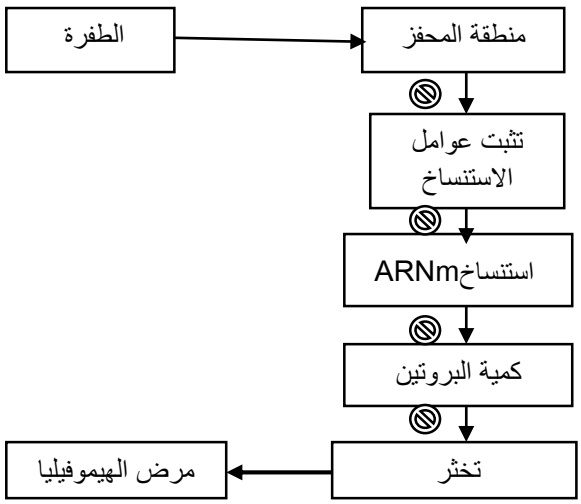
الإجابة المقترحة لموضوع البكالوريا التجريبي

	الموضوع الأول
	التمرين الأول
	1. **مميزات جزيئة CMHII**
2	الموقع: تتواجد على غشاء الخلايا العارضة للمستضد (CPA) مثل البالعات الكبيرة واللمفاويات LB. الطبيعة الكيميائية: بروتينات سكرية (غليكوبروتين). المستوى البنائي: بنية رابعية تتكون من سلسلتين ببتيديتين α β تخترقان الغشاء الهيولي. موقع الببتيد المستضدي: جيب مفتوح ناتجة عن انطواء السلسلتين، وهي مخصصة لتثبيت وعرض الببتيدات المستضدية ذات الأصل الخارجي.
	2. **النص العلمي: العلاقة بين بنية CMHII ووظيفتها وكيفية حدوث العوز المناعي**
	المقدمة: يعتمد نجاح الاستجابة المناعية النوعية على قدرة الخلايا العارضة (CPA) على تقديم الببتيدات المستضدية للخلايا اللمفاوية (خاصة LT4). تلعب جزيئات CMHII دورا محوريا في هذه العملية. فكيف تؤثر بنية هذه الجزيئة على وظيفتها؟ وكيف يؤدي الخلل الوراثي المرتبط بها إلى العوز المناعي؟
	العرض: **في الحالة الطبيعية**
6	-جزيئات HLA هي جزيئات غشائية ذات طبيعة غليكوبروتينية، محددة وراثياً بمورثات معقد التوافق النسيجي الرئيسي (CMH)، والتي تمثل مؤشرات الهوية البيولوجية للفرد(HLA II): يتواجد على غشاء بعض الخلايا المناعية (الخلايا اللمفاوية B والبالعات الكبيرة)، ويتكون من سلسلتين متناظرتين (α و β) تشرف على تركيبها المورثات (DP, DQ, DR) المحمولة على الزوج الصبغي 06. تتميز مورثات CMH بتعدد مورثاتها وتعدد أليلاتها التي لا سيادة بينها. - يتم تركيب جزيئات CMHII في الشبكة الهيولية وتنتقل عبر جهاز غولجي، حيث يكون موقع ارتباط الببتيد فيها مشغولا بـ "سلسلة ببتيدية ملازمة تحميه. لكي تصبح الجزيئة وظيفية، يجب أن يتدخل إنزيم بروتيني محدد يقوم بتفكيك هذه السلسلة، مما يحرر موقع الارتباط ليسمح بتثبيت الببتيد المستضدي (الناتج عن هضم المستضد). تسمح هذه البنية الفراغية المتكاملة (CMHII + ببتيد مستضدي) بالتعرف المزدوج من طرف مستقبلات الخلايا LT4 (TCR). هذا التعرف يؤدي إلى تنشيط LT4 تكاثرها وتمايزها إلى LTh (مساعدة)، والتي بدورها تفرز الإنترلوكينات الضرورية لتنشيط اللمفاويات LB و LT8.لحدوث الاستجابة المناعية الخلطية والخلوية
	في حالة متلازمة العوز المناعي نتيجة خلل وراثي يؤدي إلى إنتاج إنزيم غير وظيفي. هذا الإنزيم يفشل في إزالة السلسلة الملازمة، مما يجعل جزيئات CMHII تصل إلى الغشاء الهيولي وهي عاجزة عن حمل الببتيد المستضدي. الخاتمة: إن غياب عرض الببتيد المستضدي (رغم وجود جزيئات CMHII) يؤدي إلى عدم حدوث التعرف المزدوج، وبالتالي غياب تنشيط الخلايا LT4. وبما أن LT4 هي محور الاستجابة المناعية، فإن شللها يؤدي إلى غياب تام للاستجابة المناعية النوعية (خلطية وخلوية)، وهو ما يفسر حالة العوز المناعي الوخيم.
