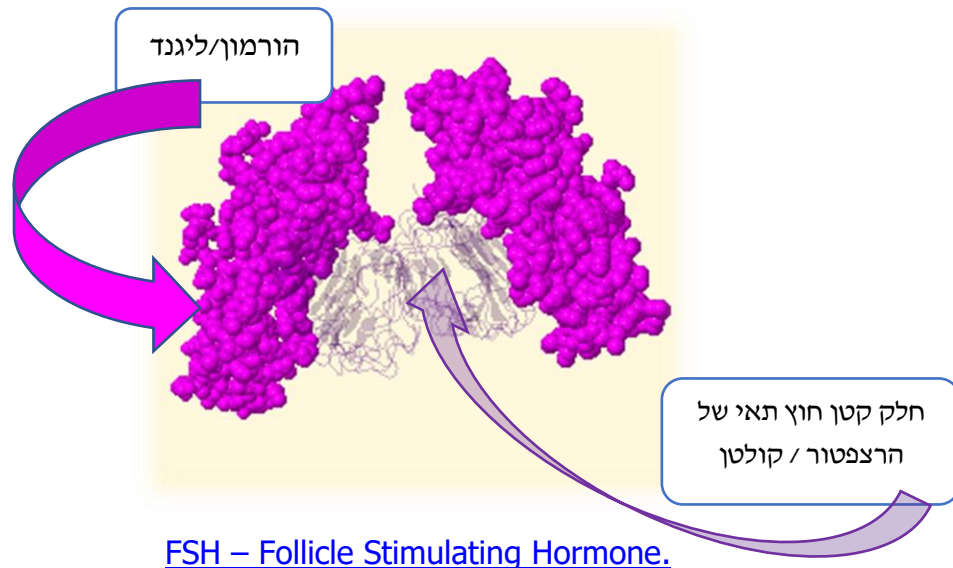


שלום! בפעילות זאת:

- ✚ תכירו את ההורמון מגרה הזקימים הנקרא: FSH – Follicle Stimulating Hormone.
- ✚ תעמדו על מבנהו של ההורמון, ועל הקשר בין מבנהו לתפקודו.
- ✚ תתנסו בעבודה עם הדמיה תלת מימדית של ההורמון.
- ✚ תעמיקו לתוך פעילותו והשפעתו הפיסיולוגית של ההורמון.
- ✚ תכירו את תהליך ויסות השפעת ההורמון באמצעות משוב שלילי.
- ✚ תעמדו על השלכות בריאותיות אפשריות שיש לדגם המורכב של שמירת טווח הריכוז של ההורמון בדם.
- ✚ תוכלו לבחור לבצע פעילות העשרה – השוואת רצפים והתייחסות פילוגנטית

הערות חשובות: ענו על דף העבודה במחברת.
התמודדו עם כל חלק בנפרד.

חלק א' – מבוא: נעים להכיר הורמון מגרה הזקימים [1]



1. מהו הורמון?
2. האם נכון להגיד שכל ליגנד הנקשר לרצפטור (קולטן) הינו הורמון?
3. ערכו השוואה בין ההורמון FSH ל**נוירטרנסמיטור** (מוליך עצבי) **סרוטונין**.
התייחסו לקריטריונים הבאים:
גודל (ענק/גדול/בינוני/קטן/קטנטן), מקום ייצור והפרשה, איבר פעילות, כמות מופרשת, תפקיד (כללי), מיקום הקולטן.
4. חזרו לשאלה 2: האם להערכתכם כל ליגנד הנקשר לרצפטור הוא הורמון?
הרחיבו על סמך ההשוואה שערכתם בשאלה 3, ועל פי תשובתכם לשאלה 1.

חלק ב' – ההורמון FSH. מה הוא עושה?

קראו את המידע בעמוד הפרוטיאופדיה של ההורמון [FSH](#), בפרק העוסק בפעילותו וחשיבותו של ההורמון, עיינו בתמונה הנלווית, והרגישו בנוח לפנות למידע ממקורות נוספים לבחירתכם בבואכם להתייחס לשאלות הבאות.

