



السنة الدراسية 2024-2025

المستوى 3 ع ت

المدة: 2 سا

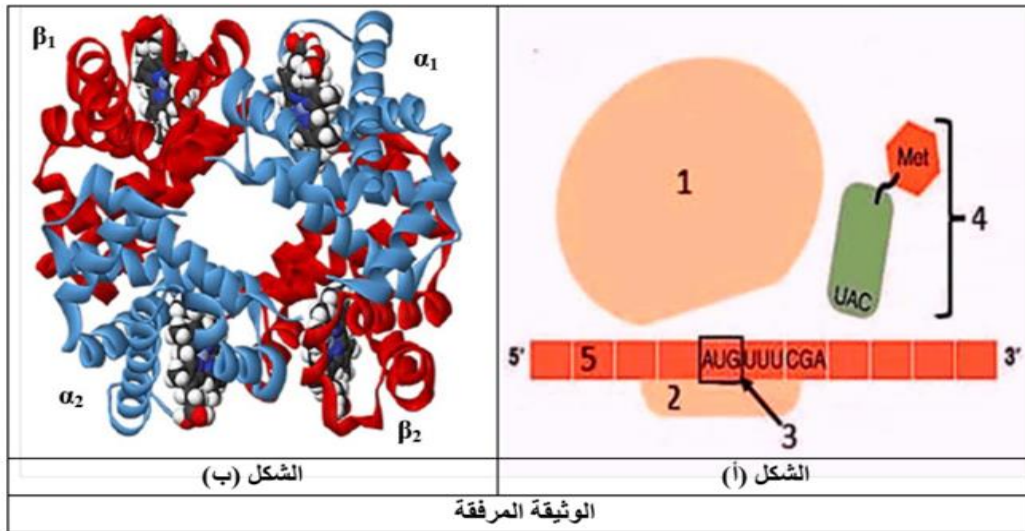
اختبار الفصل الأول في مادة العلوم الطبيعية

## التمرين الأول:

تركب الخلايا الحية بآليات محدّدة بروتينات متنوعة ذات أهمية حيوية تخصصها الوظيفي مرتبط ببنيتها الفراغية. مرض التلاسيميا (فقر الدم) وهو عجز في إمداد الأكسجين للجسم ناتج عن استبدال النيكليوتيدة A بـ G على مستوى مورثة التحت وحدة 1 للهيموغلوبين الموافقة لرامزة الانطلاق على مستوى ARNm.

- الشكل (أ): من الوثيقة المرفقة يمثل لمرحلة بداية ترجمة التحت وحدة 1a للهيموغلوبين عند شخص سليم.

- الشكل (ب): من نفس الوثيقة فيعرض البنية الفراغية للهيموغلوبين باستعمال مبرمج (Rastop).



1- تعرف على البيانات المرقمة في الشكل (أ) والمستوى البنائي للهيموغلوبين المبين في الشكل (ب) للوثيقة المرفقة.

2- يّين في نص علمي كيف أثر تغير نيكليوتيدة واحدة من مورثة الهيموغلوبين في مرض التلاسيميا على بنية الهيموغلوبين ووظيفته وذلك انطلاقا من معطيات الوثيقة ومكتسباتك.

## التمرين الثاني:

مرض فابري هو اضطراب أضي نادر عند الأطفال، يتميز على المستوى الخلوي بتراكم شكل من الدهون السكرية يعرف بـ Gb3 حيث نميز نوعان من مرض فابري وهما: النوع الكلاسيكي المتقدم والخطير، والنوع المتأخر والخفيف.

