



على المترشح أن يختار أحد الموضوعين التاليين:  
( مقترح من طرف الأستاذة : براهيم عواطف )

## الموضوع الأول

### التمرين الأول : الاسترجاع المنظم للمعارف ( 05 نقاط )

يعتمد مجال زراعة الأعضاء على تحديد نسبة قبول الطعم و التي تقل كلما كان المعطي و المستقبل متباعدين وراثيا ، إلا أنه و في بعض الحالات يلجأ الأطباء إلى استعمال المثبطات المناعية للتغلب على مشكلة رفض الطعم لدى المرضى في حالة عدم توفر المعطي المناسب .  
- من خلال الاسترجاع المنظم و المهيكول لمعارفك ، اشرح في نص علمي تأثير المثبطات المناعية على نمط الاستجابة المناعية المتدخل في رفض الطعم ، مع اقتراح إجراءات وقائية مصاحبة لاستعمالها.  
ملاحظة : يجب مراعاة منهجية الإجابة من أجل تحرير مقال علمي مهيكول : مقدمة - عرض - خاتمة .

### التمرين الثاني : استدلال علمي ( 07 نقاط )

بينت العديد من الدراسات أن النشاط الإنزيمي يتطلب بنية فراغية خاصة به تسمح بأداء وظيفة محددة ، فهل كل اختلاف في بنية الإنزيمات يؤدي حتما إلى اختلاف في وظائفها ؟  
للإجابة على هذا المشكل العلمي المطروح نقترح عليك الدراسة التالية :

#### الجزء الأول :

أجرى فريق من الباحثين دراسة تجريبية حول إنزيم غلوكوز أكسيداز (GO) عند فطر الأسبرجيلوس و فطر بنيسيليوم و الذي يحفز التفاعل الكيميائي التالي :



النتائج المتحصل عليها ممثلة في الوثيقة 01: حيث يمثل الشكل (أ) بعض الخصائص البنيوية للإنزيم GO عند الفطرين تم الحصول عليها بواسطة المبرمج Rastop ، بينما يمثل الشكل (ب) تسلسل الأحماض الأمينية في السلسلة البيبتيدية لإنزيم GO عند كل فطر أخذت من المبرمج Anagène.

| إنزيم غلوكوز أكسيداز (GO)   |   |                                |
|---|---|--------------------------------|
| البيتيسيليوم  | الأسرجيلوس  |                                |
| 587   | 581   | عدد الأحماض الأمينية           |
| 25  | 26  | عدد البنيات الثانوية $\alpha$  |
| 24  | 71  | عدد البنيات الثانوية $\beta$   |
| Cys <sub>168</sub> – Cys <sub>210</sub>   | Cys <sub>164</sub> – Cys <sub>206</sub>   | جسر ثنائي الكبريت              |
| Arg <sub>516</sub> , His <sub>520</sub> , His <sub>563</sub> , Asp <sub>428</sub> | Arg <sub>512</sub> , His <sub>516</sub> , His <sub>559</sub> , Asp <sub>424</sub> | الأحماض الأمينية للموقع الفعال |
| الشكل (أ)   |   |                                |
|   |   |                                |
| الشكل (ب)   |   |                                |
| الوثيقة (01)  |   |                                |

1- بالاعتماد على معطيات الوثيقة 01 ، قدم استدلالا علميا توضح فيه قدرة إنزيم الـ GO على تحفيز نفس التفاعل ( القيام بنفس الوظيفة ) عند الفطرين رغم اختلاف البنية .

### الجزء الثاني :

في دراسة مكملة ، تم قياس النشاط الإنزيمي للغلوكوز أكسيداز GO بعد إحداث طفرات على مستوى الـ ADN المشفر له عند الفطرين السابقين و ذلك مقارنة بالنشاط الإنزيمي للسلالة الطبيعية في الشروط الملائمة (  $25^{\circ}\text{C}$  و  $\text{pH} = 7$  )

النتائج المتحصل عليها في كل حالة ممثلة في الشكل (أ) من الوثيقة 02 ، بينما يمثل الشكل (ب) من نفس الوثيقة بنية الموقع الفعال لإنزيم GO الطبيعي عند الفطرين.

