التصحيح النموذجي

تصحيح الموضوع الأول

حل التمرين الأول (5ن) :

ـ التعرف على المراحل :

1 ـ مرحلة حقن اللقاح (قطعة من ARNm فيروسي +قطرة من دسم) 0.5

2 ـ التحام اللقاح مع غشاء الخلية المستهدفة وتحريره ARNm الفيروسي بعد تثبيته 0.5

3 ـ ترجمة الـ ARNm الفيروسي على مستوى الشبكة الهيولية الفعالة للخلية المستهدفة . 0.5

4 ـ عرض بروتينات Spike المميز لفيروس SRAS-CoV-2 على سطح الخلية المستهدفة 0.5

2 ـ النص العلمي :

المقدمة : يعتبر التلقيح الخيار الأمثل لحماية الساكنة وإكسابها حصانة ضد الأمراض خاصة الوبائية منها حيث يتم حقن الأشخاص بمستضدات العوامل الممرضة ، بروتيناتها او حتى خلاياها كاملة مُوهنة (مضعّفة بمعاملات كيميائية) او ميتة 0.5

- كيف يؤدي حقن قطع من ARNm لإحدى مورثات فيروس SRAS-CoV-2 المسبب لجائحة COVID-19 ضمن لقاح AstraZeneca الى اكتساب مناعة ضده ؟

العرض :

ـ يحقن اللقاح الذي يحتوي على قطع ARNm تشفر للبروتين المستضدي Spike للفيروس ضمن حويصلات من الدسم الفسفوري لتندمج مع أغشية خلايا الأشخاص

ـ باندماجها مع أغشية الخلايا الشخص الملقح تفرغ محتواها من قطع الـ ARNm الفيروسي في هيولي خلايا جسم الشخص الملقح

ـ تتم ترجمة قطع الـ ARNm الفيروسي الى بروتينات فيروسية ، البروتين Spike كمستضد فيروسي مميز للـ SRAS-CoV-2

ـ يتم عرض البروتين المستضدي على أغشية الخلايا كبروتين مستضدي ، غريب

ـ تتعرف البالعات الكبيرة على الخلايا العارضة لمحددات المستضد الفيروسي ، تبتلعها وتقدم محدد المستضد للمفاويات T كما تطرح محددات المستضد لتتعرف عليها اللمفاويات B

ـ يتم انتقاء اللمفاويات T و B التي تحمل مستقبلات غشائية مناسبة لمستضد الفيروسي ، تدخل في مرحلة تكاثر ثم تمايز

ـ تتمايز اللمفاويات T8 الى LTc متخصصة في القضاء على الخلايا المصابة بالفيروس

ـ واللمفاويات B الى بلاسموسيت تفرز أجساما مضادة للمستضد الفيروسي تتفاعل مع الفيروس او مستضداته في اخلاط (سوائل) الجسم وتسهيل بلعمته

ـ بينما تتمايز اللمفاويات LT4 الى لمفاويات مساعدة تفرز IL2 لتنشيط تكاثر وتمايز مختلف أنواع الخلايا المنتقاة بالفيروس ومنه تضخيم و تسريع الرد المناعي

ـ بالإضافة الى انتاج خلايا ذات ذاكرة تعيش لمدة أطول يمكنها ان تنشط بسرعة فتتكاثر وتتمايز الى الأصناف السابقة

ـ تضمن الخلايا المناعية المتشكلة والمختلفة ، المتخصصة ضد الفيروس حماية العضوية وحصانتها ضد أي إصابة محتملة بالفيروس

05 — 02

الخاتمة :

يسمح التلقيح ضد الأمراض الوبائية بحماية الفئات الهشة من المجتمع ، من أصحاب الأمراض المزمنة والمسنين لكن يمكن لهذه اللقاحات يكون لها مشاكل صحية أخرى نظرا لقلة الدراسات 0.5

حل التمرين الثاني(7ن) :

الجزء الأول :

تبيان سبب ظهور مرض ابيضاض الدم النقوى :

استغلال الوثائق:

توضح الوثيقة (1) المنشأ الوراثي لإنزيم بروتين كيناز(PK) عند شخص سليم وآخرمصاب بمرض ابيضاض الدم النقوي(CLL) حيث:

-عند الشخص السليم: يلاحظ وجود مورثتين لانزيم pk محمولتين على صبغيين الأولىABL على الصبغي 9 و الثانيةBCR على الصبغي 22 — 0.5

ـ المورثة ABL هي المورثة المعبرة عن بناء انزيم PK الذي يعمل على فسفرة البروتين وذلك باستعمال الطاقةATP في مواقع محددة من الانزيم الذي يؤدي الى اشارة انقسام منتظمة.

-اما بالنسبة للشخص المصاب يلاحظ: امتلاكه لمورثةABL -BCRعلى الصبغي 22والتي تعبر عن نفسها لينتج انزيمPK ذو نشاط عشوائي يؤدي الى فسفرة عشوائية للبروتين منشطة لإ نقسامات عشوائية — 0.5 — 0.5

الاستنتاج : يتحكم انزيمPK في النشاط الانقسامي للخلية وله نوعان PK ذو نشاط منتظم طبيعي و PK ذو نشاط عشوائي يؤدي لمرض CLL

الربط والدمج:

تبادل قطع كروماتيدية (الإحتلاط داخل صبغي) بين الصبغيين 9 و22 اللذان يحملان المورثتين على التوالي ABL و BCR ما ينتج عنه مورثة وحيدة BCR-ABL محمولة على الصبغي تعبيرها المورثي ينتج عنه انزيم PK غير طبيعي غير منتظم العمل ما يعطي إشارة تنشيط الإنقسام العشوائي ومنه يظهر مرض CLL — 01

07

الجزء الثاني :

اظهار مقر تأثير الدواء واثر ذلك على ابيضاض الدم النقوى:

استغلال الوثيقة (2)

الشكل(أ) : يمثل السرعة الابتدائية لانزيم (PK)عند شخص مصاب في وجود وفي غياب هذا الدواء بحيث

في غياب دواءImatinib : .....