للتعرف على سبب هذا المرض وطريقة علاجه تقترح عليك الدراسات التالية:

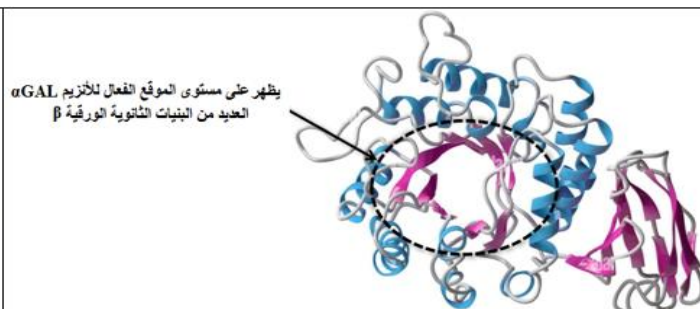
## الجزء الأول:

تعتبر الليوزومات عُضيات صغيرة داخل الخلية تشارك في التفاعلات الأيضية، حيث يلعب إنزيم  $\alpha$ -غالاكتوزيداز ( $\alpha$  GAL) دورا هاما داخل هذه العضية.

**تُقَدَّم معطيات الوثيقة (1)، حيث:**

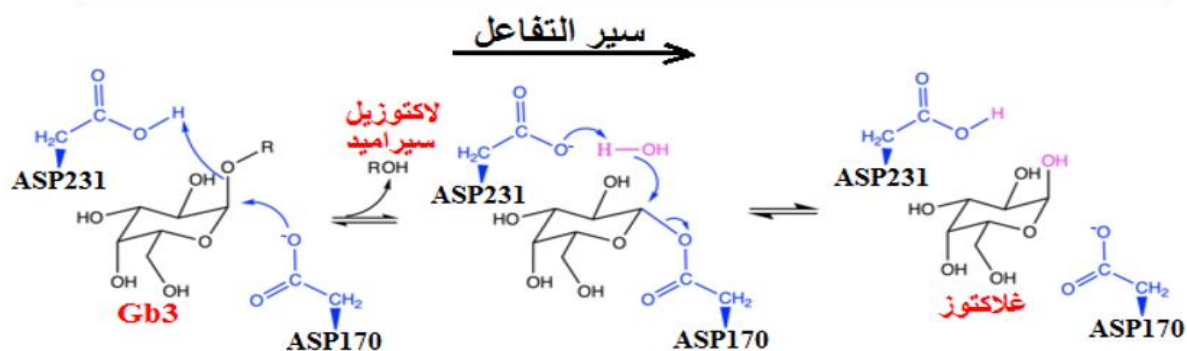
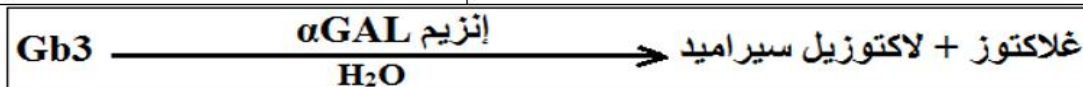
- الشكل (أ) يمثل البنية الفراغية للإنزيم  $\alpha$ Gal ممثلة ببرنامج راستوب.
- الشكل (ب) يمثل معادلة التفاعل الذي يحفزها الإنزيم  $\alpha$ Gal وآلية تأثير هذا الإنزيم على الركيزة Gb3 على مستوى موقع التحفيز للموقع الفعال للإنزيم  $\alpha$ Gal (ينتهي كل من الحمض الأميني ASP231 والحمض الأميني ASP170 للموقع التحفيز).
- الشكل (ج) يمثل نتائج مقارنة نشاط إنزيم  $\alpha$ Gal لدى 3 فئات من الأشخاص.

| الفئات                      | شخص مصاب بمرض<br>فابري المتقدم | شخص مصاب بمرض<br>فابري المتأخر | شخص سليم  |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|
| نشاط الإنزيم<br>(nmol/h/mg) | منعدم                          | ضعيف                           | كبير جدًا |



الشكل (ج)

الشكل (أ)



الشكل (ب)

