

التصحيح

التمرين الأول (التمرين الأول من بكالوريا 2018 شعبة الرياضيات)

1. كتابة البيانات :

- 1:ARN بوليميراز 2:السلسلة المستنسخة 3:السلسلة غير المستنسخة 4:ADN
5: سلسلة بيبتيديّة الناتجة عن تعبير المورثة (2) 6: تحت الوحدة الكبرى للريبوزوم 7 : تحت
الوحدة الصغرى للريبوزوم 8: سلسلة بيبتيديّة الناتجة عن تعبير المورثة (1) 9: الـ ARNm
10: ريبوزوم وظيفي
تسمية الظاهرتين: س : الإستنساخ مقرها النواة ، ص: الترجمة مقرها الهيولى .

2. التعرف على مرحلتي الترجمة :

الشكل أ: مرحلة النهاية الشكل ب: مرحلة الاستطالة

3. تفسير اختلاف نتائج الهجرة الكهربائية:

هجرة العنصر (8) نحو القطب (+) لاكتسابه شحنة سالبة نتيجة تأين الوظائف الحمضية (سلوك سلوك الحمض في وسط قاعدي pHi أصغر من pH الوسط "7") بينما يهاجر العنصر (5) نحو القطب (-) لاكتسابه شحنة موجبة نتيجة تأين الوظائف القاعدية (سلوك سلوك القاعدة في وسط حمضي pHi أكبر من pH الوسط "7") ومنه العنصر 5 تكثر فيه الأحماض لأمينية القاعدية و العنصر 8 تكثر فيه الأحماض الأمينية الحمضية و منه فالعنصران 5 و 8 يختلفان في نوع الأحماض الامينية المكونة لهما .

4. العلاقة بين المورثة و البروتين :

يترجم التعبير المورثي على المستوى الجزيئي بتركيب البروتين وذلك وفق ظاهرتين : الاستنساخ والترجمة .

الاستنساخ يتم خلاله التصنيع الحيوي لجزيئة الـ ARNm انطلاقا من إحدى سلسلتي الـADN(المورثة) التي تنقل نسخة من المعلومة الوراثية و تتحدد بتتالي عدد ونوع دقيق من النكليوتيدات وحدته الرامزة التي تشفر للحمض الأميني.

خلال الترجمة يترجم تتالي عدد ونوع دقيق من النكليوتيدات إلى بروتين محدد بتتالي عدد ونوع دقيق من الأحماض الأمينية .

التمرين الثاني

الجزء 1 :

1 – تحديد نوع التفاعلات المحفزة من قبل انزيم الغلوكوكيناز , الانزيم 1 و الانزيم 3

الانزيم 3	الانزيم 1	الغلوكوكيناز	الانزيم
تركيب (تكاثر)	تحويل مادة واحدة (تاكب)	تحويل مادتين (فسفرة)	نوع التفاعل

2 – تمثيل التفاعل المحفز بواسط انزيم الغلوكوكيناز بمعادلة كيميائية بسيطة.

$$\text{غلوكوز} + \text{ATP} \longrightarrow \text{غلوكوز-6-فوسفات} + \text{ADP}$$

الجزء 2 :

1 – تحليل نتائج الوثيقة 2 :

- تمثل الوثيقة تغير نشاط انزيم الغلوكوكيناز عند شخص سليم وآخر مصاب بدلالة تركيز الغلوكوز في الدم.
- عند الشخص السليم يرتفع نشاط انزيم الغلوكوكيناز مع ارتفاع تركيز الغلوكوز في الدم (علاقة طردية) ليصل إلى قيمة قصوى 0.75 وحدة إفتراضية عند التركيز 25 mmol/L.
- عند الشخص المصاب بمرض Mody-2 يبقى نشاط انزيم الغلوكوكيناز ضعيف رغم ارتفاع تركيز الغلوكوز في الدم.

2 – فرضية مقترحة لتفسير الارتفاع المستمر لتركيز الغلوكوز في دم المصاب بمرض Mody-2 :

- هذا المرض وراثي وعليه يمكن تفسير ذلك بحدوث طفرة وراثية على مستوى الخلايا الكبدية للشخص المصاب , تسببت في تغير البنية الفراغية لانزيم الغلوكوكيناز , سبب ضعف نشاطه التحفيزي وبالتالي تركيب ضعيف للجليكوجين انطلاقا من الغلوكوز مما يفسر الارتفاع المستمر لتركيز الغلوكوز في الدم .

3 – التحقق من صحة الفرضية :

استغلال معطيات الوثيقة 3 :

- بالنسبة للشخص السليم :

GUG GAC GAG AGC UCU GCA : ARNm

Val – Asp – Glu – Ser – Ser – Ala : تتابع الاحماض الامينية

- بالنسبة للشخص المريض :

GUG GAC UAG AGC UCU GCA : ARNm

Val – Asp : تتابع الاحماض الامينية

- حدوث طفرة وراثية , استبدال C بـ A على مستوى الرامزة 279 من السلسلة المستنسخة للمورثة المسؤولة عن تركيب انزيم الغلوكوكيناز ادى إلى ظهور رامزة بدون معنى (رامزة قف) UAG بدل GAG وتوقف الترجمة , ادى ذلك إلى تركيب سلسلة أحماض امينية غير مكتملة (تغير في البنية الفراغية للانزيم , انزيم غير وظيفي) , نجم عنه ضعف نشاط الانزيم الغلوكوكيناز مما سبب في انخفاض تركيب الجليكوجين انطلاقا من الغلوكوز وظهور مرض السكري Mody-2.
- اذن الفرضية المقترحة صحيحة.

التمرين الثالث

الجزء 1 :

1 – تسمى البيانات المشار إليها بالأرقام و المرحلتين (1) و (2) :

1	2	3	4	5	6
ARN بوليميراز	ADN (المورثة)	نيكليوتيدات ARN	ARNm	ريبوزوم	ARNt
7	8	9	10	11	المرحلة 1 : الاستنساخ
أحماض أمينية	ARN الريبوزومي	بروتينات	معقد Aminoacyl – ARNt	سلسلة ببتيدية في مرحلة التشكل	المرحلة 2 : الترجمة

العناصر الضرورية لحدوث عملية الاستنساخ :

- المورثة (ADN)
- انزيم ARN بوليميراز
- 4 انواع من النيكليوتيدات الريبية الحرة.
- طاقة (ATP) .

العناصر الضرورية لحدوث عملية الترجمة:

- ARNm
- الريبوزومات
- احماض أمينية منشطة
- انزيمات نوعية
- طاقة (ATP) .

2 – الفرضيتان المقترحتان لتفسير طريقة تأثير المضاد الحيوي Tetracycline على البكتيريا :

الفرضية 1 :

- المضاد الحيوي Tetracycline يوقف عملية الاستنساخ (تنشيط انزيم ARN بوليميراز) .

الفرضية 2 :

- المضاد الحيوي Tetracycline يثبط عملية الترجمة

الجزء 2 :

1 – التعرف على المرحلة الممثلة في الشكل (ج):

- مرحلة الترجمة (الاستطالة)

كتابة البيانات المرقمة :

1 – الموقع P

2 – الموقع A

3 – Aminoacyl – ARNt (حمض أميني – ARNt)

2 – الاستدلال بمعطيات اشكال الوثيقة 2 ومكتسباتك المعرفية لتتأكد من صحة إحدى الفرضيتين المقترحتين سابقا :

من مقارنة الشكلين (أ) و (ب) :

- نلاحظ في غياب المضاد الحيوي Tetracycline, يثبت ARNm على تحت الوحدة الريبوزومية الصغرى .
- اما في وجود المضاد الحيوي Tetracycline : نلاحظ تثبيت Tetracycline على تحت الوحدة الريبوزومية الصغرى على مستوى الموقع القريب من مكان تثبيت ARNm . في هذه الحالة نلاحظ غياب ARNm على مستوى تحت الوحدة الريبوزومية الصغرى.
- وعليه نفترض ان المضاد الحيوي Tetracycline يمنع تثبيت ARNm.

من الشكل (ج) :

- يبين الشكل (ج) ان المضاد الحيوي Tetracycline يرتبط الى مع تحت الوحدة الريبوزومية الصغرى (30s) , فيمنع ارتباط المعقد Aminoacyl – ARNt في الموقع A بالمركب المكون من الريبوزوم المرتبط مع جزيء ARNm (المعقد " ARNm – ريبوزوم ") وبذلك تعيق الرامزات الموجودة على ARNt من الاتحاد مع الرامزات المقابلة لها والموجودة على ARNm و بالتالي توقف مرحلة الاستطالة من عملية الترجمة .
- في كلتا الحالتين فان المضادة الحيوية يثبط عملية تركيب البروتين وبالتالي الفرضية 2 هي الصحيحة .

