

מוות תאי מתוכנת – כרוניקה של מוות ידוע מראש – פרופ' אלי ארמה, 12.6.2018

פרופ' אלי ארמה: אציג את עצמי, אני מהמחלקה לגנטיקה מולקולרית פה במכון ויצמן. היום נדבר על מוות תאי מתוכנת, אם זה נשמע לכם יידיש, בסוף הרצאה בטוח שכולכם תבינו בדיוק מה זה אומר. המעבדה שלנו חוקרת את הנושא של מוות תאי מתוכנת, אני מקווה שבסוף הרצאה נוכל להגיע למה אנחנו עושים כיום. לפחות זו הכוונה, בואו נראה איך נתקדם. כשאנחנו חושבים על מוות, כל אחד מאיתנו יכול לחשוב על המוות של עצמו; בדרך כלל חושבים על משהו שלילי, נגטיבי, חלק מאיתנו יכולים לדמיין את המוות, רובנו מתעלמים מזה. התעלמות זה משהו בסיסי מאוד, בעיקר לאור זה שבמשך כל חיינו אנחנו מלווים במוות שמתרחש בתוכנו. המוות שמתרחש בתוכנו זה מוות תאי מתוכנת. בזמן שאני מרצה פה בפניכם ואתם יושבים, בעצם המון תאים בגופנו עוברים מוות; ואני אנסה להעביר לכם את החשיבות של התהליך הבסיסי הזה. בנוסף, מה שלא היה בכותרת, אני אחבר את זה לשאלה איך התחלנו להבין כיצד מתרחש מוות תאי ומה החשיבות שלו. זה קשור לחיות מודל שאנו משתמשים בהם.

עכשיו רק כדי שנראה שכולנו על אותו קו, אציג לכם את הבסיס למרות שברור לי שאתם יודעים את זה. אבני הבניין של כל היצורים החיים, מחד תאיים עד רב תאיים מורכבים, הם תאים. כמו שבבניין אם יש לנו לבנה שמתקלקלת, צריך להחליף אותה, כך אם יש תא שמתקלקל, צריך להחליפו בתא חדש. התא שמתקלקל בעצם מת. תיכף נגיע לאיך הוא מת ומה הורג אותו.

כשאני אומר תאים, ישנם יצורים שנחשבים אולי יצורים פגומים, כמו חיידקים, שמרים או אצה חד תאית; אלה יצורים שכל מהותם שהם מורכבים מתא אחד. הם דואגים לעצמם, לתא הספציפי הזה. במהלך האבולוציה היה מעבר מחד תאיים ליצורים רב תאיים, כאשר המחשבה שזה מתרחש 46 פעמים, בצורה עצמאית. בלתי תלויה אחת בשנייה. כלומר, אנחנו יכולים לחלק את יצורים החיים לממלכות – ממלכת הפטריות, ממלכת הצמחים, ממלכת בעלי החיים. מעבר מחד תא לרב תא מתרחש כך שלא היה אירוע נדיר ובמהלכו התפתחו הרב תאיים, אלא היתה התפתחות מחד תא לרב תא המון פעמים במיליוני שנים של אבולוציה. היו יצורים חד תאיים שנתנו את הפטריות, יצורים שנתנו את בעלי החיים. אלה יצורים שנחשבים רב תאיים לפחות בחלק הזמן, אלה היצורים הראשונים שהיו דומים לאלה שעשו את המעבר מחד תא לרב תא.

האצה החד תאית הזאת (בשקף) מאוד דומה גנטית לאצה הרב תאית *Volvocale*, שהיא פרימיטיבית, מורכבת מכמה תאים, חלקם מקדישים עצמם ליצור השלם, וזה הופך אותה לרב תא. זה יצור שהוא אמבה, חלק מהזמן הוא חד תא וחלק מהזמן רב תא, חלק מהתאים משרתים את המטרה של היצור השלם. המטרה של כל יצור היא להתרבות ולהעביר את הגנים שלו הלאה. חלק מהתאים מקריבים את עצמם כדי שהיצור השלם יוכל להעביר חלק מהתאים שלו הלאה.

קצת מספרים. כמה תאים, לדעתכם, יש לאדם בוגר? מה סדר הגודל? מיליארד, טריליון, מיליונים, אלפים? טריליונים? מי הולך עם טריליונים? 37.2 טריליון תאים יש בגוף האדם. המספר מאוד גדול. אבל מה שמאוד מפתיע אולי, זה שבעצם יש גם 100 טריליון חיידקים בתוכנו. זה בעצם פי 3 יותר מאשר כמות התאים. אם אנחנו חושבים על עצמנו בתור יצור מורכב מתאים, צריך לשנות את המחשבה הזאת, אנחנו מורכבים גם מהמון חיידקים, יותר חיידקים מאשר תאים. במשך אלפי שנות אבולוציה פיתחנו סימביוזה עם החיידקים האלה, היום יודעים שהם משתתפים כמעט בכל תהליך שלנו. כשאנחנו פגועים, או

שהחיידיקים לא מתפתחים כמו שצריך, מתפתחות מחלות רבות כולל סרטן. היום מדברים על אדם או יצור חי בתור מכלול של בעלי חיים.

ובכן, יש לנו 37.2 טריליון תאים, כמה סוגי תאים יש לנו?

קריאה: 200.

פרופ' אלי ארמה: יפה מאוד, זה כתוב פה... יש לנו 200 סוגים שונים של תאים – תאי עצב, תאי עצם, תאי דם. כולכם יודעים שיש המון תאים, אבל בסופו של דבר כל סוג כזה נחוץ כדי ליצור אורגניזם שלם. כמה סוגי תאים יש בפטריות? פחות. אמנם יהיו עצים שיהיו בהם יותר תאים מאשר בנו, אבל המורכבות אצלם היא פשוטה יותר כי הם עושים פחות דברים. הטבע הולך תמיד למינימום הדרוש. העצים לא צריכים לזוז אז הם לא צריכים שרירים, לא צריכים תאי עצב, ולכן המורכבות של העצים פחותה יותר.

יש שלושה תהליכים בסיסיים שתאים עוברים. תאים עוברים תהליכים רבים, אבל הבסיסיים מאוד הם: אחד, תהליך ההתרבות. אנחנו נולדים בתור עוברים, גדלים מאוד, לרוחב, לגובה, והגדילה אינה בגלל גדילת התאים אלא מכיוון שיש חלוקה והיווצרות של עוד תאים.

תהליך שני שהוא פשוט, הוא התמיינות. כדי לקבל 200 סוגי תאים, תאים שונים מתמחים בתפקידים שונים. אפשר לראות הבדלים גדולים בין תא זרע לתא עצב לתא דם. כל אחד התמחה בתפקידו. מעניין שאם נסתכל על גרעין התא, הדנ"א והגנים, נראה שהדנ"א הוא אותו דנ"א. אם הדנ"א אותו דבר בכל התאים, איך תא אחד הופך לזרע, ותא אחד לתא עצב? התוכנית הגנטית זהה בכלם, אז איך מקבלים 200 סוגי תאים.

קריאה: זה ביטוי של הגנים.

