

סודות הפיסול של עצמות גופנו

מרצה: ד"ר אלעזר זלצר

מנחה:

צהריים טובים. קודם כל בקשה, לכבות את הפלאפונים. אתם מתבקשים. אני כבר רואה כאן פנים מוכרות. אני רואה שאנשים חוזרים. אני שמח מאוד לפתוח את ההרצאה השלישית בסדרה של ביולוגיה בגובה העיניים. דרך אגב, אתם גם זוכרים שההרצאות האלה עוברות תוך חודש – חודש וחצי לאתר האינטרנט. אתם יכולים לפתוח את הלינק ולראות בגובה העיניים ממש את ההרצאות והכי טוב שטלי הנחמדה עושה לנו לכבדי השמיעה. אז אני מאוד שמח להציג את ד"ר אלעזר זלצר מהמחלקה לגנטיקה מולקולארית. אלי סיים את הדוקטורט שלו כאן במכון אצל פרופ' כולה. היה במדיקל סקול בבוסטון. חזר והקים את המעבדה לפני 6 שנים. בטח תהיתם, גם אני תהיתי, מה בדיוק קורה מאחורי הכותרת היפה הזו "סודות הפיסול של עצמות גופנו". כמובן מיד בסוף ההרצאה מי שמתעניין יכול לשאול שאלות, נכון? אז תודה ד"ר זלצר על כך שהסכמת לתת לנו את ההרצאה.

ד"ר זלצר:

עכשיו שומעים? אז תודה שבאתם. כשחושבים על למה לעבוד על עצמות זה לא דבר כל כך אינטואיטיבי. הרבה יותר הגיוני אולי לעבוד על לב, כלי דם ו... שמסמל חיים. עצמות בד"כ בתרבות וגם במדע זה משהו שארכיאולוגים מוצאים. זה לא נשמע משהו כל כך מסעיר במיוחד ומה שאני אנסה בשעה הקרובה פחות או יותר לספר לכם, זה לתת לכם כמה טעימות מהמחקר שקורה אצלנו בקבוצה. והאריזה של הסיפור היא בעצם ניסיון להבין איך הצורה של העצמות נקבעת. אני אנסה גם לשנע אתכם למה זה חשוב להבין מה קובע את הצורה של העצמות. בכל זאת, כמו שאמרתי כשהתחלתי לדבר על למה ללמוד עצמות, רציתי לספר לכם את החוויה הראשונה שלי עם עצמות או שאולי הניעה את העניין הזה. סיפרתי את הסיפור כבר כמה פעמים אבל זה עדיין אני חושב סיפור לא רע. בכלל שבטח רובכם לא שמע. הסיפור הולך ארבעים שנה פלוס אחורה. תתארו לכם בית בגבעתיים, דירת 3 חדרים, מטבח כזה, יום שבת. אוכלים ארוחת צהריים אצל סבתא ואני מסתכל בעניין רב על איך סבא שלי אוכל את המרק עוף כי היתה לו דרך מאוד מיוחדת. אני מתאר שגם הסבא שלכם היה אוכל את זה ככה. הוא היה גומר את המרק עצמו ואז הוא היה לוקח את השוק של התרנגולת, שבד"כ סבתא שלי היתה מגישה לו, ואז היה טקס שבו בהתחלה היו אוכלים את העוף, לאחר מכן את השרירים. וסבא שלי לא היה משאיר בצלחת ואכל גם את הגידים שמחוברים לשרירים. מה שנותר זה עצם בזהקת שהוא היה מסתכל עליה בתאוה, וזה החלק שהכי עניין אותי כי אז הוא היה מניס אתה לתוך הפה שלו ומוצץ בתאוה את הלשד. כששאלתי אותו מה פשר ההתנהגות הוא היה אומר לי שבתוך העצם יש שוקולד. שנים ניסיתי להבין איך השוקולד מגיע לתוך העצמות וזו הסיבה בעצם שאני חוקר עצמות. זה סיפור אמיתי. עכשיו, אם בהתחלה באמת אמרתי שהעצמות היו, סימנו מוות. הרי שבמחקר של השנים האחרונות שמגיע מהרבה מאוד כיוונים, לאו דווקא ביולוגיים התפתחותיים, הופך את אט אט אני חושב את התדמית הזאת וממרכז את העצם בתור איבר או רקמה מרכזית שחשובה לתהליכים מאוד חשובים. אני אמנה רק כמה כי זה לא העניין המרכזי של ההרצאה הזו. הרקמה שדואגת שנשארו זקופים ועומדים ולא נראה כמו מדוזות זה הדבר הראשון. הדבר השני זה בית שמאכסן בתוכו את... זה לא רק בית חרושת לכדוריות דם, אלא יש הרבה מחקרים שמראים שהמרכיבים שבונים את העצם יש להם תפקיד מאוד מרכזי באינטרקציה וברגולציה בשליטה על המערכת הזו. כמובן שגם המינרל שנמצא בתוך העצמות – הקלציום פוספט הוא עתודה שיכול לשמש לתהליכים שונים בתוך הגוף שלנו וכו'. הדבר האחרון שהפציע במהלך השנים האחרונות זה התייחסות לעצם כאיבר אנדוקריני ויש... מאוד חזקים כדי להוכיח שלעצמות יש תפקיד מרכזי ברגולציה על האינסולין וע"י זה על המשטר המטבולי של הגוף שלנו.

