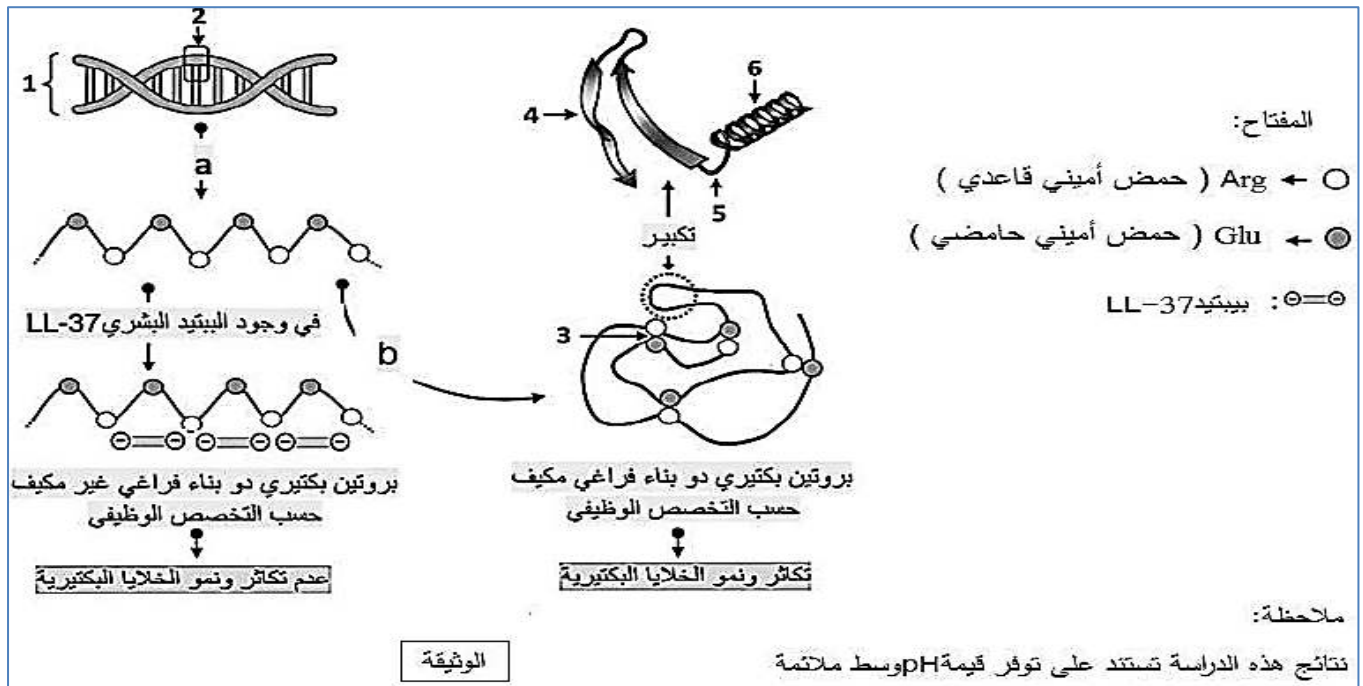


فرض الفصل الاول في مادة علوم الطبيعة والحياة

التمرين الاول :

يُمثل طَي البروتين الخطوة الأخيرة ضمن المراحل البيولوجية التي تميّز المسلك الحيويّ لتكوين البروتين الوظيفي.

تعتبر الوثيقة التالية عن بعض المظاهر التي تميّز تركيب البروتينات عند الخلايا البكتيرية. حيث يمثل البيبتيد البشري LL-37 مضادا حيويًا طبيعيًا تنتجه العضوية وتوظفه تجنبًا للانتكاسات الصحية التي قد تسببها الخلايا البكتيرية.



- 1- تعرّف على البيانات المرقمة (من 1 إلى 6) والحرفان a و b
- 2- وضح في نص علمي كيف يلعب البيبتيد البشري LL-37 دور مضاد حيوي طبيعي بالنسبة لعضوية الإنسان ويجنبها الانتكاسات الصحية التي تسببها الإصابات البكتيرية انطلاقا من معطيات الوثيقة ومكتسباتك. (النص العلمي مهيكّل بمقدمة وعرض وخاتمة)

