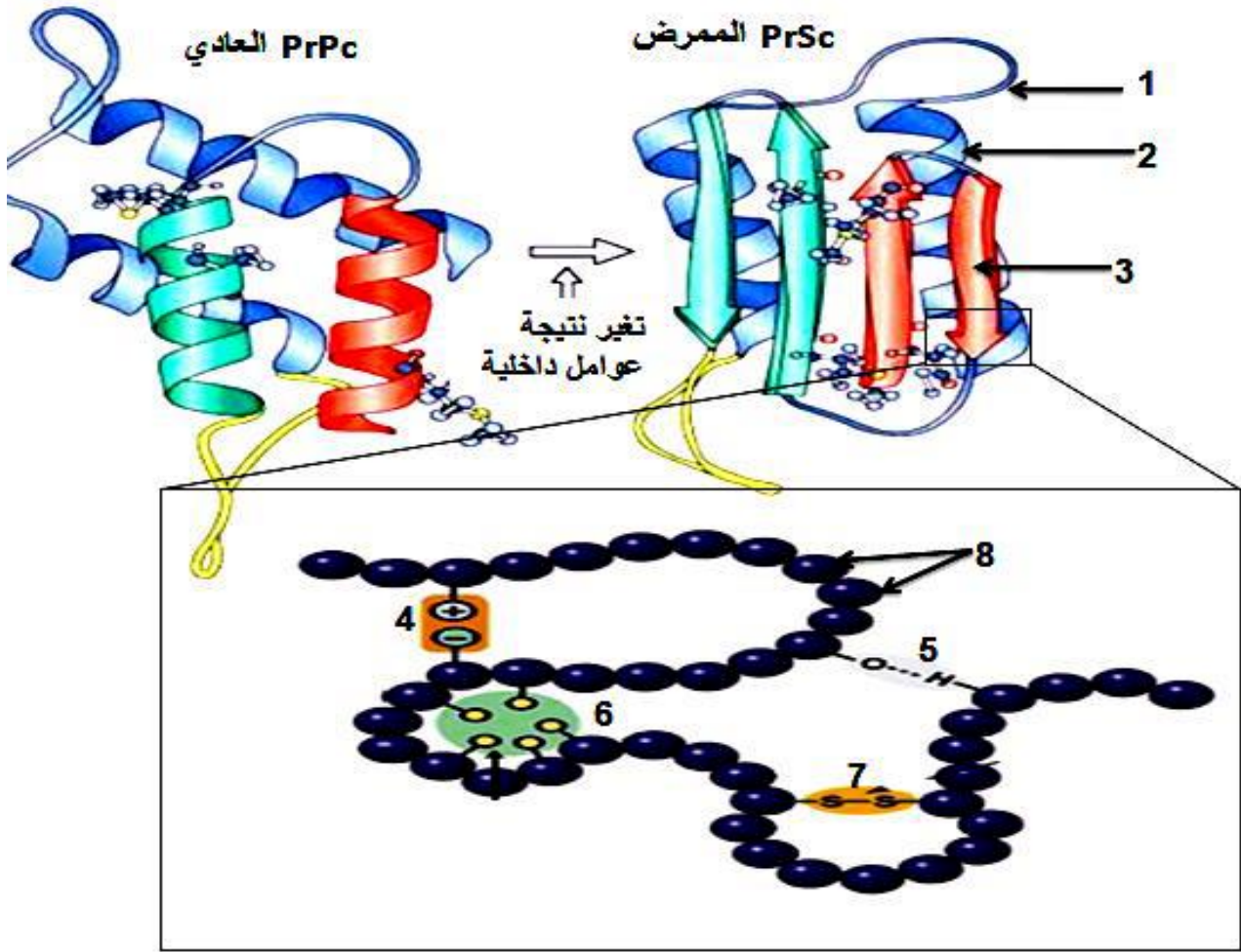


التمرين الأول:

يعتبر مرض جنون البقر Encéphalopathie Spongiforme Bovine أحد الإعلالات الوظيفية المرتبطة بتغير البنية الفراغية للبروتينات . توضح الوثيقة المرفقة البنية الفراغية لبروتين Pr الذي يؤدي أدوارا مهمة في الجهاز العصبي عند أبقار سليمة (PrPc) و أخرى مصابة بجنون البقر (PrSc) . تعاني الأبقار المصابة من فقدان عديد الوظائف العصبية نتيجة تراكم هذا البروتين على مستوى الدماغ مسببا نفوقها.



