الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التربية الوطنية — **مديرية التربية لولاية البويرة**

امتحان البكالوريا التجريبي

شعبة : **رياضيات** — دورة **ماي 2025**

اختبار في مادة: **علوم الطبيعة والحياة** — المدة : **02** سا و **30**د

على الممتحن أن يختار أحد الموضوعين الآتيين

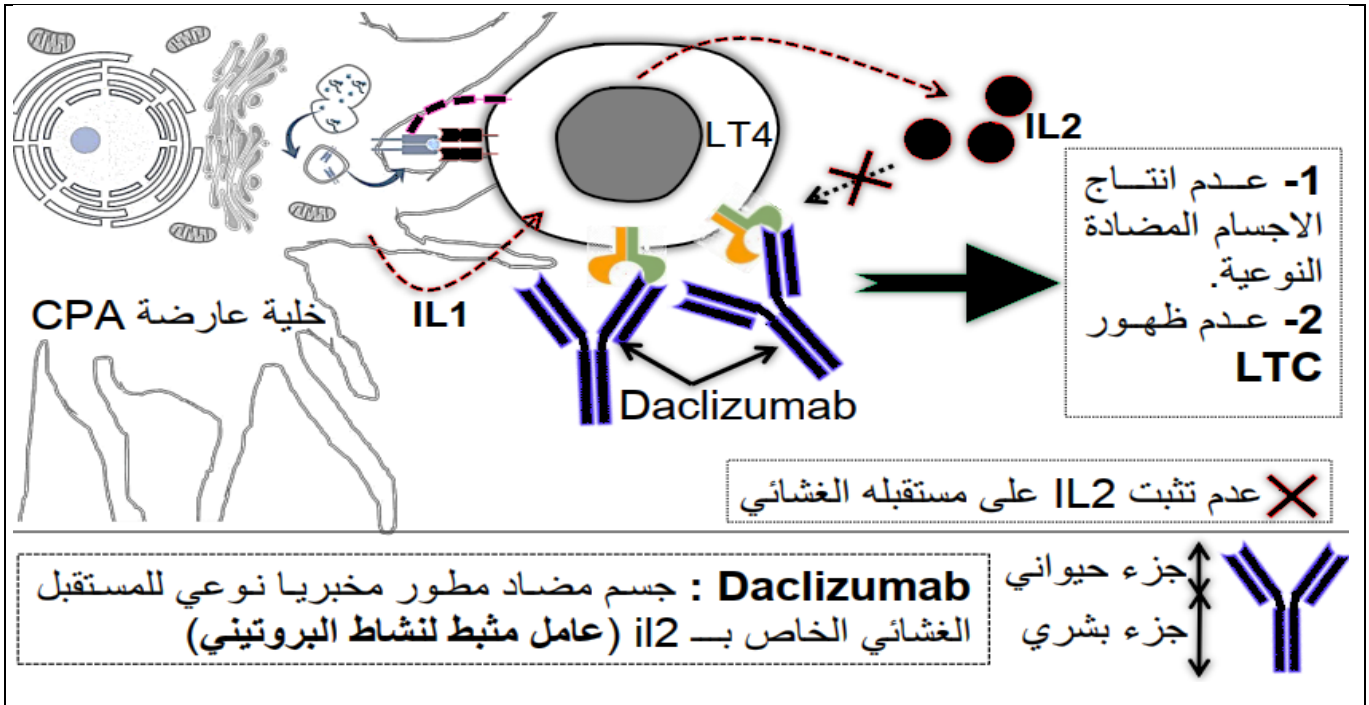
الموضوع الأول

يحتوي الموضوع على 03 صفحات (من الصفحة 1 من 6 إلى الصفحة 3 من 6)

التمرين الأول: (06 نقاط)

إن للعضوية جهازًا مناعيًا يعمل وِفق آليات دقيقة ومنظمة تعتمد على التخصص الوظيفي للبروتين، لذلك يُستعمل في المجال الطبي عوامل مثبطة لنشاط هذه البروتينات، بهدف نقل الطعوم من شخص لآخر.

لفهم أفضل لآلية تأثير هذه العوامل المثبطة، نُقترح عليك الوثيقة التالية:



الوثيقة

1. إختر العبارة الصحيحة من العبارات المقترحة لتكملة الجمل التالية:

أ- **تُحفز الخلايا LTh الخلايا اللمفاوية المنتقاة عن طريق:** A. تنشيطها بواسطة IL1. B. عرضها لمحدد المستضد. C. تنشيطها بواسطة IL2.	ب- **تُنشِط الخلايا العارضة (CPA) الخلايا LT_4المنتقاة بواسطة:** A. IL2. B. IL1. C. المستقبل الغشائي النوعي TCR.

ج-يرتبط المؤشر CD_4 بـ:	د-يُنشِط IL2:
A. جزيئة CMHII.	A. الخلايا اللمفاوية LB وLT_8 غير المنتقاة.
B. البيبتيد المستضدي.	B. الخلايا اللمفاوية LB وLT_8 المنتقاة.
C. جزيئة CMHI.	C. الخلايا البلازمية.

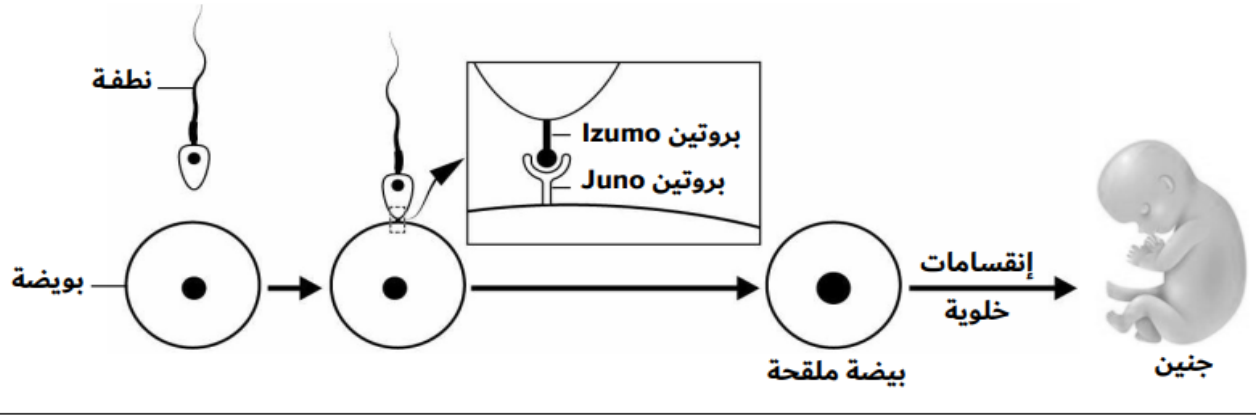
2. وَضِح في نص علمي كيف يتم تكثيف الرد المناعي الموجه ضد اللاذات، **مُبرزًا** دور وأهمية DACLIZUMAB في هذه الحالة (حالة زرع كلية للشخص A يُعاني من قصور كلوي حاد مصدرها شخص B مختلف معه وراثيًا)، انطلاقا من معطيات الوثيقة ومعلوماتك.

التمرين الثاني: (14 نقطة)

تؤمن البروتينات بفضل بنيتها الفراغية ثلاثية الأبعاد وظائف بيولوجية هامة عند الانسان مثل التكاثر، غير أن بعض العوامل الداخلية أو الخارجية قد تحدث خللا في بنيتها مما يؤدي إلى حدوث العقم.

الجزء الأول:

تؤمن بعض البروتينات الغشائية التي تتواجد على مستوى الخلايا الجنسية حدوث عملية الالقاح التي تعد الخطوة الأولى في تكوين الجنين، **الوثيقة (1)** تبين بعض المراحل المؤدية إلى تكوين الجنين عند الإنسان.



الوثيقة (01)

- **اقترح** فرضيتين تبين من خلالهما سبب محتمل لظهور العقم، باستغلال الوثيقة (1).

