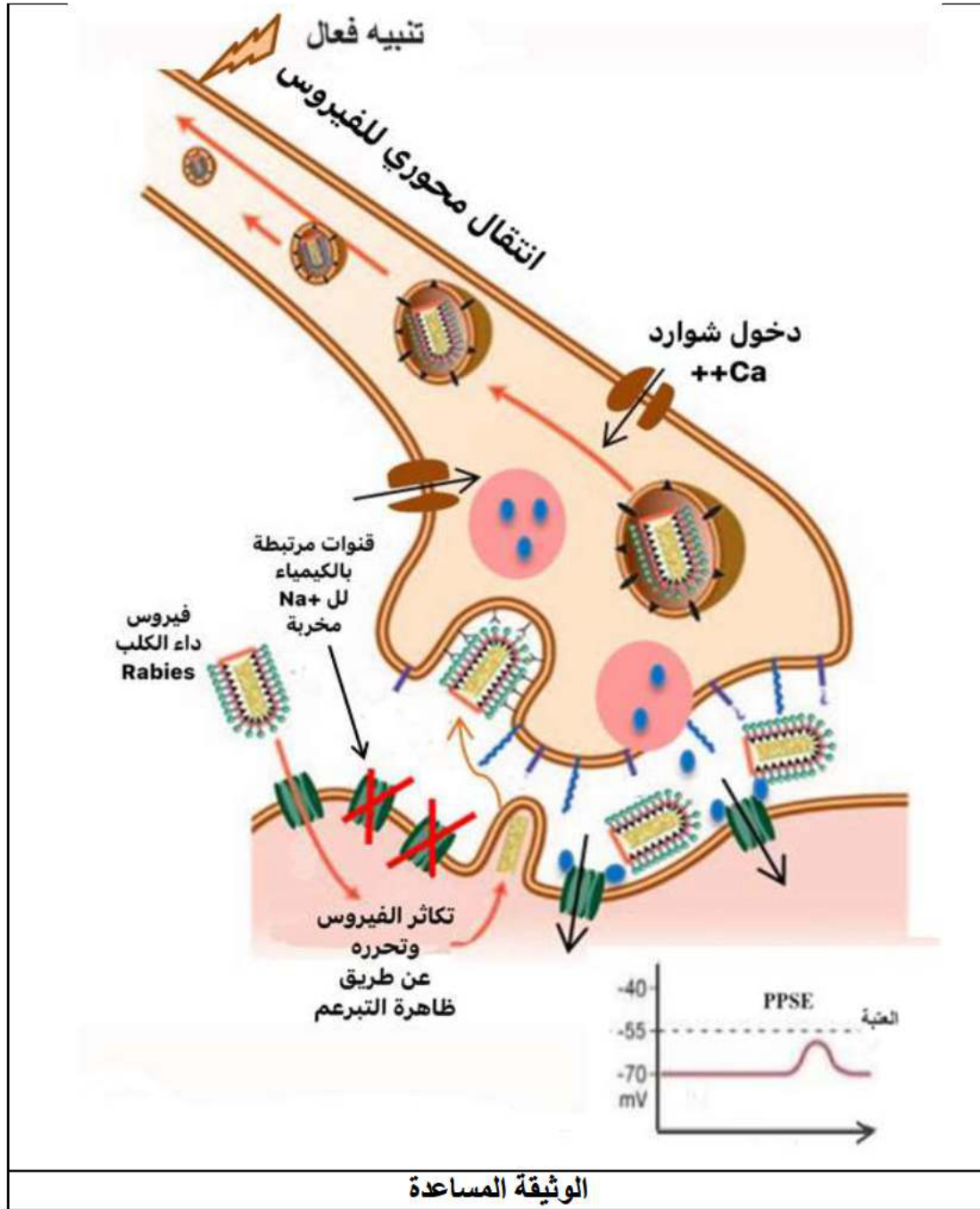


التمرين الأول :

يتطلب نقل الرسالة العصبية على مستوى المشابك تدخل عدة جزيئات بروتينية ومبلغات عصبية نوعية ، إلا أنه قد يختل عملها بتدخل الفيروسات كفيروس (Rabies) المسبب لداء الكلب الشللي (السعار) الذي يؤدي إلى شلل العضلات ، ورهاب الماء.
تمثل الوثيقة المساعدة آلية تأثير الفيروس على عمل المشابك .



