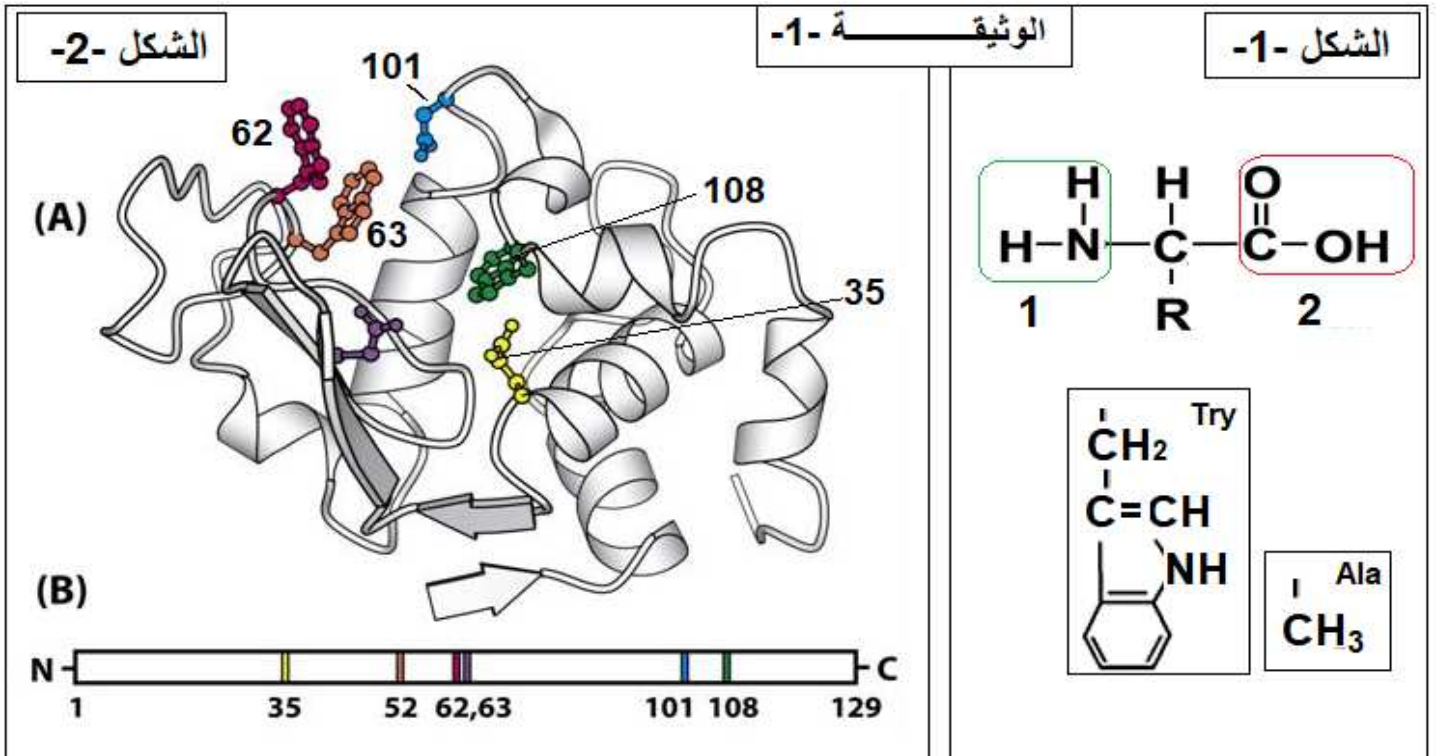


على الطالب أن يختار بين أحد الموضوعين
الموضوع الأول

التمرين الأول:

يرتبط نشاط البروتين ببنية الفراغية التي تحددها مجموعة من الأحماض الأمينية الداخلة في تركيبها، نريد ان نشرح العلاقة بين بنية البروتين ووظيفته المتخصصة و دور الأحماض الأمينية في ذلك.
يمثل الشكل 1-1 من الوثيقة 1- الصيغة العامة و بعض جذور للأحماض الأمينية، بينما يبين الشكل 2-2 للوثيقة 1- البنية الفراغية لبروتين (إنزيم الليزوزيم).



- 1- تعرف على الأرقام الممثلة في الشكل 1-1 من الوثيقة 1-1، ثم اكتب الصيغة العامة للأحماض الأمينية (Try و Ala).
- 2- اكتب صيغة ثنائي الببتيد المتشكل من ارتباط (Try و Ala) مع العلم ان الحمض الأميني الذي يشارك بـ NH_2 هو اعدهم من حيث الوزن الجزيئي، ثم اكتب صيغته في $\text{pH} = 1$ معللا جوابك .
- 3- باستغلال الشكل 2-2 من الوثيقة 1-1 اشرح في نص علمي لا يتعدى 10 أسطر تباعد الاحماض الامينية في الشكل (B) وتقاربها في الشكل (A) محددا دور المورثة في ذلك.

