

"سباق التسلح" ("مירוץ החימוש") - تطوير "جيل جديد" من المضادات الحيوية (الأنثيبوتيك).

مقدمة :

للمعلم : تهدف مهمات الفعالية إلى تعرّف الطلاب على الأدوات الأساسية والمركزية للبيوإنفورماتيك، تعرض كلّ فعالية أداة معينة:

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

الفعالية الثانية – نقوم فيها بتحديد إطار القراءة المفتوح (**מסגרת קריאה פתוחה**) في تسلسل أحماض نووية (**חומצות גרעין**) وترجمتها إلى أحماض أمينية (**חומצות אמינו**) بواسطة الأداة **ORF Finder**؛

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

الفعالية الرابعة – نبحث فيها المبنى الفراغي للبروتين بواسطة الأداة **Jmol**، المُستعملة لعرض المبنى ثلاثي الأبعاد للجزيئات.

ستعرض المقدمة كيف يتمّ التعرّف على جين مُشترك في مسار بنائيّ (مسار أيضي-**מסלול ביוסנטיטי**). الفعالية (الموجودة في المُقدمة) هي فعالية نظرية وبإمكان المعلم خلالها إجراء نقاش في الصف حول المواضيع التالية: المكتبات (**ספריות**)، المؤشرات (**גלאים**) وتحديد التسلسل بطريقة سانجر (فصل 4 من كتاب "الهندسة الوراثية – من الأسس والطرق الى البحث والتطبيق" **הנדסה גנטית- מעקרונות ושיטות למחקר ויישומים**).

نلاحظ في السنوات الأخيرة ازدياد صمود البكتيريا أمام المضادات الحيوية **אנטיביוטיקה**، حيث تقوم أنواع خطيرة من البكتيريا بجني الكثير من الضحايا البشرية. نلاحظ وجود أنواع كثيرة من البكتيريا العنيفة التي تُسبب أمراض تلوينية (محلّات **זיהומית**) وتملك صمودًا ضد أنواع مُختلفة من المضادات الحيوية. يجتاحنا خوف شديد من عودة العالم إلى فترة ما قبل اكتشاف المضادات الحيوية "تقوفا **קדם אנטיביוטי**"، والتي لم نتمكّن فيها من علاج أمراض وأوبئة عديدة (أنظر المقال عن الموضوع **ראו כתבה בנושא**). بسبب ازدياد تهديد الأمراض الناتجة عن البكتيريا المقاومة لأنواع مختلفة من المضادات الحيوية، قرّرت حكومة إسرائيل سنة 2007 إقامة وحدة في وزارة الصحة "دائرة - **יחידה**" لقياس، تطوير أدوات وإرشاد طواقم عمل المستشفيات على التعامل مع البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية. يتواجد في أيامنا ما يُشبهه سباق تسلح المُستمرّ بين البكتيريا والإنسان، فيه تكتسب البكتيريا مقاومة للمضادات الحيوية من جهة، و"يغرق" العلماء من جهة أخرى في التعرّف على أو تطوير مضادات حيوية جديدة.

هناك توجّهان لعملية إنتاج المضادات الحيوية الجديدة :

- التوجّه الأول: إيجاد مواد ذات فعالية كمضادات حيوية للبكتيريا، من مصادر جديدة لم تُبحث بعد، كالمخلوقات البحرية مثلًا. كمثال لهذا التوجّه اقرأ البحث في **المقال [بكتبة](#)**.
- التوجّه الثاني: يعمل على تغيير مضادات حيوية موجودة. يُمكن القيام بذلك بواسطة عمليات إنتاج كيميائية (سينتازة **כימית**) في المختبر أو بواسطة الهندسة الوراثية **הנדסה גנטית** للكائنات الدقيقة. الهندسة الوراثية تُمكن من إجراء تغييرات في مسار إنتاج المضاد الحيويّ مما يؤدي إلى إنتاج مضاد حيويّ، يختلف قليلاً عن المضادّ الأصليّ، وعندها يكون ذا فعالية مُحسّنة أو مُختلفة.

حتى يتم تغيير مسار إنتاج المضاد الحيوي في الكائن الدقيق، على الباحثين أولاً تحديد الجينات والإنزيمات **אנזימים** المشتركة بهذا المسار.

في أحد مختبرات البيولوجيا في بلاد تُستعمل فيها البكتيريا كأجهزة تجربة نموذجية (מערכות מודל)، نسي باحث على طاولته، بعض صُحون آغار يُنمي فيها البكتيريا. لاحظ الباحث بعد بقاء هذه الصُحون في المختبر لعدة أيام نمو فطريات بين مستوطنات البكتيريا في بعض الصُحون. تفاجأ الباحث من أن أحد الفطريات التي نمت في أحد الصُحون أدت إلى قتل البكتيريا الموجودة حولها. ذُكرت هذه الظاهرة الباحث **ألكسندر فليمنج ألكسندر فلمينج**، مكتشف المضاد الحيوي بنسلين. تأمل الباحث أن يكون هذا الفطر نوعاً جديداً من الفطريات ويُنتج مضاداً حيوياً من نوع جديد. إحدى طرق فحص هذا الأمر هي من خلال التعرف على مسار إنتاج المضاد الحيوي، أي معرفة الجينات **גנים** المشتركة في مسار إنتاج هذا المضاد.

من أجل التعرف على الجينات المشتركة في إنتاج المضاد الحيوي في الفطر، اختار الباحث استعمال توجه الهندسة الوراثية. يعتمد هذا التوجه في تحديد الجينات المشتركة في فعالية معينة (نقصد بهذا إنتاج المضاد الحيوي)، على إنتاج طوافر للفعالية التي نبحثها ومن ثم فحص فينوتيب **פנוטיפ** هذه الطوافر. بحسب هذا التوجه على الباحث إنتاج طوافر مختلفة، انتخاب الطوافر التي تحمل طفرة **מוטציות** في أحد الجينات المشتركة في إنتاج المضاد الحيوي، حيث تكون عاجزة عن إنتاج المضاد الحيوي. بما أن الباحث لا يعرف أي الجينات تشترك في إنتاج المضاد الحيوي، فهو لا يعلم أيضاً أي من الجينات يجب أن يؤدي. إذا كيف يتصرف الباحثون وما هي المراحل المختلفة التي عليهم تنفيذها في بحث من هذا النوع؟



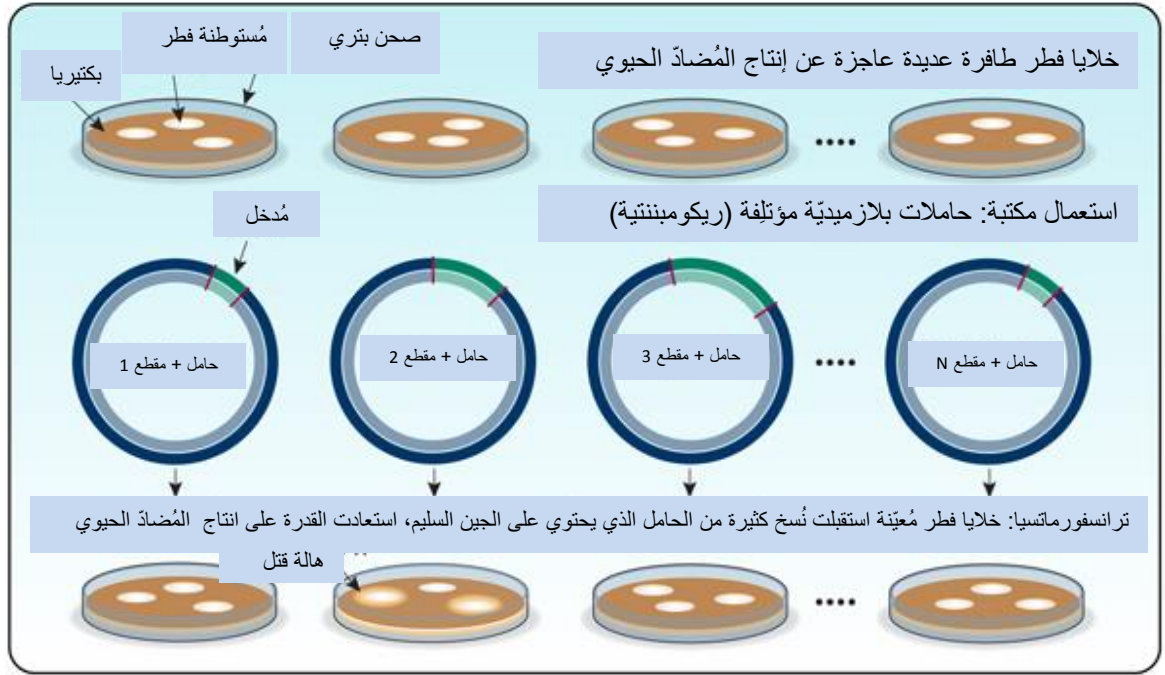
1. اقترحوا طريقة لإنتاج طوافر تضررت لديها القدرة على إنتاج المضاد الحيوي. فكروا بطريقة إنتاج الطفرة

