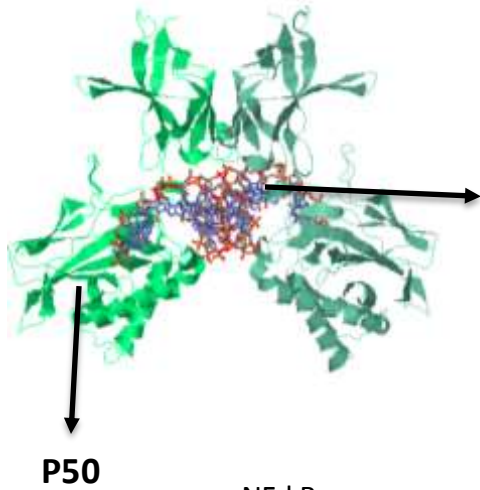




דף עבודה - גורם שעתוק NF-kB

DNA

P50

בדף עבודה זה תערכו היכרות מעמיקה עם **גורם שעתוק NF-kB**.

השאלות מתבססות על ערך הגורם שעתוק המופיע באתר Proteopedia על הפקטור שעתוק NF-kB.

שימו לב למאפיינים המוצגים בערך :

- ❖ בצד שמאל של הערך, נמצאת הדמיה של המבנה התלת מרחבי של הפקטור שעתוק NF-kB. הדמיה זו התקבלה הודות לגיבוש האנזים ופענוח מבנה הגביש בשיטת קריסטלוגרפיה בקרני X (קרני רנטגן).
- ❖ תצטרכו להעזר בהדמייה בכל עת על מנת להבין את המבניים הייחודיים של החלבון.
- ❖ בתוך הערך תפגשו עם מילים המודגשות **בצבע ירוק** לאורך הטקסט מפנות לנקודות מבט שונה במבנה התלת מימדי של הפקטור שעתוק. במהלך דף עבודה זה יקראו נקודות מבט אלו: **סצנות**. – מילים המודגשות **בכחול עם מנעול לידו** לאורך הטקסט מפנות לקישורים שיובילו אתכם למידע נוסף בנוגע למושג שעליו לחצתם.
- ❖ במהלך דף עבודה זה שולבו הוראות עבודה עם תוכנת JSmol המציגה את המודל התלת מימדי בערך הרעלן. **הוראות עבודה אלו סומנו בכתום** ומטרתן להקל עליכם להציג ולמצוא אזורים במודל התלת מימדי של החלבון.
- ❖ כמו כן תוכלו בכל עת לשלוט על הדינמיקה של המודל התלת מימדי המופיע בערך דרך לחיצה על spin Toggle על מנת להתחיל ולהפסיק את הסיבוב האוטומטי של המודל.

מומלץ כי תקראו את הערך כולו פעם אחת לפני שתיגשו לפתרון השאלות. לאחר מכן חיזרו לחלקים הרלוונטיים לפתרון השאלות.

בהצלחה ובהנאה!

דף עבודה על החלבון NF-kB

החלבון NF-kB הוא גורם שיעתוק הנמצא במצב לא משופעל בציטופלסמה ובעקבות סיגנלים חיצוניים, המפעילים מפל ריאקציות הגורמות לשפעול החלבון, הוא נחתך לחלבונים קטנים יותר, החודרים את ממברנת הגרעין ומהווים לפקטורי שיעתוק של גנים רבים.

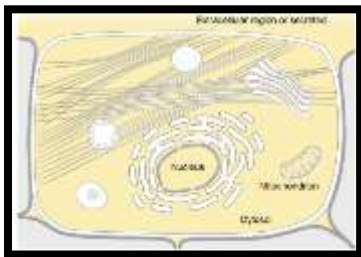
בעזרת הערך [בפרוטאופדיה](#) ננסה ללמוד על תפקיד NF-kB, מבנה החלבון p50, עיצוד רצפי החלבון והמשך המחקר על חלבון זה.

תיפקוד החלבון NF-kB

- הכנסו לערך [NF-kB](#) בפרוטאופדיה על ידי לחיצה על הקישור.

http://proteopedia.org/wiki/index.php/NF-kB_%28hebrew%29

1. קיראו בערך החלבון NF-kB בפרוטאופדיה, מה תפקיד החלבון? _____
2. גורמי שעתוק הם חלבונים שמוסטים את תהליך השעתוק של גנים שונים. לחצו על הקישור לערך "פקטור שעתוק" בויקיפדיה וכן בקישור לסרטון ממכון ויצמן הממחיש את תהליך השעתוק, קראו אותו והסבירו כיצד מבצעים גורמי השעתוק את פעולתם. _____



