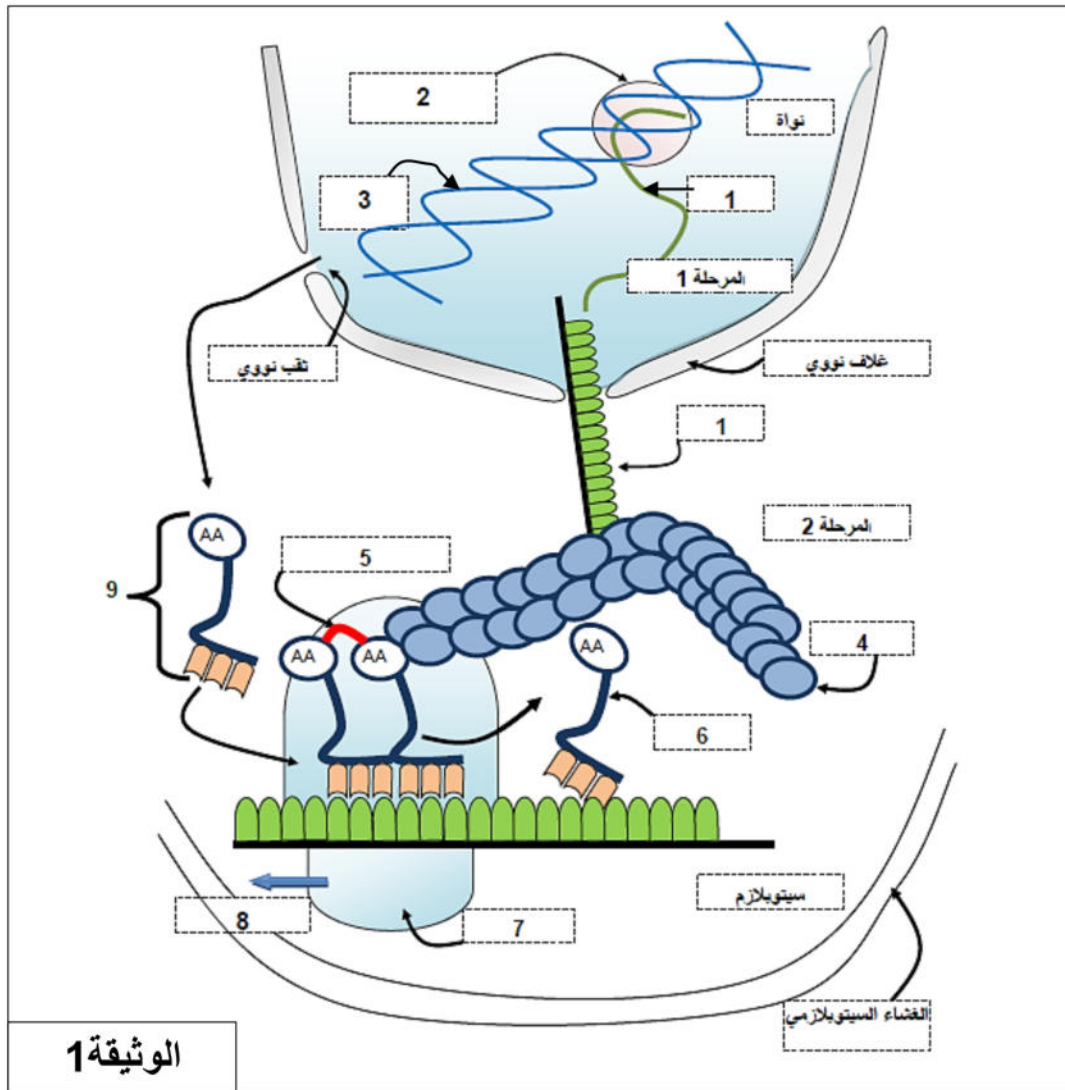


التمرين الأول (05 نقاط)

المضادات الحيوية من الأدوية المستعملة لمعالجة الأشخاص المصابين بأمراض التي تسببها الجراثيم. تهدف هذه الدراسة تحديد مكان وآليات تأثير بعض المضادات الحيوية على مستوى الخلية الجرثومية. تمثل الوثيقة 1 مراحل التعبير المورثي عند حقيقيات النواة .



- 1 - تعرف على البيانات المرقمة من 1 إلى 9.
- 2 - باستغلالك لمعطيات الوثيقة (1) ومعارفك المكتسبة، استخراج العناصر الضرورية لحدوث المرحلة (1) و(2) من جهة، وتشكيل العنصر (9) من جهة أخرى.
- 3 - بين العلاقة بين العنصرين (9) و(5).