الوثيقة 1

1- تعرف على البيانات المرقمة ثم اكتب معادلة ارتباط العناصر. 8

2- من خلال الوثيقة و مكتسباتك وضح في نص علمي العلاقة بين بنية البروتين Pr و الحالة الصحية للأبقار.

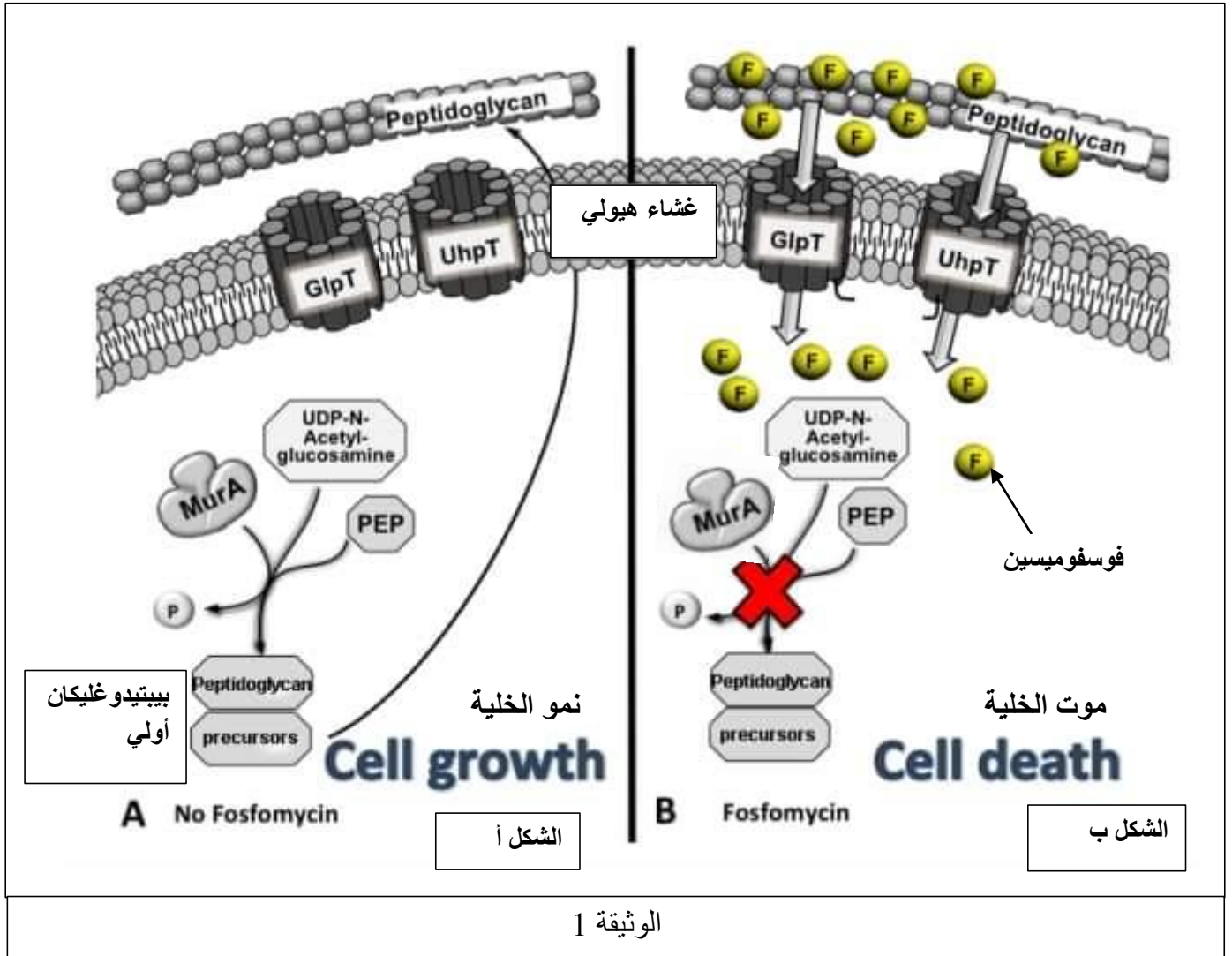
التمرين الثاني:

التهاب المسالك البولية مرض يصيب الجهاز البولي للرجال و النساء تسببه بكتيريا E. COLI. لعلاج هذا المرض يستعمل المضاد الحيوي FOSFOMICYNE كدواء يعمل على القضاء على البكتيريا المسببة للمرض.

