



## יום עיון למורי הביולוגיה – "לידה זקנה ומה שביניהן"

יום ג' 4 בדצמבר 2018, כו' כסלו, תשע"ט

בית ברטר, קמפוס ספרא, גבעת רם, האוניברסיטה העברית, ירושלים

שעה	מרצה	נושא
8:45-9:15	התכנסות ורישום	
9:15-9:30	ברכות	
9:30-10:30	ד"ר איתמר הראל - המחלקה לגנטיקה, המכון למדעי החיים ע"ש סילברמן; הפקולטה למתמטיקה ומדעי הטבע	מדוע אנו מזדקנים? דג אפריקאי קצר חיים כמודל לחקר הזדקנות וחקר מחלות הקשורות להזדקנות בבעלי חוליות.
10:40-11:40	פרופ' מיכל גולדברג - ראשת החוג למדעי החיים; המחלקה לגנטיקה, המכון למדעי החיים ע"ש סילברמן; הפקולטה למתמטיקה ומדעי הטבע	אתגרים בטיפול בסרטן: אפיון התרופה ספירונולקטון כרעילה לתאי סרטן ולתאי גזע סרטניים.
12:00-12:30	הפסקה + כיבוד קל	
12:30-13:30	ד"ר אלון זסלבר - המחלקה לגנטיקה, המכון למדעי החיים ע"ש סילברמן; הפקולטה למתמטיקה ומדעי הטבע	"למידה וחישוב נגזרות - גם תולעים יכולות"
13:30-14:30	ד"ר יונתן צור - המחלקה לגנטיקה, המכון למדעי החיים ע"ש סילברמן; הפקולטה למתמטיקה ומדעי הטבע	עריכה גנומית בטכנולוגיית קריספר, הגביע הקדוש או חרב פיפיות?

## להרשמה



## תקצירי ההרצאות:

### דר' איתמר הראל מדוע אנו מזדקנים? דג אפריקאי קצר חיים כמודל לחקר הזדקנות וחקר מחלות הקשורות להזדקנות בבעלי חוליות.

במעבדה של דר' הראל עוסקים בחקר הבסיס המולקולארי של הזדקנות ומחלות הזדקנות; בזיהוי ואיפיון גנים המשפיעים על קצב ההזדקנות תוך שימוש בשיטות גנומיות ומולקולריות מתקדמות (למשל CRISPER/Cas9) במודל דג הקילפיש ובתאים אנושיים; ובהשפעת תהליכים ביולוגיים מוקדמים על קצב ההזדקנות, ועוד.

למה ואיך מתרחשת הזקנה היא תעלומה המאתגרת את חוקרי הביולוגיה. הזדקנות אינה מחלה מוגדרת, אלא אוסף תסמינים שמופיעים עם הגיל. רוב בעלי החיים מזדקנים באופן דומה, גם אם קצב ההזדקנות שלהם שונה. לפיכך, אפשר ללמוד מההזדקנות של בעל חיים אחד על זו של אחר.

ואמנם, בניסיון להבין את ההזדקנות של בני האדם חוקרים אותה במעבדה באמצעות אורגניזמים שונים. חקר הזקנה והגנטיקה של הזקנה נעשה בין היתר בשמרים או בחסרי חוליות כגון תולעים וזבובים. מאחר שתוחלת החיים שלהם קצרה אפשר לעשות איתם ניסויים מהירים, ובאמצעותם התגלו גנים שמבקרים את תהליך ההזדקנות שכמעט לא השתנו במהלך האבולוציה – כלומר גנים שנשמרו וקיימים בשמרים, בתולעים, בזבובים ובבני אדם. עם זאת, הם לא מאפשרים לחקור מערכות ייחודיות לבעלי חוליות, כמו הדם, מערכת השלד ומערכת החיסון הנרכש.

לדג – הקרוי נותופראנק פורזרִי (*Nothobranchius furzeri*) ושמוכונה פשוט דג קילי – תוחלת חיים קצרה. במהלך חייו הקצרים דג הקילי מראה סימני זקנה, כגון ירידה ביכולות קוגניטיביות וירידה בפוריות, וכן מפתח מחלות הקשורות לגיל דוגמת גידולים סרטניים ושפירים ומחלות ניווניות של מערכת העצבים. נראה כי דג הקילי, שהוא בעל חוליות, מתאים במיוחד לחקר הזקנה במעבדה. כאמור, מהלך החיים שלו – מבקיעה, דרך העמדת צאצאים ועד לזקנה ולמוות – נדחס לתקופה קצרה של לא יותר משישה חודשים, כך שבדומה לחסרי החוליות אפשר לערוך בו ניסויים מהירים. כמו כן, הוא דג אקווריום שכיח שקל לגדלו. בהרצאה נדון בשיטות גנטיות מתקדמות ושיטות לערכית גנים שמרחיבות את יכולותינו לחקור את מנגנוני ההזדקנות בבעלי חוליות.