4 - نقدم لك معطيات حول مكان التأثير الشبتي لبعض المضادات الحيوية على احدى المراحل الممثلة في الوثيقة 1.

أ - الكلورامفينيكول (Chloramphénicol) : يثبط عمل انزيم ببتيديل ترانسفيراز peptidyl transférase (انزيم ناقل الببتيديل) على مستوى تحت الوحدة الريبوزومية الكبرى.

ب - التتراسكليتات (Tétracycline): ترتبط إلى تحت الوحدة الريبوزومية الصغرى .

ج - لنيزوليد (Linezolid) : يرتبط بالموقع (A) على ما تحت الوحدة الريبوزومية الكبرى.

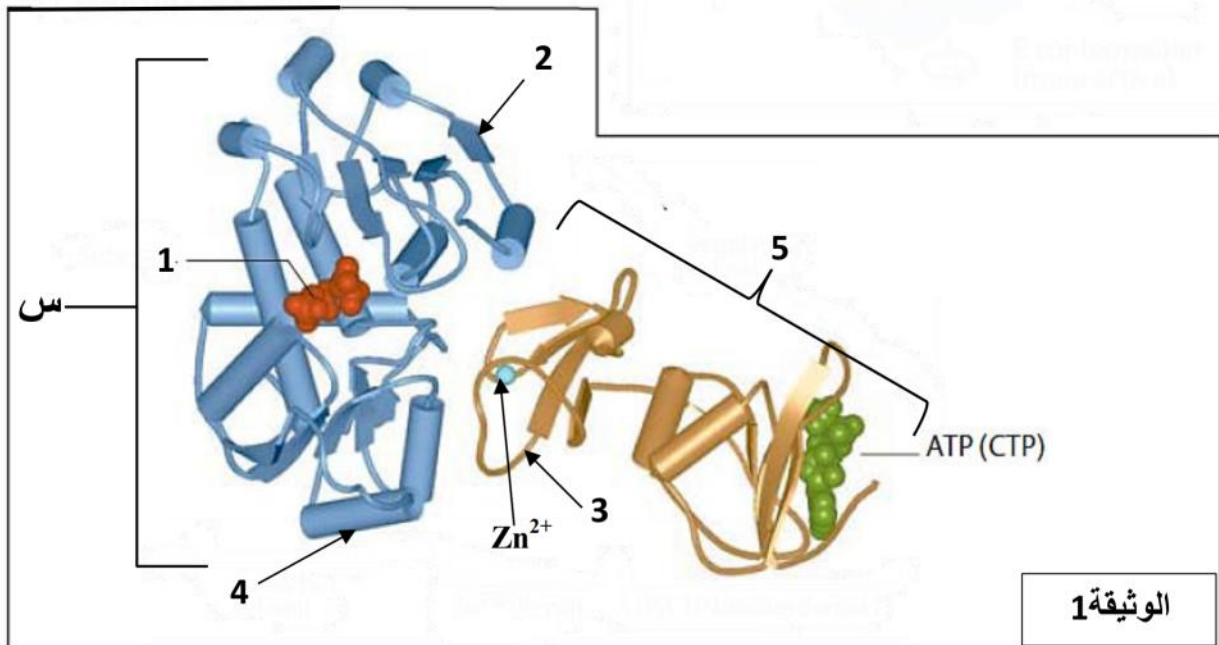
د - سترپتوغرامين (Sterptogramins): يثبط العمل التحفيزي لانزيم Aminoacyl-ARNt SYNTHETASE.

- انطلاقا من المعطيات المقدمة ومعلوماتك ، اشرح عواقب المعالجة بالمضادات الحيوية المشار اليها أعلاه على الجراثيم .

التمرين الثاني (07 نقاط) :

الانزيمات هي بروتينات ذات بنية ووظيفة محددة ، بغرض التعرف على بعض خصائص الانزيم التي تمكنه من القيام بدوره ، وبعض العوامل المؤثرة على نشاطه ، نقدم لك المعطيات التالية :

I - انزيم ATCase (aspartate carbamyl-transférase) يحفز تخليق القواعد الأزوتية البريميديية التي تدخل في تركيب الأحماض النووية .
تمثل الوثيقة (1) البنية الفراغية للانزيم باستعمال الحاسوب ، خلال نشاطه التحفيزي.