التمرين الثاني:

يفقد الجهاز المناعي قدرته على الدفاع عن الذات نتيجة خلل في بنية بعض البروتينات .
يعاني بعض الأطفال الصغار من قصور مناعي (خلل مناعي) خطيرو نادر جدا (يصيب حوالي طفل 1 من 300000)
تتمثل اعراضه في التهاب رئوي حاد (امراض تعفننية تنفسية) ، إسهالات حادة من اصل تعفني، تقرحات معدية.....
هؤلاء الأطفال يعيشون في غرف جد معقمة كما توضحه الوثيقة 1-1 و يعرفون بـ: Bébés bulles.
هذا الخلل المناعي هو مرض وراثي يعرف بـ déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X.
نرمز له DISC-X .

الوثيقة -1-



لفهم أسباب هذا الخلل قام مجموعة من الباحثين بمجموعة من الأبحاث نقترحها عليك في هذه الدراسة.
أولاً:

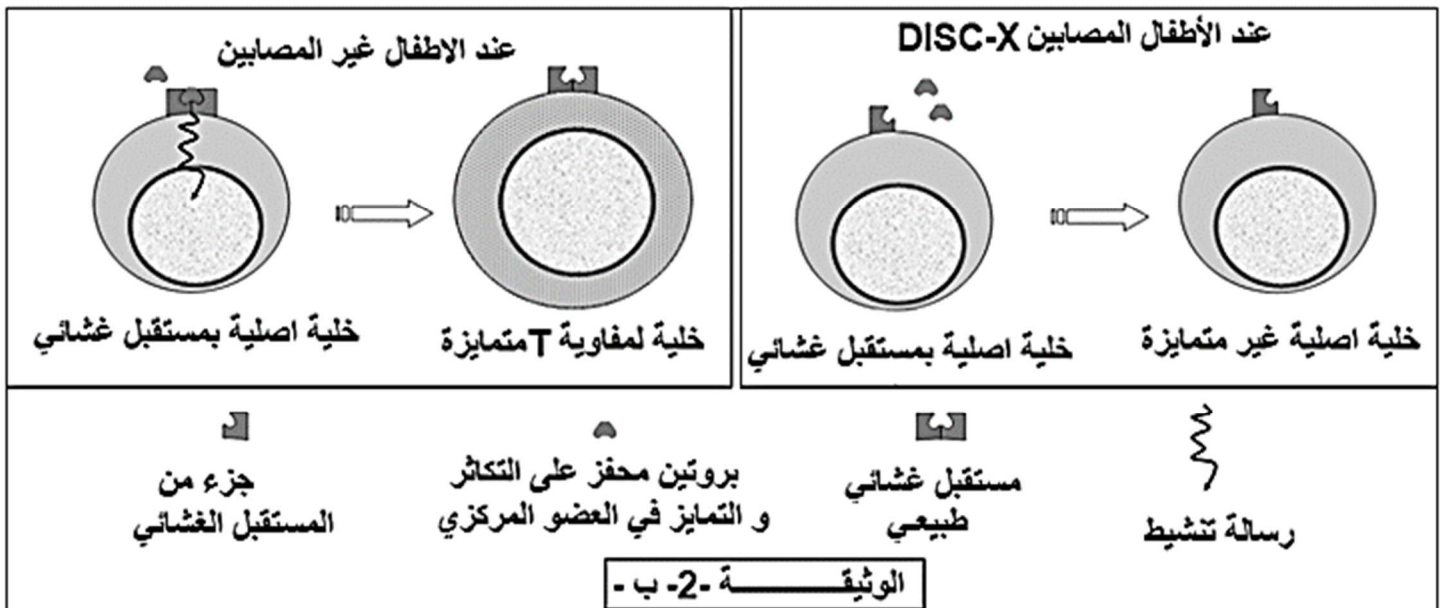
بتقنيات خاصة تم قياس تركيز اللمفاويات و الاجسام المضادة في الدم عند هؤلاء الاطفال المصابين بمرض الـ DISC-X مقارنة مع الاطفال غير المصابين، النتائج المحصل عليها مدونة في جدول الوثيقة -2-أ-

الأطفال المصابين بـ DISC-X	الأطفال غير المصابين	تركيز اللمفاويات والأجسام المضادة في الدم
0	من 2000 إلى 4000	عدد اللمفاويات LT في كل ميكرو لتر
1250	من 1000 إلى 2000	عدد اللمفاويات LB في كل ميكرو لتر
0	أكبر من 400	الأجسام المضادة Ac (mg/dl)
الوثيقة -2- أ-		

1- حلل نتائج الجدول.

2- فسر ضرورة بقاء الأطفال المصابين في غرف جد معقمة .