ـ من (0 ـ 40 وت) كلما زاد تركيز ماد التفاعل تزداد السرعة الابتدائية لانزيمPK — 0.5

-أكبر من(40وت) : ثبات السرعة الابتدائية عند قيمة قصوى تقدر ب .(12 وت)

-في وجود دواءImatinib : تزداد السرعة الابتدائية بزيادة تركيز مادة التفاعل الا انها تكون بطيئة حيث تصل الى قيمتها العظمي (12و.ت) عند تراكيز عالية من مادة التفاعل حوالي80(و.ت) — 0.5

الاستنتاج : يعملImatinib على تثبيط النشاط الإنزيمي لإنزيم PK..... — 0.5

الشكل(ب) : نتائج تجريبية أجريت على إنزيم(PK) لشخص مصاب بـ CLL بحيث:

ـ في غياب الدواء : نلاحظ تثبيت انزيمPK للبروتين وتثبيته للطاقةATP لينتج اشارات متكررة عشوائية تحث على الانقسام. — 0.5

في وجود الدواء : نلاحظ قدرة الانزيم على تثبيت البروتين وعدم قدرته على تثبيت الطاقةATP فتختفي الاشارات العشوائية للانقسام. — 0.5

الاستنتاج : يعمل دواءImatinib على منع تثبيت ATP — 0.5

الشكل(ج) : نمذجة لجزء من إنزيم(PK) في وجود دواءImatinib فنلاحظ تثبت الدواء وتشكيله لرابطة هيدروجينية مع الحمض الأميني Ala269 التابع لموقع تثبتATP من الموقع الفعال الخاص بانزيمPK . — 0.5

الربط والدمج : يعملImatinib على تثبيط النشاط الإنزيمي لإنزيمPK وذلك بمنعATP من التثبت على موقعها الخاص ضمن الموقع الفعال من انزيمPK. نتيجة ارتباط الدواء برابطة هيدروجينة مع الحمض الأميني Ala269 من الموقع الفعال للانزيم وبالتالي عدم قدرة الخلايا السرطانية على الانقسام مما يؤدي الى تلاشيها تدريجيا — 01

حل التمرين الثالث (8ن):

الجزء الأول :

اقتراح فرضيتين تفسر سبب العقم عند هذه الفئة من النساء من استغلال الشكل (أ) :

استغلال الشكل (أ) : يمثل أعمد بيانية لـ نتائج تركيز البروالاكتين في الدم عند امرأة سليمة وأخرى مصابة بمرض فرط البروالاكتين حيث نلاحظ: — 0.25

عند المرأة السليمة يكون تركيز البروالاكتين عادي يقدر بـ 500 ميكروحدة/ل بينما يكون مرتفع عند المرأة المصابة ويقدر بـ 800 ميكروحدة/ل

الاستنتاج : تعاني المرأة المصابة من فرط البروالاكتين في الدم — 0.25

استغلال الشكل (ب) : يمثل رسما تخطيطيا يوضح دور بعض البروتينات في الحفاظ على التوازن بين هرموني البروالاكتين والدوبامين عند المرأة السليمة حيث : — 0.75

يتثبت البروالاكتين المفرز من طرف خلايا الفص الأمامي للغدة النخامية على مستقبلاته البروتينية الموجودة على أغشية الأجسام الخلوية للعصبونات تحت السريرية فينشط هذه العصبونات الدوبامينية على افراز مادة الدوبامين في الوسط الداخلي (الدم) لينتقل الى خلايا الفص الامامي للغدة النخامية ، يتثبت الدوبامين على مستقبلاته الغشائية الموجودة على خلايا الفص الأمامي للغدة النخامية ما يؤدي الى عدم تنشيط تركيب البروالاكتين مما يسمح بحدوث دورة مبيضية عادية من جهة ومن جهة أخرى ممارسة مراقبة رجعية موجبة على الخلايا العصبية للغدة تحت السريرية

الاستنتاج :

يسمح تثبت البروالاكتين على مستقبلاته الغشائية بتحفيز إفراز الدوبامين — 0.25

ومنه يمكن اقتراح الفرضيتين التاليتين : يعود سبب العقم عند هذه الفئة من النساء الى :

ف 1 : خلل في بنية البروالاكتين تمنع تثبته على مستقبلاته الغشائية مما يؤدي الى التقليل من إفراز الدوبامين فيزيد إفراز البروالاكتين ويمنع حدوث الدورة — 0.5

ف2 : خلل في بنية مستقبل البروالاكتين يمنع تثبت البروالاكتين مما يؤدي الى التقليل من إفراز الدوبامين فيزيد إفراز البروالاكتين ويمنع حدوث الدورة — 0.5

الجزء الثاني :

المصادقة على صحة إحدى الفرضيتين من استغلال الوثيقة 2 :