3 - توضيح لماذا المضادات الحيوية مثل Tetracycline غير فعالة ضد الفيروسات :

- يتكاثر الفيروس داخل الخلية المصابة , لذلك في الخلية حقيقية النواة يستخدم الفيروس لتكاثره ريبوزومات الخلية حقيقية النواة المصابة .
- عند دخول Tetracycline إلى داخل الخلية المصابة التي يتواجد بها عدد كبير من ARNt الفيروسي , وعليه هناك منافسة بين Tetracycline و ARNt الفيروسي على موقع التثبيت على مستوى تحت الوحدة الريبوزومية الصغرى ..
- وبما ان هناك الكثير من ARNt الفيروسي , فان الفيروس اقوى من المضاد الحيوي Tetracycline وهذا يفسر عدم فعالية Tetracycline ضد الفيروسات .

التمرين الرابع

الجزء الأول :

1 – المقارنة معطيات الشخص السليم بمعطيات الشخص المصاب :

من الشكل (أ) :

- الشخص المصاب بالاضافة إلى الاعراض المشار اليها في الموضوع , نلاحظ تساقط شعر (اصلع) , ظهور ملامح مميزة , كصغر الوجه والفك و تدبب الأنف , كبر حجم الرأس مقارنة بحجم الوجه .

من الشكلين (ب) و (ج) :

- بروتين Lamin A : عند كلا الشخصين يرتبط مع مجموعة FARNESYL مما يساعده على الوصول إلى الصفيحة النووية .
- بروتين Lamin A عادي عند الشخص السليم و غير عادي عند الشخص المريض .
- تموضع بروتينات Lamin A على الغشاء النووي : يكون منتظما عند الشخص السليم حيث يتم فصل مجموعة FARNESYL مما يسمح بدمج Lamin A مع الصفيحة النووية , اما عند الشخص المريض فيكون التموضع غير منتظم , حيث لا يمكن قطع مجموعة FARNESYL عن بروتين Lamin A مما يؤدي إلى تراكمه في الصفيحة النووية .
- بنية النواة : عادية عند الشخص السليم و تشوهات مرفولوجية عند الشخص المريض .
- المظهر الخارجي : انقسام خلوي عادي مع إصلاح وتجديد الأنسجة عند الشخص السليم (مظهر خارجي عادي) وغير عادي مع حدوث خلل في إصلاح وتجديد الأنسجة عند الشخص المريض (شيخوخة مبكرة) .

الاستنتاج :

- كل تغيير في البروتين (Lamin A) ينتج عنه تغيير في الصفة (انقسامات خلوية) اي هناك علاقة بين البروتين والصفة (النمط الظاهري) .

2 – فرضية مقترحة لتفسير سبب مرض Progeria :

- قد يعود سبب المرض إلى خلل وراثي , فحدث طفرة وراثية في مورثة Lamin A أدت إلى تغيير في بنية بروتين Lamin A (غير وظيفي) .

الجزء الثاني :

1 - الاستدلال لتأكد من صحة الفرضية المقترحة سابقا :

- متتالية ARNm والأحماض الأمينية المطابقة لكل جزء من أيلو المورثة Lamin A .
- عند الشخص العادي :

GUG GCC AAG CUU GAG GCA GCC CUA GGU : ARNm

val-Ala-Lys-Leu-Ac.glu - Ala-Ala-leu-Gly : سلسلة الأحماض الامينية :

- عند الشخص المريض :

GGG CCA AGC UUG AGG CAG CCC UAG GU : ARNm

Gly-Pro Ser - Leu-Arg - Gln-Pro : سلسلة الأحماض الامينية :

- حدوث طفرة وراثية تمثلت في ضياع النيكليوتيدة A على مستوى الثلاثية 196 أدى ذلك إلى تغيير في ترتيب النيكليوتيدات , فتركيب ARNm مغير مقارنة مع ARNm العادي (مع ظهور رامزة بدون معنى) ينتج عن ترجمة هذا ARNm المغير , سلسلة ببتيدية صغيرة وقصيرة (بروتين Lamin A غير عادي مسؤول عن المرض)

- وهذا يؤكد صحة الفرضية المقترحة سابقا (سبب المرض يعود إلى حدوث طفرة وراثية).

2- تبين كيف يمكن حقن ARNm مضاد المعنى من منع إنتاج البروتين الغير العادي المسؤول عن هذا المرض :

- ARN مضاد المعنى يرتبط بشكل متكامل مع جزيئة ARNm الرامز للبروتين غير العادي يؤدي إلى كبح ترجمة ARNm وبالتالي عدم تركيب البروتين غير العادي المسؤول عن المرض.

3 - الاقتراح الذي يمكن تجريبيا من التغيير الوراثي للخلايا المريضة جعلها قادرة على إنتاج ARN مضاد المعنى بشكل مستمر :

- ادخال قطع ADN الرامزة لـ ARN مضاد المعنى في الخلايا المريضة واندماجه مع الذخيرة الوراثية للخلايا المريضة , فنحصل على خلايا معدلة وراثيا قادرة على إنتاج ARN مضاد المعنى بشكل مستمر.

الجزء الثالث :

توضيح العلاقة بين المورثة والبروتين وكيف يكون هذا البروتين مسؤول عن ظهور النمط الظاهري :

- يترجم التعبير المورثي على المستوى الجزيئي، بتركيب بروتين مصدر النمط الظاهري للفرد على مختلف المستويات : العضوية، الخلية و الجزيئي .
- يعود هذا التخصص الوظيفي إلى اكتسابها بنية فراغية محددة . أي تغيير في البنية الفراغية يؤدي إلى فقدان الوظيفة.
- وبالتالي فان البروتين هو عبارة عن جزيء مشفر بتتابع الاحماض الأمينية والذي سيكون مسؤولا عن خاصية , وظيفة الخلية . نتحدث عن النمط الظاهر للتعبير عن هذه الخاصية .
- بروتين Lamine A الطبيعي يلعب دور في المحافظة على بنية متماسكة للغشاء النووي.....
- بروتين Lamine A الطافر يتسبب في تغيير خطير للنواة ينعكس في جميع الاختلالات الواردة في الوثيقة (1) .. ويسبب الشيخوخة المتسارعة والموت في سن مبكر .

التمرين الخامس

الجزء الأول :

1 - اثبات طول رامزات الشفرة الوراثية :

- من خلال النتائج التجريبية , نلاحظ ان التغيير بـ $3+/3-$ نيكليوتيدات يؤدي إلى إضافة أو حذف حمض أميني واحد (البروتين وظيفي) . بقية التغيرات يؤدي إلى تغير البروتين بأكمله (غير وظيفي) .
- اذن وحدة الشفرة الوراثية (الرامزة) طولها 3 نيكليوتيدات متتابعة .
- التغيير في تتابع نيكليوتيدات ARNm المركب , نحصل بعد الترجمة على متعددات الببتيد مختلفة .
- اذن تتابع لثلاثة نيكليوتيدات تشفر (ترمز) لحمض أميني واحد في البروتين.

2-أ - الاستنتاج من معطيات التجربة 2 :

- الرامزة UUU مسؤول عن دمج الحمض الاميني phe في البروتين , وليس احد الاحماض الامينية الأخرى .
- الرامزات AAA و CCC لا تشفر للحمض الاميني phe .
- اذن تتابع نيكليوتيدات ARNm يترجم بتتابع الاحماض الامينية الموافقة لها حيث ان الرامزة الواحدة تشفر لحمض أميني معين في البروتين .

ب- تعريف دقيق للشفرة الوراثية :

- هو نظام تطابق (توافق) بين تتابع نيكليوتيدات (رامزات) الـ ARNm وتتابع الأحماض الأمينية للبروتين .
- **خصائص الشفرة الوراثية :**
- **ثلاثية:** ثلاثة نيوكليوتيدات متتالية تشفر لحمض اميني واحد.
- اغلب الاحماض الامينية يمكن ان تشفر بأكثر من رامزة وراثية واحدة على سبيل المثال الاحماض الامينية الارجنين Arginine وسيرين Serine وليوسين Leucine كل واحدة من هذه الاحماض الامينية تشفر بواسطة ست رامزات وراثية مترادفة.
- **غير متداخله:** وتعني ان نيوكليوتيدات الرامزة الواحدة لا تشترك في تكوين رامزة اخرى.
- **غير مفصولة :** وفيها تكون الرامزات متسلسلة (تتابع خطي) وغير مفصولة.
- **Initiation codon رامزة البدء :** رامزة AUG تدعى الرامزة البائدة للتركيب، اذ عندها تبدأ عملية الترجمة من خلال تشفير اول حامض اميني في السلسلة وهو الميثيونين.
- **رامزات بدون معنى (UGA. UAG. UAA) :** لا تشفر لاي حمض اميني وتعمل على انتهاء عملية الترجمة .
- **Universality الشمولية:** وتعني بان نفس الرامزة تستخدم في جميع انواع الكائنات الحية.