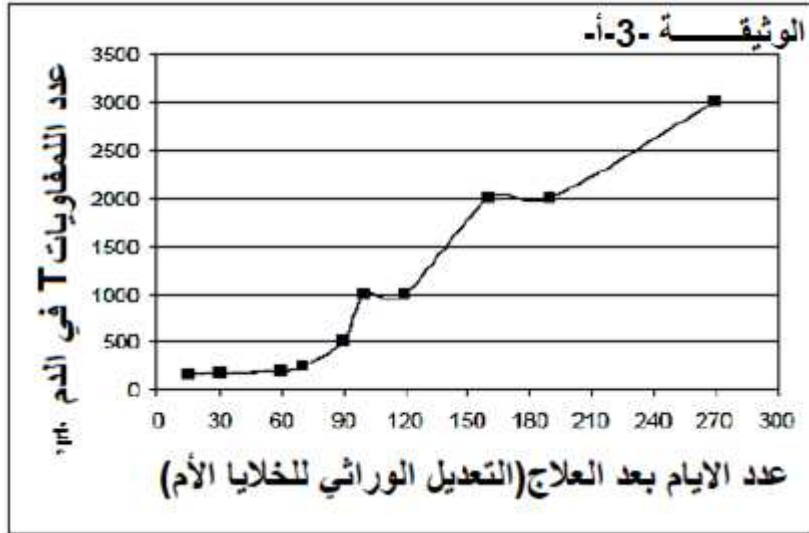
تمثل الوثيقة -2- ب- مستقبلات غشائية عند الخلايا الأم المنتجة للخلايا اللمفاوية LT المتواجدة في نقي العظام عند كلا من الاطفال المصابين والاطفال غير المصابين.



3- بين باستغلال الوثيقة -2- ب- سبب مرض DISC-X.

ثانياً :

لعلاج هؤلاء الاطفال تم الإعتماد على تقنية العلاج الوراثي (Thérapie génique) لفترة زمنية تمتد إلى شهور .
و التي تتمثل في نقل المورثة المسؤولة عن تركيب بروتين غشائي ضروري لتنشيط إنقسام وتمايز اللمفاويات T من خلايا
الأصلية (في نقي العظام) ، لهذا الغرض تم إستخلاص خلايا أصلية للمفاويات T من نقي العظام للأطفال المصابين و
حقنها بالمورثة السابقة ثم يعاد حقن هذه الخلايا المعدلة وراثيا للأطفال المصابين .
بعد ستة اشهر من انتهاء العلاج قيست كمية الأجسام المضادة عند الاطفال المعالجون فقدرت بـ 323 (mg/dl) بعد
180 يوم من العلاج.



تمثل الوثيقة 3-أ - نتائج المحصل عليها بعد
العلاج الوراثي.

1- هل يمكن للعلاج المقترح من طرف الباحثين
ان يصحح هذا المرض الوراثي ؟ علل

2- لإختبار مدى نجاعة العلاج نقوم بتلقيح الأطفال ضد بعض الامراض التوكسين الكزازي و الديفتيري النتائج مدونة في
جدول
الوثيقة 3-ب.

الوثيقة 3-ب	كمية الأجسام المضادة ضد التوكسين الكزازي (UI/ml)	كمية الأجسام المضادة ضد التوكسين الديفتيري (UI/ml)	كمية الأجسام المضادة ضد فيروس شلل الأطفال (UI/ml)
الأطفال المعالجة	0.53	0.86	215
الأطفال غير المصابة	أكبر من 0.2	أكبر من 0.2	أكبر من 80

أ- ماذا تستنتج من تحليلك انتائج الجدول

ثالثاً:

بين برسم تخطيطي تفسيري توضح فيها العلاقة بين اللمفاويات (LT) و الأجسام المضادة.

إنتهى الموضوع الأول

الموضوع الثاني

التمرين الأول:

يمثل كل فرد وحدة بيولوجية مستقلة بذاتها، إذ تستطيع العضوية التمييز بين مكونات الذات واللادات. لتحديد الزمرة الدموية لمجموعة من الأشخاص، نقوم بمعاملة كرياتهم الدموية الحمراء بمصل يحتوي على أجسام مضادة كما توضحه الوثيقة -1- :

عدم حدوث إرتصاص	إرتصاص	الوثيقة -1-
ماسينسا ○ Anti-A ● Anti-B ● Anti-Rh	احمد ○ Anti-A ● Anti-B ○ Anti-Rh	علي ● Anti-A ○ Anti-B ○ Anti-Rh

- 1- عرف باختصار: الذات ، اللادات ، المعقد المناعي.
- 2- حدد الزمرة الدموية لكل شخص، مع التعليل (الجواب يكون في جدول)
- 1- انجز مخطط لآلية نقل الدم لهؤلاء الأفراد .
- 4- انطلاقا من معارفك أبرز في نص علمي (لا يتعدى 10 اسطر) كيف تنفرد كل عضوية بهوية بيولوجيا خاصة بها .

التمرين الثاني:

إن تركيب البروتين خاضع لآليات منظمة وتدخل عناصر حيوية.

