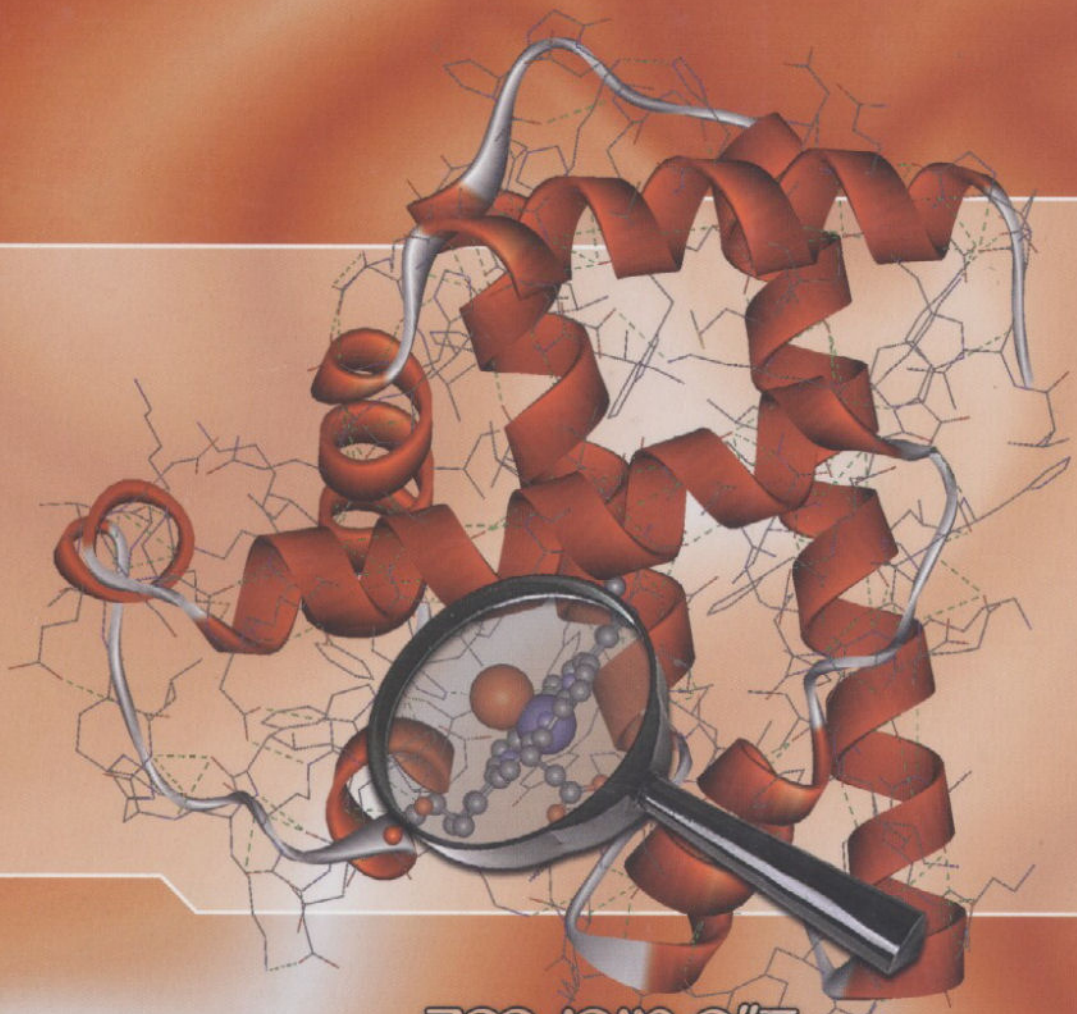
הטכניון - מכון טכנולוגי לישראל
המחלקה להוראת הטכנולוגיה והמדעים
קבוצת הכימיה

מטה מל"מ
המרכז הישראלי לחינוך מדעי טכנולוגי
על שם עמוס דה-שליט

תל משרד החינוך
האגף לתכנון ולפיתוח תוכניות לימודים

ביוכימיה: הכימיה של חלבונים וחומצות גרעין



ד"ר מירי ברק
אלישבע גבע, רולי אינטרטור

ראש הפרוייקט: פרופ. יהודית דורי
יועצים מדעיים: פרופ. דן זילברשטיין וד"ר שלומית לבנברג

הטכניון - מכון טכנולוגי לישראל
המחלקה להוראת הטכנולוגיה והמדעים
קבוצת הכימיה

משרד החינוך
האגף לתכנון ולפיתוח תוכניות לימודים

מטה מל"מ
המרכז הישראלי לחינוך מדעי טכנולוגי
על-שם עמוס דה-שליט

ביוכימיה:
הכימיה של חלבונים וחומצות גרעין

ד"ר מירי ברק

אלישבע גבע

רולי אינטרטור

ראש הפרויקט: פרופ' יהודית דורי

יועצים מדעיים:

פרופ' דן זילברשטיין וד"ר שולמית לבנברג

הוצאת ספרים יסוד

עריכה מדעית:

ד"ר מירי ברק

עריכה לשונית:

אבשלום גינוסר

עיצוב וגרפיקה:

נועם שושן

עיצוב כריכה:

טל הרשקוביץ

שותף בהוצאה לאור: יואל אייזנברג, הוצאת אח

©

כל הזכויות שמורות, משרד החינוך

אין לשכפל, להעתיק, לצלם, להקליט, לתרגם, לאכסן במאגר מידע, לשדר או לקלוט בכל דרך או אמצעי אלקטרוני, אופטי או מכני או אחר כל חלק שהוא מהחומר שבספר זה. שימוש מסחרי מכל סוג שהוא בחומר הכלול בספר זה אסור בהחלט אלא ברשות מפורשת בכתב מהמחברים.

מהדורה ראשונה פברואר 2008

משרד החינוך התרבות והספורט

אישור מס' 4182

ברצוננו להודות:

- לד"ר ניצה ברנע, מפקחת ארצית להוראת הכימיה, משרד החינוך, על העידוד וההערות המדעיות.
- לד"ר אורית הרשקוביץ על העצות שעזרו בעיצוב הגרפי של היחידה ובהוצאתה לאור.
- לרות לפלר, למאשה צאושו ולדורון רוזנצוויג על קריאת יחידת הלימוד בשלביה השונים ומתן הערות חשובות.
- למורים הנסיינים על שהיו הראשונים ששילבו את יחידת הלימוד בכיתותיהם וסייעו בפיתוח תרגילים ושאלות: סוהאד אליאס, לבנת ארז, אלישבע גבע, מדחת חלאילה, סופיה לדרמן, רוני פיזם ואורלי פלוטקין.
- לראניה חוסיין-פראג' על פיתוח פעילויות ממוחשבות ועל עזרתה בשילוב יחידת הלימוד בבתי הספר וביצוע מחקר הערכה.
- לרודיינה שלאעטה על פיתוח פעילויות ממוחשבות ומעבדות חקר.
- לתמר אשקר על עזרה בעיבוד הציורים.

תוכן עניינים

הקדמה	6
פרק א. מבוא למדע החיים	**7**
1. הכימיה של התא	8
2. הפוספוליפידים - מבנה ותפקוד	8
3. החלבונים בקרום התא	11
שאלות לסיכום פרק א	15
לדעת יותר - משאבות נתרן-אשלגן	17
פרק ב. מחומצות אמיניות לחלבונים	**19**
1. החלבונים בגוף האדם	20
2. חומצות אמיניות - אבני הבניין של החלבונים	21
3. תכונות חומצה-בסיס של חומצות אמיניות	28
4. יצירת חלבון מחומצות אמיניות	36
5. המבנה המרחבי של החלבון	39
שאלות לסיכום פרק ב	46
לדעת יותר - אלקטרופורזה דו מימדית	49
פרק ג. מבסיסים לחומצות גרעין	**51**
1. דנ"א - הרכב ומבנה	52
2. המבנה המרחבי של הדנ"א - הסליל הכפול	59
3. רנ"א - הרכב ומבנה	63
4. תעתוק הדנ"א	64
ניסוי חקר: מיצוי דנ"א	67
שאלות לסיכום פרק ג	69
לדעת יותר - שיכפול הדנ"א	71
פרק ד. מחומצות גרעין לחלבונים	**73**
1. הקוד הגנטי והקודונים	74
2. רנ"א-מעביר	78
3. הריבוזום	81

4. תהליך התרגום ויצירת חלבונים	82
שאלות לסיכום פרק ד	89
לדעת יותר - אמינואציל רנ"א-מעביר סינתטאז	91
מאמרים המזמנים חשיבה מדעית	**92**
דוגמה לשאלה מסכמת עם פתרונות	**97**
מילון מושגים	**101**
מקורות	**109**
נספחים	**110**
נספח 1. מבנה התא: חתך רוחב	110
נספח 2. נוסחאות המבנה של מולקולות הפוספוגליצרידים	111
נספח 3. נוסחות המבנה והנקודות האיזואלקטריות של החומצות האמיניות	112
נספח 4. הוראות הורדה והתקנה של תוכנת - MDL Chime	115
נספח 5. פעילות הדמיה ממוחשבת בנושא חומצות אמיניות ופפטידים	116
נספח 6. פעילות הדמיה ממוחשבת בנושא המבנה המרחבי של חלבון	121
נספח 7. פעילות הדמיה ממוחשבת בנושא הסליל הכפול של הדנ"א	124
נספח 8. פעילות הדמיה ממוחשבת בנושא תִעתוּק ותרגום	126

הקדמה

ביוכימיה הינו מדע העוסק בחקר הרכבם הכימי של יצורים חיים ובשינויים כימיים המתחוללים בתהליכי החיים. מדע הביוכימיה מקשר בין הכימיה האורגנית לבין הביולוגיה, תוך התמקדות בפעילות מולקולות ביולוגיות ובפעולות הגומלין שביניהן. לביוכימיה תפקיד מרכזי בהבנת מנגנוני מחלות, בחקלאות, בתעשיית המזון ובייצור תרופות. תחום מדעי זה הוא בעל חשיבות עליונה והשפעה מכרעת על תחומי מדע אחרים, כגון רפואה, גנטיקה וביולוגיה מולקולרית.

היחידה ביוכמיה: כימיה של חלבונים וחומצות גרעין, מורכבת מארבעה פרקים המתמקדים בביופולימרים המצויים בתאים של ייצורים חיים: חלבונים, דנ"א ורנ"א. בפרק הראשון אנו דנים במולקולות המהוות את אבני הבניין של התאים בגופנו. בפרק זה, מודגשת החשיבות של מולקולות חלבון בוויסות הכניסה והיציאה של מולקולות ויונים אל התא ומחוץ לו. הפרק השני דן במבנה של מולקולות חלבון וחשיבותו להבנת תהליכים בגוף האדם. הפרק השלישי דן במבנה הכימי ובתפקוד של חומצות הגרעין: דנ"א ורנ"א, מולקולות בהן חבוי סוד הרבייה והזיכרון הכימי בן מיליוני שנים. הפרק הרביעי, עוסק בתהליך ייצור חלבונים בתאים, ובכך נסגר מעגל להבנה של תהליכים בהנדסה גנטית ובביוטכנולוגיה.

מכיוון שהמבנה של מקרומולקולות ביולוגיות נפתל ומסובך, שולבו ביחידה זו אמצעי המחשה, הכוללים: שימוש בגזרי נייר, מודלים פיסיקליים (מפלסטלינה או מפלסטיק) והדמיות ממוחשבות מרשת האינטרנט. בנוסף, שולבו ביחידה גם תרגילים בגישת החקר, במטרה לעודד אצל תלמידים הבנה אינטואיטיבית מחד וחשיבה ברמות גבוהות מאידך.

מטרות היחידה כוללות מטרות בתחום התוכן ומטרות בתחום המיומנויות.

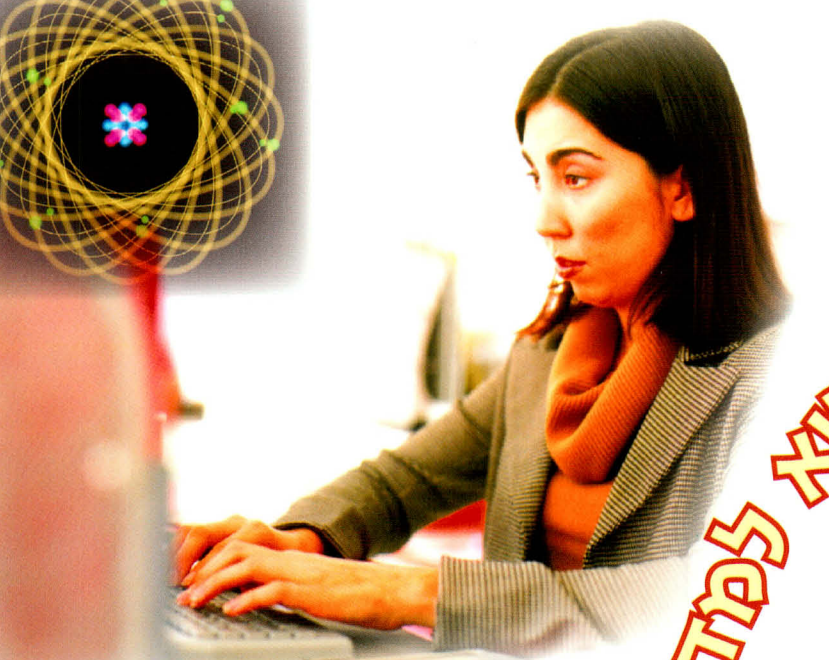
בתחום התוכן:

1. הקניית הבסיס להבנת הקשר בין תהליכים, מבנים ועקרונות בתחום הביוכימיה.
2. פיתוח יכולת לקשר בין תהליכים כימיים שונים לבין תופעות ביולוגיות בגוף האדם.
3. היכרות עם נושאים העומדים בחזית הביוכימיה כיום, ותרומתם לתחומים שונים בחיינו.

בתחום המיומנויות:

1. פיתוח חשיבה מדעית: יכולת לשאול שאלות, לשער השערות, לעבד ולנתח נתונים ולהסיק מסקנות.
2. פיתוח חשיבה ברמות גבוהות: פתרון בעיות וחשיבה לוגית ומערכתית.
3. יישום ושילוב של טכנולוגיות מתקדמות (מחשבים ורשת האינטרנט) לעיבוד, ארגון, הערכה וייצוג של מידע.

יחידת הלימוד נכתבה כשלוש שנים לאחר זכייתם של פרופ' אברהם הרשקו ופרופ' אהרון צ'חנובר מהפקולטה לרפואה בטכניון, בפרס נובל בכימיה, לשנת 2004, יחד עם פרופ' אירווין רוז מהמכון לחקר הסרטן בפילדלפיה, ארה"ב. בהרצאה שנתן פרופ' אהרון צ'חנובר בטכניון כשנה לאחר מכן, הוא הזכיר את מורתו לכימיה כדמות שהובילה להחלטתו להמשיך לימודים אקדמיים בתחום המדעים. אנו תקווה כי יחידת הלימוד הזו, בנוסף להקניית ידע בנושא הביוכימיה, תגרום לכם התלמידים, לגלות סקרנות, עניין ומוטיבציה להמשיך בלימודי הכימיה ולהתמיד לחשוב "מחוץ לקופסה".



פרק א. מבוא למדע החיים

מה השאלות ששואלים עצמם כיום כימאים?

כשאנו אוכלים, נוסעים או גולשים במחשב, איננו חושבים על כך שכל הפעולות הללו, ורבות אחרות, כרוכות בתהליכים כימיים שונים ומגוונים. אולם, הכימיה מהווה חלק בלתי נפרד וחיוני כמעט בכל תחומי החיים, המדע וההנדסה.

הכימיה, במובנה הבסיסי ביותר, היא העיסוק האנושי בחומר ובשינויים שמתרחשים בחומר. זהו מדע העוסק במולקולות, החל מפשוטות וקטנות כמו מולקולות מים, חמצן וחנקן, ועד מורכבות וגדולות, כמו מולקולות דנ"א וחלבונים.

בשנים האחרונות, מתרחש שינוי בעצם הגדרתו של מדע הכימיה. אם בעבר עסקה הכימיה רק בנושאים הקשורים למולקולות, קשרים כימיים, סינתזה של מולקולות ופעילותן, כיום מתמודדים הכימאים עם שאלות כלליות יותר. לשאלות אלו השלכות משמעותיות על קיומנו ועל איכות החיים שלנו.

עובד מתוך כתב העת 'הטכניון', אביב 2006, עמ' 18.

1. הכימיה בתא

אכן, הכימיה כיום עוסקת בשאלות כלליות בתחומים שונים. אך מה חשוב יותר מלהבין את עצמנו: מאילו מולקולות הגוף שלנו מורכב? כיצד המבנה של המולקולות משפיע על תפקודן בגוף? מהם הקשרים ויחסי הגומלין בין המולקולות השונות? אכן, היש מופלא יותר מהעובדה שהבסיס לפעולות חיים, החל מנשימה ותנועה וכלה בחשיבה ורגש, הוא תהליכים מולקולריים?

בדומה לאטום, המהווה את היחידה הבסיסית של היסודות, כך התא מהווה את היחידה הבסיסית של היצורים החיים. את גודל האטומים והקשרים ביניהם מודדים ביחידות בודדות של אנגסטרום (יחידת מידה השווה ל- 10^{-10} מטר ומסומנת באות Å). לעומתם, גודל התאים נמדד ביחידות של מיקרון (10^{-6} מטר, מסומנת באות μ), ונע בין 10 ל-100 מיקרון.

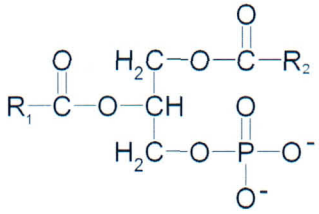
בתוך כל תא מתקיים "עולם כימי", הכולל פירוק ויצירה של קשרים כימיים, שיווי משקל כימי, פעילות של יונים בתמיסה, תגובות של בסיסים עם חומצות ועוד. התא מהווה מעין תמיסה הטרוגנית, בה מומסות מולקולות שונות במים (H_2O). ברוב התאים, המים מהווים כ- 70% מן המסה. בתא ניתן למצוא אלפי סוגים של מולקולות, אך מספר היסודות המרכיבים אותן קטן יחסית. רוב המולקולות הנמצאות בתא שייכות לקבוצת תרכובות הפחמן, בהן אטומי פחמן קשורים לאטומי מימן ועל פי רוב גם לאטומי חמצן. תרכובות אלו כוללות לעיתים אטומים נוספים, כגון: חנקן, גופרית וזרחן. בנוסף, נמצאים בתא יונים מומסים, כגון: $Mg^{2+}_{(aq)}$, $Ca^{2+}_{(aq)}$, $Cl^{-}_{(aq)}$, $K^{+}_{(aq)}$, $Na^{+}_{(aq)}$.

התא כולל אברונים רבים (נספח 1) המורכבים ממולקולות אורגניות. את המסע להיכרות עם חלק ממולקולות אלו, נתחיל בקרום, הנקרא גם ממברנה. הקרום מקיף את התא, מבדיל בינו לבין סביבתו החיצונית ומווסת מעבר של חומרים. קרום התא מורכב ממולקולות של ליפידים (שמנים ושומנים), חלבונים וסוכרים. אנו נתמקד במבנה ותפקוד של מולקולות הפוספוליפידים ומולקולות החלבון. איור של הרכב תא חי מופיע בנספח 1.

2. הפוספוליפידים - מבנה ותפקוד

למולקולות הפוספוליפידיות, השייכות לקבוצת מולקולות המכונות ליפידים (שמנים ושומנים), חשיבות רבה בטבע - הן מהוות מרכיב עיקרי בכל הקרומים של התאים בעולם החי.

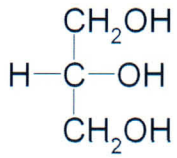
ישנם סוגים שונים של פוספוליפידים, המרכיבים את קרום התאים, אולם מולקולות השייכות למשפחת הפוספוגליצרידים הינן הנפוצות ביותר. מולקולת הפוספוגליצריד הפשוטה ביותר היא מולקולת הפוספטידט, המוצגת באיור 1 (R_1 ו- R_2 מייצגים שיירים של חומצות שומן עליהן מוסבר בהמשך).



איור 1. מולקולת פוספטידט

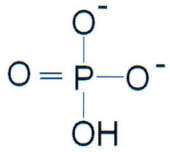
מולקולות הפוספוגליצרידים מורכבות משלוש מולקולות שונות:

גליצרול - מולקולה המורכבת משרשרת של שלושה אטומי פחמן. כל אטום פחמן קשור לאטום מימן (אחד או שניים) ולהידרוקסיל (OH), מכאן שהגליצרול שייך למשפחת הכהלים (איור 2). הגליצרול הינו נוזל סמיך, חסר צבע, המסיס במים. מולקולות הגליצרול נוטות להתרכב עם חומצות שומן על ידי יצירת קשרים אסטריים.



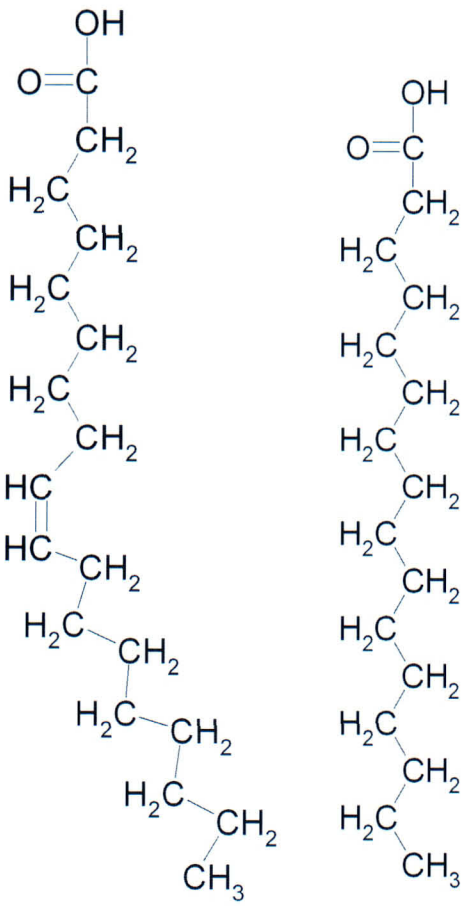
איור 2. נוסחת מבנה של מולקולת גליצרול

קבוצת זרחה (פוספט) - שייר של חומצה זרחתית H_3PO_4 (איור 3). קבוצה זו טעונה שלילית ב-pH פיסיולוגי (pH≈7). קבוצת זרחה מסומנת כ-Pi.



איור 3. קבוצת זרחה

חומצות שומן - (מסומנות באיור 1 כ-R_1 ו-R_2) הן חומצות אורגניות (שייכות למשפחת תרכובות הפחמן), המורכבות משרשרת של אטומי פחמן, אטומי מימן וקבוצה קרבוקסילית (-COOH). חומצות השומן נחלקות לשתי קבוצות עיקריות: חומצות רוויות - בעלות קשרים בודדים בין אטומי הפחמן (כלומר, חומצות רוויות באטומי מימן) וחומצות בלתי רוויות - בעלות לפחות קשר כפול אחד בין אטומי הפחמן (איור 4).



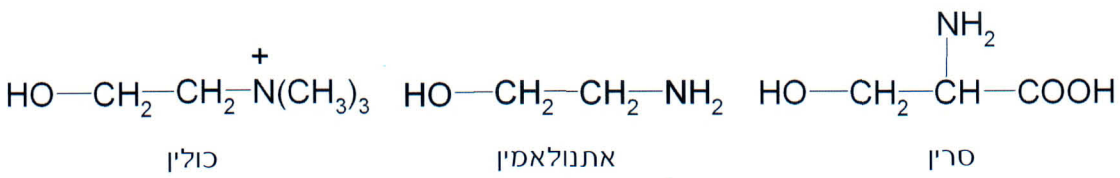
איור 4. נוסחאות מבנה של חומצות שומן:
חומצה פלמיתית (מימין) וחומצה אולאית (משמאל)

בטבע, השיירים של חומצות השומן במולקולות פוספוגליצרידים מכילים בדרך כלל מספר זוגי של אטומי פחמן, לרוב בין 14 ל - 24 (כאשר השכיחות הן בעלות 16 ו-18 פחמנים). הקשרים הכפולים בחומצות שומן בלתי רוויות הם כמעט תמיד בתצורה של איזומריה מסוג **ציס**.

כיצד, אם כן, נוצרת מולקולה של פוספוגליצרידים?

מולקולת הגליצרול נקשרת לשתי מולקולות של חומצות שומן על ידי יצירת קשר אסטרי (-COO-) בין שתי הקבוצות ההידרוקסיליות של הגליצרול לשתי הקבוצות הקרבוקסיליות של חומצות השומן. הקבוצה ההידרוקסילית השלישית של מולקולת גליצרול נקשרת בקשר אסטרי לקבוצת הזרחה (איור 3).

במולקולות פוספוגליצרידיות מורכבות יותר מזו שתוארה באיור 1, נקשרת קבוצת הזרחה בקשר אסטרי אל הקבוצה ההידרוקסילית של מולקולות כגון: סרין, אתנולאמין, כולין (איור 5) וגליצרול (איור 2).



איור 5. מולקולות הקצה של הפוספוגליצרידים

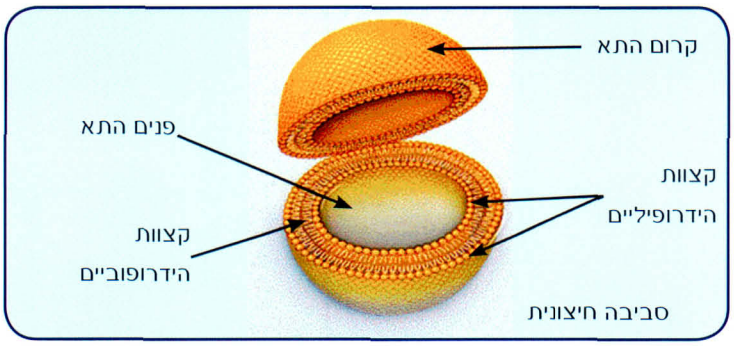
תרגיל 1 בנושא חומצות שומן ופוספוגליצרידים

התבוננו באיור 4 ורשמו במחברותיכם:

1. מכמה אטומי פחמן בנויות המולקולות של כל אחת משתי חומצות השומן?
2. איזו חומצה הינה 'רוויה' ואיזו 'לא רוויה'? הסבירו מדוע.
3. האם המבנה סביב הקשר הכפול במולקולה של החומצה האולאית הינו מסוג איזומריה ציס או טרנס? נמקו תשובתכם.
4. רשמו נוסחת מבנה של תוצרי ההידרוליזה של הפוספטידט.
5. התבוננו בנוסחאות שבאיור 5 וציינו מהי הקבוצה הפונקציונלית המשותפת לכל מולקולות הקצה של הפוספוגליצרידים?
6. התבוננו בנספח 2 וזהו את ארבעת החלקים שמהם מורכבת מולקולת פוספטידיל-כולין. ציינו את שמות המולקולות, לאיזו משפחה כימית שייכת כל אחת ומה מאפיין אותה בהיבט כימי ופיסיקלי.
7. בחרו מולקולת קצה נוספת של חומרים כגון: סרין, אתנולאמין או גליצרול, וציירו את נוסחת המבנה של המולקולה המתקבלת.
8. התבוננו בנספח 2 וציינו מה המטען הכולל של כל אחת ממולקולות הפוספוליצרידים.
9. ידוע, כי לפוספוגליצרידים קצה הידרופילי (היכול ליצור קשרי מימן עם מולקולות מים) וקצה הידרופובי (שאינו יוצר קשרי מימן עם מולקולות מים). ציינו שיירים של אילו מולקולות יוצרים את הקצוות הללו והסבירו מדוע (היעזרו בנספח 2).
10. מה לדעתכם יכול להיות היתרון של חומר המורכב ממולקולות בעלות שני קצוות שונים (הידרופילי והידרופובי)?

התארגנות הפוספוליפידים בצבר

קרום התא פונה מצידו האחד לסביבה המימית שמחוץ לתא ומצידו האחר לסביבה המימית שבתוך התא. מחקרים הראו, כי הקרום בנוי משתי שכבות של מולקולות פוספוליפידים במבנה הנקרא 'מבנה דו שכבתי'. בכל אחת משתי השכבות, מתארגנות המולקולות כך שהקצה ההידרופילי שלהן פונה אל מחוץ לקרום - לסביבה המימית. הקצה ההידרופובי פונה אל מרכז הקרום (איור 6).



איור 6. המבנה הדו-שכבתי של קרום התא

המבנה הדו-שכבתי נוצר בתהליך של התלכדות עצמית בתוך סביבה מימית. בין מולקולות חומצות השומן פועלים כוחות משיכה מסוג ון-דר-ולס, ואינטראקציות הידרופוביות התורמים לאריזה הצפופה שלהן. בין הראשים הזרחניים קיימים קשרי מימן המוסיפים יציבות למבנה הקרום.

כדאי לדעת

ב-1972, ג'.ס. סינגר וג. ניקולסון (G. Nicolson & J. Singer) הציעו מודל בשם: מודל "פסיפס נוזלי" לתיאור המבנה של קרום התא. לפי מודל זה, הקרום הוא מערכת דו-מימדית הנראית כ"ים" של מולקולות שומן אשר בתוכו צפות מולקולות חלבון כמו פסיפס.

למדנו, שקרום התא מורכב ממולקולות פוספוליפידיות, אך הן אינן המולקולות היחידות המרכיבות אותו. בקרום התא משובצות מולקולות רבות ומגוונות ממשפחת החלבונים, המבצעות את רוב תפקודי הקרום.

3. החלבונים בקרום התא

מולקולות החלבון הן מרכיב חשוב נוסף בקרום של התאים. בעוד שהפוספוליפידים תוחמים את התא ומגבילים מעבר חומרים אליו וממנו, החלבונים הם אלו המאפשרים מעבר של חומרים באופן סלקטיבי. כיצד אם כן חודרות מולקולות לתוך התא ומחוץ לו?

מולקולות קטנות כגון חמצן ופחמן דו חמצני עוברות דרך הקרום בתהליך של דיפוזיה: ראשית, המולקולה משתחררת ממעטפת המים שמסביבה, אחר כך היא מתמוססת בינות למולקולות הפוספוליפידים ולבסוף עוברת, בזכות הפרשי לחצים (דיפוזיה), לצידו האחר של הקרום, שם היא שוב מתמוססת בנוזל מימי תוך תאי.

רוב החומרים בגוף האדם הם הידרופיליים. חלבונים, סוכרים ויונים, כולם חומרים בעלי קוטביות גבוהה ואינם יכולים לחדור את שכבת הפוספוליפידים ההידרופובית. חומרים חיוניים אלו עוברים אל התא ומחוץ לו בעזרת מולקולות החלבון שבקרום.

בקרום התא ניתן להבחין במולקולות חלבון השקועות בו, כך ששני קצותיהן בולטים משני צדי הקרום. ישנן כאלה השקועות חלקית ובולטות רק מצד אחד, ואחרות אינן שקועות כלל, אלא קשורות לפני השטח של הקרום או לחלבוני קרום אחרים. כתוצאה מכך, חלק ממולקולות החלבון קבועות בקרום וחלק מהן ניידות לאורכו.

בקרום התא ניתן להבחין בין שני סוגים עיקריים של מולקולות חלבון [1]:

א. **חלבוני תעלות** - מולקולות חלבון נייחות הקבועות בקרום התא. מולקולות אלו, בשל גודלן, חוצות את התווך הפוספוליפידי מצדו אחד של הקרום אל צידו השני, ובכך יוצרות מעין תעלות המאפשרות מעבר של חומרים. התעלות יוצרות רצף הידרופילי בין הסביבה החוץ-תאית לסביבה התוך-תאית ומאפשרות מעבר של חומרים מסיסים במים. שימו לב, שמולקולות מים יכולות לחדור לתאים דרך חלבוני תעלה, אך בגלל שהן קטנות יחסית, הן חודרות גם דרך התווך השומני.

מעבר של מומס (יונים או מולקולות קוטביות) דרך חלבוני תעלה תלוי בשני גורמים: בגודל התעלה ובמטען החשמלי (חיובי, שלילי או ניטרלי) שעל גבי מולקולות החלבון היוצרת את התעלה. לפיכך, כל חלבון-תעלה מאפשר מעבר של חומר אחד או יותר, הדומים זה לזה בגודלם ובמטענם החשמלי.

העברת מומסים דרך תעלות נעשית במורד מפל הריכוזים של המומס - מהריכוז הגבוה לנמוך. תהליך זה, מטבע הדברים, אינו צורך אנרגיה.

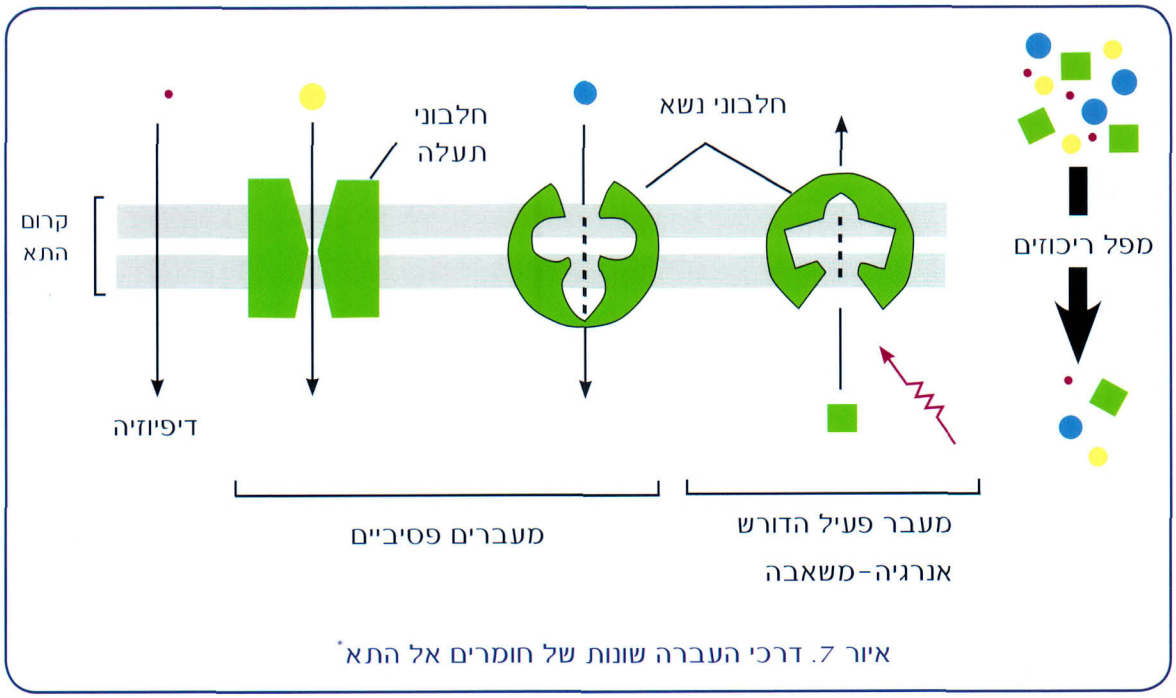
ב. **חלבוני נשא** - מולקולות חלבון הניידות לרוחב הקרום. חלבוני הנשא הם ייחודיים (ספציפיים) - לכל אחד מהם יש אתר קישור המתאים מבחינה מבנית וכימית למולקולה מסוימת. ברגע שחלבון נשא נקשר למולקולה המתאימה לו, חלים שינויים במבנהו המרחבי, והודות לשינויים אלו המולקולה מועברת לצידו האחר של הקרום. לאחר שהמולקולה השתחררה מן החלבון הנשא, החלבון חוזר לצורתו המקורית וכעת הוא חופשי להתקשר למולקולה נוספת.

קיימות שתי צורות למעבר של חומרים דרך הקרום באמצעות חלבוני נשא: עם מפל הריכוזים או נגד מפל הריכוזים. האפשרות הראשונה מוגדרת כהעברה סבילה ולפיכך אינה כרוכה בהשקעת אנרגיה. האפשרות השנייה מוגדרת כהעברה פעילה, המצריכה השקעה של אנרגיה. חלבוני נשא, המעבירים חומרים נגד מפל הריכוזים, נקראים משאבות. דוגמה חשובה ומעניינת להעברה מחוץ לתא ולתוכו (בניגוד למפל הריכוזים) היא משאבת נתרן-אשלגן, המורכבת מחלבונים בעלי מבנה מיוחד המאפשר לשמור על ריכוז גבוה של יוני אשלגן (K^+) בתוך התא ועל ריכוז גבוה של יוני נתרן (Na^+) מחוץ לו.

ארבעת סוגי המעברים של חומרים דרך הקרום אל התא ומחוץ לו: דיפוזיה, חלבוני תעלה, חלבוני נשא רגילים ומשאבות, מוצגים באיור 7.

---

1 בקרום התא קיימים סוגים שונים של חלבונים. מלבד חלבוני תעלות ונשאים קיימים חלבונים נוספים, כגון חלבוני מבנה, אנזימים וקולטנים.



איור 7. דרכי העברה שונות של חומרים אל התא*

מגוון החלבונים, המשובצים במבנה הדו-שכבתי של הקרום, יוצר מראה של פסיפס. אולם, אין זה פסיפס נייח מאחר וחלק מהחלבונים נעים בתוכו בשני מימדים שונים - לאורכו ולרוחבו של הקרום, תהליך המתאפשר הודות לאופיים הנוזלי של הפוספוליפידים המרכיבים את הקרום.

מבחינים בשלוש קבוצות של מולקולות שיכולות לעבור את המחסום ההידרופובי של קרום התא בדיפוזיה ושלוש קבוצות של מולקולות שזקוקות לתיווך של מולקולות חלבון כדי לעבור את הקרום.

המולקולות שעוברות את קרום התא בדיפוזיה:

- מולקולות עם קצה הידרופובי, לדוגמה: חומצות שומן קצרות (כגון חומצה הקסנואית) ואינדול.
- מולקולות קטנות לא קוטביות, לדוגמה: חמצן, פחמן דו חמצני וחנקן.
- מולקולות קטנות קוטביות אך לא טעונות, לדוגמה: מים, חומצות קרבוקסיליות קטנות (כגון חומצה אצטית), גליצרול ושיינן (אוריאה).

מולקולות שאינן עוברות את קרום התא בדיפוזיה וזקוקות לתיווך של מולקולות חלבון:

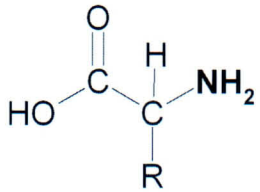
- מולקולות גדולות קוטביות אך לא טעונות, כגון: גלוקוז וסוכרוז.
- מולקולות גדולות קוטביות וטעונות, כגון: חומצות אמיניות וחלבונים.
- יונים, כגון: H^+, Mg^{2+}, Cl^-, Ca^{2+}, K^+, Na^+, HCO_3^-.

הקרום החיצוני בתא, כמו גם הקרומים העוטפים אברונים תוך-תאיים, בנויים ממולקולות מסוג ליפידים (שומן) וחלבונים, אולם היחס המשקלי ביניהם עשוי להשתנות בתחום רחב למדי. היחס [שומן:חלבון] נע בין [4:1] ל- [1:4], על פי סוג הקרום ותנאי הסביבה. קרום התא מכיל, בדרך כלל, כ- 40% מולקולות שומן וכ- 60% מולקולות חלבון.

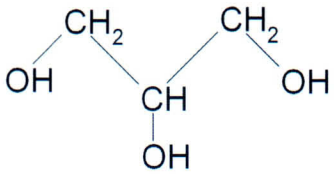
* האיור מעובד מתוך הספר: Molecular Biology of the Cell, 4th Ed.

תרגיל 2 בנושא חלבוני הקרום והעברה של חומרים דרך הקרום

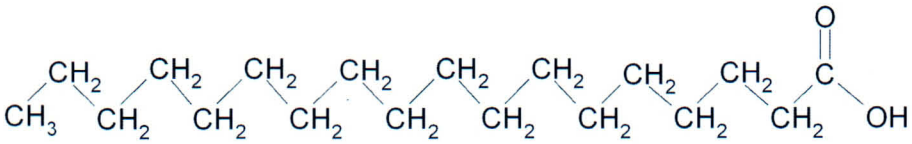
1. כאשר מסתכלים על היכולת של הקרום להעביר חלקיקים אל תוך התא ומחוץ לו, נהוג להתמקד בשני היבטים: ייחודיות ההעברה (התאמה לסוג מסוים של מולקולה) ומהירות ההעברה. השוו בין חלבוני תעלה וחלבוני נשא בהיבטים אלו. איזה חלבון יהיה יעיל יותר בהיבט הראשון ואיזה בהיבט השני?
2. לפניכם רשימה של חומרים המצויים בגוף: חמצן $O_{2(g)}$, מים $H_2O_{(l)}$, פחמן דו חמצני $CO_{2(g)}$, יוני אשלגן $K^+_{(aq)}$, יוני נתרן $Na^+_{(aq)}$, מתנול $CH_3OH_{(aq)}$, חומצה אמינית, חומצת שומן וגליצרול.



חומצה אמינית



גליצרול



חומצת שומן

ציינו אלו חומרים יוכלו לעבור את המחסום ההידרופובי של הקרום באופן ישיר על ידי דיפוזיה ואלו יצטרכו את התיווך של חלבוני תעלה או נשאים. חשבו על היבטים כגון מסיסות החומרים במים או בשומן ועל גודלם המולקולרי.

לסיכום

בפרק זה למדנו, כי מולקולות חלבון משמשות כ"שער כימי" לחומרים הנכנסים ויוצאים מהתא. ראינו, כי לחלבונים יש חשיבות רבה לקיום סביבה פנימית קבועה בתא, בהיותם מעורבים בשמירה על קביעות גורמים שונים, כגון: נפח התא, ריכוז החומרים בנוזל התא ובנוזל החוץ תאי, והמטען החשמלי בתא ומחוצה לו.

העברת חומרים אל תוך התא וממנו אינה התפקיד היחיד של מולקולות החלבון בגופנו. משפחת החלבונים כוללת מגוון רחב של מולקולות, בגדלים שונים ובמבנים מרחביים מגוונים. חלבונים נוטלים חלק בטווח רחב מאוד של מבנים ותהליכים בגוף האדם, כגון: תמיכה מכאנית של איברי הגוף, הגנה חיסונית, יצירה והעברה של גירויים עצביים, זירוז תהליכים מטבוליים ועוד.

בפרקים הבאים תלמדו על המבנה והתפקוד של החלבונים, כמו גם על הקשר בין החלבונים לחומצות הגרעין דנ"א (DNA) ורנ"א (RNA) והדרך בה נוצרים חלבונים בתאי גופנו.

כדאי לדעת

המבנה הכימי הייחודי של הקרום מאפשר קיום של **הומאוסטזיס** - הכושר לשמור על סביבה פנימית קבועה, השונה מהסביבה החיצונית.

הומאוסטזיס מתבטא בבקרה, ויסות ותיאום של תהליכים, המאפשרים ליצור החי לשמור על סביבה פנימית קבועה בטווחים מוגדרים, גם כאשר תנאי סביבה משתנים. ההומאוסטזיס הוא מצב של שיווי המשקל דינמי. הסביבה הפנימית משתנה באופן תמידי בגלל שינויים בסביבה החיצונית או הפנימית, כגון: ירידה ברמת החמצן בדם, עלייה בטמפרטורת הגוף, עלייה ברמת הגלוקוז בדם, ירידת לחץ הדם וכדומה. בעקבות כל שינוי, מופעלים מנגנונים המתקנים את הסטייה. ברוב המקרים, השינוי הוא זמני והתגובה של מנגנוני הבקרה מספיקה כדי להחזיר את המצב לערכים בתוך הטווח הנורמלי.

שאלות לסיכום פרק א

1. השלימו: _____ קובעים את מבנה קרום התא, בעוד ש_____ משמשים לביצוע חלק מתפקודיו.

   א. חלבונים, שומנים. ב. אנזימים, פחמימות.

   ג. פחמימות, אנזימים. ד. שומנים, חלבונים.

2. מהם המרכיבים המולקולרים של פוספוגליצרידים?

   א. זרחן, גליצרול ושתי חומצות שומן.

   ב. כולסטרול, גליצרול ושתי חומצות שומן.

   ג. גליצרול, זרחן וחומצה שומנית אחת.

   ד. זרחן, כולסטרול וחומצה שומנית אחת.

3. איזה קשר קובע את האינטראקציה בין תרכובות שומניות לבין עצמן בתוך סביבה מימית?

   א. אינטראקציות הידרופיליות וקשרים קוולנטיים.

   ב. כוחות ון-דר-ולס ואינטראקציות הידרופוביות.

   ג. קשרים קוולנטיים וקשרי מימן.

   ד. קשרי מימן ואינטראקציות הידרופוביות.

4. יש המכנים את קרום התא "פסיפס נוזלי". איזה מההיגדים הבאים נכון?

   א. הנוזל הוא הפוספוליפידים והפסיפס הוא הפחמימות.

   ב. הנוזל הוא חלבונים והפסיפס הוא חלבונים.

   ג. הפסיפס מורכב משרשרות פחמימניות בצידו הפנימי של הקרום.

   ד. הנוזל הוא הפוספוליפידים והפסיפס חלבונים.

5. לקבוצת הליפידים שייכים:

א. שומנים, שמנים וכולסטרול.

ב. פחמימות וחלבונים.

ג. רק השומנים.

ד. רק הפוספוליפידים.

6. בין תוצרי ההידרוליזה של הפוספוגליצרידים יימצאו תמיד המולקולות הבאות:

א. גליצרול וחומצות שומן.

ב. גליצרול, חומצות שומן, וקבוצת זרחה.

ג. גליצרול, חומצות שומן, קבוצת זרחה וכולין.

ד. גליצרול, חומצות שומן, קבוצת זרחה וסרין.

7. אלו מבין החומרים הבאים יעברו את קרום התא ללא עזרה של חלבון תעלה או נשא?

א. מולקולות גדולות שאינן טעונות חשמלית.

ב. מולקולות קטנות שאינן טעונות חשמלית.

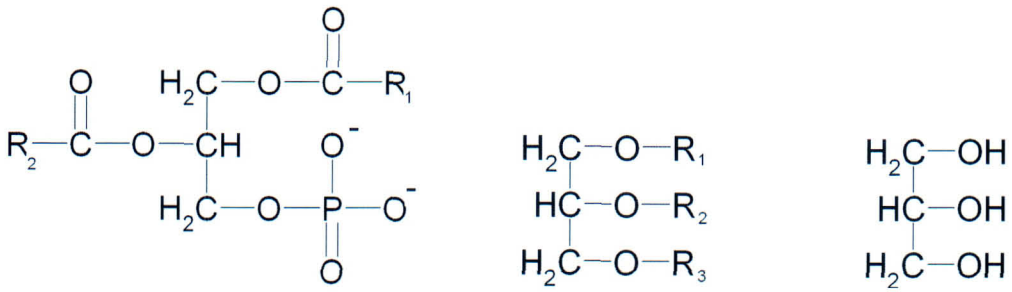
ג. מולקולות גדולות קוטביות.

