السلسلة 01

فوج: الليزوزومات أستاذة الخفاء: كتفي شريف زينة بكالوريا دورة الزوم

سلسلة الهضم الجيد للوحدة 1: تركيب البروتين

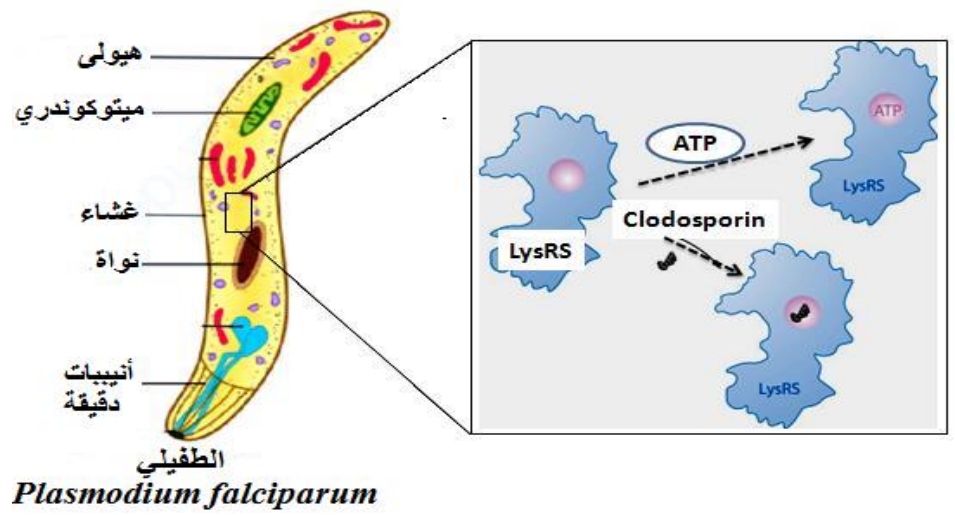
التمرين الأول: 5 نقاط (استرجاع تنظيم هيكلة) ..... 45 دقيقة

تتأثر عملية تركيب البروتين بعوامل عديدة، منها ما يعمل على إيقاف تركيبه، وفي هذا الإطار يسعى الباحثون إلى استغلال بعض المواد المثبطة لتركيب البروتين في علاج بعض الأمراض مثل الملاريا.

يُسبّب الطفيلي Plasmodium falciparum مرض الملاريا، حيث يُرَكِب بروتيناته الخاصة والتي تسمح له بالتكاثر داخل كريات الدم الحمراء للإنسان، تتطلب هذه العملية كمرحلة أساسية في حياة الطفيلي تدخل عدد من العناصر منها إنزيم تنشيط الأحماض الأمينية (Aminoacyl-ARNt synthétase) .

توضّح الوثيقة التالية رسما تخطيطيا للطفيلي ومستوى تأثير الدواء Cladosporin المستعمل لعلاج الملاريا.

ملحوظة: الإنزيم LysRS خاص بتنشيط الحمض الأميني ليزين.



الوثيقة

- **وضّح** في نص علمي آلية تنشيط الحمض الأميني، **مبيّنا** كيف يمكن لدواء Cladosporin أن يُشكّل دواءً ناجِعًا ضد الملاريا إنطلاقًا من معطيات الوثيقة ومكتسباتك.

كل نجاح كبير يمر بخطوات فشل ومحاولات عديدة

فقمة الجبل في الأعلى ..... ويلزمها تعب للوصول إليها

فوج: الليزوزومات أستاذة الخفاء: كتفي شريف زينة بكالوريا دورة الزوم

التمرين الثاني: 5 نقاط (استرجاع تنظيم هيكلة) ..... 45 دقيقة

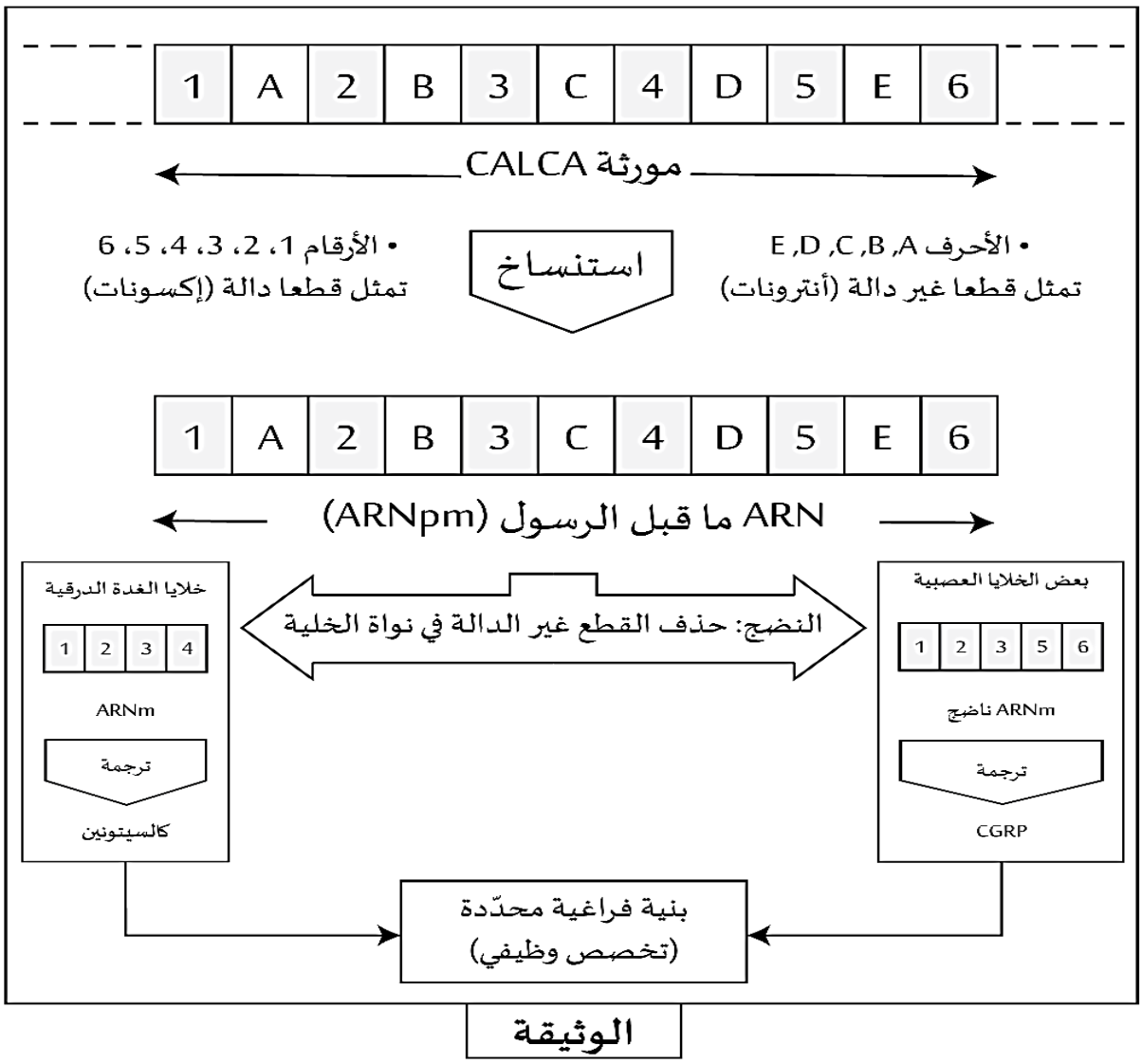
البروتينات جزيئات حيوية تقوم بوظائف مختلفة، حيث تنتجُ بعملية التعبير المورثي.

البروتيوم (Le protéome) عبارة عن مجموع البروتينات المصنّعة من طرف عضوية الكائن الحيّ انطلاقا من المورثات المشفّرة لها. عند الإنسان يحتوي البرنامج الوراثي حوالي 22 ألف مورثة، ولكنّ البروتيوم عنده حوالي مليون بروتين مختلف.

مورثة CALCA تقع على الصبغي 11 (تحتوي على 6 قطعٍ دالّة "إكسونات")، حيث تُشرف في الخلايا C للغدة الدرقية على تصنيع الكالسيتونين، وهو عبارة عن هرمون يساهم في تنظيم كمّية الكالسيوم (Ca^{2+}) في الدم، كما أنّ هذه المورثة تُشرف أيضا في العديد من الخلايا العصبية للجهاز العصبي المركزي والمحيطي على تركيب ناقل عصبي يسمّى CGRP.

معلومات إضافية:

- الكالسيتونين: هرمون ببتيدي يحتوي على 32 حمضًا أمينيًّا.
- CGRP: عبارة عن عديد ببتيد يتكوّن من 37 حمضًا أمينيًّا.



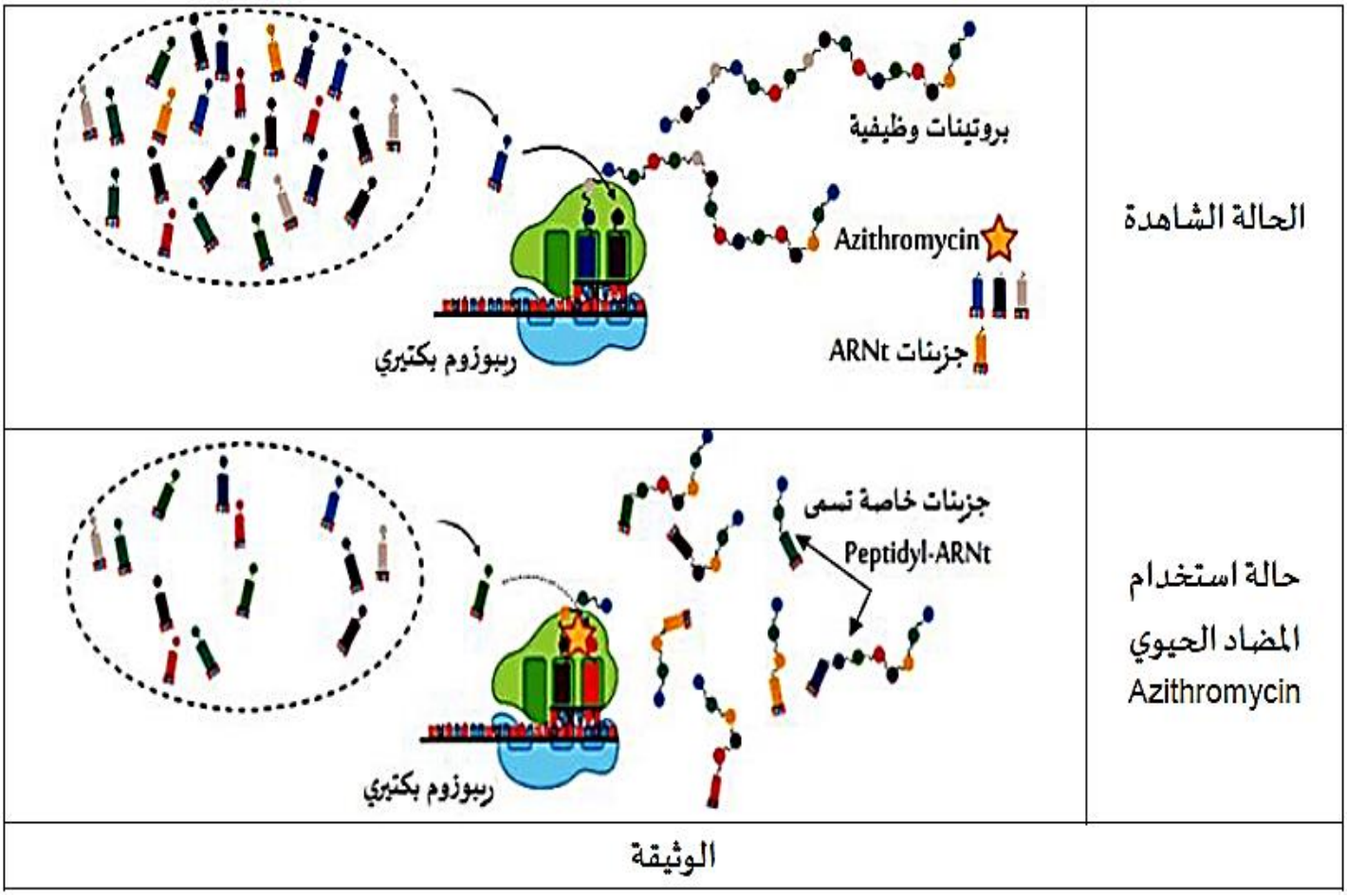
الوثيقة

- **وضّح** في نصّ علميّ كيف يمكن أن يؤدّي التعبير عن مورثة واحدة إلى تصنيع بروتينات مختلفة وذلك بالاعتماد على المعطيات المقدَّمة ومعلوماتك.

فوج: الليزوزومات أستاذة الخفاء: كتفي شريف زينة بكالوريا دورة الزوم

التمرين الثالث: 5 نقاط (استرجاع تنظيم هيكلة) ..... 45 دقيقة

تتأثر عملية تركيب البروتين بعوامل عديدة منها ما يعمل على إيقاف تركيبه، وفي هذا الإطار يسعى الباحثون إلى استغلال بعض المواد في علاج بعض الأمراض، مثل استعمال المضاد الحيويAzithromycin للتخلص من نوع من البكتيريا تتسبب في الالتهاب. الوثيقة الموالية توضح آلية تأثير المضاد الحيوي.



1- **سمّ** الجزيئة الناتجة عن ارتباط الحمض الأميني بجزيئة ARNt – الخاص به، ثم **عرّف** الظاهرة التي تنتج عنها هذه الجزيئة.

2- **اشرح** في نص علمي أهمية الاحماض الأمينية المنشطة في عملية تركيب البروتين، **مبرزا** كيف يؤثر المضاد الحيوي Azithromycin في علاج الالتهاب الرئوي، اعتمادا على معطيات الوثيقة ومعلوماتك.

يجب أن تفرح إذا فشلت الآن وتعرفت على أخطائك لأنها أفضل فرصة لك

لتتدرب أكثر وتزيد من نقاط قوتك تدريجيا، فالهدف هو جويلية

فوج: الليزوزومات أستاذة الخفاء: كتفي شريف زينة بكالوريا دورة الزوم

التمرين الرابع: استدلال علمي (7 نقاط) ..... ساعة وربع

تُستعمل المضادات الحيوية في علاج الإصابات البكتيرية حيث تثبط تركيب البروتينات الضرورية لنمو البكتيريا. لكن غالبا ما تظهر سلالات مقاومة لهذه المضادات.

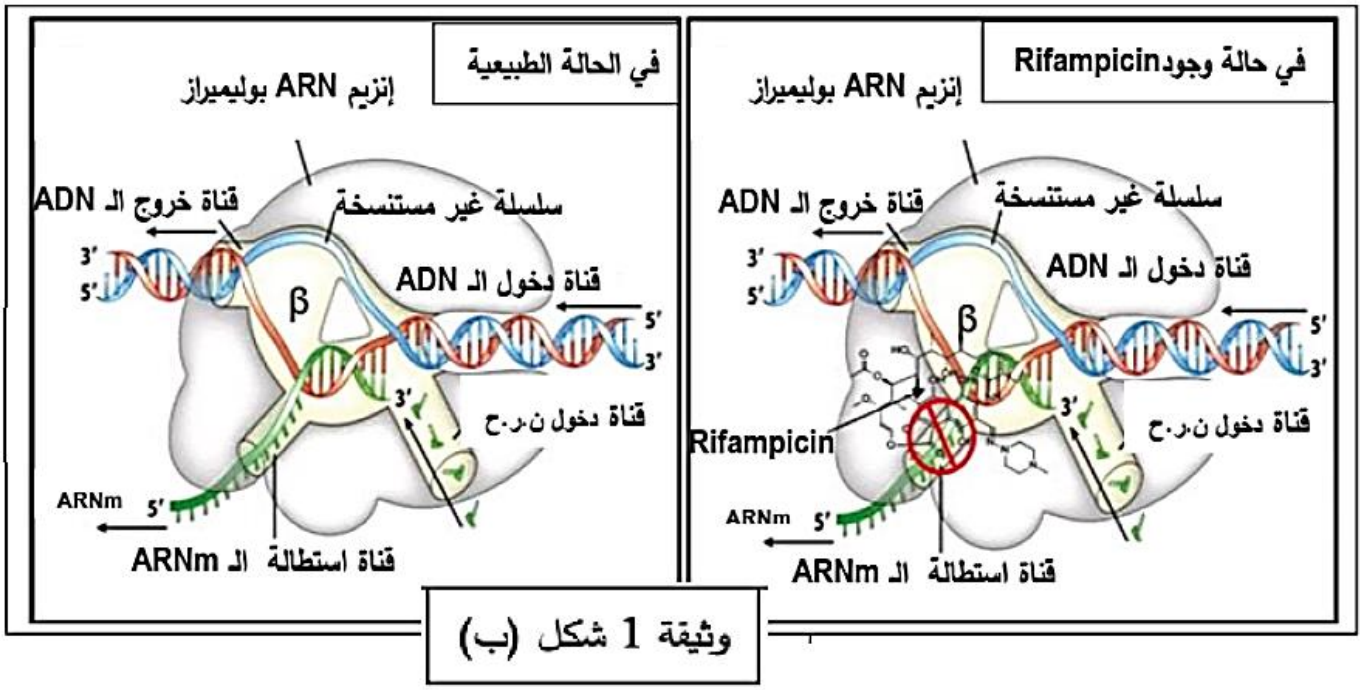
الجزء الأول:

ريفامبيسين (Rifampicin) مضاد حيوي يثبط نمو عدة أنواع من البكتيريا مثل تلك المسببة لمرض السل، لفهم آلية تأثير المضاد الحيوي (Rifampcin) على عملية تركيب البروتين نقترح دراسة المعطيات الموضحة في الوثيقة (1) حيث:

- الشكل (أ) يلخص شروط ونتائج تجريبية لأوساط مختلفة.
- الشكل (ب) يوضح نشاط أنزيم ARN بوليميراز لدى البكتيريا في الحالة الطبيعية وفي وجود المضاد الحيوي Rifamipcin

رقم التجربة	الشروط التجريبية	النتائج
1	ADN+ جميع العناصر الضرورية لعملية الاستنساخ و الترجمة.	تركيب بروتين
2	نفس محتوى الوسط 1+ مادة (Rifampicin).	عدم تركيب بروتين
3	ARNm+ جميع مستلزمات عملية الترجمة + مادة (Rifampicin).	تركيب بروتين
4	ADN+ جميع العناصر الضرورية لعملية الاستنساخ+ مادة (Rifampicin).	عدم تركيبARNm

وثيقة 1 شكل (أ)



وثيقة 1 شكل (ب)

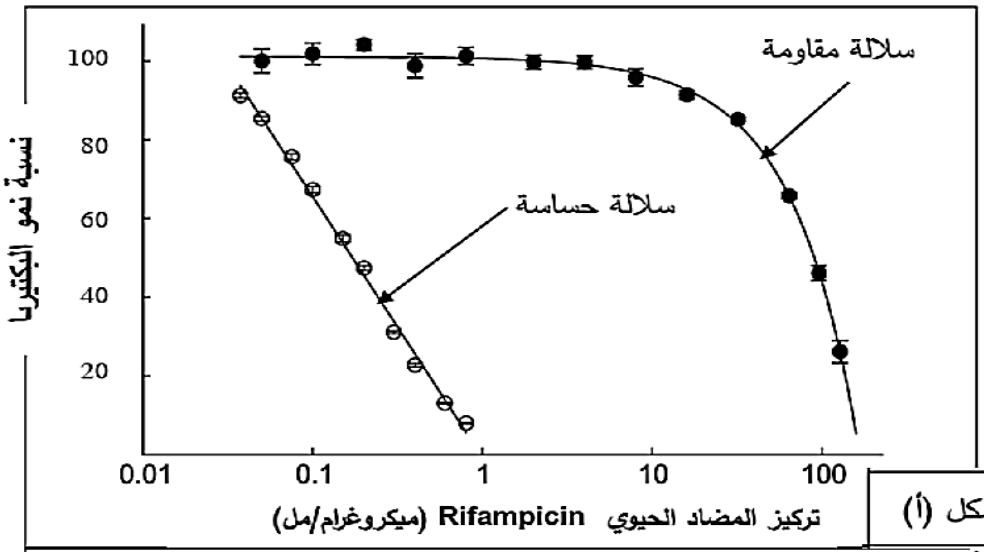
1- **حلّل** نتائج الشكل (أ) من الوثيقة 1.
2- **قدّم تحليلا مقارنا** للشكل (ب) من الوثيقة 1.

الجزء الثاني:

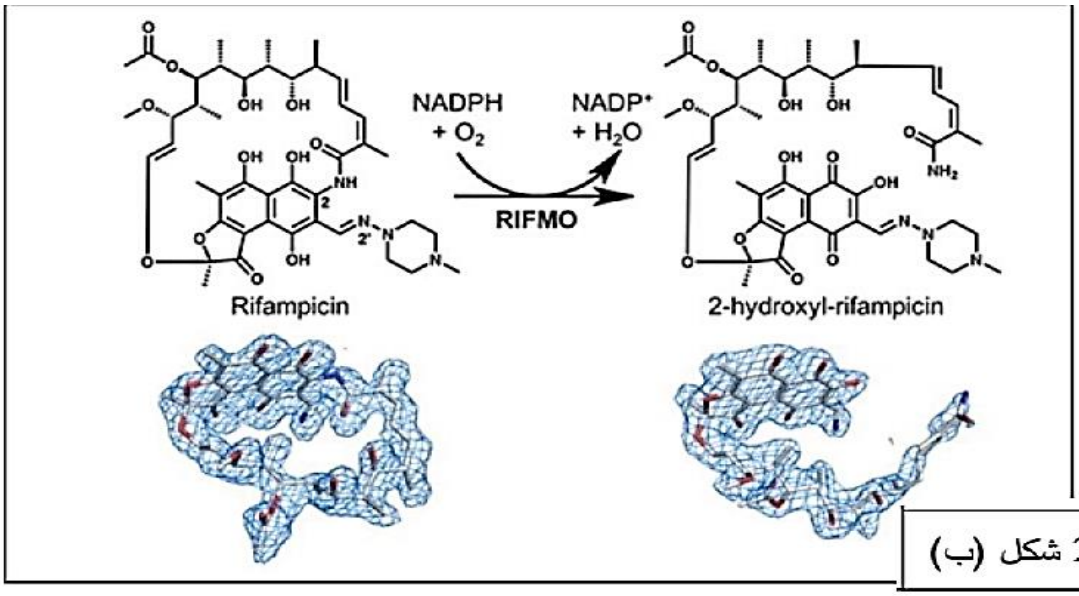
لدراسة آليات مقاومة المضاد الحيوي Rifamipcin من طرف بعض السلالات البكتيرية نقدم المعطيات الموضحة في الوثيقة (2) حيث:

- الشكل (أ) يمثل تغيرات نمو البكتيريا عند تراكيز متزايدة من المضاد الحيوي (Rifamipcin) عند سلالتين من البكتيريا (إحداهما حساسة والأخرى مقاومة).

- الشكل (ب) يبرز إحدى الآليات المسؤولة عن مقاومة المضاد الحيوي.



وثيقة 2 شكل (أ)



وثيقة 2 شكل (ب)

ملحوظة: RIFMO Rifampcin monoxygenase إنزيم بكتيري.

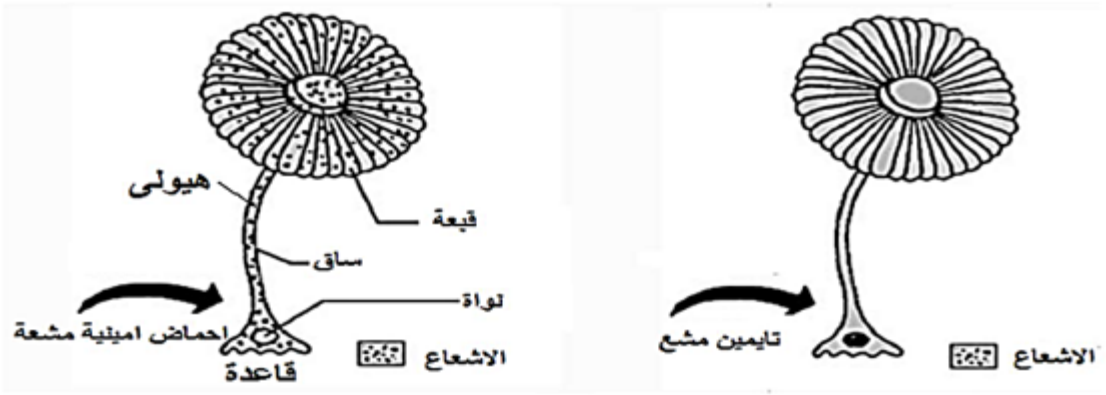
- **اشرح** بعض الاستراتيجيات التي تكسب سلالات من البكتيريا مقاومة للمضاد الحيوي (Rifamipcin) باستغلالك لشكلي الوثيقة (2).

فوج: الليزوزومات أستاذة الخفاء: كتفي شريف زينة بكالوريا دورة الزوم

التمرين الخامس: استدلال علمي (7 ن) ..... ساعة وربع

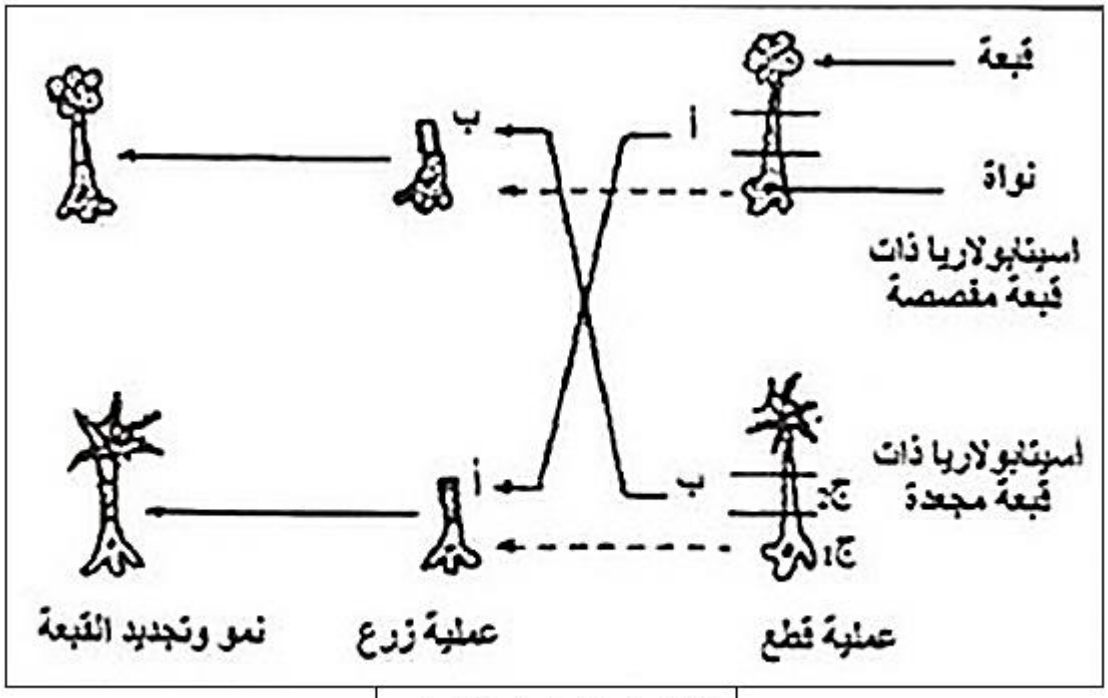
يخضع بناء الجزيئات البروتينية في الخلايا إلى آليات دقيقة ومنظمة، حيث تتعلق الصفات الوراثية مباشرة بتدخل البروتين. وللتعرف على كيفية إشراف المورثة على تركيب البروتين على مستوى الخلية الحية نقترح عليك الدراسة التالية:

الجزء الأول: الأسيتابولاريا (Acetabularia) طحلب أخضر وحيد الخلية يتكون من قاعدة، ساق وقبعة، نستعمله في التجربتين الموضحتين في الشكل (أ) من الوثيقة 1، أما الشكل (ب) من نفس الوثيقة فيوضح تجربة أجريت على نفس الطحلب لإظهار العلاقة بين نواة الخلية والنمط الظاهري.



تجربة 1: تحضن الاسيتابولاريا في وسط يحتوى احملض امينية مشعة و بعد 30د تعامل بتقنية التصوير الاشعاعي الذاتي.	تجربة 2: تحضن الاسيتابولاريا في وسط يحتوى تايمين مشع مشعة و بعد 30د تعامل بتقنية التصوير الاشعاعي الذاتي.

الشكل (أ) من الوثيقة 1



الشكل (ب) من الوثيقة 1

فوج: الليزوزومات أستاذة الخفاء: كتفي شريف زينة بكالوريا دورة الزوم

1- **حلل** نتائج الشكل (أ) من الوثيقة 1.

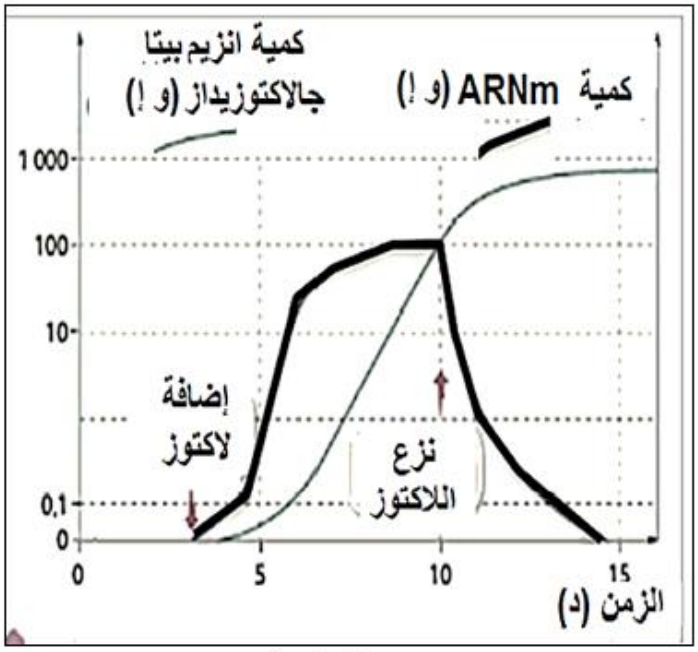
2- **فسّر** نتائج الشكل (ب) من الوثيقة 1.

الجزء الثاني: Lactobacillus بكتيريا يمكنها العيش في وسط يحتوي على اللاكتوز(سكر ثنائي)، فهي قادرة على تركيب انزيم (بروتين) يسمح لها باستعمال اللاكتوز يسمى بيتا جالاكتوزيداز .باستعمال هذه البكتيريا ننجز التجربتين 1و2 حيث:

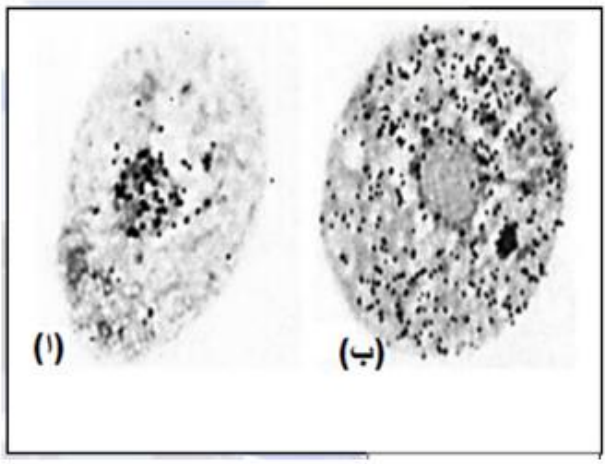
تجربة1 : تحضن البكتيريا في وسط مناسب، ونقوم بقياس كمية جزيئتين تظهر على مستوى الهيولي تتمثلان في جزيئة انزيم بيتا جالاكتوزيداز وجزيئة الـ ARNm والنتائج موضحة في الشكل (أ) من الوثيقة 2

تجربة 2: عند استخلاص ARNm من هيولى بكتيريا مزروعة في وسط يحتوي اللاكتوز وحقنها في هيولى خلية مزروعة في وسط خال من اللاكتوز نلاحظ ان الخلية الأخيرة تركب انزيم بيتا جالاكتوزيداز.

- في تجربة أخرى تحضن خلايا حيوانية في وسط به مركب مشع يدخل في تركيب جزيئة الـ ARNm ومميز لها .وبعد المعاملة بتقنية التصوير الاشعاعي الذاتي نحصل على النتائج الموضحة في الشكل (ب) من الوثيقة 2 حيث الخلية (أ) حضنت لمدة 15 د في وسط مشع أما الخلية (ب) حضنت 15 د في وسط مشع ثم نقلت الى وسط خال من الاشعاع لمدة 90 د.



الشكل (أ)



الشكل (ب)

الوثيقة 2

- **بين** كيف سمحت هذه الدراسة التجريبية بإظهار العلاقة بين المورثة وحاجة الخلية للبروتين المصنع.

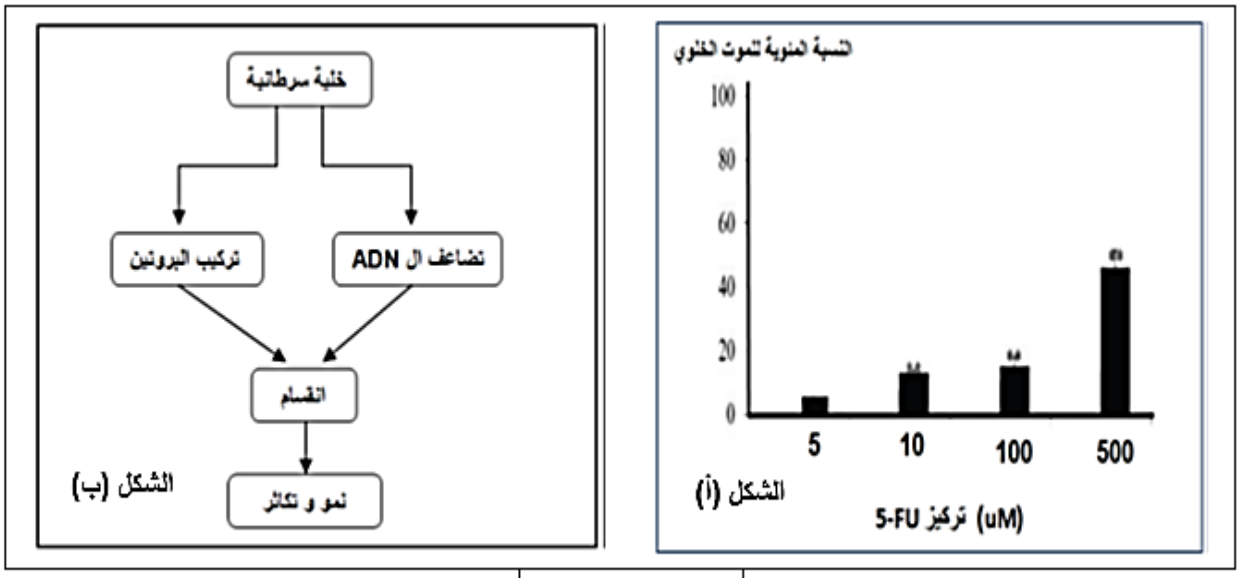
فوج: الليزوزومات أستاذة الخفاء: كتفي شريف زينة بكالوريا دورة الزوم

التمرين السادس: مسعى علمي (8 نقاط) .....ساعتين

إن نمو وتكاثر الخلايا السرطانية مرتبط بعدة عوامل، مع التقدم العلمي توصل العلماء لاكتشاف بعض المواد التي اثبت فعاليتها في علاج بعض أنواع السرطانات، من بين هذه المواد نجد الفلورويوراسيل التي يرمز لها اختصارا بالرمز5-fu .

الجزء الأول:

تم حضن مجموعة من الخلايا السرطانية في أوساط زرع ملائمة تسمح بنموها و تكاثرها ثم اضيف لكل وسط تركيز محدد من5-fu قيست بعد ذلك النسبة المئوية للموت الخلوي للخلايا السرطانية بعد 48 سا .النتائج المحصل موضحة في الشكل(أ)من الوثيقة (1) بينما الشكل(ب) يوضح مخططا بسيطا لآلية تكاثر الخلايا السرطانية.



الوثيقة 1

1- **أبرز** المشكل العلمي المطروح باستغلال الشكل (أ) من الوثيقة 1.

2- باستغلالك للشكل (ب) من الوثيقة 1، **قدم فرضيتين** تجيب بهما على المشكل العلمي.

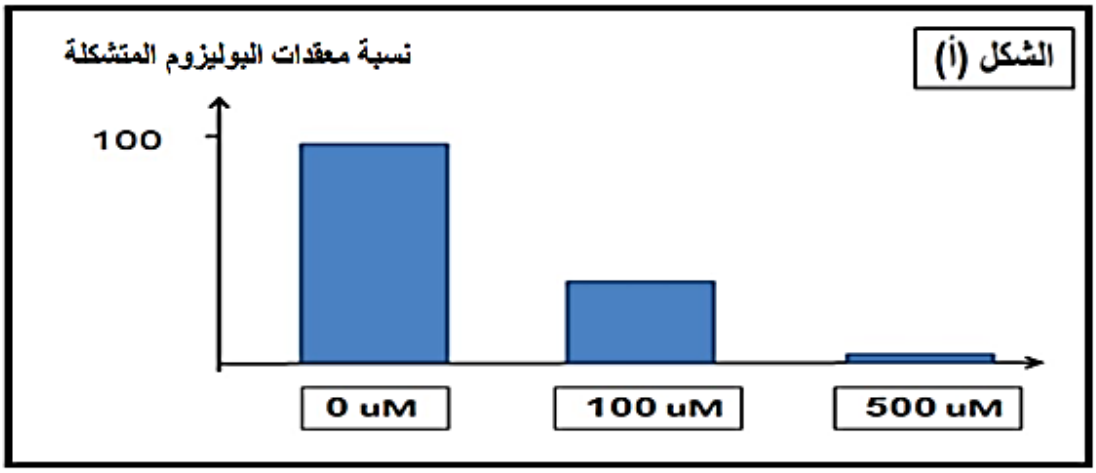
الجزء الثاني:

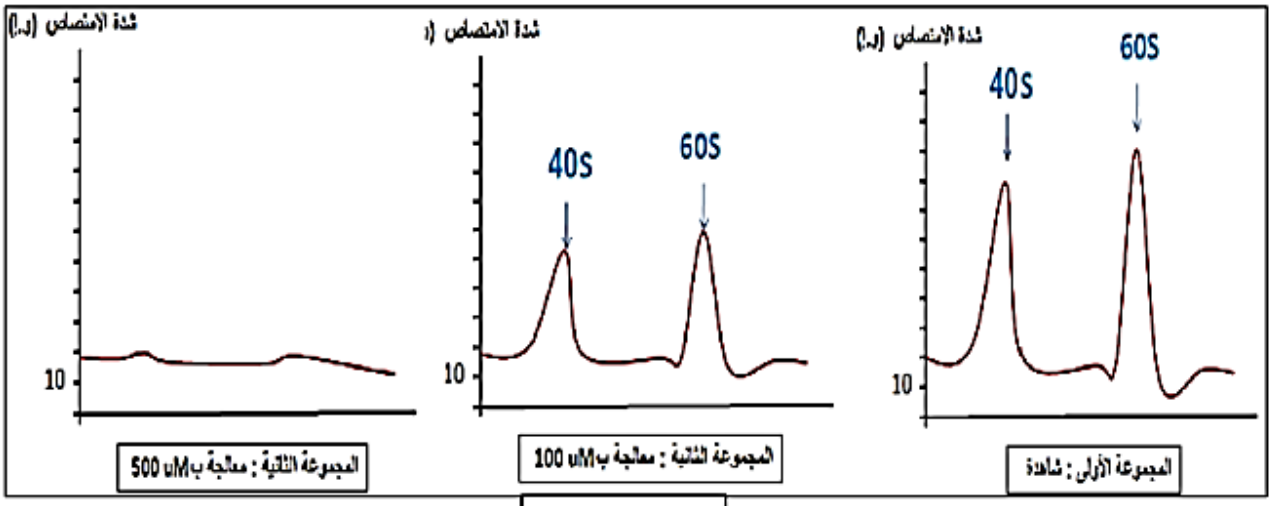
بغرض إظهار تأثير دواء 5-fu والتأكد من مدى صحة احدى الفرضيات المقترحة، نقدم لك معطيات الوثيقة 2 حيث:

- تم تحضير خلايا سرطانية وتقسيمها الى ثلاث مجموعات، بحيث تُركت المجموعة الأولى شاهدة بينما المجموعة الثانية عوملت بتركيز uM100 من دواء 5-fu في حين المجموعة الثالثة عوملت بتركيز uM500 من دواء 5-fu .بعد مدة زمنية تم قياس النسبة المئوية لتشكل معقدات البوليزوم في خلايا كل مجموعة النتائج المحصل ممثلة في الشكل(أ),
- بعد ذلك تم بتقنية الطرد المركزي فصل تحت الوحدات الريبوزومية الكبرى و الصغرى وتحديد كميتها عن طريق قياس شدة الامتصاص .النتائج المحصل ممثلة في الشكل (ب)، بينما يوضح الشكل (ج) كيفية تشكل الريبوزومات في حالة غياب 5-fu و في حالة وجودها.

