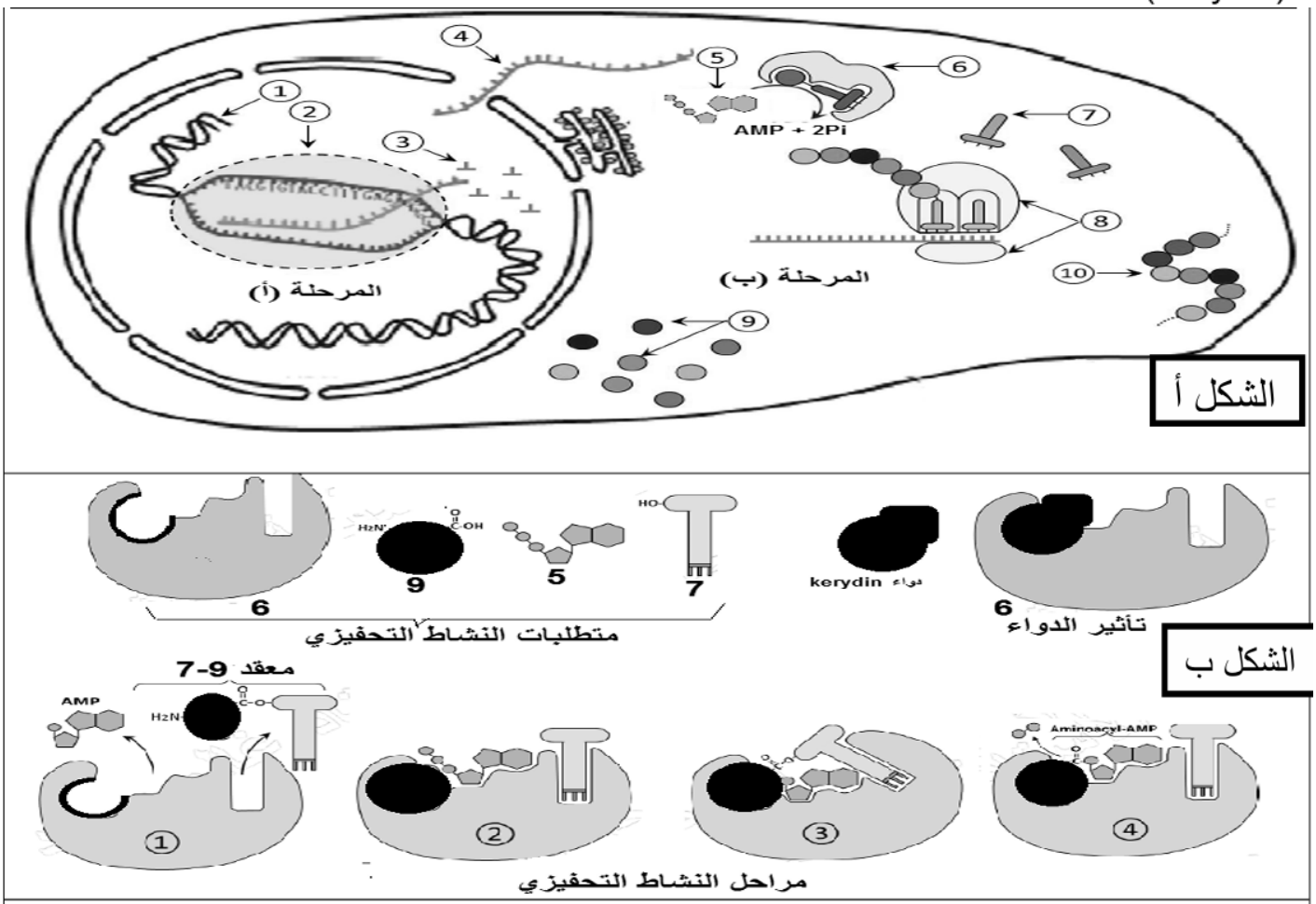
الموضوع الأول

التمرين الأول: (05 نقاط)

الفطريات كائنات حقيقية النواة تسبب بعضها تعفنات عند إصابتها لأنسجة مختلفة من جسم الإنسان، غير أن هذا الأخير تمكن من مكافحتها باستعمال أدوية تعرقل نموها وتكاثرها وذلك بالتأثير على إحدى مراحل التعبير المورثي لديها .

ينتمي دواء (kerydin) إلى عائلة مضادات الفطريات (Antifongiques) ويمتاز بمفعوله الفعال ضد نمو وتكاثر فطريات الأظافر شريطة استعماله موضعيا (يطلى على الظفر المتعفن) وبشكل منتظم .

- يمثل الشكل (أ) في الوثيقة 01 رسم تخطيطي لمراحل تركيب البروتين عند الفطريات ، بينما يمثل الشكل (ب) رسومات تخطيطية لمراحل النشاط التحفيزي الذي يقوم به العنصر 6 في الوثيقة 1 غير مرتبة ، ومقر تأثير دواء (Kerydin) .



