الموضوع

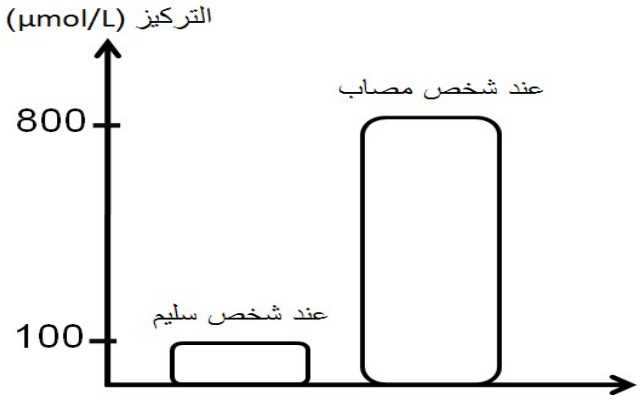
تلعب الإنزيمات دورا أساسيا في عمليات الأيض في العضوية إلا أنها كغيرها من البروتينات تكون عرضة للطفرات ما قد يوقف نشاطها ما قد يسبب اختلالات عضوية كما هو الحال في مرض الفينيل كيتونيوريا الذي تتمثل أعراضه في طفوحات جلدية و مشكلات في الجهاز العصبي ...

الجزء الأول :

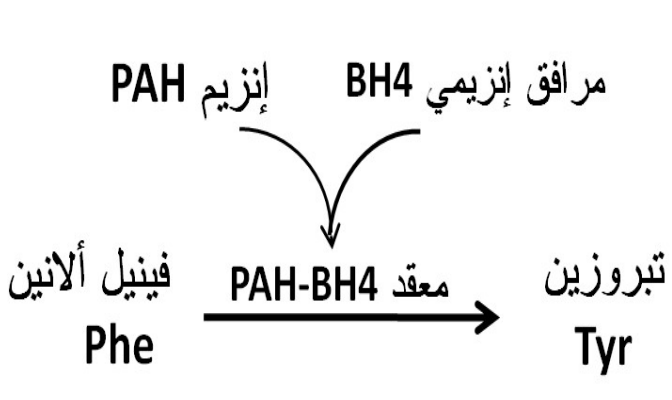
لمعرفة سبب مرض PKU نقترح الوثيقة الأولى :

– يمثل الشكل (أ) تمثيل التفاعل الذي يتوسطه إنزيم فينيل ألانين هيدروكسيلاز PAH

– يمثل الشكل (ب) نتائج قياس كمية الحمض الأميني فينيل ألانين في دم شخص سليم و آخر مصاب



الشكل (ب) من الوثيقة 1



الشكل (أ) من الوثيقة 1

– **اقترح** فرضية توضح من خلالها سبب مرض PKU شكلي الوثيقة 1 و معلوماتك

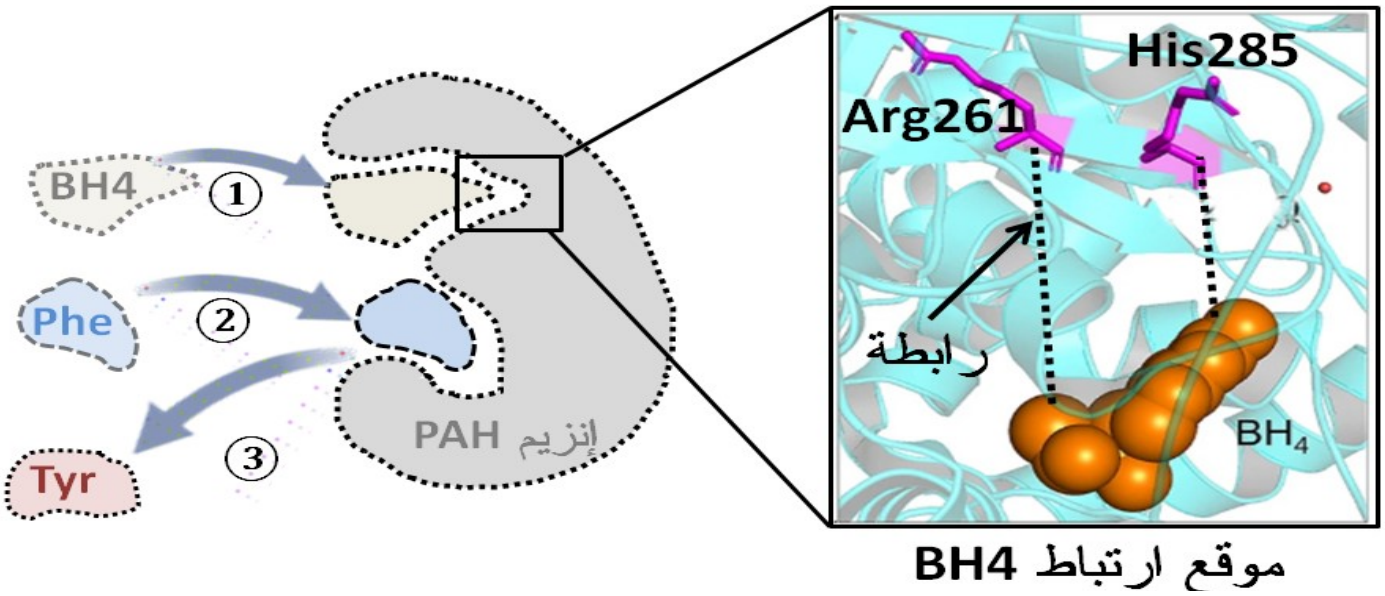
الجزء الثاني :

