

## דפי פעילות מבוססי חדשות המדע

פיתוח: ד"ר קרין הלוי, המרכז הארצי למורי הביולוגיה ומדעי הסביבה



## תוכן עניינים

3.....	מעכבי טריפסין וכימוטריפסין בסויה
6.....	לגליזציה של מריחואנה
9.....	עיקרון ההכבדה
18.....	הדברה ביולוגית של מחלות צמחים באמצעות הפטרייה טריכודרמה
22.....	"מינון גני עודף" כגורם לשינויים הפיזיולוגיים של הלוקים בתסמונת דאון
24.....	המעורבות של גורם הגידול VEGF ביצירת כלי דם חדשים בגידול סרטני
27.....	זיהוי הגן הפגוע בתסמונת אטקסיה טלנגיאקטזיה והבנת חשיבותו בתהליך תיקון ניזקי שברים בדנא
35.....	מחלת אטקסיה טלנגיאקטזיה כדוגמה לחקר מחלות נדירות
37.....	מבנה הכלורופלסט וחשיבותו של תהליך הפוטוסינתזה
39.....	ביטוי של חלבון רקומביננטי בצמחים
51.....	גילוי הקשר בין חיידקי המעי והתגובה למזון. פרופ' ערן סגל ופרופ' ערן אלינב
54.....	אזילקט- תרופה ישראלית למחלת הפרקינסון

## מעכבי טריפסין וכימוטריפסין בסויה

חיפוש אחר מקורות מזון טובים וזולים, שיענו על צריכה גוברת שנובעת מהתרבות האוכלוסיה העולמית, הביא להתעניינות גוברת בסויה שמומלצת כתחליף לחלבון מן החי. הסויה היא צמח חד-שנתי ממשפחת הקטניות שאינו דורש טיפול רב.

במחקרים שונים נמצא שחלבון סויה הוא בעל ערך תזונתי גבוה, המתאים להזנת תינוקות, ילדים ומתבגרים.

טבלה מס' 1: הרכב תזונתי ב-100 גרם של פולי סויה בהשוואה לקטניות אחרות

הקטניות	חלבון (גרם)	שמן (גרם)	סידן (מ"ג)	ברזל (מ"ג)	ויטמין B1 (תיאמין) (מ"ג)
סויה	34.5	18.1	230	8.0	1.05
אפונה	23.8	1.0	57	5.5	0.77
בוטנים	26.9	44.2	70	2.0	0.90
חמוס	20.5	4.7	130	7.1	0.40
עדשים	25.0	1.0	59	7.0	0.48
שעועית	21.5	1.5	140	7.0	0.54

### שאלה 1:

הסתכלו על הנתונים בטבלה מס' 1 וענו על הסעיפים הבאים.

- מיינו את החומרים שבטבלה לחומרים אורגנים ואנאורגנים.
- מיינו אות החומרים שבטבלה לפי מרכיבי המזון: מינרלים, פחמימות, שומנים, חלבונים וויטמינים.
- אילו חומרים נימצאים בסויה בכמות גדולה ביחס לקטניות האחרות?
- כתבו מהו התפקיד של כל אחד מהחומרים שבטבלה ומה יכול להיפגע בתיפקוד התקין של הגוף אם יהיה בו מחסור.

פרופ' יהודית בירק, חוקרת מהפקולטה לחקלאות של האוניברסיטה העברית, חקרה בתחילת שנות השישים את זרעי הסויה. היא בודדה מזרעי סויה חלבון שהוא מעכב של האנזימים טריפסין וכימוטריפסין. מעכב זה היה לאב טיפוס של חלבונים שהם מעכבי אנזימים המפרקים חלבונים (פרוטאזות) המצויים בכל זרעי הקטניות, וועדה בין-לאומית כינתה אותו על שמה: The Bowman-Birk Inhibitor (BBI).



טריפסין וכימוטריפסין הם אנזימים הנוצרים בבלב אשר חשובים לעיכול חלבונים בבעלי חיים, כולל האדם. אכילת פולי סויה גולמיים, שלא עברו טיפול נגד מעכבי טריפסין, גורמת לעליה ביצירתם של האנזימים הנוצרים בבלב ולהפרשתם המוגברת בתריסריון. כשהגירוי מתמשך חלה הגדלה של הלבב וחלבונים שהוא מפריש יוצאים בצואה. הטיפול המומלץ ביותר למניעת פעילותם של מעכבי הטריפסין במוצרי מזון מסויה, הוא בישול במים או באדים (חום רטוב).

## **שאלה 2:**

טריפסין וכימוטריפסין הם אנזימים המפרקים חלבונים במערכת העיכול של האדם. הם נוצרים בבלב ומופרשים לתריסריון. מדוע נוכחות של מעכבים של אנזימים אלו תביא להגברת היצירה שלהם? איזה משוב מבקר את רמת הטריפסין והכימוטריפסין?

## **שאלה 3:**

יש שני סוגים עיקריים של מעכבי אנזימים. אילו הם ומה ההבדל העיקרי ביניהם?

## **שאלה 4:**

מדוע חום רטוב יגרום למניעת הפעילות של מעכבי הטריפסין אשר בסויה?

מעכבי פרוטאזות מצמחים הם לרוב חלבונים קטנים אשר מצויים בעיקר ברקמות עשירות בחומרי תשמורת כמו פקעות וזרעים. המעכבים נוצרים בצמחים בתגובה לפגיעה על ידי חרקים או מיקרואורגניזמים. מעכבי הפרוטאזות יכולים לפגוע בחלבונים שמעורבים בתהליך העיכול בחרקים או בפרוטאזות שמופרשות ממיקרואורגניזמים לסביבה. תהליך זה יכול לגרום למחסור בחומצות אמיניות אשר נחוצות לגדילה והתפתחות של החרקים או להתרבות של המיקרואורגניזמים.

## **שאלה 5:**

מהי החשיבות של נוכחות חומרי תשמורת בפקעות ובזרעים?

## **שאלה 6:**

הסבירו כיצד מעכבי הפרוטאזות יכולים לגרום למחסור בחומצות אמיניות ב:

- א. חרקים
- ב. מיקרואורגניזמים

## **שאלה 7:**

א. מה יכול להיות היתרון האבולוציוני של נוכחות מעכבי טריפסין וכימוטריפסין בזרעי הקיטניות?  
ב. מה יכול להיות היתרון האבולוציוני של יצירת מעכבי פרוטאזות בצמחים בתגובה לפגיעה על ידי חרקים או מיקרואורגניזמים?



### מקורות מידע:

1. סמוש שלומית, מדר זכריה (1984), "הסויה וסיביה בתזונת האדם" "מדע" עיתון מדעי לכל, כרך כ"ח מס' 1, מכון ויצמן לפרסומים במדעי הטבע ובטכנולוגיה

2. צבעוני לאה, (2001) "יהודית בירק – סיפור חיים", עתון האקדמיה הלאומית למדעים

3. Habib Huma and Fazili Khalid Majid (2007) Plant protease inhibitors: a defense strategy in plants , Biotechnology and Molecular Biology Review Vol. 2 (3), pp. 068-085

[http://www.academicjournals.org/article/article1380100578\\_Habeeb%20and%20Khalid.pdf](http://www.academicjournals.org/article/article1380100578_Habeeb%20and%20Khalid.pdf)



## לגליזציה של מריחואנה

### גילוי החומר הפעיל במריחואנה ע"י פרופ' רפאל משולם

הפעילות הבאה מעלה לדיון את נושא הלגליזציה של המריחואנה ומאפשרת דיון בכיתה (בעד ונגד ותחת אלו הגבלות).

השיעור יכול להתאים לכיתות הלומדות ביולוגיה במסגרת "מבוא למדעים", כיתות מב"ר-אתג"ר ואף לתלמידי מגמת הביולוגיה כדיון בסגנון שאלות עמ"ר.

#### שעור 1:

##### שאלות במהלך הצפייה-

אנו עומדים לצפות בסרט "[אומת המריחואנה](#)" של נשיונאל גאוגרפיק, אורך הסרט 48 דקות.

במהלך הסרט ענה על השאלות הבאות (דף לתלמיד מצורף בהמשך):

1. עפ"י הסרט, מה ההבדל ב-% החומר הפעיל בין המריחואנה של שנות ה-60 לזו של ימנו?
2. מהן תופעות הלואי של שימוש במריחואנה המוזכרות בסרט?
3. עפ"י פרופ' משולם, איזה שינוי צריך להיעשות כדי לאפשר שימוש במריחואנה כתרופה?

##### שאלות לאחר צפייה-

4. איזה מידע חדש רכשת בעקבות הצפייה בסרט?
5. האם לדעתך יש להפוך את השימוש במריחואנה לחוקי?

#### שעור 2:

##### שלב 1

בתחילת השיעור הבא שואלים את התלמידים אילו דברים חדשים למדו בעקבות הצפייה ואלו דברים כבר ידעו. כדאי לחצות את הלוח ולכתוב את כל הדברים על הלוח.

במהלך העלאת הנקודות כדאי לדון בכיתה מה המשמעות של הידע החדש והאם הוא מעודד לגליזציה של מריחואנה או לא.

##### שלב 2

לאחר מכן שאלו בכיתה: בוא נניח שמדינת ישראל החליטה להפוך את השימוש במריחואנה לחוקי לכולם. האם יהיו הגבלות כלשהן?

צרו רשימה על הלוח של ההגבלות שעולות. אם נראה כי התלמידים לא מצליחים להעלות רעיונות בעצמם, ערערו אותם בעזרת שאלות מנחות.



דוגמאות לשאלות שניתן לשאול בכיתה:

- האם חייל שיוצא עם נשק כדאי שיעשן מריחואנה?
- האם הורה ששומר על ילד כדאי שיעשן מריחואנה?
- האם יש שעות מסוימות בהן יהיה מותר לעשן מריחואנה?
- האם ניתן יהיה לעשן מריחואנה במקומות ציבוריים?
- האם ניתן לעשן מריחואנה בכל ימות השבוע או להתיר רק בסופ"ש?
- האם כל בעלי המקצועות יוכלו לעשן? רופאים, גננות, אחים/יות, נהגים וכו'?

לסיכום הנושא:

לאחר שהתלמידים העלו את כל המגבלות שחשבו עליהן, שאלו: האם לאור כל המגבלות שעלו עדיין כדאי לאשר את השימוש במריחואנה לכולם?

עוד על תרומתו של פרופ' משולם ומידע נוסף על קנביס רפואי, ניתן לקרוא בכתבה: [פרפראות קנביס, עלון מורי הביולוגיה, גיליון 195, 2018.](#)

שם התלמיד: \_\_\_\_\_ כיתה: \_\_\_\_\_

לגליזציה של מריחואנה

גילוי החומר הפעיל במריחואנה ע"י פרופ' רפאל משולם



שאלות במהלך הצפייה-

אנו עומדים לצפות בסרט "[אומת המריחואנה](#)" של נשיונאל גאוגרפיק. אתה יכול לצפות בסרטון גם ע"י סריקת הברקוד.

במהלך הסרט ענה על השאלות הבאות:

1. עפ"י הסרט, מה ההבדל ב-% החומר הפעיל בין המריחואנה של שנות ה-60 לזו של ימנו?

---

---

---

2. מהן תופעות הלואי של שימוש במריחואנה המוזכרות בסרט?

---

---

---

---

3. עפ"י פרופ' משולם, איזה שינוי צריך להיעשות כדי לאפשר שימוש במריחואנה כתרופה?

---

---

---

---

שאלות לאחר צפייה-

4. איזה מידע חדש רכשת בעקבות הצפייה בסרט?

---

---

---

---

5. האם לדעתך יש להפוך את השימוש במריחואנה לחוקי? נמק!

---

---

---

---





## עיקרון ההכבדה

### רצף הפעילות לתלמידים

- א. מחלקים את הכיתה לקבוצות כל קבוצה צופה בסרטון אחר, אשר קשור לעיקרון ההכבדה ומקבלת דף שאלות לדיון על הסרטון (חלק א'- מצורף בהמשך).
- ב. לאחר דיון בשאלות הראשונות כל קבוצה מקבלת קטע קריאה אשר בו ניתוח של ההתנהגות בה צפו על פי עיקרון ההכבדה ושאלות נוספות (חלק ב'- מצורף בהמשך).
- ג. כל קבוצה מציגה לכיתה את ההתנהגות שבה צפתה (אפשר שיציגו גם את הסרטונים) והניתוח שלה.
- ד. המורה יכול להציג בפני הכיתה את ההיסטוריה של פיתוח עיקרון ההכבדה על ידי פרופ' זהבי ולעורר דיון על איך היא אולי באה לידי ביטוי גם בהתנהגויות של בני האדם (חלק ג'- מצורף בהמשך).
- ה. אפשר לשלב את הקרנת הסרטון הבא:

**למה לעזור? – סיפורם של הזנבנים סרטון** המציג את ההסבר הביולוגי לשאלה זו מנקודת מבטם של זוג הפרופסורים אמוץ ואבישג זהבי, שחקרו את הזנבנים משנת 1971. הסרט מלווה את חיי הזנבנים, הציפור הקבוצתית היחידה בישראל, שמבצעת פעולות אלטרואיסטיות רבות מדי יום.

בהמשך מצורפים דפי עבודה לקבוצות לחלק א' וחלק ב'.

יש להקפיד לתת קודם לכל קבוצה רק את חלק א'. לאחר שסיימו את חלק א' לתת להם את חלק ב'.

### קבוצה 1: הצבי המקפץ

#### חלק א'

צפו בסרטון שבקישור וענו על השאלות הבאות:

<https://www.youtube.com/watch?v=qr5Sru8gGsk>

1. תארו את התנהגות הצבי בסרטון בו צפיתם.
2. האם התנהגות זו נראית לכם מוזרה? התייחסו לשאלות הבאות: האם הדילוגים לגובה יעזרו לצבי לברוח מהר יותר מהטורף? האם הדילוגים לגובה יעזרו לצבי להסתתר מהטורף?
3. הציעו הסבר ליתרון שהתנהגות זו יכולה להביא לשיפור הכשירות של הצבי ותיתן לו יתרון אבולוציוני.



## חלק ב'

קראו את קטע המידע וענו על השאלות הבאות:

כשצבי מבחין בטורף, הוא נעמד ומתחיל לרקוע ברגליו ולנבוח, כשהוא מיסיר מבט לעבר הסכנה. אם הטורף מתקרב, הצבי מפנה את אחוריו אל הטורף ומתחיל לנתר כלפי מעלה, באמצעות כל ארבעת רגליו.

קשה להסביר התנהגות זו, המסכנת את הצבי הן בחשיפתו לטורף, שאולי לא היה מודע לקיומו, והן בכך שהיא גוזלת ממנו זמן ומאמץ יקרים שהיו יכולים לשמש אותו במנוסתו. הצבי מכביד כך על עצמו ולכאורה מסכן את חייו. בתצפיות נמצא שכאשר הטורף רודף לבסוף אחרי אחד הצבאים, הוא כמעט לעולם לא ירדוף אחר אותו צבי שדילג לפניו לפני דקות מעטות. ההסתכנות של הצבי, לפיכך, אינה מיותרת. הוא למעשה מאותת לטורף: "אין לי בעיה לסכן את עצמי בהתקרבות אליך ובהתגרות בך, כי אני עדיף עליך בריצות למרחקים קצרים. חבל לך על הזמן. חפש קורבן אחר". לטורף כדאי לשים לב לאותות אלה, ולהעדיף מרדף משתלם יותר, אחר אחד הפרטים החלשים. בתצפיות שטח, נראה שהטורף מעדיף לרדוף אחר הפרטים שהחלו במנוסה ולא אחר הצבי המקפץ.

הקפיצות במקום של הצבי מכבידות עליו אבל בכך הוא משדר לטורף את כוחו. צבי חזק ובריא יצליח לקפוץ גבוה והטורף לא יטרח לרדוף אחריו כי הוא ידע שהסיכוי להשיגו קלוש. צביים חלשים, זקנים או חולים לא יצליחו לקפוץ גבוה והטורף ירדוף אחריהם, וישיגם בסבירות גבוהה יותר.

1. על פי מה שכתוב בקטע מה יכול להיות היתרון שמקבל הצבי מהניתורים שהוא מבצע?
2. הסבירו כיצד תכונה זו יכולה להגדיל את הכשירות של הצבי ולתת לו יתרון אבולוציוני.

## קבוצה 2: זנב הטווס

### חלק א'

צפו בסרטון שבקישור וענו על השאלות הבאות:

<https://www.youtube.com/watch?v=pVHja5Yfuaw>

1. תארו את התנהגות הטווס בסרטון בו צפיתם.
2. האם התנהגות זו נראית לכם מוזרה? התייחסו לשאלות הבאות: האם הזנב הארוך של הטווס יעזור לו כאשר יצטרך לברוח מטורפים? האם הצבעוניות של הטווס תעזור לו בהסוואה מפני טורפים?
3. הציעו הסבר ליתרון שהתנהגות זו יכולה להביא לשיפור הכשירות של הטווס ותינתן לו יתרון אבולוציוני.



## חלק ב'

קראו את קטע המידע וענו על השאלות הבאות:

לטווס יש זנב צבעוני גדול שעלול להכביד על הקיום שלו. הוא כבד, דורש אנרגיה רבה להתפתחותו ולשימורו, צבעוני, ולכן חושף את הטווס לטורפים, ואף על פי כן הוא קיים. הסיבה לכך היא שהזנב מסמל את כוחו של הטווס. הטווס בעצם אומר: "תראו אותי, אני כל כך חזק, בריא, ובעל גנים טובים שאני יכול להרשות לעצמי זנב כזה גדול ועדיין לשרוד". ואכן, הטווסים עם הזנבות הכי גדולים, יפים וסימטריים מזדווגים עם יותר נקבות.

זנב מפואר מעיד על חוזק בעליו, על בריאותו (זנב מרוט מעיד על קשייו של בעליו בהתמודדות עם טפילים) ועל יכולתו להתמודד עם משקלו העודף של הזנב, וזאת בלי שייפגעו סיכוייו לשרוד ולהתרבות. ואכן, כשקיצצו חוקרים את זנבותיהם של פסיונים זכרים, שגם להם זנב ארוך וצבעוני, פחת באופן משמעותי מספר הנקבות שנמשכו אליהם. כשהאריכו החוקרים את זנבותיהם של הפסיונים בעזרת נוצות מודבקות, גדל בשיעור ניכר מספר בנות הזוג שנמשכו אליהם. עבור נקבות הפסיון, אורך הזנב היווה סמן לכשירותם של הזכרים.

זנב מפואר מכביד על הטווס ובולט למרחוק, אך זו דרכו של הטווס להפגין כשירות מוגברת.

1. על פי מה שכתוב בקטע מה יכול להיות היתרון שמקבל הטווס מכך שהוא מפגין זנב ארוך וצבעוני?
2. הסבירו כיצד תכונה זו יכולה להגדיל את הכשירות של הטווס ולתת לו יתרון אבולוציוני.

