

ביולוגיה 1 - תוכן עניינים

2.....	הקדמה
5.....	התא- כיחידת חיים
11.....	ממברנות וטרנספורט ממברנאלי
16.....	אנרגיה ומטבוליזם
18.....	חלבונים, מבנה ואנזימים
22.....	מסלולים מטבוליים
29.....	DNA ותפקידו בתורשה
33.....	מהגן לחלבון – שעתוק ורגום
39.....	מוטציות ב-DNA
41.....	ביטוי הגנום האוקריוטי
45.....	ביטוי גנים דיפרנציאלי בהתפתחות
48.....	מחזור התא וחלוקתו
55.....	אבולוציה

נכתב על סמך הרצאות של פרופ. חבר שמעון גפשטיין,
מהדורה 8 של הספר LIFE וכמה תרגומים שלו,
וסיכום נוסף של Doreen BZ

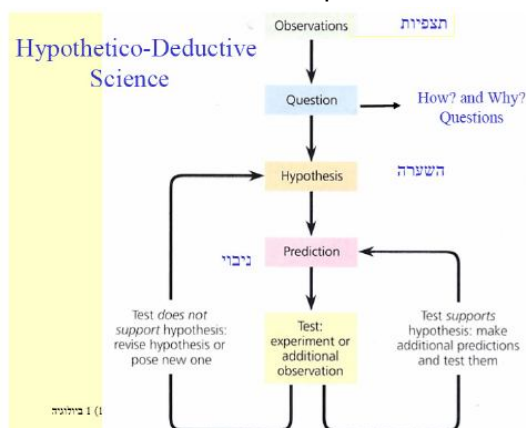
הקדמה

המתודה של הביולוג:

• תצפיות

- תכנון ניסויים, התצפית אינה מספיקה למסקנה חד-משמעית וחקירת הנושא במעבדה מאפשרת שליטה בתנאים (במשתנים). בסביבה מבוקרת ניתן לבדוק את הקשר הנבדק ולזהותו במדויק.

השערות מדעיות חייבות להיבחן בצורה ניסויית ויכולות להידחות בהתאם לכך.



השיטה המדעית:

- תצפיות – Observations
- שאלות – Questions
- השערות – Hypotheses
- ניבוי – Prediction
- בחינה – Testing

סוגי ניסויים:

- ניסוי השוואתי – השוואה בין שתי קבוצות.

- ניסוי מבוקר – בדיקת השפעה של משתנה שנשנה בין שתי הקבוצות. באופן כללי ניתן לחקור תהליך באורגניזם דרך מוטציה שמבטלת את קיומו ובדיקת ההשפעה, או ע"י הוספת חומר שמעכב את התהליך/הפעילות הנבדקים.

- משתנה בלתי תלוי – המשתנה הניתן לשינוי בניסוי.

- משתנה תלוי – התגובה שנמדדת.

הגישה האינדוקטיבית מובילה לתשובות אפשריות – היפותזות.

הגישה הדדוקטיבית מביאה לניבוי והניסויים נועדו לבחון את הניבוי.

שיטות סטטיסטיות:

כאשר ניסוי השוואתי מבוצע מספר פעמים (חזרות), יש אפשרות לבדוק האם ההבדלים בין הקבוצות הם משמעותיים ואינם נובעים רק משונות רנדומאלית.

דוגמא למחקר ביולוגי:



תצפית: בבריות מסוימות נצפו צפרדעים עם 5 רגליים.

שאלה: מדוע בבריות מסוימות נמצאו צפרדעים עם מומים רציניים בגפיים?

השערה: גורם במים גרם לכך.

ניבוי: מקור הבעיה במזהמים שבמים.

בחינה: ניסוי השוואתי – בדיקת תכולת המזהמים במים בהן חיות צפרדעים כאלו ובמים בהן צפרדעים רגילות.

שלילת היפותזה: התוצאות לא תומכות.

המשך תצפיות: התגלה שבבריות עם הצפרדעים הללו יש חלזונות המכילים טפילים מסוימים.

הצעת היפותזה חדשה: המומים בגפי הצפרדעים נגרמים ע"י פריטים מסוימים שנמצאים בבריות.

ניבוי: היכן שיש את הטפיל, תהיה עוד רגל.

בחינה: ניסוי השוואתי – לקחו ביצי צפרדעים מהבריכה ובה צפרדעים בריאות. חילקו באופן אקראי מספר שווה של ביצים בין קבוצת הביקורת וקבוצת הניסוי. לקבוצת הניסוי מוסיפים את הפרזיט שנמצא בבריות הנגועות ואז נעשה מעקב אחר התפתחות הצפרדעים.

תוצאה ומסקנה: הפרזיט מהבריכות הנגועות גורם לרגל. פרזיט זה בכדי להשלים את מחזור חייו צריך לעבור מהחלזונות לצפרדעים ולציפורים שאוכלות אותו ורגל זו מסייעת לטפיל בכך שהיא גורמת לצפרדע להיות קלה יותר לתפיסה ע"י ציפור.

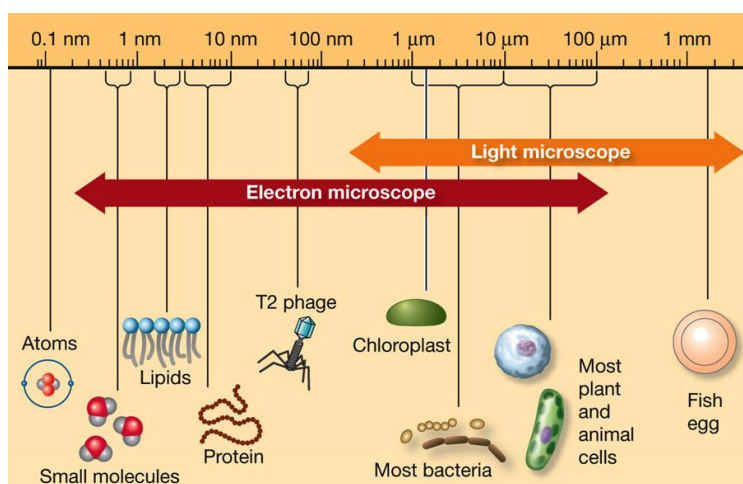
תכונות יצורים חיים:

- בנויים מתא אחד או יותר- אלו הן היחידות הבסיסיות.
- מכילים אינפורמציה גנטית ומנצלים אותה לריבוי עצמי.
- קשורים גנטית והתפתחו בדרך אבולוציונית.
- מטבוליזם- יכולים להפוך מולקולות שבסביבתם למולקולות ביולוגיות חדשות.
- ביצוע עבודה ביולוגית- יכולים לנצל אנרגיה מהסביבה למטרת פעילות תאית.
- יכולים לווסת ולבקר את הסביבה הפנימית.

רמות שונות של ארגון בביולוגיה:

אטום ← מולקולה ← וירוס ← אברון ← תא ← ריקמה ← איבר ← אורגניזם ← אוכלוסיה ← Community ← ביוספירה.

סדרי גודל של חיים:

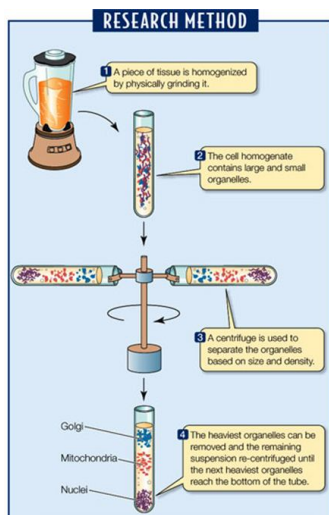


סוגי מיקרוסקופים:

מיקרוסקופ אור

מיקרוסקופ אלקטרוני- מספק רמת הפרדה גבוהה יותר.

מיקרוסקופ פלואורוצנטי- החזרה של צבע מסוים. כיום ניתן לקשור צבע פלואורוצנטי מסוים לאברון בתא או לחלבון מסוים ואז רק הוא יראה וניתן יהיה לאתר את מקומו את תפקידו (בהתאם). זהו סוג של מיקרוסקופ אור.



דרך אחת להסתכל על תאים היא פירוק שלהם ע"י Cell-fractionation:

1. הומוגניזציה- כותשים את המרכיבים למוזל.
2. צנטריפוגה מפרידה את המרכיבים לפי מסה (ככל שאיבר הוא כבד יותר, הוא רחוק יותר מציר הסיבוב).

אבולוציה:

ברירה טבעית:

העדיפות ניתנת לתכונות שיוצרות יתרון לצאצאים מסוימים על פני אחרים. תכונות המגבירות את השרידות או/וגם את ההסתברות לרבייה הופכות לשולטות. בד"כ הכוונה לשינוי מורפולוגי (מבני) המקנה התאמה לתנאי סביבה ספציפיים.

סלקציה טבעית מובילה להסתגלות (אדפטציה).

ברירה מלאכותית:

הכלאה של שני הורים על מנת להקנות תכונות רצויות לצאצאים. ניתן לחזק נטייה לתכונה מסוימת ע"י בחירת הצאצאים בעלי התכונה הרצויה ולאחר מספר דורות של הכלאות מתקבלים צאצאים שכולם מכילים את התכונה הרצויה.

מין: קבוצת אורגניזמים דומים שיכולים להתרבות ולהביא צאצאים פוריים.

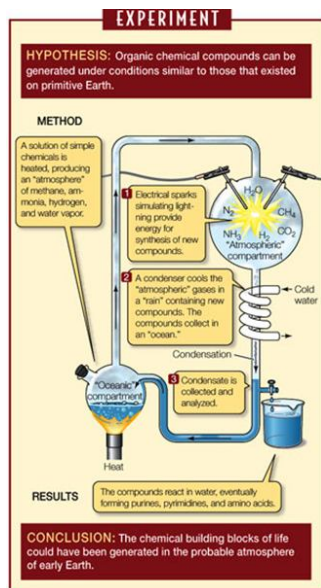
אבולוציה כימית- ניסוי Miller-Urey:

ניסוי הבודק האם ייתכן שהמולקולות שנכחו ע"פ כדה"א הפכו למולקולות ביולוגיות: חומצות גרעין, שומנים, סוכרים, פחמימות.

מהלך הניסוי: שיחזרו במעבדה את התנאים אשר שררו בכדה"א הקדום לפני כ-4 מיליארד שנים: חימום תערובת מים יחד עם פחמן-דו-חמצני, מתאן ואמוניה במערכת סגורה וקיבלו את התרכובות הגזיות שהיו אז באטמוספירה. העבירו דרך זרם חשמלי שיצר ניצוץ (מדמה ברקים). קיררו את המערכת ובדקו אילו חומרים כימיים נוצרו.

תוצאה: נוצרו חומצות אמינו, פורנים ופירימידינים (בסיס ל-DNA).

מסקנה: בכדה"א הקדום היו תנאים שהובילו להיווצרות חומרים אורגניים ומהם במהלך האבולוציה בהתפתחו חיים.

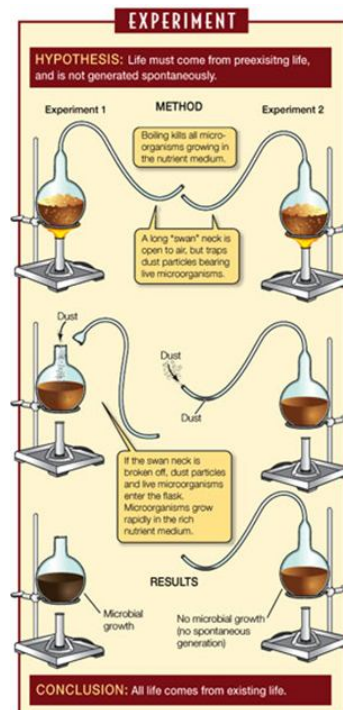


ניסוי פאסטר- שלילת קיום התפתחות ספונטאנית של אורגניזמים:

ניסוי הבודק האם יצור חי יכול להתפתח ממשו דומם.

מהלך הניסוי: לקחו בקבוק ועשו לו סטריליזציה (הרגו את כל החיידקים). לאחר-מכן השאירו את הבקבוק פתוח. לאחר כמה ימים הבקבוק שוב התמלא בחיידקים. חזרו על הניסוי שוב אך הפעם לבקבוק חובר צינור מעוקל (בכדי שעדיין יגיע חמצן) ולאחר פרק זמן זה לא גדלו חיידקים. זאת משום שהחיידקים "נתקעו" בעיקול שבצינור כי לא הייתה זרימה של אוויר.

מסקנה: לא ייתכנו חיידקים ללא מקור חיידקי. אין בריאה ספונטאנית של חיים.

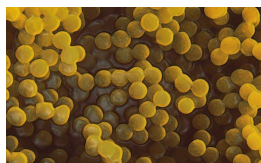


התא- כיחידת החיים

התיאוריה התאית:

התאים הם יחידות המבנה הבסיסיות והיחידות הפיסיולוגיות של כל האורגניזמים החיים. התאים הם גם יחידות עצמאיות וגם יחידות מבנה באורגניזמים מורכבים. כל התאים נוצרים מתאים. התאים דומים במבנה הכימי. רוב ריאקציות החיים מתרחשות בתאים. התכולה של החומר הגנטי בתא משוכפלת ועוברת במהלך חלוקת התאים.

התא הקדום:



ערבבו במעבדה חומצות אמינו ושומנים בתנאים הדומים לאלה שהיו פעם ע"פ כדה"א וקיבלו מבנים דמויי תאים הקרויים: Proteinoids. הם לא יכלו להעמיד צאצאים, אך יכלו לשמור על סביבה כימית פנימית קבועה השונה מהסביבה החיצונית ואף לבצע חילוף חומרים וריאקציות מטבוליות פשוטות.

גודל התא מוגבל ע"י יחס שטח פנים-נפח:

רוב התאים הם קטנים מאוד. באופן זה היחס בין שטח הפנים של התא לנפחו הינו גדול מאוד ומאפשר יותר מגע בין התא לסביבתו הנחוץ לשם החלפת חומרים ביניהם.

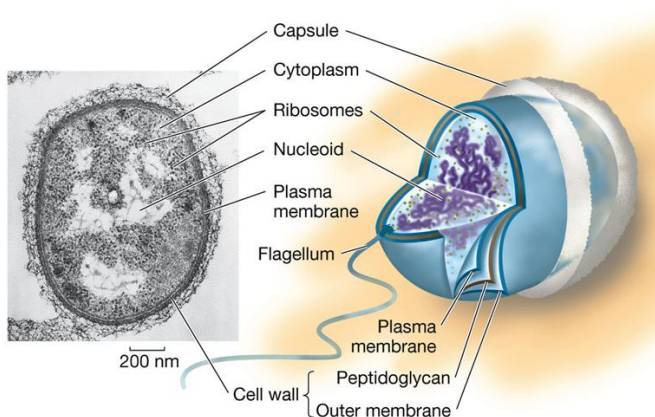
ממברנת הפלאסמה:

- כל התאים עטופים בממברנה הבנויה משכבה כפולה של פוספוליפידים.
- מאפשרת הומיאוסטאזיס- שמירה על תנאים פנימיים השונים מהסביבה.
- בעלת חשיבות לתקשורת בין תאית (אותות כימיים).
- קרום בררני- דרכה עוברים חומרים לתוך ואל מחוץ לתא.

התאים הפרוקריוטים (חיידקים):

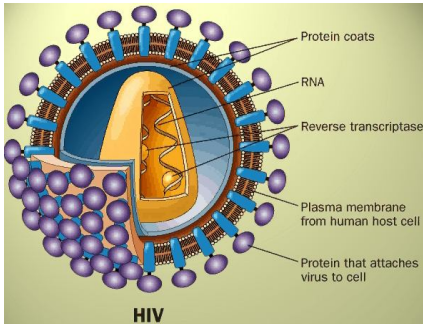
קודמים בהתפתחות האבולוציונית

- חסרי גרעין תא ("פחות אברונים") ושלד תא.
- חד-תאיים או יוצרים צברי תאים.
- קטנים- לא מעל 2μ .
- ניזונים ע"י חומרים מומסים בלבד.
- לעיתים מחוברים אליהם שוטון המאפשר תנועה.
- מצליחים לחיות גם בסביבות של תנאים קיצוניים.
- מכילים ריבוזומים שתפקידם לייצר את החלבונים.
- בעלי דופן מחוץ לקרום. הוא בנוי מפפטידו-גליקן (חלבון וסוכר).
- נוזל התא קרוי: Cytoplasm cytosol.
- ה-DNA מצוי באזור אחד הקרוי נוקלאיד והוא מורכב מכרומוזום אחד מעגלי.
- מווסתים את צמיגות הקרום הפלסמטי ע"י שינוי היחס בין חומצות השומן הרוויות ללא רוויות פוספוליפידים.



