

# الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التربية الوطنية

دورة : ماي 2025

موحد بين بعض من ثانويات المقاطعة 02 لولاية الشلف

إختبار تجريبي للتعليم الثانوي

الشعبة : ثالثة علوم تجريبية

المدة: 4 ساعات و نصف

إختبار في مادة : علوم الطبيعة والحياة

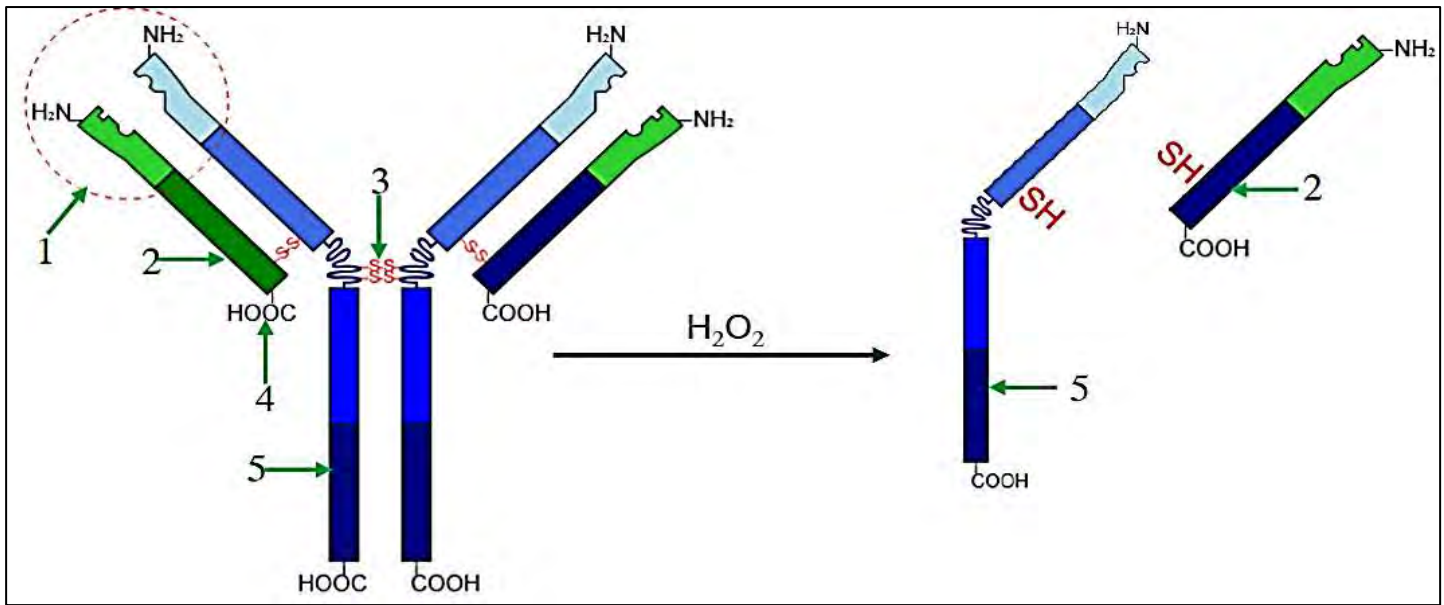
على المترشح أن يختار أحد الموضوعين الآتيين:

الموضوع الأول:

يحتوي الموضوع الأول على (05) صفحات (من الصفحة 1 من 10 إلى الصفحة 5 من 10)

التمرين الأول : (05 نقاط)

تساهم بنية الجسم المضاد في تحديد وظيفة الدفاع عن الذات ضد المستضدات ، غير أن هذه الوظيفة قد تتأثر ببعض العوامل من بينها الماء الأكسجيني  $H_2O_2$  الذي تنتجه العضوية خلال الإستجابة المناعية ، تقترح الوثيقة التالية :



1- اختر الإجابة الصحيحة من بين الإجابات المقترحة التالية إن وجدت :

|                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>2- الخاصية التي تميز المنطقة المتغيرة من الجسم المضاد :</p> <p>أ- متماثلة عند جميع أنواع الأجسام المضادة .</p> <p>ب- تتغير لتلائم أنواع مختلفة من محدّدات المستضد .</p> <p>ج- تحتوي على مواقع يسمح بالثبّت على مستقبل البالعة .</p> <p>د- يوجد فقط في السلسلة الثقيلة .</p> | <p>1- العنصر البنيوي الذي يسمح للجسم المضاد بالتعرف على المستضد معين :</p> <p>أ- السلسلة الثقيلة H .</p> <p>ب- السلسلة الخفيفة L .</p> <p>ج- المنطقة المتغيرة .</p> <p>د- المنطقة الثابتة .</p> |
| <p>4- البنية العامة للجسم المضاد :</p> <p>أ- يتكون من 4 سلاسل بيبتيديّة .</p> <p>ب- يحتوي على موقعين لإرتباط محدّد المستضد .</p> <p>ج- لا يتغير شكله تحت تأثير العوامل المؤكسدة .</p> <p>د- يحتوي على جسور ثنائية الكبريت تربط سلاسله .</p>                                    | <p>3- يؤثر <math>H_2O_2</math> على الجسم المضاد :</p> <p>أ- يقوي ارتباطه بالمستضد .</p> <p>ب- يسبب أكسدة قد تغير بنيته .</p> <p>ج- يمنع إنتاجه .</p> <p>د- يعزز استقرار بنيته الفراغية .</p>    |

2- بين في نص علمي كيف تساهم البنية الفراغية في ظهور المواقع الوظيفية للجسم المضاد وتأثير الماء الأكسجيني  $H_2O_2$  على هذه المواقع ، انطلاقا من معلوماتك ومعطيات الوثيقة . (النص العلمي مهيكّل بمقدمة وعرض وخاتمة )

## التمرين الثاني : (07 نقاط)

ينتج غاز كبريتيد الهيدروجين ( $H_2S$ ) طبيعيا داخل الجسم بكميات ضئيلة ، ويلعب دورا فيسيولوجيا هاما مثل : تنظيم الإشارات العصبية ...، لكن التعرض المتكرر له يؤدي الى إرتفاع غير طبيعي لمستوى  $H_2S$  داخل الجسم خاصة لدى الفلاحين الذين يستخدمون مبيدات الأعشاب المحتوية  $H_2S$  لتحسين مردودية الإنتاج عبر القضاء على النباتات الضارة مسببا اضطرابات عصبية كالآلم العصبي و الإعتلال العصبي المحيطي .

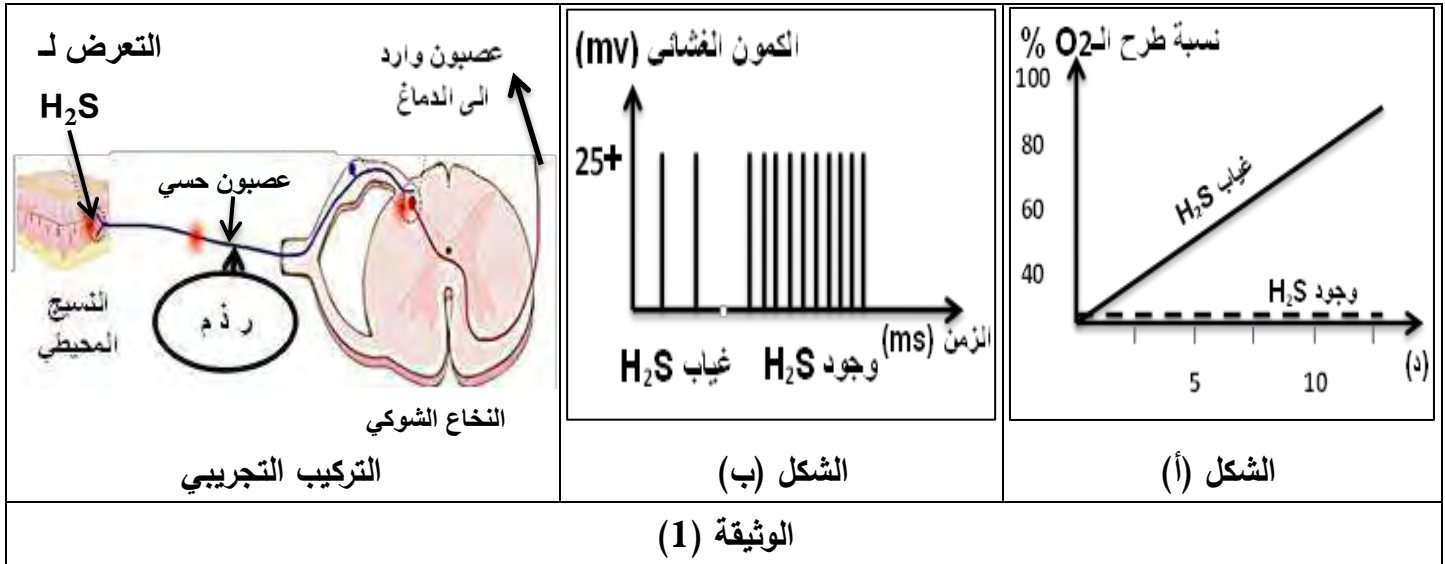
تهدف هذه الدراسة الى التعرف على تأثير الكبريتيد على التركيب الضوئي لدى النبات ، وفهم تأثيره على نقل الرسالة العصبية لدى الإنسان ، مع اقتراح حلول وقائية للحد من مخاطره الصحية .

### الجزء الأول :

لمعرفة تأثير مبيد الأعشاب الضارة المحتوية على الكبريتيد ( $H_2S$ ) على نشاط التيلاكوييدات وعلى الجهاز العصبي، تم اجراء التجريبتين التاليتين :

التجربة الأولى : تم عزل التيلاكوييدات ، وفي وجود الضوء ومستقبل إلكترونات مؤكسد ، قيس تركيز الأكسجين  $O_2$  في غياب و وجود الكبريتيد ، النتائج ممثلة في الشكل (أ) من الوثيقة (1).

التجربة الثانية : تم استخدام تركيب تجريبي خاص بجهاز (ر ذ م ) لقياس تغيرات الكمون الغشائي عبر غشاء الخلية ، مع تسجيل النتائج في غياب ووجود الكبريتيد  $H_2S$  النتائج موضحة في الشكل (ب) من الوثيقة (1).



1- **حلل المنحني البياني الممثل في الشكل (أ) من الوثيقة (1) .**

2- **قارن بين النتائج التجريبية الموضحة في الشكل (ب) من الوثيقة (1) .**

### الجزء الثاني :

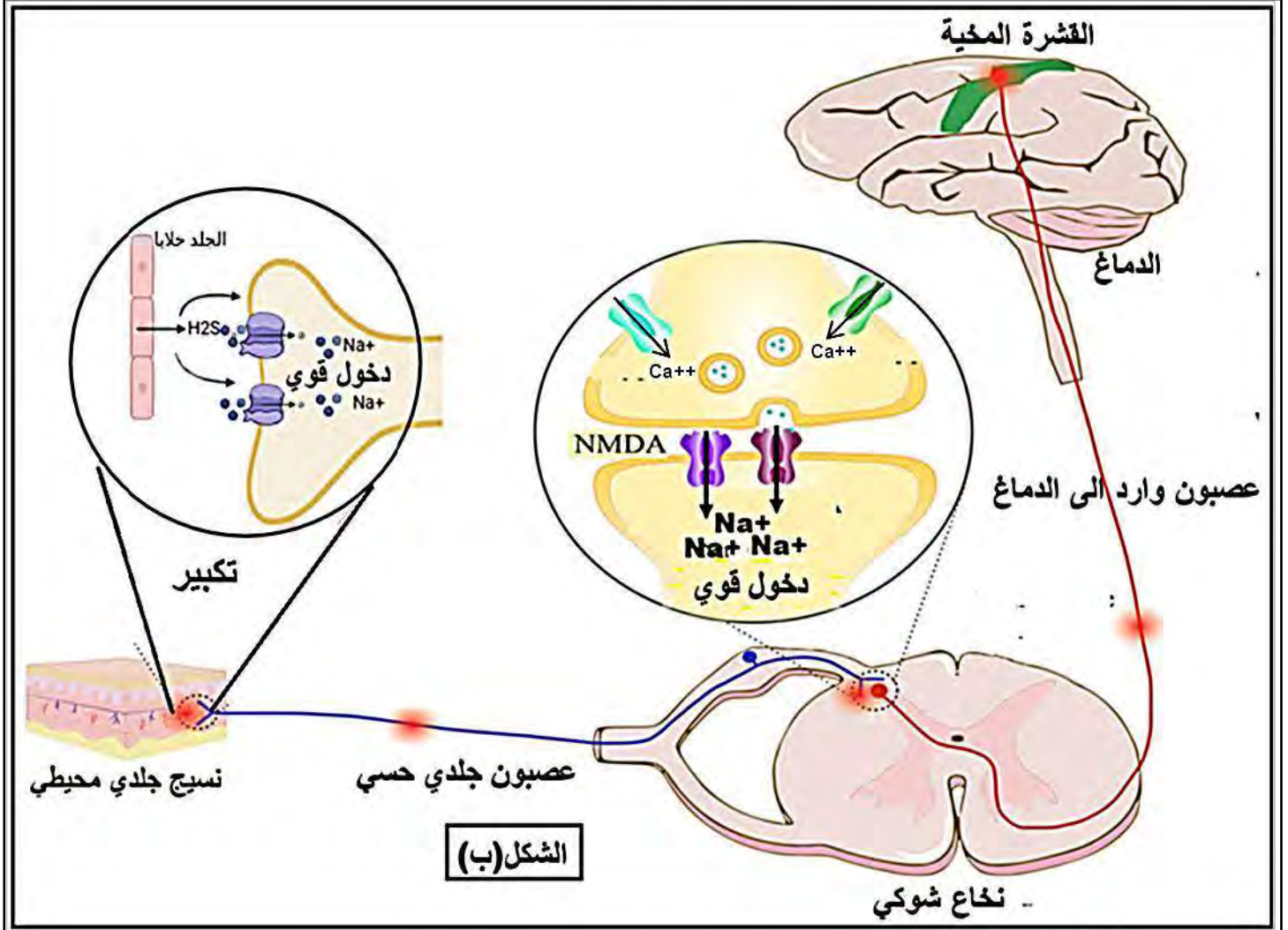
لفهم آليات تأثير الكبريتيد ، على تفاعلات المرحلة الكيموضوئية ، وعلى نقل الرسالة العصبية نستعين بالوثائق التالية :

