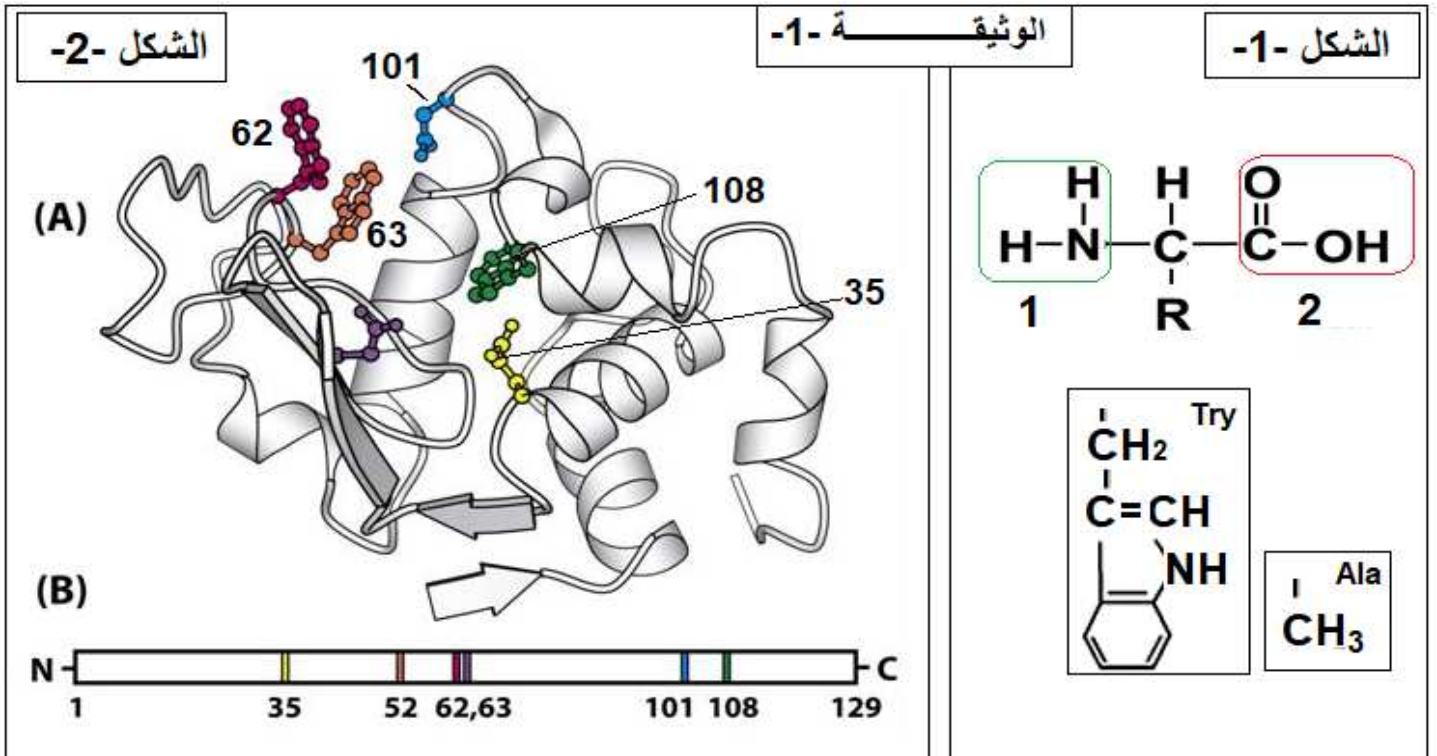


على الطالب أن يختار بين أحد الموضوعين
الموضوع الأول

التمرين الأول:

يرتبط نشاط البروتين ببنية الفراغية التي تحدها مجموعة من الأحماض الأمينية الداخلة في تركيبها، نريد أن نشرح العلاقة بين بنية البروتين ووظيفته المتخصصة و دور الأحماض الأمينية في ذلك.
يمثل الشكل 1-1 من الوثيقة 1-1 الصيغة العامة و بعض جذور للأحماض الأمينية، بينما يبين الشكل 2-2 للوثيقة 1-1 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 أن الحمض الأميني الذي يشارك بـ NH₂ هو أعدهم من حيث الوزن الجزيئي، ثم اكتب صيغته في pH = 1 معللا جوابك .
- 3- باستغلال الشكل 2-2 من الوثيقة 1-1 اشرح في نص علمي لا يتعدى 10 أسطر تباعد الأحماض الأمينية في الشكل (B) وتقاربها في الشكل (A) محدد 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) خطير و نادر جدا (يصيب حوالي طفل 1 من 300000)
تتمثل أعراضه في إتهاب رئوي حاد (أمراض تعفننية تنفسية) ، إسهالات حادة من أصل 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:

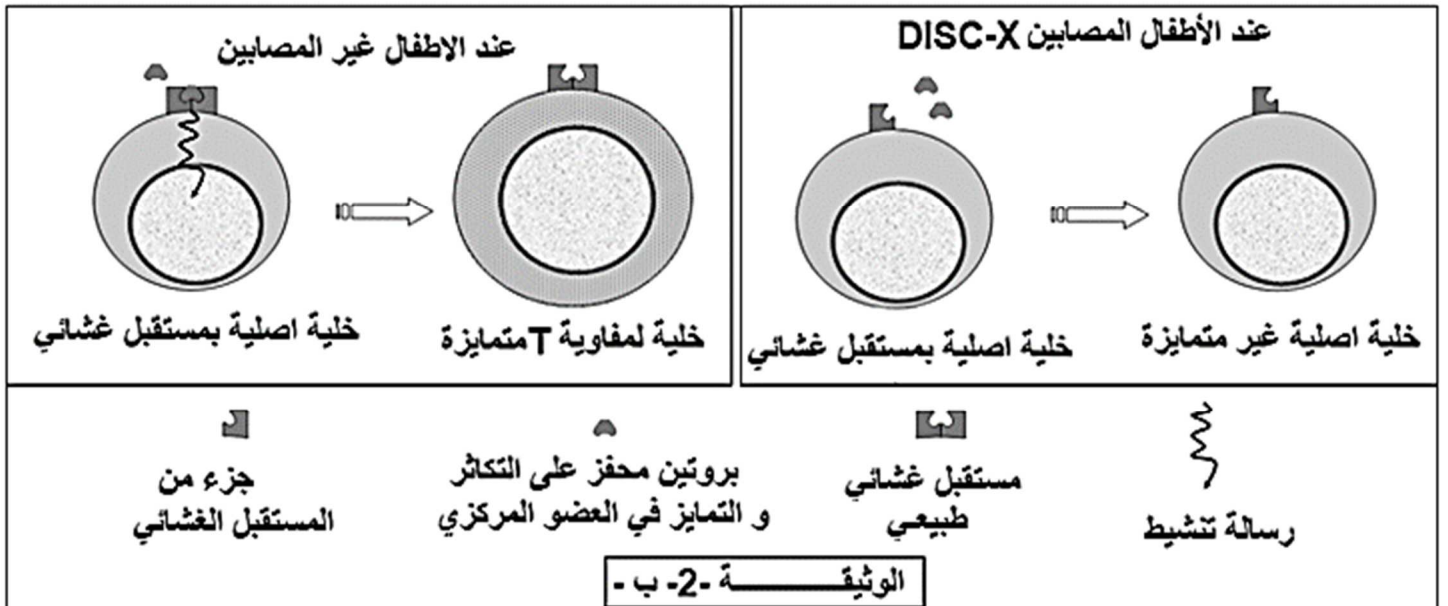
بتقنيات خاصة تم قياس تركيز اللمفاويات و الاجسام المضادة في الدم عند هؤلاء الاطفال المصابين بمرض الـ DISC-X مقارنة مع الاطفال غير المصابين، النتائج المحصل عليها مدونة في جدول الوثيقة -2-أ-

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

1- حلل نتائج الجدول.

