

ביולוגיה 1

ביטוי גנים דיפרנציאלי בהתפתחות

ד"ר אורנה עטאר
היחידה לנוער שוחר מדע

נתחיל מסיפור...

הסוס Greg's Gold :

- 2005, קרע בגיד.
- בעיה: התאחות טבעית לא מחזירה מצב לקדמותו.
- טיפול חדשני – שאיבת תאי שומן והפרדת תאי גזע של רקמת חיבור.
- הזרקה לאזור הקרע – הבראה מלאה.
- היום טיפול מקובל.



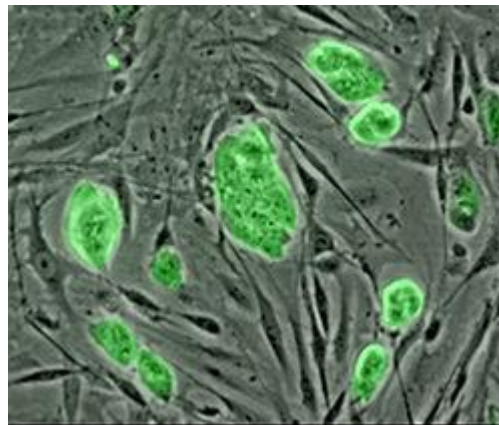
תאי גזע

הגדרה:

תאי גזע - תאים מתחלקים באופן פעיל אך חסרי שיוך ספציפי. בעלי יכולת להפוך לתאים ספציפיים על ידי אותות מיוחדים שהם מקבלים מהגוף.

מהדוגמא של סוס המירוץ:

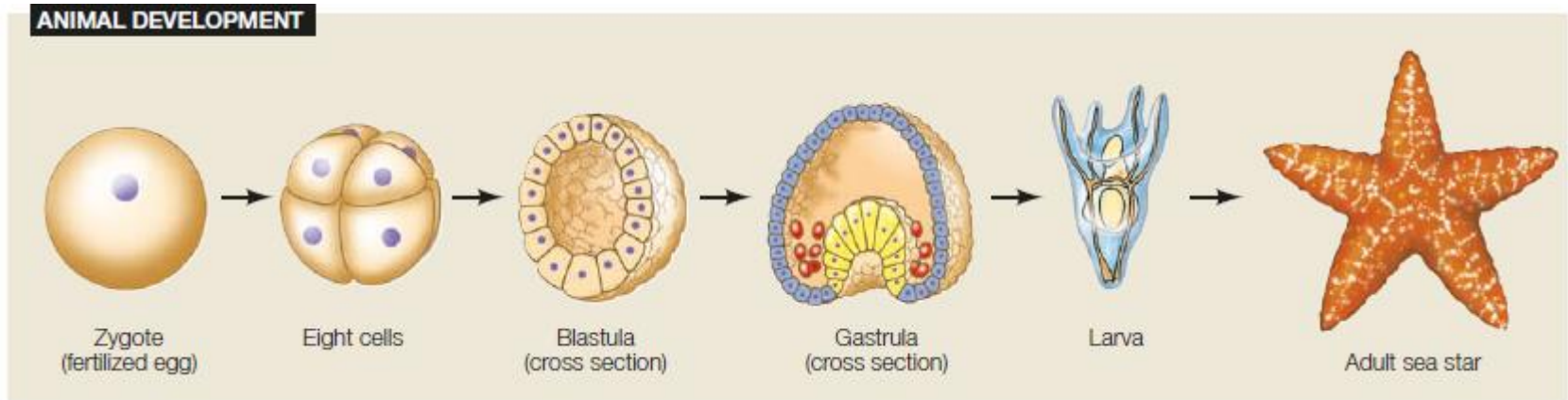
- תאי גזע של רקמות חיבור יכולים להפוך לתאי עצם, סחוס, כלי דם, גידים ותאי שריר
- תאי הגזע של רקמת החיבור הפכו לגידים בזכות המקום אליו הוזרקו שמכילים את הסיגנל הנחוץ להפוך אותם לגיד



הגדרה:

התפתחות - תהליך פרוגרסיבי העובר על יצור רב-תאי מרגע היווצרות זיגוטה ועד השלמת הגוף הבוגר. תהליך בו תאי גזע חסרי ספציפיות הופכים לתאים סומטים בוגרים.

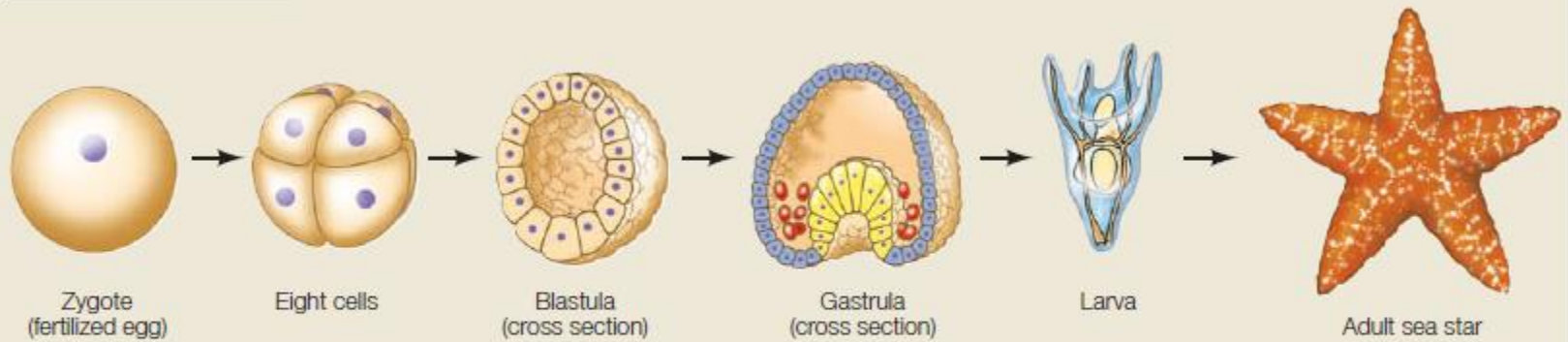
עובר - היצור בין זיגוטה לבוגר, בין אם צמח או בעל חיים. העובר עשוי להיות מוגן על ידי זרע, קליפת ביצה או רחם.



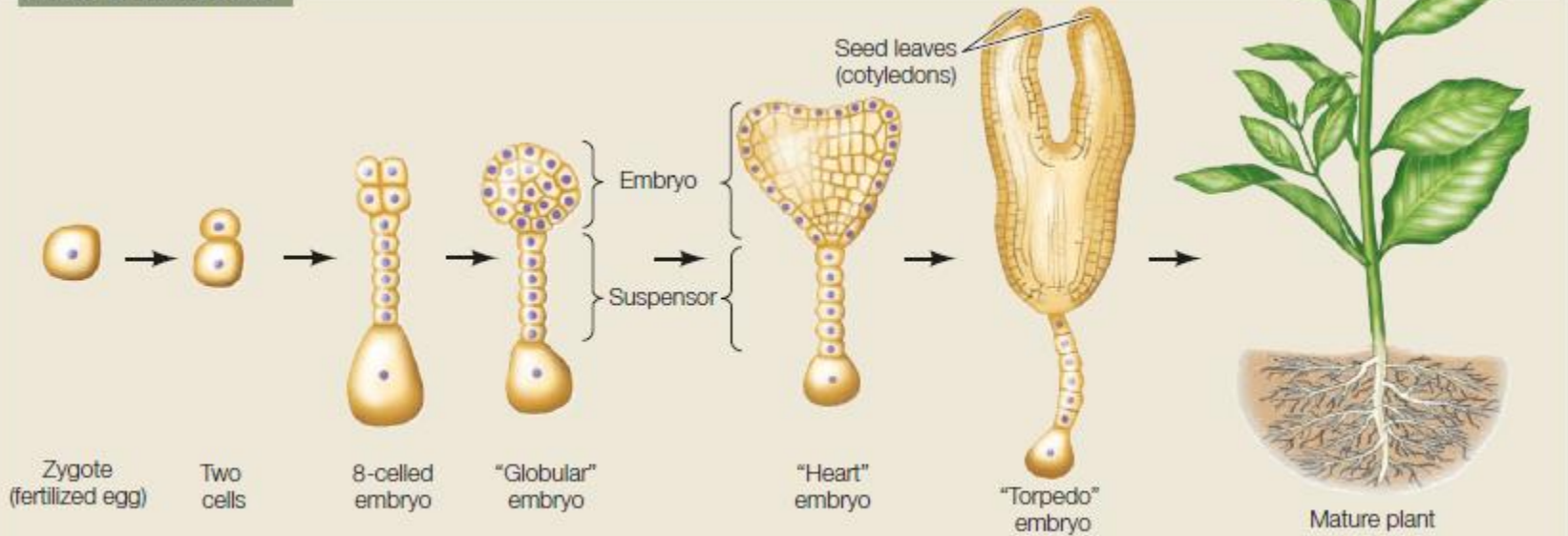
הבלסטולה היא כדור חלול המוקף שכבת תאים אחת (~300 תאים)
הגסטרולה מכילה שלוש שכבות של תאים (~1000 תאים) (בשלב זה ניתן לקחת תאי גזע)

מזיגוטה ליצור בוגר (התפתחות עוברית בבע"ח וצמח)

ANIMAL DEVELOPMENT



PLANT DEVELOPMENT



מהם תהליכי ההתפתחות?