פרופ' אלי ארמה: זה ביטוי של גנים, יפה מאוד. התוכנית זהה, אבל בכל אחד מתאים אלה ישנו סט של גנים, חלקם חופפים כי אלה גנים עם תפקידים בסיסיים, חלקם גנים שמתמחים בדברים שונים. כאשר מדברים על התהליך השלישי בסיסי, זה מוות תאי מתוכנת; מתייחסים אליו בתור התאבדות תאית. אפשר לחשוב על מוות תאי מתוכנת בתור תוכנית התמיינותית, תוכנית גנטית – יש לנו גנים בתאים שכל התפקיד שלהם הוא לגרום לתא להתאבד. הוא גורם לתא להתאבד בצורה אופיינית, כך שבעצם זו תוכנית שהיא שמורה בכל בעלי החיים – מבעלי החיים הכי קדומים, בזאליים, כמו ספוגיים, עד בעלי חיים מורכבים כמונו. אם נסתכל על מוות תאי מתוכנת, הדמיון הוא גדול גם במורפולוגיה, בשלבי המוות, בצורת התאים, וגם מבחינה מולקולרית, איזה גנים משתתפים במוות הזה.

אז יש מוות תאי מתוכנת, אמרתי כמה הוא חשוב. אבל אפשר לחשוב על עוד מוות, תאים יכולים למות גם כתוצאה מפציעה. אני יכול לקחת סכין ולחתוך את היד, התאים פה ימותו. אפשר להפסיק לספק להם אנרגיה, הם יתנוונו וימותו. זה מוות נקרוטי, שנובע מפציעה. מוות כזה של תאים אנחנו לא אוהבים, הוא גורם לתגובה דלקתית חזקה מאוד. הסיבה היא – בואו תראו סרטון, איך המוות הזה מתרחש. אם יש פציעה, גם חיידיקים יכולים להיכנס פנימה, התא לא יכול לשמור על הומאוסטזיס, על יכולתו לשרוד, יש התנפחות של איברים בתוך התא, בסוף התא מתפוצץ ושוֹפֵך את התכולה החוצה. יציאת התכולה החוצה גורמת למערכת החיסונית להתגייס ולטפל בעניין. הרבה פעמים כאשר מערכת החיסון מתגייסת לטפל, היא יכולה גם להזיק. אם המוות הזה היה מתרחש אצלנו כל הזמן, לא היינו שורדים. מוות רצוי זה המוות התאי המתוכנת. אולי הצורה הכי ידועה של מוות תאי מתוכנת נקראת אפופטוזיס, זה נובע מהמילה היוונית שלכת, עלי שלכת – כמו שעלים בשלכת נופלים, חשבו שהתאים נושרים.

האנטומיה של המוות התאי המתוכנת, או הצורה שהתאים מתים, היא סטריאוטיפית, מאוד חוזרת על עצמה. התאים האלה מתחילים לשנות צורה, מתכווצים, יש דחיסה של הגרעין, ישנו ביקוע של הדנ"א, בסוף התא הזה הופך להרבה חלקיקים קטנים, אפופטוטיים, הם ממוחזרים על ידי זה שמגיעים תאים בולעניים, אוכלים את החתיכות האלה וממחזרים אותן. זה מוות שקט, לא מורגש, והוא מתרחש אצלנו. דיברנו על יצורים חד תאיים, שזה יצור שניזון רק מעצמו; הוא רוצה לגדול, לחיות. רוב רובנו מורכבים מכל כך הרבה תאים, כאשר כל מטרתם של התאים היא להביא אותנו למצב כזה שנוכל להעביר סוג תא אחד – גברים תאי זרע, נשים תאי ביצית – כדי להתרבות. כלומר, יש הקרבה של המון תאים למען שני סוגים מאוד ספציפיים של תאים.

זה לא כל כך טריוויאלי להבין איך במעבר מחד תא לרב תא התפתח מנגנון התאבדות; הרי חד תא שמתאבד לא נשאר ממנו כלום. מה התפקידים של המוות התאי המתוכנת? יש תפקידים של הסרת מבני גוף. דוגמא קלאסית – יש הרבה דוגמאות כאלה – ראשן שהופך לצפרדע. הראשן צריך זנב, הצפרדע לא, לכן הזנב נספג. עצם הזנב עוברת אפופטוזיס, התאים אלה נאכלים על ידי תאים בולעניים, והם חוזרים לגוף של הצפרדע כדי לתת את הבוגר. זה לא שהזנב נושר, זה מוות תאי מתוכנת, יש סיגנלים שאומרים לתאים האלה למות בזמן מסוים.

פיסול אברי גוף – זה קורה כל הזמן. הדרך של בעלי החיים או שלנו לייצר רקמות שונות בצורה ספציפית היא כזו שאנחנו מייצרים הרבה תאים שאיננו צריכים, וכשיש גוש תאים כאלה הם הורגים את התאים שהם לא זקוקים להם. למשל המבנה של היד, כדי להפריד בין האצבעות (בעובר) – התאים בין האצבעות עוברים מוות תאי מתוכנת. אפשר לחשוב על זה כמו על המנורה בבית המקדש – לקחו גוש של זהב, ובתוך הגוש זהב חצבו ועשו מנורה, לא הרכיבו אותה מקנים בודדים. אותו דבר יצירת רקמות בגוף. במהלך ההתפתחות, מוות תאי מתוכנת הוא חשוב, אלה דוגמאות קלאסיות, אבל כל רקמה בגוף צריכה את המוות הזה. כמובן מוות תאי מתוכנת נחוץ לסילוק תאים מסוכנים, מדברים על תאים עם פוטנציאל סרטני שנגרם מכל מיני סיבות. זה יכול להיגרם מנזק חיצוני כמו קרינה, זה יכול להיגרם מעישון, מאוכל מסוים וגם מטעויות שקורות במהלך חלוקת התאים בגוף. המכונות האלה לא עובדות במאה אחוז, נוצרות טעויות רבות. אם הטעויות האלה הן לא מסיביות, אם הן לא כאלה שמכסות המון שטחים בדנ"א, בדרך כלל יש מנגנון תיקון. אם יש הרבה פגמים בדנ"א, התא לא יכול לתקן את עצמו, וזה יכול להיות מאוד מסוכן כי הוא פוגע בגנים ספציפיים שיכולים להוביל לסרטן ואז הוא מאותת: אני רוצה להתאבד. הוא פשוט מפעיל אותות ומגיע למנגנון של אפופטוזיס, שתפקידו להרוג את התא. אם זה לא מתקיים, אם במהלך התפתחות העובר הקרומים של אצבעות לא מתים, האצבעות לא נפרדות, יש תופעה בשם סינדקטיליה, אנשים שנולדים עם אצבעות מאוחות אחת לשנייה. יש אצבעות, רואים את הקרומים שמחברים ביניהן; מן הסתם התופעה מטופלת בניתוח, אבל ייתכן שיש להם עוד פגמים כי המערכת של מוות תאי לא עובדת אצלם בצורה מושלמת.

בעופות מים אנחנו לא רוצים שתהיה היעלמות של הקרומים הללו, אז הם לא מקבלים את הסיגנל הזה. באבולוציה הם מקבלים קרומים גדולים יותר שעוזרים לשחייה. כך שאותו מוות תאי שרואים במהלך ההתפתחות העוברית בין האצבעות שלנו, לא רואים אצל עופות מים.

