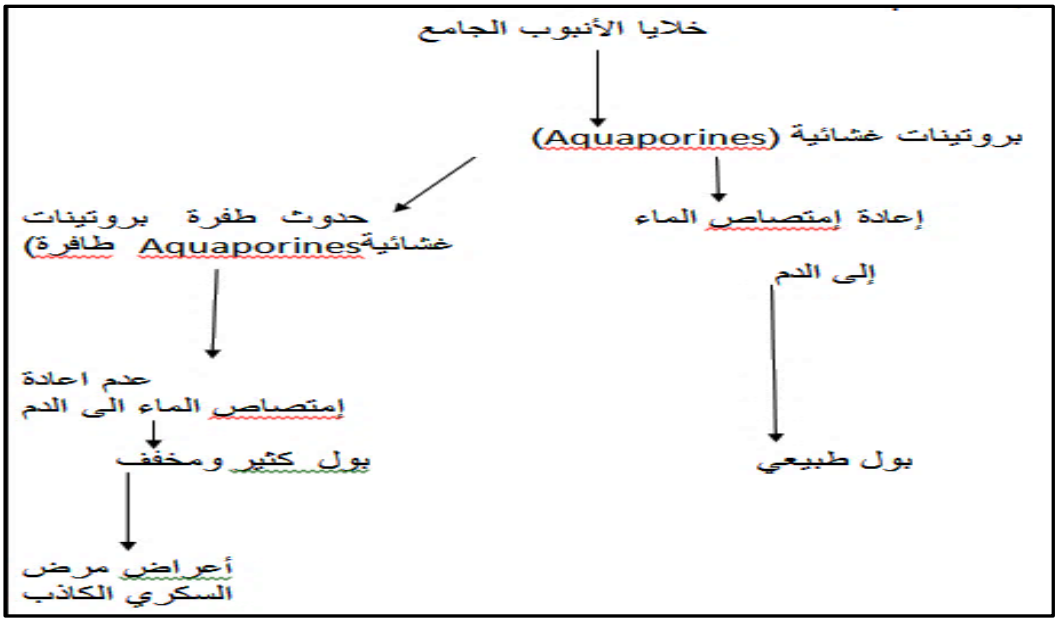
عناصر اجابة الموضوع الأول (من الصفحة 1 من 11 الى الصفحة 6 من 11)	العلامة مجزأة	العلامة مجموع
التمرين الاول	**05نقاط**	
1. البروتينات الغشائية المتدخلة في النقل النشبكي و خصائصها: **قنوات فولطية للـ Ca^{++}** :خصائصها: ذات طبيعة بروتينية (بنية رابعية) مبوبة كهربائيا حيث تفتح نتيجة تغير الكمون الغشائي. **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 .	**8 x 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.** أهمية البروتينات في تامين انتقال السيالة العصبية: •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. تأثير **Diazinon** •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.	**0.5** **0.5** **1.5** **0.75**	**04**

3. تأثير دواء pralidoximeفي علاج التسمم بمبيد **Diazinon:** •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 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.	**0.75** **0.5**	
التمرين الثاني		**07 نقاط**
الجزء الاول **توضيح سبب اختلاف نشاط البروتينات الثلاثة بعد 35°م** **استغلال الشكل 1:** يمثل الشكل (**1**) تغيرات نسبة نشاط ثلاث بروتينات وظيفية بدلالة تغيرات درجة حرارة الوسط حيث: – **من 20^{0}م إلى 37^0 م:**تزايد نسبة النشاط للبروتينات الثلاث مع زيادة درجة حرارة الوسط حتى تصل قيمة أعظمية 100% عند درجة الحرارة 37^0 م(علاقة طردية). – **فوق 37^0 م:**تناقص نسبة نشاط البروتينات الثلاث حتى ينعدم بحيث : ✓ ينعدم نشاط إنزيم الليزوزيم عند درجة 40^{0}م. ✓ بينما تنعدم نسبة نشاط الهيموغلوبين عند درجة حرارة 50^{0}م. ✓ في حين تنعدم نسبة نشاط الجسم المضاد عند درجة حرارة 55^{0}م. **الاستنتاج:** – يكون نشاط البروتينات الثلاث أعظمي عند درجة حرارة 37^0 م وهي درجة الحرارة المثلى (درجة حرارة الجسم). – كل بروتين يعمل ضمن مجال محدد من درجة الحرارة. **استغلال الشكل 2** : 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.	**0.5** **0.5** **0.5** **0.5** **0.5**	**2.5**

