

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التربية الوطنية
مؤسسة الإخوة بعمار ومؤسسة أبي علي الونشريسي

دورة: 2024

امتحان باكالوريا تجريبي للتعليم الثانوي
الشعبة: علوم تجريبية

إختبار مادة: علوم الطبيعة و الحياة.

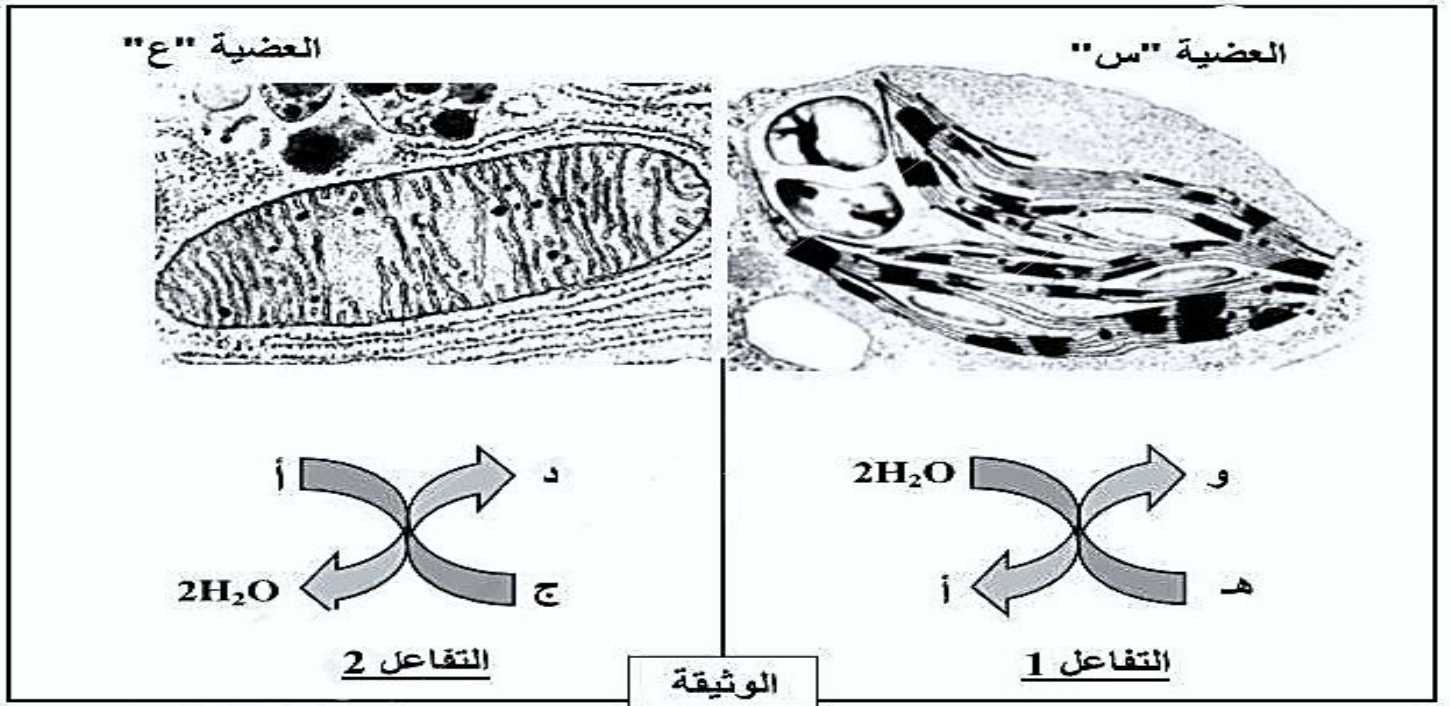
المدة: 4 سا و 30 د

على المترشح ان يختار أحد الموضوعين الآتيين:

الموضوع الأول

التمرين الأول: (05 نقاط)

لغرض فهم الآليات البيوكيميائية التي تحدث خلال التحويل الطاقي في الخلية، أنجزت دراسة بالمجهر الإلكتروني لعصيتين (س) و (ع)، و تم تحديد تفاعلات الأكسدة و الإرجاع التي تحدث في كل عضية (التفاعل 1 و التفاعل 2) كما هو موضح في الوثيقة التالية:



- 1- تعرف على العصيتين (س) و (ع) و المركبات الكيميائية أ، ج، د، هـ، و، ثم حدد مقر حدوث كل من التفاعل 1 و التفاعل 2 على المستوى الجزيئي.
- 2- يرافق حدوث التفاعلين 1 و 2 تركيب الـ ATP، مثل برسم تخطيطي تفسيري سلسلة التفاعلات التي تؤدي لتركيبها في كل عضية (س) و (ع).

التمرين الثاني: (07 نقاط)

تسمح الخصائص التي تميز نظام التوافق النسيجي (CMH) بالتعبير عن جزيئات غشائية تجعل من كل شخص يتفرد بهوية بيولوجية خاصة به، إلا أن هذه الخصائص يمكن أن تترجم إلى ظهور إختلالات وظيفية تتجلى في أعراض مرضية منها:

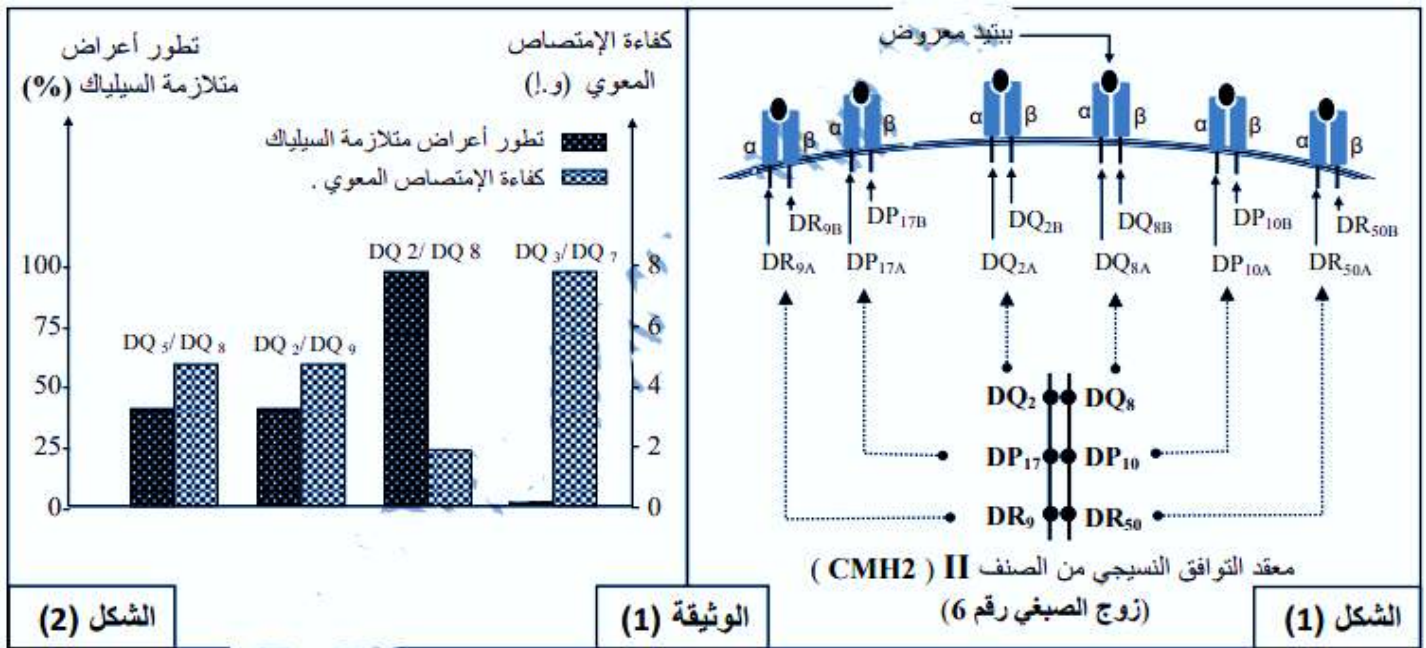
متلازمة السيلياك (حساسية الغلوتين)، فكيف تساهم خصائص نظام CMH في تطور أعراض متلازمة السيلياك؟

الجزء الأول:

يمثل الشكل (1) من الوثيقة (1) بعض المؤشرات العشائية و مصدرها الوراثي لنظام CMH نميزها على أغشية الخلايا الظاهرية للزغابات المعوية المتدخلة في نشاط الإمتصاص المعوي للمغذيات على مستوى الأنبوب الهضمي.

الشكل (2) من نفس الوثيقة يمثل تطور النسبة (%) لأعراض متلازمة السيلاك و كفاءة الإمتصاص المعوي وفقا لأنماط أليلية مختلفة متعلقة بالمرثة (DQ) لأربعة (4) أشخاص.

ملاحظة: تتميز الخلايا الجذعية للخلايا الظاهرية على مستوى الزغابات المعوية بقدرتها على التعبير عن بعض جزيئات HLA2.



1- حدد الخصائص المميزة لنظام معقد التوافق النسيجي CMH, بإستغلالك للوثيقة (1).

2- حلل نتائج الشكل (2) من الوثيقة (1).

الجزء الثاني:

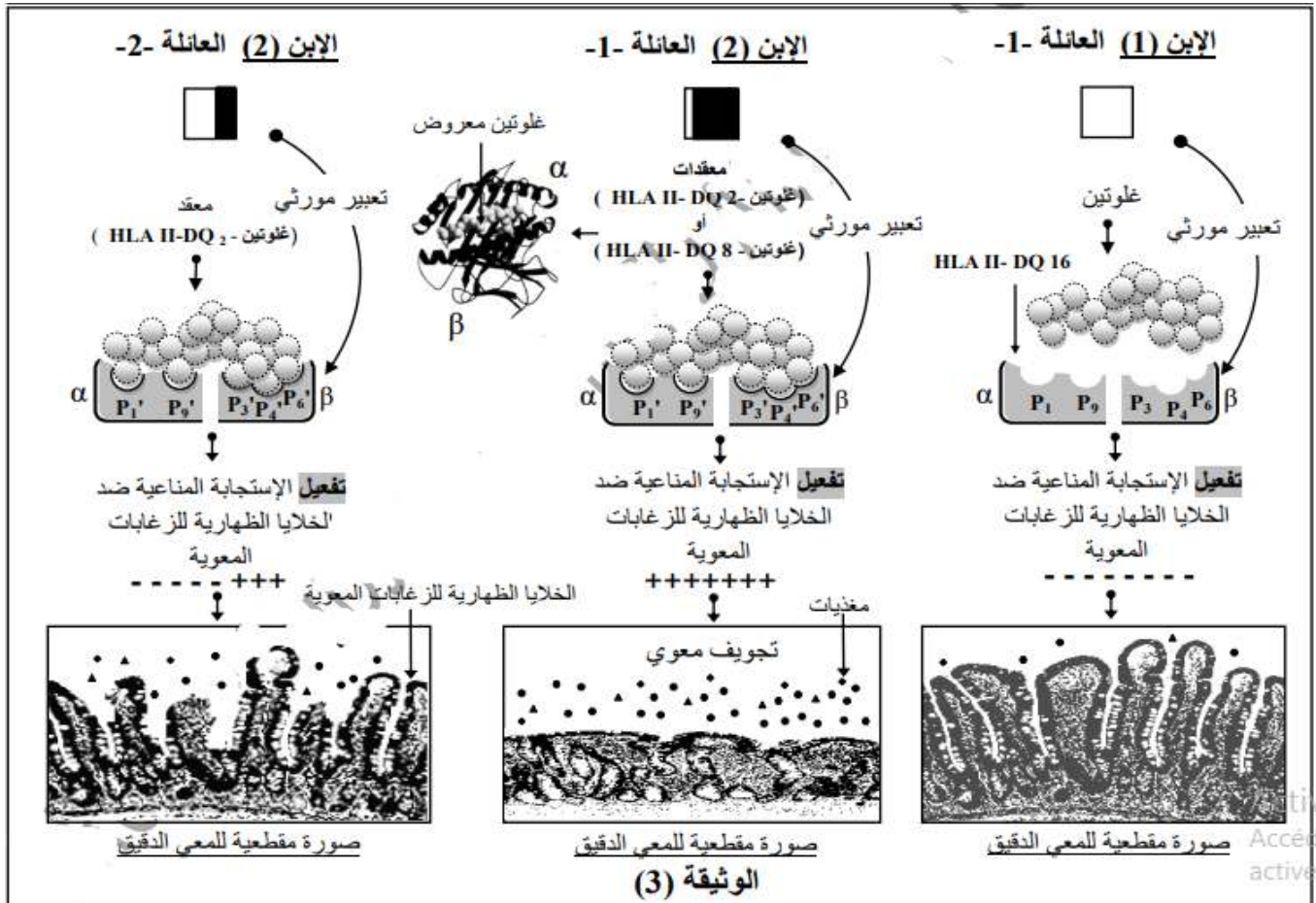
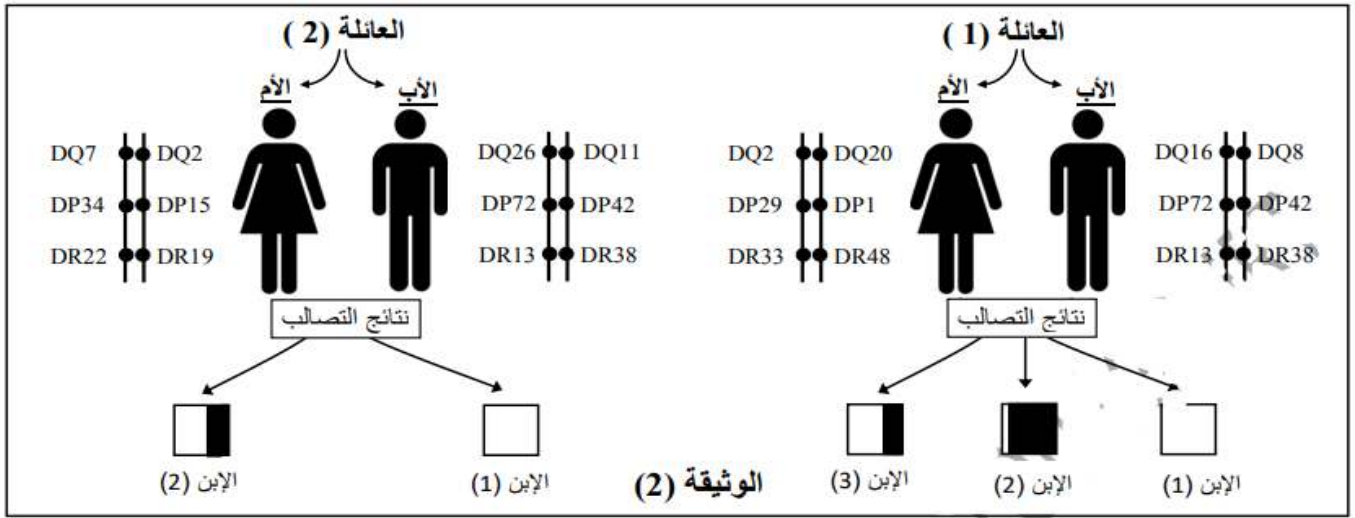
قصد معرفة كيف تتحكم خصائص نظام معقد التوافق النسيجي في تطور أعراض مرض السيلاك نحقق الدراسة التالية:

- تمثل الوثيقة (2) شجرتي نسب يظهران توارث الأليلات المتدخلة في التعبير المورثي عن المؤشرات العشائية على مستوى نظام CMH2 لدى عائلتين يبديان نسبا متفاوتة في تطور خطر الإصابة بمتلازمة السيلاك.
- الوثيقة (3) تترجم العلاقة بين التنوع الأليلي على مستوى مورثات CMH2 لثلاثة أبناء للعائلتين (1) و (2) و علاقتهما بتطور أعراض المرض إثر تناول بروتين الغوتين.

ملاحظة:

- يعبر الشريط الأسود عند الأبناء الناتجين من تصالب الأبوين للعائلتين (1) و (2) عن مدى تطور خطر الإصابة بمتلازمة السيلاك.
- تمثل الأحرف المشار إليها ب (p) في الوثيقة (3) جيوب تسمح بتموضع المجاميع الكيميائية لبروتين الغوتين حيث:
- (p₁, p₂, ... p₉) جيوب على مستوى السلسلتين ألفا و بيتا ل HLA2-DQ لا تبدي إرتباطا مع المجاميع الكيميائية للغوتين.

- ($p_1, p_2, \dots, p_9$) جيوب على مستوى السلسلتين ألفا و بيتا ل HLA2-DQ تبدي قوة ارتباط عالية مع المجاميع الكيميائية للغلوتين.



• مستغلا نتائج الوثيقتين (1) و (2):

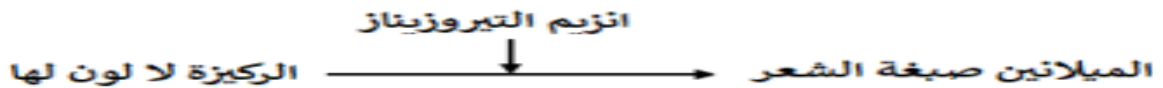
- 1- **ناقش** نتائج تصالب العائلتين (1) و (2) بإعتماد المورثة (**DQ فقط**) مبرزا الأنماط الوراثية الممكنة للأبناء في غياب ظاهرة العبور (الإختلاط داخل الصبغي) و علاقتها بتطور أعراض المرض.
- 2- **إشرح** كيف تساهم خصائص نظام التوافق النسيجي CMH في تطور أعراض حساسية الغلوتين (متلازمة السيلياك).

التمرين الثالث: (8نقاط)

- الشيخوخة ظاهرة بيولوجية معقدة, تسببها عدة عوامل من بينها التغيرات التي تمس النشاط الخلوي, عوامل أنظمة الحماية من الأكسدة, تفاعلات أيضية للبروتين..... .
- يتغير النمط الظاهري للفرد مع الكبر في السن (الشيخوخة), و من أهم التغيرات البارزة ظهور الشعر الأبيض=الشيب.

الجزء الأول:

التيروسيناز هو الإنزيم الرئيسي المسؤول عن تركيب صبغة الميلانين على مستوى الخلايا الصبغية المسؤولة عن اللون الطبيعي للشعر.

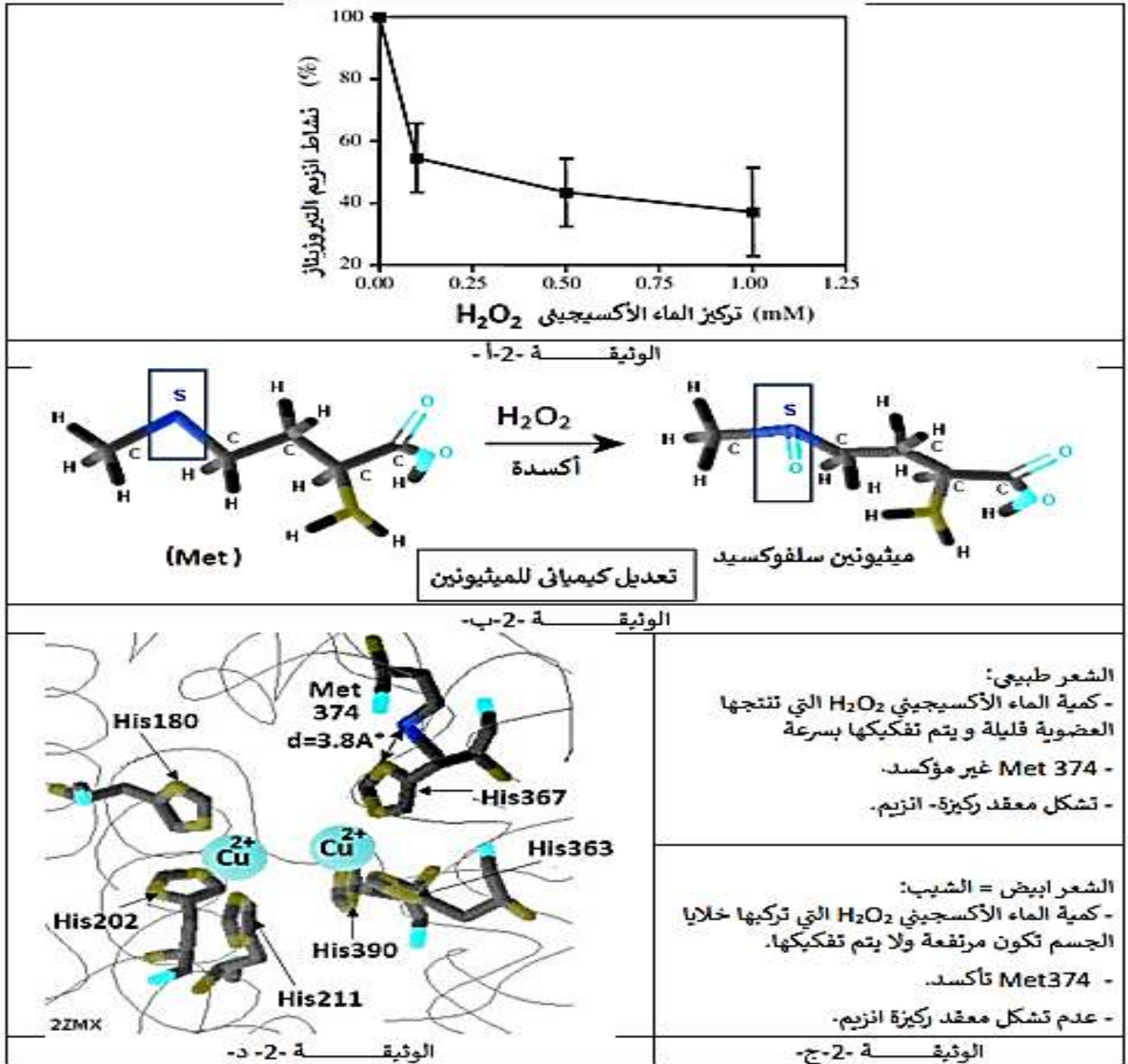


- تظهر الوثيقة (1- أ) بنية الموقع الفعال لإنزيم التيروسيناز.
- الوثيقة (1- ب) تظهر نشاط إنزيم التيروسيناز على مستوى الخلايا الصبغية في حالة الشعر الطبيعي و الشعر الأبيض(الشيب).

الجزء الثاني:

لإختبار صحة الفرضية نقترح عليك النتائج التجريبية التالية:

- الوثيقة (2-أ) تمثل تأثير تركيز الماء الأكسجيني على نشاط إنزيم التيروزيناز، الوثيقة (2-ب) تظهر البنية الفراغية للحمض الأميني الميثيونين في وجود الماء الأكسجيني باستخدام برنامج راستوب، الوثيقة (2-ج) تمثل بعض المعطيات التجريبية، الوثيقة (2-د) تظهر جزء من بنية الإنزيم الذي يبين موقع ال Met في السلسلة الببتيدية لإنزيم التيروزيناز في الحالة الطبيعية حيث تكون : المسافة بين عنصر الكبريت S لجذر Met374 و عنصر الأزوت N في حلقة جذر His367 هي $3.8\text{\AA}$.



- 1- بإستغلالك للنتائج التجريبية بين كيف يثبط الماء الأكسجيني إنزيم التيروزيناز مع مراقبة صحة الفرضية المقترحة.