وبطريقة اختيار الطوافر المرغوبة.

للمعلم: هذا سؤال للنقاش في الصف – يضمُ النقاش الطرق المختلفة لإنتاج الطفرات وطرق انتخاب الطوافر المرغوبة. في هذه الحالة وبما أن الجينات المطلوبة غير معروفة، فإن الطريقة الأفضل لإنتاج الطفرات هي إحداث طفرات عشوائية (מוטגמה אקראית) من خلال تعريض الفطريات لأشعة UV أو من خلال استعمال مادة مُسببة للطفرات (מוטגן). في المرحلة التالية تُفحص قدرة الطوافر المختلفة على إنتاج المضاد الحيوي، ثم نقوم باختيار الطوافر العاجزة عن إنتاج هذا المضاد. طريقة مُمكنة لإجراء مسح لتحديد الطوافر التي تضررت لديها قدرة إنتاج المضاد هي زرع الطوافر المختلفة على وسط يحتوي على طبقة من البكتيريا الحساسة للمضاد الحيوي وفحص قدرة هذه الطوافر على قتل البكتيريا بالمقارنة مع قدرة الفطر من الصنف البري على ذلك. تُحدّد قدرة الفطر على قتل البكتيريا بالاعتماد على مساحة المنطقة الخالية من البكتيريا (هالة القتل) التي تتطوّر حول مستوطنة البكتيريا. نبحث في هذه الحالة عن طوافر لا تُنتج هالة قتل (أو تُنتج هالة قتل أصغر بكثير من تلك الناتجة حول فطر من الصنف البري)، أي نختار ذلك الفطر الذي لم تتواجد حول المستوطنة التابعة له منطقة خالية من البكتيريا، بالمقارنة مع المنطقة المحيطة بالفطر من الصنف البري الذي ظهرت حوله هالة قتل.

انتخب الباحث طوافر مختلفة، تضررت في كل واحد منها أحد الجينات المشتركة في إنتاج المضاد الحيوي، لكنه لا يعرف بعد، أي من الجينات تضررت في كل واحد من هذه الطوافر. كيف يتغلب على هذه المشكلة؟

إحدى طرق التعرف على هوية الجين المتضرر في كل طافر هي إدخال جين سليم إليه، مما يُعيد إلى الطافر القدرة على إنتاج المضاد الحيوي. وبما أننا لا نستطيع أن نعرف أي جين ندخل نقوم باستعمال مكتبة جينات (رسم 1).



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

أي أن الباحث يستعمل مكتبة جينات من أجل إيجاد نسخة سليمة للجين المتضرر وبذلك يعيد إلى الفطر الطافر القدرة على إنتاج المضاد الحيوي. يُمكن استعمال مكتبة جينومية [سفرية جينومية](#) أو مكتبة DNA مكمل (cDNA) [سفرية DNA](#) [مشليم \(cdNA\)](#) مصدرهما من الصنف البري للفطر. بهذه الطريقة يستقبل كل طافر بلاسيماً [فلسميد](#) يحتوي على [مدخل محدد](#) آخر. في نهاية عملية التحوّل (الترانسفورماتسيا) [ترانسفورماتسيا](#) يتمّ البحث عن خلية فطر عادت إليها من جديد قدرتها على إنتاج المضاد الحيوي. خلايا من هذا النوع قد حصلت من الصنف البري، على بلاسيماً يضمّ الجين السليم المشترك بإنتاج المضاد الحيوي.

للمعلم: هذا هو الوقت المناسب للحديث عن المكتبات: ما هي المكتبات، كيف تنتج الفروق بين المكتبة الجينومية ومكتبة cDNA. من المهمّ التطرّق بشكل أساسي إلى الاستعمالات المختلفة للمكتبات.

يفترض الباحث أن كل طافر من الطوافر التي قام بعزلها تضررت بجين واحد فقط، فاحتمال وجود أكثر من طفرة عشوائية واحدة تؤدي إلى فينوتيب متشابه هو احتمال منخفض جداً.



2. حسب رأيك، ما هو المرحلة التالية للبحث؟

للمعلم: هذا سؤال للنقاش مع الطلاب.

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

بحورتنا الآن فطريات تحتوي على بلاسميدات استُنسخت فيها جينات من المسار الأيضى لبناء المضاد الحيوي، علينا تحديد مقطع ال DNA المُستنسخ في كل بلاسميد، أي علينا تحديد الجين المُشترك في عملية إنتاج هذا المضاد في الفطر. لهذا الهدف علينا استخلاص البلاسميدات من الفطريات وتحديد تسلسل المُدخل (محدد). في نهاية عملية تحديد التسلسل [ريخوف](#) ينتج لدينا تسلسل نوكلوتيديات [نوكلأوتيديم](#) المُدخل.

أمامكم نتائج تحديد التسلسل (تוצאות הריخوف) [تוצאות הריخوف](#) التي حصل عليها الباحث من أحد المُدخلات التي عزلها.

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

أ. نعم .

ب. لا .

الإجابة هي : ب. لا

إيجاد التسلسل هو مرحلة ضرورية ولكنها غير كافية من أجل تحديد هوية الجين. في الفعالية التالية سنتعلم كيف تُساعدنا طرق البحث البيوإنفورماتية على معرفة وتحديد الإنزيمات المُشتركة في المسار الأيضى لإنتاج المضاد الحيوي. لهذا علينا أن نُقارن التسلسل الذي عزلناه مع التسلسلات الموجودة في مستودعات المعلومات لإيجاد تسلسلات مُشابهة، قد عُرفت هويتها ووظيفتها من قبل. من خلال هذه المقارنة نستطيع أن نعرف ما هي وظيفة الجين الذي عزلناه.

لتحقيق هذا الهدف نقوم بالمراحل التالية:

- **المهمة الأولى:** نبحث بمُساعدة الأداة [BLASTn](#) في مُستودعات المعلومات، عن تسلسلات نوكلوتيديات تُشبه تسلسل الاستعلام بشكل كبير، بحيث نُعرف عن هذه التسلسلات معلومات تتعلق بوظيفتها البيولوجية. نُحلّل النتائج التي نحصل عليها ونتعلم من خلالها عن الجين الذي عزلناه.
- **المهمة الثانية:** نُحدّد إطار القراءة المفتوح في التسلسل ونتعرّف على التسلسل المُتوقّع للبروتين بواسطة الأداة [ORF Finder](#).
- **المهمة الثالثة:** نبحث بمُساعدة الأداة [BLASTp](#) في مُستودعات معلومات تسلسلات الأحماض الأمينية [حומצות أمينو](#)، عن بروتينات ذات تشابه كبير مع تسلسل البروتين المُتوقّع. نُحلّل النتائج التي حصلنا عليها ونتعلم من خلالها عن البروتين وعن وظيفته.
- **المهمة الرابعة:** نتعلم بمُساعدة الأداة [Jmol](#) عن المبنى الفراغي للبروتين وعن مُلائمته للوظيفة التي يقوم بها.