| النتائج: السرعة<br>الأعظمية للنشاط<br>الإنزيمي Vmax | الأحماض الأمينية للإنزيم GO             |                                   |                                   | رقم<br>التجربة |
|---|---|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------|
|   | نتائج الاستبدال عند<br>السلالات الطافرة | عند Penicillium<br>(سلالة طبيعية) | عند Aspergillus<br>(سلالة طبيعية) |                |
| % 100   |   | بدون طفرة                         | بدون طفرة                         | 1              |
| % 32  | Phe                                     | Tyr <sub>73</sub>                 | Tyr <sub>68</sub>                 | 2              |
| % 7.2   | Ala                                     | Asp <sub>428</sub>                | Asp <sub>424</sub>                | 3              |
| % 1.1   | Ala                                     | His <sub>520</sub>                | His <sub>516</sub>                | 4              |
| % 3.5   | Gln                                     | Arg <sub>516</sub>                | Arg <sub>512</sub>                | 5              |
| % 58.2  | Thr                                     | Asn <sub>518</sub>                | Asn <sub>514</sub>                | 6              |
| الشكل (أ)   |   |                                   |                                   |                |
|   |   |                                   |                                   |                |
| الشكل (ب)   |   |                                   |                                   |                |
| الوثيقة (2)   |   |                                   |                                   |                |

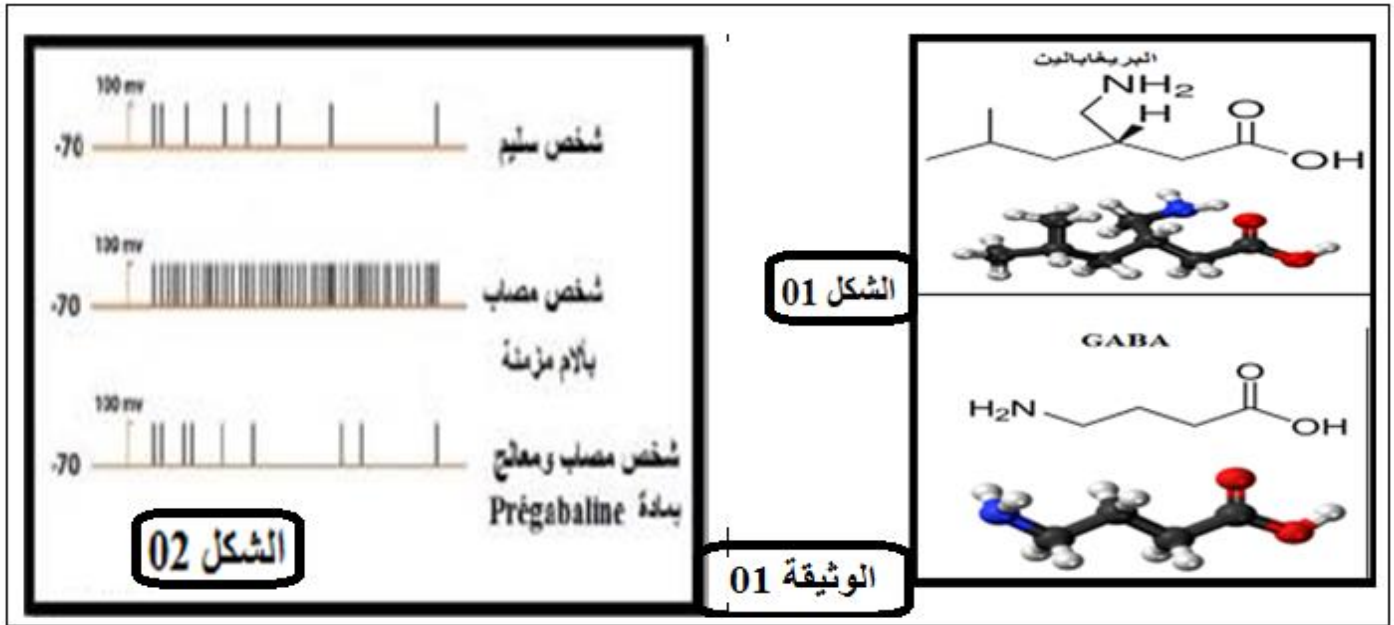
- 1- فسر النتائج التجريبية المحصل عليها باستغلالك لمعطيات الوثيقة 02 ومن معلوماتك .
- 2- قدم إجابة ملخصة للمشكل العلمي المطروح في بداية التمرين انطلاقا مما توصلت إليه من هذه الدراسة .