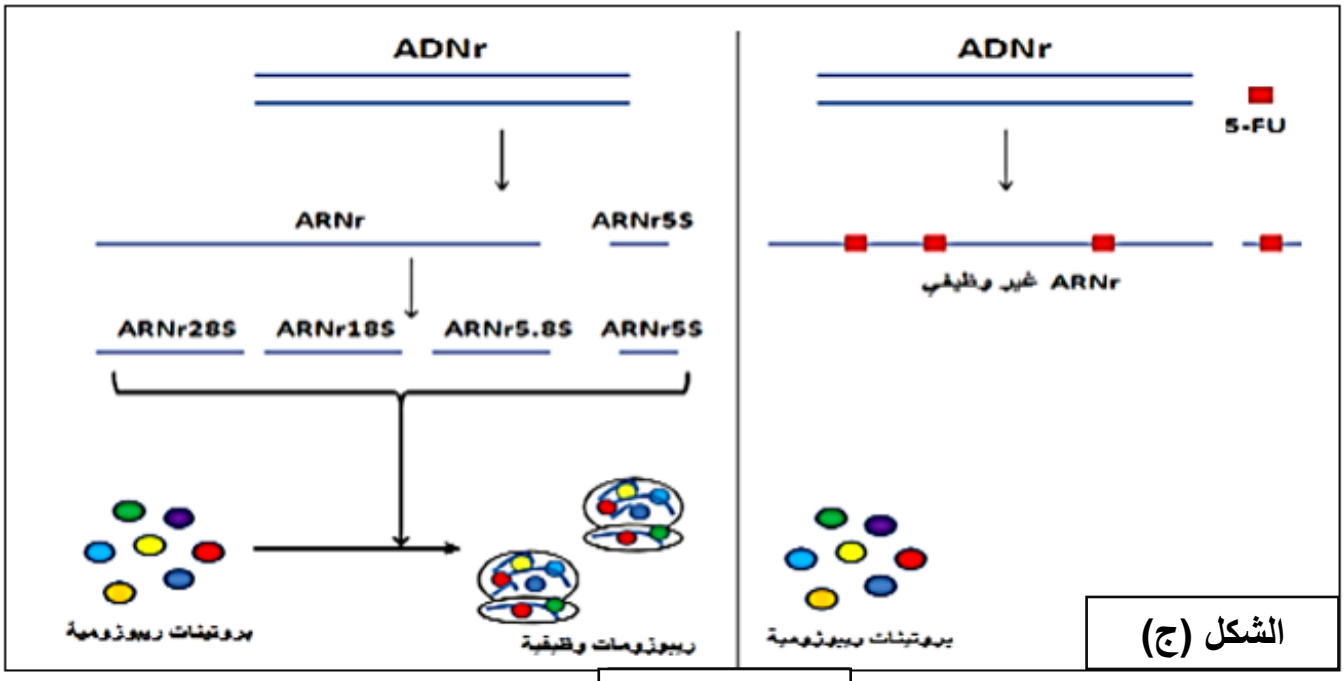
ملحوظة :

- كل من 5.8s , 5s , 18s , 28s هي أنواع ARNr تدخل في تركيب ريبوزومات حقيقيات النواة
- بنية 5-fu مشابهة لبنية القاعدة الازوتية اليوراسيل





الشكل (ب)



الشكل (ج)

الوثيقة 2

- باستغلالك لأشكال الوثيقة 2 **وضّح** كيف تؤثر مادة 5-fu على نمو وتكاثر الخلايا السرطانية، ثم **تحقّق** من مدى صحة الفرضيتين المقترحتين سابقا.

الجزء الثالث:

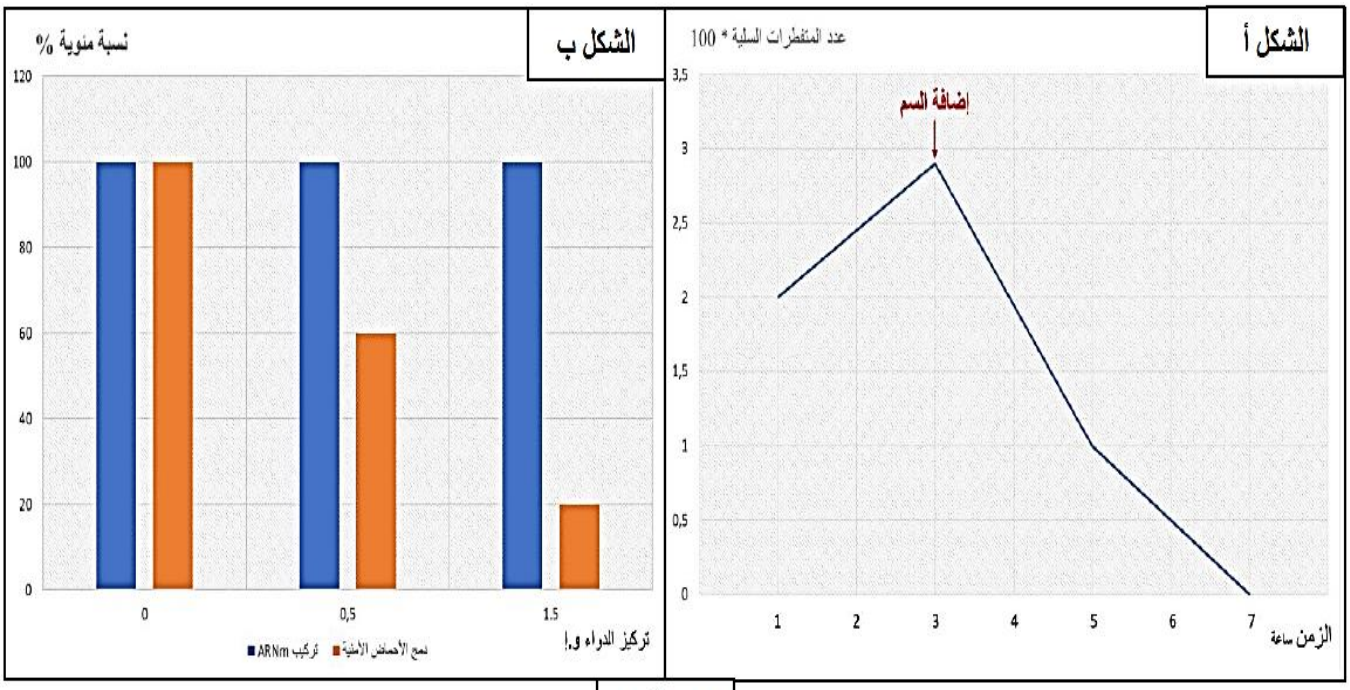
أنجز مخططا تحصيليا تلخص فيه تطور الخلايا السرطانية في غياب وفي وجود مادة 5-FU اعتمادا على ما توصلت إليه في هذه الدراسة ومعلوماتك.

التمرين السابع: مسعى علمي

يتوقف نمو البكتيريا على تركيبها للبروتينات، بحيث تتسبب بعضها في اضطرابات صحية من بينها السُّل وهو مرض معد شائع وقاتل في كثير من الحالات تُسببه سلالات مختلفة كالمتفطرة السلية ، يهاجم السّل عادة الرّئة كما يمكنه أن يؤثر أيضا على أجزاء أخرى من الجسم ، في الآونة الأخيرة طور الباحثون عدة أدوية لعلاج هذا المرض من بينها سم MazF-mt9المستخلص من بعض الأنواع البكتيرية ،قصد معرفة آلية تأثير هذا السم نقدم الدراسة التالية:

الجزء الأول:

تم عزل مستعمرة من المتفطرات السلية في وسط مغذي وبعد مرور 3 ساعات تم إضافة جرعة من سم MazF-mt9 النتائج موضحة في الشكل أ من الوثيقة 01 أما الشكل ب من نفس الوثيقة فيمثل النسب المئوية لتركيب الـ ARNm والأحماض الأمينية المدمجة للمتفطرات السلية في تراكيز متزايدة من السم.



الوثيقة 01

- باستغلالك للوثيقة 01 **اقترح** 3 فرضيات لمستوى تأثير سم MazF-mt9 على عملية تركيب البروتين عند المُتفطرة السلية.

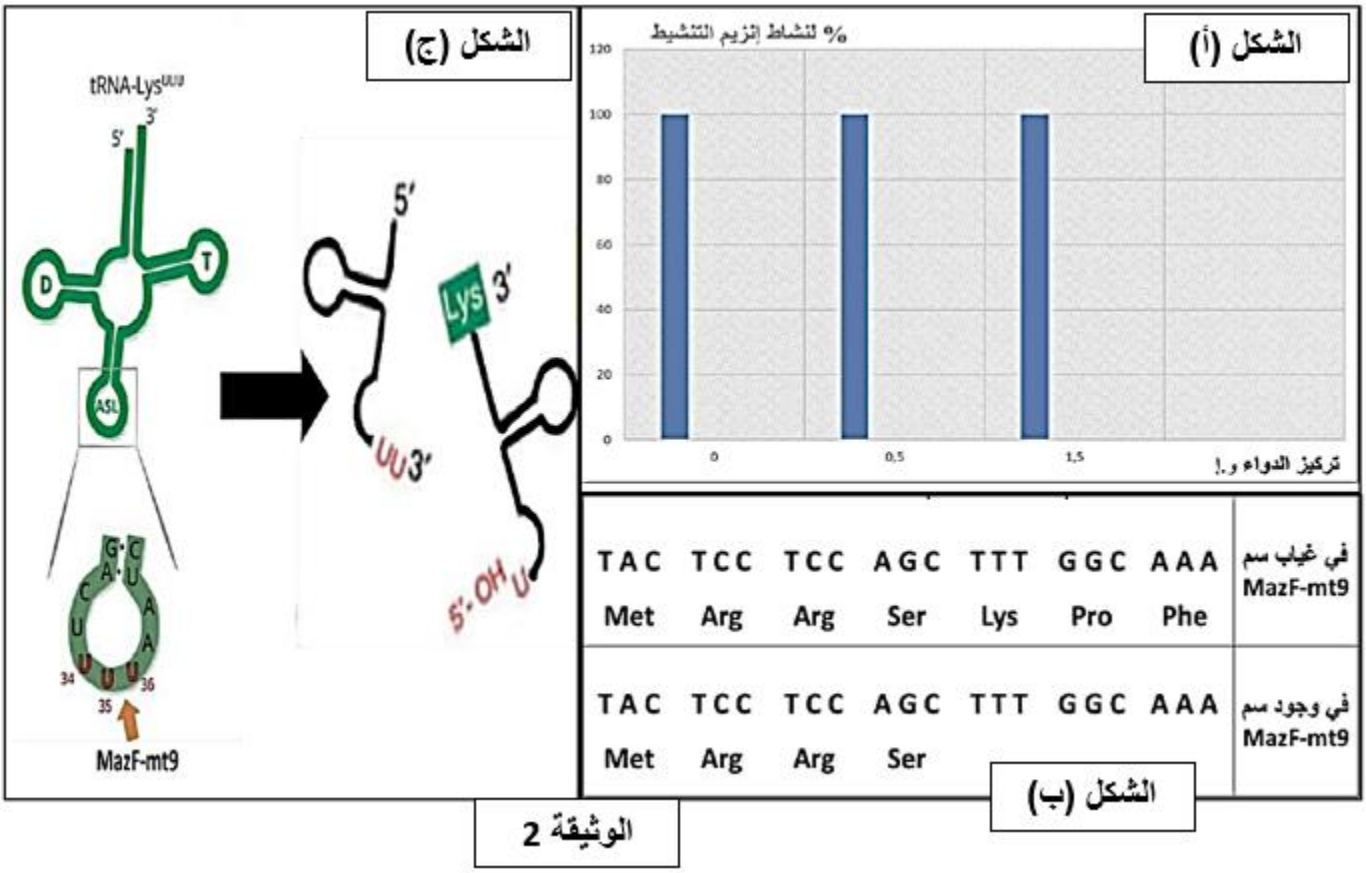
الجزء الثاني:

للمصادقة على صحة إحدى الفرضيات نقدم الوثيقة 2 حيث:

-الشكل(أ) يمثل النسبة المئوية لنشاط أنزيم التنشيط النوعي في تراكيز مختلفة من سم MazF-mt9 .

-الشكل (ب) يمثل نتائج معالجة مورثة خاصة بتركيب أحد بروتينات المتفطرات السلية بسم MazF-mt9 مع توفير جميع عناصر التعبير المورثي.

-الشكل (ج) يوضح آلية عمل الدواء.



الوثيقة 2

- باستغلالك للوثيقة 2 **ناقش** مدى صحة الفرضيات المقترحة.

الجزء الثالث:

انطلاقا من مكتسباتك القبلية والدراسة السابقة **لخص** في مخطط تأثير دواء MazF-mt9 على تركيب البروتين.

أثبت لنفسك من أنت ليس بكثرة الحديث عما ستفعله بل باجتهادك المتواصل وعملك المتفاني، النتيجة هي من ستخبرهم بمن أنت

فوج: الليزوزومات أستاذة الخفاء: كتفي شريف زينة بكالوريا دورة الزوم

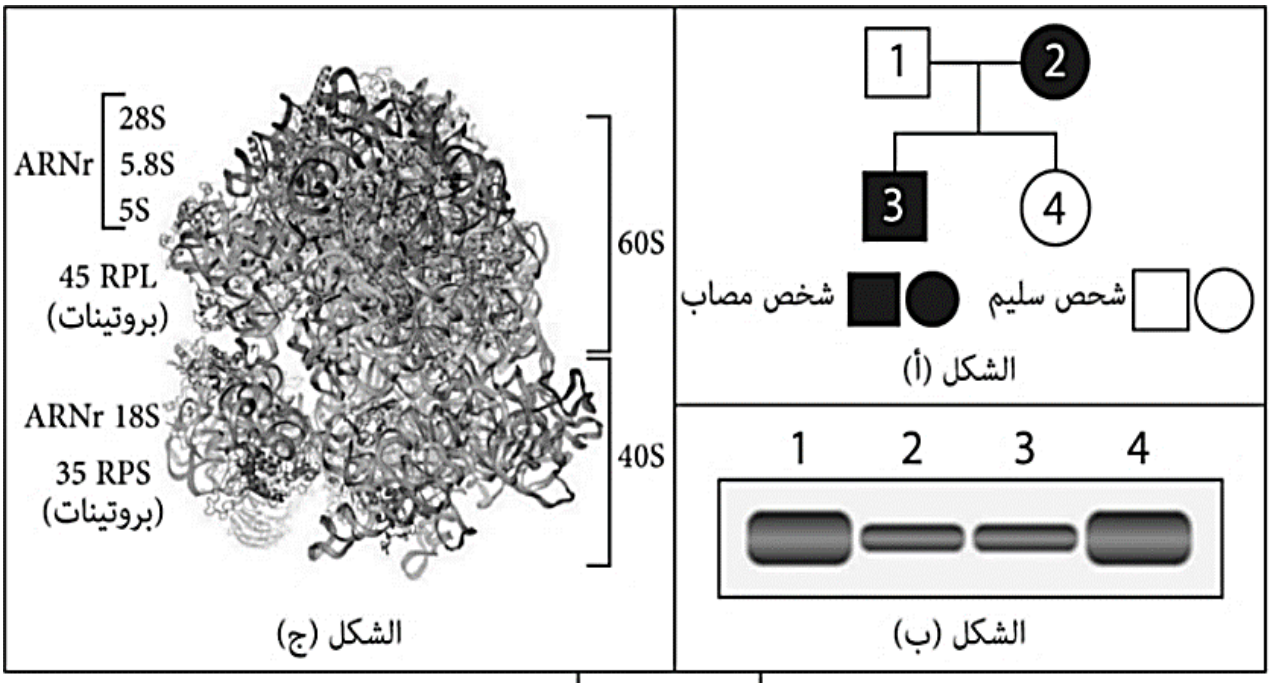
التمرين الثامن: مسعى علمي

يتم تركيب البروتين وفق آليات ومنظمة، إلا أن هذه العملية تتأثر بمواد كيميائية مختلفة مثل المضادات الحيوية أو بغياب أحد العناصر الضرورية لانطلاق هذه العملية. لتوضيح ذلك نقدم الدراسة التالية:

الجزء الأول:

Blackfan-diamond من الأمراض النادرة يتمثل في قصور في عدد الكريات الدموية الحمراء (فقر دم) ووهن عضلي وأمراض قلبية وتنفسية. للتعرف على أسباب هذا المرض نقدم لك الوثيقة (01) حيث:

يمثل الشكل (أ) شجرة النسب لعائلة بعض أفرادها مصابين بهذا المرض. بينما ويمثل الشكل (ب) نتائج الهجرة الكهربائية لبروتين الهيموغلوبين لأفراد العائلة أما الشكل (ج) فيمثل العضية الأساسية في عملية الترجمة.



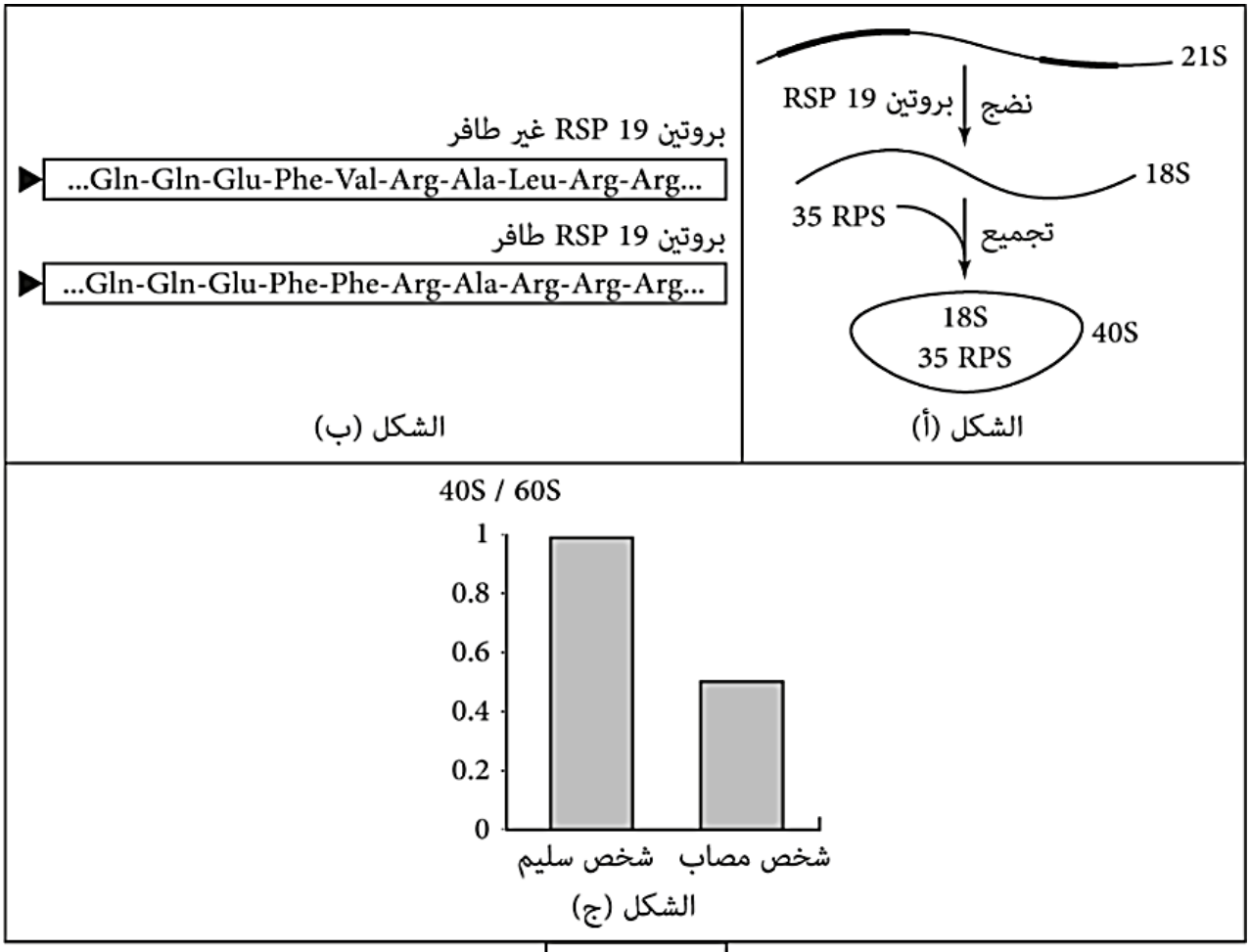
الوثيقة (01)

- باستغلال المعطيات المقدمة في الوثيقة (01) **اقترح فرضيتين** لتفسير لهذا المرض.

الجزء الثاني:

من أجل التحقق من صحة الفرضيتين السابقتين قام العلماء بإجراء اختبارات تم من خلالها دراسة الأحماض الأمينية لبروتين عند شخص مصاب وآخر سليم يدعى هذا البروتين RSP19 والمسؤول عن نضج نوع معين من الـ ARNr والنتائج موضحة في الشكل (أ) من الوثيقة (02)، كما تم عرض تتابع الأحماض الأمينية من 11 حتى 20 في الشكل (ب). ومن جهة أخرى تم حساب حاصل قسمة (40S/60S) في خلايا هذين الشخصين والنتيجة ممثلة في الشكل (ج) من نفس الوثيقة.

.



الوثيقة (02)

- تحقق من صحة الفرضيتين المقترحتين سابقا على الوثيقة (02).

الجزء الثالث:

بالاعتماد على ما توصلت إليه في هذه الدراسة، **لخص في مخطط** آلية تركيب البروتين مبينها سبب المرض Blackfan-diamond.

تمرين المسعى العلمي:

- **يحتاج إلى تركيز عال**
- **يحتاج إلى قراءة كل المعطيات بدقة**
- **يحتاج إلى وقت أطول وتفكير معمق**
- **يحتاج إلى استخراج الفكرة وتوظيف المكتسبات**

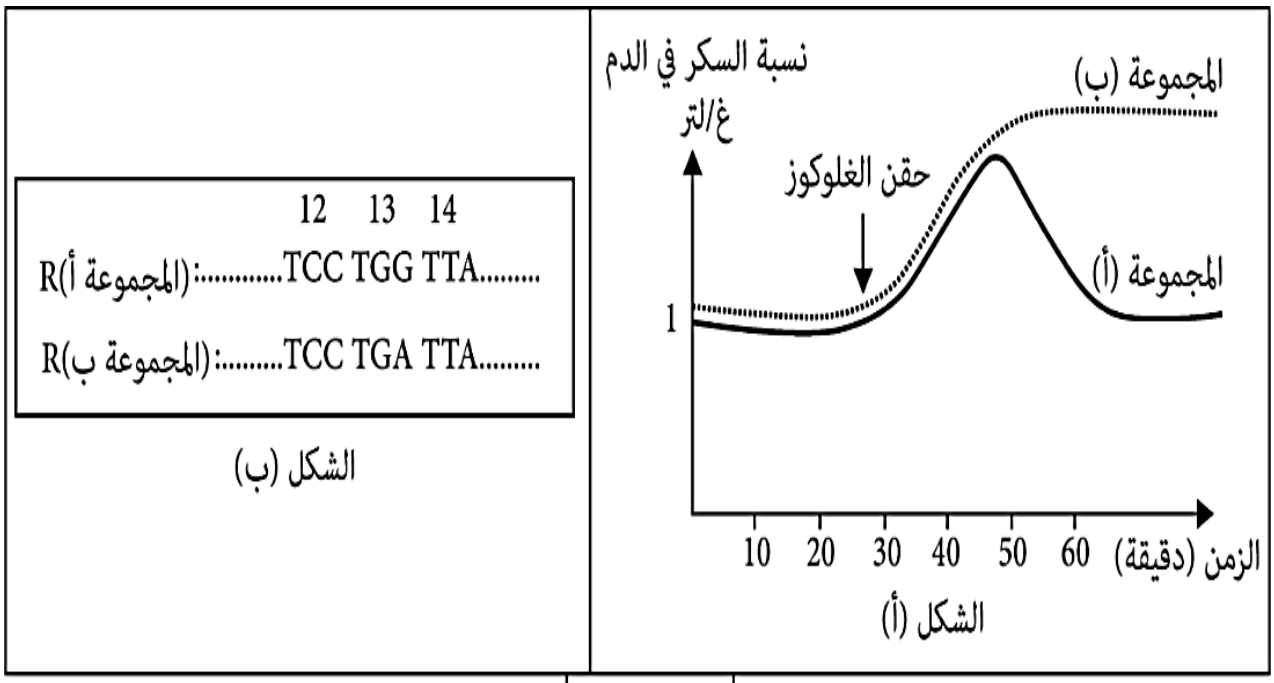
التمرين التاسع: استدلال علمي

التعبير المورثي ظاهرة تُميز خلايا الكائنات الحية ينتج عنها بروتينات تتحكم فيها شفرة وراثية خاصة. يمكن توسيع هذه الشفرة الوراثية بواسطة تقنيات بيوتكنولوجية حديثة تسمح بإيجاد حلول لبعض الأمراض.

الجزء الأول:

وجد الباحثون أن بعض الفئران تعاني من خلل في تنظيم نسبة السكر في الدم، فقاموا بمجموعة من التجارب على مجموعتين (أ) و (ب).

يقدم الشكل (أ) من الوثيقة (01) النتائج التجريبية المحصل عليها. بينما يمثل الشكل (ب) من نفس الوثيقة جزء من السلسلة غير المستنسخة للأليل المُعبر عن هرمون الأنسولين لكل من الفئران (أ) و (ب).



الوثيقة (01)

- مستغلا الوثيقة (01) وجدول الشفرة الوراثية، **وضّح** مصدر الخلل الذي تعاني منه فئران المجموعة (ب).

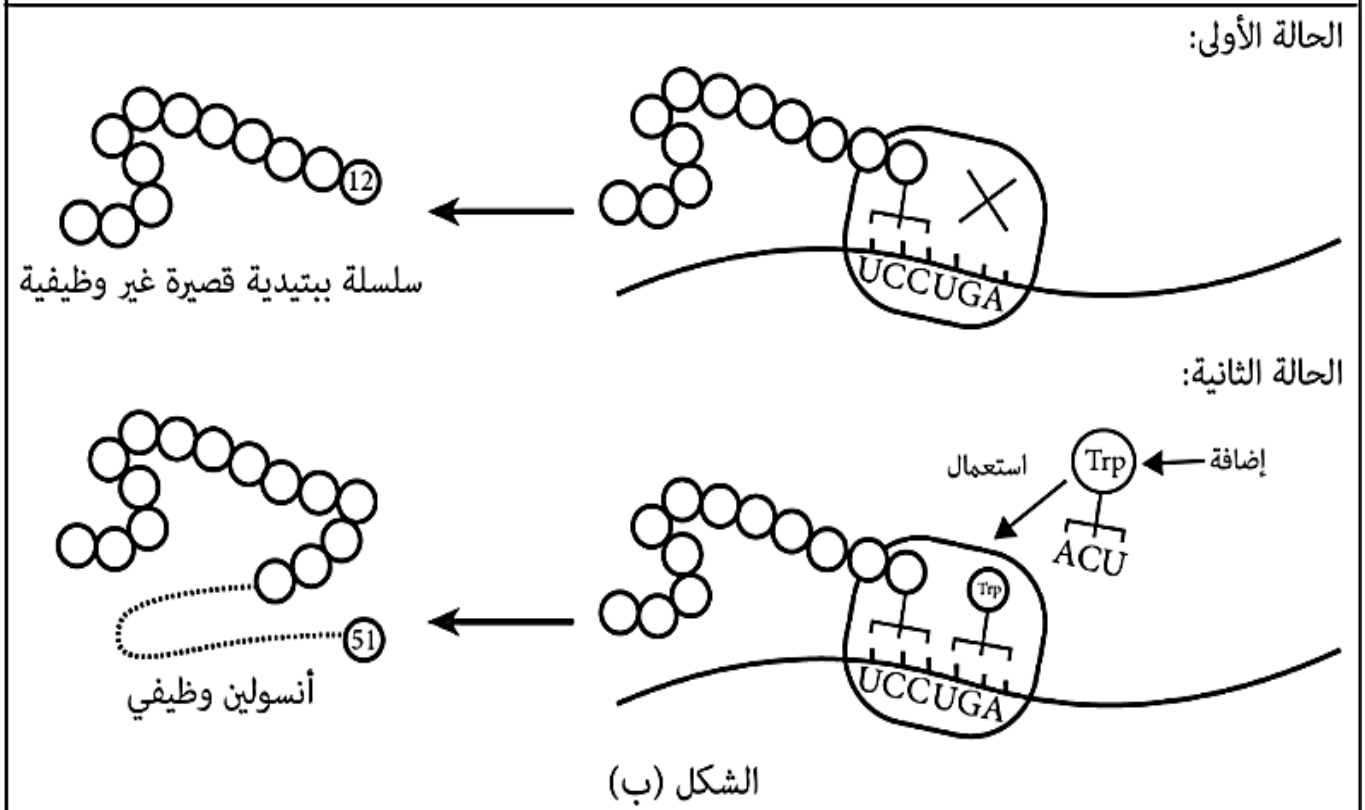
الجزء الثاني:

قصد تقديم علاج للفئران المصابة وكذا معرفة أساسيات تقنية توسيع الشفرة الوراثية نقدم الوثيقة (02) حيث:

يقدم الشكل (أ) معطيات علمية. أما الشكل (ب) يمثل رسومات تخطيطية لمرحلة من مراحل التعبير المورثي عند خلايا بنكرياسية لفئران من المجموعة (ب)، الأولى شاهدة والثانية محقونة بالـ ARNt المصنع مخبريا.

معطيات علمية: تم مخبريا تصنيع جزيئات ARNt تحمل في موقع الرامزة المضادة الثلاثية ACU ومن جهة أخرى يمكنها الارتباط بالحمض الأميني Trp (تربتوفان) .

الشكل (أ)



الشكل (ب)

الوثيقة (02)

- باستغلالك للوثيقة (02) **اشرح** كيف تم استغلال هذه التقنية في إيجاد حل لمعالجة الفئران المصابة.

أسرار التميز في العلوم:

- القراءة السليمة للتمرين واعادته أكثر من مرة لتترسخ الفكرة أكثر
- التسطير على الكلمات المفتاحية
- معرفة الجزء الذي ستضيفه من مكتسباتك القبلية (لا يتم إضافة كل معلوماتك بل انتق ما يخدمك فقط)
- عدم الخوف من فكرة التمرين والتركيز وعدم التهاون
- التزام الوقت المحدد وتدوين الإجابة على ورقة
- عدم التسرع في الاجابة

الحل

فوج: الليزوزومات أستاذة الخفاء: كتفي شريف زينة بكالوريا دورة الزوم

الحلول المقترحة لتمارين الوحدة 1: تركيب البروتين

حل التمرين الأول:

كتابة النص العلمي:

مقدمة: يُعتبر تنشيط الأحماض الأمينية من الآليات الهامة لتركيب البروتين، حيث يتطلب تكاثر الطفيلي Plasmodium falciparumالمسبب للملاريا تركيبه للبروتينات الخاصة به، لذلك تُستعمل أدوية مثل Cladosporin للقضاء عليه ، **فكيف يتم تنشيط الأحماض الأمينية؟ وكيف يمكن لمادة Cladosporin أن تُشكّل دواءً ناجِعًا ضد الملاريا؟**

العرض: يتم تركيب البروتينات عند الطفيلي بلازموديوم المسبب للملاريا وفق آليات التعبير المورثي بعملتي الاستنساخ والترجمة، تُسبق الترجمة بخطوة جد مهمة تُعرف بتنشيط الأحماض الأمينية، حيث يتم تثبيت الحمض الأميني والـ ARNt الخاص به في المواقع الخاصة بهما على مستوى أنزيم التنشيط النوعي ذلك بإستعمال جزيئة ATP فتتشكل رابطة قوية بين الحمض الأميني والـ ARNt الخاص به. يحرر الحمض الاميني المنشط (المعقد حمض اميني – ARNt)، ويعاود الانزيم نشاطه مرة اخرى، يتم نقل الأحماض الأمينية المنشطة إلى مواقع الترجمة (الريبوزومات) وتقديمها بواسطة الرامزة المضادة للـ ARNt، بحيث تُستعمل الأحماض الأمينية المنشّطة في تركيب بروتينات جديدة على مستوى الطفيلي فيتكاثر داخل كريات الدم الحمراء.

يستعمل دواء Cladosporin لعلاج الملاريا بحيث يثبط خطوة تنشيط الحمض الأميني ليزين من خلال تثبيطه لنشاط أنزيم Lysyl-ARNt synthétase (LysRS)، حيث يرتبط مع الانزيم النوعي في مكان تثبيت ATP فيمنع إرتباط الحمض الأميني Lysine بالـ ARNt الخاص به، وبالتالي عدم نقل الحمض الاميني ليزين إلى مواقع الترجمة (الريبوزومات)، فتتوقف مرحلة الترجمة، مما يؤدي على توقف عملية تركيب البروتين فلا يتكاثر الطفيلي داخل كريات الدم الحمراء للإنسان، لذلك Cladosporin يشكل دواءً ناجِعًا ضد الملاريا المرض المسبب من قبل الطفيلي.

الخاتمة: توفر خطوة تنشيط الاحماض الامينية العناصر الضرورية لتركيب البروتين، لذلك أصبحت الإنزيمات النوعية المسؤولة عن هذه العملية محل إستهداف من قبل الأطباء بواسطة أدوية مثبطة لها، مما يسمح بعلاج عديد الأمراض مثل الملاريا.

حل التمرين الثاني:

كتابة النص العلمي:

مقدّمة: تُركّب الخلايا حقيقيّة النواة بروتينات متخصّصة بآليات دقيقة ومنظّمة للقيام بمختلف نشاطاتها الحيويّة، وذلك انطلاقا من المعلومات الوراثيّة. هناك بعض البروتينات الّتي تَنتُج انطلاقا من نفس المورثة وتقوم بأدوار مختلفة.

فما هي الآلية الّتي تسمح بتصنيع عدّة بروتينات مختلفة انطلاقا من نفس المورثة؟

عرض: يتم التعبير المورثي وفق عملتي الاستنساخ والترجمة حيث:

1- نسخ المعلومة الوراثية، تتم في النواة حيث يحمل جزيء الـ ADN المعلومات الوراثية لكلّ بروتينات الخليّة مشفّرة على شكل تتابع دقيق لعدد من الديزوكسي نيكليوتيدات، حيث يتكوّن الـ ADN من سلسلتين ملتفّتين حلزونيّا مرتبطتين بروابط هيدروجينية ضعيفة (A تقابل T وC تقابل G)، وكلّ قطعة من الـ ADN تسمّى مورثة، وتشفّر لبروتين معيّن. لكن هناك حالات أخرى من التنظيم عند حقيقيّات النواة حيث مورثة واحدة (مورثة CALCA) يَنتُج عنها بروتينين مختلفين.

يتمّ نسخ المورثة المشرفة عن تركيب البروتين في شكل ARN ما قبل الرسول، وذلك بواسطة إنزيم ARN بوليميراز، الّذي يقوم بربط الريبونيكليوتيدات الحرّة المتواجدة في العصارة النووية بالاعتماد على إحدى سلسلتي ADN (السلسلة المستنسخة) بتكامل القواعد الآزوتية، حيث يتكوّن الـ ARN ما قبل الرسول من سلسلة واحدة من متعدّد النيكليوتيد، وكلّ نيكليوتيدة تضمّ ارتباط حمض الفوسفوريك وسكر ريبوز وقاعدة آزوتية.

يحتوي ARN ما قبل الرسول على قطع دالّة (Exons)، وقطع غير دالّة (Introns)، فمورّثة CALCA تحتوي 6 إكسونات و5 أنترونات.

2- نضج ARN ما قبل الرسول إلى أنواع مختلفة من ARN_m

بعد نسخ مورثة CALCA على شكل ARN ما قبل الرسول، يتمّ نزع القطع غير الدالّة (الأنترونات F,E,C,B,A)، وربط القطع الأخرى (الإكسونات) لتكوين ARN_m ناضج أقصر.

على مستوى الخليّة C للغدة الدرقية لا يوجد الإكسون 5 و6 ويتكوّن ARN_m الناضج من القِطَع الدالة (1، 2، 3، 4)، بينما في بعض خلايا الدماغ يغيب الإكسون رقم 4 فقط.

هذا القَطْع وإعادة الترتيب على مستوى القِطع الدالّة يغيّر من تتالي النيكليوتيدات في ARN_m فيسمح بأن تكون المورثة الواحدة مصدرًا لنوعين مختلفين من الـ ARN_m في الهيولى حسب وظيفة الخليّة.

3- الترجمة: ينتقل ARN_m الناضج من النواة إلى الهيولى عبر الثقوب النوويّة ليتمّ تحويل اللغة النوويّة إلى لغة بروتينيّة، فكلّ ثلاثية نيكليوتيدية في ARN_m (رامزة) تشفّر لحمض أميني، وهناك بعض الرامزات لا تشفّر (توقف).

تتطلّب الترجمة عناصر متنوّعة: الريبوزومات، إنزيم التنشيط النوعي الّذي يقوم بربط الحمض الأميني بـ ARN_t الخاصّ به، أحماض أمينية، ARN_t، طاقة. يكون ناتج ARN_m في الخليّة الدرقية كالسيتونين الّذي يتكوّن من 32 حمضًا أمينيًّا، بينما ARN_m للخليّة العصبية يعطي CGRP المكوّن من 37 حمضًا أمينيًّا.

إنّ عدد الأحماض الأمينية ونوعها وترتيبها في كلّ سلسلة عديد ببتيد يسمح لها بأخذ بنية فراغية معيّنة، ما يضمن لهرمون الكالسيتونين دوره في تنظيم كميّة الكالسيوم في الدم، وكذا دور CGRP كناقل عصبي في بعض العصبونات.

خاتمة: تترجَم المعلومة الوراثية المحمولة على ADN إلى بروتين بظاهرة التعبير المورثي، حيث يعتبر نضج ARN_m عند حقيقيات النواة من ضمن الآليات الّتي تسمح بتركيب عدّة بروتينات مختلفة انطلاقا من مورثة واحدة، وهذا حسب وظيفة الخليّة، ممّا يزيد من عدد البروتينات المصنّعة.

حل التمرين الثالث: (مثبطات تركيب البروتين)

1- تسمية الجزيئة :حمض أميني منشط (معقد AA-ARNt).

تعريف للظاهرة: تنتج الأحماض الأمنية المنشطة عن ظاهرة تنشيط الأحماض الأمينية، وهي الظاهرة الموافقة لربط الحمض الأميني بجزيئة ARNt الخاصة به بتدخل إنزيم تنشيط نوعي وفي وجود الطاقة ATP.

