

רעלן הבוטולינום

אהוד צדוק, גור אריה לבני אלכסיד

בדף עבודה זה תערכו היכרות מעמיקה עם רעלן הבוטולינום. השאלות מתבססות על ערך הרעלן המופיע באתר Proteopedia. **המילים המודגשות בצבע ירוק** לאורך הטקסט מפות לנקודת מבט שונה במבנה התלת מימדי של הרעלן. בנקודת מבט זו, מודגשים חלקים שונים מהרעלן. במהלך דף עבודה זה יקראו נקודות מבט אלו: **סצנות**.

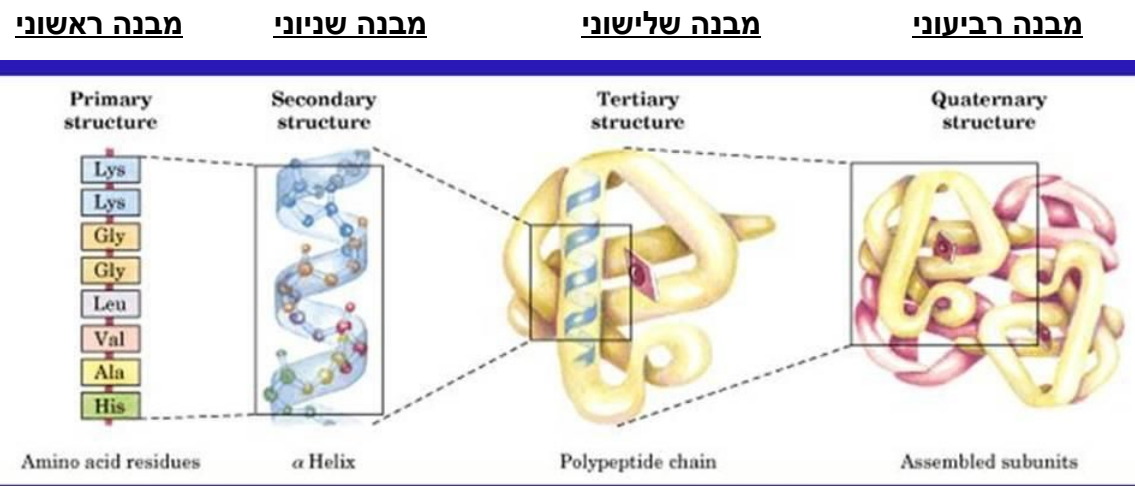
כמו כן, במהלך דף עבודה זה שולבו הוראות עבודה עם תוכנת JSmol המציגה את המודל התלת מימדי בערך הרעלן. **הוראות עבודה אלו סומנו בורוד** ומטרתן להקל עליכם להציג ולמצוא אזורים במודל התלת מימדי של החלבון.

רעלן הבוטולינום הוא חלבון הפועל על מערכת העצבים ומיוצר ע"י החיידק [Clostridium botulinum](#). קראו על [רעלן הבוטולינום](#) באתר Proteopedia.

לחצו על Toggle spin על מנת להתחיל ולהפסיק את הסיבוב האוטומטי של המודל.

מבנה החלבון:

להזכירכם, מבנה כל חלבון כולל 3 רמות ארגון ובחלק מהחלבונים ניתן למצוא אף רמה רביעית.



1. קראו על [מבנה החלבון](#). לחצו על הסצינה **1,296 חומצות אמינו**:

- a. באמצעות לחיצה רציפה על הלחצן השמאלי בעכבר והזזת העכבר על גבי המודל התלת מימדי, ביכולתכם להזיזו.
- b. גררו את המודל לצדדים, למעלה ולמטה על מנת לשנות את זווית הראייה שלכם. השתמשו בגלגלת האמצעית בעכבר על מנת להתרחק ולהתקרב מהמבנה.
- c. הצביעו עם העכבר על נקודה בחלבון. בחלונית הצמודה לסמן, תוכלו לראות את שם חומצת האמינו ואת מיקומה בשרשרת החלבון.
- d. קיימים שני סוגים של חומצות אמינו המסומנות בצבע אדום. זהו לפחות אחת מהן ורשמו את שמה. אל תשכחו [לתרגם](#) מהקוד בן שלוש האותיות לשמה המלא של החומצה האמינית.
- e. בקשו מהתוכנה לבחור את חומצת האמינו ליזין. לשם כך, כאשר הסמן מעל למבנה התלת מימדי, לחצו לחיצה אחת על הלחצן הימני בעכבר. בחרו את האפשרות `<LYS By residue name<protein>select`.
- f. עתה, בקשו מהתוכנה להציג רק את חומצת האמינו ליזין. לשם כך, כאשר הסמן מעל למבנה התלת מימדי, לחצו לחיצה אחת על הלחצן הימני בעכבר. בחרו את האפשרות `select` וסמנו ב `V` את האפשרות `Display Selected Only`.
- g. באיזה צבע מסומנות חומצות האמינו ליזין?
- h. חזרו על התהליך בשלושת הסעיפים הקודמים וזהו באיזה צבע מסומנות חומצות האמינו מתיונין.
- i. **אל תשכחו להחזיר את המודל למצב בו ניתן לצפות בכל חומצות האמינו:**
לחצו שוב לחיצה אחת על הלחצן הימני בעבר. בחרו את האפשרות `select` ובטלו את הבחירה ב `Display Selected Only` על ידי לחיצה על ה- `V`.