אני חושב ששכנעתי אתכם מספיק שהעצמות ראיות למחקר. אז כמה מילים על מה שאנחנו עושים. אני ביולוג התפתחותי ואם צריך להראות תמונה אחת שממזהאת את העניין זו התמונה הזו. (מפנה למצגת) כמו שאתם רואים יש כאן ביצית בדרך להיות מופרית שאחרי זמן מה, תלוי באורגניזם שאנחנו עובדים עליו. עכשיו משהו כמו 18 יום אתה גומר עם עובר שלם שמכיל המון סוגים של תאים ורקמות. המון סוגים של איברים והכל נבנה בצורה מאוד מרשימה בקואורדינציה מאוד גבוהה כדי לאפשר את היצירה של יצור חי. כמובן שאנחנו לא מתעסקים, לא חוקרים ואי אפשר לחקור את הכל. אנחנו נמצאים בתוך נישא, התהליך של יצירת... שונים ב-over. .. שאנחנו מתעסקים איתם באופן ספציפי זה מצד אחד השלד שאדבר עליו היום ומערכת כלי הדם עליה לא אדבר, אך יש לנו פרויקטים רבים בתוך ההתפתחות של המערכת הזו. הסיבה ששמתים פה כמה איברים ומכונת אספרסו היא כדי להזכיר לי שאני צריך להגיד שהעיצוב של האיבר מורפולוגי שלו. כמו שאתם רואים הלב או הכליה או המעי. המורפולוגיה היא נק' מרכזית ביכולת האיבר הזה לתפקד. כלומר ביכולת האיבר לפעול. כמו שיש הגיון מאחורי תכנון של מכונת אספרסו, הגיון עיצובי מסויים שמאפשר לה לתפקד כמכונת אספרסו. הלב אם לא היה מתוכנן בצורה מסויימת, המעי אם לא היה פרוש לאורך מטרם רבים והכל... שמסוגלות להחזיר נוזלים לתוך הגוף – הפונקציה לא היתה מתבצעת כמו שצריך. הדבר האחרון שהפציע במהלך השנים שמכניסה אותנו לתוך הרצה שמנסה לקשור בין מבנה, כמו שראיתם בכותרת ההתעסקות במבנה העצמות. מה שאני אנסה להוכיח פה שהמבנה הוא קשור לפונקציה והפונקציה מגדירה את המבנה. אז אם דברנו על עצמות, אז איזשהו קורס ממש מהיר באיך עצמות נוצרות. לא נתעסק בזה יותר מידי. באופן כללי בגוף שלנו 2 סוגי עצמות. ההתפתחות שלהן מתחילה באותה דרך מתאים ראשוניים, תאי... שיכולים לבחור בין שתי תוכניות שונות. התוכנית האחת היא זו שנמצאת לנו במוח. זה עצמות ממברניות ומה שמאפיין אותם זה שהתאים שלהם הופכים לתאים שיוצרים את העצם וע"י זה עצם נוצרת בצורה מיידית. רוב העצמות שלנו לא נוצרות במהלך הזה אלא הן נוצרות במהלך שנקרא "התגרמות של תבנית סחוסית", שהטריק שקורה כאן זה שהתאים הראשוניים האלה הופכים קודם כל לסחוס שמשמש מן תבנית שבצורתו העצם תונח. מה שזה אומר, שהרעיון שבא מאחורי זה הוא שהרבה יותר קל לגרום לסחוס לגדול מאשר עצם גרמית וע"י זה אתה יכול להאיץ את הגדילה וההחלפה של העצם את הסחוס. ההחלפה היא תהליך שקורה בהדרגה, שמופיע אחריו. זה פחות או יותר מה שאמרתי כרגע. יש פה איזשהם כמה שלבים לתהליך הזה. מודל המתאר התגרמות של תבנית סחוסית. (מפנה למצגת) יש לכם כמה תמונות שמראות לכם את העובר בשלבים השונים שמתארות איך הדברים נראים. יש לכם פה תמונה של עכבר, יש כאן תמונה של היד והרגל שלו שרק מתחילה לצאת מהגוף של העובר. אפשר לזהות את הידיים הקדמוניות והאצבעות מופיעות. פה יש די שכולכם מזהים ופה יש... שמתארת את העצמות בתוך היד, ואתם תראו את העצמות האלה עוד הרבה היום. כאן יש תיאור של איך העצמות נוצרות. זה מתחיל מתאים... שעובר תהליך שבו הם נצמדים אחד לשני ויוצרים תבנית סחוסית שבשלב מסוים בהתפתחות מתחילה להיות מחולפת ע"י עצם שנמצאת פה בכחול. הסחוס גדל והעצם מלווה אותה כל הזמן. עקרונית העצם הגרמית היא מעין העתק של התבנית הסחוסית. שוב, למה חשוב העניין הזה בין צורה. למה חשוב ללמוד צורה? אתם יכולים לראות שלמרות שהעצמות נמצאות יש הרבה מאוד סוגים של עצמות. באופן כללי המבנה נשמר ביצורים שונים, אך כדי לאפשר להם לפעול בצורה שונה כל עצם ובעצם ביצורים שונים עברה אדפטציה מבנית מסויימת. והאדפטציה הזו היא בעצם התרומה של העצם ליכולת של היצור לבצע את הפונקציות השונות. כמובן, יש הבדל בין פונקציות של כלב מול אדם ומול חזיר. עוד נחזור לזה. אחת מהשאלות הראשונות ששאלנו במעבדה זה כשהתחלנו להסתכל על המודל שקיים כמעט בכל הספרים. (מפנה למצגת) כל text book שתפתחו תמצאו את המודל הזה בוורסיה כזו או אחרת. הסתכלנו על מבנה העצמות. זה עצם הנומרוס שנמצאת לכולנו כאן. ניסינו לחשוב

