

תהליכים ביוטכנולוגיים ב'

שתי יחידות לימוד

הוראות לנבחן

א. משך הבחינה: שעתיים וחצי.

ב. מבנה השאלון ומפתח ההערכה: בשאלון זה שלושה פרקים:

פרק ראשון	25 נקודות
פרק שני	15 נקודות
פרק שלישי	60 נקודות
סה"כ	100 נקודות

ג. חומר עזר מותר לשימוש: מחשבון.

ד. הוראות מיוחדות:

- בפרק הראשון עליך לסמן את התשובות בדף התשובות שבנספח א'. הדבק את מדבקת הנבחן שלך על-גבי דף התשובות, וצרף אותו למחברתך.
- בפרק השני ובפרק השלישי עליך לכתוב את תשובותיך במחברת הבחינה.

בשאלון זה 17 עמודים ועמוד אחד של נספח.

ההנחיות בשאלון זה מנוסחות בלשון זכר, אך מכוונות הן לנבחנות והן לנבחנים.

בהצלחה!

השאלות

פרק ראשון (25 נקודות)

ענה על עשר מבין השאלות 1–12 (לכל שאלה – 2.5 נקודות).
לכל שאלה ארבע תשובות, שרק אחת מהן נכונה. הקף בעיגול את האות המסמלת את התשובה הנכונה בדף התשובות שבנספח. הדבק את מדבקת הנבחן שלך בנספח זה, במקום המיועד לכך. כשתסיים לענות על השאלות שבפרק הראשון, הדק את הנספח למחברת הבחינה שלך.

הנדסה גנטית

שאלה 1

מולקולת DNA חד־גדילית המשמשת כגלאי בהספג צפוני מכילה:

- א. רצף בסיסים אקראי, של 10 בסיסים לפחות.
- ב. רצף בסיסים זהה למולקולת המטרה שאותה מעוניינים לזהות.
- ג. רצף בסיסים משלים למולקולת המטרה שאותה מעוניינים לזהות.
- ד. רצף בסיסים המכיל אתרי הכרה לאנזימי הגבלה, הזהים למולקולת המטרה.

שאלה 2

זיהוי חלבון בתספיג מערבי (אימונובלוטינג) נעשה בעזרת:

- א. נוגדן.
- ב. רצף DNA.
- ג. רצף RNA.
- ד. גן מדווח.

שאלה 3

מדוע יש לחמם את מרכיבי התגובה בתהליך ה-PCR לטמפרטורה של 95°C ?

- א. כדי להרוס את האנזים DNA-פולימראז על-ידי דנטורציה בחום ולעצור את התהליך כשהוא מסתיים.
- ב. כדי להצמיד את התחלים לאזורים המשלימים בגדילי ה-DNA.
- ג. כדי לפרק את מולקולות ה-DNA הדו-גדיליות למולקולות חד-גדיליות.
- ד. כדי להפוך את האנזים DNA-פולימראז מבלתי-פעיל לפעיל.

שאלה 4

פלסמיד שמוצא ההכפלה שלו פגום:

- א. לא יתועתק ולכן גם לא יתורגם.
- ב. יתועתק אך לא יתורגם.
- ג. לא ישתלב ב-DNA הגנומי.
- ד. לא יעבור לדורות הבאים.

שאלה 5

כאשר אנזים הגבלה חותך DNA באופן מדורג, קצוות ה-DNA שמתקבלים הם:

- א. דו-גדיליים.
- ב. חד-גדיליים.
- ג. קצה אחד דו-גדילי וקצה אחר חד-גדילי.
- ד. חלקים.

שאלה 6

מהו יתרונו של האנזים Taq-פולימראז על-פני פולימראזות אחרות בתהליך ה-PCR ?

- א. הוא מפריד גדילים טוב יותר.
- ב. הוא עמיד יותר בחום.
- ג. קצב הפעילות שלו גבוה יותר.
- ד. יכולת הליגציה שלו טובה יותר.

אימונודיאגנוסטיקה

שאלה 7

מהי מטרת החסימה של אתרים פנויים על-גבי משטח מוצק במבחן RIA ?