הוירוסים:

- אינם נחשבים ליצורים חיים כי אינם עונים על כל התכונות שבהגדרה. בעיקר אינם מסוגלים לחיות ולסיים את מחזור חייהם לבד- לא יכולים להתרבות ללא תא פונדקאי מחוסר המנגנונים היוצרים חלבונים (אין להם ריבוזום).
- החומר התורשתי הוא DNA אבל לפעמים גם RNA (ברטרו-וירוסים).
- מחדירים את החומר התורשתי לתא המאכסן, במידת הצורך ה-RNA עובר שעתוק לאחור ל-DNA בעזרת האנזים- Reverse Transcriptase, ומשעבדים את המנגנונים המרכזיים בתא כדי שייצרו וירוסים חדשים.



- מכאן הבעייתיות בלוחמה בוירוסים= המנגנונים הנורמאליים של התא מנוצלים ולכן מניעת פעולתם מזיקה לכל האורגניזם.

מבנה הוירוס:

מעטפת של חלבון- capsid וסוכר המכילים בתוכם DNA או RNA. חלבונים שעל החלק החיצוני (סגול) מתחברים לקולטנים הרגילים וכך משכנעים את התא לספוח אותם לתוכו.

לאחר כפול הגנום הנגיפי בתוך התא הפונדקאי פעמים רבות, הם יוצאים מהתא, חלקם באקסוציטוזה- רוכשים בהנצה את ממברנת התא הפונדקאי כמעטפת חלבונית, וחלקם מפרישים חומר הממיס את קרום התא: ליזיס.

ב-DNA שלנו יש שאריות של מטען גנטי של וירוסים ששולב במהלך הדורות.

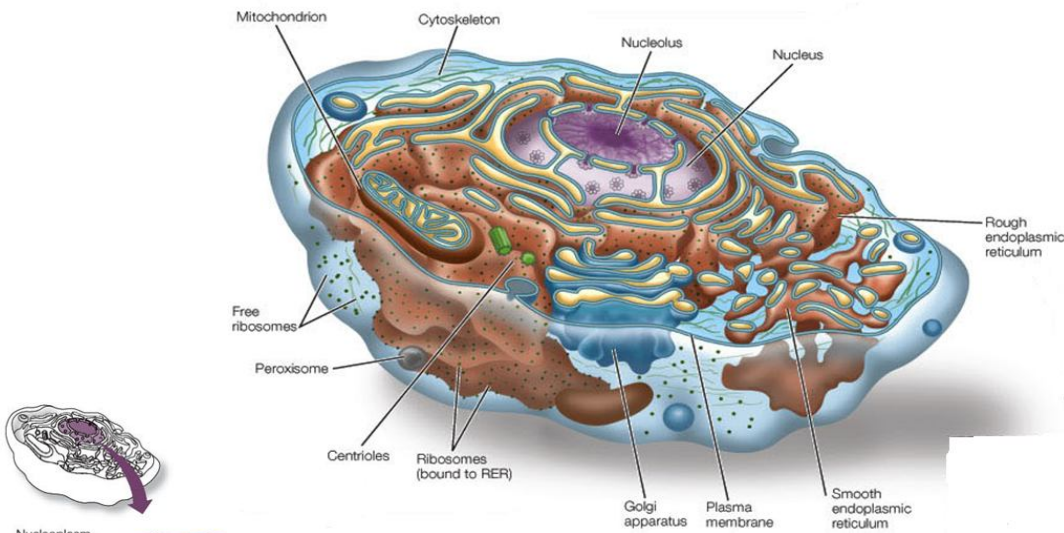
אנזימי רסטרקציה: אנזימים המזהים רצף מסוים ב-DNA וחותכים אותו במקום מסוים. משמש כמנגנון הגנה מפני וירוסים.

התאים האוקריוטים:

- בעלי גרעין תא (אברון המוקף בקרום וכך מהווה מדור בתוך התא) המכיל את רוב החומר התורשתי שבתא (יש גם במיטוכונדריה).
- בעלי קרום בלבד (ללא דופן מפפטידוגליקן).
- מכילים סיבים הקרויים שלד התא.
- בעל אברונים העטופים בקרום הדומה לממברנת הפלאסמה.
- אינם חייבים להיזון מחומר מומס, אלא גם מחלקיקים.
- לא בהכרח רב-תאיים (למשל-שמרים).
- גדולים לפחות פי-5 (בממוצע) מתא פרוקריוטי.

האברונים:

תא אנימאלי:



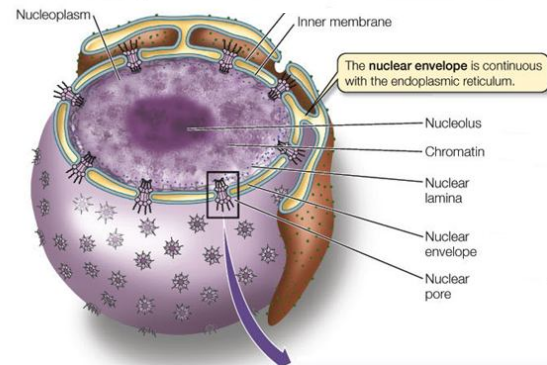
גרעין התא (Nucleus):

- גדול יחסית, בערך במרכז תא.

- מוקף בממברנה דו שכבתית (סגול) מעטפת זו מחוברת ל-ER (הם מבנה אחד).

- מכיל גרעיון (Nucleolus) שאינו מוקף בממברנה ובתוכו נוצרים מרכיבי הריבוזומים (ה-rRNA).

- מכיל כרומטין-DNA יחד עם חלבונים הצמודים אליו. רק לפני חלוקת הגרעין הכרומטין מסתדר וניתן להבחין בכרומוזומים.

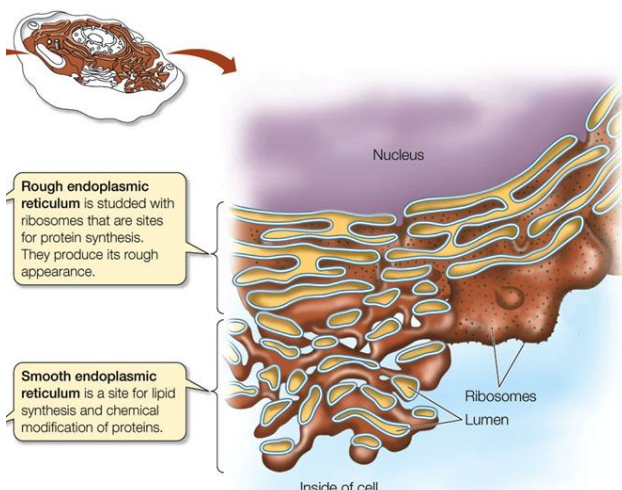


- מכיל נקבים (Nuclear Pores) - נקב במעטפת הגרעין שבהיקפו קומפלקס של חלבון (אוקטגון) ותפקידו לתחום את הנקב. דרך הנקב יכולים להיכנס ולצאת חומרים בדיפוזיה.

מגודל מסוים חומרים כבר לא יכולים להיכנס לגרעין בדיפוזיה וכמו-כן, ישנם חלבונים הנחוצים לפעילות הגנטית שגדולים בכל-אופן, ולכן כדי להיכנס לגרעין על החלבון להיות מסומן ע"י רצף מסוים של חומצות אמינו בתחילתו (Nuclear Signal, Localization signal). למראה סימון כזה הנקב נפתח.

ריבוזומים:

חלקיקים גדולים הבנויים מחלבונים ומ-rRNA. הם לא מוקפים בקרום. בריבוזומים חופשיים מתבצעת סינתזת חלבונים מסיסים שתפקידם הוא בתוך התא. בריבוזומים הקשורים ל-RER מתבצעת סינתזת חלבונים ממברנליים וחלבונים המיועדים להפרשה.



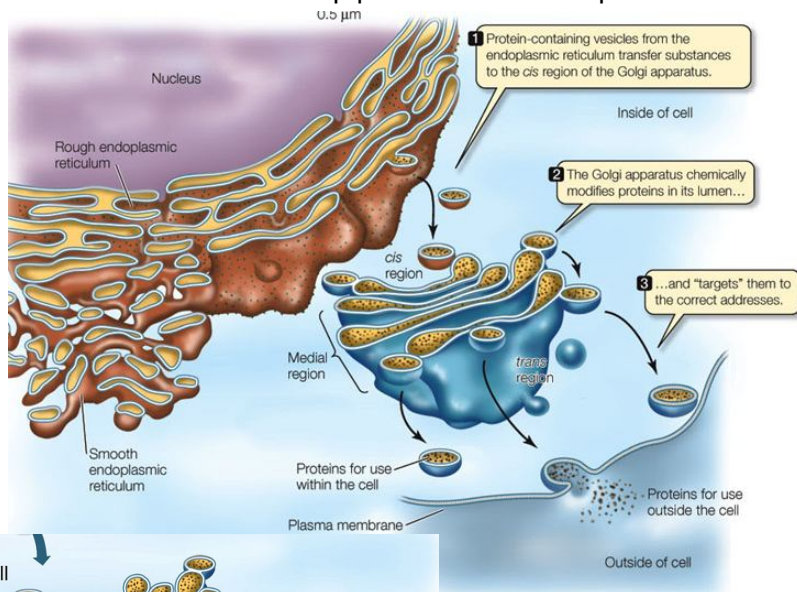
Endoplasmic Reticulum:

מערכת קרומים מסועפת ומפותלת (בכדי להגדיל את שטח הפנים) שקיימת בתוך התא בין הגרעין לממברנה החיצונית.

לומן: כל החלק פנימי ל-ER, כלומר שעטוף על ידי וך מבודד מהציטופלסמה. בתוכו חלבונים עוברים שינויים כימיים והמבנה המרחבי שלהם נפרש. מחולק לכמה סוגים:

- **Rough ER**: מכילה ריבוזומים (חופשיים או קשורים) חלבונים שיעדם הוא הממברנה או חוץ התא נוצרים בה, עוברים בתוכה שינויים כימיים הקובעים את יעדם ודרכה הם נשלחים ליעדם.

- **Smooth ER:** פחות מפותלת וחסרת ריבוזומים. נוצרים בה שומנים וסטרואידים, חלבונים וחומרים אחרים עוברים בתוכנה שינויים כימיים. תהליך ההידרוליזציה של גליקוגן מתרחש בה.



גולג'י: קשור ל-ER. אחראי על העברת חלבונים. מקבל אותם מה-ER ע"י שלפוחיות (Vesicles) - חלק מהרשת ניתק ונע לכיוון הגולג'י, כשהן מגיעות אליו הן עוברות התאחות ושופכות את תוכן: חלבונים, לגולג'י. הוא מבצע בהם שינויים אם יש צורך, אורז, ממין, אוגר ומעבירם ליעדם בתוך התא או לממברנה החיצונית באמצעות Vesicles המתאחות בקלות עם הממברנה החיצונית.

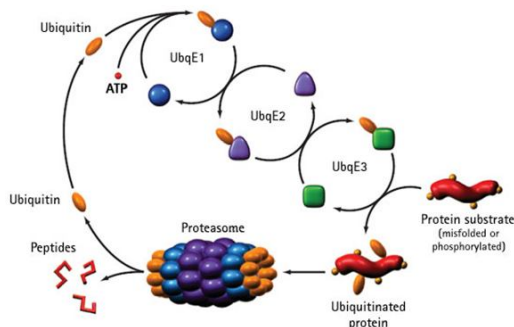
- כל חלבון המסונתז ב-ER עובר דרך הגולג'י בדרך ליעד הסופי שלו.

- בגולג'י גם נערך עיבוד של הסוכרים שהוספו לחלבונים (גליקוזילציה).

ליזוזומים (מערכת לפירוק חלבונים בתאים):

- "מערכת העיכול של התא".
- pH פנימי חומצי מסייע לתהליכי העיכול.
- מפרק חומרים שהתא קולט מבחוץ וכן חלקים של התא שאינם מתפקדים עוד.
- מכיל אנזימי פירוק לסוגי החומרים בתא.
- אנזימי הליזוזום מגיעים מהגולג'י באמצעות וזיקולות.
- פגמים תורשתיים באנזימי הליזוזום גורמים למחלות אגירה קשות.

פאגוציטוזיס: תהליך בליעת חומרים מוצקים. חומרי מזון נספחו באזור מסוים, יש התקמטות פנימה של הממברנה, היא נסגרת סביב החומר ונוצר **פאגוזום**. אם מתחבר אליו ליזוזום המכיל אנזימים המפרקים את החומרים נוצר ליזוזום בוגר, פעיל.



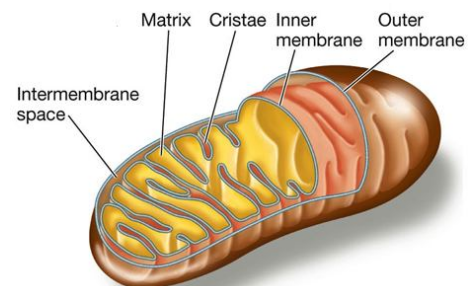
מערכת ה-Ubiquitin: (פרס נובל 2004 להרשקו וצ'חנובר)

חלבון מסוים הנקרא Ubiquitin נקשר לחלבון אחר ובכך הוא מסמן אותו לפירוק. הפירוק נעשה ב**ציטופלזמה** (מחוץ לתאים). באברון הנקרא: **פרוטיאזום**, המפרק את כל החלבונים לפפטידים - רצפים קצרים של חומצות אמינו. תהליך זה קובע את רמת החלבונים בתא.

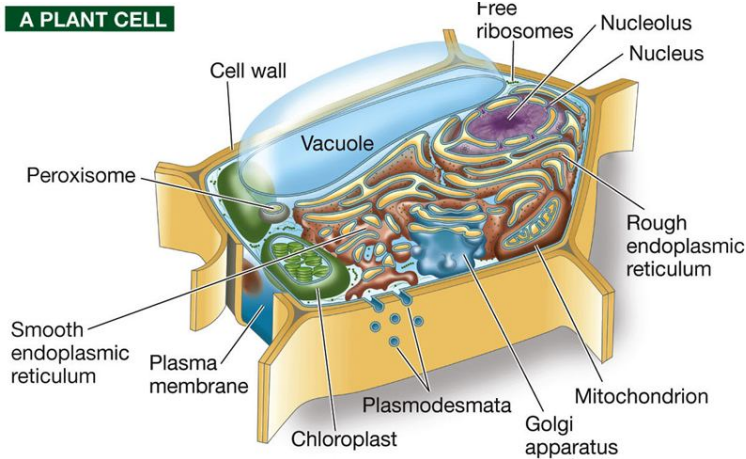
מיטוכונדריון:

אחראי על הנשימה התאית, כלומר חומרי המזון עוברים בו את תהליך החמצון שבמסגרתו הם משחררים אנרגיה בצורת מולקולות ATP.

עטוף בממברנה חיצונית ובממברנה פנימית. הפנימית חודרת פנימה ויוצרת אזורים מפותלים - crista לשם הגדלת שטח הפנים. יושבים עליה אנזימים המסייעים בנשימה התאית, כלומר בשלבי יצירת ה-ATP. **מטריקס:** החלק הפנימי של המיטוכונדריון. מכיל DNA וריבוזומים.



תא צמחי:



פרוקסיזום:

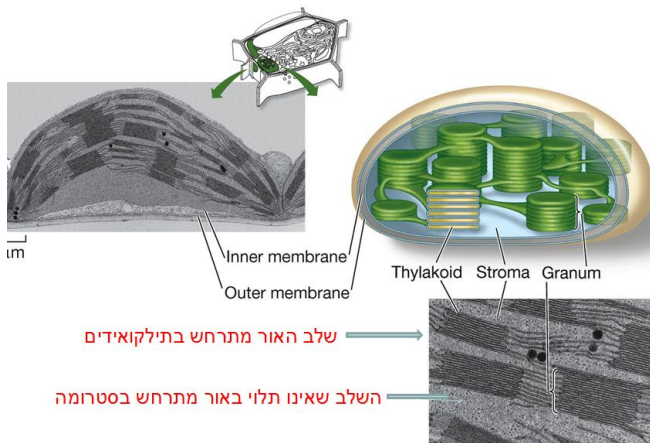
איבר בו מתרכזים חומרים מחמצנים (המזיקים לתא) ויש בו אנזימים המפרקים אותם.

דופן:

בנוי מחלבונים וצלולזה (בחיידקים-פפטידוגליקן). מכיל plasmodesmata, נקבים בדופן המחברים בין תאים שכנים. אין לו תפקיד בררני בנושא חדירות.

כלורופלסט:

- מבצע את תהליך הפוטוסינתזה הממירה מים ופחמן דו חמצני לסוכר בעזרת אנרגיית השמש.
- מכיל ריבוזומים ועטוף בממברנה חיצונית וממברנה פנימית.
- **גרנום:** ערמות שקיקים ממברנליים המכילים את הכלורופיל- מולקולה שקולטת את האור והופכת אותו ל-ATP.
- **סטרומה:** האזורים בין הממברנות המלאים בנוזל מסיס, שם גם מיוצר הגלוקוז.



צמחים יכולים לקבל אנרגיה באופן עקיף מגלוקוז בעזרת המיטוכונדריה או באופן ישיר מאנרגיית השמש בעזרת הכלורופלסט.

