# כלת פרס ישראל במדעי החיים לשנת תשע"ט - פרופ' עדי קמחי

# **על תגליותיה הרבות והחשובות בתחום בקרת מוות תאי מתוכנת**

המידע בקובץ זה מבוסס על דפי מידע שהוכנו [עבור הכרזה האינטראקטיבית](https://stwww1.weizmann.ac.il/wp-content/uploads/articulate_uploads/70years4/story.html) על פריצות דרך בביולוגיה ב70 שנות המדינה: דף המידע [בשפה העברית](https://www.bioteach.org.il/%D7%A4%D7%A8%D7%99%D7%A6%D7%95%D7%AA-%D7%93%D7%A8%D7%9A-%D7%91%D7%91%D7%99%D7%95%D7%9C%D7%95%D7%92%D7%99%D7%94-%D7%91-70-%D7%A9%D7%A0%D7%95%D7%AA-%D7%94%D7%9E%D7%93%D7%99%D7%A0%D7%94/%D7%AA%D7%92%D7%9C%D7%99%D7%95%D7%AA-%D7%9C%D7%A4%D7%99-%D7%A9%D7%A0%D7%99%D7%9D/4180-1997-%D7%92%D7%99%D7%9C%D7%95%D7%99-%D7%92%D7%A0%D7%99%D7%9D-%D7%94%D7%9E%D7%A7%D7%95%D7%93%D7%93%D7%99%D7%9D-%D7%9C%D7%97%D7%9C%D7%91%D7%95%D7%A0%D7%99-%D7%94-dap%2C-%D7%94%D7%A7%D7%A9%D7%95%D7%A8%D7%99%D7%9D-%D7%9C%D7%AA%D7%94%D7%9C%D7%99%D7%9B%D7%99-%D7%9E%D7%95%D7%95%D7%AA-%D7%91%D7%AA%D7%90%D7%99%D7%9D/file)  [בשפה הערבית](https://www.bioteach.org.il/%D7%A4%D7%A8%D7%99%D7%A6%D7%95%D7%AA-%D7%93%D7%A8%D7%9A-%D7%91%D7%91%D7%99%D7%95%D7%9C%D7%95%D7%92%D7%99%D7%94-%D7%91-70-%D7%A9%D7%A0%D7%95%D7%AA-%D7%94%D7%9E%D7%93%D7%99%D7%A0%D7%94/%D7%AA%D7%92%D7%9C%D7%99%D7%95%D7%AA-%D7%9C%D7%A4%D7%99-%D7%A9%D7%A0%D7%99%D7%9D-%D7%A2%D7%A8%D7%91%D7%99%D7%AA/4331-1997-%D8%A7%D9%83%D8%AA%D8%B4%D8%A7%D9%81-%D8%A7%D9%84%D8%AC%D9%8A%D9%86%D8%A7%D8%AA-%D8%A7%D9%84%D9%85%D8%B4%D9%81%D9%91%D8%B1%D8%A9-%D9%84%D9%84%D8%A8%D8%B1%D9%88%D8%AA%D9%8A%D9%86%D8%A7%D8%AA-dap-%D8%A7%D9%84%D9%85%D8%B1%D8%AA%D8%A8%D8%B7%D8%A9-%D8%A8%D8%B9%D9%85%D9%84%D9%8A%D8%A7%D8%AA-%D9%85%D9%88%D8%AA-%D8%A7%D9%84%D8%AE%D9%84%D8%A7%D9%8A%D8%A7/file)



[התמונה מאתר פרס א.מ.ת.](http://www.emetprize.org/%D7%94%D7%96%D7%95%D7%9B%D7%99%D7%9D-%D7%91%D7%A4%D7%A8%D7%A1/%D7%9E%D7%93%D7%A2%D7%99-%D7%94%D7%97%D7%99%D7%99%D7%9D/%D7%A4%D7%99%D7%96%D7%99%D7%95%D7%9C%D7%95%D7%92%D7%99%D7%94/%D7%A4%D7%A8%D7%95%D7%A4-%D7%A2%D7%93%D7%99-%D7%A7%D7%9E%D7%97%D7%99/)