بين تأثير فيروس Rabies على آلية النقل المشبكي اعتمادا على الوثيقة ومكتسباتك
(تهيكل الاجابة بمقدمة عرض وخاتمة).

التمرين الثاني :

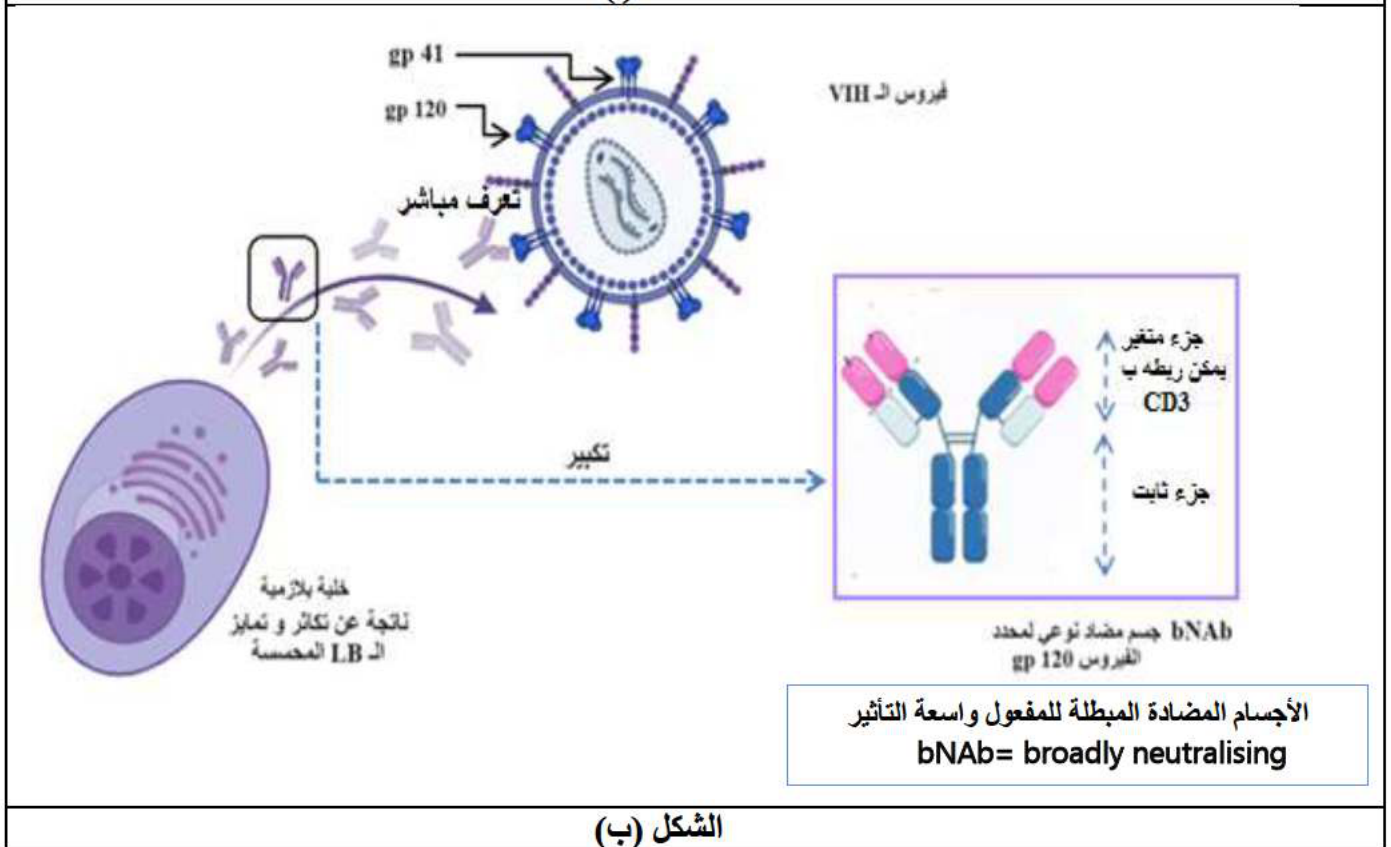
يستهدف فيروس الـ VIH خلايا محورية أساسية في الاستجابة المناعية النوعية (LT4) فيستجيب الجهاز المناعي قصد إقصائها إلا أنها تستطيع الإفلات من عناصر الاستجابة المناعية هذا ما استدعى البحث عن حلول علاجية ، نستعرض في هذه الدراسة جانبا من ذلك :

