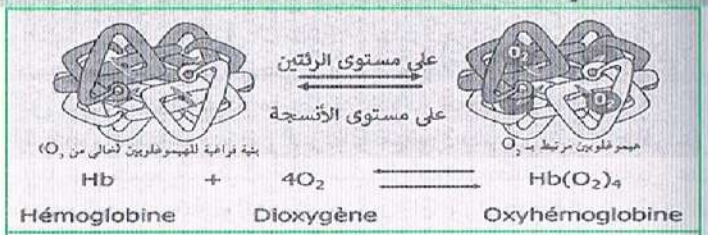
الوحدة الثانية

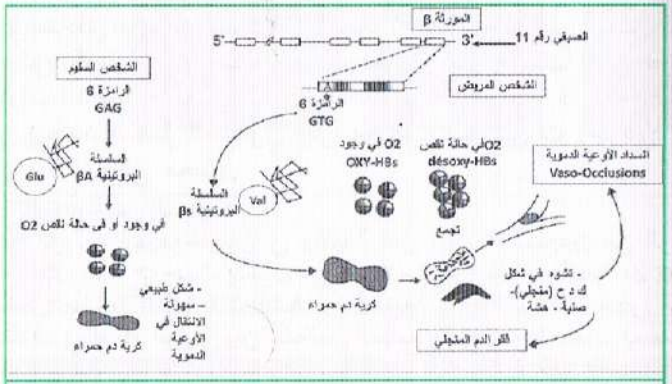
العلاقة بين بنية البروتين وتخصصه الوظيفي

خلال زيارتك لمستشفى أمراض الاطفال في قسم الامراض الوراثية.
وجدت في غرفة أحد المرضى مجلة علمية تناولت المرض الذي يعاني منه الطفل وهو مرض Drépanocytose. «فقر الدم المنجلي».
فتحت المجلة فوجدت الصورة ادناه. مُرفقة بالعبارة التالية:" اختلاف التركيب يقابله اختلاف الشكل"

ملاحظة: مرض فقر الدم المنجلي drépanocytose هو أول مرض جزيئي اكتشف لأول مرة عام 1949 حيث أن فيسيولوجية المرض معروفة جدا إلا أن علاجه العقلاني مستبعد جدا.



الشكل (1) من الوثيقة تبرز دور جزيئة الهيموغلوبين.



الشكل (2) من الوثيقة (1): تقدم معلومات حول العلاقة بين النمط الوراثي والنمط الظاهري للفرد.

اشرح للطفل المريض عبارة «اختلاف التركيب يقابله اختلاف الشكل «مبرزا مصدر الأعراض المرضية التي يعاني منها. باستغلال شكلي الوثيقة (1). ثم صغ إشكالية علمية.

الإجابة -شرح العبارة «اختلاف التركيب يقابله اختلاف الشكل « مع إبراز مصدر الأعراض المرضية التي يعاني منها. باستغلال (1و2).

• استغلال الوثيقة (1):

تحتوي ك د ح على جزيئات الهيموغلوبين HB، الذي يتكون من 4 سلاسل بروتينية (2 الفا، 2 بيتا) ويأخذ حالتين:

-على مستوى الرئتين يرتبط بثنائي الأكسجين (OXY-HB) وعلى مستوى الانسجة يحرّر ثنائي الاكسجين (désoxy-HB)

الاستنتاج: يتخصص بروتين الهيموغلوبين في نقل ثنائي الاكسجين من الرئتين إلى الانسجة داخل ك د ح.

• استغلال الوثيقة (2):

•**عند الشخص السليم:** يشرف الاليل الطبيعي للمورثة المحمولة على الصبغي رقم 11 على انتاج سلسلة بيتا طبيعية في جزيئي الهيموغلوبين HBA حيث يتوضع في الموقع 6 الحمض الاميني Glu المشفر له بالثلاثية GAG في السلسلة غير المستنسخة [تطبيق قاعدة التماثل حيث تبدأ السلسلة غير المستنسخة بالنهاية 5'] وتوافقها الرامزة GAG في الـ ARNm. لهذه الجزيئة خاصية الذوبان في الهيولى (عدم تجمع الجزيئات) مما يعطي لـ «ك د ح» شكلا طبيعيا يسمح لها بالتنقل بسهولة في الشعيرات الدموية ما يضمن سلامة العضوية.

•**عند الشخص المصاب بمرض الدريبانوسيتوز:** يشرف الأليل الطافر على انتاج سلسلة بيتا غير طبيعية، حيث ادى استبدالA (اليل طافر) بـ T (اليل عادي) في السلسلة غير المستنسخة توافقها الرامزة GUG في الـ ARNm، الى تغير الحمض الأميني في الموقع رقم 6 منGLU إلى Val ، فنتج عن ذلك جزيئة HBS مختلفة عن الـ HBAالعادي في كونها تتجمع مع بعضها البعض مشكلة الياف غير قابلة للذوبان في مناطق انخفاض ضغط الاكسجين (الأنسجة) فتعطي الشكل المنجلي لـ ك د ح والتي تكون سريعة التلف (صلبة وهشة)، كما ان شكلها يعيق حركة الدم في الشعيرات الدموية ما يؤدي الى انسدادها (اعراض مرضية فقر الدم المنجلي).

استنتاج: **يتحدّد النمط الظاهري على مختلف المستويات (جزيئي، خلوي، عضوي) بنمط وراثي محدّد.**

•**الربط: (الإجابة عن التعليمة)**

-يتخصّص بروتين الهيموغلوبين في وظيفة نقل ثنائي الاكسجين من الرئتين إلى الانسجة داخل ك د ح، حيث يتكون من 4 سلاسل بروتينية وظيفية (2 α و2 β)، تتّحد لتشكل جزيء HBA عند الشخص الطبيعي وHBS عند الشخص المريض.

-إن الاختلاف في النمط الوراثي بين الشخص السليم والشخص المصاب بسبب ظهور الأليل الطافر الطفرة التي تصيب المورثة المشرفة على تركيب البهيموغلوبين، ينتج عنه اختلاف في تركيب HB (تتابع الأحماض الأمينية في السلسلة بيتا) وبالتالي اختلاف في النمط الظاهري على المستوى الجزيئي (HBA وظيفي عند الشخص الطبيعي وHBS غير وظيفي عند الشخص المريض)، يقابله اختلاف على المستوى الخلوي (شكل وخصائص ك د ح)، والعضوي (سلامة العضوية أو مجموعة اعراض مرض فقر الدم المنجلي) وهذا ما نعبّر عنه «باختلاف تركيب أي تركيب البروتين مثل جزيئة الهيموغلوبين يؤدي إلى اختلاف الشكل أي النمط الظاهري مثل شكل ك د ح .

-ومنه تتعلق وظيفة البروتين ببنيته الفراغية المحدّدة وراثيا.

-**الإشكالية العلمية:** ما هي العلاقة بين بنية البروتين وتخصّصه الوظيفي؟

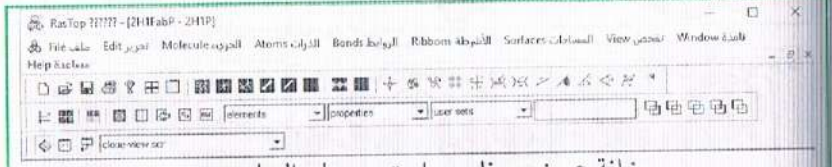
دراسة مستويات البنية الفراغية للبروتينات

يكتسب متعدد البيبتيد الناتج عن الترجمة بنيته الفراغية تلقائيا، ليصبح بروتينا وظيفيا يتم توجيهه نحو المكان الذي يؤدي فيه وظيفته (خارج الخلية او داخلها).

• تأخذ البروتينات بنية ثلاثية الأبعاد في الفراغ. فكيف يتم تمثيل البنيات الفراغية لمختلف البروتينات؟

الجزء الأول:

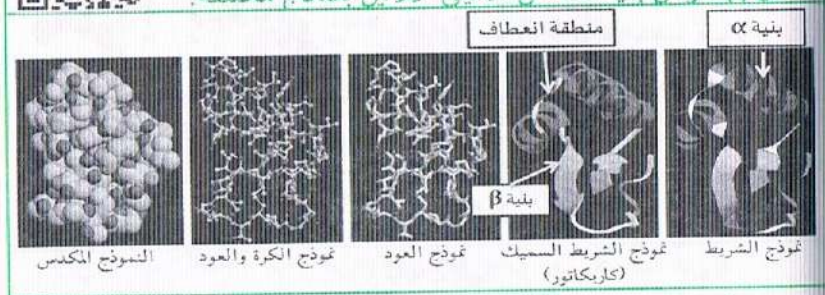
يمكن تمثيل البنية الفراغية للجزيئات البسيطة مثل" حمض اميني "الوثيقة (1 -أ) أو لجزيئات كبيرة مثل البروتينات (الوثيقة 1 - ب) على شاشة الكمبيوتر باستعمال برامج محاكاة خاصة ((راستوب)) بعدة نماذج.



خانة عرض برنامج راستوب على الحاسوب

البنية الخطية — البنية ثلاثية الأبعاد

الشكل (أ) عرض بنية الحمض الأميني الألانين بنماذج مختلفة.



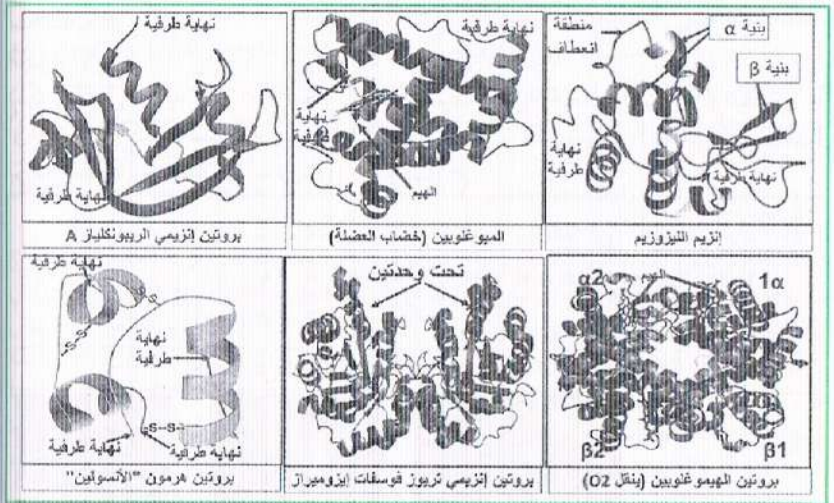
الشكل (ب) عرض البنية الفراغية لجزيئة بروتينية بنماذج مختلفة.

1 - بيّن أهمية دراسة البنية الفراغية للجزيئات باستعمال برنامج راستوب.

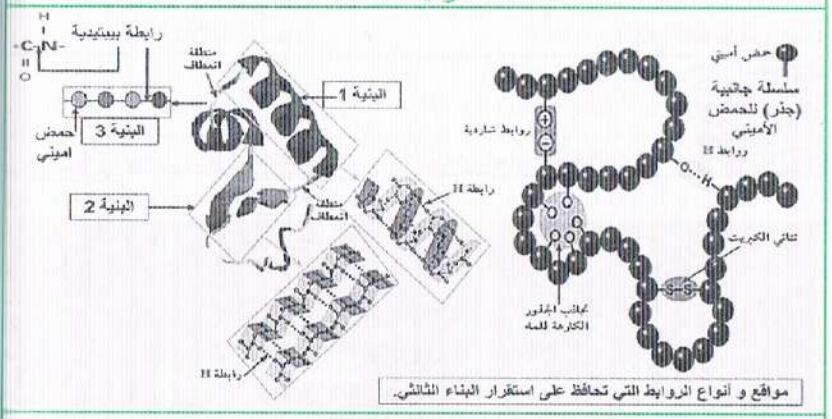
الجزء الثاني: تتميز البنية الفراغية للبروتينات بتعقيدها لذلك قُسّمت إلى مستويات فراغية حسب درجة التعقيد.

بغية فهم مستويات تعقيد البنية الفراغية للبروتين نقدّم الدراسة المقارنة التالية:

- تمثل الوثيقة 2 -أ صورا مأخوذة عن برنامج راستوب لجزيئات بروتينية مختلفة التخصص الوظيفي.
- تمثل الوثيقة (2 -ب) رسما تخطيطيا يوضح لمختلف الروابط التي تحافظ على استقرار البنية الفراغية.



الوثيقة 2 -أ



الوثيقة 2 -ب

1 - اشرح درجات تعقيد مستويات البنية الفراغية للبروتينات الوظيفية مبرزا أنواع الروابط التي تحافظ على استقرارها. باستغلالك لمعطيات الوثيقة (2).

- **توجيهات للإجابة على التعليمية (1):**

- استغلال الوثيقة (2 -أ): تقدم الإجابة في شكل جدول:

البروتينات الوظيفية	عدد السلاسل	البنيات (α وβ)	مستوى تعقيد

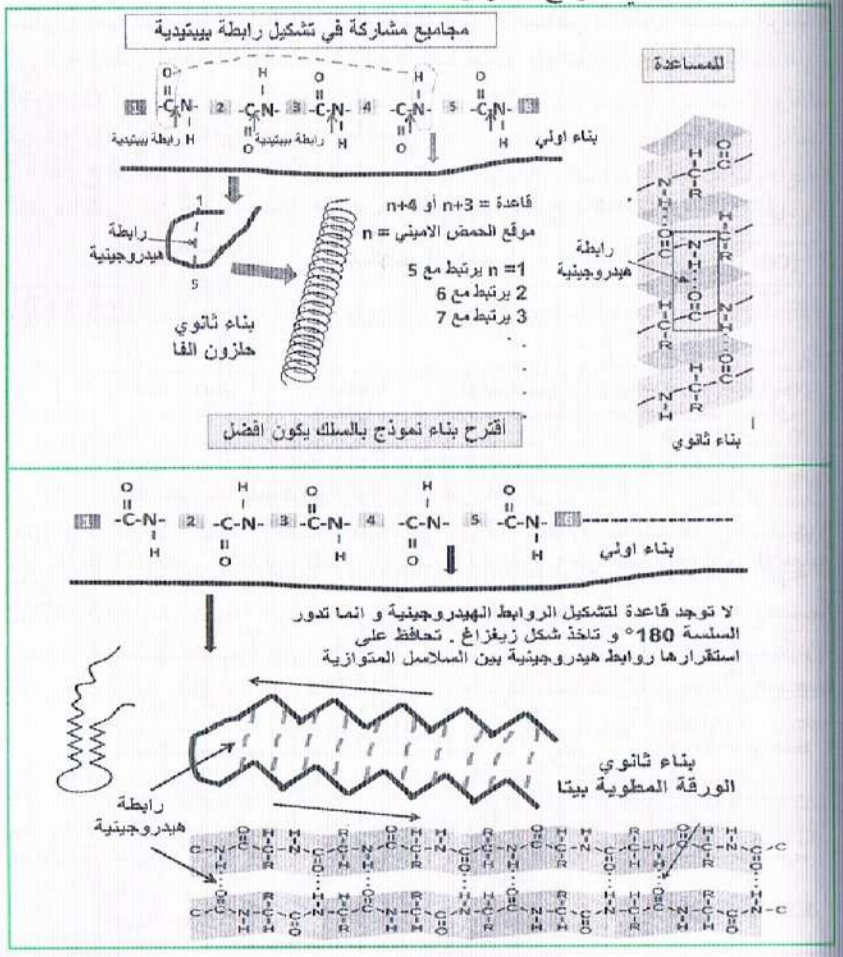
استنتاج: الفرق بين درجات تعقيد مستويات البنية الفراغية للبروتينات الوظيفية.

- استغلال الوثيقة (2 -ب)

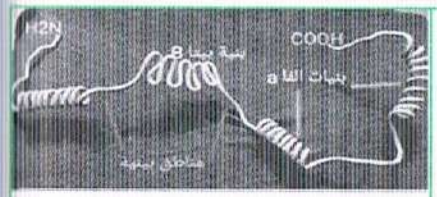
استخراج مواقع وأنواع الروابط التي تحافظ على استقرار البنيات الثانوية والبناء الثالثي والرابعي.

- **الربط بين المعلومات**

- للمساعدة في فهم كيفية تشكل الروابط نقدم الرسومات التوضيحية التالية التي يستحسن تطبيقها في نموذج ملموس.



تطبيق



- وانت تراجع دروسك صادفت هذا النموذج منشورا في أحد مواقع التواصل الاجتماعي كتب عليه بروتين في المستوى الفراغي الثانوي.
- قدّم نقدا للنموذج بناء على الدراسة السابقة.

الوضعية التعلمية

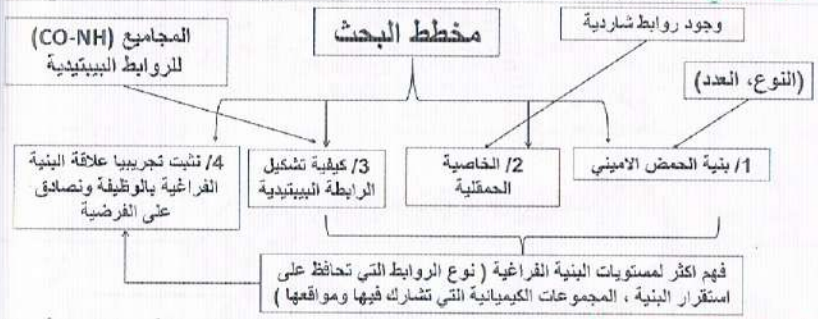
تتكون السلاسل البروتينية من تتابع محدّد من الاحماض الامينية حسب الرسالة الوراثية ولكنّ البروتينات المختلفة الوظائف تُظهِر بنيات فراغية مختلفة.

الجزء الأول:

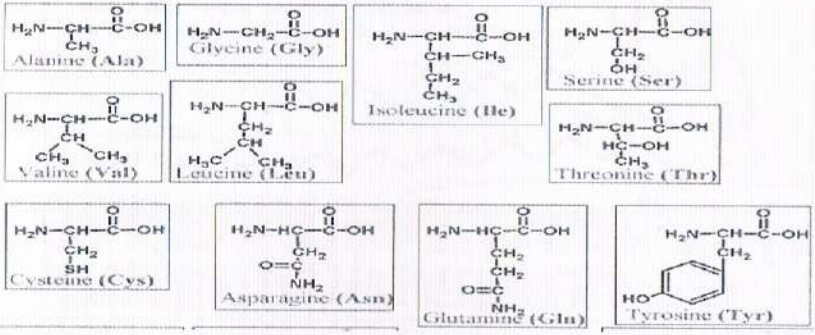
1 - صغ المشكل العلمي انطلاقا مما سبق.

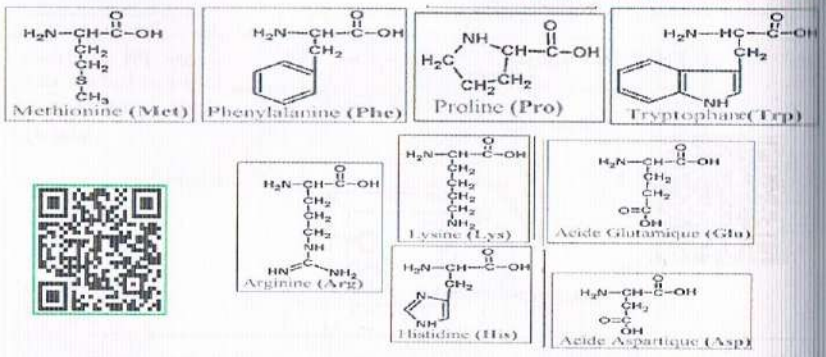
2 - اقترح فرضية لحل المشكل العلمي.

الجزء الثاني: من أجل التحقق من صحة الفرضية نتتبع مخطط البحث التالي:



1/ بنية الحمض الأميني: تقدّم الوثيقة (1) بنية مختلف الأحماض الأمينية العشرين





الوثيقة (1)

2/ الخاصية الأمفوتيرية:

تنتقل الاحماض الامينية كمركبات متشردة(متأينة)عبر الوسط الداخلي السائل الى السائل الهيولي للخلايا حيث يتميز كل وسط ب PH محدد. فما هي العلاقة بين الخواص الكيمائية للحمض الاميني وPH الوسط؟

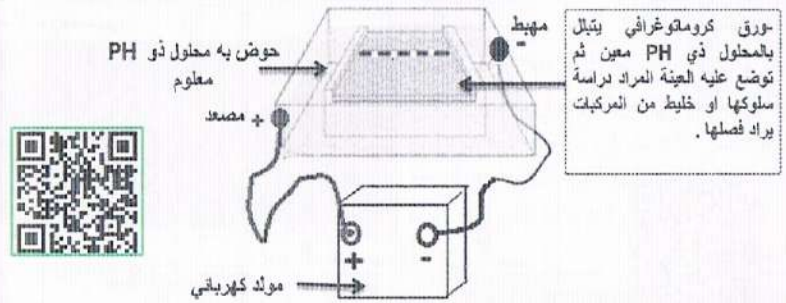
2/ سلوك الاحماض الامينية في الوسط.

- تذكير بمعطيات كيميائية:

PH هو مقياس خاص للنشاط الكيميائي للبروتونات H+ أو أيونات الهيدروجين في المحلول.	
PH محلول = 7	متعادل.
PH محلول <7	حمضي؛ كلما انخفض الرقم الهيدروجيني زادت الحموضة.
PH محلول > 7	قاعدي؛ كلما زاد الرقم الهيدروجيني كلما كان أكثر أساسية.

- بهدف دراسة سلوك الحمض الاميني في الوسط نستعمل تقنية الهجرة الكهربائية.
- جهاز الهجرة الكهربائية (électrophorèse) جهاز يسمح بفصل المركبات المشحونة (أحماض أمينية، بروتينات..) وفق شحنتها. حيث يتم وضع خليط من الأحماض الأمينية على شريط الفصل (ورق ترشيح أو مادة هلامية) المتصل بحجرتين تحتوي كل منهما على محلول منظم ذي PH محدّد كما تحتوي كل حجرة على قطب كهربائي سالب أو موجب متصلين بمولد كهربائي.

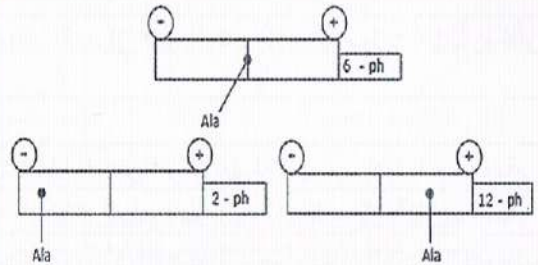
الأحماض:	**هي تلك المركبات التي لها القدرة على تحرير بروتونات H+.**
القواعد:	**هي تلك المركبات التي لها القدرة على اكتساب بروتونات H+.**



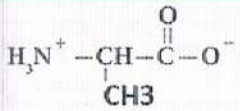
رسم تخطيطي يوضح التركيب التجريبي المستعمل في تقنية الهجرة الكهربائية électrophorèse

تجربة

- نضع في منتصف ورق الفصل قطرة من محلول الحمض الأميني الألانين Ala.
- نحدد PH إنائي جهاز الهجرة الكهربائية عند القيمة PH =6 ثم PH =2، ثم PH =12، في كل مرة يتم تحديد موقع الحمض الأميني باستعمال كاشف النينهدرين الذي يعطي لون بنفسجي الرمان عند تفاعله مع الحمض الأميني.



الوثيقة (2) نتائج فصل الحمض الاميني الألانين بتقنية الهجرة الكهربائية

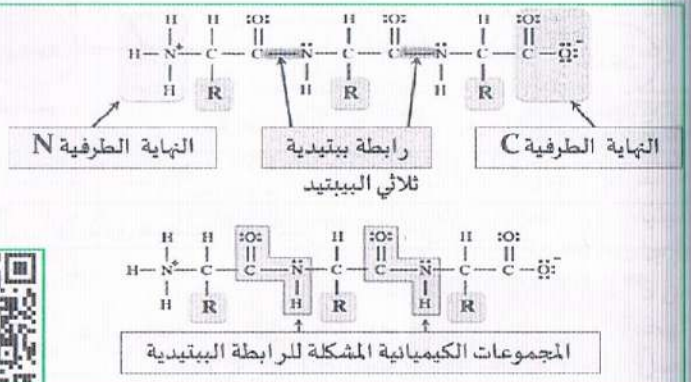


لصيغة الشاردية للألانين في الوسط ذي PH=6

-توجيهات للمساعدة:

- فسّر النتائج المحصل عليها مدعما اجابتك بتمثيل صيغة الحمض الاميني الألانين. ثم عند PH=12، PH=2
- استنتج قاعدة تسمح بتحديد شحنة الحمض الاميني بمقارنة قيمة PH الوسط مع قيمة Phi.
- حدّد سلوك الألانين في الوسط ذي PH=12. وPH=2

3/ كيفية تشكيل الرابطة الببتيدية.



الوثيقة (3)

توجيهات للمساعدة:

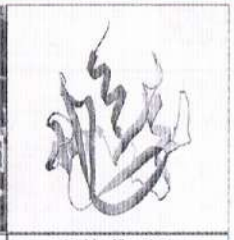
1/ استنتج نوع وكيفية تشكيل الرابطة الببتيدية من مقارنتك للمركب (ثلاثي الببتيد) وصيغة الاحماض الامينية التي درستها سابقا.

2/ أثناء الترجمة يُنقل الحمض الاميني المنشط مرتبطا بال ARNt الى البوليزوم حيث يكون الارتباط بين الوظيفة الحمضية للحمض الاميني واخر نكليوتيدة (3') برابطة استرية. اقترح تمثيلا تخطيطيا يوضح كيفية تشكيل الرابطة الببتيدية على مستوى البوليزوم.

3/ البروتينات الببتيدات مركبات حمقلية. علل ذلك.

4/ اظهار العلاقة بين البنية الفراغية للبروتين وتخصصه الوظيفي

(1995 - 1916) Christian Anfinsen
تحصل على جائزة نوبل سنة 1972 .

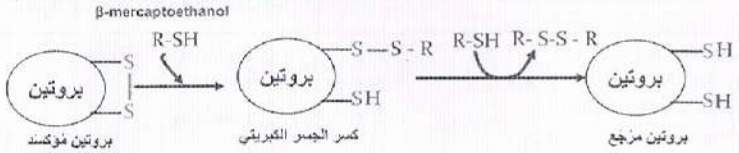


بروتين الريبي "الريبونكليز A"

تجربة انفينسون: استعمل:

- بروتين وظيفي «انزيم الريبونكلياز»
- مركب اليوريا (تخرب الروابط الهيدروجينية يعيق الانطواء الطبيعي للسلسلة الببتيدية).
- βمركبتو إثانول β-mercaptoethanol (مركب يفكك الجسور الكبريتية)

- المعالجة التجريبية ونتائجها موضحة في الوثيقة (4):

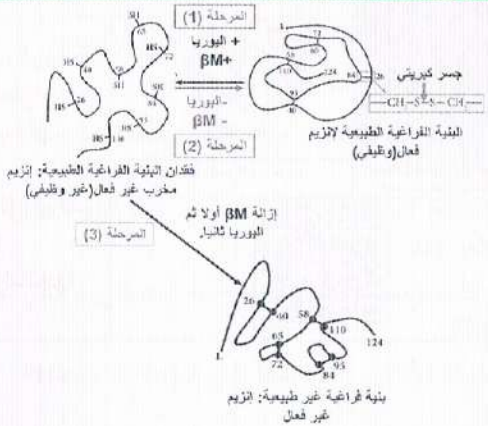


HO-CH2-CH2-SH= R-SH
β-mercaptoethanol

آلية تأثير مركب β مركبتو إيثانول على البروتين.

تأثير اليوريا على بنية البروتين

المرحلة	المعاملة	النتيجة
1	ريبونكلياز + اليوريا+ مركب β-mercaptoethanol	يفقد الانزيم بنيته الطبيعية ووظيفته.
2	إزالة اليوريا أولا ثم مركب β-mercaptoethanol ثانيا.	يستعيد الانزيم بنيته الفراغية الطبيعية ووظيفته.
3	ريبونكلياز مخرب مع إزالة مركب β-mercaptoethanol أولا ثم اليوريا ثانيا.	بنية فراغية غير طبيعية (تشكيل الجسور في أماكن غير صحيحة): إنزيم غير فعال.



الوثيقة (4)

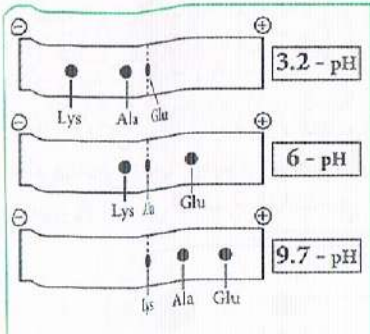
- صادق على الفرضية المقترحة باستغلال الوثائق (1، 2، 3 و4).

الجزء الثالث:

- وضح العلاقة بين بنية البروتين وتخصصه الوظيفي انطلاقا من المعلومات المستخرجة مبرزا تأثير العوامل الداخلية والخارجية.

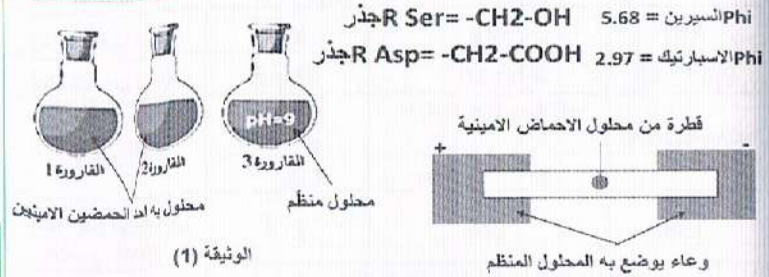
تطبيق 1 تمرين رقم 4 ص 54 بتصرّف.

- لغرض مقارنة سلوك 3 أحماض أمينية في المجال الكهربائي عند درجات PH مختلفة، تم وضع خليط من 3 احماض أمينية في منصف شريط الهجرة الكهربائية، أجري بعد ذلك فصل هذه الأحماض عند درجات PH مختلفة، نتائج الفصل موضحة في الوثيقة.
- أدرس سلوك الأحماض الأمينية الثلاثة في مختلف درجات PH مستعينا بالصيغ الشاردية (عد إلى وثيقة بنية الاحماض الامينية).



تطبيق 2

حضّر مخبري قارورتين تحتوي احداهما على محلول الحمض الاميني السيرين (Ser) والاخرى على محلول الاسبارتيك (ASP)، ونسي ان يضع بطاقات التعريف عليهما فاختلط عليه الامر. يريد التحقق من محتوى كل قارورة باستعمال الادوات المخبرية المتوفرة لديه (جهاز الهجرة الكهربائية وقارورة بها محلول منظم ذي PH=9). كما هو موضح في الوثيقة.



الوثيقة (1)

1 - باستعمال الصيغ الكيميائية حدّد مختلف الحالات الشاردية الممكنة لكل من الحمض الاميني Asp وSer حسب درجة PH الوسط.

2 - اقترح طريقة عملية تسمح للمخبري بالتحقق من محتوى كل قارورة حسب ما يتوفر لديه من أدوات.

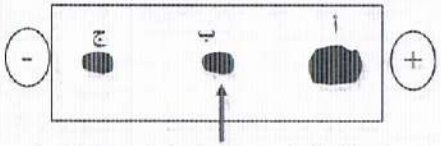
تطبيق 3 باك 2015 شعبة الرياضيات بتصرّف.

البروتينات جزيئات محدّدة بمعلومة وراثية، تؤدي وظائف حيوية معينة تتوقف على ببنيتها الفراغية

قصد التعرف على وحداتها البنائية وخصائصها، أنجزت الدراسة التالية:

- تُخضع الوحدات البنائية الداخلة في تركيب بيبتيد وظيفي كتلته المولية 503 g/ mol للفصل بتقنية الهجرة الكهربائية في وسط ذي PH=6 النتائج المحصل عليها مبينة في الوثيقة (1).

- يمثل الشكل ب من الوثيقة (1) التتابع النكليوتدي للسلسلة الناسخة في المورثة المشرفة على تركيب البيبتيد السابق، أما الشكل ج من نفس الوثيقة فيقدم phi وجذور R الاحماض الامينية الداخلة في تركيبه مع كتلتها المولية.



موضع قطرة تحتوي وحدات البيبتيد في بداية التجربة

الوثيقة (1 -أ)

اتجاه القراءة < ..... TAC-CTG-CAG-TCT-CTA-ATT					
UAA UAG UGA	AUG	GUU GUA GUC	CUG AGA AGG	GUG GAC	الرامزات
رامزات توقف	Met	Val	Arg	Asp	الحمض الأميني

الوثيقة (1 -ب)

رمز الوحدة البنائية	Asp	Arg	Val
Phi الوحدة البنائية	Phi=6	Phi=10.7	Phi=2.98
(R) الجذر	$-CH-CH_3$ | CH_3	$-(CH_2)_2-NH-C=NH$ | NH_2	$-CH_2-COOH$
الكتلة المولية للحمض الأميني g/mol	117	174	133
يعطي	الكتلة المولية لـ H=1 وO=16		

الوثيقة (1 -ج)

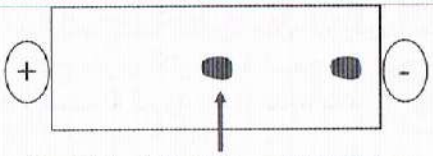
• برهن على وجود علاقة بين المعلومة الوراثية وبنية البيبتيد الوظيفي المدروس باستغلال اشكال الوثيقة (1) ومعلوماتك (يُطلب كتابة صيغة البيبتيد الوظيفي في

نهاية الإجابة والتحقق من كتلته المولية).

تطبيق 4

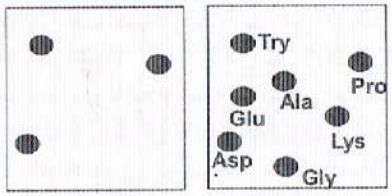
يدخل الحمض الاميني Asp في تركيب بروتين مجهول التركيب الكيميائي، يتم إماهته جزئيا فنحصل على مركبين (X وY) الوزن الجزيئي لكل منهما على التوالي 217 غ/ مول و416 غ/مول. بهدف تحديد تتابع الاحماض الامينية لكليهما نقوم باماهة كلية لكل مركب ثم نفصل الاحماض الامينية الناتجة عنهما بطريقتين حيث نستعمل تقنية الهجرة الكهربائية لنواتج اماهة المركب X (الشكل-أ) وتقنية الفصل الكروماتوغرافي لنواتج اماهة المركب Y (الشكل-ب). ويوضح الشكل (الشكل ج) خصائص مجموعة من الاحماض الامينية.

(الشكل-أ)



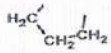
موضع قطرة تحتوي وحدات البيبتيد في بداية التجربة

(الشكل-ب)



لوح النتائج — اللوح الشاهد

(الشكل-ج)

الحمض الأميني	PHi	الوزن الجزيئي	الجذر R
Asp	2.98	133	$-CH_2-COOH$
Lys	9.74	146	$-(CH_2)_4-NH_2$
Glu	3.02	147	$--(CH_2)_2-COOH$
Ala	6.03	89	$-CH_3$
Try	5.85	204	
Pro	6.30	115	

1 - بيّن ان المركبين (X وY) مختلفان من حيث تتابع الاحماض الامينية. معطيا الصيغة العامة للمركب X في PH=1 (نأخذ بعين الاعتبار في الترتيب التزايد في قيم Phi الاحماض الامينة الداخلة في تركيبه) باستغلال الشكل أ، ب، ج

حل وضعية مستويات البنية الفراغية

الجزء الأول:

• الوثيقة (1 -أ) عرض بنية الحمض الأميني الألانين بنماذج مختلفة:

- نموذج الكرة والعود بتمثيل الذرات بالكرة والروابط الكيميائية بالعود.
- النموذج المكدس الذي يوضح حجم الجزيئة بإظهار الذرات.
- نموذج العود لإظهار شكل الجزيئة بإظهار الذرات والروابط بالعود فقط.

الاستنتاج: **يسمح مبرمج راستوب بتحويل البنية الخطية للجزيئات البسيطة مثل الحمض الاميني إلى بنية ثلاثية الأبعاد بعدة نماذج.**

• الوثيقة (1 -ب): **عرض البنية الفراغية لجزيئة بروتينية بنماذج مختلفة.**

• يمكن تمثيل البنية الفراغية للجزيئات الكبيرة مثل البروتين باستعمال نفس النماذج السابقة اضافة الى نماذج اخرى أكثر فائدة تسمح بتوضيح البنيات (α و β) ومناطق الانعطاف واتجاه السلسلة البروتينية (تحديد بداية او نهاية السلسلة) مثل النموذج الشريطي.

الاستنتاج: **يسمح مبرمج راستوب بعرض البنية ثلاثية الأبعاد للجزيئات المعقدة مثل البروتينات وإبراز خصائصها ومميزاتها من حيث عدد السلاسل واتجاهها، مستويات البنية الفراغية، أنواع الذرات C.H.O.N.S.....**

• الربط بين المعلومات: **باستعمال برنامج راستوب يمكن استخراج الخصائص المميزة للبنية الفراغية لأي جزيئة (الشكل- الحجم، توضع الذرات والروابط، وبالتالي العناصر الكيميائية الداخلة في تركيبها، عدد السلاسل، اتجاهها، مستوى التعقيد للبنية .....)**

الجزء الثاني:

-1 شرح درجات تعقيد مستويات البنية الفراغية للبروتينات الوظيفية مبرزا أنواع الروابط التي تحافظ على استقرارها. باستغلال لمعطيات الوثيقة (2).

• استغلال الوثيقة (1 -أ):

البروتينات الوظيفية	عدد السلاسل	البنيات (α و β)	مستوى تعقيد
انزيم الليزوزيم	سلسلة واحدة	خليط (α و β)	ثالثي
بروتين الميوغلوبين	سلسلة واحدة	α فقط	ثالثي
انزيم الريبونكلياز A	سلسلة واحدة	خليط (α و β)	ثالثي
الهيموغلوبين	4 سلاسل (4 تحت وحدات)	α فقط	رابعي(كل سلسلة ذات مستوى ثالثي)
انزيم تريوز فوسفات إيزوميراز	سلسلتان(تحت وحدتين)	خليط (α و β)	رابعي(كل سلسلة ذات مستوى ثالثي)

الأنسولين	سلستان	α فقط	ثالثي(احدى السلسلتين ذات مستوى ثالثي والأخرى ثانوي).