## מהו מוות תאים מתוכנת?

במהלך החיים מאבד גופנו מיליוני תאים, המפסיקים את תפקודם התקין ומתים. תפקוד נאות של יצורים רב-תאיים, כולל זה של בני האדם, תלוי לא רק ביכולתו של הגוף לייצר בכל עת תאים חדשים, אלא גם ביכולתו להשמיד תאים מסוימים באופן מתוכנן ומבוקר. מוות מתוכנת של תאים מתרחש במצבים שונים כמו: כשהתא הזדקן ואינו מתפקד כראוי, כשהוא מיוצר בכמות רבה מדי ויוצר אי-סדר שיכול להתפתח לגידול סרטני, או במצב שהוא נושא פגם גנטי ומתפתח באופן לקוי. מוות תאי נתון לבקרה גנטית-מולקולרית שנשמרה במהלך האבולוציה מהפטריות, התולעים ועד לאדם. למוות תאים מתוכנן נודעת חשיבות רבה גם בהתפתחות העוברית. מוות תאים מתוכנן מראש מכוון התפתחות נאותה של יצורים רב-תאיים, למן השלב העוברי ועד לשלב הבוגר. התפתחות זו, מושגת באמצעות מוות של אוכלוסיות תאים במהלך ההתפתחות ולעיתים סילוק של איברים שלמים כמו: איבוד זנבו של ראשן צפרדע במהלך גלגולו לבוגר, ואיבוד של קרומים המחברים את פרקי האצבעות של העובר האנושי ברחם אמו.

מוות מתוכנן של תאים קשור למחלות גנטיות ולמחלות נרכשות. אחת המחלות היא מחלת הסרטן. כאשר חל עיכוב בתהליך של מוות תאים מתוכנת כתוצאה מליקוי בבקרה שלו, חלה ירידה במספר התאים המתים ומתפתחים גידולים סרטניים. ליקויים בבקרת תהליך מוות של תאים, הגורמים להאצתו ולעלייה במספר התאים המתים, תורמים להתפתחותן ולהחמרתן של מחלות ניווניות של תאי עצב במוח (במחלות אלצהיימר ופרקינסון למשל).

## על גלגולי מחקריה של פרופ' עדי קמחי

מחקריה של פרופ' עדי קמחי עוסקים במוות תאי מתוכנת - תהליך בו התאים משמידים את עצמם בצורה מבוקרת. במחקריה גלתה מנגנונים מולקולריים חדשים שמשתתפים בתהליכי מוות תאי ותנאי עקה שונים ואיתרה תקלות במנגנונים אלו שמובילים למחלות שונות.

במעבדתה בודדה משפחה חדשה של גנים, שמכונה **Death Associated Proteins** genes ‏ **,(DAP genes)** המשמשים גורמי מפתח בבקרת מוות תאי. הגנים בודדו באמצעות שיטה חלוצית שפיתחה פרופ' קמחי במעבדתה "**ברירת נוק-אאוט טכני**", המבוססת על סריקה של תפקוד התא לאחר השתקת גנים, שיטה שזכתה להכרה בין-לאומית נרחבת. במחקריה היא השתמשה בשיטה זו כדי לבדוק מתי גנים שקשורים למוות תאי מתוכנת לא פועלים היטב, כלומר מתי תאים אמורים לעבור מוות תאי ולא עושים זאת, ואז לבודד את הגן הספציפי שפגוע בתאים אלו וקשור לתהליך של המוות התאי. באמצעות שיטה זו הצליחו פרופ' קמחי וחברי קבוצת המחקר שהיא עומדת בראשה לגלות בשנת 1997 גנים המקודדים לחלבונים שמכונים DAP, הקשורים לתהליכים גורמי מוות בתאים.

באמצעות הגנים שבודדו במעבדתה של פרופ' קמחי, וחקר אופנים שונים של מוות מתוכנת, התגלו מסלולים ביוכימיים חדשים שבהם הגנים האלה מעורבים. כמה מנגנונים שונים גורמים לאותה תוצאה של מוות תאי מתוכנת ונחקרים במעבדתה של פרופ' קמחי. המנגנונים כוללים **אפופטוזיס** (תהליך שבו התא מתפרק לחלקים קטנים, ואלה נבלעים ו"נאכלים" על ידי תאים שכנים), [**אוטופאגיה**](https://wikivisually.com/w/index.php?title=%D7%90%D7%95%D7%98%D7%95%D7%A4%D7%90%D7%92%D7%99%D7%94&action=edit&redlink=1) ("אכילה עצמית" שבמהלכה התא מעכל את עצמו מבפנים באמצעות יצירת שלפוחיות מיוחדות שאורזות אברונים פנימיים וחלקי תא ומובילות את התכולה לפירוק מלא בליזוזום) , ו[**נקרוזיס**](https://wikivisually.com/lang-he/wiki/%D7%A0%D7%A7%D7%A8%D7%95%D7%96%D7%99%D7%A1) **מתוכנת** (מסלול שמוביל לפירוק מהיר של הקרום החיצוני של התא ומסתיים בפיצוץ התא ושפיכת תכולתו החוצה. בעקבות זאת מופעלות מערכות חירום בגוף, כמו למשל תגובות דלקתיות שמתגייסות למקום האירוע .

