

# הטכנולוגית

מדעי כדור הארץ, אסטרונומיה וביולוגיה

נאסף ונערך בעברית ע"י פרופ' צבי קם

## המאה ה-20 תוכן הנושאים:

### מדעי כדור הארץ ואסטרונומיה

- האטמוספירה
- גיאולוגיה
- ארכיאולוגיה
- אסטרונומיה

### ביולוגיה

- מפזיולוגיה עד לביולוגיה מולקולארית של השרירים והעצבים. מח.
- חלבונים כאנזימים – מביוכימיה למבנה אטומי – קיפול תלת מימדי
- מטאבוליזם בצומח ובחי, ויטמינים, פוטוסינטיזה, ATP
- ממברנות – מחיצות ומשאבות ספציפיות
- גנים – מבנה, שיכפול, שעתוק לחלבונים, רשתות שליטה על שעתוק בהתמיינות
- רצף הגנום של אורגניזמים שונים והאנושי
- אבולוציה, ראשית החיים, אקולוגיה
- התמיינות. התפתחות עוברית. תאי גזע. רשתות שליטה על שעתוק.
- התא, סרטן, הורמונים, תרופות ומחלות
- טכנולוגיות בביולוגיה מולקולארית
- אימונולוגיה

**אסטרונומיה  
ומדעי כדור הארץ**

מה יקרה אם תווצר סופרנובה קרובה לארץ?

מדוע אנו מאמינים שהיקום מתפשט?

דוגמאות של עובדות מדעיות המוזמות ע"י חברות גדולות :

טבק, טטרה-אטיל-עופרת מול דלק נטול עופרת, תרופות, התחממות גלובאלית

איך חוקרים את מעמקי האוקיינוסים? את פנים כדור הארץ? מניין מסיקים על השכבות?

לבה מהרי געש, תדירות ופיגור בזמן של גלי הלם לאחר רעידות אדמה, מגנטיות,

מדוע לא ניתן לנבא מזג אוויר? רעידות אדמה?

האם איסוף נתונים יכול לעזור לניבוי מזג אוויר? רעידות אדמה?  
מה משמעות הכאוטיות בפתרון בעיות גופים רבים?



## אסטרונומיה ומדעי כדור הארץ

האטמוספירה - לחץ אויר וטמפרטורה, הרכב גזים בהסטוריה והיום, רוחות  
גיאולוגיה (ע"פ ברייסון)

ממדי הארץ וצורתו, מרחק לשמש, מסה,  
מסלולי כוכבי הלכת - ניוטון

גיל השמש

גיל כדור הארץ - משקעי סלעים, מאובנים - אבולוציה

גיל הארץ - מרדיואקטיביות

טבלת העידנים והתורים הגיאולוגיים

גיאופיזיקה

נדידת היבשות

פנים כדור הארץ

\*\*\* ארכיאולוגיה

אסטרונומיה

# האטמוספירה

## כללי

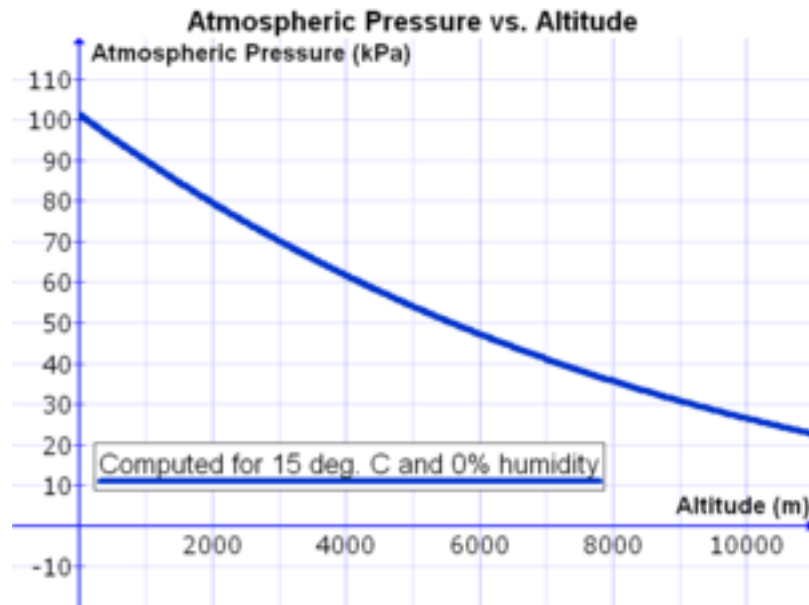
. גם לכוכבי לכת אחרים יש אטמוספירות, אך אנו כנראה ייחודיים בגלל תכולת החמצן והמים. האטמוספירה של כדור הארץ איפשרה התפתחות וקיום חיים. עוביה כמאית מרדיוס כדור הארץ. היא "מוחזקת" ע"י כוח המשיכה של הארץ.

### מדוע חשוב לחקור ולהבין את האטמוספירה?

חשיבות מעשית של האטמוספירה בהקשר להגנה מהקרינה האולטרה-סגולה של השמש ("החור באוזון"), ההתחממות הגלובאלית (עקב פליטת גזי חממה), גשמים חומציים (עקב פליטת תרכובות גפרית), תחזיות מזג האוויר – הבנת דינאמיקה של שכבת הגבול עם האדמה (כ-2 ק"מ): כווני ושינויי רוחות (שימוש לטורבינות), עננים, המעקב אחרי סופות ברקים, הוריקאנים וטייפונים (חשיבות למסלולי טיסה, ולהתרעה לקרקע), פילוג המשקעים על פני כדור הארץ ותחזיות לשטפונות ובצורת, הבנת זרמי אוקינוסים, מעקב אחר הקרחונים בקוטב הצפוני והדרומי (עלית פני הימים), מודלים להשפעת זיהומי אטמוספירה: (pollution) הן מלאכותיים והן אחרי התפרצויות הרי געש (פליטת אבק וולקאני בפיליפינים 1991), ועוד.

שכבות האטמוספירה הגבוהות יותר חשובות למטוסי סילון, לתחנות חלל וללוויינים לתקשורת ותצפיות. חקר עד לגובה 30 ק"מ עושה שימוש בבלוני מזג אוויר. רקטות (כמו X-15) נשלחות לחקר האטמוספירה עד 100 ק"מ, תחנות חלל 400 ק"מ ולוויינים מעל 1000 ק"מ.

חקר האטמוספירה הגבוהה מסביר את צבעי השקיעה, את החזרת גלי הרדיו ביונוספירה והשפעת סערות שמש, ועוד.



כזכור מדידות הירידה בלחץ האוויר כפונקציה של גובה ההר נמדדה החל מהמאה ה-17, למשל ע"י פסקל בהרים במרכז צרפת. המרחפים הראשונים בבלוני אוויר חם פחדו מחסר אוויר לנשימה (למרות שלא עלו מעל לגובה האלפים למשל).  
הקשר בין גובה  $h$  לחץ  $p$  וטמפרטורה  $T$  הוא:

$$p \approx p_0 \cdot \exp\left(-\frac{g \cdot M \cdot h}{R_0 \cdot T_0}\right)$$

המסה המולארית של האוויר  $M=0.0289644 \text{ kg/mol}$

$R=8.31447 \text{ J/(mol}\cdot\text{K)}$   $g=9.81 \text{ m/sec}^2$

הוא נובע משוי משקל בין הגראביטציה לבין שאיפת גאז להתפשט. האם תוכל לפתח? (השקף הבא)  
הקשר רלוונטי גם לריכוז בצנטרפוגה (ראה סודברג) והפרדת איזוטופים של אורניום.

**L. P. Teisserenc de Bort**

1904 מפרסם תוצאות מדידת טמפרטורה ולחץ אוויר מ-581 בלונים עד גובה 14 ק"מ

**C. Fabry and M. Buisson**

1913 מדווחים על אוזון - הנוצר מאור השמש וחמצן

**Irving Langmuir**

1947 מבין את האפקטים הלא-ליניאריים במזג האוויר שגורמים לחוסר יציבות בגלל שינוי קטן.

חקר זירמי אוקינוס בעקבות רוחות, לפי נדידת עשבי ים sea weeds  
פרס נובל- 1932 לכימיה על משטחים.

## המשוואה הברומטרית The barometric formula

נשתמש בחוק הגאזים האידיאליים:

$$\rho = M P / R T$$

כשצפיפות הגאז ידועה:

$$P = \rho R T / M$$

ובהנחה שכל הלחץ הוא הידרוסטטי:

$$d P = - \rho g d z$$

נחלק שני אגפים בלחץ ונציבו באגף ימין ממשוואת הגאזים:

$$d P / P = - M g d z / R T$$

באינטגרציה מגובה הים עד גובה  $z$ :

$$P = P_0 \exp \left[ - \int_z^0 M g d z / R T \right]$$

בהנחת טמפרטורה וכוח כבידה קבועים מקבלים את הנוסחה הברומטרית:

$$P = P_0 \exp[-Mgz/RT]$$

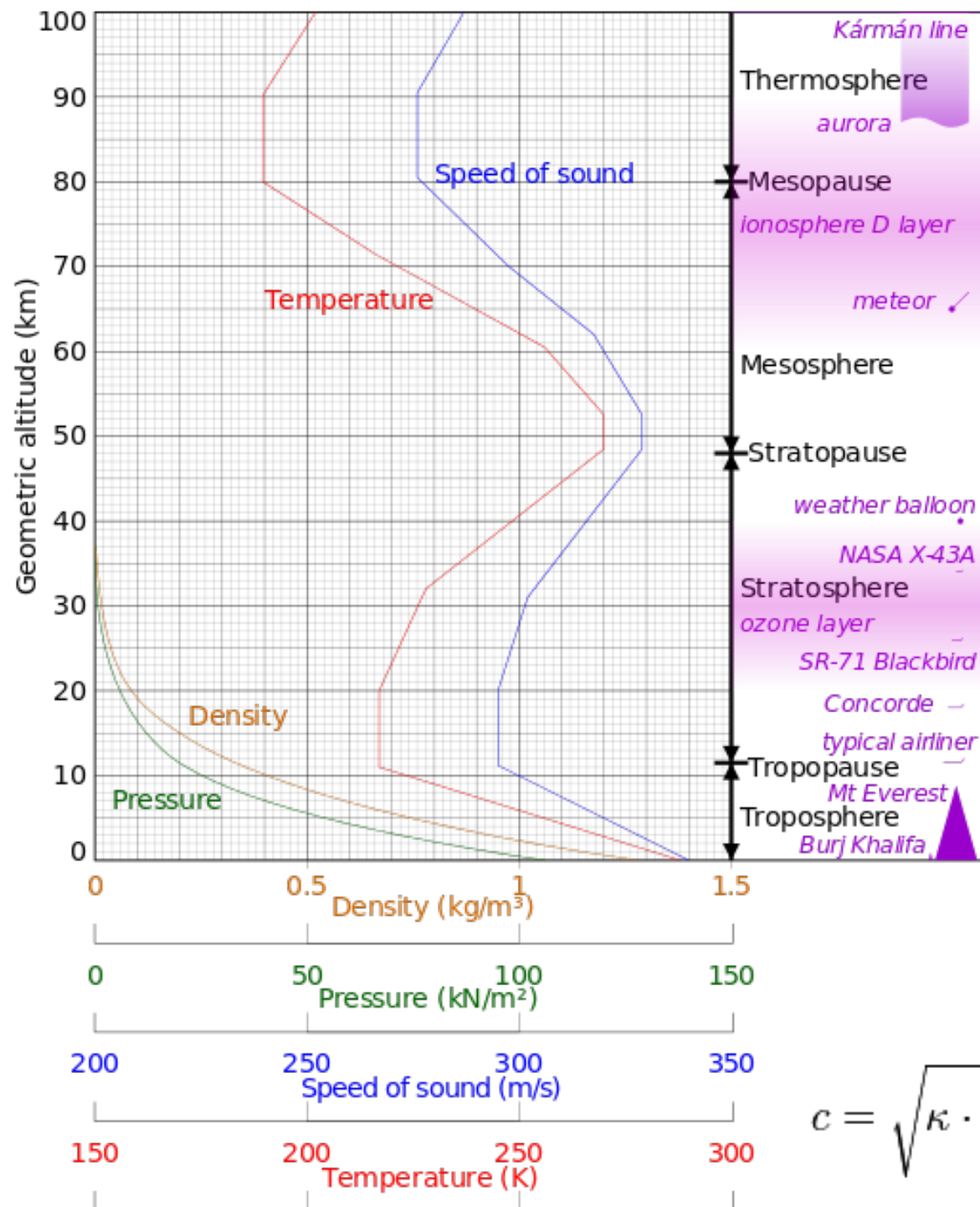
קבוע הגאזים  $R=8.314 \text{ kg m}^2 \text{ s}^{-2} \text{ K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$

סקלת הגובה  $RT/Mg=8.4\text{km}$

מסה מולארית. לאויר  $M=0.029 \text{ kg/mol}$

קירובים:

1. המים באטמוספירה גורמים לסטיות ממשוואת הגאזים האידיאליים
2. ירידת טמפרטורה בגובה ( $10^0$  לק"מ)
3. תלות כוח המשיכה בגובה (גובה האטמוספירה יחסית לרדיוס הארץ:  $10/6371\text{km}=0.2\%$ )



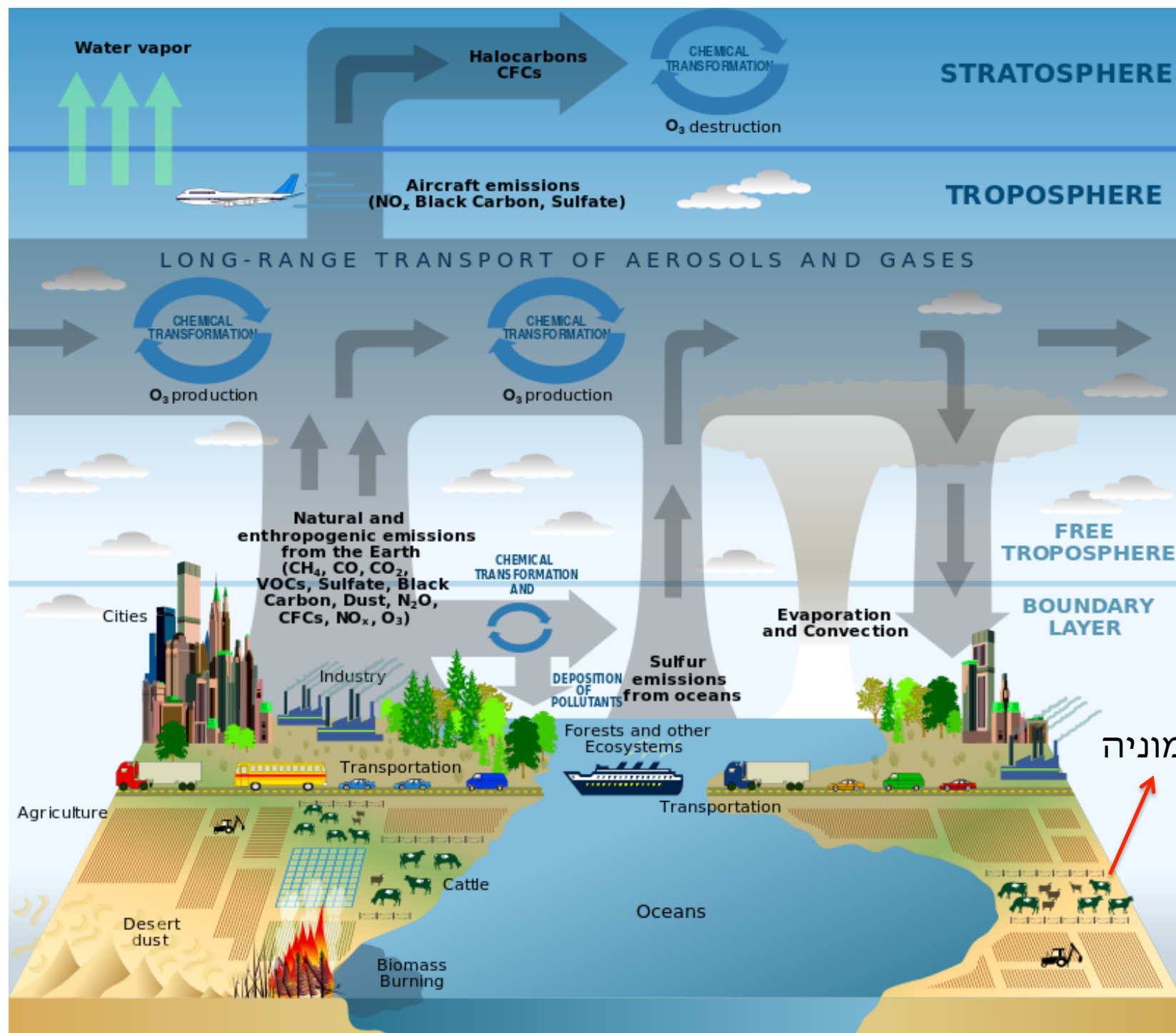
אקזוספירה 10,000–1000 ק"מ  
 מעליו רוחות שמש. גובה **לוינים**.  
 יותר גאזים קלים מעל 100 ק"מ  
 התרמוספירה 1000–80 ק"מ  
 בתחתיתה: יונוספירה 550–80 ק"מ  
**תחנות החלל** 420–350 ק"מ  
 המזוספירה  
 שם נשרפים המטאורים

העליה בטמפרטורה בסטרטוספירה  
 נובעת מבליעת הקרינת  
 האולטרה-סגולה ע"י האוזון  
 שכבת האוזון 35–15 ק"מ  
 בלוני מזג אוויר עד 30 ק"מ.  
 האטמוספירה הנמוכה  
 (טרופוספירה) מתחממת מפני  
 הארץ, והטמפרטורה יורדת עם  
 העליה בגובה. פה העננים.  
 סילונים טסים בגובה כ-10 ק"מ

[רדיוס כדור הארץ 6,371 ק"מ]

גרף של לחץ, צפיפות, טמפרטורה ומהירות  
 הקול כפונקציה של גובה  
 מהירות הקול תלויה ביחס הלחץ לצפיפות  
 שאינו משתנה בגובה.

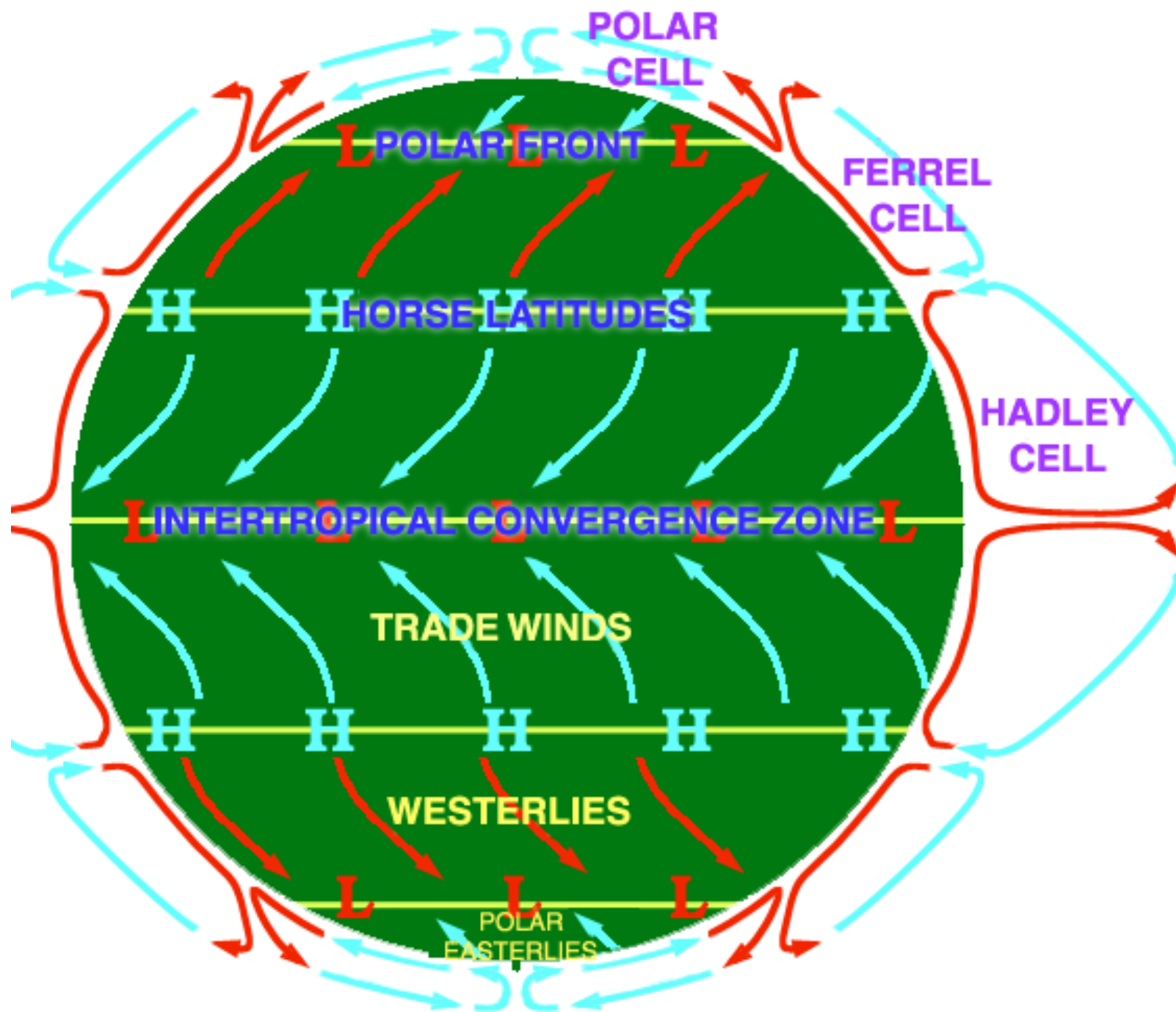
$$c = \sqrt{\kappa \cdot \frac{p}{\rho}}$$



דיאגרמה  
המסכמת  
פליטת  
חמרים  
מזהמים  
לאטמוספירה

אמוניה

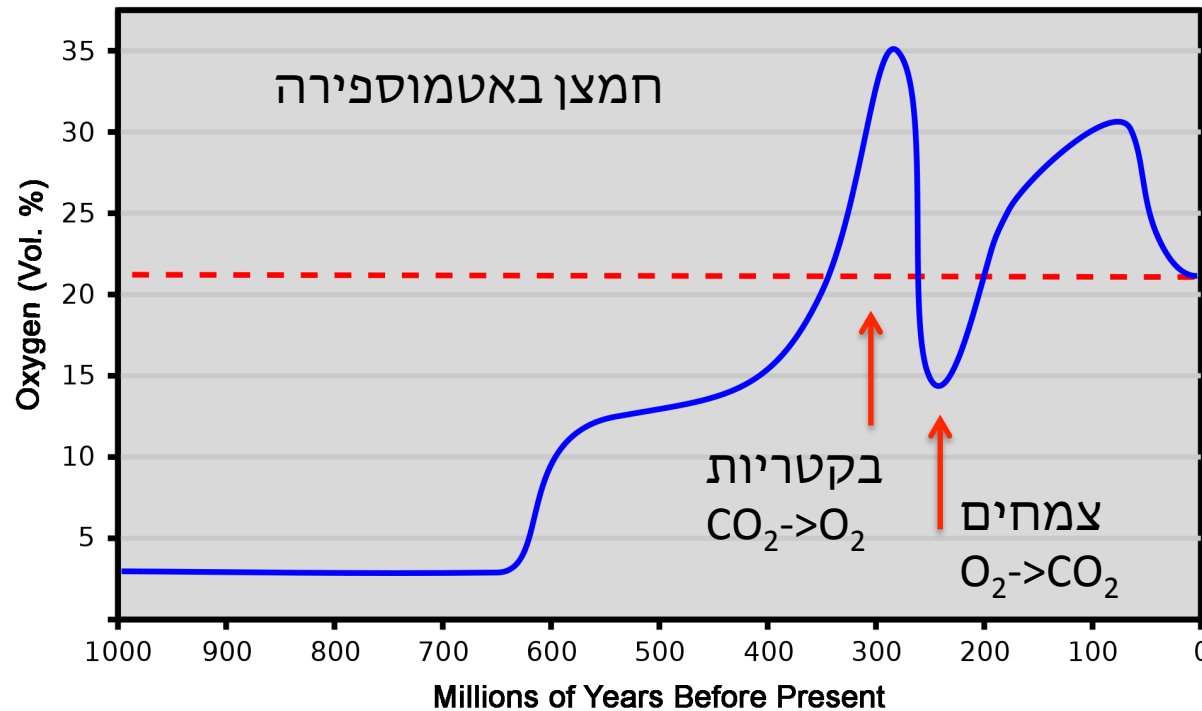
כווני הרוחות  
באטמוספירה  
נקבעים  
בעיקר ע"י  
החימום בקו  
המשווה  
וסיבוב הארץ





## ההסטוריה של החמצן באטמוספירה.

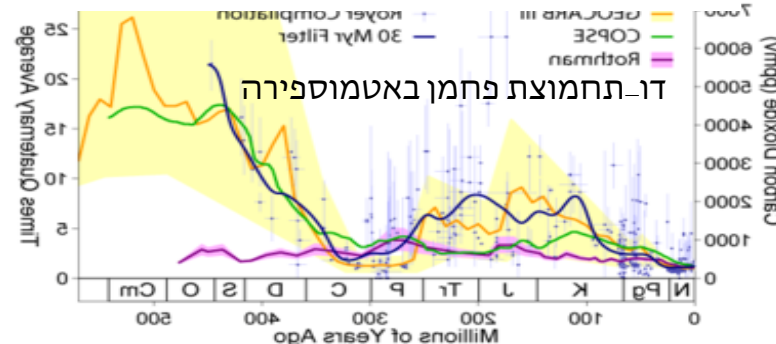
אטמוספירה התחלתית: H וכןראה מים, מתאן ואמוניה.  $H_2O$   $CH_4$   $NH_3$   
 עקב התפרצויות וולקאניות והפצצת אסטרואידים: מצטברים  $N$   $S$   $CO_2$  וגאזים אצילים  
 2 ביליון שנים – ייצור חמצן ממים ע"י **בקטריות**, ברובו נלכד ע"י ברזל ורק כשכל הברזל  
 התחמצן – נפלט לאטמוספירה, ועם התפתחות **צמחים** החמצן הופך ל- $CO_2$



תכולת גזים באטמוספירה

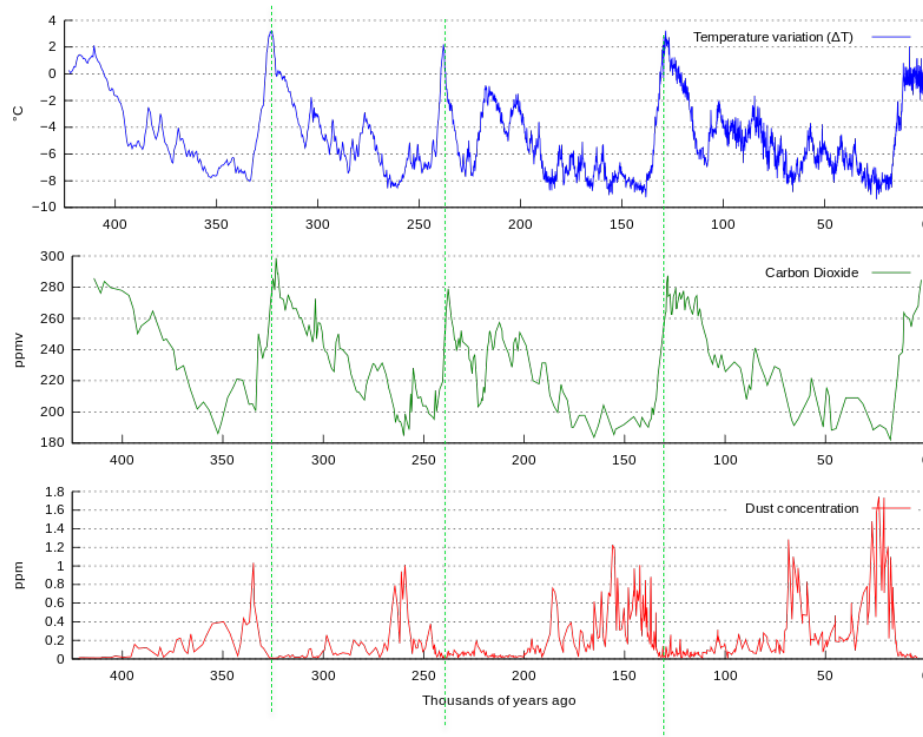
$N_2$  78%  
 $O_2$  20.9%  
 Ar 0.93%  
 $CO_2$  0.04%  
 השאר כ"א > 0.002%

החמצן (למעלה)  
 ודו-תחמוצת הפחמן  
 (למטה) באטמוספירה  
 במליון השנים האחרונות



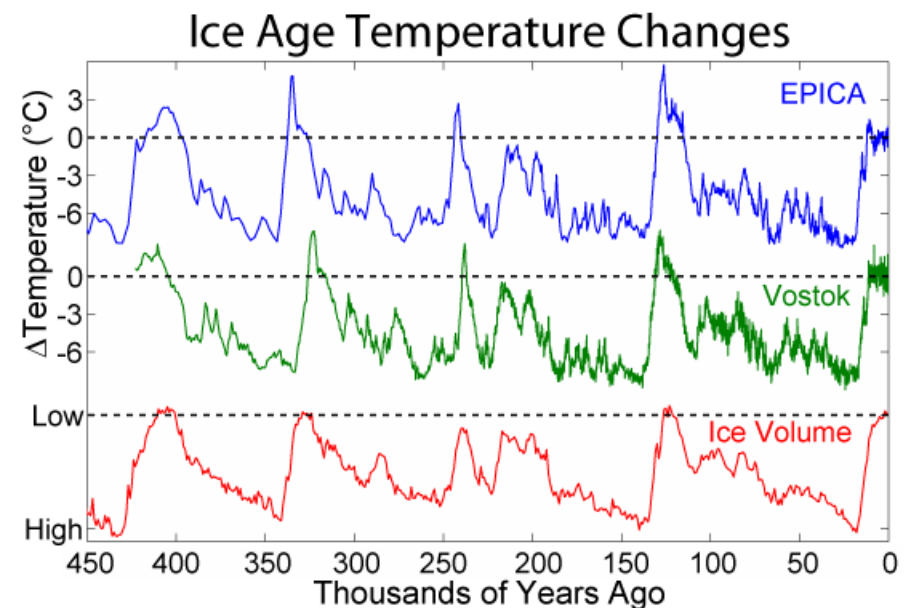
## הסטוריה של טמפרטורה ופני הים

נתונים אלה נאספים מנתונים גיאולוגיים, בעיקר ריכוזי איזוטופים כגון  $^{18}\text{O}$  ב- $\text{CO}_2$  המומס בקרח, יחס  $\text{Ca/Mg}$  במאובנים ושל פחמן (בעיקר באלקנונים alkenones) בפלנקטונים. במבט ראשון אין קשר בין הטמפרטורה ושטח היבשות

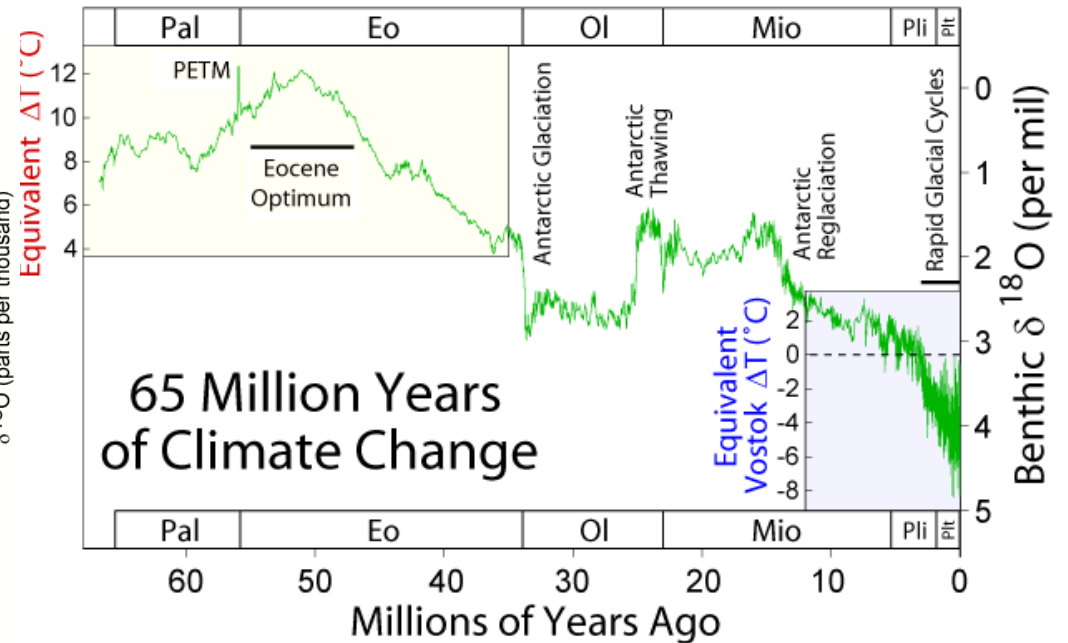
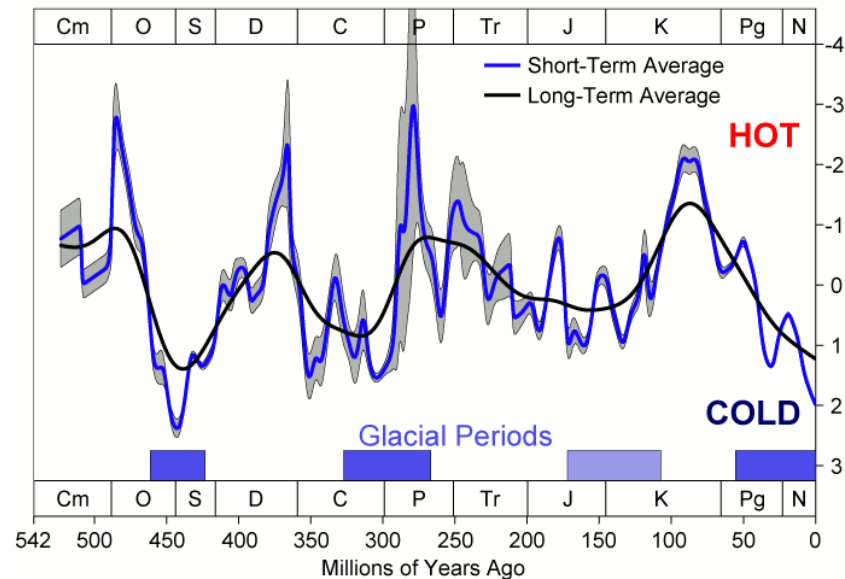


טמפרטורה, ריכוז  $\text{CO}_2$  ואבקנים בקרחונים  
שימו לב לפיגור קטן בשיא ריכוז  $\text{CO}_2$  אחרי טמפרטורה -  
מדוע?

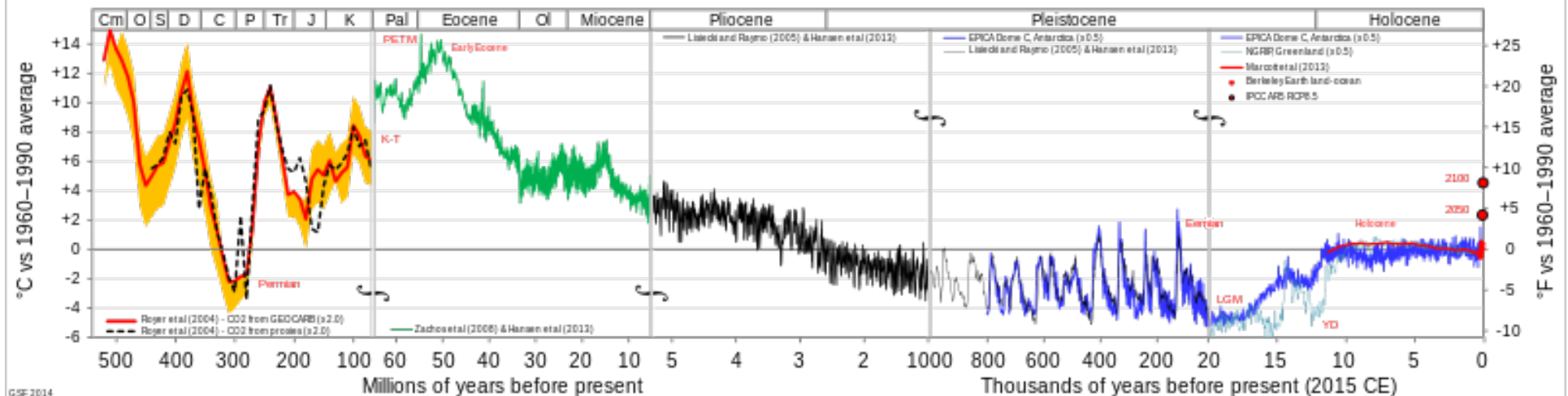
מה השפעת ריכוז  $\text{CO}_2$  מכמות הצימחיה  
בהשוואה למסירות באוקיינוסים?



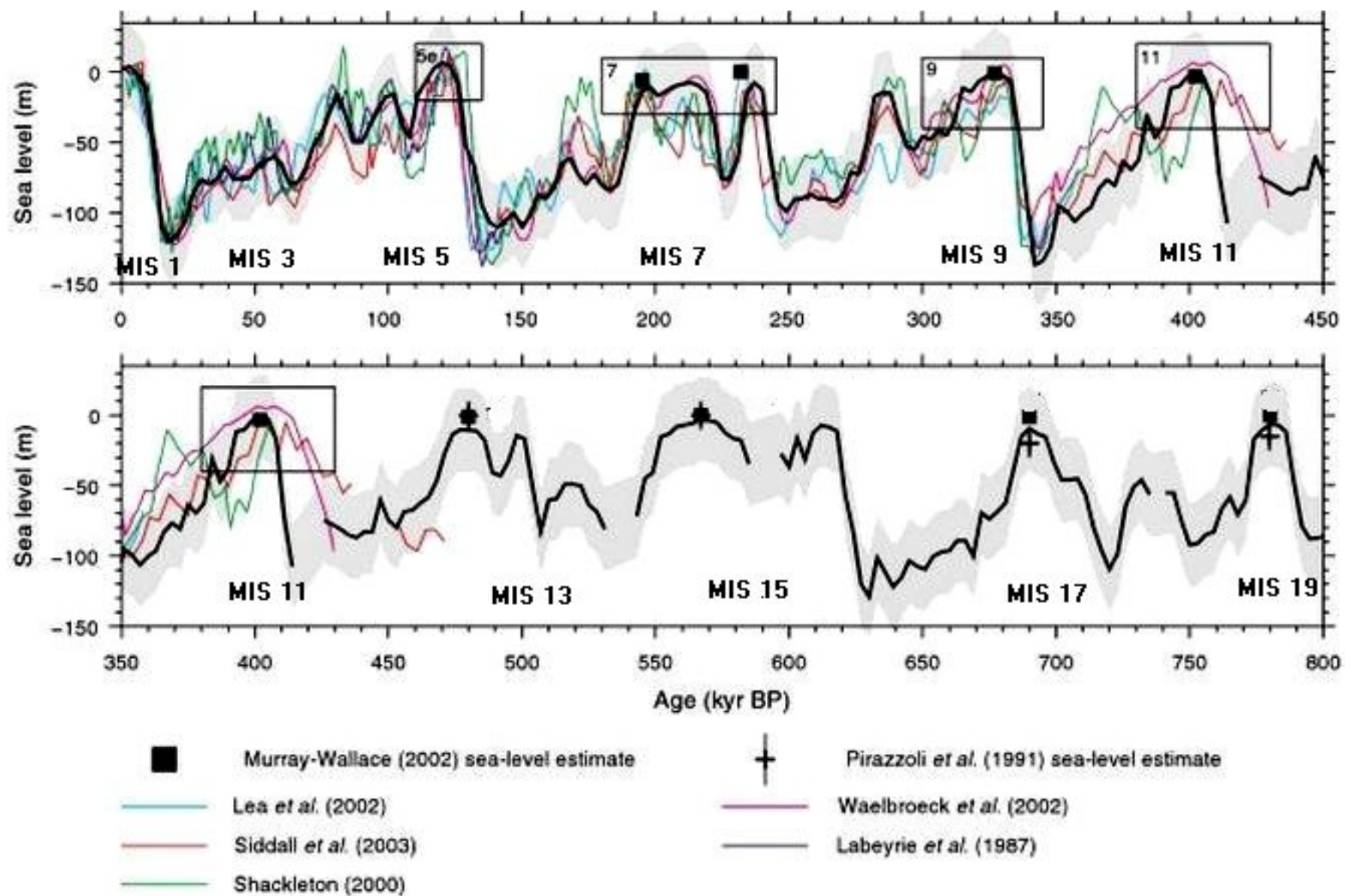
## Phanerozoic Climate Change



## Temperature of Planet Earth

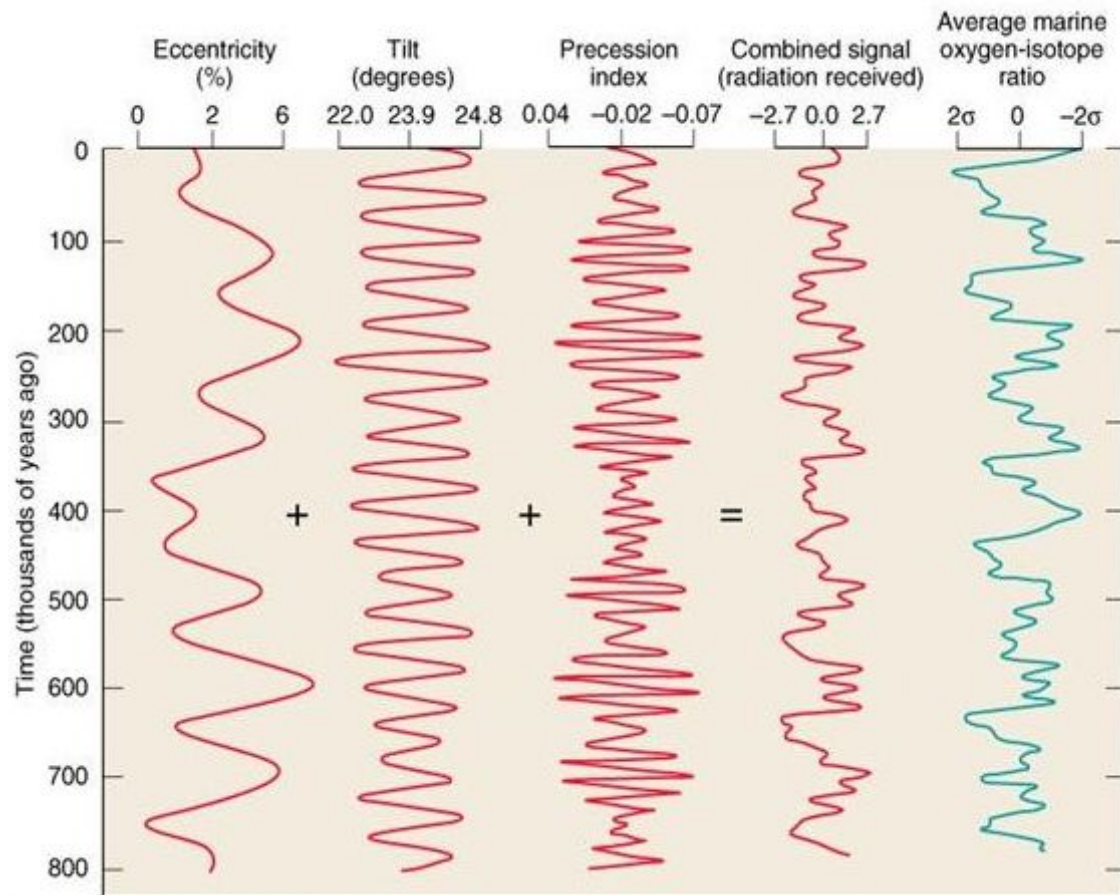


## גובה פני הים, נתונים ממספר שיטות של חוקרים שונים)



## Milutin Milankovitch

מייחס שינויי טמפרטורה לשינויים מחזוריים באקצנטריות מסלול הארץ סביב השמש, (6% שינוי במחזור 100,000 שנים) בזווית ההטיה של ציר סיבוב הארץ סביב עצמו, (בין 22–24.5 מעלות כל 41,000 שנים) ובפרצסיה של ציר הסיבוב (26,000 שנים). החימום של הארץ תלוי בזווית השמש, המהירות מעבר הארץ בנקודה הקרובה לשמש ועוד, וה"פעימות" בין שלשת האפקטים המחזוריים נותנת שקול המנבא יפה את הטמפרטורה הנסיונית (צבע ירוק).







### **Edward Victor Appleton 1892 –1965**

1924 הוכיח קיום היונוספירה משינוי עצמת גלי רדיו ארוכים ביום ובלילה.  
כבר ב- 1902 הציעו Oliver Heaviside & A. E. Kennelly כי קליטת שידורי מרקוני מעבר לאוקינוס האטלנטי היא בגלל החזרת הגלים באטמוספירה, ולא שבירה עקב שינויי מנת שבירה. הוכחת אפלטון התבססה על התאבכות חיובית ושלילית של תדירויות הרדיו ששינה באופן רצוף ומדד את אורכי הגל הקרובים  $\lambda_1$   $\lambda_2$  עם התאבכות חיובית. המרחק צריך להיות מספר אורכי גל שלם:  $\lambda_1 N = d$   $\lambda_2 (N+1) = d$  ולכן גובה היונוספירה  $d = (1/\lambda_1 - 1/\lambda_2)^{-1}$

למעשה התוצאות הראו סיבוכיות גדולה של מבנה שכבות ביונוספירה, שבשל צפיפות יורדת בגובה דעיכת היוניזציה בהם לאחר השקיעה היתה ארוכה יותר בשכבות גבוהות. אפלטון השתמש באנטינות מכוונות כדי להגדיר את זווית ההחזרה ולשפר את קביעת הגובה. אפלטון תרם לניבוי הפרעות בקליטת תדירויות רדיו מסויימות עקב סערות שמש, ומעבר לתדירויות בהם ההפרעה מינימאלית הפך להליך חשוב בתקשורת במחה"ע השניה. עבודת אפלטון תרמה לפיתוח הרדאר - ע"י ווטסון-וואט.

1947 נובל



### **Robert Watson-Watt 1892 –1973**

1926 טובע את השם "יונוספירה". רשם פטנט ופיתח את הרדאר שעזר לכוון את המטוסים להגנת אנגליה מהפצצות הנאצים.

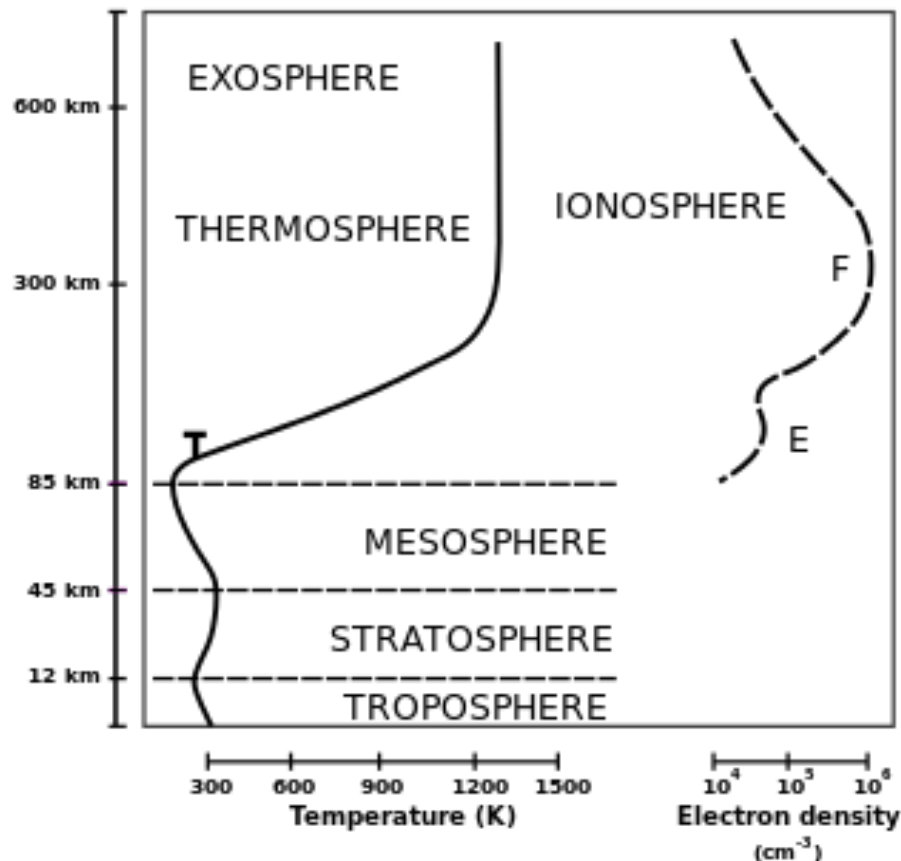
### **Gregory Breit & Merle Tuve**

1926 מודדים את המרחק ליונוספירה מזמן החזרת גלי רדיו

היונוספירה מכילה אלקטרונים ויונים הנוצרים בגלל :

1. בליעה אולטרה-סגולה מקרינת השמש ע"י אטומי הגזים באטמוספירה.
2. יונים במהירות הקרובה למהירות האור הנפלטים מסערות על פני השמש (קרינה קוסמית).

התנגשויות בין האלקטרונים והיונים מנטרלות את המטען. בגובה רב צפיפות הגז יורדת, ואיתה תדירות ההתנגשויות. לכן צפיפות היונים גבוהה.



## שאלות לפיתוח

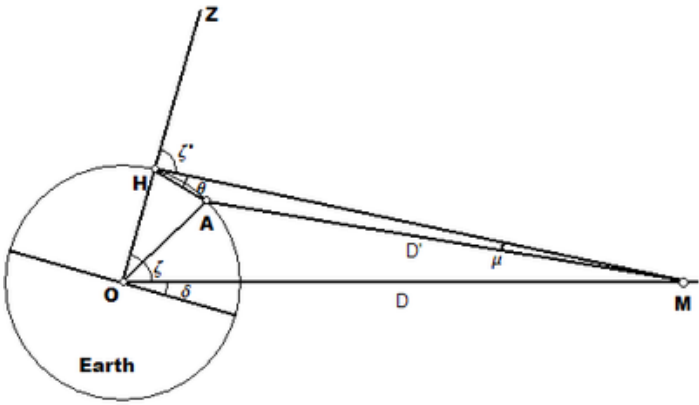
איך נוצרו החיים? מה החשיבות והסכנות של קרינה לחיים?  
מדוע יש התחממות גלובלית? האם בעבר היו נוצרים חיים ללא אפקט החממה?  
למה הושמדו הדינוזאורים? האם האבולוציה "תסתגל" לשינויים המהירים בארץ היום?



# מדעי כדור הארץ

מתבסס על ספרו של Bryson

## ההסטוריה של מדידות כדור הארץ



כזכור, חישוב הטריאנגולציה הראשון לחישוב מרחק הירח, נעשה בין אלכסנדריה לסיין במעלה הנילוס בסודן ע"י **Hipparchus of Nicaea** היפרכוס 150 לפה"ס. לשם כך חושב המרחק בין הנקודות, כנראה ע"י מספר סיבובי עגלה (אולי אודומטר של ארכימדס) והשתמשו בליקוי חמה כדי לסנכרון זמנים זהים למדידת זווית הראיה של הירח בשתי הנקודות.

**המרחק לירח 384,400 ק"מ המרחק בין אלכסנדריה לסיין 925 ק"מ.**

## מדידת הקצה המואר של הירח

איך מדד הפרש זווית של פחות מ- $1^0$ ?

## ממדי כדור הארץ

## Richard Norwood

1637 פירסם ספר נווט ימי מצליח שהודפס שוב ושוב ב-17 הוצאות. הוא מדד מרחק בין לונדון ליורק ומזויות השמש בשעה קבועה חישב אורך מעלה בהקף הארץ 110.72 ק"מ. הוא אהב טריגונומטריה, חישב את הנווט לברמודה, אי קטן באוקינוס האטלנטי שלרוב ספנים "פיספסו" אותו, ואכן הגיע אליו והתיישב שם. הואשם ע"י חתניו שנוסחאות הטריגונומטריה בספריו הם תקשורת לשטן...

# Jean Picard

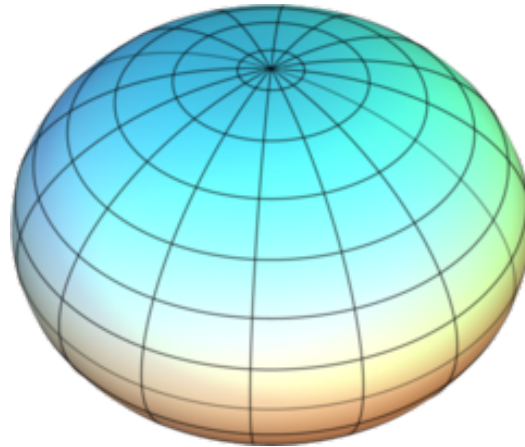
1669 חישב אורך מעלה כ-110.46 ק"מ בהנחה שהארץ כדורית בדיוק.

השאלה – האם כדור הארץ אכן פחוס עקב הכוח הצנטרפוגאלי של סיבובו, בקו המשווה מהירות של 1,600 ק"מ לשעה). ניוטון והויגנס טוענים שאליפסה פחוסה בקטבים. ההסבר כנראה – סיבוב הארץ כשהיתה נוזלית. הבדל הצירים לארץ 0.3%, לסטורן ההבדל 10%.

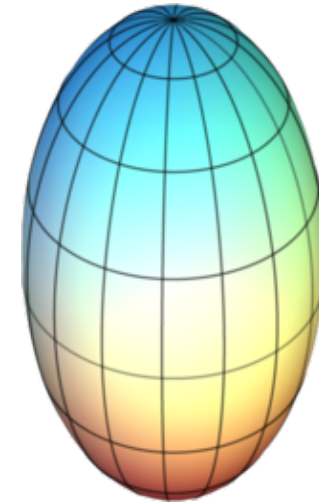
### Giovanni & his son, Jacques Cassini 1700

אחרי מות פיקארד, מדדו כי אורך מעלה בצפון פריז קצר מאורכה בדרום פריז, וטענו שהארץ, בניגוד לניוטון, דווקא מארכת בקטבים. זה גרם ליציאת משלחות למדידת אורך של מעלה אחת בקו המשווה ובקוטב, שהזימו את מדידות הקסינים.

### ממדי כדור הארץ



פחוס בקטבים – Oblate



מאריך – prolate

המתמטיקאי **Charles Marie de La Condamine** וחייל מתמטיקאי **Pierre Bouguer** 1735 משלחות מטעם האקדמיה הצרפתית למדעים: לפרו במטרה לבצע מדידות בהרי האנדים קרוב לקו המשווה, ומשלחת סקנדינאבית שמדדה קרוב לקוטב, כדי לקבוע קוטר כדור הארץ בדיוק. התירוץ: סקרנות מדעית, מימון עקב גאווה לאומית, ואימפריאליזם כמובן. לפני סיום משימתם, פירסמה משלחת לסקנדינביה שאכן מעלה ליד הקוטב ארוכה יותר, כפי שנבא ניוטון.

הם גם ניסו למדוד סטייה של אנך עקב מסה של הר קרוב (הר צ'ימבורזו Chimborazo), אך לא הגיעו לדיוק הנחוץ.

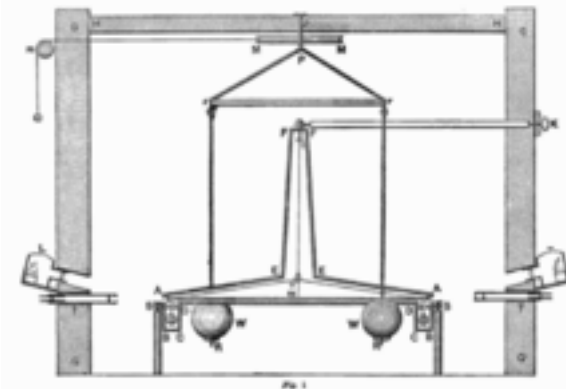
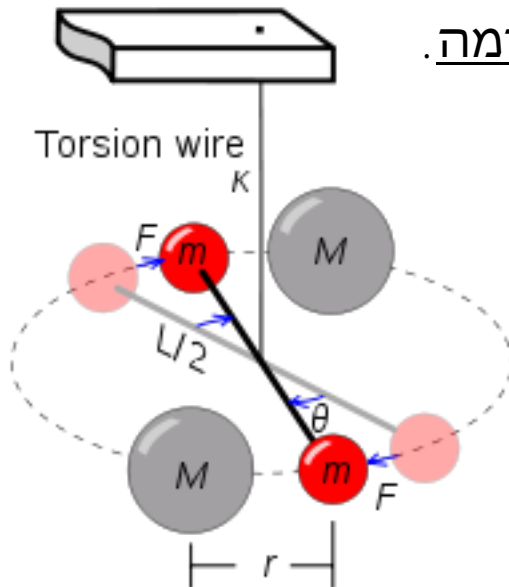
## מסת הארץ

1772 מסקליין **Nevil Maskelyne** חיפש הר גדול בצורה גיאומטרית שתאפשר חישוב נפחו, ולכן המשקל, ואיתרו את Schiehallion ליד Loch Tay בסקוטלנד. הוא מיפה את ההר וחישב את מישקלו, בעזרת **Charles Hutton** מתמטיקאי שהמציא מפת קוי גובה בעזרתה חישב את מסת ההר בהנחת צפיפות 4.5 ג"ר לסמ"ק. ע"י סטית אנך בנאים ליד ההר חישב את מסת הארץ כ-  $5 \times 10^{15}$  טון. מחוקי קפלר וניוטון ניתן עתה לחשב את מסת השמש ושאר גרמי השמים.

1797 קוונדיש **Henry Cavendish** משחזר מכונת המסה של מישל Michell's gravity machine שהם מאזני פיתול, למדידת כח בין כדורים – שני נייחים גדולים עם מסה של 350 פאונד ושני כדורים קטנים יותר התלויים במאזני הפיתול.

אחרי מדידת  $G$  ע"י הכדורים של קוונדיש מתוך הכוח שגרם לפיתול  $f = GMm/r^2$  אפשר להציב את  $G$ , קבוע התאוצה  $g$ , רדיוס הארץ,  $r$  במשוואה  $g = GM/r^2$  ולקבל את מסת הארץ  $6 \times 10^{21}$  טונות  $M$  (כיום 5.9725): פי מליון מהערכת **Maskelyne** בהשוואה לצפיפות הנ"ל – מסיקים קיום גרעין כבד במרכז האדמה.

1870 קוונדיש **William Cavendish** תורם 6,300 פאונד להקמת מעבדה על שמו בקיימברידז'



### **John Michell**

כומר כפרי ליד יורקשייר, לימד את **William Herschel** לבנות טלסקופים, ובנה את מאזני המסה בהם השתמש **Henry Cavendish** למדידת קבוע הגראויטציה. 1775 אופי גלי של רעידות אדמה. מנבא חורים שחורים. עוד דוגמא לבונה מכשירים ( כמו van Musschenbroek בונה כד לייזן ומיקרוסקופ לוונהוק ) ששינה את ההסטוריה המדעית אך שמו נשכח.

### **Lord Kelvin & G.H. Darwin**

1797 השפעת החיכוך של גאות ושפל על האטת סיבוב הארץ. ג'ורג' דארוין היה בנו השני של צ'רלס דארוין, והיה אסטרונום שהציע שהירח ניתק מכדור הארץ עקב סיבובו סביב עצמו כשהיה עדין נוזלי ( תיאוריה הנחשבת היום לא נכונה ). עבודתו על גאות ושפל התבססה על שיטות מתמטיות של לפלאס והלורד קלוין. גם חישוב שהראה שגוף נוזל מסתובב, צורת שוי המשקל שלו אגסית אינו חישוב נכון.

## גיל השמש

500 לפה"ס אנקסגורס **Anaxagoras** מעריך שגודל השמש כגודל יוון, והיא שורפת פחם.

1810~ פווייה **Claude Pouillet** וב-1837 בנו של הרשל, ז'והן (ממציא הנגטיב בצילום) מדדו את האנרגיה הנפלטת מהשמש. ממרחק 150 מליון ק"מ מתיך 31 מ"ק של קרח בשנה.

1848 מאייר **Julius Robert Mayer** רופא גרמני ששרת בקו אוניות מסחר ליאוה, מחשב ששמש פחם תישרף ב-5000 שנים. זה אפילו לא מספיק לכנסיה... מציע אנרגיה גרוויטציונית מנפילת מטאוריטים.

הצעה דומה ב-1853 ע"י וטרסון **James Waterston** שהיה מורה בהודו, וחישב שהתכווצות השמש ב-280 מטר לשנה תספק את האנרגיה הדרושה.

1862 לורד קלוין **William Thompson** והרמן פון הלמהולץ **Hermann von Helmholtz** מציעים שאנרגית השמש נובעת מהתכווצותה עקב פליטת מטאוריטים. הפרסטיז'ה של שניהם (קלוין תכנן את כבל הטלגרף התת אטלנטי, והיה ממציא גלוונומטר-המראה ורושם-הטלגרף **siphon-recorder**) עזרה לקבל את הרעיון בניגוד למאייר וטרסון שנדחקו ממרכזי המדע. אך קלוין העריך כי צריך 5 / 1000 ממסת השמש שיספיק ל-3000 שנה, ושהיה צריך לשנות את אורך השנה של סיבוב הארץ בשיעור מדיד. כמות כזו של מטאוריטים היתה מתנגשת גם בארץ או לפחות במרס לעיתים קרובות, שלא כמו שקורה במציאות. הם ניסו להעריך בכמה זמן נהר כמו הנילוס סוחף משקעים בגובה הרי היורה בצרפת. הערכתם - מעל 400 מליון שנים, פי עשר מהערכת גיל השמש. על סמך מהירות התקררות הארץ - העריך גיל של 98 מליון שנים. ב-1897 תיקן ל-20-40 מליון

## גיל השמש – המשך

**Antoine Henri Becquerel (1852–1908) [נובל 1903] & Frederick Soddy (1877–1956)**  
**בקרל וסודי** מגלים שאטומים, שנחשבו 2000 שנים לחלקיקי יסוד, הם למעשה "שבירים".

**Pierre Curie (1859–1906) & Albert Laborde (1878-1968) [נובל 1903]**  
**פייר קיורי ולבור** מודדים את האנרגיה הנפלטת מפירוק רדיום.

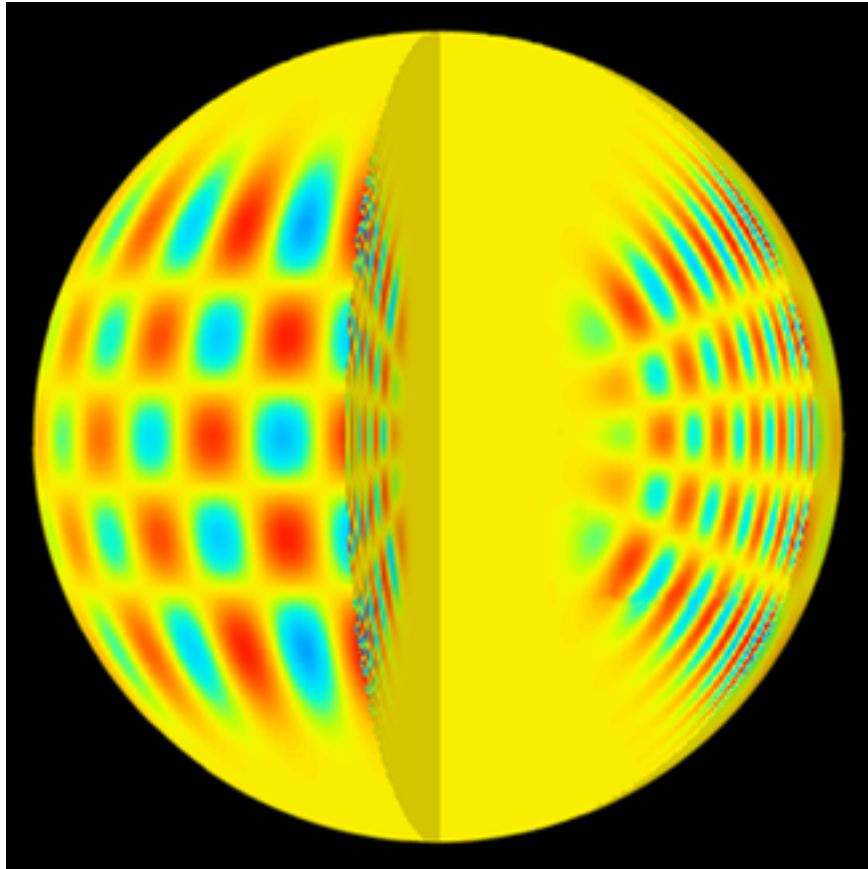
**Thomas Chrowder Chamberlin (1843-1928)**  
**1899 צ'מברלין** האמריקאי מציע חימום רדיואקטיבי של השמש.

**John Joly (1857–1933) & George Darwin**  
**1903 ז'ולי ודארווין** (הבן הגיאולוג), מציעים באופן בלתי תלוי שחום השמש מרדיואקטיביות. גם הציעו שרדיואקטיביות היא מקור חום בליבת כדור הארץ, הגורם להאטת קירורו. ז'ולי העריך לפני כן את גיל הארץ מקצב המסת נתרן במי הים.



איינשטיין חום השמש מהיתוך גרעיני  $2\text{H} \rightarrow \text{He}$

תיעוד גיל השמש היום מבוסס על היחס הליום-מימן בגרעין השמש. הערכה מהתפשטות גלים ססמיים על פני השמש, (נמדד מדינאמיקה של כתמי שמש, סערות מגנטיות ולשונות). גיל זה מתאים לתיעוד רדיואקטיבי של מטאורים.



סימולציה של גלים ססמיים בליבה ועל  
פני השמש

## גיל הארץ

כמובן שאין כל תיעוד מוחלט לגיל, מלבד התנ"ך:  
1650 למשל הארכבישוף האירי אשר **Archbishop James Ussher** – כ-4000 לפה"ס.  
לא כתוב שהאלהים ברא את הארץ ביום הראשון, אלא "בראשית היה תוהו ובוהו"

**Edmond Halley** (1656-1742)

1715 הליי העריך המסת מלחים ע"י נחלים, ואת מליחות הים. מציע למדוד את שינוי המליחות  
במי אגמים ללא מוצא לים כדי להעריך את גיל הארץ. הליי קיבל מהתנ"ך את גיל האדם כ-6000  
אך טען שבתנ"ך לא נקבע גיל הארץ...