الشكل (أ) من الوثيقة (2) : يمثل مسار الأكسدة الضوئية في غياب وفي وجود الكبريتيد عند النباتات .

الشكل (ب) من الوثيقة (2): يوضح مظاهر الآلم العصبي الناتج عن التعرض المزمن لـ  $H_2S$  .



الشكل (أ)



الشكل (ب)

NMDA : مستقبلات الغلوتامات او المادة P

الوثيقة (2)

- 1- اشرح آلية تأثير الكبريتيد على تفاعلات المرحلة الكيموضوئية عند النبات ، وعلى نقل الرسالة العصبية عند الإنسان.
- 2- اقترح حلول وقائية على مستوى الميدان الزراعي و حلولاً علاجية على المستوى الصحي .

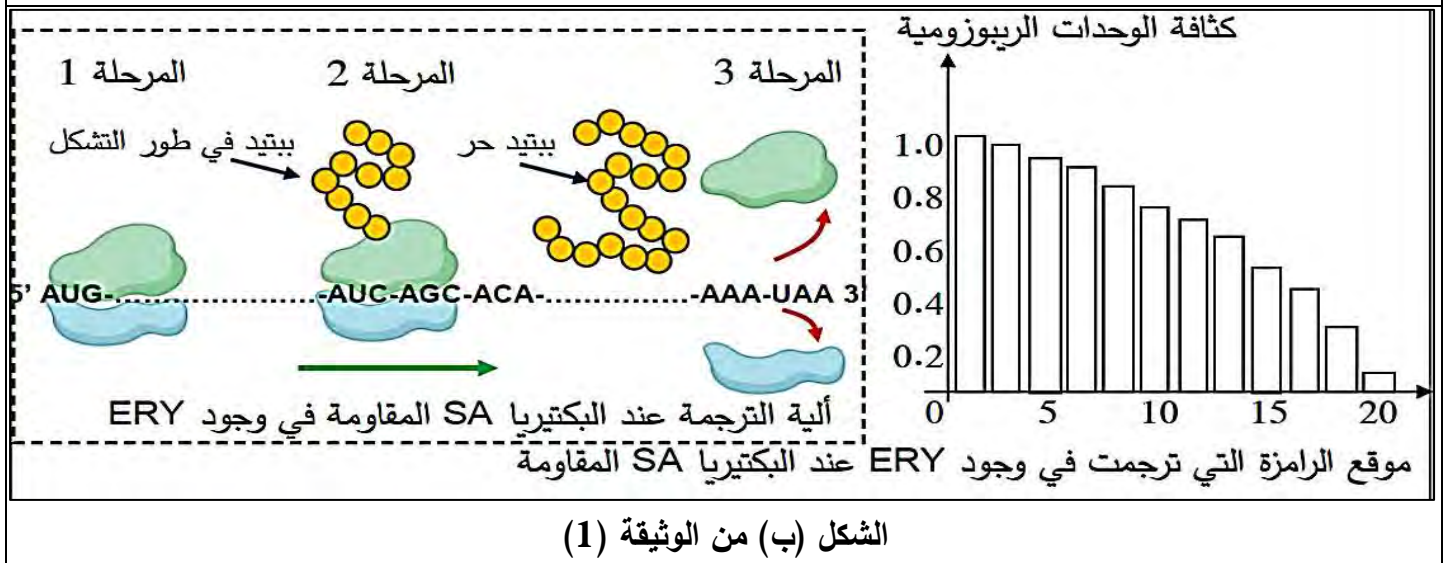
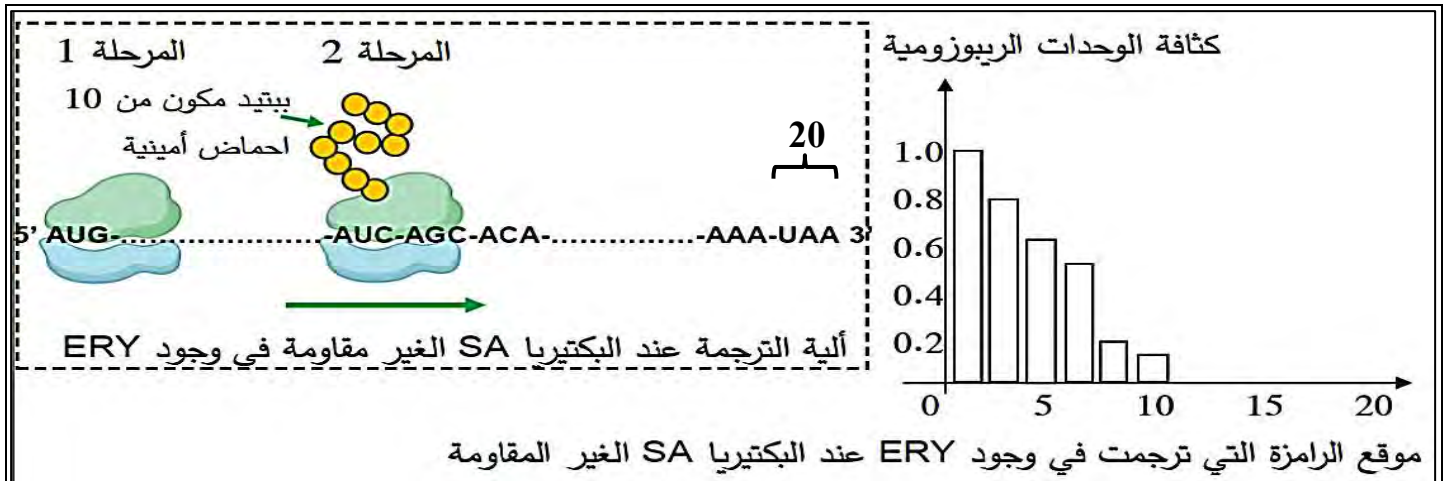
## التمرين الثالث : (08 نقاط )

أثناء حدوث الترجمة تخرج السلسلة الببتيدية أثناء إستطالتها من الريبوزوم ويمكن منع ذلك بواسطة المضاد الحيوي الإريثرومايسين ERY ، غير أنه قد تكتسب البكتيريا مثل المكورات العنقودية SA مقاومة ضد هذا الدواء ، نريد التوصل الى كيفية حدوث ذلك . تقترح الدراسة التالية :

### الجزء الأول :

الشكل (أ) : يمثل متابعة كثافة الوحدات الريبوزومية بدلالة موقع الرامزة التي ترجمت في وجود ERY عند بكتيريا المكورات العنقودية الغير المقاومة للدواء ورسم تخطيطي تفسيري لهذه النتائج . (كثافة الوحدات الريبوزومية = عدد الوحدات الريبوزومية المرتبطة)

الشكل (ب) : يمثل متابعة كثافة الوحدات الريبوزومية بدلالة موقع الرامزة التي ترجمت في وجود ERY عند بكتيريا المكورات العنقودية المقاومة للدواء ورسم تخطيطي تفسيري لهذه النتائج .



1- اقترح فرضية تبين تأثير البكتيريا المقاومة للمضاد الحيوي ERY على الترجمة من تركيب البروتين بإستغلالك أشكال الوثيقة (1) ومعلوماتك .

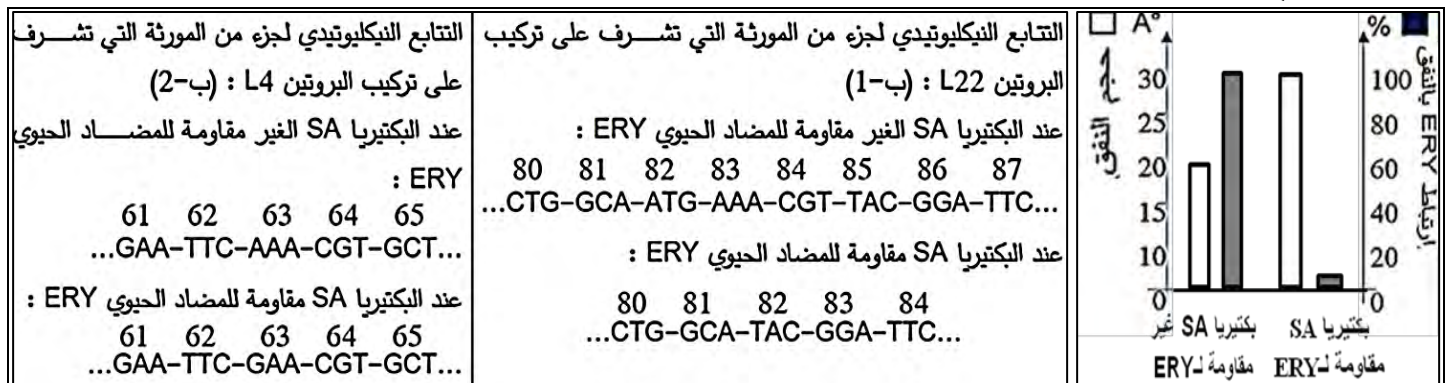
## الجزء الثاني :

من أجل فهم كيفية مقاومة بكتيريا المكورات العنقودية SA للمضاد الحيوي ERY يقترح مايلي :

تم قياس حجم النفق الخاص بخروج السلسلة الببتيدية والمتواجدة في تحت الوحدة الكبرى الريبوزومية ونسبة ارتباط الإريثرومايسين بالنفق عند كل من البكتيريا المكورات العنقودية SA الغير المقاومة والمقاومة للمضاد الحيوي ERY النتائج ممثلة في الشكل (أ) من الوثيقة (2) .

