

90 צאצאים ביום: תאי גזע של רבייה בשירות הדור הבא – ד"ר לילך גלבו

אלי: צהריים טובים לכולם. שני דברים. דבר ראשון, אני מזכיר לכולם לכבות פלאפונים. דבר שני, מודה לתמר שמקלידה פה בצורה כל כך מרשימה את הטקסט, אפשר לראות היא – אין ספק שזו תופעה מעניינת ומרשימה. תודה תמר.

עכשיו אני רוצה להציג את ד"ר לילך גלבו, חברה במחלקה לבקרה ביולוגית במכון, והיא עובדת על הנושא של ביצים. היום היא תסביר את ההבדל בין תאי גזע לתאי נבט, גם אני לא ידעתי ועכשיו אדע.

ד"ר לילך גלבו: שלום לכולם. אני עובדת על יצור שהוא זבוב, הזבוב זה מייצר 90 ביצים ביום! תחשבו על כמות הנשים שמחכות לאותו ילד בודד ועוברות סדרות טיפולים אינסופיות, והדבר הזה שגודלו הוא 2.5 סנטימטרים – ממש כלום – מצליח לייצר כל כך הרבה. כמות כזאת של ביצים למשך כל החיים של היצור, נסמכת על תאי גזע. תאי גזע הם תאים שיש לכולנו, יכולים להיות תאי גזע של העור או המעיין או כמעט של כל איבר אחר. יש גם תאי גזע שמייצרים ביצית זרע, והם תאי נבט. תאי נבט הם תאים מיוחדים מאוד, הייחוד שלהם נקבע לראשונה על ידי מדען מפורסם ממאה ה-19, אוגוסט וייסמן, שביחד עם דרווין הם שני המדענים המובילים של אותה מאה. אחד מהדברים שהביא וייסמן לעולם זה הרעיון של מחסום של וייסמן. מה זה אומר? המחסום אומר שכמה שאתם נפלאים והלכתם לאוניברסיטה ולמדתם המון, שום דבר ממה שהגוף עשה לא עובר הלאה לצאצאים שלכם. כי מה שאתם מעבירים לצאצאים זה רק תאי נבט, ביצה זרע, והילדים יצטרכו ללמוד הכל מחדש. זה עניין אבולוציוני שהולך נגד התיאוריה שאומרת שתאים סומטיים יכולים להעביר דברים לדור הבא, כמו שאומרים על הג'ירפה שאם אבא ג'ירף צריך להאריך את הצוואר שלו כדי להגיע לראש העץ, אז לכן שלו יהיה צוואר קצת יותר ארוך. וייסמן אמר: מה שלמדתם זה יפה מאוד, אבל אתם מעבירים הלאה רק בצד של הזרע והביצה. לכן תאי נבט הם הכי חשובים בגוף, כי הם שורדים לדור הבא וזה לְנִצָּח.

פה יש תמונה של תאי נבט, תאי גזע של רבייה, שנלקחו מעכבר. התאים האלה בסופו של דבר יתנו זרע, כולם יודעים שאצל עכברים יש תאי זרע שנשמכים על תאי גזע, אותם תאים שיתחלקו ויתנו כל הזמן עוד ועוד זרעים.

יש שני סוגים עיקריים של תאי גזע. סוג אחד, שמדברים עליו הרבה מאוד, הם תאי גזע עובריים, שנלקחים מעובר מוקדם מאוד ויש להם יכולת להתמייין לכל סוג תא בגוף. אנשים עובדים עליהם הרבה כי יש להם פוטנציאל רפואי גדול, אבל בגופנו אין תאים כאלה, אורך החיים שלהם בגוף של היצור החי הוא קצר. לעומת זאת אצל כולנו יש תאי גזע של איברים שונים, ותאים אלה חיים אצלנו 20, 30 ו-70 שנה. אפשר לראות בשקופית תאים של מערכת הדם והחיסון, תאי גזע של העור, תאי גזע של המעיין. אנחנו צריכים לדעת כמעט הכל גם על התאים האלה, כי גם אותם תאי גזע בוגרים הם חשובים מאוד.

מה היינו רוצים לדעת על תאי גזע? דבר ראשון, התאים האלה משמרים אותנו במשך 70 שנה. איך משמרים האיברים את תאי הגזע הללו במשך 70 שנה, בלי שהם מתמיינים, בתור תאי גזע? זאת שאלה גדולה וחשובה, כי כולנו נשמכים על אותם תאים. מצד שני, אנחנו חייבים גם למייין חלק מהם, כי כל האיברים שנשמכים על תאי

גזע יש להם תחלופה, הם מתבלים, העור והמעיים מתבלים, והתאים האלה מייצרים כל הזמן תאי בת שחייבים להפוך לאיברים. תא בת של עור חייב להפוך לתא עור, תא בת של מעיים חייב להפוך לתא מעיים. איך קורה הפלא של ההתמיינות לא בעובר, אלא בגוף שלנו, כל הזמן? כל השאלות האלה הן שאלות של איזון הגוף, כי זה קורה כל הזמן כדי לשמור אותנו בריאים.