الوثيقة 01

1_**تعرف** على البيانات في الوثيقة 01 من 1إلى 10 والمرحلتين AوB ، ثم تعرف على النشاط التحفيزي للعنصر 6 بعد ترتيب الأشكال حسب تسلسلها الزمني .

2_**اشرح** في نص علمي كيف يوقف هذا الدواء تكاثر فطريات الأظافر مبرزا ضرورة الاستعمال الموضعي له بالاعتماد على الوثيقة 01 ومكتسباتك القبلية .

التمرين الثاني: (07 نقاط)

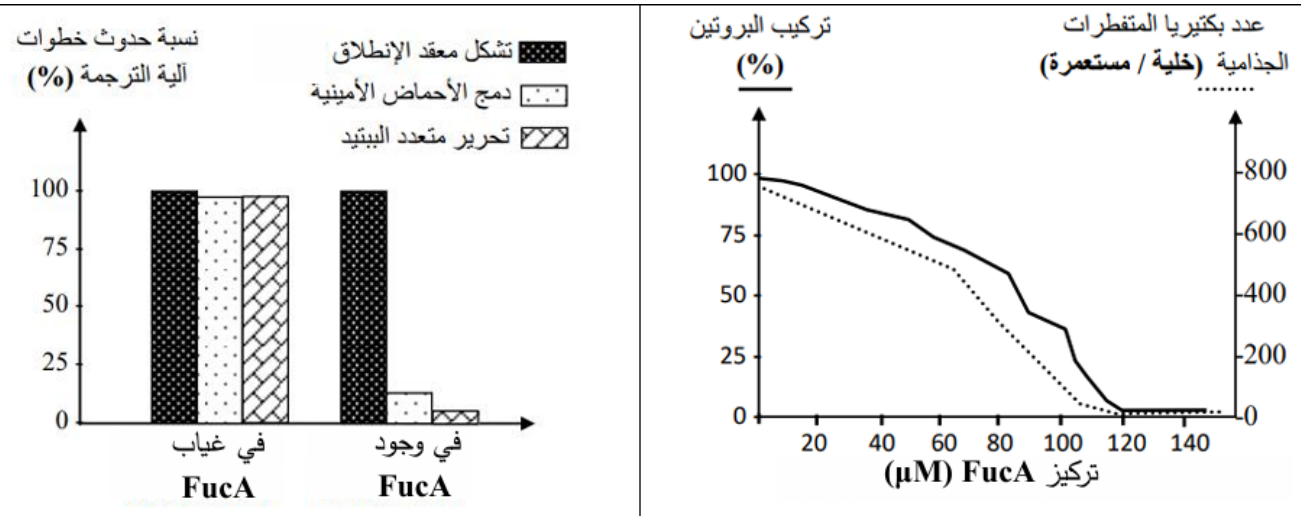
تركيب البروتين خطوة ضرورية تقوم بها البكتيريا خلال سعيها للتكاثر والذي يتسبب في انتكاسات صحية على مستوى العضوية واستهداف احدى مراحل تركيب البروتين من بين الافاق العلاجية الموجهة ضد بعض أنواع البكتيريا.

الجزء الأول:

الجذام مرض يسببه نوع من البكتيريا يعرف بالمتفطرات الجذامية تشمل بعض أعراضه جفاف الجلد وتساقط الشعر...الخ، ويمكن للمضاد الحيوي حمض الفيسيديك (FucA) أن يكون أحد المركبات العلاجية للاعتلالات المرتبطة بعدوى البكتيريا الجذامية.

- يترجم **الشكل (أ) من الوثيقة (1)** قياسات متعلقة بعدد بكتيريا الجذامية ونسبة تركيب البروتين في وجود تراكيز متزايدة من المضاد الحيوي FucA.

- أما **الشكل (ب) من نفس الوثيقة** يمثل قياسات متعلقة بنسبة حدوث خطوات آلية الترجمة على مستوى هيولى الخلايا البكتيرية تمت في غياب ووجود المضاد الحيوي FucA.



الشكل (أ)	الشكل (ب)

الوثيقة (1)