## التمرين الثالث : استدلال علمي في إطار مسعى علمي ( 08 نقاط )

تؤمن المبلغات العصبية انتقال الرسالة العصبية على مستوى المشبك ، لكن يمكن للنقل المشبكي أن يختل بتدخل العديد من الجزيئات الخارجية المستعملة إما لأغراض طبية أو في حالة الإدمان ( كالمخدرات ) ، و لمعرفة كيفية تأثيرها على عمل المشابك نقترح الدراسة التالية:

### الجزء الأول

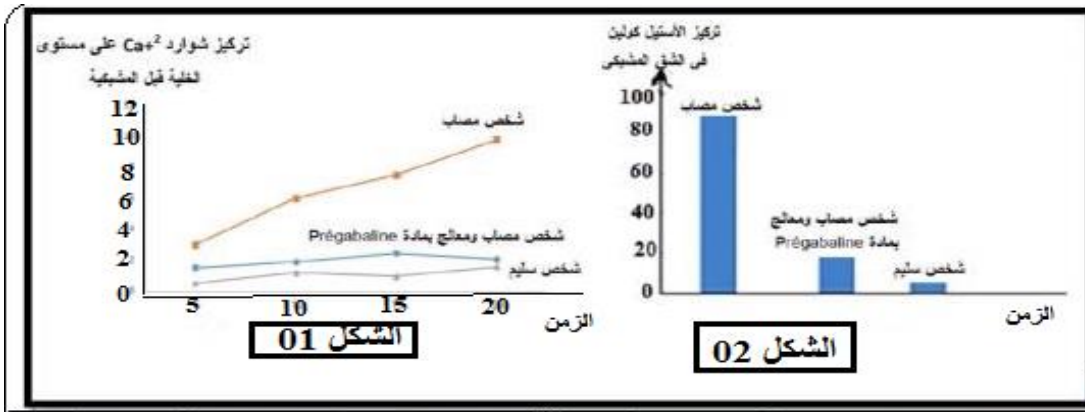
بريغالين ( Pregabalin ) المعروف باسمه التجاري ليريكا ( Lyrica ) هو عبارة عن مسكن لآلام الأعصاب والعظام ، يسبب الإدمان في حال تعاطي جرعات عالية لذا يعتبر هذا الدواء من ضمن الأدوية المحظورة التي لا تصرف إلا بوصفة طبية معتمدة من طبيب مختص ، تمثل الوثيقة 01 ( الشكل 01 ) صور تركيبية للشكل الفراغي لكل من جزيئة بريجالين و جزيئة ال GABA ، أما الشكل 02 من نفس الوثيقة فيوضح نتائج قياس التوترات الكهربائية للخلايا بعد مشبكية الواردة لمراكز الألم على مستوى الدماغ لشخص سليم وشخص مصاب بالتهاب الأعصاب الطرفية ( شخص يعاني من آلام مزمنة ) و شخص مصاب بمعالجة بمادة Pregabalin و ذلك في غياب أي تنبيه .



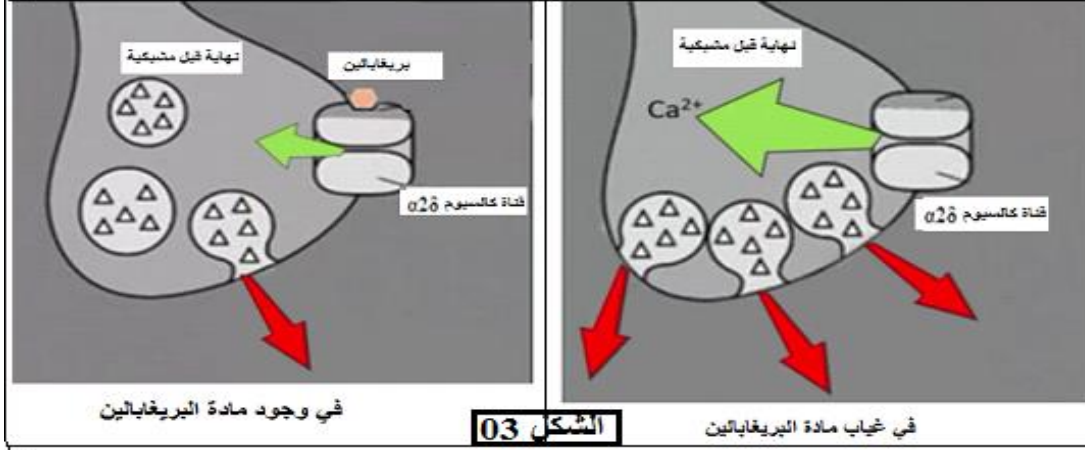
1- بالاعتماد على شكلي الوثيقة 01، اقترح فرضيتين تفسر بهما آلية تأثير مادة Pregabalin على انتقال الرسالة العصبية على مستوى المشابك.

