# מחקר 1: עונת החלוקה

## משימה א

קראו על מחלת הפרוֹגַרְיָה וענו על המשימות שיבואו בהמשך.

מחלת הפרוֹגַרְיָה (HPGS) הנה הזדקנות מוקדמת אצל ילדים. המחלה מתפרצת לפני גיל שנתיים, ועם התקדמות המחלה מתעוררות בעיות האופייניות לאנשים מבוגרים כמו: יתר לחץ-דם, הסתיידות עורקים ובעיות לב. ילדים אלו נפטרים בדרך כלל לקראת גיל 13. המחלה נובעת ממוטציה נקודתית בחלבון המכונה Lamin A שנמצא במעטפת הגרעין. המוטציה גורמת לחסר של 50 חומצות אמינו בקצה הסופי של החלבון. בתאים שבהם מתבטא החלבון המוטנטי נגרם עיוות בצורת מעטפת הגרעין, עיבוי משמעותי של מעטפת הגרעין, אובדן של ההטרוכרומטין והיצמדות הפתחים במעטפת הגרעין.

מכאן שפגיעה במבנה של מעטפת הגרעין ובמבנה השלד התוך-גרעיני משפיעה על מעבר חומרים אל הגרעין וממנו ועל יציבות ה-DNA בתוך הגרעין. חוקרי המחלה סבורים שהשפעות אלה הנן הרות אסון, והן אלה שגורמות לתוצאות החמורות של המחלה.

לפניכם שלוש תמונות של מעטפת הגרעין, שבהן הסימון האדום מציין את מיקומו של החלבון למין A:  
(נעשה שימוש בנוגדן ללמין A שצבוע בצבע אדום. בתוך התא הנוגדן נצמד ללמין A ובצילום מתגלה מיקומו של למין A.)  
מימין לשמאל צילום של תא מתרבית תאים בת 6, 13 ו-26 ימים.

התמונות המוצגות הן: מעטפת גרעין מתא של תינוק, מעטפת גרעין מתא של אדם בריא זקן, ומעטפת גרעין מתא של אדם חולה בפרוֹגַרְיָה.

בצילום רואים רק את גרעין התא. נסו לדמיין איפה נמצא קרום התא.  
שימו לב לתהליך הנגרם במעטפות הגרעין ככל שעובר זמן הגידול בתרבית.   
תופעה זו מדמה את התהליך המתרחש בגרעיני התאים בגוף החולים במחלה.

זכרו, הצבע האדום מסמן את מיקום למין A המסומן באמצעות נוגדן צבעוני. ידוע לנו כי למין A הוא אחד ממרכיבי הלמינה, ולכן אנו אומרים כי זוהי תמונה שבה מוצגת מעטפת הגרעין.

רשמו את כל ההבדלים הנראים לעין בין מעטפות הגרעין של תאי החולה לבין אלה של הבריאים (זקן ותינוק).

הקלידו את תשובתכם כאן:

|  |
| --- |

רמז: התייחסו לצורת הגרעין (עגולה, אליפסה, חלקה, סימטרית, עקומה, עם בליטות וכד'),  
התייחסו לעובי הקרום (דק, מעובה באופן אחיד, מעובה בכמה אזורים).

לאחר הפתרון קראו בכפתור [מה רואים בתרבית](https://stwww1.weizmann.ac.il/cell/?p=548).

ציינו תהליכים שידוע לכם שהם מתרחשים בגרעין (או שהגרעין מעורב בהם).

הקלידו את תשובתכם כאן:

|  |
| --- |

רמז: תעתוק, הכפלה, ה-DNA נמצא ארוז בגרעין, חלוקה.

הביעו דעתכם לגבי השינויים שראיתם: מה לדעתכם יכול להיגרם בתא של אדם חולה?   
(מה יכולים השינויים במעטפת הגרעין של תא מאדם חולה לגרום לפעילויות המתרחשות בתא?)

