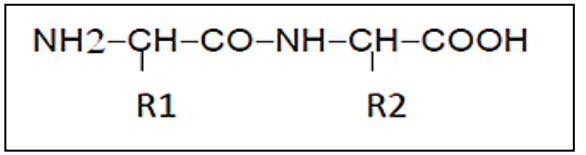
التمرين الأول:

1- البيانات: 1- الركيزة (مادة تفاعل S) ، 2- نواتج ، 3- إنزيم E ، 4- الموقع الفعال للإنزيم ، 5- موقع التحفيز ، 6- موقع التثبيت.

نوع التفاعل: تفاعل تفكيك (إماهة).

معادلة التفاعل: $E + S \longrightarrow ES \longrightarrow E + P1 + P2$

التمثيل الكيميائي لـ " س" :



2- النص العلمي:

البروتينات متخصصة وظيفيا بشكل مزدوج ، تلعب دور وسائط حيوية تقوم بتسيير مختلف التفاعلات في العضوية ، فما مفهوم الإنزيم ، وما هو دور موقعي التثبيت والتحفيز من الموقع الفعال في التخصص الوظيفي المزدوج للإنزيم؟

العرض:

مفهوم الأنزيم: وسيط حيوي ذو طبيعة بروتينية يسرع التفاعل له تأثير نوعي مزدوج اتجاه الركيزة واتجاه نوع التفاعل ، لا يستهلك يتأثر بشروط الوسط (PH، درجة الحرارة).

دور موقع التثبيت في التخصص النوعي إتجاه مادة التفاعل:

- يسمح الموقع الفعال بتثبيت مادة تفاعل واحدة وكذا إجراء تفاعل واحد.
- يسمح تقابل المجموعات الكيميائية لمادة التفاعل والجذور الحرة للموقع الفعال بنشأة المعقد الأنزيمي الذي يرتكز عليه النشاط الأنزيمي.

إن هذا التقابل هو ما يفسر على المستوى الجزيئي تخصص نوعي للأنزيم تجاه الركيزة

دور موقع التحفيز في التخصص النوعي إتجاه نوع التفاعل:

تتكون من تتابع محدد لـ AA ، بوجود المعقد ES داخل الموقع الفعال للإنزيم يتم تنشيط التفاعل وتحول الركيزة إلى ناتج عن طريق نوع واحد من التفاعل (إماهة ، تركيب ، تحويل) وهذا ما يفسر امتلاك الأنزيم تخصص نوعي اتجاه نوع التفاعل.

الخاتمة: للإنزيم تخصص وظيفي مزدوج تجاه مادة ونوع التفاعل بفضل الأحماض الأمينية للتثبيت والتحفيز المتواجدة في موقعه الفعال.

التمرين الثاني:

1- **التعرف على البنيتين أ و ب مع ذكر مميزات كل بنية:**

البنية	المميزات
البنية أ: بنية أولية	- تتميز بوجود نوع واحد من الروابط التكافئية (روابط ببتيدية) ، سلسلة ببتيدية خطية.
البنية ب: بنية ثالثية	- تتميز بالشكل الفراغي ثلاثي الأبعاد الذي تأخذه السلسلة الببتيدية وبالتالي التخصص الوظيفي. - تتميز بالتفاف لعدد من البنيات الثانوية لسلسلة ببتيدية واحدة تفصلها مناطق انعطاف. - تحافظ على استقرارها 4 أنواع من الروابط الكيميائية: شادرية، هيدروجينية، كارهة للماء، بين المجموعات الكيميائية الموجودة في السلسلة الببتيدية.

النص العلمي:

مقدمة: تحتوي الخلايا الحية على عديد الأنواع من البروتينات لكل منها بنيتها ووظيفتها المميزة لها ، كما أن لتسلسل الأحماض الأمينية دور كبير في تحديد شكل ووظيفة البروتين، فكيف تسمح البنية الأولية للبروتين (الإنزيم) في تحديد تخصصه

الوظيفي؟

العرض:

يعود التخصص الوظيفي للبروتين (إنزيم) إلى اكتسابه بنية فراغية ثالثية محددة.

- المعلومة الوراثية هي أصل تنوع الأحماض الأمينية عددها ونوعها وترتيبها (حيث تكون الـ AA في البنية الأولية متباعدة) وهذا يساهم في تحديد طريقة انطواء البروتين الأولي وبالتالي عدد الروابط الناشئة بين السلاسل الجانبية (الجذور) للأحماض الأمينية المتمثلة في الروابط التكافؤية : الكبريتية واللاتكافؤية : الهيدروجينة ، الشاردية ، الكارهة للماء يؤدي هذا إلى تشكل بنية فراغية طبيعية للبروتين تكسبه وظيفته الفزيولوجية (حيث تكون الـ AA للموقع الفعال متقاربة مشكلة بذلك موقع التثبيت الذي يشكل روابط انتقالية بين جذور الـ AA المشكلة له والمجوعات الكيميائية للركيزة نتيجة التكامل البنيوي فيكون الإنزيم نوعي تجاه مادة التفاعل).

الخاتمة:

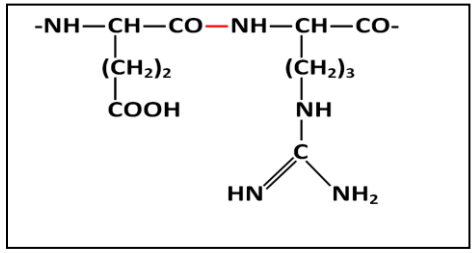
البنية الفراغية للبروتين ثلاثية الأبعاد يحددها تسلسل الـ AA نوعها وعددها في السلسلة الببتيدية وفق المعلومة الوراثية ولكل نوع من أنواع البروتينات بنية خاصة ووظيفة البروتين تحددها البنية الفراغية للبروتين

التمرين الثالث:

التعرف على الروابط (أ) و(ب):

- **الرابطة (أ):** جسر ثنائي الكبريت
- **الرابطة (ب):** رابطة شاردية

تمثيل الصيغة الكيميائية للجزء المؤطر:



حساب الكتلة المولية للجزء المؤطر:

(147+174)- 36 = 285 غ/مول.

توضيح أهمية إستقرار البنية الفراغية للأنزيم، مع إبراز تأثير بعض عوامل الوسط على نشاطه:

النص العلمي: (يتضمن النص: مقدمة، عرضًا وخاتمة).

الأنزيمات جزيئات بروتينية ذات بنية فراغية مميزة تُكسبه تخصصًا وظيفيًا وتتم وفق شروط ملائمة للحياة، **فما هي أهمية إستقرار البنية الفراغية للأنزيم وكيف تؤثر بعض عوامل الوسط على نشاطه؟**

- إن البنية الفراغية للأنزيم مُحددة **بعدد ونوع وترتيب** الأحماض الأمينية الداخلة في تركيب السلسلة الببتيدية، وكذا **الروابط الكيميائية (جسور ثنائية الكبريت، روابط شاردية، هيدروجينية، كارهة للماء)** الناشئة بين السلاسل الجانبية لأحماض أمينية محددة ومتموضعة بطريقة دقيقة في السلسلة أو السلاسل الببتيدية حسب الرسالة الوراثية.

- هذه الروابط **تحافظ على إستقرار** البنية الفراغية الطبيعية للأنزيم.

- تحتوي البنية الفراغية للأنزيم على منطقة خاصة تدعى **الموقع الفعال** الذي يسمح بالتعرف النوعي على مادة التفاعل (الركيزة) وتثبيتها والتأثير عليها نوعيًا.

- يتأثر النشاط الأنزيمي بعوامل الوسط حيث:

- **في وجود مواد منافسة للركيزة** تملك قدرة الإرتباط بالموقع الفعال للأنزيم فإنها تشغل الموقع الفعال عوضًا عن الركيزة وبالتالي يتوقف نشاط الأنزيم ويصبح غير فعال.
- **في درجة حرارة عالية** يتخرب الأنزيم ويفقد نهائيًا بنيته الفراغية المميزة وبالتالي يتوقف نشاط الأنزيم ويصبح غير فعال.
- **في pH غير ملائم** يفقد الموقع الفعال شكله المميز، بتغير حالته الأيونية وهذا يعيق تثبيت مادة التفاعل وبالتالي يتوقف نشاط الأنزيم ويصبح غير فعال.

يتوقف نشاط الأنزيمات على بنيتها الفراغية (وبالأخص بنية الموقع الفعال) وعلى تأثير بعض عوامل الوسط، فالمحافظة على البنية الفراغية للأنزيم تؤدي إلى المحافظة على أداء وظيفته.

التمرين الرابع:

1- وصف بنية الكيموتربسين :

يتكون من 3 سلاسل ببتيدية حيث:

- السلسلة الببتيدية الأولى مكونة من 13 AA ، السلسلة الببتيدية الثانية مكونة من 131 AA ، السلسلة الببتيدية الثالثة مكونة من 97 AA.
- ترتبط السلسلة الببتيدية الأولى بالسلسلة الببتيدية الثانية بجسر ثنائي الكبريت بين AA13 و AA107.
- ترتبط السلسلة الببتيدية الثانية بالسلسلة الببتيدية الثالثة بجسر ثنائي الكبريت بين AA121 و AA53.

تأثير أنزيم التربسين على الكيموتربسينوجين:

يعمل إنزيم التربسين على تحليل الروابط الببتيدية في مواقع محددة من السلسلة الببتيدية لإنزيم الكيموتربسينوجين في وجود H2O:

- بعد الحمض الأميني رقم 13 حيث يتم حذف ثنائي ببتيد مكون من Ser ذو الترتيب 14 و Arg ذو الترتيب 15.
- بعد الحمض الأميني 146 حيث يتم حذف ثنائي ببتيد مكون من Thr ذو الترتيب 147 و Asn ذو الترتيب 148 فيصبح الإنزيم ناضج ووظيفي.

2- النص العلمي:

مقدمة:

تمتاز البروتينات ببنية فراغية وظيفية حيث تنوع البروتينات يعود لاختلاف وظيفتها، فما هي العلاقة بين بنية ووظيفة البروتين؟

العرض:

البنية الفراغية الوظيفية للبروتين ناتجة عن تسلسل من الأحماض الأمينية يكون محددا وراثيا ، فكل مورثة تمتاز بمعلومات وراثية نوعية عبارة عن تتابعات نيكليوتيدية تتحكم في تسلسل الأحماض الأمينية في البروتين عبارة عن عدد نوع وترتيب معين من الأحماض الأمينية ونتيجة للانطواءات الحادثة في السلسلة الببتيدية ستتقارب بعض الأحماض الأمينية الموجودة في هذه السلسلة في الفضاء وتصبح المجموعات الكيميائية لجذورها بصورة متقابلة مما يسمح بنشوء روابط كيميائية بينها (شاردية ،هيدروجينية...) تكون سببا في استقرار البنية الفراغية للبروتين فيكتسب بذلك تخصصه الوظيفي لذلك كل خلل (طفرة) في المعلومات الوراثية ينتج عنه اختلاف في البنية الفراغية للبروتينات وبالتالي فقدان التخصص الوظيفي.

الخاتمة: البنية الفراغية للبروتين الناتجة عن الروابط الكيميائية لجذور الـ في اماكنها الصحيحة هي التي تتحكم في الوظيفة.

التمرين05: (تركيب البروتين)

1 الجزء الأول:

استغلال شكلي الوثيقة (1) + توضيح كيفية تأثير مادة (α-amanitine) على تركيب البروتين:

إستغلال الشكل (أ) يمثل الشكل (أ) نشاط أنزيم الـ ARN بوليميراز عند تراكيز متزايدة من مادة (α-amanitine)، حيث نلاحظ:

- في غياب مادة α-amanitine: نشاط أنزيم ARN بوليميراز أعظمي (100%).
- في وجود مادة α-amanitine: يقل نشاط الإنزيم.
- كلما زاد تركيز مادة α-amanitine: قلت نسبة نشاط أنزيم ARN بوليميراز ويبلغ 60% عند تركيز 10 µg/ml.

الإستنتاج: مادة α-amanitine تُثبط نشاط أنزيم ARN بوليميراز.

ملاحظة: عند استغلال الشكل (أ) من الوثيقة (1) تقبل إجابة المترشح في حالة تقديم القيم الموافقة لكل عمود من الأعمدة البيانية و ربطها بتركيز مادة α-amanitine (تحليل الأعمدة البيانية).

إستغلال الشكل (ب): يمثل الشكل (ب) نشاط أنزيم الـ ARN بوليميراز على المستوى الجزيئي في الحالة الطبيعية وفي وجود مادة (α-amanitine)، حيث نلاحظ:

- في الحالة الطبيعية (غياب مادة α-amanitine): يتغير شكل الحلقة TL من أنزيم ARNبوليميراز فيتم دمج نيوكليوتيدات جديدة إلى سلسلة الـ ARNm المتشكلة.
- في وجود مادة α-amanitine: تتثبت مادة α-amanitine على مستوى الحلقة TL من أنزيم ARN بوليميراز فتحافظ الحلقة على شكلها ومنه عدم دمج نيوكليوتيدات جديدة إلى سلسلة الـ ARNm المتشكلة.

الإستنتاج: تُثبط مادة α-amanitine نشاط أنزيم ARN بوليميراز بإرتباطها بجزء من الأنزيم (الحلقة TL).

الربط للإجابة على التعليمة (توضيح كيفية تأثير مادة α-amanitine):

تُثبط مادة α-amanitine نشاط أنزيم ARN بوليميراز بتثبتها على الحلقة TL فتعيق دمج النيوكليوتيدات الجديدة للARNm وبالتالي تمنع مرحلة الإستطالة من الإستنساخ.

الجزء الثاني :

استغلال شكلي الوثيقة(2) + شرح آلية تأثير دواء (ATAC) على الخلايا السرطانية:

إستغلال الشكل (أ) : يمثل نتائج تغيرات حجم أورام سرطانية في تراكيز مختلفة من الدواء بدلالة الزمن، حيث نلاحظ:

- في غياب الدواء: يزداد حجم الورم السرطاني من أقل من $200\ mm^3$ إلى أكثر من $2000\ mm^3$ خلال 10 أيام.
- في وجود الدواء بتركيز 2 mg/kg: يتناقص حجم الورم من حوالي $200\ mm^3$ إلى $50\ mm^3$ خلال 10أيام ثم يتزايد حجم الورم من حوالي $50\ mm^3$ إلى حوالي $500\ mm^3$ خلال الفترة من 15إلى 60 يوم.
- في وجود الدواء بتركيز 4 mg/kg: يتناقص حجم الورم من حوالي $200\ mm^3$ إلى أن يختفي إبتداءًا من اليوم 15.

الإستنتاج: دواء ATAC فعال في علاج السرطان بتركيز 4 mg/kg.