### الجزء الثاني :

للتأكد من صحة إحدى الفرضيتين السابقتين ، تم قياس كل من تركيز شوارد الكالسيوم في سيتوبلازم الخلية العصبية قبل المشبكية و كذا تركيز المبلغ الكيميائي المنبه لكل من شخص سليم وشخص مصاب بالتهاب الأعصاب الطرفية ( شخص يعاني من آلام مزمنة ) و شخص مصاب بمعالجة بمادة Pregabalin ، النتائج موضحة في الشكلين 01 و 02 من الوثيقة 02 ، أما الشكل 03 من نفس الوثيقة فيمثل رسومات تخطيطية لمظهر الحويصلات في الخلية قبل مشبكية لمشبك منبه في غياب و بوجود مادة البريغالين .



**الوثيقة 02**



- 1- باستغلالك لأشكال الوثيقة 02، ناقش صحة إحدى الفرضيتين المقترحتين سابقا .
- 2- حدد دور البريغابالين في المجال الطبي و في حالة الإدمان .

**الجزء الثالث:**

من خلال ما توصلت إليه في الدراسة السابقة و بالاعتماد على معلوماتك ، بين برسم تخطيطي وظيفي آلية تأثير مادة البريغابالين على عمل المشابك مبرزا دور البروتينات في الاتصال العصبي

انتهى الموضوع الأول



## الموضوع الثاني

### التمرين الأول : الاسترجاع المنظم للمعارف ( 05 نقاط )

يتم تركيب البروتين وفق آليات التعبير المورثي وذلك بتدخل عوامل النسخ ( FT ( facteurs de transcription ) و أي اختلال في هذه العوامل قد يكون مصدرا لاختلال في التعبير المورثي ( تركيب البروتين ) حيث تعرف عوامل الاستنساخ FT بأنها بروتينات ترتبط بمواقع محددة من الحمض الريبسي النووي منقوص الأكسجين ADN وظيفتها تنظيم التعبير المورثي عن طريق :

- تنظيم نسخ المورثات بتنشيط أو تثبيط إنزيم ARN polymérase .
- تنظيم نشاط إنزيم histone acétyltransférase الذي يقلل ارتباط الهستونات بالADN مما ينشط عملية الاستنساخ.
- تنظيم نشاط إنزيم histone désacétylase الذي يزيد من ارتباط الهستونات بالADN مما يثبط عملية الاستنساخ.

- من خلال الاسترجاع المنظم و المهيكل لمعارفك ، اشرح في نص علمي الاختلال الذي يمكنه أن يحدث في آليات التعبير المورثي في حال وجود خلل على مستوى عوامل الاستنساخ FT أو الإنزيمات التي تربطها بها علاقة وظيفية.

**ملاحظة :** يجب مراعاة منهجية الإجابة من أجل تحرير مقال علمي مهيكل : مقدمة - عرض - خاتمة .

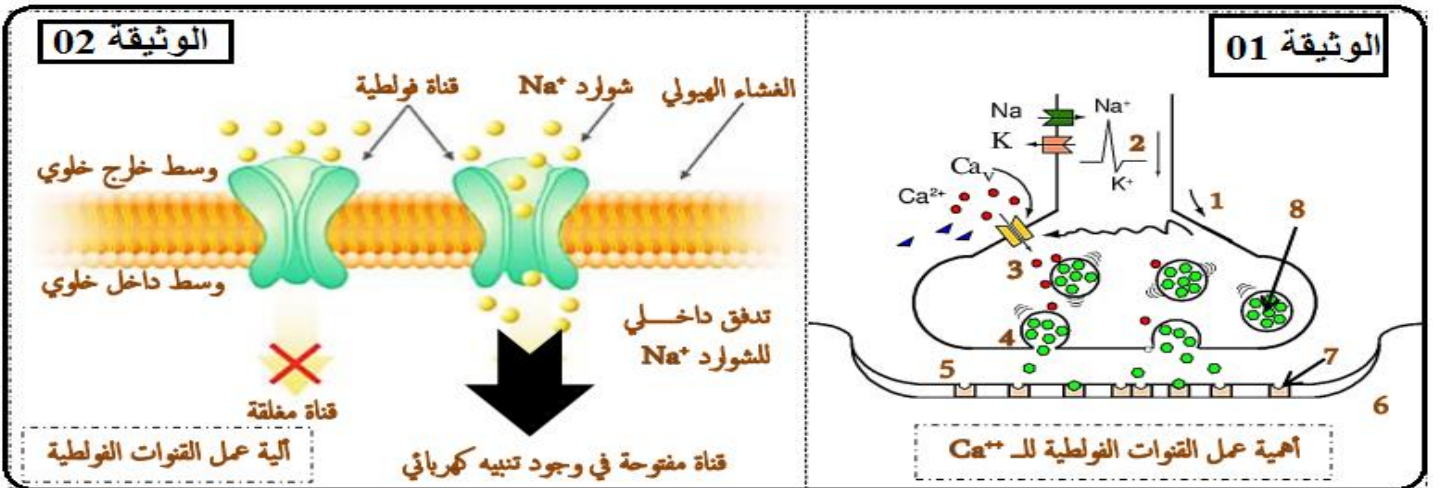
### التمرين الثاني : استدلال علمي ( 07 نقاط )