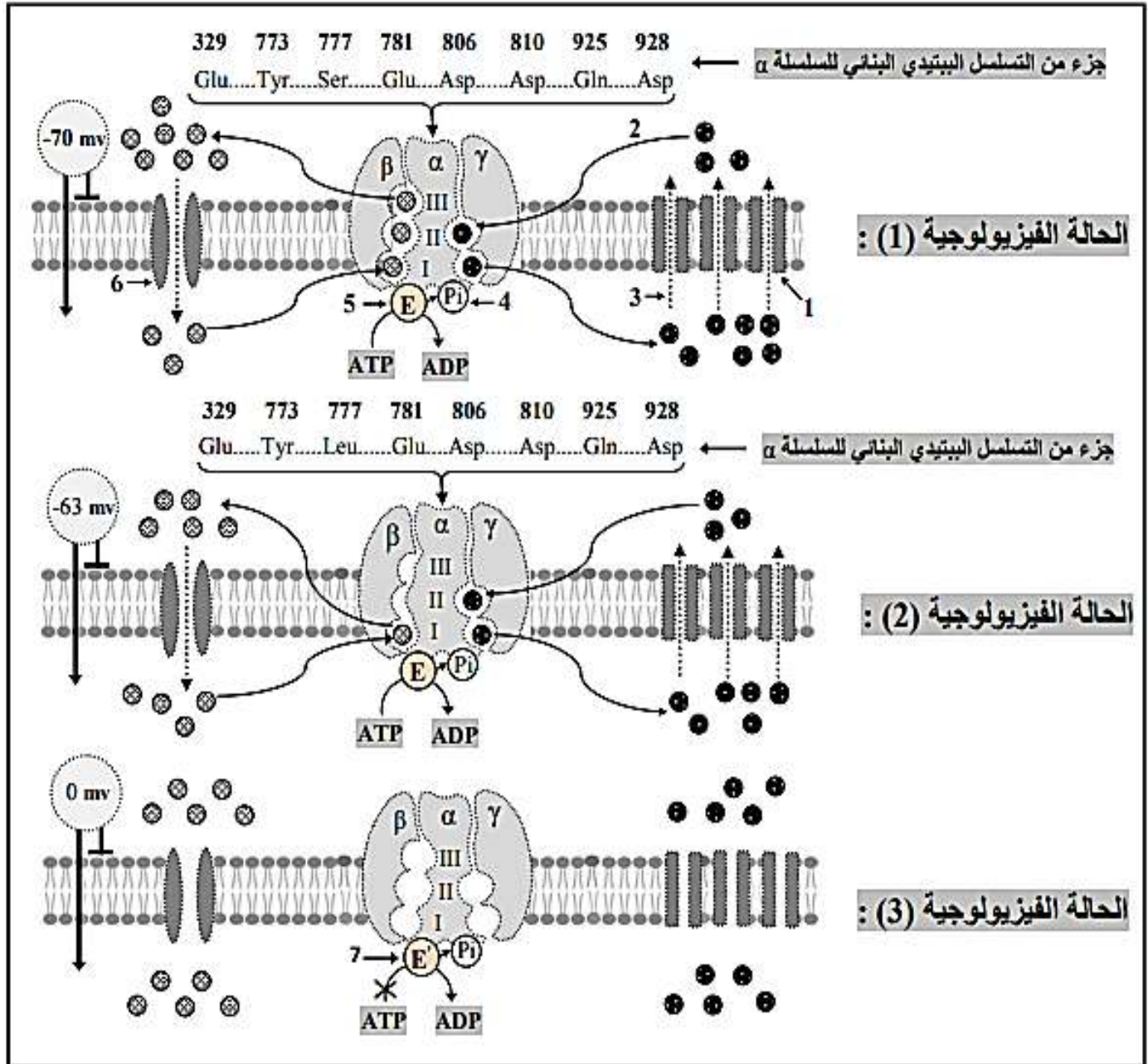
الجزء الثالث:

إنطلاقاً من الدراسة أنجز مخطط تحصيلي يبين مختلف العوامل المؤثرة على نشاط الإنزيم.

الموضوع الثاني:

التمرين الأول: (5 نقاط)

تؤدي حركة الأيونات عبر بروتينات النقل الغشائي إلى حدوث إختلال يترجم إلى تغير في قيمة الكمون الغشائي التي تعبر عن حالة الراحة (فيها المثال -70 ميلي فولط). تمثل الوثيقة التالية الدور الوظيفي للبروتينات الغشائية المتدخلة خلال كمون الراحة و الآليات التي تؤمن ثباته ضمن ثلاثة حالات فيزيولوجية مختلفة.



1- إختار مما يأتي العبارة أو العبارات الصحيحة:

- أ- تتمثل مصادر كمون الراحة في ما يلي:
- أ- الناقلية الأقل لأيونات الصوديوم عبر قنوات الميز مقارنة بأيونات البوتاسيوم.
- ب- ثبات التوزع الشاردي المتباين لشاردي الصوديوم و الكالسيوم على جانبي الغشاء.
- ج- ثبات التوزع الشاردي المتباين لشاردي الصوديوم و البوتاسيوم على جانبي الغشاء.

(ب) - تتمثل البيانات المشار إليها بالأرقام (الحالة الفيزيولوجية (1) و (3)) فيما يلي :

7	6	5	4	3	2	1	- a
موقع تحفيزي طافر	قناة ميز Na^+	موقع تحفيزي وظيفي	فسفرة المضخة	نقل موافق لتدرج التركيز	نقل عكسي لتدرج التركيز	قناة ميز K^+	

7	6	5	4	3	2	1	- b
موقع تحفيزي طافر	قناة ميز Na^+	موقع تحفيزي وظيفي	فسفرة المضخة	نقل عكسي لتدرج التركيز	نقل موافق لتدرج التركيز	قناة ميز K^+	

ج - تؤمن (مضخة Na^+/K^+) إستعادة التوزع الشاردي الذي يضمن الحفاظ على حالة إستقطاب الليف العصبي وفقا للخطوات التالية :

7	6	5	4	3	2	1	- a
عزل الفوسفات من المضخة	فسفرة المضخة	ضخ أيونات K^+ نحو الهيولى	تثبيت 2 أيونات K^+	إمالة الـ ATP	ضخ أيونات Na^+ نحو الخارج	تثبيت 3 أيونات Na^+	

7	6	5	4	3	2	1	- b
ضخ أيونات K^+ نحو الهيولى	عزل الفوسفات من المضخة	تثبيت 2 أيونات K^+	ضخ أيونات Na^+ نحو الخارج	فسفرة المضخة	إمالة الـ ATP	تثبيت 3 أيونات Na^+	

7	6	5	4	3	2	1	- c
ضخ أيونات K^+ نحو الهيولى	عزل الفوسفات من المضخة	فسفرة المضخة	تثبيت 2 أيونات K^+	ضخ أيونات Na^+ نحو الخارج	إمالة الـ ATP	تثبيت 3 أيونات Na^+	

2 a - وضح في نص علمي كيف تؤمن سلامة المعلومة الوراثية الحفاظ على ثبات التوزع الشاردي الذي يضمن كمون الراحة .

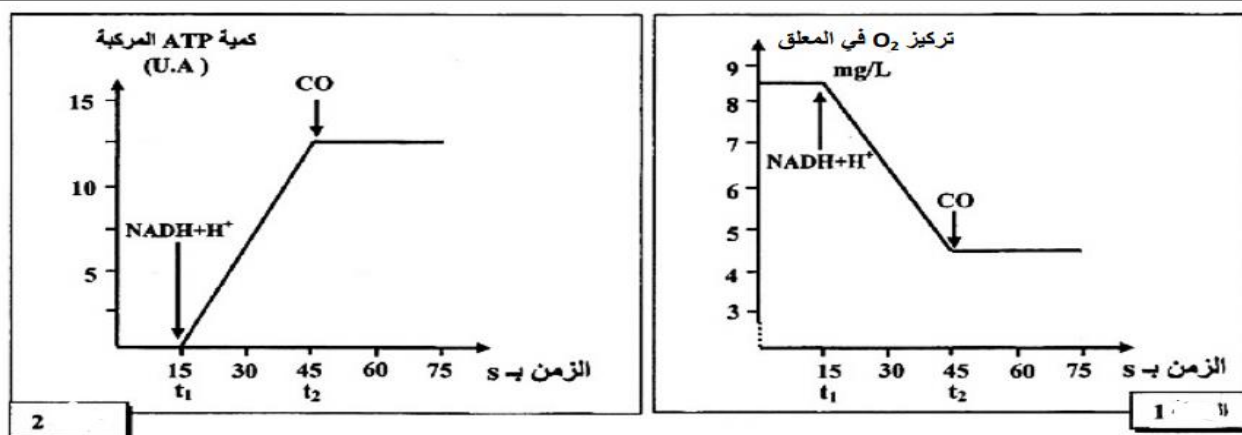
التمرين الثاني: (7 نقاط)

يؤدي التسمم بأحادي أكسيد الكربون (CO) الناجم عن خلل في سخانات الماء التي تستعمل الغاز إلى دوار و غيبوبة و أحيانا إلى الموت بالإختناق.

لفهم كيفية تأثير أكسيد الكربون على التفاعلات التنفسية المسؤولة عن إنتاج الطاقة على مستوى الميتوكوندري، نقترح التجارب التالية:

- **التجربة 01:** تم تحضير معلق ميتوكوندريات غني بثنائي الأوكسجين (O_2)، ثم تم تتبع تركيز ثنائي الأوكسجين بعد إضافة $NADH.H^+$ في الزمن t_1 ، و أحادي أكسيد الكربون في الزمن t_2 . يبين (الشكل 1) من (الوثيقة 1) النتائج المتحصل عليها.
- **التجربة 02:** تم تحضير معلق ميتوكوندريات غني بثنائي الأوكسجين و ADP و P_i ، ثم تم تتبع كمية ATP المركبة بعد إضافة $NADH.H^+$ في الزمن t_1 و CO في الزمن t_2 ، يبين (الشكل 2) من (الوثيقة 1) النتائج المحصل عليها.

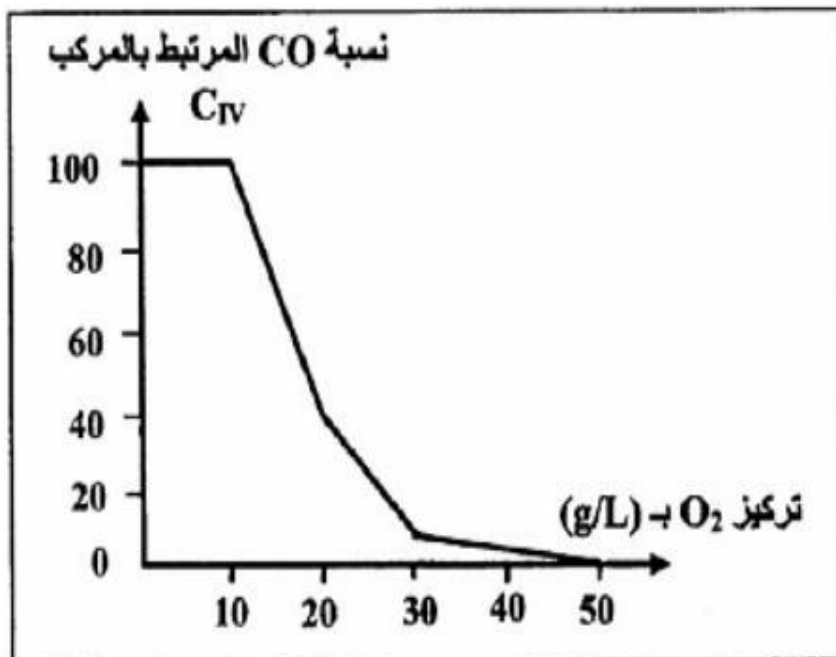
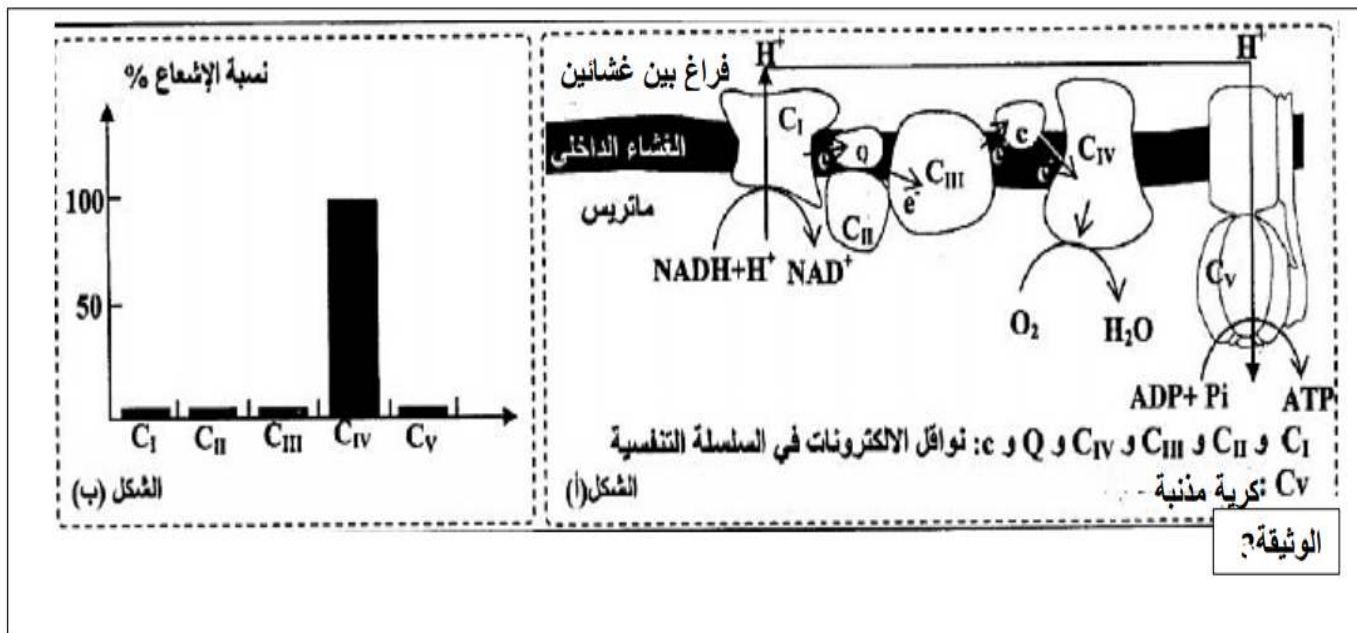
الوثيقة 01