1 - سم البينات المرقمة من 1 إلى 5 .

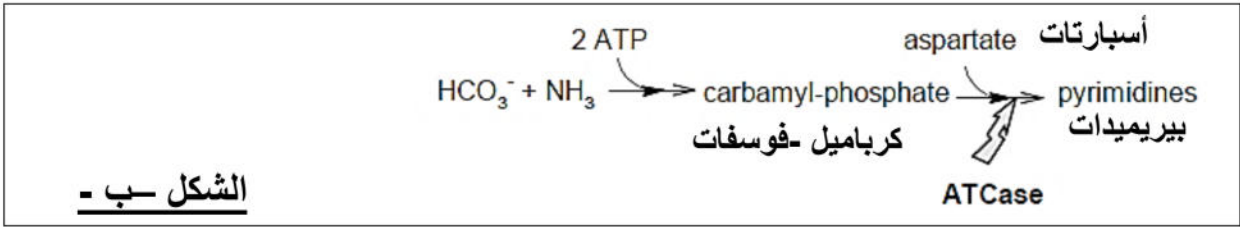
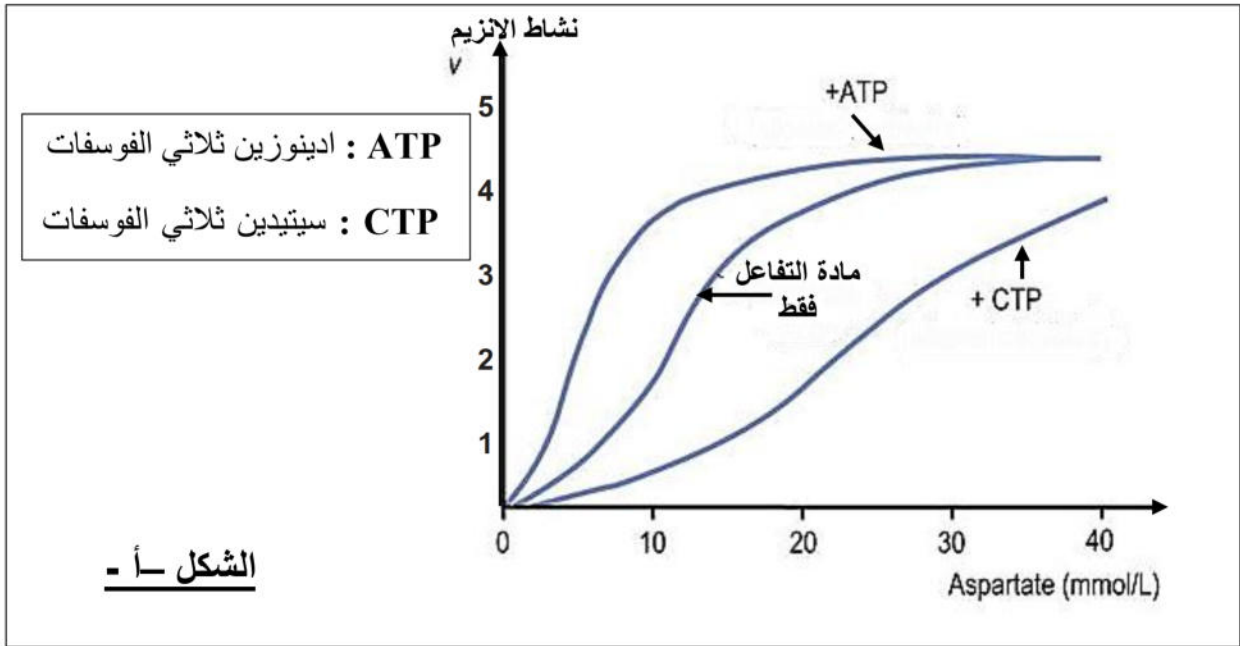
2 - أ - تعرف على بنية انزيم ATCase مع التعليل .

يمتاز العنصر (س) بخاصية بنيوية ووظيفية مميزة له.

ب - حدد هاتين الخاصيتين.

II - بغرض التعرف على بعض العناصر الكيميائية المتحكمة في نشاط انزيم ATCase ، نقترح عليك المعطيات التالية :

يمثل الشكل (أ) من الوثيقة 2 نشاط هذا الانزيم في وجود أو غياب ATP أو CTP. الشكل (ب) من الوثيقة 2 يمثل طريقة مبسطة للفاعلات المشاركة في هذا المسار البنائي (تخليق القواعد الأزوتية البريميديّة).