الشكل (أ) : يمثل جدولا لنتائج تجارب أجريت على امرأة سليمة وأخرى مصابة تم خلالها استخلاص البروالاكتين من احداهما وحقنه عند الأخرى حيث نلاحظ :

التجربة 1 : يؤدي حقن بروالاكتين مستخلص من دم امرأة مصابة لامرأة سليمة الى ارتفاع في تركيز الدوبامين في الدم وتثبيطه لإفراز البروالاكتين — 0.25

التجربة 2 : يؤدي حقن بروالاكتين مستخلص من دم امرأة سليمة لامرأة مصابة الى عدم إفراز الدوبامين ومواصلة إفراز البروالاكتين — 0.25

الاستنتاج :

مرض فرط البروالاكتين غير مرتبط ببنية البروالاكتين ..... — 0.25

الشكل (ب) : يمثل جزء من السلسلة غير المستنسخة لمورثة مستقبل البروالاكتين في غشاء خلايا تحت السرير البصري عند امرأة سليمة وأخرى مصابة مع جزء من جدول الشفرة الوراثية :

استخراج ناتج التعبير المورثي لمورثة مستقبل البروالاكتين

08

ـ المرأة السليمة :

	185	186	187	188	189	190	191
س غ م	AAA	CCA	GAC	CAT	GGA	TAC	TGG
ARNm	AAA	CCA	GAC	CAU	GGA	UAC	UGG
الاحماض الامينية	Lys	Pvo	Asp	His	Gly	Tyr	Tvp

0.5

ـ المرأة المصابة :

	185	186	187	188	189	190	191
س غ م	AAA	CCA	GAC	CGT	GGA	TAC	TGG
ARNm	AAA	CCA	GAC	CGU	GGA	UAC	UGG
الاحماض الامينية	Lys	Pvo	Asp	Arg	Gly	Tyr	Tvp

0.5

من مقارنة التتابع النيكلوتيدي لجزء السلسلة غير المستنسخة لمورثة مستقبل البرولاكتين عند المرأة السليمة والمصابة نلاحظ استبدال النيكليوتيدة الثانية (A) من الثلاثية رقم 188 بالنكليوتيدة (G) مما يؤدي الى تغير الرامزة CAT والمشفرة في الحمض الأميني His الى الرامزة CGT التي تشفر للحمض الاميني Arg

0.25

الاستنتاج : حدوث طفرة في المورثة المسؤولة عن تركيب مستقبل البرولاكتين

0.25

الشكل (ج) : يمثل كيفية ارتباط البرولاكتين بمستقبله مأخوذة ببرنامج راستوب الى جانب تكبير لمنطقة ارتباط إحدى تحت وحدتي المستقبل بجزء من جزيئة البرولاكتين عند المرأة السليمة والمصابة حيث نلاحظ :

ـ مستقبل البرولاكتين بروتين ذو بنية فراغية رابعية ، يحتوي على منطقة ارتباط بالبرولاكتين حيث :

ـ عند المرأة السليمة يحتوى موقع الارتباط على عدد محدود من الأحماض الأمينية His180 ، Asp183 ، His188 يؤدي وجود الأحماض الأمينية في مواضع محددة الى نشوء روابط كميائية تعمل على تثبيت جزء من جزيئة البرولاكتين لتصبح المسافة بين البرولاكتين والحمض الأميني His188 A°2 ما يؤدي تنشيط العصبون الدوباميني

0.5

ـ عند المرأة المصابة أدى تغير الحمض الأميني His188 بالحمض Arg188 الى فقدان البنية الفراغية للمستقبل وتزايد المسافة بين Arg188 الطافر والبرولاكتين الى A°17 مانع بذلك تثبت البرولاكتين ما أدى الى عدم تنشيط العصبون الدوباميني

0.5

الاستنتاج : فقدان البنية الفراغية لمستقبل البرولاكتين تمنع تثبت البرولاكتين

الربط : تؤدي الطفرة على مستوى مورثة مستقبل البرولاكتين الى فقدان البنية الفراغية للمستقبل فيمنع بذلك تثبت البرولاكتين ما يؤدي الى عدم تنشيط العصبون الدوباميني فيحدث فرط في افراز البرولاكتين مما يعيق حدوث الدورة الشهرية وبالتالي عدم حدوث الأباضة عند الأنثى عدم وجود بويضة جاهزة للتلقيح عند الأنثى يؤدي الى اصابتها بالعقم

0.25

0.5

ان هذه النتائج تؤكد صحة الفرضية الثانية (خلل في مستقبل البرولاكتين) وتنفي صحة الفرضية الأولى

3 ـ اقتراح علاج للعقم :

ـ تناول أدوية تحتوي على مادة الدوبامين

ـ استشارة طبيب مختص في أمراض النساء

0.5

الجزء الثالث : توضيح العلاقة بين بنية البروتين المدروس وتخصصه الوظيفي عند المرأة العادية والمصابة بالعقم :

عند المراة العادية : يؤدي افراز البرولاكتين من طرف خلايا الفص الأمامي للغدة النخامية الى تثبته على مستقبلاته الغشائية النوعية المحددة بعدد نوع وترتيب محدد من الأحماض الامينية تسمح لها باكتساب بنية فراغية وظيفية بفضل روابط تنشأ بين جذور أحماضه الأمينية ، ان تثبت البرولاكتين على مستقبله الوظيفي بفضل روابط كيميائية تنشأ بين جذور بعض أحماضه الأمينية والبرولاكتين يسمح بتنشيط العصبون الدوباميني تحت سريري لإفراز الدوبامين في الدم والذي يتثبت على مستقبلاته الموجودة على غشاء خلايا الفص الامامي للغدة النخامية مما يثبط تركيب البرولاكتين وبالتالي خفض تركيزه في الدم مما يسمح بحدوث دورة مبيضية عادية ينتج عنها بويضة قابلة للتلقيح 0.5