מנגנוני המוות הללו מופעלים באמצעות חלבונים שונים ומבוקרים בצורה שונה, אולם יש גם חלבונים שמשותפים להם, שיכולים לקבוע איזה מסלול ייצא לפועל.

במהלך עשרות שנות מחקר, בדקה פרופ' קמחי היבטים שונים של האוטופאגיה ביניהם את תרומתו של תהליך זה בבקרת ההחלטות של תא בין מוות לחיים, את הקשר האמיץ שבין אוטופגיה ואפופטוזיס, המתבצע דרך חלבונים בעלי פעילות כפולה שזיהתה, ודרך מנגנוני גיבוי שנכנסים לפעולה בתגובה לתקלות גנטיות.

אחד הגנים שבודדה פרופ' קמחי הוא **DAPK** (**DAP Kinase).** זהו גן שפעילותו מדכאת התפתחות סרטנית, ופגיעה בפעילותו משמשת כסמן להתפתחות גידולים סרטניים. גן זה הוא גם אחת החוליות המקשרות בין אפופטוזיס ואוטופגיה.

DAP-kinase מקודד לאנזים מזרחן הנקשר לשלד התא שאחראי להשמדת תאים שמתחילים בתהליך ההתמרה הסרטנית. זהו, למעשה, מנגנון ל"ניקוי" רקמות מתאים הנושאים פגיעות מסרטנות התחלתיות. פגיעה ב- DAP-kinase משבשת את המוות התאי המתוכנת, ומאפשרת את התפתחותו של גידול סרטני. פגיעות ב- DAP-kinase נמצאו בחולי סרטן ריאה, סרטן שד, סרטן הראש והצוואר וכן בלימפומה מסוג B.

מחקריה של פרופ' קמחי פתחו אפיקים חדשים בהסתכלות מערכתית על כל חלבוני המוות הידועים עד כה. היא הוכיחה ששלושת הערוצים העיקריים הקשורים להחלטות בין מוות וחיים של תא, דהיינו **אפופטוזיס**, **אוטופגיה ונקרוזיס** **מתוכנת**, קשורים זה לזה דרך מנגנוני גיבוי, ודרך חלבונים בי-פונקציונליים, כולל מעברים מבוקרים בין ערוץ לערוץ. הידע שהצטבר בקבוצה הוביל לראשונה לשרטוט של **מפת דרכים של מוות תאי** המשלבת יחדיו כמאה חלבונים מתוך שלושת הערוצים ומתארת את התקשורת ביניהם היוצרת רשת מורכבת של אינטראקציות בין חלבונים. בהמשך פיתחה פרופ' קמחי גישות המאפשרות למדוד בזמן אמת בתוך התא את כל מכלול האינטראקציות בין חלבוני המוות בבת-אחת ובכך להפוך את מפת הדרכים למפה דינמית. בנוסף פותחו בקבוצתה גישות פונקציונליות לאיתור נקודות התורפה של הרשת במצבים פתולוגים שונים כולל גידולים סרטניים ומצבים של תמותה פתולוגית של תאי עצב במוח במטרה להאיץ או לבלום מוות תאי, בהתאמה.

