

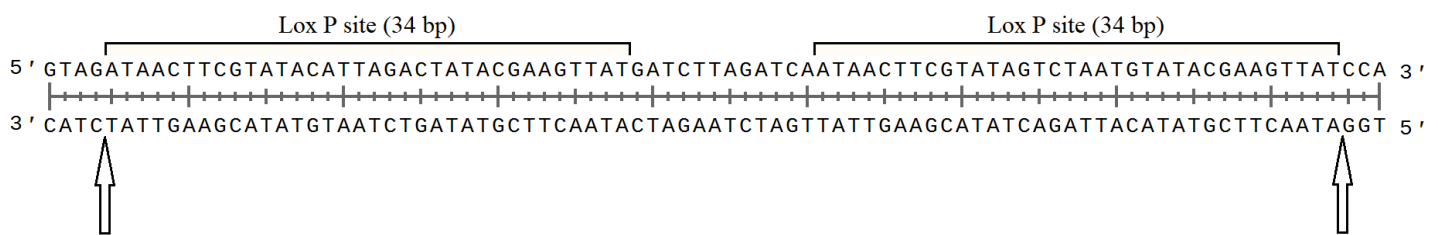
## آزمون درس ژن درمانی و ایمنی درمانی دوره تابستانه المپیاد زیست شناسی - سال ۱۴۰۰

- نحوه ی نمره دهی هر سوال در مقابل آن مشخص شده است .

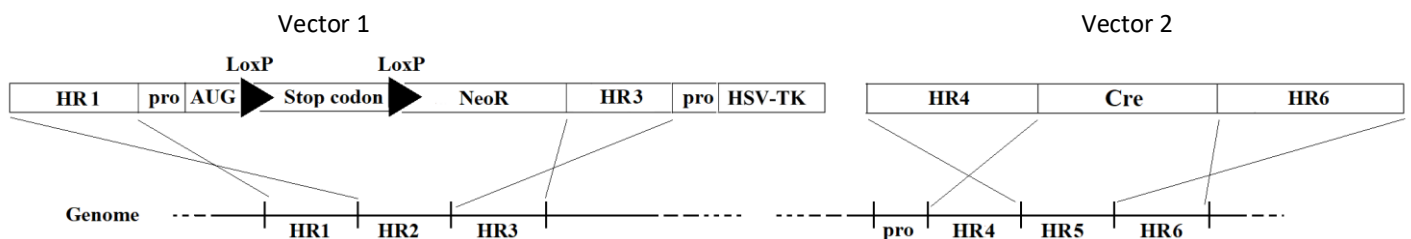
- زمان آزمون: ۱۲۰ دقیقه

- نمره کل: ۱۰۰ نمره

۱- (۱۰ نمره) قسمتی از توالی DNA حاوی دو ناحیه Lox P در شکل زیر نمایش داده شده است. اگر این توالی در معرض پروتئین Cre قرار بگیرد، توالی جدید DNA بین دو ناحیه مشخص شده با فلش را بنویسید. (فقط توالی بین دو فلش و هر دو رشته با مشخص کردن 5' و 3')



قصد داریم همزمان در دو ناحیه ژنوم gene targeting انجام دهیم. دو وکتور replacement به شکل زیر طراحی کرده ایم. با توجه به آن ها به سوالات ۲ تا ۴ پاسخ دهید.



۲- (۳ نمره، نمره منفی یک پنجم نمره سوال) چه شرایط محیطی میبایست اعمال کنیم تا بتوانیم سلول هایی را انتخاب کنیم که هر دو gene targeting به صورت هدفمند در آن ها رخ داده باشد؟

- نتوماپسین و محیط HAT
- نتوماپسین ، محیط HAT و پروتئین Cre

C. نئومایسین و گانسیکلوویر

D. محیط HAT و گانسیکلوویر

E. چنین شرایطی امکانپذیر نیست.

۳- (۳ نمره، نمره منفی یک دوم نمره سوال) اگر از cell line ای استفاده کنیم که  $TK^{-}/TK^{-}$  و  $HPRT^{-}/HPRT^{-}$  می باشد، آیا میتوان به جای ژن مقاومت به نئومایسین ژن HPRT را قرار داد؟