2- كتابة النص العلمي:

تتكاثر البكتيريا نتيجة تركيب بروتينات عديدة تضمن لها النمو، حيث تلعب الأحماض الأمينية المنشطة دورا هاما في عملية تركيب البروتين، لكن هناك بكتيريا تسبب أمراضا مثل الالتهاب الرئوي فيُستخدم المضاد الحيوي Azithromycinفي علاجه، **فما هي أهمية الأحماض الأمينية المنشطة في عملية تركيب البروتين؟ وكيف يؤثر المضاد الحيوي** Azithromycin **على بكتيريا الالتهاب الرئوي؟**

يتم تركيب البروتينات الضرورية لتكاثر البكتيريا بعملية التعبير المورثي، باستنساخ المعلومة الوراثية ثم ترجمتها وذلك بتدخل عناصر عديدة من بينها الأحماض الأمينية المنشطة، والتي تتشكل بآلية تنشيط الأحماض الأمينية بواسطة إنزيم التنشيط النوعي، ARNt، الأحماض الأمينية، والطاقة بشكل ATP . يتم ربط الحمض الأميني بالـ ARNt الخاص به بواسطة إنزيم التنشيط وباستعمال جزيئة ATP ، فيتحرر الحمض الأميني المنشط (معقد AA-ARNt) ليتجه إلى الريبوزوم ويدخل في عملية الترجمة بتثبته على تحت الوحدة الكبرى للريبوزوم، فيتم قراءة التتابع النيكليوتيدي للـ ARNm بواسطة الرامزة المضادة للـ ARNt، وكل رامزة يوافقها حمض أميني باستثناء رامزات التوقف. كما يتم ربط الأحماض الأمينية المنقولة مع بعضها البعض بروابط ببتيدية لتشكيل سلسلة عديد الببتيد، وبالتالي تحويل اللغة النووية إلى لغة بروتينية، حيث يضمن انفصال جزيئات الـ ARNt عن الأحماض الأمينية أثناء عملية الترجمة توفير ARNt الحر ليقوم بنقل أحماض أمينية أخرى بعدها لتستمر آلية التنشيط ويستمر توفير الأحماض الأمينية المنشطة.

يتثبت المضاد الحيوي على مستوى تحت وحدة الريبوزوم الكبرى بين الموقعين P و A ، مما يؤدي إلى تثبيط مرحلة الاستطالة من عملية الترجمة، حيث ينفصل الـ ARNt الحامل لعديد الببتيد القصير من الموقع P قبل أن يتم إكمال تشكيل السلسلة الببتيدية ، فتنتج مركبات جديدة تسمى Peptidyl-ARNt وهي مركبات غير وظيفية.

إنّ عدم انفصال جزيئات ARNt على مستوى الموقع P للريبوزوم عن عديد الببتيد يؤدي إلى انخفاض نسبة جزيئات ARNtالهيولية الحرة، وبالتالي انخفاض نسبة تنشيط الأحماض الأمينية على عكس الحالة الطبيعية حيث يتم انفصال جزيئات ARNt المتواجد في الموقع P عن سلسلة عديد الببتيد ليتم تحريرARNt بمفرده، والذي يدخل في تنشيط جديد لذلك تكون نسبة الأحماض الأمنية المنشطة كبيرة. لكن في حالة وجود المضاد الحيوي يكون عدد الأحماض الأمينية المنشطة قليل، مما يؤدي إلى انخفاض كبير في نسبة تشكل البروتين البكتيري الوظيفي فينتج عن ذلك توقف نمو وتكاثر البكتيريا المسببة للالتهاب الرئوي وبالتالي علاج المرض.

تسمح الأحماض الأمينية المنشطة بتحويل اللغة النووية إلى لغة بروتينية بتثبتها على الريبوزوم وبالتالي تركيب بروتينات تضمن تكاثر البكتيريا، ولكن يتم استعمال المضاد الحيوي Azithromycin الذي يثبط عملية الترجمة (منع استطالة السلسلة الببتيدية) ما يؤدي لخفض نسبة الأحماض الأمينية المنشطة، فلا يتم تركيب البروتينات الوظيفية مما يسبب توقف نمو وتكاثر بكتيريا الالتهاب الرئوي وهكذا يتم علاج المرض .

لا تتحدث كثيرا عما يجب أن تفعله

بل ادخر مجهوداتك ونفذ الخطة بهدوء دون أن تتكلم

فوج: الليزوزومات أستاذة الخفاء: كتفي شريف زينة بكالوريا دورة الزوم

حل التمرين الرابع: (فكرة البكتيريا المقاومة للمضاد الحيوي)

الجزء الأول:

1- تحليل الشكل (أ): يمثل جدولا لشروط تجريبية ونتائجها في غياب وفي وجود المضاد الحيوي حيث نلاحظ:

التجربة 01: عند توفر ADN مع جميع العناصر الضرورية للاستنساخ والترجمة يلاحظ تركيب البروتين.

التجربة 2: عند توفر نفس عناصر الوسط (1) مع إضافة المضاد الحيوي يلاحظ عدم تركيب البروتين.

التجربة 3: عند توفر ARNm وجميع مستلزمات عملية الترجمة مع المضاد الحيوي يلاحظ تركيب البروتين

التجربة4: عند توفر ADNمع جميع العناصر الضرورية للاستنساخ بالإضافة إلى المضاد الحيوي لا يحدث تركيب الـ ARNm

الاستنتاج: المضاد الحيوي Rifampicin تثبط عملية تركيب البروتين (من التجربة 2) بحيث تؤثر على عملية الاستنساخ (من التجربة 4) ولا تؤثر على عملية الترجمة (من التجربة 3).

2- **تقديم تحليل مقارن للشكل (ب):** يوضح نشاط انزيم ARNبوليميراز في غياب ووجود المضاد الحيوي حيث نلاحظ:

- في الحالة الطبيعية (غياب المضاد): تبدأ عملية النسخ بدخول سلسلتي الـ ADN عبر قناة إلى الموقع B من الإنزيم أين يقوم بفتح السلسلتين عن طريق كسر الروابط الهيدروجينية ثم يشرع الإنزيم بقراءة تتابع نكليوتيدات السلسلة الناسخة ليتم ربط النكليوتيدات الموافقة المكملة لها التي تدخل عبر قناة خاصة بها، مما يؤدي إلى تشكل واستطالة ARNm وخروجها عبر قناة الاستطالة.
- بينما في وجود Rifamipcin يتوضع في المنطقة β للإنزيم مما يمنع قراءة وربط ARNp للنكليوتيدات الموافقة فتتوقف استطالة الـ ARNm .

فكلما تواجد المضاد الحيوي توقف الاستنساخ وبالتالي توقف تركيب البروتين.

الاستنتاج: يمنع المضاد الحيوي Rifampicin عملية الاستنساخ بعرقلته لاستطالة الـ ARNm.

ملحوظة: تقبل الإجابة إذا تم ذكر أن المضاد الحيوي يرتبط على مستوى قناة استطالة الـ ARNm.

الجزء الثاني:

شرح الاستراتيجيات التي تكسب المقاومة لدى البكتيريا باستغلال الوثيقة 2

استغلال الشكل (أ): يمثل منحنيان بيانيان لتغيرات نسبة نمو البكتيريا في وجود تراكيز متزايدة من المضاد الحيوي عند سلالة مقاومة وأخرى حساسة حيث نلاحظ:

- في السلالة الحساسة: في التركيز 0,05 يكون نمو البكتيريا حوالي 90 وفي التراكيز من 0,05 إلى 1 (ميكروغرام/مل) من Rifamipcin يتناقص نمو البكتريا بزيادة تركيز المضاد الحيوي إلى أن ينعدم عند 1 (ميكروغرام/مل).
- عند السلالة المقاومة: عند تركيز 0.1 (ميكروغرام/مل) من Rifamipcin يكون تكاثر البكتريا أعظميا يقدر بـ 100 و عند التراكيز العالية (من 10 إلى 100) من المضاد يتناقص نمو البكتيريا تدريجيا إلى غاية أن ينعدم تقريبا عند التركيز 100 (ميكروغرام/مل).

الاستنتاج: يثبط المضاد الحيوي تكاثر البكتيريا الحساسة عند التراكيز المنخفضة ويمنع تكاثر البكتيريا المقاومة عند التراكيز المرتفعة.

استغلال الشكل (ب): يمثل إحدى آليات مقاومة البكتيريا للمضاد الحيوي حيث:

تقوم بكتيريا السلالة المقاومة في وجود إنزيم RIFMO بتحويل المضاد الحيوي إلى 2-hydroxyl-rifamipcin وذلك بالتفاعل التالي: Rifamipcin وNADPH و O_2 إلى 2-hydroxyl-rifamipcin و$NADP_+$ و H_2O

الاستنتاج: البكتيريا المقاومة تمتلك أنزيما نوعيا يغير من بنية المضاد الحيوي فيوقف تأثيره السلبي.

الربط (شرح الاستراتيجيات المقاومة لدى البكتيريا):

إن السلالة الحساسة للمضاد الحيوي تتأثر به في التراكيز الضعيفة لتثبته على إنزيم ARN بوليميراز فيتوقف الاستنساخ ومنه توقيف تركيب البروتين وموت البكتيريا.

ولكن وجود إنزيم RIFMO عند السلالة البكتيرية المقاومة يسمح بالحصول على 2-hydroxyl-rifamipcin فيكون هذا المركب غير قادر في التوضع في المنطقة β من أنزيم ARN بوليميراز لتغير شكله وبالتالي يستمر تصنيع الـ ARNm وتركيب البروتين لدى البكتيريا المقاومة المسؤول عن نموها رغم وجود المضاد الحيوي Rifamipcin وبالتالي افلات للبكتيريا .

حل التمرين الخامس: (فكرة العلاقة بين النمط الظاهري والنمط المورثي)

الجزء الأول:

1/ تحليل الشكل (أ) من الوثيقة 1: يمثل نتائج زرع خلايا حقيقة النواة (طحلب الاسيتابولاريا) في وسطين منفصلين أحدهما يحتوي احماض امينية مشعة والثاني يحتوي تايمين مشع، ثم تعامل الخلايا بتقنية التصوير الاشعاعي الذاتي بعد 30د من الحضن حيث نلاحظ:

-في الوسط الذي يحتوي احماض امينية مشعة نلاحظ ظهور وانتشار الاشعاع في هيولى الخلية سواء في القاعدة او الساق او القبعة وعدم ظهوره في النواة .

-في الوسط الذي يحتوي تايمين مشع نلاحظ ظهور وتمركز الاشعاع في النواة فقط وغيابه في هيولى الخلية سواء في القاعدة او الساق او القبعة.

ومنه نستنتج أن: الخلية حقيقية النواة تركب البروتين انطلاقا من الاحماض الامينية على مستوى الهيولى(من التجربة 1) ، بينما تتواجد المعلومة الوراثية المشرفة عليه على مستوى النواة (من التجربة 2).

2/ تفسير نتائج الشكل(ب):

- عند زرع قطعة من ساق عديمة النواة من الطحلب ذو القبعة المفصصة (أ) على جزء آخر من الساق للطحلب ذات القبعة المجعدة يؤدي ذلك لنمو وتجديد قبعة مجعدة، **وهذا راجع** إلى أن الجزء الذي يحتوي على النواة (ج1) هو المسؤول عن تركيب البروتينات المتسببة في ظهور شكل القبعة فظهرت القبعة مجعدة رغم أضافة جزء (ج 2) من الطحلب ذو القبعة المفصصة.

- عند زرع قطعة من ساق عديمة النواة (ب) من الطحلب ذو القبعة المجعدة على جزء آخر من الساق للطحلب ذو القبعة المفصصة نلاحظ نمو وتجديد قبعة مفصصة **وهذا يفسّر** بأنّ الجزء الذي يحتوي على النواة الخاص بالقبعة المفصصة هو الذي يركب بروتينات تؤدي لظهورها بذلك الشكل أمّا الجزء (ب) فلا يمتلك المعلومات الوراثية الخاصة بالقبعة المجعدة رغم انه جزء منها أي أنّ النواة هي التي المعلومة الوراثية كما أنّها تراقب وتنظم عمل الهيولى(النمط الظاهري يتعلق بالنواة وليس بالهيولى).

الجزء الثاني: استغلال النتائج التجريبية لإبراز العلاقة بين المورثة والبروتين المصنع حسب حاجة الخلية

<u>استغلال التجربة1 :</u> يمثل الشكل (أ) من الوثيقة 2 منحنيان بيانيان لتغيرات كمية انزيم بيتا جالاكتوزيداز وكمية جزيئة ال ARNm بدلالة الزمن قبل وبعد إضافة اللاكتوز ونزعه في وسط به بكتيريا لاكتوباسليس.

- من 0 الى 3 د(قبل إضافة اللاكتوز): نلاحظ غياب كل من بيتاجلاكتوزيداز و-ARNm وهذا راجع لغياب اللاكتوز الذي يعتبر بمثابة محفز لعملية الاستنساخ حيث ان الخلية ليست بحاجة الى الانزيم الا في حالة وجود اللاكتوز

- من 3 الى 10 د :بعد إضافة اللاكتوز نسجل ظهور لكمية منARNm وبعد مدة قصيرة تظهر كمية من الانزيم (البروتين) ثم تتزايد بوتيرة سريعة كمية ARNm وتتزايد معها كمية البروتين **وهذا ما يفسر** بانه يتم تركيب ARNm أولا ثم بعدها تركيب البروتين.

- من 10-15 د: بعد نزع اللاكتوز نسجل تناقص في كمية الـ ARNm حتى تنعدم وتزاد بطيء في كمية الانزيم ثم تثبت.

فكلما تواجد اللاكتوز في الوسط زاد انتاج جزيئات ARNm وزادت معه كمية البروتين المصنع

ومنه نستنتج أنّ: الخلايا الحية تقوم بتركيب البروتين حسب حاجتها حيث يتعلق تركيب البروتين بإنتاج جزيئات الـ ARNm أولا ليتم تحويلها الى بروتين.

استغلال التجربة 2: عند استخلاص ARNm من هيولى بكتيريا مزروعة في وسط يحتوي اللاكتوز وحقنها في هيولى خلية مزروعة في وسط خال من اللاكتوز نلاحظ ان هذه الأخيرة تركّب انزيم بيتا غلاكتوزيداز رغم ان الوسط خال من اللاكتوز وهذا راجع لتواجد ARNm من هيولى الخلية المتواجدة في وسط يحتوي على اللاكتوز أي انها ركبته لتقوم بإنتاج لإنزيم الذي تحتاجه في تفكيكها للاكتوز لتستعمله

ومنه نستنتج أنّ: ARNm ينقل المعلومة الوراثية الخاصة بتركيب البروتين

استغلال الشكل (ب): يمثل صورتين بالمجهر لخلايا حيوانية معاملة بتقنية التصوير الإشعاعي الذاتي بعد حضنها في وسط يحتوي مركب مشع مميز للـ ARNm حيث نلاحظ:

الصورة (أ) عند وضع الخلية في وسط به المركب المشع لفترة قصيرة نلاحظ ظهور الاشعاع بشكل كبير في النواة وبنسبة قليلة في الهيولى وهذا يدل على انتقال المركب المشع من الوسط الخارجي إلى الهيولى ومنه إلى النواة ليدخل في تركيب ARNm أما في الصورة(ب) بعد وضع الخلية في وسط به المركب المشع لفترة قصيرة ثم نقلها لوسط خال من الاشعاع لفترة طويلة (90 د) نلاحظ ظهور وانتشار الاشعاع في الهيولى وهذا يدل على أنّ جزئ ARNm بعد تركيبه في النواة يخرج الى الهيولى حاملا نسخة من المعلومة الوراثية.

ومنه نستنتج أنّ: المعلومة الوراثية عند حقيقيات النواة تخرج في شكل نسخة من المعلومة الوراثية تتمثل في ARNm

التركيب (اظهار العلاقة بين المورثة والبروتين المصنع):

حياة الخلية مرتبطة بتركيب البروتينات حيث تُشرف المورثة على تركيب بروتينات نوعية حسب حاجة الخلية حيث يتم استنساخ المعلومة الوراثية التي تحتاجها الخلية في شكل ARNm، الذي يترجم لعديد ببتيد معين. فحاجة الخلية لتشكيل قبعة عند طحلب الأسيتابولاريا يتم فيها تشكيل بروتينات القبعة، وحاجة البكتيريا لتفكيك اللاكتوز المتواجد في الوسط تنشط تركيب انزيم بيتا غلاكتوزيداز.

فوج: الليزوزومات أستاذة الخفاء: كتفي شريف زينة بكالوريا دورة الزوم

حل التمرين السادس: (فكرة خلل في ARNr وعلاج السرطان)

الجزء الأول:

1- طرح المشكل العلمي:

يمثل الشكل (أ) أعمدة بيانية لتغيرات النسبة المئوية للموت الخلوي للخلايا السرطانية في وجود تراكيز مختلفة من مادة 5-fuحيث نلاحظ:

تكون نسبة الموت الخلوي منخفضة جدا في تركيز 5 uM من fu-5 ثم تزداد النسبة المئوية للموت الخلوي للخلايا السرطانية كلما ارتفع تركيز المادة في الوسط حيث وصلت الى حدود 50 % عند التركيز 500 um من fu-5

الاستنتاج :تعمل مادة 5 -FU على قتل الخلايا السرطانية

المشكل العلمي المطروح: كيف تعمل مادة 5 fu على قتل الخلايا السرطانية ؟

2- اقتراح الفرضيتين:

من خلال الشكل (ب) الذي يوضح مخططا لالية تكاثر الخلايا السرطانية حيث:

تقوم الخلية السرطانية بتركيب البروتين و عملية تضاعف ADN و هو ما يسمح بانقسامها وبالتالي نموها و تكاثرها

الاستنتاج: تضاعف الـ ADN وتركيب البروتين ضروريان لتكاثر الخلايا.

اقتراح الفرضيات:

الفرضية 1 : تعمل مادة 5-FU على قتل الخلايا السرطانية من خلال وقف نموها و تكاثرها عن طريق منع تضاعف الـ ADN

الفرضية 2 : تعمل مادة5-FU على قتل الخلايا السرطانية من خلال وقف نموها و تكاثرها عن طريق منع تركيب البروتين.

الجزء الثاني: المصادقة على صحة احدى الفرضيات وتوضيح الية عمل5-fu

استغلال الشكل (أ) من الوثيقة 2: يوضح أعمدة لنسبة معقدات البوليزوم المتشكلة عند ثلاث مجموعات من الخلايا السرطانية معاملة بتراكيز مختلفة من5-fu حيث:

المجموعة الأولى (شاهدة) تكون نسبة معقدات البوليزوم المتشكلة في قيمة أعظمية 100% (ارتباط الريبوزومات بجزيء ARNm وحدوث الترجمة المتعددة)

المجموعة الثانية: المعاملة بتركيز M100 من -fu نلاحظ انخفاض شديد لنسبة تشكل البوليزوم

المجموعة الثالثة: المعاملة بتركيز M500 من -fu نلاحظ أن نسبة تشكل البوليزوم تكاد تكون منعدمة

فكلما زادت مادة الفلورويوراسيل في الوسط انخفض تشكيل البوليزوم.

الاستنتاج: مادةfu 5 -تعمل على منع تشكل البوليزوم (تمنع الترجمة)

استغلال الشكل (ب) من الوثيقة 2 يوضح نتائج التقدير الكمي لكمية تحت الوحدات الريبوزومية الكبرى والصغرى في وجود وفي غياب مادة الفلورويوراسيل حيث:

- في غياب fu-5 (شاهدة): شدة الامتصاص لتحت الوحدة الصغرى (حوالي 80 وحدة اعتبارية) و بالنسبة لتحت الوحدة الكبرى (حوالي 90 وحدة اعتبارية)وهذا يفسر بوجود كميات كبيرة من تحت الوحدات الريبوزومية الصغرى والكبرى.
- أما في تركيز M100 u من المادة : انخفاض في شدة الامتصاص لتحت الوحدات الريبوزومية المتشكلة بحيث 50 وحدة اعتبارية بالنسبة لكمية تحت الوحدات الصغرى و 60 وحدة اعتبارية بالنسبة لكمية تحت الوحدات الكبرى وهذا يدل على انخفاض كمية تحت الوحدات لوجود مادة الفلورويوراسيل. .
- في تركيز M500 uتنعدم تقريبا كمية تحت الوحدات الريبوزومية المتشكلة لانخفاض شديد في شدة الامتصاص.

فكلما زادت مادة الفلورويوراسيل في الوسط انخفض تشكيل تحت وحدتي الريبوزوم.

الاستنتاج: تمنع مادة 5-fu تشكل البوليزوم عند حقيقيات النواة بسبب منعها لتركيب تحت الوحدات الريبوزومية الكبرى والصغرى.

استغلال الشكل (ج) من الوثيقة 2: يوضح كيفية تشكل الريبوزومات في وجود وفي غياب مادة 5-fu :

-في غياب fu-5 انطلاقا من ADNr (ريبوزومي) يتم تركيب جزيئة ARNr وكذلك ARNr 5s بعملية الاستنساخ، حيث يتم تفكيك ARNr الى وحدات جزئية تتمثل في 18s, 28s, 5.8 s بعدها تتجمع انواع ARNr مع مجموعة من البروتينات الريبوزومية مشكلة تحت وحدتي الريبوزومات، والتي بدورها تساهم في حدوث عملية الترجمة.

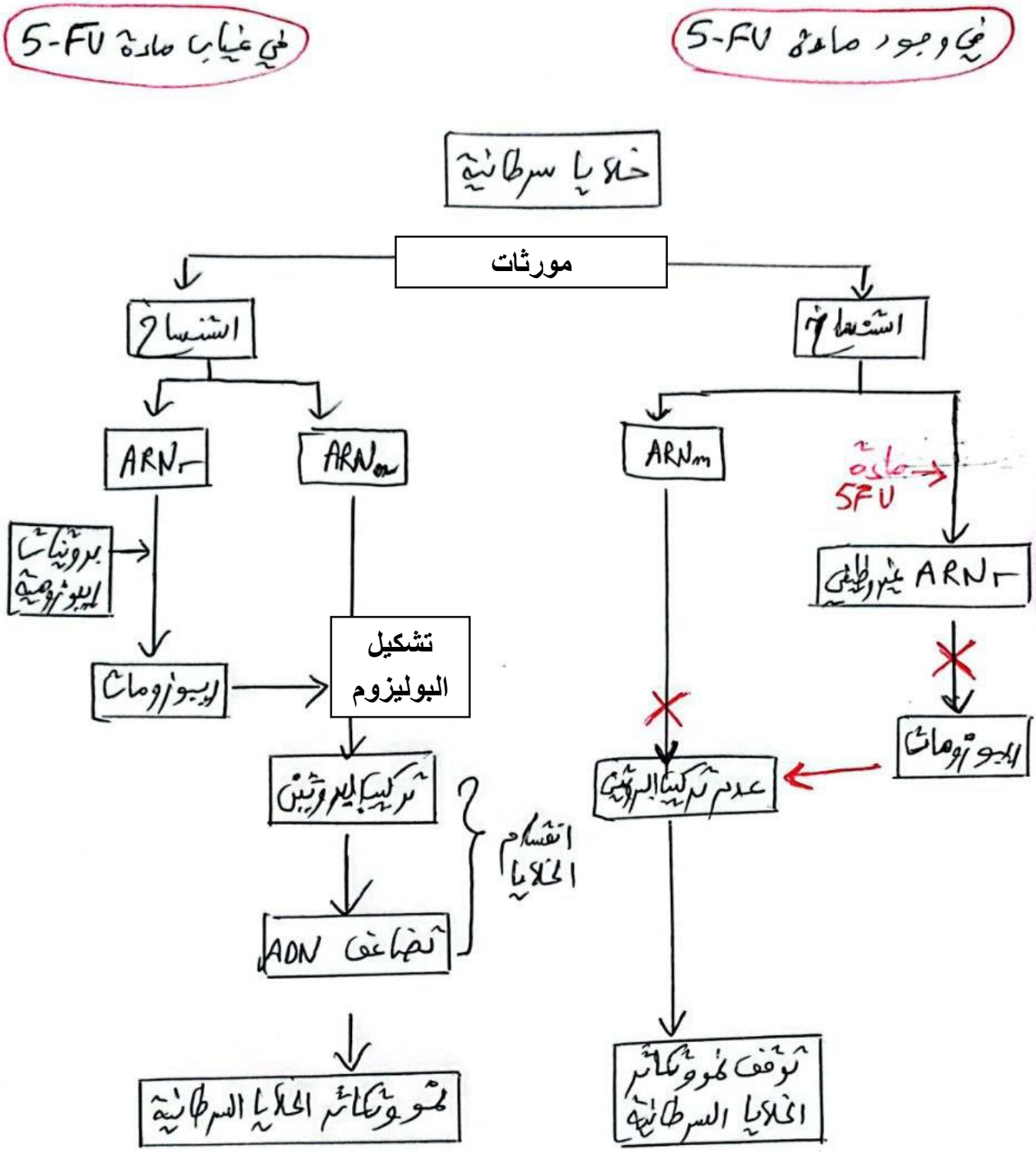
-في وجود fu-5 :انطلاقا من ADNr (ريبوزومي) يتم استنساخ المورثة وتركيب جزيئة ARNr و ARNr 5S غير وظيفية يدخل في تركيبها مادة fu-5 التي تتشابه في بنيتها مع القاعدة الازوتية اليوراسيل وبالتالي لا يستطيع ARNr الارتباط مع البروتينات ومنه عدم تشكيل تحت وحدتي الريبوزوم و عدم تشكيل ريبوزومات وظيفية عند حقيقيات النواة وغياب عملية الترجمة لغياب الريبوزومات.

الاستنتاج: مادة 5-FU تعيق تشكيل ARNr وظيفي وبالتالي عدم تشكيل الريبوزومات مما يعيق عملية الترجمة.

الربط: تعمل مادة 5-FU على منع تشكل البوليزوم من خلال منع تشكيل تحت الوحدات الريبوزومي 40s و 60s من خلال دخولها في تركيب ال ARNr غير وظيفي نظرا لتشابه بنية الفلورويوراسيل مع القاعدة الازوتية اليوراسيل، حيث يعتبر ARNr ضروريا لتشكيل تحت وحدتي الريبوزوم وغيابه يمنع حدوث عملية الترجمة، و منه لا يتم تركيب البروتين الضرورية لتكاثر الخلايا السرطانية ما يؤدي الى توقف نموها وتكاثرها و بالتالي موتها.

وهذه النتائج تؤكد صحة الفرضية 2 وتنفي الفرضية 1

الجزء الثالث: إنجاز المخطط



مخطط تحصيلي تطور الورم السرطاني في غياب ووجود مادة 5-FU

حل التمرين السابع: (فكرة خلل في الحمض الأميني المنشط)

الجزء الأول: استغلال شكلي الوثيقة 1 + اقتراح الفرضية:

استغلال الشكل أ : يمثل منحنى بياني لتغيرات عدد المتفطرات السلية قبل وبعد إضافة سم MazF-mt9 بدلالة الزمن (سا)حيث نلاحظ:

قبل إضافة السم : من 1 سا إلى 3 سا نلاحظ تزايد عدد المتفطرات السلية لتصل إلى حوالي 290 متفطرة.

بعد إضافة السم : من 3 سا إلى 7 سا نلاحظ تناقص عدد المتفطرات إلى أن تنعدم بعد 7 ساعات.

الاستنتاج: سم MazF-mt9 يمنع تكاثر بكتيريا المتفطرات السلية (يكبح، يثبط).

استغلال الشكل ب: يمثل أعمدة بيانية لتغيرات النسبة المئوية لكل من تركيب الـ ARNm والأحماض الأمينية المدمجة بدلالة تركيز سم MazF-mt9 حيث نلاحظ:

في غياب سم MazF-mt9 نسبة تركيب الـ ARNm والـ AA المدمجة اعظمية 100%.

في وجود سم MazF-mt9 نلاحظ ثبات نسبة تركيب ARNm في قيمة أعظمية 100% بينما يتناقص دمج الـ AA فعند التركيز 0.5 و.إ من السم انخفضت نسبة دمج الـ AA إلى 60% وعند التركيز 1.5 و.إ تراجعت إلى 20%. فكلما تواجد السك تناقص دمج الاحماض الأمينية في السلسلة الببتيدية.

الاستنتاج : السم يثبط عملية الترجمة فقط(يؤثر سلبا) ولا يؤثر على عملية الاستنساخ.

الربط: يتبين أن سم MazF-mt9 يثبط تكاثر ونمو بكتيريا المتفطرات السلية من خلال منعها لتركيب بروتيناتها بثبيطه لعملية الترجمة.

اقتراح الفرضيات:

- **ف1:** يثبط سم MazF-mt9 عمل الريبوزومات مما يعيق ترجمة الشفرة الوراثية الى عديد ببتيد.
- **ف2**: يثبط سم MazF-mt9 عملية تنشيط الحمض الأميني بتثبيطه لنشاط الأنزيم النوعي ومنه عدم تركيب البروتين البكتيري.
- **ف3:** يؤثر على الحمض الاميني المنشط ويغير شكله فلا يسمح له بالالتحاق بالريبوزوم (يخرب المعقد الناتج عن نشاط انزيم التنشيط النوعي ما يمنع تركيب البروتين البكتيري.

الجزء الثاني: استغلال الوثيقة 2+مناقشة صحة الفرضيات:

استغلال االشكل (أ): تمثل الوثيقة اعمدة بيانية للنسبة المئوية لنشاط أنزيم التنشيط النوعي بدلالة تركيز السم حيث نلاحظ:

ثبات نشاط أنزيم التنشيط النوعي في قيمة أعظمية 100% بالرغم من زيادة تركيز سم MazF-mt9

الاستنتاج: سم MazF-mt9 لا يوقف عملية تنشيط الأحماض الأمينية (لا يؤثر على إنزيم التنشيط النوعي).

استغلال الشكل (ب): يمثل نتائج معالجة مورثة خاصة بتركيب أحد بروتينات المتفطرات السلية بسم MazF-mt9 بعد توفير جميع عناصر التعبير المورثي حيث نلاحظ:

-في غياب السم : بكتيريا المتفطرات السلية قامت بتركيب بروتينها الخاص المكون من 7 AA ما يسمح لها بالنمو والتكاثر،بينما في وجود السم نلاحظ تركيب سلسلة ببتيدية قصيرة متكون من 4 أحماض امينية فقط وهو بروتين غير وظيفي لا يسمح لها بالنمو والتكاثر،حيث توقفت عملية دمج الـ AA عند الحمض الأميني Lys، رغم أنّ الثلاثية TTT ليست رامزة توقف.

الاستنتاج: سم MazF-mt9 يمنع دمج الحمض الأميني Lys فيوقف عملية الترجمة ويمنع استطالة السلسلة الببتيدية.

استغلال الشكل (ج): يمثل آلية عمل سم MazF-mt9 حيث نلاحظ:

يتكون ARNt من سلسلة واحدة من متعدد النيكليوتيد تلتلف لتعطي له شكل خاص مكون من 3 عروات D,T,ASL حيث تتكون العروة ASL من الرامزة المضادة، كما يملك ARNt في الجهة 3' موقع تثبيت الحمض الاميني,

إنّ سم MazF-mt9 يؤثر على المعقد ARNt-Lys بالتحديد على مستوى الرامزة المضادة UUU للـ ARNt الحامل للـ Lys حيث يعمل على كسر الرابطة الأستر فوسفاتية بين U رقم 35 و U رقم 36 فيتخرب بذلك المعقد ARNt-Lys ويصبح غير قادر على التثبت والتعرف على رامزته AAA الموجودة في ARNm في الموقع A على مستوى الريبوزوم فتتوقف بذلك عملية الترجمة.

الاستنساخ: سمMazF-mt9 يخرب المعقد ARNt-Lys بكسر الرابطة الأستر فوسفاتية بين نيكليوتيدتي اليوراسيل المشكلتين للرامزة المضادة (يخرب شكله الفراغي).

المناقشة (الربط):

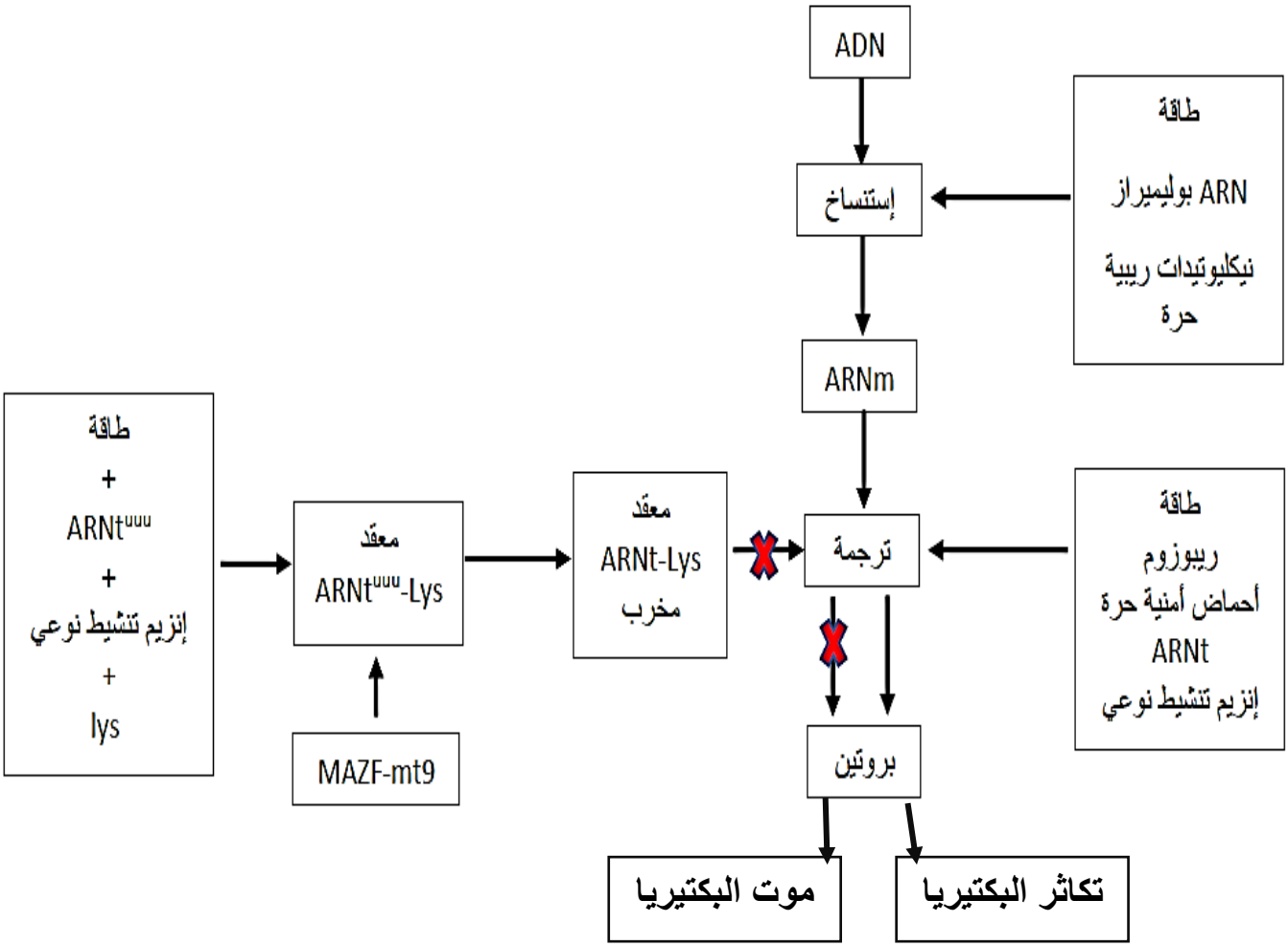
إن سم MazF-mt9 يعيق عملية الترجمة بمنع استطالة السلسلة الببتيدية حيث يؤثر على المعقد ARNt-Lys بالتحديد على مستوى الرامزة المضادة UUU للـ ARNt الحامل للـ Lys حيث يعمل على كسر الرابطة الأستر فوسفاتية بين U رقم 35 و U رقم 36 فيتخرب بذلك المعقد ARNt-Lys ويصبح غير قادر على التثبت والتعرف على رامزته AAA الموجودة في ARNm في الموقع A على مستوى الريبوزوم فتتوقف بذلك عملية الترجمة وهذا ما **يؤكد صحة الفرضية 3.**

كما أن سمMazF-mt9 لا يثبط نشاط أنزيم التنشيط النوعي وهو ما ينفي **الفرضية 2** كما أنه يمنع دمج Lys في السلسلة الببتيدية دون الأحماض الأمينية الأخرى وهو مايؤكد على عدم تأثيره على الريبوزوم وهذا ما ينفي **الفرضية 1 .**

الجزء الثالث:

مخطط تأثير دواء MazF-mt9 على تركيب البروتين (يجب تمثيل الحالة العادة وحالة وجود الدواء).

فوج: الليزوزومات أستاذة الخفاء: كتفي شريف زينة بكالوريا دورة الزوم



حالة وجود السم

حالة غياب السم

حل التمرين الثامن: (فكرة خلل في البروتين المسؤول عن نضج ARNr)

الجزء الأول: اقتراح فرضيتين

استغلال الوثيقة (01): يمثل الشكل (أ) شجرة النسب لعائلة بعض أفرادها مصابين بمرضBlackfan-diamond نلاحظ أن الشخصين 1 و4 سليمين والشخصين 2 و3 مصابين بالمرض (عند تزوج امرأة مصابة بالمرض مع رجل سليم انجبا ذكر مصاب وانثى سليمة).

الاستنتاج: مرض Blackfan-diamond وراثي.

يمثل الشكل (ب) نتائج الهجرة الكهربائية لبروتين الهيموغلوبين عند أشخاص سليمين (1و 4) وآخرين مصابين (2 و3) بالمرض نلاحظ: وجود كمية كبيرة (طبيعية) من البروتين المحصل عليها عند الأشخاص السليمين (1 و4)، أما عند الأشخاص المصابين فإن كمية البروتين قليلة (ضئيلة).

الاستنتاج: يعود مرض بلاكفان دياموند إلى قلة بروتين الهيموغلوبين.

استغلال الشكل (ج) من الوثيقة (01): يمثل الريبوزوم وهي عضية مكونة من:

- تحت وحدة ريبوزومية كبرى (60S) تتركب كيميائيا من 3 أنواع من ARNr وهي: 5.8s و 28s و 5s ، و 45 نوع من بروتينات (RPL 45).
- تحت وحدة ريبوزومية صغرى (40s) مكونة كيميائيا من نوع واحد من ARNr وهو: 18s و35 نوعا من بروتينات (RPS 35).

الاستنتاج: الريبوزوم عضية تلعب دورا هاما في عملية الترجمة .

الربط: تؤدي سلامة الريبوزوم بتحت وحدتيه إلى تركيب البروتين بالكميات التي تحتاجها الخلية، سبب مرض بلاكفان دياموند هو قلة في بروتين الهيموغلوبين.

ومنه يمكن اقتراح الفرضيتين عن سبب مرض Blackfan-diamond:

- الفرضية (1): خلل على مستوى الـ ARNr يؤدي إلى خلل على مستوى الريبوزوم والذي يصبح غير وظيفي مما يوقف عملية الترجمة وبالتالي تركيب بروتين الهيموغلوبين بكمية قليلة.
- الفرضية (2): خلل على مستوى بروتينات الريبوزوم يؤدي إلى خلل على مستواه فيصبح غير وظيفي مما يوقف عملية الترجمة وبالتالي تركيب بروتين الهيموغلوبين بكمية قليلة.

ملحوظة: تقبل أي فرضية اخرى منطقية (خلل في تشكل تحت الوحدة الصغرى / خلل في تشكل تحت الوحدة الكبرى....)

الجزء الثاني: التحقق من صحة الفرضيتين

استغلال الشكل (أ) من الوثيقة (02): يمثل اختبارات تم من خلالها دراسة الأحماض الأمينية لبروتين عند شخص مصاب وآخر سليم يدعى هذا البروتين RSP19 والمسؤول عن نضج نوع معين من الـ ARNr: يتحول ARNr (21s) إلى ARNr (18s) في وجود بروتين RSP19 حيث تحدث عملية النضج ثم يتم تجميع ARNr (18s) مع RPS 35 لتتشكل تحت الوحدة الريبوزومية الصغرى (40s).

الاستنتاج: دور البروتين RSP19 هو نضج ARNr (18s) وتشكيل تحت الوحدة الريبوزومية الصغرى (40s).

استغلال الشكل (ب) من الوثيقة (02): يمثل تتابع الأحماض الأمينية من 11 حتى 20 في بروتين RSP19 غير طافر وآخر طافر. نلاحظ اختلاف الحمضين الأمينيين رقم 15 (تم استبدال Val بـ Phe) ورقم 18 (تم استبدال Leu بـ Arg).

الاستنتاج: سبب المرض راجع إلى خلل في بنية البروتين RSP19.