لمعرفة الية تأثير هذا المضاد الحيوي نقترح الوثائق التالية:

الجزء الأول: معظم الخلايا البكتيرية ومنها E. COLI محاطة بجدار خلوي قوي، يتكون من بيبتييدوغليكان وهذا الأخير مكون من كربوهيدرات ومتعددات بيبتيديّة، يوفر الجدار الخلوي الحماية للبكتيريا و يحافظ على شكلها و يمنع دخول الماء الى الخلية أو خسارته بشكل زائد.

تمثل الوثيقة 1 احدى التفاعلات التي تؤدي الى تصنيع البيبتييدوغليكان حيث الشكل (أ) في غياب الفوسفوميسين و الشكل (ب) في وجوده.



1- باستغلالك لمعطيات الوثيقة 1 اقترح فرضية تشرح فيها الية عمل دواء الفوسفوميسين لعلاج مرض التهاب المسالك البولية.

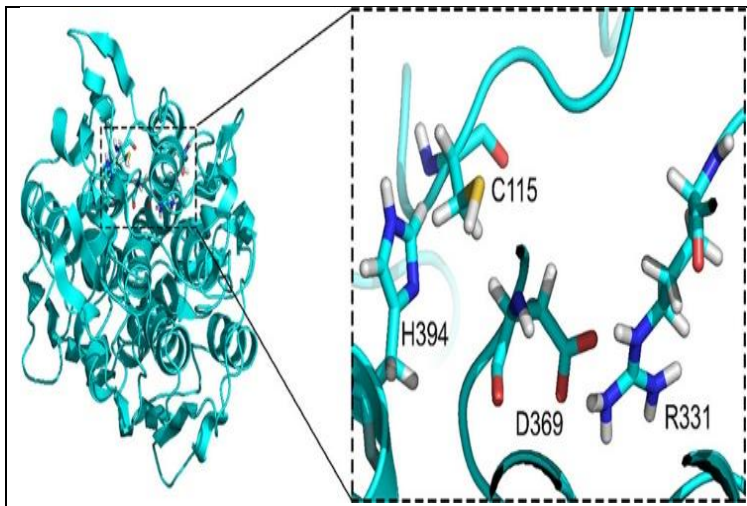
الجزء الثاني:

للتحقق من صحة الفرضية قام العلماء بالدراسة التالية:

تم قياس سرعة النشاط الانزيمي لانزيم MurA في تراكيز مختلفة لدواء الفوسفوميسين النتائج موضحة في الشكل (أ) من الوثيقة 2.

كما تم بواسطة برنامج راستوب الحصول على نموذج لبنية انزيم MurA و تكبير لمنطقة الموقع الفعال مثل ما هو موضح في الشكل (ب).

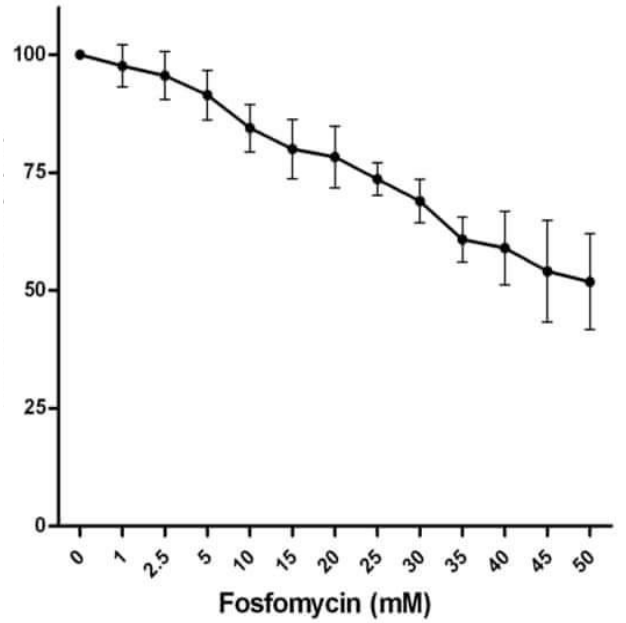
أما الشكل (ج) فيوضح التفاعل الذي يتدخل فيه المضاد الحيوي فوسفوميسين.