الجزء الأول : لإيجاد حلول علاجية للحد من إفلات الخلايا LT4 المصابة نستعرض الوثائق التالية :

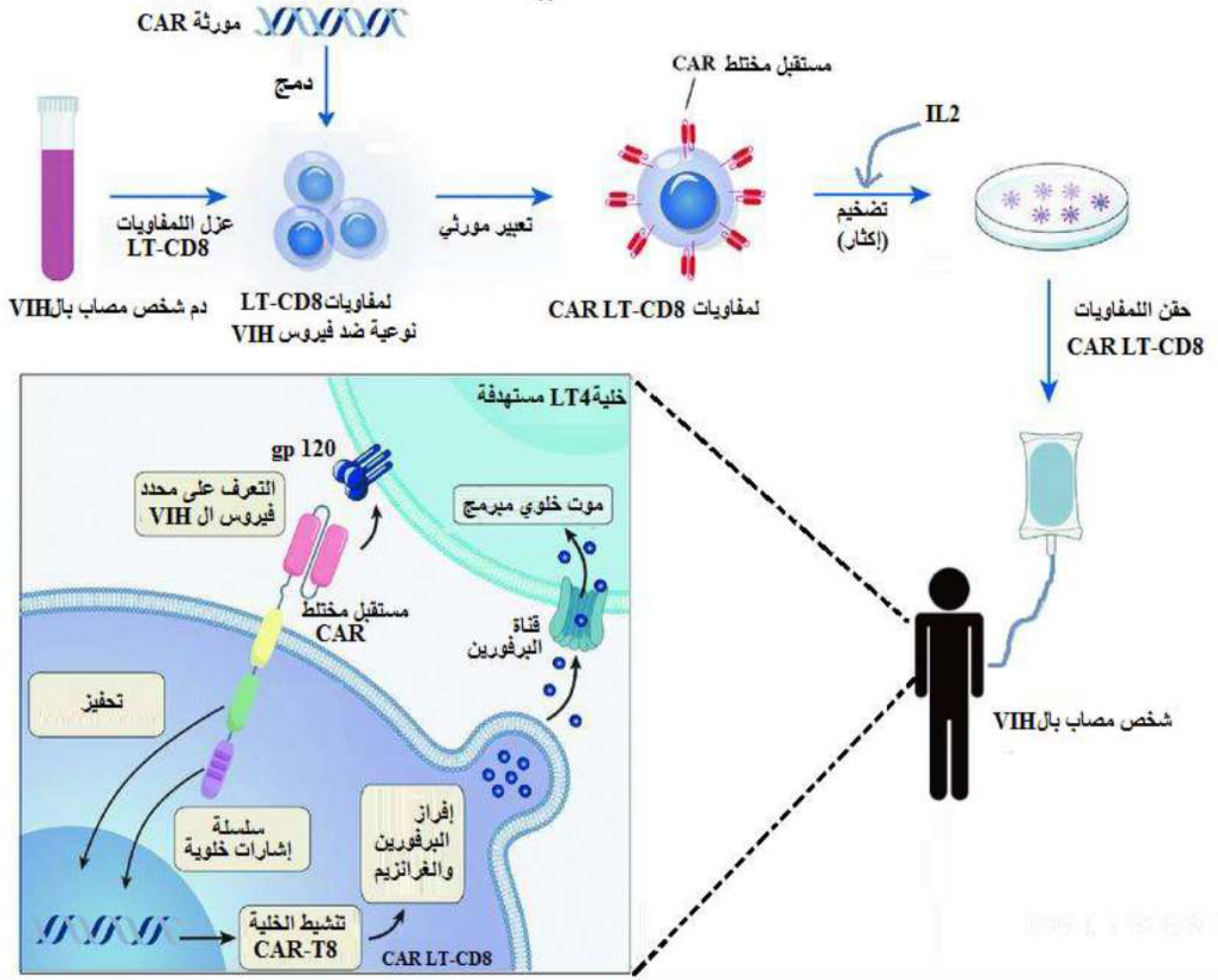
تم حضن نوعين من الخلايا LT4 مقاومة وغير مقاومة في وسط به LTC نوعية ضد VIH النتائج موضحة في الشكل (أ) من الوثيقة 1 أما الشكل (ب) من نفس الوثيقة فيوضح العلاقة الوظيفية بين فيروس الـ VIH و أحد أنواع البروتينات المناعية الفاعلة في الرد المناعي ضده بينما الشكل (ج) فيوضح دور المستقبل المرافق CD3 في النشاط السمي للخلايا LT-CD8.