3. היכן לדעתכם ניתן למצוא ריכוז גבוה של גורמי שעתוק בצורתם הפעילה, בציטופלזמה או בגרעין התא? נמקו את תשובתכם. _____

מבנה החלבון

א. חלבונים-מבנה כללי ומבנה p50:

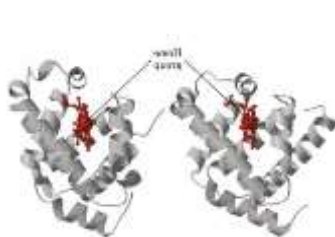
להזכירכם, מבנה כל חלבון כולל 3 רמות ארגון ובחלק מהחלבונים ניתן למצוא אף רמה רביעית.

מבנה רבעוני -



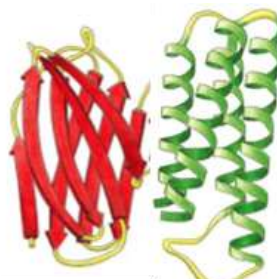
מבנה זה הוא תוצאה של אינטראקציה בין לפחות שתי מולקולות חלבון.

מבנה שלישוני -



המבנה התלת-ממדי הכולל שמקנה לחלבון את היכולת לבצע תפקיד ספציפי בתא.

מבנה שניוני -



מבנה מיוחד זה נוצרים קשרי מימן בין חומצות אמינו מסוימות -

מבנה ראשוני -



מבנה קווי פשוט, הבנוי אך ורק מהקשר הפפטידי בין חומצות האמינו.

4. החלבון NF-kB מופיע כהודימר או הטרודימר. לחצו על הקישור בערך **הטרודימרים או הומודימרים** - הסבירו את פרוש מבנים אלו, נסו לפרק את המילים שמהם מורכב מבנה זה ותרגם אותם – (פירוק כל מילה תסייע בהבנת המושגים)

5. בסעיף בערך בפרוטאופדיה, העוסק במבנה החלבון חפשו ולחצו על הקישור הירוק " **364 חומצות אמיניות**".

פעולה זו תשנה את תצוגת הסצנה לכדורים המייצגים כל אחד חומצה אמינית. צבע הכדור

מסמל סוג חומצה אמינית. המודל מסתובב בתנועה אקראית.

לחיצה ארוכה על החלבון תאפשר לסובב את החלבון עם העכבר. כדי לעצור את תנועת מולקולת החלבון יש ללחוץ על **toggle spin**.

על ידי העברת הסמן מעל לאחד הכדורים – מופיע חלון שבו מצוין שם החומצה האמינית ומספר

[SER]66-P.CB #595

העמדה שלה בחלבון.

היעזרו בטבלת הקיצורים של חומצות האמינו המצורפת וענו על השאלות הבאות:

- איזה חומצה אמינית מיוצגת בצבע כחול? _____ מה העמדה של המולקולה שבדקתם? _____

- איזו חומצה אמינית מיוצגת בצבע אדום? _____ מה העמדה של המולקולה שבדקתם? _____

- האם כל הכדורים הצבועים באותו הצבע (כגון כל הירוקים הזהים, כל הכתומים הזהים) מציגים את אותה חומצה אמינית? נסה לעמוד על כדורים שונים בעלי צבע זהה ובדוק את החומצה האמינית הכתובה בחלון הקטן. _____

• אם לא, מדוע נראה לכם שכדורים אלו מסומנים בצבעים זהים על אף שהם מציגים חומצות אמיניות שונות? _____

6. לחצו על הסצנה **סלילי אלפא ומשטחי ביתא**:

א. איזה מבנה מרחבי של החלבון מבטאים מבנים אלו? _____

ב. האם סלילי אלפא ומשטחי ביתא נושקים לDNA? _____

אם לא, איזה מבנים נושקים לDNA? _____

7. **האתר הקישור – RHD**.

אתר הקישור החלבון עם הDNA מחולק לשני אתרים.

כתבו את שמותיהם? _____

מה מזכיר לכן שמותיהם? ומאיפה לקוח שמותיהם? _____

מה צבע כל אתר? _____

מי גדול יותר מהשני? _____

ומה תפקיד כל אחד מהם? _____

8. נתמקד על אתר הקישור של החלבון עם DNA קיימות 11 חומצות אמיניות הנושקות עם DNA.

כתבו את רצף החומצות האמיניות את **שמותם**, את **העמדה** ואת **צבעם** בעזרת הסצינה 11 **חומצות אמיניות**.

עיצרו את סיבוב המודל כרצונכם על הלחצן toggle spin, עימדו עם העכבר על כל צבע של כדור, תפתח חלונית עם פרטי הצבע- שמו ומס' עמדה.

