" سباق التسلُّح " ("מירוץ החימוש ") - تطوير "جيل جديد" من المُضادّات الحيويّة (الأنتبيوتيكا).

مقدمة :

للمعلِّم : تهدف مَهمّات الفعاليّة إلى تعرُّف الطلاب على الأدوات الأساسيّة والمركزيّة للبيوإنفورماتيكا، تعرض كلُّ فعاليّة أداة مُعيَّنة:

الفعاليّة الأولى – نقوم فيها بالبحث عن التشابه بين تسلسل مُعطى من النوكلوئتيدات (تسلسل استعلام - רצף שאלתה) وبين تسلسلات النوكلوئتيدات الموجودة في مستودعات المعلومات/ البيانات بواسطة الأداة nucleuotide BLAST؛

الفعاليّة الثانيّة – نقوم فيها بتحديد إطار القراءة المفتوح (מסגרת קריאה פתוחה) في تسلسل أحماض نوويّة (חומצות גרעין) وترجمتها إلى أحماض أمينيّة (חומצות אמינו) بواسطة الأداة ORF Finder؛

الفعاليّة الثالثة – نبحث خلالها عن تشابه بين تسلسل مُعطى من الأحماض الأمينيّة (تسلسل استعلام-רצף שאלתה) وبين تسلسلات البروتينات الموجودة في مستودعات المعلومات بواسطة استخدام الأداة protein BLAST؛

الفعاليّة الرابعة – نبحث فيها المبنى الفراغي للبروتين بواسطة الأداة Jmol، المُستعملة لعرض المبنى ثلاثيّ الأبعاد للجُزيئات.

ستعرض المُقدمة كيف يتمُّ التعرُّف على جين مُشترِك في مسار بنائيّ (مسار أيضيّ-מסלול ביוסנטיטי). الفعاليّة (الموجودة في المُقدِّمة) هي فعاليّة نظريّة وبإمكان المعلِّم خلالها إجراء نقاش في الصف حول المواضيع التاليّة: المكتبات (ספריות)، المُؤشرات (גלאים) وتحديد التسلسل بطريقة سانجر (فصل 4 من كتاب "الهندسة الوراثيّة – من الأسس والطرق الى البحث والتطبيق" הנדסה גנטית- מעקרונות ושיטות למחקר ויישומים).

نُلاحظ في السنوات الأخيرة ازدياد صمود البكتيريا أمام المُضادّات الحيويّة אנטיביוטיקה، حيث تقوم أنواع خطرة من البكتيريا بجني الكثير من الضحايا البشريّة. نلاحظ وجود أنواع كثيرة من البكتيريا العنيفة التي تُسبِّب أمراض تلويثيّة (מחלות זיהומית) وتملك صمودًا ضد أنواع مُختلفة من المُضادّات الحيويّة. يجتاحنا خوف شديد من عودة العالَم إلى فترة ما قبْل اكتشاف المُضادّات الحيويّة "תקופה קדם אנטיביוטית"، والتي لمْ نتمكَّن فيها من علاج أمراض وأوبئة عديدة (أنظر المقال عن الموضوع ראו כתבה בנושא). بسبب ازدياد تهديد الأمراض الناتجة عن البكتيريات المقاومة لأنواع مختلفة من المُضادّات الحيويّة، قرَّرت حكومة إسرائيل سنة 2007 إقامة وحدة في وزارة الصِّحة " دائرة - יחידה " لقياس، تطوير أدوات وإرشاد طواقم عمل المستشفيات على التعامل مع البكتيريا المُقاومة للمُضادّات الحيويّة. يتواجد في أيامنا ما يُشبه سباق تسلُّح المُستمرّ بين البكتيريا والإنسان، فيه تَكتسب البكتيريا مُقاومة للمُضادّات الحيويّة من جهة، و"يغرق" العُلماء من جهة أخرى في التعرُّف على أو تطوير مُضادّات حيويّة جديدة.

هُناك توجّهان لعملية إنتاج المُضادّات الحيويّة الجديدة :

- التوجّه الأول: إيجاد مواد ذات فعاليّة كمُضادّات حيويّة للبكتيريا، من مصادر جديدة لمْ تُبحث بعد، كالمخلوقات البحريّة مثلًا. كمثال لهذا التوجّه اقرأ البحث في المقال בכתבה.
- التوّجه الثاني: يعمل على تغيير مُضادّات حيويّة موجودة. يُمكن القيام بذلك بواسطة عمليّات إنتاج كيميائيّة (סינתזה כימית) في المُختبر أو بواسطة الهندسة الوراثيّةהנדסה גנטית للكائنات الدقيقة. الهندسة الوراثيّة تُمكِّن من إجراء تغييرات في مسار إنتاج المُضادّ الحيويّ مما يؤدي إلى إنتاج مُضادّ حيويٍّ، يختلف قليلًا عن المُضادّ الأصليّ، وعندها يكون ذا فعاليّة مُحسَّنة أو مُختلفة.

حتّى يتمُّ تغيير مسار إنتاج المُضادّ الحيوي في الكائن الدقيق، على الباحثين أولًا تحديد الجينات والإنزيمات אנזימים المُشتركة بهذا المسار.

في أحد مُختبرات البيولوجيا في بلاد تُستعمل فيها البكتيريا كأجهزة تجربة نموذجيّة (מערכות מודל)، نَسِيَ باحث على طاولته، بعض صُحون آغار يُنمّي فيها البكتيريا. لاحظ الباحث بعد بقاء هذه الصُحون في المختبر لِعدّة أيام نُموَّ فطريّات بين مُستوطنات البكتيريا في بعض الصُحون. تفاجأ الباحث من أنَّ أحد الفطريّات التي نمت في أحد الصُحون أدَّت إلى قتْل البكتيريا الموجودة حوْلها. ذكّرت هذه الظاهرة الباحث بألكسندر فليمنج אלכסנדר פלמינג، مُكتشِف المُضادّ الحيويّ بنسلين. تأمَّل الباحث أنْ يكون هذا الفطر نوعًا جديدًا من الفطريّات ويُنتج مُضادًّا حيويًا من نوع جديد. إحدى طرق فحص هذا الأمر هي من خلال التعرُّف على مسار إنتاج المُضادّ الحيويّ، أيْ معرفة الجينات גנים المُشترِكة في مسار إنتاج هذا المُضادّ.

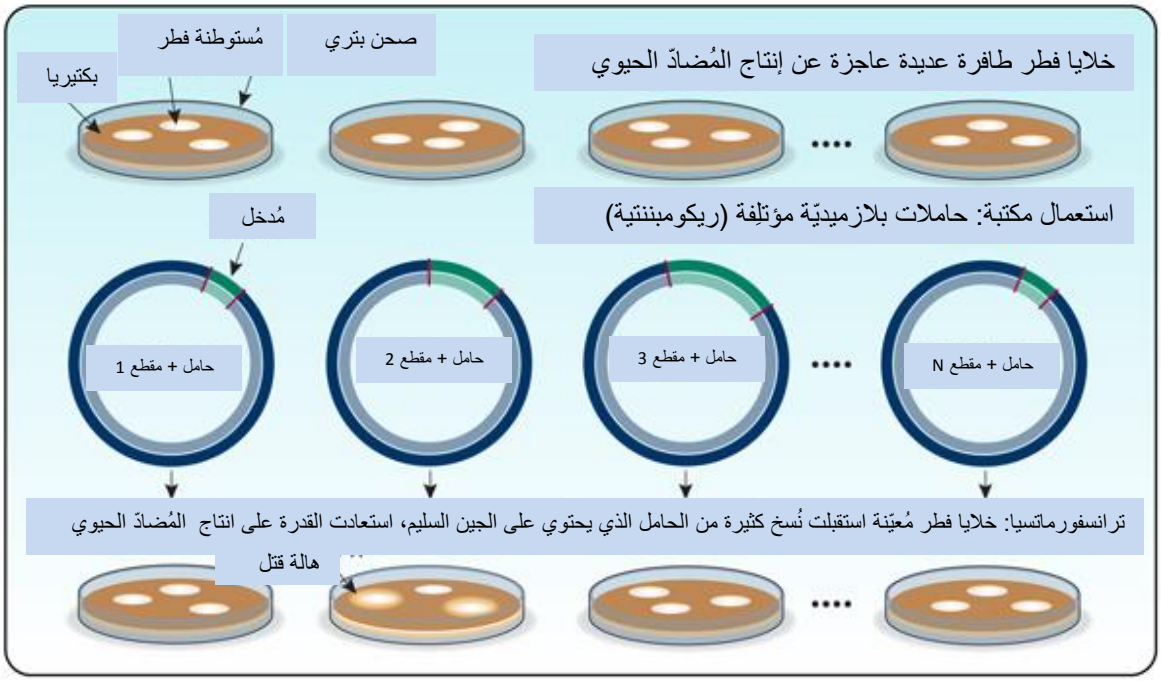
من أجل التعرُّف على الجينات المُشتركة في إنتاج المُضادّ الحيويّ في الفطر، اختار الباحث استعمال توجّه الهندسة الوراثيّة. يعتمد هذا التوجّه في تحديد الجينات المشتركة في فعاليّة معيّنة (نقصد بهذا إنتاج المُضاد الحيوي)، على إنتاج طوافر للفعاليّة التي نبحثها ومن ثُمَّ فحص فينوتيب פנוטיפ هذه الطوافر. بحسب هذا التوجّه على الباحث إنتاج طوافر مختلفة، انتخاب الطوافر التي تحمل طفرةמוטציות في أحد الجينات المُشتركة في إنتاج المُضادّ الحيويّ، حيث تكون عاجزة عن إنتاج المُضادّ الحيويّ. بما أنَّ الباحث لا يعرف أي الجينات تشترك في إنتاج المُضادّ الحيويّ، فهو لا يعلَم أيضًا أي من الجينات يجب أنْ يؤذي. إذًا كيف يتصرف الباحثون وما هي المراحل المُختلفة التي عليهم تنفيذها في بحث من هذا النوع؟

1. اقترحوا طريقة لإنتاج طوافر تضرَّرت لديها القدرة على إنتاج المُضادّ الحيويّ. فكِّروا بطريقة إنتاج الطفرة وبطريقة اختيار الطوافر المرغوبة.