الجزء الثاني :

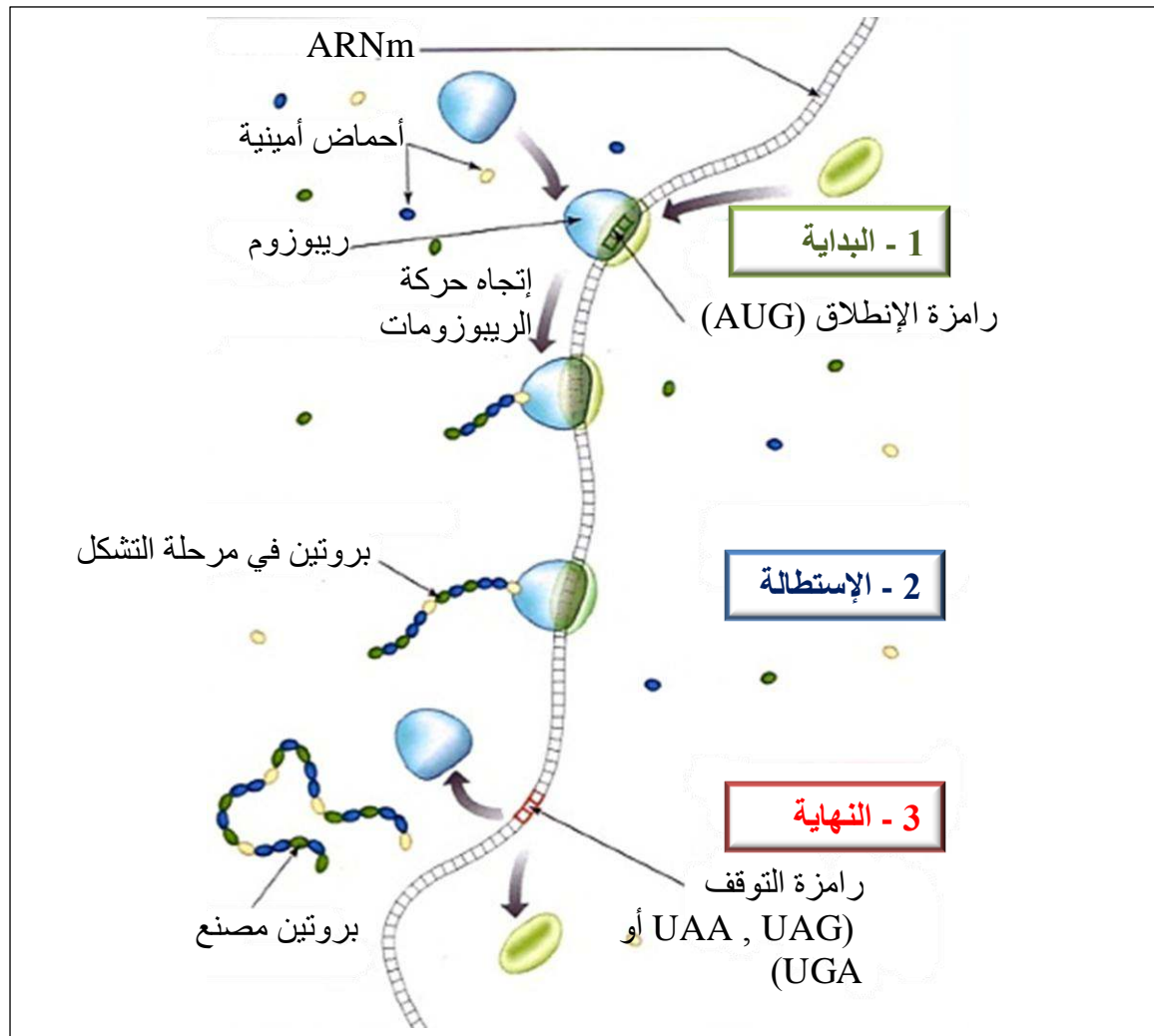
1 - تحليل نتائج الشكل أ :

- المستخلص السيتوبلازمي المضاف له ARNm فقط او الريبوزومات , عدم تركيب البروتين.
- المستخلص السيتوبلازمي المضاف له كل من ARNm والريبوزومات , نلاحظ تركيب البروتين.
- المستخلص السيتوبلازمي المضاف له كل من ARNm الارنب و ريبوزومات الدجاج , نلاحظ وجود بروتينات مشعة للارنب مع غياب بروتينات الدجاج.
- المستخلص السيتوبلازمي المضاف له كل من ARNm الدجاج و ريبوزومات الارنب , نلاحظ وجود بروتينات مشعة للدجاج مع غياب بروتينات الأرنب.

الاستنتاج :

- تطلب عملية تركيب البروتين (الترجمة) جزيئة ناقلة للمعلومة الوراثية (ARNm) من النواة إلى السيتوبلازم و ريبوزومات التي تعتبر مقر لتركيب البروتين (الترجمة) .
- المعلومة الوراثية التي يحملها الـ ARNm هي التي تحدد نوع وطبيعة البروتين المصنع .

2 - رسم تخطيطي وظيفي يوضح عملية الترجمة (متعدد الريبوزوم)



العناصر الضرورية لحدوث مرحلة الترجمة بكل خطواتها الثلاثة :

- أحماض امينية : الوحدات البنائية الداخلة في تركيب البروتين .
- الـ ARNm : وسيط يحمل معلومة وراثية بشكل شفرة وراثية
- تحت وحدتي الريبوزوم الكبرى والصغرى : مقر تركيب البروتين (الترجمة)
- الـ ARNt : يسمح بتأمين الربط بين المعلومة الوراثية والأحماض الأمينية الموافقة.
- انزيمات وطاقة : لتنشيط الأحماض الأمينية وربط الأحماض الأمينية بواسطة روابط ببتيدية خلال مرحلة تشكل البروتين .

الجزء الثالث :

شرح كيف ان الريبوزومات ضرورية لتركيب البروتين يرغم عدم احتوائها على معلومة وراثية أصلية (ADN):

- يعتبر ADN دعامة المعلوم الوراثية , ويتواجد في النواة (حقيقيات النواة) .
- يؤمن ARNm نقل المعلومة الوراثية من النواة إلى موقع تركيب البروتين (الريبوزومات) في السيتوبلازم , اين يتم التعبير عن المعلومة الوراثية (تتالي نيكليوتيدات) إلى متتالية أحماض أمينية .
- يتم ربط الأحماض الأمينية في متتالية محددة على مستوى ريبوزومات متجمعة في وحدة متميزة تدعى متعدد الريبوزوم.
- يتكون الريبوزوم من تحت وحدتين :
 - تحت وحدة ريبوزومية صغرى تحمل موقع قراءة الـ ARNm .
 - تحت وحدة كبيرة : تحمل موقعين تحفيزين هما :

موقع ترجمة الشفرة (الموقع A) : هو الذي يربط بين ARNt الحامل للحمض الأميني بـ ARNm من خلال تقابل القواعد الأزوتية .

موقع التكثيف (الموقع P) : وهو الذي يصل ما بين الحمض الأميني وعديد البيبتيد النامي.

- تبدأ عملية الترجمة دائما في مستوى رامزة الانطلاق AUG لـ ARNm بوضع أول حمض أميني هو الميثيونين يحمله ARNt خاص بهذه الرامزة حيث ينتثبت على الريبوزوم : انها بداية الترجمة .
- ينتقل الريبوزوم بعد ذلك من رامزة إلى أخرى، وهكذا تتشكل تدريجيا سلسلة بيبتيدية بتكوين رابطة بيبتيدية بين الحمض الأميني المحمول على ARNt الخاص به في موقع القراءة وآخر حمض أميني في السلسلة المتموضعة في الموقع المحفز . إن ترتيب الأحماض الأمينية في السلسلة يفرضه تتالي رامزات الـ ARNm .
- تنتهي الترجمة بوصول موقع القراءة للريبوزوم إلى إحدى رامزات التوقف : انها مرحلة الاستطالة
- ينفصل ARNt آخر حمض أميني ليصبح عديد البيبتيد المتشكل حر : إنها نهاية الترجمة .

التمرين السادس

الجزء الأول:

1 – استغلال معطيات شكلي الوثيقة 1 :

الشكل أ :

- في الانسان , اندماج الخلايا الجنينية يعطي بنية مع خلايا عملاقة بها انوية عديدة والتي تعطي المشيمة .

الشكل ب :

- بعد ادخال مورثة syncytine في الخلايا (معدلة وراثيا) , نلاحظ خلايا كبيرة ذات انوية عديدة : حدوث اندماج خلوي.
- الخلايا التي لا تمتلك مورثة syncytine (الشاهد الغير معدلة وراثيا) , تحتوي على نواة واحدة فقط : عدم حدوث اندماج خلوي.
- فرضية مقترحة لتفسير دور وأهمية مورثة syncytine في تشكل المشيمة :
- تعبير مورثة syncytine ليروتين syncytine , هذا الأخير ضروري لدمج الخلايا الجنينية وتشكيل المشيمة كما أن هذه البروتينات متوفرة بكثرة في الانسجة المشيمية.