ד. יונים.

8. אלו מבין החומרים הבאים לא יעברו את קרום התא ללא עזרה של חלבון?

א. $N_{2(g)}$ ב. $O_{2(g)}$ ג. $H_2O_{(l)}$ ד. $Na^+_{(aq)}$

9. השאלה הבאה עוסקת במולקולות, I , II ו-III הבאות:



I II III

שימו לב: R_1, R_2, R_3 מציינים שיירים של חומצות שומן.

א. עבור כל אחת מהמולקולות I , II ו- III:

1. ציינו את שמה.

2. ציינו אם היא הידרופובית, ההידרופילית או בעלת קצה הידרופובי וקצה אחר הידרופילי. נמקו את החלטתכם על ידי הסבר במונחים של מבנה וקישור.

ב. תנו דוגמאות נוספות לחומרים הידרופוביים ודוגמאות לחומרים הידרופיליים שלמדתם עליהם ביחידת הלימוד.

ג. מה תפקידה של מולקולה III בתאים של יצורים חיים?

10. קרום התא של יצורים שונים מותאם לתנאים בהם הם חיים. למדתם כי נזילות הקרום הביולוגי חשובה לתהליכי חיים רבים. הסבירו את העובדה כי יצורים החיים בקרבת לועי הרי-געש תת-מימיים, שם הטמפרטורות גבוהות, הפוספוליפידים בקרום התא שלהם מכיל פחות חומצות שומן בלתי-רוויות ביחס לקרום התא של ליצורים החיים בתנאים 'מתונים' יותר, כגון באגמים.

לדעת יותר - משאבות נתרן-אשלגן

בתא, בחומרים מסוימים, קיימים הבדלים בריכוז של חומר בין פנים התא לסביבה החוץ תאית. עובדה זו מרמזת על כך שהחומר אינו מועבר רק בדיפוזיה. הבדלים אלה אפשריים הודות לקיומו של מנגנון הגורם למעבר דרך הקרום בתהליכים הצורכים אנרגיה. תהליכים אלו מתבצעים על ידי חלבוני נשא, המעבירים את המומסים נגד מפל הריכוזים, כאשר האנרגיה מתקבלת על ידי פירוק מולקולות ATP (Adenosine Three Phosphate) ל- ADP (Adenosine Two Phosphate) וקבוצת זרחה (Pi). בפירוק קשר זה, כמו בפירוק של כל קשר כימי, מושקעת אנרגיה, אך כמות האנרגיה המושקעת קטנה מזו המשתחררת.

תהליך זה גורם לשינוי המבנה המרחבי של חלבון הנשא, ומאפשר להעביר ("לשאוב") מומסים נגד מפל הריכוזים. מומסים העוברים את הקרום בתהליך זה כוללים בעיקר יונים כגון: Na^+, K^+, H^+, Ca^{2+}. בכל תא בגופנו, ריכוז האשלגן גבוה בתוך התא ונמוך בנוזל החוץ תאי, וריכוז הנתרן גבוה בנוזל החוץ תאי ונמוך בתוך התא. 'משאבות' נתרן-אשלגן הן מולקולת חלבון הנמצאות על גבי הקרום, מזרזות הוצאה של שלושה יוני נתרן אל מחוץ לתא (שנכנסו בדיפוזיה דרך תעלות חלבוניות בגלל הפרשי ריכוזים) והכנסה של שני יוני אשלגן לתוך התא (שדלפו מחוץ לתא) כל זאת נגד מפל הריכוזים. ה'משאבות' (מולקולות חלבון נשא) פעילות באופן קבוע, דבר השומר על מצב קבוע של ריכוז נתרן נמוך וריכוז אשלגן גבוה בתוך התא. פעילות חלבונים אלו חיונית לשמירה על ריכוזים קבועים (בטווח מסוים) של נתרן ואשלגן בתוך התא ומחוץ לתא. קביעות ריכוזי היונים משני צידי הקרום חשובה לשמירה על נפח התא, ולמניעת מצבים של התכווצות או התנפחות התא. כמו כן היא חשובה לפעילות חשמלית של התאים המוליכים דחפים חשמליים כגון תאי עצב ותאי שריר.

פרק ב. מחומצות אמינו לחלבונים

מה לקניבלים מגינאה החדשה ולמחלת הפרה המשוגעת?

בשנות ה-50 התחקתה קבוצת חוקרים בראשות הנוירולוג האמריקאי קרלטון גידוצ'ק, אחר מחלת הקורו ("פחד" בלשון המקומיים) - מחלת מוח קטלנית, שהייתה נפוצה בקרב שבטים מסוימים בגינאה החדשה. התברר, כי מדובר במחלת מוח מידבקת, המתפשטת בגלל קניבליזם פולחני, שבו אוכלים בני השבט את גופות מתיהם.

בתחילת שנות ה-80, החלו פרות במקומות שונים באנגליה לחלות במחלת עצבים מסתורית, שהתפשטה לממדי מגיפה. הופעתה הפתאומית של מחלת הפרות נבעה ממקורות המזון של הבקר. להעשרת תזונתן של הפרות, הוסיפו למזונן חלבונים מהחי, המופקים מחלקי בעלי חיים שאין אפשרות לשווקם לצרכים אחרים.

צוותי מחקר משותפים מצאו, כי בתאי המוח של החולים התקיימו שתי תצורות של חלבון: האחת תקינה והשנייה פגומה. החלבון הפגום, שהגיע מאכילת בשר קלוקל, חדר למוח האדם או בעלי החיים וגרם לשינוי המבנה המרחבי של מולקולות חלבון תקינות.

מה תפקידי החלבון בגוף האדם? מדוע שינויים במבנה מולקולת החלבון משפיע על תפקודה? על שאלות אלו ואחרות תלמדו בפרק הבא.

עובד מתוך: גביזון, ר. וטרבולוס, א. (1996). חידת הפריונים. גלילאו, גיליון 15.

1. החלבונים בגוף האדם

כשאומרים "חלבון", האדם הרעב יראה לנגד עיניו ביצה או המבורגר עסיסי. אבל מנקודת ראותו של הביוכימאי, חלבון הוא נזר הבריאה של הטבע - מולקולת ענק, הבנויה מיחידות קטנות יותר: חומצות אמיניות, שהן מולקולות המורכבות מאטומי פחמן, מימן, חמצן, חנקן ולעיתים גם גופרית.

החלבונים הם מקרומולקולות (בלעז: macros - גדול), המגוונות ביותר במערכות חיים, אשר לוקחות חלק בתפקודים מכריעים בתהליכים ביולוגיים הכרחיים. שמם בלעז Protein גזור מיוונית ופירושו: "ראשוני". החלבונים נמנים עם אבות המזון ומרכיבים את התא הביולוגי, כפי שלמדתם בפרק הראשון.

לחלבונים תפקידים מכריעים בכל התהליכים הביולוגיים, כמו וויסות הגדילה והתמיינות של תאים. קיימים סוגים רבים ושונים של חלבונים. חלבונים הנקראים **אנזימים** משמשים כזרזים ביולוגיים ומאפשרים קיומם של תהליכים כימיים בגוף חלבונים הנקראים **נוגדנים** משמשים במנגנון ההגנה החיסונית של הגוף בזכות יכולתם לזהות ולסלק חומרים זרים כמו נגיפים וחיידקים. **חלבוני מבנה** לוקחים חלק בתמיכה מכאנית של אברי הגוף. העור והעצמות עמידים בפני כוחות מתיחה בזכות חלבון הקולגן, שהינו חלבון מבנה, היוצר סיבים אלסטיים חזקים.

חלבוני תנועה אחראים לתנועה מתואמת של הגוף, כגון התכווצות והרפיה של שרירים, תנועת הכרומוזומים בזמן חלוקת התא ותנועת הדחף של תאי הזרע באמצעות שוטוניהם. **חלבוני קולטנים** מאפשרים תגובה של תאי עצב לגירויים, כמו חלבון הרודופסין הקולט אור בתאי הקנים של הרשתית בעין. בנוסף, קיימים **חלבוני הובלה ואגירה** המשמשים כנשאים ואוגרים של מולקולות קטנות ויונים. לדוגמה, ההמוגלובין נושא חמצן בתאי הדם האדומים, ואילו המיוגלובין, נושא חמצן בשרירים.

המסה המולרית של החלבונים השונים משתנה בהתאם לסוג החלבון (טבלה 1).

טבלה 1. חלבונים המצויים בגוף האדם, המסה המולרית שלהם ותפקודם

שם החלבון	מסה מולרית (גרם למול)	תפקוד ביולוגי בגוף האדם
אינסולין	5,730	ויסות רמת הסוכר בדם
ריבונוקלאז	12,640	הידרוליזה של חומצת הגרעין רנ"א
ציטוכרום C	13,370	הולכת אלקטרונים בתהליך חמצון-חיזור בתהליך הנשימה
מיוגלובין	16,890	קשירת חמצן בשרירים בתהליך הנשימה
טריפסין	23,800	הידרוליזה של חלבונים בתהליך העיכול
המוגלובין	66,700	הולכת חמצן בדם בתהליך הנשימה
γ גלובולין	160,000	הגנה מפני גופים זרים בדם (משמש כנוגדן)
קולגן	345,000	חומר מבני בעור, בסחוס ובעצמות, מקנה גמישות
מיוזין	525,000	מרכיב סיבי השריר, חלק ממנגנון הכיווץ של השריר

למולקולות החלבון מספר מאפיינים עיקריים המאפשרים להם להשתתף במגוון רחב של תפקידים:

1. מולקולות החלבון הן מקרומולקולות (מולקולות ענק), או בשמן הנוסף ביו-פולימרים (פולימרים טבעיים), המורכבות מיחידות חוזרות (מונומרים) של מולקולות קטנות הנקראות חומצות אמיניות. רצפים שונים של חומצות אמיניות יוצרים מגוון גדול של חלבונים.
2. חלבונים יכולים להגיב זה עם זה ועם מקרומולקולות ביולוגיות אחרות ליצירת מבנים מורכבים. מבנים מורכבים אלו יכולים לפעול בשיתוף פעולה ולאפשר תפקוד שלא התאפשר על ידי החלבון הבודד.
3. חלק ממולקולות החלבון הן בעלות מבנה קשיח, בעוד שאחרות הן בעלות מבנה גמיש יחסית. מולקולות בעלות מבנה קשיח משמשות כתומכות במבנים שלדיים של התא או ברקמות חיבור (עצמות, סחוס, גידים ורצועות). לעומתן, מולקולות בעלות גמישות מסוימת משמשות כ"צירים", "קפיצים" ו"מנופים", החיוניים בתהליכים המתרחשים בתא ומחוצה לו - כגון העברת מידע.
4. טמפרטורה גבוהה, או תגובה עם חומרים שונים, גורמות להרס המבנה המרחבי של מולקולת החלבון ולאיבוד תכונותיה הטבעיות. תהליך זה נקרא דנטורציה. הסבר מפורט בנושא דנטורציה מופיע בסעיף 5.

תרגיל 1 בנושא החלבונים ותפקידם בגוף האדם

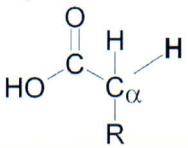
1. התבוננו בטבלה 1 וציינו על פי תפקודם הביולוגי, אלו חלבונים נמצאים במערכת הדם בגופינו?
2. חפשו מידע על חלבונים נוספים, כגון קטלאז, קזאין, אלבומין, פיברין, פיברינוגן, רודופסין ועוד. ציינו מהו תפקודם הביולוגי.
3. ערכו רשימה של שלושה מוצרי מזון, בהם ניתן למצוא חלבונים.
4. התבוננו בטבלאות המצויות בעטיפות של מוצרי מזון אלו ומיינו אותם בסדר עולה על פי מסת החלבון ל-100 גר', וציינו באלו מזונות מצאתם את האחוז הגבוה ביותר של חלבון?

2. חומצות אמיניות - אבני הבניין של החלבונים

חוקרים במאה ה-19, שבדקו את הרכבם של חומרים כגון בשר, חלב וביצה, מצאו, כי הם מכילים חנקן ונקרשים בחום ובמגע עם חומצה או בסיס. המבנה הכללי של החלבונים התגלה רק בתחילת העשור הראשון של המאה העשרים. הגרמני אמיל פישר (Emil Fischer) הראה, שכל החלבונים בטבע בנויים ממולקולות בצורת שרשרת, המורכבת מרצפים שונים של אותן "חוליות" הנקראות חומצות אמיניות. כיוון שהיה ידוע על קיומם של אלפי חלבונים שונים, ניתן היה לשער שעשויים להימצא אלפים רבים של חומצות אמיניות שונות, אלא שבפועל התברר שהמספר האמיתי של חומצות אמיניות בטבע קרוב יותר לעשרים בלבד. ניתן להשוות את רבגוניותם הרבה של החלבונים למגוון המילים בשפה העברית, המורכבות כולן מעשרים ושתים אותיות בלבד.

אם כך, מה המבנה של החומצות האמיניות? מה משותף ומה השונה ביניהן?

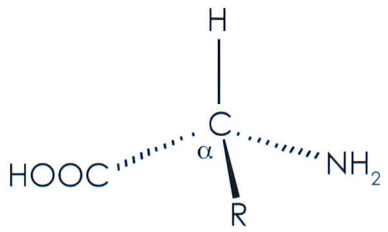
בלימודי כימיה אורגנית הכרנו את החומצה הקרבוקסילית:



חומצות אמיניות דומות במבנה שלהן לחומצות הקרבוקסיליות, אלא שאטום המימן שקשור לאטום פחמן α (האטום הראשון שקשור לקבוצה הקרבוקסילית) הוחלף בקבוצה אמינית.

כל מולקולה של חומצה אמינית כוללת קבוצה קרבוקסילית (-COOH), קבוצה אמינית ($-NH_2$), אטום מימן H וקבוצה צדדית R. כולם קשורים בקשרים קוולנטיים לאטום פחמן α. הקבוצה הצדדית, R, שונה בחומצות אמיניות שונות והיא זו המקנה לכל חומצה את תכונותיה המיוחדות.

הקבוצה הקרבוקסילית, הקבוצה האמינית, הקבוצה הצדדית R והמימן, מסודרות מסביב לאטום פחמן α במבנה מרחבי טטראהדרלי (Tetrahedral) (איור 1).

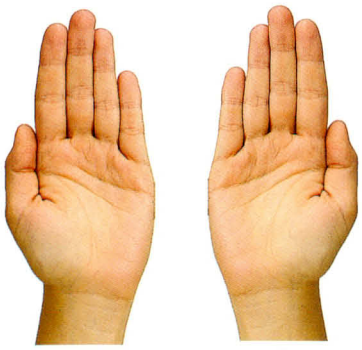


איור 1. סידור הקבוצות בחומצה אמינית מסביב לאטום פחמן α

חומצות אמיניות טבעיות מתאפיינות בהיותן גבישיות, נמסות במים ופעילות מבחינה אופטית.

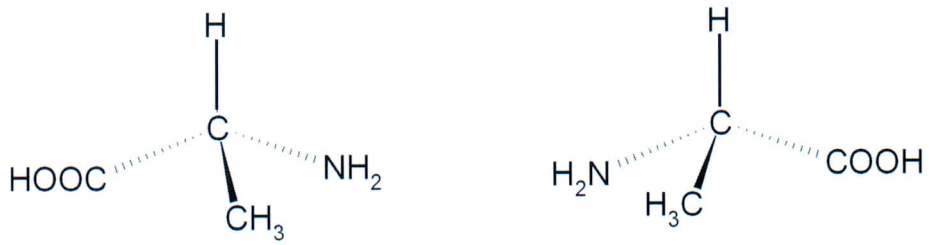
פעילות אופטית היא היכולת של מולקולה לסובב אור מקוטב מישורית (אור שעובר דרך מסנן מיוחד המאפשר רק לקרניים במישור מסוים לעבור) לכיוון מסוים. תכונה זו קיימת בכל החומצות האמיניות, מלבד אחת (גליצין), מאחר ויש להן לפחות פחמן אסימטרי אחד, כלומר, אטום פחמן אליו קשורות ארבע קבוצות שונות בקשרים קוולנטיים.

בחומצות האמיניות, הקבוצות הקשורות לאטום הפחמן המרכזי (פחמן α), יכולות להסתדר בשני מבנים מרחביים שונים, כך שעבור אותה נוסחה אמפירית, יתקבלו שני מבנים, שהאחד הוא דמות ראי של השני (בדומה לכף יד ימין ושמאל, ראו איור 2). שתי המולקולות נקראות מלקולות כיראליות. הן בעלות תכונות כימיות שונות והן מסומנות באותיות L ו-D, על פי המיקום של הקבוצות השונות סביב אטום הפחמן.



איור 2. בדומה לזוג ידיים, כך גם מולקולות כיראליות דומות אך שונות

התופעה של מולקולות כיראליות נהוג לכנות מולקולות בעלות אטום פחמן אסימטרי, מולקולות כיראליות (כיראלי, ביוונית - ידני), שאחת היא דמות ראי של האחרת, נקראת איזומריה מרחבית או איזומריה אופטית. ניתן להפוך מולקולה אחת לשנייה רק על ידי ניתוק הקשרים הקוולנטים בין האטומים שבתוכה ויצירת קשרים חדשים (איור 3).



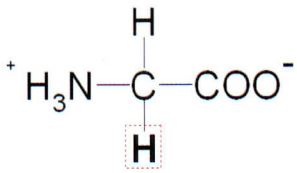
איור 3. שני מבנים היוצרים תמונת מראה של חומצה אמינית אלנין

רוב החומצות האמיניות המצויות בטבע וכל החומצות האמיניות מהן בנויים החלבונים ביצורים חיים הן איזומרים מסוג L. חלקן סובבות את מישור האור המקוטב ימינה וחלקן סובבות אותו שמאלה. מכך נובע, שאין קשר בין כיוון סיבוב מישור האור המקוטב לבין החלוקה לאיזומרים L ו- D, הנעשית על פי הסידור במרחב של הקבוצות הקשורות לאטום פחמן α.

החלבונים השונים עשויים **מעשרים חומצות אמיניות** סטנדרטיות, הנבדלות זו מזו בתכונות של הקבוצה הצדדית שלהן (R): בגודל, במבנה, במטען, ביכולת ליצור קשרי מימן ובפעילות הכימית. המגוון העצום בתפקידי החלבונים נובע מהשונות והרב גוניות של הקבוצות הצדדיות בחומצות האמיניות.

בעמודים הבאים נכיר לעומק את המבנים של החומצות האמיניות ושל הקבוצות הצדדיות שלהן. כל החומצות האמיניות המוצגות בהמשך, מופיעות בצורה המיוננת שלהן ומתאימות לתמיסה מימית בעלת pH פיסיולוגי ($pH \approx 7$). הקבוצה הקרבוקסילית מוסרת פרוטון והיא בעלת מטען שלילי $-COO^-$. לעומתה, הקבוצה האמינית קושרת פרוטון והיא בעלת מטען חיובי $-NH_3^+$.

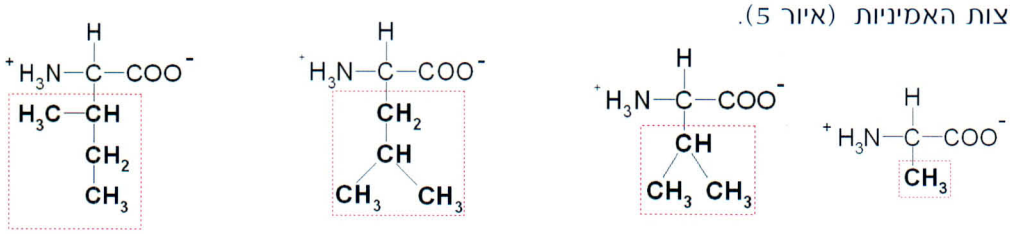
בהמשך, נסקור את המבנה והמאפיינים של 20 חומצות אמיניות. נתחיל בחומצה האמינית הפשוטה ביותר - **גליצין** - המכילה אטום מימן כשרשרת צדדית (איור 4).



איור 4. נוסחת מבנה של חומצה אמינית גליצין (Gly/G)

לעומת גליצין, החומצה האמינית **אלנין**, כוללת שרשרת צדדית בעלת קבוצה מתילית $-CH_3$. חומצות אמיניות אחרות, בעלות קבוצה צדדית פחמימנית (הכוללת פחמן ומימן בלבד), הן: **ולין**, **לאוצין**,

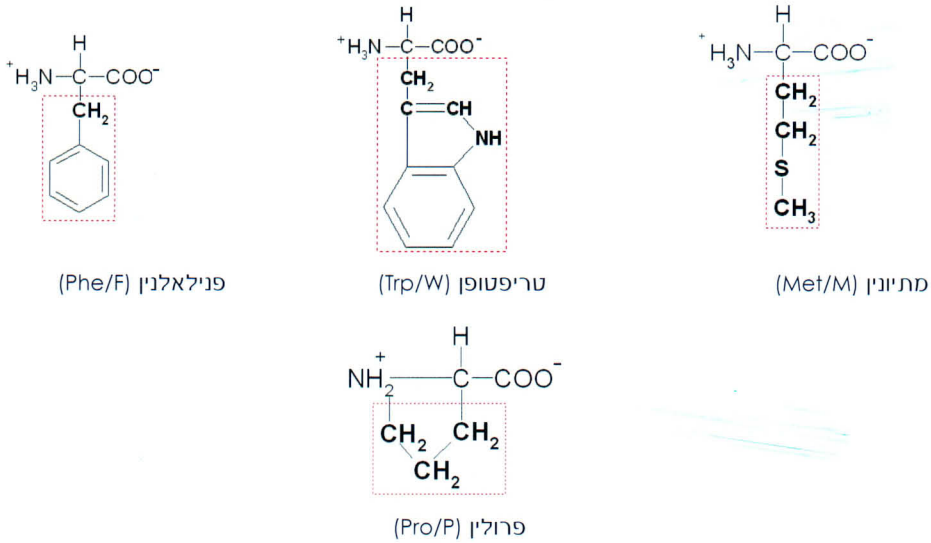
ו**איזולאוצין**. חומצות אמיניות אלו מוגדרות כבעלות קבוצה צדדית בלתי קוטבית. שימו לב, שלכל חומצה יש שם, סמל בן שלוש אותיות, ולקיצור, סמל בן אות אחת. הסמלים מהווים קיצור שמם הלועזי של החומצות האמיניות (איור 5).



איור 5. חומצות אמיניות בעלות קבוצה צדדית בלתי קוטבית

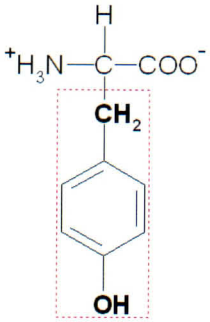
החומצות האמיניות שלעיל, הן בעלות קבוצה צדדית בלתי קוטבית, שזיקתה ליצירת קשרים עם מים קטנה, מכאן שקבוצות צדדיות אלו נקראות הידרופוביות. אין זה אומר, שחומצות אמיניות אלו אינן מסיסות במים, שכן כבר למדנו **שכל** החומצות האמיניות מסיסות במים. המושג 'הידרופובי' מתייחס לקבוצה הצדדית, אשר קובעת בהמשך את המבנה המרחבי של החלבון. כלומר, צורת הקיפול של החלבון במרחב תלויה בסוג הקבוצות הצדדיות של החומצות האמיניות.

נמשיך בהיכרות עם חומצות אמיניות בעלות קבוצה צדדית בלתי קוטבית (הידרופוביות). הפעם, הקבוצות הצדדיות יותר מורכבות. הכירו את **מתיונין**, **פרולין**, **פנילאלנין**, ו**טריפטופן** (איור 6).

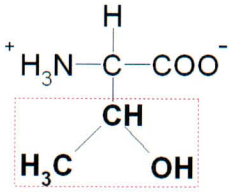


איור 6. חומצות אמיניות בעלות קבוצה צדדית בלתי קוטבית מורכבת

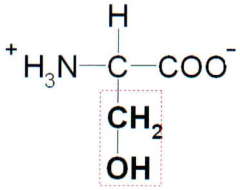
עד עתה סקרנו חומצות אמיניות בעלות קבוצה צדדית בלתי-קוטבית (הידרופובית). ניתן למיין את שאר חומצות האמיניות לשתי קבוצות נוספות: חומצות בעלות קבוצה צדדית קוטבית לא טעונה, וחומצות בעלות קבוצה צדדית קוטבית טעונה. בשני המקרים, הקבוצות הצדדיות מוגדרות כהידרופיליות. לקבוצה הראשונה, שייכות חומצות האמיניות: **סרין**, **תראונין**, **טירוזין**, **ציסטאין**, **גלוטמין** ו**אספרגין** (איור 7). לקבוצה השנייה, שייכות חומצות האמיניות: **ליזין**, **ארגינין**, **היסטידין** (בעלות מטען כולל חיובי) ו**חומצה אספרטית** ו**חומצה גלוטמית** (בעלות מטען כולל שלילי) (איור 8).



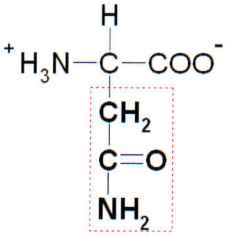
טירוזין (Tyr/Y)



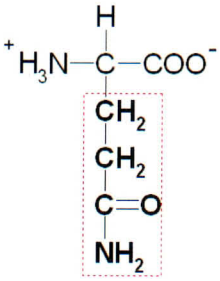
תראונין (Thr/T)



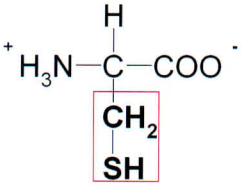
סרין (Ser/S)



אספרגין (Asn/N)

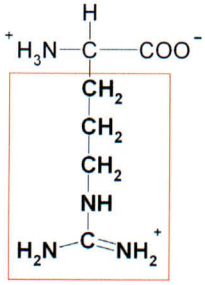


גלוטמין (Gln/Q)

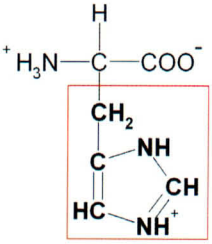


ציסטאין (Cys/C)

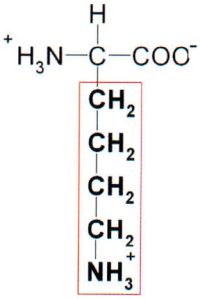
איור 7. חומצות אמיניות בעלות קבוצה צדדית קוטבית לא טעונה



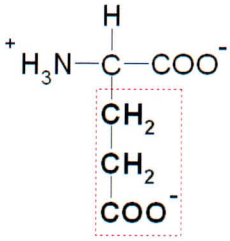
ארגינין (Arg/R)



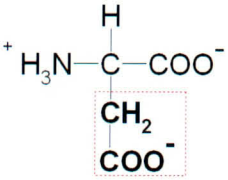
היסטידין (His/H)



ליזין (Lys/K)



חומצה גלוטמית (Glu/E)



חומצה אספרטית (Asp/D)

איור 8. חומצות אמיניות בעלות קבוצה צדדית קוטבית טעונה

תרגיל 2 בנושא חומצות אמיניות

1. השתמשו במודלים מסוג כדור-מקל, מסגרת ו/או ממלא מרחב ובנו איזומרים אופטיים של החומצה האמינית אלנין (נוסחת המבנה של מולקולת האלנין מתוארת באיור 5).
2. מדוע לדעתכם החומצה האמינית גליצין אינה מסיטה את מישור האור המקוטב המועבר דרך תמיסתה (נוסחת המבנה של מולקולת הגליצין מתוארת באיור 4).
3. נספח 3 מציג את נוסחות המבנה של החומצות האמיניות על פי סדר א"ב של שמותיהם. התבוננו בחומצות האמיניות ומיינו אותן על פי האופי הכימי של הקבוצות הצדדיות.

   א. בכמה קבוצות הבחנתם? ב. מה מאפיין כל קבוצה? ג. אלו חומצות אמיניות שייכות לכל קבוצה?
4. התבוננו בחומצות האמיניות שבאיור 7.

   א. אלו קבוצות פונקציונליות, הנמצאות בקבוצה הצדדית, יוצרות קשרי מימן עם המים?

   ב. כיצד נוצרים קשרי המימן? (הסבירו את תשובתכם בעזרת שירטוט של נוסחאות מבנה).

   ג. מהי הקבוצה יוצאת הדופן?
5. את החומצות האמיניות המוצגות באיור 8 ניתן לחלק לשתי קבוצות נוספות מהי הקבוצה הפונקציונלית המייחדת כל אחת מהקבוצות?
6. מה משותף לחומצות האמיניות השונות ומה קובע את ההבדלים ביניהן?
7. רשמו את נוסחת המבנה של היחידה החוזרת על עצמה בכל חומצה אמינית וחשבו את המסה המולרית שלה.
8. שלוש החומצות האמיניות בעלות המסה המולרית הגבוהה ביותר, הן: ארגינין (204 גר'/מול) טירוזין (181 גר'/מול) וטריפטופן (174 גר'/מול). האם המסה המולרית הגבוהה שלהן נובעת מריבוי באטומי פחמן או מהימצאותם של אטומים בעלי מסה גבוהה יחסית? הסבירו את תשובתכם.
9. לאוצין היא החומצה האמינית בעלת ממוצע הופעה בחלבונים הגבוה ביותר (קרוב ל-10%). חפשו במקורות מידע על חומצה זו והסבירו את תפקידה בגוף האדם.
10. בעזרת מושגים של מבנה וקישור כימי, הסבירו מדוע: א. לארגינין מסיסות גבוהה יותר במים מאשר לליזין ב. לאיזולאוצין מסיסות נמוכה יותר במים מאשר לאלנין.
11. לקיום חיים תקינים, גוף האדם זקוק ל- 20 חומצות אמיניות המוזכרות בעמודים הקודמים. עם זאת, רק חלק מחומצות אמיניות אלו נוצרות בגוף. כמעט מחצית מהן, חייבים לקבל מן המזון אותו אוכלים והן נקראות חומצות אמיניות חיוניות.

    א. חפשו במקורות מידע על חומצות אמיניות חיוניות. עבור כל חומצה אמינית, רשמו את שמה, נוסחתה המולקולרית ותכונותיה הכימיות והביולוגיות.

    ב. אלו מזונות רצוי לאכול כדי לקבל את חומצות האמיניות החיוניות?
12. בצעו את פעילות ההדמייה הממוחשבת בנושא חומצות אמיניות שבנספח 5, סעיפים א'-ד'. תחילה, יש להתקין את תוכנת - MDL Chime. הוראות ההתקנה מופיעות בנספח 4.
13. לפניכם "כרטיס ביקור" של החומצה האמינית אלנין. בחרו שתיים/שלוש חומצות אמיניות והכינו גם להם "כרטיסי ביקור" דומים, תוך ציון היבטים פיסיקליים, כימיים, ביולוגיים, טכנולוגיים ואחרים,

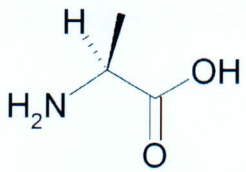
הקשורים לחומצה האמינית. במקביל, הכינו מודל פיסי (כדורי פלסטיק ומקלות או פלסטלינה), או מודל ממוחשב, של המולקולה של החומצה שבחרתם.

ניתן להציג את המודל והממצאים במצגת, פוסטר או בעזרת בדף HTML שיועלה לאתר הכיתה בבית הספר.

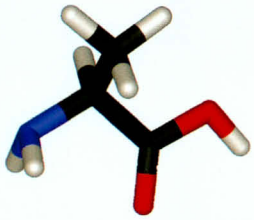
אלנין: כרטיס ביקור

אלנין היא חומצה אמינית בעלת קבוצה צדדית של מתיל ($-CH_3$). קבוצה זו אינה קוטבית, לפיכך אלנין אינה מסוגלת ליצור קשרי מימן או תגובה עם מים והיא מוגדרת כחומצה אמינית הידרופובית. למולקולה אלנין מבנה גבישי וטמפרטורת היתוך של 295 מעלות צלזיוס. כמו רוב החומצות האמיניות, פחמן ה-α של אלנין הינו פעיל אופטית.

סימונה של אלנין הוא Ala או A, נוסחתה הכימית $C_3H_7O_2N$ ומסתה המולקולרית היא 89 גרם למול. זוהי החומצה האמינית הקטנה ביותר אחרי גליצין.



נוסחת מבנה של אלנין



מודל מקלות

המולקולה אלנין מתקבלת על ידי הידרוליזה של חלבון מהטבע, כגון: משי וג'לטין. זוהי חומצה אמינית שהגוף יכול ליצור באופן עצמאי ולכן היא מוגדרת כחומצה לא חיונית. למולקולת אלנין חשיבות בחילוף חומרים של סוכרים וויטמין-B6. היא ניתנת כתוסף במצבי היפוגליקמיה (מצב שבו רמת הסוכר נמוכה מאוד) לניצול ארוך טווח של גלוקוז.

כדאי לדעת

לחומצות האמיניות שמות הנגזרים מהמקור ממנו בודדו. לדוגמה: אספרגין הופק לראשונה מחלבון של הירק אספרגוס, גלוטמין נמצא לראשונה בגלוטן - חלבון החיטה, טירוזין בודד מגבינה הנקראת טירוז ביוונית, וגליצין, מקורו מהמילה היוונית גליקוז, שמשמעותה מתוק בזכות טעמו.

3. תכונות חומצה-בסיס של חומצות אמיניות

ניתוח התכונות הפיסיקליות של החומצות האמיניות מראה שתי תכונות אופייניות. האחת, שנקודת ההיתוך שלהן גבוהה (מעל 200^0c). השנייה, הן מסיסות במים ובממיסים קוטביים אחרים, יותר מאשר בממיסים שאינם קוטביים.

ניתן להסביר נקודת היתוך גבוהה של חומר בקיום כוחות משיכה חשמליים (אלקטרוסטאטיים) בין החלקיקים. כלומר, **החומצה האמינית מצויה בגביש בצורה מיוננת**.

נקודת ההיתוך הגבוהה יחסית והמסיסות הגדולה מאוד של החומצות האמיניות במים, לימדו, כי הן מצויות בתמיסה מימית בצורת דו-יונים (צוויטריונים Zwitterions).

אכן, חומצות אמיניות ייחודיות במבנה שלהן בכך שהן כוללות קבוצה בעלת תכונות חומציות (הקבוצה הקרבוקסילית) יחד עם קבוצה בעלת אופי בסיסי (הקבוצה האמינית). מכאן, שחומצות אמיניות המומסות בתמיסה מימית, נושאות מטען חשמלי בהתאם ל- pH של התמיסה.

בתמיסה ניטרלית (pH=7), נמצאות רוב מולקולות החומצה האמינית בצורת דו-יון (Zwitterions). במצב זה, הקבוצה הקרבוקסילית בעלת מטען שלילי ($-COO^-$) והקבוצה האמינית בעלת מטען חיובי (NH_3^+) (איורים 4-8).

בתמיסה בסיסית, נמצאות רוב מולקולות החומצה האמינית בצורת אניון. הקבוצה הקרבוקסילית בעלת מטען שלילי ($-COO^-$) והקבוצה האמינית אינה מיוננת (NH_2). מטענה הכולל של החומצה האמינית תלוי בקבוצה הצדדית (R) העשויה להיות בעלת אופי חומצי או בסיסי.

$$H_3N^+CH(R)COO^-_{(aq)} + OH^-_{(aq)} \rightleftarrows H_2NCH(R)COO^-_{(aq)} + H_2O_{(l)}$$

צורת דו-יון צורת אניון

בתמיסה חומצית, נמצאות רוב מולקולות החומצה האמינית בצורת קטיון. הקבוצה הקרבוקסילית אינה מיוננת ($-COOH$) והקבוצה האמינית בעלת מטען חיובי (NH_3^+).

$$H_3N^+CH(R)COO^-_{(aq)} + H_3O^+_{(aq)} \rightleftarrows H_3N^+CH(R)COOH_{(aq)} + H_2O_{(l)}$$

צורת דו-יון צורת קטיון

בסביבה מימית, החומצות האמיניות, מתנהגות כחומצה-בסיס חלשים ומגיבות עם המים בשיווי משקל לפי עקרון לה-שטלייה. תגובות אלו ניתנות לחישוב על פי קבוע שיווי המשקל K, על כך נלמד בפרק הבא.

כדאי לדעת

לזוג מצומד של חומצה-בסיס חלשים, כפי שקיים במולקולות של חומצות אמיניות, תכונה חשובה: הוא עמיד לשינויים ב- pH של תמיסה. במלים אחרות, הוא פועל כבופר (Buffer) תמיסה השומרת על pH קבוע בתנאים מסוימים. לתכונה זו חשיבות רבה בשמירה על pH קבוע בתא ובדם. סטיות בערך ה-pH עלולות לגרום לשינוי המבנה המרחבי של חלבוני מבנה, אנזימים וקולטנים, דבר העלול לפגוע בהומאוסטזיס בתא וכך גם בתפקודיו.

תרגיל 3 בנושא תכונות חומצה-בסיס של חומצות אמיניות

1. כל אחת מהחומצות האמיניות מתנהגת הן כחומצה והן כבסיס, תכונה הידועה כ"אמפוטריות". הסבירו עובדה זו.
2. קיימות חומצות אמיניות המוגדרות כחומצות ואחרות כבסיסיות. כיצד יתכן?
3. הביאו דוגמה לחומצה אמינית בסיסית והסבירו מדוע היא מתנהגת כבסיס.
4. ציירו את הצורה היונית של החומצה האמינית שבחרתם, בה היא תתנהג כחומצה.

קבוע שיווי המשקל של חומצה והקשר בין pH ו-pKa

קבוע שיווי משקל של חומצה מסומן כ- Ka. בתמיסה מהולה, ריכוז המים למעשה קבוע ולכן נהוג להתייחס לנתון זה $[H_2O_{(l)}]$ כחלק מקבוע הפירוק:

נוסחה 1.

$$Ka = K\,[H_2O_{(l)}] = \frac{[H_3O^+_{(aq)}][A^-_{(aq)}]}{[HA_{(aq)}]}$$

בחומצות האמיניות, הקבוצה ה-α קרבוקסילית (-COOH) והקבוצה ה-α אמינית (במצבה המיונן $-NH_3^+$) מוגדרות כחומצות חלשות, מכיוון שהן עוברות יינון חלקי בלבד בתמיסות מימיות. מסיבה זו, קבוע החומצה של החומצות האמיניות יהיה קטן מאחד (Ka<1). לעומתן, חומצות חזקות, כגון חומצה כלורית $HCl_{(aq)}$ או חומצה חנקתית $HNO_{3(aq)}$, עוברות פירוק מלא ליונים ובעלות Ka>>1.

בדומה למדד ה-pH של תמיסה, שהינו מדד של ריכוז יוני ההידרוניום: $pH=-\log[H_3O^+_{(aq)}]$, ה-pKa של חומצה (בתמיסה מימית) מוגדר כ: pKa=-logKa.

למעשה, ה-pKa של חומצה הוא ה-pH שבו מחצית מהמולקולות מפורקות ליוני (A^-) ומחצית ליוני (H_3O^+).

ככל שהחומצה חזקה יותר (בעלת יכולת גבוהה למסור פרוטון), קבוע הפירוק גדול יותר וה- pKa נמוך יותר.

מהביטוי: $Ka = \frac{[H_3O^+_{(aq)}][A^-_{(aq)}]}{[HA_{(aq)}]}$

ניתן לגזור את הנוסחה הבאה: $[H_3O^+_{(aq)}] = Ka \frac{[HA_{(aq)}]}{[A^-_{(aq)}]}$

אם נפעיל פעולת log* על כל אחד ממרכיבי הנוסחה נקבל: $-\log [H_3O^+_{(aq)}] = -\log K + \log \frac{[A^-_{(aq)}]}{[HA_{(aq)}]}$

על פי ההגדרה של pH ו- pKa נוכל להציבם בנוסחה ולקבל:

נוסחה 2.

$$pH = pKa + \log \frac{[A^-_{(aq)}]}{[HA_{(aq)}]}$$

משוואה זו, הידועה כ**משוואת הנדרסון-הסלבך** (Henderson-Hasselbalch), מאפשרת לחשב את ה-pH של תמיסה, אם ידועים הריכוזים המולריים של החומצה (HA), הבסיס הצמוד לה (A^-) וה-pKa שלה. באופן הפוך, ניתן לחשב את ה-pKa של חומצה, אם ידועים היחסים המולריים של (A^-) לחומצה (HA) וה- pH של התמיסה.

ה- pH יהיה שווה ל-pKa כאשר הריכוזים של החומצה והבסיס הצמוד לה יהיו שווים. כאשר הריכוזים שווים, היחס בין ריכוז החומצה (HA) וריכוז הבסיס הצמוד לה (A^-) הוא **1**.

נציב זאת בנוסחה 2 ונקבל: $pH = pKa + \log 1$.

מאחר ש: $\log 1 = 0$, ה- pH שווה ל- pKa.

משוואת הנדרסון-הסלבך טובה לחישוב pKa של תמיסות חומצה-בסיס חלשות, אך מאחר והנוסחה לא מביאה בחשבון את הפירוק ליונים של מולקולות המים, אין היא טובה לחישוב של תמיסות חומצה-בסיס חזקות.

לכל קבוצה מתיננת (האמינית והקרבוקסילית), יש ערך pKa אופייני. ל-pKa של הקבוצה ה-α קרבוקסילית (-COOH) מייחסים את הערך $\mathbf{pKa_1}$ או $\mathbf{pKa_{carboxy}}$, ול-pKa של הקבוצה ה-α אמינית ($-NH_3^+$) מייחסים את הערך $\mathbf{pKa_2}$ או $\mathbf{pKa_{amino}}$.

pKa_1 של הקבוצה ה α קרבוקסילית נע בין 1.82 ל- 2.38. pKa_2 של הקבוצה ה-α אמינית נע בין 8.69 ל - 10.96. בנוסף, חלק מהחומצות האמיניות הן בעלות קבוצות צדדיות היכולות להתפרק ליונים. לכל קבוצה צדדית הנושאת מטען, נייחס את הערך $\mathbf{pKa_R}$, הנע בין 3.36 ל - 12.48. ערכי ה- pKa של החומצות האמיניות השונות מוצגים בטבלה 2.

---

* log - פונקציה מתמטית שמחשבת לוגריתם בבסיס עשר, מכאן שהמשמעות של $\log 10^X = X$. לדוגמה, בליטר אחד של מים טהורים בטמפרטורה של 25 מעלות צלזיוס, קיים ריכוז של 10^{-7} של יוני H_3O^+, מכאן שה-pH: $pH = -\log[10^{-7}] = 7$

טבלה 2. ערכי *pKa של החומצות האמיניות

ערכי pKa (25^0c)			
חומצה אמינית	pKa_1 קבוצה קרבוקסילית	pKa_2 קבוצה אמינית	pKa_R שרשרת צדדית
איזולאוצין (Ilu)	2.36	9.68	
אלנין (Ala)	2.34	9.69	
אספרגין (Asn)	2.02	8.80	
ארגינין (Arg)	2.17	9.04	12.48 NH_2^+
גלוטמין (Gln)	2.17	9.13	
גליצין (Gly)	2.34	9.60	
היסטידין (His)	1.82	9.17	6.00 NH^+
ולין (Val)	2.32	9.62	
חומצה אספרטית (Asp)	1.88	9.60	3.65 COOH
חומצה גלוטמית (Glu)	2.19	9.67	4.25 COOH
טירוזין (Tyr)	2.20	9.11	10.07 OH
טריפטופן (Trp)	2.38	9.39	
לאוצין (Leu)	2.36	9.60	
ליזין (Lys)	2.18	8.95	10.53 NH_3^+
מתיונין (Met)	2.28	9.21	
סרין (Ser)	2.21	9.15	
פנילאלנין (Phe)	1.83	9.13	
פרולין (Pro)	1.99	10.96	
ציסטאין (Cys)	1.96	10.28	8.18 SH
תריאונין (Thr)	2.11	9.62	

ציסטאין וטירוזין, על אף היותן שייכות לחומצות האמיניות בעלות קבוצה צדדית קוטבית לא טעונה, עוברות תהליך של ינון (מסירת הפרוטון שבקצה השרשרת הצדדית) בסביבה בסיסית.

תרגיל 4 בנושא חישוב מטענן של חומצות אמיניות

1. האם לחומצה אמינית בעלת מטען חיובי על הקבוצה ה-α אמינית וללא מטען על הקבוצה ה-α קרבוקסילית תכונות של חומצה או בסיס? נמקו את תשובותיכם.
2. הטבלה הבאה מציגה נתונים לגבי המטענים של הקבוצה הקרבוקסילית ושל הקבוצה האמינית בטווח pH שונים, ואת תרומתן המשותפת למטען נטו של החומצה האמינית גליצין. השלימו את המשבצות המסומנות בסימן שאלה (?).

הטבלה מעוצבת מתוך הספר: Nelson, D.L. & Cox, M.M. (2005). Lehninger: Principles of Biochemistry, 4th Edition. N.Y.: Freeman and Company, pg. 78.

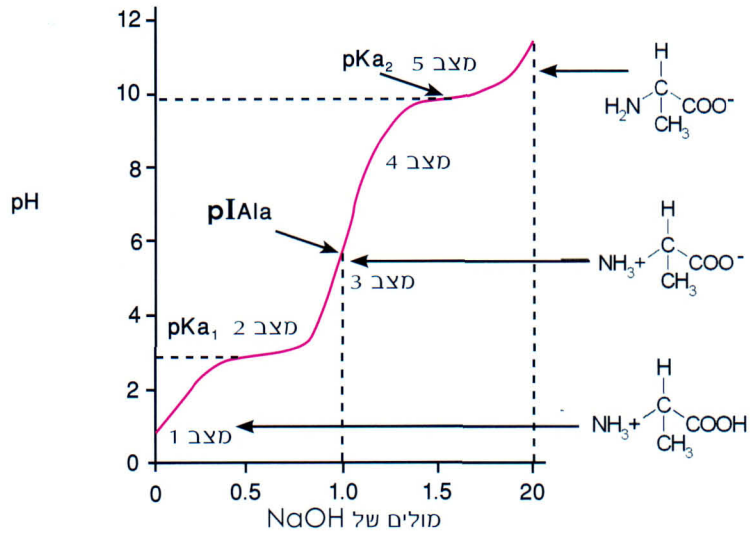
שימו לב, כאשר קיים מצב שיווי משקל בין שתי צורות דומיננטיות, ניתן לקבוע את המטען על הקבוצה הקרבוקסילית או האמינית על ידי חישוב הממוצע של המטענים. את מטען הנטו קובעים על ידי חיבור כל המטענים הקיימים.

מצב	טווח ה- pH	נוסחת מבנה של גליצין בצורה הדומיננטית בתמיסה	המטען על הקב' הקרבוקסילית	המטען על הקב' האמינית	מטען נטו
1	pH<2.34	$NH_3^+-CH_2-COOH$	0.0	1.0+	1.0+
2	pKa_1=2.34	$NH_3^+-CH_2-COOH \rightleftharpoons NH_3^+-CH_2-COO^-$	0.5-	1.0+	0.5+
3	2.34<pH<9.60	?	1.0-	?	0.0
4	pKa_2=9.60	?	?	0.5+	?
5	9.7<pH	?	?	0.0	1.0-

טיטרציה של חומצות אמיניות

כיצד תראה עקומת טיטרציה של חומצה אמינית כאשר נוסיף לה בסיס או חומצה?