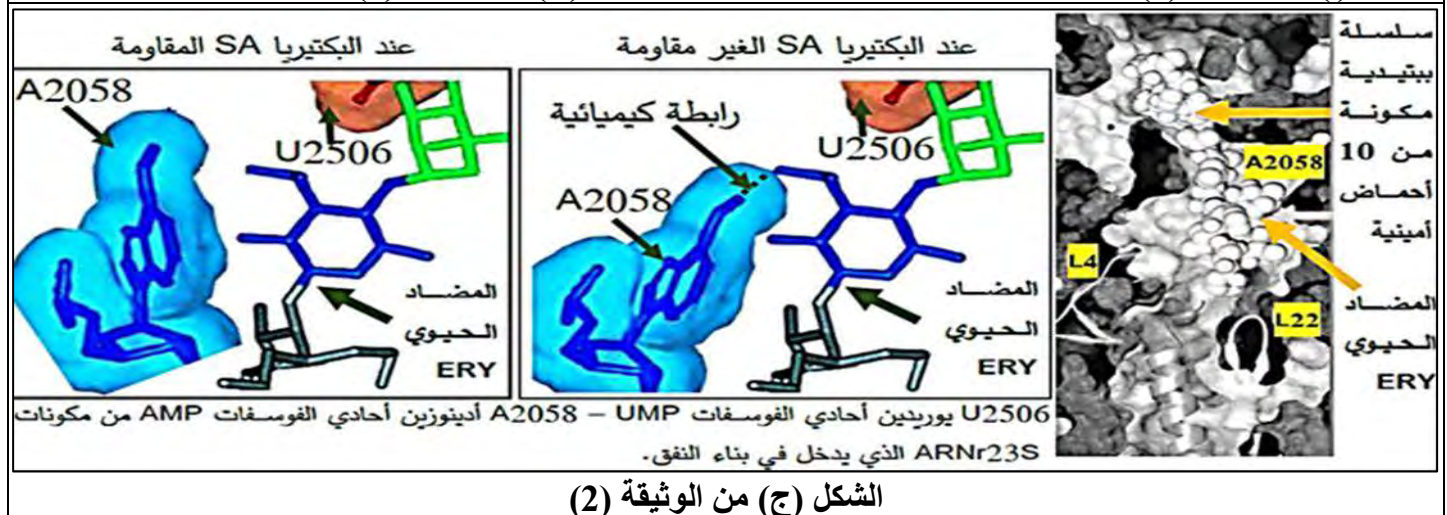
الشكل (ب) من الوثيقة (2) يمثل تتابع النيكلوتيدي لجزء من المورثة الذي يشرف على تركيب البروتين L22 (ب-1) وجزء من المورثة الذي يشرف على تركيب الروتين L4 (ب-2) عند كل من بكتيريا المكورات العنقودية SA الغير المقاومة والمقاومة للمضاد الحيوي ERY تم الحصول عليها بواسطة برنامج Anagène . (البروتينات L4 و L22 هي بروتينات بنائية لنفق الخاص بخروج السلسلة الببتيدية ) .

الشكل (ج) يوضح جزء من بنية النفق الخاص بخروج السلسلة الببتيدية عند كل من بكتيريا SA الغير المقاومة والمقاومة للمضاد الحيوي ERY .



الشكل (ب) من الوثيقة (2)

الشكل (أ) من الوثيقة (2)



- 1- إشرح كيف تقاوم البكتيريا SA المضاد الحيوي ERY مما يسمح لك بالمصادقة على الفرضية باستغلالك أشكال الوثيقة (2) ومعلوماتك .
- 2- اقترح حلا لعلاج الأشخاص المصابين بالبكتيريا SA المقاومة للمضاد الحيوي إريثرومايسين .

## الجزء الثالث :

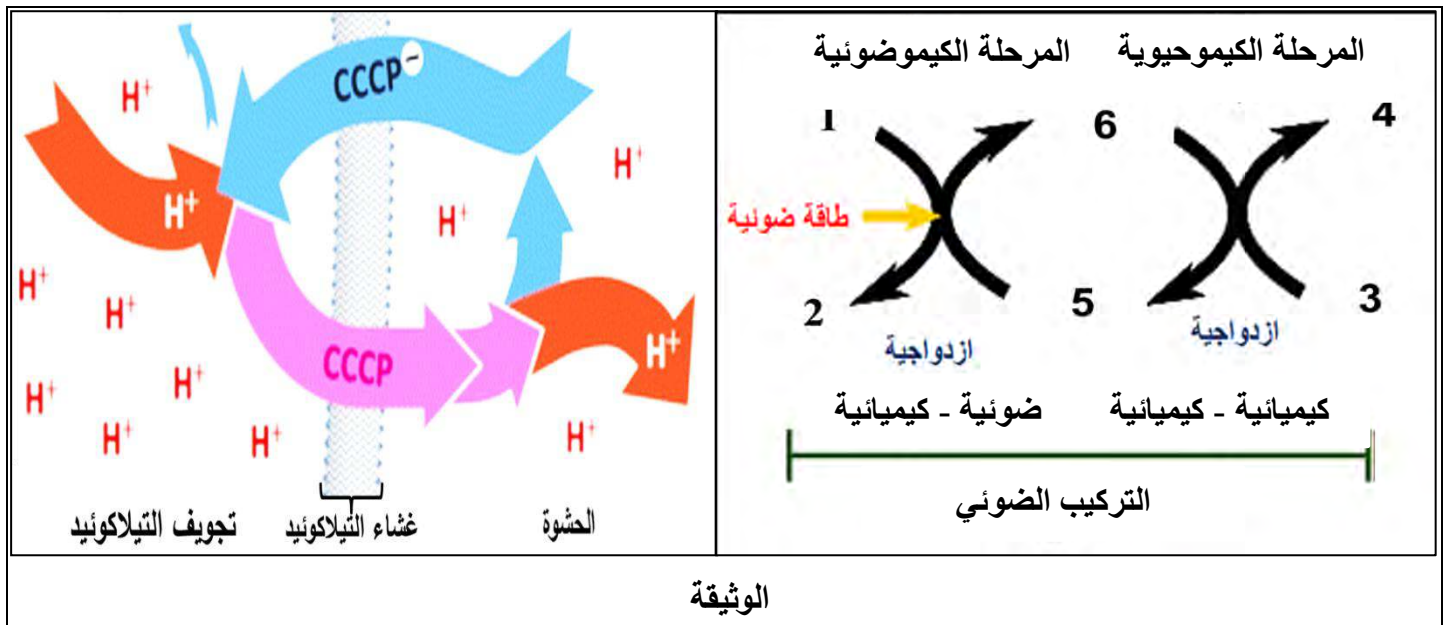
انجز مخطط يوضح العلاقة بين المورثة وظيفة البروتين المدروس عند البكتيريا SA الغير المقاومة والمقاومة في وجود المضاد الحيوي الإريثرومايسين ERY .

## الموضوع الثاني

يحتوي الموضوع على 5 صفحات (من الصفحة 6 من 10 إلى الصفحة 10 من 10)

التمرين الأول : (05 نقاط)

تقوم النباتات الخضراء بظاهرة التركيب الضوئي داخل الصانعة الخضراء ، حيث تتحول الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية كامنة في المادة العضوية ، تمر هذه الظاهرة بمرحلتين متكاملتين : المرحلة الكيموضوئية تحدث على مستوى غشاء التلاكوئيد والمرحلة الكيموحيوية التي تحدث على مستوى الحشوة ، تتميز هاتان المرحلتان بوجود ازدواجية طاوية تتأثر بالمركبات الكيميائية مثل CCCP: كربونيل سيانيد م - كلوروفينيل هيدرازون ، آلية تأثيرها موضحة في الوثيقة .



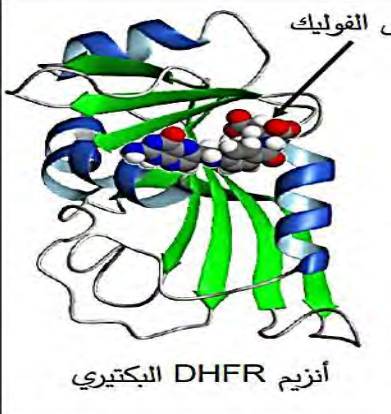
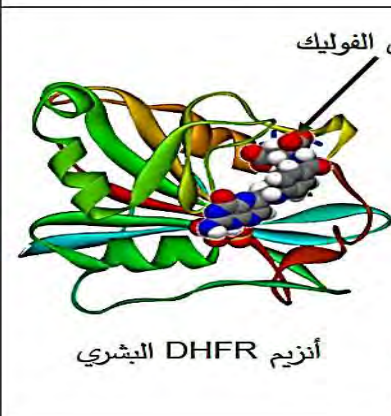
- 1- تعرف على البيانات المرقمة من 1 الى 6 .
- 2- وضح في نص علمي آليات تحويل الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية كامنة في جزيئات المادة العضوية مبرزا الإزدواجية الطاقوية ، وتأثير CCCP عليها اعتمادا على الوثيقة ومكتسباتك .  
(النص العلمي مهيكّل بمقدمة وعرض وخاتمة )

## التمرين الثاني : (07 نقاط)

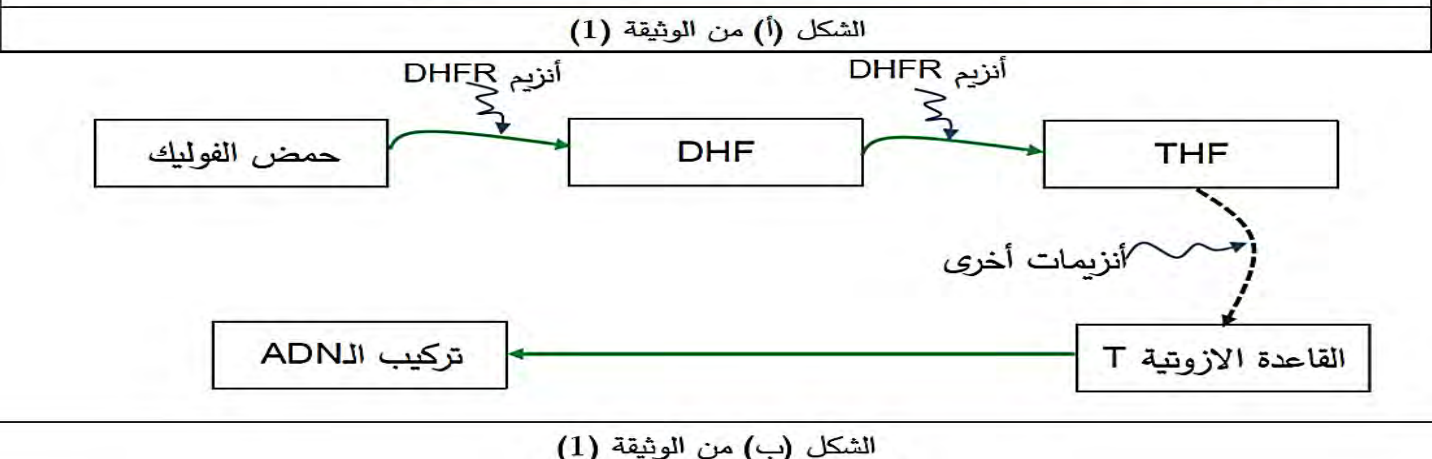
تتوقف الخصائص الوظيفية للإنزيمات على بنيتها الفراغية ، وقد أستغل الباحثون هذه الخصائص في تصميم وتطوير أدوية تثبط نشاط إنزيم DHFR الذي يلعب دورا أساسيا في تصنيع القواعد الآزوتية اللازمة لتركيب الـ ADN ، نريد فهم العلاقة بين البنية الفراغية للإنزيم DHFR ونشاطه وإختصاص كل دواء مثبط لنشاطه ، تقترح الدراسة التالية :

### الجزء الأول :

أظهرت الدراسات البنيوية أن إنزيم DHFR لدى الإنسان يختلف قليلا عن نظيره عند البكتيريا ، خصائص إنزيم DHFR البكتيري وإنزيم DHFR البشري مبينة في الشكل (أ) من الوثيقة (1) أما الشكل (ب) مخطط يوضح تدخل إنزيم DHFR في تركيب الـ ADN .

|   | <p>159 حمض أميني<br/>سلسلة ببتيدية واحدة<br/>30 رابطة هيدروجينية<br/>6 روابط شاردية<br/>4 أشربة حلزونية و 8 ورقات مطوية</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>الاحماض الامينية المشكلة للموقع الفعال للإنزيم DHFR البكتيري</th> <th>115</th> <th>57</th> <th>49</th> <th>46</th> <th>31</th> <th>27</th> <th>5</th> <th>الترتيب الخطي</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Val</td> <td>Arg</td> <td>Ser</td> <td>Thr</td> <td>Phe</td> <td>Asp</td> <td>Leu</td> <td></td> <td>الحمض الاميني</td> </tr> </tbody> </table> | الاحماض الامينية المشكلة للموقع الفعال للإنزيم DHFR البكتيري | 115 | 57  | 49  | 46  | 31 | 27            | 5  | الترتيب الخطي | Val | Arg | Ser | Thr | Phe | Asp | Leu |  | الحمض الاميني |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|----|---------------|----|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|---------------|
| الاحماض الامينية المشكلة للموقع الفعال للإنزيم DHFR البكتيري                       | 115                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 57                                                           | 49  | 46  | 31  | 27  | 5  | الترتيب الخطي |    |               |     |     |     |     |     |     |     |  |               |
| Val                                                                                | Arg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ser                                                          | Thr | Phe | Asp | Leu |    | الحمض الاميني |    |               |     |     |     |     |     |     |     |  |               |
|  | <p>187 حمض أميني<br/>سلسلة ببتيدية واحدة<br/>40 رابطة هيدروجينية<br/>8 روابط شاردية<br/>6 أشربة حلزونية و 9 ورقات مطوية</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>الاحماض الامينية المشكلة للموقع الفعال للإنزيم DHFR البشري</th> <th>115</th> <th>70</th> <th>60</th> <th>59</th> <th>56</th> <th>31</th> <th>21</th> <th>الترتيب الخطي</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Val</td> <td>Arg</td> <td>Leu</td> <td>Ser</td> <td>Thr</td> <td>Phe</td> <td>Asp</td> <td></td> <td>الحمض الاميني</td> </tr> </tbody> </table>  | الاحماض الامينية المشكلة للموقع الفعال للإنزيم DHFR البشري   | 115 | 70  | 60  | 59  | 56 | 31            | 21 | الترتيب الخطي | Val | Arg | Leu | Ser | Thr | Phe | Asp |  | الحمض الاميني |
| الاحماض الامينية المشكلة للموقع الفعال للإنزيم DHFR البشري                         | 115                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 70                                                           | 60  | 59  | 56  | 31  | 21 | الترتيب الخطي |    |               |     |     |     |     |     |     |     |  |               |
| Val                                                                                | Arg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Leu                                                          | Ser | Thr | Phe | Asp |    | الحمض الاميني |    |               |     |     |     |     |     |     |     |  |               |

الشكل (أ) من الوثيقة (1)



الشكل (ب) من الوثيقة (1)

1- قارن بين النتائج المبينة في الشكل (أ) من الوثيقة (1) .