عند المراة المصابة بالعقم : تتسبب طفرة على مستوى مستقبل البرولاكتين في فقدانه لبنيته الفراغية لأنها مست حمض أميني مهم مسؤول عن ارتباط البرولاكتين بالمستقبل وبهذا لا يتم تنشيط العصبون الدوباميني على افراز الدوبامين مما يؤدي الى ارتفاع تركيز البرولاكتين في الدم وبالتالي غياب الدورة المبيضية مما يؤدي الى غياب الإباضة والتسبب في العقم 0.5

انتهى تصحيح الموضوع الاول

تصحيح الموضوع الثاني

ـ حل التمرين الاول (5ن)

التمرين الأول :

1 ـ تحديد الجزيئات البروتينية المسؤولة عن :

ترجمة الرسالة العصبية من تشفير كهربائي إلى تشفير كيميائي على مستوى المشابك:

ـ تتدخل القنوات الفولطية لشوارد الكالسيوم التي تقع في غشاء النهاية العصبية..... 01

وقف إشارة التنبيه في الغشاء بعد مشبكي:

إنزيمات إماهة المبلغ العصبي في الشق المشبكي أو غشاء الجزء بعد مشبكي..... 0.5

نواقل إعادة امتصاص المبلغ العصبي في غشاء النهاية العصبية..... 0.5

2 ـ النص العلمي :

-يتم نقل الرسائل العصبية على مستوى المشابك بواسطة جزيئات بروتينية عالية التخصص لكن تناول المخدرات مثل الكوكايين يحدث خلل في انتقال الرسائل العصبية ما يولد ادمانا وتبعية بطول المدة. 0.5

فما هو تأثير الكوكايين على مستوى المشابك؟

- ينطلق عصبون الدوبامين من المنطقةAVCالتي تستجيب للمنبهات المرتبطة بالمتعة المتعلقة بالطعام ليصل الى المنطقةNac لتيم تقيم قيمة المتعة لعمل ما وتتحكم في الدافع لتكرار السلوك بحثا عن الجزاء.

- يؤدي وصول الرسالة العصبية المشفرة كهربائيا بتواتر كمونات العمل الى النهاية العصبية لعصبون الدوبامين الى تحرير كمية من هذا المبلغ العصبي في الشق المشبكي فتصبح الرسالة العصبية مشفرة كيميائيا.

- يتثبت الدوبامين على مستقبالته النوعية على الغشاء بعد المشبكي لعصبون خاص بالمنطقة Nac ما ينتج عنه زوال استقطابه واحداث شعور بالمتعة 02

سرعان ما يتوقف الشعور بالمتعة نتيجة إعادة امتصاص الدوبامين عن طريق نواقل نوعية تتواجد على مستوى النهاية العصبية لذا يكون الشعور بالمتعة وطلب تكراره في حالته العادية.

- عند تعاطي الكوكايين وهو مادة مخدرة تتثبت على نواقل إعادة امتصاص الدوبامين ما يؤدي الى اغالقها وعدم السماح بإعادة امتصاص الدوبامين وبالتالي بقاؤه في الشق المشبكي لوقت أطول ما يرفع تركيزه مسببا تضخيم في إشارات تنبيه العصبون بعد مشبكي معطيا الشعور المفرط بالمتعة وطلب أكبر لتكرار السلوك.

- بتكرار تناول الكوكايين يقل عدد المستقبلات الغشائية للدوبامين فيتحول الشعور الى كآبة وينتج عن ذلك الادمان والتبعية

-يتسبب تعاطي المخدرات بصفة عامة في خلل في وظيفة المشابك العصبية في الدماغ كما يسبب تناول الكوكايين افراطا في الشعور بالمتعة على المدى القريب والادمان والتبعية على المدى البعيد لذا تستعمل المخدرات في الاطار الطبي بجرعات مضبوطة وفق الحاجة 0.5

حل التمرين الثاني (7ن) :

1 ـ تحليل منحنى الوثيقة (1) :

يمثل منحنى الوثيقة (1) تغيرات تركيز ثنائي الأكسجين O_2 في الوسط (ميكرومول) بدلالة الزمن عند صانعات خضراء في شروط مختلفة من الضوء والظلام وكاشف هيل

حيث نلاحظ :

في غياب كاشف هيل :

من 0 الى 4 د : أي في الظلام : ثبات تركيز O_2 في الوسط عند قيمة منعدمة أي عد م تحريره من قبل الصانعة الخضراء

من 4 الى 5 د : أي في وجود الضوء الأبيض : استمرار ثبات تركيز O_2 في الوسط عند قيمة منعدمة أي عدم تحريره من قبل الصانعة الخضراء — 0.5

في وجود كاشف هيل :

من 5 الى 7د : أي في وجود الضوء الأبيض : ارتفاع تركيز O_2 في الوسط إلى قيمة 0,3 ميكرومول أي تم تحريره من قبل الصانعة الخضراء

من 7 د الى 8د : أي في الظلام : ثبات تركيز O_2 في الوسط إلى قيمة0,3 ميكرومول أي توقف تحريره من قبل الصانعة الخضراء — 0.5