الربط:لكل بروتين مجال محدد من درجة الحرارةيعمل ضمن هـ، ولكل بروتين بنية فراغية تختلف باختلاف الاحماض الامينية والسلاسل الببتيدية المكونة لها، اذن يعود اختلاف نشاط البروتينات الثلاثة بعد 35^0 م إلى اختلاف البنية الفراغية لها.	**0.5**	
<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 جدو ل لعدد ونوع البنيات الثانوية المكونة للبنية الفراغية للبروتينات الثلاثة حيث: - عدد البنى الثانوية المكونة للبنية الفراغية للجسم المضاد (352)أكبر من عددها في البنية الفراغية للهيموغلوبين(36) وهذه الأخيرة أكبر عددها في إنزيم الليزوزيم(10). - كما تختلف البروتينات الثلاثة في نوع البنى الثانوية المشكلة لبنيتها الفراغية حيث الهيموغلوبين مكون من بنيات حلزونية α فقط، بينما الليزوزيم و الجسم المضاد بهما بنيات حلزونية α وورقية β. **الاستنتاج:**تختلف البروتينات الثلاثة في عدد ونوع البنى الثانوية الداخلية في تشكيل البنية الفراغية لكل منها . **استغلال الوثيقة (2- ب):** تمثل الوثيقة رسم تخطيطي للبنيات الثانوية αو β والروابط الكيميائية المساهمة في تشكلها وثباتها حيث: - تساهم الروابط الهدروجينية في تشكل و استقرار البنيات الثانوية α و β،والتي تنشأ بين أحماض أمينية معينة في مواقع محددة بدقة من السلسلة الببتيدية، - إن عدد الروابط الهدروجينية المساهمة في تشكل و استقرار البنية الثانوية αأكبر من عدد الروابط الهدروجينية المساهمة في تشكل و استقرار البنية الثانوية β،بحيث في نفس الطول $5A^0$ من البنية الثانوية ، نجد في البنية α06 روابط هدروجينية بينما في البنية β نجد 03 روابط هدروجينية، ومنه كلما زاد عدد البنى الثانوية α في البروتين زادت عدد الروابط الهيدروجينية المساهمة في استقرار بنيته وبالتالي زيادة مقاومته لظروف الوسط مثل الحرارة. **الاستنتاج:**يلعب نوع البنى الثانوية الداخلية في تشكيل البنية الفراغية للبروتين دورا هاما في صلابته و بالتالي مقاومته لظروف الوسط. **استغلال الوثيقة (2- ج):**تمثل الوثيقة متوسط طول البنيات الثانوية αو β المكونة للبنية الفراغية للبروتينات الثلاثة حيث: - متوسط طول البنية الثانوية α للجسم المضاد (A°7) أقل منه في الليزوزيم وهذا الأخير أقل منه في الهيموغلوبين،بينما متوسط طول البنية الثانوية βلليزوزيم (A°15) أقل منه في	**0.5** **0.5** **0.75** **0.5** **0.5**	**4.5**