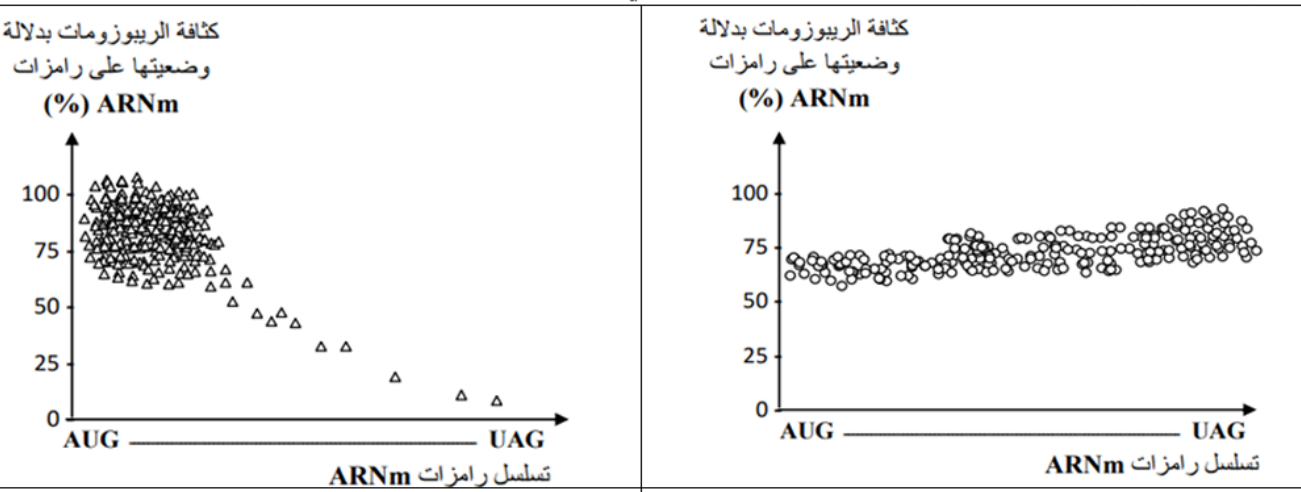
1. حلل الشكل (أ) من الوثيقة (1).
2. **برر** فاعلية المضاد الحيوي FucA للحد من عدوى البكتيريا الجذامية باستغلالك للشكل (ب) من الوثيقة (1) والمعلومة المستخرجة من الشكل (أ).

الجزء الثاني:

بهدف تحديد آلية تأثير المضاد الحيوي FucA تمت متابعة سيرورة الخطوات التي تتزامن مع النشاط التركيبي للبروتين ضمن مستويات مختلفة في غياب ووجود المضاد الحيوي FucA.

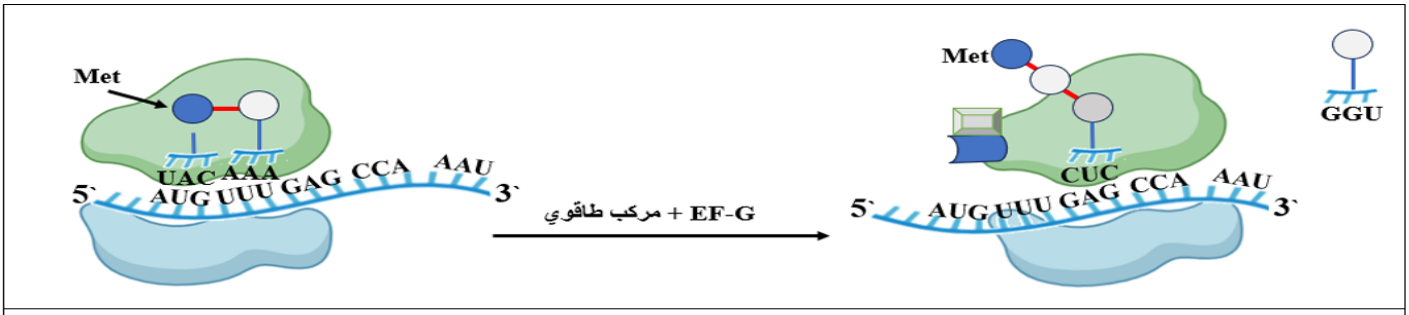
- تمثل **الوثيقة (2)** قياسات تمت بتوفر متطلبات آلية الترجمة متعلقة بكثافة الريبوزومات المرتبطة بسلاسل الـ ARNm في غياب ووجود المضاد الحيوي.

- تترجم **الوثيقة (3)** سيرورة احدى مراحل آلية الترجمة تمت في غياب ووجود المضاد الحيوي FucA.

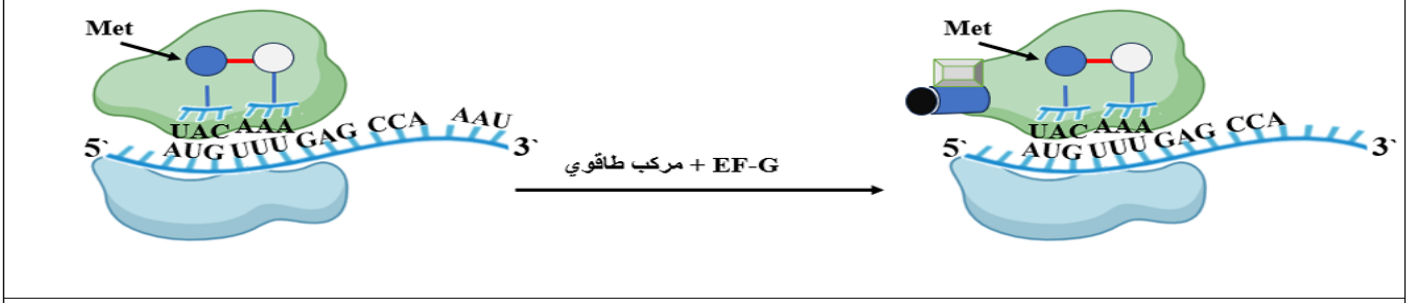


في غياب المضاد الحيوي	في ووجود المضاد الحيوي

الوثيقة (2)



في غياب المضاد الحيوي



في وجود المضاد الحيوي

مركب طاقوي عامل الاستطالة EF-G المضاد الحيوي FucA

الوثيقة (3)

1-اشرح الاستراتيجية العلاجية التي تتم بتدخل المضاد الحيوي FucA في علاج عدوى البكتيريا الجذامية باستغلالك للوثائق (2)، (3).