	التمرين الثاني: **الجزء الأول آليات التعبير الجيني ومرض الهيموفيليا (B)**
	الجزء الأول: استغلال الوثيقة (1)
1	من الشكل (أ): نلاحظ أن انطلاق عملية الاستنساخ يتطلب تشكل معقد بروتيني ضخم يضم إنزيم ARN بوليمراز وستة عوامل استنساخ (من 1 إلى 6) ترتبط بتسلسل محدد في منطقة المحفز يُعرف بـ (TATA box).
0.5	**الاستنتاج:** تتوقف عملية الاستنساخ على الارتباط النوعي لعوامل الاستنساخ بمنطقة المحفز.
	من الشكل (ب):

0.5	عند الشخص السليم نسبة النسخ أعظمية 100 %
0.5	عند الشخص المصاب انخفاض في نسبة الاستنساخ 8% وكمية البروتين 10%.
	الاستنتاج: يعود سبب المرض إلى خلل في عملية الاستنساخ أدى إلى نقص إنتاج بروتين عامل التخثر IX.
0.5	من الشكل (ج):
	الوسط 1 في وجود إنزيم ARN بوليمراز و المورثة و النكليوتيدات لا ينتج الARNm
0.5	الوسط 2 في وجود إنزيم ARN بوليمراز و المورثة و النكليوتيدات وعوامل الاستنساخ ينتج ARNm.
0.5	**الاستنتاج:** يتطلب حدوث عملية النسخ وجود عوامل الاستنساخ
1	**ومنه** يتطلب حدوث عملية النسخ وجود عوامل الاستنساخ التي ترتبط نوعيا بمنطقة المحفز ولكن يعاني المصاب بالهيوفيليا من نقص في حدوث عملية النسخ التي ترجع الى
	الفرضية المقترحة: يعود سبب الإصابة بمرض الهيموفيليا (B) إلى حدوث طفرة في منطقة المحفز (TATA box)، مما يعيق ارتباط عوامل الاستنساخ، وبالتالي يقل معدل استنساخ المورثة.
	الجزء الثاني:
0.5	استغلال الوثيقة (2)
0.5	من الشكل (أ): بمقارنة تتابع النكليوتيدات في المحفز، نجد استبدال القاعدة A بالقاعدة G في الموقع −20 (ضمن صندوق TATA) عند الشخص المصاب.
	الاستنتاج: المورثة عند الشخص المصاب طافرة على مستوى منطقة المحفز (بداية الجزء غير المنسوخ).
0.5	من الشكل (ب): يظهر النموذج الجزيئي تشكل روابط كيميائية دقيقة بين الأحماض الأمينية لعامل الاستنساخ (TFIID) والقواعد الآزوتية للمحفز (مثل الرابطة بين Arg 289 والقاعدة T في الموقع −27).
0.5	**الاستنتاج:** استقرار معقد بدء الاستنساخ يعتمد على التكامل البنيوي والروابط الكيميائية بين البروتين العامل و منطقة المحفز.
0.5	من الشكل (ج):
	عند الشخص السليم تكون قيمة الثابت قليلة حوالي 20.
0.5	عند الشخص المصاب ارتفاع كبيرا في قيمة ثابت التفكك (Kd) نحو 200
	الاستنتاج: الطفرة أدت إلى إضعاف قوة ارتباط عوامل الاستنساخ بمنطقة المحفز بشكل كبير.
