الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

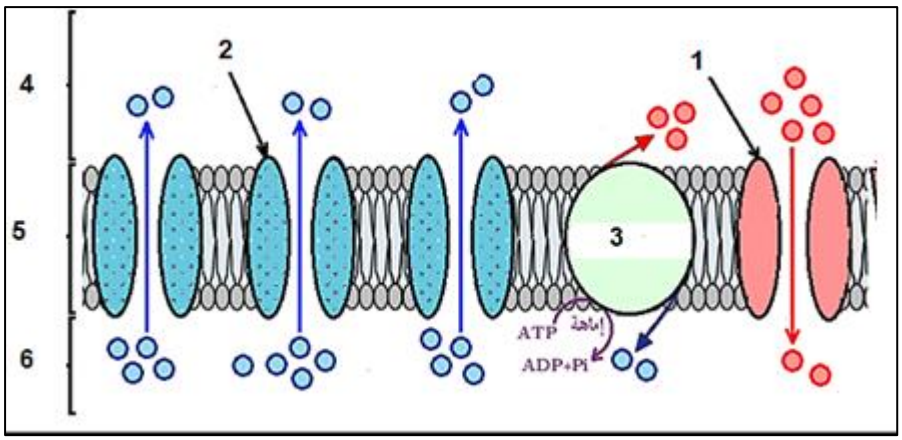
ثانوية: خطابي عمارة | السنة الدراسية 2023/2022

التاريخ: 2023/03/05 | المستوى: 3 ع ت | المدة: 03سـاعات

اختبار الثلاثي الثاني في مادة العلوم الطبيعية

التمرين الأول:

يتميز غشاء العصبون بالاستقطاب أثناء الراحة ليكون قابلا للتنبيه بتدخل بروتينات عالية التخصص.
بعض المركبات السامة مثل السيانور (يمنع تركيب ال **ATP**) يفقد الليف العصبي استقطابه.
تمثل الوثيقة الموالية رسما تخطيطيا لجزء من غشاء الليف العصبي أثناء الراحة.



1- أكتب البيانات المرقمة من 1 الى 6 ثم حدد مصدر كمون الراحة.
2- اشرح مستعينا بالوثيقة واعتمادا على مكتسباتك في نص علمي كيفية تأثير مادة السيانور على الكمون الغشائي أثناء الراحة.

التمرين الثاني:

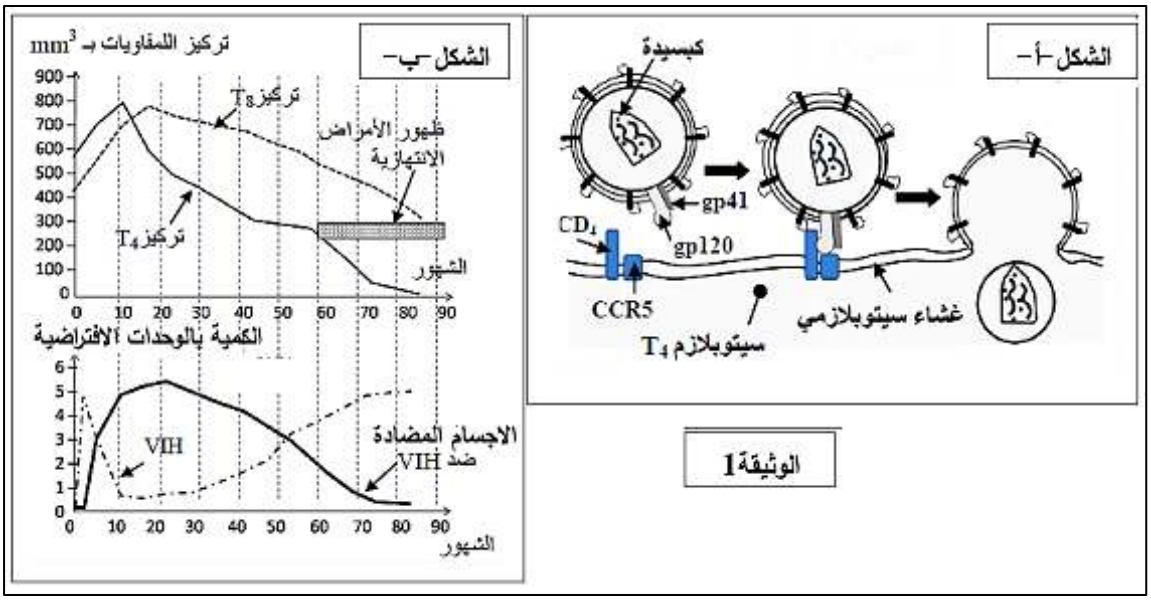
يستخدم التطعيم للوقاية من العديد من الأمراض الخطيرة التي تصادف البشرية حيث يعتمد على حقن لقاح في الكائن الحي بغية انشاء مناعة نوعية ضد العوامل الممرضة. لكن هذه الطريقة غير فعالة في حالات كثيرة منها حالة فيروس السيدا VIH ولغرض معرفة الصعوبات التي واجهها العلماء في اعداد لقاح ضد فيروس السيدا نقترح الدراسة التالية:

الجزء الأول:

تتوقف الإصابة بفيروس VIH للخلايا المستهدفة على أهم مرحلة في الإصابة وهي مرحلة التثبيت التي تعتمد على العلاقة القائمة بين محدداته الغشائية وبعض البروتينات الغشائية للخلايا المستهدفة.

الشكل -أ- من الوثيقة 1 يمثل رسم تخطيطي لمهاجمة فيروس السيدا الخلايا LT4.

بينما الشكل -ب -يمثل تطور تركيز كل من LT4 وLT8 وشحنة VIH عند شخص مصاب.



1- انطلاقا من الشكل –أ- وضح لماذا يستهدف فيروس VIH الخلايا LT4.
2- باستغلالك للوثيقة -1- حدد نوع الاستجابة المناعية ضد فيرس ال VIH.

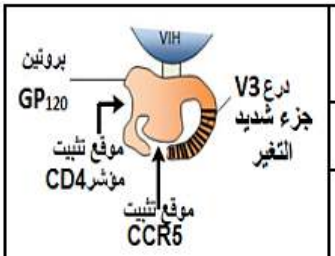
الجزء الثاني:

من اجل معرفة الصعوبات التي واجهها العلماء في إيجاد لقاح فعال ضد ال VIH نقترح الدراسة التالية:

تم اختبار لقاحات مختلفة على قرد الشمبانزي ثم استخلاص المصل بعد مدة من عملية الحقن ثم تجربته على سلالات مختلفة من فيروس ال VIH التجارب ونتائجها في الشكل –أ- من الوثيقة -2-. بينما الشكل –ب- من نفس الوثيقة فيبين بنية المحدد gp120 عندما يكون حرا في المصل حيث تحجب المنطقة V3 موقع الارتباط مع المستقبلات الغشائية للخلية المستهدفة (المضيفة).

أما الوثيقة -3- فتمثل بنية محدد المستضد قبيل وعند الارتباط بالمستقبلات الغشائية للخلية المضيفة.

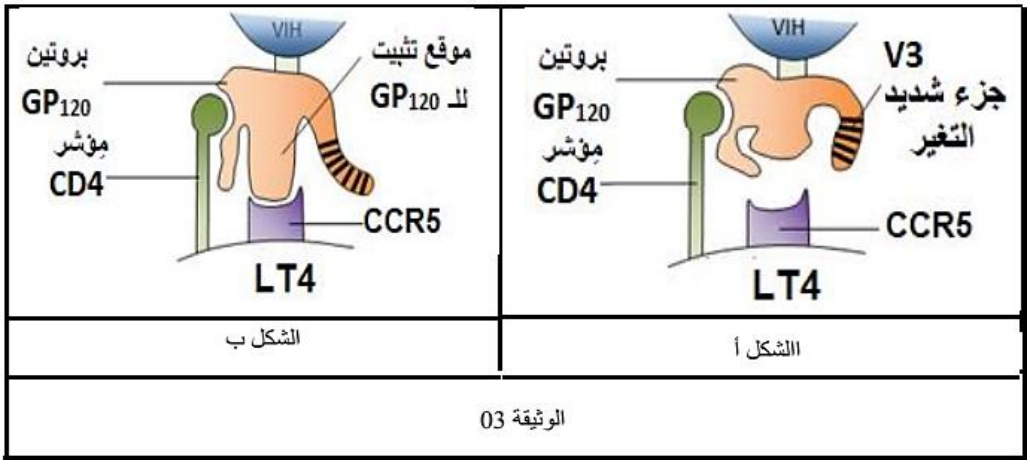
مكونات اللّقاح	نتائج الاختبار: فعالية الأجسام المضادة المنتجة (المفرزة)	
بروتينات GP120 كاملة	استجابة مناعية غير فعالة	
بروتينات GP120 بدون الجزء V3 (متعدد ببيتيد شديد التغيّر من سلالة VIH الى أخرى)	استجابة مناعية سريعة وفعالة ضد العديد من السلالات VIH	
الشكل (أ)		الشكل (ب)