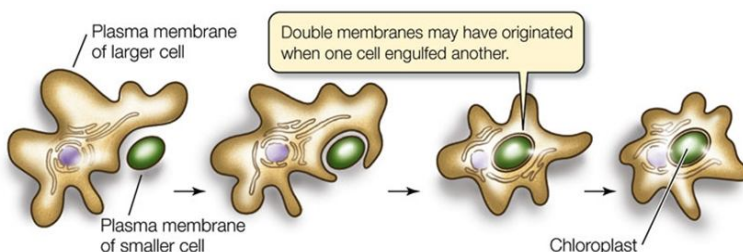
שלב האור: הכלורופלסט קולט את האנרגיה ומאחסן אותה כ-ATP. זה נעשה בעזרת הפיגמנט כלורופיל הקשור לממברנות, לתילקואידים.

שלב שאינו תלוי באור: יצירת הסוכר מה- CO_2 ומים בעזרת אנרגיה מ-ATP ויוני מימן מ-NADPH. זה נעשה בסטרומה.

בשלבים מסוימים של חיי הצמח הכלורופלסט יכול לאבד את יכולתו לייצר אנרגיה ולהפוך ל:

כרומופלאסט ואז הוא מספק את הצבעוניות של הצמח. **לויקופלאסט** בתפ"א למשל, משמש לאגירת עמילן.

התיאוריה האנדו-סימביוטית:

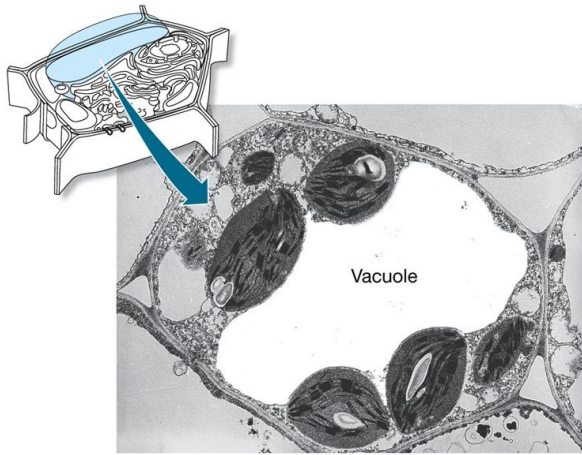


בתקופה הקדומה היה תא פרוקריוט קטן וירוק שידע לעשות פוטוסינתזה והיה גם תא פרוקריוט גדול שבלע את הקטן. ואז היצור המשולב, היה לו יתרון ולכן הוא שרד עקב הברירה הטבעית. כמו-כן נוצרו תהליכים בתוך התא המשולב כך שהתא הירוק- הכלורופלסט יעבור גם לדורות הבאים. ולכן יש DNA בכלורופלסט.

באותו-אופן יצורים שפיתחו יכולת לפרק חמצן נבלעו ע"י אחרים ולכן גם במיטוכונדריה ניתן למצוא DNA.

ה-DNA באברונים אלה הוא שונה והוא DNA של הפרוקריוטים. המיטוכונדריה והכלורופלסט אף מכילים מערכת משלהם לסינתזת חלבונים. כיום חלק מהחלבונים של המיטוכונדריה מיוצרים ע"י DNA המצוי בגרעין.

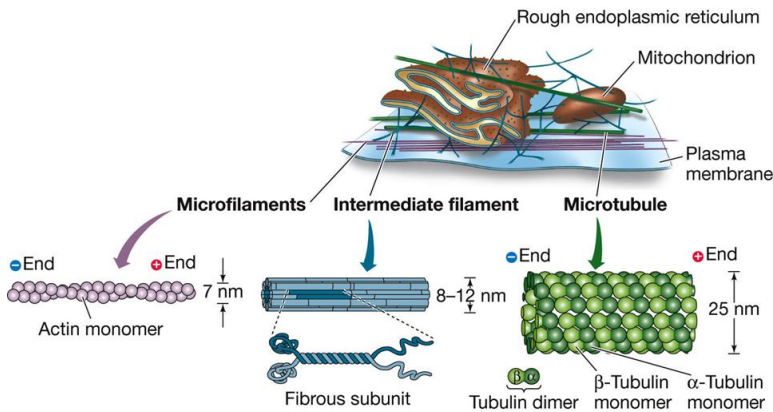
"תורשה אימהית": DNA מהמיטוכונדריה יכול להגיע רק מהאמא- תא הביצית (תא הזרע מכיל רק את הגרעין).



חלית (Vacuole):

מדור בו מתרכזים חומרים רעילים היכולים להזיק לאברונים אם יישארו בציטופלסמה. היא גם קולטת מים התורמים לחוזק המבני של התא ול-Turgor ע"י לחץ פנימי. דוחפת את האברונים קרוב יותר לממברנת הפלסמה.

השלד התוך-תאי:



- תומך במבנה התא.
- מאפשר סוגי תנועה מסוימים.
- מקבע את מיקום האברונים
- קשור למבנים חוץ תאיים כדי לקבע את התאים.

מורכב מ-3 מרכיבים שונים שלא חייבים להופיע יחד (בחלק מהתאים אפשר לראות רק חלק מהם):

מיקרופילמנטים: עשויים מהחלבון אקטין- שני סידים מלופפים. הם חשובים לתנועתיות וקובעים את צורת התא, עוזר לערבול הציטוזול. הכי קטנים. הסיב מתארך בצד בפלוס ומתקצר בשני בצדדים, הפלוס והמינוס.

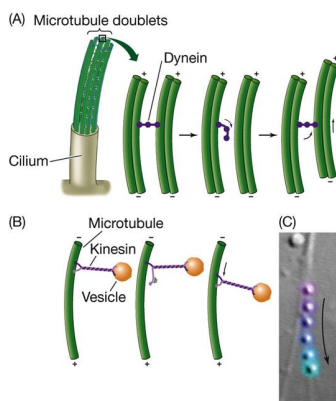
Intermediate filaments: סוגים רבים. עשויים מהחלבון קרטין ותפקידם לייצב את התאים ולהתנגד לעיוות צורתי שלהם. בגרעין התא הם יוצרים את מבנה הרשת של ה-nuclear lamina, בציטוזול הם יוצרים סיבים החוצים את התא לאורכו ולרוחבו.

Microtubules: עשויים מ-tubulin (חלבון שהוא דימר- שתי מולקולות מחוברות) והם יוצרים את השלד הפנימי בצורת פסים שעליהם נעים Motor Proteins. יכולים להתקצר או להתארך ע"י הוספה או גריעה של דימרים. במרכז התא מצוי הצנטרוזום- מרכז הנוקליאציה שלהם, חלקיק המצוי במרכז התא, הסיבים מתוחים ממרכז התא להיקפו כאשר צד המינוס של הסיבים מעוגן בצנטרוזום. אורך הסיבים אינו זהה. יוצרים ריסים ושטונים. הכי גדולים.

שטון (Flagellum): ע"י תנועה סיבובית מאפשר תנועה דרך הנוזל שהוא סביבתו החיצונית. קיים בחלק הפרוקריוטים.

Motor Proteins: יכולים לשנות צורה ומונעים ע"י הידרוליזת ATP. דינאין נקשר לסיבים של Microtubules ומאפשר את החלקתם ו/או כיפופם אחת על גבי השנייה. קינזין נקשר לשלפוחית (Vesicle) או לאברון אחר ומוליך אותה על גבי הסיב של ה-Microtubule ליעדה בתוך התא.

צנטריולים: גופיפים הקשורים לחלוקת התא, ל-mitotic spindle המושכים את החומר התורשתי לקצוות התא כשהוא מתחלק (זה אינו נעשה ע"י קינזין).



ממברנות וטרנספורט ממברנלי

קשרים כימיים:

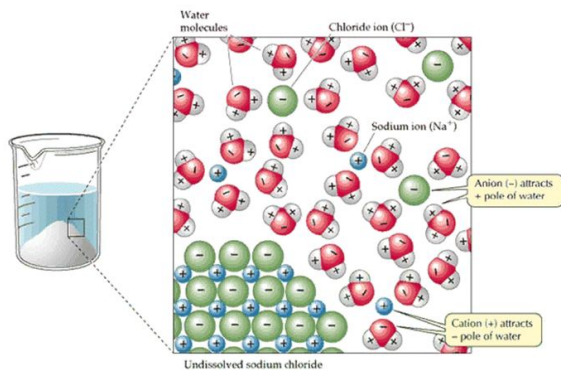
קשר קוולנטי:

שותפות באלקטרוני הערכיות בקליפה החיצונית, כלומר האטומים חולקים אלקטרונים ומתנהגים כיחידה אחת. הקשר הכי חזק כימית, נדרשת השקעת אנרגיה בכדי לפרק אותו.

קשר מימן:

קשר פולארי המהווה משיכה בין הקוטב החיובי מאוד שעל המימן במולקולה אחת לזוג אלקטרוני לא קושר במולקולה שכנה. עצמתו כ-5% מעצמת קשר קוולנטי. מתקיים כאשר במולקולות יופיע אטום N, O או F (בעלי זוג אלקטרוני לא קושר) אליו קשור ישירות אטום מימן אחד או יותר.

קשרים יוניים:



בין יונים. קורה כאשר האלקטרושליות של אחד שונה מהאחר ואז אלקטרון "נתרם" לאחד (-) מהאחר (+). (אלקטרו שליליות גבוהה- אפניות למשיכת אלקטרוני). נוצר סריג יוני אשר בנוזל (ממס פולארי) מתמוסס ליונים המרכיבים אותו כי מולקולות המים מצליחות להתגבר על המשיכה בין היונים החיוביים ליונים השליליים.

תהליך ההמסה: לכל יון נמשכות מספר מולקולות מים בגלל המשיכה החשמלית בין היון לקוטב בעל המטען המנוגד במולקולות המים. מולקולות המים הקוטביות חודרות אל בין היונים שבסריג ומנתקות אותם זה מזה. היונים הממוימים נעים בשדה חשמלי יחד עם מולקולות מים רבות הקשורות אחת לשנייה בקשרי מימן. מים ממסים חומרים הידרופיליים וחומרים פולאריים.

נחות ואן דר וולס: קשרים כימיים בין מולקולות הנובעים מקוטביות רגעית או קבועה של המולקולה (דוגמא: קשרים בין תרכובות שומניות לבין עצמן בסביבה מימית).

המים:

האנומליה של המים:

קרח הוא בעל צפיפות נמוכה ממים (בטמפ' שבין אפס ל-4 מעלות) ולכן קרח צף על המים. מכאן שמקווי מים קופאים מלמעלה למטה, על פניהם נוצרת שכבת קרח המבודדת ומגנה על החיים שבקרעיתם, והללו יכולים להמשיך ולחיות ללא פגיעה מהאקלים הקר.

חום כמוס:

זו קיבולת החום של מים, המתבטאת בנקודת רתיחה גבוהה. מים יכולים לקלוט כמות רבה של חום לפני שינוי מצב הצבירה (לפני שבירת קשרי המימן) לכן למים יש השפעה הממתנת את האקלים. מצד אחד אידוי מים מקרר במידה רבה ומצד שני לגופי מים גדולים לוקח זמן רב להתחמם ולהתקרר כך שדווקא בשעה שהאוויר מתקרר הם פולטים את חומם ומאזנים את הטמפ'. גם בתוך המים הסביבה ממותנת ולכן החיים בה סובלים פחות משינויים קיצוניים.

כוח נימיות:



אדהזיה: הכוחות הפועלים בין המולקולות של המים לבין החומר שעליו הם מטפסים.

קוהזיה: הכוחות הפועלים בין מולקולות המים לבין עצמן (קשרי מימן).

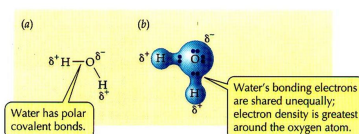
לכן המים מתאפיינים במתח פנים המאפשר לחרק לעמוד עליהם.

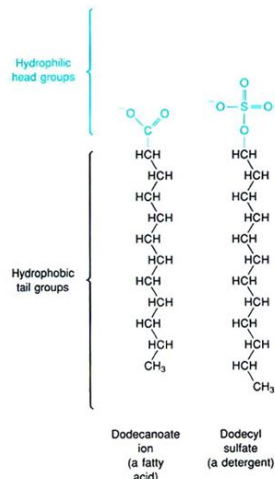
קבוע דיאלקט גבוה:

למים קשר קוולנטי פולארי בין אטום חמצן לשני אטומי מימן. יש בהם קיטוב ולכן יש להם יכולת גבוהה להפריד בין מולקולות הקשורות בקשר יוני.

משקל מולקולארי נמוך:

המשקל הנמוך מאפשר למולקולות המים להגיע לכל חלק בחלבונים או מולקולות ביולוגיות אחרות ולבצע איתן אינטראקציות. ככל שהמשקל גדל כך מידת המסיסות באותו נוזל קטנה.



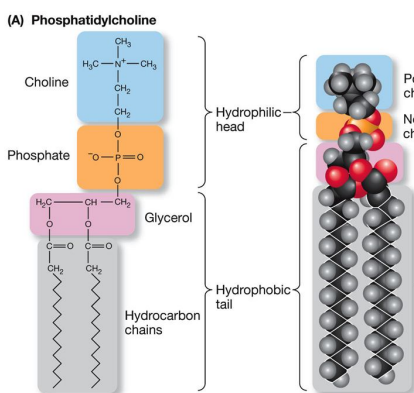


קשר הידרופובי: כאשר מכניסים למים חומר הידרופובי, מולקולות המים מקיפות את המולקולות ההידרופוביות ב"כלובים" ואז מאחדות את כל הכלובים הקטנים לאחד גדול ובעצם מרכזות את כל החומר ההידרופובי ביחד.

מולקולה אמפיפטית: הידרופילית (מסיסה במים) בקצה אחד והידרופובית (בלתי מסיסה במים) בקצה האחר. הראש ההידרופילי מכיל O-H (קבוצת הידרוקסיד OH) ובעל קיטוב (מטען חיובי באגף אחד ושלילי באחר), הזנב ההידרופובי של החומצות השומניות מכיל C.

דטרגנט: חומר בעל תכונות של סבון: האזור ההידרופובי ממיס את החומר השומני והלכלוך, והאזור ההידרופילי נמש במים וכך ניתן להתנקות בעזרת סבון ואז לשטוף.

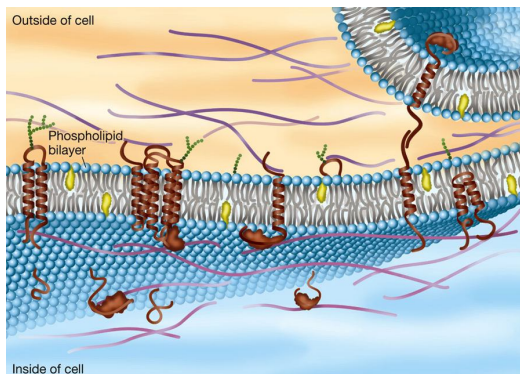
The Fluid Mosaic Model



זהו המודל המתאר את מבנה ממברנת הפלסמה כמבנה מרחבי דו-שכבתי של קרום אמפיפטי במים, המנוקד בחלבונים המאפשרים מעבר לחומרים שהחלק הליפיד אינו חדיר עבורם.

תאים מופרדים מסביבתם ע"י קרום בלתי חדיר למולקולות גדולות וליונים (חדירות רק לחלק מהמולקולות - Semi-Permeability). תאים חייבים לשמור על ריכוז קבוע של מומסים בתוך התא- הומיאוסטאזיס. ממברנות ביולוגיות בנויות משלד של פוספוליפידים- חומצות שומן אמפיפטיות. במגע עם מים, פוספוליפידים יוצרים מבנה דו-שכבתי: הראשים החוצה, הזנבות פנימה. וגם עד 25% של כולסטרול המקנה להן קשיחות. אולם למרות זאת פוספוליפידים אינם מקובעים ומקומם בממברנה משתנה (Fluid). אך רק לעיתים נדירות השומנים מתהפכים כך שיתכן הרכב שונים שונה משני צידי הממברנה. לקרומים של אברונים שונים ותאים שונים יהיה הרכב ליפיד שונה בקרומם.

כלל שהטמפ' נמוכה יותר הממברנה פחות נזילה ולכן תפקוד הקרום ירד באורגניזמים שלא מסוגלים לשמור על חום גופם. כדי לפתור בעיה זו מספר אורגניזמים משנים את ההרכב הליפיד של קרומיהם.



כולסטרול: מולקולה אמפיפטית הנמצאת בחיות ובבני-אדם שתפקידה להשאיר את הממברנה במצב חצי נוזלי.

קרומים נוטים להתאחות כאשר השכבות ההידרופוביות קרובות זו לזו, למשל בהוצאת פסולת מהתא.

ככל שחומר יותר הידרופובי, הוא חודר את קרום התא יותר בקלות. יוצא דופן: מים, חומר הידרופילי שעובר יחסית בקלות.