للمعلِّم: هذا سؤال للنقاش في الصّف – يضُمُّ النقاش الطرق المُختلفة لإنتاج الطفرات وطرق انتخاب الطوافر المرغوبة. في هذه الحالة وبما أنَّ الجينات المطلوبة غير معروفة، فإنَّ الطريقة الأفضل لإنتاج الطفرات هي إحداث طفرات عشوائيّة (מוטגנזה אקראית) من خلال تعريض الفطريّات لأشعة UV أو من خلال استعمال مادة مُسبِّبة للطفرات (מוטגן). في المرحلة التاليّة تُفحص قُدرة الطوافر المُختلفة على إنتاج المُضادّ الحيويّ، ثمّ نقوم باختيار الطوافر العاجزة عن إنتاج هذا المُضّاد. طريقة مُمكنة لإجراء مسحٍ لتحديد الطوافر التي تضرَّرت لديها قدرة إنتاج المُضادّ هي زرع الطوافر المُختلفة على وسط يحتوي على طبقة من البكتيريا الحسّاسة للمُضادّ الحيويّ وفحص قدرة هذه الطوافر على قتل البكتيريا بالمُقارنة مع قُدرة الفطر من الصنف البريّ على ذلك. تُحدَّد قدرة الفطر على قتل البكتيريا بالاعتماد على مساحة المنطقة الخالية من البكتيريا (هالة القتل) التي تتطوَّر حوْل مُستوطنة البكتيريا. نبحث في هذه الحالة عن طوافر لا تُنْتج هالة قَتْل (أو تُنْتج هالة قَتْل أصغر بكثير من تلك الناتجة حوْل فطر من الصنف البريّ)، أي نختار ذلك الفطر الذي لم تتواجد حول المستوطنة التابعة له منطقة خالية من البكتيريا، بالمقارنة مع المنطقة المحيطة بالفطر من الصَّنف البريّ الذي ظهرت حوله هالة قتل.

انتخب الباحث طوافر مختلفة، تضرَّرت في كل واحد منها أحد الجينات المُشتركة في إنتاج المُضادّ الحيويّ، لكنَّه لا يعرف بعد، أيْ من الجينات تضرَّر في كل واحد من هذه الطوافر. كيف يتغلَّب على هذه المشكلة؟

إحدى طرق التعرُّف على هُويّة الجين المُتضرِّر في كل طافر هي إدخال جين سليم إليه، ممّا يُعيد إلى الطافر القُدرة على إنتاج المُضادّ الحيويّ. وبما أنَّنا لا نستطيع أنْ نعرف أيْ جين نُدخل نقوم باستعمال مَكتبة جينات (رسم 1).



رسم 1: استعمال المكتبة من أجل معرفة الجين المسؤول عن قدرة الفطر على قتل البكتيريا .

أي أنَّ الباحث يستعمل مكتبة جينات من أجل إيجاد نسخة سليمة للجين المُتضرِّر وبذلك يعيد إلى الفطر الطافر القدرة على إنتاج المُضادّ الحيويّ. يُمكنْ استعمال مكتبة جينوميّة ספרייה גנומית أو مكتبة DNA مكمِّل (cDNA) ספריית DNA משלים(cDNA) مصدرهما من الصِّنف البريّ للفطر. بهذه الطريقة يستقبل كل طافر بلاسميدًا פלסמיד يحتوي على مُدْخلמחדר آخر. في نهاية عمليّة التحوّل (الترانسفورماتسيا) טרנספורמציה يتِمُّ البحث عن خليّة فطر عادت إليها من جديد قُدرتها على إنتاج المُضَّاد الحيويّ. خلايا من هذا النوع قد حصلت من الصّنف البريّ، على بلاسميد يضُمُّ الجين السليم المُشترك بإنتاج المُضَّاد الحيويّ.

للمعلم: هذا هو الوقت المُناسب للحديث عن المكتبات: ما هي المكتبات، كيف تَنتج الفروق بين المكتبة الجينوميّة ومكتبة cDNA. من المُهِّم التطرُّق بشكل أساسيّ إلى الاستعمالات المُختلفة للمكتبات.

يفترض الباحث أنَّ كلَّ طافر من الطوافر التي قام بعزْلها تضرِّر بجين واحد فقط، فاحتمال وجود أكثر من طفرة عشوائيّة واحدة تؤدي إلى فينوتيب مُتشابه هو احتمال منخفض جدًّا.

2. حسب رأيك، ما هو المرحلة التاليّة للبحث؟

للمعلم: هذا سؤال للنقاش مع الطُّلاب.

الإجابة المطلوبة: المرحلة التاليّة للبحث هي استخلاص البلاسميد من الخلايا الطافرة التي استعادت القدرة على إنتاج المُضادّ الحيوي وتحديد تسلسل البلاسميد بطريقة سانجر.

بحوزتنا الآن فطريّات تحتوي على بلاسميدات استُنسِخت فيها جينات من المسار الأيضيّ لبناء المُضادّ الحيوي، علينا تحديد مقطع ال DNA المُستنسخ في كل بلاسميد، أيْ علينا تحديد الجين المُشترِك في عمليّة إنتاج هذا المُضادّ في الفطر. لهذا الهدف علينا استخلاص البلاسميدات من الفطريّات وتحديد تسلسل المُدْخل(מחדר). في نهاية عمليّة تحديد التسلسل[ריצוף](#) ينتج لدينا تسلسل نوكلوئتيدات [נוקלאוטידים](#) المُدْخل.

أمامكم نتائج تحديد التسلسل (תוצאות הריצוף) [תוצאות הריצוף](#) التي حصل عليها الباحث من أحد المُدْخلات التي عزلها.

3. هل بإمكاننا معرفة من هو الجين، ما هي وظيفته فقط من خلال التمعُّن في التسلسل؟

- أ. نعم .
- ب. لا .

الإجابة هى : ب. لا

إيجاد التسلسل هو مرحلة ضروريّة ولكنَّها غير كافية من أجل تحديد هويّة الجين. في الفعاليّة التاليّة سنتعلّم كيف تُساعدنا طُرق البحث البيوإنفورماتيّة على معرفة وتحديد الإنزيمات المُشتركة في المسار الأيضيّ لإنتاج المُضادّ الحيوي. لهذا علينا أنْ نُقارن التسلسل الذي عزلناه مع التسلسلات الموجودة في مستودعات المعلومات لإيجاد تسلسلات مُشابهة، قدْ عُرفت هويّتها ووظيفتها من قبل. من خلال هذه المُقارنة نستطيع أنْ نعرف ما هي وظيفة الجين الذي عزلناه.

لتحقيق هذا الهدف نقوم بالمراحل التاليّة:

- **المَهمّة الأولى:** نبحث بمُساعدة الأداة BLASTn في مُستودعات المعلومات، عن تسلسلات نوكلوئتيدات تُشبه تسلسل الاستعلام بشكل كبير، بحيث نعْرف عن هذه التسلسلات معلومات تتعلق بوظيفتها البيولوجيّة. نُحلِّل النتائج التي نحصل عليها ونتعلَّم من خلالها عن الجين الذي عزلناه.
- **المَهمّة الثانيّة:** نُحدِّد إطار القراءة المفتوح في التسلسل ونتعرَّف على التسلسل المُتوَّقع للبروتين بواسطة الأداة ORF Finder.
- **المَهمّة الثالثة:** نبحث بمُساعدة الأداة BLASTp في مُستودعات معلومات تسلسلات الأحماض الأمينيّة [חומצות אמינו](#)، عن بروتينات ذات تشابه كبير مع تسلسل البروتين المُتوقّع. نحلِّل النتائج التي حصلنا عليها ونتعلَّم من خلالها عن البروتين وعن وظيفته.
- **المَهمّة الرابعة:** نتعلَّم بمُساعدة الأداة Jmol عن المبنى الفراغي للبروتين وعن مُلائمته للوظيفة التي يقوم بها.

" سباق التسلُّح " ("מירוץ החימוש ") - تطوير "جيل جديد" من المُضادّات الحيويّة (الأنتبيوتيكا).

المَهمّة I: البحث عن تسلسل النوكلوئتيدات المُشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 1 من 8)

هدف المَهمّة :

في البداية، نجد تسلسل الجين الذي نشكُّ بأنّه يشترك في المسار البنائي لإنتاج المُضادّ الحيوي. بالرَّغم من أنّ تسلسل الجين موجود لدينا إلا أنّنا لا نستطيع أنْ نُحدِّد مَنْ هو الجين وما هو البروتين الذي يُشفِّر له، من خلال التمعُّن بتسلسل النوكلوئتيدات فقط. طريقة مقبولة لتحديد هويّة التسلسل الذي عزلناه هي البحث في مُستودعات المعلومات عن تسلسلات معروفة تُشبه تسلسل الجين الذي بحوزتنا (تسلسلات مماثلة- רצפים הומולוגים). إذا وجدنا خلال بحثنا تسلسلات نوكلوئتيدات مُشابهة، نستطيع أنْ نفترض أنَّ الجين الذي بحوزتنا يُشفِّر إلى بروتين ذا فعاليّة مُشابهة لفعاليّة البروتينات التي تُشفِّر لها هذه التسلسلات.

للمعلم: سنستعمل المصطلح جين للمقاطع التي مصدرها من المكتبة الجينومية وكذلك المقاطع التي مصدرها من مكتبة cDNA.

في هذه المرحلة سنستعمل الأداة BLASTn للبحث في مُستودعات المعلومات عن تسلسل نوكلوئتيدات مُشابه للتسلسل الناتج من تحديد تسلسل المُدخل (מחדר). عندما نجد تسلسل مُشابه للتسلسل المُعطى، نستطيع أنْ نستنتج أنَّ للتسلسلَيْن المُشفِّرَيْن إلى بروتين توجد فعاليّة / وظيفة مُتشابهة. لأجل ذلك نُنفِّذ الأوامر التالية:

1. نختار أداة البحث ومستودع المعلومات المُناسبَيْن .
2. نستعمل تسلسل الأحماض النوويّة الناتج من تحديد تسلسل المُدخل كاستعلام بحث في مستودع المعلومات .

من المُفضَّل قبل مُتابعة المَهمّة مُشاهدة الجولة الإرشاديّة للأداة blast التي تشرح مبادئ الاستعمال الأساسيّة للأداة

בטרם נמשיך בפעילותנו מומלץ לצפות בסיור המודרך של הכלי BLAST המסביר עקרונות שימוש בסיסיים בכלי

" سباق التسلُّح "("מירוץ החימוש ") - تطوير "جيل جديد" من المُضادّات الحيويّة (الأنتبيوتيكا).