۴- (۴ نمره، نمره منفی یک چهارم نمره سوال) از  $TK^{-}/TK^{-}$  و  $HPRT^{-}/HPRT^{-}$  cell line استفاده کردیم، به جای ژن مقاومت به نئومایسین ژن HPRT و به جای HSV-TK ژن endogenous TK را بر روی وکتور قرار دادیم. سلول ها بعد از ترانسفورماسیون بر روی محیط HAT انتخاب شدند. سلول هایی که رشد کردند چه شرایطی دارند؟

A. هر دو وکتور هدفمند به ژنوم وارد شدند.

B. وکتور ۱ هدفمند و وکتور ۲ رندوم به ژنوم وارد شده اند.

C. وکتور ۲ هدفمند و وکتور ۱ رندوم به ژنوم وارد شده اند.

D. وکتور ۱ هدفمند وارد شده است و وکتور ۲ وارد نشده است.

E. وکتور ۱ رندوم وارد شده است و وکتور ۲ وارد نشده است.

۵- (هرمورد ۱ نمره، هرپاسخ غلط نیم نمره منفی) کدام مکانیسم/مکانیسم های مولکولی نمیتواند یک پروتوانکوژن را به یک انکوژن تبدیل کند؟

A. جهش نقطه ای در reading frame ژن

B. Gene amplification

C. جهش در عناصر تنظیم بیان ژن

۶- (هرگزاره ۱ نمره، هرپاسخ غلط نیم نمره منفی) کدام مورد/موارد در رابطه با prodrug therapy صحیح میباشد؟(درستی یا نادرستی هریک را مشخص کنید)

A. سیتوزین دآمیناز یک ژن endogenous در سلول های پستانداران است که نیاز به knock-out در سلول های نرمال دارد.

- B. محصول سیتوزین دآمیناز میتواند اثر بیستاندر ایجاد کند.
- C. داروهایی که اثر بیستاندر دارند به علت ایجاد سایدافتک برای درمان سرطان مناسب نمیباشند.
- D. سلول های هدف prodrug تراپی میتوانند سلول های اندوتلیال باشند.

۷- (۱۰ نمره) یک مسیر خطی از ژن ها که بیان هر یک از آنها موجب تحریک یا مهار ژن بعدی مسیر میشود در اختیار داریم. در این مسیر یک ژن به طور مطلق تنظیم تحریک شونده INDUCABLE یا مهارشونده REPRESSIBLE دارد. از این مسیر اطلاعات زیر در دسترس است و میدانیم که ژن های M، S و K بین ژن X و C قرار گرفته اند.

X → ? ..... ? ..... ? ..... C

تعدادی آزمایش به شکل زیر طراحی شده اند:

در هر آزمایش تعدادی از ژن های مسیر knock-out شده اند و بعضی دیگر تحت کنترل پروموتور یک ژن Knock-in، housekeeping شده اند. سپس فعالیت پروتئین حاصل از ژن C در سلول مورد بررسی قرار گرفت. نتایج آزمایش ها در زیر نمایش داده شده اند.

ژن های knock-in شده	ژن های knock-out شده	فعالیت C
-	-	✓
K	M	✓
K	S	X
S	K	✓
M	S	X
-	M,S	X
K,M	-	X

با توجه به نتایج آزمایشات ترتیب ژن ها و ارتباط بین آن ها را مشخص کنید. ( → نشانه ی تحریک و | نشانه ی مهار است)



پروتئین P53 به شکل یک تترامر تشکیل شده از زیرواحد های یکسان عمل میکند. دو نوع الل جهش یافته وجود دارد:

**Null:** زیرواحدهای تولیدشده توانایی تشکیل تترامر ندارند.

**Mut:** زیرواحدهای تولید شده توانایی شرکت در ساختمان تترامر را دارند اما در فعالیت تترامر اختلال ایجاد میکنند.

بر این اساس به سوالات ۸ و ۹ پاسخ دهید.

۸- (هرگزاره \نمره ، هرپاسخ غلط نیم نمره منفی) درستی یا نادرستی عبارت های زیر را تعیین کنید.

