


## מבוא לביולוגיה של התא חלק א'

### פרק 1.

התא הוא יחידת החיים הבסיסית. כל השאר הינו צבר של תאים. דבר חי זה צבר המסוגל לשכפל את עצמו תוך שימוש בחומרים פשוטים מהסביבה. על פי המדע החיים מקיימים את עצמם בלי איזושהו רעיון מוסרי.

חיים התפתחו לפי ההנחה על ידי תהליכים אקראיים הפועלים לפי חוקי הפיזיקה והכימיה ויש הטוענים כי התנאים על כדור הארץ היו הכרחיים לקיום חיים.

היצור הפשוט ביותר הוא תא החיידק, הוא בעל מבנה פשוט. התא מוקף בקרום. בתא יש מעט ארגון פנימי החיידק מתרבה במהירות והוא נע בעזרת הפלגלום  ומערכת חישה פנימית לכיוון מקורות המזון. חיידקים יודעים להשתמש בחומרים פשוטים מהסביבה לקיומם.

כיום לא יודעים ליצור חיידקים אך ניתן ליצור וירוסים. הוירוסים הם יצורים קטנים יותר מחיידקים שתכונתם הבסיסית היא שהם יצורים פרזיטים. הם לא מסוגלים לעשות דבר כשהם בסביבה לא חיה. הם חודרים לתאים בשביל לנצל את משאביהם ולהתרבות. בקטריופאג' שהוא וירוס של חיידקים. הבקטריופאג' נצמד לחיידק באמצעות בסיס ומזריק את החומר הגנטי שלו. ניתן ליצור פאג'ים במעבדה על ידי סנתוז בריאקציה כימית וההזרקה לתא בעזרת טרנספקציה (החדרת DNA באמצעים מלאכותיים). ה – DNA של הפאג' מועבר לחיידק ומשם הוא מתווסף ל – DNA שלו והתא יוצר עוד פאג'ים. פאג' נמצא בגבול בין דבר חי לדבר לא חי כי הוא יודע לשכפל את עצמו אך לא מחומרים מהסביבה.

#### מיקרוסקופיה.

התא הוא אבן היסוד של החיים בעזרת מיקרוסקופ ניתן לראות תאים שגודלם בתחום המיקרוני (אלפית מילימטר). התא הקטן ביותר (בלי וירוסים) הוא המיכופלסמה (חיידק פרזיטי) וגודלו  $0.05\mu\text{m}$ . בוירוסים קשה לטפל כי אין להם מנגנונים שניתנים לנטרול כמו לחיידקים.

גודל חיידק הוא בסביבת  $2\mu\text{m}$ . תאי דם הם בגודל  $7\mu\text{m}$ . מחצי מיקרון ומעלה אפשר לראות במיקרוסקופ אור. דברים קטנים מזה אפשר לראות רק באמצעות מיקרוסקופ אלקטרוני. מכיוון שהדברים קטנים יותר מאורך גל האור ולכן הוא פשוט עוקף אותם ולא ניתן לראות אותם בכירור. מיקרוסקופ אלקטרוני יוצר קרן אלקטרו מגנטית בעלת אורך גל קצר בהרבה מאור וכך ניתן לראות דברים קטנים כמו DNA מבנה חלבונים וכו'.

אטומים ומולקולות ניתנים לצפייה על ידי קרני X הנותנים על ידי פיזורם את המבנה המרחבי של הגביש. יש שני סוגים של מיקרוסקופ אלקטרוני סורק וחודר. בחודר עושים חתך של מיקרונים והקרן עוברת דרך חתך זה ונותנת את הצללית בעוד שהסורק מראה לנו תמונות משטח תלת מימדי אך הרזולוציה שלו פחות טובה. כדי לראות משהו במיקרוסקופ קודם עושים לו קיבוע (פיקסציה) על ידי הלאידים היוצרים צילובים וקושרים את החלקיקים ולאחר מכן מבצעים צביעה בחומר המפזר אלקטרונים. (כמו אטומי פחמן או מתכות כבדות).

קיימים שני סוגי תאים פרוקריוטים (ירודים) ויוקריוטים (עילאיים). התאים הפרוקריוטים הם חסרי גרעין ועם מעט אברונים בתאים היוקריוטים יש גרעין ובתוכו החומר התורשתי ויש הרבה אברונים. התא היוקריוטי גדול פי 5 ככול מימד מהתא הפרוקריוטי מה שמצריך ממבראנה פנימית לשם ביצוע תהליכים רבים כמו צריכת חמצן המתבצעת על ידי המיטוכונדריה שהיא בעלת יחס שטח פנים לנפח גדול בגלל ממבראנה המקופלת פעמים רבות. בתא היוקריוטי הגרעין נוצר להגנה על החומר שתורשתי ולמניעת יצירת מוטציה עקב פגיעה ב – DNA. תא יוקריוטי מסוגל לאכול תאים קטנים ממנו והוא מעכל אותם על ידי מערכת אברונים הקרויים ליזוזומים שאליהם מגיע המזון ושם הוא מפורק על ידי חומצה חזקה.

חושבים שהמיטוכונדריה ואברונים נוספים בתא היוקריוטי נבלעו על ידי התא בעזרת סימביוזה והם השתלבו כך שהמיטוכונדריה נותנת לתא אנרגיה בעוד שהתא מספק לה דברים וכך המיטוכונדריה הפכה לאורגנלה (אברון). למיטוכונדריה יש ממבראנה כפולה וחומר גנטי משל עצמה באמצעותה היא מכינה חלבונים. ה-DNA של המיטוכונדריה דומה לזה של התא הפרוקריוטי המיטוכונדריה משכפלת את עצמה. מקור המיטוכונדריה באדם הוא מהאם כי תא הביצית הגדול יותר מעביר אותם לעובר.

בתאים נטולי גרעין ה-DNA מחובר לממבראנת התא ובחלק יש אינוגינציה (חדירה) שיוצרת משטח מיוחד שאליו נקשר ה-DNA (הממבראנה החיצונית נקראת ממבראנת הפלזמה). חושבים שהתפתחות האינוגינציה גרמה להתנתקותו ממבראנת הפלזמה ויצירת גרעין התא ולרטיקולום האנדופלסמי שעליו נעשית סינתזה של חלק מחלבוני התא. לגרעין יש ממבראנה כפולה כי הוא נוצר מהאינוגינציה. תאים מסוג מסוים יודעים להדבק לתאים דומים כדי ליצור רקמה תא מסוג מסוים לא יתחבר לתא מסוג אחר.

*אבולוציה של התא.*

החיים על כדור הארץ החלו כנראה חצי מיליארד שנה לאחר היווצרותו (כלומר לפני 4 מיליארד שנים) לפי החוקרים היו את כל התנאים להתפתחות חיים. לפי תיאוריה כל התאים נוצרו מתא אחד. רוב התאים שנוצרו מתו וסוג מסוים של תאים שנשאר והשתלט וממנו התפתח הכל. ביצורים הפרוקריוטים יש שני סוגי חידקים שהתפתחו היובקטריה והארכיבקטריה שהם חידקים יותר פרימיטיביים והם לא מתאימים לתנאי פני השטח של כדור הארץ, אך הם קיימים באזורים בעלי תנאים קיצוניים במקומות תת קרקעיים. היוקריוטים התפתחו מתא הקרוב יותר לארכיבקטריה מאשר לתאים היובקטריים. היוקריוטים התפתחו לפרוטיסטה שזה תאים פרטיזנים, לתאי צמחים פיטריות וחיות. דברים אלו ידועים על ידי מסלול הגליקוליזה ותהליכים נוספים אשר זהים כמעט לחלוטין אצל כל סוגי התאים. מסלול הגליקוליזה הוא היחיד המסוגל לספק אנרגיה בלי חמצן.

החיים הראשוניים היו אנאירוביים (בלי חמצן) לאחר מכן החלו להתפתח יצורים קולטי חמצן הדומים לחידקים פוטוסינתטים של היום היוצרים חמצן על ידי פוטוסינתזה עם אור השמש. הפוטוסינתזה מאפשרת לנו לעשות פיקסציה של פחמן וחנקן בעיקר על ידי  $CO_2$  הפחמן מועבר ליצירת חומרים אורגנים והחמצן נפלט. לפני כן תאים ניצלו תרכובות אורגניות שנוצרו באוויר על ידי ברקים שפגעו במים. החיים הראשוניים נוצרו במים ולקח זמן רב עד שהם יצאו משם כי בהתחלה זו הייתה הדרך היחידה לקלוט חומרים אורגנים ומחוץ למים לא היה אוויר. דבר שמנע את התפתחות החיים על ידי קרינת UV שהרגה את התאים על ידי גרימת כמות מוטציות שמנעה את פעילות התא.

היצאה לאדמה הייתה לפני 350 מליון שנה לאחר שנוצר האוזון וריכוז החמצן באוויר עלה. את אורך הזמן ניתן להעריך על ידי איזוטופים רדיואקטיביים אשר פולטים חלקיקים גרעיניים על מנת להפוך ליציבים לפי מידת הקרינה אפשר לדעת כמה זמן עבר מאחר והקרינה דועכת עם הזמן לתהליך זה יש זמן מחצית חיים אשר לא מושפע מתנאי הסביבה ולכן ניתן לבדוק את גילאי המאובנים על ידי כמות החומר הרדיואקטיבי שבהם.

## פרק 2.

*עקרונות הכימיה של התא.*

כימית החיים היא כימיה של פחמן. לפחמן מספר יתרונות אחד מהם הוא שהוא טטראידרלי וזה מאפשר לו מבנים מרחביים רבים. קשר פחמן פחמן הוא קשר ניטראלי מבני הפחמן מושפעים מקבוצות שמחוברות לשלד הפחמני חומרים אורגנים נמצאים ואורגניזמים (החומר האורגני הראשון שסונתו היה האוראה  $(H_2N)_2CO$ ) בתא הרבה מאד חומרים אך ניתן לחלקם ל-4 קבוצות עיקריות סוכרים, חומצות אמינו, חומצות שומן (ושומנים) ונוקליאוטידים (בסיסים מהחומר התורשתי). חומצת אמינו היא אבן בנין לפולימרים. (מונומר = יחידה, דימר = זוג, טרימר = שלושה, טטרמר = 4 יחידות פנטומר = 5 יחידות פולימר = הרבה) יכול להיות פולימר ליניארי (קו) כמו DNA. יכול להיות פולימר מסועף כמו גליקוגן יכול להיות פולימר מעגלי כמו לחידקים. על פולימרים אלו יש קבוצות שמאפיינות את הפולימר.

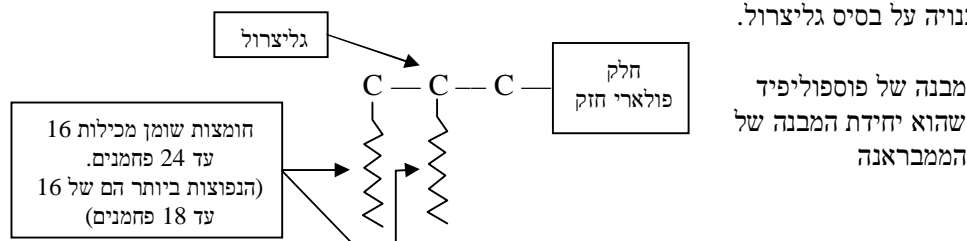
בלי מים אין חיים המים יכולים להיות גם ב – pH ניטראלי גם בחומצי וגם בכסיסי מולקולות מים נקשרות בקשרי מימן (Hydrogen Bond) לאינטראקציה זו דרוש קו ישר בין 3 אטומי הקשר. חומרים הנמסים במים הם חומרים בעלי תכונות דומות למים כל הכהלים עד פרופנול נמסים בקלות במים מעל זה השייר הפחמני מקשה על המסיסות. חומרים פולאריים נמסים במים אך חומרים בלתי פולאריים כמו שרשרת ניטראלית היוצרת אפס מסיסות. חומרים האוהבים מים נקראים הידרופיליים ושונאי מים נקראים הידרופוביים. כשיש חומרים שלהם חלק הידרופילי חזק וחלק הידרופובי חזק זה חשוב לממבראנה הנוצרת על ידי חומרים אלו הם יוצרים ממבנים מיוחדים כך שהזנבות ההידרופוביים כלפי פנים והראשים ההידרופיליים כלפי חוץ (אל המים).



בין החלקים ההידרופוביים נוצרים קשרי ואן-דר-ולס סביב צביר זה מצטופפת מולקולת המים ליצירת קשרי מימן ויוצרים מעין כלוב מים לצביר המולקולות. אותו עיקרון יש בממבראנה הביולוגית אך שם יש משהו יותר קיצוני פולארי הבסיס של הממבראנה הוא גליצרול שבשתי נקודות מתחברים ל – OH חומצות שומן. לפי התרמודינאמיקה האנטרופיה ביקום תמיד עולה. כדי להקטין אנטרופיה במקום מסוים צריך להשקיע אנרגיה וזה גורם להגברת התנועות והגדלת האנטרופיה של היקום. כשנכנס חומר הידרופובי למים המים יוצרים מעין כלוב של מולקולה מסודרת סביבו מה שמקטין את האנטרופיה מספר כלובים כאלה יכולים להתאחד לכלוב אחד בעל יחס שטח פנים לנפח קטן יותר דבר שמצריך פחות מולקולות מים כדי לסגרו בכלוב.

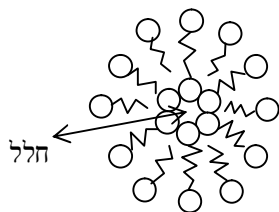
#### מולקולות אמפיפטיות.

מולקולות בעלות חלק הידרופילי וחלק הידרופובי והם אלו היוצרות את הממבראנה הביולוגית ואת החומרים הדטרגנטים (שמפו, סבון וכו'). דטרגנט הוא חומר ניקוי המוריד שומן על ידי יצירת קשרים בין מולקולות עם השומן ועם המים ועל ידי זרימת המים השומן הקשור לדטרגנטים מוסר. ממבראנת התא בנויה על בסיס גליצרול.



אמולסיה היא ערבוב דברים על ידי נייעור חזק ויצירת תחליב שזה תערובת המכילה חלקיקים קטנים מאד של חומר A בחומר B אך לא תמיסה.

חומרים אמפיפטים השמים אותם בשכיבה על המים נוצר מגע עם הראש הפולארי פנימה והזנבות השומניים פונים לאוויר. מבנה אחר הוא זו שיכבה בה הזנבות פונים אחד כלפי השני והראש כלפי המים בפנים ובחוץ וכך נוצרת שלפוחית (וסיקולה).



חומרים הידרופיליים לא יחדרו לתוך הוסיקולה. מבנה נוסף הוא מיצלה הדומה לוסיקולה אך בפנים אין מים. המיצלות הם מהצורה של הדטרגנטים אשר לתוכם נכנסים מולקולות השומן.

בפוספוליפידים יש פוספט בראש הפולארי ומכאן השם פוספוליפיד. על הפוספט מתחבר ראש פולארי נוסף כמו כולין, אתנול, אמין, סרין (חומצות אמינות). בממבראנה הביולוגית השכבות לא זהות בשכבה החיצונית יש יותר כולין. הפוספוליפיד כמעט ולא מסיס במים.

### פרק 3.

#### סוכרים Carbohydrates.

מה שחשוב בסוכר זה הצד האנרגטי והעובדה שיש לו הרבה קבוצות OH זה מאפשר מסיסות טובה ומבנים מורכבים תרכובות הסוכר מאד חשובות. בפוטוסינתזה נוצר סוכר כי זה קל ליצור אותו. הסוכרים מהווים כמחצית ממשקל הביו מסה (כל החי על כדור הארץ) שמקורו בעיקר בצמחים. הסוכר נראה כטבעת מאד לא יציבה היא נוצרת על ידי ריאקציה על חומר ליניארי שנסגר על עצמו בריאקציה הפוכה. הצורה הפתוחה היא זו המתפקדת ליצירת אנרגיה. סוכרים בעלי שש פחמנים בטבעת נקראים אקסוזות ובעלי חמש פחמנים נקראים פנטוזות. הפנטוזות משמשות במבנה בסיסי של נוקליאוטידים. כך שדי אוקסי ריבוז משמש ל – DNA וריבוז ל – RNA.

ה – ATP (Adenosine Triphosphate) הוא מטבע האנרגיה של כל היצורים הקיימים היום כלומר כל האנרגיה שמופקת ממזון היא ליצירת ATP והוא מספק אנרגיה לפעילות החיים הוא מורכב מאדניזין ריבוז ואחריו שלושה שיירי פוספט אנרגית החומר הזה קשורה בקשרים בין הפוספטים.

פולימרים של סוכרים הם לצורכי אגירה או בתפקיד מבני בעיקר בצמחים סוכרוז הוא דימר (סוכר בבית) הוא נקרא סוכר הקנה ומשמש להובלת סוכרים לאחר פוטוסינתזה בצמחים. לקטוז הוא סוכר החלב וגם הוא דו סוכר.

רב סוכרים של גלוקוז – סוכר שנועד לאגירה בחיות נקרא גליקוגן מטרתו לאגור סוכר בכבד ובשריר השלד. והכוונה היא לשם ניפוק סוכר בין הארוחות כי המוח מתקיים אך ורק על גלוקוז (גלוקוז הכבד) והמוח משתמש בו לצרכי פעילות. הגליקוגן הוא פולימר מסועף יוצר הרבה קבוצות בהם הגלוקוז מתפרק סוכר סוכר מהקצה. בצמחים יש את העמילן שעושה את אותה פעילות כמו הגליקוגן אך הוא פחות מסועף. יש מבנים כמו צלולוז (תאית) שהם ישרים לא מסועפים והשרשרת מסתדרת בצורה מקבילה ובניהם קשרי מימן זה יוצר משטח קשיח בלתי מסיס המשמש לדופן התא הצמחי. הצמח צריך את זה כי הוא חשוף לתנאים סביבתיים והוא צריך שתאיו לא יחשפו לאוסמוזה ויתפוצצו. כך הוא שומר על הומואוסטאזיס שזה שמירה על סביבה פנימית קבועה.

### פרק 4.

חלבון הוא זה שמבצע את פעולת החיים. הצופן הגנטי לא פעיל הוא יושב בתא ורק בחלוקת התא הוא מכפיל את עצמו בעזרת חלבונים. כל העבודה בתא נעשית על ידי חלבונים. חלבון הוא פולימר ביולוגי מגודל של 200 – 1000 יחידות של חומצת אמינו. החלבון מכיל 20 חומרי בנין, 20 חומצות אמינו, שונות שחוזרות על עצמן בקומבינציות שונות וההשיבות היא בסוגם וסדרם. החלבונים מסתדרים במספר מבנים המבנה הראשוני הוא של קו ישר.

אך גם יש מבנים מרחביים אחרים בכל חומצת האמינו יש מכנה משותף והוא צורתן הבסיסית כך שהשייר הוא המשתנה. הקשר בין חומצות האמינו הוא קשר אמידי שבעת יצירתו משתחררים מים. במקרים של חומצות אמינו קוראים לקשר באופן ספציפי קשר פפטידי. פפטיד – פולימר קצר של חומצת אמינו 30 – 40 יחידות מעל זה יש את הפוליפפטיד הגדול יותר, ויותר מזה זה חלבון. לכל חלבון יש בקצוות קצה אחד אמיני (אמינוטרמינוס) ומצד שני קצה קרבוקסילי. חלבונים תמיד מסונתזים מהצד האמינו לצד הקרבוקסילי ולכן האמין ראשון והקרבוקסילי אחריו. המבנה המרחבי השניוני הוא נקרא גם  $\alpha$  Helix וצורתו היא של סליל הוא נוצר עקב קשרי מימן פנימיים בין שלד חומצת האמינו למקום אחר בשלד. לחלבון יש גם מבנה שלישוני המושפע גם מכוחות רבים בחלבון הגורמים לקיפולו (קשרי מימן, מטענים וגם קשרים קוולנטיים) מה שמקבלים זה אלפה הליקס המקופל על עצמו.

רוב החלבונים הם בעלי מטען נטו שלילי (ב – pH 7) וזה מונע את הידבקותם אחד לשני הפרדה בין חלבונים נעשית על ידי אלקטרופורזה (הרצה וכל חלבון מגיע למקום אחר וכך מפרידים) דיפוזיה מתקיימת רק בתנאים מאד מיוחדים חומצות הידרופוביות משפיעות על המבנה השלישוני כי יש רצון להכניסם לתוך החלבון ולהרחיקם מהמים.

הציסטאין יכול ליצור קשרי S-S כשהוא משולב בחלבון וזה יוצר צילוב קוולנטי כמו חלבונים או בין חלבון לעצמו וזה יוצר פיקסציה של החלבון. התגובה ליצירת S-S היא ספונטאנית בנוכחות חמצן התהליך הפיך על ידי חיזור. כאשר הקשר S-S נוצר בין החלבון לעצמו קוראים לזה קשר די-סולפידי וזה יוצר ייצוב טוב של המבנה. האינסולין מורכב גם על ידי קשר S-S בין שני שרשרות וקשר S-S בתוך אחת השרשרות.

קיפול חלבונים (מבנה שניוני ושלישוני) לחלבון יש שני צורות של מבנה  $\alpha$  Helix ו  $\beta$  Sheet הנוצר על ידי אינטריאקציה או מקטעים מאזורים שונים של החלבון. בחלבונים גלובליים יש מקטעים של מבנה שניוני ואזורים חסרי מבנה שניוני לולאות מתקפלים ליצירת מבנה שלישוני. קיימים גם חלבונים בלתי גלובליים כמו הקולגן. ב  $\alpha$  Helix משתתפים קשרי מימן בתוך החלבון לייצוב המבנה. ב  $\beta$  Sheet שני אזורים בחלבון נעמדים אחד מול השני ובניהם נוצרים קשרי מימן. השיירים הם שקובעים איזה מבנה יבנה. מבנה אנטי פרללי ל  $\beta$  Sheet הוא כאשר שני חלקיו של החלבון נמצאים בכיוונים הפוכים כלומר, קצה C טרמינלי על יד קצה N טרמינלי ופרללי במצב ההפוך ששני החלקים באותו כיוון. ויש מבנים מעורבים יש לולאות LOOP שהם אינם בעלי מבנה כלל בהם מתבצעים סיבובים פניות TURN כדי שנקבל חלבון הפוך בכיוונו ליצירת מבנים מרחביים שונים.