"سباق التسلسل" ("مירוץ החימוש") - تطوير "جيل جديد" من المضادات الحيوية (الأنتيبيوتيك).

المهمة 1: البحث عن تسلسل النوكلوئيدات المشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 1 من 8)

هدف المهمة :

في البداية، نجد تسلسل الجين الذي نشك بأنه يشترك في المسار البنائي لإنتاج المضاد الحيوي. بالرغم من أن تسلسل الجين موجود لدينا إلا أننا لا نستطيع أن نحدد من هو الجين وما هو البروتين الذي يُشفر له، من خلال التمعّن بتسلسل النوكلوئيدات فقط. طريقة مقبولة لتحديد هوية 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 نوكلوئيدات مُشابهة، نستطيع أن نفترض أن الجين الذي بحوزتنا يُشفر إلى بروتين ذا فعالية مُشابهة لفعالية البروتينات التي تُشفر 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 نوكلوئيدات مُشابه للتسلسل الناتج من تحديد تسلسل المُدخل (محدد). عندما نجد تسلسل مُشابه للتسلسل المُعطى، نستطيع أن نستنتج أن للتسلسلين المُشفرين إلى بروتين توجد فعالية / وظيفة مُشابهة. لأجل ذلك ننفذ الأوامر التالية:
1. نختار أداة البحث ومستودع المعلومات المُناسبين .
 2. سنستعمل تسلسل الأحماض النووية الناتج من تحديد تسلسل المُدخل كاستعلام بحث في مستودع المعلومات .

من المُفضّل قبل متابعة المهمة مشاهدة الجولة الإرشادية للأداة blast التي تشرح مبادئ الاستعمال الأساسية للأداة [بترם نمشير בפעילותנו מומלץ לצפות בסיר המודרך של הכלי BLAST המסביר עקרונות שימוש בסיסיים בכלי](#)

"سباق التسلُّح" ("مירוץ החימוש") - تطوير "جيل جديد" من المُضادّات الحيويّة (الأنتيبوتيك).

المهمّة 1: البحث عن تسلسل النوكلوئيدات المُشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 2 من 8)

البحث عن تسلسلات مُتماثلة (تسلسلات هومولوجية - رצפים הומולגים)

للوصول إلى أداة البحث BLASTn، ندخل إلى الصفحة الرئيسيّة لموقع [NCBI](#). نضغط على Resource List (A-Z) (سُمي في الماضي Site Map (A-Z)) للحصول على قائمة الأدوات البيوإنفورماتية 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 أساسية بواسطة مُحاذاة التسلسلات (Sequence alignment) (بعبريت: כלי חיפוש בסיסי באמצעות העמדת רצפים) (الشاشة 2).

NCBI Resources How To My NCBI Sign In

Search All Databases Search Clear

NCBI Home Site Map (A-Z) Site Map

All Resources
Chemicals & Bioassays
Data & Software
DNA & RNA
Domains & Structures
Genes & Expression
Genetics & Medicine
Genomes & Maps
Homology
Literature
Proteins
Sequence Analysis
Taxonomy
Training & Tutorials
Variation

Featured items are in bold.

A Amino Acid Explorer
ASN 1 Format Summary
Assembly Archive

B Batch Entrez
BioAssay Services
BioSample
BioSystems
BLAST (Basic Local Alignment Search Tool)
BLAST (Stand-alone)
BLAST Link (BLINK)
BLAST Microbial Genomes
BLAST Tutorials and Guides
Bookshelf

קצו את הכלים ששמם מתחיל באות:

קישור לרשימת כלים BLAST

رابط لأداة البحث BLAST

الشاشة 2 : قائمة الأدوات البيوإنفوماتية ومستودعات المعلومات التي يقوم بصيانتها NCBI.

الضغط على الرابط يفتح واجهة أداة البحث (مמשك الكلبي) (الشاشة 3).

BLAST Basic Local Alignment Search Tool

Home Recent Results Saved Strategies Help

My NCBI Sign In Registered

NCBI BLAST Home

BLAST finds regions of similarity between biological sequences. [more...](#)

New Aligning Multiple Protein Sequences? Try the COBALT Multiple Alignment Tool. [Go](#)

BLAST Assembled Genomes

Choose a species genome to search, or [list all genomic BLAST databases](#)

- Human
- Mouse
- Rat
- Arabidopsis thaliana*
- Oryza sativa*
- Bos taurus*
- Danio rerio*
- Drosophila melanogaster*
- Gallus gallus*
- Pan troglodytes*
- Microbes
- Apis mellifera*

Basic BLAST

Choose a BLAST program to run.

- nucleotide_blast** Search a nucleotide database using a nucleotide query
Algorithms: blastn, megablast, discontinuous megablast
- protein_blast** Search protein database using a protein query
Algorithms: blastp, psi-blast, phi-blast
- blastx** Search protein database using a translated nucleotide query
- tblastn** Search translated nucleotide database using a protein query
- tblastx** Search translated nucleotide database using a translated nucleotide query

أداة للبحث عن تسلسل نوكلونتيديات مُتماثلة

أداة للبحث عن تسلسل أحماض أمينية مُتماثلة

كلي لاختيوش رצפי מקלאטידים הומולוגיים

News

BLAST 2.2.23 release

A new version of the stand-alone applications is available.
Mon, 22 Mar 2010 15:00:00 EST

[More BLAST news...](#)

Tip of the Day

[How to do Batch BLAST jobs.](#)

BLAST makes it easy to examine a large group of potential gene candidates.

[More tips...](#)

الشاشة 3 : واجهة أداة البحث (مמשك الكلبي) BLAST.

في الشاشة التي تظهر أمامك توجد عدة أدوات لمُقارنة التسلسلات. الأداة nucleotide BLAST (BLASTn) تُمكن من مُقارنة تسلسلات استعمال من النوكلوئيدات مع تسلسلات النوكلوئيدات الموجودة في مُستودعات المعلومات. الأداة protein BLAST (BLASTp) تُمكن من مُقارنة تسلسل استعمال من الأحماض الأمينية مع تسلسلات الأحماض الأمينية الموجودة في مُستودعات المعلومات. توجد إمكانيات بحث إضافية لن نتطرق إليها في هذه المرحلة.

1. أي أداة بحث نختار في هذه المَهمة ؟

- أ. BLASTn التي تُقارن بين تسلسل استعمال من النوكلوئيدات مع تسلسلات النوكلوئيدات الموجودة في المُستودعات.
- ب. BLASTp التي تُقارن بين تسلسل استعمال من الأحماض الأمينية مع تسلسلات البروتينات الموجودة في المُستودعات.

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

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

أداة مُقارنة التسلسلات التي اخترناها

نافذة تزويد تسلسل الاستعلام

בחירת מאגר מידע

اختيار مُستودع المعلومات

الزر BLAST

لחצן BLAST

شاشة 4 : شاشة الأداة BLASTn.

في بطاقة الاختيار الأولى (לשונית) نستطيع أن 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 المُدخل). نُلصق التسلسل في نافذة تزويد تسلسل الاستعلام الموجودة في واجهة الأداة (ממשק הכלי).

الآن علينا أن نختار مُستودع المعلومات [מאגר מידע](#) الذي نُنفِّذ فيه البحث ، حيث تتمُّ مُقارنة تسلسل الاستعلام الذي قُمنَّا بتزويده مع التسلسلات المخزونة في هذا المُستودع.