التخريب	التعرف المزدوج مع الخلايا اللمفاوية السامة (LTC)	
تخريب الخلية المصابة بـ VIH	+++	خلية لمفاوية T4 غير مقاومة تعرض المعقد (CMHI - بيبتيد مستضدي)
عدم تخريب الخلية المصابة بـ VIH	---	خلية لمفاوية T4 مقاومة تعرض المحدد الفيروسي Gp 120 فقط

الشكل (أ)



الشكل (أ)



الشكل (ب)
الوثيقة 2

صديق على صحة الفرضية المقترحة باستغلالك لمعطيات الوثيقة 2.

الجزء الثالث:

أبرز في مخطط تحصيلي آلية العلاج المناعي بـ CAR-LT على الإفلات المناعي للخلايا LT4 المصابة بفيروس HIV انطلاقاً من هذه الدراسة ومكتسباتك.

أو: وضح في فقرة الحلول العلاجية الممكنة للحد من استهداف HIV للخلايا LT4 ومنع تكاثره انطلاقاً من هذه الدراسة ومكتسباتك.

تحضير الاستاذتين : جوهري وسام ، صياد ايمان

6.5 نقاط		شبكة تصحيح التمرين الأول	
1	0.5 2*	<p>مؤ1: تمهيد يتضمن الإشارة الى النقل المشبكي و تأثير الفيروس .</p> <p>مؤ2: طرح مشكل علمي كيف يؤثر فيروس Rabies على النقل المشبكي .</p>	مقدمة
6	0.25 18*	<p>مؤ3: عند التنبيه يتم تسجيل كمون العمل في الليف قبل مشبكي</p> <p>مؤ4: وصول موجة زوال الإستقطاب يسمح بإنفتاح قنوات Ca^{2+} المرتبطة بالفولطية.</p> <p>مؤ5: دخول شوارد Ca^{2+} في هيولى الخلية قبل مشبكية.</p> <p>مؤ6: لتحفز هجرة الحويصلات المشبكية نحو الغشاء الهولي للخلية قبل المشبكية والإلتحام معه.</p> <p>مؤ7: تحرير المبلغ العصبي الأستيل كولين عن طريق الإطراح الخلوي في الشق المشبكي.</p> <p>مؤ8: يتثبت الأستيل كولين على المستقبلات القنوية الخاصة به في الغشاء بعد مشبكي.</p> <p>مؤ9: فتتفتح القنوات المبوبة كيميائيا (قنوات Na^+ المرتبطة بالكيمياء)</p> <p>مؤ10: بتدفق شوارد Na^+ من الشق المشبكي إلى هيولى الخلية بعد مشبكية وفق تدرج التركيز.</p> <p>مؤ11: توليد كمون بعد مشبكي تنبيهي (PPSE)</p> <p>مؤ12: تتوقف سعته على عدد القنوات المبوبة كيميائيا المفتوحة خلال زمن معين.</p> <p>مؤ13: يفقد بعدها المبلغ العصبي الأستيل كولين فعاليته نتيجة الإماهة الإنزيمية بواسطة إنزيم أستيل كولين إستراز إلى حمض الأستيك وقاعدة الكولين التي يُعاد إمتصاصها من طرف الغشاء قبل مشبكي.</p> <p>مؤ14: عند دخول فيروس Rabies (داء الكلب) الى العضوية يدخل عبر القنوات المبوبة كيميائيا الى هيولى الخلية بعد مشبكية .</p> <p>مؤ15: ما يؤدي الى تخريب بعض القنوات المبوبة كيميائيا</p> <p>قلة تثبت Ach وقلة تدفق الـ Na^+ .</p> <p>مؤ16: تسجيل PPSE دون العتبة</p> <p>مؤ17: عدم انتقال الرسالة العصبية وحدوث شلل للعضلات .</p> <p>مؤ18: يتكاثر داخل الخلية بعد مشبكية و يتحرر منها عن طريق التبرعم .</p> <p>مؤ19: ثم يستهدف الى الخلية قبل مشبكية وينتقل على طول المحور الاسطواني (نقل محوري) .</p> <p>مؤ20: الربط، الاتساق و الانسجام</p>	9 3
0.5	0.5	مؤ19: تطبيق حل للمشكل العلمي: مثلا تفادي الاحتكاك مع الحيوانات المصابة بالسعار	خاتمة