הקלידו את תשובתכם כאן:

|  |
| --- |

רמזים: התעתוק, אחיזת ה-DNA, ההכפלה, מעבר החומרים דרך מעטפת הגרעין, חלוקות הגרעין. קראו את המשפטים הבאים. איזה מהם מתאר נכונה את מצב הגרעין במחלת הפרוגריה ומהי הצעתכם לתיקון המשפטים:

* אם הגרעין עקום - הכול תקין, אין זה משנה את יתר הפעילויות שמתרחשות בתוכו.
* הכול נהרס, השינויים הללו אינם מאפשרים לחיות.
* יש הרס חלקי, רק חלק מהפעילויות ממשיך להתקיים כרגיל.

## משימה ב

כאשר מזריקים חלבון למין A מסומן לציטופלסמה של תאים מרקמת חיבור, הוא עובר לגרעין ומשתלב בלמינת הגרעין. ניתן לעקוב אחר השתלבות זו מבעד למיקרוסקופ ולראות כיצד למין A המסומן (הצבע) עובר מהציטופלסמה לגרעין, ומשתלב בתוך הגרעין במארג הרשת של למינת הגרעין (שלד הגרעין). ההשתלבות במארג למינת הגרעין אורכת מספר שעות.

כדי להרחיב את ידיעותיכם קראו בכפתור רקע: [מהו למין](https://stwww1.weizmann.ac.il/cell/?p=281).

הסבר מורחב - ההשתלבות במארג מעטפת הגרעין:

ההשתלבות של למין A במארג מעטפת הגרעין מאופיינת במספר שלבים: בטווח של דקות מספר לאחר ההזרקה, למין A נמצא מעט בציטופלסמה וכן בנקודות המפוזרות על מעטפת הגרעין. כ- 6 שעות לאחר הזרקת החלבון הנקודות הללו גדלות ומספרן עולה. בשלב זה למין A נקשר אל למינת הגרעין. לבסוף מתקבל פיזור של למין A שדומה לפיזור הרגיל של למין A של התא. אם התא התחלק לאחר השתלבות הלמין A שהוזרק, אפשר לראות שדפוס ההשתלבות נשמר גם בתאי הבת (לאחר מיטוזה).

בניסוי שבוצע במעבדת מחקר העוסקת במעטפת הגרעין הזריקו לתאים מאדם בריא חלבוני למין A פגומים וגידלו את התאים בתרבית. החוקרים ערכו השוואה בין מעטפות הגרעינים של התאים הבריאים שלתוכם הוזרק למין A פגום לבין מעטפות הגרעינים של תאים מחולה בפרוֹגַרְיָה. תוצאות הניסוי הראו שבתאים שלהם הוזרק למין A פגום נגרם נזק למעטפת הגרעין הדומה למצב הקיים בתאי החולים בפרוֹגַרְיָה.

ענו על השאלות הבאות:

מהי קבוצת הניסוי?

הקלידו את תשובתכם כאן:

|  |
| --- |

מהי קבוצת הביקורת?

הקלידו את תשובתכם כאן:

|  |
| --- |

האם נדרשת ביקורת נוספת?

הקלידו את תשובתכם כאן:

|  |
| --- |

מה הייתם מצפים לראות אילו ערכתם את הניסוי הבא: הזרקת למין A תקין לתאיו של אדם חולה?

הקלידו את תשובתכם כאן:

|  |
| --- |

## משימה ג

במשימה זו מוצגים סרטים בהם צולמו התאוששויות הקרום לאחר שימוש בשיטת FRAP.   
בסרט א' סומן חלבון בקרום התא. לאחר הצריבה בלייזר נפגעה הזריחה באזור הצרוב.   
התבוננו ורשמו מה ראיתם לאחר זמן ההתאוששות.