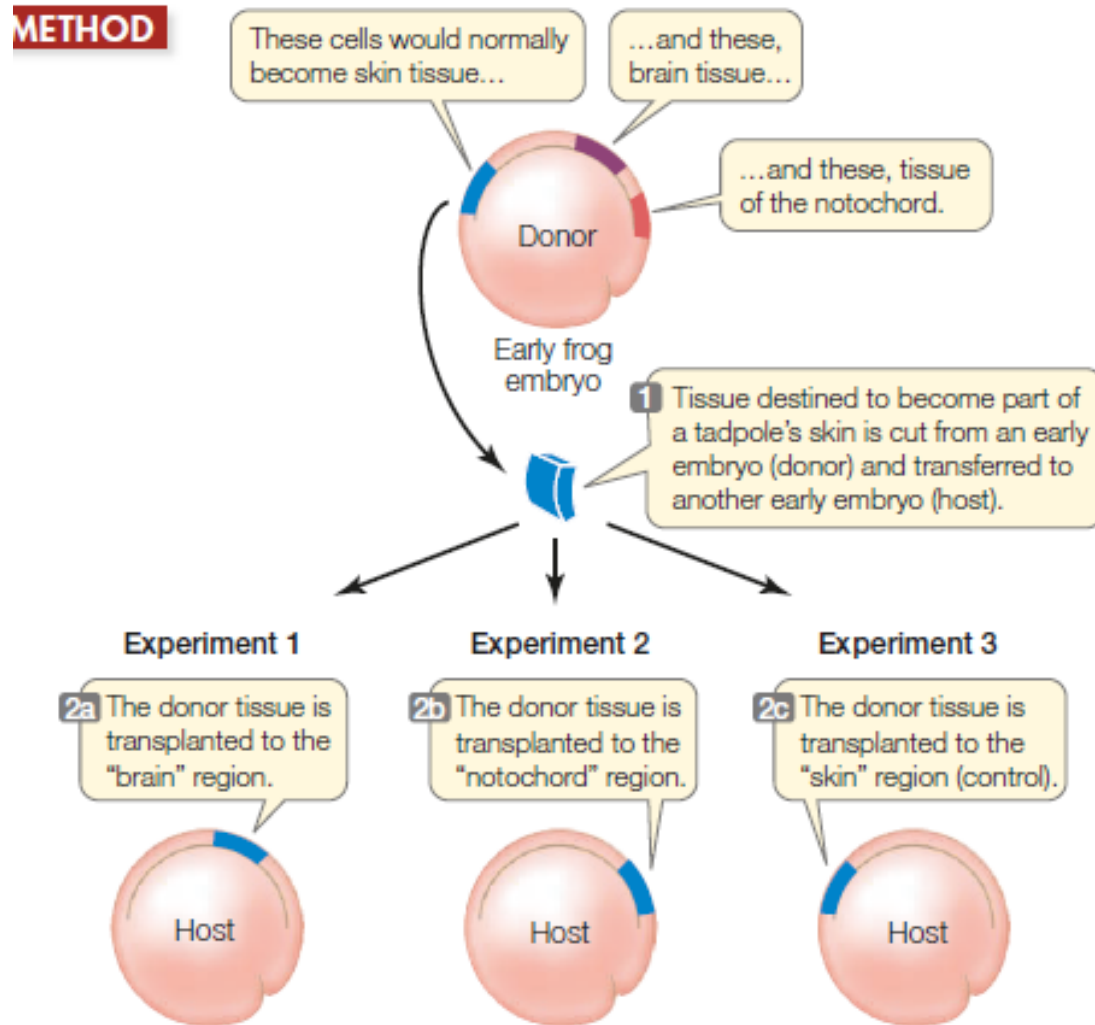
ארבעה שלבים בהתפתחות עוברית:

- **גדילה (growth)** - תהליך עליה בגודל הגוף
- **הגדרה/קביעה (determination)** – קובע את גורל התאים כלומר, למה יתפתחו
- **התמיינות (differentiation)** – תהליך בו התאים שגורלם נקבע הופכים לכאלה
- **מורפוגנזה/היווצרות צורה (morphogenesis)** – תהליך בו תאים שהתמיינו מייצבים את צורתם



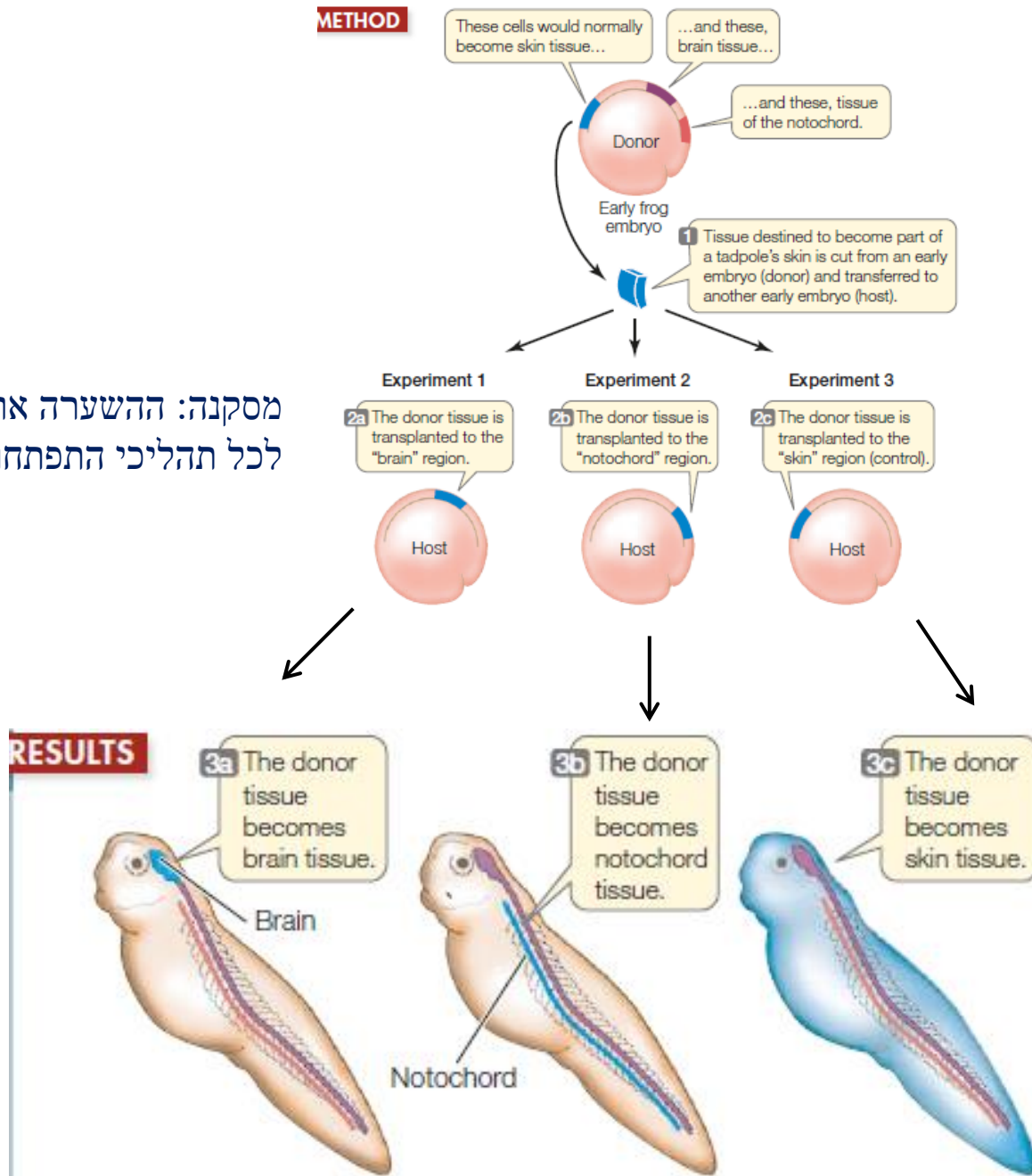
השערה: גורלם של תאים בעובר צעיר של הדו-חיים נקבעים על פי מיקומם בעובר ובאופן סופי שלא ניתן לשינוי

פיסות רקמת תאים מעובר צעיר מאזורים ידועים הושתלו בעוברים אחרים, אבל במקומות שמהם מתפתחות רקמות אחרות