2-رغم أثره العلاجي الفعال الا انه يمكن لبعض سلالات بكتيريا الجذامية مقاومة تأثير المضاد الحيوي FucA.

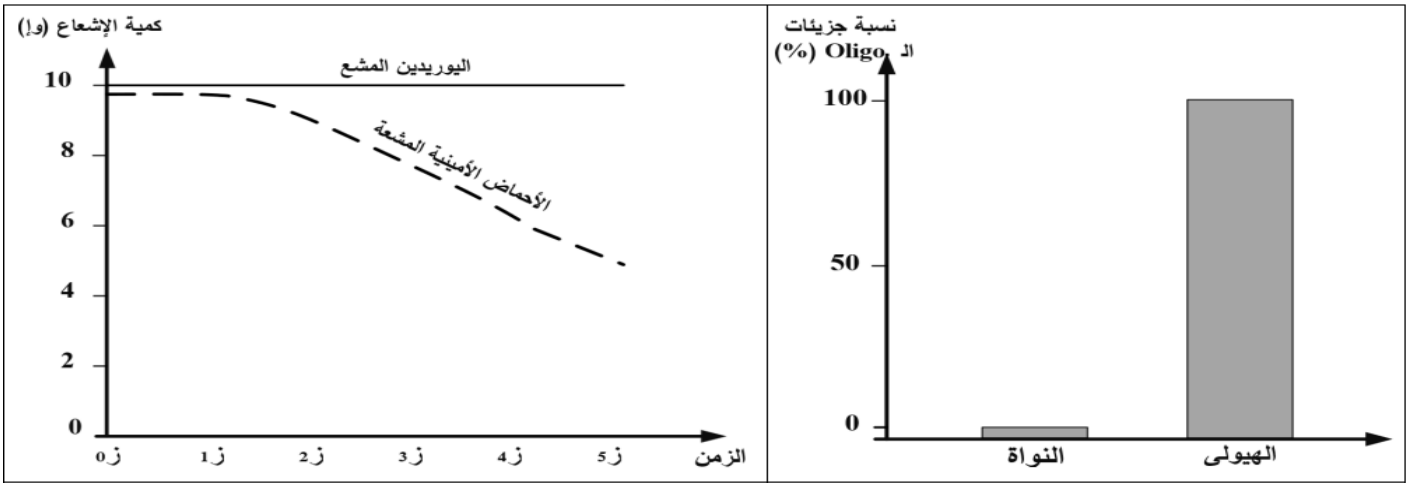
- **اقترح** أحد المبررات الوجيهة التي تفسر مقاومة بكتيريا الجذامية للمضاد الحيوي FucA.

التمرين الثالث: (08 نقاط)

يتم تركيب البروتين عند حقيقيات النوى في هيولى الخلايا انطلاقا من الأحماض الأمينية، لكن قد يتسبب تركيب بعض البروتينات الطافرة في ظهور أورام سرطانية لذا يطور الباحثون جزيئات الـ Oligo المخبرية لإيقاف تركيبها والتي توضع داخل فيروسات ناقلة (مصنعة) لإيصالها الى الخلايا المستهدفة. فكيف تقوم جزيئات الـOligo بإيقاف تركيب البروتينات المسببة للسرطان؟

الجزء الأول:

تم استعمال جزيئات Oligo مشعة لتتبع كمية الإشعاع داخل كل من النواة والهيولي، النتائج موضحة في الشكل (أ) من الوثيقة01 أما الشكل (ب) من نفس الوثيقة فيمثل ترجمة لتتبع كمية الإشعاع داخل الخلية السرطانية الناتجة عن دمج كل من اليوريدين المشع (النكليوتيدة التي تحتوي على اليوراسيل) والأحماض الأمينية المشعة في وجود الـOligo.



الشكل (أ) الشكل (ب)

الوثيقة 1

-**اقترح** فرضيتين تبيّن بهما آلية تأثير الـOligo على تركيب البروتينات الطافرة المسببة للسرطان باستغلالك للوثيقة 1.

الجزء الثاني:

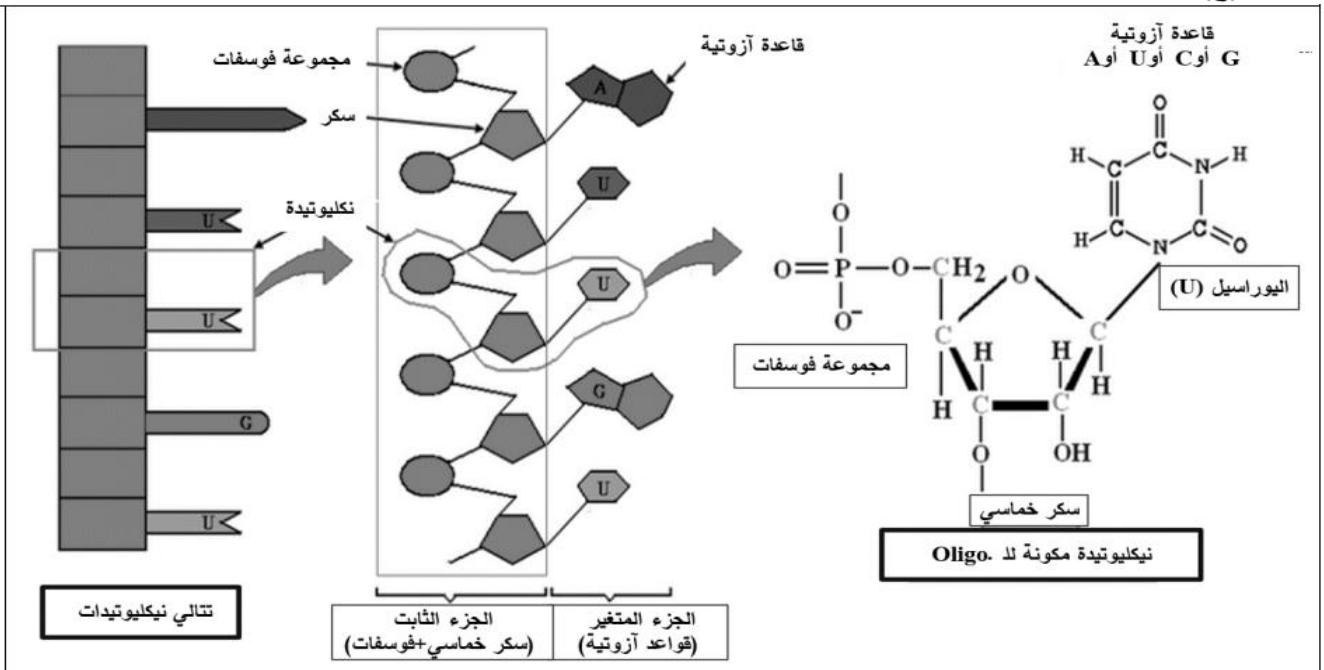
للتأكد من صحة الفرضية المقترحة سابقا تقدم لك الوثيقة 2 حيث:

الشكل (أ): يمثل التركيب الكيميائي لجزيئات Oligo.

الشكل (ب): يمثل جدول لنسبة السلاسل البيبتيدية الكاملة لنوع محدد من البروتينات في كميات متزايدة من جزيئات الـــOligo .

الشكل (ج): يمثل نمذجة لآلية تأثير جزيئات الـــOligo على تركيب البروتين.

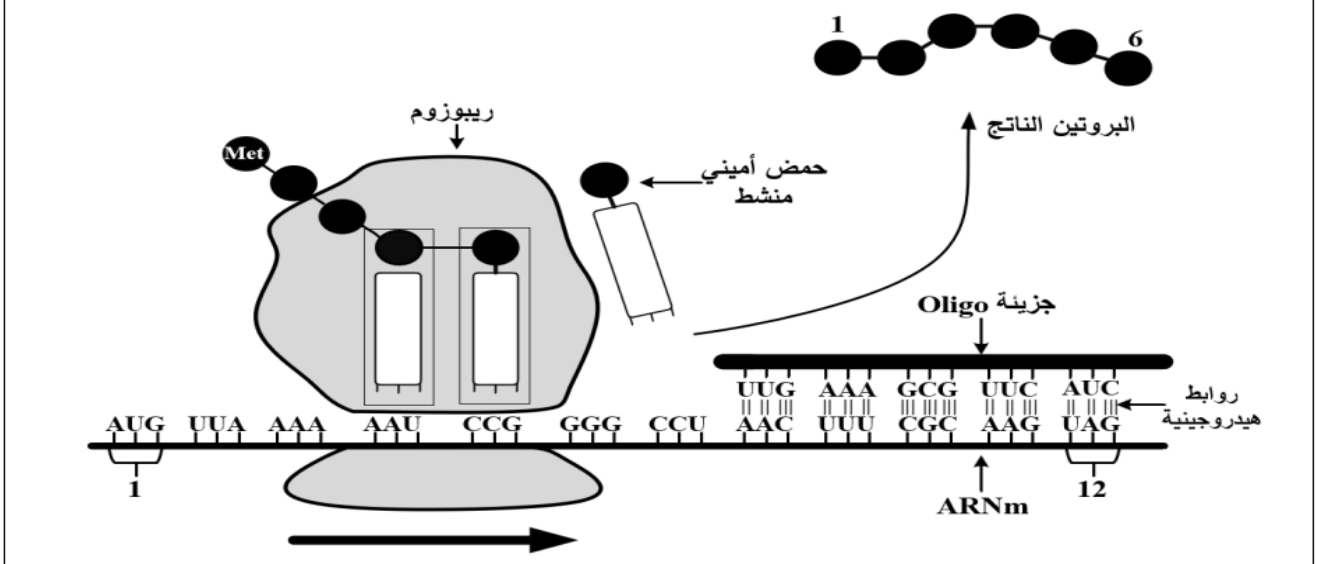
الشكل (أ)



الشكل (ب)

تركيز جزيئات الـــ Oligo(وإ)	0	5	10	15	20
نسبة السلاسل البيبتيدية المكتملة (%)	100	75	50	25	5

الشكل (ج)



الوثيقة 2

1-وضّح آلية تأثير جزيئات الـــOligo على تركيب البروتينات الطافرة المسببة للسرطان مصادقا على صحة إحدى الفرضيتين المقترحتين باستغلالك للوثيقة 2.

