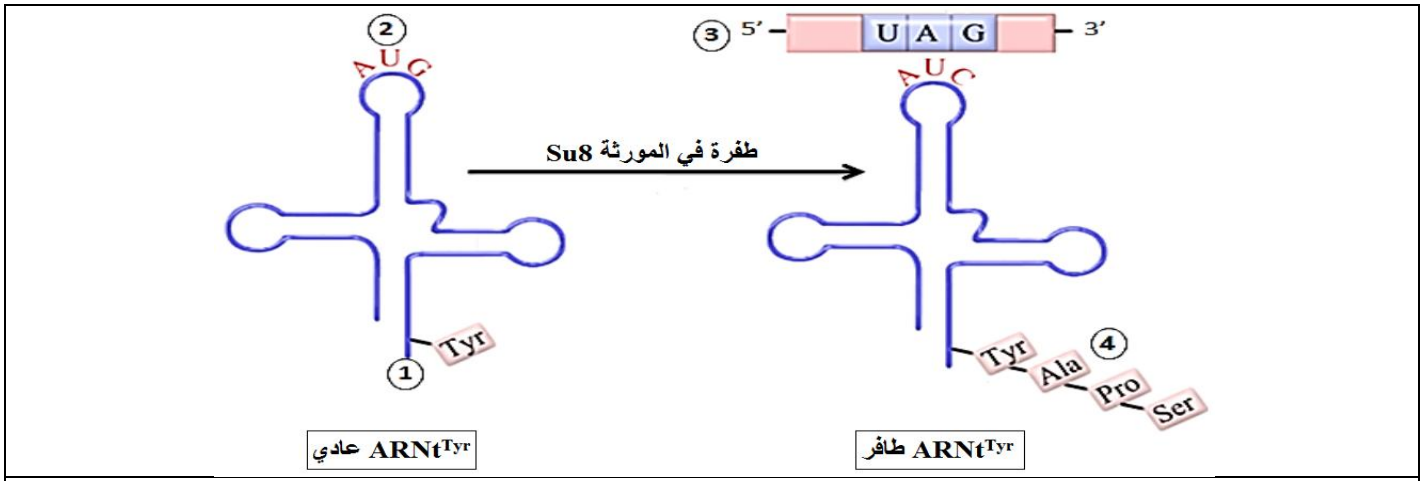
الموضوع الثاني

التمرين الأول: (05 نقاط)

يتم تركيب البروتين وفق آليات وبتدخل جزيئات متخصصة، من بينها جزيئات ARNt، لدراسة تأثير الطفرات التي تمس هذه الجزيئات وكيف يمكن الإستفادة منها في علاج بعض الأمراض الوراثية نُقدم المعطيات التالية:

- تؤدي الطفرة التي تمس **المورثة PaPKs1-193** عند فطر *Podospora anserna* إلى ظهور سلالات عقيمة بسبب ظهور **رامزات توقف (UAG)**.
- أدى إستحداث طفرة في **المورثة Su8** المسؤولة عن تركيب جزيئة **$ARNt^{Tyr}$** الحامل للحمض الأميني التيروزين Tyr إلى إستعادة النشاط التكاثري لهذه السلالة.

تمثل **الوثيقة التالية** جزء من الـ ARNm الناتج عن المورثة PaPKs1-193 الطافرة وإحدى جزيئات ARNt الناتجة عن الطفرات المستحدثة في مورثة $ARNt^{Tyr}$.



الوثيقة

1. **تعرّف** على العناصر المشار إليها بالأرقام من 1 إلى 4، ثم **سمّ** الوحدات البنائية للعنصر رقم 3 **مُحددًا** مكوناتها.
2. **وضّح** في نص علمي الخصائص البنيوية والوظيفية لجزيئة ARNt التي تسمح بتركيب البروتين **مُبرزًا** كيف يمكن أن يُشكل إستحداث طفرات في هذه الجزيئات آفاقًا علاجية واعدة في علاج بعض الأمراض الوراثية إنطلاقًا من معطيات الوثيقة ومكتسباتك.

التمرين الثاني: (07 نقاط)