שאלה מעניינת נוספת, היא שאלה ששייכת גם להתפתחות העוברית – איך איבר קובע כמה תאי גזע הוא צריך? זה חשוב גם לרגנרציה; כולם חושבים על תאים כאלה שאפשר להזריק, אך בסופו של דבר איך האיבר ידע להשתמש בהם ולבנות איבר מחדש? אלה שאלות שכמעט אין עליהן תשובה.

לשתי השאלות הראשונות יש די הרבה תשובות במדע; השאלה השלישית של רגנרציה, איך נקבע גודל האיבר ואיך קובעים את מספר תאי הגזע באיבר, אלה שאלות לגמרי לא פתורות. מה שאני אעשה היום, זה לספר לכם מה שאנחנו עושים בנושאים אלה ולענות על שתי השאלות הראשונות, אבל גם על אותה שאלה שלישית – כיצד האיבר קובע מספר התאים שהוא צריך. זה כמובן חשוב לא רק להבנה איך אנחנו נוצרים, אלא אלה עקרונות ביולוגיים שאחריהם ילכו אנשים ויעשו פעולה שאולי תציל חיים.

אני עובדת על יצור ששמו הוא זבוב דרוזופילה, בעברית יפה זה נקרא תסיסנית המחקר. נקרא לה דרוזופילה. המחקר של דרוזופילה התחיל לפני כ-100 שנה, תומס מורגן הוא הראשון שהתחיל לחקור זבובים וקיבל על זה פרס נובל ב-1933. הוא קיבל פרס נובל בין השאר על ההבנה שהגנים שלנו נמצאים בכרומוזומים וכל המכניקה איך מתנהגים כרומוזומים. הוא זה שבודד את המוטנט הראשון, נקבה עם עיניים לבנות. המאמר הראשון שלו התפרסם ב-1910 ועד היום השדה הזה פורח, עוד ועוד קבוצות מתאספות כדי לחקור את החיה הזאת. נשאלת השאלה למה.

לפני כמה שנים התפרסמה ב-Nature התמונה הזאת (רואים בשקופית), שמראה אדם ועליו זבוב. זה פורסם כאשר הוציאו את הגנום של זבוב ושל אדם והישו ביניהם. גילו של-80% מהגנים האחראים למחלות בבני אדם יש הומולוגים בזבובים. האדם פה הוא זבוב בלי כנפיים, והוא לא השתנה הרבה במהלך האבולוציה; את כל התהליכים הביולוגיים החשובים של יצירת איברים ותפקודם, גנים ומחלות – אפשר ללמוד גם בזבובים. זבובים זו חייית מודל נפלאה, כל גנטיקאי שמתחיל לעבוד עם זבובים מרגיש שהוא הגיע לגן משחקים. אפשר לעשות עם החיה זאת דברים שאי אפשר לעשות באף חייית מודל אחרת. כשאני התחלתי לעבוד עם זבובים בפוסט דוקטורט, בחודש הראשון במעבדה כל הזמן התלהבתי – הם יכולים לעשות את זה, הם יכולים לעשות עם זבובים גם את זה! זה כמו להגיע לגן משחקים, לשאול כמעט כל שאלה שרוצים ולקבל תשובה. זו אחת הסיבות שחוקרים זבובים.

הסיבה השנייה היא חשובה במיוחד במחקר של תאי גזע ביצור חי, וזה שיטות הדמיה. תחשבו על תאי גזע של דם, יש מעט מאוד מהם. מאוד קשה להבין איפה הם נמצאים, לנסות להבין איך הם מתחברים לסיביבה בלי לחפש אותם במשך המון שנים. עד היום, בבני אדם אנחנו לא לגמרי יודעים מה הם בדיוק תאי הגזע של מערכת כלי הדם ואיפה הם יושבים. יש מערכות יותר טובות ופחות טובות, ואצל זבובים הדבר הזה הוא חזק – רואים בהדמי שיש פה תאי גזע של תאי נבט, כלומר של תאי מין. כשאני פותחת שחלה, אני יודעת שיש בה בין שניים לשלושה תאים, הנה רואים פה בשקופית תאי נישא שמתחברים, אני יכולה להצביע במיקרוסקופ

ולתגיד: זה התא הזה, הנה עוד אחד. זה חשוב אם אתה מכניס חזרה את הגנטיקה ומשנה גנים ספציפיים, אפשר לדעת מה התא המוטנטי ולצפות מה הוא עושה. אלה כלים גנטיים חזקים מאוד. לכן המערכת הזאת הפכה למובילה גם בהבנת העקרונות של יצירת איברים ואיך הם מתנהגים ביצור החי.