الوثيقة 2

- 1 - قدم تحليلاً مقارناً للتسجيلات الثلاثة للشكل (أ) من الوثيقة (2). ماذا تستنتج؟
- 2 - إلى أي فئة من المركبات ينتمي اليها كل من ATP و CTP.
- 3 - علماً ان الـ ATP و CTP تمثل مواد طلائعية لتخليق متعدد النيكليوتيد، فسر طريقة تأثير كل منهما على نشاط الانزيم.
- 4 - بتوظيف المعارف المبنية خلال هذه الدراسة ومعلوماتك المكتسبة حول الايض الخلوي، لخص في نص علمي لا يتجاوز (6) أسطر، العلاقة بين بنية ووظيفة انزيم ATCase.

التمرين الثالث (08 نقاط) :

الشخص (ع) مصاب بقصور كلوي حاد، نصحه الأطباء بزرع كلية. ولتحقيق هذه العملية بنجاح يتم عادة الاستعانة بالاقرب للتبرع بالكلية للمريض، ويجري فحص مطابقة انسجة لمعرفة مدى مطابقة الانسجة بين الشخصين.

I - تم تحديد زمر التوافق النسيجي CMH عند كل من الشخص (ع) وبعض أفراد عائلته. تلخص الوثيقة 1 النتائج المحصل عليها.

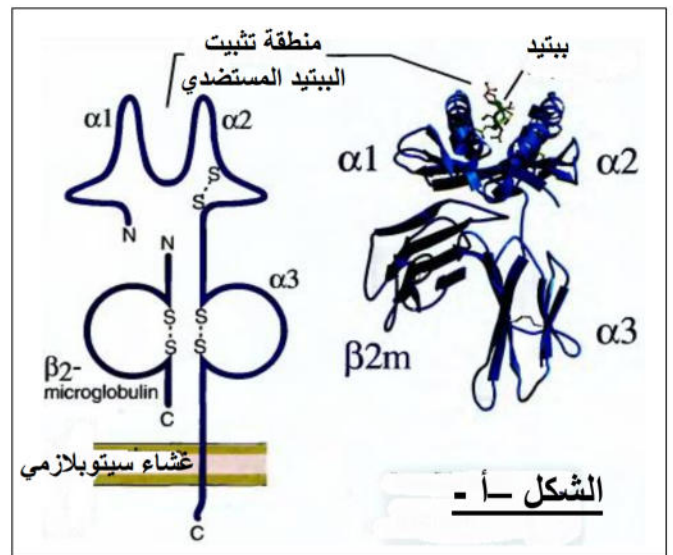
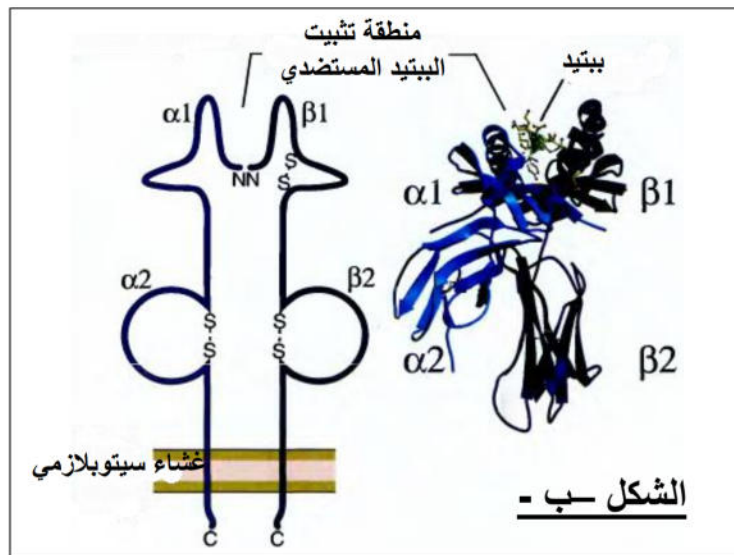
تموضع اليات معقد التوافق النسيجي CMH على :										أفراد عائلة الشخص
الصبغي رقم : 6 (المماثل)					الصبغي رقم: 6					(ع)
D _{R2}	D _{W2}	B ₅	C _{W1}	A ₁	D _{R3}	D _{W3}	B ₈	C _{W2}	A ₁	أب الشخص (ع)
D _{R4}	D _{W4}	B ₁₂	C _{W8}	A ₁	D _{R1}	D _{W1}	B ₇	C _{W4}	A ₂	أم الشخص (ع)
D _{R1}	D _{W1}	B ₇	C _{W4}	A ₂	D _{R3}	D _{W3}	B ₈	C _{W2}	A ₁	الشخص (ع)
D _{R4}	D _{W4}	B ₁₂	C _{W8}	A ₁	D _{R2}	D _{W2}	B ₅	C _{W1}	A ₁	أخ الشخص (ع)
D _{R4}	D _{W4}	B ₁₂	C _{W8}	A ₁	D _{R2}	D _{W2}	B ₅	C _{W1}	A ₁	أخت الشخص (ع)

