الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التربية الوطنية

إختبار تجريبي للتعليم الثانوي — **دورة :** ماي 2025

الشعبة : ثالثة علوم تجريبية — موحد بين بعض من ثانويات المقاطعة 02 لولاية الشلف

إختبار في مادة :علوم الطبيعة والحياة — **المدة: 4 ساعات و نصف**

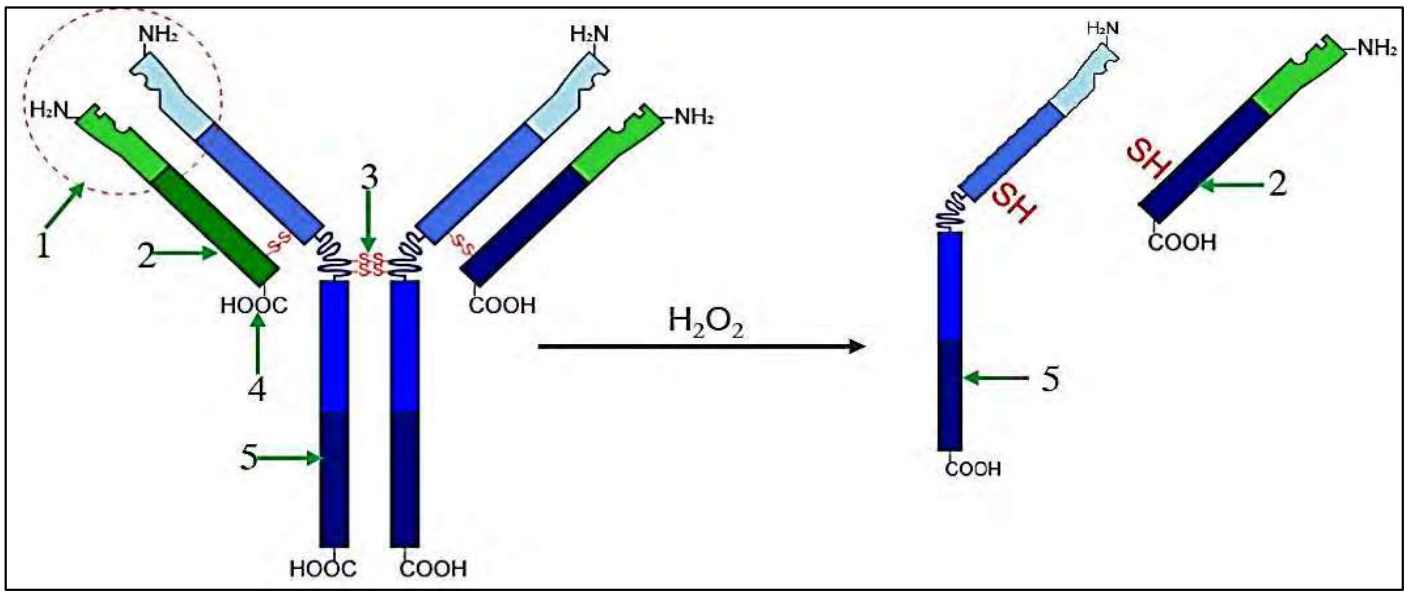
على المترشح أن يختار أحد الموضوعين الآتيين:

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 :

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

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 مهيكل 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 كالألم العصبي و الإعتلال العصبي المحيطي .

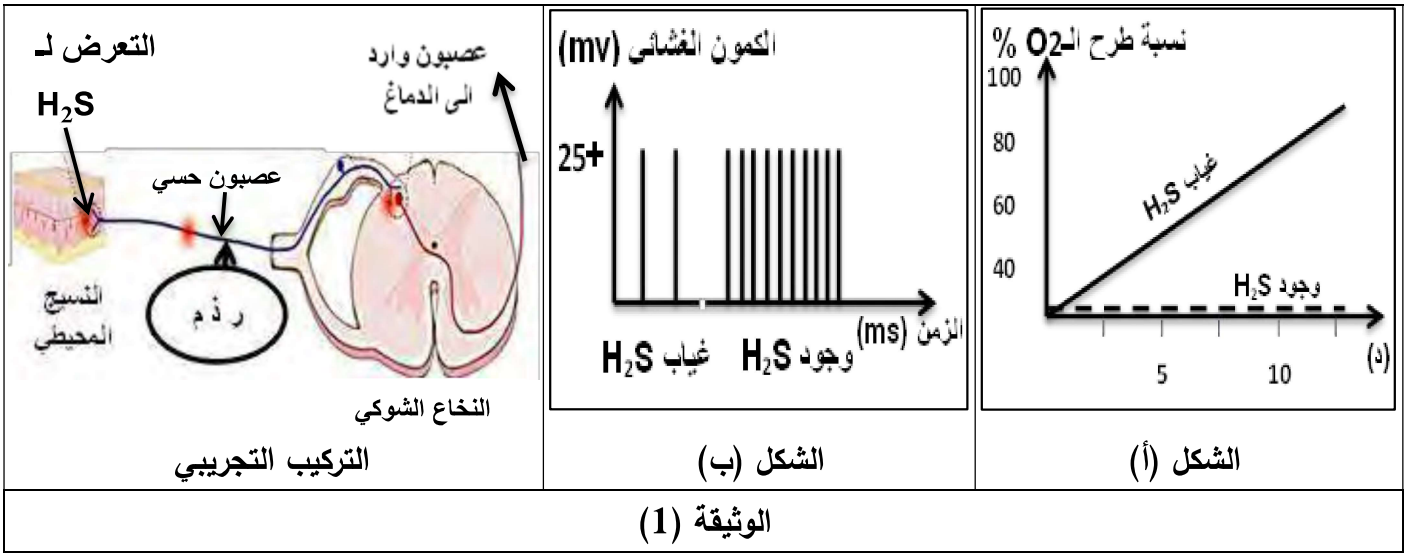
تهدف هذه الدراسة الى التعرف على تأثير الكبريتيد على التركيب الضوئي لدى النبات ، وفهم تأثيره على نقل الرسالة العصبية لدى الإنسان ، مع اقتراح حلول وقائية للحد من مخاطره الصحية .

الجزء الأول :

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

التجربة الأولى : تم عزل التيلاكويدات ، 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).



الشكل (أ) | الشكل (ب) | التركيب التجريبي

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) .

