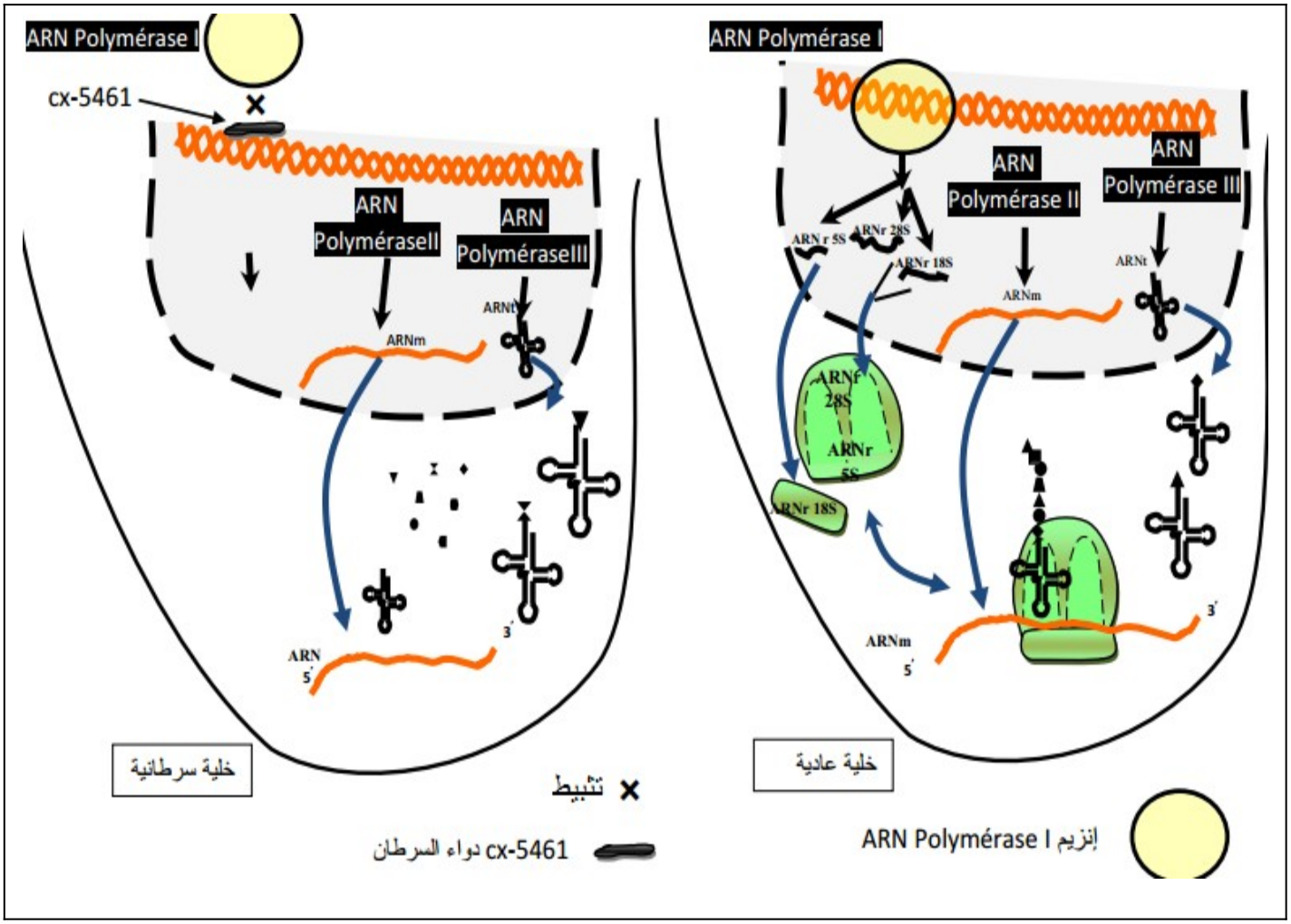
| | | |
|---|---|---|
| مديرية التربية لولاية قسنطينة | إختبار الثلاثي الأول في مادة علوم الطبيعة والحياة . | السنة :الثالثة علوم تجريبية |
| ثانوية حميدة إسماعيل | | المدة: 4 ساعات |

**التمرين الأول:**

تلعب الأحماض الريبية النووية (ARN ) أدوارا أساسية في التعبير المورثي للخلايا . ، وهو ماقاد العلماء نحو ابتكار علاجات من بينها دواء CX-5461 .

تبرز الوثيقة التالية مختلف أنواع الأحماض الريبية النوية (ARN)الضرورية لقيام الخلايا بالتعبير المورثي ومستوى تأثير دواءCX-5461 في الخلايا السرطانية.




1- حدد متطلبات تركيب مختلف أنواع الأحماض الريبية النووية (ARN ).

2- -وضح في نص علمي مصدر و دور مختلف أنواع الأحماض الريبية النوية في عملية التعبير المورثي مبرزا مدى نجاعة دواء CX-5461 في التقليل من تكاثر الخلايا السرطانية .

