عناصر إجابة الموضوع الأوّل:	العلامة مجزأة	العلامة مجموع
التمرين الأوّل: (06 نقاط)		
1- التعرف على البيانات المرقمة من 1 إلى 6:	6×0.25	06.00
النص العلمي: **المقدّمة:** - لضمان سلامة العضوية تخضع خلاياها لرقابة مناعية دقيقة تمكّن الجهاز المناعي من التعرّف والقضاء على الخلايا المتحوّلة، مثل الخلايا السرطانية، غير أنّه في بعض الحالات تستمر بعض الخلايا السرطانية في التكاثر. * **ما هي آليات التعرّف المناعي والقضاء على الخلايا السرطانية؟ وما سبب إفلاتها في بعض الحالات الأخرى؟**	2×0.5	
العرض: ✓ **في حالة الإقصاء:** - تتعرف الخلايا LTC تعرفا مزدوجا على الخلية السرطانية بواسطة مستقبلات غشائية TCR التي تتكامل بنيويا مع المعقد (CMHI-P) المعروض على غشاء الخلية السرطانية. - يثير هذا التعرف إفراز بروتين البرفورين وبعض الأنزيمات الحالة (غرانزيم). - يتثبت البرفورين على غشاء الخلايا السرطانية مشكلا ثقوبا تسمح بدخول الإنزيمات الحالة بالإضافة الى الماء والشوارد ما يؤدي إلى انحلالها (تخريب). ✓ **في حالة الإفلات:** - تقوم بعض الخلايا السرطانية بسحب المعقد (CMHI-P) المعروض على غشاء الخلية السرطانية وإدخاله الى الهيولى ما يمنع حدوث التعرف عليها من طرف الخلية LTc وبالتالي عدم تخريبها وافلاتها. **الخاتمة:** -نجاح LTc في القضاء على الخلايا السرطانية مرتبط بتعرفها على المعقد (CMHI-P)، وأي خلل في نظام هذا التعرف يسمح بإفلات الخلايا السرطانية.	0.5 0.5 0.5 01 01	

رقم البيان	اسم البيان
1	مستقبل غشائي خاص بالخلية التائية السامة TCR
2	بيبتيد مستضدي
3	معقّد التوافق النسيجي من الصنف الأوّل CMH I (HLA I)
4	مؤشر CD8
5	حويصل به برفورين+ إنزيمات حالة (غرانزيم)
6	ثقوب (قنوات) غشائية

التمرين الثّاني: (14 نقطة) ملاحظة: تقبل الإجابة عند استغلال الوثائق بكل طريقة تؤدي إلى نفس النتائج		
الجزء الأوّل:		
– اقتراح فرضيتين حول سبب مرض HCF: استغلال الشكل (أ) من الوثيقة (01): تحليل مقارن عند الشخص السليم يقدر تركيز LDL في بلازما الدم بـ 100 ملغ/دل اما عند الشخص المصاب بمرض HCF من النمط A فيكون مرتفعا ويقدر بـ 280 ملغ/دل وعند الشخص المصاب بمرض HCF من النمط B يكون مرتفعا جدا ويقدر بـ 780 ملغ/دل	**3×0.25**	**05.25**
الاستنتاج: يعاني المصابون بمرض HCF من ارتفاع في كمية LDL في الدم. (خلل في تنظيم الـ LDL)	**0.5**	
استغلال الشكل (ب) من الوثيقة (01): **يتم التخلص من الفائض في تركيز LDL على مستوى الدم من طرف الخلية الكبدية بطريقتين:** **الطريقة الأولى: في غياب تدخل بروتين PCSK9** – تركيب وعرض جزيئات LDLR (بروتينات) على سطح الغشاء الهيولي ليتثبت عليه LDL مشكلا معقد LDLR-LDL. – يتم اقتناص المعقد LDLR-LDL ليتم تفكيك LDL وإعادة عرض LDLR على سطح الغشاء . **الطريقة الثانية: بتدخل بروتين الـ PCSK9** – تركيب جزيئات PCSK9 عن طريق التعبير المورثي (بروتين) وتحريره نحو الوسط الخارجي حيث يرتبط ببروتين LDLRو الـ LDL مشكلا المعقد (PCSK9-LDLR-LDL). – اقتناص المعقد ضمن حويصل اقتناص وتفكيكه داخل الخلية الكبدية فلا يتم عرض الـ LDLR على سطح غشاء الخلية الكبدية من جديد.	**4×0.25**	
الاستنتاج: يتم تنظيم نسبة LDL في الحالة العادية على مستوى الخلية الكبدية بتدخل نوعين من البروتينات وهي LDLR وPCSK9	**0.5**	
الربط: تؤدي جزيئات LDLR دور مستقبلات لجزيئات LDL، في حين أن جزيئات PCSK9 تساهم في تفكك LDLR وبما ان المصابين بمرض HCF يعانون من ارتفاع في كمية LDL في الدم (خلل في تنظيم الـ LDL) يمكن اقتراح الفرضيتين التاليتين:	**0.5**	
الفرضية1: يرتبط مرض HCF بوجود خلل في بنية LDLR.	**01**	
الفرضية2: زيادة في نشاط كمية البروتين PCSK9. **ملاحظة:** تقبل فرضية يرتبط مرض HCF بوجود نقص في عدد جزيئات LDLR	**01**	

