

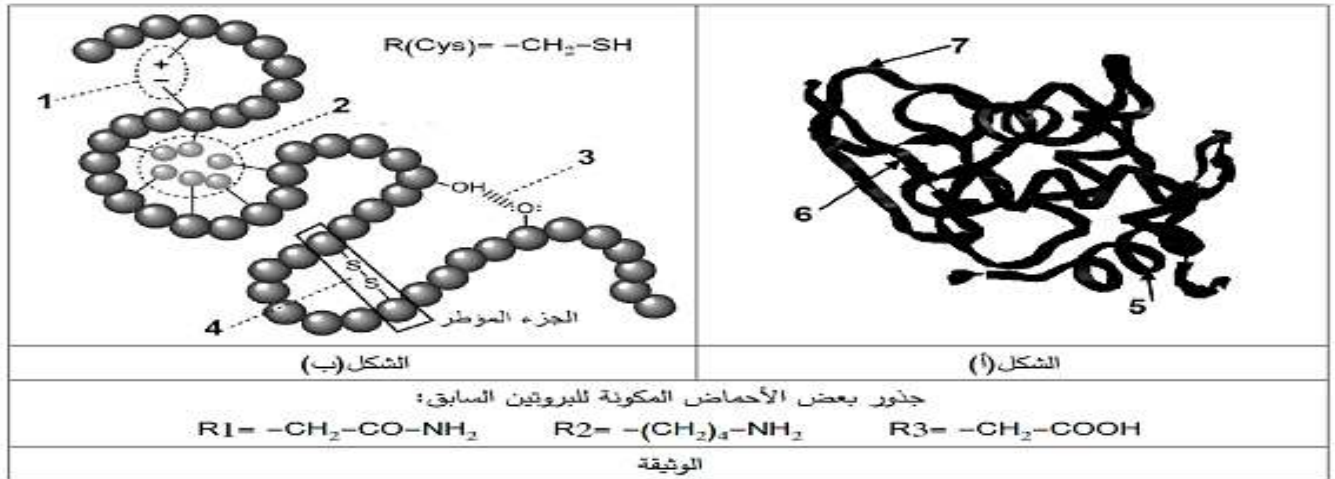
على المترشح أن يختار أحد الموضوعين الآتيين:

الموضوع الأول

يحتوي الموضوع الأول على (04) صفحات (من الصفحة 1 من 9 إلى الصفحة 4 من 9)

التمرين الأول: (05 نقاط)

يتوقف التخصص الوظيفي للبروتين على ثبات بنيته الفراغية ، تهدف الدراسة الموالية إلى معرفة كيفية اكتساب البروتين لبنيته الوظيفية . يمثل الشكل (أ) للوثيقة التالية ا بنية الفراغية لبروتين مكون من سلسلة ببتيدية تم الحصول عليها باستعمال مبرمج راسنوب بينما الشكل (ب) عبارة عن جزء توضيحي لها.

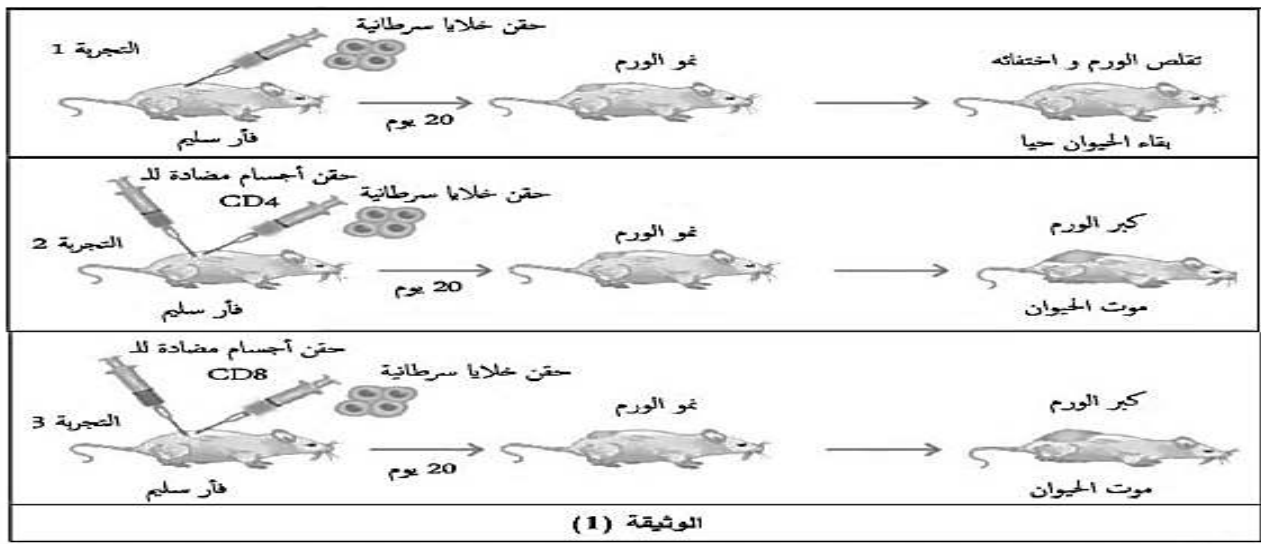


- تعرف على البيانات المرقمة من (1 إلى 7) وكذا أنواع الأحماض ذات الجذور (R3, R2, R1) ثم أكتب الصيغة الكيميائية للجزء المؤطر من الشكل (ب) مبرزاً أهمية العنصر (4) في البناء الفراغي لبروتين الشكل (ب) .
- انطلاقاً من معارفك والوثيقة، اشرح في نص علمي أهمية البناء الخطي للبروتين في اكتسابه بنية فراغية وظيفية مبرزاً أثر المعلومات الوراثية في ذلك.

التمرين الثاني: (07 نقاط)

تنشأ الأورام السرطانية انطلاقاً من خلايا غير عادية تتكاثر بشكل سريع غير مراقب ، مما يحفز العضوية على الرد مناعياً بشكل متخصص لأجل التخلص منها. مع تطور الورم، تستحدث خلاياه آليات تمنع الخلايا المناعية المتخصصة من تخريبها، فتعجز عندئذ العضوية عن مقاومة هذه الأورام السرطانية.

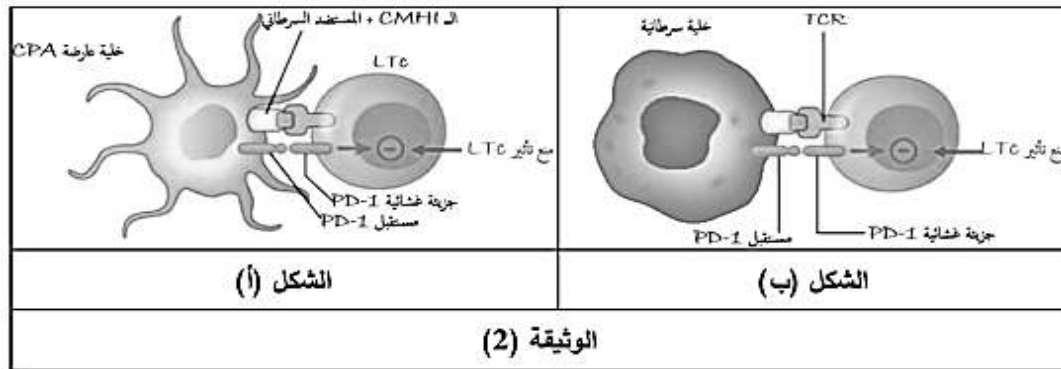
الجزء الأول: لمعرفة آلية مكافحة العضوية للخلايا السرطانية نقترح عليك التجارب الممثلة في الوثيقة (1).



1) باستغلالك للوثيقة (1) ومكتسباتك وضع آلية تدخل العضوية في مكافحة الخلايا السرطانية.

الجزء الثاني:

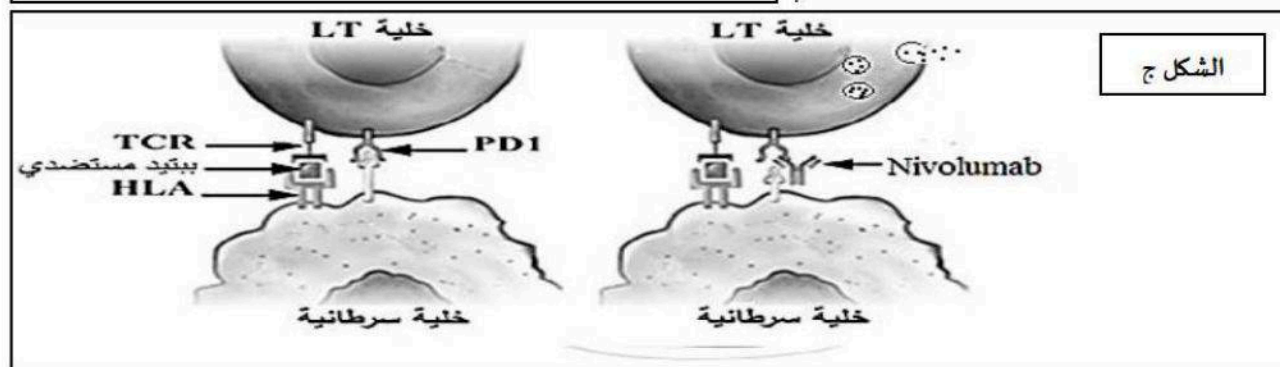
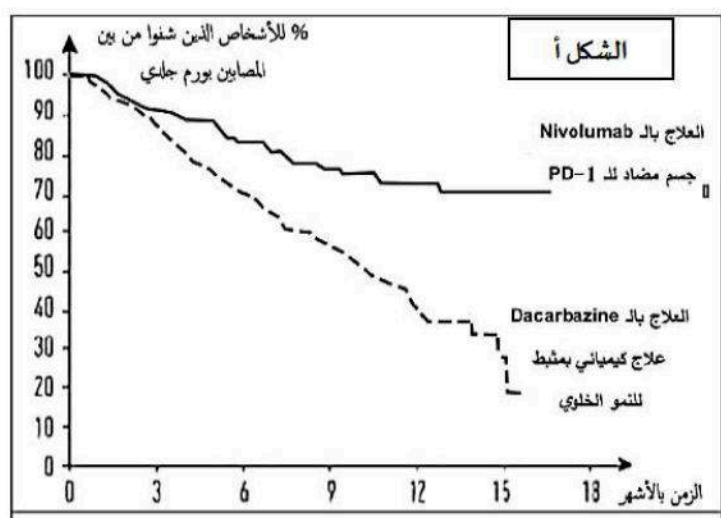
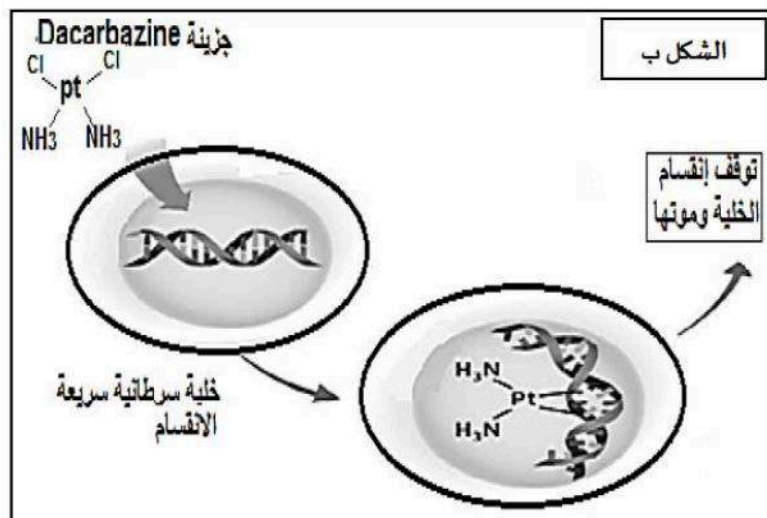
تعرض الخلايا السرطانية على أغشيتها مستضدات سرطانية رفقة HLA مما يحفز ضدها استجابة مناعية قد تعجز على إقصائها فيستمر بذلك تكاثرها. يوضح الشكل (أ) من الوثيقة (2) التسامح المناعي للخلايا LTC مع الخلايا العارضة للمستضد السرطاني ، في حين يبرز الشكل (ب) من نفس الوثيقة خلية سرطانية منعت خلية LTC من تخريبها.