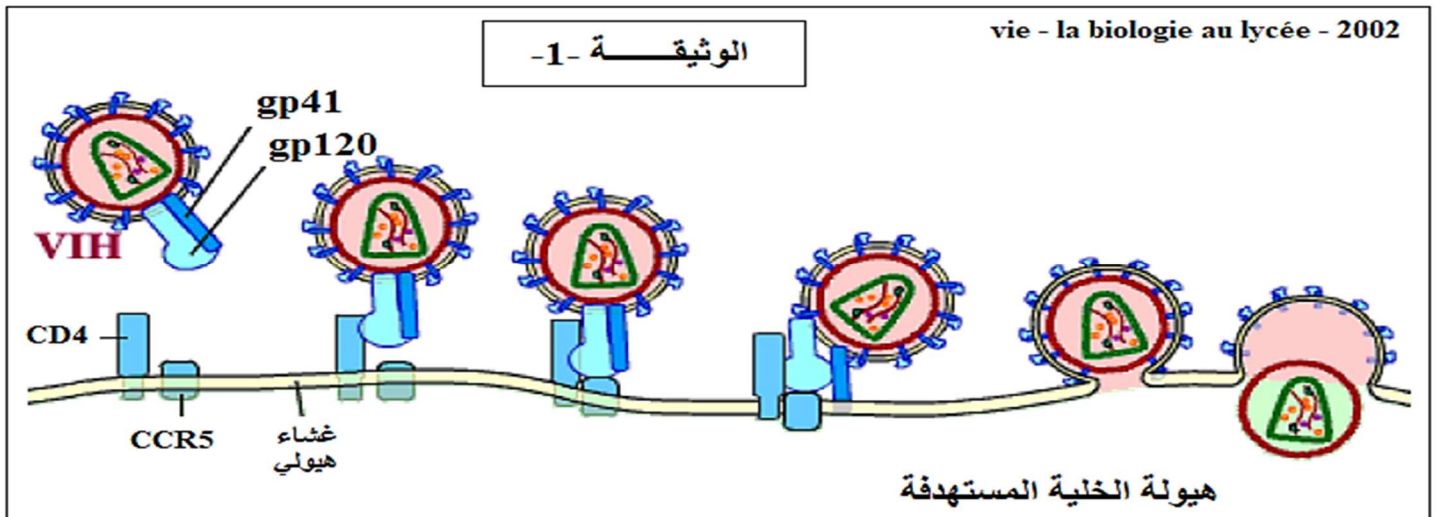
أولا:

بعض الأشخاص يتعرضون بانتظام لفيروس الـ (VIH) إلا أنه لا تتطور عندهم العدوى الفيروسية أي لا يصابون بمرض السيدا.

أجريت دراسات على مجموعة من البلدان (بريطانيا، إيطاليا، نيجيريا وتيلاندا) أظهرت هذه الدراسات أن نسبة صغيرة جدا من الأفراد الذين يتعرضون للفيروس (VIH) يتمتعون بصحة جيدة (أي لا يصابون بالسيدا) .

قدم الباحثون فرضية : " أن هذه المقاومة للعدوى الفيروسية من طرف هؤلاء الأشخاص هو من أصل وراثي . " لتأكد من صحة هذه الفرضية نقترح عليك هذه الدراسة .

تمثل الوثيقة -1- آلية دخول فيروس الـ VIH داخل الخلية المستهدفة (للمفاوية LT4)



ثانياً:

يمثل جدول الوثيقة -2- اليلات المورثة المشفرة لبروتين CCR5 حول تطور السيدا عند الاطفال الذين كانوا بالإتصال مع فيروس الـ VIH.

ملاحظة: - متماثلة الأليلات لمورثة المتوحشة الطبيعية CCR5 يرمز لها WT.
- متماثلة الأليلات لمورثة الطافرة يرمز لها D32.

تطور المرض	سريع	متوسط	بطيئ
متماثل اللواقح WT/WT	17	27	5
غير متماثل اللواقح WT/D32	1	1	0
متماثل اللواقح D32/ D32	0	0	0

الوثيقة -2-

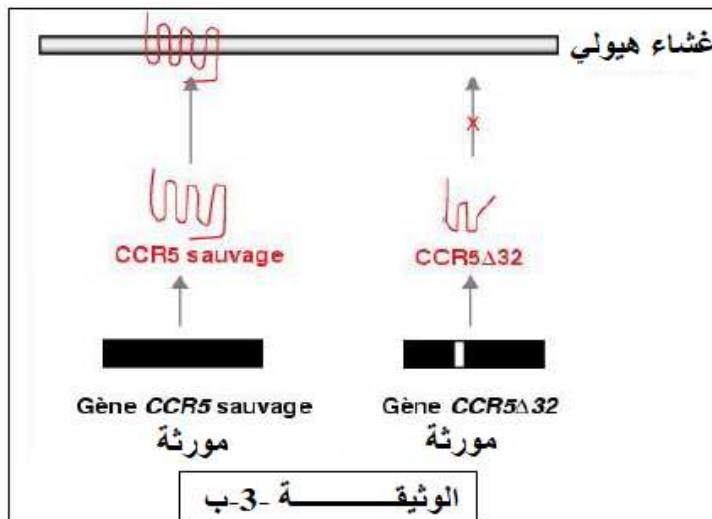
D'après D. Souza Arujo de Angelis Institute of tropical medicine of Sao Paulo Avril 2007