2- أبرز بناءً على أسس علمية التحديات المحتملة التي تواجه الباحثين عند استعمال جزيئات الـــOligo كعلاج.

الجزء الثالث:

لخّص في مخطط آليات تركيب البروتينات الطافرة المسببة للسرطان في وجود وغياب جزيئات الـــOligo اعتمادا على هذه الدراسة ومعلوماتك.

حل التمرين الأول:

حل الموضوع الأول

1البيانات	1-مورثة 2- معقد انزيمي ARN بوليميراز 3 – نكليوتيدات ريبية حرة 4- ARNm 5– ATP 6 - إنزيم تنشيط الأحماض الأمينية 7- ARNt 8 – ريبوزوم وظيفي 9- أحماض أمينية حرة 10- متعدد بيبتيد المرحلة A: الإستنساخ المرحلة B: الترجمة
المراحل وترتيبها	النشاط التحفيزي : تنشيط الاحماض الامنية المرحلة 2 ⇦ المرحلة 4 ⇦ المرحلة 3 ⇦ المرحلة 01
2 النص العلمي	- يسبب تكاثر الفطريات تعفنات في الأنسجة المصابة مما يستدعي استعمال أدوية للقضاء عليها مثل kerydin الذي يقضي على فطريات الأظافر ، فكيف يعمل هذا الدواء على إبادتها ، ولماذا يجب استعماله موضعيا؟ يتطلب تكاثر الفطريات تركيبها لبروتينات خاصة ويتم ذلك خلال مراحل متتالية وهي الإستنساخ والترجمة التي تتطلب تنشيط الأحماض الأمينية . تعتبر آلية تنشيط الأحماض الأمينية خطوة مهمة جدا في عملية تركيب البروتين فهي بمثابة حلقة الوصل بين مرحلتي الإستنساخ والترجمة يتم خلالها ربط الحمض الأميني بـARNt الموافق له بتدخل إنزيم خاص (Aminoacyle-ARNt synthetase) يحفز تشكل معقد حمض أميني – ARNt مايسمح للARNt بنقل الحمض الأميني المنشط إلى موقع الترجمة في الريبوزوم . يثبط دواء kerydin نشاط إنزيم تنشيط الأحماض الأمينية بتثبته في الموقع الخاص للحمض الأميني فيمنع ارتباط هذا الأخير بموقعه فلا تنشط الأحماض الأمينية أي عدم تشكل معقد حمض أميني- ARNt فلا يتم نقل الأحماض الأمينية إلى الريبوزومات فتتوقف عملية الترجمة ويتوقف تركيب البروتينات الخاصة بالفطريات المسببة للتعفن في الأظافر فيوقف نموها وتكاثرها . يجب استعمال هذا الدواء موضعيا لضمان تأثيره على النسيج المتعفن من جهة ومن جهة أخرى لأن استعماله عن طريق الفم أو الحقن يمكن ان يؤدي إلى توقيف عمليات تركيب البروتين في خلايا مختلفة من العضوية ويتسبب في مشاكل صحية . يمكن القضاء على الفطريات باستخدام أدوية موضعية تؤثر على احدى مراحل عملية تركيب البروتين لديها.

حل التمرين الثاني:

1- تحليل الشكل (أ) من الوثيقة (1):

يمثل **الشكل (أ)** قياسات متعلقة بعدد بكتيريا الجذامية ونسبة تركيب البروتين في وجود تراكيز متزايدة من المضاد الحيوي FucA حيث نلاحظ:

- في تركيز 0 من مركب FucA تكون نسبة تركيب البروتين أعظمية 100% عند البكتيريا وعددها يقدر بـ 800 خلية/مستعمرة.
- بزيادة تركيز مركب FucA تتناقص نسبة تركيب البروتين وعدد البكتيريا حتى تنعدم عند التركيز 120µM .

الاستنتاج: المركب FucA يثبط تركيب البروتين لدى البكتيريا الجذامية وبالتالي يتوقف نموها وتكاثرها.

2- تبرير فاعلية المضاد الحيوي FucA للحد من عدوى البكتيريا الجذامية:

استغلال الشكل (ب) من الوثيقة (1):

يمثل **الشكل (ب)** قياسات متعلقة بنسبة حدوث خطوات آلية الترجمة على مستوى هيولى الخلايا البكتيرية تمت في غياب ووجود المضاد الحيوي FucA حيث نلاحظ:

- **في غياب مركب FucA** تكون نسبة تشكل معقد الانطلاق ودمج الأحماض الأمينية وتحرير متعدد الببتيد أعظمية 100%
- **في وجود مركب FucA** نسبة تشكل معقد الانطلاق أعظمية بينما تكاد تنعدم نسبة دمج الأحماض الأمينية وتحرير متعدد الببتيد.