הקולגן הוא חלבון של רקמת חיבור (סחוס ועוד) והמבנה שלו מאורך הוא מורכב מ-3 שרשרות של חלבונים כל אחד במבנה  $\alpha$  Helix הכרוכים אחד בשני ויוצרים סיב משולש שלא מתקפל על עצמו. מה שקובע איך נראה חלבון נמצא כבר ברצף הראשוני של חומצת האמינו והוא מונע על ידי חוקי התרמודינאמיקה ומסתדר בצורה הכי יציבה תרמודינאמית התהליך יכול להיות מאד איטי לכן החלבון מתקפל למבנה השניוני כל פעם קטע לא גדול וכך מונעים מצב של אינסוף אפשרויות קיפול. החלק המתקפל כל פעם הוא של 10-30 חומצות אמינו וביחד נוצר קיפול החלבון. החלבון כל הזמן נע וזה חשוב לתהליכים אנזימטיים וכו'.

מבנה רבעוני הרבה חלבונים הבנויים ממספר שרשרות הנמצאות כל אחת במבנה שלישוני וביחד הם מתחברות זו לזו בדרך כלל בקשרים לא קוולנטיים ויוצרים מבנה רבעוני. מבנה טטרמרי כולל 4 יחידות המשפיעות אחת על השנייה מדובר בעיקר על מנגוני בקרה עם השפעה הדדית כשאות קושרת האחרת משנה את מידת קשירתם לדוגמה המוגלובין. ניתן ליצור גם מבנה רבעוני על ידי קשרי S-S. בציטופלזמה (בציטוזול) יש סביבה מחזרת ולכן אין שם קשרי S-S חלבונים המופרשים מהתא צריכים להיות יציבים שלא ייווצרו בהם תקלות בתוך התא. החלבון במידה ונוצרת בו תקלה הוא מתוקן. בהמוגלובין יש השפעה בטטרמר של קבוצת Hem על הקומפלקס כאשר החמצן הראשון נקשר בקושי השני נקשר יותר בקלות השליש עוד יותר והרביעי בקלות רבה.

הנוגדנים מורכבים מחלבונים המחברים בניהם בקשרי S-S מטרתם של הנוגדנים להגן עלינו מפני פולשים הם מאד ספציפיים בתפקודם הם מכילים אתר בו הם קושרים אנטיגן (בדרך כלל מדובר בחלבון זר) האתר מכניס לתוכו רצף של 6-8 חומצות אמינו ספציפיות (זה חשוב לבידוד חלבון מסוים) הנוגדן הוא טטרמר המורכב משני תת יחידות קצרות הנקראות Light Chain ושתיים ארוכות הנקראות Heavy Chain הקשורות בניהן בקשרי S-S.

חלבונים סיביים או בעלי תפקיד מבני הם כללית מאורכים בעלי מבני שלשוני גלובולרי ויוצרים שרשרת ארוכה למיקרו-פילמנט (אקטין) הם הדקים ביותר (שני חומצות) והמיקרוטובולס הוא הגדול ביותר. האקטין קשור בפעולת השריר וחשוב לתנועת בעלי החיים חד תאיים ובצמחים (הנעים לשמש) חלבונים אלו מתארכים ומתקצרים במידת הצורך וכך יוצרים תנועה.

האנזימים הם קטליזטורים ביולוגיים, אין בתא פעולה המתבצעת ללא אנזימים כי בתאים יש תנאים שלא דומים לתנאים של סינתזה אורגנית וכמעט ואין ריאקציות אורגניות המתקיימות בתנאים של התא ולכן צריך אנזימים. האנזימים הם ספציפיים והם יורזו יצירת קשרים ותגובות אך במידה מבוקרת של מי מתחבר למי כמה ואיך בניגוד לקטליזטורים לא חלבוניים שפשוט מזרזים את התגובה.

בתא מתרחשות מאות ריאקציות בו זמנית ומוכרחים ליצור איזון. וריאקציות של אנזימים מאפשרות יצירת בקרה. בעולם הקדום הקטליזאטור היה RNA ורק לאחריו התפתחו הקטליזאטורים החלבונים ולקחו את תפקידי התא כולל שיכפול DNA. הפרוטאזות הם אנזימים המפרקים פרוטאין הפרוטאזות מפרקים חלבונים שכבר לא צריך אותם הם מפרקים כל חלבון אך ורק במקומות מסוימים. האנזימים פועלים בשתי שלבים א. קישור הסובסטרט ב. קטליזה. הסובסטרט מתחבר לאנזים במקום קיפול במעין אתר ספציפי בו נוצרים קשרים ביו מולקולאריים די חזקים (אך לא קוולנטיים) הקישור נשאר עד ביצוע הקטליזה אז הוא משתחרר ומתחבר לסובסטרט חדש. לפעמים תפיסת הסובסטרט יוצרת שינוי באנזים המסייע לקישור בניהם. כאשר שני סובסטרטים מתחברים לאתר זה לא מחייב קשר קודם בניהם. מה שגורם לריאקציה זה קירבת הסובסטרטים זה לזה ורוחקם מהמים פעילות האנזים לא משנה את שיווי המשקל רק מזרזת את ההגעה אליו.

## פרק 5.

בסיסים = חומרים טבעתיים המכילים קבוצת N בטבעת.

פורינים = 2 טבעות.

פירימידינים = טבעת אחת.

כל סוג של חומצת גרעין הוא פולימר המכיל את שני הפורינים וכן הפירימידינים.

ב – DNA יש טימין (T) וב – RNA יש אורציל (U).

נוקלאוזיד = בסיס + ריבוז (RNA) או דיאוקסי ריבוז + בסיס (DNA).

נוקליאוטיד = נוקלאוזיד + פוספט.

נוקליאוטידים בצורת הטריפוספט משמשים כמקור אנרגיה (ATP) וכן ליצירת חומצת הגרעין. כל תא יודע לסנתז נוקליאוטידים. חומצת אמינו לעומת זאת צריך לקבל כמחצית מהכמות מהמזון.

יש 5 בסיסים שונים המרכיבים את החומצות הנוקלאויות חומרים הטרופיקלים טבעת מורכבת מאטומי פחמן ואטום חנקן. הפורינים הם הגואנין ואדנין והפירימידינים הם סיטוזין, טימין ואורציל ב – RNA.

הקוד של ה – DNA מכיר את הקוד של ה – RNA האינטראקציה בין ה – DNA ל – RNA היא גבוהה אז האנזימים מבדילים על ידי ההבדל בין T ל – U. אנו מקבלים חומצה נוקלאית בעלת רצף בסיסים שהשפה היא קוד ה"שפה גנטית" של 3 אותיות שכל 3 אותיות קובעות חומצה אמינית. בחלבון מסוים לפילמור יש כיוון מסוים והכיוון משנה את המשמעות ב – DNA השלד בנוי מדי-אוקסי ריבוז בעוד שב – RNA הוא בנוי מריבוז.

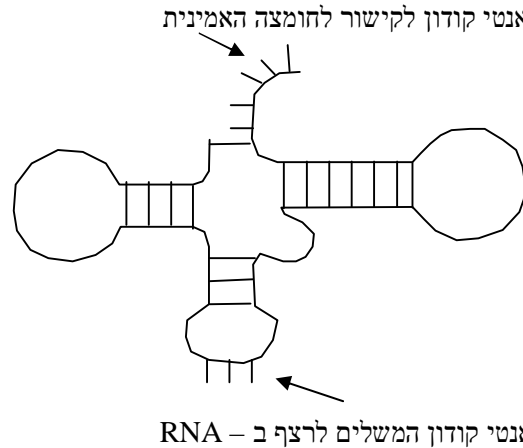
הבסיס מופיע תמיד כשהוא קשור לריבוז או לדי-אוקסי ריבוז הקשר הוא בין חנקן טבעתי עם פחמן 1. בסוכר ההבדל בין ריבוז לדיאוקסי ריבוז הוא בקבוצת OH על פחמן 2 שיש בריבוז ואין בדי-אוקסי ריבוז. שמות הנוקליאוטידים בנויים כך ציון באות קטנה עם די-אוקסי ריבוז (d) או ריבוז (r) ציון הבסיס (U, T, G, C, A), מספר הפוספטים (אחד מונו M שנים די D ושלוש טרי T) וסימון לפוספט P לדוגמה dAMP די-אוקסי אדנין מונו פוספט. כאשר הפוספט בעמדה 3 הדבר נקרא 3 פריים ואם הוא בעמדה 5 אז 5 פריים אך לא אומרים כלום זה בעמדה 5 פריים את יצירת ה – DNA וה – RNA עושים מ – 5 פריים ל – 3 פריים.

חומצות הגרעין הם פולי-נוקליאוטידים בהם שירי הריבוז קשורים זה לזה באמצעות קבוצות פוספט. חומצת הגרעין היא בעלת שלד חוזר על עצמו והבסיסים בולטים. הקישור בשלד נעשה בין עמדה 5 לעמדה 3 בתחילה הפולימר קבוצה 5 פנויה ובסוף קבוצה 3. בחיבור ליצירת סליל כפול בקשר הוא T נקשר ל – A ו – C נקשר ל – G ב – RNA במקום T יש U. בשכפול ה – DNA מסיב א' יוצרים את סיב ב' ומסיב ב' את סיב א'. הסליל הכפול נותן הגנה ממוטציות ויציבות. נוסף על כך יש מנגנון בקרה לסייע לזה. הבסיסים בסיבים השונים נקשרים זה לזה בקשרי מימן בצמד AT יש שני קשרים בלבד ובצמד GC יש 3 קשרי מימן ולכן קשרי GC חזקים בערך פי 2 מקשרי AT.

טוענים שבהתחלה היה רק RNA. יש RNA שמתפקד כמו אנזים כנראה בגלל תוספת ה – OH הנוסף שנתן לו אפשרות לקטליזה לאחר מכן התפתח ה – DNA שהוא יציב יותר. ה – DNA הוא דו סיבי

בניגוד ל-RNA כוירוסים רבים החומר הגנטי הוא RNA. בתא מובדלים ה-RNA וה-DNA באמצעות אנזימים. ל-RNA יש מבנים שניוניים ושלישוניים וה-DNA מסודר בהליקס.

ה-tRNA (טרנספּר RNA) הוא בעל מבנה שניוני בולט של סיב יחיד המתפתל על עצמו ויוצר מבנים משלימים, בעזרת קשרי מימן נוצרות לולאות של לפחות כמה בסיסים בסיבוב. הרצפים ב-RNA הם לא ארוכים רק אזורים קטנים. על ידי הקיפול נוצרים אתרים פעילים קטליטיים אנטי קודון רצף של 3 בסיסים שיוצר חומצת אמינו או משלים את הרצף ב-RNA.



## פרק 6.

### הפקת אנרגיה בתא.

הבסיס לאנרגיה הוא יצורים אוטוטרופיים (מבצעים פוטוסינתזה) יצורים הטרוטרופים משתמשים בחומרים אורגניים שנוצרו ביצורים אוטוטרופים ליצירת אנרגיה. רוב האנרגיה נוצרת בתהליך חמצון בעזרת חמצן. קיים גם מסלול אנאירובי והוא מסלול הגליקוליזה. האנרגיה נעצרת ב-ATP המשמש כמתווך בין מסלולים יוצרי אנרגיה לתהליכים ביוסינתתיים. הכוח המחזר של חומרים אורגניים מנוקז ברובו ב-NADH וממנו הוא מועבר לחמצן במסלול אחיד. ריאקציה חמצון חיזור היא זו שנותנת הכי הרבה אנרגיה כי חומרים רוצים להשלים קליפות אלקטרונים ברוב הריאקציות אין העברה מלאה של אלקטרון ואז נוצר קשר קוולנטי פולארי.

התא החי עובד בתנאים איזותרמיים והוא מערכת פתוחה כלומר הוא מחליף את החום במהירות עם הסביבה שלו. את אנרגיית החום מתהליך החמצון חיזור מנצלים ליצירת קשרים כימיים אחרים כמו ATP שבו עצורה הרבה אנרגיה בגלל קשרי הפוספטים. לאחר פירוק הקשר הפוספטי הראשון ב-ATP משתחררת המון אנרגיה ונוצר ADP. כל הזמן ADP ופוספט יוצרים ATP במעגל קבוע בעזרת אותה אנרגיה של תהליך החמצון חיזור ה-ATP מתפרק ומשחרר אנרגיה אשר דוחפת תהליכים כמו סנתוז חלבון וכו'. במהלך פירוק ה-ATP משתחרר חום המשמש לחום של בעל החיים.

האנרגיה מופקת מפירוק של חומרי מזון מתפרקת במערכת זהה לכל סוגי המזון (כי זה לא יעיל שלכל סוג היה מערכת משל עצמו). כל חומרי המזון בעלי אלקטרונים חופשיים מנוקזים לחומר אחד NAD ולו יש ראש העובר תהליך חמצון חיזור בו ה-NAD מקבל שני מימנים ומקבלים את ה-NADH אשר מעביר אלקטרונים לחמצון. כך נוצרים מיס ו-NAD. מטבוליזם אלו תהליכים הקשורים באנרגיה אך לא קשורים בחומר התורשת.

המזון מורכב בעיקר מפולימרים בגוף הם עוברים עיכול על ידי אנזימים המפרקים אותם ליצירת מונומרים. האנזימים לחלבונים הם פרוטאזות, לשומנים ליפאזות ולסוכרים אמילאזות. המונומרים עוברים מסלולי פירוק וחמצון חלקי והתוצרים מתנקזים לאצטיל CoA תוך חיזור NAD ל-NADH. הקואנזים (Co) הוא מולקולה אורגנית מבצעת פעולות חיוניות לפעולת האנזימים הרבה מהקואנזימים הם

ויטמינים אשר אותם הגוף לא יודע ליצור בעצמו ותלוי בהספקה חיצונית מהמזון. ככל שהיצור מפותח יותר הוא זקוק ליותר ויטמינים. האצטיל CoA עובר חמצון סופי במעגל החומצה האצטרית לפחמן דו חמצני ומים תוך יצירת כמות גדולה נוספת של NADH לבסוף נוצר ATP על ידי העברת האלקטרונים של ה-NADH שנוצר בשלבים השונים לחמצן תוך יצירת מים.

מטבוליזם של גלוקוז (מסלול הגליקוליזה) זהו מסלול שהופך גלוקוז לפירוט. הגלוקוז נשבר לשתי חתיכות ומקבלים ATP בתהליך וגם 2NADH. בשלב הבא הפירוט מאבד פחמן דו חמצני והופך לאצטיל קואנזים שנכנס למעגל החומצה האצטרית פה מקבלים עוד 8NADH ו- CO<sub>2</sub>. מה-NADH מהשלב הראשון נכנסים אלקטרונים לתוך המיטוכונדריה לצורך תהליכים ליצירת ATP וכך גם עם ה-NADH מהשלב השני בתהליך זה מקבלים פי 18 יותר ATP מאשר ללא חמצן.

הגליקוליזה היא מסלול היחיד המאפשר חיים בתנאים אנאירוביים בולט במיוחד ביצורים חד תאיים. שריר במאמץ עובד בעיקר בגליקוליזה אנאירובית תהליך אירובי נותן יותר אנרגיה אך צורך חמצן. המוח זקוק לגלוקוז כדי לתפקד. במצב מנוחה המוח צורך 60% מהגלוקוז בגוף. גלוקוז הוא חומר הכי נפוץ במזון של רוב היצורים כי בצמחים יש כמות גדולה של גלוקוז ובתהליך הפוטוסינתזה נוצר סוכר. בגליקוליזה נוצר הפירוט אך בתהליך אנאירובי אי אפשר לסיים כאן כי ה-NAD הוא בכמות קטנה. נוצר NADH וזה עוצר את הגליקוליזה ה-NAD מחזור את הפירוט ונוצר לאקטט (Lactate) באדם, וה-NAD חוזר להיות NAD וממשיכה הגליקוליזה. (בשמרים במקום לאקטט נוצר אתנול). לאקטט ואתנול נחשבים לחומרי פסולת שהתא לא יכול לנצלם והם מופרשים לסביבה בתנאים אירוביים. ניתן ליצור פירוט מהלאקטט ולהמשיך את התהליך.

תפקיד המיטוכונדריה במטבוליזם הוא לבצע תהליכים בהם מעורב חמצן. המיטוכונדריה היא אברון בתא התהליכים הקשורים בחמצן מתבצעים במיטוכונדריה כי בהם יכולים להיווצר כל מיני רדיקלים של חמצן כמו מי חמצן המסוגלים לפגוע ב-DNA. המיטוכונדריה מספקת מעל ל- 90% מאנרגיית התא האירובי הממבראנה הפנימית של המיטוכונדריה מקופלת קיפולים רבים ובניהם נמצא המטריקס (Matrix) ובו מתרחש מעגל החומצה האצטרית. בממבראנה הפנימית מתרחשים כל תהליכי הנשימה של התא וסינתזת ה-ATP. הקיפולים נקראים Cristae. בתא אחד יש עשרות מיטוכונדריות.

האנרגיה של מעבר האלקטרונים מה-NADH במטריקס לחמצן מנוצלת לשאיבת פרוטונים לחלל בין הממבראנות זה יוצר מצב של אנרגיה גבוהה את זה מנצלים על ידי שהפרוטונים נכנסים חזרה במפל פרוטונים ובכך גורמים לקומפלקס החלבונים לסנתז ATP.

## פרק 7 א'

ה-DNA מכיל את כל האינפורמציה ליצירת חלבונים. אחד בסיבים של ה-DNA מקודד ל-mRNA (RNA שליח) התהליך נקרא טרנסקריפציה Transcription. ה-RNA שליח מקודד לחלבונים כאשר כל שלושה בסיסים (טריפלוקס) מקודד לחומצה אמינית מסוימת. הריבוזום מתפקד כמכונה ביולוגית המסנתזת חלבונים על בסיס מידע מה-RNA שליח בתהליך הנקרא תרגום בלועזית Translation. ה-DNA נפתח במקום קטן ליצירת mRNA. ה-DNA לא מקודד ישר לחלבון כי הוא סגור וכדי לפתוח את כולו זו בעיה ולכן פותחים כל פעם קצת לשם יצירת ה-mRNA סגירותו של ה-DNA מונעת ממנו להיפגע. ה-mRNA מגיע לציטוזול (ביוקריוטים) ועובר תרגום לחלבונים בריבוזום המורכב משתי תת יחידות אשר נסגרות על ה-mRNA ליצירת חלבון.

שעתוק מבוצע על ידי קומפלקס RNA פולימראז המבצע ריאקציה לחיבור שני בסיסים ביחד. ה-RNA פולימראז נקשר ל-Promoter ב-DNA ומשם מתחיל שעתוק חלק זה מסייע בתרגום. הוא נקשר בצורה מסיבית עד סוף הסינתזה של הגן. ה-RNA פולימראז פותח חלק ב-DNA והגנים מתבטאים משני הסיבים ונוצר ה-mRNA. האנרגיה מגיעה מהטריפוספטים (ATP) המתפרקים תוך כדי היצירה של ה-RNA ומשחררים שני פוספטים כל אחד. הפולימראז רץ בקצב של אלפי בסיסים בדקה ויכול לגרום לשיעתוק של גן אחד או כמה גנים בו זמנית כל התהליכים מתבצעים בכיוון מסוים מ-5' ל-3'.



הקוד הגנטי הינו אוסף, של קודונים אשר כל קודון הינו רצף של שלושה בסיסים ב-RNA. ניתן ליצור 64 צירופים של 4 בסיסים ( $4^3$ ) 61 צירופים הם של חומצות אמינו (בממוצע 3 קודונים לחומצה) 3 קודוני סיום הקודונים מתורגמים בעזרת tRNA בעלות אנטי קודין משלים ובצידו השני חומצה אמינית. מתינוין הוא בעל קודון אחד בלבד וזה גם קודון ההתחלה והוא AUG קודוני העצירה הם UAG, UGA ו-UAA. תרגום ה-RNA לחלבון נעשה על ידי הריבוזום שהוא קומפלקס המכיל חלבונים רבים (50 תת יחידות) ו-3 או 4 מולקולות RNA שנקרא RNA ריבוזומלי.

ל-RNA ריבוזומלי תפקידים רבים נוספים בניהם גם קטליזה. הריבוזום מבצע את הסינתזה של החלבון יצירת פולימר שהרצף שלו הוא בסידור קריטי כל טעות יכולה לגרום לבעיות רבות. לכל ריבוזום יש 2 תתי יחידות אחת גדולה ואחת קטנה. בשלב הראשון של התרגום עוברת יחידת ה-tRNA לאורך ה-DNA עד שהיא מגיעה לנקודת ההתחלה שם נקשר ל-AUG ואז הריבוזום נסגר. ה-RNA מושחל דרך הריבוזום ולא מתנתק עד סוף התהליך בריבוזום יש מקום ל-2 מולקולות של tRNA בו זמנית כאשר נכנס ה-tRNA השני החומצות האמיניות הקרובות מתחברות על ידי קטליסט שהוא RNA אז ה-tRNA הראשון מתנתק והשרשרת של ה-RNA מתקדמת כך שה-tRNA השני מגיע למקום הראשון בריבוזום. אז נכנס tRNA נוסף וכך הלאה.

ה-RNA ממשיך לעבור דרך הריבוזום ועל ה-tRNA הולכת וגדלה שרשרת החומצות האמיניות שנותנת את החלבון כאשר מגיעים לקודון סיום, אין tRNA שמכיר אותו אך יש פקטור משחרר (Release Factor) שזה חלבון שמכיר את קודוני הסיום ומשחרר את הפוליפטיד שנוצר. מרבית תהליכי הקיפול של הפוליפטיד נעשים במהלך הסינתזה גם על ידי חלבונים נוספים המסייעים לקיפול. סוג החלבון שנוצר הוא בהתאם לסוג ה-RNA שליח שהתא שולח בהתאם לצרכיו.

מוטציות הם שינוי ב-DNA העובר תורשה. השינוי יכול להיות משהו חסר משהו נוסף או משהו מוחלף. מוטציה זה תמיד שינוי ב-DNA לתא יש מנגנונים למניעת מוטציות אך אם נוצרה מוטציה שלא תוקנה היא תעבור לכל תאי הבת. מוטציה נוצרת בעיקר בזמן הכפלת ה-DNA בגלל טעויות הכפלה הסיכוי לטעות הוא בין  $1:10^4$  ל- $1:10^6$  לחיידק ולאדם בערך  $1:10^8$ . בנוסף יש פגיעות סביבתית כמו קרינת UV (מהשמש שיכולה לערער DNA ולפגוע בו). יש גם פגיעה כימית הפוגעת ב-DNA. גם החמצן יכול לפגוע כי נוצרים רדיקלים של חמצן שיכולים לפגוע במבנה ה-DNA. מוטציה יכולה לגרום למוות וגם למחלה כמו סרטן במידה והחלבון נעשה פעיל מידי והתאים מתרבים בצורה לא נשלטת וגם לתופעה הפוכה של האטת התא וגרימת חוסר פעולה ברגע שהחלבון הגורם לכך מושמד. התא הופך פעיל מאד ולסרטני. ישנם גם מוטציות לטובה (אבולוציה שיפור).