من 8د الى 10د أي في وجود الضوء الأحمر أو البنفسجي : عودة ارتفاع تركيز O_2 في الوسط الى قيمة حوالي 0,65 ميكرومول أي عودة تحريره من قبل الصانعة الخضراء

من 10د الى 11د : أي في وجود الضوء الأخضر : ثبات تركيز O_2 في الوسط عند قيمة 0,65 ميكرومول أي توقف تحريره من قبل الصانعة الخضراء

استنتاج :

يتطلب تحرير O_2 من قبل الصانعة الخضراء خلال تفاعلات المرحلة الكيموضوئية توفر كلا من :

ـ الضوء الأبيض (الاشعاعات الحمراء او البنفسجية)

ـ مستقبل الالكترونات (كاشف هيل في هذه الحالة التجريبية و $NADP^+$ في الحالة الطبيعية) — 0.5

2 ـ تفسير نتائج منحنى الوثيقة 2 :

من 0 ملي ثا الى 20 ملي ثا : حيث الصانعات الخضراء في الظلام

- يفسر ثبات تركيز $^{14}CO_2$ في الوسط عند قيمة ابتدائية مرتفعة بعدم تثبيته من قبل الصانعة الخضراء في غياب نواتج المرحلة الكيموضوئية التي لم تحدث تفاعلاتها لغياب الضوء — 0.5

من 20 ملي ثا الى 40 ملي ثا : حيث الصانعة الخضراء معرضة للضوء :

من 20 ملي ثا الى 23 ملي ثا أي المرحلة (أ ب) :

رغم وجود الضوء يلاحظ استمرار ثبات تركيز $^{14}CO_2$ في الوسط عند القيمة الابتدائية المرتفعة وذلك لمدة قصيرة وهو ما يفسر بعدم تثبيته من قبل الصانعة الخضراء لعدم توفر الكمية المناسبة والضرورية من نواتج المرحلة الكيموضوئية (لازالت في طور التشكل) لانطلاق المرحلة الكيموحيوية

من 23 ملي ثا الى 40 ملي ثا :

- يفسر التناقص التدريجي في تركيز $^{14}CO_2$ في الوسط بتثبيته من قبل الصانعة الخضراء لتركب المواد العضوية خلال تفاعلات المرحلة الكيموحيوية في وجود نواتج المرحلة الكيموضوئية (ATP- $NADPH.H^+$) — 0.5

من 40 ملي ثا الى 60 ملي ثا : حيث الصانعات الخضراء وضعت في الضلام من جديد :

من 40 ملي ثا الى 43 ملي ثا أي المرحلة (ج د)

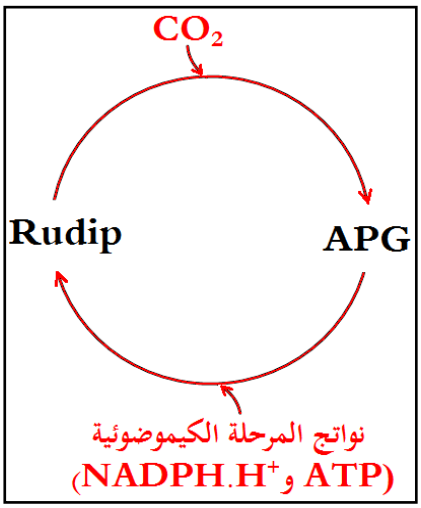
- يفسر استمرار تناقص تركيز $^{14}CO_2$ في الوسط لمدة قصيرة رغم الظلام باستمرار تثبته من قبل — 0.5

الصانعة الخضراء واستمرار تفاعلات المرحلة الكيموحيوية لاستعمالها نواتج المرحلة الكيموضوئية (رغم توقف تفاعلات المرحلة الكيموضوئية في غياب الضوء) التي لم تنفذ بعد

من 43 ملي ثا الى 60 ملي ثا : يفسر ثبات تركيز $^{14}CO_2$ عند قيمة منخفضة بتوقف تثبيته من قبل الصانعة الخضراء وتوقف تفاعلات المرحلة الكيموحيوية لنفاذ نواتج المرحلة الكيموضوئية (مع توقف تفاعلات المرحلة الكيموضوئية في غياب الضوء) 0.5

ـ مخطط للمرحلة المعنية من عملية التحول الطاقوي :

أي المرحلة الكيموحيوية (حلقة كالفن)



في

الجزء الثاني :

ـ شرح ألالية التي تستخدمها بعض النباتات لتوفير الـ ATP حال أصبح اقل من حاجتها باستغلال الوثيقتين (3) و (4) :

ـ استغلال الوثيقتين (3) و(4) : يتبين من الوثيقة (3) التي تمثل منحنيات لتغير تركيز كلا من الـ O_2 والـ ATP و الـ NADPH (و. ت) بدلالة الزمن ، في شروط مختلفة من الضوء والظلام ، عند معلق صانعات خضراء في حالة استخدامها لمسلك الفسفرة الضوئية الحلقية : 0.25

- من الزمن ز0 الى ز1 : حيث معلق صانعات خضراء في الظلام :

ـ ثبات تركيز كلا من الـ O_2 و الـ ATP و الـ NADPH عند قيمة ابتدائية اي عدم تحرير الـ O_2 وعدم تركيب ATP وعدم ارجاع $NADP^+$ الى NADPH في مستوى الصانعات الخضراء 0.25