الجزء الثاني:

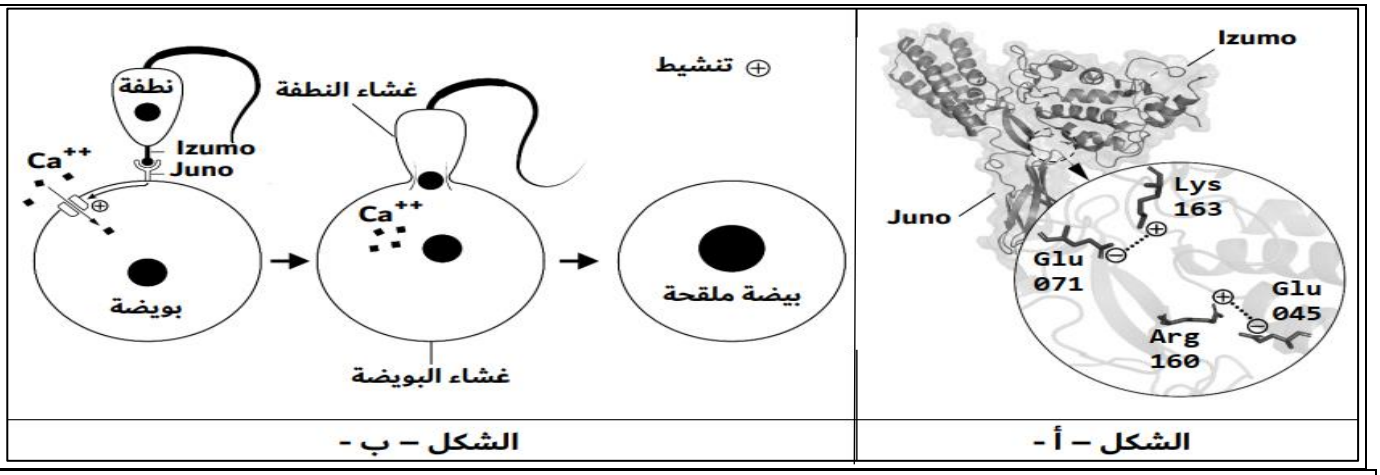
في إطار البحث عن بعض الأسباب المحتملة للعقم على المستوى الجزيئي ومنه مناقشة صحة الفرضيتين أجريت أبحاث معمقة وتجارب في أوساط زجاجية نقدم لك بعضها:

- خلال التصاق النطفة بالبويضة تحدث مجموعة من التغيرات البنيوية والكيميائية التي تؤمن حدوث الالقاح وتكوين الجنين، يبين **الشكل (أ) من الوثيقة (2)** آلية تشكل المعقد (Juno-Izumo) خلال عملية الالقاح، بينما يبرز **الشكل (ب) من نفس الوثيقة** تأثير تشكل المعقد على غشاء النطفة والبويضة.

– تشرف مورثة تدعى (FPRL) محمولة على الصبغي 11 على تركيب البروتين الغشائي (Juno) وهي ذات أليلين.

يقدم **الشكل (ج) من الوثيقة (2)** التتابع النيكليوتيدي للسلسلة الناسخة لجزء من أليلي المورثة المعنية عند امرأة سليمة وأخرى تعاني من حالة عقم مع جزء من جدول الشفرة الوراثية.

– أظهرت دراسات حديثة وجود علاقة بين الاصابة بالتهاب قناة فالوب (مقر حدوث الالقاح) وظهور العقم، **الشكل (د) من الوثيقة (2)** يمثل نتائج قياس pH السائل الفالوبي عند امرأة سليمة وأخرى مصابة.

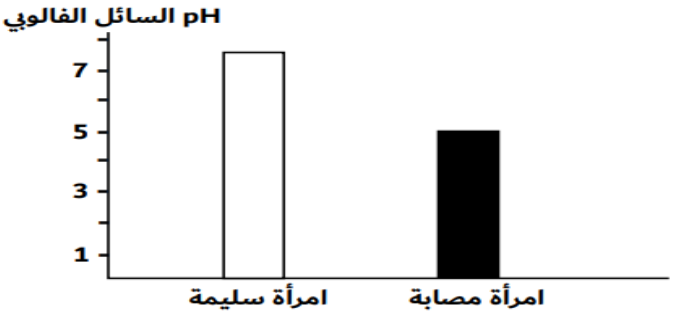


الشكل – أ - الشكل – ب -

ترتيب الثلاثية	073	072	071	070	069
تتابع الأليل F_1 عند إمرأة سليمة	CGG	CTA	CTC	TTG	AAC
تتابع الأليل F_2 عند إمرأة تعاني من حالة عقم	CGG	CTA	CAC	TTG	AAC

الرامزة	GUG	GCC	GAU	GAG	AAC	UUG
الحمض الاميني	Val (متعادل)	Ala (متعادل)	Asp (حامضي)	Glu (حامضي)	Asn (متعادل)	Leu (متعادل)

الشكل – ج -



الشكل – د -

الوثيقة (02)

– **اشرح** الأسباب المحتملة التي تؤدي إلى ظهور العقم بما **يصادق** على صحة الفرضيتين المقترحتين وذلك باستغلال أشكال الوثيقة (2) ومعلوماتك.

الجزء الثالث:

وضح في مخطط مختلف العوامل التي يمكنها أن تؤثر على بنية البروتينين Juno و Izumo وتؤدي إلى ظهور العقم، مما توصلت إليه في هذه الدراسة ومعلوماتك.

