

التمرين الثاني (7 نقاط) :

مستقبل (GnRh) عبارة عن بروتين يتكون من 328 حمض الاميني يوجد في اغشيه خلايا الغدد النخامية الداخلية وهو مسؤول عن افراز هرمونات جنسية (FSh و LH) عند الذكور و الاناث .

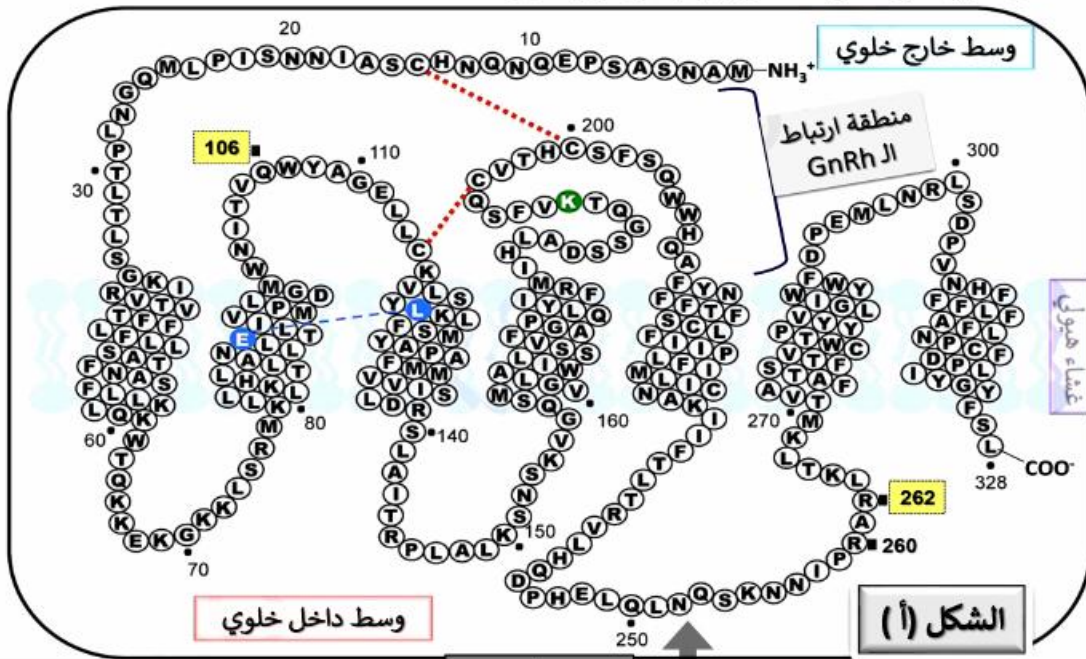
الجزء الأول :

تجربة 1 : تم عزل مستقبلات (GnRh) الموضحة في الوثيقة (1) الشكل (أ) ابتداءً من مستخلص الفص الامامي للغدة النخامية من افراد ثلاثة مجموعات

- افراد الشاهدة
- افراد تم استبدال عندهم الحمض الاميني (Arg الأرجينين) بالحمض الاميني (Glu غلوتاميك) في الموقع 262 من السلسلة الببتيدية
- أفراد تم استبدال عندهم الحمض الاميني (Glu غلوتاميك) بالحمض الاميني (Arg الأرجينين) في الموقع 106 من السلسلة الببتيدية (البروتين)
- هذا الاستبدال ناتج عن طفرات للمورثات المشرفة على تركيب مستقبل (GnRh)

التجربة 2 : بواسطة تقنيه خاصة تم اختبار قدرة ارتباط هذه المستقبلات مع هرمون (GnRh) بعدها تم عزل المستقبلات و وضعت مع كمية ثابتة من هرمون (GnRh) موسوم بالإشعاع مع كمية اخرى متغيرة من (GnRh) غير مشع ملاحظه (ان الاشعاع لا يؤثر على الهرمون)

• في نهاية التجربة تم تحديد كمية (GnRh) المشع المرتبطة بالمستقبل بفضل تقنيه خاصة تقيس نسبة الاشعاع النتائج المتحصل عليها مبينة في الشكل (ب) من الوثيقة (1)



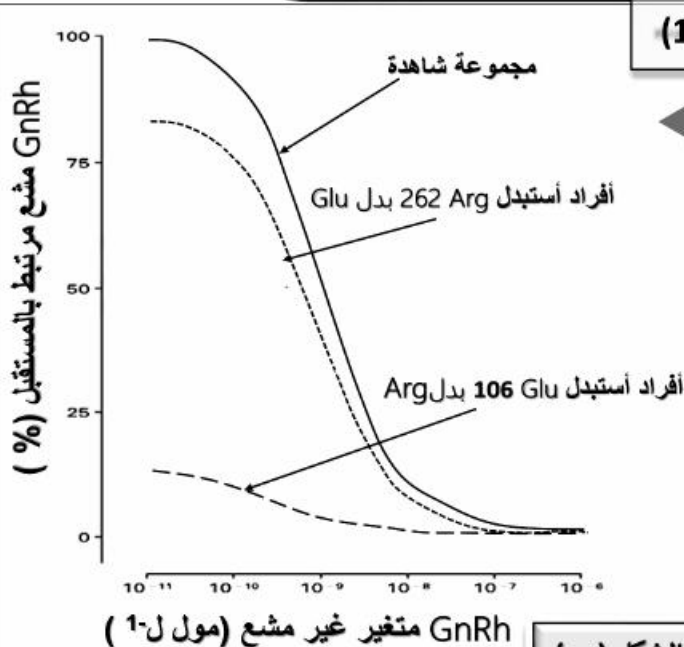
الوثيقة (1)