1- بإستغلالك للنتائج التجريبية للوثيقة 1 حدد تأثير أحادي أكسيد الكربون على التفاعلات التنفسية.

الجزء الثاني:

- لتفسير آلية تأثير أحادي أكسيد الكربون على سلسلة التفاعلات التنفسية تم إجراء التجربة التالية: **التجربة 3**: تمت إضافة كمية قليلة من أحادي أكسيد الكربون المشع لمعلق من الميتوكوندريات، ثم تم تتبع توزيع الإشعاع في مركبات السلسلة التنفسية الممثلة في (الشكل أ) و نتائج تتبع الإشعاع في المركبات في (الشكل ب) من نفس الوثيقة (الوثيقة 2)
- يتم إسعاف المصابين بإختناق أحادي أكسيد الكربون بإستخدام ثنائي الأوكسجين بكميات مهمة، لتوضيح الهدف من ذلك تم في (**تجربة 4**) عزل المركب C من غشاء الميتوكوندري و وضعه في محلول ملائم أضيفت له كميات متزايدة من ثنائي الأوكسجين، نتائج قياس نسبة CO المرتبط بمركب C ممثلة في (الشكل ج) من نفس الوثيقة (وثيقة 2).

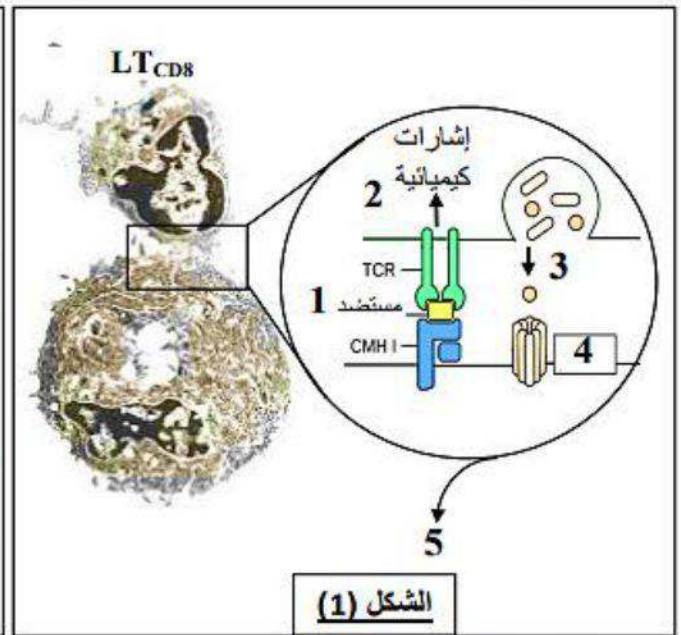
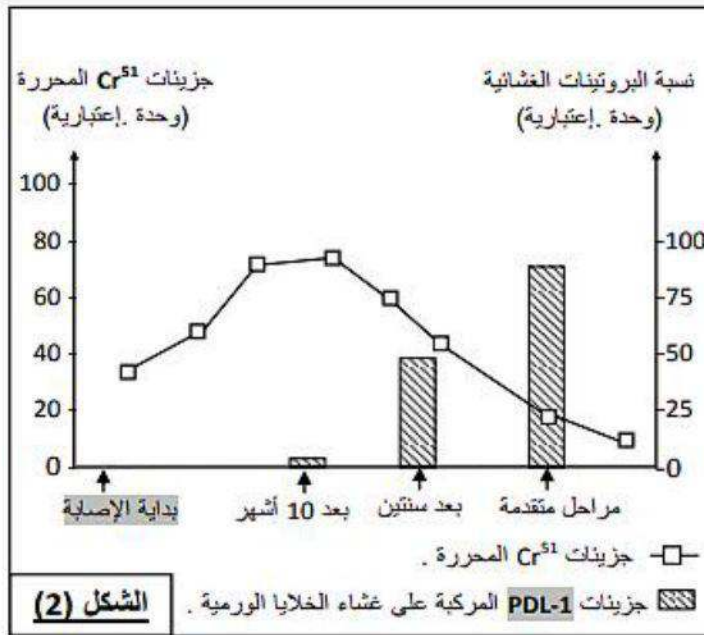


- بإستغلالك لمعطيات الوثيقة 2:
- 1- فسر علاقة مركبات السلسلة التنفسية للغشاء الداخلي للميتوكوندري بعدم تركيب ATP أثناء الإختناق بCO.
- 2- برر إستخدام كميات كبيرة من الأوكسجين للحد من أعراض التسمم بأحادي أكسيد الكربون.

على مدى السنوات العشر الأخيرة ، تضافرت جهود الباحثين وجندت أعرق مراكز الأبحاث أحدث تقنياتها الطبية قصد مكافحة الأورام السرطانية .
- تركز أحدث التقنيات العلاجية والتجارب السريرية الموجهة لمكافحة الاورام السرطانية على مجابهة الطرق التي تنتهجها هذه الأخيرة من خلال التأثير على مسارات الرد المناعي وبالتالي الإفلات و نقل آثار ومسببات العدوى للانسجة القريبة .
- نهدف من خلال هذه الدراسة إلى التعرف على إحدى الطرق التي تسلكها الانسجة السرطانية قصد الافلات من الرد المناعي وما هي التطبيقات الطبية المعتمدة في مقاومتها .

- الجزء الأول :

- تكتسب الخلايا الورمية في مراحلها المتقدمة خصائص جزيئية تمكنها من التأثير على بعض مسارات الإستجابة المناعية مما يسمح لها بالافلات من التأثيرات السمية التي تسمح باقصاءها ومنه التسبب في انتكاسات صحية .
- يمثل الشكل (1) من الوثيقة (1) (صورة مجهرية + رسم تفسيري) تلخص جانباً من التأثير السمي لخلايا LT_{CD8} خلال مرحلة تنفيذ الرد المناعي ذو المسك الخلوي .
- الشكل (2) من الوثيقة (1) يمثل تطور النسبة المئوية (%) لأحد البروتينات الغشائية المركبة على غشاء الخلايا الورمية وكذا جزيئات الكروم المشع Cr^{51} المحررة بدلالة تطور مراحل الإصابة الورمية .
- ملاحظة : Cr^{51} ينفذ إلى هيولى الخلايا المصابة أو الورمية ويثبت على بروتيناتها الهيولية حيث يدل تحرره على انحلال الخلية .



- معطيات هامة :

- PD-1** (بروتين موت الخلية المبرمج من الصنف 1) هو عبارة عن بروتين غشائي يصنف ضمن الغلوبولينات المناعية من الصنف (Igv) يتكون من 268 حمض أميني . يميزه على سطح بعض الخلايا المناعية مثل LT_{CD8} و LB و الماكروفاج . يلعب دوراً هاماً في تنظيم آليات الرد المناعي كما يقلل تنشيط الخلايا LT ، مما يمنع الأمراض المرتبطة بالمناعة الذاتية .
- التطورات المسجلة في نسبة جزيئات **PDL-1** المركبة على غشاء الخلايا الورمية تتناسب عكساً مع نسبة البروتينات الغشائية **PD-1** الحرة .

الوثيقة (1)

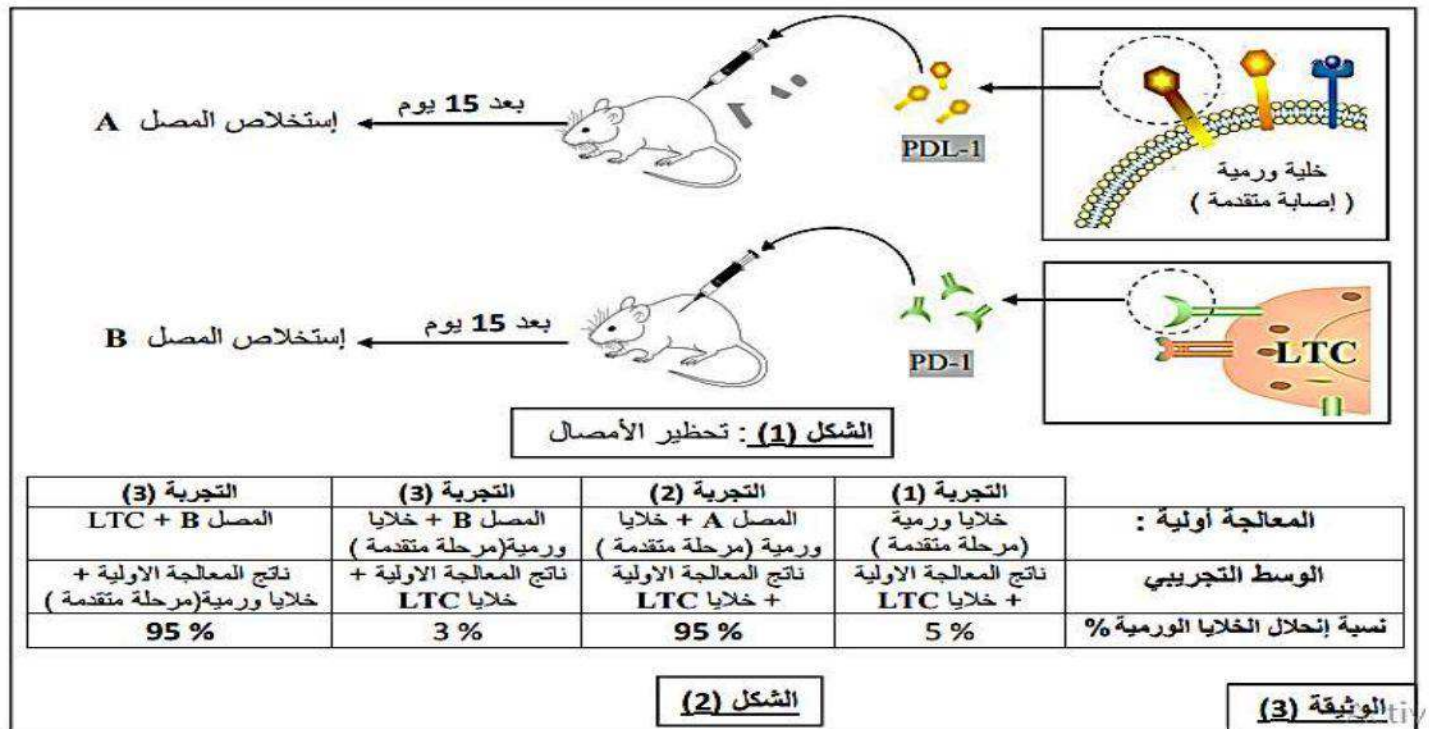
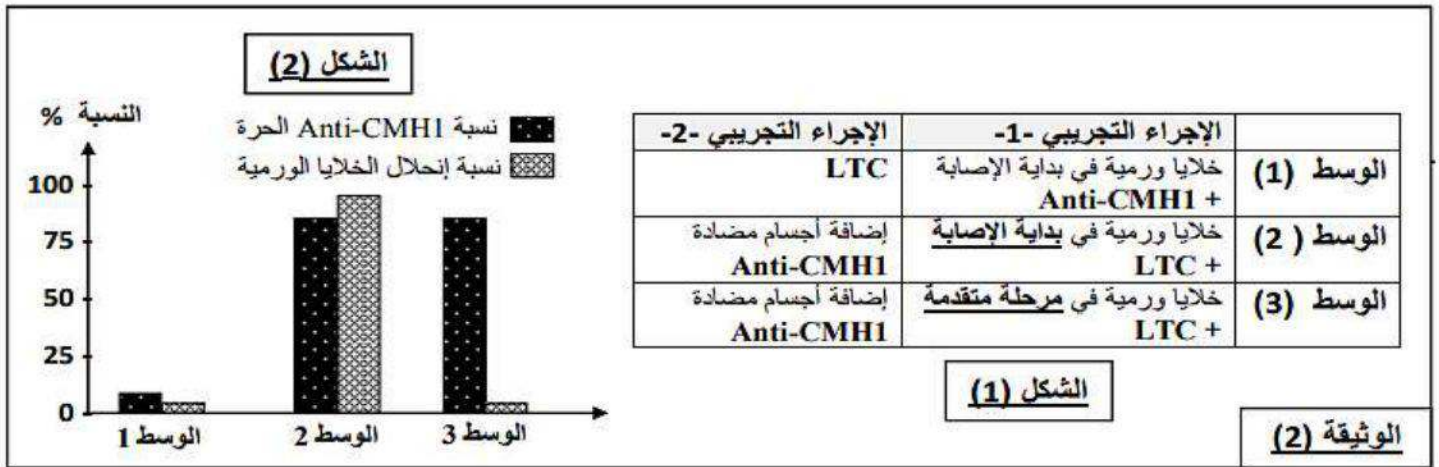
- ب استغلالك لمعطيات الوثيقة (1)