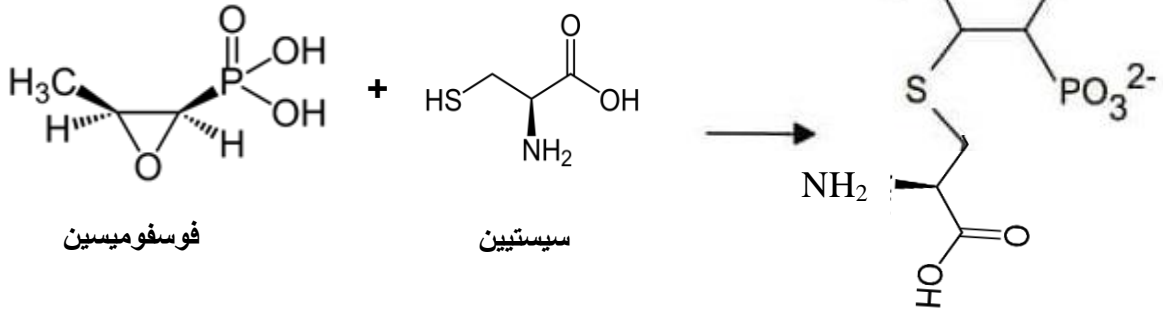
C= Cys
H= His
D= Asp
R= Arg

الشكل ب

نسبة النشاط الانزيمي



الشكل أ



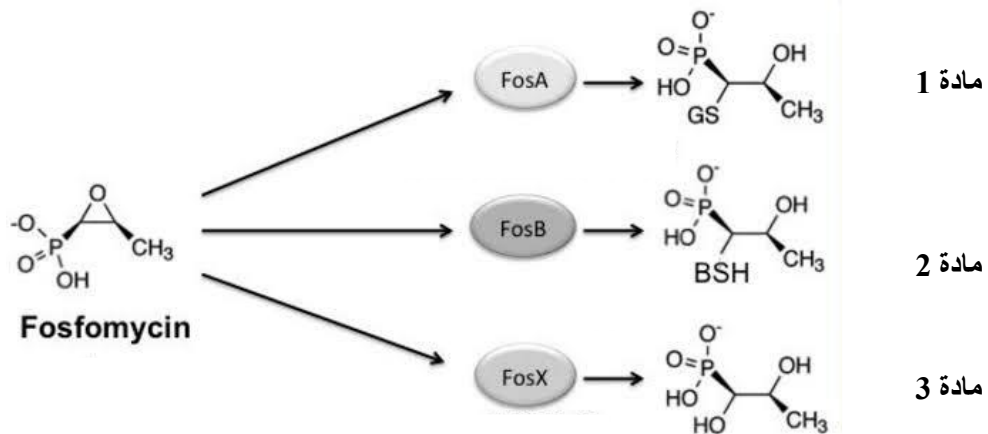
الشكل ج

1- باستغلالك لأشكال الوثيقة 2 صادق على صحة الفرضية.

لاحظ العلماء في السنوات الأخيرة أن العلاج بالفوسفومييسين قلت فعاليته حيث ان البيكتيريا أصبحت مقاومة للفوسفومييسين وبعد البحث وجد أن هذه البيكتيريا المقاومة للفوسفومييسين زادت من تصنيع بعض الانزيمات مثل: FosX، FosB، FosA.

تمثل الوثيقة 3 بعض التفاعلات التي تحفزها هذه الانزيمات.

ملاحظة: المواد 1، 2، 3 لا يمكنها الارتباط بالسيستين.