חלבוני הממברנה:

חלבונים אינטגרליים: חלבונים המהווים חלק מן הממברנה, נעוצים בתוכה או עוברים דרכה מקצה לקצה. הם קשורים לשלד התוך תאי או קושרים את התא אל מרכיבים מחוץ לתא. בעלי אזור הידרופובי החודר לשכבה הפוספוליפידית. בקצוות לחלבונים אלה יש אזורים הידרופיליים החודרים אל הסביבה המימית בתוך הקרום ומחוצה לו.

חלבונים פריפריאליים: בעלי מטען או קיטוב המחבר אותם לליפידים או לחלבונים אינטגרליים. תפקידם תוך תאי. חסרי אזור הידרופובי ולכן אינם חודרים לשכבה הפוספוליפידית.

קולטנים: קליטת אותות מהסביבה. כל רצפטור מתאים לקליטת חומר אחד בלבד. למשל הורמון שנקשר לחלבון שמשמש כקולטן. כשההורמון נקשר לחלבון, נוצר דימר. (דימר – שתי מולקולות חלבון שנקשרות זו לזו וכך משתנה מבנה החלבון). השינוי במבנה החלבון גורם לאות שמועבר לתא כיוון שהחלבון חוצה את הממברנה. השינוי מתורגם לתהליך מסוים. (החלבונים יכולים לנוע בקרום עקב נזילות הקרום). ישנם קולטנים שונים, למשל קולטנים שהתמחו בהסעת פולימרים, חיידקים וחלקיקים אחרים אל תוך התא.

סוכרים: לוקחים חלק חשוב בזיהוי מולקולות ספציפיות, נקשרים לליפידים או לחלבונים בחלק החיצוני של קרום התא, שם הם בולטים אל הסביבה החיצונית.

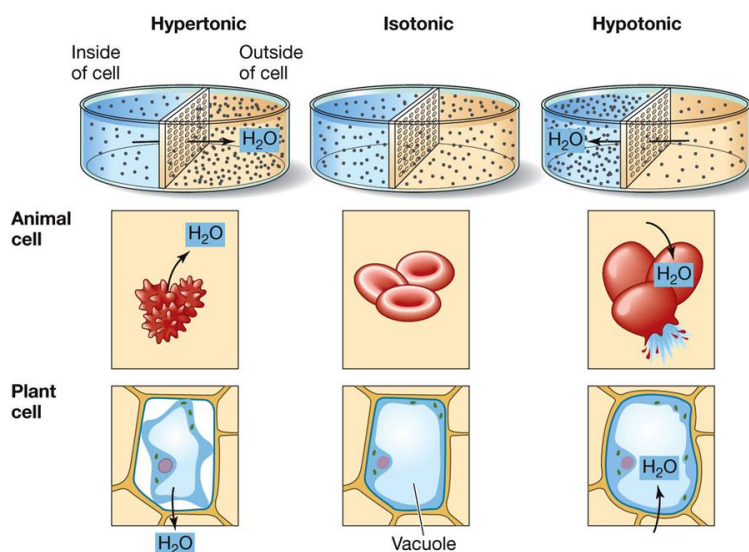
סוגי Transport:

דיפוזיה - Passive Transport:

מעבר של חומרים מריכוז גבוה של חומר לריכוז הנמוך יותר שלו עד שמגיעים לשיווי-משקל, לשוויון ריכוזים דינמי. מכיוון שחלק מהחומרים הדרושים לתא עוברים בדרך זו, הגודל המקסימלי של התא מוגבל ע"י היחס בין שטח פנים לנפח המאפשר העברה מספקת של חומרים דרושים. ככל שהתא גדול יותר, יש פחות שטח פנים ביחס לנפחו ופחות חומרים יעבור דרך דיפוזיה.

דיפוזיה יעילה למרחקים קצרים. בדיפוזיה אין השקעת אנרגיה. הכוח שמניע: ככל שמפל הריכוזים גדול יותר, תנועת החומר תהיה מהירה יותר.

אוסמוזה: דיפוזיה של מים דרך קרום חצי חדיר. מים ינועו מריכוז גבוה לריכוז נמוך.



איזוטוני: ריכוז שווה משני צידי הקרום.

היפרטוני: ריכוז גבוה מחוץ לקרום.

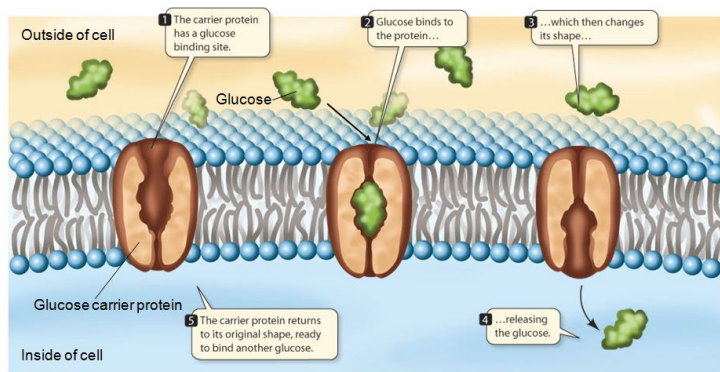
היפוטוני: ריכוז נמוך מחוץ לקרום.

המוליזה: הרס כדוריות הדם האדומות עקב ספיחת יתר של מים הגורמת להם להתפוצץ. בתאי צמחים לא יכול פיצוץ כי הדופן מגביל ומגן עליהן (צד ימין). נוצר בצמחים לחץ טורגור.

פלסמוליזה: בתאי צמחים - המצב בו מים יוצאים אל מחוץ לתא עד שהפרוטופלסט ניתק מהדופן ואינו תופס את כל נפח התא (צד שמאל).

Passive Facilitated Transport:

מולקולות טעונות חשמלית ומולקולות בעלות קשרים פולאריים (הידרופיליות) עוברות דרך תעלות ונשאים, שהם חלבונים אינטגרליים הספציפיים לכל חומר.



נשאים: הנשא פתוח כלפי חוץ. נכנס חומר, הנשא מתהפך, פולט אותו בפנים התא ומתהפך חזרה. נשאים נותרים פתוחים כל-הזמן. המבנה הראשוני שלהם מרובה חומצות אמינו הידרופוביות ומבני אלפא-הליקס.

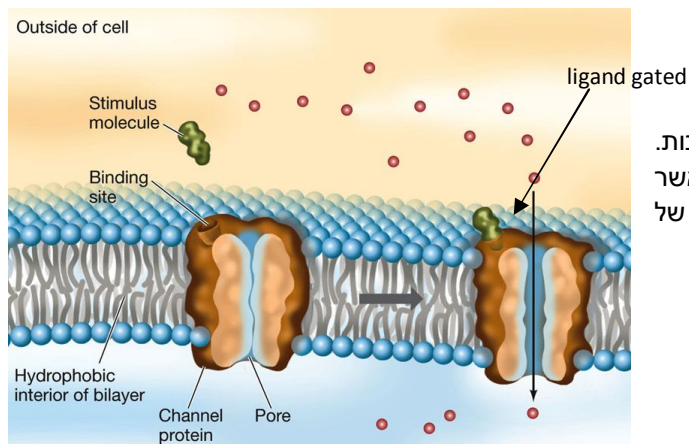
דוגמא: גלוקוז נקשר לחלבון וגורם לשינוי צורתו. הורמון האינסולין מכונן את כל התהליך של בקרת רמת הסוכר בדם ובתאים. הוא עושה זאת בין היתר, ע"י הגדלת כמות הנשאים שמעבירים גלוקוז בממברנה ובכך מאפשר ליותר גלוקוז להיכנס לתאים.

תעלות (Channel Proteins): חלבונים בעלי שער "סגורים" עד שמגיע גירוי הגורם לשינוי מבני בחלבון.

ligand gated: הגירוי הוא מולקולה הנקשרת דרך קשרי מימן לאתר הקשירה הנמצא בצידה החיצוני של התעלה.

Voltage-gated: הגירוי הוא שינוי בפוטנציאל בחשמלי. ברגע שהערוץ נפתח מיליוני יונים נכנסים דרכו בשנייה. מהירות המעבר וכיוונו נקבעים לפי מפל הריכוזים.

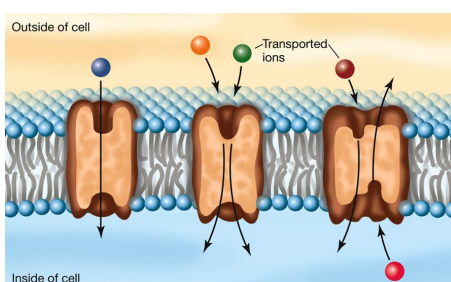
פורין: בניגוד לנשאים, פתוח כל הזמן משני הצדדים לחומרים מסוימים. אלה תעלות ספציפיות לדיפוזיה של מולקולות שונות. **דוגמאות:** מים חוצים ממברנות הידרופוביות דרך תעלות מים - aquaporins. נמצאים על המיטוכונדריה וכך היא בעצם חדירה לכל החומרים המסיסים במים.



מפל ריכוזים: מניע מולקולות בלתי טעונות.

מפל פוטנציאל: משפיע על תנועת מולקולות טעונות. בפנים התא הפוטנציאל החשמלי שלילי יותר מאשר בחוץ ולכן יון חיובי ינוע פנימה (הפרש פוטנציאל של 70mV).

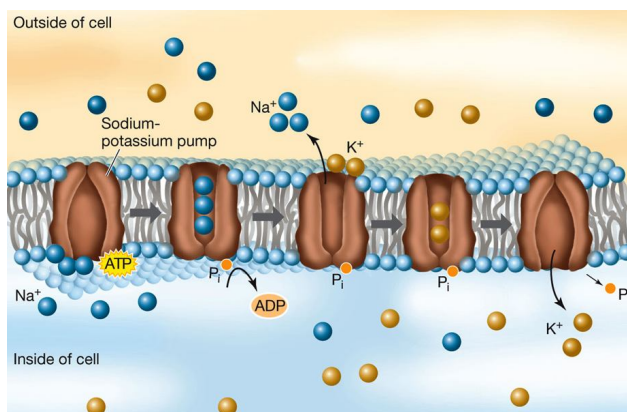
סוגי מעברים חלבונים:



1. יוניפורט- מעבר חד-כיווני של חומר פנימה או החוצה מהתא.
2. סימפורט- העברה חד-כיוונית של זוג חומרים יחד פנימה או החוצה מהתא.
3. אנטיפורט- מעבר דו-כיווני המכניס חומר אחד ומוציא חומר אחר.

מעבר אקטיבי:

מעבר של חלבונים בניגוד למפל הריכוזים ולכן דורש השקעה של אנרגיה (מתקבלת מפירוק ATP).

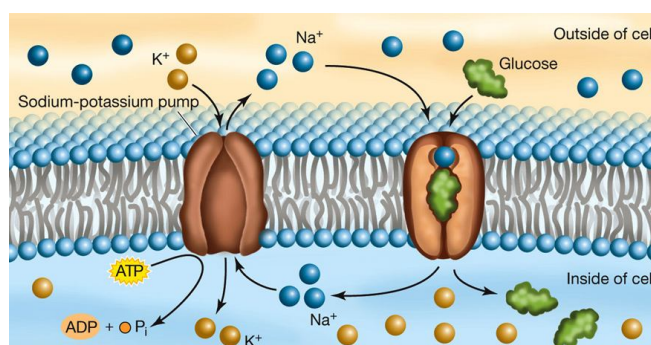


ראשוני: ATP מספק את האנרגיה באופן ישיר.

דוגמא: משאבת נתרן-אשלגן, Na^+/K^+ -ATPase. מטרתה לשמור על המטען השלילי בתוך התא. כל שלושה יונים של נתרן זקוקים למולקולות ATP אחת בכדי לעבור דרך המשאבה כלפי חוץ. לאחר כניסתם, הצד הפנימי נסגר, החיצוני נפתח והם נפליטים אל מחוץ לתא. ואז קורה התהליך ההפוך: אשלגן נכנס מבחוץ בצורה פאסיבית (המשאבה כבר פתוחה) ולאחר שנכנסים שני יונים של אשלגן המשאבה נסגרת ונפתחת אל פנים התא.

שניוני: נעשה ללא השתתפות ישירה של ATP. מקור האנרגיה במפל ריכוזים של יונים שנוצר קודם לכן ע"י טרנספורט אקטיבי ראשוני.

דוגמא: חדירת גלוקוז לתא- לאחר זמן-מה במשאבת נתרן-אשלגן, ריכוז הנתרן בחוץ יהיה גבוה יותר ואז נתרן יחדור פנימה בחזרה באופן פאסיבי עם כיוון מפל הריכוזים. וכאשר הוא חודר פנימה, הוא מחדיר איתו גם מולקולות גלוקוז שנצמדת אליו, וחודרת בניגוד למפל הריכוזים של הגלוקוז וללא השקעת אנרגיה ישירה.



אנדוציטוזיס ואקסוציטוזיס:

אנדוציטוזיס: חדירת מקרומולקולות לתא. ממברנת הפלאסמה עוטפת את המולקולה ומתקפלת פנימה לתוך התא. נוצרת שלפוחית (Vesicle) העוטפת אותה ונעה אל היעד.

אקסוציטוזיס: אותו דבר אבל הפוך- השלפוחית מתלכדת עם הממברנה והחומר נפלט החוצה.

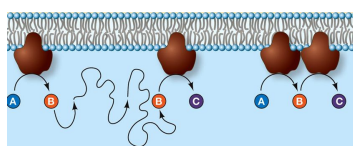
Phagocytosis: החדרת מולקולות או תאים שלמים. נוצר phagosome שמתחבר עם ליזוזום.

פינוציטוזיס: כאשר מחדירים חלקיק קטן וממייים, למשל כאשר נוזלים נכנסים מהפלסמה.

Receptor Mediated: רצפטורים מיוחדים לחומרים ספציפיים המתחברים אליהם ואז הופכים לזיקוקה שנכנסת לתוך התא. דוגמא: הכנסת כולסטרול לתא.

תפקידים נוספים לממברנות:

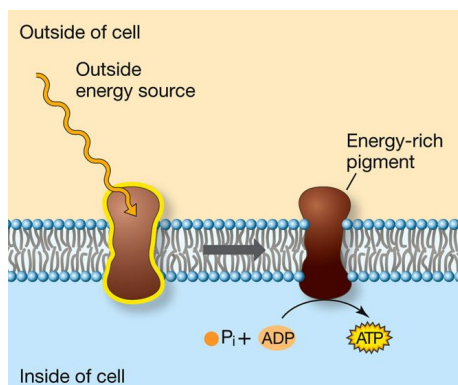
ארגון סדרת ריאקציות כימיות:



תהליכים רבים בתא תלויים בסדרה של תגובות כימיות המקוטלות ע"י אנזימים שונים. כדי ליצור תגובות אלה בקצב גבוה על כל מרכיבי פס הייצור להיות סמוכים זה לזה וקרום התא מאפשר את המצב הזה ע"י "סידור" האנזימים הדרושים לבניית קו ייצור לתגובה מסוימת יחד, ובכך מאיץ ומייעל את התהליך.

מעברי אנרגיה דרך הקרום:

מיטוכונדריה- הקרום הפנימי של המיטוכונדריה משמש להפקת ATP ממולקולות דלק שונות.

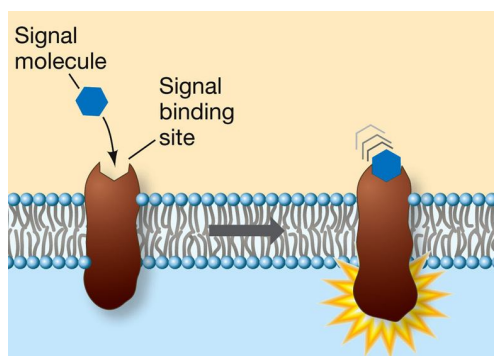


כלורופלסטים- ה-thylakoid משמש להתמרת אנרגית אור לאנרגיה כימית.

באיור: פיגמנט בממברנה סופח אנרגיה ואח"כ מעביר אותה ל-ADP כדי שיווצר ATP שבו התא יכול להשתמש כאנרגיה זמינה.

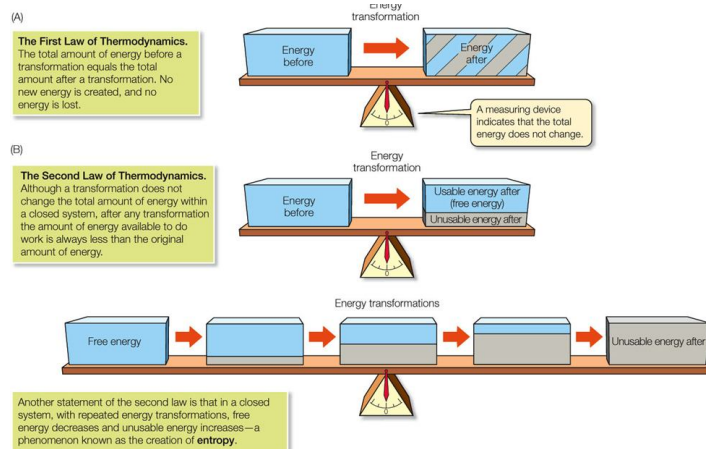
עיבוד אינפורמציה:

יש צורך שהתאים יקבלו סיגנלים חיצוניים ויעבירו אותם פנימה כך שפעילותם תתאים לפעילות השאר. כאשר ה-signal molecule נקשרת אל אתר הקשירה שעל חלקו החיצוני של חלבון בממברנה, מבנה החלבון בחלק הפנימי של התא משתנה וכך הוא מעורר סדרה של תגובות בתא.