מוטציה נקודתית היא החלפה של בסיס אחד ברגע שמוחלף בסיס אחד באחד הסיבים אז לאחר השכפול הבסיס הצמוד ישתנה התוצאה תלויה באיזה קודן שונה מצב ה-Missense Mutation שינוי בבסיס משנה את החומצה האמינית ובכך את החלבון. הדבר לפעמים לא משנה את החלבון משמעותית. לפעמים השינוי לא גורם לשינוי בחומצה ואז נוצרת Silent Mutation זה לא ישפיע על התא רק על מהירות השיעוק. המוטציה הכי גרועה היא מוטציה של Nonsense Mutation זה גורם לכך שייוצרו יחידות סוגרות ומקצרות את החלבונים הנוצרים (אפילו למצב בהם בכלל לא פעילים כלומר פפטידים מאד קצרים) והם מתפרקים הסיכוי לכך הוא 1:21. אנו יוצרים דיפלואידים שיותר מחוסנים ממוטציות. דיפלואיד – שלכל כרומוזום יש כרומוזום אחד נוסף וכל גן נמצא בכל אחד מהכרומוזומים. חיידקים לא דיפלואידים ולכן הם יותר חשופים לפגיעת מוטציות ובכך להריגתם. מוטציית מסגרת (Frameshift) היא מוטציה הנוצרת מעודף או חוסר בבסיס מסוים זה משנה לחלוטין את סוג החלבון לגמרי כי נהרסת מסגרת הקריה. אם נוספים או מוצאים בסיס אחד או שניים אז השינוי הוא לכל החלבון אם שלושה בסיסים אז רק נוספת או מורדת חומצה אחת.

## פרק 7 ב'.

### הנדסה גנטית

אוסף של שיטות למניפולציה של החומר הגנטי באופן מתוכנן לאחר המניפולציות ניתן לשבט את ה-DNA וליצור מספר בלתי מוגבל של עותקים זהים. בעזרת מניפולציות אנו יכולים לדעת במדויק מה

היה לנו על ידי שיבוט ה-DNA יוצרים Clone שזה עותק זהה של אותו דבר את השינוי עושים על ידי אותם אנזימים שמשכפלים את ה-DNA בתא. הדבר מבוסס על פלסמידים שזה חתיכות DNA מעגלי קטן המתרבות במהירות בחיידקים ומהם אפשר ליצור את ה-Clones. בעזרת ההנדסה הגנטית ניתן ליצור חלבון למטרות רפואיות ועוד לדוגמה אינסולין שמופק מחיידקים ששונו גנטית. ניתן גם לשנות את החלבון כך שהיה יותר עמיד לפירוק או לשפרו בדרכים שונות.

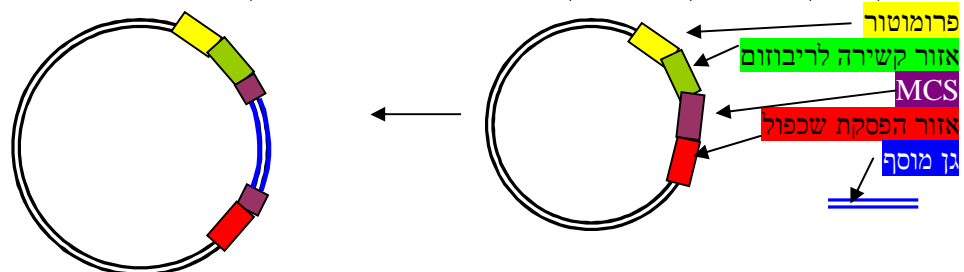
אנזימי הגבלה (Restriction) הם אנזימים שחותכים DNA ברצפים ספציפיים בלבד. כך שיוודעים מראש באיזה מקום תתבצע החתיכה האנזימים האלה נוצרים בחיידקים בדרך כלל, כל חיידק מייצר מספר אנזימים לדוגמה הנפוץ ביותר EcoR I. האנזימים הנפוצים ביותר הם אלה החותכים רצפים של פולינדרומים (חזרות במהופך) לאחר החתיכה נוצרים קצוות דביקים (Sticky Ends) את החלקים ניתן לחבר לקצוות זהים ב-DNA אתר החיבור נעשה באמצעות אנזימים מחברים הנקראים באופן כללי Ligase (ליגאז) או DNA Ligase, בדרך כלל משתמשים בליגאזים מפאגים.

לחיידקים מסוימים יש מנגנוני הגנה מפאגים הבנויים מאנזימי רסטרקציה המפרקים את ה-DNA של הפאג' ברצפים שלא קיימים ב-DNA החיידק רק ב-DNA של הפאג' ובכך DNA של הפאג' מושמד ולא נוסף ל-DNA של החיידק. אל רצפים זהים של DNA בחיידק נוספים שיירי מתילים המונעים מאנזימי הרסטרקציה לחתוך אותם. את הקטע החתוך של ה-DNA מפרדים מה-DNA על פי גודלו בהרצה. יש גם סוג חתיכה היוצר Blunt Ends כלומר קצוות כהים. דרך זו פחות יעילה מהקצוות הדביקים כי יותר קשה לחברם כי הם לא נמשכים למשלים כלומר, אחד לשני.

פלסמידים הם DNA מעגלי קטן המתרבה בחיידק באופן אוטונומי למאות עד אלפי עותקים ונותן לחיידק עמידות מאנטיביוטיקה. משמש בהנדסה גנטית לשיפור ואמפליפיקציה של DNA זר. פלסמידים טבעיים עוברים שינוי גנטי להסרת אתרי רסטרקציה ממקומות חיוניים וריכוז באזור אחד המשמש לשיבוט (Poly Cloning Site) לאחר החזרת הפלסמיד לחיידק ניתן לעשות סלקציה לחיידקים על פי מידת עמידותם לאנטיביוטיקה.

הפלסמיד לא חיוני לחיי החיידק ויכול לעבור שינויים ללא קשר לתא אך הוא מאפשר ל-DNA עמידות בתנאים מסוימים. חיידקים מסוגלים לקלוט פלסמידים מגורמים אחרים ולנצלם. בפלסמיד יש אזורים לא קריטיים בהם ניתן להוסיף רצפים של אתרי שיבוט אלה נקראים Poly Cloning Site וגם MCS שזה Multiple Cloning Site. הפלסמיד לא יכול לעבור דרך הממבראנה לחיידק ולכן צריך לגרום לתא לקבל אותו בדרכים כימיות פיסיקליות. השיטה הכללית היא טרנספקציה שזה חזרת DNA לתוך תא באמצעים מלאכותיים שיטה אחת היא כימית של יצירת משקעים של סידן פוספט כשהוא שוקע על הממבראנה הוא יוצר חורים להכנסת ה-DNA. דרך נוספת היא על ידי זרם חשמלי. כשרוצים לשבט גן אנימלי לא ניתן להשתמש ב-DNA גנומי המכיל הפסקות (אינטרונים) הפיתרון הוא להשתמש ב-mRNA אך הוא חד סיבי ולא כמו לשכפול לכן משתמשים באנזים של תרגום הפוך המקודד על ידי וירוסים בהם RNA הוא החומר הגנטי אך DNA מהווה שלב ביניים בשכפול ה-RNA תוצר האנזים הוא DNA משלים ל-RNA הנקרא cDNA. בעזרת DNA פולימראז ניתן לקבל cDNA בעל סיב כפול הנתון לשיבוט וממנו לבטא חלבון זר בחיידקים. לשם מציאת גן מסוים משתמשים ב-RNA ובכדי לבדוד סוג מסוים אפשר להשתמש בנוגדנים למציאת חיידקים עם הגן הספציפי. הפריימר (Primer) הוא שמתחיל את יצירת ה-cDNA על ה-RNA נוצר סיב כפול של RNA-DNA אשר מופרדים בחום.

הביטוי של ה-mRNA מה-cDNA נמצא במקרה של חומר כימי משרן (Inducer) המשפיעים על חלבונים בבקרה בחיידקים. הביטוי מתחיל לאחר שהחיידקים התרבו על ידי הוספת המשרן לתקופה קצרה (כ-3 שעות). החיידקים מיצרים אנזימים בהתאם למזונם. אפשר להגיע לכך ש-30 עד 40 אחוז מהחלבון היחיד הוא החלבון הזר. חיידקים ניתנים לגידול על מצע זול וקל ביותר להשגה.



## פרק 8.

הפרוקריוטים הם חיוניים לפיקסציה של חנקן שבו לוקחים  $N \equiv N$  והופכים אותו ל  $2NH_3$ . רוב החמצן בעבר נוצר על ידי חיידקים פוטוסינתתיים חיידקים הם יצורים חד תאים אך יש להם התכנסות סוציאלית. יש להם התנהגות חברתית להיות ביחד (חיידקים מאותו סוג) אך הם לא יצורים רב תאים. לכל תא יש עצמאות אך הם באים בצברים בהם כל חיידק מתחלק בדרך כלל באופן אוטונומי ולפעמים יש חלוקה באופן סינכרוני כמו ביצור רב תאי. ההיכנסות בצברים גם של סוגים שונים נובעת משיתוף אינטרסים וחלוקת תפקידים חיידק שעושה פעולה אחת עוזר לשני ולהפך וכך נוצרת סימביוזה.

בחיידקים יש גם מצב של ספורה (Spore) זה חיידק שעטוף במעטפת בלתי חדירה בפנים הכל מופסק עד שחוזרים התנאים המתאימים בסביבה להמשך התפתחות החיידק או הספירה יורדת. סטריליזציה מתבצעת ב  $121^{\circ}C$  למשך 30 דקות בלחץ זה הורג גם את הספרות (הנבגים) לחיידק אין ממבראנת פנימית אך יתכנו קיפולים של הממבראנה למזוזומים Mesosome. ה-DNA הוא מעגלי ונמצא בתוך התא (אין גרעין) לעיתים מעוגן בממבראנה הממבראנה יכולה להתקפל פנימה גם ליצירת ממבראנה פוטוסינתתית. החיידקים מסוגלים לנוע יש להם מערכת חישה למציאת מזון לפי שינוי ריכוזים והם נעים בשחיה לכיוון הריכוז העולה זה נקרא כימוטקסיס. הפלגלום הוא זה שמניע אותם הוא בנוי מחלבון סיבי. הוא מסתובב כמו מדחף וזה יוצר זרם המניע את החיידק. האנרגיה לכך היא מפרוק ATP יש חיידקים הנעים במנגנונים שונים לא רק בפלגלום.

על הממבראנה החיצונית של החיידק יש גם שערות הנקראות Pili שעוזרות לא להדבק לתאים אחרים. לכל חיידק (חוץ מלמיכופלזמה חי בתא של מאכסן) יש גם ממבראנה וגם דופן. הדופן מגבירה את עמידות החיידק לאוסמוזה יש שתי קבוצות של חיידקים שניתן להבחין בניהם על ידי צביעת גרם. קבוצה אחת היא בעלת דופן עבה המורכבת מפולימר של אמינוסוכרים והקבוצה השנייה מכילה דופן דקה וממבראנה. חיידקים בעלי דופן עבה נצבעים בקלות ונקראים גרם חיובי בעוד שאלה בעלי דופן דקה נצבעים בקושי על ידי צביעת גרם ולכן נקראים גרם שלילי.

פניצילין מעקב את יצירת דופן החיידק על ידי עיקוב הסינתזה שלו וזה פוגע במערכת ההגנה של החיידק והוא מת. הפניצילין עובר פירוק מהיר ולכן פותחו נגזרות שונות אשר יותר יציבות ופוגעות בחיידקים כמו אמפיצילין. יש חיידקים החיים ללא חמצן כלל כמו הטטנוס. הוא מקבל תנאים אלו רק עם הוא נתקע בתוך רקמה. החיידק E. Coli הוא חיידק שמתרבה במהירות וקל לשימוש בגנטיקה ולכן הוא מוגדר כסוס העבודה של ההנדסה הגנטית.

## פרק 9.

התא היוקריוטי הוא תא גדול יחסית מערכת מורכבת של ממבראנת פנימיות שאינן רצופות זו לזו (פרט ל ER ומעטפת הגרעין) בתא יש מידור של תחומים שונים לזה יש יתרון של בקרה ובו יש גם מנגנון שעוזר לטרוף חומרים מבחוץ והכנסתם לתא. חלבון הנוצר ב ER צריך לעבור בגולג'י ומשם ליעדים בו הוא נחוץ. את המעברים הוא מבצע בעזרת וסיקולות. תא צמח הוא תא עילאי יש לו Vacuole (ואקולה) שזה מקביל לליזוזום יש לו מיטוכונדריה (אורגנלות – אברונים בעלי ממבראנה). גרעין התא הוא בעל ממבראנה כפולה יש לו מתחתיה מעטפת חלבונים שנקראת Nuclear Lamina שמתפקידיה הוא עיגון הכרומוטין. בתוך הגרעין יש תת אברון שנקרא גרעינון (Nucleolus) הוא מתפקד בסינתזה של RNA ריבוזימלי הגרעינון מכיל DNA מיוחד אשר מאפשר לו לעשות את הסינתזה בגרעינון.

על פני ממבראנת הגרעין יש מעין נקבוביות הנקראות Nuclear Pores הם בנויים מחלבונים שונים אשר מאפשרים מעבר באופן סלקטיבי ומבוקר בצורה כזו שהחור מתרחב למעבר ומתכווץ לאחר מכן. דרך חורים אלו יוצאים גם ה-mRNA וה-rRNA. ה-RNA נעטף בחלבונים שאותם מזהה מנגנון הבקרה של הנקבוביות ואז הם נפתחות לאחר היציאה מתפרקים החלבונים מה-RNA וחוזרים לגרעין. ממבראנת הגרעין מלאה בנקבוביות כאלו. בגרעין נמצא החומר התורשתי אך יש גם חומר תורשתי במיטוכונדריה (וכלורופלסטים בצמחים) והם יכולים ליצור חלבונים. בערך 40% מהחלבון במיטוכונדריה מיוצר באופן עצמי 60% נוצר מה-RNA שבגרעין ומועבר למיטוכונדריה.

הריטיקולום האנדופלזומי (ER) הוא אברון נוסף הוא כולל שני אזורים שונים בתפקידם ה- ER עצמו יכול להיות ER חלק שקשור לסינתזה של ליפידים מסוימים (כמו קשרים כפולים סטרואידים וכו') הוא נקרא חלק כי כך הוא נראה. החלק השני הוא ER המחוספס (RER) עליו יש ריבוזומים ושם מתרחשת הסינתזה של החלבונים רוב ה- ER הוא מחוספס החלבונים מועברים באמצעות וסיקולות (שלפוחיות) לגולג'י ומשם הלאה. ה- ER פרוס על כל התא. כמות המבראנות של ה- ER היא בערך פי 10 מכמות המבראנות בציטופלזמה וזה בשביל הצורך הגדול בגלל המנגנון הביו-סינתזה וגם בגלל חלבונים שצריכים להגיע לכל מיני אורגנלות.

ריבוזומים יכולים להיות ציטוזוליים או קשורים למבראנת ER חלק מאברוני התא קולטים חלבונים לאחר תרגומם בציטוזול. חלבונים המסונתזים על גבי ה- ER מנוקזים למערכת הגולג'י וממנה נעשית ברירה לאחד היעדים ממבראנת הפלזמה ליוזום, אנדוזום, גרנולות הפרשה, הכוונה היא למבראנה או לחלק המסיס של האברון כאשר במבראנת הפלזמה יש אפשרות של הפרשה מחוץ לתא. חלבונים בתא מצויים בשני מצבים:

1. RNA בציטוזול תופס ריבוזום והחלבון הזה היה קודם כל רק בציטוזול ומשם הוא יעבור למקומות נוספים (מסיסים כמו מטריקס).
2. חלבון מסונתז על ממבראנת ה- ER והריבוזומים קשורים למבראנה. ריבוזומים שנוצרו במבראנת ה- ER יוכלו לעבור רק למבראנות אחרות למעבר החלבונים קוראים טרנספורט.

היתרון של סינתזה בריבוזומים הקשורים ל- ER היא ביעילות שהחלבון לא מתקפל ולא צריך להשקיע מאמץ בלפתוח אותו כמו בחלבון שנוצר בציטוזול ומתקפל ורק אז מועבר. סינתזת חלבונים ב- ER מתחילה ב- Signal Peptide הידרופובי המכוון אותו ל- ER. הפפטיד מושחל תוך סינתזה בצורת לולאה דרך תעלה מיוחדת ב- ER בסיום הסינתזה ה- Signal Peptide עובר חיתוך בעקבותיו החלבון עשוי להפוך ללומינלי או להישאר במבראנת ה- ER בעזרת רצף הידרופובי נוסף. בגרנולות ההפרשה נמצאים החומרים שצריכים להיות מופרשים מהתא. הוסיקולות עוברות איחוי ופירוק והם מעבירות את תוכנן בין האורגנלות חלבון מה- ER לעולם לא יגיע לציטוזול. מה- ER יש קישור לגולג'י ליוזום לגרנולות ההפרשה ולמבראנות אך לא לציטוזול. (לומן החלק המסיס הפנימי)

סינתזת חלבונים בריבוזומים הקשורים ל- ER מתחילה להיות מתורגמת מאותו אזור של ה- Signal Peptide כי זה פפטיד (חומצה אמינית) והיא נושאת את שהחלבון צריך להיות מסונתז ב- ER. לרצף זה יש תכונות רבות בניהם שהוא מאד הידרופובי ואז הסיגנל פפטיד מתחיל לבלוט מהריבוזום בשלב מסוים ואז הריבוזום מובא ל- ER. הסינתזה מתחילה בציטוזול מופסקת וממושכת ב- ER.

פוליוזום זה ריבוי ריבוזומים על mRNA דבר המזרז את סנתוז החלבונים. האנרגיה להשחלת הסיגנל פפטיד היא מאנרגית סנתוז החלבון הלולאה מתארכת ולאחר מכן הסיגנל פפטיד עובר חיתוך על ידי סיגנל פפטידאז (אנזים לחיתוך פפטידים) והחלבון משוחרר לתוך הלומן של ה- ER. החלבון עובר לגולג'י ומשם ללומנים של אברוני התא אך לא למבראנות. חלבון ממבראנלי נוצר ב- ER בצורה דומה רק שלו יש סיגנל נוסף שגם הוא הידרופובי והוא מסמן לחלבון להיות מחובר למבראנה. כשהוא נכנס לתעלה מופסקת ההשחלה. הסיגנל הזה נקרא Stop Transfer עד שהתעלה נפתחת והקטע משתחרר לתוך הדו שכבה הליפידית (כלומר למבראנת ה- ER) רק אז מתבצע חיתוך הסיגנל פפטידי. החלבון עובר גם בוסיקולה לגולג'י ומשם למבראנת הפלזמה ועל ידי דיפוזיה הם מועברים ממבראנת הפלזמה לכל התא.

גליקוליזה של חלבונים ב- ER זה הוספת סוכרים לחלבונים. אליגוסכריד זה פולימר קטן של סוכרים (5 עד 20) הוספת הסוכרים חשובה בעיקר בחלבונים טרנס-ממבראנליים המגיעים למבראנת התא ואז הסוכרים תמיד פונים החוצה כי הם מסונתזים בתוך ה- ER וזה יוצר סביב התא מעטפת סוכרים. זה חשוב להגנת על התאים ולבידוד המערכת האימונית להגנה מאנזימים שונים. הוספת הסוכרים נעשית ב- ER באופן אחיד שמוסף תמיד על שייר חומצה האמינית ASN (אספראגין) יכול להיות סוכר אחד ואף יותר לכל חלבון. החלבון עובר לגולג'י באמצעות וסיקולות שם הסוכרים עוברים עיבוד הורדה והוספה ומשם הם מועברים הלאה.

הגולג'י הוא אברון קטן יחסית ל- ER הוא קרוב למרכז התא. החלבונים מהגולג'י עוברים מיון לאיפה הם ילכו בגולג'י. החלבונים מה- ER עוברים עיבוד נוסף ומשם הם נשלחים בוסיקולות לפני התא, לליזוזום, לאנדוזום וכו'. שתי וסיקולות לא יתחברו זו עם זו בגלל מתח פנים הדוחה אותם. ניפחו של הגולג'י הוא 1 מיקרון לכל כיוון ויש לו חלקים שונים יש אזור כניסה לגולג'י והיא אזור הציס (Cis Region) לשם נכנסות הוסיקולות מה- ER והן יוצאות מאזור הטרנס (Trans Region) בגולג'י חלבונים עוברים מודיפיקציות וסוכרים עוברים עיבוד.

בגולג'י יש שקיקים (Stacks) כל שלשה כאלה יוצרים ציסטרנות המחולקות לציס, מידאל וטרנס. בכל ציסטרנה יש אנזימים אחרים לעיבוד הסוכרים הבאים מה- ER. בנוסף לזה יש לגולג'י בכניסה Cis Golgi Network (CGN) וביציאה Trans Golgi Network (TGN) שזו רשת של וסיקולות חצי גמורות וטיובול (צינורות ממבראנליות) הוא אזור חשוב כי הוא שונה בתפקוד מהציסטרנות בהן מתבצעים עיבוד הסוכרים כי בו מתבצע המיון של החלבונים לאזורים המתאימים בתא. כך הם מועברים לוסיקולות המתאימות ב- TGN, כל החלבונים מגיעים לגולג'י עם מין עץ סוכרי קטן וזה עץ אחיד. אך הגולג'י גורם לכך שהחלבונים היוצאים הם בעלי עצים שונים של סוכרים וזה על יד הוספה הסרה או קיצוץ (Trimming) של סוכרים. כך נוצרים שני סוגים נפוצים של חלבונים עם סוכרים והם ה- High Mannose שהוא הפשוט ביותר ונקרא גם Simple ואת ה- Complex שהוא סוכר עם הוספת שייר קרבוקסילי וזה יוצר מטענים שליליים זה יוצר דחייה חשמלית ומונע הידבקותם של תאים אחד לשני.

לשם יצירת רקמה יש מנגנון המתגבר על דחיית מטענים אלו. הליזוזום הוא מערכת העיכול של התא. הוא בעל pH חומצי בעקבות משאבת פרוטונים הנוצרים בעזרת אנרגיה מ- ATP. ה- pH החומצי עוזר למיין את החלבונים בתא. בליזוזום יש אנזימים הפעילים בסביבה חומצית ויש אנזימים לפירוק כל המרכיבים בתא. כשתא מת הוא מתפרק על ידי כך שאנזימים מהליזוזום מתחילים לפרק אותו. תפקודו העיקרי הוא פירוק מזון המגיע מוסיקולות הנוצרת בממבראנת הפלזמה. כאשר יש פגיעה בליזוזום יש מחלת אגירה שבה התא אוגר מזון בלי יכולת לפרוק.