### פרופ' מיכל גולדברג אפיון התרופה ספירונולקטון כרעילה לתאי סרטן ולתאי גזע סרטניים

במעבדה של פרופ' גולדברג עוסקים בחקר התגובה התאית לנזקי DNA; חקר מתווכי התגובה התאית לנזקי DNA; במחסומי הבקרה של מחזור התא; חקר סרטן, תיקון נזקי DNA, יציבות גנומית.

אחד האתגרים המרכזיים בטיפול בסרטן הוא טיפול בתאים סרטניים שפיתחו עמידות לתרופות אנטי סרטניות (לכימותרפיה). אחד ההסברים לעמידות הוא שבין תאי הגידול הסרטני קיימת תת אוכלוסייה של תאים, תאי הגזע הסרטניים (CSC - cancer stem cell), האחראים להתפתחות הגידול, לחזרה של מחלת הסרטן לאחר הטיפול כמו גם ליצירת גרורות. תאי הגזע הסרטניים ידועים כעמידים לתרופות הכימותרפיות.

טיפול בגידולים סרטניים באמצעות כימותרפיה, מתבסס בין היתר על תרופות הגורמות לשברים ב DNA של תאים סרטניים. אחת הבעיות בשימוש בתרופות כימותרפיות נובעת מכך שבתאים הסרטניים קיימים מנגנונים לתיקון שברים ב DNA. בסקר רחב היקף בין תרופות המאושרות ע"י ה FDA שביצענו במעבדה מצאנו שהתרופה ספירונולקטון (Spironolactone) מפחיתה באופן ספציפי את יכולת תיקון השברים ב DNA של תאי סרטן ושל תאי גזע סרטניים. ספירונולקטון הוא אנטגוניסט של ההורמון אלדסטרו, ומשמש באופן רגיל כתרופה לווטיות לחץ דם בחולים הסובלים מלחץ דם גבוה שאיננו מגיב לתרופות אחרות. בהרצאה נתאר את המחקר שבחן את השפעתה של התרופה ספירונולקטון על תאי גזע סרטניים in vivo ו in vitro.



### דר' אלון זסלבר - נויורוגנטיקה: מגנים ונוירונים להתנהגות

במעבדה של דר' אלון זסלבר משלבים ניסויים, אנליזה חישובית ומודלים כדי להבין את עקרון התכנון של רשתות ביולוגיות; במעבדה חוקרים הולכה עצבית ברזולוציה של תא יחיד; פלסטיות של רשתות עצביות; שונות פנוטיפית: מהתבטאות גנים ודינמיקה של פעילות עצבית ועד להתנהגות; גנומיקה אבולוציונית ופונקציונאלית: רשתות שעתוק והקשר בין ביטוי גנים ומבנה הגנום.

בהרצאה אתמקד בהצגת שני מחקרים המדגימים עקרונות תכנון בעולם החי: *elegance* :  
(i) החישוב הנעשה ע"י נוירונים כאשר בע"ח מחפש מזון.

(ii) זיכרון של אירועי דחק האם בעל חיים יכול לצפות מראש "צרה" מתקרבת אם יזכירו לו אירועי דחק מעברו?

### דר' יונתן צור עריכה גנומית בטכנולוגיית קריספר, הגביע הקדוש או חרב פיפיות?

במעבדה של דר' יונתן צור עוסקים בפיתוח שיטות לעריכה גנומית בנמטודות בטכנולוגיית CRISPER/Cas9; בחקר המעורבות של RNA לא מקודד בתהליך המיזחה; בבקרה גנומית על ביטוי גנים ובחקר המנגנונים השולטים על הזדקנות ביציות

מהפכות הביולוגיה המולקולרית וההנדסה הגנטית סימנו את המטרה הברורה: שימוש בכלים אלו לשינוי ממוקד בגנום של יצורים חיים. ההתקדמות לכיוון מטרה זו הייתה בתחילה איטית, ועד לפני כחמש שנים לא היה כלי שאפשר לחולל שינויים ממוקדים בכל אתר כרומוזומלי, ביעילות גבוהה, ובתוך כל תא ואורגניזם. מחקרים שנערכו בתחומים שונים לחלוטין גילו מערכת חיסון לומדת בחיידקים המשתמשת ב-RNA לא מקודד לחיתוך דנא זר - קריספר. שינוי קל במרכיבי המערכת הביא לפני מספר שנים לכך שכיום ניתן להשתמש בטכנולוגיה זו על מנת להוסיף, לגרוע, לשנות, להחליף ולמעשה לעשות כמעט כל שינוי מבוקש בגנומים של עשרות מינים של בעלי חיים, חד תאיים וצמחים.

כסף רב והרבה עניין הופנו לשימוש בטכנולוגיה לצורך תרפיה גנטית, וניסויים קליניים ראשוניים כבר מבוצעים ברחבי העולם. בהרצאה ייסקר פיתוח הטכנולוגיה, המהפכה שחוללה, ותוצאות חדשות המראות שחלק ניכר מהמשתמשים בה ממעיטים בתוצאות הלא צפויות הכרוכות בשימוש בה. כמו כן יתואר כיצד משתמשים במעבדתנו בכלים אלו לצורך מחקר בהזדקנות ביציות.