- بينما من الزمن ز1 الى ز2 : حيث معلق صانعات خضراء معرض للضوء

ـ استمرار ثبات الـ O_2 و الـ NADPH عند قيمة ابتدائية اي عدم تحرير الـ O_2 وعدم ارجاع $NADP^+$ في مستوى الصانعات الخضراء 0.25

ـ بينما يرتفع تركيز الـ ATP اي تم تركيبه في مستوى الصانعات الخضراء

- في حين من الزمن ز2 الى ز3 : حيث معلق صانعات خضراء في الظلام

ـ استمرار ثبات تركيز كلا من الـ O_2 والـ NADPH عند قيمة ابتدائية أي عدم تحرير الـ O_2 وعدم ارجاع $NADP^+$ في مستوى الصانعات الخضراء 0.25

ـ كما يثبت تركيز الـ ATP عند قيمة عالية أي توقف تركيبه في مستوى الصانعات الخضراء

استنتاج : في حالة نقص ATP في الصانعة الخضراء فإنها تتوقف عن الأكسدة الضوئية للماء (مصدر O_2) كما تتوقف عن ارجاع $NADP^+$ الى NADPH خلال المرحلة الكيموضوئية وتستمر فقط في الفسفرة الضوئية وتركيب الـ ATP

ـ الوثيقة (4) تمثل مخططا للألية الفيزيائية لانتقال الالكترونات في السلسلة التركيبية الضوئية بتدخل الفوتونات الضوئية وعلاقتها بحركة البروتونات H^+ في حالتين :

الفسفرة الضوئية العادية (الخطية) في الشكل (أ) و الفسفرة الضوئية الحلقية في الشكل (ب) حيث نلاحظ :

في حالة الفسفرة الضوئية العادية (الخطية) :

حركة الالكترونات في مسار خطي يبدأ من مصدرها اي الماء H_2O الى غاية مستقبلها النهائي أي الـ $NADP^+$ عبر السلسلة التركيبية الضوئية (النظامان الضوئيان وجملة النواقل) حيث تتدخل الفوتونات الضوئية في تحفيز كلا من P_{680} في PSII و P_{700} في PSI حتى يكون هناك تدرجا في كمون الأكسدة الإرجاعية بالتالي انتقال تلقائي في السلسلة التركيبية الضوئية كالآتي :

- ✓ **تنتقل الالكترونات من H_2O الى PSII تلقائيا من كمون أكسدة وارجاع اقل الى كمون اكسدة وارجاع أعلى**
- ✓ **الفوتونات الضوئية تحفز من جهة PSII فتنتقل به من كمون اكسدة وارجاع عالي (الحالة العادية) الى كمون اكسدة وارجاع منخفض (حالة تهيج) ليسمح بانتقال الالكترونات من PSII الى PSI عبر سلسلة النواقل Pc ,Cytochrome,Pq متزايدة كمون الاكسدة والارجاع**

01

✓فتسترجع جزيئة اليخضور المؤكسد ضوئيا في PSI (P700) شكلها المرجع و بالتالي قابلية التنبيه من جديد

✓كما يستغل الناقل Cytochrome طاقة انتقال الإلكترونات لضخ H^+ من الحُشوة باتجاه تجويف التيلاكويد

■ومن جهة ثانية تحفز هذه الفوتونات PSI لتنتقل به من كمون أكسدة و إرجاع عالي(الحالة العادية) إلى كمون أكسدة وإرجاع منخفض(حالة تهيج –تنبيه) ليسمح بانتقال الإلكترونات من PSI إلى المستقبل النهائي للإلكترونات الـ $NADP^+$ (لإرجاعه) عبر سلسلة النواقل Fd, $NADP^+$ Reductase متزايدة كمون الأكسدة و الإرجاع .فيتم إرجاعه إلى NADPH

✓بينما تسترجع جزيئة اليخضور المؤكسد ضوئيا في PSII (P680) شكلها المُرجع و بالتالي قابلية التنبيه من جديد بواسطة الإلكترونات الناتجة عن الأكسدة الضوئية للماء ،

وفق التفاعلات التالية :

$$2\,H_2O \xrightarrow[\text{اليخضور}]{\text{الضوء}} 4H^+ + 4\,e^- + O_2\uparrow$$

$$2\,NADP^+ + 4H^+ + 4\,e^- \xrightarrow[\text{فيريدوكتاز NADP}]{\text{انزيم}} 2\,NADPH + 2H^+$$

$$\boxed{2\,NADP^+ + 2H_2O \longrightarrow O_2 + 2\,NADPH + 2\,H^+}$$

✓ومن جهة أخرى تسمح البروتونات H^+الناتجة عنالأكسدة الضوئية للماء و كذا التي تم ضخها من الحُشوة باتجاه تجويف التيلاكويد بتركيب الـATP من فسفرة الـADP بوجود Pi بواسطة الكرية المذنبة وفق التفاعل التالي :

$$3(ADP + Pi) \xrightarrow[\text{طاقة سيل البروتونات}]{\text{الكرية المذنبة}} 3\,ATP$$

01

➢**أما في حالة الفسفرة الضوئية الحلقية:**

✓تتحرك الإلكترونات في مسار حلقي يبدأ من مصدرها المتمثل في النظام الضوئي PSI لتعود إليه كالآتي :

✓تحفز الفوتونات الضوئية PSI (p700)لتنتقل به من كمون أكسدة و إرجاع عالي (الحالة العادية) إلى كمون أكسدة وإرجاع منخفض (حالة تهيج –تنبيه) فيتأكسد و يحرر الإلكترونات