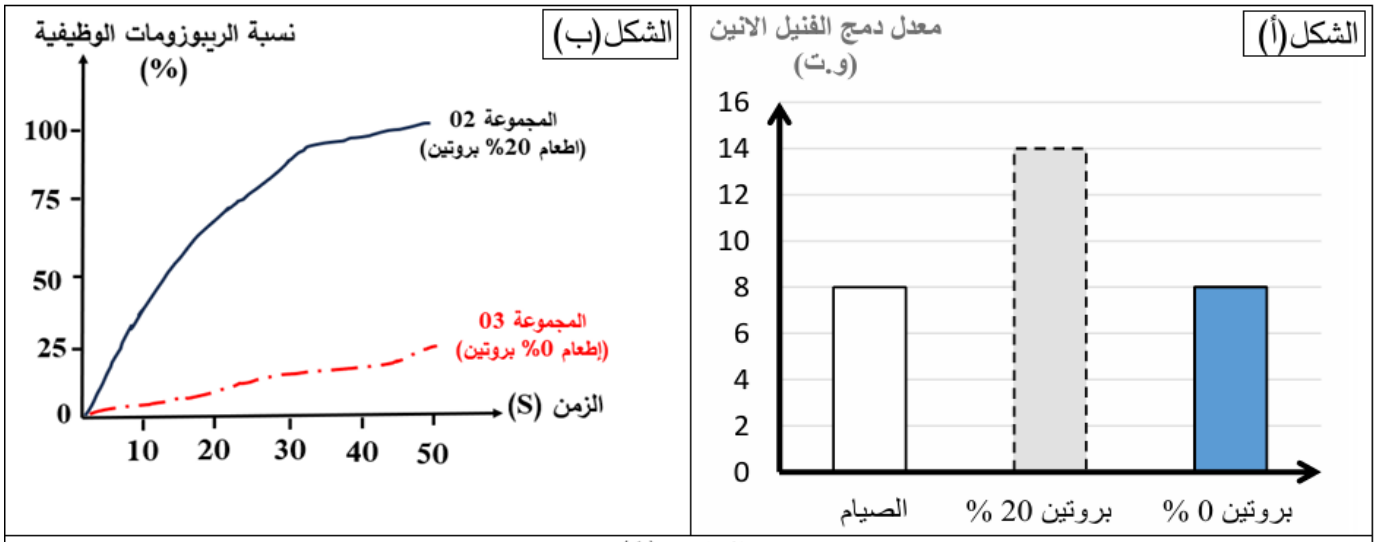
تُعد الترجمة واحدة من العمليات الحيوية المهمة في تركيب البروتين داخل الخلايا، ومع زيادة الاهتمام بالفوائد المحتملة للنظام الغذائي البروتيني، أصبح من المهم دراسة تأثيره على عمليات الأيض الخلوية، خاصة على مستوى الترجمة.

فكيف يؤثر نقص النظام الغذائي البروتيني على تركيب البروتين في الخلايا؟

الجزء الأول:

لمعرفة تأثير نقص البروتين الغذائي على تركيب البروتين في الخلايا العضلية تم انجاز معطيات الوثيقة (1) حيث:

- **الشكل (أ):** يمثل قياس معدل دمج الحمض الاميني الفينيل الانين (Phe) في العضلات عند الفئران بعد الصيام وإعادة التغذية بالبروتين الغذائي للمجموعات التجريبية الثلاثة :
  - **المجموعة01:** فئران صامت 18 ساعة.
  - **المجموعة02:** صيام 18 ساعة + تغذية بنظام 20% بروتين لمدة ساعة.
  - **المجموعة03:** صيام 18 ساعة + تغذية بنظام خال من البروتين لمدة ساعة.
- **الشكل(ب):** يمثل تقدير نسبة الريبوزومات الوظيفية في هيولى الخلايا العضلية للمجموعة 02 والمجموعة 03.



الوثيقة (1)

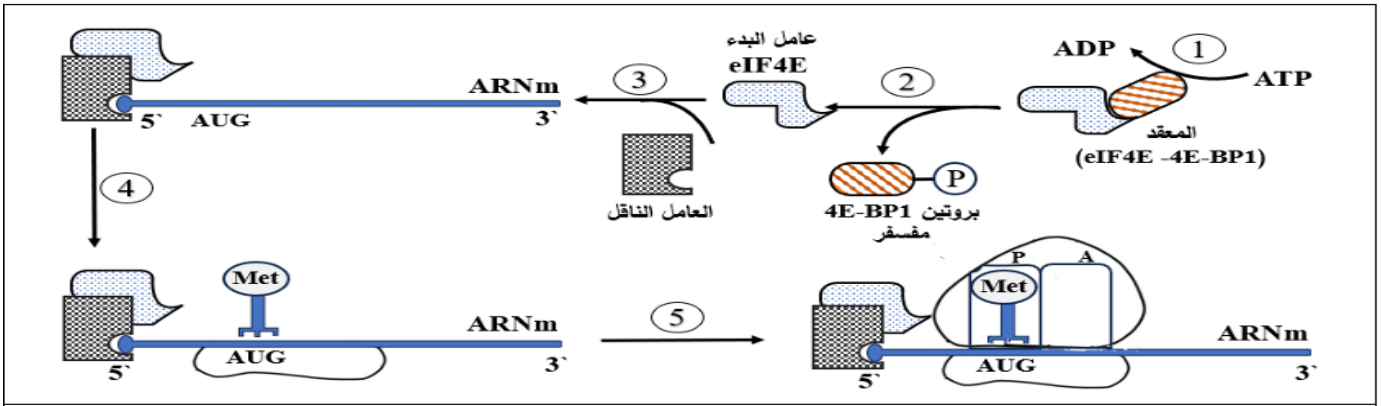
1. **حلل** نتائج الشكل (أ) للوثيقة (1).
2. **أبرز** تأثير نقص الغذاء البروتيني على تركيب البروتين في الخلايا العضلية باستغلال معطيات الشكل (ب) والمعلومة المستخلصة من الشكل (أ).