אבל אמרנו שאם מנגנון המוות התאי לא עובד כשורה, זה יכול לפגוע בהרבה רקמות. הראיתי לכם פה אצבעות לא מופרדות, אומרים שאצבעות אפשר לתקן בניתוח. מה שאי אפשר לתקן זה המוח. אנחנו נולדים עם עודף תאי עצב, ובמהלך ההתפתחות העוברית תאי עצב הללו צריכים לרשת את עצמם. אם

יש יותר מדי תאים והם אינם מתים, אנחנו מקבלים מוחות מוגדלים והעוברים האלה לא מתפתחים. בשקף רואים עכבר שבעצם לא יתבגר. אם התאים המסוכנים האלה לא ימותו, התאים האלה עם פוטנציאל סרטני שכל הזמן מתים בגופנו, יש חשש שיכול להתפתח סרטן. אני אומר ישנו חשש – כי כשמדברים על כל המאפיינים של תא סרטני, מדברים על שישה מאפיינים, אחד מהם זה היכולת של תא סרטני להתגבר על המוות התאי של עצמו, על הנטייה של עצמו להתאבד. זה אחד הדברים הראשונים שתא סרטני צריך לעשות כדי שיוכל להתגבר, כי האותות כל הזמן אומרים לו: תתאבד.

מכיוון שהמכונה האפופטוטית מורכבת מחלקים שונים, כל אחד מהחלקים מפתח מנגנון כדי להתגבר על המוות התאי. אפשר לחשוב על חזרה אחורה באבולוציה, על יצורים רב תאיים שפתאום הופכים וחוזרים להיות חד תאיים. כשמדברים על יצורים כאלה, למשל פטרייה חד תאית, חוקרי האבולוציה מאמינים שהשקמ (בשקף) הגיע מפטרייה רב תאית קדומה, זה סוג של סרטן שהתפתח לפטרייה רב תאית, ובמהלך מיליוני שנות אבולוציה הוא פיתח מנגנונים של יכולת הישרדות. השמרים האלה גדלים על יצור אחר בממלכת הצמחים, על ענבים ופירות שונים, יש חזרה באבולוציה מיצור רב תאי ליצורים חד תאיים. זה קורה בשקמ. אפשר להסתכל על הסרטן באותה צורה – חזרה באבולוציה מרב תא לחד תא, שפתאום תא מסוים לא רוצה להקריב את עצמו למען היצור השלם. זו בעצם הגדרה של סרטן. תאים סרטניים מתחלקים עצמאית, לא מקשיבים יותר לאותות מהגוף, דואגים למושבה שלהם, מגייסים כלי דם שונים כדי להתפתח, ובסוף הם הורגים את היצור שעליו הם חיים. אם ניתן לתאים סרטניים מיליוני שנות אבולוציה, הם יכולים בסופו של דבר להפוך ליצור אחר, כמו שקמרים שכבר לא מזיקים ליצור שממנו הגיעו. לא סתם אנחנו אומרים את זה, כי יש מחקרים שמראים שאם לוקחים גידול סרטני ונותנים לו להתפתח, לוקחים אותו מאדם, שותלים בעכבר, נותנים לו לעבור שלבים של אגרסיביות – ככל שהוא יותר אגרסיבי, יש עזיבה, הורדה של הגנים שהם ביטוי של גנים רב תאיים ועלייה של גנים שנמצאים אצלנו, שיותר דומים לגנים של חד תאי. למשל גנים שנחוצים להתחלקות תאים, למשל גנים הנחוצים לתזוזה של התאים. אלה גנים שיש אותם גם בחד תאיים, והתאים הסרטניים – ככל שהם יותר אגרסיביים, מבטאים יותר גנים של חד תאיים.

אפשר להסתכל על דוגמא אמיתית שקורית בעשור אחרון, אתם מכירים את היצור הזה? זהו השד הטזמני, זו חיית כיס שחיה באי קטן ליד אוסטרליה, שנקרא טזמניה. בעשור האחרון, חוקרים את החיה הזאת. לי עוד לא יצא לראות אותה, היא די מגניבה, מאוד חזקה, נראית כמו כלב אבל היא חיית כיס. בעשור אחרון התחילו לשים לב שהאוכלוסייה שלה באי יורדת. ראו שעל הרבה מאוד מהשדים הטזמניים מתפתח גידול סרטני של הפנים. כשבדקו את זה, ראו שזה גידול מיוחד, שיכול לעבור משד טזמני אחד לאחר. זה לא וירוס שעובר, מדביק תאים אחרים והופך אותם לסרטניים, אלא התאים הסרטניים עצמם עוברים מאחד לשני וממשיכים להתפתח על היצור השני. כולם יודעים שסרטן זה לא מדבק, אם יהיה למישהו גידול על פני השטח של העור, והוא ישפשף את העור עם מישהו אחר, לא יתפתח סרטן אצל האדם השני; כי המערכת החיסונית מטפלת בזה, זה כמו דחיית רקמות. לכן סרטן זו לא מחלה מדבקת. במקרה של השדים הטזמניים, מכיוון שהם חיים על אי בודד וקטן, כולם הם כמו אחים תאומים, הם מתערבבים אחד עם השני כל הזמן, אין מחסום של המערכת החיסונית, לכן תאים סרטניים מאחד יכולים לעבור לשני. הדוגמא הזאת מראה איך גידול סרטני הופך מעין יצור בפני עצמו, כזה שיכול להתרבות על יצורים אחרים. תיתנו לזה מיליוני שנות אבולוציה, אולי הגידול הזה יהפוך ליצור נפרד כמו השמרים.

זה לגבי השד הטזמני. בשנים אחרונות האוכלוסייה מתייצבת, כי גם הגידול עובר שינויים ונוצרים תאים סרטניים שחיים ביחד עם היצור הזה בלי להרוג אותו. דבר כזה יכול לקיים את האוכלוסייה שנים רבות, ובסוף לעבור ליצורים אחרים.

דיברנו מה קורה אם הבקרה על זה שלא יקרה מוות תאי לא תעבוד. אם אין מוות תאי, מקבלים כל מיני מחלות כולל סרטן. מה קורה בצורה ההפוכה? מה קורה אם יש יותר מדי מוות תאי מתוכנת, אם זה לא מבוקר? מה שקורה זה מחלות ניוון עצביות, כמו אלצהיימר, פרקינסון, ALS, זה נובע מיותר מדי מוות של תאי עצב באזורים שונים במוח. זה האזור במוח נורמלי (בשקף), במוח של חולה פרקינסון תאי עצב מתים; הם מתים לאט יחסית במהלך השנים, כאשר זה מגיע למסה קריטית נמוכה, רואים את התסמינים של פרקינסון. אבל המחלה מתחילה הרבה קודם, כאשר התאים האלה מתים. בשקף יש דוגמאות, פה רואים חולה פרקינסון שיש לו גן פגוע שגורם ליותר מוות באזור הזה, לעומת האדם השני שמרוב מכות ואגרופים – לא יודעים בדיוק למה זה קורה, אבל זה תופעה שקורית אצל מתאגרפים ושחקני פוטבול, הם מקבלים הרבה זעזועי מוח, המוח זז בגולגולת, וזה יכול להביא למות תאי עצב ומחלות ניוון עצביות כמו פרקינסון. עודף מוות של תאים שקורה באופן לא מבוקר במוחות של אנשים, באזורים שונים במוח, גורם למחלות שונות.

עכשיו קצת מספרים. בכל יממה מתים בגופי 50-70 מיליארד תאים. תיאורטית אם כל סוגי התאים היו מתים או לא היו נוצרים תאים חדשים, היינו נעלמים תוך שנתיים. תוך שנתיים לא היה נשאר מאיתנו דבר. אבל זה לא קורה, כי רוב התאים המתים הם תאי עור, תאי דם ותאי מעי, ותאים עם פוטנציאל סרטני. אם עושים את החישובים, אם לא היה מתרחש מוות תאי, היינו צוברים במשך החיים 2 טון של מח עצם ובלוטות לימפה (לעומת 2.5 קילוגרם היום), המעי היה 16 קילומטר לעומת 6.5 מטר היום. אז התהליך של מוות תאי חייב להיות מבוקר, לא יותר מדי לא פחות מדי.