- א. מניעת קישור בלתי ספציפי של הנוגדן אל המשטח המוצק.
- ב. מניעת קישורו של הנוגדן אל האנטיגן הקשור למשטח המוצק.
- ג. הגברה של עוצמת הקרינה המתקבלת מנוגדן המסומן באיזוטופ רדיואקטיבי.
- ד. הגברה של עוצמת הקרינה על-ידי קישור חומר פלואורסנטי ל- Fe של הנוגדן.

שאלה 8

איזה מבין ההיגדים שלפניך נכון?

- א. נוגדן יכול להיקשר בו-זמנית לשתי דטרמיננטות אנטיגניות זהות.
- ב. נוגדן יכול להיקשר בו-זמנית לשתי דטרמיננטות אנטיגניות שונות.
- ג. נוגדן יכול להיקשר רק לאנטיגן אחד.
- ד. נוגדן יכול להיקשר רק לדטרמיננטה אנטיגנית אחת.

שאלה 9

מהו תפקידם של תאי המיאלומה המוטנטיים בתהליך ההכנה של נוגדנים חד-שבטיים?

- א. לייצר נוגדנים ספציפיים לאנטיגן שבאמצעותו חוסנה חיית המעבדה.
- ב. להקנות לתאי ההיברידומה יכולת התרבות בלתי-מוגבלת.
- ג. לחסן את חיית המעבדה כדי שתייצר נוגדנים ספציפיים.
- ד. לספק לתאי ההיברידומה אנזים סלקציה החיוני לגידולם במצע בררני.

תרביות תאים

שאלה 10

חוקרים מעוניינים להקנות תכונה **אחת** לצמח. באיזו מהשיטות יבחרו?

- א. בידוד מוטנטים
- ב. וריאציה סומקלונלית
- ג. איחוי פרוטופלסטים
- ד. החדרת T-DNA

שאלה 11

באיזו שיטה, מבין שיטות הגידול שלפניך, היחס שבין שטח הפנים של מצע הגידול ובין הנפח של מצע הגידול הוא הגדול ביותר?

- א. גידול על צלחת פטרי
- ב. גידול בתרחיף מיקרונשאים
- ג. גידול בבקבוק רקמה
- ד. גידול בצינור סלילי

שאלה 12

פרוטופלסטים הם תאים:

- א. ללא גרעין.
- ב. ללא דופן.
- ג. שעברו התמרה.
- ד. שיוצרים צבר.

פרק שני (15 נקודות)

ענה על שאלה אחת מבין השאלות 13–14: ניתוח כתבה או סיור לימודי (לכל שאלה – 15 נקודות).

שאלה 13 – ניתוח כתבה

קרא את הקטע וענה על הסעיפים א'–ג'.

ריפוי גנטי של בטא תלסמיה

מעובד על-פי כתבה מאת לוטם אליהו, 17.11.2010, "הידען" © כל הזכויות שמורות למחברת.

בטא תלסמיה היא מחלה גנטית רצסיבית, כלומר נדרשים שני עותקים פגומים של הגן – אחד מכל הורה – כדי שהיא תבוא לידי ביטוי. במחלה זו מיוצרים תאי דם אדומים הנושאים המוגלובין פגום. המוגלובין הוא חלבון הנמצא בתוך תאי הדם האדומים, והוא מאפשר להם לשאת חמצן מהריאות אל כל תאי הגוף. החולים בבטא תלסמיה סובלים מאנמיה חריפה ומסכנת חיים מאחר שהם אינם מייצרים די תאי דם אדומים תקינים. הדרך היחידה לאפשר לחולים האלה לחיות היא ריבוי עירוויי דם, זאת כיוון שתאי הדם האדומים חיים שלושה חודשים בלבד. הטיפול הנוכחי היחיד למחלה הוא השתלת תאי גזע של מח עצם הנלקחים מקרוב משפחה או מתורם מתאים. אפשרות זו לא תמיד זמינה, וגם כשהיא זמינה היא מסוכנת והצלחתה אינה מובטחת.

חוקרים ניסו לתקן את הגן הפגום באמצעות הנדסה גנטית. הם לקחו תאי גזע ממח העצם (שם נוצרים תאי הדם) של אדם החולה בבטא תלסמיה, והדביקו את תאי הגזע האלה בנגיף שהכיל עותק תקין של הגן להמוגלובין.