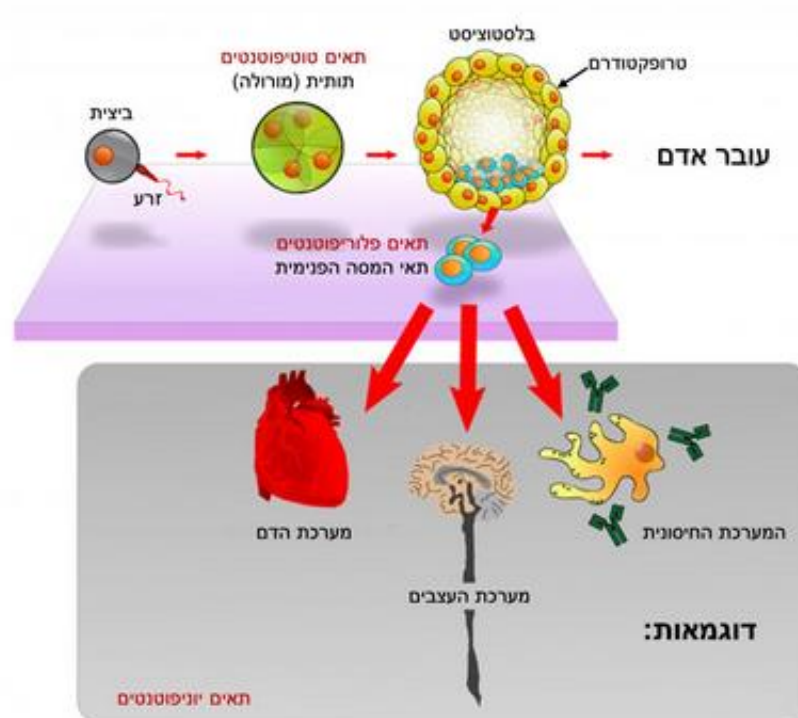
METHOD

מסקנה: ההשערה אוששה. היא נכונה
לכל תהליכי התפתחות עוברית



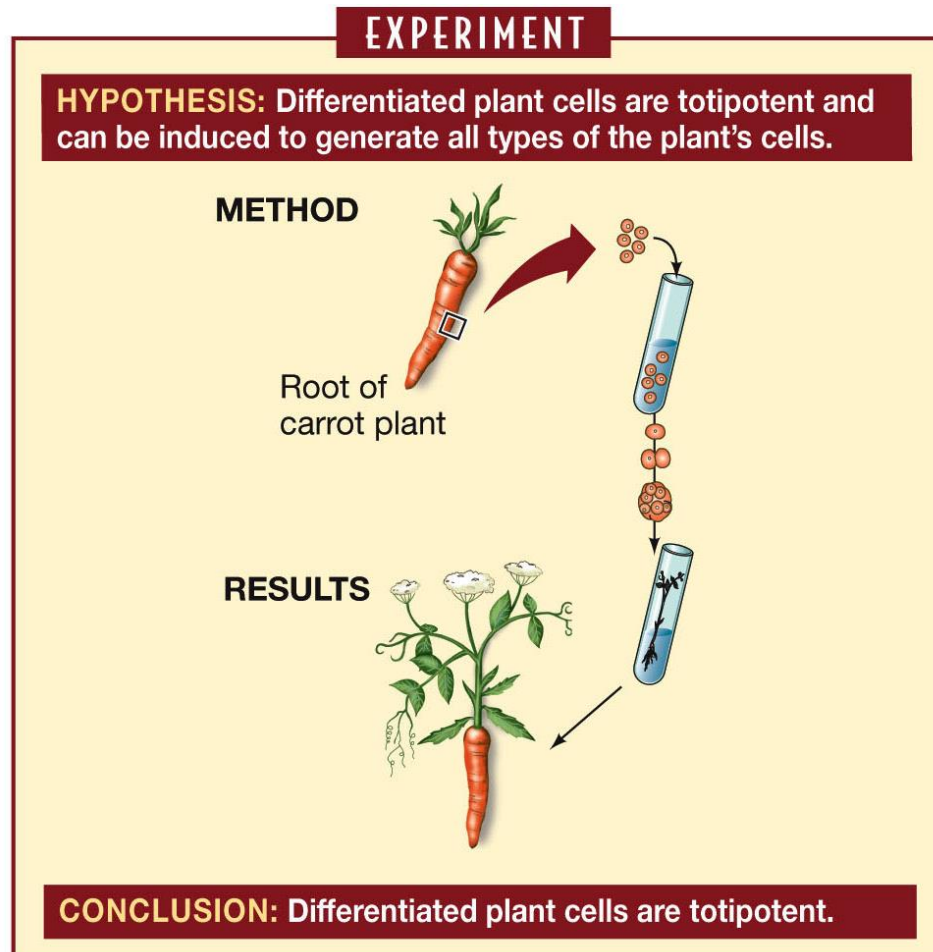
מהם תהליכי ההתפתחות?

- תאים עובריים מוקדמים הינם בעלי אפשרויות רבות לגורלות שונים אך ככל שההתפתחות מתקדמת כך האפשרויות מצטמצמות.
- הסביבה החיצונית וכן תכולת התא משפיעים על הגנום ושלבי ההתמיינות.
- הזיגוטה מוגדרת **totipotent**. מאחר והיא יכולה להתפתח לכל סוגי התא בגוף הבוגר (וגם לשלייה).



מהם תהליכי ההתפתחות?

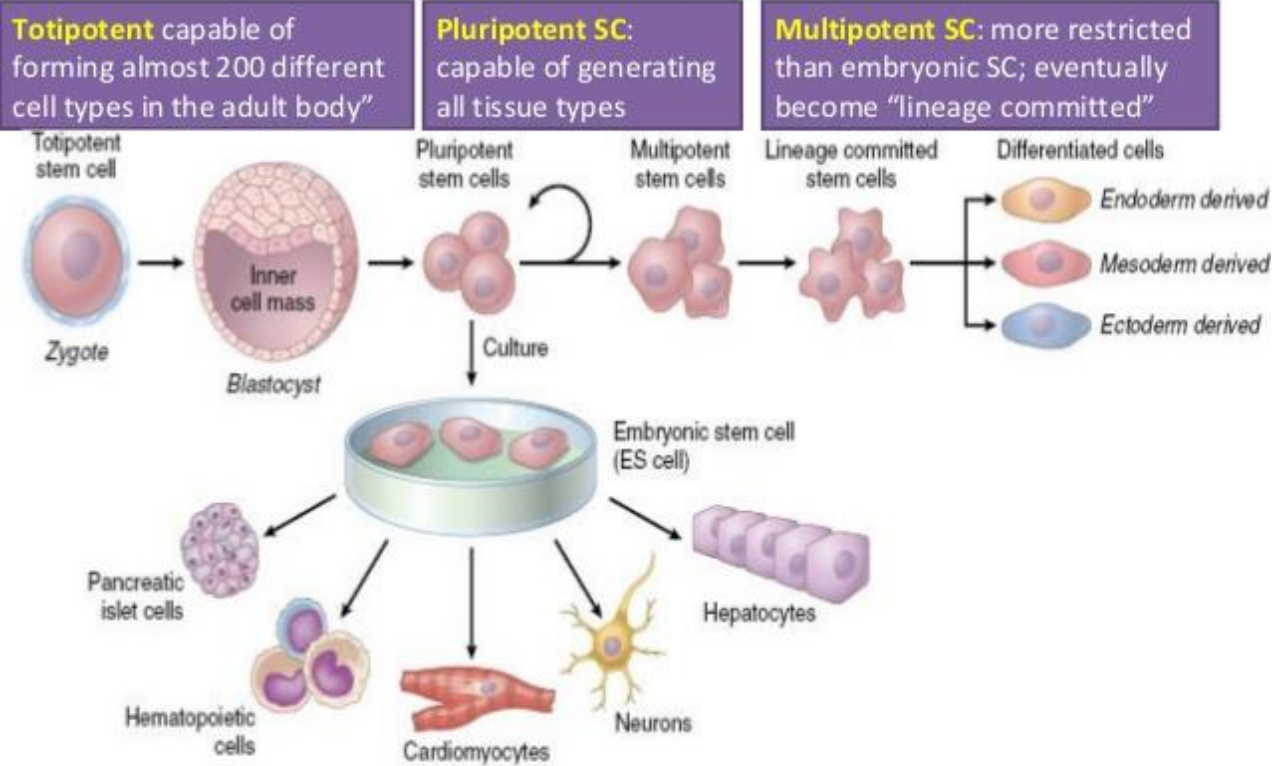
- תאי צמחים הם בדרך כלל טוטיפוטנטים (totipotent)
- תאים ממוינים בוגרים שנגזרו מצמח יכולים לגדול בתרבית ולהתפתח לצמח שלם שהוא שיבוט (clone) של צמח האם
- תכונה זו מנוצלת היטב בחקלאות



