|  |  |
| --- | --- |
| **السنة** | 1997 |
| **الاكتشاف** | اكتشاف الجينات المشفّرة للبروتينات DAP المرتبطة بعمليات موت الخلايا |
| **الباحثون المشتركون** | بروفيسور عدي كمحي |
| **صور الباحثون** | פרופ' עדי קמחי [أُخذت الصور من موقع جائزة א.מ.ת (אמנות, מדע ותרבות – الفن، العلم والثقافة)](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/) |
| **المؤسسة الأكاديمية التي يعمل فيها الباحثون** | معهد وايزمن للعلوم، قسم علم الوراثة الجزيئية |
| **جوائز مهمة حاز عليها الباحثون** | حازت بروفيسور كمحي على جائزة א.מ.ת (אמנות, מדע ותרבות – الفن، العلم والثقافة) سنة 2012 في مجال الفسيولوجيا. |
| **الموضوع في المنهج التعليمي الذي يمكن أن نربط بينه وبين الاكتشاف** | **الخليّة – مبنى وأداء**  مميّزات الحياة ومبنى الخليّة  بيئة داخليّة ثابتة، عضيّات الخلايا ووظائفها.  المكوّنات الكيميائيّة للخلايا (دورة الموادّ العضوية في الخليّة)  من DNA إلى بروتين  عندما يحدُث تمايز في كائنات حيّة متعدّدة الخلايا يتمّ تحديد وظائف مختلفة في الخليّة بواسطة عمليّات مراقبة على نشاط الجينات (تشغيل، اخماد). |
| **"قصة الاكتشاف" الاكتشاف والعمل العلمي للباحثين** | تتناول أبحاث بروفسور عدي كمحي موت الخلايا المبرمج ، تُبيد الخلايا ذاتها في هذه العمليّة بطريقة تخضع للمراقبة. عزلت في مختبرها عائلة جديدة من الجينات المسمّاة Death Associated Proteins genes ‏ (DAP genes) ، وهي تُستخدم عوامل مركزيّة في مراقبة موت الخلايا. تمّ عزل الجينات بواسطة طريقة طلائعية طوّرتها بروفيسور كمحي في مختبرها سُمّيت "انتخاب تقني بضربة قاضية"، وهي تعتمد على مسح أداء الخليّة بعد إخماد الجينات، وقد حازت هذه الطريقة على اعتراف دولي واسع. استعملت هذه الطريقة، في أبحاثها، كي تفحص متى لا تعمل جيّدًا الجينات المرتبطة بموت الخلايا المبرمج، هذا يعني أنّه متى يجب أن تمرّ الخلايا بموت مبرمج لكنها لا تفعل ذلك، وعندئذٍ يتم عزل الجين المصاب الخاصّ، في هذه الخلايا، المرتبط بعمليّة موت الخلايا. نجح فريق بروفيسور كمحي بواسطة هذه الطريقة أن يكتشف، سنة 1997، الجينات المشفّرة للبروتينات المسمّاة DAP والمرتبطة بعمليّات تؤدّي إلى موت الخلايا.  تفقد أجسامنا، خلال الحياة، ملايين الخلايا التي يتوقف أداءها السليم وتموت. سير الأداء في الكائنات الحيّة المتعدّدة الخلايا، بما في ذلك ما يحدُث في الإنسان، مرتبط بقدرة الجسم على إنتاج خلايا جديدة كلّ الوقت وبقدرته على إبادة خلايا معيّنة بشكل مبرمج ومراقب. يحدُث موت الخلايا المبرمج في حالات مختلفة، مثل: هرم الخلايا، عدم أداءها السليم، عندما تَنْتُج خلايا بكمّيّات كبيرة وتَنْتُج فوضى قد تتحوّل إلى سرطان، أو في حالة وجود خلل وراثي يؤدّي إلى تطوّر الخليّة بطريقة غير سليمة. يخضع موت الخلايا للمراقبة الوراثية – الجزيئية التي تمّ الحفاظ عليها خلال النشوء والارتقاء من الفطريات إلى الديدان حتى الإنسان. هناك أهمّيّة كبيرة لموت الخلايا المبرمج في تطوّر الجنين. موت الخلايا المخطط مسبقًا يوجّه تطوّر الكائنات الحيّة المتعدّدة الخلايا بشكل جيّد، من المرحلة الجنينية حتى مرحلة البلوغ. يتحقق هذا التطوّر بواسطة موت فئة من الخلايا خلال التطوّر، وأحيانًا نتيجةً لإبعاد أعضاء كاملة، مثل: فقدان ذنب شرغوف الضفدع خلال تحوّله إلى بالغ، فقدان الأغشية التي تربط بين مفاصل أصابع جنين الإنسان في رحم الأُم.  الموت المبرمج للخلايا مرتبط بأمراض وراثية وأمراض مُكتسبة. أحد هذه الأمراض هو السرطان. عندما يطرأ تثبيط بعمليّة موت الخلايا المبرمج نتيجةً لخلل في المراقب يطرأ انخفاض في عدد الخلايا التي تموت ويتطوّر سرطان. يؤدّي الخلل في مراقبة عمليّة موت الخلايا إلى تسريع العمليّة وإلى ازدياد عدد الخلايا التي تموت، ممّا يساهم ذلك في تطوّر وتفاقم ضمور خلايا عصبية في الدماغ لدى مرضى الإلزهايمر والباركنسون على سبيل المثال.  