הנגיף שבו השתמשו החוקרים הוא מסוג לנטיווירוס (lentivirus), והוא מסוגל להחדיר את הגנום שלו לתוך הגנום של התאים שאותם הוא מדביק. הנגיפים המשמשים בריפוי הגנטי עברו טיפול המונע מהם להתרבות. בעקבות ההדבקה בלנטיווירוס המהונדס התקבלו תאי גזע "מתוקנים".

לפני השתלתם בגופו של החולה, עבר החולה כימותרפיה כדי לנקות את הגוף שלו מתאי הדם האדומים הפגומים. לאחר מכן, השתילו בגופו את תאי הגזע המתוקנים והוא לא היה זקוק לעירוויי דם נוספים, אם כי הוא עדיין סבל מאנמיה קלה.

מקרה זה הוא המקרה הראשון שבו השתלה של תאים מתוקנים באדם חולה עברה בהצלחה.

א. 1. מהו הנשא ומהו המחדר בריפוי הגנטי שתואר בכתבה?

2. מהם הטיפולים המקובלים בבטא תלסמיה, על-פי הכתבה, ומהו היתרון של הריפוי הגנטי על-פני טיפולים אלה?

- ב. נמצא כי תאי הגזע המתוקנים מייצרים גם המוגלובין תקין וגם המוגלובין פגום. הסבר מדוע.
- ג. האם הריפוי הגנטי שמתואר בכתבה יבוא לידי ביטוי בצאצאיו של החולה? נמק את תשובתך.

שאלה 14 – סיור לימודי

- א. 1. היכן התקיים הסיור ומה היה נושא הסיור?
2. מה הייתה מטרת הניסוי שביצעת או שהוצג בפניך במהלך הסיור?
- ב. תאר את אחת השיטות שביצעת או שהוצגה בפניך בסיור. ענה על אחד מבין שני הסעיפים ג' או ד'.
- ג. הסבר כיצד משמשת אחת מהשיטות, שביצעת או שראית, במחקר של מחלות גנטיות.
- ד. אפיון של ביטוי גנים אינו חלק מהנדסה גנטית, אך הוא נחוץ להבנת התפקוד של גן המקודד לחלבון. בחר **אחת** מהשיטות שביצעת או שראית, והסבר כיצד היא משמשת לאפיון של ביטוי גנים.

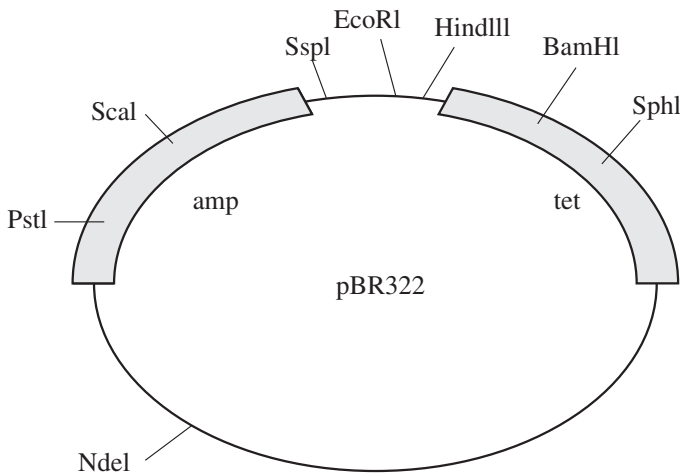
פרק שלישי (60 נקודות)

ענה על שלוש מבין השאלות 15-20, שאלה אחת מכל נושא: הנדסה גנטית, אימונודיאגנוסטיקה ותרביות רקמה (לכל שאלה – 20 נקודות).

הנדסה גנטית

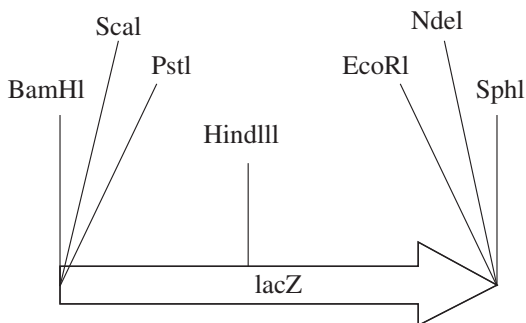
שאלה 15

חוקר רצה לשבט את הגן lacZ לתוך הפלסמיד pBR322. באיור לשאלה מתוארות מפת ההגבלה של הפלסמיד pBR322, המכיל גנים שמקנים לחיידקים עמידות לאמפיצילין (amp) ולטטראציקלין (tet) ומפת ההגבלה של הגן lacZ:



הפלסמיד pBR322:

הגן lacZ:



איור לשאלה 15

- א. 1. מהו אנזים ההגבלה שהשימוש בו יפגע ביכולת לשבט את הגן lacZ בשלמותו? נמק את תשובתך.
2. ישנם שני זוגות של אנזימי הגבלה **שלא כדאי** לחוקר להשתמש בהם כדי להחדיר את הגן lacZ לפלסמיד: הזוג Pst1 ו-Sph1 והזוג Sca1 ו-Sph1. הסבר מדוע.
- ב. לאחר שהחוקר שיבט את הגן לתוך הפלסמיד והחדיר את הפלסמיד המשובט לחיידקים, הוא העביר את החיידקים לצלחת המכילה אנטיביוטיקה. הסבר מהי מטרתו של שלב זה.
- ג. חוקר קיבל לידיו גן לינארי ונאמר לו כי בגן יש שלושה אתרי חיתוך של שלושה אנזימי הגבלה שונים (אין חפיפה בין אתרי החיתוך).
1. כמה תוצרי חיתוך יתקבלו עקב הוספת שלושת האנזימים לגן?
2. החוקר הוסיף למבחנה את שלושת אנזימי ההגבלה ואת הגן הלינארי. החוקר הריץ את תוצרי החיתוך בג'ל, ונצפו בו שלושה פסים (בנדים). הבא **שני** הסברים לתוצאה זו.

שאלה 16

הגן xgene מקודד באדם בריא לחלבון X. לפניך חלק מרצף הגן המקודד לחלבון X:

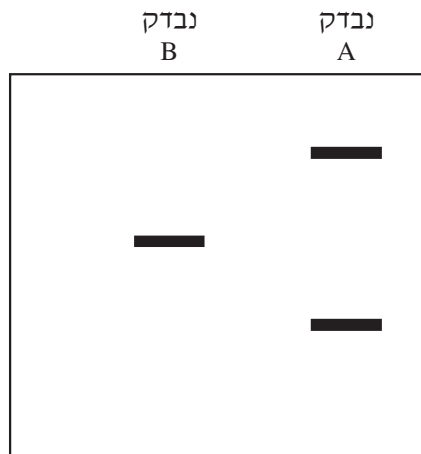
GCTTGTCTGATTTTCGTCGGGCACGAGG

מוטציה בגן, שמתבטאת בהיעדר שלושת הבסיסים – TTT – המסומנים לעיל, גורמת למחלה גנטית.

חוקר חתך את מקטע ה-DNA של נבדק בריא ואת מקטע ה-DNA של נבדק החולה במחלה הגנטית הנ"ל, באמצעות אנזים ההגבלה PvuI בעל אתר ההכרה: CGATCG.

א. אתר ההכרה של האנזים PvuI הוא פלינדרום. הסבר מהו פלינדרום, ומדוע אתר CGATCG הוא פלינדרום.

לאחר החיתוך הריץ החוקר את התוצרים בג'ל. תוצאות ההרצה מוצגות באיור לשאלה.



איור לשאלה 16

- ב.** עיין באיור וקבע מי מהנבדקים (נבדק A או נבדק B) חולה במחלה. נמק את קביעתך.
- ג.** אפשר לזהות את המוטציה המתוארת לעיל גם באמצעות תגובת PCR. הסבר כיצד.
- ד.** שיטה נוספת לזיהוי המוטציה היא תספיג צפוני. תאר כיצד ניתן לאבחן את המחלה אצל נבדק באמצעות תספיג צפוני.

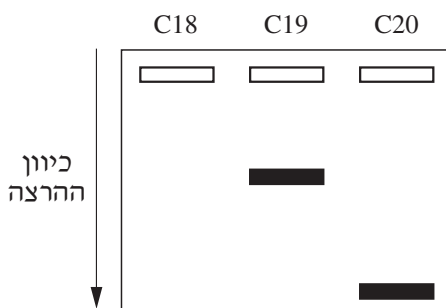
אימונודיאגנוסטיקה

שאלה 17

בשיטת טיפול חדשנית בחולי סרטן הלימפומה מסוג מסוים משתמשים בנוגדן מונוקלונלי (חד־שבטי) X שמחובר אליו איזוטופ רדיואקטיבי. נוגדן זה מכון כנגד החלבון C20, המתבטא ברמה גבוהה בתאי הלימפומה.