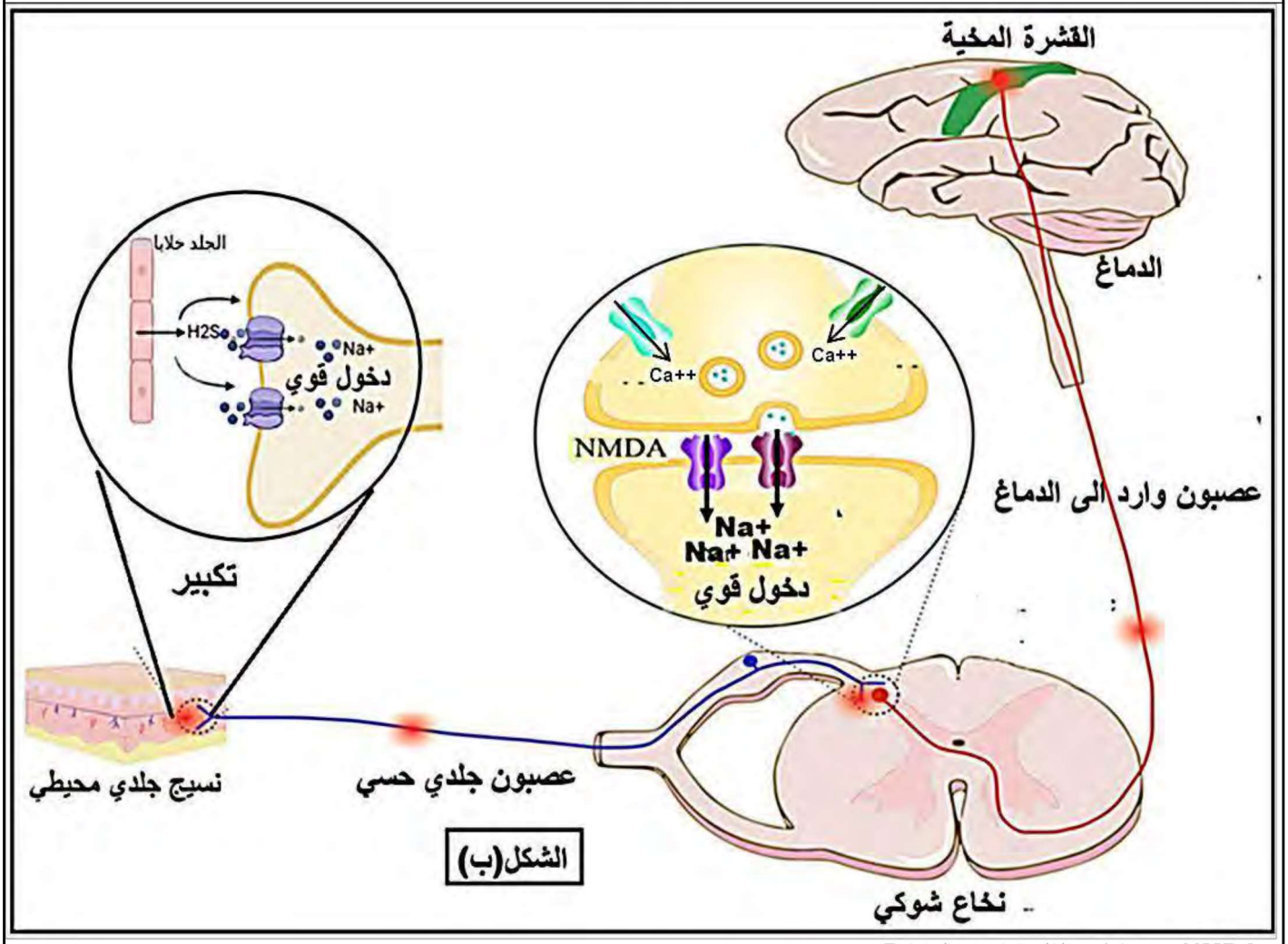
الجزء الثاني :

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 الألم العصبي الناتج عن التعرض المزمن لـ H_2S .

الشكل (أ)



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 حلولا علاجية على المستوى الصحي .

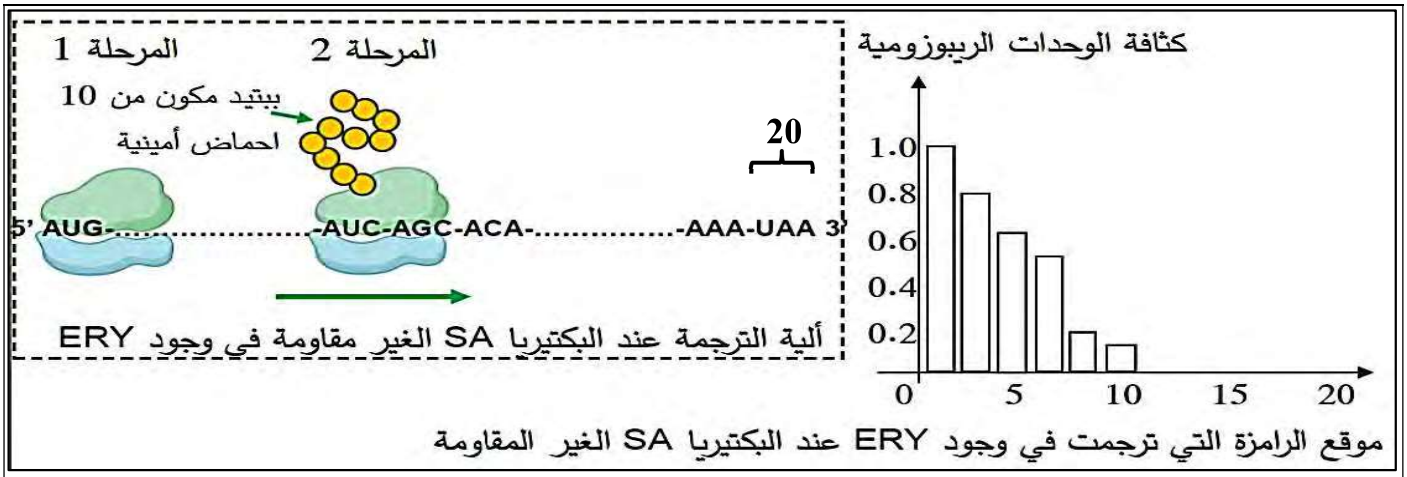
التمرين الثالث : (08 نقاط)

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

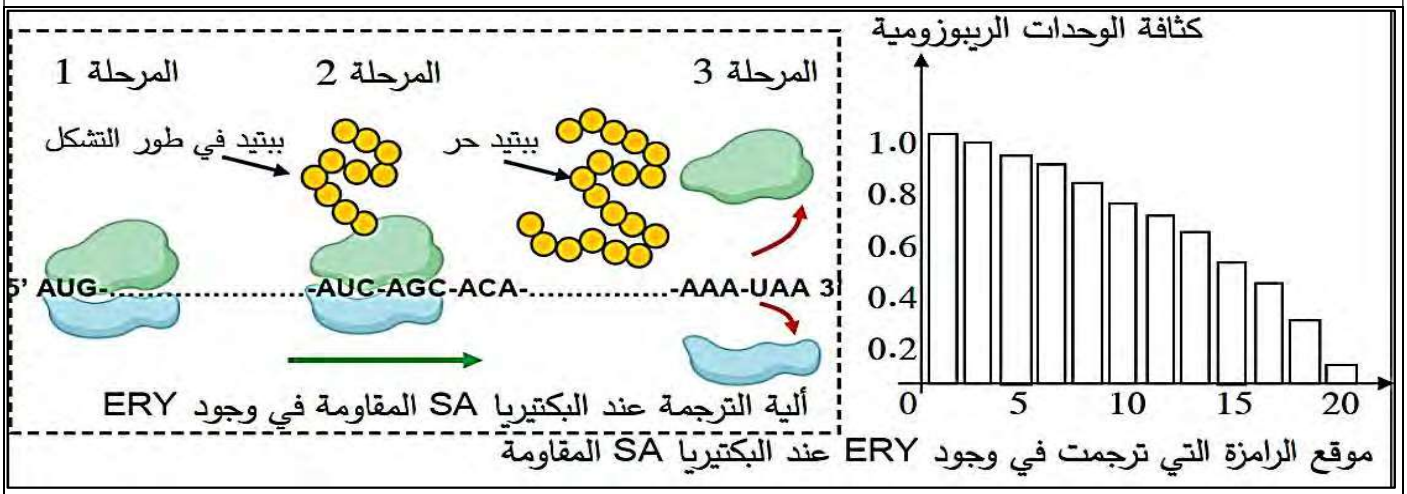
الجزء الأول :

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



الشكل (أ) من الوثيقة (1)



الشكل (ب) من الوثيقة (1)