1.5	**الربط (التركيب) للمصادقة على صحة الفرضية**
	تسببت طفرة الاستبدال (AبG) في الموقع (−20) ضمن منطقة المحفز في تغيير البنية الكيميائية لهذه المنطقة، مما حال دون تشكل الروابط الهيدروجينية الصحيحة مع عامل الاستنساخ (TFIID). هذا أدى إلى رفع قيمة ثابت التفكك (Kd) مما يعني ضعف ألفة الارتباط؛ ونتيجة لذلك، فشل إنزيم ARN بوليمراز في التوضع الصحيح وبدء عملية الاستنساخ بكفاءة.
	أدى هذا الخلل إلى انخفاض شديد في كمية ARNm المركب، وبالتالي نقص حاد في إنتاج بروتين عامل التخثر (IX) الوظيفي، وهو ما يفسر عدم تخثر الدم والنزيف المستمر لدى مرضى الهيموفيليا (B).
	وهذا ما يؤكد صحة الفرضية المقترحة.
2.5	الجزء الثالث: المخطط التحصيلي



	الموضوع الثاني
0.5	**التمرين الأول:**
	1. تحديد المستوى البنائي لبروتين gp120 والروابط الكيميائية
1.5	المستوى البنائي: يمتلك بروتين gp120 بنية ثالثية. الروابط التي تحافظ على تماسك واستقرار البنية: روابط قوية (تكافؤية): جسور ثنائية الكبريت (S–S). روابط ضعيفة (غير تكافؤية): روابط هيدروجينية، روابط شاردية (ملحية)، روابط الكارهة للماء.
	2. النص العلمي: علاقة gp120 بـ CD4 وآلية عمل دواء Fostemsavir
4	**المقدمة:** يعتبر فيروس HIV من الفيروسات الخطيرة التي تهاجم الجهاز المناعي بشكل تخصصي. يعتمد هذا التخصص على خصائص بنيوية للبروتينات الغشائية الفيروسية. فكيف تسمح العلاقة بين gp120 و CD4 بالغزو الفيروسي؟ وكيف يساهم دواء Fostemsavir في منع ذلك؟ **العرض:** تتمثل الخطوة الأولى والأساسية في دورة حياة فيروس HIV في التعرف على الخلية المستهدفة (الخلايا LT_4). يمتلك الفيروس بروتينات غشائية تسمى gp120 تتميز ببنية فراغية تمنحها تكاملاً بنيوياً مع المستقبل الغشائي CD4 المتواجد على سطح اللمفاويات. يؤدي هذا الارتباط إلى تغييرات في شكل البروتينات الفيروسية تسمح بدمج الأغشية وتحرير المحتوى الفيروسي داخل الخلية، حيث يتم تحويل ARN الفيروسي إلى ADN ودمجه في مورثات الخلية لتبدأ صناعة فيروسات جديدة. هنا يأتي دور دواء Fostemsavir، وهو عقار متطور يعمل كـ "مثبط للارتباط". يتوضع جزيء الدواء في جيب بنيوي داخل بروتين gp120 (كما تظهره النمذجة الجزيئية)، مما يؤدي إلى إعاقة الارتباط الفراغي بين gp120 و CD4. **الخاتمة:** بسبب هذا التدخل الدوائي، يفقد الفيروس قدرته على الالتصاق بالخلايا المضيفة، مما يوقف عملية الغزو من بدايتها ويمنع تكاثر الفيروس وانتشاره في العضوية، وبذلك يساهم الدواء في حماية الخلايا المناعية من التدمير.
	التمرين الثاني
	الجزء الأول:
1	1. استغلال الشكل (أ) من الوثيقة (1): يمثل المنحنى البياني نسبة ألفة مستقبلات BCR للمستضد عند نوعين من الخلايا اللمفاوية البائية. نلاحظ نسبة ألفة مستقبلات الخلايا اللمفاوية البائية الذاكرة (LBm) عالية جداً (تصل إلى 100%)، بينما تكون نسبة ألفة مستقبلات الخلايا اللمفاوية البائية المنتقاة (LB) ضعيفة (حوالي 30%).
0.5	**الاستنتاج:** تتميز الخلايا اللمفاوية الذاكرة LBm بامتلاكها مستقبلات غشائية (BCR) ذات ألفة وكفاءة عالية جداً في الارتباط بالمستضد مقارنة بالخلايا البائية الأصلية.