A. الل جهش یافته Null نسبت به الل Wild غالب است.

B. الل جهش یافته Mut نسبت به الل Wild غالب است.

۹- (۴ نمره) برای هر ژنوتیپ زیر بگویید چه درصدی از دومین های تولید شده تشکیل تترامر میدهند و چه درصدی

تشکیل تترامر با عملکرد طبیعی میدهند؟

ژنوتیپ	تشکیل تترامر	عملکرد طبیعی
Wild/Null		
Wild/Mut		
Mut/Null		
Mut/Mut		

۱۰- (۱۰ نمره) توالی هدف یک guide RNA مربوط به سیستم کریسپر/کس ۹ با توالی هدف (seed sequence) تعدادی

miRNA که در زیر نمایش داده شده اند، مقایسه شد. تعداد جایگاه های غیرم مشترک guide RNA با هر یک از

miRNA ها داده شده است. توالی هدف guide RNA را بیابید.

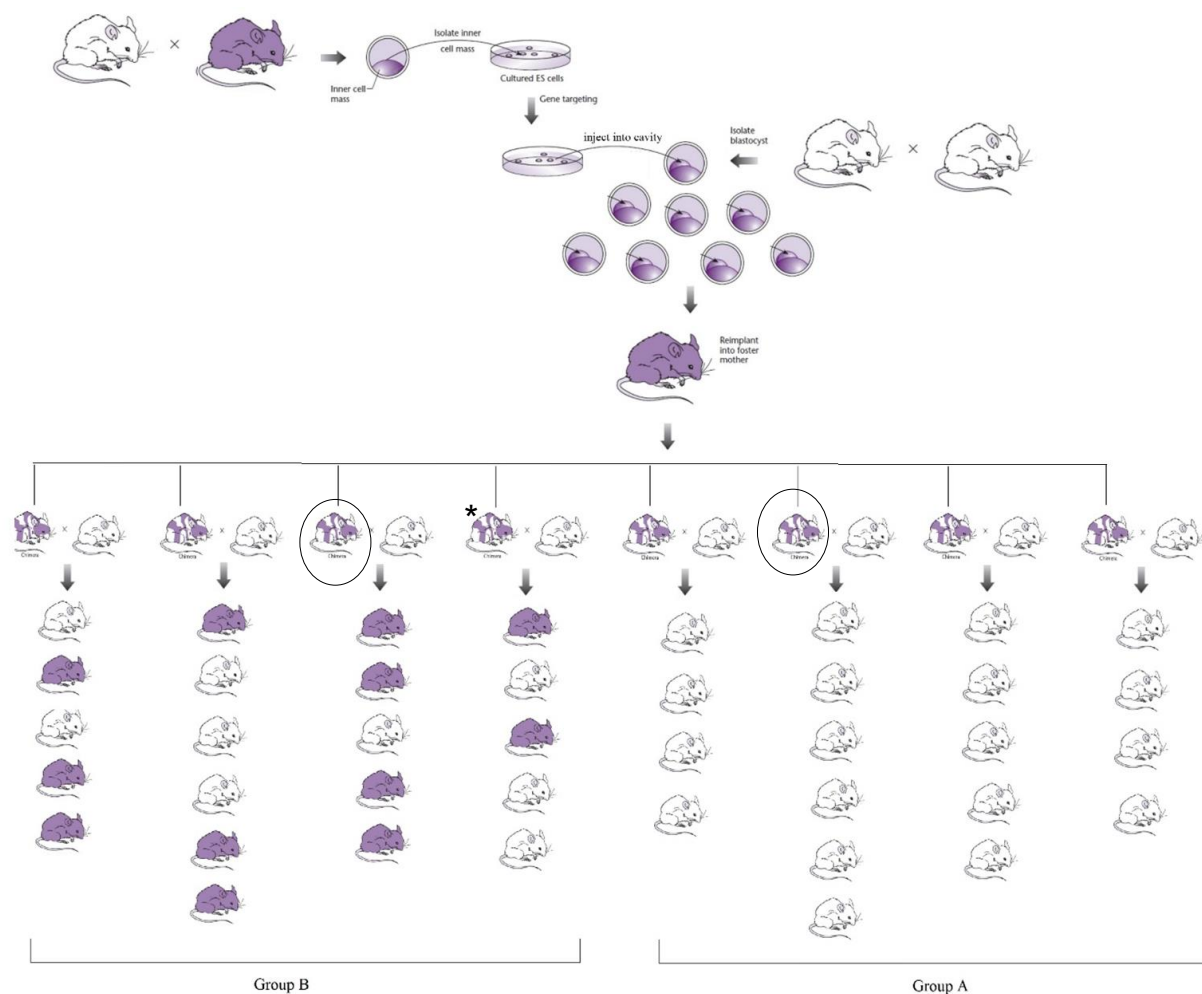
A	A	C	U	U	A	G	C	U	A	4
A	A	U	U	C	A	A	G	U	A	4
U	C	C	A	C	G	A	C	A	C	5
U	G	U	U	U	A	A	G	U	A	3
U	A	C	U	C	G	A	C	A	C	4
A	C	U	A	C	A	G	C	U	A	5
A	C	C	U	U	A	A	C	U	A	3