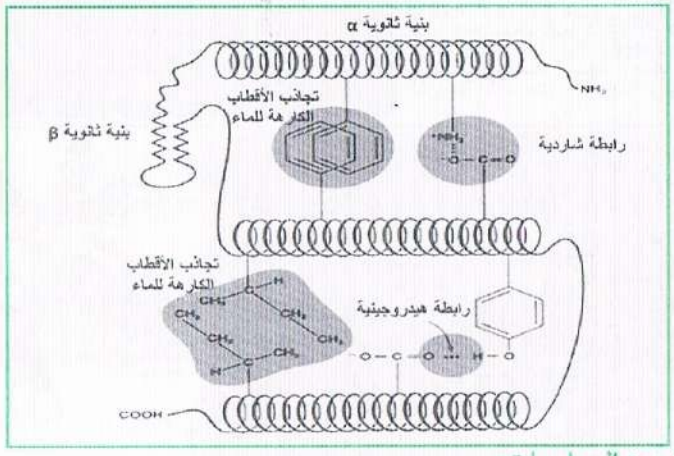
الاستنتاج: **تختلف البروتينات الوظيفية من حيث مستوى البنية الفراغية للاثية الأبعاد حيث:**

- تتكون البنية الفراغية لبعض البروتينات الوظيفية مثل (الليزوزيم، الميوغلوبين، انزيم الريبونكلياز) من سلسلة واحدة منطوية تضم 3 مستويات متدرجة في التعقيد: مستوى أولي يظهر في مناطق الانعطاف- مستوى ثانوي يظهر في البنيات الحلزونية (α و β) ومستوى ثالثي يمثل البنية الفراغية للبروتين.
- تأخذ بعض البروتينات الوظيفية الأخرى مثل (الهيموغلوبين، انزيم تريوز فوسفات إيزوميراز) مستوى رابعي حيث تضم تحت وحدتين أو أكثر كل منها ذات مستوى ثالثي.

• استغلال الوثيقة (-1ب):

- تحافظ البنية الثالثية على استقرارها بوجود 4أنواع من الروابط تنشأ بين السلاسل الجانبية (الجذور) لأحماض آمينيه محدّدة:

1 - روابط هيدروجينية، 2 - روابط شاردية بين مجموعات سالبة وأخرى موجبة.
3 - تجاذب الجذور الكارهة للماء، - الجسور الكبريتية الناتجة بين جذري CYS



• الربط بين المعلومات:

- تُظهر البروتينات الوظيفية بنيات فراغية مختلفة حيث لكل بروتين وظيفي بنية ثلاثية الأبعاد خاصة به.
- تُقسَّم البنية الفراغية للبروتين حسب تدرج تعقيدها الى أربعة مستويات ويساهم في استقرار ها الروابط التي تتشكل بين الاحماض الامينية الداخلة في تركيب البروتين:

• مستوى اولي: ناتج عن تشكيل روابط ببتيدية بين احماض امينية محددة بالنوع

والعدد والترتيب. حسب الرسالة الوراثية.

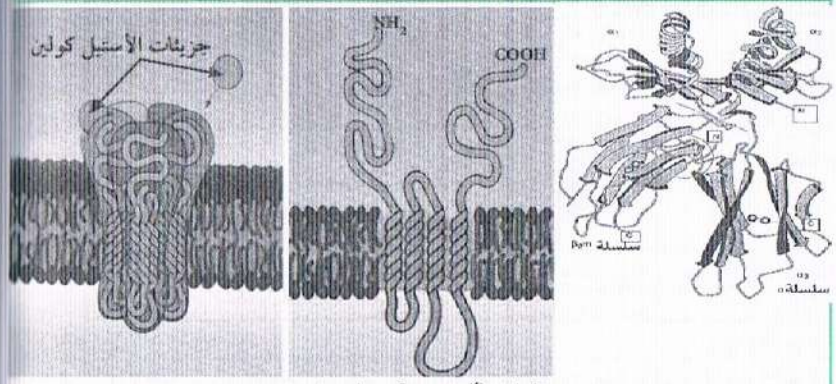
• مستوى ثانوي: هو التفاف السلسلة الببتيدية ذات البنية الأولية لتكوين بنيات ثانوية في مناطق محددة حيث نميز نوعين من الأشكال: البنية الحلزونية α والبنية β التي تأخذ شكل وريقات مطوية.

- تحافظ البنيات الثانوية على استقرارها بروابط هيدروجينية تنشأ بين المجاميع (-NH - ; -CO-) لروابط ببتيدية متباعدة (في نفس السلسة في البنية α وبين سلاسل متوازية في البنية β).

- بعض المناطق من السلسلة الببتيدية تبقى في المستوى الأولي وهي تفصل بين البنيات الثانوية وتسمى مناطق ببينية والتي تشكل مناطق انعطاف في المستوى الثالثي.

• مستوى ثالثي: وهو انطواء السلسلة الببتيدية المحتوية على عدد من البنيات الثانوية والمناطق البينية التي يحدث الانطواء في مستواها لذلك يطلق عليها اسم مناطق انعطاف. قد تضم البينية الثالثية بنيات ثانوية α فقط أو β فقط أو كليهما بنسب مختلفة من بروتين لآخر، تحافظ على استقرار البنية الثالثية 4 أنواع من الروابط (هيدروجينية، كبريتية، شاردي، انجذاب جذور كارهة للماء) بين جذور احماض امينية معينة.

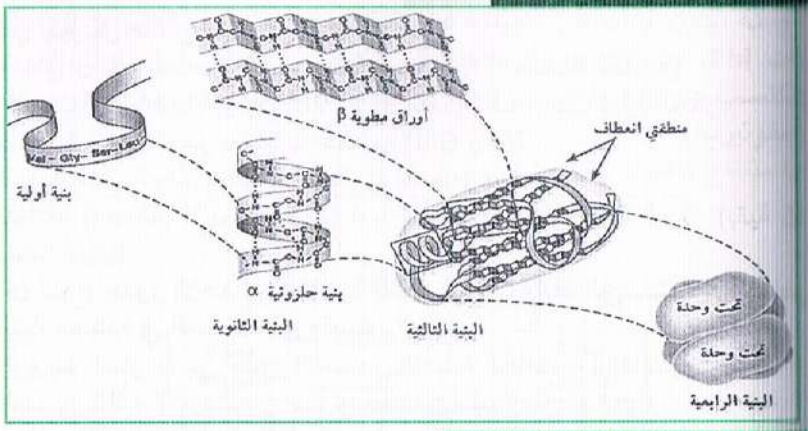
•مستوى رابعي: ناتج عن تجمع سلسلتين أو أكثر كل منها ذات مستوى ثالثي، حيث تتماسك تحت الوحدات الثالثية بروابط هيدروجينية، شاردية، كارهة للماء بالعادة. تتواجد البنية الرابعية في قسم من البروتينات التي سندرسها لاحقا CMH، مستقبل الاستيل كولين.....



الشكل (أ): إحدى تحت الوحدات البنائية المكونة للمستقبل الغشائي للأستيل كولين

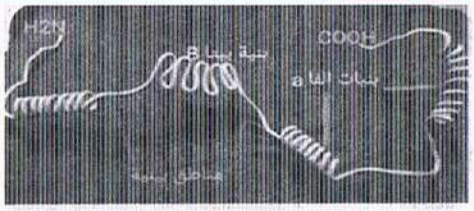
الشكل (ب): البنية الفراغية لمستقبل الأستيل كولين الغشائي

الـ CMH الصنف I	مستقبل الأستيل كولين



الإجابة عن التطبيق

• تقديم نقد للنموذج بناء على الدراسة السابقة.



- يظهر النموذج عدة بنيات ثانوية α تأخذ شكلا حلزونيا تفصل بينها مناطق بينية (أولية) احداها اخذت منطقة انعطاف، وبنية β لا تنطبق عليها مواصفات الورقة المطوية التي تتميز بسلاسل متوازية تحافظ على استقرارها روابط هيدروجينية.

- وعليه: لا يعبر النموذج عن مستوى فراغي صحيح للبروتين خصوصا في البنية الثانوية β

حل وضعية العلاقة بين بنية البروتين ووظيفته

الجزء الأول:

1 -المشكل: **من يتحكم في تحديد البنية ثلاثية الأبعاد؟**

2 -صياغة الفرضية: **تتدخل الأحماض الأمينية المشكلة للبروتينات المعنية بنوعها وترتيبها وعددها في اكتساب البنية الفراغية النوعية.**

• **البحث والتقصي من أجل المصادقة على الفرضية:**

1/ بنية الحمض الأميني

• الاحماض الامينية مركبات عضوية (C; H;O;N;S)، تشترك في جزء ثابت يحتوي على وظيفتين (كربوكسيلية -COOH، وأمينية $-NH_2$) مرتبطتين بذرة كربون مركزية (α) وتختلف في جزء متغير وهو السلسلة الجانبية او الجذر (R)

الذي يميز كل حمض اميني عن الاخر.

نستنتج ان نوع الحمض الاميني يتحدّد بجذره R (السلسلة الجانبية)

• تصنف الأحماض الأمينية الـ 20 إلى 3 مجموعات حسب نهاية الجذر.

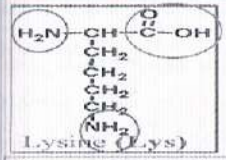
-حامضية ينتهي الجذر بوظيفية حمضية (Asp-Glu)

-قاعدية ينتهي الجذر بوظيفة امينية. (Lys-His-Arg)

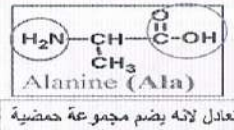
-متعادلة (معتدلة) لا تضم وظيفة امينية أو حامضية في نهاية الجذر (بقية 15 حمضا أمينيا)

• ان تنوع جذور الاحماض الامينية يُحدّد نوع الروابط التي تنشأ بين احماض امينية محدّدة في السلسلة البروتينية.

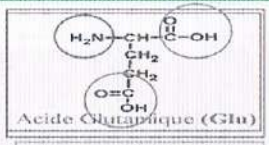
- الروابط الشاردية بين جذور الأحماض الامينية الحامضية والقاعدية.
- الجسور ثنائية الكبريت بين جذري حمضين امينيين من نوعCys
- تجاذب الأقطاب الكارهة للماء بين جذور الأحماض الأمينية الكارهة للماء.
- روابط هيدروجينية



قاعدي لانه يتميز بمجموعة قاعديةاضافية في نهاية الجذر

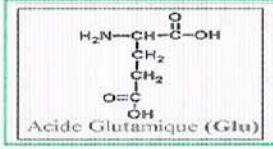


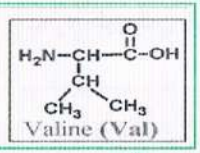
متعادل لانه يضم مجموعة حمضية و مجموعة قاعدية في الجزء الثابت. و لا يضم مجموعة حمضية او امينية في نهاية الجذر .



حامضي لانه يتميز بمجموعة حمضية اضافية في نهاية الجذر

• تذكر مرض الدريبانوسيتوز حيث تتسبب الطفرة في تغير الحمض الأميني في الموقع 6 من Glu الحامضي إلى Valالفالين الكاره للماء.





2/ الخاصية الأمفوتيرية:

تفسير النتائج:

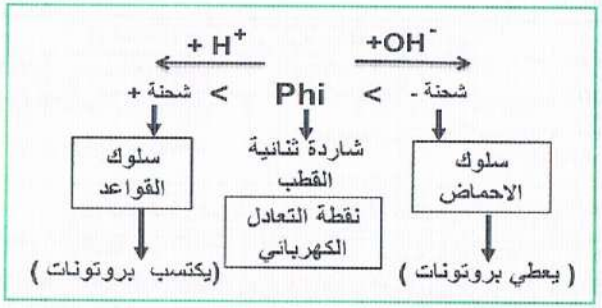
• PH = 6 : لا يهاجر الالانين الى المصعد او الى المهبط و يبقى في منتصف ورق الفصل ، يعود ذلك الى ان شحنته الاجمالية معدومة (متعادل كهربائيا) بتأين الوظيفة الحمضية و الامينية معا عند نقطة التعادل الكهربائي PH الوسط = Phi

• عند PH= 2 يهاجر الألانين إلى المهبط. ما يدل على ان شحنته الاجمالية موجبة بتأين (تشرد) الوظيفة الامينية. PHالوسط < Phi ..... يسلك الحمض الميني سلوك الأحماض فيحرر بروتون

• PH = 12 : يهاجر الألانين نحوى المصعد ما يدل على ان شحنته الاجمالية سالبة بتأين (تشرد) الوظيفة الحمضية PH الوسط > Phi ..... يسلك الحمض الأميني سلوك القواعد فيكتسب بروتون

• ومنه تكون الاحماض الامينية على شكل شاردة ثنائية القطب في المحاليل ذات Phi، وتسلك سلوك الاحماض (تعطي بروتونات) وسلوك القواعد (تكتسب بروتونات) حسب دجة PH الوسط لذلك تسمى مركبات حمقلية (امفوتيرية).

• استنتاج قاعدة:



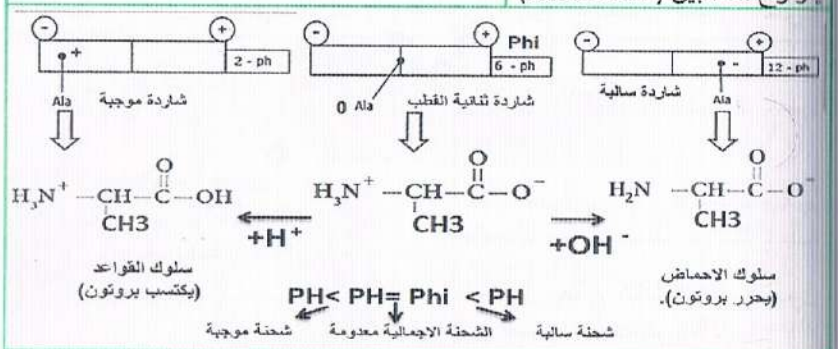
ملاحظة: لكل حمض اميني نقطة تعادل كهربائي خاصة (Phi خاص).

• الاحماض الأمينية الحامضية (الغلوتاميك -الاسبارتيك) قيمة الـ Phi في الوسط الحمضي (3.08-2.98)

• الاحماض الأمينية القاعدية (الأرجنين- الهستدين- الليزين) قيمة الـPhi في الوسط القاعدي (9.47 – 7.64 10.76-)

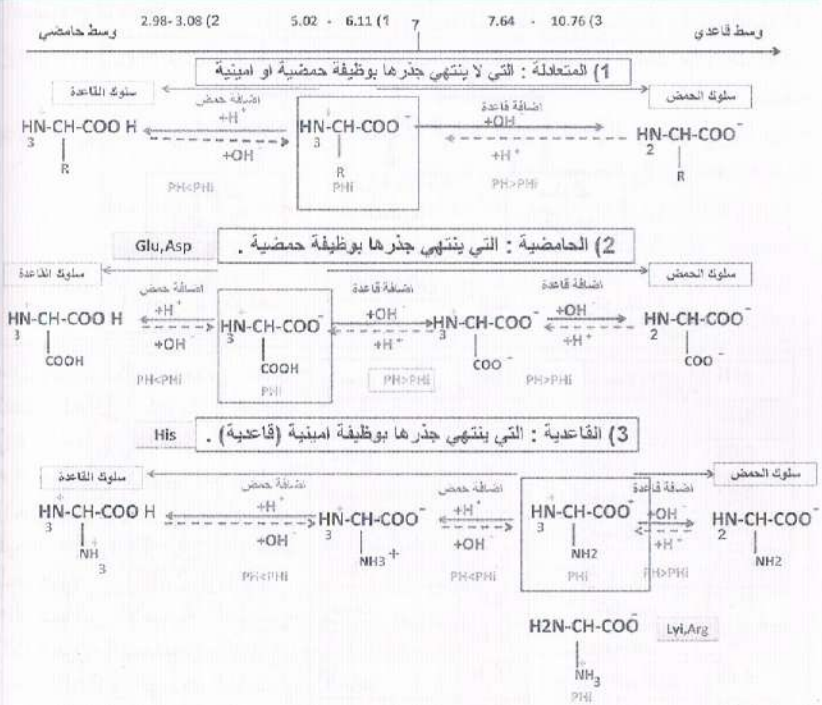
• الاحماض الأمينية المعتدلة يتراوح Phi بين (6.30 5.02-)

الحمض الأميني	pHi	الحمض الأميني	pHi
فالين	6	ميثيونين	5.24
غليسين	6.06	سيرين	5.68
هستيدين	7.64	تريونين	5.60
ح أسبارتيك	2.98	سيستيين	5.02
ألانين	6.11	تيروزين	5.63
لوسين	6.04	اسبارجين	5.41
ايزولوسين	6.04	غلوتامين	5.65
برولين	6.30	ح الغلوتاميك	3.08
فينيل ألانين	5.91	ليزين	9.74
تريبتوفان	5.88	أرجنين	10.76



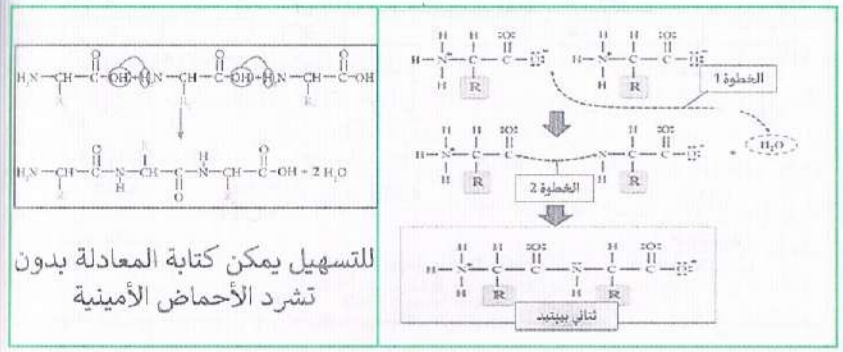
تعميم

تتشرد الاحماض الأمينية في المحاليل و تاخذ شحنة اجمالية حسب PH الوسط كما تتغير الشحنة بتغير PH الوسط، تسلك سلوك الاحماض (تعطي بروتونات)، و تسلك سلوك القواعد (تكتسب بروتونات) فهي مركبات امفوتيرية (حمقلية)

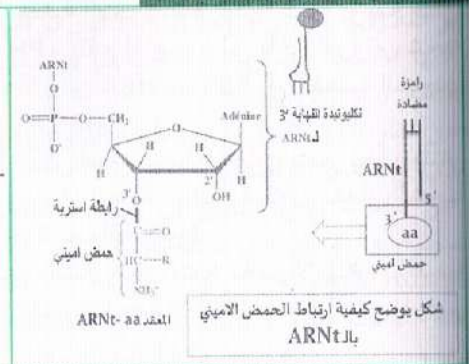


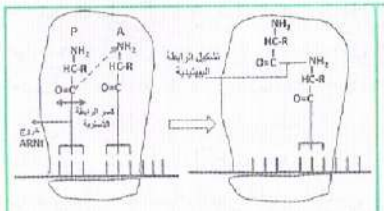
3/ كيفية تشكيل الرابطة الببتيدية:

الرابطة الببتيدية هي رابطة تكافؤية تنشأ عن تفاعل نزع الماء بين الوظيفة الحمضية للحمض الاميني الاول والوظيفة الامينية للحمض الاميني التالي.



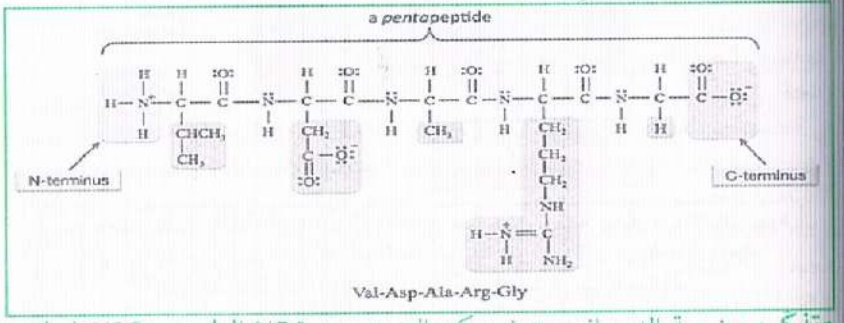
للتسهيل يمكن كتابة المعادلة بدون تشرد الأحماض الأمينية



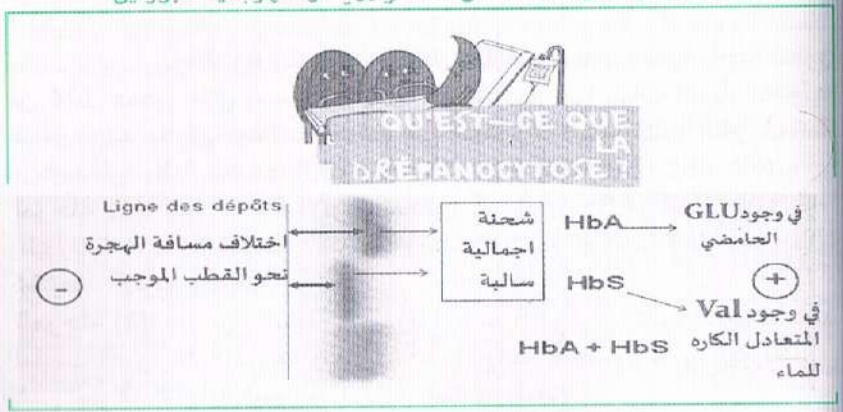


رسم تخطيطي يوضح كيفية تشكيل الرابطة الببتيدية على مستوى الريبوزوم الوظيفي.

- البروتينات والببتيدات مركبات حمقلية.
- **التعليل:** تكتسب البروتينات والببتيدات شحنات موجبة وسالبة اضافية بفضل الجذور الحامضية والقاعدية وهذا ما يعطي لها خصائص كهربائية وامفوتيرية خاصة حسب نوع، عدد وترتيب الاحماض الامينية الداخلة في تركيبها ودرجة PHالوسط.



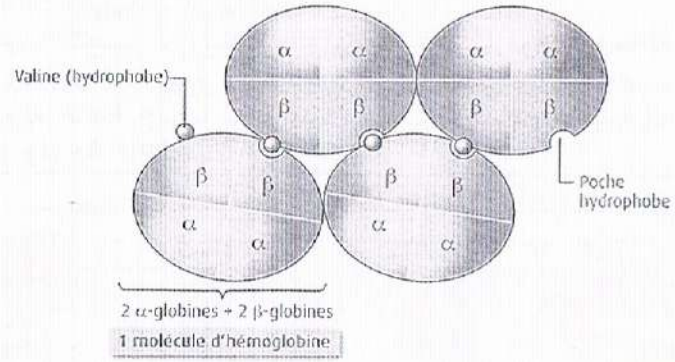
- **تذكر:** وضعية الدريبانوسيتوز يمكن التمييز بين HBA الطبيعي وHBS في ك د الحمراء المنجلية بفضل الخصائص الامفوتيرية والكهربائية للبروتين.



• يتم فصل كل من HBA والـ HBS بتقنية الهجرة الكهربائية حيث توضع قطرة من محلول كل بروتين في وسط ذي PH مرتفع (قاعدي) لكي يأخذ البروتين شحنة اجمالية سالبة. فتكون النتيجة اتجاه كل من HBA والـ ABS إلى القطب الموجب ولكن الـ HBA يهاجر بمسافة أكبر من الـ HBS

التفسير: عند الـ HBA بوجود Glu (حمض اميني حامضي) الذي يتميز بجذر ينتهي بوظيفية حمضية فهو قابل للتأين ويحمل شحنة سالبة. فيكون مقدار الشحنة الاجمالية السالبة كبيرا ما يفسر الهجرة بمسافة كبيرة.

عند الـ HBS بوجود Val (حمض اميني معتدل) لذي يتميز بجذر لا ينتهي بوظيفية حمضية فهو غير قابل للتأين. فيكون مقدار الشحنة الاجمالية السالبة أقل ما يفسر الهجرة بمسافة أقل.



رسم تخطيطي لألياف deoxyhemoglobin في خلية حمراء منجلية. تتشكل هذه الألياف نتيجة لتكوين روابط ضعيفة بين فالين (كاره للماء) لسلسلة (بيتا-غلوبين) واثنين من الأحماض الأمينية الكارهة للماء لسلسلة (بيتا-غلوبين) من جزئي آخر يشكل جيبًا كارهًا للماء

4/ العلاقة بين بنية البروتين وتخصصه الوظيفي.

• تجربة انفينسون:

يملك إنزيم الريبونكليازA بنية ثلاثية الأبعاد عبارة سلسلة بروتينية واحدة تتكون من 124 حمض أميني (مستوى بنيوي ثالثي)، تضم عدة بنيات ثانوية الفا وبيتا تفصل بينهما مناطق انعطاف، تحافظ على استقرارها جسور ثنائية الكبريت تنشا بين أحماض أمينية محددة: (26، 84)، (40، 95)، (58، 110)، (65، 72).

المرحلة (1): عند معاملة الإنزيم بمادتين كيميائيتين (β مركبتو ايثانول أولا واليوريا ثانيا) تنكسر الجسور الكبريتية وتفقد السلسلة البروتينية انطواءها وبنيتها كما يفقد الانزيم وظيفته.

المرحلة (2): بعد نزع المادتين (اليوريا أولا ثم β مركبتو ايثانول ثانيا) تستعيد السلسلة البروتينية انطواءها ويعاد تشكيل الروابط (الجسور ثنائية الكبريت) في نفس المواقع الاصلية فيستعيد الانزيم بنيته ووظيفته.

المرحلة (3): عند نزع β مركبتو ايثانول ثم اليوريا ثانيا يعاد تشكيل جسور في غير اماكنها الاصلية (اماكن غير صحيحة) فيكتسب الانزيم بنية فراغية غير طبيعية ولكنه لا يستعيد وظيفته.

• من مقارنة (1و2) يتبيّن أن وظيفة البروتين متعلقة ببنيته الفراغية (فقدان البنية يؤدي إلى فقدان الوظيفة)

• من مقارنة (2و3) يتبيّن أن البنية الوظيفية للبروتين تتوقف على الانطواء الصحيح والروابط التي تنشا بين احماض آمينيه محدّدة ومتموضعة بدقة في السلسلة البروتينية.

ومنه تتوقف بنية البروتين وبالتالي تخصصه الوظيفي على الروابط (كبريتية، هيدروجينية .....) التي تنشأ بين احماض آمينيه محدّدة بدقة في السلسلة البروتينية حسب الرسالة الوراثية.

• المصادقة على الفرضية: تتدخل الأحماض الأمينية المشكلة للبروتينات المعنية بنوعها وترتيبها وعددها في اكتساب البنية الفراغية النوعية. حيث يتحكم تتابع الاحماض الامينية في انطواء السلسلة البروتينية ويحافظ على استقرارها روابط تنشأ بين أحماض امينية محدّدة ومتوضعة بدقة في السلسلة البروتينية.

الجزء الثالث:

• توضيح العلاقة بين بنية البروتين ووظيفته.

يدخل في تركيب البروتين احماض امينية تختلف في السلاسل الجانبية (الجذور)، التي تحدّد من جهة الخصائص الكهربائية والأمفوتيرية للبروتين حيث يكتسب البروتين شحنات موجبة او سالبة حسب نوع وعدد الاحماض الامينية الحامضية والقاعدية وحسب درجة حموضة الوسط. ومن جهة اخرى توجد جذور كبريتية، كارهة للماء، والتي تنتهي بمجموعات هيدروكسيلية ..... وبالتالي فان التتابع المحدد للأحماض الامينية يسمح بتحديد نوع وعدد ومواقع الروابط (شاردية، كارهة للماء، كبريتية، هيدروجينية) كما تختلف البروتينات في درجة تعقيد البنية الفراغية التي تتضمن عدة مستويات (اولي، ثانوي α وβ ثالثي او رابعي).

ان تتابع الاحماض الامينية المحدد بالنوع والعدد والترتيب يحدد انطواء السلسلة البروتينية ويكسبها بنية فراغية تحافظ على استقرارها الروابط المتشكلة بين احماض امينية محددة ومتوضّعة بدقة في السلسلة البروتينية حسب الرسالة الوراثية.

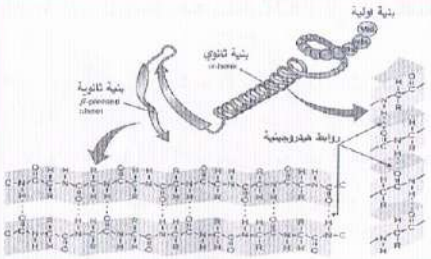
تتسبب الطفرات في تغيير البنية الفراغية نتيجة تغير حمض اميني في موقع محدّد وبالتالي يتغير تتابع الاحماض الامينية فينتج عن ذلك خلل وظيفي مثل حالة مرض الدريبانوسيتوز

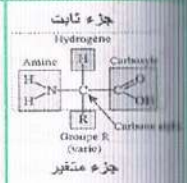
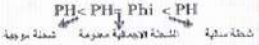
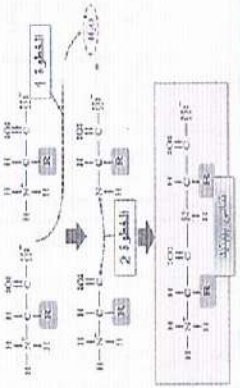
تغير الـ PH يؤدي إلى تغير الخصائص الامفوتيرية والخصائص الكهربائية لجذور الاحماض الامينية ما يؤدي الى زوال روابط شاردية او تشكل أخرى في أماكن غير صحيحة ما يؤدي على فقدان البنية الفراغية الوظيفية.

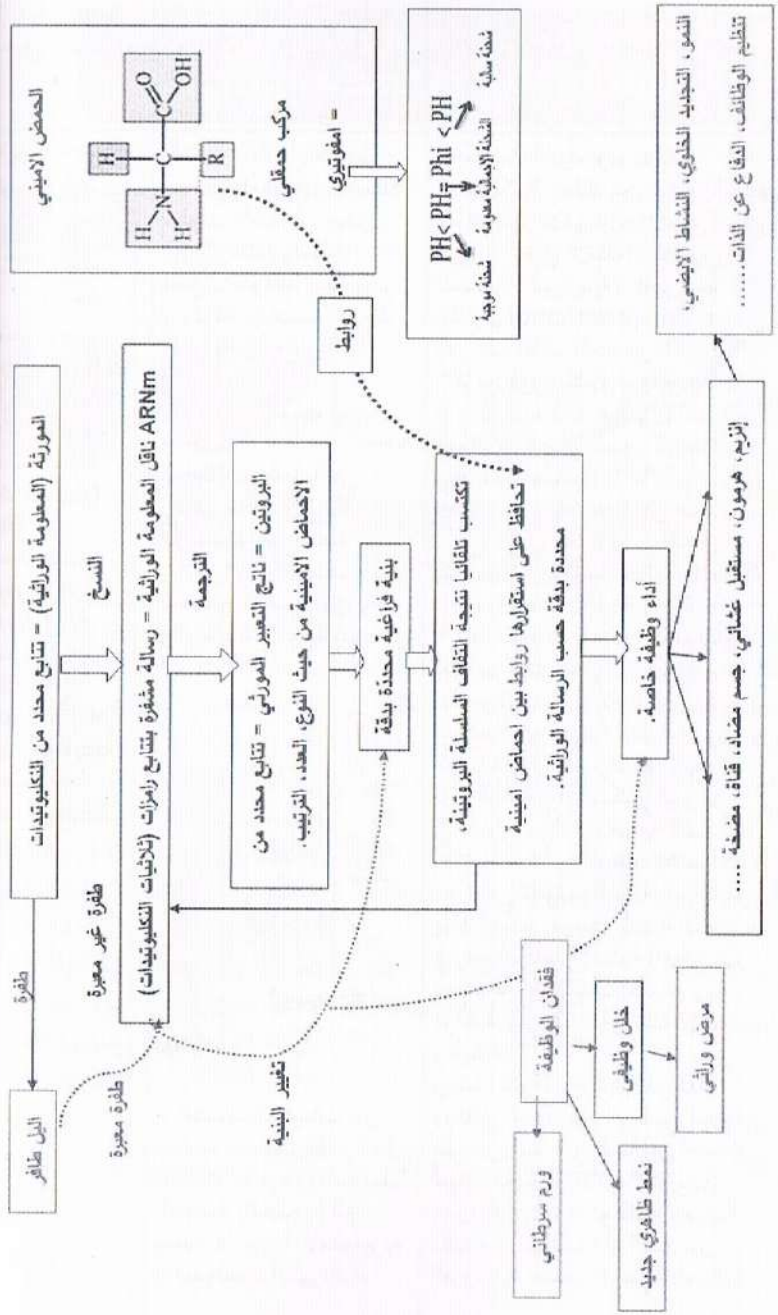
تتسبب المواد الكيميائية مثل اليوريا والـ β مركبتو إيثانول إلى تخريب البنية وفقدان الوظيفة، كما يمكن للبروتين ان يستعيد بنيته الفراغية وبالتالي وظيفته ويسمى التخريب عكسي ويمكن ان لا يستعيد بنيته ويسمى التخريب غير عكسي.

ملخص وحدة العلاقة بين بنية البروتين وتخصصه الوظيفي

يكتسب البروتين بنية فراغية (ثلاثية الابعاد) تلقائيا تحافظ على استقرارها روابط كيميائية تنشا بين الاحماض الامينية الداخلة في تركيبه، وحسب تدرج تعقد البنية تقسم مستوياتها الى اربعة:

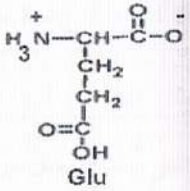
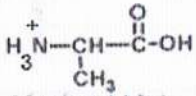
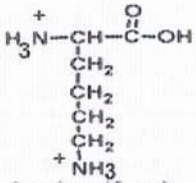
مستوى أولي	مستوى ثانوي	مستوى ثالثي	مستوى رابعي
			
مستوى اولي: ناتج عن تشكيل روابط ببيتيدية بين أحماض أمينية محددة بالنوع والعدد والترتيب حسب الرسالة الوراثية.	مستوى ثانوي: ناتج عن التفاف السلسلة البروتينية على شكل حلزون (الفا) او وريقة مطوية(بيتا) (سلاسل متوازية في نفس السلسلة)، يحافظ على استقرار البنية روابط هيدروجينية تنشأ بين المجاميع (-CO ;-NH) لروابط ببيتيدية متباعدة.	مستوى ثالثي: يضم عدة بنيات ثانوية متقاربة (الفا او بيتا او كليهما) ومناطق انعطاف تحافظ على استقرارها روابط (هيدروجينية، كبريتية، شاردية، انجذاب جذور كارهة للماء) بين جذور احماض امينية محدّدة بدقة.	مستوى رابعي: ناتج عن اتحاد سلسلتين او كثر ذات مستوى ثالثي ، حيث تتماسك تحت الوحدات الثالثية بروابط هيدروجينية .....

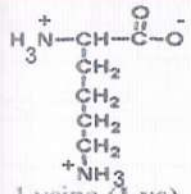
1/ بنية الحمض الأميني وتصنيفه	2/ الخاصية الامفوتيرية	3/ كيفية تشكيل الرابطة الببتيدية	4/ اثبات وجود علاقة بين البنية ثلاثية الابعاد ووظيفة البروتين.
 يصنف حسب نهاية الجذر الى: حامضي: ينتهي الجذر بوظيفة حمضية قابلة للشرد (.Glu Asp) قاعدي ينتهي الجذر بوظيفة قاعدية قبالة للشرد. (.Lys His. Arg) معتدل: لا ينتهي الجذر بوظيفية حمضية أو قاعدية (15aa المتبقية)		الحمض الأميني مركب حمقلي (امفوتيري) يسلك سلوك الأحماض (يحرر البروتونات) ويسلك سلوك القواعد (يكتسب بروتونات) حسب درجة PH الوسط مقارنة بال Phi.  الرابطة الببتيدية هي رابطة تكافؤية تتشكل عن تفاعل نزع الماء بين الوظيفة الحمضية للحمض الاميني الاول والوظيفة الامينية للحمض الثاني  • تختلف الببتيدات عن بعضها البعض بالقدرة على التفكك الشاردي لسلاسلها الجانبية (الجذور) التي تحدد طبيعتها الامفوتيرية وخصائصها الكهربائية.	*استعمل انفينسون انزيم الريبونكلياز (مثال عن بروتين وظيفي يملك بنية ثلاثية الأبعاد)، مركب اليوريا (يعيق الانطواء الطبيعي للسلسلة الببتيدية). βمركبتو إيثانول mercaptoéthanol (مركب يفكك الجسور الكبريتية) *انزيم الريبونكلياز بروتين يملك بنية فراغية ذات مستوى ثالثي، مستقرة بفضل جسور كبريتية (روابط كيميائية) تنشا بين جذور احماض امينية محدد من حيث النوع Cys والعدد والمواقع في السلسلة البروتينية (26، 84)، (40، 95)، (58، 110)، (65، 72) *عند معاملته بمادتين كيميائيتين (بيتا مركبتو ايثانول واليوريا) تنكسر الجسور الكبريتية وتفقد السلسلة البروتينية انطواءها وبنيتها كما يفقد الانزيم وظيفته وبعد نزع المادة يعاد تشكيل الروابط في نفس المواقع الاصلية فيستعيد الانزيم بنيته ووظيفته. وعند نزع β مركبتو إيثانول والإبقاء على اليوريا يعاد تشكيل جسور ثنائية الكبريت في غير أماكنها الاصلية (اماكن غير صحيحة) فيكتسب الانزيم بنية فراغية غير طبيعية ولكنه لا يستعيد وظيفته. وعليه: تتوقف البنية الفراغية وبالتالي التخصّص الوظيفي للبروتين على الروابط التي تنشأ بين أحماض أمينية محددة (ثنائية الكبريت، شاردية .....) ومتوضّعة بطريقة دقيقة في السلسلة أو السلاسل البروتينية حسب الرسالة الوراثية.



الإجابة عن التطبيق (1):

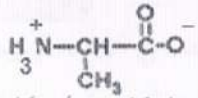
• دراسة سلوك الأحماض الأمينية الثلاثة في مختلف درجات PH بالاستعانة بالصيغ الشاردية.