עימוד רצפי חלבונים מאורגניזמים שונים

ביואינפורמטיקה על קצה המזלג

חלבון



לידעתכם,

בביואינפורמטיקה, **עימוד רצפים** היא שיטה לסידור המידע אודות

רצפי DNA, RNA או **חלבונים שונים** בצורה

כזו שיהיה ניתן לזהות אזורים זהים, אשר ייתכן כי

הם תוצאה של **אתרים בעלי אותו תיפקוד**

(פונקציה של חלבון), **אתרים מבניים או**

אבולוציוניים.

בחלק זה, נלמד לנתח קבצים ביואינפורמטיים של רצפי חומצות אמיניות של החלבון p50 של NF-kB ביצורים שונים ומגוונים.

העימוד שלפניכן/ם מתאר מקטע של רצפי חומצות אמיניות מיצורים שונים :

- **שורה** - מייצגת אורגניזם שונה.
- **האותיות** - הן קיצורי שמות החומצות אמינו למשל V- ח.א ולין (תוכלו להעזר בטבלת קיצורי חומצות אמיניות בנספחים)
- **הצבעים** – מציינים את השונות בסוג חומצות האמינו בכל עמדה. עמדה בה כל חומצות האינו זהות תצבע כולה באותו צבע.
- **מספור בצד ימין** - מייצג את מס' העמדה של החומצה האמינית האחרונה בשורה.
- * - הסימון בתחתית העימוד מייצג זהות מוחלטת של החומצות האמינו בכל העמדה.
- ‡ - הסימון בתחתית העימוד מייצג 'דימיון' עמדה בה יש חומצות אמיניות שונות אך שייכות למשפחה משותפת.

עימוד רצף של מקטע מ p50 של NF-kB

בני אדם	sp P19838.2 NFKB1_HUMAN	---P-EVFQPQMALPT-DGPYLQILEQPKQRGFRFRYVCEGPSHGGLPGASSEKNKKSYP	82
שימפנזיה ננסי	XP_003830003.1	---P-EVFQPQMALPTADGPYLQILEQPKQRGFRFRYVCEGPSHGGLPGASSEKNKKSYP	83
דוב הקוטב	XP_008705434.1	---P-ELFQPEMALPT-DGPYLQILEQPKQRGFRFRYVCEGPSHGGLPGASSEKNKKSYP	81
אלתית כסופה	XP_020357872.1	---P-MSHSNSLRTVTADGPYLQIIEQPKQRGFRFRYGCEGPSHGGLPGASSEKNRKSY	83
סוסי	XP_019715667.1	--PPVDVKTEAYIPETAHGPYIQIIEEPKQRGFRFRYECEGPSHGGLPGASSEKNRRTY	82
זרזיז מצוי	XP_014735392.1	SFGSHMMEQKEPLMETAEGPYLVIIIEQPKQRGFRFRYGCEGPSHGGLPGASSEKGRKTY	357
		* .***: *:*:***** ***** :*:**	

1. מהי העמדה הזוהה בין כל האורגניזמים הראשונה משמאל? כתבו **אות**, את **שמה** (העזרו בטבלה קיצורי חומצות אמיניות בנספחים) ומה **צבעה**?

2. **התמקדו בשורה הראשונה – רצף החלבון בבני אדם**, מספרו את העמדות שבהם יש זהות מוחלטת בין כל האורגניזם בסוג החומצה האמינית.

3. עברו לערך NF-kB בפרודאופדיה לחצו על הצסנה בשם "אתרים שמורים אבולוציוניים"

לחצו על הכפתור toggle spin, פעולה זו תגרום לעצירת הסיבוב של המולקולה. שימו לב שכאשר אתם מעבירים את הסמן מעל אחד הכדורים מתקבל חלון קטן ובו

[SER]66:PCB #595

שם חומצה האמינית ומספר העמדה שלה. לדוגמא : שם החומצה האמינית : SER –סרין עמדה: 66).

העזרו בטבלה המופיעה בנספחים על מנת לזהות את שם החומצה האמינית.

נסו לאתר על פי מס' העמדות הזוהות שמצאתם בסעיף הקודם את מיקום החומצות האמיניות .

באיזה צבע הכדורים במס' העמודות הללו ומה צבע זה מסמל מבחינה אבולוציונית?

4. נסו לשער מדוע אתר זה **זהה** בכל הייצורים שלעיל, בתשובתיכם השתמשו **במידע הכתוב למעלה** "לידעתכם", **במיקום האתר** הזהה בערך פרוטאטפדיה ומה **תפקיד אתר זה**.