- إشرح النشاط السمي للخلايا LT_{CD8} تجاه الخلايا الورمية . ثم اقترح فرضيتين حول السلوك الجزيئي الذي سمح للخلايا الورمية بالإفلات من التأثير السمي لخلايا LT_{CD8} .

- الجزء الثاني :

- قصد التحقق من صحة الفرضية التالية نحقق الدراسة التالية:

- يمثل الشكل (1) من الوثيقة (2) بروتوكول تجريبي تم ضمن شروط تجريبية مختلفة تم خلاله إحصاء النسبة المؤوية % لتطور الاجسام المضادة لمؤشرات التوافق النسيجي من الصنف الأول (Anti-CMH1) وكذا نسبة انحلال الخلايا الورمية بدلالة الإطار الزمني لتطور الإصابة والنتائج ممثلة ب الشكل (2).
- يمثل الشكل (2) من الوثيقة (3) تطور النسبة المؤوية % لإنحلال الخلايا الورمية ضمن شروط تجريبية مختلفة .



1- استغلال معطيات ونتائج الوثيقتين (2) و (3) :

- صادق على صحة إحدى الفرضيتين المقترحتين مبرزاً الفرضية الأكثر وجاهة

- 2- إستناداً إلى التطبيق المخبري المنجز في الشكل (1) من الوثيقة (3) أمكن للباحثين ابتكار بعض العقاقير الطبية الموجهة ضد الأورام السرطانية في مراحلها المتقدمة مثل:
 - a Atezolizumab و Avelumab و Durvalumab (نموذج يتضمن عناصر المصل -A -) .
 - b Pembrolizumab و Nivolumab و Dostarlimab (نموذج يتضمن عناصر المصل -B -) .
- باستغلال معطيات الوثيقتين 1 و 3
- بين أن عقار Nivolumab يمثل بديل علاجي أكثر فعالية لكن أقل أماناً مقارنة بعقار Avelumab .

- الجزء الثالث :

- ب الإستناد على نتائج هذه الدراسة أنجز مخططاً تتطرق من خلاله إلى:

- 1- سيروية الآلية المناعية الموجهة ضد الأورام السرطانية في مراحلها الأولية والمتقدمة (الإفلات) .
- 2- التدخلات العلاجية والتطبيقات الطبية المعتمدة في مقاومتها.

1- التعرف على العضيتين و المركبات الكيميائية ثم التحديد :

- العضية "س" : صانعة خضراء

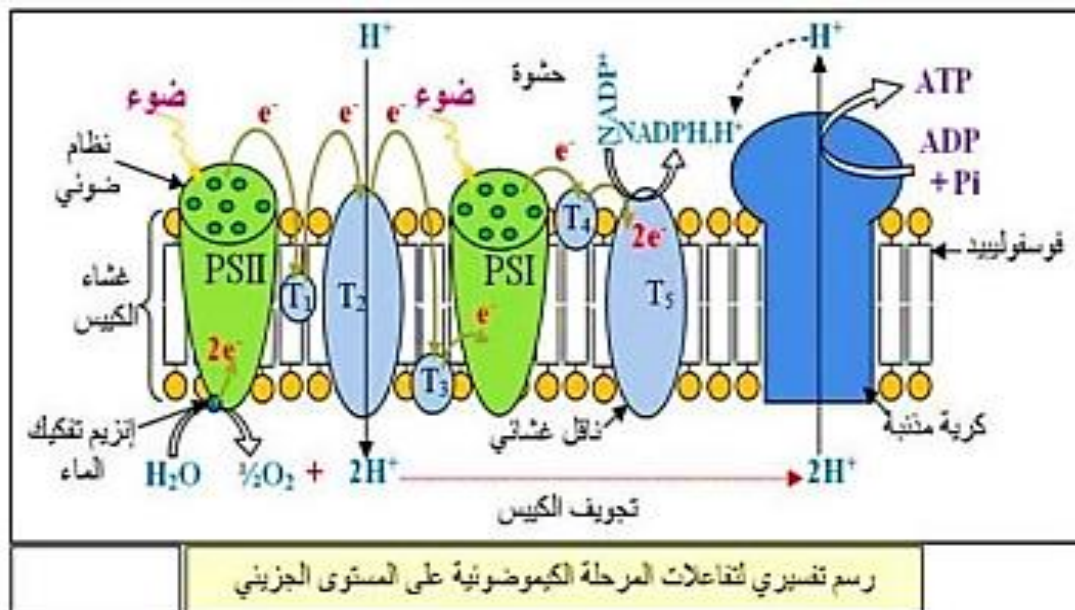
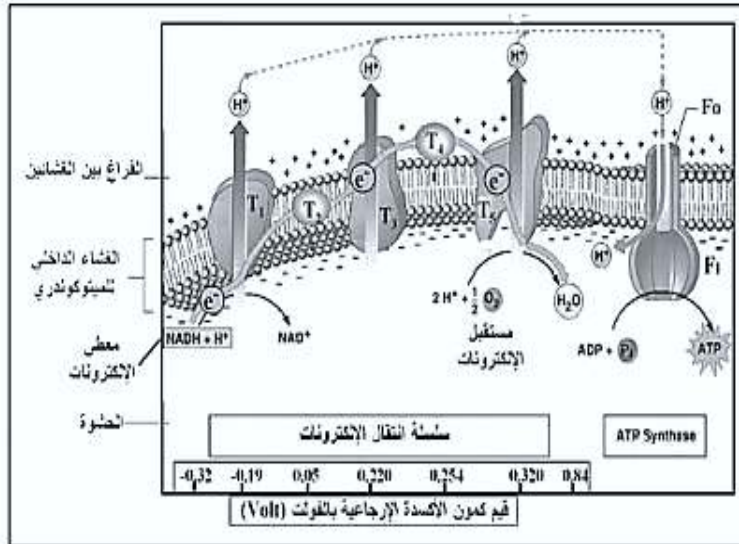
- العضية "ع" : ميتوكوندري

- أ : أوكسجين (O_2) . ج : RH_2 . د : R . هـ : $NADP^+$. و : $NADPH.H^+$

- مقرر حدوث التفاعل 1 و التفاعل 2 :

التفاعل 1 مقرر غشاء التيلاكويد

التفاعل 2 مقرر الغشاء الداخلي للميتوكوندري

II - رسم تخطيطي وظيفي متقن ، بين الآلية المؤدية إلى تركيب الـ ATP على مستوى العضية الميتوكوندري (الفسفرة التأكسدية)

- الجزء الأول :

- استخراج الخصائص المميزة لنظام التوافق النسيجي CMH :

- إستغلال معطيات الشكل (1) من الوثيقة (1) :
- يمثل الشكل (1) من الوثيقة (1) بعض المؤشرات الغشائية ومصدرها الوراثي لنظام CMH2 التي تميزها على أغشية الخلايا الظهارية للزغابات المعوية حيث نلاحظ :
- وجود ثلاثة مورثات مرتبطة تقع على نفس زوج الصبغي (6) تشمل المورثة DQ و المورثة DR و المورثة DP .
- خلال التعبير المورثي عن الجزيئات الغشائية التي يتم تركيبها على أغشية الخلايا الظهارية والمتمثلة في HLA2 نسجل :
- تحمل كل مورثة أليلين متقابلين من نفس زوج الصبغي يتشكلان من جزيئين A و B .
- يعبر الجزء A عن كل أليل عن السلسلة α بينما يعبر الجزء B عن كل مورثة عن السلسلة β .
- تنتظم السلسلة α و β لتشكلا جزيئات HLA2 .
- خلال التعبير عن الجزيئات الغشائية يخضع كلا الأليلين المتقابلين لنشاط التعبير المورثي وهو ما يعطيها صفة تساوي السيادة .
- إستغلال معطيات الشكل (2) من الوثيقة (1) :
- تظهر نتائج الشكل (2) من الوثيقة (1) أربعة أشخاص يمتلكون مورثات DQ تبدي أنماط أليلية مختلفة حيث سجلنا ما يلي :
- ظهور عدة أشكال للمورثة DQ تمثلت في الأليلات DQ_1 ، DQ_2 ، DQ_3 ، DQ_4 ، DQ_5 ، DQ_6 ، DQ_7 ، DQ_8 ، DQ_9 وهو ما يجعل من هذه المورثات تتميز بـ تعدد الأليلات (تنوع عند احتمالات المورثة الواحدة التي تم تمثيلها بالأرقام) وهو ما يجعل هذا النظام أساس التقدر البيولوجي .

- إذن نستنتج :

- يتميز نظام الـ CMH بخصائص تشمل : تعدد الأليلات و تساوي السيادة .