**Benjamin Thompson** (1753–1814)

1790 טומפסון (לא הלורד קלוין), פיזיקאי ואיש צבא שהתעניין בחום מתוקף עיסוקיו הצבאיים  
בחריטת לועי תותחים, מציע שהסעת חום גורמת לאדמה לנוע מעלה ומטה.  
ממודל התקררות כדור העריך גיל הארץ כ-400–20 מליון שנים (לא ידע על חימום רדיואקטיבי)

**Georges Luis Leclerc, Comte de Buffon** (1707-1788)

1770 לקלרק מגלה שהטמפרטורה עולה בעומק במכרות פחם. מעריך מהירות התקררות של  
כדור אדמה, ומסיק שגיל הארץ 170–75 אלף שנים.

## גיל הארץ

**William Thomson (Lord Kelvin)**

1864 קלוין מעריך את גיל הארץ מקצב ההתקררות כדור הארץ 20–400 מליון שנים  
1899 מתקן הערכתו ל- 20–40 מליון שנים

**Samuel Haughton**

1864 מקצב התקררות הארץ ממצב נוזלי הגיל 2298 מליון  
1871–8 מקצב הצטברות משקעי סחף 1529–200 מליון שנים  
הערכות דומות ע"י John Phillips ב-1860. קושי לקבוע עובי ממוצע ארצי לשכבת המשקעים.

**William Sollas**

1895 מקצב שקיעת סחף 17 מליון שנים

## גיל הארץ – המשך

John Joly (1857-1933)



הקדיש את רוב חייו להערכת גיל הארץ.

1899 מהצטברות נתון בים 90–100 מיליון

1930 תיקן ל-300 מיליון

1913 עם רוטרפורד Pleochroic halo טבעות כהות בגרניט הנובעות מהתפרקות רדיואקטיבית. ע"י יצירת טבעות כאלה במיקה העריך את הגיל 20–470 מליון לשכבה מהתקופה הדבונית.

השיטה לא הוכחה כמהימנת, עקב השינויים בטבעות כתלות בחומר הרדיואקטיבי ובסלע.

1915 ממסת משקעים

1923 ממחזור חום thermal cycle: העריך 300 מיליון שנים. ההכרה בחימום רדיואקטיבי של

ליבת הארץ הביאה למחשבה שהמגמה מתחממת מרדיואקטיביות ומתקררת עקב

האוקיאנוסים, וגורמת להתכווצות קליפת הארץ, וליצירת שרשרות הרים כל 50 מליון שנים:

(קלדוניאן, אפלצ'יאן ואלפים). התיאוריה תרמה לרעיונות תנועת היבשות.

ביקורות של William Ackroyd על חישובי ז'ולי כללו קצב לא אחיד של זרימת מים לאוקיאנוס,

מקור הנתון גם בהמסת סלע וגם בגשם, וכליאת רוב הנתון במשקעים מוצקים בקרקעית הים,

מה שמעלה את גיל הארץ פי 100. אחרים (Sollas) טענו שהרי געש שהיו יותר פעילים בעבר

תרמו לנתון בימים.

כיום יש עדויות שהים הקדמון היה דוקא יותר מלוח ומליחותו יורדת בזמן...

## גיל הארץ – המשך

**Edward J. Conway**

1943 מכמות מלחים באוקיאנוס 2350–700 מיליון שנים

**Mellard Reade (1832 – 1909)**

1879 ריד העריך מנפח הסולפידים, קרבונטים וכלורידים באוקינוסים את גיל הארץ כ-25, 0.5 ו-200 מליון שנים בהתאמה.

הערכות גיל הארץ עד כה סובלות מהנחות קשות לאישור, ואף לפי ידיעתנו היום שגויות.  
נחזור לנושא דרך עיניים חדשות: מאובנים, ורדיואקטיביות.

## גיאולוגיה של משקעי סלעים ומאובנים

<http://www.talkorigins.org/origins/faqs-youngearth.html>

מאה-17 סטרנו **Nicolas Steno** קושר גיל הארץ למאובנים  
1669 סטרנו הציע עקרון החפיפה *superposition* שכבה עליונה-צעירה יותר,

**Sir Charles Lyell** (1797–1875)

לייל הרחיב: שכבות נוצרות אפקית, וחיתוכן ע"י שכבות צעירות יותר. שכבה מוכלת באחרת - יותר ותיקה. התפרצויות וולקאניות ורעידות אדמה מערבבים ואף הופכים סדר זה.

**Sir Ashton Lever** (1729–1788)

1785 אשטון לבר צבר אוסף מרשים של צדפים ומאובנים וייסד מוזיאון, אך פשט רגל. האוסף נמכר בלוטו בו זכה פרקינסון **Dr. Janes Parkinson** (שעל שמו המחלה). הוא מפרסם שהמאובנים הם שרידים אורגאניים של עולם קדמון.

**William 'Strata' Smith** (1769-1839)

1790 סמיט: סלעים באתרים רחוקים עם מאובנים דומים - בני אותו גיל. סדר שכבות דומה במקומות שונים. עבד בכריית תעלת סומרסט, ואח"כ במכרות פחם, ערוצי כריה לתעלות, מחצבות אבן, ונתיבי רכבת. כך מיפה גיאולוגית את אנגליה. מיין גיל יחסי של מאובנים, והעריך את גיל הארץ ב-96 מליון שנים.

**Georges Cuvier** (1769-1832) & **Alexandre Brongniart** (1770-1847)  
במקביל לסמיט באנגליה, מיפו מאובנים באירופה



## גיאולוגיה של משקעי סלעים ומאובנים – המשך

Reverend Adam Sedgwick (1785-1873)

1840 בהתבססו על סווג סלעים בוולש הציע תקופות גיאולוגיות חדשות – קמבריונית (השם הרומאי לוולש) ודבונית (ממחוז דבון). נוגד את הסווג לתקופה הסילוריאנית של מורצ'יסון. ומאמין שאלהים יצר סוגי חיים חדשים בכל תקופה. ויכוח אם אותם חיים היו תמיד או חיים השתנו. **מה דעתך? איך תיבדוק?**

1879 קובעים עידן חדש בין קמבריון וסילור: אורדוביק – Cambrian Ordovician Silurian –  
לייל מחלק 65 מליון שנים אחרונות לפליסטוקן, פליון, אוליגוקן  
Pleistocene (most recent), Pliocene (more recent) Oligocene (but little recent).  
באמריקה – סלעים אחרים ושמות שונים:  
Precambrian, Palaeozoic, Mesozoic & Cenozoic

### **איך נעשה סידור העידנים?**

1. מסידור שכבות הסלע ניתן לקבוע מי שמוקדם יותר נמצא מתחת למאוחר. ומהשוואות סלעים במקומות שונים (במקום מסויים לרוב אחד או שני סוגי סלע).
2. ממאובנים: פשוטים יותר בשכבות עתיקות יותר.

## גיאולוגיה של משקעי סלעים ומאובנים – המשך

**James Hutton** (1726—1797)

1795 האטון מסביר מדוע מאובני ים נמצאים בהרים – התקמטות קליפת הארץ.

1802 המתמטיקאי פלייפר **John Playfair** מפשט את תורת האטון

שתי תיאוריות: נפטוניסטים Neptunist – עליה ונסיגה של גובה פני הים

פלוטוניסטים Plutonists – הרי געש, רעידות אדמה, לבה חמה בליבת הארץ

1807 נוסדה האגודה הגיאולוגית המלכותית (בריטית)

**Roderick Murchison** (1792 –1871)

1839 מורצ'יסון עורך טיולי שבירת סלעים לגילוי מאובנים, ומסווג מאובנים בשיטתיות-

חיזוק לסיפורי המבול. Silurian System

**Reverend William Buckland** (1784 –1856)

1824 בוקלנד הכמר מכריז שהמאובנים הם עיקבות חיות ארכאיות.

בוקלנד משחזר דינוזאור.



## גיאולוגיה של משקעי סלעים ומאובנים – המשך

**Sir Charles Lyell (1797–1875)**

1830–33 לייל, בנו של מומחה לטחבים ותלמיד של בוקלנד, מפרסם "עקרונות הגאולוגיה" בו הציג מצב סטטי עם קטסטרופה (המבול) מול התפתחות רציפה (יוניפורמיזם) Uniformitarianism בה האמין. ב-1841 עורך מסע הרצאות פופולארי באמריקה. מולו הקטסטרופיסטים (גיאולוגיה + תנ"ך): Cuvier 1812, de Beaumont 1852, Buckland 1836

**ומה התורה הנכונה?**

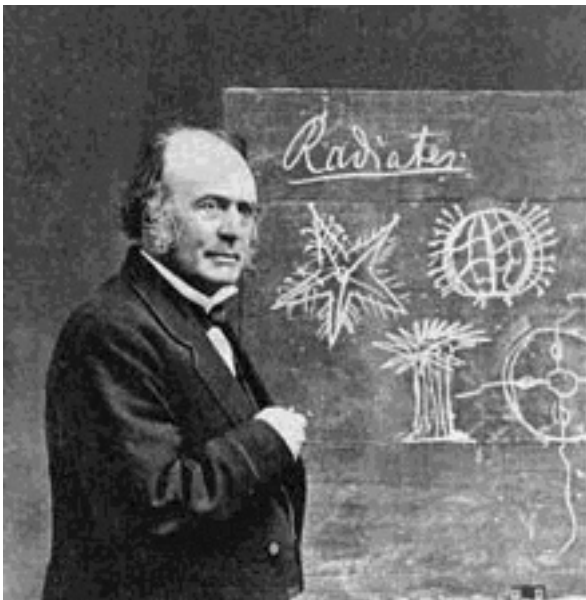
חוקרי אלפים זיהו גושי סלעים אלפיניים פזורים באירופה, והציעו שקרחוני האלפים כיסו את כל אירופה, ביניהם היו:

**Horace-Bénédict de Saussure (1740–1799)** האלפיניסט

**Johann Wolfgang von Goethe (1749–1832)** הסופר והמשורר חובב המדע

**Jean de [or Johann von] Charpentier (1786-1855)** חוקר הקרחונים השוויצרי

**Karl Friedrich Schimper (1803–1867)** הנטורליסט הגרמני



**Jean Louis Rodolphe Agassiz (1807-1873)**

תיעד גיל סלעים. חקר תנועת קרחונים באלפים, גר בבקתה על קרחון, ועל חריצי הרים שנוצרו ע"י קרחונים. סייר עם בוקלנד בסקוטלנד ומצע עקבות קרחונים.

1837 אגסיס מציע קיום תקופת הקרחונים.

1846 עובר לאמריקה וחוקר שם עקבות קרחונים בצפון ובדרום אמריקה. קרחונים והרים בארה"ב נקראים על שמו.

## גיאולוגיה של משקעי סלעים ומאובנים – המשך

- 1787 עצמות ממוט (פיל קדמון) מתגלות בנקיק וודברי בקנטקי Woodbury Creek
- 1795 קובייר **George Cuvier** בפרץ משחזר שלד מעצמות שהובאו מארה"ב
- 1796 תיאורית ההכחדה extinction – אסון עולמי. לא התקבל מסיבות דתיות (תיבת נוח).
- סמיט **William Smtih** מפקח על שחזור ומתארך סלעים לפי מאובנים שהוטבעו בהם.
- 1815 מתפרסמת מפת סקר גיאולוגי בבריטניה. אלהים חוזר ומשמיד את יצוריו.
- 1806 קלרק **Lewis Clark** משלחת למונטנה – גילוי עצמות דינוזאורים.
- 1808 דלתון מפרסם את תורתו האטומית: בכפולות משקל מימן האטום הקל ביותר: חמצן=7.
- 1812 בחוף דורסט Dorset באנגליה **Mary Anning** נערת כפר מוצאת עצמות ענקיות ומוכרת מאובנים שמצאה. מתעדת בציורים.
- 1822 מנטל **Gideon Algernon Mantell** רופא כפרי מססקס מוצא שיני ענק ומאובנים. פותח מוזיאון בביתו.
- 1868–97 קופ ומרש **Edward Drinker Cope & Othniel Charles Marsh** מוצאים ומסווגים דינוזאורים.
- 1909 וואלקוט **Charles D. Walcott** מגלה במחצבת סלע צפחה בבורג'ס קנדה מגוון מאובנים מתקופת הקמבריון אותם חפר ומיין ב-20 השנים הבאות.
- Richard Owen (1804-1892)**
- אנטומאי, שהאמין שאלהים יוצר שינויים על סמך "ארכיטיפ" קיים
- 1841 טובע את השם-דינוזאור. גוזל זכויות מעבודות מנטל ואחרים, אך מקים מוזיאון להסטוריה של הטבע לציבור.

## גיל הארץ – מאובנים ואבולוציה

1859 **דארווין** מפרסם "מוצא המינים" ומסיק שהאבולוציה מחיות כגון המאובנים לאדם ארכה מאות מליונים, אולי בליוני שנים. מכאן הסיק קלווין שלשמש מקור אנרגיה שעדיין לא ידוע למדע. לייל מעריך שאבולוציה ביולוגית הרבה יותר איטית מהערכות לגיל הארץ של 100 מליון שנים (אכן כיום הזמן מהחי הראשון הוא 3.8–3.5 בליון שנים)

### **Stephen Jay Gould and Niles Eldredge**

1972 מציעים עקרון "שוי משקל מנוקד" "punctuated equilibrium" – מאובנים הם תיעוד מדויק של קצב האבולוציה, הכולל תקופות ארוכות ללא שינוי, מנוקדות בתקופות קצרות של שינויים מהירים המייצרים צורות חיים חדשות (עם השתייכות לאבותיהם).

## ההיסטוריה של החיים על פני כדור הארץ

כדור הארץ בן 4.5 מליארד שנים  
מאובנים דומים לחיידקים פוטוסינטטיים 3.5–3 מליארד שנים  
הצטברות חמצן באטמוספירה 2.5 מליארד שנים  
פרוקריוטים: ארכיבקטריות לפני 3.5 מליארד שנים  
בקטריות  
איוקריוטים: לפני 1.7 מליון שנים – צמחים

**Alexandr Oparin 1938**

אטמוספירת הארץ החלה כמחזרת: מתאן, אמוניה, מימן ואדי מים.

**Urey & Stanley Miller 1953**

ניצוצות (ברקים) באטמוספירת מתאן, מים, מימן ואמוניה – יוצרת חומצות אמינו

תא קדמון" **Bartel & Unrau 1999**

**1982 Thomas R. Cech**

מחקר בטרהיימנה – טפיל של דגי גופי – קטליזה של RNA נקי (ribozymes)

**1983 Sidney Altman**

זיהה בחיידקים RNA שחותך RNA אחר. פרס נובל 2003 על iRNA  
היום חושבים שקדמו לחלבונים מולקולות כגון RNA מאחר ויש להם אפשרות שיכפול ויכולת  
אנזימטית. גם הריבוזום כנראה התפתח מריבוזיים – שהכיל רק RNA בלי חלבונים.

"אבולוציה" של בחירת רצפי RNA המשכפלים עצמם

אך מאחר וחלבונים הם אנזימים הרבה יותר אפקטיביים – החיים התפתחו בהתבסס על  
חלבונים כאנזימים, ושמרו DNA ו-RNA להעברת האינפורמציה התורשתית

## גיל הארץ והשמש – מרדיואקטיביות

1850 פישר **Osmond Fisher** מציע שליבת הארץ נוזלית: עקב תנועת כוון השדה המגנטי ועלית הטמפרטורה בעומק.

1894 רמזי **William Ramsay** בודד הליום מסלעי קלויט clevetie

1895 פישר מבודד הליום (ע"ש אל השמש כי קוי ספקטרום שלו נמצאים בקרינת השמש)  
**בקרל וסודי** – האטומים "שבירים":

1895 בקרל **Henri Becquerel** מגלה רדיואקטיביות במלחי אורניום – שורפים לוח צילום.

**פייר קיורי ולבור** **Albert Laborde** האנרגיה בליבת הארץ נוצרת מפירוק רדיום.

1899 צ'מברלין האמריקאי **Thomas Chamberlain** חימום רדיואקטיבי של השמש.

1903 מרי ופייר קיורי **Curie Mary & Pierre** זוכים ביחד בפרס נובל לפיזיקה על הרדיואקטיביות. פייר קיורי מת מפגיעת מרכבה ב-1906 ומרי מלאוקמיה ב-1934.

1900 רתרפורד **Rutherford** (באנגליה) וסודי **Soddy** (במונטריאול) מגלים כי גאז תוריום מאבד חצי

מהרדיואקטיביות שלו בדקה, כעבור שתי דקות נשאר רבע מהקרינה, ושמינית אחרי 3 דקות. בחמרים

רדיואקטיביים אחרים מצאו התנהגות דומה אך עם זמני מחצית חיים בתחומי זמן רחבים: רדיום-1620

שנים, ואורניום 4.5 מליון שנים. מכאן הרעיון של שעון זמן רדיואקטיבי. ההתפרקויות פלטו חלקיקי אלפא – שהם אטומי הליום. מאחר ורמזי מצא הליום כלוא בסלעים, הם הסיקו מיחס כמות הליום לאורניום את גיל הסלע.

1906 שני סלעי אורניום fergusontie & uranintie חוממו לשיחרור ההליום, ונתנו גיל של לפחות 500 מליון שנים. אולי יותר עתיק אם חלק מההליום השתחרר.

1903 **ז'ולי ודארוין הבן** הגיאולוג **John Joly & George Darwin** מציעים באופן בלתי תלוי שחום השמש מרדיואקטיביות, וזו גם גורמת לפליטת חום בליבת כדור הארץ, ולהאטת קירורו.

**ז'ולי** העריך גיל הארץ ממשקעים וממליחות הים כ-100 מליון שנים, והיה חלוץ השימוש ברדיום לריפוי

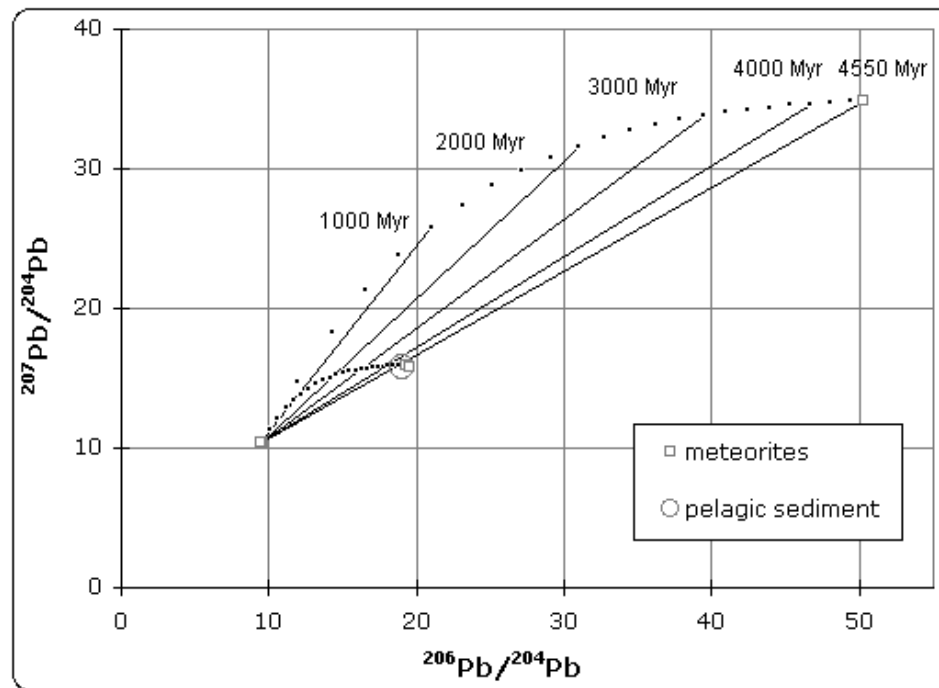
מסרטן, ודארוין הציע שהירח ניתק מהארץ כשהיתה נוזלית, וחישב ב-1859 שהתהליך שיצר את סלעי

המשקע באנגליה דורש 300 מליון שנים. כזכור הערכת גיל הארץ מקצב התקררותו היתה קטנה בהרבה, ולא תאמה לעדויות מהמאובנים.

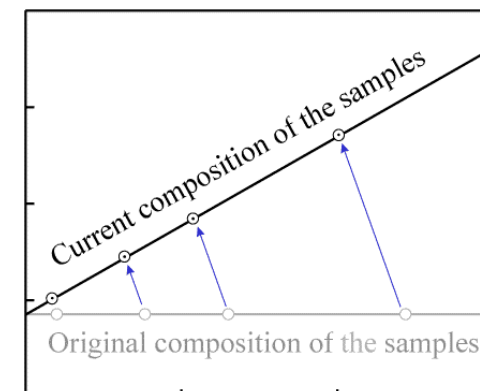
1905 בולטווד Boltwood מודד בסלעים עופרת במקום הליום הנדיף – גיל 570–92 מליון שנים.  
 1906 רטרפורד וסודי Ernest Rutherford 1871–1937 & Frederick Soddy 1877–1956 מציעים  
 שהארץ מתחממת מאנרגיה רדיואקטיבית של התפרקות אורניום לעופרת. מתעדים גיל הארץ  
 מיחס עופרת לאורניום. טעות בשרשרת ההתפרקות של טורים, ואי ידיעת כמות העופרת  
 ההתחלתית מובילה לשגיאות. אולי היחיד שהמשיך בפיתוח תיעוד זמן גיאולוגי מרדיואקטיביות  
 היה Arthur Holmes שאחרי גילוי האיזוטופים 1930 שיפר את מדידותיו וקבע גיל של 1.6 ביליון  
 שנים.

התיעוד לגיל היום מבוסס על תכולת מטאוריטים: בהם לא קיים עירוב שכבות בגין אירוסיה,  
 סחף, התפרצויות וולקאניות, קיפולים ושקיעות של שכבות וכו, הקורים על פני האדמה. הגיל

נקבע ע"י יחסים בין יסודות ואיזוטופים שונים  
 הנוצרים בפירוק רדיואקטיבי, כגון איזוטופים  
 של עופרת  $^{206}\text{Pb}/^{204}\text{Pb}$  ו- $^{207}\text{Pb}/^{204}\text{Pb}$ ,  
 סמרים-ניאודיניום, סטרונציום-רובידיום,  
 אוסמיום-רניום)  
 ונותן 4.54 בליון שנים בדיוק של 1%.



דיאגרמת איזוכרון לאיזוטופי עופרת מעפרות וממטאורים



| מאורעות עיקריים                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | תור<br>Period                                                       | עידן<br>epoc                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                     | Precambrian<br>4600-500                   |
| <p>האירוע החשוב והמשמעותי ביותר בהאדן הוא היווצרותם של כדור הארץ והירח בתוך מערכת השמש. לשאר האירועים בהאדן קיימות עדויות מעטות, והתהליך ברובו הגדול משוער. תחילתו של ההאדן בהיווצרותו של כדור הארץ לפני כ-4.54 מיליארד שנה וסופו לפני כ-3.8 מיליארד שנה, טרם הופעתם של מאובנים ראשונים.</p>                                                                                                                      |                                                                     | <p>האדן<br/>Priscoan ?<br/>4600-4000</p>  |
| <p>בדרום אפריקה נמצאו אצות כחוליות שגילם מוערך בכ-3.5 מיליארד שנה. באטמוספירה עדיין לא היה חמצן חפשי. יצורים מבצעי פוטוסינתזה נוצרו בארכאיקון ורק לקראת סופו שוחרר לאוויר חמצן על ידי פרוקריוטים שנוצרו במהלכו. את תחילתו של הארכאיקון מציינות עדויות גאוכימיות לחיים לפני כ-3.8 מיליארד שנה ואת סופו לפני כ-2.5 מיליארד שנה מציינת התייצבותם של השילדים היבשתיים הראשונים לפני אסון החמצן של הפרוטרוזואיקון.</p> | <p>נאוארכאיקון<br/>מזוארכאיקון<br/>פלאוארכאיקון<br/>אאוארכאיקון</p> | <p>ארכאיקון<br/>Archean<br/>4000-2500</p> |

|               |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| פרוטרוזואיקון | פלאופרוטרוזואיקון | <p>בתקופה זו החלו היבשות להתייצב לראשונה. בתקופה זו התפתחו הכחוליות, סוג של חיידקים המשתמש בתהליך הביוכימי של הפוטוסינתזה על מנת לייצר אנרגיה תוך כדי הפקת חמצן. מעדויות פלאונטולוגיות התברר כי לפני כ-1.8 מיליארד שנים היו כ-450 יום בשנה, כלומר שאורך היממה היה כ-20 שעות. משך תקופתו: החל מתום עידן הארכאיקון, לפני כ-2.5 מיליארד שנים, ועד תחילת תור המזופרוטרוזואיקון לפני 1.6 מיליארד שנים.</p> |
|               | מזופרוטרוזואיקון  | <p>המאורעות העיקריים שהתרחשו בתור זה הם היווצרות יבשת-העל רודיניה, התפרקות יבשת העל קולומביה והתפתחות הרבייה הזיווגית. משך תקופתו: החל מתום תור הפלאופרוטרוזואיקון, לפני כ-1.6 מיליארד שנים, ועד תחילת תור הנאופרוטרוזואיקון לפני מיליארד שנים.</p>                                                                                                                                                   |
|               | נאופרוטרוזואיקון  | <p>לקראת סופו החלו להופיע החיים הנראים לעין, רב תאיים. עידן הקרח הנרחב ביותר הידוע לגאולוגים התרחש באמצע עידן זה וייתכן גם שהגיע לאזורי קו המשווה והפך את כדור הארץ ל"כדור שלג". התור נמשך כ-450 מיליון שנה, החל מלפני מיליארד שנה ועד לפני כ-542 מיליון שנה.</p>                                                                                                                                     |

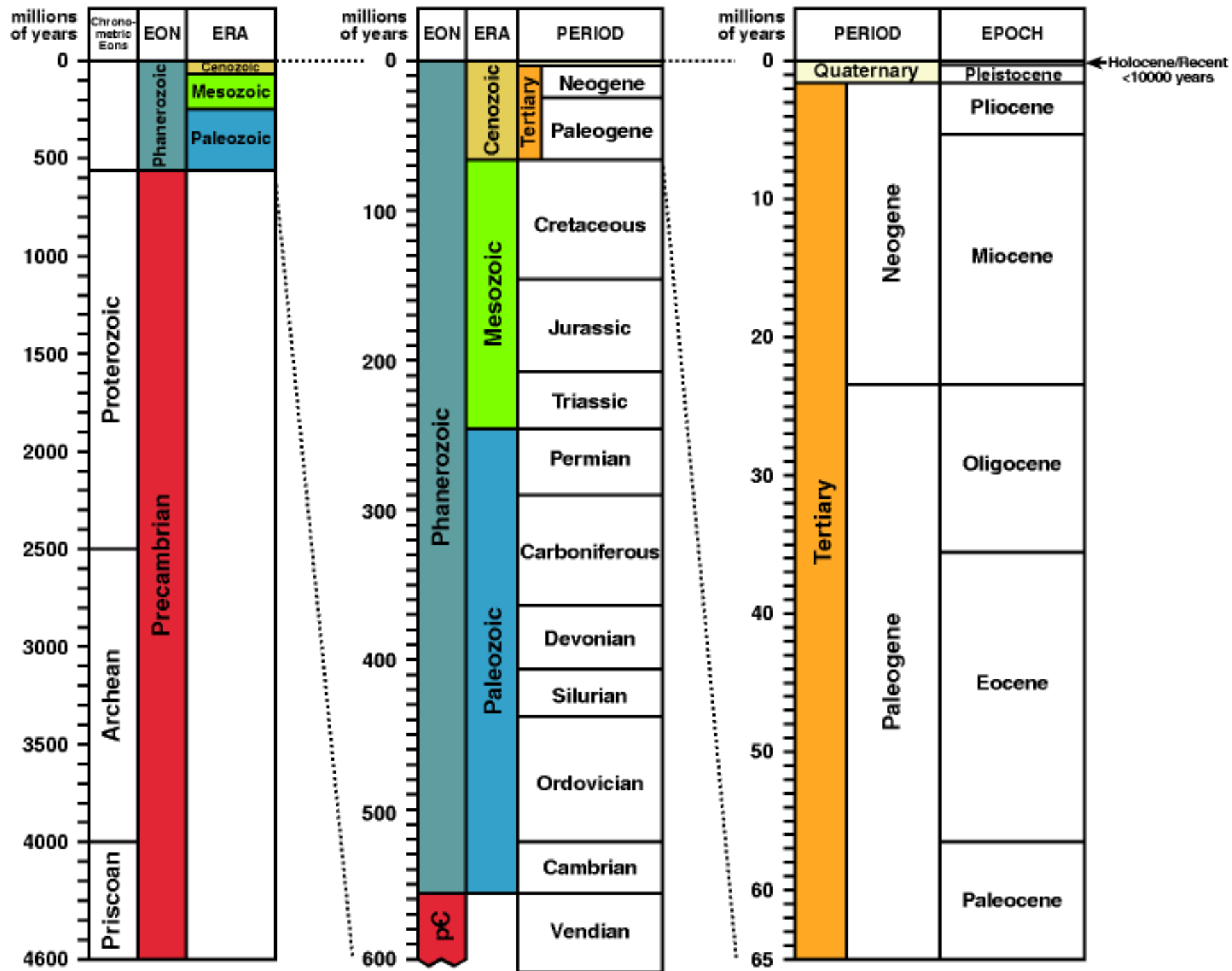


|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                    |                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <p>תור זה הוא המוקדם ביותר ממנו נמצאו סלעים בכמות משמעותית. כמו כן בראשית תור זה, בתוך תקופה של 10–20 מיליון שנה, הופיעו רוב המערכות הגדולות של בעלי החיים חסרי החוליות, תהליך הקרוי על שם התקופה "המפץ הקמבריוני". בישראל מצויים סלעים מתור זה באזור אילת. באזור תמנע נמצאה כמות גדולה של נחושת בסלעים מתור זה. משך התור כ-60 מיליוני שנים, מלפני כ-542 מיליוני שנים ועד לפני 488 מיליוני שנים.</p> | <p>קמבריון<br/>Cambrian<br/>Roman name of<br/>Wale<br/>550-530</p> | <p>פלאוזואיקון<br/>Palaeozoic</p> |
| <p>במהלך האורדוביק החלה בדרום כדור הארץ התכנסות יבשות שיצרה את גונדוונה, כשלב מקדים לקראת היווצרות יבשת-העל פנגיאה. תקופה זו מתאפיינת בשליטת חסרי החוליות ושגשוג של צמחי הים. לראשונה מופיעות שוניות האלמוגים. משך תקופתו: 71 מיליוני שנים, מלפני 510 מיליוני שנים עד לפני 439 מיליוני שנים.</p>                                                                                                     | <p>אורדוביק<br/>Ordovician<br/>Wales tribe<br/>530-430</p>         |                                   |
| <p>בתור הסילור התרחש הקימוט הקלדוני, אשר יצר את שרשרת ההרים לאורכה של נורבגיה, את רכסי ההרים העיקריים בסקוטלנד ובאנגליה, את רכסי הארדנים והסודטים. בתקופה זו הופיעו צמחי היבשה והכרישאים. משך תקופתו: 30.5 מיליוני שנים, מלפני 439 מיליוני שנים עד לפני 408.5 מיליוני שנים.</p>                                                                                                                      | <p>סילור<br/>Silurian<br/>Wales tribe<br/>430-410</p>              |                                   |

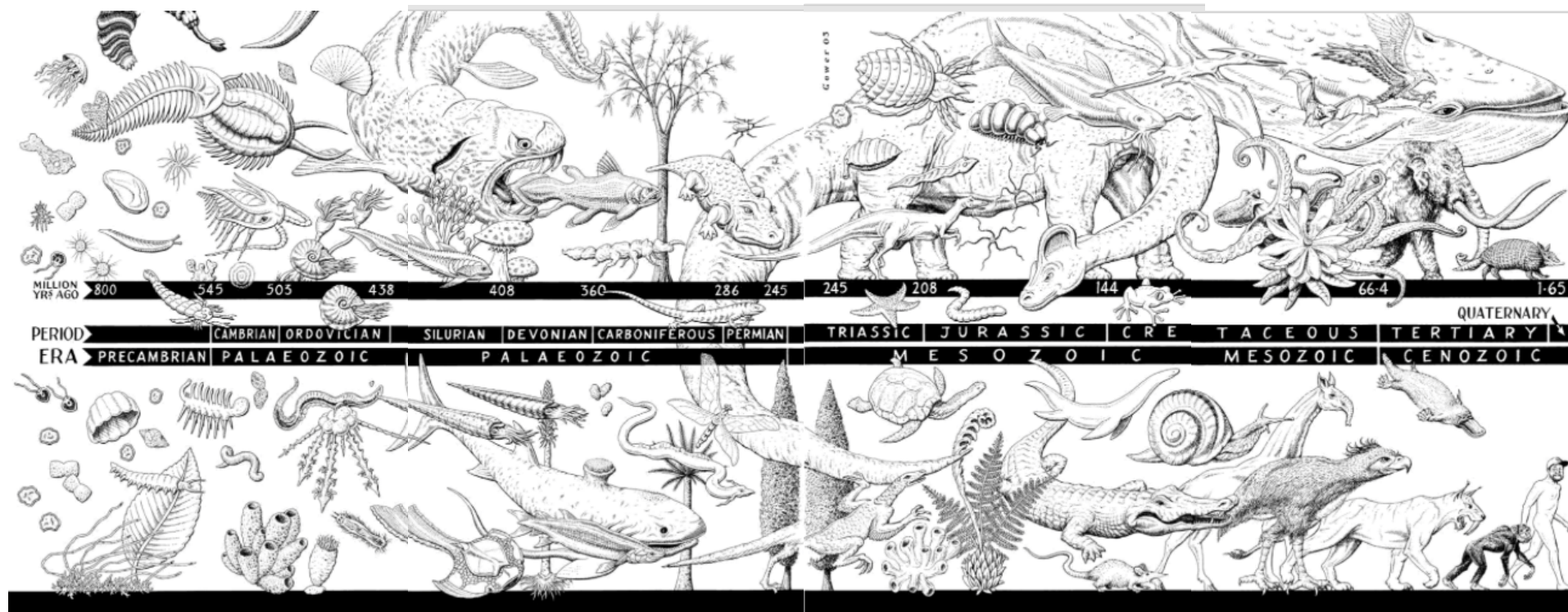
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                             |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <p>בתור הדבון הושלמה הפרדת יבשת פנגיאה ליבשות לאוראסיה וגונדוואנה ובין שני היבשות נוצר אוקיינוס גדול המכונה ים טטיס. מופיעים הדו-חיים הראשונים וכן שבטבטנים. משך תקופתו כ-45.5 מיליוני שנים, מלפני 408.5 מיליוני שנים עד לפני 363 מיליוני שנים.</p>                                                                                                                                                                                   | <p>דבון<br/>Devonian<br/>Devon country<br/>410-360</p>                      | <p>פלאוזואיקון<br/>(המשך)<br/>270-250</p> |
| <p>הקרבון התאפיין בקרחונים, ירידה בגובה פני הים והיווצרות שרשראות הרים (כמו הרי האפלצים בצפון אמריקה והרי הרץ בגרמניה). באמצע התקופה התרחש אירוע הכחדה מינורי של בעלי החיים הימיים. בתור זה היו בכדור הארץ ביצות רחבות ידיים, שהצמחייה העשירה שהורבדה בהן הייתה לימים למרבצי פחם המורכבים ברובם מפחמן (carbon) ומכאן שמו. אבותיהם הראשונים של היונקים התפצלו משאר הזוחלים בתור זה. נמשך מלפני 359 מיליון שנה, ועד 299 מיליון שנה.</p> | <p>קרבון<br/>Carboniferous<br/>360-290</p>                                  |                                           |
| <p>במהלך תור זה הופיעו עצי המחט. לקראת סופו נוצרו לראשונה מדבריות. נמשך 45 מיליוני שנים, מלפני 290 מיליוני שנים עד לפני 245 מיליוני שנים.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>פרם<br/>Permian<br/>Pern,<br/>Ural mountains,<br/>Russia<br/>290-250</p> |                                           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                         |                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <p>בתור הטריאס התפתחו הדו-חיים, יצאו מן המים והפכו לזוחלים אמפיביים, שהפכו אחר כך לצבים, ללטאות ולתנינים. בתור הטריאס התפתחו מינים שונים כגון הפלסירות, ולבסוף גם הדינוזאורים. בתור זה נוצרו היבשות והתחילו להופיע צמחים הנושאים פרחים. אורכו 37 מיליון שנים: מלפני 245 מיליון שנים עד לפני 208 מיליון שנים.</p>                                                                                                                                                                 | <p>טריאס<br/>Triassic<br/>250-200</p>                                                   | <p>מזוזואיקון<br/>Mesozoic<br/>250-65</p> |
| <p>הדינוזאורים הגיעו לשיאם, וביבשה שלטו הזאורופודים הענקיים שהגיעו לאורך של למעלה מ-20 מטר ומשקל של עשרות טונות. תור זה התאפיין באקלים לח יחסית וריבוי של יערות גדולים שסיפקו מזון לזאורופודים. סרט הקולנוע "פארק היורה" עוסק בעובדה זו, והפך את תור היורה למפורסם ביותר מכל יחידות הזמן הגאולוגיות. תור זה החל לפני כ-199.6 מיליון שנים והסתיים לפני כ-145.5 מיליון שנים.</p>                                                                                                   | <p>יורה<br/>Jurassic<br/>Jura<br/>mountains<br/>France-Swiss<br/>border<br/>200-140</p> |                                           |
| <p>שגשגו הדינוזאורים וחיו בעדרים גדולים. בין הדינוזאורים הידועים של אותה תקופה נמנים הטירנוזאורוס רקס והטריצרטופס. הדעה המקובלת כיום טוענת כי עידן הקרטיקון הגיע לסיומו באחת, כאשר מטאור גדול פגע בכדור הארץ ויצר מכתש ענק. האבק כיסה את עין השמש לכמה שנים וגרם לחשכה ולחורף ממושך. עקב כך תוך, זמן קצר, נכחדו כ-90 אחוז ממיני בעלי החיים שחיו בתקופה זו, ובראשם הדינוזאורים ששלטו ביבשה באותם ימים. נמשך כ-80 מיליוני שנים, מלפני 145 מיליוני שנים עד לפני 65 מיליוני שנים</p> | <p>קרטיקון<br/>Cretaceous<br/>(Latin: Chalk)<br/>140-65</p>                             |                                           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                        |                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <p>היונקים והעופות החלו להתפרש על בתי גידול וצורות חיים שונות נוצרו, לאחר שהתפתחותם הוגבלה בגלל הזוחלים גדולי הממדים. משך תקופתו: 63.25 מיליוני שנים, מלפני 65 מיליוני שנים עד לפני 1.75 מיליוני שנים.</p> <p>Lyell added:<br/> Paleocene 65-57<br/> Eocene 57-37<br/> Oligocene 37-23</p> <p>Miocene 23-5<br/> Pliocene 3-1 Pleistocene 1-0.1 Holocene 0.1-0</p> | <p>שלישון<br/>Tertiary<br/>65-2</p> <p>Plaeogene<br/>65-23</p> <p>Neogene<br/>23-2</p> | <p>קנוזואיקון<br/>Cenozoic<br/>65-0</p> |
| <p>הופיע והתפתח האדם. הרביעון נמשך מלפני כ-2.6 מיליוני שנים עד ההווה.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>רביעון<br/>Quaternary<br/>2-0</p>                                                   |                                         |

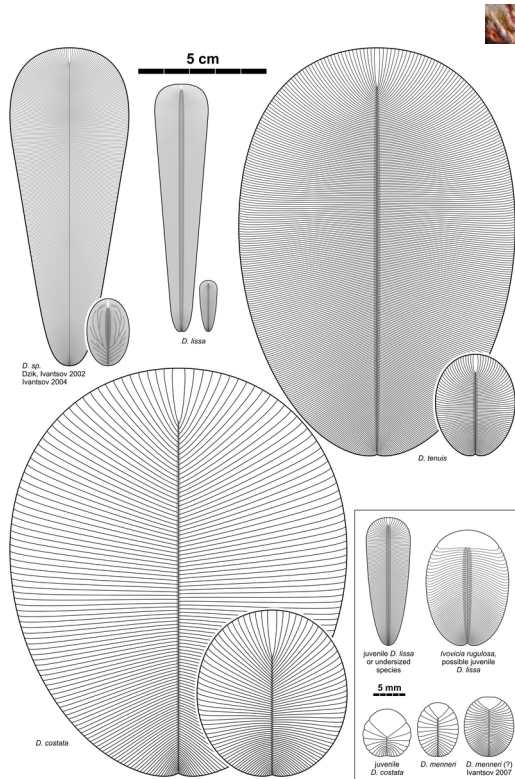


## איור של התפתחות החיים על הארץ מסיפרו של ביל ברייסון





# הרב תאיים הקדומים - עידן האדיאקרה לפני כ-650 מיליון שנים. מיושמים מנגנוני התפתחות עוברית: סגמנטציה חוזרת ("צלעות") סימטריה (דו-צדדית או רדיאלית) הבדל ראש-זנב,



לאחרונה  
שוחזרו  
מהמאובנים  
בים הלבן  
ברוסיה  
מולקולות  
סטרוליות  
המאששות  
שהמאובנים  
הם בעלי חיים  
ולא פטריות או  
אצות.



## גיאופיזיקה

הפיזיקה של ליבת הארץ וסייסמולוגיה קשורה במחקרים של רשימה ארוכה של מדענים:

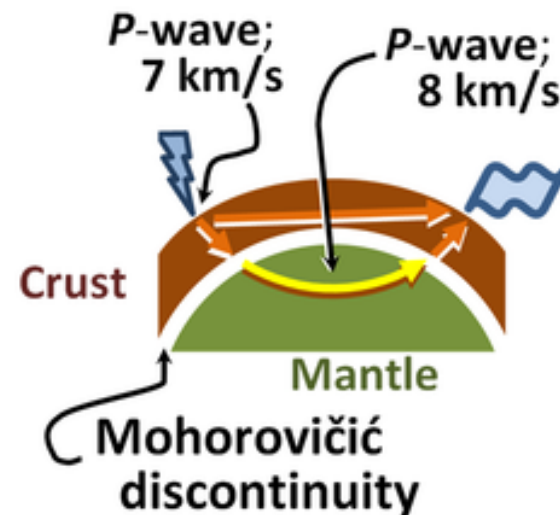
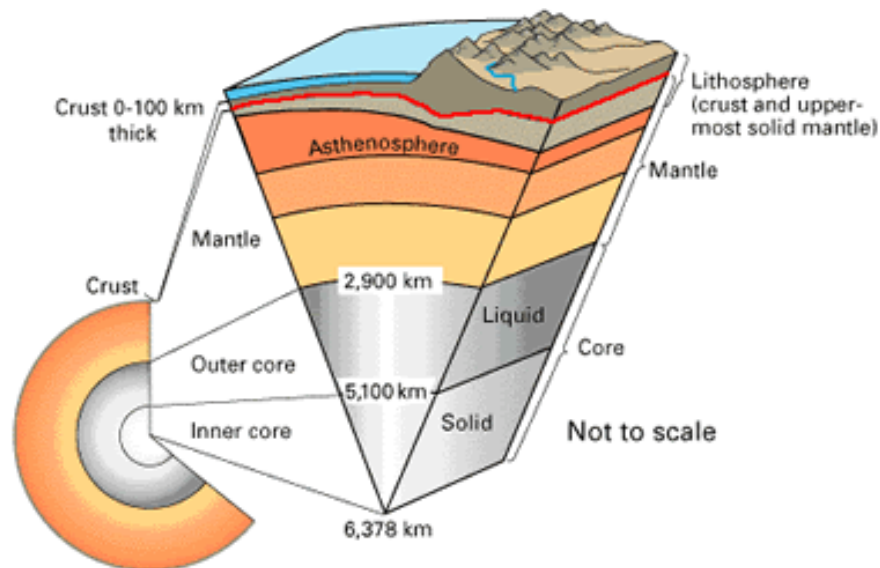
Emil Wiechert, Beno Gutenberg, Andrija Mohorovičić, Harold Jeffreys, Inge Lehmann, Edward Bullard, Charles Francis Richter, Francis Birch, Frank Press, Hiroo Kanamori and Walter Elsasser.

1906 אולדהם R.D.Oldham גלי הלם אחרי רעידות אדמה מנתרים הלוך וחזור מליבת הארץ.

1909 **מוהורוביץ'יץ' Andrija Mohorovicic** מגלה את אי הרציפות בין קרום ומעטפת כדור הארץ

crust and the upper mantle – אי רציפות מוהורוביץ'יץ' (Mohorovičić (MOHO) discontinuity עומקה 5–10 ק"מ מתחת האוקיאנוס ו-20–90 ק"מ מתחת היבשות.

מדידות של גלים סייסמיים בעקבות רעידות אדמה שמקורם בעומק פחות מ-70 ק"מ, ("פוקוס שטוח") הראה שגלים אורכיים (P-waves) מועברים ישירות מהפוקוס, אך גם מגיעים גלים מושהים לאחר שבירה (רפרקציה) בשכבה צפופה (בדומה לשבירת אור בזכוכית). גם שני סטים של גלים רחביים (S-waves) מועברים ישירות ובהשהיה לאחר שבירה.





1900 עדויות שגיל הרי אורל והאפלצ'ים Urals and Appalachians גדול ב-100 מליון שנים

מגיל האלפים והרי הרוקי Alps and Rockies

1900 גילברט **G.K.Gilbert** חוקר מכתשי נפילת מטאורים. מסיק שמכתשי הירח נבעו

ממטאורים, לא מהרי געש.

1903 מהנדס המכרות בארינגר **Daniel M. Barringer** מחפש ברזל וניקל במכתש מטאור

באריזונה. לא משער שהם התאדו בזמן ההתנגשות.

1906 ברונהס **Bernard Brunhes** מוצא שכוון מגנטיות בעפרות ברזל מתקבע, והוא הפוך לכוון

המגנטיות של הארץ היום.

1908 טיילור **Frank Bursley Taylor** מציין שצורות אפריקה ואמריקה הדרומית משלימות -

רמז שהופרדו.

1912 ווגנר **Afred Wegener** מציע שכל היבשות היו מסה אחת שקרא פנגיאה-Pangaea

נעו זו מזו בתקופה מאוחרת, עקב לחץ של יציאת לבה בין הפלטות. מה שמסביר דמיון

במאובנים וחיות בשפה בין פלטות שנפרדו.

ווגנר מת במשלחת לגרינלנד ב-1930.

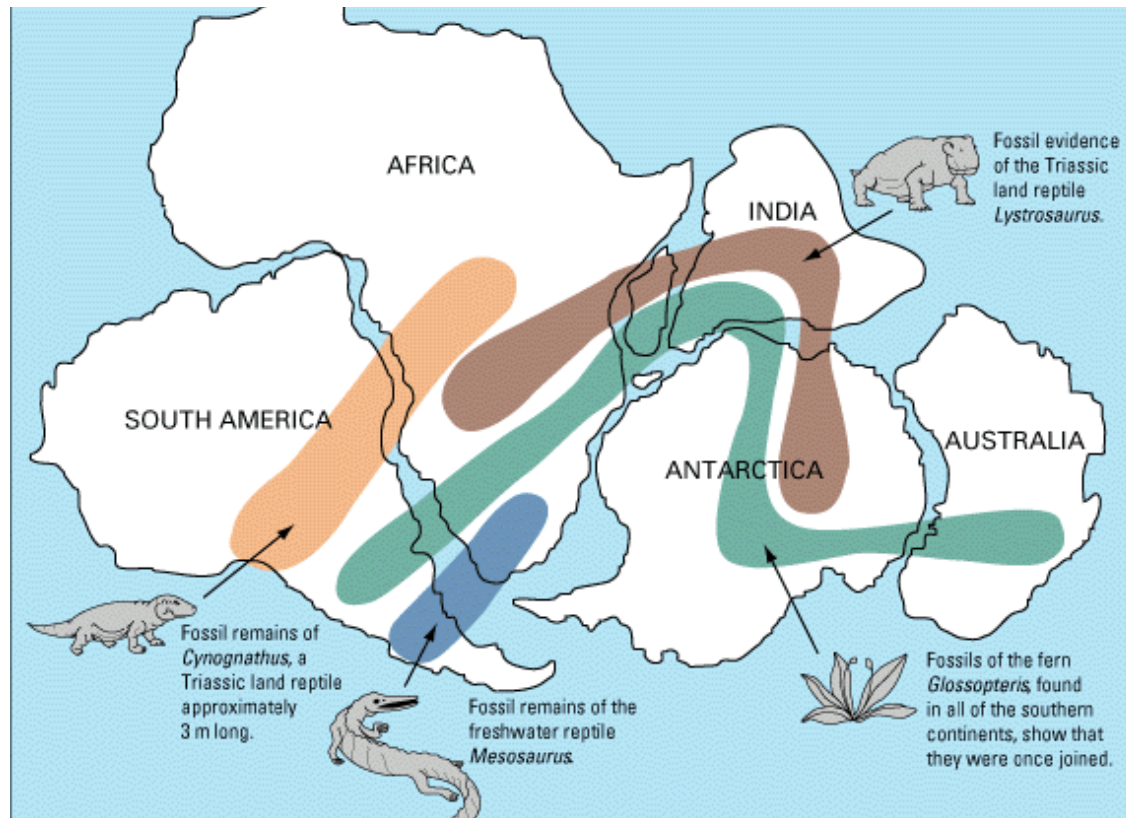
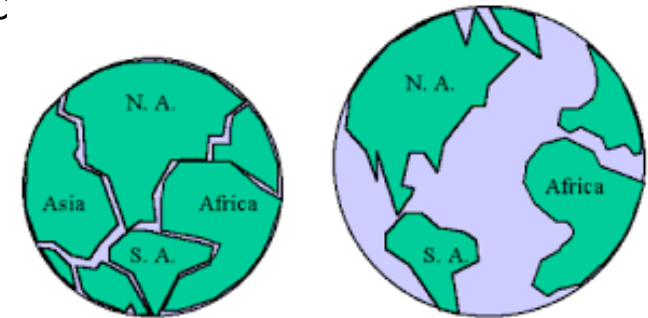
## 1912 ווגנר Alfred Wegener continent drift – נדידת היבשות – Plate tectonics

במחצית השנייה של המאה ה-20 הנושא נחקר אחרי ווגנר ע"י המדענים:

Maurice Ewing, Robert S. Dietz, Harry Hammond Hess, Hugo Benioff, Walter C. Pitman, III, Frederick Vine, Drummond Matthews, Keith Runcorn, Bryan L. Isacks, Edward Bullard, Xavier Le Pichon, Dan McKenzie, W. Jason Morgan and John Tuzo Wilson.

plate tectonic ממבנה פסים מגנטיים בקרקע האוקינוס

Lawrence Morley, Fred Vine, and Drummond Matthews:  
Paleomagnetic stripes (Vine-Matthews-Morley hypothesis).





PERMIAN  
225 million years ago



TRIASSIC  
200 million years ago



JURASSIC  
135 million years ago



CRETACEOUS  
65 million years ago



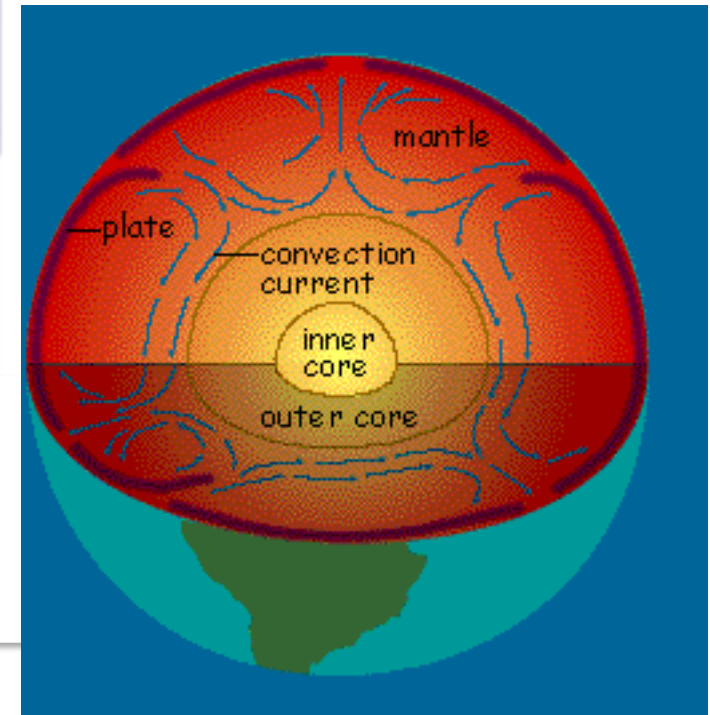
עדויות:

מאובנים זהים בשתי יבשות  
משני צידי האוקיאנוס

מבנה סלעים דומה

כוון חריצים של קרחונים

כווני סלעים מגנטיים



1912 קידוחים במנסון איווה Manson Iowa גילו סלעים ייחודיים ומים רכים. התברר שזה אתר פגיעה של מטאור  
נעשו הרבה נסיונות לקדוח חור עמוק בקליפת הארץ, אך לא הגיעו מעבר ל-1.5 ק"מ

מה השיטות הנסיוניות לחקר פנים כדור הארץ וקרקעית האוקיאנוסים? גלי קול, מגנטיות, לבה

עד היום מתפרסמות הערכות חדשות על תכונות פנים הארץ ותלותן במיקום, כגון מעל הבקע באוקינוס האטלנטי או מעל הקטבים).  
אוקיאנוגרפיה: מיפוי קרקעית האוקיאנוסים החל ב-1914. בשנים 1925-7 משלחת גרמנית "מטאור" אספה 70,000 מדידות עומק מהד קולי של הרכס המרכז-אטלנטי.

1920 יישומי גיאופיזיקה לחיפושי נפט, ואח"כ קידוחי מים עמוקים.  
חברות קידוחי נפט מחפשות ליד הלוחות הטקטוניים plate tectonics.

1936 מתוך ניתוח גלי הלם של רעידות אדמה, מסיקה להמן **Inge Lehmann** שליבת הארץ מוצקה וסביבה מעטפת נוזלית.

1936 סקלת ריכטר הלוגריטמית **Charles Richter & Beno Gutenberg** לעצמת רעידות אדמה.

1940 ליבי **Willard Libby** מפתח תיארוך רדיואקטיבי של פחמן 14. נובל-1960

**דיון: תיארוך באורניום ובפחמן, ומהן ההנחות עליהן התיארוך מתבסס**

השושלת הראשונה של הפרעונים במצרים: 3000 לפה"ס  
מחצית החיים של  $C_{14}$  הוא 5600 שנים. תכולתו בחמרים אורגאניים משתנה עקב ממטרים קוסמיים.

שיטות נוספות: לומינסנציה טרמית: thermoluminescence – אלקטרונים כלואים בחרסיות.  
זיהוי ע"י ESR

כל השיטות עד גיל של 200,000 שנים

1940 במיפוי סונארי fathometer של קרקעית האוקינוס האטלנטי בזמן מלחמת העולם השניה הס **Harry Hess** מגלה על קרקעית האוקינוס רכסים, קניונים והרי געש הנקראים גוויטים – אחרי ארנולד גויט **Arnold Guyot**. קרקעית האוקינוס לא מכוסה בסלע משקע עבה!

1944 הולמס **Arthur Holmes** מציע שחימום רדיואקטיבי גרם לנדידת היבשות.

1944 סימפסון **George Gaylord Simpson** טוען שאין עדויות במאובנים להתפתחות מכוונת מטרה (בניגוד לאבולוציה על סמך מוטציות אקרעיות)

1946 הולמס – **Arthur Holmes** תיארוך ע"י דעיכת אורניום לעופרת – עד 3 בליון שנים.

1953 אווינג והייזן **Maurice Ewing and Bruce Heezen** גילו את הרכס הגדול באוקיינוס האטלנטי.

1953 פטרסון **Clair Patterson** מקבלת יחס עופרת לאורניום מספקטרוסקופ מסות לסלעים ומטאוריטים. גיל האדמה  $4,550 \pm 70$  מליון שנים. אך המדידות מוטות ע"י עופרת באטמוספירה.

1954 התגלה רכס ההרים מתחת לקוטב הארקטי ע"י הרוסים.

1957-8 השנה הגיאופיזית הבינלאומית: פעילות באורורה וזהר צפוני, קרינה קוסמית, גיאומגנטיות, כבידה, פיזיקה של היונוספירה, מיפוי מדויק של קוי אורך ורוחב, מטאורולוגיה, אוקיאנוגרפיה, סייסמולוגיה, ופעילות סולארית.

1960 תיאורית התפשטות קרקעית הים פותחה ע"י הס **Harry Hammond Hess**  
1966 תכנית קידוח באוקיאנוסים החלה. סופר-מחשבים לסימולציה של מצבים באוקיינוס.  
1990 מיפוי אזורים רגישים לרעידות אדמה - הנדסה גיאופיזית.

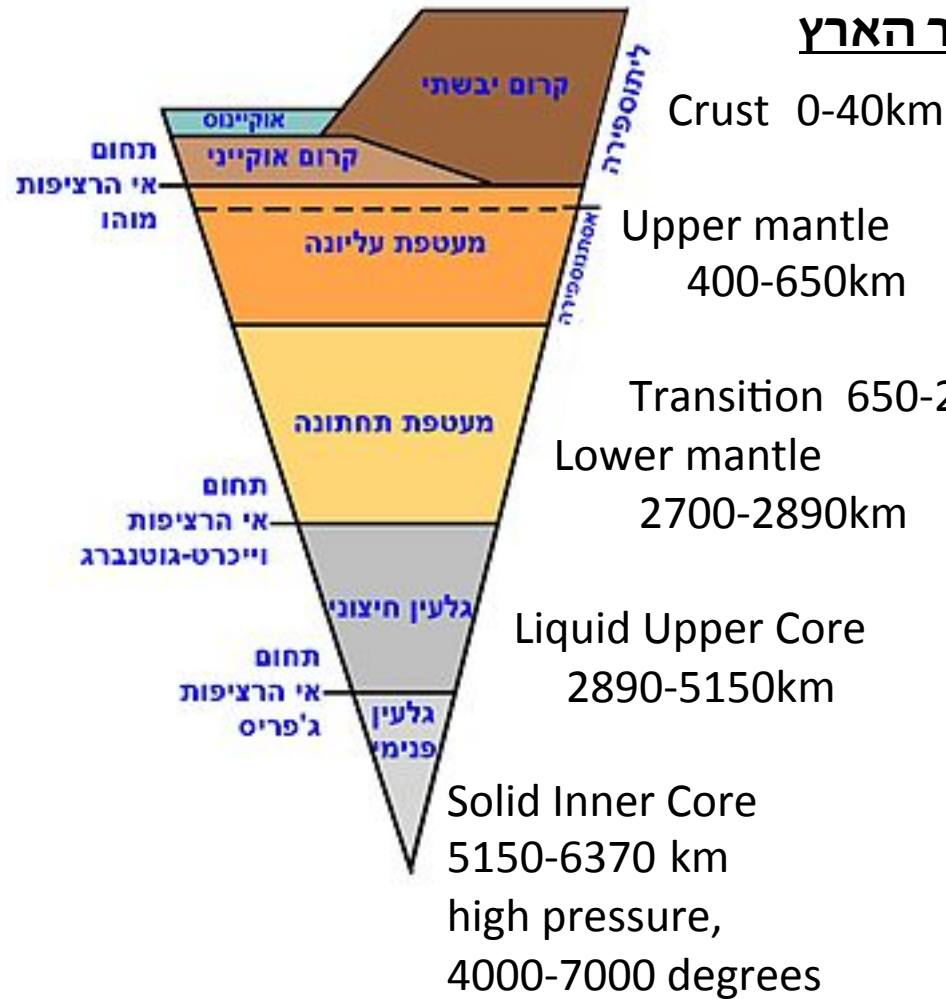
1971 ווריס **Mike Voorhies** מגלה בנברסקה אוסף קברים של דינוזאורים ("פומפיי" של החי הפרה-היסטורי)

1950 רכסי הרים וקניון מרכז-אטלנטי ברוחב 20 ק"מ  
1950 בלקט ורנקון Patrick Blackett & S.K. Runcorn מגלים דפוסים מגנטיים זהים בבריטניה  
אירופה ואמריקה.  
1960 דוגמאות מקרקעית מרכז האטלנטי מראות שהשכבות צעירות ומתבגרות כלפי אירופה  
ואמריקה. התנועה לצדדים ולמטה מתחת שפות הלוחות הטקטוניים המתרחקים  
מעלימה את שכבות המשקע.  
1963 סקרים מגנטיים של רצפת האוקיאנוס ע"י מתיו, ויין ומורלי  
מאששים את התרחבותה Drummond Matthews, Fred Vine & Lawrence Morley  
1968 מודל נדידת היבשות מתקבל. 8-12 לוחות הנעות במהירויות ובכוונים שונים בתבנית  
מסובכת: למשל קזחסטן מחוברת לנורבגיה וניו-אינגלנד.  
ממדידות GPS אמריקה ואירופה מתרחקות 2 מטר ל-100 שנים.  
1970 הרוסים קודחים לעומק 10 ק"מ. טמפרטורה של 180 מעלות, ורווי מים.



## פנים כדור הארץ

חתך פנים כדור הארץ –



שאלות: תכולת החמרים (גרעין ברזל וניקל)  
משקל הארץ

טמפרטורה בזמן ובעומק

נוזליות, יציבות (רעידות אדמה)  
אוקיינוסים –  
מנין המים? מדוע מלוחים?

חיים על האדמה – 4 מליון שנים

הגרעין החיצוני הנוזלי יוצר את השדה המגנטי  
של כדור הארץ, המתהפך בקוטביותו כל  
כ-500,000 שנים.

הוא גורם לסטית קרינה קוסמית,  
ולזהר הצפוני aurora

איך יודעים את המבנה הזה? מדוע האוקיינוסים מלוחים אך האגמים מתוקים?  
לפי מה נקבע משקל הארץ? מדוע יש רעידות אדמה?

נחלים "מתוקים" מכילים מעט מלחים, המצטברים באוקיינוסים, ובאגמים ללא מוצא כמו ים המלח). בנוסף  
hydrothermal vents מעינות חמים תת קרקעיים, והרי געש תת ימיים מספקים מלחים.



### **Willard Frank Libby**

1946 מפתח תיעוד זמן בעזרת דעיכת פחמן 14  
1955 הזזת קרום הארץ – הפגוד **Charles Hapgood** . יצירת סלעים משני צידי האטלנטי אינה תואמת – קסטר ומנדס **K.E.Caster & J.C.Mendes**  
1970 אלברז **Walter Alvarez** משייך שכבת חרסית אדמדמה בין שתי שכבות סלע עתיק לזמן הדינוזאורים. מגייס את אביו לואי **Luis Alvarez**, פיזיקאי גרעיני חתן פרס נובל, ואת חברו אסארו **Frank Asaro** לניתוח רכיבי החרסית מקרינת גמה של אירידיום, שתכולתו באבק קוסמי פי 1000 מזו על הארץ.  
1977 אירידיום בחרסיות פי 300 מהרגיל ברוב האתרים על פני כדור הארץ – מסיקים כי אסטרואיד ענק פגע בכדור הארץ וגרם להכחדת הדינוזאורים. מאשש הצעה מ-1942 של בלדוין, אופיק ויורי **Ralph B. Baldwin, Ernst Öpik and Harold Urey** אך הם לא יכלו להזים אפשרות של התפרצויות וולקאניות שגרמו להכחדת הדינוזאורים.  
1950 שומכר מסיק כי מכתש המטאור באריזונה נגרם ע"י אסטרואיד.  
1994 שביט שומכר-לוי-9 Shoemaker-Levy- comet במסלול התנגשות עם יופיטר, נצפה בטלסקופ החלל של האבל.

**ארכיאולוגיה**

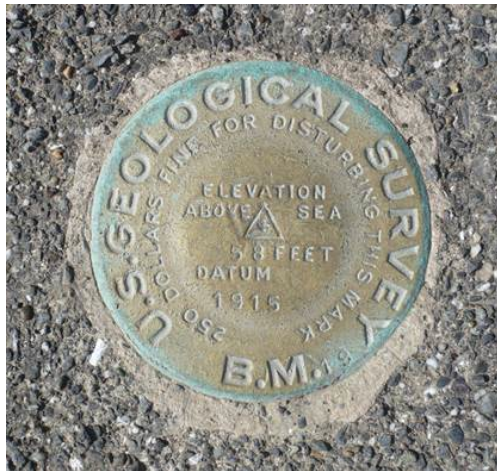
## ארכיאולוגיה

המלך הלבלי נבונדוס (539-556 לפה"ס), האחרון במלכי בבל החדשה, שיחזר ארמונות ומקדשים עתיקים כדי לקשור את גדולת בבל העתיקה עם שילטונו. הירודוטוס (425-484) תיעד ממצאים שונים וכתב סיפרי היסטוריה, בעיקר מלחמות יוון ופרס. ערך גם מסעות במצרים.

בעידן הנאורות באירופה היה מקובל להציג פסלים עתיקים בבתי עשירים. גם בסין התעניינו בעתיקות, בעיקר כדי לשחזר טכנולוגיות שאבדו עם הזמן. במאות 18-19 ארכיאולוגיה הפכה לחלק מהאתוס הלאומי, הן במולדת (חפירות Stonehenge) והן משלחות גילוי עתיקות ברחבי העולם כדי לאסוף עתיקות להציג את גודלן של האימפריות, כגון: פומפיי, מצרים (משלחות נפוליון), בבל ויוון.

בסוף המאה ה-18 מוסדו שיטות ארכיאולוגיות: תיעוד שכבות הקרקע בו נמצאו שרידים פרה-היסטוריים, שנקשרו להתקדמות בגיאולוגיה וקביעת גיל הארץ, ושיטות למיון ממצאים דומים במקומות שונים. שלימן חפר בטרואה ומצא 9 שכבות של ערים. אוואנס בקריתים וקנוסוס.

החל ב-1920 ויילר Mortimer Wheeler מפתח את שיטת השריג כדי לתעד את תהליך החפירה וגילוי של ממצאים שמתחת פני השטח, וכדי לשחזר בעתיד את כל הפרטים האפשריים. בשיטה זו מסמנים נקודות ציון אליהן מייחסים את ממצאי החפירה, והחפירה מתחילה ממספר קטן של בורות וממשיכה לרוחב מבורות בהם התגלו ממצאים. השכבות מתועדות היטב כדי לקשור עומק שכבה לגיל הממצאים. סינון העפר שנחפר באתר מאפשר איתור ממצאים קטנים, כמו שברי חרס, שלא זוהו בזמן החשיפה של שכבות קרקע לרוחב האתר.



טכנולוגיות מודרניות שיושמו בארכיאולוגיה כוללות צילומי אויר לזיהוי שטח הקרקע שמכסה אתרים ארכיאולוגיים, סקרי רדאר, סריקות ליזר וסקרים מגנטיים. נהוג היום למקם כל ממצא במהלך החפירות בתמונה וירטואלית תלת-ממדית של אתר החפירה, אולי ראיתם את השחזור של קבר הורדוס במוזיאון ישראל?). אבנים מהריסות מותאמות ראשית במבנים וירטואליים, ורק אח"כ נעשה שיחזור בשטח, כאשר מילוי החלקים החסרים מסומן באופן בולט (למשל במצדה).