✓التي يستقبلها المستقبل الأول التابع له و المتمثل في Fdالذي يعيدها إلى PSI عبر الناقلين Pc ,Cytochrome ، فتسترجع جزيئة اليخضور المؤكسد ضوئيا في PSI (P700) شكلها المرجع و بالتالي قابلية التنبيه من جديد

✓كما يستغل الناقل Cytochrome طاقة انتقال الإلكترونات لضخ H^+ من الحُشوة باتجاه تجويف التيلاكويد فتسمح بتركيب الـATP من فسفرة الـADP بوجود Pi بواسطة الكرية المذنبة وفق التفاعل:

$$2(ADP + Pi) \xrightarrow[\text{طاقة سيل البروتونات}]{\text{الكرية المذنبة}} 2\,ATP$$

0.5 *استنتاج: تُوفر بعض النباتات الـATP لتدارك نقصه بعملية الفسفرة الضوئية الحلقية .

و منه : الشرح :

*في حالة انخفاض مستوى الـ ATP إلى قيمة تعيق استمرار المرحلة الكيموحيوية من عملية التركيب الضوئي ، فإن الآلية الجديدة التي تستخدما بعض النباتات لتوفيره تتمثل في الفسفرة الضوئية الحلقية ،

*ترتبط الفسفرة الضوئية الحلقية بالضوء (المنبه) و بالحركة الحلقية للإلكترونات من النظام الضوئي PSI لتعود إليه عبر النواقل ,Cytochrome Fd Pc متزايدة كمون الأكسدة و الإرجاع فتسترجع جزيئة اليخضور المؤكسد ضوئيا في PSI (P700) شكلها المرجع و بالتالي قابلية التنبيه من جديد فتستمر الحلقة

✓حيث يستغل الناقل Cytochrome طاقة انتقال الإلكترونات لضخ H^+ من الحُشوة باتجاه تجويف التيلاكويد

✓مما يحدث تراكما للبروتونات H^+في التجويف و يتولد تدرجا في تركيزها

✓ فيسمح بخروجها حسب تدرج تركيزها عبر الكرية المذنبة بشكل سيل H^+ يحرر طاقة

✓تستثمر الكرية المذنبة طاقة سيل البروتونات H^+ الخارجة الى الحشوة لفسفرة الـADP بوجود Pi و تركيب الـATP

✓و نظرا لعدم تدخل باقي عناصر السلسلة التركيبية الضوئية (PSII و باقي النواقل) في هذه الحالة لا تحدث لا الأكسدة الضوئية للماء فلا ينطلق O_2 و لا إرجاع +NADP إلى NADPH، بل يتم فقط تركيب الـATP لتدارك نقصه .

حل التمرين الثالث (8ن):

الجزء الأول:

1استخراج تأثير بروتين (PDL-1) على الخلايا المناعية مع توضيح علاقة ذلك بتطور بعض الأورام السرطانية:

استغلال الوثيقة (1) :

ـ تمثل الوثيقة (1) : طريقة تأثير البروتين الغشائي PD-L1 لبعض الخلايا السرطانية على الخلايا المناعية ، حيث نلاحظ :

تتعرف الخلية LTc تعرفًا مزدوجًا بواسطة المستقبل الغشائي TCR على المعقد المعروض على غشاء الخلية السرطانية(ببتيد مستضدي– CMHI) نتيجة التكامل البنيوي بينهما، لكن في وجود تكامل بنيوي بين بروتين PD-L1 المعرو ض على غشاء الخلية السرطانية و PD-1 المعرو ض على غشاء الخلية LTc يسمح بتشكيل معقد (PD-L1-PD-1) الذي يُعطل عمل الخلية LTc فيُقلل من إفرازها للبرفورين

0.75

0.25 **الإستنتاج :البروتين الغشائي PD-L1 - للخلية السرطانية يُثبط عمل الخلية LTc و ذلك بالحدّ من إفراز البرفورين**

0.25 **ـ مما سبق، يتبين أن البروتين الغشائي PD-L1 - يقوم بتعطيل عمل الخلايا LTc المسؤولة على القضاء على الخلية السرطانية مما يسمح بتكاثر الخلايا السرطانية و تطوّر الورم.**

2 ـ اقتراح فرضية تبين طريقة علاجية للحد من تكاثر هذه الأنواع من الأورام :

01 **للحد من تكاثر هاته الاورام السرطانية تُستعمل جزيئات ترتبط نوعيًا مع البروتين الغشائيPD-1 للخلية LTc**

الجزء الثاني:

1 ـ تفسير آلية تأثير دواء Nivolumab على الخلايا السرطانية باستغلال معطيات الوثيقتين (2) و (3) مع تعليل صحة الفرضية المقترحة:

استغلال الوثيقة (2) : الوثيقة(2) تمثل نتائج التجارب السريرية لدواء Nivolumab على مرضى مصابين بسرطان الجلد حيث نلاحظ :

0.5 ـ مع العلاج الكيميائي الكلاسيكي (المُثبط لنمو الخلايا) : انخفاض سريع لنسبة المرضى الناجين من سرطان الجلد لتصل إلى حوالي % 20 بعد 15 شهرا و هذا يدل على الفعالية المحدودة للعلاج الكيميائي الكلاسيكي ، و يتزامن ذلك مع انخفاض بطيء لنسبة المرضى الناجين باستعمال دواء Nivolumab

0.25 **الإستنتاج :** دواء Nivolumab أكثر فاعلية في علاج مرض سرطان الجلد من العلاج الكيميائي الكلاسيكي