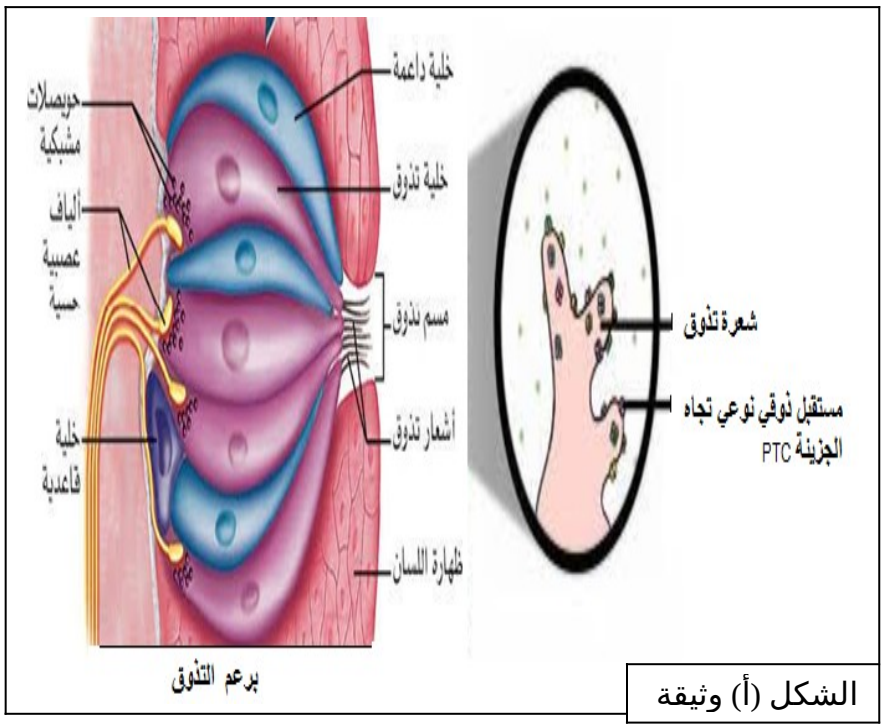
**التمرين الثاني:**

جزيئة PTC -اختصار للكلمة PhénylThioCarbamide- جزيئة مسؤولة على المذاق الـمر تنتجها بعض النباتات مثل القرنبيط brocoli والقهوة..... اكتشفها الباحث -Arthur Fox- عام 1930 ، إلا أنه عام 2003 اكتشف علماء آخرون وجود أشخاص لا يحسون بالـمذاق الـمر ، ثم أثبتوا وجود علاقة بين الإحساس بالمذاق المر ونشاط

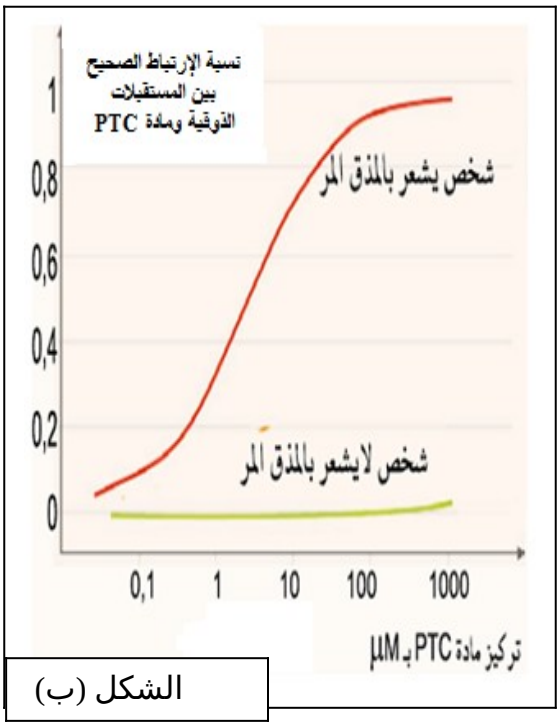
مورثة تدعى TAS2R38 محمولة على الصبغي رقم 7 ، فما سبب عدم شعور بعض الأشخاص بالمذاق المر وماعلاقة ذلك ببنية البروتين ؟

**الجزء الأول :**

براعم التذوق هياكل صغيرة موجودة داخل حليمات اللسان إذ تمثل مستقبلات حسية للأطعمة يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (1) رسما تخطيطيا لبرعم تذوق خاص بالطعم المر وتكبير لبعض أشعاره . بينما يمثل الشكل (ب) لنفس الوثيقة تغيرات نسبة الارتباط الصحيح بين جزيئات PTC مع مستقبلاتها النوعية على مستوى اللسان عند شخصين : شخص عادي يشعر بالمذاق الـمر وشخص لا يشعر بالمذاق الـمر .




الشكل (أ) وثيقة



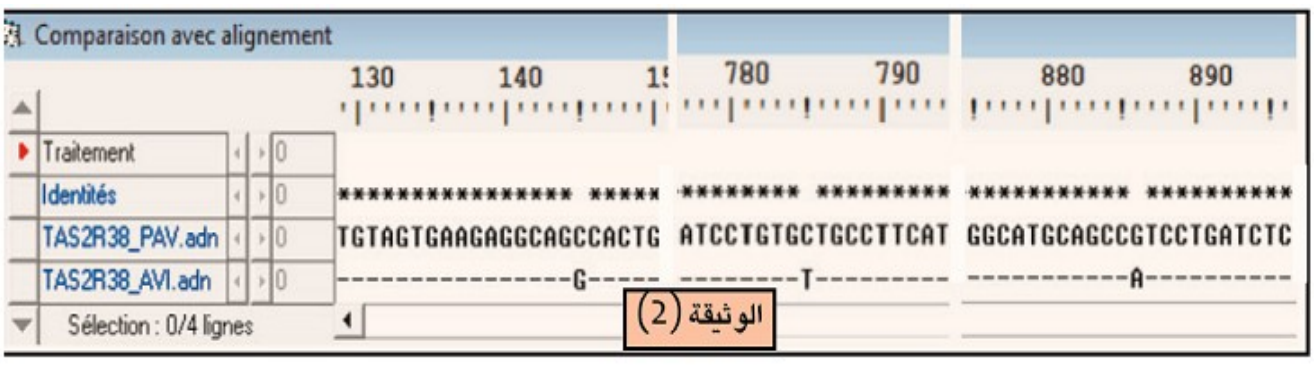

الشكل (ب)

1-حلّل الشكل (أ) من الوثيقة (1) .