الوثيقة (2)

1- حلل نتائج الشكل(أ)من الوثيقة -2-

2- باستغلالك للوثيقة 2 والوثيقة 3 حدد الصعوبات التي واجهها العلماء في إيجاد لقاح ضد فيروس VIH.



الشكل أ | الشكل ب

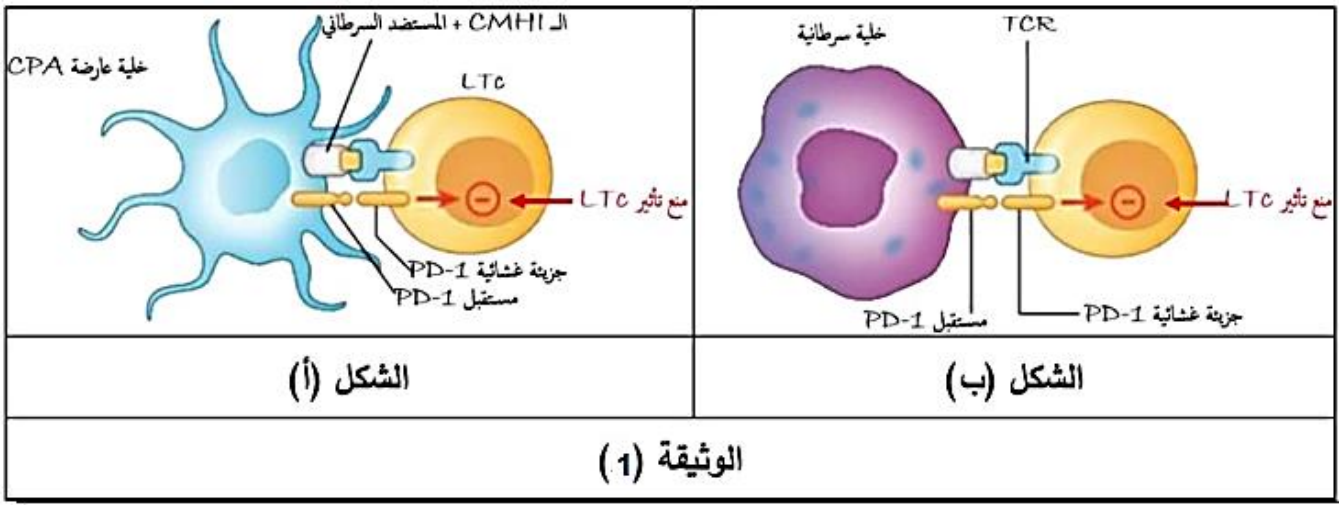
الوثيقة 03

التمرين الثالث:

سمحت المعارف المتعلقة بجهاز المناعة بتطوير علاجات جديد للسرطان. لمعرفة كيف تعمل هذه الخيارات العلاجية الجديدة على مساعدة المرضى في محاربة السرطان نقدم الدراسة التالية:

الجزء الأول:

تعرض الخلية السرطانية على سطحها مستضدات سرطانية رفقة HLA1 مما يحفز ضدها استجابة مناعية قد تعجز على اقصائها فيستمر بذلك تكاثرها. يوضح الشكل –أ- من الوثيقة -1- التسامح المناعي للخلايا LTC مع الخلايا العارضة للمستضد السرطاني، في حين يبرز الشكل –ب- من نفس الوثيقة خلية سرطانية منعت LTC من تخريبها.