المَهمّة 1: البحث عن تسلسل النوكلوئتيدات المُشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 2 من 8)

البحث عن تسلسلات مُتماثلة (تسلسلات هومولوجية – רצפים הומולגים)

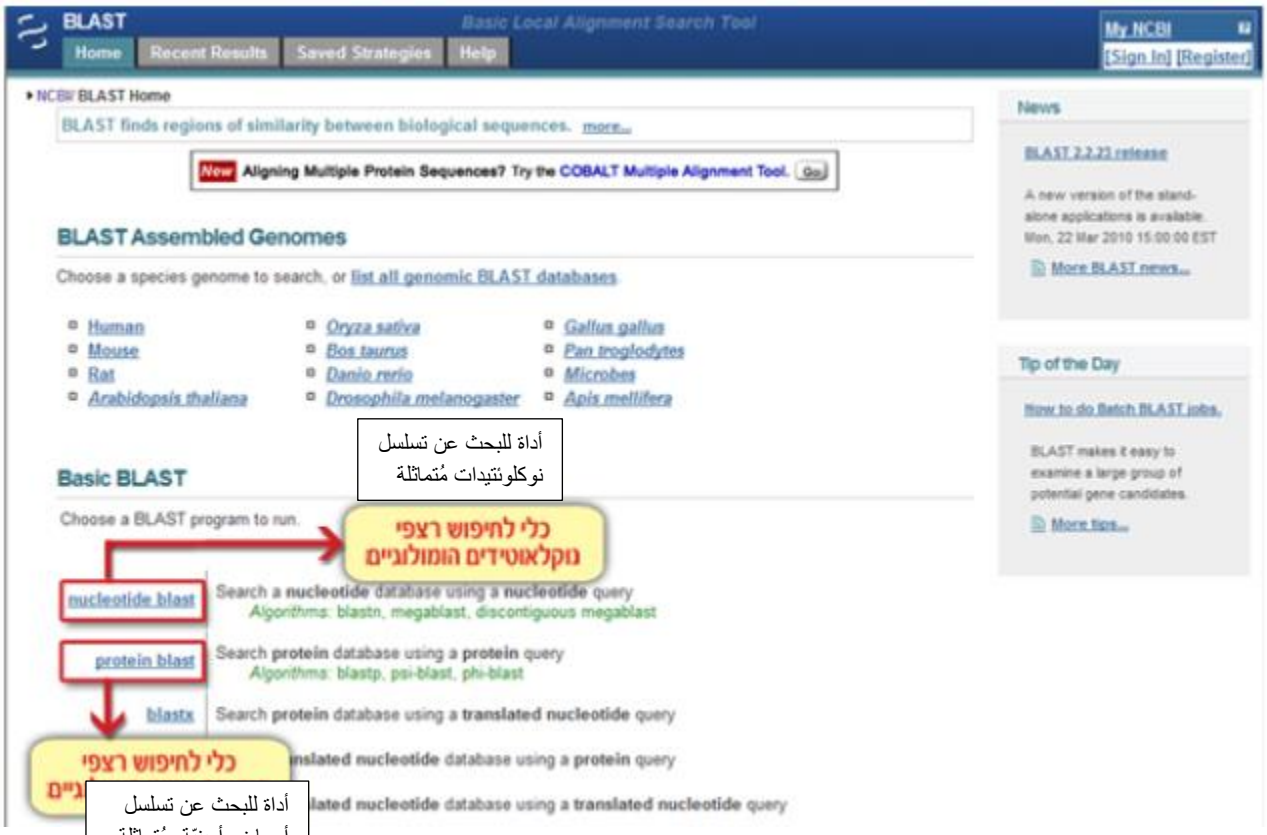
للوصول إلى أداة البحث BLASTn، ندخل إلى الصفحة الرئيسيّة لموقع NCBI. نضغط على Resource List (A-Z) (سُميّ في الماضي Site Map (A-Z)) للحصول على قائمة الأدوات البيوإنفورماتيّة ومستودعات المعلومات الموجودة تحت صيانة (تحت إشراف) الموقع NCBI (الشاشة 1).

الشاشة 1: موقع NCBI

نختار الرابط BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) أو بالعربية أداة بحث أساسيّة بواسطة مُحاذاة التسلسلات (Sequence alignment)(בעברית: כלי חיפוש בסיסי באמצעות הַעמָדַת רצפים) (الشاشة 2).

الشاشة 2 : قائمة الأدوات البيوإنفورماتيّة ومُستودعات المعلومات التي يقوم بصيانتها NCBI.

الضغط على الرابط يفتح واجهة أداة البحث (ממשק הכלי) (الشاشة 3).



الشاشة 3 : واجهة أداة البحث (ממשק הכלי) BLAST.

في الشاشة التي تظهر أمامك توجد عدة أدوات لمُقارنة التسلسلات. الأداة nucleotide BLAST (BLASTn) تُمكِّن من مُقارنة تسلسلات استعلام من النوكلوئتيدات مع تسلسلات النوكلوئتيدات الموجودة في مُستودعات المعلومات. الأداة protein BLAST (BLASTp) تُمكِّن من مُقارنة تسلسل استعلام من الأحماض الأمينيّة مع تسلسلات الأحماض الأمينيّة الموجودة في مُستودعات المعلومات. توجد إمكانيّات بحث إضافيّة لن نتطرق إليها في هذه المرحلة.

1. أي أداة بحث نختار في هذه المَهمّة ؟
   - أ. BLASTn التي تُقارن بين تسلسل استعلام من النوكلوئتيدات مع تسلسلات النوكلوئتيدات الموجودة في المُستودعات.
   - ب. BLASTp التي تُقارن بين تسلسل استعلام من الأحماض الأمينيّة مع تسلسلات البروتينات الموجودة في المُستودعات.

الإجابة هي: أ.BLASTn التي تُقارن بين تسلسل استعلام من النوكلوئتيدات مع تسلسلات النوكلوئتيدات الموجودة في المُستودعات.

لدينا تسلسل من النوكلوئتيدات لذلك نختار الأداة nucleotide BLAST ونضغط على الرابط. تظهر أمامك شاشة الأداة BLASTn (شاشة 4).

شاشة 4 : شاشة الأداة BLASTn.

في بطاقة الاختيار الأولى (**לשונית**) نستطيع أنْ نرى أداة المُقارنة التي اخترناها (BLASTn). تظهر تحت بطاقة الاختيار نافذة تزويد تسلسل الاستعلام. ننسخ بواسطة الفأرة تسلسل الاستعلام الموجود في الرابط רצף השאילתה (هذا التسلسل هو التسلسل الذي نتج من تحديد تسلسل المُدْخل). نُلْصق التسلسل في نافذة تزويد تسلسل الاستعلام الموجودة في واجهة الأداة (**ממשק הכלי**).

الآن علينا أنْ نختار مُستودع المعلومات מאגר מידע الذي نُنفِّذ فيه البحث ، حيث تتمُّ مُقارنة تسلسل الاستعلام الذي قُمنا بتزويده مع التسلسلات المخزونة في هذا المُستودع.

2. أي إمكانيّة عليك أنْ نختار، من بين الإمكانيّات المعروضة تحت الحقل Database (تذكَّر ما هو مصدر التسلسل الموجود لدينا)؟

א. Human genomic + transcript

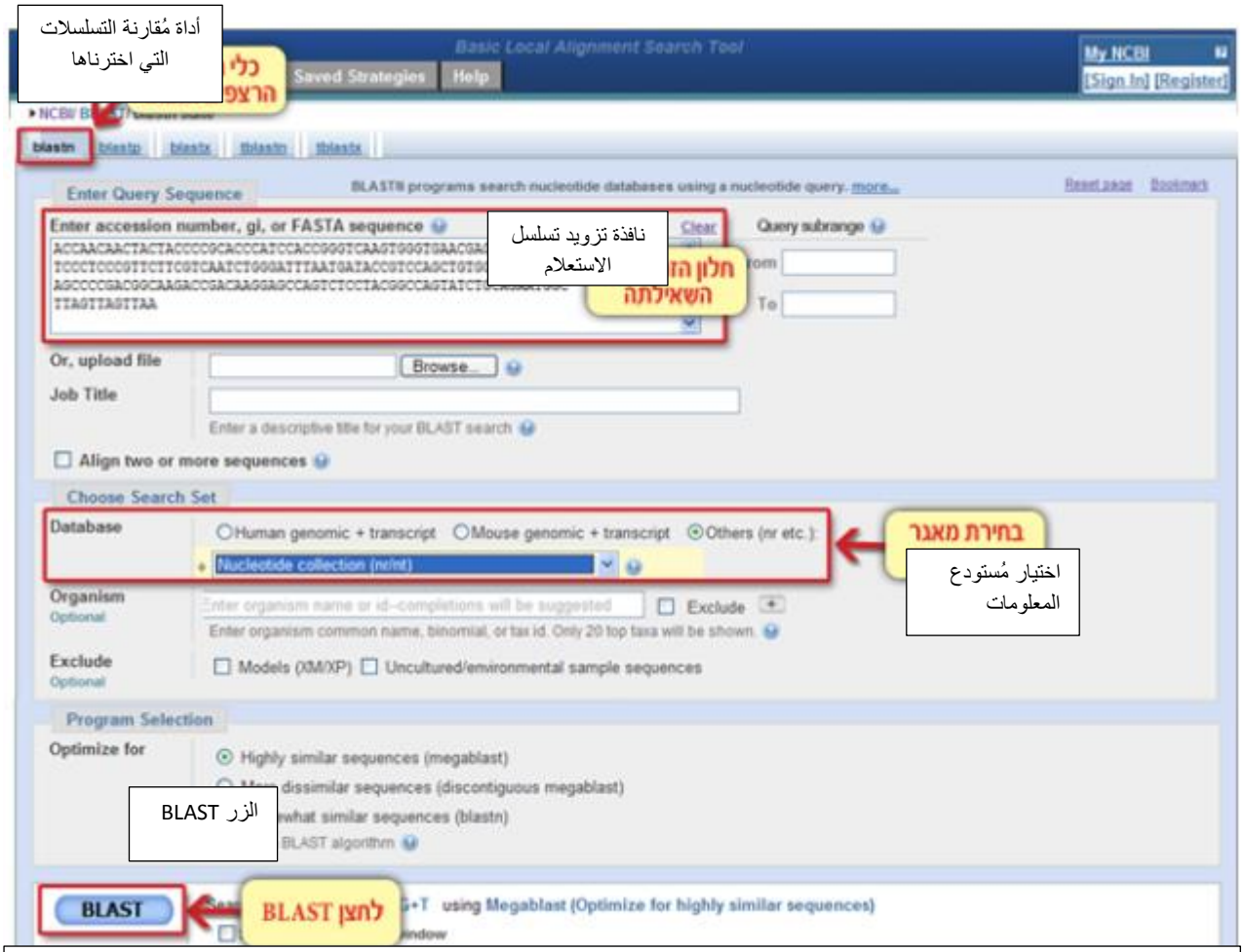
ב. Mouse genomic + transcript

ג. Nucleotide collection (nr/nt)

ד. لا يمكن المعرفة

الإجابة هي: ج. لأنَّ مصدر التسلسل من فطر ولكوّنه يُشفِّر لبروتين يشترك بإنتاج مُضادّ حيويّ، على الأرجح لا تتواجد تسلسلات مشابهة له في مُستودع الجينوم البشري أو في مُستودعات تسلسلات ال mRNA للإنسان (إمكانية أ). كذلك لا يُمكن أنْ نجد تسلسلات مُشابهة في مُستودع جينوم الفأر أو في مُستودعات تسلسلات ال mRNA للفأر(إمكانية ب). من المُمكن أنْ نجد تسلسلات مُشابهة في مُستودع التسلسلات العام nr/nt.

نُشير إلى المُستودع Nucleotide collection (nr/nt) ونُنفِّذ البحث بواسطة الضغط على الزر BLAST الموجود في أسفل الشاشة



الشاشة 5: شاشة الأداة BLASTn ونافذة تزويد تسلسل الاستعلام وتقييد البحث لمُستودع المعلومات والكائن الحي المُناسبين.

المَهمّة 1: البحث عن تسلسل النوكلوئتيدات المُشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 3 من 8)

تحليل النتائج واستخلاص الاستنتاجات عن تسلسل الاستعلام.