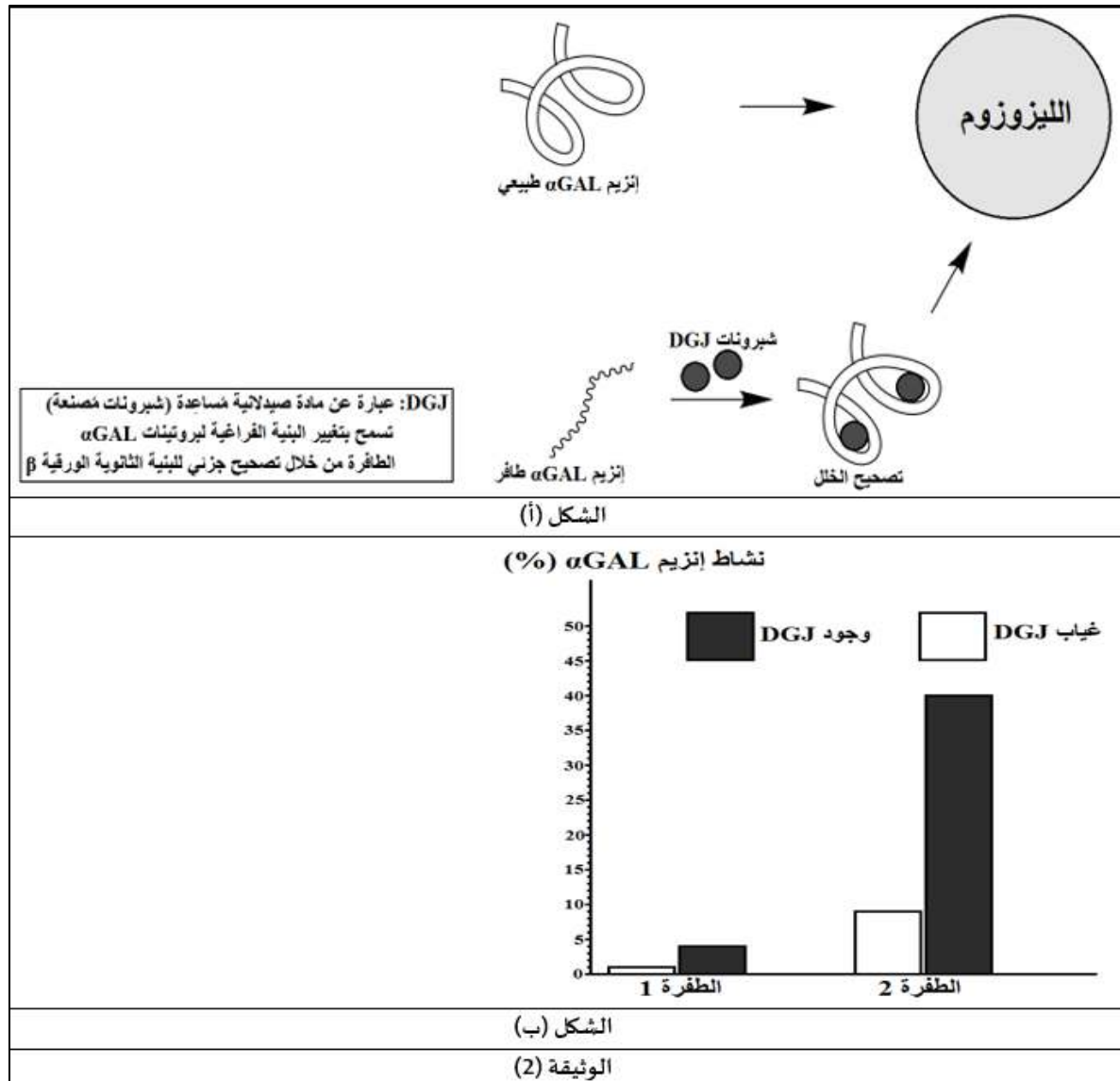
الوثيقة (1)

- إقترح فرضية تفسر بها سبب ظهور مرض فابري المتقدم وكذا المتأخر وذلك بإستغلال الوثيقة (1).

