عناصر اجابة الموضوع الأول (من الصفحة 1 من 11 الى الصفحة 6 من 11)	العلامة مجزأة	العلامة مجموع
التمرين الاول	**05 نقاط**	
1-تحديد الجزيئات البروتينية المسؤولة عن: -تحويل الرسالة العصبية من تشفير كهربائي الى تشفير كيميائي على مستوى المشابك يتم بواسطة القنوات الفولطية لشوارد الكالسيوم التي تقع على غشاء النهاية العصبية. -وقف إشارة التنبيه في الغشاء بعد مشبكي تتمثل في كل من الأنزيمات التي تفكك المبلغ العصبي في الشق المشبكي أو نواقل إعادة الامتصاص في غشاء النهاية العصبية.	**0.5** **0.5**	**1**
2-النص العلمي: **المقدمة:** يتم نقل الرسائل العصبية على مستوى المشابك بواسطة جزيئات بروتينية عالية التخصص لكن تناول المخدرات مثل الكوكايين يحدث خللا في انتقال الرسائل العصبية ما يولد ادمانا وتبعية بطول المدة، **فما هو تأثير الكوكايين على مستوى المشابك؟** **العرض:** -ينطلق عصبون الدوبامين من المنطقة AVC التي تستجيب للمنبهات المرتبطة بالمتعة المتعلقة بالطعام ليصل الى المنطقة Nac التي 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 مستقبلاته النوعية على الغشاء بعد المشبكي لعصبون خاص بالمنطقة Nac ما ينتج عنه زوال استقطابه واحداث شعور بالمتعة -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 اغلاقها 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 الإدمان والتبعية	**0.5** **0.25** **0.5** **0.5** **0.5** **0.5** **0.5** **0.25**	**4**

الخاتمة: 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 الإطار الطبي بجرعات مضبوطة وفق الحاجة.	**0.5**	
التمرين الثاني	**07 نقاط**	
<u>المهمة1: تبيان فعالية البروتوكول العلاجي الانزيمي ضد العدوى الفيروسية</u> **<u>استغلال الشكل أ:</u>** على مستوى الغشاء الفيروسي تتواجد جزيئات غشائية في نهايتها الطرفية هي الفوسفاتيديل سيرين **(PS)** ركيزة انزيم **PSD** الذي ينزع جزيئة **CO_2** وبالتالي تتحول الى فوسفاتيديل ايثانولامين. **<u>الاستنتاج:</u>** تغير نوع الدهون الغشائية الفيروسية بفعل انزيم **PSD** يمكن ان يثبط دخول الفيروس للخلية المستهدفة **<u>استغلال الشكل ب:</u>** ZIKV: تناقص نسبة العدوى من 200% الى اقل من 10% بتزايد تركيز PSD من 0 الى 100 ميكروغرام/مل. HIV-1 : ثبات نسبة العدوى عند 100% بتزايد تركيز PSD من 0 الى 25ميكروغرام/مل. ثم تتزايد العدوى