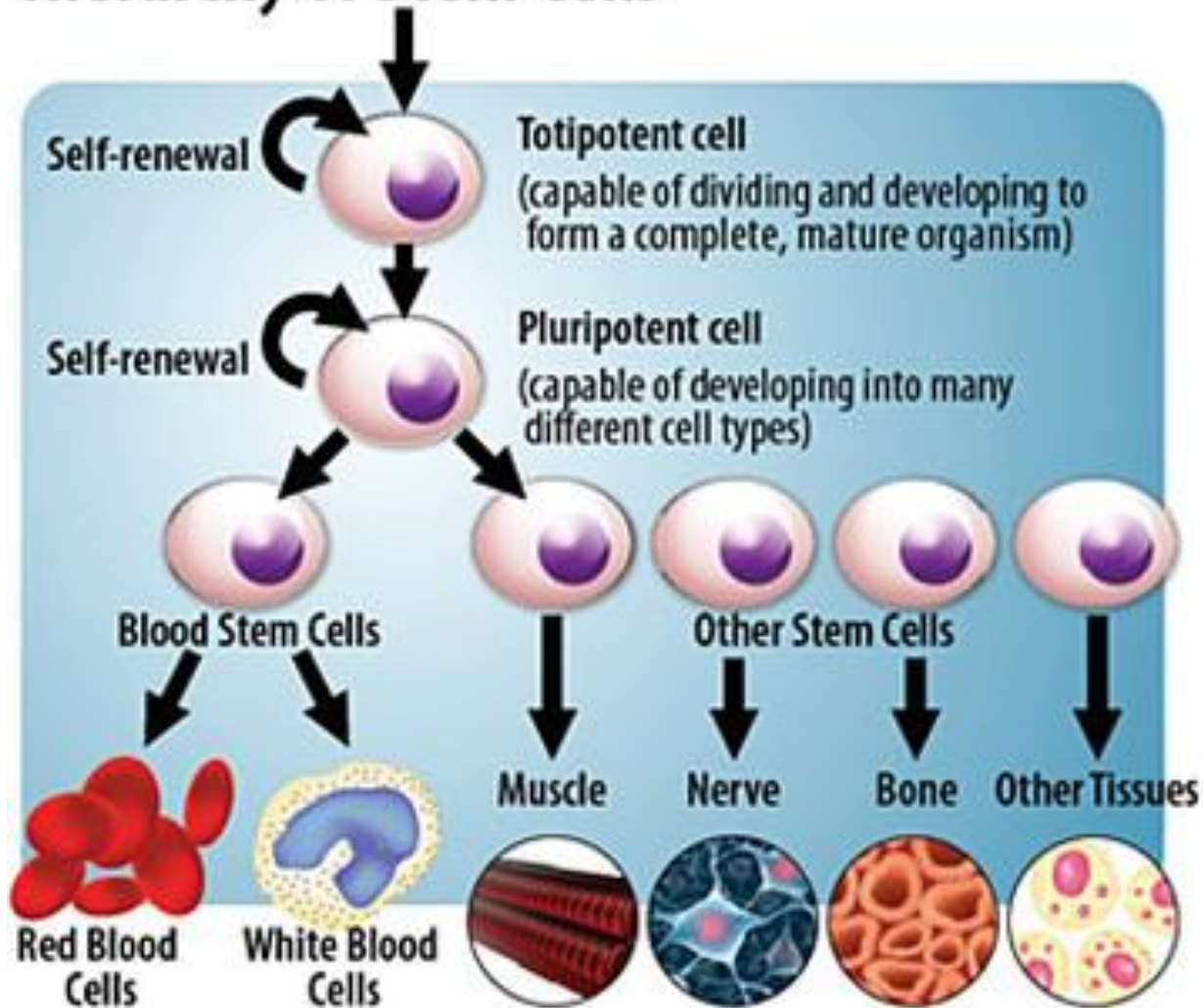
היררכיה של תאי גזע

- **תאים פלוריפוטנטיים – pluripotent** – תא גזע היכול להתמייין לכל תא בגוף.
- **תאים מולטיפוטנטיים – multipotent** – תא גזע היכול להתמייין לקבוצה ספציפית של תאים בגוף.

Stem Cells: Origins and Types



Hierarchy of Stem Cells



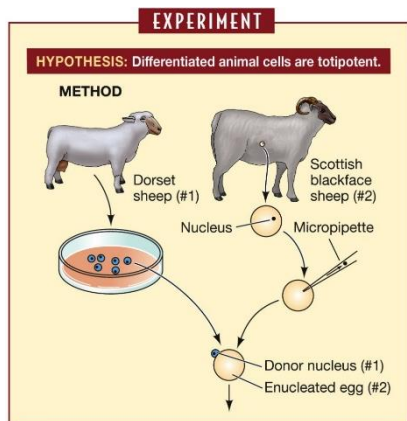
Self renewal – חידוש עצמי:

אחד המאפיינים החשובים של תאי גזע. לתא גזע תמיד יש את היכולת לחידוש עצמי. ליצור מעצמו עוד תא גזע.

הכבשה דולי

- כיום ידוע שתאים בוגרים (סומאטים) יכולים לשמר טוטיפטנטיות.
- ניסויי איחוי בין תאי עובר מאוחרים או הגרעינים שלהם עם תאי ביציות חסרי גרעין עורר התחלקות והתפתחות של האחרונים
- טכנולוגיה זו של איחוי תאים הביאה לפיתוח שיבוט האורגניזם הראשון – הכבשה דולי ב 1990 (סקוטלנד)
- לקחו כבשת דורסט (לבנה) וכבשה בלקפייס (שחורה).
לכבשה השחורה לקחו תאים מהשחלה והוציאו להם את הגרעין
לכבשה הלבנה לקחו תאי עור מאזור העטין - הוציאו את הגרעין משם
והעבירו אותו לתאי השחלה המרוקנות של הכבשה השחורה.
הכניסו את התא חזרה לכבשה שחורה (אחרת).

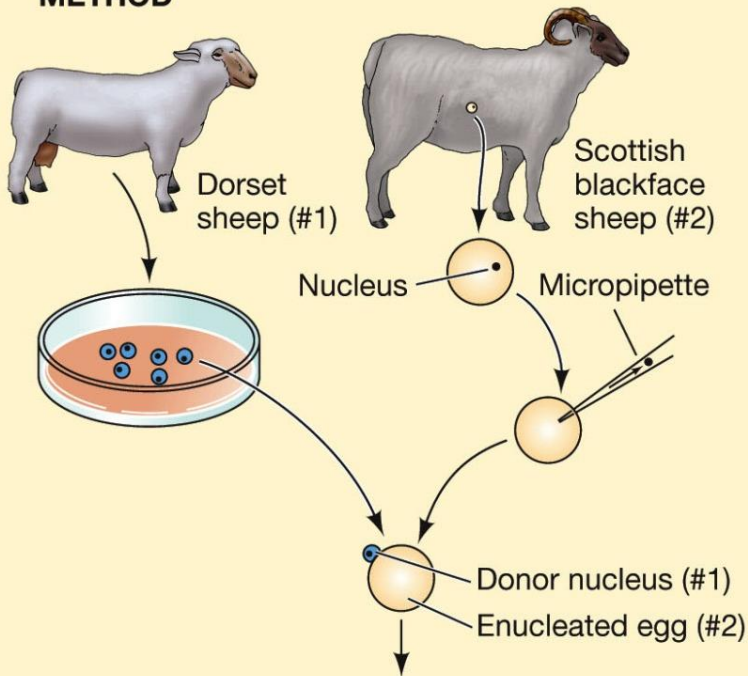
איזו כבשה נולדה?



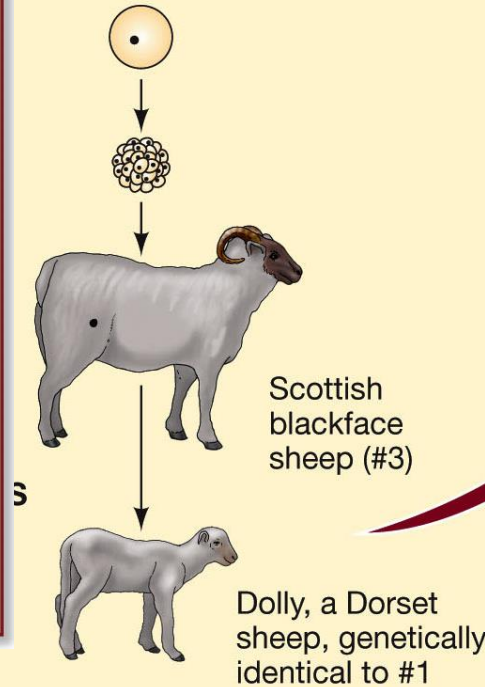
EXPERIMENT

HYPOTHESIS: Differentiated animal cells are totipotent.