2- بين العلاقة بين بنية و وظيفة الإنزيم DHFR بإستغلالك الوثيقة (1) ومعلوماتك .

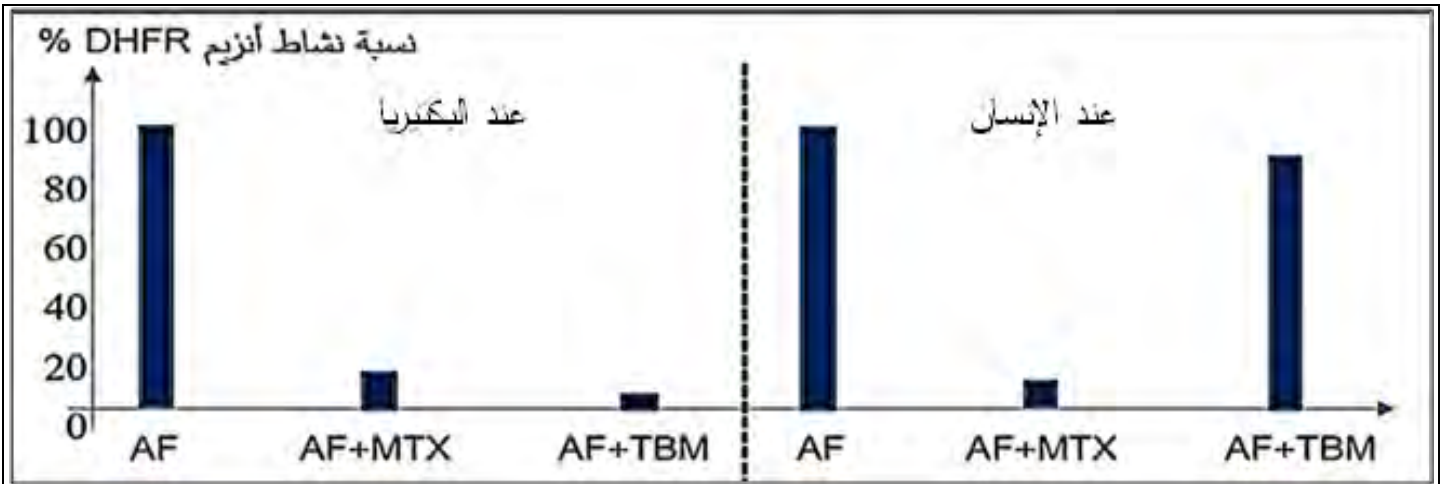
## الجزء الثاني :

يتم الإستهداف الإنتقائي لنشاط إنزيم DHFR بأدوية مثبطة ، نريد فهم كيف يتم ذلك . تقترح الوثيقة (2) :

الشكل (أ) : يمثل نتائج تجريبية لنسبة نشاط إنزيم DHFR في وجود حمض الفوليك AF فقط وفي وجود حمض الفوليك AF مع الأدوية المثبطة ميثوتركسات MTX والتريميثوبريم BMT عند كل من الإنسان والبكتيريا .

الشكل (ب) : جدول يمثل قيم قوة الارتباط (KD) لكل من MTX و BMT بالموقع الفعال للإنزيم DHFR البشري والموقع الفعال للإنزيم DHFR البكتيري ، والمسافة  $A^\circ$  بين الأحماض الأمينية المساهمة في تثبيت الأدوية المثبطة .

قوة الارتباط : مقياس يوضح مدى قوة التصاق الدواء المثبط بالإنزيم ، فكلما كانت القيمة المعروفة بـ KD أصغر كان الارتباط أقوى



الشكل (أ) من الوثيقة (2)

| الانزيم       | الدواء المثبط   | قوة الارتباط (Kd تقريبية) نانومول | الأحماض الأمينية المساهمة في تثبيت الأدوية و المسافة بينها بـ $A^\circ$ |
|---------------|-----------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| DHFR البكتيري | ميثوتركسات MTX  | 1                                 | IlLeu5 و Phe31                                                          |
|               | تريميثوبريم TBM | 0,05                              | $A^\circ 9$                                                             |
| DHFR البشري   | ميثوتركسات MTX  | 0,05                              | Val115 و Phe31                                                          |
|               | تريميثوبريم TBM | 300                               | $A^\circ 12$                                                            |

الشكل (ب) من الوثيقة (2)

1- **وضح** التأثير الإنتقائي للأدوية المثبطة لنشاط إنزيم DHFR البكتيري والبشري بإستغلالك أشكال الوثيقة (2) ومعلوماتك .

2- **برر** إستخدام دواء التريميثوبريم كمضاد حيوي بدل الميثوتركسات في حالة إصابة الشخص بعدوى بكتيرية .

**التمرين الثالث: (08 نقاط)**

رغم قدرة الجهاز المناعي على التعرف على الخلايا الغريبة ، إلا أن بعض أنواع السرطان مثل سرطان الكبد تتجح في الهروب من الإستجابة المناعية و تستمر في النمو . غير أن إدخال فيروس نيوكسل المعدل وراثيا (NDV-GT) أظهر فعالية في تحفيز الجهاز المناعي و استهداف الخلايا السرطانية . كيف يتدخل الفيروس خلال الإستجابة المناعية لتخريب الخلايا السرطانية ؟

## الجزء الأول:

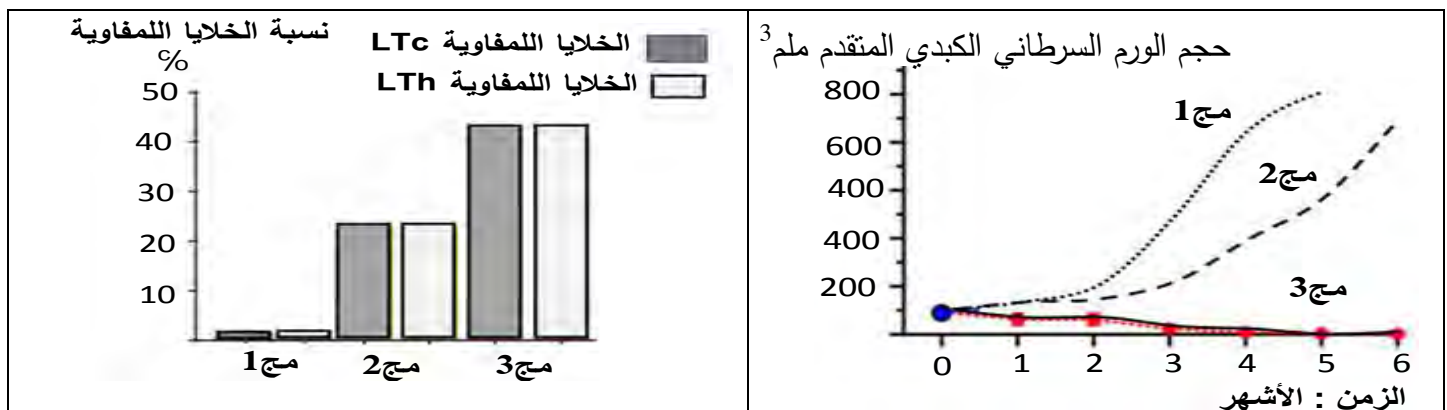
لمعرفة تأثير فيروس نيوكسل المعدل وراثيا (يحمل **مورثة** تشرف على تركيب جزيئة  $\alpha$ -Gal ) على الخلايا المناعية وعلى حجم الأورام السرطانية نقدم أشكال الوثيقة (1) :

الشكل (أ) : منحنيات تطور حجم الورم السرطاني الكبدي في ثلاث مجموعات من القرود المعالجة بـ:

مج1: الأملاح ، مج2: فيروس طبيعي NDV ، ومج3: بالفيروس المعدل وراثيا (NDV-GT) .

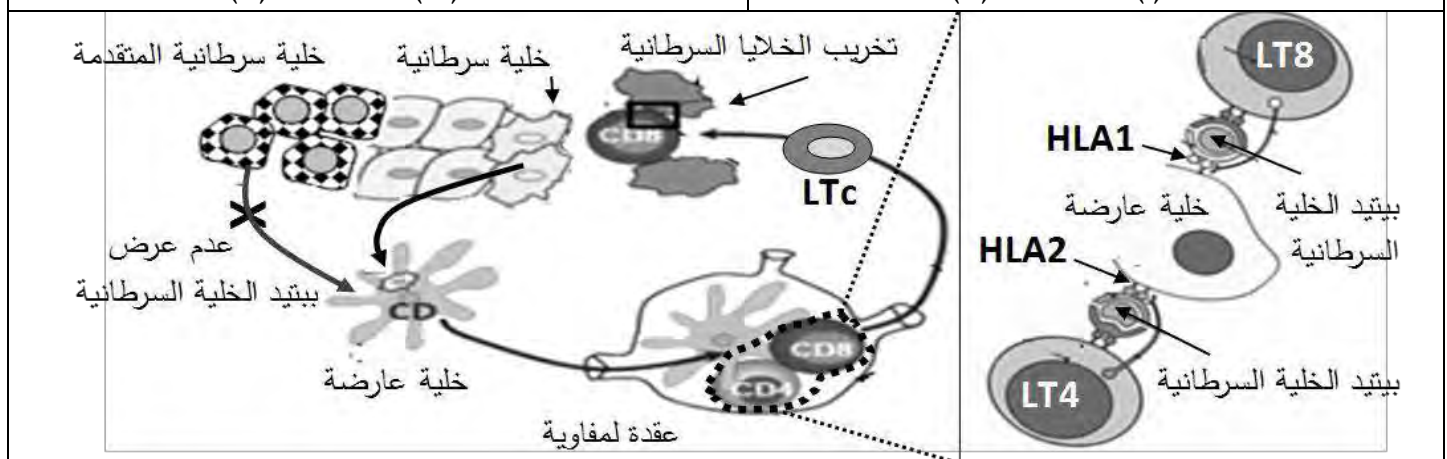
الشكل (ب): نسبة الخلايا اللمفاوية LTh و LTc في المجموعات الثلاث .

الشكل (ج) : يبين رسم تخطيطي للتعاون الخلوي لإقصاء الخلية السرطانية.



الشكل (ب) من الوثيقة (1)

الشكل (أ) من الوثيقة (1)



الشكل (ج) من الوثيقة (1)

- اقترح فرضية تبين فيها قدرة الجهاز المناعي في القضاء على الخلايا السرطانية المفلة التي يستهدفها فيروس نيوكسل المعدل وراثيا باستغلالك للوثيقة (1) .