الجزء الثاني:

1 – مقارنة التتابع البروتيني لـ syncytine البشري (F_h) والفيروسي (F_v) :

- مقارنة جزء من تتابع الأحماض الأمينية في بروتين syncytine البشري F_h مع بروتين غلاف فيروس MPMV (F_v) : هناك تقارب كبير بينهما (نسبة التشابه 80 %) حيث الاختلاف بينهما يشمل فقط 8 أحماض أمينية (نسبة الاختلاف 20 %).

الاستنتاج :

- هناك تشابه كبير بين بروتين syncytine البشري وبروتين غلاف فيروس MPMV من حيث البنية وبالتالي لهما وظيفة متماثلة .
- لكل بروتين مورثة واحدة تشرف على تركيبه , هناك تشابه بين المورثة المشفرة للبروتين البشري والبروتين الفيروسي .

2 – التوضيح : التأكد من صحة الفرضية المقترحة :

استغلال معطيات الوثيقة 3 :

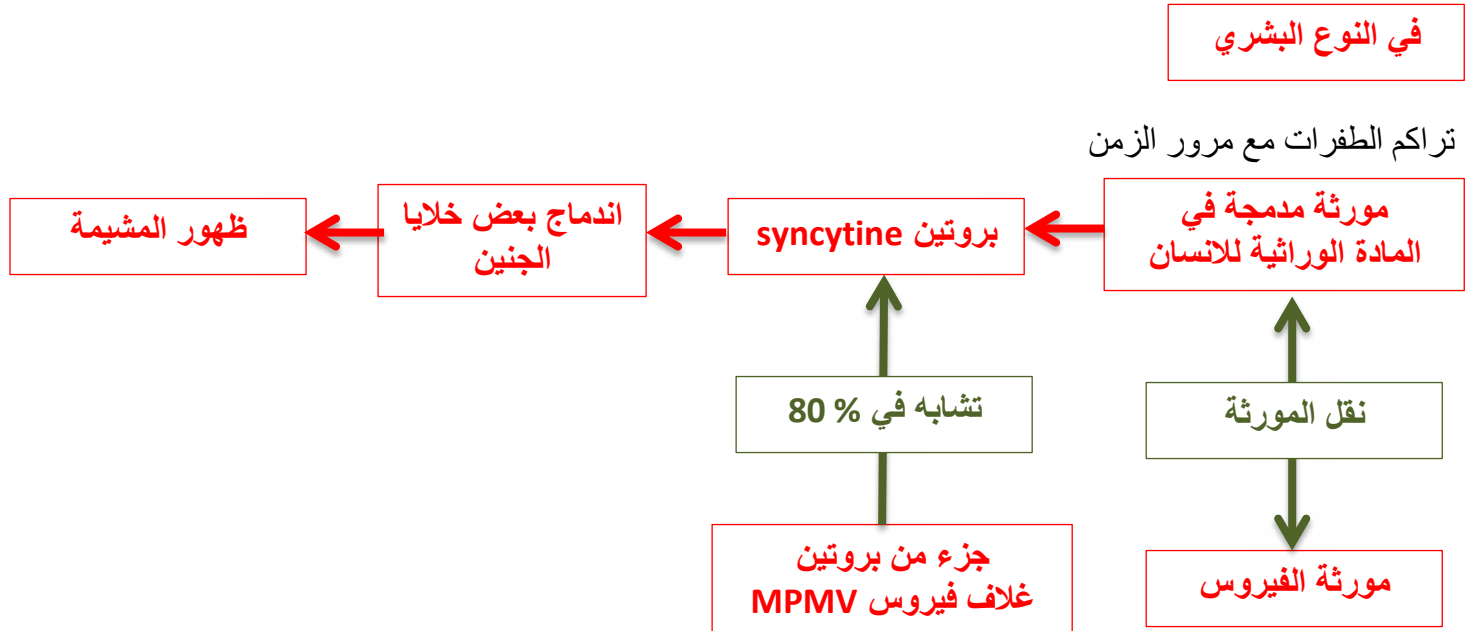
- المادة الوراثية لفيروسات الراجعة تتمثل في الـ ARN : ARN + انزيم النسخ العكسي (ARN الفيروسي) ← ADN الفيروسي .
- لإعادة انتاج الفيروس يجب ان يخترق هذا الاخير الخلية المستهدفة :

- ✓ يثبت الفيروس على غشاء الخلية المستهدفة بفضل الجزء Fv لبروتين الغلاف (المماثل لبروتين syncytine البشري) على مستقبل غشائي بروتيني للخلية المستهدفة .
- ✓ دمج غلاف فيروس MPMV مع الغشاء السيتوبلازمي للخلية المستهدفة ثم حقن مادته الوراثية في سيتوبلازم الخلية المستهدفة . وبالتالي نقل المادة الوراثية الفيروسية ودمج هذه المورثة مع المادة الوراثية البشرية .
- ✓ مادام هناك وظيفة متماثلة بين بروتين الغلاف الفيروسي و syncytine البشري فإن بروتين syncytine البشري يسمح كذلك بدمج الخلايا الجنينية فيما بينها لتشكيل المشيمة , وهذا يؤكد صحة الفرضية المقترحة .

الجزء الثالث:

- اثبات أن ظهور المشيمة عند الثدييات مرتبط بآلية وراثية خاصة توافق نقل أفقي للمورثات:
- وجود تشابه كبير في تتابع الاحماض الامينية (البنية) لكل من بروتين غلاف الفيروس والبروتين البشري syncytine وبالتالي يمتلكان نفس الوظيفة .
 - المورثة المعبرة لبروتين syncytine البشري قد يكون مصدرها فيروسي . وعليه هناك دمج لمورثة الفيروس في المادة الوراثية البشرية , هذا هو النقل الافقي للمورثات, بعد ذلك يتبع بنقل عمودي عبر اجيال النوع البشري.
 - التعبير عن هذه المورثة يؤدي إلى ظهور المشيمة عند بعض الثدييات (الانسان) وبالتالي يؤدي إلى التنوع في الكائنات الحية .
 - ظاهرة النقل الافقي للمورثات هي ظاهرة مهمة في تطور الكائنات الحية.

المخطط :



التمرين السادس

الجزء الأول:

1 - استغلال معطيات الوثيقة 1 :

من خلال الشكل-أ- :

- عند انغراس الجنين في الرحم , بعض الخلايا الجنينية تندمج مع بعضها البعض لتشكيل خلايا عملاقة متعددة النوى .

من خلال الشكل -ب- :دراسة دور المورثة المشفرة لبروتين syncytine :

- بالنسبة للخلايا المزروعة الشاهد (الخلايا التي لا تمتلك مورثة syncytine) : نلاحظ خلايا صغيرة مبعثرة وكثيرة العدد وبنواة واحدة , فهذه الخلايا غير قادرة على الاندماج .
- الخلايا التي ادخل لها مورثة syncytine : نلاحظ خلايا عملاقة ومتعددة النواة , أي حدوث اندماج خلوي .

فرضية مقترحة تفسر دور واهمية مورثة syncytine في تشكيل المشيمة:

- تشرف المورثة syncytine على تركيب بروتين syncytine الذي يلعب دورا هاما في اندماج بعض الخلايا الجنينية مشكلة المشيمة .

الجزء الثاني:

1 - مقارنة التتابع البروتيني لـ syncytine البشري Fh والفيروسي Fv :

- نلاحظ وجود تشابه كبير بين التتابع البروتيني لـ syncytine البشري Fh والفيروسي Fv (نسبة التشابه تقدر بـ 80%) , ويختلفان على مستوى الاحماض الامينية رقم 423 , 428 , 429 , 433 , 441 , 449 , 452 و 455

الاستنتاج :

- المورثات التي تشرف على تركيب كل من البروتين syncytine البشري Fh والفيروسي Fv متشابهة جدا وتتابعاتها النيكلوتيدي متماثلة تقريبا .
- يمتلك فيروس MPMV مورثة متماثلة تقريبا مع مورثة syncytine البشري.
- اذن مورثة البروتين الفيروسي هو أصل مورثة syncytine عند البشر .

2 - التأكد من صحة الفرضية من خلال استغلال معطيات الوثيقة 3 :

- يمتلك فيروس MPMV القدرة على التثبيت والاندماج مع الخلايا البشرية . يثبت البروتين الفيروسي على مستقبل بروتيني للخلية المستهدفة (تكامل بنيوي) .
- يندمج الغلاف الفيروسي مع الغشاء السيتوبلازمي للخلية المستهدفة , ثم حقن المادة الوراثية للفيروس في سيتوبلازم الخلية المستهدفة .
- فيمكن لفيروس MPMV أن ينقل المورثات الفيروسية (ADN) إلى الخلايا البشرية المستهدفة .
- بما ان هناك تشابه كبير بين بروتين syncytine البشري (الناتج عن تعبير مورثة syncytine) وبروتين غلاف فيروس MPMV , فبروتين syncytine يلعب كذلك دور في اندماج الخلايا (وبالتالي الأغشية الخلوية) لبعض الخلايا الجنينية لتشكيل المشيمة . وهذا يؤكد صحة الفرضية المقترحة .