استغلال الشكل (ج) من الوثيقة (02): يمثل أعمدة بيانية لحاصل قسمة (40s/60 s) عند شخص سليم وآخر مصاب. نلاحظ عند شخص سليم أن حاصل القسمة يساوي تقريبا 1 (عدد تحت الوحدات الريبوزومية الصغرى يساوي تحت الوحدات الكبرى).

أما عند الشخص المصاب بالمرض فإن حاصل القسمة يساوي تقريبا 0.5 (عدد تحت الوحدات الكبرى أكبر من عدد تحت الوحدات الصغرى).

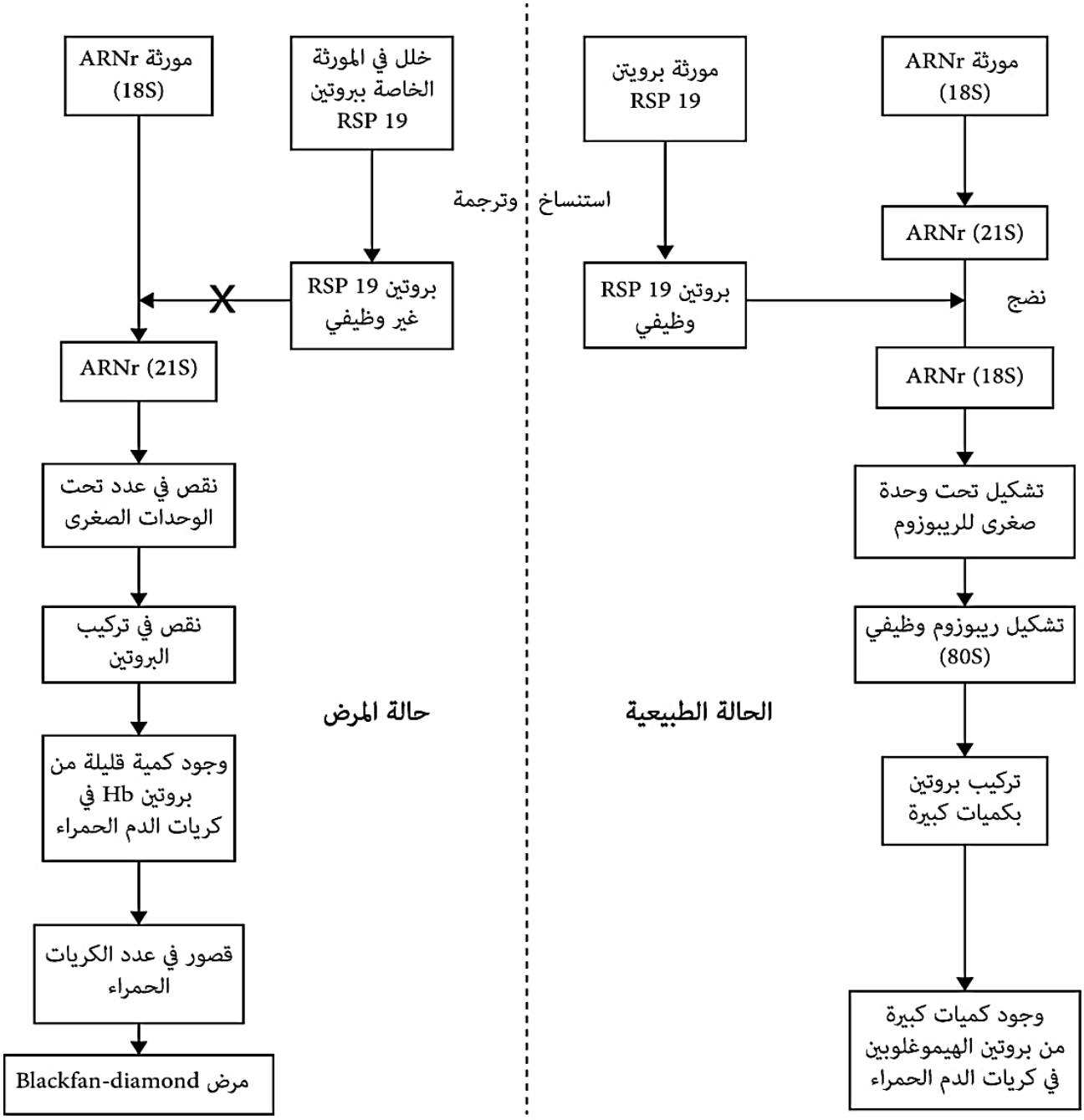
الاستنتاج: الشخص المصاب يعاني من قلة عدد تحت الوحدات الريبوزومية الصغرى.

الربط والتحقق من صحة الفرضيتين

مرض Blackfan-diamond راجع لقلة كمية بروتين الهيموغلوبين لنقص عدد تحت الوحدات الريبوزومية الصغرى بسبب خلل على مستوى بروتين RSP19 المسؤول عن نضج الـ 18s ARNr، وذلك لاستبدال حمضين أمينيين. وبالتالي نقص في تشكيل تحت الوحدات الريبوزومية الصغرى فالريبوزوم عضية مهمة في عملية تركيب البروتينات بإشرافها على عملية الترجمة وأي خلل على مستواها يؤدي إلى خلل في البروتين وبالتالي العضوية.

ومنه الفرضية 1 صحيحة (الخلل بالضبط في تحت الوحدة الصغرى) وينفي الفرضية 2.

الجزء الثالث: انجاز المخطط



مخطط يوضح آلية تركيب البروتين في مرض Blackfan-diamond

حل التمرين التاسع: (توسيع الشفرة الوراثية)

الجزء الأول (3,5 ن): توضيح مصدر الخلل الذي تعاني منه فئران المجموعة (ب)

استغلال الشكل (أ): يمثل منحنيات بيانية لتغيرات نسبة السكر في الدم (غ/لتر) بدلالة الزمن (دقيقة) قبل وبعد حقن الغلوكوز لمجموعتين من الفئران حيث نلاحظ: (0,75 ن)

- قبل حقن الغلوكوز (1 د - 25 د): نسبته في الدم ثابتة في حدود القيمة المرجعية 1 غ/ل للمجموعتين.

- بعد حقن الغلوكوز (25 د - 45 د): ترتفع نسبته في الدم مباشرة عند المجموعتين وتصل إلى قيمة قصوى.

- بعد حقن الغلوكوز بحوالي 20 د (بعد 45 د): تتناقص نسبة الغلوكوز في الدم عند المجموعة (أ) لتعود إلى القيمة المرجعية في الدقيقة 65 د ثمّ تثبت، بينما تبقى مرتفعة وثابتة عند المجموعة (ب)، ذلك لوجود خلل في آليات تنظيم نسبة السكر في الدم فهي فئران مصابة بالداء السكري.

الاستنتاج: توجد آليات تعمل على تنظيم نسبة السكر في الدم عند حدوث إفراط سكري عند المجموعة (أ)، يوجد خلل في هذه الآلية عند فئران المجموعة (ب). (0,25 ن + 0,25 ن)

استغلال الشكل (ب): يمثل جزءا من السلسلة غير المستنسخة للأليل المعبر عن بروتين الانسولين حيث:

عند ترجمة جزء المورثة للأليل المعبر عن هرمون الأنسولين لكل من فئران المجموعتين (أ) و (ب) نتحصل على: (1ن)

	المجموعة (أ)	المجموعة (ب)
ARNm	...UCC - UGG - UUA...	...UUC - UGA - UUA...
البروتين	... Ser - Trp - Leu...	... Ser

حدثت طفرة استبدال G بـ A في الثلاثية رقم 13، تظهر رامزة UGA (رامزة توقف) في الـ ARNm بدل الرامزة UGG المشفرة للحمض الأميني تريبتوفان Trp مما يؤدي إلى توقيف تركيب بروتين الأنسولين والحصول على قطع ببتيدية قصيرة عند الفئران المصابة. (0,5ن)

الاستنتاج: تعاني فئران المجموعة (ب) من خلل في هرمون الأنسولين بسبب الطفرة. (0,25ن)

الربط: الأنسولين هو الهرمون المنظم لنسبة السكر في الدم في حالة الإفراط السكري حيث يعمل على خفضه، وتركيبه بشكل غير وظيفي عند المجموعة (ب) بسبب طفرة الاستبدال يفسر بقاء نسبة السكر مرتفعة بعد حقن الغلوكوز أي حدوث خلل في آلية تنظيم السكر في الدم. (0,5 ن)

الجزء الثاني (3,5ن): شرح كيف تم استغلال هذه التقنية في إيجاد حل لمعالجة الفئران المصابة

استغلال الشكل (أ): يمكن تصنيع جزيئات ARNt تحمل موقع الرامزة المضادة ACU التي توافق رامزة التوقف UGA على الـ ARNm (الرسالة المشفرة لبروتين الأنسولين). يمكن لهذا الـ ARNt المصنع أن يرتبط بالحمض الأميني التريبتوفان، أي تم توسيع الشفرة الوراثية 62 رامزة معبرة بدل 61 رامزة فقط. (0,5ن)

الاستنتاج: جزيئة الـ ARNt المصنعة تحمل رامزة مضادة تقرأ رامزة التوقف. (0,5ن)

استغلال الشكل (ب): يمثل رسومات تخطيطية توضح مرحلة من مراحل التعبير المورثي عند خلايا بنكرياسية لفئران من المجموعة (ب) حيث الأولى شاهدة والثانية محقونة بالـ ARNt المصنع مخبريا.

الحالة 1: في مرحلة الترجمة عند الخلايا البنكرياسية بدون علاج، يتوقف تركيب البروتين عند الرامزة UGA (Stop) فنحصل على سلسلة ببتيدية قصيرة غير وظيفية حيث الأنسولين مكون من 12 حمض أميني فقط.(0,5 ن)

الحالة 2: عند إضافة ARNt مصنع يحمل الحمض الأميني Trp والرامزة المضادة ACU التي تتكامل مع رامزة التوقف UGA على الـ ARNm (الرسالة المشفرة لبروتين الأنسولين)، نلاحظ أنه عند وصول الريبوزوم لرامزة التوقف يترجمها إلى حمض أميني Trp فلا تتوقف عملية الترجمة عند هذه الرامزة فنتحصل على سلسلة بيبتيدية كاملة وأنسولين وظيفي مكون من 51 حمضا أمينيا. (0,5ن)

الاستنتاج: جزيئة الـ ARNt المصنعة تحمل رامزة مضادة تقرأ رامزة التوقف وتعبر عنها للحمض الأميني Trp وهذا يسمح بعدم توقف عملية الترجمة. (0,5ن)

الربط: الـ ARNt المصنع مخبريا يعمل على استمرار عملية الترجمة بالرغم من وصول الريبوزوم إلى رامزة التوقف بسبب وجود الطفرة التي تسببت في ظهور رامزة التوقف، وبالتالي تركيب أنسولين وظيفي يعمل على خفض نسبة السكر في الدم عند ارتفاعها في الدم، إذن يمكن استعمال هذه التقنية لمعالجة الخلل عند الفئران (ب) المصابين بالسكري. (1 ن)

نصيحة: لا تستهن بفكرة التمرين مهما كانت تبدو بسيطة

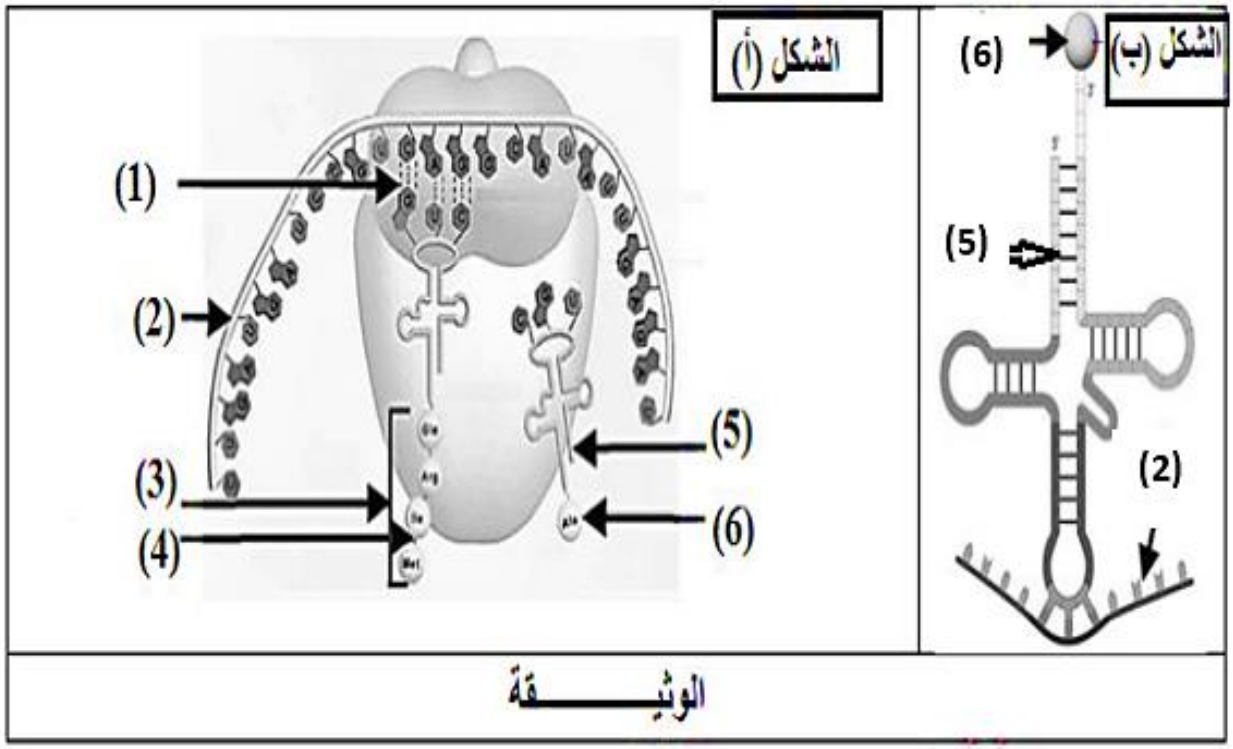
البدايات دوما ما تكون صعبة ويظهر لك بأنك متأخر وبأنه قد لا تصل لأحلامك، لكن إذا تعودت على الأمر مع مرور الوقت وكيفت وعدلت الطرائق وحاولت تحسين النقائص وثابرت واجتهدت، ستقول في الأخير بأنك قد قدمت ما تستطيع ولن تندم على شيء مهما كانت النتيجة

السلسلة 02

سلسلة الهضم الجيد للوحدة 1: تركيب البروتين

التمرين الأول: 5 نقاط (استرجاع تنظيم هيكلة) ..... 45 دقيقة

يتطلب تركيب البروتين في الخلية تواجد عناصر خلوية مختلفة يؤدي كل منها عمله بكفاءة عالية ، تضمن هذه العناصر تشكل بروتين وظيفي داخل الخلية . يمثل شكلي الوثيقة الموالية تفاصيل أحد مراحل تركيب البروتين في خلية حقيقية النواة و العناصر الضرورية لحدوثها.



1. تعرّف على البيانات المرقمة والمرحلة التي يظهرها الشكل (أ)، ثم **احسب** عدد الوحدات البنائية في البروتين الوظيفي إذا علمت أن العنصر (2) يتكون من **618** وحدة بنائية.

2. انطلاقا من الوثيقة ومكتسباتك **وضّح** في نص علمي العلاقة الوظيفية بين ARNm وARNt والريبوزوم ودورها في إظهار التعبير المورثي.

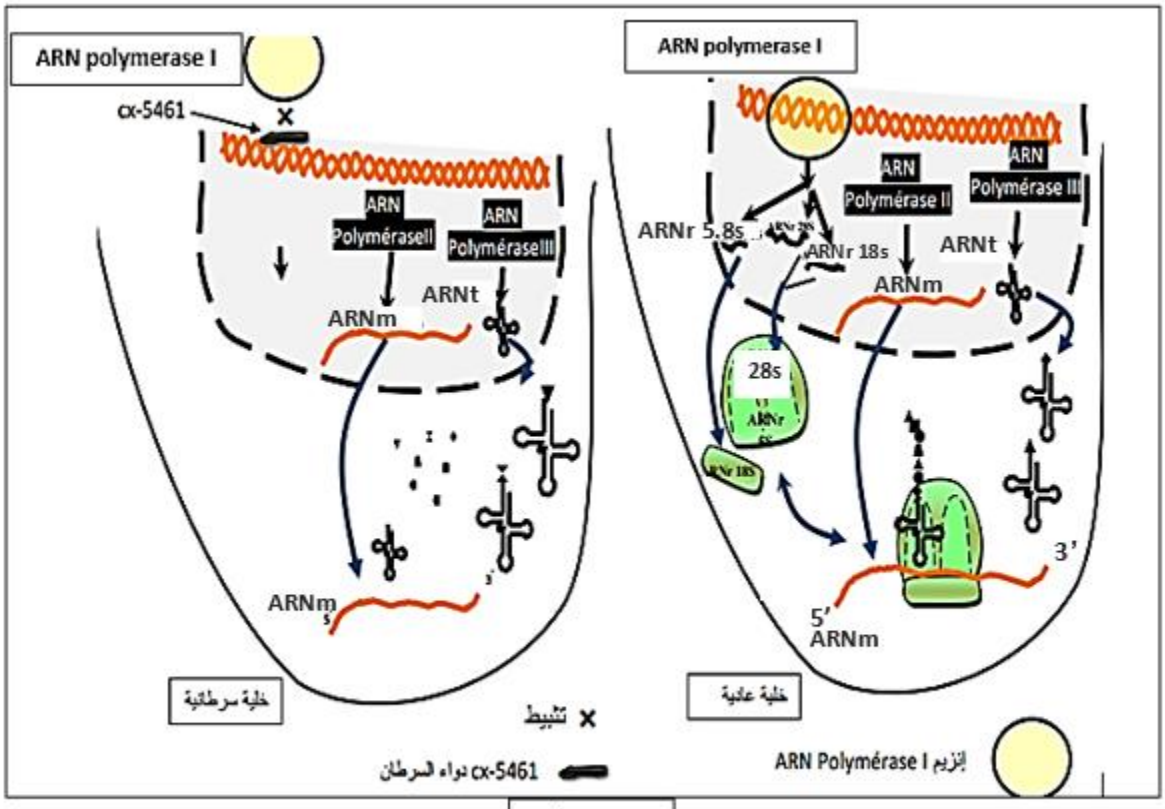
نصيحة: لا تستهن بفكرة التمرين مهما كانت تبدو بسيطة

التمرين الثاني: 5 نقاط (استرجاع تنظيم هيكلة) ..... 45 دقيقة

تلعب الأحماض الريبية النووية (ARN) أدوارا أساسية في التعبير المورثي للخلايا لتركيب بروتينات متنوعة، وقد استغل الباحثون هذه الاحماض النووية كهدف علاجي للأورام السرطانية والتي تتميز خلاياها بالتكاثر العشوائي.

ومن بين العلاجات المستعملة دواء CX-5461

توضح الوثيقة التالية مختلف أنواع الأحماض الريبية النووية (ARN)الضرورية لقيام الخلايا بالتعبير المورثي وكذلك مستوى تأثير دواء CX-5461 على الخلايا السرطانية.



الوثيقة

1. **حدّد** متطلبات تركيب مختلف أنواع الأحماض الريبية النووية (ARN).

2. **وضّح** في نص علمي مصدر ودور مختلف أنواع الأحماض الريبية النووية في عملية التعبير المورثي مبرزا مدى نجاعة دواء CX-5461 في التقليل من تكاثر الخلايا السرطانية، وذلك بالاعتماد على الوثيقة ومكتسباتك.

يجب أن تفرح إذا فشلت الآن وتعرفت على أخطائك لأنها أفضل فرصة لك لتتدرب أكثر وتزيد من نقاط قوتك تدريجيا، فالهدف هو جويلية

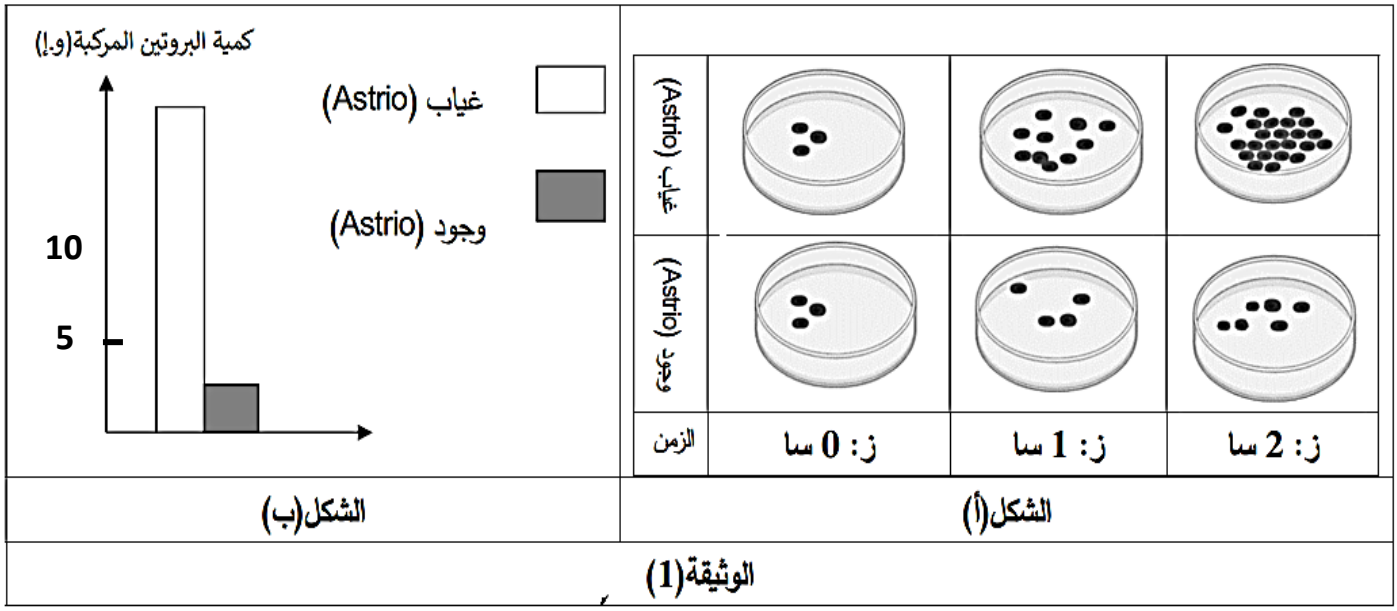
التمرين الثالث: استدلال علمي (7 نقاط) ..... ساعة وربع

يعدّ التعبير المورثي ظاهرة حيوية ضرورية تضمن نمو وتكاثر الكائنات الحية بما فيها البكتيريا، يسعى العلماء إلى استخدام مواد تستهدف تركيب البروتين من أجل الوصول إلى حلول علاجية للمشاكل المترتبة عن الإصابة بالعدوى البكتيرية.

الجزء الأول:

المضاد الحيوي الأستريونام (Astrio) يستعمل لعلاج الالتهابات البكتيرية خاصة تلك التي تصيب العين لمعرفة آلية تأثير هذا المضاد الحيوي تقدّم معطيات الوثيقة 1 حيث:

- الشكل (أ): يمثّل معدل تكاثر البكتيريا في غياب ووجود المضاد الحيوي Astrio.
- الشكل (ب): يوضّح كمية البروتين المركبة عند البكتيريا في نفس الشروط التجريبية السابقة.



1-**قارن** بين النتائج الممثلة في الشكل (أ) من الوثيقة (1).

2- **حلّل** الشكل(ب) من الوثيقة (1)

الجزء الثاني:

لغرض معرفة آلية تأثير المضاد الحيوي (Astrio) تقدم لك الوثيقة 2 حيث:

-الشكل(أ): يوضح شروط ونتائج تجريبية في أوساط مختلفة.

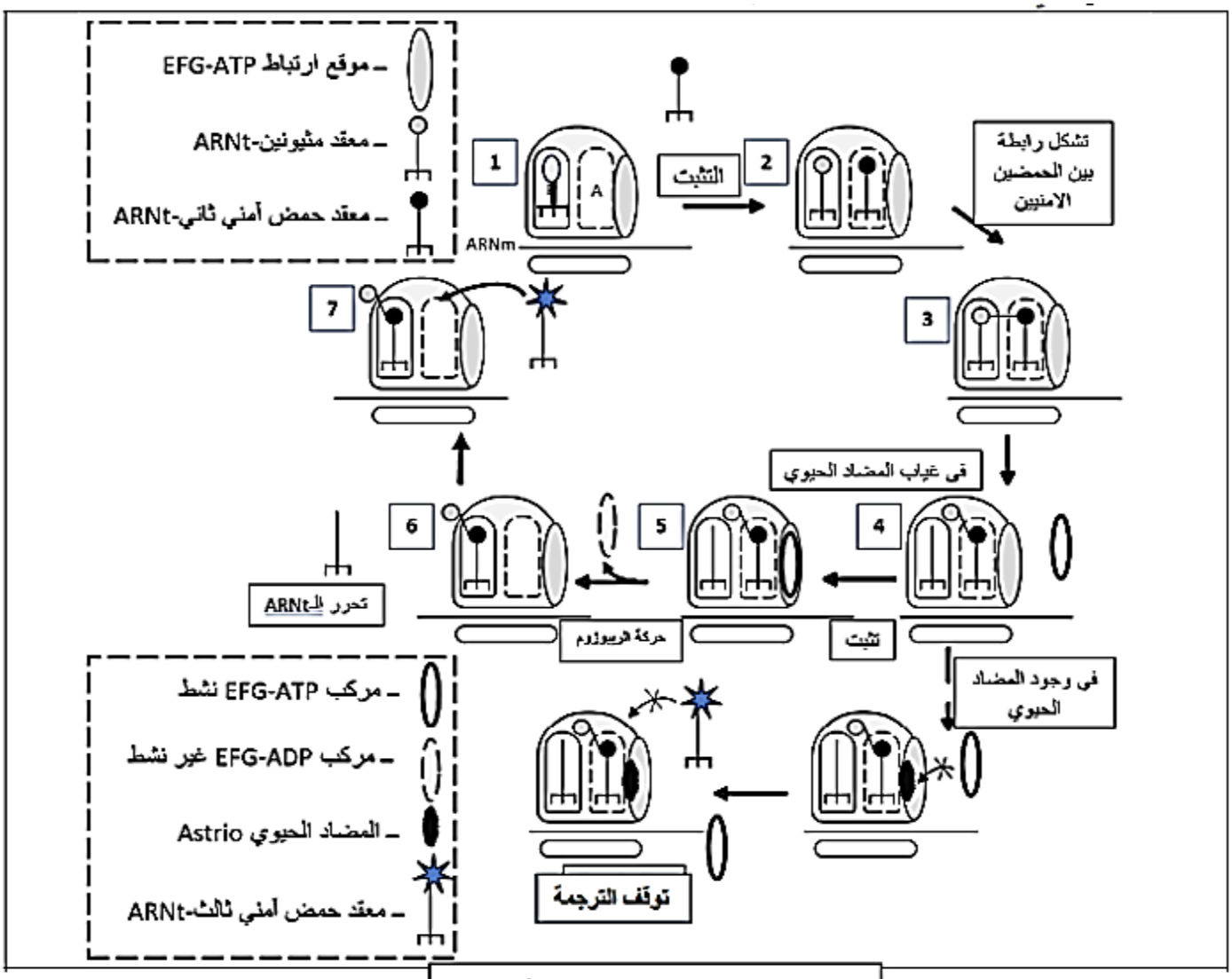
-الشكل (ب): يوضح آلية حدوث الترجمة على مستوى ريبوزوم واحد عند خلية بكتيرية في غياب ووجود المضاد الحيوي Astrio .

كل نجاح كبير يمر بخطوات فشل ومحاولات عديدة

فقمة الجبل في الأعلى ..... ويلزمها تعب للوصول إليها

الوسط	الشروط التجريبية	النتائج
1	ARNt+ARNm + ATP + احماض امينية + ريبوزومات + انزيمات تنشيط نوعية	تركيب البروتين
2	نفس محتوى الوسط الأول + المضاد الحيوي Astrio	عدم تركيب البروتين
3	ARNm+طاقة + احماض امينية منشطة + ريبوزومات +المضاد الحيوي Astrio	عدم تركيب البروتين

الشكل (أ) من الوثيقة 2



الشكل (ب) من الوثيقة 2

- باستغلالك لأشكال الوثيقة 2، **برّر** أهمية استعمال المضاد الحيوي Astrio لعلاج المشاكل المترتبة عن الإصابة بالعدوى البكتيرية.

التمرين الرابع: مسعى علمي .....حوالي 2 سا

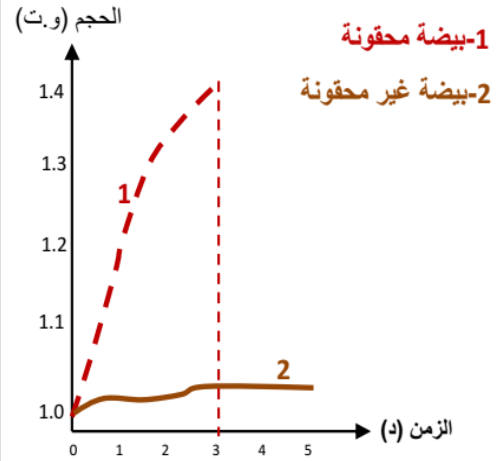
البروتينات جزيئات حيوية تلعب أدوارا مختلفة حيث تراقب بعض البروتينات الغشائية مثل Aquaporines (Aqp) حركة الجزيئات عبر الغشاء الهيولي لتحافظ على سلامة وحيوية العضوية ، تعمل أغشية خلايا الكلية على إعادة امتصاص الماء، لكن قد يحدث خلل ينتج عنه فقدان الماء عن طريق التبول المفرط (الإدرار البولي) مثل حالة le diabète insipide(السكري الكلوي الكاذب) .

الجزء الأول:

تمكن العلماء في بداية التسعينات من استخلاص البروتينات الغشائيةAquaporinesالتي أطلق على بعضها في ذلك الوقت CHIP28 ,لتحديد دورها تمكن العلماء في 1992من إنجاز التجارب التالية الموضحة نتائجها في الوثيقة 1:

التجربة الأولى: تم عزل ARNm المشفر لبروتين CHIP28 وحقنه في خلية بيضة لضفدع Xenope ثم وضعت في وسط به محلول مائي ممدد، نتائج تتبع حجم الخلية البيضية المحقونة بـ ARNm المشفر لبروتين CHIP28 مع بيضة غير محقونة موضوعة في نفس الوسط ممثلة في منحنيات الشكل (أ).

التجربة الثانية: تم تقدير نفاذية الغشاء الهيولي للماء، وكمية البروتين CHIP28 المدمج ضمن الغشاء الهيولي لمجموعة من الخلايا البيضية لضفدع Xenope قبل وبعد حقنها بكميات من ARNm المشفر لبروتين CHIP28. الخطوات التجريبية والنتائج المحصل عليها موضّحة في جدول الشكل (ب).



الشكل (أ)

حقن ARNm المشفر لبروتين CHIP28 ng	النتائج	
	نفاذية الغشاء للماء $Cm/s\ 10^{-4}$	كمية البروتين CHIP28 المدمج في الغشاء 10^{-11} و.ت
0	13.7	0
0.5	112	0.4
2	175	1.6
10	221	10

الشكل (ب)

الوثيقة (1)

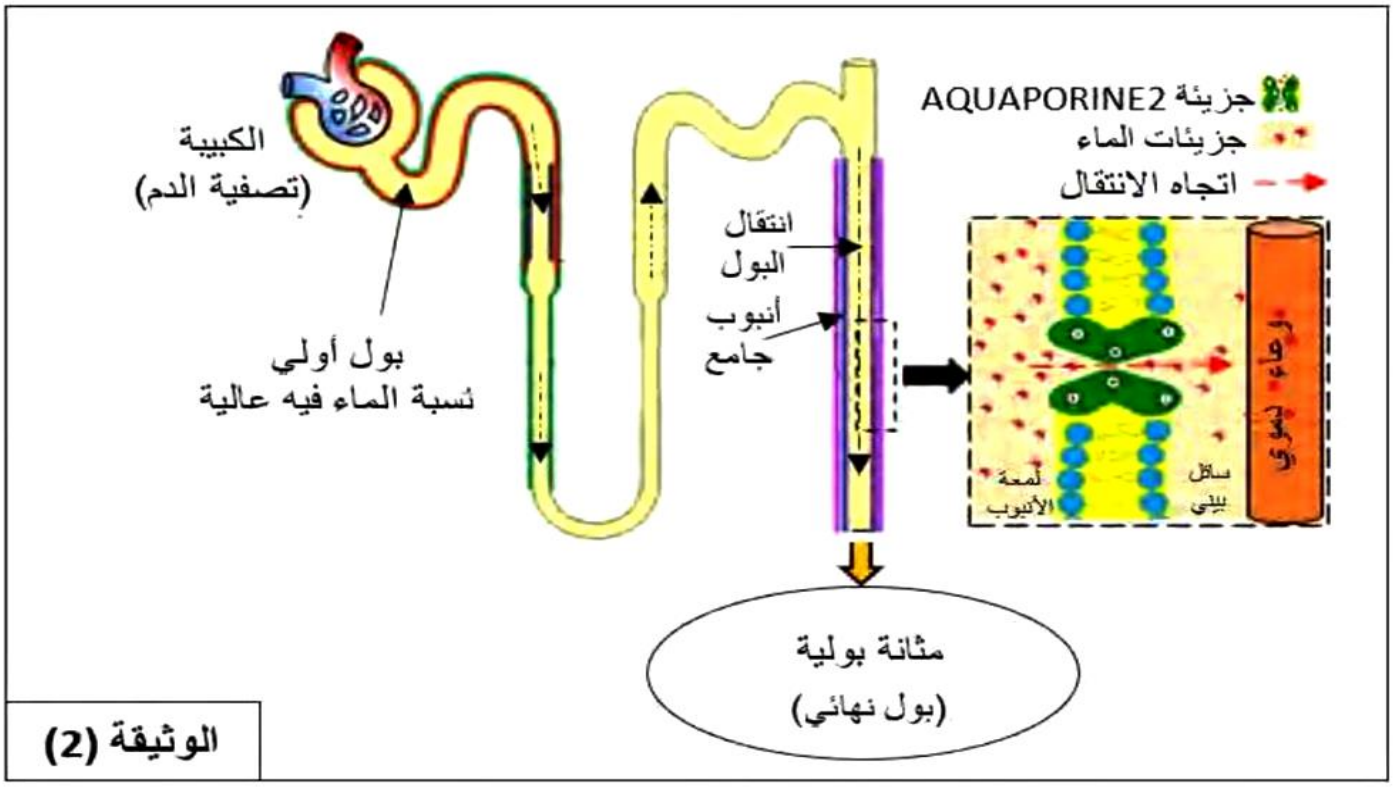
- **اقترح فرضية** تفسر بها الحالة المرضية السكري الكلوي الكاذب باستغلالك لأشكال الوثيقة (1).

الجزء الثاني:

تظهر عند الأشخاص الذين يعانون من مرض السكري الكلوي الكاذب أعراض من بينها كثرة التبول وإحساس مستمر بالعطش، لشرح هذه الحالة المرضية يقترح عليك ما يلي:

- تمثل **الوثيقة (2)** رسما تخطيطيا لإحدى البنيات (النيفرون) التي تمكن الكلية من الحفاظ على الماء في العضوية.

- **الوثيقة (3):** الشكل (أ) يمثل جزء من الأليلAQP2 المسؤول عن تركيب البروتين الغشائيAquaporinesعند شخص سليم، وجزء من الأليل D150Eالمسؤول عن تركيب البروتين الغشائيAquaporinesعند شخص مصاب بالسكري الكلوي الكاذب، أما الشكل (ب) فيمثل جزء من جدول الشفرة الوراثية.



الوثيقة (2)

GCC TCC ACC GTA GAG :AQP2 GCC TCC ACC GAA GAG :D150E	CGG: Arg /AGG:Arg /UGG:Trp /CAU :His /CUC:Leu /CUU:Leu
الشكل (أ)	**الشكل (ب)**
الوثيقة (3)	

-**اشرح** سبب الحالة المرضية السكري الكلوي الكاذب، **مصادقا** على صحة الفرضية باستغلالك لمعطيات الوثيقة (2) و(3).

الجزء الثالث:

بالاعتماد على ما سبق ومكتسباتك، **أنجز** مخططا تحصيليا توضح فيها خطوات تعبير المورثة المسؤولة عن ظهور البروتين الغشائي Aquaporines في حالة مرض السكري الكلوي الكاذب.

وكل تلك الليالي التي تسهرها بين طيات اوراقك وحلمك يراودك بين الفينة والأخرى
يشجعك على أن تستمر لأنه قد اقترب منك

التمرين الخامس: مسعى علمي ..... حوالي 2 ساعة

تقوم الخلايا الحية بتصنيع بروتينات متنوعة انطلاقا من المعلومات الوراثية المحمولة على الـ ADN وذلك بآليات التعبير المورثي، لكن قد تتأثر هذه الآليات ببعض الجزيئات الكيميائية. استغل الباحثون هذه الميزة لإيجاد ادوية تسمح بتثبيط نمو الاورام السرطانية التي تنمو دون توقف وتتلف الانسجة حولها مسببة اضرارا كبيرة للعضوية.

الجزء الاول:

يستعمل دواء miR في علاج السرطان وللتعرف على آلية تأثيره نقدّم معطيات الوثيقة 1 حيث:

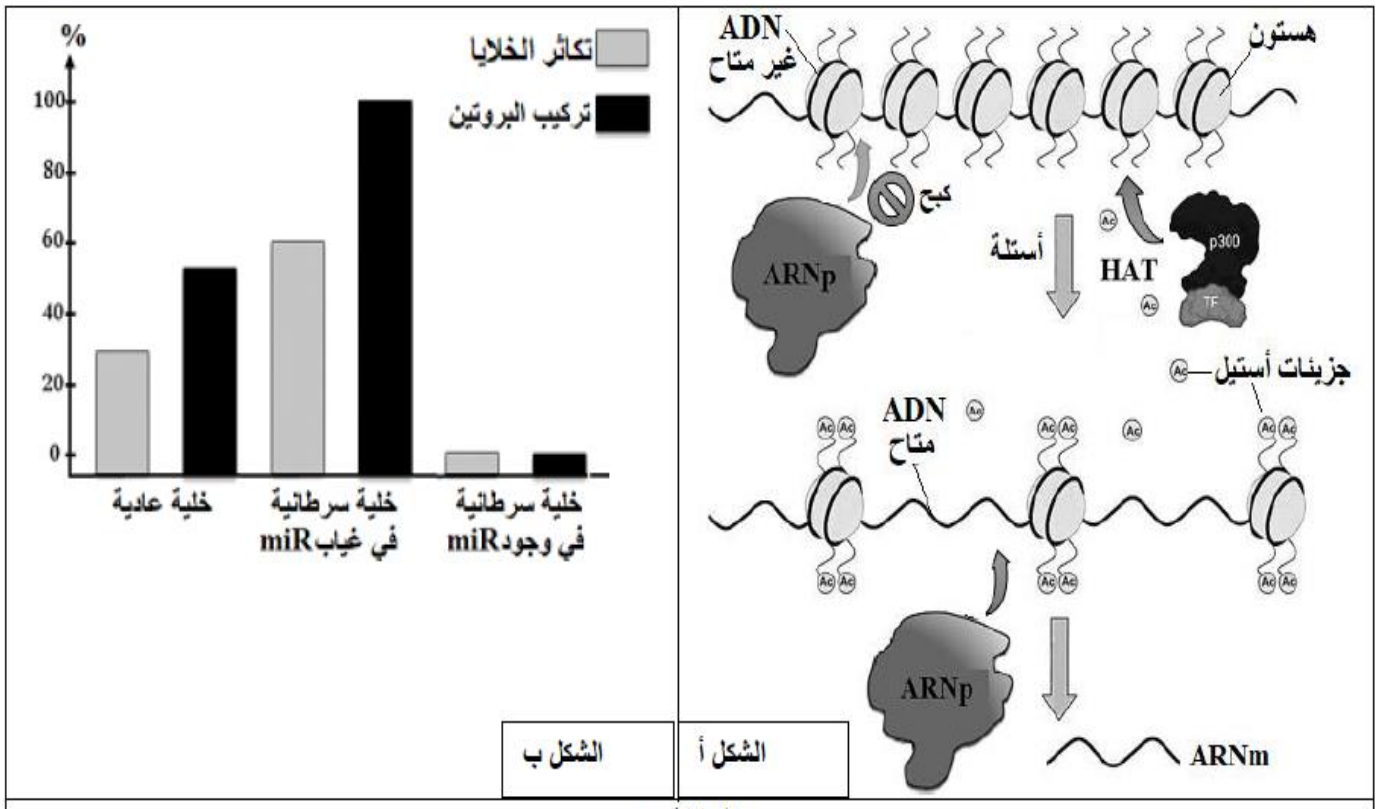
تملك خلايا العضوية مادة وراثية مكونة من خيطADN ملتف حوله بروتينات من نوع الهستون في شكل نيكليوزومات، تبدي الجزيئتين الفة عالية تسمح لها بالارتباط.