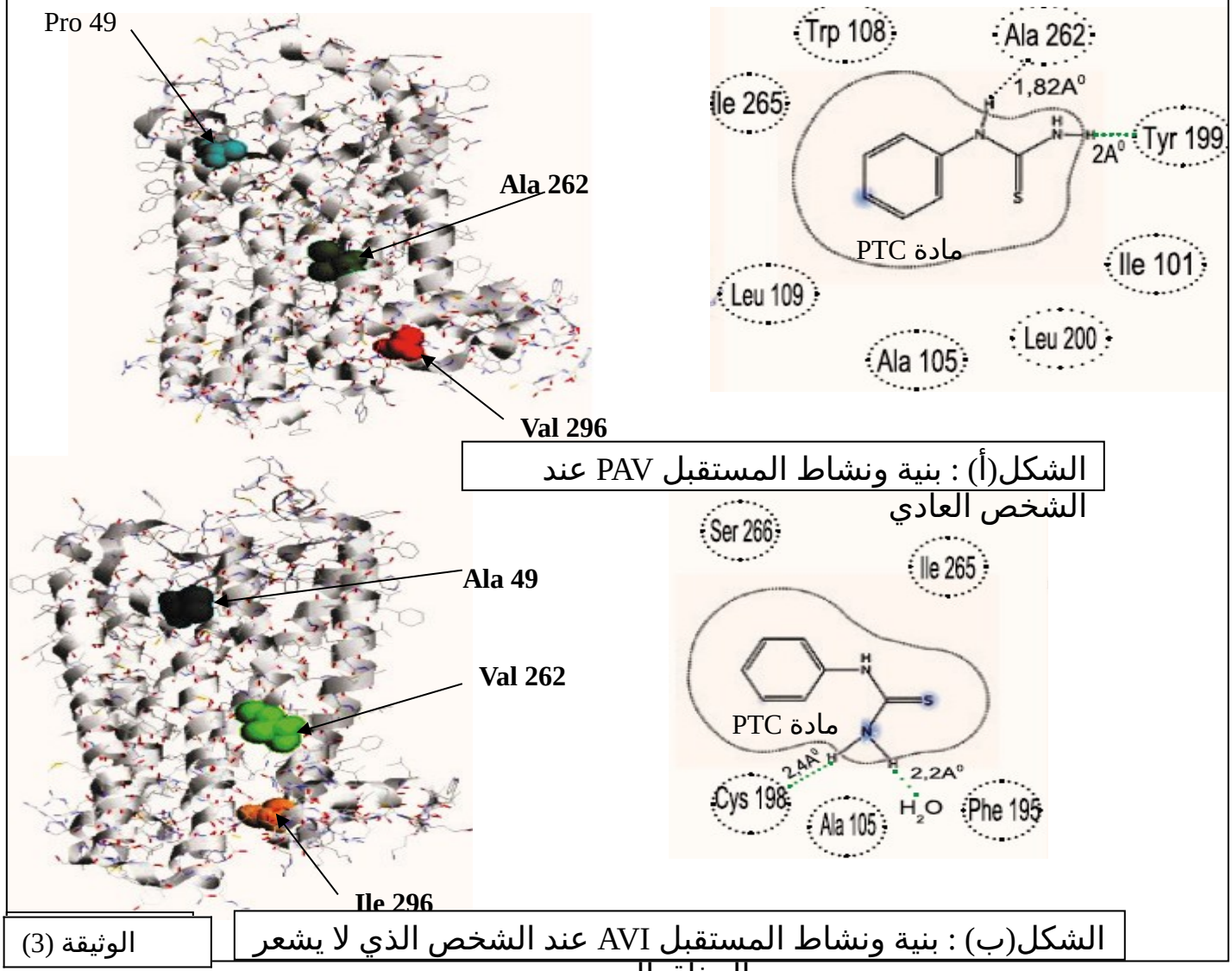
2-قارن بين النتائج التجريبية التي يظهرها الشكل (ب) من الوثيقة (1) .

**الجزء الثاني :**

باستخدام برنامج Anagéne أمكن الحصول على التتابع النكليوتيدي للمورثة TAS2R38 عند الشخص العادي والمسؤولة على تركيب المستقبل PAV ، والتتابع النكليوتيدي لنفس المورثة عند شخص لا يشعر بالمذاق الـمر والمسؤولة على تركيب مستقبل AVI ، الوثيقة(2) تظهر النتائج المحصل عليها .



باستخدام برنامج Rastop أمكن الحصول على الوثيقة(3) والتي تمثل نمذجة للبنية الفراغية للمستقبلات PAV و AVI مرتبطة بجزيئة PTC .




الشكل(أ) : بنية ونشاط المستقبل PAV عند الشخص العادي

الشكل(ب) : بنية ونشاط المستقبل AVI عند الشخص الذي لا يشعر بالمذاق المر

الوثيقة (3)

ملاحظة:يسمح الإرتباط الصحيح بين مادة PTC والمستقبل النوعي الخاص بها إلى نقل إشارة للألياف العصبية الحسية المتوضعة أسفل خلايا التذوق (تنبيهها) .

- وضح سبب عدم شعور بعض الأشخاص بالمذاق المر وعلاقة ذلك ببنية البروتين ، اعتمادا على معطيات الوثيقتين(2) و(3) .

**التمرين الثالث:**

الإنزيمات جزيئات بروتينية تلعب أدوارا أساسية في التفاعلات الحيوية داخل الخلية ، حيث يمكن أن يؤدي خلل في نشاطها إلى عدة أمراض مستعصية.

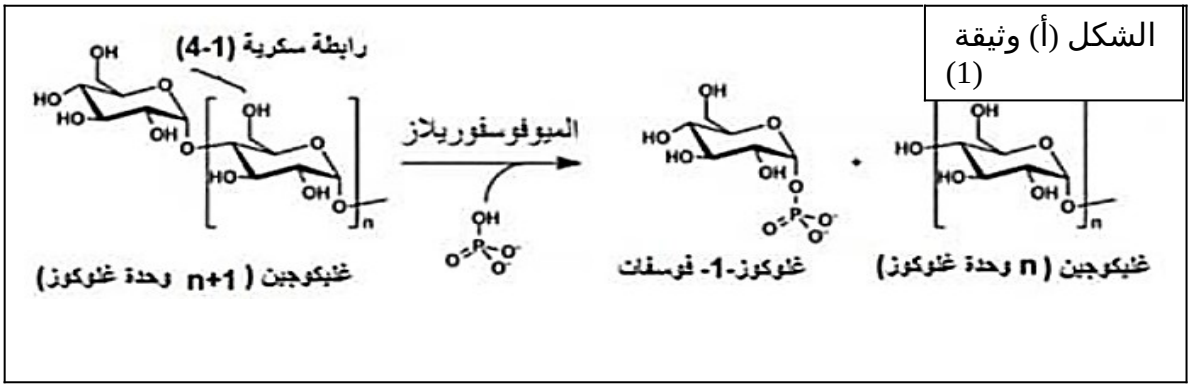
:الجزء الأول

يرتبط مرض –مكاردل- باضطراب في أيض السكريات على مستوى العضلات الهيكلية حيث تتمثل أبرز أعراضه في الوهن العضلي الحاد .