الجسم المضاد، مما يدل على اختلاف البنى الفراغية للبروتينات الثلاثة. **الإستنتاج:**تختلف البروتينات الثلاثة السابقة من حيث البنية حيث يتميز كل بروتين ببنية فراغية محدد. **الربط:** – من خلال النتائج المتوصل إليها سابقا نستنتج أن عدد ونوع البنيات الثانوية المكونة للبنية الفراغية للبروتين، تلعب دور هاما في صلابته وبالتالي مقاومته لظروف الوسط، حيث كلما زاد عدد البنى الثانوية في البروتين زاد تماسك بنيته الفراغية بزيادة عدد الروابط الهيدروجينية وخاصة إذا كانت بنياتثانويةα، -- من خلال النتائج المتوصل إليها سابقا فإن البروتينات الثلاثة تختلف عن بعضها في البنية الفراغية،حيث أن الجسم المضاد يتكون من عدد كبير من البنيات الثانوية 320 منها 32 بنيةα، أكثر من الهيموغلوبين 36 بنية ثانوية α، وهذا الأخير أكثر من عدد البنيات الثانوية في إنزيم اليزوزيم (10 بنيات)، وهذا ما يجعل البنية الفراغية للجسم المضاد أكثر تماسك وصلابة من بنية الهيموغلوبين الذي بدوره أكثر صلابة من الليزوزيم. إذا فاختلاف عدد أو نوع البنيات الثانوية المكونة للبنية الفراغية للبروتينات، يلعب دورا هاما في صلابتها ورفع مقاومتها لظروف الوسط.	**0.5** **1.25**	
التمرينالثالث	**08 نقاط**	
الجزء الاول: **صياغة فرضية**لتفسير الحالة المرضية le diabèteinsipide **<u>إستغلال شكل(أ) (الوثيقة 1)</u>:**يمثل منحنيي شكل (أ) تغيرات حجم خليتين بيضيتين بدلالة الزمن إحداهما محقونة 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 حتى يصل1.4 (وت) بعد 3 د **الإستنتاج** : بروتين CHIP28 يجعل الغشاء الهيولي نفوذا. **<u>إستغلال الشكل (ب):</u>** يمثل جدول تغير نفاذية الغشاء الهيولي للماء وكمية البروتين CHIP28 المدمج ضمن الغشاء الهيولي قبل وبعد حقن ARNm المشفر لبروتين CHIP28: -<u>قبل حقن ARNm المشفر لبروتين CHIP28:</u> تكون نفاذية الغشاء قليلة وتقدر ب 13.7 10−4 s/ cm وكمية البروتينCHIP28 منعدمة. -<u>بعد حقن ARNm المشفر لبروتين CHIP28:</u> نلاحظ كلما زادت كمية ARNmالمشفر	**0.5** **0.25** **0.5**	**2.5**

لبروتين CHIP28 المحقونة زادت كمية الماء التي تنفذ عبر الغشاء وزادت كمية البروتينات CHIP28 المدمجة **الإستناج:** زيادة نفاذية الغشاء للماء مرتبطة بزيادة البروتين CHIP28 المدمج المرتبط بدوره بزيادة كمية ARNm المحقون.	**0.25**	
-الربط: نفاذية الماء عبر الغشاء تزداد بزيادة عدد البروتينات الغشائية Aquaporines (البروتين CHIP28) المدمج المرتبط بدوره بزيادة كمية ARNm المحقون، فهي جزيئات غشائية ضمنية (قنوات) تسمح بمرور الماء تمتاز ، هذه الحالة المرضية بالتبول المفرط بالتبول اللإرادي (الإدرار البولي)، اذن يمكن اقتراح الفرضية التالية:	**0.5**	
سبب هذه الحالة المرضية يعود إلى أن جزيئات الغشائية Aquaporines أصبحت غير وظيفية (طفرة) في أغشية الخلايا المكونة للكلية فلاتعمل على إعادة امتصاص الماء وبالتاي يطرح أغلبه مع البول.	**0.5**	
الجزء الثاني **شرح سبب الحالة المرضية le diabèteinsipide (السكري الكلوي الكاذب)، ومراقبة صحة الفرضية**		
<u>إستغلال الوثيقة 2:</u> تمثل رسم تخطيطي لإحدى البنيات (النيفرون) التي تمكن الكلية من الحفاظ على الماء في العضوية حيث: يتم تصفية الدم على مستوى الكبيبة حيث يتشكل بول أولي غني بالماء **، لما** يصل إلى مستوى الأنبوب الجامع يمتص الماء عبر القنوات الغشائية Aquaporines ليعود إلى الوسط الداخلي(الدم).	**0.5**	
الإستناج: يحتوي الغشاء الهيولي لخلايا الأنبوب الجامع على جزيئات Aquaporines دورها إعادة إمتصاص الماء من البول وإدخاله إلى الوسط الداخلي (الدم).	**0.5**	
<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 <u>إستخراج جزء البروتين المسؤول عن تركيب البروتين الغشائي Aquaporines عند شخص سليم وعند شخص مصاب بـ diabèteinsipide(السكري الكلوي الكاذب)</u> - الشخص السليم: – جزء المورثة GCC TCC ACC GAT GAG – رامزات ARNmCUCCUAUGGAGGCGG – الأحماض الأمينية Arg – Arg –Trp–His – Leu	**0.5**	**3.75**

