعد التنبيه		
–في وجود السم نلاحظ تسجيل تواتر 5 كمونات عمل بعد التنبيه.	0.5	
الاستنتاج : يعمل السم على زيادة انتقال الرسائل العصبية للعضلة (تقبل زيادة نشاط المشبك).		
الربط :اقتراح 3 فرضيات توضح بها تأثير سم Fasciculin على العضلات	0.75	
تتسبب الإصابة بسم Fasciculin إلى زيادة نشاط المشبك العصبي العضلي أي زيادة انتقال الرسالة العصبية للعضلة ما يتسبب بتشنجات قوية ، و بما أن نشاط كل من قنوات ++Ca الفولطية ، قنوات +NA المرتبطة بالكيمياء و إنزيم AChE يؤمن انتقال الرسالة العصبية للعضلة فإن الفرضيات كالآتي :	0.75	
ف1– يعمل السم على زيادة نشاط قناة ++Ca الفولطية		
ف2– يعمل السم على زيادة نشاط قنوات الصوديوم المرتبطة بالكيمياء	0.5	
ف3– يعمل السم على تثبيط نشاط انزيم الـــAChE		
الجزء 2: اِشْرَحْ آلية تأثير سم الـــFasciculin على عمل العضلات		
الشكل أ : نتائج دراسة التيارات بتقنية PATCH-Clamp		
في الجزء الذي يحتوي قناة فولطية للكالسيوم الفولطية نلاحظ : بعد فرض فرض الكمون نسجل تيار داخلي سريع بسعة +1 ناتج عن دخول الكالسيوم عبر القناة سواء في وجود أو في غياب السم	0.5	
في الجزء الذي يحتوي على قناة ال+Na المرتبطة بالكيمياء نلاحظ : بعد حقن µM0.05 من ACh تسجيل تيار داخلي سريع بسعة +1 ناتج عن دخول الصوديوم عبر القناة سواءً في وجود أو غياب السم	0.25	3.5
الاستنتاج :لا يؤثر سم الـــFasciculin على قنوات الكالسيوم الفولطية و الصوديوم المرتبطة بالكيمياء (يمكن نفي الفرضية 1+2)	0.25	
الشكل ب : متابعة نشاط إنزيم الـــAChE في وجود سم Fasciculin		
في غياب السم : يكون نشاط الإنزيم أعظمي 100%		
في وجود السم : يتناقص نشاط الإنزيم بزيادة تراكيز السم حتى يكاد ينعدم عند التركيز 500nM		
الاستنتاج: يثبط السم إنزيم الـــAChE	0.5	

التمرين الثالث	مجزأة	كاملة
الشكل ج : نمذجة لجزء من الموقع الفعال لإنزيم AChE في وجود السم يتكون هذا الجزء من الموقع الفعال لإنزيم AChE من 4 أحماض أمينية هي Asp72،Tyr334،Trp279،Tyr121 حيث يتكامل سم الـــ Fasciculin مع هذا الجزء و تتشكل روابط هيدروجينية بين جذر كل من Asp72،Tyr121،Tyr334 والFasciculin و روابط كارهة للماء مع جذر Trp279 ما يسمح بتتبث جزيئة السم على الموقع الفعال للAChE **الاستنتاج:** تتكامل جزيئة Fasciculin مع الموقع الفعال لإنزيم AChE و ترتبط به. **الربط :** شرح آلية تأثير السم : تؤدي الاصابة بسم Fasciculin إلى التسبب في تشنجات عضلية قوية تنتهي بموت المصاب، و هذا كون السم يحفز انتقال الرسائل العصبية على مستوى المشبك العصبي العضلي بشكل مفرط.ز ذلك كونه يرتبط بالموقع الفعال لإنزيم الAChE لوجود تكامل بنيوي بينهما ما يسمع بمنع نشاطه المتمثل في إماهة ACh على مستوى الغشاء بعد المشبكي و بالتالي يستمر الACh في التتبث على مستقبلاته في الخلية بعد مشبكية ما يزيد من كمية الصوديوم المتدفقة للعضلة و هو ما يتسبب في تشنجات عضلية قوية. تسمح هذه النتائج بالمصادقة على صحة الفرضية 3.... 2- يكمن تأثير السم في زيادة فعالية الـــACh بإبقائه مدة أطول في الشق المشبكي وبما أن الأشخاص المصابين بالزهايمر يعانون من نقص في كمية الACh، فإن استعمال علاجات تتشابه في تأثيرها مع السم يمكن أن يشكل حلولا للأشخاص المصابين بهذا المرض. **الجزء الثالث: إنجاز فقرة توضح دور مختلف البروتينات في نقل الرسالة على مستوى المشابك و تأثير مختلف السموم على ذلك** تلعب البروتينات على مستوى المشابك دور محوري في تأمين عمل المشابك على مستوى الجهاز العصبي، بحيث تعمل القنوات المرتبطة بالفولطية الخاصة بالكالسيوم المتواجدة في الغشاء القبل المشبكي على نفاذية شوارد الكالسيوم وفق تدرج التركيز الى الهيولى القبل مشبكية مما يؤدي الى هجرة الحويصلات المشبكية الحاملة للمبلغ العصبي و منه تحريره في الشق المشبكي بظاهرة الاطراح الخلوي على مستوى الغشاء البعد مشبكي تتواجد مستقبلات نوعية للمبلغات العصبية بحيث على مستوى المشابك التنبيهية مبلغها العصبي الاستيل كولين تتواجد قنوات مرتبطة بالكيمياء الخاصة ب +NA والتي تسمح بنفاذية شوارد الصوديوم وفق تدرج التركيز بعد انفتاحها بتثبت ach عليها مسببة في حدوث كمون بعد مشبكي تنبيهي و منه انتقال ر ع على مستوى مشابك تثبيطية و التي مبلغها gaba تتواجد مستقبلاته نوعية في غ ب م و هي قنوات مرتبطة بالكيمياء خاصة ب gaba تسمح بنفاذية شوارد الكلور بعد انفتاحها بتثبت الغابا عليها مما يؤدي الى تسجيل ppsi.نجد في مشبك التبيهي الذب مبلغه ACh إنزيم ACh استيراز الذي يحفز إماهة الأستيل كولين و منه التأثير المؤقت له. يمكن لبعض السموم عرقلة أو زيادة نشاط المشابك و ذلك بتأثيرها على البروتينات كما يلي تحفيز كل من ق م ف الخاصة بالكالسيوم ،مستقبلات ACh أو تثبيط مستقبلات Gaba، إنزيم AChE(مثل سم Fasciculin) يؤدي لزيادة انتقال الرسائل العصبية (تشنجات،صرع) تثبيط كل من ق م ف الخاصة بالكالسيوم ،مستقبلات ACh أو تحفيز مستقبلات Gaba، إنزيم AChE يؤدي لنقص انتقال الرسائل العصبية (شلل)	0.5 0.5 1 1	1