- א. 1. מהם נוגדנים מונוקלונליים (חד־שבטיים)?
2. ציין שני יתרונות של שימוש בנוגדנים מונוקלונליים לעומת נוגדנים פוליקלונליים (רב־שבטיים) באימונותרפיה.

חוקרים רצו לבדוק אם הנוגדן המונוקלונלי X יעיל גם כנגד שני חלבונים נוספים (C18 ו-C19) המצויים על־פני תאי הלימפומה. לשם כך ביצעו תספיג אימונולוגי על שלושת החלבונים (C18, C19 ו-C20), תוך שימוש בנוגדן המונוקלונלי. תוצאות התספיג מוצגות באיור א'.



איור א' לשאלה 17

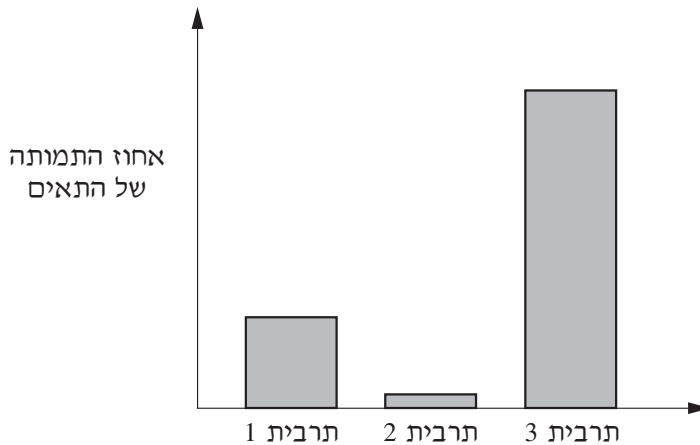
- ב. מה ניתן להסיק מתוצאות התספיג שהתקבלו? התייחס לנוכחותם של הפסים או להיעדרם, ולמיקומם בג'ל.

לרשות החוקרים נוגדן נוסף – נוגדן Y. החוקרים ביצעו תספיג אימונולוגי גם עם נוגדן זה, וקיבלו פסים בכל שלושת החלבונים (C18, C19 ו-C20). הם שיערו שטיפול רדיואימונותרפי עם נוגדן Y יהיה יעיל יותר מאשר עם נוגדן X.

- ג. הסבר את השערת החוקרים.

אחד החוקרים הציע לשפר את התרופה על-ידי חיבור של טוקסין (רעלן) לנוגדן X במקום האיזוטופ הרדיואקטיבי. החוקר הדגיר שלוש תרביות לימפומה: תרבית עם נוגדן המחובר לאיזוטופ רדיואקטיבי, תרבית עם נוגדן המחובר לטוקסין ותרבית עם נוגדן חופשי (ללא מולקולה נוספת).

החוקר מדד את אחוז **תמותת התאים** בשלוש התרביות השונות. התוצאות שהתקבלו מוצגות באיור ב' לשאלה.



איור ב' לשאלה 17

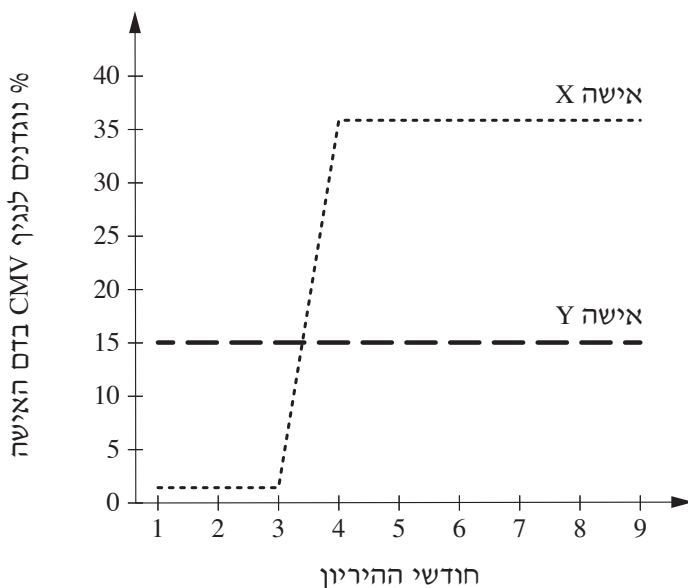
- ד. על-פי התוצאות המוצגות באיור ב', קבע איזה נוגדן הודגר עם כל אחת מהתרביות (3, 2, 1). הסבר את קביעתך. התייחס לאופן הפעולה של הנוגדנים המחוברים לאיזוטופ רדיואקטיבי ושל הנוגדנים המחוברים לטוקסין.