الجزء الثاني:

لمعرفة آلية تأثير نقص النظام الغذائي البروتيني على تركيب البروتين في الخلايا العضلية قام فريق من الباحثين بالدراسة الممثلة في الوثيقة (02) حيث:

- **الشكل(أ):** يمثل رسم تخطيطيا على المستوى الجزيئي لعملية بدأ تركيب البروتين في هيولى خلية عضلة الساق في وجود الأحماض الأمينية.
- **الشكل(ب):** يوضح نتائج قياس تأثير تزويد عضلة الساق بالأحماض الأمينية على فسفرة العامل البروتيني **(4E-BP1)**، وعلى حالة عامل البدء **(eIF4E)**.

ملاحظة: (4E-BP1) و(eIF4E) عوامل بروتينية لها دور في انطلاق عملية الترجمة.



الشكل(أ)

تركيز الأحماض الأمينية(%)	فسفرة 4E-BP1 (%)	eIF4E الحر(%)
0	5	15
20	20	30
60	65	70
100	95	97

الشكل(ب)

الوثيقة (2)

1. **اشرح** تأثير نقص الغذاء البروتيني على بناء البروتين في الخلايا العضلية باستغلال معطيات الوثيقة (02) ومعلوماتك.
2. تعمل إدارة المؤسسات التعليمية على تقديم وجبات غذائية صحية ومفيدة للتلاميذ داخل المطاعم المدرسية.

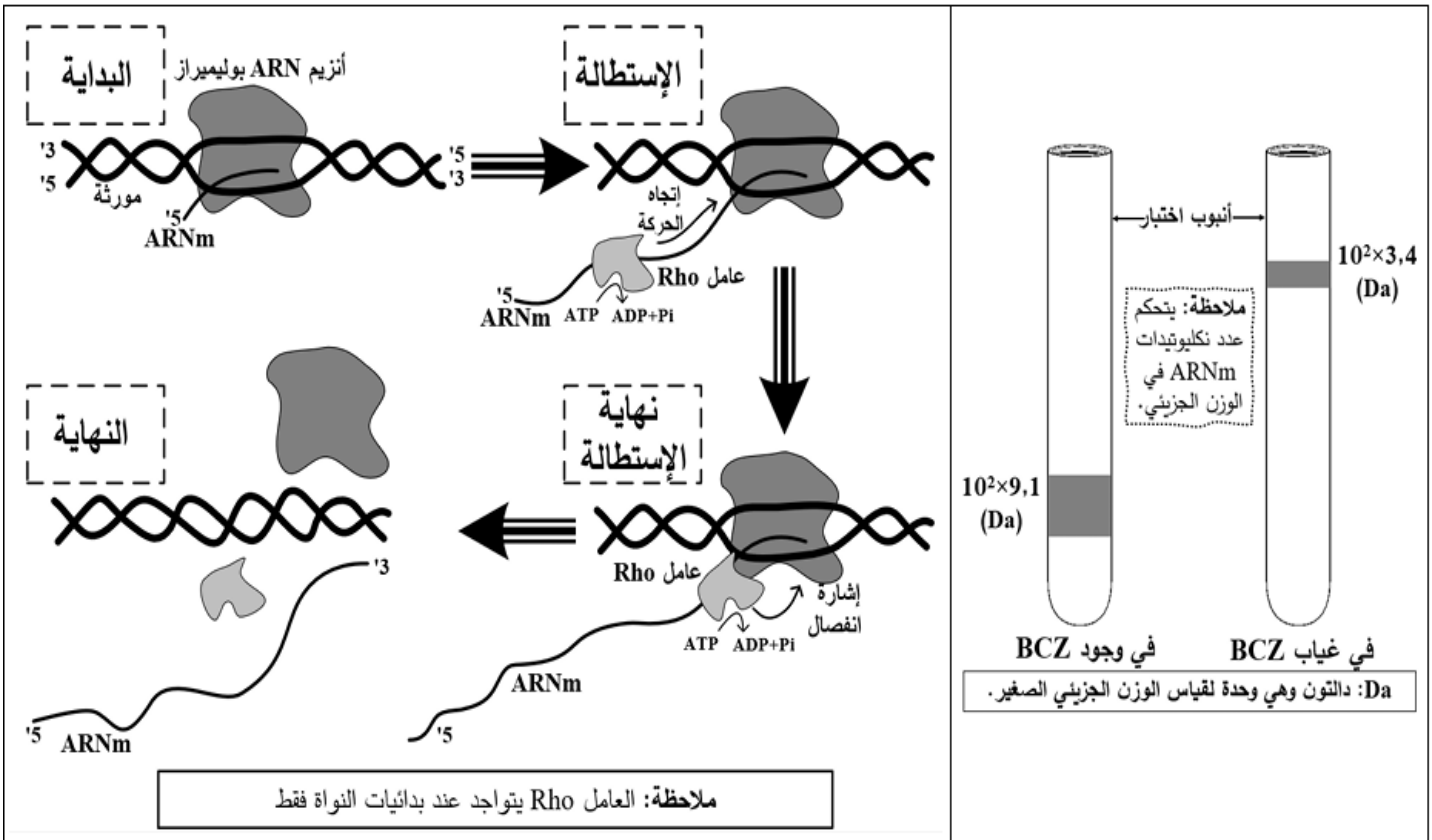
- مما توصلت اليه من هذه الدراسة **قدم** نصيحة للقائمين على التغذية المدرسية.