من المعلوم أن توليد كمون العمل و اطراح المبلغ العصبي في الفراغ المشبكي يعتمد على عمل القنوات الفولطية الخاصة بشوارد  $Ca^{++}$  ،  $K^+$  ،  $Na^+$  و أي خلل في هذه القنوات الفولطية يصاحبه ظهور أمراض عضوية (Canalopathie Musculaire).

#### الجزء الأول :

اكتشف الباحث أولنبرغ سنة 1886 مرض التشنج العضلي التوتري (خلل في التقلص العضلي Paramyotonie congenitale PMC)، حيث تظهر أعراض هذا المرض عندما يصبح الشخص بعمر 40 سنة و تبقى الأعراض مدى الحياة، و قد تكون خطيرة هذا المرض أكبر وتسمى MAP . تم أيضا اكتشاف مرض الشلل الدوري (المؤقت) و يسمى بمرض ويستفال PPHYPOK

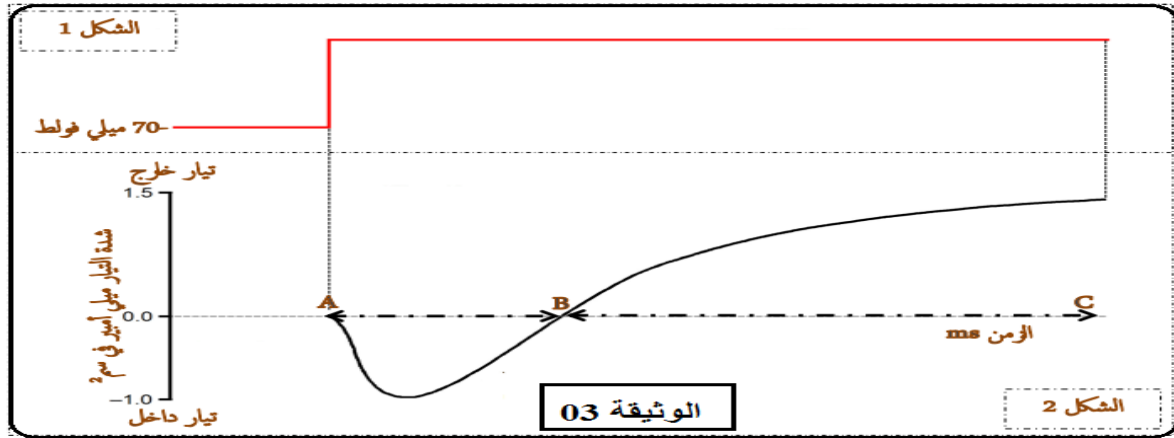
توضح الوثيقة 01 تأثير القنوات الفولطية لشوارد الكالسيوم على النقل المشبكي في حالة المشبك المنبه SE ، بينما تبين الوثيقة 02 آلية عمل القنوات الفولطية الخاصة بشوارد الصوديوم .



- 1- بالاعتماد على معطيات الوثيقة 01 و بعد التعرف على البيانات المرقمة من 1 إلى 8 ، حدد أهمية عمل القنوات الفولطية الخاصة بشوارد  $Ca^{++}$  .
- 2- بين آلية المراقبة للقنوات الفولطية الخاصة ب  $Na^+$  مبرزاً سبب ظهور أمراض عضوية كالتشنج العضلي و الشلل المؤقت من خلال الوثيقة 02.

### الجزء الثاني :

في تجربة الكمون المفروض على ليف عصبي معزول لحيوان الكالمار تم الحصول على التسجيل الموضح في الشكل 1 من الوثيقة 03 أما الشكل 2 من نفس الوثيقة فتمثل النتائج المحصل عليها و الناتجة عن الكمون المفروض.