1) معتمدا على معطيات الشكلين (أ) و(ب) من الوثيقة (2) بيّن كيف تُفِلت الخلايا السرطانية من التخريب.

لمساعدة الجهاز المناعي على إقصاء الخلايا السرطانية تستعمل عدة طرق علاجية منها المزوجة بين العلاج الكيميائي والعلاج المناعي كما هو موضح في الوثيقة (3) .

حيث يمثل الشكل (أ) النسبة المئوية للأشخاص الذين تم شفاؤهم من بين المصابين بورم جلدي (سرطان جلدي) بعد نوعي المعالجة. بينما يمثل الشكل (ب) من الوثيقة (3) آلية تأثير العلاج الكيميائي باستعمال جزيئة (Dacarbazine). يمثل الشكل (ج) من الوثيقة (3) آلية تأثير العلاج بالأجسام المضادة (Nivolumab) .



الوثيقة (3)

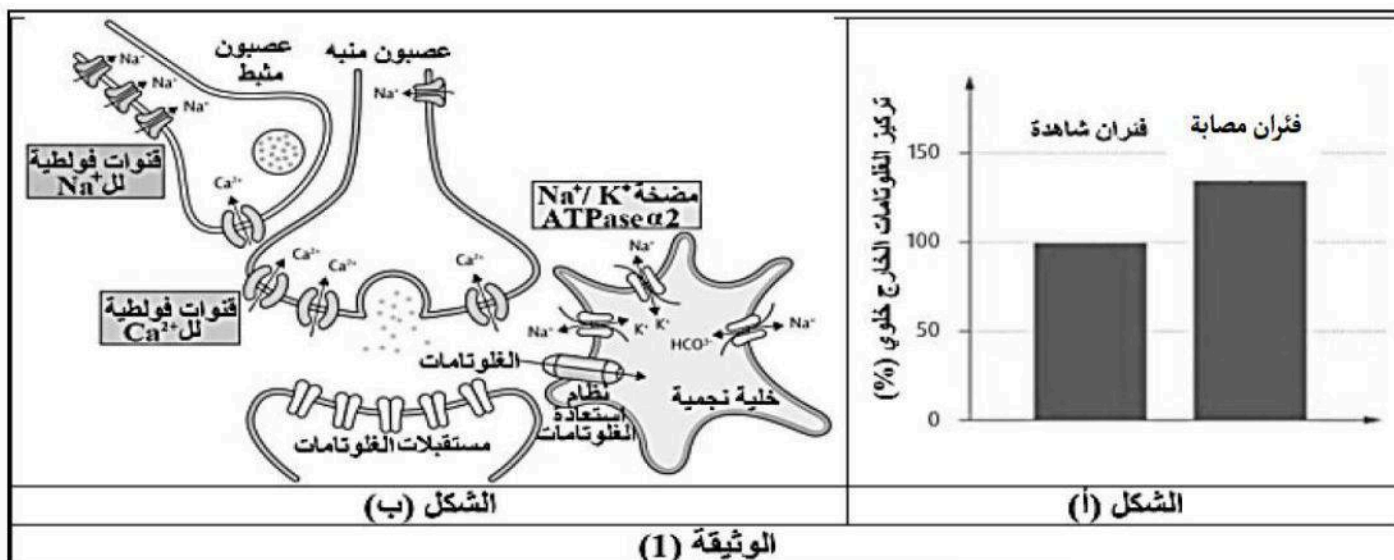
(2) باستغلالك للوثيقة (3) ومعلوماتك، أثبت نجاعة المزاوجة بين نوعي العلاج في هذه الحالة.

التمرين الثالث : (08 نقاط)

الصداع النصفي الفالجي العائلي أو الشقيقة الفالجية (Familial hemiplegic migraine) هو أحد أنواع الصداع النصفي، قد يستمر ساعات أو أيام أو أسابيع، من أعراضه الدوار، الغيبوبة و الشلل. لتسليط الضوء على مسببات هذا المرض نقدم الدراسة التالية:

الجزء الأول:

تشير الدراسات أن الصداع النصفي الفالجي مرتبط بحدوث اختلالات في بروتينات وظيفية على مستوى مشبك الغلوتامات الذي يتواجد في مناطق معينة من القشرة المخية. لمعرفة طبيعة هذه الاختلالات نقوم بتتبع كمية الغلوتامات الخارج خلوي عند فئران مصابة و أخرى شاهدة، النتائج المحصل عليها موضحة في الشكل (أ) من الوثيقة (1)، بينما الشكل (ب) من نفس الوثيقة يوضح الأدوار الوظيفية للبروتينات على مستوى مشبك الغلوتامات للجهاز العصبي المركزي.



1) اعتمادا على معطيات الوثيقة (1) اقترح فرضيتين لتفسير سبب الإصابة بالشقيقة الفالجية.

الجزء الثاني:

للتحقق من صحة الفرضيات المقترحة سابقا نقدم المعطيات الممثلة في أشكال الوثيقة (2) :

- تم قياس تواترات كمونات العمل للعصبون الذي يعمل بالغلوتامات وكمية الغلوتامات المحررة و المسترجعة من طرف الخلية النجمية

لدى مجموعة من الفئران المصابة بالصداع النصفي الفالجي و أخرى شاهدة . النتائج موضحة في الشكل (أ)

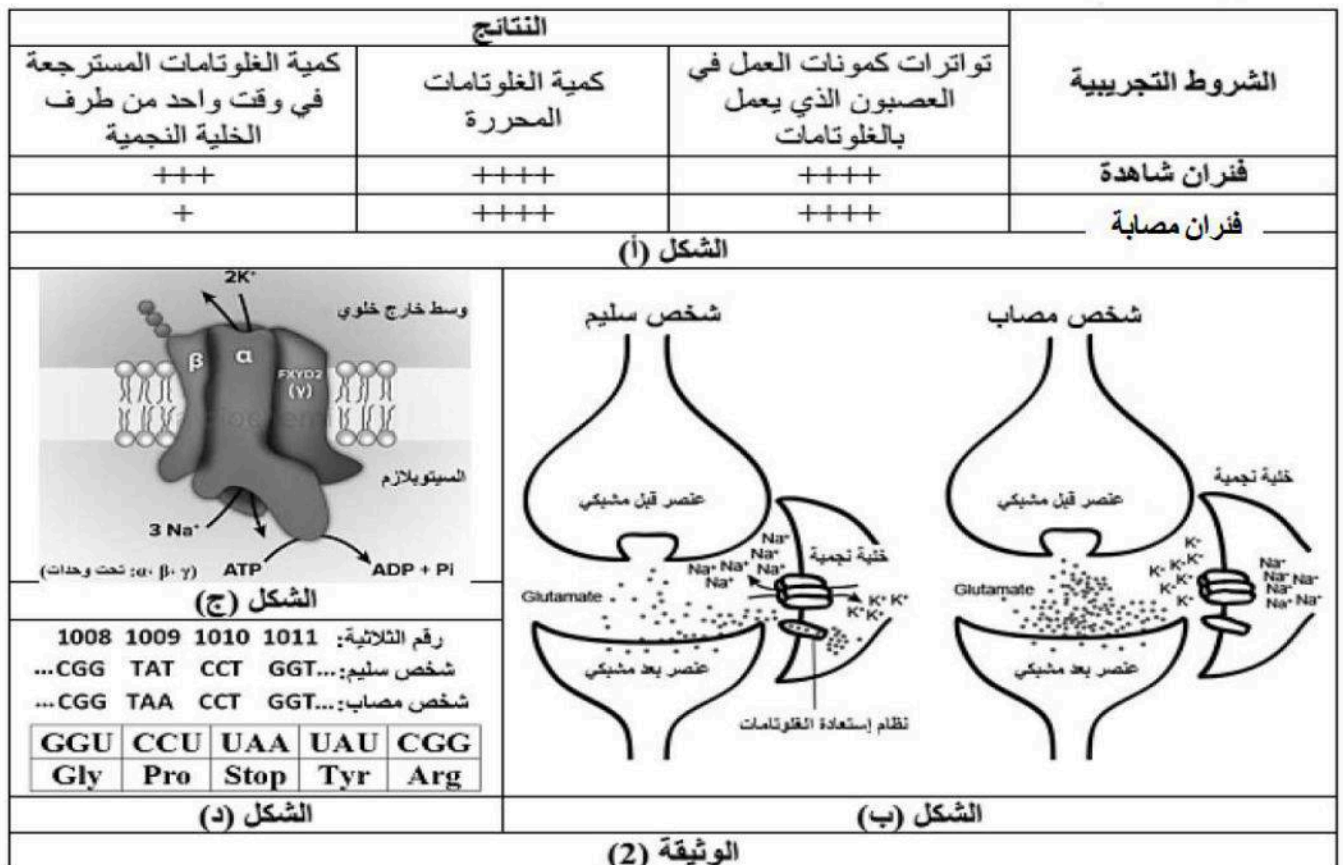
- يمثل الشكل (ب) نشاط الخلية النجمية في مناطق معينة من القشرة المخية (مكان تواجد مشبك الغلوتامات) لدى شخص سليم وآخر

يعاني من الصدع النصفي الفالجي

- يوضح الشكل (ج) الانية الفراغية و التنظيم الوظيفي للمضخة Na^+/K^+ الموجودة على مستوى الخلية النجمية . بينما الشكل (د) فيمثل

جزء من الأليل ATP1A2 (سلسلة غير مستنسخة) الذي يشرف على تركيب تحت الوحدة ألفا (α) للمضخة (Na^+/K^+ ATP ase α 2)

عند شخص سليم و آخر مصاب بالإضافة إلى جزء من جدول الشفرة الوراثية.