لتوضيح سبب مرض PKU و كيفية علاجه باستخدام دواء Kuvan (Kuv) تقترح الدراسة الممثلة بأشكال الوثيقة 2 :

– الشكل (أ) يمثل البنية الفراغية لإنزيم PAH و آلية ارتباطه بالركيزة

– الشكل (ب) يمثل جزء من السلسلة غير المستنسخة للمورثة المسؤولة عن تركيب إنزيم PAH عند شخص سليم و أخر مصاب و جزئ من جدول الشفرة الوراثية

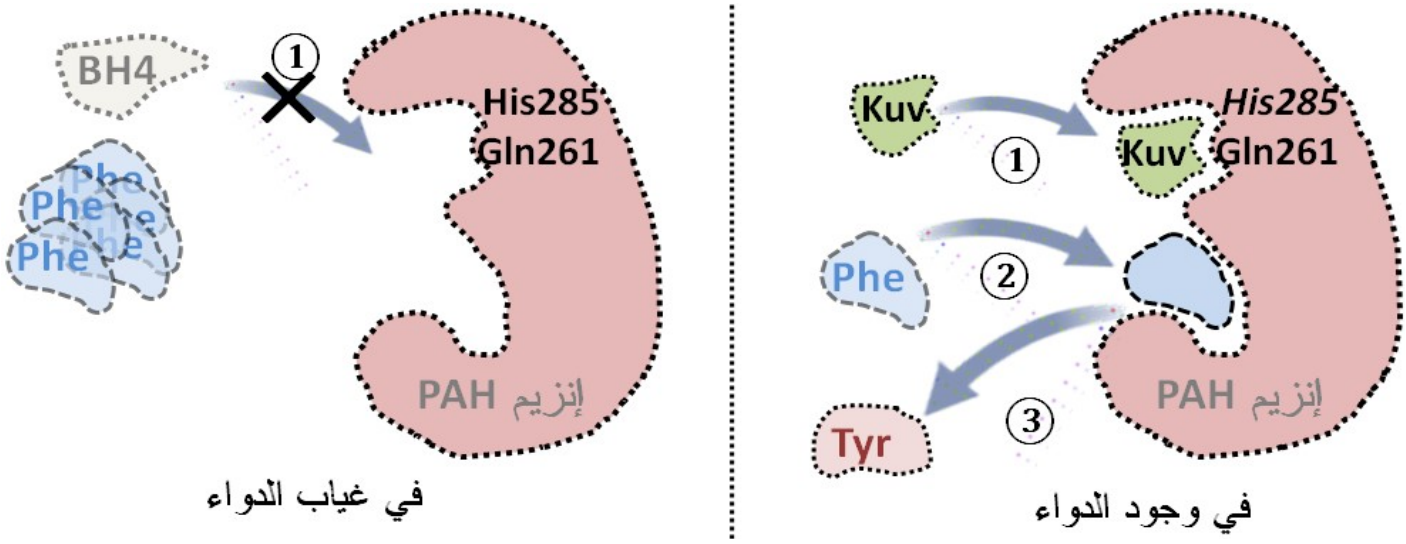
– الشكل (ج) الية عمل إنزيم PAH عند الشخص المصاب في غياب ووجود دواء Kuv



الشكل (أ) من الوثيقة 2

الموضع	259	260	261	262	263	
شخص سليم	GGT	CTG	CGT	GTT	ATT	
شخص مصاب	GGT	CTG	CAG	GTT	ATT	
الرامزة	CUG	CAG	AUU	CGU	GUU	GGU
الحمض الأميني	Leu	Gln	ILE	Arg	Val	Gly

الشكل (ب) من الوثيقة 2



الشكل (ج) من الوثيقة 2

– **وضح** سبب مرض ال PKU مبرزا الية تدخل دواء Kuv في علاجه بما يسمح لك بالتحقق من صحة الفرضية باستغلالك لأشكال الوثيقة 2