נסתכל על הזכוב. גודלו הוא 2.5 סנטימטר, מאוד קטן. השחלה היא 700 מיקרומטר. השחלות של הזכוב הן נורא גדולות, בערך שליש מהגוף. תחשבו איך הייתם נראים אם שליש מהגוף שלכם היה שחלה... זאת המכונה, מכונה משומנת ליצירת ביצים. מה שאתם רואים פה בשקופית – יש פה שתי שחלות, כל שחלה מחולקת בערך ל-17 תת-יחידות, ותת-היחידות האלה הן כמו בית חרושת לייצור ביצים. פה רואים ביצים גדולות; אם מפרידים תת-יחידה אחת, אנחנו רואים ביצה יותר קטנה ויותר קטנה ויותר קטנה. כל הביצים האלה נולדות באזור שבו יושבים תאי הגזע של הביצים, תאי גזע של תאי נבט, והם מייצרים ביצים כל הזמן. הנה אותו איבר קטן ופה רואים שני תאי גזע של תאי נבט, שגודל הוא כ-7 מיקרומטר. זה הגודל.

כפי שאמרנו, נקבה בשיא הפוריות שלה מטילה 90 ביצים ביום. נעשה חישוב קטן. יש 17 תת-יחידות כאלה בשתי יחידות, זה אומר 34 תת-יחידות או שחליות. לכל אחת מהשחלות הללו יש בין 2 ל-3 תאי גזע, בממוצע 2.5. אם מכפילים 34 ב-2.5 יוצא 85, שזה בערך כמות הביצים שהנקבה מטילה ביום. כל 85 תאי הנבט האלה, מתחלקים פעם ביום, כל יום תא גזע כזה מתחלק, נותן תא בת ונוצרות ביצים.

בואו נסתכל היטב על היחידה הזאת, כמו שאני וכל האנשים במעבדה שלי עושים – באים יומיום ומסתכלים על זה במיקרוסקופ כדי לנסות להבין איך נוצרות 90 ביצים ביום, איך תאי הגזע האלה מתנהגים. פה יש לנו את האזור שילווח אותנו במשך כל ההרצאה. מה שאתם רואים כאן – התאים אדומים הם תאי הנישה, זה מרכז הפיקוד והבקרה על תאי הגזע. כל מה שתאי הגזע יודעים לעשות, הם יודעים לעשות בגלל פקודות שהם מקבלים מהתאים הסומטיים, תאי הנישה. מתחתם, קשורים אליהם חזק-חזק, יש תאי גזע, שניים או שלושה, אלה תאי גזע בוגרים שתפקידם הוא לייצר ביצים. כל המערכת הזאת היא כמו מדור, יחידה אחת פונקציונלית שיש בה תאי גזע ונישה. תאי הגזע מתחלקים פעם ביום, יש לנו תא בת; תא הבת הזה מתחיל לעבור התמיינות והוא יהפוך להיות ביצה. הוא יהפוך לביצה בתהליך מסובך שלא ניכנס אליו עכשיו, מה שרצינו להראות – שזה דבר שכן נעקוב אחריו – שאפשר לעקוב אחרי ההתמיינות זאת באמצעות אחד מהסמנים שאנחנו אוהבים, סמן של חלבוני שלד תוך תאי, שהם עגולים בתאי הגזע, אבל ברגע שתאי הבת של הגזע מתמיינים, האברון התוך תאי שבנוי מהרבה חלבוני שלד הופך להיות מאוד מוארך עם הרבה ענפים (אפשר לראות את זה כאן, בתחתית השקופית).

זאת הדרך שלנו לדעת שתאי הגזע התמיינו. יש פה שני מדורים – מדור של תאי גזע ומדור של תאים מתמיינים. במדור התאים המתמיינים יש תאי תמך סומטיים שעוזרים להתמיינות, ואותם תאים שיהפכו להיות ביצים – עוד לא ממש ביצים אבל ביצים בדרך.

שאלה ראשונה שרוצים לדעת היא כיצד איבר משמר את תאי הגזע שלו במשך שנים; במקרה של דרוזופילה זה הרבה ימים אבל עדיין רוצים לדעת איך זה קורה. זו שאלה שנכנסת למדור תאי הגזע והנישה שלהם, התאים הסומטיים. הנה תשובה אחת (בשקופית). כמו שאמרתי, בהדמיה טובה באמת אפשר בתמונה מיקרוסקופית אחת להבין המון. פה רואים תא נישה, פה יש תא גזע. אותם אנשים שייצרו את התמונה הזאת

ספגו חלבון הדבקה, שזה תפקידו בתא – להדביק תאים אחד לשני כמו וְלִקְרוּ. על קרום תא הגזע יש פאי' גדול של חלבון הדבקה, וגם מהצד השני יש אותו פאי' בצד של תא הנישה. אם אתם חושבים על ולקרו, כך הנישה מחזיקה את תא הגזע, עם חלבון הדבקה, לא נותנת לו לזוז. אם תבטלו את הפאי' הזה, תא הגזע פשוט ילך ויתמיין ולא יהיה יותר. הדבקה פיזית היא עיקרון חשוב בשימור תאי גזע.