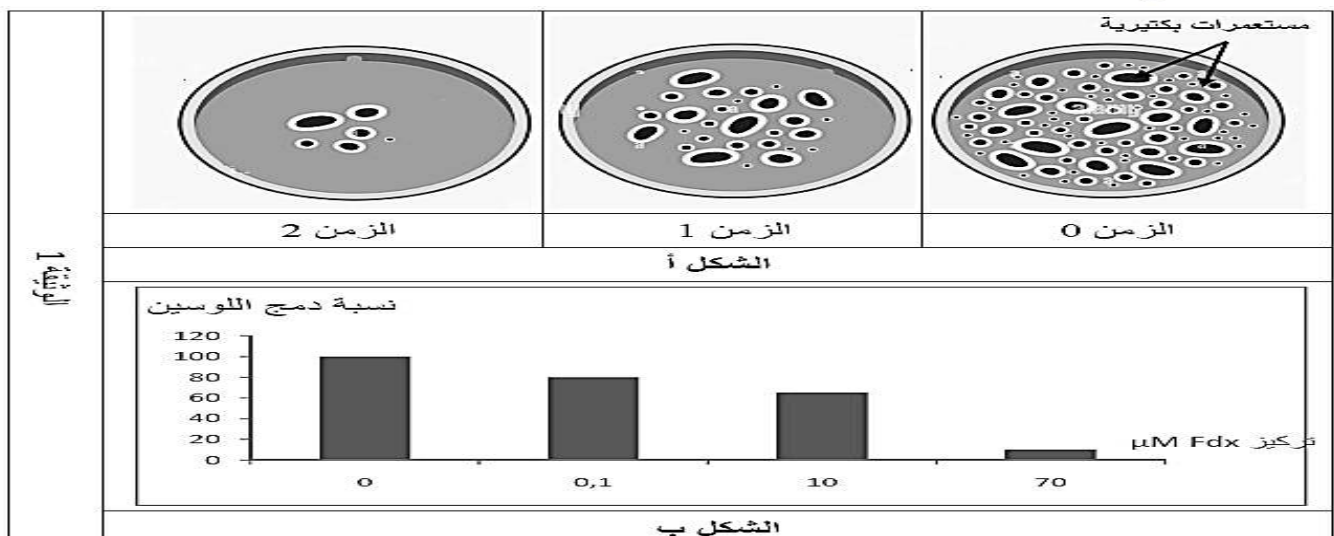
التمرين الثاني :

المضاد الحيوي Fidaxomicine يستخدم ضد الإصابة بعدوى بكتيريا *Clostridioides difficile* (Cdiff) المسؤولة عن ظهور أمراض تتراوح أعراضها بين الإصابة بالإسهال وحتى ضرر القولون الذي يهدد الحياة

الجزء الأول :

لمعرفة تأثير المضاد الحيوي Fidaxomicine (Fdx) على بكتيريا Cdiff نقدم الوثيقة 1 حيث :

- الشكل أ : يمثل نتائج تجريبية تظهر عدد المستعمرات البكتيرية لبكتيريا Cdiff بعد معاملتها بالمضاد Fdx
- الشكل ب : نتائج قياس نسبة دمج اللوسين المشع في وسط يحتوي على مستخلص هولي لبكتيريا Cdiff بإضافة تراكيز مختلفة من Fdx



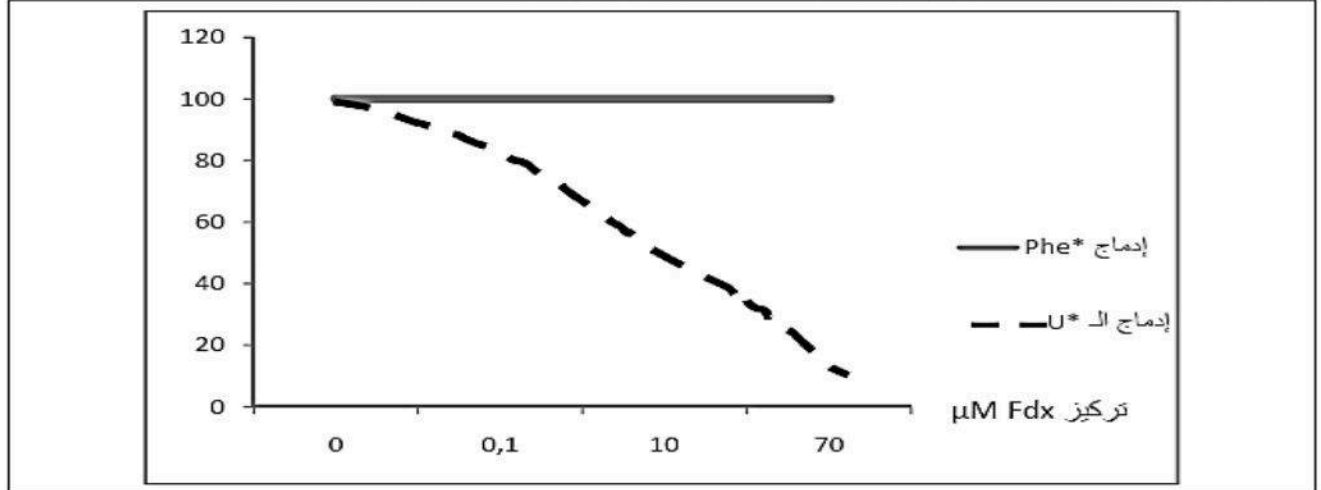
- إقترح فرضيتين توضح بهما تأثير المضاد الحيوي Fdx على بكتيريا Cdiff بإستغلالك للوثيقة 1