ליזוזומים הם בצורות שונות ובגדלים שונים בהתאם למה שהם מעכלים. לפעמים יכולים כמה וסיקולות להגיע לאותו ליזוזום האנזימים לעיכול מגיעים גם הם לליזוזום על ידי וסיקולות מהגולג'י. תאים מסוימים מסוגלים לאכול חיידקים (לדוגמה תאי דם לבנים). בליעת חיידק נקראת פגוציטוזה והוסיקולה הגדולה שנוצרת נקראת פאגוזום. הכולסטרול נכנס לתא מנגנון וסיקולרי והוא נכנס לאזור בממבראנה החיצונית והופך לוסיקולה לזה קוראים אינוגיניציה כך גם נכנסים חלבונים לתא.

תהליך האוטיפיזיה הוא תהליך הבליעה העצמית. זה תהליך בו לדוגמה יש לחסל מיטוכונדריה פגומה או חתיכות של ה- ER החלק עוטפות את המיטוכונדריה סוגרות עליה ומעבירות אותה לליזוזום לפירוק. במקום המיטוכונדריה המושמדת מיטוכונדריה אחרת מתחלקת. גרנולת הפרשה היא שלפוחית הגדולה יותר מוסיקולה היא אוגרת חומרים כחלק ממנגנון הפרשה וברגע שמגיעה פקודה הוא מופרש מחוץ לתא יש שני סוגים של גרנולת הפרשה אנדוקריניים ואקסוקריניים.

האנדוקריניים זה הפרשה פנימית ואקסוקריניים זה חיצוני. הגרנולות מתחברות לממבראנת התא ומפרישות את התוכן לחלל לתהליך זה קוראים אקסוציטוזה. המערכת ההורמונלית היא מערכת העיכול היא מערכת אקסוקרינית. במערכת האנדוקרינית החלל זה בדרך כלל מערכת הדם. גרנולות הפרשה אוגרות גם אינסולין הם לא מפרישות פסולת והן נוצרות ב- TGN בגרנולות ההפרשה יכולים להיות חלבונים הורמונים וכו'. אך לא חומרי זבל של התא.

## פרק 10.

ממבראנת הפלזמה היא הממבראנה העוטפת את התא היא בעלת עבירות סלקטיבית וזו בעזרת חלבונים ממבראנליים אשר מאפשרים כניסת חומרים מסוימים לתא. הממבראנה החיצונית היא הגבול של התא עם העולם ולזה חשיבות רבה לזיהוי מה שקורה בחוץ. בחיידקים מערכת החישה למזון נמצאת בממבראנה אצלנו בממבראנה יש חישנים לפעילות הורמונלית. בממבראנה יש גם כולסטרול. בערך מחצית

מהליפידים בממבראנה הם כולסטרול. הכולסטרול מסוננתו בגוף ואינו חיוני לצריכה במזון. בממבראנת ה- ER ובמיטוכונדריה אין כולסטרול.

בכל ממבראנה יש בליפידים חומצה רוויה בעמדה 1 ואי רוויה בעמדה 2. לכך חשיבות גדולה מאד. עם כל השומן היה רווי אז הממבראנה הייתה מוצקה ועם לא רוויה אז היא הייתה נוזלית. כדי שהממבראנה תהיה גמישה לא מוצקה מידי ולא נוזלית. זה גורם לכך שהממבראנה תהיה דיפוזיה וכך יכולים להיווצר הוסיקולות ולהתפרק לאחר השימוש. המבנה של הליפידים לבד אינו יציב ולכן הכולסטרול מוסף (רק ביוקריוטים) שלו מרכיב הידרופובי ומרכיב הידרופילי. הממבראנה מורכבת מ- 50% חלבונים החוצים את הממבראנה מצד לצד בעזרת  $\alpha$  Helix הידרופובי (של 18 עד 20 חומצות) וחומצה הידרופובית הנמצאת באינטגרציה עם הזנבות הליפידים של הממבראנה. מתחת לממבראנה יש רשת סיבים אשר מקנה צורה לתא. כניסת חומרים לתא ויציאתם וגם תגובות חשמליות ומעבר אותות הורמונלים עוברים דרך חלבוני הממבראנה.

האזורים הטרנס-ממבראנליים יכולים ליצור בממבראנה חללים אשר מעבירים חומרים דרך הממבראנה. מספר אזורים טרנס-ממבראנליים יכולים ליצור חור ודרכו יעברו חומרים. אפשרות נוספת היא קשירת חלבונים לממבראנה על ידי חלבון טרנס-ממבראנלי אשר נקשר לחלבון שאין לו זיקה לממבראנה. בתוך הממבראנה יש חומצה הידרופובית אך יכול להיות שהיו חומצות טעונות שנוצרו בגלל אינטראקציה בתוך החלבון על אף ההידרופוביה אפשר לקבוע עם החלבון הוא טרנס-ממבראנלי. חלבונים שמגיעים לפני שטח התא מכילים עץ סוכרי הפונה מחוץ לתא בממבראנת הפלזמה (הוא נוצר ב- ER ועובר עיבוד בגולג'י) יש גם ליפידים שעליהם יש עצי סוכר. הסוכרים יוצרים מעין מעטה הגנה על פני התא ומונעים הגעה מיידית לליפידים (הגנה היא חלקית בלבד). הסוכרים יכולים גם להשפיע על הכרות בין תאים בשביל שהתא יתפקד צריך שיהיה טרנספורט המבוצע על ידי חלבונים. יש שני סוגים של טרנספורט על ידי נשאים ועל ידי תעלות.

טרנספורט והימצאות נשאים הוא תהליך הדומה לריאקציה אנזימטית יש קישור ספציפי שהוא השלב הראשון בו יש זיהוי החומר ואז החומר מועבר מצד אחד של הממבראנה לצד השני. התהליך לא מהיר אך יש בו מנגנון זיהוי רב. הנשא יכול להעביר את החומרים המתאימים לאזור הקישור שלו. מצד שני יש טרנספורט אקטיבי בו צריך להשקיע אנרגיה בעזרת הידרוליזה של ATP באמצעות ATPase (אנזים הידרוליזה של ATP) וזה נעשה כדי לשאוב חומר בניגוד למפל ריכוזים. האנרגיה האלקטרו כימית הנוצרת ממעבר מריכוז גבוה לנמוך יכולה להיות מנוצלת לשם עברת חומר אחר מריכוז נמוך לגבוה.

נוצר בממבראנה מצב הדומה לכבל בו יש מטען חיובי בצד אחד ושילילי בצד שני וכך נמשך משהו פנימה. הטרנספורט האקטיבי הראשוני הוא עם ATP והמשני עם אנרגיה בעקיפין. דרך הנשא יכול לעבור בדרך כלל חומר חד בכיוון אחד (Uniport) אך לעיתים קרובות יש טרנספורט מצומד של שני חומרים או יותר המתרחשים רק בו זמנית. לא כל אחד לחוד באותו כיוון (Symport) או בכיוונים מנוגדים (Antiport). ההבדל של כניסת הנשאים לעומת דיפוזיה הוא שדיפוזיה זה לפי ריכוזים עד אין סוף ואילו באמצעות נשא יש שלב של קישור והוא ספציפי. יש לו קבוע קישור מסוים כאשר הריכוז עולה הנשאים עוברים סטורציה (ריווינג) ואז כל הנשאים תפוסים ואז זה לא תלוי בנשאים.

משאבת יונים Na/K-ATPase היא מערכת הטרנספורט החשובה ביותר בתא היוקריוטי. היא צורכת חלק משמעותי מאנרגיה התא המשאבה יוצרת בתא ריכוז גבוה של  $Na^+$  ונמוך של  $K^+$  בהפוך לריכוזיהם בחוץ. תפקידה הוא הגנה אוסמוטית ויצירת פוטנציאל חשמלי מצידי הממבראנה. 15 עד 10 אחוז מצריכת האנרגיה במנוחה היא על ידי משאבה זו.

המשאבה קולטת בו בזמן 2 יוני  $K^+$  ופולטת 3 יוני  $Na^+$  ומשאירה מטען שלילי יחיד בפנים. במעי יש קיפולים רבים בממבראנה לשם הגדלת שטח הפנים וזה מאפשר לקלוט את הסוכר מהמזון גם עם הוא בכמויות נמוכות, וזה בגלל הגרדיאנט (הפרש הפוטנציאל) שיוצרת המשאבה. המשאבה לוקחת את הסוכר וה-  $Na^+$  ופולטת אותם משם. הסוכר יוצא וכאשר ה-  $Na^+$  יוצא נכנס ה-  $K^+$ . בהידרוליזה של ATP קרום התא חדיר למים. במערכת אוסמוטית בתוך התא יש בדרך כלל ריכוז כמו בחוץ אך יתכן שהוא ישתנה.

ליזיס זה פיצוץ של תא (ליזיס אוסמוטי פיצוץ תא על ידי כך שנפחו עולה עד לפיצוץ). לתא צמח יש דופן שמגנה עליו יותר מפני פיצוץ אוסמוטי. אך יכולה להיווצר גם תופעה הפוכה שיצאו מים מהתא. גם כשריכוז המלחים שווה בין התא למחוצה ויש בעיה של שאיבת מים פנימה כי בתא פולימרים בייחוד חלבונים (המהווים 30% מהציטוזול) שהם טעונים וזה יוצר משיכה דבר שאין מחוץ לתא. לכן המים נכנסים לתא לשם השוואת הריכוזים. הפתרון לכך היא משאבת הסודיום פוטסיום הזורקת יונים מהתא כדי לאזן אותו וכך לא מתבצעת שאיבת מים עודפת והתא לא מתנפח עד כי פיצוץ.

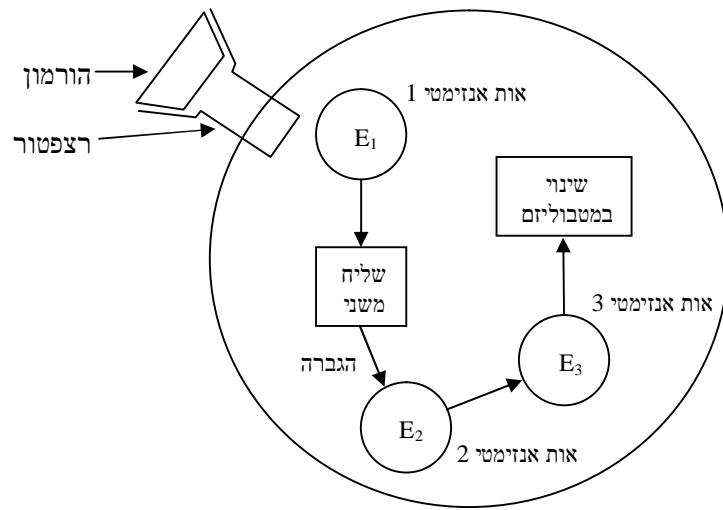
הסוג השני של חלבוני טרנספורט היא התעלות שהם לא יוצרות קישור ולכן כמעט תמיד אין להן מצב ריזיון. וגם המעבר מאד מהיר לתעלות יש בעיית גודל שהן קטנות ולכן מאפשרות רק מעבר יונים. בתוך התא יש פילטרים סלקטיביים לבחירת היונים השונים. תעלות אלו יכולות להעביר גם יונים שונים בייעילות שונה. בתעלות יש הרבה עניין עם בקרה בגלל הפוטנציאלים החשמליים הבקרה נעשית על ידי פתיחת וסגירת התעלה (Gating) שמתבצעת על ידי זרם חשמלי או נאוטרנסמיטורים המעבירים גירוי. בין תאי עצב ישנם תעלות שהם פתוחות תמיד בפני יוני פוטסיום (נתרן) (לא תחת Gating). ריכוז יוני הפוטסיום בפנים גדול מבחוץ ולכן הם רוצים לצאת מתעלות אלו מה שעוצר אותם זה הפוטנציאל.

תאים אקסיטביליים הם תאים שאפשר לעשות להם אקסיוזה כלומר גירוי. לא כל התעלות נפתחות יחד הם נפתחות על ידי פולס חשמלי העובר מתעלה לתעלה לזה קוראים דה-פולריזציה. מקרומולקולות לא יכולות להיכנס דרך התעלות. הממבראנה היא לא חדירה ליונים כי זה יכול לפגוע בתא ולהרוס את פוטנציאל האלקטרו-כימי שבממבראנה. יש מנגנון של אנדוציטוזה בו נוצרות וסיקולות בממבראנה העוטפות את המקרומולקולה ומכניסות אותה לתא. המקרומולקולות האלו לא מגיעות לציטוזול (כאשר נבלע חידק בתהליך זה לדבר קוראים פאגוציטוזה). אקסוציטוזה זה ההפך מאנדוציטוזה כלומר יציאת חומרים מהתא על ידי וסיקולות. החומרים היוצאים יכולים להיות הורמונים חלבונים אנזימים וכו'. חומרים הנכנסים באנדוציטוזה (עברו אינוגיניצית חדירה) ומועברים בסיקולות לליזוזום.

במערכת הדם אסור שיהיו ליפידים חופשיים זה יכול לגרום להסתיידות עורקים. לכן כולסטרול חופשי הוא מסוכן. הכולסטרול מתווסד בדם באמצעות ליפופרוטאינים שהעיקרי בהם הוא (LDL Low Density Lipoprotein) המעביר גם חומצות שומן. כדי להכניס את הכולסטרול לתא מכיר החלבון את הנשא (LDL) ומכניס אותו באמצעות רצפטור שהוא חלבון טרנס-ממבראנלי הפונה החוצה ובו אתר ספציפי לקשירת LDL. ברגע הקישור הוא מתחיל ליצור אנדוציטוזה מהירה האתר בו נמצא הרצפטור נקרא Coated Pits כי הוא מצופה במעטה חלבוני צפוף. מהאזור נוצרת וסיקולה המכילה את ה-LDL והיא עטופה במעטה חלבוני צפוף ולכן נקראת וסיקולה מצופה (Coated Vesicles) החלבון העוטף הוא קלטרין.

הוסיקולה לא יכולה להתאחות כל עוד היא מצופה ולכן היא מוסרת בעזרת אנרגיה בתהליך Uncoating. אז היא מתקרבת לאנדוזום מוקדם שהוא אברון המכיל משאבת פרוטונים ובעל pH חומצי (5 עד 5.5), שתפקודו לעשות מיון. הרצפטור עובר חיזור על ידי ה-pH באנדוזום ומנתק את מגעו עם ה-LDL ואז מוחזר בסיקולה לממבראנת התא. החלקיק שנשאר עם הכולסטרול וה-LDL עובר לליזוזום (שם ה-pH הוא 4.5) שם פרוטאזות מפרקות את ה-LDL אז הליפידים משוחררים ומגיעים אל הציטוזול. כאן הם עוברים פרוק נוסף על ידי פוספוליפידים לחומצות שומן. הליפידים מוספים לממבראנות בתהליך איחוי הפוספוליפידים מגיעים לממבראנות מה-ER החלק בסיקולות ושם עוברת איחוי.

לוירוסים יש שני מנגנונים לתקוף תאים אחד מנגנון הפאגים בו הם נצמדים לתא ומזריקים את ה-DNA שלהם והשני הוא על ידי מעטפת לפידית אשר מתקשרת לתא על ידי זיהוי רצפטורים (יש רצפטורים הקושרים רק וירוסים והם ספציפיים ולכן וירוס אדם לא יתקוף בדרך כלל בעל חיים ולהפך אך יש גם וירוסים לא ספציפיים). וירוסים בעלי מעטפת שומנית יכולים לעבור איחוי עם ממבראנת התא. והאופציה השנייה היא באנדוציטוזה לתוך וסיקולה לתא משם ה-DNA משתחרר לתא (לא ידוע עדיין איך) הרצפטורים משמשים להכנסת מזון לתא לפתיחת תעלות יונים (על ידי קשירת אצטיל כולין) גם מנגנון ההורמונים פועל על ידי הרצפטורים אשר מקבלים את האות ומעבירים אותו לתא לאחר הגברה וכך גורמים לשינוי בתפקוד התא.



ט.ל.ח.



## מבוא לביולוגיה של התא חלק ב'

התא- כל האורגניזמים החלו מתא אחד. גוף האדם מורכב מלמעלה מ-  $10^{14}$  תאים. יש חלוקת ברורה של התאים הגידול מלווה בהכוונה כל התאים להתמחויות שונות.

### מעגל התא חלוקת התא.

כרומוסין חומר ממנו בנויים כרומוזומים. ישנה בקרה מאד קפדנית אבל החלוקה צריכה להיות בקרה שתקבע מה מספר התאים אליהם נגיע בכל רקמה וישנה גם בקרה גם על צורת האורגניזם אם לא תהיה בקרה אז יחרוג מהמימדים שאליהם צריך להגיע כאשר מאבדים בקרה על חלוקת התאים מקבלים גידול ממאיר. מה שקובע את קצב החלוקה זה שבתחילת ההתפתחות יש קצב גידול גבוה ואלו בדבר השלם ישנה התחלקת איטית יותר ושיש רקמות שלא מתחלקות כלל.

ברקמת המח ישנה חלוקה מתמדת בקצב מהיר גם בור יש חלוקה תמידית. תאי העצב הם בעלי מספר קביל ללא חלוקה (אין יכולת להחליף את התאים). תאי העצב יוצרים רשתות שמעבירות אותות לגוף ולכן אין חלוקה של תאי העצב אחרת הם יגרמו לקצר. המטרה העיקרית של החלוקה היא להעביר לשתי תאי הבת את החומר התורשתי בצורה מדויקת שיכלול בדיוק את אותו חומר תורשתי. הדיוק של המעבר חייב להיות מקסימאלי כל אי דיוק גורם למוטציה ואז תאי הבת במצוקה. מהשלב הראשון של חלוקת התא ועד השלב הבא של החלוקה מעגל זה מורכב משני חלקים אינטרפזה ומיטוזה (שלב חלוקת התא) האינטרפזה שלב בין החלקת ארוך יותר משלב החלקה בו נערכות ההכנות לחלוקה.

הצנטרוזום (Centrosome) הוא ממבנה תוך גרעיני בעל חשיבות בחלוקה. החלוקה המיטוטית מחולקת ל- 5 שלבים שרצופים באופן מלא אחד לשני השלב הראשון הוא הפרופזה הגרעין עדין שלם אך כבר לא הומוגני כי בו מתחילים להסתדר שרוכי ה- DNA המחברים לחלבונים היסטונים (Histones) אשר יוצרים את הכרומוזום החלבונים האלה עוברים סינתזה בזמן שהתא מכין עצמו לחלוקה (אינטרפזה).

מטען ה- DNA הוא שלילי (בגלל הפוספטים) והחלבונים כלומר, ההיסטונים הם חיוביים ביותר. אורך ה- DNA הוא 1.2 מטר (פרוס) ונכנס למבנה בעל קוטר של בין 10 ל- 20 מיקרון. מבנה הצנטרוזום המכפיל את עצמו בשלב זה הוא של אסתר השלב השני הוא הפרומטפזה (Prometaphase) בו מתפרק קרום הגרעין לוסיקולה ואז כל הכרומטין (Chromatin) נמצא בציטופלזמה. אז מתאפשר הקשר בין הצנטרוזום לכרומוזום אז נוצר קישור של סיבים בין החלקים האלו זה מאפשר תנועה שלהם והכנה לשלב השלישי שהוא המטאפזה (Metaphase).

לקראת החלוקה סיבי הכרומטין הפרוסים מקבלים מבנה מיוחד ספיראלי המיטוזה עצמה היא שלב קצר האינטרפזה היא שלב ארוך והיא מחולקת ל- 3 חלקים  $G_1$ , S,  $G_2$ . בשלב ה- S מתרחשת הכפלה ה- DNA כך שבשלב  $G_2$  הכרומוזומים כבר כפולים. כל כרומוזום כפול בנוי משני תתי יחידות הנקראות כרומטידות (Chromatids) הקשורות בניהן באזור הנקרא צנטרומר (Centromere) השלב הבא הרביעי הוא הפרדה בין הכרומוזומים על ידי ביקוע הצנטרומר לשלב זה קוראים אנפזה (Anaphase). אז מתקבלים שני כרומוזומי בת.

סיבי הצנטרוזום קשורים לצנטרומר משני הצדדים ואז כרומוזומי הבת מועברים לקטבים המנוגדים של התא בשלב הבא מתחיל להיווצר גוף של כרומטין ומתחילים להיווצר גרעינים. שלב זה נקרא טלופזה (Telophase). כאן מסתיימת חלוקת הגרעינים בסוף השלב יש שני גרעינים. אך החלוקה לא נגמרת כי גם הציטופלזמה מתחלקת בתהליך הציטוקינזה (Cytokinesis) בשלב הטלופזה נוצרת התלמה ומקבלים התקרבות במרכז והפרדה בין שני חלקי התא ההפרדה עצמה היא בציטוקינזה. מעגל החלוקה מורכב מאינטרפזה ומיטוזה  $G_1$ -S- $G_2$ -M. כאשר יש צורך בהכפלה מהירה של תאים מותרים על שלבים  $G_1$  ו-  $G_2$  ומקבלים מחזור של S-M זה אפשרי רק אם בביצית יש גם כל מה שצריך להיווצר בשלבים החסרים ולכן רק צריך להיות מוכפל ה- DNA בשלב S והתא להתחלק בשלב M.

## מיטוזה.

קישור החלוקה נוצר על ידי קישור בין הצנטרוזום בשביל תנועת הכרומוזומים למרכז והרכבתן זאת נעשה על ידי סיבים של הצנטרוזום מורכבים מחלבון טובולין (Tubulin) שאליו מחוברים חלבונים המאפשרים תנועה שהם אקטין (Actin) ומיוזין (Myosin). בשביל לחלק את התא צריך לבצע התלמה. זה נעשה על ידי סיבים העשויים על ידי אקטין ומיוזין וכך נוצרת השיבה שזה שני חצאי כדור שהקשר בניהם הולך וקטן. בצנטרוזום יש צנטריוול (Centriole) שהוא גופון המורכב משני חלקים הצנטריוולים חשובים לתנועה ראשונית של הצנטרוזומים לקטבים. בזמן שה DNA מכפיל את עצמו הם גם מכפילים את עצמם כלומר בשלב S בכל צנטרוזום יש שני צנטריוולים. מעגל החלוקה באדם בוגר הוא של 24 שעות שמוזה שעה עד שעה ועשרים זה המיטוזה.

