الإجابة النموذجية لاختبار مادة : علوم الطبيعة والحياة / شعبة :علوم تجريبية / بكالوريا تجريبي 2024

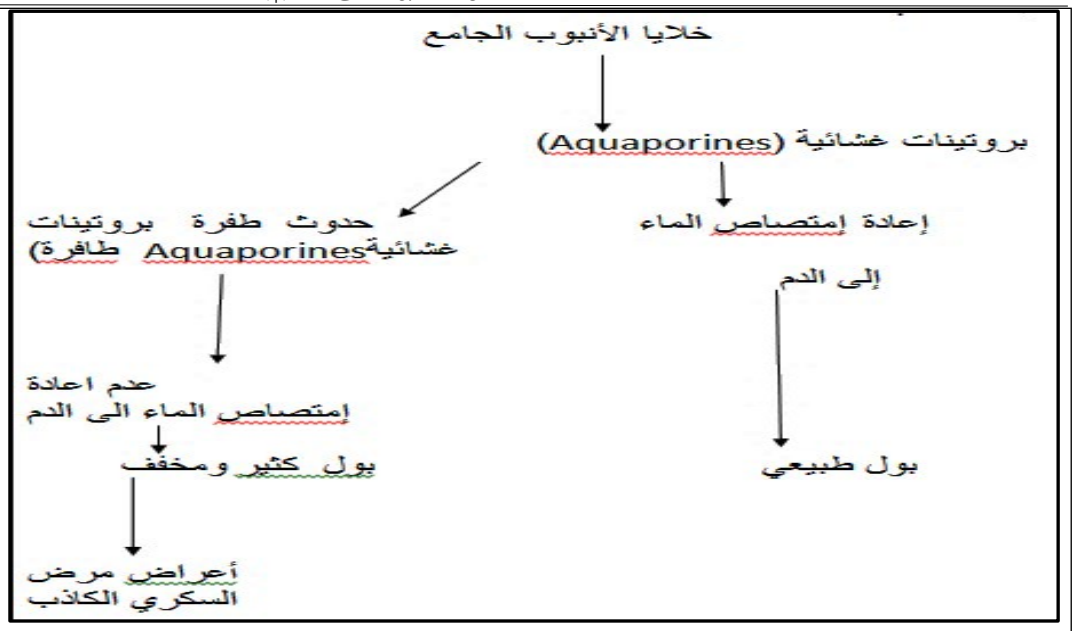
عناصر اجابة الموضوع الأول (من الصفحة 1 من 11 الى الصفحة 6 من 11)	العلامة مجزأة	العلامة مجموع
التمرين الاول	**05 نقاط**	
1. البروتينات الغشائية المتدخلة في النقل النشبكي و خصائصها: **قنوات فولطية للـ Ca^{++} :** خصائصها: ذات طبيعة بروتينية (بنية رابعية) مبوبة كهربائيا حيث تفتح نتيجة تغير الكمون الغشائي. **قنوات كيميائية للـ Na^{+} أو Cl^{-} :** خصائصها: ذات طبيعة بروتينية. تفتح كيميائيا بواسطة مبلغات كيميائية حيث تفتح المستقبلات القنوية للصوديوم **Na^{+}** بالمبلغات المنبهة مثل الأسيتيل كولين A-Ch. تفتح المستقبلات القنوية للـ **Cl^{-}** عن طريق مبلغات مثبطة مثل GABA .	x 8 0.25	2.00
2/ النص العلمي **المقدمة:** تتضمن المشكل العلمي ما أهمية عمل البروتينات العصبية في تأمين انتقال الرسالة العصبية وما تأثير دواء pralidoxime في علاج التسمم بمبيد **Diazinon** ؟ **العرض:** **1.** <u>أهمية البروتينات في تامين انتقال السيالة العصبية:</u> • انفتاح القنوات الفولطية ل ca^{++} (بروتينية) تحت تأثير تغير الكمون الغشائي يحفز الحويصلات المشبكية الحاملة للأستيل كولين على افراغ محتواها في الشق المشبكي. • ارتباط الاستيل كولين بمستقبلاته القنوية (بروتينية) يسمح بتدفق داخلي لشوارد Na+ مما يسبب توليد كمون عمل بعد مشبكي تنبيهي PPSE، يؤدي في النهاية الى تقلص العضلة. • يتدخل انزيم استيل كولين استراز الذي يعمل على تفكيك الاستيل كولين الى استيل + كولين يعاد امتصاصه على مستوى الخلية قبل مشبكية، يؤدي الى توقف النقل المشبكي، فتسترخي العضلة. 2. <u>تأثير **Diazinon**</u> • يرتبط المبيد بالموقع الفعال لأنزيم استيل كولين استيراز في موقع التحفيز(رابطة هيدروجينية ضعيفة) فيعطل نشاطه وبالتالي يمنع تحفيز اماهة الاستيل كولين ويستمر تأثيره على الالياف العضلية بعد المشبكية، ومنه حد استمرار تقلص العضلات وحدوث تشنجات عضلية قد تكون مميتة خاصة تلك المتعلقة بالعضلات التنفسية. 3. <u>تأثير دواء pralidoxime في علاج التسمم بمبيد **Diazinon:**</u> • يرتبط الدواء في الموقع الفعال لأنزيم استيل كولين استيراز في موقع اخر ويرتبط مع المبيد الحشري من جهة أخرى ما يؤدي الى تحرير المبيد من موقع تحفيز الانزيم مرتبطا بالدواء فيصبح موقع التحفيز للأنزيم حرا، ويصبح الانزيم قادرا على تحفيز تفاعل تفكيك الاستيل	0.5 0.5 1.5 0.75 0.75	04

كولين بشكل طبيعي فيتوقف تأثير الاستيل كولين ويتوقف التقلص والتشنجات العضلية. **الخاتمة:** الاستعمال غير المراقب لمبيد **Diazinon** يسبب تشنجات عضلية قد تكون مميتة لتاثيره على انزيم له دور فعال في النقل المشبكي.	**0.5**	