الجزء الثاني :

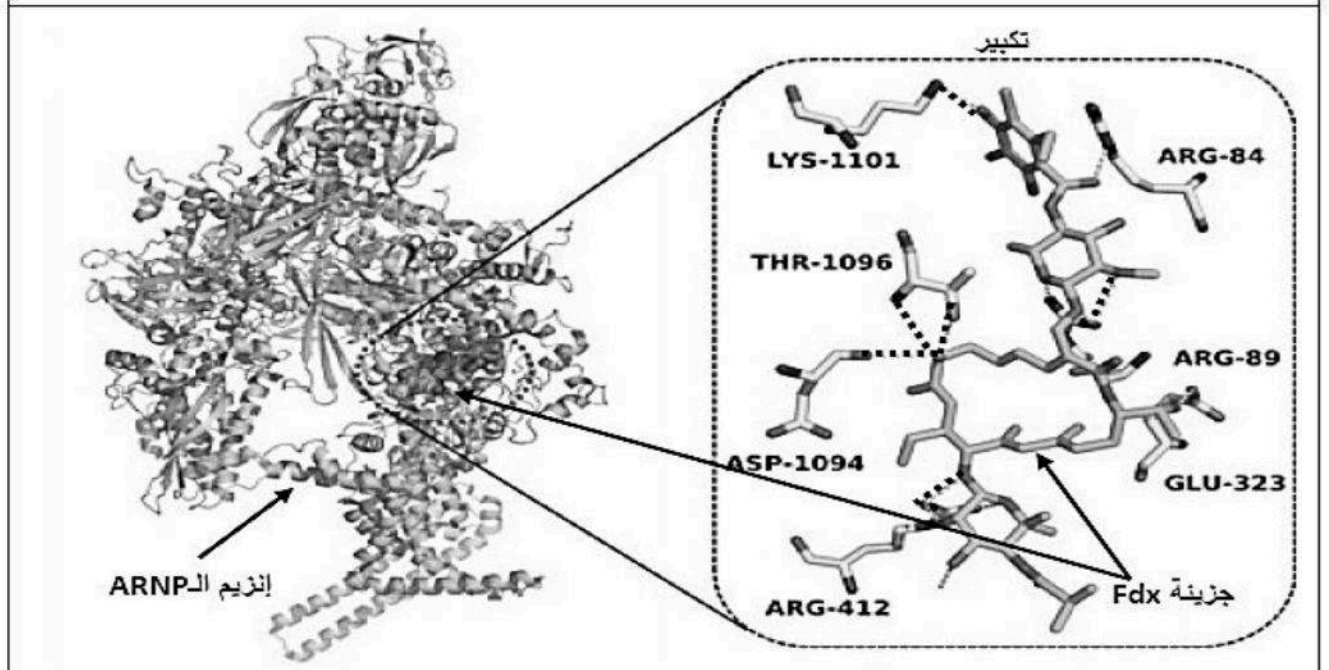
لمعرفة آلية تأثير المضاد الحيوي Fdx على تركيب البروتين عند بكتيريا Cdiff نقدم الدراسة التالية الممثلة في الوثيقة 2 حيث :

في وسطين تجريبين تم تحضير مستخلص هيولي لبكتيريا Cdiff و تراكيز متزايدة من Fdx أضيف له اليوراسيل المشع في الوسط 1 و الفينيل الانين Phe المشع + متعدد اليوريدين في الوسط 2 ، نتائج قياس نسبة دمج العناصر المشعة موضحة في الشكل 1 . بينما تم بواسطة برنامج الـ Rastop تمثيل البنية الفراغية لإنزيم ARNP

لبكتيريا Cdiff بالنموذج الكاركتيري في وجود المضاد الحيوي Fdx مثل ما هو موضح في الشكل 2



الشكل 1 من الوثيقة 2



الشكل 2 من الوثيقة 2

- و ضح آلية تأثير المضاد الحيوي Fdx على بكتيريا Cdiff مع التحقق من صحة إحدى الفرضيات بإستغلالك للوثيقة 2