אנרגיה ומטבוליזם

עקרונות פיסיקאליים למעברי אנרגיה במערכות ביולוגיות:



חוקי התרמודינאמיקה:

1. אנרגיה לא נוצרת יש מאין ולא הולכת לאיבוד. כמות האנרגיה הכוללת לפני התרחשות הריאקציה תיותר אחריה.
2. ייתכן כי במהלך מעבר האנרגיה, חלקה יהפוך לבלתי שמיש (למרות שסך האנרגיה נותר זהה). בסדרת ריאקציות במערכת סגורה, כמות האנרגיה החופשית לשימוש תלך ותקטן עד שלא תהיה לחלוטין (אנתרופיה הולכת וגדלה). ולכן אורגניזמים זקוקים לאספקת אנרגיה תמידית כדי לשמור על סדר.

אנרגיה:

אנרגיה: היכולת לבצע עבודה או שינוי. יכולת זו בד"כ קשורה לשינויים כימיים.

אנרגיה פוטנציאלית: אצורה (אגורה) בקשרים כימיים, הפרש ריכוזים, הפרש מטען וכו'.

אנרגיה קינטית: אנרגיה של תנועה.

מטבוליזם: כלל הריאקציות הכימיות המתרחשות בתא.

ריאקציה אנאבולית: בונה חומרים מורכבים יותר ממולקולות פשוטות יותר. דורשת השקעת אנרגיה.

ריאקציה קטבולית: מולקולות מורכבות מתפרקות לחומרים פשוטים יותר ומשתחררת אנרגיה (למשל- הידרוליזה).

אנתרופיה: האנתרופיה הולכת וגדלה (כמות האנרגיה הפנויה לניצול הולכת וקטנה) כלומר אי-הסדר במולקולות הולך וגדל ולכן תהליכי החיים דורשים השקעה של אנרגיה חדשה.

$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ΔG - השינוי באנרגיה החופשית, הפרש ה-G בין המגיבים לתוצרים. ΔS - השינוי באנתרופיה. ככל שהוא גדול יותר, ΔG יהיה שלילי יותר.	$H = G + TS$ H - אנתלפיה, כלל האנרגיה. G - אנרגיה הפנויה לניצול. אם שווה ל-0, לא תתרחש תגובה. S - אנתרופיה T - טמפרטורה מוחלטת במעלות קלווין.
---	---

$\Delta H > 0$: סך האנרגיה גדל, נוספה אנרגיה.

$\Delta H < 0$: סך האנרגיה קטן, נפלטה אנרגיה.

$\Delta G > 0$: אנרגיה פנויה של **התוצרים** גבוהה יותר- נצרכה אנרגיה- ריאקציה אנדרגונית.

$\Delta G \equiv 0$: תגובה הפיכה, לתוצרים ולמגיבים כמעט אותה כמות אנרגיה חופשית.

$\Delta G < 0$: אנרגיה פנויה של **המגיבים** גבוהה יותר- השתחררה אנרגיה- ריאקציה אקסרגונית.

ככל שנקודת ש"מ קרובה יותר לאגף התוצרים נפלטת יותר אנרגיה ו- ΔG שלילי יותר.

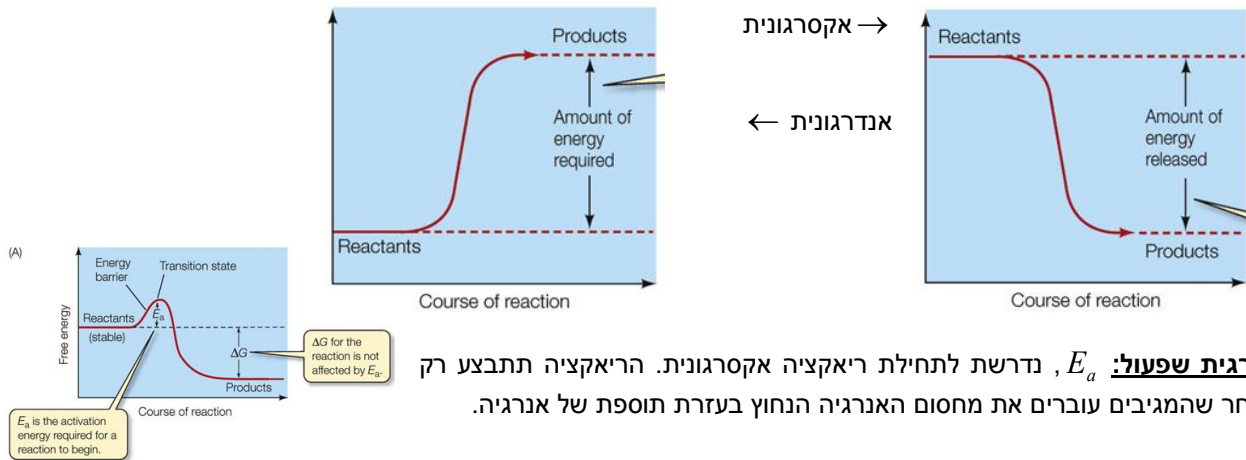
תגובה ספונטאנית היא כאשר $\Delta G < 0$ (ריאקציה אקסרגונית).

דוגמא: בהידרוליזה של חלבון לחומצות אמינו גדלה רמת האנתרופיה, $\Delta S > 0$.

ריאקציות אקסרגוניות ואנדרגוניות:

ריאקציה אקסרגונית: השתחררה אנרגיה. $\Delta H, \Delta G < 0$ (דוגמא: הידרוליזה ל-ATP).

ריאקציה אנדרגונית: נצרכה אנרגיה. $\Delta H, \Delta G > 0$ (דוגמא: בניית חומצה אמינית).

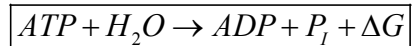


אנרגיית שפעול: E_a , נדרשת לתחילת ריאקציה אקסרגונית. הריאקציה תתבצע רק לאחר שהמגיבים עוברים את מחסום האנרגיה הנחוץ בעזרת תוספת של אנרגיה.

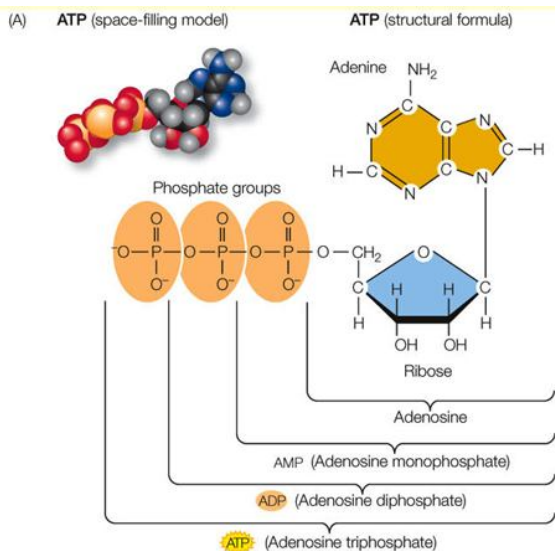
מולקולת ה-ATP (Adenosine Tri-Phosphate):

אוגר ומשנע אנרגיה ממקום למקום. סוג של נוקליאוטיד.

הידרוליזה: שחרור אנרגיה מן ה-ATP. קבוצת פוספט מוחלפת ע"י מולקולת מים והוא הופך ל-ADP. אם יתרחש התהליך שוב הוא יהפוך ל-AMP ולבסוף לאדנוזין בלבד. האנרגיה אצורה בקשרים בין הפוספטים (הושקעה לשם יצירת קשר למרות המטענים השליליים שבהם) ולכן מעבר מ-ATP ל-ADP משחרר יותר אנרגיה מאשר המעבר מ-ADP ל-AMP.

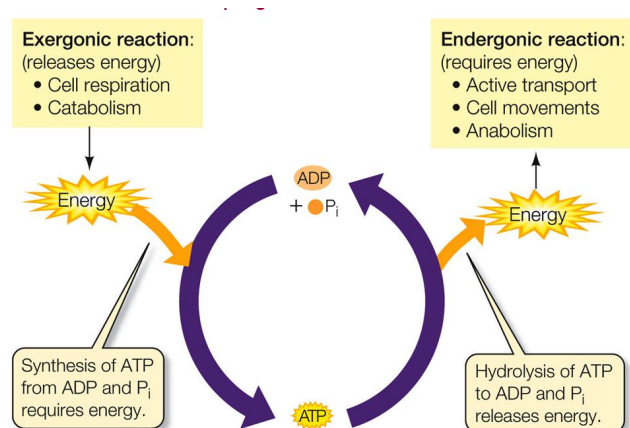
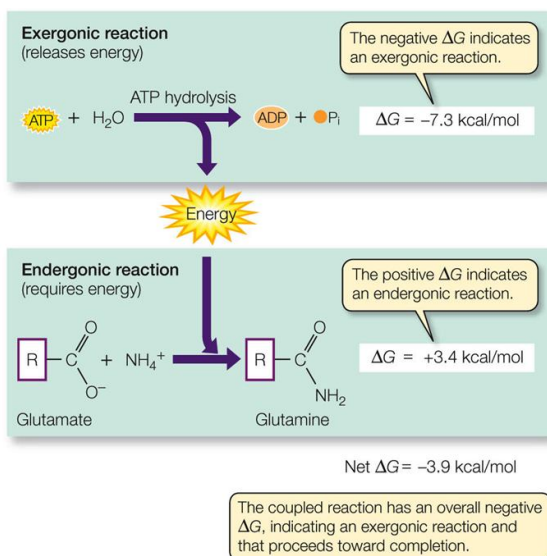


פוספורילציה: ה-ATP מעביר קבוצת פוספט למולקולות אחרות.



צימוד ריאקציות:

ריאקציה אנדרגונית צמודה לריאקציה אקסרגונית לשם ניצול האנרגיה המשתחררת.



דוגמא: הסינתזה של חומצת האמינו glutamate ויון של אמוניה היא ריאקציה אנדרגונית המצומדת לריאקציה האקסרגונית של הידרוליזה ל-ATP ←

חלבונים, מבנה ואנזימים:

חלבונים:

החלבונים הם מקרומולקולות אורגניות חשובות מאוד באורגניזם החי. חלבוני המבנה מהווים חומרי בניין עיקריים של האורגניזם וחלבוני התפקוד ממלאים באורגניזם תפקודים חיוניים רבים.

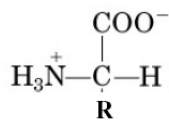
- הובלה- נשאים ותעלות.
 - אחסון- ההמוגלובין שבתאי הדם האדומים נושא חמצן אל תאי הגוף.
 - תנועה- שלד תוך תאי.
 - תמיכה מבנית- הקרטין הוא חלבון סיבי בלתי מסיס היוצר את הרכמות הקרניות של הגוף.
 - הגנה מפני פתוגנים- אנטיגן הוא מולקולה על-פני השטח של הפתוגן. הנוגדן נקשר אליו ומנטרל אותו.
 - בקרה, גדילה והתמיינות- הורמונים שיכולים לזרז או לעכב תהליכים שונים.
 - קטליזה אנזימטית- זירוז ריאקציות ע"י הנמכת אנרגיה השפעול.
- תפקוד החלבונים בתא הוא תולדה של המבנה הכימי והמרחבי שלהם.



דוגמא: בהמוגלובין, אם תתחלף חומצה אמינית בדיוק באזור של קשירת החמצן זה ישפיע על המבנה המרחבי ועל יכולת קשירת החמצן של ההמוגלובין. למחלה קוראים- אנמיה חרמשית.

את כל החלבונים השונים בונים התאים מ-20 סוגים בלבד של חומצות אמיניות.

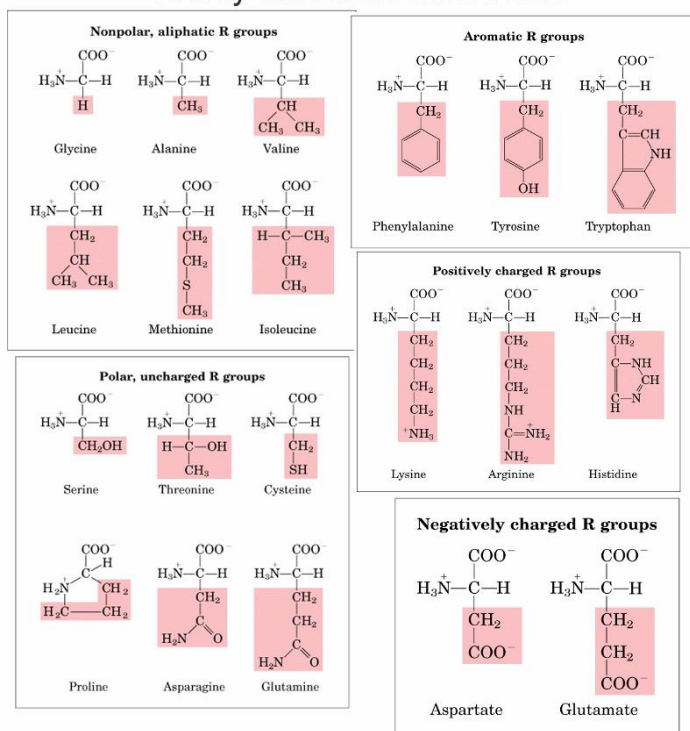
חומצות אמינו:



תרכובת אורגנית קטנה המכילה: פחמן α , אליו מחוברות קבוצה קרבוקסילית COO^- (חומצה), קבוצה אמינית H_3N^+ , אטום מימן ועוד קבוצה בת אטום אחד או יותר שמקובל לסמנה באות R. קבוצה זו היא המבדילה בין החומצות האמיניות השונות. הקשר בין כל המרכיבים הינו קוולנטי.

לפי אופי השרשרת הצדדית ניתן לחלק את חומצות האמינו למספר קבוצות עיקריות:

Twenty standard Amino Acids



1. חומצות אמינו בעלות שרשרת צדדית טעונה: מטען חיובי או שלילי.

2. חומצות אמינו בעלות שרשרת צדדית פולארית אך בלתי טעונה.

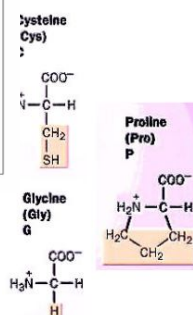
3. חומצות אמינו בעלות שרשרת צדדית הידרופובית.

4. יוצאי דופן:

• ציסטאין- בשרשרת הצדדית מצויה קבוצת SH שיכולה להגיב עם שרשרת צדדית של מולקולת ציסטאין אחרת, כדי ליצור קשר קוולנטי הנקרא: Disulfide Bridge (S-S). קשר זה קובע את מידת הקיפול של שרשראות פוליפפטידיות.

• גליצין- שרשרת צדדית המורכבת מאטום מימן יחיד. וכך היא יכולה להיכנס לפינות צפופות בתוך המולקולה של החלבון, איפה ששרשרת צדדית יותר לא תוכל להיכנס.

• פרולין- קבוצת האמינו חסרת המימן, מה שמגביל את יכולתה ליצור קשרי מימן. מצוי בעיקר בלולאות וכיפופים של החלבון.



הקשר הפפטידי:

הקשר הקוולנטי בין שתי חומצות אמינו. הקשר נוצר בתגובת דחיסה, במהלכה מתחברות שתי חומצות אמיניות ונפלטת מולקולה אחת של מים.

חומצה אמינית אחת משתמשת בקצה האמיני שלה- NH_2 (N-terminus) כדי להתחבר לקצה הקרובוכסילי- $COOH$ (C-Terminus) של חומצה אמינית שנייה.