נתבונן בעקומת טיטרציה אופיינית של אלנין (Ala) (איור 9). ציר X מציין את הנפח במיליליטרים של הבסיס החזק המוסף, במקרה שלנו 1M NaOH. ציר Y מציין שינויים ב-pH של התמיסה, בתחומי pH בין 0.0 ל- 12.0. הטיטרציה מתחילה מתמיסה בעלת pH=1 בה מומסת חומצה אמינית, כאשר בהדרגה מוסיפים בסיס חזק.



איור 9. עקומת טיטרציה של החומצה האמינית אלנין

עקומה זו אופיינית לטיטרציה של חומצה חלשה עם בסיס חזק, אלא שלחומצה האמינית שתי קבוצות מתייננות (NH_3^+, COO^-), היוצרות שתי נקודות "אמצע" בהן כמעט ואין שינוי ב- pH של התמיסה למרות הוספת בסיס (pH= 2.34, pH= 9.69).

בתחילת הטיטרציה, רוב מולקולות החומצה האמינית נמצאות בצורת קטיון. עם הוספת הבסיס החזק (NaOH), יוני ההידרוקסיל ($OH^-_{(aq)}$), שהשתחררו לתמיסה, מושכים אליהם בכוחות אלקטרוסטטיים את הפרוטון שעל הקבוצה הקרבוקסילית ונוצרות מולקולות של מים (איור 9, מצב 1).

ב-pH השווה ל-pKa_1, מחצית מכמות החומצה האמינית מצוי בצורה של קטיון (יון חיובי) ומחצית בצורה של דו-יון (איור 9, מצב 2).

כאשר ממשיכים להוסיף בסיס חזק, הולכת וקטנה כמות החומצה הנמצאת במצב של קטיון (יון חיובי) והולכת וגדלה כמות החומצה הנמצאת במצב של דו-יון, עד שכל החומצה נמצאת במצב דו-יון (איור 9, מצב 3). נקודה זו, שבה כל החומצה נמצאת במצב של דו-יון, נקראת ה-**pH האיזואלקטרי** (או ה-**pI**).

ה-pI מוגדר כ-pH שבו סכום המטענים שעל החומצה האמינית (במקרה זה: +1 , -1) שווה לאפס.

כאשר נשים חומצה אמינית בתמיסה בה ערך ה-pH שונה מה-pH האיזואלקטרי שלה ונפעיל עליה שדה חשמלי, היא תנוע לקוטב החיובי או השלילי, בהתאם למטען שעליה. לעומת זאת, חומצה אשר תימצא בתמיסה בה ערך ה- pH שווה לנקודה האיזואלקטרית שלה, לא תנוע בשדה החשמלי. תהליך הנדידה בשדה חשמלי נקרא אלקטרופורזה (הרחבה בנושא זה תמצאו בהמשך הפרק).

ניתן לחשב את ה- pI של חומצה אמינית שאין לה קבוצה צדדית מתייננות, כלומר שהיא בעלת קבוצה אמינית אחת וקבוצה קרבוקסילית אחת:

נוסחה 3. $pI = \frac{1}{2}(pKa_1 + pKa_2)$ במקרה של אלנין: $pI = \frac{1}{2}(2.34 + 9.69) = 6.01$

נחזור לעקומת הטיטרציה של אלנין (איור 9). בנקודת הסיום של תהליך הטיטרציה הראשון pI=pH=6.01 (מצב 3), טרם החלה הסתירה של הקבוצה ה-α אמינית. מ- pH זה ואילך, עם הוספת יוני $OH^-_{(ag)}$, מתחילה הסתירה של הקבוצה האמינית (NH_3^+).

יוני ההידרוקסיל מושכים אליהם בכוחות אלקטרוסטטיים את הפרוטון מהקבוצה האמינית הטעונה ונוצרות מולקולות של מים.

ב-pH השווה ל-pKa_2, מחצית מהמולקולות של החומצה נמצאות בצורה של דו-יון ומחצית בצורה של אניון (יון שלילי) (איור 9, מצב 4).

מכאן ואילך, עולה הכמות של המולקולות בעלות המטען השלילי, עד לסיום הטיטרציה (איור 9, מצב 5).

למדנו לחשב את ה-pI של חומצות אמיניות בעלות קבוצה אמינית וקבוצה קרבוקסילית אחת, אולם מה לגבי אותן חומצות אמיניות בעלות קבוצה צדדית קוטבית שעוברת יינון במים?

כידוע, מטענה הכולל של החומצה האמינית תלוי בקבוצה הצדדית (R) העשויה להיות בעלת אופי חומצי או בסיסי. לחומצה אמינית בעלת קבוצה צדדית מתייננת קיימים שלושה ערכים: pKa_R , pKa_2, pKa_1 (טבלה 2). כיצד אם כן, נוכל לחשב ה-pI (ה- pH בו סכום המטענים שעל החומצה שווה לאפס) של חומצה כזו?

כאשר החומצה היא דיקרבוקסילית, כגון חומצה גלוטמית או אספרטית, ב-pH ניטרלי יהיו על כל מולקולה שני מטענים שליליים (של הקבוצות הקרבוקסיליות) ומטען חיובי אחד (של הקבוצה האמינית). במצב זה סכום המטענים אינו שווה לאפס. עלינו לחפש pH אשר בו יהיה בממוצע רק מטען שלילי אחד למולקולה - מטען שיאזן את המטען החיובי של ה- α אמין. pH כזה נמצא בין ערכי pKa_1 ו- pKa_R. ב- pH זה רובו של ה- α קרבוקסיל נמצא בצורה המיוננת COO^- (שכן ערך pH זה גבוה מ- pKa_1) אך רובו של הקרבוקסיל שבשרשרת הצדדית עדיין במצב בלתי מיונן (שכן ערך pH זה נמוך מ- pKa_R). בממוצע, קיים מטען שלילי ומטען חיובי על כל מולקולה וסכום המטענים שווה לאפס.

בדרך דומה אפשר להסביר את חישוב ה- pI של חומצה דיאמינית כגון ליזין או ארגינין. במקרה זה ה- pI יימצא בערך pH שבו על כל מולקולה יהיה בממוצע מטען חיובי אחד (ולא שניים) על מנת לבטל את המטען השלילי שעל ה- α קרבוקסיל. pH כזה נמצא בין ערכי pKa_2 ו- pKa_R (טבלה 3).

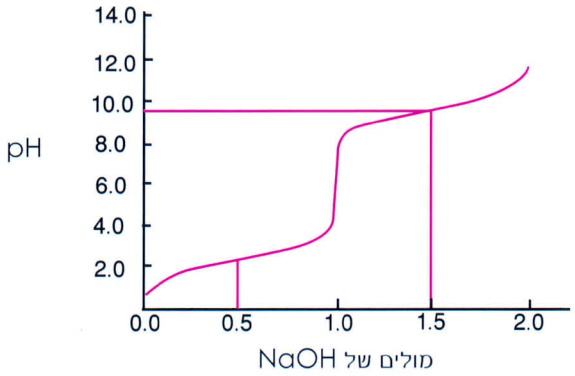
טבלה 3. התנאים החלים על החומצה האמינית והדרך לחישוב ה- pI

סוג החומצה האמינית	הדרך לחישוב ה- pI
חומצה ללא קבוצה טעונה בשרשרת הצדדית	$pI = \frac{1}{2}(pKa_1 + pKa_2)$
חומצה דיקרבוקסילית	$pI = \frac{1}{2}(pKa_1 + pKa_R)$
חומצה דיאמינית	$pI = \frac{1}{2}(pKa_2 + pKa_R)$

לסיכום, ב-pH נמוך, כל יוני המימן קשורים חומצה האמינית. עם עליית ה-pH, את יוני המימן של הקבוצה ה-α קרבוקסילית (pKa_1). אם לחומצה האמינית יש שרשרת צדדית בעלת קבוצה קרבוקסילית נוספת, עלייה ב-pH תגרום לשיחרור יוני המימן של הקרבוקסיל (pKa_R) משתחררים. בהמשך, עם עלייה נוספת של ה pH, משתחררים יוני המימן של הקבוצה ה-α אמינית (pKa_2). לבסוף, במידה ולחומצה האמינית יש שרשרת צדדית בעלת קבוצה אמינית נוספת, פנול או סולפהידריל (תיול), עלייה ב-pH תגרום לשיחרור יוני המימן ויתקבל ה- pKa_R הגבוה ביותר.

תרגיל 5 בנושא עקומות טיטרציה של חומצות אמיניות

1. התבוננו בעקומת הטיטרציה של גליצין.



א. ציירו את נוסחת המבנה של גליצין במצב בלתי מיונן .

ב. ציירו מודל כדור-מקל של גליצין.

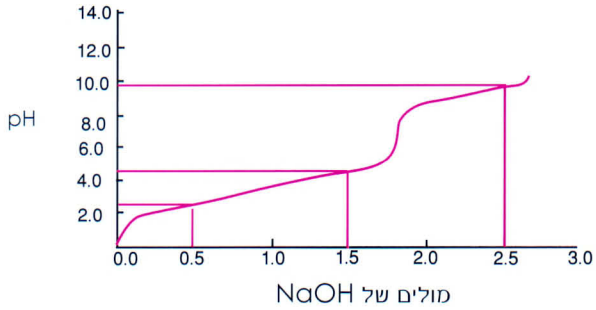
ג. אלו קבוצות ייסתרו באמצעות הבסיס?

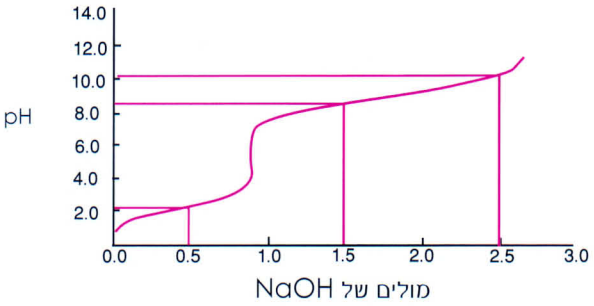
ד. סמנו על הגרף את הנקודות: pKa_1, pKa_2 ו-pI (הנקודה האיזואלקטרית) של גליצין.

ה. בעזרת טבלה 2 מצאו את ערכי pKa_1 ו- pKa_2 של גליצין.

ו. חשבו את ה- pH האיזואלקטרי (pI) של גליצין על פי נוסחה 3.

2. התבוננו בעקומות הטיטרציה של חומצה גלוטמית וליזין. הגרף הראשון מציג טיטרציה של חומצה גלוטמית 0.1M עם מולים של NaOH 0.1M. הגרף השני מציג טיטרציה של ליזין 0.1M עם NaOH 0.1M.





א. ציירו את נוסחת המבנה של כל אחת מחומצות האמיניות במצבן הבלתי מיונן .

ב. עבור כל אחת מהחומצות האמיניות, ציינו את הקבוצות המיוננות שייסתרו על ידי הבסיס NaOH.

ג. סמנו בכל גרף את הנקודות: pKa_1, pKa_2 של החומצות האמיניות.

ד. חשבו את ה- pH האיזואלקטרי (pI) של החומצה הגלוטמית וליזין.

ה. מדוע מופיע pKa_R פעם באמצע העקומה (חומצה גלוטמית) ופעם בסופה (ליזין)?

3. רשמו את נוסחת המבנה של חומצות האמיניות: ולין והיסטידין.

4. ציירו בצורה כללית את עקומת הטיטרציה של כל אחת מהחומצות האמיניות האלו.

5. השתמשו בנתונים שבטבלה 3, חשבו את ה- pH האיזואלקטרי (pI) שלהן וציינו את מיקומו בגרף.

4. יצירת חלבון מחומצות אמיניות

מולקולות החלבון מורכבות משרשרות של חומצות אמיניות הקשורות זו לזו. כאשר מולקולת החלבון מורכבת ממספר קטן של חומצות אמיניות, היא מוגדרת כ**פפטיד**. מולקולה המורכבות מעשרות חומצות אמיניות מוגדרת כ**פוליפפטיד**.

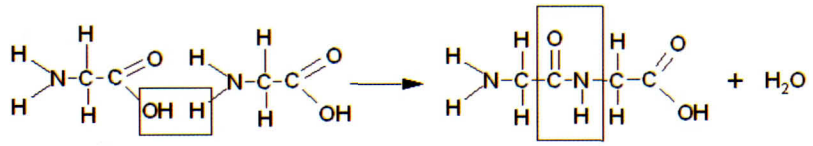
החלבונים הינם פוליפפטידים המכילים בין 50 ל-1000 שיירים של חומצות אמיניות (קבוצות צדדיות). הפוליפפטיד הגדול ביותר הידוע כיום הוא החלבון טיטין (Titin), הכולל 26,926 קבוצות צדדיות ומשמש בארגון המבנה החוזר של סיבי השריר.

סוג חומצות האמיניות המרכיבות את מולקולת החלבון והרצף שלהן, יחד עם המבנה המרחבי של החלבון, הם שמקנים למולקולה את תכונותיה. החומצות האמיניות קשורות זו לזו בשלד החלבון באמצעות קשרים קוולנטיים הנקראים קשרים פפטידיים או אמידיים.

הקשר הפפטידי ותהליך הדחיסה

הקשר הפפטידי הינו קשר קוולנטי הנוצר בתגובת דחיסה, במהלכה מתחברות שתי מולקולות של חומצות אמיניות ונפלטת מולקולה אחת של מים (איור 10). בעת יצירת הקשר, הקצה האמיני (NH_3^+) של חומצה אמינית אחת נקשר לקצה הקרבוקסילי (COO^-) של חומצה אמינית אחרת. קשר פפטידי הוא למעשה קשר אמידי, שכן לאחר היווצרותו, נוצרת קבוצת אמיד (CONH).

מקור C=O- שבקשר הפפטידי הוא בקבוצה הקרבוקסילית (-COOH), ואילו מקור NH- הוא בקבוצה האמינית ($-NH_2$).



איור 10. תהליך יצירת הקשר הפפטידי

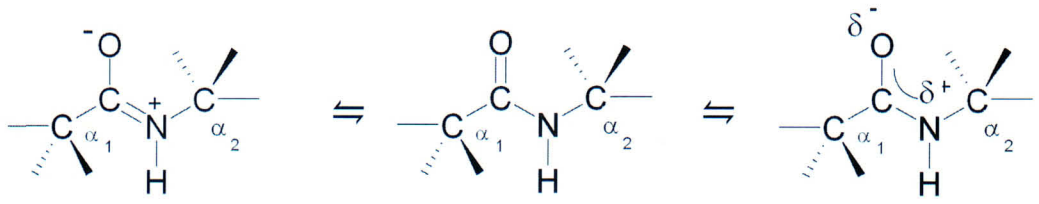
יצירה של קשר פפטידי דורשת השקעה של אנרגיה, מאחר ושיווי המשקל של תהליך הדחיסה נוטה בעיקר לכיוון ההידרוליזה (פירוק הקשר תוך הכנסת מולקולת מים). מבחינה תרמודינמית, הביוסינתזה של קשרים פפטידיים דורשת השקעה של אנרגיה, בעוד שהידרוליזה של קשרים אלו מלווה בשיחרור אנרגיה. בדרך זו, חומצות אמיניות שונות מתחברות ביניהן בקשרים פפטידיים ליצירת שרשרת פוליפפטידית. כל יחידה של חומצה אמינית בפוליפפטיד נקראת שייר, מאחר וכל חומצה אמינית איבדה חלק מהמבנה המקורי תוך כדי יצירת הקשר הפפטידי.

לשרשרת הפוליפפטידית שני קצוות. הקצה המסתיים בקבוצה אמינית חופשית נקרא הקצה ה-**N טרמינלי**. קצה זה מקובל כתחילתה של השרשרת. הקצה המסתיים בקבוצה קרבוקסילית חופשית נקרא הקצה ה- **C טרמינלי**. קצה זה מקובל כסופה של השרשרת.

נהוג לציין שרשרות פוליפפטידיות בעזרת שלוש אותיות הקיצור המייצגות את החומצות האמיניות השונות. לדוגמה, שרשרת טריפפטידית המורכבת מארגינין, ולין וטריפטופן תסומן כך: Arg-Val-Trp.

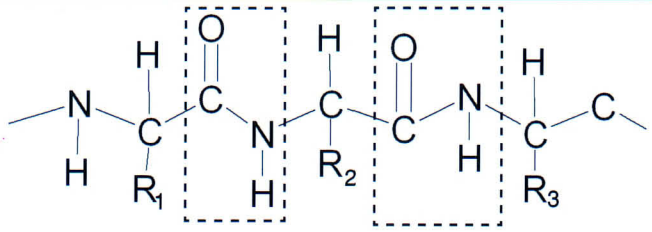
השרשרת הפוליפפטידית מורכבת מחלק שחוזר על עצמו הנקרא 'שרשרת עיקרית' (או עמוד השדרה) ומקבוצות צדדיות - החלק השונה מחלבון לחלבון. שתי חומצות אמיניות המחוברות בקשר פפטידי נקראות דיפפטיד; שלוש חומצות - טריפפטיד; 10 חומצות ומעלה - פוליפפטיד; 30 עד 50 חומצות - אוליגופפטיד; מעל ל-50 חומצות - חלבון.

לקשר הפפטידי אופי חלקי של קשר כפול בשל תנועת האלקטרונים מהקשר הכפול פחמן=חמצן (C=O) אל הקשר פחמן-חנקן (C-N). במקום לרחף סביב שני אטומי הקשר, כמו בקשרים קוולנטיים רגילים, האלקטרונים נמצאים בתנועה מתמדת ויכולים להימצא במספר מצבים (איור 11), תופעה הנקראת אל-איתור (רזוננס). בדרך זו נוצר מבנה מישורי וקשיח יחסית, כאשר המימן של קבוצת NH- במצב טרנס כלפי החמצן של קבוצת הקרבוניל C=O- (איור 12).



איור 11. צורות תהודה שונות של הקשר הפפטידי

בניגוד לתופעת האל-איתור של הקשר הפפטידי, הקשר בין אטום הפחמן α ואטום הפחמן הקרבוניל הינו קשר יחיד טהור. גם הקשר בין אטום הפחמן α לבין אטום החנקן הנו קשר יחיד טהור. כתוצאה מכך, קיימת דרגה גבוהה של חופש סיבוב סביב קשרים אלו משני צידי הקשר הפפטידי הבלתי גמיש (איור 12).



איור 12. קשיחות הקשר הפפטידי לעומת חופש סיבוב סביב הקשרים של אטומי פחמן α

האופי של הקשר הכפול ועמדת הטרנס של אטום המימן הקשור לאטום החנקן ביחס לאטום החמצן הקשור לפחמן, הם שנותנים לקשר הפפטידי תכונות של יחידה מישורית בלתי גמישה. עם זאת, לחלבונים יש יכולת של "גמישות מבנית". כלומר, יכולת לעבור בין מספר מצבים שונים של היערכות במרחב, כאשר מעבר זה אינו כרוך בשבירת קשרים כימיים קוולנטיים. מקורה של יכולת זו של החלבון הוא בעיקר בסיבוב חופשי סביב קשרים יחידים בשלד בין קשר פפטידי אחד למשנהו.

תרגיל 6 בנושא הקשר הפפטידי

1. רשמו את נוסחת המבנה והצורה מקוצרת ב- pH=7 של כל הטריפפטידים שניתן ליצור משלוש חומצות האמיניות: מתיונין, תראונין ואלנין.
2. בכל נוסחת מבנה של טריפפטיד:

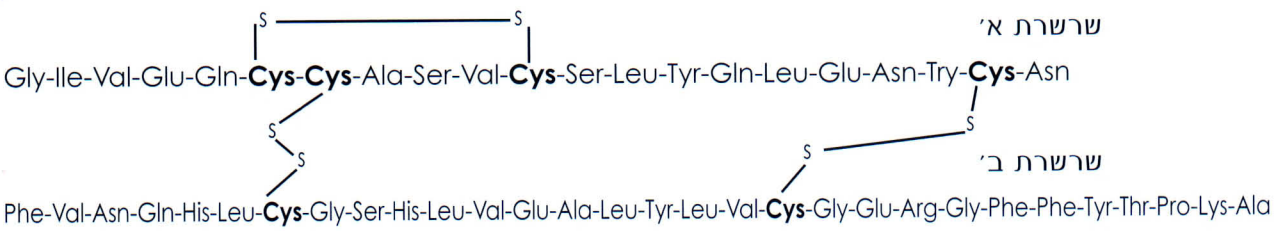
   א. סמנו את הקצה ה-N טרמינלי ואת הקצה ה- C טרמינלי.

   ב. סמנו בצבע אחד את השלד הפפטידי (השרשרת העיקרית) ובצבע אחר את הקבוצות הצדדיות.

   ג. הקיפו בעיגול את הקשרים הפפטידיים.
3. בצעו את פעילות ההדמייה הממוחשבת בנושא חומצות אמיניות ופפטידים שבנספח 5, סעיף ה'. תחילה יש להתקין את תוכנת - MDL Chime, הוראות ההתקנה בנספח 4.

קשרי דו-גופרית

בנוסף על הקשרים הפפטידים, מתקיימים בשרשרת הפוליפפטידית גם קשרים קוולנטים אחרים, המחזקים ומעצבים אותה. בין אלה בולט קשר קוולנטי הקיים בין קטעי שרשרת מרוחקים הנקרא **קשר דו-גופרית** (-S-S-) או **"קשרי צילוב דיסולפידיים"**. קשר זה נוצר על ידי תגובת חמצון בה נוצר קשר קוולנטי בין שתי קבוצות צדדיות של החומצות האמיניות **ציסטאין** המרוחקות זו מזו. בציסטאין, הקבוצה הצדדית מכילה קבוצה סולפהידרילית או בשמה הנוסף תיול (-SH), הנוטה להתחמצן וליצור קשרי דו-גופרית. קשרי דו-גופרית יוצרים מבנה של שרשרת פוליפפטידית מפותלת, וגם חיבור בין מספר שרשרות פוליפפטידיות (איור 13).



איור 13. מקטע מתוך החלבון אינסולין: קשרי דו-גופרית תוך- ובין-שרשרות

הרצף של חומצות אמיניות ובהתאם לכך, הרצף של הקבוצות הצדדיות ומיקומם של קשרי דו-גופרית, הם הקובעים את **המבנה הראשוני** (המישורי) של החלבונים. המבנה הראשוני מהווה תיאור מלא של כל הקשרים הקוולנטיים בחלבון. ישנם חלבונים שהמבנה הראשוני שלהם מורכב משרשרת פוליפפטידית אחת, ויש כאלו שהמבנה הראשוני שלהם מורכב ממספר שרשרות המחוברות ביניהן בקשרי דו-גופרית,

כגון החלבון אינסולין. אולם המבנה הראשוני הוא רק אחת מרמות הארגון של החלבון. על המבנה המרחבי של החלבון נלמד בהמשך.

תרגיל 7 בנושא קשרי דו-גופרית

רשמו את נוסחות המבנה המפורטות של הטריפפטידים Thr-Cys-Met ו- Cys-Cys-Arg ושרטטו את קשרי הדו-גופרית העשויים להיווצר ביניהם.

5. המבנה המרחבי של החלבון

עד עתה דנו בשני סוגי קשרים קוולנטיים: קשר פפטידי המהווה חיבור בין שתי חומצות אמיניות וקשר דו-גופרית הגורם לקיפול של השרשרת הפוליפפטידית ולחיבור בין שתי שרשרות. עם זאת, חשוב לציין כי השרשרת הפוליפפטידית מתקפלת ויוצרת מבנים מרחביים יציבים בעיקר בזכות אינטראקציות שאינן קוולנטיות, כגון: אינטראקציות הידרופוביות, אינטראקציות יוניות, קשרי מימן וקשרי ון-דר-ולס.

אינטראקציות הידרופוביות - כוחות המבוססים על דחייה של מולקולות מים מאזורים הידרופוביים. בחלבונים, קבוצות צדדיות הידרופוביות של חומצות אמיניות בשרשרת הפוליפפטידית, נוטות להתרחק ממגע עם מולקולות המים הקוטביות ולהתמקם בתוך קפל פנימי שיוצר מעין "כיס" הידרופובי.

אינטראקציות יוניות - כוחות משיכה בין יונים בעלי מטען מנוגד. בחלבונים, קבוצות צדדיות של חומצות אמיניות הטעונות במטענים חיוביים תימשכנה לקבוצות הטעונות במטען שלילי. משיכה כזאת ניתן למצוא בין קבוצות צדדיות של החומצות האמיניות ליזין (הטעונה חיובית) וחומצה אספרטית (הטעונה שלילית). לעומת זאת, קבוצות צדדיות בעלות מטענים זהים דוחות האחת את השנייה.

קשרי מימן - בחלבונים נוצרים קשרי מימן בין המימן שבקבוצה האמינית (-NH) שבקשר פפטידי אחד לחמצן שבקבוצה הקרבונילית (-C=O) שבקשר פפטידי אחר באותה מולקולת חלבון או בין מולקולות שונות. קשרי מימן עשויים להיווצר גם בין קבוצות צדדיות המכילות הידרוקסיל או קבוצה אמינית.

קשרי ון-דר-ולס - כוחות משיכה אלקטרו-סטטיים המתהווים כתוצאה ממשיכה בין שתי מולקולות בעלות קטבים רגעיים מנוגדים (דו-קוטב). כוחות אלו חלשים למדי והם מתחזקים ככל שמסתן של המולקולות עולה, ככל שהן קרובות זו לזו, וככל ששטח הפנים גדל. בחלבונים, קשרי ון-דר-ולס נוצרים בין הקבוצות הצדדיות ההידרופוביות.

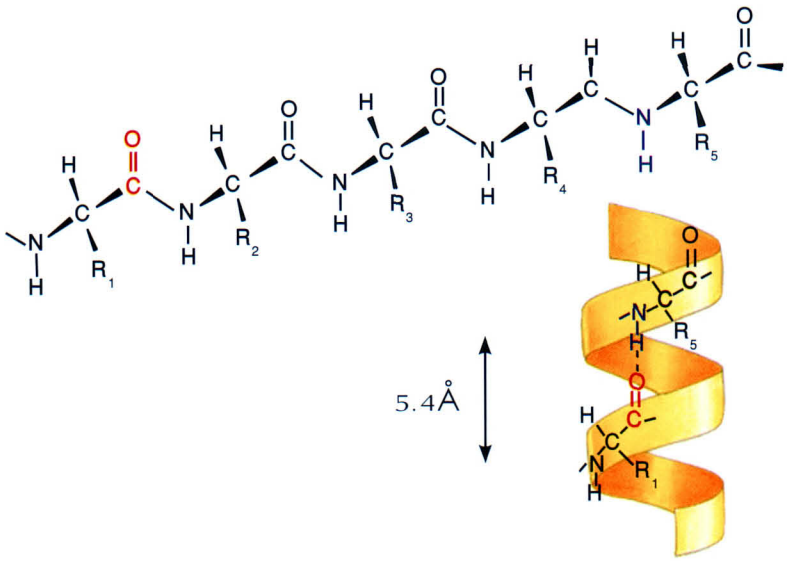
במשך שנים רבות חשבו המדענים כי חלבונים הם קולואידים (חלקיקים הנמצאים בתרחיף) בעלי מבנים אקראיים. במחקרים שנעשו החל משנות ה-30 של המאה העשרים, נמצא כי בניגוד להשערות שהיו מקובלות, החלבונים ערוכים במבנה שיטתי וייחודי. למרות העובדה שאפילו מולקולות חלבון קטנות מכילות אלפי אטומים ולמרות שכיום מכירים יותר מ-7000 מבנים שונים של חלבונים, נמצא כי לכל החלבונים יש מערך מבני קבוע יחסית. המדענים מצאו שלכל חלבון יש רצף אופייני של חומצות אמיניות (המבנה הראשוני של החלבון), הנקבע על פי הקוד הגנטי להיווצרותו (נושא זה מוסבר בהרחבה בפרקים 3 ו-4). המבנה הראשוני משפיע במידה מכרעת על צורת ההתקפלות המיוחדת של השרשרת הפוליפפטידית ליצירת המבנה התלת-מימדי של החלבון, הכולל את המבנה השניוני, השלישוני והרביעוני שלו.

מבנה שניוני

המבנה השניוני מתבטא בהתקפלות השרשרת הפוליפפטידית לצורות מרחביות בעלות מבנה מחזורי. קיימים שני מבנים שניוניים עיקריים: סליל אלפא (α-Helix), משטח בטא (β-sheets) ומקטעים ללא מבנה קבוע (Irregular structures). מבנים אלו מיוצבים על ידי **קשרי מימן** הנוצרים בין המימן שבקבוצה האמינית (-NH) שבקשר פפטידי אחד לחמצן שבקבוצה הקרבונילית (-C=O) שבקשר פפטידי אחר בחומצות אמיניות מסוימות המרוחקות זו מזו. קשרי המימן, מושכים ומקרבים חלקים בשרשרת החלבון ומפתלים אותה בצורות שונות המקנות תכונות אלסטיות לחלבון.

סליל α

הגילוי של מבנה סליל α על ידי לינוס פאולינג (Linus Pauling) בשנת 1951, בעזרת שימוש במודלים, הינו אחד מציוני הדרך בביוכימיה מבנית. סליל α נוצר כאשר השרשרת העיקרית של הפוליפפטיד מתפתלת ליצירת סליל המכיל 3.6 שיירים של חומצות אמיניות בכל פיתול. הקבוצות הצדדיות של חומצות האמיניות מופנות כלפי חוץ. בחלבון טבעי, סליל α מסתלסל לצד ימין, כלומר, מסתובב בכיוון שבו יד ימין מכופפת את האצבעות כאשר הבוהן פונה כלפי מעלה. כל הקבוצות הצדדיות פונות כלפי חוץ. כל קבוצה צדדית מסובבת ב-100° ביחס לקבוצה הצדדית הבאה אחריה. המרחק בין כל אחד מהסיבובים הוא 5.4Å, שהינו מכפלת מרחק ההעתקה של כל קבוצה צדדית (1.5Å) במספר השיירים בכל פיתול (3.6). בסליל α, קשרי המימן, היוצרים את עמוד השדרה של המבנה, מסודרים כך שהקשר C=O בקשר הפפטידי, מופנה כלפי הקשר N-H ששיך לקשר הפפטידי הרחוק ממנו מרחק של ארבע קבוצות צדדיות (איור 14). קשרי המימן הנוצרים בדרך זו חזקים ביותר. מבנה סליל α קיים בחלק מהחלבונים כמבנה העיקרי (כמו בהמוגלובין ובמיוגלובין), ובחלק אין הוא מופיע כלל (כמו באנזים כימוטריפסין).

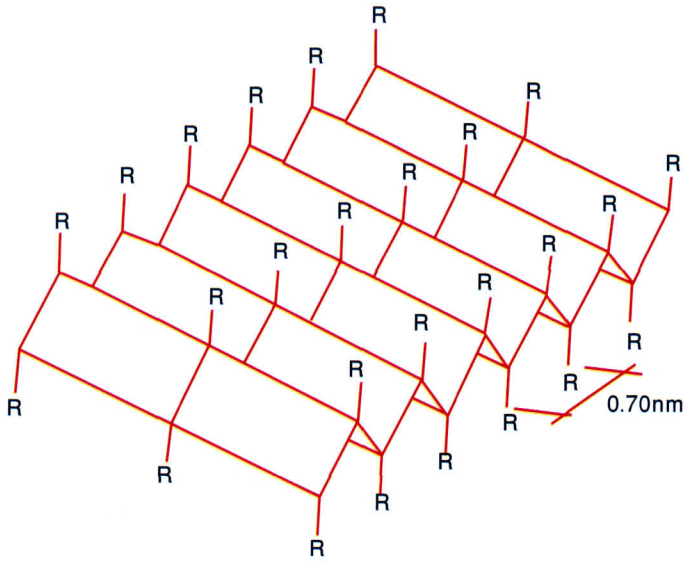


איור 14. שרשרת פוליפפטידית וקשרי המימן היוצרים מבנה סליל α

הווצרות סליל α יציב בשרשרת פוליפפטידית תלוי בהרכב וברצף של החומצות האמיניות המרכיבות אותה, היינו באופי הקבוצות הצדדיות. הנפח, הגודל והמטען החשמלי של הקבוצות הצדדיות עשויים להפריע להיווצרות המבנה. אחת החומצות המשבשות את המבנה של סליל α היא פרולין היוצרת התעקלות או כיפוף קשיח. הגורם לכך הוא אטום החנקן הקשור לאטום פחמן- α. אטום זה מהווה חלק מהטבעת של השרשרת הצדדית ואינו מאפשר חופש תנועה סביב פחמן- α. בנוסף, אין אפשרות להיווצרות קשרי מימן שכן לאחר היווצרות הקשר הפפטידי, אטום החנקן איננו קשור עוד לאטום מימן.

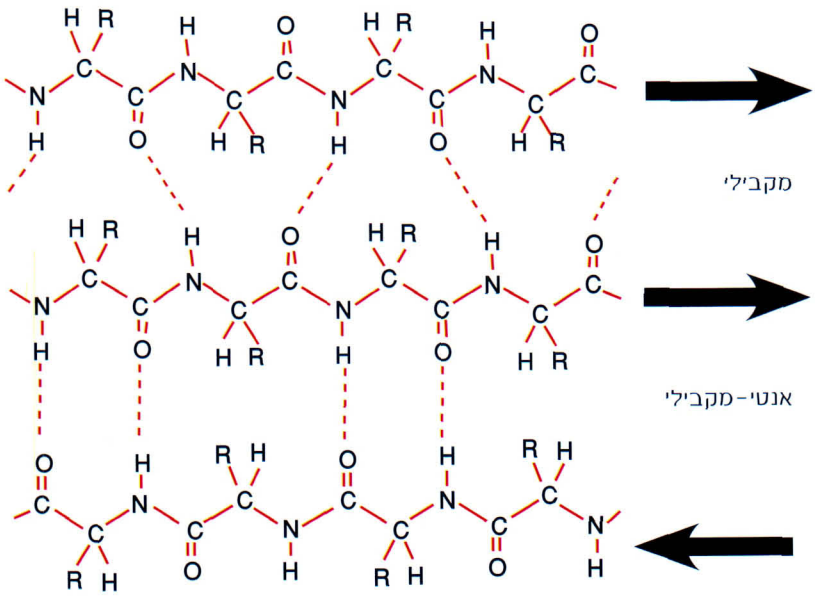
משטח β

באותה שנה, 1951, שבה גילה לינוס פאולינג (Linus Pauling) את מבנה סליל, הוא גילה יחד עם עמיתו, קרל קורי (Carl Cori) מבנה מחזורי נוסף שכונה משטח β מכיוון שהיה זה המבנה השני שהתגלה. צורה זו נוצרת כאשר שתי שרשרות או יותר של חומצות אמיניות מסודרות במקביל במשטח, זו לצד זו, ונצמדות על-ידי קשרי מימן רוחביים. השרשרת הפוליפפטידית במשטח β מתוחה כמעט לגמרי ויוצרת מבנה דמוי זיגזג, כמעין מעטפת קפלים. בניגוד לסליל ה-α, במשטח β, המרחק בין חומצות אמיניות סמוכות הוא גדול יותר - 3.5Å (לעומת 1.5Å), והמשטח מיוצב על ידי קשרי מימן בין N-H של שרשרת פוליפפטידית אחת ל- C=O של שרשרת אחרת. מבנה של משטח β הוא מבנה שניוני נפוץ בעיקר בחלבונים בעלי חומצות אמיניות המכילות שרשרת צדדית קטנה יחסית (כגון גליצין ואלנין). קבוצות צדדיות גדולות או טעונות מפריעות להיווצרות המבנה. משטח β בחלבון יכול להכיל בין 2 ל-12 שרשרות פוליפפטידיות. כל שרשרת יכולה להכיל עד 15 קבוצות צדדיות. הקבוצות הצדדיות מצויות מעל למישור המשטח ומתחתיו (איור 15). מבנה של משטח β נמצא בחלבון המשי פיברואין.



איור 15. מודל מסגרת של מבנה משטח β

למבנה משטח β שני מערכים: מקבילי ואנטי-מקבילי (איור 16). ב**מבנה מקבילי** כיוון שכבת חומצות אמיניות זהה לכיוון השכבה שמתחתיה - קצה אמיני מתחת לאמיני וקצה קרבוקסילי מתחת לקרבוקסילי. ב**מבנה אנטי-מקבילי** כיוון שכבת חומצות האמיניות הפוך לכיוון השכבה שמתחתיה - קצה אמיני מתחת לקצה קרבוקסילי וקצה קרבוקסילי מתחת לאמיני. במבנה האנטי-מקבילי קשרי המימן קצרים יותר ולכן זהו מבנה חזק יותר בהשוואה למקבילי. בממוצע כרבע מכל החומצות האמיניות בחלבונים נמצאות במשטחי β.



איור 16. משטח β במבנה מקבילי (שתי השרשרות העליונות) ואנטי-מקבילי (שתי השרשרות התחתונות) וקשרי מימן המייצבים את המבנה

חשוב לציין כי על אף שהמבנים סליל α ומשטח β הינם המבנים השניוניים העיקריים, קיימים מספר מבנים אחרים פחות נפוצים. כמו כן יש לזכור כי רק לחלק מהחלבונים יש מבנה שניוני.

מקטעים ללא מבנה קבוע: סיבובים ולולאות

חלבונים בעלי מבנה מרחבי מורכב כוללים מקטעים של מבנים שניוניים רגילים כגון סלילי α ומשטחי β המחוברים יחדיו על ידי שרשרות פוליפפטידיות המשנות כיוונים באופן פתאומי. מבנים אלו נקראים סיבובים לאחור (reverse turns) או כיפופי β (β bends). הם נקראים בשמות אלו מאחר ושרשרות אלו משמשות לחיבור משטחי β אנטי-מקביליים. רובם כוללים ארבע קבוצות צדדיות של חומצות אמיניות רצופות ונמצאים קרוב לפני השטח של החלבון.

מבנה שלישוני

המבנה השלישוני מתאר את צורת הקיפול של המבנים השניוניים בחלבון (סליל α ומשטח-β). הוא מתקבל על ידי קשרים לא קוולנטיים (קשרי מימן, קשרי ון-דר-ולס, אינטראקציות הידרופוביות, ואינטראקציות יוניות), הנוצרים בין קבוצות צדדיות של חומצות אמיניות המרוחקות זו מזו ברצף הקווי. מבנה זה מיוצב על ידי קשרי דו-גופרית.

בחלבונים נפוצים שני סוגים עיקריים של מבנה שלישוני: המבנה הסיבי והמבנה הכדורי. כל אחת מצורות הקיפול, סליל α ומשטח-β, יכולות להיות מסודרות במרחב בצורה שונה (סיבי או כדורי) בחלבונים שונים.

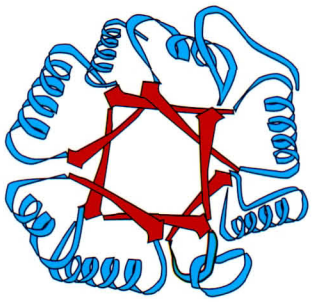
המבנה הסיבי: צורתם של החלבונים הסיביים מוארכת והם אינם מסיסים במים מאחר והם עשירים בחומצות אמיניות בעלות קבוצות צדדיות הידרופוביות. המבנה הסיבי מורכב משרשרות פוליפפטידיות המסודרות במקביל. חלבונים אלו מאורגנים במרחב סביב ציר אורך דמיוני, הקוטר שלהם זניח יחסית לאורך. החלבונים הסיביים מתחלקים לשתי משפחות עיקריות: קרטין וקולגן.

הקרטין, משפחה של חלבונים המשמשים בדרך כלל לחיפוי ומגן. קיימים חלבוני α-קרטין המורכבים מסלילי α וכוללים את השערות, הציפורניים, חלבוני העור, והקרניים והצמר אצל בעלי חיים. לעומתם, קיימים חלבוני β -קרטין בעלי מבנה של משטחי-β המצויים בקורי עכביש, משי, במקור של עופות ועוד. הקרטין מורכב משני סלילי α הכרוכים זה סביב זה, בכיוון זהה מבחינת הקצוות ה-C טרמינלי וה-N טרמינלי. בדרך זו, נוצר צרור קשיח המשפיע על החוזק המכאני והאלסטיות של החלבון.

הקולגן הוא החלבון השכיח ביותר בגופם של בעלי חיים רבים, ובהם האדם. זהו חלבון מבני המהווה את המרכיב העיקרי של רקמות החיבור - גידים, רצועות, עור, עצמות, סחוס וכלי הדם. הקולגן הינו קשיח, אולם בעל חוזק מתיחה רב. המבנה של הקולגן כולל שלוש שרשרות פוליפפטידיות מקבילות השזורות זו בזו ליצירת תת-יחידה מבנית חוזרת.

שרשרות אלו מבנה של סליל שמאלי בעל פיתול של שלושה שיירים והן מוחזקות על ידי קשרי מימן. לשלוש השרשרות אורך שווה, כאשר כל אחת מכילה כ-1000 קבוצות צדדיות של חומצות אמיניות. בחלק מחלבוני הקולגן, שלוש השרשרות זהות ברצף חומצות האמיניות, ובחלק רק שתיים זהות והשלישית שונה.

המבנה הכדורי: צורתם של החלבונים הכדוריים מעוגלת והם מסיסים בתמיסות מימיות. מסיסות זו נובעת מכך שהשרשרת המרכיבה אותם מקופלת כך שהקבוצות הצדדיות ההידרופוביות מצויות בתוך המבנה הכדורי, בעוד שהקבוצות ההידרופיליות מצויות על פני שטח החלבון. חלבונים אלו מאורגנים ככדור וניתן לאפיין אותם על ידי הרדיוס או הקוטר שלהם (איור 18). לחלבונים הכדוריים חשיבות רבה בתהליכים ביולוגיים והם כוללים: אנזימים, נוגדנים, נשאים, הורמונים ועוד.



איור 18. מבנה שלישוני כדורי של האנזים פירובט קינאז המורכב משילוב של סלילי α ומשטחי β

פעילותו של חלבון בתא תלויה במבנהו השלישוני. חלבוני המבנה הם בדרך כלל חלבונים סיביים ואילו רוב חלבוני התפקוד הם כדוריים. צורת המבנה השלישוני מקנה לחלבון יציבות בסביבה הפיסיולוגית בו הוא נמצא והתאמה לתפקיד. כלומר, חלבונים כדוריים מותאמים לנוע בסביבה מימית ולשמש בתפקיד של אנזימים, נוגדנים, נשאים, הורמונים ועוד. לעומתם, חלבונים סיביים, לוקחים חלק בתמיכה מכאנית של אברי הגוף. בנוסף, המבנה השלישוני מאפשר יצירת אתרי קישור מיוחדים על פני החלבון כמו אתר פעיל של אנזימים או אתר קישור של חלבוני הנשא בקרום התא.

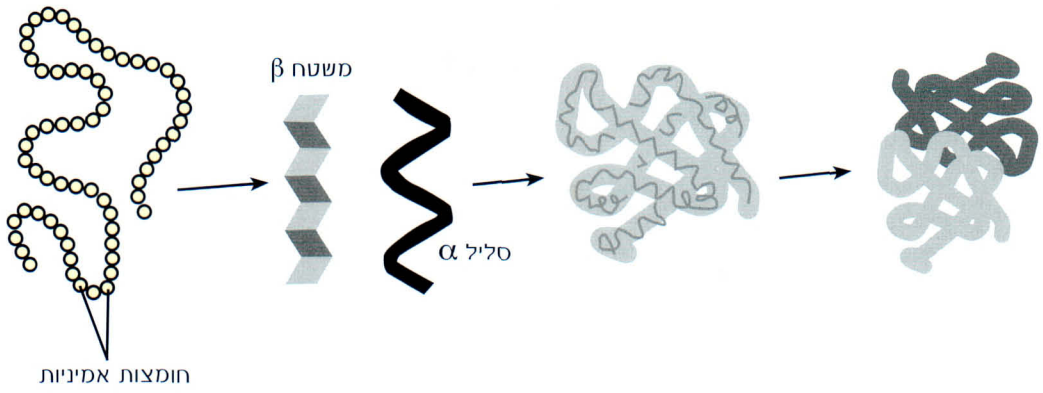
אם המבנה השלישוני נפגע, מולקולת החלבון עוברת תהליך הנקרא **דנטורציה** - תהליך בו מתרחש שינוי במבנה המרחבי של המולקולה והחלבון מאבד את פעילותו. לדוגמה, דנטורציה של אנזים גורמת לו לאבד את פעילותו המזרזת, בעוד שדנטורציה של נוגדנים פוגעת בתגובה החיסונית של הגוף.

מבנה רביעוני

זהו מבנה המורכב מתת-יחידות, כשכל יחידה היא חלבון בפני עצמו. מבנה זה קיים רק בחלק מהחלבונים. לחלבון במבנה זה יש מסה מולרית מאוד גבוהה. הקשרים היוצרים את המבנה השלישוני קיימים גם במבנה הרביעוני. המוגלובין הינו חלבון מוכר, הבנוי במבנה רביעוני ולו ארבע תת-יחידות, כלומר, ארבע שרשרות פוליפפטידיות הנארזות יחדיו בצפיפות ליצירת מבנה של חלבון כדורי יציב.

יש חלבונים, כמו ההמוגלובין (חלבון הדם), שפעילים רק במבנה הרביעוני שלהם. לעומת זאת, יש חלבונים, כמו המיוגלובין (חלבון השריר), שהמבנה השלישוני שלהם הוא המבנה הפעיל. ישנם חלבונים טהורים בעלי פעילות ביולוגית ללא קבוצה נוספת ויש שצריכים קבוצת עזר, כדי שיוכלו לפעול. להמוגלובין ולמיוגלובין יש קבוצת עזר והיא קבוצה שמכילה ברזל (נקראת קבוצת "הם"), המשתלבת בתוך החלבון ומאפשרת קישור החמצן ושיחרורו.

איור 19 מסכם את ארבע רמות המבנה של החלבונים.



איור 19. מודלים של מבנה ראשוני, שניוני, שלישוני ורביעוני של חלבונים (משמאל לימין)

תרגיל 8 בנושא המבנה המרחבי של חלבונים

בצעו את פעילות ההדמיה הממוחשבת בנושא המבנה המרחבי של חלבון שבנספח 6.

כדאי לדעת

דנטורציה (de-שונה, natura-טבע) הינו תהליך בו מתרחש שינוי במבנה המרחבי של מולקולות גדולות, כגון חלבון או חומצות גרעין, כתוצאה משינויים באחד או יותר מהתנאים הבאים: טמפרטורה (חימום), pH, ריכוז מלחים, כוח מכני, דטרגנטים וקרינה. השינויים גורמים לניתוק קשרים בן מולקולריים, כגון: קשרי מימן וון-דר-ולס, השומרים על המבנה המרחבי של המולקולה.