التمرين الثالث: (08 نقاط)

يعتبر تركيب البروتين من العمليات الحيوية التي تضمن استمرارية نشاط الخلايا الحية غير أن هذه العملية قد تتأثر ببعض المواد مثل المضاد الحيوي بيكوزاميسين Bicozamycin (BCZ) الذي ينتج طبيعيا من طرف بكتيريا الأكتينو ACTINOBACTERIA، يستعمل BCZ حاليا كعلاج لإلتهاب الأمعاء عند الإنسان الذي يعود إلى ارتفاع كمية بكتيريا E.coli عن معدلها الطبيعي، فما هي آلية تأثير المضاد الحيوي BCZ على تركيب البروتين عند بكتيريا E.coli ؟

الجزء الأول:

تم بتقنية الطرد المركزي عزل ARNm ناتج عن استنساخ نفس المورثة عند بكتيريا E.coli في غياب ووجود المضاد الحيوي BCZ، النتائج موضحة في **الشكل (أ)** من **الوثيقة1**، أما **الشكل (ب)** من نفس الوثيقة فيمثل نمذجة لعملية الاستنساخ عند بكتيريا E.coli.



الشكل (ب)	الشكل (أ)

الوثيقة 01

- **اقترح** فرضية حول آلية تأثير المضاد الحيوي BCZ على تركيب البروتين عند بكتيريا E.coli باستغلالك **للوثيقة1**.

الجزء الثاني:

للتحقق من صحة الفرضية المقترحة تقدم لك معطيات **الوثيقة2** حيث:

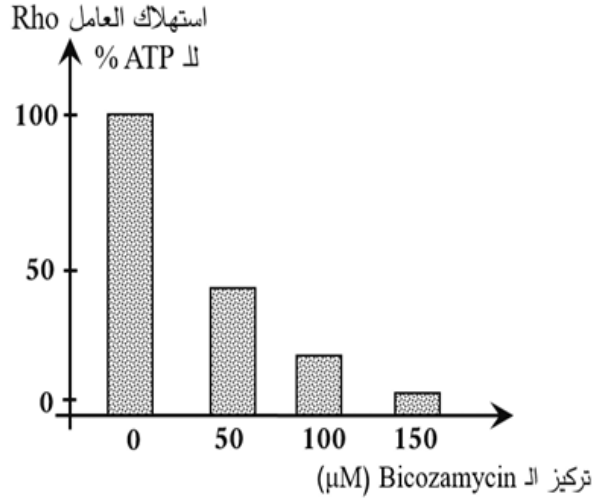
الشكل (أ): يمثل نتائج تجريبية على بكتيريا E.coli في شروط مختلفة.

الشكل (ب): يمثل نتائج قياس استهلاك العامل Rho لـ ATP أثناء عملية الاستنساخ في تراكيز متزايدة من BCZ.