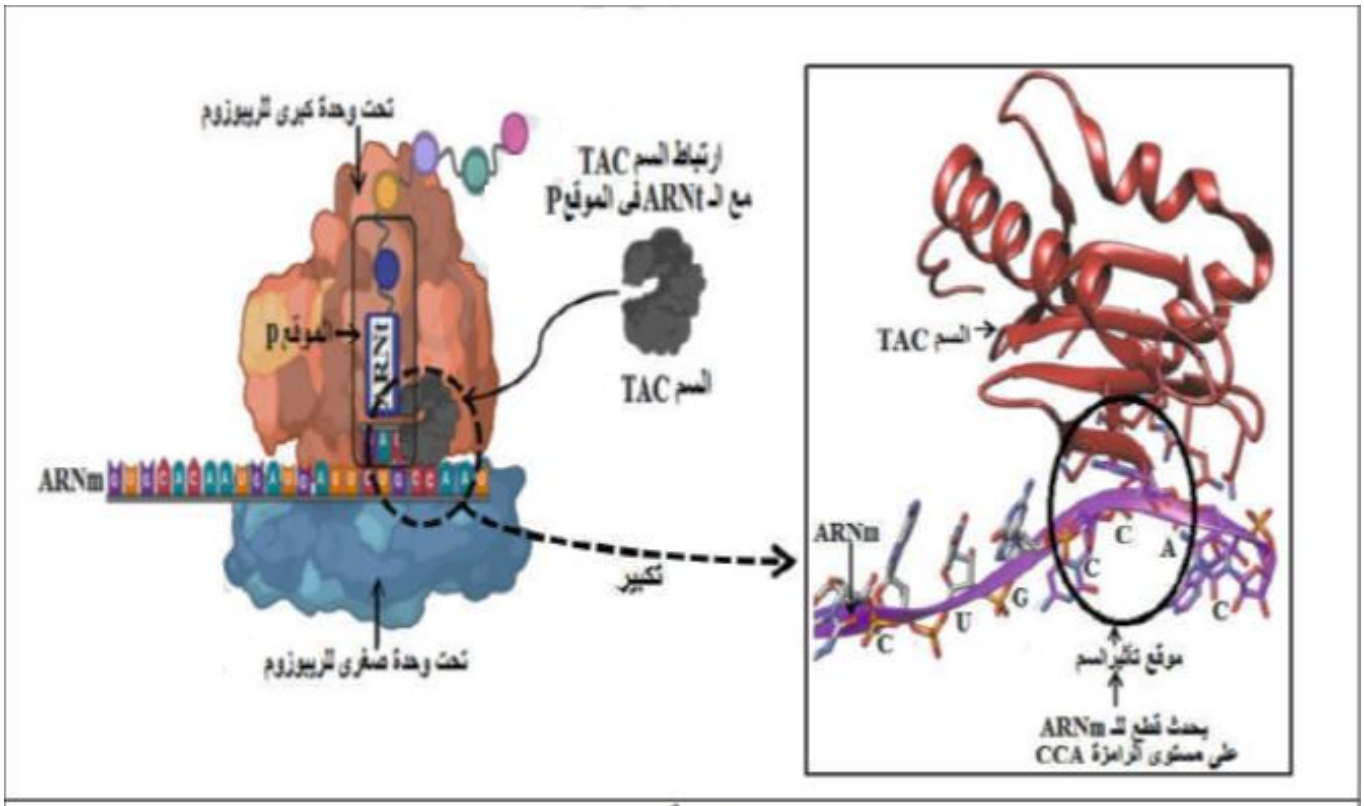
الموضوع الأول

يحتوي الموضوع على 03 صفحات (من الصفحة 4 من 6 إلى الصفحة 6 من 6)

التمرين الأول: (06 نقاط)

يتم تركيب البروتين من طرف البكتيريا لضمان نموها وتطورها، لكن يمكن لبعض أنواع البكتيريا أن تحد من نشاطها ونموها كوسيلة مقاومة. بهدف معرفة آلية حدوث ذلك نقدم الدراسة التالية:

Mycobaterium tuberulosis (TB) بكتيريا مسببة لمرض السل، حيث يجد بعض المصابين به صعوبة في التخلص منها رغم العلاج، حيث تستطيع خفض تكاثرها مع المحافظة على أدنى نشاط لها، في انتظار ضعف الجهاز المناعي لتعود لتكاثرها و انتشارها. يرجع ذلك إلى إنتاجها لسم يدعى TAC يعمل على وقف تركيب بعض بروتيناتها، آلية تأثيره موضحة في **الوثيقة (01)**



الوثيقة (01)

1) **تعرف** على المرحلة المستهدفة من طرف السم ثم حدد دور الجزيئات والعضيات المتدخلة في حدوثها.

2) **اشرح** في نص علمي منظم ومهيكل الآلية التي تثبط بها البكتيريا المسببة للسل تكاثرها مبرزا سبب عدم قدرة بعض المصابين التخلص منها رغم العلاج ، وذلك باستغلال معطيات **الوثيقة 01** ومكتسباتك.

التمرين الثاني: (14 نقطة)

يستهدف فيروس الـ VIH خلايا محورية أساسية في الاستجابة المناعية النوعية (LT4) فيستجيب الجهاز المناعي قصد إقصائها، إلا أنها تستطيع الإفلات من عناصر الاستجابة المناعية هذا ما استدعى البحث عن حلول علاجية، نستعرض في هذه الدراسة جانبًا من ذلك:

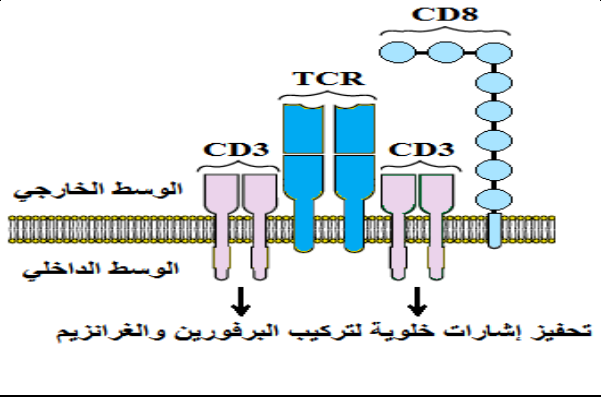
الجزء الأول:

لإيجاد حلول علاجية للحد من إفلات الخلايا LT4 المصابة تُقترح عليك الدراسات التالية:

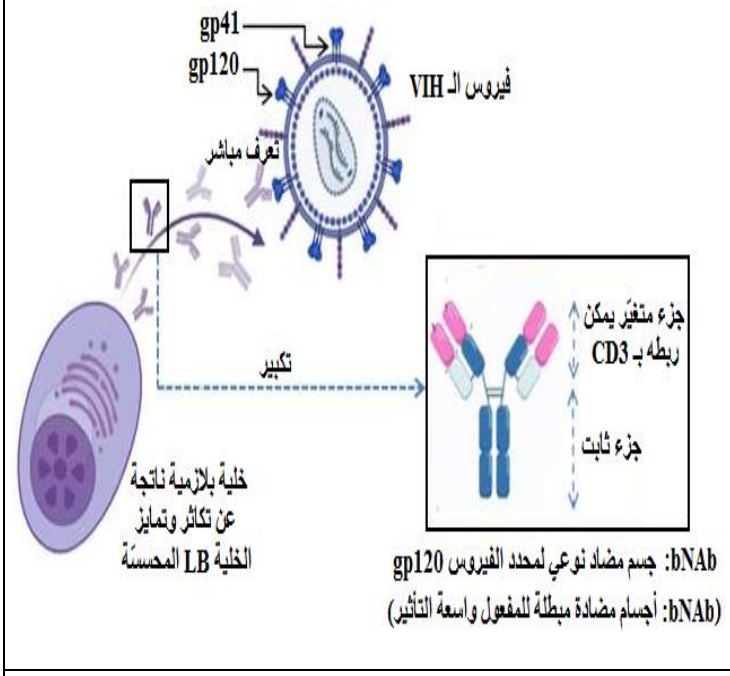
تم حضن نوعين من الخلايا LT4 مقاومة وغير مقاومة في وسط به خلايا LTc نوعية ضد فيروس الـ VIH، النتائج موّضحة في **الشكل (أ) من الوثيقة (1)**، أما **الشكل (ب) من نفس الوثيقة** فيوضح العلاقة الوظيفية بين فيروس الـ VIH وأحد أنواع البروتينات المناعية الفاعلة في الرد المناعي ضده، بينما **الشكل (ج)** فيوضح دور المستقبل المرافق CD3 في النشاط السُمي للخلايا LT-CD8.

	التعرف المزدوج مع الخلايا LTc	التخريب
خلية LT4 غير مقاومة تعرض المعقد (CMHI - بيبتيد مستضدي)	حدوث	تخريب الخلية المصابة بفيروس الـ VIH
خلية LT4 مقاومة تعرض المحدد الفيروسي gp120 فقط	عدم حدوث	عدم تخريب الخلية المصابة بفيروس الـ VIH

الشكل (أ)



الشكل (ج)



الشكل (ب)

الوثيقة (1)