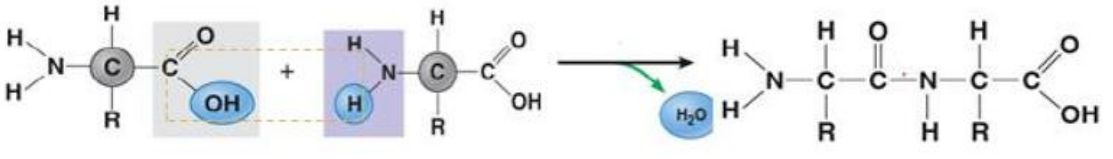


الوثيقة 3

2- باستغلالك للوثيقة 3 اشرح سبب مقاومة البكتيريا للمضاد الحيوي فوسفومييسين و عدم فعاليته.

الجزء الثالث: انطلاقاً من معلوماتك و ما توصلت اليه نمذج تفاعل انزيم Mura بمعادلة كيميائية و رسم تخطيطي في وجود و في غياب الفوسفوميسين.

بالتوفيق للجميع

العلامة الكاملة	العلامة الجزئية	الإجابة
2	0,25X8	<p>التمرين الأول: 7 ن</p> <p>1- كتابة البيانات المرقمة:</p> <p>1. منطقة انعطاف 3. بنية ثانوية وريقة β 5. رابطة هيدروجينية 7. جسر ثنائي الكبريت</p> <p>2. بنية ثانوية حلزون α 4. رابطة شاردية 6. تجاذب الجذور الكارهة للماء. 8. أحماض أمينية.</p> <p>2- معادلة تشكيل الرابطة البيبتيدية:</p>
1	1	
1	0,5	<p>النص العلمي:</p> <p>تتميز البروتينات ببنيات فراغية محددة تضمن تخصصها الوظيفي، ترتبط عديد الإختلالات الوظيفية بتغير البنية الفراغية لبعض البروتينات.</p>
1	1	<p>ماهي العلاقة بين بنية البروتين و وظيفته؟ و ماهي عواقب تغير البنية الفراغية للبروتين على الحالة الصحية للعضوية؟</p> <p>تتحدد البنية الفراغية للبروتين بعدد و نوع و ترتيب الأحماض الأمينية التي تدخل في تركيبه، و بالروابط التي تنشأ بين أحماض أمينية محددة في السلسلة البيبتيدية حسب الرسالة الوراثية.</p>
4	1	<p>تنشأ نتيجة انطواء السلسلة البيبتيدية في مناطق محددة مجموعة من الروابط بين جذور أحماض أمينية محددة (شاردية ، هيدروجينية ، جسر ثنائي الكبريت ، تجاذب الجذور الكارهة للماء) تحافظ على استقرار البنية الفراغية الطبيعية للبروتين.</p> <p>تحدد البنية الفراغية الطبيعية للبروتين تخصصه الوظيفي . مما يضمن سيرورة العمليات الحيوية و منه سلامة العضوية .</p>
1	1	<p>يؤدي تغير البنية الفراغية للبروتين pr نتيجة عوامل داخلية (زيادة في عدد الوريقات) β و تحوله إلى البروتين PrSc عند الأبقار المصابة إلى تراكمه في الجهاز العصبي مما يؤدي إلى فقدان عديد الوظائف العصبية مسببا موت تلك الأبقار.</p> <p>تتحدد البنية الفراغية للبروتين بعدد و نوع و ترتيب الأحماض الأمينية الداخلة في تركيبها و بالروابط الكيميائية التي تنشأ بينها مما يضمن استقرارها و وظيفتها و بالتالي سلامة العضوية.</p>
7	المجموع	
2,5	1	<p>التمرين الثاني (علاج التهاب المسالك البولية باستعمال المضاد الحيوي فوسفوميسين) 13 ن</p> <p>الجزء الأول</p> <p>1* استغلال شكلي الوثيقة 1</p> <p>اقتراح فرضية حول آلية عمل دواء فوسفوميسين لعلاج مرض التهاب المسالك البولية :</p> <p>تمثل الوثيقة 1 إحدى التفاعلات المؤدية إلى تصنيع البيبتيدوغليكان المكون لجدار البكتيريا E.Coli في وجود المضاد الحيوي فوسفوميسين و في غيابه حيث نلاحظ :</p> <p>❖ في غياب المضاد الحيوي فوسفوميسين (الحالة الشاهدة) : لنمو و تكاثر البكتيريا E.Coli يتم بناء مركب البيبتيدوغليكان الذي يدخل في تشكيل جدارها و ذلك انطلاقا من مركب البيبتيدوغليكان الأولي الذي يعتبر ناتج لتفاعل تحويل المركب UDP-N- Acetyl glucoseamine (الركيزة) حيث يتم تحفيز هذا التفاعل بواسطة من إنزيم MurA في وجود مرافق إنزيمي يدعى PEP..</p> <p>❖ في وجود المضاد الحيوي فوسفوميسين : يتوقف نمو و تكاثر البكتيريا E.Coli حيث يمكن للفوسفوميسين أن ينفذ عبر الجدار البكتيري المكون من البيبتيدوغليكان ثم يمر عبر النواقل GIpT و UhpT العابرة للغشاء الهولي للخلية البكتيرية و على مستوى الهولي يثبط الفوسفوميسين تفاعل تحويل المركب Acetyl UDP-N- glucoseamine إلى مركب البيبتيدوغليكان أولي و بالتالي يتوقف بناء البيبتيدوغليكان المكون للجدار البكتيري</p> <p>الاستنتاج : المضاد الحيوي فوسفوميسين يثبط تفاعل تركيب البيبتيدوغليكان المكون للجدار البكتيري.</p>
1	1	<p>الفرضية المقترحة بناء على ما سبق يمكن اقتراح الفرضية التالية :</p> <p>*يعمل المضاد الحيوي فوسفوميسين على تثبيط نشاط إنزيم MurA مما يؤدي إلى عدم تشكل البيبتيدوغليكان المكون للجدار البكتيري للبكتيريا E.Coli و بالتالي يتوقف نموها و تكاثرها هذا ما يضمن الشفاء من التهاب المسالك البولية .</p>