تسمح إنزيمات متخصصة بتنشيط تفاعلات على مستوى المادة الوراثية ما يضمن تكاثر الخلايا مثل

انزيمHAT Histone Acetyltransferase وانزيم الاستنساخ ARNp .

-يمثل الشكل أ : دور كل من انزيم HAT و انزيم ARNp على مستوى النواة.

-يمثل الشكل ب : نتائج قياس نسبة تكاثرالخلايا و نسبة تركيب البروتين في شروط تجريبية مختلفة.



الوثيقة 1

ملحوظة :الأستلة هي اضافة مجموعات استيل للهيستون

-**اقترح** فرضية لتفسير تأثير دواء miR على نمو الخلايا السرطانية باستغلال شكلي الوثيقة1.

الجزء الثاني:

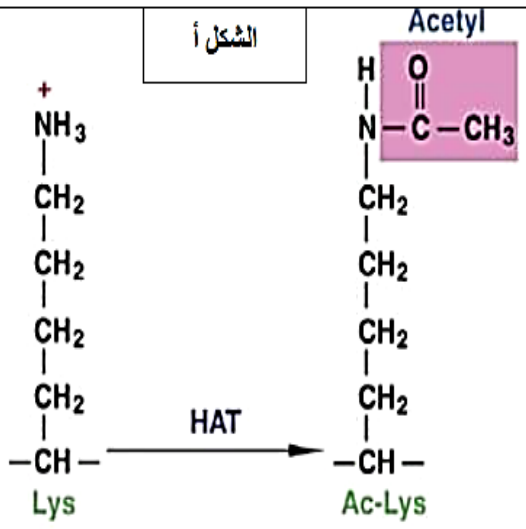
للتأكد من صحة الفرضية المقترحة سابقا نقترح معطيات الوثيقة 2 حيث:

-الشكل أ يمثل عملية استلة الهستون (اضافة مجموعات أستيل)

-الشكل ب يمثل نتائج تجريبية تتعلق بانزيم HAT لدى خلايا سرطانية في وجود و في غياب الدواء. miR

-الشكل ج يمثل الشكل الية عمل الدواءmiR

الشكل أ

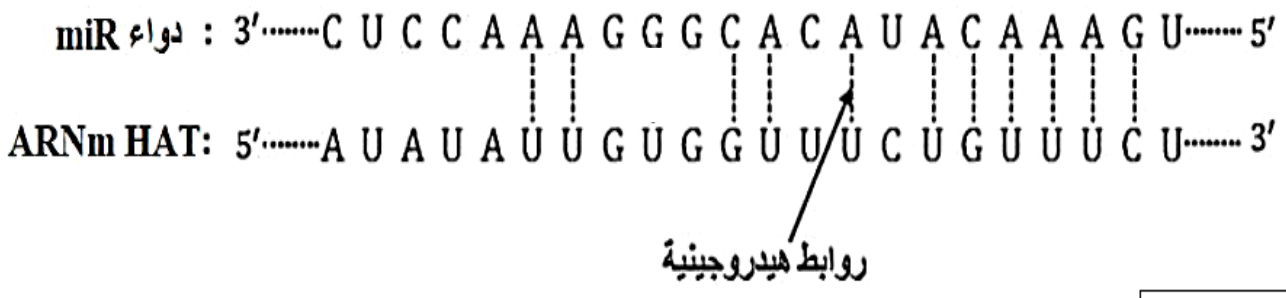


ملاحظة : يحمل ال ADN شحنة سالبة لوجود حمض الفوسفوريك

الشكل ب

	نسبة ARNm HAT	نسبة انزيم HAT في الخلية
خلية سرطانية في غياب الدواء	++++	++++
خلية سرطانية في وجود الدواء	++++	+

الشكل ج



ملاحظة : دواء miR هو نوع من microARN

الوثيقة 2

-**اشرح** آلية عمل الدواء miR و تأثيره على الخلية السرطانية **مصادقا** على الفرضية المقترحة سابقا **باستغلال** الوثيقة2

الجزء الثالث:

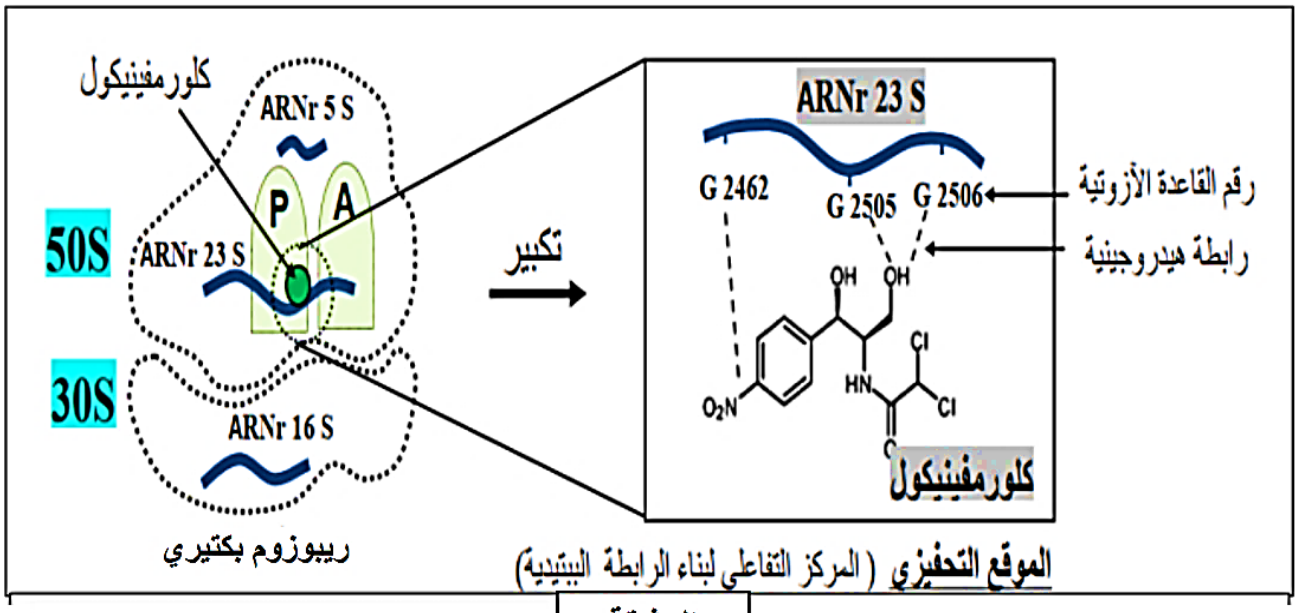
-بالاعتماد على ما سبق ومكتسباتك **وضح** برسم تخطيطي تفسيري آلية تركيب البروتين في وجود و في غياب الدواء miR

قد ترى حلمك بعيدا وصعب التحقق ولكن بمثابرتك وعزيمتك واستمراريتك سيكون معك في رحلتك الموالية ويصبح حقيقة تردّد فيها يوما ما أجل لقد فعلتها

التمرين السادس: استرجاع .....حوالي 45 د

البروتينات جزيئات حيوية مهمة في حياة الخلية تركب وفق آليات محددة ومنظمة وذلك بتدخل العديد من العناصر ويمكن لبعض المواد مثل المضاد الحيوي كلورمفينيكول أن يوقف تركيب البروتين.

تمثل الوثيقة الموالية رسما تخطيطيا لأحد العناصر المتدخلة في المرحلة الثانية من تركيب البروتين عند بدائيات النواة وتأثير الكلورمفينيكول عليها.



الوثيقة

1- **اذكر** العناصر المتدخلة في هذه المرحلة.

2- **وضّح** في نص علمي الخصائص البنيوية والوظيفية التي تسمح للريبوزوم بأداء وظيفته لتركيب البروتين مبرزا آلية تأثير الكلورمفينيكول عليها باستغلال الوثيقة ومكتسباتك.

أثبت لنفسك من أنت ليس بكثرة الحديث عما ستفعله بل باجتهادك

المتواصل وعملك المتفاني، النتيجة ستخبرهم من أنت

التمرين السابع: استدلال علمي .....حوالي ساعة وربع

تتميز البروتينات بالتخصص الوظيفي الذي يسمح لها بضمان سيرورة النشاطات والوظائف الحيوية في عضوية الكائن الحي، حيث أن تعرضها لأي خلل يترتب عنه مشاكل وأمراض في العضوية.

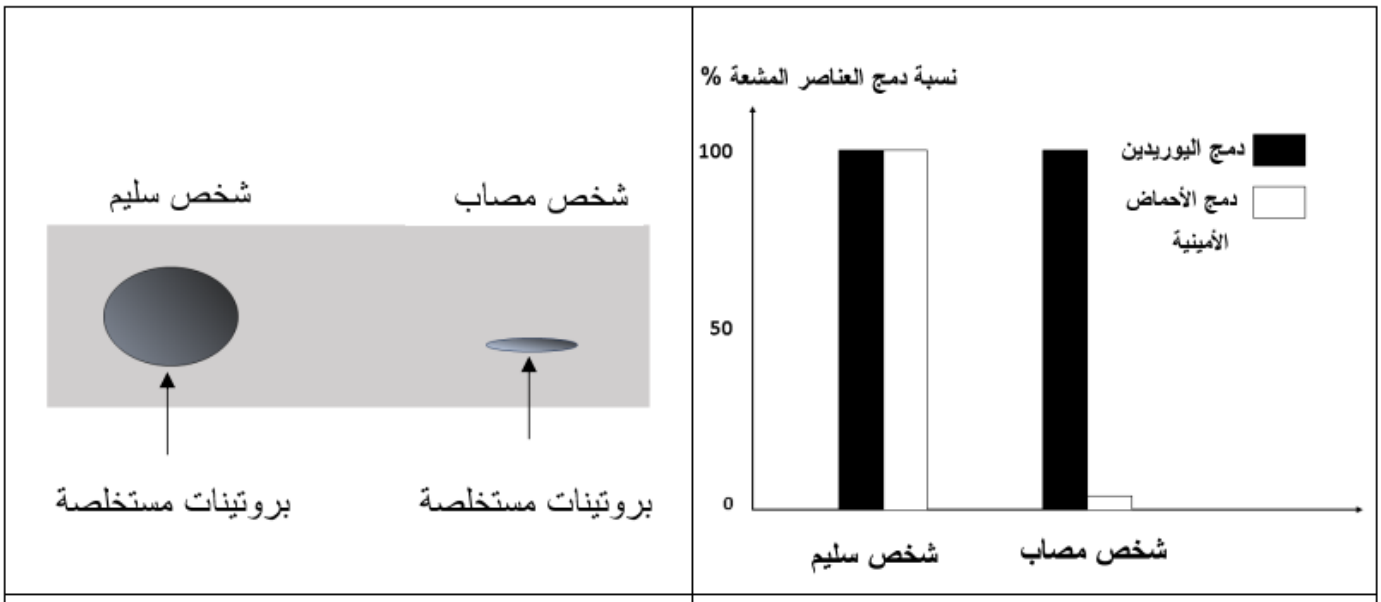
الجزء الأول:

متلازمة شواتشمان دايموند (SDS) هي اضطراب وراثي جسمي يتميز بخلل في نخاع العظم وخلل في إفراز البنكرياس.

أكد الباحثون أن هذا المرض ناجم عن خلل في عملية التعبير المورثي، وتوضيحا لأسباب هذا المرض نقترح عليك الدراسة الموضحة في الوثيقة -1- حيث:

الشكل :(أ): نتائج تتبع نسبة ادماج اليوريدين المشع وأحماض أمينية مشعة عند خلايا شخص سليم وآخر مريض.

الشكل (ب): نتائج لدراسة تم خلالها جمع عينات من خلايا نخاع شخص مصاب بالمرض وآخر سليم واستخراج عينة تحت وحدة كبرى للريبوزوم من الخلايا بطرق معينة، ومن ثم فصل البروتينات بواسطة تقنية الفصل الكروماتوغرافي.



الشكل (أ) الشكل (ب)

الوثيقة – 1 –

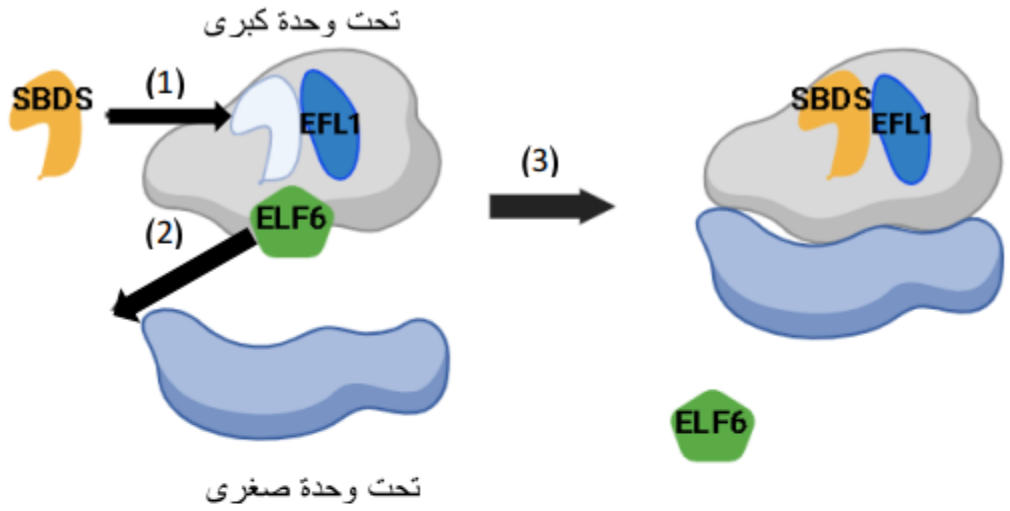
- **وضح** سبب الإصابة بمتلازمة شواتشمان-دايموند (SDS) باعتمادك على معطيات شكلي الوثيقة (1)

الجزء الثاني:

للتعرف أكثر على سبب هذا المرض نقترح عليك معطيات الوثيقة 2 حيث:

الشكل (أ): يمثل رسما تخطيطيا لعملية تجميع بعض البروتينات المكونة للريبوزوم في مرحلة من مراحل التعبير المورثي.

الشكل (ب): يمثل جزء من التتابع النكليوتيدي للسلسلة غير المستنسخة 7 q11 والمشفرة للبروتين SBDS عند شخصين أحدهما سليم والآخر مصاب بالمتلازمة بالإضافة الى جزء من جدول الشفرة الوراثية .



الشكل (أ)

139 159

الشخص السليم AGC GTC ACT CAG GGG CGC CTG

الشخص المصاب AGC GTC ACT CAG GGG CGC CGG

ACU	CAG	CGC	AGC	CGG	CUG	GGG	GUC
Thr	Gln	Arg	Ser	Arg	Leu	Gly	Val

الشكل (ب)

الوثيقة – 2 –

- **بيّن** سبب الخلل المؤدي الى الاصابة بمتلازمة شواتشمان-دايموند (SDS)، باعتمادك على شكلي الوثيقة (2)

أسرار التميز في العلوم:

- القراءة السليمة للتمرين واعادته أكثر من مرة لتترسخ الفكرة أكثر
- التسطير على الكلمات المفتاحية
- معرفة الجزء الذي ستضيفه من مكتسباتك القبلية (لا يتم إضافة كل معلوماتك بل اخترما يخدمك فقط)
- عدم الخوف من فكرة التمرين والتركيز وعدم التهاون
- التزام الوقت المحدد وتدوين الإجابة على ورقة
- عدم التسرع في الاجابة

التمرين الثامن: مسعى علمي .....حوالي 2 سا

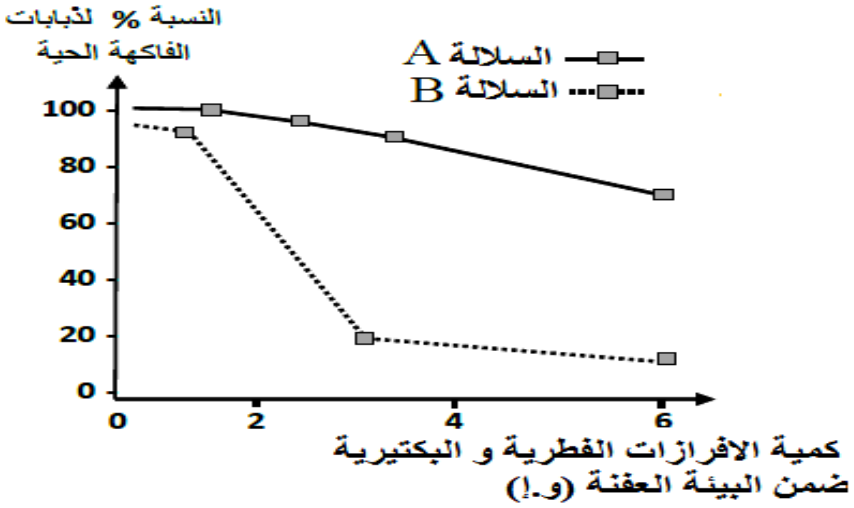
تُنتج عضوية الكائن الحي بروتينات متنوعة لأداء وظائف متخصصة ولتوضيح العلاقة بين تغير تسلسل النيكليوتيدات في المورثة وظهور الاختلالات على مستوى العضوية نقدم الدراسة التالية:

تعيش ذبابة الفاكهة (Drosophile) عادة ضمن أوساط عفنة (الخضراوات والفواكه المتعفنة ...) وبالرغم من أن هذه الأوساط توفر العناصر الضرورية لنموها فهي تمثل بيئة غير مرغوب فيها لبعض سلالاتها وتسبب موتها حيث يتواجد في هذه الأوساط العديد من الفطريات والبكتيريا التي تتجمع عادة على ظهر ذباب الفاكهة.

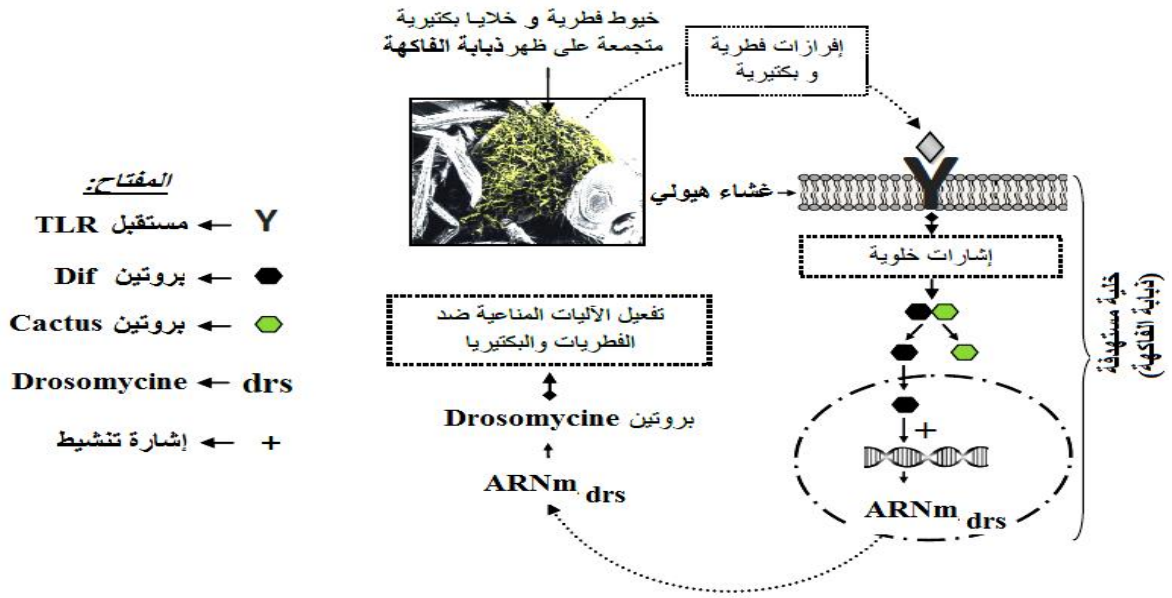
الجزء الأول:

-الشكل (أ): يمثل النسبة المئوية لذبابة الفاكهة الحية ضمن بيئة مغذية تحتوي على فواكه متعفنة لدى سلالتين A وB .

-الشكل (ب): يمثل مسلك الاليات والاشارات الخلوية التي تعمل على تفعيل الآليات المناعية الموجهة ضد البكتيريا والفطريات التي تستهدف ذبابة الفاكهة.



الشكل أ من الوثيقة 01



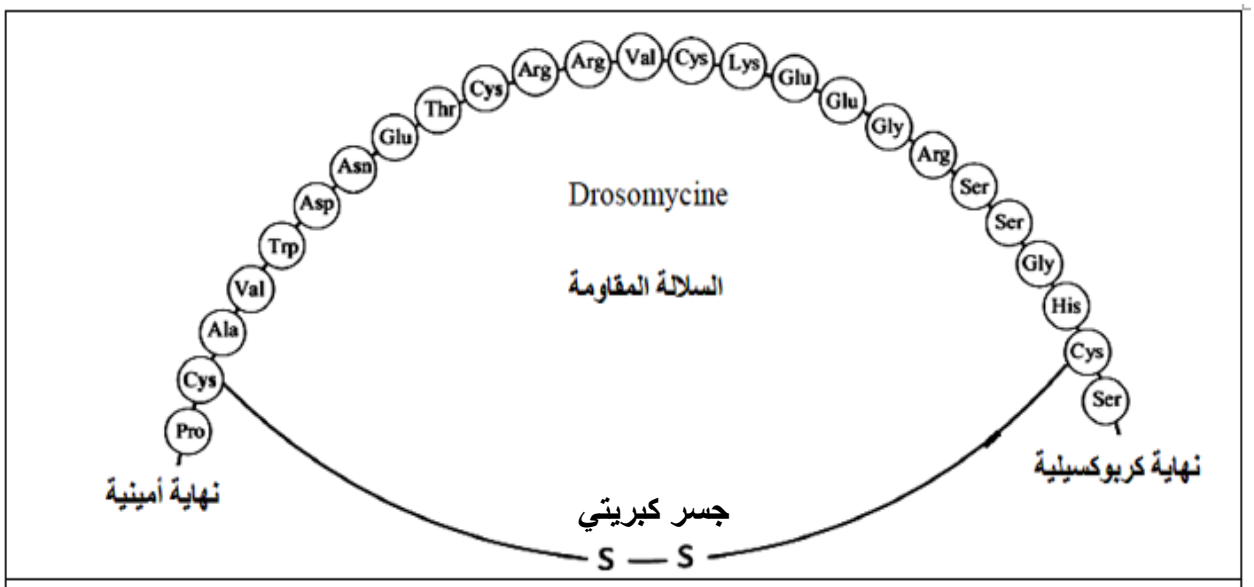
الشكل ب من الوثيقة 01

-**اقترح** فرضيتين تفسر بهما سبب عدم مقاومة بعض سلالات ذبابة الفاكهة (Drosophile) للعدوى الفطرية والبكتيرية التي تميز البيئة العفنة، باستغلال الوثيقة 01.

الجزء الثاني:

قصد التحقق من صحة احدى الفرضيتين نقدم معطيات الوثيقة 2 حيث:

- الشكل (أ): يمثل التتابع الببتيدي للأحماض الأمينية لبروتين (Drosomycine) المتدخل في مسلك الآليات الخلوية عند البكتيريا المقاومة لتأثيرات البيئة العفنة
- الشكل (ب): يمثل السلسلة غير المستنسخة للمورثة المسؤولة عن البروتين Drosomycine عند السلالة الحساسة (غير مقاومة) مرفق بجدول الشفرة الوراثية.
- الشكل (ج): يمثل التتابع البيبتيدي للأحماض الأمينية الذي يميز موقع التثبيت لمستقبلات TLR عند ذبابة الفاكهة المقاومة كما يوضح نتائج القياس الكمي للمركبات معقد (Dif-Cactus) وكمية ARNm drs بدلالة تكرار (تردد) الحمض الأميني اللوسين (Leu) على مستوى التسلسل البيبتيدي الذي يميز موقع التثبيت لمستقبلات TLR عند السلالتين الحساسة والمقاومة.



الشكل (أ) من الوثيقة 2

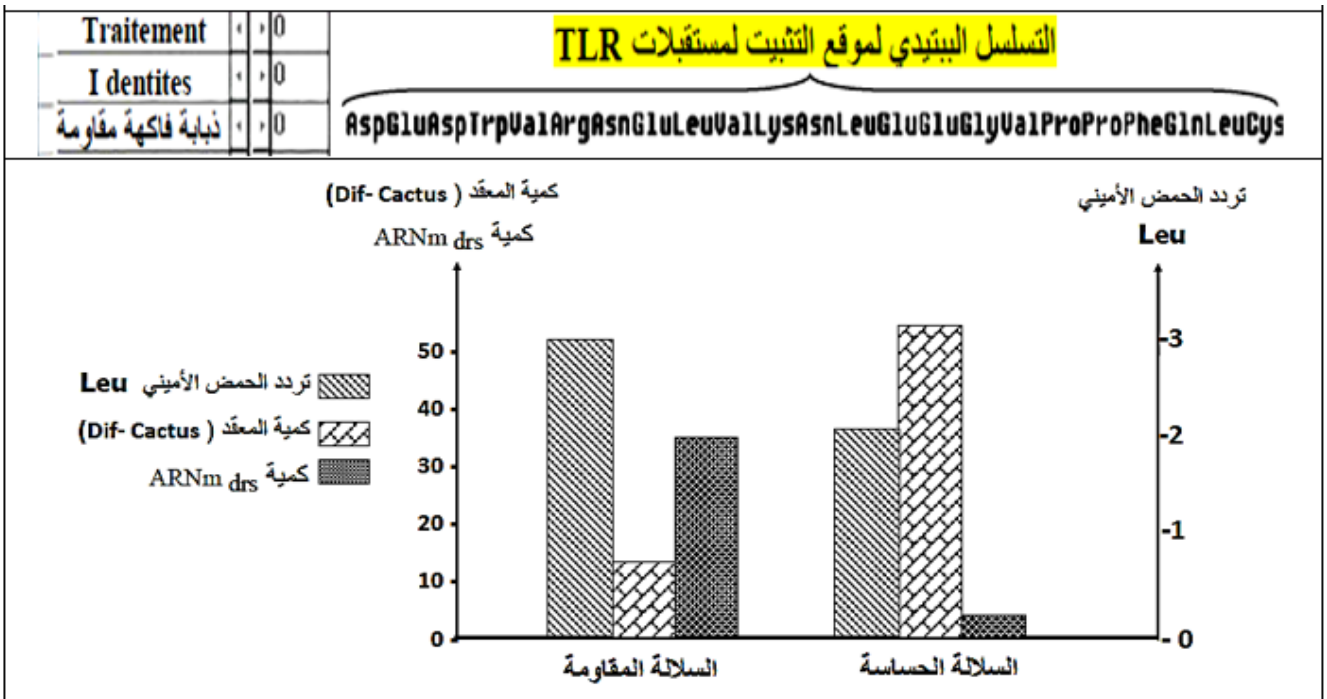
رغم ذلك التعب ولكن شغفك هو وقودك لإكمال

طريق النجاح تحت شعار ستفعلها يوما ما

CCT TGT GCA GTA TGG GAC AAT GAA ACA TGT AGA AGG GTG TGT AAG GAG GAA GGA CGA AGT AGT GGC CAT TGC TCA

القاعدة الأولى	القاعدة الثانية: U		C		A		G		القاعدة الثالثة
U	UUU	Phénylalanine Phe	UCU	Sérine Ser	UAU	Tyrosine Tyr	UGU	Cystéine Cys	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	Leucine Leu	UCA		UAA	Stop	UGA	Stop	A
	UUG		UCG		UAG		UGG	Tryptophane Trp	G
C	CUU	Leucine Leu	CCU	Proline Pro	CAU	Histidine His	CGU	Arginine Arg	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	Glutamine Gln	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	Isoleucine Ile	ACU	Thréonine Thr	AAU	Asparagine Asn	AGU	Sérine Ser	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	Lysine Lys	AGA	Arginine Arg	A
	AUG	Méthionine Met	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	Valine Val	GCU	Alanine Ala	GAU	Acide aspartique Asp	GGU	Glycine Gly	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	acide glutamique Glu	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

الشكل (ب) من الوثيقة 2



الشكل (ج) من الوثيقة 2

- **ناقش** مدى صحة الفرضيتين المقترحتين، باستغلالك لأشكال الوثيقة 2.

الجزء الثالث: استنادا لمعلوماتك والدراسة السابقة، **انجز** مخططا على المستوى الجزيئي توضح فيه مسارات المسلك الخلوي عند سلالات ذبابة الفاكهة المقاومة والحساسة.

التمرين التاسع: مسعى علمي .....حوالي 2 سا

يلعب تركيب البروتين دورا أساسيًا في تكاثر الخلايا وتمايزها واستمرار حياتها إلا أن تركيبه بشكل غير منظم يمكن أن يعزّز تشكل الأورام السرطانية، مما جعل آليات تركيبه هدفا واعدا للعلاج الكيميائي باستعمال المضادات الحيوية كالأجيلاستاتين A (AglA-A) (alkaloid-agelastatin)الذي أثبتت فعاليته لعلاج الاورام السرطانية.

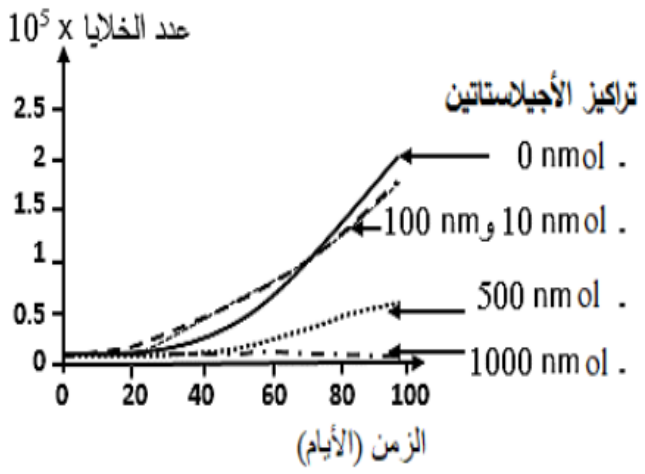
الجزء الأوّل :

تمّ عزل الأجيلاستاتينA من الإسفنج البحري Agelas dendromorpha ودراسة تأثيره على بعض العمليات الحيوية لتكاثر الخلايا السرطانية كالتعبير المورثي، نتائجها ممثلة في الوثيقة 1 حيث:

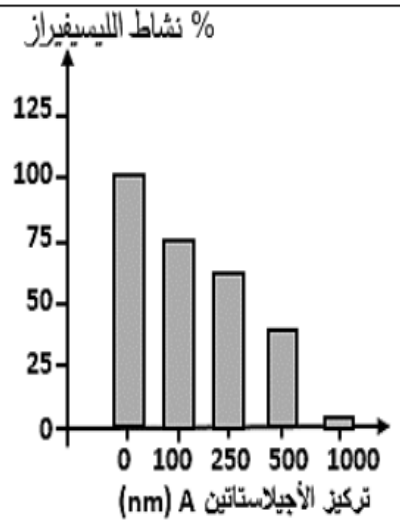
- الشكل (أ): يمثل نتائج نمو الخلايا السرطانية الثدية بدلالة الزمن في خمسة أوساط حضن بكل واحد منها نفس عدد الخلايا السرطانية وفي تراكيز متزايدة من الأجيلاستاتينA (AglA-A).
- الشكل (ب): يمثل نتائج قياس نشاط أنزيم الليسيفيراز Luciférase عند حشرة الخنفساء في وجود تراكيز مختلفة من الأجيلاستاتين A (AglA-A)

ملحوظة: إنزيم الليسيفيراز يؤكسد بروتين الليسيفيرين في وجود ال ATPوتصدر إضاءة (فلورة) تعبر عن نشاط الأنزيم والمتعلق بتركيب بروتين الليسيفيرين .

- الشكل (ج): يمثل نتائج التصوير الإشعاعي الذاتي لخليط مستخلص من خلية شبكية للأرنب، مضاف اليه الميثيونين المشع لمدة ساعة واحدة. قبل وبعد إضافة ARNmالليسيفيرين والأجيلاستاتينA (AglA-A) بتراكيز متزايدة.



الشكل (أ)



الشكل (ب)

ARNm	لا يوجد	يوجد	يوجد	يوجد	يوجد	يوجد	يوجد
(µM) AglA-A	لا يوجد	لا يوجد	0.05	0.10	0.50	1.0	10
كمية البروتين المشع المتشكل	منعدمة	كبيرة جدا	كبيرة	متوسطة	قليلة	قليلة جدا	منعدمة

الشكل (ج)

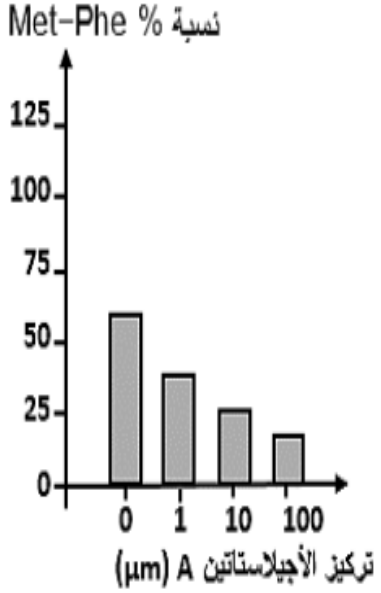
الوثيقة (1)

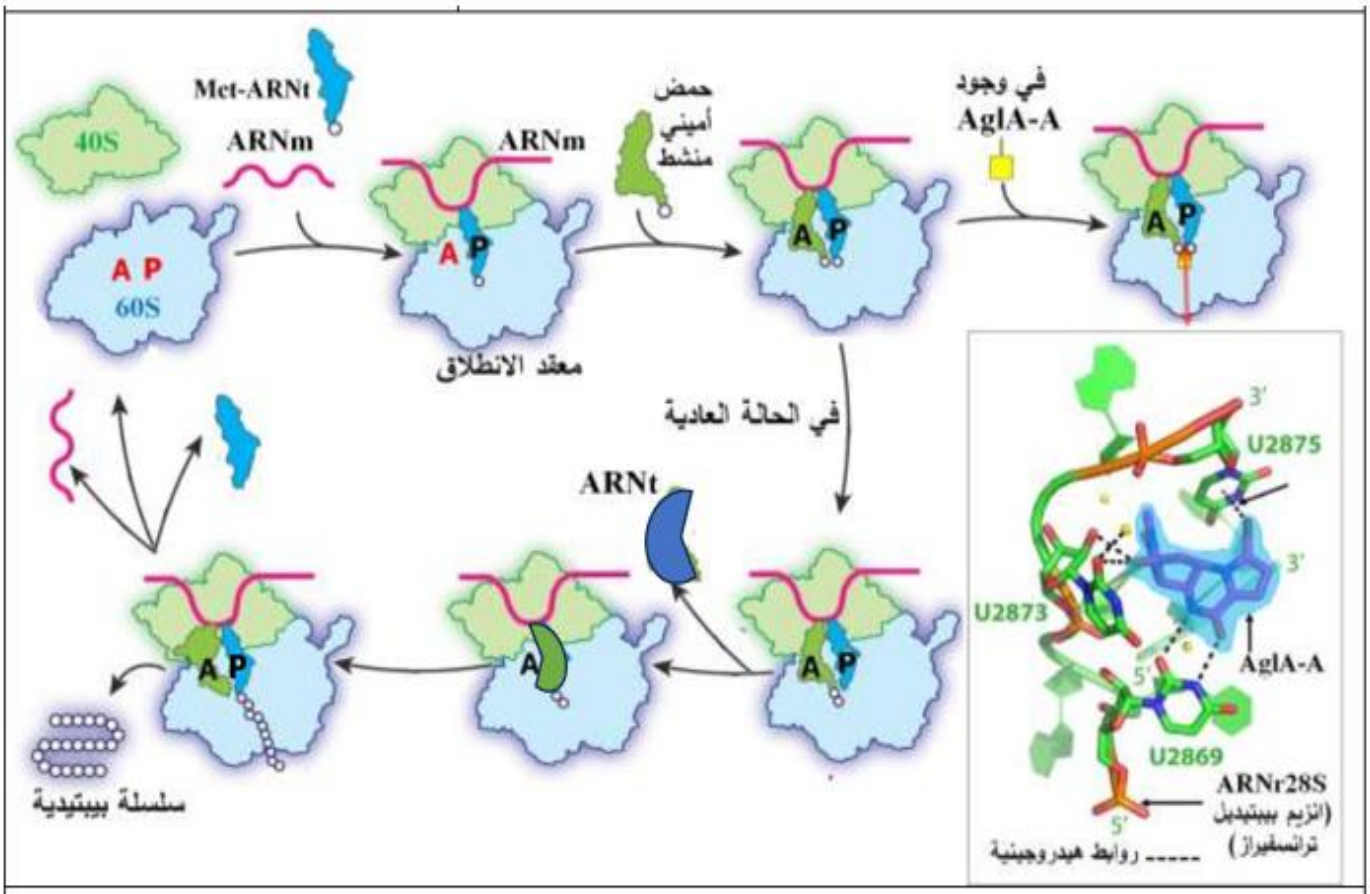
-**اقترح** فرضيتين لتوضيح التأثير الجزيئي للأجيلاستاتين Aعلى تطور الخلايا السرطانية باستغلالك **للوثيقة1.**

الجزء الثاني :

بغرض التحقق من مدى صحة الفرضيتين نقدّم معطيات الوثيقة 2 حيث:

- الشكل (أ): يمثل تركيب البروتين من طرف خلايا سرطانية حُضنت في أوساط تجريبية مختلفة.
- الشكل(ب): يمثل نتائج قياس نسبة تشكل ثنائي الببتيد Met-Phe في وجود تراكيز مختلفة من الأجيلاستاتين A.
- الشكل(ج): يوضّح آلية عمل الريبوزوم في الحالة الطبيعية وفي حالة وجود الأجيلاستاتين Aكما يوضح الارتباط الجزيئي للأجيلاستاتين Aمع انزيم بيبتيديل ترانسفيراز(ARNr28S) بحيث تتوافق الأرقام مع تسلسل نكليوتيدات انزيم بيبتيديل ترانسفيراز المسؤول عن تشكيل الرابطة البيبتيدية بين الأحماض الأمينية.

الوسط	الشروط التجريبية	النتائج	
1	ARNm + ARNt + ATP + أحماض أمينية + ريبوزومات + إنزيمات تنشيط الأحماض الأمينية	تركيب البروتين	
2	نفس محتوى الوسط + المضاد الحيوي AglA-A بتركيز 10 µM	عدم تركيب البروتين	
3	ARNm + ATP+ أحماض أمينية منشطة + ريبوزومات + المضاد الحيوي AglA-A بتركيز 10 µM	عدم تركيب البروتين	
الشكل (أ)			الشكل (ب)



الشكل (ج)

الوثيقة (2)

1. **اشرح** آلية التأثير الجزيئي للأجيلاستاتين Aعلى تكاثر الخلايا السرطانية للتحقق من مدى صحة الفرضيتين المقترحتين سابقا وذلك باستغلال الوثيقة 2.
2. **انقد** استخدام المضاد الحيوي الأجيلاستاتين A.

الجزء الثالث:

انطلاقا مما توصلت إليه وتوظيفا لمعلوماتك **وضّح** في مخطط آليات تركيب البروتين ومتطلباتها، مبرزا تأثير الأجيلاستاتينA على ذلك.