تظهر أمامنا صفحة النتائج. الآن سنُحلِّل النتائج التي حصلنا عليها .

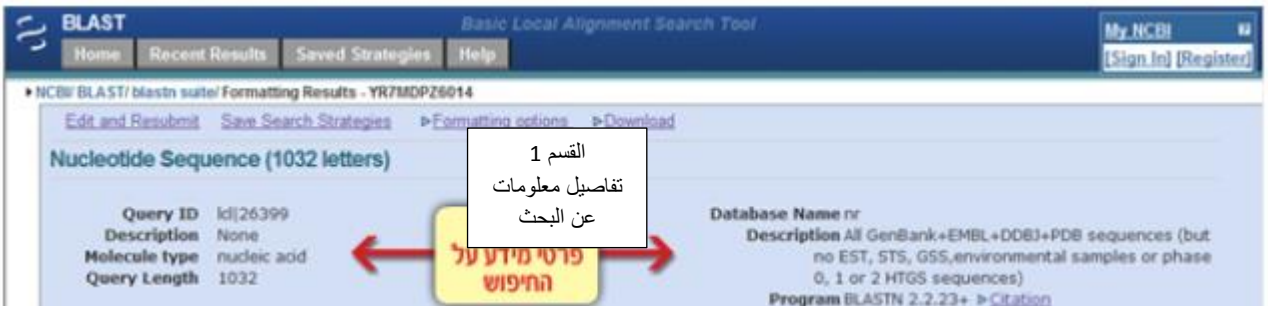
في تحليل النتائج نُنفِّذ ما يلي :
1. ندرُس التسلسلات المُختلفة التي وجدناها ونفحص الشَّبه والاختلاف بينها وبين تسلسل الاستعلام.
2. نركِّز على سجِّل التسلسل الأكثر شبهًا بتسلسل الاستعلام، ونستنتج من المعطيات التي يصِفها ما هي الوظيفة المتوقّعة لتسلسل الاستعلام.

" سباق التسلُّح "("מירוץ החימוש ") - تطوير "جيل جديد" من المُضادّات الحيويّة (الأنتبيوتيكا).

المَهمّة 1: البحث عن تسلسل النوكلوئتيدات المُشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 4 من 8)

تفاصيل البحث .

تضمّ صفحة النتائج التي حصلنا عليها عدَّة أقسام. يحتوي **القسم الأعلى على معلومات** عن البحث الذي أُجريناه. تمعَّنوا في القسم الأعلى من صفحة النتائج (الشاشة 6).



الشاشة 6: صفحة نتائج البحث – قسم 1: تفاصيل معلومات عن البحث.

3.ما هو طول تسلسل الاستعلام (Query)؟

- أ. 24991 نوكلوئتيد .
- ب. 1032 نوكلوئتيد.
- ج. 100 نوكلوئتيد.
- د. لا يمكن المعرفة.

الإجابة هي: ب. 1032 نوكلوئتيد، كما ذُكر في الحقل Query Length في القسم الأسفل من الجهة اليُسرى في شاشة النتيجة.

4. ما هو اسم مُستودع المعلومات الذي نُفِّذ فيه البحث، وما هو نوع المعلومات الموجودة فيه؟

- أ. المُستودع -nr ، المعلومات – أحماض نوويّة .
- ب. المُستودع -nr ، المعلومات - أحماض أمينيّة.
- ج. المُستودع -pr ، المعلومات - أحماض نوويّة
- د. المُستودع -pr ،المعلومات - أحماض أمينيّة.

الإجابة هي: أ. كما ذُكِر في الحقل Database Name تمَّ تنفيذ البحث في مُستودع لتسلسلات من النوكلوئتيدات يُسمّى مُستودع nr، (الشاشة 7). هذا المُستودع يحتوي على تسلسلات من النوكلوئتيدات وتسلسلات من البروتينات أيضًا. البحث فيه مُتعلِّق بنوع تسلسل الاستعلام (كما هو مُبين في الحقل Molecule Type) وبأداة البحث أيضًا، عندما يتِمُّ البحث بواسطة الأداة BLASTn يتِمُّ تنفيذه مُقابل تسلسلات من النوكلوئتيدات، بينما عندما يكون البحث بواسطة الأداة BLASTp، يتِمُّ البحث في هذا المُستودع عن تسلسلات من البروتينات.

الشاشة 7: صفحة البحث – قسم 1: تفاصيل المعلومات عن البحث .

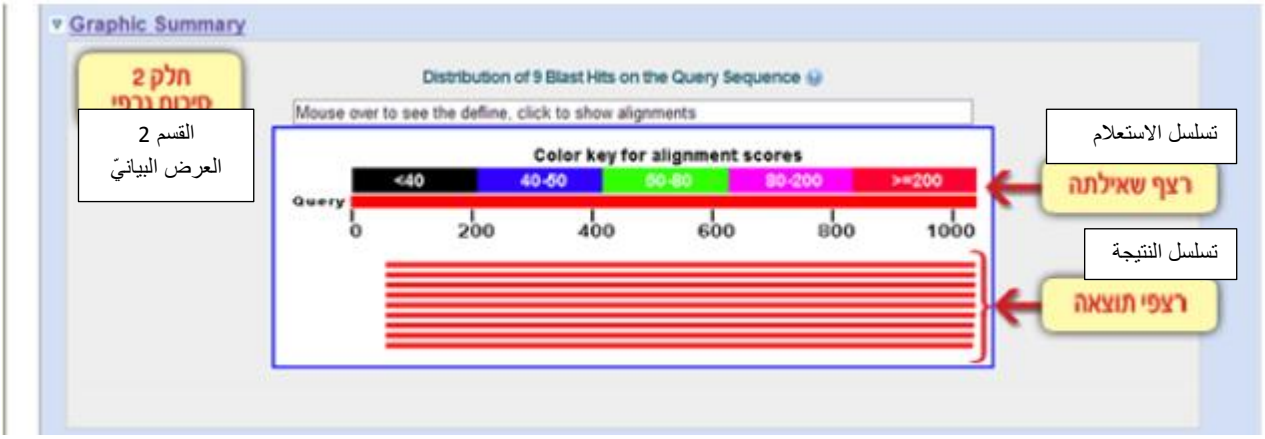
بعد التمعّن في المعطيات العامة، نُحلّل نتائج البحث ونُمعن النظر في التسلسلات المُشابهة لتسلسل الاستعلام.

" سباق التسلُّح "("מירוץ החימוש ") - تطوير "جيل جديد" من المُضادّات الحيويّة (الأنتبيوتيكا).

المَهمّة 1: البحث عن تسلسل النوكلوئتيدات المُشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 5 من 8)

العرض البيانيّ

يُسمّى القسم الثاني من صفحة النتائج بالعرض البيانيّ (Graphic Summary-**סיכום גרפי**) (شاشة 8). تحت المُستطيلات التي تَنْسِب اللّون لعلامة التشابه، يُعرض بشكل بيانيّ تسلسل الاستعلام (query) كخط أحمر وتَحْته مسطرة تُشير إلى طول التسلسل. تُعرض تحت المسطرة التسلسلات المُشابهة لتسلسل الاستعلام والموجودة في مُستودع المعلومات. يُعرض كلُّ تسلسل كخطٍّ، لوْن الخطِّ يدلُّ على درجة التشابه بين تسلسل الاستعلام وتسلسل النتيجة (لوْن أحمر يدُلُّ على نسبة تشابه عاليةٍ، بينما يدُلَّ اللّون الأسود على نسبة تشابه منخفضة جدًّا). كذلك فإنَّ مكان الخطِّ بالنسبة لتسلسل الاستعلام يدُلُّ على المنطقة التي يتشابه فيها تسلسل الاستعلام مع تسلسل النتيجة.

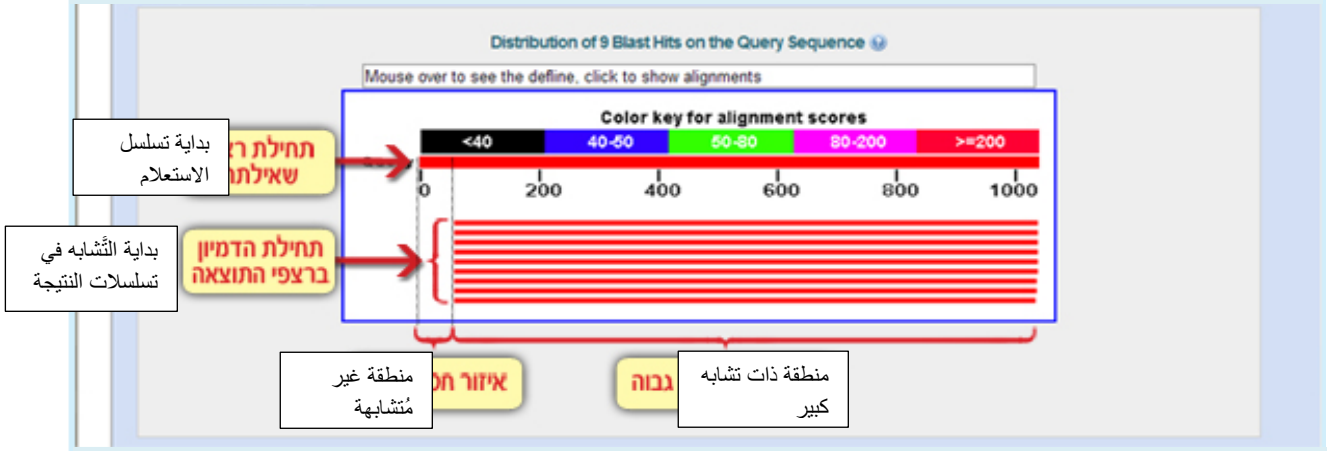


الشاشة 8: صفحة نتائج البحث – القسم 2: العرض البيانيّ

5. بحسب العرض البيانيّ (المنحنى)، ما هي درجة التشابه بين تسلسلات النتائج التي وجدْتها وبين تسلسل الاستعلام، وهل تتشابه تسلسلات النتائج مع تسلسل الاستعلام على طول كلّ التسلسل.

- أ. درجة التشابه كبيرة جدًّا. يوجد تشابه كبير على طول كلّ تسلسل الاستعلام.
- ب. درجة التشابه قليلة. لا يوجد تشابه على طول كلّ تسلسل الاستعلام .
- ج. درجة التشابه قليلة. التشابه كبير في معظم تسلسل الاستعلام باستثناء آخِره.
- د. درجة التشابه كبيرة. التشابه كبير في معظم تسلسل الاستعلام باستثناء أوَّلِه.

الإجابة هي : د. كلّ تسلسلات النتيجة ملوّنة باللّون الأحمر ممّا يدُلُّ على درجة تشابه كبيرة جدًّا بين تسلسل الاستعلام وتسلسلات النتيجة. حسب مكان تسلسلات النتيجة بالنسبة لتسلسل الاستعلام بالإمكان مُلاحظة (الشاشة 9) وجود تشابهٍ على طول مُعظم تسلسل الاستعلام، لكِنْ ليس في بدايته (في طرفه الأيسر).