۱۱- (۴ نمره) اگر توالی ژنوم انسانی ( $3 \times 10^9$  bp) را رندوم در نظر بگیریم، ژنوم به طور متوسط با اعمال سیستم کریسپر بر

پایه guide RNA سوال ۱۰ چند بار برش خواهد خورد؟ (توالی PAM میتواند ۲ تا ۶ نوکلئوتید پایین دست توالی

هدف باشد).

یک موش سیاه و یک موش سفید با هم آمیزش داده شدند (ژنوتیپ آلبینو مغلوب است). سپس بلاستوسل های تشکیل شده از رحم مادر خارج شدند و از آن ها سلول بنیادی جنینی استخراج شد. در این سلول ها یک نسخه از ژن Rb با یک جهش نقطه ای knock-out شد و سپس این سلول ها به درون بلاستوسل هایی حاصل از آمیزش موش های سفید تزریق شد و سپس این جنین ها درون رحم مادر جایگزین کاشته شد. زاده های دورگه حاصل با موش های سفید نرمال آمیزش داده شدند. بعضی از جفت ها فقط فرزندان سفید به دنیا آوردند (این جفت ها گروه A نام گرفتند) در حالی که بعضی جفت ها هم فرزندان سفید و هم سیاه داشتند (این جفت ها گروه B نام گرفتند). پژوهشگران مشاهده کردند که در زاده های گروه B پدیدار شدن تومورهای سرطانی در بافت های مختلف رایج میباشد در حالی که ظهور تومور در زاده های گروه A به ندرت رخ میدهد. همچنین مشاهده شد در زاده های گروه B تفاوتی بین زاده های سفید و سیاه در احتمال رخداد تومور وجود ندارد. بر این اساس به سوالات ۱۲ و ۱۳ پاسخ دهید.



- ۱۲- (هرگزاره ۱ نمره، هرپاسخ نادرست نیم نمره منفی) درستی یا نادرستی گزاره های زیر را تعیین کنید.
- A. زاده هایی که پدیدار شدن تومورهای سرطانی در آن ها رایج می باشد ژنوتیپ هموزیگوس برای ال knock-out Rb شده را به ارث برده اند.
- B. ژن رنگ پوست و Rb بر روی یک کروموزوم و در نزدیکی هم قرار دارند.
- C. منشا سلول های Germ-line موش مشخص شده با ستاره در شکل، سلول های بنیادی جنینی دستکاری شده هستند.
- D. دلیل ظهور تومورهای سرطانی در زاده های گروه B loss of heterozygosity (LOH) می باشد.
- E. دلیل ظهور تومورهای سرطانی در زاده های گروه B Gene amplification می باشد.

۱۳- (۳ نمره) اگر دو موش مشخص شده با دایره با هم آمیزش داده شوند. نسبت احتمالی زاده ها با ژنوتیپ های زیر را مشخص کنید؟


$Rb^W Rb^{Mut}$ Cc	$Rb^W Rb^{Mut}$ CC	$Rb^W Rb^{Mut}$ cc	$Rb^W Rb^W$ Cc	$Rb^W Rb^W$ CC	$Rb^W Rb^W$ cc	$Rb^{Mut} Rb^{Mut}$ Cc	$Rb^{Mut} Rb^{Mut}$ CC	$Rb^{Mut} Rb^{Mut}$ Cc

۱۴- (۶ نمره، هر پاسخ نادرست ۱ نمره منفی) توالی ژنومی اطراف ژن **Rb** به شکل زیر می باشد.