יש גם הרבה מאוד תהליכי איתות בין הנישה לבין תא הגזע, אצל זבובים אפשר להסתכל על זה בצורה ברורה. אנשים לקחו איתות שנקרא Stat ועשו מוטציה בתא אחד. כאן בשקופית כל התאים הנורמליים מסומנים בירוק והמוטנט לא מסומן, חסר לו Stat. תא נישה נורמלי מצליח להחזיק לידו תא גזע, אפשר לראות פה תא גזע עם אותו אברון תוך-תאי עגול. אבל תא מוטנטי או תא שחסר לו Stat לא מצליח להחזיק את תא הגזע, ותא הגזע שלידו התמיין והופך לביצה. אפשר לראות שלד תוך-תאי מאורך המסמן שהתא התמיין. רואים פה אחד ליד השני תא מוטנטי ותא נורמלי. המסקנה – הנישה חייבת איתות של Stat כדי להחזיק את תא הגזע. תיכף נראה מה עושה האיתות.

בשקופית הבאה יש שתי דוגמאות לתקשורת בין נישה ותאי גזע. דוגמא שלישית ואחרונה לעכשיו, זו דוגמא ממאמר שהתפרסם לפני 15 שנה, שהוא מאמר אולי הכי חשוב והמרכזי שהתפרסם בתחום הזה, והוא הפך את כל התחום של אינטראקציה בין תאי נישה לתאי גזע למשהו שכולם מבינים איך צריך לחקור. זה היה כמו מתן תורה בהר סיני, תחושה שהעם רואים את הקולות. אחרי שהמאמר הזה התפרסם, שום מחקר תאי גזע בשום חיה לא היה אותו הדבר. החוקרים האלה הסתכלו על חיה נורמלית, רואים פה את הנישה שמסומנת בירוק ושני תאי הגזע שלנו עם האורגנלה התוך תאית. יש תאים שעברו התמיינות, ורואים אורגנלה מפוצלת עם הרבה ענפים. במאמר שיצא לפני 15 שנה הראו שצריך סיגנל שנקרא BMP שמופרש מהנישה ומחזיק את תא הגזע. אם אותו סיגנל לא קיים, תאי הגזע מתמיינים; פה נותרה ביצה אחת בלבד והמערכת לא מתחדשת יותר. זאת משום שאותם תאי הגזע שהיו אמורים לקבל סיגנל מה-BMP לא מקבלים אותו, הם מתמיינים והמערכת מפסיקה להתחדש.

לסיכום, יודעים שהדבר המרכזי שהנישה עושה זה למנוע התמיינות של תאי גזע, להחזיק אותם. ברגע שתא אחד מתחלק, הוא כבר לא צמוד לנישה, לא מקבל סיגנלים של ההחזקה או השמירה והוא מתחיל להתמיין, הוא עובר למדור התאים המתמיינים. זה ממש קו יצור, יש פה משהו ליניארי, מתחיל פה, מתחלק, יורד למטה, כמו בית חרושת ממש.

עכשיו נראה איך התאים מתמיינים. ההתמיינות קשורה בחלבון שאנחנו קוראים לו Bam; לא חשוב מה הוא עושה, הוא נמצא רק בתאים מתמיינים אבל לא בתאי גזע. אם אין לנו את החלבון הזה, תאי הגזע לא יכולים להתמיין. הם ממשיכים להתחלק ומתחלקים ומתחלקים – רואים פה המון תאים בודדים עם אורגנלה עגולה – אבל אין התמיינות; קוראים לזה גידול של תאי גזע, התאים ממשיכים להתחלק ואין התמיינות. זה הגידול.

מה יקרה אם ניקח את החלבון הזה ונכריח את תאי הגזע לבטאו? נראה שתאי הגזע התמיינו, וסגרנו את המערכת. החלבון הזה הכרחי גם להתמיינות, וברגע שביטאנו אותו בצורה לא נורמלית בתאי גזע – אין יותר תאי גזע, אין התמיינות.

הנישה ותאי הגזע צמודים אחד לשני גם על ידי חלבונים, גם על ידי הפעלה של אותות כמו Stat ו-BMP, שהם מונעים התמיינות. שימור של תאי גזע זה אומר מניעת התמיינות. זה אחד הדברים החשובים שלמדנו מהמערכת הזאת.