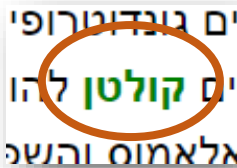
1. מהם איברי המטרה של ההורמון?
2. סכמו בנקודות – כיצד באה לידי ביטוי השפעת ההורמון על איברי המטרה? (מה הוא עושה?)
3. ההורמון נישא בדם ומגיע באמצעותו לאיברי המטרה ופועל שם. הסבירו באיזה מנגנון משפיע ההורמון על איברי המטרה? (כיצד הוא עושה את זה?)
4. תוצאות השפעת ההורמון FSH, שונות בזכר ובנקבה. אולם מבנהו והמנגנון בו הוא משפיע על איברי המטרה בזוויגים (זכר ונקבה) השונים זהה. נסו לשער ולהסביר כיצד מתאפשר מצב זה?

חלק ג' – צוללים לתוך מבנה ההורמון והקשר בין המבנה לתפקוד

ההורמון FSH הינו גליקופרוטאין. כלומר הוא מורכב מחלבון (Protein) ומבנים סוכריים (Glycan) החוברים אליו.

על מנת להכירו לעומק העזרו בעמוד הפרוטיאופדיה של ההורמון [FSH](#).

דף זה בנוי ממידע כללי על החלבון, תאור הפעילות הפיסיולוגית שלו באדם והבקרה על פעילותו, ודגשים מבניים הן בהורמון FSH והן בחלק מהצד החוץ תאי של הרצפטור ל-FSH, אשר גובש איתו, המלווים בהדמיות תלת מימדיות. הטקסט שזור בקישורים לאתרים (לינקים) המיועדים לבאר מונחים שעשויים להיות



קשים, וכן ב"קישורים ירוקים". בכל פעם שמופיעה מילה בטקסט והיא מודגשת בירוק ("קישור ירוק"), לחיצה עליה תעלה הדמייה מתאימה הממחישה את הכתוב... כמו כן ניתן "לשחק" עם כל הדמייה – לקרב, להרחיק ולסובב באמצעות העכבר וגלגלת Scroll.

בצעו את ההנחיות וענו על השאלות במחברת לאחר התבוננות בהדמיות המתאימות ומשחק בהן, קריאת הקישורים, תהייה ומחשבה.

1. מהן יחידות המבנה הבסיסיות מהן בנוי החלבון FSH?
 2. מהן תת היחידות מהן בנוי החלבון?
 3. מהו מספר [חומצות האמינו](#) מהן מורכבת כל תת יחידה שכזו?
 4. איזו תת יחידה הינה ייחודית להורמון FSH ואיזו תת יחידה משותפת להורמונים שונים?
 5. "להורמון FSH תת יחידה המשותפת להורמונים נוספים". זהו וכתבו איזה עקרון אבולוציוני מתבטא במשפט.
 6. קראו על [מבנה מרחבי של חלבון](#) [2]. אילו מבנים שניוניים אתם יכולים לאתר בהורמון?
 7. אילו צבעים משוייכים למבנים השניוניים השונים? (שחקו עם ההדמיות)
 8. מה מאפיין את המבנה הרביעוני של ההורמון FSH?
 9. הציגו את ההדמייה המתאימה לבחינת קשרי הגופרית בהורמון.
- I. באיזה צבע מוצגים קשרי הגופרית?

II. ספרו כמה קשרים די-סולפידיים (קשרי גופרית) יש בליגנד / הורמון FSH?

III. הציגו השערה: באיזה אופן משרתים קשרי הגופרית את החלבון?
10. כמה מתוך כלל חומצות האמינו היוצרות קשרי גופרית הינן שמורות? מדוע לדעתכם הן נשמרות?