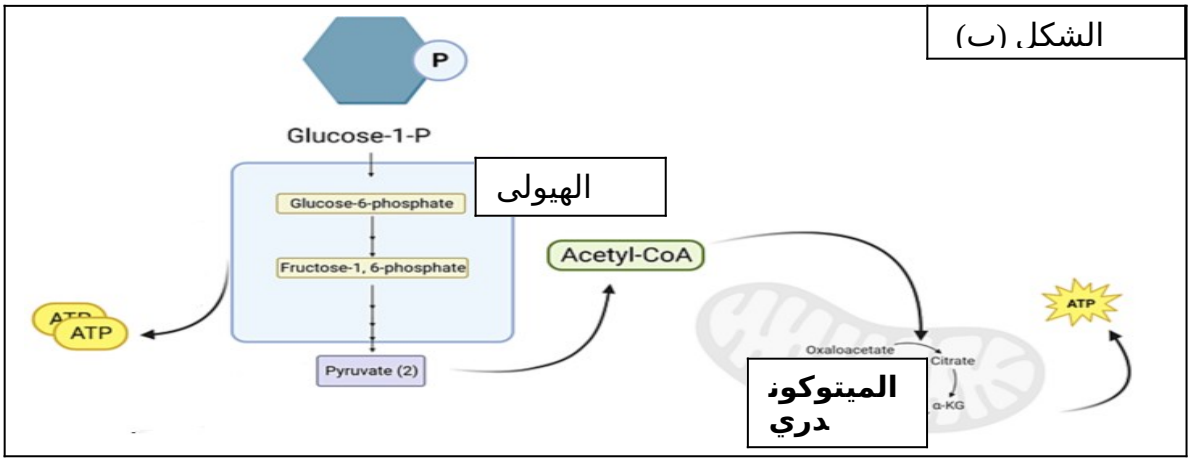
يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (1) تفاعل الإماهة الإنزيمية للغليكوجين العضلي بينما يمثل الشكل (ب) من نفس الوثيقة مصير ناتج التفاعل السابق (غلوكوز -1-فوسفات) داخل الخلية العضلية .

توضح الوثيقة(2) نتائج تقدير كمية الغليكوجين العضلي لدى شخصين أحدهما سليم والآخر مصاب بمرض مكاردل حيث تتناسب دكانة الألياف العضلية طردا مع كمية الغلايكوجين .

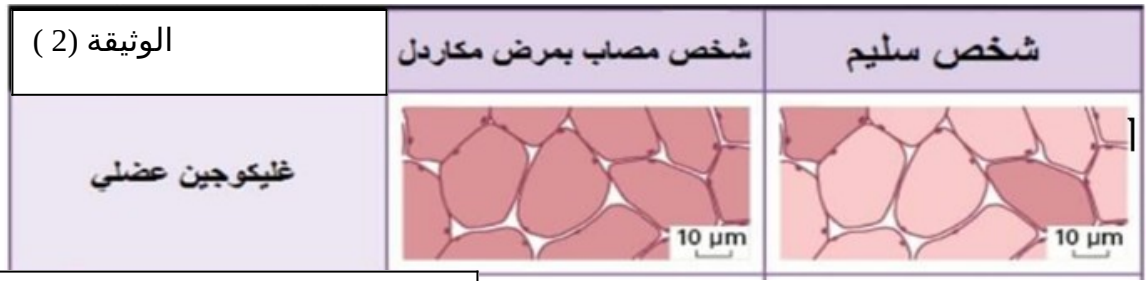
الشكل (أ) وثيقة (1)

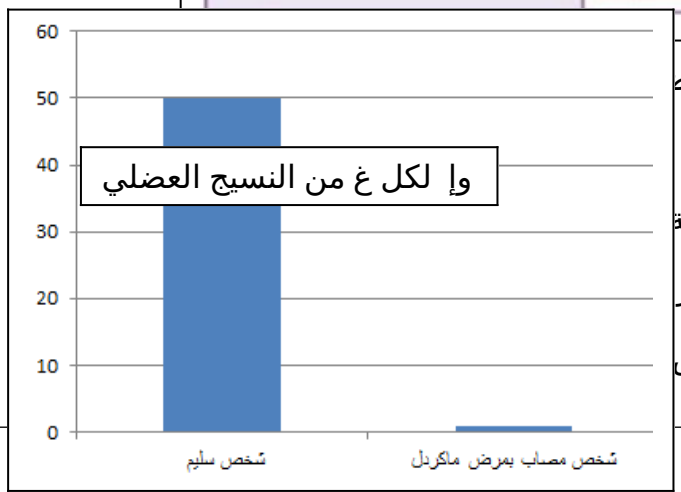



الشكل (ب)




الوثيقة ( 2)




.باستغلالك للوثيقتين (1) و(2) اقترح فرضية حول أصل مرض

**الجزء الثاني:**

للتحقق من صحة الفرضية السابقة نقدم لك الدراسة التالية

- تمثل الوثيقة (3) نتائج قياس كمية إنزيم الميوفوسفوريلاز الوظيفي لدى شخصين أحدهما سليم والآخر مصاب بمرض