الى 500% عند تزايد تركيز PSD الى 100 ميكروغرام/مل. HSV-1: تزايد نسبة العدوى من 100% الى 300% بتزايد تركيز PSD من 0 الى 100 ميكروغرام/مل. HSV-2: تناقص نسبة العدوى من 100% الى 50% بتزايد تركيز PSD من 0 الى 6.3 ميكروغرام/مل. لتتزايد الى حوالى 180% عند تركيز PSD 100% ميكروغرام/مل. **<u>الاستنتاج:</u>** يثبط العلاج الانزيمي العدوى الفيروسية الخاصة ب**ZIKV** فقط **<u>الربط:</u> تتكاثر الفيروسات بعد دخولها للخلايا المستهدفة وهذا يتطلب تكامل بنيوي بين المستقبلات الغشائية الفيروسية ونظيرتها على مستوى الخلايا المستهدفة من طرف هذه الفيروسات. تغيير المستقبلات الغشائية بواسطة انزيمات مثل PSD يساهم في منع دخول الفيروسات وبالتالي منع العدوى الفيروسية، غير ان هذه التقنية فعالة ضد بعض الفيروسات فقط مثل ZIKV وغير فعالة ضد فيروسات أخرى.**	***0.25 2** **0.5** ***0.25 4** **0.5** **1**	**3.5**
<u>المهمة 2: فعالية الخطوات العلاجية المُقترحة للقضاء على الخلايا السرطانية</u> **<u>استغلال الشكل أ:</u>** على مستوى الشبكة الهيولية يتواجد كل من **PC** و **PE** وبتدخل انزيمين هما **PSS** 1 و2 على التوالي يتم تركيب **PS** الذي ينفذ الى الميتوكوندري وبفضل تواجد انزيم **PSD** يتم تحويل **PS** الى **PE** مرة أخرى. **<u>الاستنتاج:</u>** تنتج جميع الخلايا مادة **PE**.	**0.5** **0.5**	

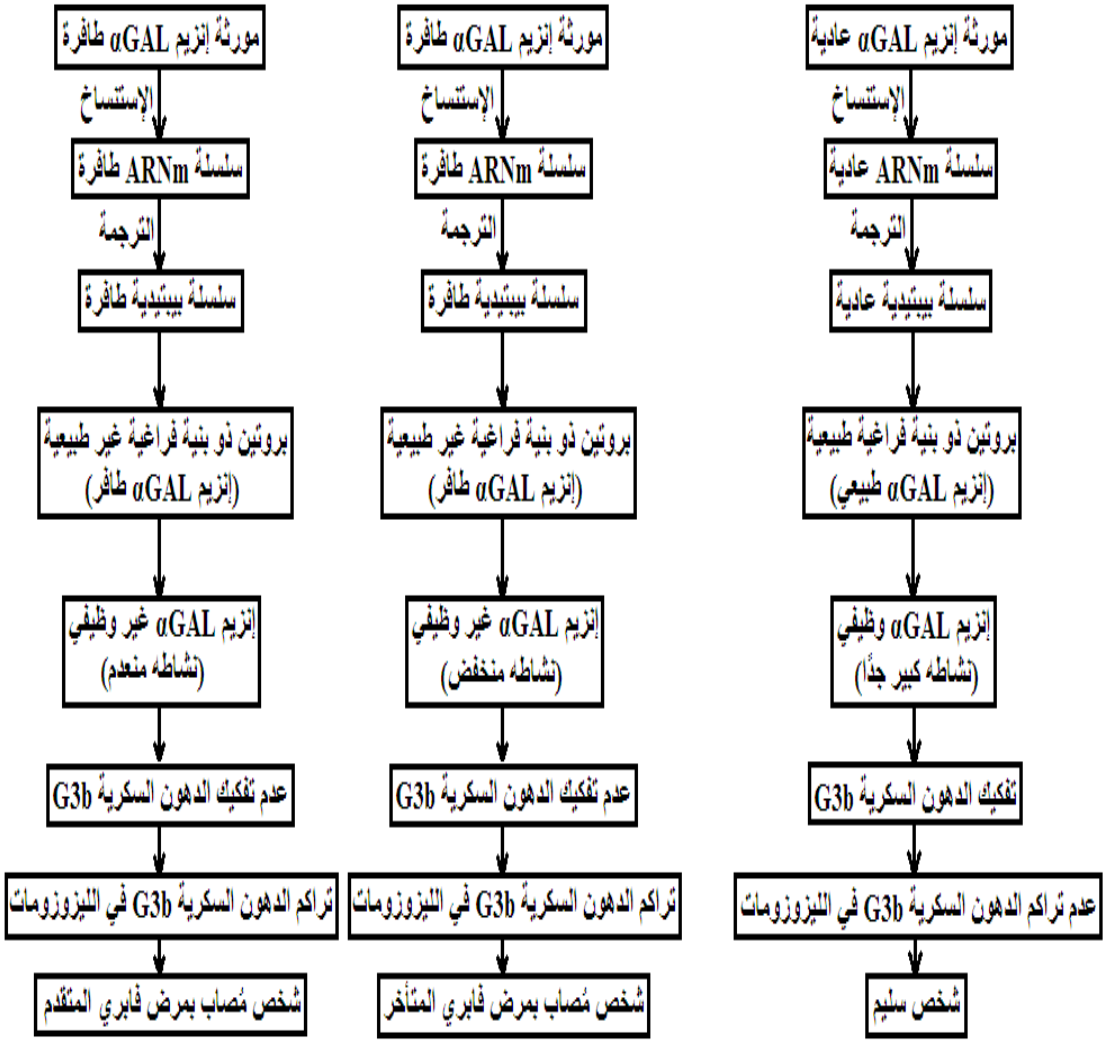
استغلال الشكل ب: – **غياب العلاج:** تنتج الخلايا السرطانية ، البالعات و **LTc** مادة **PS** وتعرضها على اغشيتها، تقل نسبة التعبير عن جزيئات **CMH** 2 عند الخلايا البالعة كما تقل نسبة انتاج الغرانزيم عند **LTc**. – **العلاج بالأشعة:** نسبة موت الخلايا السرطانية 6/1، تزداد نسبة التعبير عن جزيئات **PS** عند الأنواع الثلاث من الخلايا، تقل نسبة التعبير عن جزيئات **CMH** 2 عند الخلايا البالعة كما تقل نسبة انتاج الغرانزيم عند **LTc**. –**مثبط** PS +**العلاج بالأشعة:** نسبة موت الخلايا السرطانية6/2، تزداد نسبة التعبير عن جزيئات **PS** عند البالعات والتائيات السامة فقط، تزداد نسبة التعبير عن جزيئات **CMH** 2 عند الخلايا البالعة كما تزداد ثم تقل نسبة انتاج الغرانزيم عند **LTc**. **اجسام مضادة+مثبط** PS+**العلاج بالأشعة:** نسبة موت الخلايا السرطانية 50%، تزداد نسبة التعبير عن جزيئات **PS** عند