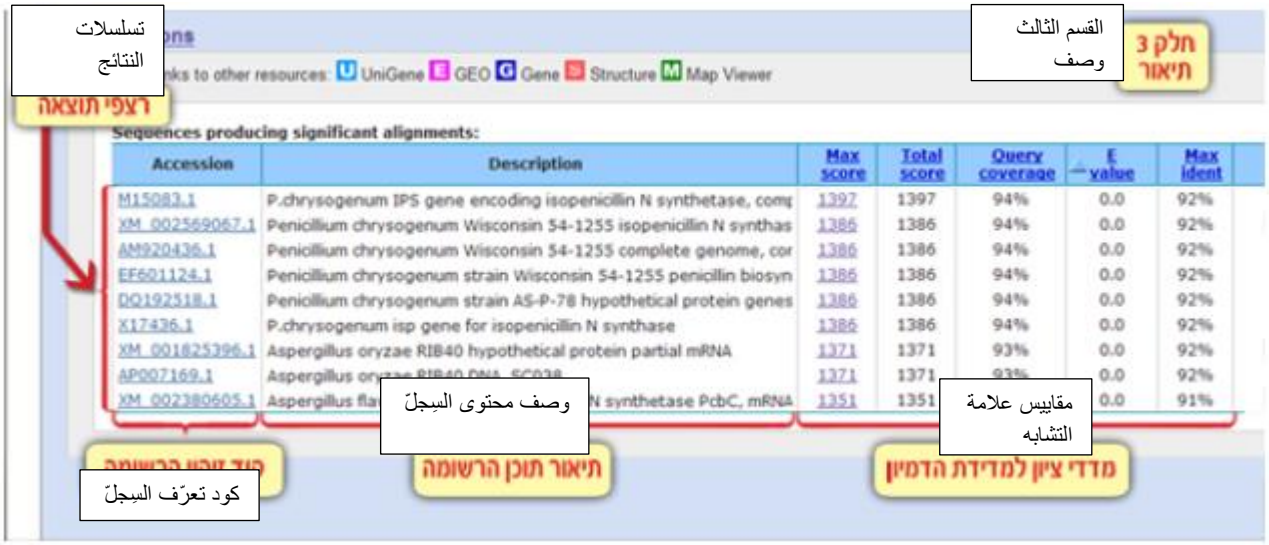
الشاشة 9 : درجة التشابه ومنطقة التشابه بين تسلسل الاستعلام وتسلسلات النتيجة الموجودة في مُستودع المعلومات

بعد أنْ عرفنا من خلال العرض البيانيّ عن درجة التشابه ومناطق تشابه التسلسلات مع تسلسل الاستعلام نُحلِّل نتائج البحث ونتمعَّن في التسلسلات المُشابهة لتسلسل الاستعلام.

المَهمّة I: البحث عن تسلسل النوكلوئتيدات المُشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 6 من 8)

وصف السِجلّات (תיאור רשומות)

نهدف لإيجاد تسلسل مشابه لتسلسل الاستعلام. لذلك نُمعن النظر في المعلومات المُرافقة لتسلسلات النتيجة. القسم الثالث من صفحة النتيجة يُسمّى القسم الوصفي (Descriptions - החלק התיאורי) (الشاشة 10). يشمل هذا القسم قائمة تعرض كود التعرُّف (קוד הזיהוי) لسِجلّات التسلسلات المُشابهة لتسلسل الاستعلام، وصفٌ قصير لمُحتوى السِجلّ ومقاييس مُختلفة تُعطي علامة للتشابه بين تسلسل الاستعلام وتسلسل النتيجة.



الشاشة 10: صفحة نتائج البحث – القسم الثالث: وصف تسلسلات النتيجة.

مِقياس الMax score- هو مقياس يُظهر إلى أيِّ مدى يتشابه السِجلّ الذي وُجد في مُستودع المعلومات مع تسلسل الاستعلام. كلَّما كانت قيمة ال–score أعلى فإنَّ السِجلّ يُشبه تسلسل الاستعلام أكثر.

6. بحسب مِقياس Max score الموجود في الجدول، أيُّ السِجلّات يحتوي على التسلسل الأكثر تشابهًا مع تسلسل الاستعلام؟

- أ. السِجلّ الموجود في الأعلى (P.chrysogenum IPS gene encoding isopenicillin N synthetase).
- ب. السِجلّ الموجود في الأسفل (Aspergillus flavus NRRL3357 isopenicillin N synthetase PcbC).
- ج. السِجلّ الأوسط (Penicillium chrysogenum strain AS-P-78 hypothetical protein) .
- د. لا يمكن أنْ نُحدِّد ذلك لأنَّ لِجميع التسلسلات نفس نسبة التشابه.

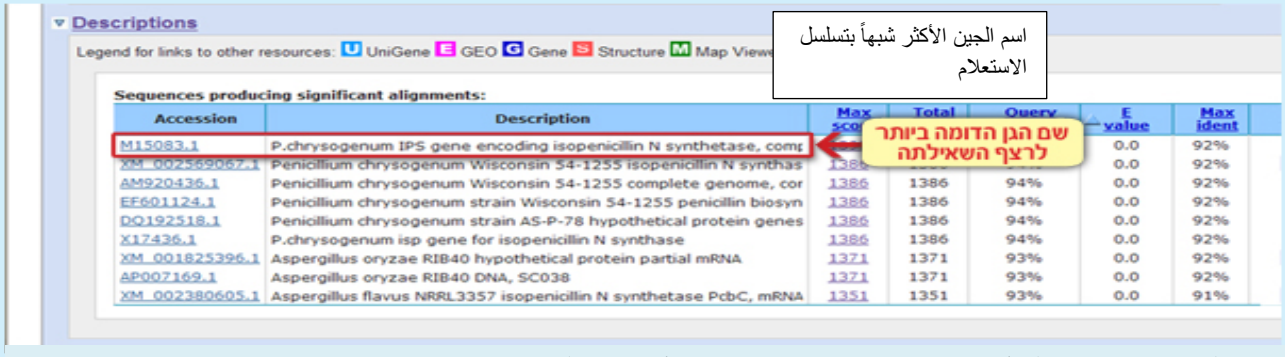
الإجابة هي: أ. التسلسلات المُختلفة مُرتَّبة في القائمة بحسب درجة التشابه بينها وبين تسلسل الاستعلام، من الأكثر شبهًا (في الأعلى) إلى الأقل شبهًا (في الأسفل). التسلسل الأعلى هو التسلسل الأكثر شبهًا.

7. بالاعتماد على مُعطيات الجَدْوَل، إلى أيْ بروتين يُشفِّر تسلسل الاستعلام حسب رأيك؟

- أ. Complete genome
- ب. isopenicillin N synthetase
- ج. hypothetical protein
- د. RIB40 DNA

الإجابة هي: ب. كما يُمكنْ أنْ نُلاحظ في الشاشة الناتجة (شاشة 11)، اسم الجين الأكثر شبهًا بتسلسل الاستعلام هو isopenicillin N synthetase (أو بالعبرية איזופנצילין-N סינטאז). لذلك من المُرجّح الافتراض أنَّ تسلسل الاستعلام يحوي جينًا مُشابهًا أيضًا.

للمُعلم : انتبهوا أنَّ اسم الجين هو IPS واسم البروتين IPNS. لِتسهيل الأمر خلال الفعاليّة نُسمّي الجين أيضًا باسم IPNS.



الشاشة 11: تسلسل النتيجة الأكثر شبهًا بتسلسل الاستعلام موجود في أعلى القائمة

8. بحسب التسلسلات المعروضة في الجدول، في أي كائن حيّ يتواجد التسلسل الأكثر شبهًا بالتسلسل الذي عزلناه من الفطر؟

- أ. Penicillium chrysogenum (فطر البنسيليوم - פיטריית הפנצילינים).
- ب. Aspergillus oryzae (فطر رشاشيّة أوريزه - פיטריית אספרגילוס אוריזא).
- ج. Escherichia coli (بكتيريا الإشريكية القولونية - חיידק האשרכיה קולי).
- د. لا يمكن التحديد .

الإجابة هي: أ. Penicillium chrysogenum (פיטריית הפנצילינים- فطر البنسيليوم)

الآن بعد أنْ عرفنا ما هو الجين المُشابه للتسلسل الذي عزله الباحث ، سنتعلَّم بعمق عن التشابه بين هذه التسلسلات.

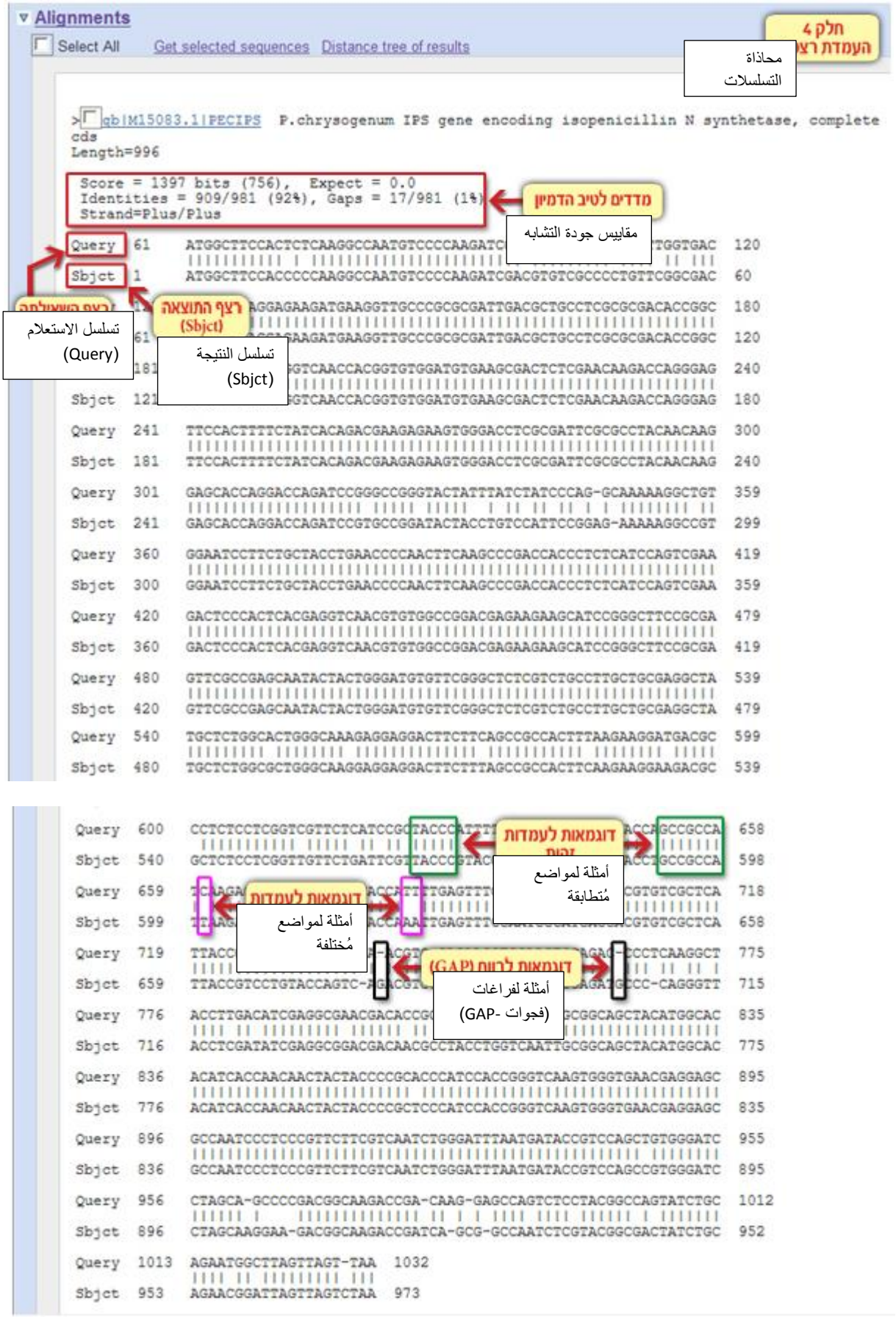
المَهمّة I: البحث عن تسلسل النوكلوئتيدات المُشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 7 من 8)