דנטורציה מלאה גורמת לשינויים במבנה המרחבי של החלבון כתוצאה מהיווצרות אינטראקציות חדשות ואקראיות בין השרשרות הצדדיות של החומצות האמיניות. שינויים אלו במבנה המרחבי הם בדרך כלל בלתי הפיכים ופוגמים בתפקודו של החלבון.

לעומת זאת, כאשר הדנטורציה היא חלקית, החלבון עשוי לחזור לתפקודו התקין בתהליך המכונה **רנטורציה** (re - מחדש, natura - טבע), כלומר, ההתקפלות מחדש למבנה הטבעי של החלבון. הרנטורציה מתרחשת מכיוון שהמבנה המרחבי הטבעי הוא המצב היציב ביותר של המולקולה. רנטורציה מאפשרת לחלבון לשוב לפעילות תקינה.

שאלות לסיכום פרק ב

1. הקשר בין חומצות האמיניות בשרשרת הפוליפפטיצית הוא:

א. קשר מימן

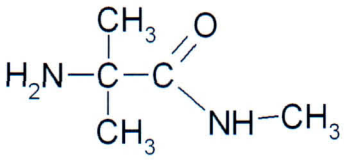
ב. קשר קוולנטי

ג. קשר יוני

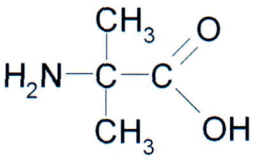
ד. קשר ון דר ולס

2. איזו מבין הצורות הבאות מסמלת חומצה אמינית? במה שונות שאר הנוסחאות?

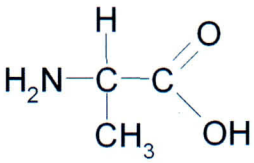
א.



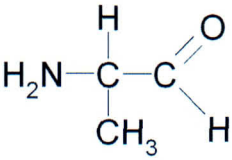
ב.



ג.

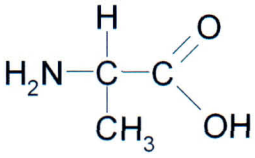


ד.

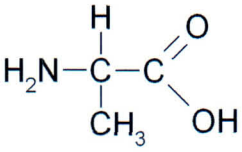


3. איזו צורה של החומצה האמינית אלנין דומיננטית ב- pH גבוה ומדוע?

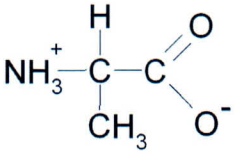
א.



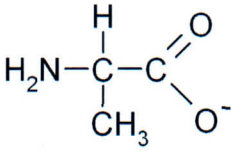
ב.



ג.



ד.



4. איזה מהמבנים הבאים מתאר נכונה מבנה של מולקולות חלבון המשמשות בתפקיד של נשאים בקרום התא (לתזכורת ראו פרק א)?

א. המבנה הראשוני מרובה חומצות אמיניות בעלות קבוצה צדדית הידרופילית והמבנה השניוני מורכב ממבני α הליקס.

ב. המבנה הראשוני מרובה חומצות אמיניות בעלות קבוצה צדדית הידרופילית והמבנה השניוני מורכב ממבני משטחי β.

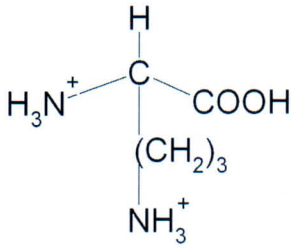
ג. המבנה הראשוני מרובה חומצות אמיניות בעלות קבוצה צדדית הידרופובית והמבנה השניוני מורכב ממבני α הליקס.

ד. המבנה הראשוני מרובה חומצות אמיניות בעלות קבוצה צדדית הידרופובית והמבנה השניוני מורכב ממבני משטחי β.

ה. אף אחד מהנ"ל.

5. ברקמות שונות מצוייה חומצה אמינית בשם אורניתין שהיא נגזרת של החומצה האמינית ארגינין. ערכי הpK שלה הם: $pKa_1 = 2.2$, $pKa_2 = 9.0$, $pKa_R = 10.0$.

I. באיזה תחום של pH תימצא האורניתין בצורה היונית הנתונה:



א. מתחת ל-2.2.

ב. בין 2.2 ל- 9.0.

ג. בין 9.0 ל-10.0.

ד. מעל ל-10.0.

II. מהו ה-PI של האורניתין?

א. 5.6 ב. 6.1 ג. 8.5 ד. 9.5

III. מה יהיה המטען הנטו של האורניתין ב- pKa_2, כלומר, כאשר ה-pH של התמיסה הוא 9.0?

א. +2 ב. +1.5 ג. +1 ד. +0.5

6. מה יהיה המטען הנטו של החומצה הגלוטמית ב-pH בין 2.4 ל- 4.2?

א. +1 ב. +0.5 ג. 0 ד. -1

7. איזה מבין הגורמים הכימיים אינו גורם לדנטורציה בחלבון?

א. נוכחות יוני מתכת כגון כספית ועופרת בסביבת החלבון.

ב. נוכחות של ריכוזים גבוהים של מינרלים בסביבת החלבון.

ג. נוכחות מולקולות מים בסביבת החלבון.

ד. נוכחות ממיסים אורגניים כגון כהל ובנזן.

8. איזה מבין הגורמים הפיסיקליים אינו גורם לדנטורציה בחלבון?

א. טמפרטורות גבוהות.

ב. קרינה בתדרים גבוהים.

ג. לחץ מיכני.

ד. לחץ אטמוספרי.

9. לקשר הפפטידי מספר מאפיינים, סמנו את המשפט השגוי:

א. הקשר הפפטידי קצר יותר מקשר C-N רגיל.

ב. הוא אינו מאפשר סיבוב חופשי של האטומים סביבו.

ג. אטומי הפחמן טעונים במטען שלילי.

ד. אטומי החמצן והחנקן טעונים חלקית.

10. קשרי צילוב דו-גופרית בשרשרת חלבון אחת נחשבים כחלק מהמבנה ה:

א. ראשוני ב. שניוני ג. שלישוני ד. רביעוני

11. המבנה השניוני של חלבון נקבע על ידי:

א. קשרי מימן

ב. קשרי ון-דר-ולס

ג. אינטראקציות הידרופוביות

ד. אינטראקציות יוניות

12. המבנה השלישוני של חלבון נקבע על ידי:

א. קשרי מימן בלבד.

ב. קשרי מימן וקשרי ון-דר-ולס.

ג. קשרי מימן, קשרי ון-דר-ולס ואינטראקציות הידרופוביות.

ד. קשרי מימן, קשרי ון-דר-ולס, אינטראקציות הידרופוביות ואינטראקציות יוניות.

13. שני חוקרים ייצרו במעבדה טריפפטיד המורכב כולו מיחידות של החומצה האמינית גליצין.

א. רשמו את נוסחת המבנה של הטריפפטיד במצבו המיונן. סמנו את מקומם של הקשרים הפפטידיים.

החוקרים דנו בשאלה באיזה pH ינוע הטריפפטיד לעבר הקוטב החיובי בשדה חשמלי בתהליך האלקטרופורזה (הסבר בהמשך). חוקר א׳ טוען כי ה-pH צריך להיות מתחת לנקודה האיזואלקטרית (pI) של הטריפפטיד וחוקר ב׳ טוען כי ה-pH צריך להיות מעל ל-pI של הטירפפטיד.

ב. על פי נתוני ה pKa_1 ו- pKa_2 של גליצין (טבלה 2) חשבו את הנקודה האיזואלקטרית של גליצין וציינו מה המשמעות של נקודה זו.

ג. מה יהיה המטען הכולל של הטריפפטיד ב-pH הגבוה מהנקודה האיזואלקטרית שחישבתם?

ד. איזה חוקר צודק בטענתו? הסברו תשובתכם.

ה. שני החוקרים בדקו תכונותיו של טטראפפטיד המורכב מרצף של החומצות האמיניות: Ala-Glu-Met-Glu. עזרו להם לקבוע כיצד יתנהג הפפטיד בשדה אלקטרופורזה ב- pH=4.0. כלומר, האם פפטיד זה ימשך לצד החיובי של השדה או לצידו השלילי?

14. ציין לגבי כל אחת מארבעת רמות המבנה של החלבון: ראשוני, שניוני, שלישוני ורבעוני את:

א. צורת הארגון (רצף החומצות האמיניות, סליל α, משטח β, מבנה כדורי, מבנה סיבי וכ').

ב. סוג האינטראקציות/הכוחות המייצבים את המבנה (קשרי ון-דר-ולס, קשרי מימן, קשר קוולנטי, קשרי צילוב דו-גופרית, קשר פפטידי, אינטראקציות הידרופוביות ואינטראקציות יוניות).

ג. התנאים בהם יהרסו המבנים.

לדעת יותר

אלקטרופורזה דו מימדית

מדוע חשוב לדעת מהי הנקודה האיזואלקטרית של חומצות אמיניות וחלבונים?

ב-1975 פותחה האלקטרופורזה הדו-ממדית, המשלבת שתי שיטות אנליטיות לקביעה והפרדה של חומצות אמיניות ו/או חלבונים: אלקטרופורזה ומיקוד איזואלקטרי.

אלקטרופורזה היא שיטה להפרדת מולקולות נושאות מטען בשדה חשמלי על פי המסה המולרית שלהן. בתהליך זה, מונחת התערובת (מומסת בנוזל או נוזלית בעצמה) על גבי משטח העשוי ג'ל. זרם חשמלי מועבר דרך הג'ל, כך שצידו האחד טעון חיובית והשני שלילית. המולקולות בתערובת, אשר טעונות חשמלית, נודדות באיטיות לעבר קצהו האחד של הג'ל, כשהן נשמעות לכוח המשיכה החשמלית. מרחק הנדידה של המולקולות תלוי בגודלן (במסה המולרית) ובמבנה המרחבי שלהן, ולא במטענן, היות ובתחילת התהליך הן מצופות בחומר (SDS-Sodium Dodecyl Sulphate) שהינו בעל מטען שלילי. באופן זה, מטענן השלילי של מולקולות החלבון הוא ביחס ישיר לגודלן וכך גם מרחק נדידתן לאלקטרודה החיובית.

מיקוד איזואלקטרי היא שיטה להפרדת מולקולות חלבון על פי הבדלים בנקודה האיזואלקטרית (pI) שלהן. בתהליך זה, מונחת התערובת על גבי מבחנה המכילה ג'ל ובו מדרג של pH (בדרך כלל בטווח של: 3- חומצי עד 10- בסיסי). כאשר החלקיק בעל pH < pI, המטען נטו הוא חיובי והחלקיק הטעון ינוע לכיוון האזור בעל pH גבוה יותר בו קיים ריכוז גבוה של יוני OH^-). כאשר pH > pI, המטען נטו הוא שלילי והחלקיק הטעון ינוע לכיוון האזור בעל pH נמוך יותר (בו קיים ריכוז גבוה של יוני H_3O^+). החלקיקים נעים לאורך המבחנה עד שהם מגיעים לאזור שבו ה- pH השווה ל- pI שלהם.

אלקטרופורזה דו מימדית משלבת בין שתי השיטות והינה מדויקת ויעילה יותר מכל אחת

בנפרד. בשיטה זו, ציר ה-Y של הג'ל מבוסס על אלקטרופורזה והשדה החשמלי משתנה לאורכו. ציר ה-X מבוסס על מיקוד איזואלקטרי ודרגת החומציות (ה-pH) משתנה לאורכו. בדרך זו, החלבונים מופרדים באופן כפול, לפי מטענם החשמלי וגודלם ולפי הנקודה האיזואלקטרית שלהם. בשיטה זו ניתן לבודד בהצלחה אלפי חלבונים על-גבי ג'ל אחד.

פרק ג. מבסיסים לחומצות גרעין

האם

כל הכוהנים

הם אכן צאצאיו של

אהרון הכהן?

במחקר שנערך בשיתוף פעולה בין חוקרים מהמרכז הרפואי רמב"ם של הטכניון, מאוניברסיטת אוקספורד ומאוניברסיטת לונדון שבאנגליה, נבדקו צפנים גנטיים של יותר מ-300 יהודים אשכנזים ובני עדות המזרח מישראל, קנדה ובריטניה. החוקרים גילו, כי בכרומוזום מסוים (כרומוזום Y) נמצא גן הזהה לכל האנשים ששם משפחתם קשור למשפחת הכוהנים. מכיוון שאת כרומוזום Y, הילד יכול לקבל בתורשה מאביו בלבד, ניתן להסיק מממצא זה, כי הכוהנים שייכים למשפחה מורחבת אחת וצאצאים לאב קדמון משותף. במקורות מצוין, שכל הכוהנים הם צאצאי אהרון הכוהן. החוקרים סבורים, שבכל פזורות ישראל יש לכוהנים את "הגן הכהונתי" על גבי כרומוזום Y.

בכל דור משתנה הגן בצורה מזערית בעת שכפולו. על פי השינויים בגן, ניתן לחשב את מספר הפעמים שהגן שוכפל. החוקרים העלו בחישוביהם, כי מדובר במאה ושישה דורות. מספר הדורות כפול שלושים שנים (משך הדור באדם) - שווה 3,180 שנים. על פי הכתובים, בתקופה זו חי אהרון הכוהן, שהוא על פי המסורת אבי כל הכוהנים.

מהו החומר הגנטי? מהו תהליך השכפול? כדי לענות על שאלות אלו עלינו להכיר תחילה את המבנה והתפקוד של החומר התורשתי- הדנ"א.

עובד ממאמר שהופיע בכתב העת Nature גיליון 394, יולי 1998.

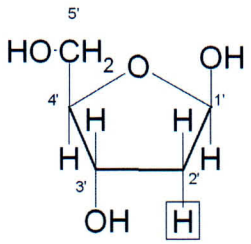
1. דנ"א - הרכב ומבנה

מולקולת הדנ"א, או בשמה המלא חומצה דאוקסיריבונוקלאית (Deoxyribo Nucleic Acid), היא מקרומולקולה פולימרית, הבנויה משתי שרשרות ארוכות המורכבות מאטומי פחמן, חמצן, מימן, חנקן וזרחן. על פי מולקולות אלו, נקבעים צורת פנינו, צבע עורנו, היכולות הגופניות שלנו ועוד תכונות רבות אחרות, העוברות מדור לדור.

מולקולת הדנ"א יחד עם מולקולות הרנ"א, עליהן תלמדו בהמשך, שייכות לקבוצה של תרכובות הנקראות חומצות גרעין (Nucleic Acids).

נתחיל את הפרק בהיכרות עם המבנה הכימי של מולקולת הדנ"א. מולקולת הדנ"א היא ביופולימר המורכב משתי שרשרות השזורות זו בזו. כל שרשרת מורכבת מיחידות מבנה חוזרות (מונומרים) הנקראות **נוקלאוטידים**. כל נוקלאוטיד מכיל שלושה מרכיבים: קבוצת זרחה, פנטוז ובסיס חנקני.

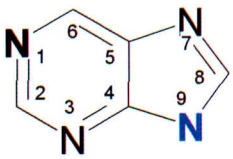
1. **קבוצת זרחה** - שייר של חומצה זרחתית (ראו איור 3 בפרק א). קבוצה זו טעונה שלילית ב-pH פיסיולוגי (pH≈7). נוקלאוטיד יכול להכיל עד שלוש קבוצות זרחה קשורות זו לזו.
2. **פנטוז** - מולקולת סוכר בעלת מבנה טבעתי המכילה חמישה אטומי פחמן. הנוקלאוטידים של דנ"א מכילים את הפנטוז 2' דאוקסיריבוז (איור 1).



איור 1. 2' דאוקסיריבוז

שימו לב: מקובל לסמן את כל אטומי הפחמן במולקולות הפנטוז במספרים בתוספת הסימן ' למרות שאטומי הפחמן היוצרים את המבנה הטבעתי אינם רשומים.

3. **בסיס חנקני** - מולקולה בעלת מבנה מישורי הבנויה מטבעת אחת או שתיים. הבסיסים החנקניים המופיעים בדנ"א הינם נגזרות של תרכובות טבעתיות השייכות לשתי קבוצות: **פורינים** (איור 2) **ופירימידינים** (איור 3).



איור 2. פורין

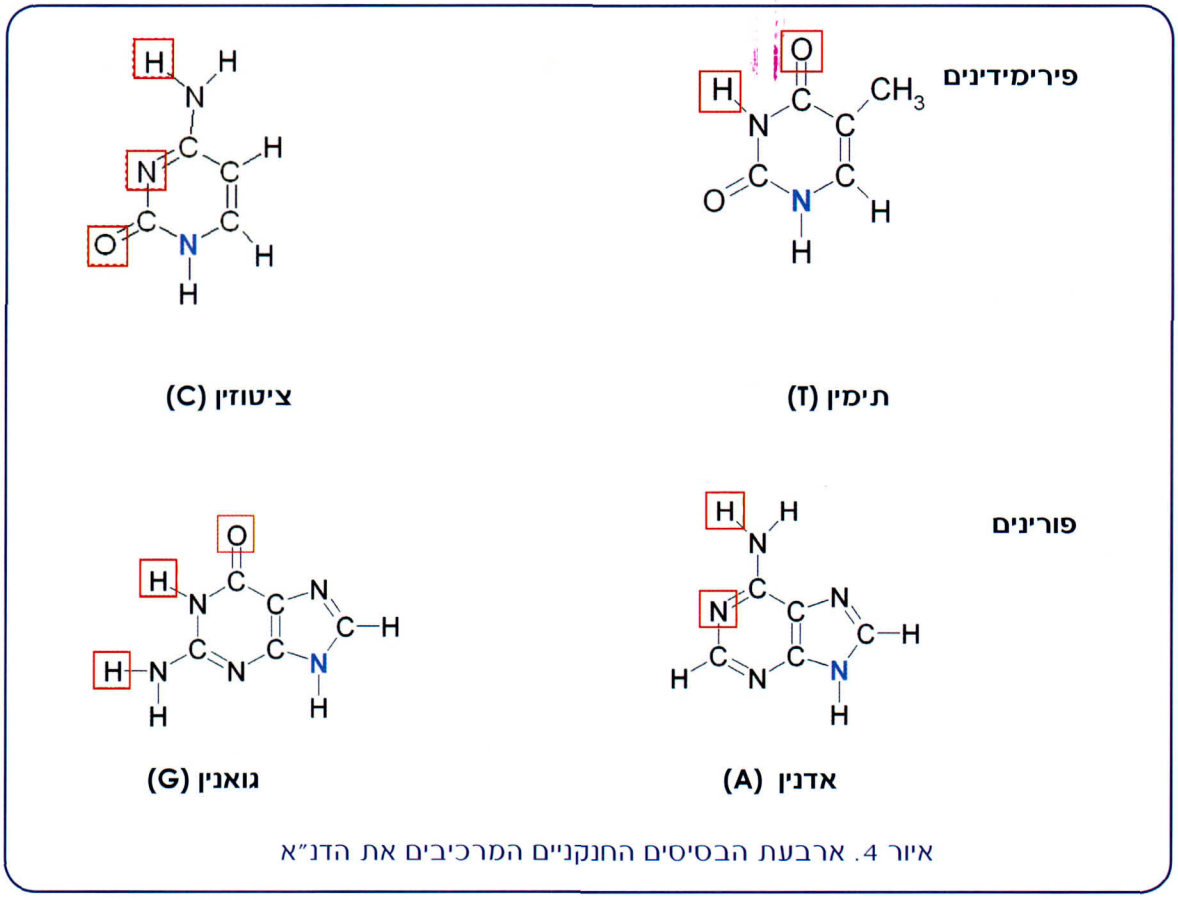
איור 3. פירימידין

שימו לב: מקובל לסמן במספרים **רק** את האטומים היוצרים את המבנה הטבעתי, כולל החנקנים, **וללא** תוספת הסימן ′.

טבעות הפירימידין והפורין מאופיינות במבנה מישורי וקשיח הנובע מתופעת האל-איתור עליה למדתם בפרק ב. תכונה זו באה לידי ביטוי ביכולתם של אלקטרונים להימצא במספר מצבים ובמקרה זה, ניתן להתייחס אל אלקטרוני הקשרים הכפולים (אלקטרוני π) כאילו הם אינם מאותרים, מכיוון שהם נמשכים בו זמנית על ידי כל אחד מאטומי הפחמן בטבעות אלו.

במולקולות הדנ"א קיימים ארבעה בסיסים חנקניים: שתי נגזרות פירימידיניות - **תימין (T) וציטוזין (C)** ושתי נגזרות פוריניות - **אדנין (A) וגואנין (G)** (איור 4). בסוגריים מסומן קיצור שמו של הבסיס החנקני.

במסגרת כתומה מסומנים האטומים היוצרים קשרי מימן. אטום החנקן הצבוע בכחול הוא זה שנקשר למלקולת הפנטוז.

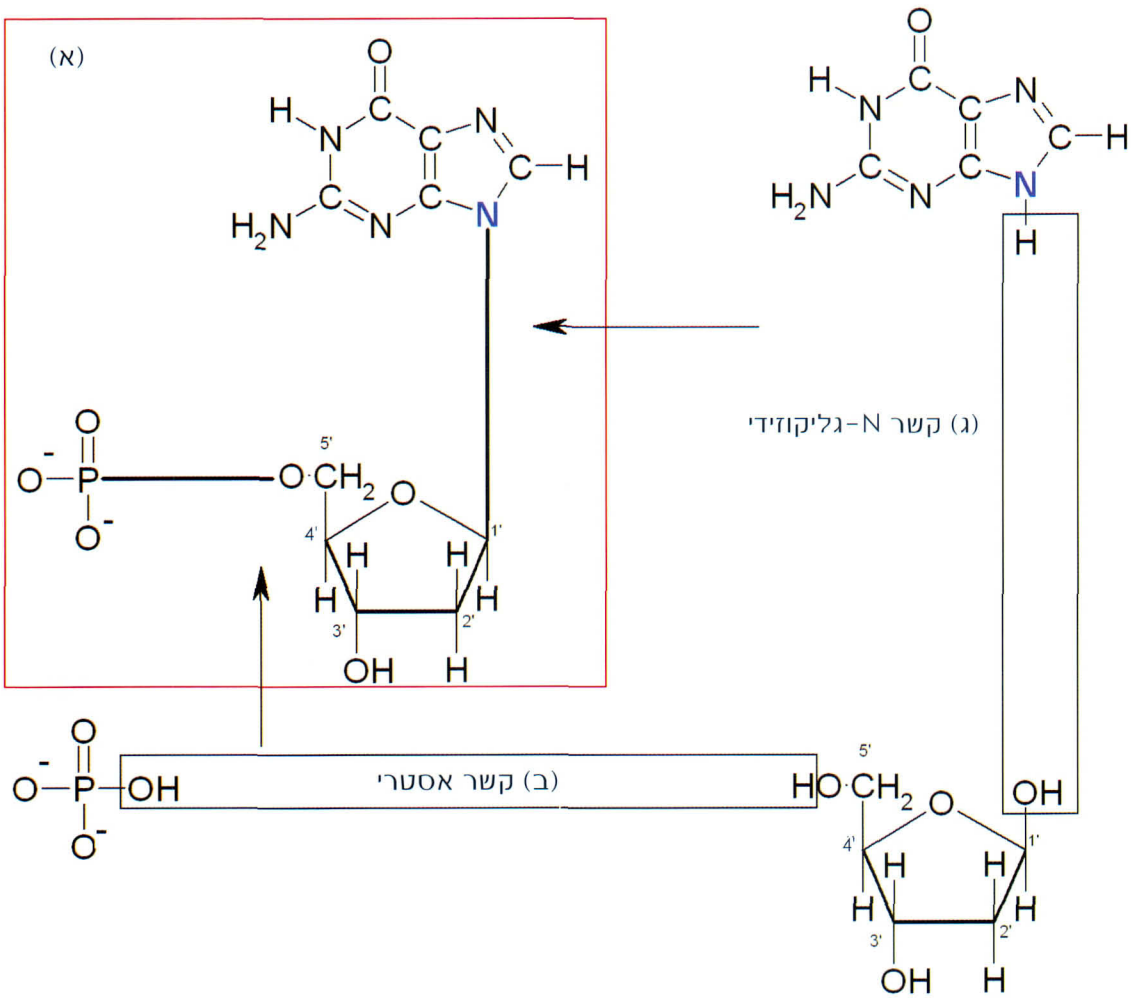


איור 4. ארבעת הבסיסים החנקניים המרכיבים את הדנ"א

אם כן, כיצד קשורים שלושת מרכיבי הנוקלאוטיד: קבוצת הזרחה, הפנטוז והבסיס חנקני זה לזה?

קבוצת הזרחה קשורה לפחמן ′5 בפנטוז בקשר קוולנטי הנקרא **קשר אסטרי**. הקשר האסטרי נוצר בתגובת דחיסה בין קבוצת הידרוקסיל של קבוצת הזרחה ובין קבוצת הידרוקסיל של פחמן ′5 בפנטוז, אגב שיחרור מולקולת מים.

הבסיס החנקני קשור לפנטוז בקשר קוולנטי הנקרא **קשר N-גליקוזידי**. קשר זה נוצר בתגובת דחיסה בין קבוצת ההידרוקסיל של פחמן ′1 בפנטוז ובין אטום חנקן מספר 9 בבסיסים פורינים או עם אטום חנקן מספר 1 בבסיסים פירימידינים (מסומנים בכחול באיור 4), אגב שיחרור מולקולת מים. דוגמה לקשרים הקוולנטיים הנוצרים בין שלושת מרכיבי הנוקלאוטיד, גואנין (G) במקרה זה, מוצגים באיור 5.



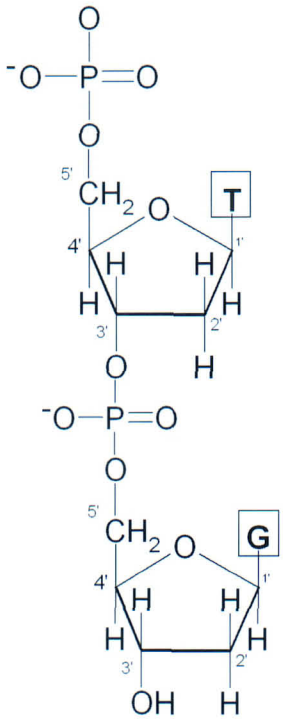
איור 5. (א) נוקלאוטיד המורכב מקבוצת זרחה, פנטוז (′2 דאוקסיריבוז) ובסיס חנקני (גואנין). (ב) קשר אסטרי בין קבוצת זרחה ופחמן ′5 בפנטוז (ג) קשר N- גליקוזידי בין פחמן ′1 בפנטוז לחנקן 9 בבסיס החנקני.

ההסבר לכך שהקשר ה-N-גליקוזידי נוצר דווקא עם פחמן ′1 בפנטוז נעוץ בעובדה שפחמן זה הוא **היחיד** בו קיים מטען חיובי חלקי חזק (δ^+). מטען זה נגרם בגלל שני אטומי החמצן הקשורים אליו: אטום חמצן

שהוא חלק מטבעת הפנטוז ואטום נוסף בקבוצת ההידרוקסיל. מצב זה מאפשר לפחמן ′1 להתקשר לאטום החנקן בבסיס החנקני (δ^-) אגב שיחרור מולקולת מים (קבוצת הידרוקסיל משתחררת מהפנטוז ומימן מהבסיס החנקני).

וכיצד מחוברים הנוקלאוטידים זה לזה?

כאמור, מולקולת הדנ"א הינה מקרומולקולה פולימרית הבנויה משרשרות ארוכות של נוקלאוטידים הנקראות שרשרות פולינוקלאוטידיות או גדילים. הנוקלאוטידים מחוברים ביניהם בקשר אסטרי הנוצר בין פחמן ′3 שבפנטוז של נוקלאוטיד אחד ובין קבוצת הזרחה של הנוקלאוטיד השכן. מכאן, שקבוצת הזרחה של נוקלאוטיד מחוברת משני צידיה בקשרים אסטריים - לפחמן ′5 בנוקלאוטיד שלה ולפחמן ′3 בנוקלאוטיד השכן (איור 6).

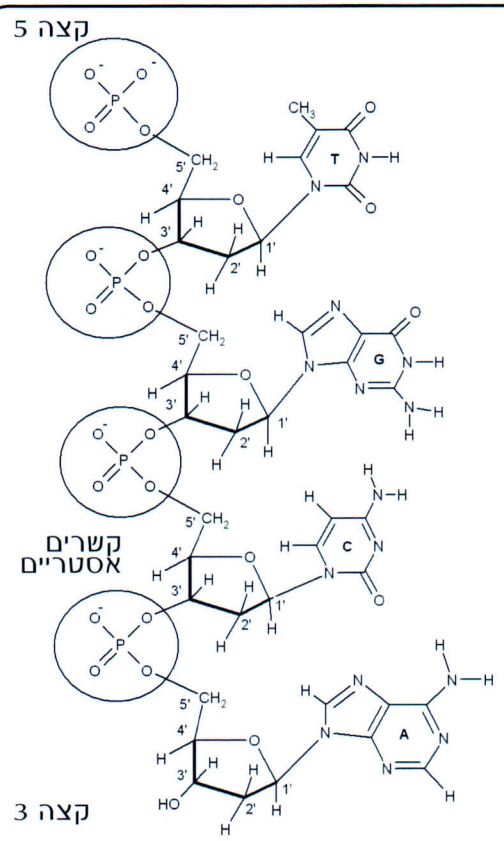


איור 6. קשרים אסטריים ביצירת שרשרות פולינוקלאוטידיות

בדרך זו מתקבלות שרשרות פולימריות ארוכות בעלות מבנה קבוע של קבוצת זרחה ופנטוז לסירוגין, המהוות את "עמוד השידרה" של מולקולת הדנ"א. לשרשרות מחוברים במרווחים קבועים, הבסיסים החנקניים השונים דרך פחמן ′1 של הפנטוז. ניתן לראות בבסיסים החנקניים "קבוצות צדדיות" משתנות המחוברות אל "עמוד שידרה" קבוע (איור 7).

לשרשרות של הדנ"א יש כיווניות: **תחילת** השרשת נקראת **קצה ′5** והיא מכילה קבוצת זרחה הקשורה לפחמן ′5 בפנטוז **וסוף** השרשרת נקרא **קצה ′3** והוא מכיל קבוצת הידרוקסיל חופשית הקשורה לפחמן

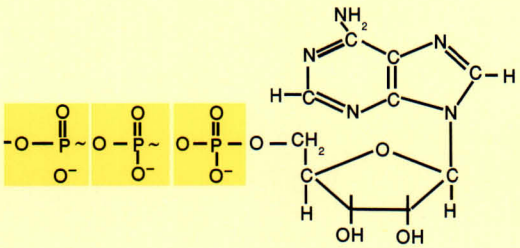
3′ בפנטוז (איור 7). במילים אחרות - קצה השרשרת הקרוב לפחמן 5′ בפנטוז מכונה **קצה 5′** וקצה השרשרת הקרוב לפחמן 3′ בפנטוז - **קצה 3′**.



איור 7. שרשרת אחת של דנ"א

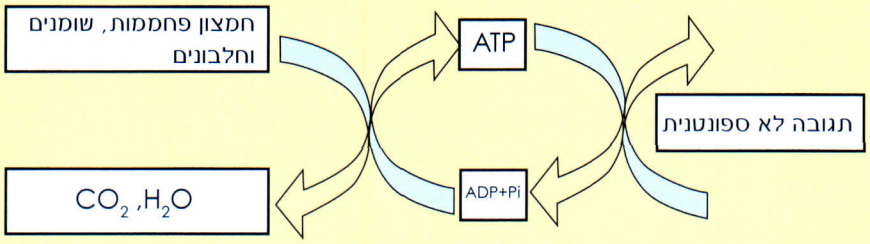
כדאי לדעת

הנוקלאוטידים הם קבוצה של תרכובות אורגניות הנמצאות בכל התאים ומשמשות לצרכים רבים ומגוונים. דוגמה לנוקלאוטיד כזה הוא **ATP (אדנוזין טרי-פוספט)** המשמש "מתווך" בין תהליכים ספונטניים ותהליכים לא ספונטניים המתרחשים בתא (כפי שהוסבר בפרק א').



תגובת הפירוק של ATP ל- ADP (אדנוזין דו פוספט) ו- Pi (קבוצת זרחה) היא ספונטנית ומלווה בפליטת אנרגיה. מכאן , שהתגובה ההפוכה - יצירת ATP מ-ADP ו- Pi אינה ספונטנית.
בתא, **מוצמדת** תגובת הפירוק של ATP לתגובה לא ספונטנית אשר זקוקה להשקעת אנרגיה.

זאת אומרת, שהאנרגיה החופשית הנפלטת בפירוק ה-ATP נקלטת על-ידי התגובה הלא ספונטנית ומאפשרת לה בכל זאת להתרחש. עתה, תוצמד תגובת יצירת ATP הלא ספונטנית לשרשרת של תגובות ספונטניות המתרחשות בתא, כגון חמצון אבות המזון.



עד כה הכרנו את מבנה שרשרות הדנ"א, אך עדיין נותרה השאלה: היכן מסתתר המידע התורשתי? בבסיסים החנקניים? בקבוצת הזרחה? בפנטוז?

מאחר והמידע התורשתי של היצורים החיים הוא רב ומגוון, רק הבסיסים החנקניים הם אלו המסוגלים ליצור מספר גדול של רצפים שונים המהווים את מאגר המידע התורשתי. לשרשרות הארוכות של קבוצת זרחה ופנטוז לסירוגין, יש תפקיד מבני בלבד והן כאמור מהוות את "עמוד השדרה" של מולקולת הדנ"א.

תרגיל 1 הרכב ומבנה הדנ"א

1. רשמו נוסחה מולקולרית של חומצה זרחתית.
2. ציירו נוסחת ייצוג אלקטרונית לחומצה זרחתית.
3. בפרק א' כבר פגשתם בקבוצת זרחה. באיזו מולקולה היא מוזכרת ואלו תכונות היא מקנה למולקולה?
4. רשמו את הנוסחה הטבעתית של 2' דאוקסיריבוז וציינו כמה אטומי פחמן יש לה.
5. בעזרת כדורים ומקלות מפלסטיק או בעזרת מודלים ממוחשבים, בנו מודל של 2' דאוקסיריבוז. התבוננו במודל וציינו האם הטבעת המתקבלת היא מישורית? אם לא, כמה מאטומי הטבעת נמצאים במישור אחד?
6. מה ניתן להסיק מהמבנה המרחבי של 2' דאוקסיריבוז לגבי חופש התנועה של האטומים סביב הקשרים?
7. מדוע המולקולות אדנין ,תימין, ציטוזין וגואנין נקראות בסיסים חנקניים? היעזרו בהגדרות חומצה-בסיס שלמדתם בעבר.
8. ערכו השוואה אחת בין המולקולות אדנין וגואנין, והשוואה שנייה בין תימין וציטוזין. ציינו את השווה והשונה ביניהן.
9. לטבעת הפירימידין (איור 3) שלושה קשרים כפולים מצומדים. האם הטבעת המשושה של תימין וציטוזין היא מישורית? הסברו תשובתכם במונחים של מבנה וקישור.

10. בנו מודל **ממוחשב** (בתוכנות ISIS ו- Viewer) ומודל **מפלסטיק** של טבעת הבסיס החנקני תימין.

א. האם טבעת התימין במודל הממוחשב היא מישורית או בעלת מבנה מרחבי? הסבירו את תשובתכם במונחי מבנה וקישור.

ב. האם המודל מפלסטיק של טבעת התימין הוא מישורי? הסבירו מהן המגבלות בבניית מודל זה.

ג. ציינו לגבי כל אחד מהבסיסים החנקניים את האטומים המסוגלים ליצור קשר מימני. הסבירו את תשובתכם.

11. בנו מודל מפלסטיק או מודל ממוחשב (בתוכנת ISIS ו- WebLab) למולקות 2′ דאוקסיריבוז.

א. מה מייחד את פחמן 1′ במולקולה של 2′ דאוקסיריבוז?

ב. מהו היתרון ביצירת הקשר האסטרי בין קבוצת הזרחה ובין פחמן 5′ במולקולת 2′ דאוקסיריבוז מבחינת סיבוב הקשר? הסבירו תשובתכם.

12. בדומה לאיור 5, רשמו נוסחות מבנה לנוקלאוטיד המורכב מקבוצת זרחה, 2′ דאוקסיריבוז וציטוזין וסמנו את הקשר האסטרי והקשר ה-N-גליקוזידי.

13. מדוע מולקולת הדנ"א מכונה חומצת גרעין?

14. ציינו אלו מבין המשפטים הבאים נכונים ואלו אינם נכונים. תקנו את המשפטים שאינם נכונים והסבירו את תשובתכם.

א. קשר -N גליקוזידי נוצר בין קבוצת הידרוקסיל של פחמן 3′ בפנטוז ובין אטום חנקן 1 בתימין.

ב. כל קבוצת זרחה יוצרת שני קשרים אסטריים: האחד עם פחמן 5′ בפנטוז שבנוקלאוטיד שלה והשני עם פחמן 3′ בפנטוז שבנוקלאוטיד שכן.

ג. הנוקלאוטידים במולקולת הדנ"א שונים זה מזה רק בבסיס החנקני.

ד. שתי השרשרות המרכזיות של הדנ"א מורכבות מקבוצת זרחה ומבסיס חנקני לסירוגין.

ה. כל הנוקלאוטידים במולקולת הדנ"א מכילים פנטוז, קבוצת זרחה ו- 2′ דאוקסיריבוז.

ו. לטבעות הפירימידין והפורין יש מבנה מישורי מכיוון שכל האלקטרונים שלהם אינם מאותרים.

ז. לבסיסים הפורינים מבנה של שתי טבעות דחוסות ואילו לבסיסים הפירימידינים מבנה של טבעת משושה אחת.

ח. הנוקלאוטידים הם המונומרים (יחידות חוזרות) של מולקולת הדנ"א, כפי שהחומצות האמיניות הן המונומרים של החלבונים.

ט. הדנ"א הוא פולימר של חומצות גרעין.

י. מולקולות הדנ"א ארוכות יותר ממולקולות החלבונים.

2. המבנה המרחבי של הדנ"א - הסליל הכפול

המבנה המרחבי של מולקולת הדנ"א נקרא **מודל "הסליל הכפול"**Double Helix (איור 8). המודל פוענח בשנת 1953 על ידי שני החוקרים - ג'יימס וטסון ופרנסיס קריק, בהתבסס על מחקריהם של שני חוקרים נוספים - מוריס וולקינס ורוזלינד פרנקלין. על פי מודל זה, מולקולת הדנ"א בנויה משתי שרשרות המפותלות סביב ציר משותף היוצר "סליל כפול ימני" - סליל המתפתל לכיוון ימין (נגד כיוון השעון). לשתי השרשרות כיוונים הפוכים לאורך הציר כלומר, כיוונה של שרשרת אחת **מקצה 3' לקצה 5'** והשנייה בכיוון הפוך **מקצה 5' לקצה 3'**.

כדאי לדעת

בשנת 1953 הציגו שני מדענים, הפיסיקאי הבריטי פרנסיס קריק (Francis Crick) והכימאי האמריקני ג'יימס וטסון (James Watson), מודל המתאר את מבנה מולקולת הדנ"א - מודל "הסליל הכפול". על פענוח המבנה המרחבי של מולקולת הדנ"א, אחד ההישגים המדעיים הגדולים של המאה ה-20, זכו השניים, יחד עם המדען הבריטי מוריס וולקינס (Moris wilkins) בפרס נובל לרפואה ופיסיולוגיה לשנת 1962. החוקרת רוזלינד פרנקלין (Rozalind Franklin), שתרמה רבות לפענוח מבנה הדנ"א בשיטות קריסטלוגרפיות, נפטרה ממחלת הסרטן לפני מתן הפרס.

מוריס וולקינס

פרנסיס קריק

וג'יימס וטסון

רוזלינד פרנקלין

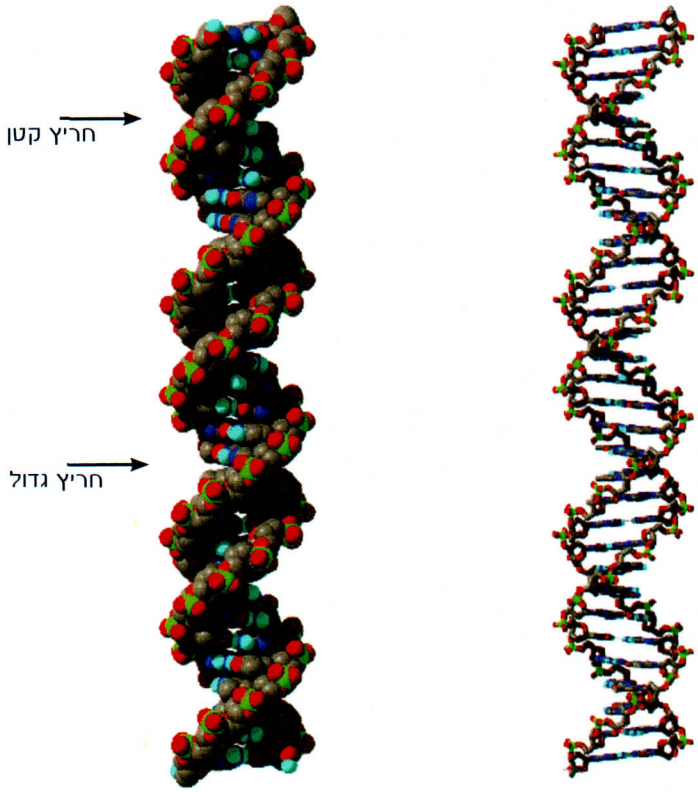
עוד על מגלי מבנה הדנ"א תמצאו באתרים:

http://www.notes.co.il/shimon/10436.asp
http://www.haderech.co.il/women7.html

בפיתולן, יוצרות שתי השרשרות שני "חריצים" בעלי עומק שונה לאורך מולקולת הדנ"א (איור 8) - חריץ גדול וחריץ קטן לסירוגין. החריץ הקטן נובע מהמרחק בין השרשרות, והחריץ הגדול -מצורת הפיתול של שתי השרשרות.

השרשרות, המהוות את "עמוד השדרה" של שתי השרשרות ובנויות מקבוצות זרחה ומפנטוז לסירוגין, טעונות במטען חשמלי שלילי ב-pH פיסיולוגי, והן פונות אל החלק החיצוני של הסליל הכפול. מכאן, שחלקה החיצוני של מולקולת הדנ"א הינו הידרופילי. לעומתם, הבסיסים החנקניים שהם הידרופוביים יחסית, פונים אל החלל הפנימי של הסליל הכפול. המישורים של טבעות הבסיסים החנקניים מקבילים זה לזה, והם כמעט מאונכים למישורי מולקולות הפנטוז (איור 8).

שתי השרשרות בסליל הכפול מוחזקות יחדיו על ידי קשרי מימן, הנוצרים בין הבסיסים החנקניים הנמצאים כל אחד על שרשרת אחרת אך באותו המישור. האטומים היוצרים את קשרי המימן מסומנים בריבוע אדום באיור 4.



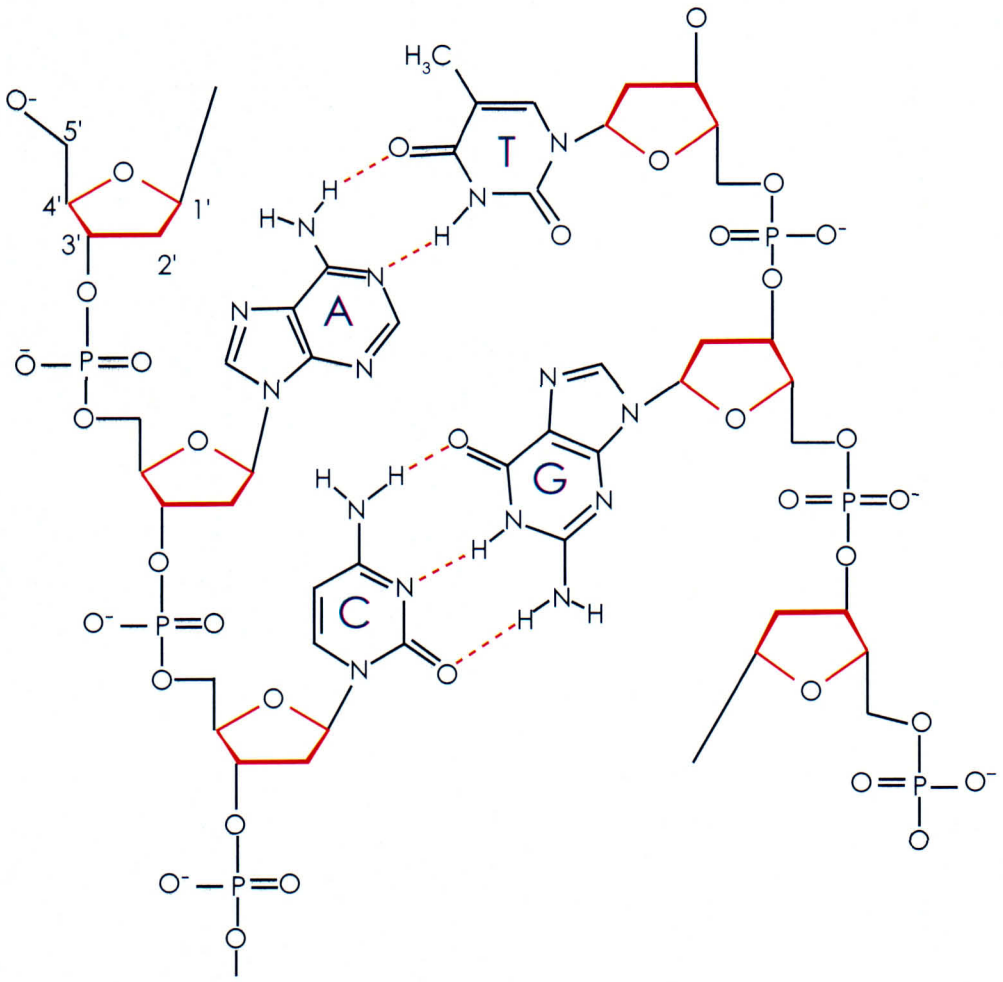
מודל ממלא מרחב

מודל כדור מקל

איור 8. הסליל הכפול של הדנ"א

הבסיסים החנקניים מופיעים בזוגות: אדנין (A) מזווג תמיד עם תימין (T) ויוצר עימו שני קשרי מימן (A = T), גואנין (G) מזווג תמיד עם ציטוזין (C) ויוצר עימו שלושה קשרי מימן (G ≡ C) (איור 9). הבסיסים המזווגים נקראים גם **בסיסים משלימים**.