METHOD



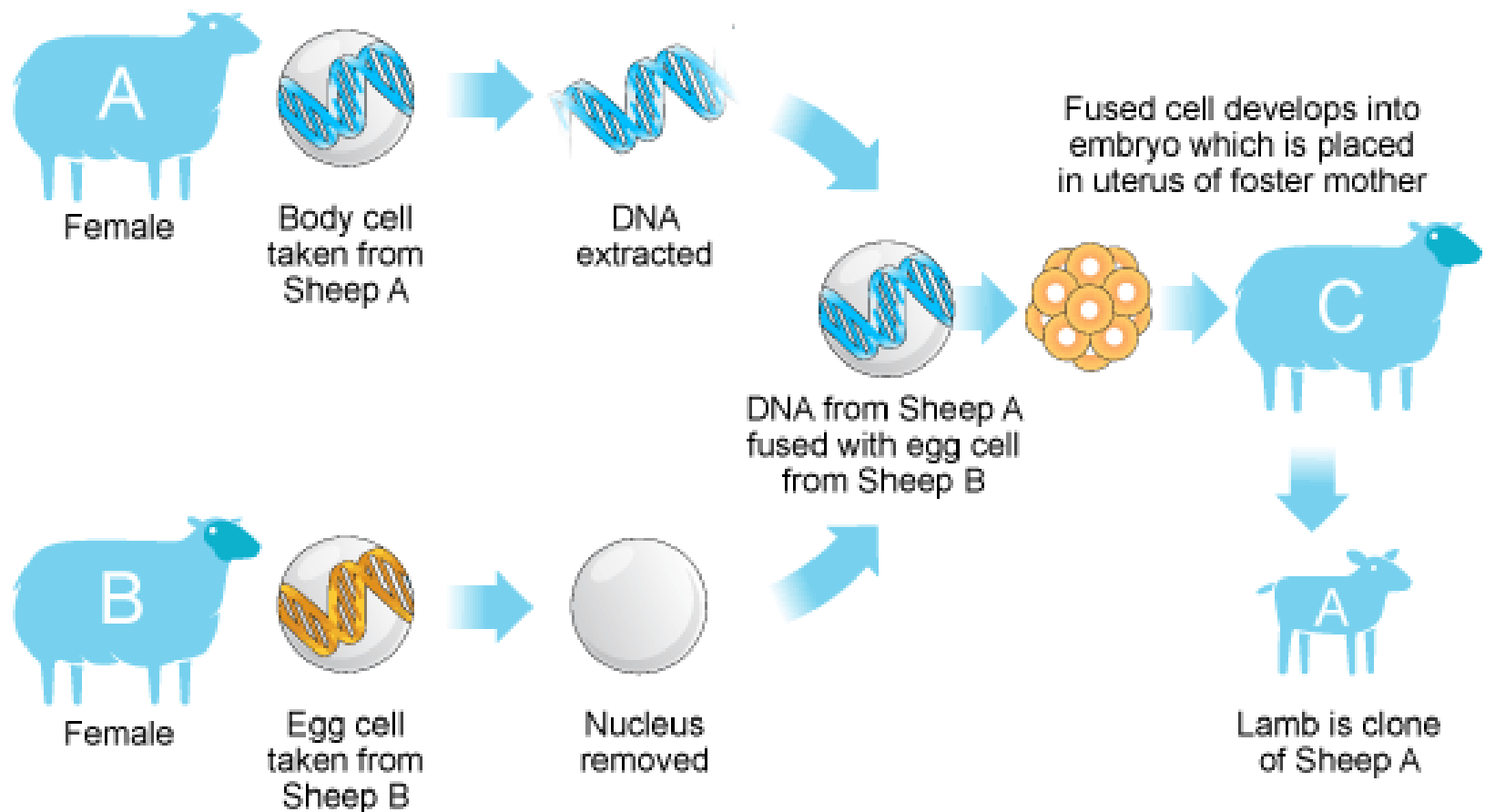
EXPERIMENT



CONCLUSION: Differentiated animal cells are totipotent in nuclear transplant experiments.

- תוצאות הניסוי הוכיחו כי תא סומאטי יכול לעבור רגנרציה לתא טוטיפוטנטי
- בניסוי זה, התא הקולט היה תא מין במקור
- לאחר מכן נמצא שאותה שיטה יכולה להתבצע על ידי שני תאים סומאטים
- אך לא למטרות cloning¹⁴

הכבשה דולי



הכבשה דולי

דולי מתה בגיל 5 מאי ספיקה והתמוטטות מערכות. מערכת החיסון שלה היתה חלשה.

דולי הביאה לפריצת דרך, היום משבטים כמעט כל בעל חיים

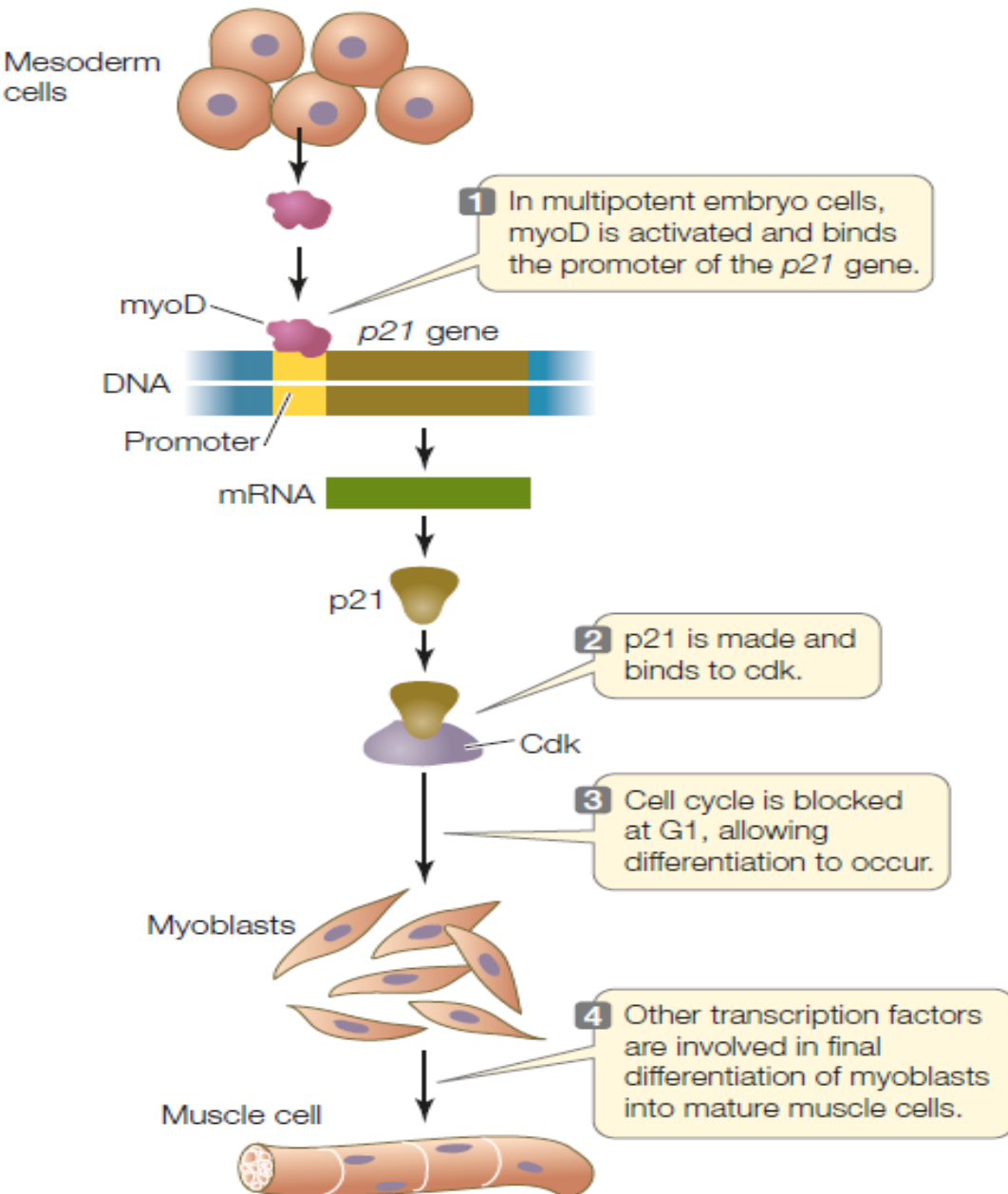


טטיפוטנטיות וטיפולי פוריות

- טטיפוטנטיות של תאי עובר ראשוניים מנוצלת בטיפולי פוריות
- זהו העקרון של הפריית מבחנה.
- בשלב הבלסטוציט העוברים מוחזרים לרחם.