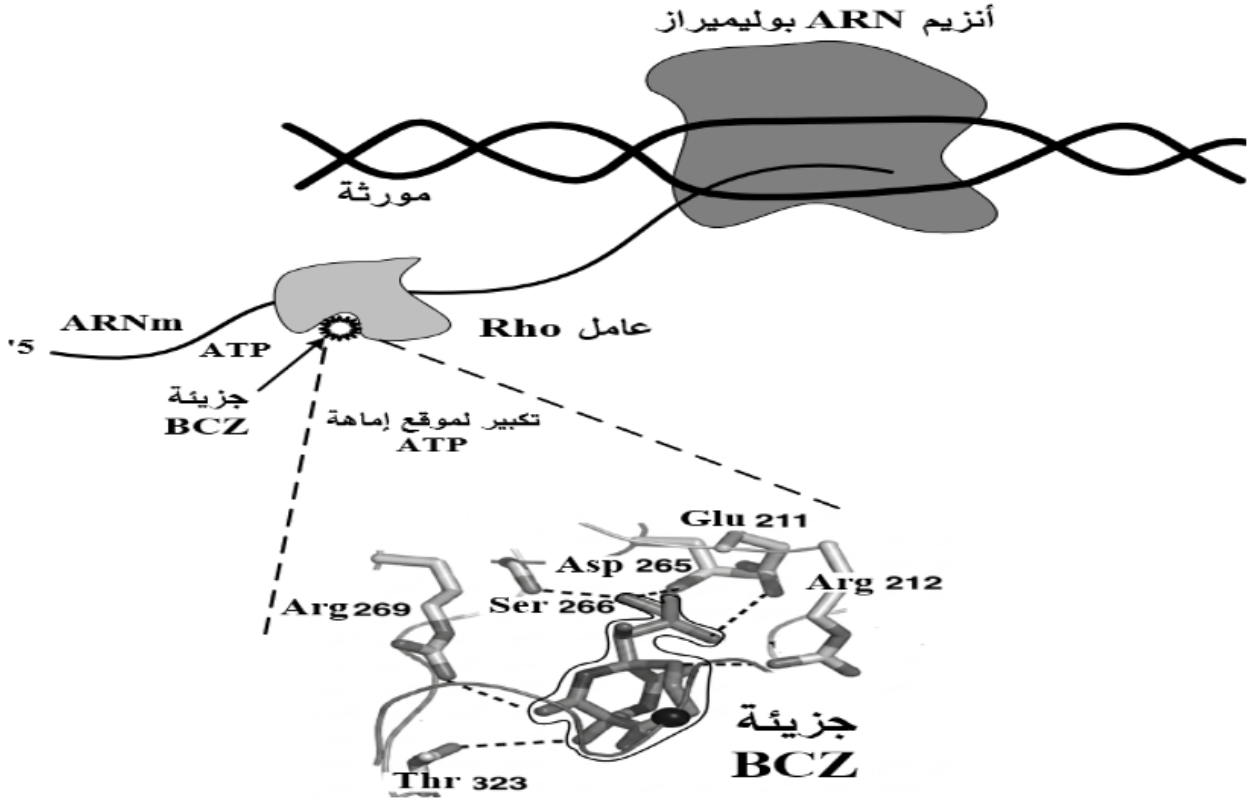
الشكل (ج): يمثل نمذجة لعملية الاستنساخ في وجود المضاد الحيوي BCZ.

الوسط	الشروط التجريبية	البروتينات المركبة	تكاثر البكتيريا
1	ATP+Rho+ متطلبات التعبير المورثي	وظيفية	+
2	ATP + متطلبات التعبير المورثي	غير وظيفية	–
3	Rho + متطلبات التعبير المورثي	غير وظيفية	–
+: وجود –: غياب			

الشكل (أ)



الشكل (ب)



الشكل (ج)

الوثيقة 02

1. **اشرح** آلية تأثير المضاد الحيوي BCZ على تركيب البروتين عند بكتيريا E.coli **مصادقا** على صحة الفرضية المقترحة باستغلالك **للوثيقة2.**

2. **برر** اعتبار الأطباء المضاد الحيوي BCZ علاج آمن عند الإنسان.

الجزء الثالث:

لخّص في مخطط آلية تركيب البروتين عند E.coli في وجود و غياب المضاد الحيوي BCZ اعتمادا على ما سبق ومعلوماتك.

انتهى الموضوع الثاني

حل الموضوع الثاني:

حل التمرين الأول:

1.التعرف على العناصر المشار إليها بالأرقام من 1 إلى 4:
1.موقع تثبيت الحمض الأميني 2.رامزة مضادة ARNm.3 4.سلسلة بيبتيدية
تسمية الوحدات البنائية للعنصر رقم 3: النيكليوتيدات الريبية
مكوناتها: إحدى القواعد الآزوتية (A،U،C،G)، سكر الريبوز، حمض الفوسفوريك.

2.النص العلمي:
مقدمة ذات علاقة بالمشكل العلمي:
ما هي الخصائص البنيوية والوظيفية لجزيئة ARNt التي تسمح بتركيب البروتين، وكيف تسمح الطفرات المستحدثة على مستواه من علاج الأمراض الوراثية؟
العرض يتطرق إلى المؤشرات التالية:
- تتركب جزيئة ARNt على مستوى النواة عن طريق عملية الإستنساخ إنطلاقًا من النيكليوتيدات الريبية الحرّة (A،U،C، G).
- تلتف سلسلة ARNt الناتجة بشكل حرف L مقلوب مميزة بموقعين (موقع تثبيت الحمض الأميني وموقع الرامزة المضادة)
- خلال عملية الترجمة يتم تنشيط الحمض الأميني من خلال ربطه بـ **ARNt** على مستوى موقع تثبيت الحمض الأميني.
- يُنقل ARNt الحامل للحمض الأميني من الهيولى إلى مواقع تركيب البروتين على مستوى الريبوزومات.
- يتوضع ARNt الحامل للحمض الأميني الأول (met) على رامزة الإنطلاق AUG في ARNm في الموقع P للريبوزوم مما يسمح بتشكل معقد
الإنطلاق وإنطلاق عملية الترجمة.
- خلال مرحلة الإستطالة يتوضع ARNt الحامل للحمض الأميني المنشط في الموقع A للريبوزوم مما يسمح بإضافة الأحماض الأمينية للسلسلة البيبتيدية حيث يتم التعرف على رامزات ARNm بفضل الرامزة المضادة مما يسمح بإستطالة السلسلة البيبتيدية.
- يسمح إستحداث طفرات على المورثات المسؤولة عن تركيب جزيئات ARNt بتركيب جزيئات حاملة لأحماض أمينية مثل التيروزين (Tyr) في حالة الفطر من جهة وقادرة على التعرف من جهة أخرى على رامزات التوقف (UAG) الناتجة عن الطفرات الوراثية مما يسمح بإستمرار عملية الترجمة وبالتالي تركيب البروتين.
- إن هذه التقنية تسمح بمعالجة الأمراض الوراثية التي سببها طفرات تؤدي إلى ظهور رامزات توقف في البروتين.