2. أي إمكانية عليك أن نختار، من بين الإمكانيات المعروضة تحت الحقل Database (تذكّر ما هو مصدر التسلسل الموجود لدينا)؟

Ⓐ. Human genomic + transcript

Ⓑ. Mouse genomic + transcript

Ⓒ. Nucleotide collection (nr/nt)

Ⓓ. لا يمكن المعرفة

الإجابة هي: ج. لأنَّ مصدر التسلسل من فطر ولكونه يُشَفَّر لبروتين يشترك بإنتاج مُضاد حيويّ، على الأرجح لا تتواجد تسلسلات مشابهة له في مُستودع الجينوم البشري أو في مُستودعات تسلسلات ال mRNA للإنسان (إمكانية أ). كذلك لا يُمكن أن نجد تسلسلات مُشابهة في مُستودع جينوم الفأر أو في مُستودعات تسلسلات ال mRNA للفأر (إمكانية ب). من المُمكن أن 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

Basic Local Alignment Search Tool

My NCBI [Sign In] [Register]

NCBI BLAST

Enter Query Sequence

Enter accession number, gi, or FASTA sequence

Clear

Query subrange

From

To

Or, upload file

Browse

Job Title

Enter a descriptive title for your BLAST search

Align two or more sequences

Choose Search Set

Database

Human genomic + transcript

Mouse genomic + transcript

Others (nr etc.)

Nucleotide collection (nr/nt)

Organism

Optional

Enter organism name or id—completions will be suggested

Exclude

Optional

Enter organism common name, binomial, or tax id. Only 20 top taxa will be shown.

Exclude

Optional

Models (XM/XP)

Uncultured/environmental sample sequences

Program Selection

Optimize for

Highly similar sequences (megablast)

More dissimilar sequences (discontiguous megablast)

What similar sequences (blastn)

BLAST algorithm

BLAST

לחצן BLAST

using Megablast (Optimize for highly similar sequences)

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

"سباق التسلُّح" ("مירוץ החימוש") - تطوير "جيل جديد" من المضادات الحيوية (الأنثيبوتيك)."

المَهْمَة 1: البحث عن تسلسل النوكلوئيدات المُشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 3 من 8)

تحليل النتائج واستخلاص الاستنتاجات عن تسلسل الاستعلام.

تظهر أمامنا صفحة النتائج. الآن سنُحلّل 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 سجّل التسلسل الأكثر شَبهًا بتسلسل الاستعلام، ونستنتج من المعطيات التي يصفها ما هي الوظيفة المتوقَّعة لتسلسل الاستعلام.

"سباق التسلُّح" ("مירוץ החימוש") - تطوير "جيل جديد" من المضادات الحيوية (الأنثيبوتيك)."

المَهْمَة 1: البحث عن تسلسل النوكلوئيدات المُشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 4 من 8)

تفاصيل البحث .

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

القسم 1
تفاصيل معلومات
عن البحث

פורט מידע על
החיפוש

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

3. ما هو طول تسلسل الاستعلام (Query)؟

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

الإجابة هي: ب. 1032 نوكلوئيد، كما ذكر في الحقل Query Length في القسم الأسفل من الجهة اليسرى في شاشة النتيجة.

4. ما هو اسم مُستودع المعلومات الذي نُفَّذ 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 ذُكر في الحقل Database Name تمّ تنفيذ البحث في مُستودع لتسلسلات من النوكليوتيدات يُسمّى مُستودع nr (الشاشة 7). هذا المُستودع يحتوي على تسلسلات من النوكليوتيدات وتسلسلات من البروتينات أيضًا. البحث فيه مُتعلّق بنوع تسلسل الاستعلام (كما هو مُبين في الحقل Molecule Type) وبأداة البحث أيضًا، عندما يتمّ البحث بواسطة الأداة BLASTn يتمّ تنفيذه مُقابل تسلسلات من النوكليوتيدات، بينما عندما يكون البحث بواسطة الأداة BLASTp، يتمّ البحث في هذا المُستودع عن تسلسلات من البروتينات.

Query ID	lcl 26399
Description	None
Molecule type	nucleic acid
Query Length	1032

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

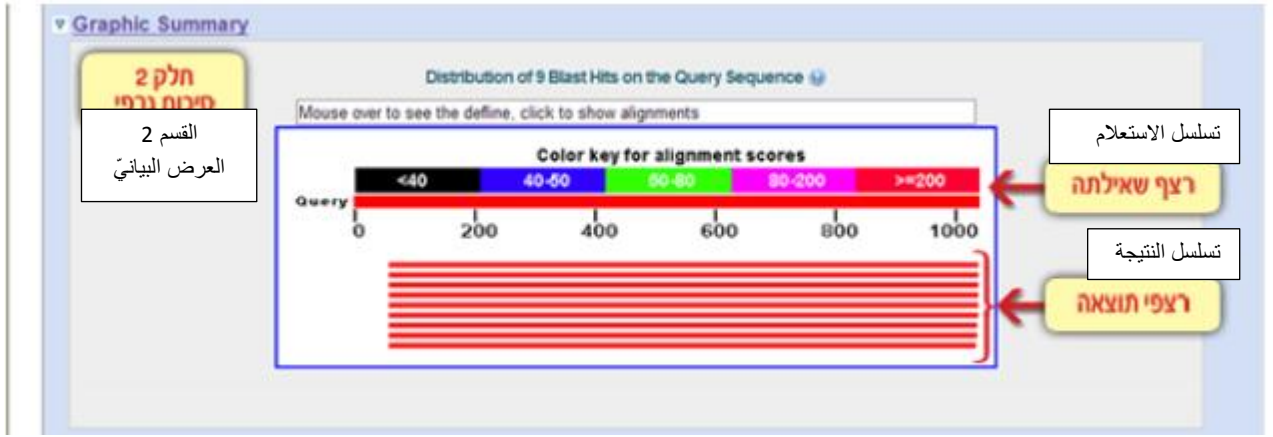
بعد التمعّن في المعطيات العامة، نُحلّل نتائج البحث ونُتمعّن النظر في التسلسلات المُشابهة لتسلسل الاستعلام.

" سباق التسلّح " ("مירוץ החימוש") - تطوير "جيل جديد" من المُضادّات الحيويّة (الأنتيبيوتيك).

المهمّة 1: البحث عن تسلسل النوكليوتيدات المُشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 5 من 8)

العرض البيانيّ

يُسمّى القسم الثاني من صفحة النتائج بالعرض البيانيّ (Graphic Summary-سيكوم غرافي) (شاشة 8). تحت المُستطيلات التي تُنسب للون لعلامة التشابه، يُعرض بشكل بيانيّ تسلسل الاستعلام (query) كخط أحمر وتحتّه مسطرة تُشير إلى طول التسلسل. تُعرض تحت المسطرة التسلسلات المُشابهة لتسلسل الاستعلام والموجودة في مُستودع المعلومات. يُعرض كلُّ تسلسل كخطّ، لون الخطّ يدلُّ على درجة التشابه بين تسلسل الاستعلام وتسلسل النتيجة (لون أحمر يدلُّ على نسبة تشابه عالية، بينما يدلُّ اللون الأسود على نسبة تشابه منخفضة جدًّا). كذلك فإنّ مكان الخطّ بالنسبة لتسلسل الاستعلام يدلُّ على المنطقة التي يتشابه فيها تسلسل الاستعلام مع تسلسل النتيجة.