عند PH=3.2		
•يبقى Glu في منتصف ورق الفصل •PH الوسط= Phi (نقطة التعادل الكهربائي) •يكون مجموع الشحن معدوم بتأين الوظيفة الحمضية والوظيفة الأمينية في الجزء الثابت.	•يهاجر Ala نحو المهبط بمسافة أقل من Lys •PHالوسط أقل من Phi •يسلك Ala سلوك القواعد بتأين الوظيفة الأمينة في الجزء الثابت لأنه حمض اميني معتدل	•يهاجر Lys نحو المهبط بمسافة أكبر من Ala •PHالوسط أقل من Phi •يسلك Lys سلوك القواعد بتأين الوظيفة الأمينة في الجزء الثابت والجذر لأنه حمض أميني قاعدي
 Glu مقدار الشحنة (0)	 Alanine (Ala) مقدار الشحنة (+1)	 Lysine (Lys) مقدار الشحنة (+2)
عند PH=6		
•يهاجر Glu نحو المصعد •PH الوسط أكبر من Phi •يسلك Glu سلوك الأحماض بتأين الوظيفة الحمضية في الجزء الثابت والجذر وتأين الوظيفة الأمينية في الجزء الثابت •لأنه حمض اميني حامضي	•يبقى Ala في منتصف ورق الفصل •PH الوسط= Phi (نقطة التعادل الكهربائي) •يكون مجموع الشحن معدوم بتأين الوظيفة الحمضية والوظيفة الأمينية في الجزء الثابت.	•يهاجر Lys نحو المهبط بمسافة أقل مقارنة بالحالة السابقة. •PHالوسط أقل من Phi يسلك Lys سلوك القواعد بتأين الوظيفة الأمينة في الجزء الثابت والجذر وتأين الوظيفة الحامضية في الجزء الثابت



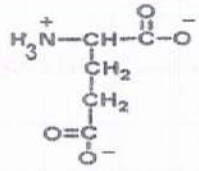
Lysine (Lys)

مقدار الشحنة (+1)



Alanine (Ala)

مقدار الشحنة (0)

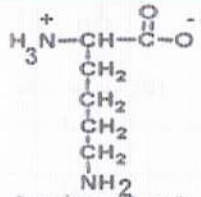


Glu

مقدار الشحنة (-1)

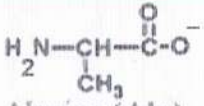
عند PH=9.7

•يبقى Lys في منتصف ورق الفصل •PH الوسط= Phi (نقطة التعادل الكهربائي) يكون مجموع الشحن معدوم بتأين الوظيفة الحمضية والوظيفة الأمينية في الجزء الثابت.	•يهاجر Alaنحو المصعد •PH الوسط أكبر من Phi •يسلك Ala سلوك الأحماض بتأين الوظيفة الحمضية في الجزء الثابت لأنه حمض اميني معتدل	•يهاجر نحو المصعد Glu بمسافة أكبر من الحالة السابقة •PH الوسط أكبر من Phi •يسلك Glu سلوك الأحماض بتأين الوظيفة الحمضية في الجزء الثابت والجذر. لأنه حمض اميني حامضي



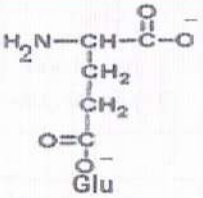
Lysine (Lys)

مقدار الشحنة (0)



Alanine (Ala)

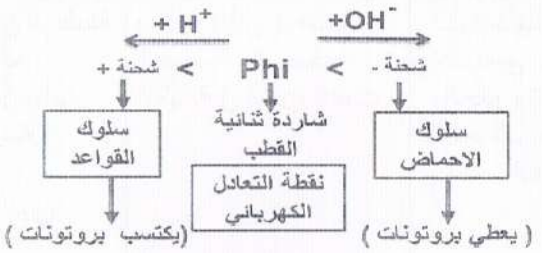
مقدار الشحنة (-1)



Glu

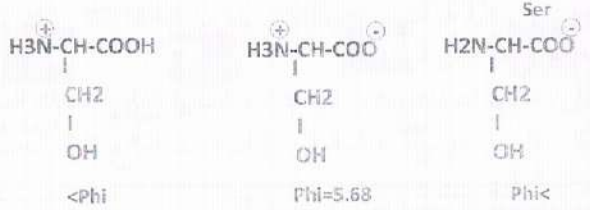
مقدار الشحنة (-2)

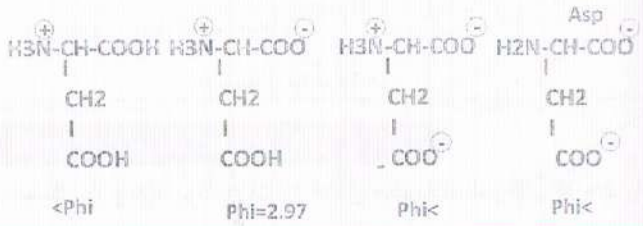
الإجابة عن التطبيق (2): للتذكير والمراجعة: دائما نستعمل القاعدة



تكون الاحماض الامينية على شكل شاردة ثنائية القطب في المحاليل ذات Phi، وتسلك سلوك الأحماض (تعطي بروتونات) وسلوك القواعد (تكتسب بروتونات) حسب دجة PH الوسط لذلك تسمى مركبات حمقلية (امفوتيرية).

1) تحديد مختلف الحالات الشاردية الممكنة:





2) اقتراح طريقة عملية تسمح للمخبري بالتحقق من محتوى كل قارورة حسب ما يتوفر لديه من ادوات.

1 - نضيف الى وعاءي جهاز الهجرة الكهربائية كمية من محتوى القارورة (3) PH=9.

2 - نغمر طرفي ورق الفصل في الحوضين لتبليل الورقة.

3 - نضع قطرة من القارورة (1) في منتصف ورق الفصل ونشغل الجهاز.

النتائج المتوقعة:

-حسب مبدا تقنية الهجرة الكهربائية يهاجر الحمض الاميني نحو المهبط او نحو المصعد او يبقى في المنتصف حسب الشحنة الاجمالية له والتي يكتسبها نتيجة سلوكه في الوسط (حسب الفرق بين Phi الحمض الاميني وPHالوسط)

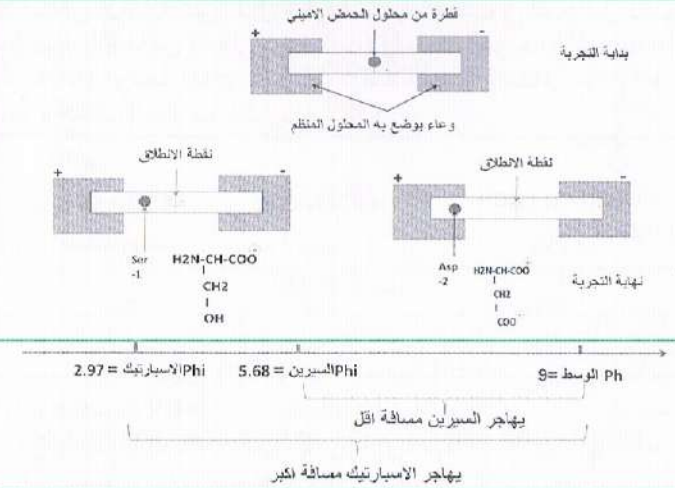
-نعيد التجربة بالنسبة لمحتوى القارورة (2).

-نقارن نتائج الهجرة الكهربائية وبالعودة الى Phiكل حمض اميني ومقارنته بـ PH الوسط يمكن تحديد الحمض الاميني المجهول.

-Phiالاسبارتيك = 2.97 < 9 ، Phiالسيرين = 5.68 < 9

-بما أن PH الوسط أكبر من Phi لكلا الحمضين الامينين فإنهما يسلكان سلوك الاحماض وتكون الشحنة الاجمالية سالبة ويهاجران الى المصعد.

- لكن الفرق بين phi وph الوسط بالنسبة للاسبارتيك أكبر مقارنة بالنسبة للسيرين وعليه فان الاسبارتيك يهاجر مسافة أكبر وبما انه حامضي يكون مجموع شحنه - 2 لذلك يهاجر مسافة أكبر مقارنة مع السيرين - 1



الإجابة عن التطبيق (4):

- **استغلال الشكل (أ وج):** يوضح نتائج فصل مكونات المركب X بتقنية الهجرة الكهربائية.

نلاحظ ظهور بقعتين احداهما في المنتصف والثانية هاجرت نحو المهبط ما يدل على ان المركب X يتكون من حمضين امينين أحدهما مجموع شحنه معدوم وبالتالي PH الوسط = Phi =6. وهو ما يقابل الألانين والثاني مجموع شحنه موجب وبالتالي PH الوسط > Phi اي Phi أكبر من 6. وهو ما يوافق الليزين او البرولين

بمان الوزن الجزيئي للمركب X = 217 غ/مول (وزن الألانين + وزن الليزين) – وزن الماء = (89 + 146) - 18=217 صحيح وزن الألانين + وزن البرولين) – وزن الماء = (89 + 115) - 18=186 خطا	(الصيغة العامة للمركب X: Ala+Lys في ph = 1 تكون الشحنة الاجمالية موجبة. $H_3\overset{+}{N}$-CH-CO - HN-CH-COOH CH3 CH2 $\overset{+}{N}H_3$

يوضح الشكل (ب وج): نتائج فصل مكونات المركب Y بتقنية الفصل الكروماتوغرافي.

- **نلاحظ ظهور ثلاث بقع بالإسقاط أفقيا على اللوح الشاهد نجدها تتوافق مع Try; pro;Asp.**
- نتأكد بحساب الوزن الجزيئي (وزن Asp + pro + Try) – وزن الماء = (204 + 115 + 133) - 36= 416 صحيح.
- وعليه يختلف المركبان (X. Y) في نوع وعدد وترتيب الأحماض الأمينية وبالتالي في الخصائص الامفوتيرية والكهربائية.

الموضوع الأول

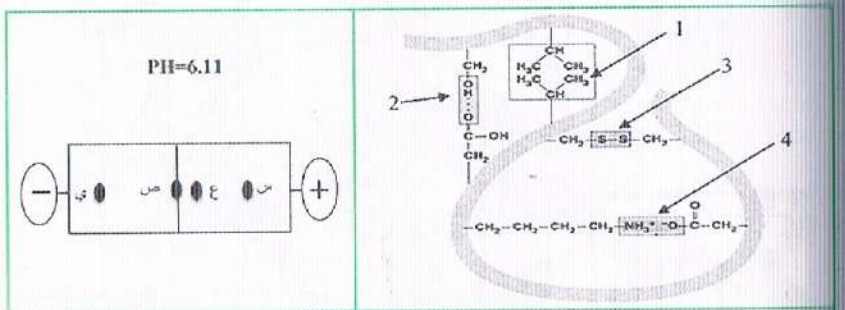
التمرين الأول

مقترح في باك 2020 شعبة الرياضيات.

تتميز البروتينات ببنية فراغية نوعية تكتسبها من الخصائص الكهربائية للأحماض الأمينية المكوّنة لها ومن ترتيبها.

للتعرف على بعض خصائص هذه الوحدات البنائية تقترح عليك الدراسة:

يمثّل الشكل (أ) من الوثيقة التّالية أنواع الروابط الكيميائية المساهمة في ثبات البنية الفراغية للبروتينات.



الشكل (ب)	الشكل (أ)

الوثيقة

R_1= $-CH_3$ R_2= $-(CH_2)_2-COOH$ R_3= $-CH_2-SH$ R_4= $-(CH_2)_4-NH_2$

1. تعرّف على البيانات المُرقّمة. تمّ فصل 4 وحدات بنائية لأحد البروتينات، سلاسلها الجانبية كما يلي:
   - صنّف الوحدات الأربعة حسب سلاسلها الجانبية.
2. يظهر الشكل (ب) من الوثيقة نتيجة فصل خليط من الوحدات السّابقة باستعمال تقنية الهجرة الكهربائية في وسط ذي PH=6.11 إذا علمت أن الوحدات ذات السلاسل الجانبية R1 لها Phi=6.11
   - انسب البقع (س، ع، ص، ي) إلى الوحدات ذات الجذور R1، R2، R3، R4 مع التعليل.
3. بيّن في نص علمي تأثير درجة PH الوسط على استقرار البنية الفراغية للبروتينات انطلاق من نتائج هذه الدراسة

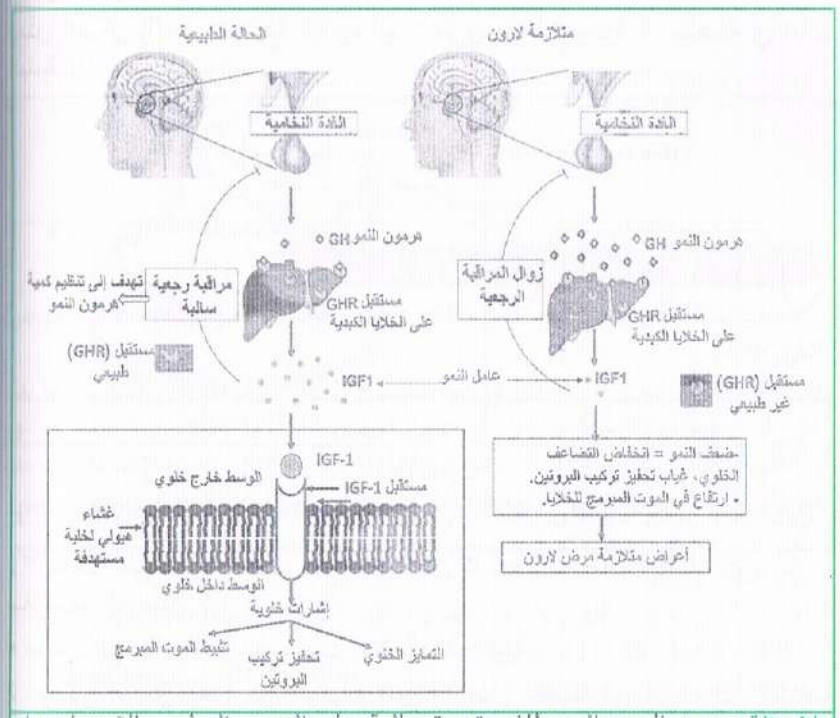
التمرين الثاني

كشفت الأبحاث العلمية المتخصّصة في دراسة الاختلالات الوظيفية على مستوى

العضوية أن الكثير منها ناتج عن تغيرات تمس البنية الفراغية لبروتينات محدّدة، ورغم أثرها السلبي إلا أن لها آثار حميدة منها الوقاية من السرطان في بعض الحالات، فصارت محل دراسة عن كثب لاكتشاف علاجات جديدة له.

الجزء الأول: متلازمة لارون syndrome de laron مرض وراثي نادر من مظاهره ضعف نمو الأطراف، قصر القامة، الوهن البدني ونادرا ما يصابون بالسرطان.

تقدم الوثيقة (1) مخططا لآلية تأثير هرمون النمو (GH) على مستوى العضوية في الحالة الطبيعية، وفي حالة متلازمة لارون.



ملاحظة: يتميز الورم السرطاني بقدرة عالية على النمو والتطور بالاعتماد على تكثيف نشاط تركيب البروتين.

الوثيـــقة (1)

1. برّر ندرة الإصابة بالسرطان عند الأشخاص المصابين بمتلازمة «لارون» باستغلال الوثيقة (1).

الجزء الثاني: في دراسة معمّقة حول الأسباب الجزيئية المتعلّقة بمرض متلازمة «لارون» نقدم أشكال الوثيقة (2):

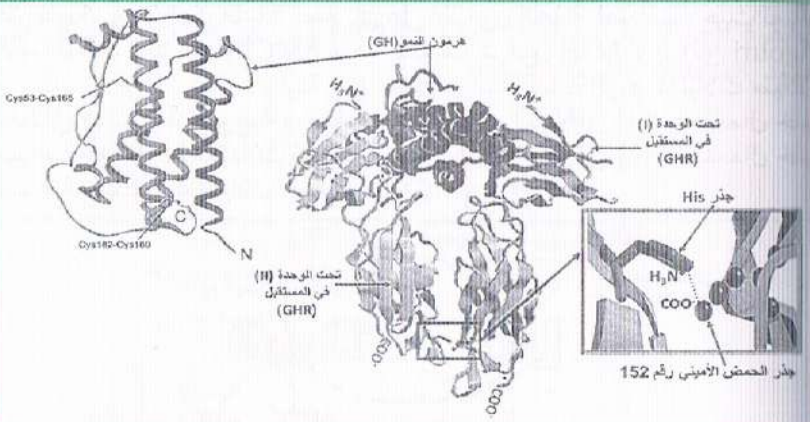
- يُمثّل الشكل (1) نموذجا يَعرض البنية الفراغية لمعقد هرمون النمو (GH) ومستقبله النوعي (GHR)في الخلايا الكبدية عند الشخص الطبيعي باستعمال

برمج راستوب، حيث يتم تمثيل هرمون النمو (GH)بلون داكن، وتمثيل تحت وحدتي المستقبل النوعي له (GHR) بلون فاتح. كما يعرض الجزء المكبر منه منطقة خاصة بين تحت وحدتي المستقبل (GHR)

- يمثل الشكل (2) جزء من جدول الشفرة الوراثية إضافة لتتابع نكليوتيدات جزء من السلسلة غير المستنسخة (الموافق للأحماض الأمينية (151-156) للأليلين:

(GHR1) المسؤول عن تركيب تحت الوحدة (I) للمستقبل (GHR) عند الشخص السليم.

(GHR2) المسؤول عن تركيب تحت الوحدة (I) للمستقبل (GHR) عند الشخص المصاب بمتلازمة «لارون».



الشكل (1) من الوثيـــقة (2)

GHR_1 : GCA GAT ATC CAA GTG AGA

GHR_1': GCA CAT ATC CAA GTG AGA

151 152 153 154 155 156

CAU	CAA	GUG	AUC	AGA	GCA	GAU
His	Gln	Val	Ile	Arg	Ala	Asp

الشكل (2) من الوثيـــقة (2)

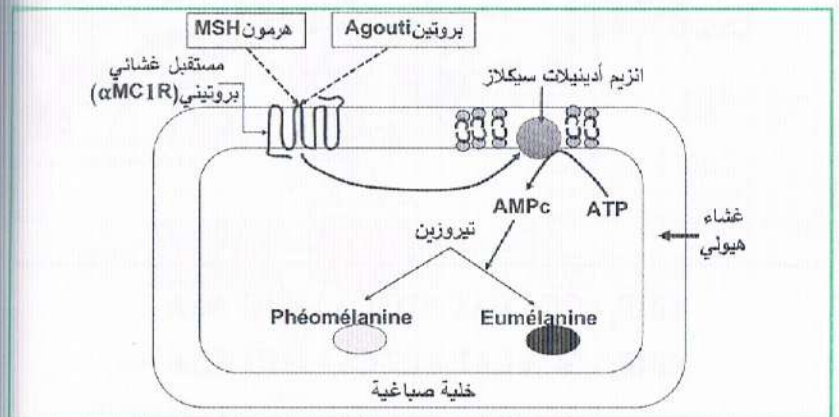
- اشرح سبب الإصابة بمتلازمة لارون باستغلال الوثيقة (2) والمعلومات المكتسبة من الجزء الأول.

التمرين الثالث

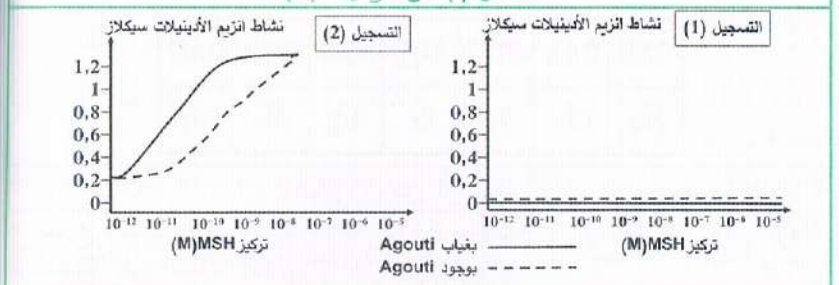
يترجم تعبير المورثة على المستوى الجزيئي بتركيب بروتين هو أصل النمط الظاهري للفرد على مختلف مستوياته. يتحدّد النمط الظاهري على مستوى العضوية للون فرو الفهود بتفاعل أكثر من مورثة وبالتالي أي خلل في مورثة واحدة ينعكس على لون الفرو (نمط ظاهري جديد).

الجزء الأول: تركّب الخلايا الصباغية mélanocytes عند «الفهود المرقّطة» صبغتين تتمثّلان في الميلانين المسودة الداكنة (Eumélanine) والميلانين البنية المصفرّة (Phéomélanine). لفهم كيف يظهر لون فرو الفهود المرقّطة نقدّم الوثيقة (1)

- يمثّل الشكل (أ) من الوثيقة (1): رسما تخطيطيا يوضّح دور بعض الجزيئات التي تتحكّم في تركيب صبغة الميلانين على مستوى الخلية الصباغية. حيث تمتلك المستقبلات الغشائية αMC1R موقعا لتثبيت هرمون MSH أو بروتين Agouti.
- يمثّل الشكل (ب) من الوثيقة (1): نتائج دراسة نشاط إنزيم أدينيلات سيكلاز الغشائي في شروط تجريبية مختلفة فنحصل على التسجيل (1): باستعمال خلية صباغية عديمة المستقبلات الغشائية αMC1R. والتسجيل (2): باستعمال خلية صباغية تملك المستقبلات الغشائية αMC1R.



الشكل (أ) من الوثيقة (1)

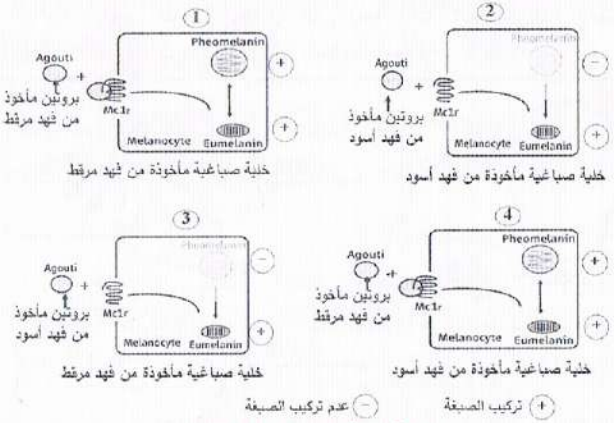


الشكل (ب) من الوثيقة (1)

1. بين كيف يظهر اللون المميز للفهود المرقطة على المستوى الجزيئي باستغلال معطيات الوثيقة (1).
2. تظهر سلالة نادرة من الفهود ذات لون أسود، صغ فرضيتين تشرح بها سبب توحيد اللون عند هذه السلالة.

الجزء الثاني: بغية التحقق من صحة إحدى الفرضيتين نجري الدراسة التالية:

- يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (2) نتائج تتبع تركيب صبغتي (Eumélanine) المسودة الداكنة و(Phéomélanine) البنيّة المصفرّة. عند خلايا صباغية مختلفة وضعت في ظروف تجريبية مختلفة.
- يمثل الشكل (ب) من الوثيقة (2) التتابع النكليوتدي في جزيئات ARNm المشفّرة لأجزاء من المستقبل الغشائي MC1R وبروتين Agouti عند كل من الفهود المرقطة والفهود السوداء.



الشكل (أ) من الوثيقة (2)

الجزيئات البروتينية	الفهود المرقطة	الفهود السوداء
المستقبل αMC1R	⟶ 343 AAG GGG GCG GCC ACG CUC	⟶ 343 AAG GGC GCG GCA ACG CUC
Agouti	140 ⟶ GCC UGC UGC GAC CCG UGC GCC UCC	140 ⟶ GCC UGC UGA GAC CCG UGC GCC UCC

1 \ 2	U	C	A	G	3
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	STOP	STOP	A
	Leu	Ser	STOP	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

الشكل (ب) من الوثيقة (2)

• ناقش صحة الفرضيتين باستغلال معطيات الوثيقة (2).

الجزء الثالث:

وضّح بمخطط كيف يتحكم التفاعل بين مورثتين في ظهور النمط الظاهري على مختلف المستويات عند السلالتين من الفهود المرقّطة والسوداء.

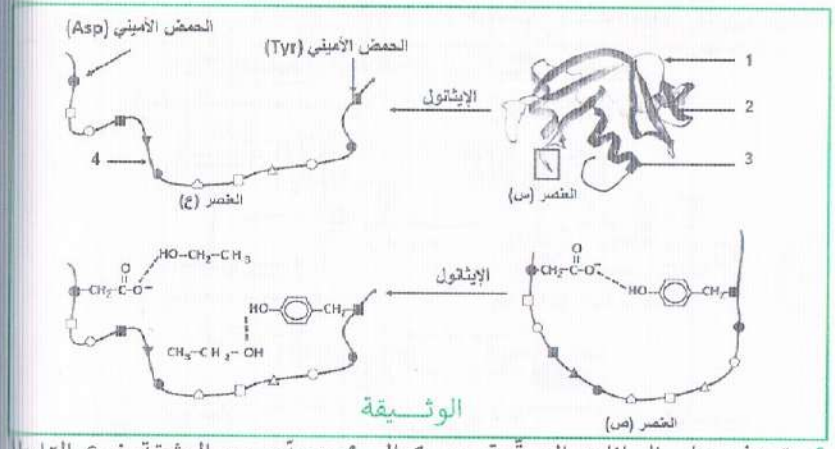
الموضوع الثاني

التمرين الأول

باك 2023 شعبة الرياضيات

تمتلك البروتينات بنيات فراغية مستقرة تؤهلها لأداء وظائف خاصّة، تتأثر هذه البنيات ببعض العوامل الخارجي مثل الكحولي الإيثلي (الإيثانول CH3CH2OH) المستعمل كمطهّر ضد البكتيريا.

الوثيقة التالية تظهر تأثير الكحول على بنية أحد البروتينات الغشائية للبكتيريا حيث العنصر (ص) تكبير للعنصر المؤطر(س).



1. تعرّف على البيانات المرقّمة من 1 إلى 4 وحدّد من الوثيقة نوع الرّابطة المستهدفة من طرف الإيثانول.
2. أكتب الصّيغة الكيميائية للحمضين الأمينيين (Tyr و Asp) ضمن السّلسلة البيبتيدية الممثّلة في العنصر(ع).
3. بيّن في نص علمي كيفية تأمين استقرار البنية الفراغية للبروتين ووظيفته وتأثير الكحول على ذلك مستعينا بالوثيقة ومكتسباتك.

التمرين الثاني

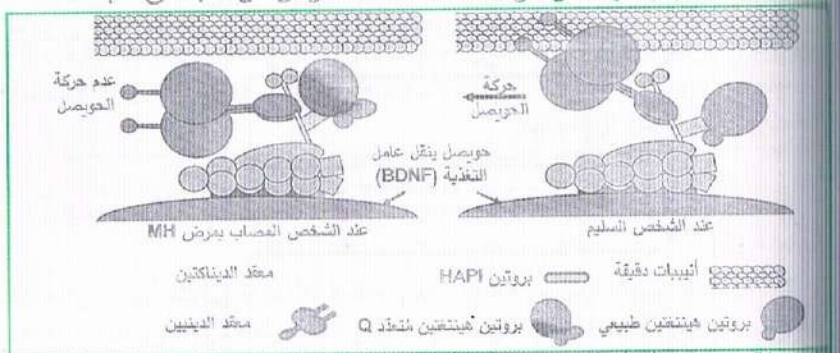
يتم بنسخ المعلومة الوراثية الموجودة في الـ ADN إلى معلومة وراثية في الـ ARNm بشفرة خاصة تدعى الشفرة الوراثية وحدتها الرامزة التي لا تشفّر الا لحمض اميني معين ما يحدّد تتابع الاحماض الامينية وبالتالي بنية ووظيفة البروتين.

في بعض الحالات تتعلّق بنية ووظيفة البروتين بتكرار نفس الرامزة. فما هي العلاقة بين تكرار نفس الرامزة ووظيفة بعض البروتينات؟

الجزء الأول: مرض هنتنغتون (La maladie de Huntington يُرمز له بـ La MH) مرض عصبي نادر، يعاني الشخص المصاب به من مجموعة اعراض مرضية وصفها العالم الأمريكي George Huntington لأول مرة سنة 1872. ومن أهمها عدم التحكّم في حركات عضلات الوجه والجسم وفقدان الذاكرة. نتيجة الموت التدريجي للخلايا العصبية.

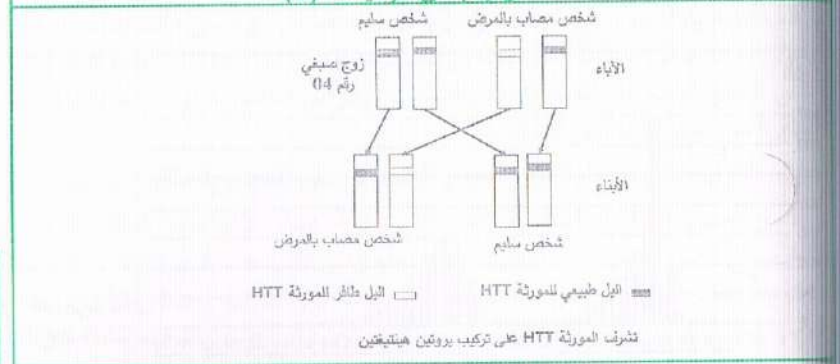
• يمثّل الشكل (1) من الوثيقة (1) الجزيئات البروتينية المُتدخّلة في حركة الحويصل الافرازي الناقلة لعامل التغذية(BDNF) داخل الخلايا العصبية عند الشخص السليم وعند الشخص المصاب بمرض La MH.

• يمثّل الشكل (2) من نفس الوثيقة الية انتقال المرض من الآباء الى الأبناء.



ملاحظة: تحتاج الخلايا العصبية لبقائها حيّة الى عامل التغذية (BDNF) الذي ينقل داخل حويصلات إفرازية من خلية عصبية إلى أخرى.

الشكل (1) من الوثيـقة (1)

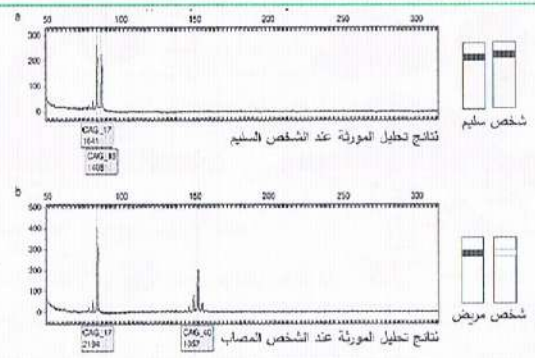


الشكل (2) من الوثيـقة (1)

1. اشرح سبب الإصابة بمرض هنتنغتون. Huntington باستغلال الوثيقة (1).

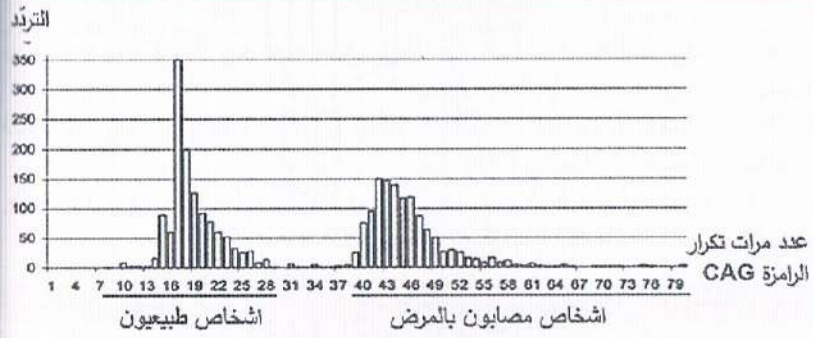
الجزء الثاني: بغية التعرف على أصل هذا المرض نجري الدراسة التالية:

- للتأكّد من الإصابة بالمرض يلجأ المختصون الى تقنية PRC (التي تستعمل عادة لتحديد البصمة الوراثية للفرد)، حيث يتم تحليل المورثة (HTT) من أجل تحديد حجم المناطق المتكرّرة فيها.
- تعطي نتائج التحليل ذروة واحدة أو ذروات مفلورة، إذا تحصلنا على ذروة واحدة يتبيّن ان الشخص متماثل الأليلين الأبويين وإذا كان الشخص مختلف الأليلين الأبويين تظهر ذروتان بسعتين مختلفتين.
- تمثل الوثيقة (-2أ) نتائج تحليل قطعة من المورثة (HTT) عند شخص سليم وعند شخص مصاب.
- تمثل الوثيقة (-2ب) أعمدة تكرارية تدرس معدل تردّد تكرار الرامزة CAG عند البشر العاديين والمصابين بالمرض.
- تُمثّل الوثيقة (-2ج) رسما تخطيطيا لبنية بروتين الهينتغتين الناتج عن التعبير المورثي عند الشخص السليم وعند شخص مريض.

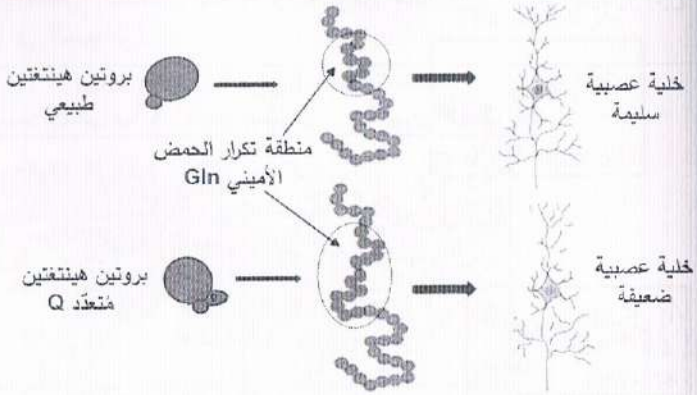


ملاحظة: الرقم 2194، 1075، 1408، 1641 هو رمز أليل المورثة ، أما العدد 40، 18، 17 فهو عدد مرّات تكرار الرّامزة CAG في القطعة التي تمّ تحليلها

الوثيقة (2 -أ)



الوثيقة (2 -ب)



ملاحظة: تراكم بروتين (هينتغتين متعدّد Q) داخل الخلية العصبية يؤدي إلى تفاعله مع بروتينات أخرى مثل توقيف نشاط مورثات معينة داخل نواة الخلية العصبية مما يؤدي الى موتها.

الوثيقة (2 -ج)

1. قدّم إجابة دقيقة للسؤال المطروح في مقدمة التمرين. باستغلال معطيات الوثيقة (2).
2. لايزال العلاج لهذا المرض معتمدا على تخفيف الاعراض والتركيز على الجانب النفسي للمريض ويبقى الامل الواعد في تطبيق تقنية تعطيل المورثات. بناء على فهمك لحل المشكل بيّن كيف تمكن هذه التقنية من العلاج النهائي للمرض.

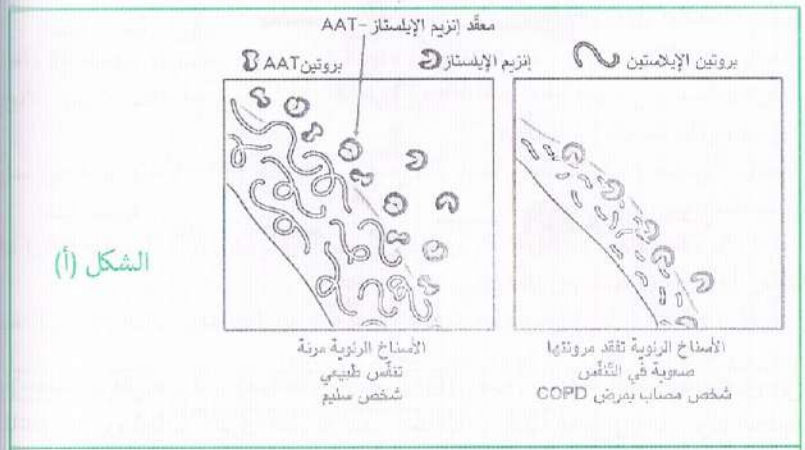
التمرين الثالث — تمرين تأثير التدخين على وظيفة التنفس

تُركّب الخلايا الحية بروتينات متنوّعة عالية التخصص الوظيفي ذات بنيات فراغية مُستقرّة، ما يؤمّن سلامة العضوية ويُكسِبها مقاومة ضد العوامل الممرضة، إلا أن بعض السلوكيات غير الصحيّة مثل التدخين يعرّض العضوية إلى الإصابة بأمراض خطيرة من بينها الأمراض التنفسية.

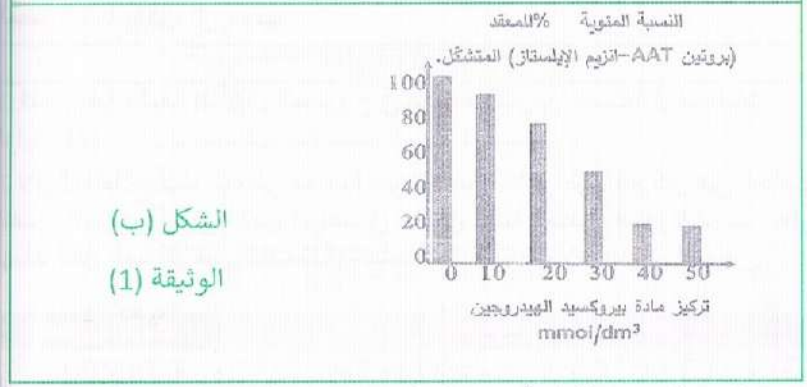
الجزء الأول: لتفسير آلية تأثير تناول السجائر على العضوية نقترح ما يلي:

- تفرز بعض الخلايا المناعية أثناء الاستجابة ضد الإصابات البكتيرية انزيم الإيلاستاز الذي يعمل على تفكيك جدرانها، ومن أجل حماية بروتينات الأنسجة الرئوية، يُفرِز الكبد بروتين مضاد التربسين (Alpha-1-antitrypsin) يرمز له بـ AAT، يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (1) حالة خليتين رئويتين من شخص سليم وآخر مصاب بداء الانسداد الرئوي المزمن COPD وهو مرض وراثي من أهم أعراضه صعوبة التنفّس.
- يمثل الشكل (ب) من الوثيقة (1) نتائج قياس نسبة المعقد (بروتين AAT-

إنزيم الإيلاستاز) المتشكل بدلالة تزايد تركيز مادة بيروكسيد الهيدروجين (مادة موجودة في السجائر).