1- حل نتائج الجدول

الوثيقة -3- أ- تمثل التتابع النيكلويوتيدي لجزء من أليل WT وجزء من السلسلة المقابلة للأليل الطافر D32 لمورثة CCR5

allèle WT (portion)	... CTCTCATT TTTCCATACAGT CAGTATCAATTCTGGAA ...
allèle D32 (portion)	... CTCTCATT TTTCCATACA _____ ...
allèle WT (portion)	... GAATTTCCAGACATTAAAGATAGTCATCTTGGGGGC ...
allèle D32 (portion)	... _____ TTAAAGATAGTCATCTTGGGGGC ...

الوثيقة -3- أ



بينما الوثيقة -3- ب- تبين بروتينات CCR5 المشفرة بواسطة الأليلات الطبيعية WT و الطافرة D32

2- باستغلال الوثيقة -3- بين مدى صحة الفرضية التي إقترحها الباحثون ، علل جوابك باستغلال الوثيقة -1-

Source : P Corbeau , Laboratoire d'immunologie, Hôpital Saint-Éloi, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5.

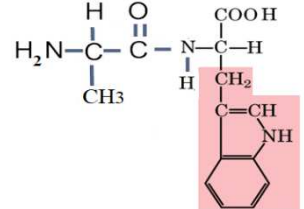
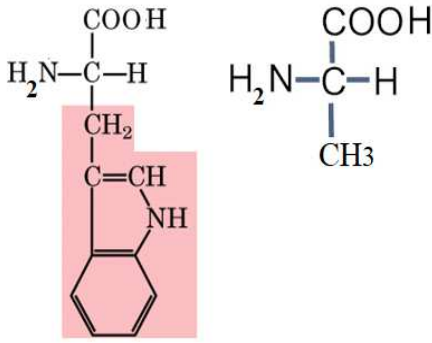
ثالثاً: من معلوماتك و من المعطيات أنجز رسم تخطيطي تبين فيه ان تركيب البروتين (بروتين CCR5 الطافر) داخل الخلية يتم وفق آليات منظمة و بتدخل عناصر حيوية.

الموضوع الأول

التمرين الأول:

1- التعرف على الأرقام: 1- وظيفة قاعدية 2- وظيفة حمضية
كتابة صيغة الأحماض الأمينية :

2- صيغة ثنائي الببتيد :



كتابة المركب في pH = 1 مع التعليل

عند pH = 1 : يحمل ثنائي الببتيد شحنة موجبة لأن:

pH الوسط أصغر من pHi لثنائي الببتيد فهي تسلك سلوك القواعد في الأوساط الحامضية فتكتيب بروتون او البروتونات.

2- النص العلمي:

يأخذ البروتين بعد تشكله بنية فراغية ثابتة يكسبه تخصصه الوظيفي

كيف يحدث ذلك؟

بعد تشكل البروتين يمر بعدة مستويات بنيوية متدرجة التعقيد و تبدأ بالبنية الأولية الموضحة في الشكل (B) و التي تتميز بارتباط الأحماض الأمينية بروابط ببتيدية مشكلة سلسلة ببتيدية حيث عدد، نوع و ترتيب الأحماض الأمينية فيها تحدده المورثة .

تلتف السلسلة الببتيدية تلقائيا لتأخذ مستوى فراغي ثانوي ثم ثالثي الموضحة في الشكل (A) والتي تتميز بتقارب الأحماض الامينية فضائيا وتستقر هذه البنية لظهور روابط كيميائية جديدة تظهر بين جذور الأحماض الأمينية . بذلك نتوصل أثناء نضج البروتين تحدث له انطواءات عديدة ، تسمح للأحماض الامينية ذات ارقام متباعدة في السلسلة الأولية والتي تحددها المورثة بأن تقتارب فضائيا مكسبة البروتين مستوى فراغي وظيفي .

التمرين الثاني:

اولا:

1- تحليل معطيات الجدول:

يمثل الجدول تركيز اللمفاويات (LT و LB) و كمية الأجسام المضادة في الدم عند الأطفال المصابين بمرض DISC-X و الأطفال غير المصابين حيث:

نلاحظ ان تركيز كلا من اللمفاويات LB و LT و الأجسام المضادة مرتفعة عند الأطفال غير المصابين بينما تكون الخلايا اللمفاوية LB بتركيز معتبر (حلة عادية) لكن غياب كلا من الخلايا اللمفاوية LT و الأجسام المضادة عند الأطفال المصابين بمرض الـ DISC-X .

ومنه: الأطفال المصابين بمرض الـ DISC-X

-لا يملكون الخلايا اللمفاوية LT

- غير قادرة على إنتاج الأجسام المضادة رغم احتواء عضويتها على الخلايا اللمفاوية LB.