باستغلال معلوماتك حول تركيب و بنية البروتينات

1 - اشرح شكل المنحنى الممثل في الشكل (ب) من الوثيقة (1) و الخاص بالمجموعة الشاهد فقط (للتبسيط يمكنك اهمال التركيز 10^{-10} مول ل-1) ؟

2- (أ) أدرس بالترتيب تأثير كلا الطفرتين اللتان حدثت للمستقبل على قدرة ارتباطه بال (GnRh) ؟

ب- وضح كيف ان النتائج المحصل عليها من الوثيقة (1) يمكن ان تثبت تأثير بنيه المستقبل على وظيفته ؟

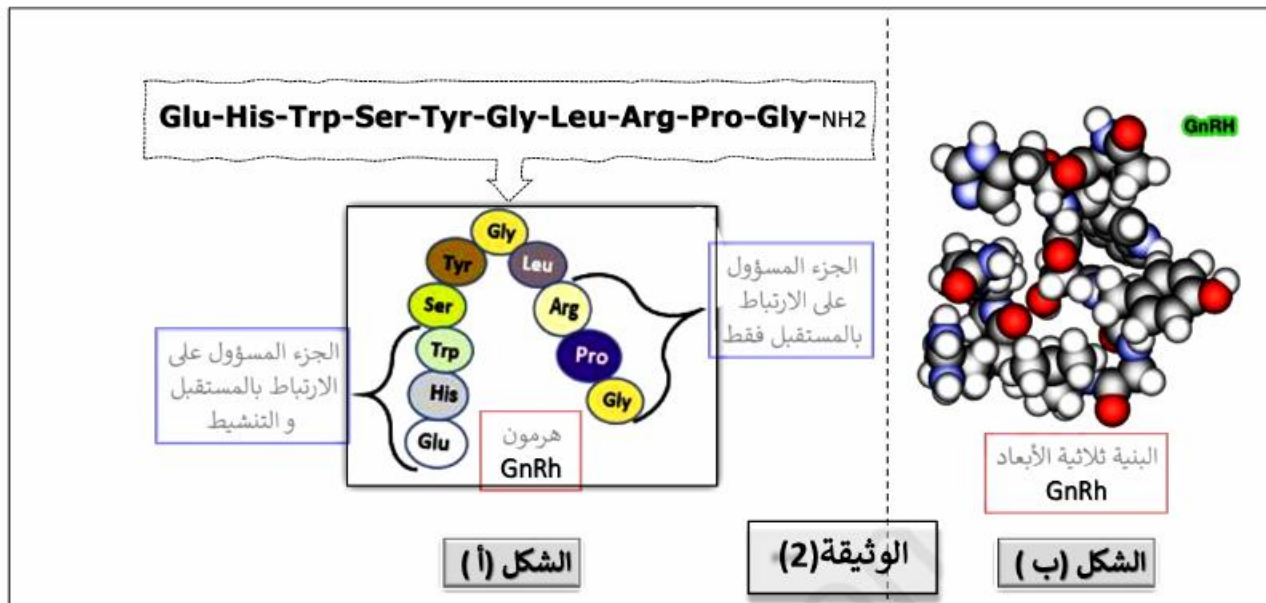


الشكل (ب)

الجزء الثاني:

لو حظ ان هرمون (GnRh) مكون من 10 أحماض أمينية مبينة في الشكل (1) من الوثيقة (2) و بنيته الفراغية موضحة في الشكل (ب) من النفس الوثيقة .