الجزء الثالث:

اثبات أن ظهور المشيمة عند الثدييات مرتبط بآلية وراثية خاصة توافق نقل أفقي للمورثات , دعم إجابتك بمخطط تحصيلي :

- امتلاك الخلايا القدرة على الاندماج في بينها عند الثدييات الراقية مثل القردة والبشر يعود إلى النقل الافقي للمادة الوراثية الناجمة عن فيروس (في هذا المثل فيروس MPMV) .
- وجود مورثة syncytine في خلايا الثدييات الراقية يفسر بحدوث عدوى فيروسية , تسمح هذه المورثة باندماج بعض الخلايا الجنينية وبالتالي تشكيل المشيمة وذلك من خلال اشرافها على تركيب بروتين syncytine .

التمرين السابع

1- التعرف على العناصر المرقمة :

9	8	7	6	5	4	3	2	1
بروتين في مرحلة التشكل	رابطة بيتيدية	ريبوزوم	ARNm	Aminoacyl-ARNt (حمض اميني منشط)	رابطة استر	ARNt	حمض أميني	انزيم أمينوأسيل - ARNt سنتيتاز

الخصائص البنوية للعناصر 1, 3 و 7.

العنصر	انزيم أمينوأسيل - ARNt سنتيتاز	ARNt	ريبوزوم
الخصائص	<p>✓ يملك موقعين نوعيين هما :</p> <p>❖ موقع خاص بتثبيت الحمض الأميني.</p> <p>❖ موقع خاص بتثبيت الـ ARNt.</p>	<p>✓ تتميز بنية الـ ARNt بخواص تركيبية نظرا لوجود موقعين للإرتباط نوعيين مستقلين:</p> <p>❖ موقع التعرف على الحمض الأميني</p> <p>❖ الموقع الرامزة المضادة</p>	<p>✓ تتكون كل جزيئة ريبوزوم من تحت وحدتين: تحت وحدة كبيرة و تحت وحدة صغيرة</p> <p>يحتوي الريبوزوم على موقعين لتثبيت ARNt (موقعين تحفيزيين):</p> <p>❖ موقع الحمض الاميني (الموقع A):</p> <p>Aminoacyl – (ARNt)</p> <p>❖ وموقع الببتيد (الموقع P):</p> <p>الببتيديل (Peptidyl):</p>

النص العلمي :

تتطلب عملية تركيب البروتين مرحلتين رئيسيتين هما **الاستنساخ** (أولى مراحل التعبير الوراثي) , حيث تم تركيب ARNm على مستوى النواة (حقيقيات النواة) . تلي عملية الاستنساخ **الترجمة** (على مستوى الهيولى حيث يتم تحويل المعلومة الوراثية المتضمنة ضمن تسلسل القواعد الأزوتية في جزيئة ARNm إلى تسلسل الأحماض الامينية لتشكيل سلسلة عديد الببتيد .

فما هو دور الجزيئات والعضيات الخلوية في تحويل اللغة النووية إلى لغة بروتينية على مستوى سيتوبلازم الخلية ؟
تتطلب مرحلة الترجمة :

✓ **جزيئات الحمض الريبي النووي الناقل (ARNt) المتخصصة في تثبيت ،نقل وتقديم الأحماض الأمينية الموافقة**

✓ **الريبوزومات** تتشكل من تحت وحدتين : تحت وحدة صغيرة ،تحمل موقع قراءة الـ ARNm وتحت وحدة كبيرة تحمل موقعين تحفيزيين.

■ - يتعرف كل ARNt على الرامزة الموافقة على ARNm عن طريق ثلاثة نيكليوتيدات تشكل الرامزة المضادة والمكملة لها.

✓ **أنزيمات تنشيط الأحماض الأمينية** (انزيم أمينوأسيل - ARNt سنتيتاز) وجزيئات الـ **ATP** التي تحرر الطاقة الضرورية لهذا التنشيط.

يتم تنشيط الأحماض الامينية وفق المراحل التالية (الوثيقة :

- ترتبط عناصر التفاعل حمض أميني، ATP بالموقع الفعال للإنزيم أمينوأسيل - ARNt سنتيتاز.

- اماهة ATP إلى AMP + Pi²⁺ , ثم يرتبط الـ AMP مع الحمض الأميني (تنشيط الحمض الاميني) .

ربط الحمض الأميني بـ ARNt الخاص به , يتم في مرحلتين هما

- ربط الحمض الأميني بـ AMP (تنشيط الحمض الاميني)
- فصل AMP وربط الحمض الأميني بـ ARNt ثم تحرير النواتج : معقد ARNt-حمض اميني (AMP + (Aminoacyl-ARNt

- تبدأ الترجمة دائما في مستوى الرامزة AUG للـ ARNm تدعى الرامزة البادئة للتركيب بوضع أول حمض أميني هو الميثيونين يحمله ARNt خاص بهذه الرامزة حيث يتثبت على الريبوزوم.
- ينتقل الريبوزوم بعد ذلك من رامزة إلى أخرى، وهكذا تتشكل تدريجيا سلسلة بيبتيديية بتكوين رابطة بيبتيديية بين الحمض الأميني المحمول على ARNt الخاص به في موقع القراءة وآخر حمض أميني في السلسلة المتموضعة في الموقع المحفز . إن ترتيب الأحماض الأمينية في السلسلة يفرضه تتالي رامزات الـ ARNm.
- تنتهي الترجمة بوصول موقع القراءة للريبوزوم إلى إحدى رامزات التوقف

الخاتمة (الخلاصة) :

- تتم ترجمة تتابع النيكلوتيدات في الـ ARNm (لغة نووية) إلى تتابع محدد للأحماض الأمينية في البروتين (لغة بروتينية) بتدخل جزيئات وعضيات خلوية مختلفة .
- فبنية الـ ARNt تسمح بتأمين الربط بين المعلومة الوراثية والأحماض الأمينية الموافقة .
- انزيمات و مصدر للطاقة (ATP) لتنشيط الاحماض الامينية .
- الريبوزومات (مقر الترجمة) لها وظيفتان في تسمح بفك شفرة الرسالة المنسوخة (ARNm) و تكوين رابطة بيبتيديية بين الاحماض الامينية للسلسلة البيبتيديية المصنعة .

التمرين الثامن

الجزء الأول

1 - مقارنة نسبة نشاط الأنزيم G6PD بين كل من الشخص السليم والشخص المصاب :

- بالنسبة للشخص السليم : نسبة نشاط الأنزيم G6PD مرتفعة تبلغ 100%
- بالنسبة للشخص المصاب : نسبة نشاط الأنزيم G6PD ضعيفة تبلغ 3% .

الاستنتاج :

عندما يكون نشاط الأنزيم G6PD عاديا (100%) يتم ارجاع العوامل المؤكسدة مما يسمح بحماية الخضاب الدموي و الغشاء السيتوبلازمي للكريات الحمراء فيكون مظهرها عادي أما عندما يكون نشاط هذا الأنزيم ضعيفا فإن عدم ارجاع العوامل المؤكسدة يحول دون حماية الخضاب الدموي و الغشاء السيتوبلازمي للكريات الحمراء التي يتم تدميرها فيظهر مرض الفوال ، إذن فتغير نشاط أنزيم G6PD (البروتين) يؤدي إلى تغير المظهر الخارجي (الصفة) .

2 - شرح دور انزيم G6PD في حماية كريات الدم الحمراء :

- يحفز انزيم G6PD تفاعل اكسدة غلوكوز6فوسفات إلى غلوكونات6فوسفات مع رجاء المرافق الانزيمي $NADP^+$ إلى NDPH .
- المرافق الانزيمي المرجع NDPH يلعب دور في انتاج الغلوتاثيون المرجع , حيث يتأكسد NDPH إلى NAD و إرجاع الغلوتاثيون .
- اذن انزيم G6PD يساهم في سلسلة من التفاعلات التي تتم في الكرية الحمراء والتي تؤدي في النهاية لإنتاج مادة الغلوتاثيون المرجع Reduced التي تحمي الكريات الحمراء من التكسر عند تعرضها للمواد المؤكسدة وتمنع تلفها.

الجزء الثاني

1 - ARNm و سلسلة الأحماض الأمينية :
بالنسبة للشخص العادي :

ARNm -

CACAUCUCCUCCCUG

- سلسلة الأحماض الأمينية :

His - Ile - Ser - Ser - Leu

بالنسبة للشخص المصاب :

ARNm -

CACAUCUUCUCCCUG

- سلسلة الأحماض الأمينية :

His - Ile - Phe - Ser - Leu

2 - تفسير سبب مرض الفوال :

- حدوث طفرة على مستوى ADN حيث تم استبدال النيكليوتيدة الثانية G من الثلاثية 188 بـ A , ادى ذلك إلى استبدال الحمض الاميني Ser بـ Phe , تركيب انزيم G6PD ذو نشاط ضعيف يترجم إلى ضعف في انتاج مادة الغلوتاثيون المرجع مما ادى إلى تدمير كريات الدم الحمراء وظهور اعراض مرض الفوال .