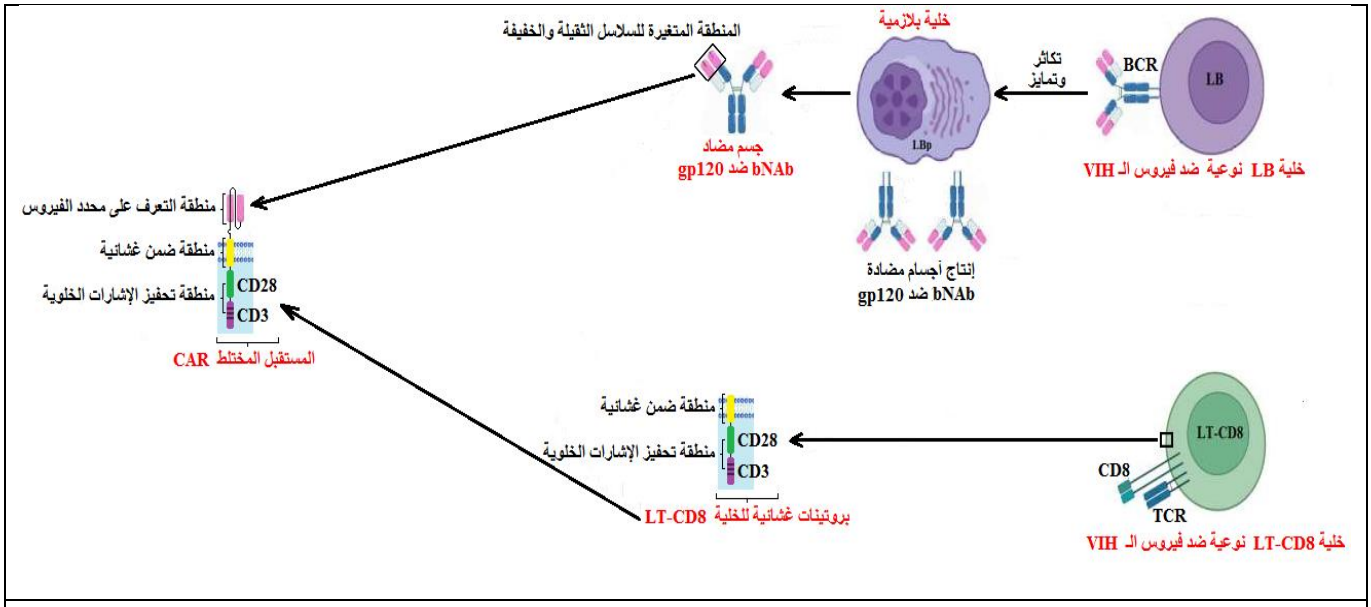
- **اقترح** فرضية توضح من خلالها طريقة علاجية لاستغلال خصائص البروتينات المناعية في تخريب الخلايا LT4 المفلتة من الخلايا LTc وذلك باستغلال الوثيقة (1).

الجزء الثاني:

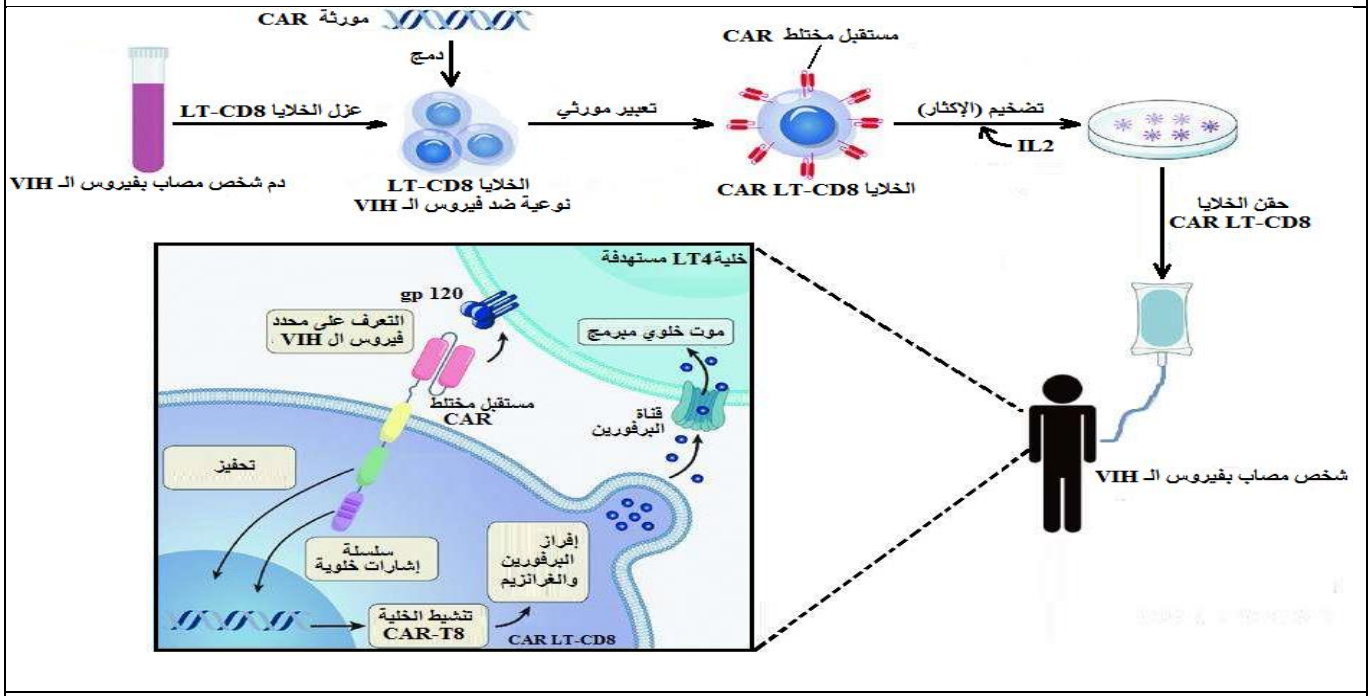
للتأكد من صِحة الفرضية تُقترح عليك الدراسات التالية:

يُعتبر العلاج المناعي بالخلايا التائية ذات المستقبل المختلط الاصطناعي CAR-LT تقنية واعدة في علاج الإفلات المناعي للخلايا LT4 المصابة بالفيروس الـ VIH.

يمثل **الشكل (أ) من الوثيقة (2)** مصدر ومراحل تركيب المستقبل المختلط CAR، بينما **الشكل (ب) من نفس الوثيقة** فيمثل مبدأ العلاج المناعي لفيروس الـ VIH باستعمال الخلايا التائية ذات المستقبل المختلط CAR–LT.



الشكل (أ)



الشكل (ب)

الوثيقة (2)

1. **وضح** آلية العلاج المناعي لإفلات المناعي للخلايا LT4 المصابة بفيروس الـ VIH مصادقا على صِحة الفرضية المقترحة سابقًا وذلك باستغلال الوثيقة (2).
2. **اقترح** حلاً علاجيًا آخر للحد من استهداف فيروس الـ VIH للخلايا LT4 ومنع تكاثره.

الجزء الثالث: لخّص في مخطط آلية العلاج المناعي بـ CAR–LT على الإفلات المناعي للخلايا LT4 المصابة بفيروس الـ VIH اعتمادا على ما توصلت إليه من هذه الدراسة ومكتسباتك.

عناصر اجابة الموضوع الأول (من الصفحة 1 من 10 الى الصفحة 5 من 10)	العلامة مجزأة	العلامة مجموع
التمرين الاول	**06 نقاط**	
1- اختيار العبارة الصحيحة من العبارات المقترحة لتكملة الجمل التالية: أ- تحفز الخلايا LTh الخلايا اللمفاوية المنتقاة عن طريق: **C .تنشيطها بواسطة IL2.** ب – تنشط الخلايا العارضة (CPA) الخلايا LT4 المنتقاة يواسطة : **B. IL1.** ج-يرتبط المؤشر CD4 ب: **A – جزيئة CMHII.** د-ينشط IL2 : **B – الخلايا اللمفاوية LB و LT المنتقاة.**	**0.5X4**	**02**
2.توضيح كيف يتم تكثيف الرد المناعي الموجه ضد اللاذات و ابراز دور و اهمية DACLIZUMAB في هذه الحالة (حالة زرع كلية للشخص A يعاني من قصور كلوي حاد مصدرها شخص B مختلف معه وراثيا): **المقدمة:** للعضوية جهازا مناعيا يعمل وفق اليات دقيقة ومنظمة، حيث يتم تحفيز اللمفاويات المنتقاة LT4 ، LT8 و LB بتنشيطها بواسطة مبلغات كيميائية و المتمثلة في الانترلوكينات اهمها IL2 .توجد بعض من العوامل المثبطة لنشاط البروتينات مثل DACLIZUMAB و هي اجسام مضادة مطورة مخبريا ، فكيف يؤثر DACLIZUMAB على التحفيز المناعي ؟ **العرض:** – ان زرع كلية لشخص A مصدرها الشخص B حيث الشخصين A و B مختلفان وراثيا (اي اختلاف في CMH) – يؤدي هذا الزرع الى اثارة رد مناعي نوعي من خلال المحددات الغشائية لخلايا الكلية – انتقاء نسيلي للمفاويات (التحسيس المباشر والتحسيس الغير مباشر). – تنشيط االمفاويات من طرف الماكروفاج بواسطة IL1 – تنشيط اللمفاوية LT4 بواسطة IL2 . – تكاثر لمي للمفاوية LT4 ، وتمايزها الى LTh . – تنشيط اللمفاويات المنتقاة المحسسة LB و LT8 بواسطة IL2 المفرز من طرف LTh. – تكاثر لمي ثم تمايز اللمفويات المنشطة فيتم الحصول على خلايا منفذة هي LBP و LTC تسبب تخريب الكلية المزروعة و رفض الطعم .	**0.5X2** ***0.25** **10**	**4**