1) باستغلالك لأشكال الوثيقة (2) و باستدلال منطقي بين سبب الإصابة بالصداع النصفي الفالجي . ثم تحقق من صحة الفرضيات

المقترحة سابقا.

2) قدّم حلا مبنيا على أسس علمية لعلاج هذا المرض .

الجزء الثالث:

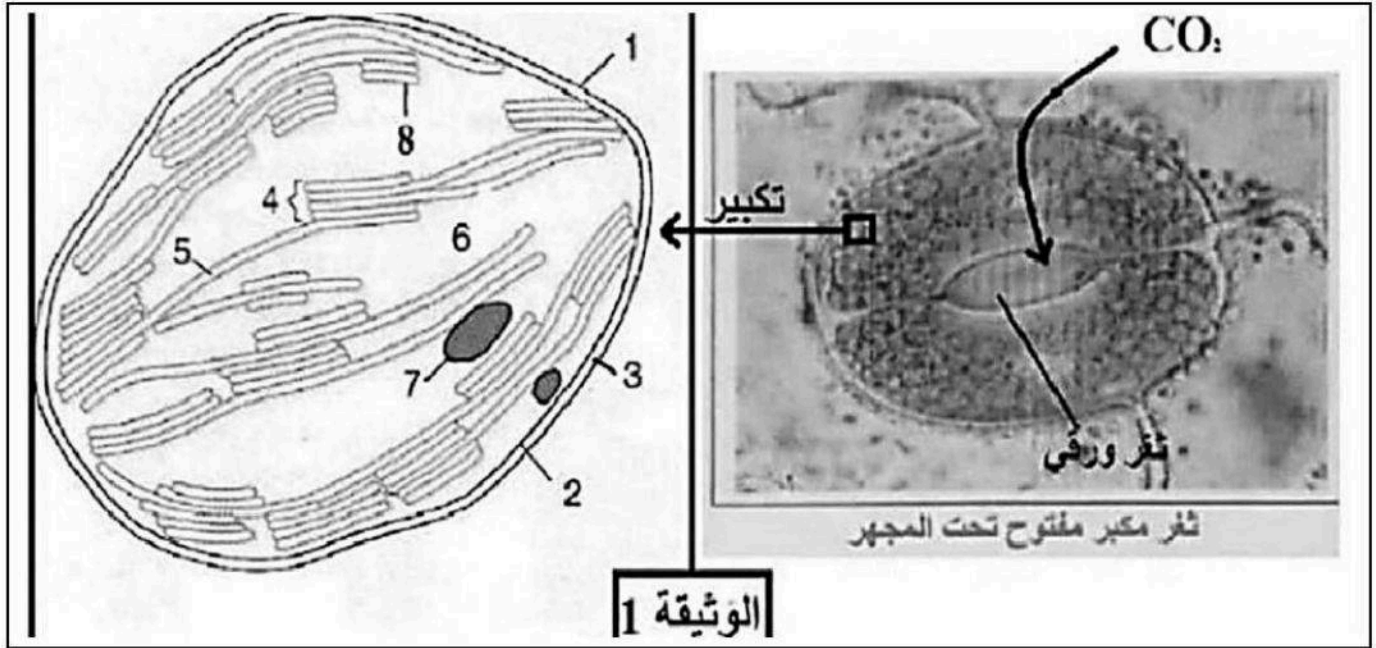
لخص في نص علي آلية عمل مشبك الغلوتامات عند شخص سليم مبرزاً دور مختلف البروتينات الغشائية في ذلك باستغلالك لنتائج

الدراسة السابقة و مكتسباتك.

الموضوع الثاني:
يحتوي الموضوع الثاني على (05) صفحات (من الصفحة 5 من 9 إلى الصفحة 9 من 9)

التمرين الأول (05 نقاط):

عملية التركيب الضوئي الية حيوية، يتم خلالها تركيب المادة العضوية، حيث تتم على مستوى الصانعة الخضراء، والتي تعتبر منفذ الطاقة الضوئية للعالم الحي، إلا أن بعض الملوثات والتي ترسب على الثغور الورقية منفذ CO_2 إلى النبات قد تعيق هذه العملية. تمثل الوثيقة الموالية رسم تخطيطي لما فوق بنية الصانعة الخضراء بالإضافة إلى صورة مجهرية لثغر ورقي.



1) تعرف على البيانات المرقمة ثم برر اعتبار أن للصانعة الخضراء بنية حجيرية.

2) اشرح في نص علمي آلية تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية كامنة في جزيئات المادة العضوية مبرزاً تأثير الملوثات على ذلك.

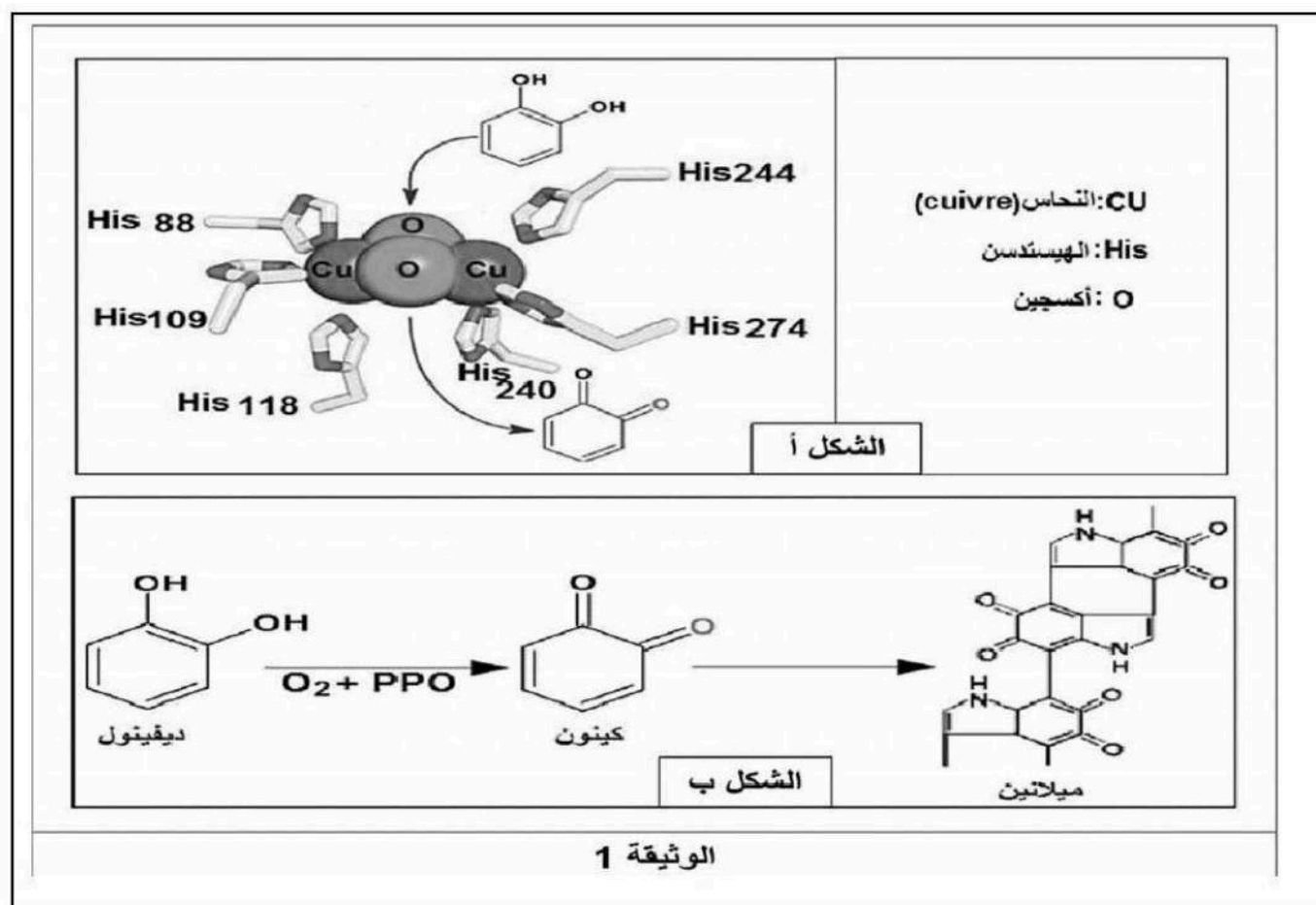
التمرين الثاني: (07 نقاط)

تعرف الانزيمات بأنها جزيئات بروتينية تساهم في تسريع التفاعلات داخل الخلايا الحية، تنشط في شروط نوعية محددة حيث يمكن أن تتأثر وظيفتها بتغيير إحدى هذه الشروط.