الجزء الثالث

- لا يوجد علاج شاف لمرض الفوال لان أصل هذا المرض وراثي .

التوصيات والنصائح :

- تجنب زواج الاقارب لان هذا المرض ينتقل من جيل إلى آخر.
- بالنسب للمرض ينصح بتجنب تناول بعض الاطعمة المسببة في تدمير الكريات الحمراء كالقول (مواد مؤكسدة) .

التمرين التاسع

الجزء الأول

1 - تحديد مختلف العوامل التي ترفع من خطر الإصابة بسرطان الثدي :

- تبين الوثيقة 1 ان نسبة النساء المصابات بسرطان الثدي تزداد مع تقدم العمر (بين 30 و 80 سنة) . تكون هذه النسبة مرتفعة عند النساء المصابة بسرطان الثدي الحاملات للطفرات في المورثة BRCA1
- BRCA2 , حيث تصل هذه النسبة في سن الستين إلى 50٪ وتفوق 70٪ عند السن 80, بينما هذه النسبة تبقى منخفضة عند النساء الغير حاملات لاحد الاليلات الطفرات (نسبة النساء المصابات بسرطان الثدي عند السن 80 منخفضة في حدود 10٪)
- العوامل التي ترفع من خطر الإصابة بسرطان الثدي :
- العامل الوراثي
- عامل السن

2 - العيوب الملاحظة في جزيئة الـ ADN :

- هناك كسر على مستوى سلسلتي الـ ADN .

كيفية إصلاحها من قبل بروتين BRCA1:

- يقوم بروتين BRCA1 بإصلاح الفواصل في الـ ADN من خلال إعادة الربط على مستوى سلسلتي الـ ADN .

الجزء الثاني

1 - تحديد موقع ونوع الطفرة :

على مستوى المورثة BRCA1 :

- موقع الطفرة : النيكليوتيدة الاولى للثلاثية رقم 74
- نوع الطفرة : استبدال النيكليوتيدة C في الاليل العادي بـ T في الاليل الطافر .
- على مستوى المورثة BRCA2 :

- موقع الطفرة : النيكليوتيدة رقم 3 للثلاثية رقم 257
- نوع الطفرة : حذف النيكليوتيدة A

2 - تحديد التتابع الجزئي للاحماض الامينية :

في البروتين BRCA1 :

- العادي :

: ARNm

...UAU UGG UUU UCC UCG GAU GUU CUU UCA UGC...

التتابع الجزئي للاحماض الامينية :

...Tyr-Trp-Phe-Ser-Ser-Asp-Val-Leu-Ser-Cys....

- الطافر :

: ARNm

...UAU UGG UUU UCC UCG GAU AUU CUU UCA UGC...

التتابع الجزئي للاحماض الامينية :

...Tyr-Trp-Phe-Ser-Ser-Asp-Ile-Leu-Ser-Cys..

في البروتين BRCA2 :

- العادي :

: ARNm

...AAC ACA AAU CUU AGA GAA GCU...UUU AAA GUA AAU AGC UGC

AAA..

النتابع الجزئي للاحماض الامينية :

...Asn-Thr-Asn-Leu-Arg-Glu-Ala...Phe-Lys-Val-Asn-Ser-Cys-Lys..

- الطافر :

ARNm

...AAC ACA AAC AAA GAG AAG CUG...UUA AAG UAA AUA GCU GCA

AAG..

النتابع الجزئي للاحماض الامينية :

...Asn-Thr-Asn-Lys-Glu-Lys-Leu

3- تفسير الاختلاف في الطول بين البروتين BRCA2 العادي وبروتين الأليل الطافر :

- بروتين BRCA2 للآليل الطافر قصير (عدد الاحماض الامينية أقل) مقارنة مع العادي يعود لظهور رامزة التوقف (الرامزة رقم 274) , فحذف النيكلوتيدة رقم 3 (A) للثلاثية رقم 257 ادى إلى تغيير في ترتيب نيكلوتيدات الآليل الطافر مما ادى إلى ظهور رامزة التوقف (توقف عملية الترجمة عند وصول الريبوزوم إلى الرامزة رقم 274) .

الجزء الثالث

تبيان العلاقة بين وجود طفرة على مستوى المورثة والنمط الظاهري BRCA1 أو BRCA2 وتطور سرطان الثدي:

- ترجع البنية الفراغية للبروتين وبالتالي وظيفته إلى عدد , طبيعة وترتيب الاحماض الامينية المشكلة له , فسلالة الاحماض الامينية محددة وراثيا وفق تسلسل نيكلوتيدات ADN (المورثة) .
- تؤدي الطفرات المدروسة التي تحدث على مستوى الآليل BRCA1 أو BRCA2 إلى تغيير في عدد وطبيعة وترتيب الاحماض الامينية وبالتالي تغيير في البنية الفراغية للبروتين (بروتين غير وظيفي) , هذه البروتينات لا تؤدي دورها في اصلاح وترميم ADN في الخلية , وهذا ما يسمح بظهور سرطان الثدي .

التمرين العاشر**الجزء الأول****1 – تحليل نتائج الشكلين (أ) و(ب):****الشكل (أ) :**

- يبين الشكل (أ) طبيعة وكمية مختلف البروتينات الموجودة في أنسجة الثدي السليمة وخلايا ورم الثدي.
- وجود بعض البروتينات بكميات كبيرة في الخلايا السليمة ومنعدمة في الخلايا السرطانية. على العكس ,
- توجد بعض البروتينات الغائبة في الخلايا السليمة بكميات كبيرة نسبيا في الخلايا السرطانية .
- فقط بعض البروتينات موجودة بكميات متساوية في الخلايا السليمة والسرطانية.

الاستنتاج :

- النمط الظاهري على المستوى الجزيئي للخلايا السرطانية مختل : تواجد بعض البروتينات بوفرة والبعض الآخر غير كاف.

الشكل (ب) :

- يبين الشكل (ب) صورتين تسمح بتحديد موقع بروتين Her-2 على الانسجة السليمة والانسجة السرطانية من ورم الثدي.
- ان البقع الحمراء البنية , التي هي دليل على تواجد بروتين Her-2 , مرئية بشكل كبير على الانسجة السرطانية بينما لا يمكن رؤيتها على الانسجة السليمة (يتواجد بكمية ضئيلة نسبيا) .

الاستنتاج :

- تحتوي الخلايا السرطانية على بروتين Her-2 أكثر من الخلايا السليمة

2 – فرضية تفسر الاختلاف الملاحظ بين النسيج السليم والسرطاني :

- الاختلاف في كمية بروتين Her-2 في النسيجين قد يعود إلى ان الخلايا السرطانية تنتج كمية اكبر من ARNm Her2 (خلال مرحلة الاستنساخ) والذي تترجم إلى كمية كبيرة من بروتين Her2 (خلال مرحلة الترجمة).

الجزء الثاني :**1 – التأكد من صحة الفرضية المقترحة :**

- تبين الوثيقة 2 كمية ARNm Her-2 الموجودة في الخلايا السليمة والخلايا السرطانية من ورم الثدي .
- في الخلايا السليمة تكون الكمية الخلوية لـ ARNm Her-2 ضعف كمية ARNm TBP (ARN الشاهد) , في حين في الخلايا السرطانية تكون كمية أكبر بـ 300 مرة (متواجد بكثرة) .
- احتواء الخلايا السرطانية على كمية اكبر من ARNm Her-2 يعود لاحتوائها على نسخ كثير جدا من مورثة Her-2 مقارنة مع الخلايا السليم التي تحتوي على نسختين فقط . فعند نسخ مورثات Her-2 يتم تصنيع عدد كبير من ARNm Her-2 .
- وهذا يؤكد صحة الفرضية المقترحة أعلاه .

2 – تبيان ان النمط الظاهري على المستوى الجزيئي مختل في الخلايا السرطانية الناتجة عن ورم الثدي , و تفسير لهذا الخلل :

- لا تحتوي الخلايا السرطانية على نفس البروتينات مثل الخلايا السليمة . البعض متواجد بوفرة والبعض الآخر أقل .
- فالخلايا السرطانية على وجه الخصوص تحتوي على بروتين Her-2 أكثر بكثير من الخلايا السليمة :
- فالنمط الظاهري على المستوى الجزيئي مختل في الخلايا السرطانية .
- الانتاج الكبير لبروتين Her-2 يعود للتصنيع الزائد لـ ARNm Her2 بسبب وجود نسخ كثيرة من مورثة Her-2.