הקלידו את תשובתכם כאן:

|  |
| --- |

בסרט ב' סומן חלבון בקרום הרשת התוך-תאית, הנמשכת מהקרום החיצוני של מעטפת הגרעין. לאחר הצריבה בלייזר נפגעה הזריחה באזור הצרוב.  
התבוננו ורשמו מה ראיתם לאחר זמן ההתאוששות.

הקלידו את תשובתכם כאן:

|  |
| --- |

לאחר התבוננות בסרטים ענו על השאלות הבאות:

1. מה ניתן להסיק מהאירועים שחלו על קרום התא לאחר זמן ההמתנה בסרט א'?

הקלידו את תשובתכם כאן:

|  |
| --- |

1. מדוע לא ייתכן כי חלבון "חדש", שנוצר בתא, "משלים" את האזור הצרוב?

הקלידו את תשובתכם כאן:

|  |
| --- |

1. כיצד לדעתכם ניתן להשתמש בשיטה המתוארת בצורה כמותית? (למשל: מה ניתן לחשב אם מודדים זמנים?)

הקלידו את תשובתכם כאן:

|  |
| --- |

ערכו את רשימת ההבדלים בין הממצאים שהתקבלו בסרטי ה-FRAP לפי הטבלה הבאה:

|  | סרט א | סרט ב |
| --- | --- | --- |
| מיקום החלבון המסומן בירוק-זרחני |  |  |
| התקבלה השלמה של הסימון על הקרום שנבדק (כן/לא) |  |  |
| מסקנה אפשרית לגבי תנועת החלבונים המסומנים (חלבון מקובע/חלבון שנע בקרום) |  |  |

מהן המסקנות לגבי החלבון המסומן ולגבי תכונות הקרום, שניתן להסיק מהממצאים שאספתם?

הקלידו את תשובתכם כאן:

|  |
| --- |

ועתה למעטפת הגרעין הבנויה משני קרומים: פנימי וחיצוני.

החלבון למין A מסוגל לנוע בתוך הלמינה. כדי לעקוב אחר תנועת למין A משתמשים ב[שיטת FRAP](https://stwww1.weizmann.ac.il/cell/?p=283).

## משימה ד

1. על סמך ניסויים שהכרתם מהמשימות הקודמות מלאו את הטבלה. היעזרו במאגר (למינת גרעין נורמלית, למינת גרעין פגומה).

| סוג התא | הזרקת למין A תקין | הזרקת למין A מוטנטי |
| --- | --- | --- |
| בריא |  |  |
| חולה בפרורגיה |  |  |

רמז: הבהירו לעצמכם מהו מיקומו במעטפת הגרעין של החלבון למין A, ומהי יכולת תנועת החלבון באופן תקין. (סוף משימה ג').

1. בחלק זה של המשימה ישנן תמונות של גרעין של תא חי של חולה במחלת הפרוגריה מניסוי שבו השתמשו בשיטת ה-FRAP. הסימון הירוק הוא של למין A (שימוש בנוגדן זרחני ללמין A). הנוגדן נצמד באופן ייחודי אל למין A בתוך התא ומסמן את מיקומו.

בשלוש התמונות נראה אותו הגרעין לפני הצריבה בלייזר, מייד אחרי הצריבה ו-90 דקות לאחריה. הרבוע בתמונה הימנית מסמן את האזור במעטפת הגרעין שאותו עומדים לצרוב.  
השאלות במשימה הן:

1. תארו מה קורה באזור הצרוב לאחר 90 דקות.

א. האם מופיע שוב סימון של למין A באזור הצרוב?

ב. על מה הדבר מעיד מבחינת החלבון למיד A ויכולת התנועה שלו במעטפת הגרעין?

2. מה הייתם מצפים שיקרה בתמונה בשלב התאוששות של הניסוי, לו היה מדובר בחלבון למין A שהוחדר לתא של אדם שאינו חולה בפרוגריה (בריא)?