البدايات لن تكون سهلة ولكن العبرة بالخواتيم تذكر ذلك جيدا

الحل

الحلول المقترحة لتمارين الوحدة 1: تركيب البروتين

حل التمرين الأول 05 نقاط: (العلاقة الوظيفية بين عناصر الترجمة)

1- التعرف على البيانات المرقمة: 1,75ن

1- رابطة هيدروجينية 2- ARNm 3- رباعي ببتيد (سلسلة ببتيدية في طور التشكل)

4- رابطة ببتيدية 5- ARNt 6- حمض أميني

التعرف على المرحلة من الشكل (أ):

- مرحلة الاستطالة من الترجمة (بسبب استطالة السلسلة الببتيدية وعدم وصول الريبوزوم لرامزة التوقف)

-حساب عدد الوحدات البنائية في البروتين بما أن جزيئة ARNm المشرفة على تركيب هذا البروتين تتكون من 618 نيكليوتيدة فإنه: 0,5 ن

نعلم أن لكل حمض أميني يشفر بثلاثية من النيكليوتيدات وهي الرامزة.

إذن: طريقة (1): عدد الاحماض الأمينية في البروتين الوظيفي 618 ÷ 3 = 206 - 2 = **204** حمضا أمينيا.

(2: رامزة الانطلاق AUG + رامزة التوقف)

طريقة (2): عدد الاحماض الأمينية في البروتين الوظيفي (618-6) ÷ 3 = 204 حمضا أمينيا.

(6: الثلاثية AUG + ثلاثية رامزة التوقف)

2-كتابة النص العلمي: 2,75 ن

مقدمة: تُعتبر البروتينات جزيئات حيوية مهمة في حياة الكائنات الحية، يتم تركيبها وفق آليات التعبير المورثي وذلك بتدخل عناصر مختلفة مثل الـ ARNm و ARNt وعضية الريبوزوم. **فما هي العلاقة الوظيفية بين ARNm وARNt والريبوزوم في آلية التعبير المورثي؟ (0,5ن)**

العرض: يتضمن المؤشرات التالية: 0,25 ن×8

<u>ذكر خصائص كل عنصر</u>

- يتم التعبير المورثي وفق آليتي الاستنساخ والترجمة بغرض تصنيع بروتين معين.
- الاستنساخ يتم بالنواة عند حقيقيات النواة ويهدف إلى التصنيع الحيوي لجزيئة ARNm انطلاقا من سلسلة ناسخة في جزيئة ADN. بحيث يتكون ARNm من سلسلة واحدة من تتالي النيكليوتيدات ولكنها غير ملتفة.
- الترجمة تتم بالهيولي يتم خلالها التصنيع الحيوي لسلاسل ببتيدية بتدخل عناصر عديدة من بينها الريبوزومات انطلاقا من شفرة وراثية ARNm (نسخة من ADN). يتكون الريبوزوم من تحت الوحدة الكبرى تحتوي موقع P يرتبط به ARNt الحامل لعديد الببتيد ومن موقع A يرتبط به ARNt الحامل لحمض اميني وكذلك تتكون من نفق خروج سلسلة عديد الببتيد، أما تحت الوحدة الصغرى فتحتوي على نفق لتثبت ARNm. أما المكونات الكيميائية للريبوزوم فهي عبارة عن ARNr وبروتينات متنوعة.

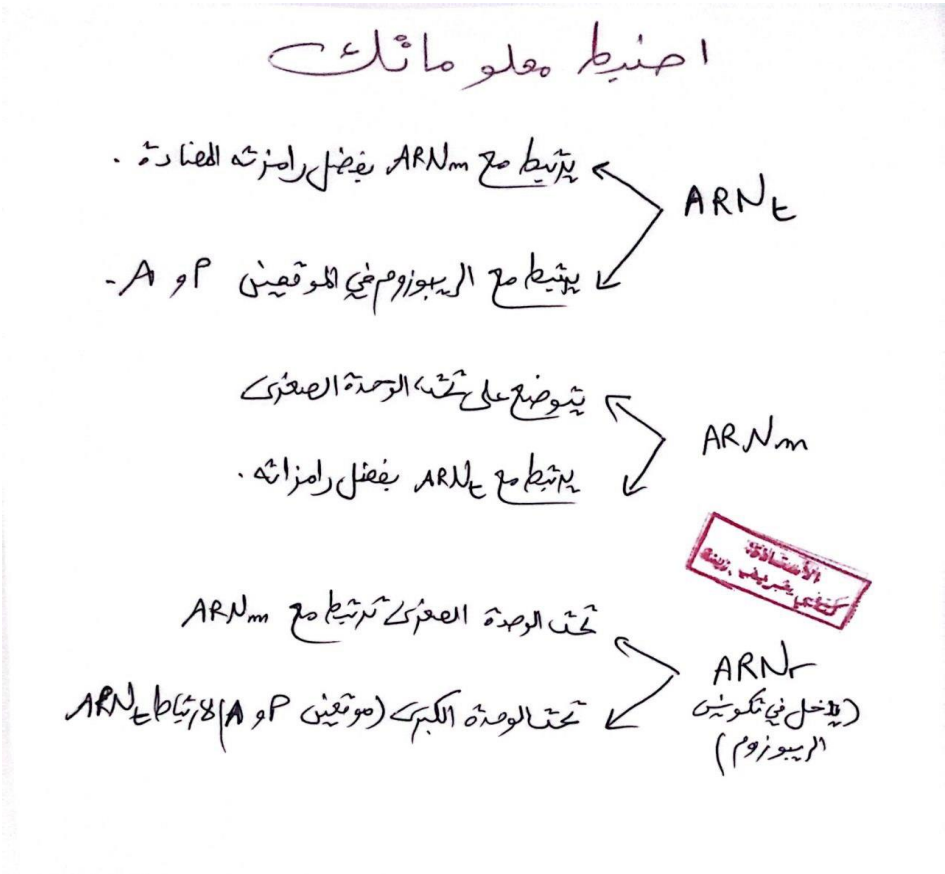
- يسبق مرحلة الترجمة بالريبوزوم آلية تنشيط الأحماض الأمينية بتدخل إنزيم نوعي (Aminoacyl-ARNt synthethase) بحيث يتطلب تدخل العناصر التالية: ARNt ،احماض أمينية، وطاقة ATP ومع انزيمات نوعية ليتم تشكل معقد AA-ARNt
- يتكون الـ ARNt من سلسلة واحدة من متعدد النيكليوتيد تلتف في بعض المناطق مشكلة 4 أذرع نتيجة وجود تكامل بين القواعد الازوتية ويتميز بخاصية ازدواجية وهي:

موقع تثبيت الحمض الأميني. - موقع الرامزة المضادة المكملة لرامزة ARNm.

<u>تظهر العلاقة الوظيفية</u> بين جزيئة ARNm وARNt والريبوزوم اثناء عملية الترجمة حيث:

- تبدأ عملية الترجمة بتوضع جزيء الـ ARNm على تحت الوحدة الصغرى للريبوزوم ، ثم يتوضع الـ ARNt الحامل للحمض الاميني ميثيونين على رامزة الانطلاق AUG بفضل رامزته المضادة UAC (تتشكل روابط هيدروجينية بين القواعد الآزوتية حيث C مع G بثلاث روابط وA مع U برابطتين)، ثم تلتحق تحت الوحدة الكبرى للريبوزوم ويصبح الـ ARNt الحامل للميثيونين في الموقع P للريبوزوم والموقع A شاغرا وهكذا يتشكل الريبوزوم الوظيفي. وبعدها في خطوة الاستطالة يبدأ اضافة الاحماض الأمينية باستقبال في كل مرة معقد ARNt -حمض أميني في الموقع A للريبوزوم وينتقل الريبوزوم على طول ARNm من رامزة لأخرى في الاتجاه من 5' الى 3'.
- تعتبر جزيئة ARNt عنصرا فعالا في وظيفة الريبوزوم لتأمين تحويل اللغة النووية للـ ARNm الى لغة بروتينية،
- تنتهي الترجمة بوصول الريبوزوم إلى إحدى رامزات التوقف (UAA. UAG UGA). بحيث تكتسب السلسلة الببتيدية بنية فراغية ثلاثية الأبعاد.

خاتمة: إنّ الجزيئات الحيوية ARNt وARNm وعضية الريبوزوم(تتكون من جزيئة ARNr...) لها علاقة وظيفية في مرحلة الترجمة من أجل تركيب البروتين حيث يلعب ARNt دورا هاما في نقل الحمض الاميني الموافق للرامزة الموجودة على ARNm ويتثبت بواسطة رامزته المضادة (قاعدة التكامل) / كما يلعب الريبوزوم دورا هاما في تثبيت ARNt الحامل للحمض الأميني وكذا تثبيت ARNm (فالريبوزوم يجمع بين ARNt وARNm) **(0,25ن)**



حل التمرين الثاني (05 ن): (الاحماض النووية ودواء لعلاج السرطان)

1– متطلبات تركيب جزيئات الأحماض الريبية النووية (ARN) المختلفة:

المورثة، إنزيم ARNبوليميراز ، 4 أنواع من النيكليوتيدات الريبية الحرة ، طاقة 1ن.

2-كتابة النص العلمي: 4 ن

مقدمة: يتم تركيب البروتين في الخلية وفق آلية التعبير المورثي بعمليتي الاستنساخ والترجمة حيث تلعب الأحماض الريبية النووية المختلفة (ARN) أدوارا مهمة في ذلك، وهو ما جعل العلماء يستغلونها كعلاجات للأورام السرطانية التي تتميز خلاياها بالتكاثر العشوائي. ومن بين الأدوية المستعملة CX-5461. فما **هو مصدر ودور مختلف أنواع الأحماض الريبية النووية في عملية التعبير المورثي؟ وما مدى نجاعة دواء CX-5461 في التقليل من تكاثر الخلايا السرطانية؟** 0,75 ن

العرض: يتم ذكر المؤشرات التالية:

0,5 ن×4- يتم تركيب مختلف الاحماض النووية الريبية عن طريق عملية الاستنساخ والتي تتم في النواة عند حقيقيات النواة وذلك بتوفر عناصر ضرورية المورثة، إنزيم ARNبوليميراز ، 4 أنواع من النيكليوتيدات الريبية الحرة ، طاقة بحيث يتوضع انزيم النسخ على بداية المورثة ويقوم بكسر الروابط الهيدروجينية (كسر موضعي) وقراءة تتالي النيكليوتيدات على احدى سلسلتي الـ ADN (المستنسخة) وربط النيكليوتيدات الموافقة وفق قاعدة التكامل وبعدها ينتقل على طول المورثة وتستطيل جزيئة ARN الى ان يصل لنهاية المورثة فتتحرر، بحيث يوجد 3 أنواع من انزيمات النسخ

- يمثل كل من الARNm ، الـ ARNtو الـ ARNr مختلف الأحماض الريبية النووية الضرورية لتركيب البروتين وتختلف هذه الأنواع في مصدرها ودورها حيث :

- الحمض الريبي النووي الرسول(ARNm) يتم تصنيعه انطلاقا من عملية الإستنساخ للمورثة بإشراف من إنزيم ARN بوليميراز من النوع الثاني ويتكون من سلسلة تتابع نيكليوتيدات ريبية مكونة شفرة وراثية وحدتها ثلاثية تدعى الرامزة ، ويتمثل دوره في نقل نسخة من المعلومة الوارثية من النواة إلى الهيولى وبالتحديد للريبوزوم مقر تركيب البروتين.

-الحمض الريبي النوي الناقل(ARNt) ويركب انطلاقا من عملية الاستنساخ للمورثات بواسطة إنزيم ARN بوليميراز من النوع الثالث .وهو عبارة عن سلسلة واحدة ملتفة تتكون من متعدد النيكليوتيد ويتمثل دوره في تثبيت الأحماض الأمينية ونقلها وتقديمها إلى الريبوزوم مقر عملية الترجمة إذ يتميز بامتلاكه لموقعين موقع خاص بتثبيت الحمض الأميني جهة النهاية 3 ‘وموقع خاص بالرامزة المضادة وهي مكملة لرامزة الـ ARNm .

-الحمض الريبي النووي الريبوزومي(ARNr) ويتم تصنيعه انطلاقا من عملية الإستنساخ للمورثات المسؤولة بواسطة إنزيم ARN بوليميراز من النوع الأول.وهو عبارة عن أنواع تختلف في معامل الترسيب ;28s,18s 5.8s.5s وبروتينات يدخل هذا النوع في بناء تحت وحدتي الريبوزوم حيث يتكون من تحت وحدة صغرى تحتوي موقع لتثبيت ARNm وتحت وحدة كبرى تحتوي موقعين تحفيزيين P لتثبيت ARNt الحامل لعديد الببتيد والموقع A الذي يتثبت فيه ARNt الحامل للحمض الاميني. يلعب دورا في تحويل اللغة النووية الى لغة بروتينية بعملية الترجمة.

- في حالة الخلايا السرطانية تتميز بتكاثرها السريع وذلك بتركيبها بروتينات متنوعة تضمن حياتها وتكاثرها ولكن للتقليل من تكاثر الخلايا السرطانية يستعمل دواء CX-5461 إذ يثبط استنساخ جزيئات ARNr من طرف إنزيم ARN بوليميراز من النوع الأول فلا يتم بناء تحت الوحدات الريبوزومية المسؤولة عن عملية الترجمة ولا يتم تركيب البروتين في الخلايا السرطانية المعالجة وهو ما يعيق تكاثرها . 0,75 ن

خاتمة: تساهم الاحماض النووية في تركيب بروتينات متنوعة تضمن حياة الخلية، يسمح العلاج بدواء CX-5461 من تقليل تكاثر الخلايا السرطانية عن طريق تثبيط تركيب أحد أنواع ARN (r) ولكن الجرعات الكبيرة ستؤثر على باقي خلايا العضوية وهو ما يؤدي لظهور اعراض جانبية لذلك من المستحسن استعمال ادوية يكون عملها انتقائيا. 0,5 ن

اعقلها وتوكل بدون التفكير في النتائج..... فقط استمر

حل التمرين الثالث (07 ن): (دواء مثبط لعملية الترجمة)

الجزء الأول: 2,5 ن

1- **المقارنة:** يمثل الشكل (أ) الوثيقة 01 نتائج تجريبية لزرع بكتيريا في غياب ووجود المضاد الحيوي Astrio حيث نلاحظ: 0,75 ن

- في بداية التجربة (ز (0) تساوي عدد المستعمرات البكتيرية (3 مستعمرات) في طبق بيتري

- في غياب ووجود أثناء التجربة: يزداد عدد المستعمرات بشكل بطئ جدا في وجود Astrio مقارنة بغيابه حيث:

في غياب Astrio: عند 1 ساعة يزداد عدد المستعمرات إلى 10 ثم الى24 خلال ساعتين

في وجود Astrio: يقدر عددها بـ4 مستعمرات بعد ساعة و يصل إلى 6 فقط بعد ساعتين.

فكلما تواجد المضاد الحيوي نقص عدد المستعمرات البكتيرية.

الاستنتاج: المضاد الحيوي Astrio يثبط نمو البكتيريا. 0,5 ن

2- التحليل: يمثل الشكل (ب) أعمدة بيانية لكمية البروتين المركب عند البكتيريا في غياب ووجود Astrio : 1 ن

- في غياب Astrio تقدر كمية البروتين المركبة من طرف البكتيريا بـ 20 وإ.

-في وجود Astrio تقدر كمية البروتين المركبة من طرف البكتيريا بـ 2.5 وإ فقط.

فكلما تواجد المضاد الحيوي تناقصت كمية البروتين المصنع.

الاستنتاج: مادة Astrio تثبط تركيب البروتين عند البكتيريا. 0,25 ن

الجزء الثاني: .... 4,5 ن

تبرير استعمال المضاد الحيوي Astrio انطلاقا من الوثيقة (2)

استغلال الشكل(أ): يمثل جدولا لشروط ونتائج تجريبية في أوساط مختلفة 0,75 ن

-في الوسط 1: عند وضع ARNt+ARNm + ATP + احماض امينية + ريبوزومات + انزيمات تنشيط نوعية نلاحظ تركيب البروتين نتيجة توفر جميع عناصر تركيب البروتين بينما في الوسط 2: عند وضع نفس محتوى الوسط الأول + المضاد الحيوي Astrio نلاحظ عدم تركيب البروتين (وهذا يدل على ان المضاد الحيوي ثبط تركيب البروتين)

أمّا في الوسط 3: ARNm+طاقة + احماض امينية منشطة + ريبوزومات +المضاد الحيوي Astrio نلاحظ نفس نتائج الوسط 2 بغياب تركيب البروتين (وذلك يفسر بتثبيطه لعملية الترجمة من تركيب البروتين).

الاستنتاج: المضاد الحيوي يثبط تركيب البروتين بكبحه لعملية الترجمة بالضبط 0,25ن×2

استغلال الشكل(ب): يمثل رسما تخطيطيا لآلية حدوث الترجمة على مستوى الريبوزوم البكتيري في حالة غياب ووجود Astrio حيث نلاحظ: 1,75 ن

- تتكون تحت الوحدة الكبرى للريبوزوم من 3 مواقع موقعين تحفيزيين A وP وموقع اخر يعرف بموقع ارتباط EFG-ATP

المرحلة 1: يتشكل الريبوزوم الوظيفي نتيجة تثبت سلسلة ARNmعلى تحت الوحدة الصغرى للريبوزم ثم يلتحق الـ ARNt الحامل للحمض الاميني الأول ميثيونين ويعدها تلتحق تحت الوحدة الكبرى للريبوزوم فيشكل معقد الانطلاق (ريبوزوم وظيفي) بحيث يكون الحمض الاميني المنشط في الموقع P للريبوزوم

المرحلة 2: يلتحق الـ ARNt الحامل للحمض الاميني الثاني ويرتبط بالموقع A

المرحلة 3: تشكل رابطة ببتيدية بين الحمضين الأمنيين الأول والثاني.

- في غياب Astrio: المرحلة 4: تنكسر الرابطة بين الحمض الاميني الأول والـ ARNt الخاص به نتيجة تشكل رابطة ببتيدية ويصبح الـ ARNt الثاني حامل لثنائي ببتيد

المرحلة 5: يلتحق مركب EFG-ATP نشط ويرتبط على موقعه الخاص به على الريبوزوم حيث يتم اماهة ATP الى ADP وتحرر مركب EFG-ADP غير نشط فيتحرك الريبوزوم بمقدار رامزة واحدة

المرحلة 6: يصبح الـ ARNt الثاني الحامل لثنائي الببتيد في الموقع P و يتحرر الـ ARNt و بالتالي يصبح الموقع A شاغرا لاستقبال ARNt حامل للحمض الأميني الثالث (المرحلة 7) و هكذا كل مرة لتتطاول السلسلة الببتيدية..

- في وجود Astrio تتوضع جزيئة المضاد الحيوي في موقع ارتباط مركب EFG-ATP نشط مانعة ارتباطها فتتوقف حركة الريبوزوم وبالتالي عدم إضافة احماض امينية ومنه توقف الترجمة.

الاستنتاج: يمنع المضاد الحيوي حركة الريبوزوم في مرحلة الاستطالة من عملية الترجمة وبالتالي تثبيط تركيب البروتين.

0,25 ن×2

الربط (التبرير): 0,5 ن×2

- في غياب المضاد الحيوي Astrio تقوم البكتيريا بتركيب البروتينات الضرورية لحياتها والتي تسمح لها بالتكاثر فيزيد عددها ما يسمح بالاصابة بمشاكل على مستوى العضوية نتيجة تكاثر البكتيريا، ولذلك يتم استخدام المضادات الحيوية لتوقيف تركيب البروتينات ومنه توقيف التكاثر

- تكمن أهمية المضاد الحيوي في تثبيطه لعملية تركيب البروتين الضروري لنمو البكتيريا وأداء مختلف وظائفها الحيوية وبالضبط تثبيطه لعملية تركيب الترجمة في خطوة الاستطالة وذلك لقدرته على الارتباط بالريبوزوم البكتيري في موقع مركب EFG-ATP مما يعيق حركة الريبوزوم في مرحلة الاستطالة ويوقف عملية الترجمة وبالتالي عدم تركيب البروتينات الضرورية لحياة الخلية ومنه القضاء على البكتيريا وبالتالي علاج الإصابات البكتيرية.

نصيحة: لا تستهن بفكرة التمرين مهما كانت تبدو بسيطة

حل التمرين الرابع: 08 ن (فكرة مرض السكري الكلوي الكاذب)

الجزء الاول: 3 ن

صياغة فرضية لتفسير الحالة المرضية السكري الكلوي الكاذب

إستغلال الشكل(أ) من (الوثيقة1): يمثل منحنيان بيانيان لتغيرات حجم خليتين بيضيتين بدلالة الزمن إحداهما محقونة بـ ARNm المشفر لبروتين CHIP28 والثانية غير محقونة حيث: 0,75 ن

- قبل الحقن: يكون حجم الخليتين متماثل ويقدر بـ (1) وت
- عند الخلية غير محقونة: نلاحظ بقاء حجمها تقريبا ثابت رغم مرور 5 د من الزمن
- عند الخلية المحقونة نلاحظ إرتفاع حاد لحجمها حتى يصل1.4 (وت) بعد 3 د نتيجة دخول الماء من الوسط الخارجي الى داخل الخلية ما ساهم في زيادة حجمها.

الاستنتاج: بروتين CHIP28 يجعل الغشاء الهيولي للخلية نفوذا للماء 0,25 ن

إستغلال الشكل (ب): يمثل جدولا لتغير نفاذية الغشاء الهيولي للماء وكمية البروتين CHIP28 المدمج ضمن الغشاء الهيولي قبل وبعد حقن ARNm المشفر لبروتين CHIP28: 0,25 ن×2

- قبل حقن ARNm المشفر لبروتين CHIP28: تكون نفاذية الغشاء قليلة وتقدر بـ 13.7 s/ cm وكمية البروتين CHIP28 منعدمة.

- بعد حقن ARNm المشفر لبروتين CHIP28: نلاحظ كلما زادت كمية ARNm المشفر لبروتين CHIP28 المحقونة زادت كمية الماء التي تنفذ عبر الغشاء وزادت كمية البروتينات CHIP28 المدمجة في الغشاء حيث عند حقن 10 من ARNm تصبح النفاذية 221 وكمية البروتين الغشائي 10.

فكلما زادت كمية ARNm المحقون زادت معه كمية البروتين CHIP28 المدمج في الغشاء مما يزيد من نفاذية الغشاء للماء.

الاستنتاج: تواجد بروتين CHIP28 على الغشاء الهيولي للخلية يسمح بزيادة نفاذية الغشاء للماء 0,25ن

الربط: نفاذية الماء عبر الغشاء تزداد بزيادة عدد البروتينات الغشائية Aquaporines (البروتين CHIP28) المدمج والذي يتم تركيبه من طرف الخلية، فهي جزيئات غشائية ضمنية (قنوات) تسمح بمرور الماء.0,5ن

اقتراح الفرضية:

سبب مرض السكري الكلوي الكاذب يعود إلى أن جزيئات الغشائية Aquaporines أصبحت غير وظيفية (طفرة) في أغشية الخلايا المكونة للكلية فلا تعمل على إعادة امتصاص الماء وبالتالي يطرح أغلبه مع البول. 0,75ن

الجزء الثاني: 4 ن

شرح سبب الحالة المرضية le diabète insipide (السكري الكلوي الكاذب)

إستغلال الوثيقة 2: تمثل رسما تخطيطيا لإحدى البنيات (النيفرون) التي تمكن الكلية من الحفاظ على الماء في العضوية حيث: يتم تصفية الدم على مستوى الكبيبة حيث يتشكل بول أولي غني بالماء، لما يصل إلى مستوى الأنبوب الجامع يمتص الماء عبر القنوات الغشائية Aquaporines ليعود إلى الوسط الداخلي(الدم). 0,5 ن

الإستنتاج: يحتوي الغشاء الهيولي لخلايا الأنبوب الجامع على جزيئات Aquaporines دورها إعادة إمتصاص الماء من البول وإدخاله إلى الوسط الداخلي (الدم).0,25ن

إستغلال الوثيقة (3): يمثل الشكل (أ) جزء من الأليل AQP2 المسؤول عن تركيب البروتين الغشائي Aquaporines عند شخص سليم، وجزء من الأليل D150E المسؤول عن تركيب البروتين الغشائي Aquaporines عند شخص مصاب بالسكري الكلوي الكاذب

إستخراج جزء البروتين المسؤول عن تركيب البروتين الغشائيAquaporines عند شخص سليم وعند شخص مصاب بالسكري الكلوي الكاذب 0,25 ن×4

الشخص السليم: – جزء المورثة GCC TCC ACC GTA GAG

– رامزاتARNm 5 CGG AGG UGG CAU CUC 3

– جزء سلسلة عديد الببتيد Arg – Arg – Trp– His – Leu

الشخص المريض (السكري الكلوي الكاذب)

– جزء المورثة GCC TCC ACC GAA GAG

– رامزات ARNm CGG AGG UGG CUU CUC

– جزء سلسلة عديد الببتيد Arg – Arg – Trp– Leu Leu

نلاحظ تماثل في التتابع النيكليوتيدي بين الشخص السليم والمصاب مع وجود اختلاف في نيكليوتيدة واحدة وذلك بحدوث طفرة إستبدل القاعدة T بالقاعدة A في الثلاثية الرابعة من جزء المورثة أدى إلى تغير الثلاثية GTA عند السليم الى GAA عند المصاب ومنه تغير في رامزة الـ ARNm من CAU المشفر للحمض الاميني His عند السليم الى الرامزة CUU المشفرة للحمض الاميني Leu عند المصاب 0,75 ن

الإستنتاج: سبب مرض السكري الكلوي الكاذب هو حدوث طفرة إستبدال في جزء المورثة المسؤولة عن تركيب بروتين Aquaporines أدى إلى تغير حمض اميني وبالتالي إنتاج بروتين غير وظيفي.0,25ن

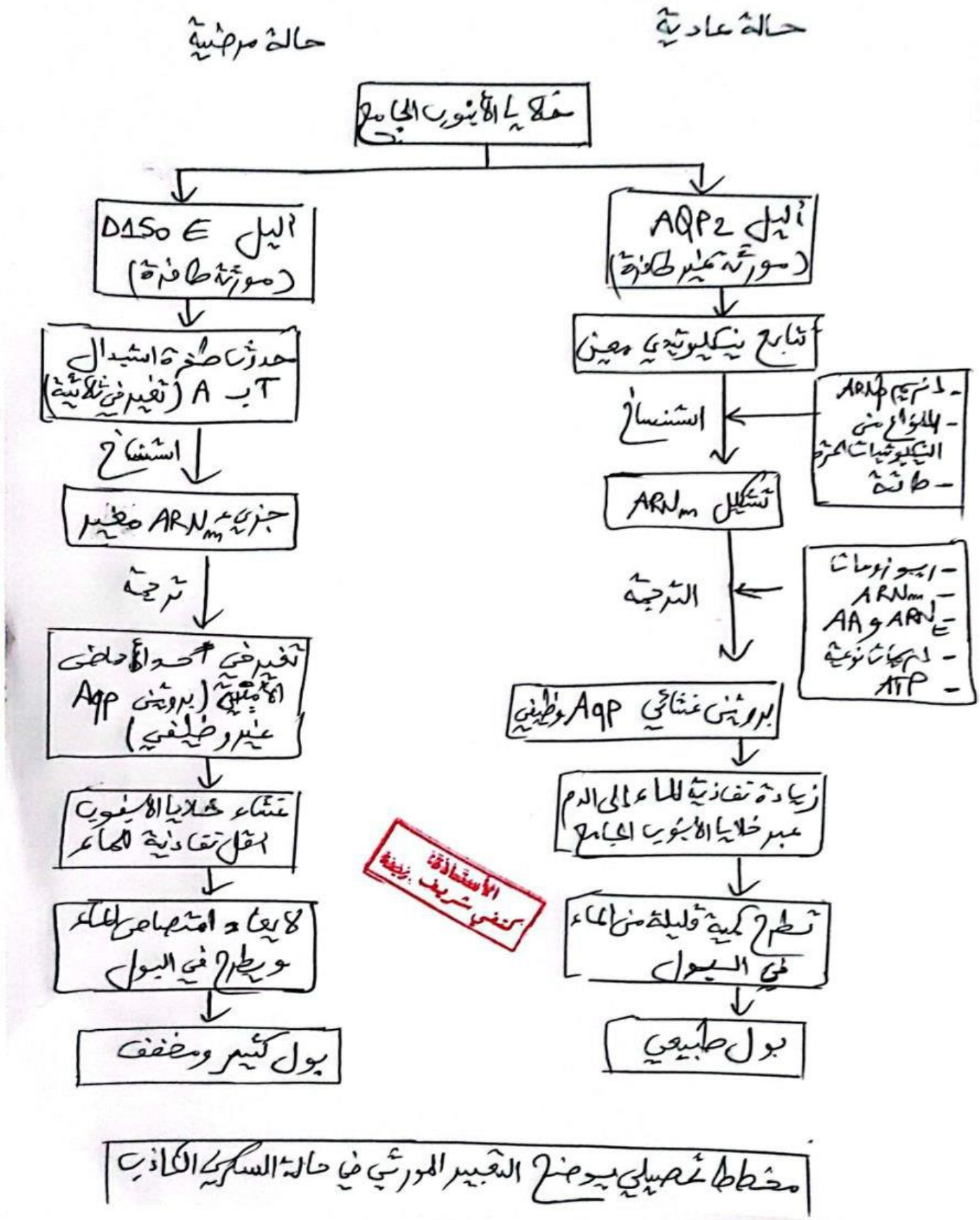
الربط: 0,5 ن×2

- إن تنظيم حركة الماء تؤمنها جزيئات بروتينية غشائية Aquaporines التي تسمح بنفوذ الماء عبرها على مستوى الانبوب الجامع حيث تكون نسبة الماء في البول الاولي عالية ولكن سرعان ما يتم إعادة امتصاص الماء من البول وإدخاله إلى الدم بفعل تلك البروتينات الغشائية فيكون البول طبيعي.

- لكن عند الشخص المصاب بمرض السكري الكلوي الكاذب تكون هذه الجزيئات غير وظيفية بسبب طفرة وراثية مما يؤدي عدم إعادة امتصاص الماء على مستوى الانبوب الجامع وطرحه في البول وظهور أعراض المرض المتمثلة في كثرة التبول وإحساس بالعطش نتيجة عدم القدرة على إعادة امتصاص الماء.

هذه النتائج تؤكد صحة الفرضية المقترحة: سبب هذه الحالة المرضية يعود إلى أن جزيئات الغشائية Aquaporines أصبحت غير وظيفية في أغشية الخلايا المكونة للانبوب الجامع بسبب طفرة استبدال فلا تعمل على إعادة امتصاص الماء وبالتالي يطرح أغلبه مع البول). 0,25 ن

الجزء الثالث: 1 ن انجاز مخطط تحصيلي



مخطط تحصيلي يوضح التعبير المورثي في حالة السكري الكاذب

حل التمرين الخامس 8 ن: (فكرة بروتين الهيستون وتنظيم الاستنساخ)

الجزء الأول (3 ن): اقتراح فرضية باستغلال الوثيقة 2

استغلال الشكل (أ): يمثل رسماً تخطيطيا لدور كل من إنزيم HAT وإنزيم ARNp على مستوى النواة. حيث نلاحظ: 0,5ن

- تكوّن جزيئة ADN ملتفة حول بروتينات الهيستونات، فيكون ADN غير متاح لعملية الاستنساخ، فلا يستطيع إنزيم ARNpالتدخل.

- ولكن بتدخل إنزيم HAT الذي يعمل على إضافة مجموعات أسيتيل لبروتينات الهيستونات، فيزول التفاف ADN في بعض المناطق، ويصبح متاحاً بحيث يتدخل إنزيم ARNp ويقوم بنسخ قطعة من الـ ADN التي لا يرتبط معها الهيستون، فتتشكل جزيئة ARNm .

الاستنتاج: إنزيم HAT يحفز نشاط إنزيم ARNp (يساعد على الاستنساخ) عن طريق إزالة تحلزن ADN بأستلة الهيستون. 0,25 ن

استغلال الشكل (ب): يمثل أعمدة لقياس نسبة تكاثر الخلايا ونسبة تركيب البروتين في شروط تجريبية مختلفة، حيث نلاحظ:

- في الخلية العادية: يصل تكاثر الخلايا إلى 30% وتركيب البروتين إلى 50%.

- في الخلية السرطانية في غياب miR : يصل تكاثر الخلايا إلى 60% ونسبة تركيب البروتين أعظمية 100%، وهي ضعف النسبة مقارنة بالخلية العادية.

- أما في الخلية السرطانية: يكون كل من تركيب البروتين وتكاثر الخلايا منعدماً (أو يكون شبه منعدم تقريباً).

فكلما تواجد الدواء miR نقص تركيب البروتين وتكاثر الخلايا السرطانية. 0,75ن

الاستنتاج: يعمل دواء miR على تثبيط تركيب البروتين في الخلايا السرطانية، وبالتالي تثبيط تكاثرها. 0,25ن

الربط: تتكاثر الخلايا في العضوية نتيجة تركيبها لبروتينات متنوعة، وذلك بعمليتي الاستنساخ والترجمة. فالمرحلة الأولى الاستنساخ يتدخل فيها إنزيم ARNp ، ولكن قبل ذلك يتم فك تحلزن وارتباط ADN مع بروتينات الهيستونات من خلال عمل إنزيم HAT بإضافة مجموعات أسيتيل للهيستون، فتصبح قطعة الـ ADN متاحة، ويعمل إنزيم ARNp فتتشكل جزيئةARNm ، ويتم تركيب البروتين وتكاثر الخلية، ومن بينها الخلية السرطانية.

- ولكن عند استعمال miR يتم تثبيط تركيب البروتين، وبالتالي توقيف تكاثر الخلايا السرطانية. 0,75ن

الفرضية المقترحة: دواء miR يوقف نشاط إنزيم HAT ، وبالتالي يبقى ADN ملتفاً حول بروتينات الهيستونات (غير متاح)، فلا يعمل إنزيم ARNp ، ومنه عدم تركيب البروتين وتوقف تكاثر الخلية السرطانية. 0,5ن

الجزء الثاني (4 ن): شرح آلية عمل الدواء باستغلال الوثيقة 2

استغلال الشكل (أ): يوضح عملية أستلة الهيستون بإنزيم HAT حيث: 0,5ن

- يكون الحمض الأميني Lys للهيستون ذو شحنة موجبة، وهذا ما يضمن ارتباط الهيستون مع جزيء ADN الذي يحمل شحنة سالبة لوجود حمض الفوسفوريك، فيكون ADN ملتفاً حول الهيستون.

- يتدخل إنزيم HAT فيضيف مجموعة أسيتيل لحمض Lys فتزول الشحنة الموجبة.

الاستنتاج: عملية الأستلة بواسطة إنزيم HAT تسمح بفصل الهيستون عن ADN فيزول تحلزنه. 0,25ن

استغلال الشكل (ب): يمثل جدولاً لنتائج تجريبية تتعلق بإنزيم HAT لخلية سرطانية في وجود وغياب miR حيث نلاحظ:

- نسبة ARNm لإنزيم HAT تكون كبيرة ومتماثلة في حالة الخلية السرطانية في غياب ووجود الدواء، وهذا يفسَّر بأن عملية استنساخ مورثة HAT تحدث بشكل طبيعي ولم يثبط الدواء هذه العملية.

- أما بالنسبة لإنزيم HAT في الخلية يتواجد بكمية كبيرة في حالة الخلية السرطانية في غياب الدواء، ولكن يكون بنسبة قليلة جداً في حالة الخلية السرطانية في وجود الدواء، وهذا يفسَّر بنقص في عملية الترجمة نتيجة تأثير الدواء miR 0,75ن

الاستنتاج: يتسبب دواء miR في خفض كمية إنزيم HAT في الخلية من خلال تثبيطه لعملية الترجمة، ولا يؤثر على عملية استنساخه.0,25ن×2

استغلال الشكل (ج): يمثل آلية عمل دواء miR حيث نلاحظ:0,5ن

- دواء miR عبارة عن سلسلة قصيرة من متعدد النيكليوتيدات اتجاهه من $5' \rightarrow 3'$، بحيث يرتبط مع ARNm الخاص بإنزيم HAT في بعض النيكليوتيدات نتيجة حدوث التكامل، وذلك بنشأة روابط هيدروجينية بين القواعد الآزوتية (A مع U ، G مع C).

الاستنتاج: دواء miR يكبح عملية ترجمة ARNm الخاص بإنزيم HAT من خلال الارتباط معه.0,25ن

الربط (شرح آلية عمل الدواء): 0,25ن×4

- يعمل إنزيم HAT على إزالة تحلزن ADN وانفصاله عن بروتين الهيستون بواسطة عملية الأستلة، وهذا ما يضمن حدوث الاستنساخ بواسطة إنزيم ARNp لأن ADN يصبح متاحاً، فيتم بعدها تركيب بروتينات متنوعة تضمن تكاثر الخلايا، ومن بينها الخلايا السرطانية.

- ولكن عند استعمال دواء miR يتم تثبيط تكاثر الخلايا السرطانية، بحيث يتم منع عملية الترجمة لجزيء ARNm الخاص بإنزيم HAT،

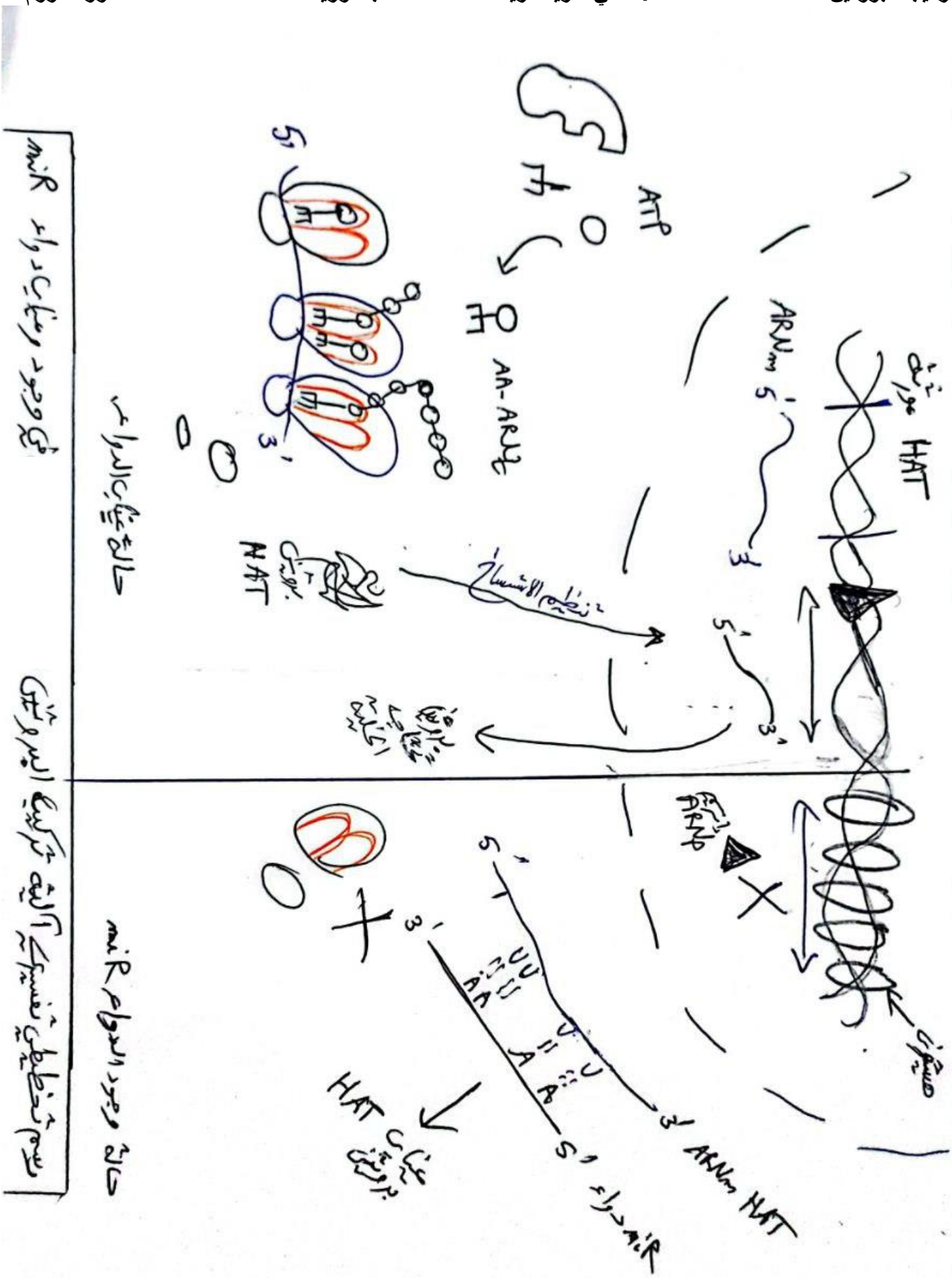
- وذلك بارتباط الدواء (يعتبر سلسلة قصيرة من ARN) بجزيء ARNm الخاص بإنزيم HAT نتيجة وجود تكامل في بعض القواعد الآزوتية، وهذا ما يمنع تثبت تحت الوحدة الصغرى للريبوزوم على ARNm فلا يتم ترجمته.