الاستنتاج: مركب الـ FucA لا يؤثر على مرحلة الانطلاق ويثبط باقي مراحل الترجمة.

الربط:

تركيب البروتين عملية ضرورية لنمو وتكاثر البكتيريا الجذامية وباستعمال المضاد الحيوي FucA يتم تثبيط هذه العملية وبالتالي يتوقف نموها وتكاثرها، وذلك بإعاقته لدمج الأحماض الأمينية خلال مرحلة الاستطالة من عملية الترجمة.

الجزء الثاني:

1- شرح الاستراتيجية العلاجية التي تتم بتدخل المضاد الحيوي FucA في علاج عدوى البكتيريا الجذامية:

استغلال الوثيقة (2):

تمثل **الوثيقة (2)** قياسات تمت بتوفر متطلبات آلية الترجمة متعلقة بكثافة الريبوزومات المرتبطة بسلاسل الـ ARNm في غياب ووجود المضاد الحيوي حيث:

- **في غياب المضاد الحيوي:** نلاحظ ثبات نسبة كثافة الريبوزومات المتوضعة على طول سلسلة ARNm من رامزة الانطلاق AUG الى رامزة التوقف UAG بين 50 و 75 %.

- **في وجود المضاد الحيوي:** نلاحظ أن نسبة كثافة الريبوزومات المتوضعة على بداية سلسلة ARNm مرتفعة تتراوح بين 75 و100% وتقل على طول السلسلة لتنعدم عند رامزة التوقف UAG.

الاستنتاج: يكبح المضاد الحيوي FucA استطالة السلسلة الببتيدية بتثبيطه لنشاط الريبوزومات.

استغلال الوثيقة (3):

تمثل **الوثيقة (3)** سيرورة احدى مراحل آلية الترجمة (الاستطالة) تمت في غياب ووجود المضاد الحيوي FucA حيث نلاحظ:

- **في غياب FucA:**

✓ بعد تشكل الرابطة الببتيدية بين الـ Met والحمض الأميني الثاني يتدخل المعقد (مركب طاقوي+بروتين عامل الاستطالة EF-G) الذي يرتبط بتحت الوحدة الكبرى ويساهم في حركة الريبوزوم.

✓ يتوضع الـ ARNt الحامل لثلاثي الببتيد في الموقع P ويصبح الموضع A شاغر لاستقبال حمض أميني منشط الموالي وبالتالي استطالة السلسلة الببتيدية.

- **في وجود FucA:**

✓ يرتبط المضاد الحيوي FucA بالمعقد (مركب طاقوي+EF-G) على مستوى موقع خاص في عامل الاستطالة ليمنع بذلك حركة الريبوزوم على خيط الـ ARNm وبالتالي توقف الاستطالة.

الاستنتاج:

يكبح المضاد FucA حركة الريبوزوم خلال مرحلة الاستطالة بتثبيط المعقد (مركب طاقوي + EF-G).

الربط:

❖ ارتباط المعقد (مركب طاقوي+EF-G) على تحت الوحدة الكبرى بعد تشكل معقد الانطلاق يضمن حركة الريبوزوم على طول خيط الـ ARNm خلال الاستطالة وبالتالي ترجمته الى بروتينات لها دور في نمو وتكاثر البكتيريا الجذامية

❖ يرتبط المضاد الحيوي FucA بالمعقد (مركب طاقوي+EF-G) على مستوى موقع خاص في عامل الاستطالة ليمنع بذلك حركة الريبوزوم على خيط الـ ARNm وبالتالي كبح خطوة الاستطالة من مرحلة الترجمة أي توقف عملية تركيب البروتين عند بكتيريا الجذامية وبالتالي توقف نموها وتكاثرها مما يجعل المضاد الحيوي FucA علاج فعال ضد عدوى البكتيريا الجذامية وهذا ما يؤكد صحة الفرضية المقترحة.

2- اقتراح أحد المبررات الوجيهة التي تفسر مقاومة بكتيريا الجذامية للمضاد الحيوي FucA:

لأن المضاد الحيوي FucA يرتبط بموقع خاص في عامل الاستطالة EF-G الذي هو عبارة عن بروتين أي تغيير شكل الموقع الخاص الذي قد يحدث عن طريق طفرة على مستوى المورثة المشرفة على تركيب هذا البروتين تجعل المضاد الحيوي FucA غير فعال وبالتالي اكتسابها مقاومة ضده.

حل التمرين الثالث:

الجزء الأول:

– اقتراح فرضيتين لتبيان آلية تأثير الـــــ Oligo على تركيب البروتينات الطافرة المسببة للسرطان:

الشكل(أ): أعمدة بيانية لتتبع كمية الإشعاع داخل كل من النواة والهيولى حيث نلاحظ:

– نسبة جزيئات الـــــ **Oligo** المشع داخل النواة منعدم بينما في الهيولى بلغت نسبة الإشعاع 100%.