13.5 نقاط	شبكة تصحيح التمرين الثاني
-----------	---------------------------

المهمة: طرح فرضية.

استغلال الشكل (أ):

- الخلية للمفاوية T4 غير مقاومة تعرض المعقد (بيبتيد مستضدي-CMHI).
- حدوث تكامل بنيوي مزدوج بين الـ TCR الـ LTC_c والمعقد (بيبتيد مستضدي-CMHI).

0.25*6

0.5

- افراز اليرفورين وتخریب الخلية المصابة بـ VIH.
 - الخلية للمفاوية T4 المقاومة تعرض على سطحها المحدد الفيروسي gp120
 - عدم حدوث تكامل بنيوي مزدوج
 - لا يتم افراز اليرفورين وتخریب الخلية المصابة بـ VIH
- الاستنتاج: تفلت الخلايا LT4 التي تعرض المحدد الفيروسي gp120 فقط على سطحها من الـ LTC_c

0.25*4

استغلال الشكل (ب):

- تفرز الخلايا البلازمية الناتجة عن تكاثر وتمايز LB المحسنة بـ VIH اجسام مضادة نوعية اتجاه فيروس VIH .
- تسمى bNab وهي أجسام مضادة مبطلة للمفعول واسعة التأثير.
- ترتبط الأجسام المضادة مع المحدد الغشائي gp120 للفيروس.
- تتكون من جزئين متغير يرتبط مع المحدد gp120 (تعرف مباشر)
- كما يمكن ربطه مع CD3 وجزء ثابت.

0.5

- الاستنتاج: ترتبط bNab نوعيا بواسطة جزئها المتغير مع محددات gp120 للـ VIH مباشرة فتبطل مفعوله .

استغلال الشكل (ج):

0.25*2

- يتكون غشاء الـ LTC_c من ثلاث انواع من المستقبلات CD8, TCR, CD3
- يعمل CD3 على تحفيز اشارات خلوية لتكوين اليرفورين والغرانزيم.

0.5

- الاستنتاج: ينشط CD8 اشارات تحفيز افراز اليرفورين والغرانزيم على مستوى LTC الربط:

0.25*3

- تفلت الخلايا LT4 التي تعرض على سطحها gp120 فقط من الـ LTC_c لغياب التعرف المزدوج.
- الاجسام المضادة bNab تتعرف مباشرة على الـ gp120 بواسطة المنطقة متغيرة و التي يمكن ربطها مع CD3.
- وبما أن CD3 ينشط اشارات التحفيز لافراز اليرفورين والغرانزيم.

الفرضية:

1

- لعلاج افلات خلايا LT4 المصابة بالـ VIH من الـ LTC_c يتم المزوجة بين الجزء المتغير للـ bNab و CD3 للـ LTC_c ما يسمح بالتعرف على gp120 مباشرة بواسطة LTC_c وتنشيط افراز اليرفورين لتخريبها .