الشكل (أ)



الشكل (ب)

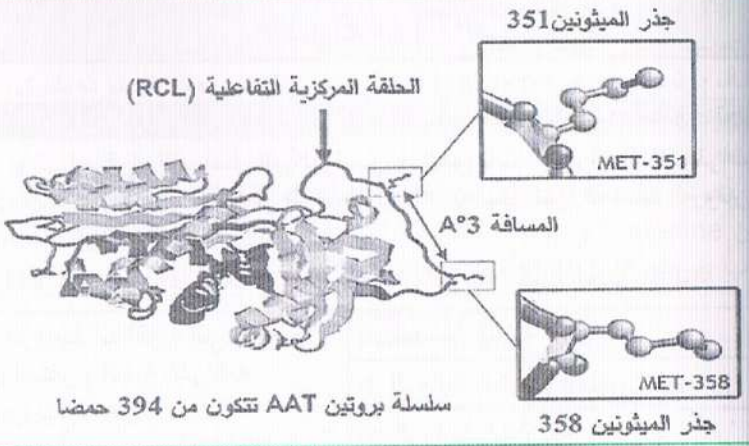
الوثيقة (1)

- صغ فرضية تشرح آلية تأثير تناول السّجائر على العضوية باستغلالك للوثيقة (1).

الجزء الثاني: للتحقُّق من صحّة الفرضية نقترح الدراسة التالية:

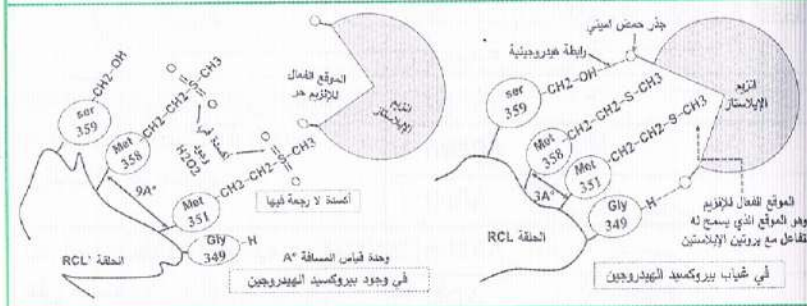
- يمثل الشكل (1) من الوثيقة (2) نموذجا شريطيا مأخوذا عن برنامج راستوب يَعرِض البنية الفراغية لبروتين AAT بروتين مضاد التربسين α1) مع تكبير جزء مهم منه، مرفق بنتائج تجريبية.

- يمثل الشكل (2) من نفس الوثيقة نماذج تُوضِّح العلاقة بين البنية الفراغية لإنزيم الإيلاستاز والحلقة RCL لبروتين AAT في وجود وفي غياب مادة بيروكسيد الهيدروجين.



النتائج التجريبية	وجود أو غياب الحلقة RCL في البروتين AAT	
	وجود	غياب
تشكل المعقد(بروتين AAT- إنزيم الإيلاستاز)	نعم	لا

الشكل (1) من الوثيقة (2).



الشكل (2) من الوثيقة (2).

1. اشرح آلية تأثير تناول السجائر على العضوية ما يسمح لك بالمصادقة على الفرضية المقترحة.

2. بيّن أصل مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) عند شخص غير مدخّن انطلاقا ممّا توصلت إليه من معلومات.

الجزء الثالث:

وضِّح بمخطط تحصيلي دور البروتينات الوظيفية خلال عملية التنفّس، وتأثير التدخين على العضوية انطلاقا من المعلومات المستخرجة من الموضوع.

الموضوع الثالث

التمرين الأول

باك 2023 شعبة علوم تجريبية

يؤمّن استقرار التسلسل النيكليوتيدي في المورثات استقرار البنية الفراغية للبروتين ووظيفته إلا أنّ بعض الاختلالات التي تصيب المورثة تُفقد البروتين تخصّصه الوظيفي.

1. اختر العبارات الصحيحة من العبارات المقترحة لتكملة الجمل التالية:

أ. الروابط التكافؤية التي تساهم في استقرار البنية الفراغية للبروتينات هي:	a: الجسور ثنائية الكبريت.
	b: الروابط الكارهة للماء.
	c: الروابط الشاردية.
ب. تتوقف البنية الفراغية وبالتالي التخصص الوظيفي للبروتينات على:	a : الروابط التي تنشأ بين أحماض أمينية محددة ومتموضعة بشكل دقيق في السلسة الببتيدية.
	b: طبيعة وعدد الأحماض الأمينية فقط في السلسة الببتيدية.
	c: عدد وترتيب الأحماض الأمينية فقط في السلسة الببتيدية.
ت- إن ترتيب الأحماض الأمينية في السلسلة الببتيدية يفرضه ترتيب الرامزات في:	ARNr: a
	ARNm: b
	ARNt: c
ث. أصل الطفرة الوراثية هو تغيّر على مستوى:	ARNm: a
	ADN: b
	c:البروتين

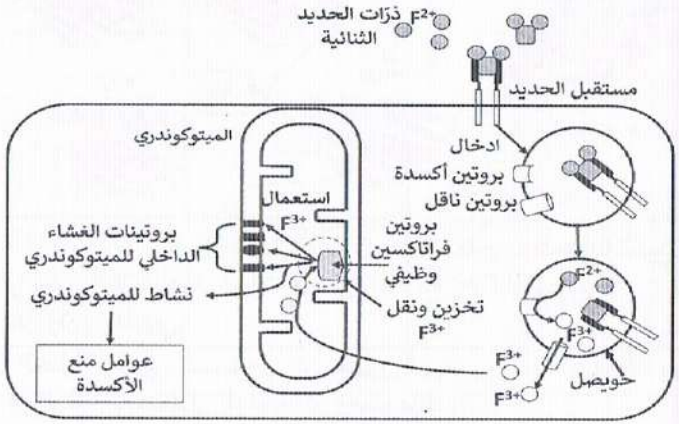
2. وضّح في نص علمي كيف يحافظ التسلسل النيكليوتيدي للمورثة على وظيفة البروتين مبرزا دور بعض الطفرات في فقدان التخصص الوظيفي. (النص العلمي مهيكل بمقدمة وعرض وخاتمة)

التمرين الثاني

تؤدي البروتينات عالية التخصّص وظائف أساسية في حياة الخلية، يرتبط تخصصها بالنية الفراغية المُميّزة لجزيئاتها لذا يترتب على شذوذ بنائها خلل في نشاطات العضوية.

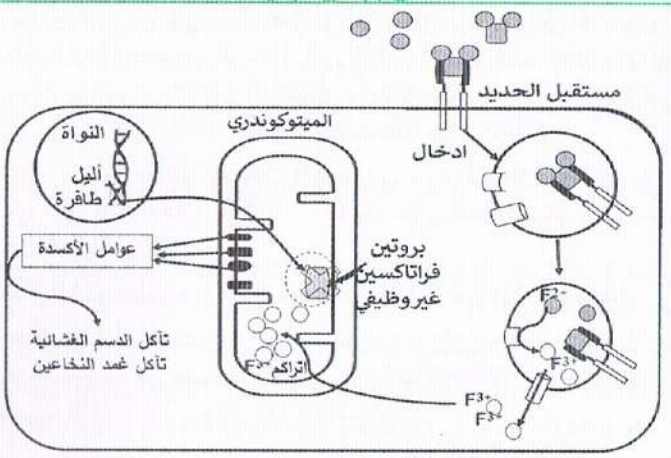
الجزء الأول: مرض فريديريك اتاكسيا (Friedrich ' s Ataxie) مرض وراثي نادر يصيب الجهاز العصبي الحركي مما يؤدي إلى اختلال المشي وأداء الحركات الدّقيقة، يرتبط ببروتين Frataxine الذي ينشُط على مستوى الميتوكوندري، وهي العضية المسؤولة على انتاج الطاقة وفق مجموعة من التفاعلات يتم خلالها استخدام ذرات الحديد.

لفهم مصدر الإصابة بهذا المرض نقترح عليك الوثيقة 1 التي تمثّل موقع تدخل بروتين Frataxine في الخلايا العصبية السليمة. وعلى مستوى الخلايا العصبية المصاب بمرض فردريك اتاكسيا حيث يكون بروتين Frataxine غير وظيفي.



خلية عصبية عند الشخص السليم

الشكل (أ) من الوثيقة 1



خلية عصبية عند الشخص المصاب

الشكل (ب) من الوثيقة 1

• وضّح دور البروتين المدروس وانعكاسات فقدان نشاطه عند المصابين بالمرض.

الجزء الثاني: بحثا عن أصل المرض سمحت دراسة نواتج التعبير المورثي لأربعة أليلات طافرة من مورثة Fxn بإنجاز الوثيقة 2 التي تبرز مواقع الأحماض الأمينية في البروتينات الناتجة ممثلة بالكرات والمناطق الأكثر تلونا من جزيئات Frataxine التي يُشرف على تركيبها كل أليل حيث تنخفض درجة ارتباطها بـ Fe^{+3} بشكل متفاوت فيما بينها ومقارنة بالـ Frataxine الطبيعي.

ملاحظة: تُمثّل G130V, D122Y,N146K, W155R جزيئات فراتاكسين ناتجة عن تعبير أليلات طافرة ذات قوة ارتباط مع $F2^{+}$ أقل بأكثر من 4 مرات مقارنة بالبروتين الطبيعي. الوثيقة 2

• بيّن أن الخلل الوظيفي المسؤول عن ظهور المرض مرتبط بالعلاقة بين بنية البروتين ووظيفته باستغلال الوثيقة 2 ومعلوماتك.

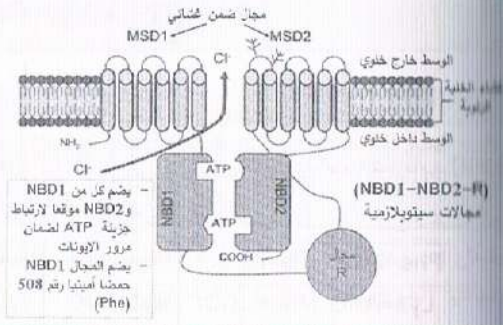
التمرين الثالث — فكرة مرض الالتهاب الرئوي

تتوقف بنية البروتين وبالتالي تخصّصه الوظيفي على الروابط التي تنشأ بين أحماض آمينيه محدّدة بدقة حسب الرسالة الوراثية، وبالتالي فإن الخلل في بنية أحد البروتينات قد يؤدي إلى فقدان الوظيفة ما ينتج عنه مرض خطير. وقد توصل الباحثون إلى إيجاد دواء لأحد الأمراض المتعلقة بهذا الخلل.

الجزء الأول: مرض Mucoviscidose مرض مرتبط بخلل وظيفي في بروتين CFTR الذي تعبّر عنه الخلايا الرئوية. لفهم سبب هذا المرض وإمكانية علاجه نقدّم اشكال الوثيقة (1):

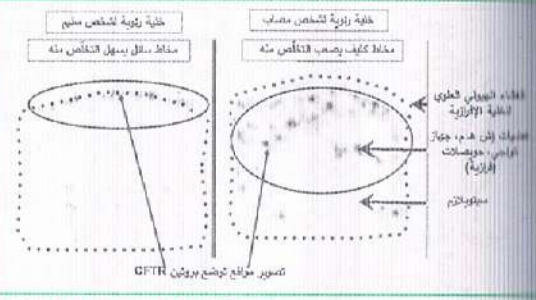
• يمثل الشكل (1) معطيات حول البنية الفراغية لبروتين CFTR الوظيفي.

• يمثل الشكل (2) نتائج تصوير مواقع تموضع بروتين CFTR في الخلايا الرئوية عند شخص سليم وآخر مصاب بالمرض من الفئة(F508del) (ملاحظة: تصنّف الفئات حسب نتائج تأثير بروتين CFTRالمُركّب).



تنبيه: يسمح تدفّق شوارد Cl- إلى الوسط الخارجي بالتخلص من المخاط على مستوى القصبات الهوائية، وبقاء المخاط يتسبب في انسدادها والتعرض للالتهابات البكتيرية

الشكل (1) من الوثيقة (1)



ملاحظة: يعمل جزء من مجال NBD1 على تثبيت شكل البروتين و«توجيهه» إلى الغشاء العلوي للخلية الإفرازية.

الشكل (2) من الوثيقة (1)

1. اشرح سبب ظهور الأعراض المرضية عند الأشخاص المصابين بمرض Mucoviscidose مقارنة بالشخص السلم باستغلال الوثيقة (1).
2. يستعمل دواء Trikafta لعلاج هذا المرض. صغ فرضية توضح طريقة عمل هذا الدواء.

الجزء الثاني: لفهم أصل مرض Mucoviscidose واختبار مدى فاعلية دواء Trikafta نقدّم الدراسة التالية:

• يمثل الشكل (1) من الوثيقة (2) نتائج المقارنة باستعمال مبرمج Anagène لجزء من إحدى سلسلتي ADN لكل من الأليل المشرف على تركيب بروتين CFTR عند الشخص السليم والشخص المصاب بالمرض من فئة (F508del).

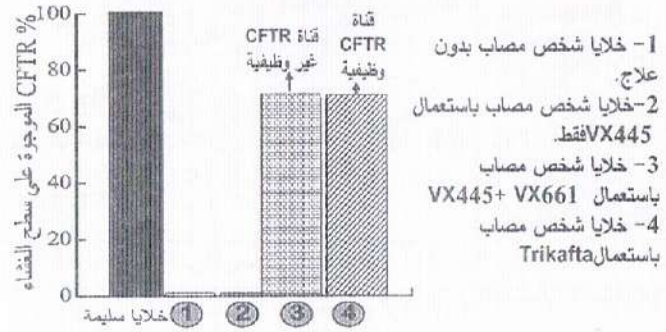
• نتائج المعاملة بدواء Trikafta موضّحة في الشكلين (2 و3) من الوثيقة (2)، حيث يتكون دواء Trikafta من 3 جزيئات (elexacaftore)، (tezacaftor VX661) (ivacaftor VX770) (VX445) حيث تؤدي هذه الجزيئات أدوارا مختلفة تمكّن من تصحيح وتقوية بروتين CFTR.

```
                    ***  *******[illegible]**********
                    1    1516   1520   1525   1530
                         |      |      |      |
CFTR (normal)       ATG  ATC|ATC|TTT|GGT|GTT|TCC
CFTR (mucoviscidose) ATG.....ATC|AT_|__T|GGT|GTT|TCC...
```

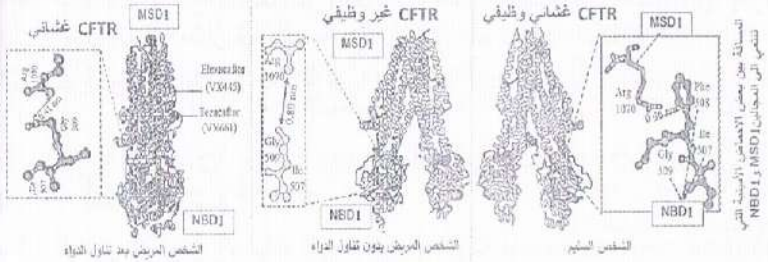
يتضمّن الأليل المشرف على CFTR الطبيعي 4443 نكليوتيدات مقارنة بـ 4440 في الأليل المشرف على تركيب CFTR غير الطبيعي.

معنى بعض الرامزات	Ile=AUC	Gly=GGU	Ile=AUU	Phe=UUU
	Val=GUU	Met=AUG	Ser=UCC	Lys=AAG

الشكل (1) من الوثيقة (2)



الشكل (2) من الوثيقة (2)



الشكل (3) من الوثيقة (2)

- بيّن أصل مرض Mucoviscidose من الفئة (F508del) ومدى فاعلية العلاج بدواء Trikaftaما يسمح لك بالتحقّق من صحة الفرضية باستغلال معطيات الوثيقة (2).

الجزء الثالث: وضّح بمخطط تحصيلي سبب المرض محل الدراسة وآلية علاجه.

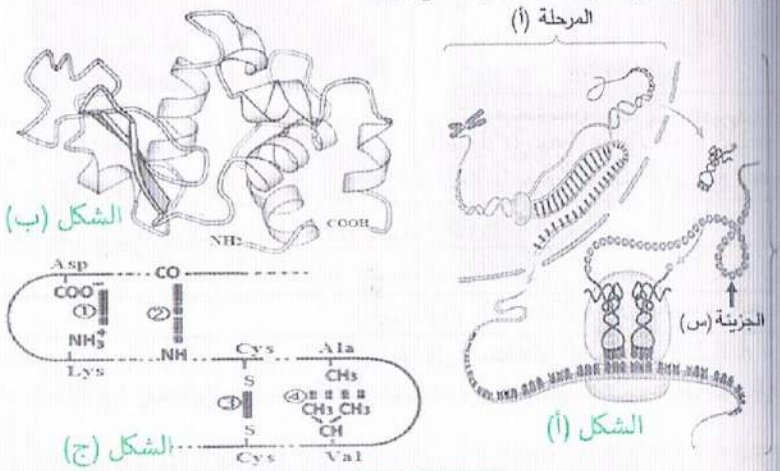
الموضوع الرابع

التمرين الأول

باك 2021 شعبة علوم تجريبية.

تركب الخلايا الحيّة بآليات محددة بروتينات متنوعة ذات أهمية حيوية، تخصصها الوظيفي مرتبط ببنيتها الفراغية.

يمثل الشكل (أ) من الوثيقة التالية مراحل تركيب بروتين وظيفة (الجزيئة س) والشكل (ب) يمثل بنيته الفراغية باستعمال أما الشكل (ج) فيظهر بعض الروابط الكيميائية الموجودة في هذه البنية الفراغية.



الوثيقة

1. تعرّف على المرحلتين (أ) و(ب) من الشكل (أ) وعلى الروابط المرقمة من 1 إلى 4 من الشكل (ج) ثمّ حدّد مستوى البنية الفراغية للبروتين (س) الممثلة في الشكل (ب) مع التعليل.
2. بيّن في نص علمي آليات تركيب البروتين وكيفية اكتسابه تخصصا وظيفيا من معطيات الوثيقة ومكتسباتك.

التمرين الثاني

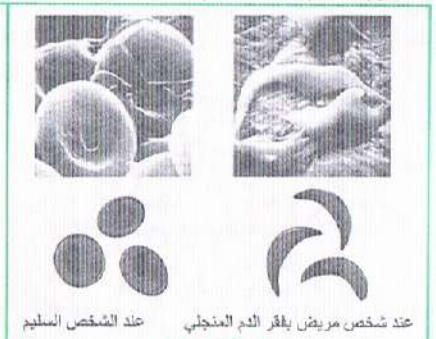
أثبتت الدراسات ان وظيفة اي بروتين محدّدة وراثيا مما يضمن سلامة العضوية، إلا ان امراضا خطيرة يمكن ان تصيب العضوية نتيجة خلل في وظيفة بروتين معين.

الجزء الأول: مرض الدريبانوسيتوز فقر الدم المنجلي (Anémie falciforme) حالة مرضية شائعة في المناطق المدارية لها تأثير سلبي على الوظيفة التنفسية إضافة إلى أعراض أخرى خطيرة.

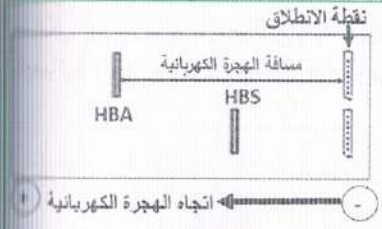
- اظهرت دراسة كريات الدّم الحمراء وجزيئات الهيموغلوبين (بروتين ناقل للـ O

يتواجد داخل كريات الدّم الحمراء) لشخصين أحدهما عادي بهيموغلوبين يسمى HbA والآخر مريض بهيموغلوبين يسمى HBS التغيرات المتمثّلة في الوثيقة (1)

- يمثل الشكل (1) ملاحظة مجهرية ورسم تفسيري لها لكريات الدم الحمراء عند الشخص العادي والشخص المصاب بمرض الدريبانوسيتوز.
- يمثل الشكل (2) نتائج تحليل الهيموجلوبين (Hémoglobine) بتقنية الهجرة الكهربائية (Electrophorèse).



الشكل (1)



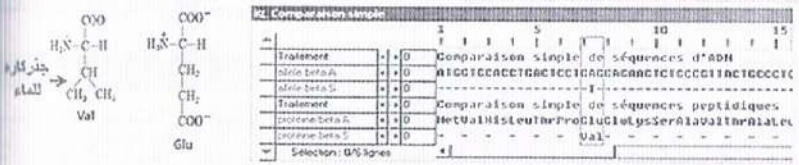
الشكل (2)

الوثيقة(1)

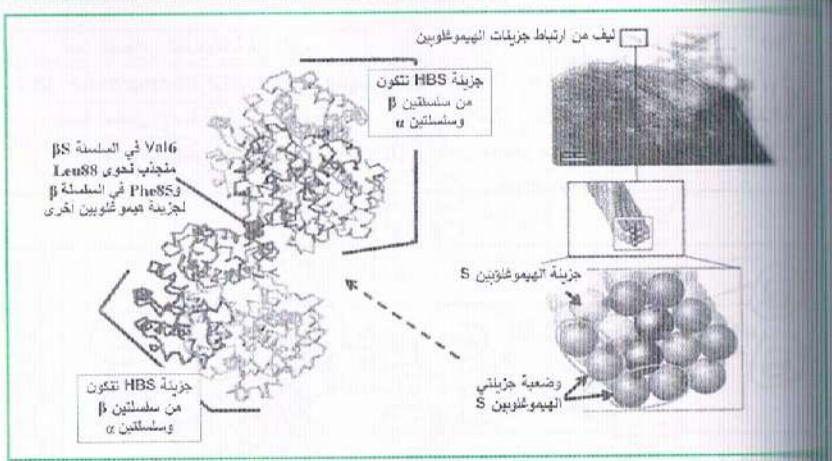
- صغ فرضية تبيّن بها سبب حدوث المرض باستغلال الوثيقة (1).

الجزء الثاني: للتحقّق من صحة الفرضية نقدم المعطيات الموضحة في الوثيقة (2):

- تتكّون جزيئة الهيموغلوبين من أربع سلاسل بروتينية 2α و2β
- يمثّل الشكل (1) عرض التتابع النكليوتيدي في الأليل المشفر للسلسلة β في كل من HBA وHBS وتتابع الاحماض الامينية الموافق له باستعمال برنامج Anagène.
- يمثّل الشكل (2) صور مأخوذة عن الملاحظة المجهرية وعن برنامج راستوب لشكل الهيموغلوبين في كريات الدم الحمراء المنجلية في وسط فقير بالـ O_2 (على مستوى الأعضاء).



الشكل (1) من الوثيقة (2)



ملاحظة: كريات الدّم الحمراء المنجلية هشّة وسهلة الكسر ما يؤدي الى نقص عددها. في كريات الدّم الحمراء العادية لا تتشكل ألياف الهيموغلوبين.

الشكل (2) من الوثيقة (2).

- بيّن أصل مرض الدريبانوسيتوز ما يسمح لك بالتحقّق من صحة الفرضية المقترحة باستغلال الوثيقة (2)

الجزء الثالث: لخّص في مخطط العلاقة بين التغير في بنية البروتين والاختلال الصحي عند مرضى الدريبانوسيتوز انطلاقا مما توصّلت اليه من معلومات.

التمرين الثالث — باك 2024 شعبة علوم تجريبية.

يوقف التخصص الوظيفي للبروتين على بنيته الفراغية التي قد تختل بفعل بعض العوامل كالتدخين المسبّب لمشاكل صحية أخطرها سرطان الرئة. فما هي العلاقة بين مكوّنات التبغ وارتفاع نسبة احتمال الإصابة بسرطان الرئة عند المدخنين؟

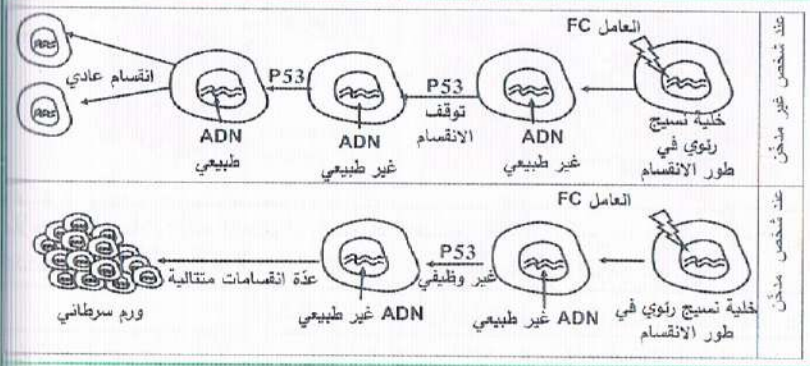
الجزء الأول: لتوضيح العلاقة بين أحد مكوّنات التبغ وارتفاع نسبة احتمال الإصابة بسرطان الرئة نقدّم لك الدراسة التالية:

تم قياس نسبة احتمال الإصابة بالسرطان الرئوي بدلالة عدد السجائر المستهلكة في اليوم وكمية (Benzopyréne (BZP وهو أحد مكونات التبغ، النتائج ممثّلة في الجدول الشكل (أ) من الوثيقة 1.

- يمثّل الشكل(ب) من نفس الوثيقة تأثير أحد العوامل المسبّبة للسرطان (FC) على ADN خلايا النسيج الرئوي ودور بروتين P53(بروتين خلوي) في تنظيم الانقسام الخلوي عند شخص مدخّن وآخر غير مدخّن.

عدد السجائر المستهلكة في اليوم	0	10	20	30	40	50
تركيز Benzopyréne (BZP) ب (µg/mL)	0,22	0,34	0,68	1,02	1,36	1,7
نسبة احتمال الإصابة بسرطان الرئة	1%	20%	32%	57%	80%	85%
ملاحظة: ينبعث Benzopyréne (BZP) أيضا من مصادر ملوثة أخرى بنسب قليلة.						

الشكل (أ) من الوثيقة 1.

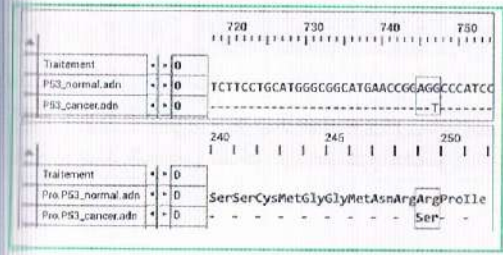


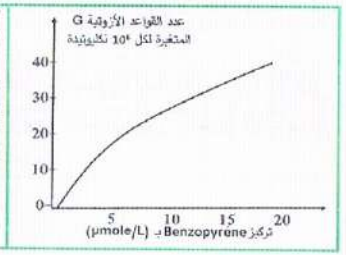
الشكل (ب) من الوثيقة 1.

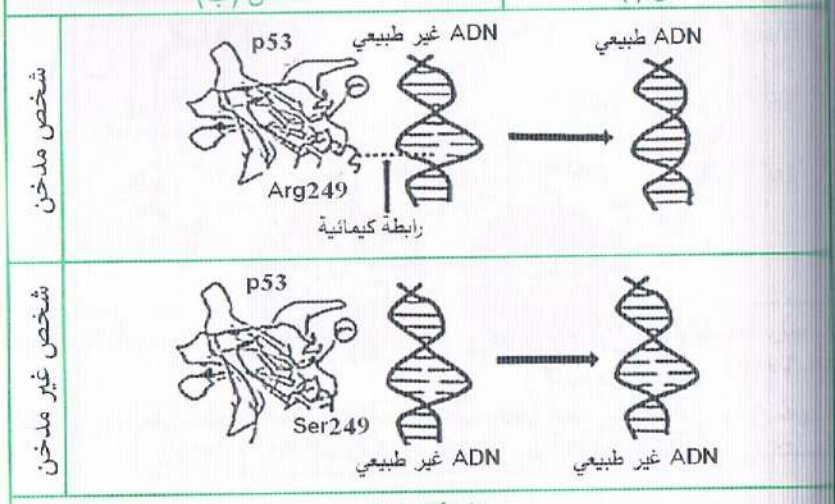
- اقترح فرضيّة توضّح من خلالها العلاقة بين Benzopyréne وارتفاع نسبة احتمال الإصابة بسرطان الرئة عند المدخنين باستغلال شكلي الوثيقة 1 ومعلوماتك.

الجزء الثاني:

- يمثّل الشكل (أ) من الوثيقة 2 عدد القواعد الأزوتية (G) المتغيّرة في مورثة بروتين P53 في وجود تراكيز متزايدة من Benzopyréne (BZP).
- يمثّل الشكل (ب) من نفس الوثيقة نافذة Anagène تعرض مقارنة بين جزء من التتابع النكليوتيدي لموثة P53 ومقارنة تتابع الحماض الأمينية الموافقة لها عند خلية رئوية وأخرى سرطانية من نفس النسيج.
- يمثّل الشكل (ج) من نفس الوثيقة نمذجة لآلية عمل بروتين P53 في الحالتين (عند المدخّن وغير المدخّن).







الشكل (ج)

الوثيقة 2

1. صادق على صحة الفرضية المقترحة باستغلالك لأشكال الوثيقة 2 ومعلوماتك.
2. قدّم إرشادات للمدخّنين وغير الممخّنين لتفادي الإصابة بمرض السرطان الرئوي.

الجزء الثالث: لخّص في مخطط دور البروتين P53 في إصلاح اختلال الـ ADN المسبّب للسرطان عند المدخنين وغير المدخنين بناء على ما سبق ومعلوماتك.

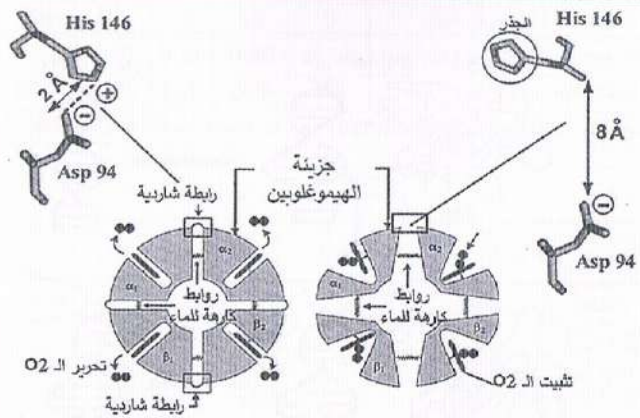
الموضوع الخامس

التمرين الأول **باك 2021 شعبة الرياضيات مُكيّف.**

منذ اكتشافه في عام 1840، يعد الهيموغلوبين أحد أكثر البروتينات التي تمت دراستها على نطاق واسع. ويرتبط ذلك بوظيفته الفسيولوجية المهمة.

تتطلب بنية معظم البروتينات استقرارا لـ PH الوسط ما يؤمن وظيفتها، إلا أن بنية جزيئة الهيموغلوبين تتكيّف مع احتياجات وظيفتها حيث يتم تثبيت الـ O_2 على مستوى الرئتين، وتحريره على مستوى الأنسجة حسب شروط فيزيولوجية محدّدة.

توضح الوثيقة حالتين وظيفيتين تأخذهما بنية الهيموغلوبين في مستويين مختلفين من العضوية.



على مستوى الرئتين	البنية R مرنة	على مستوى الأنسجة	البنية T متماسكة
	PH الدّم = 7,4		PH الدّم = 7,3

الوثيقة

1. حدّد المستوى البنائي لجزئي الهيموغلوبين وعلاقته بوظيفة تثبيت ثنائي الأكسجين على مستوى الرئتين، ثم صنّف الحمضين الأمينيين (His146 وAsp94).

2. بيّن في نص علمي كيف يمكن لبنية الهيموغلوبين أن تتكيّف مع احتياجاتها الوظيفية اعتمادا على مكتسباتك والوثيقة.

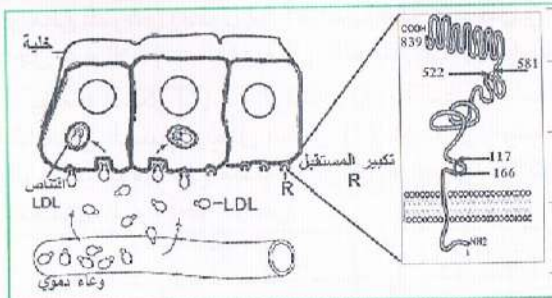
التمرين الثاني — باك 2018 شعبة العلوم التجريبية بتصرّف

يتوقف نشاط البروتينات على بنيتها الفراغية ولتوضيح العلاقة بين تغير البنية الفراغية وظهور المشاكل أو الاختلالات الصحيّة نقدم الدراسة التالية:

الجزء الأول:

ينتقل الكولسترول في الدم ضمن مادة تعرف بالـ LDL (تتكوّن من طبقة بروتينية خارجية في داخلها الكولسترول) ويتم استعماله من طرف الخلايا وفق آلية تتطلّب مستقبلات غشائية نوعية R.

توضّح في الوثيقة 1 آلية دخول الـ LDL وتكبير للمستقبل R وجذور بعض الأحماض الأمينية الداخلة في بناء المستقبل الغشائي R مع رقم تسلسلها والـ Phi الخاص بكل حمض أميني.



رقم الحمض الأميني	جذر الحمض الأميني	PHi
166/177	CYS CH_2 SH	5
522	ASP CH_2 COOH	2,77
581	LYS $(CH_2)_4$ NH_2	9,74

الوثيقة 1

1. مثّل الصيغة الشاردية للحمضين الأمينيين Asp وLys ضمن السلسلة البروتينية عند PH=7.

2. وضّح دور الأحماض الأمينية في ثبات واستقرار البنية الفراغية وبالتالي وظيفة المستقبل الغشائي R انطلاقا من الوثيقة (1) والمعلومات المكتسبة.

الجزء الثاني:

إنّ مرض تصلب الشرايين L'athérosclérose الناتج عن ارتفاع الكولسترول في الدم وما ينتج عنه من ضيق الشعيرات الدموية وخاصة على مستوى القلب، يتسبب في وفاة الكثير من الأفراد وللتعرّف على سبب المرض نقدم الوثيقة 2 التي تمثّل جزء من الأليل R1 المسؤول عن تركيب المستقبل الغشائي R عند شخص سليم، وجزء من الأليل R2 المسؤول عن تركيب المستقبل الغشائي R عند شخص مريض مرفق بجدول الشفرة الوراثية.

AGA	CAA	UGC	AAC	GAG	UAG	UUC	CAG
Arg	Gln	Cys	Asn	Glu	stop	Phe	Gln

R_1 : TCT TTG CTC AAG GTC ACG GTT

R_2 : TCT TTG CTC AAG ATC ACG GTT

29 30 31 32 33 34 35

الوثيقة 2

- بيّن أصل مرض L'athérosclérose انطلاقا من الوثيقة (2) ومعلوماتك.

التمرين الثالث — إعادة بناء تمرين مقترح في باك 2022 شعبة الرياضيات (تمرين الهبسيدين).

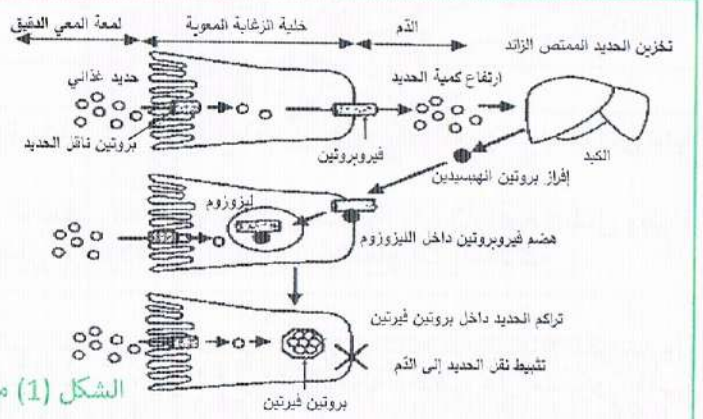
يتحكّم النمط الوراثي للفرد في وظائف البروتينات الناتجة عن التعبير المورثي، وإنّ أي خلل في خصائصها ينتج عنه قصور في الوظائف التي تؤديها.

الجزء الأول:

يتم تنظيم امتصاص الحديد على مستوى الزغابات المعوية تحت مراقبة الكبد،

وبعض المرضى يعانون من أعراض ناتجة عن خلل في تنظيم امتصاص الحديد. من أجل فهم الأسباب المؤدية إلى ذلك نقترح الدّراسة التالية:

- يوّضح الشكل (1) من الوثيقة (1) آلية تنظيم امتصاص الحديد في العضوية عند الشخص السليم. ويُمثّل الشكل (2) من نفس الوثيقة نتائج مُعايرة كمية الحديد المُمتصّة يوميا على مستوى الزغابات المعوية والكمية المخزّنة في الأعضاء عند شخص سليم وآخر مريض.



الشكل (1) من الوثيقة 1

	كمية الحديد المُمتصّة على مستوى الزغابات المعوية في اليوم (ملغ).	كمية الحديد المخزّنة في الأعضاء (غرام).
شخص سليم	من 1 إلى 2	5
شخص مريض	من 5 على 8	من 10 إلى 30

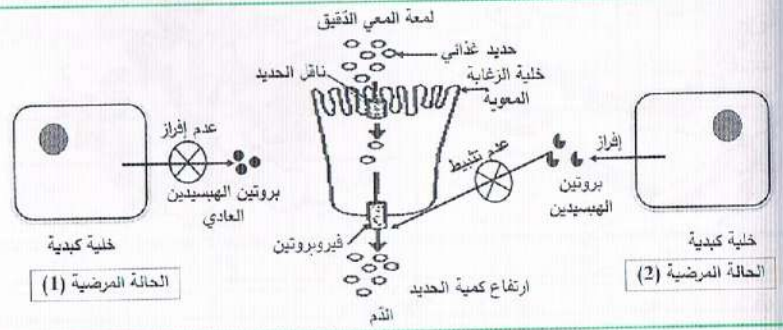
الشكل (2) من الوثيقة 1

- اقترح فرضيتين لتبيان سبب ظهور أعراض المرض باستغلال الوثيقة 1.

الجزء الثاني: بغية التحقّق من صحة الفرضيتين نقدّم ما يلي:

- تُشرف على تركيب بروتين الهبسيدين المورثة (HAMP) المحمولة على الزوج الصبغي رقم 19
- يتم تحفيز تركيب الهبسيدين الكبدي بواسطة بروتين HFE المُشفَّر له بواسطة المورثة HFE المحمولة على الصبغي رقم 6. لكل من المورثتين (HAMP) و(HFE) أليلان.
- يُقدّم الشكل (1) من الوثيقة 2 أسباب الخلل في تنظيم امتصاص الحديد في حالتين مرضيتين.
- يمثّل الشكل (2) من نفس الوثيقة التتابع النكليوتيدي لجزء من أليلي المورثة

المشرفة (HAMP) على تركيب بروتين الهبسيدين وأليلي المورثة المشرفة على تركيب بروتين HFE (السلسلة غير المستنسخة).