אחרי שהבנו את חשיבות התהליך, אני רוצה להציג את חיות המודל, להסביר איך ממחקרים בחיות מודל כמו זבוב הדרוזופילה ותולעים, בעצם למדנו על תהליך המוות התאי והקשר שלו לסרטן. ולמדנו המון. החוקר שהתחיל לעבוד על הזבוב הזה, זבוב התסיסה, הדרוזופילה, הוא תומס מורגן. זבובי הדרוזופילה הם זבובים קטנים, נראים כמו ברחשים שרואים אותם על פירות רקובים. רובם לא יכולים לנקר את הפרי, הם צריכים פרי רקוב, רובם המכריע לא מזיקים, וב-1910 תומס מורגן החליט שהוא רוצה להשתמש בזבוב הזה בתור חיית מודל גנטית. כיום יש עשרות אלפי חוקרים בכל העולם שמשתמשים בחיה הזאת בתור חיית מודל. זו חיית מודל עם גנטיקה הכי מפותחת, אפשר לעשות עם החיה הזאת כמעט כל העולה על רוחנו, והרבה מהטכנולוגיה שהתפתחה בזבובים העבירו אחר כך לחיות אחרות, אבל לא הכל.

מורגן ראה זבוב עם עיניים לבנות, ואמר שיש פה מוטציה באיזה גן. בזמנו לא ידעו מה זה גנים, זה היה משהו תיאורטי, לא ידעו על דנ"א, לא ידעו איך הדנ"א עובד; בעצם מאז שהוא פירסם את התגלית שהובילה לפרס נובל, התחילו בכלל להבין שהתורשה עוברת דרך גנים ושהגנים מקודדים בדנ"א. על מה הוא קיבל פרס נובל? לא על הדרוזופילה עצמה. ציינתי את זה רק כדי לומר שבדרך כלל זה מה שרוב האנשים עושים, והוא לא עשה את זה. כשמגיעים לרזולוציה של תאים, בעצם אין הרבה הבדל בין שני היצורים, זה נותן את ההצדקה לעבוד על בעל החיים הקטן הזה, תיכף תראו את היתרונות הגדולים שלו. מורגן קיבל פרס נובל ב-1933 על כך שמצא שהכרומוזומים מעבירים את החומר התורשתי, ואת הכרומוזומים הוא הצליח לראות בלי להבין מה זה גנים. לדרוזופילה יש בלוטות רוק ענקיות, כל תא הוא כל כך גדול שאפשר להסתכל עליו בעין או במיקרוסקופ הכי פשוט. הכרומוזומים מאוד שמנים, הסיבה

לכך היא שהם לא נפרדים אחרי החלוקות, ומקבלים מעין צבירה של כל הכרומוזומים דבוקים אחד לשני, כך שאפשר לראות אותם ממש במיקרוסקופ אור רגיל. מורגן הבין שהמוטציה שגורמת לעיניים לבנות במקום אדומות, עוברת על ידי כרומוזומים. לאנשים יש 46 כרומוזומים, לדרוזופילה יש 8.

עוד אנקדוטה מעניינת, יש אתר שנקרא Academic family tree. מי שבתחום הביולוגיה, יכול להיכנס לאתר, להקליד את שמו, ולמצוא מי היה המנטור שלו, מי הדריך אותו בפוסט דוקטורט. כך אפשר לדעת את ההיררכיה, מי היה האב הקדמון של מי המדעי. אם אני מכניס את שמי, אני יכול לראות שתוך חמישה דורות אחורה אגיע לאותו תומס מורגן. אנחנו במעבדה עובדים עדיין על זבובים, תראו כמה שנים עברו ועדיין הזבוב הוא מודל מצוין למחקרים.

לגבי 80% מהגנים שגורמים למחלות באדם – למשל אותו גן שגורם לפרקינסון בבני אדם, ההבנה איך בכלל הוא עובד בתאים, נמצאה בזבוב הדרוזופילה. מצאו את הגן, פגעו בו, ראו מה הוא עושה, ומזה הבינו, מזה התחילה ההבנה איך נגרם מוות תאי בחולי פרקינסון.

ל-80% מהגנים שגורמים למחלה יש גנים מקבילים, זה נותן הצדקה לעבוד על יצורים פשוטים יותר כדי להבין את תפקיד הגנים. אם יש בדרוזופילה גן שגורם לפרקינסון, יהיו 5 גנים כאלה בבני אדם, כי לאדם יש יותר רקמות, הוא יותר מורכב, אבל מה שאותו גן אחד יעשה בזבוב, חמשת הגנים האלה יעשו בבני אדם. לכן קל יותר לחקור את הגן האחד בזבוב ולהבין מה הוא עושה ביצורים גבוהים יותר.

רואים פה בשקף את העטיפה של עיתונים חשובים – Science, Nature. כולנו יודעים שבשנת 2001 יצא בקול תרועה פרויקט גנום האנושי. כל הגנום של האדם מופה, כמעט כולו עבר ריצוף. אנשים פחות יודעים שבשנת 2000 – כפילוט לפרויקט הגנום – השתמשו בזבובים ומצאו את כל גנום של הזבובים, בתור תרומה לקהילה שחוקרת את הזבובים והכרה בתגליות שבעצם התגלו ביצור זה.

גם אם נלך שנתיים אחורה, פיילוט נוסף נעשה בתולעת שנקראת C. elegans, חיה בגודל מילימטר. כיום היא משמשת חיית מודל גנטית, אמנם בפחות מעבדות מאשר הדרוזופילה, אבל תיכף תבינו את הקשר שלה לתהליך המוות התאי, כמה היא תרמה להבנת חשיבות המוות התאי וקשר שלו לסרטן.

למה רוצים לעבוד על חיות מודל? אחת התכונות החשובות שיש להן זה מחזור חיים קצר. בדרוזופילה מהטלת הביצית עד התפתחות חיה חדשה, לוקח כמעט יום, תוך שבוע וחצי מקבלים יצור בוגר, שוב הטלת ביצה וחוזר חלילה. את זבובי הדרוזופילה אפשר לגדל בקלות וגם לעקוב אחרי כל התהליכים שקורים בשבוע וחצי, ולא במהלך חיי עכבר שזה חודשים.

בנוסף, קל לגדל את זבובי הדרוזופילה, מגדלים אותם בתוך מבחנות, צריך לספק להם מיץ פירות, מולסה, קצת שמרים והם חיים טובים. כל נקבה מטילה מאות ביצים, לפעמים אלפים, אפשר לחשוב שכולם אחים אחד של השני, גן עדן לגנטיקה. אפשר לעקוב אחרי התכונות שעוברות, עושים מניפולציה בזבוב האם או האב, ומוצאים אותה אחר כך באחים, אפשר להשוות. כשעושים עץ גנטי בבני אדם, כמה קשה למצוא - דוד חולה, אבא חולה, ואז הבן חולה. פה כל חוקר שמתעסק בגנטיקה חוקר את זה בקלות בזבובים.