שאלה 18

בדיקה לגילוי היריון מבוססת על זיהוי נוכחותו של ההורמון Beta-hCG בדם או בשתן של נבדקת. ניתן להבחין בקיומו של הורמון זה כבר בשבוע השני לאחר ההפריה.

א. בבדיקת שתן לזיהוי היריון נוטלים מהנבדקת דגימת שתן ומוסיפים אותה לכלי שיש בתוכו נוגדנים להורמון Beta-hCG. לאחר מכן מוסיפים לכלי כדוריות דם אדומות שקשורות אליהן מולקולות של ההורמון Beta-hCG. בבדיקה זו, אי-הופעת אגלוטינציה פירושה תוצאה חיובית. הסבר מדוע.

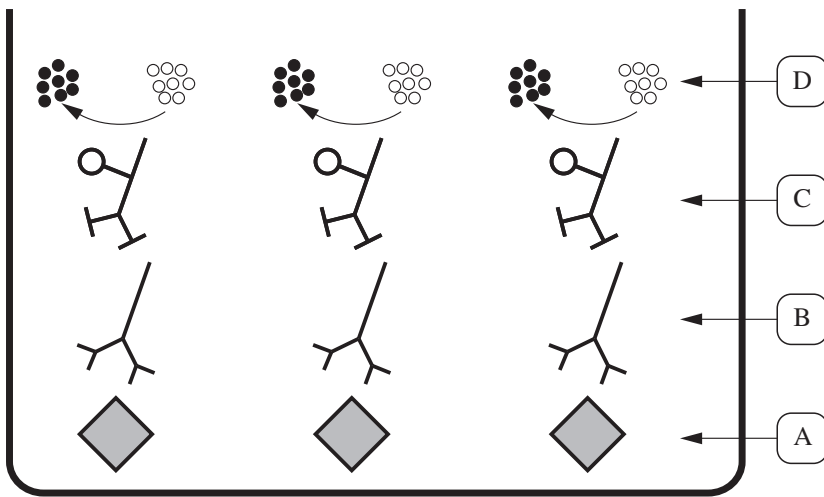
נגיף ה-CMV הוא נגיף המסכן את התפתחות העובר כאשר האישה נדבקת בו במהלך ההיריון. לכן נהוג לבצע במהלך ההיריון כמה בדיקות דם לזיהוי הימצאות נוגדנים לנגיף זה. שתי נשים נמצאות במעקב היריון לבדיקת הימצאות נוגדנים לנגיף CMV. ידוע כי אחת מהן נדבקה על-ידי הנגיף כשנתיים לפני שהרתה. תוצאות המעקב מוצגות באיור א' לשאלה.



איור א' לשאלה 18

- ב. 1. קבע איזו מבין הנשים (X או Y) נדבקה על-ידי הנגיף כשנתיים לפני שהרתה. נמק את קביעתך.
2. התפתחותו של איזה עובר – של אישה X או של אישה Y – נמצאת בסכנה? נמק את תשובתך.

בדיקה להימצאות הנוגדנים לנגיף ה-CMV בדם האישה נעשתה בשיטת ELISA לא-תחרותית. באיור ב' לשאלה ארבעה מרכיבים עיקריים (D – A) של בדיקת ה-ELISA.



איור ב' לשאלה 18

- ג. 1. ציין מהו כל אחד מהמרכיבים (D – A).
 2. ציין מהו המרכיב שמקורו בדם הנבדקת.
- את בדיקת ההימצאות של הנוגדנים לנגיף CMV בדם ניתן לעשות גם בשיטת ELISA תחרותית. טכנאי בדק דגימת דם של נבדקת לזיהוי הימצאות נוגדנים לנגיף ה-CMV בשיטת ה-ELISA התחרותית. הטכנאי הוסיף למבחנה את כל מרכיבי ה-ELISA בסדר הנכון, וראה שעוצמת הצבע נשארה זהה, בהשוואה למבחנת הביקורת.
- ד. 1. ציין את סדר הפעולות בשיטת ה-ELISA התחרותית.
 2. הסבר את התוצאה שהתקבלה.