## **פעילויות להוראה**

* [מנגנוני פירוק בתא](https://www.bioteach.org.il/%D7%AA%D7%95%D7%9B%D7%9F-%D7%A2%D7%99%D7%95%D7%A0%D7%99/%D7%A0%D7%95%D7%A9%D7%90%D7%99-%D7%9C%D7%99%D7%91%D7%94/%D7%94%D7%AA%D7%90-%D7%9E%D7%91%D7%A0%D7%94-%D7%95%D7%A4%D7%A2%D7%99%D7%9C%D7%95%D7%AA/%D7%93%D7%A4%D7%99-%D7%A2%D7%91%D7%95%D7%93%D7%94-24/3906-%D7%9E%D7%A0%D7%92%D7%A0%D7%95%D7%A0%D7%99-%D7%A4%D7%99%D7%A8%D7%95%D7%A7-%D7%91%D7%AA%D7%90-2017) (2017) ד"ר זהר סנפיר וד"ר ציפי הופמן, דף פעילות על מנגנוני מוות שונים בתאים ובו התייחסות לתוצאות מחקר של פרופ' קמחי.
* [בין אוטופגיה להומאוסטאזיס – דף עבודה על פרס נובל לרפואה 2016](https://www.bioteach.org.il/%D7%AA%D7%95%D7%9B%D7%9F-%D7%A2%D7%99%D7%95%D7%A0%D7%99/%D7%A0%D7%95%D7%A9%D7%90%D7%99-%D7%9C%D7%99%D7%91%D7%94/%D7%92%D7%95%D7%A3-%D7%94%D7%90%D7%93%D7%9D-%D7%91%D7%93%D7%92%D7%A9-%D7%94%D7%95%D7%9E%D7%90%D7%95%D7%A1%D7%98%D7%90%D7%96%D7%99%D7%A1/%D7%93%D7%A4%D7%99-%D7%A2%D7%91%D7%95%D7%93%D7%94-23/3501-%D7%91%D7%99%D7%9F-%D7%90%D7%95%D7%98%D7%95%D7%A4%D7%92%D7%99%D7%94-%D7%9C%D7%94%D7%95%D7%9E%D7%99%D7%90%D7%95%D7%A1%D7%98%D7%96%D7%99%D7%A1-%D7%93%D7%A3-%D7%A2%D7%91%D7%95%D7%93%D7%94-%D7%A2%D7%9C-%D7%A4%D7%A8%D7%A1-%D7%A0%D7%95%D7%91%D7%9C-%D7%9C%D7%A8%D7%A4%D7%95%D7%90%D7%94-2016/file), עדי מרקוזה הס, מחברת הספר: מערכות גוף האדם בדגש הומאוסטזיס, בהוצאת רכס פרוייקטים חינוכיים.
* [מערך שעור בנושא אפופטוזיס](https://www.bioteach.org.il/%D7%9E%D7%A4%D7%A2%D7%99%D7%9C%D7%95%D7%99%D7%95%D7%AA-%D7%94%D7%9E%D7%A8%D7%9B%D7%96/%D7%A2%D7%9C%D7%95%D7%9F-%D7%94%D7%9E%D7%95%D7%A8%D7%99%D7%9D-%D7%9C%D7%91%D7%99%D7%95%D7%9C%D7%95%D7%92%D7%99%D7%94-%D7%95%D7%9C%D7%9E%D7%93%D7%A2%D7%99-%D7%94%D7%A1%D7%91%D7%99%D7%91%D7%94/%D7%A2%D7%9C%D7%95%D7%9F-170-2004/1568-%D7%9E%D7%A2%D7%A8%D7%9A-%D7%A9%D7%99%D7%A2%D7%95%D7%A8-%D7%91%D7%A0%D7%95%D7%A9%D7%90-%D7%90%D7%A4%D7%95%D7%A4%D7%98%D7%95%D7%96%D7%99%D7%A1-%D7%9B%D7%A8%D7%9E%D7%9C%D7%94-%D7%99%D7%92%D7%91) (2004) כרמלה יגב, בעלון למורי הביולוגיה, גיליון 170. מערך השיעור מבוסס על שאלות לדיון ומלווה בשקפים המספקים את המידע הנחוץ ([להלן השקפים](https://www.bioteach.org.il/%D7%AA%D7%95%D7%9B%D7%9F-%D7%A2%D7%99%D7%95%D7%A0%D7%99/%D7%A0%D7%95%D7%A9%D7%90%D7%99-%D7%9C%D7%99%D7%91%D7%94/%D7%94%D7%AA%D7%90-%D7%9E%D7%91%D7%A0%D7%94-%D7%95%D7%A4%D7%A2%D7%99%D7%9C%D7%95%D7%AA/%D7%9E%D7%A6%D7%92%D7%95%D7%AA-%D7%95%D7%A1%D7%A8%D7%98%D7%95%D7%A0%D7%99%D7%9D-24/173-%D7%A9%D7%A7%D7%A4%D7%99%D7%9D-%D7%91%D7%A0%D7%95%D7%A9%D7%90-%D7%90%D7%A4%D7%95%D7%A4%D7%98%D7%95%D7%96%D7%99%D7%A1-%D7%9E%D7%95%D7%95%D7%AA-%D7%AA%D7%90%D7%99%D7%9D-%D7%9E%D7%AA%D7%95%D7%9B%D7%A0%D7%AA))
בסוף מערך השיעור - **קטע אנסין**: שילוב של חומר מעורר אפופטוזיס עם קרינה מייננת בטיפול בסרטן השד