مُقارنة التسلسلات

يعرض **القسم الرابع** من صفحة النتائج **مُقارنة التسلسلات** (השוואות הרצפים)(Alignments) بين تسلسل الاستعلام وكلٍّ واحد من تسلسلات النتائج الموجودة في المُستودع (شاشة 12). يُمكن تصفُّح النتيجة حتّى الوصول إلى القِسْم الرابع من صفحة النتائج، أو الضغط على الخطوط الحمراء في العرض البيانيّ (القسم الثاني)، أو على علامة التَّشابه (القسم الثالث) لِنَصِل الى مُحاذاة تسلسل الاستعلام مُقابل تسلسل النتيجة.

نتمعَّن في مُقارنة (مُحاذاة) التسلسلات الأولى. كل مُقارنة تضُمُّ تسلسل الاستعلام المُشار إليه باسم Query، التسلسل العُلويّ في المُحاذاة، والتسلسل الموجود في مُستودع المعلومات والمُشار إليه باسم Sbjct، التسلسل السُفليّ في المُحاذاة. المُقارنة الأولى تصف تسلسل الاستعلام والتسلسل الأكثر شبهًا به، والموجود في مُستودع المعلومات، كود التعرّف (קוד הזיהוי) الخاص بهذا التسلسل هو M15083.1. يُعرض كلُّ تسلسل كجديلة واحدة مُرقَّمة حسب تسلسل النوكلوئتيدات الخاص بها. يظهر خط عموديٌّ في كل موضع "עמדה " يتواجد فيه نفس النوكلوئتيد في تسلسل الاستعلام (التسلسل الأعلى) والتسلسل المُشابه له (التسلسل السُفليّ)، أُنظر المثال الذي يظهر في الإطار الأخضر. عندما تتواجد نوكلوئتيدات مُختلفة في التسلسلين، لا يظهر خط (أنظر المثال بالإطار الزهريّ). تُسمّى هذه الطريقة من المُقارنة باسم التراصف التسلسلي " העמדת רצפים " ونتعلَّم عنها بتوسُّع في الأداة ClustalW (أنظر المَهمّة الثانيّة في فعاليّة الطّفرات تُنقذ الحياة "מוטציות מצילות חיים" في موضوع الهيموجلوبين).

تُعرض مقاييس مدى التشابه بين التسلسلين بمُعطيات رقميّة في الأسطر الموجودة فوق مُقارنة التسلسلات.



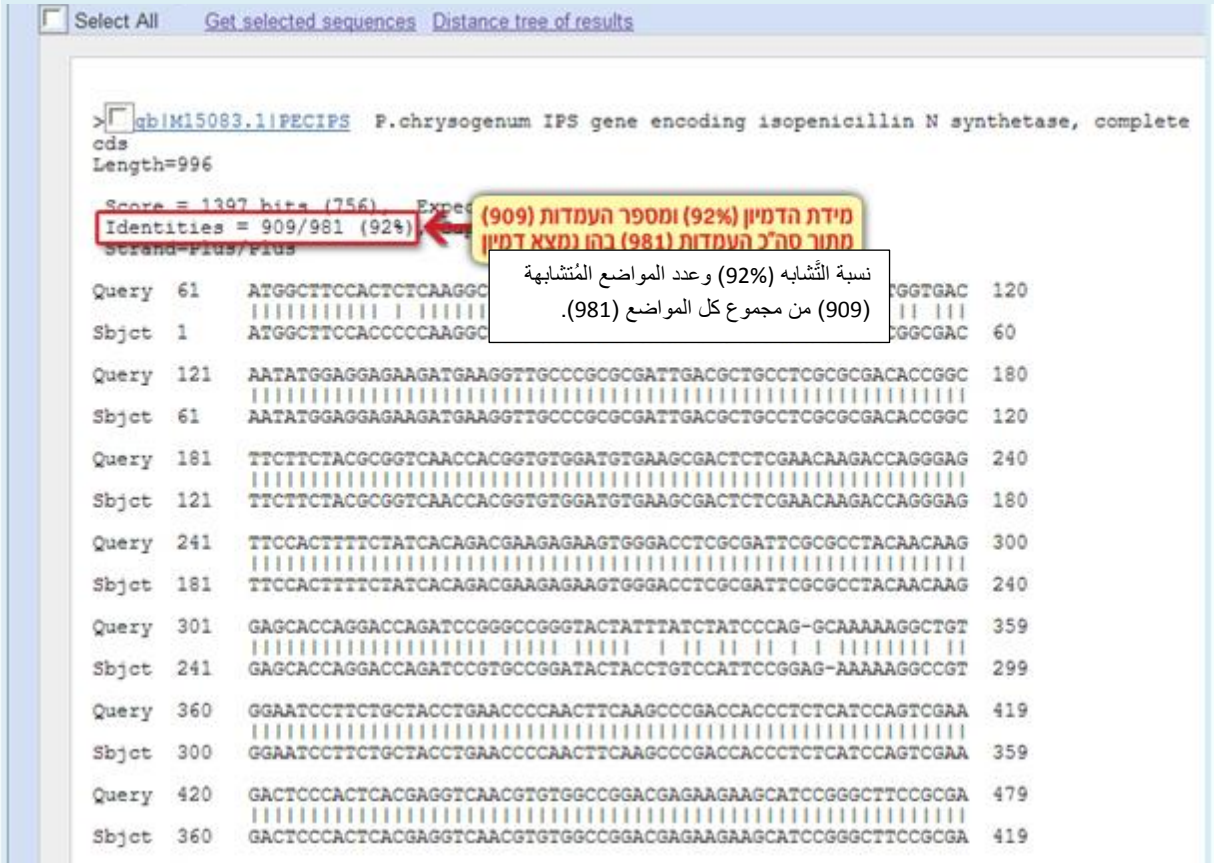
الشاشة 12: صفحة نتائج البحث – مُقارنة التسلسلات

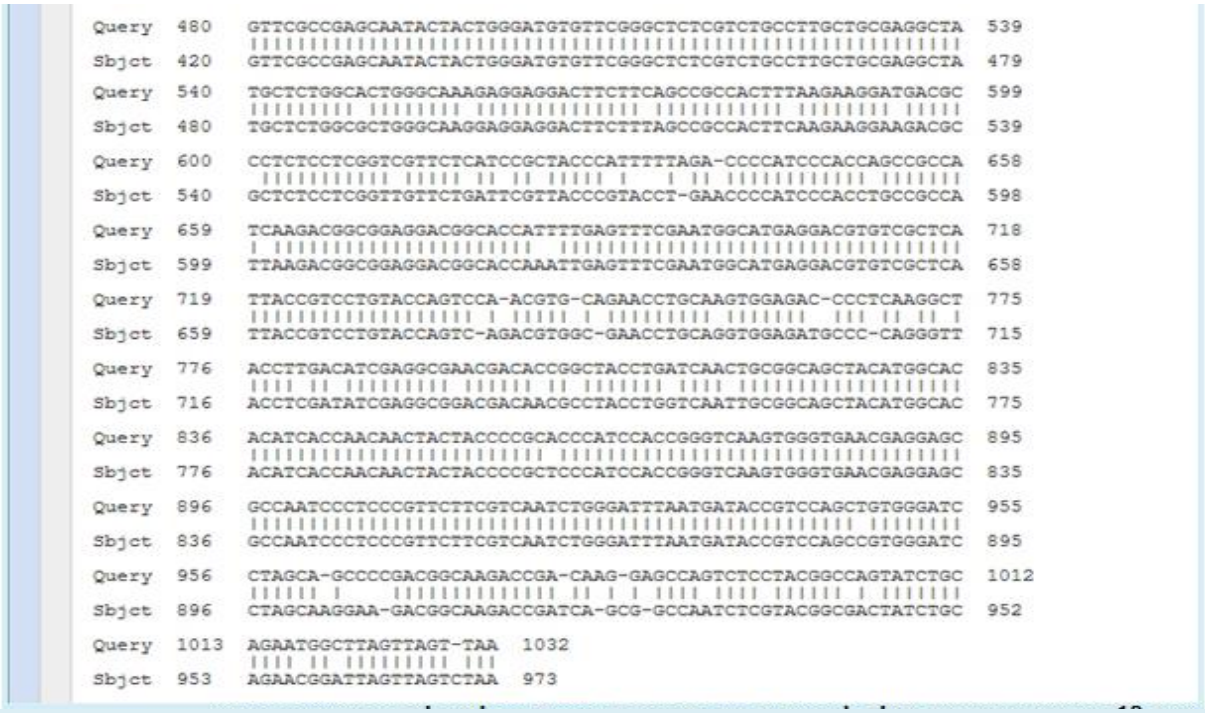
نتمعَّن في المُقارنة بين تسلسل الاستعلام والتسلسل الأول.

9. بالاعتماد على المعلومات الموجودة فوق المُحاذاة، حدِّد ما هي نسبة التَّشابه بين التسلسلين، وكم هو عدد المواضع المُتشابهة الموجودة في مقطع التسلسل المعروض في المُقارنة ؟

- أ. نسبة التشابه هي 0%، يوجد مَوْضعان مُتشابهان.
- ب. نسبة التشابه هي 92%، يوجد 909 موضع مُتشابه.
- ج. نسبة التشابه هي 1%، يوجد 16 موضع مُتشابه .
- د. نسبة التشابه هي 98%، يوجد 981 موضع مُتشابه.