خاتمة:
يسمح وجود كل من موقع التثبيت وموقع الرامزة المضادة في جزيئة ARNt من تثبيت، نقل وتقديم الأحماض الأمينية وكذا التعرف على رامزات ARNm بما يسمح بتركيب البروتين، كما تسمح الطفرات التي تمسه من قراءة بعض رامزات التوقف مما يسمح بعلاج الأمراض الوراثية.

حل التمرين الثاني:

الجزء الأول:

1. تحليل الشكل (أ) من الوثيقة 1:

– عند الصيام : معدل دمج الحمض الأميني فنيل الانين في العضلات يقدر بـ 8 و.ت.

– بعد تغذية بـ 20% بروتين: معدل دمج الحمض الأميني فنيل الانين مرتفع في العضلات ويقدر بـ 14 و.ت

– بعد تغذية بدون بروتين : معدل دمج الحمض الأميني فنيل الانين في العضلات منخفض عند القيمة 8 و.ت

الاستنتاج : نقص الغذاء البروتيني يعرقل تركيب البروتين في العضلات.

2. ابراز تأثير نقص الغذاء البروتيني على تركيب البروتين في الخلايا العضلية:

✓ **استغلال الشكل (ب) من الوثيقة 1:**

– في المجموعة 02 : وبعد تغذية بنظام 20% بروتين نلاحظ تزايد نسبة الريبوزومات الوظيفية وصولا الى 100% خلال 50 ثا.

– في المجموعة 03 : وبعد تغذية بنظام خال من البروتين نلاحظ تزايد ضئيل لنسبة الريبوزومات الوظيفية وصولا الى 25% خلال 50 ثا.

الاستنتاج: نقص الغذاء البروتيني يثبط ارتباط الريبوزومات بـ ARNm (عدم تشكيل البوليزوم)

الربط: إبراز تأثير نقص الغذاء البروتيني:

نقص الغذاء البروتيني يثبط ارتباط الريبوزومات بجزيئة الـ ARNm أي عدم تشكل البوليزوم، مما يؤدي الى ضعف الترجمة وبالتالي انخفاض تركيب البروتين في خلايا العضلات.

الجزء الثاني:

1. شرح تأثير نقص الغذاء البروتيني على بناء البروتين في الخلايا العضلية:

✓ **إستغلال الشكل (أ) من الوثيقة (2):**

- في وجود المعقد (eIF4E- 4E-BP1) تتم اماهة الـ ATP وبالتالي فسفرة 4E-BP1 وتحرر عامل البدء eIF4E.
- تشكل المعقد (eIF4E - العامل الناقل) وارتباطه بالنهاية `5 للـ ARNm.
- تنشيط ارتباط تحت الوحدة الصغرى والمعقد (Met-ARNt) بـ ARNm
- ارتباط تحت الوحدة الكبرى للريبوزوم وتشكل معقد انطلاق الترجمة.

الاستنتاج: يسمح العامل eIF4E بانطلاق عملية الترجمة في وجود الاحماض الأمنية.

✓ **إستغلال الشكل (ب) من الوثيقة (2):**

- في غياب الاحماض الأمنية تكون نسبة فسفرة 4E-BP1 5% ونسبة eIF4E الحر 15%.
- بتزايد تركيز الاحماض الأمنية نلاحظ تزايد نسبة فسفرة 4E-BP1 وصولا الى95% ونسبةeIF4E الحر 97%.

الاستنتاج: تكبح التراكيز المنخفضة للأحماض الامينة فسفرة 4E-BP1 وتحرير eIF4E.

الربط: – يتوفر الغذاء البروتيني على كمية كبيرة من الاحماض الامينية التي تؤدي الى فسفرة 4E-BP1 انفصاله عن eIF4E وتشكل المعقد (eIF4E - العامل الناقل) الذي يرتبط بـ ARNm فيحفز على ارتباط الريبوزوم بـ ARNm وتشكل معقد انطلاق الترجمة وبداية ترجمة نشطة يتم تركيب كمية كبيرة من البروتين في العضلات.

– **نقص الغذاء البروتيني** يسبب نقص في كمية الأحماض الأمينية فيثبط فسفرة 4E-BP1 وبالتالي تثبيط ارتباط الريبوزومات بجزيئة الـ ARNm، مما يؤدي الى ضعف الترجمة وبالتالي انخفاض تركيب البروتين في الخلايا العضلات.