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

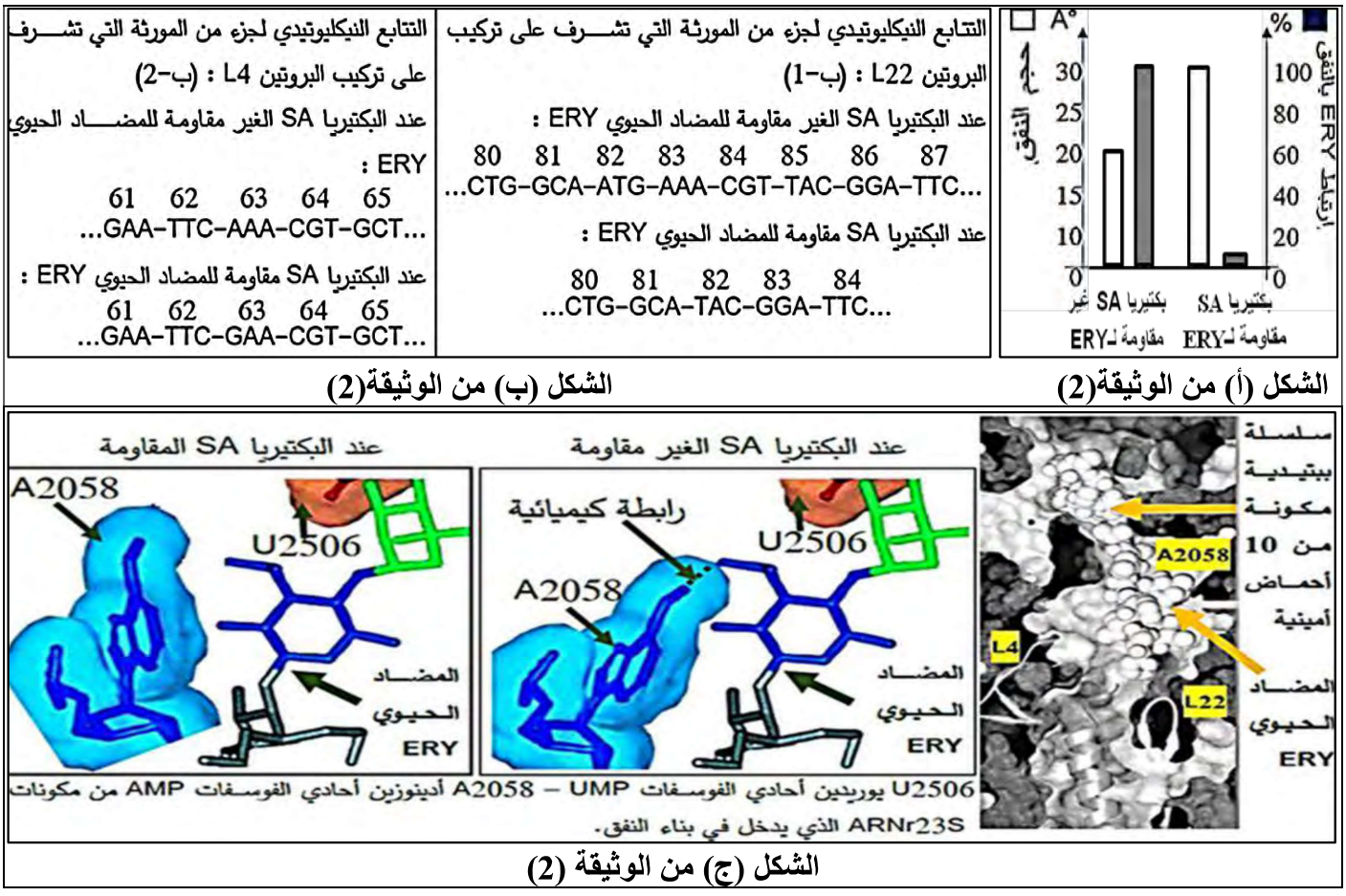
الجزء الثاني :

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

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

الشكل (ب) من الوثيقة (2) يمثل تتابع النيكليوتيدي 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 العقدية SA الغير المقاومة والمقاومة للمضاد الحيوي ERY تم الحصول عليها بواسطة برنامج Anagène . (البروتينات L4 و L22 هي بروتينات بنائية لنفق الخاص بخروج السلسلة البيبتيدية) .

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



الشكل (أ) من الوثيقة(2) **الشكل (ب) من الوثيقة(2)**

الشكل (ج) من الوثيقة (2)

1- **إشرح** كيف تقاوم البكتيريا SA المضاد الحيوي ERY مما يسمح لك بالمصادقة على الفرضية بإستغلالك أشكال الوثيقة (2) ومعلوماتك .

2- **اقترح** حلا لعلاج الأشخاص المصابين بالبكتيريا SA المقاومة للمضاد الحيوي إريثرومايسين .

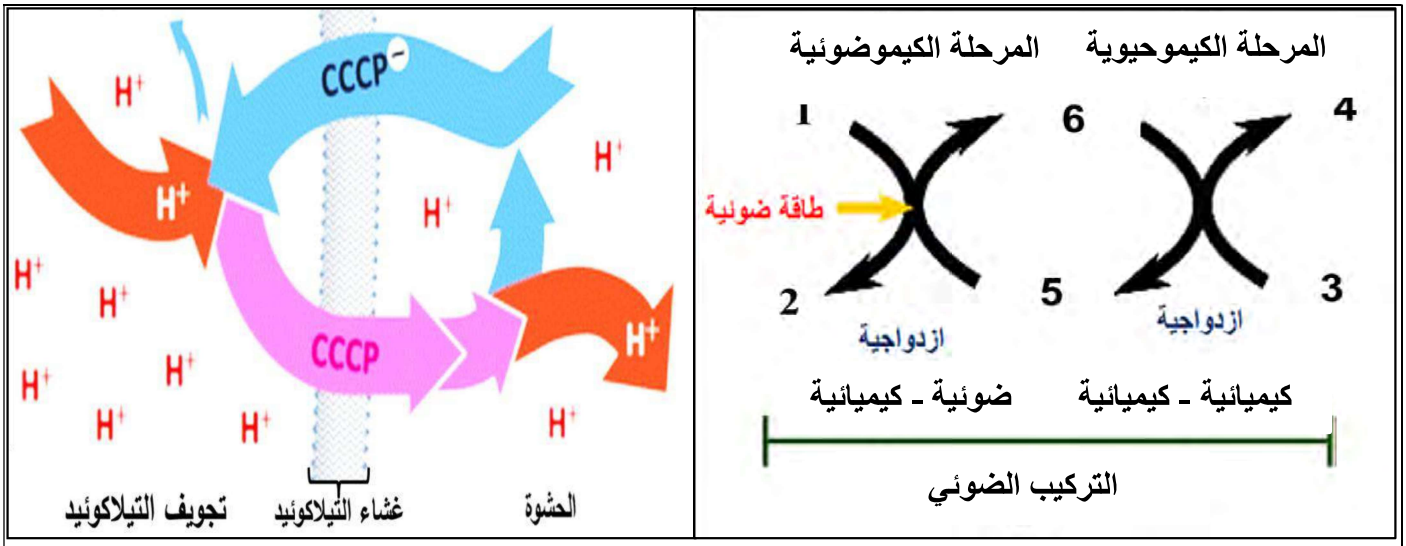
الجزء الثالث :

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

الموضـوع الثاني
يحتوي الموضوع على 5 صفحات (من الصفحة 6 من 10 إلى الصفحة 10 من10)

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 طاقوية تتأثر بالمركبات الكيميائية مثل CCCP: كربونيل سيانيد م - كلوروفينيل هيدرازون ، آلية تأثيرها موضحة في الوثيقة .



الوثيقة

1- تعرف على البيانات المرقمة من 1الى 6 .

2- وضح في نص علمي آليات تحويل الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية كامنة في جزيئات المادة العضوية **مبرزا** الإزدواجية الطاقوية ، و**تأثير** CCCP عليها اعتمادا على الوثيقة ومكتسباتك .