الجزء الثاني

استغلال أشكال الوثيقة 2 للمصادقة على صحة الفرضية :

استغلال الشكل أ : يمثل الشكل منحى بياني لتغيرات النسبة المئوية للنشاط الإنزيمي لإنزيم MurA بدلالة كميات متزايدة من المضاد الحيوي فوسفوميسين مقدر ب mm حيث نلاحظ :

0,5 **في غياب المضاد الحيوي فوسفوميسين (0 mm) :** النسبة المئوية للنشاط الإنزيمي لإنزيم MurA **أعظمية** و تقدر ب 100/

1,5 **في وجود المضاد الحيوي فوسفوميسين :** تناقص تدريجي للنسبة المئوية للنشاط الإنزيمي لإنزيم MurA. ليلغ حوالي 50/ عند التركيز 50 Mm من المضاد الحيوي فوسفوميسين **الاستنتاج :** المضاد الحيوي فوسفوميسين **يثبط** نشاط إنزيم MurA.

استغلال الشكل ب: يمثل الشكل نمذجة لبنية إنزيم MurA. و تكبير لمنطقة **الموقع الفعال** له بالاستعانة بمبرمج المحاكاة راستوب حيث نلاحظ :

أن الموقع لفعال ل إنزيم MurA. يتميز بما يلي :

❖ يتكون من 5 أحماض امينية و هي arg331; asp396; his394; cyc115 حيث نلاحظ أنها :

* متقاربة فراغيا متباعدة من حيث الترتيب

* جذورها حرة تحتوي وظائف كيميائية يمكنها التفاعل و تشكيل روابط كيميائية

استنتاج: **الموقع الفعال** لإنزيم MurA يتكون من 5 أحماض امينية و هي arg331; asp396; his394; cyc115

استغلال الشكل ج : يمثل التفاعل الذي يتدخل فيه المضاد الحيوي فوسفوميسين حيث نلاحظ :

يمكن للفوسفوميسين أن يرتبط مع الوظيفة sh المتواجدة في جذر الحمض الاميني الكيريتي سيستيين cys و يتشكل نتيجة لذلك **معقد فوسفوميسين سيستيين تساهمي متماسك** .