استغلال الوثيقة (3) : يمثل الشكل(أ)الخطوا ت المبسطة للحصول على دواء Nivolumab ، حيث

0.5 نلاحظ : يتم قطع بروتين PD-1 من الخلية LTc ثم حقنه في حيوان مخبري، بعد فترة زمنية يتم استخلا ص مصل الحيوان الذي يحتوي على أجسام مضادة ضد PD-1 ،

0.25 **الإستنتاج :** دواء Nivolumab عبارة عن أجسام مضادة نوعية ضد البروتين (Anti PD-1) PD-1

استغلال الشكل(ب) : يمثل آلية تأثير دواء Nivolumab حيث نلاحظ:

ينافس دواء Nivolumab المتمثل في الاجسام المضادة Anti PD-1 البروتين الغشائي السرطا ني PD-L1 على الارتباط بالبروتين الغشائي PD-1 للخلية LTc مُشكلا مُعقدًا مناعيًا يُعطل عمله

0.5 مما يسمح للخلية LTc بأداء وظيفتها و المتمثلة في القضاء على الخلية السرطانية بإفرازها لكميا ت كبيرة من البرفورين و ذلك بعد تحقيق التعرف المزدوّج

0.25 **الإستنتاج :** يعمل دواء Nivolumab على تثبيط عمل البروتين السرطاني PD-L1

الربط : مما سبق، يتبين أن دواء Nivolumab عبارة عن أجسام مضادة ضد PD-1 يتم الحصول عليها مخبريًا، تتمثل آلية تأثيره في ارتباطه ارتباطا نوعيًا ببروتين PD-1 للخلية LTc مُشكلا مُعقدًا مناعيًا يمنع ارتباط بروتين PD-L1 للخلية السرطانية مع البروتين PD-1 للخلية LTc مُسببًا تثبيط عمله و بالتالي

01 قدرة الخلية LTc على إفراز البرفورين بعد التعرف المزدوج على الخلية السرطانية و بالتالي القضاء عليها ، و هذا ما يؤكد صِحة الفرضية المقترحة و التي تنص على أن الطريقة العلاجية تتمثل في استعمال جزيئات ترتبط نوعيًا مع البروتين الغشائي PD-1 للخلية LTc

2 ـ اقتراح طريقة علاجية ثانية تسمح لنا بتدعيم الطريقة العلاجية المدروسة:

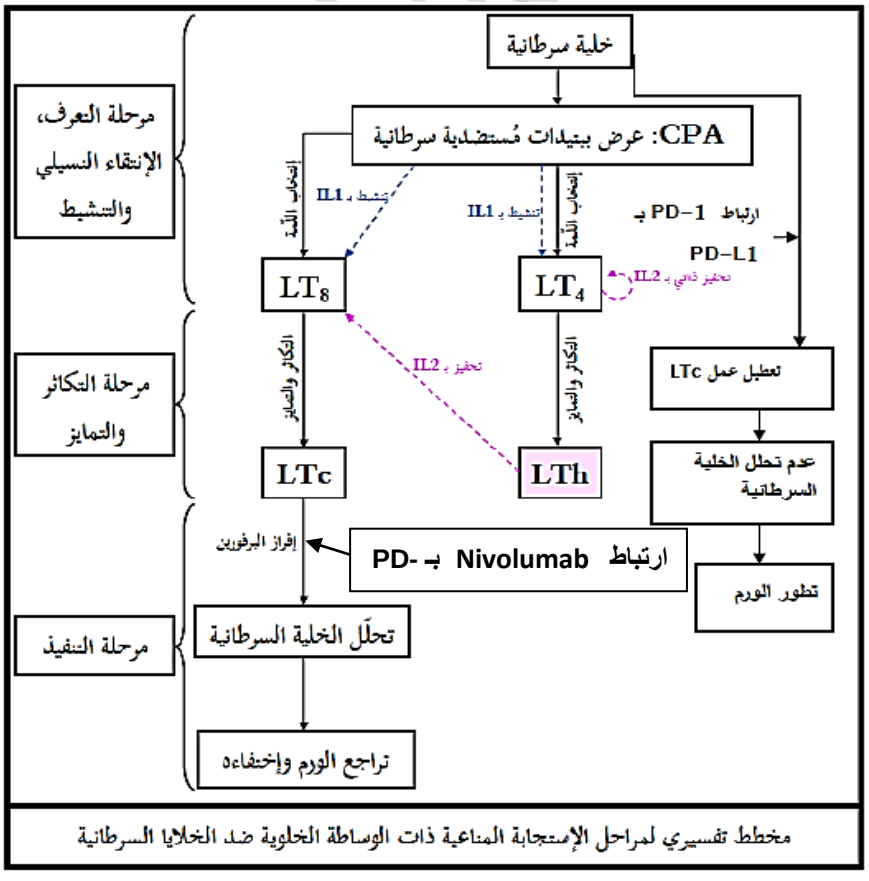
ـ إنتاج و حقن بروتين اصطناعي PD-1

ـ إنتاج و حقن أجسام مضادة ضد PD-L1

0.5
0.5

الجزء الثالث:

إنجاز مخطط تحصيلي يوضح مراحل الاستجابة المناعية ضد الخلايا السرطانية



مخطط تفسيري لمراحل الإستجابة المناعية ذات الوساطة الخلوية ضد الخلايا السرطانية

1.5

		انتهى تصحيح الموضوع الثاني

ثانوية بلعيد احمد