בנוסף, בואו נסתכל על מוח של הזבוב (בשקף). אם זה מוח של אדם, וזה מוח של עכבר, הנקודה הזאת היא מוח של זבוב. זה סדר הגודל. אפשר להגדיל את המוח של הזבוב ולהסתכל, אפשר לראות שאם המוח של אדם הוא 1.5 קילוגרם עם 100 מיליארד נוירונים, המוח של זבוב הוא חצי מיליארדית קילוגרם עם 100 אלף נוירונים. יש לו הרבה פחות תאים, הוא פחות מפותח. מצד שני תחשבו על התהליכים שהזבוב עושה בחיים עם מוח קטן כזה, זה די נפלא בעינינו. אפילו מדענים תוהים איך זה שעם מעט

תאים הזבוב יכול לעשות כל כך הרבה דברים – תיכף נציין איזה דברים – ועדיין להגיע לרמה כזאת של תחכום. למשל זבוב זכר מחזר אחרי הנקבה, אפילו שר ורוקד שירים מאוד טיפוסיים, אם הוא לא ישיר וירקוד, הזבובה הנקבה לא תרצה להזדווג איתו. כל זה מתוכנת במוח הקטן עם 100 אלף נוירונים. ברור לגמרי שהוא צריך לעוף, ובזמן התעופה הוא צריך לזהות אוכל, לברוח מטורפים, לא פשוט בכלל. כל התכונות האלה נמצאות באותו מוח קטן. המספר גם קובע, מספר הנוירונים, ומה שבעיקר קובע זה הסינפסות, הקשרים שיוצרים הנוירונים השונים. הקומבינטוריקה של התאים נותנת מורכבות, לעומת מורכבות במוח של אדם.

אמרתי שדרוזופילה זה גן עדן לחוקרים של גנטיקה. כשאני אומר שזה גן עדן לחוקרי גנטיקה, זה ממש כך. אראה לכם על קצה המזלג איזה מחקרים נעשים, אפילו לא תאמינו לאן המחקרים האלה מובילים. ב-1986 הייתי בן 16, יצא אז הסרט "הזבוב", שהוא די מפחיד. הרעיון היה שג'ף גולדבלום כמדען נכנס לתוך מכונה שמצליחה לפרק אותו לגורמים ולהרכיב אותו במקום אחר, וכך הוא יכול לעבור ממקום למקום בצורה יעילה. נשכח שם זבוב, והמכונה בילבלה ביניהם ויצא היצור שרואים למטה בשקף. אם אז זה היה מדע בדיוני, היום אנחנו יכולים לעשות גם יותר מזה. זה לא אֶתִי כמובן, אבל במחקרים עושים את כל המניפולציות האלה בזבובים, ואפשר לעשות את זה היום כמעט בכל היצורים.

מה למדנו מהזבובים? למשל זה עוֹבֵר של זבוב, למדנו המון דברים על התפתחות עוברית, איך עובר מתפתח, איזה גנים האמא מבטאת ומעבירה לעובר כדי שיתחיל להתפתח, איך בכלל מביצית אחת מקבלים עובר מפותח. כל הדברים אלה נלמדו במקור מזבובים, ועדיין נלמדים מזבובים.

הנה בלוטות רוק ענקיות של הזבוב. פה רואים גרעינים ענקיים, בתוכם הכרומוזומים הענקיים, שהם מעבירים את חומר הגנטי. אנשים מכירים את הגן בתור GFP, הוא נלקח ממדוזה ואפשר לחבר אותו לכל גן שיש בתא של דרוזופילה; על ידי זה שהוא מחובר לגן הפנימי, אפשר לראות איפה הגן הפנימי מתבטא. אם זה מתבטא בבטן או בחצי הכנף, אפשר לעקוב אחרי הגנים. זה זבוב חי שאפשר להסתכל עליו בלי להרוג אותו, לדעת בדיוק את ביטוי הגנים.

יש הרבה מחקרים על המוח, יש טכנולוגיות איך להסתכל על תאי עצב בודדים מתוך סבך של 100 אלף, לראות מה הם עושים ואיך הם פועלים. זה מחקר מעניין (בשקף). חוקרת צעירה בבר אילן, מצאה שזבובים זכרים שנדחים על ידי נקבות מעדיפים לשתות אלכוהול. מזכיר לכם משהו? הם לא שונים כל כך מאיתנו. המובהקות גבוהה מאוד.

פה אפשר לראות שתי זבובות, זבובה שחושבת שהיא זכר ומנסה להזדווג עם זבובה אחרת. זה גן אחד שעשו לו מניפולציה, כך שזבובה נקבה עם איברים של נקבה, חושבת במוח שהיא זכר, היא מתוכנתת כזכר. אם זה משליך על כך שהתופעה הזאת היא תופעה גנטית, תיקחו את זה לאיפה שאתם רוצים..

איך בכלל הבינו שהתאים מתים במוות תאי מתוכנת? כשאני אומר שהתאים מתים, אני אומר לכם שכבר ב-1800 ראו במיקרוסקופים תאים מתים. אז חשבו שהם מתים כי אין להם מספיק אוכל והם מתנוונים, לא חשבו שזו התאבדות מכוונת של אותם תאים. רק בשנות ה-60 של המאה הקודמת התחילו להבין שזה בעצם מוות תאי מתוכנת, שזה מתוכנן. אדם חי שפגשתי לפני שבוע, ריצ'ארד לוקשין, בתור סטודנט טבע את המונח programmed cell death, בתור כוונה שזו כנראה תוכנית גנטית. איך הבין שמדובר בתוכנית גנטית? הוא עבד על עש, וראה שבמהלך המטמורפוזה של הגולם תאי שריר מתים, ובסוף מקבלים בבוגר צורה הזאת של בטן. מאחר שכל הזמן אותם תאים מתים, לא משנה איזה סוג עש תיקח, הוא הבין שמדובר במוות תאי שחייב להיות מתוכנת, כי לא יכול שתאים ימותו בצורה אקראית ותמיד יתנו

את הצורה הזאת. הוא טבע את המונח programmed cell death, אך לא קיבל הרבה הכרה. למרות שאנשים יודעים שהוא טבע את זה, הוא לא קיבל פרס נובל שניתן לאלה שמצאו את הגנים שיש להם תפקיד במוות תאי.

הנה פרס נובל שניתן להבנה שיש בעצם מוות תאי מתוכנת, ומה הגנים שמובילים את המוות התאי. קיבלו אותו שלושה אנשים – יהודי בשם סידני ברנר, ג'ון סלסטון, ועוד יהודי בשם רוברט הורביץ. והנה התולעת *C. elegans* היפה. אותו סידני ברנר אמר שהוא רוצה חיה יותר קטנה מזבוב, ולכן הוא רוצה לעבוד על התולעת הזאת, שהיא גם זכר וגם נקבה, לא צריך הכלאות כל הזמן, הכלאות נעשות באותו יצור עצמו. היא קטנה יותר, ואפשר להקפיא את הביציות של התולעת ולהפשיר. בזבובים חייבים להעביר ממבחנה למבחנה כדי לשמור את הביציות, אי אפשר להקפיא. פה התאים ממש שקופים, ואפשר לראות תאים ספציפיים של החיה. התחיל לחקור אותה, לאפיין, ובשלב מסוים הגיע חוקר צעיר ושאפתני והחליט שהוא רוצה לעבוד על התולעת הזאת. מה שהציע לו ברנר, זה איזושהי תוכנית גרנדיזית שהוא היסס אם כן לעשות אותה או לא, וכשהוא פתח את המעבדה הוא החליט: יאללה, נעשה את זה. התוכנית הגרנדיזית היתה ללכת ולהסתכל על מה שנקרא זיגוטה. אחרי שיש ביצית מופרית מתא זרע, זה גרעין אחד שממנו מתחיל להיווצר יצור שלם. מהשלב הזה להתחיל לעקוב אחרי התפתחות התאים ולומר איך הם נוצרו, מאיפה הגיע כל תא; לעשות שושלת תאית – התא הזה מתחלק לשניים, זה לעוד שניים, ממש להראות את השושלת, בשלב מסוים התא הזה הופך לרקמה, קבוצת התאים הזאת הופכת רקמה אחרת. במשך עשור אותו חוקר צעיר צייר את זה, ועד היום משתמשים בזה, אף אחד לא הצליח לחזור על זה כמוהו. הנה זה תא זיגוטה, התחברות בין שני גרעינים, תא אחד, התחלקות לשני תאים, לארבעה תאים וכך הלאה. הוא יצר מפות כאלה, מה שרואים פה בשקף זה רק חלק קטן, הוא יצר מפות משוגעות של שושלת התאים.