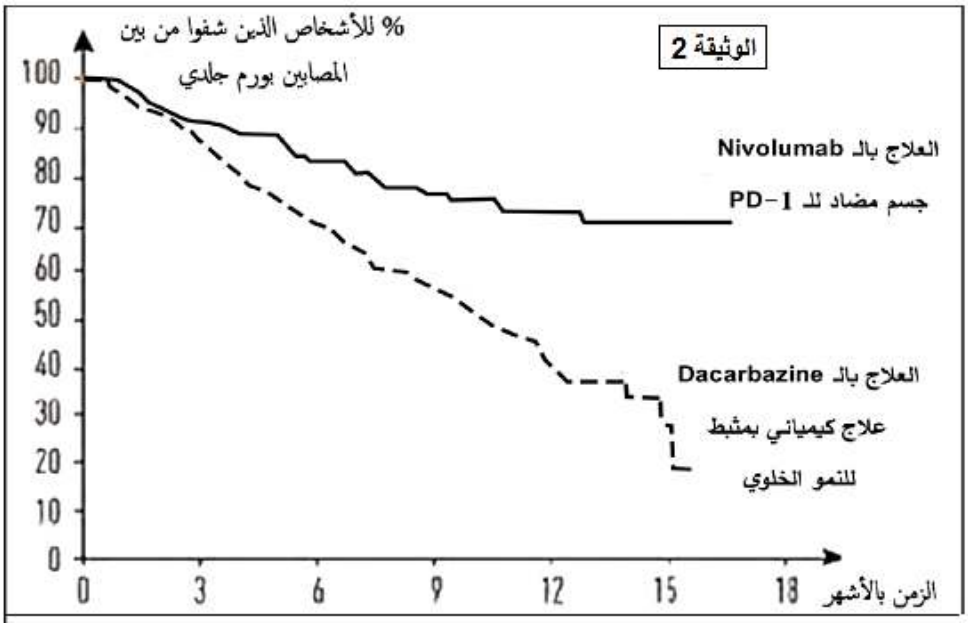


1- معتمدا على الوثيقة -1- بين كيف تفلت الخلايا السرطانية من التخريب.
2- اقترح فرضية تبين طريقة علاجية للحد من تكاثر هاته الأنواع من السرطانات.

الجزء الثاني:

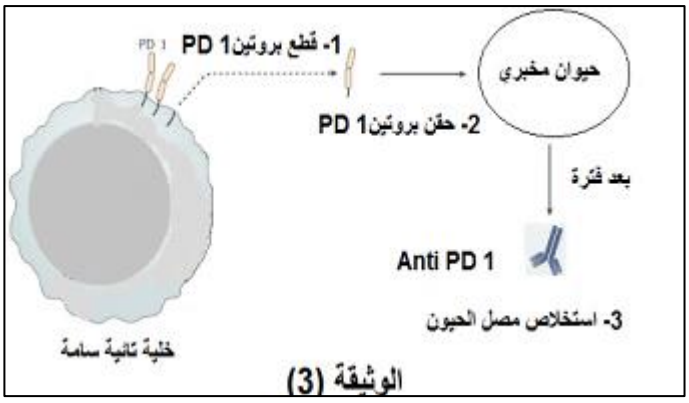
للتأكد من صحة الفرضية المقترحة نقوم بدراسة المعطيات التالية:

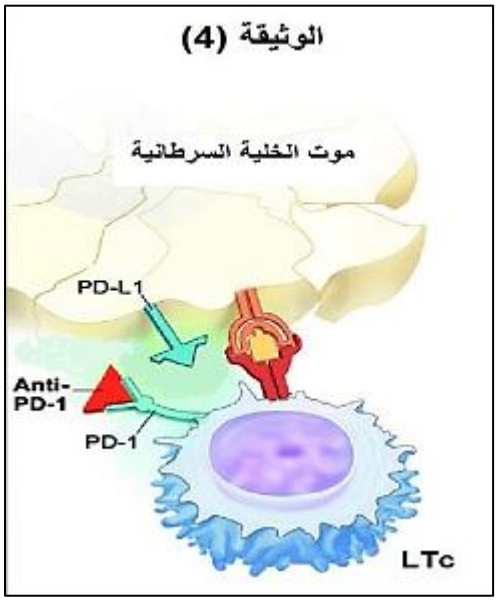
الوثيقة -2- توضح نتائج التجارب السريرية لدواء Nivolumab على مرضى مصابين بسرطان الجلد



-الوثيقة -3- توضح الخطوات المبسطة للحصول على دواء Nivolumab.