## קבוצה 3: התנהגות זולתנית (אלטרואיסטית)

### חלק א'

צפו בסרטון שבקישור וענו על השאלות הבאות:

<https://www.youtube.com/watch?v=IF-MxNMtsZQ>

1. תארו את התנהגות הפילים בסרטון בו צפיתם (במקרה זה הפיל הקטן איננו צאצא של הפיל הגדול).
2. האם התנהגות הפיל המסייע נראית לכם מוזרה? התייחסו לשאלות הבאות: האם העזרה לפיל ה"תקוע" דורשת אנרגיה מהפיל המסייע? האם העזרה עשויה לתת יתרון מסוים לפיל המסייע?
3. הציעו הסבר ליתרון שהתנהגות זו יכולה להביא לשיפור הכשירות של הפיל המסייע ותיתן לו יתרון אבולוציוני.



## חלק ב'

קראו את קטע המידע וענו על השאלות הבאות:

זולתנות, בלועזית אֶלְטְרוֹאִיזְם, היא נטייה, רצון או תכונה של עזרה לזולת, המתבטאת בהתנהגות המסכה טוב למישהו אחר ללא תמורה.

בתורת האבולוציה, מוגדרת זולתנות כתרומה של פרט אחד לפרט אחר, הדורשת השקעה כלשהי. מנקודת מבט נאיבית נראית התנהגות זולתנית כהתנהגות שאמורה להיכחד בברירה הטבעית, מכיוון שהיא גורמת לפרט להשקיע מאמצים בדבר שהוא אינו נהנה ממנו. אך תכונה זו יכולה גם להיתפס כמחיר שמשלם בעל החיים המסייע לאחר, כדי לפרסם ברבים את דירוגו החברתי. אם למרות הטרחה הרבה שהוא טורח לסייע לזולת, כוחו במתניו, זהו סימן הוא שהוא אכן חסון.

ניתן לומר כי האלטרואיזם הוא ההכבדה שנוטל על עצמו הפרט החזק שההשקעה בקבוצה מעלה את יוקרתו, משום שהיא מהווה סימן אמין למעלותיו.

1. על פי מה שכתוב בקטע מה יכול להיות היתרון שמקבל הפיל מכך שהוא מסייע לפיל חלש ממנו?
2. הסבירו כיצד תכונה זו יכולה להגדיל את הכשירות של הפיל ולתת לו יתרון אבולוציוני.

## קבוצה 4: הדג המצייר בחול

### חלק א'

צפו בסרטון שבקישור וענו על השאלות הבאות:

<https://www.youtube.com/watch?v=B91tozyQs9M>

1. תארו את התנהגות הדג בסרטון בו צפיתם.
2. האם התנהגות הדג נראית לכם מוזרה? התייחסו לשאלות הבאות: האם פעילות ה"ציור" של הדג בחול דורשת ממנו אנרגיה? האם פעילות זו יכולה לחשוף אותו בפני טורפים?
3. הציעו הסבר ליתרון שהתנהגות זו יכולה להביא לשיפור הכשירות של הדג ותיתן לו יתרון אבולוציוני.

### חלק ב'

קראו את קטע המידע וענו על השאלות הבאות:

בשנת 1995 התגלו במעמקי הים, ליד יפן, צורות מרהיבות עין דמויות פרחים, בקוטר כשני מטרים, שעוצבו בחול שעל קרקעית הים. במשך שנים לא היה ברור מקורם המסתורי של איורים אלה. בשנת 2013 נמצא שסוג של דג הנפוחית (Pufferfish), המכונה בפינו "אבו נפחא" – דג קטנטן, שאורכו

כעשרה סנטימטרים – הוא שיוצר אותם, בסימטריה כמעט מושלמת. הוא עושה זאת רק באמצעות תנועות גופו על קרקעית הים. נדרש לו שבוע ליצירת השושנה הזו, והיא נשטפת חיש מהר בזרמים התת-ימיים. ידוע על זנים של דגי אגמים באפריקה שמשקיעים ימים ביצירת מבנים דומים.

לפי אחת הסברות, מאותתים בכך זכרי הדגים על יכולותיהם, חוזקם, כשירותם הפיזית ויכולת הפריון המשובחת שלהם. באופן זה מכבידים הדגים על עצמם בכך שהם מסכנים את עצמם ומשקיעם אנרגיה רבה ב"ציורי" החול אך זו דרכו של הדג להפגין כשירות מוגברת.

1. על פי מה שכתוב בקטע מה יכול להיות היתרון שמקבל הדג מכך שהוא יוצר את הצורות המיוחדות בחול?

2. הסבירו כיצד תכונה זו יכולה להגדיל את הכשירות של הדג ולתת לו יתרון אבולוציוני.

### קבוצה 5: החצר המקושטת של הציפור

צפו בסרטון שבקישור וענו על השאלות הבאות:

[https://www.youtube.com/watch?v=U89tw093s\\_Y](https://www.youtube.com/watch?v=U89tw093s_Y)

1. תארו את התנהגות הציפור בסרטון בו צפיתם.
2. האם התנהגות הציפור נראית לכם מוזרה? התייחסו לשאלות הבאות: האם הקשים והחפצים האחרים יכולים לשמש כמזון לציפור? האם חפצים אלו משמשים לריפוד הקן? האם הציפור משקיעה אנרגיה בפעילות איסוף החפצים? האם במהלך פעילות זו היא חשופה לטורפים? האם החצר המקושטת עלולה למשוך אליה טורפים פוטנציאליים?
3. הציעו הסבר ליתרון שהתנהגות זו יכולה להביא לשיפור הכשירות של הציפור ותיתן לה יתרון אבולוציוני.

### חלק ב'

קראו את קטע המידע וענו על השאלות הבאות:

ציפור הסוכי (Bowerbird) חיה בעיקר בגיניאה החדשה ובאוסטרליה. זכר הסוכי בונה סוכה בגובה כחצי מטר ואת החצר שלידה הוא מקשט בחפצים נוצצים וצבעוניים שהוא מוצא, בדרך כלל כולם באותו צבע. יש היגיון בבניית סוכה, היא מקום מגורים עבור הציפור והיא תורמת להישרדות. אבל לחצר אין שום שימוש מעשי, וכך גם לקישוטה. מה הטעם בחצר מקושטת? למה זכר הסוכי עושה זאת?

יתר על כן: מבין כעשרים מינים של סוכי, רק במין אחד מתקיימת זוגיות מונוגמית, שבה הסוכי והסוכית מגדלים את צאצאיהם יחדיו. למה שתתרשם הסוכית מסוכי גנדרן וחרוץ, אם זה יסתלק אחרי ההפריה?



סברה אחת היא שבהתנהגות זו הסוכי הזכר מאותת לנקבה: "ראי כמה טובים הגנים שלי, כמה חזק אני, כמה קל לי למצוא מזון ולבנות מחסה – קל לי עד כדי כך, שלא אכפת לי לבזבז שעות על מעשה חסר תועלת לחלוטין, כמו קישוט חצר שלעולם לא תשתמשי בה, וכל זאת - בלי שזה יפגע בסיכויי ההישרדות שלי. הזיווג איתי יבטיח שצאצאיך יהיו דומים לי, בחוזקם וביכולות ההישרדות שלהם".

מנהג זה, שלכאורה מכביד על זכר הסוכי, מעיד על כשירותו העדיפה וכך תורם לאטרקטיביות שלו בעיני הנקבה.

1. על פי מה שכתוב בקטע מה יכול להיות היתרון שמקבל הסוכי מכך שהוא מקשט את החצר?
2. הסבירו כיצד תכונה זו יכולה להגדיל את הכשירות של הסוכי ולתת לו יתרון אבולוציוני.

### חלק ג' - מידע למורה ושאלות לדין בכיתה

#### ההיסטוריה של פיתוח עיקרון ההכבדה על ידי פרופ' זהבי ונקודות לדין על איך הוא בא לידי ביטוי בהתנהגויות של בני האדם.

התנהגות בעלי-חיים מושפעת מגורמים רבים ומגוונים. במבט אבולוציוני, התכונות או התגובות ההתנהגותיות החשובות להמשך המין הן אלה התורמות להישרדות ולרבייה. אך ישנן תכונות או תגובות התנהגותיות הנראות בתחילה כאילו אינן תורמות להישרדות ו/או לרבייה, נראות תמוהות ולא כדאיות עבור הפרט המבצע אותן. אבל, בראייה רחבה יותר, מצאו החוקרים במקרים מסוימים הסברים שפותרים את התעלומה ואף מיישבים את הסתירות לכאורה.

דוגמה להתנהגות כזו ניתן למצוא אצל הזנבנים, מין ציפורים שנחקר רבות באזור הערבה על ידי פרופ' אמוץ זהבי ואשתו אבישג. הזנבנים מקיימים מבנה חברתי מורכב. בקבוצה חברתית של זנבנים ישנו זוג אחד שמתרבה, בעוד שאר הפרטים בקבוצה אחראים על תפקידי תחזוקה ושמירה. נשאלת השאלה: מדוע פרטים, שאינם מתרבים, שומרים על שאר חברי הקבוצה, כאשר התנהגות השמירה חושפת אותם לסכנות והישרדותם האישית עלולה להיפגע? פרופ' זהבי יחד עם אשתו אבישג חקרו את הזנבנים במשך שנים רבות, ותצפיות אלו הובילו אותם לפתח את עיקרון ההכבדה, התיאוריה המדעית שפרסמה אותו בעולם.

בשנת 1975 פרסם פרופ' זהבי מאמר בכתב העת ביולוגיה תיאורטית, שבו תיאר בצורה שיטתית, מנגנון שלדעתו יכול היה להסביר מגוון התנהגויות שקשורות לתקשורת בין פרטים בטבע. הוא קרא למנגנון הזה "עקרון ההכבדה", והרעיון שעמד מאחוריו הוא שאורגניזם שמציג בפני אחרים את יכולותיו, נוטל על עצמו מחיר מסוים, הכבדה, שמדגימה עד כמה הוא חזק, בריא או כשיר.



הרעיון העומד בבסיס תאוריה זו הוא ההבנה שבעלי חיים שולחים מסרים כל הזמן זה לזה: אם אלה זכרים הקוראים לנקבות להזדווג איתם, יריבים בתוך אותה קבוצה חברתית המסמנים אחד לשני שהם חזקים ואגרסיביים ולא כדאי להתעסק איתם, או אפילו אוכל עשב המשדר לטורף שרודף אחריו "אני מהיר מדי, כדאי שתמצא לך טרף אחר להשקיע בו".

עקרון ההכבדה מסביר תופעות טבע מתחום הסוציוביולוגיה ותקשורת בין בעלי-חיים. לפי עקרון ההכבדה, תכונות מסוימות (למשל זנב טווס), או התנהגויות מסוימות (למשל ניתור במקום ריצה בעת בריחה מטורף), המכבידות לכאורה על בעל-החיים הנושא או מבצע אותן, משמשות למעשה כתקשורת (בין פרטים שונים בתוך המין וגם בין פרטים השייכים למינים שונים). משמעות סימן תקשורת מכביד זה יכולה להיות, למשל: למרות ההכבדה הזו אני כאן ושורד - כלומר אני חזק מספיק לשאת תכונה מכבידה זו, ולכן: בחרי בי כבן זוג, (או) אין טעם לנסות לצוד אותי.

התובנה של פרופ' זהבי הייתה שהמסרים האלו חייבים להיות אמינים כדי שיהיו בעלי השפעה. אם כל בעל חיים יכול להיראות גדול וחזק, גם אם הוא בעצם חלש למדי, להעברת המסרים לא יהיה שום ערך. לכן, פרופ' זהבי הניח, שיתפתחו באבולוציה מסרים שאפשר לשלוח אך ורק אם הם מייצגים את האמת. כדי לוודא זאת, למסרים צריך להיות מחיר, הם צריכים להכביד על שולח המסר, כך שיוכל להרשות לעצמו לשלוח אותם אך ורק אם הוא אכן גדול, חזק ומוצלח כפי שהוא מסמן.

כאשר הטווס פורש את זנבו הגדול עד כדי גיחוך הוא משדר לנקבות שרואות אותו שהוא מסוגל לשרוד ולמצוא מזון למרות שהוא סוחר אחריו איבר כבד ומסורבל. רק זכר בעל גנים טובים ומשובחים באמת יוכל להסתובב עם זנב שמקשה עליו לעוף ובולט לכל טורף אפשרי ועוד להשקיע אנרגיה בגידולו וטיפולו, ולכן המסר שלו לנקבות הוא אמין. נקבות הטווס, מתברר, אכן בוחרות בזכרים בעלי הזנב המרשים ביותר.

גם סימנים שנחשבים קישוטים תמימים, שמאפיינים מין מסוים, יכולים להיות סימני הכבדה. למשל הקו הדק המצויר על שולי הכנפיים של פרפרים מסוימים. זה קו עדין מאוד, וקיומו מסמן את מצב בריאותו של הפרפר. כאשר הוא מושלם, הוא מעיד על בריאותו הטובה. פגם כלשהו, ולו הקל ביותר, ניכר מיד לעין כי הוא קוטע את הרצף הקווי ויכול להעיד על התפתחות לקויה, מחלה או תאונה שקרתה בעבר. ההבדלים בין הפרטים מייצרים היררכיה. בעולם החי ההיררכיה קובעת מי בכיר, והוא זה שיזכה בהטבות שונות כמו אוכל ומין. הפרפרה תבחר את הפרפר שהקו שלו מושלם, הצבי הבכיר יאכל את העשב המשובח יותר וכו'. לעתים קרובות, הכרת ההיררכיה מונעת מלחמות. מספיק שמישהו מגיע ורואה את הסימנים על האחר שמעידים שהוא גבוה יותר בהיררכיה, והוא מסתלק ללא מאבק. זו הסיבה שהברירה הטבעית העדיפה סימני היררכיה.

במשך 15 שנים הותקף הרעיון של "עיקרון ההכבדה" מכיוונים שונים ונחשב לבלתי סביר ומיטב הביולוגים ניסו להפריך אותו. הדחייה נבעה בעיקר מהעובדה שאף אחד מהביולוגים המתמטיים לא הצליח לפתח מודל שיביא לשיווי משקל אבולוציוני ושיאפשר פיתוח של אותה הכבדה. עקרונות אבולוציוניים רבים מנוסחים בצורה מתמטית פורמאלית, כדי להראות איך הם יכולים להתקיים תחת שורה של הנחות מסוימות (רצוי שיהיו סבירות ככל הניתן). מכיוון שמיטב הביולוגים המתמטיים



לא הצליחו למצוא מודל כזה, הדעה השלטת בקרב הביולוגים הייתה שעקרון ההכבדה לא באמת אפשרי.

כל זה השתנה בשנת 1990, כאשר אלן גרייפן, בסידרה של שני מאמרים קלאסיים, הראה איך העיקרון הזה אפשרי מבחינה מתמטית וגם קבע בצורה פורמאלית יותר את התנאים שבהם הכבדה יכולה להתפתח. גרייפן הראה לא רק שהרעיון אפשרי אלא גם שהוא כמעט בלתי נמנע.

ארבעה תנאים חייבים להתקיים כדי שהכבדה תהיה אפשרית על פי גרייפן (שביסס את המודל שלו בצורה ישירה על פי הרעיון של זהבי):

1. התכונה המוכבדת (וזו יכולה להיות התנהגות, מאפיין חיצוני וכו') חייבת להיראות על ידי פרטים אחרים בסביבה.
2. ההכבדה חייבת באמת להכביד ולהטיל מחיר מסוים על המחזיק בה, אחרת, יהיה קל מאוד לחקות אותה.
3. ההכבדה חייבת להיות סימן אמין ובמתאם עם הכשירות הכוללת של הפרט.
4. למרות שיש מחיר להכבדה, הרווח ממנה (בטווח הקצר או הארוך) חייב להיות גדול מההכבדה עצמה.

לאחר פרסום המאמרים של גרייפן חל שינוי בהתייחסות של הקהילה המדעית ל"עיקרון ההכבדה", ופרופ' זהבי הפך ממוקצה לכזה שמהללים אותו בכל מקום. את זהבי עצמו ההוכחה המתמטית לא הרשימה במיוחד והוא אפילו דחה אותה, מכיוון שלדעתו היא מטילה מגבלות גדולות מדי על התיאוריה שלו. הוא טען, שאם רק המדענים המכובדים היו יודעים עברית, אפשר היה לשכנע אותם מלכתחילה שהתיאוריה שלו עובדת, ולא היה כל צורך בכל ההתפתלויות המתמטיות.

## האם עקרון ההכבדה עובד גם אצל בני אדם?

נקודות לדיון בכיתה:

- א. מה ההצדקה לקניית שעון יד במחיר של עשרות אלפי שקלים?
- ב. מדוע אנשים קונים רכב ממותג גרמני במחיר הכפול מרכב בעל נתונים דומים ממוצא קוריאני?
- ג. מדוע היהלומים הם ידידיה הטובים של האישה?
- ד. מדוע בכלל, אנו נמשכים למותגי יוקרה?

התשובה לשאלות אלו תופתעו לגלות, טמונה כפי הנראה עמוק בתוך המבנה הביולוגי שלנו, כחלק ממנגנון ההישרדות הטבוע בתוכנו!

כידוע, בטבע החזק שורד, גם במלחמת הקיום בין המינים השונים וגם בהיררכיה הפנימית בתוך המינים עצמם. בקרב בעלי חיים שמתקיימים בלהקות (בני האדם בתוכם), קיימת היררכיה ברורה בין הדומיננטיים בלהקה ובין אלו שנמצאים במקומות נמוכים יותר בהיררכיה הקבוצתית.





גם בני אדם משקיעים הרבה בסימנים מכבידים כדי להפגין את עליונותם, החל בילד שמשחק תופסת ומתגרה בתופס על ידי כך שהוא דווקא מתקרב אליו ובכך מסמן לו שלא כדאי לו 'להתעסק איתו'. ילד שיעמוד מרחוק ויתגרה על ידי דיבורים, לא יעשה רושם כמו מי שמתקרב אל התופס ומסכן את עצמו. גם גבר שקונה לאשה תכשיט יוקרתי משתמש בעקרון ההכבדה. ככל שהתכשיט יקר יותר או נקנה בחברה שנחשבת יוקרתית — וזה תפקידם של המותגים, לסמן יוקרה — כך הוא מאותת לאשה על מעמדו האיתן של הגבר. כל אחד יכול לקנות טבעת, אבל רק בעל אמצעים מפליגים או כוונות רציניות יקנה יהלום וישרוד את זה, כלומר לא יתמוטט כלכלית מהמחווה.

דוגמה נוספת: סוחר שנותן לא פחות מחמש שנות אחריות על מכונת כביסה, כלומר מקבל על עצמו התחייבות יקרה שמעידה על הביטחון שיש לו בטכנולוגיה שהוא מוכר. מי שטיבה של סחורתו ירוד, לא יעמוד במחירה של אחריות ממושכת ויציע רק חצי שנה. גם עקרון האינפלציה עובד בבני אדם. "פעם גבר היה יכול להרשים בחורה בעזרת אוטו. היום, כשמכונת נעשתה דבר שכיח, סימן המעמד הזה היטשטש אז אנשים משקיעים במכונות מפוארות". אלא שכאמור, יוקרתם של סימני הכבדה מותנית במחיריהם הגבוהים, ועם התפשטות שירותי הליסינג והמימון שמאפשרים גם לשכירים לנהוג ברכב ממותג, הוא מאבד את הרלוונטיות שלו כסימן מעמד. עכשיו צריך לפנות למותגים נדירים וקשים יותר להשגה. סימן הכבדה ותיק שעדיין שורד הוא שעון רולקס, גם בעידן הטלפונים הניידים שמתפקדים כשעון, בגלל מחירו הגבוה.