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

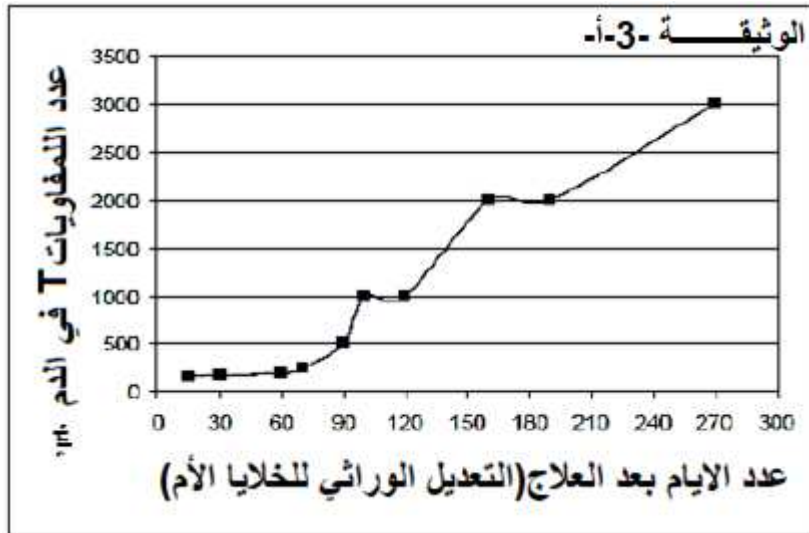
تمثل الوثيقة -2- ب- مستقبلات غشائية عند الخلايا الأم المنتجة للخلايا اللمفاوية LT المتواجدة في نقي العظام عند كلا من الاطفال المصابين والأطفال غير المصابين.



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 انهاء 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 | اكبر من 0.2 | اكبر من 0.2 | أكبر من 80 |

أ- ماذا تستنتج من تحليلك انتاج الجدول

ثالثاً:

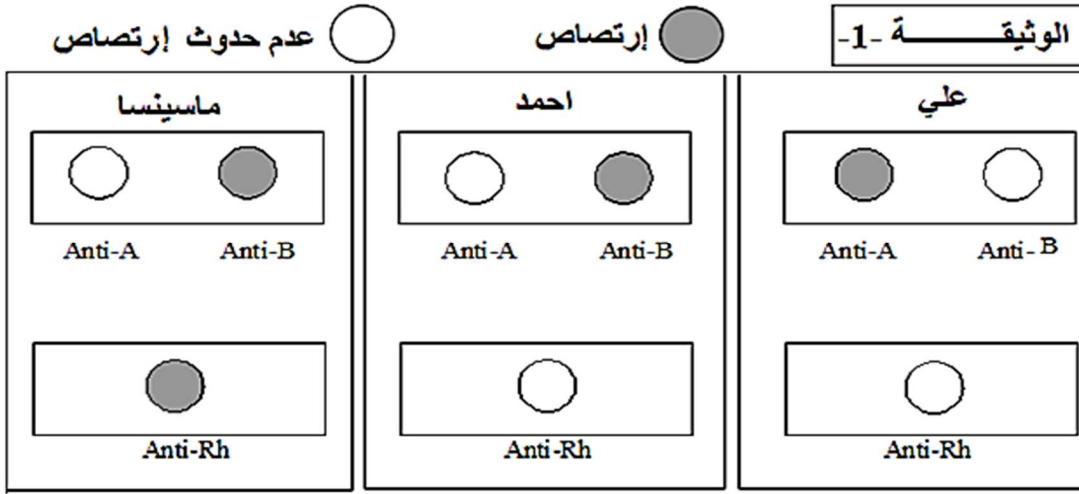
بين برسم تخطيطي تفسيري توضح فيها العلاقة بين اللمفاويات (LT) و الأجسام المضادة.

إنتهى الموضوع الأول

الموضوع الثاني

التمرين الأول:

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



- 1- عرف باختصار: ، الذات ، اللذات ، 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.