الوثيقة 1

– اعتماد على الوثيقة 1 :

- 1 – أذكر ثلاث خصائص مميزة لمورثات CMH.
- 2 – أ – أعط النمط الوراثي لـ CMH لكل من : الشخص (ع) وأبويه و أخت الشخص (ع) .
ب – من بين إخوة الشخص (ع) ، هل يوجد فرد تسمح لديه تركيبية CMH بالتبرع بكليته لأخيه ؟ علل إجابتك.

II – لإبراز الخصائص البنوية المميزة للجزيئات المحددة للذات ، نقترح عليك المعطيات المبينة في الوثيقة 2 ، حيث يمثل الشكلان (أ) و(ب) البنية ثلاثية الأبعاد والتمثيل التخطيطي للجزيئات HLA الناتجة عن تعبير مورثات CMH .



الوثيقة 2

- 1 – تعرف على جزيئتي HLA الممثلة في الشكلين (أ) و(ب) من الوثيقة 2.
 - 2 – باستغلالك لمعطيات الوثيقة 2 ومعلوماتك حول البروتينات ، قارن بين بنية جزيئتي HLA .
 - 3 – وضح الغرض من تصنيف جزيئات HLA الممثلة في الوثيقة (1) .
- III – من خلال المفاهيم المبينة خلال هذه الدراسة ومعارفك المكتسبة ، استخلص العلاقة بين جزيئات النظام HLA ونسبة قبول الطعم ؟

العلامة		عناصر الإجابة									
مجزأة	كاملة										
		<p>1 - التعرف على البيانات المرقمة من 1 إلى 9:</p> <table border="1"> <tr> <td>1 - جزيئة ARNm</td> <td>4 - سلسلة بيتيدية قيد النمو</td> <td>7 - ريبوزوم (تحت الوحدة الصغرى)</td> </tr> <tr> <td>2 - إنزيم ARN بوليميراز</td> <td>5 - رابطة بيتيدية</td> <td>8 - إتجاه القراءة</td> </tr> <tr> <td>3 - ADN (المورثة)</td> <td>6 - ARNt</td> <td>9 - المعقد (حمض أميني-ARNt)</td> </tr> </table> <p>2 - العناصر الضرورية لحدوث : المرحلة 1 : الاستساخ</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ المورثة (المعلومات الوراثية الأصلية على جزيئة ADN). ✓ إنزيم ARN بوليميراز. ✓ 4 أنواع من النيوكليوتيدات الداخلة في تركيب الـ ARN. ✓ طاقة (ATP) <p>المرحلة 2 : الترجمة :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ الـ ARNm ✓ تحت وحدتي الريبوزوم الكبرى والصغرى ✓ جزيئات الـ ARNt ✓ انزيمات وطاقة. <p>تشكيل المعقد " حمض أميني-ARNt "</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ إنزيم التنشيط: Aminoacyl-ARNt SYNTHETASE ✓ جزيئات الـ ARNt ✓ طاقة (ATP) ✓ احماض أمينية <p>3 - العلاقة بين المعقد " حمض أميني-ARNt " والرابطة البيبتيدية :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ يرتبط ARNt مع الحمض الأميني نوعيا عن بواسطة رابطة غنية بالطاقة (رابطة استر). ✓ أثناء الترجمة وعند انفصال ARNt عن الحمض الأميني تتحرر هذه الطاقة التي تسمح بتشكيل رابطة بيبتيدية بين الحمض الأميني الموجود في الموقع البيبتيدي P مع آخر موجود في موقع الحمض الأميني A للريبوزوم. <p>4 - شرح عواقب المعالجة بالمضادات الحيوية على الجراثيم :</p> <p>عواقب المعالجة بالمضاد الحيوي الكلورامفينيكول (Chloramphénicol) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ يثبط عمل انزيم بيتيديل ترانسفيراز peptidyl transférase (انزيم ناقل البيبتيديل) على مستوى تحت الوحدة الريبوزومية الكبرى. لذلك لا يستطيع البيبتيد الموجود في الموقع P لتحت الوحدة الريبوزومية الكبرى أن ينتقل الى الموقع A ، لعدم تشكل الروابط البيبتيدية بين الحمض الأميني في الموقع P مع الحمض الأميني في الموقع A ← <u>توقف عملية الترجمة (مرحلة الاستطالة).</u> <p>عواقب المعالجة بالمضاد الحيوي التتراسكلينات (Tétracycline):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ترتبط إلى تحت الوحدة الريبوزومية الصغرى فتتمنع ارتباط المعقد aminoacyl-ARNt "ARNt- حمض أميني" مع تحت الوحدة الريبوزومية الصغرى (منع ارتباط "ARNt-حمض أميني" مع الموقع A على مستوى المعقد : ريبوزومات -ARNm) ← <u>توقف عملية الترجمة (مرحلة الاستطالة)</u> <p>عواقب المعالجة بالمضاد الحيوي لنيزوليد (Linezolid) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ يرتبط بالموقع (A) على ما تحت الوحدة الريبوزومية الكبرى مما يؤدي إلى تثبيط تشكل المركب 	1 - جزيئة ARNm	4 - سلسلة بيتيدية قيد النمو	7 - ريبوزوم (تحت الوحدة الصغرى)	2 - إنزيم ARN بوليميراز	5 - رابطة بيتيدية	8 - إتجاه القراءة	3 - ADN (المورثة)	6 - ARNt	9 - المعقد (حمض أميني-ARNt)
1 - جزيئة ARNm	4 - سلسلة بيتيدية قيد النمو	7 - ريبوزوم (تحت الوحدة الصغرى)									
2 - إنزيم ARN بوليميراز	5 - رابطة بيتيدية	8 - إتجاه القراءة									
3 - ADN (المورثة)	6 - ARNt	9 - المعقد (حمض أميني-ARNt)									