– يرتبط DACLIZUMAB بمستقبلات IL2 مما يمنع ارتباط IL2 بها ومنه لا يتم تنشيط اللمفاويات المنتقاة على التكاثر ثم التمايز وبالتالي لا يتم الحصول على خلايا منفذة ولا يحدث تخريب للطعم. – الغاء النسيلة النوعية للمحددات الغشائية النوعية للكلية المزروعة والتي تم استهدافها بواسطة DACLIZUMAB والتي ابرزت مستقبلات IL2 فور انتقاءها وبالتالي قبول الكلية المزروعة. **الخاتمة:** في بعض الحالات يستدعي توقيف الرد المناعي بواسطة عوامل مثبطة لنشاط البروتينات مثل اجسام مضادة مطورة مخبريا وهذا في حالة زرع كلية شخص لا يتوافق نسيجيا مع المانح لها لذا سيسمح ذلك بقبول الكلية المزروعة والغاء النسيلة النوعية لها من خلال تثبيط التحفيز لمناعي للمفاويات المنتقاة لكن يكون ذلك تحت اشراف متابعة طبية.	**0.5**	
التمرين الثاني		**14 نقطة**
الجزء الأول: اقتراح فرضيتين حول السبب المحتمل لحدوث العقم: **استغلال الوثيقة (01):** المراحل المؤدية إلى تكوين جنين عن الانسان. – يؤدي اقتراب النطفة من البويضة إلى تماس بين غشائي الخليتين الجنسيتين نتيجة ارتباط البروتين الغشائي (Juno) الموجود في غشاء البويضة وبروتين Izumo الموجود في غشاء النطفة لوجود تكامل بنيوي بينهما وتشكل المعقد (Juno–Izumo)، ما يسمح بحدوث الالقاح واندماج الخليتين الجنسيتين الذكرية والأنثوية وتشكل بيضة ملقحة تدخل في عدة انقسامات خلوية مؤدية إلى تكوين الجنين. **الاستنتاج:** يؤمن حدوث الالقاح وتكوين الجنين تدخل بروتينين غشائيين بروتين (Juno) في غشاء البويضة وبروتين (Izumo) في غشاء النطفة، ويعود العقم إلى عدم حدوث الالقاح. الفرضيتين: يعود سبب العقم إلى: **1– خلل في بنية وبالتالي وظيفة بروتين (Juno) الموجود في غشاء البويضة.** 2– **خلل في بنية وبالتالي وظيفة بروتين (Izumo) الموجود في غشاء النطفة.**	**1** **0.5** **2**	**3.5**
الجزء الثاني: شرح الأسباب المحتملة التي تؤدي إلى ظهور العقم والمصادقة على صحة الفرضيتين المقترحتين. **استغلال أشكال الوثيقة (02):** **الشكل (أ):** آلية تشكل المعقد (Juno–Izumo) خلال عملية الالقاح يملك كل من بروتيني (Juno) و (Izumo) بنية فراغية ثلاثية الأبعاد ناتجة عن انطواء سلاسل بيبتيدية تتضمن عدة بنيات ثانوية α و β بينها مناطق انعطاف.	**0.25**	

يتقارب البروتينان (Juno) و (Izumo) مشكلين معقد (Juno–Izumo) نتيجة تشكل روابط شاردية، حيث تنشأ رابطة شاردية بين جذر الحمض الأميني القاعدي Lys 163 ذو الشحنة الموجبة لبروتين (Izumo) مع جذر الحمض الأميني الحامضي Glu 71 ذو الشحنة السالبة لبروتين (Juno)، ورابطة شاردية أخرى تنشأ بين جذر الحمض الأميني الحامضي Glu45 ذو الشحنة السالبة لبروتين (Izumo) مع جذر الحمض الأميني القاعدي Arg160 ذو الشحنة الموجبة لبروتين (Juno). **0.5**

الاستنتاج: يؤمن تشكل معقد (Juno–Izumo) تشكيل روابط شاردية بين بروتيني (Juno) و(Izumo). **0.5**

الشكل (ب): تأثير تشكل المعقد على غشاء النطفة والبويضة.

يتولد عن تشكل معقد (Juno–Izumo) اشارة تنشيط تؤدي إلى فتح قناة Ca^{2+} في غشاء البويضة فتتدفق شوارد Ca^{2+} من الوسط الخارج خلوي إلى هيولى البويضة. **0.5**

يؤدي ذلك إلى اندماج غشاء النطفة مع البويضة وبالتالي دخول نواة النطفة إلى هيولى البويضة.

الاستنتاج: يتعلق حدوث الالقاح بالتغيرات البنيوية والكيميائية في غشاء البويضة نتيجة تشكل معقد (Juno–Izumo). **0.5**

الشكل (ج): التتابع النيكليوتيدي للسلسلة الناسخة لجزء من أليلي المورثة (FPRL)المسؤولة عن تركيب البروتين الغشائي (Juno) عند إمرأة سليمة وأخرى تعاني من حالة عقم.