העשרה - אוריינות מדעית – הקשר של NF-kB לסרטן

1. פתחו את דף החלבון NFkB בפרוטאופדיה
http://proteopedia.org/wiki/index.php/NF-kB_%28hebrew%29
קראו בסעיף הרקע ובסעיף מסלול מעבר אותות NFkB והעזרו בקישור של הסרטון 'הולכת אותות תאיים'

סכמו את חשיבות החלבון NFkB בתא. באילו תהליכים מעורב החלבון המשופעל?
אילו תהליכים גורמים לשיפעולו ומה ההשלכות לכך?

על חשיבות גורם השעתוק NF-kB אפשר ללמוד מהמחקרים ומהפרסומים של השנים האחרונות, הן במאמרים מחקריים והן במאמרים לקהל הרחב.

לפניכם שלושה מאמרים.

א. מאמר "עכשיו ברור מי מפעיל את המתג" מתוך הידען -

מחקר חדש בודק כיצד גורמים תאי דלקת לתהליכים קדם סרטניים בתאים הסמוכים להם. יישומו עשוי לסייע למניעת הגידולים

מרית סלון

ב. מאמר מתוך ynet

בריאות ואיכות חיים

מפענח הבדיקות • כאבי ראש • כאבי גב • דוקטור, אני רק שאלה • יש לי משהו להגיד לסרטן • המאבק של חי לחייה

יצאה מכלל שליטה: הקשר בין דלקת ומחלות קשות

יותר ויותר חוקרים מבינים היום שהגורם למחלות מסוכנות רבות הוא דלקת שיצאה מכלל שליטה, כך מדווח מוסף "זמנים בריאים" של "ידענות אחרונות". מנגד, זו גם הדרך שבה הגוף שלנו נלחם בזיהומים, בחיידקים ובשאר פולשים. אז איך שולטים בדלקת?



יפה שיר-רוז | פרט | 11.05.2017 | 11:47



הנבא של מורשת החיסון
האדם מיון יורש חסינות להחמרים

ג. מאמר מדעי: על פי פרופ' אהרון צ'חנובר

X

פריצת דרך בחקר הסרטן

מערכת האוביקוויטין יוצרת חלבון המעכב באופן דרמטי התפתחות של גידולים סרטניים.

מאמר חדש של חתן פרס נובל בכימיה לשנת 2004 פרופסור-מחקר אהרון צ'חנובר, חבר סגל בפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט בטכניון, התפרסם ב-9 באפריל ב-CELL – כתב העת החשוב ביותר במדעי החיים – ומדווח על גילויים של שני חלבונים מדכאי-סרטן. בתמונה שלהלן אפשר לראות ההשפעה הדרמטית של חלבונים אלה על הגידול הסרטני: מעל שני הגידולים



U87-MG KPC1
U87-MG p50
U87-MG V0

ההשפעה הדרמטית של חלבונים אלה על הגידול הסרטני

היכנסו בעזרת הקישורים לכל אחד משלושת המאמרים.

2. מהם, לדעתכם, ההבדלים בין המאמרים?

3. רשמו מהו הרעיון המרכזי שבו עוסק כל אחד משני המאמרים. ציינו את הקשר של כל אחד מהם ל NF-kB

4. איזה מבין המאמרים היית בוחר/ת על מנת ללמוד על הקשר שבין דלקת לסרטן? הסברי/י בחירתך

5. בחרו במאמר הראשון (מתוך הידען) קראו שוב את המאמר וענו על השאלות.

(1) מהי דלקת?

(2) מה קורה בתאי דלקת, על פי המאמר?

(3) מה הייתה ההשערה שהביאה את החוקרים לבדיקה בדרך הניסוי

(4) מהו הבסיס להשערה?

(5) תארו את הניסוי שערכו החוקרים לבדיקת ההשערה.

(6) מהן ההשלכות הרפואיות העשויות להיות לתגליות בדבר מנגנוני בקרת שפעול החלבון NF-kB?

6. ערכו רשימה של 10 מושגים מתוך אחד מהמאמרים, או יותר, העשויים לענות על השאלה

"מה הקשר בין NF-kB, דלקת וסרטן?"

ארגנו את המושגים במפת מושגים שבאפליקציה "קרטא לתלמיד"

(הוראות שימוש בסוף העבודה). רשמו כאן את המושגים שבחרתם

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

7. על ידי ארגון המושגים במפת המושגים. ענו על השאלה: מה הקשר בין דלקת כרונית להתפתחות סרטן. יש לקשור בין כל שני מושגים בעזרת מילת קישור.