גם אצל בני האדם: זה המפגין את יכולותיו נתפש בדרך כלל כעדיף על פני זה המתיהר ביכולותיו באופן מילולי והצהרתי בלבד.

ב-2001 זכה מייקל ספנס בפרס נובל לכלכלה על פיתוח "מודל שליחת הסימנים" שהציע את קיומו של עקרון הכבדה בשוק העבודה. ספנס טוען שבניגוד לדעה הרווחת, הסיבה שמעסיקים נוטים לגייס עובדים בעלי השכלה ומציעים להם משכורות גבוהות אינה קשורה בתוכן שנרכש על ידם בלימודיהם. את הידע הדרוש הם יכולים ללמוד תוך כדי עבודה. על פי ספנס, ההשכלה היא רק סימן שמעיד על כישוריו של המועמד. כיוון שרכישת השכלה תובעת השקעה גדולה — זמן וכסף, התמדה ויכולת עמידה בלחץ — המעסיק משתמש בה כסימן להבדיל בין המועמדים. למוכשרים קל ללמוד, ולכן ההשקעה הנדרשת עדיין כדאית להם; לבלתי מוכשרים ההשקעה כל כך כבדה עד שהיא הופכת בלתי כדאית.

#### מקורות מידע

רייספלד סמדר, הצד האחר של הברירה הטבעית: הראיון האחרון עם פרופ' אמוץ זהבי, הארץ 18.05.2017 <https://www.haaretz.co.il/premium-MAGAZINE-1.4103712>  
גיל גרינגרוז, עיקרון ההכבדה, הומו סאפיינס, בלוג בנושא פסיכולוגיה אבולוציונית, מדע, בני אדם, ספקנות וכל מה שביניהם

<https://greengross.wordpress.com/2007/03/04/%D7%A2%D7%A7%D7%A8%D7%95%D7%9F/-%D7%94%D7%94%D7%9B%D7%91%D7%93%D7%94>



## הדברה ביולוגית של מחלות צמחים באמצעות הפטרייה טריכודרמה

הדברה היא השמדת מזיקים בחקלאות או באזור מגורי אדם והיא דוגמה למעורבות האדם בטבע. ישנם אמצעים וסוגים שונים של הדברה. הדברה של מזיקים בחקלאות (צמחים, פטריות ובעלי חיים), נעשתה בעבר בעיקר באמצעות חומרים כימיים הפוגעים באורגניזם המזיק, אך הם עלולים גם לפגוע במארג המזון ולגרום לנזק סביבתי. הדברה כימית לרוב זולה ופועלת במהירות וביעילות, אך עלולה לפגוע גם במרכיבים נוספים של המערכת האקולוגית. כלומר, גם בעלי חיים שאינם מזיקים יפגעו מהחומרים הכימיים האלה וימותו. כמו כן חומרים אלו מזהמים את הקרקע, נשטפים למי התהום ועלולים לזהם גם אותם.

הדברה ביולוגית, נעשית באמצעות אורגניזם הפוגע באורגניזם המזיק. הדברה זו היא ידידותית יותר לסביבה, אבל יש לוודא שהאורגניזם המדביר אינו גורם לנזקים לאורגניזמים אחרים מלבד האורגניזם המזיק.

קבוצת החוקרים, שעבדה בפקולטה לחקלאות במחלקה למיקרוביולוגיה, אשר כללה את פרופ' אילן חת, פרופ' יגאל הניס ופרופ' יצחק הדר חיפשה דרך להילחם בגורמי המחלות בצמחים בשיטות של הדברה ביולוגית, ולהימנע משימוש בחומרי הדברה כימיים.

### שאלה 1:

הסבירו כיצד הדברה כימית עלולה לפגוע באיזון האקולוגי ובסביבה.

הסבירו כיצד הדברה ביולוגית עלולה לפגוע במאזן האקולוגי.

ידוע שמחלות צמחים נגרמות מפטריות וחיידקים. החוקרים בודדו מהקרקע את הפטרייה טריכודרמה (*Trichoderma harzianum*), ומצאו שהיא תוקפת פטריות פתוגניות שונות הגורמות נזק קשה לירקות, לפרחים ולגידולים אחרים.

חממות הן מקום אידיאלי להתרבות של גורמי מחלות, לחות גבוהה ותנאים אחרים בחממה תורמים להתרבות פטריות. בחממות לא רצוי להשתמש בחומרי הדברה כימיים, שכן הם מתפרקים לאט והעובדים בחממות עלולים להיחשף אליהם במשך זמן רב. לכן יש יתרון לשיטות ההדברה הביולוגיות, כמו זו העושה שימוש בפטריית הטריכודרמה.

החוקרים ערכו ניסוי שמטרתו הייתה לבדוק את השפעת פטריית הטריכודרמה על פגיעה בנבטי שעועית שנגרמת כתוצאה מפיטריה פתוגנית בשם *Rhizoctonia solani*. פטרייה פתוגנית זו גורמת לפגיעה במינים רבים של צמחים ולנזקים שהיא גורמת השלכות כלכליות משמעותיות. היא תוקפת בעיקר זרעים, שורשים וחלקים תת-אדמתיים של הצמחים ויכולה לגרום לפגוע בנביטה או בנבטים צעירים. החוקרים הוסיפו לאדמה שנגועה בפטרייה הפתוגנית ריכוזים שונים של טריכודרמה ובדקו את אחוז הנבטים שנפגעו מהפטרייה הפתוגנית. התוצאות מוצגות בטבלה מס' 1.

טבלה מס' 1: השפעת ריכוזים שונים של טריכודרמה על אחוז נבטי שעועית פגועים באדמה הנגועה בפטרייה הפתוגנית *Rhizoctonia solani*

תוצאות מתוך:  
 Hadar Y., Chet I., and Henis Y. (1979) Biological Control of *Rhizoctonia solani* Damping-Off with Wheat Bran Culture of *Trichoderma harzianum*. *Phytopathology* 69:64-68.

ריכוז טריכודרמה (גרם/ק"ג אדמה)	נבטים פגועים (%)
0	52
2	48
6	50
8	36.5
10	30.8

**שאלה 2:**

מהו המשתנה הבלתי תלוי בניסוי זה?

מה המשתנה התלוי ?

איזו בקרה יש בניסוי?

מהי המסקנה מתוצאות הניסוי?

לפיטרייה טריכודרמה יכולה להיות השפעה ארוכת טווח והיעילות שלה יכולה לגדול בזריעה נוספת באותה האדמה. הניסוי נערך שוב ואחוז נבטי השעועית הפגועים נבדקו לאחר זריעה חוזרת באותה האדמה. התוצאות מוצגות בטבלה מס' 2.

טבלה מס' 2: השפעת ריכוזים שונים של טריכודרמה על אחוז נבטי שעועית פגועים באדמה הנגועה בפטרייה הפתוגנית *Rhizoctonia solani* לאחר זריעה חוזרת

תוצאות מתוך:  
 Hadar Y., Chet I., and Henis Y. (1979) Biological Control of *Rhizoctonia solani* Damping-Off with Wheat Bran Culture of *Trichoderma harzianum*. *Phytopathology* 69:64-68.

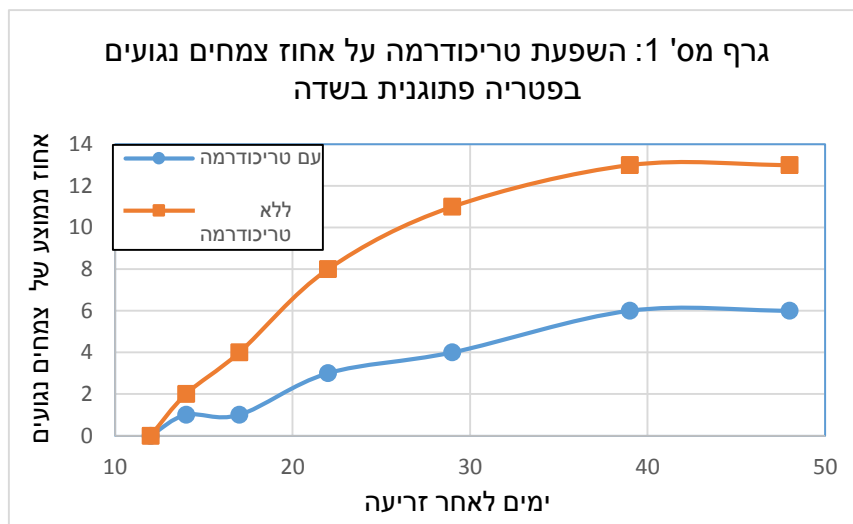
ריכוז טריכודרמה (גרם/ק"ג אדמה)	נבטים פגועים בזריעה חוזרת (%)
0	69.9
2	50.0
6	11.3
8	10.0
10	5.7

### שאלה 3:

האם יש השפעה גדולה יותר לטריכודרמה לאחר הזריעה השנייה באותה האדמה? נמק בעזרת התוצאות.

הציע הסבר אפשרי להבדלים באחוזי הנבטים הפגועים בין שני הניסויים כאשר לא הוסיפו טריכודרמה. כתוב את המסקנות משני הניסויים המוצגים בטבלאות 1 ו-2.

לאור התוצאות שהתקבלו בניסויים בחממה בדקו החוקרים את השפעת הטריכודרמה על צמחי שעועית בשדה שבו האדמה נגועה ב *Rhizoctonia solani* בפטרייה הפתוגנית. בניסוי נבדק אחוז צמחי השעועית הפגועים בנוכחות או בהיעדר טריכודרמה (150 גרם/למטר<sup>2</sup>) בשישה אזורים שדה שנדגמו באופן אקראי. התוצאות מוצגות בגרף מספר 1.



תוצאות מתוך:

Elad Y. Chet I. and Katan J. (1980) *Trichoderma harzianum*: A biocontrol agent effective against *Sclerotium rolfsii* and *Rhizoctonia solani*. *Phytophology* 70: 119-121

### שאלה 4:

תארו את התוצאות שבגרף מס' 1.

הסבירו את התוצאות שבגרף מס' 1.

מדוע נבדקו שישה אזורים שונים?

היכן בגרף ניתן לראות שהתוצאות המוצגות הן מיותר מאזור אחד?



## שאלה 5:

נסחו מסקנה כללית שתסכם את השפעת הטריכודרמה על פגיעה של שעועית מהפטריה הפתוגנית *Rhizoctonia solani*.

בדופן של מרבית הפטריות מצוי החומר הפולימרי כיטין. הצמח המותקף על ידי פטרייה פתוגנית מפריש את האנזים כיטינאז שמפרק את הכיטין שבדופן הפטרייה התוקפת. אולם אין לצמח כמות מספיקה של אנזים על מנת לחסל את הפטרייה התוקפת, ולכן לעיתים הפטרייה משתלטת על הצמח וגורמת להכחדתו.

במחקרים נוספים מצאו החוקרים שהפטרייה טריכודרמה יכולה לשמש כמקור לאנזים כיטינאז. הם מצאו שהטריכודרמה מתפתלת סביב גופה של הפטרייה התוקפת ומפרישה כמה אנזימים (ובהם גם אנזימים מסוג כיטינאזות) המבקיעים חורים בדופן התא שלה. בשלב זה היא מחדירה שלוחות לתוך גוף הפטרייה התוקפת וניזונה מתכולתה, דבר שגורם למותה. הם מצאו שהאנזים בא לידי ביטוי בנוכחות כיטין. כך, למעשה, קרבתה של הפטרייה התוקפת, שבדפנות תאיה מצוי כיטין, היא המפעילה את מערך ייצורו של האנזים כיטינאז בתאיה של הפטרייה המגינה.

## שאלה 6:

מה היתרון שרק בנוכחות כיטין בא לידי ביטוי האנזים כיטינאז?

מהם יחסי הגומלין בין הטריכודרמה לפטרייה הפתוגנית?

החוקרים פיתחו שיטה לגידול הפטרייה בקנה מידה רחב ולפיזור היעיל בשטח חקלאי. תוצאות הטיפול הראו ירידה משמעותית בתחלואה ויבולים גבוהים מהמקובל. בזכות מחקרים אלו ואחרים נחשבת ישראל לאחת המדינות המובילות בעולם בתחום של הדברה ביולוגית.

## שאלה 7:

לאור הנתונים בניסויים הנ"ל ולפי הידוע לך על הדברה כימית, הצג טיעון אחד בעד וטיעון אחד נגד השימוש בהדברה ביולוגית.

### מקורות מידע

[הפטרייה הלוחמת - פטרייה החודרת לשורש הצמח משפרת את כושרו להתמודד עם גורמי מחלה](#)

(2003), מסע הקסם המדעי, מכון ויצמן למדע

Hadar Y., Chet I., and Henis Y. (1979) Biological Control of *Rhizoctonia solani* Damping-Off with Wheat Bran Culture of *Trichoderma harzianum*. *Phytopathology* 69:64-68.

Elad Y. Chet I. and Katan J. (1980) *Trichoderma harzianum*: A biocontrol agent effective against *Sclerotium rolfsii* and *Rhizoctonia solani*. *Phytopathology* 70: 119-121.



## **”מינון גני עודף” כגורם לשינויים הפיזיולוגיים של הלוקים בתסמונת דאון**

תסמונת דאון נגרמת בגלל סטייה במספר הכרומוסומים בתא, 47 כרומוסומים במקום 46. שלושה עותקים תקינים של כרומוזום 21, במקום 2 עותקים אצל בני אדם רגילים. דבר זה נגרם בגלל אי הפרדה של כרומוסומי 21 במהלך המיזזה ליצירת תא הביצה. כך מתקבל תא ביצה עם שני עותקים של כרומוסום 21 ולאחר ההפריה עם תא הזרע נוצרת זיגוטה (תא העובר הראשון) עם שלושה עותקים של כרומוסום 21, טריזומיה של כרומוסום 21. הלוקים בתסמונת דאון סובלים מפיגור שכלי-התפתחותי, וגם משורה של פגמים, שחלקם מופיע במחלות אחרות הנפוצות באוכלוסייה הרגילה.

### **שאלה 1:**

האם תסמונת דאון יכולה להתרחש מאי הפרדה במהלך חלוקת המיזזה הראשונה או השנייה? נמק. מדענים ביקשו להבין כיצד עותק נוסף (שלישי) של כרומוזום 21 תקין גורם לתסמונת דאון. הם בחנו תאוריה שכונתה "מינון גני עודף" (Gene dosage effect) שהציעה שכל אחד מהתסמינים נגרם באופן ישיר כתוצאה ממינון עודף של גן אחד או מספר גנים מהכרומוזום הנוסף, שמלווה בעלייה בכמות החלבון שנוצר על ידי אותו גן.

### **שאלה 2:**

הסבירו מדוע מינון עודף של אחד הגנים יגרום גם לעליה בכמות החלבון שנוצר מהגן. בתשובתכם התייחסו לכל השלבים בתהליך.

פרופ' יורם גרונר ממכון ויצמן הציב לעצמו אתגר לבודד גן אחד מסוים מכרומוזום 21, ולהוכיח שמינון עודף של אותו גן גורם לתסמינים שידועים בתסמונת דאון - ובדרך זו להוכיח את נכונותה של תיאוריית "מינון גני עודף".

בדמם של הסובלים מתסמונת דאון נמצאה כמות גדולה יחסית של אנזים הקרוי סופר אוקסיד דיסמוטאז (SOD1) Superoxide dismutase 1, אך לא היה ברור אם אנזים זה הוא תוצר של גן הממוקם על כרומוזום 21, והאם עודף של האנזים הזה קשור בדרך זו או אחרת לתופעות הייחודיות לתסמונת.

פרופ' גרונר וחברי קבוצת המחקר שלו הצליחו לשבט את הגן הראשון מכרומוזום 21, ויצרו תאים טרנסגניים עם מספר עותקים עודף של הגן, שהכילו כמות גדולה של האנזים SOD1, בדומה לתאים מלוקים בתסמונת דאון. תאים טרנסגניים אלו הראו תכונות פיסיולוגיות חריגות כתוצאה מהכמות העודפת של מי חמצן שנוצרה בהם, כתוצר נלווה לפעילותו של האנזים SOD1.



### שאלה 3:

- א. הסבר מהו שיבוט? מה הכוונה במושג "שיבוט של הגן"?
- ב. מה הכוונה במושג "תאים טרנסגניים"?

בשלב הבא החדירו החוקרים את הגן SOD1 לעכברים, ויצרו בפעם הראשונה מודל עכברים טרנסגניים עם גן מכרומוזום 21. עכברים אלה, שנשאו גנים של SOD1 במינון עודף וביטאו כמויות גדולות של האנזים, הכילו בדמם רמה נמוכה ביותר של המתווך העצבי סרוטונין - בדומה למה שנמצא אצל תינוקות הסובלים מתסמונת דאון.

### שאלה 4:

#### היעזרו בקישור הבא וענו על השאלות:

[יש להם כימיה! תקשורת בין תאי עצב](#)

- א. מהו מתווך עצבי?
- ב. היכן הוא פעיל ומה תפקידו?
- ג. מה יכולות להיות ההשפעות של רמה נמוכה של מתווך עצבי?

הממצאים ממחקריו של פרופ' גרונר הוכיחו הלכה למעשה את התאוריה של "מינון גני עודף" כמנגנון הגורם לתסמונת דאון, וגם הניחו את היסודות לחקר הגנטיקה המולקולרית של תסמונת דאון. בהמשך המחקר גילו החוקרים גם את המנגנון שבגללו ייצור חריג של מי חמצן גורם לתסמינים הפיסיולוגיים שמתקיימים בתסמונת דאון.

כך הושלם מעגל קלאסי של מחקר מדעי שתחילתו השערה שמנסה להסביר תופעה ביולוגית ברמת האורגניזם השלם, המשכו בזיהוי הגן הגורם לתופעה, בידודו, שיחזור התופעה ברמה התאית, ואחר כך ברמת האורגניזם השלם על ידי יצירת תאים ובעלי חיים טרנסגניים, וסופו בפיענוח מנגנון הפעולה שבו הגורם פועל את פעולתו - והוכחת ההשערה.

#### מקורות מידע

[תסמונת דאון ומחלת אלצהיימר: מה אנו למדים מעכברים טרנסגניים?](#) (2000), יורם גרונר, כתבה בעתון האקדמיה הישראלית למדעים.

[הבסיס המולקולרי לתסמונת דאון](#) (2008), כתבה במסע הקסם המדעי



## המעורבות של גורם הגידול VEGF ביצירת כלי דם חדשים בגידול סרטני - ממחקר בסיסי לפיתוח טיפול תרופתי

סרטן הוא שם כולל לקבוצה גדולה של מחלות שנוצרות כתוצאה מחלוקה בלתי מבוקרת של תאים, אשר יכולה לגרום להיווצרות גידול, פגיעה בתפקוד הרקמה הראשונית והתפשטות לרקמות אחרות.

### שאלה 1:

בגידולים סרטניים (מוצקים), בעיקר בגידולים בעלי קצב גדילה מהיר, החל מגודל גידול מסוים, פעמים רבות מתפתח נמק במרכז הגידול (נמק – אזור של תאים מתים).

א. מהי סיבה אפשרית להתפתחות נמק זה?

ב. מדוע לדעתכם תופעה זו נפוצה יותר בגידולים בעלי קצב גדילה מהיר?

ג. מדוע התופעה קיימת בגידולים מוצקים (ולא בסרטן דם לדוגמא)?