2. تقديم نصيحة للقائمين على التغذية المدرسية:

- ضرورة توفير غذاء غني بالبروتينات (20% بروتين)
- ضمان توازن غذائي للتلاميذ يحتوي على البروتينات

حل التمرين الثالث:

الجزء الأول:

–اقتراح فرضية حول المضاد الحيوي BCZ على تركيب البروتين عند بكتيريا E.coli:

استغلال الشكل(أ):

في غياب BCZ الوزن الجزيئي لـ ARNm يقدر بـ$3,4\times10^2$ بينما **في وجود BCZ** الوزن الجزيئي لـ ARNm أكبر يقدر بـ$9,1 \times 10^2$ (يزيد من عدد النكليوتيدات).

الإستنتاج: يسبب المضاد الحيوي BCZ خللا في عملية تصنيع الـARNm (تركيب جزيئات ARNm كبيرة). **أو** يتسبب المضاد الحيوي BCZ في زيادة عدد نكليوتيدات ARNm خلال النسخ.

استغلال الشكل (ب):

يرتبط انزيم ARN بوليميراز في بداية المورثة لفتح سلسلتي ADN وقراءة التتابع النكليوتيدي في مرحلة البداية ليتحرك على طول المورثة ويواصل عملية الإستنساخ خلال مرحلة الإستطالة، يرتبط العامل Rho على جزيئة الـ ARNm ليستهلك طاقة من إماهة الـ ATP تسمح بانتقاله على طول جزيئة الـ ARNm المتشكلة ليصل في الأخير إلى نهايتها عند نهاية مرحلة الإستطالة مما يؤدي لإنهاء عملية النسخ وانفصال كل من الأنزيم وجزيئة الـ ARNm في مرحلة النهاية.

الاستنتاج: يعمل العامل Rho عند بكتيريا Ecoli على إنهاء عملية النسخ مستهلكا في ذلك طاقة في شكل ATP.

الربط: اقتراح فرضية حول المضاد الحيوي BCZ على تركيب البروتين عند بكتيريا E.coli

تقوم بكتيريا Ecoli بتركيب بروتيناتها انطلاقا من عملية النسخ التي تسمح بتركيب جزيئات ARNm وذلك بتدخل جزيئات من بينها العامل Rho الذي يعمل على إنهاء النسخ مستهلكا طاقة في شكل ATP، إلا أن وجود المضاد الحيوي BCZ يحدث خللا في عملية الاستنساخ حيث يؤدي إلى تركيب ARNm بأحجام أكبر من الطبيعية **وعليه يمكن اقتراح الفرضية التالية:**

-يعمل المضاد الحيوي BCZ على إيقاف نشاط العامل Rho مما يتسبب في عدم توقف عملية الإستنساخ.

الجزء الثاني:

1- شرح آلية تأثير المضاد الحيوي والمصادقة على صحة الفرضية:

استغلال الشكل (أ):

- **في وجود ATP+Rho ومتطلبات التعبير المورثي** نلاحظ ان البروتينات المركبة وظيفية وتكاثر البكتيريا (حالة عادية).
- **في وجود ATP متطلبات التعبير المورثي وغياب عامل Rho** نلاحظ ان البروتينات المركبة غير وظيفية وانعدام تكاثر البكتيريا
- **في وجود Rho ومتطلبات التعبير المورثي وغيابATP** نلاحظ ان البروتينات المركبة غير وظيفية وانعدام تكاثر البكتيريا

الاستنتاج: يتطلب تركيب البروتينات عند بكتيريا E coli وجود كل من عامل Rho وATP ومتطلبات التعبير المورثي.

استغلال الشكل(ب): في غياب BCR نلاحظ ان استهلاك ATP من طرف عاملRho أعظمي (100%) وكلما زاد تركيز المضاد الحيويBZC يتناقص استهلاكATP من طرف عاملRho.

الاستنتاج: المضاد الحيوي BZC يمنع نشاط Rho بوقف استهلاكه للطاقة.

استغلال الشكل(ج):

تتثبت جزيئة BZC في موقع اماهةATP ضمن العامل البروتيني Rho عند بكتيريا Ecoli حيث نشأت روابط كيميائية بين المجاميع الكيميائية للمضاد الحيوي وجذور بعض الأحماض الأمينية (....) مانعة بذلك ارتباط جزيئة الـ ATP وإماهتها إلى ADP+Pi فلا يتنقل العامل Rho بذلك على طول جزيئة الـARNm (عامل غير نشط).

الاستنتاج: المضاد الحيوي BZC يعيق نشاط عامل Rho لإرتباطه بموقع إماهةATP.