يبين الجدول الموالي الطفرات الحادثة على مستوى المورثات المسؤولة على تركيب القنوات الفولطية المدروسة في هذا التمرين ( الوثيقة 04).

| الوثيقة 04                     |                                 |                                 |                  |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|
| $Ca^{++}$                      | $K^+$                           | $Na^+$                          | القنوات الفولطية |
| طفرة في المورثة CACNLA1S       | طفرة في المورثة SCN4A           | طفرة في المورثة SCN4A           | الخلل الحادث     |
| قناة فولطية طافرة من نوع T704M | قناة فولطية طافرة من نوع G1306V | قناة فولطية طافرة من نوع R1448H |                  |
| لا يتم اطراح المبلغ العصبي     | لا يحدث التيار الخارج           | لا يحدث التيار الداخل           |                  |
| شلل دوري (مؤقت)                | تشنج عضلي شديد                  | تشنج عضلي                       | المرض            |

- 1- باستغلالك لمعطيات الوثيقة 03 ، قدم تفسيراً لسبب المرض في كل حالة من الحالات الموضحة في جدول الوثيقة 04.
- 2- مما سبق ، وضح العلاقة بين المورثة و البروتين .

### التمرين الثالث : استدلال علمي ضمن مسعى تجريبي ( 08 نقاط )

تستعمل العضوية خلايا و جزيئات بروتينية عالية التخصص للدفاع عن الذات لكن في بعض الأحيان يختل النشاط الوظيفي لهذه العناصر ما يؤثر سلباً على صحة العضوية ، نقترح في هذا التمرين دراسة مثال يوضح عواقب اختلال مناعي

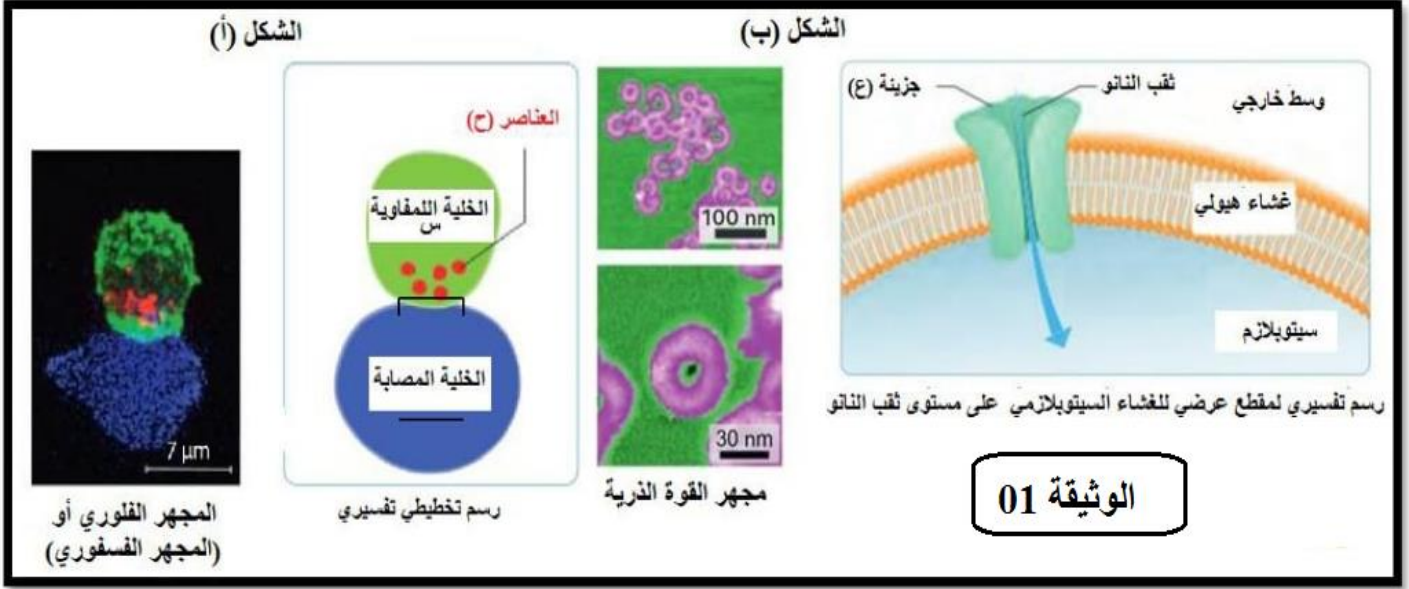
#### الجزء الأول :