שחזורים ארכיאולוגיים, שהתרכזו בעבר בערים גדולות ומבני אבן מונומנטאליים, נעשים היום גם באתרי האדם הקדמון, לפי שיירי מדורות ואבנים, או באתרי האינדיאנים בארה"ב, שבנו רק אהלי עץ ועורות, והשאירו עקבות חמרים אורגאניים, עצמות, ושאריות שריפה.

התיעוד המפורט בשטח ממשיך בעבודת מעבדה של שיחזור (כמו כדים מחלקי חרס, ניקוי מטבעות שהתחמצנו, או שיחזור כתובות מחרסים, מגילות קלף או פפירוסים), תיעוד גיל (בעיקר בשיטות רדיואקטיביות, כמו תיעוד בפחמן רדיואקטיבי : Willard Libby ב-1949), ואנליזה גנטית לממצאי חיים.

ולבסוף פיענוח כתבי יד מאפשר השלמת השחזור מהתוכן. כזכור פיענוח כתב היתדות, כתב החרטומים בעזרת אבן הרוזטה או פיענוח שפה יוונית קדומה 'Linear B' ע"י **Michael Ventris** ב-1952 הפכו את השרידים הכתובים למסמכים חשובים להבנת העבר.

# ביווגיה ורפואה

## תזכיר: המאה ה-19 בביולוגיה

הביולוגיה התיאורית, איסוף וסווג מינים בצמחים ובעלי חיים, הביאה לזרעי הרעיונות של תורת האבולוציה של דארווין, ונקשרה גם למיון מאובנים והבנת קדמוניות החיים על הארץ.

כללי התורשה של מנדל, שימור תכונות אפונת גינה דרך אללים, נשארו ללא התעניינות עד סוף המאה, וההתגלו מחדש בתחילת המאה ה-20 כשהתברר שהכללים מתרחבים גם לעולם החיות, כולל לאדם, בעיקר תורשה של מחלות וקשר של מחלות למין הנשא ונשאות הוריו).

התא כיחידת היסודית של בעלי החיים והצמחים (Schwann & Scleiden), מחזור התא, חלוקת תאים בצמחים ובעלי חיים (Dumortier Remark), הכלל "תא נוצר מתא" (Virchow), הממברנה והאברונים בתא, הגרעין, הכרומוזומים, מיטוכונדריה, גולג'י, שלילת יצירה ספונטאנית של חיים (פסטר), ההפריה בחיים וצמחים וההתפתחות עוברים מתא מופרה בודד, ומטאבוליזם של תאים חיים וצמחים, כולל צריכת חמצן ע"י כל החיים, המוגלובין בדם, הטמעת  $\text{CO}_2$  בצמחים ופוטוסינטיזה ע"י הכלורופיל, כל אלה התגלו במאה ה-19, בעיקר סביב תצפיות מיקרוסקופיות. אך עדין חסר הקשר בין מיקרוסקופיה של התא לגנטיקה.

במקביל הכימיה של מולקולות החיים גילתה את תפקיד הפחמן כאבן היסוד  
בשרשרות ובתרכובות טבעתיות, חקרה ואיפיינה סוכרים, פחממות, חלבונים ושומנים,  
גילתה אנזימי עיכול בקיבה (פפסין), ובשמרי תסיסת לחם ויין. פפסין עיכל חלבונים  
ואיפשר בידוד DNA מתחבושות פצועי מלחמה והבנת תכולתו (פישר). אנזימי תסיסה  
שבודדו משמרים התסיסו סוכר ללא שמרים חיים. סינטיזות של חמרים אורגאניים  
הזימה לחלוטין את תורת הויטאליזם. בודדו חומצות אמינו המרכיבות את החלבונים,  
והביוכימיה גילתה את חשיבות המבנה התלת ממדי של תרכובות פחמן פשוטות (כגון  
קיום שתי וריאציות דמויות ראי: פסטר), וממנה צמחה במאה ה-20 ההבנה של  
הספציפיות של ריאקציות ביולוגיות בגלל התאמה מרחבית של אנזים-וסובסטרט  
(אמיל פישר).

מאז וולטה חוקרים עצבים ושרירים, ואיך זרמי חשמל קשורים לפעולתם. בעזרת  
צביעות היסטולוגיות מזהים עצבים וקישוריהם במח (קחל).

הקשר של מחלות לבקטריות ולוירוסים ופיתוח תרכיבי חיסון (ווקסינים: יינר,  
פסטר) הולידו את המחקר באימונולוגיה במאה ה-20: נוגדנים (פול ארליך), ותגובה  
חיסונית דרך תאים.

המעקב אחרי חלוקת הכרומוזומים בזמן חלוקת התא ופילוגם הסימטרי בין שני תאים מתחלקים (נגלי, מיישר, פלמינג, וולדייר) והתרומה הגנטית השוה של הזרע הזעיר והביצית הגדולה, על רקע הגנטיקה של מנדל, קישרה אותם לתורשה, והביא אותם להיות נושאי הגנים הפוטנציאליים, אך ללא ההבנה איך הם קשורים לתכונות. עם זאת בידוד ההיסטונים הקשורים לכרומטין (קוסל) עזרו לבסס תפיסה שגויה שהחלבונים (המגוונים ומורכבים כימית), ולא חומצות הגרעין (הפשוטות יותר בתכולה ובמבנה), הם נושאי התורשה.

תצפיות רבות של התאמת חיים לסביבות שונות לא עוזרת לקביעת מנגנון האבולוציה האם הוא לפי דארווין (שינויים מורשים אקרעיים וברירת המתאים ביותר) או למארק (סביבה משפיעה על תכונות מורשות).



## הקדמה קצרה לביולוגיה המולקולארית של המאה ה-20

הביולוגיה של המאה העשרים מציגה פן מיוחד ומעניין בתולדות המדע: **המדע, בייחוד הפיזיקה**, התפתחו בשילוב של התקדמות בטכנולוגיה ניסויית ומתמטיקה. התקדמות בהבנה בסיסית איפשרה פיתוח של יישום טכנולוגי, ולהפך טכנולוגיה חדשה פתחה אפשרות לבדוק תיאוריות ולבססן. דוגמאות אופיניות:

- אסטרונומיה ומיקרוסקופיה שפרצו דרך בעקבות שיפור בייצור אופטיקה.
- האלקטרומגנטיות שחוקיה התאפשרו בעקבות פיתוח הסוללה, ושביטויה התיאורטי התאפשר עקב התפתחות במתמטיקה.
- יישומים בחשמל התקדמו עקב שיפורים ביציקת ברזל ועיבוד חוטי נחושת, ייצור צירים כמעט ללא חיכוך, גלגלי שיניים ומכונות, וייצור כלי מדידה רגישים שהשתמשו בטכנולוגיה של שענים.
- פיתוח שיטות בכימיה אנליטית ופרפרטיבית (הכנתית) איפשרו השלמת הטבלא המחזורית וקביעת סדר בתכונות היסודות ותרבותיהם, בנית סוללות חשמליות שבלעדיהן לא יכלה התורה ההאלקטרומגנטית להתגבש, בידוד חמרים רדיואקטיביים איפשרה הבנת הפיזיקה האטומית והחלקיקים התת-אטומיים, חוטי להט למנורות איפשרו הארכת שעות האור וההשלכות לפיריון תעשייתי ואינטלקטואלי, וחקר מולקולות אורגאניות איפשר הבנה מולקולארית של החיים, ופיתוח חמרים פלסטיים.
- ללא שיטות מדויקות באופטיקה לא היו מקרוסקופים לביולוגיה, ולא מדידות מהירות האור שהולידה את תורת היחסיות.

## הביולוגיה של המאה ה-20 לעומת זאת התבססה הרבה בזכות המינוף של עצמה:

קידום הבנה של מערכות ביולוגיות, וגם עושר החומר התיאורי בביולוגיה של המאות הקודמות, ייצר "כלים" ביולוגיים לביצוע נסיונות מפתח שקידמו את ההבנה המולקולארית של הביולוגיה, בעיקר השימוש בבקטריות, בוירוסים, בשמרים, באנזימים ובחיות מעבדה כמודלים. כמובן שנעשה שימוש בכלים שהעמידה הפיזיקה (אופטיקה, קרני X), הכימיה (בעיקר האורגאנית) והמתמטיקה (לוגיקה וסטטיסטיקה), אך עמודי התווך בכלים הניסיוניים באו מתוך הביולוגיה עצמה, למשל:

- \* תיאור חוקי תורשה ומחלות, שספקו את הרקע לגנטיקה מולקולארית.
- \* מחזור החיים המהיר והמספר הגדול של בקטריות, ששמשו כלי התחלה לביולוגיה המולקולארית, בזמן שעדין לא היה ברור אם מנגנוני החיים והתורשה שלהם משותפים גם לבעלי חיים גבוהים, והוירוסים (בקטריופאגים) כנושאי גנים.
- \* אנזימים שבודדו ושימשו ככלים אנליטיים לחקר DNA חלבונים וחומצות אמינו.
- \* נוגדנים שמשמשים לסימון מיקום חלבונים בתא, כבסיס להבנת תפקידם.

אפשר גם לאמר שהביולוגיה התקדמה במאה ה-20 בהסתמך על הבנה מעמיקה של הביולוגים שקידמו השערות עבודה מושכלות, אך לא פעם לא מבוססות מעבר לספק, למשל לגבי מנגנונים מולקולאריים במערכות כה מסובכות כמו התא החי, אך אלה שימשו בסיס לעבודה נסיונית ביקורתית כדי לאשש או גם להזים ללא מורא השערות עבודה אלה.

## המאה ה-20 בביולוגיה

### סימון לפי נושאים. מיועד לחזרה ודיון אחרי השקפים המסודרים היסטורית.

1.

מכרומוזומים לגנים –

- מבנה, שיכפול, שעתוק לחלבונים, הקוד הגנטית, tRNA הריבוזום וירוסים, בקטריופאגים, שמרים ותאי יונקים: מנגנוני חיים משותפים, מודלים למחקר.
- רצף הגנום של אורגניזמים שונים והגנום האנושי. גנים ורצפי "זבל"
- חלבונים כאנזימים –
- מביוכימיה למבנה אטומי – קיפול תלת מימדי
- מוטציות ואבולוציה. מוטציות ומחלות.

2.

- מפזיולוגיה עד לביולוגיה מולקולארית של השרירים העצבים והמח ממברנות – מחיצות ומשאבות ספציפיות.

3.

- מטאבוליזם בצומח ובחי, ויטמינים, פוטוסינטיזה, ATP. הורמונים, תרופות, מחלות.

4.

ראשית החיים, אקולוגיה

- התמיינות. התפתחות עוברית. תאי גזע. רשתות שליטה על שעתוק.

5.

אימונולוגיה, תאים לבנים ונוגדנים. תגובה חיסונית.

6.

התא והסרטן

7.

טכנולוגיות בביולוגיה מולקולארית

## סיכום

### 1. מכרומוזומים לגנים -

- מבנה, שיכפול, שעתוק לחלבונים, הקוד הגנטית, tRNA הריבוזום
- וירוסים, בקטריופאגים, שמרים ותאי יונקים:  
מנגנוני חיים משותפים, וכלי מחקר.
- קשר מבנה ה-DNA לתפקידו בתורשה ובאבולוציה
- רצף הגנום של אורגניזמים שונים והאנושי. גנים ורצפי "זבל"
- חלבונים כאנזימים -  
מביוכימיה למבנה אטומי - קיפול תלת מימדי
- מוטציות ואבולוציה. מוטציות ומחלות.

1900 סאטון ובוברי מגלים מחדש את עבודת מנדל, ומציעים באופן בלתי תלוי שהכרומוזומים בצומח ובחי הם נושאי התורשה (הגנים): חצי מהם עוברים בזרע ובביצית, ובהפריה שוב סט מלא. כרומוזום מין. מוות עובר אם מוציאים כרומוזום אחד. בגלל cross-over במיטוזה, הסיכוי של שתי תכונות להיות מורשות ביחד יחסי למרחק בין הגנים שלהם בכרומוזום, ומכאן מיפוי תכונות גנטיות על כרומוזומי הזבוב (מורגן).

. תורשה של מחלות מטבוליות (חוסר באנזים) מלמדות שאנזימים והם תוצרי גנים. התא והגרעין מכילים אנזימים (שהם חלבונים) הקשורים לתכונות גנטיות. אפשר לשחזר תסיסה אנזימאטית ללא בקטריות חיות.

עד לשליש המאה רווחת האמונה שהחלבונים (הבנויים מ-20 חומצות אמינו) הם נושאי הגנטיקה, בעוד ה-DNA, הבנוי מארבעה בסיסים, הוא חומר פשוט עם תפקיד מיבני בלבד. גם אחרי נסיונות גריפיט ואברי חשדו שבידוד ה-DNA "זוהם" בכמויות זעירות של חלבונים. וירוסים (בניגוד לבקטריות) עוברים דרך פילטרים צרים, אך נושאים תכונות גנטיות ("גנים ערומים": כל גודלם מלא בגנים – מנסיונות השראת מוטציות בקרני רנטגן). גנים בקטריאליים ניתן להעביר במיצוי מבקטריות, למשל עמידות לפאגים. מוטציות בבקטריות העמידות לפאגים מאפשרות הוכחת ברירה טבעית של מוטציות אקרעיות ולא השפעת "סביבה" על המוטציות (דלברוק ולוריא). מתבססת הבנת אחידות הגנטיקה לכל עולם החי והצומח, שמאפשרת לחקור את המנגנונים בבקטריות, וירוסים וחיות מעבדה הנוחות למחקר.

מבדילים בין DNA ו-RNA. בתאים יוקריוטים ה-DNA בגרעין וה-RNA בציטופלזמה.

אנזימים הם חלבונים שנחשבו ל"קולואידים" ומתגלים כמולקולות מוגדרות עם קיפול תלת ממדי. מזהים את חומצות האמינו שפולימרים שלהם בונים חלבונים.

בשמרים גנים מקודדים חלבונים (טאטום ובידל). החמר הגנטי הוא DNA (אברי, הרשי וצ'ייז) המורכב מארבעה "בסיסים". מספר שווה של G ו-C וכן של A ו-T (צ'רגף). כמות DNA בתא זרע וביצית חצי מתא רגיל. שכפול ה-DNA לפני חלוקת התא הוא סמי-קונסרבטיבי: הסליל הכפול נפתח וכל חצי ממנו מהווה מצע לריצוף החצי החדש ויצירת סליל כפול חדש (מסלזון ושטהל). מבנה DNA (ווטסון וקריק) מסביר את תפקידו כנושא התכונות הגנטיות בכל עולם החי והצומח, והחלבונים הם עושי דברו... מתברר שעתוק גנים בציטופלזמה דרך mRNA. פענוח הקוד מרצף בסיסים לרצף חומצות אמיניות וביצועו ע"י tRNA והריבוזום.

מבנה חלבון תלת ממדי נקבע מקיפול רצף חומצות האמינו שבונות את השרשרת החד ממדית, והמבנה התלת ממדי הוא הסוד לתפקיד (מבנה-פונקציה). מבנה סלילי אלפה ובטה. פתרון מבנה מקריסטלוגרפיה של חלבונים. הבנת המשמעות המולקולארית של מוטציות.

גילוי אנזימים המייצרים DNA מ-RNA – שבר את הדוגמא המרכזית (קריק).  
מאפשר "הנדסה גנטית", DNA רקומביננטי, ביטוי חלבונים מפלזמידים בבקטריות  
וכו'.

מוטציות: מנגנון האבולוציה, אך גם מקור למחלות, עמידות בבקטריות וזיקנה.  
השליטה על הגנטיקה – פתרון למחלות ושיפור לחקלאות, אך גם הסכנות הטמונות.  
הזדקנות תאים מול תרביות תאים בני-אלמוות, ותאי סרטן.

## סיכום

- 2. מפזיולוגיה עד לביולוגיה מולקולארית של השרירים והעצבים • ממברנות - מחיצות ומשאבות ספציפיות.



גילוי כימיקאליים המתווכים בין עצבים ולהפך הבולמים קשר ביניהם.  
אלקטרוליטים משפיעים על העברת פולסים חשמליים בעצבים.

מבודדים ATP משרירים: מטבע האנרגיה בתא. מיוצר במיטוכונדריה.  
בידוד חלבוני השריר העיקריים – מיוזין ואקטין. מתכווצים ע"י ATP. מודל  
הסיבים המחליקים זה על זה בשריר.

השלד התאי (בכל תא, לא רק שרירים) בנוי מסיבי אקטין, סיבי מיקרוטובולי,  
ומגוון סיבים בקוטר "בינוני" השונים בין תאים מסוגים שונים. תפקידיו בעיגון התא  
לתאים אחרים ולסיבי מטריצה חוץ תאית ברקמות, וגם לתנועת תאים הנוצרת ע"י  
כוחות המופעלים מתוך התא ע"י סיבי השלד. הוא משמש להעברת מטעני  
חלבונים בתוך התא, ולקביעת מבנה מקוטב של תאים (תאי עצב, תאי עור, תאי  
דופן המעיים וכו')

מודלים שונים לממברנות ליפידיות ולחלבונים הקשורים בהם. ממברנות  
עצבים מעבירות פולסים. תעלות יונים בררניות בממברנות התאים, ומשאבות  
יונים. קולטנים הצפים בממברנה. מודל הנוזל המוזאי לממברנה והחלבונים  
הקשורים בה, ופיענוח מנגנוני השראת מסרים מבחוץ לתוך התא בהתפתחות  
עוברית, בגידול רקמות, בריפוי פצעים ועוד.

## סיכום

3. מטאבוליזם בצומח ובחי , ויטמינים, פוטוסינטיזה, ATP  
• הורמונים, , תרופות, מחלות.

קטבוליזם, פירוק מולקולות למרכיבים פשוטים תוך קבלת אנרגיה, ואנבוליזם  
(בנית מולקולות מורכבות תוך השקעת אנרגיה).  
יצירת אנרגיה ממזון במיטוכונדריה: גליקוליזה אירובית או אנאירובית, המייצרת  
אצטיל-CoA, מעגל קרבס, המייצר ממנו ATP והקואנזימים הממוחזרים NADH  
ו-FADH<sub>2</sub>, והזירחון החימצוני שלהם ע"י חמצן מהנשימה.  
תסיסה. יצירת חלבונים, שומנים, פחמימות.  
שימוש באיזוטופים לחקר מטבוליזם.  
תפקיד רדיקאלים חפשיים וצימוד מתבוליזם למפלי מתח אלקטרונים על  
הממברנה. מתגלים הורמונים המופרשים מבלוטות ומשפיעים על תהליכים בגוף.  
הורמונים לתקשורת בין חרקים. הורמונים סטרואידים חודרים לתא, הורמונים  
פפטידיים נקשרים לקולטנים (רצפטורים) על ממברנת התא ומעבירים אותות ומסרים  
לתוך התא בשרשרת של תגובות, לרוב פוספורילציות, שמשנות רמת קישור בין  
חלבונים.  
תגובה הורמונאלית לרוב דועכת בזמן, אך יש תגובות הגורמות לשינוי בלתי הפיך בתא,  
כמו התמיינות.

## סיכום

### 4. ראשית החיים

- התמיינות. התפתחות עוברית. תאי גזע. רשתות שליטה על שעתוק.

האטמוספירה הקדמונית הכילה מטאן, אמוניה, מימן ואדי מים – מהם נוצרו מולקולות החיים. ממברנות בודדו טיפה מימית עם ריכוז של תרכובות בעלות תכונות אוטוקטליטיות. יש סברות שהאסימטריה של תרכובות ביולוגיות מקורה בסינטיזות על פני משטחי חרסיות.

ראשית החיים לא היתה מחלבונים או מ-DNA (בעית הביצה והתרנגולת) אלא מ-RNA, שהוא בעל יכולת אוטוקטליטית בגלל יכולת להתקפל למבנה תלת-ממדי, והוא בנוי ממונומרים שיכלו להווצר ב"מרק הקדמוני". הריבזום – אולי האנזים המסובך ביותר במערכת החי – כנראה התפתח מריבוזיים הבנוי רק ממולקולות RNA שאל התשתית המיבנית שלו הצטרפו חלבונים. עם האבולוציה נבחר ה-DNA היציב יותר והמבנה הדו-סיבי שלו כנושא האינפורמציה של החיים.

אבולוציה נוצרת ע"י מוטציות. קרני רנטגן גורמים למוטציות. שיכפול גנים ואבולוציה נפרדת שלהם מאפשר מוטציות באחד מהם כדי ליצור פונקציות חדשות, בעוד הגן הישן שומר שהשינוי לא יהיה קטלני לחי. גוון באוכלוסיה מאפשר תגובה מהירה ויעילה לשינויי סביבה. אינטרונים ואקסונים ב-DNA מאפשרים שימוש באותם מוטיבים לחלבונים שונים, ולכן הם מקור לגוון חלבונים.

התפתחות העובר נובעת מגירויים הפועלים בציטופלזמה (שפמן). ההתפתחות מתחילה באזור מרכזי המשרה התמיינות באזורים סביבו. התפתחות עוברית נובעת מהפעלה סידרתית של גנים המחלקים את תאי הגוף לתת קבוצות המתמינות לרקמות שונות (נוסליין-וולהרד ווישהאוז בזבוב הפירות).

הבקרה על ביטוי גנים נמצאת באזורים מחוץ לרצף הגנים, הקושרים פקטורים שמשרים או מונעים ביטוי הגנים, ואלה מופקים מגנים אחרים. כן קיימות מודיפיקציות במבנה ה-DNA (מטילציות), וההיסטונים (אצטילציות) המשמרות רמת ביטוי גנים, והתקפלות הכרומטין באזורי גנים "מושקעים" מול מצבו ה"פתוח" באזורי גנים פעילים. לרוב מגוון הגנים שמתבטא בתאי עובר בתחילת התפתחותו (תאי גזע) הולך ומצטמצם בתאים ממוינים, וזה המקור למגוון התאים השונים למרות הגנום הזהה לכולם.

ניתן לקבל תאי גזע מתאים ממוינים ע"י אינדוקציה של קומבינציה של גנים (ארבעה, אך מתברר שאולי פחות, ואולי לא ארבעה ייחודיים). חשיבות לשיחזור אברים ותאי דם.

## סיכום

5. אימונולוגיה, תאים לבנים ונוגדנים. תגובה חיסונית.

חוקרים תגובה של נוגדנים טבעיים ונרכשים. תאי דם לבנים בולעים בקטריות.  
ניתן לקבל תגובה אימונולוגית מחמרים סינטטיים (מיכאל סלע).  
מודל התבנית ליצירת נוגדנים ספציפיים נגד אנטיגן. בידוד נוגדנים והבנת המגוון  
העצום שלהם. התאמת המבנה של נוגדן לאנטיגן (פולינג).  
הבסיס האימונולוגי לדחית שתלים ועירווי דם. Sefl & non-sefl  
שיבוט לימפוציטים – כל תא נוגדן אחד – ומנגנוני השליטה על אקטיבציה שלהם.  
מבנה הנוגדן – שתי ידיים המכירות את האנטיגן וגורמות לשקיעה של צבר נוגדנים  
ואנטיגנים. אזור משתנה ואזור קבוע בנוגדן.  
נוגדנים מונוקלונאליים.  
אלרגיות IgE  
שימושי אימונולוגיה לריפוי מחלות.



סיכום

6. התא והסרטן

**מבנה התא**: ממברנה ציטופלזמטית, דיפוזיה לטראלית, אוסמוזה, דיאליזה, אגרגציה של רצפטורים, הולכה דרך הממברנה – טרנספורט פעיל וסביל, אקסו- ואנדוציטוזה, מטריצה חוץ תאית, פלגלה וציליה, ציטוזול וציטופלזמה. דסמוזומים. קשרי תא-תא צמודים tight junctions וקשרי gap junctions לתקשורת בין תאית. בנית רקמות. הגרעין והגרעינונים, ממברנת הגרעין, אברוני התא: רטיקולום אנדופלזמי גס וחלק, גולג'י, ריבוזומים, ליסוזומים, ווקואולות, פרוקוזום, מיטוכונדריה. השלד התאי – אקטין, מיקרוטובולי, סיבי ביניים (קרטין), הבדל בין תא צמח לחי: מעטפת תא הצמח, פלזמודסמה, וכלורופלסטים. תאים יוקריוטים ופרוקריוטים. קשר בין צורת התא לתפקידו: עצבים, תאי אפיטל, אנדוטל, ...

ההיפוטיזה האנדוסיםביוטית – מבקטריה למיטוכונדריה וכלורופלסטים.  
**בקרה תאית**: מסלולי בקרה, בקרת ביטוי גנים, בקרת תגובה להורמונים (למשל EGF), תגובה לטעויות: אפופטוזה.

**תאי גזע והתמיינות תאים**: קשר לבקרת ביטוי גנים. אפיגנטיקה. תאי גזע מעובר ומבוגר.

השאלות האתיות בשימושי תאי גזע.

**סרטן**: אבדן בקרה תאית. רכש של תכונות סרטניות: איבוד בקרה על איכות שיכפול ה-DNA ואפופטוזה (מוטציות ב-P53 למשל), חלוקה בלי סיגנאליים מהורמוני גדילה, אבדן קשר לריקמה בה נוצר התא הסרטני ויכולת לפלוש לרקמות אחרות, אנגיוגנזה- השרית פיתוח כלי דם לריקמה הסרטנית,

סיכום

7. טכנולוגיות בביולוגיה מולקולארית

כרומטוגרפיה, אלקטרופורזה, להפרדה וזיהוי. Blotting: southern, northern.  
צנטרפוגות (הכנתיות ואנליטיות)  
קריסטלוגרפיה ודיפרקציה של קרני רנטגן לקביעת מבנה מולקולות  
מיקרוסקופ אור פלואורוסצנטי (סימון בנוגדנים) ומיקרוסקופ ואלקטרוני  
ריצוף חלבונים ו-DNA. שימוש באנזימים חותכי חלבונים ואנזימי רסטריקציה ל-DNA  
טביעת אצבעות גנטית. גילוי מוטציות נקודתיות.  
RFLP's (Restriction fragment length polymorphism)  
VNTR's (variable number tandem repeat)  
אנזימי רסטריקציה. החלפת קטעי DNA. DNA רקומבינטורי. מניפולציה של גנים.  
פלזמידים. שיבוט גנים. אינפקצית גנים בבקטריות ע"י וירוסים וקטעי DNA.  
עמידות בקטריות לאנטיביוטיקה – ככלי לסלקציה של בקטריות מהונדסות.  
היברידיזציה של DNA. הכפלת DNA משרשרת בודדת ע"י PCR.  
שימוש בפרומוטורים לבקרת ביטוי גנים: (pre-translational control)  
שימושי iRNA לבקרת ביטוי גנים: (post-translational control)  
גנטיקה של תאי גזע.

שאלות מוסריות (אתיקה) ביישום טכנולוגיות גנטיות.

המאה ה-20 בביולוגיה  
מדענים וגילויים לפי התאריך



**Wilhelm Gottfried Waldeyer (1836-1921)**

מציע שם "כרומוזומים"

**Theodor Boveri (1862-1915)**

מציע שחלוקה לא נכונה של כרומוזומים מביאה לתאים סרטניים.

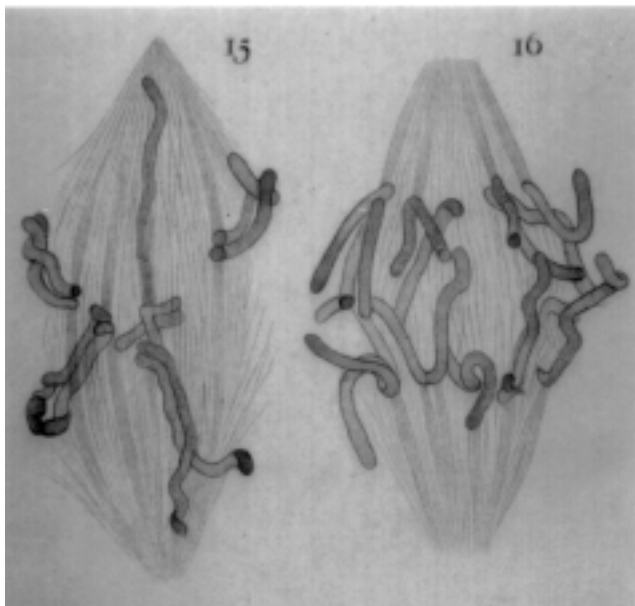
**David Hansemann (1858-1920)** ע"י הבחנות דומות

**Hugo de Vries**

1889 מציע שתכונות מורשות בחלקיקים שקורא להם "גנים". באבולוציה מוטציות קודמות לסלקציה.

**Hans Driesch**

1892 מראה שהפרדת שני התאים אחרי חלוקה ראשונה של קיפוד ים נותנת שני עוברים שלמים



**Metzner**

1894 קינטוכור

**Eduard Buchner**

1897 מיצוי משמרים יכול להתסיס בלי שמרים חיים

**Martinus Beijerinck**

1898 מיצוי מעלי טבק שנדבקו במחלה הועבר בפילטרים דקים שעוצרים בקטריות והידביק צמחי טבק – קורא לגורם המדביק "וירוס"



**Richard Bucke**

1901 אבולוציה ממודעות אישית עוברת לקוסמית...

**Walter Stanborough Sutton and Theodor Boveri**



1902 גילו מחדש את עבודת מנדל, ומציעים שהכרומוזומים נושאים את התורשה

(הגנים). הראו שהוצאת כרומוזום אחד מקיפודים עוצר התפתחות העובר. גילו חלוקת הפחתה במיזה בחרגול – לשתי קבוצות כרומוזומים שוות

**Josiah Royce**



1901 ההבדלה בין "עצמי" ו"לא עצמי" Sefl and the not-Sefl בא בעיקר ממקור חוץ

**Karl Landsteiner**



1902 מצא באנשים ארבע קבוצות דם A, B, A-B, O עירוי דם בטוח בתוך הקבוצה. בהמשך חקר את הקשר לאימונולוגיה. פרס נובל – 1930

**E. Overton**



1902 הוכחה נסיונית לרעיון של ברנשטין Bernstein שיוני נתרן חוצ' תאיים אחראים לפעילות נוירונים

**1902, W. Bateson**



חידש את הנסיונות באפונת גינה, במקביל ל- Hugo de Vries & Carl Erich Correns. מציע שמחלה מורשת נובעת מגן רצסיבי בהמשך, חוקי מנדל ישימים לבעלי חיים. מציע שמחלה מורשת נובעת מגן רצסיבי



**P. Portier and C. Richet**

1902 רגישות יתר מיידית anaphylaxis

**M. Arthus**

1903 רגישות יתר בינונית "Arthus reaction"

**Clemens von Pirquet and Bela Schick**

1905 אלרגיה – "מחלת דם"





### **Lucien Claude Cuénot**

1902 מציע כי גן ושני אנזימים קובעים צבע שערות עכבר: שחור ואם חסר אנזים אחד – אפור



### **Bovari and Walter Stanborough Sutton**

1902 כרומוזומים מתחלקים בחלוקת התא, נחצים ביצירת תאי זרע וביצית, ויוצרים שוב ז בהפריה – בתואם לאלגברה של מנדל.



### **Archibald Garrod**

1902 גילה שמחלה תורשתית alkaptonuria נפוצה בילדים של הורים שהם קרובי משפחה



### **David Mottier**

1903 כיפוף הכרומוזומים בשושנת מים נובע ממשיכה של חוטי הקישור



### **Willem Einthoven**

1903 ממציא גלוננומטר רגיש ורושם גרפית פעילות הלב



### **Richard Kraus**

1903 מבדיל בין נוגדנים טבעיים ונרכשים לפי עצמת התגובה. לעומתו ארליך ולנדשטיינר

Ehrlich and Landsteiner חושבים שהשוני נובע מכמות הנוגדנים, לא "עצמה".

### **Nuttall**

1904 משתמש במבחן השקעת סרום precipitin tests of blood serum proteins ומוכיח קשר בין אדם לקופים. מוכיח חשיבות בקטריות בעיכול.



**T. R. Elliott**

1904 מבין שכימיקאליים כמו אדרנלין משמשים כמתווכים בין עצבים **neurotransmitters**

**John Newport Langley**

1905 מגלה אצטילכולין **acetylcholine** אך חשיבותו במוח התגלתה רק ב-1941 ע"י **Intosh**

**William Bateson**

1905 מכליל את תורת מנדל לבעלי חיים. טבע את המושגים "גנטיקה" "הומוזיגוט" "הטרוזיגוט" לחקר התורשה.

**Edmund Beecher Wilson**

1905 מגלה שכרומוזום x קשור למין  
\*\* בתקופה זו התפצלה גנטיקה מאמבריולוגיה: גנטיקאים התרכזו בגנים (גרעין) ואמבריולוגים בציטופלזמה **Haeckel, Weismann, His , Roux**

**Arthur Harden**

1905 מגלה צורך בפוספט לתסיסה אנזימטית של סוכרים

**F. Knoop**

1905 מבין את חימצון חומצות שומניות **beta-oxidation of fatty acids**



### **Metchnikoff (1845-1916)**

1882 - באוניברסיטת אודיסה, מגלה תאים מיוחדים המתקבצים סביב נקודה בלרוה של כוכב ים, בה נעץ קוצים: מסיק שבעלי חיים עם דם מכילים בדמם תאים לבנים המתקבצים סביב אינפקציה ובולעים בקטריות.

מציע שתאי דם לבנים (פאגוציטים, או מאקרופאגים) בולעים וקוטלים בקטריות, הצעה שהתקבלה בספקנות, כולל ע"י פסטר, מתוך אמונה שתאי דם לבנים בולעים בקטריות ומפזרים אותם בגוף. התומך החשוב שלו היה רודולף וירשאו (Virchow).

1905 מצניקוף המשיך והראה שתאים לבנים שבודדו מדם נמשכים לבקטריות בתרבית. בהמשך קושר מנגנון המשיכה לפפטידים קטנים שמפרישות כמעט כל הבקטריות (גרם פוזיטיב ונגטיב). פרס נובל בפיזיולוגיה ורפואה עם ארליך - 1908 כמייסדי האימונולוגיה.

אפיזודה:

מצניקוב האמין שזיקנה נגרמת מבקטריות במערכת העיכול, ושחומצה לקטית מאיטה זיקנה (על סמך אורך החיים של חקלאים בולגרים הניזונים מיוגורט) והוא נהג לשתות חלב חמוץ.

**R. Hoerber**

1905 הראה את האפקט של "אלקטרוליטים" (תמיסות מלח) על מתח הממברנה של שריר צפרדע, שהודגם ע"י **A.L. Hodgkin** כמנגנון העברת פולסים חשמליים בעצבים

**W. Bateson & Reginald Crundall Punnett**

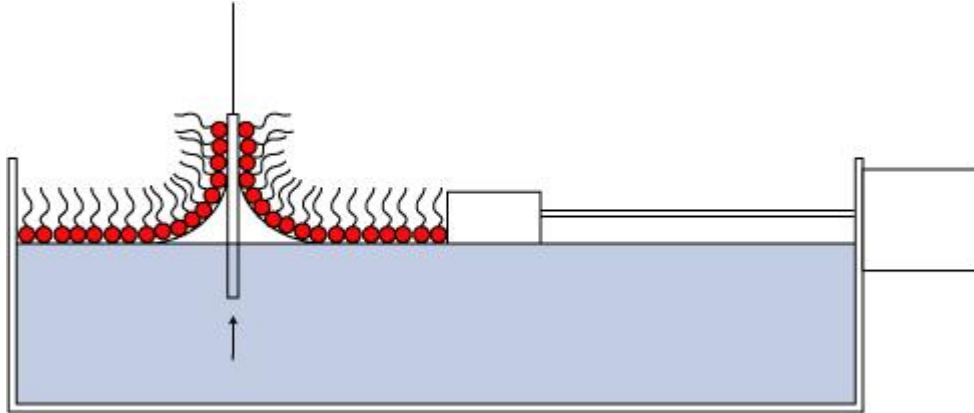
1906 מדווחים על קישור בתורשה של אללים gene alleles הנמצאים על אותו כרומוזום באפונה

**Irving Langmuir & Katharine Blodgett**

1917 לנגמיר יוצר ממברנות ליפידיות מלאכותיות בלוג'ט משפר טכניקה:

Langmuir–Blodgett trough

ליפידים יוצרים שכבה בעובי מולקולארי על פני מים כשה"ראש" הטעון כלפי המים, וה"זנב" ההידרופובי כלפי האויר.



### Sherrington

1906 נוירונים המגיעים לשרירי הגפיים ניתנים להפעלה או עיכוב  
נובל ב-1932 עם אדריאן על פונקציה של נוירונים

### Frederick Gowland Hopkins

1906 מגלה צורך בתוספי מזון לחולדות - ויטמינים. נובל - 1929

### Mikhail Semyonovich Tsvet

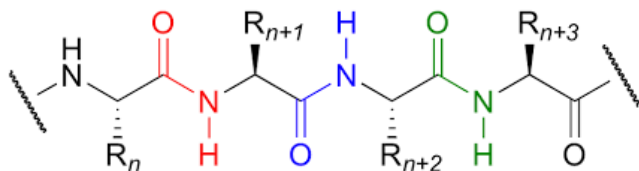
1906 פיתח כרומטוגרפיה להפרדת תרכובות אורגניות.

### Ivan Pavlov

1907 הדגמת "תגובה מותנת" של הצטברות רוק בכלבים כשראו אוכל או שמעו פעמון שהביא  
אכל. בהמשך תאר שינוי בתגובה בגין "הסתגלות" או ההפך "עליה ברגישות" *senstization*  
נובל 1904 על פיזיולוגיה של עיכול.

### Hermann Emil Fischer

1907 סינטז פפטידים של חומצות אמינו, וכך הראה  
שחלבונים בנויים משרשרות חומצות אמינו הקשורים בקשר  
אמין לחומצה



### Ross Granville Harrison

1907 מגדל בתרבות תאים מחוט השדרה של דו חיים ומראה שאקסונים גדלים מתא העצב

### Arrhenius

1907 טבע את המושג אימונולוגיה כימית immunochemistry

### Godfrey Harold Hardy- Wilhelm Weinberg law

1908 גילו שכיחות של אללים באוכלוסיות בשוי משקל: בהעדר השפעות אבולוציה, תדירות אללים נשמרת באוכלוסיה מדור לדור. השפעות אבולוציה הן נישואין לא אקראיים, כגון בתוך המשפחה, מוטציות, סלקציה, סחיפה גנטית, זרימה גנטית, ודחיפה מיוטית. לרוב אלה משפיעים מעט, ואפשר לכמת אותם מול המצב האידיאלי. החוק – פילוג בינארי של זוגות אללים:  $p^2(AA) + 2pq(Aa) + q^2(aa)$  בנוסחא  $p$  – תדירות האלל הדומיננטי  $A$  ו-  $q$  של הרצסיבי  $a$ . מתוך הסטיה מהחוק ניתן לחשב אפקט של מוטציות.

### Archibald Edward Garrod

1908 מבין שהחלבונים הם תוצרי הגנים. בעקבות בטסון: מחלות מטאבוליות נדירות נובע מחוסר אנזים=חלבון.

### Wilhelm Johannsen

1909 טבע את המילה "גן" גידול זן טהור של אפונים כדי למנוע מגוון גנטי שהוא הבסיס לברירה הטבעית. מבדיל בין "גנוטיפ" ו"פינוטיפ" הראשון תלוי בגנטיקה והשני בסביבה.

### Correns and Erwin Baur

1909 מתארים תורשה לא מנדלית של פקטור המשפיע על התפתחות כלורופלסטים – הוכחה לגנטיקה חוץ-גרעינית. בהמשך גנים מיטוכונדריאליים גם בעולם החי.

**F. Meves**

1909 מציע שמיטוכונדריה מקורה בקטריות הנושאות את התורשה של עצמן.

**W. Bateson**

1909 ממשיך רעיון מיברט St. George Jackson Mivart ("מינים מופעים עם שינויים רבים") שמה שנבחר בסלקציה טיבעית נולד מתאים. השינויים הגדולים בין מינים "יציבים" נובעים מהצטברות הרבה שינויים קטנים.

**Kørbinian Brodmann**

1909 מפרסם מפת המוח 52 אזורים ופונקציות כל אזור. בשימוש עד היום.

**Edward Tyson Reichert**

1909 מנסה ליצור עץ פילוגנטי לחיות על סמך ההמוגלובין בדמם. מצלם 600 גבישי המוגלובין.

**Charles Jules Henri Nicolle**

1909 מראה שטיפוס וחום נובע מכינים בגוף.

**Francis Peyton Rous**

1910 משרה סרטן מפילטרציה של מיצוי מתאי סרטן של תרנגולת - וירוס גורם סרטן.  
נובל-1966

**Konstantin S. Mereschovsky**

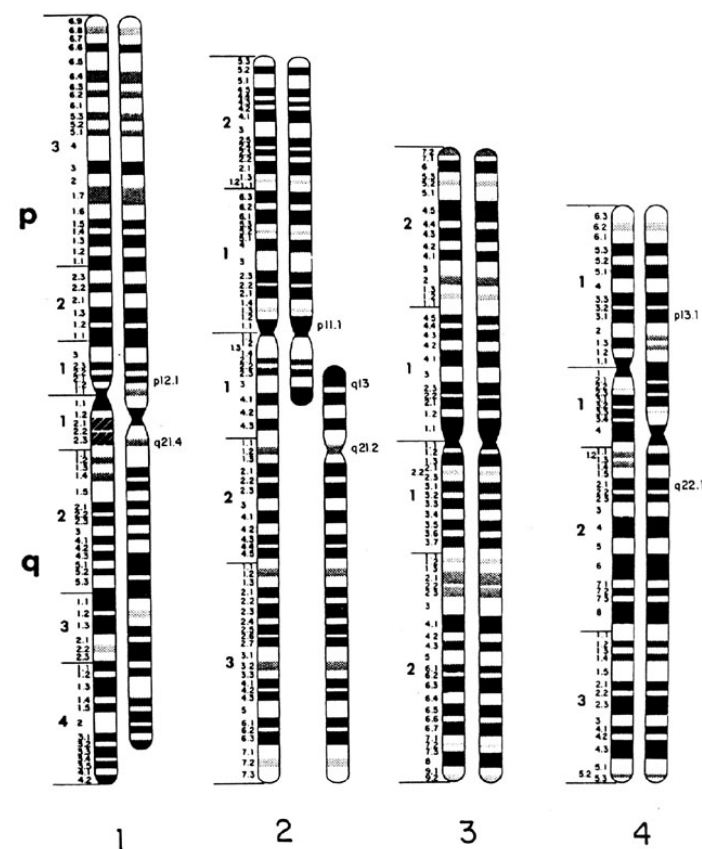
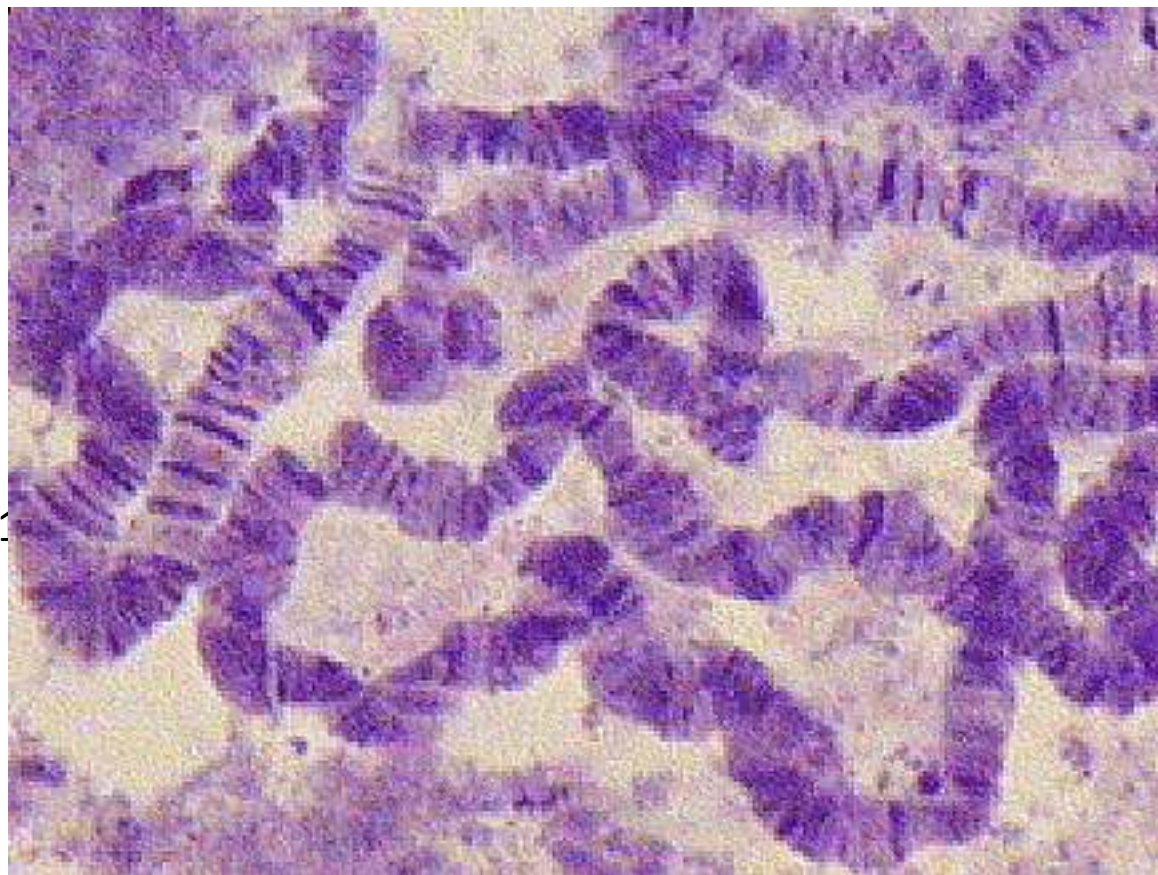
1910 מפרסם את המקור הבקטריאלי של תאים יוקריוטיים.



## Thomas Hunt Morgan

1910 תכונות צמודות מין בזבוב הפירות (*Drosophila*) – צבע עין לבן  
1911 – מציע כי הגנים מסודרים לאורך הכרומוזומים. מרחק בין גנים קובע את מידת

צמידותם בתורשה. נובל ב-1933



משילוב המידע עד כה: לכל תכונה שני גנים על שני כרומוזומים הומולוגיים

**1913-17 — Alfred Henry Sturtevant**

סטודנט של מורגן – מפת הגנים לאורך הכרומוזומים בזבוב הפירות (דרוזופילה)  
הוכחה שהגנים ממשיים. המפה מספיק מושלמת לפירסום ב-1917



### מיפוי הכרומוזום ע"י 3 point segregation

#### 1910-1915 Morgan & Sturtevant

בדקו את הקשר בין תורשה של שתי תכונות בזבוב.  
הוא זיהה ארבע קבוצות של תכונות המורשות ביחד וקישרון לארבעת הכרומוזומים.  
עם זאת, בתדירות נמוכה גם בתוך הקבוצות היו מיקרים של שינוי.  
הוא הניח שיש שבירת הכרומוזום ושילוב מוצלב בין שני חלקי הכרומוזומים cross-over  
בהנחה שסיכוי השבר יחסי לאורך, ייצר מפה של התכונות הגנטיות לאורך הכרומוזום לפי  
הסיכוי של שני גנים להיות מורשים ביחד:

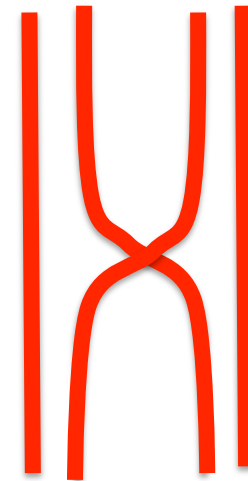
A-B 2% crosses

B-C 5% crosses

מאחר ויש שתי אפשרויות, Sturtevant עשה מדידה שלישית על סכוי AC

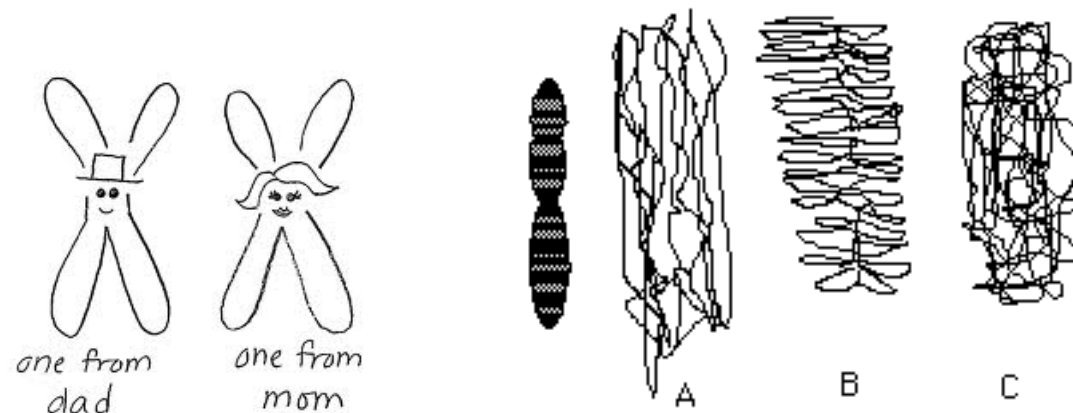
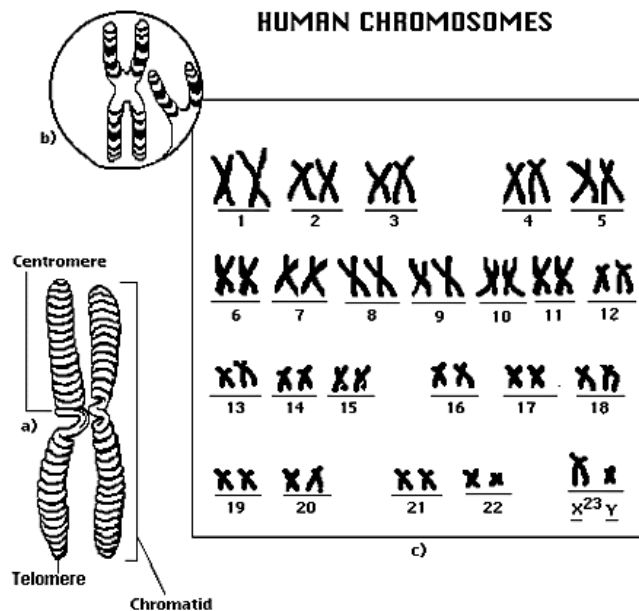
A ----2%----- B ----- 5% ----- C      A-C  $5+2=7\%$

C ----3%----- A ---2%----B      A-C  $5-2=3\%$



Morgan, Sturtevant, Calvin Blackman Bridges, and Hermann Joseph Muller

1915 מפרסמים "מנגנון התורשה המנדלית"



## פריסת 24 הכרומוזומים באדם בזמן מיטוזה



הטרוכרומטין  
איוכרומטין – כהה

גרעין באינטרפאזה:

כרומטין נפתח

גנים מתבטאים.

גרעין במטפאזה:

כרומטין נדחס

מתחלק בין שני תאי הבת





### **Peter Boysen-Jensen**

1910 בגידולי צמחים חשיבות של auxins (מעין הורמון צימחי - פיטוהורמון). אחרי שצ'ארלס ופרנצ'יס דארוין האב והבן הראו שחוט של עשב נוטה לכוון האור, הפריד בויסן-ג'נסן את החומר בז'ל מהעלה והראה שעדין גידול העשב עוקב אחר האור - והסיק שזה נעשה ע"י פקטור חוץ-תאי העובר בז'ל. כשהיפריד בחומר לא עביר - העשב לא פנה לאור.



### **Casimir Funk**

1911 מבודד גבישי B-complex שנקראו אח"ב ויטמינים

### **J. F. Gudernatsch**



1912 מגלה שהוצאת בלוטת התריס מקרפדה מונע מטהמורפזה (מראשן לקרפדה), שחוזר בהוספת מיצוי הבלוטה.



### **Lawrence Joseph Henderson**

1913 התאמה לסביבה - והורשתה: משמעות לראשית החיים.



### **Shiro Tashiro**

1913 מגלה עליה בדו תחמוצת הפחמן בהפעלת עצבים

**טוורט Frederick William Twort (1877-1950)**

1915 חומר העובר דרך פילטרים (בניגוד לבקטריות) ומדביק צמחים ובקטריות - וירוסים או בקטריופאגים.

**Jacques Loeb**

1915 התפתחות עובר חייבת לבוא ממבנה קיים מראש בביצית. התנהגות נובעת מפעילות נוירונים.

**ד'הרלה Felix d'Herelle**

1915 בקטריופאגים (חקר בפריז ובקנדה על גנים העוברים דרך פילטרים)

הראה שימוש בבקטריות לקטל חרקים מזיקים. למרות שפתח את תחום הביולוגיה המולקולארית, לא התקבל בפסטר, ובכלל בקהילה המדעית, והחזיק במשרה אקדמית באוני' ייל רק תקופה קצרה (1928-33).

**Calvin Blackman Bridges**

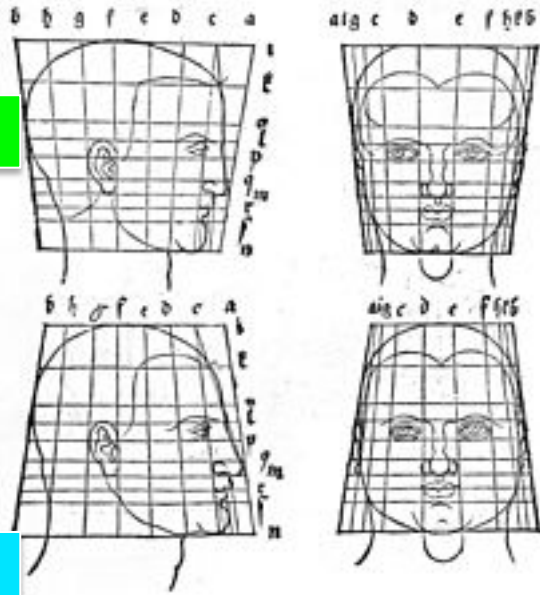
1915 מגלה את המוטציה ההומאוטית homeotic mutation הראשונה בזבוב - ביטורקס btihorax מוטציה בגן השולט על התפתחות אנטומית בגוף גורמת להופעת איבר במיקום לא נכון (רגל על הראש).

**J. Schmidt**

1917 מראה כי ההבדלים בין פרטים באוכלוסיה הם גנטיים.

1920 Richard Benedict Goldschmidt, 1924 Francis Bertody Sumner

הראו זאת באוכלוסיות נוספות. תיאוריות המוטציות הלמרקיות של de Vries and Bateson נזנחות מול תיאוריות סלקציה עקב שינויים קטנים ו"לחץ" סביבתי.



### D'Arcy Wentworth Thompson

1917 התפתחות צורה נובעת מקצב חלוקת תאים. מראה שינוי גודל ומיקום אברים למשל בפני אדם.

### Landsteiner

1917 ניתן להפיק נוגדנים בתגובה להפטנים סינטטים. מאשש מודל ההתאמה template לפעולתם.

### Ronald Aylmer Fisher

1918 מפרסם סינטיזה מודרנית לאבולוציה: גנטיקה של אוכלוסיות – מנדל+סטטיסטיקה.

"The Correlation Between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance"

### Paul Portier

1918 משתכנע כי מיטוכונדריות נבעו מבקטריות

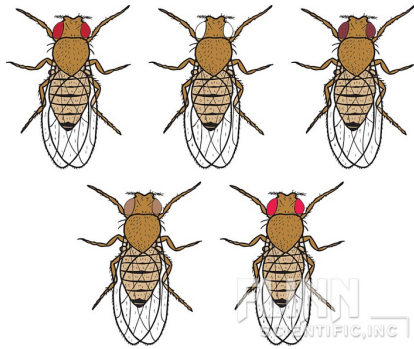
## Bridges

1918 מעבודתו עם זבוב הפרות מציע שהכפלת גנים מאפשר אבולוציה לקראת אורגניזמים עם רמת סיבוכיות הולכת וגדלה

## מילר H.J.Muller

1919 מראה שקרני x גורמים למוטציות. נובל על עבודה זו-1946

עבר לברלין ולרוסיה בגלל עמדותיו הסוציאליסטיות והקים את מעבדת הדרוזופילה בלנינגרד. חזר לארה"ב עם פרוץ מכה"ע השניה. פיתח את השיטות הגנטיות לצבע העין לדרוזופילה וצימדו לגנים אחרים.





**Harry Steenbock**

1919 הקשר בין הפיגמנט הצימחי קרוטן לבין ויטמין A



**Ernst Spath**

1919 מייצר אנלוג סינטטי של האלקולואיד הפסיכודאלי של צמח צבר peyote וקורא לו mescaline



**Hermann Staudinger**

1920 מתחיל בעבודתו על "מקרומולקולות" כמו חלבונים, שנחשבו גוש של מולקולות (קולואידים).



**Otto Loewi**

1920 מראה שקצוות הסתעפויות עיצביות מפרישות כימיקאליים מפעילים ומדכאי פעילות.

פרס נובל ב-1936 עם דייל **Sir Henry Hallett Dale**



**Victor Jollos**

שנות ה-20 מניח שהעלמות תכונות נרכשות בהשפעת סביבה אחרי מאות דורות מראה על תורשה בציטופלזמה ולא בגרעין



1920-24

מזהים שני סוגי חומצות גרעין: DNA :deoxyribonucleic acid and RNA: ribonucleic acid



**Frederick Grant Banting and Charles Herbert Best**

1921 מבודדים אינסולין מהפרשות הלב (פנקריאס)



**Felix d'Hérelle**

1921 מגלה וירוס בבקטריות – בקטריופאג'



**Langley**

1921 מתאר את המערכת העיצבית האוטונומית ותפקידיה



**Frederick Gowland Hopkins**

1921 מבודד גלוטטיון glutathione המחזור של רדיקאלים בצומח ובחי, דומה לויטמינים, משמש בגוף כ-15 פונקציות, ונפוץ בכבד. נובל – 1929 על ויטמינים



**Muller**

1922 מעלה שאלת הקשר של וירוסים לגנים – "גנים ערומים"



**Carl Prausnitz and Heinz Kustner**

1921 תגובה אלרגית



**Herbert Spencer Gasser & Joseph Erlanger, and Edgar Douglas Adrian**

1922 מגלים שפולסים חשמליים בעצבים משחררים כימיקאלים, ושמהירות הולכת הפולסים יחסית לעובי המעטפת (כיום-מיילין) של האקסונים. אדריאן קיבל נובל ב-1932 עם שרינגטון על פונקציה של נוירונים.





### Walter Garstang

1922 מראה שעץ הדורות phylogeny הוא לא הסיבה אלא תוצאה של שינויי גנים



### Elmer Verner Collum

1922 מראים שרכבת עצמות בילדים נובעת מחוסר בויטמין D



### Aleksandr Oparin

1922 מציע שהאטמוספירה הקדומה הכילה מטאן, אמוניה, מימן ואדי מים - מהם החלו חיים

### Frederick Griffith

1923 מנסיון טרנספורמציה של בקטריות pneumonia : נושא התכונות הפטוגניות בבקטריות הוא DNA. בהמשך גילה שתכונות מורשות יכולות להכנס לבקטריות חיות ממבקטריות שמתו. ראה בהמשך הסבר לנסיון שהמשיכו Avery-MacLeod-McCarty ב-1944



### Oswald Avery

1923 מראה כי סוגי פאגים pneumococci נבדלים במעטפת שלהם, ולבקטריות רגישות מורשת לסוגי הפאגים.



### Bridges

1923 מגלה טרנסלוקצית גנים בזבוב



### **Otto Heinrich Warburg**

1923 תאי סרטן, נבדלים מתאים נורמאליים ותאי עובר, בחוסר שליטה על גליקוליזה בנוכחות חמצן. כיום ברור שזו תוצאה ולא מקור ההבדל, אך משמש לדיאגנוסטיקה בחתכי ריקמה. נובל ב-1931 על אנזימים של נשימה



### **Robert Feulgen**

1923 מפתח שיטת צביעה ל-DNA שעדין בשימוש.

### **Lloyd Morgan**

1923 בספר על אבולוציה בהתהוותה: חיים גבוהים הם תוצר שונה במהותו ולא תוצאה של מה שהיה קיים.



### **Thorsten Ludvig Thunberg**

1923 פוטוסינטיזה היא ריאקצית חימצון מים – וחיזור דו תחמוצת הפחמן



### **Johannes Nicolaus Brönsted and Lewis**

1923 חומצה הוא חומר המוסר פרוטון. קשר בין חומצה לבסיס מאפשר ניטרול מטענים.



### **Aleksander Ivanovitch Oparin**

1924 חיים (מטבוליזם, התרבות, מוטציות) באים מיחידה קולואידית בהתארגנות עצמית של תגובות כימיות chemical self-organization למרות שרבים מאמינים שהעקרון יכול להסביר ראשית החיים, למרות מאמצים רבים לא הצליחו ליישם את הרעיון בנסיון.





**John Burdon Sanderson Haldane**

1924 מאמרים המטפלים עיקבית בשינוי גנים באוכלוסיה



**Alfred Lotka**

1924 חיים וצמחים פועלים כמכונות צמודות המונעות ע"י אנרגית השמש



**Raymond Arthur Dart**

1925 ממצא גולגולת סוג אדם קדמון חדש *Australoptihecus africanus*

**Gilbert Adair**

1925 קביעת גודל מולקולת ההימוגלובין. מראה את השיתופיות בקישור חמצן להמוגלובין.



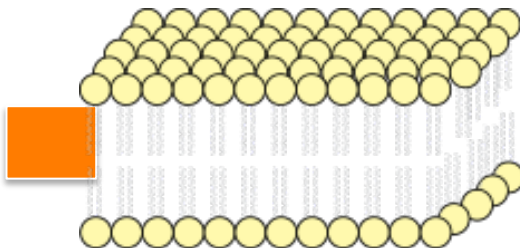
**George Richard Minot & William Parry Murphy**

1925 מגלים שהזנה של כבד נא מרפא אנמיה - מוביל לניקוי ויטמין B12



**Evert Gorter & François Grendel**

1925 מוכיחים מבנה דו שכבתי של שומנים לממברנת התא: השטח על פני מים שכיסו שומנים שמוצו מתאי דם היה כפול משטח פני תאי הדם. קיבול חשמלי של ממברנת התא נותן הערכה לעוביה  $33\text{\AA}$



**Theodor Svedberg**

1925 מפתח את האולטרה-צנטרפוגה





**Sturtevant**

1926 מוצא היפוך גן ראשון בזבוב



**Warburg**

1926 מגלה את אנזים המכיל טבעת פורפרינית עם ברזל, אחראי לנשימה ורגיש ל-CO



**James Batcheller Sumner**

1926 מגבש ומראה שהאנזים יוריאז urease הוא חלבון



1926, 1930 דווח ראשון שחלבונים (urease, pepsin) משמשים כקטליזטורים בתגובות כימיות מטאבוליות בתא, ולא רק מרכיבים מבנים תאיים.



**Vito Volterra**

1926 מפרסם פתרון משוואות דיפרנציאליות לא ליניאריות לתנודות סביב שוי משקל של אוכלוסיות טורפים ונטרפים בפיגור פזה: כשהטורפים מועטים אוכלוסית הנטרפים עולה, ואחרי זמן מה אוכלוסית הטורפים עולה, וגורמת ירידה באוכלוסית הנטרפים:

Lotka-Volterra equation



**Muller**

1927 מראה כי הקרנת תאי מין בזבוב מעלה את כמות המוטציות - פתח שיטה לחקר מוטציות



**Karl Landsteiner**

1927 מגלה קבוצות דם M ו-N

### **Albert Szent-Györgi**

1928 מראה שויטמין C הוא חומצה הקסורואית hexuronic ומציע שם: L-ascorbic acid  
נובל ב-1937

### **Otto Diels & Kurt Alder**

1928 ממציאי ריאקצית סגירת טבעת פחמנית שעל שמם, המסנטזת תרכובות כמו בנזן

### **Frederick Griffith גריפיט**

1928 מגלה שאפשר להעביר תכונות ממיצוי של בקטריות מתות לבקטריות חיות

רופא שזיהה מוטציה של בקטריות הגורמת להם להמית עכברים (Rough & Smooth)  
גם יצר נוגדנים למעטפת הסוכרית של Rough – הנוגדן הראשון שלא נגד חלבון.

### **Alexander Fleming**

1928 גילוי הפניצילין – האנטיביוטיקה הראשונה העוצרת סינטיזה של מעטפת הבקטריה, ולכן  
לא מפריע לאדם הלוקח את התרופה). נובל ב-1945 עם צ'יין ופלורי

### **Heinrich Otto Wieland & Adolf Otto Reinhold Windaus**

1928 קובעים מבנה הכולסטרול

### **Lewis Stadler**

1928 יוצר מוטציות בתירס בעזרת אור אולטרה-סגול

### **Phoebus Levene**

1929 מגלה את הסוכר דאוקסיריבוז deoxyribose בחומצות הגרעין



בסוף שנות ה-20 היה ברור ש-DNA נמצא בכרומוזומים, בעוד RNA מצוי מחוץ לגרעין

**Haldane**



1929 מראה שחמרים אורגאניים נוצרו לפני תחילת הווצרות החיים.

**Frank MacFarland Burnett**



1929 מאמין שקיום עמידות לוירוס בבקטריות נובע ממוטציות שקדמו לחשיפה לוירוס, והוירוס רק גורם להשמדת הבקטריות מלבד העמידות, ואלה משתלטות על האוכלוסיה. ביטוי העמידות קשור למעטפת הבקטריות החלקה או המחוספסת.

**Fisher**

1929 מנתח שינוי בפילוג גנים באוכלוסיה כתוצאה מברירה טבעית: במצב של התאמה כל מוטציה מורידה את רמת ההתאמה.



1930 מצב שוי משקל לשני המינים – מפתח את תורת המשחקים



**K. Lohmann, Cyrus Hartwell Fiske, & Y. Subbarow**

1929 מבודדים אדנוזין תלת-פוספטי ATP ופוספוקריאטין משרירים



**Edward Adelbert Doisy & Adolf Friedrich Johann Butenandt**

1929 גילו בנפרד את הורמון המין אסטרון Estrone בשתן – נובל 1939



**Friedrich Breinl & Felix Haurowitz**

1930 מודל התבנית template ליצירת נוגדנים



### **Gavin de Beer**

1930 מודל מורפולוגי בו תאוצה ואיחור אונטולוגי (התפתחות מורפולוגית) יוצרים אבולוציה

### **John Howard Northrop**

1930 הראה שהאנזים פפסין המעכל חלבונים הוא חלבון. מאוחר יותר טריפסין וכימוטריפסין

Pepsin trypsin and chymotrypsin



### **Phoebus Aaron Levene**

1930 פותר מבנה מונונוקליאוטידים, ומראה שהם אבני היסוד לחומצות גרעין. מבודד את החלק הסוכרי שלהם ומבדיל בין דאוקסיריבוז וריבוז



### **Hans Spemann**

שנות ה-30 מפתח את התורה שהתמיינות עוברית נובעת מסדרת גירויים כימיים הפועלים בציטופלזמה נובל ב-1935



### **André Lwoff**

שנות ה-30 מוכיח כי בקטריות דומות לתאי אורגניזמים גבוהים. משתמש בבקטריות להוכיח כי ויטמינים הם קו-אנזימים או precursors לאנזימים.