البالعات والتائيات السامة فقط، كما تزداد نسبة التعبير عن جزيئات **CMH** 2 عند الخلايا البالعة ونسبة انتاج الغرانزيم عند **LTc**. **الاستنتاج:** يعتبر العلاج الانزيمي فعالا عند دمجه مع الاجسام المضادة، مثبط **PS** والعلاج بالأشعة. **الربط:** **تنتج الخلايا السرطانية مادة PE انطلاقا من مادة PS بواسطة انزيم PSD، تعرض جزيئات PS على غشاء جميع الخلايا بما فيها السرطانية وكلما زادت نسبة هذه الجزئيات أي PS خلال استعمال ودمج طرق علاجية مختلفة تزداد نسبة نشاط الخلايا المناعية المتمثلة في البالعات الكبيرة بعرضها محددات الخلايا السرطانية والنشاط السمي للتائيات ما يساهم في تقليص حجم الورم الى النصف.**	**0.25*** **4** **0.5** **1**	**3.5**
التمرين الثالث		**08 نقاط**
الجزء الأول: **اقتراح فرضية لتفسير سبب ظهور مرض فابري المتقدم وكذا المتأخر:** **استغلال الوثيقة (1):** **الشكل (أ)** البنية الفراغية للإنزيم αGAL ممثلة ببرنامج راستوب، حيث نلاحظ: - أن البنية الفراغية للإنزيم αGAL تتكون من سلسلة بيبتيدية واحدة تضم بنيات ثانوية حلزونية α، بنيات ثانوية ورقية β ومناطق انعطاف. - يحتوي الإنزيم على موقع فعال محدد بعدة بنيات ثانوية ورقية β. **الاستنتاج:** البنية الفراغية للإنزيم αGAL ثالثيه.	**0.25** **0.25**	

الشكل (ب) معادلة التفاعل الذي يُحفزه الإنزيم αGAL وآلية تأثير هذا الإنزيم على الركيزة Gb3 على مستوى موقع التحفيز للموقع الفعال للإنزيم αGAL، حيث نلاحظ: - يتم تثبيت الركيزة G3b في الموقع الفعال نتيجة التكامل البنيوي، وبعدها تتفكك في وجود الماء إلى لاكتوزيل سيراميد وغلاكتوز. - يحدث التفاعل الانزيمي في موقع التحفيز الذي يضم الحمض الأميني ASP231 (غير المتأين) والحمض الأميني ASP170 (المتأين) وفق ما يلي: - تتشكل رابطة ضعيفة بين H لجذر ASP231 مع OR للركيزة، ومن جهة أخرى رابطة بين جذر ASP170 مع غلاكتوز الركيزة. - ارتباط O^- للوظيفة الحمضية لـ ASP170 مع كربون الغلاكتوز برابطة قوية وتحرير جزيئة لاكتوزيل سيراميد ROH كناتج أول بعد أخذها H من جذر ASP231 ويبقى الغلاكتوز مُرتبطًا بالموقع الفعال للإنزيم. - تتدخل جزيئة لماء H_2O التي تتفكك إلى جزئين، حيث ترتبط H مع الوظيفة الحمضية COO^- لـ ASP231 فيتم استرجاع H المفقود من جهة ومن جهة أخرى ترتبط الـ OH بكربون الغلاكتوز لتزول الرابطة بين الغلاكتوز وASP170 ولتصبح وظيفة الجذر متأينة COO^- كما كانت قبل التفاعل، وبعده يُحرَر الناتج الثاني غلاكتوز ويُصبح الموقع الفعال للإنزيم جاهزً لتفاعل آخر.	*0.25 5	