בצנטרומר יש מבנה חלבוני מיוחד הנקרא קינטוקור (Kinetochore) שהוא המקשר את הסיב לכל כרומוסידה. בפרוטופזה אנו רואים כי מעטפת הגרעין אינה נעלמת אלא מתפרקת לוסיקולות הדומות ל ER והם מתאחדות ויוצרות מעטפת גרעין חדשה מאוחר יותר. בשלב האנפזה משייכת הכרומוסידות ומעבר הכרומוזומים לשני חלקי התא נעשית על ידי סיבי קישור המושכים אותו בקינטוקור. בצמח בניגוד להתלמה נוצרת למלת ביניים שזה דופן חדשה על קו המשווה.

לצנטרוזום יש 3 סוגי סיבים. סיבי אסתר סיבים המתקשרים לקינטוקור וסיבי קוטב שלא מתקשרים לכרומוזומים אך יוצרים את הקישור. סיבי הקינטוקור וסיבי הקוטב הם מבנים מאד דינמיים והם מסונתזים ומתפרקים כל הזמן. הם מורכבים מתת יחידת ונוצרים בפולימריזציה. אם מסמנים סיבים אלו בצבע פלורצנטי ומכבים חלק ממנו בעזרת קרן לייזר נראה שלוקח בזמן האינטרפזה 5 דקות להחליף מחצית מהחלק הכבוי ובזמן החלוקה זה לוקח 15 שניות.

סיבי הקוטב גדלים כך שההוספה של הקצוות בקצה מהירה מהפירות ואז נוצרת חפיפה ולאזור החופף נכנסים מרכיבים חדשים שאלו חלבונים המקשרים את הקצוות. הקטבים שלהם הצנטרוזומים השונים וכך נוצר הקישור. בכרומוזומים יש אזור בו כמות ה DNA הוא כפול וזה הצנטרומר בכל כרומוזום יש מיקום קבוע לצנטרומר וכך ניתן לזהות כרומוזומים (לזרוע אחת קוראים p ולשנייה q). הקינטוקור נמצא בצנטרומר ורק הוא מהווה את מקום הקישור לסיבים. החלבון נקשר ל DNA במקום ספציפי לפי רצף בסיסים מסוים מרבית גדילת סיבי הקינטוקור היא מתכווצת המכונה + (פלוס).

יש שני כוחות הפועלים כאן אחד המושך את כרומוזום לצנטרוזום אך יש גם סיב שדוחה את הכרומוזום. הפרדת הכרומוזומים נעשית על ידי שני מנגנונים אחד הוא על ידי סיבי קינטוקור עלים נקלט הכרומוזום והשני הוא על ידי התקרבות של סיבי קישור כך שהכרומוזומים חייבים להתרחק במטפזה. גידול הסיב נעשה באזור הרחוק מהכרומוזום ובאנפזה הקיצור של סיבי הקינטוקור גורם למשיכה של הכרומוזום. בהפרדה סיבי האסתר מתקשרים לחלבונים הקשורים לממבראת התא כך שהצנטרוזומים מתרחקים אחד מהשני.

במהלך כל החיים של אורגניזם רב תאי צריך מערכת המתחדשת ומתחלפת כל הזמן הצנטרומר הוא שקובע את אורך זרועות הכרומוזום אם הוא באמצע אז הכרומוזום מטצנטרי (Metacentric), אם הוא קרוב למרכז אך לא במרכז זה סובמטצנטרי (Submetacentric), אקווצנטרי (Aqvacentric) זה שהצנטרומר קרוב לאחד הקצוות וטלוצנטרי (Telocentric) זה שהצנטרומר בקצה. כל סט כרומוזומים מורכב מזוג כרומוזומים זהים. באדם יש 46 כרומוזומים המסודרים ב – 23 זוגות.

קריטיפ (Kariotype) זה מבנה של סידור כרומוזומים לפי אורכם. לאדם יש 22 זוגות כרומוזומים סומאטיים (Somatic) שלא קובעים את המין וזוג כרומוזומים XX לנקבה ו XY לזכר שקובעים את המין. באדם הכרומוזומים קצרים ביותר ויש טלוצנטרים עד כה זיהו כ – 6000 גנים וכרומוזום 22 הקצר ביותר מופה לחלוטין. כרומוזום 12 שהוא השני הכי קצר הוא הגורם לתסמונת דאון (מונגולואידיים) אם הוא נמצא בשלשה. מספר הכרומוזומים באורגניזם לא מעיד על התפתחותו. ישנם אורגניזמים יחידים המכילים יותר כרומוזומים. בעכבר יש 20 כרומוזומים כולם טלוצנטרים. ככל שעולים ברמת האבולוציה יש גידול בכמות ה DNA ומספר הגנים. כל כרומוזום מכיל מספר שונה של גנים מכמה מאות לכמה

אלפים. בקריאת חוש הריח משתתפים כ- 1000 גנים. שזה יותר ממספר הגנים במספר חיידקים וגנים אלו מפוזרים בין כרומוזומים שונים.

### החלוקה המיטוטית.

בזמן המיטוזה באדם יש 92 כרומוזומים ב- 46 זוגות בשני קבוצות של 23 זוגות כל אחת על ידי משיכה של הצנטרוזום. את מנגנון ההתלמה בדקו על ידי לקיחת ביצית מופרית של דו חי שעליה מחזירים חרוז זכוכית דבר הדוחף את הגרעין לצד אחד ושם נוצרת התלמה. נותנים לתאים להמשיך להתחלק כל אחד מהם מתחלק בניצב ומקבלים שני מישורי חלוקה מקבילים וההתלמות מקבילית וגם התלמה בין הצנטרוזומים הקרובים ומקבל 4 תאים.

מיוזין ואקטין הם החלבונים האחרים לכיווץ שריר והם גם האחראים ליצירת התלם. באזור התלם ניתן למצוא עדיין סיבי קישור בזמן ההתלמה הם יוצרים טבעת המכווצת את המקטע שבין התאים. החלוקה של הציטופלזמה לא בהכרח זהה בין שני תאי הבת. בצמח לא נוצר תלם אלא חיץ אשר מפריד את התא הוא נוצר על ידי שקיות מהקולוז' אשר מגיעות למרכז ושם הם מתחברות ויוצרות את החיץ הנקרא למלת הביניים.

### חלוקה מיטוטית.

התהליך החשוב ביותר הוא תהליך יצירת תאי מין בהפריה תהליך המיוזה הוא חשוב להעברת המידע הגנטי לדור הבא נוצר תא מין זכרי ותא מין נקבי היוצרים תא אחד מופרה. שני תאי המין גמטות (Gametes) עוברים הפחתה כך שמספר הכרומוזומים היה  $n$  במקום  $2n$  חלוקת ההפחתה מתרחשת אך ורק בתאי מין. תא עם זוג כרומוזומים הומולוגיים מופחת ומקבלים שני תאים שכל אחד מכיל כרומוזום אחד.

תאים המכילים  $2n$  כרומוזומים נקראים דיפלואידים (Diploid) ואילו המכילים  $n$  כרומוזומים נקראים הפלואידים (Haploid). תאי השמר הם הפלואידים. לקראת הכלאה שני תאים הפלואידים מתאחים יוצרים תא דיפלואידי לזה קוראים מיטינג – פגישה (Meeting) התא המופרה המאוחד נקרא זיגוטה (Zygote) והוא זה העובר את חלוקת ההפחתה הנקראת מיוזה. תוך כדי חיבור שני תאים הפלואידים והפחתתם מהבלון גיוון של החומר הגנטי.

בשלב המטפזה יש תהליך הצמדה בין שני הכרומוזומים של בני הזוג הם מגיעים לקו המשווה ביחד כשהם מחוברים לכל אורכם כך יש 4 כרומוטידות צמודות. לתהליך זה קוראים סינאפסיס (Synapsis) שבו הקינטוקור מתחברים אחד לשני הקינטוקור של בני הזוג. אין ביקוע של הצנטרומר לקראת האנפאזה וזה שומר על זוג הכרומוטידות הקשורות אחת לשנייה. מיוזה מורכבת משני חלוקות עוקבות גם במיוזה יש את כל השלבים המיטוזה רק שהפרופזה הרבה יותר ארוכה. בפרופזה הכרומוזומים קשורים בסינאפסיס ולאחר מכן הם נשארים צמודים אך לא לכל האורך בגלל משיכה אשר ממשיכה. אז הם מתפצלים כך שבכל תא יש 4 כרומוזומים וכך נוצרת ההפחתה. כל כרומוזום מכיל שני כרומוטידות.

במיוזה יכולים להיווצר שני תאים המכילים כל אחד רק את הכרומוזומים האבהיים (מלשון של האבות) או האימהיים (מלשון האמהות) או חלק וחלק לכן כל תא שנוצר שונה מהשני אך כולם דיפלואידים. אז חלה חלוקה שנייה הדומה לחלוקה המיטוטית הרגילה ונוצרים 4 תאים הפלואידים החלוקה השנייה כמעט ללא אינטרפזה.

באדם יש 23 כרומוזומים ולכן הצירופים הם  $2^{23}$ . בזמן הסינאפסיס מתרחש שיחלוף בין שני כרומוטידות שונות כלומר חל חיתוך בשני הכרומוטידות באותו מקום והם מתחלפות האזור שבו חל השיחלוף נקרא כיאזמה (Chiasma). יכולות להיות מספר כיאזמות והם יכולות להיות בין הכרומוטידות  $1X4, 1X3, 2X4, 2X3$ . באזור הצנטרומר לא יכולות להיות כיאזמות. באזור הכיאזמה יש קישור בין הכרומוטידות עם חלבונים במבנים מיוחדים הנקראים סינפטונמות (Synaptoneme) אשר בתוכם יש מבנה נוסף

הגורם לשכירה ולשחלוף (השחלוף נקרא ריקומבינציה) והמבנה נקרא גם שוקת הריקומבינציה (Recombination Nodule).

בליפטוטן רואים הופעת כרומוטין עבה יותר וקצר יותר אך לא רואים את הכרומוזומים בצורה קרובה, בזיקוטן נוצר לראשונה הסינאפסיס, בפאקיטן יש קישור לאורך כל הכרומוטידות ומתחיל השחלוף. בדיפלוטן ובדיאקינזיס יש כוחות המושכים את הכרומוטידות בכיזמות, בדיפלוטן כבר רואים בברור את התקצרות הכרומוטין והתרחבותם ואת החיבור בסינפטונמות בגלל השחלוף. מובנים אלו של כרומוזומים נקראים ביוולנטים (Bivalents). הצנטרומרים מתחלקים בחלוקה השנייה שבסופה מקבלים 4 תאי בת. יש מחלות רבות הנוצרות מחוסר דיוק בהפרדה בין בני הזוג. לדוגמה כרומוזום 21 בין שני בני זוג לא נפרדים ונעים יחד לאותו קוטב אז מקבלים תא הפלואידי עם 24 הומולוגיים (בעל 2 כרומוזומי 21) ותא עם 22 כרומוזומים (בלי 21) התא עם 24 כרומוזומים מתחבר עם תא בעל 23 כרומוזומים ונקבל תא בעל כרומוזום 21 בשלושה עותקים וזוהי תסמונת דאון.

שלשות כרומוזומי 21 נקראים טריזומה (שלושה כרומוזומים המחוברים יחד). אם שני הכרומוזומים ואחד ומקבלים 4 כרומוזומים מחוברים יחד זה נקרא טטראפולאידית. אם התא בעל 22 הכרומוזומים ישתתף בהפריה נקבל תא עם 45 כרומוזומים, הדבר קורה בדרך כלל עם כרומוזומי X לדבר קוראים תסמונת טרנר (22 X 2 כרומוזומים + כרומוזום X של 1 X) תסמונת זו מהווה בעיות בהתפתחות מערכת המין. תאי הזרע המכילים פחות כרומוזומים הם פחות ניידים על כן הסיכוי להפרייתם נמוך מאד. (כשיש XXX או XXY זה תסמונת קלינפלטור היא מאד נדירה יוצרת בעיות במערכת המין כלומר שני מערכות מין).

עם הגיל הסיכוי לפגיעה בהפרדת הכרומוזומים עולה כי סיבי הקישור נפגעים ונחלשים. לחולי תסמונת דאון יש בדרך כלל בעיות עקרות. כאשר כרומוזום 18 נמצא בטריזומיה נוצרת תסמונת אדוארד שבה יש השפעה על התפתחות הגולגולת ובכך פיגור לכן תהליך המיוזה חייב להיות מדויק. מעגל החלוקה של התאים ברקמה לא סינכרוני לכל התאים את זו אפשר לראות על ידי סימן בטימדין רדיואקטיבי. את ה-DNA במספר התאים בתרבית רקמה אנו לוקחים מתאים מתחלקים לדוגמה פיסת עור כי הוא מתחלף כל הזמן כדי לפזר את הרקמה צריך להיפתר מהחלבונים החוץ תאיים ECM (המטריקס הבין תאי). אנו משתמשים באנזים הקרא טרפסין המפרק את החלבונים ב-ECM בתמיסה מלח ב-7.4 pH (תאי). אנו משתמשים באנזים הקרא טרפסין המפרק את החלבונים ב-ECM בתמיסה מלח ב-7.4 pH בתהליך נפגעים גם חלבונים טרנסממבראנליים. כך אנו מקבלים תאים פרידים אותם ניתן לשתול בצלוחית מילחית אחרת ב-7.4 pH + חומרי המזון הדרושים חומצות אמינו נוקליאוטידים ויטמינים ועוד. התאים האלו בדרך כלל גדלים דבוקים לתחתית ויוצרים מעיד מרבד יפה חד תאי הניתן לבדיקה.

אז מוסיפים טימדין מסומן רדיואקטיבי (בדרך כלל בטריטיום  $^3\text{H}$ ) את הטימדין מוסיפים לכשעה בלבד ואז מרחיקים אותו ושמים טימדין רגיל וכך עוקבים אחרי כל ה-DNA שסונתז בזמן זה. לזה קוראים Pulse-Chase תוך כדי המעקב ניתן לדעת מי היה בשלב S במשך זמן החשיפה לרדיואקטיביות. אפשר לבצע סימון של DNA ולראות כמה זמן לוקח למעבר מה-DNA לכרומוזומים ובכך למדוד את הזמן של שלב ה-S אנו רואים שלוקח כ-8 שעות לביצוע שלב S כל אותם האנזימים הקשורים לסינתזה של DNA מוכנים ב-G<sub>1</sub> ולפני שהתא נכנס למצב S יש מעצור אשר מונע מהתא להמשיך לפני שהתא מוכן באופן אופטימאלי מבחינה של אנזימים ומרכיבי הכפלה. ב-G<sub>2</sub> יש התכונות לחלוקת ה-DNA והכרומוטין כבר כופלים אך יש הכנה של קישור החלוקה יש מעצור נוסף לפני הכניסה למיטוזה כדי לבדוק שהכל מוכן ואופטימאלי לשם ביצוע מיטוזה. בסוף המיטוזה קיים מעצור נוסף אשר מונע מהתא לעבור ל-G<sub>1</sub> לפני שנגמרו כל שלבי החלוקה במלואם.

התאים יכולים להיעצר באמצע מעגל החלוקה בגלל הביקורת הקפדנית עד שיושלמו המרכיבים הנחוצים להמשך בעבודה. הבקרה פועלת בעזרת 2 קבוצות של חלבונים CDK (Cyclin Dependent Kinase) שזה אנזים שעושה פוספורילציה (מוסיף קבוצות פוספאטיות). ה-CDK פועל רק במגע עם ציקלין (Cyclin) ממעגל החלוקה ואז הוא גורם למעגל להמשיך לפעול. האנזים לא פעיל כל עוד לא הגיב עם ציקלין בסיב במעבר של המעצור הציקלין מפורק כדי שלא יאפשר לתא להמשיך בחלוקת הציקלינים של מעצורים שונים הם שווים. במעגל החלוקה משתתפים למעלה מ-50 חלבונים ה-CDK בעצמו עובר

פוספורילציה על ידי חלבון אחר כדי שיוכל להתחבר עם הציקלין כלומר מערכת הבקרה מורכבת ממספר מנגנונים המפעילים זה את זה.

בכל חלבון יש 3 חומצות אמינו המסוגלות לעבור פוספורילציה בהכפלת התא והם סרין (Serine) טריאנין ובמקרה של סרטן גם טירוזין (Tyrosine). לאור קבלת האות מהתא ומעבר המחסום מתפרק הקומפלקס ונשאר ה-CDK שמוכן להתחבר עם ציקלין אחר למחסום הבא. הציקלין נקרא על שם השלב בו הוא מסונתז. במידה ויש בעיה עם המעצור והתא ממשיך ללא שליטה או נוצר תא סרטני הצומח ללא הגבלה.

תא הביצית של דו חיים נוח לעבודה בגלל גודלו המאפשר מניפולציות רבות והשפעות על מעגל החלוקה. הוא גדל מאד במסה שלו עד ל-1000 מיקרון בלי שהתא יתחלק ורק אז מתבצעת ההפריה והתא ניכנס למטפזה ראשונה. הביצית מתחלקת מהר מאד בהתחלה עד 15000 תאים בערך מעגל החלוקה בשלב זה לוקח 30 דקות במקום 24 שעות כי מתבצעים רק שלבים S, M, ושלבים G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> מיותרים כי כל הנחוץ להם מוכן מראש. לשם בדיקת מנגנוני הבקרה מזריקים לביצית חומרים שונים. אם מזריקים ציטופלזמה מביצית שהיא כבר במטפזה לתא שהוא לא במטפזה אז התא יתחיל במטפזה למרות שלא חדר לתוכו תא זרע מכאן שמרכיבים בציטופלזמה הם אלו שמאשרים לתא לעבור מפרופזה למטפזה. כדי לבדוק שלא ההזרקה היא הגורם המפעיל מזריקים ציטופלזמה מתא באנפאזה ורואים שלא קורה דבר. אשר לאחד תאים במצבים שונים כדי לבדוק מרכיבים שונים בתא בשלבי השונים שיכולים להשפיע על התא השני. את זה עושים על ידי אחוי תאים (לפעמים נעשה על ידי וירוסים).

הצירוף של ציקלין המיטוזה וה-CDK נותן MPF (Maturation Promoting Factor) פקטור ההתבגרות שהוא האחראי למעבר למיטוזה בביצה. את ריכוז הציקלינים השונים בשלבים השונים אנו בודקים על ידי אלקטרופורוזה ולשם בקרה משתמשים בחלבון שריכוזו לא משתנה במהלך החלוקה.

באלקטרופורוזה שמים על דף עבה של ג'ל חלבונים משקעים ובעזרת שדה חשמלי מריצים את החלבונים. הנעים לפי מטענם כך שהשליים יותר רצים מהר יותר לאנודה, כאשר יש חלבונים הקרובים במבניהם ובמטענם אז מוסיפים דטרגנט וכך כולם בעלי מטען רצים לאנודה ולפי חורים שיוצרים בג'ל ניתן להבדיל בין החלבונים לפי גודלם ומעברם בחורים. כאשר יש חלבונים הקשורים בקשרי S-S אז מוסיפים חומר מחזור שיפרק את קשרי ה-S-S בין החלבונים ואז מקבלים חלבונים בודדים. במספר מקומות מריצים גם חלבונים ידועים כדי לקבל קנה מידה לפי מיקומם של חלבונים ידועים אלו. הגרעין של תא הזרע הוא גרעין הפלואידי וה-DNA שלו מאד צפוף. הוא לא מתכווץ לחלוקה אלא רק להפריה אם ניקח ביצית עם אות להפריה ונפרק את הגרעין של הזרע עם הציטופלזמה של הביצית בממבראנה הגרעין של הזרע יכנס למצב של פרופזה ומטפזה.

אנו מגדלים תאים בתרבית רקמה בשביל לבדוק מה קורה בכל שלב ושלב. את זה עושים על ידי פיסה של רקמה מתחלית (לדוגמה עורלה). תאים אלו נמצא במבנה ברור כאשר החומר הבין תאי (ECM) Extra Cellular Matrix) המורכב בעיקר מקולגן מורד בצורה מבוקרת על ידי אנזים מיוחד ואת התאים זורעים בתמיסה המכילה את כל חומרי המזון שהם זקוקים להם. המרכיבים הם מאד קריטיים לחיי התאים. הם מכילים ויטמינים שהתא לא יכול לסנתז לבד הריכוז הוא איזוטוני כדי שהתאים לא יתפוצצו או יתכווצו יותר. מוסיפים גם אנטיביוטיקה כי חיידקים גם ניזונים מאותו מזון והם מתרבים מהר יותר מהתאים שלנו ובכך הם יכולים להשמיד את התרבית. לתמיסה צריך להיות pH של 7.2 ולכן יש אינדיקטור צבע לזיהוי ה-pH ובנוסף בתמיסה יש גם סרום (מרכיב הדם ללא התאים). בסרום יש אותות החיוניים לתהליכי פיצול התא ובלעדיו רב החיים לא יכולים להחזיק מעמד.

התאים בתרבית יכולים להתחלק לאינסוף פעמים, זה לא קורה בדרך כלל כי יש להם זמן חיים קבוע ולכן תאים נורמאליים גדלים רק למשך תקופה קצובה. בגלל תופעה זו עושים קווי תאום קבועים שהם תאים סרטניים שנעים על ידי סלקציה להסתגלות לתנאי תרבית. התאים המוצלחים בוחר לתרבית רקמה הם תאים של רקמת חיבור סחוס (פירובלסטיים). תאים גדלים רק בנוכחות של הורמונים NGF (Nerve Growth Factor) האות אריטרופסטיין הוא זה שנותן לתאי הדם את הסימן להתחלק. במעני המעטה הפנימי מורכב מגבשושיות והמזון העובר שוחק אותם. תאים חדשים לגבשושיות אלו נוצרים מתאים

באפיתל שמטרתם הוא התחלקות בלתי פוסקת ליצירת תאים חדשים לאותם גבשושיות ותאים נוספים בעלי התמחות ספציפית להפרשת חומר סיכה לשם הורדת החיכוך ושחיקת האפיתל.

### מבנה הגרעין והכרומוטין (בתא יוקריוטי).

הגרעין מורכב ממבראנה כפולה זה חשוב כדי לשמור על סביבה פנימית שונה לעומת הציטופלזמה. ממבראנה זו מאפשרת מעבר של מקרומולקולות מהגרעין החוצה (RNA הנוצר בגרעין מועבר לציטופלזמה). לפני מעבר ה-RNA לציטופלזמה הוא עובר שינויים עוד לפני זה לשם יצירת ה-RNA דרושים חלבונים רבים המצויים בציטופלזמה ולכן צריך בקרה אילו חלבונים יכולים להיכנס לגרעין דרך הנקבוביות (Nuclear Pores) שהם מבני חלבונים המזהים חלבונים מסוימים ומאפשרים את מעברם. ה-RNA היוצא מהגרעין מוקף בחלבונים אותם מזהים הנקבוביות ומאפשרים את מעברם.