### **Boris Ephrussi**

שנות ה-30 חוקר את הקשר בין גנים ותכונות בשמרים. מראה ששינויים מורשים נובעים מסלקציה של מוטציות קיימות שהושרו מהסביבה.

**Konrad Lorenz, Nikolass Tinbergen & d Irenäus Eibl-Eibesfeldt**

שנות ה-30 חוקרים בזנים דומים התנהגות טבעית של חיות וחושים טיבעיים instinct בניגוד להתנהגות נלמדת. נובל ב-1973 עם קרל פון פריש (ריקוד דבורים).

**Adolf Butenandt**

1931 גילוי ההורמון אנדרוסטירון Androsterone

**Harriet B. Creighton & Barbara McClintock** בתירס

**Curt Stern** בזבוב

1931 הדגמה ויזואלית של crossing-over לגנים.  
טרנספוזון - ותורשה לא יציבה של תירס מוזאי



**מורגן**

1931 crossing over גורם ל Recombination

**Sewall Wright**

1931 שינויים איטיים בפילוג גנים באוכלוסיה טבוע בבסיס האבולוציה - בניגוד לפישר

**Ulf Svante von Euler**

1931 מבודד את הפפטיד substance P - נירוטרנסמיטר המשוחרר בהתכווצות שרירים ובכאב. נובל ב-1970

**Antoine Lacassagne**

1932 מצא שאסטרוגן גורם לסרטן שד. הביא לשימוש באנטי-אסטרוגן לטרפיה



**Walter Cannon**



1932 שוי משקל בגוף בא מהיזון שלילי ממערכת העצבים האוטונומית מהחלקים הסימפטטי ופרה-סימפטטי של יתרת המוח

**A. Bethe**



1932 מציע "פרומונים" המופרשים ע"י חרקים לשם תקשורת

**Franz Moewus**



1932 חוקר מין בפרוטוזואה green algae Chlamydomonas flagellated protozoa ומראה שגלגול אחד-תאיים גנים המתנהגים לפי חוקי מנדל

**Sir Hans Adolf Krebs**



1932 מאפיין את מחזור חילוף החמרים של האוריאטה urea וב-1937 של חומצת הלימון

**Jean Brachet ברשה**



1933 מראה ש-DNA מצוי בכרומוזומים בגרעין ו-RNA בציטופלזמה

**Tadeus Reichstein**



1933 סינטז ויטמין C – הויטמין הראשון שיוצר במעבדה

**Arne W. K. Tiselius**



1933 מפתח מכשיר אלקטרופורזה להפרדת מקרומולקולות לפי מטען

**Goldschmidt**

1933 מסיק כי אבולוציה נובעת משילוב מוטציות בעובר בשלבי התפתחות התחלתיים

**Hans Adolf Krebs and K. Henseleit**

1933 מזהים את מחזור האוריאה בכבד: עודף אמוניה מפירוק חומצות אמינו מגיב עם דו תחמוצת הפחמן ליצור אוריאה המסוננת ע"י הכליות.

**M. Goldblatt and von Euler**

1933 מגלה פוסטגלנדינים

**John Howard Northrop**

1933 מגבש פפסין וטריפסין

**James Sumner**

1934 גיבש אוראה urea (גיבוש דרך לניקוי ברמה גבוהה) והראה שהוא חלבון

**Bernal and William Thomas Astbury**

1934 מתחיל במחקר מיבני לחלבונים – סוף עידן ה"קולואידים"

**Henrik Carl Peter Dam and Edward Adelbert Doisy**

1934 מנקים ומאפיינים ויטמין א. פרס נובל לשניהם ב-1943



1934 – הרעבת עכברים מאריכה את חייהם Clive McCay: Calorie Restriction



**de Beer and Julian Sorell Huxley**

1934 התפתחות עוברית מובלת ע"י אזור מרכזי שבאמצעותו מוגדרים אזורים אחרים בעובר

**Bernal and Crowfoot**



1934 הנסיון הראשון לחקור מבנה חלבונים בדיפרקציה של קרני-x : פפסין  
לא התקבלו פרטים ברזולוציה גבוהה, אך הודגמו מולקולות מים על פני החלבונים – פני הורמון  
הידרופילים – אוהבי מים

**Otto Warburg**



1934 מגלה את הקואנזים ניקוטינאמיד ושנה אח"כ כי הוא מצוי בתאים

**Hugh Davson & James Danielli**



1935 מודל ספיחת חלבונים גלובולאריים על ממברנת התא – שלל חלבונים בתוך הממברנה  
בגלל שטח פניהם ההידרופילי

**Rudolf Schoenheimer**



1935 השתמש בדיוטריום (מימן כבד) לחקור צבירת שומנים בעכברים: תחילת שימוש  
באיזוטופים למעקב מטבוליזם בחי.



**Wendell Stanley**

1935 גיבוש וירוס הטבק TMV tobacco mosaic virus



**Konrad Lorenz**

1935 תיאור התנהגות מוטבעת בצפורים צעירות imprinting behavior . עדות לתורשת התנהגות.



**Max Delbrück**

1935 מחבר "טבע מוטציות גנטיות ומבנה הגנים". מאמין שראשית החיים בבקטריופגים



**John Tileston Edsall & A. von Muralt**

1935 מבודדים מיוזין משרירים



**William Cumming Rose**

1935 מזהה חומצת אמינו טריאונין



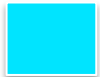
**Szent-Györgi**

1935 מדגים אפקט קטליטי של חומצה דיקרבוקסילית על נשימה



**H. Davson & James Frederick Danielli**

1935 מציעים מודל סנדביץ' לחלבונים ושומנים בממברנות התא



**Gerhard Domagk**

1935 מגלה יעילות הפרונטוסיל ,prontosil, שהקדים את תרופות הסולפה, בטיפול בדלקות זיהומיות (אינפקציות). נובל ב-1939.



**Edward Calvin Kendall & Phillip Showalter Hench**

1936 מגלים קורטיזון. עם Tadeus Reichstein פרס נובל ב-1948: הורמונים של adrenal cortex



**1936, Pauling & Charles Coryell**

1936 מדווחים שהמוגלובין עובר שינוי מיבני משמעותי בקישורו לחמצן.



**James Batcheller Sumner**

1937 האנזים קטלז catalase הוא חלבון. על שהראה שניתן לגבש אנזימים-נובל בכימיה 1946.



**Dorothy Crowfoot Hodgkin**

1937 מבנה תלת ממדי של כולסטרול



**Hans Adolf Krebs**

1937 מחזור חילוף החמרים של חומצה תלת קרבוקסילית tricarboxylic חומציהת לימון (ציטרית) מתוארת כבסיס מרכזי לשרשרות ריאקציות ביוכימיות בייצור אנרגיה בתאי כל בעלי החיים. הדגמת הקינטיקה של הריאקציות נעשתה ללא ידיעת מבנה החלבונים. התהליך הוא כ-2/3 מחימצון תרכובות פחמן בתאים, היוצר דו תחמוצת הפחמן ואלקטרונים אנרגטיים המנוצלים דרך NADH ו-FADH<sub>2</sub> בשרשרת התגובות של הנשימה. נובל ב-1953



**Gustav Embden, Otto Meyerhof, & Jakob Karol Parnas**

1940 מפענחים את שרשרת התגובות בתהליך הגליקוליזה ומגלים חשיבותה בבנית גוף האדם. מיירהוף והיל קיבלו פרס נובל ב-1922 על צימוד החימצון לחומצה לקטית בשרירים, ויצירת חום.

### **Theodosius Dobzhansky**

1937 תיאורית הכרומוזומים וגנטיקה של אוכלוסיות מוצגת בצורה בשלה – "ניאודרויניזם"

1937 נסיונות בקרה של יעילות תרופות ע"י פלסבו – controlled placebo trial

### **Landsteiner**

1937 מציע שגוף זר החודר לגוף נבלע ע"י תאים פאגוציטים ומשמש תבנית ליצירת נוגדנים.  
הסביר איך מספר סופי של גנים יכול ליצור מגוון עצום של נוגדנים אך הוכח כשגוי.

### **Tracy Morton Sonneborn**

1937 פיתח שיטות לזווג סוגי פרמציום. פיתוח שיטות היברידיזציה עזרו למחקר כימי של מיקרואורגניזמים בהם אין התמיינות תאים כמו באורגניזמים גבוהים.

### **Haldane**

1937 בהשראת קבוצות הדם של לנדשטיינר Landsteiner's ABO blood groups מציע "גן אחד – אנטיגן אחד"

### **Theodosius Dobzhansky**

1937 אבולוציה מהירה אפשרית בגלל אוכלוסית הטרוזיגוטים היכולים להגיב מהר לשינויי סביבה

### Warburg



1 מראה איך יצירת ATP מצומדת לשליפת פרוטון מגליצרלדהיד-פוספט. אפקט ורבורג  
נקשר לתאי סרטן המעדיפים גליקוליזה על חימצון פוספורילציות oxidative phosphorylation  
ליצירת ATP

### E. Chatton



1937 השינויים בין בקטריות ואצות-יוקריוטים לבין פרוקריוטים

### A.L. Hodgkin & A.F. Huxley



1937 נמדד מתח הפעולה של עצב. בהמשך פיתחו קיבוע מתח הממברנה (Voltage clamp) כדי  
למדוד זרימת יונים דרך ממברנות עצבים, מתח קבוע ומתח פעולה resting and action potential



### **Eugen Werle**

1937 יחד עם שותפיו מגלה קינינים kinins. הוא ידע על נסיונות Emil-Karl Frey בהזרקת יוראה לכלב והורדת לחץ הדם שלו, ולא כמו אחרים (שהאמינו שזו הרעלה) האמין שהאפקט ספציפי, ומצא את ההורמונים בדם האחראים לאפקט.



### **P. A. Gorer**

1937 מגלה histocompatibility ' antigens בעכבר מעבדה



### **George William Marshall Findley & F. O. MacCullum**

1937 מגלים את האינטרפרון

### **Marjorie Courtenay-Latimer**

1938 גילו בחוף דרום אפריקה דג חי coelacanth שהוכר ממאובנים ונחשב לאבות בעלי החוליות היבשתיים



### **McClintock**

1938 מתארת שרשרת שבירה ואיחוי DNA בתירס ומנבאת מבנים מיוחדים בקצה כרומוזומים שבורים – טלומרים



### **Jean Louis Brachet**

1938 מדגים ריכוז RNA גבוה באזורי התפתחות מורפוגנטית



### **John Marrack**

1938 היפוטיזת קישור (נוגדן) אנטיבודי –אנטיגן







**Warren Weaver**

1938 טובע את השם "ביולוגיה מולקולארית"



**J. Huxley**

1938 מציע חקר אבולוציה של תכונות רציפות כמו גודל או צבע כפונקציה של מיקום גיאוגרפי או סביבה אקולוגית משתנה



1939 מיקרוסקופ אלקטרוני מצלם וירוסים

**Glycolysis**



1939 גליקוליזה - ייצור סוכר, הודגם במבחנה in vitro עם אנזימים שבודדו מתאים, אחרי שכבר בתחילת שנות ה-30 הוגדר החלק הראשון של שרשרת הריאקציות לייצור גלוקוז.



**Ernest Everett Just**

1939 מצביע על השינוי באקטופלזמה אחרי הפריה



**Tiselius & Elvin A. Kabat**

1939 מבודדים באלקטרופורזה אימונוגלובולין (או גמה-גלובולין) ומראים את המגוון העצום

### Pauling



1940 מציע שהקישור הסגולי של נוגדנים נובע מהתאמת המבנה בין נוגדן למולקולה

### Herman Moritz Kalckar & Vladimir Aleksandrovitch Belitser



1940 מגלים oxidative phosphorylation

### Ernst Boris Chain & Howard Walter Florey



ב-1940 ודדו וניקו פניצילין והדגימו את שימושו הרפואי. נובל עם פלמינג ב-1945

### Fernand Holweck (Pasteur) Wollman



1940 במכון פסטר וולמן ולקזאן **Wollman & Lacassagne** ולוריה (בשבתון בפסטר) הראו שרגישות וירוסים לקרני x פרופורציונאלית לגדלם (נקבע בהשקעה באולטרה-צנטרפוגה) רוב נפח הוירוס הוא גנים.

אנלוגיה: יורים בעץ דובדבנים ברובה טוטו ובודקים כמה מהם נפגעו. יורים בעץ תפוחים עם מספר זהה לדובדבנים, ובודקים כמה נפגעו. יורים ברובה ציד עם 10 כדורוני בדיל בכל תרמיל – מה הסיכוי לפגוע? (אחד פגע ו-9 פיספסו...) היום אנו יודעים ש-UV גורם לשבירת אחד מסלילי ה-DNA וניתן לתיקון, אך קרני-x שוברים את שני הסלילים באופן שאינו ניתן לתיקון.



שנות ה-40 חלבונים בנויים משרשרת חומצות אמיניות המתקפלת על עצמה

### Donald Griffin & Robert Galambos



1940 גילו נווט עטלפים ע"י החזרת הדים של גלי קול (סונאר).

## Carl Ferdinand Cori & Theresa Gerti Radnitz Cori

1940 מתארים התמרת עודף סוכרים בגוף לאיכסון גלוקוגן



## Sir Gavin Rylands de Beer

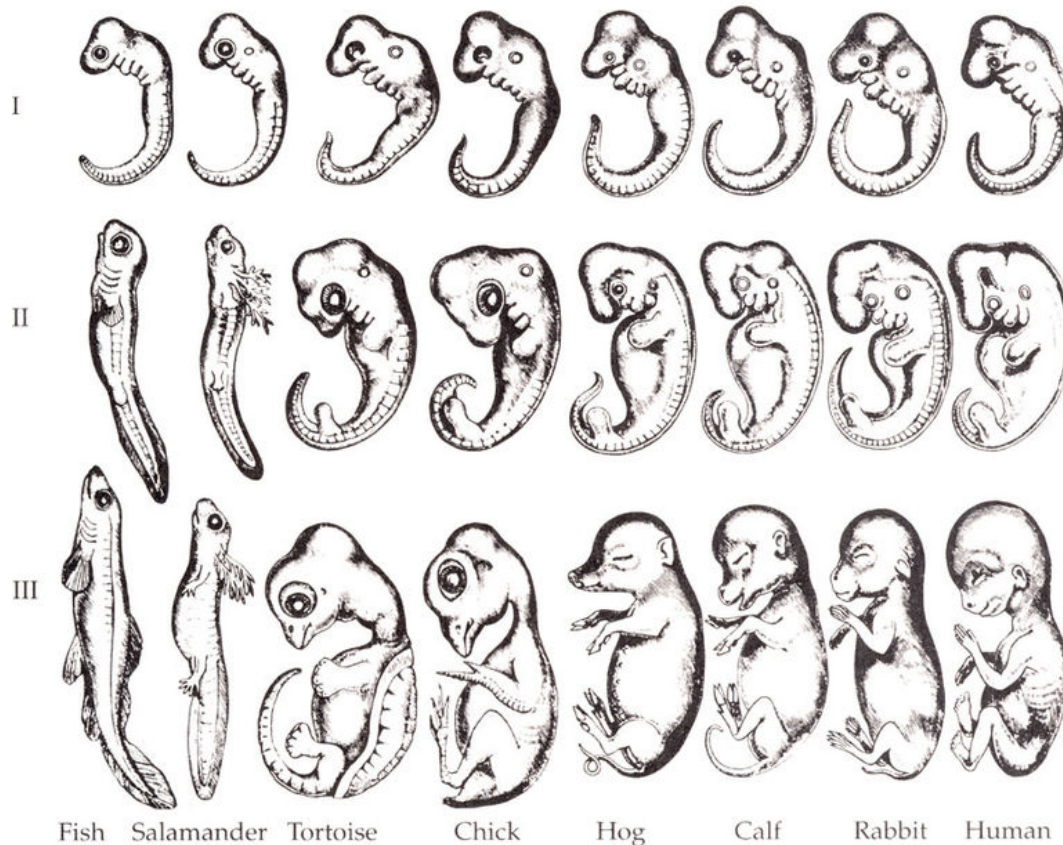
1940 מזים את Haeckel's biogenetic law

החוק שאומר שעוברים של כל עולם החי דומים בראשיתם, אך מתפתחים לחיים שונים. התפתחות הפרט (אונטוגנזה) חוזרת על התפתחות המין (פילוגנזה). לדוגמא - לעובר האדם זנב המתנוון בהתפתחותו..

הוא הבין שרקמות בעובר המוקדם פלוריפוטנטיות, ולכן מושאות לאבולוציה יותר מרקמות ממויינות בעובר המבוגר.

הוא טוען שהגנים השונים בחיות שאינן קרובות בבגרותן מזים את תורת הקל...

עוברי בעלי חיים שונים בשלושה שלבי התפתחות





**Karl Landsteiner & Alexander Weiner**

1940 פקטור R-המתבטא על מעטפת תאי דם. לרוב האנשים +Rh



**Karl Landsteiner & Merrill Chase**

1942 תגובה אלרגית חזקה – Anaphylaxis



**Jules Freund & Katherine McDermott**

1942 חמרים המאתגרים חזק את המערכת החיסונית – Adjuvants  
זיהוי תהליכי דחיה של שתלים



**Waddington**

1942 מתאר תיעול canalization תגובה מקובעת לגירוי תחת שליטה גנטית ודיכוי "תכנית גנטית" בגלל גירוי. מאפשר השפעת סביבה ליתרון אבולוציוני מבלי לחכות למוטציות.



**J. Huxley**

1942 מפרסם סינטיזה כוללת של אבולוציה על סמך ידע נרחב למשל של Fisher, Haldane, Wright



**Ernst Mayr**

1942 משכתב תורת אבולוציה



### George Nicholas Papanicolaou

1942 צביעת פאפ – pap stain צביעה ציטולוגית בכמה צבעים למשטח לנוזלי גוף.



1942 הודגמה בררנות (סלקטיביות) של הממברנה ליונים: יוני אשלגן  $K^+$  מעורר pyruvate kinase אך יוני נתרן  $Na^+$  לא.



### Roman Jakobson

1940 יחידות בסיסיות בהברות של כל השפות.



### Wilhelm Reich

שנות ה-40 : סרטן נובע מהדחקת רגשות



### Haldane

1941 מציע שניתן לגלות שיכפול גנים ע"י סימון ומעקב בצאצאים



### Fritz Albert Lipmann

1941 משתמש בבקטריות המחמיצות חלב להראות ש-ATP מקבל את האנרגיה שלו משרשרות מטבוליות, ומספק אותה במקום שהיא נצרכת. נובל ב-1953 על קואנזים CoA



### Astbury

1941 מבנה גבישי ל-DNA



**Torbjörn Caspersson, 1940 - 1941, & Brachet**

1942 קשר בין RNA לגידול בתאים



**Szent-Györgi**

1942 בנוסף למיוזין מוצא אקטין בשרירים בקומפלקס: אקטו-מיוזין. מראה שסיבי אקטומיוזין מתכווצים בנוכחות יוני מגנזיום ואשלגן, ו-ATP



**J. Weiss**

1942 מגלה העברת מטען יונית 'ionic charge transfer'



**Sonneborn**

1943 מגלה פקטור קפה בציטופלזמה - המגיב לשינויי סביבה



**Albert Hofmann**

1943 בולע את האלקלואיד LSD lysergic acid 25, אותו סינטז ב-1938, ומתאר את האפקטים ההלוסיגנים שלו. עבד בחברת התרופות Sandoz (חברת בת של Novartis).



**Warren S. McCulloch & Walter H. Pitts**

1943 המוח פועל כמו רשת יחידות לוגיות במכונת טורינג



**Edward Tatum & George Beadle**

1941 מראים שגנים מקודדים חלבונים בשמר *neurospora*

מגדלים מוטציות של שמרים שאינם גדלים על סוכר, וכל מוטציה זקוקה לחומצת אמינו שונה: מסקנה "גן אחד-אנזים אחד". מוטציות גורמות לרוב לאיבוד תכונה. אנלוגיה-גלגל שיניים פגום בשעון.

היתרון של ניאוספורה על פרמיציום שניתן לגדלו במדיום מוגדר וסינטטי, בעוד פרמיציום דורש בקטריות לגידולו.  
נובל לשניהם ב-1958



**Max Delbrück & Salvador Luria**

1942 עמידות בקטריות לוירוס אינה תכונה ניקנת אלא מוטציה אקראית ומורשת, הגורמת להשתלטות האוכלוסיה ששרדה. 1943 לידת "קבוצת הבקטריופאגים"

נובל עם הרשי ב-1969



**Jacques Monod & Alice Audureau**

1943 קיבלו תוצאות דומות, פירסמו בתום מחה"ע השניה



באמצע שנות ה-40 היו שתי גישות לחיים:

ביוכימית פונקציונאלית למשל **Avery, Chargaff**

וגנטית-מיבנית למשל **Luria, Delbrück, Hershey, Monod** קידום הגישה המיבנית- איפיון

כימי של שרשרות חלבונים ושיחזור המבנה התלת-ממדי למשל **Bragg, Pauling, Astbury, Bernal**



**Oswald T. Avery, Colin MacLeod, & Maclyn McCarty**

**Griffith's dead pneumococci**

1944 החמר הגנטי הוא DNA בכרומוזומים ולא חלבונים



**Schrödinger**

1945 מחבר "מהם חיים" ושואל שאלות שהעסיקו ביולוגיה 30 שנים.



1950 – בדיקה עיוורת כפולה (לרופא ולמטופל) ליעילות תרופה **double blind experiment**





# Max Delbruck & Salvador Luria

## 1912-1991 סלבדור לוריה

## 1906-1981 מקס דלברוק



נובל ברפואה ופיזיולוגיה, 1969  
לוריה דלברוק ואלפרד הרשי  
על שיכפול והמבנה הגנטי של וירוסים

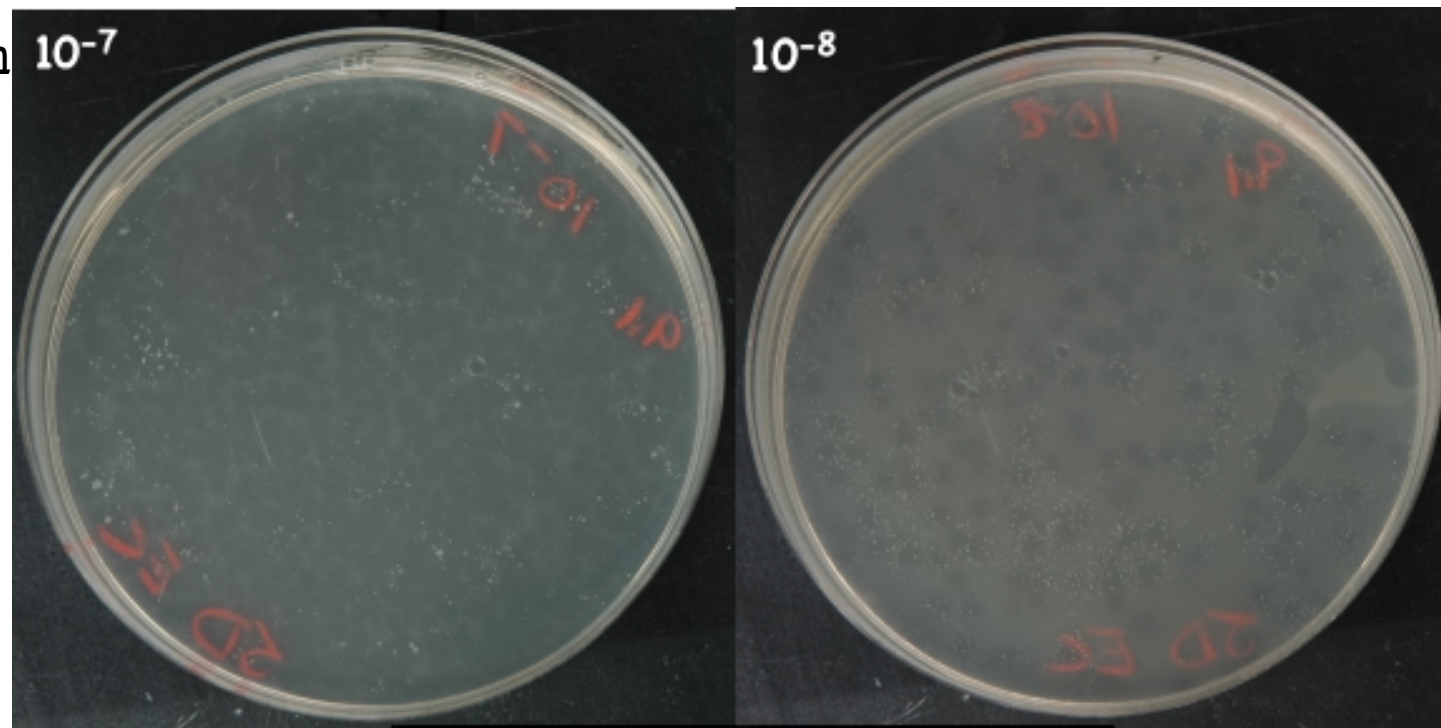
 לוריה, איטלקי יהודי ששירת כרופא בצבא האיטלקי לפני מלחמת העולם השנייה. כשהשתר השתלם ברדיולוגיה, שם קרא על עבודות דלברוק על הגן כמולקולה, ונסע לארה"ב לעבוד איתו (אחרי שמלגתו נשללה ע"י מוסוליני ברח לפריז ומשם לארה"ב). אנריקו פרמי עזר לו לקבל מלגה בקולומביה, שם פגש את הרשי ודלברוק והחלו בשיתוף פעולה. לוריה ודלברוק השתמשו באופן נגיש ומהיר בבקטריות ובוירוסים כדי לחקור גנטיקה ומוטציות שסבירותן בבעלי חיים נמוכה אך נפוצה בבקטריות. לפנייהם לא היה ברור שהגנטיקה שוה לחיים נמוכים (כבקטריות) וגבוהים. ממיסדי הביולוגיה המולקולארית

ב-1943 ביצע עם דלברוק את הניסוי שהוכיח ע"י סטטיסטיקה שתורשה (של עמידות בקטריה לאינפקציה וירוס) חייבת להיות לפי דארווין (מוטציות אקראיות ובחירת המתאים ביותר לסביבה) ולא למארק (תכונות נרכשות עקב לחץ סביבה, ואז מועברות בירושה) עבד באוניברסיטת אינדיאנה 1943-50 קריק היה תלמידו. 1950 עבר לאוניברסיטת אילינוי. גילה אנזימי הגבלה (רסטריקציה): דרך של בקטריות לקטוע ולשלב DNA של וירוסים (בקטריופאגים). נתגלו בגלל שוני באינפקציה של קולי ושיגלה ע"י וירוס. כיום זה כלי העבודה המרכזי בגנטיקה.

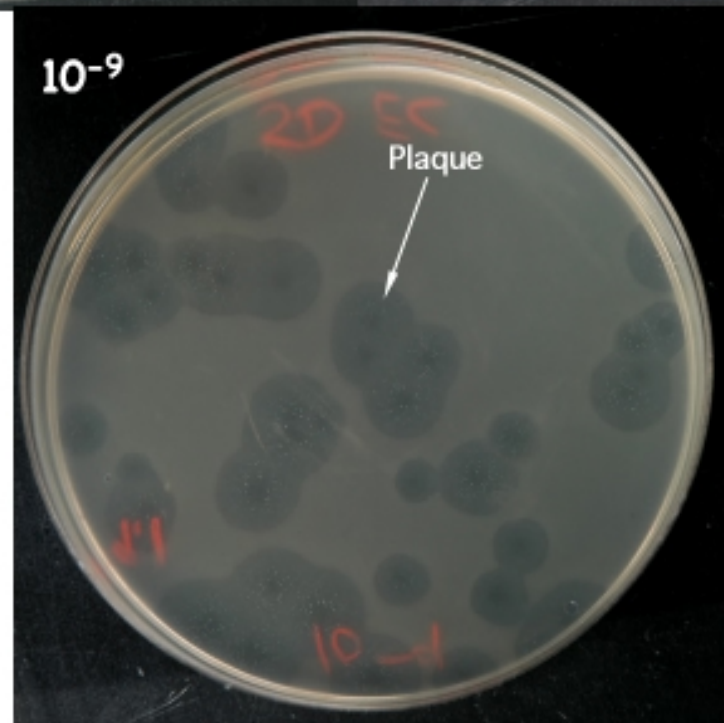
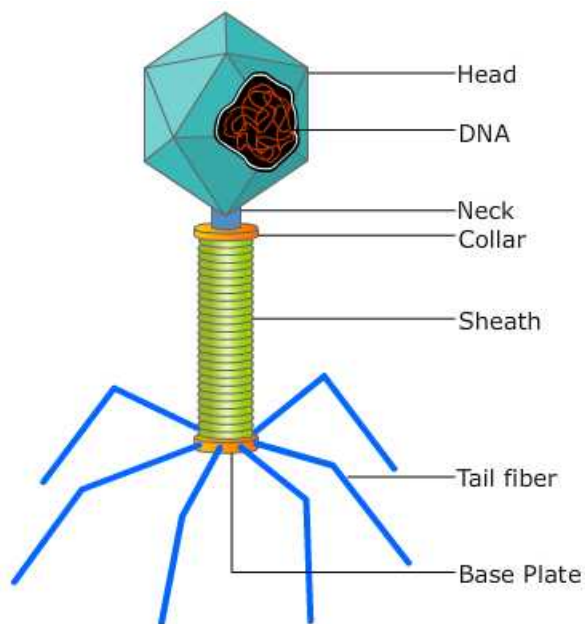
הוא הקים ועמד בראש המחלקה למיקרוביולוגיה ב-MIT. עם Stanley Schein תרם להבנת מנגנון רעלים (כגון קולכיצין-Colicin) בהרג בקטריות ע"י יצירת "חורים" עבירים ליונים בממברנה, ואיבוד הפוטנציאל הממברנאלי המספק אנרגיה למטאבוליזם התאי.

לוריה היה פעיל פוליטית נגד ניסויים בנשק גרעיני, התנגד למלחמת וייטנאם, ותמך באירגוני עובדים. הוא תמך בפיקוח על ניסויים גנטיים ולא הפסקתם.

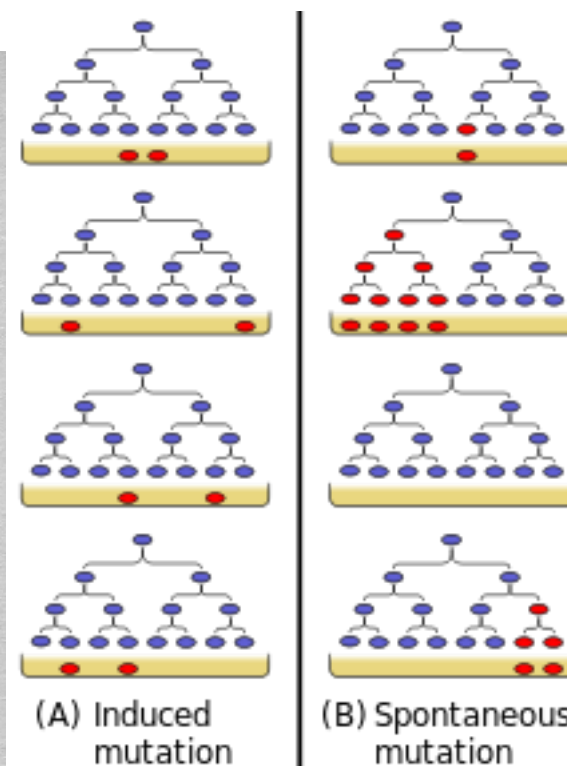
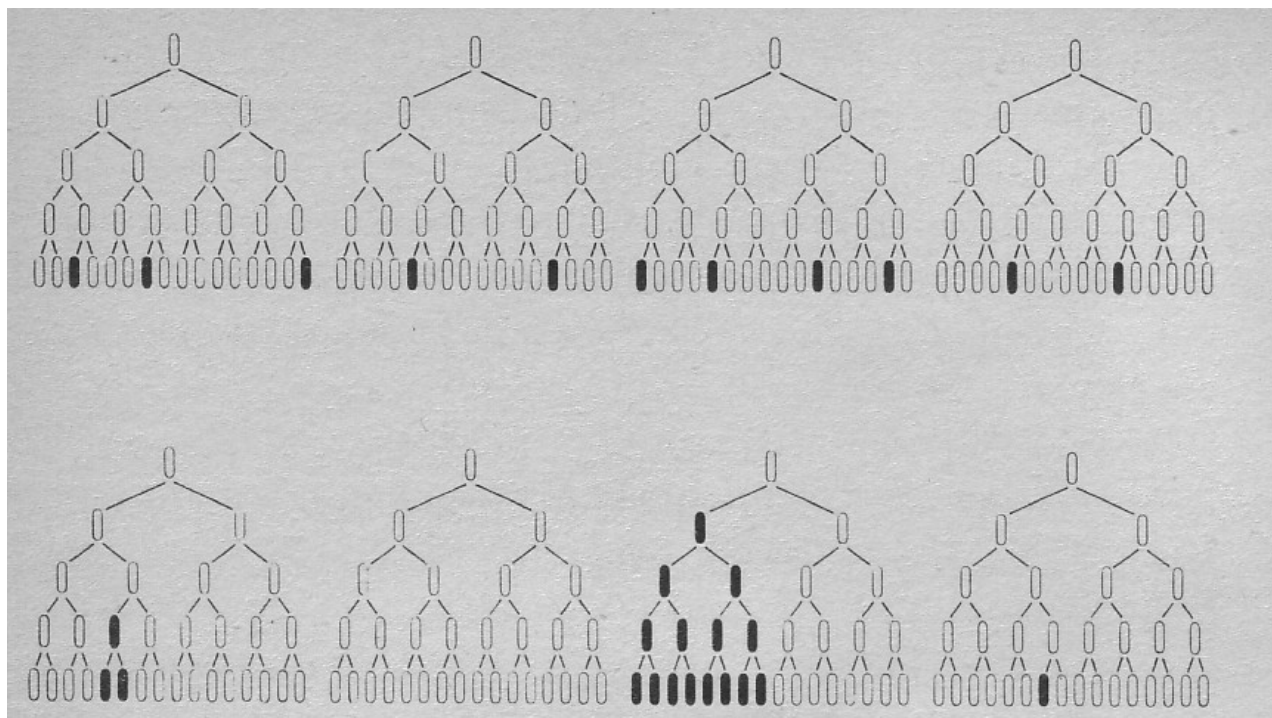
בהדבקת וירוסים בריכוז גבוה כל הבקטריות בצלחת מתות. בריכוז נמוך יש חורים Plaque מוירוס בודד שהתרבה והשמיד סביבה של בקטריות



וירוס T1



## סלבטורה לוריה: הוכחת עמידות בקטריה לוירוס כמוטציה ספונטאנית ולא תכונה נרכשת



למעלה: אם הבקטריות העמידות לוירוס (שחור) נעשות כאלה בגלל מגע עם הוירוס מספרם צריך להיות דומה, עד כדי פלוקטואציות מספר, בתרבויות בגודל זהה.  
למטה: אם הבקטריות העמידות הן מוטציות אקראיות הקורות כשבקטריות מתרבות, ועוברות בירושה, נמצא הרבה מושבות עמידות בחלק מהצלחות, למרות שבממוצע אותו מספר צלחות עם בקטריות עמידות).

## מבחן הסטיות הסטטסטיות של לוריה ודלברוק

חורים (Plaques) של בקטריופאג'ים במושבות רציפה של בקטריות מגלות מוטנטים חסיני וירוס. מדדו את פילוג מספר הבקטריות שפיתחו עמידות לוירוס T1 התחילו ממספר קטן של בקטריות שחולקו לשתי מבחינות כמה פעמים, ולבסוף פוזרו על צלחת אגר והודבקו בוירוס – רוב הבקטריות מתו, מלבד כמה מושבות, כל מושבה נולדה מבקטריה בודדת שעברה מוטציה שגרמה לחסינות.

אם תכונת החסינות נוצרת באירוע אקרעי בכל בקטריה בהשפעת הוירוס, נצפה לפילוג אחיד של אחוז מהמושבות שיהיו חסינות. למשל: סטית התקן של בממוצע 100 שבטים לצלחת היתה צריכה להיות  $\pm 10$ .

אבל אם החסינות נוצרה באופן ספונטאני במשך כל זמן הגידול של הבקטריות ועברה בתורשה לצאצאיהן, סטית התקן היתה גדולה בהרבה – כי כל מוטציה הספיקה לעבור בתורשה כמה פעמים למספר רב של בקטריות (מספר דרגות החפש קטן): אם המוטציה קרתה לפני n דורות, נמצא  $2^n$  מושבות חסינות (למרות שבממוצע על כל הצלחות נמצא אותו אחוז חסין).

אנלוגיה: מכונת מזל שבסכוי קבוע מוציאה 0, 1, 2, ... מטבעות (פילוג פואסון) או שלרוב לא מחזירה ולא כלום, אך בסכוי נמוך שופכת ים מטבעות (Jackpot) בשני המיקרים הסכוי הממוצע לזכות קטן וזהה ...

חשיבות לעמידות בקטריות לאנטיביוטיקה, ועמידות תאי סרטן לכימוטרפיה.



# מספרים אקרעיים – התפלגות נורמאלית (גאוסית) לכל אירוע, פילוג התוצאות גאוסיאני (פילוג רציף, $x$ )

$$f(x; \mu, \sigma^2) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2}$$

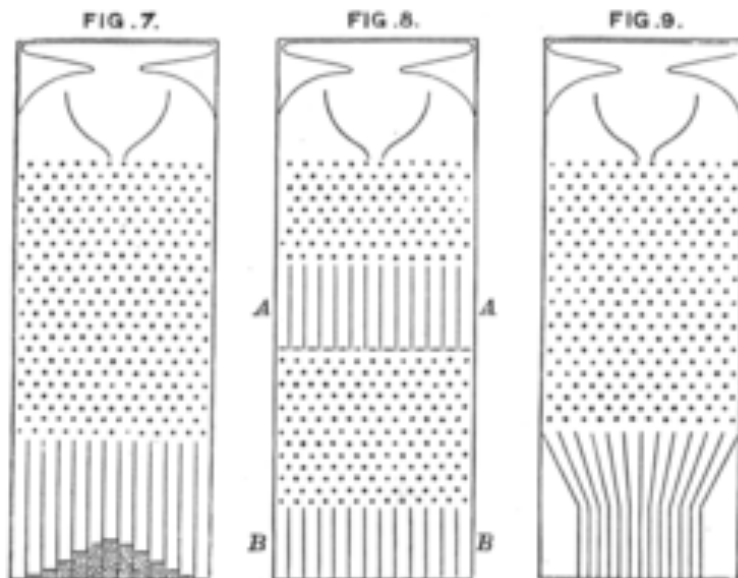
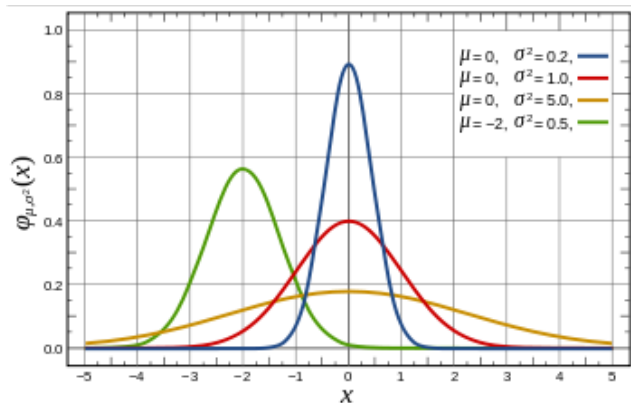
זריקת כדורים דרך "שדה" מסמרים – התפלגות גאוסית

סכום (אינטגרל) ההסתברויות = 1

$\mu$  = ממוצע ההתפלגות

$\sigma$  = רוחב ההתפלגות

אם עושים  $n$  נסיונות ( $n$  גדול) רוחב ההתפלגות  $\sigma \sim \sqrt{n}$



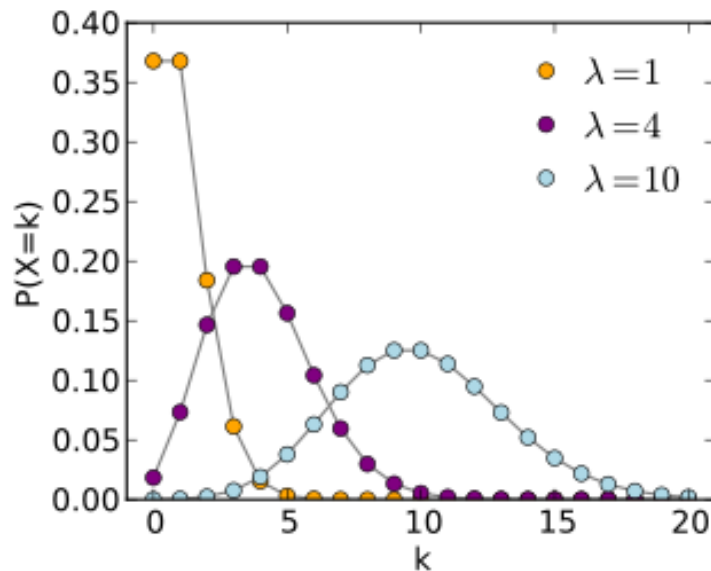
## התפלגות פואסון-Poisson

לכל אירוע סכוי קבוע  $p$  לקרות,  $p-1$  שלא לקרות, (פילוג בדיד,  $k$  שלם)  
בממוצע מספר האירועים האקראיים יחסי לפרק הזמן של המדידה  $\lambda=pk$   
הסיכוי שנמדוד  $k$  אירועים הוא:

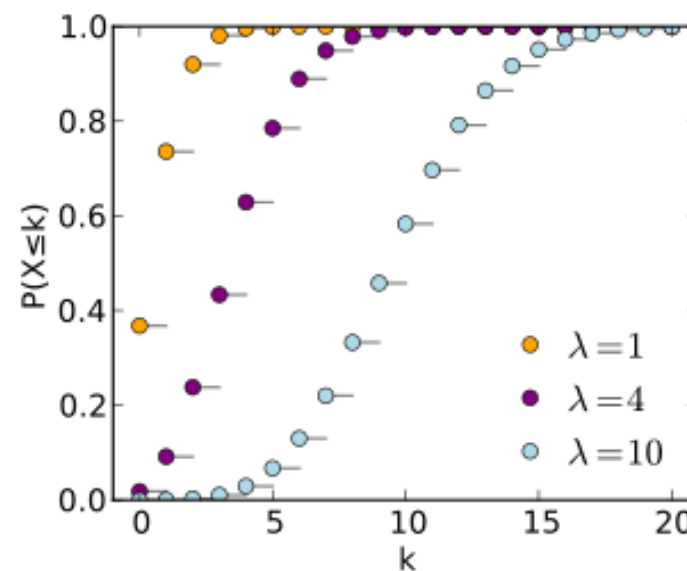
$$f(k; \lambda) = \Pr(X = k) = \frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!},$$

למשל: נטיל מטבע 8 פעמים. בממוצע נקבל 4 פעמים עץ  $\lambda=4$   
מה הסיכוי שנקבל 7 פעמים עץ: לפי הגרף  $\sim 5\%$   
המענין הוא שלמספרים קטנים רוחב פונקצית הפילוג  $\lambda$  כמו הממוצע  
בעוד שלמספרים גדולים ההתנהגות שואפת לפילוג נורמאלי עם רוחב  $\sim \lambda^{1/2}$   
 $p(x) = \exp[-(x-\lambda)^2/(2\lambda)] / \sqrt{2\pi\lambda}$

הסתברות לארוע



הסתברות מצטברת (כל האירועים מתחת לערך)





## Robert Burns Woodward & William von Eggers Doering

1944 סינטזו קוינין.

בשלב זה ידוע ש-DNA מכיל מבנה חוזר של 4 יחידות חלבונים הרבה יותר מורכבים ולכן האמינו שהם נושאי התכונות התורשתיות, ואילו ה-DNA הוא רק שלד מיבני בכרומוזומים ואינו נושא אינפורמציה גנטית.



## Oswald Avery

1944 הראה ש-DNA הוא נושא התורשה בבקטריות (ראה להלן)

## Avery-MacLeod-McCarty



1944 בודדו DNA מבקטריה pneumococi את החומר הגנטי (שנקרא אז עקרון השינוי), טרנספורמציה S $\leftrightarrow$ R ממעטפת בקטריה חלקה למחוספסת, S-smooth and R-rough, חלקה תוקפת עכברים (חסרה מעטפת פוליסוכרים המוכרת ע"י המערכת האימונית). מחוספסת לא תוקפת (כי מושמדת ע"י המערכת האימונית של העכבר). הראה שבקטריות חלקות נוצרות במוטציות אקראיות וספונטאניות. אך מיצוי של בקטריות מחוספסות שבו הושרו בקטריות חלקות (חיות) החזיר להן את המעטפת המחוספסת. בכך שיפר נסיונות משנת 1923 של Griffith. ראה השקופית הבאה.



Oswald T. Avery, Colin MacLeod & Maclyn McCarty

1944 הראו שנושא התורשה הוא ה-DNA. נסיון המשך לזה של Griffith מ-1923

הדביקו עכברים בבקטריה pneumococci שלה שתי מוטציות: הצורה הטיבעית R-rough שקליפת התא שלה מחוספסת, בגלל פוליסכרידים עליה, וצורה מוטנטית S-smooth שבה האנזים האחראי לפוליסוכרים אינו מתפקד. R מוכר על ידי המערכת החיסונית של העכבר. S- אינו גורם לתגובה חיסונית, והבקטריה מתרבה והורגת את העכבר.

הראו כשמוסיפים ל-R מיצוי של S העכבר מת: בידוד הגן

בעבודה ביוכימית קפדנית של כמה שנים בודדו את ה-DNA כחומר נושא הגן של-R

פיתחו שיטות ביוכימיות של בידוד

מבקטריות של DNA, פיצוץ אוסמוטי

שימוש ביונים דו-ערכיים Ca, Mg

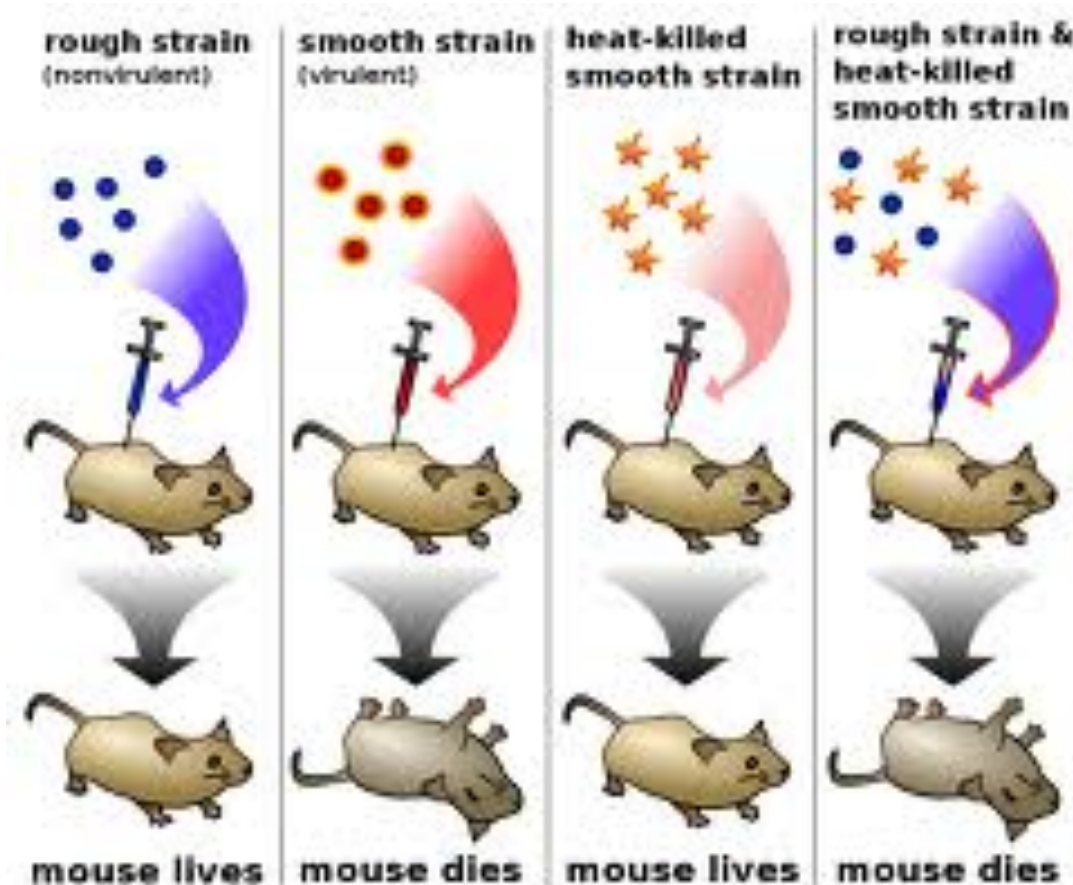
שימוש בדטרגנטים להמסת ממברנה

שימוש באנזימים לעיכול, פילטרציה

לניקוי מבקטריות (אך לא מוירוסים)

השקעת חלבונים בכלורופורם

והשקעת DNA בפנול וזיהוי מהצמיגות



העבודה התקבלה בספקנות בטענה שנשארו מעט חלבונים שיכלו להסביר את התופעה, ואברי לא קיבל פרס נובל עד מותו למרות שבדיעבד עבודתו הובילה לשיטות מיצוי DNA נקי ולפענוח מבנה ה-DNA



**Peter Brian Medawar**

1944 הבסיס האימונולוגי לדחית שתלים. נובל עם בורנט ב-1960



**Selman Abraham Waksman**

1944 מגלה סטרפטומיצין, האנטיביוטיקה הראשונה נגד טوبرקולוזיס (שחפת).  
נובל ב-1952



**Ray Owen**

1945 מדגים כי תאומי בקר בבגרותם אינם יוצרים נוגדנים לחלבונים של התאום. הדגמה  
של עמידות אימונולוגית



**Michael James Denham White**

1945 מפרסם ספר ראשון על ציטולוגיה של חיות ואבולוציה



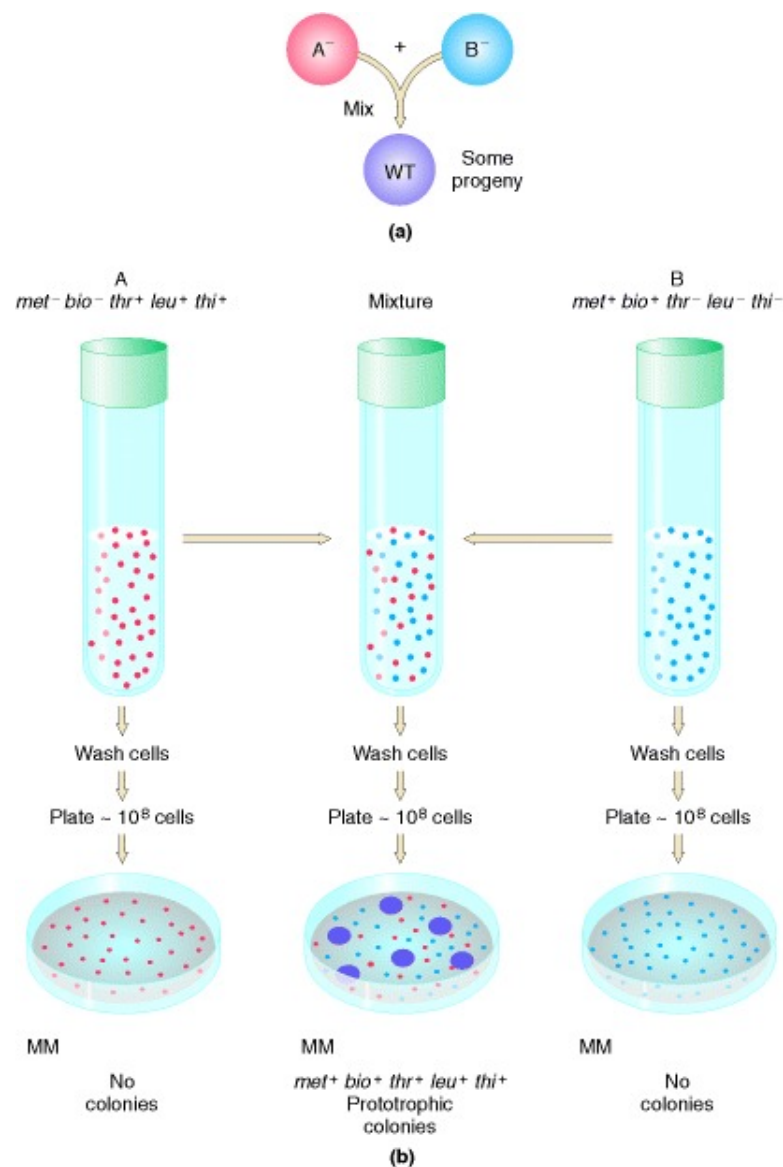
1945 כימות תכולת חומצות האמינו בחלבון (אך לא ריצופן)



## Joshua Lederberg & Eduard L. Tatum

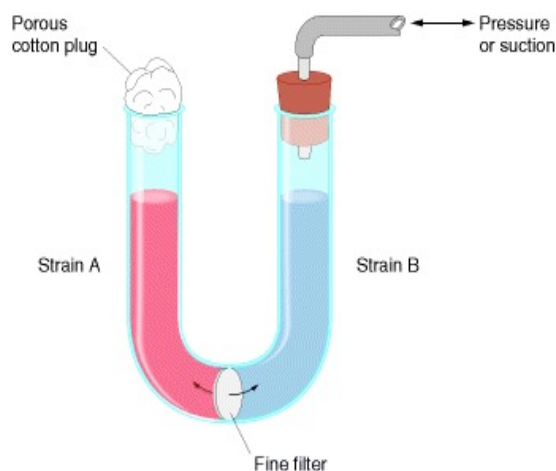
1945 רקומבינציה גנטית בבקטריות – חילופי גנים, מעין מין  
נובל ללדנברג ב-1958

הם זרעו בקטריות משני סוגים, A B שאינן יכולות לגדול  
על מדיום "מינימאלי"  
בשתי צלחות זרעו רק A או רק B  
ובצלחת שלישית תערובת של A+B  
בקטריות מסוג אחד לא גדלו, אך בתערובת, אחד  
מ- $10^7$  בקטריות גידלו מושבות.  
זה הראה ששני גנים "פגומים" כל אחד במקום אחר  
יכולים להתאחד לגן הנורמאלי.



## Bernard Davis

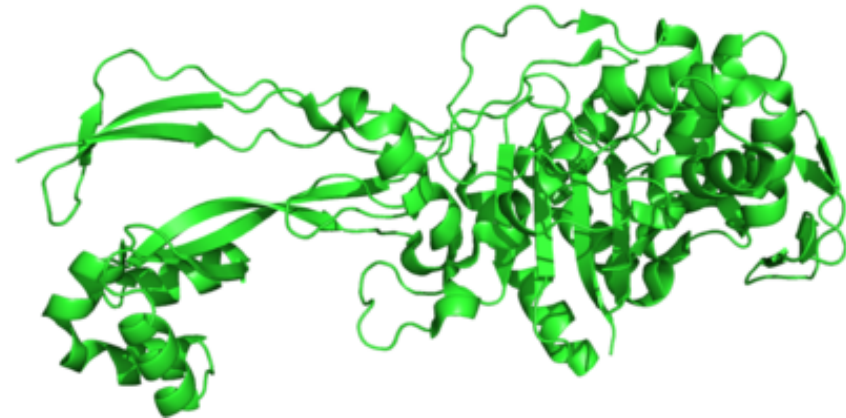
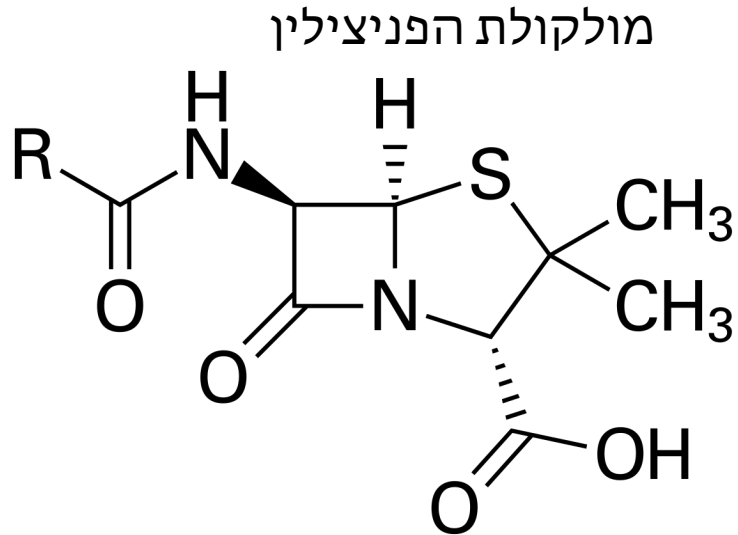
1945 הראה שהתהליך  
דורש מגע בין הבקטריות,  
ואינו קורה ע"י העברת  
מולקולות במדיום.  
הוא גידל בקטריות A ו-B  
משני צידי ממברנה חדירה  
למולקולות אך לא  
לבקטריות, והרקומבינציה  
לא קרתה, גם כשדחס נוזל  
מצד אחד לשני.



### Dorothy Crowfoot Hodgkin

1945 פתרה את המבנה התלת ממדי של פניצילין, הקושר רכיבי ממברנות בחידק וגורם ל"חורים" אוסמוטיים במעטפתו ההורגים את החידק.

דוגמא לחלבון הקושר פניצילין:



### Wright

1945 מקדם הקירבה: הסיכוי לקרובים באוכלוסיה לשאת גנים זהים בשני אללים,  $c_2$ , אחד  $c_1$ , או אף אחד  $c_0$ , כך ש-  $c_2+c_1+c_0=1$

### L. Michaelis

1946 מציע שרדיקאלים חפשיים מתווכי ביניים במסלולים מטבוליים.

### George Snell & Peter A. Gorer

1946 זיהוי הגנים של ההיסטוקומפטיבייליטי קומפלקס בכרומוזום 17 בעכבר H2 – MHC הגנים של מערכת החיסון.

### הינשלווד Sir Cyril Hinshelwood

1946 טוען שלבקטריות אין גנים – מוטציות הן שינוי במצב שוי המשקל של מערכת תגובות ביוכימיות. למרות תורתו השגויה, קיבל עם סימנטוב ב-1956 פרס נובל על מנגנוני ריאקציות כימיות.

### Paul Alfred Weiss

1947 אקולוגיה מולקולארית – ניסיון להסביר מיקום תאים בעובר בגין צורת הרקמות והמצע. הראה שתאי עובר מורחפים מתרבים ויוצרים מעין אברים התלויים במיונם בעובר.

### John Tyler Bonner

1947 מחקר על תנועה מכוונת ע"י כימיקאלים chemotaxis בעבש slime mold מוכיח שמשך ורצפטורים על מעטפת העבש גורמים לחד תאיים להתקבץ באירגון רב-תאי מורכב.

### Erwin Chargaff

1948 הראה שב-DNA מספר הגואנינים שווה למספר הציטוזינים  $C=G$  ומספר האדנינים שווה לטימינים  $A=T$ . תוצאה יסודית בפענוח מבנה ה-DNA פירמידינים: T, A פורינים: C, G

### Barbara McClintock

1948 גילתה טרנספוזומים בתירס (נמצאו אח"כ בבקטריות ובזבובים): שינוי מקום גן בתוך הגנום. גנים קופצים הגורמים ליצירת או ביטול מוטציות, משפיעים על שכניהם, ומשנים ביטוי שלהם בתלות בשלב התפתחות הצמח או השפעות סביבה. אלמנטי שליטה control elements בתירס – בקרה גנטית. בודדו באמצע שנות ה-70: transposons. נובל 1983.

**von Neumann**

1948 מבדיל בין חלוקה ומטבוליזם - אנלוגיים לתכנה (DNA) וחמרה (חלבונים)  
במחשבים

**Frank MacFarland Burnett & Frank Fenner**

1948 מציעים שהמערכת האימונית יודעת להבדיל מ"עצמי" ואחר 'sefl' and 'nonsefl'  
שחיזור רעיון של Metchnikoff מ-1905. שתי עובדות נסיוניות אינן תואמות למודל התבנית  
template של בנית הנוגדנים על מצע האנטיגן: התגובה האימונולוגית המהירה לאנטיגן:  
והעובדה שייצור נוגדנים ממשיך גם לאחר סילוק האנטיגן, ושהתגובה לחשיפה חוזרת  
לאנטיגן מהירה יותר מהראשונה.  
נובל עם מדוואר ב-1960 על immunological tolerance.

**Norbert Wiener**

1948 חיים הם דמונים של מקסוול - אינם יציבים מלבד במוות

**Ivan Ivanovich Schmalhausen**

1949 גורמים מיצבים בברירה טבעית באבולוציה: הסביבה מחסלת את ה"זנבות"  
הקיצוניים ומיצבת את המרכז.

**Sven Furberg**

1949 מצייר מודל ל-DNA - סוכרים אנכיים לבסיסים (שגוי), וקשר (נכון) בין הבסיסים

**Frederick Sanger**

1949 מצהיר כי חלבונים נקבעים באופן ייחודי - דורש קיום קוד

1948 נוגדנים מיוצרים בתאי B- בפלזמה



**John Enders Thomas Weller & Frederick Robbins**



1949 מגדלים וירוס פוליו בתרבית, מנטרלים עם סרום מחוסן, ומראים ירידה ביכולת הפגיעה בעצבים.

היפוטזה על סובלנות חיסונית  
חיסון לקדחת צהובה  
תגובת דחיה של שתל זר וקבלת שתל עצמית



### Szent-Györgyi

1949 מיופיברילות מבודדות משריר מתכווצות בתוספת ATP



### Donald Hebb

1949 לימוד זכרון במוח קשור עם חיזוק קישוריות נוירונים. נוצרים קבצים נוירוניים הקשורים בהתנהגות, אך מאחר ונוירון קשור עם מספר קבצים כאלה האינפורמציה במוח היא בדרגת סיבוכיות גבוהה. הרעיון הוא הבסיס של תכנות רשתות לומדות ואינטליגנציה מלאכותית.



### Jerzy Konorski

1949 זכרון נובע מפלסטיות של הנוירונים



### Lehninger

1949 המיטוכונדריה היא האברון (organelle) האחראי לזירחון oxidative phosphorylation ומכיל את האנזימים של מחזור התגובות של קרבס Krebs cycle



### Victor Negus & Arthur Keith

1949 משחזרים את מבנה דרכי הנשימה בגרון לאדם קדמון הננדרטאלי, ומסיקים שהלשון שלו דומה לשימפנזה ובית הבליעה חסר גמישות לצורך דיבור



### Chargaff

1950 מראה שמודל הטטרה-נוקליאוטידים שגוי (מבנה חוזר של 4 בסיסים), ושיחס פורינים לפרימדינים הוא 1, וכך יחס אדנין לטימידין, וקוינין לציטוזין. מקרב אפשרות שהרצף ספציפי



**Cyril Hinshelwood**

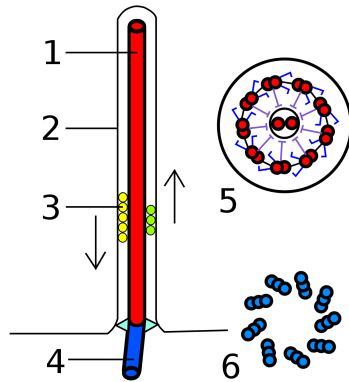
1950 פעילותו של חלבון תלת-ממדי נובעת מהרצף החד-ממדי שלו

**George Ledyard Stebbins**

1950 שונות ואבולוציה בצמחים

**Lwoff**

1950 קינטוזומים, או גופיפי בסיס לפלגלות (basal bodies)  
מתפתחים בציטופלזמה (לא בגרעין)



**Boris Belousov**

1950 מגלה אוסילציות בריאקציה אי-אורגאנית: Belousov-Zhabotinsky reaction

**Karl von Frisch**

1950 הקוד שמעביר ריקוד הדבורים: כוון שדה הפרחים ... נובל ב-1973 עם לורנץ וטינברגן

**Ernst L. Wynder and Evarts A. Graham**

1950 קשר בין עישון לסרטן ריאות.

**1951 Fred Sanger, Hans Tuppy, and Ted Thompson**

1951 בעזרת כרומטוגרפיה, ריצוף חומצות האמינו של ההורמון אינסולין.  
(סיום הריצוף ב-1952)

**Roger & Colette Vendrely André Boivin**

1950 כמות ה-DNA בזרע ובבצית, במגוון סוגי חי, חצי מזו שבתא רגיל

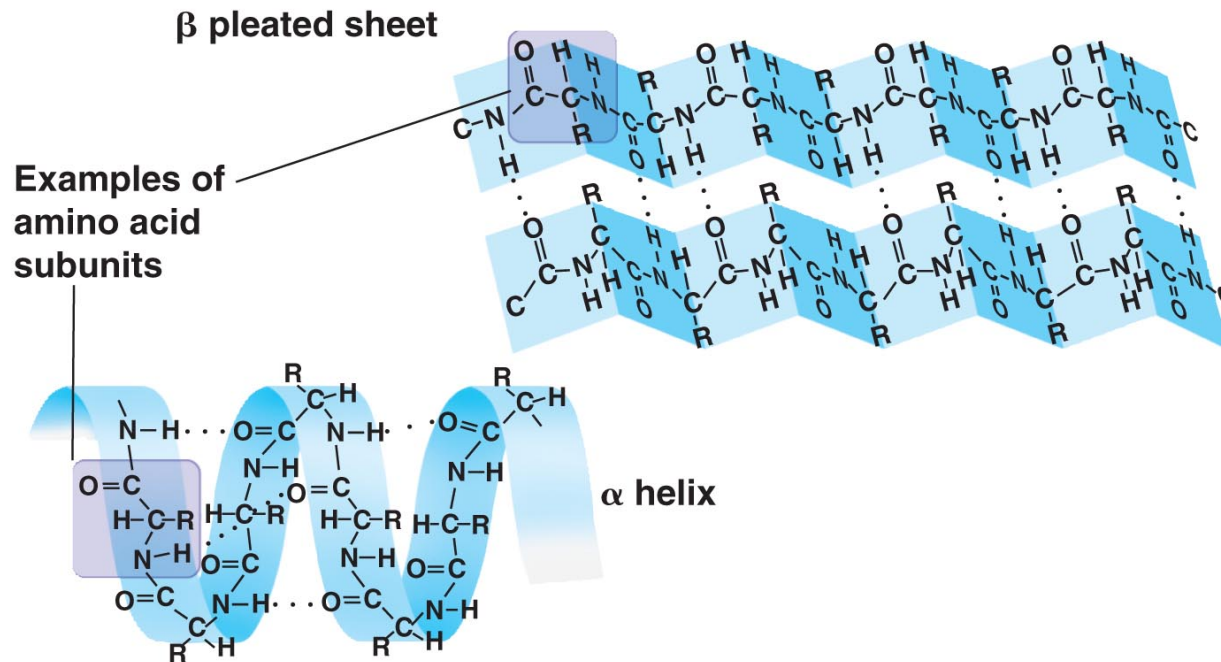
**Francis Crick**

1950 הדוגמה המרכזית בביולוגיה: DNA→RNA→Proteins

**Pauling**

1951 מגלה בקריסטלוגרפיה את מבנה סלילי האלפה והבטה של פפטידים כמוטיב נפוץ במבנה חלבונים, ומיוצב ע"י קישורי מימן. וחשיבות בקיפול חלבונים למבנה גלובולארי: מבנה שניוני סלילי

### Secondary Structure





### **Bernal**

שנות ה-50 אסימטריה במולקולות ביולוגיות נובע מסיפוח על חרסיות בשלב יצירת החיים



### **John Robinson**

שנות ה-50 מבדיל בין תכונות חינניות של שימפנזות וחזק של גורילות, ושחינניות אופינית להומנידים.

