# משימה 4 - המוטציה

## זוכרים ש...

כדי להצליח במשימה זו עליכם להכיר היטב את מאפייני הגנים, סוגי מוטציות וכיצד מתועתק המידע ב-DNA ומתורגם לחלבון. כמו כן עליכם להכיר את תחום הגנום והביואינפורמטיקה, סמני שונות גנטית ומאגרי מידע.

## לפרק על פרויקט הגנום

כדי להצליח במשימה זו עליכם להכיר היטב את מאפייני הגנים, סוגי מוטציות וכיצד מתועתק המידע ב-DNA ומתורגם לחלבון. כמו כן עליכם להכיר את תחום הגנום והביואינפורמטיקה, סמני שונות גנטית ומאגרי מידע.

## מה שרצינו להוכיח…

במשימה הקודמת, תוך כדי חיפוש במאגרי מידע ממוחשבים, מצאתם הומולוגיה בין גן שמעורב בתהליך השמיעה בעכבר ובין גן בכרומוזום מספר 5 בגנום האנושי. הגן האנושי הוא כעת גן מועמד. אם יתברר כי הוא מעורב בשמיעה גם באדם, יצטרף גן זה לרשימה של כמה עשרות גנים אנושיים מוכרים, הידועים כמעורבים בתהליך השמיעה. אנו נצליח להוכיח, שהגן שנחשב כעת מועמד הוא אכן הגן שאנו מחפשים, אם יעלה בידנו להראות שלכל החירשים הבוגרים במשפחה, ורק להם, יש אלל אחד פגום של הגן. כששני האללים הללו תקינים, האדם שומע. כשאחד האללים פגום, האדם שנושא אותו עלול ללקות בחירשות בבגרותו.

## מה נעשה במשימה זו?

החוקרים איתרו במאגר המידע אלל תקין של הגן המועמד. רצף ה-DNA של האלל התקין ידוע. מהו הצעד הבא, לדעתכם? איזו שאלה ישאלו החוקרים? בשלב זה על החוקרים למצוא את ההבדל בין אלל שנחשב תקין ובין אלל שנחשב מוטנט. כלומר, לאתר את המוטציה ברצף של האלל שגורם לחירשות בגיל מבוגר. לשם כך הם קובעים את רצף ה-DNA של האלל הפגום הקיים אצל החירשים (הרצף התקין מצוי במאגר המידע). כעת ניתן להשוות בין רצף DNA של אלל תקין ורצף DNA של אלל פגום, ולנסות לאתר מוטציה. ההשוואה תיעשה בעזרת תוכנת BLAST השוואתי, המשווה בין שני רצפים נתונים. לצורך הפעילות שתלנו במאגר המידע הסגור רצף של האלל המוטנטי. רצף זה אינו מופיע במאגר העולמי, אף על פי שניתן למצוא במאגר רצפים מוטנטיים רבים של גנים אחרים.

## נשווה בעזרת ה-Blast

[לכניסה ל-BLAST השוואתי](http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PAGE_TYPE=BlastSearch&PROG_DEF=blastn&BLAST_PROG_DEF=megaBlast&BLAST_SPEC=blast2seq)

הזינו את מספר הרשומה NM\_002700 לחלון הזנת הרצף הראשון. זהו רצף ה-mRNA של האלל התקין.

הזינו את הרצף המופיע ב[קישור הבא](https://stwww1.weizmann.ac.il/bioinformatics/mrna/) לחלון הזנת הרצף השני. זהו רצף ה-mRNA של האלל הפגום.

הקליקו על לחצן ה-BLAST.

התבוננו בדף תוצאות ההשוואה בין רצפי ה- mRNA התקין והמוטנטי וענו על השאלות הבאות:

1. האם קיים הבדל ברצף ה-DNA בין אלל (mRNA) תקין ומוטנטי?
   1. כן, נראה שחלה מוטציה באלל שמאפין את החירשים.
   2. לא, אין כל הבדל.
2. איזו מוטציה התרחשה באלל שמאפיין את החירשים בלבד?
   1. הוספה
   2. נקודתית
   3. כרומוזומלית
   4. החסרה
3. אורכו של רצף ה-mRNA התקין הוא 1017 בסיסים. על פי ההשוואה בין הרצף התקין והרצף המוטנטי ניתן לקבוע כי אורכו של רצף ה-mRNA המוטנטי הוא:
   1. 1017 בסיסים
   2. 1025 בסיסים
   3. 1009 בסיסים
   4. 2224 בסיסים
4. מבין האפשרויות הבאות, מהי האפשרות הסבירה? המוטציה התרחשה:
   1. בתאים באוזן, אצל כל אחד מהחירשים.
   2. בכל התאים, אצל כל אחד מהחירשים.
   3. בתאי המין, אצל כל אחד מהחירשים.
   4. בתא מין של אחד מאבות השושלת
5. מבין האפשרויות הבאות, מהי האפשרות הלא סבירה? האלל המוטנטי גורם:
   1. לשינוי של מסגרת הקריאה של הגן
   2. ליצירה של חלבון המכיל את אותן חומצות אמיניות, אבל בסדר שונה
   3. להופעת קודון עצירה של התרגום במיקום שנה לעומת הגן התקין
   4. ליצירה של חלבון לא פעיל או שהחלבון לא יווצר כלל
6. המוטציה גורמת בפועל להזזה של מסגרת הקריאה כך שמופיע קודון עצירת תרגום מוקדם. התרגום מסתיים בקודון מספר 299 במקום בקודון מספר 574. נסו להסביר כיצד שינוי כזה ברצף DNA יכול לגרום לחירשות. בתשובתכם התיחסו ל- DNA, mRNA יצירת חלבון, תפקיד החלבון והפנוטיפ.

## תשובות לשאלות רבות-הברירה

1. א
2. ד
3. ג
4. ד
5. ב
6. הזזה של מסגרת הקריאה גורמת להופעת קודון עצירה מוקדם. ה-mRNA המתועתק על פי תבנית רצף ה-DNA המוטנטי הוא קצר מה-mRNA הנורמלי. החלבון המתורגם לפי תבנית ה-mRNA המוטנטי קצר מהחלבון התקין. הגן שבו אנו עוסקים מקודד לחלבון שהוא גורם תעתוק. החלבון הקצר שנוצר על פי תבנית האלל המוטנטי, אינו פעיל כגורם תעתוק. מסיבה זו הגנים שעליהם משפיע גורם התעתוק שאיתרנו אינם מתועתקים, או שהם מתועתקים יתר על המידה. איננו יודעים בשלב זה על אילו גנים משפיע גורם התעתוק שאיתרנו, אילו גנים הוא מפעיל ואילו גנים הוא מדכא. אנו יודעים כי מי שיש לו אלל אחד כזה פגום יהיה חירש בבגרותו.

## הסבר על המסיחים של שאלה 4

מסיח א' לא נכון: המוטציה עוברת בתורשה במשפחה, לכן אין זה סביר שהתרחשה בתאי האוזן.

מסיח ב' לא נכון: המוטציה התרחשה בתא מוצא לתאים רבים.

מסיח ג' לא נכון: הסיכוי להתרחשות מוטציה זהה אצל בני משפחה הוא אפסי.

## מה למדתם במשימה זו?

איתרתם מוטציה שמאפיינת את החירשים בלבד, תוך שימוש בתוכנת BLAST השוואתי. זיהיתם את המוטציה המבדילה בין רצף תקין של שומעים לרצף מוטנטי של חירשים בוגרים. הראיתם כי אכן יש הבדל משמעותי בין אלל תקין ובין אלל מוטנטי. זו ההוכחה לכך שהגן המועמד הוא הגן המעורב בתהליך השמיעה.

הגן אינו "מועמד" עוד – מצאתם את מה שחיפשתם!