2. לחצו על הסצינה **מבנה משולב של סלילי אלפא ומשטחי בטא**:

- a. באיזה צבע מופיעים סלילי האלפא ובאיזה צבע צבועים משטחי הבטא?
 - b. באמצעות לחיצה רציפה על הלחצן השמאלי בעכבר והזזת העכבר על גבי המודל התלת מימדי, ביכולתכם להזיזו. גררו את המודל לצדדים, למעלה ולמטה על מנת לשנות את זווית הראייה שלכם. השתמשו בגלגלת האמצעית בעכבר על מנת להתרחק ולהתקרב מהמבנה.
- כמה סלילי אלפא וכמה משטחי בטא בונים את השרשרת הקלה?

c. בחרו את סליל האלפא הארוך ביותר.

i. הצביעו עם העכבר על נקודה בסליל. בחלונית הצמודה לסמן, תוכלו

לראות את שם חומצת האמינו ואת מיקומה בשרשרת החלבון.

מצאו את תחילתו ואת סופו של הסליל שבחרתם.

ii. רשמו באיזו חומצת אמינו הוא מתחיל ובאיזו הוא מסתיים (שם ומספר

החומצה האמינית).

iii. רשמו מה אורכו (מספר החומצות האמיניות).

3. לחצו על הסצנה **קבוצה של חומצות אמינו** על מנת להציג את האתר הפעיל של החלבון.

על מנת לענות על השאלות הבאות, סובבו את המבנה התלת מימדי והתמקדו באזור

הרלבנטי, כך שתוכלו לספור ולזהות את כל המרכיבים בסצנה זו:

a. מכמה חומצות אמינו בנוי האתר הפעיל?

b. מהו מספרן הסידורי של חומצות האמינו המרכיבות אתר זה?

c. מה שמות החומצות המרכיבות את האתר הפעיל (רשמו אותן לפי הסדר)?

d. מה יקרה לדעתכם לפעילות החלבון אם תוחלף חומצה אמינית אחת בחומצה

באחרת באתר זה? נמקו!

4. לחצו על הסצנה **קשר דיסולפדי**:

a. אילו חומצות אמינו מעורבות בקשר דיסולפדי?

b. אילו אטומים מאפשרים קישור בין חומצות האמינו אלו?

c. מדוע, להבנתכם, קרוי הקשר "דיסולפדי"?

5. לחצו על הסצנה **חומצות האמינו ציסטאין**:

a. כמה זוגות של חומצות אמינו בחלבון מקיימים קשרים דיסולפדיים?

b. מדוע, לדעתכם, אין קשר דיסולפדי בין חומצות אמינו ציסטאין אחרות (למשל,

חומצה מספר 966 וחומצה מספר 133).

פעילות החלבון:

1. הארס של נחש צפע מצוי גורם למוות בריכוז של כ 10 מ"ג (אלפית הגרם) לכלל ק"ג מסת גוף.

a. חשבו מהי כמות ארס הצפע הדרושה לגרימת מותו של אדם במשקל של 50 ק"ג?

b. מהי כמות רעלן הבוטולינום הדרושה לגרימת מוות לאדם במשקל זה?

c. מה הנכם למדים מנתונים אלו?

2. חוקרים גילו חיידק נקנקת מוטנטי שהרעלן אותו הוא מפריש חודר לתאי העצב, אך אינו גורם לשיתוק השרירים. באיזו שרשרת סביר להניח שהתרחשה המוטציה? בשרשרת הכבדה או בשרשרת הקלה? נמקו.

3. ברצף החלבון של רעלן מחיידק מוטנטי הוחלפו 2 חומצות אמינו באיזור שבין חומצה מס' 800 לבין חומצה מס' 926. לחצו על הסצנה **שרשרת קלה**, ואז על הסצנה **שרשרת כבדה**.

a. לאיזו שרשרת במבנה הרעלן שייך אזור זה?

b. מה עשוי להיפגע בפעילות החלבון?

4. מדענים שעבדו על פיתוח תרופה הפועלת על מערכת העצבים נתקלו בבעיה: התרופה אינה חודרת לתאי העצב ביעילות מספקת. בכדי לייעל את פעילותה של התרופה חשבו החוקרים להשתמש ברעלן הבוטולינום בכדי להחדיר את התרופה לתוך תאי העצב.

a. אילו חלקים בחלבון עשויים לסייע בהחדרת תרופה לתא?

b. אילו חלקים בחלבון יש להשמיט על מנת לאפשר השימוש בה?

c. קראו שוב את המידע הנוגע לאיזור הקישור בחלבון. תרופה זו תפעל על סוג מסוים מאוד של תאים במערכת העצבים. אילו תאים? הסבירו תשובתכם.

5. ניתן לצפות בתהליך החדירה והפעולה של חלבון זה בסרטון [האנימציה](#). שימו לב לחדירה של שתי השרשראות אל תוך התא, באמצעות השרשרת הכבדה. לאחר מכן, שימו לב לניתוק של שתי השרשראות זו מזו, ולפעילות של השרשרת הקטנה בחיתוך חלבוני SNARE.

a. באיזה צבע מסומנת השרשרת הכבדה בסרטון?

b. באיזה צבע מסומנת השרשרת הקלה?

6. הביטו שוב במודל התלת מימדי בסצנה **לולאה בת 50 שיירים**. שימו לב למיקום האתר הפעיל בחלבון. על מנת לבצע את פעולת החיתוך, חייב האתר הפעיל של החלבון להתקרב פיזית לחלבון SNARE הנחתך:

- a. עד כמה, לדעתכם, נגיש האתר הפעיל בחלבון השלם?
- b. האם נגישות זו תשפיע לדעתכם על יכולת החיתוך של החלבון?
- c. מה יקרה לנגישות האתר הפעיל לאחר החדירה של החלבון אל תוך תא העצב?