المهمة: المصادقة على صحة الفرضية

استغلال الشكل (أ):

0.25*4

- تكاثر وتمايز الـ LB المحسنة ضد الـ VIH الى LBP منتجة للأجسام المضادة bNab ضد gp 120
- تؤخذ منها المناطق المتغيرة للسلاسل الخفيفة والثقيلة لتشكيل موقع التعرف على محدد الفيروس gp 120
- من جهة اخرى تؤخذ من غشاء الـ LTC بروتينات غشائية تشمل منطقة ضمن غشائية و منطقة تحفيز الاشارات الخلوية (CD3 و CD28)
- يتم ربطهما لتشكيل المستقبل المختلط CAR

0.5

الاستنتاج: يتكون المستقبل المختلط CAR من منطقة التعرف على gp120 للـ bNab و منطقة تحفيز الاشارات الخلوية للـ LTC

استغلال الشكل (ب):

0.25*7

- عزل للمفاويات LT-CD8 من دم شخص مصاب بالـ VIH
- دمج مورثة CAR مع اللمفاويات LT-CD8
- بعد التعبير المورثي يتشكل مستقبل مختلط CAR على غشائها فتصبح للمفاويات CARLT-CD8
- يتم اثارها بالـ IL2 ليتم حقنها في الشخص المصاب
- يتعرف المستقبل المختلط على محدد الفيروس gp 120
- تنشأ سلسلة من الاشارات الخلوية فتتنشط الخلية CARLT-CD8 ليتم افراز البرفورين والغرانزيم
- يحدث البرفورين قنوات في الخلية LT4 المستهدفة مما يسمح بتخريبها عن طريق الموت الخلوي المبرمج .

0.5

الاستنتاج: يتعرف المستقبل المختلط CAR للخلايا CAR-CD8 المعدلة وراثيا على محدد فيروس الـ VIH مما يسمح بتنشيطها فتفرز البرفورين والغرانزيم ويتم تخريب الخلية المستهدفة.

الربط:

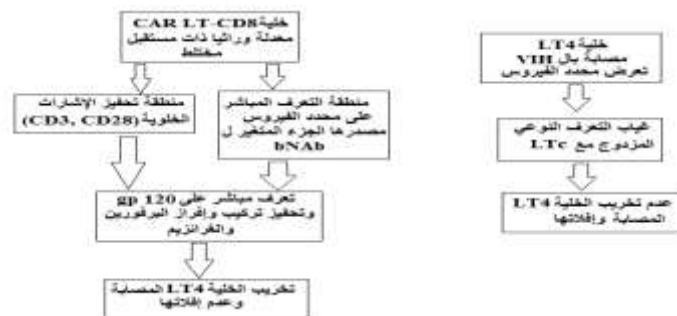
0.25*6

- يتم استغلال خصائص البروتينات المناعية في تخريب الخلايا LT4 المفلثة من LTC عن طريق العلاج المناعي بالخلايا CAR LT-CD8 المعدلة وراثيا ذات المستقبل المختلط.
- يتكون المستقبل المختلط CAR من منطقة التعرف على محدد الفيروس gp120 مصدره الجزء المتغير للأجسام المضادة bNab .
- ومنطقة تحفيز الاشارات الخلوية مصدرها بروتينات غشائية للخلية LTCD8.
- يتعرف المستقبل المختلط CAR بشكل مباشر على محدد الفيروس gp120 .
- فينشط اشارات خلوية تحفز تركيب البرفورين والغرانزيم وإفرازهما.
- يشكل البرفورين قنوات في غشاء الخلية Lt4 المفلثة.
- تخريب الخلية LT4 المفلثة بالموت الخلوي المبرمج.

ومنه: الفرضية التي تنص على صحيحة.

الجزء الثالث:

1.5



2012

	0.25*6	<p>الفقرة:</p> <ul style="list-style-type: none"> - استهداف الـ VIH للخلايا LT4 المحورية في تحفيز الاستجابة المناعية. - العلاج بـ CAR LT-CD8. - العلاج بأجسام مضادة Anti gp 120. - العلاج بأجسام مضادة Anti CD4. - مثبطات الانزيمات الفيروسية (النسخ العكسي، البروتياز، الإدماج). - مثبطات الالتحام. 	<p>3</p>
--	--------	--	----------

إنجاز الأساتذة: جوهري وسام-صياد إيمان.