يبرز الشكل (أ) من الوثيقة (4) تفاصيل حول الموقع الفعال لإنزيم

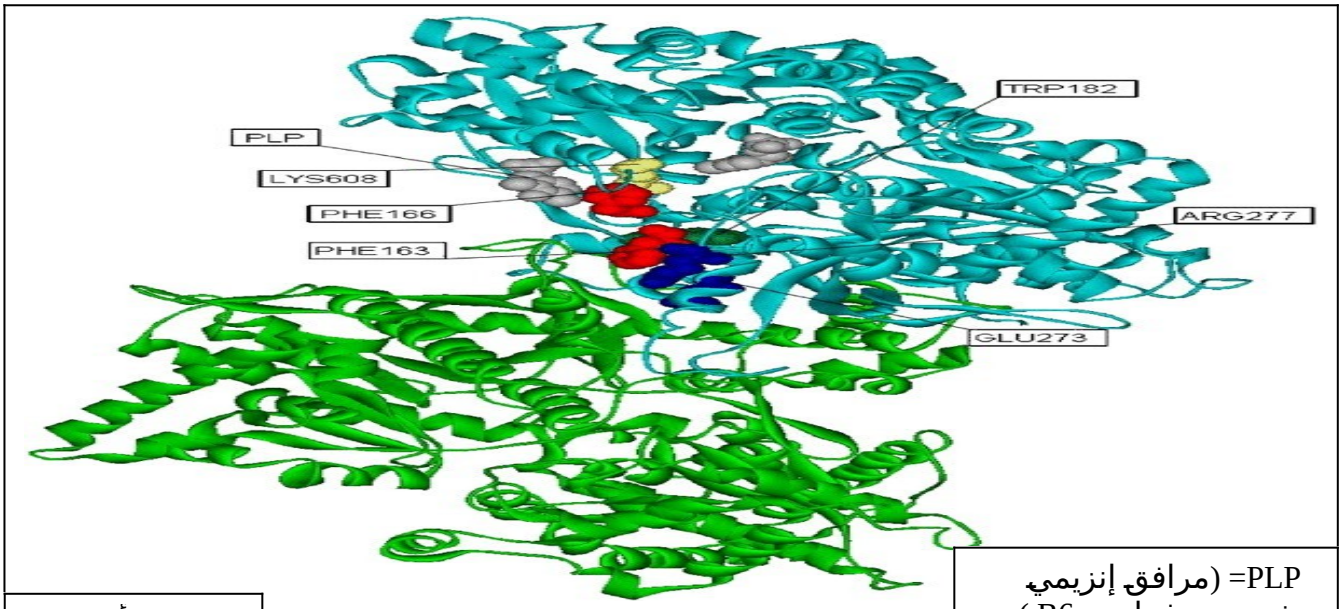
(PYGM) والأحماض الأمينية المشاركة في التفاعل بينما يوضح الشكل

(ب) لنفس الوثيقة تفاصيل التفاعلات التي تحدث على مستوى الموقع

الفعال لإنزيم (PYGM).

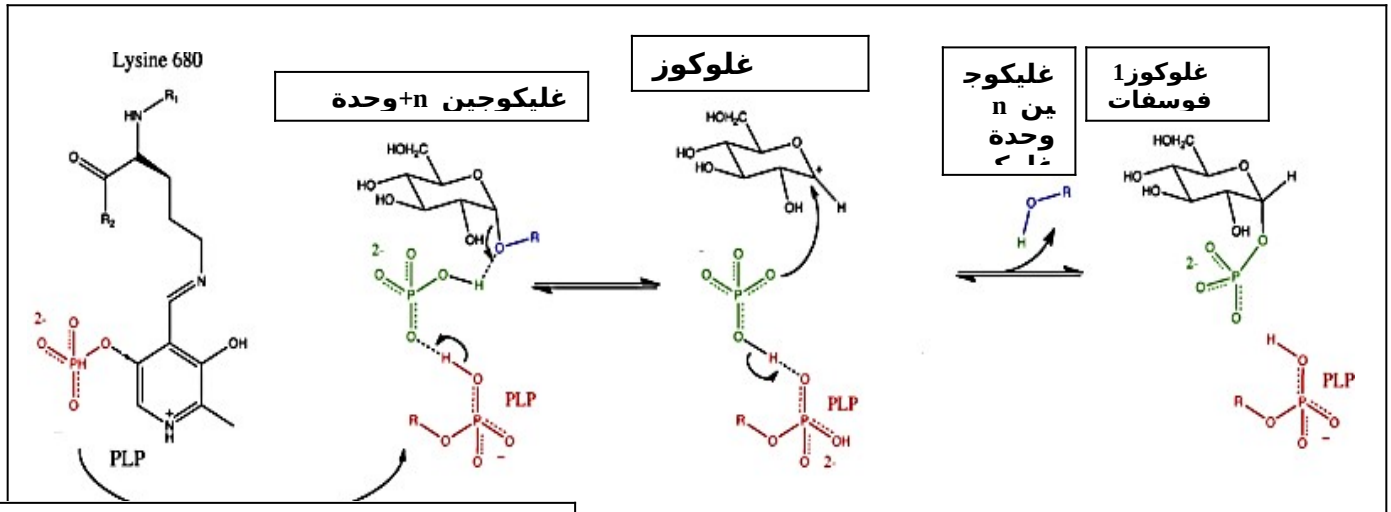
الوثيقة (

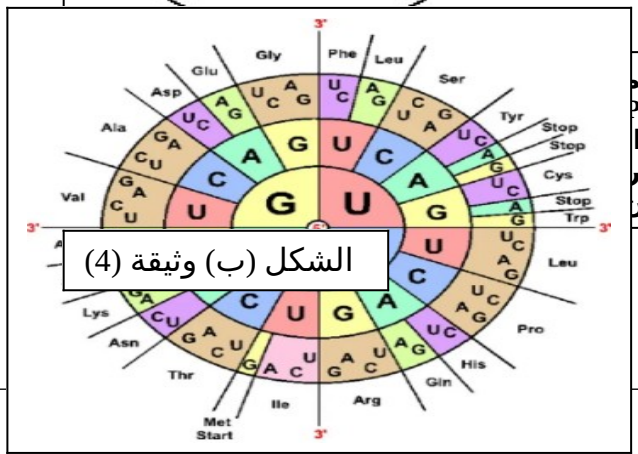
-يوضح الشكل(أ) للوثيقة (5) التتابع النكليوتيدي لجزء من المورثة المشرفة على تركيب إنزيم (PYGM) لشخص سليم وآخر مصاب بينما يمثل الشكل(ب) لنفس الوثيقة عجلة الشفرة الوراثية .