07.25	الجزء الثّاني:	
	1–مناقشة صحة الفرضيات: **- استغلال الشكل (أ) من الوثيقة (02):** - الشخص السليم: كمية LDL المشع المثبتة على سطح الخلايا مرتفعة تقدر بـ 12 ng/mg. - الشخص المصاب بـ HCF نمط A: كمية LDL المشع المثبتة على سطح الخلايا منخفضة تقدر بـ 3 ng/mg. - الشخص المصاب بـ HCF نمط B: كمية LDL المشع المثبتة على سطح الخلايا شبه منعدمة.	**3×0.25**
	الاستنتاج: يعاني الأشخاص المصابون بـ HCF من خلل في تثبيت LDL على مستوى الخلايا الكبدية.	**0.5**
	استغلال الشكل (ب) من الوثيقة (02): - تظهر المقارنة بين النتائج وجود تماثل بين التتابع النكليوتيدي عند الشخص السليم والشخص المصاب من النمط A وهذا ما أدى الى تركيب سلاسل ببيتيدية متماثلة (LDLR طبيعي ← مكتمل). - في حين يظهر وجود تغير في التتابع النكليوتيدي عند الشخص المصاب من النمط B على مستوى الثلاثية رقم 33 حيث تم استبدال النكليوتيدة G بـ A وهذا ما أدى الى تركيب سلسلة ببيتيدية غير مكتملة (LDLR طافر ← غير مكتمل).	**2×0.5**
	الاستنتاج: مرض HCF من النمط B راجع الى خلل في بنية LDLR بسبب طفرة وراثية على مستوى المورثة المشفرة لبروتين LDLR	**0.5**
	استغلال الشكل (ج) من الوثيقة (02): - في حالة ارتفاع تركيز PCSK9 نسجل انخفاضا في نسبة جزيئات LDLR الى 30 % على سطح الخلايا الكبدية بالمقارنة مع الحالة الطبيعة 100 %. - في حالة تماثل تركيز PCSK9 مع تركيزه عند الشخص المصاب نمط A نلاحظ انخفاض في نسبة جزيئات LDLR الى 30 % بالمقارنة مع الحالة الطبيعة 100 %.	**2×0.5**
	الاستنتاج: مرض HCF نمط A راجع الى فرط أو زيادة في كمية PCSK9 المركبة داخل الخلية.	**0.5**
	الربط (مناقشة صحة الفرضيات): بناءا على معطيات النتائج السابقة يتضح ان مرض HCF يرجع الى سببين رئيسيين: - **السبب الأول:** يتعلق بوجود خلل في بنية LDLR (بسبب حدوث طفرة استبدال) ما أدى الى خلل في بنيته وبالتالي وظيفته المتمثلة في تثبيت وادخال LDL الى الخلية الكبدية وينتج عن ذلك تراكمه في الدم مما يؤدي الى الإصابة بمرض HCF نمط B. **وهذا ما يؤكد صحة الفرضية 1.** - **السبب الثاني:** يتعلق بوجود افراط في كمية PCSK9 المفرزة مما أدى الى زيادة تفكك جزيئات LDLR وتناقص عددها على سطح الخلايا الكبدية وبالتالي نقص كمية LDL التي تنفذ الى الخلايا وينتج عن ذلك تراكمه في الدم مما يؤدي الى الإصابة بمرض HCF نمط A. **وهذا ما يؤكد صحة الفرضية 2.**	**02**