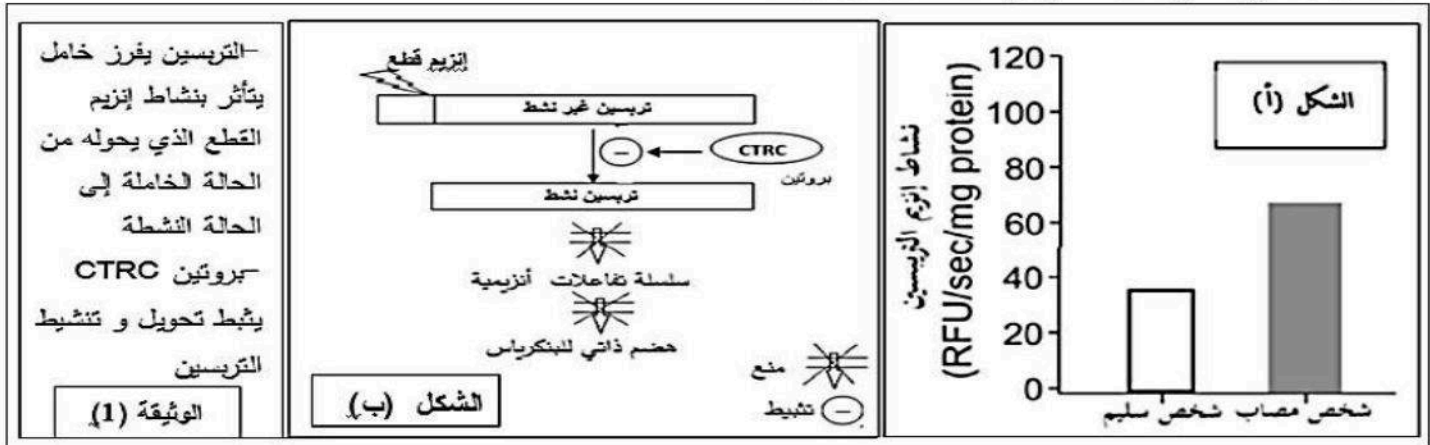
الجزء الثالث:

- أنجز مخططا يوضح آلية تركيب البروتين عند بكتيريا Cdiff مبرزا المستويات المحتملة لتأثير المضادات الحيوية من بينها المضاد Fdx

التمرين الثالث:

يتوقف نشاط البروتيازات على بنيتها الوظيفية ، لتوضيح هذه العلاقة نقترح عليك الدراسة التالية :

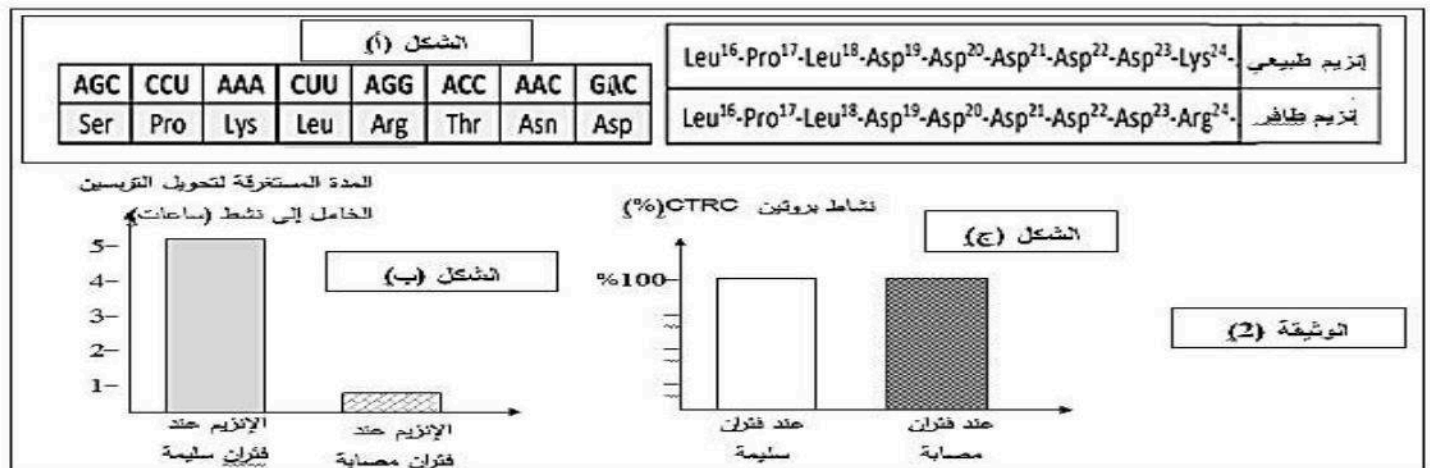
الجزء الأول : التهاب البنكرياس المزمن Chronic Pancreatitis هو التهاب يصيب البنكرياس ناتج عن تعير النشاط الأنزيمي لأنزيم التريسين في العصارة البنكرياسية الهاضمة يؤدي إلى تنشيط الانزيم داخل البنكرياس و تخريب ذاتي للخلايا البنكرياسية المفرزة للإنزيمات ، يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (1) نتائج قياس النشاط الأنزيمي للتريسين في بنكرياس شخص سليم و آخر مصاب ، بينما يمثل الشكل (ب) الآلية المنظمة للنشاط الأنزيمي للتريسين و التي تمنع تنشيط الإنزيم داخل البنكرياس .



- 1- بين سبب أعراض المرض عند الشخص المصاب اعتماداً على الشكل (أ) من الوثيقة (1)
- 2- باستغلالك للشكل (ب) من الوثيقة (1) ، اقترح فرضيتين تفسر الخلل المسبب لهذا المرض .