1	Rb	2	3
---	----	---	---

از کدام وکتور یا وکتورها میتوان برای knock-out ژن **Rb** و selection کلون های صحیح استفاده نمود؟ (میتواند بیش از یک جواب صحیح وجود داشته باشد).

A.

Rb		HSV-TK	neo resistance	1
----	---	--------	----------------	---

B.

1	HSV-TK	neo resistance	2
1	Rb		2

1

neo resistance

2

C.

1

HSV-TK

Rb

☆

2

۱۵- (۵ نمره، پاسخ غلط ۱ نمره منفی) اگر تصور کنیم که همه ۴ نوع باز در DNA با احتمالاً یکسان به یکدیگر جهش پیدا میکنند، چه میزانی از جهش های نقطه ای جایگزینی در reading frame از نوع خاموش خواهند بود؟ (نزدیکترین جواب را انتخاب کنید)

First base in codon	Second base in codon				Third base in codon
	U	C	A	G	
U	Phc	Ser	Tyr	Cys	U
	Phc	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	—	—	A
	Leu	Ser	—	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

A. 1/4

B. 1/3

C. 3/8

D. 1/2

E. 1/6

۱۶- (۲ نمره، پاسخ غلط نیم نمره منفی) عددی که شما در سوال قبل به دست آوردید کوچکتر از عددی است که در واقعیت وجود دارد، چرا؟