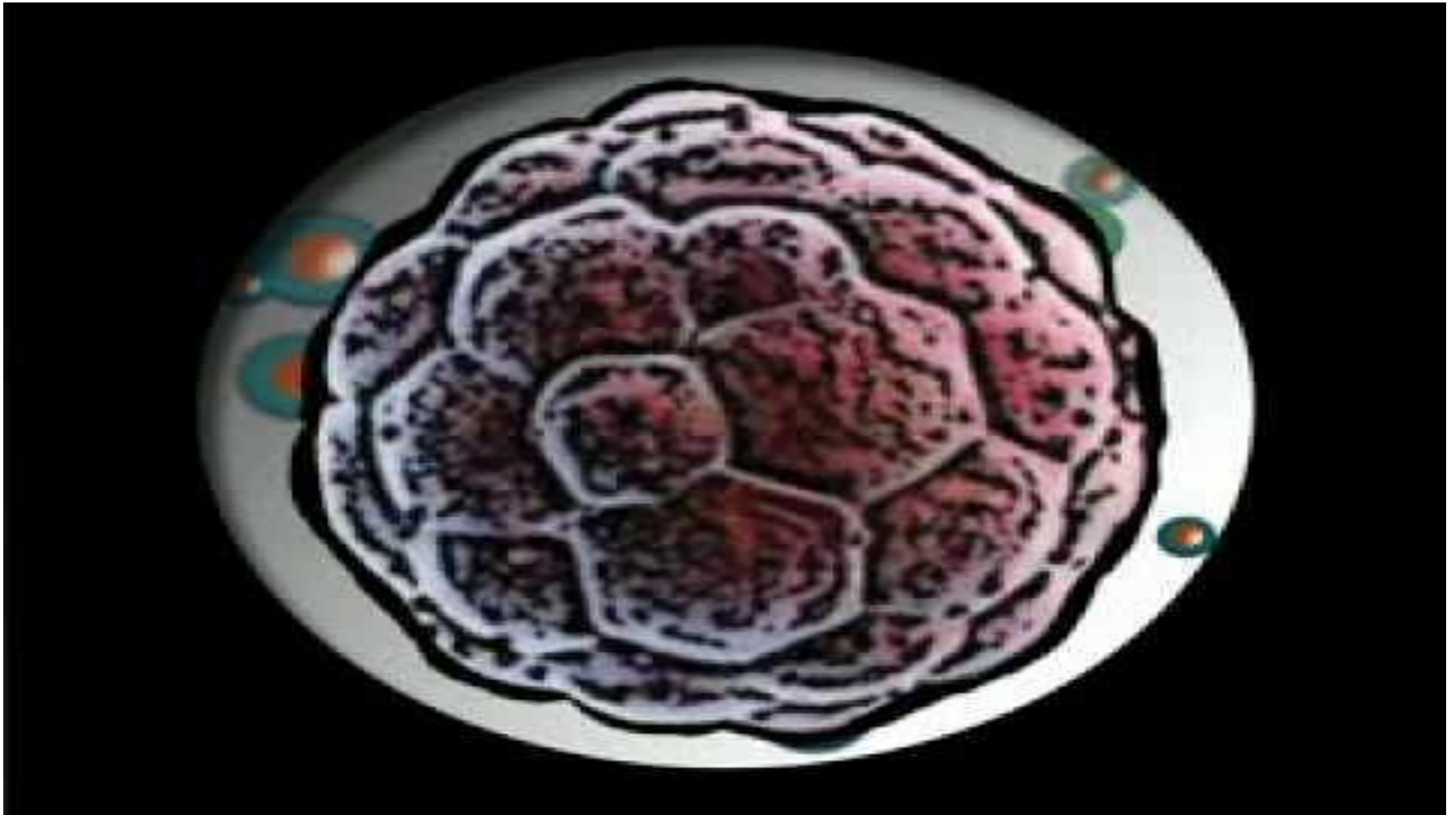
תהליכי ההתמיינות



- תאי גזע מתמיינים על ידי גורמים כימיים סביבתיים.
- לדוגמא: ויטמין A מעורר בתאי גזע התמיינות לנוירונים, תאי עצב.
- ישנם לא מעט פקטורי שעתוק שמפעילים גם הם התמיינות תאי גזע למשל, החלבון MyoD הוא פקטור שעתוק הגורם לתאי גזע להתמייין לתאי שריר
- הוא נקשר לפרומוטר של גנים שונים וגורם לחלבון להתבטא ובכך מפעיל התמיינות לתאי שריר

סוגי תאי גזע

- **תאי גזע אצל הבוגר** – תאי הגזע הנמצאים באחוזים נמוכים בגופנו ואחראים על החלפה שוטפת של תאים שניזוקים או מתים.
- **תאי גזע עובריים** – בשלבים מוקדמים בהתפתחות (מספר תאים עד בלסטולה).
- **תאי גזע מושרים** – תאים סומטים אשר טופלו גנטית והפכו לתאי גזע.