למה זה חשוב? הוא עשה את העבודה השחורה. הגיע החוקר הורביץ, בחור מבריק, גם הוא חי איתנו היום, והוא היה קצת אופורטוניסט. הוא ראה שיש חוקר שמוכן לעשות עבודה שחורה; אחרי שהוא השאיר את העבודה הקשה לאותו חוקר צעיר, הוא אמר: בואו נראה מה יצא מכל זה. במקור אם מסתכלים על שושלות התאים, החיה הבוגרת צריכה להיות מורכבת מ-1,090 תאים. אם מסתכלים בתכלס כמה תאים יש – רואים 959. איפה נעלמו 131 תאים? הוא אמר שכנראה הם מתים במהלך ההתפתחות. אם 131 תאים מתים, נעשה סריקה גנטית וננסה למצוא את הגנים שיש להם תפקיד במוות של התאים. בעצם הוא גם הגיע למעבדה בזמן המתאים, כי אותו ברנר הבוס הגדול פיתח חומר כימי בשם ENS שכאשר נותנים אותו ליצורים, זה נכנס לתוך הדנ"א ויוצר מוטציות בצורה אקראית, כלומר שינוי הדנ"א באופן אקראי. הוא אמר: ניתן לאותן תולעים בצלחת פטרי את החומר הכימי הזה, ונגרום למוטציה אקראית. כל תולעת כזאת יהיו לה הרבה מוטציות ונכליא אותן אחרי זה; בעצם לא צריך להכליא, כי הן גם זכר וגם נקבה. נסתכל על הצאצאים שלהם, כי החומר הזה עושה פגיעות בדנ"א, נחפש צאצאים שבהם אני רואה שהתאים לא מתים. החיות האלה שקופות, קל להסתכל עליהן במיקרוסקופ, ממש לראות את התאים שהיו אמורים למות והם לא מתים. הוא אמר: אם אני מוצא חיה כזאת, כנראה שגיליתי את הגן שאמור להרוג תאים. הוא עשה סריקה גנטית במשך עשור, מצא כמה גנים, הנה תאים ספציפיים שהיו אמורים למות ולא מתו. ממש אפשר לראות.

מה מצא הורביץ? הוא מצא שתא נורמלי שמחליט להתאבד, מקבל סיגנל, והוא יכול למצוא את הגנים שאחראים על הסיגנל הזה. יש את הגנים שמשתתפים בתהליך מהרגע שהתא החליט למות עד שתהליך

המוות, גנים שממש הורגים. אלה בעצם היו הגנים שעניינו אותנו הכי הרבה. וכשהוא עשה סריקה הזאת, הוא מצא הרבה גנים שכולם מסתכמים ב-4. מאחר שמדובר בגנטיקה אפשר לעשות הכלאות. אחוז אחד מהאוקלוסייה של תולעי *C. elegans* הם זכרים, תמיד אפשר להכליא, אבל רובם א-מיניים. ארבעת הגנים האלה, אפשר תמיד לדעת מה היחסים ביניהם, בלי לדעת מה הגן ומה תפקידו. אפשר לדעת שהגן הזה מעכב את הגן הזה, הגן הזה מעכב את הגן זה, הגן הזה שנדבק לזה, נקשר לזה, גורם מוות. לא מצאו אף גן מתחת ל-CED-3, ומכיוון שהוא הגן האחרון, הבינו שהוא הגן הכי חשוב במוות. (מראה בשקף) הגן הזה מבקר את זה, הגן הזה מבקר את זה, וזה הגורם למוות. זה היה מאוד לא מוחשי, לא הבינו איך הגן גורם למוות תאי.

פה יש מאמר שיצא ב-1986, שמדווח על שני הגנים האלה – CED-3 ו-CED-4, אבל לא מבינים איך זה עובד, זה התפרסם בעיתון חשוב מאוד, בלי לדעת מה תפקידם של הגנים.

לקח בערך שבע שנים עד שיצא מאמר שמורכב מתמונה וחצי, הוא יצא באותו עיתון אבל זה מאמר של פרס נובל. למה? הכותבת הראשונה היא ג'ין יואן, אחרי זה יש שם ישראלי – שי שחם. הוא היה סטודנט צעיר שהגיע למעבדה הזאת, והתפקיד שנתנו לו היה כזה: אמרו לו – יש לנו רצף גנים, אנחנו לא יודעים איך זה גורם למוות, ברור שהגן CED-3 הוא החשוב, כי הוא האחרון בשרשרת, אבל לא יודעים מה זה. תפקידך להשוות רצף של הגן זה לכל הרצפים שידועים עד היום (אז עוד לא ידעו את כל הרצף, אלא גן פה גן שם), אולי לראות דמיון לגן שידוע מה הוא עושה, אולי נבין איך זה עובד. הוא עשה את זה שנה שלמה, כל בוקר מגיע משווה, היה עושה עוד דברים בדרך, לא מצא כלום. פתאום פעם אחת מצא דמיון – לא מדהים אבל דמיון – לגן בבני אדם שנקרא בשם מאוד מפוצץ: interleukin-1 beta-converting enzyme – גן שמקודד לחלבון, מה שהוא יודע לעשות זה לאכול חלבונים אחרים, לבקע אותם, לחתוך. קוראים לחלבונים פרוטאזות. כך נפל האסימון שהדרך לאכול חלבון זה ליצור חלבון שידוע לאכול חלבונים אחרים. זה המעבר מתוכנית אבסטרקטית לתוכנית מעשית של איך תאים מתים. לפרוטאזות האלה קוראים קספאזות, הם חשובים לתהליך מוות תאי; בעצם בלעדיהם לא יהיה מוות תאי.

איך קספאזה נראית, איך נראה הפה של הקספאז? מה שבעצם חותך את החלבונים האחרים, זה חלבון נוסף שבדרך כלל נקשר אליו ומבקע אותו. ממש כמו פאקמן כזה שבא ואוכל. היום אפשר להסתכל על תהליך מוות תאי עוד לפני כן, ולהבין שהתא הזה ימות מרגע שרואים שהקספאז עובר אקטיבציה – כי כדי לעבוד צריך לעבור ביקוע ואקטיבציה. אפשר לראות את זה פה (בשקף) – ברגע שנותנים סיגנל לתאים, סיגנל של מוות, זה מועבר לחומר שלא אוהבים, והתא מחליט שהוא רוצה להתאבד. תיכף תראו איך הוא מדליק את הקספאזות, הן עוברות אקטיבציה והתא מת. היום יש יכולות יותר רגישות כך שאפשר לראות אפילו אקטיבציה נמוכה של הקספאזות ולדעת מתי התא הולך למות.