الشكل (1) من الوثيقة 2.

المورثة HAMP	رقم الثلاثية	278	279	280	281	282	283	284
	أليل طبيعي	CAG	AGA	TAT	ACG	TGC	CAG	GTG
	أليل طافر	CAG	AGA	TAT	ACG	TAC	CAG	GTG
المورثة HFE	رقم النكليوتيدات	1060			1069	1074		
	أليل طبيعي	ATA	CGT	GCC	AGG	TGG		
	أليل طافر	ATA	CGT	ACC	AGG	TGG		

جزء من جدول الشفرة الوراثية

الرامزات	GGC GCA	ACC ACG	CGG AGA	UAU UAC	UGG	UCC UCA	UAA UAG	CAG	AUA	GUG	UGC
الأحماض الأمينية	Ala	Thr	Arg	Tyr	Trp	Ser	توقف	Gln	Ile	Val	Cys

الشكل (2) من الوثيقة 2.

- بيّن أسباب الأعراض المرضية الناتجة عن خلل في تنظيم امتصاص الحديد ما يسمح بالتحقق من صحّة الفرضيتين.

الجزء الثالث: وضّح بمخطط العلاقة بين النمط الوراثي والخلل في تنظيم امتصاص الحديد عند الأشخاص المصابين بالمرض.

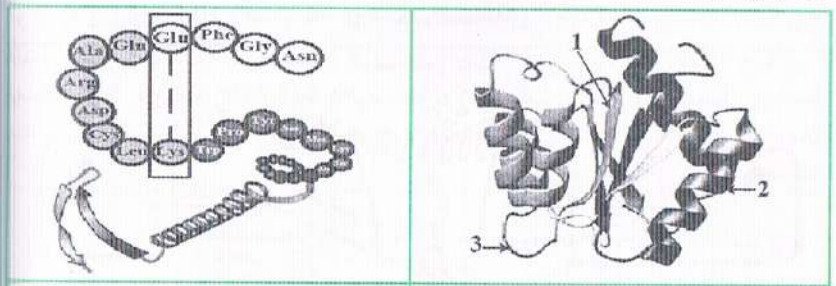
الموضوع السادس

التمرين الأول **باك 2019 شعبة الرياضيات بتصرّف.**

يتوقف التخصص الوظيفي للبروتين على ثبات واستقرار بنيته الفراغية، ويمكن لبعض العوامل (الطفرات، التغير في PH ودرجة الحرارة، مواد كيميائية مثل β مركابتو إيثانول واليوريا) أن تفقد البنية استقرارها فينعكس ذلك على الوظيفة.

يمثّل الشكل (أ) للوثيقة البنية الفراغية لبروتين مكون من سلسلة ببتيدية تمّ الحصول عليها باستعمال مبرمج راستوب بينما الشكل (ب) عبارة عن جزء

توضيحي لها.



الشكل (أ) الشكل (ب)

الوثيقة

1. اكتب البيانات المرقمة، ثم حدّد المستوى البنائي لهذا البروتين.

2. تنشأ بين الحمضين الأمينيين المؤطرين رابطة تساهم في ثبات البنية الفراغية لهذا البروتين.

- مثّل الصيغة الكيميائية للجزء المؤطر ثم أحسب كتلته المولية إذا علمت أن:

H = 1 ، O = 16

$R_{Glu} \longrightarrow (CH_2)_2-COOH$, $R_{Lys} \longrightarrow -(CH_2)_4-NH_2$

الكتلة المولية لـ Lys = 146 غ/ مول، الكتلة المولية لـ Glu= 147 غ/ مول

3. عَلّل مستوى البنية الفراغية لهذا البروتين معتمدا على الشكلين (ا) و(ب) ومعلوماتك.

4. بيّن في نص علمي العلاقة بين بنية ووظيفة البروتين وتأثير مختلف العوامل عليها من خلال ما توصلت إليه في هذه الدراسة ومعلوماتك.

التمرين الثاني — باك 2024 شعبة الرياضيات.

تتعلق وظيفة البروتين ببنيته الفراغية التي يحدّدها نوع وترتيب وعدد الأحماض الأمينية المشكلة له. وأي تغيّر في هذه البنية قد ينتج عنه خلل في وظيفته كما في حالة متلازمة ألبورت (SA) Syndrome d'Alport

نهدف من خلال هذه الدّراسة الوقوف على أصل هذا المرض.

الجزء الأول:

متلازمة ألبورت (SA) هي مرض وراثي يتطوّر ويؤدي إلى تخريب ألياف الكولاجين (تتكون هذه الألياف من بروتين ليفي يسمى الكولاجين) في مستوى العديد من الأنسجة، كالأنابيب البولية للكلية. سمحت بعض الفحوصات الطبيّة من الحصول على النتائج الممثلة في شكلي الوثيقة 1 .

- يمثل الشكل (أ) نتائج تحليل الدّم والبول عند شخص مصاب بمتلازمة (SA) مع

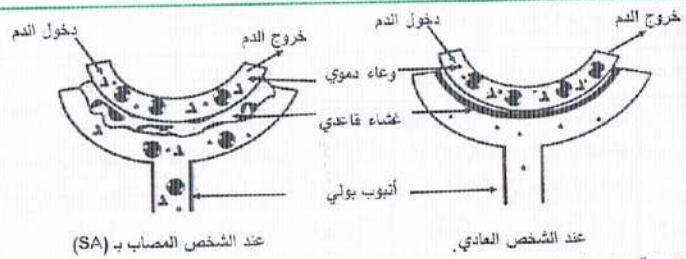
القيم الطبيعية.

- يمثل الشكل (ب) رسومات تخطيطية توضيحية لفحوصات مجهرية لجزء من النيفرون (وحدة تصفية الدّم في الكلية) عند شخص عادي ولآخر مصاب بـ (SA)

ملاحظة: الغشاء القاعدي في النيفرون غني بألياف الكولاجين.

العينة / العناصر	الدم		البول	
	نتائج التحاليل الطبية	القيم الطبيعية	نتائج التحاليل الطبية	القيم الطبيعية
البروتينات (g/L)	72	65 - 80	7.43	0
كريات الدم الحمراء	موجودة	موجودة	موجودة	غير موجودة

الشكل (أ) من الوثيقة 1



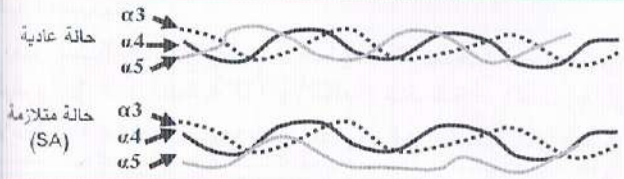
الشكل (ب) من الوثيقة 1

- اقترح فرضية حول سبب المرض بمتلازمة ألبورت (SA) باستغلال شكلي الوثيقة 1 ومعلوماتك

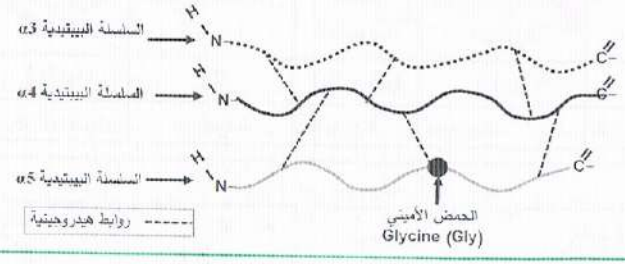
الجزء الثاني: للتحقق من صحة الفرضية المقترحة نقدّم الدراسة التالية:

يرتبط ظهور المتلازمة ببروتين الكولاجين الذي يتكون من اتحاد 3 سلال بيبتيدية (α5- α4- α3) ذات بنيات ثانوية حيث:

- يمثل الشكل (أ) من الوثيقة 2 بنية بروتين الكولاجين في الحالة العادية وعند الشخص المصاب بـ(SA).
- يمثل الشكل (ب) من الوثيقة 2 كيفية ارتباط السّلاسل البيبتيدية في جزء من بروتين الكولاجين العادي.
- يمثل الشكل (ج) من الوثيقة 2 قطعة من السّلسلة غير المستنسخة للمورثة COL4A5 التي تشرف على تركيب السّلسلة البيبتيدية (α5) في الحالة العادية وحالة مع جدول الشفرة الوراثية.



الشكل (أ) من الوثيقة 2



الشكل (ب) من الوثيقة 2

ترتيب النكليوتيدات	136489 ↓ 136503 ↓
السلسلة غير المستنسخة في الحالة العادية	. . . GGAGAACGTGGATTT . . .
السلسلة غير المستنسخة في حالة (SA)	. . . GAAGAACGTGGATTT . . .

جدول الشفرة الوراثية	الرّامزات	GAA	UUU	CGU	GGA
	الأحماض الأمينية	Glu	Phe	Arg	Gly

الشكل (ج) من الوثيقة 2

- صادق على صحة الفرضية باستغلالك لأشكال الوثيقة 2

الجزء الثالث: وضّح في مخطط خطوات تعبير المورثة المسؤولة عن ظهور الياف الكولاجين في الغشاء القاعدي للنّيفرون عند الشخصين العادي والمصاب بمتلازمة ألبورت اعتمادا على ما سبق ومعلوماتك.

الموضوع السابع

التمرين الأول

رغم أنّ خلايا العضوية تملك نفس البرنامج الوراثي إلا انها لا تنتج نفس البروتينات، فمثلا تنتج الخلايا البنكرياسية في جزر لانجرهانس نوعين من الهرمونات ذات الطبيعة البروتينية، حيث تفرز الخلايا α هرمون الجلوكاجون الذي يرفع من نسبة السكر في الدم، وتفرز الخلايا β هرمون الانسولين الذي يخفض من نسبة السكر في الدّم، ممّا يضمن ثبات التحلون عند قيمة مرجعية 1غ/ل وبالتالي سلامة العضوية. ولكنّ عوامل كثيرة قد تؤثّر على وظائف البروتينات.

وضّح في نص علمي كيف تتحدّد وظيفة كل بروتين في العضوية، مبرزا تأثير أهم العوامل عليها. انطلاقا من مكتسباتك.

التمرين الثاني — باك 2020 شعبة الرياضيات بتصرّف (سرطان الجلد)

تتميز خلايا الجلد بالقدرة على التجديد المستمر الذي تؤمّنه بروتينات عالية التخصص الوظيفي، إلا أن التعرض المستمر والمفرط لأشعة الشمس قد ينجم عنه الإصابة بسرطان الجلد، ولإظهار العلاقة بيْن تأثير أشعة الشمس وظهور هذا الداء تُقترح الدراسة الآتية.

الجزء الأول:

1. توصلت الأبحاث العلمية لاكتشاف بروتينين يراقبان الانقسام الخيطي المتساوي لخلايا الجلد من جهة، ومن جهة أخرى تبيّن أن الأورام السرطانية تنتج عن انقسام لا محدود لبعض الخلايا وتحوّلها الى خلايا سرطانية جلدية.

- صغ المشكل العلمي الذي تطرحه هذه الأبحاث العلمية.

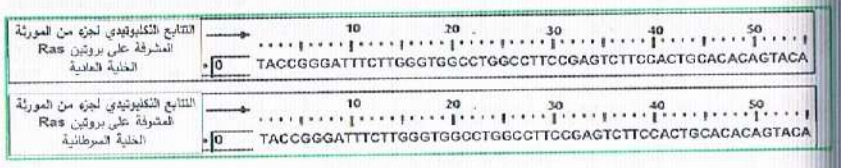
2. إنّ حاجة العضوية لخلايا جديدة يتطلّب تركيب بروتين غشائي يُرمز له بـ(Ras) ينشّط عملية الانقسام الخلوي إذ يحفّز جزيئة الـ ADN على التضاعف، وفي نهاية الانقسام يتدخّل بروتين آخر يرمز له بـ (P53) لتوقيف الانقسام وذلك بتثبيطه لنشاط بروتين(Ras).

- اقترح فرضية تبيّن سبب حدوث سرطان الجلد.

الجزء الثاني:

سمحت الدراسات بعزل المورثة المسؤولة عن تركيب البروتين(Ras) حيث يمثّل:

- الشكل (أ) من الوثيقة 1 جزء من السلسلة المستنسخة لمورثة(Ras) للخلية العادية وللخليّة السرطانية مُرفّق بجدول الشفرة الوراثية.
- الشكل (ب) من الوثيقة 1 جزء من المورثة المسؤولة عن تركيب البروتين(P53).



	U	C	A	G	
U	UUU, UUC Phenylalanine (Phe)	UCU, UCC, UCA, UCG Serine (Ser)	UAU, UAC Tyrosine (Tyr)	UGU, UGC Cysteine (Cys)	U
	UUA, UUG Leucine (Leu)		UAA Stop	UGA Stop	C
			UAG Stop	UGG Tryptophan (Trp)	A
					G
C	CUU, CUC, CUA, CUG Leucine (Leu)	CCU, CCC, CCA, CCG Proline (Pro)	CAU, CAC Histidine (His)	CGU, CGC, CGA, CGG Arginine (Arg)	U
			CAA, CAG Glutamine (Gln)		C
					A
					G
A	AUU, AUC, AUA Isoleucine (Ile)	ACU, ACC, ACA, ACG Threonine (Thr)	AAU, AAC Asparagine (Asn)	AGU, AGC Serine (Ser)	U
	AUG Methionine (Met) رامزة الانطلاق		AAA, AAG Lysine (Lys)	AGA, AGG Arginine (Arg)	C
					A
					G
G	GUU, GUC, GUA, GUG Valine (Val)	GCU, GCC, GCA, GCG Alanine (Ala)	GAU, GAC Aspartic acid (Asp)	GGU, GGC, GGA, GGG Glycine (Gly)	U
			GAA, GAG Glutamic acid (Glu)		C
					A
					G

الشكل (أ) من الوثيقة 1

جزء المورثة المسؤولة عن تركيب البروتين (p53) منزوع من خلية سرطانية	جزء المورثة المسؤولة عن تركيب البروتين (p53) منزوع من خلية عادية
TCA CTT CCG AT	TCA CTA TCC GAT

الشكل (ب) من الوثيقة 1

- اشرح النتائج المحصّل عليها في الوثيقة 1 للتحقّق من صحّة الفرضية.

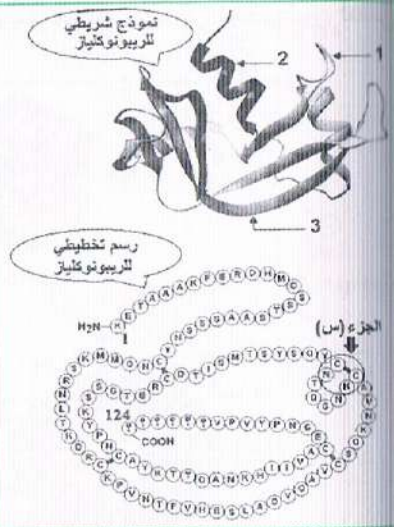
الجزء الثالث: وضّح بمخطط دور البروتينات في الحفاظ على سلامة العضوية ومخاطر التعرّض المستمر لأشعة الشمس انطلاق مما توصّلت إليه من هذه الدراسة.

الموضوع الثامن

التمرين الأول — باك 2018 شعبة الرياضيات بتصرّف.

يضمن سلامة العضوية نشاط جزيئات عالية التخصص محدّدة وراثيا. قد يؤدي تغيّر المعلومة الوراثية إلى فقدان وظيفة البروتين ولإبراز العلاقة بين المورثة ووظيفة البروتين نقترح الوثيقة التالية حيث:

يظهر الشكل (أ) من الوثيقة بنية بروتين الريبونكلياز (إنزيم) الذي يعمل على إماهة ARN، بينما الشكل (ب) فيُظهِر الصِّيغ الكيمائية المفصّلة لبعض الأحماض الأمينية ورموزها.



الحمض الأميني	الرمز	الصيغة المفصّلة
الأسبارتيك	D	
الألانين	A	
السيستئين	C	
الليزين	K	
الأسبارجين	N	
الأرجينين	R	

ملاحظة: يفقد البروتين (الانزيم) وظيفته عند تغيّر الحمض الأميني رقم 120 من Phy إلى Tyr نتيجة طفرة تصيب المورثة المشرفة على تركيبه.

الشكل (ب)	الشكل (أ)

الوثيـــقة

1. تعرّف على البيانات المرقمة من 1 إلى 3 مُحدّدا مستوى البنية الفراغية لهذا البروتين مع التعليل.
2. مثّل الصيغة الكيميائية للجزء (س) الممثّل في الشكل (أ)، مبرزا الرابطة التي تساهم في استقرار هذا الجزء وباقي الروابط الكيميائية المساهمة في تشكيل واستقرار بنية هذا البروتين.
3. وضّح في نص علمي كيف يفقد البروتين (انزيم الريبونكلياز) وظيفته انطلاقا من الوثيقة ومعلوماتك.

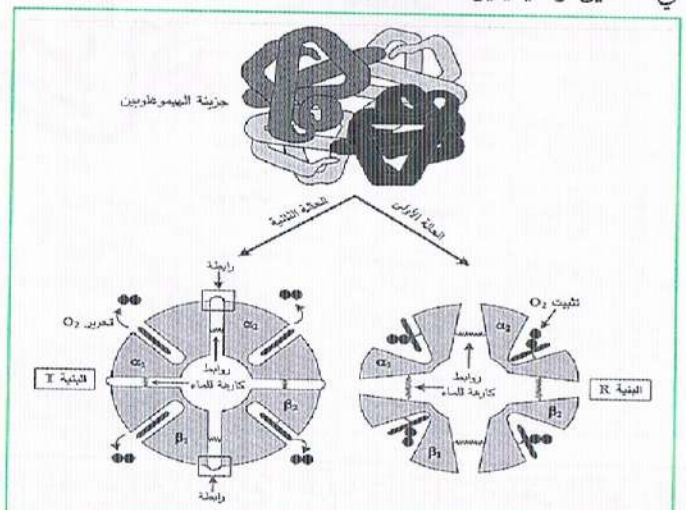
التمرين الثاني — باك 2021 شعبة الرياضيات بتصرّف.

تتعدّد أدوار البروتينات في خلايا العضوية حسب تخصصاتها الوظيفية ويتعلّق ذلك بثبات الشروط الفيزيولوجية من PH ودرجة الحرارة، إلا أن بعض البروتينات تتطلّب وظيفتها تغيّر أحد الشروط الفيزيولوجية.

الجزء الأول:

تتميز جزيئة الهيموغلوبين ببنية رابعية مكونة من سلسلتين (α) وسلسلتين (β)، لهما القدرة على الارتباط بثنائي الأكسجين (O_2) على مستوى الرئتين وقدرة تحريره على مستوى الأنسجة حسب شروط فيزيولوجية محدّدة.

تمثّل الوثيقة 1 البنية الفراغية لجزيئة الهيموغلوبين ورسمين تخطيطيين لنفس الجزيئة في حالتين وظيفيتين مختلفتين.

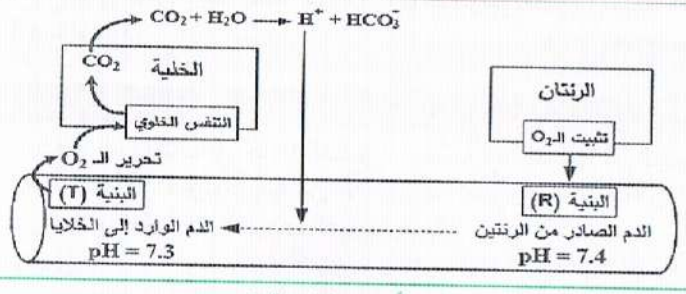


الوثيقة 1

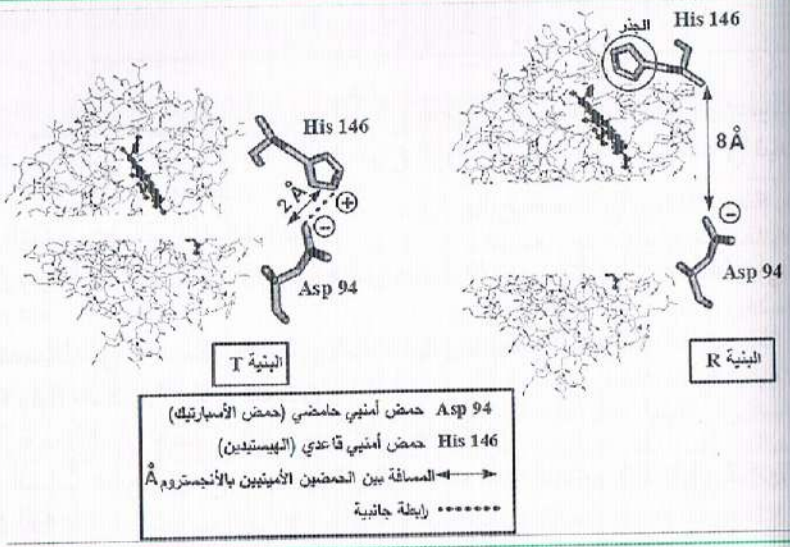
- صغ فرضية تشرح العلاقة بين الشرط الفيزيولوجي والحالتين الوظيفيتين المختلفتين لجزيئة الهيموغلوبين باستغلال الوثيقة ومعلوماتك.

الجزء الثاني: لاختبار صحة الفرضية المقترحة سابقا نقدّم الوثيقة 2 حيث:

- يمثّل الشكل (أ) مخطّطا تفسيريا لآلية تغير (PH) بلازما الدّم الصادر من الرئتين والوارد إلى الخلايا.
- يمثّل الشكل (ب) بنية فراغية لجزء وظيفي لكل من جزيئة الهيموغلوبين (R) و(T) مأخوذة عن مبرمج (Rastop)



الشكل (أ) من الوثيقة 2



الشكل (ب) من الوثيقة 2

1. اشرح العلاقة بين PH البلازما والتخصص الوظيفي لجزيئة الهيموغلوبين باستغلال الوثيقة 2 ما يسمح بالتحقّق من صحة الفرضية.
2. بيّن خطورة انخفاض (PH) الدم على سلامة العضوية في حالة الاختناق بغاز الفحم (CO_2).

الجزء الثالث: لخّص بمخطّط العلاقة بين بنية بروتين الهيموغلوبين ووظيفته والعوامل الفيزيولوجية المتحكمة انطلاقا من المعلومات المتوصل اليها من الدراسة.

حل الموضوع الأول

حل التمرين الأول **مقترح في باك 2020 شعبة الرياضيات.**

• يمثّل الشكل (أ) من الوثيقة التّالية أنواع الروابط الكيميائية المساهمة في ثبات البنية الفراغية للبروتينات.

1. التعرّف على البيانات المُرقّمة:

1/ رابطة كارهة للماء 2/ رابطة هيدروجينية 3/ جسر ثنائي الكبريت 4/ رابطة شاردية

• تصنيف الوحدات الأربعة حسب سلاسلها الجانبية:

R1 وR3 حمضان أمينيان متعادلان.

R2 حمض اميني حمضي. R4 حمض اميني قاعدي.

2. انساب البقع (س، ع، ص، ي) إلى الوحدات ذات الجذور R1، R2، R3، R4 مع التعليل.

-(س) هو الحمض الأميني الذي سلسلته الجانبية (R2).

-التعليل: في درجة PH الوسط =6.11 يحدث تأين المجموعة الوظيفية الحمضية COO- وتأين المجموعة الوظيفية الأمينية +NH3 وتأين السلسلة الجانبية COO-، الشحنة الإجمالية للحمض الأميني هي - 1.

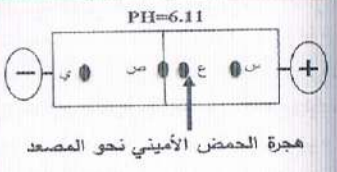
- (ي) هو الحمض الأميني الذي سلسلته الجانبية (R4).

-التعليل: في درجةpH الوسط =6.11 يحدث تأين المجموعة الوظيفية COO- وتأين المجموعة الوظيفية الأمينية +NH3 وتأين السلسلة الجانبية +NH3، الشحمة الإجمالية هي + 1

-(ع) هو الحمض الأميني الذي سلسلته الجانبية (R3). (ص) هو الحمض الأميني الذي سلسلته الجانبية (R1).

-التعليل: في درجةpH الوسط =6.11 يحدث تأين المجموعة الوظيفية COO- وتأين المجموعة الوظيفية الأمينية +NH3 وعدم تأين السلسلة الجانبية، الشحنة الإجمالية هي 0، الجزيئتان تبقيان في وضعية الانطلاق.

ملاحظة: **الإجابة المقدمة هي الإجابة الوزارية في تصحيح باك 2020 وهناك تعقيب هام عليها حيث أن التعليل المعتمد لا يتوافق مع النتائج المقدّمة في الشكل في (ب)**



يمكن ان يقترح التلميذ ان الشحنة الاجمالية لـ: (س) هي (2-)، (ع) هي (1-)، (ص) هي (0) و(ي) هي (2+) شاهد فيديو التصحيح

4. **النص العلمي في التصحيح الوزاري:**

تختلف البروتينات عن بعضها بالقدرة على التفكك الشّاردي لسلاسلها الجانبية التي تحدد طبيعتها الحمقلية وخصائصها الكهربائية. فما علاقة هذه الخاصيّة باستقرار البنية الفراغية للبروتين؟

• تؤثر درجة حموضة الوسط على الحالة الكهربائية الوظائف الجانبية للأحماض الأمينية في السلاسل الجانبية ففي درجة الـ PH الملائمة يتم المحافظة على ثبات واستقرار البنية الفراغية للبروتين حيث يحدث تجاذب شاردي بين الشحنة السالبة للسلسلة الجانبية COO- والشحنة الموجبة للسلسلة الجانبية +NH3 مشكلة روابط شاردية.

• إذا تغيّرت شحنة السلاسل الجانبية للأحماض الأمينية بسبب تغيّر PHالوسط، تختفي الروابط الشاردية مما يؤدي إلى فقدان البنية الفراغية الطبيعية الوظيفية للبروتين لأن الروابط الشاردية تساهم في الحفاظ على استقرار بنيته الفراغية.

• **النص العلمي المقترح للتدريب:**

- يكتسب متعدد الببتيد الناتج عن الترجمة بنية فراغية تلقائيا ليصبح بروتينا وظيفيا، تحافظ على استقرار بنيته الفراغية مجموعة من الروابط التي تنشا بين احماض امينية محددة تتعلق بعض الروابط بالخاصية الحمقلية (الأمفوتيرية) وبالتالي بـ PH الوسط. فكيف يؤثر هذا الاخير على استقرار البنية الفراغية؟

- تتحدّد البنية الفراغية للبروتين بنوع وعدد وترتيب الاحماض الامينية التي تحدّد انطواء السلسلة البروتينية لتأخذ شكلا فراغيا مميزا تحافظ على استقراره روابط متنوعة بتنوع جذور (السلاسل الجانبية) الاحماض الامينية وعددها ومواقعها والمتمثلة في الجسور ثنائية الكبريت، الهيدروجينية، الكارهة للماء والشاردية.

• تنشا الروابط الشاردية بين مجموعة كيميائية تحمل شحنة سالبة بتأين الوظيفة الحمضية في نهاية الجذر، ومجموعة كيميائية تحمل شحنة موجبة بتأين الوظيفة القاعدية (الأمينية)، وتأين هذه الوظائف بعدد وترتيب محدّد يتطلب درجة مثالية من الـ PH الوسط.

• تختلف البروتينات عن بعضها بالقدرة على التفكك الشّاردي لسلاسلها الجانبية التي تحدد طبيعتها الحمقلية وخصائصها الكهربائية.

• إذا تغير PHالوسط تتغيّر الحالة الكهربائية (الشحنة) بتغير سلوك الاحماض الامينية حسب درجة الـ PH فيمكن ان تسلك سلوك الاحماض فتحرر بروتونات او تسلك سلوك القواعد فتكتسب بروتونات وبذلك يمكن ان تختفي الروابط الشاردية الاصلية او يمكن ان تتشكل روابط شاردية في اماكن غير صحيحة ما يؤدي الى فقدان البنية الطبيعة

- إن ثبات PHالوسط عند قيمة مثالية او مجال مثالي ضروري لاستقرار الروابط

الشاردية في اماكنها المناسبة وبالتالي استقرار البنية الفراغية الوظيفية.

حل التمرين الثاني

المشكل العلمي: كيف يتسبب الخلل الوظيفي لبعض البروتينات في العضوية في الوقاية من السرطان؟

الجزء الأول: مثال للدراسة المرض الوراثي متلازمة لارون

• تبرير ندرة الإصابة بالسرطان عند الاشخاص المصابين بمتلازمة لارون باستغلال الوثيقة (1)

- تُقدّم الوثيقة 1 مُخطّطا لآلية تأثير هرمون النمو GH على مستوى العضوية في الحالة الطبيعية، وفي حالة متلازمة لارون.

-في الحالة الطبيعية: تفرز الغدة النخامية هرمون النمو GH الذي ينتقل عبر الدم إلى الكبد ويرتبط بمستقبلات نوعية طبيعية GHR ما يحفزها على تركيب وإفراز عامل النمو IGF-1 الذي يمارس مراقبة رجعية سالبة على الغدة النخامية بهدف تنظيم كمية GH المفرزة ومن جهة أخرى يستهدف خلايا العضوية التي تحمل مستقبل نوعي له حيث يولد ارتباط IGF-1 مع مستقبله إشارات خلوية في الوسط داخل خلوي ما ينتج عنها تمايز خلوي، تنشيط تركيب البروتين وتثبيط الموت المبرمج للخلايا.

- في حالة متلازمة لارون: تفرز الغدة النخامية كمية أكبر من هرمون النمو GH وبوجود مستقبلات غير طبيعية على سطح الخلايا الكبدية لا يرتبط CH معها ما يقلل من تركيب وإفراز عامل النمو IGF-1 ما يؤدي إلى زوال المراقبة الرجعية السالبة على الغدة النخامية وهذا ما يجعلها تستمر في إفراز هرمون النمو GH.

- ونتيجة للانخفاض الشديد في كمية عامل النمو IGF-1 فإنه لا يتم تحفيز الخلايا على النمو بخفض معدل التضاعف الخلوي وتثبيط تركيب البروتين كما يرفع من معدل الموت المبرمج للخلايا.

الاستنتاج: تتعلق أعراض مرض متلازمة «لارون» بالانخفاض الشديد في انتاج وإفراز عامل النمو IGF-1 من قبل خلايا الكبد بسبب الخلل الوظيفي لبروتين مستقبل هرمون النمو GHR

• **ونعلم (الملاحظة) أنّ: الورم السرطاني يتميز بقدرة عالية على النمو والتطور بالاعتماد على تكثيف نشاط تركيب البروتين.**

الربط بين المعلومات: (الإجابة عن التعليمة)

• إن نقص الشديد في انتاج وإفراز عامل النمو IGF1 لدى الأشخاص المصابين بمتلازمة «لارون» يتسبب في تثبيط تركيب البروتين وبالتالي التضاعف الخلوي للخلايا السرطانية كما يرفع من معدل الموت المبرمج لها ما قد يمنح الحماية ضد تطور الورم السرطاني وهذا ما يبرر ندرة الإصابة بالسرطان عندهم.

الجزء الثاني: شرح سبب الإصابة بمتلازمة لارون باستغلال الوثيقة (2) والمعلومات المكتسبة.

-يُمثّل الشكل (1) من الوثيقة (1): نموذجا يعرض البنية الفراغية للمعقد GH-GHR بمبرمج راستوب عند شخص طبيعي.

-يملك مستقبل هرمون النمو GHR بنية فراغية رابعية يتكون من تحت وحديتين (I

و II) لكل منهما بنية ثالثية ناتجة عن انطواء سلسلة واحدة (وجود نهايتين طرفيتين H3N+- و -COO-) تضم عدة بنيات ثانوية β تفصل بينها مناطق انعطاف.

-تستقر البنية الرابعية للمستقبل البروتيني بفضل رابطة شاردية تنشأ بين جذر الحمض الأميني His المتأين (شاردة موجبة) في تحت الوحدة (II) وجذر الحمض الأميني رقم 152 المتأين (شاردة سالبة)، ما يسمح بتثبيت هرمون النمو GH الذي يعتبر جزيئة بروتينية لها بنية فراغية ثالثية ناتجة عن انطواء سلسلة واحدة تضم عدة بنيات ثانوية α تفصل بينها مناطق الانعطاف وتحافظ على استقرارها جسور ثنائية الكبريت (165-53) و(198-182)

الاستنتاج: يتشكل المعقد GH-GHR بفضل التكامل البنيوي بين جزء من بروتين هرمون النمو GH وموقع تثبيت في مستقبله النوعي الذي تشارك فيه تحت وحدتين متماسكتين بفضل رابطة شاردية.

• يمثل الشكل (2) جزء من جدول الشفرة الوراثية إضافة لتتابع نكليوتيدات جزء من السلسلة غير المستنسخة (الموافق للأحماض الأمينية (156-151) للأليلين:

عند الشخص السليم	السلسلة غير الناسخة	156 155 154 153 152 151 GCA GAT ATC CAA GTG AGA
	ARNm	GCA GAU AUC CAA GUG AGA
	البيبتيد الناتج	Ala-Asp-Ile-Gln-Val-Arg
عند الشخص المصاب بمتلازمة لارون	السلسلة غير الناسخة	GCA CAT ATC CAA GTG AGA
	ARNm	GCA CAU AUC CAA GUG AGA
	البيبتيد الناتج	Ala-His -Ile-Gln-Val-Arg

-عند كل من الشخص السليم والشخص المصاب بمتلازمة «لارون» نلاحظ وجود اختلاف فقط في الثلاثية رقم 152 عند أليلي المورثة المشرفة على تركيب GHR1 حيث تغيرت الرامزة من GAT عند الشخص الطبيعي إلى الرامزة CAT عند الشخص المصاب باستبدال C في بـ G

-ينتج عن ذلك تغيير في رامزة الشفرة GAU على مستوى ARNm المشفرة للحمض الاميني Asp عند الشخص الطبيعي إلى الرامزة CAU المشفرة للحمض الأميني His. عند الشخص المصاب بمتلازمة لارون.

الاستنتاج: يرتبط مرض لارون بتغيُّر في بنية البروتين مستقبل GHR (بنية غير طبيعية) وبالتالي خلل وظيفي ناتج عن طفرة.

• **الربط بين المعلومات:**

- مرض لارون هو مرض وراثي ناتج خلل وظيفي في مستقبل GHRبسبب تغيّر في بنية تحت الوحدة I إثر طفرة أصابت المورثة المشرفة عليها.

-ينتج عن الطفرة تغيّر الحمض الاميني في الموقع 152 من Asp القابل للتأين (-) وبالتالي تشكيل الرابطة الشاردية في الظروف الفيسيولوجية إلى His الذي لا يسمح بتشكيل الرابطة الشاردية ومنه عدم استقرار بنية المستقبل فيفقد خاصية التكامل البنيوي والارتباط مع الهرمون GH مما يمنع خلايا الكبد من إفراز عامل

النمو IGF-1 المسؤول غيابه عن ظهور أعراض متلازمة لارون.

حل التمرين الثالث

الجزء الأول:

1. تبيان كيف يظهر اللون المميّز للفهود المرقّطة على المستوى الجزيئي باستغلال معطيات الوثيقة (1).

رسم تخطيطي مساعد يوضح تموضع الخلية الصباغية في الجلد

• يمثّل الشكل (أ): رسما تخطيطيا يوضّح دور بعض الجزيئات التي تتحكّم في تركيب صبغة الميلانين على مستوى الخلية الصباغية.

- يضم الغشاء الهيولي للخلايا الصباغية إنزيم الادينيلات سيكلاز الذي يحول ATP إلى AMPc، ومستقبلات غشائية αMc1R التي تملك موقع لتثبيت هرمون MSH أو هرمون Agouti.

- على مستوى الهيولى يتم تحويل Tyrosine من جهة إلى Eumélanine (صبغة مسودة داكنة) بتدخل AMPc ومن جهة أخرى يتحول إلى Phéomélanine (صبغة بنية مصفرة) بدون تدخل AMPc.

الاستنتاج: يتم تركيب صبغة Eumélanine وPhéomélanine في هيولى الخلية الصباغية وفق تفاعلات تتعلق بجزيئات غشائية (الإنزيم الغشائي الادينيلات سيكلاز، المستقبل الغشائي αMc1R) وجزيئات خارجية هرمون MSH وبروتين Agouti.

•يمثّل الشكل (ب) من الوثيقة (1): نتائج دراسة نشاط إنزيم أدينيلات سيكلاز الغشائي في شروط تجريبية مختلفة:

- التسجيل (1): يمثل تطور نشاط انزيم ادينيلات سيكلاز بدلالة تركيز هرمون MSH بغياب وبوجود هرمون Agouti.عند خلية صباغية لا تمتلك المستقبلات الغشائية αMc1R.

- مهما زاد تركيز MSH يبقى نشاط الانزيم منعدما سواء بغياب أو بوجود هرمون Agouti

الاستنتاج: **وجود مستقبلات αMc1R ضروري لتنشيط انزيم ادينيلات سيكلاز.**

- أو يرتبط نشاط انزيم ادينيلات سيكلاز بوجود مستقبلات αMc1R

- التسجيل (2): يمثل تطور نشاط انزيم ادينيلات سيكلاز بدلالة تركيز هرمون

MSH بغياب وبوجود هرمون Agouti. عند خلية صباغية تملك المستقبلات الغشائية αMc1R

-كلما زاد تركيز MSH يتزايد نشاط الانزيم ادينيلات سيكلاز حيث يكون التزايد كبيرا في غياب هرمون Agouti مقارنة بوجوده

الاستنتاج: **يحفّز تثبت MSH على مستقبلاته الغشائية αMc1R نشاط انزيم ادينيلات سيكلاز ويثبّط تثبت بروتين Agouti على المستقبل αMc1R نشاط الانزيم.**

-ملاحظة يمكن جمع الاستنتاجين معا:

-يرتبط نشاط انزيم ادينيلات سيكلاز بوجود مستقبلات αMc1R حيث أن تثبت MSH على مستقبلاته الغشائية αMc1R يحفز نشاط انزيم ادينيلات سيكلاز وتثبت بروتين Agouti على المستقبل αMc1R يثبط نشاط الانزيم. (لكل من MSH وAgoutiعلى المستقبل وبالتالي على نشاط الانزيم تأثير متعاكس)

•**الربط بين المعلومات: تبيان كيف يظهر اللون المميز للفهود المنقطة على المستوى الجزيئي.**

-على مستوى الخلايا الصباغية يتم تركيب نوعين من الصبغات Eumélanine وPhéomélanine حيث يخضع تركيبهما على المستوى الخلوي الى تدخل جزيئات غشائية (الإنزيم الغشائي الادينيلات سيكلاز ومستقبلات αMc1R) إضافة على الهرمونين MSH وAgouti.