2- تفسير ضرورة بقاء الأطفال المصابين في غرف جد معقمة:

النتائج تبين غياب الخلايا اللمفاوية LT بنوعيتها (LT4 و LT8) عند الأطفال المصابين، نعلم ان الخلايا LT4 هي الخلايا المحورية في الإستجابة المناعية و المحفزة للخلايا المناعية بذلك توليد استجابة مناعية قوية و كثيفة ، فغيابها يؤدي إلى عدم حدوث الاستجابة المناعية النوعية بنوعيتها الخلوية و الخلوية .

فمن الجدول نلاحظ رغم وجود الخلايا LB المسؤولة عن الاستجابة المناعية الخلوية إلا أنه لا يتم إنتاج الأجسام المضادة وهذا لغياب LT4 (أي غياب إفراز الـ IL2) وهذا ما يعيق تحفيزها على التكاثر و التمايز إلى الخلايا المنتجة للأجسام المضادة.

كما ان هؤلاء الأطفال لا يمتلكون اللمفاويات LT8 المسؤولة عن الاستجابة المناعية الخلوية .
و هذا ما يؤدي على ظهور امراض تعفنية لكون جهازهم المناعي غير وظيفي .

-إن هؤلاء الأطفال غير قادرين على توليد استجابة مناعية نوعية وهذا ما يفسر ضرورة بقائهم في غرف جد معقمة

-3- تبيان سبب مرض DISC-X انطلاقا من الوثيقة -2-:

الأطفال غير المصابين : نلاحظ ان سطح الخارجي لغشاء الخلية الأصلية المتواجدة في نقي العظام يمتلك مستقبل غشائي وظيفي و الذي يتكامل مع البروتين المحفز، فإثر توضع البروتين المحفز عليه (على المستقبل الغشائي) يحفزها على التكاثر و التمايز فيتم تنشيط و تحسيس الخلية فتتكاثر الخلية الأصلية و تتمايز مشكلة خلية لمفاوية (LT) متميزة .

الأطفال المصابين بالـ DISC-X : نلاحظ ان سطح الخارجي لغشاء الخلية الأصلية يمتلك جزء فقط من مستقبل غشائي و لا يتكامل مع البروتين المحفز مما يؤدي إلى عدم تنشيط عملية التكاثر و تمايز الخلايا الأصلية على مستوى نقي العظام مما يجعل عدم تكاثر و تمايز الخلايا المولدة للخلايا LT .

إذن: سبب المرض يعود إلى غياب مستقبل غشائي وظيفي (وجود مستقبل غشائي غير وظيفي) على سطح الخلايا الأصلية المولدة للخلايا الـ LT وهذا الذي يمنع تحفيزها على التكاثر و التمايز إلى خلايا LT.

ثانيا:

-1- نعم يمكن للعلاج المقترح من طرف الباحثين ان يصحح هذا الخلل، حيث ان الوثيقة -3-أ- تبين ان هؤلاء الاطفال المعالجين أصبحوا قادرين على إنتاج الخلايا LT و بذلك تحفيز الخلايا LB على التكاثر والتمايز إلى خلايا منتجة للأجسام المضادة هذا ما يفسر ظهور الأجسام المضادة عند الأطفال المعالجون انتجوا أجساما مضادة و قدرت بـ 323 (mg/dl) بعد 180 يوم من العلاج وهذا مقارنة بالأطفال السليمين الذين ينتجون 400 (mg/dl)

-2- استنتاج:

نلاحظ ان الاطفال الذين عولجوا بالعلاج الوراثي أصبحوا قادرين على إنتاج اجسام مضادة إثر تلقيحهم بمختلف اللقاحات وكانت كمية الأجسام المضادة المنتجة معتبرة أي

ان جهازهم المناعي اصبح وظيفي.

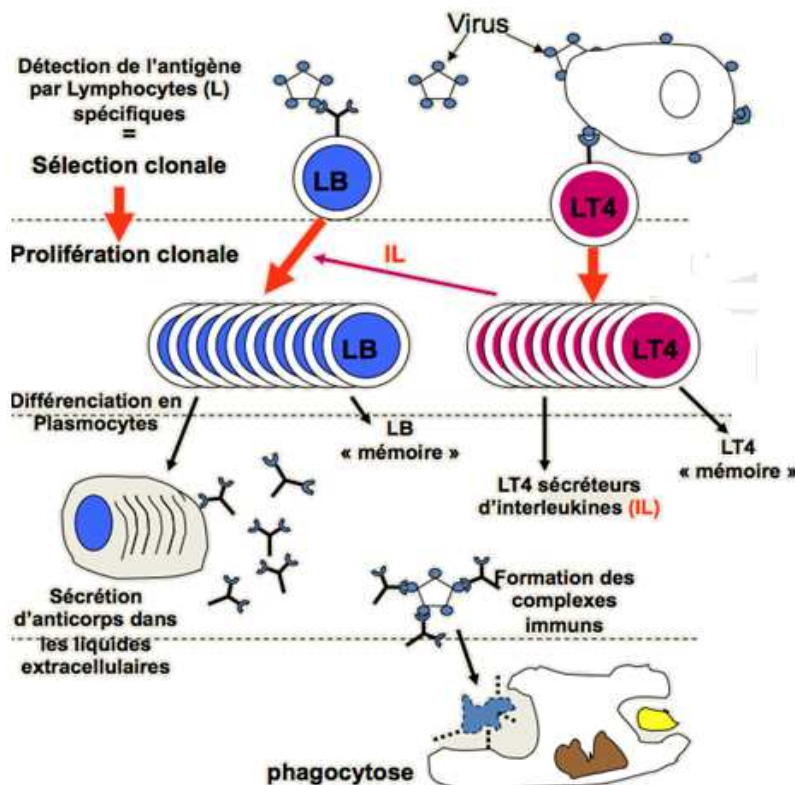
ومنه: يعتبر العلاج الوراثي فعالا، لأن جهازهم