الاستنتاج: يُحفز إنزيم αGAL تفاعل تفكيك الركيزة G3b إلى ناتجين: لاكتوزيل سيراميد وغلاكتوز.	0.25	
الشكل (ج) يمثل نتائج مقارنة نشاط إنزيم αGAL لدى 3 فئات من الاشخاص، حيث نلاحظ: - عند الشخص السليم يكون نشاط الإنزيم كبير جدًا، أما عند الشخص المصاب بمرض فابري المتأخر فيكون نشاطه ضعيفًا بينما عند الشخص المصاب بمرض فابري المتقدم فيكون منعدمًا.	0.25 0.25	
الاستنتاج: سبب مرض فابري هو خلل في نشاط الإنزيم αGAL.	0.25	3.5
الربط: (اقتراح فرضية) **يُحفز الإنزيم αGAL تفكيك الدهون السكرية G3b في الليزوزومات وبالتالي يمنع تراكمها، فوجود خلّل في نشاط هذا الإنزيم يُسبب مرض فابري بنوعيه نتيجة تراكم الدهون السكرية G3b.**	0.5	
هذه النتائج تسمح لنا من اقتراح الفرضية التالية: **الفرضية:** يعود سبب مرض فابري لحدوث طفرة في المورثة المسؤولة عن تركيب إنزيم αGAL،: – **في فابري المتقدم تمس الطفرة الموقع الفعال للإنزيم، فيفقد الإنزيم نشاطه كُليًا فيكون المرض خطيرًا.**	*0.25 2	
– **في فابري المتأخر تمس الطفرة موقع خارج الموقع الفعال، مما يُقلل من نشاط الإنزيم فيكون المرض خفيفًا.**		

الجزء الثاني: (مناقشة مدى فعالية العلاج بمادة DGJ في حالة مرض فابري مع المصادقة على صِحة الفرضية)		
استغلال الوثيقة (2):		
الشكل (أ) معلومات حول المادة DGJ، حيث نلاحظ:		
أن المادة DGJ تعمل على تغيير جزئي للبنية الفراغية للإنزيم αGAL الطافر وذلك على مستوى البنيات الثانوية الورقية β، فارتباطها بالإنزيم الطافر يؤدي إلى تغيير بعض المواقع ليصبح الإنزيم ذو بنية وظيفية وبعدها يتجه لعمله داخل الليزوزوم.	*0.25 2	
الاستنتاج: تُساهم مادة DGJ في تعديل البنية الفراغية لإنزيم αGAL الطافر في بعض المناطق فقط (تعديل جزئي).	0.25	
الشكل (ب) يمثل نتائج تجريبية محصل عليها لاختبار فعالية العلاج بمادة DGJ، حيث نلاحظ:		3
في الطفرة 1: في غياب المادة DGJ كان نشاط الإنزيم αGAL الطافر ضعيفًا جدًا في حدود 1%، بينما في وجودها يرتفع نشاط الإنزيم بشكل ضئيل ليصبح في حدود 4%.	*0.25 4	
في الطفرة 2: في غياب المادة DGJ كان نشاط الإنزيم αGAL الطافر ضعيفًا في حدود 9%، بينما في وجودها يرتفع نشاط الإنزيم بشكل كبير ليصبح في حدود 40%.		