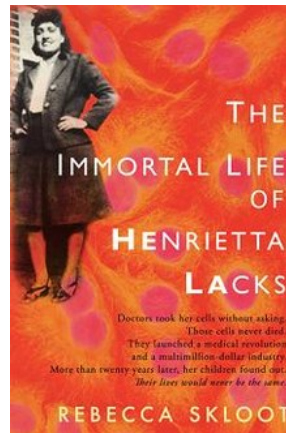
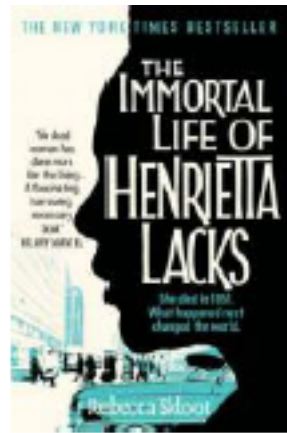


### **Esther Lederberg & Norton Zinder**

1951 מגלים שעמידות בקטריות לא בהכרח נובעת ממוטציה, אלא מגן שעובר מזן בקטריות עמיד - transduction. התכונה של lysogenic bacteria עוברת כמו גנים אחרים

## George Otto Gey

1951 תאים שנלקחו מסרטן רחם של Henrietta Lacks (ללא רשות כנראה) גודלו בתרבית והמשיכו להתרבות ללא שינוי בחיות שלהם. הם ביססו את שורת התאים – cell line הראשונה, HeLa, שנפוצה עד היום במחקר ביולוגיה תאית. אחריו גידלו עוד שורות תאים מרקמות שונות, סרטניות ונורמאליות, עם תכונות התרבות וחיות ברמות שונות. שורות תאים כאלה אינן יציבות גנטית במשך הדורות של חלוקה שלהם, ולכן מציינים את ה"גיל" של תרבית, (מספר המעברים של דילול וזריעה מחדש). משרד הבריאות הלאומי האמריקאי NIH מחזיק בנק תאים גדול, ונהוג לקבל שורת תאים קפואים ממעבר נמוך לפני תחילת סדרת ניסויים בתאים אלה.



סיפורה רב המכר  
של רבקה סקלוט  
על תאיה הנצחיים  
של הנרייטה לקס



**Jacques Monod & Melvin Cohn**

1951 מראים הפרדת ייצור אנזים מהסביבה של גירוי ומצע בתא: induced enzyme synthesis או induction. בהמשך גילו שייצור אנזים כולל סינטיזה מחומצות אמינו, ושמבנהו מוגדר ויציב



**Carl Djerassi**

1951 מסנטז norethindrone העוצר ביוץ כשנאכל בפה



**Alan Lloyd Hodgkin and Andrew Fielding Huxley**

1952 משתמשים באקסון הענק בדיונון ומבהירים את עקרונות משלוח פולסים בעצבים. נובל ב-1963 עם אקלס.



**Lederberg, Luca Cavalli-Sforza and William Hayes**

1952 מגלים התמיינות בקטריות הנותנות או מקבלות גנים, ושהתכונה לתת מועברת כגן.



**Alexander Dounce**

1952 רצף חומצות האמינו בחלבון נובע מרצף הנורליאוטידים ב-RNA הנובע מהרצף ב-DNA

**Guido Pontecorvo**

1952 לגן, כיחידה הבסיסית של תכונות מורשות, גודל ניכר לאורך הכרומוזום. מיקום מוטציות קטן בהרבה, ולכן מוטציה נוצרת בחלק קטן של גן בנקודות שונות לאורכו





**Alexander R. Stokes**

1952 המתמטיקה של דיפרקציה מסלילים – בסיס לפענוח קריסטלוגרפי של DNA



**Bernard Katz**

שנות ה-50 אצטיל-כולין – הנוירורנסמיטר בין עצבים לשרירים



**Julius Axelrod**

קטכולאמין נורורנסמיטרים במוח



**Ulf von Euler**

נוירו-אדרנלין נצבר בוסיקולות בקצוות העצבים ונפלט

נובל לשלשתם – 1970



**Rosalind Franklin**

1952 מסיקה כי DNA הוא סליל כפול בקוטר 2 ננומטרים, והשלדה הסוכרית-פוספטית פונה כלפי פנים, בין שתי השרשרות, (הפוך ממודל פאולינג) ולה תפקיד מיוחד.



**Max Perutz and John Kendrew**

1953 קביעת מבנה תלת ממדי להמוגלובין מדיפרקציה של קרני x

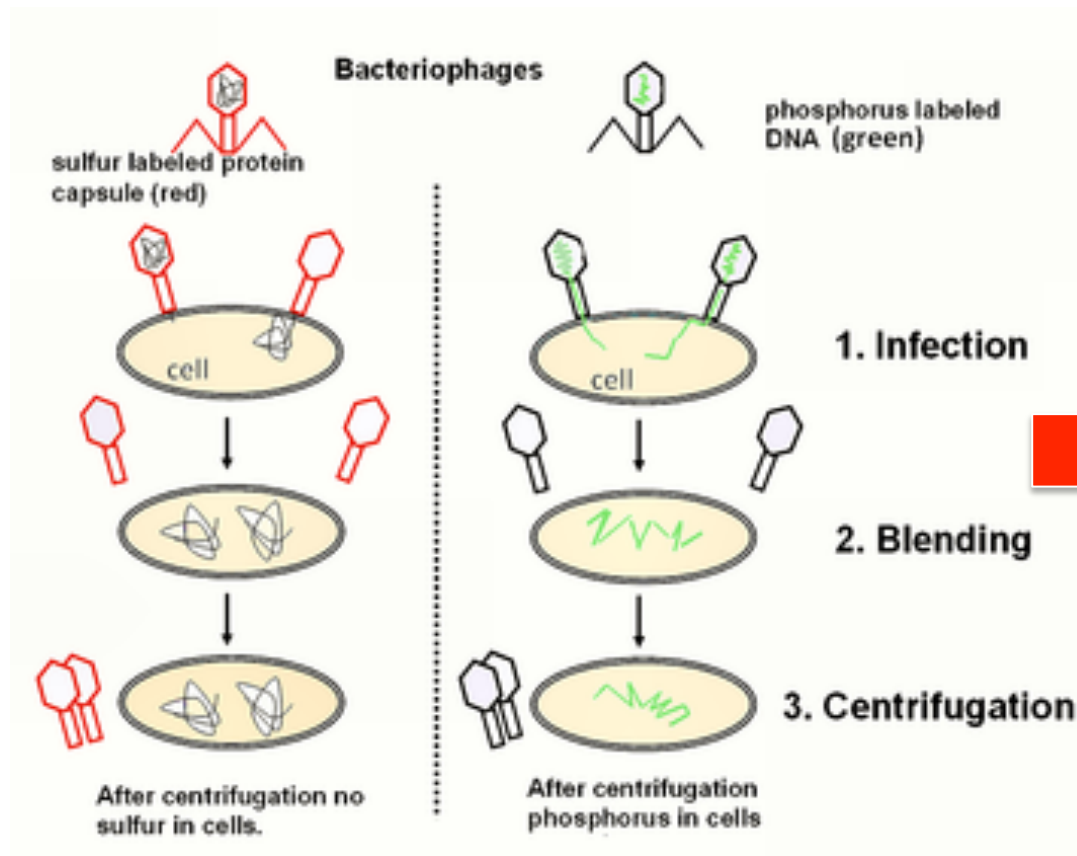
## Alfred D. Hershey and Martha Chase

1952 כשפאז' מדביק בקטריה רק ה-DNA נכנס לתא והחלבונים נשארים בחוץ. עם תוצאות Chagaff המסקנה שהאלמנטים החוזרים בקוד הגנטי שהציע שרודינגר הם ארבע חומצות הגרעין. ה-DNA נושא את הגנים בוירוסים. הירבו וירוסים במדיום עשיר  $S^{35}$  (המסמן חלבונים) ובמדיום עשיר  $P^{32}$  (המסמן חומצות גרעין) והוכיחו שרדיואקטיביות של P לא S נמצאה בבקטריות

משנות ה-40 שימוש באנטיביוטיקה וזיהוי בקטריות עמידות לפניצילין וטרציקלין - הבסיס לגידול סלקטיבי של בקטריות המהונדסות גנטית.

הרשי מקבל נובל עם דלברוק ולוריה ב-1969

Alfred D. Hershey & Raquel Rotman 1948 הראו ששני וירוסים עם שתי מוטציות כשמדביקים אותה בקטריה מייצרים וירוסים בלי מוטציות ועם שתי מוטציות - הוכחה ל-cross over



## סיכום

איך מבודדים מוטציות ( שלרוב גורמות למות עקב איבוד פונקציה)?  
מגדלים במצע מזון עשיר המספק את המטבוליט שכושר הייצור שלו אבד.  
כך מזהים גנים מטבוליים

**1928 – Fred Griffith**

–עירבוב מוטנט בקטריות עם מיצוי מנורמאליות מחזירן לנורמאלי

**1944 – Oswald Avery**

החמר האקטיבי בנסיון גריפיט הוא DNA

**1948 – Erwin Chargaff**

מראה שמודל הטטרה-נוקליאוטידים – מבנה חוזר של 4 בסיסים – שגוי  
הראה שב-DNA יש וריאציות בכמות ארבע החומצות האמיניות, אבל יש זוגות בכמות שווה:  
Pyrimidines(Thymine = Adenine) purines (Cytosine = Guanine)

**1952 – Alfred D. Hershey & Martha Chase**

וירוסים המדביקים בקטריות משאירים את החלבונים בחוץ ומזריקים רק DNA  
ביחד עם תוצאות Chargaff – רצף הקוד שהציע שרודינגר באופן תיאורטי בנוי מ-DNA

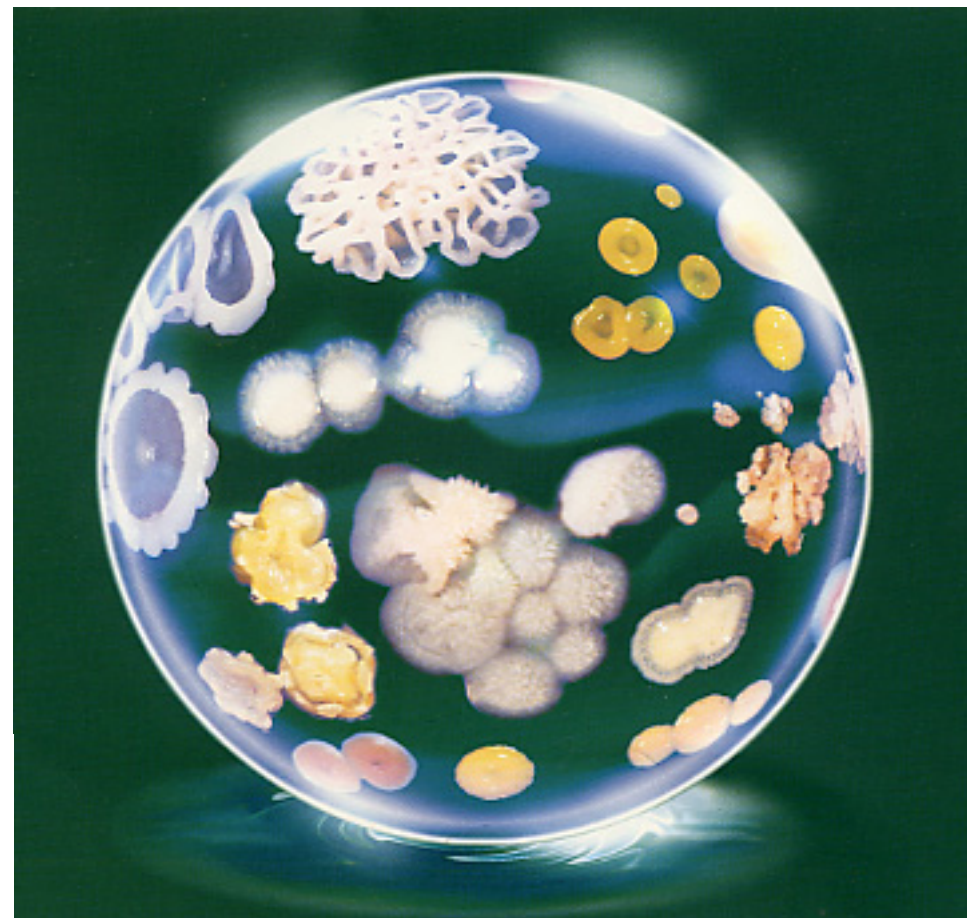
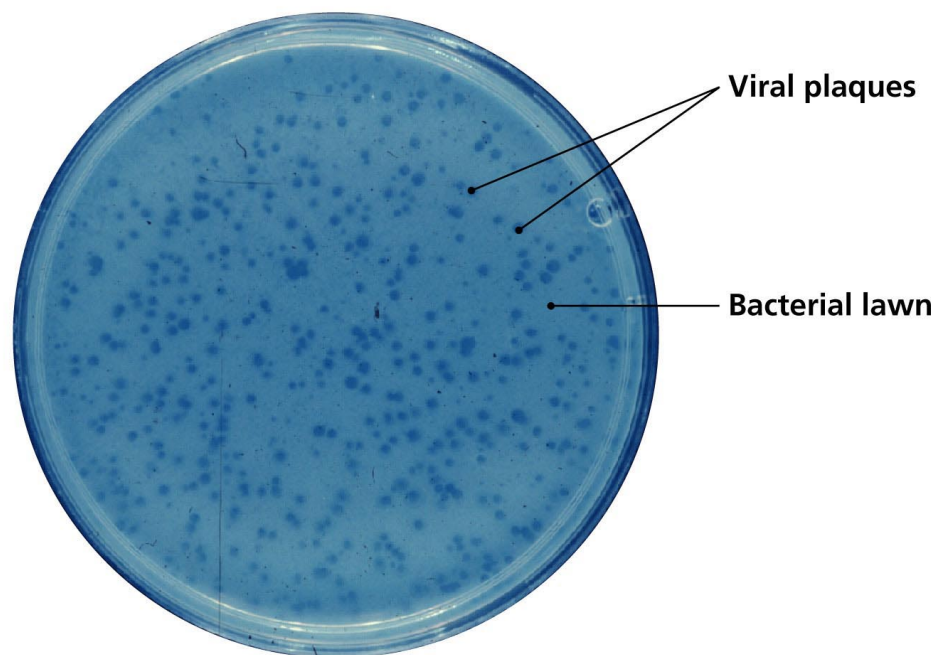
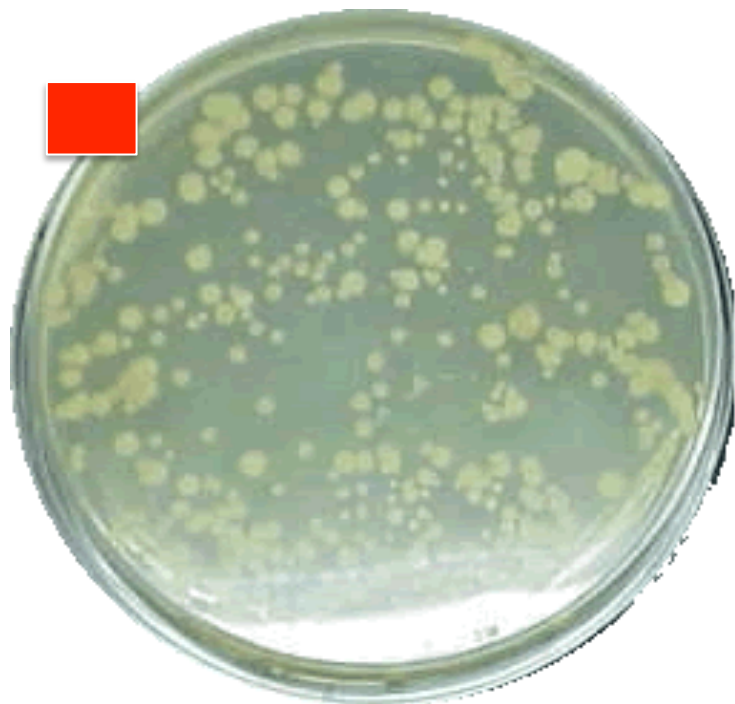
**1945 – Edward Tatum & Joshua Lederberg**

בקטריות מחליפות ביניהן גנים ע"י רקומבינציה

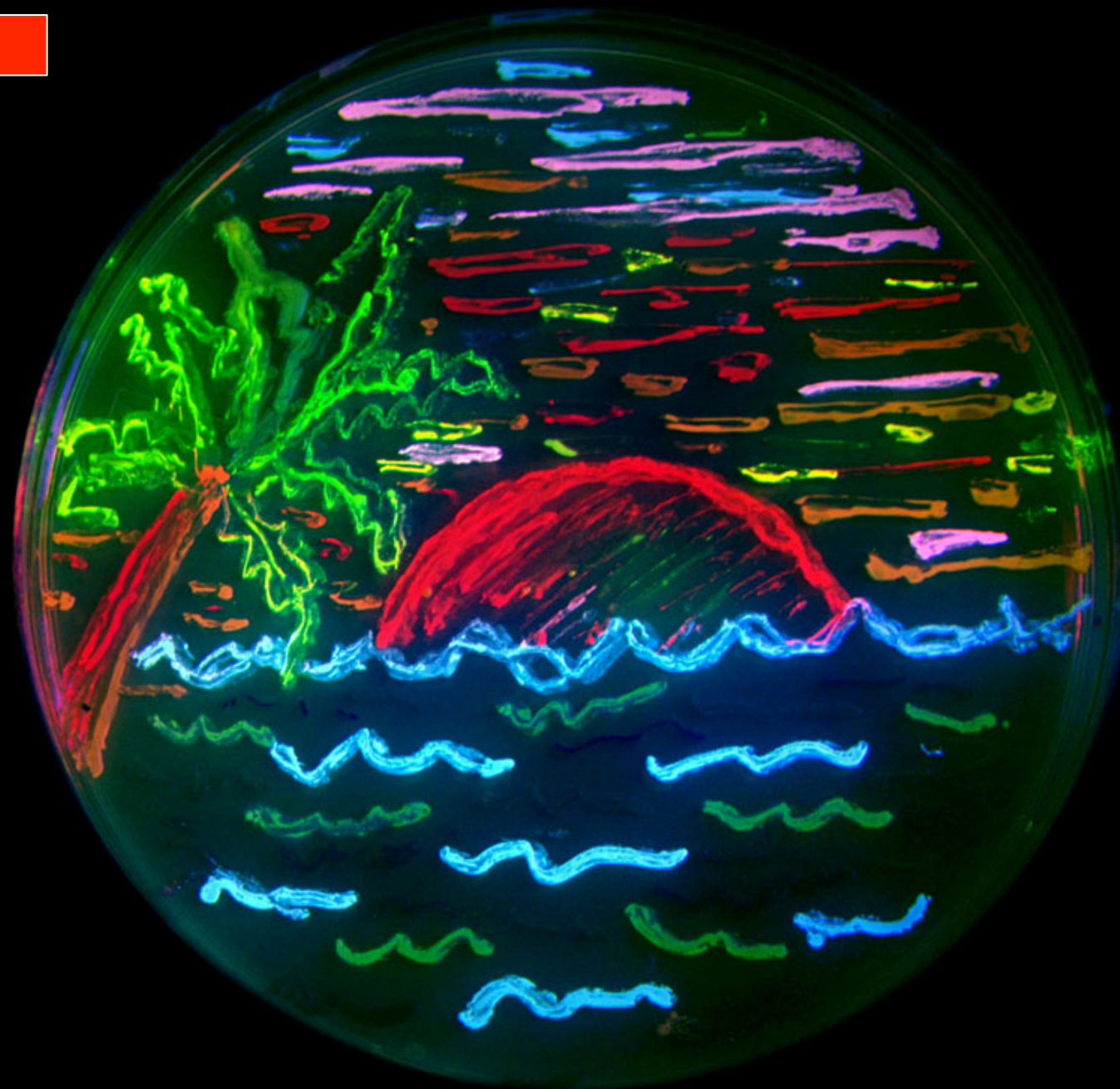
**Alfred D. Hershey & Raquel Rotman**

וירוסים משלבים את ה-DNA שלהם בבקטריות ע"י רקומבינציה.





למעלה: תרביות של בקטריות שונות  
 ניכרות לפי צורת המושבות שהם יוצרים  
 משמאל למעלה: מושבות בקטריות.  
 למטה: מרבד בקטריות שהודבק בוירוסים  
 היוצרים רובד נגיפי (plaque).



Roger Chien

רוז'ר צ'ין

ציור בצבעים

ע"י מושבות חידקים

המבטאים וריאציות

צבע של החלבון

הפלואורוסצנטי

הבקטריות הודבקו בגן

של החלבון הזורח

ועברו מוטציות

כדי לשנות את הצבע

נובל בכימיה

2008



**Fred Sanger, Hans Tuppy, and Ted Thompson**

1951 פיתחו שיטות (כרומטוגרפיה) ובאנזימים מעכלי חלבונים לקביעת רצף החומצות אמינו בחלבונים (הראשון-אינסולין)



**Robert Robinson with John Cornforth (Oxford University)**

1951 סינטיזה של כולסטרול



**Robert Woodward (Harvard University)**

1951 סינטיזה של קורטיזון

**Robert Briggs and Thomas King**

1952 שיבט את בעל החוליות הראשון ע"י השתלת גרעין מעובר צפרדע לביצית ללא גרעין.  ככל שהתאים שתרמו את הגרעין היו בשלב התפתחות מאוחר יותר, כך פחתו הסיכויים ליצירת עובר מהביצית המושתלת.



**Jonah Salk –**

1952 חיסון לפוליו – polio vaccine





### **Albert Claude**

הראשון להשתמש במיקרוסקופ אלקטרוני להביט בתאים.  
נובל ב-1974 עם תלמידו-פלדה וחברו דה-דוב.



### **George E. Palade**

1952 תמונות מיקרוסקופ אלקטרוני של ממברנת המיטוכונדריה  
נובל ב-1974 עם קלוד ודה-דוב



### **Turing**

1952 מציין כי יצירת תבניות תלויה בקצב הריאקציות בין כימיקאליים בתמיסה, ועקרון זה יכול להוות בסיס למפרט הייחודי של תבניות ומבני צורות ביולוגיים. טורנינג מבין את הקושי המתמטי ביישום, אך מפנה לתוצאות בנות 200 שנה של אוילר של פרמטרים מאפיינים של מערכות יש "מעברי פזה" בהם המערכת נעשית בלתי יציבה - כמו עוות קורה בכוח הגורם לכיפופה. הדוגמה הביולוגית: פרחים עם 5 עלי כותרת בהם מופיעים לפעמים 7 עלי.



### **Maurice H. F. Wilkens & Rosalind Franklin**

### **James Dewey Watson & Francis Harry Compton Crick**

1953 ווטסון מקבוצת הפאגים, וקריק הקריסטלוגרף בונים את מודל הסליל הכפול של ה-DNA ובו שתי שרשראות הפוכות ומשלימות הקשורות בקשר לא קוולנטי (קשרי מימן). המודל מבוסס על תמונות הדיפרקציה של רוזלינד פרנקלין ומוריס וילקינס ומסביר את אופן שימור האינפורמציה הגנטית, שיכפולה וקידוד חלבונים  
נובל לווטסון, קריק ווילקינס (פרנקלין נפטרה) ב-1961.



**Evelyn Witkin**

1944 תיקון (או שיפוץ) גנים. בודדה בקטריות עמידות לקרינת UV.  
1970 תגובת SOS לנזקי קרינה ב-DNA



**Robert Weinberg**

1979 – בידוד אונקוגנים מתאי סרטן  
מעבירים תכונות סרטניות לתאים נורמאליים



**Phillips Robbins**

1978 וירוסים משנים פוליסכרידים בדופן התא – זיהה אופן בניתם ע"י אנזימים ממברנאליים



**Sydney Brenner & Francis Crick**

1962-3 הקוד הגנטי

**Marshall Warren Nirenberg**

1963 – סינטזה של פרוטאינים

**Masayasu Nomura**

1963 מכונת הסינטיזה של חלבונים – הריבזום

**Luria, Bertani, Jean Weigle, Werner Arber**

1953 – אנזימי הגבלה=רסטריקציה

מוטצית וירוס גדלה בבקטריה מסוג אחד אך לא באחרת (קולי ושיגלה) – לבקטריה אנזימים הנלחמים בוירוס. הבסיס להנדסה גנטית Recombinant DNA

**Werner Arber**

1960 מצא ש-DNA של פאגים אחרי חדירה לבקטריות מסויימות נחתך לחתיכות קטנות. הניח שלבקטריות העמידות אנזים היודע לזהות ולחתוך רק את ה-DNA של הפאג.

**Stuart Linn and Arber**

מצאו מטילאז – המוסיף קבוצה מטילית ל-DNA ומגן עליה מדגרדציה ע"י אנזים רסטריקציה.

**Hamilton Smith**

1970 חוזר על נסיונות ארבר ולין ומוצא אנזים החותך DNA רק ברצף של 6 ניוקליאוטידים בבקטריה אך לא בתאים.

**Dan Nathans and Kathleen Danna**

1971 הפעילו אנזימי רסטריקציה שונים על גנום הוירוס SV40 והראו חתיכות בגודל מוגדר  
נובל 1978 – Arber, Smith, and Nathans

כיום 4,000 אנזימי רסטריקציה המזהים 360 רצפים מוגדרים באורך 4–6 בסיסים, ולרוב במבנה פולינדרומי – ז"א נקראים זהה מכוון 5' או 3' סביב אתר החיתוך. ייחודיות (ספציפיות) של אתרי החיתוך יכולים להיות בכל מקום מלבד האתר המזוהה Type I ליד או בתוך האתר Type II קרוב לאתר Type III או אם מוטציה באתר Type VI  
האנזימים מהסוג השני משמשים בהנדסה גנטית לחיתוך (עם קצוות "דביקים" של DNA חד גידי) והכנסת גן אחר ע"י DNA ligase

## ביולוגיה מיבנית – סיכום

1895 רנטגן Roentgen מגלה קרינת X

1912 תמונות דיפרקציה מגבישים מצולמות ע"י Laue

באותה שנה William & Lawrence Bragg האב והבן מפענחים את מבנה הגביש מתמונת הדיפרקציה עבור מולקולות פשוטות. מיקום נקודות הדיפרקציה קובע את סימטריית הגביש, ועצמתן את "תכולת" תא היחידה בגביש, מאחר ועצמת פיזור קרני X יחסית למספר האלקטרונים ולכן לזהות האטום. כך נפתרו מיבנים של מולקולות קטנטנות שגובשו. היישום למולקולות ביולוגיה היה קשה בגלל שתי סיבות עיקריות:

1. גודל המולקולות. השיטות לפתרון מבנה של מולקולות פשוטות ע"י שימוש בהרכבן האטומי הידוע, בנית מודל ובדיקתו אינו ניתן להרחבה למולקולות עם אלפי אטומים.
2. גבישים של מולקולות ביולוגיות היו קטנים ולא מסודרים, ולכן הדיפרקציות בזוויות הולכות וגדלות (המתאימות לרזולוציות גבוהות) הלכו והתטשטשו ועצמתן לא מדידה בדיוק הדרוש. למרות זאת גידלו גבישים של חלבונים (ליזוזים, המוגלובין, מיוגלובין) ומיבנים תלת ממדיים של מולקולות ביולוגיות החלו להפתר (כולסטרול, פפסין, ניוקליאוטידים, פניצילין).

1928 נסיון לפתור מבנה כולסטרול Wieland & Windaus

1930 מבנה ניוקליאוטידים Levene

1934 נסיון לפתור מבנה פפסין Bernal & Crowfoot

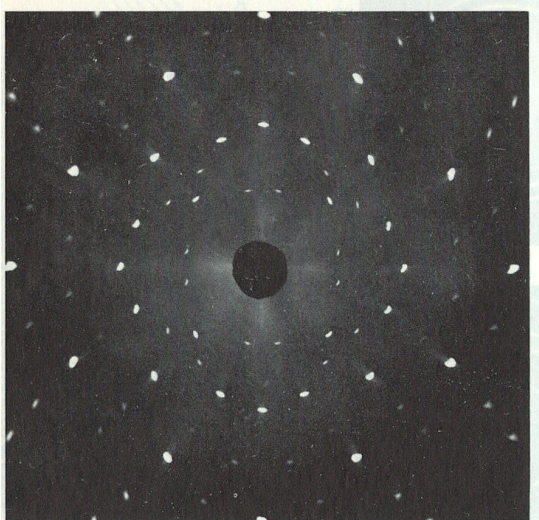
1937 פותרת מבנה כולסטרול Dorothy Crowfoot Hodgkin

1941 גיבוש DNA ע"י Astbury

1945 מבנה תלת ממדי של פניצילין Hodgkin

1954 מבנה של ויטמין B19 ע"י Hodgkin

מראה שניתן לגבש אנזימים Sumner



תמונת התאבכות  
מגביש מלח בישול

צילום תמונות דיפרקציה ממבנים של חלבונים סיביים ומחוטים של DNA קידמו מציאת פתרון למבנה. הבעיה קצת יותר פשוטה ממבנה תלת-ממדי, מאחר ולסליל מחזוריות חד-ממדית, והמבנים שניפתרו כללו מבנים אטומיים החוזרים על עצמם בממד אחד תוך כדי סיבוב מחזורי. הפתרונות התבססו שוב על ידיעת ההרכב של המונומרים במבנה הסיבי, והפתרון דרש "רק" את סידורם בסליל שממדיו ומחזוריותו נקבעו מתמונת הדיפרקציה.

1950 המתמטיקה של דיפרקציה ממבנים סליליים W. Cochran, F. H. Crick and V. Vand

1951 סלילי אלפה ובטה במבנה חלבונים סיביים Pauling & Corey

פאולינג השתמש בידעת חומצות האמינו המרכיבות את הסיבים שחקר, קולגן, קרטין, שער וצמר, והתאים קשרים קוולנטים וקשרי מימן למודל תלת-ממדי של סליל עם מחזור 3.7 חומצות אמינו לסיבוב של 360 מעלות, הערך שקיבל מתמונת הדיפרקציה.

תמונת התאבכות מסיב DNA



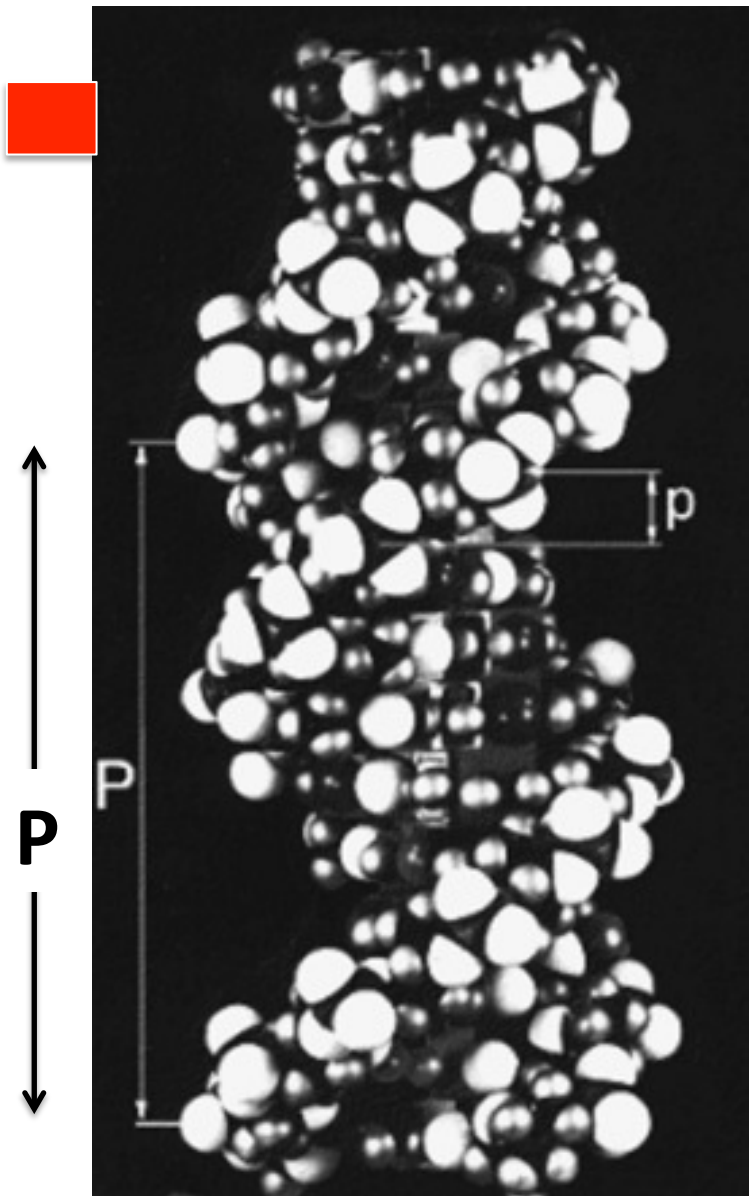
1952 עבודתה הסיזיפית של Rosalind Franklin

על סיבי DNA שנמשכו מתוך תמיסת מיצוי מתאי תימוס של עגל, המייצר תאי D של המערכת האימונית, גילתה תמונות דיפרקציה ברורות מהם הסיקה שסליל ה-DNA הוא סליל כפול, ולא משולש לפי Pauling & Corey's 1953.

בגלל הפדנטיות שלה היא לא פירסמה את

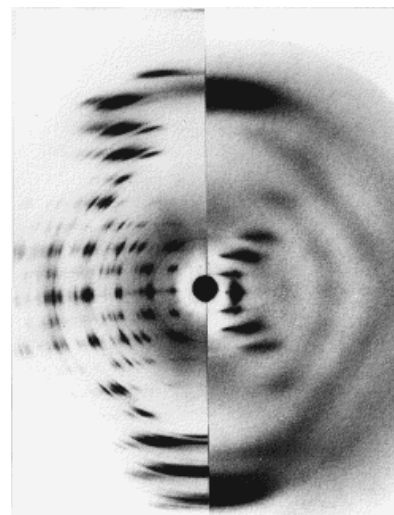
תוצאותיה ומסקנותיה, אך ראש המעבדה Wilkins הראה את תמונות הדיפרקציה לווטסון וקריק שעבדו במעבדתו, מה שהביא לבנית מודל המבנה התלת ממדי של סידרת זוגות בסיסים ב-1953.



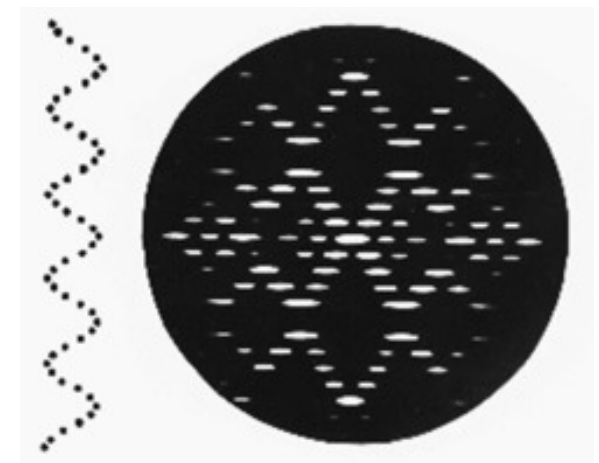


← R →

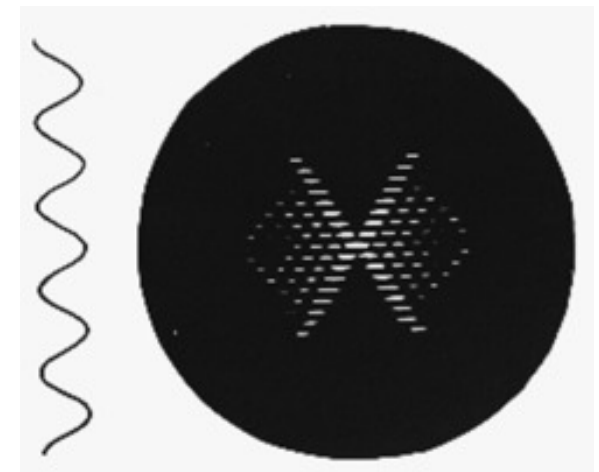
זוית ה-X יחסית הפוך לקוטר הסליל R  
המרחק בין קוי השכבות יחסי הפוך למחזור הסליל P



דיפרקציה מסיבי DNA  
שמאל - צורת A בלחות 75%  
מכילה גבישים ארוכים בכוון  
אקרעי  
ימין - צורת B בלחות 92%  
מולקולות בכוון אקרעי



פילוג העצמה  
בתוך השכבות:  
Layer line n  
הוא פונקצית בסל  
מסדר n





פיתוח השיטה ע"י Perutz להצבת אטומים כבדים בגבישי חלבונים heavy atom derivatives  
וחילוץ הפאזה משינויי עוצמות נקודות ההתאבכות איפשר ב-1960 לקבל מודל אטומי תלת  
ממדי לליזוזים (Phillips), ומיוגלובין ווהמוגלובין הבנוי מארבע יחידות דמויות מיוגלובין  
(Perutz & Kendrew).

לאחר 23 שנות עבודה של Perutz המבנה של המוגלובים חשף סילי אלפה והסביר את האפקט  
האלוסטירי בקישור חמצן. גיבוש ליזוזים הקשור לרב-סוכר, למעשה אנלוג הנקשר לאתר הפעיל  
החותך סוכרים ופועל כ-inhibitor, ופתרון המבנה המשולב ברזולוציות אטומיות במשך השנים  
הבאות (Phillips, Colin, Blake et al) אישר את מודל קושלנד של מבנה משלים לאנזים  
וסובסטרט (התאמת מפתח למנעול).  
פרוץ וקנדרו זכו בנובל בכימיה 1962.

ב-1969 נפתר מבנה אינסולין (Dorothy Hodgkin)  
הודג'קין זכתה בנובל 1964

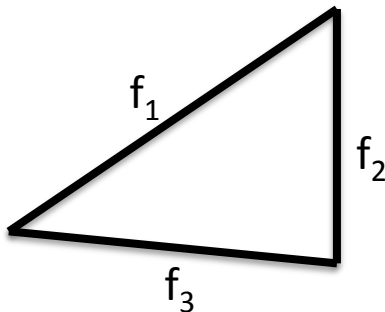
עד היום נפתרו מבנים תלת ממדיים ברזולוציה אטומית של מאות חלבונים, וקריסטלוגרפיה  
משמשת כלי בתכנון תרופות.

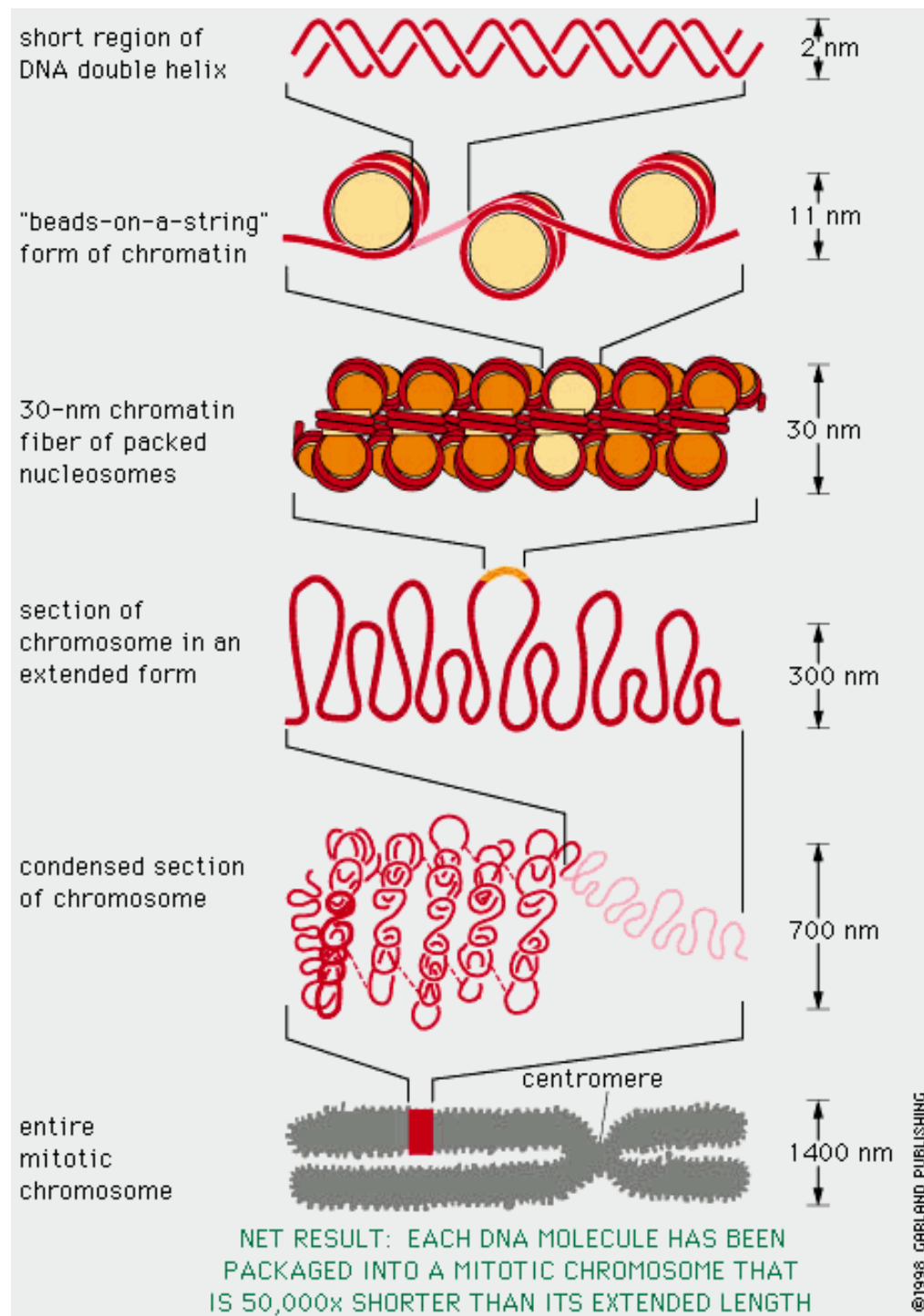
## Heavy Atom Derivatives or Multiple Isomorphous Replacements

בשיטה זו מספיגים את הגביש בתמיסת יונים של מתכת כבדה. בגלל אפיניות מעדפת לאתרים מסויימים על פני החלבון, מיקום אטומי המתכת בגביש חוזר על עצמו, כאילו הוא חלק מהחלבון. הוא גורם לשינוי פזת קרני הרנטגן, ולכן לשינוי עוצמות נקודות הדיפרקציה בתמונת קרני-x. מאחר ועוצמה היא ריבוע של אמפליטודה, צריך לפחות שתי "הצבות" כאלה במקומות שונים בגביש כדי לפתור משלש עוצמות את משולש הוקטורים של אמפליטודות ופאזות של קרני ה-x בכל נקודת דיפרקציה: חזרנו לבנית משולש צלעות של אוקלידס. עם ערך מורכב ניתן לחשב בעזרת התמרת פוריה את מבנה החלבון.

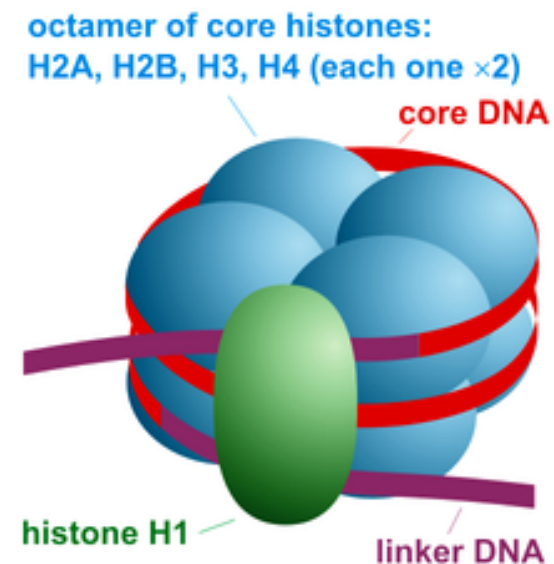
האתגרים הבאים בביולוגיה מבנית היו פתרון מבנה חלבוני ממברנה, (קושי בגיבוש שנפתר ע"י עטיפת החלבונים בדטרגנטים מיוחדים) וקומפלקסים מבניים גדולים המכילים חלבונים וחומצות גרעין (כמו tRNA, וירוסים, כרומטין וריבוזומים) בהם גם היה קושי בגיבוש, וגם הצבת אטומים כבדים, המהווים שינוי זעיר במסת תא היחידה, ולא נתנה הסטה משמעותית בעצמת נקודות הדיפרקציה.

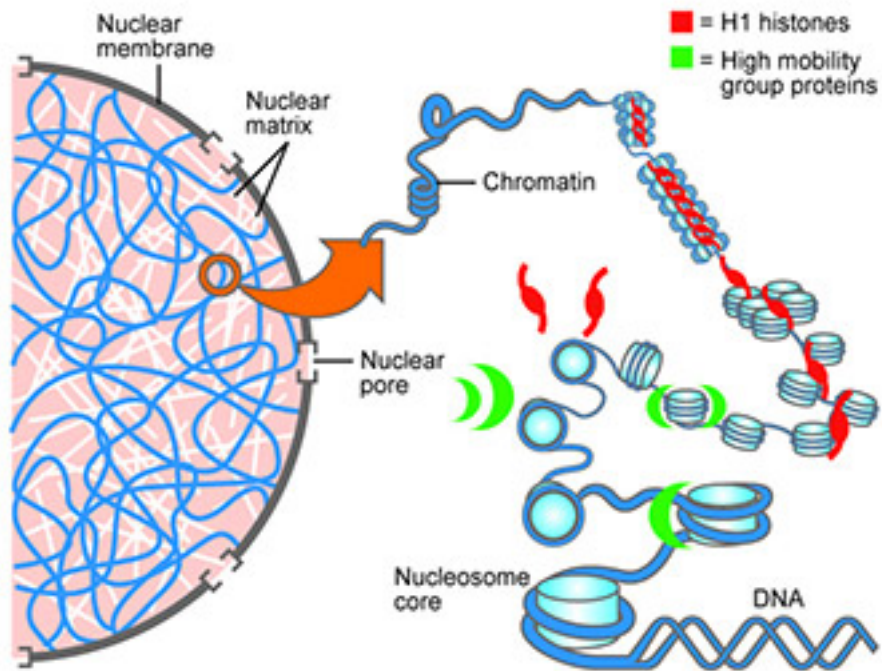
השיטות שפותחו הצליחו לבסוף לפתור את מבנה הריבוזום - הקומפלקס הגדול ביותר שנפתר עד היום.





**ניוקליאוזום** – קומפלקס של היסטונים שסביבו מתקפל ה-DNA .  
 נפתר ע"י Klug et al . מסביר אריזת ה-DNA בכרומוזומים וקשר את האריזה לביטוי גנים.  
 קלוג זכה בפרס נובל 1982 .





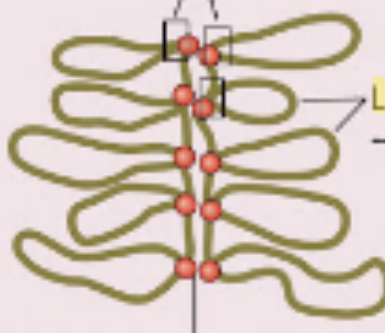
שלבי הקיפול והאריזה של שרשרת ה-DNA  
בכרומטין והכרומוזומים

(A)

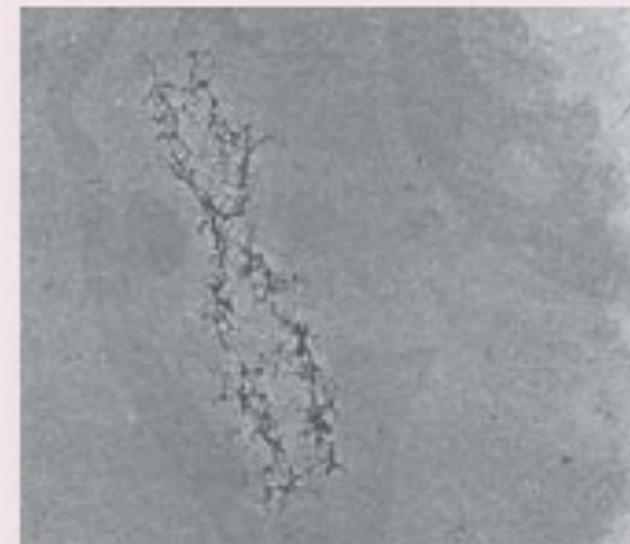
Condensed mitotic  
chromosome

HISTONE  
REMOVAL

SARs (Scaffold Attachment Regions)  
~1-2 kb, >70% A+T

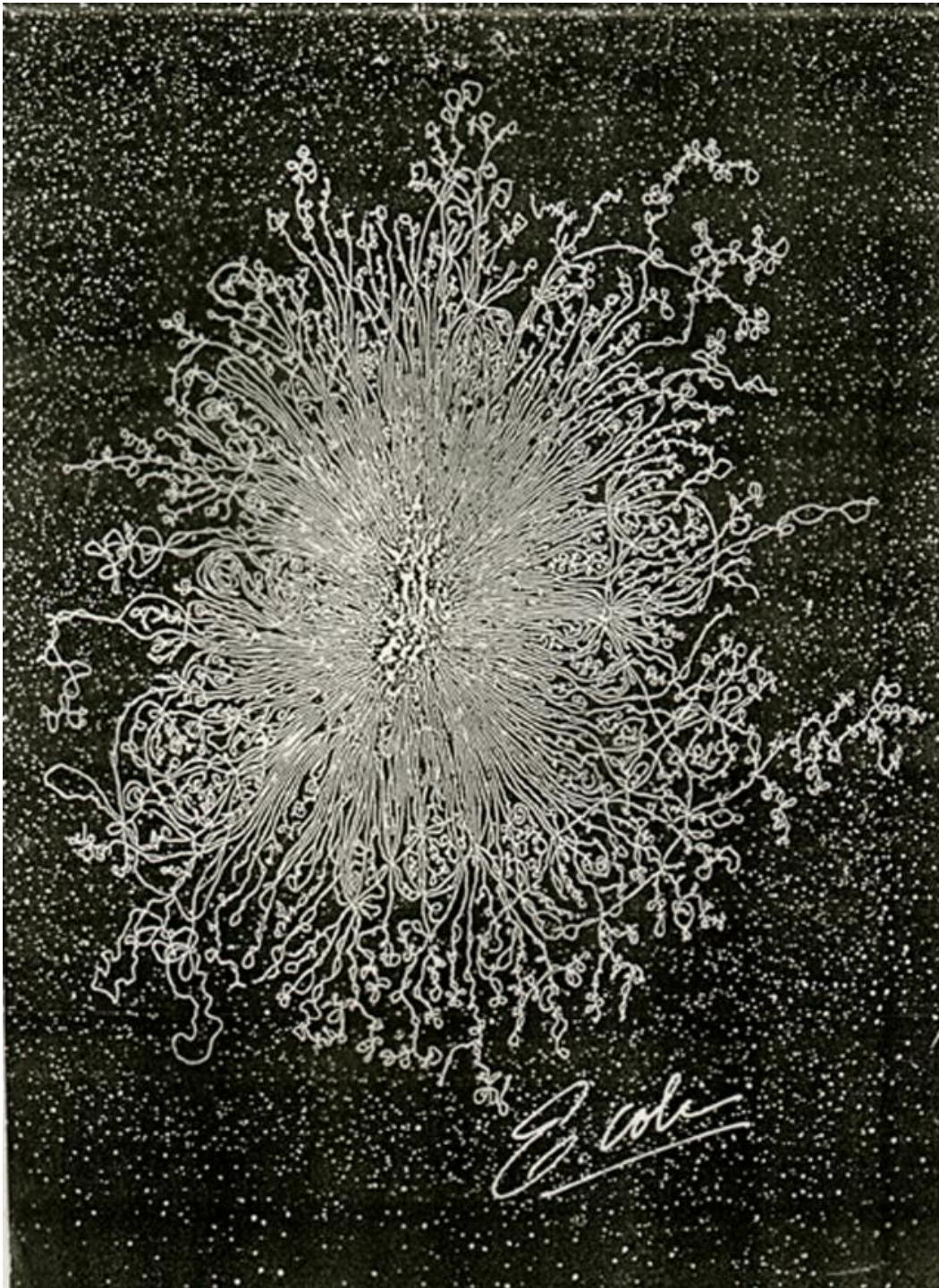


Proteinaceous scaffold  
(Topo II, condensin)



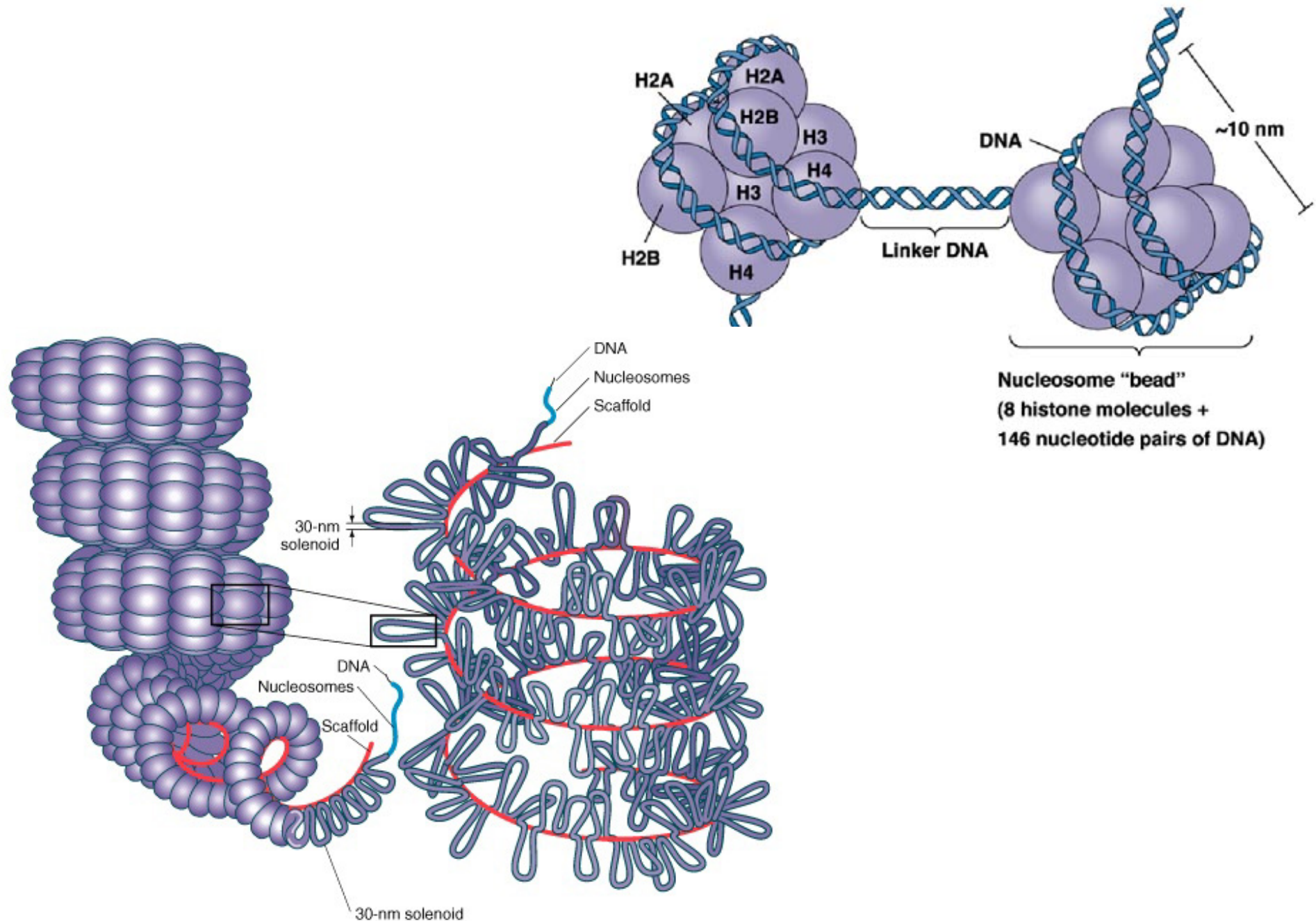


בקטרית קולי, שפורקה בזהירות,  
החלבונים מוצו, וה-DNA שנשאר נזרק  
על רשתית הדוגמא של המיקרוסקופ  
האלקטרוני.



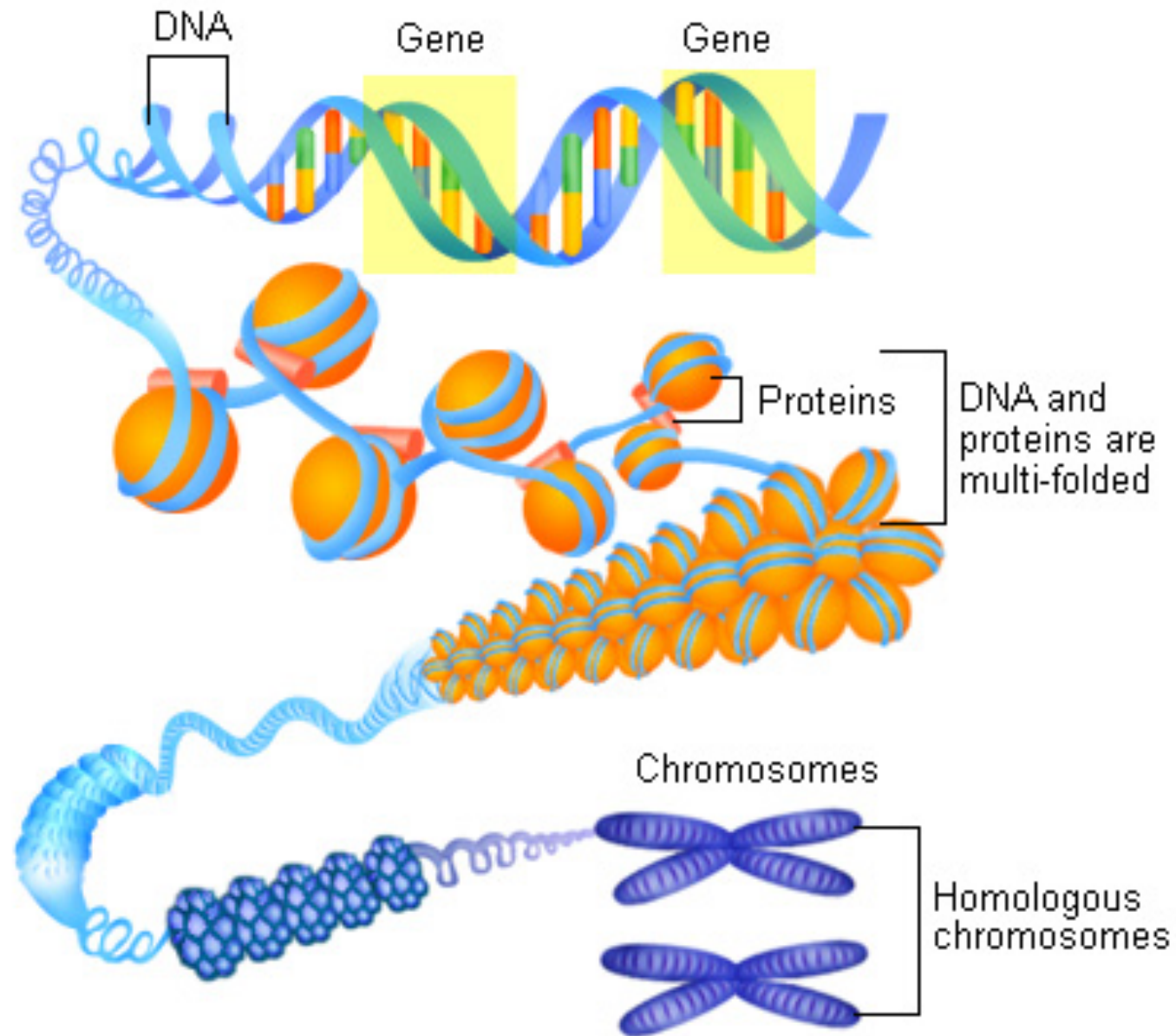


איך מתקפלים 200 מטרים של אורך ה-DNA בכרומוזומים ובגרעין



איך מתקפלים 200 מטרים של אורך ה-DNA בכרומוזומים ובגרעין

a





מבנה ה-tRNA נקבע ע"י **Klug & Rich** וגילה את המבנה השלישוני של RNA המאפשר לו להציג אתר לקישור ספציפי לקודון ונשיאת חומצת אמינו. היכולת ליצור מבנה שלישוני הביאה לתיאוריה שראשית החיים התבססה על אוטוקטליזה של מולקולות RNA. התיאוריה מתחזקת ע"י מבנה הריבוזום שגם הוא מבוסס על RNA.

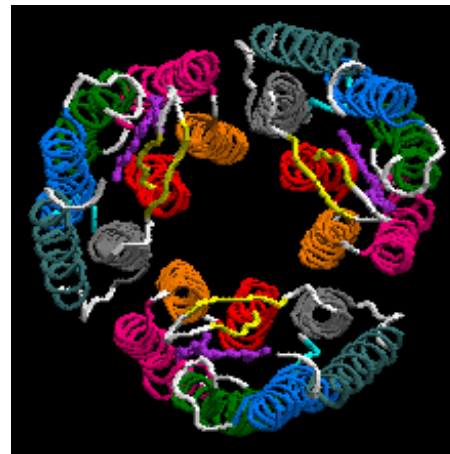




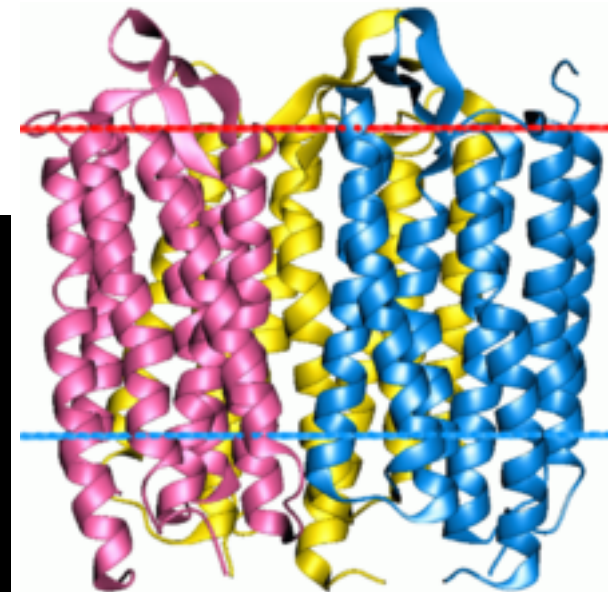
מבנה של **חלבוני ממברנה** שוער מפילוג האזורים "אוהבי" ו"שונאי" מים לאורך החלבונים האלה, אך בגלל הקושי לגבש אותם, מאחר ולא התמוססו בתמיסות מימיות מהם שקעו גבישים, נקטו בשיטה אחרת למציאת מבנה תלת-ממדי: פתרון מבנה מ"גבישים דו-ממדיים" שהסתדרו על ממברנת פלסטיק דקה ונחקרו במיקרוסרופ אלקטרוני ע"י **Henderson and Unwin** ב-1975 הדגימו שרשרות של חומצות אמינו הידרופוביות החוצות את הממברנה כמה פעמים כדי ליצור ערוצים, וחושפות את האזורים ההידרופיליים כלפי פנים וחץ ממברנת התא. (porin bacteriorhodopsin)



פורין



בקטריורודופסין

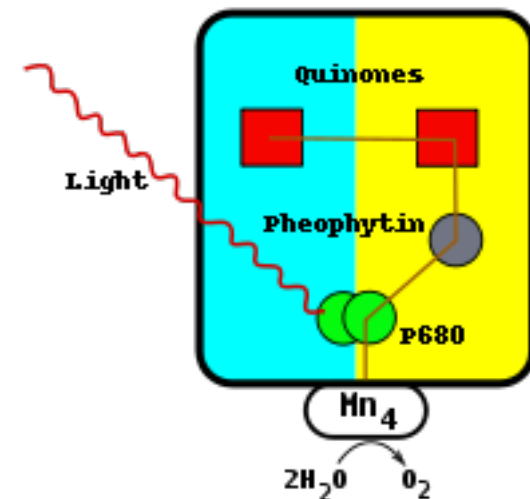




פיתוח סבונים להמסת חלבוני ממברנות ע"י Garavito and Rosenbusch, ב-1980 הוביל לגיבוש "מרכז הריאקציה הפוטוסינטזה" מבקטריות ע"י Michel et al ב-1985 הדגים את מנגנון קליטת אור והתמרתו למפל אלקטרוני המנוצל ליצירת אנרגיה, וזיכה את החוקרים בפרס נובל בכימיה 1988.