إستغلال الشكل (ب) :يمثل آلية عمل الدواء، حيث نلاحظ:

- يتكون دواء ATAC من جسم مضاد مُرتبط بجزيئتين من α-amanitine،

- يرتبط الدواء عن طريق الجسم المضاد ببروتين غشائي للخلية السرطانية مما يؤدي تشكل المعقد (بروتين غشائي-دواء) الذي يتم إدخاله إلى هيولى الخلية السرطانية ليتم بلعمته.
- داخل هيولي الخلية السرطانية يتم تفكيك الجسم المضاد والبروتين الغشائي عن طريق أنزيمات التفكيك فتتحرر جزيئات الـ α-amanitine في الهيولي التي تتثبت على أنزيم ARN بوليميراز في النواة فتُوقف عمله.

الإستنتاج: تسمح الأجسام المضادة لدواء الـ ATAC بإدخال α-amanitine إلى الخلايا السرطانية وبالتالي توقف عملية الإستنساخ.

الربط للإجابة على التعليمة: (شرح آلية تأثير الدواء)

- يستهدف الدواء الخلايا السرطانية بواسطة الأجسام المضادة التي ترتبط بالبروتينات الغشائية للخلايا السرطانية، من خلال ما يحتويه من جزيئات α-amanitine يعمل هذا الدواء على وقف الإستنساخ.

تتوقف عملية تركيب البروتين في الخلايا السرطانية مما يوقف نمو الورم ما يؤدي إلى تراجعه.

التمرين 06:

الجزء الأول:

استغلال أشكال الوثيقة (1) + إبراز خصائص الإنزيمات:

استغلال الشكل (أ):

التحليل: يمثل التفاعلات المحفزة من طرف إنزيم البروتين كيناز (PK) وإنزيم البروتين فوسفتاز (PP) حيث نلاحظ:

إنزيم (PK) يقوم بتحفيز تفاعل فسفرة للبروتين في وجود الـ ATP فينتج بروتين مفسفر ينشط الإنقسام الخلوي ، بينما يحفز إنزيم (PP) نفاعل إماهة للبروتين المفسفر تتمثل في إزالة الفوسفور (P) فيؤدي إلى توقف اشارة تنشيط الانقسام الخلوي.

الاستنتاج: ينظم الإنزيمين (PK) و (PP) عملية الانقسام الخلوي.

الشكل (ب): يوضح بعض التفاصيل المتعلقة ببنية إنزيم البروتين كيناز (PK حيث نلاحظ:

للإنزيم بنية فراغية ثلاثية الأبعاد تضم موقعا فعالا يحتوي على عدد محدد من الأحماض الأمينية لتثبيت ATP والبروتين وتتمثل في (Val289، Glu286، Ile313، Met290، Thr315، Phe317، Ala269، Ala380، Phe382، His361، Leu270،Tyr252).

الاستناج: الأحماض الأمينية للموقع الفعال تسمح بتثبيت مادة التفاعل وتحفيز التفاعل.

الشكل (ج): مقارنة + استنتاج

جدول يوضح مادة التفاعل ونوع التفاعل وناتج التفاعل لمجموعة من الإنزيمات حيث نلاحظ:

التجربة 1: إنزيم البروتين الفوسفتاز يقوم بإماهة البروتين إلى بروتين + فوسفور.

التجربة 2: إنزيم البروتين فوسفتاز لا يتفاعل مع النشاء.

من مقارنة 1 و2: إنزيم البروتين فوسفتاز نوعي إتجاه مادة التفاعل.

التجربة 3: يقوم إنزيم الببسين بإماهة البروتين إلى متعددات ببتيد.

التجربة 4: يقوم إنزيم PK (Tyr) بفسفرة البروتين والحصول على بروتين مفسفر على

مستوى Tyr.

من مقارنة 3 و4: تتميز الإنزيمات بالنوعية تجاه نوع التفاعل.

التجربة 5: يقوم إنزيم PK (Tyr،Ser) بفسفرة البروتين والحصول على بروتين مفسفر على مستوى Tyrو Ser.

من مقارنة 4 و5: الإنزيمات التي تعمل مع نفس مادة التفاعل وتحفز نفس النوع من التفاعل تختلف في مكان التأثير.

الاستنتاج: للإنزيمات تخصص وظيفي مزدوج تجاه مادة ونوع التفاعل وقد تعمل بعض الإنزيمات مع نفس مواد التفاعل وتحفز نفس التفاعل لكن تختلف في مكان التأثير.

الربط للإجابة على التعليمة: (خصائص الإنزيمات)

تتميز الإنزيمات بوجود موقع فعال محدد من عدد ونوع وترتيب الـ AA.

وظيفة الإنزيم من تخصص الموقع الفعال.

الموقع الفعال يضم AA لتثبيت الركيزة و AA لتحفيز التفاعل.

تتميز الإنزيمات بالنوعية تجاه مادة ونوع التفاعل ، وقد تعمل بعض الإنزيمات مع نفس مواد التفاعل وتحفز نفس التفاعل لكن تختلف في مكان التأثير.

الجزء الثاني:

استغلال أشكال الوثيقة 3 + تقديم إجابة للمشكل المطروح + تبيين مساهمة الدواء في العلاج + رسم تخطيطي:

الشكل (أ): توضح المنشأ الوراثي لإنزيم البروتين كيناز (PK) عند شخص سليم وآخر مصاب بمرض CLL المزمن حيث نلاحظ:

عند شخص سليم : عند صبغي 9 يتم التعبير لمورثة ABL إلى إنزيم بروتين كيناز (PK) ويكون نشاطه طبيعيا يقوم بفسفرة البروتين إلى بروتين مفسفر يحفز بانتظام إشارة تنشيط الانقسام الخلوي.

عند شخص مصاب: حدوث تبادل قطع كروماتيدية بين الصبغي 9 الحامل لمورثة ABL والصبغي رقم 22 والحصول على مورثة ABL-BCR محولة على الصبغي 22 ، يتم استنساخ هذه المورثة إلى ARNm ثم حدوث الترجمة للحصول على إنزيم PK يكون نشاطه غير منتظم حيث يقوم بفسفرة البروتين والحصول على بروتينات مفسفرة منشطة تؤدي إلى إشارة تنشيط الانقسام عشوائية وظهور مرض CLL.

الاستنتاج: سبب مرض CLL هو مورثة BCR-ABL على مستوى الصبغي 22.

الشكل (ب): يمثل منحنيات لنشاط إنزيم PK لشخص مصاب بدلالة تركيز مادة التفاعل في غياب ووجود دواء imatinib حيث نلاحظ:

في غياب الدواء: تزداد سرعة النشاط الإنزيمي بزيادة تركيز مادة التفاعل حتى تصل إلى السرعة القصوى (12) عند التركيز 40 من مادة التفاعل ثم تثبت السرعة بعدها رغم زيادة الـ S.

في وجود الدواء: تزداد سرعة النشاط الإنزيمي بزيادة تركيز مادة التفاعل ، لكن عند نفس التركيز من مادة التفاعل تكون هذه السرعة أقل وتتزايد ببطء مقارنة مع تلك المسجلة في غياب الدواء حيث تصل إلى القيمة القصوى بعد التركيز 85 من مادة التفاعل.

الاستنتاج: دواء imatinib يخفض سرعة النشاط الإنزيمي فهو يثبط نشاط (فعالية) إنزيم PK.

الشكل (ج): يوضح نتائج تجريبية أجريت على إنزيم (PK) لشخص مصاب بـ CLL في غياب ووجود الدواء حيث نلاحظ:

في غياب الدواء يتثبت كل من البروتين والـ ATP في الموقع الفعال لإنزيم PK ويتم تحفيز عشوائي لفسفرة البروتينات ينتج عنها اشارات عشوائية تحفز الإنقسام.

في وجود الدواء: يتثبت البروتين في الموقع الفعال لإنزيم PK ولكن الـ ATP لا يتثبت فتتوقف الإشارات العشوائة التي تحث الانقسام.

الاستنتاج: دواء imatinib يمنع الانقسام الخلوي العشوائي عن طريق عرقلة تثبت الـ ATP في الموقع الفعال للإنزيم.

الربط للإجابة على التعليمتين :

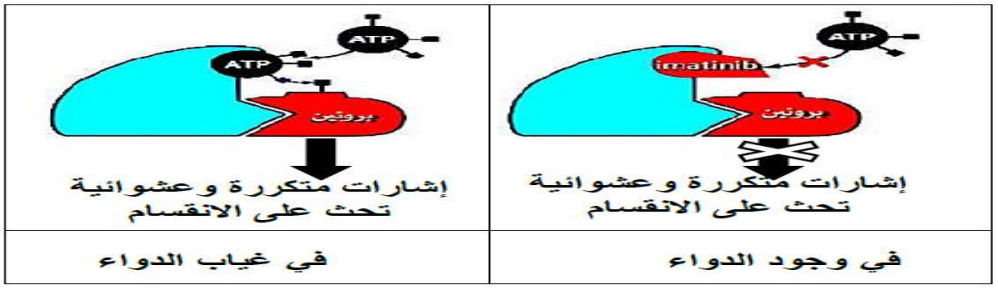
الإجابة عن المشكل المطروح : (من الشكل أ)

سبب سرطان ابيضاض الدم النقوى (CLL) هو حدوث اختلاط صبغي نتج عنه تركيب إنزيم بروتين كيناز (PK) غير طبيعي يعمل بشكل عشوائي على فسفرة البروتينات والتي ينتج عنها إشارات تحفيز عشوائية للانقسام الخلوي مما يؤدي إلى ظهور خلايا سرطانية في الأنسجة المسؤولة عن انتاج خلايا الدم (نقي العظام) وبالتالي ظهور مرض CLL.

تبيان مساهمة الدواء في علاج CLL:

دواء imatinib يخفض النشاط الإنزيمي لـ PK حيث يرتبط في موقعه الفعال في منطقة تثبيت ATP مما ينافس هذه الأخيرة ويعيق ارتباطها في الموقع الفعال وبالتالي عدم حدوث فسفرة للبروتينات فتتوقف إشارات التحفيز على الانقسام مما يسمح بتناقص عدد الخلايا السرطانية ومن ثم علاج مرض ابيضاض الدم النقوي (CLL)

الرسم التخطيطي:



التمرين 07:

الجزء الأول:

استغلال شكلي السند + الدور الفعال للإنزيمات في المحافظة على حياة الثوم:

استغلال الشكل (1): الذي يوضح التفاعل الإنزيمي لمادة الألين حيث نلاحظ:

يتم تفكيك الألين وهي مادة كبريتية موجودة في الثوم بواسطة إنزيم الأليناز إلى حمض الأليسلفينيك وديهيدرو ألانين .

يتبلمر حمض الأليسلفينيك ليعطي مادة أليسين وماء.

الاستنتاج: يحفز إنزيم الأليناز تفكيك مادة الألين إلى مادة الأليسين.

استغلال الشكل (2): مخطط يبين التغيرات الحاصلة لنبات الثوم قبل وبعد الفرم حيث نلاحظ:

يحتوي الثوم المهروس على مادة كبريتية تتمثل في الألين غير فعالة وليس لها فوائد طبية.

بمجرد فرم الثوم تتحول مادة الألين الغير فعالة إلى مادة قوية وفعالة واسمها الأليسين.

الاستنتاج: تكمن أهمية الثوم في فرمه.

الربط للإجابة على التعليمة : (الدور الفعال للإنزيمات في المحافظة على حياة الثوم)

الألين هو مركب كيميائي عديم الرائحة ليس له فوائد طبية لكن عند تعرض النبتة لهجوم الحشرات أو القوارض (يعتبر هرس للثوم) فإنه يؤدي إلى تماس بين الركيزة الألين والإنزيم الأليناز فتفكك إلى أليسن (ناتج) مادة فعالة وقوية مسؤولة عن إعطاء الثوم نكهة ورائحة نفاذة تقضي على الحشرات والقوارض مما يسمح بحماية الثوم منها فتحافظ بذلك على حياتها.

الجزء الثاني:

استغلال أشكال السند (2) + تبرير "تناول فص الثوم مطبوخا وبدون هرس خوفا من الرائحة ليس له فوائد طبية"

الشكل (أ): الذي يمثل البنية الفراغية لإنزيم الأليناز الموجود في نبات الثوم حيث نلاحظ:

يتكون إنزيم الأليناز من سلسلتين كل سلسلة (تحت وحدة) ذات بنية ثالثية بها مناطق انعطاف ، بنيات ثانوية حلزونية α وورقية β وجسور كبريتية لتحافظ على استقرارها.

الاستنتاج: انزيم أليناز بينة رابعية يضمن استقراره جسور ثنائية الكبريت.

الشكل (ب): يمثل النشاط الإنزيمي لإنزيم أليناز بدلالة تغيرات درجة حموضة الوسط حيث نلاحظ:

عند Ph=8 يكون النشاط الإنزيمي أعظميا يبلغ 1.4 U/ml.

- يتناقص النشاط كلما ابتعدنا عن القيمة المثلى بالزيادة أو النقصان إلى أن ينعدم تقريبا عند Ph=3.

الاستنتاج: لكل إنزيم نشاط إنزيمي أعظمي عند قيم Ph مثلى و الـ Ph الأمثل لإنزيم الأليناز هو Ph=8 .

الشكل (ج): يمثل النشاط الإنزيمي لإنزيم الأليناز بدلالة درجة الحرارة حيث نلاحظ:

يكون النشاط الإنزيمي أعظميا للأليناز عند درجة حرارة 38 والذي يساوي 1.9 U/ml .

يتناقص النشاط بالزيادة أو النقصان كلما ابتعدنا عن درجة الحرارة المناسبة وتصل إلى قيمة منخفضة تقدر 1.15 U/ml عند درجة حرارة 60 .

الاستنتاج: درجة الحرارة المثلى لإنزيم هي 38 درجة مئوية.

الربط للإجابة على التعليمة:

- درجة الحرارة المثلى لإنزيم الأليناز هي 38 م بفقد الإنزيم بنيته الفراغية في درجات الحرارة المرتفعة لذا ينصح عدم تناوله مطبوخا.
- كما أن تعرضه لدرجات حرارة عالية تقضي تماما على المادة الفعالة المتطايرة (الألسين) التي تتأثر بالحرارة.
- هرس الثوم يسمح بحدوث تماس بين الركيزة والإنزيم فيتفكك الألين إلى أليسين المادة الفعالة والقوية لذا لا ينصح بتناوله دون هرس (كامل) لأنه لن يتفكك في المعدة فالوسط حامضي وإنزيم الأليناز الذي الألين إلى أليسين ينعدم نشاطه في هذا الوسط.

التمرين 08:

الجزء الأول:

استغلال شكلي الوثيقة + شرح اختلاف تطور البكتيريا المدروسة في الوسط عند 90°:

الشكل أ: الذي يمثل سرعة تطور البكتيريا في اوساط مختلفة درجة الحرارة حيث نلاحظ:

عند درجة حرارة 38° : سرعة نمو بكتيريا E.coli أعظمية تقدر 65 (و.إ) بينما تنعدم سرعة نمو البكتيريا المستحرة المائية.