الثلاثي "t-RNA – ribosome - mRNA" ، فتتوقف عملية الترجمة (مرحلة الانطلاق)

عواقب المعالجة بالمضاد الحيوي سترپتوغرامين (Sterptogramins):

- ✓ يثبط العمل التحفيزي لانزيم Aminoacyl-ARNt SYNTHETASE مما يعيق ارتباط الحمض الاميني مع ARNt النوعي له، ينجم عن ذلك غياب تنشيط الاحماض الامينية وبالتالي لا يتم نقل الاحماض الامينية ولا يتم فك رموز الشفرة الوراثية. فلا تحدث عملية الترجمة.
- ✓ وعليه المضادات الحيوية المذكورة تثبط عملية الترجمة في عدة مستويات ، ينجم عن ذلك توقف تركيب البروتينات مما يعيق تكاثر البكتيريا مما يسهل عمل الجهاز المناعي بالقضاء عليها.

التمرين الثاني (07 نقاط) :

العلامة		عناصر الاجابة						
كاملة	مجزأة							
		<p>1-1 - تسمية البيانات :</p> <table border="1"> <tr> <td>1 - مادة التفاعل</td> <td>3 - منطقة انعطاف</td> <td>5 - تحت وحدة (سلسلة ببتيدية)</td> </tr> <tr> <td>2 - بنية ثانوية وريقات مطوية β</td> <td>4 - بنية ثانوية حلزونية α</td> <td></td> </tr> </table> <p>2 - أ - التعرف على بنية انزيم ATCase:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ بنية رابعة التعليل: ✓ يتكون من تحت وحدتين (أربعة نهايات) حيث كل تحت وحدة ذات بنية ثنائية ب - تحديد الخاصيتين : الخاصية البنيوية : ✓ تمتلك البنية (س) بنية فراغية ثلاثية الابعاد نتيجة انطواء السلسلة الببتيدية ، تمتلك هذه البنية تجويف يتمثل في الموقع الفعال ، بنيته الفراغية ثلاثية الابعاد مكملية لبنية جزء محدد من مادة التفاعل. الخاصية الوظيفية : ✓ نظرا لامتلاك هذه البنية موقع فعال ، على مستواه يحدث التفاعل الكيميائي ، لذا هذه البنية تمتلك <u>وظيفة تحفيزية</u> <p>1-1- التحليل المقارن للتسجيلات الثلاثة للشكل (أ) من الوثيقة 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ يمثل الشكل (أ) تغير نشاط انزيم ATCase بدلالة تركيز مادة التفاعل aspartate في وجود أو غياب ATP أو CTP. ✓ في غياب كل من ATP أو CTP (الشاهد): كلما زاد تركيز مادة التفاعل الاسبارتات ازداد نشاط الانزيم (سرعة التفاعل) ليصل الى اقصى نشاط له المقدر بـ (4) عند التركيز $mM/40$ ، بعد ذلك تصبح سرعة التفاعل ثابتة عند قيمة قصوى. ✓ في وجود <u>ATP</u> : نسجل ارتفاع في نشاط الانزيم مقارنة مع الشاهد، فعند تركيز مادة التفاعل المقدر