מכאן נובע, שעל פי רצף הבסיסים בשרשרת אחת אפשר לקבוע את רצף הבסיסים בשרשרת השנייה. זיווגים אלו בין הבסיסים החנקניים נובעים מהמגבלות המרחביות של הסליל הכפול. בין שתי השרשרות קיים מרחק קבוע המאפשר זיווג רק בין בסיס פוריני לבין בסיס פירימידיני. ההרכב והמבנה המרחבי של כל אחד מהבסיסים קובע את מספר קשרי המימן היכולים להיווצר. קיומם של קשרי המימן תורם ליציבותו של הסליל הכפול. גורם נוסף התורם ליציבות הסליל הכפול הוא המבנה המישורי של טבעות הבסיסים החנקניים אשר מאפשרות יצירת **אינטראקציות הידרופוביות** בין זוגות בסיסים סמוכים על אותה שרשרת.



איור 9. יצירת קשרי מימן בין בסיסים משלימים בדנ"א

תרגיל 2 בנושא הרכב ומבנה הדנ"א

1. אדנין ותימין הם בסיסים משלימים (מזווגים). כמה קשרי מימן היו נוצרים בין גואנין לתימין אם הם היו בסיסים משלימים? ציירו את תשובתכם.
2. עבור איזה קשר מסוגי הקשרים הרשומים מטה נדרשת הכמות הקטנה ביותר של אנרגיה על מנת לפרקו? הסבירו את תשובתכם.

   1. קשר N-גליקוזידי 2. קשר אסטרי 3. קשר מימני 4. קשר קוולנטי
3. בצעו את פעילות ההדמיה הממוחשבת המוצגת בנספח 7. בתרגיל זה תחקרו את המבנה המרחבי של מולקולת הדנ"א.
4. התבוננו באיור 9, המתאר קטע של מולקולת דנ"א, והעתיקו למחברותיכם את השרשרת הימנית:

   א. מאלו מרכיבים בנויה **היחידה החוזרת** בשרשרות הדנ"א? רשמו את נוסחתה.

   ב. סמנו במחברותיכם את מספרי הפחמנים במולקולת 2' דאוקסיריבוז.

ג. ציינו במחברותיכם את נקודות הקישור בין מולקולת ′2 דאוקסיריבוז לשתי קבוצות הזרחה ולבסיס החנקני.

ד. ציינו **בכל שרשרת** את קצה ′5 וקצה ′3.

ה. סמנו את הנוקלאוטיד המכיל גואנין, ′2 דאוקסיריבוז וקבוצת זרחה.

ו. האם מולקולות קוטביות, כמו מים, יכולות לחדור בקלות לפנים הסליל הכפול של ה- DNA? נמקו תשובתכם במונחים של מבנה וקישור.

ז. ציינו את סוגי הקשרים הנוצרים:

I. בין מרכיבי הנוקלאוטידים.

II. בין הנוקלאוטידים בשרשרת הדנ"א.

III. בין שרשרות הדנ"א.

כרומוזומים וחלבונים בשם היסטונים

מולקולת הדנ"א היא מקרומולקולה המורכבת ממיליוני נוקליאוטידים ומיליארדי אטומים. אם ניקח בחשבון כי בגרעין תא האדם יש 46 מולקולות דנ"א, נשאלת השאלה כיצד ארוזות מולקולות הדנ"א בתוך גרעין התא הקטן כל כך?

מולקולות הדנ"א מאורגנות בתאים בצורת אריזה צפופה מאוד בתוך גופיפים הנקראים **כרומוזומים**. כל כרומוזום כולל שתי כרומטידות שכל אחת מהן מורכבת ממולקולת דנ"א אחת המלופפת סביב צברים (מעין כדורים) של חלבונים הנקראים **היסטונים**. חלבונים אלו מכילים אחוז גבוה של חומצות אמיניות ליזין וארגנין (חומצות אמיניות בסיסיות) והם נקשרים לקבוצות הזרחה שבמולקולת הדנ"א. החלבונים ההיסטונים הם האחראים לאריזה היוצאת דופן בצפיפותה של מולקולת הדנ"א בכרומוזומים. בזכות הליפוף הסבוך סביב ההיסטונים יכולה מולקולת דנ"א, שאורכה המתוח הוא כ-5 ס"מ, להידחס לתוך גרעין התא שאורכו כמה מיקרונים.

המידע התורשתי, אם כן, אצור במולקולות הדנ"א המצויות בגרעין של כל תא מתאי גופנו. ניתן לחלק את המידע התורשתי ליחידות מידע תפקודיות הנקראות **גנים**. כל גן הוא חלק מרצף של נוקלאוטידים במולקולת הדנ"א. הגנים מכילים מידע לייצורם של מולקולות רנ"א וחלבונים. אורכו של גן ממוצע הוא כמה אלפי זוגות של נוקלאוטידים.

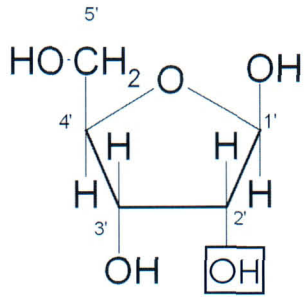
תרגיל 3 בנושא כרומוזומים

1. מהו לדעתכם המטען החשמלי הכולל של החלבונים ההיסטונים? הסבירו את תשובתכם.
2. איזה סוג של קשרים נוצרים בין החלבונים ההיסטונים, המכילים אחוז גבוה של חומצות אמיניות ליזין וארגנין, לבין מולקולת הדנ"א? הסבירו את תשובתכם.
3. האם חלבונים המכילים אחוז גבוה של חומצה אספרטית וחומצה גלוטמית יכולים למלא את תפקידם של החלבונים ההיסטונים בכרומוזומים? הסבירו את תשובתכם.

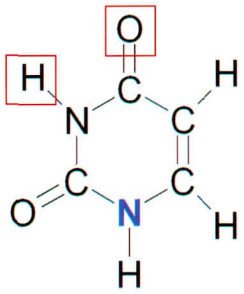
3. רנ"א - הרכב ומבנה

מולקולת הרנ"א או בשמה המלא: חומצה ריבונוקלאית (**R**ibo **N**ucleic **A**cid), נקראת גם היא חומצת גרעין. בדומה למולקולות הדנ"א, גם מולקולות הרנ"א בנויות משרשרות ארוכות המורכבות מרצפים של נוקלאוטידים הקשורים זה לזה בקשרים אסטריים. מולקולות הדנ"א והרנ"א נבדלות זו מזו במספר מאפיינים:

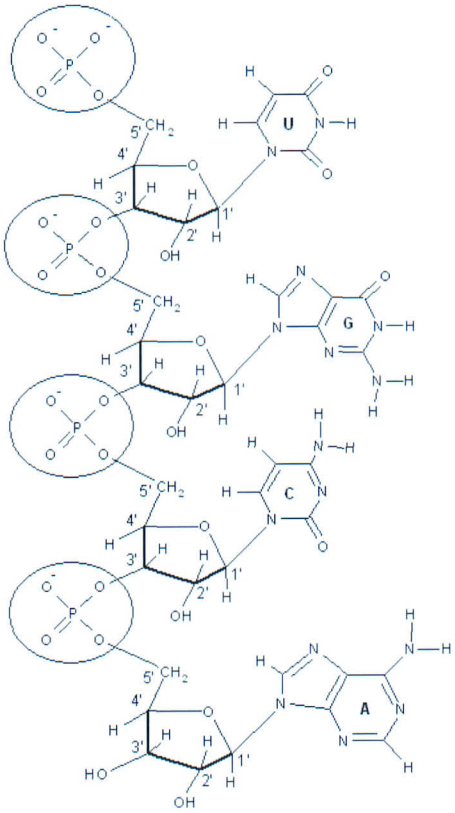
1. **שוני במולקולת הפנטוז** - הרנ"א מכיל את הפנטוז **ריבוז** (איור 10), בניגוד לדאוקסיריבוז הקיימת במולקולת הדנ"א. לריבוז שברנ"א קבוצת הידרוקסיל בפחמן 2', אשר **חסרה** במולקולת 2' דאוקסיריבוז שבדנ"א.
2. **שוני בבסיסים החנקניים** - שלושת הבסיסים החנקניים: אדנין, ציטוזין וגואנין מצויים הן בדנ"א והן ברנ"א, ואילו הבסיס החנקני הרביעי - שונה: בדנ"א - תימין, וברנ"א - **אורציל (U)** (איור 11).
3. **שוני במבנה המרחבי** - בעוד שלמולקולות הדנ"א מבנה של שתי שרשרות המפותלות כסליל כפול, הרי שלמולקולות הרנ"א מבנה של שרשרת יחידה, ישרה או מקופלת, עליה תלמדו בהמשך (איור 12).
4. **שוני בתפקוד** - תפקיד הדנ"א הינו לשמור על הקוד הגנטי בתוך גרעין התא ולאפשר את שכפולו, בעוד שהרנ"א מעביר את הקוד הגנטי מחוץ לגרעין התא ואחראי על ייצור חלבונים.



איור 10. ריבוז (ברנ"א)



איור 11. אורציל (U)



איור 12. שרשרת אחת של רנ"א

המידע התורשתי צריך להבטיח את ייחודו של כל אחד מרבבות היצורים בתבל. לכל אחד מהיצורים החיים תכונות אופייניות המותנות בקיומם של חלבונים האופייניים רק לו. החלבונים נוצרים בתהליך מורכב הכולל שני שלבים עיקריים ועוקבים, המכונים **תעתוק** (Transcription) **ותרגום** (Translation) (איור 13). בתהליך **התעתוק** מועבר המידע התורשתי המצוי במולקולת הדנ"א שבגרעין מחוץ לגרעין בעזרת מולקולה "מתווכת"-חומצת הגרעין **רנ"א-שליח (mRNA)**. בהמשך, מתרחש תהליך התרגום שבו מיוצרים החלבונים על פי רצף הבסיסים שברנ"א-שליח. בפרק זה נדון בתהליך התעתוק. תהליך התרגום מפורט בפרק ד.

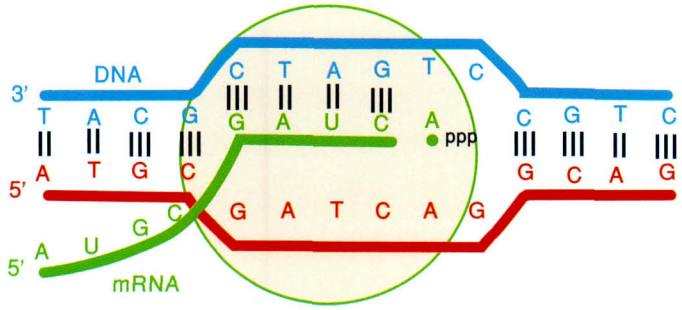
איור 13. סכמה ליצירת חלבונים

בתהליך התעתוק נבנית שרשרת של רנ"א על פי רצף של נוקלאוטידים הנמצאים על אחת משתי שרשרות מולקולת הדנ"א. למעשה, מולקולת הדנ"א מהווה תבנית ליצירת מולקולות הרנ"א. תהליך התעתוק הוא תהליך פילמור, כלומר תהליך בו נוצרת מולקולת ענק (מקרומולקולה) מחיבור של מולקולות קטנות. התעתוק מתרחש במספר שלבים:

1. **שלב האתחול** (Initiation) - שלב זה מתחיל בעזרת מולקולת חלבון - האנזים **רנ"א פולימרז** נקשר באופן רופף למולקולת דנ"א ונע לאורכה. כאשר האנזים "מגיע" לרצף נוקלאוטידים מסוים על גבי מולקולת הדנ"א, הקשר נעשה חזק. אותו רצף של נוקלאוטידים מהווה סמן של נקודת ההתחלה של תהליך התעתוק. כתוצאה מהקשר החזק יחסית של האנזים לדנ"א, מתרופפים קשרי המימן בין הבסיסים של שתי שרשרות הדנ"א והן נפרדות (באורך של כ-17 זוגות בסיסים חנקניים). יש לציין, כי עוד לפני שהאנזים רנ"א פולימארז נקשר לדנ"א, מולקולות חלבון אחרות, הנקראות פקטורי תעתוק, נקשרות לדנ"א ועוזרות בגיוסו.

2. **שלב ההתארכות** (Elongation) - בשלב זה האנזים רנ"א פולימרז מתחיל את פעולת התעתוק: ליד כל נוקלאוטיד בתבנית הדנ"א, מציב האנזים את הנוקלאוטיד המשלים לו. כך הולכת ונבנית מולקולה של רנ"א על גבי השרשרת המשמשת כתבנית.

הרנ"א פולימרז פועל **מקצה 3' לקצה 5'** של שרשרת הדנ"א. לכן, שרשרת הרנ"א נבנית בכיוון ההפוך: מקצה **5'** לקצה **3'** (איור 14). מול הבסיס גואנין (G) האנזים יציב את ציטוזין (C) וההיפך, מול תימין (T) את אדנין (A), ומול אדנין (A) את אורציל (U).



איור 14. פתיחת הסליל הכפול ופילמור הרנ"א

הנוקלאוטידים החדשים יוצרים ביניהם קשרים אסטריים עם קצה 3' של שרשרת הרנ"א הנבנית אגב שיחרור שתי קבוצות זרחה. תהליך זה מתרחש בעזרת מולקולות חלבון נוספות, הנקראות פקטורי התארכות.

לאחר שמתחילה להיווצר מולקולת הרנ"א, החלק במולקולת הדנ"א שכבר עבר תעתוק, "נסגר" על ידי היווצרות מחדש של קשרי מימן המחברים בין שתי השרשרות. כלומר, לאורך הסליל הכפול, זוגות הבסיסים נפרדים, עוברים תעתוק ונקשרים מחדש בקשרי מימן. הרנ"א שנבנה, מחובר בקצהו האחד לאנזים ולשרשרת הדנ"א ואילו קצהו האחר חופשי. התארכות השרשרת נמשכת עד שהאנזים מגיע לרצף נוקלאוטידים המסמן סיום.

3. **שלב הסיום** (Termination) – כאשר רנ"א פולימרז מגיע לרצף נוקלאוטידים בדנ"א המהווה סמן לסיום, הוספת הנוקלאוטידים נפסקת, האנזים ומולקולת הרנ"א החדשה ניתקים משרשרת הדנ"א ומולקולת הדנ"א חוזרת למצבה המקורי.

לפני צאתו של הרנ"א המתועתק מהגרעין, הוא עובר תהליך "עיבוד", במהלכו מוספים או מושמטים רצפים של נוקלאוטידים, או מתרחשים שינויים כימיים בבסיסים החנקניים. תהליך זה הופך את הרנ"א לצורתו הפעילה לפני צאתו מהגרעין לציטופלסמה (האזור שמחוץ לגרעין וכולל את כל תכולת התא).

בתהליך התעתוק, קצב יצירה של מולקולת רנ"א בטמפרטורה של 37 מעלות צלזיוס הוא כ-30 נוקלאוטידים לשנייה. תעתוק של מולקולת רנ"א בת 1000 נוקלאוטידים תימשך כחצי דקה בלבד. תהליך התעתוק אינו מכיל מנגנון תיקון, ולכן מידת האמינות שלו נמוכה. עם זאת, מכיוון שמשך זמן החיים של מולקולות הרנ"א קצר, הסיכוי שטעות בתהליך תגרום נזק משמעותי למנגנון התאי הוא נמוך. מולקולות הרנ"א מתחלפות פעמים רבות במהלך חיי התא, ולכן טעות באחת מהן תגרום לנזק זמני בלבד, אם בכלל.

תרגיל 4 בנושא תעתוק ופרופיל גנטי

1. היכנסו לאתר: http://www.lsic.ucla.edu/ls3/tutorials/gene_expression.html
לחצו בצד שמאל על: Transcription, רדו למטה ולחצו על: RNA Synthesis.
על מנת להפעיל את ההדמיה, לחצו בצד ימין על: next.
צפו בהדמיה וסכמו במחברותיכם את תהליך התארכות שרשרת הרנ"א- שליח.
2. לכל ייצור חי יש את הפרופיל הגנטי שלו. כלומר, מקטעי דנ"א ייחודיים שבבדיקות מעבדה ניתנים לתיאור כתדפיס של פסים שחורים (הדומים לברקוד בחנויות). כאשר בודקים שישה אזורים שונים מתוך דנ"א של אדם מסוים, מקבלים פרופיל גנטי ייחודי לו, בדיוק כמו שטביעת האצבעות שלו ייחודית רק לו. הפרופיל הגנטי משמש לזיהוי קירבת משפחה (אבהות), זיהוי קורבנות שגופתם הושחתה, זיהוי פלילי של גנבים, אנסים, רוצחים ועוד.
עיינו במאמר 'תעודת זיהוי גנטית' המוצג באתר:
http://www.amalnet.k12.il/sites/genetic/gar0015.htm ורשמו את השלבים בהכנתו.

כדאי לדעת - פרויקט הגנום האנושי

הגנום האנושי מכיל 3.2 ביליון נוקלאוטידים!

פרויקט הגנום האנושי התחיל בשנת 1990 ומטרתו הייתה למפות את כל הגנום האנושי. עד שנת 2000, מופו 90% מהגנום. כמעט כל זוגות הנוקלאוטידים זהים בבני אדם (יותר מ-99.9%) ורק 0.1% יוצרים את השונות הגנטית בין בני האדם. באופן מפתיע, לפחות מחצית מהדנ"א מכילה רצפים חוזרים שאינם מקודדים לחלבונים. מדענים מעריכים כיום, כי הגנום האנושי מכיל כ-35,000 עד 45,000 גנים. גן ממוצע מכיל כ-3,000 נוקלאוטידים, אולם יש שונות גדולה בגודל הגנים.

פרויקט הגנום האנושי חשוב לקידום הרפואה המודרנית. הוא עשוי לתרום לגילוי מוקדם ולטיפול במחלות תורשתיות כמו, יתר לחץ דם, סרטן, סכרת והשמנה.

ניסוי חקר: מיצוי דנ"א

מטרת הניסוי: מיצוי מולקולות דנ"א מזרעי אפונה יבשה.

הוראות כלליות:

- קראו היטב את כל ההנחיות לפני תחילת ביצוע הניסוי.
- בדקו שנמצאים ברשותכם כל הציוד והחומרים הנחוצים לביצוע הניסוי.

ציוד וחומרים:

- בלנדר (ממחה)
- כוס כימית 250 מ"ל
- מסננת (מתאימה לכוס הכימית)
- משורה בנפח 50 מ"ל
- מבחנות רחבות בקוטר 2.5 ס"מ
- קיסם עץ / מקל זכוכית
- חצי כוס אפונה יבשה (100 מ"ל)
- 1/8 כפית מלח
- 200 מ"ל מי קרח
- 30 מ"ל דטרגנט (רצוי פלמוליב)
- 150 מ"ל 95% אתאנול או 70%-95% איזופרופיל אלכוהול (שמור במקרר)

שלב א': מהלך הניסוי

הקפידו על ביצוע ההנחיות האלה:

- מילוי מדויק אחר ההנחיות לבצוע שלב א'.
- דווח ברור ומאורגן על התצפיות (ניתן לתאר את התצפיות בעזרת תרשים).
- שיתוף כל חברי הקבוצה בביצוע המשימות השונות.
- שימוש בשפה מדעית נכונה ומדויקת לכל אורך התהליך.

1. הכניסו לבלנדר: חצי כוס אפונה יבשה, 1/8 כפית מלח ו- 200 מ"ל מי קרח. טחנו כ- 15 שניות במהירות גבוהה.
2. סננו את התערובת שהתקבלה לתוך כוס כימית דרך מסננת.
3. הוסיפו לתמיסה שהתקבלה 30 מ"ל של דטרגנט וערבבו בעדינות.
4. הניחו לתמיסה למשך 10-5 דקות.
5. חלקו את התמיסה לארבעת המבחנות ומלאו כל מבחנה עד כדי 1/3 מנפחה.
6. הוסיפו **בעדינות** (על דופן המבחנה) אתאנול או 70%-95% איזופרופיל אלכוהול לכל מבחנה, עד לנפח של 2/3 מבחנה.
7. הניחו למבחנה למשך 20 - 30 דקות.

במהלך זמן זה, תוכלו להבחין כי במבחנות נוצר תרחיף הנראה כחוטים לבנים. תרחיף זה מכיל מולקולות של דנ"א.

8. בעזרת קיסם העץ או מקל זכוכית תוכלו לתפוס מולקולות של דנ"א ולהוציאם מתוך תמיסת האלכוהול. בידכם מולקולות המשמרות את המידע הגנטי שנטווה במהלך מיליוני שנים.
9. תארו את מערכת הניסוי (שלבים 8-1) בצורה מפורטת (ניתן לתאר בעזרת תרשים).

שלב ב': מהלך החקר

1. נסחו 5 שאלות רלוונטיות ומגוונות שמתעוררות בעקבות התצפיות שנערכו:
   - בחרו שאלה אחת מהשאלות שהעליתם
   - נסחו שאלה זאת כשאלת חקר, בצורה בהירה ובעלת קשר בין שני משתנים.
   - נסחו בצורה בהירה ועניינית השערה המתייחסת לשאלה שבחרתם לחקור.
   - נמקו את השערתכם על בסיס ידע מדעי, רלוונטי ונכון.
2. תכננו ניסוי שיבדוק את השערתכם:
   - פרטו את כל שלבי הניסוי, כולל שלב הבקרה.
   - פרטו את בקשתכם לציוד וחומרים על גבי טופס בקשת הציוד.
   - התייעצו במורה ושנו במידת הצורך.
   - העבירו ללבורנט/ית את רשימת הציוד והחומרים.
3. קבלו את אישור המורה למהלך הניסוי שהצעתם:
   - בצעו את הניסוי שהצעתם כפי שאושר על ידי המורה.
   - הציגו את התצפיות ואת התוצאות בצורה מאורגנת (טבלה, תרשים, גרף וכו').
   - פרשו ונתחו את התוצאות.
   - הסיקו מסקנות רבות ככל האפשר על הבסיס של **כל** תוצאות הניסויים ונמקו.
   - בדקו את הקשר בין שאלת החקר לבין המסקנות.
4. בדיון הקבוצתי המסכם:
   - חוו את דעתכם על כל שלבי החקר (מגבלות, דיוק וכו').
   - במידת הצורך הצביעו על השינויים הרצויים בתהליך החקר.
   - רשמו שאלות נוספות שהתעוררו בעקבות התהליך כולו.
   - הכינו את הסיכום לניסוי החקר של קבוצתכם להצגה בפני הכיתה.
5. בדיון הכיתתי המסכם:
   - התייחסו לניסוי לאור הדיווחים של כל קבוצות העבודה.
6. הקפידו על דוח מאורגן, אסתטי וקריא.

שאלות לסיכום פרק ג

1. מהן שרשרות פולינוקלאוטידיות?

א. מולקולות דנ"א בלבד.

ב. מולקולות רנ"א בלבד.

ג. מולקולות דנ"א ורנ"א.

ד. מולקולות חלבון.

2. כל נוקלואוטיד מורכב מהחלקים הבאים:

א. סוכר (פנטוז), בסיס חנקני וקבוצה זרחה.

ב. ריבוז, בסיס חנקני וקבוצת זרחה.

ג. בסיס חנקני וקבוצת זרחה.

ד. רק בסיס חנקני.

3. מהו מספר קשרי המימן הקיים בין הבסיסים החנקניים במולקולת הדנ"א?

א. בין A ו- T יש שני קשרי מימן ובין C ו- G יש שלושה קשרי מימן.

ב. בין A ו- T יש שלושה קשרי מימן ובין C ו- G יש שלושה קשרי מימן.

ג. בין A ו- T יש שני קשרי מימן ובין C ו- G יש קשר מימן אחד.

ד. בין A ו- T יש שלושה קשרי מימן ובין C ו- G יש שני קשרי מימן.

4. המשפטים הבאים מציינים הבדלים בין מולקולות הדנ"א למולקולות הרנ"א. סמנו את המשפט **שאינו** נכון.

א. הדנ"א בנוי משתי שרשרות, הרנ"א בנוי משרשרת אחת.

ב. הדנ"א מורכב מדאוקסיריבוז והרנ"א מריבוז.

ג. הדנ"א מורכב מהבסיסים: A, T, C ,G והרנ"א מהבסיסים: A, U, C ,G

ד. תפקיד הדנ"א הוא בהעברת המידע הגנטי מהגרעין החוצה, בעוד שתפקיד הרנ"א לשמור על המידע הגנטי בגרעין התא.

5. מה ההבדל בין הסוכרים ריבוז ודאוקסיריבוז?

א. בפחמן הנמצא בעמדה 2' של הדאוקסיריבוז חסר חמצן.

ב. בפחמן הנמצא בעמדה 2' של הריבוז חסר חמצן.

ג. בפחמן הנמצא בעמדה 1' של הדאוקסיריבוז חסר חמצן.

ד. בפחמן הנמצא בעמדה 1' של הריבוז חסר חמצן.

6. איזה מבין הקשרים הבאים אינו קיים במולקולת הרנ"א-שליח?

א. קשר גליקוזידי ב. קשר אסטרי ג. קשר מימני ד. קשר קוולנטי

7. מבנה הסליל הכפול של מולקולת הדנ"א יהיה יציב יותר ככל שבמולקולה יהיו יותר:

א. קשרי ון-דר-ולס ב. קבוצות זרחה יוניות ג. זוגות CG ד. זוגות AT

8. איה מבין החומרים הבאים אינו מרכיב של הדנ"א?

א. אדנין ב. ציטוזין ג. אורציל ד. היסטידין

9. חוקרים גילו כי פרט לארבעת הבסיסים החנקניים (C , T , A ו- G) מצויים בדנ"א, באחוזים נמוכים, בסיסים חנקניים נוספים, שהם נגזרות של ארבעת הבסיסים הנ"ל.

אחד הבסיסים החנקניים הנוספים הוא I (אינין):

א. לאיזו קבוצת תרכובות טבעתיות שייך הבסיס אינין: פירימידינים או פורינים? הסברו את תשובתכם.

ב. השוו את שני הבסיסים החנקניים השייכים לקבוצה זו עליהם למדתם לאינין. למי משניהם יש דמיון רב יותר לאינין? מדוע?

ג. מיהם הבסיסים החנקניים שיכולים להיות הבסיסים המשלימים לאינין? הסברו תשובתכם.

ד. כמה קשרי מימן יכולים להיווצר בין אינין לבין כל אחד מהבסיסים שציינת בסעיף ג'? צרפו ציור לתשובתכם.

10. אחד ממרכיבי הנוקלאוטיד הוא פנטוז.

א. רשמו את נוסחות המבנה של הפנטוז במולקולת דנ"א ושל הפנטוז במולקולת הרנ"א.

ב. במה שונה הפנטוז של דנ"א מהפנטוז של רנ"א?

ג. סמנו את האטומים המשתתפים ביצירת הקשרים בין הפנטוז לבין המרכיבים האחרים בנוקלאוטיד. ציינו את שם הקשרים ועם אלו מרכיב הוא נקשר.

כל התאים בגופו של אורגניזם (פרט לתאי המין) מכילים מידע תורשתי זהה. על מנת שהמידע התורשתי יעבור מתא "אם" לתא "בת" בזמן היווצרותם של תאים חדשים, חייבת להיות דרך המבטיחה שכמות הדנ"א וגם הרכבו יישמרו.

דרך זו נקראת תהליך שכפול הדנ"א (Replication). בתהליך שכפול הדנ"א נוצרות שתי מולקולות דנ"א הזהות למולקולה המקורית. זהו הבסיס להתחלקות התאים וכן לתהליכי גדילה ורביה של יצורים חיים.

תהליך השכפול הינו מורכב וכולל רכיבים חלבוניים ואנזימים רבים שלא את כולם נזכיר כאן. נתאר בקצרה את תהליך השכפול:

1. הפרדת שתי השרשרות של הסליל הכפול על ידי שבירת קשרי המימן בין הבסיסים החנקניים במקומות שונים במולקולת הדנ"א. התהליך מזורז על ידי האנזים הליקאז ומצריך השקעת אנרגיה. שתי שרשרות הדנ"א הנפרדות מיוצבות בעזרתן של מולקולות חלבונים, אשר מונעות את חזרתן הספונטנית למבנה הדו-שרשרתי של הסליל כפול. כל שרשרת מהווה תבנית לבניית שרשרת משלימה חדשה.

2. האתר בו מתרחשים תהליכי הפרדת השרשרות והפילמור בעת ובעונה אחת נקרא מזלג ההכפלה. האנזים דנ"א פולימרז III מבצע את הפילמור מקצה 3' לקצה 5' של שרשרת הדנ"א, בכיוון התנועה של מזלג ההכפלה. מכאן, שכיוונה של השרשרת החדשה יהיה מ-5' לקצה 3'. רק שרשרת חדשה, אשר תתפלמר בכיוון זהה לכיוון תנועת מזלג ההכפלה, תוכל להתפלמר ברצף. שרשרת זו נקראת שרשרת מובילה . (Leading strand) השרשרת השנייה - השרשרת המאחרת(Lagging strand) - מתפלמרת בכיוון מנוגד לפתיחת הסליל ובמקטעים קצרים, הנקראים מקטעי אוקזאקי (על שם המדען היפני שגילה אותם). האנזים דנ"א ליגאז מאחד מקטעים אלו בקשרים קוולנטיים.

להתחלת הפילמור של כל אחת משתי השרשרות החדשות, דרוש רצף של כעשרה נוקלאוטידים, הנקרא תֶחֶל (פרימר). בתהליך הפילמור, האנזים דנ"א פולימראז III מזרז את יצירת הקשר האסטרי בין ההידרוקסיל בקצה 3' של התחל לבין קבוצת הזרחה הראשונה של הנוקלאוטיד החדש המתווסף. הנוקלאוטידים המשתתפים בתהליך הפילמור חייבים להכיל שלוש קבוצות זרחה. בתהליך איסטור זה משתחררות שתי קבוצות זרחה. התהליך הינו אקסותרמי והאנרגיה הנפלטת משמשת להמשך תהליך הפילמור. האנזים דנ"א פולימראז III יזרז את פילמור השרשרת החדשה רק לאחר שהבסיס החנקני של הנוקלאוטיד החדש ייצור קשרי מימן עם הבסיס המשלים בשרשרת הישנה.

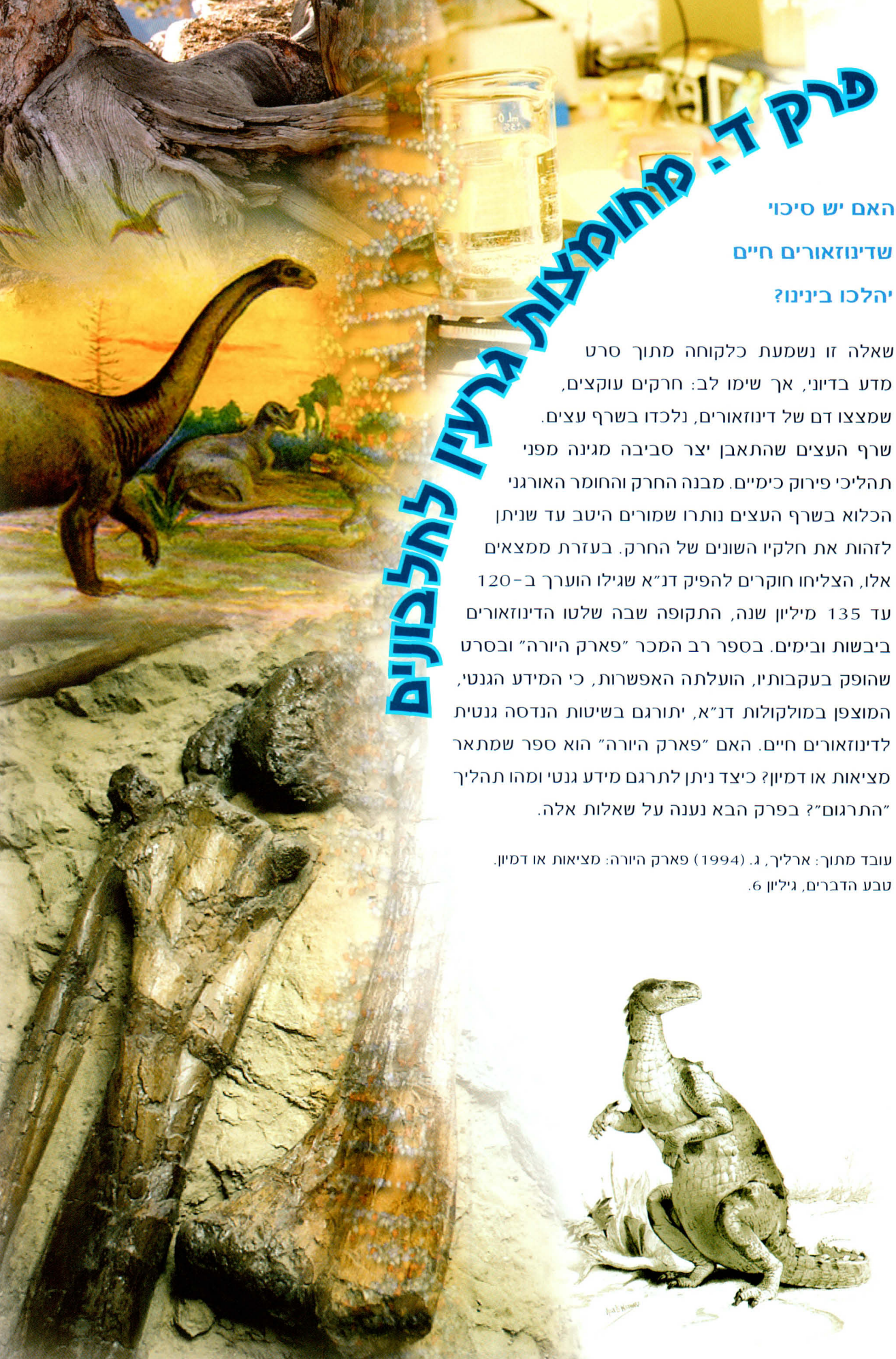
3. הפרדת השרשרות בסליל הכפול המקורי ותהליך הפילמור של השרשרות המשלימות החדשות מתרחשים במספר מקומות לאורך מולקולת הדנ"א. כעת, מתאחדים קטעי השרשרות לשתי שרשרות חדשות, המשלימות את שתי שרשרות הסליל הכפול המקורי ומהוות שתי מולקולות דנ"א זהות.

פרק ד. מחומצות גרעין לחלבונים

האם יש סיכוי שדינוזאורים חיים יהלכו בינינו?

שאלה זו נשמעת כלקוחה מתוך סרט מדע בדיוני, אך שימו לב: חרקים עוקצים, שמצצו דם של דינוזאורים, נלכדו בשרף עצים. שרף העצים שהתאבן יצר סביבה מגינה מפני תהליכי פירוק כימיים. מבנה החרק והחומר האורגני הכלוא בשרף העצים נותרו שמורים היטב עד שניתן לזהות את חלקיו השונים של החרק. בעזרת ממצאים אלו, הצליחו חוקרים להפיק דנ"א שגילו הוערך ב-120 עד 135 מיליון שנה, התקופה שבה שלטו הדינוזאורים ביבשות ובימים. בספר רב המכר "פארק היורה" ובסרט שהופק בעקבותיו, הועלתה האפשרות, כי המידע הגנטי, המוצפן במולקולות דנ"א, יתורגם בשיטות הנדסה גנטית לדינוזאורים חיים. האם "פארק היורה" הוא ספר שמתאר מציאות או דמיון? כיצד ניתן לתרגם מידע גנטי ומהו תהליך "התרגום"? בפרק הבא נענה על שאלות אלה.

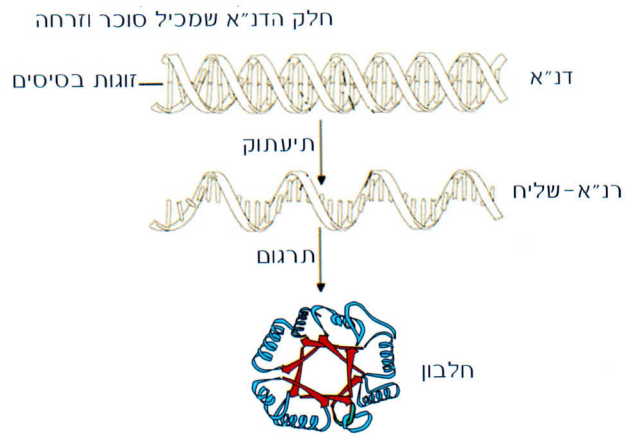
עובד מתוך: ארליך, ג. (1994) פארק היורה: מציאות או דמיון. טבע הדברים, גיליון 6.



מולקולות החלבון, שהוצגו בפרק ב', מצטיינות במגוון רחב של מבנים ותפקודים. כיצד נוצרים מבנים אלה?

מולקולות החלבון נוצרות על פי המידע הגנטי המצוי בדנ"א. ניתן לדמות את הדנ"א ל"ספר צפנים" עליו מוטבעות הוראות לייצורם של כל החלבונים. בדומה לספרים עתיקים ונדירים, הנשמרים תמיד בחדר מוגן, הדנ"א לעולם אינו יוצא מגרעין התא. השלב הראשון בייצור מולקולות חלבון הוא העתקה של הצפנים (הקודים). כפי שלמדתם בפרק קודם, תהליך זה נקרא **תעתוק**. בתהליך התעתוק נוצרות מולקולות שונות של רנ"א על פי רצף הנוקלאוטידים המרכיבים את מולקולת הדנ"א. אחת ממולקולות הרנ"א היא רנ"א-שליח (mRNA או Messenger RNA).

השלב הבא בתהליך יצירת החלבונים הוא תהליך ה**תרגום** (Translation), שבו "שפת" חומצות הגרעין (רצף של בסיסים ברנ"א-שליח) מתורגמת ל"שפת" החלבונים (רצף של חומצות אמיניות בחלבון). באיור 1 מוצג סדר התהליכים של מעבר המידע הגנטי בין שלושה ביופולימרים: דנ"א, רנ"א-שליח וחלבון.



איור 1. מדנ"א לחלבון

תהליך התעתוק, שהכרנו בפרק הקודם, מתרחש תוך שימוש בעיקרון זוגות הבסיסים. למשל רצף הבסיסים: A, T, C בדנ"א, יהפכו ל - U, A, G ברנ"א. תהליך התרגום מורכב יותר, כיוון שהוא מקשר בין מולקולות רנ"א, המורכבות מ - 4 סוגי בסיסים, לבין מולקולות חלבון, המורכבות מ - 20 חומצות אמיניות. ניתן לדמות את תהליך יצירת החלבונים לתרגום של שפה המורכבת מ - 4 אותיות לשפה המורכבת מ - 20 אותיות אחרות.

תהליך התרגום כולל שלבים רבים ומולקולות רבות. בכל שלב קיים סיכוי לטעות. כדי למלא את צורכי התא, נדרשות מתהליך התרגום שתי תכונות נוגדות: מחד, הוא צריך להיות מדויק, אך מאידך גיסא - הוא צריך להיות גם מהיר.

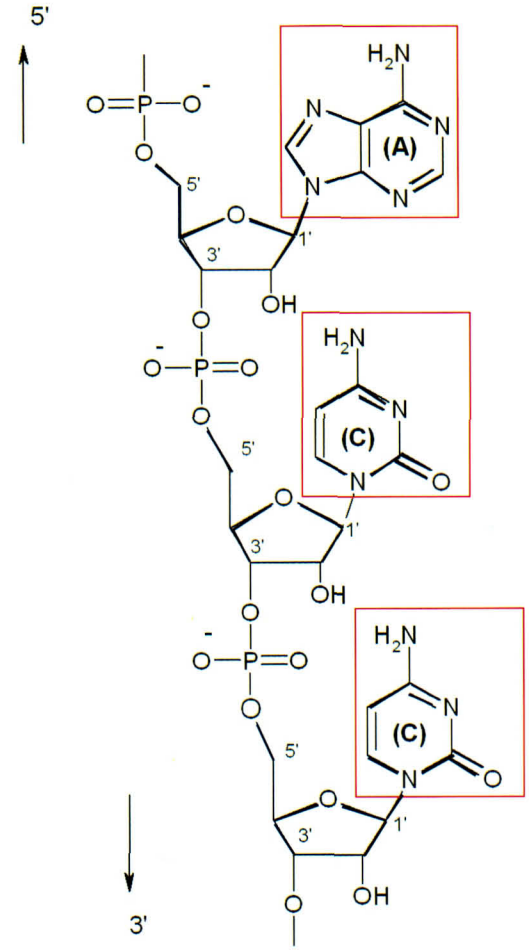
כדי להבין את תהליך התרגום, יש להכיר את הקוד שבאמצעותו מתורגמת שפת חומצות הגרעין לשפת החומצות האמיניות. קוד זה קרוי **הקוד הגנטי**.

"שפת" חומצות הגרעין מתורגמת ל"שפת" החומצות האמיניות בעזרת הקוד הגנטי. הקוד הגנטי הוא אוסף של "מילים" בנות שלוש "אותיות". כל אות מייצגת את אחד מארבעת הנוקלאוטידים השונים של רנ"א-שליח, על פי הבסיס שהוא מכיל: אדנין - A, אורציל - U, ציטוזין - C וגואנין - G. ארבעה בסיסים שונים מאפשרים יצירה של שלישיות מרובות, כיוון שבסיס מסוים יכול להופיע יותר מפעם אחת באותה שלישיה, למשל AAC או CUU. כל שלישיה נקראת קודון. לכל קודון מתאימה חומצה אמינית אחת (טבלה 1).

טבלה 1. רשימת הקודונים והחומצות האמיניות המתאימות להם

אות ראשונה	אות שנייה: U		C		A		G		אות שלישית
U	UUU UUC	פניל-אלנין	UCU UCC UCA UCG	סרין	UAU UAC	טירוזין	UGU UGC	ציסטאין	U C
	UUA UUG	לאוצין			UAA UAG	**קודון עצירה**	UGA	**קודון עצירה**	A
						קודון עצירה	UGG	טריפטופן	G
C	CUU CUC CUA CUG	לאוצין	CCU CCC CCA CCG	פרולין	CAU CAC	היסטידין	CGU CGC CGA CGG	ארגינין	U C
					CAA CAG	גלוטומין			A G
A	AUU AUC AUA	איזולאוצין	ACU ACC ACA ACG	תריאונין	AAU AAC	אספרגין	AGU AGC	סרין	U C
	AUG	מתיונין **קודון התחלה**			AAA AAG	ליזין	AGA AGG	ארגינין	A G
G	GUU GUC GUA GUG	ולין	GCU GCC GCA GCG	אלנין	GAU GAC	חומצה אספרטית	GGU GGC GGA GGG	גליצין	U C
					GAA GAG	חומצה גלוטמית			A G

ניקח לדוגמה את הרצף: ACC, שהוא הקודון של החומצה האמינית תריאונין (איור 2). אם ברנ"א-שליח קיים רצף בסיסים של ACC יש להניח שהחומצה האמינית תריאונין תהיה בחלבון שייווצר על גביו.



איור 2. ACC- הקודון של החומצה האמינית תריאונין

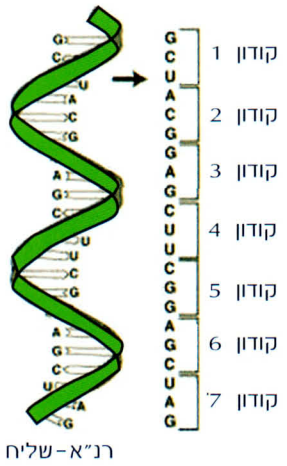
לקוד הגנטי מספר מאפיינים:

1. הקוד הגנטי הוא אוניברסאלי. החומצות האמיניות, הבונות את החלבונים של כל עולם החי מהווירוסים ועד בני האדם, נוצרות ברוב המקרים על פי אותם קודונים שהוצגו בטבלה 1.
2. לרוב החומצות האמיניות יש יותר מקודון אחד.
3. לקודונים השונים של אותה חומצה אמינית יש בדרך כלל שני בסיסים משותפים ורק השלישי שונה.

יצירה של מולקולות חלבון, כרוכה בתרגום שפת חומצות הגרעין לשפת החומצות האמיניות, אך חומצות הגרעין אינן נקשרות באופן ישיר לחומצות האמיניות. כלומר, חומצה אמינית מסוימת אינה יכולה לזהות את הקודון שעל גבי הרנ"א-שליח, כמו כן, רנ"א-שליח, גם הוא אינו יכול לזהות את החומצות האמיניות המתאימות לקודונים. ב-1955 הציג קריק (Crick) את ההשערה הבאה: תהליך התרגום מצריך קיום של מולקולה נוספת, מולקולה שנושאת עליה את החומצה האמינית וגם "מזהה" את הקודון המתאים לחומצה זו. אכן, יצירת החלבון על פי הקוד הגנטי מתבצעת בעזרת מולקולת רנ"א נוספת. מולקולה זו קרויה **רנ"א-מעביר** (Transfer RNA או tRNA).

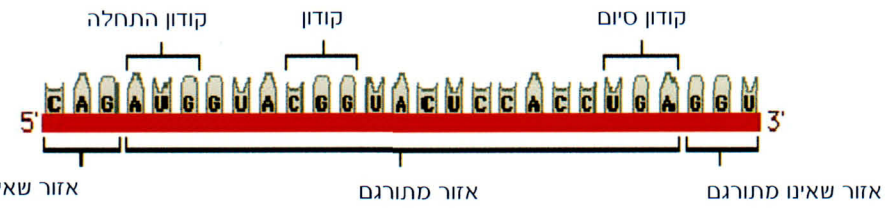
תרגיל 1 בנושא הקוד הגנטי והקודונים

1. הכינו, בעזרת תוכנת גיליון אלקטרוני, טבלה המכילה 3 עמודות: שם החומצה האמינית בעברית, השם המקוצר באנגלית והקודים הגנטיים של חומצה זו. היעזרו בתוכנה כדי למיין את החומצות האמיניות על פי סדר הא"ב של שמותיהן העבריים.
2. העתיקו את הטבלה שהכנתם לעמוד חדש בגיליון האלקטרוני. מיינו את החומצות האמיניות על פי סדר ה-ABC של הקודים הגנטיים. הדביקו למחברת את הטבלות שהכנתם.
3. מהו המספר הגדול ביותר של קודונים שיש לחומצה אמינית?
4. מה דומה ומה שונה בקבוצת הקודונים של חומצה אמינית מסוימת?
5. מיהן החומצות האמיניות בעלות קודון אחד?
6. אילו שלישיות בסיסים אינן מקודדות חומצות אמיניות?
7. כמה קודונים מקודדים חומצות אמיניות?
8. באיור 3. מוצג תיאור סכימתי של מקטע של רנ"א שליח. המקטע מכיל 21 בסיסים. רשמו את רצף החומצות האמיניות בפוליפפטיד הנוצר על פי המידע שברנ"א זה. כמה חומצות אמיניות התקבלו? הסבירו את תשובתכם.



איור 3. שבעה קודונים על פני רנ"א שליח

שאלות 9 - 12 מתייחסות לאיור 4.



איור 4. קטע רנ"א-שליח הכולל אזורים מתורגמים ואזורים שאינם מתורגמים

9. כמה נוקלאוטידים נמצאים באזור המתורגם ברנ"א שליח?

10. כמה חומצות אמיניות יוצרו על רנ"א-שליח?

