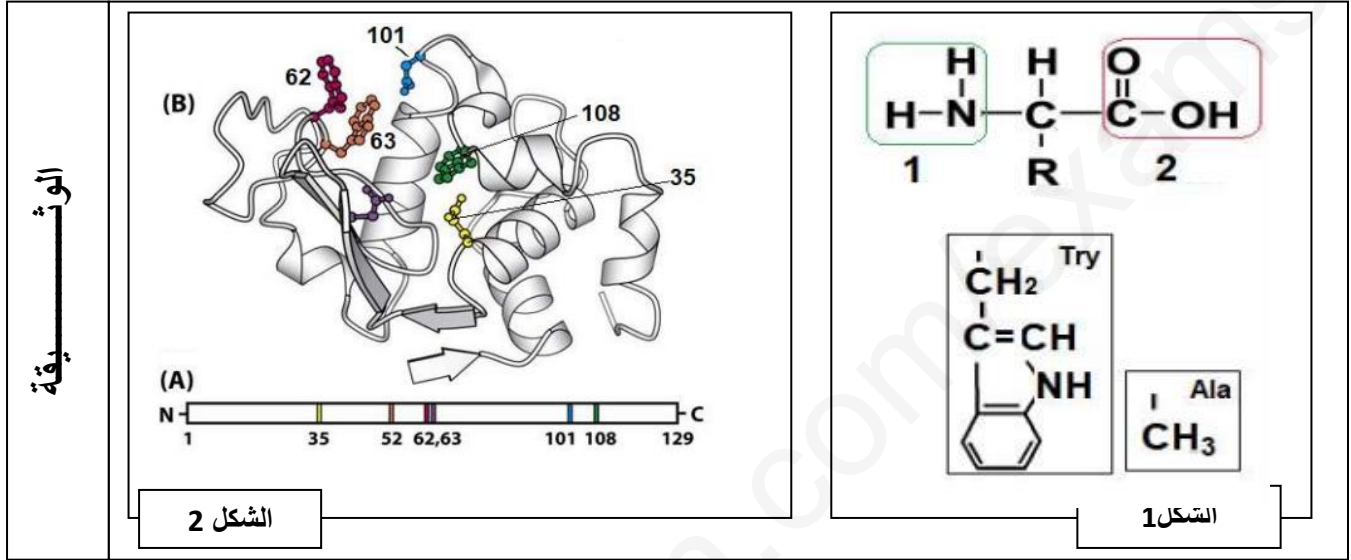


التمرين الأول : (08 نقاط)

البروتينات جزيئات حيوية هامة تقوم بأدوار مختلفة في الخلية الحية و تأخذ بنايات فراغية تختلف من بروتين لآخر. نريد فيما يلي أن نبين العلاقة بين بنية البروتين و تخصصه الوظيفي و دور الأحماض الأمينية في ذلك. يمثل الشكل 1 من الوثيقة الآتية الصيغة العامة و بعض جذور الأحماض الأمينية. و يمثل الشكل 2 البنية الفراغية لأنزيم الليوزوم :