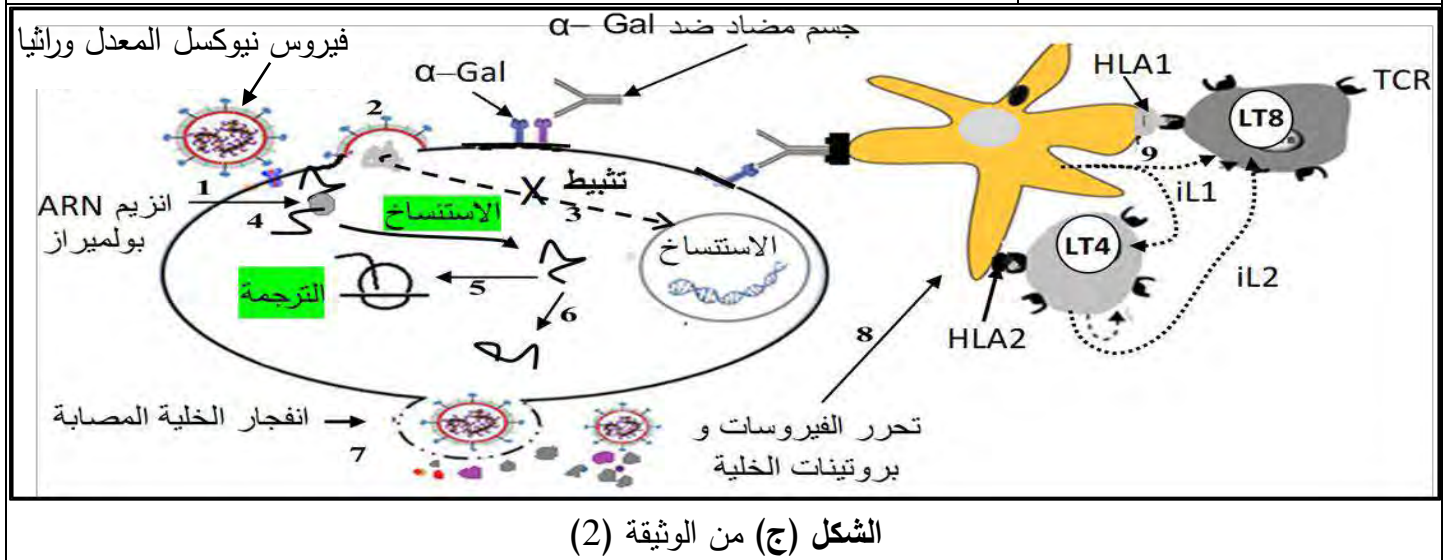
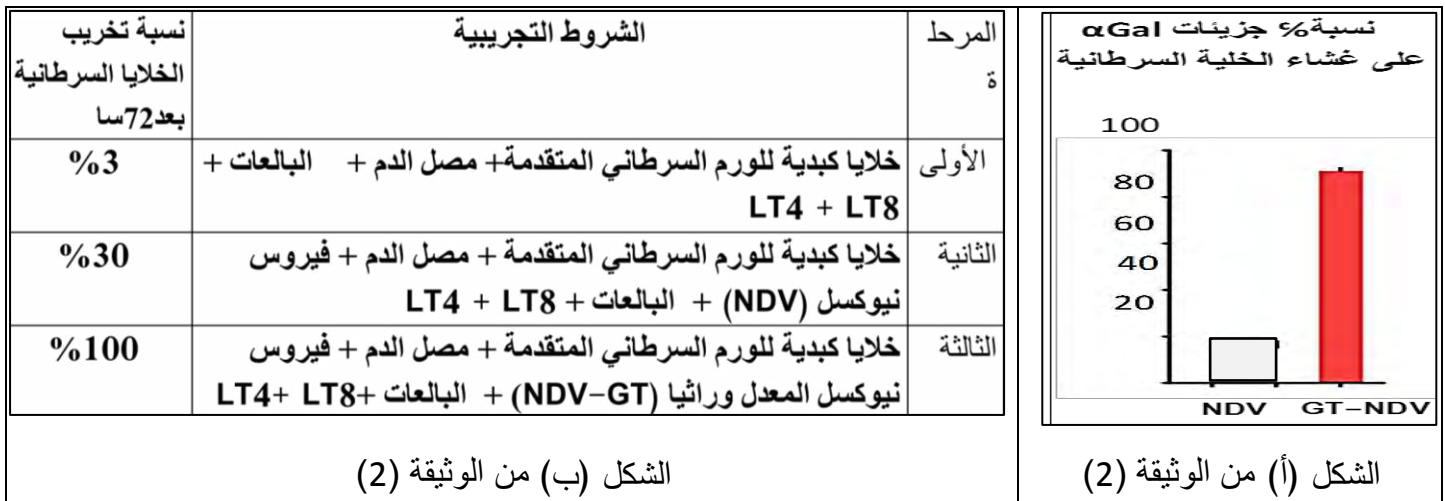
## الجزء الثاني :

يرتكز العلاج على مبادئ أساسية متعلقة بالتعاون بين الخلايا المناعية ، الخلايا السرطانية و الأجسام المضادة ضد جزيئات  $\alpha$ -Gal الموجودة في مصل الإنسان .

الشكل (أ) من الوثيقة (2): قياس النسبة المئوية للجزيئات  $\alpha$ -Gal على أغشية خلايا الكبد المصابة بالسرطان المتقدم في وجود الفيروس المعدل وراثيا NDV-GT و مع الفيروس الطبيعي NDV .

الشكل (ب) من الوثيقة (2): قياس نسبة تخريب الخلايا السرطانية بعد 72 سا من الحضانة في شروط تجريبية مختلفة.

الشكل (ج): رسم تخطيطي يبين تدخل الخلايا المناعية عند استهداف الفيروس المعدل وراثيا NDV-GT الخلايا السرطانية المفلتة .



- بين أن استخدام فيروس نيوكسل (NDV-GT) يسمح بإعادة تنشيط الجهاز المناعي للقضاء على الخلايا السرطانية المفلتة مما يسمح لك بالمصادقة على الفرضية بإستغلالك للوثيقة (2) ومعلوماتك .

## الجزء الثالث :

- انجز مخطط يوضح دور البروتينات المناعية في الإستجابة المناعية النوعية و تأثير فيروس نيوكسل (NDV-GT) في تحفيز الجهاز المناعي و إستهداف الخلايا السرطانية المفلتة .

## التمرين الأول:

1/ اختيار الاجالة الصحيحة : 1- ج ، 2- ب ، 3- ب ، 4- أ ، ب ، د

## 2/ النص العلمي :

**مقدمة+المشكل :** فكيف تساهم البنية الفراغية في ظهور المواقع الوظيفة للجسم المضاد وتأثير الماء الأوكسجيني  $H_2O_2$  على هذه المواقع؟

**العرض:**

يظهر الجسم المضاد على شكل حرف Y و يتكون من أربعة سلاسل ببتيدية ، سلسلتين ثقيلتين و سلسلتين خفيفتين . كل سلسلة ذات بنية ثالثة (تحتوي على بنيات وريقة  $\beta$  بينها مناطق انعطاف).

ترتبط السلسلتين الثقيلتين بالسلسلتين الخفيفتين عن طريق جسر ثنائي الكبريت ، كما تتصل السلسلتين الثقيلتين فيما بينها بواسطة جسرين ثنائيي الكبريت .

تحتوي كل سلسلة من سلاسل الجسم المضاد على منطقة متغيرة بها موقع تثبيت محدد المستضد و منطقة ثابتة تحتوي في نهايتها على منطقة التثبيت على بعض المستقبلات الغشائية ( البالعات ).

ان وظيفة الجسم المضاد تعتمد على المواقع الوظيفية التي تظهر أثناء تشكل البنية الفراغية للجسم المضاد ، والتي تتوقف على الروابط التي تنشأ بين احماض امينية محدد وراثيا من حيث العدد والنوع والترتيب.

موقع تثبيت محدد المستضد -الموجود في المنطقة المتغيرة- يرتبط نوعياً مع محدد المستضد الذي حرض على إنتاجه بفضل وجود تكامل بنيوي مشكلا معقد مناعي . هذا الاخير يؤدي الى إبطال مفعول المستضدات وشل حركتها و منع انتشارها و تكاثرها.

موقع التثبيت الموجود في الجزء الثابت من السلسلتان الثقيلتان على المستقبلات الغشائية للخلايا البلعمية حيث تشكل المعقد المناعي يسمح للبالعات من القضاء على المستضدات بأعداد كبيرة في فترة أقل (بسرعة أكبر)

الا أن خلال الاستجابة المناعية تنتج العضوية  $H_2O_2$  الذي يستهدف جسور ثنائية الكبريت التي تحافظ على استقرار البنية الفراغية للجسم المضاد بكسرهما عبر تفاعل أكسدة ، هذا يؤدي الى تخرب بنيته الفراغية وبالتالي يفقد قدرته على تثبيت المستضد (عدم تشكل معقد مناعي) وبالتالي عدم اقصائه من قبل البالعات.

**خاتمة:** الحفاظ على البنية الفراغية الطبيعية للجسم المضاد ضروري لتشكيل معقد مناعي مع المستضد و القضاء عليه ،وتخرب بنيته بتدخل عوامل مثل  $H_2O_2$  يفقده وظيفته فيبقى الجسم المضاد في العضوية.

## التمرين الثاني:

## الجزء الاول

1-الشكل (أ): يمثل منحنيات تغيرات نسبة طرح الاكسجين بدلالة الزمن في غياب ووجود الكبريتيد حيث نلاحظ :

في وجود الضوء ومستقبل الالكترونات في وسط به تيلاكويدات

عند الزمن 0: يكون تركيز الاكسجين منعدم في الوسطين في وجود وفي غياب غاز كبريتيد الهيدروجين

في غياب غاز كبريتيد الهيدروجين : يتزايد تركيز الاكسجين في الوسط مع مرور الزمن الى ان يصل الى أقصى قيمة 100 عند اللحظة 15د

في وجود غاز كبريتيد الهيدروجين : يبقى تركيز الاكسجين منعدم في الوسط مع مرور الزمن.

**اذن غاز كبريتيد الهيدروجين يشبط التحلل الضوئي للماء على مستوى التيلاكويديات.**

2- المقارنة: الشكل (ب): يمثل تغيرات تواتر كمونات العمل في الليف العصبي بدلالة الزمن في غياب وجود الكبريتيد يتم تسجيل كمونات عمل في كلا الحالتين الا أن:

في غياب غاز كبريتيد الهيدروجين : يتم تسجيل تواتر كمونات عمل منخفض في الليف العصبي.

في غياب غاز كبريتيد الهيدروجين : يتم تسجيل تواتر كمونات عمل مرتفع في الليف العصبي.

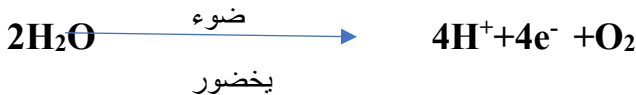
**اذن غاز كبريتيد الهيدروجين يحفز انتقال الرسائل العصبية على مستوى الليف العصبي عند الانسان.**

الجزء الثاني

1- الشكل (أ):

في غياب غاز كبريتيد الهيدروجين : تمتص الطاقة الضوئية من قبل النظامين الضوئيين على مستوى غشاء التيلاكويد، يتأكسد النظامان الضوئيان وتنتقل الإلكترونات في سلسلة من النواقل.

يستعيد النظام الضوئي الثاني الكتروناته المفقودة من التحلل الضوئي للماء في وجود انزيم التحلل الضوئي للماء OEC:



- الإلكترونات المتحررة من PSII تنتقل عبر سلسلة من نواقل الإلكترونات إلى ان تصل إلى مستقبلها النهائي PSI اللموكسد فيسترجع الإلكترونات المفقودة (حالة مرجعة)

في وجود غاز كبريتيد الهيدروجين : يرتبط غاز كبريتيد الهيدروجين انزيم التحلل الضوئي للماء OEC في النظام الضوئي الثاني فييتوقف التحلل الضوئي للماء

**اذن غاز كبريتيد الهيدروجين يشبط انزيم التحلل الضوئي للماء وبالتالي ايقاف انتقال الإلكترونات على مستوى السلسلة التركيبية الضوئية.**

الشكل (ب):

عند التعرض لغاز كبريتيد الهيدروجين تنتبه المستقبلات الحسية في الجلد حيث يرتبط الغاز بقناة  $\text{Na}^+$  مما يؤدي الى انفتاحها ومرور كمية كبيرة من شوارد  $\text{Na}^+$  فتنشأ رسالة عصبية تنتقل عبر العصبون الجلدي الى النخاع الشوكي .

تحفيز انفتاح قنوات  $\text{Ca}^{2+}$  الفوطية، تدفق داخلي لشوارد  $\text{Ca}^{2+}$  الى هيولى النهاية العصبية للعصبون الحسي وهذا يحفز هجرة الحويصلات التي تحتوي على المبلغ العصبي الغلوتامات وتحريرها في الشق المشبكي.