- وبالتالي عدم تركيب بروتين HAT فتنقص كميته في الخلية السرطانية، ومنه عدم إزالة تحلزن ADN فلا يعمل إنزيم ARNp ولا يتم تركيب البروتينات التي تحتاجها الخلية، فيتوقف تكاثر الخلية السرطانية.

وهذه النتائج تؤكد صحة الفرضية المقترحة، بحيث دواء miR يوقف نشاط إنزيم HAT من خلال التقليل (منع) من تركيبه في الخلية.0,25ن

ملحوظة: اذا كانت كمية الدواء كبيرة جدا يتم تثبيط تركيب البروتين HAT واذا كانت كمية الدواء قليلة يتم تقليل تركيب ذلك البروتين

الجزء الثالث: انجاز الرسم التخطيطي 1 ن


ARNm HAT
ARNt
ARNm HAT
ATP
AA-ARNt
NAT
حالة غياب الدواء
في وجود رمنيات دواء miR
حالة وجود الدواء miR
يتم تخطي تفسيرك آلية تركيب البروتين

حل التمرين السادس 5 ن: (فكرة المضاد الحيوي كلورمفينيكول تثبيط الترجمة)

1. ذكر عناصر الترجمة: 1,5 ن

1-ARNm ، 2- ريبوزومات 3-ARNt 4-احماض امينية 5- الطاقة 6-انزيمات تنشيط نوعية

2. كتابة النص العلمي: 3,5 ن

مقدمة: يتم تركيب الروتين وفق آليات منظمة ودقيقة بتدخل العديد من العناصر أهمها الريبوزوم، حيث تقوم البكتيريا بتركيب بروتيناتها الضرورية ما يسمح لها بالتكاثر، تعتبر الترجمة المرحلة الثانية من تركيب البروتين ولكن قد يتم تثبيطها باستعمال مضادات حيوية مختلفة مثل الكلورمفينيكول والتي تضمن توقيف نمو البكتيريا. **فما هي الخصائص البنيوية والوظيفية للريبوزوم التي تسمح له بالقيام بدوره في مرحلة الترجمة؟ وكيف يؤثر الكلورمفينيكول عليها؟ 0,75ن**

العرض: يتم ذكر المؤشرات التالية: 0,25ن×10

- يتم تركيب البروتين بعملتي الاستنساخ والترجمة من خلال التعبير عن المعلومة الوراثية التي توجد في الـ ADN على شكل بروتين معين بعدد ونوع وترتيب الاحماض الأمينية وهذا ما يضمن نشاط الخلية البكتيرية وتكاثرها.
- توافق مرحلة الترجمة التعبير عن المعلومة الوراثية التي يحملها الـ ARNm بمتتالية أحماض أمينية في هيولى الخلية.
- تتمثل متطلباتها في : ARNm ، احماض امينية منشطة (انزيمات تنشيط نوعية، طاقة ATP، ARNt ، احماض امينية) وريبوزومات.
- الريبوزوم عضية تتدخل في قراءة التتابع النيكليوتيدي على الـ ARNm بمساعدة ARNt وترجمته الى متتالية أحماض أمينية لتشكيل سلسلة ببتيدية
- تتكون من تحت وحدتين: تحت وحدة صغرى تحمل موقع ارتباط ARNm معامل ترسيبها 30sوتحت وحدة كبرى تحمل موقعين تحفيزيين P وA حيث الموقع A خاص بارتباط ARNt الحامل للحمض الاميني والموقع P خاص بارتباط ARNt الحامل لعديد الببتيد، كما تحتوي تحت الوحدة الكبرى ايضا نفق لخروج سلسلة عديد الببتيد ومعامل ترسيبها 50s.
- التركيب الكيميائي للريبوزوم هو ARNr الذي هو عبارة عن تتابع نيكليوتيدي ومجموعة من البروتينات حيث تتكون تحت الوحدة الصغرى للريبوزوم البكتيري من ARNr (16s) وبروتينات، اما تحت الوحدة الكبرى فتتكون من ARNr (23s و 5s) حيث في 23s يوجد المركز التفاعلي لتشكيل الرابطة الببتيدية بين الاحماض الأمينية.
- تنطلق عملية الترجمة بتثبت ARNm على تحت الوحدة الصغرى للريبوزوم ويلتحق الـ ARNt الحامل للحمض الاميني ميثيونين وبعدها تلتحق تحت الوحدة الكبرى فيصبح المحض الاميني المنشط الميثيونين في الموقع P للريبوزوم وهكذا يتشكل ريبوزوم وظيفي

- بعدها يبدأ تشكيل الرابطة الببتيدية بعد التحاق الـ ARNt الحامل للحمض الاميني الثاني وتوضعه في الموقع Aللريبوزوم بحيث تتشكل الرابطة الببتيدية بين الحمضين الامينيين بتدخل ARNr(23s) على مستوى تحت الوحدة الكبرى وهكذا في كل مرة يتم تشكيل الرابطة الببتيدية وتستطيل سلسلة عديد الببتيد، الى غاية وصول الريبوزوم الى احدى رامزات التوقف فيتم تحرير عديد الببتيد الذي تستعمله البكتيريا في نموها وتكاثرها.
- في وجود الكلورمفينيكول يتثبت في تحت الوحدة الكبرى للريبوزوم وبالضبط في الموقع التحفيزي المسؤول عن تشكيل الرابطة الببتيدية حيث تتشكل روابط هيدروجينية بين بعض المجاميع الكيميائية للمضاد الحيوي مع بعض القواعد الآزوتية لسلسلة الـ ARNr(23s) (G2462 ; G2505 ; G2506)
- وهو ما يعيق تشكل الرابطة الببتيدية بين الأحماض الأمينية بحيث يتم تثبيط خطوة الاستطالة من عملية الترجمة فلا تتشكل سلسلة عديد ببتيد وبالتالي توقف تركيب البروتين ومنه تثبيط نمو البكتيريا(موتها).

خاتمة: يلعب الريبوزوم دورا هاما في مرحلة الترجمة ما يضمن تحويل اللغة النووية للـ ARNm الى لغة بروتينية على شكل سلسلة عديد ببتيد بحيث تسمح تلك البروتينات المصنعة بتكاثر ونمو البكتيريا، ولكن يمكن لبعض المضادات الحيوية أن تؤثر عليها مثل الكلورمفينيكول الذي يعيق تشكيل الرابطة الببتيدية بين الأحماض الأمينية وهذا ما يسمح بكبح تركيب البروتين ومنه توقيف نمو البكتيريا. **0,25ن**

قد تبدو لك بعض الأشياء صعبة في العلوم وقد يبدو لك حلم تحقيق العلامة الكاملة في هذه المادة مستحيلا ولكن إذا ركزت على هدفك وعرفت أخطاءك وتمكنت من معالجتها تدريجيا ستتطور مع مرور الزمن وستلاحظ ذلك الى غاية جوان لتضع كل قدراتك في الورقة من أجل 20/20

حل التمرين السابع: 7 نقاط (فكرة خلل في بروتينات الريبوزوم)

الجزء الأول (3 ن): توضيح سبب الإصابة بمتلازمة شواتشمان دايموند باستغلال الوثيقة 1:

استغلال الشكل (أ): يمثل تتبع نسبة ادماج اليوريدين المشع وأحماض أمينية مشعة عند خلايا شخص سليم وآخر مصاب حيث نلاحظ: 0,5 ن×2

- عند الشخص السليم نلاحظ تماثلا في نسبة دمج العناصر المشعة اليوريدين (بناء ARNm) والأحماض الأمينية (بناء البروتين عند 100%، ما يدل على حدوث عمليتي الاستنساخ والترجمة بشكل طبيعي بحيث تم استعمال اليوريدين في تركيب الـ ARNm واستعمال الاحماض الامينية في تشكيل سلسلة عديد ببتيد .

- بينما عند الشخص المصاب يكون دمج اليوريدين عند قيمته الأعظمية 100%، أما دمج الأحماض الأمينية فيكون ضئيل جدا وذلك يفسر بحدوث الاستنساخ بشكل عادي ولكن خلل في عملية ادماج الاحماض الامينية.

الاستنتاج: يعاني الشخص المصاب بمتلازمة شواتشمان دايموند من عجز في عملية الترجمة رغم حدوث الاستنساخ بشكل عادي ما أدى إلى خلل في بناء البروتين. 0,5 ن

استغلال الشكل (ب): يمثل نتائج الفصل الكروماتوغرافي لبروتينات مستخلصة من تحت الوحدة الكبرى للريبوزوم حيث: تظهر نتائج الفصل وجود نسبة عالية من البروتينات المكونة لتحت الوحدة الكبرى للريبوزوم عند الشخص السليم، وتتناقص الكمية بشدة عند الشخص المصاب. 0,5ن

الاستنتاج: سبب المرض هو نقص في كمية البروتينات التي تدخل في تركيب تحت الوحدة الكبرى للريبوزوم .0,5 ن

الربط (التوضيح): يمتلك الشخص السليم ريبوزومات وظيفية تتشكل من بروتينات محدّدة، فيتمكّن الريبوزوم من القيام بوظيفته المتمثلة في بناء البروتين خلال عملية الترجمة، وعند الشخص المصاب بالمرض تتشكل تحت الوحدة الكبرى للريبوزوم من نسبة ضئيلة من البروتينات ما يؤدّي إلى عرقلة نشاط الريبوزوم خلال عملية الترجمة ومنه عجز في تركيب البروتين 0,25ن×2

الجزء الثاني: (4 ن)

تبيين سبب الخلل الحادث والمؤدّي إلى الإصابة بالمتلازمة اعتمادا على شكلي الوثيقة 2:

استغلال الشكل (أ) يمثل رسما تخطيطيا لعملية تجميع بعض البروتينات المكونة للريبوزوم في مرحلة من مراحل التعبير المورثي حيث نلاحظ: 0,25 ن×2

- يتشكل الريبوزوم من تحت وحدتين كبرى وصغرى، يتواجد في تحت الوحدة الكبرى عدة أنواع من البروتينات منها البروتين EFL1 والبروتين EFL6، كما يمتلك الريبوزوم موقع لتثبت البروتين SBDS الذي يكون شاغرا في غيابه.

- يبدأ نشاط الريبوزوم في عملية الترجمة عن طريق ارتباط بروتين SBDS بموقعه الخاص على مستوى تحت الوحدة الكبرى (المرحلة 1) ، يسمح ذلك بانفصال البروتين EFL6 عن تحت الوحدة الكبرى،(المرحلة 3) فتتمكن عندئذ تحت الوحدة الصغرى من الالتحاق بتحت الوحدة الكبرى(المرحلة 3) ومنه يقوم الريبوزوم بوظيفته خلال عملية الترجمة.

الاستنتاج: يسمح بروتين SBDS بارتباط تحت وحدتي الريبوزوم من خلال تحفيز انفصال بروتين EFL6 عن تحت الوحدة الكبرى. 0,5 ن

استغلال الشكل (ب): يمثل جزء من التتابع النيكليوتيدي للسلسلة غير المستنسخة المشفرة إلى البروتين SBDS عند الشخصين السليم والمصاب بالمتلازمة. 0,25 ن×4

ARNm السليم الشخص	AGC GUC ACU CAG GGG CGC CUG
تتابع الاحماض عند الشخص السليم	Ser – Val – Thr – Gln – Gly – Arg – Leu

ARNm الشخص المصاب	AGC GUC ACU CAG GGG CGC CGG
تتابع أأ عند الشخص المصاب	Ser – Val – Thr – Gln – Gly – Arg – Arg

نلاحظ وجود تماثل في تتابع النكليوتيدات في سلسلتي ADN ماعدا في النيكليوتيدة رقم 158 حيث تم استبدال T بـ G ، نتج عن ذلك تغيير في رامزة ARNm من CUG عند السليم الى الرامزة CGG عند المصاب وبالتالي استبدال الحمض الأميني رقم 52 حيث يكون Leu عند الشخص السليم واستبدل بـ Arg، فيظهر البروتين SBDS ببنية فراغية غير وظيفية 0,75 ن

الاستنتاج: الإصابة بالمرض تعود إلى حدوث طفرة وراثية في المورثة المسؤولة عن البروتين SBDS. 0,25ن

الربط (تبيان سبب الخلل): 0,5 ن×2

- في الحالة العادية يبدأ نشاط الريبوزوم في عملية الترجمة عن طريق ارتباط بروتين SBDS الوظيفي بموقعه الخاص على مستوى تحت الوحدة الكبرى، يسمح ذلك بانفصال البروتين EFL6 عن تحت الوحدة الكبرى، فتتمكن عندئذ تحت الوحدة الصغرى من الالتحاق بتحت الوحدة الكبرى ومنه يقوم الريبوزوم بوظيفته خلال عملية الترجمة.
- في حالة المرض: حدوث الطفرة على مستوى مورثة SBDS المسؤولة عن إنتاج هذا البروتين، نتج استبدال T بـ G ومنه استبدال الحمض الأميني رقم 52 حيث يكون Leu عند الشخص السليم واستبدل بـ Arg، فيظهر البروتين SBDS ببنية فراغية غير وظيفية لا تمكنه من الارتباط بموقعه الخاص على مستوى تحت الوحدة الكبرى، ومنه لا ينفصل البروتين EFL6 عن تحت الوحدة الكبرى، فلا تتمكن تحت الوحدة الصغرى من الالتحاق بتحت الوحدة الكبرى ومنه لا يقوم الريبوزوم بوظيفته خلال عملية الترجمة ينجم عن ذلك اضطراب جسمي يؤدّي إلى خلل في نقي العظام وخلل في إفرازات البنكرياس لأن تركيب البروتين في هذه الأعضاء مهم.

الخطوات الصغيرة المتواصلة و المستمرة هي من سيساعدك على

الوصول الى الهدف فرحلة الألف ميل تبدأ بخطوة

حل التمرين الثامن: 8 نقاط (فكرة ذبابة الفاكهة الحساسة وحدوث الطفرة)

الجزء الأول: اقتراح فرضيتين 3 ن

استغلال الشكل (أ) من الوثيقة 1: يمثل تغيرات النسبة المئوية لذبابة الفاكهة الحية بدلالة كمية الافرازات الفطرية والبكتيرية ضمن بيئة عفنة حيث نلاحظ: 0,75 ن

-عندما تكون كمية الافرازات الفطرية والبكتيرية معدومة تكون نسبة ذباب الفاكهة الحية اعظمية تقدر ب 100% عند السلالة A والسلالة B

- كلما زادت كمية الافرازات الفطرية والبكتيرية تتناقص تدريجيا نسبة ذباب الفاكهة الحية للسلالة A الى ان تصل الى النسبة 80 عند التركيز 6 (وا) نتيجة الموت بنسبة قليلة .

بينما تتناقص سريعا نسبة ذباب الفاكهة الحية للسلالة B الى ان تصل الى النسبة 15 عند التركيز 6 (وا) أي نسبة موت هذه السلالة كبيرة جدا.

ومنه نستنتج ان السلالة A مقاومة للبيئة العفنة و السلالة B حساسة لها . 0,25 ن

استغلال الشكل ب: يمثل مسلك الاليات والاشارات الخلوية التي تعمل على تفعيل الآليات المناعية الموجهة ضد البكتيريا والفطريات التي تستهدف ذبابة الفاكهة حيث نلاحظ: 1 ن

-تتجمع خيوط فطرية وخلايا بكتيرية على ظهر ذبابة الفاكهة فتحرر افرازاتها الفطرية و البكتيرية

-تتثبت الجزيئات المفرزة على المستقبل TLR الذي يتموضع على غشاء الخلية المستهدفة

-يسمح ذلك بتحفيز اشارات خلوية تعمل على تفكيك المعقد Dif-Cactus

-يدخل البروتين -Dif الى النواة منشطا عملية الاستنساخ و بالتالي اصطناع ARNm drs

-يهاجر هذا الاخير الى الهيولى و تتم ترجمته الى بروتين Drosomycine الذي يعمل على تفعيل الاليات المناعية ضد الفطريات و البكتيريا

ومنه نستنتج ان الافرازات البكتيرية تحفز انتاج بروتين Drosomycine الذي يعمل على تفعيل الآليات المناعية للتصدي لتأثيرات البيئة العفنة .0,25ن

الربط: وجود سلالة مقاومة لذبابة الفاكهة يتم فيها انتاج بروتين Drosomycine الذي يعمل على تفعيل الآليات المناعية للتصدي لتاثيرات البيئة العفنة و اخرى حساسة (عدم المقاومة) لا يتم فيها تفعيل الاليات المناعية للتصدي للتاثيرات العفنة فتموت ولا تقاوم .0,25ن

الفرضية 01: سبب عدم مقاومة بعض سلالات ذبابة الفاكهة (Drosophile) للعدوى الفطرية و البكتيرية التي تميز البيئة العفنة هو خلل في بنية بروتين Drosomycine (طفرة) ادت الى عدم تفعيل الاليات المناعية .0,25ن

الفرضية 02: سبب عدم مقاومة بعض سلالات ذبابة الفاكهة (Drosophile) للعدوى الفطرية و البكتيرية التي تميز البيئة العفنة هو خلل في بنية المستقبل TLR (طفرة) ادت الى خلل في المسلك التفاعلي .0,25ن

ملحوظة: أي فرضية منطقية تقبل

الجزء الثاني (4 ن): مناقشة الفرضيتين باستغلال الوثيقة 02

استغلال الشكل أ: يمثل تسلسل الاحماض الامينية لبروتين Drosomycine عند سلالة مقاومة حيث نلاحظ:

يتكون البروتين من تسلسل محدد بعدد ونوع وترتيب الاحماض الامينية وعددها 25 حمض اميني مع وجود جسر ثنائي الكبريت بين الحمضين Cys 2-Cys24 0,25 ن

ومنه نستنتج ان البروتين Drosomycine ذو بنية فراغية تتكون من احماض أمينية محدد وراثيا 0,25ن

استغلال الشكل ب: يمثل السلسلة غير المستنسخة للمورثة المسؤولة عن Drosomycine عند سلالة حساسة حيث نلاحظ:

1 ن

ARNmdrs	CCU UGU GCA GUA UGG GAC AAU GAA ACA UGU AGA AGG GUG UGU AAG GAG GAA GGA CGA AGU AGU GGC CAU UGC UCA
متعدد الببتيد	Pro Cys Ala Val Trp Asp Asn Glu Thr Cys Arg Arg Val Cys Lys Glu Glu Gly Arg Ser Ser Gly His Cys Ser

ومنه نستنتج وجود تطابق بين التتابع الببيتيدي لبروتين Drosomycine عند السلالتين الحساسة و المقاومة(تمتلك السلالة الحساسة بروتين DRO وظيفي مشابه للسلالة المقاومة) .0,25ن

استغلال الشكل(ج) : يمثل التتابع الببيتيدي لجزء التثبيت للمستقبل TLR لذبابة فاكهة مقاومة كما يوضح اعمد بيانية لتغيرات كمية المعقد Dif-Cactus و كمية ARNm drs بدلالة تكرار leu حيث نلاحظ: 1 ن

-عند السلالة المقاومة: ان جزء التثبيت للمستقبل TLR لذبابة فاكهة مقاومة يحتوى على 23 حمض اميني محدد وراثيا كما يبلغ تكرار الحمض الاميني leu العدد 03 يتزامن ذلك مع انخفاض في كمية المعقد تقدر ب 10 يفسر بتفككه و ارتفاع في كمية ARNm drs تقدر بحوالي 35 دليل على دخول العامل Dif و تنشيط الاستنساخ.

-بينما عند السلالة الحساسة: يبلغ تكرار الحمض الاميني leu العدد 02 راجع الى حدوث طفرة ادت الى تغير الحمض الاميني (او حذفه) يتزامن ذلك مع ارتفاع في كمية المعقد تقدر ب 50 دليل على تراكمه و عدم تفككه و انخفاض شديد في كمية ARNm drs تقدر ب 05 يفسر بعدم دخول العامل Dif وعدم تنشيط الاستنساخ.

ومنه نستنتج سبب عدم مقاومة السلالة الحساسة هو حدوث طفرة ادت الى خفض تردد الحمض الاميني اللوسين و بالتالي خلل في بنية المستقبل TLR نتج عنه ضعف في تثبيت الجزيئات الفطرية . 0,25 ن

الربط (مناقشة الفرضيات): 0,75 ن + 0,25 ن

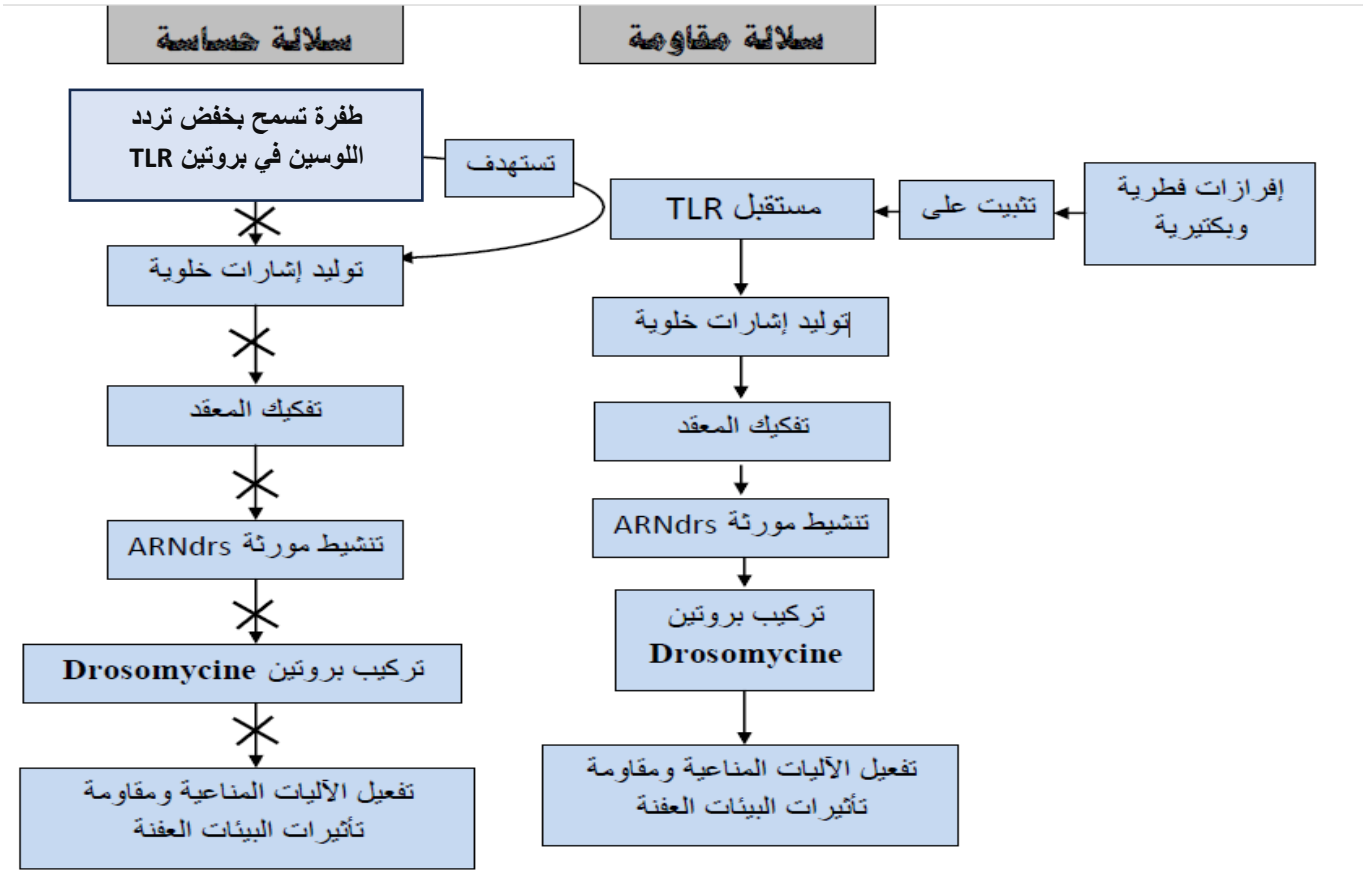
وجود سلالة مقاومة يتم فيها انتاج بروتين Drosomycine الذي يعمل على تفعيل الآليات المناعية للتصدي لتاثيرات البيئة العفنة نتيجة تثبت الافرازات الفطرية على مستقبل TLR

ولكن السلالة الحساسة (عدم المقاومة) لا يتم فيها تفعيل الاليات المناعية للتصدي للتاثيرات العفنة فتموت بحيث وجود تطابق بين التتابع الببتيدي لبروتين Drosomycine عند السلالتين الحساسة والمقاومة و هذا ماينفي الفرضية 01

ولكن السبب هو حدوث طفرة ادت الى خفض تردد الحمض الاميني اللوسين (حذفه او استبداله) و بالتالي خلل في بنية المستقبل TLR نتج عنه ضعف في تثبيت الجزيئات الفطرية ومنه نقص في توليد الاشارات الخلوية نتج عنه انخفاض معدل

تفكيك المعقد و منه ضعف اصطناع ARNm drs مما ادى الى خلل في المسلك التفاعلي. وهو ما يؤكد صحة الفرضية 02.

الجزء الثالث: 1 ن



مخطط يوضح مسلك التفاعلات الخلوية على المستوى الجزيئي عند السلالة الحساسة والمقاومة للذبابة.

حل التمرين التاسع: 8 نقاط (فكرة مضاد حيوي اجيلاستاتين=تثبيط عملية الترجمة)

الجزء الأول (3 ن): اقتراح فرضية لتوضيح التأثير الجزيئي للأجيلاستين Aعلى تطور الخلايا السرطانية:

استغلال الشكل (أ): يمثل منحنيات بيانية لتغيرات عدد الخلايا السرطانية الثدية بدلالة الزمن في خمسة أوساط في تراكيز متزايدة من الأجيلاستاتينA (AglA-A) حيث: 0,5 ن

من 1الى 21يوم يبقى عدد الخلايا السرطانية ثابتا عند حوالي 0.1 ×10^5 خلية سرطانية

من 21يوم الى 100 يوم:

- في غياب الأجيلاستاتين Aوفي وجود تركيز أقل من 100يزداد سريعا عدد الخلايا السرطانية ليبلغ حوالي 2 ×10^5
- في وجود تركيز 500 يزداد عدد الخلايا السرطانية بشكل تدريجي ليبلغ حوالي 0,5

في وجود تركيز عال من المضاد 1000 يبقى عدد الخلايا السرطانية ثابت عند حوالي 0.1 ×10^5 خلية سرطانية

كلما زاد تركيز المضاد في الوسط نقص تكاثر الخلايا السرطانية

الاستنتاج :الأجيلاستاتين Aيمنع (يثبط) نمو الخلايا السرطانية 0,25ن

استغلال الشكل (ب) يمثل اعمدة بيانية لتغيرات النسبة المئوية لنشاط انزيم الليسيفيراز في غياب وفي وجود تراكيز متزايدة من الأجيلاستاتين Aحيث: 0,5 ن

- في غياب الأجيلاستاتين A:يكون نشاط الانزيم 100% وهذا يفسر بوجود بروتين الليسيفيرين الذي تم تركيبه ما سمح للانزيم بان يؤكسده بينما في وجود تراكيز متزايدة من الأجيلاستاتينA ينخفض نشاط انزيم الليسفيراز كلما زاد تركيز الأجيلاستاتين Aحتى يكاد ان ينعدم عند تركيز 1000 nm وذلك راجع لنقص البروتين المصنع ما يسبب نقص نشاط الانزيم

الاستنتاج :الأجيلاستاتين Aيمنع (يثبط) تركيب البروتين عند الخنفساء 0,25ن

استغلال الشكل (ج) : يمثل كمية البروتين المشع المتشكل في وسط به مستخلص من خلية شبكية للارنب قبل وبعد إضافة ARNmالليسيفيرين والاجيلاستاتين حيث: 0,5ن

- في غياب الـARNm الليسيفيرين والاجيلاستاتين تكون كمية البروتين المشع المتشكل منعدمة في وجود ال ARNmالليسيفيرين وفي غياب الأجيلاستاتين تكون كمية البروتين المشع المتشكل كبيرة جدا نتيجة حدوث عملية الترجمة
- بينما في وجود الARNm والاجيلاستاتين A بتركيز منخفض تكون كمية البروتين كبيرة ولكن في تراكيز متزايدة من المضاد تنخفض كمية البروتين المشع المتشكلة بزيادة تركيز الأجيلاستاتين الى أن تنعدم عندما يكون تركيز الأجيلاستاتين Aحوالي 10 µM

الاستنتاج: الأجيلاستاتين Aيمنع (يثبط) عملية الترجمة خاصة في التراكيز الكبيرة0,25ن

الربط: تقوم الخلية السرطانية في الحالة العادية بتركيب البروتينات الضرورية لنشاطاتها فتتكاثر ولكن وجود الأجيلاستاتين يثبط نمو الخلايا السرطانية وذلك بتثبيطه آلية الترجمة من عملية تركيب البروتين 0,25 ن

وعليه يمكن اقتراح الفرضيتين التاليتين: 0,25 ن×2

الفرضية 1: يثبط الأجيلاستاتين Aعمل الريبوزوم وبالتالي توقيف مرحلة الترجمة

الفرضية 2: يثبط الأجيلاستاتين Aعمل انزيم تنشيط الأحماض الأمينية وبالتالي توقيف الية التنشيط التي تسبق مرحلة الترجمة

الجزء الثاني: (4 ن)

1. شرح آلية التأثير الجزيئي للأجيلاستاتينA على تكاثر الخلايا السرطانية والتحقق من صحة الفرضيتين المقترحتين

استغلال الشكل (أ): عبارة عن جدول يمثل تركيب البروتين من طرف الخلايا السرطانية حضنت في أوساط تجريبية مختلفة حيث: 0,75 ن

- في الوسط التجريبي 1:عند توفر كل العناصر اللازمة لمرحلة الترجمة(ريبوزوم، احماض امينية.....) وفي غياب الدواء قامت الخلايا السرطانية بتركيب البروتين بشكل عادي. يدل على حدوث الترجمة وخطوة تنشيط الاحماض الامينية

- في الوسط التجريبي :2 في وجود كل العناصر اللازمة لمرحلة الترجمة وعند إضافة المضاد الحيوي بتركيز µM 10لم تقم الخلايا السرطانية بتركيب البروتين يفسر بان المضاد يكبح اما الترجمة او خطوة التنشيط

-في الوسط التجريبي 3: الذي به مكونات الوسط التجريبي 1رغم وجود الأحماض الأمينية المنشطة في وجود المضاد الحيوي بتركيز 10µM لم تقم الخلايا السرطانية بتركيب البروتين يذل على ان المضاد يكبح الترجمة

الاستنتاج :يعمل المضاد الحيوي الأجيلاستاتين Aعلى توقيف تركيب البروتين من خلال تثبيط آلية الترجمة ولا يؤثر على آلية التنشيط0,25ن

استغلال الشكل (ب) :يمثل أعمدة بيانية لتغيرات نسبة تشكل ثنائي الببتيد Met-Pheفي وجود تراكيز متزايدة من المضاد الحيوي الاجيلاستاتين حيث: 0,5 ن

- في غياب المضاد الحيوي الأجيلاستاتين Aتكون نسبة تشكل ثنائي الببتيدMet Phe- مرتفعة وتساوي حوالي 61%

- في وجود تراكيز متزايدة من الأجيلاستاتين A تنخفض نسبة تشكل ثنائي الببتيدMet-Phe بزيادة تركيز المضاد الحيوي الى أن تبلغ نسبة دنيا حوالي 21 %عندما يكون تركيز المضاد الحيوي حوالي 100 µM

الاستنتاج :يعمل المضاد الحيوي الأجيلاستاتين Aعلى تثبيط تشكل الرابطة الببتيدية وبالتالي منع استطالة السلسلة الببتيدية اثناء الترجمة 0,25 ن

استغلال الشكل (ج) :يمثل آلية عمل الريبوزوم في الحالة الطبيعية وفي حالة وجود المضاد الحيوي الأجيلاستاتينA حيث:

- يتثبت ARNmعلى تحت الوحدة الصغرى ثم يتثبت الحمض الأميني المنشط Met-ARNtثم ترتبط تحت الوحدة الكبرى للريبوزوم بحيث يكون Met-ARNtفي الموقع Pلتشكل معقد الانطلاق ثم يلتحق الحمض الأميني الثاني المنشط بالموقع A

- في الحالة العادية تتشكل رابط ببتيدية على مستوى ARNr28sفي تحت الوحدة الكبرى (انزيم ببتيديل ترونسفيراز) ويتقدم الريبوزوم خطوة واحدة ليتحرر الARNt الأول بينما يصبح الARNt الحامل لثنائي الببتيد في الموقع Pوالموقع Aيصبح شاغرا لاستقبال الARNt وهكذا تستطيل السلسلة الببتيدية ليتم في الأخير تحرير الببتيد

- في وجود المضاد الحيوي الأجيلاستاتين A:يرتبط المضاد الحيوي على المستوى الجزيئي بARNr28 (انزيم ببتيديل ترانسفيراز المسؤول عن تشكيل الرابطة الببتيدية) بروابط هيدروجينية على مستوى القواعد الازوتية U2873

U2875,U2869, مانعا تشكل الرابطة الببتيدية بين الحمض الأميني الموجود في الموقع Aوالحمض الأميني الموجود في الموقع Pلتحت الوحدة الكبرى للريبوزوم وهذا مايؤدي الى عدم استطالة السلسلة الببتيدية وتوقف الترجمة 0,75 ن

الاستنتاج :المضاد الحيوي الأجيلاستاتين Aيمنع تشكل الرابطة الببتيدية بتثبيطه لانزيم ببتيديل ترانسفيراز الموجود على مستوى تحت الوحدة الكبرى للريبوزوم 0,25 ن

الربط: (التركيب) 0,5 ن

- في الحالة العادية تركب الخلايا السرطانية البروتينات الضرورية ما يسمح لها بالتكاثر بسرعة ولكن عند استعمال المضاد الحيوي يوقف تكاثرها بحيث يرتبط نوعيا بواسطة الروابط الهيدروجينية مع انزيم ببتيديل ترانسفيراز لتحت الوحدة الكبرى لريبوزوم وبالتالي تثبيط عمله مانعا بذلك تشكل الرابطة الببتيدية ومنه عدم استطالة السلسلة الببتيدية و هذا ما يؤدي الى توقف الية الترجمة لتركيب البروتين مما يتسبب في توقف نمو الخلايا السرطانية

وهذه النتائج تؤكد صحة الفرضية 1وتنفي صحة الفرضية2 0,25 ن

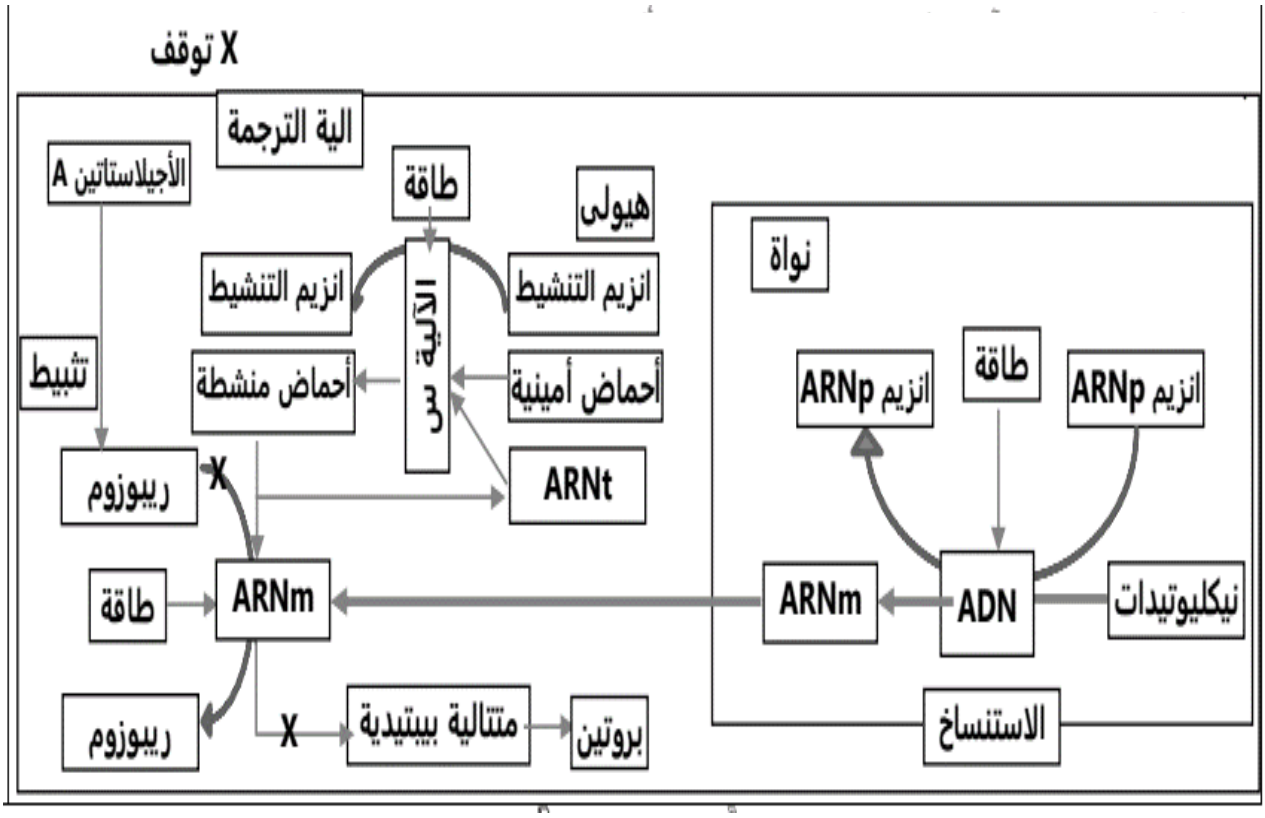
2-النقد: 0,5 ن

الإيجابيات: يسمح المضاد الحيوي بتوقيف تكاثر الخلايا السرطانية

السلبيات: بما أن المضاد الحيوي يؤثر على تحت الوحدة الكبرى لريبوزوم خلية حقيقية النواة فان التراكيز العالية منه قد تؤثر على خلايا العضوية فتكون هناك اعراض جانبية

الرأي: استعمال المضاد الحيوي بتراكيز معينة بوصفة طبية مع استشارة الطبيب

الجزء الثالث: انجاز مخطط (1 ن)



مخطط يوضح آليات تركيب البروتين وتاثير الاجيلاستاتين عليها

الجزء 3

مخطط حول آليات تركيب البروتين

طورتة

الاستنساخ
- ARN بولميراز
- نكليوتيدات ريبية حرة
- طاقة

تشكيل ARNm

تنشيط الأحماض الأمينية
- أحماض أمينية
- أنزيمات تنشيط نوعية
- طاقة ATP

ARNt

في غياب Agla-A:

في وجود Agla-A

حدوث الترجمة

إيبوزومات + ARNm + طاقة + أحماض أمينية منشطة

مرحلة البداية
- تشكل معقد الانطلاق

مرحلة الانطالة
- تثبيت أنزيم بيبتيديل ترانسفيراز
- توقف عمل Agla-A

مرحلة النهاية
- غياب مرحلة النهاية

مرحلة البداية
- تشكل معقد الانطلاق

مرحلة الانطالة
- تثبيت أنزيم بيبتيديل ترانسفيراز
- تشكيل روابط ببتيدية بين الأحماض

مرحلة النهاية
- تحرر السلسلة الببتيدية
- انفصال تحت وحدتي الريبوزوم

تركيب بروتين

آكاثروسيو الخلايا السرطانية

عدم تشكل الروابط الببتيدية

غياب السلسلة الببتيدية

غياب بروتينيا

موت الخلايا السرطانية وعدم تكاثرها

علاج الأورام السرطانية

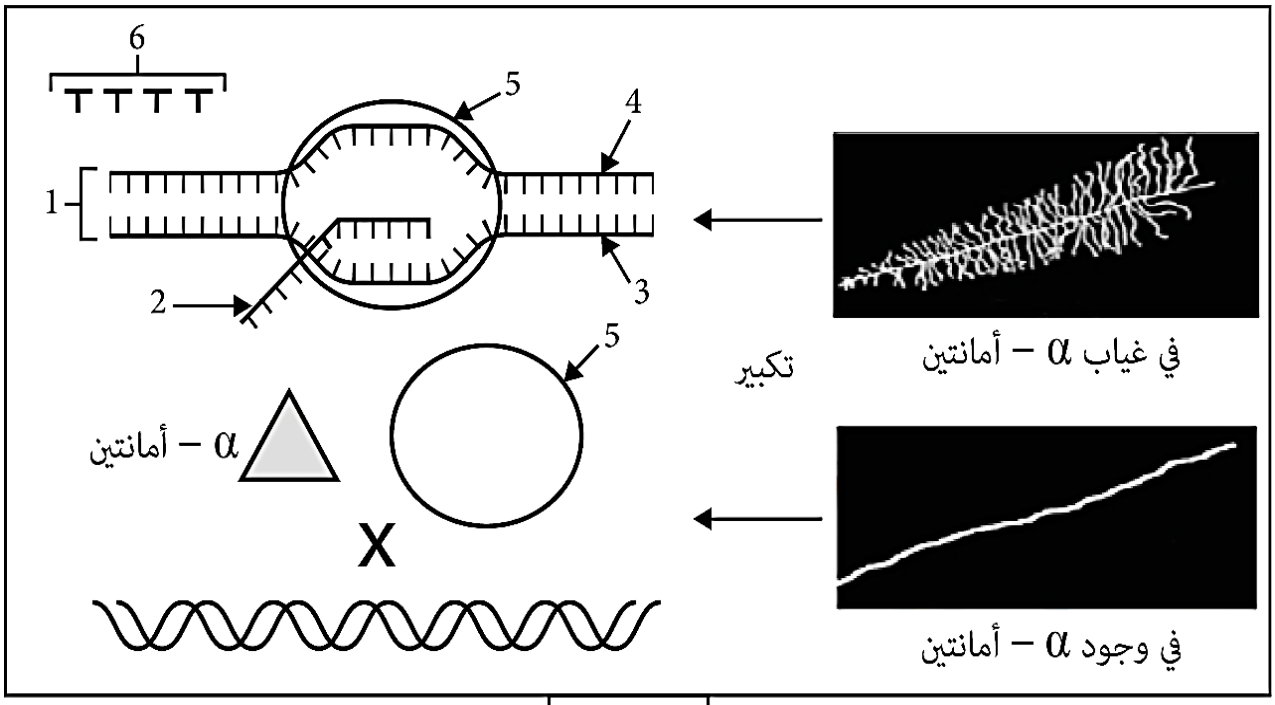
هذا المخطط مهم لأن مفصل ودقيق

سلسلة إضافية

تمارين حول وحدة تركيب البروتين

التمرين الأول: استرجاع تنظيم وهيكلة ..... 45 د

يتم تركيب البروتين في الخلية وفق آليات منظمة ودقيقة إلا أن بعض مراحل هذه العملية قد تتأثر في وجود بعض المواد مثل المركب α - أمانتين المستخرج من الفطر السام المعروف بـ *Amanita phalloides* تبيّن الوثيقة التالية أحد المراحل الأساسية في عملية تركيب البروتين وتأثير هذا المركب السام.