כשתא בגוף מתחיל להתחלק ללא בקרה הוא מוגדר כתא סרטני. רקמה של תאים סרטניים נקראת גידול. גידול סרטני זקוק למזון וחמצן כמו כל רקמה אחרת בגוף. תאי הגידול יכולים ליצור רשת חדשה של כלי דם אשר תאפשר את התפתחותם והתפשטותם.

פרופ' יהודה פולקמן חוקר מאוניברסיטת הרווארד, מצא שגידול סרטני זעיר יכול להיות ממוקם בתוך הרקמה בצורה רדומה מבלי לגדול. בשלב מסוים נוצרת תפנית בהתפתחותו, המתבטאת ברכישת היכולת למשוך אליו כלי דם שמספקים לו חמצן וחומרי מזון ומאפשרים את גידולו. יצירת כלי הדם סביב הגידול ואל תוכו – תהליך המכונה אנגיוגנזה – הוא המאפשר את המעבר מגידול קטן ורדום לגידול פרוץ ואלים המתפשט בכל הגוף.

### שאלה 2 :

הסבירו כיצד יצירת כלי דם חדשים סביב הגידול ובתוכו חיונית לגדילת הגידול?

רוב הטיפולים כנגד סרטן פוגעים באופן ישיר בתאים הסרטניים, מציאת תהליך האנגיוגנזה הביא את פרופ' פולקמן לחשוב על דרך עקיפה לפגוע בתאים הסרטניים, על ידי כך שתמנע מהם אספקת דם וזה יגרום למותם.

פרופ' אלי קשת מהאוניברסיטה העברית מצא ב 1992 שתאי גידול במצב של מחסור בחמצן (היפוקסיה) מפרישים את פקטור הגידול VEGF ("גורם גידול וסקולרי-אנדותרלי" VEGF) המעורר יצירת כלי דם חדשים בסביבת הגידול המתפתח. במצב תקין, ה-VEGF גורם ליצירת כלי דם במהלך ההתפתחות העוברית, אחרי פגיעה שגרמה נזק לכלי הדם הקיימים או כדי לפתור חסימה שנגרמה לכלי דם קיימים. התרופה האנטי-סרטנית אווסטין (Avastin) היא למעשה נוגדנים כנגד VEGF, אשר נקשרים אליו ובכך מנטרלים את פעילותו.





עוד על VEGF והפעילות האנטי-סרטנית של אווסטין תוכלו ללמוד מהסרטון שבקישור הבא:

[טיפולים בסרטן – שימוש בנוגדנים להרעבת גידול](#) (2010) כתבה המכילה סרטון מתורגם, מאת ארז גרטי ועדו קמינסקי, באתר דוידסון.

### שאלה 3 :

הסבירו כיצד אווסטין יכול למנוע את התפתחות הגידול הסרטני?

יעילותו של טיפול זה עדיין מוגבלת. לדוגמה, בגידולי המעי הגס, הטיפול ניתן תמיד במשולב עם טיפול כימותרפי, מאריך את תוחלת החיים הממוצעת בחצי שנה בלבד לעומת טיפול כימותרפי בלבד. לעומת היעילות המוגבלת של הטיפול באווסטין כנגד גידולים סרטניים, בתחום מחלות רשתית העין, הטיפול באווסטין נחל הצלחה גדולה. נמצא כי גם במחלות אלו הגורם האחראי ליצירה מוגברת של כלי דם הוא VEGF אשר מיוצר מקומית בעודף. הזרקה תוך עינית של נוגדנים ל VEGF מעכבת לחלוטין את המשך ייצורם המוגבר של כלי הדם, ובכך לא זו בלבד שנבלמת התדרדרות נוספת של המחלה, אלא אף נצפה שיפור ניכר בראייה.

דור חדש של טיפולים אנטי-סרטניים עושה שימוש בנוגדנים כנגד סמנים יחודיים על גבי תאים סרטניים, שאליהם מוצמדים חומרים רעילים שגורמים לתא לעבור תהליך של מוות תאי מתוכנן (אפופטוזיס). לאחר הקישור שמתרחש בין הנוגדן לקולטן על פני התא, שניהם נכנסים יחד באנדוציטוזה לתוך התא ומועברים לאברון שנקרא ליזוזום. הליזוזום הוא אברון בעל סביבה חומצית במיוחד שפועלים בו אנזימים רבים שתפקידם לפרק חלבונים בחזרה לרכיביהם הבסיסיים – חומצות אמיניות. במובן הזה הליזוזום פועל כמרכז המחזור של התא שבו חלבונים בעלי מבנה שגוי או חלבונים שאינם נחוצים יותר מפורקים לחומצות אמיניות אשר משמשות לבניית חלבונים חדשים.

### שאלה 4 :

הסבירו מהו תהליך האנדוציטוזה.

הסביבה החומצית בליזוזום נשמרת באמצעות משאבות מיוחדות על פניו שמכניסות לתוכו בהתמדה רכיבים חומציים. האנזימים שמפרקים חלבונים זקוקים לסביבה החומצית לשם פעולתם והופכים בלתי פעילים כשהם עוברים מהליזוזום לאזורים אחרים בתא. המנגנון הזה מונע את האפשרות הלא רצויה שאנזימים יצאו בטעות מהליזוזום ויפרקו ללא בקרה חלבונים בתוך התא.

### שאלה 5 :

א. מהו לדעתכם ה Phn המיטבי של האנזימים הפועלים בליזוזום בהשוואה לאנזימים אחרים בתא?

ב. מה יקרה לאנזימים של הליזוזום במקרה שיצאו לציטופלסמה? מדוע בסביבה זו לא יפרקו חלבונים?



נוגדן הוא חלבון בעל תפקיד ספציפי ומוגדר, אך כמו כל חלבון אחר גם הוא יכול לעבור פירוק בליזוזום. אחרי שהחלבון מפורק, החומר הרעיל משתחרר, יוצא מהליזוזום אל התא ומפעיל מנגנונים תאיים שנועדו להרוג את התא באופן מבוקר ומתוכנן.

## שאלה 6:

על פי המידע שניתן בחלקים הקודמים מדוע טיפול זה פוגע בעיקר בתאים הסרטניים ולא ברקמות הבריאות הסובבות אותם?

### מקורת מידע

1. [טיפולים בסרטן – שימוש בנוגדנים להרעבת גידול](#) (2010) מאת ארז גרטי ועדו קמינסקי, באתר דוידסון.
2. [רעלנים המוצמדים לנוגדנים – הדור הבא של טיפול בסרטן](#) (2012) מאת עדו קמינסקי, באתר דוידסון.
3. [איך גידול סרטני מנצל את משאבי הגוף?](#) (2012) מאת ארז גרטי, באתר דוידסון.
4. [תרופה חדשה מצליחה לראשונה לעכב גידולים סרטניים](#), (2004) כתבה מאת מרית סלווין באתר הידען.
5. [יכולת השליטה על ייצור כלי דם בשירות הרפואה](#), (2016) כתבה מאת פרופ' אלי קשת, באקדמיה הישראלית למדעים.

## זיהוי הגן הפגוע בתסמונת אטקסיה טלנגיאקטזיה והבנת חשיבותו בתהליך תיקון ניזקי שברים בדנא

אטקסיה טלנגיאקטזיה, או בקיצור מחלת A-T, היא מחלה תורשתית נדירה וקשה, שנמצאת בכל אוכלוסיות העולם, אך בישראל קיים ריכוז גדול של החולים בה, יהודים וערבים כאחד. A-T היא למעשה סינדרום רב מערכתי מורכב, בו באים לביטוי שלל תסמינים הכוללים: ניוון נוירו-מוטורי והרס במערכת העצבים (neurodegeneration), כשל של מערכת החיסון וזיהומים חוזרים (immunodeficiency), התרחבות כלי דם בעיניים ובפנים, פגיעה במערכת ההורמונלית (אדוקרינית), הזדקנות מואצת ונטיית יתר לפתח סרטן.

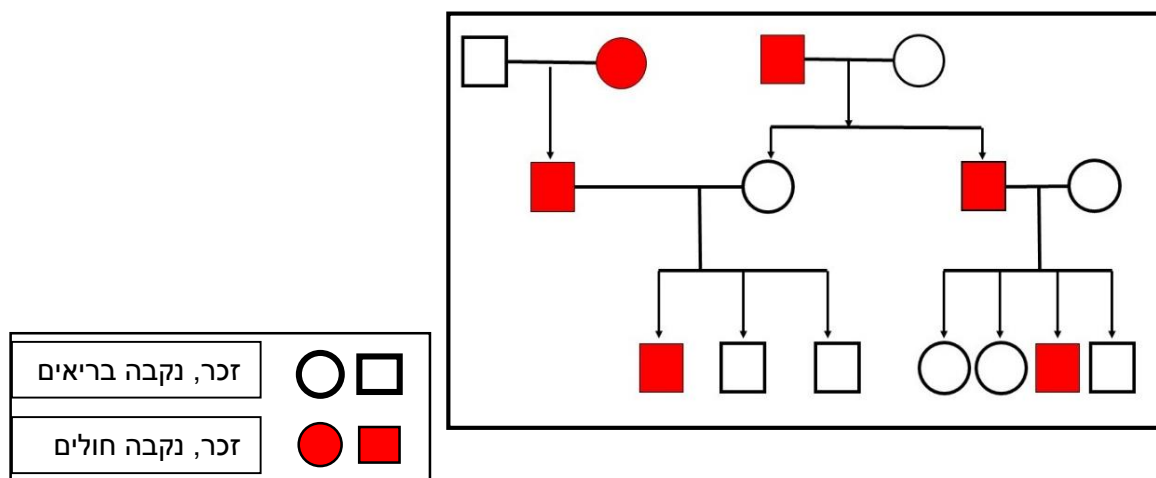
### מהי דרך ההורשה של המחלה?

על מנת לענות על סוגיה חשובה זו יצרו החוקרים שושלות גנטיות במשפחות בהן התגלו חולים. חלק מהמשפחות חיו בחברות סגורות בהן התקיימו נישואי קרובים, ולכן למרות שהמחלה היא נדירה ישנם חולים ונשאים באותה משפחה.

### שאלה 1:

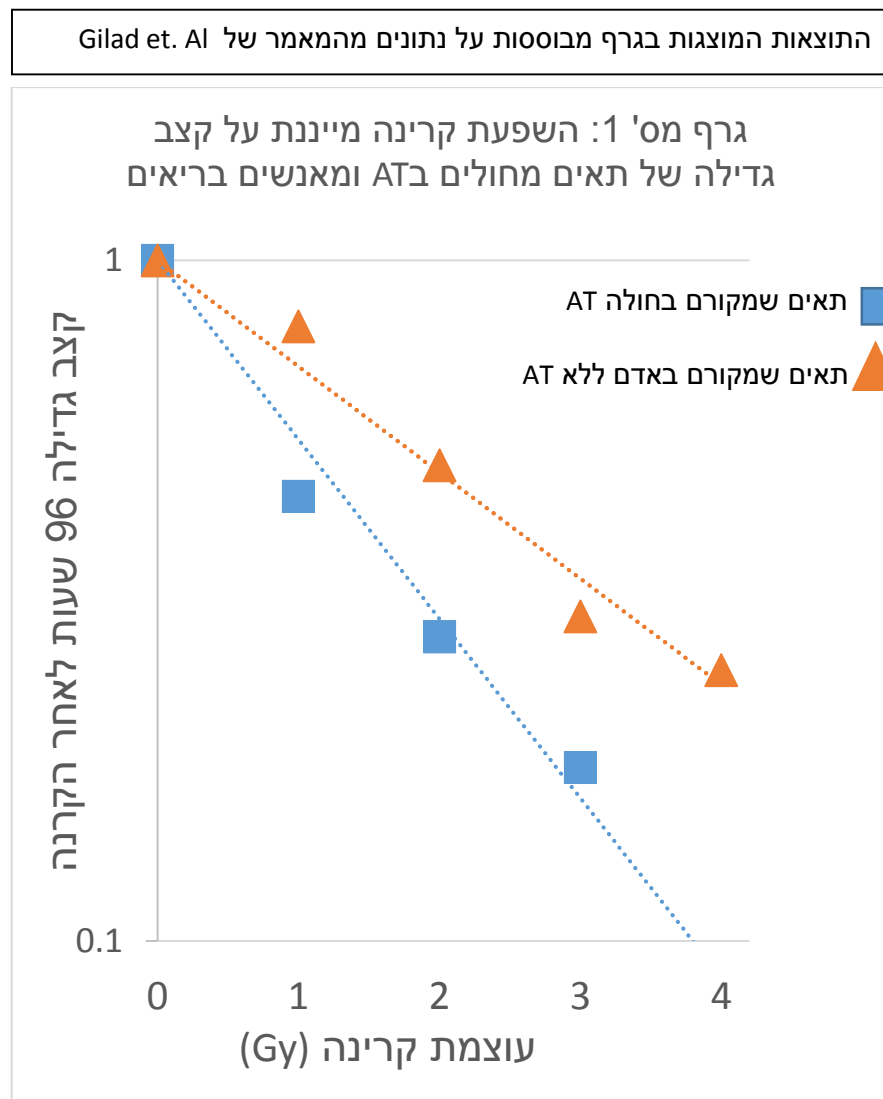
התבוננו בדוגמה המוצגת בתמונה מס' 1 של שושלת משפחתית בה ישנם פרטים חולים ובריאים והציעו מהי דרך ההורשה של המחלה? (דומיננטית, רצסיבית, אוטוזומלית, או בתאחיזה לזוויג). כתבו ליד כל פרט את הגנוטיפ שלו.

תמונה 1: שושלת של חולים במחלת A-T. מבוסס על נתונים מהמאמר של Anjali et.al 2011



חקירת השושלות של החולים העלתה כי ככל הנראה מעורב במחלה פגם בגן יחיד. הבנה זו העלתה שאלה מרתקת, כיצד פגיעה בגן יחיד גורמת לשלל תסמינים מגוונים ושונים זה מזה? החוקרים מצאו שבחולי סרטן החולים ב- A-T יש רגישות גבוהה לקרינה מייננת. ממצאים אלו העלו את השערה כי כשל במנגנון תיקון נזקים המתרחשים ב- D.N.A, הוא הגורם למחלה. השערה זו נתמכה בידע כי פגיעות בד.נ.א, שיכולות להתרחש בין היתר על ידי קרינה, מובילות לפגיעות בפעילות התקינה של התא ובכך מעלות את הסיכוי של התא להפוך לסרטני, או לאבד מיכולת תפקודו (מערכת העצבים, מערכת החיסון, מערכת ההורמונלית).

במחקר בו חשפו תאים שנלקחו מאנשים בריאים או מחולים ב-A-T לרמות שונות של קרינה מייננת ולאחר מכן נבדק קצב הגדילה של התאים התקבלו התוצאות המוצגות בגרף מס' 1.



## שאלה 2:

- א. תארו את התוצאות המוצגות בגרף מס' 1. יש שלהתייחס לסוגי התאים הנבדקים, עוצמת הקרינה המייננת והתגובה של התאים.
- ב. הסבירו מדוע מוצגות התוצאות בגרף רציף.
- ג. מהי המסקנה מתוצאות ניסוי זה?
- ד. מהו ההסבר הביולוגי לתוצאות שמוצגות בגרף?
- ה. שערנו מדוע חלה ירידה בקצב הגדילה של תאי הביקורת, תאים שבודדו מאדם בו הגן *ATM* תקין.

הניסוי שהוצג בגרף מס' 1 ותוצאות נוספות העידו על קשר בין חשיפה לטיפול הפוגע בד.נ.א לבין יכולת הישרדות של תאים של חולים ב-A-T. במחקר אחר, בו הסתכלו במיקרוסקופ על מבנה הכרומוזומים של חולים, נמצאה אי יציבות גנומית, כלומר פגיעות במבנה הד.נ.א. נמצאו שברים בשני הגדילים של הד.נ.א.

במחקר נוסף בו חשפו תאים של חולי A-T לגורמים המזיקים לד.נ.א, ביניהם קרינה מייננת או כימיקלים שונים, נמצא כי בתאי החולים קיימת רגישות גבוהה לטיפול מסוג זה. בטבלה מס' 1 מובאות תוצאות ממחקר הבוחן את רגישות התאים להיווצרות שברים דו גדיליים בדנא. החוקרים כימתו את תדירות הופעת השברים לאחר טיפולים שונים של תאים שבודדו מחולים, מהוריהם ומקבוצת ביקורת של אנשים בריאים.

**טבלה 1: השפעת קרינה מייננת וכימיקל על היווצרות שברים בד.נ.א בתאים מחולים, הוריהם או בריאים.**

	ממוצע תדירות שברים בד.נ.א (מספר שברים לדקה)		
	ללא טיפול (ספונטני)	טיפול עם כימיקל	טיפול בקרינה מייננת
<b>חולים</b>	0.65	3.04	3.89
<b>הורים בריאים של חולים</b>	0.065	0.63	0.58
<b>קבוצת ביקורת</b>	0.015	0.45	0.51

התוצאות המוצגות בטבלה מבוססות על נתונים מהמאמר של Ludwlg et. al 2013

## שאלה 3:

- א. תארו את תדירות היווצרות השברים ללא טיפול ובטיפולים השונים והשוו בין אוכלוסיית החולים להוריהם.
- ב. תארו את תדירות היווצרות השברים ללא טיפול והשוו בין אוכלוסיית החולים, ההורים ואנשים בריאים.
- ג. השוו בין תדירות היווצרות השברים באוכלוסיית ההורים ואוכלוסיית הביקורת. התייחסו בתשובתכם למושג הבדל משמעותי לאור הנתון כי לא נמצאו הבדלים מובהקים סטטיסטית בין שתי קבוצות אלו.
- ד. הסבירו את התוצאות לאור תבנית ההורשה של המחלה, אוטוזומלית רצסיבית.



על מנת למצוא מהו המנגנון האחראי להתמודדות עם שברים דו-גדיליים בד.נ.א, אשר פגום אצל חולי A-T, פרופ' יוסי שילה מאוניברסיטת תל-אביב חיפש את הגן הפגום אצל החולים במחלה. בשנת 1995, לאחר קרוב לעשור של מחקר פרופ' שילה וקבוצת המחקר שלו זיהו את הגן הפגוע וקראו לו A-T Mutated, ATM.

שמירה על יציבות הגנום היא פעילות קריטית לקיום הומאוסטזיס בתאי האורגניזם וחשובה גם למניעת מחלות כגון סרטן, הזדקנות מוקדמת, או הרס רקמות. על כן, קיימים בתא מנגנונים מורכבים לתיקון נזקי הד.נ.א. (DNA Damage Response, DDR).

גורמים סביבתיים שונים תורמים לאי יציבות גנומית, ביניהם קרינה מייננת, כימיקלים שונים או רדיקלים חופשיים של חמצן.

נזקים מסוגים שונים עשויים להתרחש בסליל הד.נ.א. אחד החמורים ביותר הוא נזק הנגרם כתוצאה משברים בשני הגדילים של הד.נ.א (double strand break, DSB), נזק המפעיל באופן מידי את מנגנון התיקון של נזקי הד.נ.א. בסופו של תהליך מורכב חל תיקון הד.נ.א ואיחוי של הקצוות השבורים. חלבונים רבים מעורבים בתהליך מורכב ומאורגן זה והם נתונים תחת בקרה גבוהה אשר תפקידה לוודא כי חלבונים אלו יפעלו במועד הדרוש ובמקום הדרוש, לאחר הופעת נזקים בד.נ.א. כאשר תהליך מבוקר ומאורגן זה נפגע, לא מתקיים תיקון שברים דו גדיליים בד.נ.א.