تنتبث الغلوتامات على مستقبلاتها الغشائية بعد مشبكية، تفتح قنوات  $\text{Na}^+$  الكيمائية وتدفق كمية كبيرة من شوارد  $\text{Na}^+$  فتنشأ رسالة عصبية تنتقل الى الدماغ (القشرة المخية) ويتم الاحساس بالالام.

اذن: يتسبب غاز كبريتيد الهيدروجين في الاحساس بالآلم نتيجة عمل عدة قنوات بتحفيز انفتاح قنوات  $Na^+$  اولاً في النهايات العصبية الحسية ونشأة رسالة عصبية تنتقل عبر العصبون الوارد الى الدماغ .

### الربط

- استعمال غاز كبريتيد الهيدروجين كمبيد للاعشاب الضارة حيث يتسبب في ايقاف تفاعلات المرحلة الكيموضوئية نتيجة تثبيط انزيم التحلل الضوئي للماء فلا يستعيد النظامان الضوئيان حالتهم المرجعة وبالتالي لا يستعيدان قابلية التنبيه بالضوء. بتوقف تفاعلا المرحلة الكيموضوئية لا يتم انتاج  $NADPH, H^+$  و ATP وبالتالي تتوقف المرحلة الكيموحيوية وهذا يؤدي الى عدم تركيب المادة العضوية الضرورية لنمو النبات وبالتالي القضاء على الاعشاب الضارة.

- يعمل غاز كبريتيد الهيدروجين كمنبه كيميائي للمستقبل الغشائي القنوي المتواجد في نهاية العصبون الحسي على مستوى المستقبلات الحسية في الجلد حيث يتكامل بنيويا مع موقعي ارتباط ما يسمح بانفتاح قناة ايونية تندفق عبرها شوارد  $Na^+$  الى الهيولى.

يتولد عن ذلك رسالة عصبية حسية تنتقل الى النخاع الشوكي متسببة في تحرير المبلغ العصبي الغلوتامات المسؤولة عن توليد رسالى عصبية في العصبون الوارد الى الدماغ الخاصة بالاحساس بالألم .

2-الحلول الوقائية: استعمال مبيدات انتقائية لا تؤثر على الانسان

الحلول العلاجية: ادوية ترتبط مع المبيد فتثبط تأثيره. تثبيط عمل القنوات الفولطية

### التمرين الثالث:

#### الجزء الأول :

إقتراح فرضية تبين تأثير البكتيريا المقاومة للمضاد الحيوي ERY على تركيب البروتين:

#### إستغلال الوثيقة (1)

الشكل (أ) : تمثل متابعة كثافة الوحدات الريبوزومية بدلالة موقع الرامزة التي ترجمت في وجود المضاد الحيوي عند بكتيريا المكورات العقدية غير المقاومة للدواء ورسم تخطيطي لها، حيث نلاحظ:

في مواقع الرامزات الأولى التي ترجمت : تكون كثافة الوحدات الريبوزومية مرتفعة تقدر بـ 1 (و.أ)

- في مواقع الرامزات التي ترجمت من (5-10) : تناقص كبير في كثافة الوحدات الريبوزومية 0,6-0,1 (و.أ)

- في مواقع الرامزات التي ترجمت من (10-20) : انعدام كثافة الوحدات الريبوزومية .

في الرسم التخطيطي نلاحظ عند موقع رامزة الإنطلاق تشكل ريبوزوم وظيفي (المرحلة 1) وانتقال الريبوزوم على طول ال-ARNm وتشكل متعدد بيبتيدي من عشرة أحماض أمينية فقط (المرحلة 2) وتوقف استطالة متعدد البيبتيدي وعدم وصول الريبوزوم الى رامزة التوقف رقم 20 UAA

الإستنتاج: يعيق المضاد الحيوي استطالة السلسلة البيبتيدي يمنع تقدم الريبوزوم عند البكتيريا غير المقاومة.

الشكل (ب): يمثل متابعة كثافة الوحدات الريبوزومية بدلالة موقع الرامزة التي ترجمت في وجود ERY عند بكتيريا المكورات العقدية المقاومة للدواء ورسم تخطيطي تفسيري لها، حيث نلاحظ:

- في مواقع الرامزات الأولى التي ترجمت تكون كثافة الوحدات الريبوزومية مرتفعة ثم يتناقص كلما اقتربنا من موقع رامزة التوقف (0,1 عند الموقع 20)

في الرسم التخطيطي نلاحظ عند موقع رامزة الإنطلاق تشكل ريبوزوم وظيفي (المرحلة 1) وانتقال الريبوزوم على طول ال-ARNm الى غاية رامزة التوقف وتشكل متعدد بيبتيدي من 19 حمض أميني (المرحلة 2) وانفصال تحت وحدتي الريبوزوم (المرحلة 3) وتوقف استطالة متعدد البيبتيدي .

**الإستنتاج:** استطالة السلسلة البيبتيديّة (الترجمة) لا تتأثر بوجود المضاد الحيوي عند بكتيريا SA المقاومة.

### الربط:

عند البكتيريا غير المقاومة تنطلق الترجمة ولكن تتوقف استطالة متعدد البيبتيدي قبل الوصول الى رامزة التوقف على ARNm فالمضاد الحيوي ERY يمنع استطالة السلسلة البيبتيديّة (الترجمة) إلا أن البكتيريا المقاومة تتميز بقدرتها على استمرار استطالة السلسلة البيبتيديّة مقاومة تأثير المضاد الحيوي.

**الفرضية:** تقاوم البكتيريا تأثير المضاد الحيوي من خلال تغيير بنية تحت الوحدة الكبرى للريبوزوم (نفق خروج السلسلة البيبتيديّة) نتيجة طفرة على مستوى المورثات المشفرة لبروتيناتها ما يؤمن استطالة السلسلة البيبتيديّة.

### الجزء الثاني:

شرح كيفية مقاومة البكتيريا SA للمضاد الحيوي ERY والتحقق من صحة الفرضية المقترحة:

### استغلال الوثيقة 2:

**الشكل (أ):** يمثل أعمدة بيانية لنتائج قياس حجم النفق الخاص بخروج السلسلة البيبتيديّة ونسبة ارتباط المضاد الحيوي بالنفق عند كل من البكتيريا SA المقاومة وغير المقاومة للمضاد الحيوي. حيث نلاحظ:

- عند البكتيريا غير المقاومة : حجم النفق متوسط يقدر بـ A20 يوافقه نسبة ارتباط بـ: ERY أعظمية (كبيرة) تقدر بـ 100%

- عند البكتيريا المقاومة : حجم النفق كبير يقدر بـ A30 يوافقه نسبة ارتباط بـ ERY ضعيفة تقدر بـ 10% (مقارنة بالبكتيريا غير المقاومة).

**الإستنتاج:** تتميز البكتيريا المقاومة باتساع نفق خروج السلسلة البيبتيديّة مما يمنع ارتباط المضاد الحيوي به.

**الشكل (ب-1):** يمثل التتابع النكليوتيدي لجزء من المورثة التي تشرف على تركيب البروتين L22 عند كل من البكتيريا SA المقاومة وغير المقاومة, حيث نلاحظ:

تمائل تتابع النكليوتيدات للمورثة التي تشرف على تركيب L22 لكل من البكتيريا المقاومة وغير المقاومة الى غاية الثلاثية 81 حيث تم حذف الثلاثيات 82,83,84 (ATG-AAA-CTG) في مورثة البكتيريا المقاومة.

**الشكل (ب - 2):** يمثل التتابع النكليوتيدي لجزء من المورثة التي تشرف على تركيب البروتين L4 عند كل من البكتيريا SA المقاومة وغير المقاومة, حيث نلاحظ:

تمائل تتابع النكليوتيدات لمورثة L4 لكل من البكتيريا المقاومة وغير المقاومة وتختلف على مستوى الثلاثية 63 حيث تم استبدال A بـ G

**الإستنتاج :** طفرة (حذف واستبدال). في المورثة المسؤولة عن انتاج البروتين L4 والبروتين L22 المشكلان لقناة خروج السلسلة البيبتيدية تحت الوحدة الكبرى للريبوزوم تؤدي الى تغير بنية البروتينين مما يكسب البكتيريا المقاومة .

**الشكل (ج):** يمثل جزء من بنية النفق الخاص بخروج السلسلة البيبتيدية عند كل من بكتيريا SA المقاومة وغير المقاومة ل-ERY. حيث نلاحظ:

- **عند البكتيريا غير المقاومة:** تثبت المضاد الحيوي على نفق خروج البيبتيد المتشكل التي يدخل في تركيبها بروتينين L4 L22 ما يمنع من خروج السلسلة البيبتيدية أثناء الترجمة فتتوقف الإستطالة عند الحمض الأميني (10) وذلك بتشكيل روابط كيميائية بين المضاد الحيوي و U2506 و A2058 .

- عند البكتيريا المقاومة تشكيل رابطة كيميائية واحدة بين المضاد الحيوي U2506 وعدم تشكيل الرابطة مع A2058 القريب من البروتين L22 الطافر .

**الإستنتاج :** يرتبط ERY بمكونات قناة خروج السلسلة البيبتيدية ارتباطا قويا عند البكتيريا غير المقاومة وارتباطا ضعيفا عند البكتيريا المقاومة.

**الربط:**

**عند البكتيريا غير المقاومة:**

- ارتباط ERY بنفق خروج السلسلة البيبتيدية في تحت الوحدة الكبرى للريبوزوم دوالحم الصغير ارتباطا قويا ما يمنع خروج السلسلة البيبتيدية أثناء عملية الترجمة فتتوقف وبالتالي يتوقف تركيب البروتين لديها (بروتينات قصيرة) ما يؤدي إلى توقف نموها وموتها .

- **عند البكتيريا المقاومة:**

يكون ارتباط ERY بقناة خروج السلسلة البيبتيدية ضعيفا وهذا لحدوث طفرة على مستوى المورثتين المشفرتين للبروتينين L4 /L22 المشكلان لنفق خروج البيبتيد فيزداد حجمه فيمكن خروج متعدد البيبتيد واكتمال عملية الترجمة وبالتالي تركيب البروتينات اللازمة للنمو والتكاثر وهذا ما يكسبها مقاومة للمضاد الحيوي .

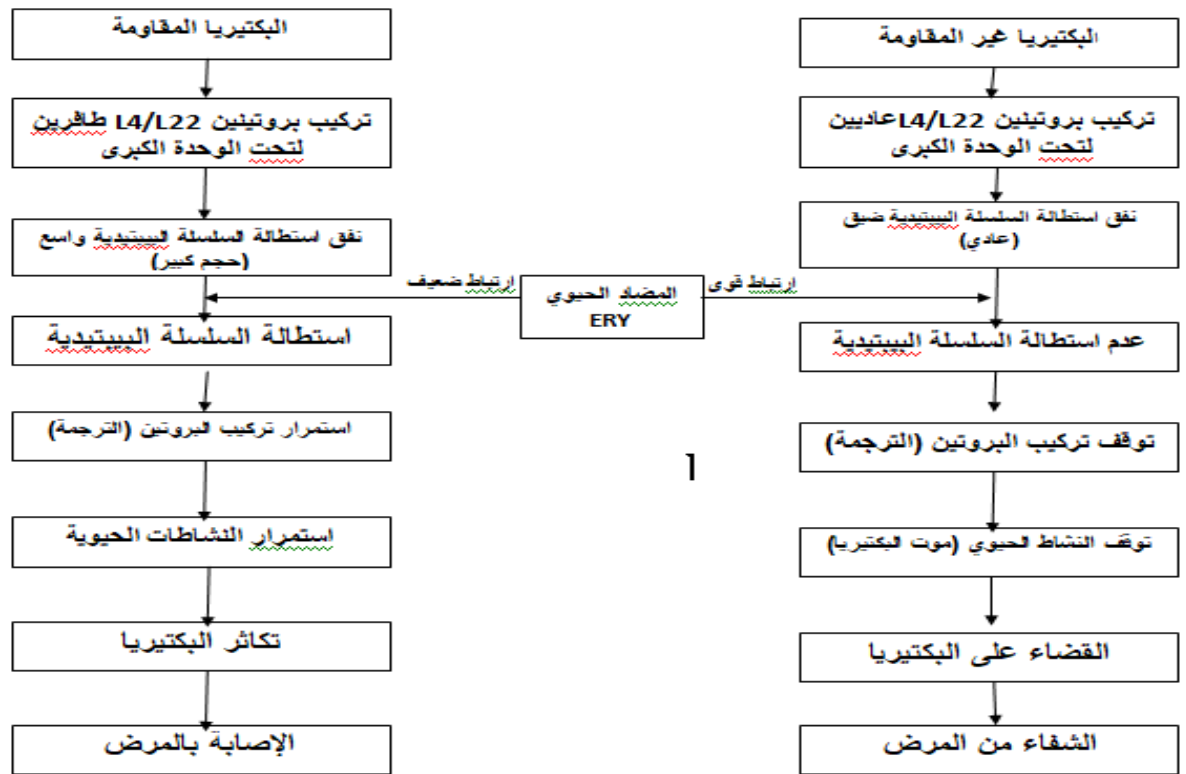
تسمح هذه المعطيات بالمصادقة على صحة الفرضية المقترحة سابقا.