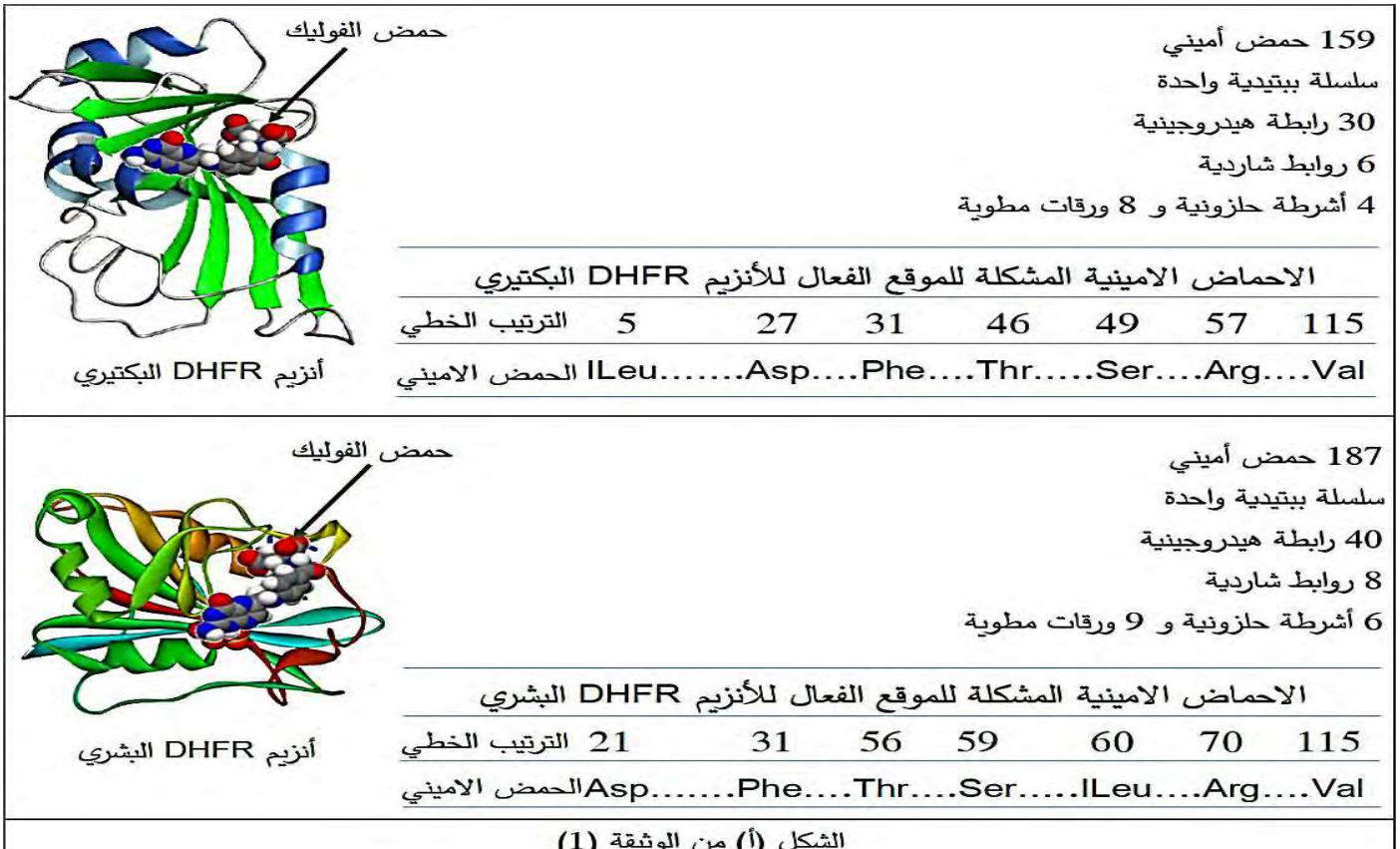
(النص العلمي مهيكل بمقدمة وعرض وخاتمة)

التمرين الثاني : (07 نقاط)

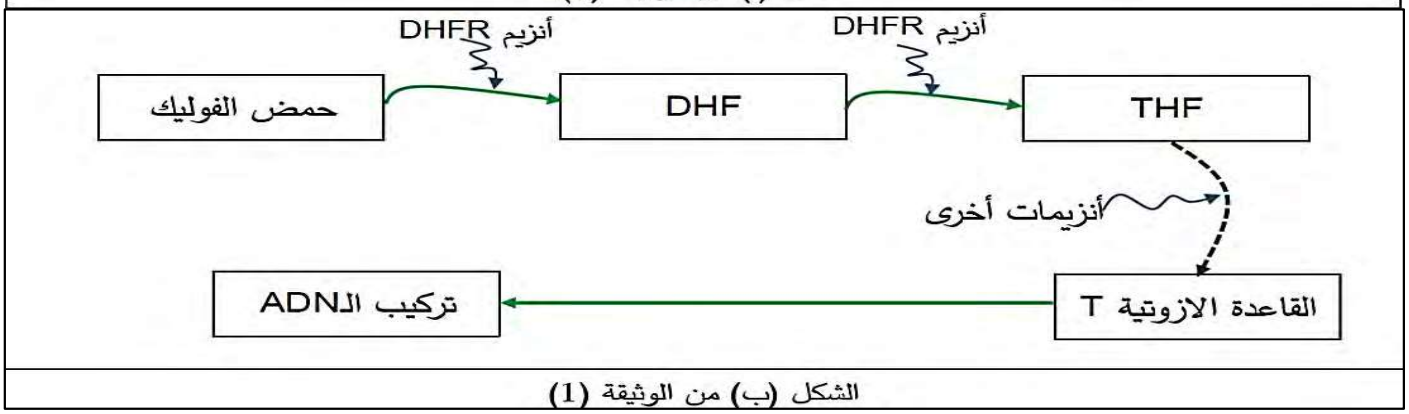
تتوقف الخصائص الوظيفية للإنزيمات على بنيتها الفراغية ، وقد أستغل الباحثون هذه الخصائص في تصميم وتطوير أدوية تثبط نشاط إنزيم DHFR الذي يلعب دورا أساسيا في تصنيع القواعد الآزوتية اللازمة لتركيب الـ ADN ، نريد فهم العلاقة بين البنية الفراغية للإنزيم DHFR ونشاطه وإختصاص كل دواء مثبط لنشاطه ، تقترح الدراسة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



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 .

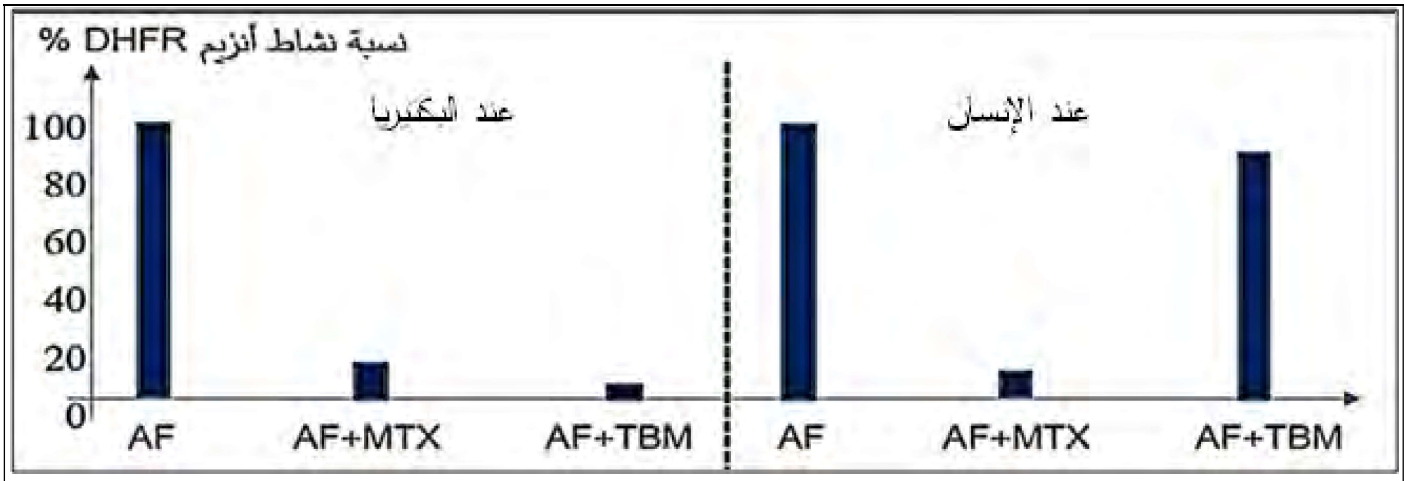
الجزء الثاني :

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 الإرتباط (KD) لكل من MTX و BMT بالموقع الفعال للإنزيم DHFR البشري والموقع الفعال للإنزيم DHFR البكتيري ، والمسافة A° بين الأحماض الآمينية المساهمة في تثبيت الأدوية المثبطة .