الاستنتاج : للمضاد الحيوي فوسفوميسين القدرة على التفاعل و الارتباط مع الحمض الاميني cyc

التركيب و الدمج للمصادقة على صحة الفرضية المقترحة في الجزء الأول

من خلال ما سبق يتضح أن :

❖ المضاد الحيوي فوسفوميسين يتفاعل مع الحمض الاميني سيستيين cyc و يرتبط به و بما أن الموقع الفعال لإنزيم MurA يحتوي على الحمض الاميني سيستيين cyc115 فان الفوسفوميسين سيتفاعل معه مرتبنا بذلك على مستوى الموقع الفعال للإنزيم MurA مانعا ارتباط الركيزة UDP-N- Acetyl glucoseamine ما يؤدي إلى تثبيط التفاعل الإنزيمي المؤدي إلى تشكيل البيبتيدوغليكان الأولي و بالتالي عدم تشكل البيبتيدوغليكان المكون للجدار البكتيري للبكتيريا فيتوقف تكاثرها فيسهل القضاء عليها و بالتالي علاج المرض.

استغلال الوثيقة 03 لشرح سبب مقاومة البكتيريا للمضاد الحيوي فوسفوميسين و عدم فعاليته

تمثل الوثيقة بعض التفاعلات التي تحفزها الإنزيمات FosA و FosB و FosX المصنعة من طرف البكتيريا المقاومة للفوسفوميسين حيث نلاحظ :

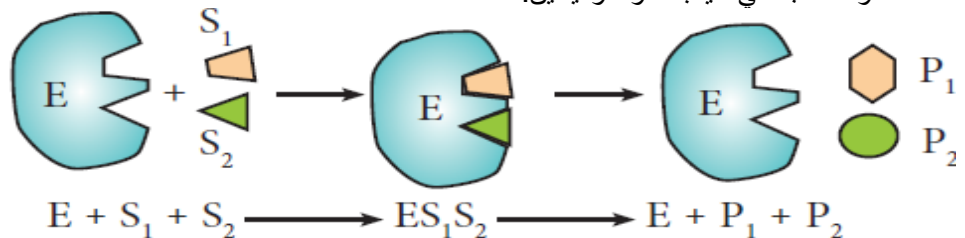
تعمل الإنزيمات FosA و FosB و FosX على تحويل مركب المضاد الحيوي فوسفوميسين إلى مواد 1 و 2 و 3 على الترتيب حيث أن هذه المواد لا يمكنها الارتباط بالسيستيين .

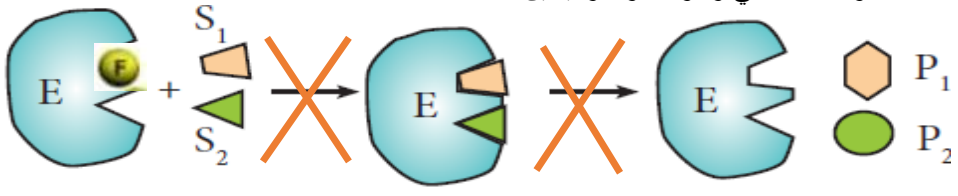
الاستنتاج : إنزيمات البكتيريا المقاومة تحول الفوسفوميسين إلى مركبات تقضي على فعاليته .

* ومنه فان البكتيريا المقاومة للمضاد الحيوي فوسفوميسين تكتسب مقاومتها له من خلال تركيب انزيمات جديدة FosX و FosB و FosA تعمل على تحويل الفوسفوميسين إلى مركبات لا يمكنها الارتباط بالحمض الاميني سيستيين و بما أن تأثير الفوسفوميسين متعلق بارتباطه بالحمض الاميني سيستيين فسيفقد المضاد الحيوي فعاليته في القضاء على البكتيريا المقاومة

الجزء الثالث

- نمذجة التفاعل الذي يحفزه إنزيم MurA بمعادلة كيميائية و رسم تخطيطي في وجود و في غياب الفوسفوميسين
- المعادلة و النمذجة في غياب الفوسفوميسين:



1	0,5 0,5	<p>• المعادلة و النمذجة في وجود الفوسفوميسين:</p>  <p>$E + S_1 + S_2 + F \longrightarrow EF + S_1 + S_2$</p>
13	المجموع	