**2- اقتراح حل لعلاج الأشخاص المصابين بالبكتيريا SA المقاومة:**

- العلاج المتعدد باستعمال مزيج من المضادات الحيوية تؤثر في مستويات مختلفة من مراحل تركيب البروتين عند البكتيريا نظرا لعدم فعالية المضاد الحيوي لوحده.

- العلاج المناعي باستعمال أجسام مضادة ترفع من كفاءة البالعات في إقصاء هذه البكتيريا (المستضد).

**الجزء الثالث:**



## التمرين الاول

## مقدمة +المشكل:

## 1-البيانات:

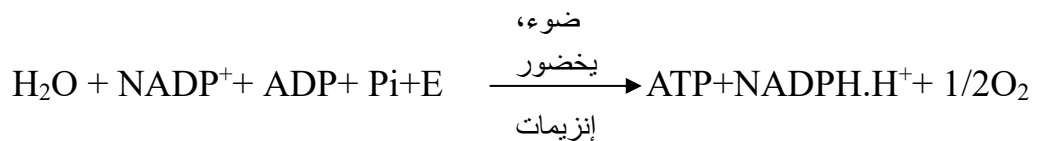
NADPH.H<sup>++</sup> ATP-6 NADP<sup>++</sup> Pi + ADP-5. 4-مادةعضوية. CO<sub>2</sub>-3 O<sub>2</sub>-2 H<sub>2</sub>O-1

## النص العلمي:

## مقدمة+مشكل

فماهي اليات تحويل الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية كامنة في الجزيئات العضوية وماهو تأثير CCCP عليها؟  
يتم تحويل الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية كامنة في الجزيئات العضوية ضمن مرحلتين متتاليتين ومتكاملتين:  
المرحلة الكيموضوئية: تحدث على مستوى التلاكويد، وتتطلب توفر الضوء توفر المستقبل NADP<sup>+</sup> إضافة إلى ADP و الـ Pi

- تلتقط الأنظمة الضوئية PSI، PSII في غشاء التيلاكويد الطاقة الضوئية فتتأكسد وتفقد إلكترونات غنية بالطاقة  
- يسترجع PSII ذو الكمون الأكسدة والارجاع المرتفع إلكتروناته وبالتالي قابلية التنبيه انطلاقا من التحلل الضوئي للماء ذو الكمون المنخفض لاحتوائه على إنزيم التحلل الضوئي  $2H^{++} + 2e^{-} + 1/2 O_2$   
 $H_2O \xrightarrow[\text{يخضور}]{\text{ضوء}}$   
- ينخفض كمون الأكسدة والارجاع لـ PSII بعد تحفيزه بالفوتونات الضوئية فتنتقل الإلكترونات المتحررة عنه تلقائيا في سلسلة من النواقل (T1.T2.T3) متزايدة كمون الأكسدة والارجاع إلى ان تصل إلى PSI المؤكسد فترجعه ويعود إلى حالة الاستقرار، أما إلكترونات PSI فتنتقل تلقائيا إلى 1'T ثم 2'T، حيث ينخفض كموه إنثر تحفيزه بالفوتونات الضوئية إلى أن ترجع المستقبل النهائي NADP<sup>+</sup> إلى NADPH.H<sup>+</sup> بواسطة NADP réductase  
 $NADP^{+} + 2H^{+} + 2e^{-} \xrightarrow{\text{NADP réductase}} NADPH.H^{+}$   
- تتراكم البروتونات الناتجة عن التحلل الضوئي للماء وتلك التي يضخها T1 T2 من الحشوة -باستعمال الطاقة الناتجة عن انتقال الإلكترونات على طول سلسلة الأكسدة الإرجاعية -إلى تجويف التلاكويد مما يخلق فرق في التركيز  
- تدرج تركيز البروتونات المتولد بين تجويف التلاكويد (الأكثر تركيزا) وحشوة الصانعة (الأقل تركيزا) ينتشر على شكل سيل من البروتونات الخارجة عبر الكرية المذنبة، فتتحرر طاقة تسمح بفسفرة ADP إلى ATP بتدخل إنزيم ATP Synthase  
 $ADP + Pi \xrightarrow[\text{طاقة}]{\text{ATP Synthase}} ATP$



مرحلة كيموحيوية لا تحتاج الى الضوء يتم خلالها ارجاع CO<sub>2</sub> وتركيب الجزيئات عضويه وفق التفاعلات التالية

يُنْتَبِث الـ CO<sub>2</sub> على جزيئة خماسية الكربون: الريبولوز ثنائي الفوسفات (Rudip) مُشكلاً مُركب سداسي الكربون الذي ينشطر سريعاً إلى جزيئين بثلاث ذرات كربون هو حمض الفوسفو غيليسريك (APG)، يُراقَب دمج الـ CO<sub>2</sub> بأنزيم الريبولوز ثنائي الفوسفات كربوكسيلاز.

تحدث فسفرة للـ APG بإمالة الـ ATP (المتشكلة في المرحلة الكيموضوئية) فيتشكل ADPG

تنزع فسفور من ADPG ويرجع إلى PGal بأكسدة NADPH.H<sup>+</sup> الناتج عن المرحلة الكيموضوئية

يستخدم جزء من السكريات الثلاثية المرجعة في تجديد Rudip في وجود ATP الناتج عن المرحلة الكيموضوئية، والجزء الآخر يستعمل لتكوين السكريات سداسية الكربون، الأحماض الأمينية والدهون



أثناء التركيب الضوئي يتم على مستوى الصانعات الخضراء الجمع بين تفاعلات كيموضوئية يكون مقرها التيلاكوييد أين يتم تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية ATP، NADPH.H<sup>+</sup> (ازدواجية ضوئية كيميائية). وتفاعلات كيموضوية يكون مقرها الحشوة أين يتم إرجاع الـ CO<sub>2</sub> إلى كربون عضوي باستعمال الطاقة الكيميائية (ATP و NADPH.H<sup>+</sup>) الناتجة عن المرحلة الكيموضوئية (ازدواجية كيميائية كيميائية)

تسمح المرحلة الكيموضوئية بتوفير وتجديد متطلبات (ATP و NADPH.H<sup>+</sup>) اللازمة المرحلة الكيموضوية وبهذا تضمن استمرار حدوثها .

تسمح المرحلة الكيموضوية بتوفير وتجديد متطلبات NADP<sup>+</sup> ، ADP و Pi اللازمة للمرحلة الكيموضوية وبهذا تضمن استمرار حدوثها .

ومنه تعتبر المرحلتين تجسيدا لتفاعلات الإزدواج فنواتج المرحلة الكيموضوية هي متطلبات المرحلة الكيموضوية ونواتج المرحلة الكيموضوية هي متطلبات المرحلة الكيموضوية (يوجد تكامل بين المرحلتين)

في وجود CCCP الذي يتفد عبر غشاء التيلاكوييد من الحشوة إلى التجويف ذي الـ PH المنخفض فيرجع باكتسابه بروتون H<sup>+</sup> وينقله إلى الحشوة ذي الـ PH المرتفع ما يجعل الغشاء كله نفوذ البروتونات H<sup>+</sup> وليس الكرية المذبذبة فقط ويزول بذلك تدرج تركيز البروتونات فلا تتوفر الطاقة اللازمة لعمل انزيم ATP SYNTHASE لفسفرة الـ ADP في وجود Pi ويتوقف إنتاج الـ ATP فتتوقف التفاعلات الكيموضوية مما يتسبب في عدم تثبيت CO<sub>2</sub> لعدم تجديد RUDP أثناء حلقة كالفن فيتوقف تركيب المادة العضوية الضرورية لنمو النبات ما يتسبب في موته.

تسمح تفاعلات التركيب الضوئي بتحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية كامنة إلا أن استعمال CCCP يمنع الفسفرة الضوئية فيتوقف تركيب المادة العضوية مما يؤثر سلبا على النبات والانسان والحيوان .

### التمرين الثاني:

#### الجزء الأول :

1- المقارنة الشكل (أ) من الوثيقة 1 : يمثل خصائص إنزيم DHFR البكتيري وإنزيم DHFR البشري حيث نلاحظ

- تماثل في البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد البنية الثلاثية (سلسلة واحدة بها عدة بنيات ثانوية حلزونية α وورقية β تحافظ على استقرارهما الروابط الهيدروجينية و الشاردية.

- تشابه في عدد ونوع الأحماض الأمينية (Asp ; Ileu ; Val ; Arg ; Ser ; Thr ; Phe .) المشكلة للموقع الفعال الذي يتكامل بنيويا مع نفس الركيزة (حمض الفوليك) .

- يختلفان في عدد الأحماض الأمينية وعدد الروابط وعدد البنيات الثانوية وترتيب الأحماض الأمينية المشكلة للموقع الفعال.

**الاستنتاج :** يتشابه الأنزيمان في الموقع الفعال فيمكنهما التأثير على نفس مادة التفاعل (حمض الفوليك) وتحفيز نفس التفاعل.

**2- الشكل (ب) من الوثيقة 1 :** مخطط يوضح تدخل إنزيم DHFR في تركيب الـ ADN حيث نلاحظ :

إنزيم DHFR يحفز تفاعل تحويل حمض الفوليك الى DHF (مادة وسطية) ليحولها الى THF ثم تتدخل انزيمات أخرى في سلسلة من التفاعلات لتحويل THF الى القاعدة الأزوتية T الضرورية لتركيب الـ ADN

**الاستنتاج :** يتطلب إنتاج القاعدة الأزوتية T سلسلة من التفاعلات الانزيمية اولها إنزيم DHFR .

**الربط: تبيان العلاقة بين بنية و وظيفة الإنزيم DHFR :**

وظيفة إنزيم DHFR تعتمد على الموقع الفعال الذي يتوقف على البنية الفراغية والتي تتوقف على الروابط التي تنشأ بين جذور احماض امينية محدده وراثيا من حيث العدد والنوع والترتيب.

تسمح البنية الفراغية للإنزيم DHFR بتقارب الأحماض الأمينية المتباعدة خطيا ببروز موقع فعال يكسبه وظيفة تتمثل في تحويل حمض الفوليك الى THF وهي خطوة أساسية لتركيب القاعدة الأزوتية T التي تدخل في تركيب الـ ADN.

**الجزء الثاني :**

**الشكل (أ) من الوثيقة 2 :** يمثل نتائج تجريبية لنسبة نشاط إنزيم DHFR في وجود حمض الفوليك AF و في وجود حمض الفوليك AF مع الأدوية المثبطة ميثوتركسات MTX والتريميثوبريم TBM عند كل من الإنسان والبكتيريا حيث نلاحظ :

- في وجود : AF نسبة نشاط إنزيم DHFR البكتيري والبشري متماثلة و مرتفعة عند القيمة الأعظمية 100 %

- في وجود : MTX + AF نسبة نشاط إنزيم DHFR البكتيري والبشري منخفضة تقدر ب 15% ، 10% على الترتيب

- في وجود : TBM + AF نسبة نشاط إنزيم DHFR البكتيري منخفضة جدا تقدر ب 5 % بينما تبقى مرتفعة عند الانسان تقدر ب 90 %

**الاستنتاج:** MTX غير انتقائي يثبط نشاط إنزيم DHFR عند كل من الإنسان والبكتيريا و TBM انتقائي يثبط نشاط إنزيم DHFR البكتيري ولا يثبط نشاط إنزيم DHFR البشري.