المناعي اصبح وظيفي.

ملاحظة: هذه التقنية صعبة النجاح فتتطلب عدة تجارب كي تندمج المورثة .

ثالثا:

ظاهرة بلعمة المعقد المناعي غير مطلوب



الموضوع الثاني

التمرين الأول:

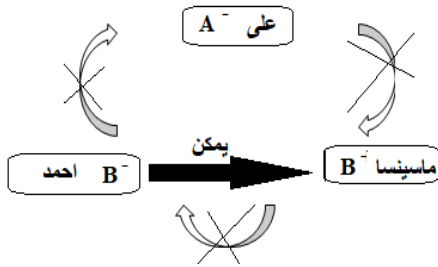
1- التعريف المختصر

الذات: يُعرف الذات بمجموعة من الجزيئات الخاصة بالفرد المحددة وراثيا والمحمولة على أغشية خلايا الجسم
اللاذات: تمثل في مجموع الجزيئات الغريبة عن العضوية والقادرة على إثارة استجابة مناعية والتفاعل نوعيا مع نتائج الاستجابة قصد القضاء عليه.

المعقد المناعي: هو ارتباط المستضد بالجسم المضاد ارتباطا نوعيا في موقع التثبيت.

2- تحديد زمرة كل فرد مع التعليل

الفرد	الزمرة	التعليل
على	A-	نظام الـ ABO: هذا لحدوث إرتصاص في وجود ضد A وعدم حدوث إرتصاص في وجود ضد B دليل على ان كرياتة الدموية تحمل على سطحها مولدات ضد A ولا تحمل مولدات ضد B. نظام RH: هذا لعدم حدوث إرتصاص في وجود ضد RH دليل على ان كرياتة الدموية لا تحمل على سطحها مولدات ضد RH
أحمد	B-	نظام الـ ABO: هذا لحدوث إرتصاص في وجود ضد B وعدم حدوث إرتصاص في وجود ضد A دليل على ان كرياتة الدموية تحمل على سطحها مولدات ضد B ولا تحمل مولدات ضد A. نظام RH: هذا لعدم حدوث إرتصاص في وجود ضد RH دليل على ان كرياتة الدموية لا تحمل على سطحها مولدات ضد RH
ماسينسا	B+	نظام الـ ABO: هذا لحدوث إرتصاص في وجود ضد B وعدم حدوث إرتصاص في وجود ضد A دليل على ان كرياتة الدموية تحمل على سطحها مولدات ضد B ولا تحمل مولدات ضد A. نظام RH: هذا لحدوث إرتصاص في وجود ضد RH دليل على ان كرياتة الدموية تحمل على سطحها مولدات ضد RH



3- مخطط نقل الدم لهؤلاء الأفراد
 يمكن فقط لأحمد ان يعطي الدم لـ ماسينسا

4- النص العلمي:

يمثل كل فرد وحدة بيولوجية مستقلة بذاتها، إذ تستطيع العضوية التمييز بين مكونات الذات واللاذات.

فكيف تتميز كل عضوية بهوية بيولوجيا خاصة ؟

تحدد جزيئات الذات وراثيا وهي تمثل مؤشرات الهوية البيولوجية وتعرف بـ CMH و التي تشفر بعدد من الأليلات على تركيب جزيئات غشائية ذو طبيعة بروتينية من الجزيئات HLA ، و تعدد الأليلات يسبب التنوع الكبير في النمط الظاهري.

تصنف جزيئات HLA إلى صنفين : HLAI تتواجد على غشاء كل الخلايا بها نواة، اما HLAII فيتواجد على بعض الخلايا المناعية (الخلايا العارضة + الخلايا LB)

نظام الـ ABO و الريزوس RH و الذي يميز الكريات الدموية الحمراء (لا تحتوي على نواة) .

بذلك: تنفرد كل عضوية بهوية بيولوجيا خاصة بها لا تملكها هذه الجزيئات و التي يحددها التركيب الأليلي للمورثات المشفرة .