11. מתוך חומצות האמינו הציסטאיניות היוצרות קשרים די-סולפידיים (S-S) שמונה הן [שמורות אבולוציונית](#). כלומר, מופיעות במבנה החלבון של אורגניזמים שונים מרוחקים [פילוגנטית](#).
להלן עימוד (הנחת רצפי החלבונים זה מעל זה) של רצפי חלבונים של

FSH-Beta	-----K-AICCN	SCELT
Heteropneustes	-----AGSECKAR	CLT
Epinephelus	S-----INSLAPAAAFQLPP	COLIN
Rhinolophus	-----ACGQVTSFC	PT
Antrostomus	-----TFGQTASLCAP	SE
Dasyatis	-----ACGQAMSEFC	PT
Pogona	S-----RRTSTTSSRNSL	CHPV
Oreochromis	-----FILSPAAAFQLPP	COLIN
Gallus	TGNPPVAVDPLAWVGPPMGLGGG	PPCPI

אורגניזמים שונים (שמותיהם מופיעים משמאל, כאשר בשורה הראשונה מופיע רצף חומצות האמינו של תת יחידה β של ההורמון FSH), וכל [חומצה אמינית מיוצגת](#) ע"י אות אחת. החומצה האמינית שמופיעה באות C היא ציסטאין שניתן לראות שמופיעה בכל אחד מהאורגניזמים, כלומר שמורה אבולוציונית.

בעמוד הפרוטיאופדיה של ההורמון [FSH](#) כתוב תחת הכותרת הדגשים מבניים: "... המבנה הרביעוני (מבנה מרחבי המכליל תתי יחידות שונות המרכיבות את החלבון) הינו בעל מבנה כשל גשר מקושת העוטף למעשה את הצד החוץ תאי של הרצפטור. מבנה מיוחד זה נשמר ומתחזק באמצעות קשרים די סולפידיים רבים המייצבים את המולקולה.

קשרים די סולפידיים אלו מאפשרים להורמון לשמור על מבנהו המרחבי המותאם אל הקולטן. במבנה זה ניתן לראות רעיון מרכזי בבילוגיה-התאמה בין מבנה לתפקיד; המבנה המרחבי של ההורמון קשור הדוקות להתאמתו לקולטן. עובדה זאת מסבירה את נוכחותם של 8 קשרים די

סולפידיים (S-S) שמורים, ואת שמירותן הגבוהה של חומצות האמינו מסוג ציסטאין (אשר השייר שלהן מכיל גופרית) במולקולה. "...

נסחו בשפתכם את הקשר בין נוכחות חומצות האמינו ציסטאין (הציסטאינים) השמורים לאופן בו פועל ההורמון (את הקשר בין המבנה לתפקוד).

על מנת לענות על השאלה הבאה עברו בין הסצנות השונות של החלבון. על מנת שתוכלו להבחין בין הרצפטור לבין ההורמון בקלות, ניתן לעצור את סיבוב המולקולה. כמו כן ניתן לסובב את המולקולה בעזרת העכבר.

12. א. איזה חלק, הורמון (ליגנד) או רצפטור, שמור יותר אבולוציונית? השתמשו בהדמיית השימור האבולוציוני והתייחסו לצבעים השונים המופיעים בהדמייה.

ב. כיצד הגעתם להחלטה? התייחסו בהסברכם לצבעי ההדמיה.

ג. הציעו הסבר ביולוגי אפשרי לתשובתכם.

13. א. איזה סוג של חומצה אמינית בחלבון עוברת סיכרוור (גליקוזילציה / סיכרוור = קישור לסוכר)?

ב. באיזו צבע בהדמיה צבועות חומצות אמינו אלו?

ג. מהו התפקיד החשוב של הסוכרים במולקולה?