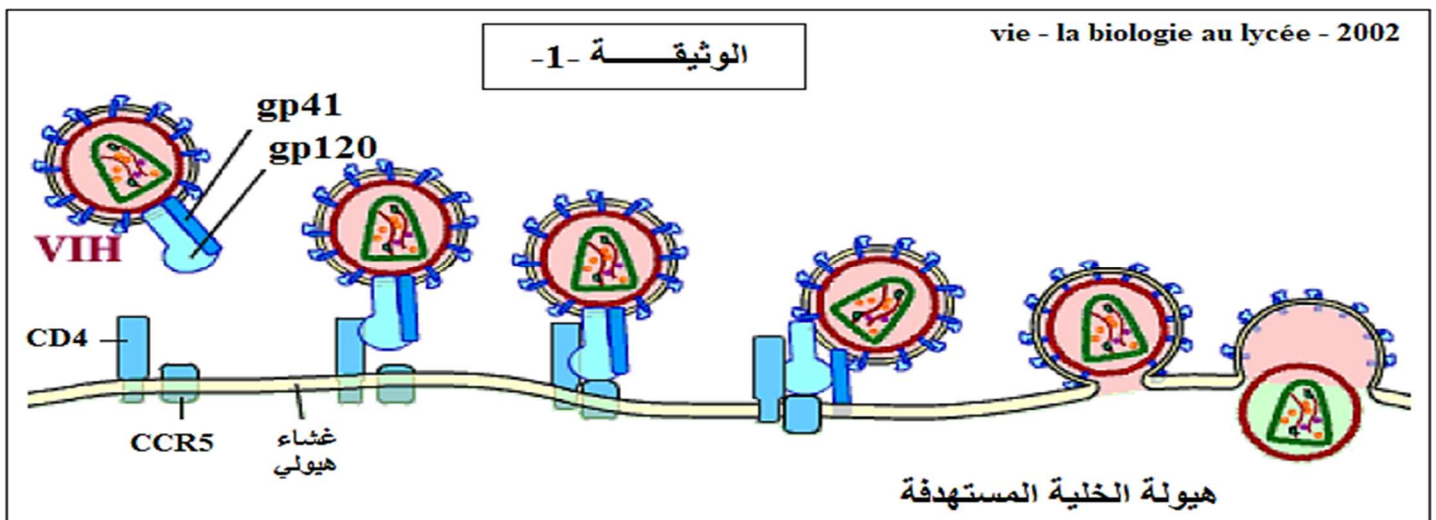
أولا:

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

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

قدم الباحثون فرضية : " ان 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 الأليات لمورثة المتوحشة الطبيعية CCR5 يرمز لها WT.
- متماثلة الأليات 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-

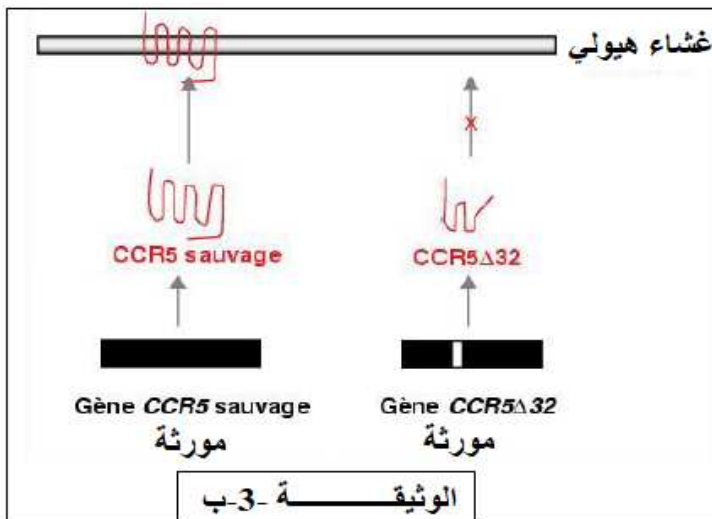
D'après D. Souza Arujo de Angelis Institute of tropical medicine of Sao Paulo Avril 2007

1- حلل نتائج الجدول

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

| | |
|----------------------|--|
| allèle WT (portion) | 1 10 20 30 ... CTCTCATT TTTCCATACAGTCAGTATCAATTCTGGAA ... |
| allèle D32 (portion) | ... CTCTCATT TTTCCATACA _____ ... |
| allèle WT (portion) | 40 50 60 70 ... GAATTTCCAGACATTAAAGATAGTCATCTTGGGGGC ... |
| allèle D32 (portion) | ... _____ TTAAAGATAGTCATCTTGGGGGC ... |

الوثيقة -3- أ



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

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

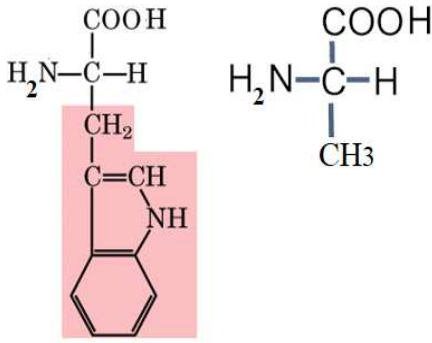
Source : P Corbeau , Laboratoire d'immunologie, Hôpital Saint-Éloi, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5.