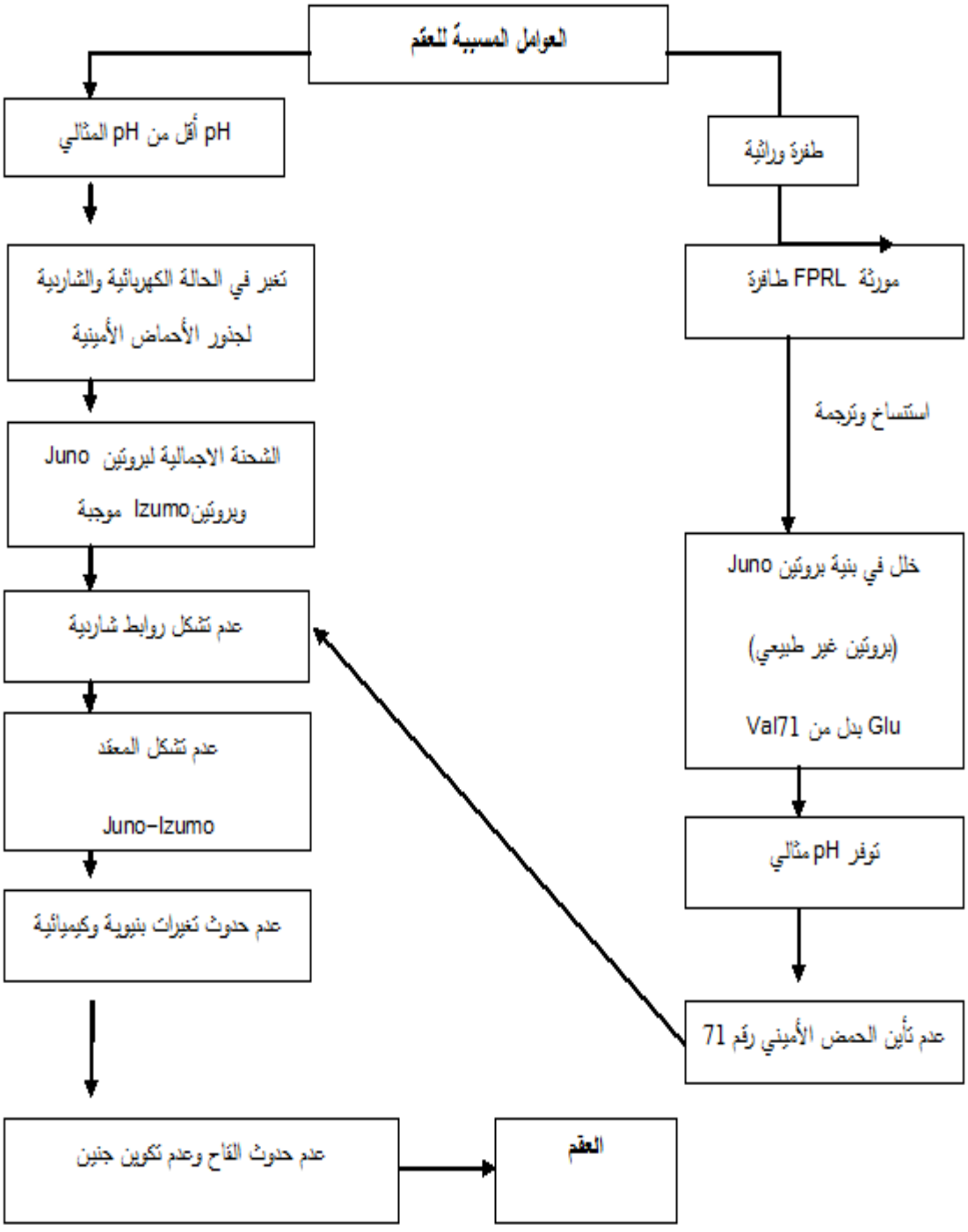
ترتيب الثلاثية	69	70	71	72	73
تتابع الأليل عند المرأة السليمة	AAC	TTG	CTC	CTA	CGG
ARNm المرأة السليمة	UUG	AAC	GAG	GAU	GCC
تتابع الأحماض الأمينية	Leu	Asn	Glu	Asp	Ala
تتابع الأليل عن المرأة العقيم	AAC	TTG	CAC	CTA	CTA
ARNm المرأة العقيم	UUG	AAC	GUG	GAU	GCC
تتابع الأحماض الأمينية	Leu	Asn	Val	Asp	Ala

2

- بمقارنة التتابع النيكليوتيدي لجزء من السلسلة الناسخة لمورثة (FPRL) المشرفة على تركيب البروتين الغشائي (Juno) بين المرأة السليمة والمرأة العقيم نلاحظ تماثل التتابع النيكليوتيدي ماعدا الثلاثية رقم 71 حيث حدثت طفرة استبدال تم فيها استبدال النيكليوتيدة T في الثلاثية CTC في الأليل الطبيعي بالنيكليوتيدة A فأصبحت CAC في أليل المرأة العقيم (الأليل الطافر)، والتي تقابلها في سلسلة ARNm الرامزة GUG بدل GAG لتترجم إلى Val عوض Glu ذو الترتيب 71 في بروتين (Juno) المتشكل. **0.5**

7.5

الاستنتاج: تسببت طفرة استبدال في مورثة (FPRL) في خلل في بنية ووظيفة بروتين (Juno) وحدوث العقم.	0.5	
الشكل (د): نتائج قياس pH السائل الفالوبي عند إمرأة سليمة وأخرى مصابة – عند المرأة السليمة: يعتبر pH=7.5 مثالي لتأين جذور الأحماض الأمينية (Lys163 و Arg160(شحنة موجبة) ، Glu71 و Glu45 (شحنة سالبة)، ما يسمح بتشكيل روابط شاردية بين Lys163 و Glu71 وبين Glu45 و Arg160 وبالتالي تشكل المعقد (Juno–Izumo) ومنه حدوث تغيرات بنيوية وكيميائية تؤمن حدوث الالقاح وتكوين الجنين.	*0.25	
– عند المرأة العقيم pH=5 أقل pH المثالي (7.5): تكون الشحنة الاجمالية للبروتينين موجبة، فلا يتأين جذر الحمض الأميني Glu71 (COOH) في بروتين (Juno) ولا جذر الحمض الأميني Glu45 في بروتين(Izumo)، بالتالي عدم تشكل روابط شاردية وعدم تشكل المعقد (Juno–Izumo) ومنه عدم حدوث الالقاح وعدم تكوين الجنين.	2	
الاستنتاج: يتطلب حدوث الالقاح pH مثالي يسمح بتشكيل المعقد (Juno–Izumo) والابتعاد عنه يسبب العقم.	0.5	
الربط: • **يؤمن حدوث الالقاح وتكوين الجنين تشكل معقد (Juno–Izumo) بين البروتين الغشائي (Juno) للبويضة وبروتين Izumo الغشائي للنطفة، ويتم ذلك بنشأة روابط شاردية بين جذور متأينة لأحماض أمينية محددة (بين Lys163 و Glu71 وبين Glu45 و Arg160)، يؤدي ذلك إلى حدوث تغيرات بنيوية وكيميائية تسمح بتدفق شوارد Ca^{2+} إلى هيولى البويضة واندماج غشاء النطفة بالبويضة وحدوث الالقاح.**	0.25	
• **عندالمرأة المصابة بالعقم تتسبب طفرة استبدال النيكليوتيدة A بدلا من T في الثلاثية رقم 71 في مورثة (FPRL) المشرفة على تركيب بروتين(Juno) في تغير تتابع الأحماض الأمينية وبالضبط الحمض الأميني ذو الترتيب 71 الذي يتغير من حمض أميني حامضي(Glu) يساهم في تشكيل رابطة شاردية إلى حمض أميني متعادل (Val)، ينتج عن هذا تغير في بنية ووظيفة بروتين (Juno).**	0.25	
وهذا ما يؤكد صحة الفرضية 1 التي نصها خلل في بنية (وبالتالي وظيفة) بروتين (Juno) الموجود في غشاء البويضة.	0.25	
• **اضافة إلى ذلك التهاب قناة فالوب مقر حدوث الالقاح عند بعض النساء ينتج عنه pH حامضي بعيدا عن pH المثالي، ما يؤدي إلى تغير في الحالة الكهربائية والأيونية لجذور الأحماض الأمينية عند كل من بروتين (Juno) وبروتين (Izumo) فتتغير بنية كل منهما وبالتالي عدم تشكل روابط شاردية وعدم تشكل معقد (Juno–Izumo) وعدم حدوث الالقاح.**	0.25	