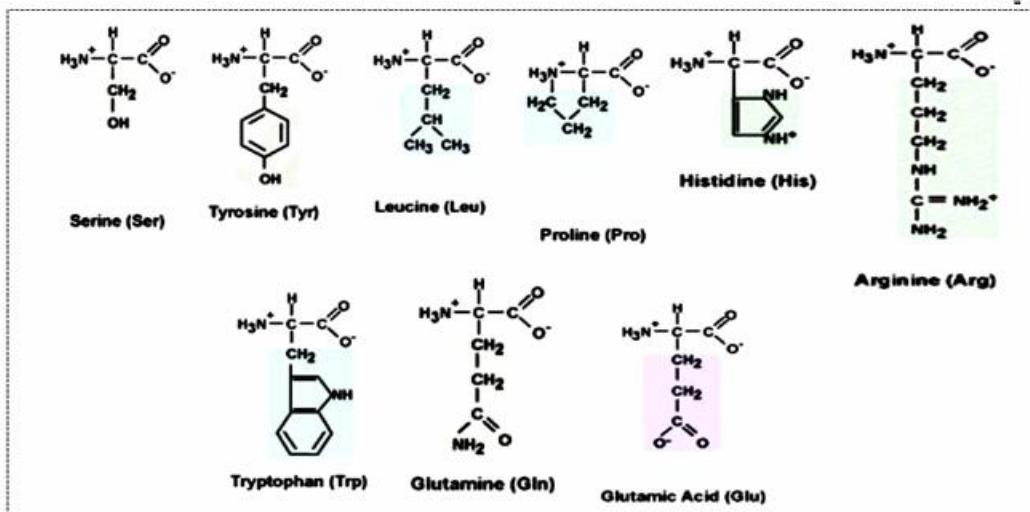
- تتم معاملة هذا الهرمون بأنزيم التربسين (إنزيم يحلل الروابط الببتيدية) من الجهة الكربوكسيلية عند تواجد (Leu و His) .
تم فصل نواتج الإمادة بواسطة الهجرة الكهربية .



1- أ - ما هي المعلومة التي يقدمها لك الشكل (أ) من الوثيقة (2) فيما يخص طريقة تأثير هذا الهرمون ؟

ب - ما هي نواتج إمادة هذا الهرمون وضح ذلك ؟

2- استنتج طبيعة شحنة النواتج السابقة عند (PH = 1) علما أن الصيغة العامة للأحماض أمينية المكونة لهرمون (GnRh) هي كالآتي :



3- من الدراسة السابقة كيف يمكنك استنتاج اتجاه هجرة هرمون (GnRh) على جهاز الرحلان الشاردي عند PH = 1 اشرح ذلك ؟

التمرين الثالث (8 نقاط) :

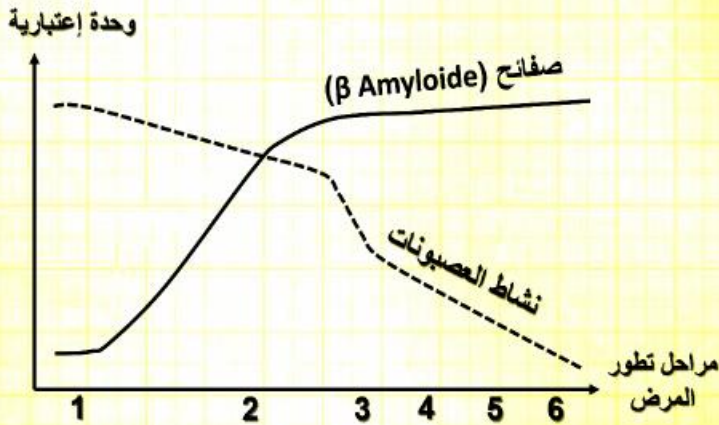
داء الزهايمر هو السبب الأكثر شيوعًا للخرّف فهو حالة تتضمن انخفاضًا مستمرًا في القدرة على التفكير وفي المهارات السلوكية والاجتماعية ما يؤثر سلبيًا في قدرة الشخص على العمل بشكل مستقل ، لمعرفة أسبابه ندرس الموضوع التالي :

الجزء الأول :

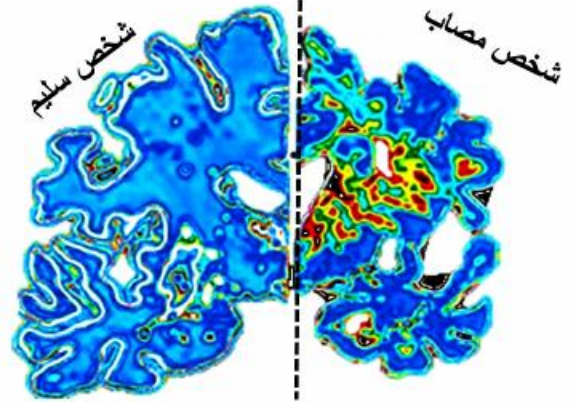
اكتشف العلماء أن المسبب الرئيسي لهذا الداء هو ترسب صفائح بروتينية على أغشية الخلايا العصبية هذه الصفائح مكونة من بروتين (β Amyloide) الذي يرمز له ب (AB42) حيث يفقد الشخص القدرة على تفاعله مع المحيط زمانيا ومكانيا

• الدراسات في هذا المجال أثبتت أن بروتين (AB40) يدخل في بناء وتجديد العصبونات

1- يمثل الشكل (أ) و(ب) من الوثيقة (1) بنية النسيج العصبي ومقطع في الدماغ لشخص مصاب بالزهايمر وآخر سليم، أما الشكل(ج) من نفس الوثيقة فيمثل تغيرات النشاط العصبي خلال مراحل مختلفة من الإصابة .