- عند تثبت MSHعلى مستقبلاته الغشائية αMc1R يتم تنشيط انزيم الادينيلات سيكلاز الذي يحول ATP إلى AMPc، يتدخل في تحويل التيروزين إلى صبغة Eumélanine (صبغة مسودة داكنة) على مستوى الهيولى.

-بتثبت Agouti على مستقبلات αMc1R يتثبط نشاط انزيم الادينيلات سيكلاز ما يؤدي إلى خفض انتاج AMPc وبالتالي خفض تركيب Eumélanine ما يسمح بتحويل التيروزين إلى Phéomélanine (صبغة بنية مصفرة).

-وعليه فإن ظهور اللون المميز لفرو الفهد (أسود منقط بالبني المصفر) راجع للتأثير المتعاكس لكل من MSH وAgoutiعلى المستقبل αMc1R وبالتالي على نشاط الانزيم).

2. صياغة فرضية تشرح سبب توحيد اللون عند هذه السلالة النادرة من الفهود ذات اللون الأسود.

-بما أنّ السلالة النّادرة تتميّز بلون موحّد أي غياب اللون البني المصفر المرتبط بصبغة Phéomélanine والتي تتركب عند تثبيط انزيم الادينيلات سيكلاز بهرمون Agouti عندما يتثبت على مستقبلات αAmc1R.

-**الفرضية (1):** يعود ظهور اللون الأسود فقط لفرو الفهود إلى خلل وظيفي لبروتين Agouti وبالتالي عدم تثبيط انزيم الادينيلات سيكلاز ما يسمح بتركيب Eumélanine (الأسود) فقط دون تركيب Phéomélanine (البني المصفر)

-تقبل فرضية: غياب البروتين- نقص افرازه- تغير بنيته.

-الفرضية (2): يعود ظهور اللون الأسود فقط لفرو الفهود إلى فرط نشاط المستقبل الغشائي αAmc1 وبالتالي رفع نشاط انزيم الادينيلات سيكلاز ما يسمح بتركيب Eumélanine (الأسود) دون تركيب Phéomélanine (البني المصفر)

-تقبل صياغة أخرى: افراز كمية كبيرة من هرمون MSH أو تغير في بنية المستقبل تجعله أكثر ارتباطا لهرمون MSH مقارنة بالـ Agouti .....

الجزء الثاني: مناقشة صحة الفرضيتين باستغلال الوثيقة (2):

-يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (2) نتائج تتبع تركيب صبغتي (Eumélanine) المسودة الداكنة و(Phéomélanine) البنيّة المصفرّة. عند خلايا صباغية مختلفة وضعت في ظروف تجريبية مختلفة.

-الحالة (1): بوجود خلية صباغية مأخوذة من فهد مرقّط مع بروتين Agouti مأخوذ من فهد مرقّط يلاحظ تركيب صبغتي الاوميلانين السوداء والفيوميلانين الصفراء.

-الحالة (2): بوجود خلية صباغية مأخوذة من فهد اسود مع بروتين Agouti مأخوذ من فهد أسود يلاحظ تركيب صبغة الاوميلانين السوداء فقط وعدم تركيب الفيوميلانين الصفراء.

-الحالة (3): بوجود خلية صباغية مأخوذة من فهد مرقّط مع بروتين Agouti مأخوذ من فهد أسود يلاحظ تركيب صبغة الاوميلانين السوداء وعدم تركيب صبغة الفيوميلانين الصفراء.

-الحالة (4): بوجود خلية صباغية مأخوذة من فهد أسود مع بروتين Agouti مأخوذ من فهد مرقّط يلاحظ تركيب صبغتي الاوميلانين السوداء والفيوميلانين الصفراء.

- من مقارنة الحالة (1) مع الحالة (3) يتبيّن أنّ: بروتين Agouti المأخوذ من الفهد الأسود غير وظيفي
- من مقارنة الحالة (2) مع الحالة (4) يتبيّن أنّ: المستقبل الغشائي αMC1R في الخلايا الصباغية للفهد السود طبيعي يتأثر ببروتين Agouti الوظيفي.

الاستنتاج: تتميز الفهود السوداء بمستقبلات غشائية αMC1R وظيفية وبروتين Agouti غير وظيفي.

- يمثل الشكل (ب) من الوثيقة (2) التتابع النكليوتدي في جزيئات ARNm المشفّرة لأجزاء من المستقبل الغشائي MC1R وبروتين Agouti عند كل من الفهود المرقطة والفهود السوداء.

	التعبير المورثي للمستقبل الغشائي αMc1R	
	الفهود المرقّطة	الفهود السوداء
سلسلة مستنسخة ADN	339 341 343 TTC CCC CGC CGG TGC GAG	339 341 343 TTC CCG CGC CGT TGC GAG
ARNm	AAG GGG GCG GCC ACG CUC	AAG GGC GCG GCA ACG CUC
السلسلة الببتيدية	Lys-Gly-Ala- Ala-Thr-Leu	Lys-Gly-Ala- Ala-Thr-Leu
	التعبير المورثي لبروتين Agouti	
سلسلة مستنسخة ADN	140 142 CGG ACG ACG CTG GGC ACG CGG AGG	140 142 CGG ACG ACT CTG GGC ACG CGG AGG
ARNm	GCC UGC UGC GAC CCG UGC GCC UCC	GCC UGC UGA GAC CCG UGC GCC UCC
السلسلة الببتيدية	Ala-Cys- Cys-Asp-Pro-Cys-Ala-Ser	Ala-Cys Stop

بالنسبة لمستقبل αMC1R

-عند مقارنة التتابع النكليوتيدي في السلسلة المستنسخة بين السلالتين من الفهود نلاحظ تغير على مستوى الثلاثيتين رقم 393 و341 حيث حدثت طفرة استبدال القاعدة G في الثلاثية 339 عند الفهد الأسود بالقاعدة C عند الفهد المرقّط، واستبدال القاعدة T في الثلاثية 341 عند الفهود السوداء بالقاعدة G عند الفهود المرقّطة. ما يؤدي الى تغيّر الرامزات في الـ ARNm على التوالي: من GGG إلى GGC ومن GCC إلى GCA

-نلاحظ رغم اختلاف الرامزات في الـ ARNm إلا ان تتابع الاحماض الامينية لا يتغيّر نتيجة ان الرامزات المختلفة (GGC/GGG= Gly) و(GCA/GCC= Ala) تشفّر لنفس الحمض الأميني وبالتالي فان بنية المستقبل الغشائي عند كلا السلالتين من الفهود يأخذ نفس البنية الفراغية الوظيفية رغم حدوث الطفرة.

-بالنسبة لبروتين Agouti

-عند مقارنة التتابع النكليوتيدي في السلسلة المستنسخة بين السلالتين من الفهود نلاحظ تغير على مستوى الثلاثية رقم 142 41 حيث حدثت طفرة استبدال القاعدة T عند الفهد الأسود بالقاعدة G عند الفهد المرقّط، ما يؤدي الى تغير الرامزة في الـ ARNm من UGC المشفّر لـCys إلى رامزة توقف UGA (ليس لها معنى)

-يؤدي إلى توقف الترجمة وينتج بروتين قصير عند الفهود السوداء. بينما تركب الفهود المرقطة بروتين كامل.

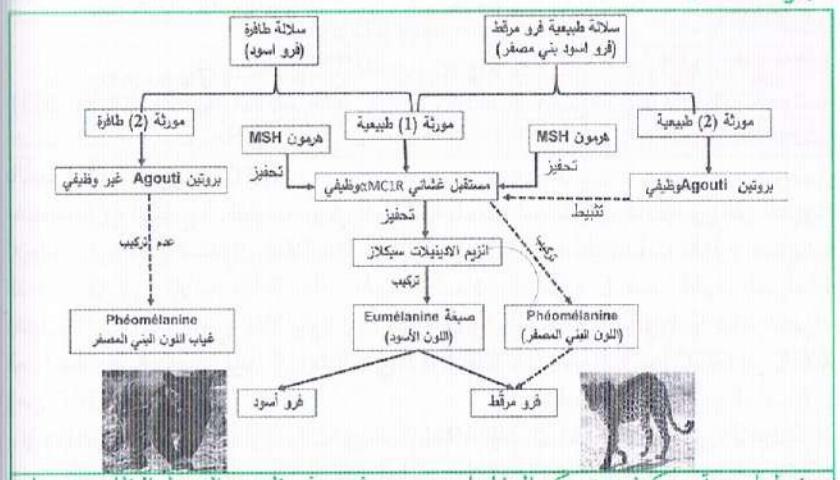
الاستنتاج: تأخذ مستقبلات αMC1R عند كلا السلالتين نفس البنية الفراغية الوظيفية، أما بروتين Agouti فيكون ووظيفيا عند الفهود المرقّطة وغير وظيفي عند الفهود السوداء نتيجة الطفرة.

-الرّبط بين المعلومات للتحقّق من صحة إحدى الفرضيّتين:

-تركب الخلايا الصباغية عند الفهود السوداء مستقبلات αMC1R طبيعية وتحمل أليل طافر للمورثة المشرفة على تركيب بروتين Agouti ما يؤدي إلى تركيب بروتين غير وظيفي لا يثبط عمل المستقبلات αMC1R ما يمح بتركيب الصبغة سوداء فقط وعدم تركيب الصبغة البنية الصفراء فيظهر نمط ظاهري جديد. وهذا ميؤكد صحة الفرضة رقم (1) التي تنص على: ‹يعود ظهور اللون

الأسود فقط لفرو الفهود إلى خلل وظيفي لبروتين Agouti،
-وينفى صحة الفرضية رقم (2) التي تنص على فرط نشاط المستقبل الغشائي αMC1R

الجزء الثالث:



مخطط يوضح كيف يتحكم التفاعل بين مورثتين في ظهور النمط الظاهري على مختلف المستويات عند السلالتين من الفهود المرقطة والسوداء.

حل الموضوع الثاني

حل التمرين الأول

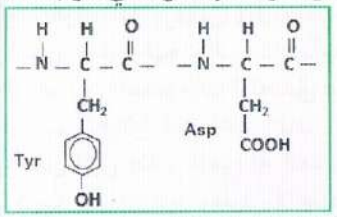
باك 2023 شعبة الرياضيات.

1. التعرّف على البيانات المرقّمة:

1 -منطقة الانعطاف -2 البنية الثانوية الوريقية β (الصفيحية) -3 البنية الثانوية الحلزونية -4 α رابطة بيبتيدية

(او سلسلة بيبتيدية) - نوع الرابطة المستهدفة من طرف الإيثانول هي الرابطة ال هيدروجينية.

2. كتابة الصّيغة الكيميائية للحمضين الأمينيين (Tyr وAsp) ضمن السّلسلة البيبتيدية الممثّلة في العنصر(ع).



• **النص العلمي:** تبيان كيفية تأمين استقرار البنية الفراغية للبروتين ووظيفته وتأثير الكحول على ذلك.

•**مقدمة:** يجب أن تتضمن المشكل العلمي: كيف يتم تأمين استقرار البنية الفراغية للبروتين وتأثير الكحول على ذلك؟

•**العرض:** يتطرق الى المؤشرات التالية:

-تتكون السلسلة البيبتيدية من أحماض أمينية مرتبطة ما بينها بروابط بيبتيدية(-CO NH) في تتابع محدّد وفق المعلومة الوراثية لتشكل البروتين.

-تظهر البروتينات ببنيات فراغية مختلفة، محدّدة بعدد وطبيعة وتتالي الأحماض الأمينية التي تدخل في بنائها.

تتوقف البنية الفراغية، وبالتالي التخصص الوظيفي للبروتين، على الروابط التي تنشأ بين السلاسل الجانبية أحماض أمينية محددة) جسور ثنائية الكبريت، شاردية، كارهة للماء والهيدروجينية (، ومتموضعة بطريقة دقيقة في السلسلة أو السلاسل البيبتيدية حسب الرسالة الوراثية.

-يفكك الكحول (الإيثانول) الروابط الهيدروجينية التي تنشأ بين جذور الأحماض الأمينية.

-يرتبط الإيثانول بجذور الأحماض الأمينية بروابط هيدروجينية، فتصبح البنية الفراغية للبروتين غير مستقرة وبالتالي يصبح غير وظيفي.

-استعمال الكحول للتطهير يعود لتخريبه للبنية الفراغية للبروتينات الغشائية للبكتيريا فتصبح بروتينات غير وظيفية مما يعيق كل نشاط حيوي للبكتريا فيتم القضاء عليها.

•**الخاتمة:** يؤمن استقرار البنية الفراغية للبروتين وبالتالي وظيفته الروابط الناشئة ما بين الأحماض الأمينية، يؤثر الكحول على البروتين بتخريب بنيته الفراغية لذي يستعمل كمعقم ضد البكتريا.

حل التمرين الثاني

• **المشكل العلمي ما هي العلاقة بين تكرار نفس الرامزة في المعلومة الوراثية ووظيفة بعض البروتينات؟**

الجزء الأول: شرح سبب الإصابة بمرض هنتنغتون. Huntington باستغلال الوثيقة (1).

-يمثّل الشكل (1) من الوثيقة (1) الجزيئات البروتينية المُتدخّلة في حركة الحويصل الافرازي الناقل لعامل التغذية(BDNF) داخل الخلايا العصبية عند الشخص السليم وعند الشخص المصاب بمرض La MH.

-**عند الشخص السليم:** يرتبط سطح الحويصل الإفرازي بمعقّد الدينيين المرتبط ببروتين الهينتغتين عن طريق ببروتين HAPI من جهة ويرتبط من جهة أخرى بمعقّد الديناكتين الذي يتثبّت على الأنيبيات الدقيقة ما يسمح بحركة الحويصل.

-**عند الشخص المريض:** يرتبط سطح الحويصل الإفرازي بمعقّد الدينيين المرتبط ببروتين الهينتغتين متعدّد Q عن طريق ببروتين HAPI من جهة ويرتبط من جهة أخرى بمعقّد الديناكتين الذي لا يتثبّت على الأنيبيات الدقيقة ما يمنع حركة الحويصل.

الاستنتاج: يرتبط المرض بوجود بروتين الهينتغتين متعدّد. Q الذي يمنع تثبّت معقّد الديناكتين على الأنيبيات الدقيقة ما يمنع حركة الحويصلات الإفرازية النّاقلة لعامل التغذية.

• يمثّل الشكل (2) من نفس الوثيقة الية انتقال المرض من الآباء الى الأبناء.

-يُشرف على تركيب بروتين الهينتغتين مورثة محمولة على الصبغي رقم04 حيث تملك أليلين طبيعي وأليل طافر.

-نلاحظ عند الآباء أحدهما مصاب بالمرض يحمل الأليل الطبيعي والأليل الطافر والاخر سليم يحمل أليلين طبيعيين

-عند الأبناء يكون الشخص سليما عندما يلتقي الأليلان الطبيعيان ويكون الشخص مريضا عندما يلتقي الأليل الطبيعي مع الأليل الطافر.

الاستنتاج: يرتبط المرض بوجود الأليل الطافر السائد على الأليل الطبيعي.

•الربط بين المعلومات:

-عند الشخص المصاب بالمرض يشرف الأليل الطافر السائد للمورثة HTT على تركيب بروتين هينتغتين متعدّد Q غير طبيعي يمنع تثبّت معقّد الديناكتين على الأنيبيات الدقيقة ما يمنع حركة الحويصلات الافرازية. وبالتالي عدم نقل عامل التغذية (BDNF) الذي تحتاجه الخلايا العصبية لبقائها حيّة.

الجزء الثاني:

1. تقديم إجابة دقيقة للسؤال المطروح في مقدمة التمرين. باستغلال معطيات الوثيقة (2).

-تمثل الوثيقة (2 -أ) نتائج تحليل قطعة من المورثة (HTT) عند شخص سليم وعند شخص مصاب.

-عند الشخص السليم: تظهر ذروتان متقاربتان بسعتين مختلفتين احداهما توافق تكرار CAG17 مرة في الأليل المُرمَّز بـ 1641 والثانية توافق تكرار CAG18 مرة في الأليل المُرمَّز بـ 1408

-عند الشخص المريض تظهر ذروتان متباعدتان بسعتين مختلفتين احداهما توافق تكرار CAG17 مرة في الأليل المرمز بـ 2194 والثانية توافق تكرار CAG40 مرة في الأليل المرمز بـ 1057.

الاستنتاج: الأليلان الحاملان للتكرار CAG17 وCAG18 طبيعيان أما الأليل الحامل للتكرار CAG40 مرة فهو أليل طافر مسؤول عن ظهور المرض.

-تمثل الوثيقة (2 -ب) أعمدة تكرارية تدرس معدل تردّد تكرار الرامزة CAG عند البشر العاديين والمصابين بالمرض.

-عند البشر العاديين يتراوح تكرار الرامزة CAG بين 10- 29 كأقصى حد ويكون التكرار 17 مرة الأكثر ترددا يليه التكرار 18 مرة.

-أما المصابين بالمرض: يتراوح تكرار الرامزة CAG بين 67-40 ويكون التكرار 44-43-42 مرة الأكثر ترددا.

-الاستنتاج: يرتبط المرض بالإفراط في تكرار الرامزة CAG بعيدا عن المجال العادي.

-تُمثّل الوثيقة (2 -ج) رسما تخطيطيا لبنية بروتين الهينتغتين الناتج عن التعبير المورثي عند الشخص السليم وعند شخص مريض.

-عند الشخص السليم يكون ناتج التعبير المورثي بروتين هينتغتين عادي يضم عددا محدودا من تكرار الحمض الاميني Gln الموافق لتكرار الرامزة CAG في الأليل المشرف على تركيب البروتين.

-وعند الشخص المصاب بالمرض يكون ناتج التعبير المورثي بروتين هينتغتين غير عادي يضم عددا كبيرا من تكرار الحمض الاميني Gln الموافق للتكرار المفرط الرامزة CAG في الأليل المشرف على تركيب البروتين.

الاستنتاج: الافراط في تكرار الحمض الاميني Gln في بروتين الهينتغتين يغير من بنيته الفراغية ويفقده وظيفته.

• الربط بين المعلومات:

-إن تكرار الرامزة CAG في الأليل الطبيعي ضمن المجال العادي (29-10 مرة) ينتج عنه بروتين هينتغتين ببنية وظيفية يضم تكرارا عاديا من الحمض الأميني Gln يشارك في نقل الحويصلات التي تحتوي عامل التغذية للخلايا العصبية مما يضمن حياتها.

- اما الافراط في تكرار الرّامزة CAG بعيدا عن المجال الطبيعي خصوصا (67-40 مرة) فيؤدي الى انتاج بروتين ببنية فراغية غير وظيفية Huntignine polyQ يضم تكرارا مفرطا من الحمض الأميني Gln، تضعف معقد الحركة ونقل الحويصلات كما أن تراكمه يؤدي الى موت الخلايا العصبية وبالتالي فقدان التحكم في الحركة (مرض هنتنغتون).

•وعليه: تتطلب وظيفة بعض البروتينات بنية فراغية تضم تكرار نفس الحمض الاميني بعدد محدّد لذلك تتكرر نفس الرامزة بعدد محدّد. الا ان الافراط في التكرار نتيجة طفرة يؤدي الى فقدان الوظيفة.

2. تبيان كيف تمكّن التقنية من العلاج النهائي للمرض: يمكن تطبيق تقنية تعطيل المورثات بتعطيل التعبير المورثي للاليل الطافر للمورثة HTT عند شخص مصاب يحمل اليل طافر سائد وأليل طبيعي متنحي بمنع النسخ أو منع الترجمة فيتوقف انتاج البروتين غير العادي. ومع وجود اليل عادي يمكن انتاج بروتين طبيعي وظيفي.

حل التمرين الثالث

الجزء الأول: صياغة فرضية تفسيرية لآلية تأثير تناول السجائر على العضوية باستغلال الوثيقة (1).

-يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (1) حالة خليتين رئويتين من شخص سليم وآخر مصاب بداء الانسداد الرئوي المزمن COPD وهو مرض وراثي من أهم أعراضه صعوبة التنفّس.

-عند الشخص السليم: يرتبط بروتين AAT الذي تفرزه الكبد بانزيم الإيلستاز الذي تفرزه البكتيريا فيتشكل معقد يمنع انزيم الإيلستاز من تفكيك بروتين الإيلاستين مما يعطي المرونة للأسناخ الرئوية وبالتالي يكون التنفس طبيعيا.

-عند الشخص المصاب: نلاحظ غياب بروتين AAT وبالتالي عدم تشكل المعقد ما يسمح للإنزيم الإيلستاز من تفكيك بروتين الإيلاستين فتفقد الاسناخ الرؤية مرونتها وتصبح مرتخية ما يتسبب في إعاقة الهواء الخارج من الرئتين وبالتالي صعوبة التنفس.

الاستنتاج: (إبراز دور AAT)

- يثبط بروتين مضاد التربسين AAT الذي تفرزه الكبد نشاط انزيم إيلاستاز ما يسمح بحماية بروتين الإيلاستين من التخريب وبالتالي سلامة الاسناخ الرئوية وتأمين وظيفة التنفس.

-أو بصياغة أخرى: تتوقف سلامة الاسناخ الرئوية وبالتالي التنفس الطبيعي على عدم تخريب بروتين الإيلاستين بفضل تدخل بروتين تفرزه الكبد يتمثل في مضاد التربسين α1 المثبط لا نزيم الإيلاستاز المخرب لبروتين الإيلاستين.

•مبرر الانتقال إلى الشكل (ب) (لا تكتب في ورقة الإجابة).

-بما أنّ سبب مرض الانسداد الرئوي المزمن هو تخريب بروتين الإيلاستين بإنزيم الإيلستاز والحماية من التخريب تتم بتثبيط نشاط إنزيم الإيلستاز بارتباطه ببروتين ATT

-بما أن السياق ذكر أن التدخين يعرض العضوية للإصابة بمرض الانسداد الرئوي المزمن حيث تحتوي السجائر على مادة بيروكسيد الهيدروجين $H2O_2$

-فما تأثير مادة بيروكسيد الهيدروجين $H2O_2$ على الخلايا الرئوية؟

-يمثل الشكل (ب) من الوثيقة (1) نتائج قياس نسبة المعقد (بروتين AAT- إنزيم الإيلاستاز) المتشكل بدلالة تزايد تركيز مادة بيروكسيد الهيدروجين (مادة موجودة في السجائر).

-في غياب مادة بيروكسيد الهيدروجين نسجل نسبة نشاط إنزيم الإيلستاز.

-(0-40 mmol/dm3) بزيادة تركيز مادة بيروكسيد الهيدروجين تتزايد نسبة لنشاط إنزيم الإيلستاز.

-(40-50mmol/dm 33) بزيادة تركيز مادة بيروكسيد الهيدروجين نسجل ثبات نسبة لنشاط إنزيم الإيلستازعند أعظمية 100%.

الاستنتاج: تُحفِّز(تنشط) مادة بيروكسيد الهيدروجين الموجودة في السجائر إنزيم الإيلستاز.

• الربط بين المعلومات: من أجل اقتراح الفرضية.

-تفرز بعض الخلايا المناعية إنزيم الإيلستاز للدفاع ضد البكتيريا، ومن أجل تعطيل عمله ضد خلايا العضوية خاصة النسيج الرئوي تفرز الكبد بروتين AAT الذي يرتبط بالأنزيم ويثبّطه مما يمنع تفكيك بروتين الإيلاستين المسؤول عن مرونة الاسناخ الرئوية فيضمن التنفس الطبيعي.

- يعاني الأشخاص المصابون بداء الانسداد الرئوي المزمن من غياب بروتين AAT ما يجعل الخلايا الرئوية عرضة لإنزيم الإيلستاز الذي يخرب بروتين الإيلاستين فترتخي الاسناخ الرئوية وتفقد مرونتها.

-من جهة أخرى يؤدي تناول السجائر التي تحتوي مادة بيروكسيد الهيدروجين إلى تنشيط انزيم الإيلاستاز ما يؤدي إلى تفكيك بروتين الإيلاستين مما يتسبب في نفس خطر الإصابة بمرض الانسداد الرئوي المزمن.

-صياغة الفرضية:

-يتسبّب تناول السّجائر التي تحتوي مادة بيروكسيد الهيدروجين في نفس خطر الإصابة بمرض الانسداد الرئوي المزمن وذلك بمنع بروتين AAT من الارتباط بالإنزيم ما يسمح لهذا الأخير بتخريب بروتين الإيلاستين.

الجزء الثاني:

1. شرح آلية تأثير تناول السجائر على العضوية ما يسمح لك بالمصادقة على الفرضية المقترحة.

-يمثل الشكل (1) من الوثيقة (2) نموذجا شريطيا مأخوذا عن برنامج راستوب يعرض البنية الفراغية لبروتين AAT بروتين ATT مع تكبير جزء مهم منه، مرفق بنتائج تجريبية.

-يملك بروتين ATT بنية فراغية ذات مستوى ثالثي عبارة عن سلسلة بروتينية واحدة تتكون من 394 حمضا امينيا منطوية تضم عدو بنيات ثانوية (α وβ) تفصل بينها مناطق انعطاف، كما تضم البنية حلقة تفاعلية مركزية RCL يظهر عليها سلسلتان جانبيتان (جذران) حرتان للحمض الاميني الميثيونين في الموقعين 351و 358 تفصل بينهما مسافة تقدر بـ 3A°.

-من النتائج التجريبية التي يتم فيها متابعة تشكيل المعقد (بروتين AAT- إنزيم الإيلاستاز) في وجود وفي غياب الحلقة RCL نلاحظ: في وجودها يتشكل المعقد وفي غيابها لا يتشكل.

الاستنتاج: تعتبر الحلقة RCL الجزء الوظيفي في بنية بروتين AAT المسؤول عن الارتباط مع إنزيم الإيلاستاز وبالتالي تشكل المعقد (بروتين AAT- إنزيم الإيلاستاز).

-مبررالإنتقال للشكل (2): كيف تساهم الحلقة RCL في تشكيل المعقد وما تأثير مادة بيروكسيد الهيدروجين عليها؟

-يمثل الشكل (2) من نفس الوثيقة نماذج تُوضِّح العلاقة بين البنية الفراغية لإنزيم الإيلاستاز والحلقة RCL لبروتين AAT في وجود وفي غياب مادة بيروكسيد الهيدروجين.

-في غياب مادة بيروكسيد الهيدروجين: تُقدَّر المسافة بين الحمضين الامينين Met في الموقعين 351 و358 بـ 3A° ما يسمح بدخول الجذرين في الموقع الفعال للإنزيم وتشكيل روابط هيدروجينية بين جذر الحمضين الامينين Ser359 وGly349 على طرفي الحلقة RCL وجذرين لحمضين أمينين على طرفي الموقع الفعال للإنزيم وبالتالي تشكيل المعقد ((بروتين AAT - إنزيم الإيلاستاز)) ومنه تثبيط الانزيم وعدم قدرته على تفكيك بروتينات الإيلاستين.

-في وجود مادة بيروكسيد الهيدروجين: تتفاعل هذه المادة $H2O_2$ مع جذري Met وتتسبب في أكسدة لا رجعة فيها ما يؤدي إلى تغير شكل الحلقة RCL بتباعد الجذرين بمسافة تقدر بـ 9A° وزيادة تباعد جذري Ser359 وGly349هذا ما يمنع تجاذبهما مع الجذرين في الموقع الفعال وعدم تشكل روابط هيدروجينية وبالتالي عدم تثبيط الانزيم الذي يقوم بتفكيك بروتينات الإيلاستين في هذه الحالة.

الاستنتاج: تُغيّر مادة بيروكسيد الهيدروجين الموجودة في السجائر من شكل الحلقة RCL بأكسدة جذري Met وتمنع ارتباطها مع الانزيم ليصبح ا حرا وفعالا في تفكيك بروتينات الإيلاستين.

• الربط بين المعلومات للمصادقة على الفرضية:

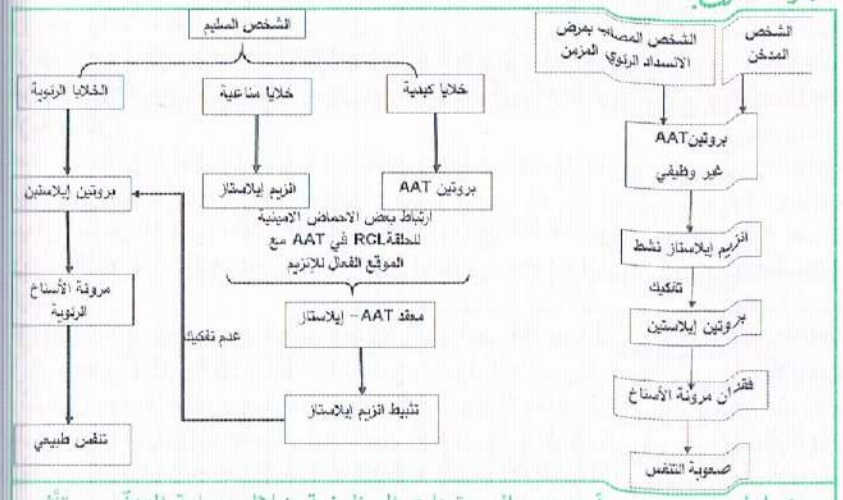
-تُنتج الخلايا الكبدية بروتين AAT ذا بنية فراغية ثالثية مستقرة تضم حلقة تفاعل مركزية RCL تتكون من أحماض آمينيه محدّدة ومتموضعة بدقة في السلسلة

البيبتيدية حسب الرسالة الوراثية (Met) في الموقعين 351 و358، Ser359 و Gly349 مسؤولة عن الارتباط مع الموقع الفعال لإنزيم الإيلاستاز الذي- تنتجه بعض الخلايا المناعية في حالة الإصابات البكتيرية- فيتشكل معقد (AAT- إنزيم) وبالتالي تثبيطه ومنع تفاعله مع بروتينات الإيلاستين على مستوى الرئتين فتبقى مرنة ويكون التنفس طبيعيا.

-تحتوي السجائر على مادة بيروكسيد الهيدروجين الذي يتفاعل مع جذري الحمضين الأمينين Met ويسبّب أكسدة لا رجعة فيها ما يغيّر من شكل الحلقة (RCL) ويمنع ارتباطها مع الموقع الفعال للإنزيم الذي يفكك بروتينات الإيلاستين فتفقد الأنساخ الرئوية مرونتها وتظهر أعراض ضيق التنفس المشابهة لمرضى الانسداد الرئوي المزمن وهذا ما يؤكد صحة الفرضية.

•تبيان أصل مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD) عند شخص غير مدخّن: عجز الكبد عن تركيب بروتين AAT وظيفي بسبب طفرة وراثية.

الجزء الثالث:



مخطط تحصيلي يوضّح دور البروتينات الوظيفية خلال عملية التنفّس وتأثير التدخين على العضوية.

حل الموضوع الثالث

حل التمرين الأول

باك 2023 شعبة علوم تجريبية.

1. اختيار العبارات الصحيحة من العبارات المقترحة لتكملة الجمل التالية:

أ- الروابط التكافؤية التي تساهم في استقرار البنية الفراغية للبروتينات هي: الجسور ثنائية الكبريت.

ب- تتوقف البنية الفراغية وبالتالي التخصص الوظيفي للبروتينات على: الروابط التي تنشأ بين أحماض أمينية محددو ومتموضعة بشكل دقيق في السلسة البيبتيدية.

ج- إن ترتيب الأحماض الأمينية في السلسلة البيبتيدية يفرضه ترتيب الرامزات في: ARNm

د- أصل الطفرة الوراثية هو تغيّر على مستوى الـ ADN

2. **النص العلمي.** (النص العلمي مهيكل بمقدمة وعرض وخاتمة).

-المقدمة: مقدّمة تنتهي بطرح المشكل كيف يحافظ التسلسل النيكليوتيدي للمورثة على وظيفة البروتين وكيف تتسبّب بعض الطفرات في فقدان التخصص الوظيفي؟

-العرض:

-يشرف على تركيب البروتين مورثة محدّدة وهي قطعة من الـ ADN تتكون من تتابع محدّد من 4 أنواع من النكليوتيدات (A.C.G.T).

-تحمل المورثة معلومة وراثية يتم نسخها في جزيئة الـ ARNm أثناء عملية الاستنساخ بتدخل انزيم ARNبوليميراز الذي يربط النكليوتيدات الريبية (A.C.G.U) بشكل مُكمّل لإحدى سلسلتي الـ ADN (السلسلة الناسخة).

-تُستنسَخ المعلومة الوراثية بشفرة وراثية وحدتها الرامزة وهي ثلاثية نكليوتيدات تشفّر لحمض أميني معيّن

- تُترجم المعلومة الوراثية التي ينقلها الـ ARNm إلى متعدّد بيبتيد بربط الأحماض الأمينية في متتالية تحدّدها متتالية الرامزات في الـ ARNm بتدخل الريبوزومات الوظيفية والاحماض الامينية المنشطة المرتبطة بالـ ARNt حيث يتم تنشيط الاحماض الامينية بتدخل انزيمات الربط النوعية في وجود الـ ATP.

- تتوقف البنية الفراغية، وبالتالي التخصص الوظيفي للبروتين، على الروابط التي تنشأ بين أحماض أمينية محددة (جسور ثنائية الكبريت، شاردية....) ومتموضعة بطريقة دقيقة في السلسلة أو السلاسل البيبتيدية حسب الرسالة الوراثية.

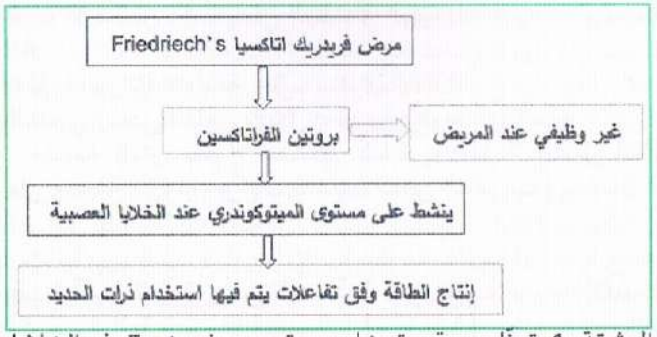
-إنّ أي تغيّر على مستوى التسلسل النيكليوتيدي (طفرة) قد يؤدي الى تغير في ترتيب أو طبيعة أو عدد الأحماض الأمنية، محدثا تغيرات في البنية الفراغية ومنه فقدان وظيفة البروتين.

-الخاتمة: يضمن التسلسل الطبيعي لنيكليوتيدات المورثة تركيب بروتين وظيفي ويتعلق ذلك بسلامة المورثة (تقبل أي خاتمة تؤدي نفس الفكرة).

حل التمرين الثاني

مرض فردريك اتاكسيا.

الجزء الأول: توضيح دور البروتين المدروس وانعكاسات فقدان نشاطه عند المصابين بالمرض.



• تُمثّل الوثيقة 1 تمثّل موقع تدخل بروتين Frataxine في الخلايا العصبية السليمة. وعلى مستوى الخلايا العصبية لمصاب بمرض فردريك اتاكسيا حيث يكون بروتين Frataxine غير وظيفي

-**في الخلايا العصبية السليمة** تتثبّت ذرات الحديد الثنائية على مستقبل غشائي خاص على سطح الخلية العصبية ويتم إدخال المعقد (مستقبل- ذرات الحديد) الى الهيولى ضمن حويصل. يتحرّر داخله شوارد الحديد الثنائية ويتم أكسدتها الى شوارد حديد ثلاثية بتدخل بروتين خاص وتحريرها الى الهيولى عبر بروتين ناقل.

- تنتقل شوارد الحديد الثلاثية الى الميتوكوندري أين يتم تخزينها ونقلها عبر بروتين الفراتاكسين الوظيفي لاستخدامها بتدخل بروتينات الغشاء الداخلي للميتوكوندري في تفاعلات إنتاج الطاقة وهذا ما يؤمّن النشاط الطبيعي للميتوكوندري وبالتالي إنتاج عوامل منع الأكسدة.

الاستنتاج: **ترتبط سلامة الخلايا العصبية بمنع الأكسدة نتيجة النشاط الطبيعي للميتوكوندري الذي يعتمد على تخزين ونقل شوارد الحديد الثلاثية بتدخل بروتين الفراتاكسين الوظيفي.**

- على مستوى الخلايا العصبية لمصاب بمرض فردريك اتاكسيا حيث يكون بروتين Frataxine غير وظيفي.

- تنتقل شوارد الحديد الثلاثية الى الميتوكوندري فتتراكم داخلها حيث لا يتم استخدامها من طرف بروتينات الغشاء الداخلي للميتوكوندري بسبب أن بروتين الفراتاكسين غير وظيفي نتيجة الطفرة التي تصيب المورثة (FXN) المشرفة عليه.

- ينتج عن ذلك خللا في نشاط الميتوكوندري وبالتالي إنتاج عوامل مسببة للأكسدة تؤدي الى أكسدة الدسم وتآكل غمد النخاعين المحيط بالألياف العصبية.

الاستنتاج: **ينتج مرض فريد ريك اتاكسيا عن عدم الاستخدام الطبيعي لشوارد الحديد الثلاثية على مستوى الميتوكوندري بسبب خلل وظيفي في بروتين الفراتاكسين نتيجة حدوث الطفرة.**

بالربط بين المعلومات يتبين أن:

-بروتين الفراتاكسين متخصص وظيفيا في تمكين الميتوكوندري من الاستخدام الطبيعي لشوارد الحديد الثلاثية ما يضمن نشاطها الطبيعي في إنتاج الطاقة ومنع اكسده الدسم الغشائية وبالتالي سلامة غمد النخاعين في الخلايا العصبية.