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



الشكل (أ) من الوثيقة (2)

الانزيم	الدواء المثبط	قوة الارتباط (Kd تقريبية) نانومول	الاحماض الامينية المساهمة في تثبيت الادوية و المسافة بينها بـA°
DHFR البكتيري	ميثوتركسات MTX	1	Phe31 و lLeu5
	تريميثوبريم TBM	0,05	A° 9
DHFR البشري	ميثوتركسات MTX	0,05	Phe31 و Val115
	تريميثوبريم TBM	300	A° 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 تنجح 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:

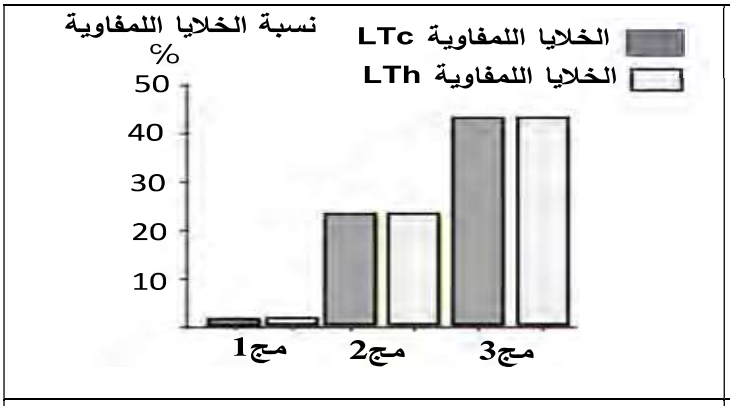
لمعرفة تأثير فيروس نيوكسل المعدل وراثيا (يحمل **مورثة** تشرف على تركيب جزيئة α–Gal) على الخلايا المناعية وعلى حجم الأورام السرطانية نقدم أشكال الوثيقة (1) :

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

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

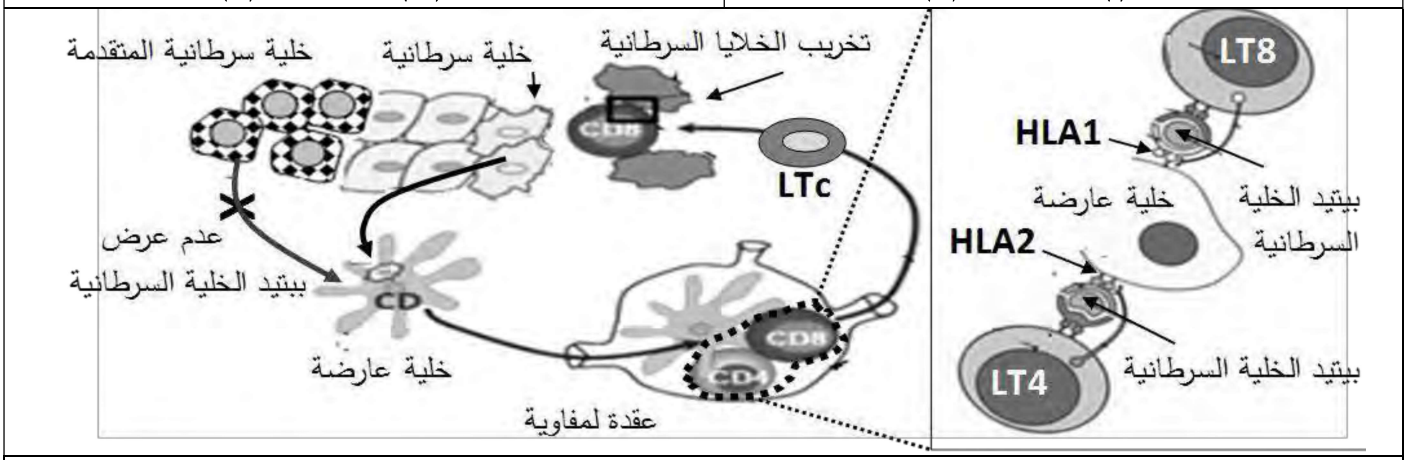
الشكل (ب) :نسبة الخلايا اللمفاوية LTc و LTh في المجموعات الثلاث .

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



الشكل (أ) من الوثيقة (1)

الشكل(ب) من الوثيقة (1)



الشكل(ج) من الوثيقة (1)

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

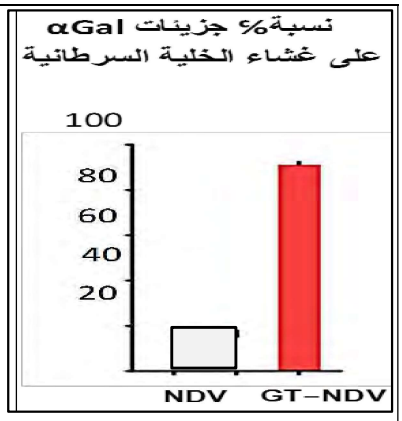
الجزء الثاني :

يرتكز العلاج على مبادئ أساسية متعلقة بالتعاون بين الخلايا المناعية ، الخلايا السرطانية و الأجسام المضادة ضد جزيئات α–Gal الموجودة في مصل الإنسان .

الشكل (أ) من الوثيقة (2): قياس النسبة المئوية للجزيئات α –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 الحضن في شروط تجريبية مختلفة.

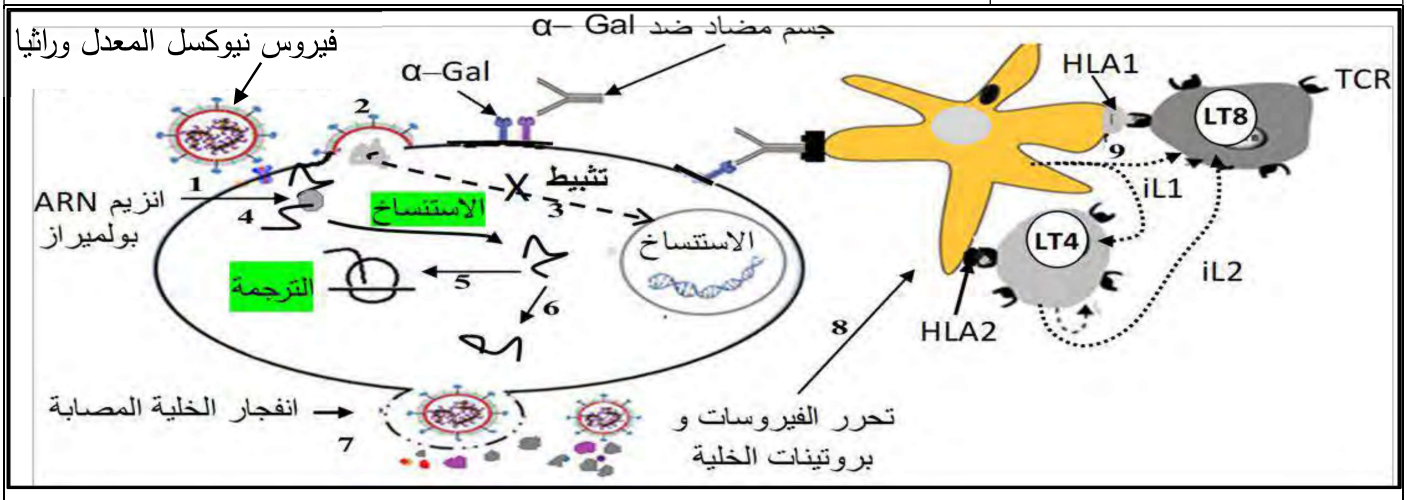
الشكل (ج): رسم تخطيطي يبين تدخل الخلايا المناعية عند استهداف الفيروس المعدل وراثيا NDV–GT الخلايا السرطانية المفلتة .