## **סרטונים והרצאה מתוקשבת**

* [עדי קמחי מספרת על גלגולו של המחקר במעבדתה בנושא מוות תאי מתוכנת](https://www.academy.ac.il/News/NewsItem.aspx?nodeId=658&id=1511) (2015) על אסטרטגיות העבודה, ושרטוט מפת דרכים של מוות תאי המתארת רשת תקשורת מורכבת של אינטראקציות בין חלבונים.
* [פרופ' עדי קמחי, זוכת פרס א.מ.ת](https://www.youtube.com/watch?v=ELTuzFkFsz0) (2012) סרטון עם קבלת פרס אמת. על המחקר ועל החזון שמדרבן אותו.
* [מוות תאי מתוכנן](https://www.bioteach.org.il/%D7%91%D7%99%D7%95%D7%9C%D7%95%D7%92%D7%99%D7%94-%D7%91%D7%A8%D7%A9%D7%AA/%D7%94%D7%A8%D7%A6%D7%90%D7%95%D7%AA-%D7%91%D7%A8%D7%A9%D7%AA/%D7%94%D7%A8%D7%A6%D7%90%D7%95%D7%AA-%D7%91%D7%A0%D7%95%D7%A9%D7%90-%D7%AA%D7%94%D7%9C%D7%99%D7%9B%D7%99%D7%9D-%D7%91%D7%AA%D7%90/2864-%D7%90%D7%A4%D7%95%D7%A4%D7%98%D7%95%D7%96%D7%99%D7%A1-%D7%95%D7%97%D7%A9%D7%99%D7%91%D7%95%D7%AA%D7%95-%D7%91%D7%94%D7%AA%D7%A4%D7%AA%D7%97%D7%95%D7%AA-%D7%92%D7%99%D7%93%D7%95%D7%9C%D7%99%D7%9D-%D7%A1%D7%A8%D7%98%D7%A0%D7%99%D7%99%D7%9D-%D7%95%D7%9E%D7%97%D7%9C%D7%95%D7%AA-%D7%A0%D7%99%D7%95%D7%95%D7%9F-%D7%A0%D7%95%D7%99%D7%A8%D7%95%D7%9C%D7%95%D7%92%D7%99%D7%95%D7%AA-2006-%2C) (2006) הרצאה מתוקשבת למורי ביולוגיה. עינת זלצקבר, תלמידה של פרופ' עדי קמחי.

## **כתבות ומאמרים**

* [הרס עצמי](https://heb.wis-wander.weizmann.ac.il/%D7%94%D7%A8%D7%A1-%D7%A2%D7%A6%D7%9E%D7%99/%D7%9E%D7%93%D7%A2%D7%99-%D7%94%D7%97%D7%99%D7%99%D7%9D-0) (2014) כתבה באתר מסע הקסם המדעי, מכון דוידסון
* [תקשורת של מוות למען החיים](https://heb.wis-wander.weizmann.ac.il/%D7%AA%D7%A7%D7%A9%D7%95%D7%A8%D7%AA-%D7%A9%D7%9C-%D7%9E%D7%95%D7%95%D7%AA-%D7%9C%D7%9E%D7%A2%D7%9F-%D7%94%D7%97%D7%99%D7%99%D7%9D/%D7%97%D7%93%D7%A9%D7%95%D7%AA-%D7%9E%D7%93%D7%A2-%D7%91%D7%A9%D7%A4%D7%94-%D7%99%D7%93%D7%99%D7%93%D7%95%D7%AA%D7%99%D7%AA) (2001) כתבה באתר מסע הקסם המדעי, מכון ויצמן למדע.
* [כרוניקה של מוות מתוכנן מראש](http://lib.cet.ac.il/pages/item.asp?item=9252) (1998) נעמי אשחר, גלילאו גיליון 28, בספרייה הווירטואלית של מטח.