عناصر الإجابة	العلامة مجزأة	العلامة المجموع
التمرين الأول: (05 نقاط)		
1- تحديد الخيار أو الخيارات الصحيحة الذي يوافق العبارات التالية: أ- يحدث النشاط التحفيزي لأنزيم Catalase وفقا لتسلسل الخطوات التالية: ② الخطوة (a) ← الخطوة (d) ← الخطوة (c) ← الخطوة (b). ب- تتوقف استعادة الموقع الفعّال شكله الفراغي وبالتالي استمرار النشاط التحفيزي لأنزيم Catalase على حدوث: ① الخطوة (c). ج- يمكن تمثيل المعادلة الكيميائية المعبّرة عن النشاط التحفيزي لأنزيم Catalase وفقا للمعادلة التالية: ② $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ د- يتجلّى نوع النشاط التحفيزي لأنزيم Catalase في: ③ تفاعل تفكيك.	0.5 4×	02
2- النص العلمي: دور انزيم كاتلاز في تجنب التأثير السمي لبيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2): مقدمة: يسمح النشاط التحفيزي لأنزيم غلوكوز أكسيداز (GO) بتشكل نواتج من بينها بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) الذي تتسبّب تراكيزه العالية في ممارسة نشاط سمّي على الخلايا الحيّة، إلا أن النشاط التحفيزي لأنزيم كتالاز يجنّب هذا التأثير. - كيف يساهم النشاط التحفيزي لأنزيم كتالاز في تجنب التأثير السمّي لبيروكسيد الهيدروجين؟ العرض: - يعمل أنزيم غلوكوز أكسيداز (GO) على تحفيز أكسدة الجلوكوز في وجود الاكسجين إلى حمض غلوكونيك وبيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2). - تتسبّب التراكيز العالية لبيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) في ممارسة نشاط سمّي على الخلايا الحيّة قد يؤدّي إلى تلفها. - يؤدّي النشاط التحفيزي لأنزيم كاتلاز في تجنّب التأثير السمّي لبيروكسيد الهيدروجين على الخلايا الحيّة. - يمتلك أنزيم كاتلاز موقعا فعالا تشكله مجموعة من الأحماض الأمينية المحدّدة وراثيا نذكر منها: Arg38، Pro139، His42 مع وجود مجموعة الهيم. - تتثبت جزيئة بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) على الموقع الفعال لأنزيم كاتالاز حيث يتزامن ذلك مع بناء روابط انتقالية تنشأ بين هيدروجين الركيزة و His42 من جهة، وأكسجين الركيزة ومجموعة الهيم من جهة أخرى يسمح ذلك بتشكل معقد انزيم - مادة تفاعل (المرحلة a). - يؤدّي تحفيز الركيزة على التفاعل إلى تحرير ناتج متمثل في H_2O مع بقاء الاكسجين مرتبط بمجموعة الهيم (المرحلة d). - يتطلب استعادة استقرار الموقع الفعال فك الارتباط بين الاكسجين ومجموعة الهيم وهو ما يستدعي دخول جزيئة بيروكسيد هيدروجين (H_2O_2) ثانية للموقع الفعال (المرحلة c). - يسمح دخول جزيئة بيروكسيد هيدروجين H_2O_2 ثانية بتشكل ناتجين يتمثلان في O_2 وH_2O . - يتم تحرير نواتج التفاعل ويستعيد الموقع الفعّال شكله الفراغي الاولي الذي يؤهّله لتحفيز تفاعل آخر (المرحلة b). - يمكن تلخيص النشاط التحفيزي لأنزيم كاتالاز بالمعادلة التالية: $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ الخاتمة: يسمح النشاط التحفيزي لأنزيم كاتالاز بتفكيك بيروكسيد الهيدروجين إلى نواتج أخرى (الماء وثنائي الاكسجين) وبالتالي التقليل من تراكيز بيروكسيد هيدروجين H_2O_2 العالية ضمن الانسجة الحية وهو ما يجنّب تأثيره السمّي.	0.25 0.25 10× 0.25	03