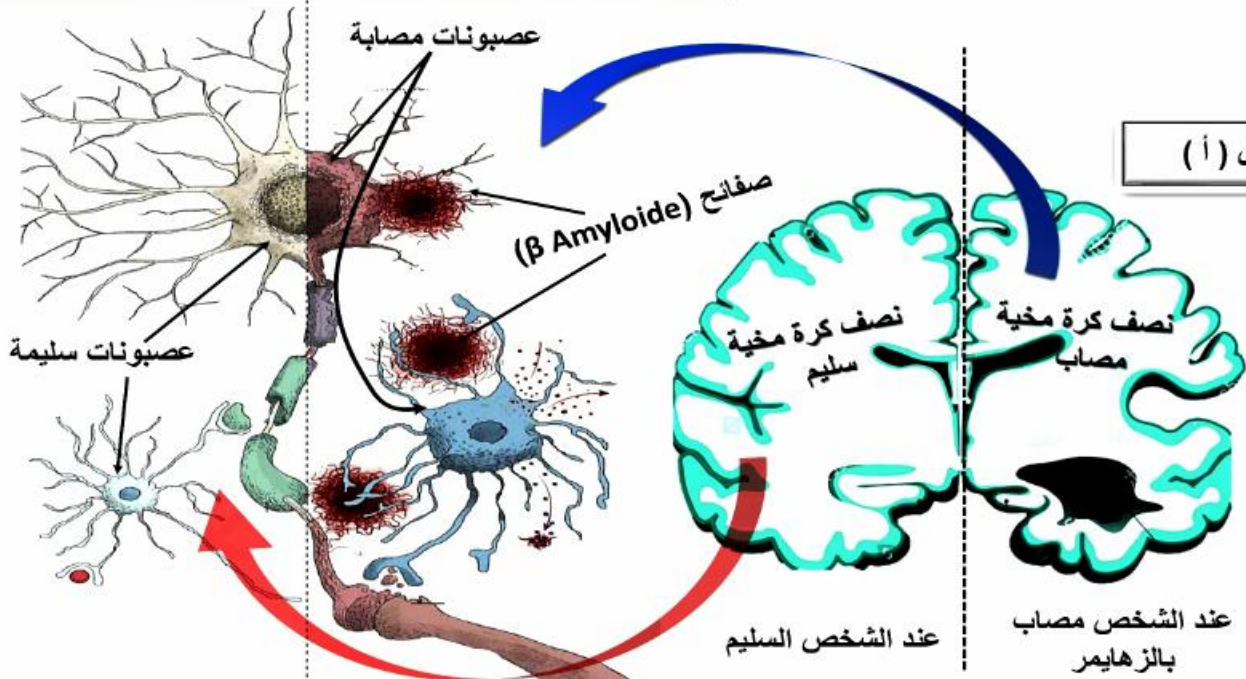


الشكل (ج)



صورة بالرنين المغناطيسي للنصفي كرتين مخيتين عند شخص سليم و آخر مصاب بالزهايمر

الشكل (ب)



الشكل (أ)

الوثيقة (1)

أ - باستغلالك لمعطيات الوثيقة (1) اقترح فرضية تفسر بها سبب الإصابة بمرض الزهايمر؟

2 لمعرفة آلية تأثير بروتين (AB42) انجزت بعض الدراسات والتي أظهرت بعض الخصائص البيوكيميائية لكل من (AB42) و (AB40) جدول الوثيقة (2) يوضح البعض منها:



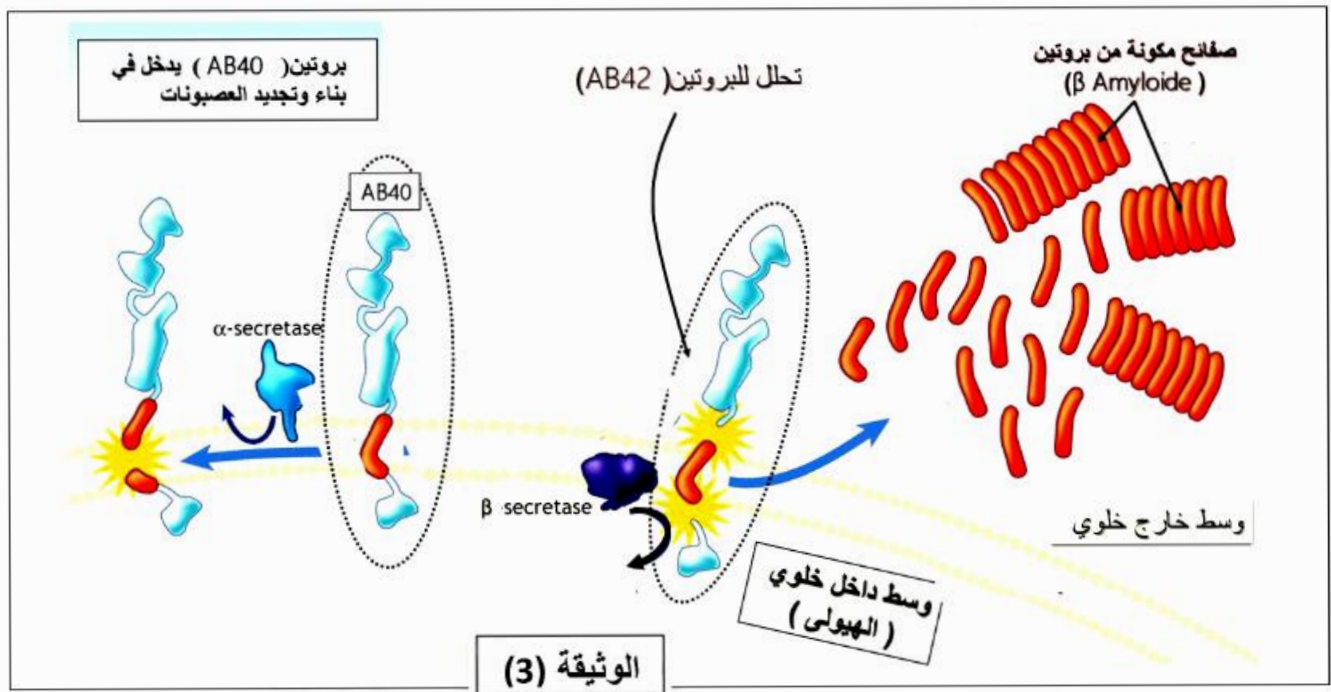
بروتين AB42	بروتين AB40	أوجه المقارنة
% 80	% 3	نسبة الأحماض الأمينية الكارهة للماء على سطح الجزيئة
% 20	% 79	نسبة الأحماض الأمينية الكارهة للماء في مركز الجزيئة
يؤثر	لا يؤثر	انزيم β سكريتاز
لا يؤثر	يؤثر	انزيم α سكريتاز
غير قابل للذوبان	قابل للذوبان	خاصية الذوبان في المحاليل

الوثيقة (2)

- أ - قارن بين النتائج الموضحة بالجدول ؟
 ب - استخرج أهم الخصائص التي يتميز بها الانزيمين β سكريتاز و α سكريتاز ؟
 ج- علل عدم فعالية انزيم α سكريتاز على بروتين (AB42) ؟

الجزء الثاني :

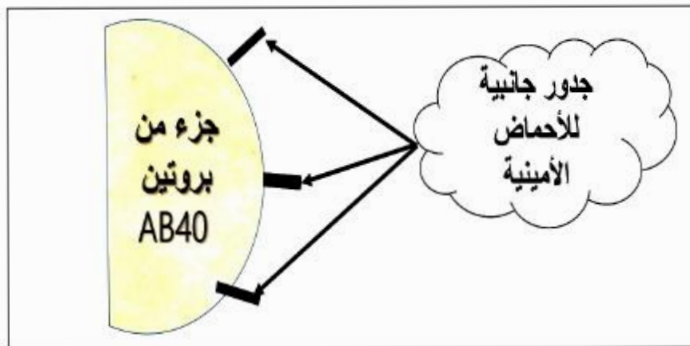
كشفت البحوث عن طريقة نشاط الانزيمين β سكريتاز و α سكريتاز في مستوى الخلايا العصبية للدماغ عند الانسان كما توضحه الوثيقة (3)



- 1 - حدد العلاقة بين الخواص البنيوية لكل من (AB42) و (AB40) وتأثير الإنزيمين ؟
 2 - هل تؤكد النتائج التي توصلت اليها الفرضية المقترحة سابقا وضح ذلك ؟

الجزء الثالث :

مثل برسم تخطيطي مبسط للمعقد الذي يتشكل من إرتباط AB40 و إنزيم α سكريتاز



استعن بالصورة المقابلة لتوضيح شكل الارتباط بين AB40 و إنزيم α سكريتاز



-1

التمرين الأول :

العناصر	التسمية	طبيعتها	نوع الجزيئات المحمولة على أغشية الخلايا
-1	قطب محب للماء أو (طبقة فوسفوليبيد خارجية)	//	//
-2	أقطاب كارهة للماء (منطقة نيرة)	//	//
-3	قطب محب للماء أو (طبقة فوسفوليبيد داخلية)	//	//
-4	موقع تثبيت محدد للمستضد (عرضه)	//	//
-5	سلاسل سكرية (قليلة التعدد)	//	//
أ-	مؤشر الزمر الدموية (A - B - O)	غليكوبروتين	محمولة على أغشية كريات الدم الحمراء
ب-	مؤشر الريزوس (D)	بروتين	محمولة على أغشية كريات الدم الحمراء
ج-	مؤشر CMH _I	غليكوبروتين	كل الخلايا ذات النواة مثل الخلايا العصبية
د-	مؤشر CMH _{II}	غليكوبروتين	البلعيمات و الخلايا للمفاوية LB