תרומה אחת יש לנו מתולעים. קודם כל מצאנו תוכנית גנטית שלמה של גנים שיש להם תפקיד במוות. הבנו שמוות של תאים נגרם על ידי פרוטאזות, אנחנו מבינים איך התוכנית האבסטרקטית הורגת את התא, וגם את הקשר בין סרטן לבין מוות תאי. כולנו מבינים שצריך להתגבר על התהליך של עיכוב מוות תאי כדי להילחם בסרטן. ב-1988 התפרסם מאמר שמצא מוטציה בגן שקרא BCL-2, איזשהו סרטן שנקרא לימפומה בבני אדם, לקחו את הדוגמאות, הסתכלו על הסרטן, מצאו את הגן, ראו מוטציה בגן הזה. אז מצאנו את הגן, הוא מועמד להיות הגן שגורם לסרטן, אבל לא יודעים מה תפקידו הביולוגי. זה היה ב-1988, די קרוב לתקופה שהתחילו לגלות את הקספאז – ב-1993 כבר גילו את הקספאז. ב-1992 יצאו שני מאמרים, שברגע שהחבר'ה האלה גילו את הרצפים של CED וכל הגנים האלה, כמו EGL-1,

ראו CED-2 שגורם לסרטן בבני אדם, ההומולוג שלו זה CED-9. אם CED-9 מעכב מוות של תאים, אם התולעים האלה יעלו את הביטוי של CED-9, לא יהיה מוות תאי. אם יתקעו את התאים על CED-9, לא יהיה מוות תאי. ואולי זה מה שעושה המוטציה הזאת בבני אדם. באמת גן הזה בבני אדם יושב על יד אזור הבקרה, מעכב אותו כל הזמן ולא נותן לתאים למות. הנה אם מתבטא CED-9, מלא תאים לא מתו. הנה קבוצה מקבילה לנו; **וויסמן** שהיה בפוסט דוקטורט, ראה שכאשר לוקחים גן של בני אדם ומבטאים אותו בתולעים, הוא יכול לשמר אותו תפקיד והתאים לא מתים. לקחנו גן, חזרנו מיליוני שנות אבולוציה, החזרנו את הגן מאדם לתולעת, ואותו גן עושה אותו תפקיד, מונע מוות תאי. פה התחלנו להבין שסרטן קשור ליכולת של תאים להתאבד. והכל התחיל מהתולעת המסכנה הזאת. הנה מאמר (בשקף) שמדבר על מאפיינים של תא סרטני, hallmarks of cancer, מה שנשאר קבוע זה עמידות למוות תאי. רציתי להראות מה הדרוזופילה תרמה, אך לא אספיק. אסיים במה אנחנו עושים, בכמה מילים. אם תרצו לשאול שאלות אחרי זה, אפשר.

יודעים הרבה על מנגנון מוות תאי, בפוסט דוקטורט הגעתי למעבדה של חוקר באוניברסיטת רוקפלר בניו יורק, הוא החליט לעבוד על מוות תאי וזבובים. אמרו לו: מה אתה צריך את זה, כבר ראו הכל בתולעים. הוא התעקש, עשה סריקה גנטית ומצא גנים שיש להם תפקיד של מוות תאי, אבל לא אותם גנים של תולעים. זה היה מפליא. כי הראיתי שיש גנים מקבילים לבני אדם ותולעים, איך יכול להיות שמוות תאי בזבובים הוא אחר? הסתבר שזה לא מוות אחר, אלא בזבובים זה יותר מפותח – יש להם מסלול מוביל למוות כמו בתולעים, ויש מסלול נוסף שאמור למנוע את המוות שקיים גם בבני אדם. הגעתי למעבדה אחרי שכל זה התגלה, אותו אדם קיבל קידום מצוין והרבה הכרה. אני החלטתי לעבוד על גן שהיה ברור לפי הרצף שהוא מעכב מוות תאי, זה היה גן חדש, קצת שונה ברצפים אחרים. אמרתי בוא נעבוד על הגן. כשאני מוריד את הגן, עושה בו מוטציה, אני רואה שאין כמעט פגיעה במוות התאי. זה היה מפליא, אבל ראיתי שכל פעם שמורידים את הגן, הזכרים הזבובים הם עקרים, סטריליים. אמרתי: הגן הזה מעכב מוות, כשאני מוריד אותו התאים של הזרע שלו מתים, לכן הזבוב הוא עקר. בדקתי את זה במשך כמה חודשים, אני חייב לומר, למדתי איך לנתח אשכים של הזבוב, ושום דבר. אני מסתכל על הגן הזה, כל הזמן אני רואה שיש אקטיבציה של הקספאזות, מה שמראה שכאילו התאים מתים אבל הם לא מתים. אני רואה אקטיבציה בתאי זרע שמגיעים לשלב האחרון שלהם, מאקטבים את הקספאזות ולא מתים. זה שיגע אותי, חשבתי שאולי אני לא יודע לצבוע אותו. פתאום ירד האסימון, זה היה בשינה בהקיץ אפילו. בקורס לתואר שני למדתי שבמהלך ההתפתחות הסופית של תאי זרע, תאי זרע באדם, הם משילים את רוב הציטופלזמה והאורגנולות, כי רוצים שידעו לשחות כמו שצריך. אמרתי אולי בתהליך שהם משילים את כל הציטופלזמה, שזה חלק מהתמיינות של תא זרע, אולי זה מוות חלקי של רק חלקים מהתא, לא כל התא. זה בעצם היה הסיפור. בעצם זה היה התהליך ראשון של מה שנחקר לעומק, שמראה שאותה מכונת מוות תאי, שכאשר היא נדלקת היא הורגת תאים, במקרה הזה היא יכולה להידלק ולא להרוג את התא אלא לגרום להתמחות שלו.

פירסמו את זה ב-2003, היום יודעים על כמעט 60 תהליכים כאלה מתולעים עד בני אדם, לא כולם הם הרס של חלקים בתא. יודעים שהאנזימים האלה, אם לא מאקטבים אותם עד הסוף, אם משאירים אותם ברמה נמוכה, האנזימים יכולים לחתוך אברונים אחרים, להפעיל אותם, להביא לתהליכים שונים לא ברורים של התא. אם חושבים להשתמש בעצירה או גרימת מוות של תאים בתור פתרון לסרטן, צריך להתחשב בכך שגורמים לעוד דברים, לתהליכים אחרים שלא קשורים למוות.

פה למשל יש דוגמא איך אפילו למידה של ציפורי שיר, למידה לטווח ארוך, משתמשת באותם אנזימים שאמורים להרוג, אבל הם משנים את הקשרים בין תאי העצב שלנו.

תהליך נוסף שמצאנו – ואני מקווה שתוכלו לקרוא על זה בקרוב, בקרוב זה אמור להתפרסם, גם בעברית בשפה פופולרית - אם אנחנו לוקחים את הזבובים ומקרינים אותם בקרינה רדיואקטיבית, בדרך כלל זה גורם למוות של המון תאים, זה גורם לפגיעות בדנ"א שהן כל כך גדולות שהן אומרות לתאים להתאבד. זה מה שעושים בהקרנות נגד סרטן – מקרינים תאים סרטניים ומקווים ליצור שברים בדנ"א שיובילו למוות תאי הסרטן. בעצם אנחנו מחקים את התהליך הזה.