يعتبر الموز من الفواكه التي يستمر نضجها حتى بعد شرائها حيث تظهر بقع بنية تتحول إلى الأسود خلال بضعة أيام في حالة عدم استهلاكه غير أن تقطيعه إلى شرائح يؤدي إلى اسمراره سريعاً. تتم آلية اسمرار الموز بتدخل إنزيم البوليفينول أكسيداز (PPO) للتعرف على شروط، آلية عمل هذا الإنزيم وكيفية تفادي اسمرار شرائح الموز المقطعة نقترح الدراسة التالية:

الجزء الأول:

تمثل الوثيقة (1) الخصائص البنوية للموقع الفعال لانزيم PPO وآلية عمله.



ملاحظات:- النحاس ضروري لعمل انزيم PPO فلا يتم هذا التفاعل الإنزيمي الا بعد ارتباط النحاس بالأكسجين.

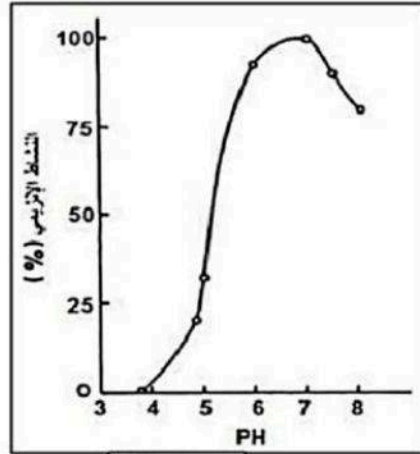
- الديفينول والكينون هي مركبات كيميائية والميلانين عبارة عن صبغة.

- باستغلالك للوثيقة (1) حدّد دور انزيم PPO في الاسمرار الإنزيمي للموز .

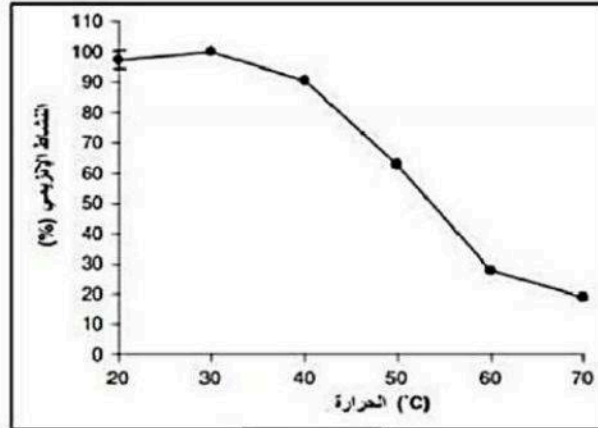
الجزء الثاني:

تمثل الوثيقة (2) نشاط انزيم في تغيرات درجة الحرارة والحموضة.

تم تقطيع الموز الى شرائح ووضعها في وسط غني بعصير الليمون ذو $\text{PH}=2$ حيث يحتوي هذا الأخير على الفيتامين C. والذي بدوره يحتوي على حمض الأسكوربيك وذلك في درجة حرارة 30°C فلوحظ بقاء الشرائح المقطعة بلونها الطبيعي. يمثل الشكل A من الوثيقة (3) تغيرات نشاط انزيم PPO في وجود الفيتامين C أما الشكل B من نفس الوثيقة فيمثل مصير حمض الأسكوربيك في وجود الأكسجين.

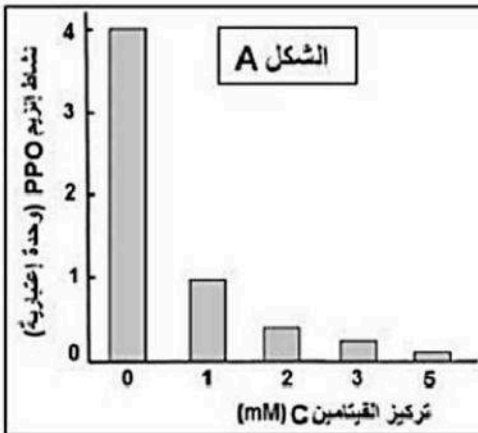


الشكل أ

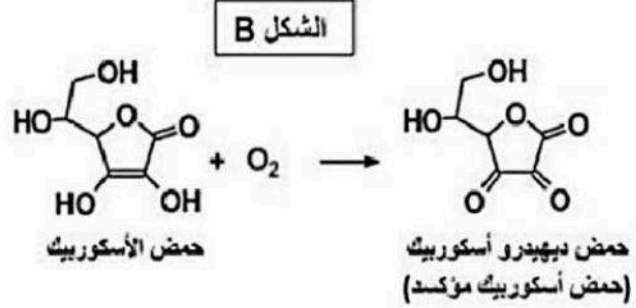


الشكل ب

الوثيقة 2



الشكل أ



الوثيقة 3

- باستغلالك لمعطيات الوثيقتين (2) و (3) ومعلوماتك اشرح سبب عدم تغير لون شرائح لموز المقطعة في وجود كميات معتبرة من عصير الليمون.

التمرين الثالث: (08 نقاط)

تتطلب الاستجابة المناعية النوعية تدخل جزيئات بروتينية متخصصة تمنح الخلايا المناعية عدة ميزات كالتعرف والقضاء على المستضدات، لكن قد ينجم عن خلل في نشاط هذه البروتينات افلات بعض الخلايا المصابة من الجهاز المناعي.

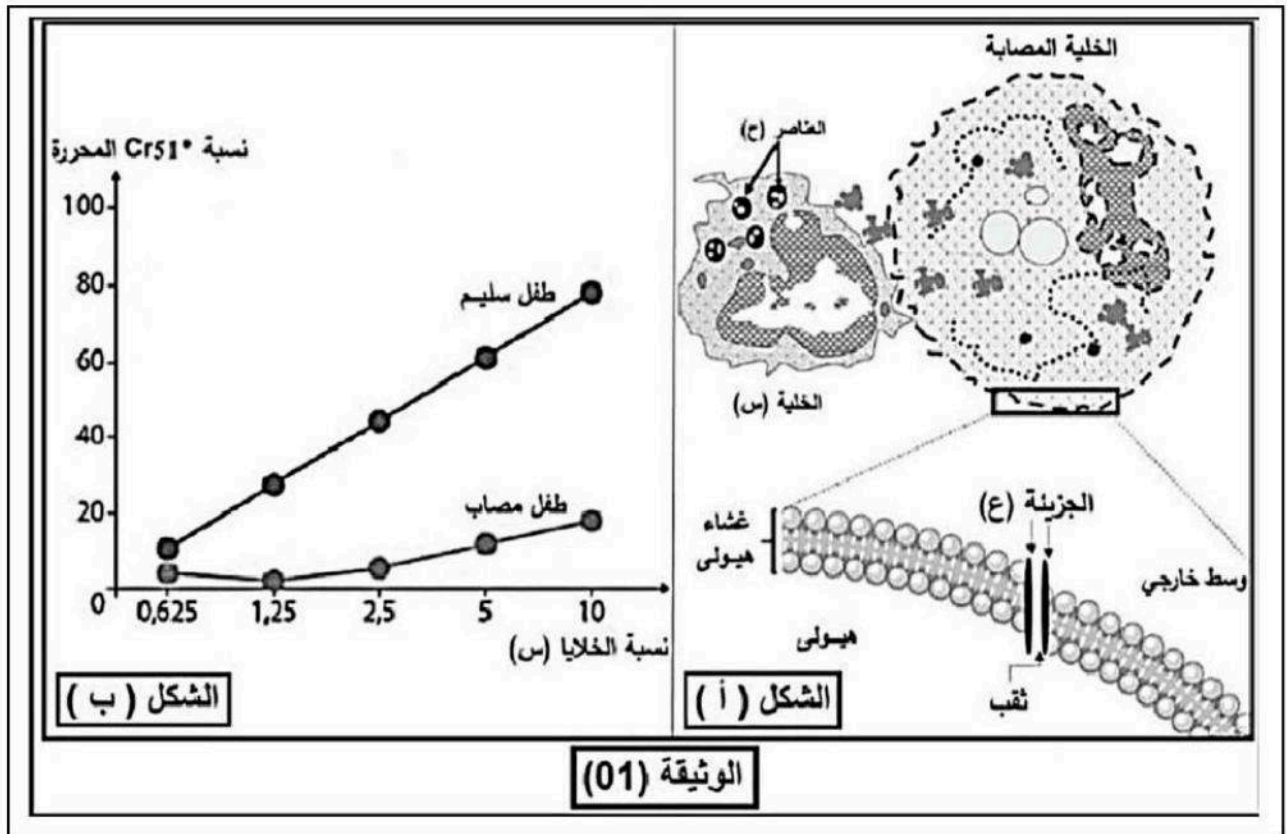
مرض (HLH) Hemophagocytic Lymphosistocytosis مرض مناعي نادر يشبه السرطان في طبيعته وطريقة علاجه. يصيب أي فئة عمرية لكنه شائع بين الأطفال الصغار ما دون السنة. يسبب عدة أعراض كالتشنجات العضلية، اصفرار الجلد والعينين ومشاكل تنفسية و هضمية.

لغرض معرفة كيف يسبب هذا المرض العجز المناعي الذي يؤدي إلى إفلات الخلايا المصابة نقدم الوثيقة (1) حيث:

يمثل الشكل (أ) رسماً تخطيطياً لنشاط خلية لمفاوية (س) عقب دخول فيروس للعضوية.

- الشكل (ب) يمثل نتائج تتبع نشاط الخلية (س) عن طريق قياس كمية الكروم المشع Cr51 المحررة في أوساط تحتوي على خلايا مصابة عند طفل سليم وآخر مصاب بـ HLH.

ملاحظة: Cr51. ينفذ إلى هيولى الخلية المصابة ويتثبت على بروتيناتها ويتم تحريره عند انحلالها.



1) باسغلالك للوثيقة (1) اقترح فرضيتين تفسر بهما سبب العجز المناعي عند الأطفال المصابين بمرض HLH.