- تحليل نتائج الشكل (2) من الوثيقة (1) :

- يمثل الشكل (2) من الوثيقة (1) تطور النسبة (%) لأعراض متلازمة السيلياك و كفاءة الإمتصاص المعوي وفقا لأنماط أليلية مختلفة متعلقة بالمورثة (DQ) لأربعة (4) أشخاص حيث نلاحظ :
- النمط الأليلي $DQ5/DQ8$:
- تبلغ نسبة تطور أعراض متلازمة السيلياك 40% في حين تقدر كفاءة الإمتصاص المعوي 5 وحدة اعتبارية .
- النمط الأليلي $DQ2/DQ9$:
- تبلغ نسبة تطور أعراض متلازمة السيلياك 40% في حين تقدر كفاءة الإمتصاص المعوي 5 وحدة اعتبارية .
- النمط الأليلي $DQ2/DQ8$:
- في وجود الأليلين $DQ2$ و $DQ8$ معا تبلغ نسبة تطور أعراض متلازمة السيلياك قيمة أعظمية قدرت بـ 100% تقترب بانخفاض حاد في كفاءة الإمتصاص المعوي بلغ 2 وحدة اعتبارية .
- النمط الأليلي $DQ3/DQ7$:
- نسجل إنعداما في نسبة تطور أعراض متلازمة السيلياك 0% تقترب بقيمة أعظمية في كفاءة الإمتصاص المعوي الذي قدرت قيمته بـ 8 وحدة اعتبارية .
- الإستنتاج : تطور أعراض متلازمة السيلياك مرتبط بـ الأليلين $DQ2$ و $DQ8$ وهو ما يترجم إلى إنخفاض في كفاءة الإمتصاص المعوي .

- الجزء الثاني :

- المناقشة :

- العائلة (1) :

- يمتلك الأب النمط الأليلي $DQ16/DQ8$ في حين تمتلك الأم النمط الأليلي $DQ2/DQ20$.
- الابن (1) : يتميز بـ غياب تطور أعراض الإصابة وهو ما يؤكد غياب الأليلات المرتبطة بالمرض وبالتالي فإن نمطه الأليلي $DQ16/DQ20$ وفقا لمبدأ الافتراق المستقل و الالتقاء العشوائي للصبغيات الأبوية خلال ظاهرتي الانقسام المنصف و الالتقاء مع غياب العبور .

- الابن (2) : يتميز بـ ارتفاع حاد في تطور أعراض الإصابة وهو ما يؤكد إمتلاكه لكلا الأليلين المرتبطتين بالمرض وبالتالي نمطه الأليلي $DQ2/DQ8$ وفقا لمبدأ الافتراق المستقل و الالتقاء العشوائي للصبغيات الأبوية خلال ظاهرتي الانقسام المنصف و الالتقاء مع غياب العبور .

- الابن (3) : يتميز بـ ظهور أعراض الإصابة وهو ما يؤكد أنه يحمل أحد الأليلين المرتبطان بهذه المتلازمة وعليه فإن أنماطه الأليلية المحتملة ($DQ2/DQ16$) أو ($DQ20/DQ8$) وفقا لمبدأ الافتراق المستقل و الالتقاء العشوائي للصبغيات الأبوية خلال ظاهرتي الانقسام المنصف و الالتقاء مع غياب العبور .

- العائلة (2) :

- يمتلك الأب النمط الأليلي $DQ26/DQ11$ في حين تمتلك الأم النمط الأليلي $DQ7/DQ2$.
- الابن (1) : يتميز بـ غياب تطور أعراض الإصابة وهو ما يؤكد غياب الأليلات المرتبطة بالمرض وبالتالي فإن أنماطه الأليلية المحتملة ($DQ7/DQ11$) أو ($DQ7/DQ2$) وفقا لمبدأ الافتراق المستقل و الالتقاء العشوائي للصبغيات الأبوية خلال ظاهرتي الانقسام المنصف و الالتقاء مع غياب العبور .

- الابن (2) : يتميز بـ ظهور أعراض الإصابة وهو ما يؤكد أنه يحمل أحد الأليلين المرتبطان بهذه المتلازمة وعليه فإن أنماطه الأليلية المحتملة ($DQ2/DQ11$) أو ($DQ2/DQ26$) وفقا لمبدأ الافتراق المستقل و الالتقاء العشوائي للصبغيات الأبوية خلال ظاهرتي الانقسام المنصف و الالتقاء مع غياب العبور .

- الإستنتاج :

- تتدخل خصائص نظام CMH-II في تحديد نسب تطور متلازمة السيلياك حيث تتميز العائلة (1) بتطور مهم لأعراض الإصابة مقارنة بـ العائلة (2) .

- الشرح :

- تمثل الوثيقة (3) العلاقة بين التنوع الأليلي وتطور أعراض متلازمة السياليك إثر تناول الغلوتين .
- **الابن (1) العائلة (1) :**
- يمتلك النمط الأليلي $DQ16 / DQ20$.
- التعبير المورثي للأليل $DQ16$ نتج عنه جزيئة $HLA II-DQ16$
- تتميز الجزيئة $HLA II-DQ16$ بجيوب $P_1, P_2, \dots, P_9$ لا تسمح بإرتباط الغلوتين .
- ينتج عن ذلك غياب تشكل المعقد غلوتين - $HLA II-DQ16$.
- غياب تشكل المعقد لا يسمح بتنشيط الاستجابة ضد الخلايا الظهارية وهو ما يعني عدم تخریبها .
- سلامة الخلايا الظهارية ينتج عنها كفاءة امتصاص عالية وهو ما تترجمه معطيات الشكل (2) من الوثيقة (1) من خلال ظهور نسبة جد منخفضة للمغذيات في الأنبوب الهضمي .
- **الابن (2) العائلة (1) :**
- يمتلك النمط الأليلي $DQ2 / DQ8$.
- تسمح خاصية تساوي السيادة التي تميز نظام التوافق النسيجي بالتعبير المورثي لكلا الأليلين $DQ2$ و $DQ8$ ينتج عنه جزيئات $HLA II-DQ2$ و $HLA II-DQ8$ تتوضع على أغشية الظهارية .
- تتميز الجزيئات $HLA II-DQ2$ و $HLA II-DQ8$ بجيوب $P_1', P_2', \dots, P_9'$ تبدي قدرة ارتباط عالية مع الغلوتين
- ينتج عن ذلك ظهور شكلين من المعقدات غلوتين - $HLA II-DQ2$ و غلوتين - $HLA II-DQ8$.
- ظهور شكلين من المعقدات غلوتين - $HLA II-DQ2$ و غلوتين - $HLA II-DQ8$ يسمح بتنشيط عال للأسس الخلوية ضد الخلايا الظهارية وهو ما يعني تخریب معتبر لهذه الخلايا .
- التخریب المعتبر للخلايا الظهارية ينتج عنها انخفاض حاد في كفاءة الامتصاص حيث يتجلى ذلك في كثافة المغذيات في الأنبوب الهضمي وهو ما تترجمه معطيات الشكل (2) من الوثيقة (1) .
- **الابن (2) العائلة (2) :**
- يمتلك النمط الأليلي $DQ2 / DQ11$ أو $DQ2 / DQ26$ (امتلاكه لأحد الأليلات المرتبطة بالمتلازمة $DQ2$) .
- التعبير المورثي للأليل $DQ2$ نتج عنه جزيئة $HLA II-DQ2$.
- تتميز الجزيئة $HLA II-DQ2$ بجيوب $P_1', P_2', \dots, P_9'$ تبدي قدرة ارتباط عالية مع الغلوتين .
- ينتج عن ذلك ظهور شكل واحد من المعقدات غلوتين - $HLA II-DQ2$.
- ظهور شكل واحد من المعقدات غلوتين - $HLA II-DQ2$ يسمح بتنشيط جزئي للاستجابة ضد الخلايا الظهارية وهو ما يعني تخریب جزئي لهذه الخلايا .
- التخریب الجزئي للخلايا الظهارية ينتج عنها انخفاض جزئي في كفاءة الامتصاص حيث يتجلى ذلك في تواجد بعض المغذيات في الأنبوب الهضمي وهو ما تترجمه معطيات الشكل (2) من الوثيقة (1) .
- تسمح خصائص نظام التوافق النسيجي CMH في تطور أعراض حساسية الغلوتين (متلازمة السياليك) حيث :
- يسمح تعدد الأليلات بتنوع الأنماط الأليلية حيث نسجل ظهور عدة أشكال للمورثة DQ من بينها :
- أنماط أليلية لا تمتلك الأليلات المرتبطة بالمتلازمة ($DQ2$ و $DQ8$) وهو ما يجنب حاملها أعراض المتلازمة .
- أنماط أليلية تحمل أحد الأليلين المرتبطين بالمتلازمة إما $DQ2$ أو $DQ8$ وهو ما يجعل حاملها عرضة لأعراض المتلازمة .
- أنماط أليلية تحمل كلا الأليلين المرتبطين بالمتلازمة $DQ2$ و $DQ8$ وهو يجعل حاملها عرضة لأعراض حادة لمتلازمة السياليك .
- يسمح تساوي السيادة على مستوى أليلات المورثة DQ بظهور أعراض الإصابة عند فرد يحمل أحد الأليلين المرتبطين بالمتلازمة $DQ2$ أو $DQ8$ أو زيادة حدوثها عند فرد يحمل كلا الأليلين المرتبطين بالمتلازمة $DQ2$ و $DQ8$ باعتبار أن التعبير المورثي سوف يشمل كلا الأليلين للمورثة DQ .

الجزء الاول :

- اقترح فرضية توضح فيها سبب ظهور الشيب.

من الوثيقة 1-1-1 ن1

التي تمثل جزء من بنية الموقع الفعال لأنزيم التيروسيناز، يظهر لنا :

- ان موقع الفعال لأنزيم التيروسيناز يتكون من 6 احماض امينية مهمة من النوع هي ال His مع ذرتين من النحاس Cu^{++}
- تتجمع ثلاث احماض امينية هي: His390 و His363 و His367 حول ذرة نحاس Cu^{++} بمسافات دقيقة و محددة، كما تتجمع الثلاث الأخرى His180 و His202 و His211 الذرة الثانية للنحاس Cu^{++} وبمسافات جد دقيقة و محددة .
- منه: يتكون الموقع الفعال للتيروسيناز من 6 احماض امينية من نوع ال His ودرتي النحاس، تجتمع كل 3 احماض منها حول شاردة واحدة من النحاس وتكون في مسافات جد دقيقة.

الوثيقة 2-ب-:

تظهر باستخدام برنامج الراسنوب البنية الفراغية للحمض الأميني الميثيونين في وجود الماء الأكسجيني. في وجود الماء الأكسجيني يتأكسد الحمض الأميني الميثيونين ليتحول الى ميثيونين سلفوكسيد أي يتم تغيره كيميائيا = تعديل كيميائي، حيث يرتبط الاكسجين (O) بالكبريت (S) المتواجد في جذره و هذا ما يؤدي الى تغير في بنيته الفراغية (بنية الفراغية لجذر الميثيونين ليست نفسها في الميثيونين المؤكسد = سلفوكسيد = المعدل كيميائيا). منه: يتأكسد جذر الحمض الأميني الميثيونين Met في وجود الماء الأكسجيني H_2O_2 ، لتتغير بنيته الفراغية .

الوثيقة 2-ج- تمثل بعض معطيات تجريبية :

الشعر طبيعي:

- كمية الماء الأكسجيني H_2O_2 التي تنتجها العضوية قليلة و يتم تفكيكها بسرعة
- Met 374 غير مؤكسد.
- تشكل معقد ركيزة- انزيم دليل على سلامة الموقع الفعال = انزيم وظيفي.

الشعر ابيض = الشيب:

- كمية الماء الأكسجيني H_2O_2 التي تركبها خلايا الجسم تكون مرتفعة ولا يتم تفكيكها = يصعب تفكيكها.
- Met374 تأكسد
- عدم تشكل معقد ركيزة - انزيم دليل على تخريب بنية الموقع الفعال = فقدان شكله الفراغي = انزيم غير وظيفي.
- Art منه: ارتفاع كمية الماء الأكسجيني في الجسم سيؤدي الى اكسدة الميثيونين و هذا الأخير (ميثيونين سلفوكسيد) يمنع تشكيل معقد ركيزة - انزيم = انزيم غير وظيفي.

من الوثيقة 1-ب-:

التي تظهر نشاط انزيم التيروسيناز على مستوى الخلايا الصباغية في حالة الشعر الطبيعي والشعر الأبيض أي الشيب حيث يكون نشاط الإنزيم التيروسيناز اعظمي في حالة اللون الشعر الطبيعي، بينما يؤول نشاطه الى الانعدام في حالة الشعر البيض منه: ينعهد نشاط انزيم التيروسيناز في حالة الشعر الابيض.