بـ $mM/110$ كمثال نسجل سرعة تقدر بـ 4 بالمقابل نسجل عند نفس التركيز سرعة تقدر بـ 2 في حالة غياب <u>ATP</u>. ✓ في وجود <u>CTP</u> : نسجل انخفاض في نشاط الانزيم مقارنة مع الشاهد، فعند تركيز مادة التفاعل المقدر بـ $mM/110$ كمثال نسجل سرعة تقدر بـ 0.5 بالمقابل نسجل عند نفس التركيز سرعة تقدر بـ 2 في حالة غياب <u>CTP</u>. <p>الاستنتاج :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ATP يرفع من نشاط الانزيم ، فهو يلعب دور منشط (محفز). ✓ CTP يخفض من نشاط الانزيم ، فهو يلعب دور مثبط. 	1 - مادة التفاعل	3 - منطقة انعطاف	5 - تحت وحدة (سلسلة ببتيدية)	2 - بنية ثانوية وريقات مطوية β	4 - بنية ثانوية حلزونية α	
1 - مادة التفاعل	3 - منطقة انعطاف	5 - تحت وحدة (سلسلة ببتيدية)						
2 - بنية ثانوية وريقات مطوية β	4 - بنية ثانوية حلزونية α							

2 - تصنيف كل من ATP و CTP:

- ✓ عبارة عن نيكلوتيدات ريبية (نيكليوزيد ثلاثي الفوسفات) ، حيث :
- ✓ ATP يتبع مجموعة البيورينات (purines)
- ✓ CTP يتبع مجموعة البيريميديئات (pyrimidines)

3 - تفسير طريقة تأثير كل من ATP و CTP:

تفسير طريقة تأثير كل من CTP:

- ✓ نيكلوتيدة CTP يتم بناؤها انطلاقا من قاعدة بيريميديية هي السيتوزين . الفائض من CTP يثبط تركيب هذه القاعدة البريميديية(السيتوزين) و تجنب تراكمها دخل الخلية ويعود ذلك الى تثبيت CTP على الموقع النوعي لها على مستوى تحت الوحدة رقم 5 من الوثيقة1 يؤدي ذلك الى تثبيط النشاط التحفيزي لانزيم ATCase. اذن الناتج النهائي للسلسلة التركيبية (CTP) يلعب دور تثبيطي.

تفسير طريقة تأثير كل من ATP:

- ✓ - تثبت جزيئات الـ ATP على الموقع الخاص بها على مستوى تحت الوحدة رقم 5 من الوثيقة1 ، يؤدي ذلك الى تنشيط العمل التحفيزي لأنزيم ATCase.
- ✓ فوجود كمية معتبرة من جزيئات الـ ATP داخل الخلية تكون متوافقة مع النشاط البنائي بما في ذلك تركيب البريميديئات . فتركيب الـ ARN والـ ADN يتطلب كمية متساوية من البيورينات والبريميديئات ، وجود فائض من الـ ATP (مركب بيوريني) ، يرافقه زيادة في تركيب البريميديئات ، هذا التفاعل يكون مستهلك للطاقة ، كما ان تفاعل تركيب carbamyl-phosphate يتطلب كذلك استهلاك طاقة ; الزيادة في جزيئات ATP تسرع التفاعل الكيميائي نتيجة الزيادة في تركيز مادة التفاعل (aspartate).