A. احتمال رخداد جهش در سه باز یک کدون یکسان نیست.

B. احتمال جهش ترانزیشن بیشتر از ترانسورژن است.

C. گزینه A و B

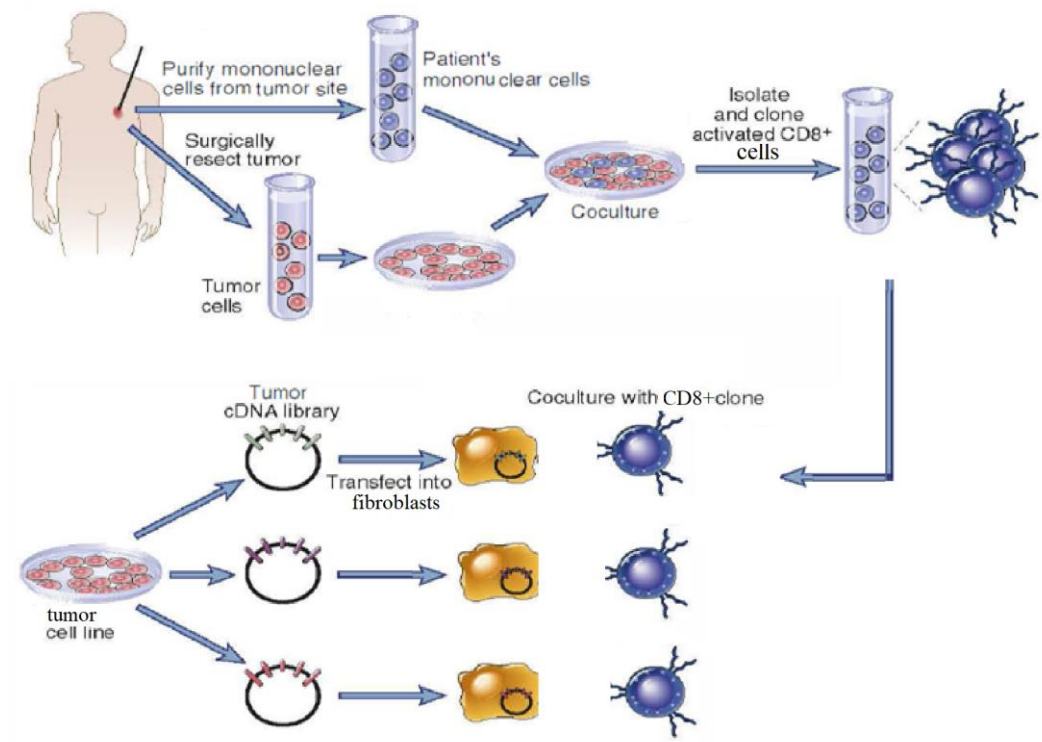
D. هیچکدام

توموری در پانکراس خانمی ۵۵ ساله تشخیص داده شده است. نتایج تصویربرداری نشان میدهد ۳۰ درصد بافت پانکراس را سلول های توموری تشکیل داده اند. از تومور بیوپسی انجام شد و همچنین سلول های تک هسته ای از خون بیمار جدا شدند. اجازه داده شد تا سلول های توموری و تک هسته ای بر روی محیط کشت در کنار هم رشد کنند. سپس سلول های CD8+ فعال شده از محیط کشت استخراج و تکثیر شدند. در مرحله بعد کتابخانه ی cDNA از سلول های توموری تهیه شد. از هر cDNA برای ترانسفکت کردن سلول های فیبروبلاست نرمال استفاده شد و سپس سلول های ترانسفکت شده در معرض سلول های CD8+ تکثیر شده از



مرحله قبل قرار گرفت و لیز شدن سلول فیبروبلاستی مورد بررسی قرار گرفت. این آزمایش برای تک تک cDNA های کتابخانه انجام شد. در این میان سلول های فیبروبلاست ترانسفکت شده با cDNA های شماره ی ۱۲، ۸۶ و ۱۲۴ لیز شدند.

بر این اساس به سوالات ۱۷ تا ۲۰ پاسخ دهید.



۱۷- (۵ نمره) با توجه به آزمایشات و نتایج آن :

الف: کدام گزینه صحیح است؟ (۲ نمره، پاسخ غلط نیم نمره منفی)

A. cDNA های شماره ی ۱۲، ۸۶ و ۱۲۴ مربوط به پروتئین های MHC I هستند.

B. cDNA های شماره ی ۱۲، ۸۶ و ۱۲۴ مربوط به پروتئین های MHC II هستند.

C. cDNA های شماره ی ۱۲، ۸۶ و ۱۲۴ مربوط به آنتی ژن های توموری هستند.

ب: درستی یا نادرستی گزاره ها را مشخص کنید. (هر گزاره یک نمره، هر پاسخ غلط نیم نمره منفی)

D. سلول های CD8+ نشان داده شده در شکل CAR-T Cell هستند.

E. اگر فیبروبلاست ترانسفکت شده با cDNA شماره ۱۲ را با فیبروبلاست ترانسفکت شده با cDNA شماره ۸۶ coculture کنیم هر دو فیبروبلاست لیز خواهند شد.

F. از cDNA های شماره ۱۲، ۸۶ و ۱۲۴ میتوان در تولید DNA vaccine استفاده کرد.

۱۸- (۳ نمره، نمره منفی یک پنجم نمره سوال) اگر بخواهیم یک DNA vaccine حاوی ژن آنتی ژن اختصاصی توموری طراحی کنیم و بخواهیم با انتخاب پروموتور در بالادست ژن بیان آن را هدفمند سازیم. باید از پروموتور اختصاصی کدام نوع سلول استفاده کنیم؟

A. سلول های CD4+

B. سلول های CD8+

C. سلول های دندریتیک

D. سل B ها

E. سل NK ها

۱۹- (۴ نمره) برای این تومور آنتی ژنی اختصاصی یافت شد که ساختار آن بسیار جزئی از آنتی ژن بافت نرمال پانکراس متفاوت است. آنتی بادی مونوکلونال برای این آنتی ژن توموری طراحی شد اما متأسفانه این آنتی بادی گاهی به آنتی ژن بافت نرمال هم متصل میشود. با بررسی مشخص شد که احتمال شناسایی یک آنتی ژن توموری توسط این آنتی بادی ۸۰ درصد و احتمال شناسایی یک آنتی ژن نرمال توسط این آنتی بادی ۲۰ درصد میباشد. این آنتی بادی به شکل کونژوگه همراه یک دارو سایتوتوکسیک به بیمار تزریق شد. محاسبه کنید چه درصدی از سلول های کشته شده توسط این دارو سلول های توموری هستند؟

۲۰- (۲ نمره، نیم نمره منفی) بر پایه آنتی بادی مونوکلونال یافت شده در سوال ۱۸ یک CAR- T cell طراحی میکنیم. اگر بخواهیم یک دومین کمک محرک (costimulator) به CAR اضافه کنیم کدام مورد مناسب میباشد؟