عند درجة حرارة 90° : سرعة نمو البكتيريا المستحرة المائية أعظمية تقدر 65 (و.إ) بينما تنعدم سرعة نمو البكتيريا <E.coli

الاستنتاج:

درجة الحرارة المثلى لنمو البكتيريا E.coli متوسطة تقدر 38 ° .

درجة الحرارة المثلى لنمو بكتيريا المسحرة المائية عالية تساوي 90° .

الشكل (ب): تغيرات نسبة نشاط لإنزيم ADN بوليمراز E.coli و Taq polymerase بدلالة تغيرات درجة حرارة الوسط حيث نلاحظ:

من 10° ـ 60° :

- تزداد نسبة نشاط إنزيم ADN بوليمراز E.coli انطلاقا من قيمة معدومة عند 10° حتى يصل إلى نسبة أعظمية 100% عند 38° ثم يتناقص حتى ينعدم نسبة النشاط عند 60°.
- انعدام نسبة نشاط إنزيم Taq polymerase.

من 60° ـ 120° :

- تزداد نسبة نشاط إنزيم Taq بوليمراز انطلاقا من قيمة معدومة حتى تصل إلى نسبة أعظمية 100% عند 95° ، ثم يتناقص حتى ينعدم النشاط عند 120° .
- انعدام نسبة نشاط ADN بوليمراز E.coli .

الاستنتاج:

يتغير نشاط الإنزيمين حسب درجة الحرارة حيث تكون أعظمية في درجة حرارة مثلى.

- انزيم Taq polymerase تساوي عند 97° .
- انزيم ADN بوليمراز عند 38°.

الشكل (ج): تحليل مقارن + استنتاج

تمثل نسب أنواع الروابط الكيميائية بين الجذور في بنية الإنزيمين حيث:

- إنزيم Taq بوليمراز يملك نسبة عالية أكثر من 50% من الروابط شاردية ذات طاقة عالية ونسبة قليلة من روابط هيدروجينية ذات طاقة منخفضة **بينما** إنزيم ADN بوليمراز E.coli يملك نسبة عالية أكثر من 50% من الروابط الهيدروجينية ذات طاقة منخفضة ونسبة قليلة من الروابط الشاردية ذات طاقة عالية.

- وكما نلاحظ تقارب في نسبة باقي الروابط الأخرى.

الاستنتاج: البنية الفراغية لإنزيم Taq بوليمراز أكثر تماسكا من بنية إنزيم ADN بوليمراز E.coli.

الربط للإجابة على التعليمة: (شرح اختلاف سرعة نمو البكتيريا عند 90°):

<u>في حالة البكتيريا المسحرة المائية:</u>

إنزيم Taq بوليمراز يحتوي على نسبة عالية من الروابط الشاردية ذات طاقة عالية المقاومة لدرجة الحرارة المرتفعة أكثر من 95° مما يكسب الإنزيم بنية مستقرة تتميز بموقع فعال مستقر يتكامل بنيويا مع مادة التفاعل (ADN والنيكليوتيدات) مما ينتج تحفيز سريع لتضاعف ADN وحدوث تكاثر سريع لخلايا البكتيريا يؤدي إلى نمو سريع البكتيريا .

<u>في حالة البكتيريا E.coli:</u>

إنزيم ADN بوليمراز E.coli يحتوي على نسبة عالية من الروابط الهيدروجينية ذات طاقة منخفضة تتفكك بتأثير درجة الحرارة المرتفعة أكثر من 95° مما يخرب بنية الموقع الفعال للأنزيم فيصبح لا يتكامل بنيويا مع مادة التفاعل (ADN والنكليوتيدات) مما تثبت والتحفيز مما يوقف تضاعف ADN الضروري لتكاثر خلايا البكتيريا يؤدي إلى توقف نمو البكتيريا.

الجزء الثاني:

<u>استغلال معطيات الوثيقة (2) + تبين سبب استعمال إنزيم Taq polymerase في تقنية PCR:</u>

الشكل (أ): يمثل نتائج تطور المورثة في وسطين في وجود إنزيم ADN بوليمراز حيث نلاحظ:

<u>الوسط 1:</u> لا يربط إنزيم ADN بوليمراز بكتيري بجزيئة ADN المتكونة من سلسلتين وعدم حدوث عملية تضاعف ADN.

<u>الوسط2:</u> يربط إنزيم ADN بوليمراز بكتيري بسلسلة منفردة من جزيئة ADN وحدوث عملية تضاعف ADN.

الاستنتاج: يتطلب تضاعف ADN الإنسان بواسطة إنزيم ADN بوليمراز بكتيري وجود سلسلة منفردة من ADN.

الشكل (ب): يمثل تغيرات نسبة انصهار ADN إنسان بدلالة تغير درجة الحرارةالوسط حيث:

تزداد نسبة انصهار الـ ADN (فصل السلسلتين) بزيادة درجة الحرارة انطلاقا من نسبة معدومة عند 0° حتى تصل إلى نسبة أعظمية 100% في درجة حرارة 95° ثم تتناقص حتى تنعدم في حرارة 120°.

الاستنتاج:

درجة الحرارة المثلى للإنصهار الكلي للـ ADN هي 95°.

<u>الربط للإجابة على التعليمة:</u>

بما أن عملية تضاعف الـ ADN الإنسان بواسطة إنزيم بكتيري تتطلب سلاسل ADN منفردة والتي يتطلب انصهارها في درجة حرارة عالية 95° لهذا يجب استعمال إنزيم Taq بوليمراز في تقنية PCR لكونه يتميز بدرجة حرارة مثلى يكون نشاطه أعظمي يتوافق مع درجة حرارة انصهار الـ ADN يكون فيها الإنزيم مستقر بنيويا يضمن تضاعف سريع وبدون أخطاء تؤدي إلى ظهور طفرات.

<u>التمرين09:</u>

1- استغلال شكلي الوثيقة + اقتراح الفرضية

<u>استغلال الشكل 1:</u>

التحليل: عبارة عن منحنيات لتغيرات النشاط الإنزيمي لإنزيم ARN بوليميراز لدى 3 أصناف خلوية من البكتيريا قبل وبعد إضافة المضاد الحيوي حيث نلاحظ:

قبل إضافة المضاد الحيوي: يكون نشاط إنزيم ARNp أعظميا عند الأصناف البكتريا الثلاثة.

بعد إضافة المضاد يختلف نشاط الأنزيم عند الأصناف الخلوية الثلاث حيث يتوقف نشاطه عند بكتيريا الصنف 3 ، ولم يتأثر نشاطه في بكتيريا الصنف 1 ، وانخفض نشاطه إلى النصف عند بكتيريا الصنف 2.

الاستنتاج: فإن المضاد الحيوي يؤثر بشكل متفاوت على الأصناف الخلوية الثلاثة.

استغلال الشكل 2: يمثل الشكل 2 أعداد ARNp المرتبط في الأصناف الخلوية الثلاث حيث :

يكون أعداد ARNp المرتبط بالريفاميسن كبيرا في الصنف 3 بينما يقل ارتباط ARNp في الصنف 2 و1 .

الاستنتاج: إن ارتباط ARNp بالريفاميسين يؤدي إلى تناقص نشاط أنزيم ARNp.

الربط بين الشكلين (التركيب):

في الصنف3 بعد إضافة المضاد الحيوي الذي ارتبط بإنزيم ARNp وبالتالي تناقص ثم توقف عملية الاستنساخ فبكتيريا الصنف3 هي الحساسة للمضاد الحيوي.

بكتيريا الصنف1 وبعد إضافة المضاد الحيوي فارتباطه ضعيف بإنزيم ARNp وبالتالي استمرار الاستنساخ أي أن بكتيريا الصنف1 هي المقاومة للمضاد الحيوي.

2- الفرضية:

عدم تأثر البكتيريا بالريفاميسين راجع لمنع ارتباط المضاد الحيوي بإنزيم ARNp بسبب وجود طفرات في المورثة المسؤولة عن تركيب الإنزيم عند البكتيريا مما يسمح لها بالتكاثر ومقاومة المضاد الحيوي.

الجزء الثاني:

1- تقديم إجابة للمشكل المطروح في بداية التمرين:

استغلال الشكل (أ): يظهر أن الريفاميسين يرتبط بإنزيم ARNp في مستوى الموقع الفعال مكان ارتباط ADN.

الاستنتاج: الريفاميسين ينافس الركيزة على الموقع الفعال

استغلال الشكل (ب): يمثل الشكل عرضا باستعمال برنامج Anagéne لأحماض أمينية مختلفة مكونة إنزيم ARNp لدى 3 أصناف بكتيرية حيث نلاحظ أن الأصناف الثلاثة تختلف عن بعضها في بعض الأحماض الأمينية في المواقع التالية ،

201،129،99،89،60،43.

الاستنتاج: سبب اختلاف نشاط الإنزيم ARNp عند أصناف البكتيريا سببه اختلاف بعض الـ AA المكونة له.

استغلال الشكل(ج): نلاحظ من خلال الشكل أن الموقع الفعال لإنزيم ARNp عند بكتيريا الصنف1 تتكون من 4 أحماض أمينية هي: Tyr201،Asp129،Ser89،Phe99.

الاستنتاج: الأحماض الأمينية المشكلة للموقع الفعال لإنزيم ARNp تسمح بنشاطه رغم وجود المضاد الحيوي.

تقديم إجابة للمشكل المطروح:

مما سبق يتبين أن الريفاميسين يرتبط بالموقع الفعال لإنزيم ARNp مكان ارتباط ADN كمثبط يعرقل نشاط هذا الإنزيم المتمثل في إجراء الاستنساخ فتتوقف بذلك عملية الترجمة ومنه توقف تكاثر الخلايا.

2) المصادقة على الفرضية(الربط):

تعتبر بكتيريا الصنف 3 حساسة للمضاد الحيوي لأنه قادر على الارتباط بالموقع الفعال لأنزيم ARNp لدى هذه البكتيريا مما يؤدي إلى توقف تركيب البروتين وعدم التكاثر.

بينما في الصنف 2 الأقل مقاومة فنجد أن الطفرة مست أحماض أمينية خارج الموقع

الفعال هما Asn60، Glu43 حيث تم استبدالهما بـ Leu60 و Met43 مما عرقل عملية تثبيت المضاد في الموقع الفعال لكونهما حمضان قريبان منه يساهمان في اكتساب البنية الفراغية.

بينما في الصنف 1 الأكثر مقاومة حيث نجد أن الطفرة مست الموقع الفعال بتغيير الأحماض: Ala89 بـ Ser و His99 بـ Phe و Pro129 بـ Asp و Ile201 بـ Tyr.

مما أدى إلى تشويه الموقع الفعال وغياب تثبيت المضاد الحيوي بالتالي المقاومة والإفلات منه وهذا ما يؤكد صحة الفرضية المقترحة التي تنص.....

اقتراح حل:

استعمال مضاد حيوي مختلف بتركيز مرتفع يقضي مباشرة على البكتيريا ويمنع تطورها إلى مقاومة.

الجزء الثالث:

بمجرد اكتشاف الإنسان لآليات تركيب البروتين في الخلايا حاول تطبيق هذا الاكتشاف في معالجة بعض الأصابات المرضية الناتجة عن العدوى البكتيرية حيث تمكن من تصنيع مضادات حيوية كعلاجات فعالة ضد تكاثر البكتيريا وبالتالي ايقاف العدوى عن طريق وقف عملية هامة في تركيب البروتين ، حيث يسمح المضاد بتوقيف عملية الاستنساخ بارتباطه مع انزيم النسخ ARNp كالريفاميسين ، كما يمكن لمضادات حيوية أخرى أن توقف تركيب البروتين في مستوى الترجمة أو تنشيط الأحماض الأمينية ، لكن الكثرة من استعمال هذه المضادات يمكن أن يوقف تركيب العدوى البكتيرية فإنه يمكن أن يكون سبب في تطور بعض الأصناف الخلوية في حالة عدم استعمالها بعقلانية وتحت تشخيص الطبيب.

التمرين10:

الجزء الأول:

استغلال شكلي الوثيقة + اقتراح الفرضية:

استغلال الشكل (أ):

التحليل: تمثل الوثيقة منحنيات لنسبة تركيب الـ ADN وأخرى لنسبة نمو البكتيريا في غياب ووجود الكينولون حيث نلاحظ:

قبل حقن الكينولون: ارتفعت نسبة تركيب الـ ADN إلى 100% مع الاستمرارا في التزايد بعد 24 ساعة في نفس الوقت يتزايد عدد المستعمرات البكتيرية في وسط الزرع من 10^5 إلى 10^9 بعد 24 ساعة ثم يثبت.

بعد حقن الكينولون: انخفضت نسبة إلى أقل من 20% بعد مرور 20 دقيقة في حين يتزايد عدد المستعمرات خلال 24 ساعة من 10^5 إلى 10^7.

الاستنتاج: يثبط الكينولون تضاعف الـ ADN كما يعيق سلبا نمو وتكاثر البكتيريا.

استغلال الشكل (ب):

التحليل: الشكل الذي يمثل رسم تخطيطي لمستوى تدخل ودور أنزيم الـ Gyrase حيث نلاحظ:

- يعمل أنزيم الجيراز على فك تحلزن الـ ADN ليتدخل إنزيم ADN بزليمراز ببناء كل سلسلة مكملة لكل سلسلة اصلية وتضاعف الـ ADN أو نسخ مورثاته إلى ARNm بواسطة جينتاميسن
إنزيم ARN بوليمراز بتشكليل جزيئة ARNm مكملة لسلسلة ADN المستنسخة.

الاستنتاج: يعمل إنزيم الجيراز على فك تحلزن الـ ADN سواء من أجل تضاعف الـ ADN أو من أجل استنساخ مورثاته.

الربط : يثبط الكينولون نشاط إنزيم الجيراز الذي يعمل على فك تحلزن الـ ADN مما يؤدي إلى عرقلة تضاعف الـ ADN أو استنساخ المورثة وبالتالي توقف تكاثر البكتيريا.

اقتراح الفرضيتان:

ف1: يؤثر الكينولون على نشاط إنزيم الجيراز الذي يساعد على فك سلسلتي الـ ADN ومنه أو عرقلة تضاعفه بإنزيم ADN بوليمراز وتوقف تركيب البروتين لنمو وتكاثر البكتيريا.

ف2: يعطل الكينولون نشاط إنزيم الجيراز في إزالة تحلزن الـ ADN ومنه تثبيط (تعطيل) عملية نسخ المورثات وتوقيف تركيب البروتينات وكبح نمو البكتيريا.

