التعليمات	مؤشرات الاجابة (الموضوع الاول)	العلامة مجزأة	العلامة كاملة
	التمرين الاول	08 نقاط	
التعليمة 1	**1- *البيانات** **1** ← المحدد الفيروسي GP120 **2** ← المستقبل الغشائي CD4 ***المميزات البنيوية للـ VIH :** يملك مادة وراثية متمثلة في ال ARN محاطةبكبسولة داخلية بروتينيةP24/25 تضم انزيمات نوعية انزيم الاستنساخ العكسي ،انزيم الادماج انزيم البروتياز تحاط الكبسولة الداخلية بكبسولة خارجية P17 محاطة بغشاء يتكون من طبقة فوسفوليبيدية مضاعفةتتخللها جزئاتغليكوبروتينية أهمها الجزيئة الضمنية gp41وجزيئة التثبيت gp120	2X0.25 8X0.25	0.5 02
التعليمة 2	**2-** يحتوي فيروس الـ VIH على انزيم النسخ العكسي لذلك يصنف ضمن الفيرويات الرجعية (القهقرية).	0.5	0.5
التعليمة 3	**3-النص العلمي** **مقدمة:** الإصابة بفيروس الـVIH تؤدي الى عجز مناعي حيث يستهدف الخلايا LT4 لهذا استعملت عدة علاجات من بينها ايباليزيمات للحد من انتشاره **فكيف يسبب فيروس الـVIH عجزا مناعيا ومدى فعالية ايباليزيمات؟** **العرض:** تلعب الخلايا LT4 دورا في الاستجابة المناعية الخلوية و الخلطية و ذلك بافرازها للمبلغات الكيميائية(الانترلوكينات) المحفزة للخلايا اللمفاوية المحسسة على التكاثر و التمايز منتجة العناصر الدفاعية للقضاء على المستضدات . يستهدف فيروس الـ VIH الخلايا LT4 بسبب التكامل البنيوي بين محددات الفيروس gp120 و المستقبلات الغشائية الخاصة بال LT4 و المتمثلة في ال CD4 كذا الـCCR5 مما يؤدي اختراق الفيروس للخلايا LT4 و طرحه لبرنامجه الوراثي داخلها ثم يتطور الى فيروسات جديدة تنتشر في الدم مما يؤدي الى استهداف خلايا LT4أخرى مؤديا الى تناقصها الحاد الى أقل من 200 خلية في مم^3 يترتب عنه تناقص كبيرفي نسبة الانترلوكينات و بالتالي عجز الأشخاص المصابين بال VIH في هذه المرحلة على انتاج عناصر دفاعية مما يجعلهم عرضة للأمراض الانتهازية المختلفة تنتهي بوفاة الشخص. غير أنه تم تطوير علاجات من بينها ابالليزوماب (جسم مضاد وحيد النسيلة) حيث يثبت هدا الجسم المضاد على مستقبلات LT4ويتكامل بنيويا D1و D2 الطريتين مما يمنعها من الارتباط مع gp120 و بالتالي عدم اختراق الفيروس للLT4مما يحد من سرعة انتشار الفيروس **الخاتمة:** يستهدف فيروس ال VIHالخلايا اللمفاوية LT4 مؤديا الى عجز مناعي الا ان استعمال علاج ابالليزوماب يحد من انتشاره	0.5 2.5 مع الشرح 1 0.5	4.5