التمرين الثاني:

أولاً:

-1- شرح كيف يدخل الفيروس إلى داخل الخلية المستهدفة باستغلال الوثيقة -1-:

- إن فيروس الـ VIH يمتلك على سطح غشائه نوعين من المستقبلات الغشائية : gp120 و gp41 ، بينما الخلية المستهدفة الـ LT4 هي الأخرى تحوي على سطح غشاءها نوعين من المستقبلات الغشائية : CD4 و CCR5 .
- ينتبذ أولاً gp120 للفيروس على CD4 للخلية LT4.
- يرسخ (يتوضع) gp120 المثبت على الـ CD4 على المستقبل الغشائي الثاني للخلية CCR5
- مما يسمح لـ gp41 الفيروسي ينتبذ على سطح الغشاء الهولي (فوسفوليبيدي) .
- يتم بعدها دمج الغشائين (غشاء الفيروس + غشاء الخلية LT4)
- دخول محفظة الفيروس إلى داخل الخلية المستهدفة (LT4).

ثانياً:

-1- تحليل نتائج الجدول:

يمثل الجدول اليلات المورثة المشفرة لبروتين CCR5 حول تطور السيدا عند الاطفال الذين كانوا بالاتصال مع فيروس الـ VIH ، حيث :

إن المورثة المشفرة لبروتين CCR5 تحتوي على أليلين ، الـ WT (طبيعي) ، والـ D32 طافر .
نلاحظ ان الأطفال تم لي اللواقح للأليلات الطبيعية المتوحشة WT يصابون بفيروس المسؤول عن ظهور السيدا ، بينما
لم تواجدا الأليل D32 مع WT أي الأطفال ختلفي العوال الوراثية فإن الأطفال المعرضون للفيروس كون نسبة الإصابة عندهم ضعيفة جداً ، بينما الأطفال تم لي اللواقح للأليلات D32 فإن الإصابة عندهم بفيروس الـ VIH كون معدة
وناه: إن الأطفال الحالين للأليل D32 أطفال يقاؤون او لا يصابون بفيروس الـ VIH المسؤول عن ظهور السيدا .

-2- تبين مدى صحة الفرضية التي إقترحها الباحثون باستغلال الوثيقة -3-:

-تظهر الوثيقة -3-أ- تتابع النيكلوتيدي لجزء من سلسلة أليل WT وجزء من السلسلة المقابلة للأليل الطافر D32 لمورثة CCR5 ، نلاحظ ان هناك إختلاف في عدد النيكلوتيدات بين السلسلتين حيث نلاحظ غياب النيكلوتيدات من 18 إلى 49 للأليل D32 بالمقارنة للأليل المتوحش (الطبيعي) WT أي تم حذف ما يقارب 31 نيكلوتيدة من المورثة الأصلية (الطبيعية) .

- بينما تظهر الوثيقة -3-ب- البروتين الغشائي CCR5 بعد تركيبه انطلاقاً من الأليلين المتوحش و الطافر ، فنلاحظ ان سلسلة البروتينية الناتجة عن التعبير المورثي للأليل CCR5 الطافر D32 قصيرة بالمقارنة لتلك الناتجة عن الأليل المتوحش WT التي تكون طويلة فترسخ هذه الأخيرة على سطح الغشاء عكس الأولى لا ترسخ على سطح الغشاء .

إذن : إن تتابع النيكلوتيدي للأليل D32 يحتوي على عدد قليل من النيكلوتيدات (حذف حوالي 31 نيكلوتيدة) ، ونعلم ان تسلسل ، عدد ، ونوع الأحماض الأمينية في السلسلة الببتيدية مرتبط بتسلسل وتتابع وعدد ترتيب النيكلوتيدات في المورثة فينتج عن الأليل D32 سلسلة قصيرة ، لا يمكن لها ان ترسخ (تتوضع) على سطح الغشاء الهولي للخلية المستهدفة LT4.

إذن: الفرضية التي إقترحها الباحثون صحيحة

" ان هذه المقاومة للعدوى الفيروسية من طرف هؤلاء الاشخاص هو من أصل وراثي ."

لكي يدخل فيروس الـ VIH يستوجب وجود على سطح الغشاء البروتين CCR5 مما يسمح لـ gp41 الفيروسي ينتبذ عليه وهذا ما يؤدي إلى دمج الغشائين (الفيروسي و الخلية المستهدفة) ، و بما ان سلسلة البروتين الغشائي CCR5 الطافرة قصيرة لا ترسخ على سطح الغشاء الهولي فهذا يؤدي إلى عدم إمكانية تثبيت gp41 الفيروسي بذلك عدم دمج الغشائين أي عدم دخول المحفظة الفيروسية إلى الخلية .
و بما ان هذا الخلل هو خلل مورثي (خلل في الـ ADN) فإنها تنتقل عبر الاجيال .

ثالثا : آليات تركيب البروتين يتم وفق آليات منظمة و تدحل عناصر حيوية.