A. CTLA-4

B. CD28

C. PD-1

D. هیچکدام

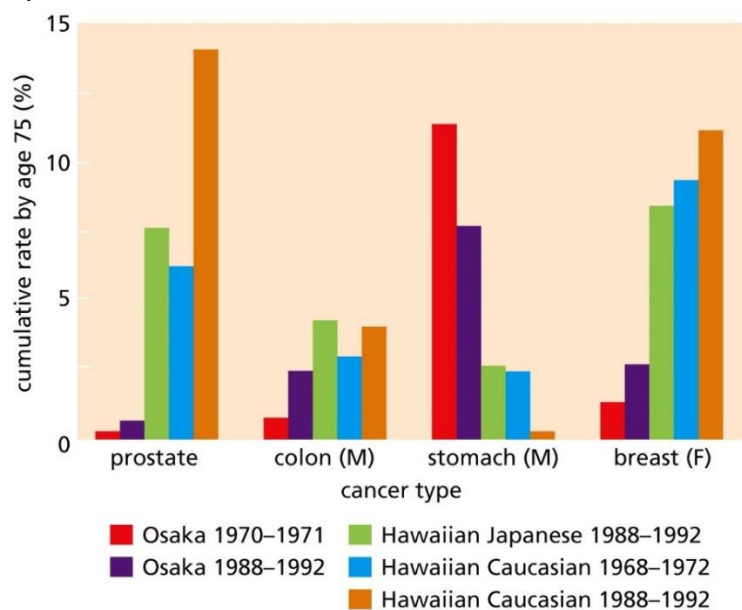


Figure 2.23 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

۲۱- (هرگزاره نیم نمره ، پاسخ غلط نیم نمره منفی) در تحقیقی میزان رخداد ۴ نوع سرطان در جمعیت های شهر ازاکا ژاپن، سفید پوستان جزیره هاوایی (کاکاسین) و مهاجران ژاپنی جزیره هاوایی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این تحقیق در زیر نمایش داده شده است. با توجه به نتایج تحقیق درستی یا نادرستی عبارات را تعیین کنید.

- A. ژنتیک بیش از فاکتورهای محیطی تعیین کننده ی نرخ ابتلا به سرطان های مورد بررسی میباشد.
- B. ژنتیک فاکتور اصلی در تعیین میزان ابتلا به سرطان های پروستات و کولون می باشد در حالی که فاکتورهای محیطی تعیین کننده اصلی میزان ابتلا به سرطان های معده و پستان می باشد.
- C. فاکتورهای محیطی بیش از ژنتیک تعیین کننده ی نرخ ابتلا به سرطان های مورد بررسی میباشد.
- D. پیری جمعیت در ژاپن نرخ ابتلا به سرطان را در طول زمان افزایش داده است.

۲۲- (هرگزاره نیم نمره ، هرپاسخ غلط منفی ۰/۲۵) در رابطه با وکتورهای ویروسی درستی یا نادرستی عبارت ها را بررسی کنید.

- A. توالی سای  $\Psi$  برای اتصال ویروس به سطح غشا ضروری میباشد.
- B. نسل سوم (gutless) وکتورهای آدنوویروسی ظرفیت کمتری برای ترانسژن نسبت به نسل اول دارند.
- C. وکتورهای AAV مناسبتر از وکتورهای آدنوویروسی برای بیان طولانی مدت هستند.
- D. وکتورهای آدنوویروسی از نظر safety بر وکتورهای رتروویروسی ارجح میباشد.

۲۳- (هرگزازه نیم نمره ، هر پاسخ غلط منفی ۰/۲۵) در رابطه با سرطان درستی یا نادرستی عبارت ها را بررسی کنید.

A. بیشترین میزان مرگ و میر در بین سرطان ها مربوط به سرطان ریه میباشد.

B. دیسپلازیا به معنی حضور نوعی بافت در محلی است که نباید حضور داشته باشد.

C. سرطان روده اکثرا در مغز و ریه ایجاد متاستاز میکند.

D. تومورها اصولا منشا مونوکلونال دارند.

موفق باشید 😊