التمرين الثاني: (07 نقاط)

الجزء الأول:

تبيين تأثير EGFR على تكاثر الخلايا باستغلالك للوثيقة (1):

استغلال الشكل (أ) الوثيقة (1): يمثل منحنيين بيانيين لتطوّر عدد الخلايا السرطانية والطبيعية في كل وسط بدلالة الزمن حيث نلاحظ:

- عند 0 سا: يكون عدد الخلايا الطبيعية والسرطانية في كل وسط قليل في حدود 1.5 مليون خلية
- من 0 إلى 120 سا: نلاحظ ارتفاعا في عدد الخلايا الطبيعية والسرطانية بمرور الزمن غير أن ارتفاع عدد الخلايا السرطانية يكون بشكل ملحوظ حتى يصل إلى 22.5 مليون خلية، في حين يكون ارتفاع عدد الخلايا الطبيعية بطيئا حتى يصل إلى 10 مليون خلية في نفس الزمن. — 0.75

الاستنتاج: تتميّز الخلايا السرطانية بتكاثر أسرع من الخلايا الطبيعية. — 0.5

استغلال الشكل (ب) الوثيقة (1): يمثل رسما تخطيطيا لبنية EGFR البشري ومواقع الأحماض الأمينية في غشاء الخلية الرئوية ومجالاته ووظائفها المختلفة حيث نلاحظ:

- يتميّز EGFR غير النشط بوجود مناطق متخصّصة، منها مجال خارج الغشاء الهيولي للخلية مكون من أحماض أمينية من الحمض الأميني 1 إلى 621 يلعب دور مستقبل نوعي لهرمون النمو EGF، ومجال داخل الغشاء الهيولي من الحمض الأميني 622 إلى 644 وقطعة مجاورة للغشاء الهيولي داخل الهيولى من الحمض الأميني 645 إلى 685 ومجال محفز للتيروزين كيناز مكوّن من الحمض الأميني 686 إلى 960 الذي يتميّز بوجود موقع فسفرة التيروزين كيناز، وبما أن EGFR مشكل من تحت وحدتين لكل منهما بنية ثالثية فهذا يعني أن EGFR رابعي. — 0.75

في وجود جزيئتين لهرمون EGF اللتين ترتبطان تكامليا مع مواقع تثبيتهما في مستوى المجال خارج الخلية من وحدتي EGFR ممّا يحفز ارتباطهما وتنشيط الـ EGFR، وفي وجود جزيئات ATP (عددها 10) يحفز الـ EGFR فسفرة مجال التيروزين كيناز وتنشيطه ممّا يولّد إشارات لتنشيط الـ ADN ممّا يسبّب تنشيط نمو وتكاثر وتمايز خلايا الرئة ومنه تكاثرها. — 0.5

الاستنتاج: ارتباط بروتين النمو EGF بمستقبله الخاص على سطح الخلايا الرئوية EGFR يحفز مجموعة من التفاعلات على مستوى هذه الخلايا تسمح في النهاية بتكاثر خلايا الرئة.

ومنه:

- EGFR يحفز تكاثر الخلايا بفسفرة أنزيم التيروزين كيناز في وجود الـ ATP تحت تأثير هرمون النمو EGF نتيجة تنشيط تضاعف الـ ADN ممّا يسبب تكاثر الخلايا الطبيعية بشكل عادي. — 0.5
- حدوث خلل في وظيفة المستقبل EGFR يؤدّي إلى زيادة معدل التفاعلات التي تحدث داخل خلايا الرئة ممّا يسمح بظهور الخلايا السرطانية الرئوية وتكاثر عددها. — 03

الجزء الثاني:

شرح سبب تطوّر السرطان الرئوي وطريقة علاجه باستغلال معطيات أشكال الوثيقة (2):

استغلال الشكل (أ) الوثيقة (2): يمثل قطعة من السلسلة غير المستنسخة من مورثة EGFR عند شخص سليم وآخر مصاب بسرطان الرئة مرفقة بجزء من قاموس الشفرة الوراثية:

- استخراج تتالي نكليوتيدات ARNm وتتالي الأحماض الأمينية لـ EGFR:

رقم الثلاثيات (رامزات)	856	857	858	859	860	861	862	863
تسلسل النكليوتيدات لمورثة EGFR عند الشخص السليم	TTT	GGG	CTG	GCC	AAA	CTG	CTG	GGT
ARNm	UUU	GGG	CUG	GCC	AAA	CUG	CUG	GGU
تتابع الأحماض الأمينية	Phe	Gly	Leu	Ala	Lys	Leu	Leu	Gly
تسلسل النكليوتيدات لمورثة EGFR عند الشخص المصاب	TTT	GGG	CGG	GCC	AAA	CTG	CTG	GGT
ARNm	UUU	GGG	CGG	GCC	AAA	CUG	CUG	GGU
تتابع الأحماض الأمينية	Phe	Gly	Arg	Ala	Lys	Leu	Leu	Gly

01

- عند المقارنة بين تتالي نكليوتيدات سلسلة الـ ADN المصاب والسليم نجد تشابها في تتالي جميع النكليوتيدات ما عدا الاختلاف في النيكليوتيدة T رقم 2 من الرامزة 858 لسلسلة ADN غير المستنسخة عند الشخص السليم التي تم استبدالها بالنكليوتيدة G عند الشخص المصاب ومنه تغيّر رامزة CUG إلى رامزة CGG على مستوى ARNm.	0.5	
ومن جهة أخرى عند المقارنة بين تتالي الأحماض الأمينية المشكلة لـ EGFR عند الشخصين نجد تشابها في تتالي جميع الأحماض الأمينية ما عدا استبدال الحمض الأميني رقم 858 حيث استبدل Leu عند الشخص السليم بـ Arg في عند الشخص المصاب.		
الاستنتاج: حدوث طفرة استبدال أدّت إلى استبدال الحمض الأميني Leu بدل Arg ما أدّى إلى حدوث طفرة في مجال التيروزين كيناز وهو سبب المرض.	0.5	
استغلال الشكل (ب) الوثيقة (2): يمثل أعمدة بيانية لتطوّر نسبة حجم الورم السرطاني قبل وبعد المعالجة بالـ Cetuzimab حيث نلاحظ:		
قبل المعالجة: تكون نسبة تطور الورم السرطاني أعظمية تقدر بـ 100%.	0.25	
بعد المعالجة: يحدث تناقص كبير في نسبة تطور الورم السرطاني من 100% إلى 20 أي تراجع تكاثر خلايا الورم السرطاني..		
الاستنتاج: الأجسام المضادة من نوع Cetuzimab تثبّط تكاثر خلايا الورم السرطاني وتطوّره.	0.25	
استغلال الشكل (ج) الوثيقة (2): يمثل آلية عمل الـ EGFR الطافر وتأثير الأجسام المضادة على تطوّر الورم السرطاني:		
- في غياب الأجسام المضادة ورغم غياب هرمون النمو EGF يحدث تنشيط ذاتي لـ EGFR الطافر ممّا يؤدّي إلى فسفرة وتنشيط مجال التيروزين كيناز في وجود الـ ATP الذي يولد إشارات تنشيط الـ ADN ممّا يحفز تنشيط نمو وتكاثر خلايا الرئة وظهر الورم السرطاني.	0.5	03
- في وجود الأجسام المضادة ترتبط بالـ EGFR الطافر مما يؤدي إلى تباعد تحت وحدتي EGFR الطافر يسبب ذلك توقف فسفرة وتنشيط مجال التيروزين كيناز رغم وجود ATP وتوقف توليد إشارات تنشيط الـ ADN ما يؤدي إلى تثبيط نمو وتكاثر خلايا الرئة وتراجع نمو وتطور الورم السرطاني.		
الاستنتاج: EGFR الطافر يحفز ذاتيا فسفرة التيروزين كيناز والأجسام المضادة تثبّط نشاطه بتباعد تحت وحدتي الـ EGFR ومنه تثبيط نمو وتطور الورم السرطاني.	0.5	
ومنه:		
- سبب تطوّر الورم الرئوي هو حدوث طفرة استبدال أدّت إلى استبدال الحمض الأميني Leu لـ EGFR بـ Arg ليتشكل مستقبل طافر في مجال التيروزين كيناز، حيث أن الـ EGFR الطافر يستمر في التحفيز الذاتي الفسفر التيروزين كيناز ممّا يسبّب استمرار إرسال إشارات تنشيط ADN وتضاعفه المستمر ما يسبّب نمو وتكاثر عشوائي مستمر للخلايا السرطانية ومنه تطوّر الورم السرطاني الرئوي.	0.5	
- العلاج بالأجسام المضادة Cetuximab التي تثبّط نشاط الـ EGFR الذاتي بتباعد وحدتيه ومنه تثبيط فسفرة وتنشيط التيروزين كيناز وبالتالي تثبيط نمو وتطور الورم السرطاني.		
التمرين الثالث: (08 نقاط)		
الجزء الأول:		
اقتراح فرضية حول مبدأ العلاج المناعي الذي يسمح بإمكانية LTC القضاء على بعض الأورام السرطانية المقاومة باستغلال أشكال الوثيقة (1):		
استغلال الشكل (أ): يمثل خصائص الخلايا السرطانية في مراحل مختلفة من الإصابة وكيف يتم التدخل المناعي لإقصائها.		
- في المرحلة الأولى من السرطان تعرض الخلية السرطانية معقد البيبتيد المستضدي مرتبطا بـ CMHI، فتتعرّف عليه الخلية LTC تعرفا مزدوجا بفضل التكامل البنيوي بين المعقد السابق		