## الجزء الثاني:

في إطار البحث عن طرق علاجية لهذا المرض، طوّر العلماء دواء يُدعى بـ **DG** وهو من الجزيئات المساعدة (تُسمى شبرونات) وبغرض توضيح كيفية تأثير هذا الدواء ومدى فعاليته، تُقترح الوثيقة (2) حيث:

- الشكل (أ) يمثل معلومات حول المادة DG.
- الشكل (ب) يمثل نتائج تجريبية محصل عليها لإختبار فعالية العلاج بمادة DG، حيث تم إستعمال خلايا مُحَوَّلة وراثيًا لها بنيت وريقية مُخرِبة لإنزيم  $\alpha$ Gal حيث:
- الطفرة 1: تكون قريبة من الموقع الفعال.
- الطفرة 2: تكون بعيدة عن الموقع الفعال



- ناقش مدى فعالية العلاج بمادة DGJ في حالة مرض فابري ثم صايق على صحة الفرضية المقترحة سابقاً وذلك باستغلال الوثيقة (2).

الجزء الثالث:

أنجز مخططاً وظيفياً تبين فيه العلاقة بين المورثة وناتج تعبيرها المورثي مُبرِّزاً سبب مرض فابري إعتماذاً على ما توصلت إليه من هذه الدراسة ومكتسباتك.



## التصحيح النموذجي

## التمرين الأول

1- البيانات المرقمة في الشكل (أ) والمستوى البنائي للهييموغلوبين المبين في الشكل (ب) للوثيقة المرفقة:

1- تحت وحدة كبرى للريبوزوم ، 2- تحت وحدة صغرى للريبوزوم ، 3- رامزة الانطلاق 4- معقد ARNt-Met. 5- جزيئة ARNm

للهييموغلوبين مستوى بنائي رابعي.

## 2- النص العلمي:

المقدمة: يعتبر الهييموغلوبين بروتينا وظيفيا أساسيا لإمداد العضوية بالأكسجين، غير أن تغير نيكليوتيدة واحدة في مورثة التحت وحدة 1 منه الموافقة لرامزة الانطلاق يؤدي إلى حدوث عوز امداد للعضوية بالأكسجين فيما يعرف بمرض التلاسيما، فكيف أثر تغير نيكليوتيدة واحدة من مورثة الهييموغلوبين في مرض التلاسيما على بنية الهييموغلوبين ووظيفته؟

## العرض:

- للهييموغلوبين بنية رابعة مكون من 4 تحت وحدات اثنان منها ألفا والأخرى بيتا ، تسمح له بنيته هذه بأداء وظيفته المتمثلة في نقل الأكسجين لمختلف أنحاء العضوية،
- حيث تشرف على تركيب كل تحت منها مورثة محمولة على ADN، حيث تستنسخ في النواة إلى ARNm ينتقل إلى الهيولى ليتم هنالك ترجمته على مستوى البوليزوم،
- أين ترتبط أولا التحت وحدة صغرى بما يوافق رامزة الانطلاق (AUG للـ ARNm من الجهة '5).
- ليأتي المعقد ARNt-Met ويتثبت على رامزة الانطلاق ليسمح بارتباط التحت وحدة كبرى وتشكل ريبوزوم وظيفي،
- بعد ذلك يتحرك الريبوزوم على طول جزيئة ARNm وفق الاتجاه '5 <= '3 لترجمتها إلى سلسلة ببتيدية تكتسب بنية فراغية مميزة حسب عدد ، نوع وترتيب الأحماض الأمينية المشكّلة لها،
- غير أن المصابين بمرض التلاسيما عندهم طفرة تغير النيكليوتيدة A بـ G على مستوى مورثة السلسلة a1 هييموغلوبين الموافقة لرامزة الانطلاق AUG يحولها إلى رامزة GUG
- فيمنع ذلك من تثبت المعقد ARN-Met عليها ومنه عدم تشكل معقد الانطلاق إذ لا ترتبط بهم التحت وحدة كبرى، فلا تتم بذلك مرحلة الانطلاق ولا تحدث عملية الترجمة
- ما يحول دون تشكيل السلسلة  $\alpha_1$  للهييموغلوبين فيفقد بذلك هذا البروتين بنيته الفراغية لفقده أحد تحت وحداته،
- ما يجعله غير وظيفي في نقل الأكسجين محدثا عوز في امداد العضوية به وهو ما يفسر أعراض هذا المرض.