الشكل (أ) وثيقة

PLP= (مرافق إنزيمي
مشتق من فيتامين B6 )




الشكل (ب) وثيقة (4)

2-تمنح مجـ
الخاصة بـP
لمجموعة ا
والذي بدور
الغليكوجين

3-انفصال
الغليكوجين
عن الغلوكوز

4-ارتباط مجموعة
الفوسفات الغير عضوي
منزوع الهيدروجين
بالغلوكوز وتشكل علوكوز
1فوسفات وسلسلة

الشكل (أ) وثيقة (

جزء من ....GAAAACTTCAAG TTTTGGC...
الاليل العادي

جزء من... GAAAACTTCATGTTTTGGC.....
اليل الشخص المصاب

الشكل (ب)

**- بين أصل الإصابة بمرض مكاردل ما يسمح لك بالتحقق من الفرضية**

**المقترحة سابقا انطلاقا من الإستغلال المنظم للوثائق (3،4،5).**

**الجزء الثالث :**
**اعتمادا على مكتسباتك وبتوظيف المعلومات التي توصلت إليها في هذه الدراسة: وضح في مخطط أصل الإصابة بمرض مكاردل.**

## الإجابة المقترحة :

## التمرين الأول :

**1 –متطلبات تركيب جزيئات الأحماض الريبية النووية (ARN ) المختلفة : المورثة ، إنزيم ARN بوليميراز ، نيكليوتيدات ريبية حرة ، طاقة 1ن.**
**2-النص العلمي :**
**تلعب الأحماض الريبية النووية (ARN ) أدوارا أساسية في التعبير المورثي للخلايا ، وهو ماقاد العلماء نحو ابتكار علاجات للتكاثر العشوائي للخلايا السرطانية من بينها دواء CX-5461 فماهو مصدر و دور مختلف أنواع الأحماض الريبية النوبية في عملية التعبير المورثي وما مدى نجاعة دواء CX-5461 في التقليل من تكاثر الخلايا السرطانية؟ 05 ن**

**يمثل كل من ال ARNm ، ال ARNt و ال ARNrمختلف الأحماض الريبية النووية الضرورية لتركيب البروتين وتختلف هذه الأنواع في مصدرها ودورها حيث :0.5ن**
**- <u>الحمض الريبي النووي الرسول( ARNm )</u> يتم تصنيعه انطلاقا من عملية الإستنساخ بإشراف من إنزيم ARN بوليميراز من النوع الثاني ويتكون من 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 . 05 ن**
**-<u>الحمض الريبي النوي الناقل( ARNt)</u> ويركب انطلاقا من عملية الإستنساخ بواسطة إنزيم ARN بوليميراز من النوع الثالث .**
**ويتمثل دوره في تثبيت الأحماض الأمينية ونقلها إلى الريبوزوم مقر عملية الترجمة إذ يتميز بامتلاكه لموقعين موقع خاص بتثبيت الحمض الأميني جهة النهاية 3 ' و الموافق لرامزة ل ARNm وموقع خاص بالرامزة المضادة وهي مكملة لرامزة ال 0.5. ARNmن**
**--<u>الحمض الريبي النووي الريبوزومي(ARNr)</u> ويتم تصنيعه انطلاقا من عملية الإستنساخ بتأطير إنزيم ARN بوليميراز من النوع الأول.**
**يدخل هذا النوع في بناء الريبوزوم 0.5 ن**

**يعتبر دواء CX-5461 علاجا فعالا في التقليل من تكاثر الخلايا السرطانية إذ يثبط استنساخ جزيئات <u>ARNr من طرف إنزيم</u> 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 1ن .**
**يجب أن يستهدف العلاج بدواء CX-5461 الخلايا السرطانية بالتحديد من أجل الإبقاء على حيوية باقي خلايا العضوية 0.5 ن**
**<u>التمرين الثاني:</u>**

**<u>الجزء الأول :</u>**

**<u>تحليل الشكل أ وثيقة (1)</u>**

**تمثل الوثيقة رسما تخطيطيا لبرعم خاص بالطعم المر و تكبير لبعض أشعاره حيث نلاحظ:**

**يتكون برعم التذوق أساسا من خلايا داعمة وأخرى ذوقية ، هذه الأخيرة متصلة من القاعدة بألياف عصبية حسية أما من الناحية القمية فتنتهي بأشعار تذوق رفيعة على اتصال بالسطح الخارجي للسان**

**عبر فتحة مجهرية تدعى مسام التذوق ،تتوزع على سطح هذه الأشعار مستقبلات ذوقية نوعية اتجاه الجزيئة PTC .05**

**الاستنتاج: يتطلب الشعور بالمذاق المر ارتباط مادة PTC على مستقبلات نوعية موزعة على أشعار تذوق. 0.5**

**1 - المقارنة بين النتائج التجريبية التي يظهرها الشكل(ب) من الوثيقة(1) :**

**يمثل الشكل(ب) تغيرات نسبة الارتباط الصحيح بين جزيئات PTC مع مستقبلاتها النوعية عند شخصين : شخص عادي يشعر بالمذاق المر وشخص لا يشعر بالمذاق المر حيث نلاحظ :**

**✓ بالنسبة لشخص الذي يشعر بالمذاق المر : كلما زاد تركزي مادة PTC زادت نسبة الارتباط الصحيح بين هذه الجزيئة ومستقبلاتها النوعية حتى تبلغ أقصى قيمة لها عند يبلغ تركيز مادة PTC القيمة 0.25. 100mM**

**✓ بالنسبة للشخص الذي لا يشعر بالمذاق المر : تبقى نسبة الارتباط الصحيح بين جزيئات PTC ومستقبلاتها النوعية معدومة مهما زادت تركيز مادة PTC في الوسط.0.25**

**الاستنتاج : يتعلق عدم الشعور بالمذاق المر لذى بعض الأشخاص بغياب الارتباط الصحيح لجزيئات PTC بمستقبلاتها النوعية . 0.5**

**الجزء الثاني :**

**توضيح سبب عدم الشعور بالمذاق المر عند بعض الأشخاص :**

**– استغلال الوثيقة(2):**

**التحليل: تمثل الوثيقة(2) التتابع النكليوتيدي لجزء من المورثة TAS2R38 عند الشخص العادي والمسؤولة على تركيب المستقبل PAV ، و عند الشخص الذي لا يشعر بالمذاق الـمر والمسؤولة على تركيب مستقبل AVI حيث نلاحظ :**