الجزء الثاني:

استغلال شكلي الوثيقة (2) + شرح كيف يقضي الكينولون على الإصابات البكتيرية.

للمصادقة على صحة الفرضية:

استغلال الشكل (أ):

التحليل: الشكل عبارة عن نموذج جزيئي لارتباط الجيراز بالـ ADN في وجود الكينولون لخلية بكتيرية حيث نلاحظ:

في وجود الكينولون يرتبط من جهة بالـ ADN ومن جهة أخرى يرتبط بالأحماض الأمينية Glu،Lys،Tyr من الموقع الفعال لإنزيم الجيراز بواسطة روابط هيدروجينية.

الاستنتاج: يؤدي ارتباط الكينولون ببعض الأحماض الأمينية للموقع الفعال من إنزيم الجيراز إلى عدم فك التفاف الـ ADN .

استغلال الشكل (ب):

التحليل: الذي يمثل آلية تأثير الكينولون داخل الخلية البكتيرية حيث نلاحظ:

في وجود الكينولون الذي يرتبط بإنزيم الجيراز ما يمنع حدوث تضاعف الـ ADN بواسطة ADN بوليميراز الأمر الذي يؤدي إلى تشكل معقدات بروتينية مستقلة وكسور على مستوى جزيئة الـ ADN ثم موت الخلية.

الاستنتاج: يعطل الكينولون نشاط انزيم الجيراز فيتوقف تضاعف الـ ADN وبالتالي إتلاف الـ ADN ثم موت الخلايا.

الشرح:

يتفاعل المضاد الحيوي الكينولون مع الجيراز الإنزيم الذي يعمل على إزالة إلتفاف وتحلزن الـ ADN لتمكن إنزيمات البوليمراز من أداء وظيفتها في تضاعف الـ ADN من جهة ونسخ المورثات وإنتاج الـ ARNm اللازم لتركيب البروتينات من جهة أخرى.

- بتعطيل نشاط الجيراز يتوقف تضاعف واستنساخ الـ ADN حيث يتخرب فيتوقف تركيب وإنتاج البروتينات في الخلايا والتي تلزمها من أجل النمو وتوقف تكاثر البكتيريا فتموت الخلية البكتيرية وبالتالي مكافحة الإصابة بها وهو ما يحقق صحة الفرضيتين,

التمرين11 :

استغلال الشكل(أ) والجدول + اقتراح فرضية .

الشكل (أ):

التحليل: يمثل الشكل (أ) أيض TMA عند الإنسان حيث نلاحظ :

عند تناول بعض الأغذية منل البيض والسمك واللحوم التي تحتوي على جزيئات مثل الكارنتين والكولين و N -أكسيد الثلاثي ميثيل يحدث لها تحمر بكتيري في الأمعاء أين يتم تحويلها إلى ثلاثي ميثيل أمين TMA وهي جزيئة ذات رائحة كريهة ثم تنتقل بعدها إلى الكبد لتتحول بواسطة إنزيم الفلافين أحادي الأكسجين FMO3 إلى TMAO ثم تنتقل عبر

الطريق الدموي ليتم امتصاص بعضها عبر الخلايا وبعضها الآخر يطرح مع السائل البولي.

الاستنتاج: إن تناول بعض الأغذية عند الإنسان يؤدي إلى انتاج TMA التي تتحول إلى TMAO بتدخل إنزيم FMO3.

الجدول: مقارنة + استنتاج

يمثل مقارنة للإطراح البولي لـ TMA و TMAO من قبل شخص سليم وآخر مصاب بمتلازمة رائحة السمك في ظروف غذائية وبعد تناول وجبة من اللحم حيث نلاحظ:

نعلم أن النسبة الطبيعية لنسبة TMAO مقارنة بالمجموع TMA+TMAO أكبر من 85%.

في ظروف طبيعية عادية تكون هذه النسبة عالية 96.3% عند الشخص السليم أي في حدود القيمة الطبيعية بينما عند مصاب بمرض TMAU فتكون هذه النسبة منخفضة جدا تقدر بـ 29%.

بعد تناول 300 غ من اللحم تتناقص هذه النسبة عند الشخص السليم بـ 0.7% أي التناقص طفيف (قيمة طبيعية) أما الشخص المصاب فتناقصت بنسبة 9.4%.

الاستنتاج : يعاني المرضى المصابين بمرض رائحة السمك بنقص شديد في نسبة TMAO في الإطراح البولي.

اقتراح فرضية:

يعود مرض رائحة السمك إلى تراكم TMA ذو الرائحة الكريهة نتيجة حدوث طفرة في المورثة التي تشرف على تركيب الإنزيم FMO3 الذي يحول TMA إلى TMAO.

الجزء الثاني:

1- المستوى البنائي للإنزيم : ثالثي.

2- التعليل : وجود نهاية أمينية وكربوكسيلية واحد.

- بنيات ثانوية حلزونية α وورقية β .
- الموقع الفعال لهذا الإنزيم يحتوي على مجموعة من الأحماض الأمينية وتتمثل في Trp400،Cys78،Trp319 ،Tyr207 ،Asp317،Phe397،Gly74.

2- شرح سبب مرض بيلة الثلاثي أمين(رائحة السمك):

من الشكل ج الذي يوضح التتابع النكليوتيدي لجزء من الأليل المسؤول عن تركيب إنزيم FMAO3 عند الشخص المصاب والسليم حيث نلاحظ:

- **الشخص السليم:**

315 316 317 318

ARNm.....GGC UCU GAU AUU

تتابع الأحماض الأمينية..... Gly Ser Asp Ile

- **الشخص المصاب:**

ARNm.....GGC UCA UAU

تتابع الأحماض الأمينية..... Gly Ser Tyr

عند الشخص المصاب تم حذف النيكليوتيدتين G وT مما أدى إلى غياب الحمض الأميني Asp 317 ثم تغير في تتابع الأحماض الأمينية.

الاستنتاج: حدوث طفرة في الـ AA المكونة للموقع الفعال تسبب في فقدان نشاط إنزيم FMO3 .

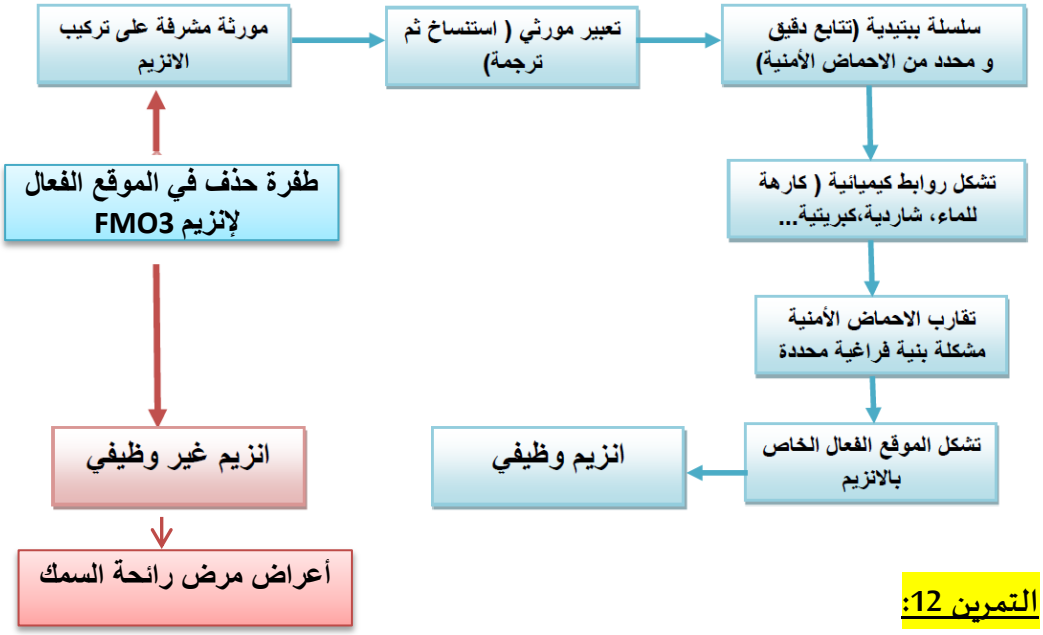
الشرح :

عند الشخص السليم يقوم إنزيم FMO3 بتحويل الركيزة TMA إلى TMAO التي لا رائحة لها وتطرح في البول.

عند الشخص المصاب يفقد الإنزيم وظيفته نظرا للطفرة التي مست الموقع الفعال ما أدى إلى تراكم جزيئة TMA التي لها رائحة كريهة (رائحة السمك) عند طرحها في البول ، العرق واللعاب وهذا ما يؤكد صحة الفرضية التي تنص على سبب مرض رائحة السمك هو طفرة في مورثة FMO3 الذي يحول TMA إلى TMAO وبالتالي تراكم جزيئة TMA ذو الرائحة الكريهة وظهور أعراض المرض.

الجزء الثالث:

العلاقة بين المورثة والتخصص الوظيفي للبروتين:



التمرين 12:

استغلال شكلي الوثيقة + اقتراح الفرضية:

الشكل أ: الذي يمثل صورة لمظهر القط السيامي مع التوزع الحراري في جسمه حيث نلاحظ:

المناطق السوداء في رأس القط توافق مناطق ذات درجات حرارة بين 35 و 37 درجة مئوية.

المناطق السوداء في أطراف القط توافق مناطق ذات درجات حرارة أقل من 35 درجة مئوية.

المناطق البيضاء في جسم القط توافق مناطق درجات حرارة حوالي 39 درجة مئوية.

الاستنتاج: درجة حرارة الجسم تتحكم في لون فرائها.

الشكل (ب): يمثل أعمدة بيانية لكمية الميلانين المصنعة عند القط السيامي بدلالة درجة الحرارة حيث نلاحظ:

في درجات حرارة بين 35 و 34 درجة مئوية : كمية الميلانين المصنعة حوالي 4 وحدة كيفية.

وكلما زادت درجة الحرارة انخفضت كمية الميلانين المصنعة .

في درجات حرارة أكبر من 37 : كمية الميلانين المصنعة شبه منعدمة.

الاستنتاج: ارتفاع درجات الحرارة أكثر من 37 درجة مئوية يثبط تركيب الميلانين لدى القط السيامي.

الربط (التركيب):

المناطق السوداء في جسم القطة هي المناطق ذات درجات الحرارة منخفضة تسمح بتصنيع صبغة الميلانين.

المناطق البيضاء في جسم القطة هي المناطق ذات درجات حرارة مرتفعة من 37 تثبط تصنيع صبغة الميلانين.

الفرضية:

إنزيم التيروزيناز عند القطط السامية يصبح غير وظيفي عند درجات حرارة 39 درجة مئوية فلا يصنع الميلانين يبقى الفرو أبيضا في أغلب جسم القطة ، بينما يكون وظيفيا عند هذه الدرجة من الحرارة بالنسبة للقطط العادية.

الجزء الثاني:

استغلال الوثائق + شرح العلاقة بين إنزيم التيروزيناز واختلاف النمط الظاهري للقطط السيامية مقارنة بالقطط العادية + مصادقة صحة الفرضية:

الشكل (أ): منحنيان لنشاط التيروزرياز العادي والطافر بدلالة درجة الحرارة حيث نلاحظ:

التيروزيناز العادي : زيادة درجة الحرارة أكثر من 40 درجة مئوية تسمح بزيادة نشاط الإنزيم إلى 100%.

التيروزيناز الطافر: زيادة درجة الحرارة إلى حوالي 34 تؤدي إلى زيادة نشاط الإنزيم إلى أن يبلغ القيمة الأعظمية 90%

درجة الحرارة تفوق 34 تسمح بانخفاض نسبي في نشاط الإنزيم.

عند درجة الحرارة 39 يكون نشاط الإنزيم جد منخفض (20%).

الاستنتاج: التيروزيناز الطافر يفقد معظم نشاطه عند 39 درجة مئوية أين يكون نشاط التيروزيناز العادي مرتفعا.

الشكل (ب): نتائج فصل كل من التيروزيناز عند القطط السامية والعادية بجهاز الفصل الكروماتوغرافي حيث نلاحظ:

التيروزيناز عند القط السيامي يهاجر بمسافة كبيرة مقارنة بالقط العادي التي تكون هجرته أقل.

الاستنتاج: وجود اختلاف في بنية التيروزيناز عند القط السيامي والعادي لاختلاف مسافة الهجرة.

الشكل (ج): تتابع الأحماض الأمينية عند التيروزيناز العادي والطافر السيامي حيث نلاحظ:

تماثل الاحماض الأمينية في كليهما ما عدا استبدال Gly في التيروزيناز العادي بـ Arg لدى التيروزيناز الطافر السيامي.

استنتاج: طفرة استبدال عند القط السيامي غيرت Gly بـ Arg في التيروزيناز.

الربط:

حدوث طفرة استبدال لدى انزيم التيروزيناز أدت إلى اختلاف بنية هذا الإنزيم عند كل من القط السيامي والعادي مما تجعله غير قادر على النشاط في درجة حرارة 39 مثل التيروزيناز العادي.

الشرح:

عدم قدرة التيروزيناز عند القط السيامي على النشاط في 39 درجة مئوية منعت تركيب الميلانين في جسم القطة فيبقى فروها أبيضا (نمط ظاهري).

- قدرة التيروزيناز عند القط السيامي على النشاط ولو نسبيا في درجات حرارة من 35 إلى 37 سمحت بتركيب الميلانين في مناطق الرأس والأطراف من جسم القطة فكان فرو القطة داكنا.

- قدرة التيروزيناز عند القط العادي على النشاط في 39 وأكثر، سمحت بتركيب صبغة الميلانين في كل جسم القطة فكان فروها داكنا.

المصادقة على صحة الفرضية:

الفرضية صحيحة فالطفرة غيرت من بنية الإنزيم وغيرت من قدرته على النشاط عند درجات حرارة 39 درجة مئوية فلا يتم تصنيع الميلانين ليبقى الفرو أبيضا، بينما يكون وظيفيا عند هذه الدرجة من الحرارة بالنسبة للقطط العادية .

الجزء الثالث:

- تؤثر الطفرات على بنية البروتينات حيث تغير من تركيبتها من حيث عدد ونوع وترتيب الأحماض الأمينية الداخلة فيها.

تخرب الحرارة بنية البروتينات حيث تكسر الروابط التي تحافظ على استقرارها وثباتها.

- فقدان البروتين لبنيته الفراغية خاصة الموقع الفعال يؤثر على تخصصه الوظيفي.

- الخلل في وظيفة البروتين يؤدي إلى تغيير في صفة معينة ومنه تغيير النمط الظاهري للعضوية (ظهور مرض).