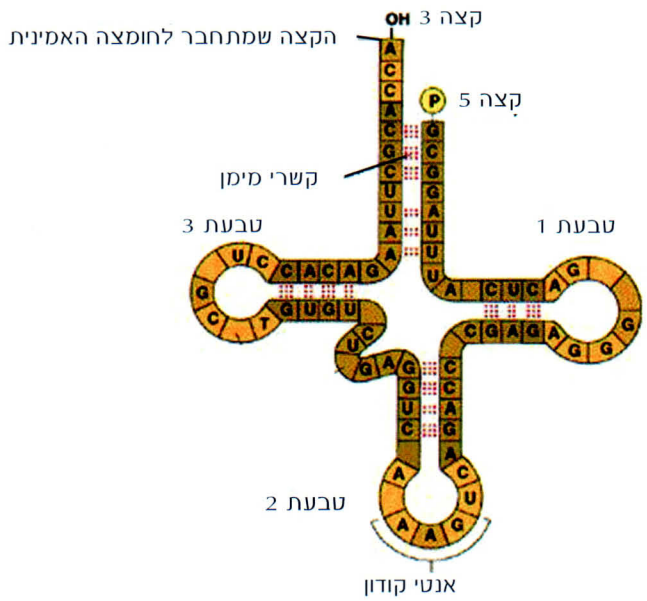
11. אילו חומצות אמיניות יוצרו?

12. מאיזה כיוון קראתם את הקודון, מכיוון ה - 3' או מכיוון ה - 5'?

13. נתון קטע של פוליפפטיד הבנוי מ-8 חומצות אמיניות: היסטידין, ארגינין, אלנין, היסטידין, לאוצין, סרין, פרולין וגליצין. רשמו רצף בסיסים אפשרי של קטע רנ"א-שליח המקודד לפוליפפטיד זה.

2. רנ"א-מעביר

מולקולת רנ"א-מעביר היא מולקולת הרנ"א השנייה שאנו פוגשים במהלך לימודנו. מולקולת רנ"א-מעביר יכולה להיקשר הן לחומצה אמינית והן לרנ"א-שליח. מבנה המולקולה מאפשר את יצירת שני הקשרים. המבנה הראשוני של כל מולקולות הרנ"א-מעביר הוא שרשרת אחת המכילה בין 60 ל-95 נוקלאוטידים. לרוב מולקולות רנ"א-מעביר יש כ-76 נוקלאוטידים. השרשרת כוללת את הבסיסים האופייניים לרנ"א: גואנין (G), ציטוזין (C), אדנין (A) ואורציל (U). אך ניתן למצוא גם מעט בסיסים אחרים, השונים במקצת מן הבסיסים הידועים. כמו בכל שרשרת רנ"א, גם ברנ"א-מעביר ניתן להגדיר קצה 3' וקצה 5'. בנוקלאוטידים של קצה ה-3' יימצאו תמיד שלושת הבסיסים: ציטוזין, ציטוזין ולבסוף אדנין (CCA). קצה ה-5' קשור לשייר פוספט. את המבנה השניוני של רנ"א-מעביר מקובל לדמות לעלה תלתן (איור 5). המבנה השניוני שלו כולל אזורים בהם נוצרים קשרים בין זוגות בסיסים ואזורים בהם קיימים בסיסים בלתי מזווגים. האזורים בהם קיימים בסיסים בלתי מזווגים יוצרים שלוש טבעות גדולות.



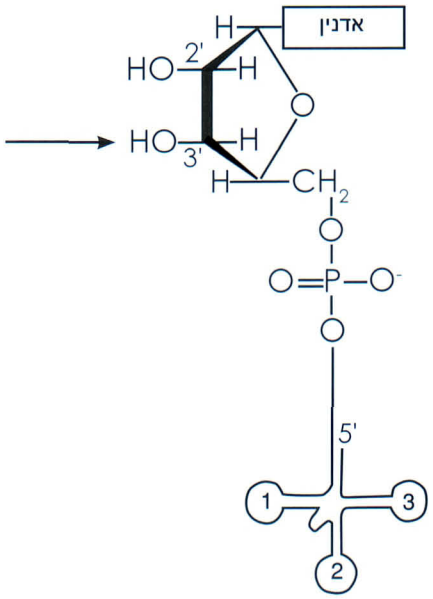
איור 5. רנ"א מעביר - מבנה שניוני

איור 6 מציג נוסחת מבנה חלקית של הנוקלאוטיד האחרון בקצה ה-′3 של רנ"א-מעביר. באיור ניתן לראות את קבוצת הזרחה והריבוז.

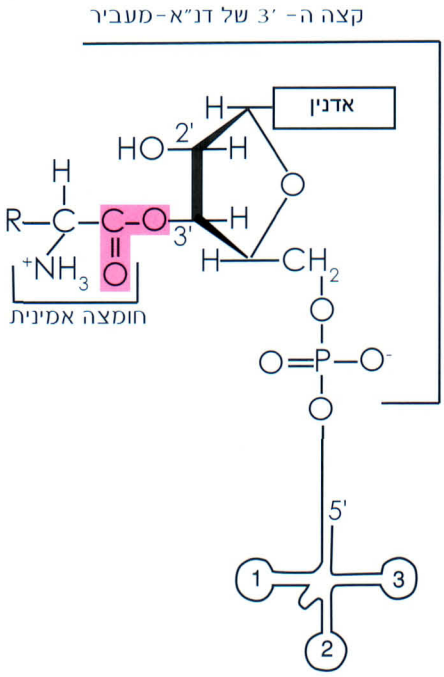
למולקולת רנ"א-מעביר יש שני אתרים חשובים לתפקודה בתהליך התרגום:

א. קבוצת ה-OH (הקבוצה ההידרוקסילית) הקשורה לאטום פחמן מספר ′3 בריבוז של הנוקלאוטיד האחרון בקצה ה-′3 (מסומן בחץ באיור 6). לקבוצה זו נקשרת החומצה האמינית בתהליך התרגום. הקישור נעשה בתגובת דחיסה בין הקבוצה ההידרוקסילית לבין הקבוצה הקרבוקסילית - COOH של החומצה האמינית. באיור 7 ניתן לראות את החומצה האמינית קשורה לרנ"א-מעביר בקשר אסטרי. במצב זה רנ"א-מעביר מוגדר כ"טעון".

ב. שלישיית הבסיסים, הקרויים **אנטיקודון**, שנמצאת על טבעת מספר 2. שלישיה זו תתחבר בקשרי מימן אל שלישיית חומצות גרעין משלימה על גבי רנ"א-שליח, כלומר אל הקוד הגנטי של החומצה האמינית על גבי רנ"א-שליח. החיבור בין הקודון לבין האנטיקודון הוא על פי עקרון זוגות הבסיסים: אדנין-אורציל, גואנין-ציטוזין.



איור 6. הנוקלאוטיד הקיצוני בקצה ה-′3 של רנ"א-מעביר



איור 7. רנ"א-מעביר טעון בחומצה האמינית

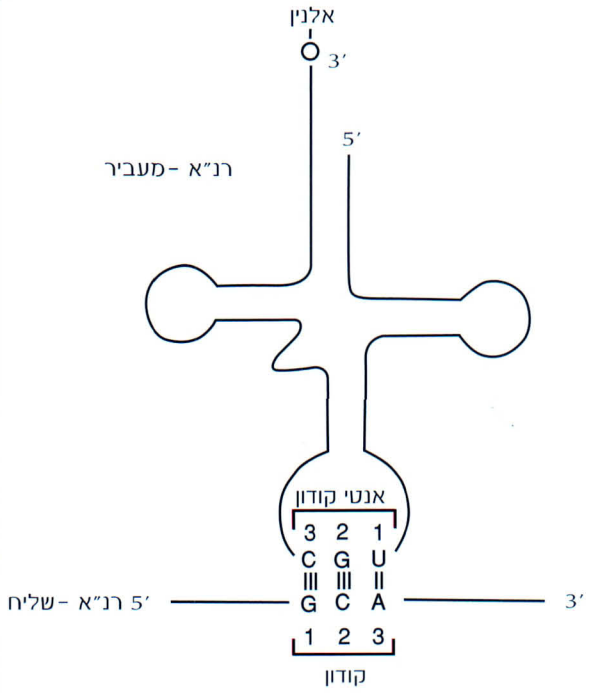
שימו לב שאת הקודון על רנ"א-שליח קוראים מקצה ′5 לקצה ′3 וגם את האנטיקודון על פני רנ"א-מעביר קוראים מקצה ′5 לקצה ′3.

איור 8 מציג מולקולת רנ"א-מעביר טעונה בחומצה האמינית אלנין בצידה האחד, וקשורה בקשרי מימן לרנ"א-שליח, בצידה האחר. האנטי קודון של רנ"א-מעביר מתחבר אל הקוד GCA על פני הרנ"א-השליח. GCA הוא הקודון של החומצה האמינית אלנין.

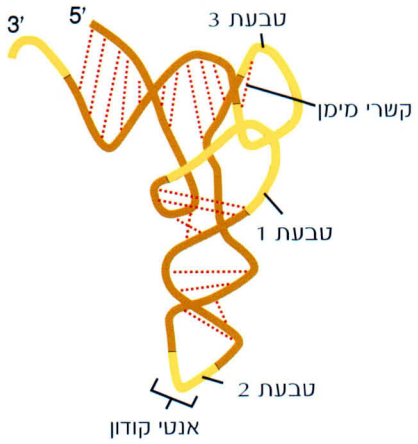
שימו לב לשני סוגי הקשרים שיוצר רנ"א-מעביר: אל החומצה האמינית הוא מתחבר בקשר קוולנטי (קשר אסטרי); אל רנ"א-שליח הוא מתחבר בקשר בין מולקולרי (קשר מימן).

תיארנו את המבנה הראשוני והשניוני של הרנ"א-מעביר. כיצד נראה המבנה השלישוני של רנ"א-מעביר?

המבנה השלישוני של כל מולקולות רנ"א-מעביר הוא בעל צורה של האות ר' (איור 9) והוא שונה במקצת בין מולקולה אחת לאחרת. האזורים שבהם יש קשרי מימן בין זוגות בסיסים הם בעלי צורה של סליל כפול. קשרי מימן נוספים, שאינם נראים בציור, מייצבים את המבנה השלישוני. ניתן לראות ששני האתרים: הקבוצה ההידרוקסילית בקצה ה-′3 ושלישיית האנטיקודון נמצאים בשני קצוות שונים של המולקולה והם חשופים וזמינים מבחינה מרחבית לקישור כימי.



איור 8. רנ"א-מעביר מחובר אל החומצה אמינית אלנין בקצה ה ′3 ואל רנ"א שליח באונטיקודון



איור 9. מבנה שלישוני של מולקולת רנ"א-מעביר

תרגיל 2 בנושא הקוד הגנטי ורנ"א-מעביר

1. נתונות 5 שלישיות של אנטיקודון הנמצאות בחמש מולקלות רנ"א-מעביר שונות. איזו חומצה אמינית נושאת כל מולקלת רנ"א-מעביר?

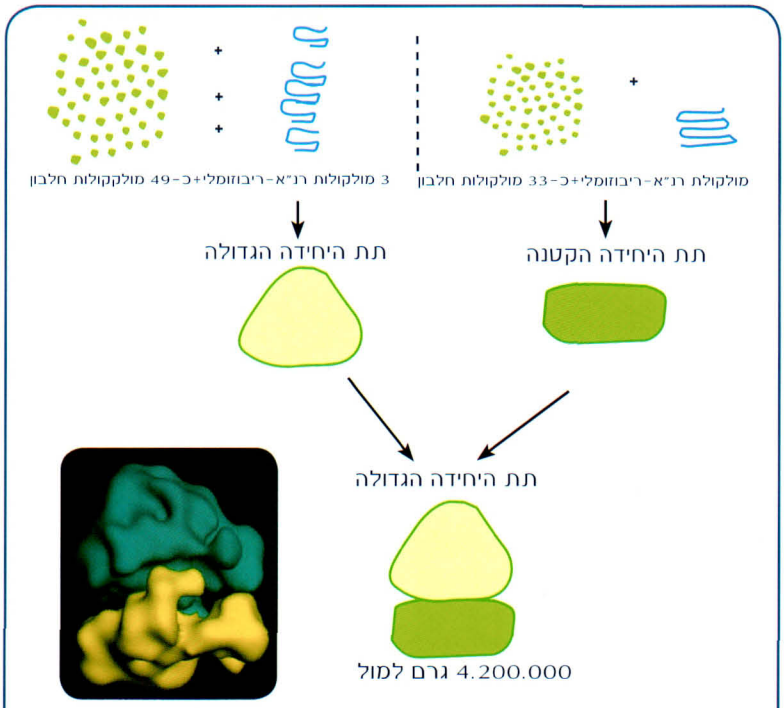
   א. 3'-CCC-5' ב. 3'- UUU-5' ג. 3'-CUU-5 ד. 3'-UCU-5' ה. 3'-UUC-5'

2. נתון פוליפפטיד המורכב מ-6 החומצות האמיניות הבאות: Ala, Thr, Gly, Leu, Arg, Ser. רשמו את רצף הקודים הגנטיים על גבי הרנ"א-שליח המתאים לפפטיד זה (יש יותר מאפשרות אחת) ומעליו את רצף האנטי קודונים המופיעים בחמש המולקלות של רנ"א-מעביר.
3. מולקלת רנ"א-מעביר מתחברת אל החומצה האמינית בקשר קוולנטי. מולקלת רנ"א-מעביר מתחברת אל רנ"א-שליח בקשר מימן. לפירוק של איזה מבין שני הקשרים, נדרשת כמות גדולה יותר של אנרגיה? האם יש לכך משמעות ביולוגית? הסבירו את תשובתכם.
4. ידועות כ-60 מולקלות רנ"א-מעביר שונות, כל אחת אופיינית לקוד גנטי אחד. לעומת זאת, קיימות 20 חומצות אמיניות שונות. כיצד ניתן להסביר זאת?
5. כמה קודונים שונים ניתן ליצור מ-4 בסיסים: A, U, C, G? (כל בסיס יכול להופיע יותר מפעם אחת באותו קודון).

3. הריבוזום

ייצור שרשרות פוליפפטידיות (מולקלות חלבון) מתרחש בתא על גבי מבנים הנקראים ריבוזומים. הריבוזומים הם מבנים מורכבים המצויים בציטופלסמה מחוץ לגרעין התא (ראו נספח 1). הריבוזומים מורכבים משני סוגי מולקלות: מולקלות רנ"א וחלבונים. כל ריבוזום מורכב מארבע מולקלות רנ"א שונות, הקרויות **רנ"א-ריבוזומלי** וכ-82 חלבונים שונים. מולקלות הרנ"א מהוות כ-$^2/_3$ ממסת הריבוזום, החלבונים מהווים כ-$^1/_3$ מהמסה.

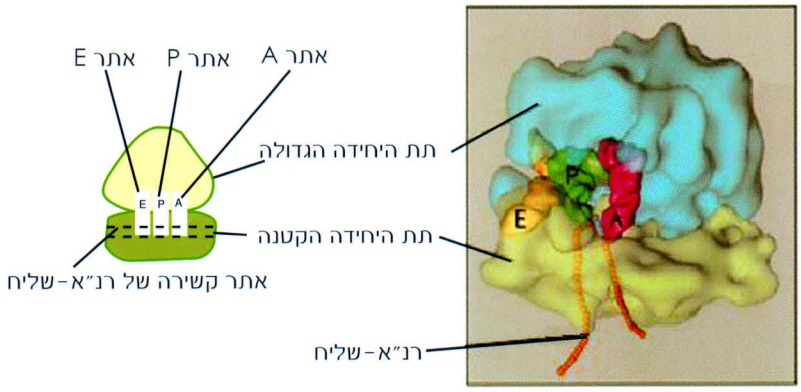
מולקלת רנ"א-ריבוזומלי (rRNA) הינה הסוג השלישי של מולקלת רנ"א אותו אנו פוגשים. היא מורכבת מאותם ארבעה נוקלאוטידים אופייניים לשני סוגי הרנ"א שפגשנו עד כה (נוקלאוטידים שמכילים את הבסיסים אדנין A, אורציל U,



איור 10. הרכב ומבנה הריבוזום בשרטוט (מימין) ובהדמיה ממוחשבת (משמאל)

גואנין G וציטוזין C). המבנה השניוני והשלישוני של רנ"א ריבוזומלי מורכב הרבה יותר מזה של ממולקולות רנ"א-שליח ורנ"א-מעביר. כל ריבוזום מורכב משתי תת יחידות: האחת גדולה והשנייה קטנה יותר. כל אחת מתת היחידות מכילה מולקולות רנ"א ריבוזומלי וחלבונים (איור 10).

תהליך התרגום מחומצות גרעין לחומצות אמיניות מתחיל לאחר שהתחבר הריבוזום לרנ"א-שליח. על גבי הריבוזום, מתרחש תהליך התרגום בשלושה אתרים: A, P ו- E (איור 11). באתר **A** נקשרת מולקולת רנ"א-מעביר טעונה בחומצה **אמ**ינית. באתר **P** מתארכת השרשרת הפוליפפטידית (נוצר המבנה הראשוני של החלבון). באתר **E** (Exit) ניתקת מולקולת רנ"א-מעביר (שכבר אינה טעונה בחומצה אמינית) ממולקולת רנ"א-שליח ועוזבת את הריבוזום.



איור 11. אתרים בריבוזום לקשירת רנ"א-מעביר ורנ"א-שליח

4. תהליך התרגום ויצירת חלבונים

מקובל לחלק את תהליך התרגום לשלושה שלבים, המתרחשים בזה אחר זה ללא הפסקה: אתחול, התארכות וסיום (טבלה 2).

בתהליך שנתאר משתתפים ארבעה מבנים: ריבוזום, רנ"א-שליח, רנ"א-מעביר וחומצות אמיניות (יש משתתפים חשובים נוספים כמו אנזימים, גורמים חלבוניים ומולקולות עתירות אנרגיה, אותם לא נתאר בשלב זה של לימודנו).

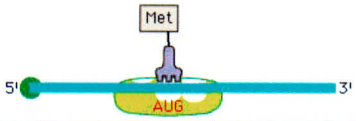
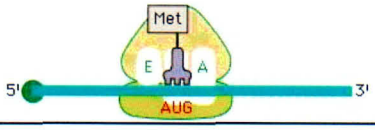
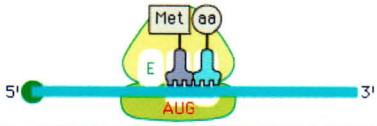
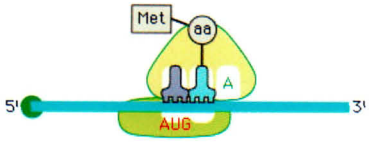
ריבוזום - מבנה שמורכב ממולקולות שונות של רנ"א-ריבוזומלי וחלבונים, על גביו מתרחש תהליך התרגום וייצור שרשרות פוליפפטידיות בשלושה אתרים: אתר A, אתר P ואתר E.

רנ"א-שליח -מולקולה שנוצרת בגרעין התא על פי תבנית הדנ"א ומכילה את הקוד הגנטי. מולקולה זו מגיעה אל הציטופלסמה ונקשרת לריבוזום.

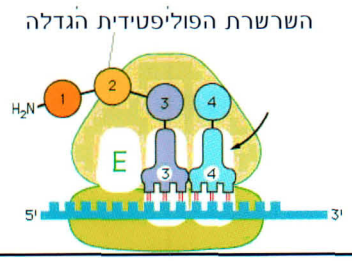
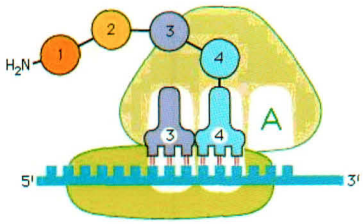
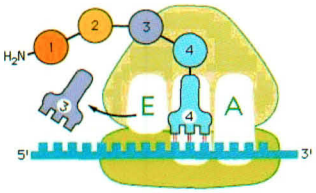
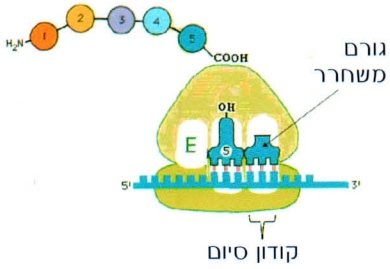
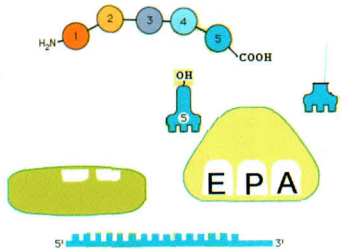
רנ"א-מעביר - מולקולה שנוצרת בגרעין התא על פי תבנית הדנ"א. בציטופלסמה היא נקשרת לחומצה אמינית מצידה האחד ואחר כך לקודון שנמצא על גבי רנ"א-שליח בצידה האחר.

חומצות אמיניות - מולקולות שמהוות את יחידות הבסיס של החלבונים.

טבלה 2. שלבים שונים בתהליך התרגום

שלב		הסבר	איור
אתחול (Initiation)	1.	תהליך התרגום מתחיל כאשר מתקבצים יחד שלושה מבנים: א. רנ"א-מעביר הטעון בחומצה האמינית מתיונין, ב. תת היחידה הקטנה של הריבוזום, ג. מולקולת רנ"א-שליח. בשלב זה, רנ"א-מעביר נקשר לאתר P ביחידה הקטנה של הריבוזום.	
	2.	תת היחידה הקטנה של הריבוזום ועליה רנ"א-מעביר טעון, נעה על פני רנ"א-שליח עד לקודון AUG. שהינו ההתחלה של ייצור החלבונים. AUG הוא הקודון של החומצה האמינית מתיונין.	
	3.	תת היחידה הגדולה של הריבוזום מצטרפת ונקשרת אל תת היחידה הקטנה ואל מולקולת רנ"א-מעביר. החיבור בין שתי תת היחידות יוצר סביבה המאפשרת התרחשות של תהליכים כימיים: יצירה וניתוק של קשרים קוולנטיים.	
	4.	רנ"א-מעביר נוסף, טעון בחומצה אמינית נוספת נקשר לאתר **A** על פני הריבוזום. אתר **A** מצוי מול הקודון הבא אחרי AUG על פני רנ"א-שליח. (האותיות aa מייצגות חומצה אמינית קשורה בקשר אסטרי לרנ"א-מעביר).	
	5.	החומצה האמינית מתיונין והחומצה האמינית הסמוכה לה נקשרות זו לזו בקשר פפטידי. בו זמנית, ניתק הקשר האסטרי בין מתיונין לבין מולקולת רנ"א-מעביר שנשאה אותה. שתי מולקולות רנ"א-מעביר שינו את מקומן והן נמצאות עכשיו באתרים **P** ו-**E**. אתר **A** נמצא מול הקודון הבא בתור על פני רנ"א-שליח.	

מולקולת רנ"א-מעביר, שהייתה קשורה למתיונין, תתנתק מן הריבוזום ומרנ"א-שליח. לאתר A תכנס מולקולת רנ"א-מעביר טעונה בחומצה האמינית המתאימה לקודון הבא. מרגע זה, מתחיל שלב **ההתארכות**. בשלב ההתארכות המתואר באיורים הבאים כבר יש פוליפפטיד בעל 3 חומצות אמיניות.

התארכות (Elongation)	.6	מולקולה של רנ"א-מעביר, (מספר 4 באיור), טעונה בחומצה אמינית, מתקרבת לריבוזום ונקשרת אל הקודון הבא על פני רנ"א-שליח. הקישור מתרחש באתר **A** בריבוזום.	
	.7	בין שתי החומצות האמיניות 3 ו-4 נוצר קשר פפטידי. (הקבוצה הקרבוקסילית של חומצה 3 נקשרת לקבוצה האמינית של חומצה 4). זה מחייב ניתוק של הקשר האסטרי בין רנ"א-מעביר 3 לבין חומצה אמינית 3. מולקולה רנ"א-מעביר 3 כבר אינה טעונה בחומצה אמינית.	
	.8	עם יצירת הקשר הפפטידי, שתי מולקולות רנ"א-מעביר משנות את מקומן על פני הריבוזום: מאתרים A ו - P הן נעות לאתרים P ו - E. תנועה זו קרויה טרנסלוקציה (Translocation).	
	.9	מולקולת רנ"א מעביר 3 ניתקת מרנ"א-שליח ומן הריבוזום ויוצאת דרך אתר **E**. אתר A פנוי לקבלת מולקולת רנ"א-מעביר חדשה, טעונה בחומצה אמינית. שלבים 6 - 9 חוזרים על עצמם עד לסיום ייצור החלבון.	
סיום (Termination)	.10	ייצור החלבון מסתיים כאשר אחד משלושת קודוני הסיום: UAG, UGA או UAA מגיע אל אתר A שבריבוזום. שלושה קודונים אלה אינם מתורגמים לחומצות אמיניות. את שלושת הקודונים הללו מזהה קבוצה של חלבונים. הקישור של חלבון (גורם משחרר) לקודון הסיום יוצר תגובה של הידרוליזה בין החומצה האמינית האחרונה (מספר 5 באיור) לבין רנ"א-מעביר. הפוליפפטיד ניתק מן הריבוזום. ייצור החלבון הסתיים.	
	.11	כל רכיבי התהליך: שתי תת יחידות ריבוזום, הגורם המשחרר, הפוליפפטיד ורנ"א-מעביר - ניתקים מן הרנ"א-שליח ונפרדים זה מזה.	

בסיום התהליך, הפוליפפטיד שנוצר, יוצא מן הריבוזום ומתפתל למבנה השניוני והשלישוני. שתי תת יחידות הריבוזום, הגורם המשחרר ורנ"א-מעביר פנויים להשתתף בייצור של פוליפפטיד חדש.

שימו לב לארבעה סוגי תנועה שתוארו עד כה:

א. **תנועה של שתי תת היחידות של הריבוזום**: שתי תת היחידות, הקטנה והגדולה, נקשרות זו לזו רק בזמן יצירת החלבון; תת היחידה הגדולה נקשרת לקטנה רק לאחר שנקשרה המולקולה הראשונה של רנ"א-מעביר לרנ"א-שליח ולתת היחידה הקטנה (שלב 2 בטבלה 2). בתום יצירת החלבון, ניתקות שתי תת היחידות זו מזו.

ב. **תנועה של כל מולקולת רנ"א-מעביר בין האתרים A, P ו- E בתוך הריבוזום**: כל מולקולת רנ"א-מעביר, טעונה בחומצה אמינית, נקשרת בתחילה בקשרי מימן אל הקוד הגנטי המצוי באתר A. לאחר יצירת הקשר הפפטידי בין החומצה האמינית שנשאה לבין הפוליפפטיד הקיים, תימצא מולקולת רנ"א-מעביר באתר P. באתר P היא קשורה לפוליפפטיד הקיים, שהתארך בחומצה אמינית אחת. כאשר ניתק הקשר בין מולקולת רנ"א-מעביר לבין הפוליפפטיד, היא עוברת לאתר E ומשם ניתקת מהריבוזום.

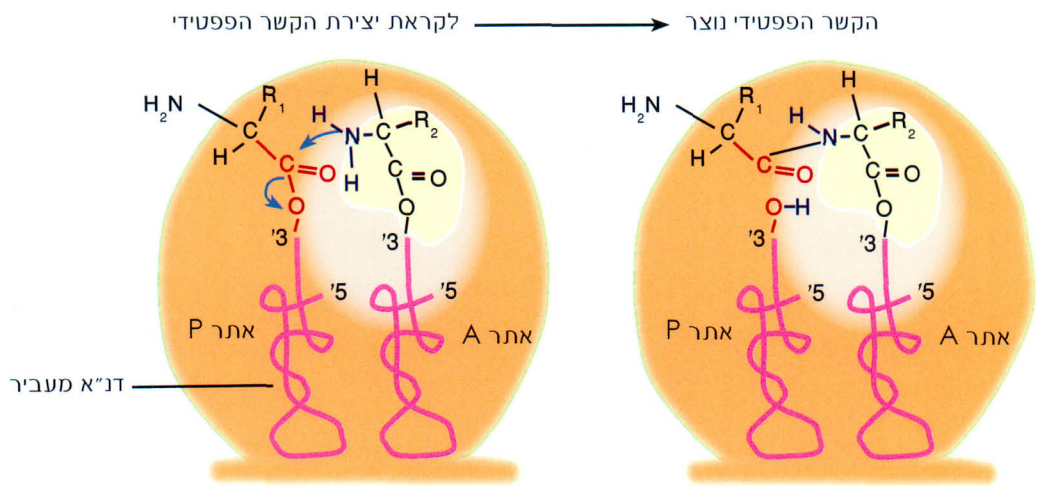
ג. **תנועה של רנ"א-שליח יחסית לריבוזום**: כתוצאה מתנועה זו, באתר A ימוקם בכל פעם הקוד הגנטי הבא בתור.

ד. **תנועה של הפוליפפטיד**: הפוליפפטיד גדל מאתר P אל תוך תעלה בתת היחידה הגדולה של הריבוזום, וממנה אל מחוץ לריבוזום - לציטופלסמה.

יצירת הקשר הפפטידי בריבוזום

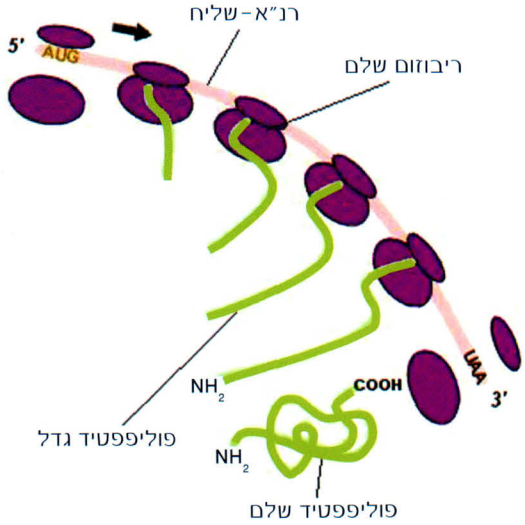
יצירת החלבון מתקדמת מהקבוצה האמינית אל הקבוצה הקרבוקסילית. החומצה האמינית הראשונה, שהובאה אל רנ"א-שליח, יוצרת קשר פפטידי דרך הקבוצה הקרבוקסילית שלה. הקבוצה האמינית שלה תישאר פנויה (N-טרמינלי). כל חומצה אמינית שנוספת, יוצרת קשר פפטידי דרך הקצה האמיני שלה. לחומצה האמינית האחרונה, שהובאה אל הרנ"א-שליח, יש קבוצה קרבוקסילית פנויה (C-טרמינלי) (איור 12 בפרק ב').

יצירת הקשר הפפטידי מתרחשת בין שתי חומצות אמיניות סמוכות. אחת מהן - ה"וותיקה", קשורה לרנ"א-מעביר באתר P. השנייה - ה"חדשה", קשורה לרנ"א-מעביר באתר A. יצירת הקשר הפפטידי בין שתי החומצות האמיניות, מתרחשת בו-זמנית עם ניתוק הקשר האסטרי בין החומצה האמינית ה"וותיקה" ובין רנ"א-מעביר. הקבוצה האמינית של החומצה האמינית ה"חדשה" באתר A, ממוקמת מבחינה מרחבית כך שיוכל להיווצר קשר בין החומצה האמינית ה"וותיקה" לרנ"א-מעביר באתר P (איור 12). יצירת הקשר הפפטידי מזורזת על ידי הריבוזום המתפקד כאנזים.



איור 12. יצירת הקשר הפפטידי

תרגום המידע, שנמצא במולקולת רנ"א-שליח אחת, מתבצע בו זמנית על ידי מספר ריבוזומים. קבוצת ריבוזומים הקשורים למולקולת רנ"א-שליח אחת קרויה **פוליזום**. פוליזום אחד עשוי להכיל מארבעה עד עשרות ריבוזומים הקשורים למולקולת רנ"א-שליח אחת. כל הריבוזומים בפוליזום מתרגמים את אותה מולקולה של רנ"א-שליח לקבלת אותו מבנה ראשוני של חלבון. על כל ריבוזום בשרשרת, מצוי פוליפפטיד שהולך וגדל. על הריבוזומים ה"וותיקים" ביותר (מצד ימין של האיור), יימצא הפוליפפטיד הארוך ביותר (איור 13).



איור 13. צילום מיקרוסקופ אלקטרוני של פוליזום (משמאל) ותהליך יצירת פוליפפטיד (מימין)

תרגיל 3 בנושא תרגום ורצף הבסיסים

1. איזה תפקיד ממלא כל אחד מן האתרים הבאים בריבוזום: אתר A, אתר P ואתר E.
2. מדוע מקובל לקרא לריבוזום גם בשם ריבוזים (סיומת המתאימה לאנזים)?
3. מולקולת רנ"א-שליח, המבודדת מתאים של בעלי חיים מכילה בממוצע כ-1,500 נוקלאוטידים. כמה חומצות אמיניות יכלול הפוליפפטיד הנוצר על גבי רנ"א זה?
4. 15 נוקלאוטידים עוברים דרך הריבוזום בשנייה אחת.
   א. תוך כמה זמן נוצר חלבון בעל 500 חומצות אמיניות?
   ב. כמה חלבונים כאלה ייווצרו על גבי פוליזום הכולל 40 ריבוזומים?
5. הכרנו עד כה שלושה סוגי רנ"א: רנ"א-שליח, רנ"א-מעביר ורנ"א-ריבוזומלי.
   א. ערכו השוואה (שווה ושונה) בין המבנים של שלוש מולקולות הרנ"א.
   ב. הסבירו מדוע רק רנ"א שליח מתפקד כמעביר מידע גנטי.
6. היעזרו במקורות מידע כדי להגדיר את המושג "גֶן" .
7. בצעו את פעילות ההדמיה הממוחשבת בנושא תעתוק ותרגום שמופיעה בנספח 8.
8. האם לדעתכם הקוד הגנטי יכול להיות מורכב משני בסיסים? הסבירו תשובתכם.
9. לפניכם רנ"א-שליח סינתטי בעל רצף הבסיסים הבא:

5'- UUCUUCUUCUUCUUCUUCUUCUUC - 3' .

בניסוי מעבדה בדקו אלו חומצות אמיניות יכיל פוליפפטיד הנוצר על גבי רנ"א-שליח זה. חזרו על הניסוי פעמים רבות. התברר, שבכל ניסוי התקבל פוליפפטיד הבנוי מחומצה אמינית אחת: פנילאלנין, סרין או לאוצין. כיצד ניתן להסביר תוצאות אלו?

10. מוטציה היא שינוי ברצף הנוקלאוטידים בדנ"א של יצור חי. בעקבות התרחשותה, עשוי להופיע שינוי בתכונת היצור. כדי להבין כיצד שינוי כימי קטן עלול לגרום למחלות, עיוותים ותופעות קשות אחרות, בצעו את המשימה הבאה:

לפניכם משפט (המייצג גֶן), אשר המלים שלו (המייצגות קודונים) מורכבות משלוש אותיות (המייצגים בסיסים). לרווחים בין המילים אין משמעות ביולוגית:

משפט 1: משה הלך לשם וגם חזר משם

א. בסעיפים הבאים נבצע שינויים ("מוטציות") במשפט זה.

I. השמיטו את האות הרביעית (האות ה') ורשמו מחדש את המשפט כשהוא כולל רק מילים בנות 3 אותיות. המלה האחרונה תהייה בת 2 אותיות. רשמו את המשפט שקיבלתם, האם הוא בעל משמעות? סמנו משפט זה כ"משפט 2".

II. הוסיפו אות כלשהי למלה הראשונה של משפט 2. רשמו את המשפט שהתקבל.

האם תיקנתם במקצת את המשפט (ה"גֶן")?

III. הוסיפו 2 אותיות כלשהן למלה הראשונה של **משפט** 1 וחלקו את המשפט למלים בנות 3 אותיות. רשמו את המשפט. האם נשמרו מלים כלשהן ממשפט 1?

IV. הוסיפו 3 אותיות כלשהן למלה הראשונה של משפט 1 וחלקו את המשפט למלים בנות 3 אותיות. רשמו את המשפט. האם נשמרו מלים כלשהן ממשפט 1?

ב. מה למדתם כעת מן הפעילות שבצעתם?

ג. עיינו במקורות מידע שונים וסכמו על מוטציות והשפעתן על תכונות הפרט.

כדאי לדעת

אחד התחומים המובילים כיום במדעי הביו-רפואה הוא הנדסת הרקמות המתמקד בפוטנציאל הרפואי הקיים בשימוש בתאי גזע עוברים. תאי גזע (Stem cells) הם תאים הנבדלים מתאים אחרים בכך שעדיין לא עברו תהליכי התמיינות סופיים לסוג רקמה מסוים (כגון תאי שריר, תאי עצב, תאי דם וכ') ולכן הם מסוגלים להתמיין, לפי התנאים בהם הם נמצאים לתאים מרקמות שונות. חוקרים רבים מאמינים שלשימוש בתאי גזע עוברים פוטנציאל רב הן בחקר מחלות והן בטיפול במחלות. אחת מהחוקרים הללו היא ד"ר שולמית לבנברג מן הטכניון בחיפה שהצליחה ליצור לראשונה רקמה תלת-ממדית מאורגנת מתאי גזע עוברים שגודלו על גבי פיגום מתכלה העשוי מפולימר של חומצה לקטית ונגזרותיה. התאים מתארגנים בהדרגה על גבי הפיגום ויוצרים רקמה תאית, ובמקביל הפיגום מתכלה בהדרגה ואת מקומו תופסת הרקמה המוגמרת. כדי שהתאים יתמיינו לרקמה הרצויה, היה צורך לקבוע אלו גורמי גדילה מעודדים התפתחות של אלו סוגי רקמות. באחד ממחקריה, ד"ר לבנברג ועמיתיה מצאו קשר בין גורמי גדילה (Growth factor) שונים וסוג החלבונים הנוצרים ברקמה. מאחר וחלבונים מסוימים מבוטאים רק בתאים מסוימים, החוקרים יכלו לקשר בין גורם הגדילה לסוג התאים אותו הוא מזרז בתהליך ההתמיינות. בדרך זו ניתן להפיק את סוג הרקמה הרצויה למטרות מחקר ובעתיד אולי אף למטרות רפואיות כגון השתלת רקמה מהונדסת כאשר יש חוסר ברקמה (למשל בחולי סרטן) או כאשר צריך לשקמה לאחר תאונה.

שאלות לסיכום פרק ד

1. בריבוזום קיימים שלושה אתרים פעילים A, P, E. מה מתרחש בכל אתר?

א. באתר E ניתקת מולקולת רנ"א-מעביר ועוזבת את הריבוזום, באתר P מתארכת השרשרת הפוליפפטידית ובאתר A נקשרת מולקולה טעונה של רנ"א-מעביר.

ב. באתר E ניתקת מולקולת רנ"א-שליח ועוזבת את הריבוזום, באתר P מתארכת השרשרת הפוליפפטידית ובאתר A נקשרת מולקולה טעונה של רנ"א-שליח.

ג. באתר A ניתקת מולקולת רנ"א-מעביר ועוזבת את הריבוזום, באתר E מתארכת השרשרת הפוליפפטידית ובאתר P נקשרת מולקולה טעונה של רנ"א-מעביר.

ד. באתר A ניתקת מולקולת רנ"א-שליח ועוזבת את הריבוזום, באתר E מתארכת השרשרת הפוליפפטידית ובאתר P נקשרת מולקולה טעונה של רנ"א-שליח.

2. המושג המתאר את תהליך יצירת רנ"א על פי הדנ"א קרוי:

א. תרגום ב. הכפלת דנ"א ג. תעתוק ד. סינתזת פוליפפטיד

3. המולקולה בעלת מבנה שניוני של תלתן ומבנה שלישוני של האות "ר" היא:

א. חלבון ב. ריבוזום ג. רנ"א-שליח ד. רנ"א-מעביר

4. לפניכם רשימת מרכיבים בתא. מהו הסדר הנכון מהקטן ביותר אל הגדול ביותר?

א. נוקלאוטיד ← גן ← כרומוזום.

ב. גן ← נוקלאוטיד ← כרומוזום.

ג. גן ← כרומוזום ← נוקלאוטיד.

ד. כרומוזום ← נוקלאוטיד ← גן.

5. בשלב התעתוק:

א. הדנ"א משוכפל.

ב. מתורגם המידע שבגן למולקולת חלבון.

ג. נוצרת מולקולת רנ"א על פי תבנית הדנ"א.

ד. כל התשובות נכונות.

6. בשלב תרגום החלבון:

א. נוצרת מולקולת רנ"א על פי תבנית הדנ"א.

ב. מוכפל הדנ"א בתא, והתא מתחלק.

ג. המידע שברנ"א-שליח מעובד לרצף חומצות אמיניות.

ד. כל התשובות נכונות.

7. הרכב הדנ"א ביצור מסוים מכיל 30% גואנין (G) ו- 20% אדנין (A). מה ניתן לומר על תכולת ציטוזין (C) ותימין (T) ביצור?

א. T - 20%, C - 30%.

ב. T - 30%, C - 20%.

ג. C ו- T 60%.

ד. T - 25%, C - 35%.

8. מבנהו הראשוני של חלבון נקבע על פי:

א. מבנה מולקולת רנ"א-שליח.

ב. רצף הבסיסים במולקולת רנ"א - מעביר.

ג. רצף הבסיסים בדנ"א.

ד. החומצות האמיניות הזמינות בתא.

9. מה נכון לומר על הקוד הגנטי?

א. הקוד הגנטי שונה בחיידקים ובאדם.

ב. הקוד הגנטי מכיל 64 קודונים ל- 64 חומצות אמיניות.

ג. חומצה אמינית יכולה להיות מקודדת ע"י כמה קודונים.

ד. קודון אחד יכול לקודד כמה חומצות אמיניות.

10. המולקולות המשתתפות בתהליך התרגום הן:

א. ריבוזום ורנ"א-שליח.

ב. ריבוזום, רנ"א-שליח ורנ"א מעביר.

ג. ריבוזום, רנ"א-שליח, רנ"א מעביר וחומצות אמיניות.

ד. ריבוזום, רנ"א-שליח, רנ"א מעביר, חומצות אמיניות ודנ"א.

11. להלן רצף דנ"א:

5` - CGCAGCATGAAGCACATGTCGTAG - 3`

3` - GCGTCGTACTTCGTGTACAGCATC - 5`

א. רשום את תוצר התעתוק של מקטע זה לרנ"א שליח (זכרו שהרנ"א פולימרז פועל מקצה 3' ל-5').

ב. על פי טבלת הקודונים (טבלה 1 בפרק זה), רשום את הפפטיד שיתורגם מהרנ"א שליח שתועתק.

12. הדנ"א איננו מולקולת חלבון, אך בלעדיו לא יתכנו חלבונים בחי ובצומח. הסבירו משפט זה.

לדעת יותר - אמינואציה רנ"א-מעביר סינתטאז

בניסוי מעבדתי חיברו לרנ"א-מעביר חומצה אמינית שאינה מתאימה לאנטיקודון שלו. החיבור לא מנע מהרנ"א-מעביר לצרף חומצה אמינית שגויה זו אל הפוליפפטיד הנבנה על גבי רנ"א-שליח. הניסוי הוכיח, שרנ"א-מעביר אינו מזהה את החומצה האמינית המחוברת אליו. מהו אם כן הגורם שמקשר בין החומצה האמינית והרנ"א המתאים לה?

הגורם היחיד בתא החי, שמכיר את הקוד הגנטי, הוא אנזים (או ליתר דיוק משפחה של אנזימים) הקרוי בשם הארוך: אמינואציל רנ"א-מעביר סינתטאז (Aminoacyl-tRNA synthetase), או **aaRS**. על גבי האנזים יש כמה אתרים חשובים: אתר אחד שאליו נקשרת, בקשרים בין מולקולריים החומצה האמינית, ואתר אחד או שניים, שאליהם נקשרת בקשרים בין מולקולריים מולקולת רנ"א-מעביר המתאים לחומצה האמינית. כלומר, האנזים מזהה וקושר אליו הן את החומצה האמינית והן את הרנ"א-מעביר שיישא אותה. האנזים קושר את החומצה האמינית על פי הקבוצה הצדדית R האופיינית לה. את הרנ"א-מעביר, האנזים קושר על פי האנטי קודון האופייני לו, אך לא תמיד כך. לפעמים, הוא קושר את הרנ"א-מעביר על פי אתרים שונים במבנה השלישוני השונה מרנ"א-מעביר למשנהו. לאחר שנקשרו רנ"א-מעביר והחומצה האמינית המתאימה לו, מתבצע על גבי האנזים הקישור הקוולנטי בין החומצה האמינית לבין רנ"א-מעביר. רנ"א-מעביר טעון בחומצה האמינית המתאימה לו ניתק מן האנזים ומוכן לפעילותו בייצור החלבונים.

לסיכום, האנזים **aaRS** מקשר בין רנ"א-מעביר ובין החומצה האמינית המתאימה לאנטי קודון שלו. רנ"א-מעביר יישא חומצה אמינית זו אל הקודון שנמצא ברנ"א-שליח. אחד מן החלבונים שייווצר על גבי רנ"א-שליח הוא - **aaRS**. אכן המעגל נסגר.

זיהוי שלדים באמצעות בדיקת דנ"א

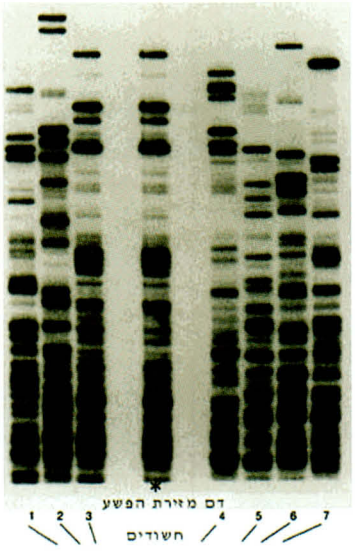
במהלך עבודות בנייה במתחם שדה התעופה של שטוטגרט שבגרמניה נמצאו בין רגבי העפר שלדי אדם. העובדים מיהרו להזעיק את המשטרה המקומית שפתחה בסריקות במהלכן אותרו 34 שלדים. עבודות הבנייה במקום הופסקו מיד.

עם היוודע דבר הגילוי נפתחה חקירה בניסיונות לאתר את זהותם של הנרצחים. במשטרה העריכו, כי מדובר בקבר מתקופת מלחמת העולם השנייה. מבדיקות ראשוניות נמצא שהגופות הוטמנו במקום לפני כ-60 שנה. לאיתור קרובי משפחה אפשריים של הנספים הפעילה המשטרה את מעבדות הזיהוי הפלילי כדי להפיק פרופיל גנטי, שיושווה לפרופיל הגנטי שיופק מן הגופות.