التمرين الثاني		**07 نقاط**
<u>الجزء الاول</u> **توضيح سبب اختلاف نشاط البروتينات الثلاثة بعد 35°م** **استغلال الشكل 1:ـ** يمثل الشكل (**1**) تغيرات نسبة نشاط ثلاث بروتينات وظيفية بدلالة تغيرات درجة حرارة الوسط حيث: **- من 20°م إلى 37° م:** تزايد نسبة النشاط للبروتينات الثلاث مع زيادة درجة حرارة الوسط حتى تصل قيمة أعظمية 100% عند درجة الحرارة 37° م (علاقة طردية). **- فوق 37° م:** تناقص نسبة نشاط البروتينات الثلاث حتى ينعدم بحيث : ✓ ينعدم نشاط إنزيم الليزوزيم عند درجة 40°م. ✓ بينما تنعدم نسبة نشاط الهيموغلوبين عند درجة حرارة 50°م. ✓ في حين تنعدم نسبة نشاط الجسم المضاد عند درجة حرارة 55°م. **الاستنتاج:** - يكون نشاط البروتينات الثلاث أعظمي عند درجة حرارة 37° م وهي درجة الحرارة المثلى (درجة حرارة الجسم). **-** كل بروتين يعمل ضمن مجال محدد من درجة الحرارة. **استغلال الشكل 2 :ـ** يمثل بعض المعطيات العلمية المتعلقة بالبروتينات الثالثة: اختلاف عدد الاحماض الامينية التي تدخل في تركيب كل بروتين حيث الجسم المضاد يتكون من اكبر عدد من الاحماض الامينية و الليزوزيم على اقل عدد . اختلاف عدد السلاسل الببتيدية المكونة لكل بروتين ادي الى اختلاف البنية الفراغية، حيث للجسم المضاد والهيموغلوبين بنية رابعية (4 سلاسل) و الليزوزيم بنية ثالثية (سلسلة واحدة). **الاستنتاج:** تختلف البنية الفراغية للبروتينات باختلاف الاحماض الامينية والسلاسل الببتيدية المكونة لها. **الربط:** لكل بروتين مجال محدد من درجة الحرارة يعمل ضمنه، ولكل بروتين بنية فراغية تختلف باختلاف الاحماض الامينية والسلاسل الببتيدية المكونة لها، اذن يعود اختلاف نشاط البروتينات الثلاثة بعد 35° م إلى اختلاف البنية الفراغية لها.	**0.5** **0.5** **0.5** **0.5** **0.5**	**2.5**
<u>الجزء الثاني</u> **تبيان إن اختلاف البنيات الثانوية في البروتين يلعب دورا هاما في صلابة و رفع مقاومته لظروف الوسط** **استغلال الوثيقة (2-أ):** تمثل الوثيقة جدول لعدد ونوع البنيات الثانوية المكونة للبنية الفراغية للبروتينات الثلاثة حيث: - عدد البنى الثانوية المكونة للبنية الفراغية للجسم المضاد (352) أكبر		**4.5**

من عددها في البنيـة الفراغيـة للهيموغلـوبين(36) وهـذه الأخـيرة أكـبر عددها في إنزيم الليزوزيم (10).	0.5	
- كما تختلف البروتينات الثلاثة في نوع البـنى الثانويـة المشـكلة لبنيتهـا الفراغية حيث الهيموغلـوبين مكـون من بنيـات حلزونيـة α فقـط، بينمـا الليزوزيم و الجسم المضاد بهما بنيات حلزونية α وورقية β.		