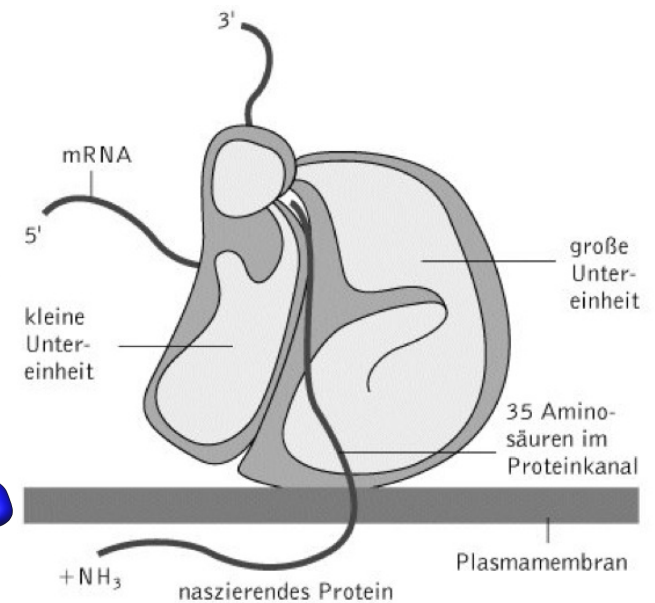
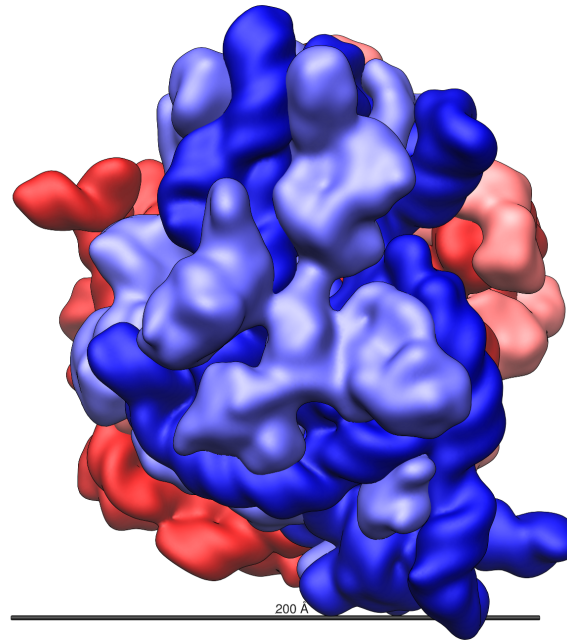
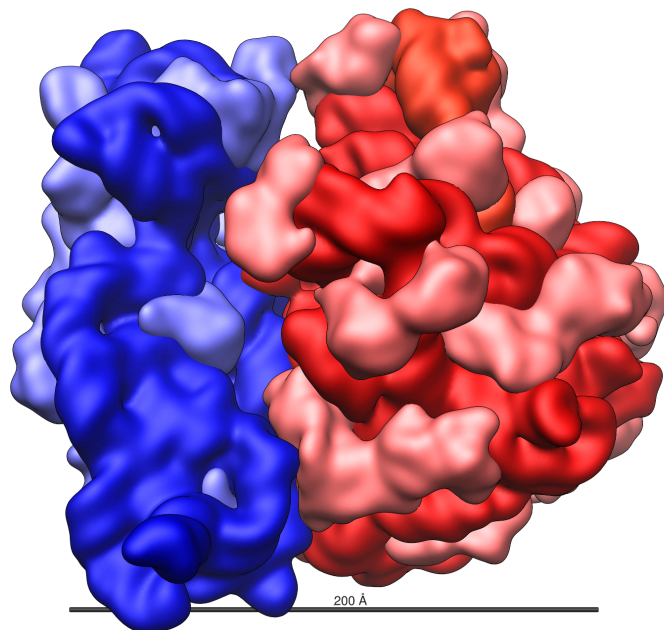
מרכז הריאקציה מכיל דימר של כלורופיל המייצר אלקטרון בבליעת פוטון אור. האלקטרון נלקח מאטום מנגן. "נשאב" ע"י פיאופייטין ומועבר ע"י קוינונים. כך בצד הפנימי של הממברנה יש מטען חיובי והצד החיצוני טעון שלילית. "הפרדת מטען" זו יעילה כמעט 100%. אף בטריה או תא שמש לא מתחרים ביעילות.



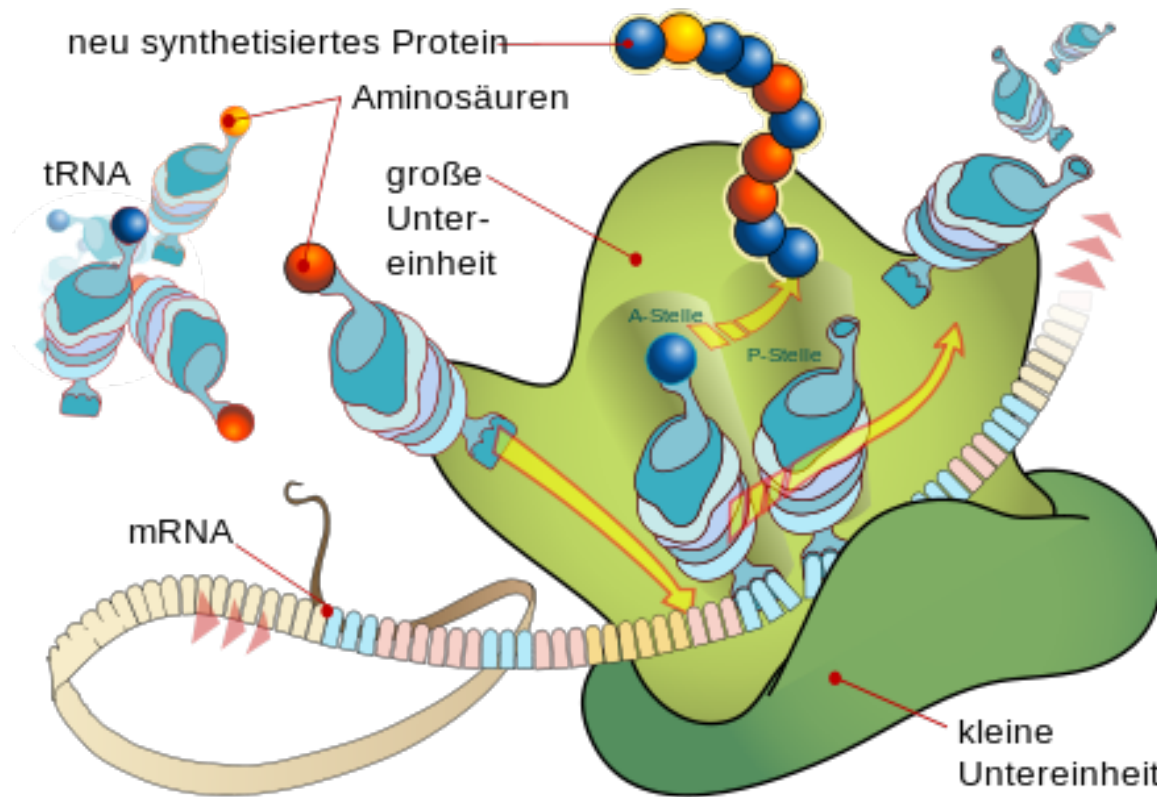


בעשורים הבאים נפתרו מאות מבנים תלת-ממדיים של מולקולות ביולוגיות. אך האתגר הבא היה פתרון קומפלקסים ענקיים בהם השיטות המקובלות של הצבת אטומי מתכות כבדות לא סיפק שינויי עצמה מספיק גדולים כדי לחשב את הפאזות של נקודות הדיפרקציה.

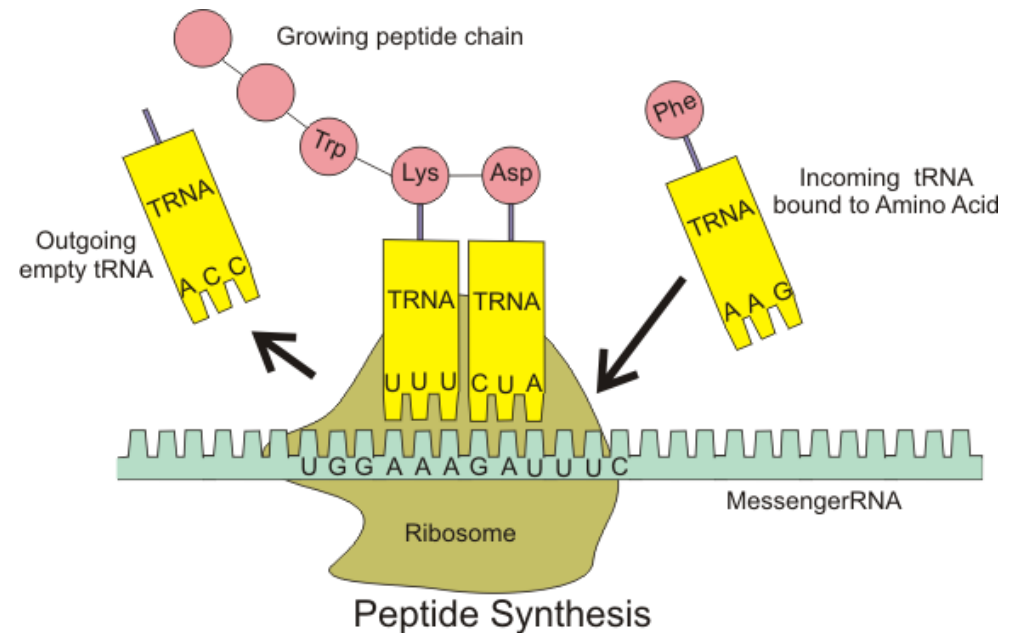
גיבוש הריבוזום ע"י **Ramakrishnan, Stetiz & Yonath** הוכיח פתרון מבנה מסובך ועצום זה משילוב שיטות בהדמיה במיקרוסקופ אלקטרוני ובדיפרקציה של קרני x, וזיכה את החוקרים בפרס נובל בכימיה 2009.

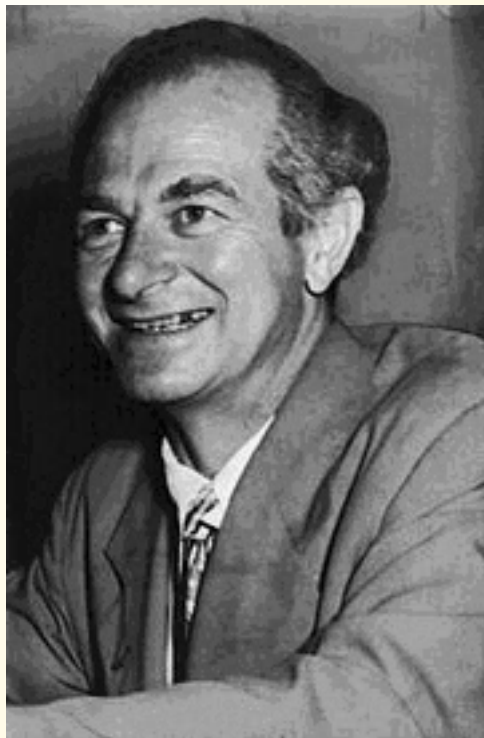






הריבוזום -  
המכונה המסובכת ביותר בעולם החי:  
פילמור שרשרת חלבונית  
מהקוד הגנטי על DNA





# לינוס פוללינג

## 1901-1994

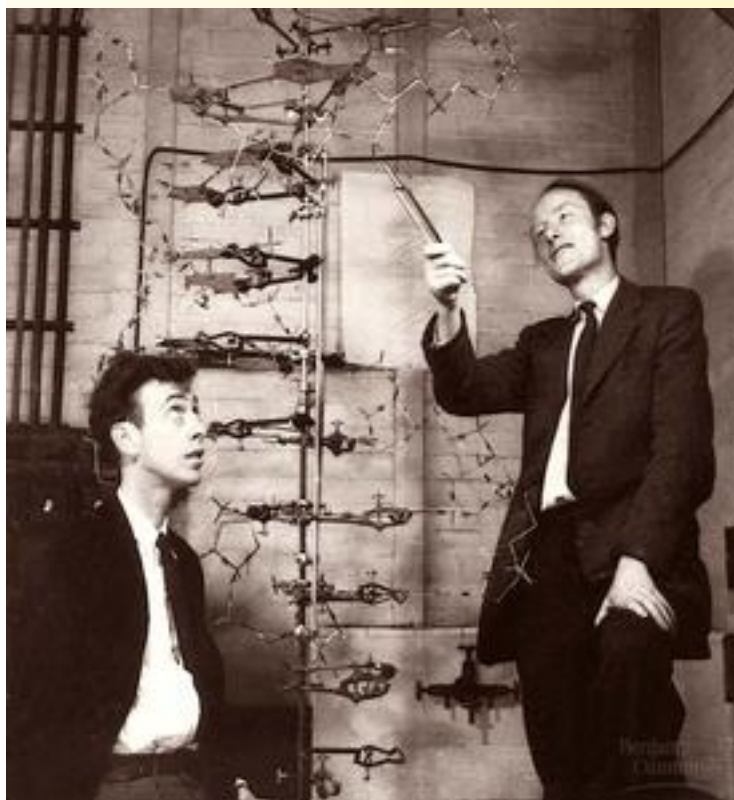
**1951 Linus Pauling**

**פאולינג** מתאר את הכוחות המקפלים שרשרות חומצות אמינו לחלבונים

1954 נובל בכימיה על הקשר הכימי

1962 נובל לשלום על התנגדות לניסויים גרעיניים מעל הקרקע

# וטסון וקריק 1953



1962 נובל ברפואה ופיזיולוגיה,  
עם וילקינס (מארחם ב-Kings)  
על פיענוח המבנה של ה-DNA

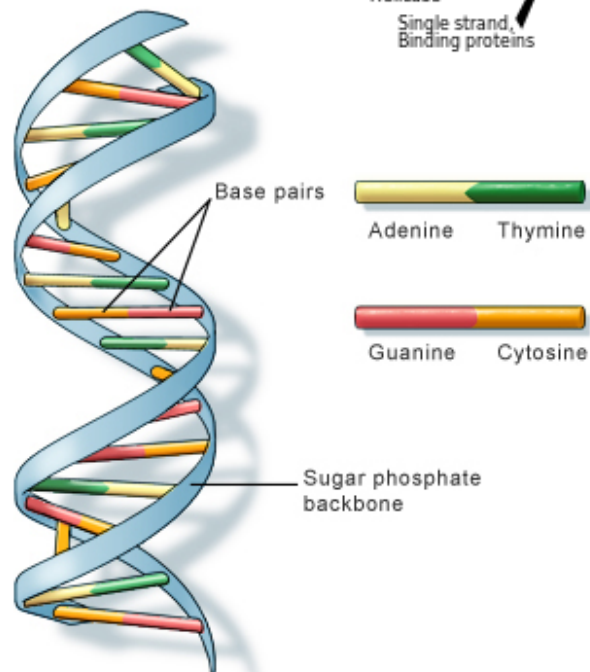
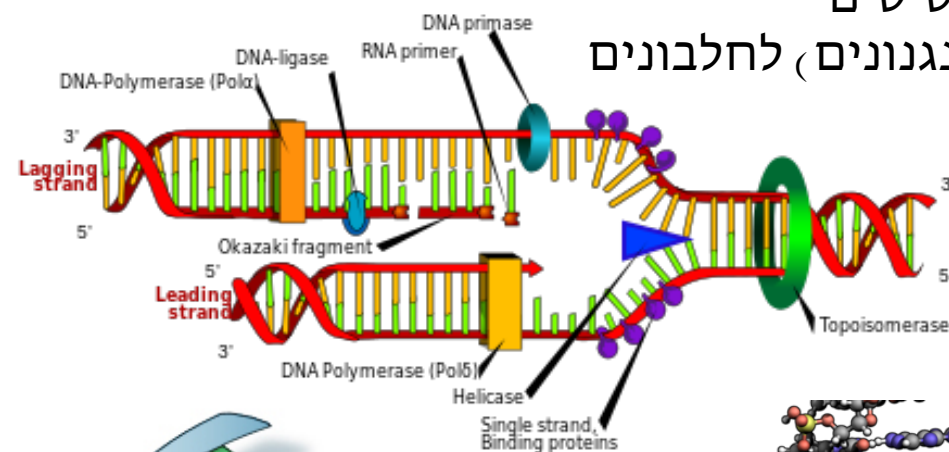
## James D. Watson, Francis Crick and Wilkins

1953 מפרסמים על סמך תמונות ההתאבכות של פרנקלין, הנתונים הביוכימיים של Chargaff ונתונים הפונקציונאליים של Hershey & Chase את המבנה התלת ממדי של הסליל הכפול של ה-DNA. מסביר:

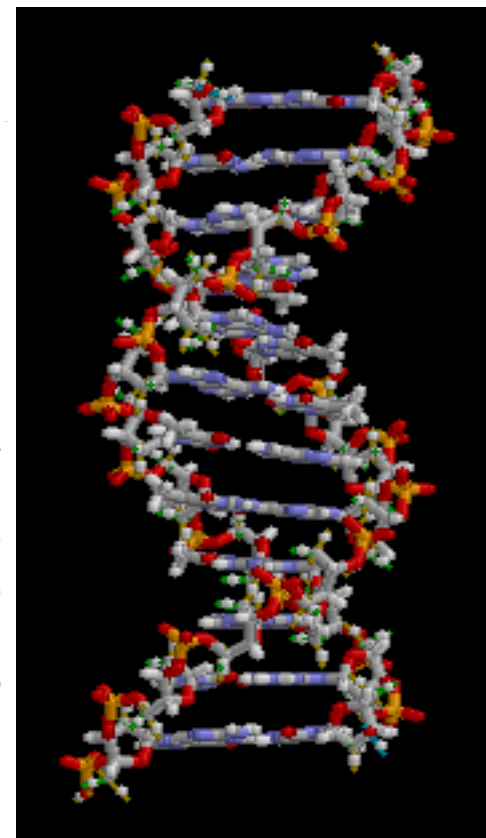
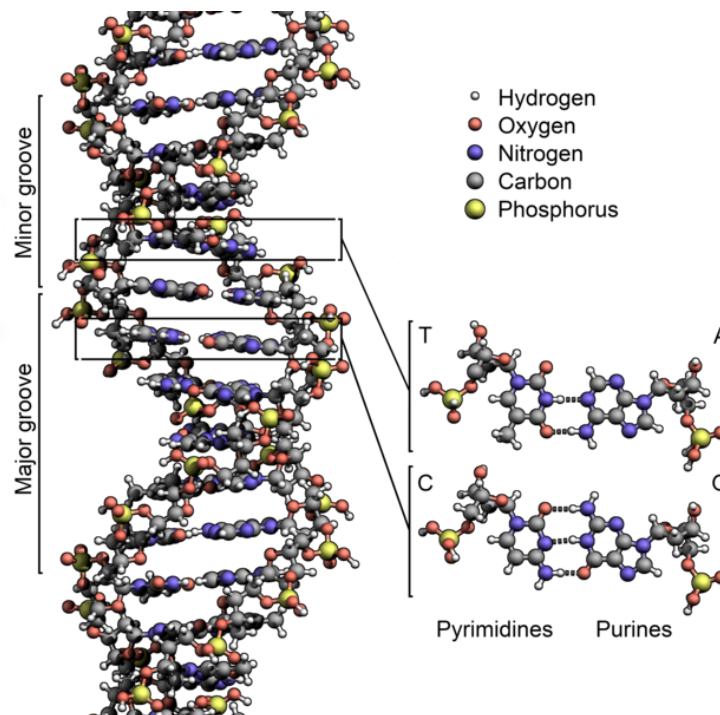
את שמירת האינפורמציה הגנטית הקווית ושכפולה בחלוקה, ותורשה את האפשרות של מוטציות, בגלל שבירת בסיסים

את הקשר הליניארי (עדין בתיאוריה בלי מנגנונים) לחלבונים

הבנויים משרשרת לפי הריצוף של Sanger.



U.S. National Library of Medicine







### **Gamow**

1953 מציע שרצף כמה בסיסים מקודד חומצת אמינו בודדת

### **Stanley Miller**

1953 עבד במעבדת יורי, והראה יצירת חומצות אמינו (אלנין וגליצין) במיכל עם מים, מתן, אמוניה ומימן שהועברו בו ניצוצות - הדמיה של אטמוספירה קדומה וסערות ברקים.



### **Szilard & Aaron Novick**

1953 מציעים שסינטיזה של אנזים אינה נשלטת ע"י inducer אלא ע"י התוצר הסופי - "היזון חוזר" feedback control



### **Dorothy Crowfoot Hodgkin**

1954 מבנה תלת ממדי של ויטמין B12.



### **Medawar, L. Brent, & R. E. Billingham**

1953 מבססים את העקרון שסיבולת חיסונית immunological tolerance מתקבלת במכרסנים בחשיפה לפני או קרוב אחרי לידה לאפיטופ. מוכיח כי תגובה חיסונית אינה פעילה בעובר. מסביר חוסר דחיה מהאם.



### **Vincent du Vigneaud**

1953-4 מסנטז הורמונים פפטידיים oxytocin , vasopressin





**Marthe Vogt**

1954 מאתרת noradrenaline ביתרת המוח



**Rita Levi-Montalcini**

1954 יחד עם שותפים מראה שפקטור גידול עצבים מעודד גידול עצבים בתרבויות.  
פרס נובל – 1986



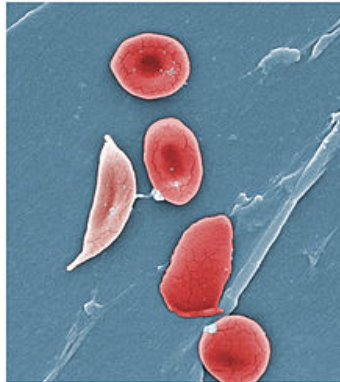
**Paul Zamecnik**

1954 מבודד מכבד חולדה קוקטל ללא תאים המייצר חלבונים. מכיל RNA חומצות אמינו, ATP, אנזימים וריבוזומים. "cell-free system"



**Seymour Benzer**

1954 עובד על מוטציות זו של וירוס בבקטריות ומראה שמוטציה מוכלת בגן, ומפתח דרך לאתר אותה כשינוי בבסיס בודד: פיתוח ריצוף של גנים.



**Anthony C. Allison**

1954 מראה שהטרוזיגוטים למחלת הדם החרמשית מוגנים ממלריה – הסבר אבולוציוני לשימורה.

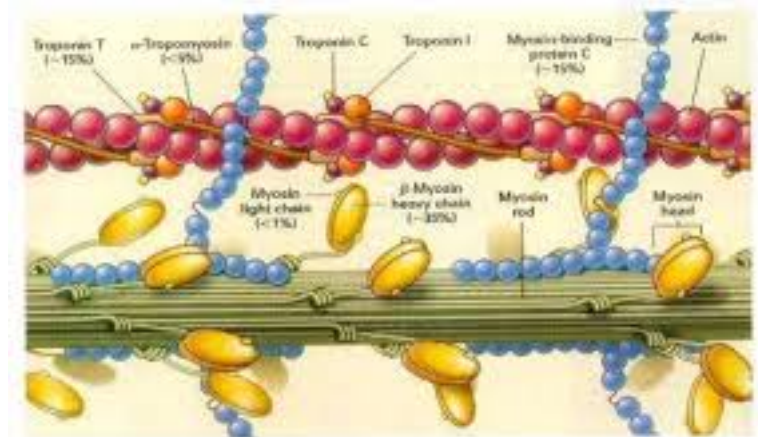
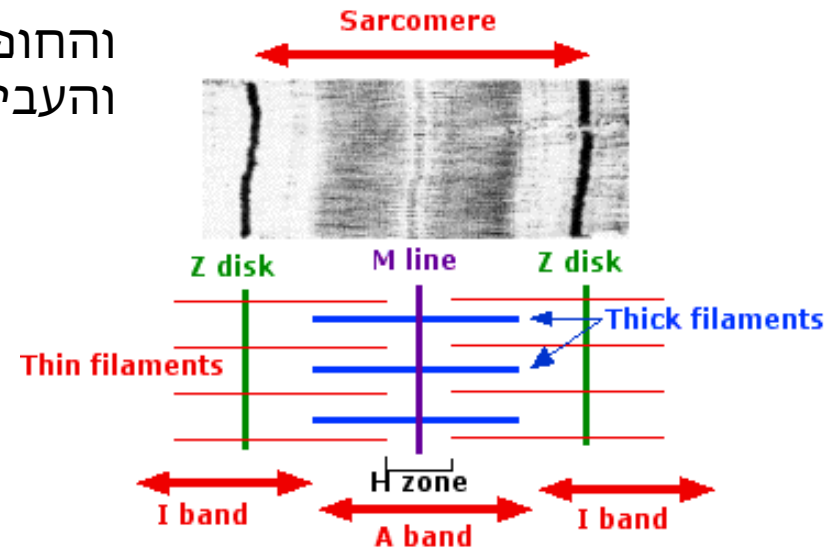
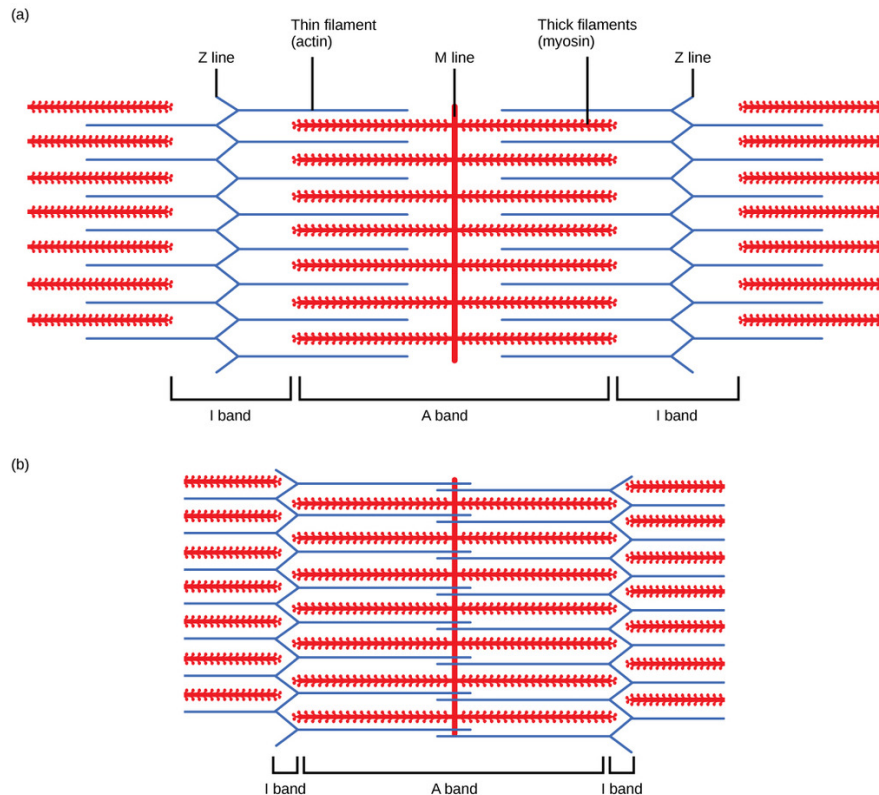


**Jean Dausset**

1954 מגלה כי עירוידם גורם לפעמים ליצירת נוגדנים.  
מגדיר HLA human leukocyte antigens מושג histocompatibility

## Hugh E. Huxley & Jean Hanson and, A. Huxley & R. Niedergerke

1954 מגלים, בנפרד, מקריסטלוגרפיה ומיקרוסקופית אלקטרוניים של סיבי שרירים כי בהתכווצות שריר אזור סיבי האקטין "מתקצר". הניחו, בניגוד למחשבה פשוטה של התכווצות כמו קפיץ, שהפילמנטים הדקים של אקטין נקשרים בגשרים אל הפילמנטים העבים של מיוזין ונמשכים בפעולת ratchet - מודל הסיבים המחליקים 'sliding filament, model', התמיכה המרכזית במודל זה הוא שיעור הכוץ הגדול, והחופפות גדילה בין הסיבים הדקים (אקטין) והעבים (מיוזין)



### **Marianne Grunberg-Manago & Severo Ochoa**

1955 גילוי האנזים polynucleotide phosphorylase המסנתז שרשרות חומצות גרעין.  
אח"כ גילו שתפקידו לפרק RNA

### **Arthur Kornberg & Severo Ochoa**

סינטזה במבחינה 1955 DNA polymerase enzyme  
נובל לשניהם ב-1959

### **Walter Sampson Vincent**

1955 מגלה חלק קטן של מולקולות RNA העוברות מהגרעין לציטופלזמה קרא להם transfer RNA. מאוחר יותר באותה שנה הניח קריק שקיימת מולקולת תיאום בין רצף ה-RNA לבין חומצות האמינו, והוכח כי זה אותו tRNA

### **Fred Sanger**

1955 סיים ריצוף חומצות האמינו של אינסולין מפרה. הריצוף לא היה מחזורי- ולכן דורש קידוד הרצף.

### **Neils Kaj Jerne**

1955 מציע ברירה טבעית לנוגדנים: תאי עובר מייצרים מגוון רחב של נוגדנים. אלה הנקשרים לאנטיגנים עצמיים (או כאלה שהוכנסו לעובר) נעלמים. תהליך זה קורא בטימוס. מאוחר בהתפתחות, אנטיגנים זרים נקשרים לנוגדנים ומוצאים מהמערכת, אך גם גורמים ליצירה של נוגדנים נוספים כאלה, וזו הסיבה לתגובה המשנית המהירה. מאוחר יותר זיהה את שוי המשקל של תאי D ו-B שהפרתו ע"י קישור אנטיגן מביאה ליצירת נוגדנים. קיבל נובל ב-1984 עבור נוגדנים מונוקלונאליים עם מילשטיין וקוהלר.



### **Lester Goldstein & Walter Plaut**

1955 העבירו גרעינים מסומנים רדיואקטיבית בין אמבות והראו ש-RNA נוצר בגרעין ויוצא לציטופלזמה.



### **Paul Zamecnik & Hoagland**

1955 מיקרוזומים מייצרים חלבונים בציטופלזמה. החלבון משתחרר מ-RNA. פרנסיס קריק הציע שהם דומים לוירוסים המכילים RNA (המקביל ל-DNA) בגרעין, וחלבונים



### **Élie Wollman & François Jacob**

1955 מוצאים שבחישה של תרבית בקטריות (וכך מניעת מגע ביניהן) עוצר העברת גנים בזוג. מהירות הבחישה מאפשרת שליטה על כמות העברת הגנים בין בקטריות.



### **Arthur Pardee & Rose Littman**

1955 יוצרים רמה גבוהה של מוטציות בפאגים ע"י 5-bromouracil (אנלוג של טימין). מדגים חשיבות הקשר היציב בין שני סיבי ה-DNA לשמירת הגנום ממוטציות.



### **Christian de Duve et al**

1955 מציעים קיום ליסוזום. הקשור לממברנת התא ומכיל אנזימים הידרוליטיים (משחררי מים): סל האשפה של התא. מגלים פרוקסיזום peroxisome החשוב ביצירת אנרגיה משרשרות שומנים ארוכות. נובל ב-1974 עם פלדה וקלוד על מבנה התא והאורגנלות שבו.



### **Oliver Smithies**

1955 משתמש בג'לים של עמילן להפרדת חלבונים

### **Leo Hurvich & Dorethea Jameson**

 1955 על סמך קיום שלושה סוגי תאים חרוטיים cone cells ברטינה long Middle Short waves  
תיאורית ראית עצמה וצבע מהפרשי תגובת התאים

### **Waddington**

 1956 מדגים בזבוב ברירת תכונה המופיעה בתגובה ללחץ סביבתי ויכולה להשתלב בגנים המורשים  
1942 רעיון התיעול באבולוציה כתגובה לגירוי סביבתי (מבלי לחכות למוטציות)

### **Heinz Fraenkel-Conrat & Gerhard Schramm**

 1956 באופן בלתי תלוי מראים ש-RNA של וירוס הטבק המוזאי, TMV, משכפל את עצמו וגורם למחלה

### **Élie Wollman & François Jacob**

 1956 מפה גנטית של כרומוזום בקטרית הקולי. מראים שאחרי כניסת הכרומוזום מהתא הנותן למקבל יש שני סטים של גנים לכמה שעות עד לחידוש החלוקה

### **Vernon Ingram**

 1956 מראים בכרומוטוגרפיה ואלקטרופורזה בגלים כי המוגלובין נורמאלי וחרמשי שונים ברצף חומצות האמינו שלהם בגלל מוטציה בגן.

### **Paul Berg and about the same time Zamecnik, Mahlon Hoagland, Robert Holley**

 1956 האנזימים היוצרים פפטידים מחומצות אמינו זקוקים ל-tRNA בודדו 20 סוגים לכל חומצות האמינו, הולי מצא את הרצף והראה שקצה אחד של ה-tRNA מכיל - adenine אליהם מתחברת החומצה האמינית.

### **Ken Volkin & Larry Astrachan**

1956 אינפקציה של בקטרית קולי בוירוס T4 משעבדת את מנגנוני הבקטריה לייצר את חלבון הוירוס מה-DNA שהוא מזריק. זה נעשה ע"י ייצור mRNA מה-DNA של הוירוס (השונה בתכולת הבסיסים). האינפקציה אינה מגדילה משמעותית את כמות RNA בבקטריה - בניגוד להיפוטזיה שהריבזום מ-RNA אחד יוצר חלבון אחד. ל-mRNA זמן חיים קצר.

### **Christian Boehmer Anfinsen**

1956 מבין כי המבנה התלת ממדי של חלבונים מוכתב ע"י הרצף שלהם. נובל לאנפינסן ב-1972 על ריבונוקליאז (החותך RNA לחתיכות קטנות)

### **Steven Szara**

1956 סינטיזה של dimethyltryptamine או DMT - רעל פסיכודאלי חזק.

### **Arthur Kornberg**

1957 מבודד DNA-פולימרז, הראשון בין שלשת האנזימים המשכפלים DNA. האחרים אנזימי פתיחת הסליל הכפול, ותיקון טעויות. נובל ב-1959

### **Melvin Calvin**

1957 מגלה ספין אלקטרון לא מזווג - רדיקל חפשי - הנוצר בפוטוסינטיזה

### **E. W. Sutherland & T. W. Rall**

1957 מבודדים cAMP או isolated cyclic adenosine 5'-monophosphate המעביר מסרים לתוך התא מקישור הורמונים לממברנה. נובל ב-1971 על מכניזם פעולה של הורמונים

**Frank Macfarlane Burnet**

1957 מודל בחירת שבטים בתגובה חיסונית

**1957**

גילוי האינטרפרון

**1958–62**

leukocyte antigens גילוי אנטיגנים על כדוריות דם לבנות

פענוח מבנה הנוגדן

**James Gowans**

1959 גילוי מחזור הלימפוציטים – כדוריות דם לבנות עם גרעין (מסוג B או T)

**Peter Nowell**

1960–1 אקטיבציה וריבוי לימפוציטים בתגובה ל-antigenic lectins-phytohemagglutinin

PHA

glucocorticoids ועצירת התהליך ע"י גליקוקורטיקואידים

**F.C.A.P. Miller**

1961–2 גילוי מעורבות הטימוס במערכת החיסון התאית



### **David Talmadge & Burnett**

 1957 שניהם באופן בלתי תלוי הבינו: לימפוציטים (ולא הסרום) "זוכרים" תגובה חיסונית ונושאים קולטנים על פניהם. (תיקון להנחת Jerne) הבחירה השיבטית של לימפוציטים בתגובה לאנטיגן מביאה לתגובה החיסונית. השיבוט נוצר מהיפרמוטציות, כל שבט מייצר נוגדן, המערכת האימונית מבדילה בין זר לעצמי, וסיבולת עצמית sefl-tolerance מתפתחת בגיל צעיר ע"י חיסול לימפוציטים לעצמי.

### **Daniel Koshland - Induced fit**

 1958 מודל התאמת מפתח למנעול – לפעולה האנזימטית של חלבונים לסינטיזה של התוצרים. חשיבות הגמישות של מבנה החלבון לקישור המצע ושחרור התוצר.

### **Albert Bruce Sabin**

 1958 ווקסין מוירוס חי נגד פוליו poliomyeltius הנלקח בפה. החליף את חיסון סלק בהזרקתו. היה נשיא מכון וייצמן בשנים 1969–72

### **Albert H. Coons**

 1958 מראה שתא אחד מייצר נוגדן אחד

### **Gustave J. V. Nossal & Lederberg**

 1958 עובדים במעבדת בורנט ומראים שלימפוציט מייצר נוגדן בודד. לדברג מבין שיש צורך מתמשך במשך כל החיים בגוון של ייצור נוגדנים, ושגירווי חוזר בזמנים שונים צריך להבחין בין "עצמי" ל"זר" שאינו עצמי.



### **Élie Wollman & François Jacob**

1958 מתאר "אפיזום" קטע DNA מעגלי היכול להשתלב וגם לצאת מהכרומוזומים, ויכולים להשתכפל בנפרד או עם הכרומוזום.

### **Hofman**



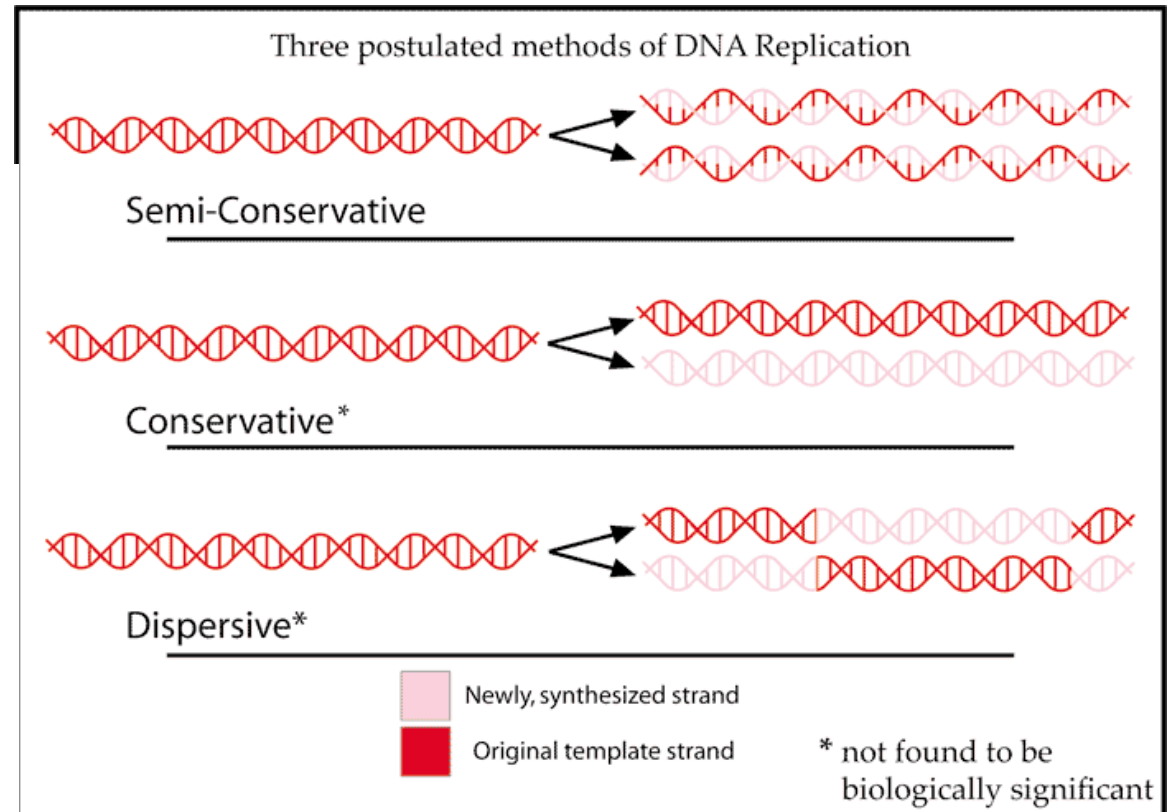
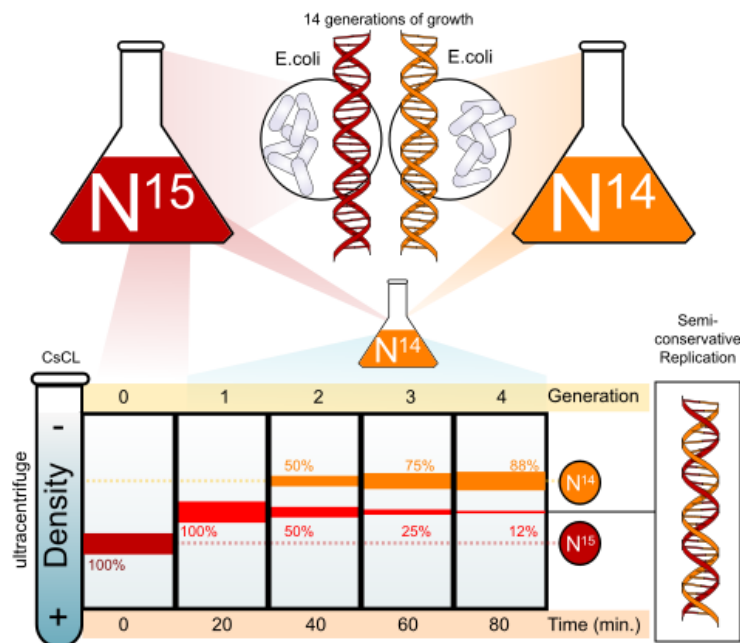
1958 מבודד את החמר הפעיל בפיטריה psilocybin הדומה לסרוטונין – serotonin

# Matthew Stanley Meselson & Franklin W. Stahl

1958 שכפול DNA הוא סמי-קונסרבטיבי

גידלו בקטריות על  $^{15}\text{N}$  והעבירו ל-  $^{14}\text{N}$

ואז מודדים צפיפות בצנטרפוגה - (חוק ארכימדס בגרדיאנט  $\text{CsCl}$ ) ואחרי חלוקה רואים שכל ה- DNA פחות צפוף, ולא חצי כבד וחצי צפוף)



**David L. Nanney**

1958 בעבודה בטטרהימנה (פרוטזואה) מבחין בשתי מערכות בקרה: גנטית ואפי-גנטית

**Noel L. Warner & Aleksander Szenberg**

1959 מבצעים נסיונות המובילים לאיפיון תאי T ו-B, טיימוס ותאי bursa בצפורים  
(הנוצרים במח העצם)

**Pardee, François Jacob, & Jacques Monod**

1959 נסיון המבסס אופן הסינטיזה של חלבונים: רגולציה ברמת הגן, וברמת הריבוזום.

**Edmond H. Fischer & Edwin G. Krebs**

1959 מבודדים את הקינז הראשון: פוספורילציה שח חלבונים. נובל ב-1992

**Rodney R. Porter**

1959 בעזרת אנזימים פרוטאוליטים מפרק נוגדנים לשלשה חלקים: שניים שקושרים  
עדין אנטיגן-Fab ואחד הניתן לגיבוש-Fc. גם מיין קבוצות של נוגדנים: IgG, IgD, וכו'

**Gerald M. Edelman**

1959 משתמש במחזרים לפצל קישרי גפרית S-S בשרשרות פפטידים בחלבונים, ומראה  
שנוגדן גמה-IgG הנפוץ ביותר בדם יונקים, בנוי מכמה פפטידים היוצרים אזורים בנוגדן  
והניתנים לריצוף. לקצר light chain אזור קבוע ואזור משתנה, והארוך heavy chain מכיל  
שלשה אזורים משתנים ואחד קבוע ומשותף לכל הנוגדנים. גם האזורים הקבועים וגם  
המשתנים בנויים מריצופים הומולוגים.

אדלמן ופורטר מקבלים נובל ב-1972 עבור מבנה הנוגדנים



### **Bengt Samuelsson & Sune Bergström**

1959 מבודדים פרוסטגלנדינים prostaglandins שרשרות שומניות הנמצאות בהרבה תאים בגוף, ומתפקדות בהתאם לרצפטור הקשור אליהם. למשל במערכת הדם – מונעים יצירת קרישי דם.



### **Elias J. Corey**

שנות ה-60 פיתוח retrosynthetic analyses סינטז מבנה ביניים (precursor) פשוט יותר בדרך למטרה. בעיקר שימוש ל-eicosanid כגון: prostaglandins, prostacyclins, leucotrienes



### **H. Sherwood Lawrence**

1959 מציע שגורמי זיהומים מתחברים לנוגדנים sefl+x ומפעילים לימפוציטים לייצר קולטן ספציפי לקומפלקס



### **Crick, Sydney Brenner & François Jacob**

1960 משערים קיום mRNA – וזו המולקולה שייצורה מודחק לצורך עצירת ייצור חלבונים. יחד עם Meselson בודדו אותה.



### **Jacques Monod & François Jacob**

1960 "המודל הפתוח" – בגנום אופרטורים ופרסורים השולטים בתכנית ייצור החלבונים. במקרים רבים התוצר הסופי עובד על המנגנון בהיזון חוזר feedback

### **S. Weiss, J. Hurwitz, Audrey Stevens & J. Bonner**

1960 גילו באופן בלתי תלוי RNA Polymerase בבקטריות: פילמור בעזרת DNA

## גילוי mRNA

מה שידוע ב-1960 שה-DNA יושב בגרעין, בציטופלזמה, ושם גם מסונטזים החלבונים בקשור לריבוזומים (המכילים RNA). ברור לכן שה-DNA אינו יכול לשמש כמצע לסינטיזה של חלבונים. אושר גם קשר בין רמת ה-RNA בציטופלזמה לבין כמות החלבון שנוצר. היתה השערה מקובלת שה-RNA איכשהוא מעניק לריבוזום את הספציפיות לייצר חלבון מסויים, ולכן לכל חלבון ריבוזום משלו.

ב-1957 Arthur Pardee, François Jacob, and Jacques Monod ערכו את נסיון הבא: גן Lac מבקטריות קולי "זכריות" Hfr הוכנס לקולי Lac-minus "ניקבי" F-minus והתברר שייצור החלבון החל באופן מיידי, באופן שלא תאם עם ייצור של ריבוזומים חדשים המיוחדים לגן שהודבק. הם הניחו שיש מולקולת ביניים בין ה-DNA לחלבון, וקראו לה X. בדווח בכנס באמצע 1960 התוצאות לא הרשימו את הקהל. בפגישה סמוך אח"כ בקמברידג' דווחו נסיונות של Pardee and Monica Riley שהטעינו פוספט רדיואקטיבי בגנים, וכשהועברו לבקטריה והגנים התפרקו אחר הפירוק הרדיואקטיבי הופסק גם ייצור החלבונים. כביכול תמיכה בקשר ישיר DNA לייצור החלבון, אך כשהוזכרו נסיונות של Elliot Volkin and Lazarus Astrachan

שהדגימו מולקולות RNA הדומות בריצופן ל-DNA אך מתפרקות במהירות (בנוסף למולקולות היציבות בתוך הריבוזומים) הסכימו כולם שאולי ה-RNA הלא יציב הוא ה-X והריבוזום רק "קורא" את ה-RNA ומייצר חלבון לפיו.

ג'קוב וברנר הוזמנו לקלטק ובעזרת Matt Meselson סימנו ריבוזומים באיזוטופים  $^{15}\text{N}$  and  $^{13}\text{C}$  והבקטריות הועברו למדיום רגיל  $^{14}\text{N}$  and  $^{12}\text{C}$  ומיד הודבקו בפאג העוצר יצירת חלבוני הבקטריה ומשעבד אותה לייצור חלבוני הוירוס בלבד. והם אכן בודדו ריבוזומים כבדים (בצנטרפוגציה) (לא אחרי שהריבוזומים התפרקו הגרדיאנט הצזיום, וסידני ברנר גילה שתוספת מגנזיום תייצב אותם) והראו שהם נושאים את ה-RNA מהוירוס.



**Jerne**

1960 אפיטופ – דטרמיננטה אנטיגנית, ופרהטופ – אתר הקישור של נוגדן



**Julius Marmur & Paul Doty**

1960 פתיחת שתי שרשרות הבסיסים ב-DNA – דנטורציה – הוא תהליך הפיך:



**David Phillips**

1960 פיליפס פותר מבנה האנזים ליזוזים (קריסטלוגרפיה, heavy atom derivatives)



**Max Perutz & John Kendrew**

1960 פותרים מבנה המוגלובין ומיוגלובין לאחר 23 שנות עבודה של פרוץ.



**Joan Oró**

1961 מצא כי ריכוז גבוה של אמוניום ציאניד במים יוצרים את הניוקלאוטיד אדנין – ראשית החיים



**Crick & Sydney Brenner**

1961 מוטציות הזזה בהוספת או הורדת בסיס אחד או שניים, אך לא שלשה – Shift mutation

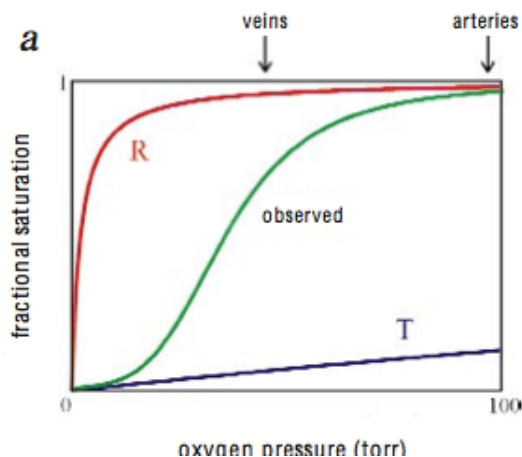


**Peter Mitchell**

1961 שינוי ריכוזי הפרוטונים (גרדיאנט) הוא מקור האנרגיה לסינטיזה של ATP במיטוכונדריה

## הימוגלובין – מביוכימיה לביופיזיקה (בעקבות מאמר של ביל איטון, NIH)

חלבונים נחשבו קולואידים – צבר של מולקולות בגודל לא מוגדר במדויק השיטות הביופיזיקאליות שפותחו בתחילת המאה ה-20 הוכיחו שחלבונים הם מולקולות. לחץ אוסמוטי פיזור אור



אולטרה-צנטרפוגה אנליטית

הגיבוש של חלבונים במבנה אטומי מחזורי תלת-ממדי מסודר המוכיח שתת-היחידות אחדות.

**Christian Bohr 1904**

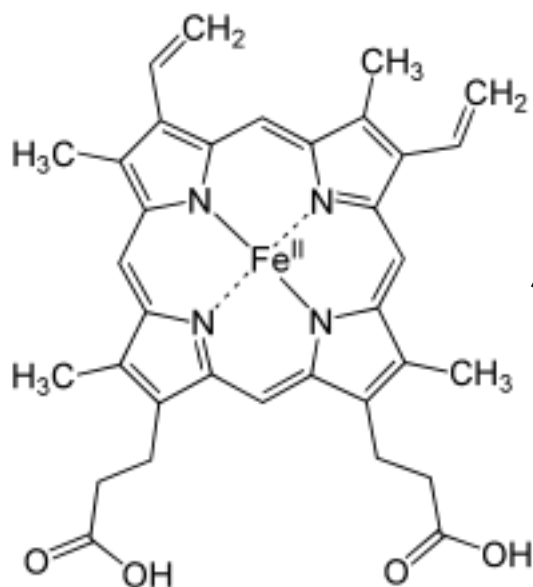
אביו של הפיזיקאי הידוע מודד קישור חמצן להמוגלובין, ומראה עקומת קישור סיגמוידית (קואופרטיבית) במקום הפרבולית לקישור לאתר "רגיל", כן הראה ירידה בקישור בנוכחות  $\text{CO}_2$  ובכך הסביר את תפקוד ההמוגלובין כנושא החמצן מהריאות לשרירים ולכל חלקי הגוף.

האם תוכל להסביר יתרון העקומה הסיגמוידית?

**1943 Gilbert Adair**

במידות לחץ אוסמוטי קבע שמשקל מולקולארי של המוגלובין 67,000 g/mole

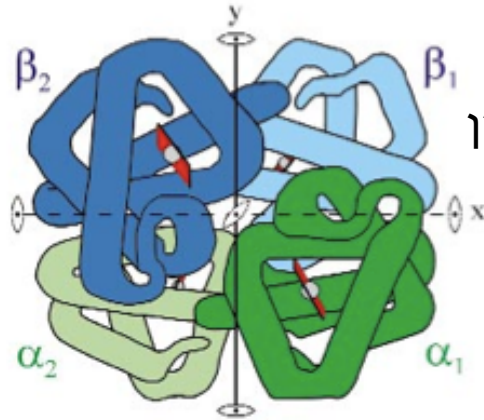
מאחר והיה ידוע שיש מול ברזל ל-17,000 גרם של חלבון: המוגלובין מכיל ארבע תת יחידות שבכל אחת אטום ברזל, והוא הניח שקבוע הקישור של הברזל לחמצן עולה ככל שיותר חמצנים על ההמוגלובין כבר קשורים.





## הימוגלובין (המשך) Linus Pauling

1935 הציע שהאינטראקציה (הוא שער אינטראקציה אלקטרונית ישירה) בין ארבעת קבוצות ה-heme היא הגורם לקישור קואופרטיבי.



Max Perutz

1970 אחרי 30 שנים פתר את המבנה האטומי של מיוגלובין והמוגלובין ואכן הראה שבקישור חמצן שתי תתי היחידות  $\beta$  מתקרבות.

Jacques Monod & Jean-Pierre Changeux, Daniel Koshland

הציעו קואופרטיביות בפעילות אנזימים עם כמה אתרי קישור בגלל שינוי קונפורמציה "ריבעונית" – אפקט אלוסטירי. פרוץ אכן הראה בעזרת קריסטלוגרפיה שקישור חמצן להמוגלובין גורם לברזל לזוז

ממישור ה-heme, משחרר פרוטון, פותח קשר יוני (salt bridge), ומעביר שינוי דרך מבנה סליל- $\beta$  בתת-יחידות.

פתרון המבנה האטומי של המוגלובין גם הסביר יצירת פולימרים של המוגלובין ללא חמצן במוטנט שגורם לאנמיה חרמשית – ההסבר המולקולארי הראשון למחלה.

אולם עלו שאלות כמותיות בדבר ההשפעה שהקשרים בין מולקולות ההמוגלובין בגביש משפיעים על הקונפורמציה. מחקרים רבים מאז נעשו כדי להבין את הקינטיקה של קישור החמצן, ומודלים של דינאמיקה מולקולארית חושבו בהסתמך על המבנה (פרס נובל לשטח זה ניתן ללוית, וורשל וקרפלוס ב-2013).

**Robert Burns Woodward**

1960 סינטז כלורופיל.

**Robert MacArthur et al.**

שנות ה-60 מפתחים מודלים אקולוגיים למשל לנמלים

**Ilya Prigogine**

שנות ה-60 תיאוריה של חיים כגופים בולעי אנרגיה ומייצרי סדר – dissipative structures

**Benjamin D. Hall & Sol Spiegelman**

1961 מאששים תוצאות קודמות של Volkin's and Astrachan כי mRNA נושא מסר ספציפי (ייחודי לכל חלבון)

**Marshall Warren Nirenberg & Heinrich Matthaei**

1961 ע"י תוספת RNA מלאכותי polytidylic acid לתמיסה מסנטזת חלבונים cell-free מצאו את שלשת הבסיסים המקודדים לחומצת אמינו פניל-אלנין.

**Brenner, Ochoa, Crick, and others.**

1961 זיהוי שאר הקודונים

**Peter Mitchell**

1961 מניח צימוד בין מפל היונים על הממברנה של תא פוטוסינטטי, לבין פוספורילציה  
chemiosmotic hypothesis

**Wigner**

1961 מציע ששיכפול עצמי אפשרי במכניקה קוונטית, ויצירת חלבון ספונטאנית אינה  
סבירה.

**David Hubel & Torsten Wiesel**

1961 מצאו בחתול מורדם שקליפת הראיה visual cortex במוח מראה פעילות למרות שגלי  
המוח הם של חתול ישן. מאוחר יותר הראו שהעין מגיבה לגבולות בשדה ולא לאור אחיד.  
נובל – 1981

**Roger W. Sperry**

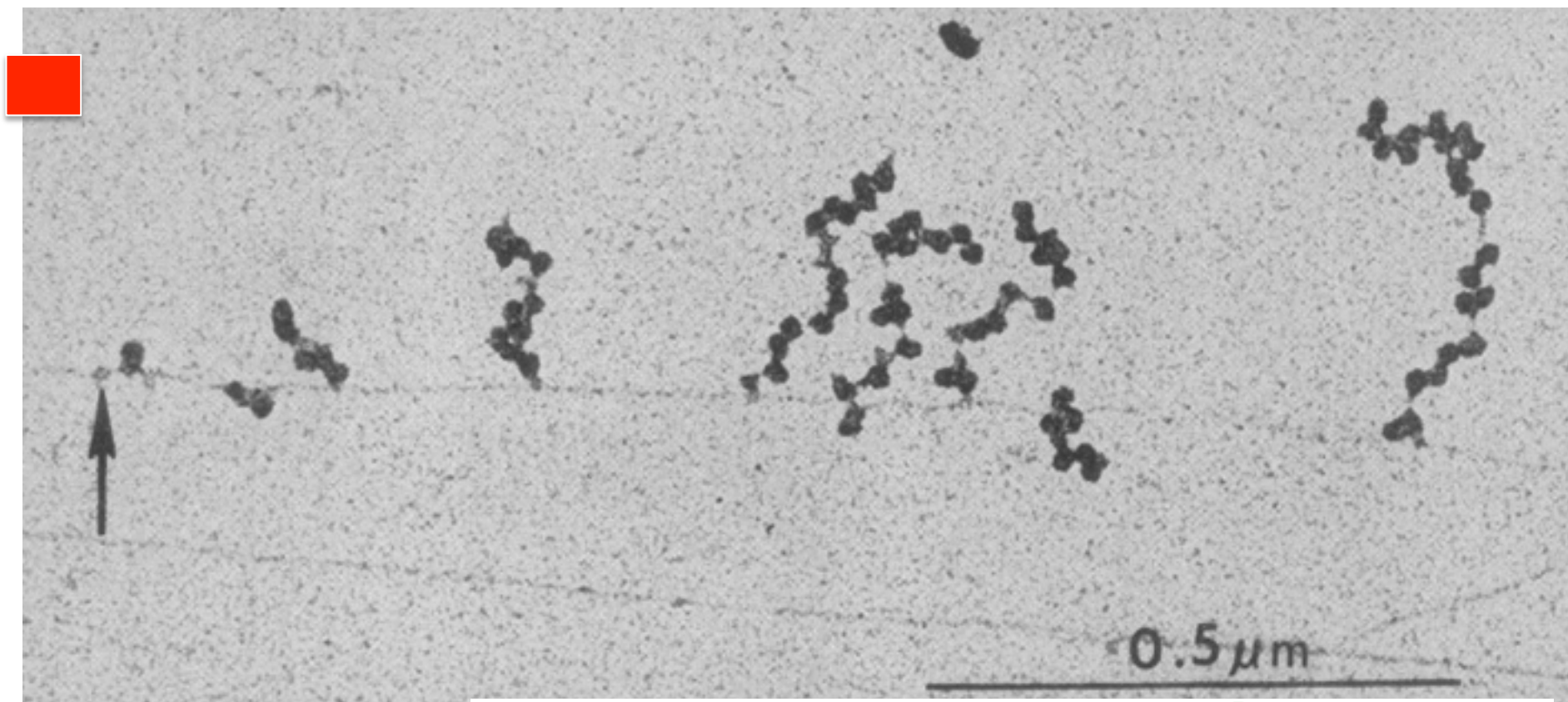
1961 חצאי מוח שהופרדו יכולים ללמוד להגיב תגובות שונות.  
נובל – 1982

**Richard C. Lewontin**

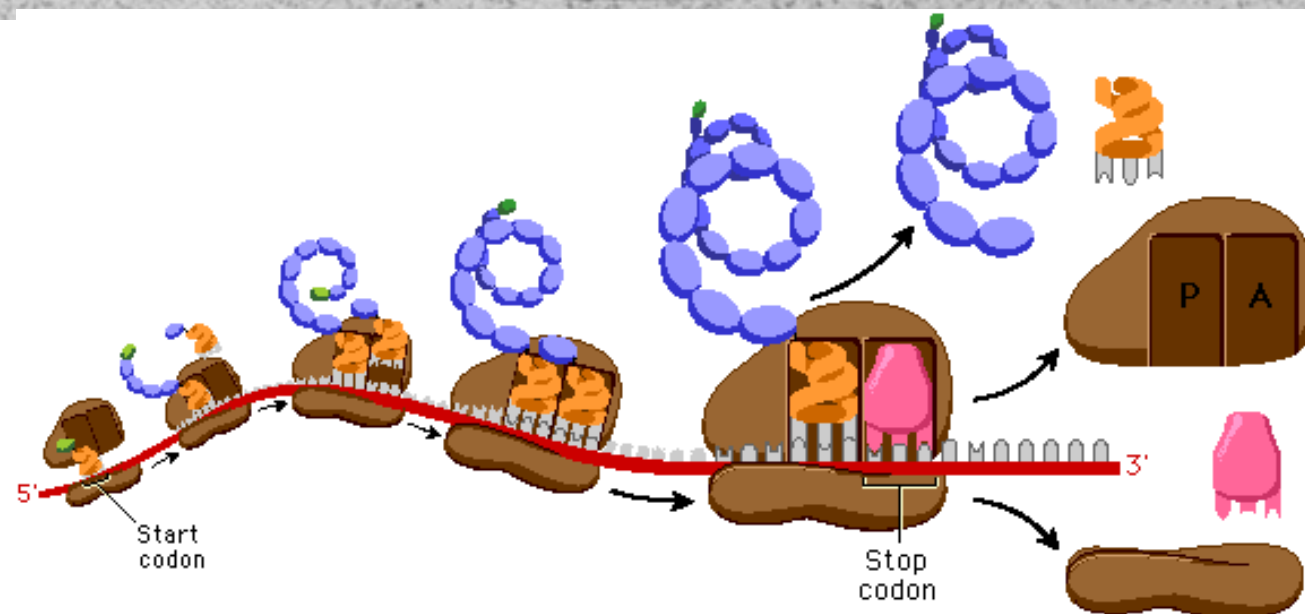
1961 משתמש בתורת המשחקים לסימולציה של אבולוציה ואסטרטגיות השרדות.

**Holland**

1961 הסתגלות דורשת מנגנון היזון חוזר



במיקרוסקופ אלקטרוני  
מיקרוזומים  
(ריבוזומים)  
ופוליזומים



## הקוד הגנטי

מה חסר עכשיו? פיענוח הקוד הגנטי שמעביר DNA לשרשרת חומצות אמיניות הכלים שפותחו בבקטריות משמשים בפיצוחו

קוד מ-4 בסיסים ל-20 חומצות אמינו דורש לפחות 3 אותיות אבל  $4^3 = 64 > 20$   
האם הקוד חופף? רצפים של חלבונים הראו שלא תיתכן חופפות (Sydney Brenner)  
אך לא היו מספיק רצפים של חלבונים ו-DNA כדי לפצח את הקוד  
הפתרון - שימוש בבקטריות.