-2

النص العلمي :

المقدمة : تتميز العضوية بقدرتها التمييز الذات عن اللاذات و هذا لامتلاكها جزيئات على سطح أغشيتها تلعب دور مؤشرات غشائية ، من بين هذه المؤشرات مؤشرات الزمر الدموية

(مؤشر الزمرة (A) و (B) و (AB) و (O))

المشكلة : ما الذي يجعل هذه المؤشرات محددة عند البشر و واسعة الانتشار ؟

العرض :

- كل الجزيئات المميزة للزمر الدموية ذات طبيعة غليكوبروتينية .
- تشترك في جزء بروتيني و جزء قاعدي سكري قليل التعدد مشكلا المؤشر (المستضد) H .
- تختلف النهاية السكرية من مؤشر إلى آخر حيث نجد :
- الزمرة (O) يميزها **المؤشر H** (لوجود جزيئة سكرية قاعدية فقط)
- الزمرة (A) يميزها **المؤشر (A)** - الزمرة (B) يميزها **المؤشر (B)**
- الزمرة (AB) يميزها **المؤشران معا A و B** .

• تعود محدوديتها لأن الذي يشفر للمؤشرات الغشائية في نظام ABO مورثة عند الانسان تظهر ب **3** **آليات هي (A⁺ و B⁺ و i⁰)** يحمل كل فرد منها آللين فقط .

• **يشفر الآليل (A⁺)** إلى انزيم (A) يعمل على ربط سكر بسيط على المستضد H مشكلا المؤشر (A) على سطح (ك . د . ح) من الزمرة A .

• **يشفر الآليل (B⁺)** إلى انزيم (B) يعمل على ربط سكر بسيط على المستضد H مشكلا المؤشر (B) على سطح (ك . د . ح) من الزمرة B .

• **بينما في وجود آللين (A) و (B) معا** (ليس بينهما سيادة) يعمل الأنزيمين A و B لتشكيل المؤشرين A و B على سطح الكريات الحمراء من الزمرة AB

• **الآليل i⁰ متنجي** يبقى المستضد H دون إضافة مما يؤدي الى ظهور المؤشر H على سطح الكريات الحمراء من الزمرة (O) .

الخاتمة :

يعود اختلاف النمط الظاهري على المستوى الخلوي في نظام ABO الى **اختلاف النمط الوراثي و اختلاف**

الآليات المحددة ب 3 أنواع عند البشر التي تشفر إلى إنزيمات محددة تشرف على بناء هذه المورثات للأنواع 4 من الزمر الدموية على سطح أغشية كريات الدم الحمراء .

التمرين الثاني :

-1

شرح شكل المنحنى :

• يوضح المنحنى نسبة إرتباط GnRh بالمستقبل في وجود تراكيز متزايدة من GnRh المتغير في الوسط عند الأفراد الشاهدة.

• عند التراكيز الضعيفة GnRh المتغير (الطافر) ترتبط كل كمية GnRh المشع (الطبيعي) بالمستقبلات وهذا ما يفسر وصولها إلى القيمة 100 % .

• عند ارتفاع تركيز GnRh المتغير غير المشع يحدث تنافس بين كلا الهرمونين للتثبيت على المستقبلات البروتينية لهذا تتناقص نسبة الارتباط

• عند التراكيز العالية جدا لـ GnRh المتغير غير المشع يحدث تنافس بشكل واضح بالنسبة لهذا الهرمون حيث يشغل كل مواقع المستقبلات فيتوقف تثبيت GnRh المشع نهائيا .

4*0.25

1

- إن طفرة الغلوتاميك 262 Glu (الأرجنين Arg) مست بشكل خفيف منطقة ارتباط GnRh (المستقبل حيث أن المنحنى أقل من المنحنى الشاهد و هذا يشير الى صعوبة طفيفة لتثبيت GnRh على هذه المستقبلات) الطفرة مست الجزء الداخلي من المستقبل - مكان لا يرتبط به هرمون GnRh (
- بينما تأثير طفرة الأرجنين Arg 106 (الغلوتاميك Glu) كانت أكثر تأثيراً لأن ارتباط GnRh كان ضعيفا جدا (لأن التغير حدث في مستوى الجزء المستقبل النشط لـ GnRh) (في الجزء الخارجي من المستقبل الجزء الذي يرتبط به هرمون GnRh بالمستقبل) .