אחרי שהבנו איך איבר שומר על תאי הגזע, נעבור על הדברים הקשורים להתמיינות. עכשיו אנחנו במדור של התאים המתמיינים ובודקים מה קורה, מי שעשה את העבודה הזאת הן שתיים במעבדה שלי, מלכה ואיריס, ואני רוצה כבר עכשיו לומר להן תודה, זאת היתה עבודה יפה והיה כיף לגלות את הדברים. איריס ומלכה הסתכלו על שחלה נורמלית עם תאי גזע, רואים פה אורגנלה עגולה, אותו תא בת ראשון שמתחיל לבטא את חלבון ההתמיינות וכל תאי הבת הממוינים. הסתכלו אז על מוטנט מסוג חדש, ראו שם דבר שלא ראו מעולם בשום מקום אחר, ראו המון תאים בודדים מלאים אותו חלבון התמיינות Bam. זה דבר שלא הבנו. למה לא הבנו? כי לפני רגע אמרתי פה – וזה הידע בתחום, 20 מעבדות מסביב ידעו זאת – שברגע שתא מבטא Bam, הוא מתמייין; אם Bam מתבטא בתאי הגזע, הם מתמיינים ולא נשאר כלום. והנה יש שחלה עם מלא תאים שמבטאים Bam ואין התמיינות. אולי זו בעיה בניסוי, וצריך לבדוק את עצמך עשרים פעם שלא היתה בעיה בניסוי. אם עשית בדיקות וזו התוצאה, יש לך מתנה; כי זה אומר שעלית על תופעה שלא ראו אותה קודם, וזה אומר שמתחת לזה יש עיקרון שאף אחד לא גילה. כלומר, יש לפנך דרך נחמדה ובסופה אולי עיקרון ביולוגי חדש.

מה עשו איריס ומלכה? הן לקחו שחלות מוטנטיות עם חלבון שהוא פקטור שעתוק, ואמרו: אלו תאים צריכים Woc כדי שתאי נבט יתמיינו? רואים פה מוטנטים, רואים שיש בעיה, כי יש אורגנלה עגולה בכל התאים, זאת אומרת שאין התמיינות. אבל הנישה נורמלית – התאים הנורמליים מסומנים בירוק – ובכל זאת לתאי גזע יש בעיה להתמייין. התאים שחסר להם Woc אלו תאי התמך. הניסוי אומר שתאי התמך זקוקים ל-Woc כדי לאפשר לתאי נבט להתמייין, וכשחסר להם Woc נוצר גידול. הגידול זה הוא מאוד שונה מגידול Bam. גידול Bam נובע מתאי הנבט עצמם; בתאים האלה יש Bam, אבל אין Woc בתאי התמך. כך שהגידול הזה נובע מתאים התומכים.

אם מסתכלים על התאים התומכים – כאשר בשקופית סימנו את התחומים של תאי התמך בירוק – אפשר לראות שתאי התמך שולחים שלוחות ארוכות לתוך האיבר ועוטפים את הביצים עטיפה מאוד חזקה, ממש חיבוק חם. בתאים המוטנטים החיבוק הזה נעלם; רואים גרעינים, רואים אותם בסביבה, אבל אותן שלוחות שנכנסות פנימה חסרות. המגע הזה בין תאי התמך לתאים סומטים מאוד חשוב להתמיינות שלהם. בדרך ארוכה ועקלקלה גילו איריס ומלכה שאותו חלבון Stat חשוב גם בתאי התמך. בלי Stat אין התמיינות של תאי גזע. זה בניגוד גמור לכל מה שהראו וחשבו בתחום, ש-Stat מאוד חשוב לשימור תאי גזע. פה רואים חשיבות בשימור תאי גזע, אבל פה (בשקופית) רואים חשיבות בהתמיינות. מה זה Stat? האם הוא מעודד שימור או התמיינות של תאי גזע? איך אותו איתות יכול לעשות גם את זה וגם את זה? הוא יכול לעשות את שני הדברים, תלוי באיזה תא. פה רואים שתאי הגזע צמודים לנישה, Stat מעודד היצמדות בין תאי גזע לנישה, והנישה עושה שימור. כשיש תא בת חיובי, יש לו תא תמך; גם תא תמך צריך לתמוך בהתמיינות, גם פה Stat חשוב להיצמדות. Stat הוא לא פקטור של שימור ולא של התמיינות, אלא של היצמדות. אפשר להגיד פה – וזה נכון לתאי נבט בכל היצורים – שתאי נבט זקוקים למגע עם תאים סומטיים, תאי תמך, בכל שלב של חייהם. אין מצב שתאי נבט

אצלנו יעשו משהו בלי שתאי הסומה יגידו להם מה לעשות. Stat משפיע שונה כי כל פעם הוא פועל בתאי תמך אחרים. זה פתרון החידה.