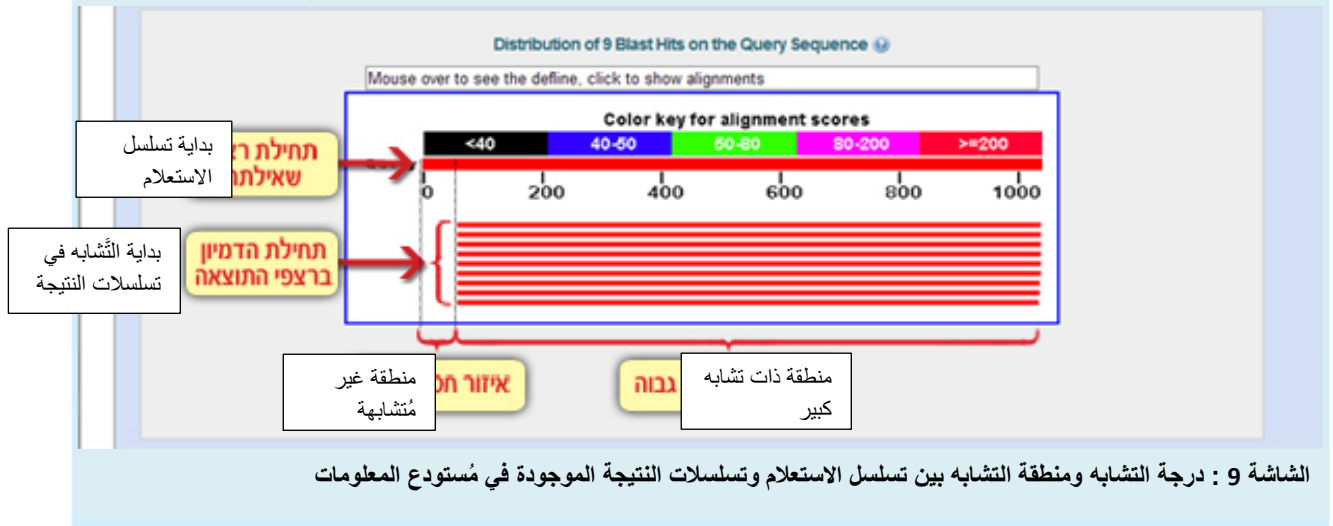


الشاشة 8: صفحة نتائج البحث – القسم 2: العرض البياني

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

- أ. درجة التشابه كبيرة جدًا. يوجد تشابه كبير على طول كل تسلسل الاستعلام.
- ب. درجة التشابه قليلة. لا يوجد تشابه على طول كل تسلسل الاستعلام.
- ج. درجة التشابه قليلة. التشابه كبير في معظم تسلسل الاستعلام باستثناء آخره.
- د. درجة التشابه كبيرة. التشابه كبير في معظم تسلسل الاستعلام باستثناء أوله.

الإجابة هي : د. كل تسلسلات النتيجة ملونة باللون الأحمر مما يدل على درجة تشابه كبيرة جدًا بين تسلسل الاستعلام وتسلسلات النتيجة. حسب مكان تسلسلات النتيجة بالنسبة لتسلسل الاستعلام بالإمكان ملاحظة (الشاشة 9) وجود تشابه على طول معظم تسلسل الاستعلام، لكن ليس في بدايته (في طرفه الأيسر).



بعد أن عرفنا من خلال العرض البياني عن درجة التشابه ومناطق تشابه التسلسلات مع تسلسل الاستعلام نُحلّل نتائج البحث ونتمعّن في التسلسلات المُشابهة لتسلسل الاستعلام.

"سباق التسلسل" ("מירוץ החימוש") - تطوير "جيل جديد" من المضادات الحيوية (الأنتيبيوتيك).

المهمة 1: البحث عن تسلسل النوكلوئيدات المشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 6 من 8)

وصف السجلات (تياور رسومات)

نهدف لإيجاد تسلسل مشابه لتسلسل الاستعلام. لذلك نَمعن النظر في المعلومات المُرَافقة لتسلسلات النتيجة. القسم الثالث من صفحة النتيجة يُسمّى القسم الوصفي (Descriptions - الحלק התיאורי) (الشاشة 10). يشمل هذا القسم قائمة تعرض كود التعرّف (קוד הזיהוי) لسجلات التسلسلات المشابهة لتسلسل الاستعلام، وصف قصير لمحتوى السجل ومقاييس مختلفة تُعطي علامة للتشابه بين تسلسل الاستعلام وتسلسل النتيجة.

Accession	Description	Max score	Total score	Query coverage	E-value	Max ident
M15083.1	P.chrysogenum IPS gene encoding isopenicillin N synthetase, com	1397	1397	94%	0.0	92%
XM_002559067.1	Penicillium chrysogenum Wisconsin 54-1255 isopenicillin N synthas	1386	1386	94%	0.0	92%
AM920436.1	Penicillium chrysogenum Wisconsin 54-1255 complete genome, cor	1386	1386	94%	0.0	92%
EF601124.1	Penicillium chrysogenum strain Wisconsin 54-1255 penicillin biosyn	1386	1386	94%	0.0	92%
QQ192518.1	Penicillium chrysogenum strain AS-P-78 hypothetical protein genes	1386	1386	94%	0.0	92%
X17436.1	P.chrysogenum isp gene for isopenicillin N synthase	1386	1386	94%	0.0	92%
XM_001825396.1	Aspergillus oryzae RIB40 hypothetical protein partial mRNA	1371	1371	93%	0.0	92%
AP007169.1	Aspergillus oryzae RIB40 pep_5003a	1371	1371	93%	0.0	92%
XM_002380605.1	Aspergillus fla... N synthetase PcbC, mRNA	1351	1351	92%	0.0	91%

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

مقياس ال-Max score هو مقياس يُظهر إلى أيّ مدى يتشابه السجلّ الذي وُجد في مُستودع المعلومات مع تسلسل الاستعلام. كلما كانت قيمة ال-score أعلى فإنّ السجلّ يُشبه تسلسل الاستعلام أكثر.

6. بحسب مقياس Max score الموجود في الجدول، أيّ السجلات يحتوي على التسلسل الأكثر تشابهًا مع تسلسل الاستعلام؟

- أ. السجلّ الموجود في الأعلى (P.chrysogenum IPS gene encoding isopenicillin N synthetase).
- ب. السجلّ الموجود في الأسفل (Aspergillus flavus NRRL3357 isopenicillin N synthetase PcbC).
- ج. السجلّ الأوسط (Penicillium chrysogenum strain AS-P-78 hypothetical protein).
- د. لا يمكن أن نُحدّد ذلك لأنّ لجميع التسلسلات نفس نسبة التشابه.

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

7. بالاعتماد على مُعطيات الجدول، إلى أي بروتين يُشَفَّر تسلسل الاستعلام حسب رأيك؟

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

الإجابة هي: ب. كما يُمكن أن نلاحظ في الشاشة الناتجة (شاشة 11)، اسم الجين الأكثر شبيهاً بتسلسل الاستعلام هو isopenicillin N synthetase (أو بالعبرية איזופניצילין-N סינטאז). لذلك من المرجح الافتراض أن تسلسل الاستعلام يحوي جيناً مُشابهاً أيضاً.
للمعلم: انتبهوا أن اسم الجين هو IPS واسم البروتين IPNS. لتسهيل الأمر خلال الفعالية نسمي الجين أيضاً باسم IPNS.

Descriptions

Legend for links to other resources: UniGene GEO Gene Structure Map View

Sequences producing significant alignments:

Accession	Description	Max score	Total	Query	E value	Max ident
M15083.1	P.chrysogenum IPS gene encoding isopenicillin N synthetase, comp	1386	1386	94%	0.0	92%
XM_002569067.1	Penicillium chrysogenum Wisconsin 54-1255 isopenicillin N synthas	1386	1386	94%	0.0	92%
AM920436.1	Penicillium chrysogenum Wisconsin 54-1255 complete genome, cor	1386	1386	94%	0.0	92%
EF601124.1	Penicillium chrysogenum strain Wisconsin 54-1255 penicillin biosyn	1386	1386	94%	0.0	92%
DQ192518.1	Penicillium chrysogenum strain AS-P-78 hypothetical protein genes	1386	1386	94%	0.0	92%
X17436.1	P.chrysogenum isp gene for isopenicillin N synthase	1386	1386	94%	0.0	92%
XM_001825396.1	Aspergillus oryzae RIB40 hypothetical protein partial mRNA	1371	1371	93%	0.0	92%
AP007169.1	Aspergillus oryzae RIB40 DNA, SC038	1371	1371	93%	0.0	92%
XM_002380605.1	Aspergillus flavus NRRL3357 isopenicillin N synthetase PcbC, mRNA	1351	1351	93%	0.0	91%

اسم الجين الأكثر شبيهاً بتسلسل الاستعلام

שם הגן הדומה ביותר לרצף השאלתה

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

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

- أ. Penicillium chrysogenum (فطر البنسيليوم - فطريّة הפנצילينيوم).
- ب. Aspergillus oryzae (فطر رشاشيّة أوريژه - فطريّة אספרגילוס אוריזא).
- ج. Escherichia coli (بكتيريا الإشريكية القولونية - حيידק האשרכיה קולי).
- د. لا يمكن التحديد .