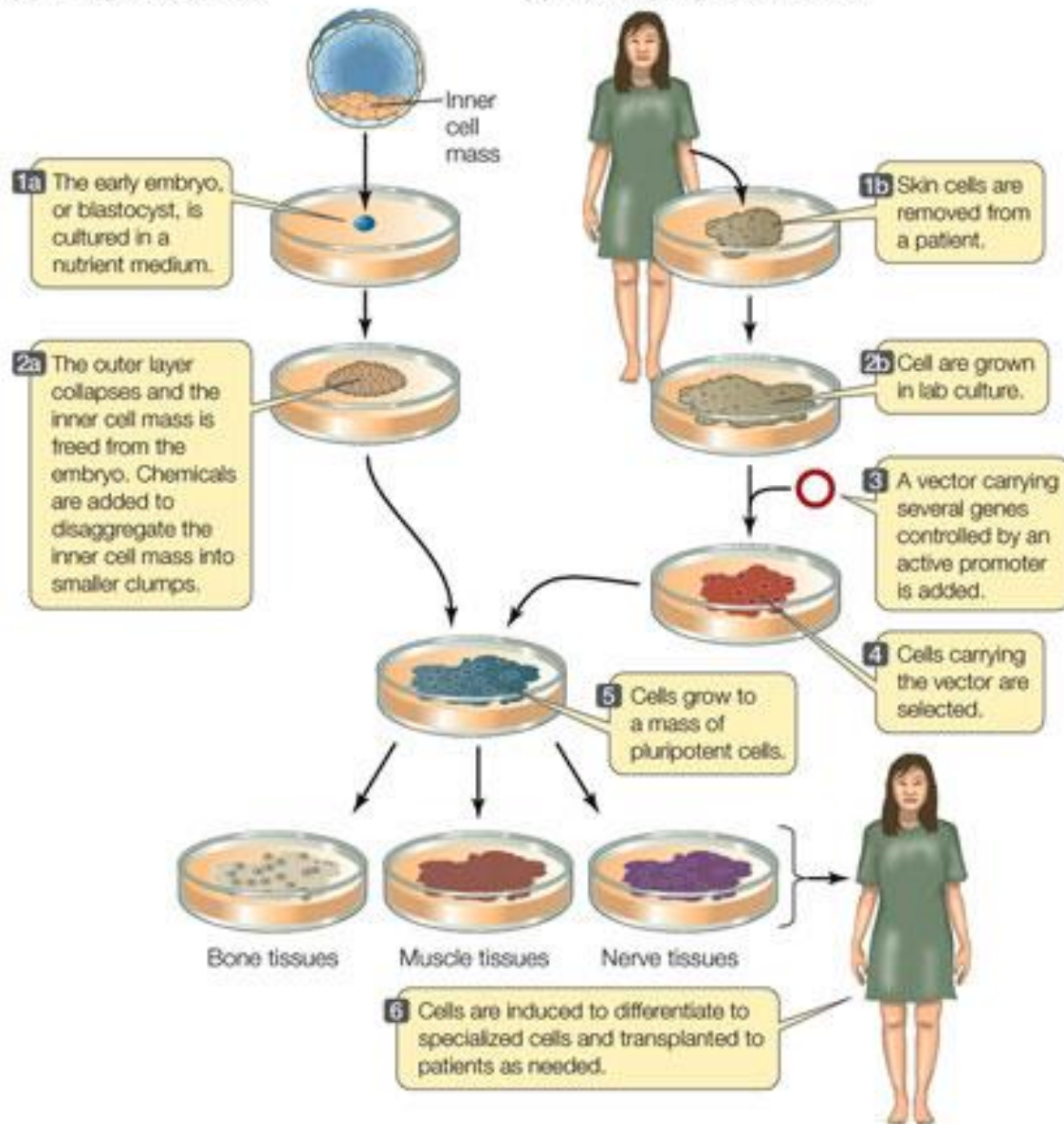


<https://www.youtube.com/watch?v=tPulEAryPO0&feature=related>

תאי גזע עובריים ותאי גזע מושרים

(A) Embryonic stem cells

(B) Induced pluripotent stem cells



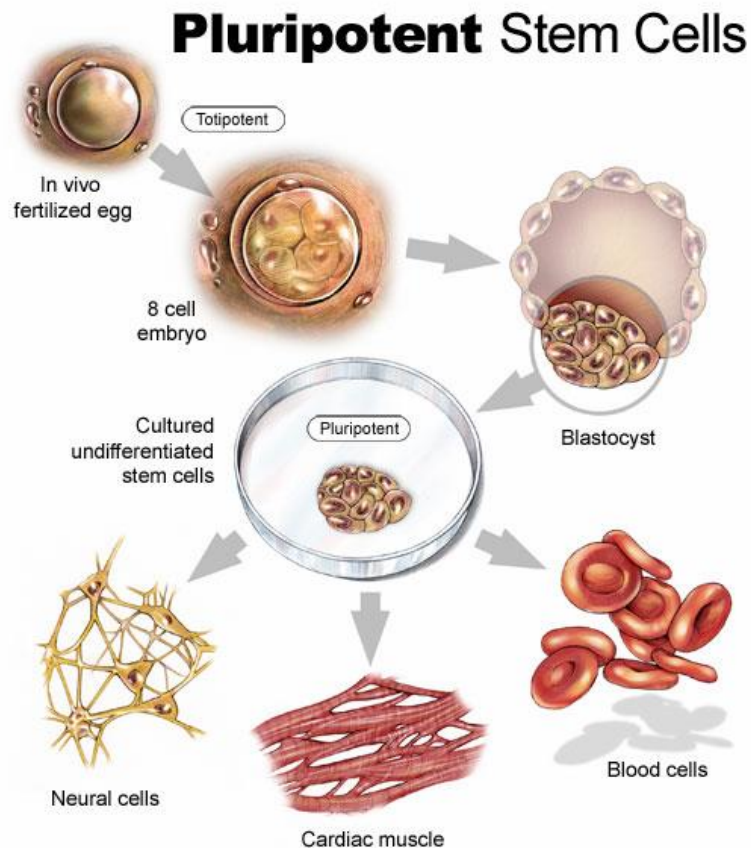
תאי גזע עובריים והיהדות

מצב העובר	דין ההלכה
עובר לפני השרשתו ברחם בעל סיכוי להשתלה	דינו כדין תא זרע, ואסור לפגוע בו על פי מצוות פרו ורבו רק אם יש מצב של עזרה לאדם שמצבו מצב של סכנת חיים.
יצירת עוברים	הדת מאפשרת יצירת עוברים רק למחקרים אשר יכולים להציל חיים
עובר ללא פוטנציאל השרשה ברחם	מותר לעשות בו שימוש לצורכי מחקר
עוברים חוץ גופניים שלא הושתלו ברחם האם	דינם כדין עובר ללא פוטנציאל חיים

סיכום הסטטוס החוקי במדינות שונות למחקר בתאי גזע עובריים

יחס החוק	מדינות לדוגמה
איסור מוחלט על מחקר בתאי גזע עובריים	נורבגיה, אירלנד, אוסטריה ופולין
המחקר מותר אך ורק בתאים שכבר הופקו ואסור להפיק תאים חדשים	גרמניה ארצות הברית (מחקרים ממשלתיים ומעבדות מיוחדת הינם יוצאי דופן)
היתר הפקת תאי גזע עובריים ומחקרם אך ורק מעוברים שנוצרו מלכתחילה לצורך טיפולי פוריות	ישראל, יפן, קנדה, פינלנד, שבדיה, סינגפור ואוסטרליה
היתר הפקת תאי גזע עובריים ומחקרם מעוברים שנוצרו לצורך טיפולי פוריות או למטרות מחקר	אנגליה, סין, דרום קוריאה מעבדות מחקר אמריקניות בעלות כספי מימון פרטיים (ארצות הברית).

תאי גזע עובריים



- לתאי גזע יש פוטנציאל רפואי רב, בעיקר בהשתלות אברים
- יתרון זה לא בא בלי חסרונות:
- קשה להשיג תאי גזע עובריים מבוגרים
- תאי גזע ממקור שונה עלול להידחות על ידי המערכת החיסונית

induced pluripotent stem cells (iPSC)

תאי גזע מושרים

- שני חוקרים מאוניברסיטת קיוטו ביפן חיפשו דרכים לעקוף את הצורך בתאי גזע על ידי הפיכת תאים בוגרים לפלורিপוטנטים
- הם ביררו מיהם הגנים המתבטאים באופן ייחודי בתאי גזע
- גנים אלה בוטאו בעזרת וקטור בתאי עור בוגרים
- הם מצאו שתאים שביטאו גנים אלה הפכו לפלורিপוטנטים
- לתאים אלה היו כל התכונות של תאי גזע
- אלה נקראו induced pluripotent stem cells (iPSC)

Mouse iPSCs were first reported in 2006, and human iPSCs were first reported in late 2007.

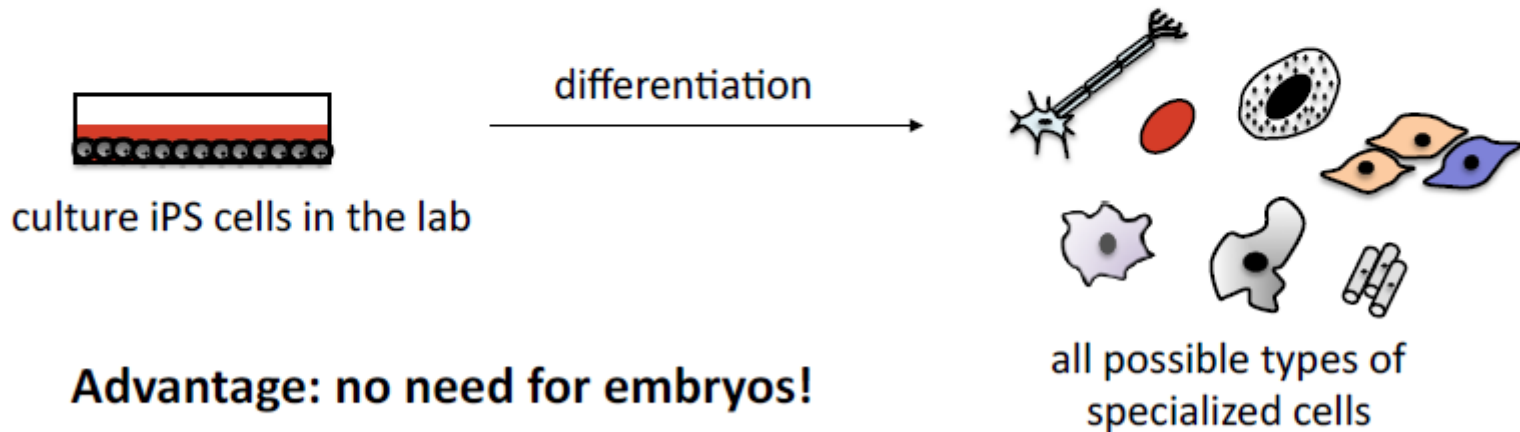
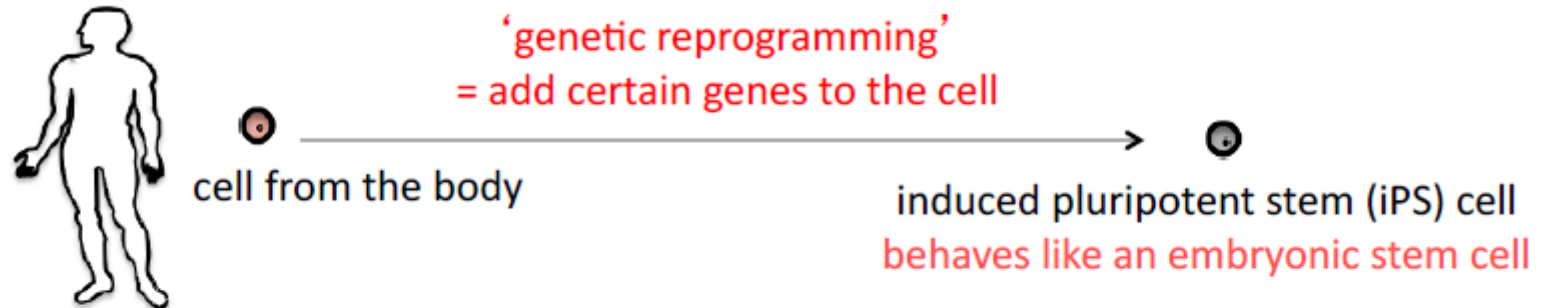