## الخاتمة:

قد يكون للطفرات أثر بليغ على بنية البروتين ووظيفته حتى لو كانت استبدال نيكليوتيدة واحدة، وذلك حسب موقع حدوثها وانعكاس ذلك على بنية البروتين ووظيفته.



## التمرين الثاني

## الجزء الأول:

استغلال أشكال الوثيقة 1 + اقتراح فرضية لتفسير سبب ظهور مرض فابري المتقدم وكذا المتأخر:  
استغلال الوثيقة (1):

- يمثل الشكل (أ) البنية الفراغية للإنزيم  $\alpha$  GAL ممثلة ببرنامج راستوب، حيث نلاحظ:
  - أن البنية الفراغية للإنزيم  $\alpha$  GAL تتكون من سلسلة بيبتيديدية واحدة تضم بنيات ثانوية حلزونية  $\alpha$ ، بنيات ثانوية ورقية  $\beta$  ومناطق إنعطاف.
  - يحتوي الإنزيم على موقع فعال محدد بعدة بنيات ثانوية ورقية  $\beta$ .
- الاستنتاج: البنية الفراغية للإنزيم  $\alpha$  GAL ثالثة.
- يمثل الشكل (ب) معادلة التفاعل الذي يحفز الإنزيم  $\alpha$  GAL وآلية تأثير هذا الإنزيم على الركيزة Gb3 على مستوى موقع التحفيز للموقع الفعال للإنزيم  $\alpha$  GAL، حيث نلاحظ:
  - يتم تثبيت الركيزة G3b في الموقع الفعال نتيجة التكامل البنيوي، وبعدها تتفكك في وجود الماء إلى لاكتوزيل سيراميد وغلاكتوز.
  - يحدث التفاعل الإنزيمي في موقع التحفيز الذي يضم الحمض الأميني ASP231 (غير المتأين) والحمض الأميني ASP170 (المتأين) وفق ما يلي:
  - تتشكل رابطة ضعيفة بين H لجذر ASP231 مع OR للركيزة، ومن جهة أخرى رابطة بين جذر ASP170 مع غلاكتوز الركيزة.
  - إرتباط O<sup>-</sup> للوظيفة الحمضية لـ ASP170 مع كربون الغلاكتوز برابطة قوية وتحرير جزيئة لاكتوزيل سيراميد ROH كناتج أول بعد أخذها H من جذر ASP231 ويبقى الغلاكتوز مرتبطاً بالموقع الفعال للإنزيم.
  - تتدخل جزيئة الماء H<sub>2</sub>O التي تتفكك إلى جزئين، حيث يتم إرتباط H مع الوظيفة الحمضية لـ ASP231 فيتم إسترجاع H المفقود من الجهة ومن جهة أخرى ترتبط الـ OH بكربون الغلاكتوز لتزول الرابطة بين الغلاكتوز و ASP170 وتصبح وظيفة الجذر متأينة COO<sup>-</sup> كما كانت قبل التفاعل، وبعده يُحرر الناتج الثاني غلاكتوز ويُصبح الموقع الفعال للإنزيم جاهزاً لتفاعل آخر.
- الاستنتاج: يُحفز الإنزيم  $\alpha$  GAL تفاعل تفكيك الركيزة G3b إلى ناتجين هما لاكتوزيل سيراميد وغلاكتوز.
- يمثل الشكل (ج) يمثل نتائج مقارنة نشاط إنزيم  $\alpha$  GAL لدى 3 فئات من الاشخاص، حيث نلاحظ:
  - عند الشخص السليم يكون نشاط الإنزيم كبير جداً، أما عند الشخص المصاب بمرض فابري المتأخر فيكون نشاطه ضعيفاً بينما عند الشخص المصاب بمرض فابري المتقدم فيكون منعدماً.
- الاستنتاج: سبب مرض فابري هو خلل في نشاط الإنزيم  $\alpha$  GAL.
- الربط: (اقتراح فرضية)
- يُحفز الإنزيم  $\alpha$  GAL تفكيك الدهون السكرية G3b في الليزوزومات وبالتالي يمنع تراكمها، فوجود خلل في نشاط هذا الإنزيم يُسبب مرض فابري بنوعيه نتيجة تراكم الدهون السكرية G3b.