الاستنتاج: تختلـف البروتينـات الثلاثـة في عـدد ونـوع البـنى الثانويـة الداخلية في تشكيل البنية الفراغية لكل منها .	0.5	
استغلال الوثيقـة (2- ب): تمثـل الوثيقـة رسـم تخطيطي للبنيـات الثانوية α و β والروابط الكيميائية المساهمة في تشكلها وثباتها حيث:		
- تساهم الروابط الهدروجينية في تشكل و استقرار البنيات الثانوية α و β، والتي تنشأ بين أحمـاض أمينيـة معينـة في مواقـع محـددة بدقـة من السلسلة الببتيدية،	0.75	
- إن عدد الروابط الهدروجينية المساهمة في تشـكل و اسـتقرار البنيـة الثانوية α أكبر من عـدد الروابـط الهدروجينيـة المسـاهمة في تشـكل و اســتقرار البنيــة الثانويــة β، بحيث في نفس الطــول $5A^0$ من البنيــة الثانوية، نجد في البنية α 06 روابط هدروجينية بينما في البنية β نجد 03 روابط هدروجينية،		
ومنه كلما زاد عدد البنى الثانوية α في الـبروتين زادت عـدد الروابـط الهيدروجينيـة المسـاهمة في اسـتقرار بنيتـه وبالتـالي زيـادة مقاومتـه لظروف الوسط مثل الحرارة.	0.5	
الاســتنتاج: يلعب نــوع البــنى الثانويــة الداخليــة في تشــكيل البنيــة الفراغيـة للـبروتين دورا هامـا في صـلابته و بالتـالي مقاومتـه لظـروف الوسط.		
اسـتغلال الوثيقـة (2- ج): تمثـل الوثيقـة متوسـط طـول البنيـات الثانوية α وβ المكونة للبنية الفراغية للبروتينات الثلاثة حيث:		
- متوسط طول البنية الثانوية α للجسم المضـاد (A°7) أقـل منـه في الليزوزيم وهذا الأخير أقل منه في الهيموغلـوبين، بينمـا متوسـط طـول البنية الثانوية β لليزوزيم (A°15) أقل منـه في الجسـم المضـاد، ممـا يدل على اختلاف البنى الفراغية للبروتينات الثلاثة.	0.5 0.5	
الإستنتاج: تختلـف البروتينـات الثلاثـة السـابقة من حيث البنيـة حيث يتميز كل بروتين ببنية فراغية محدد.		