HLH (Hemophagocytic lymphohistiocytosis) هو مرض مناعي يشبه مرض السرطان في طبيعته و طريقة علاجه و هو من الأمراض النادر الإصابة بها ، قد يصيب أي فئة عمرية لكنه شائع بين الأطفال صغار السن خاصة مادون السنة بنسبة 70% . تتمثل أعراض المرض في :

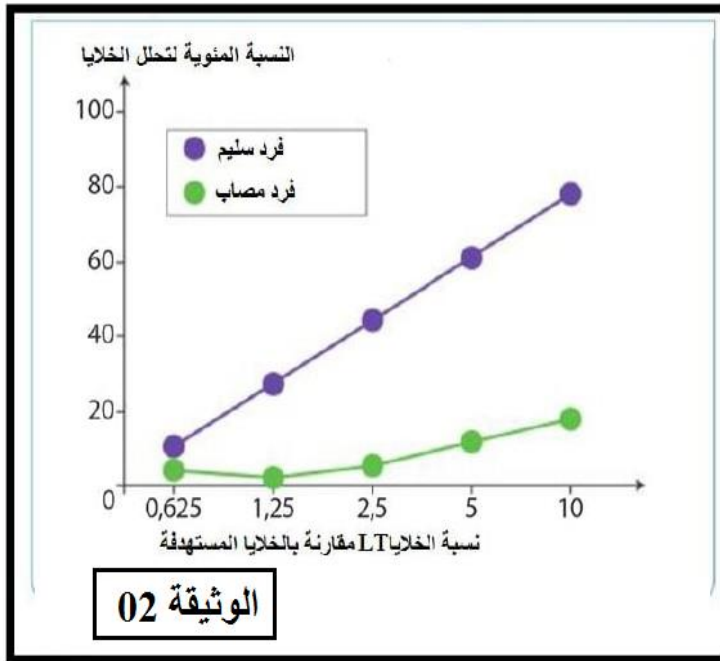
- تضخم الغدد اللمفاوية، الكبد و الطحال .
- ظهور طفح جلدي و تغيرات عصبية مثل ( تشنجات ، تصلب في الرقبة ..... )
- مشاكل في الرئة و في الجهاز الهضمي .

لمعرفة سبب هذا المرض نقدم لك المعطيات التالية :

يبين الشكل (أ) من الوثيقة 01 رسم تخطيطي لصورة تبين نشاط خلية لمفاوية (س) عقب دخول فيروس إلى العضوية ، أما الشكل (ب) من نفس الوثيقة فيمثل سطح الغشاء الهولي للخلية المصابة الناتج عن نشاط الخلية اللمفاوية (س).



تجربة : تم تتبع نشاط الخلية (س) عن طريق قياس كمية الكروم المشع المحررة في الوسط لأوساط تحتوي على خلايا مصابة و خلايا LTC بنسب متزايدة (لفرد غير مصاب ب HLH أو فرد مصاب )، النتائج موضحة في الوثيقة 02.



1- باستغلالك للشكل (أ) من الوثيقة 01، اشرح نشاط الخلية اللمفاوية (س) الذي نتج عنه مظهر الغشاء الهولي الممثل في الشكل (ب) من نفس الوثيقة .

2- بالاعتماد على النتائج التجريبية الموضحة في الوثيقة 02، اقترح فرضيتين تفسر بهما سبب العجز المناعي الملاحظ عند الأفراد المصابين بمرض HLH .