איך המודל הזה קשור לעצם האמיתית. איך הוא מסביר את יצירת המבנה, ואני חושב שתסכימו שאין כמעט קשר חוץ מהיכולת להבין את התארכות העצם. בין המבנה התלת מימדי לפלקט החד מימדי בתמונה. מה שניסינו לעשות בשנים האחרונות זה לחשוב מהם התהליכים שבעזרתם העצם יוצרת את המבנה התלת מימדי הייחודי שלה. אך לא רק זה. ניסינו גם להבין מה המערכות ששולטות על התהליך. העניין עם ההבנה של המבנה המרחבי כהבנה של הפונקציה של העצם הוא לא הגורם היחיד בגללו חשוב ללמוד על איך עצמות מתפתחות. גורם נוסף הוא היכולת שלנו להבין את התהליך האבולוציוני. אם אתם מסתכלים פה יש פה דיים שונות של יצורים שונים. זו די של עטלף זה סנפיר של לויתן ופה יש לנו זרוע – כנף של ציפור. אפשר לראות שמצד אחד המבנה מאוד ... מה זה אומר? זה אומר שלכולם יש את הנומרוס, את ה... וה... לכולם יש אצבעות. לחלק קצרות או ארוכות יותר. ללויתן יש סקפולה קצרה יחסית. כמו שאתם רואים שינוי במבנה האצבעות שלו שמאוד התאריך לעומת די של אדם או של קוף. שכמובן יש לנו זרועות עם מבנה שונה דק יותר שמאפשר לתפוס ולהתנועע. הבנת התהליכים המגדירים מבנה היא מרכזית בהבנתנו איך המערכות שינו את מבנה העצמות האלה וע"י זה אולי יש לנו אפשרות להביט קצת אל תוך התהליכים האבולוציוניים שאיפשרו את התהליך הזה. (מפנה למצגת) יש לנו פה עוד 2 דוגמאות שמצאתי מאוד שימושיות. עצם של לויתן ושל קוף. מצד אחד יש שימור אך צורה שונה של עצמות. אתם יכולים לראות שהסוס עומד על הבהון שלו ובאנלוגיה לכך רגל של אדם, מה שמסביר שאנחנו בגלל שאנחנו הולכים על 2 ולא על 4 יונים חייבים כך רגל יותר ארוכה, והרבה יותר עצמות מתוך עצמות הרגל גיסו לשמש את המרחב ע"י שינוי בצורה. כמו שאני אומר בשביל זה מאוד חשוב להבין איך הצורה השונה של כל עצם נקבעת. אם לא ... עם צורה שונה כמובן שהעצמות שלנו לא מתפתחות בעובר בחלל ריק, אלא הן מתפתחות, כמו שאתם מסתכלים על הידיים ששמתן פה. שכאן יש את השרירים של היד בצבע חום צבוע. כאן בצבע ירוק אפשר לראות את הגידים וכאשר אפשר לראות בכחול את התבנית הסחוסית של העצמות. ברור לגמרי שכדי שהיד תוכל לתפקד התפתחות העצמות, השרירים והגידים כולם חייבים להיות מסונכרנים באיזה צורה. חייב להיות ביולוגיה ברורה וחזקה שמסוגלת לקשר בין התהליכים השונים כדי שבסוף תהיה לנו די שנוכל להזיז. ללא התיאום הזה הינו גומרים עם רקמות שהתפתחו בצורה נכונה אך הקשר ביניהם לא קיים. הרעיון הזה הוביל אותנו להעלות את ההיפותזה המרכזית אותה אני מוליך בהרצאה זו. זה שבעצם המבנה של העצמות נקבע בצורה, או עובר רגולציה ע"י הרקמות השכנות. זה אומר הגידים והשרירים. זאת אומרת איפשהו צריכה להיות האינפורמציה על איך כל עצם נראית. כמובן יכול להיות שהאינפורמציה בתוך העצם או מחוץ לה, ומכיוון שאנו חושבים שהקואורדינציה בהתפתחות היא חשובה, אנו חושבים שחלק גדול בצורה של העצם בעצם הופקד בידיים של השרירים והגידים וזה מה שאני אנסה לשכנע אתכם לאורך ההרצאה הזו.

הסיפור הראשון אותו אספר לכם מתעסק במנגנון ששולט על יצירת בליטות בעצם. לא מצאתי תרגום יותר טוב. באנגלית זה נקרא יחסית עצמות/בליטות. (מפנה למצגת) הבליטות האלה כפי שאתם יכולים לראות כאן בתמונה מספר אנטומיה. בכחול ובאדום זה בדיק האזורים שהגידים מתחברים כאשר הם מחברים בין השרירים לעצם. פה אתם יכולים לראות דוגמא של כל הקומפלקס של מערכת השריר-עצם שיש בה גיד שמתחבר לעצם באזור מאוד מסוים. את העצם והפרק שמאפשר את התנועה. מה שנתרכז בו בשקופיות הבאות זה אחד מהבליטות האלה שנקרא ... יש אותו לכולנו בשליש העליון של הנומרוס שלנו, ושריר ה... שמגיע מהאזור של הגב מתחבר לנק' הזו. חשיבות ה... הוא לא רק לייצר נק' אחיזה אלא גם בזה שמבחינה הנדסית הם בנויים בצורה כזו שהם מפזרים את הכוח שהשריר מפעיל על העצם וע"י זה מקטינים את הסיכון לשבר. מה שאנחנו ניסינו להבין זה מי שולט על הבליטה הזו כמשל לכל שאר הבליטות שקיימות בעצמות. זה שוב המודל של איך העצם מתפתח. אתם זוכרים שאמתי לכם שאת האפשרויות, לא אמרתי – עכשיו אומר, אחת הדרכים המרכזיות להשפיע על איך העצם תראה היא פשוט ע"י שינוי התבנית הסחוסית. העצם מחליפה