الربط:		
- من خلال النتائج المتوصل إليها سـابقا نسـتنتج أن عـدد ونـوع البنيـات الثانوية المكونة للبنيـة الفراغيـة للـبروتين، تلعب دور هامـا في صـلابته وبالتالي مقاومته لظروف الوسط، حيث كلما زاد عدد البنى الثانوية في البروتين زاد تماسك بنيته الفراغيـة بزيـادة عـدد الروايـط الهيدروجينيـة وخاصة إذا كانت بنيات ثانويةα،	1.25	
-- من خلال النتائج المتوصل إليها سابقا فإن البروتينـات الثلاثـة تختلـف عن بعضها في البنية الفراغية، حيث أن الجسم المضاد يتكون من عــدد كبير من البنيات الثانوية 320 منها 32 بنية α، أكـثر من الهيموغلـوبين 36 بنية ثانوية α، وهذا الأخير أكثر من عـدد البنيـات الثانويـة في إنـزيم اليزوزيم (10 بنيات)، وهذا ما يجعل البنية الفراغية للجسم المضاد أكثر تماسـك وصـلابة من بنيـة الهيموغلـوبين الـذي بـدوره أكـثر صـلابة من الليزوزيم.		

إذا فـاختلاف عـدد أو نـوع البنيـات الثانويـة المكونـة للبنيـة الفراغيـة للبروتينـات، يلعب دورا هامـا في صـلابتها ورفـع مقاومتهـا لظـروف الوسط.		
التمرين الثالث		**08 نقاط**
الجزء الاول: **صياغة فرضية** لتفسير الحالة المرضية le diabète insipide **<u>إستغلال شكل(أ) (الوثيقة1):</u>** يمثـل منحنـيي شـكل (أ) تغـيرات حجم خليـتين بيضـيتين بدلالـة الـزمن إحـداهما محقونـة ب ARNm المشفر لبروتين CHIP28 والثانية غير محقونة حيث: - قبل الحقن : يكون حجم الخليتين متماثل ويقدر ب(1) وت - عند الخلية غير محقونة: نلاحظ بقاء حجمها تقريبا ثابت رغم مرور 5 د من الزمن - عند الخلية المحقونة نلاحظ إرتفاع حاد لحجمها حـتى يصل1.4 (وت) بعد 3 د **الإستناج** : بروتين CHIP28 يجعل الغشاء الهيولي نفوذا. **<u>إستغلال الشكل (ب):</u>** يمثـل جـدول تغـير نفاذيـة الغشـاء الهيـولي للماء وكمية الـبروتين CHIP28 المـدمج ضـمن الغشـاء الهيـولي قبـل وبعد حقن ARNm المشفر لبروتين CHIP28: - <u>قبل حقن ARNm المشفر لبروتين CHIP28:</u> تكـون نفاذيـة الغشـاء قليلـة وتقـدر ب 13.7 10-4 cm /s وكميـة الـبروتين CHIP28 منعدمة. - <u>بعـد حقن ARNm المشـفر لـبروتين CHIP28:</u> نلاحـظ كلمـا زادت كمية ARNm المشفر لبروتين CHIP28 المحقونة زادت كميـة المـاء التي تنفذ عبر الغشاء وزادت كمية البروتينات CHIP28 المدمجة **الإسـتناج:** زيـادة نفاذيـة الغشـاء للمـاء مرتبطـة بزيـادة الـبروتين CHIP28 المدمج المرتبط بدوره بزيادة كمية ARNm المحقون. - **الربط**: نفاذيـة المـاء عـبر الغشـاء تـزداد بزيـادة عـدد البروتينـات الغشـائية Aquaporines (الـبروتين CHIP28) المـدمج المرتبـط بدوره بزيادة كميـة ARNm المحقـون، فهي جزيئـات غشـائية ضـمنية (قنـوات) تسـمح بمـرور المـاء تمتـاز، هـذه الحالـة المرضـية بـالتبول المفرط بالتبول اللإرادي (الإدرار البولي)، اذن يمكن اقـتراح الفرضـية التالية: **سبب هذه الحالة المرضية يعود إلى أن جزيئات الغشـائية Aquaporines أصـبحت غـير وظيفيـة (طفـرة) في أغشـية الخلايا المكونة للكلية فلا تعمـل على إعـادة امتصـاص المـاء وبالتاي يطرح أغلبه مع البول.**	**0.5** **0.25** **0.5** **0.25** **0.5** **0.5**	**2.5**