בניית מפת מושגים לפי אפליקציית "קרטא לתלמיד":

מה הקשר בין דלקות להופעת מחלת הסרטן.

1. התקני לאנדרואיד אפליקציה בשם "קרטא לתלמיד". נמצאת ב google play.

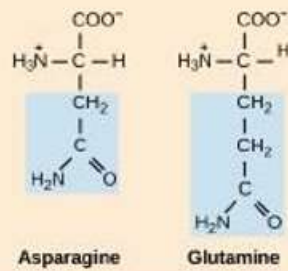
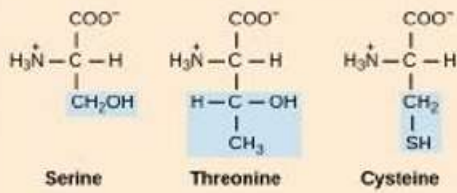
<http://kartahub.com/>

2. הרשמי על פי ההוראות.

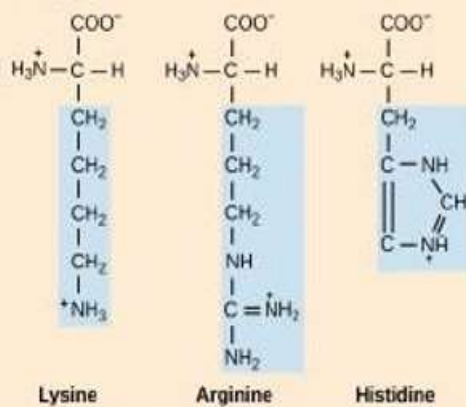
3. הכנסו לסשן מספר 72

4. בנו מפת מושגים ושלחו אלי במייל על מנת לקבל משוב.

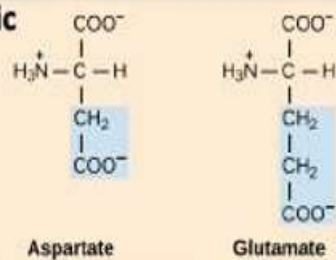
Polar (uncharged)



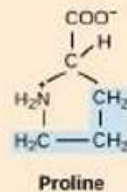
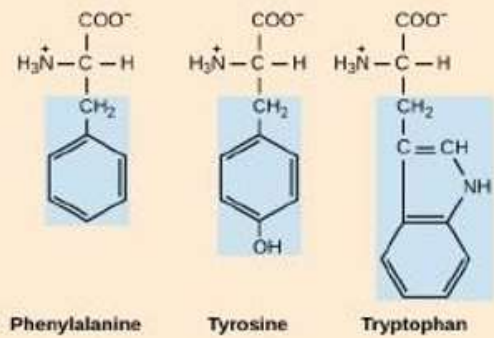
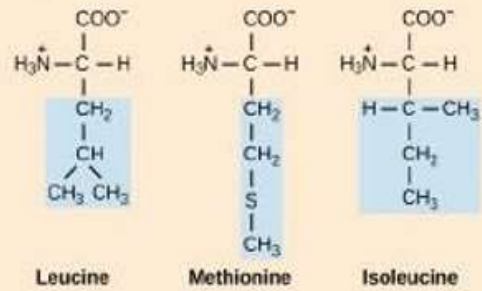
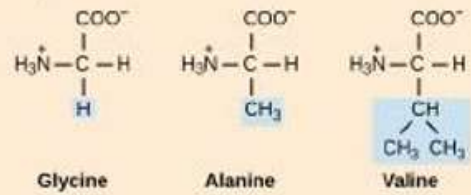
Basic



Acidic



Nonpolar



טבלה מס' 1: קיצורי חומצות האמינו

♦ אות אחת ♦	♦ 3 אותיות ♦	חומצת אמינו ♦
A	Ala	אלאנין Alanine
R	Arg	ארגינין Arginine
N	Asn	אספרגין Asparagine
D	Asp	חומצה אספרטית/אספרטט Aspartic acid
C	Cys	ציסטאין Cysteine
E	Glu	חומצה גלוטמית / גלוטמט Glutamic acid
Q	Gln	גלוטמין Glutamine
G	Gly	גליצין Glycine
H	His	היסטידין Histidine
I	Ile	איזולאוצין Isoleucine
L	Leu	לאוצין Leucine
K	Lys	ליזין Lysine
M	Met	מתיונין Methionine
F	Phe	פנילאלנין Phenylalanine
P	Pro	פרולין Proline
S	Ser	סרין Serine
T	Thr	תראונין Threonine
W	Trp	טריפטופן Tryptophan
Y	Tyr	טירוזין Tyrosine
V	Val	ולין Valine