תרבויות תאים

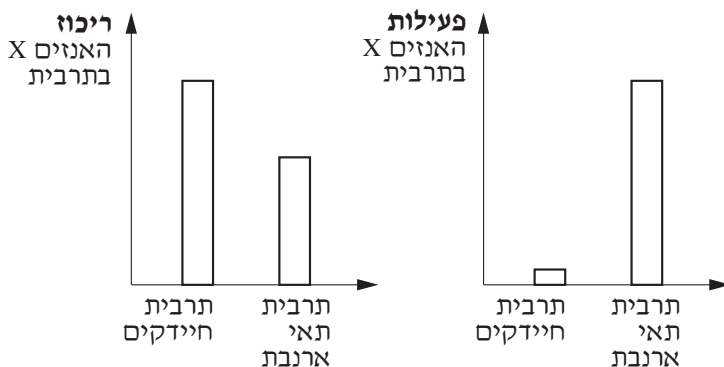
שאלה 19

ארגונים הפועלים נגד ניסויים בבעלי-חיים מציעים לבחון את ההשפעה של תרופות חדשות על תרביות תאים במקום על בעלי-חיים.

א. ציין שני יתרונות של שימוש בתרביות תאים לצורך בדיקת תרופות חדשות על-פני שימוש בבעלי-חיים.

ב. ציין שתי סיבות שבגללן אי-אפשר להסתפק בתרביות תאים, ונדרש לבדוק את השפעת התרופה גם על בעלי-חיים.

מדענים מעוניינים לייצר את האנזים X שמקורו בתאי עכבר. לשם כך הם החדירו את הגן לאנזים X לתאי חיידקים ולתרבית של תאי ארנבת. לאחר שווידאו שהגן הוחדר בהצלחה ומבוטא הן בתאי הארנבת והן בתאי החיידקים, הם לקחו כמות זהה של תאים ושל חיידקים וגידלו אותם בתנאים מיטביים. לאחר שלושה ימים בדקו החוקרים את ריכוז האנזים בכל תרבית ואת פעילותו. התוצאות מוצגות באיור לשאלה.



איור לשאלה 19

- ג. 1. ידוע כי כמות האנזים שנוצרת בתא אחד של חיידק זהה לכמות האנזים שנוצרת בתא אחד של ארנבת. הצע הסבר לכך שריכוז האנזים שהתקבל בתרבית של תאי החיידקים שונה מריכוז האנזים שהתקבל בתרבית של תאי הארנבת.
2. הצע הסבר לכך שרמת הפעילות של האנזים שהתקבל בתרבית של תאי החיידקים שונה מרמת הפעילות של האנזים שהתקבל בתרבית של תאי הארנבת.
- ד. החוקרים החליטו לייצר את האנזים X על-ידי תרבית של תאי ארנבת. ציין שלושה מרכיבים חיוניים שיש להוסיף למצע הגידול של תאי הארנבת. הסבר את חשיבותו של כל אחד מהמרכיבים לגידול התקין של התאים.

שאלה 20

בחברת תרופות מעוניינים לייצר את ההורמון דיוסגנין בייצור תעשייתי מצמח בטטת הבר. צמח זה רגיש מאוד לקוטל עשבים, ולכן הוא קשה מאוד לגידול חקלאי. בשלב הראשון ניסו החוקרים בחברה ליצור בצמח בטטת הבר עמידות לקוטל העשבים, באמצעות השבחה.

א. השבחת צמחים מתאפשרת בשלוש דרכים שונות: וריאציה סומאקלונלית, בידוד מוטנטים ואיחוי פרוטופלסטים. תאר בקצרה **שתיים** מהן.

לאחר ההשבחה קיבלו החוקרים ארבעה צמחים מושבחים של בטטת הבר (צמחים D-A). כדי לדעת באיזה מהצמחים כדאי להם להשתמש, בדקו החוקרים את כמות הדיוסגנין בכל אחד מהצמחים ואת מידת עמידתו של כל אחד מהם לקוטל העשבים. כמרכך בדקו החוקרים את צמח בטטת הבר המקורי. תוצאות הבדיקות מתוארות בטבלה.