الجزء الثاني **شرح سبب الحالة المرضية le diabète insipide (السكري الكلوي الكاذب)، ومراقبة صحة الفرضية** **<u>إســتغلال الوثيقــة 2:</u>** تمثــل رســم تخطيطي لإحــدى البنيــات (الـنيفرون) الـتي تمكن الكليـة من الحفـاظ على المـاء في العضـوية حيث: يتم تصـفية الـدم على مسـتوى الكبيبـة حيث يتشـكل بـول أولي غـني بالماء، **لما** يصل إلى مستوى الأنبوب الجامع يمتص الماء عبر القنـوات	**0.5**	

		الغشائية Aquaporines ليعود إلى الوسط الداخلي(الدم). **الإستناج:** يحتوي الغشاء الهيولي لخلايا الأنبوب الجامع على جزيئات Aquaporines دورها إعادة إمتصاص الماء من البول وإدخاله إلى الوسط الداخلي (الدم). **<u>إستغلال الوثيقة (3):</u>** - الشكل (أ) يمثل جزء من الأليل AQP2 المسؤول عن تركيب البروتين الغشائي Aquaporines عند شخص سليم، وجزء من الأليل D150E المسؤول عن تركيب البروتين الغشائي Aquaporines عند شخص مصاب بالسكري الكلوي الكاذب
3.75	**0.5**	<u>إستخراج جزء البروتين المسؤول عن تركيب البروتين الغشائي Aquaporines عند شخص سليم وعند شخص مصاب ب diabète insipide(السكري الكلوي الكاذب)</u> - الشخص السليم: - جزء المورثة GCC TCC ACC GAT GAG - رامزات ARNm CUC CUA UGG AGG CGG - الأحماض الأمينية – Leu - His -Trp - Arg Arg الشخص المريض (السكري الكلوي الكاذب) - جزء المورثة GCC TCC ACC GAA GAG - رامزات ARNm CUC CUU UGG AGG CGG - الأحماض الأمينية Leu Leu -Trp - Arg – Arg نلاحظ حدوث طفرة إستبدل القاعدة T بالقاعدة A في الثلاثية الرابعة من جزء المورثة أدى إلى تغير الرامزة الرابعة للARNm وبالتالي وجود اختلاف في الحمض الأميني الرابع حيث نجد الحمض الأميني اللوسين في البروتين الطافر عند الشخص المريض بدلا من الحمض الأميني الهستدين عند الشخص السليم **الإستنتاج:** حدوث طفرة إستبدل في جزء المورثة أدى إلى تغير حمض اميني وبالتالي إنتاج بروتين طافر. **الربط :**إن تنظيم حركة الماء تؤمنها جزيئات بروتينية غشائية Aquaporines التي تسمح بنفوذ الماء عبرها حيث يتم إعادة امتصاص الماء من البول وإدخاله إلى الدم لكن عند الشخص المصاب بمرض le diabète insipide تكون هذه الجزيئات غير وظيفية بسبب طفرة وراثية مما يؤدي عدم إعادة امتصاص الماء وظهور أعراض المرض المتمثلة في كثرة التبول وإحساس بالعطش هذه النتائج تؤكد صحة الفرضية المقترحة (**سبب هذه الحالة المرضية يعود إلى أن جزيئات الغشائية Aquaporines أصبحت غير وظيفية (طفرة) في أغشية الخلايا المكونة للكلية فلا تعمل على إعادة امتصاص الماء وبالتاي يطرح أغلبه مع البول).**
	0.5 **0.5** **0.5** **0.75** **0.25** **0.75**	
1.75	**7 ×0.25**	**الجزء الثالث: مخطط لدور البروتينات الغشائية Aquaporines في تنظيم نسبة الماء في العضوية، مع تحديد مقر الخلل الذي ينتج عنه مرض le diabète insipid.**



الإجابة النموذجية لاختبار مادة : علوم الطبيعة والحياة / شعبة :رياضيات / بكالوريا تجريبي 2024

عناصر اجابة الموضوع الثاني (من الصفحة 7 من 11 الى الصفحة 11 من 11)	العلامة مجزأة	العلامة مجموع
التمرين الاول	**05 نقاط**	