בכרומוזומים יש בנוסף לצנטרומר אזורים של רפליקציה (Replication) של DNA כלומר, אזורים של התחלת סינתזת DNA ויש גם טלומר (Telomere) הנמצא בקצוות הכרומוזום ופגיעה בו יכולה לגרום לחבור של כרומוזומים ראש לראש או פגיעה ב-DNA על ידי אנזימים המפרקים DNA. אזור הרפליקציה הוא מורכב ממבנה מיוחד הגורם לזיהוי של התחלת השיעוּק. בשלב S נוצר באזור זה מבנה של בועות הרפליקציה ובה מתרחשת הכפלת ה-DNA. בתאים פרוקריוטים אזור התחלת הרפליקציה הוא קרוב לממבראנה.

הכמות היחסית של הכרומוזומים לא קובעת את רמת ההתפתחות של האורגניזם אלא כמות ה-DNA בדרך כלל באורגניזמים פשוטים יש פחות DNA. קיימת בעיה לוגיסטית להכנסת DNA באורך של 1.2 מטר לתא בגודל כמה מיקרונים בצורה מסודרת שעדיין היה שמיש. חלק ניכר מה-DNA הכללי לא מועתק ל-mRNA לדוגמה ה-βGlobine הוא גן בעל אורך של 1.5 אלף בסיסים ממנו מועתקים רק 0.6 אלף בסיסים ל-mRNA ולגן יש 2 אינטרונים לעומת זאת גן ה-Dystrophine הוא גן ענק המורכב מ-2 מיליון זוגות בסיסים ממנו מועתקים רק 17 אלף בסיסים ל-mRNA. פגיעה בגן זה גורמת להתנוונות שרירים.

כל הכרומוזומים מכילים כ-100 אלף גנים (בין 80 – 140 אלף). הגנים בכרומוזומים בדרך כלל לא צמודים אחד לשני הם בהפסקות בכל גן יש אזור מקודד לחלבון ואזור של בקרה שקובע בעזרת מערכת מאד מורכבת המכילה עשרות חלבונים שונים. גנים לא עוברים שיעוּק כל הזמן רק בזמנים מיוחדים על ידי הרצף שאליו מתחברים כל מיני חלבונים וגם RNA פולימראז והם שנותנים את האות להתחיל בשיעוּק. ברצף של הגן יש אזורים הנקראים אקסונים ואינטרונים רק אזורי האקסונים יוצרים את ה-mRNA על ידי יצירת RNA גדול מה-DNA וממנו מוצאים האינטרונים ונשארים רק האקסונים המחברים יחדיו ליצירת mRNA תהליך זה נקרא חיתוך RNA או RNA Splicing.

ה-cDNA הוא ייצוג רק על האקסונים. ה-DNA נמצא בתא עם חלבונים וביחד הם יוצרים כרומוטין החלבונים העיקריים בכרומוטין הם היסטונים. המיוחד בהם הוא שהם טעונים מאוד חיובית וה-DNA טעון מאד שלילית ולכן הם נקשרים במבנים רק שה-DNA מלופף סביב ההיסטונים. מספר היסטונים המלופפים ב-DNA יוצרים נוקלאוזומים (Nucleosomes) שהם המבנים המרכיבים את הכרומוטין. עובי ה-DNA במבנה של דבל הליקס הוא 2nm הוא מתגלגל על חרוזים הנקראים נוקלאוזומים ובניהם פס ישר של 20 נוקליאוטידים. הנוקלאוזומים בנויים מחלבונים בעיקר היסטונים. מבנה זה לא מספיק לדחיסת ה-DNA ולכן יש מבנים שניוניים שבהם הרבה נוקלאוזומים צפופים ביחד.

קוטר הנוקלאוזומים עם ה-DNA הוא 11 ננומטר המבנה השניוני בו הנוקלאוזומים מסודרים בסליל מגיע לעובי של 90 ננומטר. מבנה זה מסתדר בלולאות של DNA ברוחב של 300 ננומטר גם לולאה זו נכנסת למבנה נוסף של קומות דבר הנותן את עובי הכרומטידה של 700 ננומטר ושני כרומטידות כאלו יחד יוצרות כרומוזום ברוחב של 1400 ננומטר. החלק החשוף של ה-DNA בין שני נוקלאוזומים נקרא לינקר. ה-DNA המלופף לא יכול להיפגע מאנזים החותך DNA רק ה-DNA בלינקר יכול להיפגע באזור זה. לכן בדרך כלל מתחילה סינתזת ה-DNA.

הנוקלאוזום הוא חרוז המורכב מ- 8 תת יחידת (אוקטאמר Octamer) הוא מורכב מ- 4 זוגות של תת יחידת הנקראת  $H_2A$ ,  $H_2B$ ,  $H_3$  ו-  $H_4$  כולם הם חלבונים הטעונים מאד חיובית. המבנה הקומפקטי של הנוקלאוזום הוא מרחבי, יש גם חוט שדרה למבנה שלא מורכב מנוקלאוזומים. בנוסף לכך יש גם מרווחים בין קבוצות חרוזים אלו למעשה יש הטרוכרומטין שזה DNA מגולגל הנמצא במבנים צפופים של כרומטין והאזורים הפחות צפופים נקראים אאוכרומטין. האאוכרומטין הוא באזור הפעיל בדרך כלל כי שם ה- DNA פרוס, אך לא חשוף. כדי למנוע את פירוקו הוא מצופה חלבונים הקשורים אליו בחוזקה ועוזרים לו לשמור על המבנה הפרוס, החרוזים האלו מתארגנים בצורה צפופה הגורם לכך שהם יגיעו למצב זה ושיישארו בו כל הזמן שצריך אותו, חלבון זה הוא היסטון 1 שהוא חלבון בעל מטען חיובי המקבל את האות המתאים הוא נצמד לנוקלאוזום ושולח זנב ארוך החוצה אשר נקשר עם היסטון 1 אחר הקשור לנוקלאוזום שני וכך הלאה. זה מגביל את התנועה ונוצר הכרומטין הצפוף. ההיסטונים אינם ספציפיים אך החלבונים הקשורים לאזורים החשופים הם רצפים מיוחדים בלבד. יש הקבלה ברורה בין הכרומטידות הצמודות בבלוטת ה- DNA. ב- DNA האזורים הכהים הם אזורי הטרוכרומטין והאזורים הבהירים הם אאוכרומטין. בזמנים שונים אזורים שונים בכרומטין מתעבים שם יש שיעתוק של ה- DNA רוב הכרומטין הוא הטרוכרומטין עם מוציאים את הכרומטין מה- DNA מקבלים מסה של DNA לא מאורגן.

לכל הרכב הפלואידי של כרומוזומים יש גרעינון ולהרכב דיפלואידי 2 גרעינונים. המאפיין של הגרעינונים הוא שה- rRNA והריבוזום נוצרים בו הוא מהווה סביבה פנימית בגרעין. ה- rRNA עובר עיבוד בגרעינונים שם הוא נוצר לפני יציאתו לגרעין. בעיבוד הוא עובר בידוד על ידי גנים היוצרים RNA ולא חלבונים. הגרעינון קשור פיזית לכרומוזום אחד מתוך המספר ההפלואידי. בגרעין יש מערכת שלמה המעבירה את הריבוזומים מהגרעינון לציטופלזמה דרך הנקוביות של הגרעין. ה- DNA הנמצא במצב ארוז לא מהווה אתר טוב לפעילות. הפעילות היא במקומות מאד מוגדרים בהם ה- DNA יוצר טבעות שעליהם מתבצעת סינתזת ה- RNA. מיקום הטבעות יכול להשתנות בהתאם לצרכי התא.

את הכרומוזומים צובעים בצביעות ספציפיות ל- GC ו- AT וכך יכולים לראות לפי ריכוזים שלהם באיזה כרומוזום מדובר. נשאלת השאלה איך ניתן להכפיל את כל ה- DNA בזמן של ה- S? התשובה היא שהדבר מתבצע על ידי מספר רב של נקודות התחלה וכך ניתן לבצע את כל המכפלה ב- 8 שעות בערך (באדם). את הקיום של נקודות ההתחלה הרבות ופעולתן במקביל ניתן לבדוק לפי הניסוי הבא שהתבצע בשמרים. נילקח ה- DNA ונחתך ליחידות רבות בעזרת אנזימי ריסטריקזיה או לוקחים פלסמידים ללא סימן ותחילת חלוקה ומכניסים לכל פלסמיד קטע של DNA חתוך. את הפלסמיד מכניסים לתוך תאי שמר, את הזיהוי אם הפלסמיד שהוספנו נלקט עושים על ידי גן His המייצר היסטידין שהוא חומצה אמינית שהשמר לא מיצר אך זקוק לו. תאים של שמרים אשר הכפילו את הפלסמיד בגלל שהיה בו נקודת התחלה המשיכו לייצר היסטידין ולחיות בעוד שתאים שבפלסמיד המוסף לא היה נקודת התחלה לא יצרו עוד היסטידין ומתו.

לפי מספר המושבות של תאים שהתפתחו ניתן לדעת כמה נקודות התחלה היו אנו בודקים בכל המושבות שגדלו ומוציאים את החלק המשותף המכיל את נקודת ההתחלה. אנו מגלים כמה מאות רצפים שונים המהווים התחלה אך רק אזורים ספציפיים ברצפים אלו הם המקור להתחלה. לעתים נדירות הפלסמיד נכנס לתוך כרומוזום התא ואז משוכפל יחד אתו גם אם אין אליו נקודת התחלה ולכן חשוב לבדוק אם הפלסמיד נמצא בנפרד או בתוך הכרומוזום.

קל יותר לעבוד עם נגיפים כדי לראות את הכפלת ה- DNA כי ה- DNA שלהם קצר. אנו מסתכלים על נגיף SV40. הוא מכיל מספר קטן מאד של גנים ה- DNA שלו מאד קצר ויש בו רק נקודת התחלה אחת בה הגנים מכפילים את עצמם בצורה דו כיוונית החלבון T (הליכאז) שהוא אנטיגן נכנס לתוך המבנה הדו סיבי ויוצר הפרדה בין הסיבים ומפריד מקטע באזור ההכפלה הנעשית על ידי הכפלת כל סיב בנפרד אך במקביל בשני כיוונים מנוגדים. מכיוון שההכפלה דו כיוונית מקבלים בועת הכפלה.

כל ה- DNA מוכפל מ- 5' (= פריים) ל- 3' פריים. יש רצף הנע בכיוון אחד את מזלג ההכפלה המורכב מ- DNA הליכאז שהוא אנזים המפרק DNA (יש גן המסנתז את ההליכאז וכשיש בו מוטציה נוצרת תסמונת וורנר (Werner Syndrome) שהיא תסמונת של הזדקנות מוגברת).

ביונקים יש שני סוגים של DNA Polymerase הראשון הוא  $\delta$  המסנתז בצורה הרגילה מ' - 5' ל' - 3' והשני הוא  $\alpha$  המסנתז מ' - 5' ל' - 3' מאזור הפרימה במקטעים מכיוון שהסיב מאזור זה הוא הפוך אז  $\alpha$  מסנתז אותו ישיר במקטעים שלאחר מכן מחוברים. לאחר הפרימה נקשרים לסיב ההפוך חלבונים מסוימים המאפשרים לו להישאר פתוח. כדי להתחיל בסנתז במקטעים יש אנזים המסנתז מקטע קטן של RNA שהוא מקטע ההתחלה של ההכפלה. נקודת ההתחלה נקראת (Origin = מקור) והיא בערך כל 200 נוקליאוטידים.

ה - RNA הנוצר בהתחלה נקרא RNA פריימר ואליו נקשר ה - DNA פולימראז המסנתז את ה - DNA כך מקבלים קטע RNA עם קטע של DNA המחובר בהמשכו. ה - RNA מפורק על ידי פעולות נוקלאוזומית ואז נוצר מרווח אותו משלים ה - DNA פולימראז. בעזרת סינתזה נוספת של החלק המשלים אז הרצפים מחוברים בליגציה על ידי האנזים DNA ליגאז (DNA Ligase) וכך מקבלים את הגדיל השלם של ה - DNA. האנזים שיוצר את ה - RNA פריימר הוא ה - DNA פרימאז (Primase) והמקטע המתורגם ל - RNA הוא של 20 נוקליאוטידים. (מקטעי הסינתזה נקראים מקטעי אוקאזקי ((Okazaki).

כדי לבדוק אם ה - DNA מוכפל משני הכיוונים נותנים לתא לקלוט טימידין מסומן (במשך 10 דקות בערך) ולאחר מכן מוציאים אותו ומוסיפים טימידין רגיל ומקבלים שני אזורים צבועים משני הכיוונים ה - Origin ומכאן שהסינתזה נעשית בשני הכיוונים בו זמנית. בעזרת צביעות שונות ניתן לראות כמה זמן ובאיזה חלק מסונתז כל קטע בכרומוזום. אנו רואים שמתבצעת רק הכפלה אחת בכל חלוקה וזה מראה על מנגנוני הבקרה של התא. בזמן הכפלת ה - DNA נוצרים נוקלאוזומים חדשים כדי שה - DNA החדש יתחבר עליהם ויצור כרומוזין חדש.

בקצוות הכרומוזומים יש מבנים מיוחדים המגנים מתקיפת פולימראז. כרומוזום ללא מבנים אלו נדבקים אחד לשני ויוצרים בעיה במיטוזה. מבנה זה נקרא טלומר אך בנוסף להגנה הוא מהווה בעיה לוגיסטית. יש קצה חשוף לפגיעות לכן יש אנזים הנקרא טלומרז. הטלומרז בנויים ממקטעים החוזרים על עצמם מספר רב של פעמים והם דומים לכל החיים אך לא זהים ומספר החזרות שלהם שונה. באדם הרצף הוא TTGGGG. האנזים טלומרז מביא יחד איתו תבנית של RNA שמסוגלת להתחבר לקצה ה - DNA תבנית זו של אנזים המסנתז RNA ל - DNA כך שנמשכת הסינתזה מהקצה. אם אין טלומרז הכרומוזום מתקצר בהזדקנות התאים הטלומר מפסיק לתפקד ונוצרת פגיעה בכרומוזום.

### יצירת הגמטות.

גמטוגנזה Gemetogenesis היא יצירת תאי המין.

#### ספרמטוגנזה - יצירת תאי המין הזכרי.

הספרמטוגנזה עוברת חלוקה מיוטית והופכות לספרמטוציט ראשוני אחר חלוקה ראשונה ולספרמטוציט שניוני בשנייה ואחרי ל - 4 ספרמטידים שהם תוצרי החלוקה המיוטית. לאחר מכן התא עובר דיפרנציסיה (Differentiation) התמחות וסידרת שיניים מרחיק לכת בסופו של דבר נוצר תא זרע פעיל והוא הגמטה. הוא נמצא בתנועה תמידית לכיוון הביצית ולכן הוא מוכשר לעבור בשחייה מרחקים ארוכים מאד ביחס לגודלו. המבנה הצר והארוך עם הזנב הגדול מקל על אפשרותו לנוע בשחייה. התא מתפטר מאותם אברים שלא ישמשו אותו עד לאחר ההפריה. בין חלקים או הוא הגוף הגולג'י כי התא לא מכין עוד חלבונים שיוצאים מהתא לכן אין צורך בו.

הליזוזומים נשארים הם מקנים לתא סביבה פנימית חומצית יותר משאר התא, הליזוזום מפרק הידרוליזה המפרקת את כל המרכיבים השונים. הם עובדים בצורה אופטימאלית בתוך הסביבה החומצית של הליזוזום. בהתמחות הליזוזומים משנים את ייעודם הם נצמדים לממברנת הגרעין (לא מתלכדים) ומפתחים מבנה שעוטף את הגרעין מבחוץ רק מהכיוון הקידמי. מבנה זה נקרא אקרזום המשותף לו ולליזוזום הוא הסביבה החומצית והוא חשוב לקידוח הממברנה החיצונית של הביצית לשם חדירה (קידוח הכוונה לעיכול, המסה) למקדח זה קוראים הלשון האקרזומלית. האקרזום אוגר בתוכו אקטין



ואם הפעלת האקרזום הוא יוצר פילמור של אקטין (בליזוזום אין אקטין) באקרזום יש גם אנזימים המפרקים חלבונים. האקטין מוגן מחלבונים אלו כי הם לא פעילים עד החזירה לביצית.

גם הגרעין בשלב ההתמחות עובר שינוי הוא נדחס בצורה משמעותית בשלבים ראשונים הכרומטי נמצא בצורה פרוסה במקומות מסוימים כדי ליצור סינזה של אקטין לאחר סנתוז כל החלבונים הגרעין וה-DNA נארזים בצורה צפופה במיוחד על ידי חלבונים הטעונים חיובית יותר מההיסטונים וכך הגרעין מצומצם. הזנב מורכב מאקטין ובעל יכולת תנועה הצנטריול הוא המארגן והגורם לפולימריזציה של הזנב במקום קישור. גם הציטופלזמה קטנה על ידי הפרשה של ציטופלזמה למחוץ התא המיטוכונדריות מתמקדת בין הגרעין לזנב לספק אנרגיה לתנועת התא.

תהליך הספרמטוגנזה קורה בצינורות שבתוך האשך שבהם יש חלל (לומן) והתאים הם מתפתחים כלפי פנים צמודים למעטפת ספרמטוזונות. אחר כך ספרמטוציטים, ספרמטוזות ובסוף תאי זרע בשלים. בשלבים הראשונים של מעבר מספרמטוזונה לתא זרע יש הפעלה של DNA הגנים המופעלים בכל שלב ושלב הם אותם הגנים בכל התאים שעוברים הימחות באותו זמן. החלבון פרוטמין (Protamines) הטעון הרבה יותר חיובית מהיסטון הוא זה שדוחס את ה-DNA תא הזרע הוא היחיד המכיל פרוטמין בכרומטין כי אף תא אחר לא צריך צפיפות כזו. התוצר הסופי של ההתמיינות מכיל ראש צוואר וזנב. תא הזרע נע באמצעות כימוטקסיס נגד מפל ריכוזים לכיוון תא הביצית. יש לתא הזרע רצפטורים לאותם חומרים כימיים שמופקים מתא הביצית.

*אאווגנזה – יצירת תאי המין הנקביים.*

יש אאווגניות בשחלה קיימת חלוקה מועטה מאד. כמות האאווגניות מוגבלת בערך 40% מתפתחות לביצית בעוד שבספרמטוגניה יש כל הזמן חלוקה ומספרן לא מוגבל. לאחר אות הורמונאלי האאווגניות מתחילות להבשיל הם בתחילה מיוזה ומקבלים אאוציט ראשוני בו חלוקה ראשונית ולאחריה אאוציט שני בחלוקה שנייה (הביצית נמצאת זמן רב מאד בפרופזה ראשונה). האאווגניה מתחלקת לשני תאים לא זהים כבר מהתחלה האאוציט הממשיך להתחלק ולתא קטן יותר הנקרא תא קוטב (או גוף קוטב) אשר מתחלק (לא בכל האורגניזם) לשני תאי קוטב. בחלוקה השנייה נוצר גוף קוטב נוסף. וכך הביצית שנשארת מוכנה להפריה.

ההתמחות הראשונית נעשית כבר בפרופזה ראשונה שם התא נשאר הרבה זמן. בצפרדע במהלך הפרופזה יש עליה פי 25000 במסה. בעקבות יצירת כל המרכיבים לחלוקת המהירות הבאות. בגרעינון ממקומים הגנים ל-RNA בגרעינון של צפרדע יש 450 גנים זנים בשרשרת ליציאת RNA (כך הם נוצרים במהירות גבוהה אך לא מספיקה ולכן נוצרת אמפליפיקציה (הגברה) של 450 גנים אלו הם מוכפלים מספר רב של פעמים כדי להגביר את היצור של RNA. בשלב זה נוצר גם המון mRNA כדי ליצור את כל החלבונים.

הביצית עצמה לא מסוגלת לבדה להכפיל את מסתה פי 25000 ולכן יש שני תאים אחרים שעוזרים. אחד מהם הם התאים העוטפים את הביצית תאי הפוליקולה (Follicle) הם עוטפים בשכבה של מספר תאים את הביצית. הביצית מקבלת אות להבשלה מבחוץ, בצפרדע יש בלוטת היפופיזה (Pituitary) אשר מפרישה הורמון העובר מהבלוטה שבבסיס המוח ומגיע לביצית. שם יש רצפטורים החשים בהורמון זה והביצית נכנסת לשלב ההבשלה. הבלוטה תלויה בטמפרטורה חיצונית. הביצית מתחילה את היצור ולעזרתה באים תאי הפוליקולה, הממבראנות שלהם נקשרות בקשרים אנדופלסמטיים ומאפשרות מעבר מקרומוולקולות מהפליקולה לביצית.

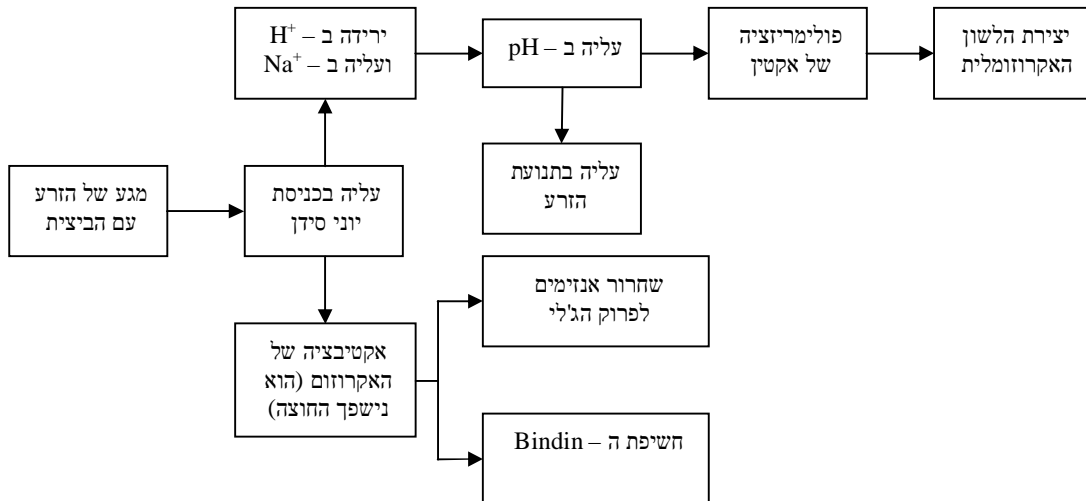
הורמון האסטרוגן מועבר מהפליקולה לכבד לשם יצור חומרים להתפתחות הביצית והמשמעותי בניהם הוא הויטלוגנין (Vitellogenin). ההורמון מפעיל רק את תאי הכבד (האמטוציטיים) והם יוצרים את הויטלוגנין אשר נקשר באנדוציטיזה לביצית. תאי הפליקולה נשארים על הביצית עד לאחר ההפריה. בביצית נוצרים מאגרי חלמון (Yolk) שמכילים את החומרים להתפתחות העובר. תאי פוליקולה קצרים גם ויטלין הממוקם במרחק מסוים מהממבראנה ברווח יוצר קרום ההפריה לאחר חדירת הזרע. הצפרדע מפרישה את הביצית וכדי שהם לא ישטפו הם מוקפות בשכבה ג'לטינית הסופחת הרבה מים ומקבלים מבנה גדול הנתפס בצמחי מים.