1	2. استغلال الشكل (ب) من الوثيقة (1): يمثل رسم تخطيطي لموقع تثبيت المستضد على مستوى مستقبلات BCR لكل من LB و LBm نلاحظ تتعرف الخلية LBmتعرفا مباشرا بواسطة التكامل بنيوي تام ودقيق بين موقع تثبيت المستضد ومحدد المستضد، بينما يظهر تكامل غير تام في حالة الخلية LB.
0.5	**الاستنتاج:** تعود زيادة ألفة مستقبلات LBm إلى حدوث تغير في البنية الفراغية لموقع الارتباط بجعلها أكثر تكاملا مع شكل محدد المستضد.
	الربط (التركيب):
0.5	بما أن الخلايا LBm تنتج عن تمايز الخلايا LB بعد التماس الأول مع المستضد، وبما أنها تمتلك مستقبلات BCR ذات ألفة أعلى ناتجة عن تكامل بنيوي أدق في موقع التثبيت، فإن هذا يشير إلى حدوث تغيرات على مستوى المادة الوراثية المشفرة لهذه المستقبلات أثناء مرحلة التكاثر والتمايز.
	اقتراح الفرضية:

1	يعود سبب ارتفاع ألفة مستقبلات BCR عند الخلايا الذاكرة LBm إلى حدوث طفرات وراثية (تغير في تتابع النيكليوتيدات) على مستوى المورثات المشفرة للجزء المتغير من مستقبلات الـ BCR أثناء مرحلة التكاثر، مما أدى إلى تغيير أحماضها الأمينية وبالتالي زيادة تكاملها البنيوي مع المستضد.
1	**الجزء الثاني:** استغلال الشكل (أ): يوضح آلية عمل إنزيم AID الذي يقوم بنزع مجموعة الأمين (NH_2) من قاعدة السيتوزين (C) ليحولها إلى يوراسيل (U). أثناء تضاعف الـ ADN، يتم استبدال الـ U بقاعدة أخرى (مثل T)، مما يؤدي إلى حدوث طفرات في تسلسل الـ ADN. **الاستنتاج:** يتسبب إنزيم AID في إحداث طفرات مستحثة على مستوى المورثات المشفرة للجزء المتغير من مستقبلات الـ BCR.
0.5	استغلال الشكل (ب): جدول يوضح المسافة بين الأحماض الأمينية في منطقة تثبيت المستضد. نلاحظ أن المسافة في الـ LBm هي 17 وهي تختلف عنها في ال LB 9
0.5	**الاستنتاج:** الطفرات المحدثة أدت إلى تغيير نوع وترتيب الأحماض الأمينية، وبالتالي تغيير الأبعاد الفراغية لموقع الارتباط.
0.5	استغلال الشكل (ج): يمثل مراحل تطور اللمة المنشطة. بعد الانتقاء النسيلي لـ LB بواسطة المستضد (A)، تخضع الخلايا لتضاعف يصاحبه حدوث طفرات (LB4', LB4",)، ثم يتم انتقاء الخلايا التي تملك أعلى ألفة فقط للمستضد، لتتمايز بعدها إلى خلايا بلازمية (LBP) وخلايا ذاكرة (LBm).
0.5	**الاستنتاج:** الانتقاء النسيلي الثاني (بعد الطفرات) يسمح ببقاء السلالات ذات الكفاءة العالية فقط.
0.5	**الربط** تسمح الآليات الجزيئية برفع كفاءة الاستجابة المناعية الثانوية من خلال الخطوات التالية: تحفيز إنزيم AID لإحداث طفرات جسدية مفرطة في المورثات المشفرة للمناطق المتغيرة في السلاسل البروتينية لمستقبلات الـ BCR. تؤدي هذه الطفرات إلى تغيير في التتابع الأحماض الأمينية، مما يعدل البنية الفراغية لموقع تثبيت المستضد (تغيير المسافات والأبعاد). يحدث انتقاء نسيلي جديد للخلايا التي نتجت لديها طفرات إيجابية أي التي زادت من التكامل البنيوي والألفة مع المستضد. تتمايز هذه الخلايا عالية الألفة إلى خلايا ذاكرة LBm، مما يفسر سرعة وقوة التعرف على المستضد عند التماس الثاني، وهو ما يصادق على صحة الفرضية المقترحة سابقاً.
1	**الجزء الثالث**
3	