(ب)

توضيح كيفية تأثير البنية على الوظيفة :

النتائج المحصل عليها يمكن أن توضح ذلك :

- ❖ حيث أن الحمض الأميني 106 ينتمي إلى جزء من منطقة الارتباط مع GnRh
- ❖ في حين الموقع 262 يوافق منطقة داخل خلوية بالنسبة للمستقبل لذلك فتأثير هذه الطفرة كان خفيفا في هذه الحالة .
- ❖ إذن في جميع الحالات فإن حدوث الطفرة للمورثة التي تشفر إلى البروتين المستقبل لـ GnRh يغير من البنية الفراغية للبروتين نتيجة تغير ترتيب و نوع أحد الأحماض الأمينية على الأقل و بالتالي تغير وظيفته
- ✓ و منه فأى خلل في تركيب البروتين المستقبل في المنطقة الداخلية منه أو الخارجية يترتب عنها التأثير سلبا على قدرة ارتباط الهرمون النوعي له .

الجزء II

1 - (أ)

المعلومة المقدمة من الوثيقة (2) الشكل (أ) :

- يتميز هرمون GnRh بمجموعتين من الأحماض الأمينية يؤثر بها في مستوى المستقبل النوعي له
 - ◀ مجموعة للتثبيت على المستقبل (Arg-Pro-Gly)
 - ◀ و مجموعة لتثبيط و التنشيط (Glu-His-Trp)
 - ◀ فعند تشكل المعقد (هرمون - المستقبل) يتم إفراز هرمون FSH و LH من قبل خلايا الفص الأمامي للغدة النخامية .

ب -

نواتج إماهة هرمون (GnRh) بواسطة أنزيم التربسين :

- ⊙ الببتيد الأصلي يتكون من 10 أحماض أمينية مبينة كما في الشكل (أ) الوثيقة (2)
- ⊙ عند الإماهة بواسطة أنزيم تربسين ينتج 3 ببتيديات بسيطة هي كمايلي :

0.25

1

3*0.25

ثنائي ببتيدي : Glu-His

خماسي ببتيدي : Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu

ثلاثي ببتيدي : Arg-Pro-Gly

2 -

إستنتاج طبيعة شحنة النواتج عند PH = 1 :

- ◀ نعتمد على عدد الأحماض الأمينية التي يمكنها إكتساب شحنتين موجبتين واحدة طرفية و الأخرى في الجدر . إذن بالنسبة :

1.5

3*0.5

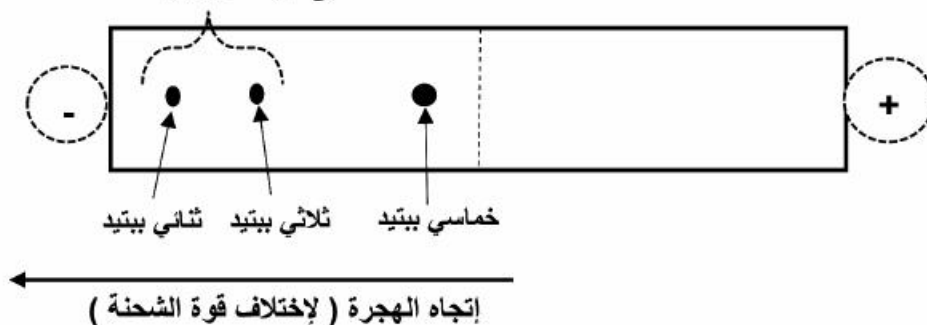
- ◀ ثلاثي الببتيد : يحمل شحنة (2+) لتأين وظيفته القاعدية الطرفية NH_3^+ و الوظيفة القاعدية NH_3^+ في جدره للحمض الأميني Arg .

- ◀ خماسي الببتيد : يحمل شحنة (1+) واحدة فقط لتأين وظيفته القاعدية الطرفية NH_3^+ فقط ، لأن الأحماض الأمينية الداخلة في تركيبه (متعادلة) لا تمتلك وظائف قاعدية في جدرها .

- ◀ ثنائي الببتيد : شحنته (2+) بسبب تأين للوظيفة الطرفية NH_3^+ و الجانبية للحمض الأميني His .

معلومة إضافية :

- تكون هجرة الببتيديات السابقة على مستوى ورق الفصل لجهاز الهجرة الكهربائية على النحو التالي رغم تماثل الشحنة (2+) بين الببتيدين إلا أن الوزن الجزيئي يؤثر على سرعة هجرتيهما