עכשיו אני רוצה לעבור לשאלה השלישית והאחרונה, שזו שאלה שאנחנו עובדים עליה הרבה במעבדה ובאמת ידוע עליה מעט מאוד. השאלה היא: כיצד נקבע מספר תאי הגזע בתוך איבר נתון? זה שאלה של יצירת איברים ושאלה של רגנרציה. כאן אני חייבת תודה לדנה, פוסט דוקטורנטית, ולתמר שהיא דוקטורנטית. מכיוון שזו שאלה של יצירת איברים, נסתכל אחורה איך נוצרת השחלה בזבובות. יש 17 יחידות כאלה. במהלך התפתחות הזבוב הזה הוא יודע ליצור בין 16 ל-20 יחידות, אבל לא 40 ולא 2, תמיד כ-17. אם נלך אחורה, אנחנו מכירים קצת את מחזור החיים ויודעים שהזבובה מטילה ביצה, יש בה עובר, מתוך העובר בוקע זחל, הוא הופך לגולם, ומהגולם יוצא זבוב או פרפר, בהתאם ליצור. אם מסתכלים על השחלה בזחל, רואים פה את אותן נישות – רואים את העמודים היפים בכחול – רואים את תאי הגזע בירוק, ואת התאים הממוינים בוורוד. יש 17 יחידות כאלה, כלומר 17 יחידות האלה כבר נוצרו והן נמצאות בזחל.

בואו נלך עוד יותר אחורה. פה בשחלה של העובר (בשקופית), השחלה הכי מוקדמת. רואים איבר לא ממויין; יש פה כ-10 תאי נבט, קצת תאים סומטיים וזה הכל. כל היצירה של 17 היחידות קורית בשלב של הזחל. נלך צעד-צעד ונסתכל מה קורה פה בזחל הזה. הנה שחלה ממש בהתחלה, 24 שעות אחרי הטלת הביצה. אלה הצעדים הראשונים של הזחל, הוא מתחיל לזחול. השחלה שלו קטנה מאוד, מעט מאוד תאי נבט מוקדמים, הם מתחלקים ולא עוברים התמיינות; קצת תאים סומטיים שאינם תאי נבט, גם הם כל הזמן מתחלקים. ניתן לזחל לאכול ולנבור בצלחת, ועד 96 שעות, שלושה ימים, האיבר גדל אבל לא השתנה הרבה. רואים קצת יותר תאי נבט מוקדמים, קצת יותר תאים סומטיים. אחרי 96 שעות זו פעם ראשונה שרואים – הופה, מתחילות נישות להיווצר. רואים פה התחלה של תאים שהתמיינו לתאי נישה. נחכה עוד 24 שעות, פה יש מהפכה; אחרי 120 שעות – 24 שעות מהשלב הקודם – רואים 17 עמודים יפים של נישה, רואים כבר את תאי הגזע שלנו, ציירתי אותם בצבע דומה לתאי נבט מוקדמים כי הם תאים דומים, אבל מתחת רואים תאים ממוינים, תאים שמבטאים את חלבון ההתמיינות Bam ומתחילים להיות ביצים.

כל המהלך הגדול של יצירת 17 יחידות קורה במשך יום אחד. בואו ננסה לחשוב ביחד – מה צריכה החיה כדי ליצור 17 יחידות? נסתכל על הנישות, אותם תאי תמך. תאים סומטיים מוקדמים מתחלקים, הם יכולים לגדול. תאי נישה עברו התמיינות סופנית, אין יותר חלוקה שלהם. כלומר כמות הנישות חייבת לבוא מכמות תאים סומטיים מוקדמים שהם חומר הגלם. בשלב הזה, כאשר רק מתחילות להיווצר הנישות, צריך עוד תאים שהם חומר גלם. אם לא יהיו לנו תאים כאלה, לא יהיו מספיק נישות. אם יהיו יותר מדי חומרי גלם, נקבל יותר מדי נישות. אחד הדברים שהחיה צריכה לדאוג להם זה קצב חלוקה נכון של תאים סומטיים. פקטור שני שצריך לדאוג לו, הוא מתי להתחיל ליצור נישות. אם נתחיל מוקדם כאשר אין חומר גלם, יהיו פחות מדי נישות. אם נתחיל ליצור כאשר יש יותר מדי חומר גלם, יהיו יותר מדי נישות. לכן הקצב חשוב.

נסתכל על תאי נבט, תאי נישה. הנה תאי נבט מוקדמים (בשקופית), ורואים אותם בתור תאי גזע ותאי נבט ממוינים. הנישה שולחת איתותים שלא נותנים להם להתמייין. חשוב לשמור את תאי הנבט לא ממוינים, כי אין פה מספיק נישות. אם הם יקבלו סיגנל להתמייין מוקדם מדי, נצא עם שני תאי גזע והרבה ביצים ולא שום דבר

אחר. לכן חשוב מאוד קצב החלוקה של תאי הנבט, כדי שיהיה מספיק לכל הנישות וגם למניעת התמיינות של תאי הנבט מוקדם מדי.