الجزء الثاني

أدت دراسة معمق لهذا المرض إلى تحديد المورثة المسؤولة على تركيب أنزيم التريسين (PRSS1) كما أدت إلى اكتشاف العديد من الأليلات لهذه المورثة ، يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (2) جزء من تتابع الأحماض الأمينية في تريسين شخص سليم و جزء من تتابع الأحماض الأمينية في تريسين شخص مصاب مرفق بجزء من الشفرة الوراثية بينما يمثل الشكل (ب) يظهر نتائج قياس نشاط أنزيم القطع المسؤول عن تحويل التريسين من الحالة الخاملة (غير نشط) إلى الحالة النشطة. بينما يظهر الشكل (ج) نشاط بروتين CTRC عند فترتين تجريبية سليمة و أخرى مصابة بمرض التهاب البنكرياس المزمن .



- 1- استخرج تتابع النيكلويدات في المورثة الموافقة لتتابع الأحماض الأمينية في كل من الأنزيم العادي و الأنزيم الطافر .

2- ناقش بالإعتماد على معطيات الوثيقة (2) صحة إحدى الفرضيات المقترحة مبرزا أسباب مرض التهاب البنكرياس المزمن

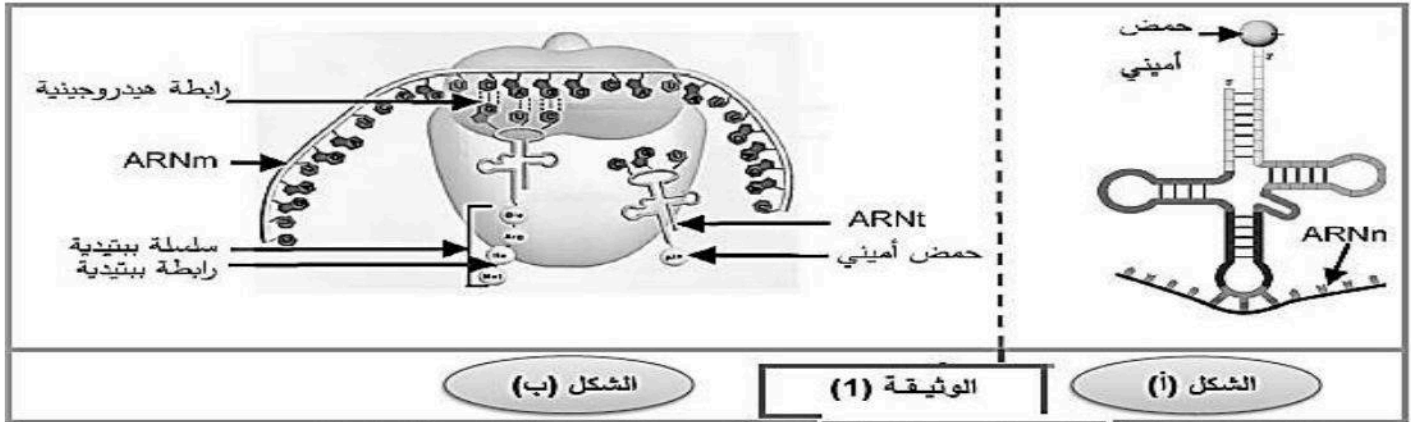
الجزء الثالث :

لخص في مخطط تحصيلي العلاقة بين مختلف مستويات النمط الظاهري و النمط الوراثي المتحكم في ظهور مرض التهاب البنكرياس المزمن .

التمرين الرابع :

يتطلب تركيب البروتين في الخلية تواجد وسائل خلوية نوعية يؤدي كل منها عمله بكفاءة عالية ، تضمن هذه الوسائل تشكل بروتين كامل ووظيفي داخل الخلية .
نريد معرفة احد هذه الوسائل و اهميتها في تركيب البروتين فنقترح الدراسات التالية :

الجزء الأول :
تم تحضير أشكال الوثيقة (1) التي تمثل تفاصيل مرحلة هامة من مراحل تركيب البروتين في الخلية تدعى الترجمة و يظهر تواجد وسائل ضرورية لحدوث هذه المرحلة في الخلية حقيقية النواة



- 1 - انطلاقا من الوثيقة (1) ، اشرح العلاقة الوظيفية بين جزيئات الشكلين (أ) و (ب) .
- 2 - استنادا إلى الخصائص البنوية لجزيئة الشكل (ب) ، وضح الدور المزدوج لجزيئة ARNt الذي تلعبه أثناء تركيب البروتين في الخلايا حقيقية النوى .