اقتراح فرضية:

بما ان: نشاط أنزيم مرتبط ببنيته الفراغية وسلامة موقعه الفعال الذي يتكون من أحماض امينية معينة متموضعة بطريقة دقيقة، فغياب نشاطه مع الكبر في السن يعود الى:

- تخريب البنية الفراغية للإنزيم فتؤثر على بنية الموقع الفعال.
- تخريب بنية الموقع الفعال.
- يتثبط نشاطه بتدخل عوامل الشيخوخة.

يمكن اقتراح فرضيات أخرى، المطلوب هي فرضية واحدة .

الجزء الثاني:

- تبين كيف يثبط الماء الأكسجيني انزيم التيروسيناز مع مراقبة الفرضية.

الوثيقة 2-أ-:

- تمثل تأثير تركيز الماء الأكسجيني على نشاط انزيم التيروسيناز.
- يكون نشاط الإنزيم 100% في انعدام الماء الأكسجيني، وكلما تزايد تركيزه في الوسط تناقص نشاط الأنزيم.
- Art منه: الماء الأكسجيني H_2O_2 يثبط نشاط انزيم التيروسيناز.

الوثيقة -2- د.

تظهر جزء من بنية الإنزيم الذي يبين موقع ال Met374 في السلسلة الببتيدية لأنزيم التيروسيناز في الحالة الطبيعية حيث الميثونين لا يدخل ضمن الأحماض الأمينية المشكلة للموقع الفعال لكن موقعه محاذيا او مجاورا فراغيا لأحد الاحماض الأمينية التي تدخل في تشكيله هو الحمض اميني His367 حيث المسافة بين عنصر الكبريت S لجذر Met 374 وعنصر الآزوت N في حلقة جذر His367 = 3.8Å.

منه: الميثونين لا يدخل ضمن الأحماض الأمينية المشكلة لبنية الموقع الفعال لكن له أهمية كبيرة في استقرار بنيته.

و نعلم ان:

للمسافة بين جذور الاحماض الأمينية في السلسلة الببتيدية (انزيم) فراغيا (في البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد) دور مهم في استقرار وثبات البنية بذلك الوظيفة.

بدلك:

يثبط الماء الأكسجيني انزيم التيروسيناز كمايلي:

في وجود الماء الأكسجيني H_2O_2 يتأكسد جذر الميثونين Met374 على مستوى عنصر الكبريت مؤديا الى تغييره كيميائيا، هذا ما يؤدي الى تغير بنيته الفراغية.

هذا التغير الكيميائي سيؤدي الى تغير المسافة بينه وبين جذر His367 المشكل للموقع الفعال لأنزيم التيروسيناز لأنهما متجاوران فراغيا، بالتالي تغير في بنية الموقع الفعال و هذا ما سيمنع تشكيل معقد ركيزة - انزيم الضروري لتحفيز التفاعل بذلك يفقد الإنزيم فعاليته = ثبط .

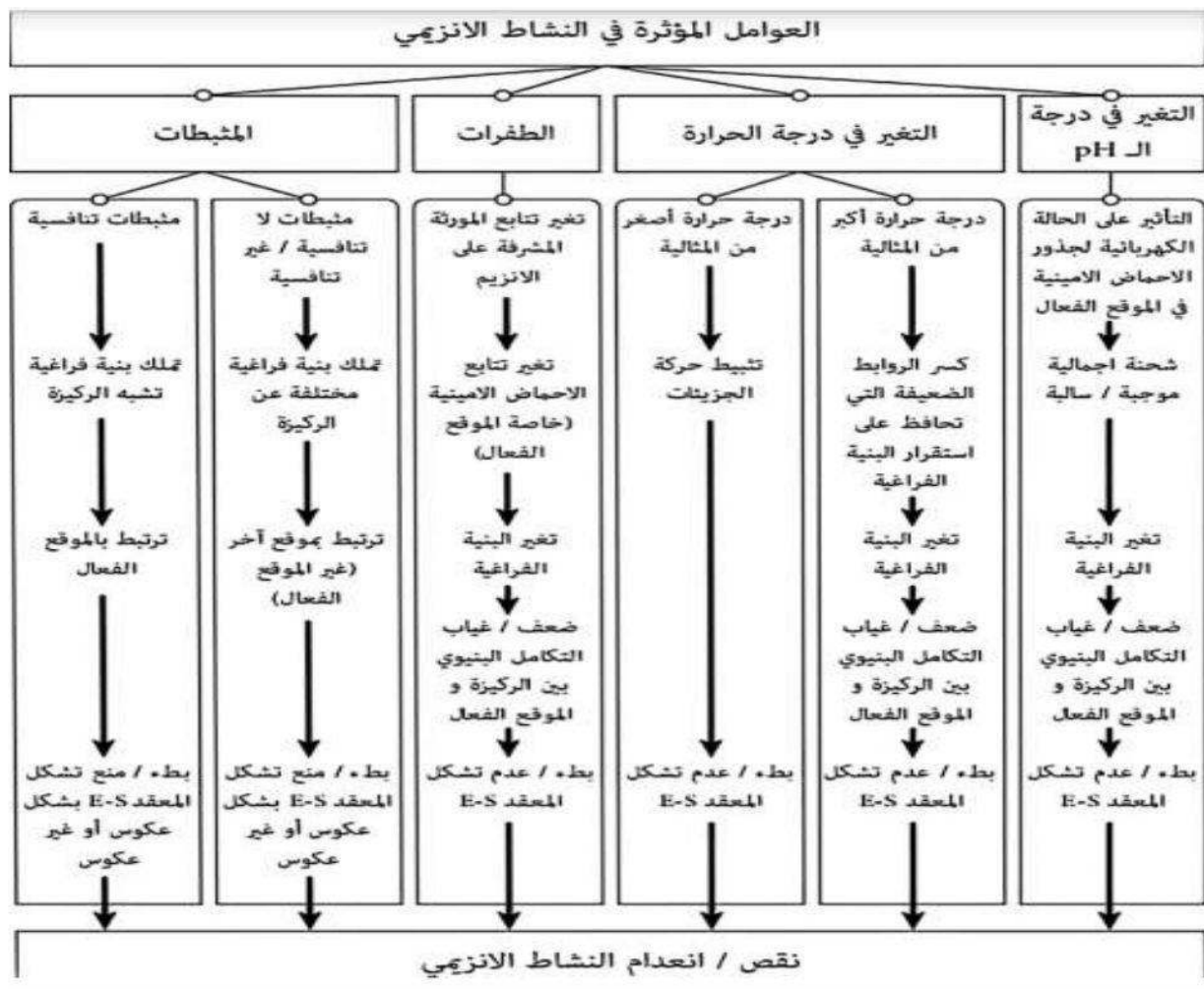
و هذا ما يؤكد صحة الفرضية التي تنص على.

يعود الى تخریب البنية الفراغية للإنزيم نتيجة اكسدة الحمض الأميني Met 374 = نتيجة التعديل الكيميائي للحمض اميني = التعديل الكيميائي للإنزيم = تغيير البنية.

يعود الى تخریب الموقع الفعال لتغيير المسافة بين Met و His نتيجة التعديل الكيميائي للحمض اميني Met374 = التعديل الكيميائي للإنزيم = تغيير البنية.

يتم تثبيط نشاطه بتدخل عوامل الشيخوخة من بين هذه العوامل ارتفاع انتاج الماء الأكسجيني و لا يتم تفكيكه مسببا بذلك التعديل الكيميائي للحمض اميني الميثونين 374 = التعديل الكيميائي للإنزيم.

الجزء الثالث:



الاجابة النموذجية للموضوع الثاني للبكالوريا التجريبية 2024/2023

العلامة	الاجابة النموذجية	التمرين
3×0,75	<u>1-العبارات الصحيحة:</u> أ - C / ب-ا / ج-ب <u>2-النص العلمي:</u> المقدمة + المشكل العلمي (كيف تؤمن المعلومة الوراثية الحفاظ على ثبات التوزع الشاردي الذي يضمن كمزن الراحة؟) العرض: يساير مضامين الوثيقة الخاتمة	
2×0,25		
02		
0,25		

التمرين الثاني:

الجزء I:

استغلال معطيات الوثائق 1, 2 و 3 لتفسير علاقة مركبات السلسلة التنفسية للغشاء الداخلي للميتوكوندري بعدم تركيب ATP أثناء الاختناق بـ CO

استغلال الوثيقة 01: تمثل الوثيقة تغير تركيز الـ O₂ في المعلق بدلالة الزمن بعد اضافة (CO; NADHH+) فنلاحظ:

0.5 - قبل اضافة NADHH+: نسجل ثبات في تركيز الـ O₂ عند 8,5 mg /l دلالة على عدم استعماله من طرف الميتوكوندري في التفاعلات التنفسية.
- بعد اضافة NADHH+ في الزمن (t₁) نلاحظ انخفاض في [O₂] الى 4,9 mg /l دلالة على استعماله من قبل الميتوكوندري في الاكسدة .
عند اضافة CO في الزمن t₂: نلاحظ ببقى [O₂] ثابتا عند نفس القيمة 4,9 mg /l دلالة على توقف استهلاكه.

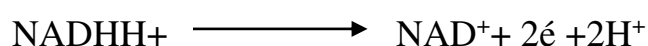
0.25 **الاستنتاج 01:** يؤدي الـ CO الى توقف (تثبيط) استعمال O₂ من طرف الميتوكوندري.
استغلال الوثيقة 02: تمثل الوثيقة كمية الـ ATP بدلالة الزمن قبل وبعد اضافة (CO; NADHH+) فنلاحظ:

0.75 - قبل اضافة NADHH+: تكون كمية الـ ATP المركبة معدومة لعدم تركيبها.
- بعد اضافة NADHH+ في الزمن (t₁): نلاحظ ترتفع كمية الـ ATP المركبة ارتفاع ملحوظ حتى تبلغ (U.A) 12,5 دليل على فسفرة ADP الى ATP في وجود Pi.
- عند اضافة CO في الزمن t₂: تثبت كمية الـ ATP المركبة عند (U.A) 12,5 دليل على توقف عملية الفسفرة.

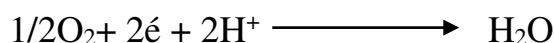
0.25 **الاستنتاج 02:** يتطلب تركيب الـ ATP وجود NADHH+, بينما يتوقف في وجود CO .
الربط من الوثيقة 01 و 02 :

0.5 تستهلك الميتوكوندري الـ O₂ لأكسدة المادة العضوية ويصاحبه تركيب الـ ATP ويتطلب هذا وجود نواقل مرجعة NADHH+, لكن في وجود CO تتوقف هذه العملية.
استغلال شكل الوثيقة 03:

0.5 **الشكل (أ):** رسم تخطيطي لمركبات السلسلة التنفسية للغشاء الداخلي للميتوكوندري فنلاحظ:
- يتم أكسدة NADHH+ على مستوى المادة الاساسية الى NAD⁺ في وجود نازعات الهيدروجين فينتج عنه (2e⁻ + 2H⁺) وفق المعادلة التالية:



-تنتقل الإلكترونات الناتجة عن أكسدة المرافقات الانزيمية (NADHH+) على سلسلة النواقل
الالكترونية (CI.CII.CIII.CIV.CV) ويصاحب انتقال الالكترونات ضخ بروتونات (H+) من
المادة الاساسية نحو الفراغ بين الغشائين عبر بعض النواقل (النواقل الضمنية الكبيرة).
يلعب ال O₂ دور مستقبل الكترونات فيرجع الى H₂O وفق المعادة التالية:



-يؤدي ضخ البروتونات (H+) في الفراغ بين الغشائين الى تدرج التركيز على جانبي الغشاء
الداخلي للميتوكوندري , يصبح الوسط في الفراغ بين الغشائين حامضيا مقارنة بالمادة الاساسية

- تعود البروتونات مرة اخرى عن طريق ظاهرة الميز الى المادة الاساسية عبر انزيم
ATPsynthase محررة طاقة تحفز الانزيم على فسفرة ADP الى ATP في وجود Pi انها
الفسفرة التاكسدية,

الاستنتاج 03:

يتميز الغشاء الداخلي للميتوكوندري بوجود ، نواقل البروتونات و الإلكترونات التي تشكل
0.25 سلاسل الأكسدة والإرجاع و وجود ال ATP سنتيتاز وهو مقر الفسفرة التأكسدية اين يتم
أكسدة المرافقات الانزيمية (NADHH+) و ارجاع ال O₂ الى H₂O.