-الوثيقة -4- تمثل رسم تفسيري لآلية عمل دواء Nivolumab.





1- **فسر** آلية تأثير دواء Nivolumab على الخلايا السرطانية باستغلالك لمعطيا ت الوثائق: 2، 3 و4 معللا صحة الفرضية المقترحة.

2- اقترح طريقة علاجية ثانية تسمح لنا بتدعيم الطريقة العلاجية المدروسة.

الجزء الثالث:

من خلال ما توصلت اليه وباستغلال معارفك المكتسبة أنجز مخططا للاستجابة المناعية المدروسة ضد الخلايا السرطانية في **وجود** دواء Nivolumab **وفي غيابه**.

الإجابة المقترحة

التمرين الأول (05 نقاط)

1- كتابة البيانات المرقمة وتحديد مصدر كمون الراحة:

- كتابة البيانات:

1-قناة الميز الخاصة ب Na^+ 2- قناة الميز الخاصة ب Ka^+ 3- مضخة Na^+/k^+ 4- وسط خارج خلوي
5- غشاء الليف العصبي 6- وسط داخل خلوي (هيولى الليف العصبي)

- مصدر كمون الراحة:

ينتج الكمون الغشائي للعصبون أثناء الراحة عن:

– التوزع غير المتساوي لشوارد Na^+/k^+ بين الوسطين الداخلي والخارجي حيث تركيز الصوديوم الخارجي أكبر من الداخلي و تركيز البوتاسيوم الداخلي أكبر من الخارجي.

– ناقلية الغشاء للـ k^+ أكبر من ناقليته للـ Na^+ كون عدد قنوات البوتاسيوم المفتوحة في وحدة المساحة تكون أكبر من عدد قنوات الصوديوم.

2- شرح في نص علمي كيفية تأثير ماد السيانور على الكمون الغشائي أثناء الراحة:

النص العلمي:(يتضمن النص: مقدمة، عرضا وخاتمة)

– تتوقف قابلية تنبيه الليف العصبي على حالة كهربائية ابتدائية تعرف بكمون الراحة ويتدخل في ثباته بروتينات غشائية خاصة، غير أن بعض المواد الكيميائية مثل السيانور تسبب خللا في نشاط بعضها وبالتالي تؤثر على كمون الراحة.

– **كيف تسبب مادة السيانور خللا في حالة استقطاب غشاء الليف العصبي؟**

في الحالة الطبيعية

- تتسرب شوارد الصوديوم نحو الداخل عبر قنوات ميز وفق تدرج تركيزها، كما تتسرب شوارد البوتاسيوم نحو الخارج عبر قنوات ميز وفق تدرج تركيزها.
- تعمل مضخة Na^+/k^+ على نقل الشاردتين عكس تدرج تركيزهما باستهلاك طاقة على شكل ATP مما يسمح بالمحافظة على التوزع المتباين لشوارد Na^+ و k^+ على جانبي الغشاء ومنه على كمون الراحة.

في وجود السيانور

- يتسبب السيانور في منع تشكل الـATP في الليف العصبي.
- في غياب الـ ATP يتوقف نشاط المضخة فيؤدي تسرب الشوارد عبر قنوات التسرب للبوتاسيوم والصوديوم إلى تساوي تركيزها على جانبي غشاء الليف ومنه انعدام الكمون الغشائي وقابلية تنبيهه.

السيانور من المواد السامة التي تؤثر سلبا على صحة الإنسان بتأثيرها على كمون الراحة وبالتالي على قابلية تنبيه الليف العصبي.