עשינו עוד משהו אחד. אמרנו שניצור זבובים בלי קסאפזות, שלא יכולים למות. הם מקבלים שברים בדנ"א, מקבלים את כל הסיגנלים, מגיעים עד לקספאז, ואין קספאז, מה שיהרוג את התא. אלה תאים זומביים, כמו תאי סרטן שגם פיתחו עמידות למוות תאי. למרות שמקרינים אותם, הם עמידים. אנחנו מסתכלים על האקוויולנט הזה בזבוב, מה קורה? אם מסתכלים לא רק 4 שעות אחרי ההקרנה, שאז רואים המון מוות, אלא מסתכלים 24 שעות אחרי ההקרנה, התאים מתחילים לפתח חיים משלהם, להתכווץ וליצור שלוחות, להיות תאים נודדים כמו תאים מטא-סטטיים סרטניים שעוברים מרקמה אחת לאחרת, הם פולשניים. הקרנו את הזבוב, חסמנו את היכולת שלו למות, פתאום התאים האלה מתחילים לזוז ובעצם להגיע לכל רקמה בזבוב. אם לוקחים את המקבילה בסרטן, פה זה עדיין זבובים ואלה תאים מסוימים – צריך לקחת את זה בערבון מוגבל – אבל אם יש תאים עמידים למוות תאי ונותנים להם בוטס של הקרנה, אין להם יכולת למות, הם מתגברים על זה כמוטציות, מה שיכול לקרות זה שנגרום ליותר התפשטות של התאים האלה.

אם מסתכלים בספרות קלינית, זה לא משהו באוויר, זה בהחלט מדווח, יש מאמרים בספרות הקלינית שמראים שתאים סרטניים כשמקרינים אותם הם אפילו מתפשטים יותר. זה לא שחור לבן, כי זה תלוי איזה סוג סרטן. בדקנו תאי אפיתל, אולי בתאים אחרים זה אחרת, אבל נגיד סרטנים מסוג אפיתל אני כחוקר במשך השנים, אומר שאם נבדוק את זה בתאים של יונקים וזה יחזור על עצמו, המסקנה שאולי צריך לבדוק אצל כל אדם את הגידול הספציפי שלו, כדי לדעת אם כדאי להשתמש בהקרנה כדי לטפל. הנה עוד דוגמא איך הזבובים עדיין ממשיכים לתרום להבנה שלנו, איך המחקרים האלה מתפתחים. אסיים בזה שאודה לצוות שלי. אני לא עושה את המחקר לבד, זה הצוות שלי במעבדה (בשקף), חלקם הגיעו לפה לשמוע אותי מדבר. זהו, תודה.

מחיאות כפיים.

שאלה: יש לי שתי שאלות. שאלה ראשונה, האם אפופטוזיס יכול לגרום לנזקים? שאלה שנייה, יודעים שחלק מתאים סרטניים התפתחו מדלקת, האם הרס תאים גם יכול לתמוך בסרטן?

פרופ' אלי ארמה: שאלה ראשונה, כמובן, יותר מדי אפופטוזיס גורם לנזק. יש מחלות ניווניות עצביות, שנובעות מיותר מדי התאבדות. זה נובע מבקרה הפוכה, במקום שיהיו גנים שחוסמים, הגנים שחוסמים לא עובדים כמו שצריך וכל הזמן יש מוות אפופטוטי מוגבר. לגבי תאים אימוניים ודלקתיים, אפופטוזיס פחות גורם לדלקת, כי הרעיון הוא שזה מוות תאי. אם תהיה כל הזמן דלקת, 50-70 מיליארד תאים כל יממה, אנחנו לא רוצים כל הזמן דלקות בגוף. אפופטוזיס לא מגביר דלקת, מה שגורם לדלקת זה מוות אלטרנטיבי מפציעה, מוות נקרוטי, תוך התא יוצא החוצה. זה סוג המוות שמגייס את המערכת החיסונית. יש המון השלכות גם לסרטן, יש מחשבה שנוצרת דלקת לפעמים, שהתאים האלה לפעמים תומכים. יש המון ספרות לגבי הקשר בין המערכת החיסונית לתאי סרטן, וזה בעיקר אם המערכת החיסונית לא מזהה

את התאי סרטן ככאלה שצריך לפגוע בהם. כל הטכניקה הזאת של להשתמש במערכת האימונית לזהות תאי סרטן, זה עובד מצוין. במערכת החיסונית יש תאים לפעמים NK (Natural Killer) שהם יודעים להרוג תאים בצורה מאוד ספציפית. הם הורגים תאים פולשניים וגורמים אפופטוזיס בתאים הפולשניים של יצורים אחרים.

שאלה: האם יש כמה סוגי אפופטוזיס ולמה?

פרופ' אלי ארמה: אפופטוזיס זה הסוג עצמו, בממלכה של בעלי החיים הוא השליט. רוב המיתות של התאים הן מיתות על ידי אפופטוזיס על ידי קספאזות. אקטיבציה של הקספאזות מגדירה את האפופטוזיס.

שאלה: למה צריך כל כך הרבה קספאזות?

פרופ' אלי ארמה: קודם כל, יש מה שנקרא מוות אלטרנטיבי, חלק מווסתים וחלק מתוכנתים. תכלס כדי לבוא ולומר שאנחנו מדברים על מוות שהוא מתוכנת, שיש גנים שיש להם תפקיד להרוג והוא לא מוות אפופטוטי, צריך להוכיח שבמהלך ההתפתחות יהיו תאים שימותו בצורה כזאת. כמה דוגמאות כאלה יש? כיום משהו כמו אצבעות כף ידי. תא אחד ב-C. elegans שמת מוות אלטרנטיבי, לא ברור לנו למה הוא מחליט למות מוות כזה ולא מוות אפופטוטי. בדרוזופילה היו שלושה מקרים כאלה, ורוב המוות התאי הוא אפופטוטי. יש תאים מעטים מאוד שמתים מוות אלטרנטיבי, לא ברור למה, אבל יש חשיבות להבין מהו מוות אלטרנטיבי, כי אם תאי סרטן פיתחו עמידות להתאבדות התא, אולי נוכל לגרום להם למות מוות אלטרנטיבי. היתה מחשבה שקספאזות זה לא צוואר הבקבוק, כי לא כולן פעילות, צריך לאקטב אותן. אפשר לראות טונה של קספאזות בזבוב שלא עושות כלום, אבל צריך אקטיבציה. כל עוד הזנב של הקספאז הוא בפה שלו, הוא לא יכול לעשות כלום. אבל הוא עובר אקטיבציה, הפאקמן אוכל את הזנב שלו והוא פעיל. המחשבה שבתאים יש מספיק קספאזות, וברגע שאני רוצה שהתאים ימותו, אני מוריד את הזנב, זה לא ממש נכון. יש תאים כמו תאים נוירונים שאנחנו לא רוצים שימותו, שם רמת הביטוי של הקספאזות היא נמוכה. יש חשיבות לרמה של הקספאזות ביכולת שלהן להרוג את התא. מצאנו שיש למשל סף, איזשהו קו שאם הרמה היא מתחת לסף הזה, האקטיבציה לא תגרום למות התא; אם הרמה היא מעל אותו סף, האקטיבציה תגרום לכך שהתא ימות. הסף הזה חשוב, כי בתהליכים שאמרתי שאינם מובילים למוות ולקספאזות יש שם תפקיד, הרמה שלהן היא מתחת לסף. גם קספאזות מנותבות לאזורים מאוד מסוימים, מוצאים אותם בסינפסות רק בנוירונים, הן יתבטאו רק שם. תאים שונים מפעילים רמות שונות של קספאזות לפיה רגישות שאנחנו צריכים. עדיין השאלה היא למה תאים שונים מראים רגישויות שונות למוות, חלק מהתשובה זה הביטוי של רמת הקספאזות בתאים, גם רמת הביטוי של הגנים שמפעילים אותן.

תודה רבה.