מעובד על פי: ליס, י. וברקת, ע. (2005). שלדים מהשואה יזוהו באמצעות בדיקת דנ"א, עיתון הארץ. מקור: http://news.walla.co.il/?w=/0/815280

משימה 1

1. חברו שתי שאלות על הקטע שקראתם שאת התשובה להן ניתן למצוא בקטע עצמו.
2. חשבו על שתי שאלות שלא ניתן למצוא להן תשובה בקטע אך מעוררות דיון ומחשבה. ענו עליהן על ידי קריאת הכתבה המלאה ו/או חיפוש במקורות מידע נוספים (אינטרנט, אנציקלופדיות ו/או ספרי לימוד).
3. מהי המולקולה האחראית על העברת הקוד הגנטי מדור לדור? תארו את המבנה המרחבי שלה וציינו מאילו יחידות היא מורכבת.
4. הסבירו מהו 'פרופיל גנטי' ומה השלבים בהכנתו. מומלץ להיעזר במאמר: תעודת זיהוי גנטית באתר: http://www.amalnet.k12.il/sites/genetic/gar0015.htm
5. הינכם חוקרים במעבדה לזיהוי פלילי והתקבל לידכם הפרופיל הגנטי המוצג באיור משמאל. העמודה האמצעית (המסומנת בכוכבית) היא מקטע דנ"א שמוצה מטיפת דם שנמצאה בזירת הפשע. איזה מבין החשודים (1-7) תוכלו לומר בוודאות שהוא הרוצח*? הסבירו מדוע.



* האיור הלקוח מתוך האתר 'גנטיקה מולקולרית והנדסה גנטית' של האגף לתכנון ופיתוח תוכניות לימודים, מפ"ט עמ"ל: http://www.amalnet.k12.il/sites/genetic

לכל ייצור חי יש את הפרופיל הגנטי שלו, כלומר, מקטעי דנ"א ייחודיים שבעזרת בדיקות מעבדה ניתנים לתיאור כתדפיס של פסים שחורים (הדומים לברקוד בחנויות). כאשר בודקים שישה אזורים שונים מתוך דנ"א של אדם מסוים, מקבלים פרופיל גנטי ייחודי לו, בדיוק כמו שטביעת האצבעות שלו ייחודית רק לו. הפרופיל הגנטי משמש לזיהוי קירבת משפחה (אבהות), זיהוי קורבנות שגופתם הושחתה, זיהוי פלילי של גנבים, אנסים, רוצחים ועוד.

היכולת הכימית/טכנולוגית ליצור פרופיל גנטי של אנשים מעלה שאלה מעניינת: האם ניתן לעשות בדיקת דנ"א גם לעצמות של אדם שחי לפני אלפי או מיליוני שנים? על כך בכתבה הבאה.

בדיקת דנ"א לאדם הקדמון*: מבוא

חמש שנים וחצי עבדה מיכל סלמון במכון לרפואה משפטית, שם היא השתמשה בשיטה מסוימת לחילוץ **דנ"א** מעצמות. השיטה סייעה בפענוח מעשי פשע ואיפשרה להבדיל בין כמה אנשים שנהרגו באותו אירוע ולזהות אותם. אבל כשעלה צורך לזהות גנטית עצמות ברמת שימור ירודה, כמו עצמות של אנשים שמתו עשרות שנים לפני הזיהוי והוצאו מקברן לצורך בדיקה, התבררו מגבלות השיטה. בנוסף, השיטה לא היתה יעילה לזיהוי עצמות שנשמרו בפורמלין. במקרה הראשון מקטעי הדנ"א שהתקבלו בניסוי היו קצרים מדי ופגועים, באופן שלא איפשר את זיהוי המתים; במקרה השני מנע ה**פורמלין** קבלת תוצאה משמעותית. כדי שאפשר יהיה לקבוע באופן אמין את רצף הדנ"א בעצמות, מסבירה סלמון, הוא צריך להשתמר בצורתו המקורית. אבל כשאדם (או כל יצור אחר) מת, הדנ"א שלו מתפרק ומשתנה בחלוף הזמן. לכן כמות הדנ"א שאפשר להפיק מעצמות עתיקות מעטה. קצב הפירוק של הדנ"א מהיר יותר בנוכחות חמצן, לחות גבוהה וחום, וגם תקיפה של בקטריות ופטריות מאיצה אותו. לכן בתנאי האקלים השוררים במרבית שטחי ישראל, למשל, עלול להיגרם למולקולת הדנ"א נזק רב עם הזמן. לעתים הנזק רב כל כך, שכבר אחרי 50 שנות קבורה קשה ביותר לקבוע מהו הרצף המקורי של הדנ"א.

מעובד על פי: שפירא ר. (2006). פותחה שיטה לבדוק דנ"א בן אלפי שנים, עיתון הארץ.
מקור:
http://www.bambili.com/bambili_news/katava_main.asp?news_id=15139&sivug_id=5

* גרסא מקוצרת של מאמר מעובד זה נמצאת בספר:
הרשקוביץ, א. וסער, ל. (2007). הכול כימיה - ניתוח מאמרים מדעיים מעובדים וחקר אירועים. ת"א: הוצאת יסוד, עמ' 61.

משימה 2

1. מיכל סלומון השתמשה בשיטה לחילוץ וזיהוי דנ"א מעצמות. על פי הקטע שקראתם, באילו תנאים השיטה טובה לזיהוי דנ"א ומהן מגבלותיה?
2. החומר פורמלין הינו תמיסה מימית של פורמאלדהיד (37% מומס). נוסחתו המולקולרית היא $HCHO_{(aq)}$. רשמו את נוסחת המבנה של החומר וציינו מהי צורתו המרחבית.
3. חפשו במקורות מידע על החומר פורמלין ורשמו מה תפקידו בשימור העצמות?
4. על פי הקטע שקראתם ציינו מהם הגורמים המזרזים פירוק של דנ"א?

בדיקת דנ"א לאדם הקדמון: שלב איסוף נתונים

מיכל סלמון פנתה לפרופ' סטיב ויינר מהמחלקה לביולוגיה מבנית במכון ויצמן. פרופ' ויינר, פרסם לפני כ-20 שנה מאמר, שבו דיווח כי במינרלים שהתגבשו לסלעים נמצאו צברי עצמות (bones crystals) בממדים של ננומטרים שתכולתם אינה נפגעת גם כשטוחנים את העצמות לאבקה.

בתוך צברים מקרוסקופיים אלו נמצאו מולקולות של חלבון הקולגן שלא נפגעו גם כשאבקת העצם טופלה באקונומיקה. לעומת זאת, כל החומר האורגני שהיה מחוץ לצברי המינרל הושמד בתוך זמן קצר. הצפיפות בין חלקיקי המולקולות המצויות בצברים רבה כל כך, אומרת סלמון, שאפילו חלקיקי האקונומיקה לא הצליחו לחדור לגביש ולא פגעו בקולגן.

משימה 3

1. מולקולת הקולגן הינה חלבון נפוץ בגוף האדם. ציינו מספר מקומות בגוף האדם בהן מצוי חלבון זה.
2. מולקולת הקולגן מורכבת בעיקר מחומצות אמיניות: גליצין, אלנין, ופרולין.
   א. רשמו את נוסחות המבנה של חומצות אמיניות אלו.
   ב. האם לדעתכם מולקולת הקולגן מסיסה במים? הסבירו את תשובתכם.
3. חלבון הקולגן אינו גמיש אולם הוא בעל חוזק מתיחה גבוה.
   א. מדוע תכונות אלו חשובות?
   ב. האם לחלבון הקולגן מבנה שלישוני סיבי או כדורי? נמקו.
   ג. מכמה שרשרות פוליפפטידיות מקבילות בנוי הקולגן?
   ד. כיצד מבנה זה מסביר את תכונותיה הפיסיקליות של המולקולה?
4. אקונומיקה ($NaOCl_{(aq)}$), המכונה גם סודיום היפרכלורי, הינה תמיסה מימית המשמשת כחומר מחמצן חזק.
   א. מהם הקשרים הכימיים הקיימים בתרכובת NaOCl? הסבירו.
   ב. מהו מצב הצבירה של החומר בטמפרטורת החדר? הסבירו.
   ג. האם האקונומיקה חומר אורגני או אנאורגני? הסבירו.
5. מדוע, על פי הכתוב במאמר, לא נפגע הקולגן גם כשאבקת העצם טופלה באקונומיקה?

בדיקת דנ"א לאדם הקדמון: שלב ההשערה ותכנון המחקר

במסגרת עבודת הדוקטורט שלה, בהנחיית פרופ' סטיב ויינר מהמחלקה לביולוגיה מבנית במכון ויצמן בדקה מיכל סלמון אם בתוך הצברים המרכיבים את העצמות לכודות גם מולקולות דנ"א ולא רק קולגן. השערת המחקר היתה שמכיוון שאקונומיקה מפרקת בתוך זמן קצר את כל הדנ"א שבא אתה במגע, היא תהרוס את כל הדנ"א הזר שנספח לעצם לאחר המוות. גם הדנ"א הפגוע בעצם, שנחשף לאורך השנים לתנאי סביבה הרסניים, ייפגע בעקבות החשיפה לאקונומיקה. בהנחה שהדנ"א הלכוד בצברי העצמות מוגן גם מהשפעת הסביבה וגם מהאקונומיקה, חילוצו מתוכם יאפשר קבלת תוצאות אמינות.

משימה 4

1. כיצד תכננה מיכל סלומון להפיק מקטעי דנ"א נקיים מזיהומים חיצוניים?
2. מה הייתה השערת המחקר שלה?
3. תכננו ניסוי שעשוי לאושש או להפריך את השערת המחקר.

בדיקת דנ"א לאדם הקדמון: שלב המחקר

ההשערה נבדקה תחילה בעצמות מודרניות של פרה וחזיר. כדי לבחון אם בגושי המינרל בעצם לכוד הדנ"א ואם הוא יכול להיפגע על ידי אקונומיקה, רוסקו העצמות לאבקה ונחשפו לאקונומיקה. "מתוך גושי המינרל התקבל הדנ"א, שהרצף שלו מתאים לדנ"א שמקורו בפרה וחזיר מודרניים", מספרת סלמון. כדי להוכיח שהאקונומיקה לא פגעה דנ"א הלכוד בגושי המינרל, מוצה גם הדנ"א מכלל העצם של אותם בעלי חיים (בשיטות המקובלות למיצוי דנ"א מעצמות). למרבה השמחה התברר שרצפי הדנ"א מכלל העצם היו זהים לאלו שהתקבלו מתוך גושי המינרל. משמע, החוקרים הראו כי האקונומיקה אינה חודרת את גושי המינרל ואינה פוגעת בדנ"א הלכוד בהם.

משימה 5

להלן קטע מרצף הדנ"א שהתקבל מהעצמות של פרה במחקר זה:

5' - GAATTACCTACGCAAGGGGTAATGTACATAACATTAAGTAATAATT - 3'

1. בתהליך התעתוק נוצרת מולקולת רנ"א שליח. רשמו את שרשרת הבסיסים המתקבלת (שימו לב שבמולקולות הרנ"א הבסיס תימין אינו מצוי).
2. בתהליך התרגום מתקבלת שרשרת פוליפפטידית. רשמו את שרשרת חומצות האמיניות הנוצרות (שימו לב שתהליך התרגום מתחיל רק עם קוד פתיחה AUG).

בדיקת דנ"א לאדם הקדמון: סיכום

במאמר שפרסמו בספטמבר 2005 בכתב העת המדעי PNAS סכמו סלמון וויינר כי שיטה חדישה זו למיצוי דנ"א מקורי שהשתמר בצברים של עצמות עתיקות פותחת פתח לקבלת מידע גנטי אמין. השיטה החדשה עשויה לאפשר שיחזור של האבולוציה, קביעת יחסים בין אוכלוסיות, וזיהוי ומחלות בבעלי חוליות, כולל בני אדם. השיטה גם עשויה לאפשר לחוקרים בתחום הרפואה המשפטית להפיק מידע איכותי יותר מעצמות, שעד כה היה קשה עד בלתי אפשרי להסתמך עליהן לצורך בירור שאלות משפטיות.

Salomon, M., Tuross, N. Arensburg, B & Weiner, S. (2005). Relatively well preserved DNA is present in the crystal aggregates of fossil bones. Proceedings of the National Academy of Science (PNAS), 102 (39), 13783-13788.
Available: http://www.pnas.org/

דוגמה לשאלה מסכמת עם פתרונות

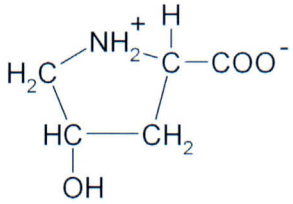
א. הקולגן הוא חלבון מבני המהווה את המרכיב העיקרי של רקמות החיבור בגוף האדם (גידים, עור, עצמות, סחוס וכלי דם).

1. האם לחלבון הקולגן יהיה מבנה שלישוני סיבי או כדורי? הסבר תוך התייחסות לקשר בין המבנה של החלבון ולתפקודו בגוף.

תשובה: מאחר וחלבון הקולגן הינו המרכיב העיקרי של רקמות החיבור בגוף, הוא צריך להיות בעל חוזק מתיחה גבוה, גמישות נמוכה ובלתי מסיס במים. מבנה שלישוני סיבי מאפשר קיומן של תכונות אלו. המבנה הסיבי מורכב משלוש שרשרות פוליפפטידיות המסודרות במקביל סביב ציר אורך דמיוני (ראה איור 19 בפרק ב').

2. בפוליפפטיד של חלבון הקולגן, כל שייר שלישי הוא של החומצה האמינית גליצין. הסבר כיצד הדבר מסייע לתכונות ולתפקיד של הקולגן בגוף.

תשובה: השייר של החומצה האמינית גליצין בשרשרת הפוליפפטידית הוא בעל הקבוצה הצדדית הקטנה ביותר (אטום מימן). קבוצות צדדיות גדולות או טעונות מפריעות להיווצרות המבנה השלישוני. פגיעה במבנה השלישוני של הקולגן עלול לגרום לחשיפה של קבוצות צדדיות הידרופיליות (קוטביות ו/או טעונות) וכך לפגוע בתכונות שצוינו בסעיף הקודם (חוסר מסיסות במים ויכולת מתיחה). פירוט ההסבר: קבוצות צדדיות גדולות יוצרות הפרעה סטרית, הפרעה הנובעת מהעובדה שכל אטום במולקולה תופס נפח מסוים בחלל. כאשר אטומים קרובים מדי נוצרת דחייה כתוצאה מחפיפה בין עננים האלקטרונים שלהם. קבוצות צדדיות בעלות מטען נגדי עלולות לגרום לדחייה אלקטרוסטטית בין האטומים בעוד קבוצות צדדיות בעלות מטען דומה עלולות לגרום למשיכה בין האטומים. שני המקרים עלולים להשפיע על התצורה (קונפורמציה) המועדפת של המולקולה.



ב. הפוליפפטיד היוצר את חלבון הקולגן מכיל שיירים של החומצה האמינית פרולין באחוזים גבוהים. בתהליך קיפול הפוליפפטיד למבנה המרחבי הסופי שלו, חלק משיירי החומצה האמינית פרולין הופכים להידרוקסיפרולין:

1. השוו בין נוסחת המבנה של החומצה האמינית פרולין לזו של הידרוקסיפרולין. אילו קשרים בין-מולקולריים יכול ליצור שייר של הידרוקסיפרולין שלא ייווצרו על ידי שייר של פרולין?

תשובה: החומצה האמינית פרולין היא היחידה בה הקבוצה הצדדית מחוברת לקצה האמיני שלה. החומצה האמינית הידרוקסיפרולין, היא נגזרת של פרולין ולכן היא דומה במבנה שלה לפרולין, מלבד העובדה שהיא כוללת קבוצה הידרוקסילית במקום אטום מימן על הפחמן המרכזי בטבעת.

כשפרולין נקשרת בקשר פפטידי בשרשרת פוליפפטידית, החנקן היוצר את הקשר נותר ללא

אטומי מימן. השייר של פרולין לא משתתף בייצוב המבנה השניוני או השלישוני של החלבון מאחר והוא לא יכול ליצור קשרי מימן עם חומצות אמיניות אחרות. לעומת זאת, הידרוקסיפרולין כן יכול להשתתף ביצירת קשרים בין מולקולריים מסוג קשרי מימן בזכות קבוצת ההידרוקסיל.

2. במהלך תהליך ההידרוקסילציה לקבלת שייר של הידרוקסיפרולין משייר של פרולין, יש צורך בחומצה אסקורבית (ויטמין C). מחסור חמור בויטמין C גורם להופעת מחלת הצפדינה שסימניה הם: התרופפות השיניים, דימום אל תוך העור והיחלשות המרפקים והשרירים. הסביר מדוע מחסור בויטמין C גורם להופעת סימני מחלת הצפדינה.

תשובה: הימצאות של שיירי הידרוקסיפרולין היוצרים קשרי מימן בין שרשרות הקולגן מקנים יציבות לחלבון. בהעדר ויטמין C לא מתבצע תהליך ההידרוקסילציה, לא נוצרים שיירים של הידרוקסיפרולין ולכן גם קיימים פחות קשרי מימן בין שרשרות הקולגן. כתוצאה מכך, המבנה השלישוני של הקולגן, המבנה הסיבי, מאבד מחוזקו ורקמות החיבור (העשויות מחלבון הקולגן) מתחילות להיקרע. כתוצאה מקריעה של גידים, עור, עצמות וכלי דם מופיע דימום והיחלשות המפרקים והשרירים.

ג. לפניכם רצף של חומצות אמיניות של פפטיד שנגזר מהחלבון אנדילאט קינאז המעורב בתהליך הנשימה התאית המתרחש בסביבה מימית:

Val-Asp-Asp-Val-Phe-Ser-Gln-Val-Tyr-Thr-His-Leu-Asp-Thr-Leu-Lys.

התבוננו ברצף הנתון וציין אילו שיירים של חומצות אמיניות סביר יהיה למצוא בתוך קפל פנימי בחלבון? נמקו.

תשובה: בקפל פנימי של מולקולת החלבון, הרחק ממגע עם מולקולות המים, סביר יהיה למצוא את השיריים של החומצות האמיניות בעלות קבוצות צדדיות הידרופוביות, לא קוטביות, מאחר ושיריים אלו לא יוצרים קשרי מימן עם מולקולות המים. השיירים הם: Val, Phe, Leu לכל שאר השיירים ברצף יש קבוצות OH או NH היוצרות קשרי מימן עם מולקולות מים ולכן יימצאו בקרבת המים בתא.

ד. החלבון פרה-אלבומין הינו חלבון הקושר ומוביל הורמונים וויטמינים במערכת הדם. התבוננו במודל של החלבון וציינו:

1. מאילו מבנים שניוניים הוא מורכב ומה מאפיין כל אחד מהמבנים הללו?

תשובה: החלבון מורכב משני סלילי α ומשטחי β רבים.

סליל α נוצר כאשר השרשרת העיקרית של הפוליפפטיד מתפתלת לצד ימין ליצירת סליל בו הקבוצות הצדדיות של החומצות האמיניות מופנות כלפי חוץ.

בסליל α, קשרי המימן, היוצרים את עמוד השדרה של המבנה, מסודרים כך שהקשר C=O בקשר הפפטידי, מופנה כלפי הקשר N-H ששיך לקשר הפפטידי הרחוק ממנו מרחק של ארבע קבוצות צדדיות.

משטח β נוצר כאשר שתי שרשרות או יותר של חומצות אמיניות מסודרות במקביל במשטח, זו

לצד זו, ונצמדות על-ידי קשרי מימן רוחביים. השרשרת הפוליפפטידית במשטח β מתוחה כמעט לגמרי ויוצרת מבנה דמוי זיגזג, כמעין מעטפת קפלים. הקבוצות הצדדיות מצויות מעל למישור המשטח ומתחתיו. למבנה משטח β שני מערכים: מקבילי ואנטי-מקבילי.

2. מהו המבנה השלישוני שלו?

תשובה: מבנה כדורי.

ניתן לראות זאת לפי המודל. אך ניתן גם להסיק זאת מהעובדה שחלבון זה מסיס במים. בניגוד למבנה הסיבי, המבנה הכדורי מאפשר לקבוצות צדדיות הידרופוביות להתקפל פנימה אל תוך המבנה הכדורי, בעוד שהקבוצות ההידרופיליות מצויות על פני שטח החלבון ובאות במגע עם המים.

ה. מולקולת הדנ"א מורכבת משתי שרשרות במבנה מרחבי של סליל כפול.

1. לכל אחת מהשרשרות יש כיוון מסוים המסומן במספרים 3′ ו-5′ מה משמעות המספרים הללו?

תשובה: נהוג להגדיר את הכיווניות של שרשרות מולקולת הדנ"א כך שתחילת השרשרת נקראת קצה 5′ והיא מכילה קבוצת זרחה הקשורה לפחמן 5′ בפנטוז (דאוקסיריבוז). סוף השרשרת נקרא קצה 3′ והוא מכיל קבוצה הידרוקסילית חופשית הקשורה לפחמן 3′ בפנטוז. השרשרות מסודרות בכיווניות מנוגדת.

2. הבסיסים שמרכיבים את מולקולת הדנ"א נקשרים מצד אחד לשייר של מולקולת דאוקסיריבוז ומצד שני לבסיס משלים בשרשרת הנגדית. ציינו את שמם של הקשרים ומה מאפיין כל אחד מהם.

תשובה: הבסיסים נקשרים לשייר של מולקולת דאוקסיריבוז בקשר יחיד הנקרא קשר N-גליקוזידי שהינו קשר קוולנטי. עם הבסיס המשלים הם יוצרים שניים (במקרה של בסיסים A ו- T) או שלושה (במקרה של בסיסים C ו- G) קשרים בין-מולקולריים מסוג קשרי מימן.

ו. תהליך תעתוק של מקטע דנ"א מסוים נעשה בתנאי מעבדה. כתוצאה מהתעתוק מתקבל מקטע רנ"א-שליח. לפניכם טבלה בה רשומים האחוזים של הבסיסים בשני מקטעי דנ"א שונים ומקטע רנ"א-שליח. על פי הנתונים, קבעו איזה גדיל, דנ"א 1 או דנ"א 2, שימש כתבנית לסינתזת ה- רנ"א-שליח. **נמקו.**

	U	T	C	G	A
דנ"א 1	0	23.9	31.0	26.0	19.1
דנ"א 2	0	19.3	25.7	30.8	24.2
רנ"א-שליח	24.3	0	30.8	25.9	19.0

תשובה: בתהליך התעתוק נבנית מולקולת רנ"א-שליח מתבנית של קטעי מולקולת דנ"א, הרכב הבסיסים של מולקולת הרנ"א משלים לקטעי מולקולת הדנ"א. נסתכל בטבלה על רצף הבסיסים של מולקולת הרנ"א שהתקבלה : בסיס חנקני גואנין מהווה 25.9% במולקולת הרנ"א, גואנין מזווג תמיד עם ציטוזין לכן על גדיל הדנ"א המשלים חייב שיהיה ציטוזין באחוז דומה של 25.9%. לפי נתוני הטבלה דנ"א 2 הוא זה שמכיל ציטוזין בכמות דומה 25.7% על כן הוא הגדיל ששימש כתבנית לסינתזת רנ"א. ניתן לבדוק את הבסיסים האחרים : אדנין בגדיל הרנ"א מהווה 19%, בסיס האדנין מזווג עם תימין. בדנ"א 2 כמות התימין מתאימה והיא 19.3%. ברנ"א יש בסיס אורציל במקום תימין והוא מזווג עם אדנין וכמותם דומה ברנ"א 24.3%- ובדנ"א 2 - 24.2%.

ז. להלן רצף DNA:

5`-ATGTTTAGCCTGAAGCACATGTGTTAG-3`

3`-TACAAATCGGACTTCGTGTACACAATC -5`

1. בתהליך התעתוק האנזים רנ"א פולימרז פועל מקצה 3' לקצה 5' של גדיל הדנ"א. רשמו את תוצר התעתוק.
2. על פי טבלת הקודונים המצורפת, רשמו את הפפטיד שיתורגם מהרנ"א-שליח שתועתק.

תשובה:

1. תוצר התעתוק יהיה 5`- AUGUUUAGCCUGAAGCACAUGUGUUAG -3`
2. תוצר התרגום (שמתחיל רק ב-AUG, כלומר מתיונין) הינו:
   Met-Phe-Lys-Leu-Met-Cys-(stop).

מילון מושגים

אדנין (Adenine)

אחד מהבסיסים החנקניים המרכיבים את הנוקלאוטידים הבונים את מולקולת הדנ"א והרנ"א. האדנין הוא נגזרת של פורין וסימנו A.

אורציל (Uracil)

אחד מהבסיסים החנקניים המרכיבים את הנוקלאוטידים הבונים את מולקולת הרנ"א. האורציל הוא נגזרת של פירימידין וסימנו U.

איזומריה (Isomerism)

קיום שתי תרכובות או יותר בעלות נוסחה כימית זהה, אך תכונותיהן שונות עקב סידור שונה של אטומים במולקולה.

אל-איתור (Delocalization)

מצב בו שניים או יותר זוגות של אלקטרונים נמשכים בו זמנית על ידי יותר משני אטומים.

אנזים (Enzyme)

חלבון אשר מאפשר או מזרז תהליך ביוכימי, מבלי שהוא עצמו יהיה מעורב בו. האנזים פועל על-ידי התקשרות לחומר המעורב בתהליך (סובסטרט) והפיכתו לחומר אחר (תוצר). האנזים הינו ספציפי בפעולתו ולכן קיימים אנזימים רבים ושונים לתהליכים הביוכימיים השונים.

אנטיקודון (Anticodon)

רצף של שלושה בסיסים במולקולת רנ"א-מעביר, שמתאים על פי עקרון זוגות הבסיסים, לאחד מן הקודונים על רנ"א-שליח. בתהליך התרגום, נקשר רנ"א-מעביר לרנ"א-שליח דרך שלושה בסיסים לה.

אניון (Anion)

יון בעל מטען חשמלי שלילי. באניון מספר האלקטרונים גדול ממספר הפרוטונים.

ביופולימר (Biopolymer)

מקרומולקולה (מולקולת ענק) טבעית המורכבת משרשרות ארוכות הבנויות מיחידות מבנה החוזרות על עצמן המכונות מונומרים.

בסיס (Base)

כל חומר שהחלקיקים שלו מסוגלים לקלוט פרוטונים (יוני מימן). לתמיסה בסיסית ערכי pH גדולים מ - 7 ויכולת לסתור תמיסות חומציות.

בסיס חנקני (Nitrogenous base)

תרכובת המהווה את אחד המרכיבים של הנוקליאוטיד. זוהי תרכובת אורגנית בעלת מבנה של טבעת אחת או שתיים, המכילה חנקן בנוסף לאטומי פחמן, מימן וחמצן. ארבעת הבסיסים המרכיבים את הדנ"א הם אדנין (A), ציטוזין (C), גואנין (G), תימין (T). ברנ"א מוצאים את האורציל (U) במקום התימין (T) הנמצא בדנ"א.

גדיל או שרשרת פולינוקלאוטידית (Strand)

שרשרת ארוכה של נוקלאוטידים קשורים זה לזה.

גואנין (Guanin)

אחד מן הבסיסים החנקניים המרכיבים את הנוקלאוטידים הבונים את מולקולת הדנ"א והרנ"א. הגואנין הוא נגזרת של פורין וסימנו G.

גורם משחרר (Releasing factor)

קבוצה של חלבונים שאחראים לסיום תהליך ייצור החלבון. הגורם המשחרר מתחבר אל קודון העצירה ברנ"א-שליח ומביא לניתוק הפוליפפטיד מרנ"א-מעביר.

גליצרול (Glycerol)

מרכיב של שומנים רבים. משתחרר מן המזון במהלך העיכול ונספג במערכת העיכול לבדו או בשילוב עם חומצות שומן. גליצרול משמש כמרכך בתכשירים לעור, כמשלשל רפואי, וכממתיק בתעשיה הפרמצבטית.

גן (Gene)

קטע במולקולת הדנ"א המהווה יחידת מידע תורשתי ליצירת חלבון או רנ"א.

גרעין התא (Nucleus)

מבנה מולקולרי תוך תאי, מוקף בקרום, שמכיל את הכרומוזומים, בהם נמצאים מולקולות הדנ"א והחלבונים הקשורים אליהם. בגרעין מתרחש תהליך התעתוק.

גרעינון (Nucleolus)

מבנה מולקולרי שנמצא בגרעין, שם מיוצרות תת-יחידות ריבוזומליות שהן רנ"א וחלבונים, מהן מורכבים הריבוזומים.

דו-יון (Zwitterion)

תרכובת בעלת מטען חיובי ושלילי גם יחד.

דחיסה (Condensation)

תגובה בין שתי מולקולות אורגניות (מתרכובות הפחמן) היוצרות ביניהן קשר קוולנטי תוך יציאה של מולקולה קטנה כגון מולקולת מים.

דיפוזיה (Diffusion)

תנועה של מולקולות במורד מפל הריכוזים, כלומר, מאזור שבו ריכוזם גבוה לאזור שבו ריכוזם נמוך. תהליך הדיפוזיה אינו צורך אנרגיה.

דנ"א (DNA)

חומצת גרעין הקרויה: דאוקסיריבונוקלאית (Deoxyribo Nucleic Acid). הדנ"א הינה ביופולימר המשמר את המידע התורשתי של היצורים החיים ומאפשר את העברתו מדור לדור. הדנ"א מכיל את כל המידע לבנייתם של כל החלבונים בתא.

דנטורציה (Denaturation)

שינוי מרחבי של מבנה המולקולה ואובדן תכונותיה ותפקודה כתוצאה מטיפול כימי או פיסיקלי.

הידרוליזה (Hydrolysis)

פירוק כימי של חומר באמצעות מים ובנוכחות חומצות או בסיסים.

הידרופובי (Hydrophobic)

מיוונית: hydros - מים, phobos - פחד. מושג המתאר את התכונה של מולקולה לדחות מולקולות מים. מולקולות הידרופוביות אינן מסיסות במים. מולקולות אלו יוצרות קשרים בין מולקולריים מסוג ון-דר-ולס.

הידרופילי (Hydrophillic)

מיוונית: hydros - מים, philia - ידידות, אהבה. מושג המתאר את היכולת של מולקולה מסוימת להיקשר למולקולות מים על ידי יצירת קשרים בין מולקולריים מסוג קשרי מימן ולהיות מסיסה במים ובכל ממס קוטבי אחר.

היסטונים (Histones)

חלבונים בעלי מטען חשמלי חיובי וצורה כדורית המלופפים על ידי מולקולת דנ"א. ההיסטונים הם האחראים לאריזה הצפופה של מולקולת הדנ"א בכרומוזום.

המוגלובין (Hemoglobin)

מולקולת חלבון הנמצאת בתוך תאי הדם האדומים. מולקולת ההמוגלובין נקשרת למולקולת חמצן ונושאת אותה מן הריאות לשאר תאי הגוף. במצב תקין הדם מכיל 12-18 גרם המוגלובין ב-100 מיליליטר.

חומצה (Acid)

כל חומר שהחלקיקים שלו מסוגלים למסור פרוטונים (יוני מימן). לתמיסה חומצית ערכי pH קטנים מ - 7 ויכולת לסתור תמיסות בסיסיות.

חומצות אמיניות (Amino acid)

תרכובות אורגניות המכילות קבוצה אמינית וקבוצה קרבוקסילית. חומצות אמיניות מרכיבות את מולקולות החלבון.

חומצות אמיניות חיוניות (Essential amino acid)

חומצות אמיניות שהגוף אינו מסוגל לסנתז בעצמו וחייב לקבל אותן מהמזון, כמו מביצים וממוצרי חלב. קיימות תשע חומצות אמיניות חיוניות: איזולאוצין, היסטידין, ולין, לאוצין, ליזין, טריפטופן, מתיונין, פנילאלנין ותראונין.

חומצות גרעין (Nucleic acid)

קבוצה של מקרומולקולות המצויות ביצורים חיים ומשמשות לאחסון והעברה של הקוד הגנטי. תרכובות אלו הן מולקולות דנ"א ורנ"א.

חומצות שומן (Fatty acid)

חומצה קרבוקסילית הבנויה משרשרת ארוכה של פחמימנים. חומצות שומן הן המרכיבים הבסיסיים של ליפידים רבים, כולל טריגליצרידים. חלק מחומצות השומן מסונתזות על-ידי הגוף; אחרות - חומצות שומן חיוניות - חייבות להיות מסופקות לגוף באמצעות המזון.

חלבון (Protein)

תרכובת הבנויה משרשרת אחת או שרשרות אחדות של חומצות אמיניות. החומצות האמיניות מחוברות זו לזו בקשר פפטידי. חלבונים הם מרכיבים חיוניים של הגוף: הם מהווים את החומר המבני של שרירים, רקמות ואיברים, ומווסתים את תפקודי הגוף כאנזימים והורמונים.

טטראהדר (Tetrahedre)

מבנה מרחבי של מולקולות בהן קיים אטום מרכזי וסביבו ארבעה מתמירים. כאשר ארבעת המתמירים זהים, הם נמצאים במרחקים שווים, בזווית של 109.50 זה מזה.

טרנסלוקציה (Translocation)

תנועה של מולקולות רנ"א-מעביר בין אתרים A, P, E בריבוזום בתהליך התרגום.

כוחות ון-דר-ולס (Van der Waals force)

כוחות משיכה בין-מולקולריים המתהווים בין מולקולות שאינן קוטביות, בהן נוצר מצב של דו-קוטב רגעי. היווצרות של דו-קוטב רגעי מאפשר מצב בו הקוטב השלילי של מולקולה אחת יימשך לקוטב החיובי של מולקולה שכנה. כוחות אלו חלשים למדי והם מתחזקים ככל שמסתן של המולקולות עולה, ככל שהן קרובות זו לזו, וככל ששטח הפנים גדל.

כיראליות (Chirality)

תכונה של מולקולה המורכבת מאטום מרכזי כשסביבו ארבעה מתמירים שונים. האפשרות לסידור מרחבי שונה של האטומים יוצרת שתי מולקולות המוגדרות כאיזומרים אופטיים. שמם ניתן להם בזכות היותם בעלי פעילות אופטית: אם מקרינים עליהם אור מקוטב, הם מסובבים את מישור הקיטוב בכיוונים שונים. המונח כיראליות נגזר מהמלה היוונית Cheir שפרושה יד.

כרומוזום (Chromosome)

גופיף המורכב משני כרומטידים. כל כרומטיד כולל מולקולת דנ"א המלופפת סביב חלבונים היסטונים באריזה צפופה.

כרומטיד (Chromatid)

כל אחד משני חלקי הכרומוזום הנוצרים בגרעין התא לפני חלוקת הגרעין. כל כרומטיד כולל מולקולת דנ"א המלופפת סביב חלבונים היסטונים באריזה צפופה.

ליפידים (Lipids)

קבוצות תרכובות פחמן שאינן מסיסות במים הכוללת מולקולות שומן ושמן.

מוטציה (Mutation)

שינוי במידע הגנטי של הדנ"א המתבטא בהוספה, בהורדה או בשינוי של נוקלאוטידים.

מונומר (Monomer)

(Monos=יחיד) מולקולה בעלת משקל מולקולרי נמוך יחסית המשמשת כ"אבן בניין" ומהווה יחידה חוזרת יצירת פולימר.

מיוגלובין (Myoglobin)

מולקולת חלבון, שבדומה להמוגלובין, נושאת מולקולת חמצן בתאי שריר. מולקולת המיוגלובין משמשת כמאגר חמצן בתוך סיבי השריר.

נוסחה אמפירית (Impirical formula)

נוסחה המציינת את היחס המספרי הפשוט ביותר של האטומים המרכיבים תרכובת מסוימת, למשל: $(C_4H_3O_2N)_n$.

נוסחה מולקולרית (Molecular formula)

נוסחה המציינת את מספר וסוגי האטומים הקיימים במולקולה אך לא את סידורם המרחבי.

נוסחת מבנה (Structural formula)

נוסחה המציינת את מספר וסוגי האטומים הקיימים במולקולה וכן את סידורם המרחבי.

נוקלאוטיד (Nucleotide)

מולקולה המורכבת מקבוצת זרחה, פנטוז ומבסיס חנקני ומהווה את יחידת המבנה הבסיסית של חומצות גרעין: דנ"א ורנ"א.

סליל כפול (Double Helix)

שתי שרשרות דנ"א המפותלות סביב ציר משותף. שתי השרשרות קשורות זו לזו בקשרי המימן שבין כל בסיס פוריני בשרשרת אחת לבסיס פירימידיני בשרשרת השנייה.

pH פיסיולוגי (Physiological pH)

רמת ה -pH בגוף האדם, הנעה בין 6 ל-8 pH.

פוליזום (Polysome)

קבוצת ריבוזומים הקשורים למולקולת רנ"א-שליח אחת. תרגום המידע שנמצא במולקולת רנ"א-שליח, מתבצע בו זמנית על ידי כל הריבוזומים בקבוצה.

פולימר (Polymer)

(Poly=רבים) מולקולת ענק (מקרומולקולה) שנוצרה מחיבור מספר רב של מולקולות קטנות הקרויות מונומרים.

פוליפפטיד (Polypeptide)

מולקולה שמורכבת ממספר רב של שיירים של חומצות אמיניות. מולקולות חלבון הן פוליפפטידים.

פוספוגליצרידים (Phosphoglycerides)

מולקולות פוספוליפידים המורכבות ממולקולת גליצרול.

פוספוליפידים (Phospholipids)

מולקולות המורכבות מחומצות שומן וקבוצת פוספאט. הפוספוליפידים הם מרכיבים של רקמות ואיברים ומשתתפים בתהליכי חילוף חומרים בגוף האדם.

פורין (Purine)

תרכובת אורגנית ארומטית, הבנויה משתי טבעות חנקניות דחוסות, בעלת מבנה מישורי.

פירימידין (Pyrimidine)

תרכובת אורגנית ארומטית בעלת מבנה טבעתי מישורי המכילה חנקן.

פנטוז (Pentose)

מולקולת סוכר בעלת חמישה אטומי פחמן.

פפטיד (Peptide)

מולקולה המורכבת משני שיירים של חומצות אמיניות או יותר, הקשורים ביניהם בקשר פפטידי.

ציטוזין (Cytosine)

אחד הבסיסים החנקניים המרכיבים את הנוקלאוטידים הבונים את מולקולת הדנ"א והרנ"א. הציטוזין הוא נגזרת של פירימידין וסימנו C.

ציטופלסמה (Cytoplasm)

האזור שמחוץ לגרעין הכולל את כל תכולת התא. הציטופלסמה עשויה מנוזל צמיג העשיר במומסים אורגנים ואי-אורגנים, הממלא את רוב נפחו של התא ומקיף את האברונים שבו.

קבוצה פונקציונלית (Functional group)

קבוצה של אטומים המהווים חלק מתרכובת, המשפיעים באופן מכריע על תפקודה. המונח מתייחס בדרך כלל לקבוצות כימיות הנמצאות בתרכובות הפחמן.

קבוצת זרחה (Phosphate)

שייר של חומצה זרחתית HPO_4^{-2}.

קוד גנטי (Genetic code)

אוסף כל הקודונים שבאמצעותם מתורגם המידע המצוי בחומצות הגרעין (רצף הבסיסים ברנ"א-שליח) למידע המגדיר חלבון (רצף החומצות האמיניות).

קודון (Codon)

יחידה של הקוד הגנטי - שלישיית בסיסים עוקבים על גבי רנ"א-שליח. לכל שלישיית בסיסים (למעט קודוני העצירה) מתאימה חומצה אמינית אחת. רצף הקודונים לאורך המולקולה של רנ"א שליח קובע את רצף החומצות האמיניות בחלבון.

קודון התחלה (Start codon)

הקודון הראשון על פני רנ"א-שליח שמתורגם לחומצה האמינית הראשונה בחלבון. הקודון הוא AUG.

קודון עצירה (Stop codon)

אחד משלושה קודונים שהופעתו על רנ"א שליח מציינת את סיום תהליך התרגום. לקודון עצירה אין חומצה האמינית מתאימה. שלושת קודוני העצירה הם: UGA, UAA, UAG.

קטיון (Cation)

יון בעל מטען חשמלי חיובי. בקטיון מספר האלקטרונים קטן ממספר הפרוטונים.

קרום התא (Cell membrane)

מבנה העוטף את תוכן התא ואת האברונים המצויים בתא. הקרום מורכב בעיקר ממולקולות חלבון וליפידים, אך מצויות בו גם מולקולות סוכר. הקרום מווסת מעבר של חומרים שונים אל התא ומחוץ לו.

קשר N-גליקוזידי (N-glycosic Bond)

קשר קוולנטי הנוצר בתגובה בין קבוצת הידרוקסיל בפחמן 1' בפנטוז לבין קבוצת NH בטבעת הבסיס חנקני, אגב שיחרור מולקולת מים (קבוצת ההידרוקסיל משתחררת מהפנטוז, והמימן - מהבסיס החנקני).

קשר אסטרי (Esteric Bond)

קשר קוולנטי הנוצר בתגובה בין חומצה ובין קבוצה כוהלית אגב שיחרור מולקולת מים (קבוצת ההידרוקסיל משתחררת מהחומצה, והמימן - מהקבוצה הכוהלית בפנטוז).

קשרי דו-גופרית (Disulfide Bond)

קשר קוולנטי הנוצר על ידי תגובת חיבור בין שתי קבוצות צדדיות של חומצות אמיניות ציסטאין המרוחקות זו מזו בשרשרת פוליפפטידית.

קשר פפטידי (Peptide Bond)

קשר קוולנטי בין שתי חומצות אמיניות שנוצר בתגובת דחיסה, במהלכה מתחברות שתי מולקולות ונפלטת מולקולה אחת של מים.

קשרי מימן (Hydrogen Bond)

כוחות משיכה בין-מולקולריים הקיימים בין מולקולה שבה מצוי מימן (בעל אלקטרושליליות של 2.1) למולקולה אחרת בעלת אטום עם ערך אלקטרושליליות גבוה, כגון: חמצן, חנקן ופלואור.

ריבוזום (Ribosome)

מבנה שמורכב ממולקולות שונות של רנ"א-ריבוזומלי וחלבונים. הריבוזום מהווה אתר ליצירת החלבון ומזרז תהליך זה. ריבוזומים נמצאים מחוץ לגרעין התא.

רנ"א (RNA)

חומצה ריבונוקלאית (Ribo Nucleic Acid), חומצת גרעין המתקבלת בתהליך תעתוק על פי קטע של אחת משרשרות מולקולת הדנ"א.

רנ"א-מעביר (Transfer RNA)

סוג של מולקולת רנ"א. כל מולקולת רנ"א-מעביר נקשרת לחומצה אמינית מסוימת ומובילה אותה אל אתר יצירת החלבון בריבוזום.

רנ"א-ריבוזומלי (Ribosomal RNA)

סוג של מולקולת רנ"א המרכיבה ביחד עם מולקולות חלבון את הריבוזום. רנ"א ריבוזומלי מתפקד גם כזרז בתהליך ייצור החלבון.

רנ"א-שליח (Messenger RNA)

סוג של מולקולת רנ"א. רצף הקודונים על גבי רנ"א-שליח מתורגם לרצף החומצות האמיניות הבונות את החלבון.

רשת אנדופלסמית מחוספסת (Rough Endoplasmic Reticulum)

מערכת צינוריות פחוסות עליהן צמודים הריבוזומים, שהם אתר יצירת החלבונים.

שיכפול (Replication)

תהליך בו ממולקולת דנ"א אחת מתקבלות שתי מולקולת דנ"א הזהות למולקולה המקורית מבחינת כמות הדנ"א והרכבו.

תעתוק (Transcription)

תהליך של העברת המידע התורשתי מהדנ"א אל הרנ"א לצורך יצירת מולקולות חלבון. בתהליך זה נוצרת מולקולה של רנ"א על פי רצף הנוקלאוטידים באחת משתי שרשרות הדנ"א.

תימין (Thymine)

אחד מן הבסיסים החנקניים המרכיבים את הנוקלאוטידים הבונים את מולקולת הדנ"א. התימין הוא נגזרת של פירימידין וסימנו T.

תרגום (Translation)

תהליך בניית פוליפפטיד בריבוזום על פי רצף הקודונים ברנ"א-שליח.

מקורות

איקן, ר. וזקבך, י. (1999). *לקסיקון דביר לכימיה*. תל-אביב: דביר הוצאה לאור.

לב, נ. (1987). *לקסיקון דביר לביולוגיה*. תל-אביב: דביר הוצאה לאור.

ניר, א. (עורך) (1989). *גוף האדם - המכונה שלא תיאמן*. תל-אביב: ספריית מעריב.

סטרייר, ל. (1979). *ביוכימיה*. תל אביב: הוצאת האוניברסיטה הפתוחה.

ערב, ר. (1977). *ביוכימיה I - חלבונים מבנה ותפקוד*. תל אביב: הוצאת האוניברסיטה הפתוחה.

אנגל, א. (2005). *הלקסיקון הרפואי השלם*. תל אביב: הוצאת ידיעות אחרונות.

פרימן, ע. ואברמוב, ס. (1994). *פרקים בביוכימיה*. חולון: המרכז לחינוך טכנולוגי.

Barrett, G.C. (Ed.). (1985). *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids*. London Chapman & Hall.

Becker, W.M., Kleinsmith L.J. and Hardin J. (2003). The *World of the Cell*. 5th Edition. N.Y: Addison Wesley.

Berg, J. M., Tymocyko, J.L. and Stryer, L. (2002). *Biochemistry*, 5th Edition. N.Y.: W.H. Freeman and Company.

Boyer, R.F. (2002). *Concepts in Biochemistry*, 2nd Edition. N.Y.: Wiley & sons

Levenberg, S., Huang, N.F., Lavik, E., Rogers, A.B., Itskovitz-Eldor, J. and Langer, R. (2003). Differentiation of human embryonic stem cells on three-dimensional polymer scaffolds, *PNAS*, 100(22), 12741-12746.

Mathews, C. K., Van Holde, K. E., and Ahern, K. G. (2000). *Biochemistry*. San Francisco: Benjamin Cummings Pub.

McKee,T. and McKee, J. R. (2002). *Biochemistry: the Molecular Basis of Life*, 3rd Edition. N.Y: McGraw-Hill.

Nelson, D.L. and Cox, M.M. (2004). *Lehninger Principles of Biochemistry* 4th Edition. N.Y: W.H. Freeman and Company.