**✍ يتشابه التتابع النكليوتيدي للمورثتين في 59 نكليوتيدة .0.25**

**✍ يختلف التتابع النكليوتيدي للمورثتين في 3 نكليوتيدات . 0.25**

**الاستنتاج :يعود تركيب المستقبل AVIعند الأشخاص الذين لا يشعرون بالمذاق المر إلى حدوث 3 طفرات استبدال (على مستوى النكليوتيدات : 145 ، 785 ، 886) في المورثة TAS2R38.0.5**

**☚ استغلال الوثيقة(3):**

**التحليل :**

**تمثل الوثيقة(3) نمذجة للبنية الفراغية للمستقبل PAV و AVI مرتبطا بجزيئة PTC حيث نلاحظ :**

**✓ الشكل(أ) : بالنسبة لبنية ونشاط المستقبل الطبيعي PAV :عبارة عن بروتين ثالثي البنية ، ترتبط جزيئات PTC برابطتين هيدروجينيتين :**

**الأولى مع الحمض الأميني *Ala262* حيث تكون المسافة بينهما $1,82A^0$ ، الرابطة الثانية مع الحمض الأميني *Tyr199* حيث تكون المسافة بينهما $2A^0$ ، يحاط موقع التثبيت هذا بستة أحماض أمنية أخرى محددة في السلسلة الببتيدية(101،105 ، 108 ، 109 ،200 ،265 ).0,75**

**الاستنتاج : تسمح البنية الطبيعية للمستقبل PAV بالتثبت الصحيح لجزيئة PTC وهو ما يؤدي للشعور بالمذاق المر .0.5**

**✓ الشكل(ب) : بالنسبة لبنية ونشاط المستقبل الطافر AVI :عبارة عن بروتين ثالثي البنية ، ترتبط جزيئات PTC برابطتين هيدروجينيتين : الأولى مع الحمض الأميني *Cys198* حيث تكون المسافة بينهما 2,4 $A^0$ ، الرابطة الثانية مع جزيئة الماء $H_2O$ حيث تكون المسافة بينهما $2,2A^0$ يحاط موقع التثبيت هذا بأربعة أحماض أمنية أخرى محددة في السلسلة الببتيدية(105،195 ، 265 ، 266 ). 0,75**

**الاستنتاج : يؤدي تغير أحد الأحماض الأمينية المساهمة في التثبيت الصحيح( *Ala262*) إلى تغير طريقة تثبت جزيئة PTC على المستقبل الطافر AVI وهو ما يؤدي لعدم الشعور بالمذاق المر 0.5**

**ومنه :**

**سبب عدم الشعور بالمذاق المر هو الطفرات التي حدثت للمورثة TAS2R38 نتج عنها استبدال 3 أحماض أمنية (رقم 49 ، 262 ، 296) على مستوى البنية الفراغية للبروتين AVI ، مما أدى إلى تغير في بنية موقع تثبيت مادة PTC لأن الطفرة مست أحد الأحماض الأمنية المسؤولة على الارتباط بجزيئات PTC (هو الحمض الأميني رقم 262)، حيث ترتبط بالحمض الأميني Cys198 وجزيئة الماء بدلا من ارتباطها بالحمضين الأمينيين Ala262 ، و Tyr199 ، إضافة إلى إحاطة موقع التثبيت هذا بأربع أحماض أمنية بدلا من ستة في الحالة العادية وهي مختلفة عنها ، ينتج من كل ذلك الارتباط غير الصحيح وغير الفعال لمادة PTC بمستقبلها النوعي فلا تنتقل الإشارة إلى النهايات العصبية المرتبطة بهذه المستقبلات ولا يحس الشخص بالمذاق الـمر . 1.5**

**التمرين الثالث:**
**الجزء الأول:**
**استغلال الوثيقة (1) :**
**تحليل الشكل أ:**
**يتم تفكيك الغليكوجين في وجود الفوسفات بتحفيز من إنزيم الميوفوسفوريلاز (PYGM ) الذي يعمل على كسر الرابطة السكرية بين جزيئة الغلوكوز الطرفية وباقي السلسلة ،حيث ينتج في نهاية التفاعل غليكوجين أقل بجزيء واحد من الغلوكوز وجزيئ غلوكوز مفسفر ( غلوكوز 1 فوسفات ).**
**الإستنتاج : إنزيم الميوفويفوريلاز (PYGM ) هو المسؤول عن إنتاج الغلوكوز 1 فوسفات انطلاقا من تفكيك الغليكوجين.**
**تحليل الشكل ب:**
**على مستوى الهيولى يتم تحويل الغلوكوز 1 فوسفات وفق سلسلة من التفاعلات إلى بيروفات مع إنتاج جزيئتين من الATP بعدها يتم تحويل البيروفات إلى أستيل كوا الذي ينتقل إلى الميتوكندري ليستعمل في التفاعلات المنتجة للطاقة .**

**الإستنتاج:يستعمل الغلوكوز 1 فوسفات الناتج عن تفكيك الغليكوجين في إنتاج الطاقة .**

**استغلال الوثيقة (2) :**

**تحتوي الألياف العضلية للشخص المصاب بمرض ماكاردل على مخزون مفرط من الغليكوجين مقارنة بالشخص السليم إذ تحتوي على كميات طبيعية منه**

**الإستنتاج :مرض ماكاردل مرتبط بخلل في تفكيك الغليكوجين العضلي .**

**الفرضية المقترحة : يعود مرض ماكاردل إلى خلل في بنية إنزيم الميوفوسفوريلاز وبالتالي وظيفته فلا يتم إنتاج الغلوكوز 1 فوسفات الضروري لإنتاج الطاقة وهو ما يؤدي للشعور بالوهن .**

**الجزء الثاني:**

**استغلال الوثيقة (3) :**

**التحليل : نلاحظ أن كمية كمية إنزيم الميوفوسفوريلاز (PYGM) الوظيفي عند الشخص المصاب بمرض ماكردل ضعيفة جدا حيث تقدر ب1 وإ لكل غ من النسيج العضلي بينما تكون الكمية مرتفعة عند الشخص السليم حيث تقدر ب50 وإ لكل غ من النسيج العضلي.**