נמצא שהגן ATM מקודד לחלבון מרכזי בתהליך של תיקון שברים דו-גדיליים בד.נ.א, המעביר את האות מהשבר הדו גדילי. חלבון זה הוא אנזים קינאז המוסיף קבוצת זרחה לחלבוני המטרה באזור השבר. ידוע כי ATM מעורב בתהליכי זירחון של חלבוני מטרה בתגובה לשברים בדו גדיל וכך מהווה חוליה בשרשרת של תהליכים שגורמים לתיקון ה-DNA.

על מנת להבין את מנגנון התיקון, יש צורך לזהות ולאפיין את החלבונים השונים שמעורבים בו.

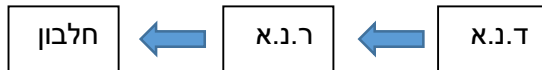
החוקרים ביצעו סריקה מקדימה על מנת לזהות את החלבונים אשר עשויים להיות פעילים בתיקון שברים בד.נ.א בשרשרת העברת האות מהחלבון ATM. חלבונים אשר נמצאו בסריקה כבעלי סיכוי למעורבות בתהליך נבחרו להמשך מחקר במעבדה.

אחת הדרכים השכיחות לבדיקת מעורבות חלבון בתהליך מסוים, היא לבדוק את ההשפעה של הוצאתו מהמערכת. כלומר, להוציא או להשתיק את ביטויו על ידי מניפולציה גנומית המונעת את יצירת החלבון מהד.נ.א.

החוקרים החליטו לבדוק מעורבות של שני חלבונים: האחד, חלבון ה- ATM המתפקד כבקר-על של תהליך תיקון שברים בדו גדיל הד.נ.א, באמצעות הפעלה של חלבוני מטרה. השני, חלבון המטרה שלו הנקרא UBE4A. על מנת להשתיק את הגנים המקודדים לחלבונים אלו, בצעו החוקרים תהליך בו הוחדרו לתאים רצפים שונים המונעים את ביטוי הגן.

#### שאלה 4:

הסבירו על פי הדוגמה המרכזית של מעבר המידע מדנא לחלבון המוצגת בשרטוט הבא, את הקשר בין מוטציות בגן A-T, לבין תפקוד חלבון המקודד על ידי הגן. בתשובתכם התייחסו לכל השלבים שבתהליך.



בטבלה מספר 2 מוצגת תבנית ביטוי החלבונים ATM ו-UBE4A לאחר השתקת הגנים ATM ו-UBE4A. בתאים שונים. סימן + מבטא ביטוי של החלבון וסימן - מבטא היעדר ביטוי.

טבלה מס' 2: ביטוי חלבונים בתאים שונים לאחר השתקת גנים ATM ו-UBE4A			
ביטוי חלבון	סוגי תאים		
	siCTRL	siATM	siUBE4A
ATM	+	-	+
UBE4A	+	+	-

#### שאלה 5:

על פי טבלה מס' 2:

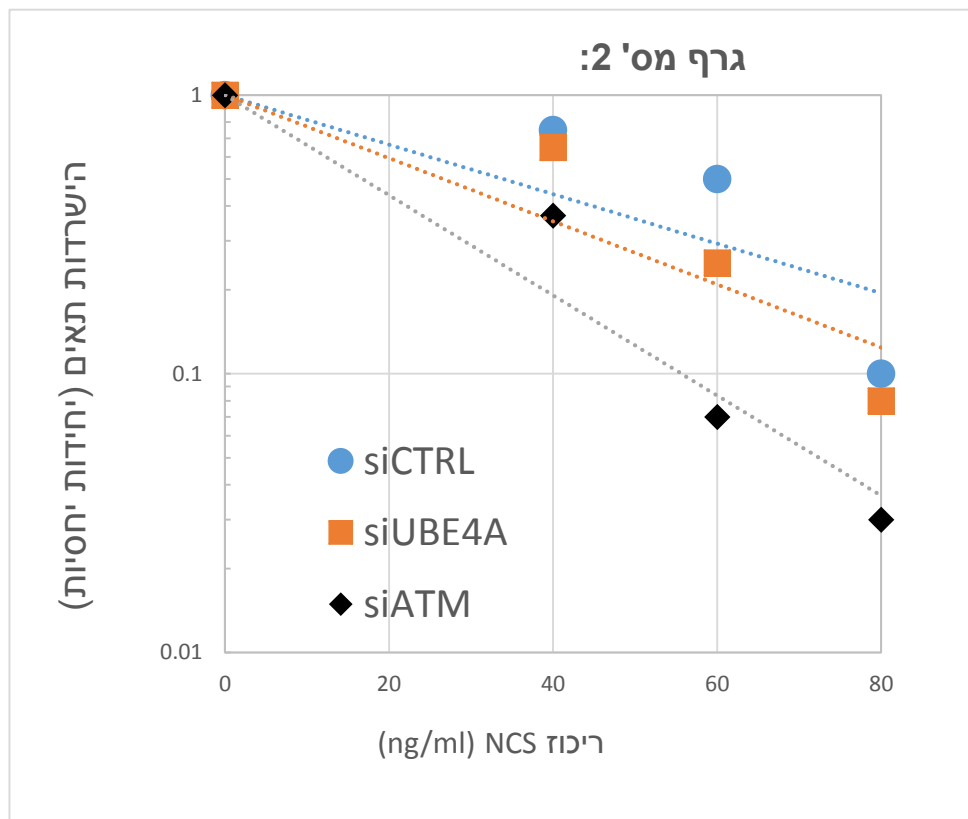
- באילו תאים צפוי שתמצא פעילות של החלבון ATM?
- באילו תאים צפוי שתמצא פעילות של החלבון UBE4A?

על מנת לחקור את התגובה של התאים המהונדסים המתוארים בטבלה, לשברים בד.נ.א. ערכו החוקרים ניסוי בו טופלו התאים בריכוזים עולים של הכימיקל NCS. לאחר הטיפול בדקו החוקרים את רמת הישרדות התאים.

#### שאלה 6:

- נסחו את שאלת החקר המתאימה לניסוי המוצג?
- מה המשתנה התלוי?
- מה הם המשתנים הבלתי תלויים?
- נסחו כותרת מתאימה לגרף.
- תארו את התוצאות המוצגות בגרף.
- מדוע לדעתכם מטופלים התאים בריכוזים עולים של NCS?

ז. על מה מעידות התוצאות?



התוצאות המוצגות בגרף מבוססות על נתונים מהמאמר של Baranes-Bachar et. al 2018

רגישות זו לטיפול עם NCS ופגיעה ביכולת הישרדות התאים מעידה כי קיימת פגיעה במנגנון תיקון נזקי שברים דו גדיליים בד.נ.א. כלומר תוצאה זו מחזקת את ההשערה כי לחלבונים ATM ו UBE4A תפקיד בתיקון שברים בד.נ.א.

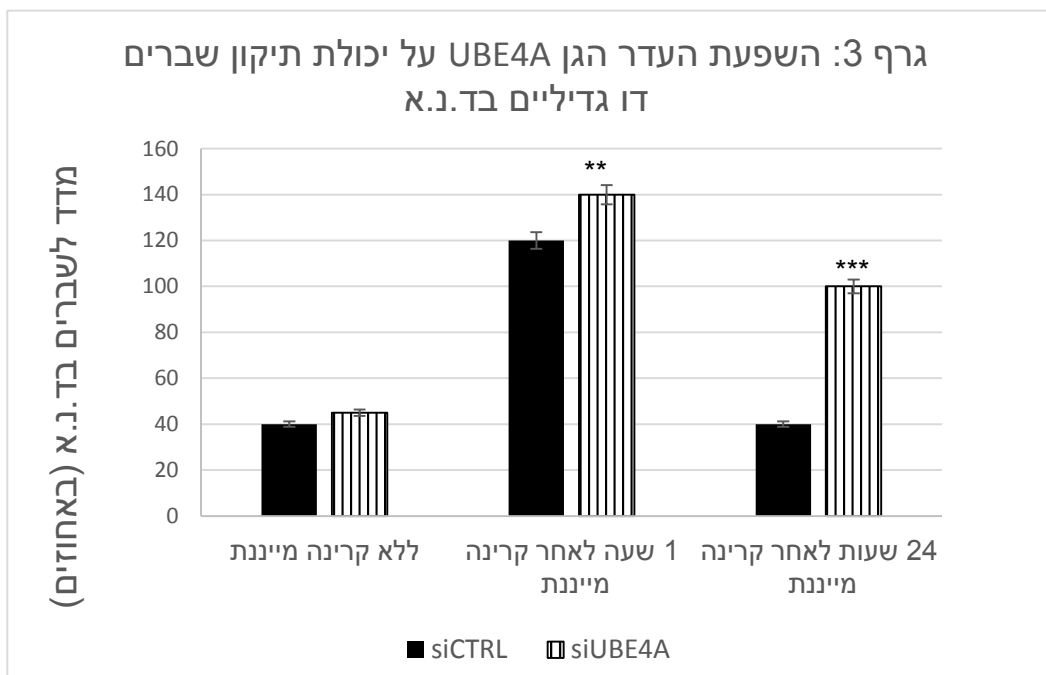
אולם תוצאות אלו אינן הוכחה ישירה למעורבותו של UBE4A בתהליך התיקון. על מנת להראות קשר ישיר בין החלבון UBE4A למנגנון התיקון היה על החוקרים לבצע ניסוי המודד את הקשר באופן ישיר. מדידה זו כוללת יצירת שברים בד.נ.א וכימות מספר השברים הלא מאוחים בד.נ.א בתאים.



## שאלה 7:

באילו סוגי תאים לדעתך יש לבצע את המדידה? נמק.

בגרף מספר 3 מופיעות תוצאות ניסוי בו מדדו את מספר השברים הדו גדיליים שנותרו בד.נ.א בתאים ללא הגן UBE4A, לאחר חשיפתם לקרינה מייננת. המדידות בוצעו בזמנים של שעה ו-24 שעות לאחר החשיפה לקרינה מייננת הגורמת ליצירת שברים בד.נ.א. נמדדו מספר השברים בד.נ.א ללא חשיפת התאים לקרינה. בניסוי השתמשו במדד המבטא את מספר השברים הדו גדיליים. כוכביות מסמלות הבדל מובהק סטטיסטית בין הקבוצות.



התוצאות המוצגות בגרף מבוססות על נתונים מהמאמר Baranes-Bachar et. al 2018

## שאלה 8:

- מדוע חשוב לכלול בגרף את הנתונים ללא קרינה מייננת?
- תארו את תוצאות הניסוי. התייחסו בתיאור להשוואה בין סוגי התאים השונים וזמני הקרינה שונים.
- מדוע נבחר גרף עמודות להציג את התוצאות?
- תוצאות הניסוי מראות על הבדל משמעותי בין אחוז השברים בד.נ.א שעה לאחר החשיפה לקרינה מייננת בהשוואה ל 24 שעות לאחר החשיפה, בתאי הביקורת. על סמך המידע שניתן קודם מהי הסיבה להבדל זה?



- ה. התייחסו להבדלים בתוצאות בין אחוז השברים בד.נ.א שעה לאחר חשיפה לקרינה מייננת לעומת 24 שעות לאחר החשיפה, בתאים חסרי ביטוי של UBE4A. מהו לדעתכם ההסבר הביולוגי להבדל זה?
- ו. הסבירו את ההבדל במספר השברים בד.נ.א 24 שעות לאחר החשיפה לקרינה מייננת בין תאי הביקורת ותאי siUBE4A.
- ז. נסחו את המסקנה העולה מתוצאות ניסוי זה.

על מנת שהשברים בד.נ.א יתוקנו, החלבונים המעורבים בתהליכי התיקון צריכים להגיב לאותות ולהגיע לאתר המטרה. כלומר צריכה להתקיים תקשורת תוך תאית מתואמת ומאורגנת בגרעין. באמצעות ניסויים נוספים הצליחו החוקרים לפענח מי הם חלבוני המטרה השונים של ATM ובאיזה שלבים של תהליך התיקון הם מגויסים לפעולה.

### שאלה 9:

כיצד לדעתכם ניתן להשתמש בזיהוי החלבונים המשתתפים בתהליך תיקון השברים הדו גדיליים בד.נ.א על מנת לטפל בחולים?

A-T היא כאמור מחלה נדירה בעלת מופעים מגוונים. חקר המחלה הוביל לזיהוי הגן *ATM*, המעורב בתהליכי הבקרה לתיקון נזקי שברים דו גדיליים בד.נ.א. המחקר על פעילותו של *ATM* הוביל להבנת מנגנוני ההתמודדות של התא עם פגיעות בד.נ.א. לאור חשיבות השמירה על יציבות גנומית בקיום הומאוסטזיס בתאים במצבים נורמאליים ובמצבי עקה, ניתן להבין את תרומתו המשמעותית של המחקר שהתחיל מחקר של מחלת A-T והוביל להבנת מנגנוני בקרה תוך תאיים החשובים בתאים בכלל.

### מקורות מידע

1. Aronson (2006). Br J Clin Pharmacol v.61(3):243-245
2. Baranes-Bachar et. al (2018) The Ubiquitin E3/E4 Ligase UBE4A Adjusts Protein Ubiquitylation and Accumulation at Sites of DNA Damage, Facilitating Double-Strand Break Repair. Mol Cell. 69(5):866-878.e7
3. Gilad et.al (1998) Genotype-Phenotype Relationships in Ataxia-Telangiectasia and Variants. Am. J. Hum. Genet. 62:551-561.
4. Ludwig et.al (2013) Chromosome Instability and Oxidative Stress Markers in Patients with Ataxia Telangiectasia and Their Parents. BioMed Research International Volume 2013, Article ID 762048, 7 pages
5. Sharma et. al (2011) Ataxia telangiectasia: A report of two cousins and review of literature. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology Vol 32 Issue 4: 217-222.



## מחלת אטקסיה טלנגיאקטזיה כדוגמה לחקר מחלות נדירות

**פעילות המבוססת על שאלת עמ"ר אשר מעודדות חשיבה מעמיקה ומושתתת על העקרונות של: ערך ללומד ולחברה, מעורבות הלומד והמלמד, רלוונטיות ללומד.**

אטקסיה טלנגיאקטזיה, או בקיצור מחלת A-T, זו מחלה תורשתית נדירה וקשה, שנמצאת בכל אוכלוסיות העולם, אך בישראל קיים ריכוז גדול של החולים בה, יהודים וערבים כאחד. מחלה זו גורמת לתסמינים מגוונים שהעיקריים ביניהם הם ניוון ניר-מוטורי והרס במערכת העצבים, כשל חיסוני, נטיית יתר לפתח סרטן ורגישות לנזקי קרינה. אבחון המחלה מתרחש על פי רב בגיל הילדות המוקדמת כאשר חלה התדרדרות בהתפתחות מערכת העצבים של הפעוט. חקר המחלה הוביל לזיהוי הגן ATM, המעורב בתהליכי הבקרה לתיקון נזקי שברים דו-גדיליים בד.נ.א. המחקר להבנת מנגנון הפעולה של ATM הוביל לתגליות משמעותיות בהבנת מנגנוני התמודדות התא עם פגיעות בד.נ.א. לאור חשיבות השמירה על יציבות גנומית בקיום הומאוסטזיס בתאים במצבים נורמאליים ובמצבי עקה, ניתן להבין את תרומת המחקר של מחלת A-T להבנת מנגנונים אלו באופן כללי.

שכיחות המחלה בעולם נאמדת ב 1:40,000 עד 1:100,000 לידות. היקף המחקר של מחלות נדירות הוא על פי רב מצומצם מאוד. כלומר, מעטות המעבדת ברחבי העולם החוקרות את התהליכים הגורמים לאותן מחלות ונמוך עוד יותר מספר חברות התרופות (חברות פרמצבטיות) המשקיעות הון בפיתוח תרופות לטיפול באותן מחלות. על כן מחלות נדירות נקראות לעיתים קרובות "מחלות יתומות". באופן דומה ונילווה נולד גם הכינוי "תרופות יתומות" המתייחס לתרופות לטיפול באותן מחלות יתומות. המחקר האקדמי מתבסס על מענקי מחקר המתקבלים מגופים שונים. חלקם גופים ממשלתיים, חלקם מסחריים, חלקם חברתיים. ככל שהעניין הציבורי בתחום המחקר גבוה יותר, ניתן לגייס ארגונים רבים יותר להעניק תמיכה כלכלית לביצוע המחקר: העסקת חוקרים, תלמידי מחקר, רכישת חומרים וציוד למעבדה וכד'. מכאן ניתן לשער שעניין הציבור במחלות נדירות נמוך ביחס לעניין של הציבור במחלות שכיחות העשויות להיות רלוונטיות לפרטים רבים בחברה ולקרוביהם. למשל, מי לא מכיר היום אדם שחלה בסרטן? אדם שחלה בסוכרת? או באלצהיימר ומחלות זקנה אשר שכיחותן עולה ככל שתוחלת החיים עולה.

חברות תרופות מתנהלות מתוך שיקולים עסקיים כלכליים, זהו הבסיס לקיומן ולפעילותן. פיתוח תרופות משלב המחקר הבסיסי באקדמיה ועד רכישת התרופה מהמדפים של בית המרקחת אורך כ- 20 שנה ויש לו עלויות של מיליוני דולרים. השלבים אותן מחויבת כל תרופה לעבור משלב הפיתוח ועד הגעה לבית החולה הם מורכבים וכוללים ניסויים קליניים במספר שלבים על מנת לבדוק את רמת הסיכון ותופעות הלוואי של התרופה ואת יעילותה. בנוסף, התרופה המגיעה לבית המטופל מחויבת לעמוד בתקנים מחמירים מאוד של יצור ובקרת איכות על מנת להבטיח את בטיחות השימוש בה ואת אחידות היצור.

### שאלה 1:

אילו תקנים אתם חושבים שיש לדרוש מתרופה?

חקר מחלות נדירות מעלה סוגיה אתית בעלת משמעות חברתית ואנושית ממדרגה ראשונה. חברות תרופות רבות בוחרות להשקיע מאמצים וכספים בחקר מחלות בעלות שכיחות גבוהה באוכלוסייה ופיתוח תרופות אשר ישרתו ויתנו מענה לרבים בעולם. מנגד, יש הטוענים כי יש לחקור כל מחלה גם הנדירה ביותר.

## שאלה 2:

לאור סיפורה של המחלה אטקסיה טלנגיאקטזיה ובהתבסס על המידע הניתן לכם בקטע הקריאה, כתבו נימוקים בעד ונגד השקעת כספים בחקר מחלות נדירות ובפיתוח תרופות למחלת יתום.

מחלה יתומה מוגדרת כמחלה שאחוז החולים בה נמוך מ-1% באוכלוסייה הכללית. כיום, ישנן 6000 מחלות המוגדרות כיתומות או נדירות אשר קשה מאוד לגייס כספים לפיתוח תרופות וטיפולים שיסייעו לחולים בהן, מחברות תרופות וגופים נוספים.