التمرين 13:

1- استغلال شكلي الوثيقة + تبيين دور إنزيم GCK في تنظيم نسبة السكر في الدم:

استغلال الشكل (أ):

التحليل: تمثل الوثيقة صور للبنية الفراغية لإنزيم الغلوكيناز GCK في غياب ووجود غلوكوز و ATP حيث نلاحظ:

في غياب جزيئتي الغلوكوز وATP نلاحظ أن هناك تجويف (جيب) له شكل محدد ضمن البنية الفراغية لإنزيم GCK.

في وجود الغلوكوز و ATP نلاحظ توضعهما في ذلك الجيب الخاص بإنزيم GCK حيث يوجد بينهما وبينه تكامل بنيوي.

الاستنتاج: إنزيم GCK هو المسؤول عن تفاعل فسفرة الغلوكوز إلى غلوكوز -6 فوسفات داخل β لانجرهانس.

استغلال الشكل (ب): يوضح التفاعلات الحيوية التي تحدث في خلية β لانجرهانس عند

ارتفاع نسبة السكر في الدم حيث نلاحظ:

عند ارتفاع نسبة الغلوكوز في الدم فإنه يدخل عبر قنوات غشائية إلى هيولى خلية β لانجرهانس، بفضل إنزيم الغلوكيناز يتم فسفرة الغلوكوز إلى غلوكوز 6- فوسفات وإماهة ATP إلى ADP.

هذا الغلوكوز 6- فوسفات ينفذ إلى الميتوكوندري فتنتج لنا كمية كبيرة من ATP التي تدخل في عمليات أيضية تُحفز نواتجها الإطراح الخلوي للأنسولين إلى الوسط الخارجي.

الاستنتاج: يساهم إنزيم GCK في تحفيز عملية الإطراح الخلوي للأنسولين من الخلايا β لانجرهانس عند تحسسها لارتفاع نسبة السكر في الدم عن قيمتها المرجعية .

الربط للإجابة على التعليمة: (دور إنزيم GCK في تنظيم نسبة السكر في الدم)

عند ارتفاع نسبة السكر في الدم عن قيمتها المرجعية 1غ/ل ، تنفذ جزيئات الغلوكوز إلى داخل خلايا β أين يتم فسفرتها إلى غلوكوز 6- فوسفات في وجود الإنزيم وبعد إماهة ATP إلى ADP، هذا الأخير يدخل في إنتاج ATP تسبب في تفاعلات أيضية تنتهي بتحرير هرمون الأنسولين في الدم ، هذا الأنسولين يقوم بإعادة خفض نسبة السكر في الدم لتعود إلى قيمتها المرجعية 1 غ/ل.

الجزء الثاني:

استغلال أشكال الوثيقة (2) + شرح سبب الإصابة بداء السكري MODY2:

استغلال الشكل (أ): منحنيان بيانيان لكمية الأنسولين المحررة في الدم بدلالة تركيز الغلوكوز في الدم عند الشخص السليم والمصاب حيث نلاحظ:

عند الشخص السليم: عند تركيز 0,8 (غ/ل) للسكر تكون كمية الأنسولين المحررة في بلازما الدم تقدر بحوالي 125 (بيكومول/دقيقية) وبزيادة تركيز السكر ترتفع قيمة الأنسولين المحررة بصورة معتبرة إلى أن تبلغ القيمة 450 (بيكومول/ دقيقة) عند التركيز 1,62 غ/ل.

عند الشخص المصاب: عند التركيز 0,9 غ/ل للسكر في الدم تقدر كمية الأنسولين المحررة بـ 75 (بيكومول/دقيقة) وبزيادة تركيز الغلوكوز ترتفع تدريجيا كمية الأنسولين المحررة بصورة بطيئة إلى أن تبلغ القيمة 400 (بيكومول/د) عند التركيز 2,52 غ/ل

الاستنتاج: يعاني الشخص المصاب بالسكري MODY2 من انحفاض في إفراز الأنسولين عند ارتفاع نسبة السكر في الدم.

استغلال الشكل (ب): أعمدة بيانية لنشاط خلايا β لجزر لانجرهانس عند شخص سليم وشخص مصاب حيث نلاحظ:

يقدر نشاط الخلايا β بـ 1 (و.إ) عند الشخص السليم بينما يكون نشاط هذه الخلايا عند المصاب يساوي 0,85 (و.ا)

الاستنتاج: يعاني الشخص المصاب من ضعف نشاط الخلايا β لجزر لانجرهانس.

استغلال الشكلين(ج) و (د): يمثل الشكل (ج) جزءا من السلسلة غير المستنسخة للأليلين G1 و G2 والشكل (د) يمثل جزءا من جدول الشفرة الوراثية حيث نلاحظ:

من الشكل (ج) نلاحظ تطابق قطعتي الـ ADN للشخص المصاب بالسكري من نمط MODY2 مع الشخص السليم ما عدا الثلاثية النيكليوتيدية رقم 279 التي هي GAG عند الشخص السليم في مقابل TAG عند الشخص المصاب بالسكري.

من الشكل (د): نلاحظ أن رامزة GAG على ARNm تُشفر للحمض الأميني Glu في حين أن الرامزة UAG لا تشفر لأي حمض أميني.

الاستنتاج: حدوث طفرة عند الشخص المصاب تمس المورثة المشفرة للإنزيم GCK على مستوى الثلاثية 279 (GAG) والمتمثلة في استبدال G بـ T في السلسلة غير مستنسخة أي أنها تصبح UAG في ARNm الناتج.

الربط للإجابة على التعليمة شرح سبب الإصابة بداء السكري:

عند الأشخاص المصابين بالسكري من النمط MODY2 ، لديهم على مستوى المورثة المسؤولة عن تركيب إنزيم (GCK) طفرة تتمثل في استبدال النكليوتيدة G الأولى في الثلاثية GAG ذات الترتيب 279 بالنكليوتيدة T وبالتالي استنساخها إلى ARNm ، وبالتالي عند استنساخها إلى ARNm تظهر رامزة التوقف UAG فيتوقف مرحلة الترجمة عندها ويتشكل متعدد ببتيد أولي لا يتعدى طوله 278 حمض أميني، وبما أن الموقع الفعال للإنزيم يتواجد بعد الحمض الأميني 280 ، وبالتالي يتشكل إنزيم GCK غير وظيفي لعدم حيازته على موقع فعال، فينتج عنه توقف تفاعل تحويل الغلوكوز إلى غلوكوز 6- فوسفات على مستوى خلايا β لانجرهانس، فيقل إفرازها للأنسولين ، فنسجل بقاء السكر في نسب مرتفعة ومنه الإصابة بداء السكري، هذا هو تفسير سبب الإصابة بالمرض.

التمرين 14:

الجزء الأول:

استغلال شكلي الوثيقة + صياغة المشكل العلمي:

استغلال الشكل (أ):

التحليل: تفاعلات تؤدي إلى فسفرة الغلوكوز إلى غلوكوز 6 فوسفات في وجود إنزيمين حيث نلاحظ:

في وجود إنزيمي الغوكيناز والهيكسوكيناز يتم فسفرة الغلوكوز إلى غلوكوز 6-فوسفات و ATP إلى ADP.

الاستنتاج: يشترك الإنزيمان في تحفيز نفس مادة التفاعل ونفس نوع التفاعل (هنا كسرت القاعدة العامة التي تنص على أن الإنزيم نوعي إتجاه مادة التفاعل ونوع التفاعل)

استغلال الشكل (ب):

التحليل: الوثيقة عبارة عن منحنيين لقياس سرعة النشاط الإنزيمي في وجود تراكيز متزايدة من الغلوكوز حيث نلاحظ:

من 0-20 (mM)من تركيز الغلوكوز تزايد سريع لنشاط الإنزيمين حيث تبلغ سرعة النشاط الإنزيمي تقريبا 0.8 (uM/min) عند الهيكسوكيناز و 3 (uM/min) عند الغلكوكيناز.

من 20- 35 (mM) من تركيز الغلوكوز ارتفاع طفيف في النشاط الإنزيمي حيث يقدر بـ 1 (uM/min) عند الهيكسوكيناز و 3,5 (uM/min) عند الغلكوكيناز.

الاستنتاج: سرعة نشاط إنزيم الغلكوكيناز أكبر من سرعة نشاط إنزيم الهيكسوكيناز رغم جينتاميسن وجود نفس التراكيز من الغلوكوز.

استغلال الشكل (ج): مقارنة + استنتاج:

يمثل الموقع الفعال لإنزيمي الغلكوكيناز والهيكسوكيناز حيث نلاحظ :

تشابه الموقع الفعال للإنزيمين في هذه الأحماض الأمينية المكونة لهما والتي تكون متقاربة من حيث الترتيب وهي ASP-205 ، ASN-204، GLU-256 ، THR-168، LYS-169، GLU-290 ، ASN-231.

أما الاختلاف فيكمن في وجود حمضي THR-234، GLN-291 في الموقع الفعال للهكسوكيناز وغيابهما في الوقع الفعال للغليكوكيناز.

الاستنتاج:لإنزيم (HK) و (GK) نفس الموقع الفعال تقريبا.

الربط لطرح المشكلة العلمية:

يتميز إنزيم الغلوكوكيناز والهيكسوكيناز بتثبيت نفس مادة التفاعل الغلوكوز لتحفيز التفاعل والحصول على غلوكوز مفسفر كما أن سرعة نشاط الغلوكوكيناز أكبر من سرعة نشاط الهيكسوكيناز في وجود الركيزة (الغلوكوز) فما سبب اختلاف سرعة نشاط الإنزيمين؟

الفرضية: يعود اختلاف سرعة النشاط الإنزيمي إلى امتلاك الهكسوكيناز لموقع آخر خاص بالمنتوج حيث عند تثبيته يثبط عمل الإنزيم وبالتالي يقل نشاطه عكس الغليكوكيناز الذي لا يثبطه المنتوج (GP6).

الجزء الثاني:

الجزء الثاني:

استغلال شكلي الوثيقة (2) + شرح سلوك الإنزيمين للإجابة على المشكل المطروح

استغلال الشكل (أ):

التحليل: عبارة عن بنية فراغية لإنزيمي الغليكوكيناز والهيكسوكيناز حيث نلاحظ:

للغليكوكيناز بنية ثالثية مكونة من سلسلة واحدة موقعه الفعال يتكامل بنيويا مع مادة التفاعل بينما الهكسوكيناز بنية رابعية مشكل من تحت وحدة1 وتحت وحدة 2 فنجد موقع في تحت وحدة 1 يتكامل مع الغلوكوز وموقع في تحت وحدة 2 يتكامل مع المنتوج (GP6)

الاستنتاج: يتميز إنزيم الهيكسوكيناز بوجود موقع إضافي يسمح بتثبيت الناتج (GP6).

استغلال الشكل (ب):

التحليل: يمثل الشكل نمذجة التفاعل الذي يحفزه كل من الغليكوكيناز والهيكسوكيناز حيث نلاحظ:

إنزيم الغليكوكيناز يتكامل بنيويا مع الركيزة (S) فيتشكل المعقد ES ثم تحرير الناتج GP6.

بالنسبة للهيكسوكيناز يتكامل بنيويا مع الركيزة S ليتشكل معقد ES وبعد تحرير GP6 هذا الأخير يرتبط بالموقع الثاني الذي يدعى بالموقع المنظم نتيجة تكامل بنيوي مشكلا معقدا يؤدي إلى تثبيط نشاطه نتيجة تغير بنية الموقع الفعال ليصبح لا يكامل الركيزة (الغلوكوز)

الاستنتاج: الموقع المنظم لإنزيم الهكسوكيناز يقلل من سرعة نشاطه الإنزيمي.

الربط لشرح سلوك الإنزيمين والإجابة على المشكل العلمي:

سرعة نشاط إنزيم الغليكوكيناز أكبر من سرعة نشاط الهكسوكيناز كون هذا الأخير يمتلك موقعا منظما الذي يلعب دور مثبط حيث يغير من شكل الموقع الفعال وبالتالي يقل تشكل المعقدات الإنزيمية فتقل سرعة التفاعل عكس الغليكوكيناز الذي لا يثبط سرعته الناتج GP6 فلذلك تكون سرعة نشاطه كبيرة وهذا ما يجيب على المشكل العلمي المطروح.

2- نمذجة المعادلتين الكيميائيتين: **إنزيم الغليكوكيناز**

$$E + S \rightleftharpoons ES \longrightarrow P + E$$

إنزيم الهكسوكيناز:

$$E + S \rightleftharpoons ES \rightleftharpoons P + E$$

التمرين 15:

الجز الأول:

1- استغلال الشكل 1 لاستخراج الظروف الملائمة لعمل الإنزيم + ابراز أهمية التنظيم الحجيري:

استغلال الشكل 1:

يمثل تغيرات تركيز الأحماض الأمينية في ثلاثة سوائل بدلالة الزمن حيث نلاحظ:

ارتفاع بشكل كبير في السائل الليزوزومي لتركيز الأحماض الأمينية حوالي 90 (و.إ) بعد مرور 9 دقائق وهذه الناتجة من تفكيك البروتينات لوجود إنزيم البروتياز كما نجد أن مجال PH السائل الليزوزومي هو (4,5 – 5,5) ، بينما يكون تركيز الأحماض الأمينية في السائلين الاخرين ثابتا ومستقرا في قيم مرجعية إي عدم تفكيك البروتينات لانعدام نشاط البروتياز.

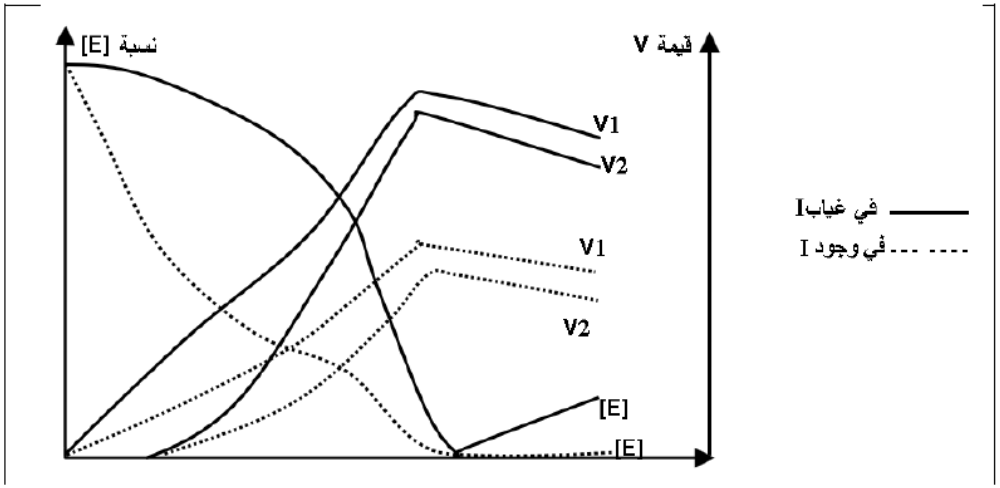
الاستنتاج: البروتياز نشط في السائل الليزوزمي فقط في مجال PH هو (5,5 ، 4,5) وهي الظروف المثلى لعمل هذا الإنزيم.