### Severo Ochoa & Marianne Grunberg-Manago

1955 מבודדים את האנזים הראשון מ "cell-free system" הקשור בסינטיזה של חומצות בסיס:  
מכיל RNA

### Charles Loe, Audrey Stevens & Jerard Hurwitz

1960 מעתיק RNA מ-DNA: פולימרז RNA

### Severo Ochoa

1961 פיתח תרחיף ללא בקטריות לפילמור פולי-ליזין שנוצר מ-AAA... ופולי-פרולין מ-CCC...  
נובל עם ארטור קורנברג ב-1959

### Marshall Nirenberg & Heinrich J. Matthaei

1961 שימוש בתרחיף ללא בקטריות חיות ...UUU יצר שרשרת בה אלנין חוזר על עצמו

### J. Heinrich Matthaei

1961 זיהוי הקודון של פנילאלנין (UUU) שימוש באנזימים מבקטריה ליצור DNA ברצף רצוי



### Har Gobind Khorana

1961 סרין-לוסין חוזרים מ- UCUCUCU  
שלש חומצות אמינו חוזרות מ- UACUACUA  
קודונים לסיום – UAG, UAA & UGA

עדין אין הוכחה ברורה שהקוד לא חופף



### Francis Crick, Sydney Brenner, Leslie Barnett & R.J. Watts-Tobin

1961 השתמשו בבקטריופאז' (וירוס בקטריאלי) T4 שהגן rII<sup>B</sup> בו בודד ורוצף  
ע"י הוספת provlavin שגורם להכנסת בסיסים לתוך הגן גילו שתוספת בסיס בודד, שניים או  
ארבע אינה מייצרת חלבון פעיל, אך כשנוספים שלשה בסיסים נוצר חלבון פעיל והוירוס  
משתכפל כרגיל. המושג של מוטצית "הזזת מסגרת" frame-shift



### Marshall Nirenberg, Philip Leder, Har Gobind Khorana, Sydney Brenner & Francis Crick

1961-7 במאמץ משולב פיצחו את הקוד הגנטי של טריפלט בסיסים homo&hetero

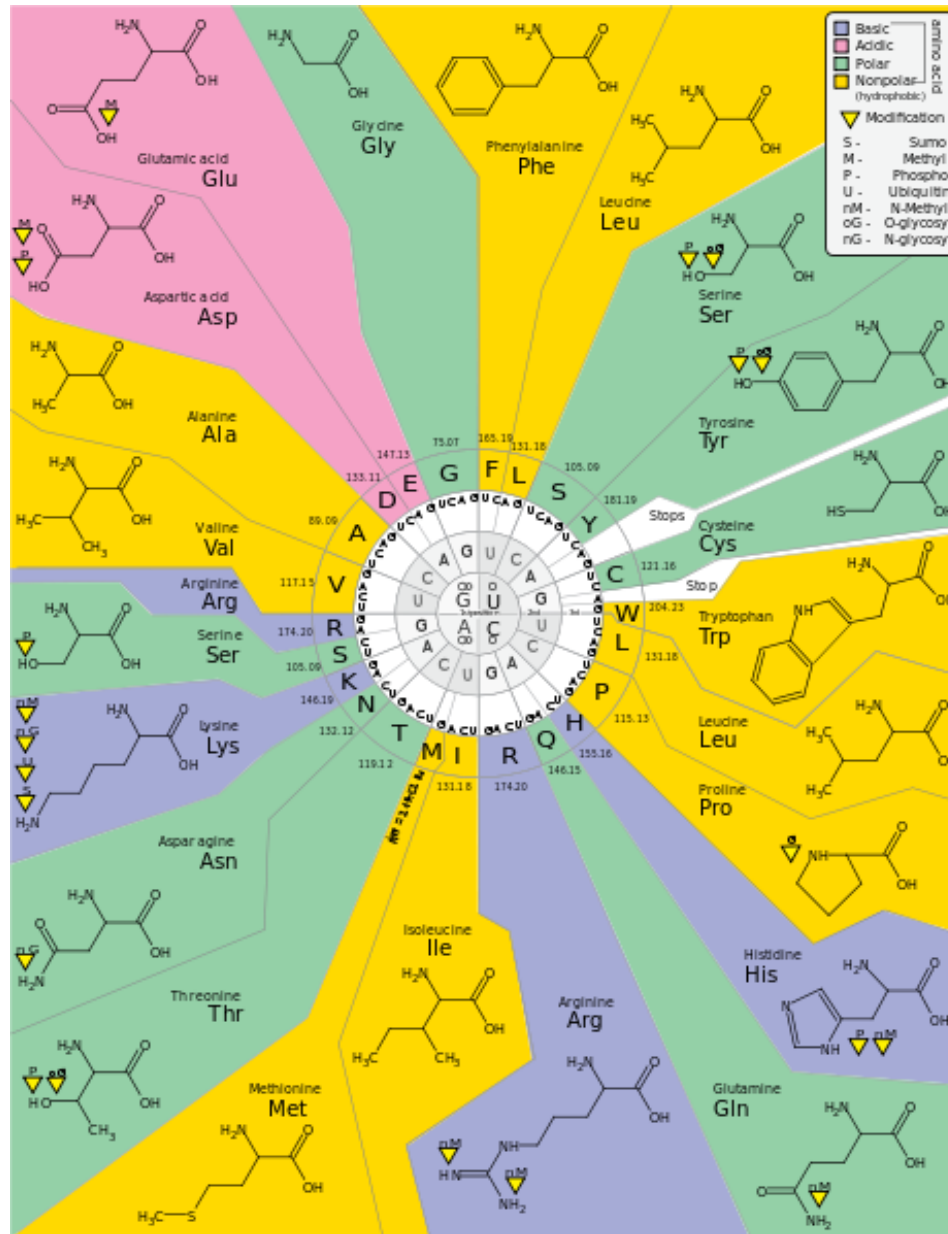


### Robert W. Holley, Har Gobind Khorana & Marshall W. Nirenberg

1963 פיענוח כל הטריפלטים של הקוד הגנטי הקושר רצף DNA לשרשרת חומצות אמינו  
נובל לשלשתם-1968



## 1962 הקוד מנוון אך חד ערכי



First base

|   |     | Second base |     |          |          |   |
|---|-----|-------------|-----|----------|----------|---|
|   |     | U           | C   | A        | G        |   |
| U | UUU | Phe         | UCU | UAU      | UGU      | U |
|   | UUC |             | UCC | UAC      | UGC      | C |
|   | UUA | Leu         | UCA | UAA Stop | UGA Stop | A |
|   | UUG |             | UCG | UAG Stop | UGG Trp  | G |
| C | CUU |             | CCU | CAU      | CGU      | U |
|   | CUC | Leu         | CCC | CAC      | CGC      | C |
|   | CUA |             | CCA | CAA Gln  | CGA      | A |
|   | CUG |             | CCG | CAG      | CGG      | G |
| A | AUU |             | ACU | AAU      | AGU      | U |
|   | AUC | Ile         | ACC | AAC      | AGC      | C |
|   | AUA |             | ACA | AAA Lys  | AGA      | A |
|   | AUG | Met         | ACG | AAG      | AGG      | G |
| G | GUU |             | GCU | GAU      | GGU      | U |
|   | GUC | Val         | GCC | GAC Asp  | GGC      | C |
|   | GUA |             | GCA | GAA Glu  | GGA      | A |
|   | GUG |             | GCG | GAG      | GGG      | G |

Third base



## François Jacob & Jacques Monod

transcriptional regulation 1961

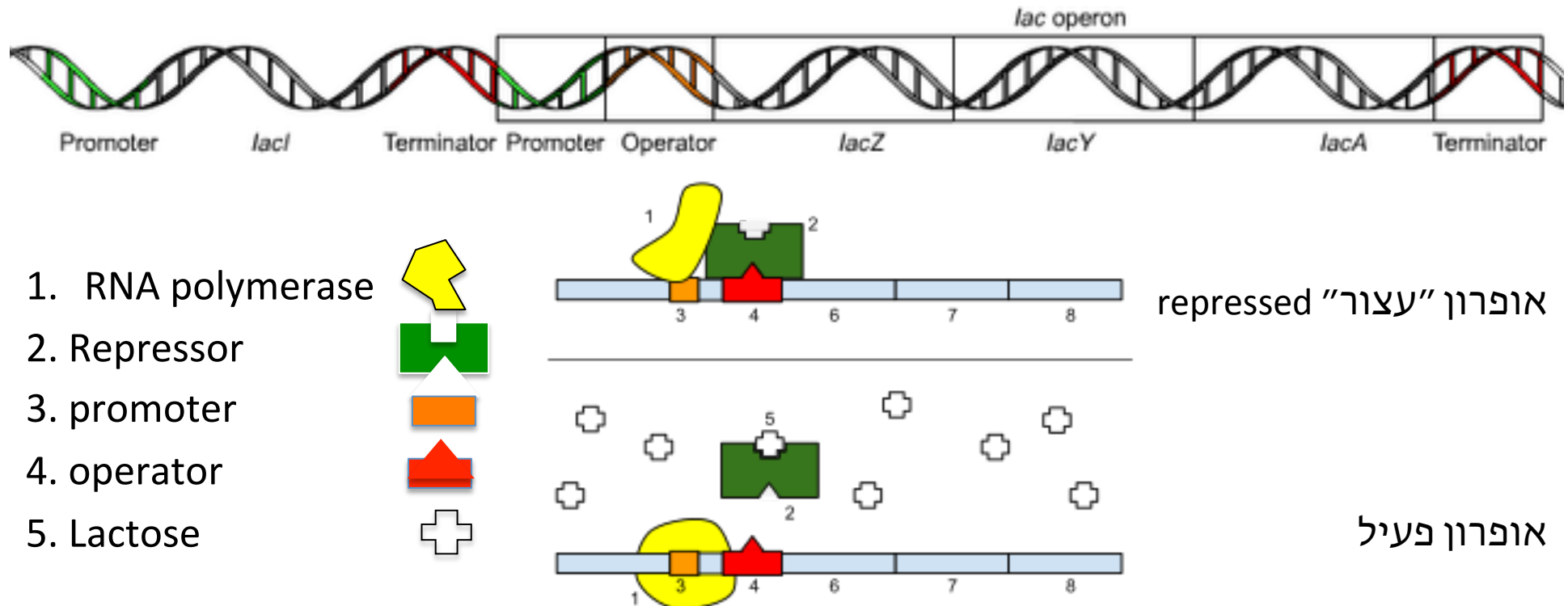
בקטריות ניזונות מגלוקוז, וקיומו מונע הכנסת לקטוז לתוך התא. וכשיש חוסר ממנו לקטוז נכנס לתא והבקטריות עוברות לצריכת לקטוז. לשם ביצוע המעבר המטבולי משועתק קטע DNA הנקרא "אופרון" ומכיל כל מה שדרוש לשינוי:

שלשה אנזימים הדרושים למטבוליזם- *lacZ lacY lacA*

"אופרטור" אליו נקשר חלבון רפרסור. כשריכוז לקטוז עולה הוא נקשר למולקולת לקטוז ומשתחרר מהאופרטור

"פרומוטור" אליו נקשר פולימרז שיכול להתקדם לאורך האופרון כדי לסנטז mRNA רק אם הרפרסור השתחרר מהאופרטור.

נובל- 1965 עם לבוב. André Lwoff





**Hans Ris**



1962 מזהה את הדמיון בין DNA של כלורופלסטים ושל ציאנובקטריה - בקטריה פוטוסינתטית

**Werner Arber**



1962 מנבא קיום אנזימים החותכים DNA באתרים עם רצף מסויים restriction endonuclease  
הבסיס להנדסה גנטית. נובל עם נתנס וסמיט ב-1978

**Mueller & Rudin**



1962 ייצרו ממברנה ליפידית דו שכבתית מלאכותית, נקראה ממברנה שחורה כי היא בלתי נראית

**Kauzman and Tanford**



1962 אפקט ההידרופוביות על קיפול ויציבות שרשרות חלבונים, חומצות אמיניות הידרופיליות על פני החלבון, הידרופוביות בפנים, ועל הרכבת הממברנה התאית.



**Max Perutz and John Kendrew**

1962 פרס נובל על מבנה תלת ממדי בכשר הפרדה אטומי של ההימוגלובין ומיוגלובין. המבנה מכיל סלילי אלפה



**Sune K. Bergström, Bengt I. Samuelsson and John R. Vane**

1962 לאחר זיהוי פרוסטגלנדינים ע"י שני הראשונים: ויין- הקשר לאספרין, התרופה העתיקה נגד כאבים חום ודלקות - העוצר ייצור פוסטגלנדינים. נובל לששתם ב-1982

**Edelman, Baruj Benacerraf, Joseph Gally et al**

1962-4 קישור ספציפי לנוגדן = רצף שונה של חומצות אמינו, והניחו שגם מבנה תלת-ממדי שונה.

**Christian Anfinsen, Edgar Haber et al**

הוכיחו שהמבנה התלת-ממדי אכן שונה (קיפול שונה). נוגדנים ניתן לפתוח ולקפל בחזרה  
הזמה סופית למודל המצע template hypothesis  
נובל לאנפינסן על ריבונוקליאז ב-1972

**Smithies**

1962 מציע שגוון הנוגדנים דורש שהחלק הכבד והקל בנוגדנים יתמזגו באופן אקרעי

**George D. Snell**

1962 זיהה את התנאים להשתלת רקמות – histocompatibility complex

**Baruj Benacerraf, Jean Dausset & George D. Snell**

1962 מבנה הנקבע גנטית וקובע את התגובה החיסונית. נובל ב-1980

**Neils Jerne & Albert Nordin**

1963 בדיקת כתם plaque assay לכימות תאים מיצרי נוגדנים התרבות  
1964-8

הבנת שיתוף הפעולה בין תאי D ל-B בתגובות מערכת החיסון

**Shinpea Kasakura, Louis Lowenstein, J. Gordon & L.D. MacLean**

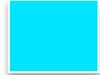
1965 גילוי תגובת לימפוציטים למיטוגן "Blastogenic Factor"

**E.F. Wheelock**

1965 ילוי אינטרפרון גמה, הפרשת אימונוגלובולינים

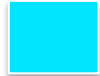
**Kimishige Ishizaka**

1967 זיהוי IgE כנוגדן המגיב



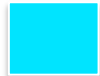
**William L. Elkins & Ronald D. Guttman**

1968 לוקוציטים מעורבים בתגובת הדחיה של שתל



**Theodore Brunner & Jean-Charles Cerottini**

lymphocyte cytotoxicity Cr51 release assay 1968

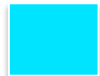


**1970 Peter Perlmann & Eva Engvall**

ELISA 1971

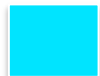
**David Davies et al.**

1972 מבנה תלת ממדי של נוגדן



**Rolf Zinkernagel & Peter Doherty**

T-cell restriction to major histocompatibility complex 1974





## קצת היסטוריה לנוגדנים

1798 הדגמת חיסון נגד אבעבועות Edward Jenner

השם - נוגדן - אנטיבודי ניתן ב-1891 ע"י Paul Ehrlich

**Kitasato Shibasaburō**

1890 גילה פעולת נוגדנים על רעלני (toxins) דיפטריה וטטנוס, וגרם לארליך להציע שאתרים על ממברנת התא נקשרים ספציפית (מפתח ומנעול) לגוף זר - אנטיגן, והקישור גורם לייצור נוגדנים לאנטיגן. הצעה זו נגדה את האמונה הרווחת שהנוגדנים מצויים קבוע בדם.

**Paul Ehrlich & Élie Metchnikoff**

1908 נובל ותרופה לסיפיליס ב-1910

**Michael Heidelberger & Oswald Avery**

1920 גילו שנוגדנים משקיעים טוקסינים, והוכיחו כי הנוגדנים הם חלבונים.

**Linus Pauling**

1940 אישר את הנחת ארליך בדבר משיכה כימית והתאמה מרחבית של אנטיגן לאנטיבודי (ע"י שינוי האנטיגן שמנע השקעתו)

**Astrid Fagreaus**

1948 גילה כי הנוגדנים נוצרים בתאי B בדם

**Gerald Edelman & Joseph Gally**

בשנות ה-60 בודדו את השרשרת הקלה בנוגדנים, ע"י פתחיחת הקשר הדו-גפריתי (סולפידי) S-S לשרשרת הכבדה.

**Rodney Porter**

הפריד  $F_{AB}$  מ- $F_C$  ע"י עיכול השרשרת הגמישה ביניהם. ביחד הם קבעו את המבנה והרצף של חומצות אמינו לנוגדנים. נובל לשלשתם - 1972.

בידוד החלק המשתנה  $F_V$  נעשה ע"י דוד גבעול.

עם השנים, בנוסף ל-IgM, IgG, IgA, IgD, IgE האחרון זוהה כמעורב בתגובות אלרגיות.

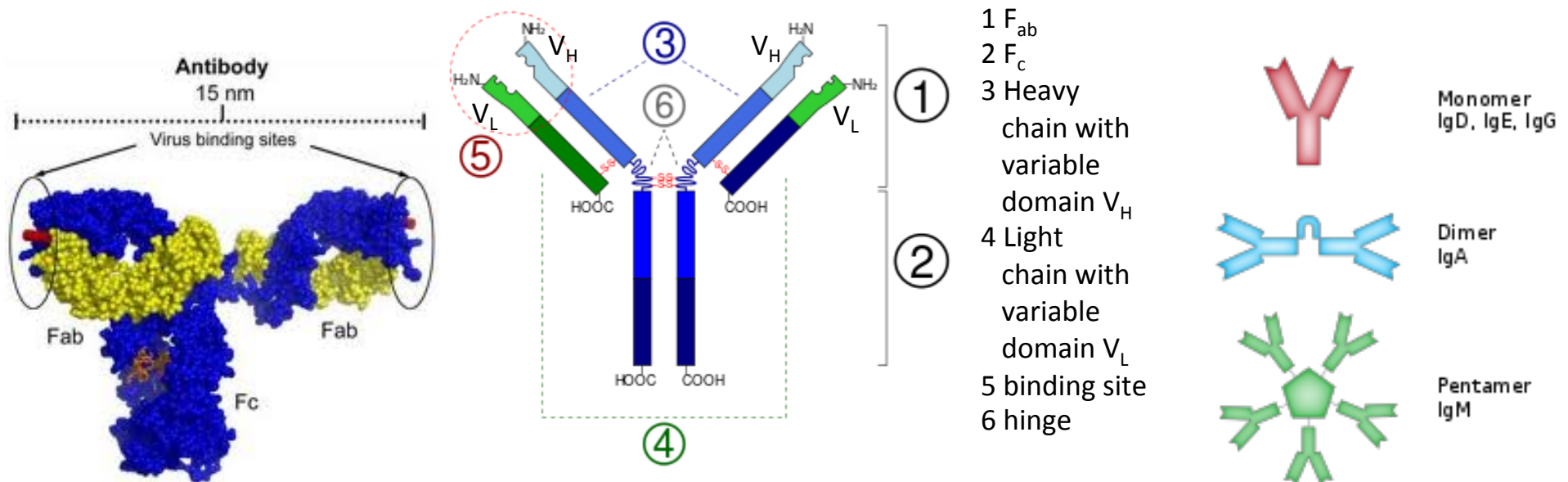
## Albert Coons

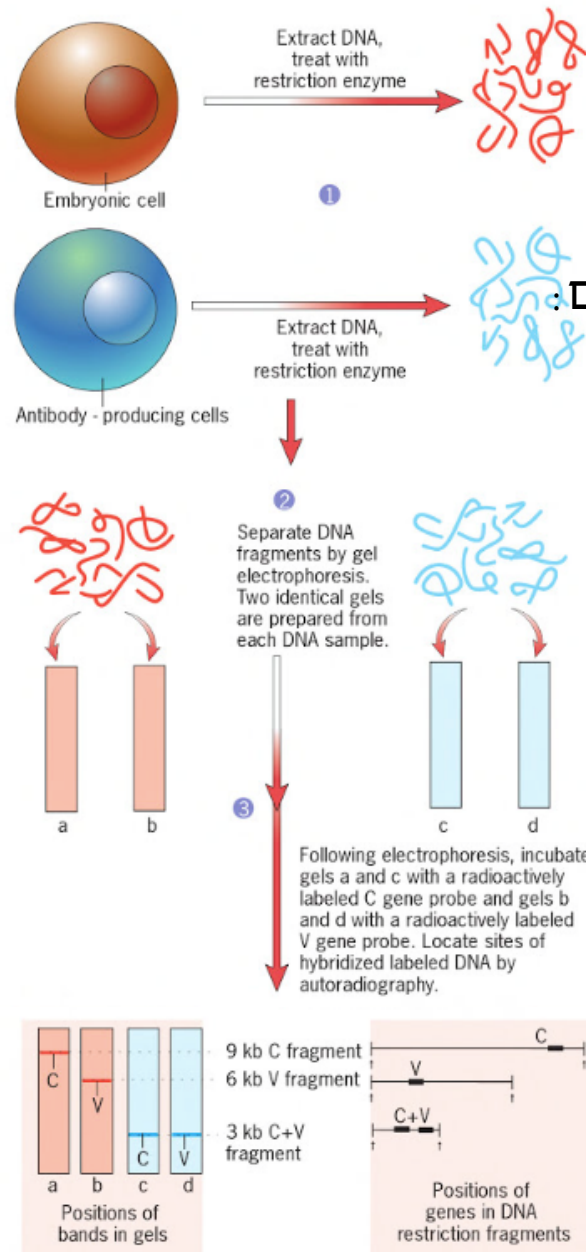
1941 השתמש לראשונה בנוגדנים מסומנים פלואורוסצנטית כדי לראות מיקומם של חלבונים בתא.

הרגישות של דימוי פלואורוסצנטי, עד כדי מולקולה בודדת, הפך שיטה זו לבסיס המחקרים בביולוגיה תאית, חקר רקמות ואמבריולוגיה, ומשמש במגוון עצום של שיטות איבחוניות ברפואה.

## George Kohler & Cesar Milstein

1975 נוגדנים מונוקלונאליים (ראה בהמשך)  
כיום טיפול בנוגדנים (Immunotherapy) נחשב לתחום מבטיח במלחמה בסרטן ובמחלות אחרות.





**William Dreyer & J. Claude Bennett**  
1965 מציעים "two gene-one polypeptide"

**Susumu Tonegawa** 1976  
מוכיח נסיונית רקומבינציה סומאטית של גן הנוגדנים:  
הנסיון שמראה ש-DNA המקודד נוגדן משתלב  
משני רצפי DNA רחוקים: gene splicing  
variable-Constant or V-C translocation  
מאפשר גוון עצום לנוגדנים.  
מיצוי DNA מתא עוברי ותא סרטני המייצר נוגדן  
חיתוכו באנזימי רסטריקציה,  
השריה עם סמנים רדיואקטיביים לרצפי C ו-V  
והפרדה באלקטרופורזה בגל מראה שהקטעים  
המכילים C ו-V בתא העוברי שונים ונפרדו בגל,  
אבל הקטעים המכילים אותם בתא המייצר  
נוגדנים זהים. המסקנה: שני קטעי DNA שהיו  
בקטעים שונים התאחדו.

הוכחה שהגן המשולב עובר לתאי הבת.  
פרמוטציות של 1000 מרצפים יכולים  
ליצור מליון קומבינציות של נוגדנים נגד  
אנטיגנים שונים.



**John. B. Gurdon**

1962 מדגים פלוריפוטנציה – תא ממזין שומר על כל האינפורמציה הגנטית: החליף גרעין ביצית מופרת של קרפדה בתא מעי של ראשן, וקיבל קרפדה נורמאלית.



**S. Cohen**

1962 בודד EGF פקטור גידול אפידרמי



**Michel Juvet**

1962 הראה שגלי מוח בשינה נשלטים מגזע המוח הפונטיני – pontine



**Rachel Louise Carson**

1962 מפרסמת "האביב השקט" – הסכנה מחמרי הדברה



1963 אליום

**Jerne**



1963 ממציא hemolytic plaque technique לסריקת מספר רב של תאי דם למציאת יצרנים של נוגדנים נדירים. הביא ליצירת נוגדנים מונוקלונאליים פרס נובל ב-1984 עם מילשטיין וקוהלר.



**Louis Leaky**

1964 זיהה את ההומו-הביליס



**Nirenberg & Phillip Leder**

1964 מצאו ש-RNA מלאכותי באורך של שלשה בסיסים מספיק לקישור הריבוזום ל-t-RNA המשלים



**Har Gobind Khorana**

1964 שיפר את הביוכימיה של סינטיסת שרשרות RNA ארוכות עם רצף חוזר על עצמו



**Charles Yanofsky**

1964 הגן והאנזים היוצרים טריפטופן בבקטרית קולי



### **Howard Temin**

 1964 הראו בעזרת וירוסי RNA שניתן לשכפל transcribe שרשרת DNA בכוון הפוך מ-RNA

### **William D. Hamilton**

 1964 תיאוריה של אבולוציה והתאמה שגורמת לשינוי תדירות גנים באוכלוסית הצאצאים

### **Ruth Sager**

 אמצע שנות ה-60 מוטציות לא-כרומוזמאליות באצות - כולן מועברות מהאם (בביצית)

### **Sonneborn**

 אמצע שנות ה-60 מנסיונות השתלה בפרמציום - הבסיס הגנטי לצורה (מורפולוגיה) נמצא בקליפה cortex

### **Eric R. Kandel**

 1965 מדגים הסתגלות סינפסות במערכת העצבים המרכזית CNS של חלזון הים (רכיכה) אפלזיה.  
שינויים כימיים ברמת הקולטנים הם הבסיס לזכרון.

### **Brenner et al**

 1965 קודוני עצירת שיעתוק שרשרת פוליפפטידית UAG and UAA

### **David Chilton Phillips**

1965-6 מבנה אטומי תלת ממדי של ליזוזים עם מולקולה קשורה העוצרת פעילותו (inhibitor) ברזולוציה של 2 אנגסטרומ. מדגימה מבנה משלים של אנזים והמלקולה עליה הוא פועל לפי ההנחה של קושלנד. – תחילת ביולוגיה מבנית

### **Jacques Monod, François Jacob & Jean-Pierre Changeux**

1965 עצירת פעילות אנזים ע"י התוצר הסופי דורשת אתר קישור נוסף על האנזים. מנגנון "אלוסטרי" – המסביר פעולה קואופרטיבית של אנזים: קישור למולקולה קטנה במקום אחד משרה שינוי פעילות באתר אחר. הרחבה להתאמת קישור באתר אחד. נובל לז'קוב מונו ולבוב ב-1965

### **1965**

יוצרים שלפוחיות ליפידים (vesicles) רב-שכבתיות. אינן מתאימות למחקר על ממברנת התא.

### **Norbert Hilschmann**

1965 ריצף את החלבון Bence-Jones שהוא השרשרת הקלה של נוגדן המופיע בשתן של חולי מיילומה, והראה שהוא מכיל רצפים משתנים.



**R. Bruce Merrifield & J. Stewart**

1965 מפתחים סינטיזה על פני כדורי פלסטיק לפפטידים, את המונומרים מוסיפים אחד אחד.



**Leonard Hayflick**

1965 –תאים מתחלקים רק מספר מוגבל של חלוקות Hayflick limit



1966 שימוש בטכניקה של Nirenberg's & Khorana

הקוד הגנטי לכל 20 חומצות האמינו פוענח, כולל הקודים המנוונים.



**Lewontin & J. L. Hubby**

1966 סקרו גירסאות של אותו חלבון בזבוב, והראו ש-15%–8 אתרים גנטיים הם הטרוזיגוטים



**George C. Williams**

1966 תומך בסיפרו בבחירה גנטית. גן הוא אינפורמציה תורשתית שיש לה בחירה חיובית או שלילית יותר מהירה מהשינויים המוטציוניים.



**Vincent Allfrey**

1966 אצטילציה של היסטונים

**Kimishige Ishizaka**

1966 גילוי סוג חדש של אימונוגלובולין – IgE האחראי לאלרגיות



**Lynn Margulis**

1966 התיאוריה האנדוסימביוטית – תא איוקריוטי נוצר מאיחוד תאים פרוקריוטים.



**Walter Gilbert & Benno Müller-Hill**

1966 הראשונים לבודד רפרסור. **Mark Ptashne** בודד רפרסור אחר, והראה שזו מולקולת A



**Terje Lømo**

1966 מצא כי שרשרת פולסים בתדירות גבוהה לגירוי יתרת המוח מגדיל לזמן ארוך את

המתח בסינפסות המערערות long-term potentiation

1973, **Timothy V. P. Bliss** and **Lømo** long-lasting potentiation



**Kwang W. Jeon**

1966–80 חוקר אינפקציה של אמבות ע"י חיידקים, ומגלה אמבות השורדות את המחלה בלי לאבד חיידקים.



**Jacques Oudin**

1966 אלוטייפ – חלבונים הנוצרים מהאללים השונים של אותו גן

אידאוטייפ – נוגדנים נגד אותו אפיטופ ע"י פרט מסויים (השונים מפרט לפרט)



**Brenner & Cesar Milstein**

1966 מודל של היפר-מוטציות לגוון בנוגדנים המבוסס על פולימרז עם שגיאות.





**Edwin Lennox & M. Cohn**

1967 מתקנים את מודל Brenner-Milstein (מודל somatic לעומת germline) וקוראים לפולימרז המשעתק שגיאות generator of diversity or GOD



**Colin C. F. Blake et al**

1967 פתרו מבנה ליזוזים ברזולוציה גבוהה המאפשרת לראות את קישורו למצע הפוליסוכר



**Kornberg, Mehran Goulian, & Robert L. Sinsheimer**

1967 מסנטזים DNA ויראלי משרשרת חד גידית של וירוס, ומראים שהוא גורם לאינפקציה בקטריות ללא חלבון המעטפת.



**Baruch S. Blumberg**

1967 גילה וירוס הפטיטיס B הגורם לצהבת, פיתח שיטת זיהוי ווקסין, ותרם את הפטנט לציבור.



**D. Carleton Gajdusek**

1967 מקשר את מחלת "קורו" בגינאה החדשה בקניבלים. קישר גם למחלת קרויצר-יעקב, ולסקרפי בבקר וצאן. סטנלי פרוזינר קישר לפריונים. שניהם קיבלו נובל ב-1976



### Reiji Okazaki

1967 הראה שסינטיזה של DNA חדש דורש שרשרת קצרה של DNA לאיתחול. שרשרת זו משתכפלת בחלקים ומחוברת אח"כ



### Judah Folkman

1967 מפתח רעיון שניתן למנוע התפתחות סרטן ע"י מניעת משיכת כלידם אליו.  
מפתח טיפול תרופתי ע"י השתלת מערכת משחררת תרופה – Norplant



### John Gurden

1967 שיבוט: מהשתלת חומר מתא סומטי לביצית קרפדה גילה שינויים בסינטיזה של DNA ו-RNA



### Aaron Klug

1967 פותר מבנה גיאודזי של וירוסים. נובל – 1982 (גם עבור מבנה t-RNA)



### Donald Mosier

1967 מוכיח שכדי לייצר נוגדנים לימפוציטים חייבים להגיב למגע עם מקרופאגים



### Jerne

1967 קורא cis-immunologis לאסכולה החוקרת אימונולוגיה מההתחלה – חשיפת תא לאנטיגן, בה פעלו Metchnikoff, Burnett, and M. Cohn ו-trans-immunologists לאסכולה החוקרת אימונולוגיה מסופה – מבנה הנוגדן, בה פעלו Edelman and Porter

**Fred Sanger**

1968 שימוש בזרחן רדיואקטיבי כסמן כרומטוגרפי לריצוף RNA באורך 120 בסיסים

**Norman Geschwind & Walter Levitsky**

1968 מראים שינויים אנטומיים בין זכרים ונקבות למשל בגודל planum temporale באונות ז (brain hemispheres)

**Donald Roy Forsdyke**

1968 מציעים שאותות שונים שולטים ביצירת נוגדנים ל-sefl ו-nonsefl

**Lionel F. Jaffe**

1968 במחקר על אצות ימיות Fucus eggss מראים חשיבות זרמים יוניים בהתפתחות עוברית

**Motoo Kimura**

1968 מנסח תורת אבולוציה נטראלית- ברמה מולקולארית אבולוציה נובעת מסחיפה אקו, בעוד ניאו-דארוויניזם טוען שלברירה טבעית תפקיד מכריע באבולוציה. גילוי גנים "שקטים" תומך באבולוציה נטראלית, ומאפשר בדיקת חשיבות ברירה ושינויים המסתגלים לסביבה.

**Christian Barnard**

1968 מבצע השתלת לב ראשונה בקייפטאון, דרום אפריקה

**Calvin**

1969 מפרסם עבודה על אבולוציה כימית, בה חשיבות לאוטו-קטליזה בתרחיש של ראשית החיים



**Huang**

1969 שלפוחיות עם חד-למלות שומניות משמשות לכינון חלבוני ממברנה לחקר זרימת יונים דרכה. ניתן לייצרם בכמות גדולה לחקר ערוצי יונים, משאבות יונים, ומובילי מולקולות דרך הממברנה, וזאת מבלי לדעת (עדין) את המבנה שלהם.



**Dorothy Crowfoot Hodgkin**

1969 מבנה אטומי תלת ממדי של אינסולין



**Ralph Lewin**

סוף שנות ה-60 מגלה חיידק שקורא לו Prochloron – הקשר החסר בין בקטריות וצמחים



**Hamilton Smith & Daniel Nathans**

1970 גילו אנזימי רסטרקציה – החותכים DNA ברצפים מוגדרים  
נובל ב-1978



**Howard Temin, Renato Dulbecco & David Baltimore**

1970 גילו שניהם באופן בלתי תלוי את האנזים reverse transcriptase ב-retroviruses – אנזימים המשכפלים DNA מ-RNA –  
נובל לששתם ב-1975 על האינטראקציה בין התא ווירוסים.



**Lynn Margulis**

1970 מוכיח שהאברונים של תאים יוקריוטיים נוצרו מיצורים חיים עצמאיים.





### **Mort Mandel**

1970 מדגים שבתמיסת  $\text{CaCl}_2$  קרה ניתן להחדיר לחיידקי קולי קטעים של חומצות גרעין: כלי מרכזי בהנדסה גנטית.



### **Peter Bretscher & M. Cohn**

1970 בעקבות **Forsdyke** מציעים שסיגנאל אחד בא מרצפטור לימפוציטי (B או T-cell) הרואה אנטיגן. אם הלימפוציט אינו מגיב לאנטיגן הוא מת: מסלול ההסתגלות tolerance. הסיגנאל השני נובע מתאי עזר ייחודיים לאנטיגן, helper T-cells, השומרים על תגובה חיובית לאנטיגן.



### **Susumu Ohno**

1970 אבולוציה באמצעות שיכפול גנים: הגן המשוכפל יכול לצבור מוטציות – דרך מילוט מן הברירה.

### **1970, Lewontin**



1970 מרחיב מודל אבולוציה מגן בודד למערכת גנים הקובעת תכונות רב-גנטיות.



### **W. D. Hamilton, John Maynard Smith & Richard Dawkins**

מפתחים משחקי סימולציה לאבולוציה, אך עקרון האופטימיזציה קשה לבדיקה נסיונית בגלל סוגים שלא הסתגלו, ושינויים גנטיים רצופים.



### **Howard Temin & Satoshi Mizutani**

1971 משתמשים ב-RSV-Rous sarcoma virus שהחמר הגנטי שלו הוא RNA ויוצר לאוקמיה בחולדות ומראים שהוא מתנהג כמו DNA.

### **David Baltimore**



1971 באותו חודש מבודד reverse transcriptase המייצר DNA מ-RNA: מאפשר בהנדסה גנטית לקבל DNA מ-mRNA. מבלבל את הדוגמה המרכזית, ומאפשר טכנולוגיה חשובה בהנדסה גנטית.

### **Ronald J. Konopka (Benzer's lab)**



1971 מבודד גן ראשון בזבוב השולט בשעון ביולוגי, ולו 3 אללים על כרומוזום המין x

### **Frye & Edidin**



1971 הוכחה נסיונית שחלבונים נעים חפשית לרוחב הממברנה (תנועה דפוזיבית)

### **Hladky & Haydon**



1971 החלבון האנטיביוטי גרמיצידין Gramicidin A פועל כערוץ מעבר פתוח ליונים כשהוא נכנס לממברנה שחורה.

### **Susan Leeman**



1971 קובעת את רצף 11 חומצות האמינו של הפפטיד Substance P

### **Michael S. Brown & Joseph L. Goldstein**



שנות ה-70 מטבוליזם של כולסטרול, LDL והקשר למחלות לב  
נובל ב-1985



**Jonathan Singer & Garth L. Nicholson**

1972 המודל המוזאי-נוזלי של ממברנת התא – מחליף מודל של Danielli and Davson מ-1935 מניח חלבונים חוצי ממברנה (integral membrane proteins) נעים במישור הממברנה בתנועה דיפוזיונית ובתגובה לסביבה.



**Walter Fiers & his team**

1972 רצף הגן הראשון של חלבון המעטפת של וירוס ורצף החלבון



**Changeux**

1972 בודד לראשונה קולטן לאצטילכולין מעצבים של צלופח

**René Thom**

1972 מודל מתמטי לצורת תאים ושינויי מורפולוגיה.



**Roger Guillemin & Andrew V. Schally**

שנות ה-70 במעבדות נפרדות גילו את הורמוני שחרור טירורופין וגונדורופין במוח קיבלו פרס נובל ב-1977



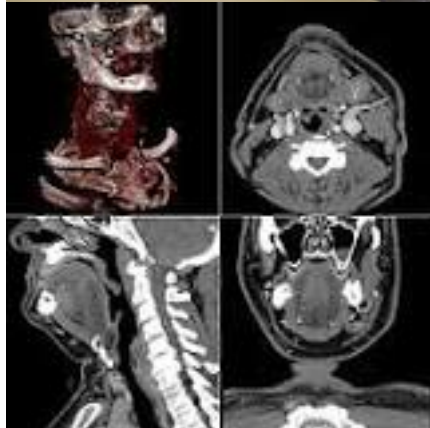
**Stephen Jay Gould & Niles Eldredge**

1972 "שוי משקל מנוקד": התיעוד של מאובנים מראה זמנים ארוכים של חסר שינויים, המנוקדים בתקופות קצרות של שינויים גדולים ויצירת סוגי חיים חדשים.



Allan M. Cormack & Godfrey N. Hounsfield

1971 פיתוח CT טומוגרפיה ממוחשבת. נובל ב-1979

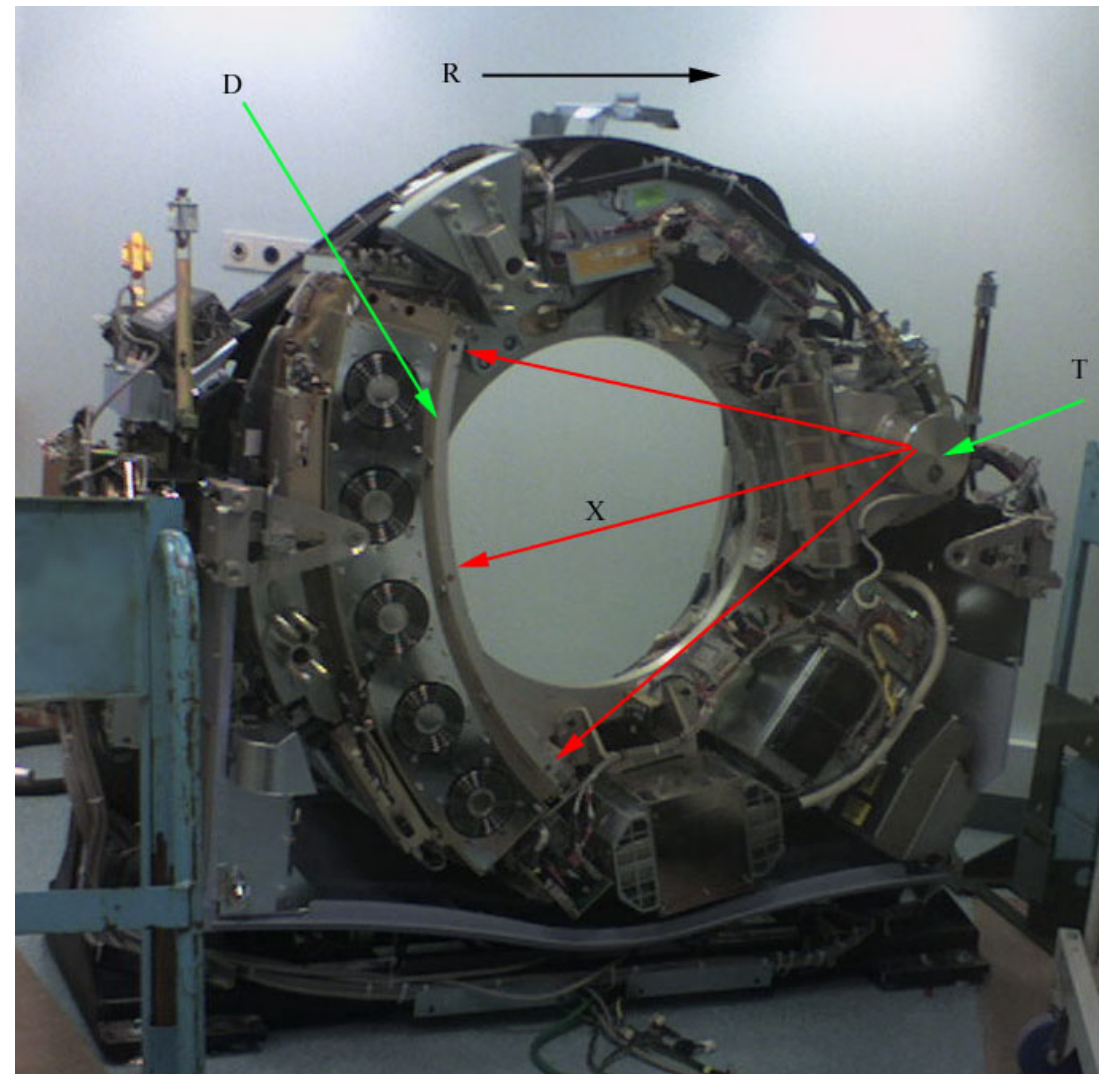


החלק המסתובב

T- מקור קרני x

D- חיישנים

אדום - קרני x





## MRI – Magnetic Resonance Imaging

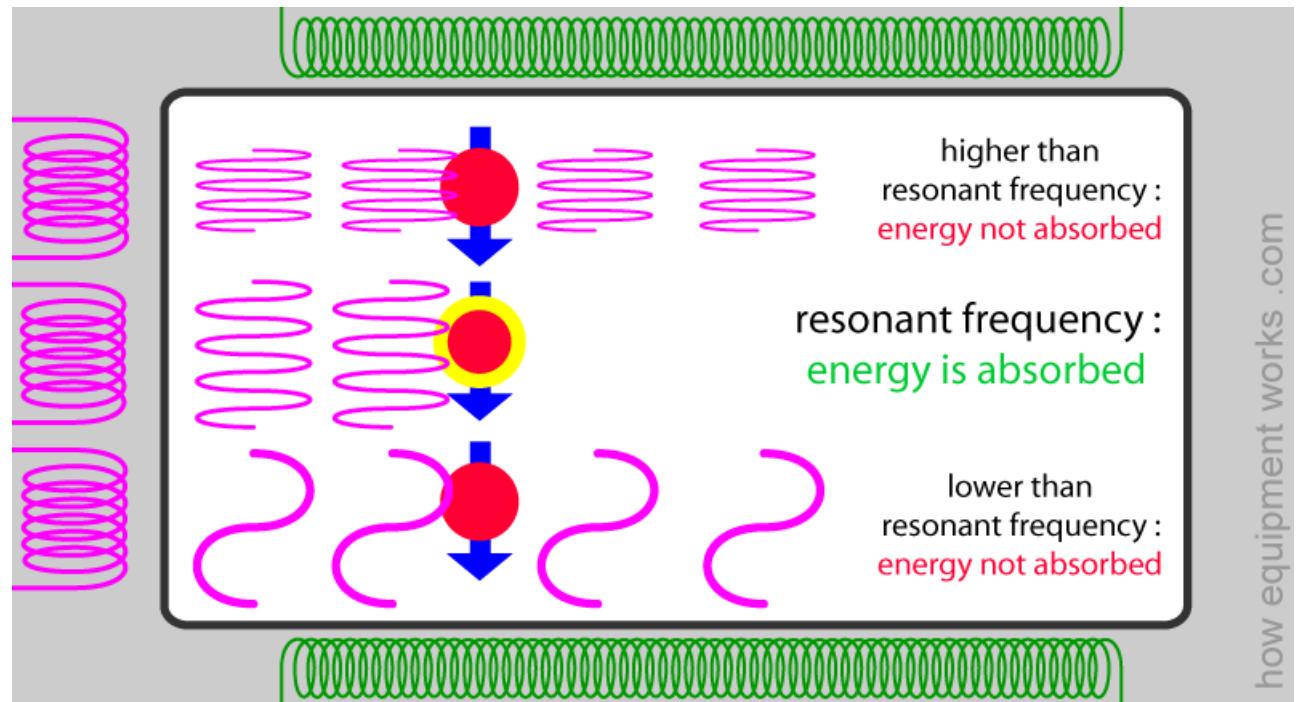
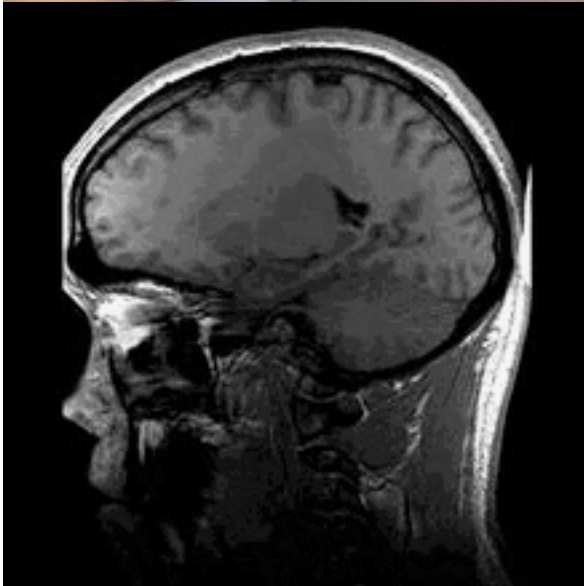
1971 Paul C. Lauterbur

מציע שימוש בגרדיאנט שדה כדי לקבוע מיקום

Late 1970 Sir Peter Mansfield

Echo-planar imaging חילוץ מהיר של תמונה תלת ממדית

. נובל ב-2003



החלק המסתובב

T- מקור קרני x

D- חישנים

אדום - קרני x



## לדיון

מה השווה ומהם ההבדלים בין השיטות לקבלת תמונה תלת ממדית באמצעות CT ו-MRI ?  
(אגב, טומוגרפיה גם בשימוש במיקרוסקופ אלקטרוני)

איזה תכונות מודדות שתי השיטות?

מהן שיטות הגדלת הניגוד והסימון הספציפי בשתי השיטות?

מהן הנזקים הקשורים בהדמיה בשתי השיטות?

מדוע הדמיה מגנטית יקרה הרבה יותר מהדמיה בקרינת רנטגן?

1952 פיתוח ספקטרוסקופית בליעה אטומית לקביעת ריכוזי חמרים בתערובת Alan Walsh

**Albert Eschenmoser & Robert Woodward**

1972 סינטז ויטמין B12.

1972 **Peter Lobban, Paul Berg, Herbert Boyer, Stanley N. Cohen, John Morrow, Janet Mertz & Ronald Davis**

1972 במאמץ משותף שילבו גנים של חיות בבקטריות וקיבלו חלבונים: השתמשו באנזימי הגבלה (רסטרקציה) ובקושר (legase) שרשרת DNA כדי לקבל DNA רקומביננטי – recombinant DNA נרשם פטנט לשיבוט גנים recombinant cloning ב-1980 – הבסיס לחברת ג'ננטק

**Paul Berg**

1972 "שיבט" גן של הבקטריופג – למדה ל-DNA מעגלי

**Walter Fiers and his team, Ghent Belgium**

1972 ריצפו גן שלם של בקטריופג MS2 המקודד לחלבון המעטפת

**Solomon H. Snyder & Candace B. Pert**

1973 מזהים במוח קולטן לאופיום

**R. M. Steinmann & Z. A. Cohn**

1973 מגלים תאים דנדריטים בטחול spleen ובליםפה של עכבר. נובל – 2011

**Ada & Donald Olins, Roger Kornberg' John T. Finch, Aaron Klug**

1973–5 מ-nu-body לניוקלאוזומים ופינוח מבנה הניוקליאוזום וסידור ההיסטונים. נובל לקלוג גם על מבנה tRNA



**Manfred Eigen & Manfred Sumper**

1974 תערובת מונומרים של בסיסים והאנזים RNA replicase יוצרים שרשרת RNA שמשתכפלת, עוברת מוטציות, ומשתנה: מציע שראשית החיים התבססה על RNA.

**Leslie Orgel**

1974 הראה שניתן לשכפל RNA ללא האנזים RNA-replicase ושיונים של אבץ Zn עוזרים בשכפול כקטליזטור. סימוך לכך שתחילת החיים היתה דרך RNA

**Sydney Brenner**

1974 מפרסם שיטות לבידוד, מיפוי ויצירת מוטציות בתולעת אדמה – *C. elegans*

**Sydney Brenner, H. Robert Horvitz and John E. Sulston**

פרס נובל ב-2002 על אפופטוזה – תמותת תאים מכוונת. העבודה מבוססת על נמטודה.

**Peter Milner**

1974 מציע את הנדרש לצבר עצבים לשלוח פולסים ביחד. גם הסיק שעצבי קליפת גלגל העין מגיבים לראיה ומתחברים לקליפת המוח.

**Rolf Zinkernagel & Peter Doherty**

1974 הוכיחו כי חיסון כרוך ב T-cells וב- major histocompatibility complex, MHC ייחודיים לאנטיגן. נובל ב-1996

**R. W. Hedges & A. E. Jacob**

1974 גילו טרנספוזון בבקטרית הקולי – רצף DNA "קופצני"



## mRNA

**Philip Sharp & Richard Roberts**

1977 אינטרונים ואקסונים: מ-pre-mRNA ל-mRNA, שחבור (Splicing)

**Thomas Cech and Sidney Altman 1990, Andrew Fire and Craig Mello, 2006**

Interference RNA

נובל ב-2003 ל-Andrew Z. Fire and Craig C. Mello

## tRNA

הנחה תיאורטית של פרנסיס קריק שקיימת מולקולת ביניים המתווכת בין ה-DNA לחלבונים. סיבות להנחה:

כשלון נסיונות תיאורטיים שונים להתאים שרשרת חומצות אמינו ישירות לסליל הכפול של ה-DNA

**Robert W. Holley**

1975 זיהה קומפלקס של חומצות אמינו ו-RNA

**Alex Rich & Don Caspar, Jacques Fresco**

שנות ה-60 חקר המבנה של tRNA

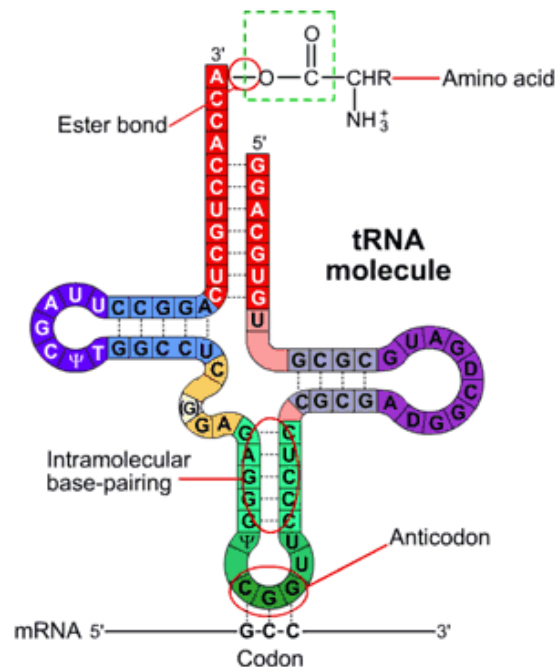
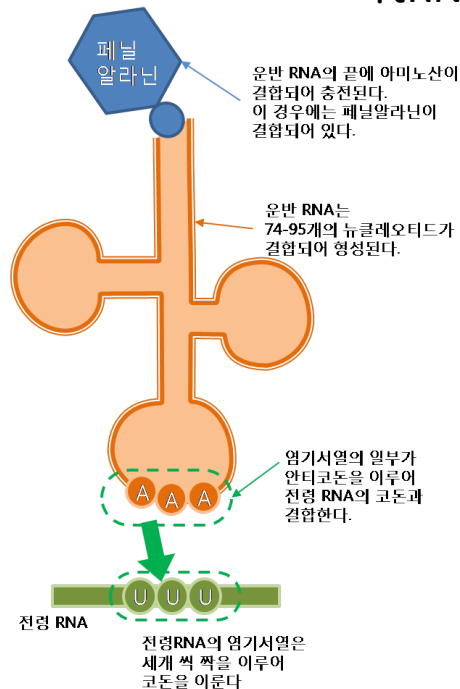
**Robert W. Holley**

1965 מצא את רצף חומצות הגרעין ב-tRNA והניח את המבנה השלישוני

**Aaron Klug & Alex Rich**

1974 באופן בלתי תלוי גיבשו ופתרו את מבנה עלה התלתן ל-tRNA.

נובל 1982 לקלוג שפתר ראשון



### Motowo Tomita & Vincent T. Marchesi

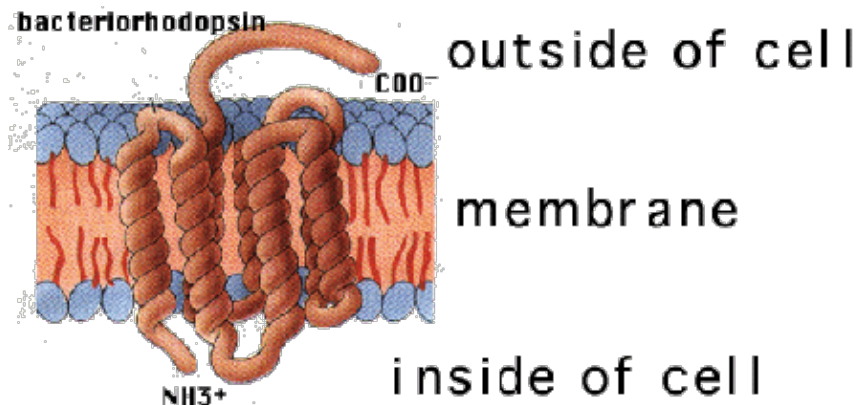
1975 ריצוף חלבון ממברנאלי – גליקופורין – הראה רצף של חומצות אמינו הידרופוביות המייצבות אותו בתוך הממברנה.

### Henderson & Unwin

1975 מבנה פרוטאין ממברנה, בקטריורודופסין, מדיפרקצית אלקטרונים ממבנה גבישי דו ממדי, ברזולוציה של 7 אנגסטרומ, המגלה 7 מעברים של השרשרת החלבונית הנה וחזרה דרך הממברנה במבנה סליל אלפה (עם קבוצות הידרופוביות פונות לליפידים). מודל "חבית" מסלילי בטה של פורין bacterial porin, ומבנה סלילי בטה של גרמצידין Gramicidin נחשבים מבנים מיוחדים ולא דוגמה לכלל.

בשנים הבאות מצאו בהרבה חלבוני הממברנה שהם חוצים את ממברנת התא מספר איזוגי של פעמים ויוצרים סלילים הידרופוביים בתוך הממברנה, כאשר הקצה הקרבוקסילי COO- C-terminus מחוץ לתא, והקצה-אמינו +NH3 N-terminus בתוך הציטופלזמה.

בציור: בקטריהרודופסין



למבנה זה חשיבות לערוצי יונים בעצבים, ולקלטני סיגנאלים חוץ תאיים (כמו הורמון גדילה) המעבירים מסרים לתוך התא כאשר הרצף החוץ תאי נקשר להורמון, באמצעות פוספורילציה של הרצף התוך תאי.



**William G. Quinn, ( Benzer's lab )**

1974 לזבובים יש זיכרון (עד 24 שעות = 6 שנות אדם)



**Montal & Mueller**

1974 תכונות ערוצי יונים בממברנות מלאכותיות



**Fred Sanger & A. R. Coulson**

1974 מפתחים שיטת " + - " לכוון גדיל של DNA. עד אז הסתמכו על מיקום יחסית למוטציות.



**Bruce Ames et al**

מ-1975 סריקת כימיקאליים בסביבה המבוסס על סלמונלה שתלויה בהיסטדין במזונה, המקבלת מוטציה שמשחררת תלות בהיסטידין וגדלה ללא היסטדין חיצוני.



**Robert W. McCarley & J. Allan Hobson**

1975 מודל בקרת שינה בו התעוררות באה על חשבון REM sleep. מתאים למשוואת Lotka Volterra

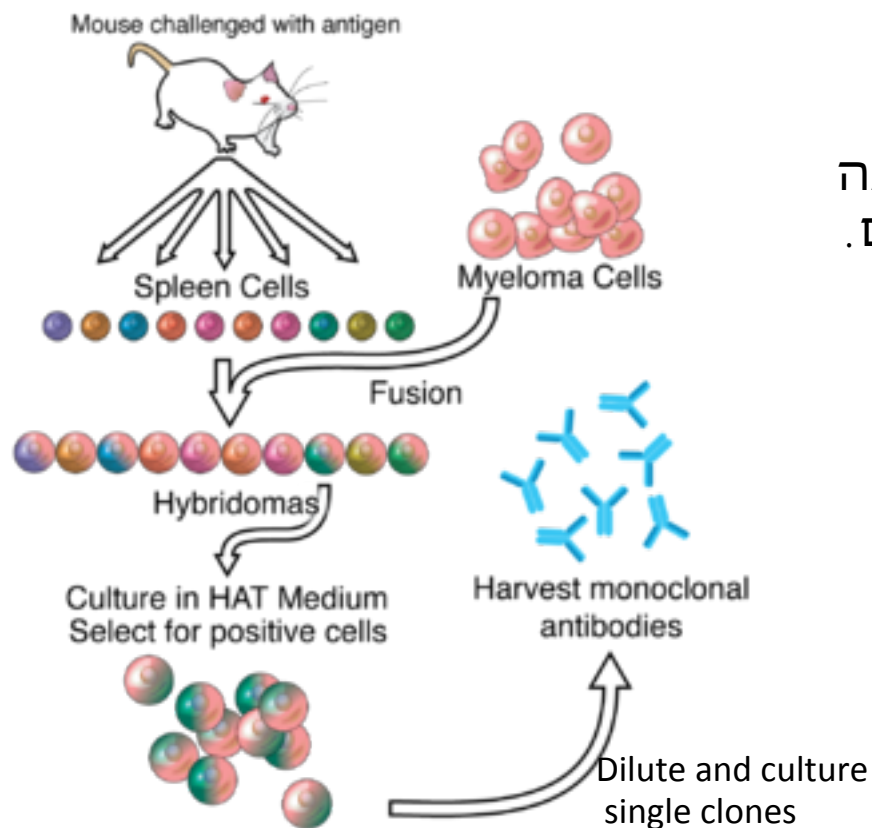


## Georges J.F. Köhler & César Milstein

1975 איחוד תא מלנומה עם B-cell נורמאלי המייצר נוגדן מונוקלונאלי  
עם N. K. Jerne נובל – 1984

לנוגדנים מונוקלונאליים חשיבות עצומה בביולוגיה מודרנית, הן במחקר לזיהוי חלבונים ותפקידיהם בתא, בריקמה, בעובר ובגוף כולו, והן בפיתוח שיטות איבחון וריפוי מחלות. התרופות המבוססות על נוגדנים מונוקלונאליים מסתיימות ב-mab \*

נוגדנים פוליקלונאליים, מופקים מסרום של חיות (ארנבת, עכבר, עז, סוס, גמל) שלדמם הוזרק האפיטופ יחד עם חומר המעודד תגובה אימונית. הם מכילים תערובת של נוגדנים בעלי אפיניות שונה לאפיטופ, ועם סיכוי "להכיר" גם אפיטופים אחרים.



**Kevin Lafferty & A. J. Cunningham**

 1975 מציעים מודל לתגובה חיסונית בו התגובה המישנית באה מ-antigen-presenting cell, APC שאינם ייחודיים לאנטיגן

**Viktor Hamburger**

 1975 מאשרים שמערכת העצבים מתנוונת במשך החיים – מספר העצבים יורד בגיל, אך הסדר עולה.

**Hans W. Kosterlitz & John Hughes**

 1975 מזהים 5-פפטידים, 'enkephalins' עם אפקט מרגיע, כמו המורפין ואנדומורפין הנמצאים בגוף

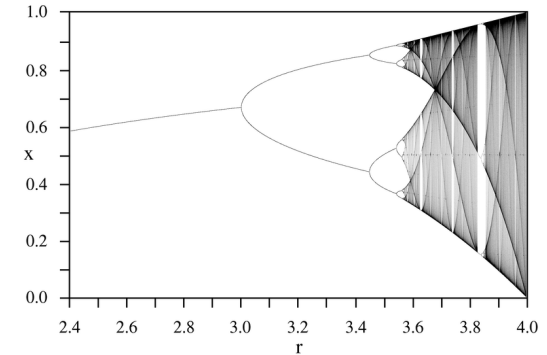
**Edward O. Wilson**

 1975 חוקר טבע חברתי בנמלים, דבורים, אנטילופות, קופים ואנשים. עם MacArthur and Trivers ייסד סוציו-ביולוגיה.



### Mitchell Feigenbaum

1975 תיאוריה של אוניברסאליות בקצב התפצלות bi-furcation של תהליך כאוטי: היחס בין מרחקי ההתפצלויות הוא 4.6692 למשל  $x_{n+1} = r x_n (1 - x_n)$  עבור  $r$  בתחום  $(1, 3)$  מתכנס לערך אחד בתחום  $(3.44949, 3.54576)$  מתנדנד בין 2 ערכים ובהמשך 4 ערכים, 8 וכו' הפרשי הערכים של  $r$  בהתפצלויות הולך ומצטמצם בפקטור קבוע.



למשל  $3.44949 - 3.54576 = 4.6692 * (3.54576 - 3.44949)$   
ממצא זה של סדר בכאוס עורר ענין בגלל האפשרות לנבא יצירת מערבולות - טורנדו למשל.



### Holland

1975 אוכלוסית גנים שנותנת יתרון מעל לממוצע, תתרבה באופן אקספוננציאלי על רקע מוטציות, וחילופי גנים crossover



### Günter Blobel – Signal peptides

1975 כוון חלבונים למיקומם התוך תאי. רצף של 16–30 חומצות אמינו בקצה האמיני של חלבון השולח אותו לאחר הסינטיזה לממברנה או אורגנלה תאית, או להפרשה מהתא.  
נובל ב-1996



**Dawkins**

1976 קורא 'meme' לחלקי גן המתבטאים בשינויים



**Robert Swanson & Herb Boyer**

1976 מייסדים את Genentech – חברה להנדסה גנטית. הכנסה על בסיס רישום פטנטים. מושכת מדענים כי יכולים לפרסם את מחקריהם.



**Mircea Steriade**

1976 מראה כי בשעת non-REM sleep תאי מוח אינם פעילים, ואילו בשעת REM sleep הם פעילים





**Kevin Struhl**

1976 ביטאוגן של שמר בבקטריה



**Erwin Neher & Bert Sakmann** – patch-clamp

1976 שיטת תפיסת קטע קטן ממברנת עצב (המחליפה שיטת קיבוע המתח) מאפשרת מדידת פעילות מתעלה יונית בודדת בתא חי. מדגימים ערוצים ספציפיים ליוני Na, K, Ca נעשתה שיטה מרכזית בחקר מגוון הקולטנים בעצבים ורגישותם לתרופות.



**Els0 S. Barghoorn**

1977 מוצא בקטריות מאובנות בסלעים בני 3.4 בליון שנים



**John Corliss & ten coauthors**

Jack Dymond, Louis Gordon, John Edmond, Richard von Herzen, Robert Ballard, Kenneth Green, David Williams, Arnold Bainbridge, Kathy Crane, and Tjeerd van Andel  
1977 גילוי תרביות חיים הניזונות מכימיקאליים סביב מפלטי חום של צוללות

**Walter Gilbert & Allan Maxam**



1977 פיתוח שיטה מהירה לריצוף DNA הכוללת שיבוט, כימיקאליים מעכלי בסיסים, ואלקטרופורזה בז'לים - השיטה הכימית לריצוף גנים.



**Frederick Sanger & Alan Coulson**

1977 מציגים שיטה לריצוף גנים המשתמשת בזוגות בסיסים, ואלקטרופורזה PAGE



**Gilbert**

1977 ביטאוגנים של אינסולין ואינטרפרון בבקטריה

**Richard J. Roberts & Phillip A. Sharp , Gilbert et al**  
1977 גילו גנים מפוצלים. ריצוף הגן ע"י **L. Chow and S. Berger** הראו מיקום  
ה"אינטרונים".

אינטרונים ואקסונים ועריכה מחדש ע"י **splicing** – זוכים בנובל ב-1993  
**Pierre Chambon**

1977 הראה ריצוף מקוטע לגן **ovalbumin** בתרנגולת.

**Gilbert**

1978 טובע את המונחים 'intron' ו-'exon' ומציע ששילוב חלקי חלבונים מאפשר קבצת

חלבונים חדשים במהירות – כגורם מאיץ אבולוציה.  
צירוף חלבונים מקטעים הוא "פטנט" אבולוציוני לצירוף אותם אתרים שימושיים לפונקציות  
שונות. כזכור דרך אחרת היא שיכפול גנים, המאפשר "לבחון" שימושיות מוטציות  
לפונקציות חדשות מבלי לגרום למוות עקב איבוד הפונקציה הישנה.

**Ferid Murad**

1977 גילה כי הגאז **NO** גורם לשיחרור השרירים החלקים בורידים ולכן להורדת לחץ דם  
עם **Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro** פרס נובל ב-1998

**Alfred G. Gilman & E. M. Ross**

1977 הראו כי אדנילציקלז מבוקר ע"י **guanosine triphosphate GDP**.

**G-proteins** (Guanine nucleotide-binding regulators)

הם חלבוני בקרה המופעלים ע"י **GDP** ומבקרים סיגנאלים שניוניים – יונים או מולקולות  
קטנות. גילמן קיבל פרס נובל עם **Martin Rodbell** ב-1993

**Christiane Nüsslein-Volhard**

1977 מגלה שהתפתחות ביצת הזבוב מתחילה עוד לפני ההפריה, בהצטברות mRNA בכו  
שיהפך לראש העובר.

**Mary Leaky**

1978 מצא מאובן של טביעות רגל אדם בנות 3.5 מליון שנים

**Edward B. Lewis - bithorax**

1978 מכריז כי סדר הגנים באתר bithorax בזבוב מתאים לסדר האזורים האנטומיים בגוף  
שהגנים משפיעים עליהם מהראש לזנב - מעין מיפוי הגנים לגוף.

**D. J. Finnegan, G. M. Rubin, Michael W. Young & D. S. Hogness**

1978 תיעוד רצפי DNA מפוזרים וחוזרים בגנום הזבוב, שמבהירים מוטציות, החלפות  
מקום, ורטרו-וירוסים ביוקריוטים.

**Vernon B. Mountcastle**

1978 מודל יתרת המוח המבוסס על העמודות כיחידה תיפקודית.

**G. Edelman**

1978 מחקר המראה שגנטיקה זהה מפתחת מוחות שונים בגלל גירויים שונים המחזקים  
קישורים בין עצבים.

**Fred Sanger, Walter Gilbert & Allan Maxam**

1978 כל אחד בנפרד ריצפו את 5,386 הבסיסים בגנום השלם של בקטריופג  $\Phi$ -X174

**Weigart Hood et al.**

1978 איחוד קומבינטורי של גנים לחלבונים המסביר גיונם

**Octavio Pompeiano**

1978 בזמן שינה (REM (rapid eye movement יש דפולריזציה של קצוות עצבי חישה ודיכוי פקודות מוטוריות ע"י יתרת המוח.

**Sidney W. Fox**

סוף שנות ה-70 בחימום חומצות אמינו יצרו יכולת קטליטית חלשה – אפשרות לראשית החיים?

**Tonegawa et al.**

1978 גילו רצפי-J בגן נוגדנים. מאוחר יותר באותה שנה **Martin Weigart** מברר חשיבותם בהחלפות shuffling באזור המשתנה בנוגדן. נובל ב-1987

**Michael Potter, Stuart Rudikoff & D. Narayana Rao**

1979 בעזרת ריצוף חלבוני נוגדנים איששו חשיבות קיטעי J בגוון מבנה נוגדנים

**Kendall A. Smith**

1979 ה-T-cell המונוקלונאלי הראשון

**David Marr**

1979 בהבנת הראיה ע"י המח, מיפוי הצגה אחת לשניה ע"י primal sketch מאפשרת הבנת צורה

**H. Schindler**

1979 **קלטן ניקוטין אצטילכולין** nicotinic acetylcholine receptor ופורין בקטריאלי בממברנות מלאכותיות

**Temin**

1980 מניח כי רטרו-וירוסים התפתחו מרטרו-טרנספוזונים

**Jerome Karle & Herbert Hauptman**

1980 מפתחים את המתמטיקה לפענוח מבנה מולקולות קטנות מקריסטלוגרפיה של קרני

**Garavito & Rosenbusch**

1980 גבישים ראשונים של חלבון ממברנאלי - פורין. המבנה לא פוענח עדן. בעזרת דיפרק אלקטרוניים נמצא מבנה "חבית" סליל בטה לערוץ יוני.

**M.Diesenhofer, R. Huber, H. Michel**

1985 מבנה תלת ממדי של חלבון ממברנאלי - מרכז הריאקציה הפוטוסינטטית של בקטריה bacterial reaction center מראה סלילי אלפה העוברים דרך הממברנה.

**Jesse Roth & Derek Le Roith et al**

1980 גילו חלבון דומה אינסולין באורגניזמים חד תאיים. הורמונים לא נוצרים רק בתאי ביי בלב (פנקריאס)

**Nüsslein-Volhard & Eric F. Wieschaus**

1980 מאפיינים מוטציות זיגוטיות בזבוב (דרוזופילה)

נובל 1995 על גנים של סגמנטציה עוברית, עם Edward B. Lewis

**Hood, Phillip Early, Mark Davis et al.**

1980 מגלים קיטעי D בגן הנוגדנים - חילופי קיטעי J-D-V

**Baltimore & Fredrick W. Alt**

1980 שבט תאי לימפוציט B מייצר רק שרשרת קלה אחת לנוגדנים  
1982 קצה של RNA המקודד נוגדנים יכול לצרף N region "שאינו מקדד"  
terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)  
ולשנות את האינטראקציה של הנוגדן

**Kendall A. Smith**

1980-3 גילוי ואיפיון אינטרלוקין 1,2 IL-1 IL-2 interleukins, 1 and 2 והקולטנים שלהם. אלה  
ציטוקינים-

מולקולות המופרשות מתאי דם לבנים ושולטות בתגובה החיסונית של תאי דם לבנים אחרים  
כגון B-lymphocytes (תגובה פרהקריני) או בתגובת אותו תא (אוטוקריני).

**Marvin Carruthers**

תחילת שנות ה-80 מפתחים דרך לסינטיזה של DNA בכל רצף רצוי

**Harold E. Varmus & J. Michael Bishop**

1981 מדגימים יצירת סרטן ע"י Rous sarcoma virus בגלל חלבון המקודד בגן v-src  
נובל ב-1989

**Prigogine**

1980 אוסילציות כימיות ליד הסתעפויות חשובות כי הפלוקטואציות שולטות בממוצע

**James Lovelock**

1981 סימולציה של חיים

**Peter E. Wheeler**

תחילת שנות ה-80 המעבר להליכה על שניים קירור הגוף, שערות רק על הראש,  
בלוטות זעה, שחרר מגבלות על גודל המוח באבולוצית האדם.