–التبرير: – تثبيط بروتين PCSK9 يمنع تناقص جزيئات LDLR عند الشخص المصاب نمط A هذا ما يزيد في كفاءة الخلية الكبدية في تحقيق التوازن في تركيز الكوليسترول LDL في الدم. – تثبيط بروتين PCSK9 عند المصاب بالمرض نمط B يكون عديم الأثر، لأنه مرتبط بخلل في بنية LDLR وليس بعددها.	**01**	
الجزء الثّالث:		
انجاز خلاصة تبرز فيها أهمية البروتينات الغشائية الكبدية في تحقيق التوازن في تركيز الكوليسترول في الدّم: تتحكم الخلايا الكبدية في تحقيق توازن تركيز الكوليسترول في الدم بتدخل نوعين من البروتينات.		**01.50**
– بروتينات LDLR التي تلعب دور مستقبلات غشائية لجزيئات الـ LDL تثبتها ليتم إدخالها.	**0.5**	
– بروتينات PCSK9 تتحكم في عدد جزيئات الـ LDLR المعروضة على السطح وبالتالي في كمية الـLDL التي تنفذ الى الخلية.	**0.5**	
– حدوث خلل في بنية البروتينات السابقة أو في كميتها يؤدي الى حدوث اختلال في نسبة LDL المثبتة، ممّا ينعكس على عدم تحقيق التوازن في تركيز الكوليسترول LDL في الدم.	**0.5**	

عناصر إجابة الموضوع الثّاني:	العلامة مجزأة	العلامة مجموع
التمرين الأوّل:(08 نقاط)		
1- **ذكر دور الأنترلوكينات في الرد المناعي النوعي:** -تحسيس الخلايا اللمفاوية. – مراقبة تكاثر الخلايا LT وLB ذات الكفاءة المناعية.	2×0.5	08.00
2– الخلايا المفرزة والمستهدفة لكل نوع من الأنترلوكين: IL 1: الخلية العارضة/الخلية المصابة — LT4 و LT8 IL 2: LTh — LT8 وLB المحسستين	4×0.25	
3– تبيان تأثير إحداث تغيير في بنية الأنترلوكين 2 في تعزيز الاستجابة الموجهة ضد السرطان أو تثبيط الاستجابة المناعية: • **المقدمة:** تؤدي المبلغات الكيميائية دورا أساسيا في الاستجابة المناعية النوعية حيث تسمح بنقل المعلومة من جهة وتنظيم الاستجابة المناعية النوعية وتعزيزها من جهة أخرى. كيف يمكن للأنترلوكينات المعدّلة بنيويا أن تعزز الاستجابة الموجهة ضد السرطان أو تثبطها في بعض الحالات المرضية؟	0.5	
• **العرض:** – تعرض الخلايا LT وLB بعد تحسسها بالببتيد المستضدي مستقبلات الأنترلوكين 2. – يرتبط IL-2 مع مستقبلاته بشكل طبيعي. – يؤدي ذلك إلى تحفيز الخلايا LT_8 المحسسة على التكاثر والتمايز إلى الخلايا LTc. – تتعرف الخلية LTc (بالتعرف المزدوج) على الخلايا المصابة أو المتحولة وتُقصيها بواسطة جزيئات البرفورين. – تعديل في بنية IL-2 تغير درجة التكامل البنيوي بين هذا الأخير و مستقبله النوعي . – ترتبط جزيئة NDNA11 المصنعة مخبرياً مع مستقبل IL-2 ارتباطا قويّا ، يترتب عن ذلك زيادة في تحفيز الخلايا LT8. – تتكاثر الخلايا LT8 وتتمايز إلى LTc. – ينعكس ذلك في زيادة الكفاءة المناعية الموجهة ضد السرطان. – أما بالنسبة لجزيئة H9-RETR المصنعة مخبرياً فهي مع ارتباطها الضعيف بالمستقبل IL-2 يترتب عن ذلك: – انخفاض كبير جدا لإشارات تحفيز الخلايا LT8 ما يترتب عنه تثبيط الاستجابة المناعية. – توفر حماية للطعوم أو يخفف من حدة الرد المناعي الموجه ضد بعض عناصر الذات (أمراض المناعة الذاتية).	10×0.5	
• **الخاتمة:** – جزيئات IL-2 تؤدي دورا محوريا في الرد المناعي النوعي. – سمحت تقنيات الهندسة الوراثية بتصميم جزيئات IL-2 مصنعة مخبريا معززة أو مثبطة للرد المناعي مما فتح آفاقا لتطوير بروتوكولات علاجية لبعض المشاكل الصحية.	0.5	

التمرين الثّاني: (12 نقطة)

ملاحظة: تقبل الإجابة عند استغلال الوثائق بكل طريقة تؤدي إلى نفس النتائج

الجزء الأوّل:

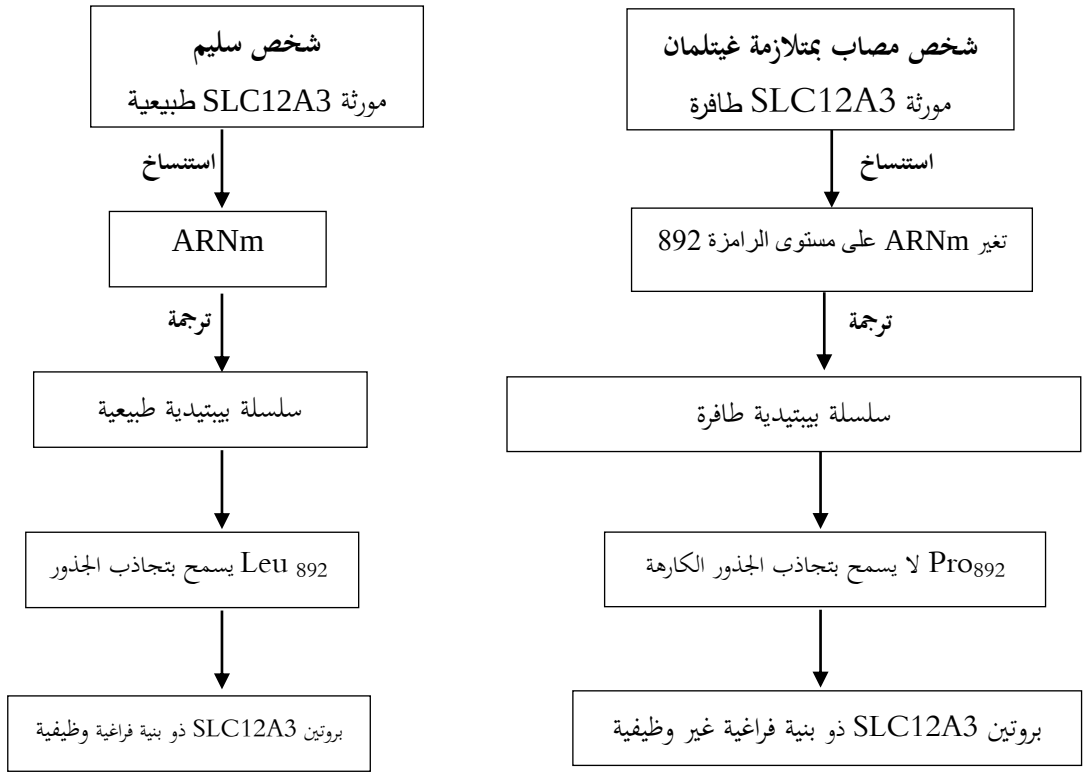
– اقتراح فرضية حول سبب الإصابة بمتلازمة غيتلمان باستغلال معطيات ونتائج الوثيقة (1):		03.25
استغلال معطيات الشكل (أ) الوثيقة (1):		
– يحتوي غشاء الخلية الانبوبية لكلية شخص على بروتين غشائي: الناقل SLC12A3 مكون من سلسلة ببتيدية واحدة. – يمتص الناقل SLC12A3 شوارد Na^+ وشوارد Cl^- من البول الى الخلية الانبوبية. – يتم نقل تلك الشوارد من الخلية الانبوبية الى الدم عبر غشاء الخلية الانبوبية.	**3×0.25**	
الاستنتاج: يتدخل الناقل SLC12A3 في تنظيم تراكيز شوارد Na^+ و Cl^- في الدم.	**0.5**	
– استغلال معطيات الشكل (ب) وثيقة (1)		
عند الشخص المصاب: تبين نتائج معايرة بعض المؤشرات البيوكيميائية أن تركيز كل من شوارد Na^+ و Cl^- دون القيم الطبيعية في الدّم عكس تركيز Ca^{+2} الذي يكون ضمن القيم الطبيعية.	**2×0.25**	
الاستنتاج : ترتبط متلازمة غيتلمان بنقص شوارد Na^+ و Cl^- في الدم.	**0.5**	
الربط: – على مستوى الكلية ، يتدخل الناقل SLC12A3 في تنظيم تراكيز شوارد Na^+ و Cl^- ، يكون تركيز هذه الشوارد منخفض في دم الشخص المصاب بمتلازمة غيتلمان .	**0.5**	
الفرضية: يعود سبب الإصابة بمتلازمة غيتلمان إلى خلل في وظيفة الناقل SLC12A3.	**0.5**	

الجزء الثّاني:

1–شرح سبب الإصابة بمتلازمة غيتلمان والمصادقة على صحّة الفرضيّة باستغلال معطيات الوثيقة (2):		
– استغلال معطيات الشكل (أ) وثيقة (2): – **عند شخص سليم:** يكون معدل امتصاص شوارد الصوديوم ، تقريبا في حدود 1 (و.إ) و هو المعدّل الطبيعي . – **عند الشخص المصاب بالمتلازمة:** يكون معدل امتصاص شوارد الصوديوم منخفضاً، تقريبا في حدود 0.5 (و.إ) (نصف القيمة الطبيعية).	**2×0.25**	
الاستنتاج: ترتبط متلازمة غيتلمان بضعف نشاط الناقل SLC12A3 .	**0.5**	
– استغلال معطيات الشكل (ب):		

ش. سليم	895	894	893	892	891	890	889	
ARNm	**UUC**	**AAG**	**AGC**	**CUG**	**CUG**	**UCU**	**AUU**	**0.25**
تتابع أ.أ	**Phe**	**Lys**	**Ser**	**Leu**	**Leu**	**Ser**	**Ile**	**0.25**
ش. مصاب	895	894	893	892	891	890	889	
ARNm	**UUC**	**AAG**	**AGC**	**CCG**	**CUG**	**UCU**	**AUU**	**0.25**
تتابع أ.أ	**Phe**	**Lys**	**Ser**	**Pro**	**Leu**	**Ser**	**Ile**	**0.25**

المقارنة: تماثل في التتابع النيكليوتيدي لمورثة SLC12A3 عند الشخصين (كل الثلاثيات) ماعدا الثلاثية رقم 892 استبدال النيكليوتيدة T بـ C أدى الى استبدال الرامزة 892 CUG بالرامزة CCG على مستوى ARNm وأدى ذلك الى دمج الحمض الاميني Pro عوضا عن Leu على مستوى السلسلة الببتيدية.	**4×0.25**	06.75
الاستنتاج: تعود الإصابة بمتلازمة غيتلمان لحدوث طفرة وراثية في المورثة المشفرة الناقل SLC12A3 .	**0.5**	
- **استغلال معطيات الشكل (ج):** **-بالنسبة للبروتين الطبيعي (عند الشخص السليم) :** يحتوي على سلسلة ببتيدية واحدة تتضمن العديد من البنيات الثانوية α وβ ومناطق انعطاف يوضح التكبير ان الجذر الكاره للماء للحمض الاميني Leu892 يتجاذب مع الجذور الكارهة للماء للأحماض الامينية Ile888 وLeu897.	**0.5**	
-بالنسبة للبروتين الطافر (عند الشخص المصاب) : يوضح التكبير أنّ الحمض الاميني Pro في الموضع 892 الناتج عن الطفرة لا يتجاذب مع الجذور الكارهة للماء للأحماض الامينية Ile888 وLeu897 .	**0.5**	
الاستنتاج: نتج عن تغير الحمض الاميني رقم 892 في بروتين SLC12A3 عدم تشكل الروابط الكارهة للماء المتدخلة في استقرار بنية البروتين .	**0.5**	
الربط: سبب الإصابة بمتلازمة غيتلمان هو: - طفرة وراثية في مورثة الناقل SLC12A3 أدت الى تغير الحمض الاميني رقم 892 على مستوى السلسلة الببتيدية ، أدى ذلك الى عدم تشكل الروابط الكارهة للماء المتدخلة في استقرار بنية البروتين فأصبح البروتين SLC12A3 غير وظيفي مما أدى إلى ضعف امتصاص (نقل) شوارد Na^+ و Cl^- من البول نحو الكلية (الخلية الانبوبية) وبالتالي نقص تركيزها في الدم فتظهر اعراض المتلازمة. هذا ما يسمح بالمصادقة على صحة الفرضية المقترحة.	**6×0.25**	
2-تقديم نصيحة لتحسين الحالة الصّحية للمصابين بمتلازمة غيتلمان: - تناول الأغذية الغنية بالشوارد (الملاح المعدنية). - استعمال أدوية تنشط إعادة امتصاص الشوارد من البول. **ملاحظة:** تقديم نصيحة واحدة كاف لمنح نقطة 0.25.	**0.25**	
الجزء الثّالث:		

02.00		**الجزء الثالث:** مخطط يوضح كيف تتحكم المورثة في تحديد بنية البروتين (لدى شخص سليم وآخر مصاب بمتلازمة غيتلمان):  **01 ن** | **01 ن**