חלק ד' – ויסות השפעת ההורמון FSH באדם. והשלכות בריאותיות

1. מדוע ניתן להערכתכם למצוא את הקולטן להורמון FSH בתאי איברי המטרה, וגם בהיפופיזה ובהיפותלמוס?
2. מדוע חשוב לדעתכם לווסת את טווח ריכוז ההורמון בדם?
3. מה עשויות להיות ההשלכות לרמות הורמון FSH גבוהות או נמוכות בדם בזכר או בנקבה? (העזרו בסעיף "תסמונות ומחלות")
4. היכולת של האורגניזם לשמור על סביבה פנימית מאוזנת בטווח יציב למרות השינויים שחלים בסביבה החיצונית תוך קליטה תגובה ותיקון תמידיים נקראת הומיאוסטאזיס. תארו מהו המנגנון ופרטו את התהליך באמצעות שומר גוף האדם על רמות FSH בטווח התקין בנקבה ובזכר.
5. הניחו כי סיימתם זה מכבר את לימודי הרפואה, ובפניכם ניצב/ת מטופל/ת הזקוק/ה לטיפולכם המסור. מה יהיו הסימנים או התסמינים (סימפטומים) שיגרמו לכם לחשוד שמסלול המשוב השלילי אינו עובד כהלכה אצל המטופל/ת?
6. באותו עניין, הגיעה אליכם מטופלת שסובלת מנדודי שינה, והזעות לילה. בדיקת דם מגלה רמות גבוהות בהרבה מהמקובל של FSH. האם המטופלת בהכרח חולה מאוד?
7. הערך FSH באתר פרוטיאופדיה מציין שתי מחלות הנקשרות למוטציות שונות בקולטן ל-FSH. הסבירו – מדוע שמוטציה בקולטן תגרום למחלה? (השתמשו בתשובתכם במושגים – מידע תוך תאי, קישור הורמון-רצפטור).

חלק ה' – העשרה – השוואת רצפים והתייחסות פילוגנטית

FSH הוא הורמון שמור מאוד אבולוציונית (דומה באורגניזמים מרוחקים פילוגנטית). כאשר משתמשים בכלים ביואינפורמטיים על מנת לחפש את רצף חומצות האמינו שלו באורגניזמים שונים ולהשוות אותם זה לזה, מתגלה כי קשה למצוא אורגניזמים שבהם יש פחות מ-60% זהות ברצף חומצות האמינו.

כדי להצליח לזהות אילו חלקים בהורמון FSH שמורים יותר בהשוואה לאחרים היה עלינו לאתר אורגניזמים בעלי ריחוק פילוגנטי גדול ככל האפשר זה מזה. במטרה לפשט את החיפוש – ביצענו אותו בנפרד עבור תת יחידה α , תת יחידה β והרצפטור המלא ל-FSH.

לאחר שמצאנו את המידע על רצפי החלבונים השונים בין האורגניזמים השונים ביצענו עימוד רצפים. בעיקרון עשינו שימוש בתוכנה אשר עברה על כל הרצפים, ומצאה את נקודות הדימיון והשוני והעריכה אותן.

התוכנה מדווחת על זהות ע"י שימוש בסימנים מתחת לשורות הרצפים: הסימן * מעיד על זהות מוחלטת בכל הרצפים. (של המיקום הספציפי) הסימן : מעיד על דימיון בין הרצפים (חומצות אמינו הדומות בתכונותיהן הכימיות). ואילו הסימן . מעיד על דימיון חלש.

הסימן - מעיד על הזזה או חוסר בחומצה אמינית במיקום הנוכחי. התוכנה אף הכינה עץ פילוגנטי המבוסס על השוואת הרצפים. העץ מצורף לעיונכם.

להלן בעלי החיים אשר נבדקו עבור רצף תת יחידה α בהשוואה לרצף באדם: (התמונות מערכי האורגניזמים בוויקיפדיה)

Eptatretus Atami	Engraulis Encrasicolus	Hippocampus Comes	Boleophthalmus pectinirostris
			

להלן השוואת הרצפים כפי שהתקבלה מהשימוש בכלי [Clustal Omega](#)



שמות האורגניזמים מופיעים משמאל. האדם הוא הרצף העליון. סימנים מתחת לשורה מעידים על דימיון-זהות. חומצות האמינו מופיעות [בסימול אות אחת](#) כמקובל. סימן * מעיד על זהות חומצות אמינו בין האורגניזמים. סימן --- מעיד על העדר 3 חומצות אמינו באורגניזם זה. המספרים בקצה כל רצף מסמלים את מספר חומצות האמינו ברצף זה.