الإجابة هي: أ. Penicillium chrysogenum (فطريّة הפנצילينيوم- فطر البنسيليوم)

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

"سباق التسلُّح" ("مירוץ החימוש") - تطوير "جيل جديد" من المضادات الحيوية (الأنتيبيوتيك).

المَهْمَة 1: البحث عن تسلسل النوكلوئيدات المُشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 7 من 8)

مُقارنة التسلسلات

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

نتمَعن في مُقارنة (مُحاذاة) التسلسلات الأولى. كل مُقارنة تضمُّ 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 شبيهاً به، والموجود في مُستودع المعلومات، كود التعرّف (קוד הזיהוי) الخاص بهذا التسلسل هو M15083.1. يُعرض كلُّ تسلسل كجديلة واحدة مُرقَّمة حسب تسلسل النوكلوئيدات الخاص بها. يظهر خط عموديّ في كل موضع "עמדה" يتواجد فيه نفس النوكلوئيد في تسلسل الاستعلام (التسلسل الأعلى) والتسلسل المُشابه له (التسلسل السُفليّ)، أنظر المثال الذي يظهر في الإطار الأخضر. عندما تتواجد نوكلوئيدات مُختلفة في التسلسلين، لا يظهر خط (أنظر المثال بالإطار الزهريّ). تُسمّى هذه الطريقة من المُقارنة باسم التراصف التسلسلي " העמדת רצפים " وتعلَّم عنها بتوسُّع في الأداة [ClustalW](#) (أنظر المَهْمَة الثانيّة في فعاليّة الطُّفرات تُنقذ الحياة "מוטציות מצילות חיים" في موضوع الهموجلوبيين).

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

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

الإجابة هي: ب. نلاحظ في الشاشة التي تظهر أمامنا (الشاشة 13) أنَّ نسبة التَّشابه هي 92%. التَّشابه موجود في 909 موضع من أصل 981. انتبهوا إلى أنه بالرَّغم من التَّشابه الكبير الموجود على طول كلِّ التسلسل، توجد نوكلونتيات قليلة ليست مُتطابقة في التسلسلين

Select All Get selected sequences Distance tree of results

> [gb|MI5083.1|PECIPS](#) P.chrysogenum IPS gene encoding isopenicillin N synthetase, complete cds
Length=996

Score = 1397 bits (756) Expect = 0.0
Identities = 909/981 (92%)
Strand=Plus/Plus

میدت הדמיון (92%) ומספר העמודות (909)
מספר סה"כ העמודות (981) בהן נמצא דמיון

نسبة التَّشابه (92%) وعدد المواضع المُتشابهة
(909) من مجموع كل المواضع (981).

Query	61	ATGGCTTCCACTCTCAAGGC	GGTGAC	120
Sbjct	1	ATGGCTTCCACCCCAAGGC	GGCGAC	60
Query	121	AATATGGAGGAGAAGATGAAGGTTGCCCGCGGATTGACGCTGCCTCGCGGACACCGGC		180
Sbjct	61	AATATGGAGGAGAAGATGAAGGTTGCCCGCGGATTGACGCTGCCTCGCGGACACCGGC		120
Query	181	TTCTTCTACGCGGTCAACCACGGTGTGGATGTGAAGCGACTCTCGAACAAAGACCAGGGAG		240
Sbjct	121	TTCTTCTACGCGGTCAACCACGGTGTGGATGTGAAGCGACTCTCGAACAAAGACCAGGGAG		180
Query	241	TTCCACTTTTCTATCACAGACGAAGAGAAGTGGGACCTCGCGATTGCGGCTACAACAAG		300
Sbjct	181	TTCCACTTTTCTATCACAGACGAAGAGAAGTGGGACCTCGCGATTGCGGCTACAACAAG		240
Query	301	GAGCACCAGGACCAGATCCGGGCCGGGTACTATTATCTATCCCAG-GCAAAAAGGCTGT		359
Sbjct	241	GAGCACCAGGACCAGATCCGTGCCGATACTACCTGTCCATTCCGGAG-AAAAGGCCGT		299
Query	360	GGAATCCTTCTGCTACCTGAACCCCAACTTCAAGCCCGACACCCTCTCATCCAGTCGAA		419
Sbjct	300	GGAATCCTTCTGCTACCTGAACCCCAACTTCAAGCCCGACACCCTCTCATCCAGTCGAA		359
Query	420	GACTCCCACTCACGAGGTCAACGTGTGGCCGGACGAGAAGAAGCATCCGGGCTCCGGGA		479
Sbjct	360	GACTCCCACTCACGAGGTCAACGTGTGGCCGGACGAGAAGAAGCATCCGGGCTCCGGGA		419

```

Query 480 GTTCGCCGAGCAATACTACTGGGATGTGTTTCGGGCTCTCGTCTGCCTTGCCTGCGAGGCTA 539
Sbjct 420 GTTCGCCGAGCAATACTACTGGGATGTGTTTCGGGCTCTCGTCTGCCTTGCCTGCGAGGCTA 479
Query 540 TGCTCTGGCACTGGGCAAGAGGAGGACTTCTTCAGCCGCCACTTTAAGAAGGATGACGC 599
Sbjct 480 TGCTCTGGCGCTGGGCAAGGAGGACTTCTTTAGCCGCCACTTCAAGAAGGAAGACGC 539
Query 600 CCTCTCCTCGGTGTTCTCATCCGCTACCCATTTTATA-CCCCATCCCACGCGGCCA 658
Sbjct 540 GCTCTCCTCGGTGTTCTGATTGTTACCCGTAACCT-GAACCCCATCCCACCTGCGGCCA 598
Query 659 TCAAGACGGCGGAGGACGGCACCCATTTTGGAGTTTCGAATGGCATGAGGACGTGTGCGTCA 718
Sbjct 599 TTAAGACGGCGGAGGACGGCACCCAAATTGAGTTTCGAATGGCATGAGGACGTGTGCGTCA 658
Query 719 TTACCGTCTGTACCACTCA-ACGTG-CAGAACCTGCAAGTGGAGAC-CCCTCAAGGCT 775
Sbjct 659 TTACCGTCTGTACCACTC-AGACGTGGC-GAACCTGCAAGTGGAGATGCC-CAGGTT 715
Query 776 ACCTTGACATCGAGGCGAACGACACCGGCTACCTGATCAACTGCGGCAGCTACATGGCAC 835
Sbjct 716 ACCTCGATATCGAGGCGGACGACACCGCTACCTGGTCAATTGCGGCAGCTACATGGCAC 775
Query 836 ACATCACCACAACTACTACCCCGCACCCATCCACCGGGTCAAGTGGGTGAACGAGGAGC 895
Sbjct 776 ACATCACCACAACTACTACCCCGCTCCCATCCACCGGGTCAAGTGGGTGAACGAGGAGC 835
Query 896 GCCAATCCCTCCCGTTCTTCGTCAATCTGGGATTTAATGATACCGTCCAGCTGTGGGATC 955
Sbjct 836 GCCAATCCCTCCCGTTCTTCGTCAATCTGGGATTTAATGATACCGTCCAGCCGTGGGATC 895
Query 956 CTAGCA-GCCCCACGGCAAGACCGA-CAAG-GAGCCAGTCTCCTACGGCCAGTATCTGC 1012
Sbjct 896 CTAGCAAGGAA-GACGGCAAGACCGATCA-GCG-GCCAATCTCGTACGGCGACTATCTGC 952
Query 1013 AGAATGGCTTAGTTAGT-TAA 1032
Sbjct 953 AGAACGGATTAGTTAGTCTAA 973