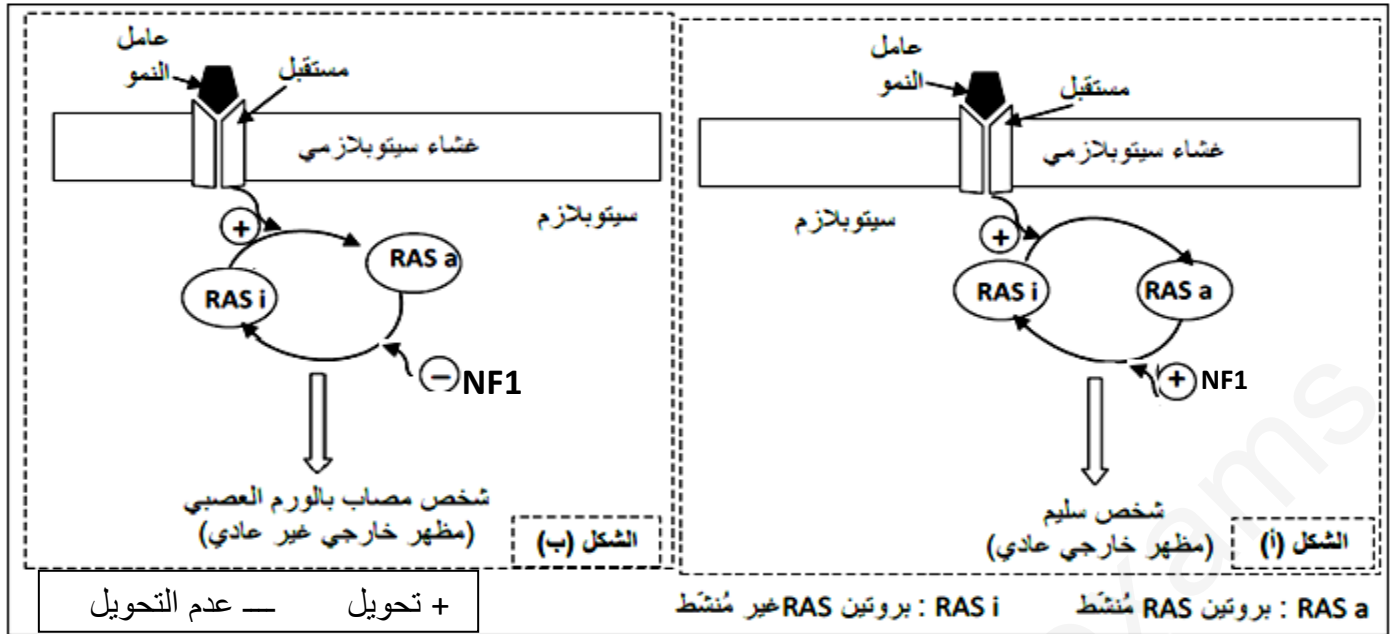
1. تعرف على الأرقام الممثلة في الشكل 1 من الوثيقة ، ثم اكتب الصيغة العامة للأحماض الأمينية (Ala و Trp)
2. اكتب صيغة ثنائي الببتيد المتشكل من إرتباط (Ala و Trp) مع العلم ان الحمض الأميني الذي يشارك بـ (COOH) هو اعدهم من حيث الوزن الجزيئي، ثم اكتب صيغته في $pH = 1$ معللا إجابتك.
3. باستغلال الوثيقة و مكتسباتك ، أكتب نصا علميا تشرح فيه تباعد الأحماض الأمينية في الشكل (A) وتقاربها في الشكل (B) مظهرا دور المورثة في ذلك .

التمرين الثاني :

تركب الخلية أنمطا مختلفة من البروتينات المتخصصة وظيفيا، لإظهار العلاقة بين بنية البروتين ووظيفته ندرس حالة الورم العصبي من الصنف الأول La neurofibromatose de type 1 ، تتمثل بعض أعراضه في ظهور أورام جلدية حميدة بالإضافة إلى تشوهات على مستوى الهيكل العظمي ، من أجل تحديد أصل هذا المرض نقترح الدراسة التالية :

الجزء الأول:

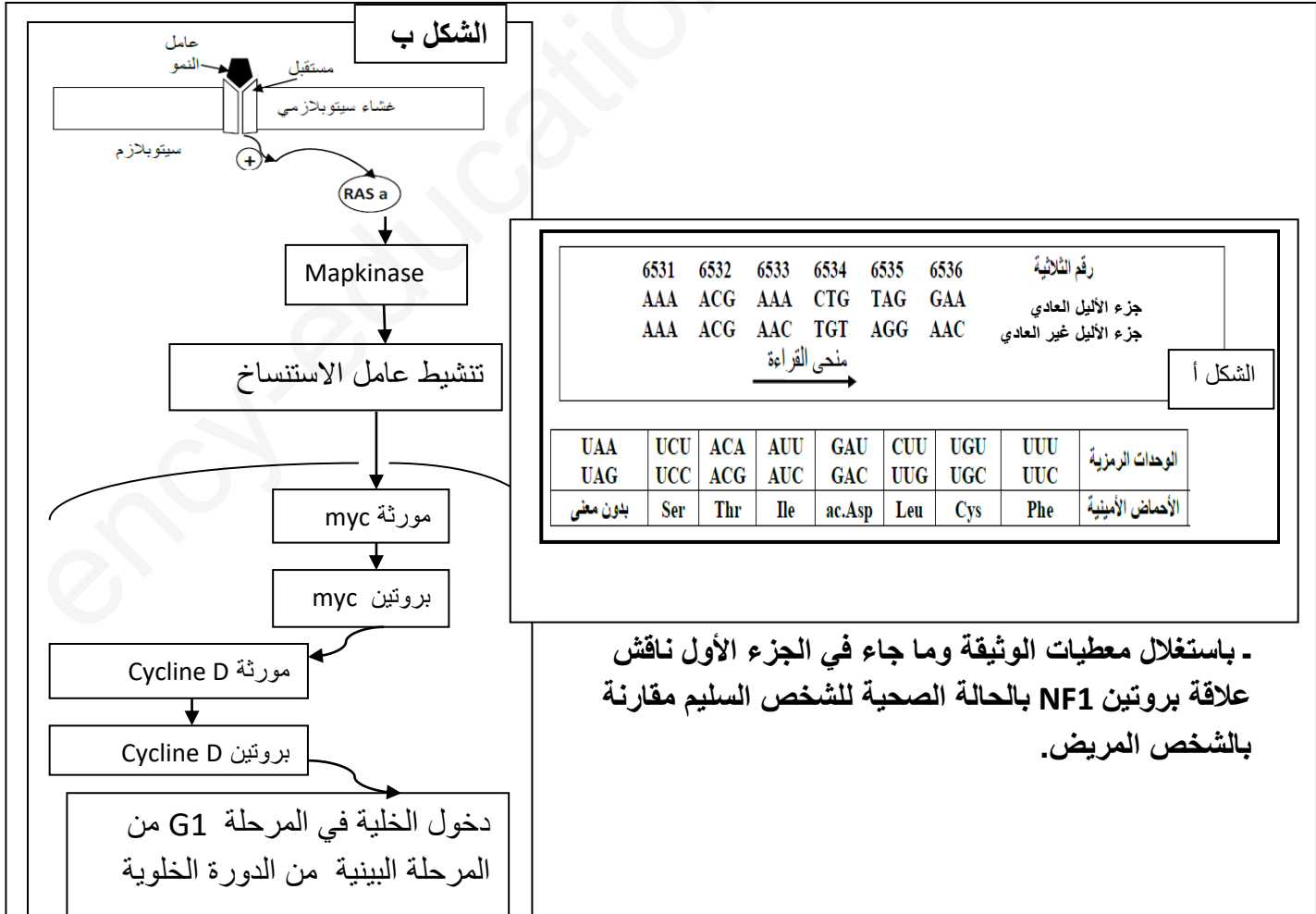
- يرتبط مرض الورم العصبي من الصنف الأول ببروتين يسمى نوروفبرومين 1 (neurofibromine 1) نرسم له بـ (NF1) ، يتحكم هذا البروتين في نشاط بروتين آخر يسمى RAS.
- يوجد البروتين NF1 في شكلين : شكل عادي وشكل غير عادي . يقدم شكلا الوثيقة 1 العلاقة بين البروتين NF1 ونشاط RAS عند شخص سليم (الشكل أ) وعند شخص مصاب بمرض الورم العصبي من الصنف الأول (الشكل ب).



- باستغلالك للوثيقة 1 اقترح فرضية تفسر بها أعراض المرض .

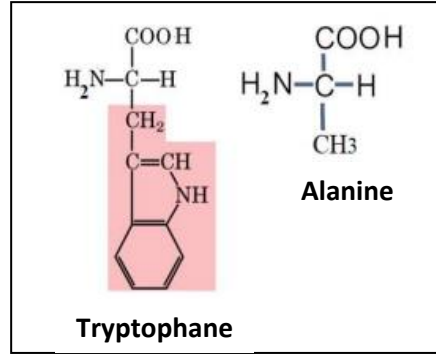
الجزء الثاني :

يتحكم في تركيب بروتين NF1 مورثة تسمى NF1 توجد في شكل أليلين يقدم الشكل أ من الوثيقة 2 جزء من الأليل (السلسلة المستنسخة) عند الشخص السليم وجزء من الأليل (السلسلة المستنسخة) عند شخص مصاب بمرض الورم العصبي من الصنف الأول مع جدول الشفرة الوراثية. بينما يمثل الشكل ب مخططاً لآلية تأثير Ras على تنظيم الدورة الخلوية .



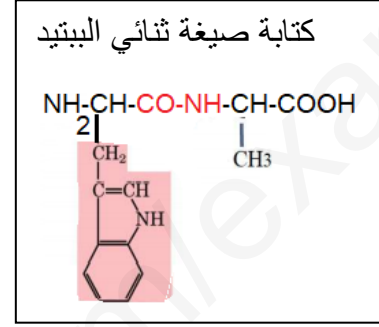
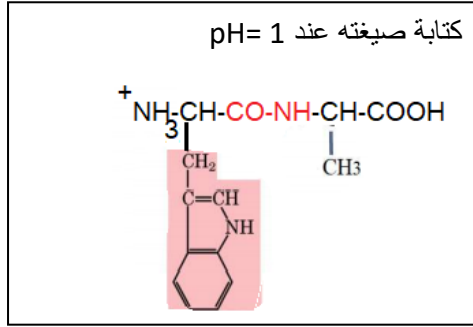
- باستغلال معطيات الوثيقة وما جاء في الجزء الأول ناقش علاقة بروتين NF1 بالحالة الصحية للشخص السليم مقارنة بالشخص المريض.