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.

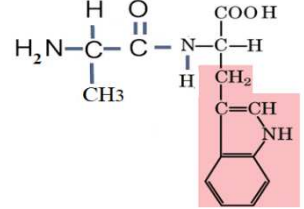
الموضوع الأول

التمرين الأول:

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



2- صيغة ثنائي بيتيد:



كتابة المركب في $pH = 1$ مع التعليل

عند $pH = 1$: يحمل ثنائي البيبتيد شحنة موجبة لأن:

pH الوسط أصغر من pH_i لثنائي البيبتيد 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 تتقارب 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 بنوعيها (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 بنوعيها الخاطية 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 .

إن: 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- تبيان ان هؤلاء الاطفال المعالجين أصبحوا قادرين على إنتاج الخلايا LT و بذلك تحفيز الخلايا LB على التكاثر و التمايز 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

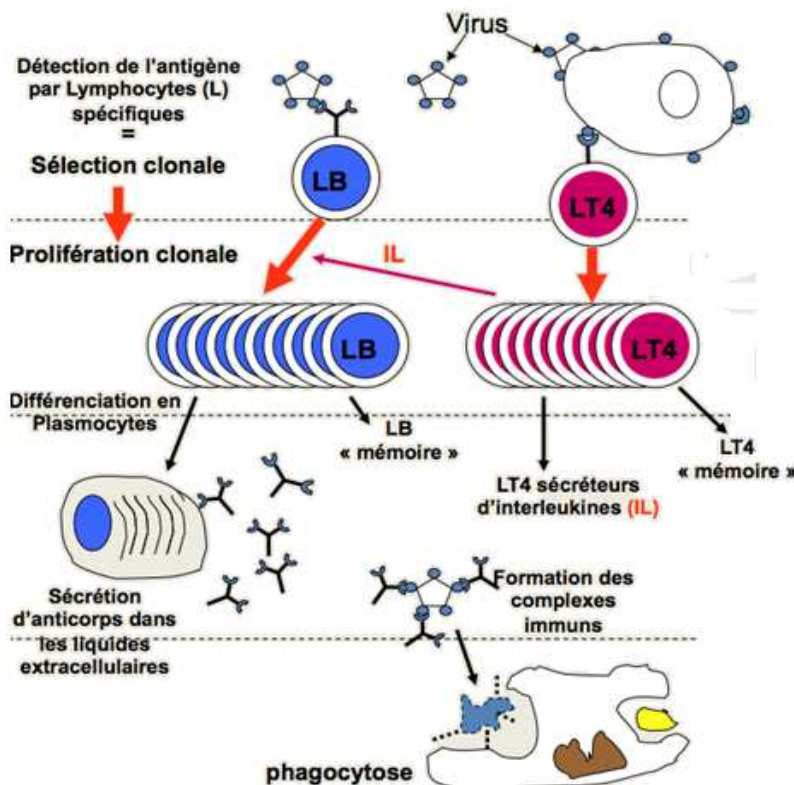
ان جهازهم المناعي اصبح وظيفي.

ومنه: يعتبر العلاج الوراثي فعالا، لأن جهازهم المناعي اصبح وظيفي.

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

ثالثا:

ظاهرة بلعمة المعقد المناعي غير مطلوب



الموضوع الثاني

التمرين الأول:

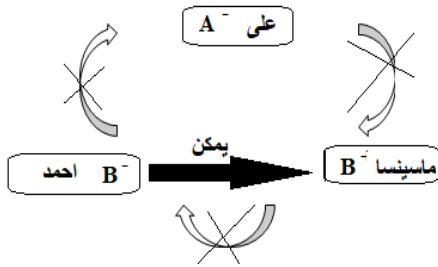
1- التعريف المختصر

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

المعدن 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 كرياتته 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 كرياتته 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 كرياتته 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 كرياتته 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 كرياتته الدموية تحمل على سطحها مولدات ضد B ولا تحمل مولدات ضد A. نظام RH: هذا لحدوث إرتصاص في وجود ضد RH دليل على ان كرياتته 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 واللذات.

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 .

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