الجزء الثالث :

أنجز مخططا توضح كيف العلاقة بين بنية إنزيم PAH و مرض PKU مبرزا دور دواء Kuv في العلاج

الإجابة	العلامة
الجزء الأول :	
إستغلال الشكل –أ– : تمثيل التفاعل الذي يتوسطه إنزيم PAH	
يتم تحويل الحمض الأميني Phe إلى Tyr بتدخل المعقد PAH-BH4 الناتج عن إرتباط المرافق الإنزيمي BH4 و إنزيم PAH	0.75
الإستنتاج : تشكل المعقد PAH-BH4 ضروري لتحويل الفينيل ألانين إلى تيروزين	0.75
إستغلال الشكل ب : قياس كمية الحمض الأميني Phe	
عند الشخص السليم تكون نسبة الPhe أقل من 100 ميكرومول / ل	
عند الشخص المصاب تركيز ال Phe 800 ميكرو مول / ل	
الإستنتاج : يعاني الشخص المصاب من تراكم الفينيل ألانين في الدم	0.75
الربط : بما أن الشخص المصاب يعاني من تراكم الPhe في الدم و تحويله إلى تيروزين يتطلب تشكل المعقد PAH-BH4 فإن الفرضية كالآتي :	
– خلل في تشكل المعقد PAH-BH4 يؤدي إلى عدم تحويل ال Phe إلى Tyr و تراكمه في الدم	
تقبل أيضا الفرضية : خلل في الإنزيم PAH	
الجزء 2 : توضيح سبب المرض و كيفية علاجه	
الشكل أ : يرتبط المرافق الإنزيمي بموقع إرتباط خاص به على مستوى الإنزيم حيث يتشكل موقع الإرتباط من الحمض الأميني Arg261 و His285 تتشكل روابط بين جدورهما و BH4 تسمح بإرتباطه	0.75
يرتبط Phe بالموقع الفعال لإنزيم PAH و يتم تحويله إلى Tyr	0.5
الإستنتاج : His285 و Arg261 ضروريان لتشكل المعقد PAH-BH4 (تقبل أي صياغة أخرى تخص سلامة موقع الإرتباط)	0.5 0.5
الشكل ب :	

السليم	**CGT**	CTG	CGT	GTT	ATT
الـــARNm	**CGU**	CUG	CGU	GUU	AUU
الأحماض الأمينية	Arg	Leu	Arg	Val	Ile
المصاب	**CGT**	CTG	CAG	GTT	ATT
الـــARNm	**CGU**	CUG	CAG	GUU	AUU
الأحماض الأمينية	Arg	Leu	Gln	Val	Ile

0.5

– حدوث طفرة استبدال على مستوى الرامزة 261 حيث ثم استبدال النيكليوتيدتين GT عند الشخص السليم بالنيكليوتيدتين AG عند الشخص المصاب، فتغيرت الرامزة من CGU مشفرة Arg إلى CAG مشفرة لل Gln	0.5
– **الإستنتاج** : إنزيم PAH طافر عند الشخص المصاب	
الشكل ج : في غياب الدواء : تغير شكل موقع إرتباط BH4 His285 ، Gln261 لا يسمح بإرتباط Bh4 فلا يتم تشكيل المعقد PAH-BH4 و لا يتم تحويل Phe فيتراكم	0.75
في وجود دواء Kuv الذي يرتبط مع الإنزيم الطافر في موقع إرتباط BH4 فيؤدي هذا إلى تنشيط الإنزيم و ارتباط Phe و تحويله إلى Tyr	0.75
الإستنتاج : يسمح دواء Kuv بتنشيط الإنزيم بالإرتباط به	

	الجزء الثالث
0.5	**الربط :** شرح سبب Pku و الية تدخل الدواء : يعود سبب مرض Pku إلى تراكم الPhe نتيجة لكون الإنزيم طافر على مستوى موقع إرتباط BH4 حيث يؤدي إستبدال Arg261 الضروري لإرتباط Bh4 بال Gln261 إلى عدم تشكل المعقد PAH-BH4 و بالتالي عدم تنشيط الإنزيم و تراكم Phe و هو ما يؤكد صحة الفرضية يعمل دواء Kuv على الإرتباط بموقع Bh4 في الإنزيم الطافر ما يؤدي لإعادة تنشيطه فيتم تحويل الPhe إلى Tyr فيتناقص بذلك تركيز Phe في الدم
0.5	**الجزء الثالث :** إنجاز مخطط يوضح العلاقة بين بنية إنزيم PAH و مرض Pku و دور دواء Kuv
0.5	