1. البيانات : 1- وظيفة أمينية (قاعدية) (0.25) 2- وظيفة كربوكسيلية (حامضية) (0.25)



كتابة الصيغ العامة :

(0.25)+(0.25)



. 2

(0.5)(0.5)

التعليق: الوسط ذو $pH=1$ وسط حامضي جدا غني بالبروتونات فيمنح البروتونات للجزيئات المتواجدة به. و بما أن ثنائي الببتيد مكون من أحماض أمينية تتميز بالخاصية الحمقلية فستسلك سلوك قاعدة في وسط حامضي أي تكتسب بروتونا بفضل الوظيفة الأمينية و عليه تكون الشحنة الإجمالية لثنائي الببتيد موجبة. (كل البروتينات إذا وضعت في وسط حامضي جدا $pH=1$ فستأين الوظائف الأمينية الحرة لها باكتسابها بروتونا فتكون الشحنة الجمالية لها موجبة و كل البروتينات إذا وضعت في وسط قاعدي جدا ($pH=12$) فستأين الوظائف الكربوكسيلية الحرة لها بفقدانها بروتونا فتكون الشحنة الجمالية لها سالبة. (01)

3. النص العلمي: (05)

يمر تركيب البروتين بعدة مراحل اولها التعبير المورثي أي الاستنساخ والترجمة تليها مرحلة مهمة جدا اين ينضج البروتين متخذا بنية فراغية ثابتة تكسبه تخصصه الوظيفي.

كيف يحدث ذلك؟

يمر البروتين بعد تشكله بعدة مستويات بنوية متدرجة التعقيد . تبدأ بالبنية الأولية و التي تتميز بارتباط خطي الاحماض الامينية بروابط ببتيدي المتشكلة على مستوى الريبوزوم اثناء عملية الترجمة مشكلة سلسلة ببتيدي حيث عدد، نوع و ترتيب الاحماض الأمينية فيها تحدد المورثة بعدد ، نوع و ترتيب النيكليوتيدات المكونة لها . يتم التقاف الأول للسلسلة الببتيدي ذات البنية الأولية مما يؤدي الى تشكل البنيات الثانوية في مناطق محددة تكون حلزونية أو حلزونية ثم ورق مطوي حيث يحافظ على استقرارها روابط هيدروجينية تتشكل بين المجاميع NH و CO لروابط ببتيدي مختلفة ثم التقاف ثاني لهذه السلسلة ذات البنيات الثانوية في مناطق الانعطاف مما يسمح بتقارب فضائيا لأحماض الامينية ذات وضعيات متباعدة في البنية الاولية مما يسمح بتقارب المجموعات الكيميائية لجذور الاحماض الامينية فتتشكل اربع أنواع من روابط تكافؤية قوية مثلا لكبريتية وغير تكافؤية مثل الهيدروجينية والشاردية والكارهة للماء في مواقع جد محددة مما يسمح بتشكيل واستقرار البنية الثالثية.

أثناء نضج البروتين تحدث له انطواءاتو التقاف عديدة ، تسمح للأحماض الامينية ذات ارقام متباعدة في السلسلة الأولية والتي تحدد المورثة بأن تقارب فضائيا مكسبة البروتين مستوى فراغي وظيفي .

الجزء الاول : (04)

التعلية باستغلالك للوثيقة 1 اقترح فرضية تفسر بها أعراض المرض .

(الاستغلال للوثائق يتم عن طريق التحليل المقارن) - تمثل الوثيقة العلاقة بين البروتين NF1 ونشاط بروتين RAS عند الشخص السليم والشخص المصاب بمرض الورم العصبي من الصنف الأول حيث عند الشخص السليم في وجود عامل النمو الذي يتثبت على مستقبل نوعي المتواجد على الغشاء الهولي للخلايا، يحفز تحويل بروتين RAS من حالته الغير نشطة الى الحالة النشطة RASa ومن جهة ثانية البروتين NF1 يحفز تحويله الى الحالة الغير نشطة RAS ما يدل ان البروتين NF1 له تأثير تثبيطي على بروتين RASa ووجود هذا التنظيم بين تأثير عامل النمو من جهة وبروتين NF1 من جهة ثانية على الحالة الفيزيولوجية لبروتين RAS يؤدي الى مظهر خارجي سليم أي غياب الورم . بينما عند الشخص المصاب بمرض الورم العصبي في وجود عامل النمو وتثبته على المستقبل الغشائي يحفز تحويل بروتين RAS الغير نشط الى RASa النشط غير ان البروتين NF1 غير قادر على تثبيطه وتحويله الى الشكل الغير نشط RAS ما يدل على توقف نشاط البروتين NF1 ويبقى البروتين RAS دائما نشط مما يؤدي الى ظهور الورم العصبي منه نستنتج ان سبب المرض يعود الى غياب تنظيم نشاط البروتين RAS لتوقف نشاط البروتين NF1 وعليه تكون الفرضية المقترحة كالتالي : تغير (خلل) البنية الفراغية لبروتين NF1 (01)