الشكل (أ) من الوثيقة (2)

المرحلة	الشروط التجريبية	نسبة تخريب الخلايا السرطانية بعد72سا
الأولى	خلايا كبدية للورم السرطاني المتقدمة+ مصل الدم + البالعات + LT4 + LT8	%3
الثانية	خلايا كبدية للورم السرطاني المتقدمة + مصل الدم + فيروس نيوكسل (NDV) + البالعات + LT4 + LT8	%30
الثالثة	خلايا كبدية للورم السرطاني المتقدمة + مصل الدم + فيروس نيوكسل المعدل وراثيا (NDV–GT) + البالعات +LT4+ LT8	%100

الشكل (ب) من الوثيقة (2)



الشكل (ج) من الوثيقة (2)

– **بين** أن إستخدام 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 الاجابة 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 وتاثير الماء الأوكسجيني H_2O_2على هذه المواقع؟

العرض:

يظهر الجسم المضادعلى شكل حرف Y و يتكون من أربعة سلاسل ببتيدية ، سلسلتين ثقيلتين و سلسلتين خفيفتين . كل سلسلة ذات بنية ثالثية (تحتوي على بنيات وريقية β 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 موع تثبيت محدد المستضد و منطقة ثابتة تحتوي في نهايتها على منطقة التثبت على بعض المستقبلات الغشائية (البالعات .)

ان وظيفة الجسم المضاد تعتمد على المواقع الوظيفية التي تظهر أثناء تشكل البنيه الفراغيه للجسم المضاد ، والتي تتوقف على الروابط التي تنشا بين احماض امينيه محدده وراثيا من حيث العدد والنوع والترتيب.

موقع تثبيت محدد المستضد -الموجود في المنطقة المتغيرة- يرتبط نوعيًا 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 التثبت 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 بكسرها 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 الزمن0: يكون تركيزالاكسجين منعدم في الوسطين في وجود وفي غياب غازكبريتيدالهيدروجين

في غياب غازكبريتيد الهيدروجين : يتزايد تركيز الاكسجين في الوسط مع مرورالزمن الى ان يصل الى أقصى قيمة 100 عند اللحظة 15د

في وجود غازكبريتيد الهيدروجين : يبقى تركيز الاكسجين منعدم في الوسط مع مرورالزمن.

اذن غازكبريتيد الهيدروجين يثبط التحلل الضوئي للماء على مستوى التيلاكويدات.

2- المقارنة: الشكل (ب): يمثل تغيرات تواتر كمونات العمل في الليف العصبي بدلالة الزمن في غياب ووجود الكبريتيد

يتم تسجيل كمونات عمل في كلا الحالتين الا أن:

في غياب غازكبريتيد الهيدروجين : يتم تسجيل تواتركمونات عمل منخفض في الليف العصبي.

في غياب غازكبريتيد الهيدروجين : يتم تسجيل تواتركمونات عمل مرتفع في الليف العصبي.

اذن غازكبريتيد الهيدروجين يحفزانتقال الرسائل العصبية على مستوى الليف العصبي عند الانسان.

الجزء الثاني

1-الشكل (أ):

في غياب غازكبريتيد الهيدروجين : تمتص الطاقة الضوئية من قبل النظامين الضوئيين على مستوى غشاء التيلاكويد، يتأكسد النظامان الضوئيان وتنتقل الالكترونات في سلسلةمن النواقل.

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

$$2H_2O \xrightarrow[\text{يحضور}]{\text{ضوء}} 4H^+ + 4e^- + O_2$$

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

في وجود غازكبريتيد الهيدروجين :يرتبط غازكبريتيد الهيدروجين انزيم التحلل الضوئي للماء OEC في النظام الضوئي الثاني فيتوقف التحلل الضوئي للماء

اذن غازكبريتيد الهيدروجين يثبط انزيم التحلل الضوي للماء وبالتالي ايقاف انتقال الالكترونات على مستوى السلسلة التركيبية الضوئية.

الشكل (ب):

عند التعرض لغازكبريتيد الهيدروجين تتنبه المستقبلات الحسية في الجلد حيث يرتبط الغاز بقناة Na^+ ممايؤدي الى انفتاحها ومروركمية كبيرة من شوارد Na^+ فتنشأ رسالة عصبية تنتقل عبر العصبون الجلدي الى النخاع الشوكي .

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

تتثبت الغلوتامات على مستقبلاتها الغشائية بعد مشبكية، تنفتح قنوات Na^+ الكيميائية وتدفق كمية كبير من شوارد Na^+ فتنشأ رسالة عصبية تنتقل الى الدماغ (القشرة المخية) ويتم الاحساس بالالم.

اذن: **يتسبب غازكبريتيد الهيدروجين في الاحساس بالالم نتيجة عمل عدة قنوات بتحفيز انفتاح قنوات Na^+ اولا في النهايات العصبية الحسية ونشأة رسالة عصبية تنتقل عبر العصبون الوارد الى الدماغ .**

الربط

-استعمال غازكبريتيد الهيدروجين كمبيد للاعشاب الضارة حيث يتسبب في ايقاف تفاعلات المرحلة الكيموضوئية نتيجة تثبيط انزيم التحلل الضوئي للماء فلا يستعيد النظامان الضوئيان حالتهما المرجعة وبالتالي لايستعيدان قابلية التنبيه بالضوء. بتوقف تفاعلا المرحلة الكيموضوئية لايتم انتاج NADPH,H+ و ATP وبالتالي تتوقف المرحلة الكيموحيوية و هذا يؤدي الى عدم تركيب المادة العضوية الضرورية لنمو النبات وبالتالي القضاء على الاعشاب الضارة.

- يعمل غازكبريتيد 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 تتدفق عبرها شوارد

Na^+ إلى 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 بالإحساس 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 بـ1 (و.ا)

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

- 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 الـ ARNm وتشكل متعدد بيبتيد من عشرة أحماض أمينية فقط (المرحلة 2) وتوقف استطالة متعدد البيبتيد وعدم وصول الريبوزوم الى رامزة التوقف رقم 20 UAA

الإستنتاج :يعيق المضاد الحيوي استطالة السلسلة البيبتيدية بمنع 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:

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

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

الإستنتاج: استطالة السلسلة البيبتيدية (الترجمة) لا تتأثر بوجود المضاد الحيوي عند بكتيرياSA المقاومة.

الربط:

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

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

الجزء الثاني:

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

استغلال الوثيقة 2:

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

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

ـ **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 البيبتيدية مما يمنع ارتباط المضاد الحيوي به.

الشكل (ب-1): يمثل التتابع النكليوتيدي لجزء من المورثة التي تشرف على تركيب البروتين L22عند كل من البكتيريا SAالمقاومة وغير المقاومة, حيث نلاحظ:

تماثل تتابع النكليوتيدات للمورثة التي تشرف على تركيب L22لكل 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 ـ 2): يمثل التتابع النكليوتيدي لجزء من المورثة التي تشرف على تركيب البروتين L4عند كل من البكتيريا SAالمقاومة وغير المقاومة, حيث نلاحظ:

تماثل تتابع النكليوتيدات لمورثة L4 لكل من البكتيريا المقاومة وغير المقاومة وتختلف على مستوى الثلاثية 63 حيث تم استبدال Aبـ G

الإستنتاج : طفرة(حذف واستبدال). في المورثة المسؤولة عن انتاج البروتين L4 والبروتين L22 المشكلان لقناة خروج السلسلة البيبتيدية لتحت 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 لـERY. حيث نلاحظ:

ـ **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 .