כאמור, חשיבות המחקר של מחלת אלו תורמת לזיהוי מוטציות חדשות, מסלולים ביולוגיים, זיהוי חלבונים ומנגנוני פעילות במצב תקין או אחר. מסיבות אלו ומסיבות מוסריות של מתן מענה לאוכלוסיית החולים במחלות נדירות, זיהתה המדינה את הצורך בתקצוב ובעידוד חקר מחלות יתומות ופיתוח תרופות לטיפול בחולים. בשנת 2017 הקימה המדינה באמצעות משרד המדע והטכנולוגיה באוניברסיטת בן גוריון, מרכז ידע לאומי למחלות נדירות/ יתומות המעניק את התשתיות הנדרשות למחקר מתקדם בתחום.

סוגיית ההתמודדות עם מחלות יתומות עומדת בפתחן של מרבית מדינות העולם המערבי. בארה"ב למשל חוקק בשנות ה-80 של המאה ה-20 חוק המעניק תמריצים לחברות התרופות לטובת פיתוח תרופות לטיפול בחולים במחלות יתומות. התמריצים לאותן חברות הם כלכליים: הטבות מס שונות, בלעדיות בשיווק התרופה היתומה למשך 7 שנים והגבלת התחרות, מענקי מחקר קליניים ועוד. גם האיחוד האירופאי מחוקק חוקים ליצור מערך תמריצים לעידוד המחקר והפיתוח של תרופות למחלות נדירות. בישראל כיום לא קיים חוק המסדיר את נושא המחלות היתומות ומקנה תמריצים לחברות לפיתוח תרופות. כמו כן, ישנם קשיים להכניס את התרופות היתומות לסל התרופות.

נקודה חשובה נוספת אשר יש להתייחס אליה היא שהתרופות היתומות לעיתים מאוד יקרות ולכן גם כאשר יש כאלו, לחולים מאוד קשה לרכוש אותן. לכן, יש להיעזר בתכניות ביטוח ובתכניות סיוע.

### מקורות מידע

1. אתר המכון הלאומי לחקר שרתי הבריאות ומדיניות הבריאות  
<http://in.bgu.ac.il/pages/news/rod-center.aspx>
2. אתר המרכז הלאומי לחקר מחלות יתומות אתר המרכז הלאומי לחקר מחלות יתומות  
<http://in.bgu.ac.il/pages/news/rod-center.aspx>
3. אתר אורפנט ישראל  
<http://www.orpha.net/national/IL-HE/index/%D7%93%D7%A3-%D7%94%D7%91%D7%99%D7%AA-%D7%A9%D7%9C-%D7%90%D7%95%D7%A8%D7%A4%D7%A0%D7%98-%D7%99%D7%A9%D7%A8%D7%90%D7%9C/>



## מבנה הכלורופלסט וחיבתו של תהליך הפוטוסינתזה

קראו את הכתבה שבקישור הבא, צפו בסרטון שבתוכה וענו על השאלות הבאות:

[כלורופלסט – הרכיב שבזכותו אנחנו חיים](#) (2013) עידו קמינסקי, מכון דוידסון, מכון ויצמן למדע.

1. סכמו את התהליכים הביוכימיים המתרחשים בפוטוסינתזה, למה משמשים תוצרי התהליך ומהי חשיבותם לעולם החי.

2. "בצמחים הירוקים תלוי למעשה הקיום של מרבית צורות החיים על פני כדור הארץ" הסבירו משפט זה.

3. " היצורים החיים הקדמונים ביותר שהמאובנים שלהם נמצאו הן אצות כחוליות וירוקיות (יצורים חד-תאיים פרימיטיביים שמהווים את אבות כל הצומח) ". מה יכולה להיות הסיבה שדווקא יצורים אלה היו הראשונים?

4. צמחים המבצעים פוטוסינתזה מייצרים לעצמם את מזונם ולכן מכונים אוטוטרופים, ואילו אורגניזמים שניזונים מיצורים חיים אחרים נקראים הטרוטרופיים.

הקיפו בעיגול את התשובה הנכונה במשפט שלפניכם והסבירו את בחירתכם: ללא הזנה אוטוטרופית/הטרוטרופית לא יוכלו להתקיים יצורים חיים ואילו ללא הזנה אוטוטרופית/הטרוטרופית יתקיימו יצורים חיים.

5. יש חוקרים המשערים שהאורגניזמים הראשונים היו יצורים חד-תאיים פרוקריוטיים, שבין היתר, ניזונו מיצורים פרוקריוטיים קטנים מהם על ידי "בליעתם" בתהליך פגוציטוזה. משערים שלא כל התאים שנבלעו נעכלו על ידי התא הטורף – מקצתם נשארו בתוכו והפכו לאברונים ה"חיים" עם התא הטורף בסימביוזה הדדית. על פי תאוריה זו, הכלורופלסט היה תא פרוקריוטי קדום שעשה תהליך פוטוסינתזה, והפך לאברון המבצע פוטוסינתזה בתא הטורף. בין הממצאים התומכים בהשערה זו:

א. בכלורופלסטים יש מולקולת DNA טבעתית שאינה מוקפת בקרום

ב. הכלורופלסטים מתרבים בתא באופן עצמאי.

הסבירו איך ממצאים אלו תומכים בתאוריה שכלורופלסטים היו פעם אורגניזמים עצמאיים.

6. בכתבה מתוארות רמות ארגון שונות שקשורות לתהליך הפוטוסינתזה. השלימו את הטבלה הבאה:

רמת הארגון	החלק
	הצמח השלם
	עלה
תא	
אברון	
	כלורופיל



## קראו את הכתבה שבקישור הבא, וענו על השאלות הבאות:

[כך בנויה המערכת המאפשרת חיים על פני האדמה](#) (2003) מרית סלווין, כתבה באתר הידען

7. שני מבנים חלבוניים ענקיים "מערכת אור א" ו"מערכת אור א'". אחראים על תהליכי הפוטוסינתזה מערכת אור א' אחראית על יצירת הגלוקוז ועל שימור האנרגיה שנקלטת מהשמש; מערכת אור א' משתמשת באנרגיית האור לצורך ביקוע מולקולות המים שמשתתפות בתהליך שחרור החמצן. המבנה המולקולרי של "מערכת אור א'" פוענח לראשונה בשנת 2003 על ידי פרופ' נתן נלסון ופרופ' פליקס פרולוב מאוניברסיטת תל-אביב.

תארו את השלבים שנדרשו לחוקרים על מנת לפענח את המבנה המולקולרי של "מערכת אור א'".

8. הבנת המבנה של "מערכת אור א'" תאפשר הבנה טובה יותר של תהליכים המתרחשים בצמח ויכולה לעזור בפיתוח עתידי של מערכת המחקה את התהליך באופן מלאכותי. החוקרים מקווים שבאמצעות התקנים ננו-טכנולוגיים ניתן יהיה בעתיד ליצור אנרגיה חלופית נקייה וזמינה בהשראת המבנים ביולוגיים הקיימים בטבע (מימיקרי).

א. הציעו רעיונות אפשריים לשימוש בהתקנים ננו-טכנולוגיים ליצור אנרגיה חלופית על בסיס המבנים אשר בכלורופלסטים. היכן ניתן ליישם טכנולוגיה כזו?

ב. מה יכולים להיות היתרונות של שימוש במקור אנרגיה זה על פני מקורות האנרגיה הנפוצים היום כמו שריפת דלקים, גז, פחם וכו'..?



## ביטוי של חלבון רקומביננטי בצמחים

### פעילות תחרותית בקבוצות בנושא של הנדסה גנטית

**מטרת הפעילות:** במסגרת פעילות זו יתרגלו התלמידים את הנושא של הנדסה גנטית ובאופן ספציפי יותר יתנסו בשלבים הנדרשים לביטוי חלבון רקומביננטי בצמחים. כמו כן יתרגלו התלמידים את הנושא של תורשה מנדלית. פעילות זו מתאימה כתרגול חווייתי המסכם את הנושא לאחר שנלמד בכיתה. **זמן דרוש:** שיעור כפול של כ 90 דק'.

**ציוד:** פתקים בהם ההוראות והחידות של השלבים השונים.

### מהלך הפעילות:

פעילות זו היא חידון בשלבים הבנוי בהתאם לשלבים הנדרשים כדי לבטא חלבון רקומביננטי בתרבית תאי צמחים. על מנת לעבור כל שלב, חייבים לפתור נכונה את השלב הקודם. ניתן לבצע את הפעילות בקבוצות קטנות של 4-5 תלמידים המתחרות זו בזו, או בשתי קבוצות גדולות המתחרות זו בזו – כאשר מספר קטן של תלמידים מתוך כל קבוצה אחראי על שלב אחר בחידון, על מנת שכולם יוכלו להשתתף. הפעילות מתחילה בסיפור רקע שיקבלו התלמידים שמוביל אותם למשימה הראשונה. אחר-כך המשימות שיקבלו התלמידים לפי הסדר.

### הרקע

בתור חוקרים מתחילים, קיבלתם לידיכם דף מידע מפרופסור לגנטיקה שרוצה לקבל אתכם לעבודה. הפרופסור ציין שמדובר במשפחה שבאה אליו לייעוץ ולצערו אין לו זמן לטפל בנושא כך שהוא צריך את עזרתכם. במשפחה יש אבא ואמא בריאים לחלוטין להם 3 ילדים. בן אחד בריא לחלוטין, בת אחת בריאה לחלוטין ובן נוסף שלאחרונה התאשפז בבית החולים בגלל כאבים חזקים בבטן. בבית החולים התגלה כי הטחול והכבד שלו מוגדלים וכן ספירת הדם שלו נמוכה (מספר תאי הדם שלו נמוך מהנורמה). בבדיקה של שושלת המשפחה התברר שגם לסבתא (אם האב) יש תסמינים דומים, אך אלו הופיעו בשלב מאוחר יחסית בחייה, במקביל להופעת אלצהיימר, כך שמעולם לא נבדקה. קיבלתם לידיכם את שושלת המשפחה כפי שצייר הפרופסור לאחר פגישתו עימם. הפרופסור ציין כי הוא רוצה שתגלו מהו הגן האחראי למחלה על מנת שבמידת האפשר יהיה ניתן לייצר חלבון רקומביננטי תקין במקום החלבון הפגום, אותו תזריקו לבן החולה וכן לשאר החולים שימצאו בעקבות החקירה שלכם וכך הם ירפאו. כדי לעשות זאת עליכם לעבור מספר שלבים, כאשר הצלחה בכל שלב חיונית למעבר לשלב הבא:

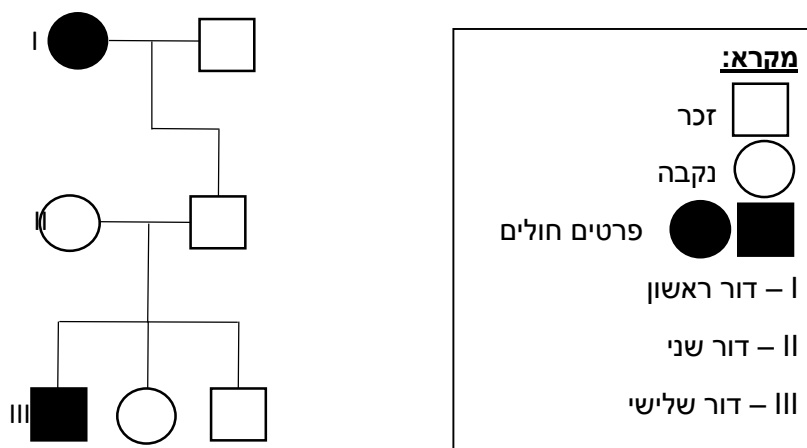
1. זיהוי דרך ההורשה של המחלה.
2. זיהוי הגן הגורם למחלה והמוטציה בגן.
3. יצירת דנ"א רקומביננטי – החדרת הגן התקין לפלסמיד.
4. הכנסת הפלסמיד לתאי חיידקים (טרנספורמציה).
5. הדבקת תאי צמח בחיידקים, ברירת התאים שקיבלו את הדנ"א הרצוי והפקת החלבון ממנו.

### שלב א' – זיהוי דרך ההורשה

התבוננו בשושלת המצורפת להלן והסיקו מהי דרך ההורשה של המחלה המתוארת.

1. אוטוזומלית דומיננטית.
2. אוטוזומלית רצסיבית.
3. הורשה בתאחיזה ל X.
4. הורשה בתאחיזה ל Y.

\*\* אוטוזום = כרומוזום שאינו כרומוזום מין.



הגישו את תשובתכם למורה בליווי הסבר קצר לתשובה. רק עם תשובה נכונה בליווי הסבר מתאים תוכלו להתקדם לשלב הבא.

### שלב ב' – זיהוי הגן הגורם למחלה והמוטציה בגן.

כל הכבוד! הפרופסור גאה בכם! מסתבר שהגיעו אליו לאחרונה מספר משפחות נוספות עם סיפור דומה וגם במשפחות אלו דגם ההורשה היה דומה. עכשיו, כשאין ספק שמדובר בהורשה גנטית, של אלל רצסיבי, צריך למצוא את הגן האחראי למחלה. הפרופסור לקח דגימות דם ממספר גדול של משפחות בהן היו פרטים חולים במחלה, הפיק מהדם דוגמאות של דנ"א ושלה אותן לריצוף. לאחר הריצוף, בעזרת הידע הנרחב שלו בגנום האדם, הצליח הפרופסור לצמצם את רשימת הגנים המועמדים לשניים. לפניכם מוצגים בטבלה שני הגנים הללו ורצף הבסיסים שלהם כפי שנמצא בפרטים בריאים ובפרטים חולים. שימו לב כי לא בכל הפרטים המשתייכים לאותה קבוצה רצף הבסיסים הוא בדיוק אותו דבר. עם זאת, שונות זו יכולה לבוע משונות שקיימת בין בני האדם ואיננה קשורה למחלה. עליכם לזהות את השינויים המשותפים בקבוצת החולים ואשר יכולים לגרום למחלה. בנוסף, שימו לב כי בקבוצת החולים יכולות להיות מוטציות שונות בגן הגורמות כולן למחלה, במידה והן מביאות להשפעות דומות. \* יש לשים לב כי מדובר רק במקטע קצר מתוך כל גן בו אובחנו מספר שינויים. הקידוד לחומצות אמיניות



של מקטעים אלו מתחיל מהבסיס הראשון. כלומר שלשת הבסיסים הראשונה משמאל היא זו שתקודד לחומצה האמינית הראשונה של המקטע. אתם יכולים להיעזר בטבלה הבאה של הקוד הגנטי.

אות שנייה

		U	C	A	G		
אות ראשונה	U	UUU } פניל UUC } אלנין UUA } לאוצין UUG } לאוצין	UCU } UCC } סרין UCA } UCG }	UAU } טירוזין UAC } פסק UAA } פסק UAG } פסק	UGU } ציסטין UGC } פסק UGA } פסק UGG } טריפטופן	U	C
	C	CUU } לאוצין CUC } לאוצין CUA } לאוצין CUG } לאוצין	CCU } פרולין CCC } פרולין CCA } פרולין CCG } פרולין	CAU } היסטידין CAC } היסטידין CAA } גלוטמין CAG } גלוטמין	CGU } ארגינין CGC } ארגינין CGA } ארגינין CGG } ארגינין	U	C
	A	AUU } איזולאוצין AUC } איזולאוצין AUA } איזולאוצין AUG } מתיונין	ACU } טריאנונין ACC } טריאנונין ACA } טריאנונין ACG } טריאנונין	AAU } אספרגין AAC } אספרגין AAA } ליזין AAG } ליזין	AGU } סרין AGC } סרין AGA } ארגינין AGG } ארגינין	U	C
	G	GUU } ולין GUC } ולין GUA } ולין GUG } ולין	GCU } אלנין GCC } אלנין GCA } אלנין GCG } אלנין	GAU } חמוצה GAC } אספרטית GAA } חמוצה GAG } גלוטמית	GGU } גליצין GGC } גליצין GGA } גליצין GGG } גליצין	U	C
						A	G

הגן	רצפים גנטיים אופייניים בפרטים בריאים	רצפים גנטיים אופייניים בפרטים חולים
גן מס' 1	ATGCTGCCTGATGAGTTCGGATCCCC CGGGCAGTAA	ATGCTGCCTCATGAGTTCGGATCCCC CGGGCAGTAA
גן מס' 2	ATGCCCTAGGGCCACTTCGGGTTTCC CATAGCTTAA	ATGCCCTAGGGGACACTTCGGGTTTCC CATAGCTTAA



עליכם לבחור מבין האופציות הבאות את שילוב האופציות הנכון של:

1. הגן הבעייתי הגורם למחלה
2. המוטציה בגן הגורמת למחלה.
3. מספר חומצות האמינו המקודדות מהרצף התקין.

בכל עמודה רק אחת מהמשבצות נכונה. בכל משבצת ישנה אות. רק השילוב הנכון של 3 אותיות יוכל להביא אתכם לשלב הבא. (האות הראשונה היא של המשבצת הנבחרת בעמודה הכי ימנית אח"כ בעמודה האמצעית ולבסוף השמאלית). את הקוד שקילתם יש להציג למורה כדי לקבל את השלב הבא.

הגן הגורם למחלה	המוטציה הגורמת למחלה	מספר חומצות האמינו המקודדות מהרצף התקין
גן מס' 1 (G)	שינוי של קודון פסק לחומצה אמינית (A).	11 (A)
גן מס' 2 (F)	שינוי של חומצה אספרטית לחומצה אמינית אחרת (B).	12 (D)
	שינוי בסיסים בחומצה האמינית פרולין (C).	10 (H)

### שלב ג' - הכנסת הגן לוווקטור

מזל טוב! הצלחתם למצוא את הגן האחראי למחלה – GBA. לאחר מחקר מעמיק גיליתם כי גן זה מקודד לאנזים הנקרא גלוקוסרברוזידאז. אנזים זה אחראי לפירוק שומנים כך שבמצב שהוא חסר או מתפקד בצורה לקויה, אותם שומנים שאמורים להתפרק ע"י האנזים, מצטברים באברים פנימיים כמו כבד, טחול, מח העצם ומערכת העצבים, נהיים רעילים וגורמים למחלות הקשורות לאברים אלו.

כעת משאתם יודעים שמדובר באנזים, התעודדתם כיוון שאולי ניתן להזריק את האנזים התקין לחולים וכך לרפא אותם!

לשם כך עליכם להפיק את החלבון. כדי לעשות זאת, בשלב הראשון עליכם להכניס את רצף הדנ"א המקודד לאנזים לתוך ווקטור, פלסמיד, ולפלסמיד זה לעשות טרנספורמציה לחיידק המתאים (הכנסה של הפלסמיד לתוך תאי החיידקים). הפלסמידים הם מולקולות מעגליות של דנ"א המשוכפלות בתא החיידק באופן עצמאי ומכילות בדרך כלל גנים המקנים יתרון חשוב לחיידק. יכולים להיות מאות עותקים של פלסמיד מסוים בתוך תא חיידק בודד המאפשרים רמת ביטוי גבוהה של הגנים הנמצאים בו.





רצף זה הוא פלינדרומי ולכן הרצף של גדיל 1 בקריאה משמאל לימין זהה לרצף של גדיל 2 (הגדיל המשלים) בקריאה מימין לשמאל. על כן האנזים יבצע 2 חיתוכים, אחד בכל גדיל, עפ"י הרצף שהוא מכיר.

זכרו מידע זה בפתרונכם.