את התבנית הסחוסית ככה שזה הגיוני שבשינוי התבנית הסחוסית יושפע מבנה העצם. אני רוצה להזכיר בשינוי הזה שקורה בשלב הזה. פה אתם רואים את התבנית הסחוסית מהמודל. כך זה נראה בחיים האמיתיים. זה עוד פעם הנומרוס. שלושה – ארבעה ימים לפני לידת העכבר הזה. כדי לשנות את מבנה העצם אפשר להוסיף לו עוד בליטת סחוס כאן, וע"י זה נוביל למצב שהעצם תגדל בצורה רגילה לשני הכיוונים אך יהיה עוד גידול של הבליטה הזו, ובה נקבל החלפה גרמית שתתן את ההוספה הזו על העצם מעבר לעצם בקו האדום. רצינו לדעת מי שולט בהחלטה הזו על הוספה לתבנית הרגילה. (מפנה למצגת) המשפט הזה נמצא פה רק כדי להזכיר לי להגיד לכם שהמעבדה שלי (גנטיקה של עכברים) או דרך חשיבה מרכזית במעבדה אצלנו היא ע"י עבודה בעכברים. ע"י ניצול הגנטיקה הקיימת בעכברים. תשמעו אותי אומר את זה לאורך ההרצאה. היום אנחנו יכולים להפעיל גנים מסויימים או לסגור את הביטוי שלהם ברקמות מסויימות. הרמז הראשון לזה שהאינפורמציה לגבי בניית הרידג'ס האלה נמצאת מחוץ לעצמות באה כאשר הסתכלנו על עכברים ... בעכברים האלה לא נוצר גידול וכשהסתכלנו בעצמות האלה מה שראינו שלהבדיל מעצמות רגילות בהן יש בליטה קטנה שמצאנו ששווה להוסיף כדי לקבל את ה... מצאנו שהבליטה חסרה. כך נראה שהגידים מחזיקים את האינפורמציה על יצירת הבליטה. זה סכמה שמציגה בצורה סכמטית יותר. יש לנו שריר שנצמד לעצם ואנו מציעים שה... שולט על תהליך הגדילה ומה שננסה להבין בשקופיות הקרובות זה איך זה עובד. זה. כדי להבין איך ה... עושה את זה, מאחר ואנו ביולוגים מולקולרים אנחנו מחפשים מולקולות שידועות לעשות את העבודה. זה התחלנו להסתכל על גנים בגידים וניסינו לראות איזה מהם יכולות להיות מולקולות שמשפיעות על יצירת העצמות. הסתכלנו על מוטנטים של הגנים האלה בכל מיני מקומות כדי לראות מה המצב של ... לשמחתנו ראינו שגן שנקרא סקלרזיס שמתבטא רק בגידים משחק תפקיד מרכזי ותכף אראה לכם איך הוא משחק. רק אומר לכם שהגן הזה הוא גן שמבקר את הביטוי של גנים אחרים. כשהסתכלנו על הביטוי שלו בזמן הזה שה... נוצר, אפשר לראות את זה פה. רק למקם אתכם, האדום מה שיש פה שווה לכחול. הגיד שצמוד לאזור היה מבטא באמת סקלרזיס שם ה... לא נוצר. חסר שם. זה גן שמתבטא בגידים ומשפיע איכשהו על העצמות. העניין הוא רק שמצד אחד זה היה משמח כי מצאנו מולקולה ראשונה שמשפיעת בתקשורת בין גיד לעצם. אך מצד שני, סקלרזיס זה גן שמבקר ביטוי של גנים אחרים ובעצמו לא יכול להשפיע על תאים של העצם. סקלרזיס מבטא ביטוי של פקטור שידוע לעבור מתא לתא והוא זה שמסוגל להניע את תהליך יצירת העצמות. עכשיו היינו צריכים למצוא את הפקטור הזה, אז היינו צריכים לחזור ולחפש מולקולות שמתבטאות בגידים ... בדקנו ביטוי של מולקולות שמתבטאות ספציפית בגידים ומולקולות מסיסות שידועות לעבור מתא לתא. זה הסבר סכמטי למה אנחנו מחפשים. עשינו script כזה. אתם יכולים לראות את העצם והבליטה שאתם מכירים. פה יש ביטוי לסקלרזיס, הגן שאתם מכירים. לשמחתנו אחד מהגנים שעלה בצורה מאוד דומה קוראים לו BMP4 שהיא מולקולה שיש לה היסטוריה רחבה וידועה ביכולתה ל... יצירה של עצם. (מפנה למצגת) יש פה דוגמא יפה. צילום רנטגן של חיה שאני לא זוכר את מינה. אפשר לראות 2 עצמות ועוד גוש שתקוע באמצע השריר. זה קבוצה של שרירים שהינדסו אותה לבטא BMP4 בכמות גדולה ולכן היא יצרה פה עוד עצם מלאכותית שאפשר לראות ברנטגן הזה. לכן BMP4 נראה לנו מאוד מעניין ובאמת עשינו עבודה מאוד מסיבית לבדוק האם באמת סקלרזיס מבקר את הפעילות של BMP4 כי אמרנו שהוא מבקר גנים אחרים. באמת הצלחנו לראות שסקלרזיס יושב על האזור שמבקר את הפעילות של BMP4 וע"י זה מעלה אותה בתאים האלה. BMP4 מופרש בתאים האלה ומפעיל בקונדוציטים יצירה של עצם. עכשיו הניסוי האולטימטיבי שיוכיח חד משמעית באופן חלק שזה הסיפור. הרעיון היה לעצור את הביטוי של BMP4 רק בתאים האלה ולראות אם העצמות ישנו את המבנה שלהם. יש לנו את היכולת לעשות זאת בכלים גנטיים. זה הסבר של מה שאנו רוצים לעשות. ... ע"י זה לחסום את יצירת העצם. נסתכל על הגדילה של העצם. כמו שאתם יכולים לראות זה