	0.5 0.75 0.25 0.75	الشخص المريض(السكري الكلوي الكاذب) - جزء المورثة GCC TCC ACC GAA GAG - رامزاتARNmCUCCUUUGGAGGCGG - الأحماض الأمينيةLeu Leu – Trp– Arg – Arg نلاحظحدوث طفرة إستبدل القاعدة T بالقاعدة A في الثلاثية الرابعة من جزء المورثة أدى إلى تغير الرامزة الرابعةلل ARNmوبالتالي 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 إستبدلفي 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 ممايؤدي 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 الغشائيةAquaporines أصبحت غير وظيفية (طفرة) في أغشية الخلايا المكونة للكلية فلاتعمل على إعادة امتصاص الماء وبالتاي يطرح أغلبه مع البول).**
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.** 

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 الـCO_2 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:** $12NADPH,H^+ + 18ATP + 6CO_2 \rightarrow C_6H_{12}O_6 + 18NADP^+ + 18(ADP+Pi) + 6H_2O$	**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 الـCO_2 على RUDIP لينتج جزيئتين من APG. - يتم دمج الـCO_2 بتدخل إنزيم RUBISCO. - يتم فسفرة APG إلى ADPG بإماهة ATP إلى ADP. - يتم إرجاع ADPG لينتج PGAL مع تحرير Pi وأكسدة $NADPH\ H^+$ إلى $NADP^+$. - 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 و $NADPH\ H^+$ اللذان يعتبران	**0.5** **1.75**	**2.5**

من شروط حدوث المرحلة الكيموحيوية ، و المرحلة الكيموحيوية تجديد ADP + Pi 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 الكيموحيويةبهدف تركيب المادة العضوية.	**0.25**	
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 مركب 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>استغلالالشكل (ب):</u>**يبرز البنية الفراغية للإنزيم وتفاصيل حول نشاط موقعه الفعال بحيث: انزيم HMGCRبروتين ذو بنية رابعية معقدة، يتكون من 4 تحت وحدات ثالثية البنية،يتكون من عدة بنيات ثانوية حلزونية αوورقيةβتتخلل 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: lys 691، lys735.، lys692، His866* 3. بالإضافة الىtyr479–ser 684 **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 للانزيمHMGCR. –تشكل روابط انتقالية بين جذور الاحماض الامينية المكونة للموقع الفعال للانزيم مع المجموعات الكيميائية للدواء Parvastatin مما يعيق ارتباط الركيزةHMG–COA	**0.75**	**1.25**