الجزء الثاني (06)

لدينا من الشكل أ الذي يمثل جزء من الأليل العادي والغير العادي للمورثة NF1 الذي يشفر لتركيب البروتين NF1 حيث نلاحظ عند المقارنة بين الأليلين نلاحظ حدوث طفرة حذف لنكليوتيدة A على مستوى الرامزة 6533 ما أدى الى تغير متتالية النكليوتيدات وبالتالي تغير قراءة الرامزات انطلاقا من موضع الطفرة عند الشخص المصاب وبعد الاستنساخ والترجمة للأليلين نتحصل على مايلي :

UUU UGC UUU GAC AUC CUU
Phe - Cys - Phe - ac.Asp - Ile - Leu

عند الشخص العادي (0.5)

UUU UGC UUG ACA UCC UUG
Phe - Cys - Leu - Thr - Ser - Leu

عند الشخص المصاب (0.5)

بعد الاستنساخ والترجمة للأليلين عند الشخص العادي والمصاب وبالمقارنة بين تتابع الأحماض الأمينية في جزء من البروتين NF1 عند الشخص العادي والمصاب نلاحظ تغير في تتابع الأحماض الأمينية انطلاقا من الرقم 6533 وبما ان التخصص الوظيفي للبروتين يتوقف على بنيته الفراغية وبورها تتوقف على عدد ، نوع و ترتيب الاحماض الامينية وبالتالي تغير نوع وترتيب الاحماض الامينية في السلسلة البروتينية عند الشخص المصاب للبروتين NF1 يؤدي الى تغير البنية الفراغية وبالتالي فقدان الوظيفة (01)

منه نستنتج أن بروتين NF1 للشخص المصاب غير وظيفي. (0.5)

من الشكل ب الذي يمثل تأثير بروتين الـ RAS على تنظيم الدورة الخلوية حيث في وجود عامل النمو الذي يحفز تنشيط بروتين RAS أي تحويله الى RASa والذي يحفز وينشط بدوره سلسلة من التفاعلات التي تؤدي الى تركيب بروتين cyclin D الذي يحفز دخول الخلية في المرحلة G1 من المرحلة البينية الضرورية لدخول الخلية في مراحل الانقسام الخيطي المتساوي خلال الدورة الخلوية (01) منه نستنتج ان الشكل النشط RASa يحفز الخلايا على الانقسام والتضاعف الخلوي (0.5)

(02)

منه ومن معطيات الشكلين أ و ب عند الشخص السليم التابع النكليوتدي في الأليل عادي، وبالتالي عدد، نوع وترتيب الأحماض الأمينية في البروتين NF1 عادي ما أدى الى اكتسابه بنية فراغية وظيفية وبالتالي البروتين RAS خاضع لدورة تنظيمية حيث ينشط من طرف عامل النمو ويتحول الى الشكل النشط RASa الذي ينشط الانقسام الخلوي ويثبط من طرف البروتين NF1 الوظيفي ويحول الى RAS مما يؤدي الى توقيف الانقسام الخلوي بالتالي توقف التضاعف الخلوي عند الشخص السليم بالتالي تناوب لآليات التنظيم مما يؤدي الى مظهر عادي . بينما عند الشخص المصاب حدوث طفرة حذف على مستوى الرامزة 6533 في الأليل المشفر للبروتين NF1 يؤدي الى تغير في عدد، نوع وترتيب الأحماض الأمينية مما يؤدي الى تغير البنية الفراغية وفقدان تخصصه الوظيفي و في وجود عامل النمو الذي ينشط بروتين RAS ويحوله الى RASa ينشط الانقسام الخلوي وكون ان البروتين NF1 غير وظيفي بالتالي لا يتم تثبيط بروتين RAS ويبقى دائما على شكله المنشط RASa ويؤدي ذلك الى استمرار الانقسام الخلوي الغير منظم مما يؤدي الى ظهور الورم العصبي .