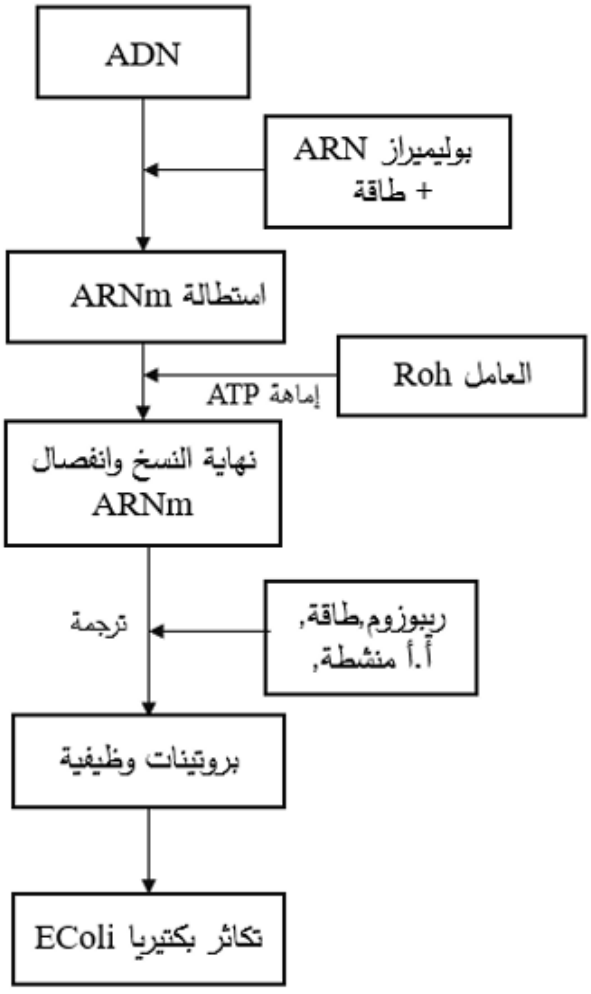
الربط: شرح آلية تأثير المضاد الحيوي والمصادقة على صحة الفرضية

يعمل المضاد على إيقاف نشاط العامل Rho الذي يوقف عملية استنساخ ARNm عند بكتيريا Ecoli و ذلك بتثبته على موقع اماهة ATP حيث يمنع اماهة ATP اللازم لنشاط العامل Rho ومنه لا تتوقف عملية الاستنساخ الى غاية نهاية ADN فيتم تركيبARNm بأحجام غير طبيعية تؤدي إلى تركيب بروتينات غير وظيفية عند بكتيريا E.coli وبالتالي الفرضية المقترحة صحيحة.

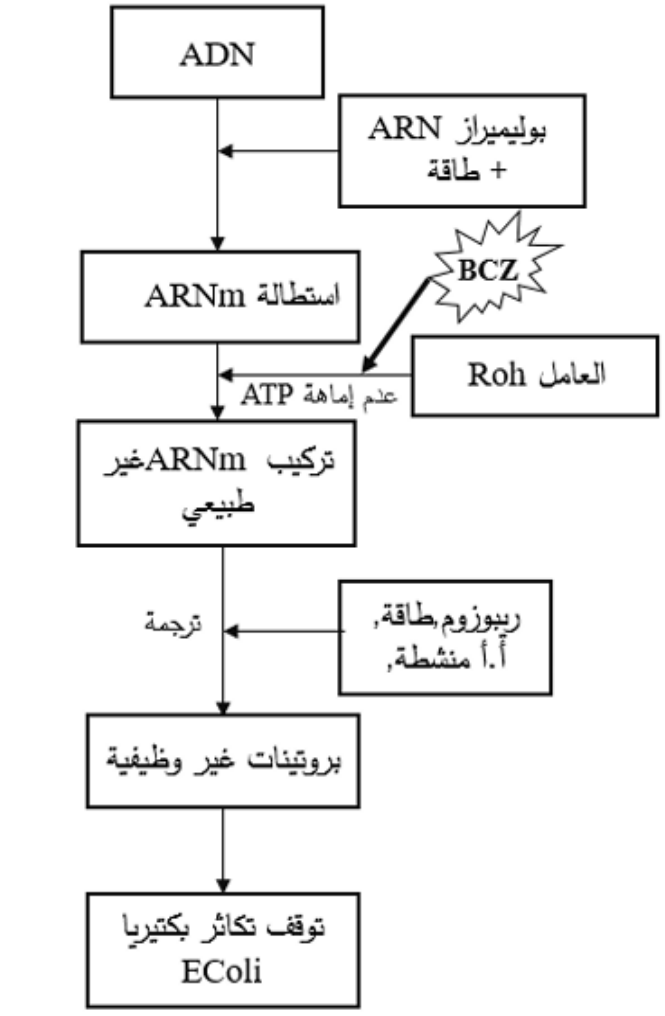
2- تبرير الإستعمال الآمن للمضاد الحيوي BCZ من طرف الأطباء عند الإنسان:

يستعمل BCZ كعلاج من طرف الأطباء لمرض التهاب الامعاء عند الانسان، لأنه لا يشكل خطر على صحته لأن عامل Rho موجود عند بدائيات النواة فقط ولا يتواجد عند الانسان وبالتالي لا يتأثر التعبير المورثي عند الإنسان مهما كانت تراكيز BCZ.

الجزء الثالث: مخطط حول آلية تركيب البروتين عند يكتيريا Ecoli في وجود وغياب المضاد الحيوي



التكاثر الطبيعي للبكتيريا وتطور العدوى



توقف التكاثر وعلاج العدوى في وجود المضاد BCZ