-إذا فقد الفراتاكسين وظيفته نتيجة تغير المعلومة الوراثية إثر حدوث طفرة لا

يتم استخدام شوارد الحديد الثلاثية في تفاعلات الميتوكوندري مما يتسبب في تراكمها وينتج عن ذلك تكوين عوامل أكسده الدسم الغشائية وبالتالي تآكل غمد النخاعين الذي يحدث خللا في وظيفة الخلية العصبية ينتج عنه أعراض المرض (اختلال المشي وأداء الحركات الدقيقة) وهو مرض وراثي.

الجزء الثاني: تبيان أن الخلل الوظيفي المسؤول عن ظهور المرض مرتبط بالعلاقة بين بنية البروتين ووظيفته باستغلال الوثيقة 2 والمعلومات المكتسبة.

توضّح الوثيقة (2): مواقع الأحماض الأمينية في الجزيئات البروتينية الناتجة عن تعبير عدة الليلات طافرة مقارنة بالبروتين الوظيفي:

-يملك البروتين الوظيفي بنية ثلاثية الأبعاد ذات مستوى ثالثي حيث يتكون من سلسلة بروتينية واحدة تتضمن بنيات ثانوية حلزونية الفا (عددها اثنان) ووريقات مطوية بيتا (عددها 5) تفصل بينها مناطق انعطاف.

-تعرضت المورثة FXN إلى طفرات في مواقع مختلفة ما نتج عنه عدة أشكال (أليلات) لها، ممثلة بأسمائها (G130V. D122Y.N146K.W155R)، فنتج عن التعبير المورثي لكل أليل بروتين غير وظيفي نتيجة تغير أحماض أمينية محدّدة من حيث النوع في مواقع دقيقة تختلف من بروتين غير وظيفي لأخر حسب الطفرة.

-التغيّر في نوع الأحماض الأمينية في المواقع المحددة بدقة في الجزيئات البروتينية الطافرة يخفض من قدرتها على تثبيت شوارد الحديد الثلاثية بأربع مرات اقل مقارنة بالبروتين الوظيفي.

الاستنتاج: **يرتبط التخصص الوظيفي للبروتين الفراتاكسين ببنيته الفراغية المحدّدة وراثيا والتغيير في البنية الفراغية نتيجة الطفرات يتسبب في خلل وظيفي له.**

وعليه: فإن المرض الوراثي «فريدريك اتاكسيا» مرض ناتج عن خلل وظيفي في بروتين الفراتاكسين نتيجة تعرض المورثة المشرفة عليه الى طفرات مختلفة تسببت في تغيير البنية الفراغية بتغير أحماض أمينية محددة في مواقع مختلفة أفقد البروتين قدرته على الارتباط بشوارد الحديد الثلاثية ما نتج عنه انعكاسات خطيرة على مستوى الخلية العصبية وصحة الشخص المصاب الحامل للاليل الطافر. وهذا ما يؤكد أن التخصّص الوظيفي للبروتين مرتبط ببنيته الفراغية المحددة وراثيا.

حل التمرين الثالث — فكرة مرض الالتهاب الرئوي

المشكل العلمي: كيف يساهم الدواء في علاج حالة مرضية مرتبطة بخلل وظيفي لأحد البروتينات؟

الجزء الأول:

1. شرح سبب ظهور الأعراض المرضية عند الأشخاص المصابين بمرض Mucoviscidose باستغلال الوثيقة (1).

• يمثل الشكل (1) معطيات حول البنية الفراغية لبروتين CFTR الوظيفي.

-يتكون بروتين CFTR الغشائي من سلسلة بروتينية واحدة ذات نهايتين (H2N- ;COOH-) تنطوي لتشكل عدة مجالات تتمثل في:

-مجالين ضمن غشائيين (MSD1/MSD2) وثلاثة مجالات سيتوبلازمية (NBD1/

(NBD2/R.

- يضم كل من (NBD1/NBD2) موقعا لارتباط ATP لضمان مرور شوارد كلور، ويتميز المجال NBD1 بتوضّع الحمض الأميني Phe في الموقع 580.

-علما أن: تدفّق شوارد Cl- إلى الوسط الخارجي يسمح بالتخلص من المخاط على مستوى القصبات الهوائية، وبقاء المخاط يتسبب في انسدادها والتعرض للالتهابات البكتيرية

الاستنتاج: **يملك بروتين CFTR بنية فراغية وظيفية ذات مستوى ثالثي تعمل كقناة غشائية لطرح شوارد الكلور الى الوسط الخارجي ما يسمح بتنظيم المخاط على مستوى القصبات الهوائية (العلاقة بين البنية والوظيفية).**

• يمثل الشكل (2) نتائج تصوير مواقع تموضع بروتين CFTR في الخلايا الرئوية عند شخص سليم وآخر مصاب بالمرض من الفئة(F508del) (ملاحظة: تصنّف الفئات حسب نتائج تأثير بروتين CFTRالمركّب).

-**عند الشخص السليم:** يتوضع بروتين CFTR على مستوى الغشاء الهيولي العلوي للخلية الرئوية الافرازية ويكون المخاط سائلا يسهل التخلّص منه.

-**عند الشخص المصاب بالمرض:** يبقى بروتين CFTR في السيتوبلازم ويتوضّع على مستوى العضيات ويكون المخاط كثيفا يصعب التخلّص منه.

-ونعلم أنّه:

-يتم إنتاج البروتين في السيتوبلازم على مستوى الشبكة الهيولية المحبّبة، وينتقل إلى جهاز كولجي حيث يتم تعبئته في حويصلات إفرازية وإرساله إلى الموقع المناسب للوظيفة: في هذه الحالة يتوضع على مستوى الغشاء العلوي حيث يعمل جزء من مجال NBD1 على تثبيت شكل البروتين و»توجيهه» إلى الغشاء العلوي للخلية الإفرازية.

الاستنتاج: **يرتبط المرض بخلل في بنية بروتين CFTR على مستوى المجال NBD1 ينتج عنه عدم توجيهه نحو الغشاء العلوي للخلية الرئوية الافرازية.**

•الربط بين المعلومات: لشرح سبب ظهور الأعراض المرضية عند الأشخاص المصابين بمرض Mucoviscidose

-**عند الشخص السليم** تركب الخلايا الرئوية الإفرازية بروتينات CFTR ذات بنية فراغية وظيفية لها القدرة على التوجه نحو الغشاء العلوي لتشكل بروتين ضمني يعمل كقناة لطرح شوارد الكلور من الهيولى الى الوسط الخارجي ما يسمح بالتخلص من المخاط على مستوى القصبات الهوائية.

-**عند الشخص المصاب بالمرض** تُركّب الخلايا الرئوية الإفرازية بروتينات CFTR ذات بنية فراغية غير وظيفية لوجود خلل في المجال NBD1 يمنع توجيه البروتينات نحو الغشاء العلوي وتبقى في السيتوبلازم.

-ينتج عن مخاط كثيف يتسبب في انسداد القصبات الهوائية والتعرض للالتهابات البكتيرية (أعراض المرض)

2. صيّاغة فرضية توضح طريقة عمل دواء Trikafta المستعمل لعلاج المرض.

• يعمل الدواء على تعديل (تصحيح الخلل) في المجال NBD1 لبروتين CFTR ما يسمح بتوجيهه نحو الغشاء العلوي.

الجزء الثاني: تبيان أصل مرض Mucoviscidose من الفئة(F508del) ومدى

فاعلية العلاج بدواء Trikaftaما يسمح لك بالتحقق من صحة الفرضية باستغلال معطيات الوثيقة (2).

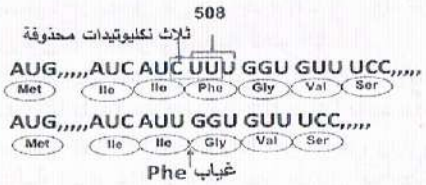
•يمثل الشكل (1) من الوثيقة (2) نتائج المقارنة باستعمال مبرمج Anagène لجزء من إحدى سلسلتي ADN لكل من الأليل المشرف على تركيب بروتين CFTR عند الشخص السليم والشخص المصاب بالمرض من فئة (F508del)

نلاحظ أن الثلاثية الأولى ATG تماثل رامزة الانطلاق AUG في الـ ARNm مع استبدال القاعدة U في الـ ARNm بالقاعدة T في الـ ADN وبالتالي السلسلة المستعملة هي السلسلة (غير المستنسخة).

•من مقارنة تتابع النكليوتيدات في السلسلتين غير المستنسخة لكل من الأليل المشفر لبروتين CFTR العادي وعند الشخص المصاب بالمرض نلاحظ تماثل التتابع ماعدا غياب 3 نكليوتيدات رقم 1523-1522-1521 عند اليل الشخص المصاب ما يدل حدوث طفرة حذف لثلاث نكليوتيدات متتالية.

- بحساب موقع الثلاثيات: 1521 /3 = 507
- او بطريقة أخرى الثلاثية الموالية: 1524 /3 = 508
- أي تم حذف نكليوتيدة C من الثلاثية رقم 507 النكليوتيدتين TTمن الثلاثية 508.

لذلك لم يتغير التتابع بعد الحذف.



ينتج عن الطفرة السابقة تغيّر في تتابع الرامزات في الـ ARNm حيث تصبح الرامزة 507 AUU بدلا من AUC ولكنهما تشفران لنفس الحمض الأميني Ile مع حذف الحمض الاميني Phe المشفر له بالرامزة UUU.

•ما يؤدي إلى تركيب بروتين غير طبيعي بحمض أميني ناقص Phe508

الاستنتاج: **مرض Mucoviscidose هو مرض وراثي ناتج عن طفرة حذف ثلاث نكليوتيدات متتالية ينتج عنه بروتين غير طبيعي بحمض اميني ناقص Phe508 ما يؤدي الى خلل وظيفي.**

•يمثل الشكل (2) نتائج تتبع نسبة CFTR الموجودة على سطح الغشاء عند خلايا رئوية في شروط مختلفة:

-عند الخلايا السليمة: نسجل نسبة اعظمية 100% لتواجد البروتينات CFTR على الغشاء.

-عند الخلايا 1 لشخص مصاب بدون علاج أو الخلايا 2 باستعمال VX445 فقط نسجل انعدام نسبة CFTR الموجودة على سطح الغشاء.

-عند الخلايا 3 لشخص مصاب باستعمال VX445+ VX661 نسجل نسبة معتبرة تقدر بـ 70% من CFTR الموجودة على سطح الغشاء لكنّها غير وظيفية.

-عند الخلايا 4 لشخص مصاب باستعمال Trikafta الثلاثي نسجل نسبة معتبرة تقدر بـ 70% من CFTR الوظيفية الموجودة على سطح الغشاء.

الاستنتاج: **دواء Trikafta الثلاثي علاج فعال للمرض حيث يسمح بتوجيه**

بروتينات CFTR نحو الغشاء الهيولي العلوي للخلية الرئوية بفضل (VX445+ VX661) ويجعل القناة وظيفية بفضل (VX770).

-يمثّل الشكل (3) عرض المسافة بين بعض الاحماض الأمينية في بروتين CFTR عند الشخص السليم والشخص المريض قبل وبعد اخذ العلاج بدواء Trikafta

-عند الشخص السليم: تقدر المسافة التي تفصل بين جذر الحمض الأميني Arg1070 الذي ينتمي إلى المجال الضمني MSD1 وجذر Phe508 بـ 0,46nm ما يجعل جذر Gly509 قريبا من Arg1070 وبالتالي بروتين CFTR يتجه نحو الغشاء ويؤدي وظيفته

-عند الشخص المصاب قبل أخذ العلاج: في غياب الحمض الاميني Phe508 يبتعد جذرا الحمضين رقم 1070 ورقم 209 حيث تقدر المسافة بينهما 0,80nm ويصبح بروتين CFTR غير وظيفي.

-عند الشخص المصاب بعد أخذ العلاج: رغم غياب الحمض الاميني Phe508 ترتبط جزيئات (VX445+ VX661) بمواقع خاصة في المجال MSD1 ما يقرّب جذرا الحمضين رقم 1070 ورقم 209 حيث تقدر المسافة بينهما 0,41nm ما يسمح بتوجيه بروتين CFTR نحو الغشاء الهيولي العلوي.

الاستنتاج: تعمل كل من جزيئات في دواء Trikafta على تصحيح البنية الفراغية لبروتين CFTR وتوجيهيه نحو الغشاء.

• **الربط بين المعلومات:** لتبيان أصل مرض Mucoviscidose من الفئة(F508del) ومدى فاعلية العلاج بدواء Trikafta ما يسمح بالتحقّق من صحة الفرضية.

- مرض Mucoviscidose هو مرض وراثي ناتج عن طفرة حذف 3نكليوتيدات متتالية ينتج عنه بروتين غير طبيعي بحمض اميني ناقص Phe508 ما يؤدي الى تغير البنية الفراغية لبروتين CFTR، ينتج عن ذلك عدم القدرة على توجيه البروتين نحو الغشاء الهيولي للخلية الافرازية وبالتالي خلل في وظيفة تُنظّم المخاط.

-يسمح العلاج بدواء Trikafta بتصحيح بنية البروتين الفراغية بفضل الجزيئتين (VX445+ VX661) فتتوجه نحو الغشاء الهيولي وتصبح جزيئة ضمنية فيه وبفضل جزيئة (VX770) تصبح وظيفية (تقوية البروتين لتصبح قناة الكلور وظيفية) وتسمح بتدفق شوارد الكلور ما يجعل المخاط سائلا ويسهل التخلص منه وبالتالي علاج المرض وهذا ما يؤكد صحة الفرضية.

الجزء الثالث:

مخطط تحصيلي يوضّح سبب المرض محل الدراسة وآلية علاجه.

حل الموضوع الرابع

حل التمرين الأول **باك 2021 شعبة العلوم التجريبية.**

-التعرّف على المرحلتين (أ) و(ب) من الشكل (أ)

-المرحلة (أ): الاستنساخ.

-المرحلة (ب): الترجمة.

-الروابط المرقمة من 1 إلى 4 من الشكل (ج)

1. رابطة شاردية 2. رابطة هيدروجينية 3. جسر ثنائي الكبريت 4. روابط (أقطاب) كارهة للماء.

-تحديد مستوى البنية الفراغية للبروتين (س) الممثلة في الشكل (ب): بنية ثالثية.

-التعليل: سلسة بيبتيدية واحدة تضمنت بنيات ثانوية حلزونية α وأخرى وريقة β ومناطق انعطاف

2. النص العلمي:

مقدّمة: تؤطّر المشكل العلمي: كيف يتشكل البروتين وكيف يكتسب تخصصا وظيفي؟

-العرض: يتضمن الموارد الأساسية التالية في شكل منسجم ومنظم.

-آليات تركيب البروتين الاستنساخ والترجمة: يتكّون البروتين من عدد ونوع ترتيب الأحماض الأمينية وفق المعلومة الوراثية.

- يكتسب البروتين المتشكل بنية ثلاثية الأبعاد تلقائيا ثلاثية الأبعاد بانطواء السلسلة البيبتيدية نتيجة نشاط الروابط التي تنشأ بين السلاسل الجانبية الحرة للأحماض الأمينية.

-تستقر البنية الفراغية عند تشكل روابط في أماكن محددة قد تكون هدروجينية شاردية، كارهة للماء، وجسور ثنائية الكبريت فتصبح البنية وظيفية.

الخاتمة: تتوقف البنية الفراغية وبالتالي التخصص الوظيفي للبروتين على الروابط (ثنائية الكبريت، شاردية، (... التي تنشأ بين أحماض أمينية محددة، ومتموضعة بطريقة السلسلة البيبتيدية حسب الرسالة الوراثية.

حل التمرين الثاني — مرض الدريبانوسيتوز

الجزء الأول: صيّاغة فرضية تبيّن بها سبب حدوث المرض باستغلال الوثيقة (1)

-يمثل الشكل (1) ملاحظة مجهرية ورسم تفسيري لها لكريات الدم الحمراء عند الشخص العادي والشخص المصاب بمرض الدريبانوسيتوز.

-عند الشخص السليم: تأخذ كريات الدم الحمراء شكلا طبيعيا.

-عند الشخص المصاب: تأخذ كريات الدم الحمراء شكلا متغيّرا (منجليا).

الاستنتاج: يرتبط مرض فقر الدم المنجلي بتغير (تشوّه) شكل كريات الدم الحمراء إلى الشكل المنجلي.

-يمثل الشكل (2) نتائج تحليل الهيموجلوبين (Hémoglobine) بتقنية الهجرة الكهربائية (Electrophorèse).

-عند الشخص السليم: يهاجر بروتين الهيموغلوبين HBA نحو المصعد بمسافة كبيرة.

-عند الشخص المصاب: يهاجر بروتين الهيموغلوبين HBS نحو المصعد بمسافة اقل.

الاستنتاج: يحمل بروتين HBS شحنة إجمالية سالبة أقل من مقدار الشحنة السالبة لـ HBA

•الربط بين المعلومات لصياغة الفرضية تبين سبب حدوث المرض:

يتميز مرضى الدريبانوسيتوز بكريات دم حمراء ذات شكل منجلي يختلف عن الشكل الطبيعي وتضم هيموغلوبين HBS يختلف عن الطبيعي HBA في شحنته الاجمالية السالبة.

الفرضية: يأخذ الهيموغلوبين عند الأشخاص المصابين بنية فراغية غير طبيعية (نوع أو عدد الاحماض الأمينية) ينتج عنها تغير في شكل كريات الدم الحمراء للمنجلي وينعكس ذلك سلبا على نقل O_2 وبالتالي وظيفة التنفس.

الجزء الثاني: تبيان أصل مرض الدريبانوسيتوز ما يسمح لك بالتحقّق من صحة الفرضية المقترحة باستغلال الوثيقة (2).

•يمثّل الشكل (1) عرض التتابع النكليوتيدي في الأليل المشفر للسلسلة β في كل من HBA وHBS وتتابع الاحماض الامينية الموافق له باستعمال برنامج Anagène.

-نلاحظ تماثل تتابع النكليوتيدات السلسلة غير المستنسخة لكلا الأليلين ماعدا النكليوتيدة رقم 2 في الثلاثية رقم 7 حيث تم استبدال النكليوتيد T في اليل الشخص المريض بـ A في اليل الشخص السليم ينتج عن ذلك تغيّر الرامزة في الـ ARNm ومنه الحمض الاميني رقم 6 في البروتين الوظيفي (بعد حذف الميثيونين) من الغلوتاميك Glu إلى الفالين Val.

-يختلف الحمضان الأمينيان في السلسلة الجانبية التي تنهي بوظيفة حمضية قابلة للتشرد عند Glu وتكون جذر كاره للماء في Val.

الاستنتاج: يرتبط المرض بطفرة وراثية تؤدي الى تغيّر بنية بروتين الهيموغلوبين في نوع الحمض الأميني رقم 6 للسلسلة β.

-يمثّل الشكل (2) صور مأخوذة عن الملاحظة المجهرية وعن برنامج راستوب لشكل الهيموغلوبين في كريات الدم الحمراء المنجلية في وسط فقير بالـ O_2 (على مستوى الأعضاء)

-تظهر على مستوى كريات الدّم الحمراء المنجلية أليافا ناتجة عن ارتباط جزيئات الهيموغلوبين فيما ينها نتيجة تجاذب جذور كارهة للماء لأحماض أمينية محدّدة (Val6) في السلسلة β لجزيئة هيموغلوبين مع (Leu88 وPhe85) لسلسة β في جزيئة هيموغلوبين أخرى.

-يتسبب تشكل الألياف في هشاشة كريات الدّم الحمراء وسهولة كسرها ما يؤدي الى تناقص عددها.

-علما أن كريات الدّم الحمراء العادية لا تتشكل بها الياف الهيموغلوبين.

الاستنتاج: يرتبط تغير شكل كريات الدّم الحمراء إلى المنجلي بتغير بنية الهيموغلوبين في السلسلة β على مستوى الحمض الاميني رقم (Val6).

-أو تموضع الحمض الاميني Val في الموقع 6 للسلسلة β من الهيموغلوبين يؤدي الى تشكل الألياف وتغير شكل كريات الدّم الحمراء إلى المنجلي.

الربط بين المعلومات:

مرض الدريبانوسيتوز مرض وراثي ناتج عن طفرة تصيب المورثة المشرفة على تركيب السلسلة β من جزيئة الهيموغلوبين ينتج عن ذلك تغير الحمض الأميني رقم 6 في السلسلة الوظيفية حيث يصبح فالين بجذر كاره للماء بدلا من الغلوتاميك بجذر حامضي قابل للتشرد وبالتالي تغيّر بنية الحمض الهيموغلوبين.

-يتسبب هذا التغيير في البنية خلل في الوظيفة ناتج عن ارتباط جزيئات الهيموغلوبين HBS في الأوساط الفقيرة بالـ O_2 (على مستوى الأعضاء) مشكلة أليافا تعطي لكريات الدّم الحمراء شكلا منجليا وتصبح هشة وسهلة الانكسار ما يسبب فقر الدم وهذا ما يؤكد صحة الفرضية.

الجزء الثالث:

حل التمرين الثالث — باك 2024 شعبة العلوم التجريبية.

الجزء الأول: اقتراح فرضيّة توضّح العلاقة بين Benzopyréne وارتفاع نسبة احتمال الإصابة بسرطان الرئة عند المدخنين باستغلال شكلي الوثيقة 1

والمعلومات المكتسبة.

-يمثّل الشكل (أ) من الوثيقة 1 جدول يوضح نتائج قيّاس نسبة احتمال الإصابة بالسرطان الرئوي بدلالة عدد السجائر المستهلكة في اليوم وكمية Benzopyréne BZP)).

-في حالة عدم التدخين نسجل تركيز منخفض من BZP (من مصادر ملوثة) ونسبة منخفضة تقدر بـ 1% لاحتمال الإصابة بسرطان الرئة.

-في حالة التدخين: كلما زاد عدد السجائر المستهلكة (10-50 سيجارة في اليوم) يتزايد تركيز BZP من (0.34-1.7 µg/mL) ونسجل تزايد في نسبة احتمال الإصابة بالسرطان الرئوي (10%-85%).

الاستنتاج: مادة BZP الموجودة في السجائر ومصادر التلوث مادة مسرطنة حيث يحفز الاستهلاك المتزايد للسجائر الإصابة بالسرطان الرئوي. (المدخنون أكثر عرضة للإصابة بالسرطان برفع تركيز المادة المسرطنة BZP الموجودة في السجائر).

-يمثّل الشكل(ب) من الوثيقة (2): تأثير أحد العوامل المسبّبة للسرطان (FC) على ADN خلايا النسيج الرئوي ودور بروتين P53(بروتين خلوي) في تنظيم الانقسام الخلوي عند شخص مدخّن وآخر غير مدخّن.

-سواء عند شخص غير مدخّن أو عند شخص مدخّن يؤدي تعرّض خلايا نسيج رئوي في طور الانقسام للعامل المسبب للسرطان (FC) إلى تغير في ADN الخلية (غير طبيعي).

-عند الشخص غير المدخن: يتدخل بروتين خلوي P53 لوقف الانقسام، ثم إصلاح الـ ADN ليحدث انقسام عادي.

-عند شخص مدخّن: يكون البروتين الخلوي P53 غير وظيفي لا يوقف الانقسام ولا يقوم بإصلاح الـ ADN ما يسمح بانقسامات متتالية ينتج عنها ورم سرطاني.

الاستنتاج: يتعرّض المدخنون لسرطان الرئة نتيجة فقدان البروتين الخلوي P53 وظيفته في تنظيم الانقسام الخلوي

•الربط بين المعلومات: تحتوي السجائر على مادة BZP التي ترفع من احتمال الإصابة بالسرطان عند المدخنين حيث يكون البروتين الخلوي P53غير وظيفي ما ينتج عنه خلل في تنظيم الانقسام وبالتالي نمو سرطاني

-نعلم أن وظيفة البروتين تتعلّق ببنيته الفراغية المستقرة بفضل روابط تنشأ بين أحماض امينية متوضعة بدقة حسب الرسالة الوراثية.

الفرضية: تتسبّب مادة BZP في تغيير على مستوى البنية الفراغية للبروتين الخلوي P53 ما يفقده وظيفته في تنظيم الانقسام الخلوي ينتج عن ذلك ورم سرطاني. (او تغيير في المورثة المشرفة ما يؤدي الى تغير البنية الفراغية).

الجزء الثاني:

1 -المصادقة على صحة الفرضية المقترحة باستغلالك لأشكال الوثيقة 2 والمعلومات المكتسبة.

-يمثّل الشكل (أ) من الوثيقة 2 عدد القواعد الأزوتية المتغيّرة في مورثة بروتين P53 في وجود تراكيز متزايدة من Benzopyréne (BZP).

-في غياب مادة BZP نسجل انعدام التغيّر في القواعد الأزوتية (G).

-كلما زاد تركيز مادة BZP (0-20)وا يتزايد عدد القواعد الأزوتية (G) المتغيّرة ليبلغ 40 قاعدة/106 نكليوتيدة.

الاستنتاج: تحدث مادة BZP طفرات في مورثة P53 (تغيير تتابع النكليوتيدات) بتغيير القواعد الأزوتية (G).

-يمثّل الشكل (ب) من الوثيقة (2) نتائج المقارنة بين جزء من التتابع النكليوتيدي لموثة P53 وتتابع الأحماض الأمينية الموافقة لها عند خلية رئوية وأخرى سرطانية من نفس النسيج. بمرمج Anagène.

-يتماثل التتابع النكليوتيدي في سلسلتي الـ ADN عند الشخص العادي والمصاب بالسرطان ماعدا النكليوتيدة رقم 747 حيث تكون G عند الشخص العادي وتتغير إلى T عند المصاب.

-يتماثل تتابع الأحماض الأمينية في البروتين الناتج عن الترجمة عند الشخصين العادي والمصاب ماعدا الحمض الاميني رقم 249. حيث يتوضع Ser عوضا عن Arg.

الاستنتاج: تؤدي الطفرة في مورثة p53 بتغير قاعدة G إلى تغير في تتابع الاحماض الأمينية وبالتالي في البنية الفراغية للبروتين الناتج عن التعبير المورثي.

-يمثّل الشكل (ج) من الوثيقة (2) نمذجة لآلية عمل بروتين P53 في الحالتين (عند المدخّن وغير المدخّن).

-عند الشخص غير المدخن: يتدخل البروتين الخلوي P53 الوظيفي في إصلاح الـ ADN غير الطبيعي بتشكيل رابطة كيميائية بين احدى سلسلتي الـ ADN والحمض الأميني رقمArg249

-عند شخص مدخّن: يكون البروتين الخلوي P53 غير وظيفيا نتيجة تغيّر جذر (السلسلة الجانبية) للحمض الاميني رقم 249 إلى Ser ما يمنع تشكيل الرابطة الكيميائية مع الـ ADNغير الطبيعي وبالتالي لا يتم اصلاح التلف.

الاستنتاج: تتطلب وظيفة البروتين P53 بنية فراغية محدّدة بتتابع الأحماض الأمينية وتغير أحد الأحماض الأمينية يفقده وظيفته.

• الربط بين المعلومات:

-تحدث مادة BZP طفرات في مورثة P53 (تغيير تتابع النكليوتيدات) بتغيير القواعد الأزوتية (G). ما يؤدي الى تغير تتابع الاحماض الأمينية خصوصا في الموقع 249 الذي يكون Arg في البروتين الوظيفي ويتغيّر الى Ser، يؤدي ذلك الى تغير في البنية الفراغية وبالتالي فقدان التخصص الوظيفي المتمثّل في تشكيل رابطة كيميائية مع الـ ADNغير الطبيعي. ما يتسبب في الإصابة بالسرطان. وهذا ما يؤكد صحة الفرضية.

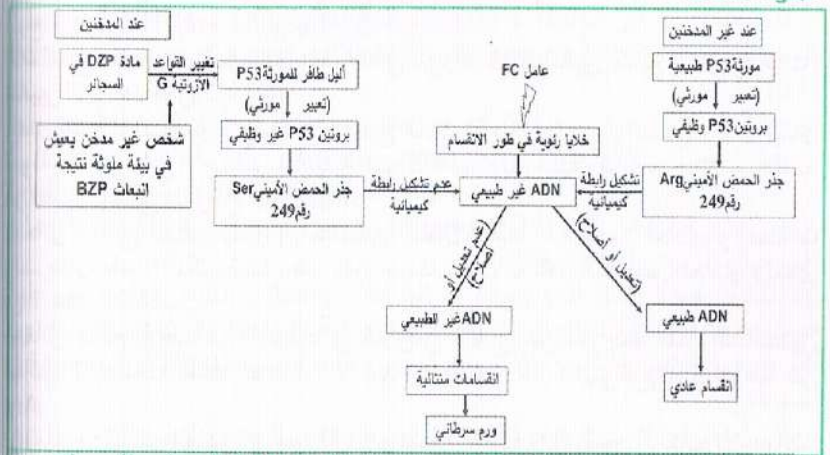
2. تقديم إرشادات للمدخّنين وغير المدخّنين لتفادي الإصابة بمرض السرطان الرئوي:

-التوقف نهائيا وفوريا عن التدخين.

-تجنّب التدخين السلبي لغير المدخنين (الاختلاط مع المدخنين خاصة في القاعات المغلقة)

-الابتعاد عن البيئات شديدة التلوث.

الجزء الثالث:



مخطط يلخص دور البروتين P53 في إصلاح اختلال الـ ADN المسبّب للسرطان عند المدخنين وغير المدخنين بناء على ما سبق والمعلومات المكتسبة.

حل الموضوع الخامس

حل التمرين الأول — باك 2021 شعبة الرياضيات المُكيّفة

1. تحديد المستوى البنائي لجزئي الهيموغلوبين وعلاقته بوظيفة تثبيت ثنائي الأكسجين على مستوى الرئتين:

-يملك الهيموغلوبين بنية رابعية يتكون من 4 تحت وحدات كروية وظيفية مرتبطة بروابط كارهة للماء يمكن لكل وحدة أن تحمل جزيء أكسجين واحد O_2 متصل بمجموعة الهيم الخاصة بها.

-التصنيف: Asp94 حمض أميني حامضي، His146 حمض أميني قاعدي.

2. النص العلمي:

-مقدمة: وجيهة / مشكل علمي يستجيب للتعليمة.

-تتميز جزيئة الهيموغلوبين ببنية خاصة تتكيّف مع وظيفة نقل ثنائي الأكسجين من الرئتين إلى الأنسجة. فكيف تتكيف بنية الهيموغلوبين مع احتياجاتها الوظيفية؟

-العرض:

-مؤ1: التعلّمات الأساسية في الصدارة (استرجاع المعلومات المتعلقة بالعلاقة بين بنية البروتين ووظيفته)

-مؤ2: ربط علاقة بين التكيف للوظيفة واختلاف البنية الفراغية للهيموغلوبين على مستوى الرئتين والأنسجة حسب درجة PH الوسط

-مؤ3: يوظف معلوماته حول تأثير PH الوسط على سلوك السلاسل الجانبية الحرة لبقايا الأحماض الأمينية في السلسلة البروتينية على مستوى الرئتين والأنسجة

-مؤ4: يربط بين سلوك الأحماض الأمينية وتشكيل أو زوال روابط شاردية تحافظ على استقرار البنية الرابعية (بين تحت الوحدات) على مستوى الرئتين والأنسجة.

مؤ5: (حل المشكل) يتوصل الى ان وظيفة الهيموغلوبين (تثبيت الـ O_2 على مستوى الرئتين وتحريره على مستوى الأنسجة) مرتبط بمرونة جزيئة الهيموغلوبين (زوال الروابط الشاردية) أو شدة تماسكها (نشأة الروابط الشاردية بين تحت الوحدات) تتوقف بنية البروتين وبالتالي تخصصه الوظيفي على الروابط التي تنشأ بين أحماض أمينية محدّدة بدقة في السلسلة أو السلاسل البروتينية حسب الرسالة الوراثية.

ومن بين أهم البروتينات الوظيفية جزيئة الهيموغلوبين التي تتكيف مع وظيفتها لنقل الـ O_2 حسب شروط فيزيولوجية محدّدة (درجة PH الوسط)، فتأخذ بنيتين فراغيتين مختلفتين على مستوى الرئتين والأنسجة.

على مستوى الرئتين يكون PH الوسط 7.4 ما يسمح بتأين جذر الحمض الأميني Asp 94 فيأخذ شحنة سالبة (يسلك سلوك حمض) وعدم تأين الحمض الأميني His 164 فلا يمكن تشكيل رابطة شاردية فتتباعد تحت الوحدات عن بعضها البعض ما يعطي مرونة للبنية الفراغية تسمح بتوسع موقع الهيم وبالتالي تثبيت ثنائي الأكسجين.

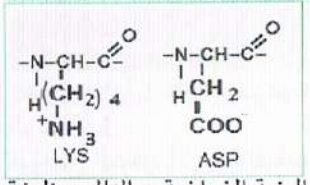
على مستوى الأنسجة يكون PH الوسط منخفضا 7.3 ما يسمح بتشرد His146 فيأخذ شحنة موجبة (يسلك القاعدة) وتشرد Asp 94 (شحنة سالبة) ما يسمح بنشأة رابطة شاردية بينهما وتقارب تحت الوحدات لتصبح جزيئة الهيموغلوبين متماسكة ما يؤدي إلى تحرير جزيء الأكسجين في الأنسجة.

الخاتمة : مؤ1: أهمية الربط بين بنية البروتين ووظيفته والشروط الفيزيولوجية للوسط.

ان تغيير البنية الفراغية لبعض البروتينات نتيجة تغير الشروط الفيزيولوجية مثل PH قد يفقدها وظيفتها إلا أن وظيفة الهيموغلوبين تتطلب تغيير البنية الفراغية من اجل التكيف مع الوظيفية ويتطلب ذلك تغيير درجة PH الوسط بين الرئتين والانسجة.

حل التمرين الثاني — باك 2018 شعبة العلوم التجريبية بتصرّف.

1. تمثيل الصيغة الشاردية للحمضين الأمينيين Asp وLys ضمن السلسلة البروتينية عند PH المثالي لوظيفة البروتين.



2. توضيح دور الأحماض الأمينية في ثبات واستقرار البنية الفراغية وبالتالي وظيفة المستقبل الغشائي R انطلاقا من الوثيقة (1) والمعلومات المكتسبة.

يتكون المستقبل الغشائي من سلسلة بروتينية واحدة تتكون من 839 حمضا أمينيا، يأخذ بنية فراغية ثالثية

نتيجة انطواء السلسلة البروتينية يحافظ على استقرارها روابط تنشأ بين أحماض أمينية محدّدة بدقة من حيث النوع، العدد، والترتيب. من بينها (Asp522 و Lys581) و Cys117/Cys166.

في الشروط الملائمة من PH الوسط تنشأ رابطة شاردية بين الحمضين الأمينيين Asp522 وLys581، نتيجة تشرد الوظيفة الحمضية في جذر Asp فتأخذ شحنة

سالبة وتشرد الوظيفة الأمينية في جذر Lys فتأخذ شحنة موجبة.
- كما ينشأ جسر كبريتي بين جذري الحمضين الأمينيين Cys117/Cys166
-بالإضافة إلى روابط أخرى (الهيدروجينية، الكارهة للماء)
-يتثبّت الـ LDL الذي ينتقل من الشعيرات الدموية على المستقبلات الغشائية النوعية(R) ويتم اقتناصه من طرف الخلية لاستعماله.
-ومنه تتوقف بنية البروتين وبالتالي تخصصه الوظيفي على الروابط التي تنشأ بين أحماض امينية محدّدة ومتوضعة بدقة في السلسلة البروتينية حسب الرسالة الوراثية.

الجزء الثاني: تبيان أصل مرض تصلّب الشرايين L'athérosclérose انطلاقا من الوثيقة (2) ومعلوماتك.

- من مقارنة التتابع النكليوتيدي في سلسلة الـ ADN المستنسخة للأليلين: R1 وR2 نلاحظ تماثل الثلاثيات ماعدا الثلاثية رقم 33 حيث يتم استبدال النكليوتيدة رقم 1 A في الأليل R2 بـ G في الأليل R1
- ينتج عن ذلك تغيّر الرّامزة في الـ ARNm من CAG المشفرة لـ Glu إلى رامزة توقف ويتم تركيب متعدّد ببتيد قصير.

	29	30	31	32	33	34	35							
R_1:	... TCT	TTG	CTC	AAG	GTC	ACG	GTT ...	R_2	... TCT	TTG	CTC	AAG	ATC	ACG GTT ...
ARm	... AGA	AAC	GAG	UUC	CAG	UGC	CAA ...	ARm	... AGA	AAC	GAG	UUC	UAG	UGC CAA ...
تسلسل الأحماض	... Arg	Asn	Glu	Phe	Gln	Cys	Gln ...	تسلسل الأحماض	... Arg	Asn	Glu	Phe		

- ومنه مرض تصلّب الشرايين مرض وراثي ناتج عن طفرة أدّت إلى تغيير في مورثة المشرفة على تركيب المستقبل الغشائي R ما يؤدي الى تغيّر في البنية الفراغية وبالتالي فقدان الوظيفة.
-ينتج عن ذلك عدم قدرة الخلايا على تثبيت LDL واقتناصه فيتراكم في الشعيرات الدّموية مسببا تصلّبها وضيقها.

حل التمرين الثالث

تمرين مقترح في باك 2022 شعبة الرياضيات
معاد البناء (تمرين الهبسيدين)

الجزء الأول: اقتراح فرضيتين لتبيان سبب ظهور أعراض المرض باستغلال الوثيقة 1.
-يوّضح الشكل (1) من الوثيقة (1) آلية تنظيم امتصاص الحديد في العضوية عند الشخص السليم.
-ينتقل الحديد الغذائي من لمعة المعي الدّقيق إلى داخل الخلية المعوية عبر بروتين ناقل، ومنها إلى الدم عبر الفيروبروتين.
-عند ارتفاع كمية الحديد في الدم يتم تخزين الزائد منه على مستوى الكبد، وتفرز هذه الأخيرة بروتين الهبسيدين الذي يستهدف الخلايا المعوية ويرتبط مع الفيروبروتين، ويتم إدخال المعقّد هبسيدين –فيروبروتين إلى الخلايا ليتم هضمه داخل الليزوزوم.
-يتراكم الحديد داخل بروتين الفيرتين على مستوى الخلايا المعوية ولا ينتقل إلى الدّم

الاستنتاج: يتم تنظيم امتصاص الحديد (كمية الحديد في الدّم) بتدخّل بروتين الهبسيدين الذي تفرزه الكبد حسب الحاجة.
-او يحد الهبسدين من امتصاص الحديد على مستوى الزغبات المعوية. وبالتالي التخزين على مستوى الأعضاء.
-يُمثّل الشكل (2) من نفس الوثيقة نتائج مُعايرة كمية الحديد المُمتصّة يوميا على مستوى الزغابات المعوية والكمية المخزّنة في الأعضاء عند شخص سليم وآخر مريض.
-عند الشخص السليم: تقدّر كمية الحديد المُمتصّة على مستوى الزغابات المعوية في اليوم من (1 إلى 2 ملغ) وكمية الحديد المخزّنة في الأعضاء (5غرام).
-عند الشخص المريض: تقدّر كمية الحديد المُمتصّة على مستوى الزغابات المعوية في اليوم (من 5 على 8ملغ) وكمية الحديد المخزّنة في الأعضاء (10 إلى 30غرام).
الاستنتاج: يرتبط المرض بإفراط في امتصاص الحديد على مستوى الزغابات المعوية والتخزين على مستوى الأعضاء.