```

الشاشة 13 : يُظهر تَرَاصف التسلسلات (المُحاذاة- العمدت رציפם) مدى التَّشابه بين تسلسل الاستعلام وتسلسل النتيجة التي اخترناها

للمُعلم : لاحظنا في فعالية "الطَّفرات تُنقذ الحياة" أنَّ مُستودعات المعلومات ديناميكية وتُضاف إليها بشكل مُستمر سجلات جديدة ويتمُّ تعديل السجلات القائمة فيها أيضاً، كذلك يتمُّ تعديل الأدوات البيوإنفورماتية وتطويرها بشكل مُستمر أيضاً. التَّحديث في خوارزميات (ألغورثيم) أداة البحث ClustalW أدت إلى تغيير التَرَاصف (المُحاذاة)، الذي يظهر في الشاشة 13 الموجودة في الموقع، بالرَّغم من أنَّ السجل الأكثر شبهاً بتسلسل الاستعلام لم يتغيَّر، كما لم تتغيَّر قيمة ال Score أيضاً. بإمكاننا الملاحظة أنَّه في المُحاذاة بين التسلسلات التي نُنفِّذها اليوم عدد أقل بكثير من الفراغات (1 من 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). استغلُّوا هذا من أجل شرح وتوضيح الديناميكية والتَّطور في البيوإنفورماتيكاً.

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

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

الإجابة هي: أ. 1032- 61

11. في أي نوكلوتيد يبدأ تماثل (هومولوجيا) تسلسل الجين isopenicillin N synthetase (المُشار له بSbjct) مع تسلسل الاستعلام وبأي نوكلوتيد ينتهي التَّماثل؟

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

الإجابة هي: ج. كما يمكننا أن نرى من المُحاذاة (الشاشة 14)، يبدأ التَّشابه بين تسلسل النتيجة وتسلسل الاستعلام في النوكلوتيد الموجود في الموضع 1 وينتهي في النوكلوتيد الموجود في الموضع 973.

Alignments

Select All Get selected sequences Distance tree of results

>gb|M15083.1|FECIPS P.chrysogenum IPS gene encoding isopenicillin N synthetase, complete cds
Length=996

Score = 1397 bits
Identities = 90 / 111 (81%)
Strand=Plus/Plus

رقم الموضع في تسلسل الاستعلام الذي يبدأ فيه التّشابه

Query	61	GGTCCCCAAGATCGATGTGTCGCCCCCTGTTTGGTGAC	120
Sbjct	1	GGTCCCCAAGATCGACGTGTCGCCCCCTGTTTCGGCGAC	60
Query	121	ACGCGCGATTGACGCTGCCTCGCGCGACACCGGC	180
Sbjct	61	ACGCGCGATTGACGCTGCCTCGCGCGACACCGGC	120
Query	181	TTCTTCTACGCGGTCAACCACGGTGTGGATGTGAAGCGACTCTCGAACAGACCAGGGAG	240
Sbjct	121	TTCTTCTACGCGGTCAACCACGGTGTGGATGTGAAGCGACTCTCGAACAGACCAGGGAG	180
Query	241	TTCCACTTTTCTATCACAGACGAAGAGAAGTGGACCTCGCGATTTCGCGCTACAACAAG	300
Sbjct	181	TTCCACTTTTCTATCACAGACGAAGAGAAGTGGACCTCGCGATTTCGCGCTACAACAAG	240
Query	301	GAGCACCAGGACCAGATCCGGCCGGGTACTATTTATCTATCCCAG-GCAAAAAGGCTGT	359
Sbjct	241	GAGCACCAGGACCAGATCCGTGCCGGATACTACCTGTCCATTCCGGAG-AAAAAGGCGT	299
Query	360	GGAATCCTTCTGCTACCTGAACCCCACTTCAAGCCCGACCACCCTCTCATCCAGTCGAA	419
Sbjct	300	GGAATCCTTCTGCTACCTGAACCCCACTTCAAGCCCGACCACCCTCTCATCCAGTCGAA	359
Query	420	GACTCCCACTCACGAGGTCAACGTGTGGCCGGACGAGAAGAAGCATCCGGGCTTCCGCGA	479
Sbjct	360	GACTCCCACTCACGAGGTCAACGTGTGGCCGGACGAGAAGAAGCATCCGGGCTTCCGCGA	419

السّائِلة به متّحیل הדמיון מספר העמודה ברצף

رقم الموضع في تسلسل النتيجة الذي يبدأ فيه التّشابه

Query	480	GTTCCGCCGAGCAATACTACTGGGATGTGTTCCGGCTCTCGTCTGCCTTGCTGCGAGGCTA	539
Sbjct	420	GTTCCGCCGAGCAATACTACTGGGATGTGTTCCGGCTCTCGTCTGCCTTGCTGCGAGGCTA	479
Query	540	TGCTCTGGCACTGGGCAAAGAGGAGGACTTCTTCAGCCGCCACTTTAAGAAGGATGACGC	599
Sbjct	480	TGCTCTGGCGTGGGCAAAGAGGAGGACTTCTTTAGCCGCCACTTCAAGAAGGAAGACGC	539
Query	600	CCTCTCCTCGGTCTCTCATCCGCTACCCATTTTTAGA-CCCCATCCCACCAGCCGCCA	658
Sbjct	540	GCTCTCCTCGGTTGTTCTGATTCTGTTACCCGTACCT-GAACCCCATCCCACCTGCCGCCA	598
Query	659	TCAAGACGGCGGAGGACGGCACCATTTTGAGTTTCGAATGGCATGAGGACGTGCTGCTCA	718
Sbjct	599	TTAAGACGGCGGAGGACGGCACCACAAATTGAGTTTCGAATGGCATGAGGACGTGCTGCTCA	658
Query	719	TTACCGTCTGTACCACTCCA-ACGTG-CAGAACCTGCAAGTGGAGAC-CCCTCAAGGCT	775
Sbjct	659	TTACCGTCTGTACCACTCCA-AGACGTGGC-GAACCTGCAGGTGGAGATGCC-CAAGGTT	715
Query	776	ACCTTGACATCGAGGCGAAGCACCACCGGCTACCTGATCAACTGCGGCAGCTACATGGCAC	835
Sbjct	716	ACCTCGATATCGAGGCGGACGACACCGCTACCTGGTCAATTGCCGCAGCTACATGGCAC	775
Query	836	ACATCACCACCAACTACTACCCCGCACCCATCCACCGGGTCAAGTGGGTGAACGAGGAGC	895
Sbjct	776	ACATCACCACCAACTACTACCCCGCTCCCATCCACCGGGTCAAGTGGGTGAACGAGGAGC	835
Query	896	GCCAATCCCTCCCGTCTTTCGTCGAATCTGGGATTTAATGATACCGTCCAGCTGTGGGATC	955
Sbjct	836	GCCAATCCCTCCCGTCTTTCGTCGAATCTGGGATTTAATGATACCGTCCAGCGTGGGATC	895
Query	956	CTAGCA-GCCCCGACGGCAAGACCGA-CAAG	1012
Sbjct	896	CTAGCAAGGAR-GACGGCAAGACCGATCA-G	952
Query	1013	AGAATGGCTTAGTTAGT-TAA	1032
Sbjct	953	AGAACGGATTAGTTAGTCTAA	973

رقم الموضع في تسلسل الاستعلام الذي ينتهي فيه التشابه

رقم الموضع في تسلسل النتيجة الذي ينتهي فيه التشابه

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

للمعلم : يجب أن يعرف الطلاب أن 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. بالاعتماد على طول الجين المعروف في قسم العرض البياني (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 أن نلاحظ أنَّ طول تسلسل الاستعلام هو 1032 نوكلونتيدي، لكنَّ التماثل موجود فقط بين النوكلونتيديات 1032-61. من هنا فإن بداية تسلسل الاستعلام تختلف كثيرًا عن تسلسل النتيجة، ولذلك لا تُعرض بداية تسلسل الاستعلام في مقارنة التسلسلات. كذلك يُمكن أن نلاحظ في العرض البيانيّ (בהצגה הגרפית)، عدم وجود تماثل بين بداية تسلسل الاستعلام (تقريبًا 60 نوكلونتيدي في بداية التسلسل) وتسلسلات النتيجة. هناك احتمالان لتفسير حقيقة عدم وجود تشابه بين الطرفين 5' (البداية) في تسلسل الاستعلام وتسلسل النتيجة:

1. بما أنَّ الحديث عن تسلسلات مصدرها من كائنات مُختلفة (لكنَّها مُتشابهة جدًا – مصدر التسلسلين من فطريات-) بالإمكان وجود اختلافات مُعيّنة بين تسلسل الجينين.