1-التعرف: **الإنزيم:** إنزيم الريبولوز ثنائي الفوسفات كربوكسيلاز Rubisco. **مادة التفاعل:** الريبولوز ثنائي الفوسفات Rudip. **الناتج:** 2 APG. **نوع التفاعلات:** **التفاعل (1):** تثبيت الـCO2 على جزيئة السكر الخماسي Rudip. **التفاعل (2):** فسفرة APG إلى ADPG بإماهة ATP. **التفاعل (3):** إرجاع ADPG إلى PGAL مع أكسدة NADPH H+ إلى NADP+ مع تحرير Pi. **التفاعلات التي يتطلب حدوثها وجود الضوء:** التفاعل (2) والتفاعل (3). **نسب كل تفاعل إلى البنية المناسبة في الجدول:** **التفاعل 1 ، 2 ، 3 :** البنية (ب) الحشوة. **المعادلة الإجمالية:** $12NADPH,H^+ + 18ATP + 6CO_2 \quad C_6H_{12}O_6 + 18NADP^+ + 18(ADP+Pi) + 6H_2O$	3×0.25 3×0.25 0.25 0.25 0.5	0.75 0.75 1
2/ النص العلمي **المقدمة:** مقدمة + المشكل العلمي (فيما تتمثل خطوات المرحلة الكيموحيوية وأهميتها في استمرار عملية التركيب الضوئي؟) **العرض:** - يتثبت الـCO2 على RUDIP لينتج جزيئتين من APG.	0.5	

- يتم دمج الـCO2 بتدخل إنزيم RUBISCO. - يتم فسفرة APG إلى ADPG بإماهة ATP إلى ADP. - يتم إرجاع ADPG لينتج PGAL مع تحرير Pi وأكسدة $NADPH\ H^+$ إلى$NADP^{+\cdot}$ - يستخدم جزء من PGAL في تركيب سكريات سداسية الكربون والجزء الآخر يستعمل لتجديد RUDIP بإماهة ATP إلى ADP. - تتم تفاعلات المرحلة الكيموحيوية في شكل سلسلة حلقية تدعى حلقة كالفن. المرحلتان متكاملتان: حيث المرحلة الكيموضوئية توفر ATP وNADPH H^+ اللذان يعتبران من شروط حدوث المرحلة الكيموحيوية، والمرحلة الكيموحيوية تجديد Pi + ADP و $NADP^+$ اللذان يعتبران من شروط المرحلة الكيموضوئية. **الخاتمة:** تحدث مراحل التركيب الضوئي بشكل متكامل من أجل استمرار عملية التركيب الضوئي، فنواتج المرحلة الكيموضوئية هي شروط المرحلة الكيموحيوية بهدف تركيب المادة العضوية.	**1.75** **0.25**	**2.5**
التمرين الثاني	**07 نقاط**	
الجزء الأول **<u>استغلال الشكل)أ(:</u>** يمثل الشكل - أ- مسلك أيضي mévalonate والتفاعل الذي يحفزه انزيم HMGCR حيث نلاحظ: - يتم دمج Acetyl-CoA و Acetyoacetyl-CoA ال مـــــركب HMG-COA. - يتحول المركب HMG-COA بتدخل الانزيم HMGCR الى حمض الميفالونيك الذي يتحول لاحقا إلى الكوليسترول. **الاستنتاج :** يحفز انزيم HMGCR تفاعل تحويل HMG-CoA الى حمض الميفالونيك ثم إلى الكوليسترول. **<u>استغلال الشكل (ب):</u>** يبرز البنية الفراغية للإنزيم وتفاصيل حول نشاط موقعه الفعال بحيث: انزيم HMGCR بروتين ذو بنية رابعية معقدة، يتكون من 4 تحت وحدات ثالثية البنية، يتكون من عدة بنيات ثانوية حلزونية α ووريقية β تتخلل البنى الثانوية مناطق انعطاف. -يتكون الموقع الفعال للإنزيم من 9 أحماض امينية متموضعة بطريقة محددة ودقيقة وهي: 1. احماض امينية حامضية: asp 767 – glu 559 -asp 690 2. احماض امينية قاعدية: His866،lys692،lys735. ،lys 691 * 3. بالإضافة الى ser 684-tyr479 **الاستنتاج:**لهذا الأنزيم بنية فراغية رابعية تسمح له بأداء وظيفته. **الربط:** يتميز انزيم HMGCR ببنية فراغية تسمح له بتحويل الركيزة HMG CoA إلى طليعة الكوليسترول حمض الميفالونيك التي تعتبر وحدة بناء الكولسترول.	**0.5** **0.5** **0.5** **1** **0.25** **0.75**	**1** **1.75** **0.75**
الجزء الثاني **<u>استغلال الشكل)أ(:</u>** يوضح جزيئة الدواء parvastatin وكذا HMG-COA حيث: - جزيئة الدواء Parvastatin تتشابه مع بنية الركيزة HMG-COA.		