إبراز أهمية التنظيم الحجيري :

يضمن التنظيم الحجيري لليزوزوم عزل محتوى الهيولى عن محتوى الليزوزوم وهذا يسمح بالحفاظ على مجال PH الملائم لعمل هذا الإنزيمات.

2- تحويل نتائج الشكل إلى منحنى بياني+ مختلف المعلومات المتعلقة بالنشاط الإنزيمي:

تحويل نتائج الشكل إلى منحنى بياني:



مختلف المعلومات المتعلقة بالنشاط الإنزيمي:

1) – المادة I ترتبط بالإنزيم لكونها قللت بشكل كبير من نسبة الإنزيمات الحرة في الوسط.

2)- سرعة تشكل المعقد الإنزيمي موافقة لسرعة تحوله إلى نواتج ما يؤكد أن الارتباط بين الإنزيم والركيزة مؤقت.

3)- تخفض المادة I من سرعة تشكل المعقد الإنزيمي ما يؤكد أنها مثبط يرتبط في الموقع الفعال للإنزيم وبالتالي يعيق ارتباط الركيزة.

الجزء الثاني:

1- استغلال أشكال الوثيقة 2 + تبيين قدرة المادة (I) على وقف تكاثر الفيروسات:

الشكل (أ): يمثل تغيرات نسبة نشاط إنزيم البروتياز عند الرفع التدريجي لدرجة الحرارة حيث نلاحظ: أن درجة الحرارة ترفع من عدد الروابط الهيدروجينية المخربة حيث يتناقص نشاط الإنزيم بشكل كبير كلما زاد عدد الروابط المخربة إلى أن ينعدم في درجة حرارة 40 م .

الاستنتاج: تخريب الإنزيم بدرجة الحرارة يكون غير عكوس.

الشكل (ب): يظهر أن المادتين I و S يرتبطان في نفس المكان على مستوى الموقع الفعال لإنزيم البروتياز.

الاستنتاج: للمادة I بنية فراغية مشابهة للمادة P

الشكل (ج): يمثل نتائج عدد الروابط في المعقدين ES و EI حيث نلاحظ أن عدد الروابط في المعقد ES يكون ضعف عدد الروابط في المعقد EI.

الاستنتاج: المثبط I يرتبط بشكل أقل (ضعيف) في الموقع الفعال عكس الركيزة.

الربط للإجابة على التعليمة (تبيين قدرة المادة الصيدلانية على إيقاف تكاثر الفيروسات):

يعتبر البروتياز إنزيما مهما في تكاثر الفيروسات داخل الخلايا وتعطيله يؤدي لوقف تكاثر هذه الفيروسات حيث نلاحظ أن المادة الصيدلانية I ترتبط مكان ارتباط S وتعمل على تشكيل روابط كيميائية على مستوى البروتياز مما يؤدي لوقف عمله وبالتالي منع تكاثر الفيروسات ومنه فالمادة الصيدلانية I لها القدرة على وقف تكاثر الفيروسات .

2)- شرح المقولة:

تعتبر الإنزيمات جزيئات لاستمرار حياة الخلية لكونها تسير تفاعلات حيوية تضمن حياة العضوية تماما مثلما يضمن البروتياز تكاثر الفيروسات وتوقف عمله يؤدي لتوقف تكاثرها ، كما أنه يمكن التحكم بعمل هذه الإنزيمات عن طريقة إضافة مواد مثبطة قادرة على تشكيل روابط في مكان ارتباط الركيزة ولا يمكن صنع هذه المواد دون دراية تامة ببنية البروتين التي تضمن استقرارها بفضل روابط كيميائية بنيوية يؤدي تفككها إلى فقدان بنية الإنزيم ومن ثمة فقدان وظيفته، حيث تضمن هذه الروابط بنية محددة بها جزء صغير يدعى الموقع الفعال يتكون من عدد قليل من الأحماض الأمينية ذات الجذور الحرة التي يسمح تقابلها فراغيا مع المجموعات الكيميائية للركيزة من تثبيتها وإجراء التفاعل عليها ، وعدم الإحاطة بهذا الأمر في الإنزيم يؤدي إلى استحالة التأثير عليه إذ أن التأثير يتوقف على تشكيل معقدات خاملة (EI) ينشأ خلالها روابط انتقالية مع بعض أحماض الموقع الفعال والمجموعات الكيميائية للمادة المثبطة ما يمنع ارتباط الركيزة كما حدث مع البروتياز.

التمرين 16:

الجزء الأول:

1.تبيان العلاقة بين الإنزيم ومادة تفاعله مع إبراز مميزات الإنزيم الموضحة في الوثيقة (1):

من خلال **الشكل (أ) تحليل + تفسير**

- **في غياب مادة التفاعل:** تظهر مجموعة من الأحماض الأمينية في مواقع محدّدة فراغيًا تكون مُتباعدة من حيث الترتيب ومُتقاربة فراغيًا (Ile386، Ala317، Phe139، Leu134،...) وتُشكل الموقع الفعال لهذا الإنزيم الذي يوجد أيضًا به مجموعة هيم (Heme).
- **في وجود مادة التفاعل:** بعض الأحماض الأمينية غيّرت مواقعها مثل Ser388، Ala 317 وتظهر أحماض أمينية جديدة في واجهة الصورة المُنجزة لم تكن واضحة في غياب مادة التفاعل مثل Met528، His320 ، Tyr390 وشكلت روابط إنتقالية مع مادة التفاعل قصد تثبيتها، **وهذا يدل على أن** إقتراب مادة التفاعل حفز الإنزيم على تغيير الشكل الفراغي لموقعه الفعال ليُصبح مُكملا لشكل مادة التفاعل وهذا ما يُعرف بالتكامل المحفز.

من خلال **الشكل (ب): تحليل + تفسير**

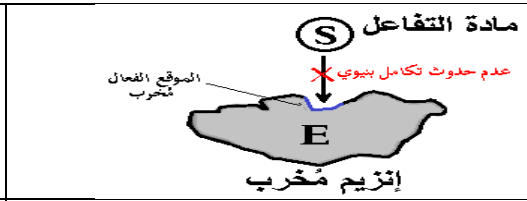
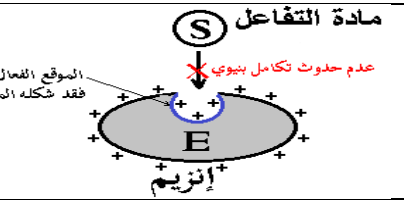
- مدة التفاعل الإنزيمي تكون قصيرة جدًا في درجة pH تُقدر بـ 7.5 وكذلك في درجة حرارة تُقدر 37°م (نشاط إنزيمي أعظمي)، بينما كلما إبتعدنا عن هذه القيم بالزيادة أو بالنقصان تزداد مدة التفاعل الإنزيمي (نشاط انزيمي ضعيف أو منعدم) ، **وهذا يدل على أن** نشاط الإنزيم يتأثر بدرجة pH وبدرجة الحرارة بحيث كل من درجة pH = 7.5 ودرجة حرارة= 37°م في الـ، هما الأمثلين لنشاط هذا الإنزيم .

ومنه (الربط للإجابة على التعليمة)

- **مميزات الإنزيم هي:** التكامل المحفز، درجة pH المثلى = 7.5 ، ودرجة الحرارة المثلى = 37°م.

2.تفسير تأثير كل من درجة الحرارة والـ pH على نشاط الإنزيم المدروس:

- **في درجة الحرارة ودرجة pH المُثلبين:** تكون مدة التفاعل الإنزيمي تكون قصيرة جدًا أي نشاط إنزيمي أعظمي **ويُفسر ذلك بأن** بنية الإنزيم مُستقرة تسمح بحدوث التكامل البنيوي وتشكل روابط إنتقالية بين الموقع الفعال ومادة تفاعله فتتشكل المعقدات ESوبالتالي حدوث التفاعل في مدة زمنية قصيرة.
- **في درجات الحرارة غير المثلى:**
  - **المنخفضة:** التفاعل الإنزيمي يتطلب مدة زمنية طويلة **ويُفسر ذلك بقلة** حركية الجزيئات وبالتالي قلة التصادمات بين الإنزيم ومادة تفاعله، قلة تشكل المعقدات ES، قلة النشاط الانزيمي.
  - **المرتفعة:** التفاعل الإنزيمي يتطلب مدة زمنية طويلة **ويُفسر ذلك بتخرب** بنية الإنزيم المميزة له خاصة موقعه الفعال بسبب تفكك الروابط المساهمة في تشكل بنيته مما يفقد وظيفته التحفيزية.
- **في درجات pH غير المثلى:**
  - **pH> 7.5 (وسط قاعدي):**التفاعل الإنزيمي يتطلب مدة زمنية طويلة **ويُفسر ذلك بتغيّر** الشحنة الإجمالية للإنزيم بسبب تأين المجموعات الكيميائية الكربوكسيلية (-COOH) الجانبية الحرة لجذور الأحماض الأمينية في السلسلة البيبتيدية وبالخصوص تلك الموجودة على مستوى الموقع فتصبح الشحنة الكهربائية الإجمالية للإنزيم سالبة (-)، وهذا ما يؤدي إلى فقدان الموقع الفعال لشكله المميز، وهذا ما يعيق تثبت مادة التفاعل، وبالتالي يمنع حدوث التفاعل .
  - **pH < 7.5 (وسط حامضي):** التفاعل الإنزيمي يتطلب مدة زمنية طويلة **ويُفسر ذلك بتغيّر** الشحنة الإجمالية للإنزيم بسبب تأين المجموعات الكيميائية الأمينية ($-NH_2$) الجانبية الحرة لجذور الأحماض الأمينية في السلسلة البيبتيدية وبالخصوص تلك الموجودة على مستوى الموقع الفعال فتصبح الشحنة الكهربائية الإجمالية للإنزيم موجبة (+)، وهذا ما يؤدي إلى فقدان الموقع الفعال لشكله المميز، وهذا ما يعيق تثبت مادة التفاعل، وبالتالي يمنع حدوث التفاعل .
  - **نمذجة العلاقة بين الإنزيم ومادة تفاعله:**

	
م°في درجة حرارة 50	**= pH4 في**

الجزء الثاني:

1. استغلال أشكال الوثيقة + مناقشة شرح الطبيب لأحد الرياضيين سبب تقديمه وصفة Econazole بهدف علاجه من سعفة القدم:

يُمثل **الشكل (أ) – تحليل واستنتاج**- التركيب الكيميائي لكل من مادتي Lanosterol وEconazole، حيث نلاحظ:

- أن كل من المادتين Lanosterol وEconazole تتشابهان في جزء من بنيتهما.

الاستنتاج: قدرة Econazole على تنافس Lanosterol في الموقع الفعال

يُمثل **الشكل (ب)** - **تحليل وتفسير** - تغيرات نسبة تركيز Lanosterol في وجود وفي غياب Econazole، حيث نلاحظ:

- في غياب Econazole: إنخفاض سريع وكبير في نسبة تركيز مادة التفاعل Lanosterol، **وهذا يدل على** تشكل عدد كبير من المعقدات الإنزيمية وبالتالي تحفيز تحويل تركيز كبير من Lanosterole إلى Ergosterol.
- في وجود Econazole: إنخفاض بطيء وقليل في نسبة تركيز مادة التفاعل Lanosterol، **وهذا يدل على** تشكل عدد قليل من المعقدات الإنزيمية وبالتالي تحويل تركيز قليل من Lanosterol إلى Ergosterol.

يُمثل الشكل (ج) – **تحليل واستنتاج**- آلية تحويل مادة Lanosterol الى Ergosterol، حيث نلاحظ:

- أن جدار خلية الفطر المُسبب لسعفة القدم يتكون من بروتينات خارجية، سكريات-ß، كتين وغشاء فوسفوليبيدي والذي يتكون بدوره بالإضافة لبقية الجزيئات من جزيئة Ergosterol التي تُعتبر ناتج النشاط الإنزيمي المحفز من طرف إنزيم 14 –α Demethylase وفق التكامل البنيوي وتشكل المعقدات ES.

الاستنتاج: آلية تحويل مادة Lanosterol الى Ergosterol بفضل إنزيم Demethylase14 – α

الربط للإجابة على التعليمة (المناقشة):

مادة Econzole تُنافس مادة التفاعل Lanosterol في التثبت على المواقع الفعالة لإنزيم Demethylase 14-α وذلك لإمتلاكها جزء يتماثل بنيويًا مع مادة التفاعل (فهي مُثبط تنافسي) مما تعيق تشكل المعقدات الإنزيمية ES (لتشبع المواقع الفعالة بمادة Econzole) وبالتالي تمنع تحويل Lanosterol إلى Ergosterol الداخلة ضمن مكونات الغشاء الفوسفوليبيدي مما يعطي للغشاء الفوسفوليبيدي بنية غير سليمة ومنه تلاشي جدار خلية الفطر، وبالتالي موته وعدم تكاثر خلايا الفطر ومنه الشفاء من سعفة القدم.

التلخيص في فقرة مفهوم الإنزيم مع إبراز مختلف العوامل المؤثرة على سرعة نشاطه:

- الإنزيم وسيط حيوي ذو طبيعة بروتينية يُسرع حدوث التفاعلات في شروط محدّدة ولا يستهلك اثناء التفاعل، يتميز بتخصص وظيفي مزدوج (النوعية) تجاه مادة التفاعل وتجاه نوع التفاعل.

- يرتكز نشاط الإنزيم على بنية موقعه الفعال أي على تشكل المعقد إنزيم – مادة التفاعل (ES)، حيث تنشأ روابط إنتقالية ضعيفة بين جزء من مادة التفاعل وجذور الأحماض الأمينية المُشكلة للموقع الفعال التي تُغيّر من تموضعها في وجود مادة التفاعل لتصبح في المواقع المناسبة بغرض تثبيتها والتاثير عليها (التكامل المحفز)، كما يمكن أن تحافظ على تموضعها أثناء تثبيت مادة التفاعل (التكامل المباشر مثل القفل والمفتاح).

- يتأثر نشاط الإنزيم بعوامل الوسط وهي درجة الـpH ودرجة الحرارة حيث لكل إنزيم درجة pH ودرجة حرارة مُثليين يكون فيها نشاطه أعظمي، ويقل هذا النشاط كلما إبتعدنا عن تلك القيم.
- يتأثر نشاط الإنزيم بعوامل أخرى كالمُثبطات المنافسة لمادة التفاعل (المُثبطات التنافسية).

التمرين 17:

1- استغلال شكلي الوثيقة + اقتراح فرضية تفسيرية:

استغلال الشكل (أ):

التحليل: تمثل الوثيقة النشاط الإنزيمي بدلالة تركيز مادة التفاعل في غياب ووجود فيتامين B7:

في غياب فيتامين B7: يكون النشاط الإنزيمي شبه منعدم رغم زيادة تركيز مادة التفاعل

في وجود فيتامين B7: يتزايد النشاط الإنزيمي إلى أن يصل 60 (و.إ) عند التركيز 5 mol/ml ثم يثبت.