الجزء الثاني:

من أجل معرفة سبب العجز المناعي والتحقق من صحة الفرضيتين المقترحتين نقدم الوثيقة (2) حيث:

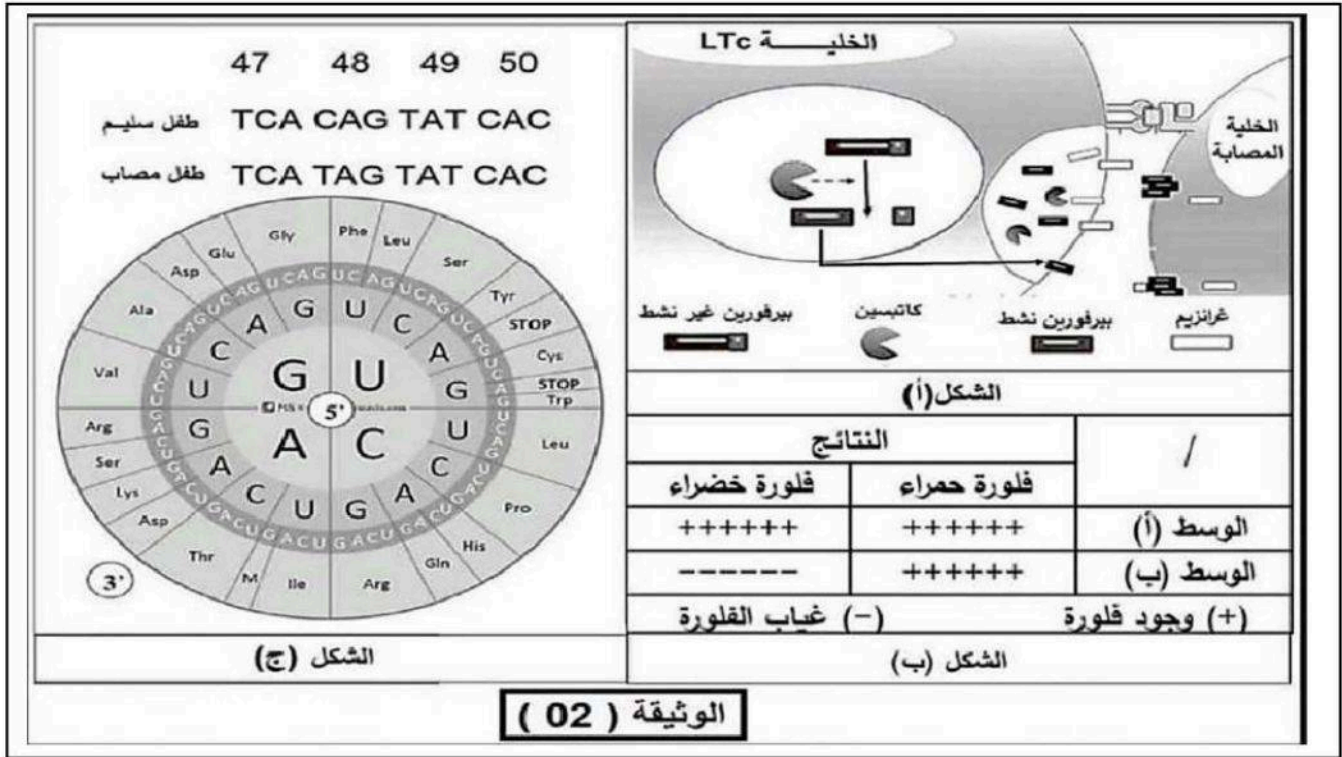
- يمثل الشكل (أ) مراحل تركيب بروتين البرفورين داخل حويصلات LTc.

- جدول الشكل (ب) يبين نتائج الفلورة، حيث أمكن بتقنيات خاصة تحضير أجسام مضادة مفلورة بالأخضر ضد بروتين البرفورين وأخرى مفلورة بالأحمر ضد إنزيم الكاتبسين، أضيفت هذه الأجسام المضادة لوسطين (أ) و (ب) :

-الوسط (أ): به خلايا LTc أخذت من طفل غير مصاب .

-الوسط (ب): به خلايا LTc أخذت من طفل مصاب بمرض HLH

-بينما يمثل الشكل (ج) السلسلة غير المستنسخة لجزء من مورثة PRF1 المسؤولة عن تركيب بروتين البرفورين عند كل من الطفل السليم والطفل المصاب. بالإضافة إلى دائرة الشفرة الوراثية.



-باستغلالك لمعطيات الوثيقة (2) اشرح سبب العجز المناعي الملاحظ عند الأطفال المصابين بمرض HLH مناقشا صحة الفرضيتين المقترحتين سابقا.

الجزء الثالث:

مُسْتَعِينًا بنتائج هذه الدراسة ومكتسباتك، أنجز مخططًا تحصيليًا للتغيرات التي تطرأ على الاستجابة المناعية النوعية ضد الخلايا المصابة عند الأطفال المصابين بمرض HLH .

انتهى الموضوع الثاني

الإجابة المقترحة للموضوع الأول:

التمرين	الإجابة	التنقيط
التمرين الأول	1 البيانات: 1- رابطة شاردية (أيونية) ، 2- رابطة كارهة للماء ، 3- رابطة هيدروجينية ، 4- رابطة كبريتية ، 5- بنية حلزونية α ، 6- بنية ورقية β 7 - منطقة انعطاف -كتابة أنواع الأحماض الأمينية R1 حمض أميني متعادل. R2 حمض أميني قاعدي. R3: حمض أميني حامضي. -كتابة الصيغة الكيميائية : أهمية الرابطة الكبريتية : تحافظ على تماسك واستقرار البنية الفراغية للبروتين. النص العلمي: المقدمة: يتكون كل بروتين من سلسلة ببتيدية مميزة بثلاث متغيرات والمتمثلة في عدد ونوع وترتيب الأحماض الأمينية الداخلة في تركيب البروتين، تشكل بنيته الأولية المحددة لبنيته الفراغية وبالتالي وظيفته. فكيف تعمل البنية الأولية للبروتين على تحديد بنيته الفراغية ؟ العرض: إن عدد ، نوع ، ترتيب الAA في السلسلة الببتيدية للبروتين دقيق جدا فهي محددة بمعلومة وراثية بمعلومة وراثية من أجل تركيب بروتين ذو بنية فراغية وظيفية ، حيث أن هذه الأحماض الأمينية مسؤولة أن تشكل روابط البناء الفراغي أثناء اكتساب البروتين لبنية فراغية وظيفية، حيث يضمن عدد الAA حجم البروتين في حين يسمح نوعها بتحديد نوع الروابط الناشئة في البنية الفراغية بينما يؤمن ترتيبها مكان تواجد هذه الروابط في البنية الفراغية للبروتين ما يؤكد بشكل كبير أن عدد ونوع وترتيب الAA في البنية الأولية هو المسؤول المباشر عن البنية الفراغية للبروتين إذ يؤدي اختلاف في هذه المتغيرات الثلاثة إلى اختلاف البنية الفراغية ثم الوظيفة بالإضافة إلى أن البنية الفراغية تتحكم في الروابط الكيميائية (شاردية ، هيدروجينية ، كارهة للماء، كبريتية) تنشأ بين جذور الAA تحافظ على ثبات واستقرار البنية الفراغية وبالتالي الوظيفة، تكون هذه الروابط متموضعة بطريقة دقيقة في السلسلة الببتيدية حسب الرسالة الوراثية. -إن حدوث طفرة في المورثة ينجم عنها تغير في عدد، نوع، ترتيب الAA في البروتين وبالتالي بنية فراغية غير وظيفية. الخاتمة: ترتبط بنية البروتين الأولية ارتباطا وثيقا بوظيفته إذ تعتبر مصدر البنية الفراغية المحددة للوظيفة	
الثاني	الجزء الأول : استغلال الوثيقة 1: تمثل الوثيقة تجارب توضح آلية مكافحة العضوية للخلايا السرطانية حيث نلاحظ: في التجربة 1: بعد حقن فأر سليم بخلايا سرطانية، نلاحظ بعد 20 يوما نمو الورم ، ثم ما لبث أن تقلص واختفى وبقي الحيوان حيا. في التجربة 2: عند حقن فأر سليم بخلايا سرطانية وأجسام مضادة للـ CD4 نلاحظ بعد 20 يوما نمو الورم ثم كبر	

أكثر فمات الحيوان.

في التجربة 3: عند حقن فأر سليم بخلايا سرطانية وأجسام مضادة لـ CD8 نلاحظ بعد 20 يوما نمو الورم ثم كبر أكثر فمات الحيوان.

من مقارنة التجربة (1) بـ (2): يتبين أن الرد المناعي ضد الخلايا السرطانية تتدخل فيه الخلايا LT4.

من مقارنة التجربة (1) بـ (3): يتبين الرد المناعي ضد الخلايا السرطانية تتدخل فيه الخلايا LT8.

الاستنتاج: تمكن الجهاز المناعي للفأر من القضاء على الورم السرطاني بتدخل كل من الخلايا LT4 و LT8.

الربط والتركيب: توضيح آلية تدخل العضوية في مكافحة الخلايا السرطانية:

عندما تتشكل خلايا سرطانية في الجسم، فإن العضوية تكافحها وتخربها وفق الآلية التالية:

-تقوم البلعيمات بابتلاع وهضم الخلايا السرطانية جزئيا ثم تعرض محددها مرتبطا بجزيئاتها الغشائية HLA 2 التي

لها TCR يتكامل بنيتها مع المعقد HLA 2-ببتيد مستضدي للخلية السرطانية، كما تفرز البالعة IL1 التنشيط هذه

الخلية LT4 المحسنة عندئذ تتركب مستقبلات IL2 بالموازاة مع إفرازها لـ IL2 فيحدث لها تحفيز ذاتي يتبع بتكاثرها

وتمايزها إلى لمة من LTh لها نفس TCR مفرزة لـ IL2 الذي له دور في تحفيز الخلايا للمفاوية المحسنة والمنشطة.

من جهة أخرى، تنتقى خلية LT8 التي لها TCR يتكامل بنيويا مع المعقد HLA 1-ببتيد مستضدي للخلية السرطانية

والذي تعرضه الخلايا السرطانية، فتصير بذلك محسنة، كما تنشط أيضا بـ IL1 الذي تفرزه البلعيمات، وهكذا

تركب مستقبلات الـ IL2 فيرتبط بها IL2 الذي لخلايا أفرزته LTh مما يؤدي لتحفيز هذه الخلايا LT8 على التكاثر

والتمايز إلى لمة من LTc سامة لها نفس TCR.