### Stanley B. Prusiner

1982 מציע קיום חלבונים מדביקים, פריונים. הרעיון לא מתקבל בקהילה המדעית אך בעקבות התפרצות מחלת הפרה המשוגעת מקבל פרס נובל 1997

### Genentech's recombinant insulin

1982 אישור שימוש באינסולין מלאכותי ע"י FDA

### Kary Mullis-polymerase chain reaction-PCR

1983 ממציא שיטה אוטומאטית לשיכפול מהיר של העתקי DNA כדי לקבל כמות משרשר בודדות

### Alec Jeffreys

1984 שיטה לחיתוך של DNA ואיפיון גנטי genetic fingerprinting. שימוש בפלילים.

### Harry Kroto, J.R. Heath, S.C. O'Brien, R.F. Curl, and Richard Smalley



1985 גילו את היציבות הלא צפויה של פולרין

buckminsterfullerene molecule  $C_{60}$

וקבעו את המבנה: Fuller's geodesic dome

### J. Edwin Blalock

1982 תגובת המערכת החיסונית למערכת האנדוקרינית הגורמת להפרשת

endorphin and adrenocorticotrophic hormone (ANTH).

ומשנה את התנהגות התאים האימונים עצמם.

### Leder

1982 מחשב פוטנציאל גוון של נוגדנים כ-18 ביליון, על סמך חיבור בין השרשרת הקלה והכבדה של הנוגדן.

**Tim Hunt**

1982 מבודד CDK cyclins, מקיפודים - שולט במחזור התא

**Leland H. Hartwell**

1970 בודד CDC משמרים - שולטים במחזור תא

**Sir Paul M. Nurse**

1976 מגלה CDC2 בשמרים

**Leland H. Hartwell, Tim Hunt & Sir Paul M. Nurse**

פרס נובל ב-1993 על בקרת מחזור התא

1982, Kandel & James H. Schwartz

1982 ביסוס זכרון קצר טווח לזכרון ארוך טווח דורש אלמנט המגיב

ל- CREB : cyclic AMP

**Arvid Carlsson, Paul Greengard & Eric R. Kandel**

מקבלים פרס נובל ב-2000 על העברת סיגנלים במערכת העצבים

**A. Roche-Lecours**

1983 האדם נולד עם שני אזורי דיבור במח, ורק אחד - השמאלי משתלט.

**Arthur L. Koch**

1983 תיאוריה של מאמץ שטח פנים כגורם לצורת בקטריות מאורכות.





**Thomas Earl Starzl**

1983 אישור FDA לטיפול במדכא המערכת האימונית ציקלוספורין, לשם השתלת כבד  
1987-9 הוחלף ב-FK506 tacrolimus ואיפשר השתלת אברים organ transplantation



**Ellis Reinherz & Philippa Marrack & John Kappler & James Allison**

1983 גילוי הקולטן של T-cell לאנטיגן TCR  
בשנים 1985-7 זוהו הגנים של הקולטן



**Luc Montagnier**

1983 גילוי ה-HIV



**Doreen Cantrell & Kendall A. Smith**

1984 האנליזה הראשונה ברמת התא הבודד להתרבות תאי לימפוציטים

1986 חיסון להפטיטיס B (סוג צהבת) מופק בהנדסה גנטית



**Timothy Mosmann**

1 מודלים לתאי עזר להפעלת T-cells Th1 vs Th2



**Christopher E. Rudd**

1988 גילוי המולקולה והקומפלקס המאקטבים תאי T  
CD4 & CD8-p56lck



**Sidney Altman**

1983 מגלה את האנזים ribonuclease השזור ב-RNA . ה-RNA בעל יכולת קטליזה חלשה



**Arthur T. Winfree**

1983 מפרסם ניבוי תגובת פירפורי לב בניתוח דינאמיקה לא ליניארית.



**Richard Leaky & Alan Walker**

1984 גילו שלד אדם בן 1.6 מליון שנים



**Jeremy Thorner**

1984 גילוי Kex2 endopeptidase בשמרים.  
אנזים הומולוגי אחראי לביטוי הורמונים ומשדרי מסרי עצבים באדם.



**W. McGinnis, C. P. Hart, W. J. Gehring & F. H. Ruddle**

1984 רצף ה-homeobox gene בזבוב קיים גם בעכבר ומצביע על חשיבות בהתפתחות עוברית

**Yasutomi Nishizuka**



1984 גילה בעבר את C – protein kinase ומראה שאינו רק מתפקד במסרי עצבים, אלא גם בסרטן.



**Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash, and, independently, M. Young**

1984 מזהים ומשבטים את הגן period השולט על השעון הביולוגי בזבוב

**Francis O. Schmitt**



1984 טובע את השם: "תרכובות מידע" information substances לתרכובות משדרות בעצבים, הורמונים סטרואידים, והורמונים פפטידים ופקטורי גידול והקלטנים שלהם.

**Kary Mullis et al.**



1984 ממציאים PCR - polymerase chain reaction להעתקת DNA במבחינה

**Robert Gallo & Luc Montagnier, independently**



1985 פירסום רצף וירוס ה-AIDS

**Dean Falk**



1986 אבולוציה קשורה של גודל המוח ונקבים בגולגולת המכילים צנורות דם

**Howard Cooke**



1986 מניח שהתקצרות הטלומרים קשור בהזדקנות

**Alexander Klivanov**

1986 הדגמת אנזים שלא בסביבה מימית

**Erwin Neher & Bert Sakmann**



1986 מדידת זרם יונים בתעלה בודדת Patch-clamp. נובל 1991



**Colin Masters**

1986 מציע שאלצהיימר נובע מלחץ חימצוני



**Lee Hood's lab**

1986 מציגה מכונת ריצוף DNA אוטומאטית המבוססת על פלואורוסצנציה

1987 סינטיזה אוטומאטית של DNA



**Alexander Klibanov**

1986 הדגמה שאנזימים יכולים להיות פעילים בסביבה לא מימית



**Rita Levi-Montalcini & Stanley Cohen**

1986 פרס נובל בפיזיולוגיה ורפואה על גילוי פקטורי גידול עצבים NGF



**Jeremy Nathans**

1986 עוורון צבעים הוא גן הקשור למין



**Rebecca L. Cann, M. Stoneking, & A. C. Wilson**

1987 עץ גנאולוגי על סמך DNA מטוכונדריאלי הקושר את כל בני האדם לאם משותפת אפריקאית



**Nüsslein-Volhard and others**

1987 מזהים קבוצה קטנה של גנים האחראים להתפתחות המבנה המקוטב של עובר הזבוב



**Hans Reichenbach & Gerhard Hofle**

1987 מבודדים מזן של בקטריה myxobacteria תרכובת הורגת תאים epothilone



**W. A. Devane**

1988 גילה קלטן קנביס CB1 הנפוץ במשפחת ה-G-protein-coupled במוח ומתקרב בכמותו לרצפטור של glutamate

**Corey**

 1988 מבודד ומסנטז את התרכובת הפעילה בעץ הגינקו ginkgolid B המפריע לשיפעול טסי

**John L. Hall, Z. Ramanis & David J. L. Luck**

 1989 מגלים DNA בצנטריאול-קינטוזום המופרד במיטוזה בחבילה עם הכרומוזומים

**Folkman**

 1989 מציע שסרטנים מכילים מונעי ומגרי יצירת כלידם המסביר גרורות לאחר ניתוח הסרטן

**Francis Collins & Lap-Chee Tsui**

 1989 פיתוח gene-hunting לריצוף הגן של חלבון CFTR שמוטציות בו גורמות ל- cystic fibrosis

**Thomas Cech**

 1981-9 בטרהיימנה – קטליזציה לתגובות כימיות ע"י RNA כולל על עצמו: ראשית החיים.

**W. French Anderson**

 1990 מדגים השתלת גן בילד בן 4 לתיקון גן פגום במערכת החיסונית קבוצות אחרות: טרפיה גנטית (השתלת תאי גזע) לכשל חיסוני חמור SCID severe combined immunodeficiency

**J. Milicki, K. Schughart & W. McGinnis**

 1990 משתיל גן עכבר בזבוב להדגים שלמרות הפרדה אבולוציונית של מאות מליוני שנים מנגנוני בטוי גנים נשמרו וניתן להחליפם בין בעלי חיים שונים.

, teams led by **Robin Lovell-Badge & Robin Goodfellow**

 1990 מבודדים מאשכים מתג הראשי לביטוי גני מין ביונקים SRY, sex-determining region על כרומוזום Y. כשמושתל בביצית עכבר עובר ניקבי מתפתח כזכר.



**French Anderson et al.**

1990 אישור טרפיה גנטית למטופל



**Napoli, Lemieux & Jorgensen**

1990 גילו בנסיונות של צבע פטוניות (פרח) RNA interference הורדת ריכוז mRNA בגלל שרשרת iRNA משלימה:

**Wolfgang Krätschmer, Lowell Lamb, Konstantinos Fostiropoulos & Donald Huffman**

1990 גילו שניתן להפריד פולרינים Buckminsterfullerene מביוב – בגלל מסיסותו בבנזן

**D. R. Knighton and colleagues**



1991 קובעים את המבנה התלת-ממדי של האתר הקטליטי של קינאז – האנזים המוסיף קווסטניל פוספאטית לחלבון.



**J. C. Hall, Charalambos P. Kyriacou, Rosbash, and colleagues**

1991 משבט גן של "שירה" מזבוב מזן אחר ומזריק לעובר של זבוב הפרות וגורם לו להתנהג כמו הזבוב מהזן האחר.



a team led by **Raphael Mechoulam**

1992 מגלים את השליח העיצבי הקנביאודי הראשון anandamide נגזרת של חומצה אראקידונית



**Robert D'Amato**

1992 מזהה את מנגנון פעולת הטלידומיד בחסימת התפתחות כלידם: שימוש לטיפול סרטן

**Ephraim Fuchs**



1992 ע"י הגברת מספר הדנדריטים יחסית לתאי B מראה שילודי עכבר מגיבים לאנטיגן זר. זה מזים את הנחת Medawar שסבילות נוגדנית tolerance קיימת בלידה.



**מי שפיר amniocentesis**

1992 שיטה לבדיקת אברציות גנטיות בעוברים



**J. William Schopf**

1993 גילוי בקטריות מאובנות בסלעים אוסטרליים בנות 3.5 מיליון שנים



**Dean H. Hamer and colleagues**

1993 הוכחה בעזרת PCR שמיניות גברית מועברת דרך האם באזור בכרומוזום Xq28 המכיל כמה מאות גנים



**W. C. Orr & R. S. Sohal**

1994 משבטים זבובים עם עודף עותקי הגנים לנוגדי חימצון קטלאז, ודיסמוטאז  
antioxident enzymes catalase and super oxide dismutase  
וחוקרים את תהליך ההזדקנות



**Michael Stratton & Richard Wooster**

1994 זיהוי גנים המעורבים בסרטן שד – BRCA I & II





## **Polly Matzinger**

- 'Danger' model of immunological tolerance 1994

בעקבות הצעת Fuchs הניחו שמערכת החיסון מגיבה לסכנה לאורגניזם, ולא מבחינה בין עצמי לזר. מצאה כי antigen presenting cells – APCs אכן מבדילים בין מסוכן ולא מסוכן, ובעזרת מסר אזעקה APCs מייצרים מסר שני לתאי T&B בעזרת תאי עזר activated helper T-cells



## **Jerry Yin Tim Tully, Quinn and a few colleagues**

1994 משבט גן זבוב המייצר cyclic-AMP responsive element-binding protein–CREB מעין מתג דו-מצבי לגנים של זכרון. בהזרקת גן CREB מפעיל קבוע גילו זכרון ארוך טווח מפתיע לזבוב.



## **Arturo Alvarez-Buylla, Chang-Ying Ling, Wen Shan Yu, and, independently, Anat Barnea & Fernando Nottebohm**

1994 תיאור את הווצרות העצבים החדשים והחלפת עצבים ישנים בצפורי שיר בוגרות

## **J. Craig Ventner and colleagues –The Institute for Genomics Research-TIGR**



1995 פירסום הרצף הראשון המלא להימופילוס אינפלואנזה Haemophilus influenzae ארכי-בקטריה מיקופלזמה genitalium – אבן דרך בריצוף הגן האנושי



## **Peter H. St. George-Hyslop, G. D. Shellenberg**

and many colleagues

1995 בודדו ואיפיינו שני גנים האחראים לתחילת תהליכי אלצהיימר



**Shimon Sakaguchi**

1995 תאי T רגולטורים

1996–8 זיהו קולטנים דמויי Toll הנמצאים בממברנות מגרופאגים ומזהים אנטיגנים לרוב מבקטריות



**Folkman**

1996 גילוי מולקולה המפריעה ליצירת כלי דם angiostatin. יותר פוטנטית מטלדומיד.

1996, **Leland H. Hartwell** and a team from the Seattle Project

רצוף הגנים של שמר – האורגניזם הראשון בעל גרעין. 38% מהגנים דומים לאדם



**Alex Rich**

1996 Z-DNA



**first eukaryote genome sequence *Saccharomyces cerevisiae***

1996 פירסום הגנום של שמר (איוקריוט)



**Dolly the sheep**

1996 שיבוט ראשון של יונק- Roslin Institute

**The first genome sequence for a multicellular eukaryote, *Caenorhabditis elegans***

1998 רצף הגנום הראשון של חי רב תאי



**1999**



המכון לטרפיה גנטית בפנסילבניה הרגו מטופלת עקב טרפיה גנטית – FDA עוצר טיפול זה

 **Robert Waterston & John Sulston** and numerous colleagues  
1998 מיפוי הרצף של תולעת אדמה *Caenorhabditis elegans* . כשליש דומים לאדם.

 1998  
גן של פקטור גידול הושתל בלב אדם וגרם ליצירת כלי דם חדשים

 **Richard S. Stephens** and colleagues  
1998 מיפוי 900 גנים ב- *Chlamydia trachomatis*

 **A. G. Bodnar**  
1998 אישור שקיצור טלומרים גורם לזיקנה

 **Jochen J. Brocks** and colleagues  
1999 גילוי שומנים במאובנים המצביעים על יוקריוטים לפני 2.5 ביליון שנים

 **Paul A. Moore** and numerous colleagues  
1999 גילוי ואיפיון B-Lymphocyte Stimulator –BLyS פקטור גידול מונוציטי הגורם ל  
B לייצר נוגדנים

 **Ian Dunham** and 129 colleagues from the Human Genome Project  
1999 מפרסמים את רצף כרומוזום 22 באדם

**Angelo Vescovi**

1999 מראים שתאי גזע ממוח עכבר יכולים לייצר תאי דם  
2000 עם צוות - מדגימים גידול שרירים מתאי גזע של המוח שהושתלו בשריר

teams led by **Martin Schwab & Stephen Strittmatter**

2000 מפרסמים זיהוי גן dubbed nogo המקודד לחלבון במעטפת העצבים ועוצר גידול  
עצבים במוח ובחוט השדרה

**Ventner + team**

2000 ריצוף גנום זבוב הפירות. ל-60% של גנים מאדם אקוילנט בזבוב. 50% מהגן  
בזבוב דומים לאדם

**Hervé Tettelin, Ventner, and numerous colleagues**

2000 ריצוף גן בקטריה פטוגנית Neisseria meningitidis Serogroup B strain MC58  
הפוגעת בתינוקות

2000, **Masahira Hattori, Asao Fujiyama, Yoshiyuki Sasaki** and 59 colleagues from the

**Human Genome Project**

מיפוי רצף כרומוזום 21 (הקצר ביותר) שתוספת בו גורמת לסידרום דאון.



**Thomas A. Steitz, Nenad Ban, Poul Nissen, and colleagues**

2000 פתרו את מבנה תת היחידה הגדולה של ריבוזום מבקטריות. מראים שאזורי המגע החשובים לפונקציה חסרי חלבונים ובנויים מ-RNA : חיזוק לראשית חיים עם RNA בלבד



**Yoshiyuki Sakaki and colleagues**

2000 ריצוף הכרומוזום היחיד בבקטריה Buchnera מדגים סימביוזה עם המארח. תאי Aphid מתוך 54–583 גנים מוקדשים ליצירת חומצות אמינו ההכרחיות לתא המארח, אך אין לבקטריה גנים ליצירת הממברנה של עצמה אותה היא מקבלת מהמארח.



**Cornelia M. Weyand and colleagues**

2000 מצאו שלסובלים מ-rheumatoid arthritis טלומרים קצרים בתאי T, ולא מערכת חיסונית עם פעילות יתר כמו שסברו



**Peter J. Oefner and an international team**

2000 מניתוח השוואתי של כרומוזום Y מסיקים שהאב חי לפני 140–40 אלפי שנים ונדד מאפריקה לפני 89–35 אלפי שנים

**R. MacKinnon**

2000 מבנה ערוץ אשלגן בקטריאלי Kcsa מדגים חשיבות השלד החלבוני בערוץ הבררני

**P. Agre**

2000 מבנה אקופורין – ערוץ מים המשתמש במבנה הקוטבי של המים

**2001**

2001 הטיוטה הראשונה של רצף הגנום האנושי, בשילוב חברות פרטיות וציבוריות.  
30% מהחלבונים הם חלבוני ממברנה. 23,000 גנים לאדם. כמות עצומה של DNA שאינו מקודד גנים.

**2002**

2002 יצירת וירוס פוליו "from scratch"

**2001**

2001 גילוי FOXP3 הגן השולט בהתפתחות תאי T

**Ian Frazer**

2005 חיסון לוירוס הפפילומה הגורם לסרטן צוואר הרחם



**2000**

2000 ריצוף הגנום של זבוב הפרות



**2001**

2001 פירסום הטיוטה הראשונה של רצף הגן האנושי



**2002**

2002 מיוצר וירוס פוליו 'from scratch' המשתק וממית עכברים



**2003 (14 April)**

2003 סיום ריצוף הגן האנושי (99% של הרצפים בדיוק 99%)

**Merck**



2004 חיסון לפפילומה – וירוס הגורם לסרטן השחלה cervical cancer

**Michael Worobey –**



2007 אבולוציה של AIDS

**Introgen**



2008 פיתוח טרפיה גנטית המחליפה P53 מוטנטי



# עדה יונת

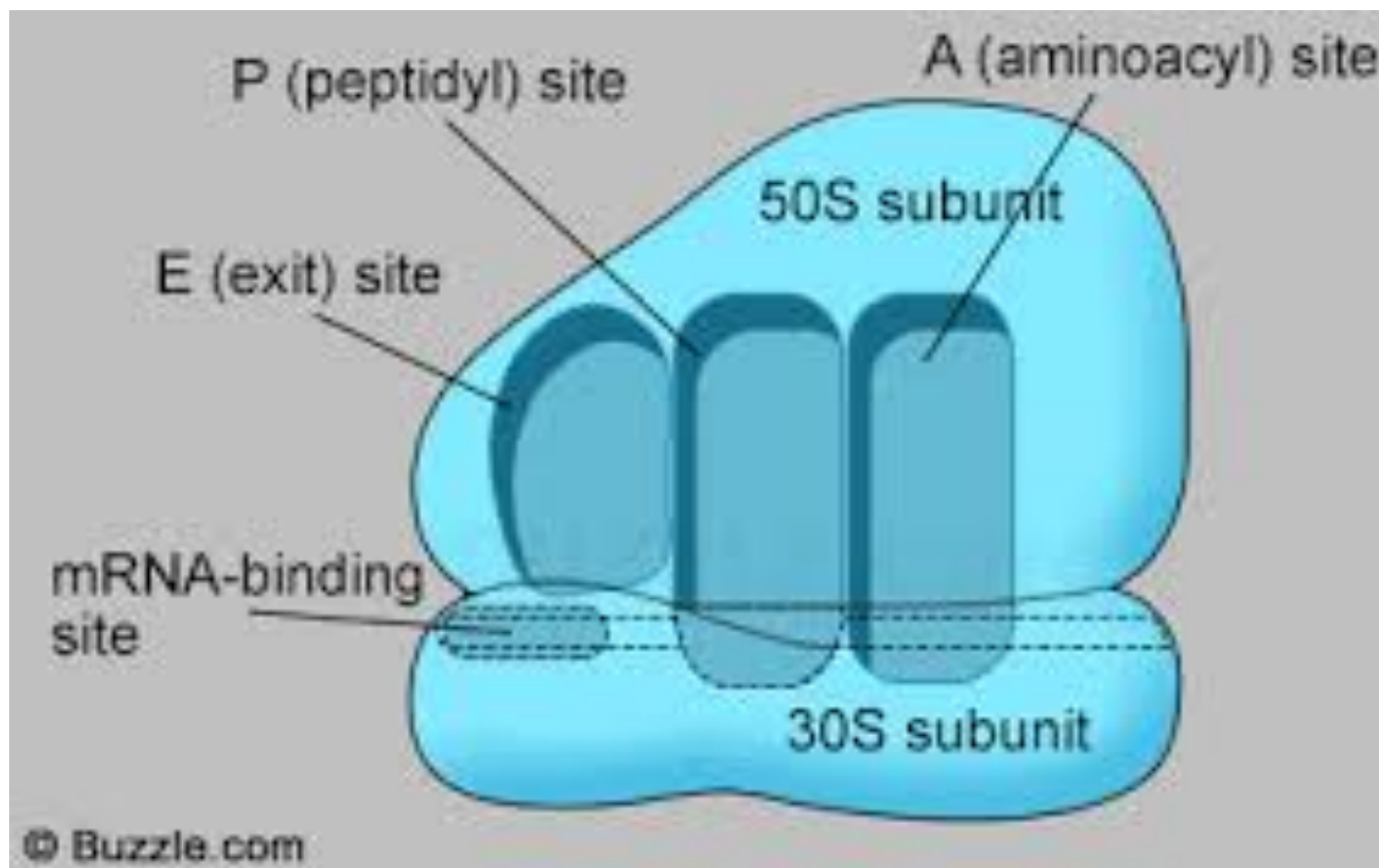


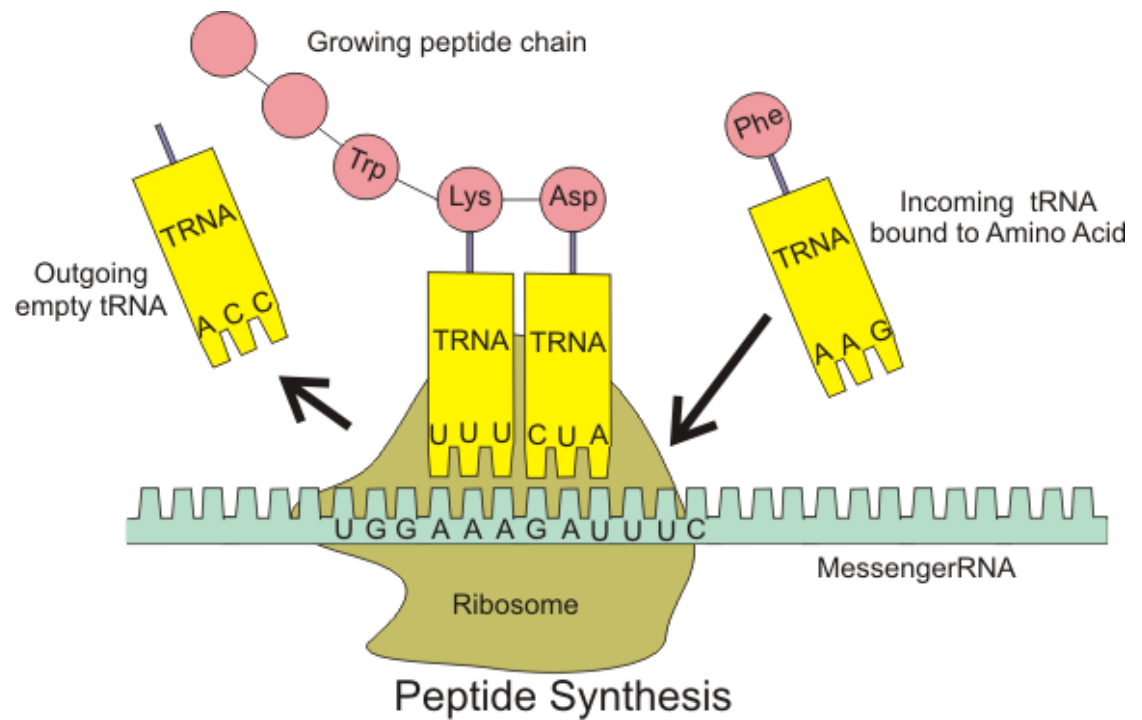
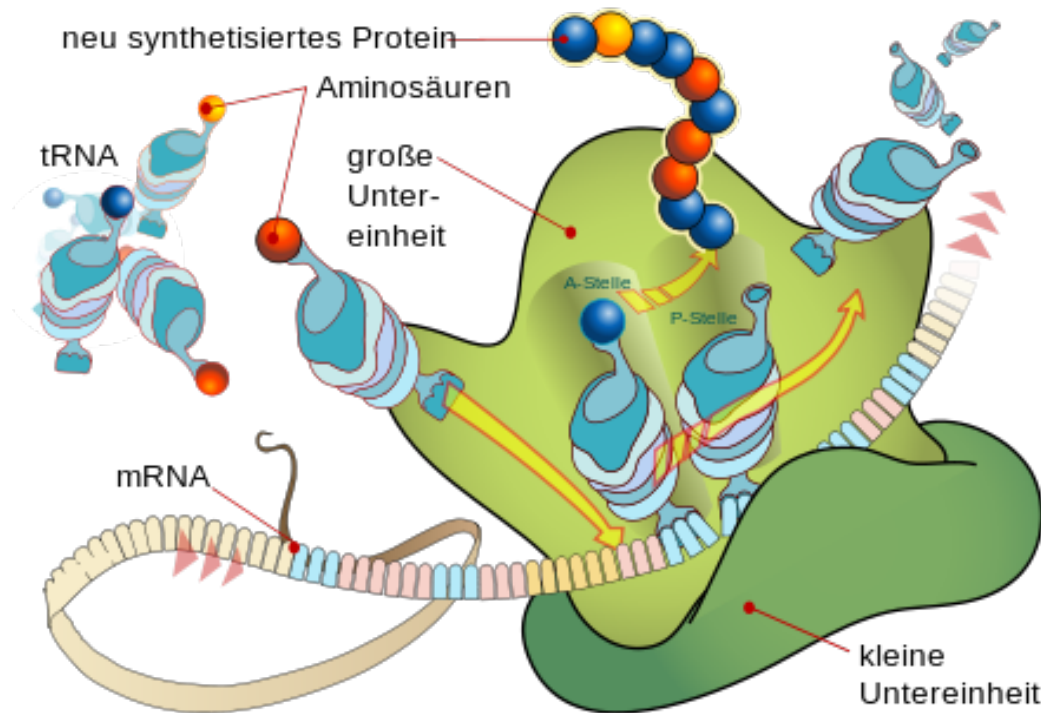
2009 נובל בכימיה,  
על פיענוח המבנה של הריבוזום





## הריבוזום









## איך להשתמש בידע כדי לייצר גנים כרצוננו?

**Hamilton Smith & Daniel Nathans**

1970 אנזימי חיתוך (restriction) של DNA החותכים רק ברצף מסויים

**Howard Temin & David Baltimore**

1970 אנזימים המעתיקים RNA אל DNA הבסיס להכפלת רצפים

**Walter Gilbert & Allan Maxam**

1977 שיטה לקביעת רצפי DNA ע"י אלקטרופורזה

**Frederick Sanger et al.**

1977 רצף הגנום של וירוסים

**Alec Jeffreys**

1984 טביעת אצבעות גנטית לשימוש זיהוי בפשעים

**French Anderson et al.**

1990 טרפיה גנטית אושרה באדם, אך הופסקה לאחר שמטופל נפטר

**Napoli, Lemieux and Jorgensen**

1990 גילוי iRNA בכוון הפוך הגורם לחיתוך RNA טבעי וכך ירידת ביטוי של חלבון

**Dolly the sheep**

1996 שיבוט של יונק - הכנסת גנום לביצית ללא DNA

**2003 (April 14)**

2003 סיום שיבוט הגן האנושי בדיוק 99.99%

## GENENTECH HISTORY



**Peter Lobban, Dale Kaiser**

1972–3 שזירת רצפים מתוכננים Recombinant DNA

**Boyer & Stanley Norman Cohen**

1973 אנזימי חיתוך ברצפים ייחודיים restriction enzymes

מאפשרים חיתוך ושילוב רצפים לוקטורים פלזמידים (DNA מעגלי)

הכוללים רצפי פרומוטור, התחלת וסיום שעתוק, קצוות "דביקים" להכנסת רצף רצוי לפלזמיד

promotor, initiation and termination sequence,

sticky ends (to insert the sequence of interest into the plasmid)

הארכת DNA לחיבור קבוע של מולקולה דו-סלילית

DNA legase, to permanently connect the sticky ends into double-stranded DNA

גן עמידות לנוגדנים לבחירת בקטריות שהודבקו בפלזמיד

Antibody-resistant gene (for selection of transfected bacteria),

גן יוצר צבע לסימון בקטריות שלא הודבקו (נחתך באמצעו בהדבקה ונכנס הגן החדש)

color label (LacZ) to mark expression of plasmids that were not replaced by the

and restriction sites cut and paste a sequence of interest into the LacZ gene

**1974 - Patent for recombinant DNA – awarded 1980**

**Boyer Arthur Riggs & Keiichi Itakura**

1977 מבטאים גן אדם בבקטריות

**+ David Goeddel & Dennis Kleid**

1978 מבטאים גן אינסולין בבקטריות

היום לגננטק מכירות של 2 בליון דולאר להומולין (אינסולין) ניוטרופין (טיפול לפני השתלות),

הרספטין (לסרטן שד) וטיפול סרטן בתחליפי הורמונים ונוגדנים.



## טכניקות בשימוש הביולוגיה המולקולארית

צנטרפוגה – הפרדת מולקולות לפי גדלן וצפיפותן (בשוי משקל בגרדיאנט סוכרוז)  
כרומטוגרפיה (ניר, ג'ל, חד ודו ממדי-טביעת אצבעות)  
קרני- $x$  ואולטרה-סגול ליצירת מוטציות  
ספקטרוסקופיה לקביעת ריכוזי חלבונים וחומצות גרעין  
קביעת מבנה תלת ממדי מקריסטלוגרפיה  
מיצוי והכפלת DNA למשל PCR ושיבוט  
ביטוי חלבונים בבקטריות מגן מהונדס  
נוגדנים מונוקלונאליים  
ריצוף חלבונים ו-DNA  
סינטז רצף מהונדס של DNA ושילובו בגנום של תאים

**כיום ניתן לקבל כל גן רצוי, טיבעי או מוטציה,  
ולהכניס אותו לתאים כדי שיבטא חלבון  
ניתן גם לקבל שרשרת הפוכה של RNA  
שמנטרלת את הגן הטיבעי שבתא ומורידה את ביטוי  
מכאן הפוטנציאל של ריפוי מחלות על ידי גנטיקה  
וגם הסכנות הטמונות במניפולציות גנטיות**

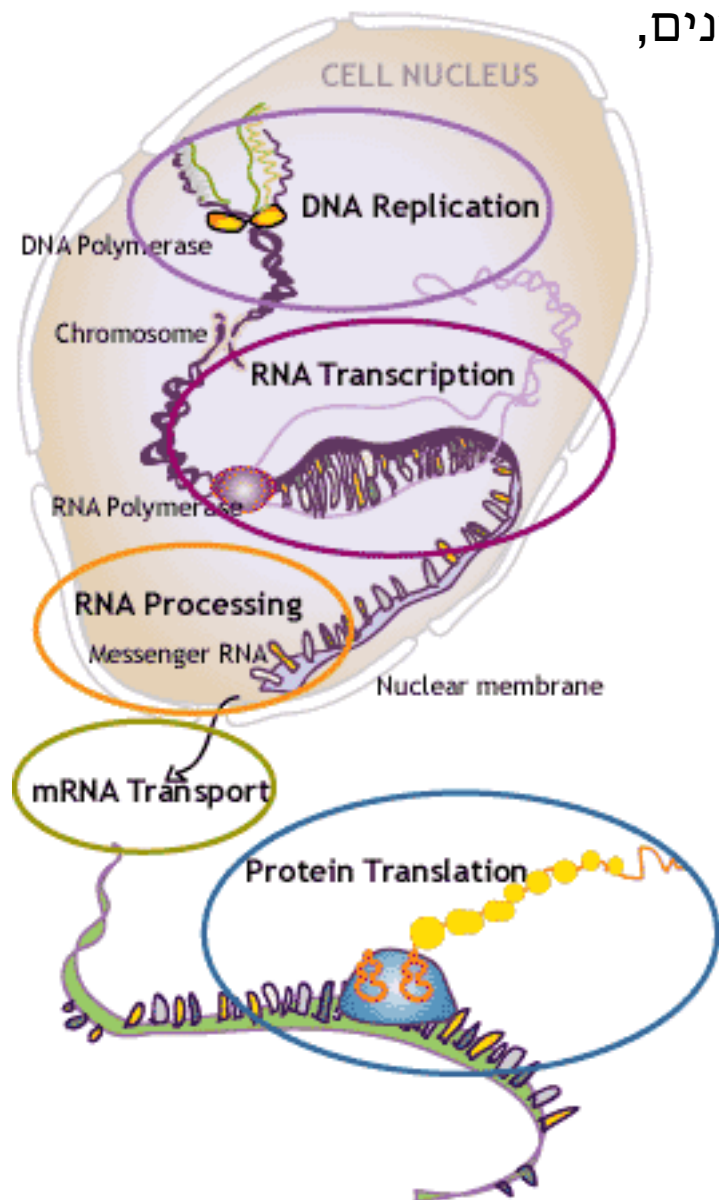


זרימת האינפורמציה מ-DNA ל-mRNA לחלבונים.

בתאים איוקריוטיים – גרעין וציטופלזמה:

שעתוק ושחבור DNA→mRNA בגרעין, יוצא מהגרעין לציטופלזמה ומשכפל חלבונים.

הקשר בין רצף חומצות בסיס ב-DNA, וחומצות אמינו בחלבונים,



באינטרפאזה DNA פתוח לשעתוק  
Transcription by **RNA-Polymerase**

pre-mRNA

**שחבור**

m-RNA



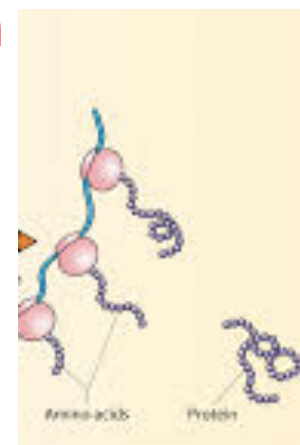
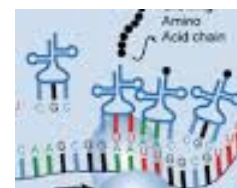
ציטופלזמה

**ריבוזום+mRNA+tRNA**

Translation



שרשרת פפטידים  
**לחלבון** מתקפלת



לפני חלוקה

שיכפל DNA

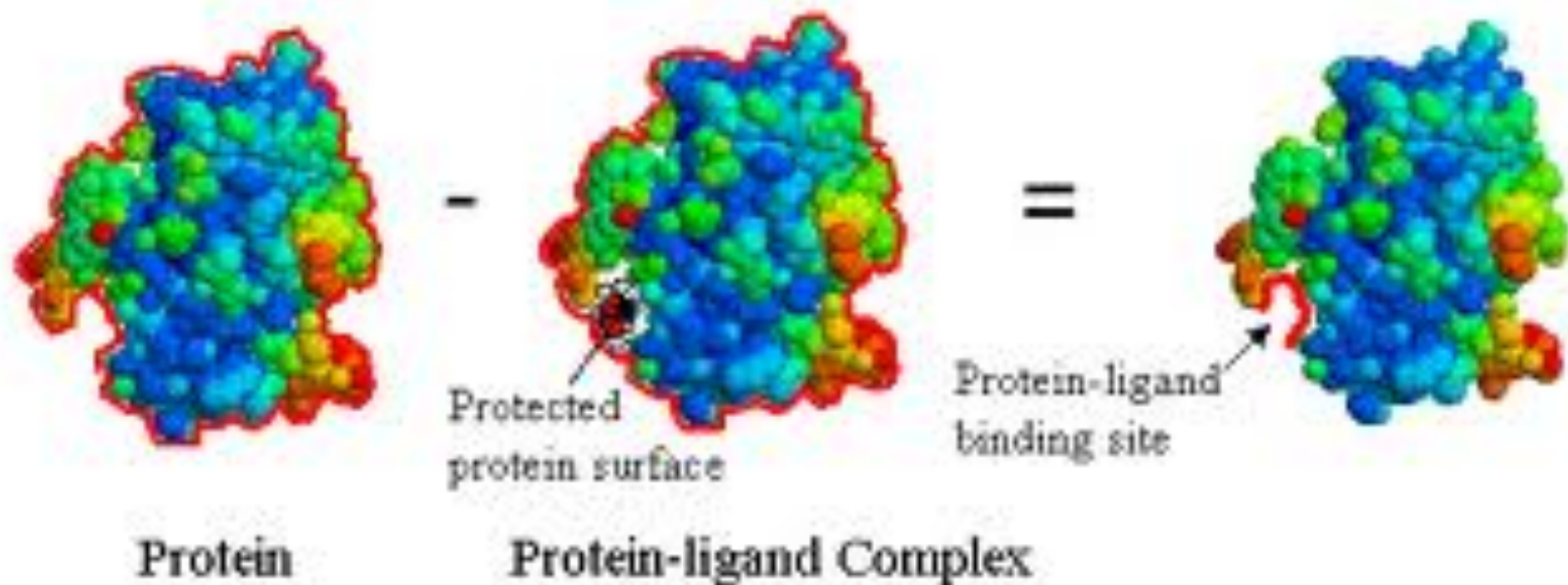
Replication

By **DNA-Polymerase**

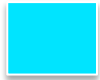
אריזה בכרומוזומים  
בחלוקה



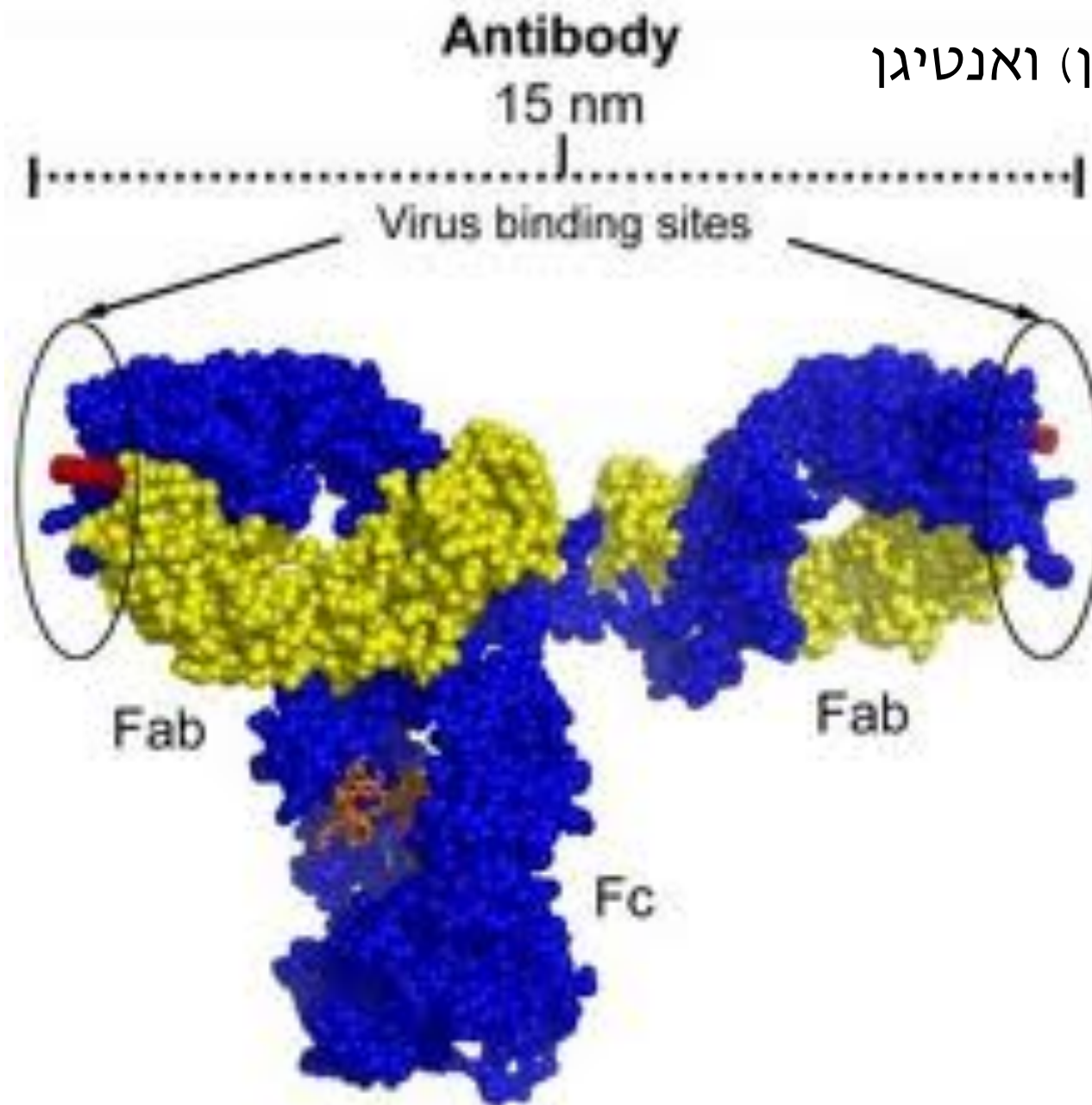
מבנה תלת ממדי ופונקציה לחלבונים: מפתח ומנעול - אנזים  
וסובסטרט (מצע) - דוגמא: תגובה אנזימטית של ליזוזים  
ופוליסוכר







## אנטיבודי (נוגדן) ואנטיגן





## חשיבות ה-RNA מעבר להיותו שליח מהגרעין לציטופלזמה

דרך כמותית לבקרה על רמת ביטוי החלבונים ( הרבה שרשרות מגן אחד )  
דרך מהירה להפסקת ביטוי ע"י דגדגציה ולקבלת ביטוי זמני ע"י זמן חיים קצר או ארוך ל-RNA  
דרך לייצר כמה חלבונים מאותו המסר ע"י חיתוכי אקסונים שונים Alternative Splicing

תפקידי 98% של ה-DNA שאינם מקודדים גנים שחלק משועתק ל-lincRNA ארוכים לא ידוע  
מלבד השתקת אחד מגני X של יונקים ( הגורם למוזאיקה של כתמי צבעים בחתול )  
וגם התפקידים של האינטרונים ( בין האקסונים-הרצפים המקודדים חלבונים ) לא ידוע  
הקושי - אי שימור אבולוציוני נגד מוטציות בדומה לגנים, בהם מוטציות גורמות למות או מחלות.

## חשיבות שרשרות RNA קצרות ( ~20 בסיסים )

התחברות ספציפית ל m-RNA היוצרת גדילי RNA כפולים שהתא יודע לקצוץ  
( שאריות מנגנון לחימה בוירוסים )

יורגנסון - נסיון לפתח פרחי פטוניה סגולים ע"י ביטוי יתר של הגן הסגול, אך מצא שדווקא  
ביטוי יתר גרם לפרחים לבנים "הפרעת RNA interference"  
1995 נמטודות מראות תופעה דומה, וגדיל משלים גורם להשתקת הגן.  
1998 קרג מללו ואנדרו פייל - ה-RNA הכיל מקטעים קצרים של גדיל משלים שגורם  
להשתקה: RNA דו גדילי מושמד כמנגנון הגנה נגד וירוסים. ביונקים פותח מנגנון הגנה אחרים  
נגד וירוסים, אבל מקטעים קצרים מוכרים ע"י מנגנון תאי המחפש RNA משלים ומשמיד אותו.  
שיטה לרפוי ממוקד להשמדת חלבונים שמעורבים במחלות ( הפתוח הראשון לאבולה, ומחקר  
במחלות כבד שקל "להטעין" אותו בתרופות, כגון צהבת C, ולצמחים עמידים )

## נקודות ציון במיגור טרשת עורקים

### **גורם ראשי לתמותה שהובס כמעט לחלוטין במאה ה-20**

**1913 ניקולאי אניצ'קוב**, קצין באקדמיה הצבאית הרפואית ברוסיה, ערך ניסויים בארנבות שהזין בחלבונים מהחי ומצא שינויים קשים בקירות כלי הדם. בניסויים נוספים התברר שהחשוד העיקרי הוא חלמון ביצה, והצביעו על כולסטרול כמחולל טרשת עורקים עיקרי, ואף הראו קשר בין רמתו בדם לרמת הנזק לעורקים.

**אניצ'קוב** הגיע להיות ראש האקדמיה הרוסית למדעים, אך מחוץ לרוסיה עבודתו לא הדהדה. **1945 צ'רלס גופמן**, פיזיקאי, עובר עם תום מכה"ע השניה מפרויקט מנהטן למחלקה לביולוגיה בסן פרנסיסקו. בעזרת אולטרה-צנטרפוגה (שהכיר מהעשרת אורניום) הראה כי הליפופרוטאינים בדם הארנבת לאחר הזנה בכולסטרול זהים לרבדים הטרשטיים על קירות העורקים, ואלה מופיעים גם בבני אדם.

**1973** ביוזמת ה-NIH נעשה מחקר מקיף על השפעת רמת כולסטרול בדם על טרשת כלי דם המובילים ללב, שהוכיח קשר ברור למחלת לב כלילית. חיפוש תרופות להורדת כולסטרול נכשל, מלבד כולסטרמין שלא היתה מאד יעילה והיו לה תופעות לוואי. הפתרון היחיד: דיאטת שומנים, אך גם דיאטה חמורה הביאה רק לירידת כולסטרול של 15% ת לא מספיקה למניעת טרשת עורקים ברוב המקרים.

**1976 אקירה אנדו**, ממעבדות המחקר של סנקיו בטוקיו, בודק ב-6,000 זני פטריות ומוצא חומר שמעכב דרמאטית יצירת כולסטרול.

**1985 מייקל בראון וג'וזף גולדשטיין** זוכים בנובל על פענוח המנגנון המולקולארי הקושר כולסטרול לטרשת העורקים. בחיפוש ממוחשב עלו על עבודת אקירה אנדו, קיבלו ממנו את המעכב לסינתזת כולסטרול, ולמרות החשש שהחמר מעורר סרטן במנת יתר, פותחו תרופות מבוססות סטטינים, אושרו ב-1987 לשימוש בבני אדם, וגרמו לירידה דרמטית מתמותה ממחלות לב.

**13 פרסי נובל** חולקו על חקר הכולסטרול – אך אניצ'וב ואנדו לא היו בין הזוכים...



## נושאים חשובים שלא כיסינו

תיקון DNA ואיכות בשיכפול ובשעתוק  
טופולוגיה של פתיחת ופיתול סליל DNA בשיכפולו  
השליטה בביטוי גנים – הבסיס להתמיינות תאים  
תאי גזע  
קודונים לתחילת וסוף שעתוק  
הוצאת קטעים שלא משתכפלים splicing מתוך ה-mRNA  
מה יש ב-DNA מלבד גנים (junk DNA)



גנים מיטוכונדריאליים  
אפיגנטיקה



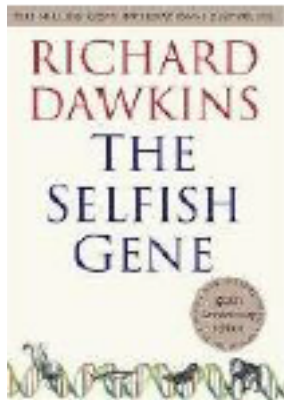
## נושאים בעלי חשיבות במחקר עכשוי

הבסיס הגנטי והסביבתי לבריאות ולזיקנה (במודלים תאיים ובבעלי חיים)

האבולוציה מעבר לגנטיקה וסטטיסטיקה של זוג אקרעי ונצחון המתאים ביותר:  
השפעת סביבה משתנה על אבולוציה

השפעה חברתית והתנהגותית על פילוג גנים (למשל הרעיונות של אלטרואיזם בספר The Selfish Gene)

אפיגנטיקה והורשת תכונות שמחוץ לגנום  
(כגון גנים מיטוכונדריאליים המורשים מהאם בלבד)



רב המכר  
של דוקינס  
המקשר  
פנוטיפ  
ליתרון בהפצת  
הגן הקשור  
לתכונה

**חקלאות**

מקדמת דנא: החקלאים עסקו בבחירה סלקטיבית של חיטה לגרעין גדול, סוגי ענבים ליין, זיתים לשמן, ועוד.

### George Mendel

גנטיקה של צמחים, בסיס מדעי להפריה לאחר ברירת תכונות (צבע פרח, צורת פרי)

מחזור זרעים – לשיחזור מיצוי בררני של מינראלים (חנקות למשל ע"י קטניות)  
מוחלף בחקלאות מודרנית ע"י **זיבול**: פוספאטים, חנקות – Mechanization

### המהפיכה הירוקה

הגדלת התוצרת החקלאית עקב השקייה, זיבול והדברה (נגד עשבים שוטים, ונגד מזיקים),  
**Norman Ernest Borlaug** פיתוח זנים עמידים למחלות, גידול בשתי עונות בשנה (חיטה במכסיקו, ופיתוח זני תירס, תפוחי אדמה ואורז בשפילה הפנימית של קליפורניה), פיתוח חיטה ננסית שלא התכופפה מגרעינים גדולים וכבדים. הפיתוח התחיל בעזרת קרן רוקפלר במכסיקו לאחר המהפיכה האגררית, והפכה את מכסיקו תוך שנים מיבואנית ליצואנית חיטה. ההצלחה הביאה ליישום גם בהודו ובמזרח התיכון – המהפיכה הירוקה.  
קיבל פרס נובל לשלום ב-1970

הגדלת תוצר הבשר ע"י שימוש בהורמוני גדילה ובאנטיביוטיקה. השבחה גנטית של עופות.  
התוצאות: שינויי נוף, המלחה מצטברת של קרקע, חדירת חמרים מסרטנים למזון.  
וגם גידול באוכלוסית העולם, שהשיעור השנתי שלו עלה מאד אחרי מלחמות העולם והחל בירידה עיקבית אחרי 1990 (לא מסיבות חוסר מזון אלא כנראה סיבות אחרות כמו בריאותיות (אפריקה) ותרבותיות (סין)).

# פסיכולוגיה

כמה ציוני דרך המדגימים  
עד כמה המח אינו מובן



# PSYCHOLOGY

**Freud**

1905 מגדיר חולה נפש מול אדם נורמאלי: "לא השלכה מיסתורית מורשת לילדות, אלא ילדות נורמאלית עם דמיון להתנהגות (לרוב מינית) של מבוגרים (במקרה של נזירה: פנטזיה מדוכאת)"

In 1907, **Alois Alzheimer**

1907 מאפיין התנוונות סנילית הנושאת את שמו

**Bleuler**

1911 מטביע את השם "סכיזופרניה"

**John Broadus Watson**

1912 מקשר פסיכולוגיה להתנהגות קשורת כימיקאליים – פסיכוכימיה. שולל אינסטינקטים או מודעות.

In 1912, **Jung**

1912 מגדיר "מופנם ומוחצן" (אינטרוברט ואסטרוברט) וקושר לדיכוי בילדות.

**Nicholas Vasechide**

1914 שנה אינה חוסר ערנות, אלא תהליך ביולוגי חשוב

**Friedrich A. von Hayak**

1920 מניח שתחושות נוצרות ע"י מיון אירועים ועצמים בקליפת המח, המתחזקים בנסיון חוזר. פורסם רק ב-1952

**Jung**

1920 משתמש במילה של אפלטון "אנימוס" המקשרת מודעות פנימית לסביבה. חסר גורם להשתלטות הפנימיות.

**Jean Piaget**

1923 התפתחות בילדות נקבעת בסדר גנטי

**Martin Heidegger**

1927 מנתח קיום אנושי שהפך לבסיס ל"אנליזה קיומית" (אקסיסטנציאליסטית)

**Jung**

1929 מפרסם "סוד פרח הזהב" – משמעות סמלים אלכימיים לפתרון מאבק בין הפכים.

**Egas Moniz**

1936 מבצע לראשונה הוצאת חלק מוח קידמי כטיפול במצבי חרדה קיצוניים

**James Papez**

1937 מציע שהעצבים הקשורים ברגשות נמצאים בגפיים.

**Gilbert Ryle**

1949 המח הוא חלק פיזיולוגי של הגוף, ולא מושג רוחני

**Humphrey Osmond & John Smythies**

1952 מציע שסכיזופרניה קשורה בשרשרת אירועים כימיים שניתנים לטיפול כימי.

**Jay Haley & Gregory Bateson**

1952 מבחין שסימני הסכיזופרניה הם חסר יכולת אבחנה בין מצבים לוגיים שונים

**Eugene Aserinsky & Nathaniel Kleitman**

1953 מבחין בתנועת עיניים מהירה בזמן שנה עמוקה REM ומקשר לחלומות

**Wittgenstein**

1953 המח מסווג על בסיס דמיון של קבוצות

**Al Hubbard**

1956 חוקר טיפול בעזרת LSD-25

**George A. Miller**

1956 מפרסם "מספר הקסם  $7 \pm 2$  : מגבלות בעיבוד אינפורמציה"

**Jerne**

1 מציע דמיון בין מערכת החיסון (הזוכרת אנטיגנים) למח. Changeux המשיך בפתוח הרעיון.

**Timothy V. P. Bliss & Lømo**

1973 מדגימים שעירור בתדירות גבוהה של ההיפוקמפוס מעלה את מתח העירור בעצבים פוסט-סימפטיים: long-lasting potentiation

**Peter E. Wheeler**

1980 מציע ששמירת חום הגולגולת ע"י שער ובלוטות זעה "שחרר" מגבלה בגידול והתפתחות המח

**Derek Bickerton**

1981 חוקר יצירת שפה בהוואי

**Kandel**

1985 מכיר שפסיכוטרפיה - חזרה על סיפור חדש - מחזקת קשרים בין עצבים

1994, Penrose

1994 מניח שהמצפון יושב במיקרוטובולים

# פרסי נובל בפיזיולוגיה וברפואה

## PHYSIOLOGY & MEDICINE

**1901-Emil Adolf von Behring** "for his work on serum therapy, especially its application against diphtheria, by which he has opened a new road in the domain of medical science and thereby placed in the hands of the physician a victorious weapon against illness and deaths"

**1902-Ronald Ross** "for his work on malaria, by which he has shown how it enters the organism and thereby has laid the foundation for successful research on this disease and methods of combating it"

**1903-Niels Ryberg Finsen** "in recognition of his contribution to the treatment of diseases, especially lupus vulgaris, with concentrated light radiation, whereby he has opened a new avenue for medical science"

**1904-Ivan Petrovich Pavlov** "in recognition of his work on the physiology of digestion, through which knowledge on vital aspects of the subject has been transformed and enlarged"

**1905-Robert Koch** "for his investigations and discoveries in relation to tuberculosis"

**1906-Camillo Golgi and Santiago Ramón y Cajal** "in recognition of their work on the structure of the nervous system"

**1907-Charles Louis Alphonse Laveran** "in recognition of his work on the role played by protozoa in causing diseases"

**1908-Ilya Ilyich Mechnikov and Paul Ehrlich** "in recognition of their work on immunity"

**1909-Emil Theodor Kocher** "for his work on the physiology, pathology and surgery of the thyroid gland"

## PHYSIOLOGY & MEDICINE

**1910-Albrecht Kossel** "in recognition of the contributions to our knowledge of cell chemistry made through his work on proteins, including the nucleic substances"

**1911-Allvar Gullstrand** "for his work on the dioptrics of the eye"

**1912-Alexis Carrel** "in recognition of his work on vascular suture and the transplantation of blood vessels and organs"

**1913-Charles Robert Richet** "in recognition of his work on anaphylaxis"

**1914-Robert Bárány** "for his work on the physiology and pathology of the vestibular apparatus"

WW1

**1919-Jules Bordet** "for his discoveries relating to immunity"

## PHYSIOLOGY & MEDICINE

**1920-Schack August Steenberg Krogh** "for his discovery of the capillary motor regulating mechanism" (blood capillaries in skeletal muscles)

**1921- no nobel prize awarded**

**1922-Otto Fritz Meyerhof** "for his discovery of the fixed relationship between the consumption of oxygen and the metabolism of lactic acid in the muscle"

**1922-Archibald Vivian Hill** "for his discovery relating to the production of heat in the muscle"

**1923-Frederick Grant Banting and John James Rickard Macleod** "for the discovery of insulin" and carbohydrate metabolism.

**1924-Willem Einthoven** "for his discovery of the mechanism of the electrocardiogram"

**1925 -no nobel prize awarded**

**1926-Johannes Andreas Grib Fibiger** "for his discovery of the Spiroptera carcinoma"

**1927-Julius Wagner-Jauregg** "for his discovery of the therapeutic value of malaria inoculation in the treatment of dementia paralytica"

**1928-Charles Jules Henri Nicolle** "for his work on typhus"

**1929-Christiaan Eijkman** "for his discovery of the antineuritic vitamin"

**1929-Sir Frederick Gowland Hopkins** "for his discovery of the growth-stimulating vitamins"

## PHYSIOLOGY & MEDICINE

**1930**-**Karl Landsteiner** "for his discovery of human blood groups"

**1931**-**Otto Heinrich Warburg** "for his discovery of the nature and mode of action of the respiratory enzyme"

**1932**-**Sir Charles Scott Sherrington** and **Edgar Douglas Adrian** "for their discoveries regarding the functions of neurons"

**1933**-**Thomas Hunt Morgan** "for his discoveries concerning the role played by the chromosome in heredity"

**1934**-**George Hoyt Whipple**, **George Richards Minot** and **William Parry Murphy** "for their discoveries concerning liver therapy in cases of anaemia"

**1935**-**Hans Spemann** "for his discovery of the organizer effect in embryonic development"

**1936**-**Sir Henry Hallett Dale** and **Otto Loewi** "for their discoveries relating to chemical transmission of nerve impulses"

**1937**-**Albert von Szent-Györgyi Nagyrápolt** "for his discoveries in connection with the biological combustion processes, with special reference to vitamin C and the catalysis of fumaric acid"

**1938**-**Corneille Jean François Heymans** "for the discovery of the role played by the sinus and aortic mechanisms in the regulation of respiration"

**1939**-**Gerhard Domagk** "for the discovery of the antibacterial effects of prontosil"



## PHYSIOLOGY & MEDICINE

WW2

**1943-Henrik Carl Peter Dam** "for his discovery of vitamin K"

**1943-Edward Adelbert Doisy** "for his discovery of the chemical nature of vitamin K"

**1944-Joseph Erlanger and Herbert Spencer Gasser** "for their discoveries relating to the highly differentiated functions of single nerve fibres"

**1945-Sir Alexander Fleming, Ernst Boris Chain and Sir Howard Walter Florey** "for the discovery of penicillin and its curative effect in various infectious diseases" Fleming: Bacteria dots missing where mould grow. WWII -Chain & Florey: . Penicillin isolated

**1946-Hermann Joseph Muller** "for the discovery of the production of mutations by means of X-ray irradiation"

**1947-Bernardo Alberto Houssay** "for his discovery of the part played by the hormone of the anterior pituitary lobe in the metabolism of sugar"

**1947-Carl Ferdinand Cori and Gerty Theresa Cori, née Radnitz** "for their discovery of the course of the catalytic conversion of glycogen"

**1948-Paul Hermann Müller** "for his discovery of the high efficiency of DDT as a contact poison against several arthropods"

**1949-Walter Rudolf Hess** "for his discovery of the functional organization of the interbrain as a coordinator of the activities of the internal organs"

## PHYSIOLOGY & MEDICINE

**1950**-**Edward Calvin Kendall, Tadeus Reichstein and Philip Showalter Hench** "for their discoveries relating to the hormones of the adrenal cortex, their structure and biological effects"

**1951**-**Max Theiler** "for his discoveries concerning yellow fever and how to combat it"

**1952**-**Selman Abraham Waksman** "for his discovery of streptomycin, the first antibiotic effective against tuberculosis"

**1953**-**Hans Adolf Krebs** "for his discovery of the citric acid cycle"

**1953**-**Fritz Albert Lipmann** "for his discovery of co-enzyme A and its importance for intermediary metabolism"

**1954**-**John Franklin Enders, Thomas Huckle Weller and Frederick Chapman Robbins** "for their discovery of the ability of poliomyelitis viruses to grow in cultures of various types of tissue"

**1955**-**Axel Hugo Theodor Theorell** "for his discoveries concerning the nature and mode of action of oxidation enzymes"

**1956**-**André Frédéric Cournand, Werner Forssmann and Dickinson W. Richards** "for their discoveries concerning heart catheterization and pathological changes in the circulatory system"

**1957**-**Daniel Bovet** "for his discoveries relating to synthetic compounds that inhibit the action of certain body substances, and especially their action on the vascular system and the skeletal muscles"

## PHYSIOLOGY & MEDICINE

**1958**-**George Wells Beadle** and **Edward Lawrie Tatum** "for their discovery that genes act by regulating definite chemical events"

**1958**-**Joshua Lederberg** "for his discoveries concerning genetic recombination and the organization of the genetic material of bacteria"

**1959**-**Severo Ochoa** and **Arthur Kornberg** "for their discovery of the mechanisms in the biological synthesis of ribonucleic acid and deoxyribonucleic acid"

## PHYSIOLOGY & MEDICINE

**1960**-**Sir Frank Macfarlane Burnett** and **Peter Brian Medawar** "for discovery of acquired immunological tolerance"

**1961**-**Georg von Békésy** "for his discoveries of the physical mechanism of stimulation within the cochlea"

**1962**-**Francis Harry Compton Crick, James Dewey Watson** and **Maurice Hugh Frederick Wilkins** "for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material" Frederick Wilkins

**1963**-**Sir John Carew Eccles, Alan Lloyd Hodgkin** and **Andrew Fielding Huxley** "for their discoveries concerning the ionic mechanisms involved in excitation and inhibition in the peripheral and central portions of the nerve cell membrane"

**1964**-**Konrad Bloch** and **Feodor Lynen** "for their discoveries concerning the mechanism and regulation of the cholesterol and fatty acid metabolism"

**1965**-**François Jacob, André Lwoff** and **Jacques Monod** "for their discoveries concerning genetic control of enzyme and virus synthesis"

**1966**-**Peyton Rous** "for his discovery of tumour-inducing viruses"

**1967**-**Ragnar Granit, Haldan Keffer Hartline** and **George Wald** "for their discoveries concerning the primary physiological and chemical visual processes in the eye"

**1968**-**Robert W. Holley, Har Gobind Khorana** and **Marshall W. Nirenberg** "for their interpretation of the genetic code and its function in protein synthesis"

**1969**-**Max Delbrück, Alfred D. Hershey** and **Salvador E. Luria** "for their discoveries concerning the replication mechanism and the genetic structure of viruses"

## PHYSIOLOGY & MEDICINE

**1970**-**Sir Bernard Katz, Ulf von Euler and Julius Axelrod** "for their discoveries concerning the humoral transmitters in the nerve terminals and the mechanism for their storage, release and inactivation" נוירטרנסמיטרים כמו אצטיל-כולין ואדרנלין

**1971**-**Earl W. Sutherland, Jr.** "for his discoveries concerning the mechanisms of the action of hormones"

**1972**-**Gerald M. Edelman and Rodney R. Porter** "for their discoveries concerning the chemical structure of antibodies"

**1973**-**Karl von Frisch, Konrad Lorenz and Nikolaas Tinbergen** "for their discoveries concerning organization and elicitation of individual and social behaviour patterns"

**1974**-**Albert Claude, Christian de Duve and George E. Palade** "for their discoveries concerning the structural and functional organization of the cell"

**1975**-**David Baltimore, Renato Dulbecco and Howard Martin Temin** "for their discoveries concerning the interaction between tumour viruses and the genetic material of the cell"

**1976**-**Baruch S. Blumberg and D. Carleton Gajdusek** "for their discoveries concerning new mechanisms for the origin and dissemination of infectious diseases"

**1977**-**Roger Guillemin and Andrew V. Schally** "for their discoveries concerning the peptide hormone production of the brain"

**1978**-**Werner Arber, Daniel Nathans and Hamilton O. Smith** "for the discovery of restriction enzymes and their application to problems of molecular genetics"

**1979**-**Allan M. Cormack and Godfrey N. Hounsfield** "for the development of computer assisted tomography"

## PHYSIOLOGY & MEDICINE

**1980**-**Baruj Benacerraf, Jean Dausset and George D. Snell** "for their discoveries concerning genetically determined structures on the cell surface that regulate immunological reactions"

**1981**-**David H. Hubel and Torsten N. Wiesel** "for their discoveries concerning information processing in the visual system"

**1981**-**Roger W. Sperry** "for his discoveries concerning the functional specialization of the cerebral hemispheres"

**1982**-**Sune K. Bergström, Bengt I. Samuelsson and John R. Vane** "for their discoveries concerning prostaglandins and related biologically active substances"

**1983**-**Barbara McClintock** "for her discovery of mobile genetic elements"

**1984**-**Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler and César Milstein** "for theories concerning the specificity in development and control of the immune system and the discovery of the principle for production of monoclonal antibodies"

**1985**-**Michael S. Brown and Joseph L. Goldstein** "for their discoveries concerning the regulation of cholesterol metabolism"

**1986**-**Stanley Cohen and Rita Levi-Montalcini** "for their discoveries of growth factors"

**1987**-**Susumu Tonegawa** "for his discovery of the genetic principle for generation of antibody diversity"

**1988**-**Sir James W. Black, Gertrude B. Elion and George H. Hitchings** "for their discoveries of important principles for drug treatment"

**1989**-**J. Michael Bishop and Harold E. Varmus** "for their discovery of the cellular origin of retroviral oncogenes"

## PHYSIOLOGY & MEDICINE

**1990**-**Joseph E. Murray** and **E. Donnall Thomas** "for their discoveries concerning organ and cell transplantation in the treatment of human disease"

**1991**-**Erwin Neher** and **Bert Sakmann** "for their discoveries concerning the function of single ion channels in cells"

**1992**-**Edmond H. Fischer** and **Edwin G. Krebs** "for their discoveries concerning reversible protein phosphorylation as a biological regulatory mechanism"

**1993**-**Richard J. Roberts** and **Phillip A. Sharp** "for their discoveries of split genes"

**1994**-**Alfred G. Gilman** and **Martin Rodbell** "for their discovery of G-proteins and the role of these proteins in signal transduction in cells"

**1995**-**Edward B. Lewis**, **Christiane Nüsslein-Volhard** and **Eric F. Wieschaus** "for their discoveries concerning the genetic control of early embryonic development"

**1996**-**Peter C. Doherty** and **Rolf M. Zinkernagel** "for their discoveries concerning the specificity of the cell mediated immune defence"

**1997**-**Stanley B. Prusiner** "for his discovery of Prions - a new biological principle of infection"

**1998**-**Robert F. Furchgott**, **Louis J. Ignarro** and **Ferid Murad** "for their discoveries concerning nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system"

**1999**-**Günter Blobel** "for the discovery that proteins have intrinsic signals that govern their transport and localization in the cell"