الاستنتاج: يحفز فيتامين B7 التفاعل الإنزيم

استغلال الشكل (ب): نسبة ارتباط E بـ S في غياب ووجود فيتامين B7:

في غياب فيتامين B7: يكون ارتباط الركيزة بالإنزيم شبه منعدم.

في وجود فيتامين B7: تكون ارتباط الركيزة بالإنزيم أعظمية (100%).

الاستنتاج: فيتامين B7 يحفز حدوث التفاعل من خلال ارتباط الإنزيم بالركيزة .

الفرضية: الفيتامين B7 يحفز حدوث التفاعل الإنزيمي عن طريق تحفيز ارتباط الإنزيم بمادة تفاعله.

الجزء الثاني:

استغلال الوثيقة (2) +مناقشة صحة الفرضية

استغلال الوثيقة (2): التي تمثل آلية حدوث التفاعل في مستوى الموقع الفعال لإنزيم Acetyl-CoA carboxylase حيث نلاحظ:

الموقع الفعال للإنزيم مجزأ إلى موقعين: الموقع A والموقع B بينهما تحدث تثبيت فيتامين B7 على مستوى الحمض الأميني Lys.

- **على مستوى الموقع A:** يتم تثبيت -COO على جزيئة البيوتين (فيتامين B7) بعد تفكيك -HCO3 (مادة التفاعل 1) ، بعد ذلك يحدث نقل لـ -COO إلى الموقع B.

- **على مستوى الموقع B :** يتم ربط -COO مع Acetyl-CoA (مادة التفاعل 2) فيتنج Malonyl-CoA.

الاستنتاج: ينتج الإنزيم Acetyl-CoA carboxylase مادة Malonyl-CoA من خلال Acetyl-CoA في وجود فيتامين B7.

مناقشة صحة الفرضية:

يتوضح أن ارتباط الأنزيم بمادة التفاعل وتشكيل المعقد ES لا يمكن أن يحدث إلا بوجود الفيتامين B7 الذي يقوم بدور وسيط بين أنزيم Acetyl-CoA carboxylase ومواد التفاعل S1 و S2 ومنه فالفرضية المقترحة صحيحة.

2- أهمية الفيتامين B7:

الفيتامين B7 المعروف أيضا بالبيوتين أو مساعد الأنزيم R هو مركب غير بروتيني ضروري للنشاط البيولوجي للإنزيمات، فهو يساعد في التحولات الكيميائية الحيوية الضرورية لإنتاج الأحماض الدهنية وبناء الدهون من خلال إنتاج جزيئة Malonyl-CoA الأساسية في الخلية ، فلذلك B7 مثال على مرافقات الإنزيمات التي تسرع التفاعلات الإنزيمية في الجسم.

التمرين 18:

الجزء الأول:

استغلال شكلي الوثيقة + إبراز دور إنزيم 7-DHCR في التركيب الحيوي + اقتراح فرضيتين لسبب مرض SLOS:

الشكل (أ): يمثل المراحل الأخيرة من مسلك التركيب الحيوي للكوليسترول:

يحفز إنزيم سكالين سنتاز تحويل مادة التفاعل فرنسيل ثنائي الفوسفات إلى ناتج سكالين (ناتج التفاعل) يمر هذا الأخير بسلسلة من التفاعلات ينتج عنها 7-ديهدروكولسترول.

يحفز إنزيم 7.DHCR تحويل مادة التفاعل 7- ديهدروكولسترول إلى كوليسترول (ناتج التفاعل).

الاستنتاج: يتم الحصول على الكولسترول عبر سلسلة تفاعلات نوعية.

الشكل (ب): يوضح الصيغة الكيميائية لمادة وناتج التفاعل في وجود إنزيم 7.DHCR حيث نلاحظ:

يحفز الإنزيم 7.DHCR تفاعل إرجاع 7.ديهدروكولسترول إلى كولسترول في وجود مرافق إنزيمي NADPH والذي تتم أكسدته.

الاستنتاج: إنزيم 7.DHCR يحفز التركيب الحيوي للكوليسترول في وجود NADPH.

الربط لإبراز دور الإنزيم 7.DHCR في التركيب الحيوي للكوليسترول

تحدث سلسلة من التفاعلات لفرنسيل ثنائي الفوسفات تنتهي بإنتاج 7.ديهدروكولسترول ثم بوجود إنزيم 7.DHCR ومرافق الإنزيم NADPH يتحول هذا الأخير إلى كوليسترول.

الفرضيتان:

ف1: سبب مرض SLOS هو غياب تحفيز إنزيم 7.DHCR (طفرة) الذي يؤدي إلى نقص الكولسترول.

ف2: سبب مرض SLOS هو طفرة في إنزيم سكالين سنتاز الذي تؤدي إلى نقص الكولسترول.

الجزء الثاني:

استغلال الشكل (أ) + التأكد من صحة الفرضية :

يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (02) التسلسل النيكليوتيدي للأليل العادي المرجعي DHCR7 (السلسلة الغير ناسخة) وكذا الأليل الطافر لمورثة W151X حيث نلاحظ:

الـ ARNm للأليل العادي : CUC GAA GCC UG**G** CUC CUC ACG CAC

تتابع الأحماض الأمينية: His – Thr – Leu – Leu – Trp – Ala – Gln – Leu

الـ ARNm للأليل الطافر: CUC GAA GCC UG**A** CUC CUC ACG CAC

تتابع الأحماض الأمينية: His – Thr – Leu

- وجود تماثل لجزيئتئ ADN السليم والمصاب ،غير أنه تم استبدال النيكليوتيدة G رقم 421 بالنكليوتيدة A أدى إلى ظهور رامزة التوقف STOP.

الاستنتاج: سبب حدوث المرض طفرة استبدال للأليل الطافر W151X.

التأكد من صحة الفرضية:

سبب مرض SLOS هو ظهور الأليل الطافر W51X ، حيث تم استبدال النيكليوتيدة G رقم 421 بالنكليوتيدة A أدى إلى ظهور رامزة STOP نجم عن ذلك تركيب بروتين قصير ذو بنية فراغية غير طبيعية فيفقد البروتين (إنزيم DHCR 7) وظيفته التحفيزية المتمثلة في إرجاع 7.ديهدروكولسترول إلى كولسترول وبالتالي نقص الكولسترول وظهور أعراض المرض ، وهذا ما يؤكد صحة الفرضية الثانية.

1- **استغلال شكلي (ب) و(ج) الوثيقة (2) + شرح العلاج المقترح:**

استغلال الشكل (ب): يمثل جدول لنتائج إحداث خلل بيوكيميائي باستعمال جزيئة BM 15,766 النتائج ممثلة في الشكل (ب):

عند الفئران الشاهدة (غير معالجة بجزيئة BM 15,766) وجود الكولسترول بكميات كبيرة نسبيا (48.1 mg/dl) وكمية 7.ديهدروكولسترول منخفضة جدا (آثار) وهذا يدل على النشاط العادي لإنزيم 7.DHCR.

عند الفئران المعالجة بجزيئة BM 15,766 تكون كمية الكولسترول منخفضة تقدر 15.7 mg/dl وكمية 7.ديهدروكوليسترول مرتفعة 17 mg/dl يدل على تثبيط نشاط إنزيم 7.DHCR من طرف هذه الجزيئة للحصول على فئران مصابة بمرض متلازمة SLOS.

استغلال الشكل (ج): الذي يمثل التركيز السيتوبلازمي للكولسترول عند 3 مجموعات فئران حيث نلاحظ:

عند الفئران الشاهدة(غير معالجة): تركيز الكوليسترول مرتفع يقدر حوالي 50 mg/ml .

عند الفئران المعالجة بجزيئة BM 15,766 تناقص تركيز الكولسترول في الهيولى إلى 15 mg/ml.

عند الفئران المعالجة بجزيئة BM 15,766 وغذاء غني بالكولسيترول يلاحظ ارتفاع تركيز الكولسترول إلى 60 mg/ml.

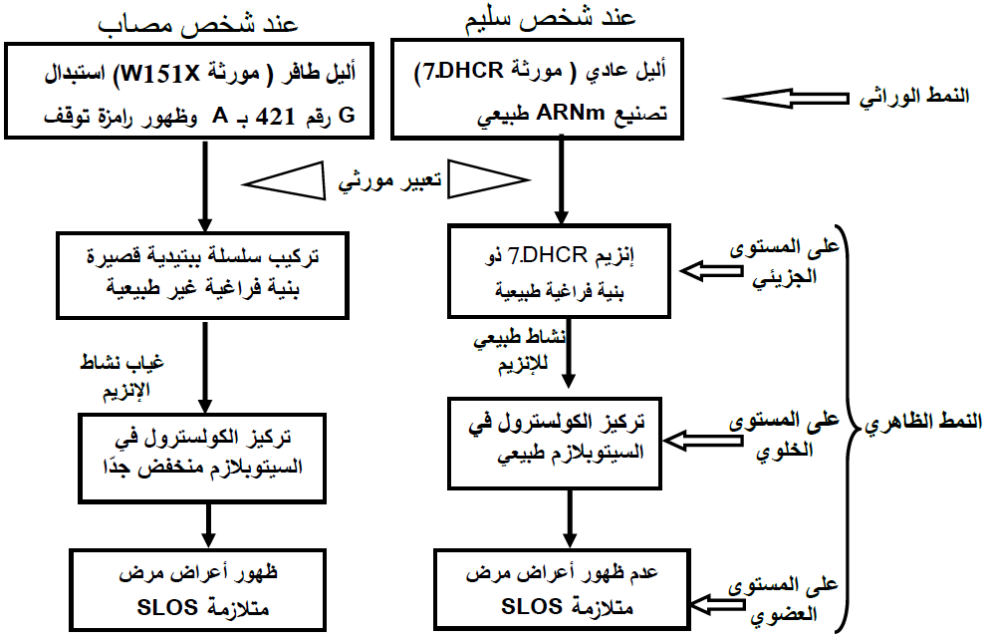
الاستنتاج: يتواجد الكوليسترول في الهيولى رغم تثبيط الإنزيم بجزيئة BM 15,766 .

الربط لشرح النتائج:

جزيئة BM 15,766 تثبط عمل إنزيم 7.DHCR مما يؤدي إلى تراكم 7.ديهدروكولسترول وعدم تحويلة إلى كولسترول وهو نفس سبب مرض SLOS فالبرغم من تناول هذه الفئران المعالجة بجزيئة BM 15,766 غذاء غنيا بالكولسترول إلا أنه يبقى إنزيم 7.DHCR مثبطا رغم وجود الكولسترول وبالتالي هذا المرض وراثي ويمكن علاج الآثار المترتبة عن هذا المرض باتباع نظام غذائي مناسب يحتوي مكملات الكولسترول.

الجزء الثالث:

مخطط يوضح العلاقة بين النمط الوراثي والظاهري عند شخص سليم وشخص مصاب بمرض متلازمة SLOS.



,

التمرين 19:

الجز الأول:

1- استغلال شكلي الوثيقة (1) + المشكل العلمي + الفرضية :

استغلال الشكل (أ):

يعرض نتائج ملاحظة البكتيريا في وجود وغياب الموبيروسين حيث نلاحظ:

في غياب الدواء: في بداية الزرع وجود معتبر للبكتيريا أما بعد نهاية الزرع يستمر تكاثر البكتيريا .

في وجود الدواء نلاحظ وجود معتبر للبكتيريا في بداية الزرع أما في نهاية الزرع فيتناقص نمو البكتيريا.

الاستنتاج: يثبط دواء الموبيروسين تكاثر البكتيريا.

استغلال الشكل (ب): يعرض نتائج قياس كمية البروتينات الوظيفية والسلاسل البيبتيدية المتقطعة في وجود الدواء حيث نلاحظ:

من التركيز 0 – 20 Mu من الدواء : نسبة البروتينات الوظيفية 100% .

من التركيز 30 – 50 Mu من الدواء: زيادة في عدد السلاسل الببتيدية المتقطعة إلى أن تصل 75% بالمقابل انخفاض في عدد البروتينات الوظيفية حيث يبلغ 25% في التركيز 50 Mu من الدواء.

في التركيز 60 Mu: بلوغ عدد السلاسل الببتيدية المتقطعة 100% مع انعدام للبروتينات الوظيفية.

الاستنتاج: يمنع الدواء تركيب بروتينات وظيفية ويساهم على وجود سلاسل بروتينية متقطعة في التراكيز العالية.

الربط :

يساهم دواء موبيروسين في التراكيز المرتفعة بمنع تكاثر البكتيريا من خلال وقف تركيب بروتينات وظيفية وتقطيعها إلى سلاسل ببتيدية غير وظيفية.

المشكل العلمي:

كيف يعرقل هذا الدواء تركيب البروتينات الذي تؤدي إلى وقف تكاثر البكتيريا؟

الفرضيات المقترحة:

ف1: يمنع هذا الدواء عملية تنشيط الأحماض الأمينية وبالتالي يتوقف تركيب البروتين فيتراجع نمو البكتيريا.

ف2: يعرقل هذا الدواء عملية الترجمة ممايؤثر سلبا على نمو البكتيريا.

الجزء الثاني:

1- استغلال أشكال الوثيقة 2 + تبيين قدرة المادة (I) على وقف تكاثر الفيروسات:

الشكل (أ): يمثل تغيرات نسبة نشاط إنزيم البروتياز عند الرفع التدريجي لدرجة الحرارة حيث نلاحظ: أن درجة الحرارة ترفع من عدد الروابط الهيدروجينية المخربة حيث يتناقص نشاط الإنزيم بشكل كبير كلما زاد عدد الروابط المخربة إلى أن ينعدم في درجة حرارة 40 م .

الاستنتاج: تخريب الإنزيم بدرجة الحرارة يكون غير عكوس.

الشكل (ب): يظهر أن المادتين I و S يرتبطان في نفس المكان على مستوى الموقع الفعال لإنزيم البروتياز.

الاستنتاج: للمادة I بنية فراغية مشابهة للمادة P

الشكل (ج): يمثل نتائج عدد الروابط في المعقدين ES و EI حيث نلاحظ أن عدد الروابط في المعقد ES يكون ضعف عدد الروابط في المعقد EI.

الاستنتاج: المثبط I يرتبط بشكل أقل (ضعيف) في الموقع الفعال عكس الركيزة.