-تتعرف الخلايا LTc على الخلايا السرطانية تعرفا مزدوجا لفضل التكامل البنيوي بين مستقبلها الغشائي TCR والمعقد

HLA 1-ببتيد مستضدي للخلية السرطانية المعروض على سطحها بعد هذا تفرز البرفورين الذي يشكل ثقبوا في

غشاء الخلية السرطانية، وكذا انزيمات حالة مما يؤدي لتحلل وتخريب الخلايا السرطانية بصدمة حلولية بعد دخول

الشوارد والماء إليها

الجزء الثاني:

استغلال الشكل (أ) من الوثيقة 2

نلاحظ حدوث تعارف مزدوج بين المستقبل الغشائي TCR للخلية LTc والمعقد HLA 1-مستضد سرطاني الذي تعرضه

الخلية العارضة، من جهة أخرى نلاحظ ارتباط الجزيئة الغشائية PD-1 المحمولة على غشاء LTc مع مستقبلها الذي

تحمله الخلية العارضة CPA مما أدى لمنع التأثير السعي عليها.

الاستنتاج: الخلايا العارضة CPA تحظى بتسامح مناعي مع الخلايا LTc وذلك لامتلاكها المستقبل الغشائي PD-1 الذي

يثبت الجزيئة الغشائية PD-1 للخلية LTc.

استغلال الشكل (ب) من الوثيقة 2:

نلاحظ حدوث تعارف مزدوج بين المستقبل الغشائي TCR للخلية LTc والمعقد HLA 1-مستضد سرطاني الذي تحمله

الخلايا السرطانية من جهة أخرى نلاحظ ارتباط الجزيئة الغشائية PD-1 المحمولة على غشاء LTc مع مستقبلها الذي

تحمله الخلية السرطانية مما أدى لمنع التأثير السعي عليها.

الاستنتاج: الخلية السرطانية منعت خلية LTc من تخريبها بعد التعارف المزدوج معها نظرا لامتلاكها المستقبل

الغشائي PD-1 الذي يثبت الجزيئة الغشائية PD-1 للخلية LTc.

تبين كيفية إفلات الخلايا السرطانية من التخريب:

في الحالة الطبيعية ، تقوم الخلايا LTc بتخريب الخلايا السرطانية بمفعولها السمي (البرفورين والانزيمات الحالة) فور التعرف عليها تعرفا مزدوجا، في مقابل ذلك لا تخرب الخلايا العارضة CPA الذي تعرض محدد المستضد السرطاني محمولا على HLA 1 نظرا لامتلاكها المستقبل الغشائي PD-1 الذي يرتبط مع الجزيئة الغشائية PD-1 مما يمنع التأثير السمي للخلية LTc عليها فتحصى بتسامح مناعي، غير أن بعض الخلايا السرطانية تتركب هي الأخرى المستقبل الغشائي PD-1 فتصير مشابهة للخلايا العارضة CPA وهكذا تحظى هي الأخرى بتسامح مناعي مما يمنع التأثير السمي للخلية LTc عليها وهذا ما يفسر إفلاتها من التخريب

(2) إثبات نجاعة المزاوجة بين نوعي العلاج في هذه الحالة من خلال استغلال الوثيقة 2.

الشكل أ من الوثيقة 3

تمثل الوثيقة منحني تغيرات النسبة المئوية للأشخاص الذين تم شفاؤهم من بين المصابين بورم جلدي (سرطان الجلد) بعد نوعي المعالجة بالـ DACARBAZINE و الـ NIVOLUMAB حيث نلاحظ :
- مباشرة بعد العلاج بالـ DACARBAZINE (العلاج الكيميائي) و BNIVOLUMA (العلاج بالأجسام المضادة) سجلنا شفاء 100 % من الأشخاص المصابين بالورم الجلدي .

بمرور الزمن نسجل انخفاض تدريجي لنسبة الأشخاص الذين تم شفاؤهم من الورم الجلدي حتى بلغت 70 % بعد 15 شهراً من العلاج بـ : NIVOLUMAB (جسم مضاد للـ PD1)

- يقابله انخفاض شديد لنسبة الأشخاص الذين تم شفاؤهم من الورم الجلدي حتى بلغت 20 % فقط بعد 15 شهراً من العلاج بالـ : DACARBAZINE (علاج كيميائي يثبط للنمو الداخلي)

الاستنتاج :

العلاج المناعي (دواء NIVOLUMAB) أكثر فعالية من العلاج الكيميائي (DACARBAZINE) في القضاء على الأورام السرطانية

الشكل ب من الوثيقة 3 :

يمثل رسم تخطيطي لآلية تأثير العلاج الكيميائي بإستعمال جزيئة DACARBAZINE حيث نلاحظ تستهدف جزيئة DACARBAZINE نواة الخلية السرطانية سريعة الانقسام بالضبط جزيئة الـ ADN حيث تلتصق بسلسلي الـ ADN و تمنعهما من انفصال والتضاعف مما يثبط الانقسام الخلوي وبهذا تموت الخلية السرطانية .

الاستنتاج: تعتبر جزيئة DACARBAZINE مثبط للنمو الخلوي حيث تعرقل و تعيق نمو و تكاثر الخلايا السرطانية (موتها)

الشكل ج من الوثيقة 2 :

يمثل رسم تخطيطي بوضع آلية تأثير العلاج بالأجسام المضادة (VOLUMABNI) حيث نلاحظ :

ينافس دواء (NIVOLUMAB) المتمثل في الأجسام المضادة (PD Anti-1) البروتين الغشائي PD-L1 للخلية السرطانية على الارتباط بالمستقبل الغشائي (LTC) المتمثل في PD-1 مشكلا معقداً مناعياً الذي يعطل النشاطات الخلوية للخلية السرطانية في حالة وجود المستقبل الغشائي لـ PD1 (الحد من التأثير السمي للـ LTC) مما يسمح للخلية LTC بأن تحقق النشاطات الخلوية للخلية السرطانية في غيابها وبالتالي أداء وظيفتها و المتمثلة في القضاء على الخلية السرطانية بإفرازها لكمية كبيرة من بروفورين و هذا يدل على أن دواء OLUMABNIV يمنع ارتباط المستقبل الغشائي لـ PD1 مع البروتين PD-1 للخلية LTC

الاستنتاج: يعمل دواء NIVOLUMAB على تثبيط عمل المستقبل الغشائي السرطاني PD-1

ومنه :

إن المزاوجة بين نوعي العلاج الكيميائي باستعمال جزئية DACARBAZINE و العلاج بالأجسام المضادة NIVOLUMAB في حالة إفلات الخلايا السرطانية من التخریب عن طريق تركيبها لمستقبل غشائي PD-1 أكثر نجاعة من استعمال علاج واحد منهم ذلك لأن :

◀ العلاج الكيميائي باستعمال جزئية DACARBAZINE التي هي بمثابة مثبط نمو خلوي يعرقل و يعيق نمو و تكاثر الخلايا السرطانية مما يمنح العضوية مهلة أكبر للقضاء عليها .

◀ من جهة أخرى عند استعمال العلاج المناعي بالأجسام المضادة ضد PD-1 التي ترتبط مع مستقبل PD1 الذي تحمله بعض الخلايا السرطانية فإن هذا سيؤدي لمنع ارتباط هذه المستقبلات مع الجزئيات الغشائية PD-1 للخلية LTC ، و هكذا لا تحظى بتسامح مناعي مم يؤدي لتخريبها من طرف LTC عن طريق البرفورين و الإنزيمات الحالة .

الثالث

الجزء الأول:

(1)- تحليل النتائج المسجلة في الشكل (أ) من الوثيقة (1): يمثل الشكل كمية الغلوتامات في الوسط خارج خلوي على مستوى مشبك الغلوتاماتيرجيك عند الفئران الشاهدة و الفئران الطافرة حيث نلاحظ أنه عند الفئران الشاهدة كمية الغلوتامات في الوسط خارج خلوي تبلغ 100 % أما عند الفئران الطافرة (نفس الطفرة المسببة للإصابة بالشقيقة الفالجية عند البشر) نسجل زيادة في كمية الغلوتامات في الوسط خارج خلوي لتصل إلى حدود 135%.

الاستنتاج: مرض الصداغ الفالجي يتعلق بارتفاع تركيز الغلوتامات في الوسط خارج خلوي.

(2)- اقترح فرضيات لتفسير سبب الإصابة بالشقيقة الفالجية اعتمادا على معطيات الشكل (ب) من الوثيقة (1): الشكل يوضح الأدوار الوظيفية للبروتينات على مستوى مشبك غلوتاماتيرجيك للجهاز العصبي المركزي حيث نلاحظ أن تحرير الغلوتامات في الشق المشبكي من طرف العصبون المنبه يتم بتحفيز شوارد الكالسيوم التي تنفذ عبر القنوات الفولطية الخاصة بها، كما أن إفراز الغلوتامات يخضع لمراقبة العصبون المثبط، بينما استرجاع الغلوتامات يكون من طرف الخلية النجمية عن طريق نظام استعادة الغلوتامات، كما أن غشاء الخلية النجمية يحتوي على مضخة $Na^+/K^+ \alpha 2$ (ATPase).

- و بما أن مرض الصداغ الفالجي مرتبط بحدوث طفرات في المورثات التي ترمز لبروتينات وظيفية على مستوى المشبك غلوتاماتيرجيك، و بارتفاع تركيز الغلوتامات في الوسط خارج خلوي فإنه يمكن اقتراح الفرضيات التفسيرية التالية:

الفرضية 1: طفرة في المورثة المشفرة لأحد بروتينات العصبون المثبط (القنوات الفولطية للصوديوم أو البوتاسيوم) أدت إلى توقف نشاطه مما أدى إلى زيادة تحرير الغلوتامات في الوسط الخارجي من طرف العصبون المفرز له.

الفرضية 2: طفرة في المورثة المشفرة لنظام استعادة الغلوتامات يؤدي إلى ارتفاع تركيز الغلوتامات في الوسط.

الفرضية 3: طفرة في المورثة المشفرة للمضخة $Na^+/K^+ \alpha 2$ (ATPase) يؤدي إلى توقف عمل نظام استعادة الغلوتامات وبالتالي يتراكم الغلوتامات في الوسط خارج خلوي.

الجزء الثاني:

(1)- استخراج من الشكل (ج) الخصائص البنيوية و الوظيفية للمضخة $Na^+/K^+ \alpha 2$ (ATPase):

الخصائص البنيوية: غليكوبروتين غشائي ضمني، مستوى بنائي رابعي (مكون من 3 تحت وحدات α, β, γ).