## מונחים המופיעים במשימה

1. **DNA (Deoxyribonucleic acid)** - מולקולה של חומצת גרעין המאחסנת את המידע התורשתי החיוני למבנם ותפקודם של היצורים ומאפשרת את העברתו של מידע זה מדור לדור. מולקולה זו בנויה משני גדילים מפותלים. כל גדיל בנוי מרצף של נוקלאוטידים. הגדילים מוחזקים יחד על ידי קשרים חלשים בין זוגות הבסיסים בנוקלאוטידים. ארבעת הנוקלאוטידים המרכיבים את ה-DNA מכילים את הבסיסים (A) אדנין, (C) ציטוזין, (G) גואנין, (T) טימין. זוגות בסיסים יכולים להווצר רק בין A ו-T ובין G ו-C, לכן רצף הבסיסים בכל אחד מהגדילים נגזר מבן זוגו. מולקולות ה-DNA מאורגנות בכרומוזומים.
2. **חלבון (Protein)** - פולימר של חומצות אמיניות, המחוברות זו לזו בקשרים פפטידיים. סדר החומצות האמיניות המרכיבות את החלבון נקבע על פי רצף הבסיסים של הגן המקודד לחלבון. חלבונים משמשים כמעט לכל תפקיד בגוף ובתא, בין השאר: הגנה, בנייה, תובלה וזירוז תהליכים כימיים. לכל חלבון יש תפקיד ייחודי. דוגמאות לחלבונים הם הורמונים, אנזימים ונוגדנים.
3. **גנום (Genome)** - מכלול החומר התורשתי של יצור. ביצור חד- תאי הגנום מצוי בתא הבונה את היצור,וביצור רב-תאי, הגנום מצוי ברוב התאים הבונים את היצור. הגודל של הגנום נמדד בדרך כלל במספר זוגות הבסיסים הבונים אותו.
4. **ביואינפורמטיקה (Bioinformatics)** - תחום מחקר מדעי העוסק במגוון פעילויות ממוחשבות המסייעות למחקר הביולוגי. לדוגמה: ניהול ואנליזה של מידע ביולוגי, ארגון נתונים, עיבוד ואבחון של רצפים, בנייה של מפות כרומוזומליות ועוד. חשוב במיוחד באנליזה של מידע שמצטבר במחקר הגנום.
5. **שונות גנטית (Genetic polymorphism)** - הבדלים ברצף DNA בין פרטים, קבוצות או אוכלוסיות, שיכולים להיות מקור להבדלים בביטוי של תכונה מסוימת. שונות גנטית שקיימת ביותר מ-1% מהאוכלוסיה נחשבת לשונות שימושית עבור אנליזות תאחיזה גנטית.
6. **הומולוגיה (Homology)** - דמיון במבנה של איבר או של מולקולה בין יצורים שונים, המרמזת על מוצא אבולוציוני משותף. לדוגמה: דמיון ברצפי DNA או חלבונים בין פרטים מאותו מין או בני מינים שונים.
7. **כרומוזום** (Chromosome ,ביוונית: כרומו-צבע, סומה-גופיף, גופיפים בעלי צבע) גופיפים המורכבים ממולקולת DNA ארוכה ומולקולות חלבון, הנצבעים בצבע חזק יחסית ליתר מרכיבי התא ומכילים את החומר התורשתי של התא. בפרוקריוטים קיים כרומוזום מעגלי יחיד בתא. אוקריוטים מכילים מספר כרומוזומים הממוקמים בגרעין התא. באדם 22 זוגות של כרומוזמים אוטוזומליים וזוג אחד של כרומוזומי מין.
8. **גן מועמד (Candidate gene)** - רצף DNA בגנום שמשערים שאלל פגום שלו יכול להיות מעורב בהופעת מחלה תורשתית.
9. **אלל (Allele)** - צורות שונות (כלומר הבדלים ברצף נוקלאוטידים) של גן אחת מהגרסאות החלופיות של רצף DNA הנמצאת באתר גנטי מסוים. כל גן רצף על הכרומוזומים האוטוזומלים הומולוגיים קיים בשני אללים (אלל אחד התקבל מכל הורה) אשר נמצאים בדיוק באותו מיקום על גבי כל אחד מהכרומוזומים. האללים יכולים להיות זהים או שונים זה מזה. אלל יכול להיות גן או סמן קבוע ב-DNA של כל בני האדם, לדוגמה לגן לצבע עיניים קיים אלל הקובע צבע כחול ואלל הקובע צבע חום. ביטוי התכונה תלוי ביחסי דומיננטיות רצסיביות בין אללים של גן מסוים. כיום הורחבה ההגדרה של אלל: כך, גם צורות שונות (הבדלים ברצף הנוקלאוטידים) של סמנים גנטיים מכונות אללים.   
   כשלגן מסוים (או סמן גנטי) יש יותר משני אללים מתיחסים אליו כאל בעל אללים מרובים (Multiple Allele). יש לזכור כי גם כאשר לגן מסוים יש מספר אללים, בתאיו של יצור מסוים נמצאים לכל היותר שניים מאללים אלה.
10. **מוטנט** (Mutant, בלטינית: מוטר-לשנות) אורגניזם שנושא גן שעבר מוטציה. נהוג להשתמש במילה מוטנט גם עבור גן שעבר מוטציה.
11. **מוטציה** (Mutation, בלטינית: מוטר-לשנות) שינוי כלשהו במידע התורשתי. לדוגמה- החסרה או הוספה של בסיס אחד או יותר של המידע התורשתי. לא כל מוטציה באה לידי ביטוי בפנוטיפ של הפרט. למעשה רק חלק קטן מאוד מהמוטציות המתרחשות באות לידי ביטוי. כאשר המוטציה חלה בתאי הזוויג היא עשויה לעבור בתורשה לצאצאים.
12. **Blast** - תוכנת מחשב שיש לה את היכולת להשוות בין רצפים. באמצעות תוכנה זו ניתן לזהות למשל גנים הומולוגים (בעלי רצף דומה) ביצורים שונים כמו אדם, זבוב פירות או תולעת, לחפש רצף בלתי ידוע במאגר כל הרצפים של הגנום, ועוד.