**الشكل (ب) من الوثيقة 2 :** يمثل جدول قيم قوة الارتباط KD لكل من MTX و TBM بالموقع الفعال للإنزيم DHFR البكتيري و DHFR البشري ، والمسافة  $A^\circ$  بين الأحماض الأمينية المساهمة في تثبيت الأدوية المثبطة حيث نلاحظ :

عند إنزيم DHFR البكتيري: الاحماض الامينية المساهمة في تثبيت المثبتين هما Phe31 و Ile5 حيث تكون المسافة بينهما قليلة 9 . وارتباط المثبط MTX متوسطا 1 في حين يرتبط المثبط TBM بالموقع الفعال ارتباطا قويا 0.05

عند إنزيم DHFR البشري: الاحماض الامينية المساهمة في تثبيت المثبتين هما Phe31 و Val115 حيث تكون المسافة بينهما قليلة 12 . وارتباط المثبط MTX قويا 0.05 في حين يرتبط المثبط TBM بالموقع الفعال ارتباطا ضعيفا جدا 300

**الاستنتاج:** اختلاف نوع الاحماض الامينية التي يرتبط بها المثبتين ( TBM يرتبط بقوى مع الانزيم البكتيري في وجود Ile5 ويكون ارتباطا ضعيفا في وجود Val115) والمسافة بين الاحماض الامينية المساهمة في تثبيت المثبط ( التكامل) يحددان انتقائية المثبط.

**الربط : توضيح التأثير الانتقائي للأدوية المثبطة لنشاط إنزيم DHFR البشري والبكتيري:**

نشاط إنزيم DHFR البكتيري ينخفض بشكل كبير في وجود TBM ( الى أقل من 5 % ) بينما يبقى نشاط إنزيم DHFR البشري مرتفعا ( حوالي 90 % ) مما يدل على أن TBM مثبط انتقائي للبكتيريا أما MTX فيثبط كلا الأنزيمين الى حد كبير

مما يجعله غير انتقائي كما أن قيمة Kd بين TBM و إنزيم DHFR البكتيري صغيرا جدا (0.05 نانومول) ما يدل على ارتباط قوي (تكاملي بنيوي) بينما تكون كبيرة جدا مع إنزيم DHFR البشري (300 نانومول) أي ارتباط ضعيف (عدم وجود تكامل بنيوي) أي MTX يثبط نشاط إنزيم DHFR عند كل من الإنسان والبكتيريا مما يجعله غير انتقائي وقد يسبب تأثيرات سلبية على الخلايا البشرية و TBM يثبط (يقلل) نشاط إنزيم DHFR البكتيري فقط مما يجعله انتقائي بأقل تأثيرات على الخلايا البشرية..

## 2- التبرير استخدام دواء TBM كمضاد حيوي بدل MTX في حالة إصابة الشخص بعدوى بكتيرية :

يفضل استعمال TBM كمضاد حيوي بدل MTX في حالة إصابة الشخص بعدوى بكتيرية لأنه يثبط أنزيم DHFR البكتيري بشكل فعال وانتقائي ويوقف تكاثر البكتيريا في حين أن تأثيره على إنزيم DHFR البشري ضعيف جدا مما يقلل من تأثيره على خلايا الجسم ويقلل من أعراضه الجانبية بينما MTX فيرتبط مع كلا الأنزيمين ما يجعله ساما أيضا للخلايا البشرية لهذا لا يفضل استعماله كمضاد حيوي في حالة إصابة الشخص بعدوى بكتيرية.

### التمرين الثالث:

#### الجزء الاول:

اقترح فرضية تبين فيها قدرة الجهاز المناعي في القضاء على الخلايا السرطانية المفلته التي يستهدفها فيروس نيوكسل المعدل وراثيا :

### استغلال الوثيقة 01:

الشكل أ: يمثل منحنيات تطور حجم الورم السرطاني الكبدي في ثلاث مجموعات بدلالة الزمن حيث نلاحظ:

من 0-2 شهر: زيادة طفيفة في حجم الورم السرطاني عند المجموعات الثلاث.

بعد الشهرين: تزايد في حجم الورم السرطاني بشكل كبير وسريع عند المجموعة 1 المعالجة بالأملح ليصل 800 ملم<sup>3</sup> في الشهر 5، أما المجموعة 2 المعالجة بفيروس NDV الطبيعي فتطور حجم الورم السرطاني كان متوسط وبطيئ ليصل 600 ملم<sup>3</sup> في الشهر 6، في حين المجموعة 3 المعالجة بفيروس NDV-GT المعدل وراثيا يتناقص حجم الورم السرطاني حتى ينعدم في الشهر 6.

الاستنتاج: يثبط فيروس NDV-GT تكاثر خلايا الورم السرطاني الكبدي المتقدم ويقضي عليها.

الشكل ب: يمثل أعمدة بيانية لنسبة الخلايا LTc و LTh في المجموعات الثلاث حيث نلاحظ:

- المجموعة 1 المعالجة بالأملح: نسبة الخلايا للمفاوية LTc و LTh ضعيفة تصل 1% .

- المجموعة 2 المعالجة بفيروس NDV الطبيعي: نسبة الخلايا للمفاوية LTc و LTh متوسطة تصل 25% .

- المجموعة 3 NDV-GT المعدل وراثيا: نسبة الخلايا للمفاوية LTc و LTh مرتفعة تصل 45% .

الاستنتاج: يحفز (ينشط) فيروس NDV-GT تكاثر وتمايز الخلايا للمفاوية (انتاج LTc و LTh).

الشكل ج: يمثل رسم تخطيطي للتعاون الخلوي لاقضاء الخلايا السرطانية حيث نلاحظ:

-في حالة الخلية السرطانية العادية:

- تفكك الخلية العارضة الخلايا السرطانية جزئيا ثم تعرض ببثيد الخلية السرطانية على HLAI و HLAII لتنتقل الى العقد اللمفاوية اين يتم انتقاء الخلايا المناعية.

-تتعرف الخلايا LT8 الحاملة لمؤشر CD8 تعرفا مزدوجا بفضل التكامل البنيوي بين TCR والمعد HLAI – ببثيد الخلية السرطانية المعروض على الخلية العارضة (CPA).

-تتعرف الخلايا 4LT الحاملة لمؤشر 4CD تعرفا مزدوجا بفضل التكامل البنيوي بين TCR والمعد HLAII – ببثيد الخلية السرطانية المعروض على الخلية العارضة (CPA).

-ينطلق رد مناعي خلوي ليتم انتاج خلايا LTc نوعية لها القدرة على التعرف المزدوج على الخلايا السرطانية وتخريبها.

### - في حالة الورم السرطاني الكبدي المتقدم:

-الخلية العارضة لا تعرض ببثيد الخلية السرطانية فلا يتم استثارة استجابة مناعية خلوية فلا يتم اقضاء خلايا الورم السرطاني المتقدم

الاستنتاج: الخلية العارضة غير قادرة على التعرف على الخلية السرطانية للورم السرطاني المتقدم لعدم عرضها ببثيد مستضدي على سطحها.

### الربط:

-في غياب فيروس NDV-GT خلايا الورم السرطاني الكبدي المتقدم لا تعرض ببثيد سرطاني على سطحها فلا تتعرف عليها البالعات (أو الخلايا الشجيرية) فلا تنطلق ضدها استجابة مناعية نوعية فتقتل خلايا الورم المتقدم .

في وجود فيروس NDV-GT: حفز الفيروس NDV-GT تكاثر LTc و LTh وثبط نمو الورم السرطاني الكبدي المتقدم.

وهذا مايسمح باقتراح الفرضية التالية :

الفيروس NDV-GT يستهدف الخلية السرطانية للورم السرطاني الكبدي المتقدم مؤديا الى تركيب جزيئات بروتينية (- Gal  $\alpha$ ) تعرض على غشاء الخلية السرطانية المفلفة على شكل ببثيد مستضدي جديد يثير استجابة مناعية تسمح بتكاثر الخلايا اللمفاوية وتمايها.

### الجزء الثاني:

تبيان أن استخدام فيروس نيوكسل (NDV-GT) يسمح باعادة تنشيط الجهاز المناعي للقضاء على الخلايا السرطانية المفلفة والمصادقة على الفرضية :

### استغلال الوثيقة 2:

الشكل أ: يمثل أعمدة بيانية لقياس النسبة المئوية لجزيئات Gal  $\alpha$  على أغشية خلايا الكبد المصابة بالسرطان المتقدم في وجود فيروس NDV الطبيعي والمعدل وراثيا حيث نلاحظ:

-في وجود فيروس NDV الطبيعي: نسبة الجزيئات Gal  $\alpha$  على غشاء الخلية السرطانية منخفضة (10%).

-في وجود فيروس NDV المعدل وراثيا: نسبة الجزيئات Gal  $\alpha$  على غشاء الخلية السرطانية مرتفعة (90%).

الاستنتاج: يحفز فيروس NDV-GT تركيب جزيئات Gal  $\alpha$  على غشاء الخلية السرطانية.

**الشكل ب:** يمثل نتائج تجريبية لقياس نسبة تخريب الخلايا السرطانية بعد 72 ساعة من الحضان في شروط تجريبية مختلفة حيث نلاحظ:

**المرحلة 1:** عند وضع خلايا كبدية للورم السرطاني المتقدمة، مصل الدم، البالعات، LT8 و LT4 ، كانت نسبة تخريب الخلايا السرطانية بعد 72 ساعة ضعيفة (3%).

**المرحلة 2:** عند وضع خلايا كبدية للورم السرطاني المتقدمة، مصل الدم، فيروس نيوكسل، البالعات و LT8 و LT4 ، كانت نسبة تخريب الخلايا السرطانية بعد 72 ساعة متوسطة (30%).

**المرحلة 3:** عند وضع خلايا كبدية للورم السرطاني المتقدمة، مصل الدم، فيروس نيوكسل المعدل وراثيا ، البالعات و LT8 و LT4 ، كانت نسبة تخريب الخلايا السرطانية بعد 72 ساعة أعظمية (100%).

**الاستنتاج:** ينشط فيروس نيوكسل المعدل وراثيا تخريب الخلايا السرطانية المفلة عن طريق استجابة مناعية نوعية خلوية.

**الشكل ج:** يمثل رسم تخطيطي يبين تدخل الخلايا المناعية عند استهداف فيروس نيوكسل المعدل وراثيا الخلايا السرطانية المفلة حيث نلاحظ:

**المرحلة 1 و 2:** يتثبت فيروس NDV-GT على غشاء الخلية السرطانية المفلة لوجود تكامل بنيوي بين محدد الفيروس مع مستقبلات غشائية للخلية السرطانية المفلة ثم اندماج الاغشية الهيولية لكل من الفيروس والخلية السرطانية المفلة وتحرير محتوى الفيروس في هيولى الخلية السرطانية المفلة .

**المرحلة 3:** تثبيط الاستنساخ الخلوي للخلية السرطانية المفلة من طرف مكونات للفيروس

**المرحلة 4، 5، 6 و 7:** استنساخ مورثات الفيروس NDV-GT وترجمة ARNm الى بروتينات فيروسية لتكوين فيروسات جديدة مؤديا الى انفجار الخلية المصابة .

-تركيب جزيئات Gal - $\alpha$  تتثبت على الغشاء الهيولي للخلية السرطانية المفلة والتي تشكل معقدات مناعية مع أجسام مضادة ضد Gal - $\alpha$  مصلية .

- يتثبت المعقد المناعي المتشكل على مستقبلات غشائية نوعية بفضل التكامل البنيوي مما يسمح ببلعته من طرف البالعات ما يؤدي الى تسريع وتحفيز الاستجابة المناعية الخلوية.

-من جهة اخرى يتم بلع البروتينات الخلوية للخلايا السرطانية وعرضها على HLA I و HLA II ما يحفز افراز الانترلوكينات و حدوث استجابة مناعية خلوية ضد الخلايا السرطانية المفلة.

**الربط:**

فيروس NDV-GT يستهدف الخلية السرطانية المفلة لوجود تكامل بنيوي مع جزيئة على سطح الخلية السرطانية وجزيئة على غلاف الفيروس،

- فيحفز تركيب بروتين Gal - $\alpha$  الذي يتثبت على الغشاء الهيولي للخلية السرطانية ليتشكل معقدات مناعية مع الاجسام المضادة ضد Gal - $\alpha$ ، يبطل تكاثر وانتشار الخلايا السرطانية كما يساهم في بلعته الخلايا السرطانية من قبل الخلايا العارضة .

الفيروس المعدل له تاثير مباشر لتثبيط الاستنساخ في الخلية السرطانية المفلة وبالتالي عدم تركيب البروتينات اللازمة لتكاثرها وبالتالي موتها. وتأثير غير مباشر وذلك بتنشيط رد مناعي خلوي قوي يساهم في القضاء على الخلايا السرطانية المفلة .

هذه النتائج الفرضيه المقترحة.

**الجزء الثالث : I,5 العنوان :** مخطط يوضح دور البروتينات المناعية في حدوث الاستجابة المناعية النوعية وتأثير فيروس