الاستنتاج:يثبط الدواء Parvastatin تنافسيا تفاعل تحويل HMG-COA إلى كولسستيرول.	**0.5**	
استغلال الشكل(ب):		
يثبط الدواء انزيم HMGCRفيؤدي إلى:		
-توقف المسلك وعدم تركيب الكوليسترول، فتنشط مورثة R-LDL ومنه تركيب مستقبل LDL	**0.75**	
-يهاجر مستقبل LDLعبر حويصلات ويتثبت على مستوى الغشاء فيتثبت LDL على مستقبله مما يسمح باقتناصه من طرف الخلية الكبدية.		**1.25**
- التأثير الآخر لعدم انتاج الكولستيرول هو تثبيط طرح VLDL فينقص LDL في الدم		
الاستنتاج:دواء Parvastatin فعال لتقليل نسبة LDL في الدم.	**0.5**	
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.	**0.5**	**1**
2-الطريقة العلاجية لتحسين الحالة الصحية:		
- حقن دواء يعمل على تثشيط مورثة R-LDL وبالتالي انتاج كميات كبيرة من مستقبل LDL	**0.5**	
-استعمال دواء يمنع طرحVLDL في الدم وبالتالي يبقى LDL منخفض في الدم		
التمرين الثالث	**08 نقاط**	
الجزء الاول		
اقتراح فرضية لتفسير دور دواء الإبيليميمابipilimumab:		
استغلال الشكل (أ): تمثل منحنى لمعدل حجم الورم في غياب ووجود حقن متكرر لضد CTLA 4حيث:		
-ابتداء من 10 ايام يكون حجم الورم 15 ميليمتر مكعب.	**0.5**	
-في غياب الحقن يزداد نمو الورم بصورة كبيرة الى ان يصل الى 100 ميليمتر مكعب في اليوم 25.		
- بعد الحقن المتكرر للضد CTLA4يكون نمو الورم متوسط حيث بلغ 30 ميليمتر مكعب في اليوم 25.		**2.5**
الاستنتاج:نستنتج ان الدواء ipilimumab يثبط من تكاثر الورم.	**0.25**	
استغلال الشكل (ب): 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 تتدخلخلايا LTm بينما في الاصابة المزمنة ولفترة طويلة تتدخل LTreg من خلال تركيب بروتين CTLA4 ثم بروتين PD1.	**0.5**	
الاستنتاج: تعمل LTreg على كبح الاستجابة المناعية الخلوية بتركيب بروتين CTLA4 و PD1 في حالة الاصابة المزمنة .	**0.25**	
الربط:ان دواء الابيليميماب ipilimumab يعمل على عرقلة نمو الورم من خلال ت حفيز الرد المناعي الخلوي بكبح عمل الخلايا LTreg المسؤولة عن كبح الاستجابة المناعية في حالة الاصابة المزمنة وبالتالي فان الفرضية المقترحة تكون :	**0.5**	
يتثبت الابيليميماب ipilimumab على المستقبل الغشائي CTLA4 للخلية LTreg فيمنعها من كبح الاستجابة الخلوية وبالتالي استمرار الخلايا LTC في تثبيط تكاثر الورم.	**0.5**	
الجزء الثاني		**3.5**
تبيان صحة الفرضية المقترحة باستغلال الوثيقة (2):		
استغلال الشكل (أ):يوضح مراحل تعرف الخلية LTreg والاتصال بالخلية المصابة حيث:		
مرحلة التعرف:يتم حدوث التعرف المزدوج بتشكل المعقد (HLA1 ـ بيبتيدمستضدي) للخلية العارضة CPA مع TCR للخلية LTreg كما يتشكل معقد B7_CD28 لتنشيط الخلايا LTreg على تركيب بروتين غشائي CTLA4 فيرتبط مع B7 للخلية العارضة CPA	**0.5**	
مرحلة التنفيذ: تقوم LTregبإرسال اشارات تثبيطية لعدم حدوث تعرف الخلايا المنفذة LTC بالخلية المصابة، حيث ترتبط LTreg نوعيا مع الخلية المصابة وفق التعرف المزدوج ثم تعرض على سطحها بروتين PD1 الذي يرتبط بالخلية المصابة .	**0.5**	
الاستنتاج: يعمل LTreg على كبح الرد المناعي الخلوي بفضل البروتين السطحي PD1 فيمنع تعرف LTC على الخلية المصابة .	**0.25**	
استغلال الشكل (ب): يوضح الية عمل CTLA4حيث نلاحظ:		
بعد تشكل المعقد B7_CD28 بين الخلية LTreg والخلية العارضة تقوم الخلية LTreg بتركيب بروتين CTLA4 على مستوى الهيولى، ينتقل عبر حويصلات افرازية ويخرج عبر الغشاء الهيولي بالتبرعم ثم يتم عرضه على السطح ، فيرتبط مع B7 للخلية العارضة مشكلا معقد B7 ـ CLTA4 .	**0.5**	
الاستنتاج: يتم تشكل البروتين CLTA4 بعد الارتباط النوعي للLTregبالخلية العارضة	**0.25**	
استغلال الشكل (ج): يمثل حساسية الخلايا المنفذة والخلايا التنظيمية للIL$_2$حيث نلاحظ:		
-بعد 5 ايام من حقن المصاب ب IL$_2$ يرتفع عدد الخلايا LTreg ليصل الى 2.5 (وإ) بينما يبقى عدد LTC ثابتا عند 1	**0.25**	

	0.25 **1**	**الاستنتاج:**LTregتمنع تكاثر وتمايز LT8المحسسة الى : LTC **الربط:** ان الخلايا LTreg تكبح الرد المناعي الخلوي في الحالات المزمنة عن طريق تركيب بروتين غشائي CLTA4ثم بروتين اخر PD1، هذا الاخير يرتبط مع PDL1لخلايا الورم فتنفلت من الخلايا LTC، لذلك يقوم الدواء IPILImumab والمتمثل اجسام مضادة ضد CLTA4التي ترتبط نوعيا مع CLTA4 مما يمنعها من التكامل مع B7للخلية العارضة فلا يتم انتاج بروتين PD1 وبالتالي لا تتوقف الاستجابة المناعية الخلوية فينخفض تكاثر الورم هذه النتائج تؤكد صحة الفرضية المقترحة
2	**2**	**<u>الجزء الثالث</u>:مخطط يظهر دور البروتينات خلال النشاط التنظيمي الكابح في تجنب إجهاد الجهاز المناعي للعضوية في حالة الإصابة المزمنة** 