	التمرين الثاني :	12 نقطة	
التعليمة 1	**الجزء الأول:** اقتراح فرضية تفسر آلية تأثير مركب TNP-470 في الحد من الورم السرطاني **<u>الوثيقة1</u>** - يمثل الشكل أ رسما تخطيطيا يظهر دور بروتين VEGF-C • عند نقص الO_2 ترفع الخلايا السرطانية من التعبير المورثي لبروتين VEGF-C الذي يتثبت على مستقبل غشائي خاص محمول على سطح الخلية المبطنة للأوعية الدموية نتيجة التكامل البنيوي • يتم تنشيط مسلك نمو الأوعية الدموية على مستوى الهيولى لنقل المغذيات وثنائي الأكسجين للخلايا السركانية من أجل نموها. - **الاستنتاج:** يحفز بروتين VEGF-C نمو شبكة الأوعية الدموية التي تؤمن حاجيات نمو الورم السرطاني. - يمثل الشكل ب نتائج قياس سلاسل متعددات الببتيد المحررة من الريبوزومات وكذا نسبة البروتين VEGF-Cالوظيفي وغير الوظيفي في غياب ووجود مركب TNP-470. • في غياب المركب: نسجل نسبة أعظمية 100% لسلاسل متعددات الببتيد المكتملة المتحررة من الريبوزومات و100 %للبنية A الوظيفية 0% للبنية B غير الوظيفية. • في وجود المركب: نسجل نسبة أعظمية 100 % لسلاسل متعددات الببتيد المكتملة المتحررة من الريبوزوماتو انخفاض نسبة البنيةA الوظيفية الى 20% و ارتفاع نسبة البنية B غير الوظيفية الى 80% -**الاستنتاج:** يمنع مركب TNP-470 اكتساب متعدد الببتيدVEGF-C البنية الفراغية الوظيفية وتشكيل بروتين وظيفي بعد انتهاء الترجمة. **ومنه** ترفع الخلايا السرطانية من التعبير المورثي لبروتين VEGF-C وظيفي، يحفز نمو الأوعية الدموية لتلبية حاجياتها من المغذيات و ثنائي الأكسجين ما يؤدي الى نمو الورم السرطاني، ولوقف نموه يستعمل مركب TNP-470 كعلاج فعال يمنع اكتساب متعدد الببتيد.VEGF-C البنية الفراغية الوظيفية وتشكيل بروتين وظيفي.بعد انتهاء الترجمة. **<u>وعليه نقترح الفرضية التالية:</u>** - TNP-470 يمنع الانطواء الطبيعي لبروتين.VEGF-C وبالتالي تتغير البنية الفراغية وهذا مايؤدي الى عدم نمو الاوعية الدموية فلا تنقل المغذيات الى خلايا الورم السرطاني تتناقص الخلايا و تموت	2X0.5 0.75 2X0.5 0.75 1 1	1.75 1.75 2
	الجزء الثاني: شرح آلية عمل مركب TNP-470 للحد من تطور الورم السرطاني و المصادقة على الفرضية **<u>الوثيقة2</u>** -يمثل الشكل أ رسما تخطيطيا يوضح تأثير انزيم الميثيونين أمينوببتيداز2 على اكتساب البنية الفراغية لبروتين VEGF –C • بعد انتهاء عملية الترجمة تنتج سلسلة ببتيديةلل VEGF –C تتكون من 419	0.75	

التعليمة 1	حمض أميني، فيتدخل انزيم ميثيونين امينوببتيداز2 لفصل الحمض الأميني الأول(Met)ما يسمح بانطواء طبيعي للسلسلة البروتينية واكتسابها بنية فراغية A وظيفية، يحافظ على استقرارها جسر ثنائي الكبريت في موضعه الصحيح بين حمضي Cys في الموضعين 156و 165 • في غياب انزيم ميثيونين أمينو ببتيداز2 وبعد انتهاء عملية الترجمة لايتم فصل الحمض الأميني الأول (Met)مايترتب عنه انطواء غير طبيعي للسلسلة البروتينية حيث ينشأ الجسر ثنائي الكبريت بين حمضيCysفي الموضعين 137و165(موضع غير صحيح) واكتساب البروتين بنية فراغيةB غير وظيفية	0.75	2
	- **الاستنتاج:**يتعلق اكتساب البنية الفراغية الطبيعية والوظيفية للبروتين بحذف الحمض الأميني الأول met بعد الترجمة بتدخل انزيم ميثيونين أمينوببتيداز	0.5	
	- يمثل **الشكل ب** تغيرات السرعة القصوى للنشاط الانزيمي انزيم الميثيونين أمينوببتيداز2 (Meth AP2) ونسبة تشكيل البنية B لبروتين VEGF-C بدلالة التراكيز المتزايدة لمركب TNP-470 • في غياب TNP-470 نسجل نسبة أعظمية لنشاط انزيم MAP2 أعظمية ونسبة تشكل البنية B • بزيادة تركيز TNP-470 نسجل تناقص في نشاط الانزيم السابق يرافقه تزايد في نسبة تشكل البنية B الى ان يكاد نشاط الانزيم ينعدم عند التركيز 500 وتبلغ نسبة تشكل البنية B قيمة اعظمية عند نفس التركيز.	0.5 0.5	1.5
	-**الاستنتاج:**يثبط مركب TNP-470 نشاط انزيم MAP2 ما يسمح بتشكيل البنية B غير وظيفية لبروتين VEGF-6 **ومنه** • يثبط مركب TNP-470 نشاط انزيم MAP2المسؤول عن حذف الميثيونين بعد انتهاء الترجمة و بالتالي مايعيق الانطواء الطبيعي للسلسلة البروتينية وتشكيل روابط بين جذور الأحماض الأمينية في غير مواقعها الصحيحة. • يمنع ذلك تشكل البنية الفراغية الوظيفية(A)ويؤدي الى تشكل بنية فراغية غير وظيفية (B) لبروتين VEGF-C • يؤدي ذلك الى عدم نمو اوعية دموية جديدة ومنه عدم نقل المغذيات وثنائي الاكسجين الى الورم، ما يحد من تكاثر الورم(سرطان الثدي) وعليه الفرضية التي تنص ان المركب TNP-470 يعمل على تغيير البنية الفراغية لبروتين VEGF-470 فتتشكل روابط في غير اماكنها الصحيحة هي فرضية صحيحة	0.5 1 1	1

		الجزء الثالث	
2	8X0.25		