## الجزء الثاني:

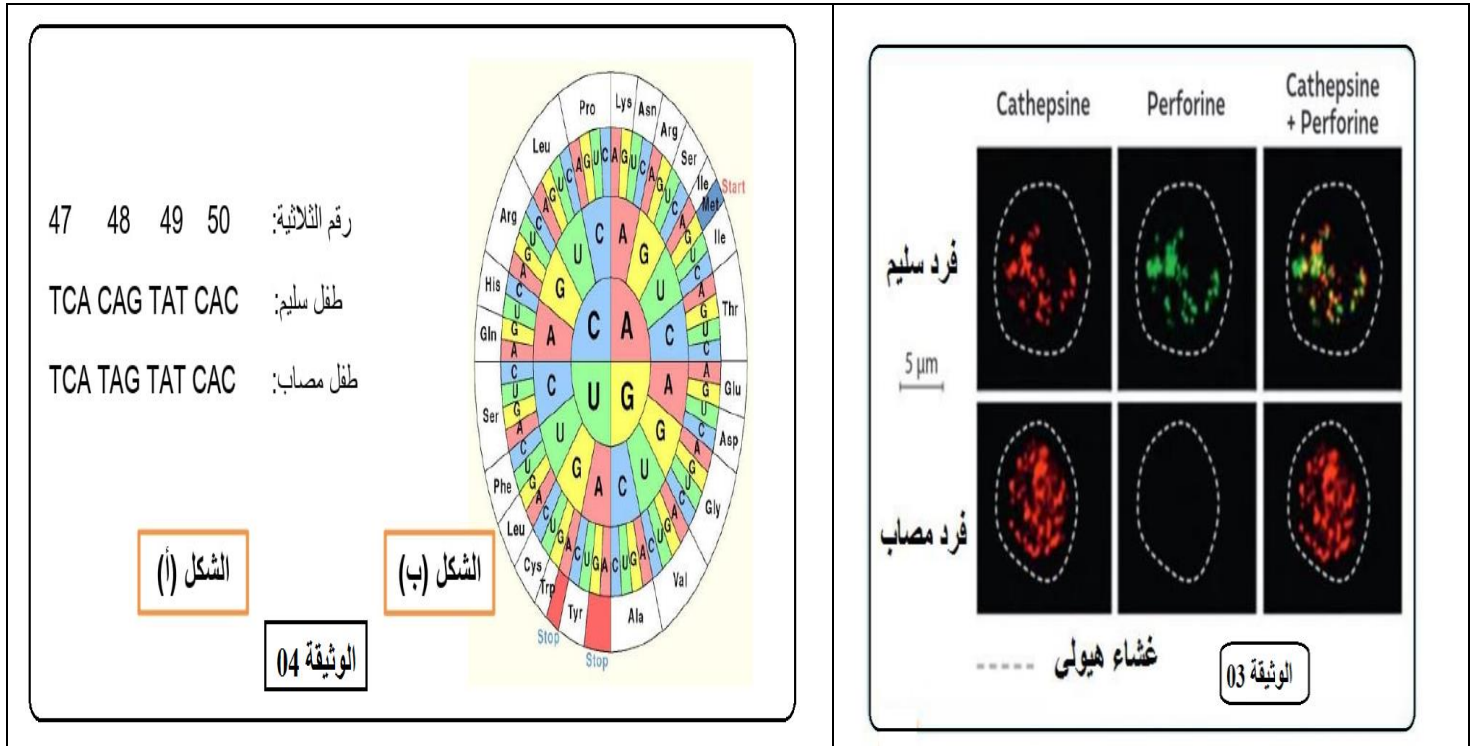
للتأكد من صحة إحدى الفرضيتين السابقتين نقدم المعطيات التالية :

### - معطيات علمية :

يتم تصنيع بروتين البرفورين في البداية في حالته غير النشطة في الخلايا اللمفاوية التائية السامة ، ويصبح نشطا عندما يتم قطع ببنتيد قصير C- طرفي لبروتين البرفورين على مستوى الحبيبات السامة للخلايا . الكاتيبسين (cathepsine) عبارة عن جزيئات بروتينية ( بروتياز) مرتبطة بالحبيبات السامة ( حويصلات البرفورين) ،حيث تم إظهار أن حضان الخلايا اللمفاوية التائية السامة مع مثبط الكاتيبسين أدى إلى تثبيط ملحوظ لموت الخلايا المستهدفة .

### - تجربة :

قمنا بوسم نوعين من البروتينات ( وسم مناعي ) cathepsine ( فلورة حمراء ) و perforine ( فلورة خضراء ) في خلايا LTC لفرد سليم و آخر مصاب بمرض HLH. النتائج موضحة في الوثيقة 03. أما الوثيقة 04 فيمثل الشكل ( أ ) منها جزء من الأليل PRF1 المسؤول عن تركيب البرفورين عند طفل سليم و آخر مصاب، والشكل (ب) يمثل جدول الشفرة الوراثية .



1- استخراج المعلومة التي تقدمها المعطيات العلمية

2- انطلاقا من الاستغلال المنظم للوثائق و باستدلال منطقي ، بين سبب العجز المناعي الملاحظ عند الأفراد المصابين بمرض HLH، ثم صادق على صحة إحدى الفرضيتين المقترحتين سابقا.

## الجزء الثالث:

لخص في مخطط مراحل الاستجابة المناعية ضد الخلايا المصابة اعتمادا على مكتسباتك وموظفا المعلومات التي توصلت إليها في هاته الدراسة.

انتهى الموضوع الثاني

أستاذة المادة : براهيم .ع تتمنى لتلاميذها الأجراء كل التوفيق والنجاح في شهادة البكالوريا ، فقط تطلب منكم التركيز و الثقة بالنفس و إتباع إستراتيجية الحل المناسبة .