עכברים. הנומרוס בו עצרנו ביטוי של BMP4. בעצם הבורגרת, אם נסתכל... בעצם של BMP4 הבליטה חסרה למרות שהעצם עצמה התפתחה. זה בעצם מוכיח בצורה מאוד חזקה שהגידים ממלאים תפקיד מאוד מרכזי בעיצוב העצמות. עשינו את זה, לא הסתכלנו רק על הנומרוס וה... הסתכלנו על עוד מגוון רחב של עצמות וראינו שבחלק מהם לא רק הבליטה הזו, אלא מספר גדול של בליטות אחרות נעלם, אבל אני חייב לציין שלא כל הבליטות טובות שכן. עכשיו אנו בודקים מולקולות נוספות מהמשפחה של BMP4 האם הן משחקות תפקיד. בשקופית אפשר לראות: השרירים משתפים בתהליך הזה ואחרי שהבליטה נוצרת הם שולטים בכמה היא תגדל. לא הראיתי לכם את זה, תיקחו את המילה שלי לכך. הגידים מניעים את התהליך ע"י סינגלים מולקולריים. ומייצר גנים או חלבון או מבקר את הפעילות של הגן שמייצר חלבון ידוע ופעיל ביכולת הנעת

יצירת העצם. זה לגבי החלק הראשון. החלק השני שאני מאוד אוהב הוא בסרט הקצר הזה שיש לי פה כי הוא בעצם אולטרה סאונד של מוון הטכנאית של המעבדה ומראה כמה דברים מאוד נחמדים. א' הוא מראה שהיה פעם כפי ומסביר למה כלונו רוצים לחזור תמיד למקורות. הדבר הנוסף הוא מראה משהו שהוא די טריטוריאלי לפחות. אני לא רוצה לעשות אפליה למחשיים אחוז מהקהל שהיה פעם בהריון. שעוברים זיים והם זיים הרבה מאוד. זה מה-3 חודשים הראשונים. רק כדי להראות לכם שזה לא משהו שמור לבני אדם. יש פה כימות, גרף שמראה תמונה של אפרוח בתוך ביצה ומראה ש-3 ימים אחרי ההפריה האפרוח מתחיל לנוע במקצבים מאוד גבוהים, והמקום שאני רוצה לקחת את מה שאתם רואים פה זה להגיד שני דברים. אחד שעוברים זיים זה חשוב, תכף תבינו למה, דבר שני זה מראה שהמערכת שריר – גיד מבשילה מהר מאוד וברגע שהיא מתחברת העוברים זיים. החלק השני של ההרצאה יהיה ממוקד בחשיבות התנועה הזו. למה התנועה הזו חשובה אפשר לגזור מסינדרום שנקרא FETAL AKINESIA DEFORMATION SEQUENCE. זה רצף בעיות שהמכנה המשותף שלהן הוא שהעובר מסרב לזוז בתוך הרחם מסיבות שונות. אוסף של בעיות שכולן מתחברות לתוך סינדרום אחד. הבעיה שאני רוצה להתייחס אליה היא בזה שיש שיבוש ביצירת הפרקים. זה מעלה שאלה על האינפורמציה של התליכים שונים, על התליכי התפתחות. כמו שאתם זוכרים השאלה של איפה האינפורמציה לגבי היצירה של ה... גם פה אני רוצה לשאול שאלה איפה האינפורמציה לגבי היצירה של הפרק. מה שאני רוצה להראות לכם עכשיו זה בעצם שחלק גדול מהאינפורמציה השולטת ביצירת הפרק נמצא בשרירים או בתנועה של העובר. בטרם אכנס לעובי הקורה אומר לכם כי ניסויים שנעשו בשנים האחרונות הראו כי הפרקים שלנו נוצרים מקבוצת תאים קדומה בתוך העובר ומאוד מסויימת. בהתחלה זו קבוצת תאים מאוד קטנה שלאט לאט גדלה. אפשר להסביר את זה בקונספט של תאי אב. יש תאים שתפקידם זה ליצר פרק, את הפרקים שלנו. (מפנה למצגת) אתם רואים שאם מסמנים אותם בעובר, בשלב מאוד מוקדם – זה היד – אפשר לראות את הפרקים השונים בתוך האצבעות. הפרק של המרפק ויש למעלה, אתם לא רואים פה, אבל ה... של הכתף. אתם יכולים לראות שאם שמים את זה בשלב מוקדם... עדיין מסומנים ופה אפשר לראות חתך בו רואים שכל האיברים ביצירת הפרק, הרצועות וכו', כל הרקמות האלה מקורם בתאים האלה. מה שאתם צריכים לזכור ממה שאמרתי עד עכשיו שיש תאים, וההכרה שלהם שהם צריכים להפוך להיות תאי פרק מרכזי ביכולת הפרק להיווצר. עכשיו נשאלת השאלה אם אתה בנאדם שרוצה לשאול איך השרירים חשובים ליצירת הפרק איך אתה שואל את השאלה. אנו חשבנו שכדי לשאול את השאלה מה שאנו צריכים לאסוף זה סדרה של עכברים. בדיוק כמו האוסף של העוברים שיש להם בעיות שונות בגנים או במערכות שונות והסה"כ שלהם זה חוסר יכולת לזוז. אספנו סדרה שלמה של עכברים. זה לא חשוב הגנים או איך קוראים להם. מה שחשוב לדעת זה שאספנו 4 סוגים שונים של עכברים שהקו המשותף להם הוא או שלא נוצרו בהם שרירים ביד בזמן ההתפתחות העוברית או שנוצרו אך הם לא מסוגלים להתכווץ. בעצם יש לנו עוברים משותקים או בכל הוץ או לפחות בידיים שלהם. מה שעשינו זה לשאול שאלה מאוד פשוטה. אם אתה פוגע בשרירים מה קורה לפרקים. (מפנה למצגת) פה אתם רואים יש תמונה. הגדלה של