الجزء الثاني :

تركب الخلايا الإنشائية لكريات الدم الحمراء الهيموغلوبين فهي بذلك غنية بالوسائل المتدخلة في الخطوة المشار لها في الوثيقة (1) ، للحصول على هذه الوسائل نحضر مستخلصات خلوية مختلفة من خلايا إنسان و خلايا كائن وحيد الخلية هو *Tetrahymena* ، حيث نقوم بتفجير الخلايا و نتخلص من البقايا الخلوية بالطرد لمركزي ثم نعالج السائل الطافي بإنزيم الريبونوكلياز الذي يخرّب ARNm و بالتالي نتحصل على وسط حيوي غني بالوسائل قيد الدراسة .

ثم ننجز تجربة ، توضح الوثيقة (2 - أ) خطواتها و نتائجها

دراسة تتعلق بالكائن وحيد الخلية <i>Tetrahymena</i>		دراسة تتعلق بالخلايا الإنشائية لكريات الدم الحمراء
التجربة 1	التجربة 2	التجربة 3
إضافة ARNm خاص <i>Tetrahymena</i> بـ مستخلص خلوي من <i>Tetrahymena</i> وحيد الخلية	إضافة ARNm خاص <i>Tetrahymena</i> بـ مستخلص خلوي من الخلايا الانشائية	إضافة ARNm خاص <i>Tetrahymena</i> بـ مستخلص خلوي من الخلايا الانشائية
تركيب بروتين كامل به 134 حمض أميني	تركيب قطع ببتيدية بها 3 احماض أمينية	تركيب بروتين كامل به 134 حمض أميني

بينما توضح الوثيقة (2 - ب) بدايه و نهايه سلسله بروتين الكائن وحيد الخلية *Tetrahymena* و كذا تسلسل النكليوتيدات الموافقة له (تظهر النتائج أن اللوسين Leu هو آخر حمض أميني، فم البروتين).

1	2	3	4	5	131	132	133	134	135
Met	Tyr	Val	Gln	Ala	Cys	Thr	Gln	Leu	
AUG	UAU	GUC	UAG	GCA	UGU	ACA	UAA	UUA	UGA
Tetrahymena					Tetrahymena				
بداية السلسلة البروتينية لبروتين الـ					نهاية السلسلة البروتينية لبروتين الـ				

الوثيقة (2 - ب)

- 1 - انطلاقا من معارفك المكتسبة ، اشرح كون جهاز الترجمة (المستخلص الخلوي) للخلايا الإنشائية لكريات الدم الحمراء غير قادر على تركيب بروتين كائن وحيد الخلية في التجربة 2 .
- 2 - انطلاقا من الوثيقة (2 - ب) و من مقارنتك للتجربتين 1 و 3 في الوثيقة (2 - أ) ، ناقش سبب اختلاف نتائج التجربتين محددا العنصر الهام الغائب في التجربة 3 .