الاستنتاج: إن الدواء (المادة DGJ) فعال تُجاه الطفرات التي تحدث خارج الموقع الفعال للإنزيم αGAL (الطفرات التي تكون البعيدة عن الموقع الفعال).	0.25	
الربط: (المناقشة)		
يظهر مرض فابري نتيجة حدوث طفرات وراثية في المورثة المسؤولة عن تركيب الإنزيم αGAL وبالتالي حدوث تغيير في البنية الفراغية لإنزيم αGAL مما يؤدي الى خلّل في نشاطه مما يحدث تراكمًا للدهون السكرية Gb3 في الليزوزوم نتيجة عدم تفكيكها، هناك نوعان من المرض:	*0.25 3	
1.فابري المتقدم والخطير: يكون نتيجة خلّل في الموقع الفعال فلا يحدث نشاط إنزيمي، فالعلاج بمادة DGJ لا يُجدي نفعًا لأنه لا يستطيع التعديل على مستوى البنيات الثانوية الورقية β المشكلة للموقع الفعال للإنزيم αGAL.		
2.فابري المتأخر والخفيف المتأخر: تكون الطفرة في غير الموقع الفعال وهذا ما يقلل من نشاط الإنزيم فقط دون أن يختفي، فالعلاج بمادة DGJ يعطي نتائج إيجابية حيث يصحح الخلل جزئيًا ويعدّل من البنية الفراغية على مستوى البنيات الثانوية الورقية β فيرتفع نشاط الإنزيم αGAL.		
هذه النتائج تسمح لنا بالمصادقة على صِحة الفرضية المقترحة.	0.25	

الجزء الثالث:

مخطط وظيفي يبين العلاقة بين المورثة وناتج تعبيرها المورثي مع إبراز سبب مرض فابري.



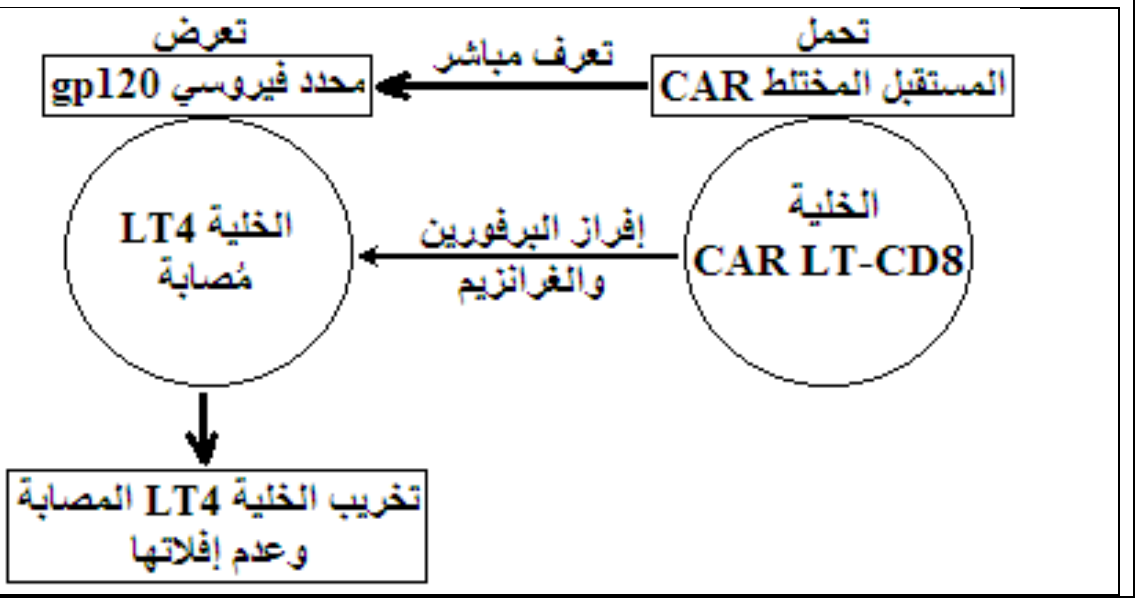
1.5	1.5	

عناصر اجابة الموضوع الثاني (من الصفحة 7 من 11 الى الصفحة 11 من 11)	العلامة مجزأة	العلامة مجموع
التمرين الاول	**05 نقاط**	
1-تحديد المستوى البنائي للمستقبل FSHR: مستوى بنائي ثالثي التعليل: سلسلة بيبتيدية واحدة، مناطق انعطاف وبنيات ثانوية α، الروابط.	**0.25*** **4**	**1**
2-النص العلمي: **مقدمة تتضمن مشكلا** :كيف تؤمن بنية البروتين خصائصه الوظيفية؟ وكيف تؤثر الطفرة على المستقبلFSHR ؟ **العرض يتضمن الموارد التالية:** -تتحدد بنية البروتين من خلال عدد ، نوع و ترتيب الأحماض الأمينية المشكلة له و التي تتوضع بطريقة دقيقة ضمن السلسلة البيبتيدية حسب الرسالة الوراثية -.تنشأ بين جذورها روابط كيميائية (كبريتية، هيدروجينية، شاردية و كارهة للماء) -تؤمن الروابط الكيميائية تشكل بنية فراغية مميزة تسمح بأداء وظيفة نوعية -حدوث طفرة يؤدي إلى تغير توضع الأحماض الأمينية كما في حالة المستقبل FSHR فنتج عن الطفرة استبدال الحمض الاميني Tyr408 بالحمض الاميني Asp408 -نتج عن هذه الطفرة تقارب بين البنيات الثانوية المشكلة لمستقبل FSHR – -ما جعله غير وظيفي و ظهور أعراض كانقطاع الدورة الشهرية المبكر و تناقص هرمون الاستروجين. **الخاتمة** :إجابة عن المشكل المطروح	**0.5** **6*0.5** **0.5**	**4**