רשימת אנזימי הריסטרקציה:

BamHI: G-GATCC

SmaI: CCC-GGG

EcoRI: G-AATTC

NotI: GC-GGCCGC

XbaI: T-CTAGA

לאחר שזיהיתם את האנזים הדרוש לחיתוך, הכנסתם למבחנה אחת את רצף הדנ"א שלכם ואת אנזים הריסטרקציה, למבחנה אחרת את הפלסמיד עם אנזים הריסטרקציה, ושמתם את המבחנות בטמפ' המתאימה לפעולת האנזים. לאחר שהסתיימה פעולת החיתוך הכנסתם את רצף הדנ"א החתוך, המכיל את הגן התקין, ואת הפלסמיד החתוך למבחנה אחת ביחד עם האנזים ליגאז אשר יכול לחבר קצוות חתוכים של בסיסי דנ"א כאשר הבסיסים משלימים זה את זה. להלן נתון רצף הגן (גדיל 1) והגדיל המשלים שלו. עליכם להשלים רצף של 9 בסיסים בשני הגדילים, משני צידי המקטע, שיתקבל לאחר הליגציה, כלומר לאחר הכנסת המקטע לפלסמיד. סמנו בצבע אחד בסיסים שמקורם במקטע הדנ"א שהכנסת (זה המכיל את הגן) ובצבע אחר את הבסיסים שמקורם מהפלסמיד.

גדיל 1 - **ATGCTGCCTGATGAGTTCCGGATCCCCCGGGCAGTAA**

גדיל 2 – TACGACGGACTACTCAAGCCTAGGGGGCCCGTCATT

על מנת לעבור לשלב הבא, עליכם לפענח את הקוד המורכב מחלק מהאותיות אותם השלמתם:

אות ראשונה – הבסיס הראשון שמקורו בפלסמיד, שהשלמתם מימין לרצף של גדיל 1 (ספרו את הבסיסים מהבסיס הראשון שאחרי סוף הרצף הנתון ימינה).

אות שניה – הבסיס השני שמקורו במקטע הדנ"א המכיל את הגן, שהשלמתם מימין לרצף של גדיל 2 (ספרו את הבסיסים מהבסיס הראשון שאחרי סוף הרצף הנתון ימינה).

אות שלישית – הבסיס השלישי שמקורו במקטע הדנ"א המכיל את הגן, שהשלמתם משמאל לרצף של גדיל 1 (ספרו את הבסיסים מהבסיס הראשון שלפני תחילת הרצף הנתון שמאלה).



אות רביעית – הבסיס החמישי שמקורו בפלסמיד, שהשלמתם משמאל לרצף של גדיל 2 (ספרו את הבסיסים מהבסיס הראשון שלפני תחילת הרצף הנתון שמאלה). את הקוד שהתקבל הגישו למורה. במידה וקיבלתם את הקוד הנכון תקבלו את המידע להמשך המשימה.

### שלב ד' – טרנספורמציה לחיידקים

כל הכבוד! עוד רגע ותוכלו לרפא את החולים שלכם!

כעת כדי שתוכלו להפיק את החלבון, עליכם ראשית להכניס את הפלסמיד המהונדס לחיידק המתאים. חיידק זה הינו אגרוֹבַקטֵריום, אשר גורם לגידולים בצמחים. לחיידק זה יש יכולת להעביר דנ"א אל תאי הצמח, וכך הדנ"א שיעבור מהחיידק יבוטא בתא הצמחי ע"י שימוש במערכות התא של הצמח לתעתוק ותרגום. כדי להכניס את הפלסמיד לחיידק, יש ליצור חורים קטנים בקרום תא החיידק. אחת השיטות לעשות זאת היא ע"י heat-shock – העברת החיידקים לטמפ' גבוהה לזמן קצר ומיד לאחר מכן העברתם לקרח. באופן זה קרום החיידקים נפתח רק מעט, מספיק על מנת להכניס את הפלסמיד מצד אחד, ולא יותר מידי על מנת שהחיידקים יוכלו אח"כ להתאושש. כדי שיתאוששו יש לגדל את החיידקים במצע נוזלי מתאים ובטמפרטורה מתאימה. \*שימו לב שחיידקים אלו גדלים בתאי צמחים. חשבו על סביבות הגידול של צמחים שאתם מכירים ועל תקופת הצמיחה והפריחה שלהם במהלך השנה ונסו לשער בהתאם מהי הטמפ' האופטימאלית.

פרוטוקול הגידול של החיידקים התערבב עם מסמכים אחרים וכעת עליכם למצוא מהטבלה הבאה את צירוף הנתונים הנכון שיביא לגידול מוצלח של החיידקים שקיבלו את הפלסמיד (בכל עמודה עליכם לבחור רק אופציה אחת הנכונה ביותר. עבור כל משבצת שתבחרו ישנה אות מייצגת, כך שבסופו של דבר יתקבל קוד בן 3 אותיות בו האות הראשונה היא מהעמודה הכי ימנית, השנייה מהאמצעית והשלישית מהשמאלית):

תכולת מצע נוזלי	טמפרטורה (מעלות צלזיוס)	PH
מים (H)	28 (P)	3 (B)
מים וסוכר (S)	37 (H)	7 (A)
מים, סוכר, ח.אמינו וויטמינים (C)	5 (C)	10 (C)
מים וויטמינים (B)	43 (L)	12 (D)

הציגו למורה את הקוד שהתקבל על מנת להמשיך לשלב הבא והאחרון.

### שלב ה' – הדבקת תאי הצמח

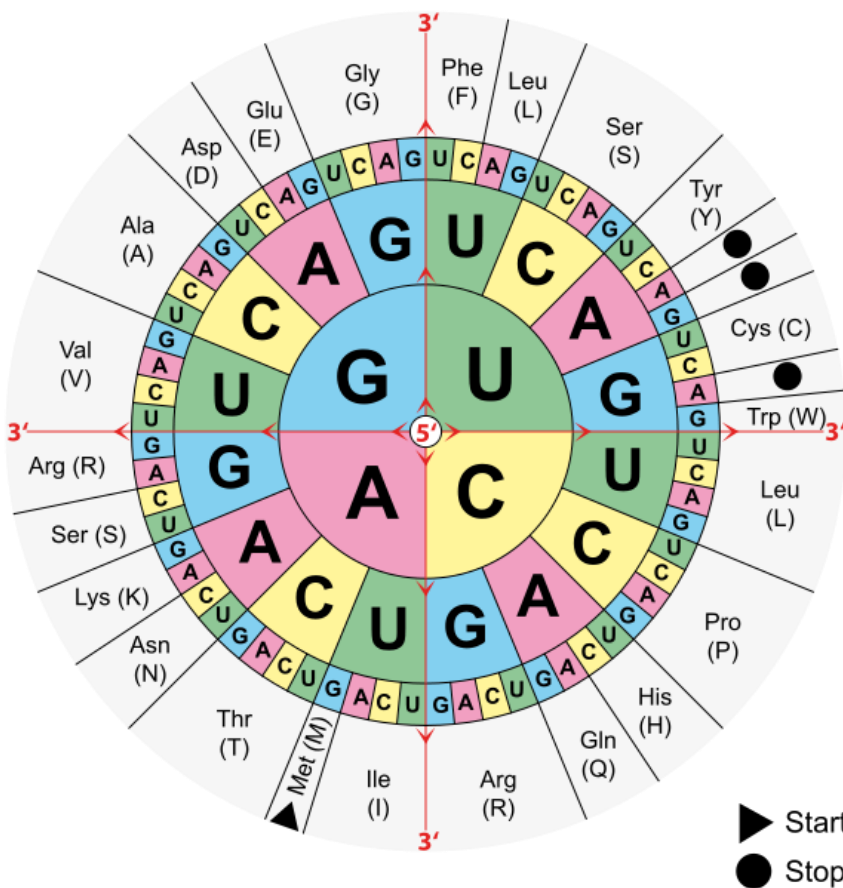
כעת עליכם להדביק את תאי הצמח בחיידקים ולגדל את תאי הצמח בתרבית כך שתוכלו להפריד בין תאים שקיבלו את מקטע הדנ"א המבוקש לאלו שלא. שימו לב שהפרדה זו הינה חיונית כיוון שתהליך

הטרנספורמציה לחיידקים כמו גם תהליך העברת הדנ"א מהחיידק לתא הצמח מתרחשים ביעילות נמוכה יחסית, ולכן מרבית התאים לא יקבלו את הפלסמיד. איזו מבחנה מהבאות מכילה את צירוף התנאים ההכרחי על מנת לקבל רק תאי צמח שמכילים את הדנ"א הרצוי? בתחתית כל מבחנה יש מילה בת 4 אותיות, רשום את האותיות של המבחנה המתאימה ושמור להמשך המשימה.

	
	
- מים וחומרי הזנה לצמח כמו תרכובות חנקן והורמונים. - אמפיצילין.	- מים וחומרי הזנה לצמח כמו תרכובות חנקן והורמונים.
PROS	ELAL
- מים וחומרי הזנה לצמח כמו תרכובות חנקן והורמונים. - אמפיצילין.	- מים וחומרי הזנה לצמח כמו תרכובות חנקן והורמונים.
ELEL	PROT

לאחר שגידלתם את תאי הצמח במבחנה המתאימה, ביקשתם מהפרופסור לו את עוזרים להשתמש

בציוד המשוכלל שלו, בעזרתו ניתן להפיק את החלבונים שיוצרו בתרבית תאי הצמח וכן לבדוד את החלבון הרצוי, במקרה זה האנזים גלוקוסרברוזידאז. לצערכם הפרופסור ניצל את ההזדמנות כדי להפיק עוד כמה חלבונים וסימן את המבחנות בהם יש את החלבונים באותיות שאינכם יודעים מה משמעותן. מכיוון שהפרופסור בדיוק טס לחו"ל ואינו זמין, אתם צריכים למצוא את המבחנה המכילה את החלבון שלכם. לשם כך עליכם לתרגם את רצף הדנ"א של הגן לרצף ה. האמינו המתקבל ממנו, וכך תוכלו



להשוות עם הרצפים של החלבונים במבחנות השונות. תוכלו להיעזר במפת הקוד הגנטי המצורפת. האות הראשונה של הקוד בעיגול הפנימי ביותר, אח"כ האות האמצעית ולבסוף האות השלישית. בעיגול הכי חיצוני רשומה החומצה האמינית המתקבלת ובסוגריים האות המייצגת חומצה אמינית זו

:

**תיאור המבחנות המכילות את החלבונים**

סימון המבחנה	רצף ח.אמינו של החלבון במבחנה
DSO	M-L-P-D-E-F-G-S-P-G-Q-Y
YSO	M-L-P-D-E-F-G-S-P-G-Q
YSD	L-P-D-E-F-G-S-P-G-Q
YFP	M-L-P-E-D-F-G-S-P-G-Q

כדי לקבל את התשובה האחרונה עליכם לחבר את 4 האותיות מהשלב הראשון של המשימה עם 3 האותיות המסומנות על מבחנת החלבון שבחרתם. את המילה שהתקבלה הגישו למורה.

**סיכום - הצלחה במשימה**

מצוין! הצלחתם להכין את התרופה **!ELELYSO**

תרופה זו מיוצרת כיום באופן מסחרי ע"י חברת פרוטליקס על בסיס מחקר פורץ דרך של ד"ר יוסף שאליתאל ומיוצרת, בדיוק כפי שאתם הכנתם, בתרבויות תאי צמחים (תאי גזר). תרופה זו מחליפה כאמור את האנזים גלוקוסרברוזידאז (GCD) שהינו פגום אצל החולים במחלת גושה. מחלת הגושה הינה מחלה אוטוזומאלית רצסיבית בעלת אחוז נשאים גבוה באוכלוסייה היהודית אשכנזית (כ 1 ל 14). ישנם 3 סוגים של מחלת הגושה הנבדלים ביניהם ברמת החומרה של המחלה וזמן הופעתה. בסוג 1 הנפוץ ביותר, אין פגיעה במערכת העצבים והוא יכול להופיע מוקדם בילדות או בחיים הבוגרים. סוגים 2 ו-3 הם חמורים יותר כיוון שהם פוגעים במערכת העצבים, אך הם גם פחות נפוצים. חלק מהתסמינים כוללים גם את התסמינים כפי שתוארו בחלק הראשון של המשימה – טחול וכבד מוגדלים וספירת דם נמוכה. בשנת 2012 אושרה לשימוש תרופת ה-elelyso ע"י מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA), ומחקרים קליניים ראשונים כבר הראו את ההשפעות החיוביות של התרופה על מבוגרים החולים במחלה, כמו גם על ילדים: ירידה בגודל הממוצע של הטחול והכבד ועליה ברמות ההמוגלובין ומספר

הטסיות. כלומר, מדדים אלו שבד"כ אינם תקינים בחולים בגושה מסוג 1, הראו שיפור ורמתם הייתה קרובה יותר לרמה התקינה.

### תשובון והערות למורה

#### חלק א' – תשובה: 2 – אוטוזומלית רצסיבית.

בשושלת ניתן לראות שהופעת המחלה מדלגת על דור – דבר האופייני לצורת הורשה רצסיבית. האלל הפגום חייב להיות גם בדור השני על מנת לעבור לנכד בדור השלישי. אם היה מדובר באלל דומיננטי – היינו רואים גם חולים בדור השני של ההורים. בנוסף, לא יכול להיות שמדובר בהורשה בתאחיזה ל Y כיוון שהסבתא, נקבה הייתה חולה גם כן. ניתן לשלול גם הורשה בתאחיזה ל X: אם זו הורשה דומיננטית בתאחיזה ל X גם כאן היינו מצפים למצוא חולה בדור השני מאותה סיבה ששללנו הורשה אוטוזומלית דומיננטית. אם מדובר בהורשה בתאחיזה ל X רצסיבית, זה אומר ששני כרומוזומי ה X הם בעלי אללים פגומים אצל הסבתא, ועל כן היינו מצפים לראות שגם בנה בדור השני חולה כיוון שיש לו רק כרומוזום X אחד אותו הוא קיבל מאמו.

חלק ב' – הקוד הנכון המתקבל: **GBA**. להלן מצורפת הטבלה שהוצגה לתלמידים כאשר שינויים שהוכנסו בין הרצפים השונים מודגשים. באדום מסומן הגן הגורם למחלה והשינויים הגורמים לשינוי בח. אמינית – ועל כן אלו הם השינויים הגורמים למחלה.

הגן	רצפים גנטיים אופייניים בפרטים בריאים	רצפים גנטיים אופייניים בפרטים חולים
גן מס' 1	ATGCTGCCTGATGAGTTCGGATCCCC GGGCAGTAA	ATGCTGCCTCATGAGTTCGGATCCCC GGGCAGTAA
	ATGCTGCCTGACGAGTTCGGATCCCC GGGCAGTAA	ATGCTGCCTAATGAGTTCGGATCCCC GGGCAGTAA
	ATGCTGCCTGATGAGTTCGGATCCCC GGGCAGTAG	ATGCTGCCTGCTGAGTTCGGATCCCC GGGCAGTAG
גן מס' 2	ATGCCCTAGGGCCACTTCGGGTTTCCC ATAGCTTAA	ATGCCCTAGGGCCACTTCGGGTTTCCCT ATAGCTTAA
	ATGCCCTAGGGCCACTTCGGGTTTCCC ATAGCTTAG	ATGCCCTAGGGCCACTTCGGGTTTCCC ATAGCTTAG
	ATGCCCTAGGGTCACTTCGGGTTTCCC ATAGCTTAA	ATGCCCTAGGGACACTTCGGGTTTCCC ATAGCTTAA

דגשים למורה: יש לשים לב כי שלב זה יכול להיות מעט מאתגר וידרוש הכוונה.



- הגן האחראי למחלה הוא גן מס' 1. בגן זה ניתן לראות כי בכל הרצפים של הפרטים החולים ישנה מוטציה באותה חומצה אמינית (החומצה האמינית הרביעית, שבפרטים הבריאים היא חומצה אספרטית) הגורמת לשינוי של החומצה האמינית – כל פעם לחומצה אמינית אחרת.
- גם בגן מס' 1 וגם בגן מס' 2 בקבוצות הפרטים הבריאים יש הבדלים מודגשים בין הרצפים, אך מהסתכלות בקוד הגנטי, ניתן לראות ששינויים אלו אינם מביאים להחלפת החומצה האמינית. שינויים דומים יש גם בגן מס' 2 בקבוצת החולים – כלומר שינויים שאינם מביאים לשינוי בחומצה אמינית ולכן הם אינם הגורם למחלה.
- אם יש תלמידים מתקדמים, הם יכולים לטעון שגם גן מס' 2 יכול לגרום למחלה, במידה והשינוי בבסיסים שאמנם לא משפיע על רצף ה. האמינו ישירות עדיין ישפיע על החלבון הסופי במידה ולמשל הוא משפיע על אתרי שחבור. לחלופין יכולים לטעון שהוא יכול להשפיע על רמות ביטוי הגן על ידי שינוי באתר בקרה. אם עניין זה לא עלה במהלך המשימה אפשר לשקול להעלות אותו בדיון בסוף המשימה. אם אכן הועלתה טענה כזו – הדבר אכן נכון, אך מה שעדיין מוכיח ללא צל של ספק שלא מדובר בגן 2 הוא שהרצף השני בפרטים הבריאים ובפרטים החולים הוא זהה לחלוטין. לא ייתכן שאותו רצף דנ"א בדיוק פעם אחת גורם למחלה ופעם אחת לא (בהנחה שהפגם מתרחש ברמת הבסיסים בדנ"א).
- אם התלמידים מתקשים יש לכוון אותם בשלבים: 1. האם יש שינויים שסביר יותר שיגרמו למחלה משינויים אחרים? (כן, שינויים המביאים לשינוי בח.אמינית). 2. איפה אתם רואים שינויים בח.אמינית? 3. האם השינויים הללו בעלי תוצאה דומה?

## שלב ג'

### 1. האנזים החותך: **EcoRI: G-AATTC**

אנזים זה הוא היחיד שקיים גם בפלסמיד וגם בגן משני צדדיו ולא בתוך הגן, כך שכל הגן יישאר שלם לאחר החיתוך.

### 2. הקוד המתקבל: **ATTC**

**AGAGAAATTCATGCTGCCTGATGAGTTCGGATCCCCCGGGCAGTAAGAATTCTT**

A - גדיל 1

**TCTCTTAAGTACGACGGACTACTCAAGCCTAGGGGGCCCGTCATTCTTAAGAAT**

– גדיל 2.

האותיות באדום וכחול הם מה שהתלמידים צריכים להשלים, כאשר באדום – אלו בסיסים שמגיעים ממקטע הדנ"א שהוכנס ומכיל את הגן ואילו בכחול אלו בסיסים שמגיעים מהפלסמיד. האותיות עם הקו מתחת הן אלו שעל התלמידים לבחור כדי להשלים את הקוד.

אם יש צורך, ניתן להציג לתלמידים על הלוח את הרצף של שני הגדילים שקיבלו ולהראות כ"מקומות ריקים" את המקומות של הבסיסים שהם צריכים להשלים. כלומר:

\_\_\_\_\_ATGCTGCCTGATGAGTTCCGGATCCCCCGGGCAGTAA\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ - גדיל 1

\_\_\_\_\_TACGACGGACTACTCAAGCCTAGGGGGCCCGTCATT\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ - גדיל 2

הקווים התחתונים מייצגים את המקומות הריקים שעליהם להשלים.