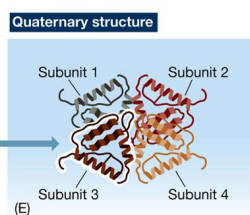
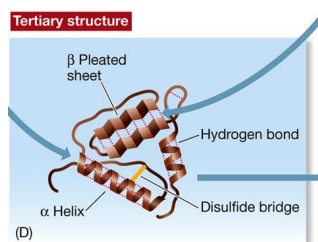
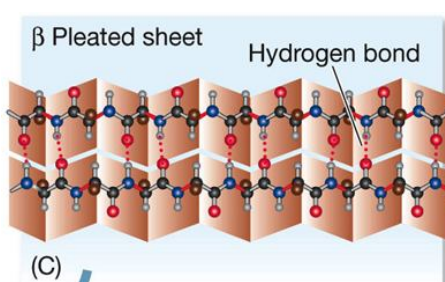
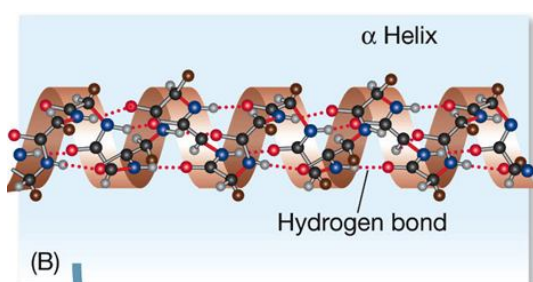
קונדנסציה: תהליך יצירת פולימרים. "דחיסה" של מונומרים ליצירת מולקולות גדולות יותר תוך פליטת מים.

הידרוליזה: פרוק חומרים בנוכחות מולקולת מים, פרוק הקשרים הקוולנטיים למונומרים שונים.

המבנה המרחבי של החלבון:

מבנה ראשוני: רצף חומצות האמינו המרכיבות את החלבון: מספרן, זהותן והסדר שבו הן קשורות. רצף זה נקבע לפי סדר הנוקליאוטידים ב-DNA.

מבנה שניוני: סליל α - helix או β - sheet



מבנה שלישי: המבנה המרחבי שמקנה לחלבון את היכולת לבצע תפקיד ספציפי בתא. מושפע בעיקר מקשרים די סולפידיים (s-s) ומאינטראקציות הידרופוביות אך גם מקשרים יוניים וקשרי מימן.

מבנה רביעוני: חיבור בין מספר חלבונים ליצירת קומפלקס חלבוני גדול יותר. קיים רק בחלק מהחלבונים.

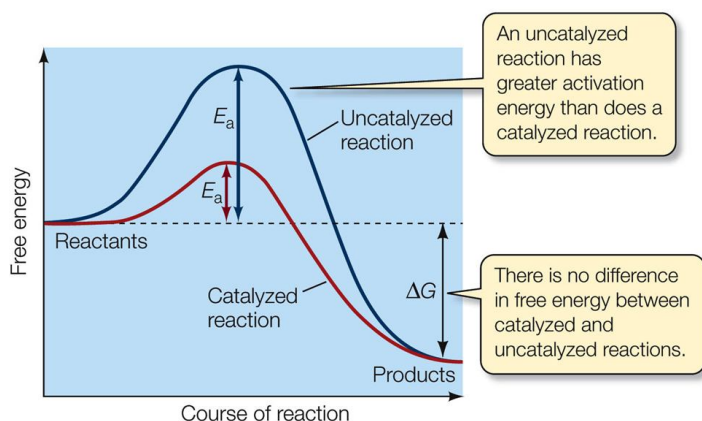
גורמים המשפיעים על המבנה השניוני והשלישי:

- טמפרטורה- לכל חלבון יש טמפ' אופטימלית כל טמפ' מעליה תגרום לדנטורציה.
- שינוי pH- לכל חלבון יש pH אופטימלי.
- ריכוז גבוה של מולקולות פולאריות- שינוי בריכוז היונים של החלבון יגרום לשינוי הקשרים היוניים בתוך החלבון ולשינוי המבנה שלו.

דנטורציה: שינוי במבנה התלת-מימדי של החלבון ובכך נפגע תפקודו. ישנן דנטורציות הפיכות וישנן גם בלתי הפיכות.



אנזימים:



אנזים הוא קטליזטור ביולוגי. תפקידו בתא לזרז תהליכים ע"י הנמכת אנרגיית השפעול. אנזים אינו משפיע על כמות האנרגיה החופשית (ΔG) שבסוף התהליך.

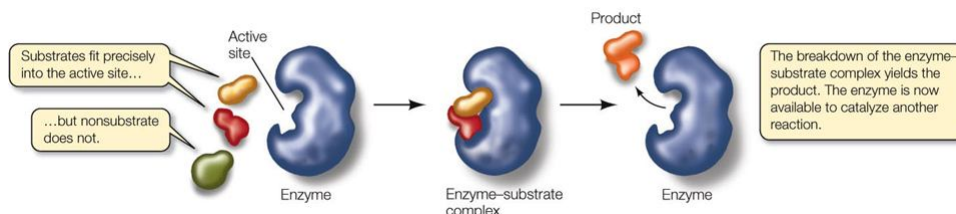
האנזים מזרז את הפעולה כלומר הגעה למהירות מקסימאלית לוקחת פחות זמן, אולם ללא אנזים אין כלל מהירות מקסימאלית (כי אין הגבלה הנוצרת עקב היות כל האנזימים מחוברים לסובסטרט בזמנית).

ולכן אנזים לא יכול לזרז ריאקציה כימית מעבר לרמה מסוימת כי בשלב מסוים כל מולקולות האנזימים נעשות רוויות ולכן הגדלת ריכוז הסובסטרט לא תגביר את הקצב.

סובסטרט: חומר המוצא של ריאקציה כימית.

סוג פעילות:

- **קרב סובסטרטים כך שיוכלו להתקשר- הסובסטרט מתחבר לאנזים באתר הפעיל שלו.** נוצר קומפלקס אנזים-סובסטרט ע"י התאמה מרחבית במבנה. האנזים למעשה מביא את החומרים במגע צמוד ל-transition state, מצב בו הקשרים הכימיים יותר חופפים ואז נדרשת פחות אנרגיה לביצוע הריאקציה. האנזים כלל לא משתתף בריאקציה עצמה.



- **שינוי מבנה הסובסטרט.**

- **הוספת מטען חשמלי.**

חלק מהאנזימים משנים את צורתם כאשר נקשר אליהם סובסטרט.

לעיתים לשם ביצוע פעולתו האנזים זקוק לרכיב נוסף שאינו חלבוני:

- **קופקטור- מרכיב אנאורגני.** בד"כ אטומי מתכת.
- **קואנזים- קופקטור אורגני,** למשל ויטמינים.
- **Prosthetic Group- קופקטור אנאורגני או אורגני המחובר בד"כ לאתר הפעיל של החלבון בקשר חזק (לעיתים אפילו קוולנטי).** תמיד קשורה לאנזים בניגוד לקואנזים.

דוגמא: ברזל הוא קו-אנזים שתפקידו לקשור חמצן.

בקרת פעילות האנזימים:

מעכב אנזימטי (inhibition): העיכוב הפיך.

1. מעכב תחרותי- חומר המחליף את הסובסטרט באתר הפעיל.
 2. מעכב לא תחרותי (אלוסטרי)- מתחבר לאתר אחר באנזים וגורם לו לשינוי מרחבי כך שהאתר הפעיל מושפע ואינו יכול להמשיך ולפעול על הסובסטרט.
- הערה: ישנם מעכבים הגורמים לשינויים בלתי הפיכים שמוציאים את האנזים מכלל פעולה.

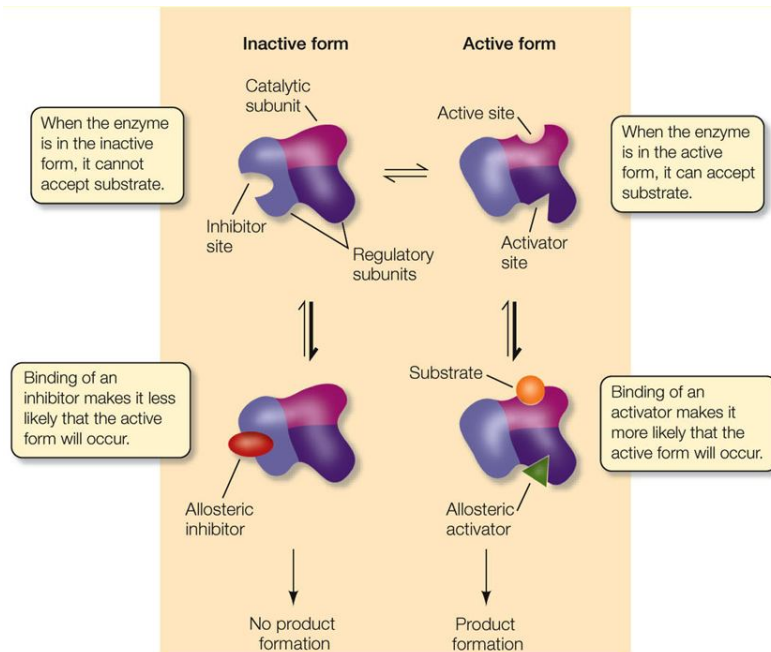
אפקטים אלוסטריים:

השפעה על פעולת האנזים (מצד מעכב או זרז).

אתר קטליטי: המקום בו נקשר הסובסטרט.

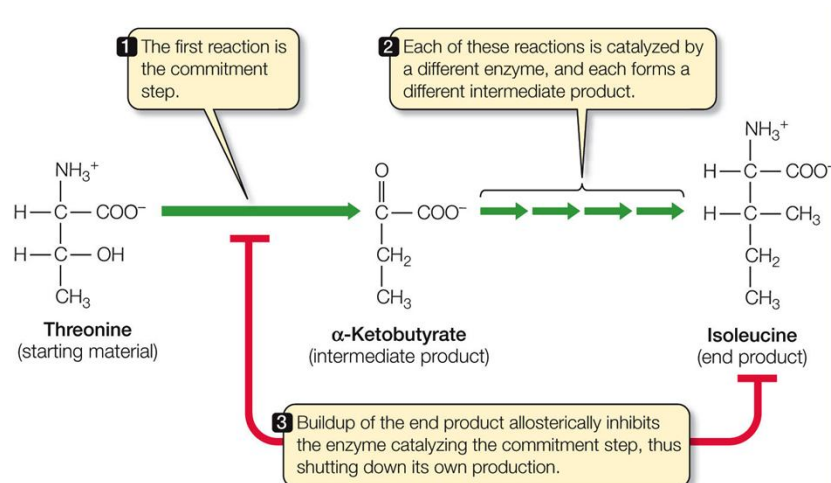
אתר רגולטורי: מבקר את הפעילות.

למשל (איור): לאנזים שני אזורי בקרה, אחד של עיכוב והשני של זירוז. בצורתו הבלתי פעילה מחובר אליו מעכב אלוסטרי ובצורתו הפעילה, מחובר אליו זרז אלוסטרי.



Feedback Inhibition:

בקרה על התהליך אותו מזרז האנזים. כשיש עודף של תוצר, הזירוז יפסק וישוב להתבצע רק כשהיה בו צורך.



זהו מסלול ביוכימי המראה מעבר מחומצה אמינית אחת למשנה, דרך סדרת שלבים שלל אחד מהם תוצר ביניים. התוצר הסופי הוא מעכב אלוסטרי (לא תחרותי) של השלב הראשון בסדרת התהליכים.

מסלולים מטבוליים

שינויים כימיים מורכבים מתרחשים בסדרת תהליכים ולא בבת-אחת כאשר כל שלב מזורז ע"י אנזימים. באאוקריוטים הם מתקיימים באברונים אך פרט לכך התהליכים המתרחשים הם דומים בכל האורגניזמים, לא משנה עד כמה הם מורכבים.

האנרגיה:

פוטוסינתזה בצמחים יוצרת גלוקוז.

בגליקוליזה מפורק הגלוקוז (הקסוז- 6 פחמנים) לשתי מולקולות חומצה פירובית (טריז- 3 פחמנים).

הפירוט עובר חמצון נוסף אך הוא שונה בסביבה אירובית ואנאירובית:

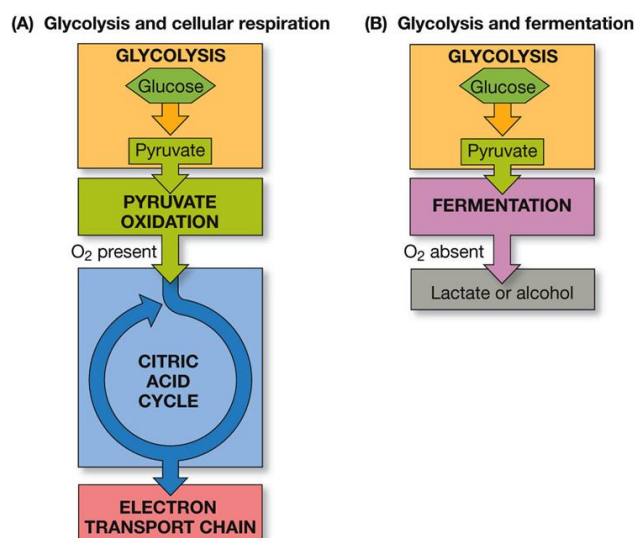
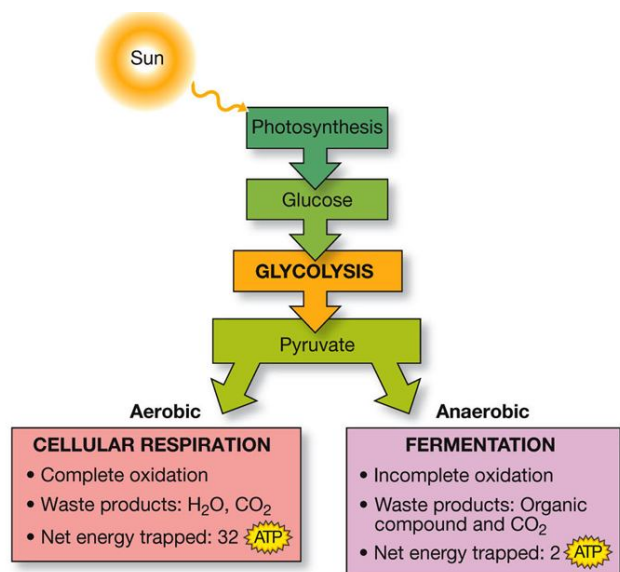
אנאירובית- תסיסה (fermentation): חמצון לא מוחלט, מגיעים רק עד לתרכובות אורגניות העתירות באנרגיה (אתנול בשמרים או חומצה לקטית בשרירים).

מתקבלות 2 מולקולות ATP.

אירובית- נשימה תאית: חמצון מוחלט עד ל- CO_2

ו- H_2O , מעגל החומצה הציטרית ושרשרת מעבר אלקטרונים.

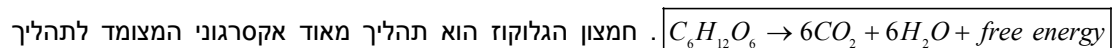
מתקבלות 34 מולקולות ATP.



הפקת אנרגיה מגלוקוז:

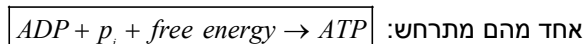
הדלק הנפוץ ביותר אצל אורגניזמים הוא גלוקוז. ישנן מולקולות המומרות לגלוקוז או לחומרים אחרים.

המסלול המטבולי של גלוקוז הוא חמצון (שריפה) ובמסגרתו משתחררת $\Delta G = -686 \frac{KCal}{mole}$ לפי התגובה:



חמצון הגלוקוז הוא תהליך מאוד אקסרגוני המצומד לתהליך אנדרגוני של יצירת מולקולות-ATP רבות. וכך האנרגיה החופשית נאגרת באופן בר ניצול.

מכיוון שכמות האנרגיה ש-ATP יכול לאגור היא קטנה יחסית- $7.3 \frac{KCal}{mole}$, השריפה מתרחשת בשלבים שבכל



ריאקצית חמצון-חיזור:

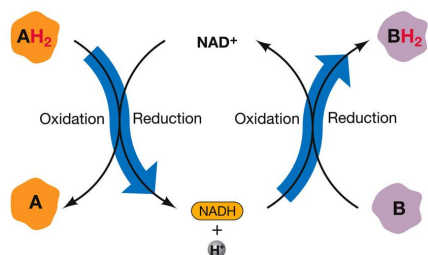
חמצון (Oxidation) – מסירת אלקטרון (דרגת החמצון עולה). החומר שעובר חמצון קרוי **מחזור**.

חיזור (Reduction) – קבלת אלקטרון (דרגת החמצון יורדת). החומר שעובר חיזור נקרא **מחמצן**.

חמצון וחיזור תמיד מצומדות זו לזו. במהלכן חל מעבר של אנרגיה: האנרגיה של המחזור עוברת למחמצן (עם מסירת האלקטרון).

בזמן הגליקוליזה יש מסירת אלקטרונים מהגלוקוז שעובר חמצון לחמצן שעובר חיזור. בריאקצית החיזור מועברת אנרגיה, היא נקשרת לתוצר המחזור.

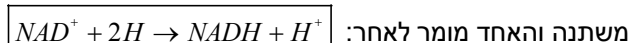
קואנזים המשמש כנשא אלקטרונים, דרכו מתבצע תהליך החמצון-חיזור:



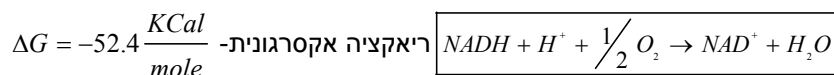
NAD^+ – חסר אלקטרון, מחמצן (אין למולקולה מטען חיובי, זהו סימון שהוא יכול לקלוט H^-).