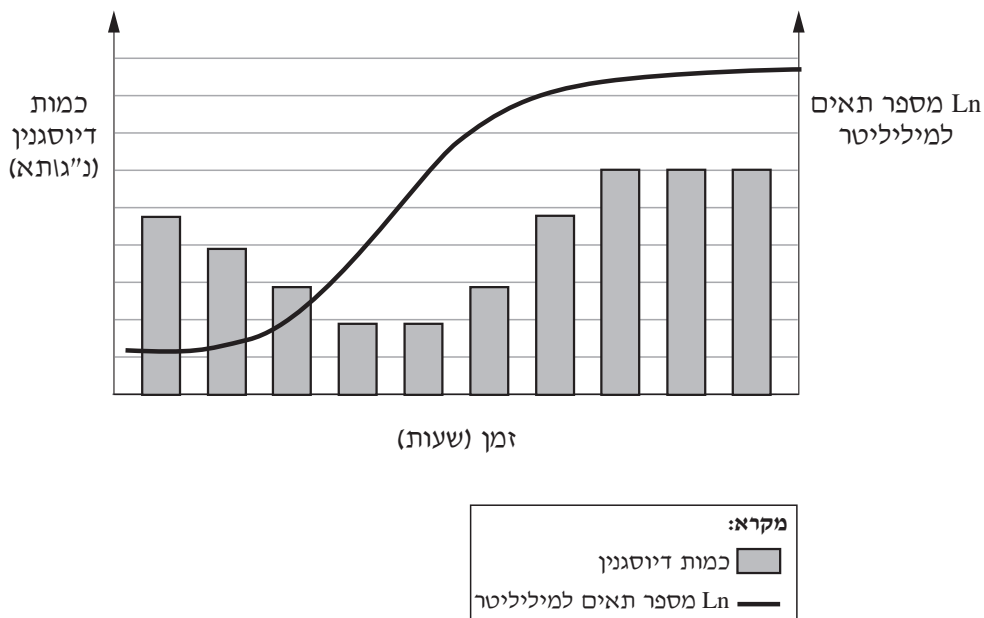
הצמח	כמות הדיוסגנין (מ"ג)	עמידות לקוטל העשבים
בטטת הבר	20	-
צמח A	20	+
צמח B	10	+
צמח C	5	+
צמח D	25	+

ב. הסבר מדוע יש הבדלים בכמות הדיוסגנין בין הצמחים המושבחים, אך אין הבדל בעמידותם לקוטל העשבים.

ידוע כי יש נגיף התוקף את צמח בטטת הבר ועלול להפחית את כושר ייצור הדיוסגנין של הצמח. לכן החליטו החוקרים להשתמש בתרביות צמחים.

ג. באיזה חלק בצמח בטטת הבר תציע לחוקרים להשתמש כדי ליצור את תרבית הצמחים בלי נגיף? נמק את תשובתך.

החוקרים ייצרו תרבית קאלוס מבטטת הבר, ובדקו במשך זמן הגידול של התרבית את כמות הדיוסגנין לתא ואת ריכוז התאים. התוצאות מוצגות באיור לשאלה.



איור לשאלה 20

1. בעקומה המתארת את Ln מספר התאים למיליטר מבחינים בשלושה שלבים. תאר כיצד משתנה קצב הגידול של התאים בכל אחד מהשלבים.
2. תאר את הקשר בין קצב הגידול של התאים לבין ייצור הדיוסגנין בתאים.

בהצלחה!

זכות היוצרים שמורה למדינת ישראל.
אין להעתיק או לפרסם אלא ברשות משרד החינוך.

נספח: דף תשובות לפרק הראשון
לשאלון 842201, קיץ תשע"ז

מקום נחקר נכון

שאלה 1	א	ב	ג	ד
שאלה 2	א	ב	ג	ד
שאלה 3	א	ב	ג	ד
שאלה 4	א	ב	ג	ד
שאלה 5	א	ב	ג	ד
שאלה 6	א	ב	ג	ד
שאלה 7	א	ב	ג	ד
שאלה 8	א	ב	ג	ד
שאלה 9	א	ב	ג	ד
שאלה 10	א	ב	ג	ד
שאלה 11	א	ב	ג	ד
שאלה 12	א	ב	ג	ד

כשתסיים להשיב על השאלות, הדק את דף התשובות למחברתך.