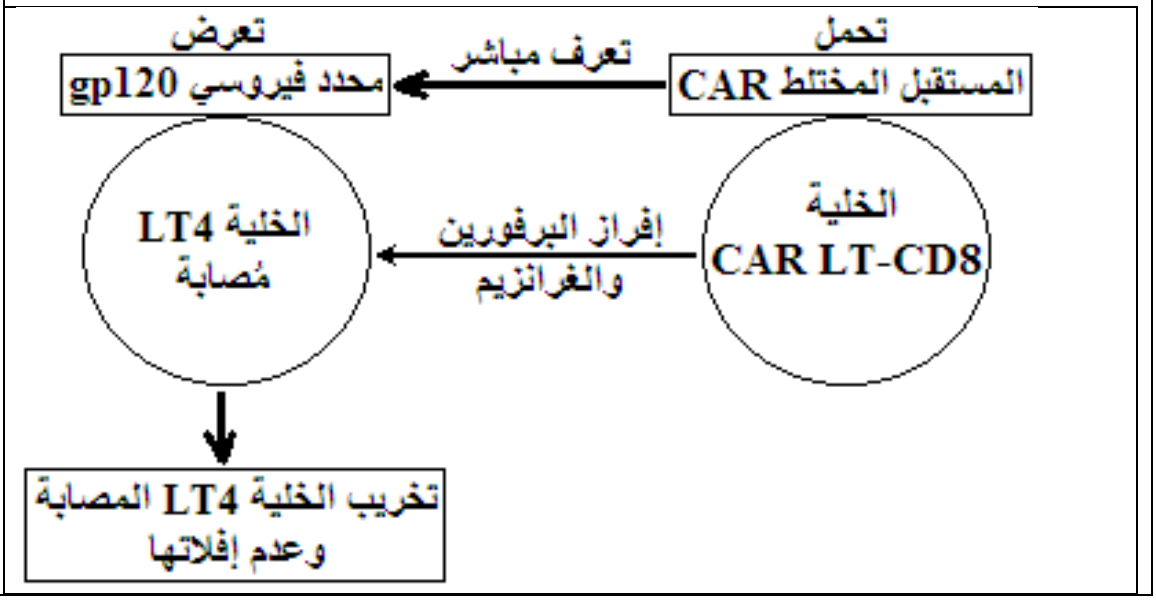
	0.25	**وهذا ما يؤكد صحة الفرضية 2 التي تنص على: خلل في بنية (وبالتالي وظيفة) بروتين (Izumo) الموجود في غشاء النطفة.**
3		**الجزء الثالث: مخطط لمختلف العوامل التي يمكنها أن تؤثر على بنية البروتينين Juno و Izumo وتؤدي إلى ظهور العقم.** 

عناصر اجابة الموضوع الثاني (من الصفحة 6 من 10 الى الصفحة 10 من 10)	العلامة مجزأة	العلامة مجموع
التمرين الاول	**06 نقاط**	
التمرين الأول(07 نقاط) **1) التعرف على المرحلة المستهدفة من طرف السم:** مرحلة الترجمة **تحديد دور الجزيئات و العضيات المتدخلة:** **الريبوزوم** : قراءة تتالي الرامزات في الARNm وترجمتها إلى تتالي أحماض آمينيه في السلسلة الببتيدية. **ARNm:** الشفرة الوراثية حامل و ناقل لنسخة من المعلومة الوراثية ليتم ترجمتها من طرف الريبوزوم **أحماض آمينية منشطة** (معقد ARNt – حمض اميني): حمل و نقل الوحدات البنائية للبروتين للريبوزوم بشكل نوعي من خلال التعرف على الرامزة فى الARNm بواسطة الرامزة المضادة المكملة لها وحمل الحمض الأميني الموافق لها مما يسمح بترتيب الأحماض الأمينية في السلسلة الببتيدية وفق تتابع الرامزات في ال ARNm **انزيمات التنشيط:** ربط ال ARNt بالحمض الأميني الموافق لها (تنشيط الأحماض الامينية) **طاقة في شكلATP** : تستهلك لتنشيط مختلف الانزيمات المتدخلة في الظاهرة.	0.5 1.5	2
النص العلمي: **المقدمة:** تقوم البكتيريا المسببة للسل بتركيب البروتينات الضرورية لنموها و تكاثرها لكن تتميز هذه الأخيرة بقدرتها على الحد من تكثرها لمقاومة طرق التخلص منها في العضوية المستهدفة (العلاج) **فما هي الآلية التي تثبط بها البكتيريا المسببة للسل تكاثرها و ماهو سبب عدم قدرة بعض المصابين التخلص منها رغم العلاج؟** –يتعلق نمو البكتيريا المسببة للسل و تكاثرها بتركيب البروتين و الذي يمر تركيبه بمرحلتين تحدثان بشكل متزامن في هيولى الخلايا البكتيرية: –**الإستنساخ** : يتم خلالة تركيب الحيوي لجزيئ الARNm انطلاقا من مورثة و ذلك بتدخل انزيم ARNبوليميراز الذي يعمل على قراءة تتالي النكليوتيدات في السلسلة المستنسخة للمورثة و دمج النكليوتيدات الريبية المكملة و يستدعي ذلك استهلاك طاقة. –بمجرد بداية تركيب الARNm تنطلق ترجمته حيث يتم خلال هذه المرحلة تحويل اللغة النووية المشفرة بتتالي الرامزات فيARNm إلى لغة بروتينية مشفرة بتتالي الأحماض الأمينية في السلسلة الببتيدية و يتم ذلك بتدخل الريبوزومات (تشكل البوليزوم) التي تعمل على القراءة المتزامنة لتتالي الرامزات في الARNm و ترجمتها إلى تتالي أحماض أمينية في السلسلة الببتيدية و ذلك بفضل تحت وحدتيه حيث تحت وحدة صغرى تسمح بتوضع ال ARNm و	1 5*0.5	4

تحت و حدة كبرى تحتوي الموقعينP و A مواقع تثبت الأحماض الأمينية المنشطة (يتم تنشيط الأحماض الامينية بتدخل انزيمات التنشيط الذي يربط الأحماض الأمينية بال ARNt النوعي لها و يستدعي ذلك استهلاك طاقة في شكلATP) التي تستطيع التعرف على الرامزة فى ال ARNm بواسطة الرامزة المضادة المكملة لها و حمل الحمض الأميني الموافق لها ليتم دمجه في السلسلة الببتيدية ما يسمح بتشكيل سلسلة ببتيدية عدد ونوع و ترتيب الأحماض الامينية فيها موافق للتتالي الرامزات في الARNm. –تثبط البكتيريا تكاثرها عبر تثبيط تركيب بعض بروتيناتها و ذلك من خلال تثبيط مرحلة الترجمة منها يتم ذلك بفضل تركيبها لسم (بروتين) يدعىTAC يرتبط مع الARNt في الموقع p لتحت الوحدة الكبرى للريبوزوم خلال الترجمة و يعمل على قطع الARNm المرتبط بتحت الوحدة صغرى على مستوى الرامزة CCA ما يمنع ترجمته و يوقف تركيب البروتينات المسؤولة عن تكاثرها –يجد بعض المصابين به صعوبة في التخلص من هذه البكتيريا رغم الفترات العلاجية الطويلة لأنها بتثبيطها لتركيب بعض بروتيناتها تخفض تكاثرها مع المحافظة على أدنى نشاط لها، ما يُمَكنها من البقاء حية بأعداد منخفضة في العضوية المستهدفة دون التسبب في ظهور أعراض المرض، في انتظار ضعف الجهاز المناعي لتعود لتكاثرها وانتشارها بالتالي خفض عدد البكتيريا يعتبر وسيلة دفاعية تفلت من خلالها البكتيريا من العلاج **الخاتمة:** تثبط البكتيريا تكاثرها من خلال تثبيط الترجمة من مراحل تركيب البروتين لتثبيط تركيب بعض بروتيناتها الضرورية لتكاثرها بفضل قدرتها تركيب سم يعمل على تفكيك الARNm ما يمنع ترجمة و تركيب البروتين. خفض عدد البكتيريا يعتبر وسيلة دفاعية تفلت من خلالها البكتيريا من العلاج.	**0.5**	
التمرين الثاني		**14 نقطة**
الجزء الأول: **اقتراح فرضية توضح طريقة علاجية لاستغلال خصائص البروتينات المناعية في تخريب الخلايا LT4 المفلتة من الخلايا LTc:** **استغلال الوثيقة (1):** **يمثل الشكل (أ)** جدول لنتائج حضن نوعين من الخلايا LT4 مقاومة وغير مقاومة في وسط به خلايا LTc نوعية ضد فيروس الـ VIH، حيث نلاحظ: الخلية LT4 غير المقاومة: تعرض على غشائها المعقد (CMHI – ببيتيد مستضدي)، فتتعرف عليها الخلية LTc تعرفًا مزدوجًا من خلال التكامل البنيوي بين المستقبل الغشائي (TCR) للخلية	**2*0.5**	