יש ארבעה תהליכים חשובים – שני תהליכים סומטיים, שני תהליכים בתוך תאי נבט. איך כל הדבר המסובך הזה קורה? אחת התגליות המעניינות במעבדה היתה שכל ארבעת התהליכים אלה נשלטים על ידי סיגנל אחד בלבד. זה דבר שהיה בעיניי מאוד מדהים. בואו נסתכל על הסיגנל הזה (אקדיזון), שהוא סטרואיד. הסטרואיד הזה נקשר לקולטן בתאים, והקולטן עושה את כל הפעילויות בתוך התא. מאיפה מגיע הסטרואיד? הסטרואיד של הזכר מגיע מבלוטה קרובה למוח, המוח נותן איתות לבלוטה להפריש סטרואיד כשזה בעצם סדרת איתותים. הסטרואיד מופרש בפיקים, פה בשקופית רואים התחלה של התזמון. כל יום יש פיק של סטרואיד.

נסתכל מה הקולטנים עושים. אם לוקחים מצב נורמלי של הגונדה או השחלה בזמן של 96 שעות, אפשר לראות שתאי הנישה רק מתחילים להיווצר, עוד אין עמודים יפים. 24 שעות אחרי כן, ב-120 שעות, רואים עמודים יפים של נישות. זה רק חתך אחד משחלה, אם היינו אוספים כל החתכים היינו רואים 17 יחידות. זה המצב הנורמלי ב-96 שעות ויום אחרי.

אם מפעילים את הקולטנים מוקדם מדי, ב-96 שעות מקבלים כבר עמודים יפים של נישה, אבל זה מוקדם מדי ואין מספיק תאים סומטיים כדי לפרנס את כל השחלות האלה. אם לא מפעילים את הקולטנים בכלל, ב-120 שעות אנחנו מקבלים שחלה בלי נישות. כלומר הפעלה בזמן והפעלה נכונה, חשובה מאוד למספרים ולהתפתחות של הנישות. לאותם קולטנים בדיוק חשובים גם הפעלה והתמיינות של תאי נבט.

בשקופית הבאה (תזמון של שליטה על התמיינות תאי נבט) רואים תאי נבט נורמליים עם אורגנלות עגולות. אם מפעילים את הקולטנים מוקדם מדי, רואים פה את אותן צורות שהן הרבה יותר מוארכות, וזה אומר שתאי הנבט התמיינו להיות ביצים מוקדם מדי. רואים כאן גם את המצב הנורמלי, שבו חלבון Bam מתחיל להתבטא חוץ מבתאי גזע; אבל אם לא מפעילים את הקולטנים, יש חוסר הפעלה מוחלט, אין ביצים בכלל.

פה (בשקופית) יש סוויץ' on ו-off גם לתאי נישה וגם לתאי גזע. הקולטנים במצב של off אומרים לתאי הנישה וגם לתאי הגזע: אל תעברו התמיינות, זה נותן זמן לגדילה, כך האיבר גדל וצובר מספיק תאי גזע ומספיק תאים סומטיים. בשלב מסוים מגיע סיגנל מהבלוטה ומפעיל את הקולטנים, ואז נוצרות גם נישות וגם התמיינות. כלומר, סיגנל אחד יכול לעשות ארבעה דברים שונים וכך יש תיאום בין כל התהליכים אלה. הרעיון של הורמונים לא נולד אצל הזכר, אלא אצל הנקבה, אבל אצל הנקבה יש הורמונים שמפרישים מהמוח, והם מפעילים בלוטה שמפרישה הורמונים שמפעילים את שחלה. זה קורה לכל נערה בגיל ההתבגרות, וכל חודש זה קורה לנו בביוץ. במוח עובדת אותה מערכת - בין המוח לבלוטה לשחלה. המערכת הזאת פועלת אצל שני היצורים האלה (בשקופית) בבוגר. אנחנו גילינו שגם בתקופת יצירת האיבר, המערכת הזאת פועלת ליצירת הנישות, הפעם הראשונה שתאי הנבט מתמיינים. נשאלת השאלה האם גם פה המערכת הזאת עובדת בזמן יצירת האיבר. התשובה – אין לנו מושג. אף אחד לא עשה את הניסוי. זהו, פה זה עומד כרגע.

נושא אחרון חביב. מה שהיה לנו עד כאן זה בקרה הורמונלית על יצירת איברים. רוב מה שאנחנו יודעים על יצירת איברים זה איתותים לוקליים בתוך האיבר עצמו, יש מעט מאוד מידע על איתות או העברת מידע

הורמונלי בכל הגוף, או אפילו סיגנלים של nutrition שמאפשרים יצירת איברים. דנה במעבדה התעניינה האם מה שאנחנו אוכלים משפיע גם בתקופה של יצירת איברים. אנחנו נתייחס לשני סיגנלים שעוברים על ידי חומרים שמגיעים מהמזון. אחד זה חומצות אמינו, שמגיעות ממה שאנחנו אוכלים ומפעילות בתוך התא שני חלבונים שחשובים לגידול ולחלוקה של תאים. השני זה אינסולין, גם לזבובים, כמו לנו, יש חלבוני אינסולין שנקשרים לרצפטורים לאינסולין ומפעילים כל מיני חלבונים.