### שלב ד'

הקוד המתקבל: **CPA**.

### שלב ה'

1. המילה המתארת את המבחנה הנכונה: **ELEL**.

המבחנה הנכונה היא הימנית כיוון שגם מכילה את המים וחומרי ההזנה, גם אמפיצלין – שיברור תאים שקיבלו את הדנ"א וגם הפנס מראה שתאים אלו גודלו באור.

2. המבחנה המכילה את החלבון הנכון: **YSO**.

3. בחיבור 4 האותיות מחלק 1 עם 3 האותיות מחלק 2 מתקבלת המילה: **ELELYSO**.



## גילוי הקשר בין חיידקי המעי והתגובה למזון. פרופ' ערן סגל ופרופ' ערן אלינב.

בפעילות זו התלמידים יצפו בסרטון קצר העוסק ב"[תזונה אישית](#)" המושפעת מחיידקי המיקרוביום שלנו. ולאחריו יחקרו בעצמם את התרומה הרבה של החיידקים לבריאותנו.

מה יעלה יותר את רמת הסוכר בדם: סושי או גלידה? מתוך כתבתם "[הבדלים גדולים בתגובות הבין-אישיות למזון](#)". מסע הקסם המדעי/ מכון ויצמן

את תקציר המחקר ניתן למצוא במצגת המלווה את השעור [בקישור](#).

### הפעילות

כדאי כי הכיתה כולה תצפה בהרצאתם של פרופ' ערן סגל וד"ר ערן אלינב על תזונה אישית. ניתן לצפות במכשירי קצה עם אוזניות או להקרין בפני הכיתה כולה.

[קישור להרצאתם של פרופ' ערן סגל וד"ר ערן אלינב על תזונה אישית](#) (משך ההרצאה 80 דק').

ניתן לסרוק את הברקוד ולהכנס להרצאה.

התלמידים יכולים לבצע חקרשת קצר ולגלות בעצמם את ההיבטים הרבים בהם חיידקי המעיים תורמים לנו, בדפי הפעילות לתלמיד, תוכלו למצוא קישורים לכתבות המדגימות את חשיבותם והשפעתם של חיידקי המעיים עם ברקודים לסריקה עבור התלמידים.

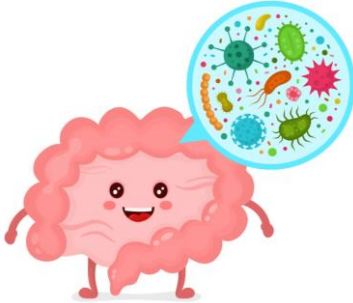
תוצר הפעילות היא עלון פרסום לחיידקי המעיים ותרומתם לבריאותנו. העלון יכול להיות בגרסה דיגיטלית או פוסטרים מודפסים (איתם אפשר ליצור תערוכה בית ספרית).

את התוצר הדיגיטלי ניתן ליצור במגוון רחב של פלטפורמות חינוכיות ברשת, אציין כאן מספר דוגמאות קלות לשימוש וחינוכיות:

- [Glogstre](#) - כלי המאפשר הכנת פוסטר דיגיטלי בו ניתן לשלב גם סרטוני יוטיוב מוטמעים, תמונות ועוד. ניתן להיעזר [במדריך למשתמש](#).
- [smore](#) - כלי המאפשר יצירה של עמוד מידע בסיסי בו ניתן לשלב קישורים, סרטונים ותמונות. ניתן להיעזר [במדריך למשתמש](#).
- [Sway](#) של אופיס 365. מתאים לתלמידים בעלי חשבון מייקרוסופט. ניתן להיעזר [במדריך למשתמש](#).

זו לא אשמתי, אלו החיידקים!

גילוי הקשר בין חיידקי המעי והתגובה למזון. פרופ' ערן סגל ופרופ' ערן אלינב.



דף פעילות לתלמיד

בתחילת השעור צפיתם בסרטון קצר העוסק ב"[תזונה אישית](#)"  
המושפעת מחיידקי המיקרוביום שלנו (ניתן לסרוק את הברקוד ולצפות בו שוב).



כעת פעלו אחר ההנחיות הבאות:

- התחלקו לקבוצות בנות 4-5 תלמידים.
- בחרו את אחד הנושאים שמעניינים אתכם בהקשר להשפעתם של חיידקי המעיים על גופנו.
- חקרו את הנושא שבחרתם וצרו עלון פרסום לחיידקי המעיים ותרומתם לבריאותנו. העלון יכול להיות בגרסה דיגיטלית או פוסטר מודפס.










בשלב הראשון, צפו בהרצאתם של פרופ' ערן סגל וד"ר ערן אלינב על תזונה אישית.  
[קישור להרצאתם של פרופ' ערן סגל וד"ר ערן אלינב על תזונה אישית](#) (משך ההרצאה 80 דק').



ניתן לסרוק את הברקוד ולהכנס להרצאה.



כתבות העוסקות בחשיבותם והשפעתם של חיידקי המעיים

ברקוד לסריקה	שם הכתבה וקישור	ברקוד לסריקה	שם הכתבה וקישור	
			<a href="#">החיידק שבתוכי .</a>	1
			<a href="#">משמינים שוב בגלל חיידקי המעיים .</a>	2
			<a href="#">להכניס את חיידקי המעיים לכושר .</a>	3
			<a href="#">כך חיידקי המעיים גורמים להשמנה .</a>	4
	<a href="#">כתבה נוספת בנושא.</a>		<a href="#">ממתיקים מלאכותיים וחיידקי המעיים.</a>	5
			<a href="#">חברת Better Air- ביומימקרי בהשפעת חיידקי המעיים</a>	6
	<a href="#">אתר פרויקט המיקרוביום האנושי (באנגלית)</a>		<a href="#">פרויקט המיקרוביום האנושי</a>	7

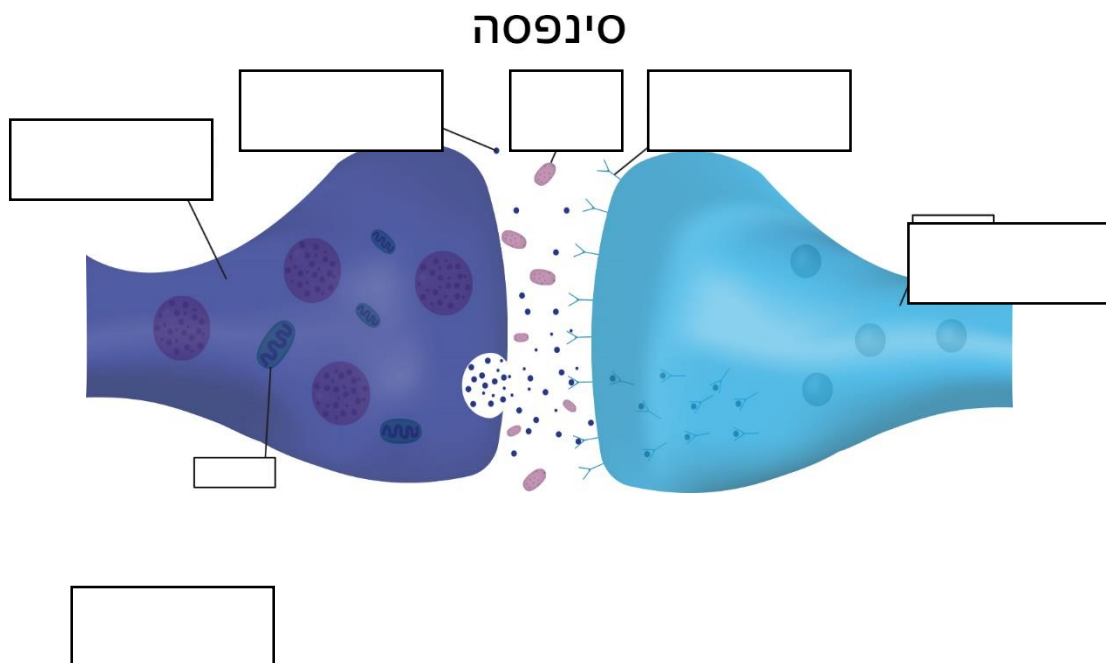
## אזילקט- תרופה ישראלית למחלת הפרקינסון

ממחקר בסיסי, דרך השלבים השונים של פיתוח תרופה ועד לחולה

מחלת פרקינסון (בעברית: רטט) נגרמת כתוצאה של מוות תאים יוצרי הניורטרנסמיטור דופמין במוח. החסר בדופאמין הוא הגורם לתסמינים של המחלה הכוללים רעד, נוקשות שרירים, איטיות ובעיות יציבה.

הדופמין הוא מוליך העצבי המשתתף בתהליכי העברה של האות בסינפסות. הוא מיוצר ומאוחסן בקצות הניורונים ומשחרר לסינפסות בעקבות דחף עצבי בתא העצב הקדם סינפטי. הדופמין ששחרר למרווח הסינפטי נקשר לקולטני דופמין אשר מעבירים את המידע בתא הפוסט סינפטי. בתום פעולת הדופמין הוא מפונה מהסינפסה על ידי אנזימים מפרקים או קליטה בחזרה של מולקולות אל תא העצב הקדם סינפטי ממנו הופרשו.

1. א. בתמונה מס' 1 מצוירת סינפסה. השלימו את שמות החלקים שבתמונה מתוך מאגר המושגים: מיטוכונדריה, עצב פוסט סינפטי, קולטן, ניורטרנסמיטור, עצב קדם סינפטי, אנזים מפרק.



- ב. הסבירו מדוע סילוק הניורטרנסמיטור הכרחי לפעילות תקינה של הסינפסה.  
 ג. מחלת הפרקינסון נגרמת עקב ירידה בכמות הדופמין שמשחרר מתאי עצב באזור מסוים במוח. הציעו מנגנונים אפשריים לטיפול תרופתי שיעזור לחולים במחלה.

אין כיום טיפול שיכול לרפא את מחלת הפרקינסון, אולם ניתן להביא לשיפור ניכר בתסמיני המחלה. הטיפול הוא בעיקר באמצעות תרופות שמעלות את רמת הדופמין במוח. פרופ' מוסה יודעים ופרופ' ג'והן פינברג מהטכניון פיתחו את התרופה אזילקט אשר מכילה חומר שהוא מעכב ייחודי ובלתי הפיך של האנזים שאחראי לפירוק של הדופמין. כך פירוק הדופמין איטי יותר וזמן השהות של הדופמין בקולטנים עולה. האזילקט נמצא יעיל פי 10-5 בעיכוב האנזים בהשוואה לתרופות אחרות.

התרופה הועברה ב-1986 לחברת "טבע" להמשך פיתוח. בשלבים מוקדמים של הפיתוח נבדקה השפעת התרופה על הישרדות של תאי עצב בתרבויות רקמה. בניסוי אחר במודל למחלת פרקינסון בבעלי חיים הראו שבמתן של אזילקט לעכברים וקופים חלה ירידה משמעותית בתסמיני המחלה בבעלי החיים.

השלב הראשון של הניסויים בבני אדם היה בדיקת בטיחות השימוש בתרופה במתנדבים בריאים ובמספר רב של חולים במחלת פרקינסון במרכזים רפואיים בארץ, באירופה ובארצות הברית. בכל המקרים הוכח שהטיפול נסבל היטב, תופעות הלוואי היו מעטות ודומות לקבוצת הפלצבו (קבוצת חולים המשתתפים במחקר ומקבלים תרופת דמי, כדור שאין בו תרופה) ולא נצפו תופעות לוואי חמורות.

השלב הבא היה לבדוק את יעילות התרופה והשפעתה על התסמינים התנועתיים (מוטוריים) של מחלת פרקינסון. ניסוי גדול לבדיקת יעילות ובטיחות התרופה התבצע במרכזים רפואיים רבים וכלל 404 חולי פרקינסון בשלב מוקדם. החולים חולקו אקראית לקבוצות שטופלו במשך 26 שבועות באזילקט או פלצבו. שיפור ניכר בתפקוד התנועתי ובאיכות החיים נצפה בקבוצת החולים שטופלו בתרופה. בשני מחקרים גדולים של אזילקט בחולים עם מחלה מתקדמת נמצאה הפחתה משמעותית בתסמיני המחלה, תלוית מינון, בחולים שטופלו באזילקט לעומת חולים שטופלו בפלצבו. התרופה נסבלה היטב ללא תופעות לוואי מיוחדות.

ב-2005 אושרה אזילקט לשימוש בארצות אירופה ובישראל וב-2006 אושרה על ידי מינהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA).

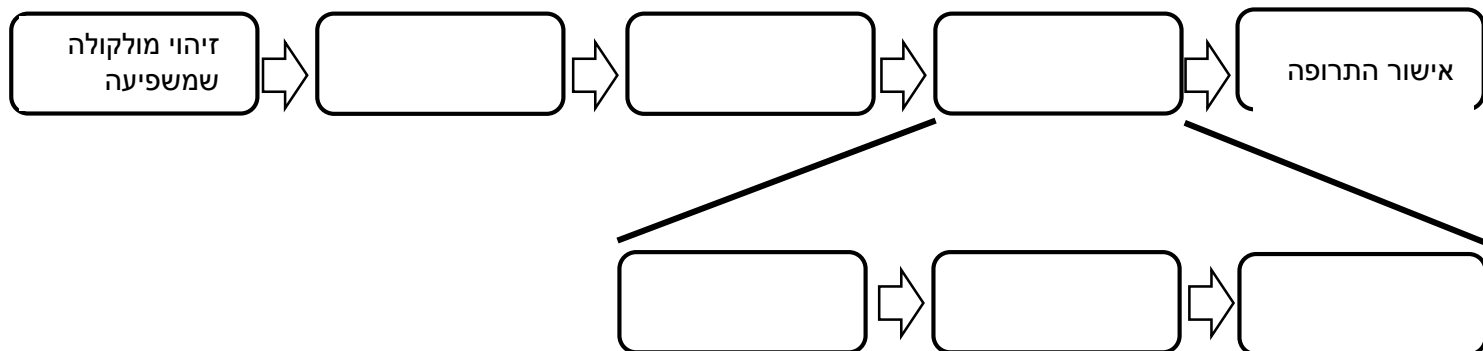
[צפו בסרטון וקראו על תהליך פיתוח תרופות בקישור הבא ממולקולה לתרופה – ניסויים קליניים](#)  
(2012) ארז גרטי סרטון וכתבה מלווה באתר מכון דוידסון.

וענו על השאלות הבאות:

2. א. השלימו את התרשים הבא המתאר את השלבים השונים בתהליך של פיתוח תרופה באמצעות המושגים הבאים:

שלב I: בטיחות השימוש בתרופה בבני-אדם, ניסויים קליניים, יעילות בחיות מעבדה, שלב III: יעילות התרופה בקבוצת גדולה של חולים בהשוואה לביקורת, יעילות בתרבויות תאים, שלב II: יעילות התרופה במספר מצומצם של חולים.

שלבי תהליך פיתוח תרופה

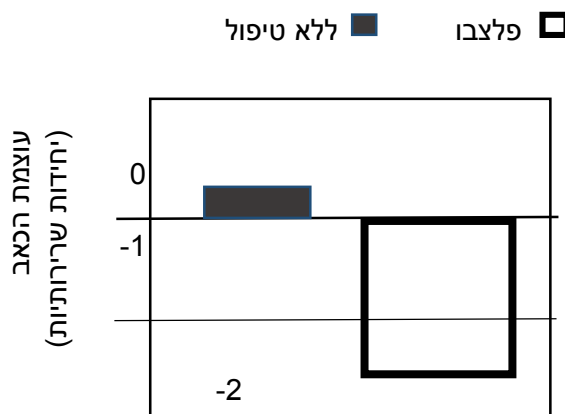


ב. בעזרת המידע שבקטע הקריאה השלימו את הטבלה הבאה המתארת את שלבי התהליך של פיתוח תרופת האזילקט לטיפול החולי פרקינסון.

<u>מה היו התוצאות</u>	<u>מה נבדק</u>	<u>השלב בפיתוח התרופה</u>
	חומר שהוא מעכב ייחודי ובלתי הפיך של האנזים שאחראי לפירוק של הדופאמין	זיהוי מולקולה שמשפיעה
	הישרדות תאי עצב בתרבית רקמה	
		יעילות בחיות מעבדה
	בטיחות בנבדקים בריאים	
אישור לשימוש באירופה ובארה"ב		אישור התרופה



אפקט פלצבו מתאר תופעה שבה יש הטבה בתסמינים עקב אמונה של החולה כי ניתנה לו תרופה מועילה. לפניכם תוצאות מחקר (גרף 1) שבדק את יעילות מתן תרופת פלצבו על ירידה בשיעור כאבים בחולים.



גרף 1: השפעת מתן פלצבו על עוצמת הכאב

3. א. מהי מסקנתכם מתוצאות המחקר על יעילות מתן פלצבו לחולים הסובלים מכאבים? נמקו את מסקנתכם תוך התייחסות לתוצאות הניסוי כמו שהן מופיעות בגרף מספר 1.
- ב. לאור תוצאות אלו הסבירו מדוע היה חשוב לטפל בפלצבו בקבוצות הביקורת של הניסויים הקליניים שבדקו את יעילות התרופה אזילקט.

תהליך של פיתוח תרופה הוא תהליך יקר, ארוך ורב שלבי. בממוצע כ- 900 מיליון דולר ו-15-12 שונות מחקר וניסויים נדרשים עד להוצאת תרופה חדשה לשוק. מילוני חומרים שונים נבדקים במעבדות מחקר ובחברות פיתוח תרופות ורק בודדים מהם עוברים בהצלחה את כל תהליכי הפיתוח ומגיעים כתרופה מאושרת לטיפול בחולים. ההצלחה של פיתוח התרופה אזילקט נבעה משיתוף פעולה בין גורמים שונים: פרופ' יודעים תרם את הידע הרחב שלו בבסיס הביוכימי של המחלה והתרופות למחלה, פרופ' פינברג שהביא את הרקע הפרמקולוגי של פיתוח תרופות ואנשים רבים בחברת "טבע" שהביאו לפיתוחה של התרופה מהמחקר האקדמי ועד לשיווק התרופה בעולם.

אזילקט ניתנת היום להרבה חולי פרקינסון ומשפרת את איכות החיים של החולים באופן משמעותי, היא גורמת לירידה ברעידות ולהפחתה בנוקשות של השרירים המאפשרים תנועתיות טובה יותר, עם פחות פגיעה ביציבה ובשווי המשקל. היא גם מאטה את קצב המוות של תאי העצב ואת התקדמות מחלת הפרקינסון.



## מקורות מידע

1. גילוני נילי (2014) בגישה חיובית - רעיונות ודגשים חינוכיים בהוראת מערכת העצבים, שמורת טבע - עלון מורי הביולוגיה ומורי מדעי הסביבה מס' 189 - חקר המוח וקרינה עמ' 23
2. גרטי ארז (2012) ממולקולה לתרופה – ניסויים קליניים אתר מכון דוידסון.
3. כהן אורן וחסין שרון אזילקט – רסג'לין מזילאט: מידע מדעי על התרופה למחלת פרקינסון, באתר עמותת פרקינסון בישראל
4. קורנפלד תומר (2008) מפתחי התרופה לטיפול בפרקינסון: "בתחילת הדרך טבע לא רצתה את התרופה" כלכליסט