الخصائص الوظيفية: نقل مزدوج لشوارد الصوديوم و البوتاسيوم ($3Na^+$ إلى الوسط الخارجي و $2K^+$ إلى الوسط الداخلي)، نقل فعال يحتاج إلى طاقة (اماهة ATP إلى $ADP + Pi$)، نقل عكس تدرج التركيز.

(2)- تبين سبب الإصابة بالشقيقة الفالجية، ومراقبة الفرضيات التي تم اقتراحها سابقاً:
- انطلاقاً من الشكل (أ): نلاحظ أن تواترات كمونات العمل للعصبون الذي يعمل بالغلوتامات و كمية الغلوتامات المحررة لدى الفئران الطافرة و الشاهدة متماثلة دليل على تحرير المبلغ العصبي (الغلوتامات) و انتقال الرسالة العصبية، بينما كمية الغلوتامات المسترجعة من طرف الخلايا النجمية عند الفئران الطافرة قليلة مقارنة بالفئران الشاهدة دليل على عدم قدرة الخلايا النجمية على امتصاصه. ومنه نستنتج أن مرض الصداع النصفي الفالجي (الفئران الطافرة) يتعلق بخلل في الاسترجاع الغلوتامات من طرف الخلايا النجمية.

- انطلاقاً من الشكل (ب): التي توضح نشاط الخلايا النجمية على مستوى المشبك غلوتاماتيرجيك لدى شخص سليم وآخر يعاني من الصداع النصفي الفالجي العائلي حيث نلاحظ أنه عند الشخص السليم يتناقص تركيز الغلوتامات في الشق المشبكي بعد امتصاصه من طرف الخلايا النجمية بفضل نظام استعادة الغلوتامات، بالإضافة إلى نشاط عادي للمضخة $(\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase } \alpha 2)$ ، بينما عند الشخص المصاب نسجل ارتفاع تركيز الغلوتامات في الشق المشبكي لعدم امتصاصه من طرف الخلايا النجمية نتيجة توقف عمل نظام استعادة الغلوتامات مع غياب نشاط مضخة $(\text{Na}^+/\text{K}^+ \alpha 2)$

(ATPase).

ومنه فإن عمل نظام استعادة الغلوتامات مرتبط بنشاط مضخة $(\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase } \alpha 2)$ ، كما أن مرض الصداع الفالجي عند الشخص المصاب مرتبط بعدم قدرة الخلايا النجمية على استعادة الغلوتامات لتوقف عمل نظام استعادة الغلوتامات بسبب غياب نشاط مضخة $(\text{Na}^+/\text{K}^+ \alpha 2)$ (ATPase).

- انطلاقاً من الشكل (د): الذي يمثل جزء من الأليل ATP1A2 الذي يشرف على تركيب تحت وحدة ألفا للمضخة $(\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase } \alpha 2)$ عند شخص سليم وكذا عند شخص مصاب، حيث نلاحظ وجود طفرة وراثية على مستوى النيكليوتيدة 3 للثلاثية 1009 حيث حدث استبدال A بـ T ما ينتج عنه تغيير رامزة الحمض الأميني UAU Tyr بـ رامزة توقف UAA ... وهذا ما يؤدي إلى تركيب لسلسلة قصيرة أقل عدداً من الأحماض الأمينية (غير وظيفية) وبالتالي تكون مضخة $(\text{Na}^+/\text{K}^+ \alpha 2)$ (ATPase) غير وظيفية.

التركيب:

- سبب الإصابة بالشقيقة الفالجية العائلية يعود إلى طفرة وراثية على مستوى المورثة المسؤولة عن تركيب السلسلة α لمضخة $(\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase } \alpha 2)$ وهذا ما يؤدي إلى توقف عمل المضخة من شأنه توقيف عمل نظام استعادة الغلوتامات، وهذا ما يثبت صحة الفرضية 3 و ينفي صحة الفرضية 2.

- في هذه الحالة إذن لا يمكن للخلايا النجمية استعادة الغلوتامات ويبقى تأثيره لمدة أطول على الغشاء بعد مشبكي (زيادة تواتر كمون العمل في الخلايا بعد مشبكية)، وهذا ما يسبب أعراض الشقيقة الفالجية.

- أما الفرضية 1 فهي فرضية مستبعدة لأن كمية الغلوتامات المحررة في الشق المشبكي لدى الفئران الطافرة و الشاهدة متماثلة، مما يدل على أن نشاط العصبون المثبط عادي عند الشخص المصاب.

(3)- الحل المبني على أسس علمية لعلاج المرض: الحل يجب أن يستهدف التقليل من تركيز الغلوتامات في الشق المشبكي لذلك يمكن اقتراح استعمال أدوية تعمل على تثبيط تحرير المبلغ العصبي (الغلوتامات) من طرف العصبون المنبه أو أدوية تعمل على تحفيز عمل العصبون المثبط.

الجزء الثالث: نص علمي لآلية عمل المشبك التثبيهي (المبلغ العصبي غلوتامات).

مقدمة:+ الاشكالية.

العرض:

- عند وصول موجة زوال الاستقطاب (تشفير كهربائي) إلى النهاية المحورية للخلية قبل المشبكية (عصبون مفرز للغلوتامات) تفتح القنوات الفولطية الخاصة بالـ Ca^{2+} مما يسمح بتدفق داخلي (تيار داخلي) لهذه الشوارد إلى هيولى الخلية قبل المشبكية بظاهرة الميز.
- تحفز الـ Ca^{2+} الحويصلات قبل المشبكية على الهجرة نحو الغشاء الهيولى للخلية قبل المشبكية، الاندماج معه وطرح الوسيط الكيميائي المنبه (الغلوتامات) في الشق المشبكي بظاهرة الإطراح الخلوي (تشفير كيميائي).
- يرتبط الغلوتامات مع مستقبلاته الغشائية النوعية الموجودة على غشاء الخلية بعد المشبكية مما يؤدي إلى انفتاح القنوات الميوبة كيميائيا الخاصة بالـ Na^{+} وتدفق داخلي لهذه الشوارد عبرها بظاهرة الميز (حسب تدرجها في التركيز) إلى هيولى الخلية بعد المشبكية مما يؤدي إلى زوال استقطاب الغشاء بعد المشبكي (PPSE)، فإذا كان يساوي أو يفوق العتبة يتولد كمون عمل بعد مشبكي (تشفير كهربائي).
- تقوم الخلايا النجمية باسترجاع الغلوتامات الموجود في الشق المشبكي بواسطة نظام استعادة الغلوتامات، نشاط هذا الأخير مرتبط بعمل مضخة $(Na^{+}/K^{+} ATPase \alpha 2)$ الموجودة أيضا بالخلايا النجمية.
- الخاتمة: نستنتج ان انتقال السيالة العصبية عبر مشبك الغلوتامات تتم بتدخل بروتينات نوعية، و أي خلل في نشاط هذه البروتينات يؤدي إلى ظهور أمراض عصبية مثل الشقيقة الفالجية.

الإجابة المقترحة للموضوع الثاني:

الإجابة

التمرين الأول:

1- التعرف على البيانات المرقمة ثم تبرير اعتبار أن للصانعة الخضراء بنية حجيرية.

- شكل بيضوي يحدها غشائين خارجي (1) و داخلي (2) بينهما فراغ (3).
- يملأ تجويفها حشوة (6) تحوي حبيبات نشوية (7).
- تراكيب غشائية مسطحة هي صفائح حشوية طولية (5) و كيبسات (8) تنتظم في شكل بذيرات (8).
- تشكل الصفائح و الكيبسات حبرات منفصلة عن بعضها البعض مما يعطي البنية الحجرية.

2- نص علمي :

مقدمة:

- تقوم النباتات خلال عملية التركيب الضوئي بتحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية كامنّة في جزيئات عضوية، الا أن الملوثات تعيق ذلك.
- فما هي الية هذا التحول الطاقوي و كيف يتأثر بهذه الملوثات؟

عرض:

- تتأكسد جزيئة اليخضور لمركز التفاعل للـ PS تحت تأثير الفوتونات المقتنصة، متخلية عن الكترون.
- تسترجع جزيئة اليخضور المؤكسدة ضوئيا حالتها المرجع، وبالتالي قابلية التنبه انطلاقا من الإلكترونات الناتجة عن أكسدة الماء فينبثق O_2
- تنتقل الإلكترونات الناتجة عن مركز التفاعل في سلسلة من النواقل متزايدة كمون الأكسدة والإرجاع وصولا الى المستقبل الأخير $NADP^+$ الذي يُرجع إلى $NADPH$ بواسطة أنزيم ريدوكتاز
- يصاحب نقل الإلكترونات على طول سلسلة الأكسدة الإرجاعية، تراكم البروتونات الناتجة عن التحلل الضوئي للماء وتلك المنقولة من الحشوة باتجاه تجويف الثيلاكويد فتخرج بظاهرة الميز عبر ATP سينتاز.
- مما يسمح بفسفرة الـ ADP إلى ATP في وجود الفوسفات اللاعضوي (P_i): إنها الفسفرة الضوئية التأكسدية.
- تستهلك كل من $NADPH$ و ATP في تثبيت CO_2 على مستوى الحشوة بتدخل مركبات عضوية وسطية من أجل تركيب المادة العضوية.
- تجدد كل من $NADP^+$ و ADP لاستمرار هذا التحول الطاقوي.
- ترسب الملوثات على الثغور الورقية يمنع دخول CO_2 ومنه عدم تثبيته و عدم تركيب المادة العضوية.
- لا تستهلك كل من $NADPH$ و ATP ولا تجدد $NADP^+$ و ADP فيتوقف هذا التحلل الطاقوي.

خاتمة:

- تحول الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية كامنة في جزيئات $NADPH$ و ATP على مستوى الكبيس لاستغلال هذه الطاقة في تثبيت CO_2 على مستوى الحشوة.
- الملوثات التي تمنع دخول CO_2 تمنع تثبيته ومنه عدم استغلال $NADPH$ و ATP فيتوقف التحول الطاقوي.