التمرين الثاني عشر

الجزء الأول

1 - المقارن في جدول تسلسل المتغيرات الثمانية لـ α -antitrypsine

	موقع الحمض الأميني							العدد الكلي للأحماض الأمينية
	125	184	237	241	288	366	400	
Variant M'1 (المرجعي)	Arg	Tyr	Ala	Lys	Glu	Glu	Glu	418
Variant M1			Val					418
Variant M2	His		Val				Asp	418
Variant M3			Val				Asp	418
Variant S			Val		Val			418
Variant Z						Lys		418
Variant NULL1								183
Variant NULL2			Val					240



الحمض الأميني المطابق مع
المتغير المرجعي M'1



غياب الحمض الأميني.
البروتين قصير

2 - تفسير خطر الإصابة بالمرض عند الأشخاص التي تمتلك :

أ - المتغيرات α -antitrypsine : S, M'1, M1, M2, M3

- حسب جدول المقارنة السابق , الأشخاص الذين يملكون المتغيرات S, M'1, M1, M2, M3 و α -

antitrypsine لهما نمط ظاهر مجهري سليم (غير مصابين بالمرض) . ولكن إذا قارنا التسلسل في

الأحماض الأمينية من α -antitrypsine من خلال اتخاذ كمرجع تسلسل المتغير M'1 , نجد أن :

✓ ألابين تم استبداله بالحمض الأميني الفالين في الموضع 237 لـ M1.

✓ تم استبدال الأرجنين بالهستيدين في الموضع 125 , الألابين تم استبداله بالفالين في الموضع 237

وحمض الغلوتاميك تم استبداله بحمض الاسبارتيك في الموضع 400 لـ M2.

✓ تم استبدال الألابين بالحمض الأميني الفالين في الموضع 237 وحمض الغلوتاميك تم استبداله

بحمض الاسبارتيك في الموضع 400 لـ M3.

✓ الألابين تم استبداله بالفالين في الموضع 237 وحمض الغلوتاميك تم استبداله بالفالين في الموضع

288 لـ S.

- إذن هؤلاء الأشخاص يمتلكون نمط ظاهري مجهري سليم ولهم انماط ظاهرية جزيئية مختلفة.

ب - المتغيرات α -antitrypsine : Z, NULL1, NULL2

- حسب جدول المقارنة السابق , الأشخاص الذين يملكون المتغيرات Z, NULL1, NULL2 و α -

antitrypsine تمتلك نمط ظاهري مجهري مريض . هذه المتغيرات الثلاثة إذن لها بنية خاصة :

✓ 418 حمض أميني مع حمض اللوسين في الموضع 366 لـ Z .

✓ 183 حمض أميني لـ NULL1 (بروتين قصير).

✓ 240 حمض أميني لـ NULL2 (بروتين كذلك قصير) مع الحمض الأميني الفالين في الموضع

237.

- إذن هؤلاء الأشخاص يمتلكون نمط ظاهري مجهري مريض ولهم انماط ظاهرية جزيئية مختلفة.

عندما تتغير بنية لبوتين (استبدال حمض أميني و/أو سلسلة قصيرة) , فإن بنيته الفراغية تتغير كذلك , فيمكن للبوتين

أن يفقد وظيفته (المتغيرات Z, NULL1, NULL2) أو لا (المتغيرات S, M'1, M1, M2, M3) .

الجزء الثاني :

1 - تحديد الدور الأساسي لبروتين α -antitrypsine في حماية الرئتين:

- يلعب بروتين α -antitrypsine دور انزيم حيث يثبط عمل انزيم التربسين الحال للبروتينات مثل الايلاستين .
- نلاحظ هناك تكامل بنيوي بين الموقع الفعال لانزيم α -antitrypsine ومادة التفاعل (التربسين) نتيجة لتوضع المجموعات الكيميائية لمادة التفاعل في المكان المناسب مع المجموعات الكيميائية لجذو بعض الاحماض الامينية في الموقع الفعال للانزيم .
- اذن بروتين α -antitrypsine يعطل ويمنع استمرار عمل وفاعلية الإنزيمات الحالة للبروتينات مثل التربسين .

2 - المعلومات الإضافية التي يمكن استنتاجها من اشكال الوثيقة 3 :

من الشكل (ب) :

- جزيئات α -antitrypsine الطافرة ذات المتغيرات M1, M2, M3 وظيفية (تثبط عمل انزيم التربسين) لان الطفرات أصابت احماض امينية بعيدة عن الموقع الفعال .

من الشكل (ج) :

- جزيئات α -antitrypsine ذات المتغيرات Z : الطفرة ادت إلى استبدال حمض اميني ولكن ليس على مستوى الموقع الفعال , فالانزيم وظيفي ولكن يدمر جزئيا من قبل خلايا الكبد وخطر الإصابة بالمرض يكون بعد السن 50.
- جزيئات α -antitrypsine ذات المتغيرات NULL1, NULL2 : بروتينات قصيرة (توقف الترجمة عند الحمض الاميني رقم 183 و 240 على الترتيب) , ادى إلى تغير في البنية الفراغية للانزيم خاصة على مستوى الموقع الفعال فاصبح غير وظيفي يتم تدميرها بسرعة بواسطة خلايا الكبد وخطر الإصابة بالمرض يكون بعد السن 30.

الجزء الثالث

شرح العلاقة بين المورثة والبنية الفراغية للبروتين من جهة , وبين بنيته الفراغية ووظيفته من جهة أخرى:

- تعود البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين و بالتالي نشاطه إلى الروابط التي تنشأ بين أحماض أمينية محددة و متموضعة في السلسلة الببتيدية حسب الرسالة الوراثية (النمط الوراثي).
- تتوقف البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين (انزيم) على تموضع فراغي محدد لأحماض أمينية معينة .تسمح هذه البنية بتجمع أحماض أمينية موجودة في أماكن مختلفة من السلسلة لتشكيل موقع له خصائص هندسية تكمل بنية الجزء الموافق من مادة التفاعل.
- اذن النمط الوراثي يحدد النمط الظاهري على المستوى الجزيئي الذي يحدد بدوره النمط الظاهري المجهرى (مصاب أو سليم) . إن التغيرات على مستوى النمط الوراثي (نتيجة حدوث طفرات) لها عواقب متفاوتة على مستوى النمط الظاهري.

التمرين الثالث عشر**الجزء الأول****1 – مقارنة معطيات الوثيقة 1 عند كل من الشخص السليم والشخص المصاب :**

- مظهر الكلية عاد عند الشخص السليم ويتميز بشكل اكياس عند الشخص المصاب.
- المركب PC1- PC2 عاد عند الشخص السليم و غير عاد عن الشخص المصاب.
- تدفق شوارد Ca^{+2} عاد عند الشخص السليم وضعيف عند الشخص المصاب.
- نشاط mTOR ضعيف عند الشخص السليم ومهم عند الشخص المصاب .

الاستنتاج :

- هناك علاقة بين مرض التكريس الكلوي والمركب البروتيني PC1 - PC2

2 – فرضية مقترحة لتفسير سبب مرض التكريس الكلوي :

- سبب المرض قد يعود إلى خلل وراثي على مستوى المورثات التي تشرف على تركيب احد البروتينين PC1 أو PC2 .

الجزء الثاني**1 – تتابع الاحماض الامينية لكل من الاليلين :****ARNm**

- عند الشخص السليم : CGA CUG GUG CUG CGG CGG GGC
- عند الشخص المصاب : CGA CUG GUG CGG CGG GGC

تتابع الأحماض الامينية :

- عند الشخص السليم : Arg - Leu - Val - Leu - Arg - Arg - Gly
- عند الشخص المصاب : Arg - Leu - Val - Arg - Arg - Gly

2 – تفسير أصل مرض التكريس الكلوي :

- حدوث طفرة وراثية على مستوى المورثة PKD1 تتمثل في فقدان ثلاث نيكليوتيدات GAC في الموضع 29076 أدت إلى تركيب بروتين PC1 غير عادي (غير وظيفي) ومنه المركب PC1- PC2 غير عادي, ادى ذلك إلى اختلال في التكاثر الخلوي للأنابيب البولية مسببا في ظهور مرض التكريس الكلوي.
- وهذا يؤكد صحة الفرضية المقترحة : سبب المرض وراثي

3 – تبيان ان تتابع الاحماض الامينية يلعب دور في وظيفة البروتين :

- وجود أحماض أمينية من نوع محدد في أماكن محددة يؤدي إلى تكوين روابط كيميائية تحدد البنية الفراغية للبروتين وتعمل على ثباتها.
- يفقد البروتين بنيته الفراغية وبالتالي وظيفته نتيجة حدوث طفرة وراثية على مستوى المورثة التي تشرف على تركيبه . فضياع ثلاث نيكليوتيدات من المورثة ادى إلى فقدان حمض اميني من السلسلة الببتيدية وبالتالي تركيب بروتين غير وظيفي (كمثال بروتين PC1) .