الإجابة هي: ب. نُلاحظ في الشاشة التي تظهر أمامنا (الشاشة 13) أنَّ نسبة التَّشابه هي 92%. التَّشابه موجود في 909 موضع من أصل 981. انتبهوا إلى أنَّه بالرّغم من التَّشابه الكبير الموجود على طول كلِّ التسلسل، توجد نوكلوئتيدات قليلة ليست مُتطابقة في التسلسلَيْن





الشاشة 13 : يُظهر تَراصف التسلسلات (المُحاذاة- העמדת רצפים) مدى التَّشابه بين تسلسل الاستعلام وتسلسل النتيجة التي اخترناها

للمُعلم : لاحظنا في فعاليّة "الطّفرات تُنقذ الحياة" أَنَّ مُستودعات المعلومات ديناميكيّة وتُضاف إليها بشكل مُستمر سِجلّات جديدة ويتِمُّ تعديل السِجلّات القائمة فيها أيضًا، كذلك يتِمُّ تعديل الأدوات البيوإنفورماتيّة وتطويرها بشكل مُستمر أيضًا. التَّحديث في خوارزميّات (אלגורתים) أداة البحث ClustalW أدّى إلى تغيير التَّراصف (المُحاذاة)، الذي يظهر في الشاشة 13 الموجودة في الموقع، بالرّغم من أنَّ السِجلّ الأكثر شبهًا بتسلسل الاستعلام لم يتغيَّر، كما لم تتغيَّر قيمة ال Score أيضًا. بإمكاننا المُلاحظة أنَّه في المحاذاة بين التسلسلات التي نُنفِّذها اليوم عدد أقل بكثير من الفراغات (1من ال Gaps اليوم بالمُقارنة مع 17 في الشاشة 13)، ولهذا طول التسلسل الناتج من المُقارنة هو 973 (اليوم) وليس 981 (كما يظهر في الشاشة 13). استَغّلوا هذا من أجل شرح وتوضيح الديناميكيّة والتَّطوُّر في البيوإنفورماتيكا.

10. في أي نوكلوئتيد يبدأ تشابه (تماثل) تسلسل الاستعلام مع تسلسل الجين isopenicillin N synthetase وبأي نوكلوئتيد ينتهي التشابه؟

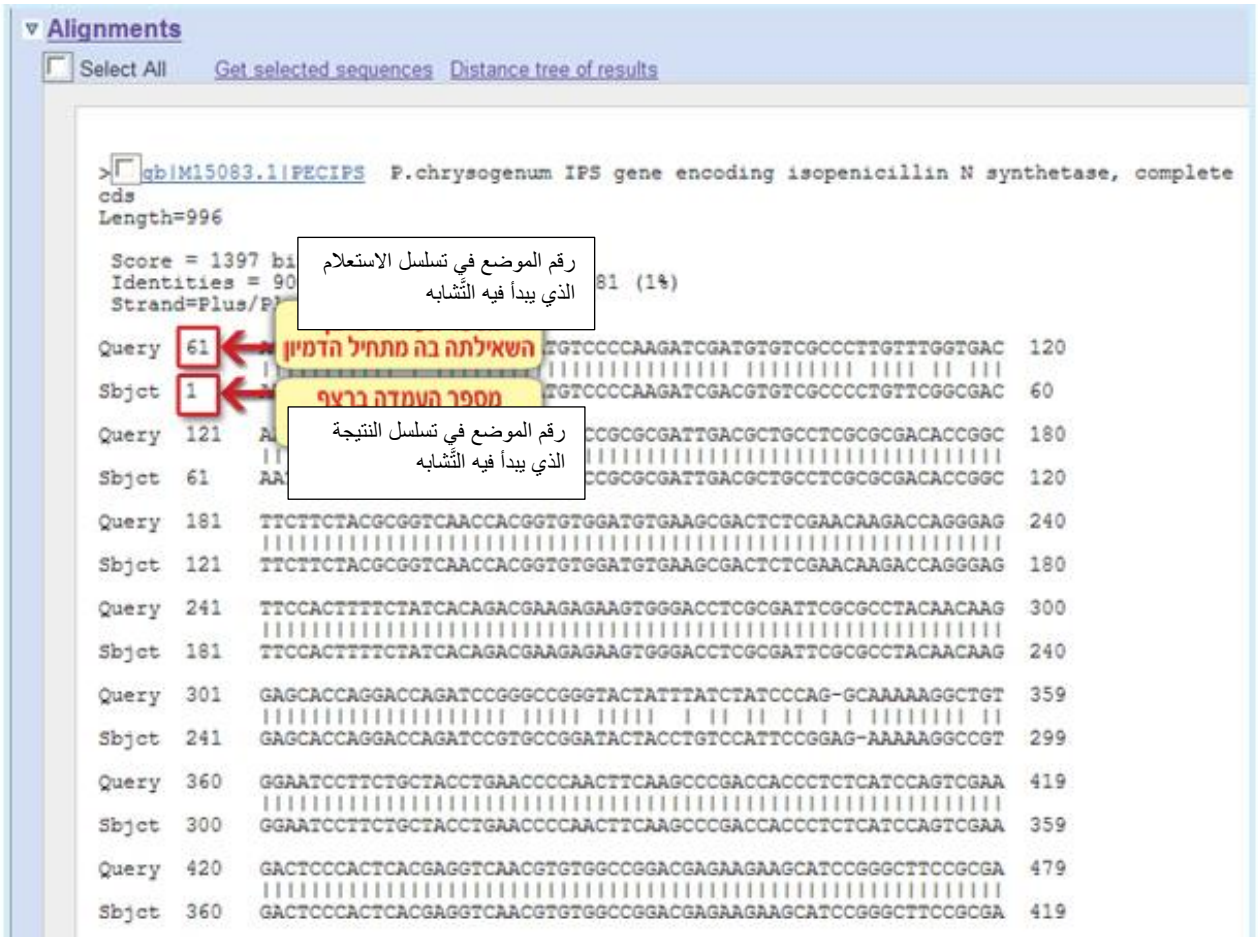
- أ.61-1032
- ب.1-1032
- ج.1-9739
- د. 420-973

الإجابة هي: أ. 61 -1032

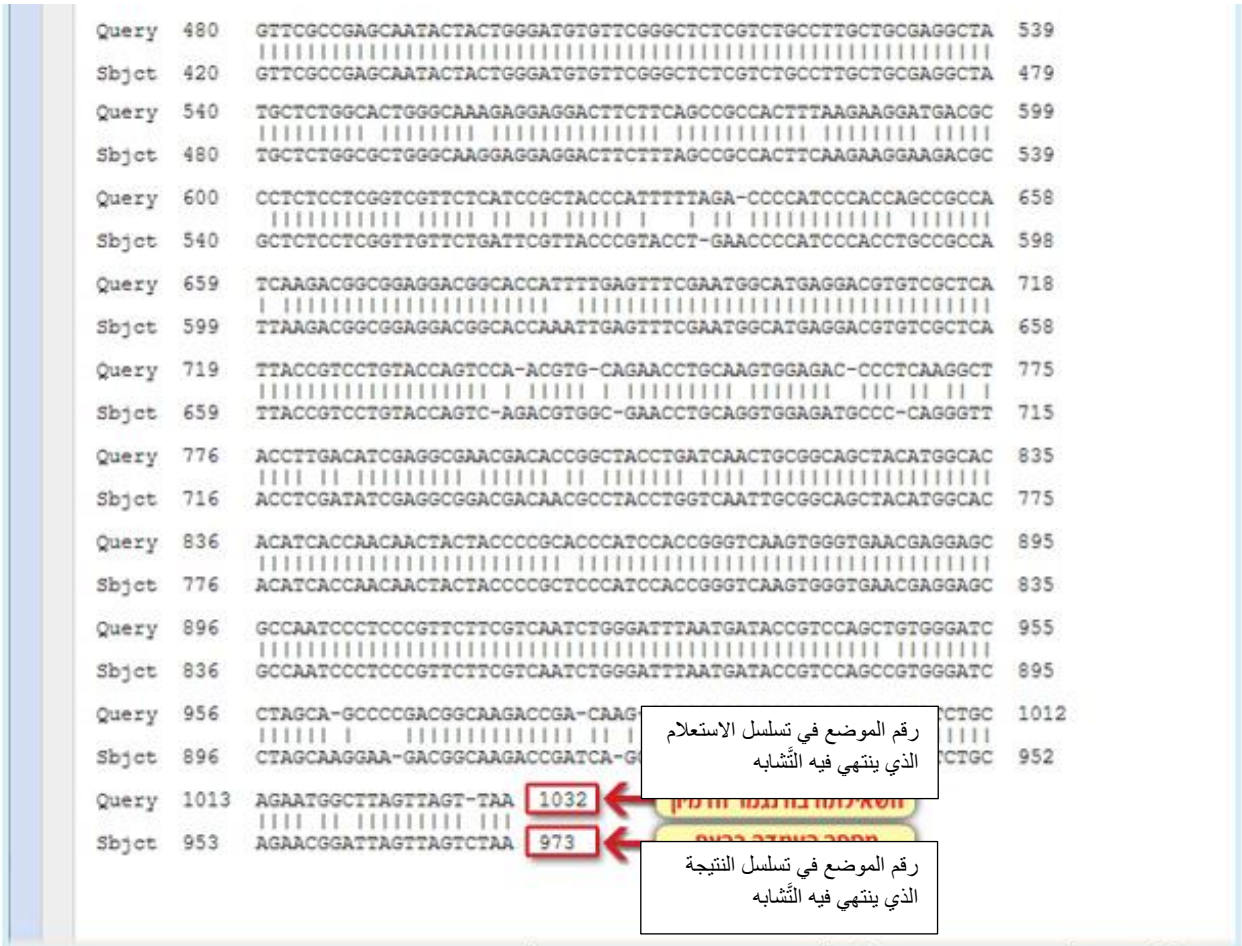
11. في أي نوكلوئتيد يبدأ تماثل (הומולוגיה) تسلسل الجين isopenicillin N synthetase (المُشار له بـSbjct) مع تسلسل الاستعلام وبأي نوكلوئتيد ينتهي التماثل؟

- أ. 61-1032
- ب. 1-1032
- ج.1-973
- د. 420-973

الإجابة هي: ج. كما يُمكننا أنْ نرى من المُحاذاة (الشاشة 14)، يبدأ التشابه بين تسلسل النتيجة وتسلسل الاستعلام في النوكلوئتيد الموجود في الموضع 1 وينتهي في النوكلوئتيد الموجود في الموضع 973.