$NADH$ – בעל האלקטרון, מחזור (מימן=אלקטרון נוסף).

יון המימן (H^-) עובר מחומר אחד לאחר ותוך כדי כך המבנה שלו



בנשימה תאית החמצן מקבל אלקטרון מה- $NADH$ ומשתחררת אנרגיה. NAD^+ הוא תוצר-לוואי ביצירת-ATP.



נשימה תאית:

משחררת את האנרגיה האצורה במולקולת גלוקוז עתירת האנרגיה. היא מפורקת במספר שלבים כך שהאנרגיה משתחררת מן הגלוקוז בהדרגה (כ-20 תרכובות ביניים) בכדי ליצור ATP רבים ולא רק אחד.

Gluconeogenesis: אם כמות הגלוקוז בתא אינה מספיקה לנשימה, שומנים וחומרים אחרים מתפרקים ליצירת גלוקוז (למשל במהלך מאמץ גופני, כאשר נדרשת אספקה מהירה של חמצן).

מיקום תהליכי הנשימה:

אוקריוטים		פרוקריוטים (אין אברונים)
גליקוליזה	ציטופלסמה	ציטופלסמה
	ציטופלסמה	ציטופלסמה
תסיסה	מטריקס של המיטוכונדריה	ממברנת הפלסמה
	מטריקס של המיטוכונדריה	ציטופלסמה
חמצון פירובט	ממברנה פנימית של המיטוכונדריה	ממברנת הפלסמה
	ממברנה פנימית של המיטוכונדריה	ממברנת הפלסמה
מעגל החומצה הציטרית		
שרשרת מעבר אלקטרונים		

גליקוליזה- פירוט השלבים:

מסלול ביוכימי הכולל 10 ריאקציות שכל אחת מהן מתווכת ע"י אנזים. משותפת לכל צורות הנשימה. השקעה: 1 גלוקוז, 2 ATP. תוצרים: 2 פירובט, $2 \text{ NADH} + \text{H}^+$ ו-4 ATP (כלומר 2 נטו כי השקענו 2).

תיאור התהליך:

בריאקציה הראשונה של הגליקוליזה יש השקעה של **מולקולות ATP** לקבלת המולקולה- **גלוקוז-6-פוספט** (התקבל מהפיכת ה-ATP שהושקע ל-ADP).

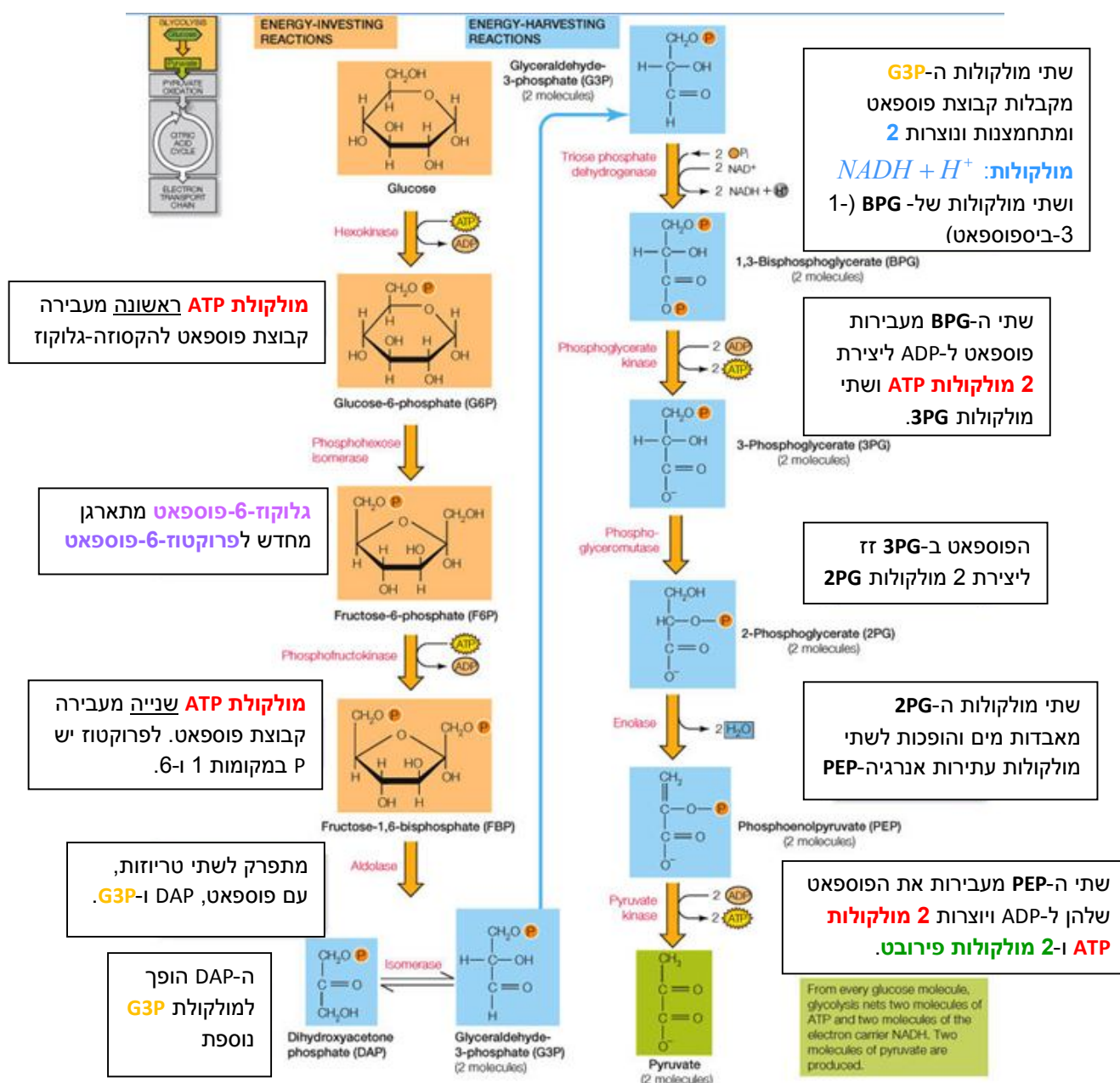
בהמשך התהליך הגלוקוז עובר "סידור מחדש" ליצירת מולקולת **פרוקטוז-6-פוספט**.

מולקולות ATP שנייה מושקעת ומתקבל **פרוקטוז-6-1-6-בי-פוספט** (P במקומות 1 ו-6).

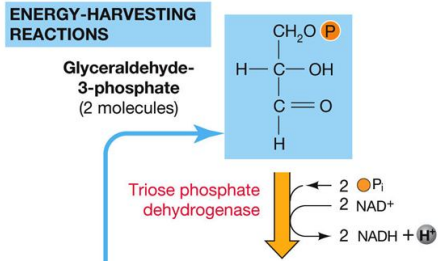
ההקסוזה מתפרקת לשתי טריזות, כל אחת מהן מכילה פוספט אחד.

כל טריז פוספט עובר חמצון ומוסר אלקטרון ל- NADH . בתהליך זה נכנס פוספט פנימה ללא השקעת ATP (נכנס כתוצאה מהריאקציה). מריאקציה אקסרגונית זו משתחררת אנרגיה המשמשת ליצירת **2 מולקולות ATP** ו-**2 מולקולות פירובט**.

לכאורה, נראה כאילו לא הרווחנו כלום, אבל התהליך יוצר 4 מולקולות ATP בהפיכה של שתי מולקולות ה-ADP ל-ATP באמצעות חיבור של קבוצת פוספט.



האנזימים בתהליך:

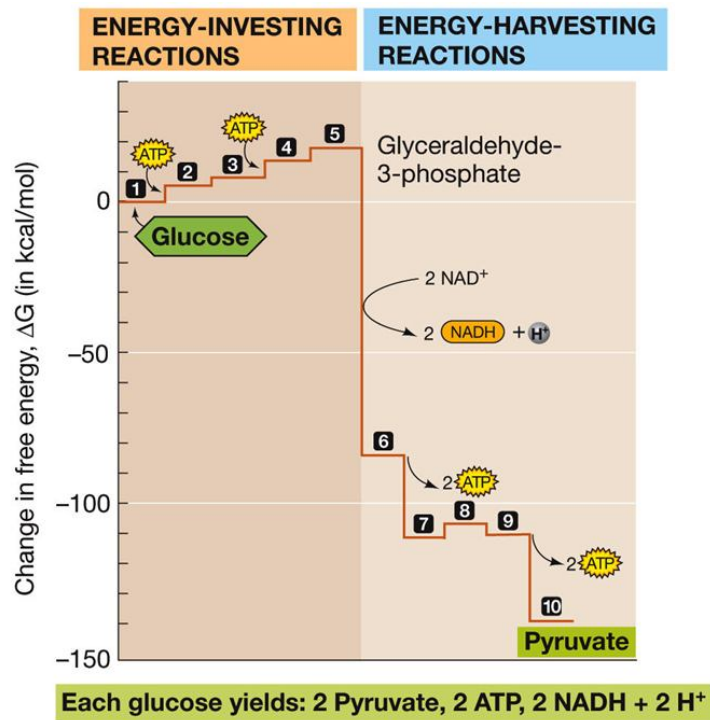


דהידרוגנאז: הופך (מחזר) NAD^+ ל- NADH . הקואנזים NAD נמצא באתר הפעיל שלו והטריוז-פוספאט הוא הסובסטרט שלו.

קינאז: אנזים שמפרק ומעביר קבוצת פוספאט מ- ATP לסובסטרט אחר.

Substrate Level Phosphorylation: התגובה בה קבוצת פוספאט עוברת ל- ADP ליצירת ATP .

שינוי ברמות האנרגיה בגליקוליזה:

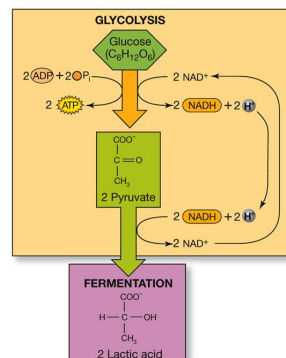
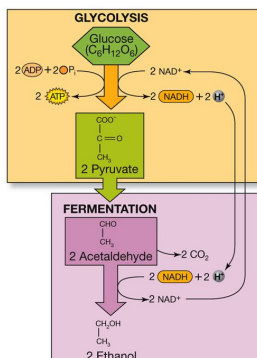


תסיסה (בתנאים אנאירוביים):

הפירובט מחוזר (מקבל אלקטרון) ע"י NADH (שלב זה נועד למחזור ה- NAD^+ ולא נוצר בו ATP).

תסיסה לקטית: מתרחשת במיקרואורגניזמים ובתאי שריר כאשר הגוף צריך אספקת אנרגיה מיידי. תוצרים: חומצה לקטית.

תסיסה כהלית: מתרחשת בשמרים ובחלק מהתאים הצמחיים. תוצרים: CO_2 וכוהל.



מעגל החומצה הצטריית (בנוכחות חמצן):

תהליך זה יש לכפול ב-2 כי מכל גלוקוז נוצרות שתי מולקולות פירווט.

חמצון פירווט:

החומצה הפירובית מומרת לאצטיל-CoA. NAD מומר ל-NADH תוך שחרור CO_2 .

מעגל קרבס:

תוצרים: 2 ATP, 8 $NADH + H^+$ ו-2 $FADH_2$.

מתחיל באצטיל-CoA ומסתיים ב-Oxaloacetate שמגיב עם האצטיל-CoA הבא. במהלך המעגל 2 הפחמנים של אצטיל-CoA משתחררים כ- CO_2 .

מעבירי האלקטרונים שחוזרו במהלך המעגל צריכים להיות מחומצנים כדי להשתתף במעגל הבא.

חשיבות המעגל היא פירוק תוצר הגליקוליזה באופן הדרגתי.

המעגל משחרר הרבה יותר אנרגיה מאשר תהליך הגליקוליזה.

סה"כ עד שלב זה: 1 מולקולה גלוקוז = 6 CO_2 , 4 ATP, 2 $FADH_2$, 10 $NADH + H^+$.

זרחון חמצוני:

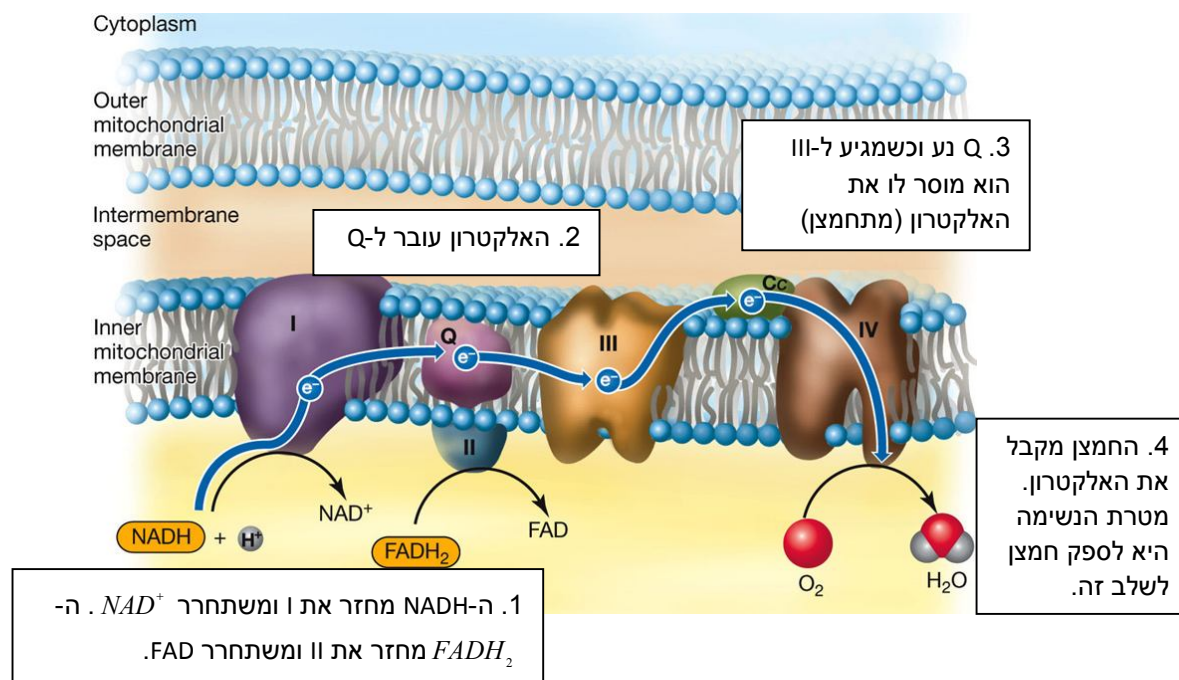
רוב ה-ATP שנוצר בנשימה, נוצר כן מה-NADH אך לא בשיטת הפוספורילציה אלא בשיטת ה-Oxidative phosphorylation. התגובה הינה: $NADH + H^+ + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow NAD^+ + H_2O$. זוהי תגובה אקסרגונית

המשחררת $\frac{KCal}{mole} = -52.4$, יותר מאשר ATP אחד יכול לאגור ולכן היא מתרחשת במספר שלבים שבכל אחד מהם נוצר ATP.

שרשרת מעבר האלקטרונים:

מיקום: הממברנה הפנימית במיטוכונדריה. כאן מתרחש רוב הייצור של ה-ATP. משתתפים בתהליך:

ציטוכרומ C – חלבון, Q – ליפיד, ועוד 4 חלבונים שנסמנם I, II, III, IV.

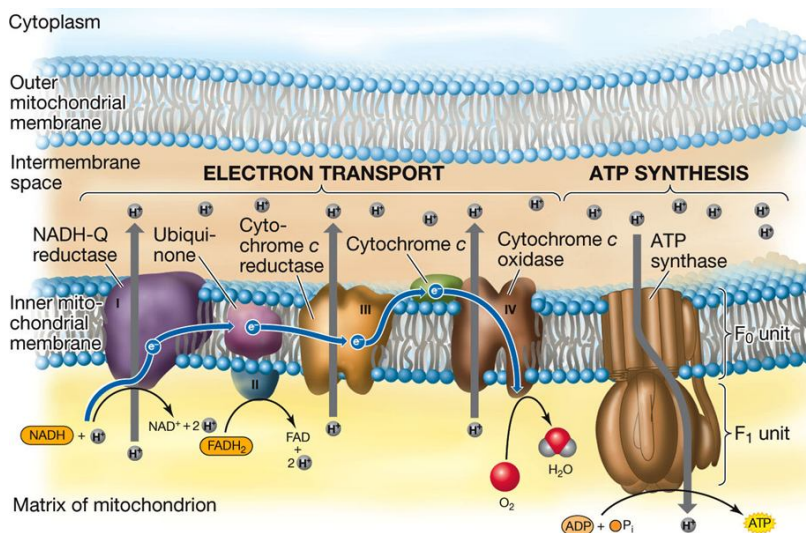


הזרימה של האלקטרונים היא עקב פוטנציאל החמצון-חיזור. לאחר כל מסירה, החלבון משתחרר ופנוי לקבל אלקטרון נוסף, לכן זו זרימה בשרשרת ולא מעבר רציף בלבד.