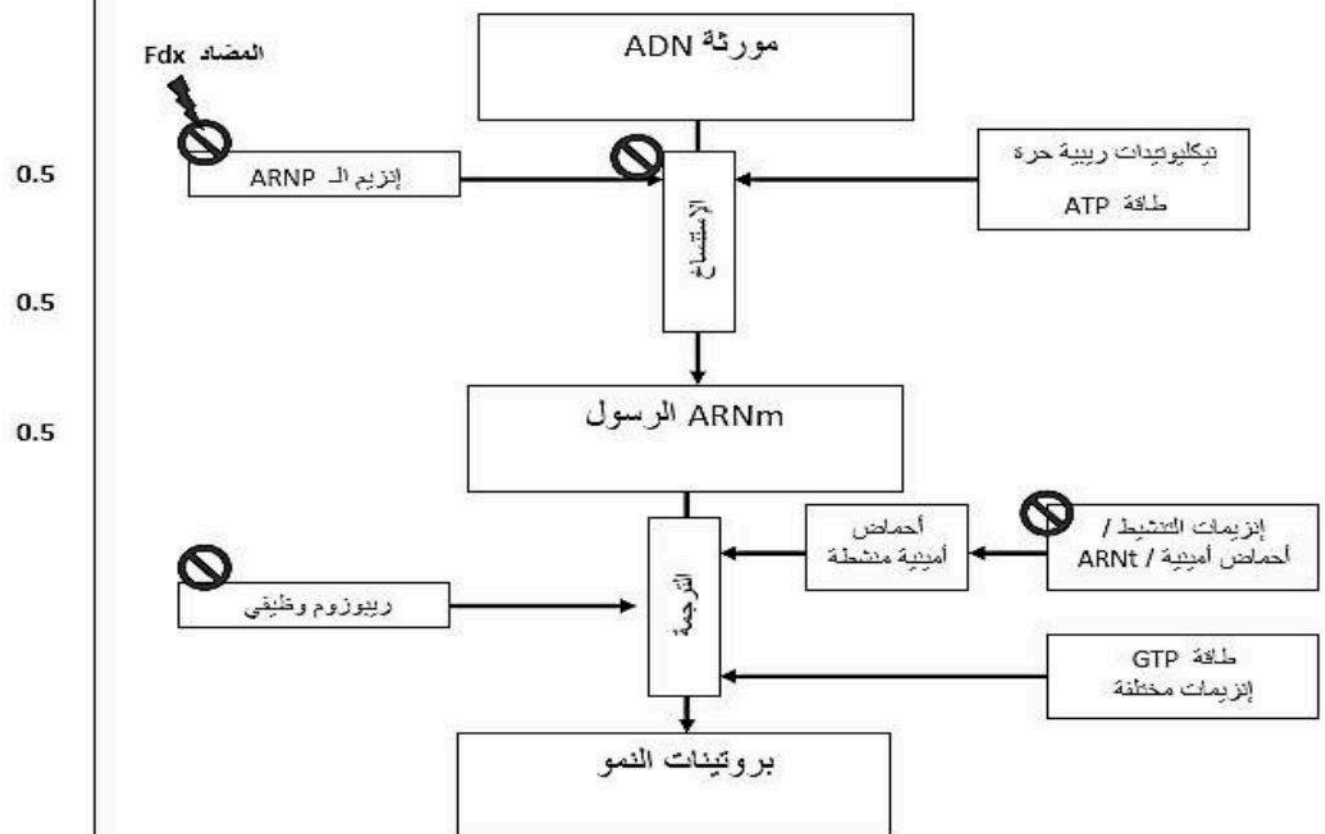
التمرين		التصحيح النموذجي:		مجزأة	كاملة						
الاول	1- البيانات: منطقة انعطاف		0.25	5							
	<table><tr><td>1. مورثة</td><td>3. رابطة شاردية</td><td>5. منطقة انعطاف</td><td>a- تعبير مورثي</td></tr><tr><td>2. نيكليوتيدة</td><td>4. وريقة B</td><td>6. حلزون ألفا</td><td>b- اكتساب بنية فراغية</td></tr></table>		1. مورثة	3. رابطة شاردية	5. منطقة انعطاف	a- تعبير مورثي	2. نيكليوتيدة	4. وريقة B	6. حلزون ألفا	b- اكتساب بنية فراغية	2=8*
1. مورثة	3. رابطة شاردية	5. منطقة انعطاف	a- تعبير مورثي								
2. نيكليوتيدة	4. وريقة B	6. حلزون ألفا	b- اكتساب بنية فراغية								
2- النص العلمي:		3									
تتميز البكتيريا بقدرتها على التعبير على جزيئات بروتينية تحقق نموها وتكاثرها وبالتالي التسبب في انتكاسات صحية إلا أن عضوية الانسان تتصدى لها بانتاج بيبتيديات ذات كفاءة عالية مثل LL-37 تعرق نموها. - فماهي الآلية التي تسمح للبيبتيدي البشري LL-37 في لعب دور مضاد حيوي يجنب العضوية تأثيرات الاصابة البكتيرية؟ - على مستوى هيولى الخلية البكتيرية يسمح نشاط التعبير المورثي (نسخ + ترجمة) باصطناع سلاسل بيبتيديية ذات تسلسل محدد بنوع ، عدد وترتيب الأحماض الأمينية انطلاقا من ترتيب النيكليوتيدات المحمولة على المورثة المسؤولة عن هذه السلسلة. -على مستوى الهيولى يخضع متعدد البيبتيدي الناتج لاتطوئات تساهم في تشكيلها روابط كيميائية تنشأ بين جذور الأحماض الأمينية محدد ومتموضعة بشكل دقيق حسب المعلومة الوراثية نذكر منها الرابطة الشاردية التي تنشأ بين جذور متأينة لاحماض أمينية حامضية مثل Glu و أخرى قاعدية مثل Arg حيث يمكن أن نميز على هذا المستوى بنيات ثانوية حلزونية ألفا وأخرى ورقية بيتا متمفصلة بمناطق انعطاف (ثالثية). - يسمح هذا الانطواء باكتساب البروتين بنية فراغية مكيفة حسب تخصصه الوظيفي وهو ما يمنح الخلايا البكتيرية القدرة على القيام بالوظائف الحيوية وبالتالي النمو والتكاثر، والتسبب بانتكاسات صحية داخل عضوية الانسان. -إلا أن العضوية تصنع البيبتيدي البشري LL-37 الذي يتميز بشحنة اجمالية سالبة. حيث بعد تشكل متعدد البيبتيدي ترتبط المجاميع المتأينة للبيبتيدي البشري بالمجاميع المتأينة الحرة الحاملة للشحنة الموجبة للأحماض الأمينية القاعدية لمتعدد البيبتيدي البكتيري وهو ما يعطل قدرة هذه المجاميع (الجذور) على بناء روابط شاردية ، فيعيق ذلك الانطواء الطبيعي لمتعد البيبتيدي البكتيري وبالتالي بنية فراغية غير ملائمة للتخصص الوظيفي ينتج عنها عدم تحفيز النشاط الحيوية وبالتالي عدم النمو والتكاثر وبالتالي تجنب الانتكاسات الصحية. يلعب البيبتيدي البشري LL-37 دور مضاد حيوي طبيعي باعتباره يعيق انطواء السلاسل البيبتيديية في هيولى الخلايا البكتيرية وبالتالي يعطل نموها وتكاثرها و يمنع تأثيرها السلبي على عضوية الانسان.		الوجاهة0.25 الاتساق و الانسجام0.25 مقدمة + اشكالية0.5 العرض7*0.27 الخاتمة0.25									