التمرين الثاني	**07 نقاط**	
<u>الجزء الأول</u>: • **استغلال الشكل أ:** نتائج قياس تثبيت CO2 في شروط مختلفة <u>في وجود الحشوة فقط</u>: تثبيت ضئيل لـ CO2 يقدر بـ 4000 دقة/دقيقة في وجود الحشوة + ATP و RH2: تثبيت كبير لـ CO2 يقدر بـ 96000 دقة / الدقيقة <u>في وجود الحشوة+ATP و RH2 + المبيد Diquat</u>: تثبيت ضئيل لـCO2 (4000 دقة / دقيقة.) **الاستنتاج:** يتطلب استمرار تثبيت الـ CO2 كل من الـ ATP و RH2 (نواتج المرحلة الكيموضوئية) و يعيق المبيد ذلك. • **استغلال الشكل ب:** قياس نسبة طرح الـ O2 في وجود وغياب المبيد تزايد كمية الـ O2 المطروح ليصل إلى قيمة أعظمية 2 (و إ) و ذلك في غياب أو وجود الـ Diquat **الاستنتاج:** لا يؤثر الـ Diquat على أكسدة الماء.	**2*0.5** **0.5** **0.25** **0.5**	**3.5**

• **استغلال الشكل ج:** قياس نسبة إرجاع R تناقص إرجاع المستقبل R من 100% إلى أقل من 25% بزيادة تركيز الـ Diquat **الاستنتاج:** يمنع الـ Diquat إرجاع المستقبل R **الربط: (شرح تأثير المبيد): يعمل المبيد Diquat على إيقاف عملية التركيب الضوئي من خلال عرقلة المرحلة الكيموضوئية ويمنع إرجاع المستقبل R الضروري لاستمرار تثبيت الـ CO2 في المرحلة الكيموحيوية وبالتالي توقف التركيب الضوئي.**	**0.25** **0.5** **0.5**	
الجزء الثاني: **استغلال الشكل 1 من الوثيقة 2:** نسبة الاستشعاع في الأنظمة الضوئية في وجود PQT. نسبة استشعاع ضئيلة في كل من الـ PS1و PS2 أقل من25% **الاستنتاج:** لا تؤثر مادة الـ PQT على أكسدة الأنظمة الضوئية **استغلال الشكل 2 من الوثيقة 2:** مقر تأثير مادة PQT على السلسلة التركيبية الضوئية. 1. تم أكسدة النظامين الضوئيين بعد سقوط الفوتونات الضوئية عليهما 2. فقدان é2 من النظام الضوئي الثاني والتي تنتقل إلى النواقل T1ثم T2 ثم T3 وفق كمونات اكسدة وارجاع متزايدة ما يؤدي إلى ضخ البروتونات عبر الـ T2 3. فقدان 2é من النظام الضوئي الأول وانتقالها إلى جزيئة المبيد المؤكسدة PQT++ ليتم إرجاعها إلى PQT+ 4. عدم انتقال الإلكترونات عبر T'1 T'2و منه عدم إرجاع NADP+ 5. يتم إرجاع الـ PS1انطلاقا من إلكترونات النظام الضوئي الثاني 6. ينجم عن أكسدة الماء إرجاع ال PS2 وانطلاق ال O_2 وبروتونات. 