•الربط بين المعلومات لاقتراح الفرضيتين:
-يتم تنظيم امتصاص الحديد في العضوية بتدخل بروتين الهبسيدين الذي تفرزه الكبد لمنع امتصاص الحديد على مستوى الزغابات المعوية حسب الحاجة وعند الشخص المريض يعاني من إفراط في امتصاص الحديد وتخزينه في الأعضاء.
-**الفرضية 1:** عجز الكبد عن افراز بروتين الهبسيدين ما يسمح باستمرار امتصاصه على مستوى الخلايا الكبدية وتخزينه في الأعضاء.
-**الفرضية 2:** تفرز الكبد بروتين هبسيدين غير وظيفي غير قادر على تثبيط امتصاص الحديد.

الجزء الثاني: تبيان أسباب الأعراض المرضية الناتجة عن خلل في تنظيم امتصاص الحديد ما يسمح بالتحقق من صحّة الفرضيتين.
-يُقدّم الشكل (1) من الوثيقة 2 أسباب الخلل في تنظيم امتصاص الحديد في حالتين مرضيتين.
-في الحالة المرضية 1: الخلية الكبدية غير قادرة على افراز بروتين الهبسيدين العادي.
-في الحالة المرضية 2: تفرز الخلية الكبدية بروتين هبسيدين غير طبيعي غير قادر على الارتباط مع الفيروبروتين.
-في كلا الحالتين المرضيتين لا يتم تثبيط امتصاص الحديد على الزغابات المعوية فيرتفع تركيزه في الدّم.
الاستنتاج: ينتج المرض عن سببين أحدهما متعلّق بخلل وظيفي في بروتين الهبسيدين والثاني في عجز الكبد عن افراز بروتين الهبسيدين الطبيعي.
-يمثّل الشكل (2) من نفس الوثيقة التتابع النكليوتيدي لجزء من أليلي المورثة HAMP المشرفة على تركيب بروتين الهبسيدين وأليلي المورثة المشرفة على تركيب بروتين HFE (السلسلة غير المستنسخة).
-**بالنسبة للمورثة HAMP:** من مقارنة التتابع النكليوتيدي للأليل الطبيعي والأليل الطافر نلاحظ تماثل الثلاثيات ماعدا رقم 282 حيث يتم استبدال النكليوتيدة رقم 2 (A) في الأليل الطافر بالنكليوتيدة(G) في الأليل الطبيعي ينتج عنه تغير الرامزة في

الـ ARNm من UGC مشفرة لـ Cys في البروتين الطبيعي إلى UAC المشفرة لـ Tyr في البروتين غير الطبيعي.

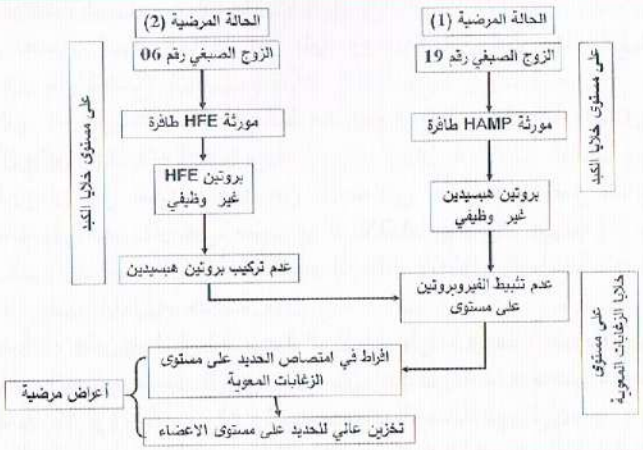
-بالنسبة للمورثة HFE: نلاحظ الاختلاف بين الأليل الطبيعي والطافر في النكليوتيدة رقم 1066 ما ادّى إلى تغيير الرامزة في الـ ARNm من CGG مشفرة لـ Arg في البروتين الطبيعي إلى UGG مشفرة لـ Trp في البروتين غير الطبيعي.

المورثة HAMP	رقم الثلاثية	278	279	280	281	282	283	284
	أليل طبيعي	CAG	AGA	TAT	ACG	TGC	CAG	GTG
	ARNm	CAG	AGA	UAU	ACG	UGC	CAG	GUG
	متعدّد الببتيد	–Gln–Arg–Tyr–Thr–Cys–Gln–Val–						
	أليل طافر	CAG	AGA	TAT	ACG	TAC	CAG	GTG
	ARNm	CAG	AGA	UAU	ACG	UAC	CAG	GUG
	متعدّد الببتيد	–Gln–Arg–Tyr–Thr–Tyr–Gln–Val–						
المورثة HFE	رقم النكليوتيدات	1060			1069	1074		
	أليل طبيعي	TAT	GCA	CGG	TCC	ACC		
	ARNm	UAU	GCA	CGG	UCC	ACC		
	متعدّد الببتيد	–Tyr–Ala–Arg–Ser–Thr–						
	أليل طافر	TAT	GCA	TGG	TCC	ACC		
	ARNm	UAU	GCA	UGG	UCC	ACC		
	متعدّد الببتيد	–Tyr–Ala–Trp–Ser–Thr–						

الاستنتاج: عند تعرض المورثة المشرفة على تركيب الهبسيدين لطفرة ينتج هبسيدين غير طبيعي وبالتالي غير وظيفي وتعرض المورثة المشرفة على تركيب بروتين HFE ينتج بروتين HFE غير طبيعي وبالتالي غير وظيفي.

- الربط بين المعلومات للتحقق من صحة الفرضيتين:
- **يصاب الشخص بخلل في تنظيم امتصاص الحديد في العضوية نتيجة سببين:**
- عدم قدرة الخلايا الكبدية على افراز بروتين الهبسيدين نتيجة طفرة في المورثة المشرفة على تركيب بروتين HFE الضروري لتخليق الهبسيدين وهذا ما يؤكد صحة الفرضية (1).
- تفرز الخلايا الكبدية بروتين هبسيدين غير طبيعي وبالتالي غير وظيفي وهذا ما يؤكد صحة الفرضية (2).

الجزء الثالث:



مخطط يوضّح العلاقة بين النمط الوراثي والخلل في تنظيم امتصاص الحديد عند الأشخاص المصابين بالمرض.

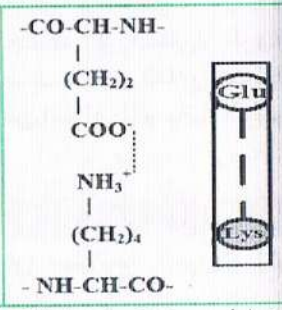
حل الموضوع السادس

حل التمرين الأول — باك 2019 شعبة الرياضيات

1. كتابة البيانات المرقمة، 1. البنية الثانوية β (وريقة مطوية)، 2. بنية ثانوية α (حلزون) 3. منطقة انعطاف

-تحديد المستوى البنائي لهذا البروتين ثالثي.

2. تمثيل الصيغة الكيميائية للجزء المؤطر ثم أحسب كتلته المولية:



حساب الكتلة المولية:

(146+147) 36-=257 غ/ مول (g/mol 257)

3. تعليل مستوى البنية الفراغية لهذا البروتين معتمدا على الشكلين (ا) و(ب) ومعلوماتك.

-من الشكل (أ): يتكون من سلسلة بروتينية واحدة منطوية تضم عدة بنيات ثانوية (α وβ) تفصل بينهما مناطق انعطاف.

-من الشكل (ب): يحافظ على استقرار البنية روابط تنشأ بين جذور احماض أمينية

محدّدة منها الشاردية.

3. النص العلمي: تبيان العلاقة بين بنية ووظيفة البروتين من خلال الدراسة والمعلومات المكتسبة.

مقدّمة: تظهر البروتينات بنيات فراغية مختلفة ووظائف متنوعة. فما هي العلاقة بين بنية البروتين ووظيفته؟

-يتكون البروتين من تتابع محدّد من الأحماض الأمينية يخضع لتتابع محدّد للنكليوتيدات في المورثة على مستوى الـ ADN (معلومة وراثية).

-يكتسب البروتين بنية فراغية (ثلاثية الأبعاد) بانطواء السلسلة او السلاسل البروتينية ليؤدي وظيفة خاصة.

-تتوقف بنية البروتين وبالتالي تخصصه الوظيفي على الروابط (الكبريتية-الشاردية-الكارهة للماء-الهيدروجينية..) التي تنشأ بين أحماض امينية محدّدة ومتموضعة بدقّة في السلسلة أو السلاسل البروتينية حسب الرسالة الوراثية.

-قد يؤدي التغيّر في المورثة (طفرة) إلى تغيّر في تتابع الاحماض الامينية وبالتالي في بنية البروتين ما يفقده وظيفته.

-يتطلّب استقرار البنية الفراغية ثبات الشروط الفيزيولوجية من PH ودرجة الحرارة عند القيم المثالية فعند تغيّر الـ PH يتغيّر السلوك الامفوتيري وبالتالي الحالة الكهربائية لجذور بعض الأحماض الأمينية ما يؤدي إلى تغيّر الشحنة الإجمالية للبروتين، ينتج عنه زوال روابط شاردية أو تشكل أخرى في غير أماكنها المناسبة فيفقد البروتين بنيته وبالتالي وظيفته.

-تتسبب درجة الحرارة العالية في تكسير الروابط خاصة الهيدروجينية فيفقد البروتين بنيته وبالتالي وظيفته.

-يمكن لبعض العوامل الكيميائية مثل β مركابتو إيثانول التي تخرب الجسور الكبريتية وبالتالي تخريب البنية الفراغية واليوريا التي تعيق الانطواء الطبيعي للبنية بتشكيل روابط في غير أماكنها الصحيحة وبالتالي فقدان الوظيفة.

-الخاتمة: للحفاظ على وظيفة البروتين لابد من الحفاظ على استقرار الروابط التي تساهم في ثبات بنيته الفراغية ويتطلب ذلك تجنب عوامل الطفرات. توفير الشروط الملائمة من PH وحرارة، خلو الأوساط من المواد الكيميائية المخربة للبنية الفراغية.

حل التمرين الثاني — باك 2024 شعبة الرياضيات

الجزء الأول: اقتراح فرضية حول سبب المرض بمتلازمة ألبورت (SA) باستغلال شكلي الوثيقة 1 والمعلومات المكتسبة.

-يمثل الشكل (أ) نتائج تحليل الدّم والبول عند شخص مصاب بمتلازمة (SA) مع القيم الطبيعية.

-نتائج البروتينات:

-في الدّم: يقدّر تركيزها بـ 72g/L وهو ضمن القيّم الطبيعية (65-80g/L)

-في البول: يقدّر تركيزها بـ 5.43 g/L حيث لابد ان تكون منعدمة في القيم الطبيعية.

-نتائج كريات الدّم الحمراء:

-في القيم الطبيعية تكون موجودة في الدّم ومنعدمة في البول وعند الشخص المصاب تتواجد في الدّم وفي البول.

الاستنتاج: **ترتبط متلازمة (SA) بظهور البروتينات وكريات الدّم الحمراء في البول.**

-يمثل الشكل (ب) رسومات تخطيطية توضيحية لفحوصات مجهرية لجزء من النيفرون (وحدة تصفية الدّم في الكلية) عند شخص عادي ولآخر مصاب بـ (SA).

-عند مقارنة الرسومات التخطيطية التوضيحية للفحوصات المجهرية لجزء من وحدة تصفية الدم في الكلية عند شخص عادي وآخر مصاب، نلاحظ:

-اختلاف في بنية الغشاء القاعدي حيث يظهر متجانسا (منتظما) ذو سمك ثابت عند العادي ويظهر عند المصاب غير متجانس (غير منتظم) وبسمك متغيّر.

-ونلاحظ غياب كريات الدم الحمراء والبروتينات في الأنبوب البولي عند الشخص العادي ووجودها عند المصاب.

الاستنتاج: **ظهور البروتينات وكريات الدّم الحمراء في بول المصاب مُرتبط بتغيّر بنية (شكل) الغشاء القاعدي.**

•الربط لاقتراح الفرضية:

-**عند الشخص الطبيعي** يكون الغشاء القاعدي طبيعيا ما يمنع عبور البروتينات وكريات الدّم الحمراء من الدّم إلى البول.

-**عند الشخص المصاب** تغيّر شكل الغشاء القاعدي يرافقه تواجد البروتينات وكريات الدّم الحمراء في البول.

-وعلما أن الغشاء القاعدي في النّيفرون غني بألياف الكولاجين.

•الفرضية: تغيّر(خلل) بنية بروتين الكولاجين يؤدي الى تغير في بنية الغشاء القاعدي ما ينتج عنه خلل وظيفي يتسبب في مرور البروتينات وكريات الدّم الحمراء من الدم إلى البول (متلازمة SA).

الجزء الثاني: المصادقة على صحة الفرضية باستغلال أشكال الوثيقة 2

-يمثل الشكل (أ) من الوثيقة 2 بنية بروتين الكولاجين في الحالة العادية وعند الشخص المصاب بـ(SA).

-يتكون البروتين في الحالة العادية من اتّحاد 3 سلاسل بيبتيدية (α3، α4، α5) متحلزنة حول بعضها البعض بشكل منتظم، عكس حالة متلازمة البورت اين تكون السلسلة α5 منفصلة عنهما في مكان محدّد.

الاستنتاج: **يأخذ بروتين الكولاجين عند الشخص المصاب بالمتلازمة بنية فراغية غير طبيعية مرتبطة بتغيّر في السلسلة α5.**

-يمثل الشكل (ب) من الوثيقة 2 كيفية ارتباط السّلاسل البيبتيدية في جزء من بروتين الكولاجين العادي.

-ترتبط السلاسل البيبتيدية (α3، α4، α5) فيما بينها بروابط هيدروجينية وإحدى

هذه الروابط تنشأ بين الحمض الأميني غليسين الموجود ضمن السلسلة α5 مع حمض أميني في السلسلة α4

الاستنتاج: **يحافظ بروتين الكولاجين على استقرار البنية الفراغية بفضل الروابط الهيدروجينية بين السلاسل الثلاثة.**

-يمثل الشكل (ج) من الوثيقة 2 قطعة من السّلسلة غير المستنسخة للمورثة COL4AS التي تشرف على تركيب السّلسلة البيبتيدية (α5) في الحالة العادية وحالة مع جدول الشفرة الوراثية.

	ترتيب النكليوتيدات	136489 ↓ ... 136503 ↓
الحالة العادية	السلسلة غير المستنسخة	...GGA GAA CGT GGA TTT...
	الـ ARNm	...GGA GAA CGU GGA UUU...
	تسلسل الحماض الأمينية	-Gly- Glu - Arg - Gly - Phe-
حالة متلازمة البورت	السلسلة غير المستنسخة	...GAA GAA CGT GGA TTT...
	الـ ARNm	...GAA GAA CGU GGA UUU...
	تسلسل الحماض الأمينية	-Glu- Glu - Arg - Gly - Phe-

نلاحظ اختلاف في القاعدة رقم 136490 في السلسلة غير المستنسخة للمورثة المشرفة على تركيب السلسلة α5

حيث تم استبدال الـ A عند الشخص المصاب بـ G عند الشخص الطبيعي ما نتج عنه تغيّر الرامزة في الـ ARNm من GGA التي تشفّر لـ Gly عند الشخص الطبيعي إلى GAA التي تشفّر للجلوتاميك Glu عند الشخص المصاب.

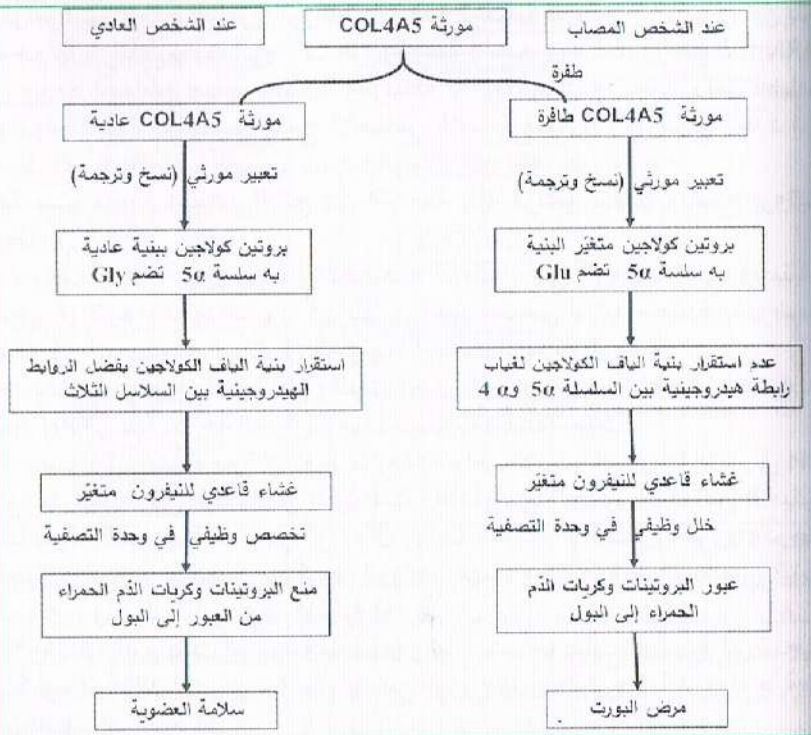
الاستنتاج: **مرض متلازمة البورت مرض وراثي ناتج عن طفرة وراثية أصابت المورثة المشرفة على تركيب السلسلة α5**

ملاحظة: يمكن حساب موقع الحمض الأميني: تقسيم الرقم 136491 على 3=45497 وهو موقع الرامزة المشفّرة لـGly حيث يأخذ موقع 45496 في البروتين الوظيفي (بعد حذف الميثيونين الموافق لرامزة البدء)

•الربط بين المعلومات:

• يأخذ بروتين الكولاجين عند الشخص المصاب بالمتلازمة SA بنية فراغية غير طبيعية مرتبطة بتغيّر في السلسلة α5 نتيجة تغير الحمض الاميني Gly إلى Glu بسبب طفرة استبدال نكليوتيد A (المصاب) بـ G (العادي) في الموقع 136490 ما يؤدي الى غياب الرابطة الهيدروجينية الضرورية لاستقرار البنية الفراغية لبروتين الكولاجين وينتج عن ذلك تغيّر في الغشاء القاعدي للنيفرون بالتالي خلل وظيفي يسمح بمرور البروتينات وكريات الدم الحمراء الى البول وهذا ما يؤكد صحة الفرضية المقترحة.

الجزء الثالث:



مخطط يوضّح خطوات تعبير المورثة المسؤولة عن ظهور الياف الكولاجين في الغشاء القاعدي للنّيفرون عند الشخصين العادي والمصاب بمتلازمة ألبورت.

حل الموضوع السابع

حل التمرين الأول

** ترتبط سلامة العضوية بالوظائف المتنوعة التي تقوم بها مختلف البروتينات التي تركبها الخلايا. فمن المسؤول عن تحديد وظيفة كل بروتين وكيف تؤثر بعض العوامل عليها؟

** يشرف على تركيب كل بروتين وظيفي مورثة (قطعة من الـ ADN) محدّدة من حيث تتابع النكليوتيدات، يتم تنشيطها عند خلايا محدّدة ومتخصصة بإنتاج هذا البروتين حيث تنسخ المعلومة الوراثية بالتخليق الحيوي لجزيئة الـ ARNm

-يتدخل انزيم الـ ARN بوليميراز الذي يربط النكليوتيدات الريبية بشكل مكمل للسلسة الناسخة

-ينقل الـ ARNm المعلومة الوراثية المشفّرة بمتتالية رامزات ثلاثيات النكليوتيدات

(الرامزة هي وحدة الشفرة الوراثية) الى مقر تركيب البروتين في الهيولى أين يتم ترجمتها بارتباط تحت الوحدات الريبوزومية (الصغرى+ الكبرى) مع الـ ARNm في وجود احماض امينية منشطة ومرتبطة بالـ ARNt الذي يحمل رامز مضادة لرامزة الشفرة مما يسمح بدمج الاحماض الامينية وربطها وفق تتابع محدد من حيث النوع والعدد والترتيب حسب الرسالة الوراثية.

-يكتسب متعدد البيبتيد الناتج عن الترجمة بنية فراغية تلقائيا ويصبح بروتينا وظيفيا.

- تتوقف بنية البروتين وبالتالي تخصصه الوظيفي على الروابط (هيدروجينية، شاردية، كارهة للماء، جسور كبيريتيه....) بين احماض امينية محدّدة ومتوضعة بدقة في السلسلة او السلاسل البروتينية حسب الرسالة الوراثية.

-قد يفقد البروتين بنيته وبالتالي وظيفته تحت تأثير عوامل مختلفة منها الطفرات، تغير PH الوسط، درجة الحرارة ومواد كيميائية مختلفة حيث:

-تتسبب الطفرات المعبرة في تغيير تتابع الاحماض الامينية التغير أما التغير في PH الوسط فيؤثر على الخصائص الكهربائية والأمفوتيرية لجذور الاحماض الامينية القاعدية والحامضية ما يؤدي الى زوال روابط شاردية او تشكيل أخرى، ودرجة الحرارة العالية تتسبب في تكسير الروابط الهيدروجينية وتخريب نهائي لبنية البروتين، وكذلك تأثير مواد كيمائية أخرى .....

** وظائف البروتينات المتنوعة محدّدة وراثيا حسب حاجيات العضوية التي تنتجها ولكي يستمر ذلك لابد من سلامة البرنامج الوراثي وثبات الشروط الفيزيولوجية في درجات ملائمة للحياة.

حل التمرين الثاني — باك 2020 شعبة الرياضيات المعدّل (سرطان الجلد).

المشكل العلمي في التمرين: ما هي العلاقة بين تأثير أشعة الشمس ومرض سرطان الجلد؟ (سيظهر الحل في الجزء الثالث)

الجزء الأول:

-صياغة المشكل العلمي الذي تطرحه الأبحاث العلمية.

نجري استدلالا بسيطا بالربط بين المقدمتين:

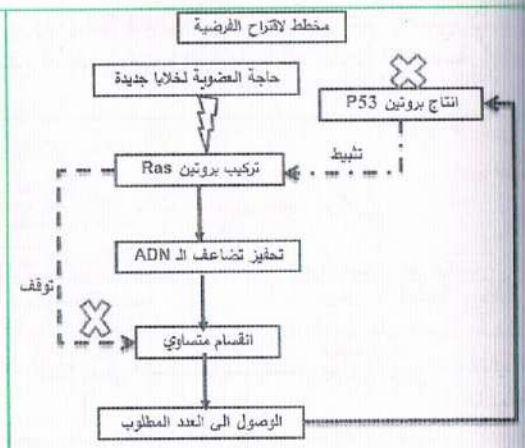
•المقدّمة 1: يراقب بروتينان الانقسام الخيطي المتساوي لخلايا الجلد.

•المقدّمة 2: تنتج الأورام السرطانية عن انقسام لا محدود لبعض الخلايا وتحوّلها إلى خلايا سرطانية جلدية.

الاستنتاج: حدوث اختلال في مراقبة انقسام الخلايا الجلدية (خلل في وظيفة أحد البروتينين او كليهما) ينتج عنه تحول الخلية العادية الى خلية سرطانية.

- المشكل العلمي: كيف يحدث الخلل في تنظيم (مراقبة) الانقسام للخلايا العادية فتتحوّل الى خلايا سرطانية؟

-اقتراح فرضية تبيّن سبب حدوث سرطان الجلد. نجري استدلال من المعطيات العلمية المقدّمة (المخطط للتوضيح)



الفرضيّة: يعود تحول الخلايا العادية الى خلايا سرطانية الى فقدان وظيفة بروتين P53 بسبب خلل تحدثه أشعة الشمس مما يمنع تثبيط بروتين Ras ما ينتج عنه الانقسام اللامحدود للخلايا.

رابط حل التمرين في قناة اليوتيوب.

الجزء الثاني:

-يمثّل الشكل (أ) من الوثيقة 1 جزء من السلسلة المستنسخة لمورثة(Ras) للخلية العادية وللخليّة السرطانية مُرفَق بجدول الشفرة الوراثية.

-نلاحظ وجود تكامل بين تتابع نكليوتيدات السلسلة المستنسخة للمورثة المشرفة على تركيب بروتين Ras عند الخلية العادية وتتابع نيكليوتيدات السلسلة غير المستنسخة للمورثة المشرِفة عليه عند الخلية السرطانية وبالتالي يتماثل تتابع الاحماض الامينية في البروتين الناتج.

السلسلة المستنسخة	TAC CGG GAT TTC TTG GGT GGC CTG GCC TTC CGA GTC TTC CAC TGC ACA CAG TAC
ARNm	AUG GCC CUA AAG AAC CCA CCG GAC CGG AAG GCU CAG AAG GUG ACG UGU GUC AUG
متعدد البيبتيد	Met-Ala -Leu-Lys -Asn -Pro -Pro – Asp- Arg-Lys -Ala – Gln – Lys -Val -Thr- Cys -Val – Met

الاستنتاج: تتطابق (تتماثل) البنية الفراغية الوظيفية للبروتين Ras المحفز على انقسام الخلية عند الخلية العادية والسرطانية.

-يمثّل الشكل (ب) من الوثيقة 1 جزء من المورثة المسؤولة عن تركيب البروتين p53

-نلاحظ اختلاف في تتابع النكليوتيدات بسبب حذف النكليوتيد A من الثلاثية الثانية في المورثة عند الخلسة السرطانية ينتج عنه تغيير في قراءة تتابع الثلاثيات في المورثة وبالتالي الرامزات في الرسالة الوراثية(ARNm)، مما يؤدي إلى تركيب بروتين مختلف في تتابع الأحماض الأمينية.

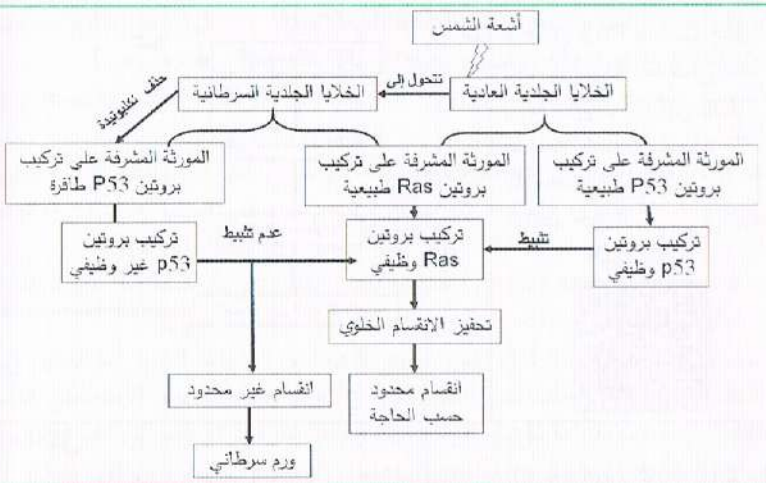
الاستنتاج: تركب الخلية السرطانية بروتين P53 غير طبيعي وغير وظيفي.

• الربط بين المعلومات:

-تتميّز الخلية السرطانية بتركيب بروتين **Ras** طبيعي يأخذ بنية فراغية وظيفية تسمح بتحفيز الانقسام الخلوي، ونتيجة تعرضّ الخلية لطفرة على مستوى

المورثة المُشرِفة على تركيب بروتين **P53** فإنّها تُركّب بروتين غير وظيفي لا يُثبّط بروتين Ras ما يمنع توقّف الانقسامات وهذا ما يؤكّد صحة الفرضية.

الجزء الثالث:



مخطط يوضّح دور البروتينات في الحفاظ على سلامة العضوية ومخاطر التعرّض المستمر لأشعة الشمس

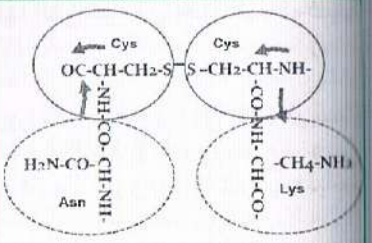
حل الموضوع الثامن

حل التمرين الأول — باك 2018 شعبة الرياضيات المعدّل.

1. التعرّف على البيانات المرقمة من 1 إلى 3 وتحديد مستوى البنية الفراغية لهذا البروتين مع التعليل.

البيانات المرقمة	**1.** منطقة انعطاف **2.** بنية ثانوية α (حلزون) **3.** بنية ثانوية β (وريقة مطوية)
المستوى البنيوي	ثالثي
التعليل	-سلسلة بروتينية واحدة -تضم عدة بنيات ثانوية (α وβ) -تفصل بينها مناطق انعطاف.

2. تمثيل الجزء المؤطر.



- إبراز الروابط التي تساهم في استقرار البنية الفراغية:
- تتمثّل الرابطة الموضحة في الجزء المؤطر في الجسر ثنائي الكبريت بين جذري الـ Cys
- بقية الروابط (الشاردية – الهيدروجينية – الكارهة للماء).

• النص العلمي:

مقدّمة: تتحدّد وظيفة البروتينات وراثيا ومن بينها انزيم الريبونكلياز الذي يفقد وظيفته عند حدوث طفرة وراثية فكيف يفقد البروتين (انزيم الريبونكلياز) وظيفته ؟

العرض: يتضّمن المؤشرات التالية:

-تعريف المورثة (تتابع محدّد من النكليوتيدات A.C.G.T في الـ ADN)

-العلاقة بين المورثة وبنية البروتين (انزيم الريبونكلياز) (نسخ المعلومة الوراثية ARNm بشفرة وراثية وحدتها الرامزة المشفرة لحمض اميني معيّن، يتم ترجمة ARNm الى متعدّد بيبتيد محدّد بتتابع احمض امينية من حيث النوع العدد والترتيب، يكتسب بنية فراغية تلقائيا ليصبح بروتينا وظيفيا).

-العلاقة بين بينة البروتين وتخصصّه الوظيفي (تتوقف البنية وبالتالي التخصص الوظيفي على الروابط.....

-تعريف الطفرة الوراثية + دمج الملاحظة المقدّمة في الوثيقة للوصول الى تغيّر البنية وبالتالي فقدان الوظيفة

الخاتمة: سلامة المورثة = الحفاظ على استقرار البنية الفراغية= الوظيفة

طفرة = تغير البنية = فقدان الوظيفة.

حل التمرين الثاني — باك 2021 شعبة الرياضيات المعدّل.

الجزء الأول:

•صياغة فرضية تشرح العلاقة بين الشرط الفيزيولوجي والحالتين الوظيفيتين المختلفتين لجزيئة الهيموغلوبين باستغلال الوثيقة 1 والمعلومات المكتسبة.

4. من خلال المقارنة بين البنيتين الوظيفيتين المختلفتين لجزيئة الهيموغلوبين نلاحظ:

5. تشابه البنيتين (RوT) من حيث عدد السلاسل البروتينية 2α و2β المترابطة فيما بينها بروابط كارهة للماء.

6. تختلف البنيتان (RوT) في:

7. البنية T: تكون السلاسل البروتينية (تحت الوحدات) متقاربة بوجود روابط إضافية على محيط الجزيئة (رابطة جانبية) ما يسمح بتحرير الـ O_2 ويتم ذلك على مستوى الأنسجة.

8. البنية R: تكون السلاسل البروتينية (تحت الوحدات) متباعدة بغياب الروابط المحيطية ما يسمح بتثبيت الـ O_2 ويتم ذلك على مستوى الرئتين.

9. الاستنتاج: تُغيّر جزيئة الهيموغلوبين بنيتها الفراغية من أجل أداء الوظيفة (نقل الـ O_2 من الرئتين إلى الأنسجة).

-الفرضيّة:

-على مستوى الرئتين تخضع جزيئة الهيموغلوبين لشرط فيزيولوجي (PH الوسط) يسمح بتشكل الروابط المحيطية (شاردية) فتأخذ البنية T لتحرر الـ O_2، وعلى مستوى الرئتين يتغيّر الشرط الفيزيولوجي فتزول الروابط الشاردية ليأخذ الهيموغلوبين البنية R لتثبيت الـ O_2

-تقبل كل فرضية وجيهة دون الإشارة الى نوع الشرط ونوع الرابطة

-تتغير بنية الهيموغلوبين بتغيّر شرط فيزيولوجي يسمح بتشكيل روابط إضافية في الانسجة من اجل تحرير الـ O_2 وزوالها في الرئتين من أجل تثبيت الـ O_2

الجزء الثاني:

1. التحقق من صحة الفرضية:

-يمثّل الشكل (أ) مخطّطا تفسيريا لآلية تغير (PH) بلازما الدّم الصادر من الرئتين والوارد إلى الخلايا.

-على مستوى الرئتين يكون PH الدم الصادر من الرئتين 7.4 ويأخذ الهيموغلوبين البنية R لتثبيت الـ O_2.

-على مستوى الانسجة يكون PH الدم الوارد إلى الخلايا 7.3 ويأخذ الهيموغلوبين البنية R لتحرير الـ O_2 حيث تقوم الخلايا بعملية التنفس مستعملة الـ O_2 مع طرح الـ CO_2 الذي يتفاعل مع H2O لينتج -HCO3 والـ H+ التي تخفض من PH الدم (7.3).

الاستنتاج: تتغيّر بنية الهيموغلوبين من R إلى T بتغيّر PH الدم بين الرئتين (7.4) والأنسجة (7.3).

-يمثّل الشكل (ب) بنية فراغية لجزء وظيفي لكل من جزيئة الهيموغلوبين (R) و(T) مأخوذة عن مبرمج (Rastop)

-**في البنية T:** يكون جذرا الحمضين الامينين Asp94 الحامضي وHis146 القاعدي في حالة متشردة (متأينة) فتنشأ رابطة شاردية جانبية بينهما ما يسمح بتقارب تحت الوحدتين في جزيئة الهيموغلوبين وتقدر المسافة بينهما 2A°

-**في البنية R:** يكون جذر الحمض الاميني Asp94 الحامضي متأين ويزول تأين His146 القاعدي فتزول الرابطة الشاردية بينهما ما يسمح بتباعد تحت الوحدتين في جزيئة الهيموغلوبين وتقدر المسافة بينهما 8A°

الاستنتاج: تتغير البنية الفراغية لجزيئة الهيموغلوبين بنشأة او زوال رابطة شاردية جانبية بين تحت وحدتي البنية الرابعية.

•الربط بين المعلومات:

•تتغير بنية جزيئة الهيموغلوبين بما يتناسب مع أداء الوظيفة (نقل ثنائي الأكسجين من الرئتين على الأنسجة) بتغيّر PH الوسط حيث:

-على مستوى الرئتين: يكون PH الدم 7.4 ما يمنع تشرد جذر الحمض الاميني القاعدي His146 وبالتالي عدم تشكل (أو زوال) الرابطة الشاردية الجانبية مع جذر الحمض الاميني Asp94 المتأين فتتبعد تحت الوحدات في جزيئة الهيموغلوبين

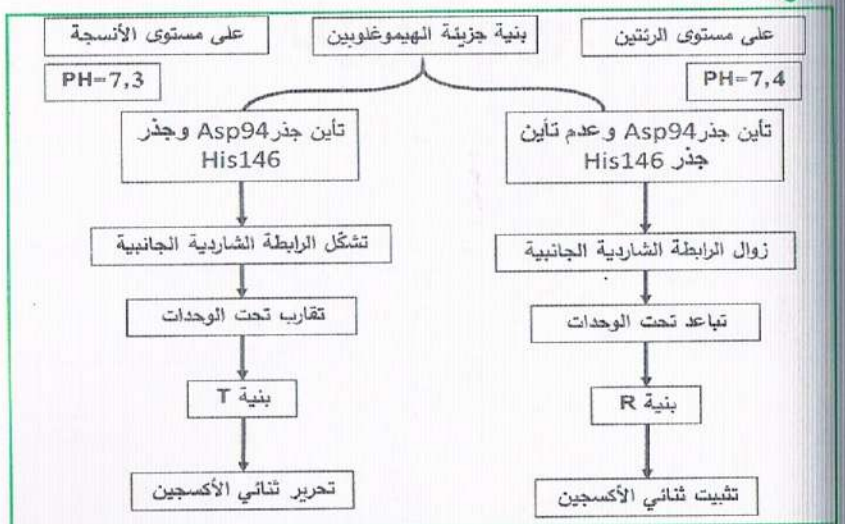
وتأخذ البنية R. لتثبيت الـ O_2.

-على مستوى الانسجة: ينخفض PH الدم إلى 7.3 نتيجة التنفس الخلوي ما يسمح بتشرد جذر الحمض الاميني القاعدي His146 وبالتالي تشكل الرابطة الشاردية الجانبية مع جذر الحمض الاميني Asp94 المتأين فتتقارب تحت الوحدات في جزيئة الهيموغلوبين وتأخذ البنية T لتحرير الـ O_2 ومنه الفرضية المقترحة صحيحة.

2. تبيان خطورة انخفاض (PH) الدّم على سلامة العضوية في حالة الاختناق بغاز الفحم (CO_2).

إن ارتفاع نسبة CO_2 في الدّم يسبب انخفاض PH الدم مما يؤدي إلى بقاء جزيئة الهيموغلوبين في حالة البنية T التي ليس لها قدرة تثبيت O_2 وعدم تغيّرها إلى البنية R التي تسمح بارتباط جزيئة O_2 مما يتسبب في عدم امداد الخلايا بالـ O_2 الضروري للتنفس.

الجزء الثالث:



مخطّط يلخص العلاقة بين بنية بروتين الهيموغلوبين ووظيفته والعوامل الفيزيولوجية المتحكمة.