4 - العلاقة بين بنية ووظيفة انزيم ATCase :

- ✓ يتكون انزيم ATCase من تحت وحدتين مختلفتين ، تحت وحدة لها وظيفة تحفيزية حيث تثبت مادة التفاعل (الاسبارتات) وناتج التفاعل يتمثل في تركيب القواعد الازوتية البريميديية التي تدخل في تركيب الاحماض النووية . تحت الوحدة الثانية لها وظيفة تنظيمية ، يثبت على مستواها جزيئة الـ ATP او CTP ، وهي تتحكم في نشاط الوحدة التحفيزية للانزيم ، فعند تثبيت CTP يؤدي ذلك الى تثبيط نشاط تحت الوحدة الوظيفية للانزيم والعكس في حالة تثبيت الـ ATP . اذن فهذا الانزيم يلعب دور هام في التفاعلات الايضية لكونه يدمج المعلومات على المستوى الطاقوي للخلية وعلى مستوى تركيز المركبات المشاركة في تفاعلات الهدم الحيوي.

التمرين الثالث (08 نقاط) :

العلامة		عناصر الاجابة			
كاملة	مجزأة				
		1- ا - الخصائص المميزة لمورثات CMH : <ul style="list-style-type: none">✓ محمولة على الذراع القصير للصبغي رقم 6 عند الانسان✓ متساوية السيادة✓ متعددة الأليلات			
		2 - أ - الأنماط الوراثية لـ			
		أخت الشخص (ع)	أب الشخص (ع)	ام الشخص (ع)	الشخص (ع)
		$A_1C_{W1}B_5D_{W2}D_{R2}$	$A_1C_{W2}B_8D_{W3}D_{R3}$	$A_2C_{W4}B_7D_{W1}D_{R1}$	$A_1C_{W2}B_8D_{W3}D_{R3}$
		$A_1C_{W8}B_{12}D_{W4}D_{R4}$	$A_1C_{W1}B_5D_{W2}D_{R2}$	$A_1C_{W8}B_{12}D_{W4}D_{R4}$	$A_2C_{W4}B_7D_{W1}D_{R1}$

ب - لا يوجد أي فرد تسمح لديه تركيبة CMH بالتبرع بكليته لآخيه
التعليل :

✓ لعدم وجود توافق بين CMH الشخص (ع) و CMH افراد عائلته .

II - 1 - التعرف على جزيئتي الـ HLA :

الشكل (أ) : جزيئة الـ HLA I

الشكل (ب) : جزيئة الـ HLA II

2 - المقارنة بين HLA I و HLA II

HLA II	HLA I	أوجه المقارنة
رابعة	رابعة	البنية
2 متناظرتان	2 : سلسلتان غير متناظرتان السلسلة α طويلة و السلسلة β_2m قصيرة	عدد السلاسل
β_1/α_1	α_2/α_1	منطقة تثبيت المستضد الببتيدي
مفتوح الطرفين موجود بين السلسلتين α و β	مغلق الطرفين تكونه السلسلة فقط α	طبيعة حيز التثبيت للمستضد الببتيدي

3 - توضيح الغرض من تصنيف جزيئات الـ HLA I و HLA II

✓ حتى يتم قبول زرع الطعوم (انسجة او أعضاء) يجب أن تكون معقدات التوافق النسيجي للمعطي متوافقة مع مستضدات التوافق النسيجي للمتلقي

✓ فالغرض من التصنيف هو لأجراء فحص التوافق (التطابق) النسيجي بين المتبرع والمستقبل وذلك بتشخيص خصوصية الـ HLA المكونة للنمط الظاهري (phenotype) أو النمط الوراثي (genotype) ، حيث يتم تحديد مستضدات مورثات الصنف الأول (HLA-A, B, C) والصنف الثاني (DR, DP, DQ) بالاختبارات المصلية.

✓ يسمح إجراء اختبار توافق بين الـ HLA الموجودة علي لمفاويات المعطي مع مصل المريض (المستقبل) بمعرفة أن كانت هناك أجسام مضادة سابقة التكوين في مصل المريض والتي في هذا الاختبار سوف تتفاعل مع مستضدات الـ HLA على لمفاويات المعطي.

III - العلاقة بين جزيئات النظام HLA ونسبة قبول الطعم

✓ كل فرد يمتلك تركيبة خاصة لـ CMH مرتبطة بتعدد الاليات للمورثات المشفرة لجزيئات HLA.

✓ فنسبة قبول الطعم مرتبط بمدى التوافق بين جزيئات HLA للمعطي والمستقبل نظرا للتنوع الكبير لهذه الجزيئات ، فكلما زاد الاختلاف كلما قلت نسبة قبول الطعم ، اما في حالة التوافق بين جزيئات HLA (حالة التوأم الحقيقي) يحدث قبول للطعم لانه يعتبر جسما من الذات.