التمرين الثاني (07 نقاط)

الجزء الأول

1- توضيح لماذا يستهدف فيروس VIH الخلايا LT4
يظهر الشكل –أ- رسم تخطيطي لمهاجمه فيروس السيدا للخلايا LT4 حيث: يمتلك الفيروس محددات غشائية تتمثل في gp41 وgp120 ترتبط هذه المستضدات الغشائية مع مستقبلين غشائيين موجودين على سطح الخلية LT4 ويتمثلان في CCR5 وCD4 نتيجة التكامل البنيوي وهذا ما يسمح لفيروس VIH بالتثبت على سطح الخلية واندماج غشائه مع غشائها الهيولي ما يسمح له باختراق الخلية المضيفة LT4.

و منه نستنتج: أن فيروس VIH يستهدف الخلايا LT4 لوجود تكامل بنيوي بين محدداته و المستقبلات الغشائية لهذه الخلايا (LT4).

2- تحديد نوع الاستجابة ضد فيروس ال VIH:

- من خلال الشكل –أ- ك: فيروس السيدا يستهدف الخلايا LT4 ويتكاثر داخلها وبالتالي يتطلب اقصاءه تخريب الخلايا المصابة عن طريق الخلايا LTC.
- من خلال الشكل –ب- نجد أن الإصابة بفيروس السيدا تؤدي الى انتاج الأجسام المضادة بشكل كبير في بداية الإصابة مع زيادة في عدد الخلايا LT4 وLT8 دليل على حدوث استجابة مناعية خلطيه وخلوية.
- ومنه فان نوع الاستجابة المناعية ضد فيروس VIH: هي **مناعية نوعية ذات وساطة خلطيه وخلوية**.

الجزء الثاني

1- تحليل الجدول: يمثل الجدول نتائج اختبار حقن لقاحات مختلفة في قرد شمبانزي واستخلاص مصله وتجربته على سلالات مختلفة حيث نلاحظ:
- عند حقن لقاح مكون من gp120 كامل استجابة مناعية غير فعالة
- و عند حقن لقاح مكون من gp120 منزوع الجزء v3 نلاحظ حدوث استجابة مناعية سريعة وفعالة ضد العديد من السلالات من VHI.

منه نستنتج: ان الجزء v3 هو المسؤول عن عدم حدوث استجابة مناعية وعدم فعالية اللقاح

2- الصعوبات التي واجهت العلماء :

من الشكل ب الوثيقة 2 الذي يوضح بنية محدد المستضد gp120 وهو حر وهي بنية معقدة تحمل أكثر من موقع تثبيت احدها خاص ب cd4 وأخر خاص بالمستقبل الغشائيccr5 حيث نلاحظ أن الحلقة أو الدرعV3 تحجب موقع التثبيت على مستقبلات الغشائية للخلية المضيفة يدل على انه عند انتقاء LB يحدث تكامل بنيوي بين االمنطقة V3 وموقع تثبيت محدد المستضد لل BCR بعد التكاثر والتمايز يتم إنتاج أجسام مضادة تتكامل بنيويا مع V3 المسؤولة عن الانتقاء وبما أن المنطقة v3 شديدة التغير من سلالة لاخرى فان الاجسام المضادة الناتجة لا تتكامل بنيويا مع مع V3 للسلالات الناتجة الجديدة بالتالي عدم حدوث استجابة

من الوثيقة3 التي تبين بنية محدد المستضد قبل وبعد الارتباط بالمستقبلات الغشائية الخاصة بالخلية المضيفة حيث نلاحظ انه قبيل الارتباط يتم كشف موقع التثبيت ليحدث التكامل البنيوي بين محدد المستضد والمستقبلات الغشائية للخلية المضيفة ليتم غزوها

و منه الصعوبة التي واجهها العلماء في إيجاد لقاح هو وجود المنطقة V3 التي تحجب محدد المستضد gp120 وتكشفه عند الارتباط بالخلية المضيفة.

ما يسمح للفيروس بالإفلات من الأجسام المضادة وبالتالي انتشاره وتكاثره في العضوية و مع تغير بنية ال V3 فان الأجسام المضادة و الخلايا LTC الناتجة عن اللقاح تصبح غير فعالة ضد السلالات الفيروسية الجديدة الطافرة.

التمرين الثالث (08 نقاط)

الجزء الأول

1 استغلال شكلي الوثيقة (2) + تبيين كيف تنفلت الخلايا السرطانية:

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 السمي 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 السمي عليها.

الاستنتاج: هذه 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.