ـ 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:

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

ـ 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 فيمكنخروج متعدد البيبتيد واكتمال عملية الترجمة وبالتالي تركيب البروتينات اللازمة للنمو والتكاثر وهذا ما يكسبها مقاومة للمضاد الحيوي .

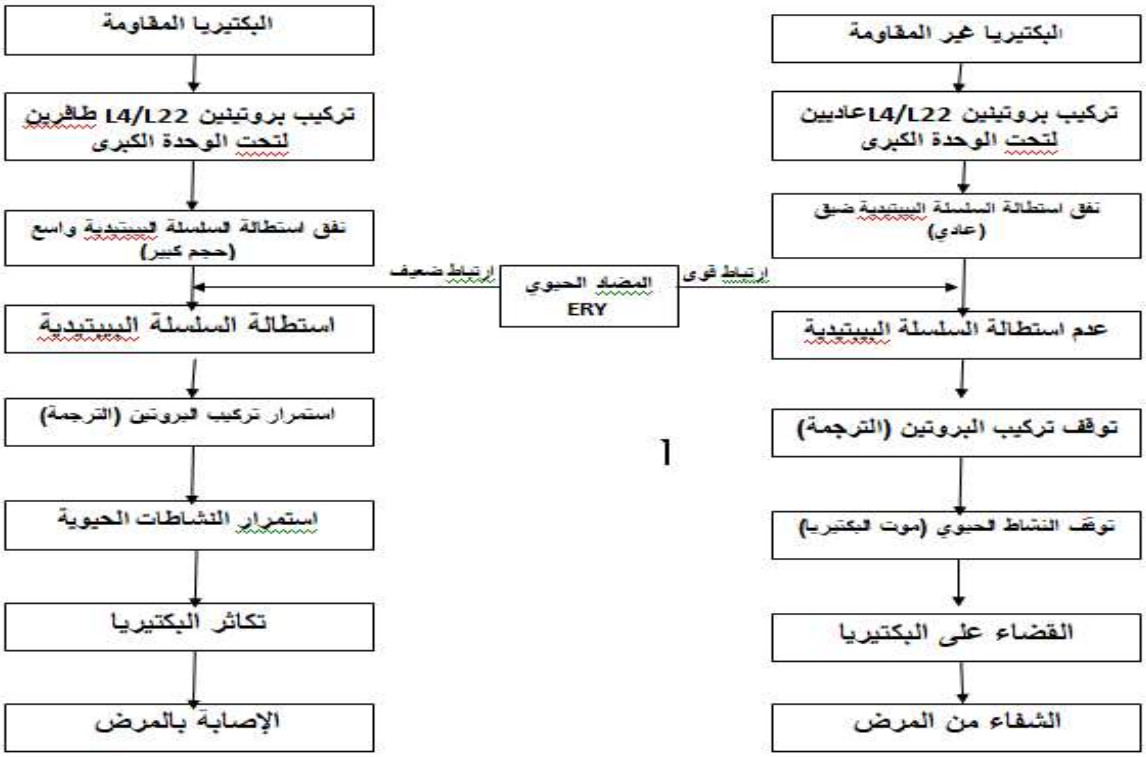
تسمح هذه المعطيات بالمصادقة على صحة الفرضية المقترحة سابقا.

2ـ اقتراح حل لعلاج الأشخاص المصابين بالبكتيريا SA المقاومة:

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

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

الجزء الثالث:


البكتيريا المقاومة
تركيب بروتينين L4/L22 طافرين لتحت الوحدة الكبرى
نفق استطالة السلسلة البيتيدية واسع (حجم كبير)
استطالة السلسلة البيتيدية
استمرار تركيب البروتين (الترجمة)
استمرار النشاطات الحيوية
تكاثر البكتيريا
الإصابة بالمرض
ارتباط ضعيف
المضاد الحيوي ERY
ارتباط قوي
البكتيريا غير المقاومة
تركيب بروتينين L4/L22عاديين لتحت الوحدة الكبرى
نفق استطالة السلسلة البيتيدية ضيق (عادي)
عدم استطالة السلسلة البيتيدية
توقف تركيب البروتين (الترجمة)
توقف النشاط الحيوي (موت البكتيريا)
القضاء على البكتيريا
الشفاء من المرض

التمرين الاول

مقدمة +المشكل:

1-البيانات:

H_2O-1 O_2-2 CO_2-3 4-مادةعضوية. ADP-5 Pi + NADP++ ATP-6 NADPH.H++

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 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 الاكسدة والارجاع المرتفع إلكتروناته وبالتالي قابلية التنبيه انطلاقا من التحلل الضوئي للماء ذو الكمون المنخفض لاحتوائه على إنزيم التحلل الضوئي $H_2O \xrightarrow[\text{بحضور}]{\text{ضوء}} 2H^+ + 2e^- + 1/2\ O_2$

- ينخفض كمون الأكسدة والإرجاع لـ PSII بعد تحفيزه بالفوتونات الضوئية فتنتقل الإلكترونات المتحررة عنه تلقائيا في سلسلة من النواقل (T1.T2.T3) متزايدة كمون الأكسدة والإرجاع إلى ان تصل إلى PSI المؤكسد فترجعه ويعود إلى حالة الإستقرار، أما إلكترونات PSI فتنتقل تلقائيا إلى 1'T ثم 2'T ،حيث ينخفض كمونه إثر تحفيزه بالفوتونات الضوئية إلى أن ترجع المستقبل النهائي +NADP إلى +NADPH.H بواسطة $NADP^+ + 2H^+ + 2e^- \xrightarrow{\text{NADP réductase}} NADPH, H^+$

- 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 ynthase

$ADP + Pi \xrightarrow[\text{طاقة}]{\text{ATP Synthéase}} ATP$

$H_2O + NADP^+ + ADP + Pi + E \xrightarrow[\text{إنزيمات}]{\text{ضوء، يخضور}} ATP + NADPH.H^+ + 1/2O_2$

مرحله كيموحيويه لا تحتاج الى الضوء يتم خلالها ارجاع CO_2 وتركيب الجزيئات عضويه وفق التفاعلات التاليه

يُثبَت الـ CO_2 على جزيئة خماسية الكربون: الريبولوز ثنائي الفوسفات (Rudip) مُشكلاً مُركب سداسي الكربون الذي ينشطر سريعًا إلى جزيئتين بثلاث ذرات كربون هو حمض الفوسفو غليسريك (APG)، يُراقَب دمج الـ CO_2 بأنزيم الريبولوز ثنائي الفوسفات كربوكسيلاز.

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

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

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

$$6CO_2 + 12NADPH,H^+ + 18ATP \longrightarrow C_6H_{12}O_6 + 12NADP^+ + 18(ADP + Pi) + 6H_2O$$

أثناء التركيب الضوئي يتم على مستوى الصانعات الخضراء الجمع بين تفاعلات كيموضوئية يكون مقرها التيلاكوئيد أين يتم تحويل الطاقة الضوئية إلى طاقة كيميائية ATP، NADPH.H+ (ازدواجية ضوئية كيميائية). وتفاعلات كيموحيوية يكون مقرها الحشوة أين يتم إرجاع الـCO_2 إلى كربون عضوي باستعمال الطاقة الكيميائية (ATP و$NADPH.H^+$) الناتجة عن المرحلة الكيمو ضوئية (ازدواجية كيميائية كيميائية)

تسمح المرحلة الكيموضوئية بتوفير وتجديد متطلبات(ATP و$NADPH.H^+$) اللازمة المرحلة الكيموحيوية وبهذا تضمن استمرار حدوثها .