- ينافس HMG-COA على التثبت في الموقع الفعال للانزيم HMGCR. - تشكل روابط انتقالية بين جذور الاحماض الامينية المكونة للموقع الفعال للانزيم مع المجموعات الكيميائية للدواء Parvastatin مما يعيق ارتباط الركيزة HMG-COA **الاستنتاج:** يثبط الدواء Parvastatin تنافسيا تفاعل تحويل HMG-COA إلى كولسستيرول. **<u>استغلال الشكل)ب(:</u>** يثبط الدواء انزيم HMGCR فيؤدي إلى: - توقف المسلك وعدم تركيب الكوليسترول، فتنشط مورثة R-LDL ومنه تركيب مستقبل LDL - يهاجر مستقبل LDL عبر حويصلات ويتثبت على مستوى الغشاء فيتثبت LDL على مستقبله مما يسمح باقتناصه من طرف الخلية الكبدية. - التأثير الآخر لعدم انتاج الكولستيرول هو تثبيط طرح VLDL فينقص LDL في الدم **الاستنتاج:** دواء Parvastatin فعال لتقليل نسبة LDL في الدم. **الربط**: الدواء Parvastatin بتثبيطه التنافسي لنشاط انزيم HMGCR يمنع تحويل الركيزة HMG-COA الى حمض الميفالونيك فلا يتم انتاج الكوليسترول مما يقلل نسبة LDL في الدم وبذلك علاج فرط الكوليسترول العائلي. **<u>2-الطريقة العلاجية لتحسين الحالة الصحية:</u>** - حقن دواء يعمل على تثشيط مورثة R-LDL وبالتالي انتاج كميات كبيرة من مستقبل LDL - استعمال دواء يمنع طرح VLDL في الدم وبالتالي يبقى LDL منخفض في الدم	**0.75** **0.5** **0.75** **0.5** **0.5** **0.5**	**1.25** **1.25** **1**
التمرين الثالث	**08 نقاط**	
<u>الجزء الاول</u> **اقتراح فرضية لتفسير دور دواء الإبيليميماب ipilimumab:** <u>استغلال الشكل (أ):</u> تمثل منحنى لمعدل حجم الورم في غياب ووجود حقن متكرر لضد CTLA 4 حيث: - ابتداء من 10 ايام يكون حجم الورم 15 ميليمترِ مكعب. - في غياب الحقن يزداد نمو الورم بصورة كبيرة الى ان يصل الى 100 ميليمتر مكعب في اليوم 25. - بعد الحقن المتكرر للضد CTLA4 يكون نمو الورم متوسط حيث بلغ 30 ميليمترِ مكعب في اليوم 25. **الاستنتاج:** نستنتج ان الدواء ipilimumab يثبط من تكاثر الورم. **<u>استغلال الشكل (ب):</u>** يمثل احدى التطورات المؤدية الى نشاط تنظيمي كابح للاستجابة المناعية عند الاصابة المزمنة حيث: عند دخول المستضد تصبح LT8 محسسة تنقسم وتتمايز الى LTC وعند الاصابة الحادة لفترات قصيرة ضد فيروس او خلايا تتدخل خلايا LTm بينما في الاصابة المزمنة ولفترة طويلة تتدخل LTreg من خلال تركيب بروتين CTLA4 ثم بروتين PD1. **الاستنتاج:** تعمل LTreg على كبح الاستجابة المناعية الخلوية بتركيب بروتين CTLA4 و PD1 في حالة الاصابة المزمنة .	**0.5** **0.25** **0.5**	**2.5**