التمرين الثاني:

	الجزء الأول :
	1- إستغلال الوثيقة 1 :
	الشكل أ :
0.75	يمثل الشكل نتائج تجريبية تظهر عدد المستعمرات البكتيرية لبكتيريا Cdiff بعد معاملتها بالمضاد Fdx حيث :
	في الزمن 0 يكون عدد المستعمرات كبير (نمو كبير)
	في الزمن 1 تراجع في عدد المستعمرات (نقص في نمو البكتيريا)
0.75	في الزمن 2 تراجع كبير في عدد المستعمرات إلى أن تكاد تنعدم
	الإستنتاج :
	يحد المضاد الحيوي Fdx تكاثر و نمو بكتيريا Cdiff
	الشكل ب :
0.75	يمثل الشكل نتائج قياس نسبة دمج اللوسين المشع في وسط يحتوي على مستخلص هيولي لبكتيريا Cdiff بإضافة تراكيز مختلفة من Fdx حيث نلاحظ :
	في غياب الـ Fdx (التركيز 0) : تكون نسبة دمج اللوسين 100%
	في وجود الـ Fdx (التراكيز من 0.1 إلى 70 µM) : تتناقص نسبة دمج اللوسين تدريجيا إلى أن تبلغ حوالي 10%
	عند التركيز 70 µM من المضاد
	الإستنتاج :
0.75	يثبط المضاد الحيوي Fdx تركيب البروتين عند بكتيريا Cdiff

	الربط : إقتراح فرضيتين يحد المضاد الحيوي من تكاثر بكتيريا Cdiff و هذا بتثبيط تركيب البروتين لديها و الذي يتم وفق آليتين الإستنساخ و الترجمة و عليه يمكن إقتراح الفرضيتين التاليين : ف1 : يتبط الـ Fdx عملية الإستنساخ ف2 : يتبط الـ Fdx عملية الترجمة الجزء الثاني : 1- إستغلال الوثيقة 2 : الشكل 1 : نتائج قياس نسبة دمج كل من الـ U* و الـ Phe* حيث نلاحظ : إدماج الـ Phe* : ثبات نسبة إدماج الـ Phe* مهما زاد تركيز المضاد الحيوي إدماج الـ U* : عند التركيز 0 تكون نسبة إدماج U* 100% بينما كلما زاد تركيز الـ Fdx تناقصت نسبة إدماج اليوريدين المتبع إلى أن تصل إلى حوالي 10% عند التركيز 70µM من المضاد الإستنتاج : يتبط المضاد الحيوي Fdx عملية الإستنساخ و لا يؤثر على عملية الترجمة و هو ما ينفي صحة الفرضية 2 : يتبط الـ Fdx عملية الترجمة الشكل 2 : يوضح تمثيل البنية الفراغية لإنزيم ARNP لبكتيريا Cdiff بالنموذج الكاريكاتيري في وجود المضاد الحيوي Fdx حيث نلاحظ : إرتباط جزيئة الـ Fdx بجزء من إنزيم الـ ARNP و هذا بفضل وجود تكامل بنيوي و تشكل روابط بين جذور الأحماض الأمينية للإنزيم Arg-89 , Arg-412 , Asp-1094 , Thr-1096 , Lys-1101 و جزيئة الـ Fdx الإستنتاج : يستهدف المضاد الحيوي Fdx إنزيم الـ ARNP فيتبط عمله الربط : توضيح آلية تأثير الـ Fdx يعمل المضاد الحيوي Fdx على الإرتباط بإنزيم الـ ARNP لبكتيريا Cdiff المسؤول عن عملية الإستنساخ ما يؤدي إلى تثبيطه و بالتالي توقف عملية الإستنساخ ما يؤدي إلى عدم تركيب البروتين الضروري لنمو و تكاثر بكتيريا Cdiff و بالتالي تراجع تكاثرها و هو ما يؤكد صحة الفرضية 1 التي تنص على أن المضاد الحيوي Fdx يتبط عملية الإستنساخ	0.5 0.5 0.5
0.75		
0.75		
0.75		
0.75		
1		

- مخطط يوضح آلية تركيب البروتين عند بكتيريا Cdiff و يبرز المستويات المحتملة لتأثير المضادات الحيوية من بينها المضاد Fdx



تثبيط محتمل من طرف المضادات الحيوية