John Gurdon
University of Cambridge

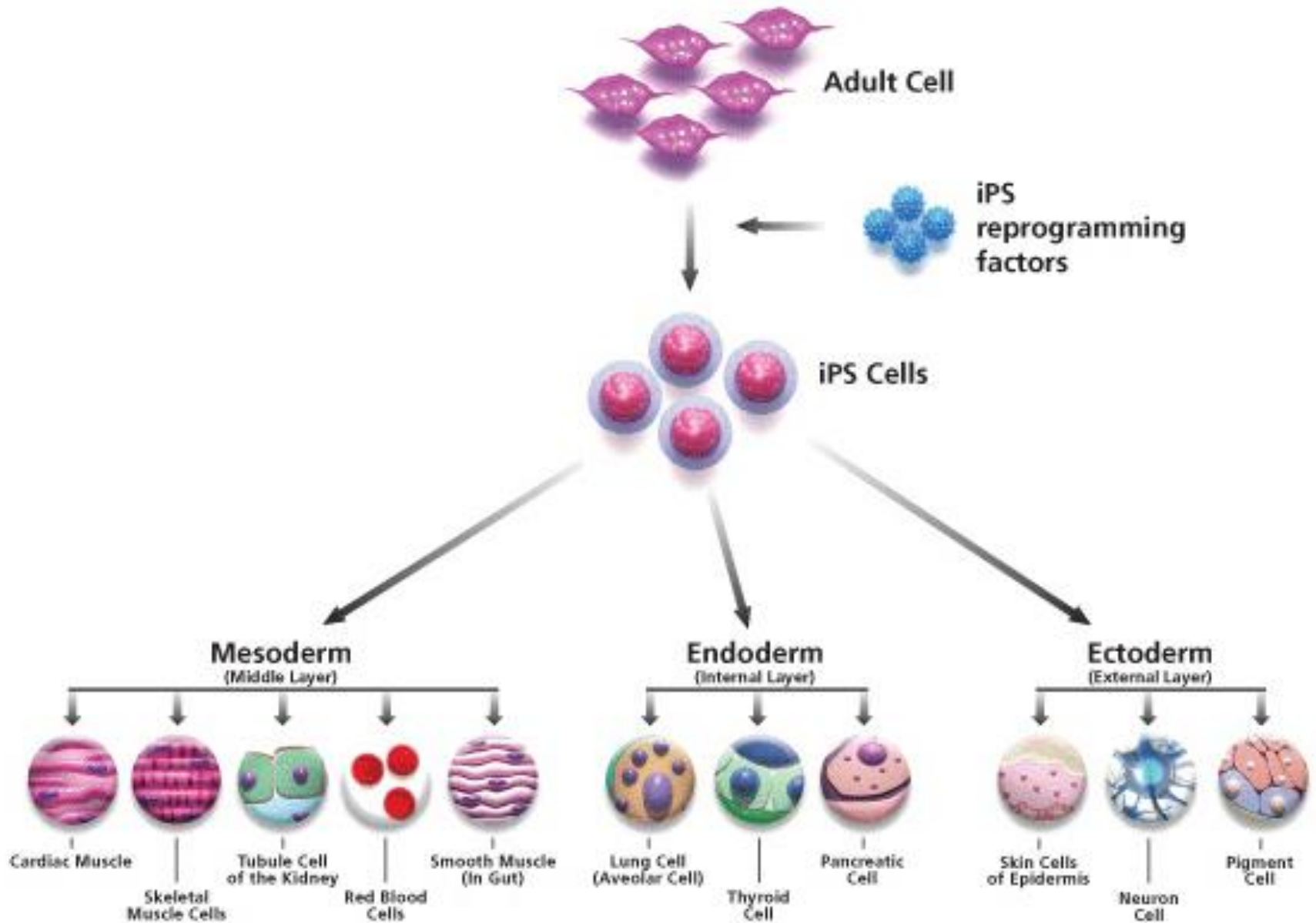


Shinya Yamanaka
Kyoto University

Induced pluripotent stem cells (iPS cells)



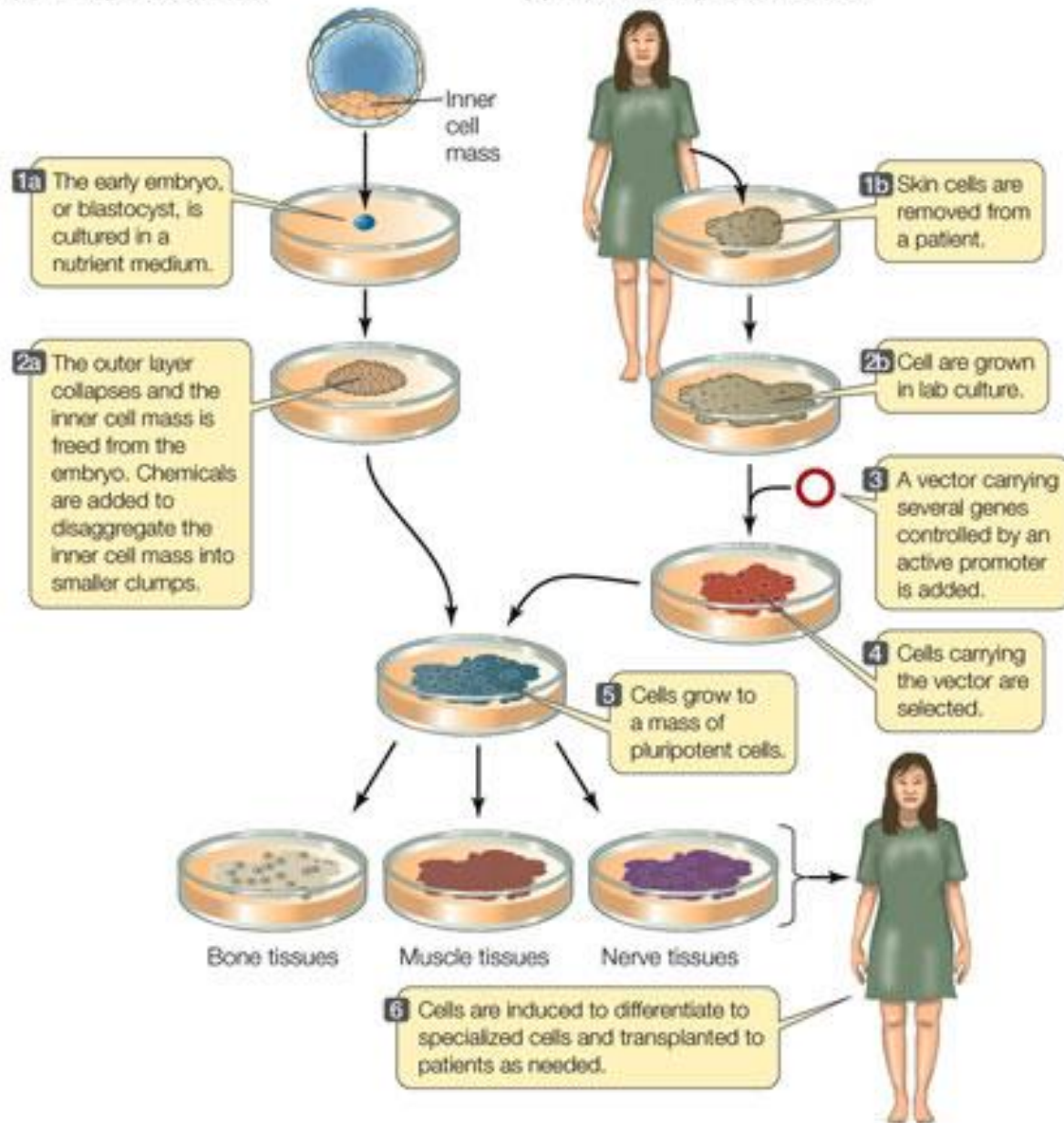
Induced pluripotent stem cells (iPSCs):



תאי גזע עובריים ותאי גזע מושרים

(A) Embryonic stem cells

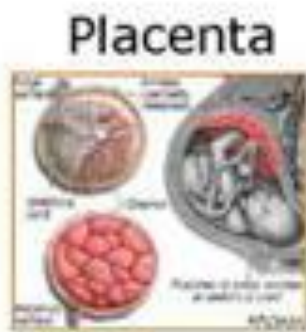
(B) Induced pluripotent stem cells



פרופ' ליאור גפשטיין מהפקולטה לרפואה

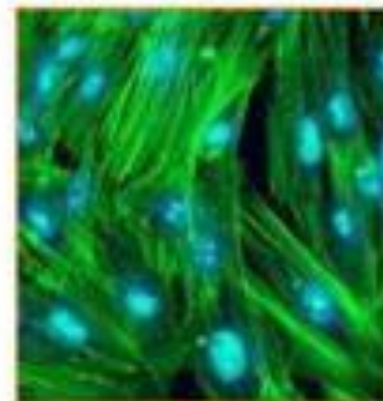
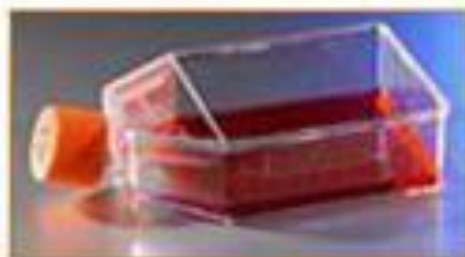


תאי גזע בתעשייה: פלוריסטם



Adherent stromal cells
(ASC) at the 2D growth
phase

2D stage



3D stage