الاستنتاج: تعمل جزيئة **Oligo** في الهيولى الخلوية.

الشكل(ب): منحنيات لتتبع كمية كل من اليوريدين المشع والأحماض الأمينية المشعة في وجود جزيئة الـــــ **Oligo** بمرور الزمن حيث نلاحظ: أن

كمية اليوريدين المدمج المشع ثابتة عند قيمة 10 و.إ مع مرور الزمن ,بينما نسبة الأحماض الأمنية المشعة تتناقص بداية من ز1 من القيمة 10 و.إ لتصل حوالي 5 و.إ عند ز5.

الاستنتاج: في وجود جزيئة الـــــ **Oligo** يتوقف دمج الأحماض الأمينية خلال الترجمة ولا تؤثر على الإستنساخ (توقف تركيب السلسلة الببتيدية).

ومنه الفرضيتين المقترحتين حول تأثير **Oligo** على تركيب البروتينات الطافرة :

1- توقف جزيئة الـــــ Oligo عملية تنشيط الأحماض الأمينية ....

2– توقف جزيئة الـــــ Oligo عمل الريبوزوم خلال عملية الترجمة (دمج الاحماض الأمينية) ...

ملاحظة: تقبل أي فرضية لها علاقة بالترجمة على أ تكون وجيهة

الجزء الثاني:

– توضيح آلية تأثير Oligo على تركيب البروتينات الطافرة والمصادقة على صحة إحدى الفرضيتين:

الشكل(أ): التركيب الكيميائي لجزيئة الـــــ Oligo حيث نلاحظ:

تتكون جزيئة الـــــ Oligo من خيط مفرد لتتالي نيكليوتيدات, حيث كل نيكليوتيدة بها جزء ثابت (سكر خماسي+ مجموعة فوسفات) وجزء متغير (القواعد الأزوتية Aأو U أو G أو C).

الاستنتاج: يتماثل التركيب الكيميائي لجزيئة الـــــ Oligo وجزيئة ARNm .

الشكل(ب): جدول لنسبة السلاسل الببتيدية المكتملة لنوع محدد من البروتينات في كميات متزايدة من جزيئات الـــــ Oligo حيث نلاحظ : بزيادة تركيز جزيئة الـــــ Oligo في الوسط تتناقص نسبة السلاسل الببتيدية المكتملة.

الاستنتاج: تثبط جزيئة الـــــ Oligo توقف اكتمال تشكيل السلاسل الببتيدية.

الشكل(ج): نمذجة لآلية تأثير Oligo على تركيب البروتين حيث نلاحظ : يبدأ الريبوزوم بقراءة التتابع النيكليوتيدي لخيط ARNm ودمج الأحماض الأمينية الموافقة للرامزات علىARNm, وعند وجود جزيئة Oligo تتكامل مع خيط ARNm حيث تتشكل روابط هيدروجينية بين القواعد الأزوتية لنيكليوتيدات الـــ ARNm والقواعد الأزوتية لنيكليوتيدات الـــ Oligo الموافقة لها (3 روابط بينC و G ورابطتين بينA و U) ما يمنع اكتمال قراءة التتابع النيكليوتيدي بواسطة الريبوزوم ودمج بقية الأحماض الأمنية الموافقة وبالتالي توقف إكتمال تشكيل السلسلة الببتيدية.

الاستنتاج: جزيئة Oligo تمنع قراءة التابع النيكلوتيدي لخيط ARNm ودمج الأحماض الأمينية.

الربط(توضح آلية التأثير و المصادقة على صحة إحدى الفرضيات):

في حالة ظهور الأورام السرطانية الناتجة عن تركيب البروتينات الطافرة ,طور الباحثون جزيئة Oligo لإيقاف تركيب هذه البروتينات حيث توضع داخل فيروسات ناقلها لتصل إلى الخلايا المستهدفة حيث تقوم هذه الجزيئة بإيقاف عملية تركيب البروتين من خلال تثبتها على جزيئة الـــ ARNm على مستوى الهيولى وذلك بتشكيل روابط هيدروجينية بين نيكليوتيدات Oligo و ARNm ,هذا ما يعيق الريبوزوم من الحركة وقراءة التتابع النيكليوتيدي لخيط ARNm ودمج الأحماض الأمينية الموافقة أثناء عملية الترجمة وبالتالي تشكل سلاسل ببتيدية غير مكتملة لا تعبر عن بروتينات وظيفية وهذا مايؤكد صحة الفرضية **2** ويلغي الفرضية **1**.

التحديات المحتملة التي تواجه الباحثين عن استعمال جزيئة الـــ Oligo :

يمكن لجزيئات Oligo أن **تستهدف ARNm لبروتينات أخرى سليمة بالخطأ** كما أنها جزيئات مصنعة تنقلها فيروسات فمن الممكن أن **تُستهدف من طرف الجهاز المناعي** ولا تصل إلى الخلايا المستهدفة.

الجزء الثالث: مخطط لآليات تركيب البروتينات الطافرة المسببة للسرطان في وجود وغياب جزيئات الـــ Oligo.