الربـط: ان دواء الابيليميـاب ipilimumab يعمـل على عرقلـة نمـو الورم من خلال تحفيز الرد المناعي الخلـوي بكبح عمـل الخلايـا LTreg المسؤولة عن كبح الاستجابة المناعية في حالة الاصابة المزمنة وبالتالي فان الفرضية المقترحة تكون : **يتثبت الابيليميـاب ipilimumab على المسـتقبل الغشـائي CTLA4 للخليـة LTreg فيمنعهـا من كبح الاسـتجابة الخلويـة وبالتالي استمرار الخلايا LTC في تثبيط تكاثر الورم.**	**0.25** **0.5** **0.5**	
الجزء الثاني **تبيان صحة الفرضية المقترحة باستغلال الوثيقة (2):** **استغلال الشكل (أ):** يوضح مراحل تعـرف الخليـة LTreg والاتصـال بالخلية المصابة حيث: مرحلة التعرف: يتم حـدوث التعـرف المـزدوج بتشـكل المعقـد (HLA1 ـــــ بيبتيـد مستضـدي) للخليـة العارضـة CPA معTCR للخليةLTreg كما يتشـكل معقدCD28 ـــ B7 لتنشـيط الخلايـا LTreg على تـركيب بروتين غشائي CTLA4 فيرتبط مع B7 للخلية العارضة CPA مرحلـة التنفيذ: تقـوم LTreg بإرسـال اشـارات تثبيطيـة لعـدم حـدوث تعرف الخلايا المنفذة LTC بالخلية المصابة، حيث ترتبط LTreg نوعيـا مـع الخليـة المصـابة وفـق التعـرف المـزدوج ثم تعـرض على سـطحها بروتين PD1 الذي يرتبط بالخلية المصابة . **الاسـتنتاج:** يعمـل LTreg على كبح الـرد المنـاعي الخلـوي بفضـل البروتين السطحي PD1 فيمنع تعرف LTC على الخلية المصابة . **استغلال الشكل (ب):** يوضح الية عمل CTLA4حيث نلاحظ: بعد تشكل المعقـد CD28ـــ B7بين الخليـة LTreg والخليـة العارضـة تقـوم الخليـة LTreg بـتركيب بـروتين CTLA4على مسـتوى الهيـولى، ينتقل عبر حويصلات افرازية ويخرج عـبر الغشـاء الهيـولي بـالتبرعم ثم يتم عرضه على السطح، فيرتبط مع B7 للخلية العارضـة مشـكلا معقـد B7ـ ـــــ CLTA4. **الاسـتنتاج:** يتم تشـكل الـبروتين CLTA4 بعـد الارتبـاط النـوعي لـل LTreg بالخلية العارضة **اسـتغلال الشـكل (ج):** يمثـل حساسـية الخلايـا المنفـذة والخلايـا التنظيمية للIL_2 حيث نلاحظ: - بعد 5 ايام من حقن المصاب ب IL_2 يرتفع عدد الخلايا LTreg ليصـل الى 2.5 (وإ) بينما يبقى عدد LTC ثابتا عند 1 **الاستنتاج:** LTreg تمنع تكاثر وتمايز LT8 المحسسة الى LTC : **الربـط:** ان الخلايـا LTreg تكبح الـرد المنـاعي الخلـوي في الحـالات المزمنـة عن طريـق تـركيب بـروتين غشـائيCLTA4 ثم بـروتين اخـر PD1، هـذا الاخـير يرتبـط معPDL1 لخلايـا الـورم فتنفلت من الخلايـا LTC، لذلك يقوم الدواء IPILImumab والمتمثل اجسام مضـادة ضـد CLTA4 التي ترتبط نوعيا مع CLTA4 مما يمنعها من التكامـل مـع B7 للخلية العارضة فلا يتم انتاج بروتين PD1 وبالتالي لا تتوقـف الاسـتجابة المناعية الخلوية فينخفض تكاثر الورم هذه النتائج تؤكد صحة الفرضية المقترحة	**0.5** **0.5** **0.25** **0.5** **0.25** **0.25** **0.25** **1**	**3.5**

	2	**<u>الجزء الثالث</u> مخطط يظهر دور البروتينات خلال النشاط التنظيمي الكابح في تجنب إجهاد الجهاز المناعي للعضوية في حالة الإصابة المزمنة** 