الربط للإجابة على التعليمة (تبيين قدرة المادة الصيدلانية على إيقاف تكاثر الفيروسات):

يعتبر البروتياز إنزيما مهما في تكاثر الفيروسات داخل الخلايا وتعطيله يؤدي لوقف تكاثر هذه الفيروسات حيث نلاحظ أن المادة الصيدلانية I ترتبط مكان ارتباط S وتعمل على تشكيل روابط كيميائية على مستوى البروتياز مما يؤدي لوقف عمله وبالتالي منع تكاثر الفيروسات ومنه فالمادة الصيدلانية I لها القدرة على وقف تكاثر الفيروسات .

2)- شرح المقولة:

تعتبر الإنزيمات جزيئات لاستمرار حياة الخلية لكونها تسير تفاعلات حيوية تضمن حياة العضوية تماما مثلما يضمن البروتياز تكاثر الفيروسات وتوقف عمله يؤدي لتوقف تكاثرها ، كما أنه يمكن التحكم بعمل هذه الإنزيمات عن طريقة إضافة مواد مثبطة قادرة على تشكيل روابط في مكان ارتباط الركيزة ولا يمكن صنع هذه المواد دون دراية تامة ببنية البروتين التي تضمن استقرارها بفضل روابط كيميائية بنيوية يؤدي تفككها إلى فقدان بنية الإنزيم ومن ثمة فقدان وظيفته، حيث تضمن هذه الروابط بنية محددة بها جزء

صغير يدعى الموقع الفعال يتكون من عدد قليل من الأحماض الأمينية ذات الجذور الحرة التي يسمح تقابلها فراغيا مع المجموعات الكيميائية للركيزة من تثبيتها وإجراء التفاعل عليها ، وعدم الإحاطة بهذا الأمر في الإنزيم يؤدي إلى استحالة التأثير عليه إذ أن التأثير يتوقف على تشكيل معقدات خاملة (EI) ينشأ خلالها روابط انتقالية مع بعض أحماض الموقع الفعال والمجموعات الكيميائية للمادة المثبطة ما يمنع ارتباط الركيزة كما حدث مع البروتياز.

التمرين 20:

الجزء الأول:

1.تحليل مُعطيات الوثيقة (1) مع تحديد المُشكلة العلمية المطروحة:

يُمثل **الشكل (أ)** منحنيات تغيرات نسبة إدماج اليوريدين المُشع وإدماج الأحماض الأمينية المُشعة ونشاط الإنزيمات المُركبة لبروتينات المحفظة البكتيرية بدلالة الزمن، حيث نلاحظ:

- **في الوسط 1 (شاهد خال من المضادات الحيوية):** تزايد تدريجي وبشكل طبيعي في نسبة إدماج اليوريدين المُشع والأحماض الأمينية المُشعة، وفي نشاط الإنزيمات المركبة لبروتينات المحفظة بشكل طبيعي، **وهذا يدل على** قيام البكتيريا بعمليتي الإستنساخ من خلال إدماج اليوريدين والترجمة من خلال إدماج الأحماض الأمينية وذلك من أجل تركيب بروتينات تُستعمل بتدخل إنزيمات نوعية في تركيب المحفظة البكتيرية.
- **في الوسط 2 (في وجود المضاد الحيوي β-لاكتامين):** تزايد تدريجي وبشكل طبيعي في نسبة إدماج اليوريدين المُشع والأحماض الأمينية المُشعة، وتزايد بطيء جدًا في نشاط الإنزيمات المركبة لبروتينات المحفظة، **وهذا يدل على** أن المضاد الحيوي β-لاكتامين يُثبط نشاط الإنزيمات المركبة لبروتينات المحفظة البكتيرية.
- **في الوسط 3 (في وجود المضاد الحيوي ماكروليد):** تزايد تدريجي وبشكل طبيعي في نسبة إدماج اليوريدين المُشع، وتزايد بطيء جدًا في نسبة إدماج الأحماض الأمينية المشعة مع إنعدام نشاط الإنزيمات المركبة لبروتينات المحفظة، **وهذا يدل على** أن المضاد الحيوي ماكروليد يُثبط عملية الترجمة من خلال تثبيطه لإدماج الأحماض الأمينية فيتوقف تركيب البروتينات ونشاط الإنزيمات المركبة لبروتينات المحفظة البكتيرية.
- **في الوسط 4 (في وجود المضاد الحيوي ريفاميسين):** تزايد بطيء جدًا في نسبة إدماج اليوريدين المُشع والأحماض الأمينية المُشعة، مع إنعدام في نشاط الإنزيمات المركبة لبروتينات المحفظة، **وهذا يدل على** أن المضاد الحيوي ريفاميسين يُثبط عملية الإستنساخ من خلال تثبيطه لإدماج اليوريدين وبالتالي عدم حدوث عملية الترجمة و توقف تركيب البروتينات ونشاط الإنزيمات المركبة لبروتينات المحفظة.

يُمثل **الشكل (ب)** أعمدة بيانية لتغيرات كمية المضادات الحيوية المُتناولة ونسبة البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية عند مجموعة من المصابين بعدوى بكتيرية، حيث نلاحظ:

- كلما زادت كمية المضادات الحيوية المتناولة زادت نسبة البكتيريا المقاومة لها، **وهذا يدل على** علاقة طردية بينهما.

الإستنتاج: مع زيادة كمية المضادات الحيوية المتناولة تزداد مقاومة البكتيريا لها.

الربط بين شكلي الوثيقة:

المضادات الحيوية تُثبط تكاثر البكتريا بتثبيط تركيبها للبروتينات، في مستويات مختلفة خلال مراحل التعبير المورثي (مثل الريفاميسين الذي يُثبط عملية الإستنساخ والماكروليد الذي يُثبط عملية الترجمة) وخارجها (مثل β-لاكتامين الذي يُثبط نشاط الإنزيمات المركبة للبروتينات) والانتشار الواسع لهذه المضادات الحيوية يسمح بحدوث مقاومة للبكتيريا لها خلال 10 سنوات

المشكلة العلمية المطروحة هي:

- كيف تصبح البكتيريا مقاومة للمضادات الحيوية؟

- ما هو سبب تزايد نسبة البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية بالرغم من زيادة كمية المضادات الحيوية المتناولة؟

2- الفرضية المقترحة:

ظهور طفرات على مستوى المورثات المشرفة على تركيب البروتينات المشكلة لمواقع تأثير المضادات الحيوية مما أدى إلى تغيّر بنيتها، وبالتالي عدم قدرة المضادات الحيوية التعرف والتأثير عليها.

الجزء الثاني:

1.تفسير تغيرات نسبة البكتيريا الحساسة للمضاد الحيوي الممثلة بالشكل (أ):

إستغلال الشكل (أ): يُمثل الشكل (أ) منحنيات تغيرات نسبة البكتيريا المقاومة والحساسة للمضاد الحيوي إثر العلاج بالمضاد الحيوي β-لاكتامين، حيث نلاحظ:

- في بداية العلاج تكون نسبة البكتيريا الحساسة 75 % والبكتيريا المقاومة 25 %، أما خلال فترة العلاج وبعدها يتزامن تناقص نسبة البكتيريا الحساسة مع تزايد البكتيريا المقاومة حتى تنعكس النسب تقريبًا.
- **الإستنتاج:** المضاد الحيوي β-لاكتامين يمنع تكاثر البكتيريا الحساسة أما البكتيريا المقاومة فهي تتكاثر بشكل طبيعي في وجوده.

إستغلال الشكل (ب): يُمثل الشكل (ب) نشاط الإنزيم البكتيري PLP في وجود المضاد الحيوي β -لاكتامين وفي غيابه، حيث نلاحظ:

- **في غياب المضاد الحيوي β -لاكتامين:**

يمتلك الإنزيم البكتيريPLP موقع فعال بنيته الفراغية مُكملة لجزء من مادة التفاعل (متعدد الببتيد للجدار) مما يسمح بتثبت هذه الأخيره به فيتشكل المعقد الإنزيمي ويحدث التفاعل (تفاعل تركيب) ليتم تركيب بروتين الجدار البكتيري (الناتج) فتتشكل المحفظة البكتيرية، **وهذا يدل على** أن هذا الإنزيم مسؤول عن تركيب بروتينات المحفظة البكتيرية التي تسمح بحماية هذه البكتريا من ظروف الوسط التي تعيش فيه وبقاءها حية.

- **في وجود المضاد الحيوي β -لاكتامين:**

عند البكتيريا الحساسة: يتثبت المضاد الحيوي β -لاكتامين بالموقع الفعال للإنزيم البكتيريPLP الخاص بمتعدد الببتيد للجدار لوجود تكامل بنيوي بينهما مما يمنع تثبت هذا الأخير بالموقع الفعال الخاص به، وبالتالي لا يتم تركيب بروتين الجدار البكتيري، فلا تتشكل المحفظة البكتيرية (فهو مُثبط تنافسي).

عند البكتيريا المقاومة: لا يتثبت المضاد الحيوي β -لاكتامين بالموقع الفعال للإنزيم البكتيريPLP الخاص بمتعدد الببتيد للجدار البكتيري لعدم وجود تكامل بنيوي بينهما مما يسمح بثبت متعدد الببتيد للجدار في الموقع الفعال للإنزيم الخاص به ليتم تركيب بروتين الجدار البكتيري، فتتشكل المحفظة البكتيرية.

الإستنتاج: المضاد الحيوي β-لاكتامين يُثبط نشاط الإنزيم البكتيريPLP المسؤول عن تركيب بروتينات (جدار) المحفظة البكتيرية عند البكتريا الحساسة فقط، بينما لا يؤثر على البكتيريا المقاومة له.

الربط للإجابة على التعليمة (تفسير تغيرات نسبة البكتيريا الحساسة للمضاد الحيوي)

تناقص نسبة البكتيريا الحساسة للمضاد الحيوي خلال وبعد العلاج راجع إلى تأثير المضاد الحيوي β-لاكتامين عليها والمتمثل في تثبيطه لنشاط الإنزيم PLP المسؤول عن تركيب بروتينات (الجدار) المحفظة البكتيرية التي تسمح بحماية هذه البكتريا من ظروف الوسط

التي تعيش فيه وبالتالي موتها.

2- استغلال الوثيقة 2 + التأكد من صِحة الفرضية المقترحة:

إستغلال الشكل (ج) للوثيقة (2):

يُمثل **الشكل (ج)** جزء من التتابع النكليوتيدي للمورثة التي تُشرف على تركيب الإنزيم البكتيري PLP المسؤول عن تركيب بروتينات المحفظة البكتيرية، حيث نلاحظ:

- إختلاف التتابع النكليوتيدي في الرامزة رقم 8 فهي تتمثل في GTC عند البكتيريا الحساسة أما عند البكتيريا المقاومة فهي GCC إذ حدثت طفرة إستبدال للنكليوتيدة الثانية من هذه الرامزة أدت إلى أن تغيّر الحمض الأميني الموافق لهذه الرامزة، وبالتالي تغيّر البنية الفراغية للإنزيم وخاصة بنية موقعه الفعال مما يمنع إرتباط المضاد الحيوي

β-لاكتامين بالإنزيم PLP للبكتيريا المقاومة له وهذا ما يسمح بتركيب البروتينات المحفظة وبالتالي تكاثر البكتيريا بالشكل الطبيعي، بينما عند البكتيريا الحساسة تتكامل البنية الفراغية للمضاد الحيوي β-لاكتامين مع الموقع الفعال للإنزيم الخاص بمادة التفاعل (مُتعدد الببتيد الجداري) وهذا ما يمنع تركيب البروتين الجداري بالتالي عدم تكاثر البكتيريا الحساسة، **وهذا يدل على** حدوث طفرة ساهم في مقاومة البكتيريا للمضاد الحيوي.

الإستنتاج: حدوث طفرة على مستوى المورثة االتي تُشرف على تركيب الإنزيم البكتيري PLP (المسؤول عن تركيب بروتينات المحفظة البكتيرية) ساهم في مقاومة البكتيريا للمضاد الحيوي β-لاكتامين.

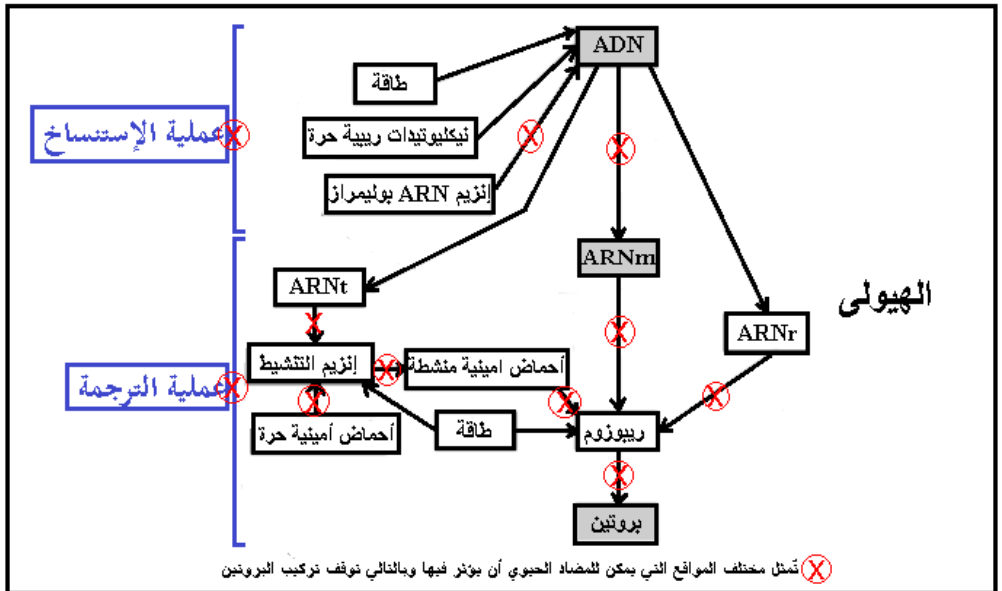
التأكد من صحة الفرضية:

- المضاد الحيوي β-لاكتامين يؤثر ويمنع تكاثر البكتيريا الحساسة من خلال تثبيطه لنشاط الإنزيم البكتيري PLPالمسؤول عن تركيب بروتينات (جدار) المحفظة البكتيرية التي تسمح بحماية هذه البكتريا من ظروف الوسط التي تعيش فيه وبالتالي موتها.
- بينما لا يؤثر على تكاثر البكتيريا المقاومة لعدم قدرته على تثبيط نشاط الإنزيم البكتيري PLP بسبب حدوث طفرة على مورثته ، وهذا إنزيم PLP مسؤول عن تركيب بروتينات (جدار) المحفظة البكتيرية التي تسمح بحماية هذه البكتريا من ظروف الوسط التي تعيش فيه وبالتالي بقاءها حية.

ومنه فهذه النتائج السابقة تُؤكد صِحة الفرضية المقترحة.

الجزء الثالث:

إنجاز مخطط:



مخطط تفسيري يُبرز مختلف مستويات تأثير المضادات الحيوية على تركيب البروتين عند البكتيريا