الوثيقة

1. **تعرَّف** على البيانات المرقمة ثم **ضع** عنوانا للوثيقة.
2. اعتمادا على ما سبق ومعلوماتك **اشرح** في نص علمي آليات المرحلة الموضحة في الوثيقة **مبرزا** التأثير السمي لهذا المركب.

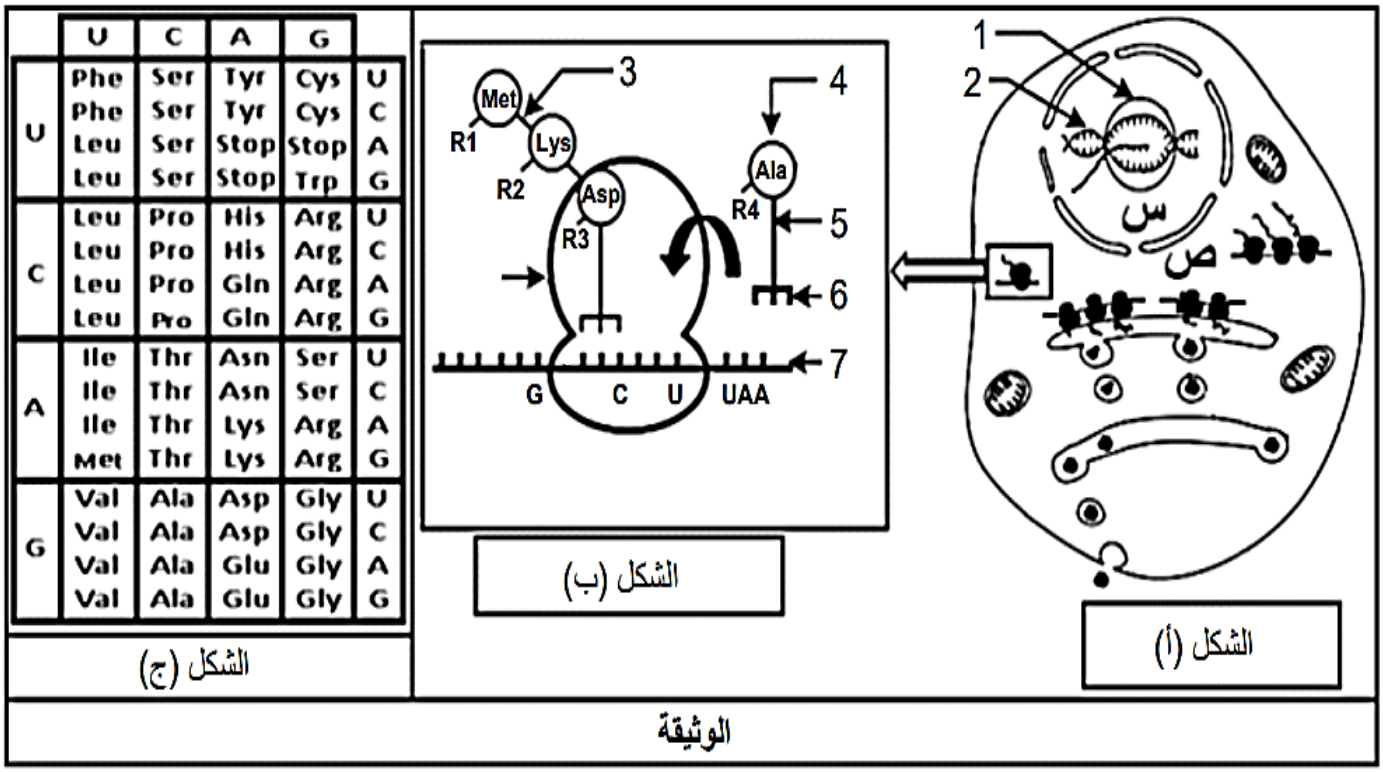
أنت تتعب الآن وتحس بأنك مضغوط والوقت غير كاف

ولكن تذكر لحظات جويلية فهي تستحق

التمرين الثاني: استرجاع تنظيم وهيكلة ..... 45 د

البروتينات جزيئات أساسية تتدخل في وظائف الخلية، يشرف على تركيبها الحيوي المورثات وفق آليات دقيقة.

يمثل الشكل (أ) من الوثيقة رسما تخطيطيا يوضح بعض تفاصيل تركيب البروتين في الخلية، أما الشكل (ب) فيمثل رسما تفصيليا للجزء المؤطر من الشكل (أ)، بينما الشكل (ج) يمثل جدول الشفرة الوراثية.



	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Stop	Stop	A
	Leu	Ser	Stop	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

1. **سمّ** العناصر المرقمة والعمليتين (س) و(ص)، ثم **اكتب** في جدول القواعد الآزوتية للعنصر (7) وما يقابلها من العناصر (6).
2. **وضّح** في نص علمي دور العناصر المتدخلة في تركيب البروتين بالاعتماد على معطيات الوثيقة ومكتسباتك.

تعليمة خاصة بشعبة رياضيات	- **مثّل** برسم تخطيطي تفسيري نهاية العملية الموضحة الشكل (ب) من الوثيقة.

الأحلام قد تبدو مستحيلة في البداية وصعبة ولكن بالمثابرة والعزيمة والاستمرارية تتحقق وتكون لحظاتها جميلة

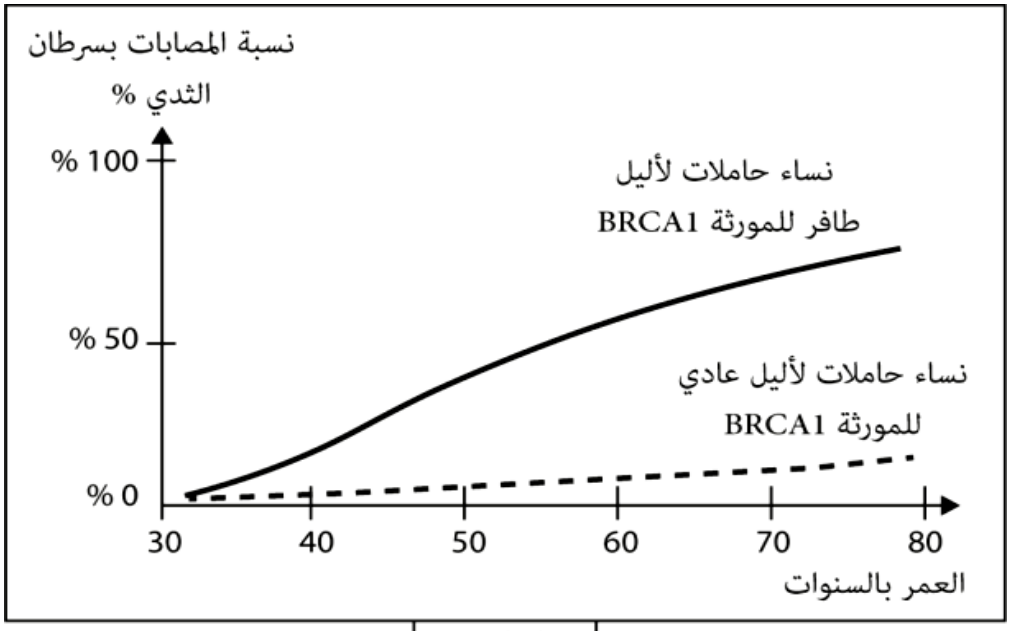
فوج الريبوزومات أستاذة الخفاء: كتفي شريف زينة وحدة: تركيب البروتين بكالوريا دورة زوم

التمرين الثالث: استدلال علمي (7 ن) ..... ساعة وربع

تُعتبر البروتينات جزيئات حيوية هامة في حياة الكائنات الحية، يتم تركيبها وفق آلية التعبير المورثي إلا أن بعض الطفرات تتسبب في حدوث سرطان عند الإنسان. لإبراز الأصل الوراثي لبعض حالات سرطان الثدي عند النساء نقترح المعطيات الآتية:

الجزء الأول:

تمثل الوثيقة (01) تطور نسبة الإصابة بسرطان الثدي حسب العمر عند نساء حاملات لأليل طبيعي ونساء حاملات لأليل طافر للمورثة BRCA1.



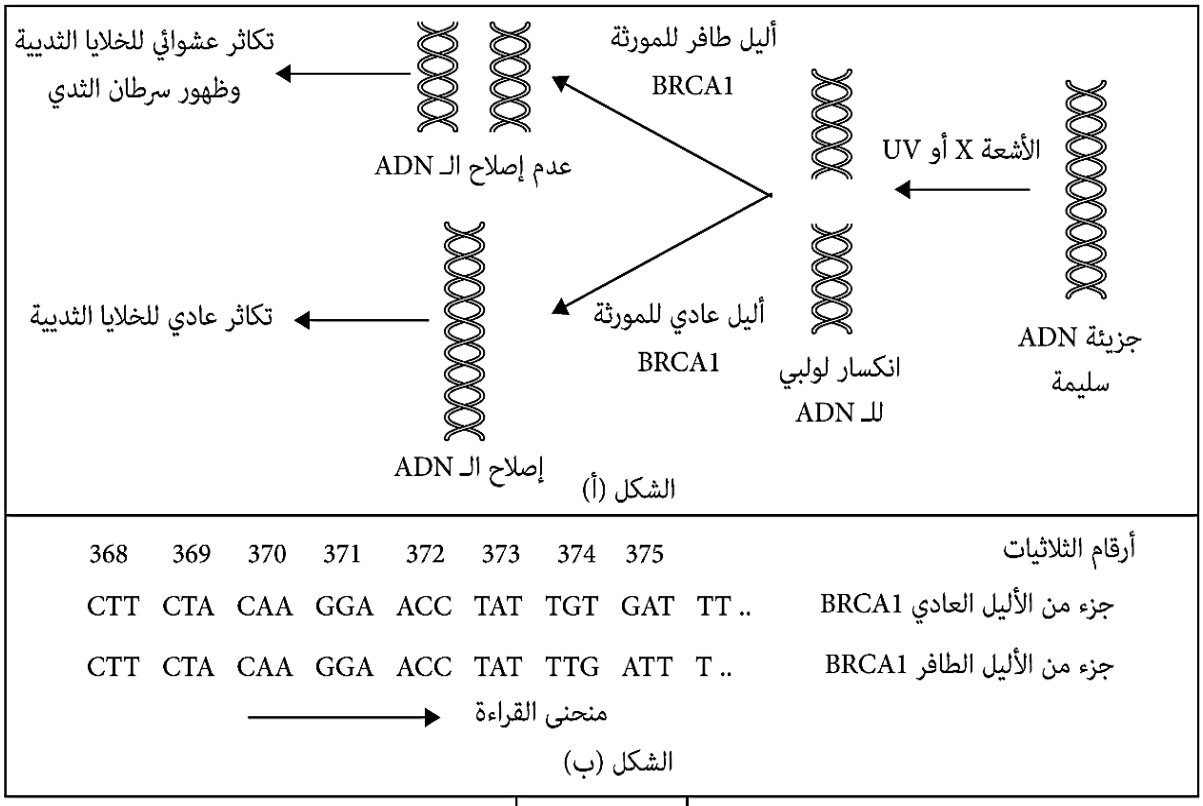
الوثيقة (01)

- **قارن** نسبة الإصابة بسرطان الثدي لدى النساء مبرزا علاقة المورثة BRCA1 بهذا المرض بالاعتماد على معطيات الوثيقة (01).

الجزء الثاني:

تتحكم المورثة BRCA1 في تركيب بروتين "BRCA " الذي يتدخل في إصلاح الـ ADN. يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (02) تفسيرا لكيفية إصابة النساء بسرطان الثدي نتيجة تعرضهن للأشعة فوق البنفسجية والأشعة X كما يمثل الشكل (ب) من نفس الوثيقة جزء من السلسلة المستنسخة للأليل العادي والطافر لمورثة BRCA1.

الرحلة قد تبدو شاقة لكن استمتع بها



الوثيقة (02)

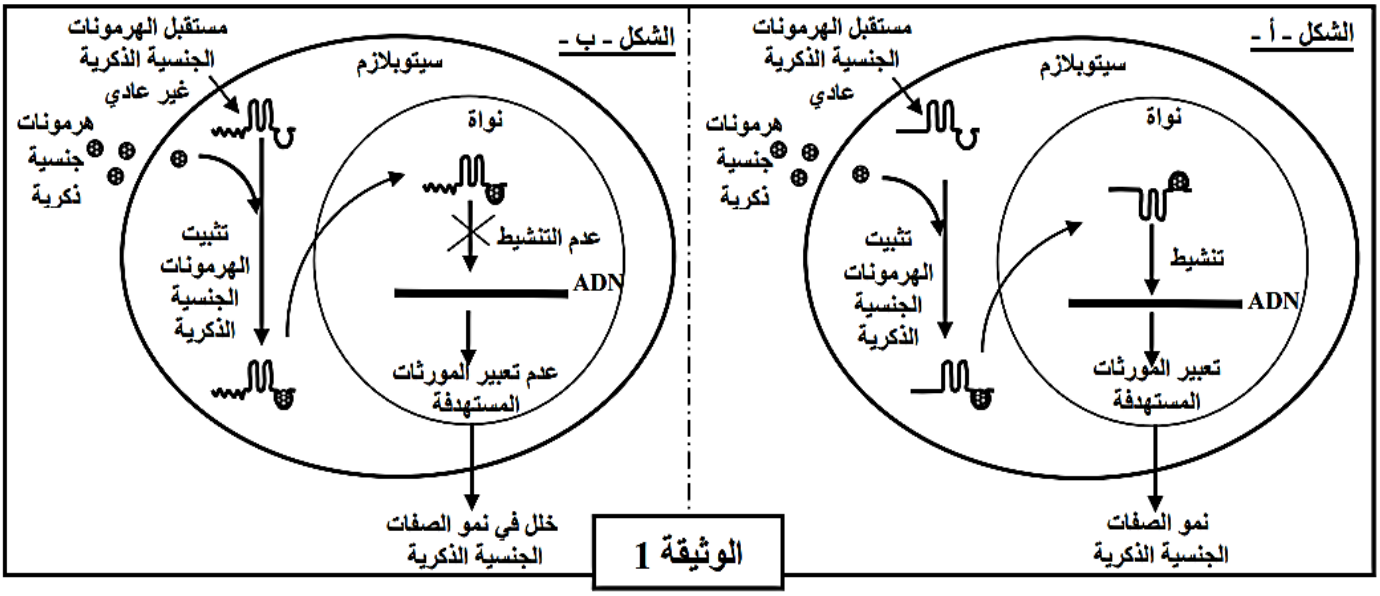
- بالاعتماد على الوثيقة (02) **وضح** الأصل الوراثي لسرطان الثدي عند النساء.

التمرين الرابع: استدلال علمي ..... ساعة وربع

مرض **Kennedy** هو مرض وراثي نادر يصيب الذكور، من بين أعراضه خلل في نمو الصفات الجنسية الذكرية، حيث تبدأ الأعراض المعتادة بين 20 إلى 40 سنة (العجز الجنسي، انخفاض الحيوانات المنوية.....). لأجل تحديد الأصل الوراثي لمرض **Kennedy**نقدم المعطيات الآتية:

الجزء الأول: بيّنت الأبحاث أن هذا المرض له علاقة بمستقبل ذو طبيعة بروتينية يوجد في السيتوبلازم ويتدخل في نمو الصفات الجنسية الذكرية بعد ارتباطه بالهرمونات الجنسية الذكرية. توضح أشكال الوثيقة 1العلاقة بين مستقبلات الهرمونات الجنسية الذكرية ونمو الصفات الجنسية الذكرية عند شخص سليم (الشكل أ) وعند شخص مصاب بمرض**Kennedy**(الشكل ب)

أن تصل متأخرا خير من أن لا تصل

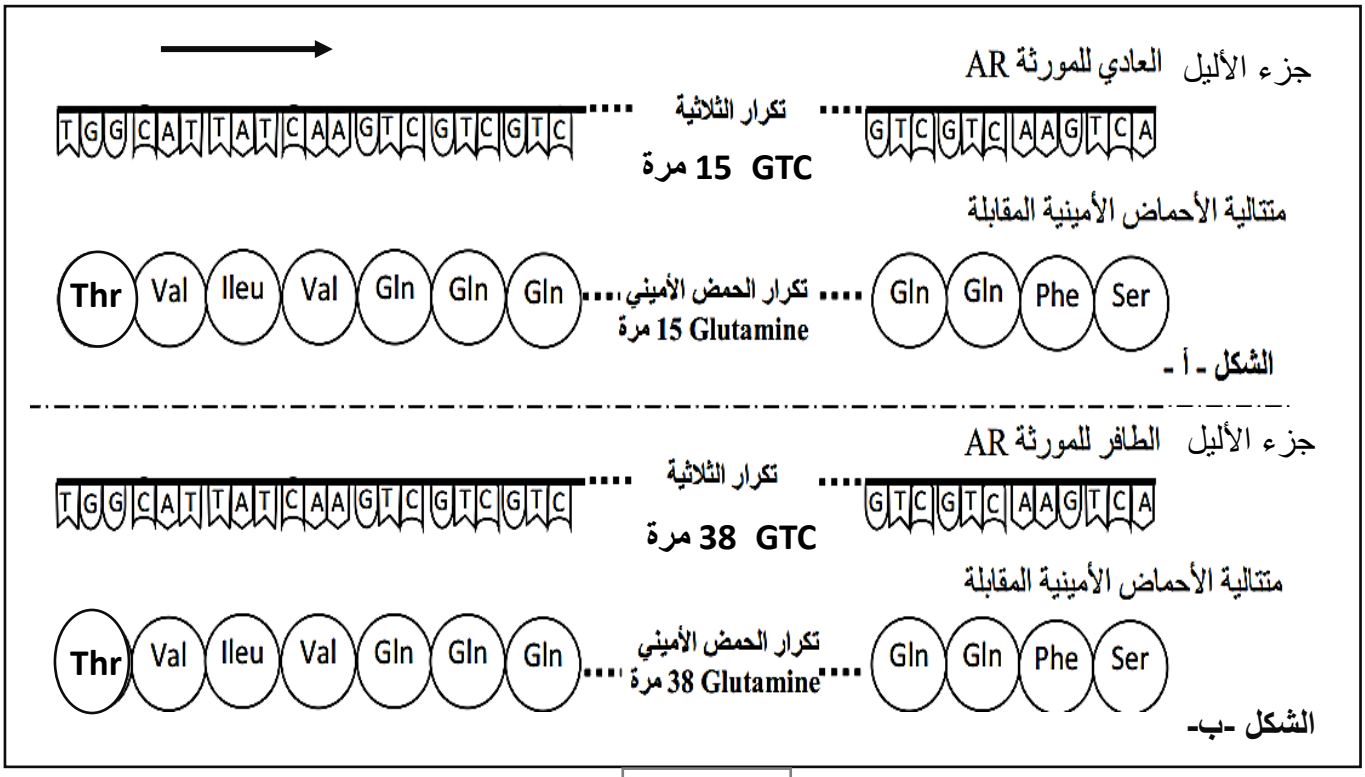


الوثيقة 1

- **قدم تحليلا مقارنا** لنتائج الوثيقة 1.

<u>الجزء الثاني</u>: بغرض البحث أكثر عن السبب الحقيقي لمرض كينيدي نقوم بدراسة المعطيات التالية:

- تتحكم في تركيب مستقبل الهرمونات الجنسية الذكرية مورثة ARتتموضع على الصبغي الجنسي X (مرض مرتبط بالجنس) حيث تُقدم الوثيقة 2 جزءا من المورثة AR (السلسلة المستنسخة) ومتتالية الأحماض الأمينية المقابلة لها عند شخص سليم الشكل (أ) وعند شخص مصاب بمرض**Kennedy** الشكل (ب)



الوثيقة 2

- بالاعتماد على شكلي الوثيقة 2، **اشرح** سبب مرض Kennedy

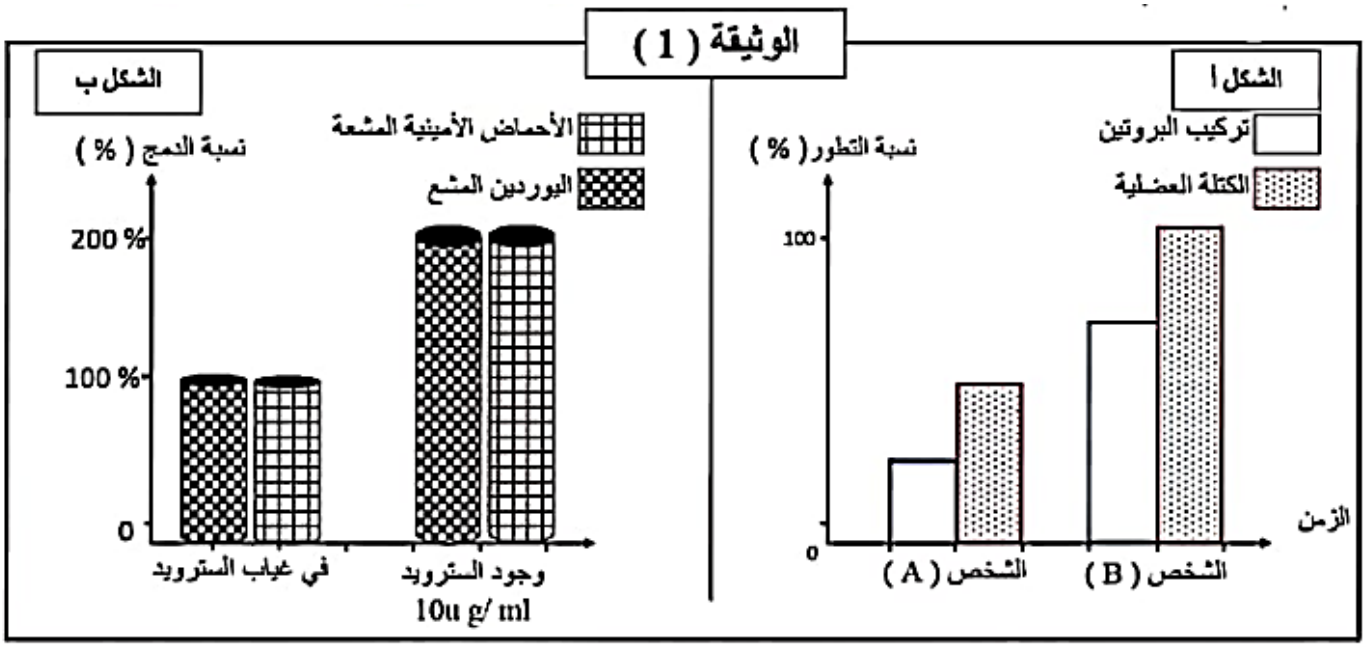
فوج الريبوزومات أستاذة الخفاء: كتفي شريف زينة وحدة: تركيب البروتين بكالوريا دورة زوم

التمرين الخامس: مسعى علمي

تركب الخلايا الحية بروتينات بنائية ضرورية لتكاثرها ومختلف نشاطاتها، يمكن أن ينشط تركيب هذه البروتينات بعديد الجزيئات، حيث يستغل رياضيي كمال الأجسام بعض هذه الجزيئات خلال نشاطهم لتحسين الأداء البدني.

الجزء الأول:

الستيرويدات جزيئات تستعمل للمساعدة على تضخيم العضلات، تم قياس نسبة تطور الكتلة العضلية وتركيب البروتين في الخلايا العضلية لشخصين A و B حيث تم حقن الشخص B بالستيرويدات، نتائج القياس ممثلة في الشكل (أ) من الوثيقة 1 بينما الشكل (ب) يمثل نسبة دمج اليوريدين المشع والأحماض الأمينية المشعة عند خلايا عضلية في وجود أو غياب الستيرويد.



- باستغلالك الوثيقة لأشكال الوثيقة 1 **اقترح فرضيتين تفسيريتين** لآلية تأثير الستيرويد.

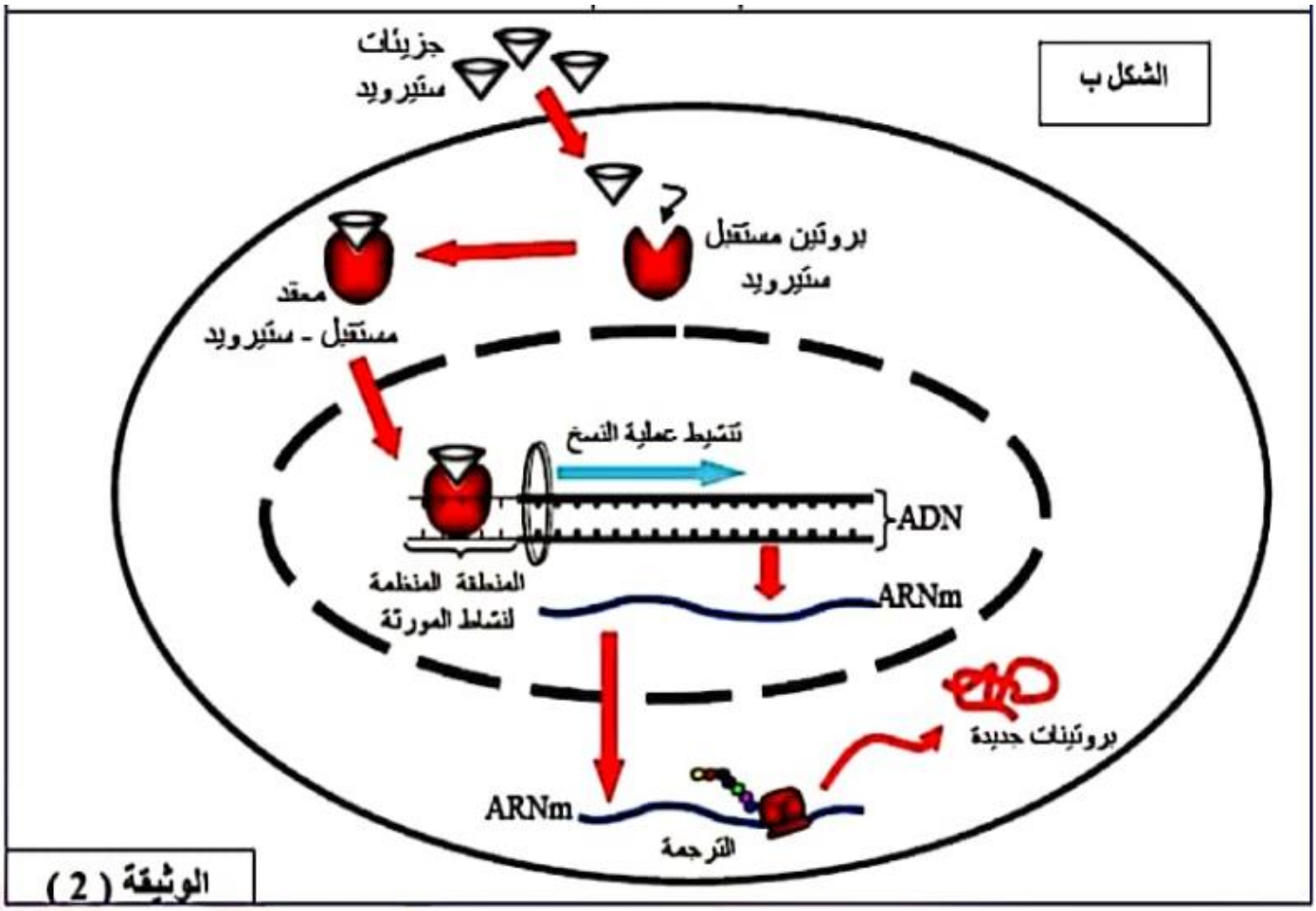
الجزء الثاني: للتحقق من صحة الفرضيات المقترحة، أجريت سلسلة من التجارب حيث مكّن الهدم الآلي للخلايا العضلية من الحصول على مستخلصات خلوية متجانسة، وزّعت على وسطين:

- الوسط (1): مستخلص خلوي عضلي منزوع الأنوية.
- الوسط (2): مستخلص خلوي عضلي كامل.

الشروط التجريبية والنتائج موضحة في جدول الشكل (أ) من الوثيقة (2) أمّا الشكل (ب) فيمثل رسم تخطيطي تفسيري يوضح كيفية عمل الستيرويد في الخلية العضلية.

	الشروط التجريبية	عدد السلاسل المشعة المنتجة في وحد زمن
الوسط (1)	ARNm + أحماض أمينية مشعة	$10^3 \times 2$
	ARNm + أحماض أمينية مشعة + الستيرويد	$10^3 \times 2$
الوسط (2)	نيكلوتيدات ريبية مشعة	$10^3 \times 2$
	نيكلوتيدات ريبية مشعة + ستيرويد بتركيز 2 mg/ml	$10^3 \times 4$
	نيكلوتيدات ريبية مشعة + ستيرويد بتركيز 20 mg/ml	$10^3 \times 6$

الشكل (أ)



- بالاعتماد على الوثيقة 2 **وضح** مستوى تأثير الستيرويد خلال استعماله كمحفز لتضخيم العضلات، **مصادقا** بذلك على صحة إحدى فرضياتك.

الجزء الثالث: بالاعتماد على مكتسباتك والمعطيات المقدمة **أنجز مخططا تحصيليا** توضح فيه آلية تأثير الستيرويد على تركيب البروتين.

رحلتك في البكالوريا تبدأ من وحدة تركيب البروتين

فأحسن دراستها ليكون مشوارك موفق في النهاية

الحل

حل التمرين الثالث: (فكرة السرطان والطفرة)

الجزء الأول: تقديم المقارنة

تمثل الوثيقة (01) منحنيان بيانيان يمثلان تغيرات نسبة المصابات بسرطان الثدي من النساء الحاملات لأليل عادي والحاملات لأليل طافر بدلالة العمر حيث:

نجد ارتفاع نسبة الإصابة بسرطان الثدي مع التقدم في السن عند النساء الحاملات لأليل طافر للمورثة BRCA1 حيث تصل في السن 80 إلى 75 % مقارنة مع النساء الحاملات للأليل العادي حيث تكون نسبة الإصابة طفيفة ولا تتجاوز 10 %.

الاستنتاج: تعمل المورثة BRCA1 (غير الطافرة) على خفض نسبة الإصابة بالسرطان. (أو سبب الاصابة بسرطان الثدي هو طفرة في المورثة BRCA1)

الجزء الثاني: توضيح الأصل الوراثي للسرطان

استغلال الشكل (أ): يوضّح كيفية إصابة النساء بسرطان الثدي حيث نلاحظ:

عند تعرض جزيئة ADN للأشعة X أو فوق البنفسجية UV يحدث انكسار لولبي للـ ADN حيث أنه في حالة الأليل العادي للمورثة BRCA1 يتم إصلاح الـ ADN وبالتالي تتكاثر الخلايا الثديية بشكل عادي، بينما بالنسبة للأليل الطافر للمورثة فلا يتم إصلاح الـ ADN، مما يسبب تكاثرا عشوائيا للخلايا الثديية وظهور السرطان.

تؤدي الطفرة على مستوى المورثة BRCA1 إلى عدم إصلاح الانكسار اللولبي للـ ADN مما يترتب عنه التكاثر العشوائي للخلايا الثديية ويرفع من نسبة الإصابة بسرطان الثدي عند النساء.

الاستنتاج: الطفرة على مستوى المورثة BRCA1 تزيد من احتمالية الإصابة بالسرطان.

استغلال الشكل (ب): يمثل جزء من السلسلة المستنسخة للأليل العادي والطافر للمورثة BRCA1.

استخراج الـ ARNm ومتتالية الأحماض الأمينية للمورثة BRCA1:

أليل طبيعي	ARNm	GAA - GAU - GUU - CCU - UGG - AUA - ACA - CUA
	ببتيد	Glu - Asp - Val - Pro - Trp - Ile - Thr - Leu
أليل طافر	ARNm	GAA - GAU - GUU - CCU - UGG - AUA - AAC - UAA
	ببتيد	Glu - Asp - Val - Pro - Trp - Ile - Asn

حدوث طفرة ضياع (حذف) النكليوتيدة G على مستوى الثلاثية 374 من السلسلة المستنسخة للمورثة BRCA1 أدى إلى ظهور الرامزة AAC بدل ACA في الموقع 374 ورامزة توقف UAA بدل الرامزة CUA في الموقع 375 على مستوى الـ ARNm. نتج عن ذلك توقف الترجمة وتركيب سلسلة أحماض أمينية غير مكتملة ومغيرة تترجم إلى بروتين غير وظيفي وبالتالي عدم الإصلاح اللولبي للـ ADN وتكاثر عشوائي للخلايا الثديية والإصابة بسرطان الثدي.

الاستنتاج: سبب تركيب بروتين BRCA غير وظيفي هو طفرة حذف على مستوى المورثة.

الربط: تؤدي الطفرة على مستوى المورثة BRCA1 إلى تركيب بروتين غير وظيفي لا يقوم بإصلاح الانكسار اللولبي للـ ADN بعد تعرضه للأشعة UV، مما يترتب عنه التكاثر العشوائي للخلايا الثديية، ويرفع من نسبة الإصابة بسرطان الثدي عند النساء.

حل التمرين الرابع: (فكرة الطفرة وتركيب البروتين)

الجزء الأول: تقديم التحليل المقارن لنتائج الوثيقة (1)

تمثل الوثيقة آليات ومراحل نمو الصفات الجنسية الذكرية عند شخص سليم (شكل أ) وعند شخص مصاب بمرض كينيدي (الشكل ب) حيث نلاحظ:

تنتقل الهرمونات الجنسية الذكرية إلى داخل سيتوبلازم الخلية عند كل من الشخصين وبعدها:

- بوجود مستقبلات عادية للهرمونات الجنسية (في السيتوبلازم) يتم ارتباط الهرمونات الجنسية بمستقبلها وتشكل مركب ينتقل إلى داخل النواة فيقوم بتنشيط تعبير المورثات المستهدفة مما يؤدي نمو الصفات الجنسية الذكرية (شخص عادي) .

- **بينما** بوجود مستقبلات غير عادية للهرمونات الجنسية يتم ارتباط الهرمونات الجنسية بمستقبلها وتشكل مركب غير قادر على تنشيط تعبير المورثات المستهدفة بالرغم من ارتباطه بالهرمون الجنسي مما يؤدي خلل في نمو الصفات الجنسية الذكرية.

فكلما كانت مستقبلات الهرمونات الجنسية سليمة كلما كان نمو الصفات الجنسية الذكرية جيدا (علاقة طردية)

ومنه نستنتج أنّ سبب ضعف نمو الصفات الجنسية الذكرية هو خلل في المستقبل البروتيني للهرمون الجنسي بالرغم من استمرار قدرته على تثبيت الهرمونات الذكرية.

الجزء الثاني: شرح سبب مرض كينيدي

تمثل الوثيقة 2 جزءا من المورثة AR (السلسلة المستنسخة) المسؤولة عن تصنيع مستقبل الهرمونات الذكرية ومتتالية الأحماض الأمينية المقابلة لها عند شخص سليم الشكل (أ) وعند شخص مصاب بمرض**Kennedy** الشكل (ب) حيث نلاحظ:

- تشابه تتالي النيكليوتيدات قبل وبعد تكرار الثلاثية GTC وكذا تشابه تسلسل الأحماض الأمينية قبل وبعد تكرار الحمض الأمينيGln.

-بينما يعود وجه الاختلاف إلى تكرار الثلاثية GTC 15مرة عند الشخص العادي و 38مرة عند الشخص المصاب بالمرض.وبالمقابل تكرار الحمض الأميني Gln 15مرة عند الشخص العادي و 38مرة عند الشخص المصاب بالمرض.

وهذا ما يفسر حدوث طفرة إضافة تتمثل في تكرار الثلاثية GTC 23 مرة على السلسلة المستنسخة (23=15-38) في المورثة AR ومنه دمج 23حمض أميني Gln**إضافي** في سلسلة عديد الببتيد أي زيادة في طول سلسلة عديد الببتيد عن حالها الطبيعي ومنه تغير في بنية بروتين مستقبل الهرمونات الذكرية (غير عادي) لأن بنية البروتين الوظيفية مرتبطة بعدد ونوع وترتيب الاحماض الامينية وهنا تغير في عدد الاحماض الامينية بزيادتها وبالتالي تغير البنية الفراغية (تغير جزء) مما يؤدي لارتباطه مع الهرمونات الجنسية لكنه لا يسمح بتنشيط تعبيرالمورثات المستهدفة وبالتالي خلل في نمو الصفات الجنسية الذكرية وظهور مرض كينيدي.

ومنه نستنتج أنّ: الخلل في المستقبل البروتيني للهرمون الجنسي يعود لطفرة إضافة ما يؤدي لظهور مرض كينيدي.

ابق قويا بما يكفي لتكمل الرحلة