التمرين الثاني:

الجزء الأول: باستغلالك للوثيقة (1) حدد دور انزيم PPO في الاستمرار الإنزيمي للموز :

- من الشكل أ الذي يظهر الموقع الفعال للـ PPO حيث نلاحظ :
يتميز الموقع الفعال بوجود ذرتي نحاس كما يدخل في تركيبه 6 أحماض أمينية من نوع الهيستيدين هي : His244 \ His88 \ His109 \ His118 \ His240 \ His274، يرتبط O_2 مع ذرتي النحاس ويتثبت الديفينول في الموقع الفعال مما يسمح بظهور الكينون .
- الإستنتاج: يتكون الموقع الفعال للـ PPO من ذرتي نحاس وعدد من قليل من الأحماض الأمينية المسؤولة التي تتفاعل مع الديفينول في وجود O_2 والناتج هو الكينون.
- من الشكل ب الذي يوضح آلية عمل انزيم PPO حيث نلاحظ :
يحفز الانزيم PPO تفاعل تحويل الديفينول الى الناتج الكينون الذي يتم تحويله هو الأخير بعد ذلك إلى صبغة الميلانين.
- الاستنتاج: لإنزيم PPO دور أساسي في انتاج صبغة الميلانين.
- الاستنتاج: درجة الحرارة المثلى لعمل إنزيم ppo هي 30°م.
- استغلال الوثيقة (3):
من الشكل A الذي يمثل نشاط إنزيم ppo في وجود تراكيز مختلفة من الفيتامين C حيث يتبين أن:
في غياب الفيتامين C يكون النشاط الإنزيمي مرتفع عند قيمته الأعظمية (4 و ١) ثم ينخفض سريعا عند التركيز 1 ميلي مول ويستمر انخفاض النشاط الإنزيمي لينعدم تقريبا عند التركيز 5 ميلي مول.
- الاستنتاج: يعمل الفيتامين C على تثبيط نشاط إنزيم ppo
- من الشكل B الذي يمثل الشكل مصير حمض الأسكوربيك في وجود الأوكسجين حيث نلاحظ:
يتفاعل حمض الأسكوربيك مع الـ O_2 فيتأكسد مؤديا إلى ظهور مركب جديد حمض ديهيدروأسكوربيك
- الاستنتاج: الأوكسجين ضروري لأكسدة حمض الأسكوربيك.

- ومنه شرح سبب عدم تغير لون شرائح الموز المقطعة في وجود كميات معتبرة من عصير الليمون :
الوسط الحامضي : يتأثر PPO بدرجة حموضة الوسط حيث يعمل بشكل أعظمى عند $PH=7$ و بما أن الوسط غني بعصير الليمون حموضته 2.4 وسط حامضي فإن نشاط الانزيم يقل وذلك راجع لتغير بنيته الفراغية خصوصاً الشكل الفراغي المميز للموقع الفعال بالتالي فقدانه لوظيفته لتأثر الجذور الحرة للأحماض الأمينية لل PPO خاصة تلك المتواجدة في الموقع الفعال لإنزيم PPO وذلك لتغير حالتها الأيونية (تصبح الشحنة الإجمالية +) مما يعيق من تشكل المعقدات الإنزيمية بالتالي عدم حدوث التفاعل الإنزيمي لإنزيم PPO ومنه منع تحويل الديفينول الى الكينون بالتالي عدم تشكل صبغة الميلانين.

عصير الليمون: غني بالفيتامين C مما يعني وجود حمض الأسكوربيك حيث ارتباطه ب O_2 يجعله منافس لل PPO في تثبيت O_2 بالتالي غياب أو نقص الأوكسيجين يمنع حدوث التفاعل الإنزيمي لإنزيم PPO ومنه منع تحويل الديفينول الى الكينون بالتالي عدم تشكل صبغة الميلانين.
بالتالي عدم تغير لون شرائح الموز سببه تثبيط نشاط PPO المسؤول على ظهور صبغة الميلانين وذلك لتأثر بنيته الفراغية (الموقع الفعال) لتغير PH الوسط من جهة ومن جهة أخرى تثبيط نشاطه في وجود حمض الأسكوربيك المنافس له على O_2 الضروري لعمل إنزيم PPO .

التمرين الثالث:

الجزء الأول:

استغلال شكلي الوثيقة(1)واقترح فرضيتين:

الشكل(1):

يمثل رسماً تخطيطياً لنشاط الخلية للمفاوية سLTC () عقب دخول فيروس إلى العضوية نلاحظ أن:
-حدوث تماس بين الخلية س (LTC) والخلية المصابة بالفيروس وهو التعرف المزدوج بين TCR الخاص بالخلية س من جهة وبين معقد CMH1-ببتيد مستضدي المعروف عند الخلية المصابة ن جهة أخرى أدى إلى إفراز العناصر (ح) (حويصلات إفرازية) بظاهرة الإطار الخلو فتسببت العناصر ع (البرفو ين) بإحداث ثقب على غشاء الخلية المصابة مما يؤدي إلى دخول الماء والشوارد والإنزيمات الحالة إلى هيولى هذه الأخيرة محدثة صدمة خلوية وبالتالي إقصاء الخلية المصابة.

الاستنتاج: يقضي البرفورين على الخلية المصابة بعد التعرف المزدوج

الشكل (ب) يمثل تغيرات نسبة الكروم Cr* المشع المحررة في أوساط تحتوي على خلايا مصابة عند طفل مصاب وآخر سليم بدلالة نسبة الخلايا للمفاوية س LTC () حيث نلاحظ:

عند الطفل السليم : كلما زادت نسبة الخلايا للمفاوية سLTC () زاد تحرير الكروم المشع Cr* إلى أن يصل إلى نسبة أعظمية (80%) عندما تكون نسبة الخلايا LTC (10 %)

عند الطفل المصاب: نلاحظ تزايد طفيف في تحرير الكروم المشع Cr* لا يتجاوز نسبة 20%عندما تكون نسبة الخلايا LTC (10%).

الاستنتاج:

عند الطفل السليم الخلايا LTC قامت بتخريب الخلايا المصابة بينما عند المصاب خلل في عمل الخلايا LTC.

الربط بين الشكلين:

تقوم الخلايا LTC بإقصاء الخلايا المصابة بعد التعرف المزدوج مع الخلايا المصابة وذلك بإفراز البرفورين والإنزيمات الحالة وتحرير Cr* يؤكد تحليل الخلايا المصابة.

الفرضيتان لسبب عجز الجهاز المناعي عند الأطفال المصابين بمرض HLH:

ف 1: خلل على مستوى البرفورين (طافر أو غير وظيفي)

ف 2: خلل على مستوى الإنزيمات الحالة (الغرانزيم)

تقبل أيضا هذه الفرضيات:

ف 3: خلل على مستوى HLA1.

ف 4: خلل في عرض الببتيد المستضدي.

ف 5: خلل في TCR.

الجزء الثاني:

1- استغلال شكلي الوثيقة (2) + شرح سبب العجز المناعي ومناقشة صحة الفرضيتين:

من خلال الشكل (أ) الذي يمثل رسما تخطيطيا لمراحل تركيب (نضج) بروتين البرفورين داخل حويصلات LTc نلاحظ:

الخلايا LTc تتركب بروتين برفورين غير نشط وتدخل إنزيم الكاتبسين يتحول إلى برفورين نشط ، يتم إفرازه مع

الإنزيمات الحالة (الغرانزيم) بظاهرة الإطراح الخلوي وذلك بعد حدوث التعرف بين TCR للخلية LTc وبين معقد -

CMH1 بببتيد مستضدي للخلية المصابة

الاستنتاج: إنزيم الكاتبسين ينشط البرفورين للقضاء على الخلية المصابة.

من خلال الشكل (ب): يمثل جدولا لنتائج تتبع الفلورة الخضراء الخاصة بالبرفورين والفلورة الحمراء الخاصة

بالكاتبسين في وسط (أ) به خلايا LTc أخذت من طفل سليم ووسط (ب) أخذت من طفل مصاب بـ HLH حيث نلاحظ:

في الوسط (أ) للطفل السليم: وجود الفلورة الخضراء والحمراء

في الوسط (ب) للطفل المصاب: وجود الفلورة الحمراء وغياب الفلورة الخضراء.

الاستنتاج: الشخص المصاب يتركب البرفورين وإنزيم الكاتبسين بينما عند المصاب بمرض HLH يتم تركيب إنزيم

الكاتبسين فقط.

الشكل (ج): يمثل السلسلة الغير مستنسخة لجزء من المورثة PRF1 المسؤولة عن تركيب البرفورين عند كل من طفل

سليم وآخر مصاب حيث نلاحظ

• عند الشخص السليم:

	47	48	49	50
س ADN غير مستنسخة	TCA	CAG	TAT	CAC
سلسلة ARN	UCA	CAG	UAU	CAC
سلسلة الأحماض الأمينية	Ser	Glu	Tyr	His

• عند الشخص المصاب:

	47	48	49	50
س ADN غير مستنسخة	TCA	TAG	TAT	CAC
سلسلة ARN	UCA	UAG	UAU	CAC
سلسلة الأحماض الأمينية	Ser	STOP	/	/

ترجع الإصابة بمرض HLH إلى حدوث طفرة استبدال على مستوى الثلاثية 48 TAG باستبدال القاعدة T بـ U مما تشكل

UAG وهي رامزة التوقف وبالتالي توقف عملية تركيب بروتين البرفورين وتغير السلسلة الببتيدية له (بروتين قصير غير

وظيفي)

الاستنتاج:

حدوث طفرة استبدال تؤدي إلى تغير البنية الفراغية لبروتين البرفورين الغير نشط (بروتين طافر/خلل).

الربط والتركيب لشح سبب عجز الجهاز المناعي ومناقشة الفرضيتين:

تغير البنية الفراغية لبروتين البرفورين الغير نشط تعيق وتمنع عمل بروتين الكاتبسين ، فيبقى البروتين الطافر الناتج غير وظيفي مما يؤدي إلى عدم إقصاء الخلايا المصابة عند الأطفال المصابين بمرض الـ HLH مسببا بذلك عجز الجهاز المناعي وإفلات الخلايا المصابة من الجهاز المناعي وهذا ما يؤكد صحة الفرضية الأولى التي تنص على انه حدث خلل على مستوى البرفورين فأصبح طافرا أو غير وظيفي وينفي صحة الفرضية الثانية.

الجزء الثالث

المخطط