קיפוד ים הנמצא במים מלוחים מייצר תאי זרע הנמצאים בתוך האשך שם הסביבה חומצית ובה תאי הזרע נייחים (לא נעים). תאי הזרע מפרשים למי הים שם יש סידן ונתרן וה- pH מעל 7 אז מתחילה פעולת הזנב והיא מבוקרת על ידי כמות האנרגיה שיש לתא ונובעת מכמות ה- ATP שיש בו. לכן בתוך זרע יש דינאין איטיפיאז (Dynein ATPase) שזה אנזים המפרק ATP והוא שגורם להספקה מיידית של אנרגיה מ- ATP. זה לוקח כמה שניות עד תחילת פעילותו האנזים כמעט לא פעיל ב- pH נמוך מ- 7.4. תא הזרע נע כנגד מפל ריכוזים של חומרים המופרשים מקומפלקס הביצית וכך הוא מוצא את דרכו אליה.

תא הביצית צריך לאפשר כניסה של תא זרע אחד אחרת יש מצב של פוליספרמיה ובעיות בחלוקת התא. תא הזרע חודר לתוך הביצית בעזרת שליחת לשון אקרזומלית שקודחת את מעטפת הביצית ומאפשרת את כניסת הזרע. הויטלין (Vitellin) הוא קרום העוטף את הביצית (ביונקים יש זונה פילוצידה (Zona Pellucida) המהווה מעטפת זהה). הויטלין מהווה מכשול למעבר הזרע (אך לא מחסום) באקרזום יש אנזימים המסוגלים לפרק את מרכיבי התא וכך לאפשר חדירה של תאי זרע לביצית. הזנב הנמצא בתנועה מתמדת השולחת את תא הזרע פנימה לתוך הביצית עד הגעתו לממבראנה שם מתבצע איחוי בין הממבראנה הציטופלזמית של הזרע והביצית אך מרכיבים הלא נחוצים מפורקים. באדם המיטוכונדריות והזנב מפורקים מיידית לאחר החדירה. בביצית מופרית נמצאות המיטוכונדריות של האשך בלבד. המגע בין תא הזרע לביצית מפעיל גם את הביצית ולא רק את תא הזרע הביצית שולחת ציטופלזמיות העוטפת את תא הזרע. הצנטריול נתרם מתא הזרע ומאפשר יצירת קישור.

לאחר חדירת תא הזרע נוצרת ממבראנה החוסמת את מעבר תאי זרע נוספים. בביצית בסמוך לממבראנה מבפנים ישנם שקיות (וסיקולות) הנקראות שקיות קורטיקליות Cortical Granules הם מכילות פולי סוכרים הנמצאים לפני פילמור עם חדירת תא הזרע שקיות אלו שופכות את תוכנן לחלל שבין הויטלין (או הזונה פילוצידה) לממבראנת התא ובעזרת פילמור על ידי  $H_2O_2$  נוצרת ממבראנה קשיחה המונעת מעבר תאי זרע נוספים. דבר זה לוקח בערך 20 עד 60 שניות. במהלך מספר שניות אלו נמנעים כניסת תאי זרע נוספים על ידי שינוי בפוטנציאל הממבראנה בעקבות חדירת תא הזרע זה גורם לדחייה של תאי זרע נוספים ומונע מהם להתחבר לביצית ואלו המחברים מתנתקים ונדחים. הצנטריול מתא הזרע מכפיל את עצמו ומקרב את שני הגרעינים לשם יצירת תא דיפלואידי חדש. הוא יוצר את קישור החלוקה לחלוקה ראשונה של ההפריה. (בקיפוד ים הצנטריול מושך את הגרעינים זה לזה אך לא בכל בעלי החיים זה כך).

ממבראנת הגרעינים מתאחדות ומקבלים גרעין אחד שהממבראנה שלו מתפרקת בשלב הפרופזה. בשלב בו תא הזרע שולח את הלשון האקרזומלית נוצר זיהוי של הממבראנה על ידי חלבונים כמו הבינדין (Bindin) אשר מיועד ליצור קשרים ספציפיים עם אנטי-בינדין הנמצא על הביצית. כך נמנעת הפריה בין מינית. הלשון האקרזומלית יכולה להגיע למרחק גדול מאד יחסית לתא הזרע. חומרים במעטפת הג'לטין גורמים לנשימה מוגברת של תא הזרע בכך תנועתו גוברת והוא יוצר  $CO_2$  אשר מחמצן את הסביבה ויוצר מנהרה במעטפת הג'לטין. חומרים אלו מהג'לטין נוצרים על ידי תאי הפליקולה. המגע של תא הזרע עם הביצית יוצר בתא הזרע את הדברים על פי התרשים הבא:



## הכנת האאוציית להפריה + הפריה.

בצפרדע ההכנה להפריה לוקחת 3 שנים. ההיפופיזה מפרישה את ההורמון גונדוטרוזין הוא מגיע לתאי הפוליקולה המסוגלים לקלוט אותו ונותן להם את ליצר פרוגסטרוון אשר עובר לאאוגנזה וגורם להתחלת הכנת הביצית. התא מתחיל את החלוקה המיוטית הראשונה כאשר התאים נכנסים לפרופזה ראשונה הם נשארים בה והתא מתחיל לעלות במסה ויוצר את התנאים שהתא צריך בשביל התפתחות העובר. זה קורה במשך שנתיים. אז יש מטפזה 1 ומטפזה 2 שגם מחכה הביצית לאות המגיע מההפריה עצמה ואז מסתיימת המיזוזה. הביצית כבר מוכנה להפריה. ביונקים העובר זקוק לאספקה רק למספר חלוקות ראשוניות לפני שתילתו ברחם. שם הוא מקבל את כל צרכיו בניגוד לבעלי חיים בעלי הפריה חיצונית.

בציטופלזמה הביצית של דו חיים יש שקיות של חלמון ושומנים. מינים שונים מבצעים את ההפריה בשלבים שונים אצל הצפרדע ורוב הינקים ההפריה היא במטפזה 2 אך יש מינים רבים בהם ההפריה היא במטפזה ראשונה ואפילו בפרופזה ראשונה (או אפילו לאחר סיום המיזוזה כמו בקיפודי ים). כתוצאה ממגע הזרע עוברת השקיות הקורטיקולית אקטוציטוזה ונשפכת החוצה. תחילה נשפכים האנזימים המפרקים את החלבונים שבין הויטלין לממבראנת הפלזמה שם נוצר פילמור הסוכר זה לוקח בין כמה שניות לעשרות שניות. כאשר מתלכדות הממבראנות נוצרת תעלה שבה תא הזרע חודר פנימה. תא הזרע מקיף את הביצית כדי שכל הזנב יכנס פנימה.

כדי לעקב את תאי הזרע כך שיכנס רק תא זרע אחד יש חלבון הנקרא פרטיליזין (Fertilizin) אשר יש בו כמה אתרי פעילות המתאימות לחלבון הנמצא בממבראנת תא הזרע הנקרא אנטי-פרטיליזין. חלבונים אלו תופסים את תאי הזרע ויוצרים גוש שלא מאפשר לתאים להמשיך לנוע. רק תאי זרע שלא נקשרו יכולים להמשיך לנוע לממבראנה של תא הביצית בזכות שלושת המנגנונים שהם:

1. דילול על ידי פרטיליזין.
2. פוטנציאל חשמלי שנוצר לאחר חדירת הזרע.
3. יצירת ממבראנת ההפריה. מנעת פוליספרימיה.

הפעלת פרוטוזות בתהליך ההפריה יכולה להתבצע על ידי פרוטאזות המופעלת על ידי pH ועל ידי פרוטאזות שמפרקות את הזנב של פרוטאזות זנביות כלומר פרוטאזות המחוברות בזנבם וכך מפעילים אותם.

בעזרת החדרת חומצה אמינית סומנת לאוצין (Leucine) מסומן  $^{14}\text{C}$  או יכולים לראות מתי מתחילה סינתזת החלבון. או מזריקים להרבה מאד ביציות את החומצה המסומנת ורואים כמה מהלאוצין נכנס לתוך החלבון. את זה או עושים על ידי כך ששוטפים את כל הלאוצין (לאחר ריסוק התא) שלא נקשר לחלבון. או מחמיצים את התמיסה כך שהחלבונים ישקעו וחומצות האמינו שלא קשורות ישטפו כשנשטוף את המשקע. כך ניתן לבדוק כמה רדיואקטיביות יש בתוך החלבון. אפשר לראות שלאחר 6 – 8 דקות מתחיל לעלות ריכוז החלבון בביצית שלא הופרה עם כניסה חלשה מאד של לאוצין מסומן. בשלב ראשון החלבונים הנוצרים הם בעיקר היסטונים וקצת אקטין.

אחרי ההפריה כדאי לבדוק אם נוצר RNA או שהוא בא ממאגר או מהדירים לביקורת לאוצין ואקטינומיצין D (Actinomycine D) הוא נקשר ל – DNA ומונע יצירת RNA כלומר מונע תעתוק. אם יש צורך ביצור RNA לסנתוז החלבון אז היה עיכוב בתא. אך או רואים שקיים מאגר גדול ל – mRNA הנמצא כבר בתא כי אין עיכוב בתעתוק אך הוא נמצא בנפרד מהריבוזומים עד ההפריה (פוליוזום הרבה ריבוזומים המחברים לאותו mRNA) פוליוזום הוא סימן שה – mRNA נמצא בסנתוז חלבון. לפני ההפריה ה – mRNA מוקף חלבונים המונעים את התקשורתו אך הם מפורקים ברגע ההפריה המאגר של mRNA מספיק בערך ל – 5 שעת מרגע ההפריה. אך לאחר מכן בערך 10 שעות מתחילת ההפריה יש כבר צורך ב – mRNA חדש ואם יש אקטינומיצין D אז יש ירידה בסנתוז החלבון.

בהפריה חיצונית צריך העובר להתפתח במהירות כי הוא נמצא בסביבה עוינת ולכן יש מפנה חלוקת מהירות כדי להתאים את העובר לתנאי הסביבה. השלב הראשון לאחר ההפריה נקרא קליבו (Cleavage)

שהוא שלב של חלוקת מהירות וסינכרוניות (לא לגמרי). אצל הצפרדע ב – 10 שעות הראשונות נוצרים 20000 תאים במבנה כדורי ולאחר מכן מתחיל העובר לקבל צורה מוארכת.

אם הגרעין ליד הממבראנה ניתן לשאוב אותו על ידי קפילרה את הנקב שנוצר סוגרים עם שני סיכות דקות מאוד. אנו רואים שאם אנו מחדירים לביצית שני גרעינים הפלואידיים של זכר או שניים של נקבה אז אין תוצאה אך עם נשים גרעין של זכר ואחד של נקבה נקבל הפריה והתפתחות עובר. אם יש שני גרעינים הפלואידיים של אנו מין אז אין צנטריול ולכן אין הפריה.

דג הזברה הוא חולייתן בעל ביצית שקופה שניתן לראות את כל שלבי ההתפתחות העוברית ולכן נוח להשתמש בה. תא הביצית מחולק לשניים קוטב צפוני הנקרא קוטב אנימלי (Animal Pole) וקוטב דרומי קוטב וגטלי (Vegetal Pole) ובניהם קו המשווה (Equator). בדג הזברה התאים המופלים בקוטב האנימלי נצמדים לתא המקורי המשמש כמאגר חומרים לחלוקה. נוצר מבנה דמוי תות הנקרא Morula (תותית) והקוטב הגטלי מכיל את שקית החומרים. מסת הביצית מתחלקת בין מספר הולך וגדל של תאים בהתחלה. ביונק בשלבים מאד מוקדמים של ההתפתחות נוצרים במרכז הביצית (Inner Cell Mass) ותאים העוטפים מבחוץ הנקראים טרופובלאסטים (Trophoblasts) היוצרים לאחר מכן את השלייה אשר מגינה על העובר ומעבירה לו מזון וחמצן.

בסוף הקליבו נוצרת בלסטולה המורכבת מכמה עשרות תאים. בביצית המופרית בדו חי נוצר הסהר האפור (Gray Crescent) זהו מעין כפל הנמצא קצת מתחת לקו המשווה לאחר מכן יש חלוקת מהירות והחלקים שהיו קרובים לקו המשווה מלמעלה ומלמטה מתחלקים. יש תאים המכילים את הציטופלזמה מהקוטב האנימלי וכאלו המכילים את הציטופלזמה מהקוטב הויגטלי. זה משנה כי חלוקת הציטופלזמה לא שווה בגלל שיש מרכיבים שונים לקטעים שונים של התפתחות העובר. הבלסטוצל (Blastocoel) מכיל את כל חומרי התשמורת אפשר להבחין מהתחלה בהבדל גדלים בין התאים בקוטב האנימלי לאלו שבוגטלי בגלל הפרשי זמנים בחלוקות.

בדרוזופילה (זבוב הפירות) הגרעינים מכפילים את עצמם אך הציטופלזמה לא מתחלקת. ביצית הדרוזופילה מורכבת מקליפה מאד קשה המונעת חדירה. בקליפה יש פתח מיוחד למעבר חומר. מבנה זה נקרא בלסטוליט. בסיום שלב החלוקות המהירות הגרעינים נעים לממבראנה וכל גרעין מתעטף בממבראנת התא וציטופלזמה ונוצרת הבלסטולה. ישנם מספר גרעינים (בערך 4) שהגיעו לקוטב הויגטלי כבר בשלב של 256 גרעינים (בצורה אקראית) והם אלו שיצרו את מערכת המין של הדרוזופילה. אפשר למנוע את הופעתם של גרעינים אלו בקוטב הויגטלי על ידי הקרנה אולטרה סגולית (UV) על הקוטב הויגטלי עוד בשלבים הראשונים כך משמידים את חומצת הגרעין באזור ואז מקבלים עובר ללא תאי מין. אם מעבירים ציטופלזמה מהקוטב הויגטלי של עובר אחד לקוטב האנימלי של עובר שני (עובר דרוזופילה ימות משני קדיחות) העובר יפתח שני מערכות מין. מכאן שיש הבדל בין הציטופלזמה בקוטב האנימלי לזו של הויגטלי.

בעכבר הביציות עוברות הפריה בחלל שנמצא לאחר השחלה. הביציות מוכפלות בדרך לרחם החלוקות נעשות בלי הגדלה בנפח. כשמגיעים לרחם הבלסטולה מכילה רק כמה עשרות תאים והעובר שותל את עצמו בדופן הרחם. בשלב זה הוא כבר לא תלוי בחומר התשמורת מהביצית הוא מעביר אותות לתאים בדופן והם מעבירים לשם כלי דם אשר מזינים את העובר. בפרופזה הראשונה בעכבר הגידול במסת הביצית הוא רק פי 70 (לעומת צפרדע פי 25000). כי הוא צריך רק מעט מרכיבים כדי להתחלק חלוקה ראשונית עד שהוא נצמד לדופן הרחם. גם ביונקים יש מנגנון הכרה ואקטיביציה של תא הזרע ההכרה נעשית על ידי חלבונים הנמצאים על פני שטח הפנים של תא הזרע ועל הביצית. זה יוצר גשר בין תא הזרע לביצית בעת החיבור וכך מתחברות הממבראנות ומתלכדות זו לזו.

התא עובר במבנה של גסטרוולה כך נוצרת שיכבה של תאים על ידי תנועת התאים מבחוץ פנימה. באזור הסהר האפור מתבצע קיפול זה יוצר מעין נקב שלם הנקרא בלסטופור (Blastopore). לבלסטופור יש שפה שמעל הסהר האפור ונקראת השפה הדורזלית (Dorsal Lip) והיא תהפוך לגב העובר והשפה השנייה הנוצרת מתחת לסהר האפור נקראת השפה הונטרלית (Ventral Lip) היא תהפוך לבטן העובר.

הבלסטופור נוצר כאילו הוחדר כדור לתוך הביצית. כדי לגלות את הדבר הזה נעשתה צביעה של התאים על ידי טבילתם באגר צבוע בצבע שלא פוגע בתא והתבוננות בהתפתחות התאים. לתהליך זה קוראים מפת גורל (Fate Map) רואים כי התאים נודדים לכיוון הבלסטופור ואחר כך הם עוברים למקומם הסופי בעובר. ניתן לצבוע גסטרוולה במספר צבעים ולעקוב אחרי מספר רב של תאים בו זמנית. מה שקורה זה שהתאים נודדים פנימה מתחת לשכבה העליונה ויוצרים כפל שיכבה פנימית. בסוף נוצרות 3 שכבות והם אקטודרם (Ectoderm) זו השכבה החיצונית, מזודרם (Mesoderm) שכבת ביניים ואנדודרם (Endoderm) שכבה פנימית.

נדידת התאים היוצרים את המזודרם הם מהשפה הדורזלית והתאים היוצרים את האנדודרם נכנסים מהשפה הונטלית. האקטודרם מפתח את העור, המזודרם את מערכת החיבור של השרירים הסחוס (וגם הלב) והאנדודרם את מערכת העיכול. מנגנוני הכרה על פני התאים ומולקולות על פני שטח התא מכוונים את התאים למסלולם על ידי כוחות משיכה ודחייה. הנס שפארמאן גילה אתי נעשה הקיבוע ההתפתחותי של התא כלומר מתי מוחלט איזה תפקיד היה לכל תא. בתא כל החלק הצפוני מזרחי מתפתח למערכת עצבים והמערכי הצפוני מתפתח לעור (נעשה בדו חיים כי העובר גדול וניתן לבצע מיקרו-כירורגיה). הוא הוציא פיסה מהחלק המערבי צפוני המתפתח לעור והחליף אותו בחלק מעובר אחר האמור להתפתח לעצבים. אם כבר יש קביעות תפקוד אז יתפתחו שני מערכות עצבים אך התאים שהושלתו הפכו לעור. אך כשהדבר נעשה בגסטרוולה יש מערכת שקובעת איזה תפקיד יקבל התא.

שפארמאן בדק גם ספציפיות בציטופלזמה כדי לבדוק עם הטענה שחלוקות הראשונות לא זהות הוא הפריד את חצאי התא וגילה ש – 3 מתוך 4 התפתחו לעובר שלם. את התאים הוא פיצל על ידי שעתר סוס. הוא גילה שבשפה הדורזלית יש אזור הקובע את התפתחות התאים הוא מגיע מתחת לשכבה של האקטודרם הוא גילה שאם לוקחים פיסה משפה זו ומחברים אותה בצד השני של הבלסטופור מתפתח העובר בכיוון ההפוך. אך אם עושים זאת בגסטרוולה מאוחרת אז הדבר לא משנה כלום כי התאים כבר עברו התמחות. פיסה זו של תאים שמפתחת את מערכת העצבים נקראת אורגניזר (Organizer) והוא פועל רק בחלון מסוים של זמן.

בצדפה המצב של שני תאים ושקית ציטופלזמית הקשורה לאחד מהם והוא נשארת קשורה לאחד התאים הצאצאים של תא זה הם ממשיכים את השקית אז העובר מתקבל בלי רקמת חיבור. בסוג נוסף של זחלי זבובים בעל סמן בקטריולוגי בקצה הוגטלי אם לא נתערב בשלבי ההתפתחות נקבל את הראש הבטן והחזה עם השלד הבלסטולה נקשור את העובר באמצע ונמנע ממעבר דברים מהחלק האנימלי והוגטלי נקבל גם ראש חזה ובטן. עם נעשה זאת לפי שלב הבלסטולה נקבל עובר עם ראש ובטן אבל בלי חזה. אם נדחוף את סמן הבקטריאלי לחלק האנימלי של העובר ונקשור אותו נקבל עובר עם בטן חזה וראש בחלק האנימלי ובוגטלי תפתח בטן נוספת. את החלק העליון אם קושרים ומצמידים את הסמן לקשר נקבל מבנה של בטן חזה בטן. אנו רואים שאת המידע להתמחות התא מכילה מולקולות בקוטב האנימלי והוגטלי, מולקולות אלו קשורות לשלד התא ובעזרת מפל ריכוזים יש מפגש במרכז שם נוצר החזה.

### התפתחות קיפוד הים.

בחלוקה הראשונה ציר החלוקה ניצב למישור, בחלוקה השנייה הוא ניצב לחלוקה הראשונה. אנו נקבל 8 תאים עם חלוקה בין האזור האנימלי לוגטלי. בחלוקה הבאה העובר מחלק ל – 3 שכבות תאים מאזומרים בחלק האנימלי מקרומרים בחלק המרכזי ומיקרומרים באזור הקוטב הוגטלי ומכילים רק חומרים מהאזור הוגטלי. בשלב הבא נוצרות שתי שכבות של תאים אנימליים אנימלי 1 ( $An_1$ ) הקרובים לקוטב ואנימלי 2 ( $An_2$ ) הנמצאים בין  $An_1$  לקו המשווה מתחת לקו המשווה יש את המקרומרים והמיקרומרים. המקרומרים גם מתחלקים לשני שכבות ואגטלי 1 ( $Veg_1$ ) הקרובה לקוטב הוגטלי 1 – וגטלי 2 ( $Veg_2$ ) שמעליה. לאחר מכן נוצרת בלסטולה עם שערות בחלק האנימלי. שערות אלו הם שוטונים שבשלב הגסטרוזה יש כניסה פנימה. המיקרומרים יוצרים את שלד העובר היותר מפותח והזחל של קיפוד הים (זחל זה נקרא Pluteus).