LTc والمعقد (CMHI– بيبتيد مستضدي) للخلية LT4 المصابة، ليتم إفراز البرفورين وتخريب الخلية LT4 المصابة بفيروس الـ VIH. الخلية LT4 المقاومة: تعرض على غشائها المحدد الفيروسي gp120 فقط، فلا تتعرف عليها الخلية LTc (عدم حدوث التعرف المزدوج) لعدم التكامل البنيوي، فلا يتم إفراز البرفورين ولا يتم تخريب الخلية LT4 المصابة بفيروس الـ VIH.		
الاستنتاج: تُفلت الخلايا LT4 التي تعرض على غشائها المحدد الفيروسي gp120 فقط من الخلية LTc.	**0.5**	
يمثل الشكل (ب) العلاقة الوظيفية بين فيروس الـ VIH وأحد أنواع البروتينات المناعية الفاعلة في الرد المناعي ضده، حيث نلاحظ: تفرز الخلية البلازمية الناتجة عن تكاثر وتمايز الخلية LBالمحسسة بفيروس الـ VIH أجسامًا مضادة نوعية لمحدد الفيروسي gp120 لفيروس الـ VIH تُدعى بـ bNAb وهي (أجسام مضادة مبطلة للمفعول واسعة التأثير)، ترتبط مع المحدد الفيروسي gp120.	**2*0.5**	**6**
تتكون الأجسام المضادة من جزئين هما: جزء متغير يرتبط مع المحدد الفيروسي gp120 (تعرف مباشر)، كما يمكن ربطه مع CD3 وجزء ثابت. **الاستنتاج:** ترتبط الأجسام المضادة bNAb ارتباطا نوعيًا بواسطة جزئها المتغير مع المحددات gp120 لفيروس الـ VIH مباشرة فتبطل مفعوله.	**0.5**	
يمثل الشكل (ج) دور المستقبل المرافق CD3 في النشاط السُمي للخلايا LT–CD8، حيث: يضُم غشاء الخلية LTc المستقبل TCR، المؤشر CD8 بالإضافة إلى المستقبل المرافق CD3 الذي يعمل على تحفيز إشارات خلوية لتركيب البرفورين والغرانزيم.	**0.5**	
الاستنتاج: يُحفِز المستقبل المرافق CD3 إشارات خلوية لتركيب البرفورين والغرانزيم على مستوى الخلية LTc.	**0.5**	
الربط: (اقتراح فرضية) **– تُفلت الخلايا LT4 التي تعرض على غشائها المحدد الفيروسي gp120 فقط من الخلية LTc لغياب التعرف المزدوج.** **– الأجسام المضادة bNAb تتعرف مباشرة على المحدد الفيروسي gp120 بواسطة الجزء المتغير الذي يمكن ربطه مع المستقبل CD3 للخلية LTc (الذي يُحفِز إشارات خلوية لتركيب البرفورين والغرانزيم).**	**2*0.5**	
الفرضية: لعلاج إفلات LT4 المصابة بفيروس الـ VIH من الخلايا LTc يتم المزاوجة بين الجزء المتغير للجسم المضاد bNab والمستقبل المرافق CD3 للخلية LTc ما يسمح بالتعرف على محدد الفيروس gp120 مباشرة بواسطة الخلية LTc وتنشيط إفراز البرفورين لتخريبها.	**1**	

الجزء الثاني: **1.المصادقة صِحة الفرضية المقترحة:** **استغلال الوثيقة (2):** **يمثل الشكل (أ)** مصدر ومراحل تركيب المستقبل المختلط CAR، حيث نلاحظ: • تكاثر وتمايز الخلية LB المحسسة ضد فيروس الـ VIH إلى خلية بلازمية منتجة للأجسام المضادة bNab ضد gp120. • تؤخذ من هذه الأجسام المضادة المناطق المتغيرة للسلاسل الخفيفة والثقيلة لتشكل منطقة التعرف على المحدد الفيروسي gp120. • من جهة أخرى تُؤخذ من غشاء الخلية LTc بروتينات غشائية تشمل منطقة ضمن غشائية نطقة تحفيز الإشارات الخلوية (CD3 وCD28) . • يتم ربطهما لتشكيل المستقبل المختلط CAR. **الاستنتاج:** يتكون المستقبل المختلط CAR من منطقة التعرف على المحدد الفيروسي gp120 مصدرها الجزء المتغيّر للأجسام المضادة bNAb ومن بروتينات غشائية للخلية LT–CD8 (منطقة ضمن غشائية ومنطقة تحفيز الإشارات الخلوية (CD3 وCD28)). **يمثل الشكل (ب)** مبدأ العلاج المناعي لفيروس الـ VIH بإستعمال الخلايا التائية ذات المستقبل المختلط CAR–LT، حيث نلاحظ: • تم دمج مورثة CAR مع مورثات الخلايا LT–CD8 المعزولة من دم شخص مصاب بفيروس الـ VIH، بعد التعبير المورثي يتشكل مستقبل مختلط CAR على غشاء الخلايا السابقة فتُصبح خلايا CAR LT–CD8، ليتم إكثارها بالـ IL2 ثم حقنها في شخص مصاب بفيروس الـ VIH. • يتعرف المستقبل المختلط CAR على المحدد الفيروسي gp120 فيُحفِز سلسلة إشارات خلوية التي تُنشِط الخلية CAR LT–CD8 على إفراز البرفورين والغرانزيم، يُحدِث البرفورين قنوات في الخلية LT4 المستهدفة مما يسمح بتخريبها عن طريق الموت الخلوي المبرمج. **الاستنتاج:** يتعرف المستقبل المختلط CAR للخلية CAR LT–CD8 المعدلة وراثيًا بشكل مباشر على المحدد الفيروسي gp120 للفيروس الـ VIH المعروض على غشاء الخلية LT4 مما يسمح بتنشيطها فتفرز البرفورين والغرانزيم ويتم بذلك تخريب الخلية المستهدفة. **الربط: (المصادقة على صِحة الفرضية)** • **يتم استغلال خصائص البروتينات المناعية في تخريب الخلايا LT4 المفلتة من الخلايا LTc عن طريق العلاج المناعي بالخلايا CAR LT–CD8 المعدلة وراثيًا ذات المستقبل المختلط CAR.**	***0.25** **4** **0.5** **2*0.5** **0.5** **3*0.5**	**5.5**

• **يتكون المستقبل المختلط CAR من منطقة التعرف على المحدد الفيروسي gp120 مصدرها الجزء المتغيّر للأجسام المضادة bNAb ومن بروتينات غشائية للخلية LT-CD8 (منطقة ضمن غشائية ومنطقة تحفيز الإشارات الخلوية (CD3 وCD28)).** • **يتعرف المستقبل المختلط CAR للخلية CAR LT-CD8 بشكل مباشر على المحدد الفيروسي gp120 للفيروس الـ VIH المعروض على غشاء الخلية LT4 فيُنشط إشارات خلوية تُحفِز على تركيب البرفورين والغرانزيم وإفرازهما، فيشكل البرفورين قنوات في غشاء الخلية LT4 المفلتة، مما يسمح بتخريبها عن طريق الموت الخلوي المبرمج.** **هذه النتائج تسمح لنا بالمصادقة على صِحة الفرضية المقترحة.**	**0.5**	
2.إقترح حل علاجي آخر للحد من استهداف فيروس الـ VIH للخلايا LT4 ومنع تكاثره: - استعمال مُثبطات الإنزيمات الفيروسية (إنزيم الاستنساخ العكسي، إنزيم البروتياز وإنزيم الإدماج). - استعمال الأجسام المضادة ضد gp120. - استعمال الأجسام المضادة ضد CD4.	**0.5**	
الجزء الثالث: مخطط يوضح آلية العلاج المناعي بـ CAR-LT على الإفلات المناعي للخلايا LT4 المصابة بفيروس الـ VIH. 	**2.5**	**2.5**