הפרק של המרפק שזה בעצם העצם הנומרוס, העצמות האלה. ופה יש חתך דרך העצמות האלה. הראש של הנומרוס. ה... וה... פה יש מפרק שקיים בין 3 העצמות האלה. אם מסתכלים על העצמות בעכברים משותקים אפשר לראות שהפרק לא קיים. העצמות האלה פשוט מהוות יחידה אחת. אם מסתכלים, אין הפרדה בין שלושת העצמות האלה. לא רק העצמות של היד. אמרתי לכם שיש עכברים משותקים בכל הגוף, ואם מסתכלים אפשר לראות שאין הפרדה בין החוליות השונות, וניתן לראות שללא תנועה הם לא נוצרים. (מפנה למצגת) יש כאן תמונה של השלד של העכבר. בעיגולים צהובים או אדומים מסומנים כל הפרקים שאבדו כתוצאה מזה שאין תנועה. לא רק הפרקים נעלמים. הפרק הברך לא נעלם וגם חלק מאצבעות הידיים לא נעלמו. זה מעלה תהיות מאוד מעניינות ופשוטה שמראה שתאים מסויימים שצריכים ללכת בדרך מסויימת חשוב שילכו בדרך הזו. פה ניתן במיוחד, אך אני חושב שיש יותר מתוכנית אחת ליצירת פרק. יש פרקים שכנראה כן תלויים בתנועה וכאלה שלא. כדי להבין מולקולארית, או להתחיל להבין מבחינת תהליך מה קרה כאן, בוא נסתכל על התאים האלה שמטרתם ליצר פרק, ונסה לחדור לתודעה שלהם ולהבין האם הם יודעים מה הם צריכים לעשות או לא. מה שאפשר לראות פה זה שוב התאים מסומנים. פה יש סכמה מאוד לא מתוחכמת ופשוטה שמראה שתאים מסויימים שצריכים ללכת בדרך מסויימת חשוב שילכו בדרך הזו. פה ניתן לראות 2 תמונות שמראות ביטוי של גנים שאופייניים או לחסוח או לתאים האלה שהם תאי הפרוגניטור של הפרק. אתם יכולים לראות שיש הפרדה מלאה ביכולת התאים לבטא את שני המרקרים האלה. כאן ניתן לראות... נומרוס והאזור כאן שחור כיוון שהתאים לא מבטאים תאים שהם סחוס. לעומת זאת באזור של הפרק התאים מבטאים מרקר שהוא ספציפי לתאים של פרק. לעומת זאת שאר האזורים הסחוסיים לא מבטאים את המרקר הזה ואתה יכול לראות באמת שאם לשים את התמונות אחת על העצם. זה כאילו נפרדים תאי הפרק ותאי העצם. כשמסתכלים במוטנטים שלנו, לא משנה באיזה, רואים שבאזור הפרק התאים האלה מתחילים לבטא בנוסף למרקר של הפרק מרקר של סחוס. מרקר של עצם, של רקמה של סחוס. אם שמים ביחד אפשר לראות שהעצב כתום כיוון שאותם תאים מבטאים את שני הגנים. מה שזה אומר שבשלב הזה הם נהפכים להיות דואלים במקום להמשיך להיות single minded, במקום להיות קשובים רק לדבר אחד הם מתחילים לפתח פיצול אישיות. לא אראה לכם את המשך הרצף הזה אך הם מתחילים לבטא רק מרקרים של סחוס ולא של פרק, ולכן אנו מקבלים יצירת סחוס ולא פרק. מה שזה אומר זה אומר בעצם שהתנועה חשובה לתודעה של התאים. אוקי, אז עוד 2 מילים רק על איך מבחינה מולקולארית מה אנו יודעים לומר בנוסף. אנו יודעים לומר בנוסף, מה שאני רוצה להגיד זה שאוקי, אמרתי לכם שהתנועה או התכווצות השרירים חשובה כדי שהתאים האלה ידעו משהו. ידעו שהם תאי פרק. עכשיו השאלה איך הם יודעים את זה. איך האינפורמציה עוברת מהלחץ המכני, התנועה המכנית לתוך סיגנל ביולוגי שהתאים האלה יודעים לקרוא. אני צריך להכיר לכם פה מולקולה של חשוב לזכור את השם שלה. היא מולקולה מרכזית בתוך מרחק שמה הוא אדום ידוע ומעורב בהמון תהליכים שמעביר סיגנלים מחוץ התא לתוך התא. הם מערכות בתאים שלנו שמה שהם יודעים לעשות זה רואים סיגנל מבחוץ ומעבירים אותו לראות ובכך אומרים תיערך בהתאם. הבטא קטנין הזה הוא חלק מרכזי בתהליך. למה אני מעלה אותו? עבודות קדמות לשלנו הראו שבטא קטנין חשוב בתאי הפרק לשני דברים. הוא חשוב גם לחלוקת התאים כדי ליצור פול מספיק גדול שלהם אך גם כדי לשמור אותם בכיוון. מכיוון שבעצירת הביטוי של בטא קטנין ראינו שהפרק עובד ולכן חשבנו שמאחר ובאיבוד של בטא קטנין אין פרק... חשוב בתהליך שמתרגם את האינפורמציה הנומלטית של העובר. אתם יכולים לראות את הפרק בין הנומרוס לרדיוס ואתם יכולים לראות בכמה בעזרת טריק מאוד נחמד. יש עכברים שהם בעצם סוג של רפורטרים לפעילות של בטא קטנין. אתם צריכים לדעת מזה שאם בטא קטנין עובד באישהו תא התא מדליק אור כחול. בתאים בהם הוא לא עובד לא נדלק האור הזה. עשינו 'קרוסים' בין העכבר הזה למשותקים, ושאנו האם יש הבדל בהתנהגות של הבטא קטנין בין העכברים שהם משותקים