**الإستنتاج :يرتبط مرض ماكاردل بخلل في وظيفة إنزيم الميوفوسفوريلاز.**

**استغلال الشكل أ وثيقة (4) :**
**التحليل : نلاحظ أن الإنزيم عبارة عن سلسلة بيبتيدية ملتفة تضم بنيات حلزونية ألفا ووريقية بيتا ومناطق إنعطاف،تحتوي جزيئة الإنزيم على موقع فعال تساهم في تكوينه أحماض أمينية محددة متباعدة من حيث**

**ترقيمها كما تتواجد ضمن الموقع الفعال للإنزيم جزيئةPLP وبالتحديد قرب حمض الليزين 680 والفينيل الانين 166.**

**الإستنتاج :يمتلك إنزيم PYGM بنية ثالثية ذات موقع فعال يميزه الحمض الأميني Lys680 و جزيئة غير بروتينية (PLP) .**

**استغلال الشكل (ب) وثيقة (4) :**

**التحليل:**

يحتوي الموقع التحفيزي لإنزيم PYGM على PLP الذي يرتبط بجذر الحمض الاميني Lys 680 المشكل للموقع الفعال.

تتخلى جزيئة الفوسفات الموجودة في PLP عن بروتون لصالح جزيئة الفوسفات اللاعضوي الذي بدوره يمنح H لجزيئة الأكسجين الموجودة في الرابطة الغليكوزيدية α(1-4) ينتج عن ذلك انفصال الغلوكوز النهائي عن جزيئة الغليكوجين.

في الأخير يرتبط الفوسفات اللاعضوي الذي سبق أن فقد H مع الغلوكوز مما يؤدي إلى تشكل غلوكوز 1- فوسفات وسلسلة غليكوجين أقصر.

**الإستنتاج : للحمض الأميني Lys680 المنتمي للموقع الفعال دور في تحفيز تفاعل تفكيك الغليكوجين من خلال تثبيت المرافق الإنزيمي PLP.**

**استغلال الوثيقة (5):**

إستخراج متتالية الأحماض الأمينية الموافقة لجزء الأليل العادي و الأليل الطافر

GAA AAC TTC AAG TTT TGG
GAA AAC UUC AAG UUU UGG
Glu Asn Leu Lys Phe Try

GAA AAC TTC ATG TTT TGG
GAA AAC UUC AUG UUU UGG
Glu Asn Leu Met Phe Try

**من خلال الشكل (أ) نلاحظ تشابه في تتابع النيكليوتيدات للسلسلة الغير مستنسخة لأليلي الشخص السليم والشخص المصاب ماعدا النيكليوتيدة A للثلاثية AAGعند الشخص السليم التي يوافقها النيكليوتيدة T عند الشخص المصاب.**

**-بعد تمثيل جزيئة الARNm نلاحظ تشابه في تتابع النيكليوتيدات ماعدا استبدال النيكليوتيدة A للرامزة AAGعند الشخص السليم بالنيكليوتيدة Uعند الشخص المصاب.**

**-من خلال متتالية الأحماض الأمينية الموافقة نلاحظ تشابه في الأحماض الأمينية المكونة للسلسلتين ماعدا الحمض الأميني LYS عند الشخص السليم الذي تم استبداله بالحمض الأميني Met عند الشخص المصاب .**

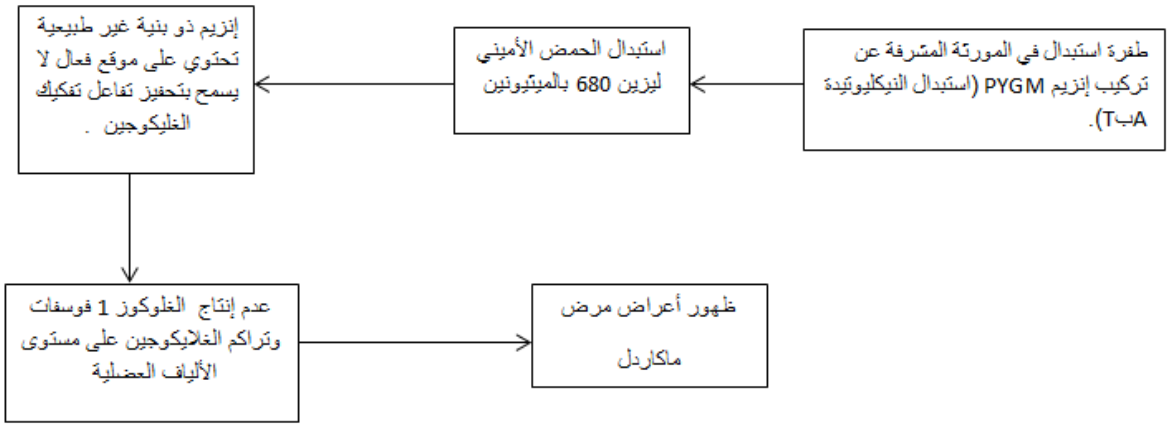
**الإستنتاج: يرتبط مرض ماكاردل بحدوث طفرة استبدال على مستوى المورثة المشرفة عن تركيب إنزيم PYGM تسببت في تركيب إنزيم غير طبيعي ذو موقع فعال لا يضم الحمض الأميني LYS 680 .**

مرض مكاردل مرض ذو أصل وراثي ناتج عن طفرة في مورثة MGYP التي تشرف على تركيب إنزيم PYGM الذي يحفز تفاعل تفكيك الغليكوجين إلى غلوكوز 1- فوسفات.

الطفرة عبارة عن إستبدال النيكليوتيدة الوسطى للثلاثية رقم 680( TبA) مما أدى إلى دمج الحمض الأميني Met بدل Lys على مستوى متتالية الأحماض الأمينية.

الحمض الأميني Lys 680 يعد من الأحماض الأمينية المشكلة للموقع الفعال للإنزيم ( الموقع التحفيزي) حيث تغيره أدى إلى تغير الموقع الفعال للإنزيم نتج عن ذلك إنزيم غير وظيفي ليس له القدرة على تحويل الغليكوجين إلى غلوكوز 1- فوسفات ، مما أدى إلى تراكم الغليكوجين على مستوى الألياف العضلية و بالتالي ظهور أعراض المرض.

**الجزء الثالث:**
**المخطط :**




**مخطط يوضح أصل مرض ماكاردل**