الشكل (ب): أعمدة بيانية تبين نسبة الاشعاع في مركبات السلسلة التنفسية فنلاحظ:
0.5 تكون نسبة الاشعاع منخفضة جدا في النواقل CI.CII.CIII.CV بينما تبلغ نسبة الاشعاع قيمة
أعظمية 100٪ في الناقل CIV دليل على تراكم CO المشع في الناقل CIV.

الاستنتاج 04:

يؤثر ال CO على مستوى السلسلة التركيبية بالتحديد على مستوى ناقل الالكترونات CIV.

التركيب: (تفسير)

يؤثر ال CO على السلسلة التركيبية أين يتراكم ويثبت على على مستوى الناقل CIV مايمنع
1.5 وصول الالكترونات الناتجة عن أكسدة NADHH+ الى مستقبل الالكترونات (O₂) فيمنع
بذلك ارجاع ال O₂ الى H₂O وهذا مايفسر ثبات تركيز ال O₂ بعد اضافة ال CO في الوثيقة
(01).

كما انه يمنع ضخ البروتونات من المادة الاساسية الى الفراغ بين الغشائين فلا يتدرج التركيز
على جانبي الغشاء الداخلي للميتوكوندري ما يؤدي الى عدم تحفيز ATPsynthase على فسفرة
ADP الى ATP في وجود Pi وهذا مايفسر ثبات كمية ال ATP المركبة بعد اضافة ال
CO في الوثيقة 02.

الجزء II:

تبيان كيفية استعمال كميات كبيرة من ثنائي الاوكسجين للحد من أعراض التسمم باحادي
او كسيد الكربون باستغلال الوثيقة 04:

تمثل الوثيقة تغير نسبة CO المرتبط بالمركب CIV بدلالة تغير تركيز O₂ فنلاحظ:
تركيز O₂ من 0 الى 10 g/l : تكون نسبة ال CO المرتبطة بالمركب CIV أعظمية 100% دليل
على توقف التفاعلات التنفسية.
تركيز O₂ من 10 الى 50 g/l : تنخفض نسبة نسبة ال CO المرتبطة بالمركب CIV كلما مازاد
تركيز ال O₂ تى تنعدم عند التركيز 50 g/l دليل على عودة التفاعلات التنفسية (الفسفرة
التاكسدية) من جديد و بصورة عادية.

الاستنتاج:

يسمح استعمال كميات كبيرة من O₂ في الحد من أعراض التسمم باحادي او كسيد الكربون (CO)
لأنها تمنع ارتباط ال (CO) بناقل الالكترونات CIV مايسمح بوصول الالكترونات الى المستقبل
الاخير (O₂) فيرجع الى H₂O و يستعيد الغشاء الداخلي للميتوكوندري تفاعلات الفسفرة
التاكسدية .

التمرين الثالث:

الجزء I:

استغلال معطيات الشكل (1) من الوثيقة (1) شرح النشاط السمي :

-يمثل الشكل (1) من الوثيقة 1 (صورة مجهرية +رسم تفسيري) تلخص جانبا من التأثير
السمي لخلايا LTcd8 حيث نلاحظ:

- 1- التماس بين الخلية السامة و الخلية المستهدفة بفضل الية التعارف المزدوج.
- 2-ينتج عن هذا التماس توليد اشارات كيميائية على مستوى الخلية السامة .
- تسمح تلك الاشارات بهجرة الحويصلات المتضمنة لجزيئات سمية (برفورين + غرانزيم)
وبالتالي تحرير محتواها على مستوى مجال التماس بين الخليتين.
- 4-يتوضع البرفورين على غشاء الخلية المستهدفة محدثا قنوات عبر غشائية.
- 5-دخول الماء و الشوارد عبر الثقوب (القنوات عبر غشائية)ينتج عنه حدوث صدمة حلولية
تنتهي باقصاء الخلية.

الاستنتاج 01: تقضي الخلية LTcd8 على الخلية المصابة بصدمة حلولية مباشرة بعد التماس
(التعارف المزدوج)

	استغلال معطيات الشكل (2) من الوثيقة (1) التحليل: يمثل الشكل (2) من الوثيقة (1) تطور النسبة المئوية لأحد البروتينات الغشائية المركبة على غشاء الخلايا الورمية وكذا جزيئات الكروم المشع Cr^{51} المحررة بدلالة تطور مراحل الإصابة الورمية حيث نلاحظ:	
0.5	- بعد الإصابة بفترة زمنية قصيرة تبلغ كمية الكروم المحررة 30 و.ا. - خلال 10 الأشهر الأولى التي تلي الإصابة تتزايد كمية الكروم المحررة لتصل 80 و.ا. من 10 أشهر إلى سنتين نسجل بداية ظهور بروتين PDL-1 التي تتزايد نسبته تزامنا مع انخفاض في كمية الكروم المحررة و الذي يؤكد انخفاض النشاط السمي لخلايا LTC. -بالوصول إلى المراحل المتقدمة من الإصابة تبلغ كمية بروتين PDL-1 ذروتها 90 % بالتزامن مع استمرار انخفاض كمية الكروم المشع المحررة (انخفاض النشاط السمي لخلايا LTC) حيث سجلنا 10 و.ا.	
	<u>الاستنتاج 02:</u>	
0.25	بزيادة عمر الإصابة تتركب الخلايا السرطانية بروتين PDL-1 الذي يكبح النشاط السمي للمفاويات السامة LTC.	
	من خلال معطيات ونتائج الشكليين (1) و (2) من الوثيقة (1) يتبين: -من (الشكل 1) الاشارات الكيميائية التي سمحت بالنشاط السمي لخلايا LTC يتطلب حدوث تعارف مزدوج.	
0.5	-من (الشكل 2) يعمل بروتين PDL-1 الذي تتركبه الخلايا الورمية في مراحلها المتقدمة على كبح النشاط السمي لخلايا LTC . اذن: زيادة تركيز بروتين ال PDL-1 المركبة غشاء الخلية LTC تقترن بانخفاض في تركيز بروتين PD1 الحرة على سطح LTC.	
	<u>الفرضيات :</u>	
0.5	الفرضية 01: بروتين PDL-1 يكبح التعارف المزدوج بين LTC و الخلية الورمية (يمنع TCR و CD8 من التعارف على معقد CMH_1 - بيبتيدي مستضدي .	
0.5	الفرضية 02: بروتين PDL-1 يكبح النشاط السمي من خلال التثبيت على بروتين PD1.	

الجزء II:

المصادقة باستغلال معطيات ونتائج الشكلين (1) و (2) من الوثيقة (2):

الوسط 1: في وجود خلايا ورمية في بداية الإصابة تمت معاملتها ب Anti-CMH1 وضعت بالتماس مع خلايا LTC سجلنا قيمة منخفضة تكاد تنعدم في كل من النشاط السمي وكذا انحلال الخلايا الورمية.

0.25x2 -يبرر انخفاض Anti-CMH1 الحرة بتثبيتها على معقد CMH1-بيبتيد مستضدي المعروض من طرف الخلايا الورمية وهو اعاق التماس بين الخليتين (كبح التعارف المزدوج) وبالتالي كبح النشاط السمي وهو مانع عنه غياب الانحلال.

0.25x2 **الوسط 2:** في وجود خلايا ورمية في بداية الإصابة +LTC ثم اضافة Anti-CMH1 سجلنا قيمة مرتفعة في كل من النشاط السمي وكذا Anti-CMH1 الحرة.

الوسط 3: في وجود خلايا ورمية في مرحلة متقدمة +LTC ثم اضافة ب Anti-CMH1 سجلنا قيمة مرتفعة في Anti-CMH1 الحرة مع انعدام في النشاط السمي.

0.25x2 -يبرر الارتفاع في Anti-CMH1 الحرة بعدم تثبيتها على معقد CMH1-بيبتيد مستضدي المعروض من طرف الخلايا الورمية بسبب حدوث تماس بين الخليتين (التعارف المزدوج) اما انعدام النشاط السمي فيعود الى تأثير بروتين PD1.

0.5 تبين من هذه النتائج أن: PDL-1 لا يستهدف التعارف المزدوج.

هذه النتائج تنفي صحة الفرضية 1.

استغلال معطيات الشكلين (1) و (2) من الوثيقة (3):

0,5 **التجربة 1:** في وجود خلايا ورمية في مرحلة متقدمة +LTC بلغت نسبة الانحلال 5% حيث يبرر ذلك بوجود بروتين PDL-1 الذي كبح النشاط السمي للخلايا LTC.

0,5 **التجربة 2:** في وجود خلايا ورمية في مرحلة متقدمة عوملت بالمصل A يتضمن Anti PDL-1 ثم وضعت بالتماس مع خلايا LTC سجلنا نسبة مرتفعة في انحلال الخلايا بلغت 95% رغم وجود بروتين PDL-1 ونتج عنه عدم تثبيط النشاط السمي وبالتالي انحلال الخلايا الورمية

0,5 **التجربة 3:** في وجود خلايا ورمية في مرحلة متقدمة عوملت مسبقا بمصل B يتضمن Anti-PD1 ثم وضعت بالتماس مع الخلايا LTC سجلنا نسبة منخفضة بلغت 3% يبرر ذلك بعدم قدرة Anti-PD1 على الارتباط مع PDL-1 ونتج عنه تثبيط النشاط السمي وبالتالي غياب الخلايا الورمية .

0,5 **التجربة 4:** في وجود خلايا LTC عوملت بمصل B يتضمن Anti-PD1 ثم وضعت بالتماس مع خلايا ورمية في مرحلة متقدمة سجلنا نسبة مرتفعة في انحلال الخلايا بلغت 95% رغم وجود بروتين PDL-1/

-يبرر ذلك بارتباط Anti-PD1 مع PD1 ونتج عنه عدم تثبيط النشاط السمي و بالتالي انحلال الخلايا الورمية.

-حيث باستغلال المعطى العام في الوثيقة 1 :

زيادة PDL-1 التي تركيبها الخلايا الورمية تتناسب عكسا مع نسبة PD1 الحرة على سطح LTC و باستغلال نتائج الشكلين 1 و 2 من الوثيقة 3 يتأكد ان السلوك الجزيئي الذي سمح للخلايا الورمية من الافلات من التأثيرات السمية لخلايا LTC نتج عن نشاط كل من PDL-1 و PD1 حيث:

-بعد التعارف المزدوج و التماس بين الخليتين (الخلية الورمية في مرحلة متقدمة من الإصابة و للمفاويات التائية السامة) يتثبت PDL-1 على بروتين PD1 وهو مايكبح النشاط السمي لخلايا LTC , هذه النتائج تؤكد صحة الفرضية 2

التبيان :

Nivolumab يضمن عناصر المصل B (Anti-PD1)

Avelumab يتضمن عناصر المصل A (Anti-PDL-1)

Nivolumab أكثر فعالية:

-يلعب PD1 دورا هاما في التقليل من نشاط اللمفاويات التائية ومنه فان الاجسام المضادة Anti-PD1 التي يتضمنها تكبح نشاط PD1 و بالتالي يزداد تنشيط الخلايا التائية ومنه زيادة كفاءة الرد المناعي.

Nivolumab أقل امنا :

-يؤدي كبح PD1 عن طريق Anti-PD1 التي يتضمنها Nivolumab الى تثبيط قدرته على تنظيم الرد المناعي و عمل الخلايا المناعية كما ينتج عن ذلك زيادة فرص ظهور الامراض المرتبطة بالمناعة الذاتية.

المخطط:

1.25