2. لأنَّ مصدر تسلسل الاستعلام من مقطع استنسخ داخل بلاسميد خلال بناء مكتبة جينوميّة، من الممكن أن يكون التسلسل في طرف المقطع ليس تابعًا للجين isopenicillin N synthetase، ومصدره من البلاسميد أو من منطقة مُجاورة في الجينوم مثلاً. 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(1032-61)، لا يوجد في هذه المنطقة تطابق في كل النوكلونتيديات، يوجد عدد من المواضع يختلف فيها النوكلونتيدي في تسلسل الاستعلام عنه في تسلسل النتيجة.

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

- أ. أمبيسلين
- ب. كاناميسين
- ج. بنسلين
- د. لا يُمكن أن تُخمن.

الإجابة هي: ج. بنسلين.

" **سباق التسلّح** (" **מירוץ החימוש** ") - **تطوير "جيل جديد" من المُضادات الحيويّة (الأنتيبيوتيك).**

المهمّة 1: البحث عن تسلسل النوكلونتيديات المُشابه لتسلسل الاستعلام (صفحة 8 من 8)

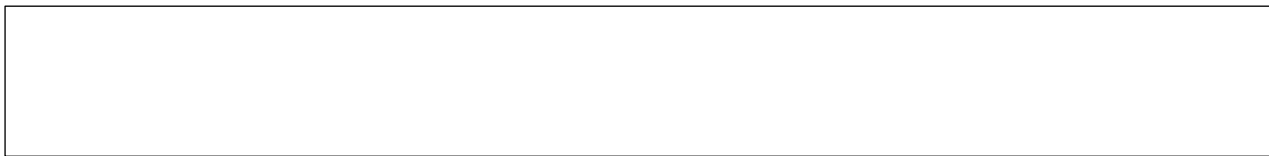
إجمال المهمّة 1

بحثنا في هذه المهمّة عن هويّة التسلسل الذي عزلناه، كُنّا نشك أن له وظيفة في المسار البنائي (مسلول הביوسينتסי) لإنتاج مضادّ حيويّ في الفطر. من أجل إيجاد هويّة التسلسل، استعملناه كاستعلام بحث في مُستودعات معلومات تسلسلات النوكلونتيديات بواسطة الأداة BLASTn. أظهرت نتائج البحث عددًا من التسلسلات ذات تشابه كبير مع تسلسل الاستعلام. التسلسلات الأكثر تشابهًا تُشفر لإنزيم isopenicillin N synthetase ومصدرها من فطر البنسيليوم [פנציליום \(Penicillium chrysogenum\)](#). من اسم الفطر، فطر البنسيليوم ، يُمكن أن نُخمن أنه يُنتج المُضادّ الحيوي بنسلين.



14. تعلمنا في المَهَمَّات السابقة عن الأداة Entrez، التي تُمكن هي أيضًا من البحث في مُستودعات معلومات بيولوجية.

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



للمعلم: يُمكن عرض السؤال للنقاش في الصف. الأداة Entrez و BLAST تُستعملان لإيجاد سِجَلَات في مُستودعات المعلومات (مאגרי מידע)، لكنَّ هذه الأدوات تعتمد على أسس بحث مُختلفة. الأداة Entrez هي أداة بحث نصية تعتمد على إيجاد كلمات بحث في الحقول المُختلفة للسِجَل، بينما BLASTn تعتمد على مُقارنة تسلسل الاستعلام مع تسلسلات النوكليوتيدات الموصوفة في السِجَلَات المُختلفة، تُمَّحَاذاة 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 المُشَفَّر للهيموجلوبين عند الانسان)، ولكنَّ تسلسل النوكليوتيدات (أو الأحماض الأمينية) ذاته ليس موجودًا لدينا. بالمُقابل استعمال الأداة BLASTn مُناسب للحالات التي يكون فيها التسلسل موجودًا لدينا، لكننا نرغب بالبحث عن تسلسلات مُشابهة في مُستودعات المعلومات، والتعرُّف من خلالها على هوية التسلسل وعلى وظائفه المُمكنة. يُمكن أن تُستعمل هذه الأداة للبحث عن تسلسلات مُماثلة لتسلسل مُعطى من كائنات أخرى وهي ما تُعرف بالعبرية רצפים פרלוגיים.

لدينا هنا تسلسل فقط، ولا توجد لدينا أي معلومات عن هوية الجين أو العملية 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.

تعلَّمنا في هذه المَهَمَّة أن دمج طرق الهندسة [הנדסה גנטית](#) الوراثية مع الأداة البيوإنفورماتية BLASTn تُساعد الباحثين على معرفة هوية الجين المُشترك في عملية بيوكيماوية معيَّنة. تعرَّفنا في هذه الفعالية على الجين المُشترك بإنتاج المُضادَّ الحيويّ بنسلين في الفطر. استعملنا في بداية البحث طرق الهندسة الوراثية لإنتاج أنواع طافرة من الفطر، تضرَّرت قدرتها على إنتاج المُضادَّ الحيويّ. حدَّدنا بواسطة استعمال المكتبة الجينومية الجين المُشترك في إنتاج المُضادَّ الحيويّ، بواسطة طريقة سانجر ([שיטת סנجر](#)) حدَّدنا تسلسل نوكليوتيدات الجين. ولكنَّ حتى الآن لم نعرف ما هي هوية الجين ولأي بروتين يُشَفَّر. من أجل مُجابهة هذا التَّحدي توجَّهنا إلى مجال البيوإنفورماتيكا واستعملنا الأداة BLASTn. نتائج تحديد تسلسل الجين المُشترك في إنتاج المُضادَّ الحيويّ، أُستعملت كتسلسل استعلام البحث.

قارن مُحرك البحث BLASTn تسلسل الاستعلام مع التسلسلات الموجودة في مُستودعات المعلومات بهدف العثور على تسلسلات مشابهة لتسلسل الاستعلام. أظهر البحث عددًا من التسلسلات التي تُشبه تسلسل الاستعلام بشكلٍ كبير. الأكثر شبيهاً من بينها هو الجين (IPS) isopenicillin N synthase الذي يُشَفَّر إلى البروتين isopenicillin N synthase (IPNS). يشترك هذا البروتين بإنتاج المُضادَّ الحيويّ بنسلين في الفطر. وجود حفظ تسلسلي كبير (שימור גבוה) بين التسلسلات يدلُّ غالبًا على حفظ في المبنى والفعالية. هكذا يُمكننا أن نكون على يقين بأنَّ الفطر الذي عزلناه يُنتج هو أيضًا البنسلين ولا يُنتج مضادَّ حيويّ جديد كما تمنى الباحث. لكنَّ علينا أن ندعم هذا بواسطة أدوات إضافية. في المَهَمَّات التالية سنفحص إذا كان التسلسل الموجود لدينا يُشَفَّر إلى إنزيم IPNS، سنتعرَّف أكثر على هذا الإنزيم وسنستعمل أدوات بيوإنفورماتية إضافية تُساعدنا على التعرُّف على الأجزاء المُهمَّة لأدائه كما سنتعرف أيضًا على مبناه الثلاثي الأبعاد.