7. تراكم البروتونات وخروجها عبر الكرية المذنبة يؤدي إلى فسفرة الـ ADP وتركيب الATP. **الاستنتاج:** تمنع مادة PQT انتقال إلكترونات النظام الضوئي الأول ما يؤدي إلى عدم إرجاع الـ NADP+ **الربط: (تبيان الألية الدقيقة لتأثير مادة الـ POT).** **تعمل مادة الـPQT على منع إرجاع المستقبل الأخير للإلكترونات الـ +NADP و هذا بتثبتها على الناقل T'1 حيث تعمل على استقبال إلكترونات النظام الضوئي الأول في حالتها المؤكسدة PQT++ لترجع إلى الحالة المرجعة+PQT و هكذا يتم منع انتقال الإلكترونات عبر النواقل'T1 ثم 2 ''T لإرجاع الـ + Nadp ، يؤدي عدم إرجاء الـ + NADP إلى عدم تثبيت الـ CO2باستمرار خلال المرحلة الكيموحيوية و بالتالي عرقلة عملية التركيب الضوئي و توقف نمو و موت النبات.**	**0.25** **0.5** ***0.25** **7** **0.5** **0.5**	**3.5**

التمرين الثالث	08 نقاط	
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 – بيبتيد مستضدي)، فتتعرف عليها الخلية LTc تعرفًا مزدوجًا من خلال التكامل البنيوي بين المستقبل الغشائي (TCR) للخلية 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. **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. 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. **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. **الاستنتاج:** يُحفِز المستقبل المرافق CD3 إشارات خلوية لتركيب البرفورين والغرانزيم على مستوى الخلية LTc.	**0.25*2** **0.25** **0.25*2** **0.25** **0.25*2** **0.25**	**3.25**

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).** **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.**	***0.25** **2** **0.5**	
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 منطقة 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 باستعمال 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.	***0.25** **4** **0.25** **2*0.5**	**3.5**

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.** • **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.**	**0.25** ***0.25** **3** **0.25**	
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.	**0.25**	**0.25**
الجزء الثالث: مخطط يوضح آلية العلاج المناعي بـ CAR-LT على الإفلات المناعي للخلايا LT4 المصابة بفيروس الـ VIH.  	**1**	**1**