تسمح المرحلة الكيموحيوية بتوفير وتجديد متطلبات NADP+ ، ADPو Pi اللازمة للمرحلة الكيموضوئية وبهذا تضمن استمرار حدوثها .

ومنه تعتبر المرحلتين تجسيدا لتفاعلات الإزدواج فنواتج المرحلة الكيموضوئية هي متطلبات المرحلة الكيموحيوية ونواتج المرحلة الكيموحيوية هي متطلبات المرحلة الكيموضئية (يوجود تكامل بين المرحلتين)

في وجود CCCP الذي يتفذ عبر غشاء التيلاكوئيد من الحشوة الى التجويف ذي الPH المنخفض فيرجع باكتسابه بروتون H^+ وينقله الى الحشوة ذي ال PH المرتفع مايجعل الغشاء كله نفوذ البروتونات H^+ وليس الكرية المذنبة فقط ويزول بذلك تدرج تركيز البروتونات فلا تتوفر الطاقة اللازمة لعمل انزيم ATP SYNTHESE لفسفرة ال ADP في وجود Pi ويتوقف انتاج الATP فتتوقف التفاعلات الكيموضوئية مما يتسبب في عدم تثبيت CO_2 لعدم تجدد RUDP أثناء حلقة كالفن فيتوقف تركيب المادة العضوية الضرورية لنمو النبات ما يتسبب في موته.

تسمح تفاعلات التركيب الضوئي بتحويل الطاقة الضوئية الى طاقة كيميائية كامنة الا 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 وانزيم DHFR البشري حيث نلاحظ

- تماثل في البنية الفراغية ثلاثية الأبعاد البنية الثالثية (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 لتحول 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 تنشا بين جذور احماض امينيه محدده وراثيا من حيث العدد والنوع والترتيب.

تسمح البنية الفراغية للأنزيم 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 **AF + MTX :** نسبة نشاط إنزيم DHFR البكتيري والبشري منخفضة تقدر ب 15%، 10% على الترتيب

- في وجود **AF + TBM :** 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 الإرتباط KD لكل من MTX و TBM بالموقع الفعال للإنزيم DHFR البكتيري و DHFR البشري ، والمسافة °A بين الأحماض الآمينية المساهمة في تثبيت الأدوية المثبطة حيث نلاحظ :

عند إنزيم **DHFR** البكتيري: الاحماض الامينية المساهمة في تثبيت المثبطين 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 المثبطين 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 المثبطين (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 (تكامل 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) نشا ط إنزيم DHFR البكتيري فقط مما يجعله انتقائي بأقل تاثيرات على الخلايا البشرية..

2- التبرير استخدام دواء TBM كمضاد حيوّي بدل MTX في حالة اصابة الشخص بعدوى بكتيرّيةٌ :

يفضل استعمال TBM كمضاد حيوّي بدل MTX في حالة اصابة الشخص بعدوى بكتيرّيةٌ 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 اصابة الشخص بعدوى بكتيرّيةٌ.

التمرين الثالث:

الجزء الاول:

اقتراح فرضية تبين فيها قدرة الجهاز المناعي في القضاء على الخلايا السرطانية المفلتة 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 بالأملاح ليصل 800 ملم^{3}في الشهر 5 ،اما المجموعة **2** المعالجة بفيروس NDV الطبيعي فتطور حجم الورم السرطاني كان متوسط وبطيئ ليصل 600 ملم^3 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 بالأملاح: نسبة الخلايا اللمفاوية LTc و LTh ضعيفة تصل 1% .

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

-المجموعة3 NDV-GT المعدل وراثيا: نسبة الخلايا اللمفاوية LTc و LTh مرتفعة تصل 45% .

الاستنتاج: يحفز (ينشط) فيروس NDV-GT تكاثروتمايز الخلايا اللمفاوية(انتاج LTc و LTh.)

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

-في حالة الخلية السرطانية العادية:

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

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

-تتعرف الخلايا 4LT الحاملة لمؤشر 4CD تعرفا مزدوجا بفضل التكامل البنيوي بين TCR والمعقد HLAII – ببتيد 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 لاتعرض ببتيد الخلية السرطانية فلا يتم استثارة استجابة مناعية خلوية فلا يتم اقصاء خلايا الورم السرطاني المتقدم

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

الربط:

-في غياب فيروس **NDV-GT :** خلايا الورم السرطاني الكبدي المتقدم لا تعرض ببتيد سرطاني على سطحها فلا تتعرف عليها البالعات (أو الخلايا الشجيرية) فلا تنطلقضدها استجابة مناعية نوعية فتفلت خلا يا 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-GTيستهدف الخلية السرطانية للورم السرطاني الكبدي المتقدم مؤديا الى تركيب جزيئات بروتينية (- Gal α) تعرض على غشاء الخلية السرطانية المفلتة على شكل ببتيد مستضدي جديد يثير استجابة مناعية تسمح بتكاثر الخلايا اللمفاوية وتمايزها.

الجزء الثاني:

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

استغلال الوثيقة 2:

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

-في وجود افيروس **NDV** الطبيعي: نسبة الجزيئات Gal –α على غشاء الخلية السرطانية منخفضة (10%).

-في وجود افيروس **NDV** المعدل وراثيا: : نسبة الجزيئات Gal –α على غشاء الخلية السرطانية مرتفعة (90%).

الاستنتاج: يحفز فيروس NDV-GT تركيب جزيئات Gal –α على غشاء الخلية السرطانية.

الشكل ب: يمثل نتائج تجريبية لقياس نسبة تخريب الخلايا السرطانية بعد 72 ساعة من الحضن 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 وLT8 وLT 4 ،كانت نسبة تخريب الخلايا السرطانية بعد 72 ساعة متوسطة(30%).

المرحلة3: عند وضع خلايا كبدية للورم السرطاني المتقدمة، مصل الدم، فيروس نيوكسل المعدل وراثيا ، البالعات وLT8 و LT4، كانت نسبة تخريب الخلايا السرطانية بعد 72 ساعة أعظمية (100%).

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

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

المرحلة 1و2: يتثبت فيروس NDV-GT على غشاء الخلية السرطانية الكبدية المفلتة لوجود تكامل بنيوي بين محدد الفيروس مع مستقبلات غشائية للخلية السرطانية المفلتة ثم اندماج الاغشية الهيولية لكل من الفيروس والخلية السرطانية المفلتة وتحرير محتوى الفيروس في هيولى الخلية السرطانية المفلتة .

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

المرحلة 4، 5، 6 و7: استنساخ مورثات الفيروس NDV-GT وترجمة ARNm الى بروتينات فيروسية لتركيب فيروسات جديدة مؤديا الى انفجار الخلية المصابة .

-تركيب جزيئات Gal –α تتثبت على الغشاء الهيولي للخلية السرطانية المفلتة والتي تشكل معقدات مناية مع أجسام مضادة ضد Gal –α مصلية .

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

-من جهة اخرى يتم بلع البروتينات الخلوية للخلايا السرطانية وعرضها على HLAI و HLAII ما يحفز افراز الانترلوكينات و حدوث استجابة مناعية خلوية ضد الخلايا السرطانية المفلتة.

الربط:

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

- فيحفز تركيب بروتين Gal –α الذي يتثبت على الغشاء الهيولي للخلية السرطانية ليتشكل معقدات مناعية مع الاجسام المضادة ضد Gal –α، يبطل تكاثر وانتشار الخلايا السرطانيه كما يساهم في بلعمه الخلايا السرطانيه من قبل الخلايا العارضه .

الفيروس المعدل له تاثير مباشر لتثبيط الاستنساخ في الخليه السرطانيه المفلته وبالتالي عدم تركيب البروتينات اللازمه لتكاثرها وبالتالي موتها. وتاثير غير مباشر وذلك بتنشيط رد مناعي خلوي قوي يساهم في القضاء على الخلايا السرطانيه المفلته .

هذه النتائج الفرضيه المقترحة.

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