بفضل الجينات التي تمّ عزلها، في مختبر بروفيسور كمحي، وبفضل بحث طرق مختلفة لموت الخلايا المبرمج تمّ اكتشاف مسارات بيوكيميائيّة جديدة تشترك فيها هذه الجينات. تبحث بروفيسور كمحي عدد آليات موت الخلايا المبرمج، والسؤال الذي تبحثه هو: كم آلية مختلفة تؤدّي إلى نفس نتيجة موت الخلايا المبرمج ؟ تشمل الآليات الاستماتة (تتحلل الخليّة في هذه العمليّة إلى أقسام صغيرة و "تؤكل" بواسطة خلايا مجاورة)، التهام ذاتي (تهضم الخليّة نفسها من الداخل بواسطة إنتاج حويصلات خاصّة تقوم برزم عضيات داخليّة وأقسام الخليّة، وتنقل المحتوى إلى تحليل كامل في الليزوزيم) والنخر المبرمج (يؤدّي هذا المسار إلى تحليل غشاء الخليّة الخارجي بشكل سريع، وهو ينتهي بانفجار الخليّة وسكب محتواها إلى الخارج). في أعقاب ذلك يتمّ تفعيل أنظمة طوارئ، مثلًا: التهاب في مكان الحدث.  يتمّ تفعيل آليات الموت بواسطة بروتينات مختلفة، وتتمّ مراقبتها بشكل مختلف، لكن هناك بروتينات مشتركة لها، وهي تستطيع أن تحدّد المسار الذي يحدُث. فحصت بروفسور كمحي خلال عشرات السنوات جوانب مختلفة للالتهام الذاتي، من بينها مساهمة هذه العملية في مراقبة قرار اختيار الخلية ما بين الحياة والموت، العلاقة الجريئة بين الالتهام الذاتي والاستماتة التي تتم عبر بروتينات تتميّز بنشاط مزدوج، وعبر آليات احتياط تعمل كرد فعل للخلل الوراثي.  أحد الجينات الذي عزلته بروفيسور كمحي هو DAPK (DAP Kinase). يخمد هذا الجين تطوّر السرطان، وتُستخدم إصابة نشاطه مؤشر لتطوّر نمو السرطان. هذا الجين هو أحد الحلقات التي تربط بين الاستماتة والالتهام الذاتي.  DAP-kinase يشفّر لإنزيم يقوم بعمليّة إضافة فوسفات، وهو يرتبط بهيكل الخليّة المسؤول عن إبادة الخليّة التي تبدأ بعمليّة التحوّل السرطاني. وهذا في الواقع آلية تقوم ﺒ "تنظيف" الأنسجة من خلايا تحمل إصابات سرطانية ابتدائيّة. تُعطل إصابة DAP-kinase موت الخلايا المبرمج وتُتيح تطوّر نمو سرطان. وُجدت إصابات في DAP-kinase لدى مرضى سرطان الرئتين، سرطان الثدي، سرطان الرأس والعنق وفي سرطان الليمفا من نوع B. |
| **فعّاليّات للتلاميذ، مقالات وأفلام قصيرة** | [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 (את השקפים ניתן למצוא גם [כאן](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)) ובנוסף קטע אנסין.  [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.  [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.  [פרופ' עדי קמחי, זוכת פרס א.מ.ת](https://www.youtube.com/watch?v=ELTuzFkFsz0) (2012) סרטון |
| **مصادر معلومات** | [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.  [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.  [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-,) (2006) עינת זלצקבר, תלמידה של פרופ' עדי קמחי, בהרצאה מתוקשבת למורי ביולוגיה.  [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  Inbal B, Cohen O, Polak-Charcon S, Kopolovic J, Vadai E, Eisenbach L, Kimchi A. (1997) [DAP kinase links the control of apoptosis to metastasis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9367156) Nature. 390(6656):180-4.  Cohen O, Feinstein E, Kimchi A. (1997) [DAP-kinase is a Ca2+/calmodulin-dependent, cytoskeletal-associated protein kinase, with cell death-inducing functions that depend on its catalytic activity.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9118961) Oncogene 24;15(4):403-7.  Shiloh R, Bialik S, Kimchi A. (2014) [The DAPK family: a structure-function analysis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220854) Apoptosis. 19(2):286-9 |