وTCR المحمول على سطح غشاء الخلية LTC ما يسمح بتحرر بروتينات البرفورين مشكلة ثقوبا غشائية والغرانزيم لتنشيط تفاعلات قتل الخلايا السرطانية.		
- في المرحلة المتقدمة للسرطان: لا تعرض الخلية السرطانية معقد بيبتيد مستضدي CMHI وإنما يظهر على سطح غشائها مستضد غشائي جديد، ما يجعل LTC عاجزة تحرير البروتينات وتخريب الخلايا السرطانية ومنه تكتسب الخلايا السرطانية خاصية المقاومة.	0.5	
الاستنتاج: تملك الخلية LTC القدرة على اقصاء الخلية السرطانية الحديثة، والخلايا السرطانية المتقدمة خلايا مقاومة لها (أو لها القدرة على الإفلات من الإقصاء بالاستجابة الخلوية).	0.5	
استغلال الشكل (ب): يمثل رسما تخطيطا يبرز دور البروتينات الأساسية في عمل الـ LTC.		
عند ارتباط المعقد (بيبتيد مستضدي- CMHI) بالـ TCR يتم تنشيط بروتينات غشائية CD3 ما يتسبّب في توليد إشارات هيوليه تؤدي إلى تحرير البرفورين.	0.25	
الاستنتاج: يتطلب تحرير البرفورين من الخلايا LTC تدخل نوعين من البروتينات الغشائية CD3 المنشط بالـ TCR.	0.5	
استغلال الشكل (ج): يمثل العلاقة بين الخلية السرطانية وخلية LB مؤهلة مناعيا.		3.25
تحمل الخلية LB المؤهلة مناعيا جزيئة غشائية تتمثل في BCR الذي يضم منطقة متغيّرة تضمّ موقعا للتثبيت يتكامل بنيويا مع جزء من المستضد الغشائي Neo-antigene الذي يظهر على سطح الخلية السرطانية المتقدمة.	0.25	
الاستنتاج: تملك الخلية LB قدرة التعرف المباشر على المستضد الغشائي الجديد المميز للخلية السرطانية المقاومة بفضل BCR نوعي.	0.5	
ومنه:		
يتطلب إقصاء الخلية السرطانية تحرير البرفورين والغرانزيم الذي يتم بفضل تنشيط البروتينات الغشائية CD3 بعد التعرف المزدوج بين TCR (LTC) ومعقد البيبتيد المستضدي- CMHI الذي تعرضه الخلية السرطانية الحديثة فقط لذلك تفشل LTC في إقصاء الخلايا المتقدمة (المقاومة) التي لا تعرض معقد البيبتيد المستضدي - CMHI، وتتميز في بعض الأورام بظهور مستضدات غشائية جديدة تسمى Neo-antigéne إلا أن الخلايا LB المؤهلة مناعيا يمكنها التعرف على المستضدات الجديدة بفضل BCR نوعي.	0.5	
الفرضية المقترحة: يعتمد مبدأ العلاج المناعي الذي يمكن الخلية LTC من إقصاء بعض الأورام السرطانية المقاومة على الدمج بين بروتين CD3 وبروتين BCR النوعي لـNéo-antigéne.	0.5	