Alignments
Select All
Get selected sequences
Distance tree of results
>gb|M15083.1|PECIPS P.chrysogenum IPS gene encoding isopenicillin N synthetase, complete cds
Length=996
رقم الموضع في تسلسل الاستعلام الذي يبدأ فيه التَّشابه
השאילתה בה מתחיל הדמיון
מספר העמדה ברצף
رقم الموضع في تسلسل النتيجة الذي يبدأ فيه التَّشابه
Query 61
Sbjct 1
Query 181 TTCTTCTACGCGGTCAACCACGGTGTGGATGTGAAGCGACTCTCGAACAAGACCAGGGAG 240
Sbjct 121 TTCTTCTACGCGGTCAACCACGGTGTGGATGTGAAGCGACTCTCGAACAAGACCAGGGAG 180
Query 241 TTCCACTTTTCTATCACAGACGAAGAGAAGTGGGACCTCGCGATTCGCGCCTACAACAAG 300
Sbjct 181 TTCCACTTTTCTATCACAGACGAAGAGAAGTGGGACCTCGCGATTCGCGCCTACAACAAG 240
Query 301 GAGCACCAGGACCAGATCCGGGCCGGGTACTATTTATCTATCCCAG-GCAAAAAGGCTGT 359
Sbjct 241 GAGCACCAGGACCAGATCCGTGCCGGATACTACCTGTCCATTCCGGAG-AAAAAGGCCGT 299
Query 360 GGAATCCTTCTGCTACCTGAACCCCAACTTCAAGCCCGACCACCCTCTCATCCAGTCGAA 419
Sbjct 300 GGAATCCTTCTGCTACCTGAACCCCAACTTCAAGCCCGACCACCCTCTCATCCAGTCGAA 359
Query 420 GACTCCCACTCACGAGGTCAACGTGTGGCCGGACGAGAAGAAGCATCCGGGCTTCCGCGA 479
Sbjct 360 GACTCCCACTCACGAGGTCAACGTGTGGCCGGACGAGAAGAAGCATCCGGGCTTCCGCGA 419



الشاشة 14: التماثل بين التسلسلات يُمكن أنْ يتواجد في مواضع مُختلفة في كل تسلسل من التسلسلات .

للمعلم : يجب أنْ يعرف الطلاب أنَّ مُقارنة التسلسلات تبدأ في مواضع مختلفة في تسلسل الاستعلام (الموضع 61) وفي تسلسل isopenicillin N synthetase الموجود في مُستودع المعلومات (الموضع 1). تنتهي مُقارنة التسلسلات أيضًا في مواضع مُختلفة من تسلسل الاستعلام (1032) ومن تسلسل isopenicillin N synthetase (972).

12.بالإعتمادعلى طول الجين المعروض في قسم العرض البيانيّ (הצגה גרפית)، وبالاعتماد على مُقارنة التسلسلات في القسم الرابع، هل التماثل (ההומולוגיה) مع تسلسل النتيجة موجود على طول كل تسلسل الاستعلام؟

- أ. نعم.
- ب. لا.

الإجابة هي: ب. لا.

للمعلم : يُمكن أنْ نُلاحظ أنَّ طول تسلسل الاستعلام هو 1032 نوكلوتيد، لكنَّ التماثل موجود فقط بين النوكلوتيدات 61-1032. من هُنا فإن بداية تسلسل الاستعلام تختلف كثيرًا عن تسلسل النتيجة، ولذلك لا تُعرض بداية تسلسل الاستعلام في مُقارنة التسلسلات. كذلك يُمكنْ أنْ نلُاحظ في العرض البيانيّ (בהצגה הגרפית)، عدم وجود تماثل بين بداية تسلسل الاستعلام (تقريبًا 60 نوكلوتيد في بداية التسلسل) وتسلسلات النتيجة. هناك احتمالان لِتفسير حقيقة عدم وجود تشابه بين الطرف '5 (البداية) في تسلسل الاستعلام وتسلسل النتيجة:

1. بما أنَّ الحديث عن تسلسلات مصدرها من كائنات مُختلفة (لكنَّها مُتشابهة جدًّا – مصدر التسلسلين من فطريّات)- بالإمكان وجود اختلافات مُعيّنة بين تسلسل الجينَيْن.
2. لأنَّ مصدر تسلسل الاستعلام من مقطع استنسخ داخل بلاسميد خلال بناء مكتبة جينوميّة، مِنَ المُمكن أنْ يكون التسلسل في طرف المقطع ليس تابعًا للجين isopenicillin N synthetase، ومصدره من البلاسميد أو من منطقة مُجاورة في الجينوم مثلًا. لذلك لا يتلاءم مع طرف الاستعلام للجين isopenicillin N synthetase الموجود في مُستودع المعلومات (מאגר מידע).

انتبهوا أيضًا إلى المنطقة التي يتواجد فيها تماثل كبير(61-1032)، لا يوجد في هذه المنطقة تطابق في كل النوكلوتيدات، يوجد عدد من المواضع يختلف فيها النوكلوتيد في تسلسل الاستعلام عنه في تسلسل النتيجة.

13. بالاعتماد على المعلومات التي جمعتها حتى الآن – اسم الجين المُشابه ومصدره- هل يُمكنك أنْ تُخمِّن ما هو المُضادّ الحيوي الذي تُنْتجُهُ البكتيريا التي عزلناها؟

- أ. أمبيسلين
- ب. كاناميسين
- ج. بنسلين
- د. لا يُمكن أنْ نُخمِّن.

الإجابة هي: ج. بنسلين.

" سباق التسلُّح "("מירוץ החימוש ") - تطوير "جيل جديد" من المُضّادات الحيويّة (الأنتبيوتيكا).

المَهمّة I: البحث عن تسلسل النوكلوئيدات المُشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 8 من 8)

إجمال المَهمّة I

بحثنا في هذه المَهمّة عن هويّة التسلسل الذي عزلناه، كُنّا نشك أنَّ له وظيفة في المسار البنائي (מסלול הביוסינתטי) لإنتاج مضادّ حيويّ في الفطر. من أجل إيجاد هويّة التسلسل، استعملناه كاستعلام بحث في مُستودعات معلومات تسلسلات النوكلوئتيدات بواسطة الأداة BLASTn. أظهرت نتائج البحث عددًا من التسلسلات ذات تشابه كبير مع تسلسل الاستعلام. التسلسلات الأكثر تشابهًا تُشفِّر لإنزيم isopenicillin N synthetase ومصدرها من فطر البنسيليوم الפניציליום(Penicillium chrysogenum)_من اسم الفطر، فطر البنسيليوم ، يُمكن أنْ نُخمِّن أنَّه يُنتج المُضادّ الحيوي بنسلين.

14. تعلّمنا في المَهمّات السابقة عن الأداة Entrez، التي تُمكِّن هي أيضًا مِن البحث في مُستودعات معلومات بيولوجيّة.

بالاعتماد على المعلومات المعروفة لديكم عن مبادئ عمل الأداة Entrez، هل يُمكنْ لهذه الأداة المُساعدة في تحديد هويّة تسلسل الجين؟

للمعلم : يُمكن عرض السؤال للنقاش في الصف. الأداتان Entrez و BLAST تُستعملان لإيجاد سِجلّات في مُستودعات المعلومات (מאגרי מידע)، لكنَّ هذه الأدوات تعتمد على أسس بحث مُختلفة. الأداة Entrez هي أداة بحث نصيّة تعتمد على إيجاد كلمات بحث في الحقول المُختلفة للسِجلّ، بينما BLASTn تعتمد على مُقارنة تسلسل الاستعلام مع تسلسلات النوكلوتيدات الموصوفة في السِجلّات المُختلفة، ثُمَّ مُحاذاة التسلسلات الواحد مُقابل الآخر لإيجاد تسلسلات ذات نسبة تشابه كبيرة. الأداة Entrez مُناسبة أكثر للاستعمال في الحالات التي نعرف فيها اسم الجين الذي نرغب ببحثه (مثلًا عندما نرغب بالبحث عن الجين المُشفِّر للهيموجلوبين عند الانسان)، ولكنَّ تسلسل النوكلوتيدات (أو الأحماض الأمينيّة) ذاته ليس موجودًا لدينا. بالمُقابل استعمال الأداة BLASTn مُناسب للحالات التي يكون فيها التسلسل موجودًا لدينا، لكّننا نرغب بالبحث عن تسلسلات مُشابهة في مُستودعات المعلومات، والتعرُّف من خلالها على هويّة التسلسل وعلى وظائفه المُمكنة. يُمكن أنْ تُستعمل هذه الأداة للبحث عن تسلسلات مُماثلة لتسلسل مُعطى من كائنات أخرى وهي ما تُعرف بالعبرية **רצפים פרלוגיים**.

لدينا هُنا تسلسل فقط، ولا توجد لدينا أيْ معلومات عن هويّة الجين أو العمليّة التي يشترك فيها؛ لذلك لا يُمكن تنفيذ بحث بواسطة كلمات بحث أو كلمات مُفتاح، ومن المُفضَّل الاعتماد على التسلسل الموجود لدينا. لذلك من المناسب أكثر استعمال الأداة BLASTn وليس Entrez.

تعلّمنا في هذه المَهمّة أنَّ دمج طُرق الهندسة[הנדסה גנטית](#) الوراثيّة مع الأداة البيوإنفورماتيّة BLASTn تُساعد الباحثين على معرفة هويّة الجين المُشترك في عمليّة بيوكيماويّة معيَّنة. تعرّفنا في هذه الفعاليّة على الجين المُشترك بإنتاج المُضادّ الحيويّ بنسلين في الفطر. استعملنا في بداية البحث طرق الهندسة الوراثية لإنتاج أنواع طافرة من الفطر، تضرَّرت قُدرتها على إنتاج المُضادّ الحيويّ. حدَّدنا بواسطة استعمال المكتبة الجينوميّة الجين المُشترك في إنتاج المُضادّ الحيويّ، بواسطة طريقة سانجر (שיטת סנגר) حدَّدنا تسلسل نوكلوتيدات الجين. ولكنْ حتى الآن لم نعرف ما هي هويّة الجين ولأيْ بروتين يُشفِّر. من أجل مُجابهة هذا التَّحدي توَّجهنا إلى مجال البيوإنفورماتيكا واستعملنا الأداة BLASTn. نتائج تحديد تسلسل الجين المُشترك في إنتاج المُضادّ الحيويّ، أُستعملت كتسلسل استعلام البحث.

قارن مُحرِّك البحث BLASTn تسلسل الاستعلام مع التسلسلات الموجودة في مُستودعات المعلومات بهدف العثور على تسلسلات مشابهه لتسلسل الاستعلام. أظهر البحث عددًا من التسلسلات التي تُشبه تسلسل الاستعلام بشكلٍ كبيرٍ. الأكثر شبهًا من بينها هو الجين (IPS) isopenicillin N synthase الذي يُشفِّر إلى البروتين isopenicillin N synthase (IPNS). يشترك هذا البروتين بإنتاج المُضادّ الحيويّ بنسلين في الفطر. وجود حفظ تسلسلي كبير(שימור גבוה) بين التسلسلات يدلُّ غالبًا على حفظ في المبنى والفعاليّة. هكذا يُمكننا أنْ نكون على يقين بأنَّ الفطر الذي عزلناه يُنتج هو أيضًا البنسلين ولا يُنتج مضادّ حيويّ جديد كما تمنّى الباحث. لكنْ علينا أنْ ندعم هذا بواسطة أدوات إضافيّة. في المَهمّات التالية سنفحص إذا كان التسلسل الموجود لدينا يُشفِّر إلى إنزيم IPNS، سنتعرَّف أكثر على هذا الإنزيم وسنستعمل أدوات بيوإنفورماتيّة إضافية تُساعدنا على التعرُّف على الأجزاء المُهِّمة لأدائه كما سنتعرف أيضًا على مبناه الثلاثي الأبعاد.