לעכברים נורמלים. מה שאתם רואים פה זה דוגמא אחת למה שראינו. אמרתי לכם שבטא קטנין – נדלק אור כחול. אפשר לראות את האור הזה. אפשר לראות ירידה מאוד משמעותית בפעילות הבטא קטנין. זה חתך. אתם יכולים לראות את הפרק בין הנומרוס לרדיוס ואתם יכולים לראות בכמה הפעילות של הבטא קטנין ירדה פה לעומת ה... מה שגרם להציע שהתנועה המכנית מתורגמת לסיגנל שמפעיל בטא קטנין ומשנה את... התאים האלה. לסיום החלק הזה אני רוצה להגיד שמה שהראנו כאן, סיפקנו דוגמא לתהליכים התפתחותיים בהם תנועת העובר מרכזית לשמירה של ידיעה או התנהגות של תאים פרוגניטורים, תאי אב. לא יודע איך מתרגמים את זה לעברית. אני יודע – תאי מוצא. אני חושב שזה דוגמא אחת שיש כמוה רבות ומדגישה את החשיבות של אינטראקציה בין מערכות שונות כמו שריר, גיד ועצם בתוך ההתפתחות הנומלטית של העובר. אני רוצה לסיים בעוד דוגמה אחת מהירה ב-2 שקפויט שקשורה לאיך הצורה ההיקפית של העצם או... אם מסתכלים על המודל רואים שמה שיש פה זה בעצם פס כחול. אין שום הסבר כמעט לאיך העצמות שלנו יכולות לקבל היקף כזה או אחר או חתך היקפי, ואני לא יודע כמה מהם ראו עצמות, אך אני מניח שאתם מבינים שהעצמות הם מבנה מאוד מורכב ומשוכלל ולא צינורות חלולים והשאלה איך בודקים את זה. בשביל זה קנינו במעבדה מכוונת CT שפועלת על הרעיון של קרני אקס בדיוק כמו רנטגן וצילום של קופ"ח. אך להבדיל מצילום דו מימדי של קופ"ח המכונה הצינור ליצר תבניות תלת מימדיות וע"י כך נותנת לנו יכולת להבין בצורה יותר טובה את התהליכים ההתפתחותיים. פה יש העזמות בגדלים שונים. נסתכל על החתך המרכזי ואפשר לראות את הרצף של התפתחות העצם. אתם יכולים להעריך שהעצם מתחילה בצורה מעוגלת מאוד ואז ע"י תהליכי בנייה והרס נוצר מבנה שונה, אליפטי עם כיוונים מוגדרים. כשניסינו להבין איך הדבר הזה קורה

ראינו שהגדילה היא סקטוריאלי. כלומר, אם מסתכלים על השינוי ביום 16, 17, 18 ומכמתים את הגידול אפשר לראות שיש אזורים שונים בעצם שכמעט לא גדלו ולעומתם יש אזורים שגדלו מאוד. ע"י זה פשוט אפשר להבין איך העצם יוצאת מצורתה העגולה לצורה עם כיוון. מה שהיה מעניין בסיפור הזה, גם זה מעניין, יש פה פשוט סדרה של עצמות עם חתכים. אתם יכולים לראות שהתהליך שמור בכל העצמות אך המעניין שכל עצם מתעבה/גדלה לכיוון אחר, והשאלה מה שולט על התהליך על זה שעצמות גדלות בכיוונים שונים ולמה. ננסה גם לענות על זה בקצרה. מה שהיה מעניין זה שהסתכלנו על כל האזורים שגדלים ומתרחבים, וראינו שהם תמיד קורים באזור אליו העצם קמורה בתוכו. האזור הקמור הוא זה שגדל במהירות. כאילו להציע שהעצם מנסה להתיישר. אז שוב, השאלה מי שולט על התהליך הזה של ההתרחבות האלה. מכיוון שהיה לנו את האוסף האינסופי של העכברים ללא שרירים או עם שרירים שלא יודעים להתכווץ זו הייתה הזדמנות טובה לחזור לעכברים האלה. מה שקרה היה מרשים ומדהים לראות שאם אין פעילות שרירים או שהם לא מתכווצים העצמות גדלות בצורה סימטרית לגמרי, בצורת עיגול. אין שום יתרון לשום אזור. העצם גדלה לכל הכיוונים בצורה שווה. כאילו להגיד שהשרירים מצד אחד מעכבים גידול באזורים מסויימים ומצד שני מאיצים גידול באזור אחר. הסיבה שאנו מאמינים שנכונה זה פשוט כדי לאפשר לעצם להיות חזקה יותר מבחינה מכנית. אמרתי לכם שהאזור שגדל בצורה מואצת זה האזור אליו העצם מתכופפת. יש יתרון מכני ברור לכך שהעצם מנסה להתיישר. רק להציע את המודל של איך אנו חושבים שהעצם מקבלת את צורתה ההיקפית. אנו חושבים שבמקום להסתכל על העצמות בפני עצמן חשבו לקשור להם שרירים שמפעילים לחץ שגורם לעצמות להתכופף לכיוון מסויים. אז מה שקורה הכיוון אליו השרירים מכווצים את העצם הוא התהליך שבו גדל בצורה מואצת ומקנה לעצם צורה טיפוסית. למה הדבר הזה מאוד נחמד ואקשור את זה לרגע לאבולוציה שהתחלתי איתה. כל מה שצריך לעשות כדי לשנות את מבנה העצם הוא לשנות את כיוון השריר. זאת אומרת שהיה שינויים אבולוציוניים בחיות מסויימות והיה צורך שכל המערכת תשתנה, השריר, הגיד והעצם יתאימו עצמם מחדש במקום לדאוג שהשריר ישתנה, הגיד, העצם ישתנה. הקשירה הזו או החיבור של המערכת אם ניזונים