تبيين 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 للخلايا LTc عليها فتحضى بتسامح مناعي. غير أن بعض الخلايا السرطانية تركب هي الأخرى المستقبل الغشائي PD-1 فتصير مشابهة للخلايا العارضة CPA وهكذا تحظى هي الأخرى بتسامح مناعي مما يمنع التأثير السمي للخلايا LTc عليها ، وهذا ما يفسر إفلاتها من التخريب.

2- فرضية حول طريقة علاجية:

إنتاج أجسام مضادة ضد بروتين (1PD Anti)1PD ترتبط مع 1PD الخاص بالخلية CTL مما يمنع هذه الاخيرة من ارتباط بروتيناتها ببروتين 1PDL السرطاني وهذا يؤدي الى استمرار عمل الخلية LTC و منه القضاء على الخلية السرطانية و التخلص من الأورام.

الجزء الثاني

1- تفسير الية تأثير الدواءNivolumab على الخلايا السرطانية باستغلال الوثائق(2) ،(3)،(4) مع تعليل صحة الفرضية المقترحة

الوثيقة(2): تمثل لوثيقة (2) منحنيين بيانيين لنسبة المرضى الناجون من سرطان الجلد بدلا الزمن عند العلاج بدواءNivolumab و العلاج الكيميائي الكلاسيكي (المثبط لنمو الخلايا) حيث نلاحظ :
في البداية نسبة المرضى الناجون من السرطان الجلد100% لكلا الطريقتين

مع العلاج الكيميائي الكلاسيكي نلاحظ انخفاض بوتيرة سريعة لنسبة المرضى الناجون لتصل لحوالي 20% عند أشهر 15 مما يدل على الفعالية المحدودة للعلاج الكيميائي و يتزامن ذلك مع تناقص بوتيرة بطيئية لنسبة المرضى الناجون باستعمال دواءNivolumab مما يدل على الفاعلية الكبيرة لهذا الأخير مقارنة مع العلاج الكلاسيكي.

النتيجة:

دواءNivolumabأكثر فاعلية في علاج مرض سرطان من العلاج الكلاسيكي

الوثيقة (3) تمثل الخطوات المبسطة للحصول على دواء Nivolumab:

1-قطع بروتين PDl من الخلية LTC

2-حقن بروتين PDl في حيوان مخبري

3- استخلاص المصل الذي يحتوي على أجسام مضادة AntiPDl والتي تمثل دواءNivolumab

النتيجة: دواءNivolumab عبارة عن اجسام مضادة موجهة ضد بروتين السرطاني

الوثيقة(4) تمثل ألية تأثير دواء Nivolumab حيث نلاحظ:

ينافس AntiPDl البروتين السرطاني lPDL على الارتباط ب PDl للخليةLTC مشكلا معقدا مناعيا يعطل عمله مما يسمح للخلية LTC باداء وظيفتها(القضاء على الخلية السرطانية) بافرازها لكمية كبيرة للبرفورين بعد تحقيق التعرف المزدوج.

نتيجة يعمل :دواءNivolumab على تثبيط عمل l PDl

التركيب:

دواءNivolumab عبارة عن أجسام مضادة ضد PDl يتم الحصول عليها مخبريا تتمثل طريقة تأثيره في ارتباطه ارتباطا نوعيا بPDl للخليةLTC مشكلا معقدا مناعيا يمنع ارتباط بروتين 1PDL للخلية السرطانية مع بروتين PDl لخلية LTC مسببا تثبيط عمله و بالتالي قدرة LTC على افراز البرفورين بعد التعرف المزدوج على الخلية السرطانية و بالتالي القضاء عليها وهذا ما يؤكد صحة الفرضية المقترحة في الجزء الأول و التي تنص على ان الطريقة العلاجية عبارة عن حقن اجسام مضادة ترتبط نوعيا مع PDl للLTC مما يمنع ارتباط بروتيناتها ببروتين PDLl السرطاني و بالتالي عمل طبيعي للCLT في القضاء على الخلايا السرطانية و الحد من تكاثر الأورام

2-طريقة علاجية أخرى:

انتاج وحقن بروتين اصطناعي PDl
انتاج وحقن أجسام مضادة ضد PDLl

الجزء الثالث

المخطط