קראו על האורגניזמים במקורות מידע שונים (חפשו באמצעות שמם), הביטו בעמוד רצפי תת יחידה α של הורמון FSH, וענו על השאלות הבאות:

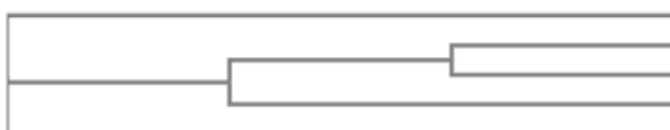
- מיהו האורגניזם המרוחק ביותר אבולוציונית מכל השאר (בהסתמך על השוואת תת יחידה α של FSH בלבד)? כיצד קבעתם זאת?
- אילו חומצות אמינו זהות איתרתם בין האורגניזמים השונים? העזרו בטבלה הבאה הלקוחה מהערך [חומצות אמינו](#) בויקיפדיה

אות אחת	אותיות 3	חומצת אמינו
A	Ala	אלאנין Alanine
R	Arg	ארגינין Arginine
N	Asn	אספרגין Asparagine
D	Asp	חומצה אספרטית / אספרטט Aspartic acid
C	Cys	ציסטאין Cysteine
E	Glu	חומצה גלוטמית / גלוטמט Glutamic acid
Q	Gln	גלוטמין Glutamine
G	Gly	גליצין Glycine
H	His	היסטידין Histidine
I	Ile	איזולאוצין Isoleucine
L	Leu	לאוצין Leucine
K	Lys	ליזין Lysine
M	Met	מתיונין Methionine
F	Phe	פנילאלנין Phenylalanine
P	Pro	פרולין Proline
S	Ser	סרין Serine
T	Thr	תראונין Threonine
W	Trp	טריפטופן Tryptophan
Y	Tyr	טירוזין Tyrosine
V	Val	ולין Valine

3. האם תוכלו להצביע על אזורים השמורים יותר או פחות מאחרים?
4. מהי לדעתכם המשמעות לכך שניתן לזהות דמיון רב עד כדי זהות חלקים בחלבון זה בין מגוון יצורים רחב?
5. אזורים מסויימים בהורמון FSH, השתמרו במהלך התפתחות המינים בתהליכים ארוכי שנים ודורות. אחת ההשערות לסיבה לשימור היא שלאזורים אלה בחלבון יש תפקודים בעלי חשיבות לאורגניזם המקנים לו יתרון אבולוציוני. שערו – כיצד ניתן לבדוק השערה זאת באמצעות ניסוי?

התבוננו בתרשים העץ הפילוגנטי שהפיקה התוכנה:

העץ הפילוגנטי – Clustal Omega



FSH-alfa 0.21914 Homo sapiens
Boleophthalmus 0.14906
Engraulis 0.31248
Hippocampus 0.26176
Eptatretus 0.33226

6. לפניכם רשימה של זוגות אורגניזמים המופיעים בעץ הפילוגנטי. השתמשו בסימונים הבאים על מנת להשוות את מידת הקרבה הפילוגנטית בין האורגניזמים השונים:

< הזוג הימני קרוב יותר אחד לשני מאשר הזוג השמאלי.
> הזוג השמאלי קרוב יותר אחד לשני מאשר הזוג הימני.
= המרחק הפילוגנטי בין הזוגות זהה.

א. FSH-alfa & Eptatretus _____ Boleophthalmus & Engraulis

ב. Hippocampus & Engraulis _____ Hippocampus & Boleophthalmus

ג. Hippocampus & Eptatretus _____ Engraulis & FSH-alfa

ד. FSH-alfa & Boleophthalmus _____ FSH-alfa & Engraulis

ה. FSH-alfa & Hippocampus _____ FSH-alfa & Engraulis

Page Ref.

[1] 1XWD, Crystal Structure of Human Follicle Stimulating Hormone Complexed with its

Receptor <http://dx.doi.org/10.2210/pdb1xwd/pdb>

[2] [מבנה מרחבי של חלבון. מצגת.](#) פותח על-ידי מיטל ליזרבוים-ששון ומיכל ברונשטיין-טוחן, הפקולטה לחינוך למדע וטכנולוגיה, הטכניון, בהנחיית ד"ר אורית הרשקוביץ ופרופ. יהודית דורי