ביניהם יכולה להבטיח שע"י שינוי בגורם אחד המערכת יודעת להשתנות ולעבור אדפטציה לכיוון השני ולעדכן עצמה לסיטואציה החדשה. (מפנה למצגת) זו השקופית החשובה ביותר שמציגה את האנשים שעשו את כל העבודה. אני לא עשיתי כלום. רק מדבר פה. מה שיש כאן, האנשים שניצבים פה זה 3 אנשים שכבר לא נמצאים במעבדה. שתי דוקטורנטים שסיימו ופוסט דוקטורנטית אחת. .. התחילה אצלי במעבדה וממשיכה בתוך סטודנטית דוקטורנט. רועי עבד על היכולת של הסחוס לעבור אדפטציה. כי הסחוס הוא בלי כלי דם בתוכו. שרון שראיתם אותה עם הילד שלה היא טכנאית המעבדה יחד עם סרגיי. עדי עובדת גם על מנגנונים ששולטים בהתפתחות כלי דם. חגי עובד על קשר בין עצמות לכלי דם בסיפור מאוד מעניין שלא הספקתי לדבר עליו היום. עינת עשתה את הסיפור הראשון שראיתם על הקשר בין הגידים לגדילה של הבליטות האלה שנמצאות על העצם, ואמנון הוא האיש שעשה את העבודה על ההשפעה של השרירים על איך העצמות יוצרות את היקפן. ליטל בדיוק גמרה לפני יומיים את המאסטר שלה ועכשיו היא מאסטר ספלינטר במעבדה וסטודנטית שממשיכה בתור דוקטורנטית ועובדת על הקשר בין חוסר בחמצן ל.. שנמצא בתוך סחוס. תומר עבד עם אמנון על פרויקט ההבנה של הקשר בין השרירים לעצמות. תומר חיה מיוחדת כי הוא יודע לקשר בין עולם המחשבים לביוולוגיה ומאפשר לנו הסתכלויות מאוד מיוחדות ע"י זה שהוא יוצר אלגוריתמים מיוחדים שמאפשרים לנו להבין בצורה יותר טובה. שי הוא מאסטרנט במעבדה שעובד על הפיקה של הברך שזו עצם שגדלה בתוך גיד ואנו מנסים להבין איך המערכת האלה נוצרות. אני מודה לכם. תודה רבה.

דין:

ש: מה התפקיד של חשמל בתהליך?
ת: השאלה הייתה לגבי מה ההשפעה של חשמל או מה הקשר לתאים שיוצרים את העצם, והתשובה היא מאוד קצרה ופשוטה – אני לא יודע. אין לי מושג בדבר הזה. זה יכול להיות מעניין.
ש: השלד בשקף הראשון של איזה בע"ח?
ת: התמונה היא הפקה של יוליה שהיא גם אמנית מוכשרת. זה עובר של עכבר שעבר דיסטורשן בפוטושופ כדי לייצר את הצבעים היפים האלה.
ש: של דינזאור.
ת: כן, זה מה שכולם חושבים.
ש: אתה יכול להגיד כמה מילים על אנשים שהיו כמה ימים ללא גרביטיצה ולא הצליחו לעמוד על הרגליים. היה איזה תהליך ניווני.
ת: נכון. אני לא רופא ולא פיזיולוג. השאלה הייתה לגבי אנשים שחזרו מהחלל שהיה להם קשה ללכת. באופן כללי, גם כשאתה יושב ברגע זה ונח לכאורה השרירים שלך מפעילים טונוס מאוד חזק על השלד והטונוס הזה חשוב גם לקיום השריר בצורה פעילה. מה שקורה זה שאו שיתוק או לחילופין אם אנשים עושים גבס או כל פעילות המגבילה את תנועת הידיים. מה שקורה בחלל אין הגבלה אך אין כוח, אתה לא פועל מול כוח ולכן יש איבוד מסת שריר מאוד גדולה ולכן האנשים האלו מתקשים כשהם חוזרים.
ש: מישהו שצריך לשכב 3 חודשים בגבס.
ת: עושים פיזיותרפיה.
ש: מה עם חשמל לשריר במקרה הזה?
ת: יכול להיות.
ש: אתה יכול לתת דוגמאות לממצאים ... בבריחת סידן? מה הקשר בין יצירת עצם ל..
ת: שאלה מתבקשת. התשובה לא ברור אם תהיה טובה כמו השאלה. אני מומחה קטן מאוד בסיפור הזה ואני גם חושב שממה שהצלחתי להבין אנו עדיין רחוקים מהבנה של בריחת סידן. אנשים יודעים להסתכל, אנשים היום כשמסתכלים על בריחת סידן מאפיינים את זה על ידי כך שאתה בא לרופא, עושה צילום רנטגן, בודקים את כמות המינרל בעצם ואומרים לך איך אתה יחסית לממוצע ואם אתה .. אתה נחשב עם בריחת סידן. החוקק של העצם נובע מהרבה מאפיינים ולא תלוי רק בכמות המינרל אלא גם במבנה. יש אנשים שהמבנה שלהם משתנה ביכולת העצם לתמוך. אני יכול להגיד שאנו מתחילים היום להסתכל ונגעתי בזה בסוף, בכך שתומר מייצר היום מפות שמסוגלות לתת הסתכלות כללית כלשהי על החלוקה של המינרל בתוך העצם. קשרנו קשרים עכשיו עם איכילוב כדי לקבל דוגמאות של הרבה מאוד אנשים וע"י השוואה של מפות שלהם לנסות לזהות אזורים מסויימות שמאפיינים חולים בבריחת סידן וע"י כך נוכל להבין סממנים יותר ברורים מול ההסתכלות הרחבה הזו על מנת שנוכל להיות מסוגלים להגיד אם אתה ... כזה או אחר אתה חולה. אנו רחוקים קילומטרים מלהבין משהו בסיפור הזה. אני לא רופא ולא מומחה באוסטופורוזיס.

תודה רבה לכולם.