الجزء الثاني:		
التحقق من صحّة الفرضية باستغلال الوثيقة (2):		
استغلال الشكل (أ): يظهر مراحل الخطوة التحضيرية المخبرية.		
يتمّ تخليق مورثة تشفّر للجزء المتغيّر من المستقبل الغشائي BCR للخلية LB ومن جهة أخرى مورثة تشرف على تركيب البروتين الغشائي CD3 للخلية LTC ثم تُربط المورثتان لتعطي مورثة واحدة يتم دمجها في فيروس غير ممرض فيعطي فيروسا معدل وراثيا.	0.5	
الاستنتاج: تعتمد طريقة العلاج المناعي على دمج الجزء المتغيّر لـ BcR مع بروتين CD3 وذلك بدمج مورثتيهما المستخلصتين من الخلايا LB والخلايا LTC.	0.5	03
استغلال الشكل (ب):		
يظهر مراحل العلاج باستعمال CAR-LT (CAR=Chimeric Antigen Receptor)		
في البداية نقوم باستئصال قطعة من ورم سرطاني يضم خلايا LTC متسللة للورم، تستخلص الخلايا LTC وتحضن في وسط به الفيروس المعدّل وراثيا من أجل دمج المورثة المحضّرة سابقا في البرنامج الوراثي للخلية LTC فتنتج خلية معدلة وراثيا تسمى CAR-LT حيث يتم التعبير المورثي للمورثة المدمجة بتركيب جزيئات بروتينية غشائية CAR تضم جزءا متغيرا من BCR مرتبط بالبروتين CD3، تحضن الخلايا CAR-LT في وسط يحتوي الأنترلوكين 2 الذي يحفزها	0.75	

على التكاثر لتعطي لمة من الخلايا المعدلة وراثيا يعاد حقنها في نفس العضوية. - تتعرّف الخلايا CAR-LT على الخلايا السرطانية المقاومة وذلك نتيجة التكامل البنيوي بين المستقبل CAR مع جزء من المستضد الغشائي الجديد Neo-antigene المحمول على سطح الخلية السرطانية ما يسمح بتنشيط تحرير محتوى الحويصلات البرفورين و الغرانزيم وتخريب الخلية السرطانية المقاومة. الاستنتاج: طريقة العلاج باستعمال CAR-LT فعّالة في القضاء على الخلايا السرطانية المقاومة ما يسمح بتراجع الورم.	0.5	
ومنه: يمكن جعل الخلية LTC قادرة على إقصاء الخلية السرطانية المقاومة بفضل العلاج المناعي المعتمد على تركيب جزيئات بروتينية معدلة وراثيا ناتجة عن ربط بروتينين بفضل دمج المورثتين المشرفتين على تركيبهما. وهذا ما يؤكد صحة الفرضية.	0.5 0.25	

الجزء الثالث: مخطط يوضح دور البروتينات المناعية في إقصاء الخلايا السرطانية..... 1.75