التمرين الرابع عشر**الجزء الأول**

1 – التعليق على معطيات شكلي الوثيقة 1 و ابراز دور انزيم 7-DHCR :
يمثل الشكل (أ) المراحل الأخيرة من مسلك التخليق الحيوي للكوليسترول :

- يحفز انزيم سكالين سنتاز تحويل فرنسيل ثنائي الفوسفات (مادة التفاعل) إلى سكالين (ناتج التفاعل) , يتحول هذا الأخير إلى 7- ديهيدروكوليسترول.
- بينما يحفز انزيم 7 ديهيدروكوليسترول رديكتاز تحويل 7- ديهيدروكوليسترول (مادة التفاعل) إلى كولسترول (ناتج التفاعل) .

يمثل الشكل (ب) التفاعل المحفز بواسطة انزيم 7 ديهيدروكوليسترول رديكتاز (7-DHCR) :

- في وجود مرافق انزيمي مرجع $NADPH + H^+$, يحفز الانزيم تفاعل ارجاع 7- ديهيدروكوليسترول إلى كولسترول وفق المعادلتين التاليتين :
- اكسدة المرافق الانزيم $NADPH + H^+ \longrightarrow NADP^+ + 2H^+ + 2e^-$:
- ارجاع ارجاع 7- ديهيدروكوليسترول إلى كولسترول : $2H^+ + 2e^- + \text{7-ديهيدروكوليسترول} \longrightarrow \text{كولسترول}$.

2 – اقتراح فرضيتين لتفسير سبب مرض SLOS :

مرض SLOS مرض وراثي يرتبط بنقص الكوليسترول وعليه :

الفرضية 1 :

- نقص الكوليسترول قد يعود إلى غياب النشاط التحفيزي لانزيم ساكسين سنتاز (انزيم غير وظيفي) .

الفرضية 2 :

- نقص الكوليسترول قد يعود إلى غياب النشاط التحفيزي لانزيم 7 ديهيدروكوليسترول رديكتاز (انزيم غير وظيفي)

الجزء الثاني :

1 – التأكد من صحة الفرضيتين المقترحتين من خلال استغلال معطيات الوثيقة 2 :

- حدوث طفرة على مستوى على مستوى الاليل العادي المرجعي , حيث تم استبدال النيكليوتيدة G رقم 421 بالنيكليوتيدة A .

الاليل المرجعي (العادي) DHCR7 :

- CUG CAA GCC UGG CUC CUC ACG CAC : ARNm

- تتابع الاحماض الامينية : Leu - Gln - Ala - Trp-Leu-Leu - Thr - His

الاليل الطافر W151X :

- CUG CAA GCC UGA CUC CUC ACG CAC : ARNm

- تتابع الاحماض الامينية : Leu - Gln - Ala

اذن استبدال النيكليوتيدة G رقم 421 بالنيكليوتيدة A أدى إلى ظهور رامزة التوقف UGA , نجم عن ذلك تركيب بروتين قصير (عدد أقل من الاحماض الامينية) ذو بنية فراغية مغيرة اي غير طبيعية , فيفقد البروتين (انزيم DHCR7) وظيفته التحفيزية.

وهذا ما يؤكد صحة الفرضية 2 : نقص او غياب الكوليسترول يعود إلى فقد انزيم DHCR7 نشاطه التحفيزي نتيجة حدوث طفرة على مستوى المورثة المشرفة على تركيبه.

2-أ – مقارنة النتائج المحصل عليها في الشكل (أ) :

- عند المجموعة الغير معالجة بجزيئة BM 15.766 (الشاهد) , وجود الكوليسترول في الدم بكمية كبيرة نسبيا (48,1 mg.dL-1) وكمية 7 ديهيدروكوليسترول منخفضة . بالمقابل عند المجموعة المعالجة بمادة BM 15.766 تكون كمية الكوليسترول منخفضة بشكل غير طبيعي (15.7 mg.dL-1) وكمية 7 ديهيدروكوليسترول مرتفعة (17.1 mg.dL-1) .

الاستنتاج :

- عند المجموعة الشاهد الغير معالجة يكون انزيم DHCR7 وظيفي , بينما المجموعة المعالجة بجزئية BM 15.766 لديها انزيم DHCR7 غير وظيفي (غياب النشاط التحفيزي)
- ب- تفسير النتائج المحصل عليها عند الفئران المعالجة بجزئية BM 15.766 :**
- نفس انخفاض كمية الكوليسترول مع ارتفاع 7 ديهيدروكوليسترول عند الفئران المعالجة بجزئية BM 15.766 , يكون هذه الاخيرة تثبط نشاط انزيم DHCR7 وبالتالي غياب تفاعل ارجاع 7 ديهيدروكوليسترول إلى الكوليسترول اي توقف عملية تركيب الكوليسترول. وعليه هذه المجموعة تعاني نقص في الكوليسترول.
- 3 – تحليل النتائج الممثلة في الشكل (ب) :**
- عند مجموعة الفئران الغير معالجة (الشاهد) : يكون تركيز الكوليسترول في الدم مرتفعا في حدود 48 mg.dL-1 .
- عند مجموعة الفئران المعالجة بجزئية BM 15.766 : يكون تركيز الكوليسترول في الدم أقل من تلك المسجلة عند المجموعة الشاهد حيث تقدر بحوالي 15 mg.dL-1 .
- عند مجموعة الفئران المعالجة بجزئية BM 15.766 والتي تلقت غذاء غني بالكوليسترول : يكون تركيز الكوليسترول في دمها مرتفع (اكبر من المجموعة الشاهد) وتقدر بـ 58 mg.dL-1 .
- الاستنتاج :**
- اتباع نظام غذائي غني بالكوليسترول يجعل من الممكن علاج نقص الكوليسترول عند الفئران.

الجزء الثاني :**ملخص حول مصدر اعراض مرض متلازمة SLOS :**

- اصل هذا المرض وراثي : حدوث طفرة وراثية على مستوى المورثة المعبرة لانزيم DHCR7 المسؤول عن الخطوة النهائية في إنتاج الكوليسترول..
- ادت الطفرة الوراثية إلى تركيب بروتين (انزيم DHCR7) قصير ذو بنية فراغية غير طبيعية (انزيم غير وظيفي) , توقف تركيب الكوليسترول أدى إلى ظهور أعراض متلازمة SLOS .
- علاج مقترحة يمكن اعتماده من طرف مرضى SLOS :**
- هذا المرض وراثي وبالتالي لا يوجد علاج شاف لهذا المرض
- امكانية علاج الاثار المترتبة عن هذا المرض باتباع نظام غذائي مناسب والذي يحتوي مكملات الكوليسترول.
- اللجوء إلى الجراحة لتصحيح بعض التشوهات الخلقية.

التمرين الخامس عشر

1 – التعرف على البيانات المرقمة من 1 إلى 9 :

9	8	7	6	5	4	3	2	1
انزيم ARN بوليميراز	نيكليوتيدات حرة	اتجاه حركة انزيم ARN بوليميراز	ARNm في مرحلة التشكل	السلسلة الناسخة	السلسلة الغير ناسخة	ARN	ADN	مورثة

المقارنة بين بنية ARN و الـ ADN

المكونات من القواعد الأزوتية	البنية	الجزئية
A - T - G - C	سلسلة مضاعفة	ADN
A - U - G - C	سلسلة مفردة	ARN

2 – النص العلمي :

يُقصد بالتعبير الوراثي تعبير المورثات عن تركيب البروتينات ، ويمثل الاستنساخ المرحلة الأولى من تعبير المورثات وتتم بداخل نواة الخلية .

فما هي آلية الاستنساخ , وما أهميتها في التعبير المورثي ؟

تتم عملية الاستنساخ في النواة ويتم خلالها تصنيع حيوي لسلسلة الـ ARNm انطلاقا من إحدى سلسلتي ADN (السلسلة الناسخة) في وجود انزيم ARN بوليميراز حيث يعمل هذا الإنزيم على كسر الروابط الهيدروجينية التي تربط بين القواعد الأزوتية لسلسلتي الـ ADN . ينجم عنه تباعد موضعي للسلسلتين ثم يعمل على تركيب تدريجي لسلسلة الـ ARNm على امتداد المورثة بإضافة ريبونكليوتيدات بحيث يكون تكامل بين الريبونكليوتيدات لسلسلة الـ ARNm والريبونكليوتيدات منقوصة الأكسجين للسلسلة الناسخة لها في الـ ADN . تنتقل جزيئة ARNm الحاملة لنسخة من المعلومة الوراثية من النواة إلى السيتوبلازم ليتم ترجمة تتابع النيكليوتيدات في الـ ARNm إلى تتابع محدد للأحماض الأمينية في البروتين .

الخاتمة (الخلاصة) :

تتم مرحلة الاستنساخ في النواة ويتم خلالها التصنيع الحيوي لجزيئة ARNm انطلاقا من السلسلة الناسخة للـ ADN في وجود انزيم بوليميراز , وتخضع لتكامل النيكليوتيدات بين سلسلة ARNm والسلسلة الناسخة . يؤمن الـ ARNm المعلومة الوراثية من النواة إلى مواقع تركيب البروتينات في الهيولى .