3. מה הייתם מצפים שיקרה בתמונה בשלב התאוששות של הניסוי, לו היה מדובר בחלבון למין A מוטנטי שהוחדר לתא של אדם שאינו חולה בפרוגריה (בריא)?

4. מה הייתם מצפים שיקרה בתמונה בשלב ההתאוששות של ניסוי FRAP לו היה מדובר בחלבון למין A תקין שהוחדר לתא של אדם חולה בפרוגריה?

## משימת סיכום

לפניכם טבלה המסכמת את הידוע לגבי מחלת הפרוגריה. השלימו את החסר.  
לאחר מכן, ענו על השאלה. היעזרו במאגר (אין שינוי בגרעין, הגרעין נראה כמו אצל חולה)

| הזרקת למין A תקין | | הזרקת למין A מוטנטי | |
| --- | --- | --- | --- |
| תא מאדם בריא | תא מאדם חולה | תא מאדם בריא | תא מאדם חולה |
|  |  |  |  |

מטרת ניסוי ה-FRAP ממשימה ד' היתה לברר מהי מידת תנועתו של חלבון למין A מוטנטי בגרעין תא של חולה בפרוגריה. למעשה השתמשו בניסוי בחלבון למין A מוטנטי מסומן בחומר זרחני. החדרתו לתאים בריאים גרמה לנזק הדומה לזה הנגרם בגרעיני תאים של חולים בפרוגריה. החוקרים הסיקו מכך כי מכיוון שמוטציה בלמין A גורמת לחלבון למין A לא תקין, ומכיוון שהזרקתו לתאים בריאים גורמת לנזק הנגרם בגרעיני חולים בפרוגריה, שלמין A מוטנטי הוא גורם המחלה. כשהחוקרים ניסו לבחון את השפעת חלבון למין A תקין על מעטפת הגרעין של תא מחולה בפרוגריה לא נראה שיפור במצב מעטפת הגרעין.

החוקרים את מחלת ההזדקנות מציעים שבנוסף לכלל רשימת הפגמים שלמדנו עליהם עד כה בגרעינים של תאי החולים (עקמומיות מעטפת הגרעין, עיבויה, שינוי מיקום הפתחים במעטפת), אין הלמין יכול לנדוד במעטפת הגרעין ולבנות מעטפת גרעין אחידה.

מכיוון שהלמין מעורב גם באחיזת ה- DNA בגרעין, מה לדעתכם קורה בגרעיני תאים של חולים במחלת ההזדקנות ?כיצד תוכיחו זאת?

הקלידו את תשובתכם כאן:

|  |
| --- |

# פתרונות

## משימה ג - טבלה

|  | סרט א | סרט ב |
| --- | --- | --- |
| מיקום החלבון המסומן בירוק-זרחני | (קרום התא) | (קרום הרשת התוך-תאית) |
| התקבלה השלמה של הסימון על הקרום שנבדק (כן/לא) | (התקבלה) | (לא התקבלה) |
| מסקנה אפשרית לגבי תנועת החלבונים המסומנים (חלבון מקובע/חלבון שנע בקרום) | (הייתה תנועה על פני הקרום) | (לא היתה תנועה) |

## משימה ד – טבלה

| סוג התא | הזרקת למין A תקין | הזרקת למין A מוטנטי |
| --- | --- | --- |
| בריא | למינת גרעין נורמלית | למינת גרעין פגומה |
| חולה בפרורגיה | למינת גרעין פגומה | למינת גרעין פגומה |

## משימת סיכום – טבלה

| הזרקת למין A תקין | | הזרקת למין A מוטנטי | |
| --- | --- | --- | --- |
| תא מאדם בריא | תא מאדם חולה | תא מאדם בריא | תא מאדם חולה |
| אין שינוי בגרעין | אין שינוי בגרעין | הגרעין נראה כמו אצל חולה | הגרעין נראה כמו אצל חולה |