1.25	1 0.25	<p>- استنتاج اتجاه هجرة هرمون (GnRh) < بما أن هرمون GnRh يمتلك حمضين قاعديين و حمض أميني واحد حمضي و الباقي أحماض أمينية متعادلة اذن عند $PH = 1$</p> <p>- يسلك سلوك قاعدي بسبب تأين كل الوظائف القاعدية $(3+) NH_3^+$ (الطرفية و الجانبية للحمضين الأميين Arg و His فيهجر بالتالي الى القطب السالب (-)).</p> <p>⊙ النتيجة: تحدد شحنة الببتيدات البسيطة حسب شحنة الأحماض الأمينية الداخلة في تركيبها</p>	(أ-1)
1.25	1 2*0.5	<p>- فرضية لتفسير سبب المرض:</p> <p>يتسبب زيادة عدد الصفائح AB42 المترسبة إلى تناقص النشاط العصبي نتيجة تخريب العصبونات مما أدى إلى حدوث خلل في وظائف الدماغ و نشاهد على إثر ذلك تضائل في حجم الدماغ (تقلص حجم الدماغ) عند المصاب مقارنة بالشخص السليم.</p>	(أ-2)
1.25	5*0.25	<p>- مقارنة النتائج:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ الجزيئة البروتينية AB42 تملك على سطحها الخارجي نسبة كبيرة من الأحماض الأمينية الكارهة للماء، و التي تقل في مركز الجزيئة. ▪ بينما يكون العكس في جزيئة AB40. ▪ الجزيئة AB40 تتأثر بإنزيم α سكرتاز في حين البروتين AB42 يقاوم تأثيره ▪ الجزيئة AB42 تتأثر بإنزيم β سكرتاز في حين البروتين AB40 يقاوم تأثيره ▪ AB40 قابلة للذوبان و AB42 غير قابلة للذوبان 	(ب)
0.5	0.5	<p>- الخصائص التي يتميز بها الانزيمين β سكرتاز و α سكرتاز:</p> <p>* يتميز كل منهما بالتأثير النوعي اتجاه مادة التفاعل حيث:</p> <p>- أن كل أنزيم يؤثر على مادة تفاعل واحدة (انزيم α سكرتاز يؤثر على البروتين AB40 أما انزيم β سكرتاز يؤثر البروتين AB42)</p>	(ج)
0.5	0.5	<p>- عدم فعالية أنزيم α سكرتاز على البروتين AB42 تعود الى غياب التكامل البنيوي بين البروتين AB42 و الموقع الفعال لأنزيم β سكرتاز</p>	الجزء II
2	1	<p>- العلاقة بين الخواص البنيوية لكل من AB42 و AB40 و تأثير الانزيمين:</p> <p>⊙ الجزيئة البروتينية AB42 تملك على سطحها الخارجي نسبة كبيرة من الأحماض الأمينية الكارهة للماء عند تشكل المعقد (انزيم β سكرتاز - AB42) يتحلل هذا البروتين مما يؤدي الى تحرر عناصر منه في الوسط خارج خلوي و التحامها مع بعضها البعض مشكلة صفائح β Amyloide التي ترسب فيما بعد على الخلايا العصبية مؤدية الى اتلافها.</p>	-1
2	1	<p>⊙ الجزيئة البروتينية AB40 تملك على سطحها الخارجي نسبة كبيرة من الأحماض المحبة للماء عند تشكل المعقد (انزيم α سكرتاز - AB40) يتحلل هذا البروتين الى جزيئين بروتينيين تبقى على مستوى الغشاء الهولي للخلية العصبية ما يسمح بالحفاظ على سلامة الغشاء الهولي.</p>	-2
1.25	0.75	<p>- نعم هذه النتائج تؤكد الفرضية المقترحة سابقا.</p> <p>- التعليل: لأن أنزيم β سكرتاز أدى إلى إماهة AB42 إلى مجموعة من الصفائح البروتينية β Amyloide غير قابلة للذوبان في الماء نتيجة امتلاكها عدد هائل من الأحماض الأمينية الكارهة للماء ما سمح بترسيبها على أغشية الخلايا العصبية و تسبب في اتلافها.</p>	-3
		<p>- الرسم التخطيطي للمعقد (انزيم α سكرتاز - AB40):</p> <p>بما أن البروتين AB40 يمتلك نسبة قليلة من الأحماض الأمينية الكارهة للماء على سطحه فهو غني بالأحماض الأمينية القابلة للتأين (الشاردية) و هذا ما يسمح بتشكيل روابط أيونية انتقالية بين المجموعات الكيميائية للموقع الفعال لإنزيم α سكرتاز و المجموعات الكيميائية لمادة التفاعل AB40 م</p>	

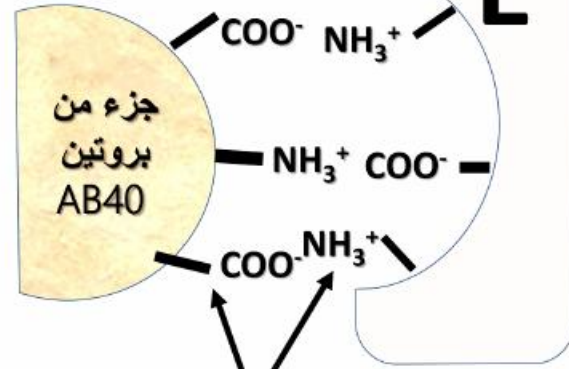
0.5+0.5

للبيانات و
العنوان

1.5

0.5+
لدقة
الرسم

معقد (انزيم - مادة التفاعل)



تشكل روابط شاردية
انتقالية بين جدار
للأحماض الأمينية للموقع
الفعال و مادة التفاعل