אם מסתכלים רק על תאי הנבט, שסימנו כמה מהם בשחור (בשקופית), רואים מספר מסוים של תאים במצב נורמלי. אם אנחנו מורידים את הפעילות של החלבונים האלה (Tor), שזה מדמה מצב שאין לנו מספיק חומצות אמינו בחוץ, רואים שיש הרבה פחות תאי נבט. אותו דבר אם מבטלים פה את החלבון שמופעל על ידי אינסולין, יש הרבה פחות תאי נבט. תאי הנבט של החיה הזאת מקשיבים למה שהיא אכלה. הנישות עושות אותו דבר. הנה הנישות בוורוד. אם נגרום לתאים האלה לחשוב שיש להם המון אינסולין, הם מבטאים אינסולין בעודף ומקבלים פי שניים נישות, הגדלנו את מספר היחידות של תאי הגזע פי שניים. לעומת זאת אם נבטל את הסיגנל של אינסולין, לא מקבלים נישות כמעט בכלל. מה שהחיה אוכלת והמצב התזונתי של התאים – גם של הסומה וגם של תאי הנבט – מאוד משפיע על התפתחות העובר. זה נכון לחלוקות תאים, גם של סומה וגם של תאי הנבט.

הדבר הבא שדנה עשתה – וזאת היתה הפתעה גדולה מבחינתנו – היה לשאול כך: זה נכון שחלוקה של תאים מושפעת על ידי סיגנלים של תזונה, את זה יודעים הרבה זמן; אבל האם המצב ההתפתחותי, השימור של תאי הנבט, גם הוא מושפע מתזונה? תשובתה היתה כן. אם לוקחים את החיה הזאת בגיל 120 שעות, פה יש תאי נבט לא ממוינים; לעומת זאת תאים שלא נשמרו על ידי הנישות, מעלים חלבון Bam ומתחילים להתמייין. אם מורידים את הסיגנל התזונתי מתחת לאינסולין רק בתאי התמך, בתאים שנוגעים בתאי הנבט, רואים שתאי הנבט כמעט לא מתמיינים. תאי הנבט מקשיבים לסיגנל האינסולין שהתאים התומכים רואים. זה נכון לאינסולין, זה לא נכון לחומצות אמינו. כאשר הסומה ענייה בסיגנלים שנובעים מחומצות אמיניות, ההתמיינות דוקא נורמלית. כך שזה סיגנל ספציפי לאינסולין.

אם מסתכלים על פעילות תאי הנבט – בכל היצורים תא נבט מוקדם שהופך לתא נבט ממיון הופך לביצה. יש המון סיגנלים שמשפיעים, חלק מהם בתור האיבר. אבל המצב ההורמונלי והמצב התזונתי של היצור משפיעים על תהליך התמיינות. לשלב הראשון צריכים הורמון אקדיון אבל גם אינסולין. כדי לעבור מתא נבט לביצה צריכים סיגנל של הורמון, שמעליו שוב רואים את אותו הורמון כי הבלוטה מקשיבה לו. כל ההתפתחות של האיבר ותאי הנבט תלויה בסומה ובהורמונים.

אם אחזור לאוגוסט וייסמן עם המחסום שלו האומר שאין הורשה של תכונות נרכשות, אז מה שאנחנו נותנים זה רק הביצים. זה נכון, אבל איך הביצה מתפתחת ואיך היא מתמיינת, מה היא מקבלת בסוף, הכל תלוי בסומה. הרעיון הזה הוא רעיון שיכול אפילו קצת לערער את אותו מחסום נחמד, אנחנו יודעים את זה גם בבני אדם. אנחנו יודעים שמה שנשים בהיריון אוכלות, והאם הן מעשנות או שותות, יכול להשפיע על התפתחות העובר. אבל בתוך העובר חיים תאי הנבט של הדור השלישי, הם נוצרים כבר בעובר, לכן האמא הזאת לא משפיעה רק על התפתחות הכליה או מערכת העצבים של העובר, אלא אם היא משפיעה על התפתחות תאי הנבט של

העובר שלה הרי שהיא יכולה להשפיע גם על הנכדים. כך שזו יכולה להיות השפעה רב-דורית. יודעים על מעט תופעות כאלה, ואלה הדברים שהמעבדה תתחיל לחקור – דרך ההשפעה ההורמונלית והתאים הסומטיים על התפתחות תאי נבט.

לסיום אני רוצה להגיד תודה לכל האנשים שעשו את העבודה במעבדה - מלכה, דנה, איריס, אנה, קרן, תמר, אריאנה ולילך, ותודה לכם שהקשבתם.

אלי: תודה רבה לילך על ההרצאה. אם יש שאלות, לילך תשמח לענות. אם לא, אז תודה רבה.

תאי גזע של רבייה בשירות הדור הבא – ד"ר לילך גלבע

PAGE * MERGEFORMAT4

13.3.2013