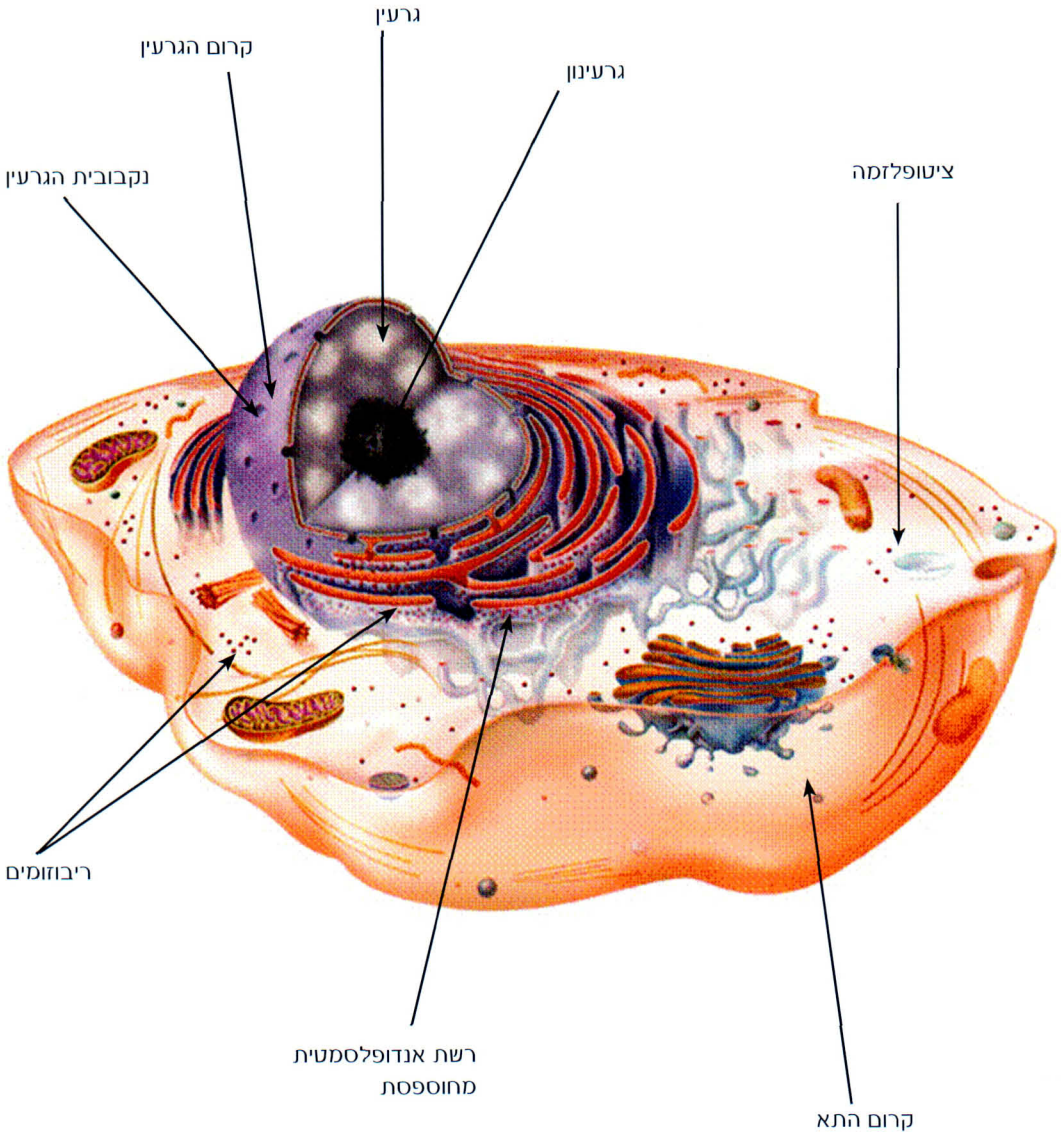
Thomas, M. G., Karl Skorecki, K., Ben-Ami, H.,Tudor Parfitt, T.,Neil Bradma N, and. Goldstein A.B (1998). Origins of Old Testament Priests. *Nature*, 394 (9 July): 138-40.

Tortora G.J. and Grabowski S.R. (2002). *Principles of Anatomy and Physiology*, 10th Edition. N.Y.: Wiley & Sons.

Voet, D., Voet, J.G. and Pratt, C.W. (2002). *Fundamentals of Biochemistry*. N.Y.: Wiley & Sons.

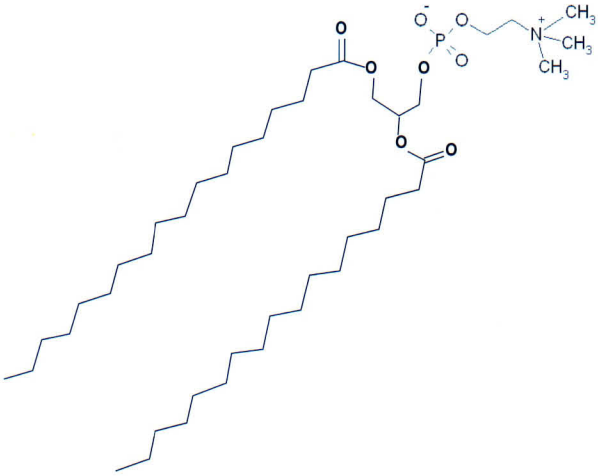
Wilson, K. and Walker, J.M. (Eds). (1994). *Principles and Techniques of Practical Biochemistry*. Cambridge: Cambridge University Press.

נספח 1. מבנה התא: חתך רוחב

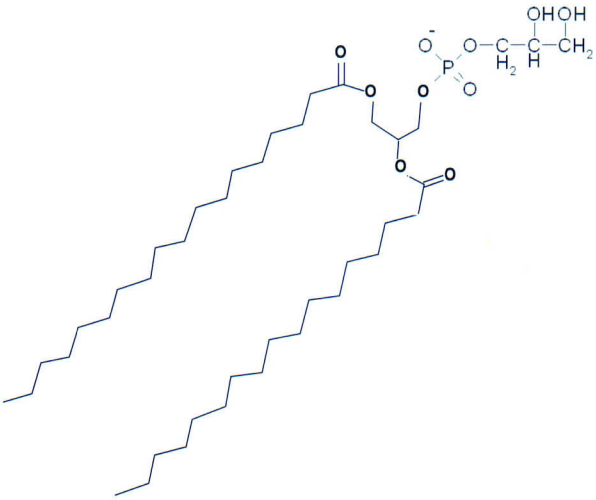


נספח 2. נוסחאות המבנה של מולקולות פוספוגליצרידים

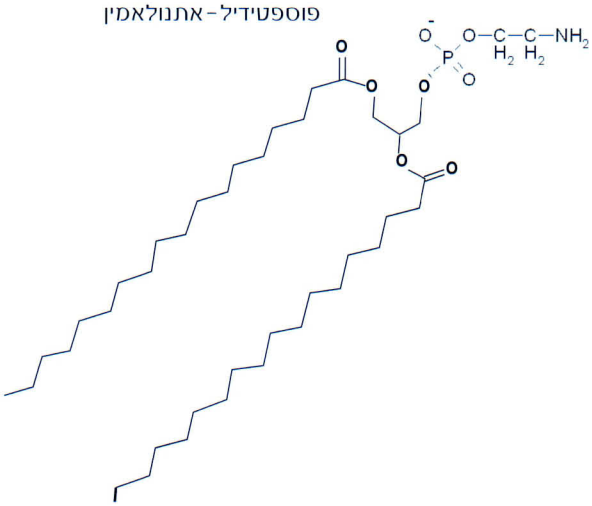
פייספטידיל - כולין



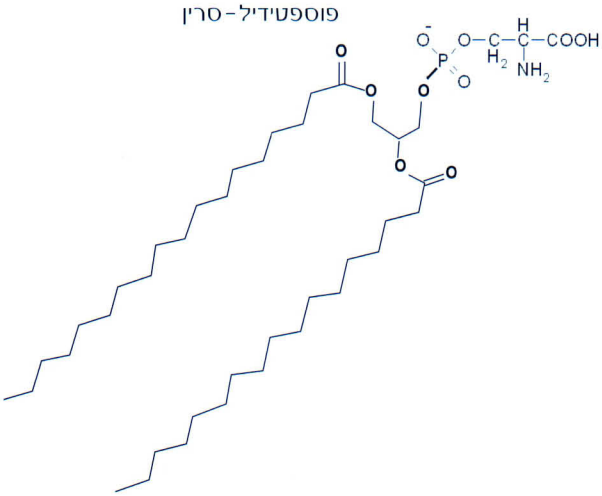
פוספטידיל-גליצרול



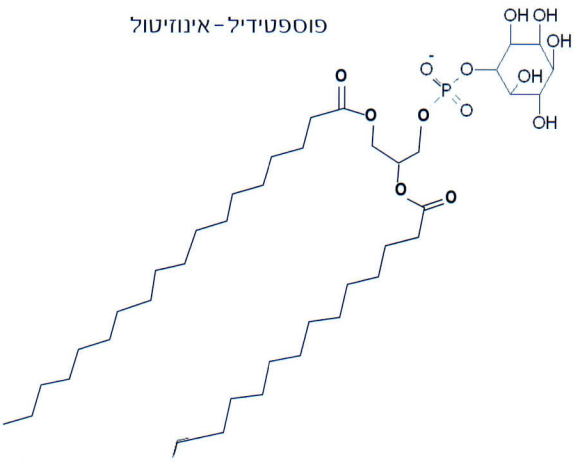
פוספטידיל-אתנולאמין



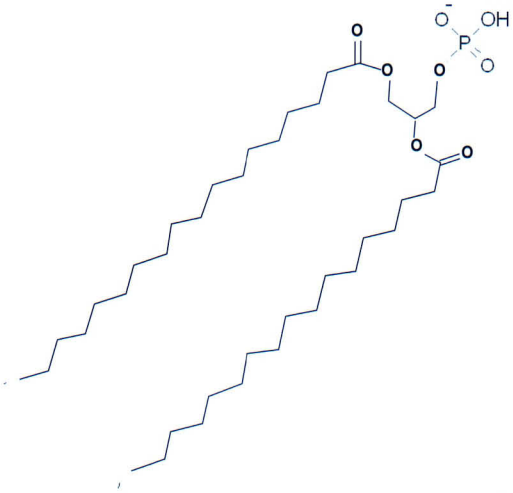
פוספטידיל-סרין



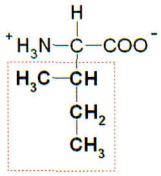
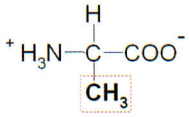
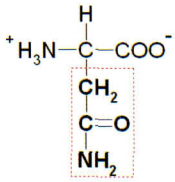
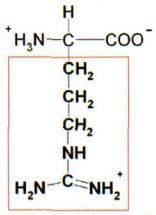
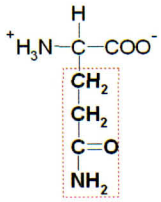
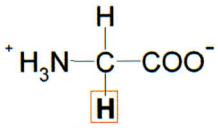
פוספטידיל-אינוזיטול



פוספטידט

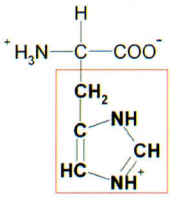
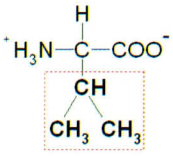
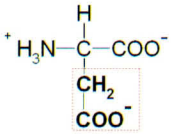
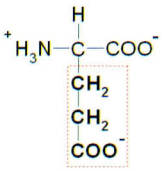
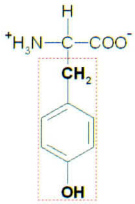
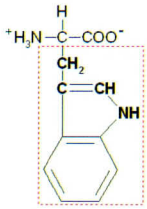
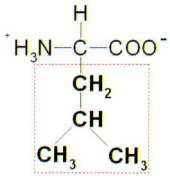


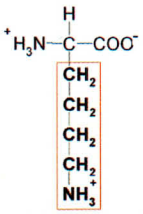
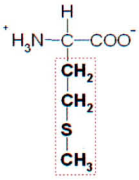
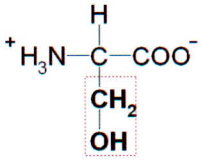
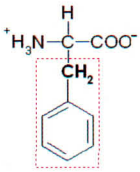
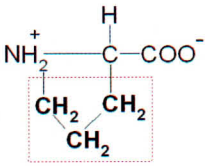
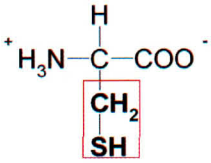
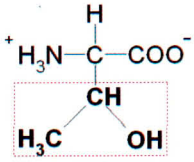
נספח 3. נוסחות המבנה והנקודות האיזואלקטריות של החומצות האמיניות

חומצה אמינית	קיצור השם	מסה מולרית [g/mol]	הנקודה האיזואלקטרית	נוסחאות מבנה
איזולאוצין	Ile	131	6.02	
אלנין	Ala	89	6.01	
אספרגין	Asn	132	5.41	
ארגינין	Arg	174	10.76	
גלוטמין	Gln	146	5.65	
גליצין	Gly	75	5.97	

הנתונים לקוחים מתוך הספר:

Nelson, D.L. & Cox, M.M. (2005). *Lehninger: Principles of Biochemustry*, 4th Edition. N.Y.: Freeman and Company, pg. 78

	7.59	155	His	היסטידין
	5.97	117	Val	ולין
	2.77	133	Asp	ח' אספרטית
	3.22	147	Glu	ח' גלוטמית
	5.57	181	Tyr	טירוזין
	5.89	402	Trp	טריפטופן
	5.98	131	Leu	לאוצין

	9.74	146	Lys	ליזין
	5.74	149	Met	מתיונין
	5.68	105	Ser	סרין
	5.48	165	Phe	פנילאלנין
	6.48	115	Pro	פרולין
	5.07	121	Cys	ציסטאין
	5.87	119	Thr	תריאונין

נספח 4. הוראות הורדה והתקנה של תוכנת - MDL Chime

1. היכנסו לאתר הורדת התוכנות של חברת MDL בכתובת: http://www.mdl.com/downloads
2. במידה ונרשמתם בעבר לאתר וקיבלתם סיסמה, היכנסו על ידי לחיצה על המילה login המופיעה בשורה הראשונה.
3. אם אתם עדיין לא רשומים, הירשמו לאתר על ידי לחיצה על המילה Register. בתהליך הרישום, חובה למלא את כל החללים המסומנים בכוכבית. הקפידו לרשום כתובת דוא"ל נכונה מאחר ובתום תהליך הרישום ישלחו אליכם שם המשתמש והסיסמה לכתובת זו.

   לאחר קבלת שם המשתמש והסיסמה בדוא"ל (תהליך הלוקח 15-5 דק'), אתם יכולים להיכנס לאתר הורדת התוכנות על ידי לחיצה על המילה login (הוראות בסעיף 2).
4. בחרו במוצר אותו אתם רוצים להוריד. במקרה שלנו **MDL Chime** עבור מערכת הפעלה **Windows**.
5. לחצו על כפתור "התחל הורדה" **START DOWNLOAD** הנמצא בחלק הימני עליון של המסך:
6. יופיע חלון ובו השאלה: **Do you want to run or save this file?**. סמנו את האפשרות של שמירה **(save)**. מומלץ לשמור בתוך תיקיית Program files.
7. בסיום תהליך השמירה יפתח חלון נוסף בו כתוב **Download Complete**, לחצו על **Run**. MDL Chime יתחיל בהתקנה אוטומטית.

באופן דומה מומלץ להוריד ולהתקין את תוכנת **ISIS Draw**, תוכנה המאפשרת שירטוט של נוסחות מבנה פשוטות ומורכבות.

שימו לב שתוכנת ISIS Draw, מאפשרת ציור של נוסחאות מבנה. כדי להציג את נוסחאות המבנה בצורה של מודלים תלת מימדים יש להתקין תוכנה בשם **ViewerLite_v5.0** אותה ניתן למצוא באתר של אוניברסיטת ג'ורג' מסון בארה"ב (George Mason University):

http://classweb.gmu.edu/sslayden/Chem350/info/viewerlite-install.htm

נספח 5. פעילות הדמיה ממוחשבת בנושא חומצות אמיניות ופפטידים

במטרה להכיר את המבנים המרחביים של החומצות האמיניות ותכונותיהן הפיסיקליות והכימיות, נעשה שימוש במודלים ממוחשבים שפותחו באוניברסיטת Carnegie Mellon בשם: Side-by-Side Images of Amino Acids. לאתר ניתן להיכנס בשתי דרכים: דרך אחת היא הקלדת הכתובת המלאה של האתר:

http://www.bio.cmu.edu/courses/biochemmols/AAViewer/AAVFrameset.htm.

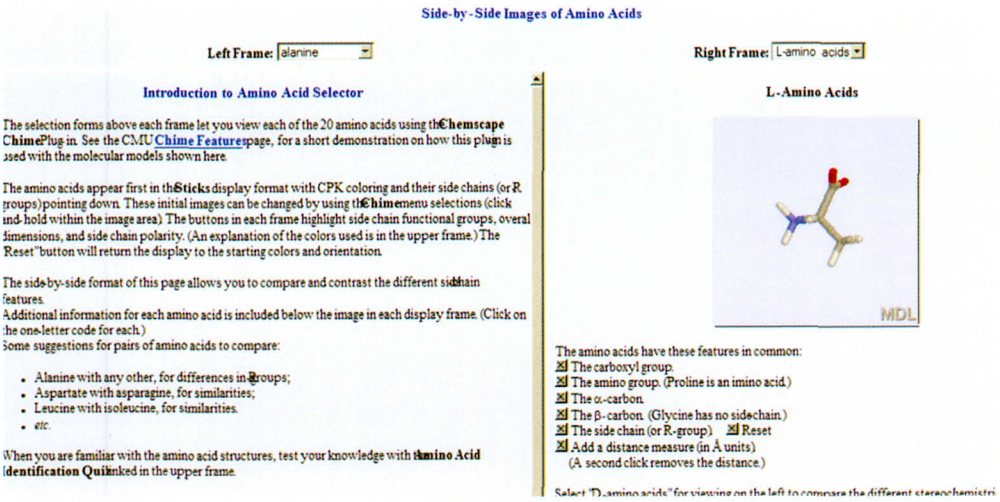
דרך נוספת היא שימוש במנוע חיפוש כגון גוגל www.google.com וכתיבת משפט חיפוש:

"side by side amino acid viewer" שיוביל אתכם לאתר המבוקש.

האתר מציג:

* מודלים מולקולרים של 20 חומצות אמיניות.
* מודלים מולקולרים של שישה פפטידים שונים.
* מידע כללי על כל חומצה אמינית ומידע על הקוטביות של הקבוצה הצדדית ואורכי קשרים.

האתר בנוי משני חלונות. בכל חלון ניתן להציג חומצה אמינית אחרת ולהשוות ביניהן.



מסך הפתיחה של האתר

עם הכניסה לאתר, מוצג מודל מקל (Sticks) כאשר האטומים השונים במולקולה מסומנים בצבעים שונים: אטום הפחמן C - אפור או שחור; אטום המימן H - לבן; אטום החמצן O - אדום; אטום החנקן N - כחול; אטום גופרית S - צהוב. בעזרת לחיצה על הכפתור השמאלי של העכבר באזור ההדמיה ניתן לבצע פעולות שונות כגון לסובב את המודל, לשנות צורות ייצוג, לסמן קבוצות שונות ועוד.

מטרת הפעילות:

* הכרת הנוסחה הכללית של החומצות האמיניות.
* הכרת הנוסחה המולקולרית של כל חומצה אמינית בנפרד.
* השוואה בין חומצות אמיניות לגבי המבנה, התכונות הכימיות והתכונות הפיסיקליות שלהן.
* הכרת הקשר הפפטידי ומבנים מרחביים של פפטידים שונים.

א. היכרות עם משפחת החומצות האמיניות

בשלב זה נלמד לעשות שימוש במערכת תוך היכרות עם משפחת החומצות האמיניות.

1. בעזרת לחיצה בכפתור השמאלי של העכבר והזזתו, תוכלו לסובב את המודל L-amino acids לכל הכיוונים. כוונו כך שתוכלו להבחין בקבוצות הפונקציונאליות השונות של המולקולה. נסו לזהות את החומצה האמינית המוצגת על ידי המודל.
2. רשמו במחברותיכם את כל הקבוצות או האטומים הנמצאים סביב אטום פחמן α. תוכלו להיעזר בכתוב מתחת לחלון בו מוצג המודל על ידי לחיצה על משבצות ה-X.
3. סובבו את המולקולה, כך שניתן יהיה לראות את כל האטומים, ורשמו את נוסחת המבנה של החומצה האמינית במחברותיכם. תוכלו לבדוק את עצמכם על ידי הקלקה על האותיות MDL, הנמצאות בפינה ימנית תחתונה של ריבוע ההדמיה, ובחירת 2D-Rendering, תאפשר מעבר למודל דו ממדי (נוסחת מבנה).
4. לחיצה על הכפתור הימני של העכבר ובחירה של 3D Rendering יחזירו את המודל התלת ממדי.
5. בעזרת הקלקה על MDL ובחירת Rotation, תוכלו לקבל מודל מסתובב. בחירה נוספת של Rotation תפסיק את הסיבוב.
6. בחירה ב- MDL וסימון Display מאפשר שינוי של צורת הייצוג של המודל, כגון :
מודל מסגרת (Wireframe), מודל מקל (Sticks), מודל כדור מקל (Ball & Stick), מודל ממלא מרחבי (Space fill). השוו בין צורות הייצוג השונות של המודלים ורשמו במחברותיכם: מה המשמעות של כל צורת ייצוג ומה כל צורת ייצוג מתארת בשונה מקודמתה.
7. התנסו בהסתרה וגילוי של אטומי מימן על ידי בחירה ב- MDL, סימון Options ו- Display Hydrogens. מדוע לדעתכם יש צורך באפשרות של גילוי והסתרה של מימנים במולקולה?
8. בחירה ב-MDL, סימון Dot surface ו- Van der Waals Radii מציגים מעטפת ון דר ואלס סביב המולקולה. הסבירו מה המשמעות של הנקודות האדומות, האפורות והכחולות סביב המודל של המולקולה. כתבו מה ניתן ללמוד על המולקולה והסבירו מדוע צורת ייצוג זו חשובה. תוכלו להיעזר בסימון מיקום ושמות האטומים על ידי לחיצה על Labels.
9. כפתור Reset (מתחת לחלון המודל) מחזיר אתכם למודל המקורי ולצבעים ההתחלתיים.

ב. היכרות עם החומצה האמינית גליצין

בחרו בתיבת הגלילה בשם Right frame, הנמצאת בחלק הימני עליון של המסך, בחומצה האמינית גליצין (Glycine). בחלון הימני יופיע מודל מקל של המולקולה, עשו זאת גם בחלון השמאלי.

שימו לב, לכל חומצה קיימים שם, סמל בן שלוש אותיות וקיצור סמל בן אות אחת. הסמלים מהווים קיצור שמם האנגלי של חומצות אמיניות.

סמנו בעזרת העכבר את האותיות MDL. לחיצה על הכפתור השמאלי של העכבר, תפתח תפריט הפעלה. בחירה ב-Display תאפשר לכם לעבור בין צורות ייצוג שונות של המודל. בחרו בצורת ייצוג כדור מקל Ball & Stick בצד הימני ובצורת ייצוג מקל בצד השמאלי.

שימו לב - הצבעים הם רק לצורך הבחנה בין האטומים השונים ואינם קיימים במציאות שכן כל אטום בנוי מאלקטרונים הנעים סביב גרעין הכולל פרוטונים וניוטרונים.

1. ציירו במחברת את שני המודלים של החומצה האמינית גליצין תוך רישום הסמל של כל אטום לידו.
2. החומצות האמיניות נבדלות זו מזו בקבוצה הצדדית שלהן. כתבו מה היא הקבוצה הצדדית של חומצה אמינית גליצין. הקליקו פעמיים על הריבוע מתחת לאחד המודלים שלידו כתוב:
Highlight the hydrogen that is substituted by R-groups in the other 19 L-amino acids.
(שפירושו הדגשת הקבוצה הפונקציונאלית) כדי לבדוק את תשובתכם.
3. האם החומצה האמינית גליצין היא קוטבית או לא?
בדקו את תשובותיכם בעזרת לחיצה על כפתור הקוטביות (Side chain polarity) שמתחת לחלון בו מוצגים המודלים. הסבירו את תשובתכם במונחים של מבנה וקישור.
4. כתבו את אורך המולקולה של החומצה האמינית גליצין ע"י הקלקה על כפתור ההפעלה:
(Units Add a distance measure in Å) .
5. חומצה אמינית אלנין היא אחת החומצות האמיניות הפשוטות ביותר. האם החומצה האמינית גליצין היא יותר או פחות פשוטה ממנה? הסבירו בהתייחס לקבוצות הצדדיות.
תוכלו לבדוק זאת ע"י בחירת חומצה אמינית אלנין בצד השמאלי של המסך.

2. בדקו את אורך החומצה האמינית אלנין. האם הוא ארוך או קצר מהחומצה האמינית גליצין? האם יש קשר בין אורך המולקולה לבין מורכבות הקבוצה הצדדית? הסבירו את תשובתכם.

ג. השוואה בין שתי חומצות אמיניות: לאוצין וליזין

1. בחרו בצד הימני של המסך את החומצה אמינית לאוצין (leucine) ובצד השמאלי את החומצה האמינית ליזין (lysine).
מלאו את הטבלה הבאה לפי המידע שמופיע מתחת לכל אחת משתי החומצות האמיניות.

	לאוצין	ליזין
שם אנגלי		
סימון ארוך		
סימון קצר		
מסה מולקולארית (גרם/מול)		

2. סמנו בעזרת העכבר את האותיות MDL. לחיצה על הכפתור השמאלי של העכבר תפתח תפריט הפעלה. בחירה ב-Display תאפשר לכם לעבור בין צורות ייצוג שונות של המודל. בחרו בצורת ייצוג כדור-מקל (Ball & Stick) עבור שתי החומצות האמיניות.
   א. רשמו נוסחת מבנה מקוצרת לכל חומצה אמינית.
   ב. לכל חומצה אמינית, ציירו מודל כדור-מקל של הקבוצה הצדדית(R) שלה.
3. מתחת לכל מודל של חומצה אמינית מופיעים כפתורי הפעלה המסומנים ב-X. כדי להפעילם, יש ללחוץ לחיצה ארוכה או שתי לחיצות רציפות על כל ריבוע.
נתחיל בכפתור המציג את הקבוצה הפונקציונאלית בקבוצה הצדדית של החומצה האמינית.

עבור כל אחת מהחומצות האמיניות לאוצין וליזין, סמנו את הריבוע:

Display the side chain amino group as Ball & Stick

בקטעי הטקסט הבאים, הקיפו את המילה המתאימה:

א. קבוצת האמין בחומצה האמינית ליזין נוטה לקלוט פרוטון ולהפוך ליון בעל מטען חשמלי חיובי, כמו שמופיע במודל $(NH_3)^+$. מכאן, שליזין הינה אחת משלוש החומצות האמיניות **הבסיסיות/החומציות**.

ב. הקבוצה הצדדית של לאוצין הינו פחמימני (הסתכלו במודל) והוא מכיל ארבעה אטומי פחמן, דבר זה משייך אותה לאחת מהחומצות האמיניות בעלת קבוצה צדדית **ההידרופובית/ההידרופילית** ביותר.

4. חומצות אמיניות משמשות כאבני הבניין של מולקולות גדולות יותר הנקראות חלבונים.

הקבוצה הצדדית של לאוצין נמצאת בדרך כלל באזורים הפנימיים של מולקולות חלבון.

הסבירו עובדה זו תוך שימוש במונחים של מבנה וקישור, אם ידוע שחלבונים נמצאים בתא בסביבה מימית.

5. התבוננו במודלים של המולקולות, איזו מולקולה ארוכה יותר?

בדקו את עצמכם ע"י הקלדה על כפתור ההפעלה: Add a distance measure (in Å units)

ומלאו את החסר:

א. אורך מולקולת החומצה האמינית ליזין הוא: _____.

ב. אורך מולקולת החומצה האמינית לאוצין הוא: _____ .

6. בראשית העמוד בדף האינטרנט ישנו סולם קוטביות. אם אתם לא רואים אותו, יש לגרור את החלונות התחתונים כלפי מטה עם הסמן של העכבר.

הקליקו מתחת לכל חומצה אמינית על הריבוע הראשון שלידו כתוב: Side chain polarity (פירושו הקוטביות של הקבוצה הצדדית) והקיפו את המילה המתאימה במשפטים הבאים:

א. לחומצה אמינית **לאוצין/ליזין** מסיסות גבוהה מאוד במים והיא בעלת קבוצה צדדית **קוטבית/לא קוטבית העוברת/לא עוברת** יינון במים ב- pH פיסיולוגי.

ב. חומצה אמינית **לאוצין/ליזין** היא בעלת קבוצה צדדית **קוטבית/בלתי קוטבית** שזיקתה ליצירת קשרים עם מים **קטנה/גדולה**, מכאן שחומצה זו בעלת קבוצה צדדית **הידרופובית/הידרופילית**.

ד. השוואה בין שתי חומצות אמיניות: טריפטופן וסרין

1. בחרו בצד הימני של המסך חומצה אמינית סרין (Serine) ובצד השמאלי חומצה אמינית טריפטופאן (Tryptophan) והשוו ביניהן:

א. כתבו את הנוסחה המולקולרית המקוצרת של הקבוצות הצדדיות של כל חומצה אמינית.

ב. מדדו את האורך של כל מולקולה. מה אורכן ואיזו מולקולה גדולה יותר?

ג. אחת מחומצות האמיניות המוזכרות היא בעלת קבוצה צדדית בלתי קוטבית והשנייה בעלת

קבוצה צדדית קוטבית שעוברת יינון במים ב-pH פיסיולוגי.

- עיינו במודלים של החומצות האמיניות וציינו איזו תכונה מתאימה לכל חומצה אמינית. הסבירו את תשובתכם במונחים של מבנה וקישור.
- בדקו את תשובותיכם בעזרת לחיצה על כפתור הקוטביות (Side chain polarity) שמתחת לחלון בו מוצגים המודלים.

ה. פפטידים - שרשרות של חומצות אמיניות

1. במערכת ישנה אפשרות לבחור פפטידים. בחרו בחלון הימני בדיפפטיד ובחלון השמאלי בטריפפטיד.

   א. כמה קשרים אמידים יש בכל פפטיד?

   סימון ולחיצה על כפתור ההפעלה: color blue the peptide ponds יציג את מיקום הקשרים הקיימים.

   ב. ציירו נוסחאות מבנה של שני הפפטידים.

   ג. התבוננו במבנים של הקבוצות הצדדיות ורשמו אלו חומצות אמיניות מרכיבות כל פפטיד.

   ד. זהו את הקבוצות הצדדיות בכל פפטיד וציינו עבור כל קבוצה צדדית האם היא קוטביות או לא.

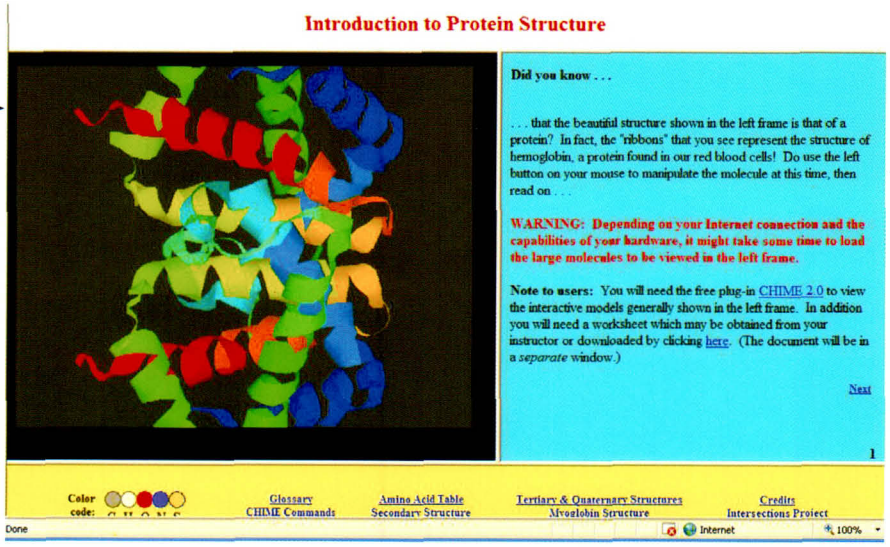
2. בחרו בפפטיד ארוך יותר ובדקו האם קיימים קשרי מימן בין החומצות האמיניות שבו?

   הקליקו על כפתור MDL בחרו ב Options וסמנו: קשרי מימן.

3. סכמו לעצמכם באלו פפטידים עשויים להיווצר קשרי מימן בין החומצות האמיניות.

נספח 6. פעילות הדמיה ממוחשבת בנושא המבנה המרחבי של חלבון

במטרה להכיר את המבנים המרחביים של חלבונים נעשה שימוש במודלים ממוחשבים שפותחו ב - Pasadena City College בשם: Introduction to Protein Structure. כתובת האתר:
http://www.paccd.cc.ca.us/instadmn/physcidv/chem_dp/chemweb/protein/intro.htm



חלון עליון מוצגות ההדמיות הממוחשבות

חלון מידע והסברים הכולל כפתורי הפעלה

מספר מסך / עמוד

סגל ניווט ומפתח צבעים

מסך הפתיחה של האתר

המודל שבמסך הפתיחה מתאר את המבנה המרחבי של מולקולת חלבון בשם המוגלובין הנמצאת בכדוריות הדם האדומות. ניתן לסובב את המודל ולצפות בו מכל הכיוונים בעזרת העכבר.
שימו לב שבכל חלון מידע רשום מספר עמוד (מצד ימין למטה). הניווט בין מספרי העמודים מתבצע על ידי לחיצה על המילים NEXT (הבא) או PREVIOUS (הקודם). את הפעילות נתחיל מעמוד 12.

המבנה הראשוני של החלבון

1. בעמוד 12 מוצג מודל כדור מקל של טריפפטיד.
   א. זהו את החומצות האמיניות המרכיבות טריפפטיד זה.
   ב. זהו את הצד ה-N טרמינלי וה-C טרמינלי.
   לבדיקת תשובתכם, לחצו על הכפתור Show label.
2. עברו לעמוד 13. לחיצה על הכפתור הפעיל יציג את השלד הפחמני של הטריפפטיד. מה תוכלו לומר על השלד הפחמני מבחינת האטומים המרכיבים אותו ומבחינת המבנה שלו?
   המשיכו לחקור את מבנה השלד הפחמני של הטריפפטיד גם בעמודים 14, ו-15.
3. בעמודים 16, 17 מוצגת שרשרת פוליפפטידית חדשה. על ידי לחיצה על הכפתורים הפעילים, ניתן לעבור בין צורות ייצוג שונות של המודל ולשנות צבעי רקע לצפייה טובה יותר.

א. מכמה חומצות אמיניות מורכבת השרשרת הפוליפפטידית?

ב. מהן החומצות האמיניות המרכיבות אותה?

ג. זהו את הצד ה-N טרמינלי וה-C טרמינלי.

ד. זהו את כל הקבוצות האמידיות (-CONH-). האם אטומים אלה נמצאים באותו מישור?

בפעילות זו ערכתם היכרות עם שרשרות פוליפפטידיות קצרות. יש לזכור, כי המבנה הראשוני של מולקולות החלבונים עשוי מעשרות רבות של חומצות אמיניות.

המבנה השניוני של החלבון

החומצות האמיניות, הקשורות בקשרים פפטידים, הן רק רמת הארגון הראשונית של החלבון, שקרויה המבנה הראשוני. למעשה, השרשרות הפוליפפטידיות מתקפלות במרחב על ידי קשרים וכוחות בין מולקולריים שיוצרים את המבנה השניוני.

1. עברו לעמוד 19 ותארו את המבנה הראשוני של הפוליפפטיד המוצג על ידי קביעת מספר החומצות האמיניות שמרכיבות אותו וכן את הסדר שלהם במולקולה. בנוסף, זהו את צד ה-N טרמינלי וה-C טרמינלי.
2. סובבו את המודל ונסו לזהות את סוג המבנה השניוני שמוצג במודל.

המודל שלפניכם מציג מבנה שניוני של פוליפפטיד המורכב מ-10 חומצות אמיניות (כולן אלנין) המסודרות בפיתול שנקרא סליל α.

3. סובבו את המודל עד שתראו את החלל במרכז הסליל של המולקולה. לאיזה כיוון פונות הקבוצות הצדדיות?
4. האם לדעתכם מולקולות קטנות יכולות להיכנס לתוך חלל הסליל? כדי לבדוק את תשובתכם, לחצו על כפתור שמשנה את צורת הייצוג של המודל לממלא מרחב. האם עדיין מופיע החלל במרכז הפיתול?
5. המשיכו לעמודים 20 - 24, כדי לחקור את המולקולה, להכיר את המבנה של השלד הפחמני וכיצד מסמלים מבנה של סליל α כסרט (ribbon) מפותל. זכרו, שבמרכז הפיתול לא קיים באמת "חור".
6. התבוננו במודל וציינו אלו קשרים בין מולקולריים מאפשרים קיומם של סלילי α ומייצבים אותם?
7. אלו אטומים מעורבים ביצירת קשרים בין מולקולריים אלו? נסו לזהות אותם בשרשרת הפוליפפטידית.

לבדיקת תשובתכם ולהמשך חקר המבנה השניוני, בצעו את המשימות בעמודים 25-34.

8. בעמוד 35 מיוצג בפניכם מודל של מבנה שניוני מסוג אחר. סובבו את המודל ונסו לזהות את סוג המבנה השניוני ובמה הוא ניבדל מסליל α.
9. המשיכו לעמודים 36 - 38 כדי לחקור את המולקולה ולהכיר את המבנה של השלד הפחמני. בדקו את צורת הייצוג של סרט (ribbon) והסבירו מדוע מיוחס למבנה זה השם "משטח"?
10. לחצו על הכפתור בעמוד 38 שלידו כתוב: Stick model overlaid into ribbon וענו על השאלות הבאות:

א. כמה משטחי β קיימים בפפטיד זה?

ב. האם כל המשטחים מסודרים באותו כיוון? הסבירו את תשובתכם.

ג. לאלו כיוונים פונות הקבוצות הצדדיות?

ד. אלו קשרים בין מולקולריים מאפשרים קיום של משטחי β?

ה. כיצד קשרים אלו נוצרים? (היעזרו בכפתורי ההפעלה בעמוד 39)

11. המשיכו לעמודים 40 - 42 וענו על השאלות הבאות:

א. בסלילי α ישנם קשרי מימן בין החמצן הקרבונילי לבין החנקן האמיני. קשרים אלה אינם מערבים את הקבוצות הצדדיות בחומצות האמיניות. האם במשטחי α מעורבות הקבוצות הצדדיות ביצירת קשרי מימן?

ב. מדוע הקבוצות הצדדיות של החומצות האמיניות, שמרכיבות את משטחי β, ממוקמות חלקן מתחת וחלקן מעל למשטח? הסבירו את תשובתכם.

בעמוד 34 תמצאו השוואה של שני המבנים השניוניים וכן תוכלו להיעזר בכפתורים מתחת למודל כדי לראות צורות ייצוג נוספות.

המבנה השלישוני של החלבון כדי לצפות בהדמיות של המבנה השלישוני והרביעוני של מולקולות החלבון, חיזרו למסך הפתיחה של האתר (או לחצו על TOP). בסרגל הניווט הצהוב שבתחתית המסך, לחצו על Tertiary & Quaternary Structure בעמודים 1 - 5 תוכלו לעשות חזרה על המבנים השניוניים של מולקולות החלבון שלמדתם קודם.

קיימות מולקולות חלבון שבנויות בעיקר ממשטחי β, אחרות בנויות בעיקר מסלילי α ויש גם כאלו שבנויות מתערובת של שני המבנים. המבנה השלישוני מתאר את צורת הקיפול של המבנים השניוניים בחלבון, כפי שתוכלו לראות בדוגמאות המוצגות בעמודים 6 ו- 7.

1. קיימים 4 סוגי קשרים המייצבים את המבנה השלישוני של החלבון. מהם? הפעילות וההדמיות בעמודים 9 - 20 ממחישות את סוגי הקשרים השונים.

2. כל אחת מצורות הקיפול, סלילי α או משטחי β, יכולות להיות מסודרות במרחב בצורה שונה: מבנה סיבי או מבנה כדורי.

א. מהו המבנה (סיבי או כדורי) של החלבון המוצג בעמוד 20? הסבירו תשובתכם.

ב. לחצו על הקישור Structure of Myoglobin המופיע בסרגל הניווט הצהוב בתחתית המסך. מהו המבנה של החלבון מיוגלובין? הסבירו תשובתכם.

ג. בהסתמך על המבנה המרחבי של מיוגלובין, כיצד תסבירו את העובדה שלמולקולה זו מסיסות גבוהה במים?

המבנה הרביעוני של החלבון המוגלובין

בעמוד 21 מוצג מודל של המבנה הרביעוני של מולקולת ההמוגלובין.

1. מכמה תת יחידות (שרשרות) מורכבת מולקולה זו?

2. האם המבנה של חלבון ההמוגלובין הוא כדורי או סיבי?

לסיכום, רשמו במחברותיכם את המאפיינים של כל אחד מהמבנים: ראשוני, שניוני, שלישוני ורביעוני של מולקולות החלבון ואילו סוגי קשרים מולקולריים ובין-מולקולריים מייצבים כל מבנה. הציגו זאת בטבלה.

נספח 7. פעילות הדמיה ממוחשבת בנושא הסליל הכפול של הדנ"א

במטרה להכיר את המבנים המרחביים של דנ"א נעשה שימוש במודלים ממוחשבים שפותחו על ידי חברת Accelrys. כתובת האתר:

http://www.accelrys.com/reference/gallery/ls_dna.html

היכנסו להדמיה המופיעה בריבוע הרביעי מלמעלה: Stick rendering of DNA על ידי לחיצה על:

dna_stick.msv. שימו לב, אם תלחצו על התמונה תקבלו הגדלה שלה, אך לא תוכלו להפעיל את ההדמיה באופן אינטראקטיבי.

אם אינכם מחוברים לרשת האינטרנט, תוכלו להשתמש בתוכנת ViewerPro/ViewerLite (להתקנת התוכנה ראה נספח 4) היכנסו לספריית התוכנה, בחרו בהדמיית DNA.msv, בחרו בצורת ייצוג stick וצפו בהדמיה.

המבנה המרחבי של מולקולת הדנ"א

א. סובבו את מולקולת הדנ"א. מכמה שרשרות בנויה מולקולת הדנ"א? כיצד ערוכות שרשרות אלו במרחב?

המבנה והכיוון של השרשרות במולקולת הדנ"א

ב. הגדילו את מולקולת הדנ"א. שימו לב לכך, שצורת הייצוג של מולקולת הדנ"א היא "מקל". (stick) אלו אטומים מייצגים הצבעים הבאים: אדום, צהוב, אפור וכחול? הסבירו את תשובתכם בהתאם לידע שרכשתם בנושא עד כה.

ג. אלו אטומים חסרים בהדמיה זו?

ד. אלו מולקולות מיוצגות בצבעים: 1. אדום וצהוב 2. כחול ואפור 3. אפור ואדום?

ה. זהו את הקשרים האסטריים (פחמן '3 ופחמן '5) ואת הקשר ה- N -גליקוזידי (פחמן '1) בכל אחת מהשרשרות.

ו. מהו כיוונה של כל אחת מהשרשרות? הסבירו את תשובתכם.

הקשר בין מבנה ותכונות מולקולת הדנ"א

ז. סובבו את מולקולת הדנ"א עד שתגיעו למבט מלמעלה של מולקולת הדנ"א (צורת עיגול).

1. אלו מרכיבים של מולקולת הדנ"א פונים לחלקה החיצוני (ההיקפי)?
2. אלו מרכיבים של מולקולת הדנ"א פונים לחלקה הפנימי?
3. איזו תכונה, הידרופוביות או הידרופיליות, הייתם מצפים שתהיה לחלקה החיצוני (ההיקפי) של מולקולת הדנ"א ואיזו תכונה לחלקה הפנימי? הסבירו את תשובתכם. והיעזרו בתשובותיכם לסעיפים ז 1 ו-ז 2 ובידע שרכשתם עד כה.

הבסיסים החנקניים

ח. סובבו את מולקולת הדנ"א וזהו את הבסיסים החנקניים.

1. האם לטבעות הבסיסים החנקניים יש מבנה מישורי או מרחבי?
2. האם לבסיסים החנקניים סמוכים (על אותה שרשרת) יש נקודות מפגש?

3. כיצד יכול מבנה זה לעזור בייצוב מולקולת הדנ"א? הסבירו את תשובתכם.

ט. האם הבסיסים החנקניים בשתי השרשרות נמצאים באותם המישורים? אם כן, מה היתרון בכך?

י. בחנו מספר זוגות בסיסים חנקניים הנמצאים בשרשרות השונות אך באותו המישור. האם זוגות הבסיסים שייכים לאותה משפחה (פורינים או פירימידינים)?

יא. מהי הזווית בין טבעות הבסיסים החנקניים ובין הפנטוז? מה היתרון בכך?

יב. חיזרו לדף הבית וצפו בהדמיות המופיעות בשלושת הריבועים הראשונים בזו אחר זו:

מודל דנ"א בצורת ייצוג כדור מקל dna_ball_stick.msv, צורת ייצוג סרטים dna_arrows.msv, וצורת ייצוג ממלא מרחב dna_cpk.msv.

ציינו מהו היתרון בשימוש בצורת ייצוג "מקל" לעומת צורת ייצוג אחרות לצורך פעילות חקר זו?

נספח 8. פעילות הדמיה ממוחשבת בנושא תעתוק ותרגום

במטרה להבין את תהליך התעתוק (לקבלת רנ"א מדנ"א) ותהליך התרגום (יצירת חלבונים מרנ"א), נעשה שימוש בהדמיה ממוחשבת המוצגת באתר:
http://207.207.4.198/pub/flash/26/transmenu_s.swf

מומלץ לעשות שימוש ברמקולים כדי לשמוע את ההסברים (ההסברים ניתנים באנגלית):

1. הקישו על המילה **Transcription** (תעתוק) ותוכלו להתבונן בסדרת סרטי אנימציה המתארים את תהליך יצירת רנ"א-שליח. (mRNA) ניתן לעבור מסרט לסרט על ידי לחיצה על "next". הסרט מהווה חזרה על פרק ג'. בסרט ניתן לראות את האזור בתא בו מתרחש התעתוק. הרנ"א-שליח נוצר בתוך הגרעינון המצוי בתוך הגרעין. הקישו על "main" כדי לחזור לתפריט הראשי.

1. האם מולקולה של רנ"א-שליח מכילה את כל המידע אשר בדנ"א?

2. הקישו על המילה **Translation** (תרגום) ותוכלו להתבונן בסדרת סרטי אנימציה המתארים את שלושת שלבי יצירת החלבונים: אתחול, התארכות וסיום. ניתן לעבור מסרט לסרט על ידי לחיצה על "next". הסרט מהווה חזרה על פרק ד'.

ב. מדוע נקרא רנ"א-שליח בשם זה?

ג. שלב ההתארכות (elongation) מחולק לשלושה שלבים (בסרט הם ממוספרים מ -1 עד 3). תארו מה מתרחש בכל שלב.

ד. מדוע נחוצה מולקולת מים כדי לנתק את הפוליפפטיד מרנ"א-מעביר בתוך תהליך היצירה שלו?

ה. כיצד קרויה קבוצה של ריבוזומים שעליהם מתקיים תהליך התרגום של מולקולת רנ"א אחת?

מבוא למדע החיים

↓

מחומצות אמיניות לחלבונים

↓

מבסיסים לחומצות גרעין

↓

מחומצות גרעין לחלבונים

באישור
גף אישור ספרי לימוד
משרד החינוך התרבות והספורט
אישור מס' 4182

0 005108809357
51-880935 דאנאקוד

הוצאת ספרים יסוד www.yesod.co.il