אפשר לעשות ניסיונות לבדיקת אותות בשלבים מוקדמים של החלוקה ניקח את קבוצה  $An_1$  יוצרים להם מיקרומרים. ללא מיקרומרים נקבל בלסטולה אם נוסף מעט נתחיל לקבל צורה שונה ואם נוסף כמות

מספקת של מיקרומרים ל –  $An_1$  נקבל עובר שלם. אם נעשה ניסוי זהה של שיכבה  $An_1$  לבד הם יוציאו בלסטולה אך צריך פחות מיקרומרים כדי לקבל זחל. אם ניקח את השכבה העליונה של תאים וגטלים ( $Veg_1$ ) נקבל מחלקים בלסטולה ומחלקים עובר קצת יותר מפותח. אך לא נקבל דבר אם נוסיף רק מעט מיקרומרים אך אם נוסיף הרבה מקבלים משהו קרוב לזחל אך חסר המידע מהקוטב האנימלי. אם ניקח תאים מ –  $Veg_2$  לא נקבל דבר גם לא עם הרבה מיקרומרים. אנו למדים שגם כאן יש מפל ריכוזים כמו בזבוב ולכן שני השכבות באמצע יכלו להגיע לזה וכנ"ל גם העליונה עם התחתונה אך לא התחתונה בלבד.

מדען בשם שפימן לקח את הביצית המופרת וקשר אותה בעזרת שערות זנב סוס כך שהגרעין של הביצית המופרת נשאר בקצה הימני של התא. התא מתחלק ונוצרים שני תאים שמאחד הגרעין המתחלק ובשני ציטופלסמה. וקיים פתח קטן בניהם לאחר זמן מה תא אחד מאלו שהתפתחו בחצי עם הגרעינים עובר לחצי השני ואנו מקבלים שני חצאי כדור שאחד מפגר בהתחלקות אחרי השני. בסופו של דבר הוא קיבל שני ראשנים כלומר תאומים. ומכאן שהגרעין לאחר 4 חלוקות עדיין מכיל את כל המידע לקבלת עובר שלם וזה סתר את התיאוריות שהיו מקובלות עד אז. וכך זה גם ביונקים.

אם לוקחים ביצית ומוציאים לה את הגרעין ומכניסים גרעין מתא אחר התא ימשיך את החלוקות וההתרבות כאילו זה הגרעין שלו. כדאי לשים לב איזה גרעין נכון אנו לוקחים תא עם גרעין בעל שני גרעינים ומחדירים גרעין בעל גרעינון אחד לא ניתן להוציא ולהחדיר גרעין בעזרת קפילרה כי זה לטאלי (Lethal) לתא כלומר התא ימות.

במעיי יש תאים המפרישים חומר סיכה אשר מעביר את המזון בקלות במעי אך עדיין קיימת נשירה של תאים כאילו בגלל חיכוך המזון ולכן צריך להכפילם. בעזרת קפילרה מפרקים את האפיתל ושואבים את גרעיני האפיתל ושותלים גרעין אחד בתוך הציטופלזמה של הביצית ממנה הוצאו הגרעין רק חלק מהביצית ימשיכו להתפתח זה נעשה לראשונה ב – 1962 על אף שתאי האפיתל מתחלקים כל 16 עד 24 שעות, ותאי הביצית בקצב של 30 דקות זה נעשה בביצית הצפרדע וזה מה שהוביל לשכפול הכבשה דולי. בצפרדע הביצית בקוטר של 1 עד 2 מ"מ וביונק היא עד 100 מיקרון. בדולי שאבו את הגרעין מהביצית כאשר הוא הגיע לשולים לביצית הריקה איתו תא מעטין של כבשה אחרת, האיחוי היה של איחוי ממבראנות. וכך הגרעין עבר מתא העטין לביצית דבר זהה נעשה כבר בפרות ובקופים.

### האצה אצטבולריה (Acetabularia).

אצה זו היא חד תאית ובה התא עובר התמחות מיוחדת בה הוא מגיע למבנה מיוחד בגודל של 5 ס"מ. בנבגים של האצה משתחררים מתוך השקית הם בעלי שוטונים והם יכולים לנוע הם מתלכדים ונוצר תא דיפלואידי. הזיגוטה שונה בהרבה מתאי הנבג עד קבלת הגמטה לוקח יומיים מרגע שחרור הנבגים. הגמטה נובטת ונוצר הגבעול (ניתן לראיה ללא מיקרוסקופ) בקצה הגבעול מתחילים להתפתח שלוחות עד שלב זה לוקח 60 יום ותוך כמה ימים נוצר המצג הסופי המכיל בקצה התחתון גרעין הנקרא ריזוהיד (Rhizoid) ובקצה העליון מתפתחת שלוחה ויוצרת כיפה בה נוצרים תאי נבג רבים.

תא זה עמיד בפני ניתוחים כלומר ניתן לחתוך אותו לקטעים והוא ימשיך לחיות. כך רואים איפה מתבצעת האינפורמציה להתפתחות התא. אנו מפרידים את הגבעול הקודקוד והגרעין ורואים כי הגבעול נשאר ולא מיצר דבר. הקודקוד מיצר כיפה וגבעול והריזוהיד עם הגרעין מפתח תא שלם עם גבעול וכיפה. התברר שהקודקוד יכול לגדל כיפה רק עם התא הגיע לגודל מתאים לפני החיתוך כלומר שרק בשלב מסוים מועבר לקודקוד המידע ליצירת הכיפה.

זה אומר שבזמנים שונים נמצא בציטופלזמה מידע שונה המיוצג על ידי RNA וחלבונים שונים. אפשר להזריק לתא בשלבים שונים מעקב יצירת RNA (אקטינומיצין D) וכך רואים מתי עובר המידע לקודקוד ואת זה שמקורו בגרעין. אם מוציאים גרעין מאצה מסוג אחד ומחליפים בגרעין מאצה מסוג שני בתחילת הגדילה נקבל אצה עם כיפה מהסוג השני אך אם נעשה זאת לאחר שהקודקוד קיבל מידע נקבל כיפה בצורה מעורבת המכילה את צורות שני הסוגים.

הניסיון הקלאסי בצמחים הוכיח שניתן לקחת תא בודד שעבר התמחות מלאה וליצור דגם שלם. כלומר שתאים של צמחים אשר עברו התמחות מלאה עדיין מכילים את כל המידע לכל התאים האחרים. הניסוי שנעשה היה בתא שיפה בגזר. לקחו בלוק של תאי שיפה וניערו אותו בתוך תמיסה עד שנשרו ממנו תאים בודדים. לקחו תאים אלו ושתלו בתמיסה מיוחדת של חלב אגוזי הקוקוס המכיל את כל החומרים שהנבג צריך להתפתחות והתקבל עובר גזר אשר גדל לגודל מלא מכאן שבתא שיפה יש את כל המידע לכל תאי הגזר על אף התמיינותם.

ביונקים המורולה מחולקת לשני סוגי תאים הטרובלסטים היוצרים את השלייה ותאי האמצע (Inner Cell Mass) שמהם מתפתח העובר. אם לוקחים שני עוברים ביונקים מפרקים את הבלסטוציטים ונותנים להם להתארגן מחדש ליצירת עובר חדש שלם ולאחר מכן שותלים אותו ברחם הנמצא בפסיאודו הריון (תחילת הריון) את זה עושים על ידי זיווג עם זכר עקר (לא סטרילי). הדבר נעשה על ידי ביאטריס מינטץ (Mintz) היא השתמשה במערכת זו לבדיקת תנאים בסיסים של התפתחות. היא לקחה שני בלסטוציטים מעכבר לבן ושחור קילפה את הזונה פילוצידה על ידי עיכול באנזים המפרק את החלבונים המרכיבים אותה ואת שני הבלסטוציטים היא ערבבה על ידי אנזים המפרק את החלבונים הבין תאיים וערבובם תוך כדי הכנסה לסביבה מתאימה לפיתוח ומקבלים בלסטוציט מעורבב של שני הבלסטוציטים את זה שותלים ברחם של עכברה בפסיאודו הריון ומקבלים עוברים חדשים הצאצאים יצאו מפוספסים שחור ולבן כך התגלה שהמידע לפרווה נמצא במושבת של תאים בלי עיכובים בניהם. כלומר שלא התערבבו ולכן מקבלים פסים ולא כתמים של צבע בפרווה.

### תאים מתאחדים ותחזוקת רקמות.

מערכת העצבים היא מערכת תאים שלא מתחדשים. יש רקמות בה התאים יכולים להתחלק ותאי הבת יקבלו התמחות של התאים באותה רקמה. ויש מערכת שלישית בה יש תאי גזע או תאי אם (Stem Cells) אשר הם נמצאים במצב עוברי באופן תמידי והם מחדשים את עצמם ומיצרים תאי רקמה חדשה. לדוגמה מערכת הדם והעור בהם כל הזמן נוצרים תאים חדשים במקום ישנים. משכבת העור השכבה החיצונית היא של תוצרי השכבה הפנימית יותר לדוגמה החלבון קרטין. החלק החיצוני נקרא אפידרמיס ומתחתיו נמצאת רקמת הדרמיס. ולמעלה יש היפודרמיס המכיל שומן. כלי הדם מגיעים מהחלק הפנימי וגם תאי עצב מגיעים עד האפידרמיס. רקמה היא מקבץ של תאים העובדים בשיתוף פעולה אשר נותנים לה את היכולת לתפקד. הקרטין שבאפידרמיס מהווה מרכיב חשוב גם בשיער ובציפורנים והוא נותן הגנה לשכבות האחרות.

החללים בין התאים ברקמה מכילים חומרים הנוצרים בתאים והם מהווים פיגומים לרקמה הם בנויים בעיקר מקולגן וכך נוצרים מבנים העמידים בלחץ פיזי וקשים לפירוק. מרכיבים אלו שבין תאי הרקמה מקנים לה גם את צורתה. הפריצות הראשונות הנעשות על ידי חיידקים, בקטריות, וירוסים וכו' נעשות דרך העור ולכן בשכבה זו יש כבר מערכות הגנה של לימפוציטים, תאי מאסט (Mast) אשר גם אחראיים לאלרגיות ויש גם מקרופאגים המסוגלים לבצע פגוציטוזה לפולשים ועוד הפירובלסטים הם תאים מאורכים והם מצויים בעיקר ברקמות חיבור ותרביות רקמה הם היצרנים העיקריים של הקולגן.

עדשת העין נוצרת על ידי שלוחה פנימית היוצרת מעין ספל פנימי וכשהיא מגיעה לשכבה החיצונית נכנס האפידרמיס פנימה ולאחר תהליך ארוך נוצר מבנה העדשה. הספל הנוצר יוצר את הרשתית והוא קולט את האותות הממוקדים על ידי העדשה ומעביר את המידע למוח. בעובר העדשה מורכבת ממעין טבעת של תאי אפיתל אשר מקבלים צורה והתמחות תוך כדי גידול העדשה. התאים האחוריים נעשים סיביים (בעדשה הבוגרת החלק המרכזי הוא עדשת העובר). לעדשה נוספים כל הזמן תאים חדשים המקנים לה שכבות כמו בכזל, והם מגיעים מתאים בקדמת העדשה אשר מתחלקים כל הזמן. שאר תאי העדשה לא מתחלקים.

תאי העדשה מאבדים את גרעינים והמיטוכונדריות ובכך נהיים שקופים תאי העדשה במרכזה הם רגילים הם מקבלים אנרגיה רק מהגליקוליזה אנאירובת (כיוון שאין מיטוכונדריה אי אפשר להשתמש בחמצן). שכבת התאים החיצונית הפונה לקרנית מכילה גרעינים ומיטוכונדריות אך היא לא מתחלקת. בהתמחות תאים אלו נוצר קריסטלין שזה חלבון המקנה לעדשה את שקיפותה. הקריסטלין נוצר קצת לפני התפרקות

הגרעין. קטרקט זו בעיה בה העדשה מאבדת את שקיפותה ותופעה זו היא תוצאה של חמצון הקריסטלין. חמצון הקריסטלין נעשה באמצעות אור הגורם לחלבון לעבור דינמוציה וכך נהרס הקריסטלין. תאי העדשה נשמרים בחיים כל עוד היצור חי העדשה לא צורכת חמצן ולכן היא פחות מזדקנת (כי החמצן גורם לחמצון ותופעות של הזדקנות). ולכן לפי משקל העדשה ניתן לדעת את גילו של התורם כי גידולה נמשך כל החיים.

אפיתל המעי הוא שכבת תאים המרפדת את החלל הפנימי של המעי. בקיבה יש שכבת תאים המייצרת את האנזים הדרוש לתפקודה והוא הפוקסין. הוא מיוצר באופן לא פעיל בקיבה וכשמגיע לחלל הקיבה הוא הופך פעיל ומסוגל לפרק כל מזון. באותה רקמה יש תא המייצר חומצה (HCl) בקיבה וגם מופרש החוצה בעזרת אקסוציטוזה וכך הוא לא פוגע בשום דבר בדרך.

יש גם תאי פפיבה הנמצאים במעי הם סופגים את החומרים מהתא ומעבירים אותם לגוף וגם קיימים תאים המפרישים סיכה (תאי גביע) ובכך מגנים על החלל הפנימי משחיקה. לתאים אלו קוראים גם תאי מוקוס (Mucous) למרות הסיכה עדיין קיימת שחיקה ותאים מתנתקים מהרקמה. לכן במעי יש תאי גזע וגם מתחלקים כל הזמן ויוצרים צאצאים אשר מתמחים לפי צורך הרקמה. כשתא גזע מתחלק אחת מתאי הבת נשאר תא גזע בעוד שהשני עובר התמחות. המערכת אז מבצעת הגברה של כל תא בת והתא מתחלק בערך 6 חלוקות לפני ההתמחות. כלומר הוא מיצר 64 צאצאים אשר אז כולם עוברים התמחות מלאה ביחד. תא הגזע בעובר המוקדם ובמערכת הדם הוא תא פלורופוטנטי כלומר, הוא יכול לפתח מספר רב מאד של סוגי תאים בעוד שבתא מגזע רגיל יכול לפתח רק מספר סוגים של תאים ולכן הוא נקרא מולטיפוטנטי.

הכבד זה בית החרושת העיקרי של הגוף הוא מכין את רוב הדם והוא מפרק את רב החומרים הרעילים. הוא לא הומוגני כלומר, הוא מכיל מספר סוגי תאים הסוג העיקרי הוא הפטוציטים. הם מיצרים את החלבונים של רקמת הדם והכבד מיצר גם חלבונים בתגובות לכל מיני פולשים. בנוסף בכבד יש תאי קופפר (Kupffer Cell) הם תאים בעלי יכולת של פאגוציטוזה לבליעת פולשים והשמדתם. הם השניים בתדירותם בכבד. בכבד יש גם תעלות דם רבות הנמצאות בין התאים את החללים מרפדים תאי אנדותרל (Endothelial Cell) הדבר החשוב ביותר בכבד זה שהוא בעל יכולת רגנרציה כלומר, לחדש את עצמו אם למשל לאדם בריא מורידים שני שלישי מהכבד אז הכבד גדל תוך שבועיים לגודלו המקורי וזה כי התאים הפטוציטים מתחלקים במהירות כשיש צורך בכך.

כאשר תא עצב עובר התמחות הוא מאבד את יכולתו להתחלק ולהכפיל את עצמו כתוצאה מכך פגיעה בתא עצב היא בלתי הפיכה (בעיה זו גורמת לאלצהיימר) בשנים האחרונות נתגלה שיש במוח כמה תאי גזע ויתכן שבעזרתם של תאים אלו בעתיד יהיה ניתן לתקן דברים במוח.

עבור היונק בבלסטוציט יש שכבת תאים חיצונית שלא משתפת בהתפתחות העובר ומסה פנימית של תאים (שהיא העובר) ניתן להוציא תאים אלו ולגדלם בתרבית וניתן לכוון אותם להתפתח בכיוונים שונים לדבר מה קוראים לזה הנדסת רקמות. בה מרבית תאים מחוץ לגוף עד שגורמים להם להתמחות על ידי אות מסוים. בצורה זו הוכנו כבר כלי דם. החומר הבין תאי המהווה פיגום לרקמה ניתן בצורת פלסטק ביו-קומפטיבילי (שלא גורם דחייה) וכך ניתן ואף נעשתה בדרך.

תאי דם אדומים נעים בדם כצלוחיות בעלות שני ששקערוריות זה בגלל התמחותם המיוחדת שלד התא שלהם מתפתח בצורה מיוחדת הוא משנה את צורתו למעבר בכלי דם קטנים. בעקבות מעבר תאי הדם יש שחיקה מתמדת לתאים אלו העוברים מרחקים עצומים (אורך כל הדם כהיקף כדור הארץ) ולכן יש מערכת אשר מוציאה תאים שנשחקו יותר מידי ממערכת הדם שמחליפה אותם. הנוטרפיל (תא דם לבן) הוא בעל יכולת גדולה לבלוע פולשים וגם הם גורם להפעלה של חמצון  $O_2^-$  הנקרא סופראוקסיד. שהיא מולקולה מאד תוקפנית והיא מסוגלת להרוס את הבקטריה. הנוטרפיל יכול ליצור גם חומצה היפוכלורית (על ידי שימוש בכלור) המסוגלת להרוס פולשים רבים (חומצה היפוכלורית משמשת גם לחומר ניקוי). כתוצאה מייצור החומצה התא מת (כשיש פצע מוגלתי אז המוגלה זה תאי נוטרפיל מתים).

כל אחד בכל שנייה מיצר 2 מיליון כדוריות דם אדומות. כדוריות הדם הלבנות פועלות מחוץ לכלי הדם ולכן הם צריכים לעבור דרכם בלי לפגוע בהם. כלי הדם מורכבים מתאי אנדותרל המוקפים בשריר חלק



אשר מאפשרים את המעבר על ידי קיבוץ. וקיימת גם שכבה של הפרשות התאים. כשתאי האנדותרל מקבלים אות מהתאים הלבנים הם מתרחקים כך נוצר אזור עם מרווחים לתאי הדם הלבנים למעבר. במערכת הדם קיים גם המגהקריוציט שהוא תא הנוצר במח העצם. תא זה אינו עוזב אותו גם לאחר בגרותם תאים אלו גדולים מאד ובעלי גרעין פוליפלואיד. הם ממוקמים קרוב לכלי דם דקי דופן (קפילרות) במח העצם ומשם הם שולחים שלוחות אל בין תאי האנדותרל של כלי הדם משלוחות אלו מתנתקות הטסיות לזרם הדם.

בשנות ה-60 גילו שיש מערכת בגוף המחדשת כל הזמן את תאי הדם. פגיעה של קרינה מיינת הגורמת לעצירת חלוקת התאים והפסקת מערכות החלוקה הוקרנה על עכבר (כדי לבדוק את מערכת חידוש תאי הדם). לאחר מכן הוזרק לווריד הזנב בעכבר (מחממים את זנב העכבר ואז קל להזריק) תרכיב של תאים ממח העצם (הנשאבים ממח העצם) ורואים שתאים אלו נעים לטחול ושם הם יוצרים מושבות היוצרות את רקמת הדם, המחליפה את זו שנפגמה. כמה שנים לאחר מכן גילו שיש תאים פלורופוטנטים במח העצם והם אלו שמחדשים את רקמת הדם גילו שמספיק להזריק לעכבר 10 תאים פלורופוטנטים בכדי לחדש את כל מערכת הדם בעכבר.

התאים הפלורופוטנטים במערכת הדם מתחלקים ויוצרים תאי בת שאחד נשאר פלורופוטנט והשני מתמחה והופך לתא מולטיפוטנט. כל אחד מהם מסוגל לפתח מספר תאים אך לא את כל התאים של התא הפלורופוטנטי. אנו רואים שהתמחות התאים נעשית על ידי סדרת החלטות. ביונקים בסיום התפתחות כדורית הדם האדומה מאבדת את הגרעין על ידי פליטתו באקסוציטוזה. באותו זמן נפלטות גם המיטוכונדריות וכך התא גוזר על עצמו מוות תוך זמן קצר. המיטוכונדריות נהרסות והתא לא יכול ליצר ATP חוץ מאשר במסלול הגליקוליזה. בתא דם אדם רוב החלבון 90% הוא המוגלובין אנו לא מוצאים המוגלובין באף תא אחר. שלד התא בתאי דם אדום עובד הרבה יותר טוב ללא גרעין.

בעופות ודו חיים יש גרעין בתא הדם האדום אך הוא לא מתפקד יותר הוא לא מיצר RNA. תא הגזע האחרון בכל חלוקה מיצר תאים המתפתחים רק בכיוון אחד ביצירת תאי דם אדומים לאחר 6 חלוקות שהם ממשיכים להתחלק עד שמגיעים לתא של כדורית הדם האדומה (שזה 11 חלוקות) תא זה אינו מתחלק יותר ומכאן שלכל תא גזע יש 2000 צאצאים. (מכאן שבכל שנייה אלף תאי BFC-E מתחילים בחלוקה). שורת הצאצאים נקראת השורה האדומה. בשלב זה נעשית פליטת הגרעין וזה לאחר שהתא הנקרא רטיקולוציט (לפני הפליטה) מיצר המוגלובין ולאחר סיום יצירת ההמוגלובין יוצא הגרעין (כל זה עדיין במח העצם) ואז התא עובד לכלי הדם והופך לתא דם אדום. כאשר יש לוקמיה תאי הדם האדומים לא עוברים התמחות סופית והגרעין שלהם נשמר ומתפקד זה גורם לכך שתאי הדם האדומים רעבים לחמצן.

אם יש בעיה בהתמחותם של הלימפוציטים או מקבלים תאים מתים. החישן העיקרי בגוף הנותן אות מצוקה כאשר רמת החמצן נמוכה מידי אז יש אות המורה על יצירת כדוריות דם אדומות נוספות. (אריטרופורזה – יצירת תאי דם אדומים) לאות קורים אריטרופויטימין והוא הורמון המופרש בכליה. יצור תאי הדם האדומים הוא גם על חשבון יצירת תאים אחרים. התמחות התאים גורמת גם לפעמים למוות על ידי מוות פנימי של התאים זה נקרא מוות מתוכנן (Programmed Cell Death) הקרוי גם אפופטוזיס. באפופטוזיס הגרעין מתפרק לאחר מכן פרוטאזות מיוחדות מפרקות את חלבוני התא כל זה מתוזמן ומבוקר על ידי סידרת גנים.

שריר שלד מורכב מהרבה סיבים השריר בנוי מתאים המתאחים ומונע התחלקות התאים תאי הגזע בשריר נקראים תאי לוויין (Satellite) הם תאים חד גרעיניים וכאשר יש נזק תאי הגזע מתרבים ומתלכדים ויוצרים סיבי שריר חדשים. יכולת זו לתיקון יורדת עם הגיל. כיום יש רצון להוציא תאי לוויין ולהרכיבם כך שניתן היה מהם ליצר שרירים למקרה הצורך. ברמת התא נעשות החלטות המובילות את התא להתפתחות בתנאים מסוימים בכל מערכת הדבר שונה בצורת מבנה תוכן התא עדית האברונים וכו'. בתאי עצם יש העדפה לא להתחלק כדי למנוע מצב של קצר. תאי עצב במהלך התמחותם מקבלים גם יכולת לעבד אותות חשמליים.