هذه النتائج تسمح لنا من إقتراح الفرضية التالية:

الفرضية: يعود سبب مرض فابري لحدوث طفرة في المورثة المسؤولة عن تركيب الإنزيم  $\alpha$ Gal، حيث: - في فابري المتقدم تمس الطفرة الموقع الفعال للإنزيم، فيفقد الإنزيم نشاطه كليا فيكون المرض خطيرا. - في فابري المتأخر تمس الطفرة موقع خارج الموقع الفعال، مما يقلل من نشاط الإنزيم فيكون المرض خفيفا.

الجزء الثاني:

إستغلال الوثيقة (2)+ مناقشة مدى فعالية العلاج بمادة DGJ في حالة مرض فابري مع المصادقة على صحة الفرضية:

يمثل الشكل (أ) معلومات حول المادة DGJ، حيث نلاحظ:

- أن المادة DGJ تعمل على تغيير جزئي للبنية الفراغية للإنزيم  $\alpha$ Gal الطافر وذلك على مستوى البنيات الثانوية الورقية  $\beta$ ، فارتباطها بالإنزيم الطافر يؤدي إلى تغيير بعض المواقع ليصبح الإنزيم ذو بنية وظيفية وبعدها يتجه لعمله داخل الليزوزوم.
- الاستنتاج: تُساهم المادة DGJ في تعديل البنية الفراغية للإنزيم  $\alpha$ Gal الطافر في بعض المناطق فقط (تعديل جزئي).
- يمثل الشكل (ب) يمثل نتائج تجريبية محصل عليها لإختبار فعالية العلاج بمادة DGJ، حيث نلاحظ:
- في الطفرة 1: في غياب المادة DGJ كان نشاط الإنزيم  $\alpha$ Gal الطافر ضعيفا جدا في حدود 1%، بينما في وجودها يرتفع نشاط الإنزيم بشكل ضئيل ليصبح في حدود 4%.
- في الطفرة 2: في غياب المادة DGJ كان نشاط الإنزيم  $\alpha$ Gal الطافر ضعيفا في حدود 9%، بينما في وجودها يرتفع نشاط الإنزيم بشكل كبير ليصبح في حدود 40%.
- الاستنتاج: إن الدواء (المادة DGJ) فعال تجاه الطفرات التي تحدث خارج الموقع الفعال للإنزيم  $\alpha$ Gal (الطفرات التي تكون البعيدة عن الموقع الفعال).

الربط: (المناقشة)

- يظهر مرض فابري نتيجة حدوث طفرات وراثية في المورثة المسؤولة عن تركيب الإنزيم  $\alpha$ Gal وبالتالي حدوث تغيير في البنية الفراغية لإنزيم  $\alpha$ Gal مما يؤدي الى خلل في نشاطه مما يحدث تراكما للدهون السكرية Gb3 في الليزوزوم نتيجة عدم تفكيكها.
- هناك نوعان من مرض فابري:
- 1. فابري المتقدم والخطير: يكون نتيجة خلل في الموقع الفعال فلا يحدث نشاط إنزيمي، فإلعلاج بمادة DGJ لا يُجدي نفعاً لأنه لا يستطيع التعديل على مستوى البنيات الثانوية الورقية  $\beta$  المشكلة للموقع الفعال للإنزيم  $\alpha$ Gal.



2. فابري المتأخر والخفيف المتأخر: تكون الطفرة في غير الموقع الفعال وهذا ما يقلل من نشاط الإنزيم فقط دون أن يختفي، فالعلاج بمادة DGI يعطي نتائج إيجابية حيث يصحح الخلل جزئيًا ويعدل من البنية الفراغية على مستوى البنيات الثانوية الورقية  $\beta$  فيرتفع نشاط الإنزيم  $\alpha$  GAL. هذه النتائج تسمح لنا بالمصادقة على صحة الفرضية المقترحة.

الجزء الثالث:

مخطط وظيفي يبين العلاقة بين المورثة وناتج تعبيرها المورثي مع إبراز سبب مرض فابري.