המנגנון הכימאוסמוטי לייצור ATP:

Chemiosmosis: צימוד הכוח הנובע מהפרש הריכוזים של יוני המימן ליצירת ATP.

פעולת שרשרת מעבר האלקטרונים גורמת למעבר פרוטונים בניגוד למפל הריכוזים שלהם (טרנספורט אקטיבי) מעבר לממברנה הפנימית של המיטוכונדריה למרחב הבין-ממברנלי. ולכן המבנים החלבוניים בשרשרת המעבר פועלים כמשאבות פרוטונים.



Proton Motive Force

כתוצאה מכך נוצר מפל ריכוזים של יוני מימן והפרש פוטנציאלים חשמלי בין הממברנה שהופכת לשלילית יותר מהמרחב הבין-ממברנלי. נוצר כוח המושך את הפרוטונים בחזרה, אשר לא יכולים לעבור בדיפוזיה פשוטה, אלא רק דרך תעלת פרוטונים מסוימת.

ATP Synthase: תעלת חלבונים שהפרוטונים חייבים לעבור דרכה בכדי לאזן את מפל הריכוזים. מעברם דרכה מצומד ליצירת ATP ביחידה F_1 הבולטת פנימה. יחידה F_0 מסתובבת וגורמת לסיבוב של

F_1 אך בקצב איטי יותר (ליצירת ATP לא מספיק מעבר פרוטון בודד). ובמהלכו נכנסים לתוכה ADP ו- P_i והם מתחברים זה לזה.

ניסויים:

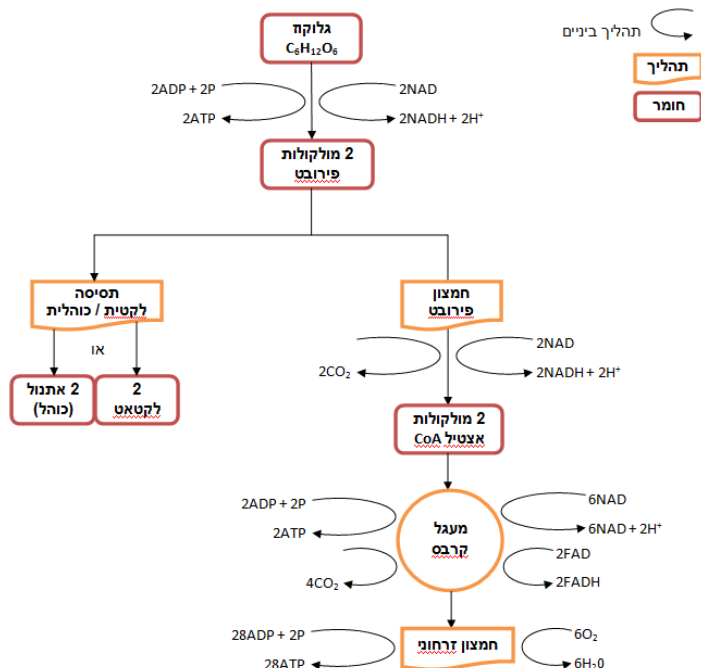
- **האם ATP נוצר עקב מפל יוני מימן או עקב שרשרת מעבר אלקטרונים:** מיטוכונדריה הוכנסה לתמיסה בעלת $pH = 8$ (בסיסית) ולאחר שה-pH הפנימי שלה הפך גם ל-8 היא הועברה לתמיסה בעלת $pH = 4$ (חומצית). כך נוצר מפל ריכוזים מלאכותי, ללא שרשרת מעבר אלקטרונים. מכיוון שעדיין נוצרו ATP הרי שהיווצרותו הייתה תלויה רק במפל היונים.
- **האם ATP Synthase אכן יוצר את ה-ATP:** משאבת פרוטונים הוחדרה לממברנה מלאכותית בכדי שתיצור מפל יונים אך ATP נוצר רק בממברנות המלאכותיות שהכילו גם ATP Synthase.

הפרת הצימוד:

ניתן להפריד את הצימוד של הפרש ריכוזי היונים עם יצירת ה-ATP ע"י החלפת החלבון ATP Synthase ואז האנרגיה שהייתה מושקעת ביצירתו משתחררת בצורת חום. חלבון חלופי כזה הוא thermogenin הקיים בתינוקות ובבע"ח בתרדמת חורף.

חלק מרעלני הנשימה גם מפריים את הצימוד הזה. הם בד"כ מונעים את היווצרות הפרוטון-מוטיב-פורס.

דוגמא: ציאניד נקשר לציטוכרום C ומונע את מעבר האלקטרונים כולו.

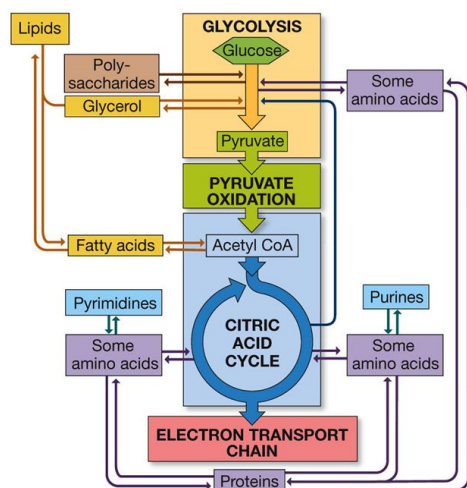


סיכום מחזור האנרגיה:

גליקוליזה + תסיסה: ATP 2.

גליקוליזה + נשימה תאית: 2
(גליקוליזה) + 2 (מעגל קרבס) +
34 (שרשרת מעבר האלקטרונים)
ATP. סה"כ: ATP 38.

הערה: תוצרי הלוואי בתהליך התסיסה הם הרבה יותר עתירי אנרגיה.



קשרים בין מסלולים מטבוליים:

בין מסלולים שונים מתרחשת החלפה של מולקולות:

1. החלפה קטבולית:

סוכרים- עוברים הידרוליזה לגלוקוז ונכנסים לגליקוליזה.

שומנים- גליצרול נהפך ל DAP (חומר ביניים בגליקוליזה), חומצות שומניות נהפכות לאצטיל-CoA.

חלבונים- עוברים הידרוליזה לחומצות אמינו, המזינות את מעגל קרבס והגליקוליזה בנקודות שונות.

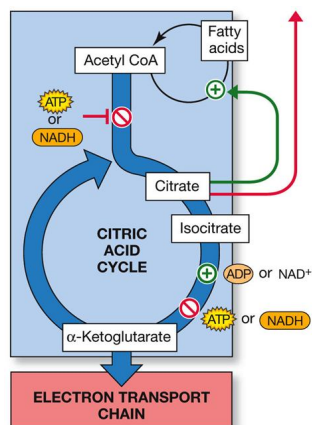
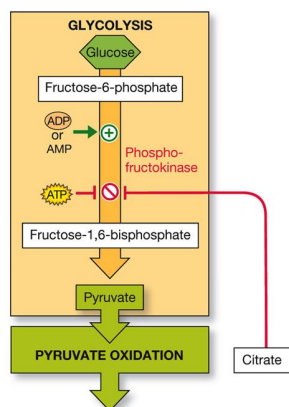
2. החלפות אנאבוליות:

Gluconeogenesis - יצירת גלוקוז מחומרי הביניים של מעגל קרבס ושל הגליקוליזה.

בקרה:

מסלולים מטבוליים מפוקחים ע"י אנזימים אלוסטריים, באמצעות negative/positive feedback.

דוגמא: הצטברות ATP גורמת להפעלת מעכב אלוסטרי בשלב הגליקוליזה ובשלב מעגל קרבס. (תפקיד המשוב הוא בין היתר לוודא שלא מתבזבזת אנרגיה לחינם, כלומר, שלא מייצרים ATP שלא יהיה לו שימוש ולכן הייצור שלו מעוכב).

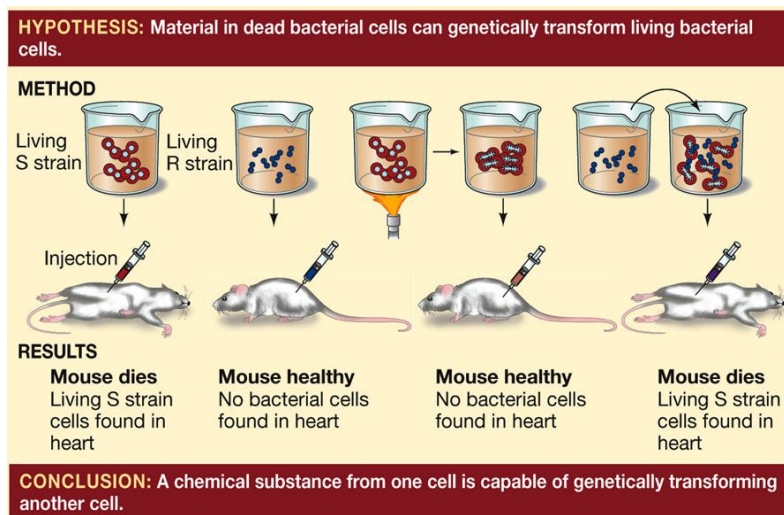


DNA ותפקידו בתורשה

גילוי ה-DNA כחומר הגנטי:

בתחילה סברו כי החלבונים הם האחראים לתורשה אך במאה ה-20, מספר ניסויים הוכיחו כי מולקולת ה-DNA היא האחראית על העברת המידע התורשתי.

הניסוי של גריפית':



1. הזריקו לעכבר בקטריה מזן S שהרגה אותו. הזריקו לעכבר בקטריה מזן R שלא הרגה אותו.

2. לאחר שהוכחה בשלב הראשון השפעת הבקטריות הללו על עכברים, הומתו הבקטריות S ע"י חימום והוזרקו לעכבר, התוצאה הייתה שהוא חי.

3. הזריקו לעכבר בקטריות מסוג R חיות יחד עם בקטריות S מתות, העכבר מת.

בבדיקה של העכבר לאחר המוות התגלו בקטריות S חיות בגופו.

מסקנות:

- **Transforming Principle:** בקטריות מסוג R עברו טרנספורמציה עקב נוכחות חומר מסוים בעל מידע גנטי שהעביר להן את התכונות האלימות.
- DNA בניגוד לחלבון, לא ניזוק מהחימום (שנעשה ל-S) ולכן החומר התורשתי נמצא בו. ולא בחלבון.

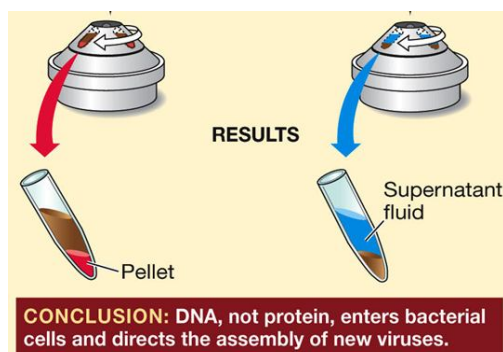
ניסוי לדיהוי הגורם ל-transforming principle:

לקחו בקטריות S לאחר הרתחה והכניסו ל-3 מבחנות, בכל מבחנה אנזים המפרק חומר אחר: DNA, חלבון ו-RNA. הוסיפו לכל מבחנה בקטריות R ומצאו שרק במבחנה ובה אנזים המפרק DNA בקטריות R לא נהיו אלימות.

מסקנה: רק האנזים DNase הרס את החומר התורשתי.

הניסוי של הרשי וצ'ייס:

בקטריופאג': וירוס התוקף בקטריות. בדקו מהו החומר שהוא מחדיר פנימה כדי לשכפל את עצמו. קבוצת וירוסים אחת גודלה באיזוטופ רדיואקטיבי של פוספט אשר השתלב ב-DNA.



קבוצת וירוסים שנייה גודלה באיזוטופ רדיואקטיבי של גופרית אשר השתלב בחלבונים.

הוסיפו פעם קבוצה אחת ופעם את הקבוצה השנייה לבקטריות במבחנה.

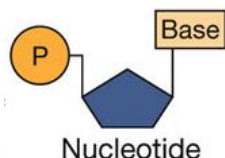
לאחר זמן קצר הועברו התמיסות לבלנדר שהפריד בין הבקטריות לשאריות הוירוס.

ואחריו לצנטריפוגה כאשר במבחנה אחת היה פוספט רדיואקטיבי שהגיע מה-DNA ובשנייה לא היה גופרית רדיואקטיבית.

מסקנה: ה-DNA הוחדר לתוך הבקטריה ואילו החלבונים נותרו בחוץ.

רוב ה- ^{32}P (פוספט) נמצא בחלק הכבד: בבקטריה

רוב ה- ^{35}S (גופרית) נמצא בנוזל: בוירוס

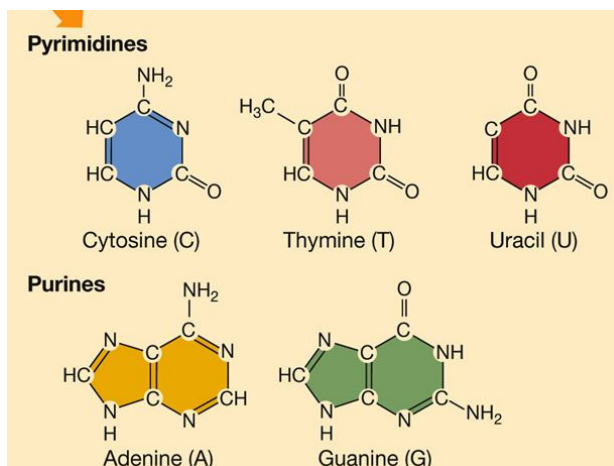


מבנה ה-DNA:

ה-DNA הוא פולימר של נוקליאוטידים. סדר הנוקליאוטידים מקודד את המידע הגנטי. נוקליאוטיד: ריבוז (5 פחמנים) או דאוקסי-ריבוז שאליו מחוברת קבוצת פוספט ובסיס. בסיסים:

פורינים: A-אדינן, G-גואנין

פירימידינים: T-טימין (ב-RNA אוראציל), C-ציטוזין.



כלל Chargaff: כמות הפורינים שווה תמיד לכמות הפירימידינים. כמות A = כמות T, כמות C = כמות G.

החיבור הינו תמיד- מולקולה קצרה (פירימידין) מול מולקולה ארוכה (פורין).

מבנה הסליל הכפול:

את המבנה הסלילי גילתה ע"י קריסטלוגרפיה רוזלין פרנקלין. ווטסון וקריק הוסיפו על כך שבכדי לשמור על היציבות הסליל חייב להיות כפול ואנטי-מקבילי. הבסיסים ניצבים למישור השרשרת. המודל של ווטסון וקריק אושר תוך זמן קצר בסדרת ניסויים שהוכיחו את המודל.

זיווג בסיסים: A-T: שני קשרי מימן.

C-G: שלושה קשרי מימן (פירוקם מצריך יותר אנרגיה).

קצוות:

קצה 5'- הקצה המכיל P (במקום-5).

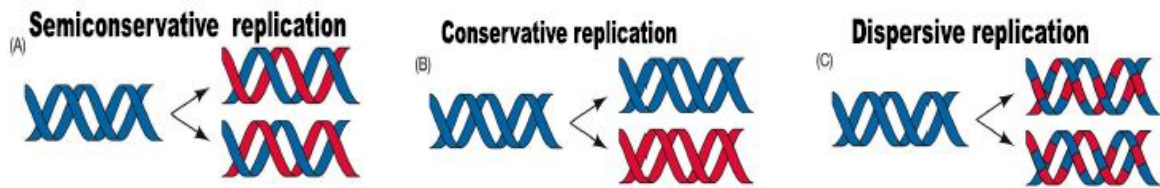
קצה 3'- הקצה המכיל דיאוקסיריבוז (במקום לא מכיל פוספט אלא OH- הידרוקסיל).

חיוניות המבנה לתפקיד:

1. החומר הגנטי צריך לאפשר לאורגניזם לשמור את המידע הגנטי.
2. החומר הגנטי צריך להיות נתון לשיוניים קבועים או מוטציות בתוכנו. שינוי קל ברצף הנוקליאוטידים משנה את ה-DNA.
3. החומר הגנטי צריך להיות משוכפל במהלך חלוקת התא. המבנה הדו-גדילי וזיווג הבסיסים מאפשרים זאת.
4. החומר הגנטי חייב להיות מבוסס כפונטיפ, מאפיין זה מתמלא ע"י תהליכים שעובר ה-DNA.

שכפול ה-DNA:

ה-DNA הינו תבנית ליצירת DNA חדש. היו 3 היפותזות לגבי אופן שכפול ה-DNA:



ניסוי מסלסון ושטהל:

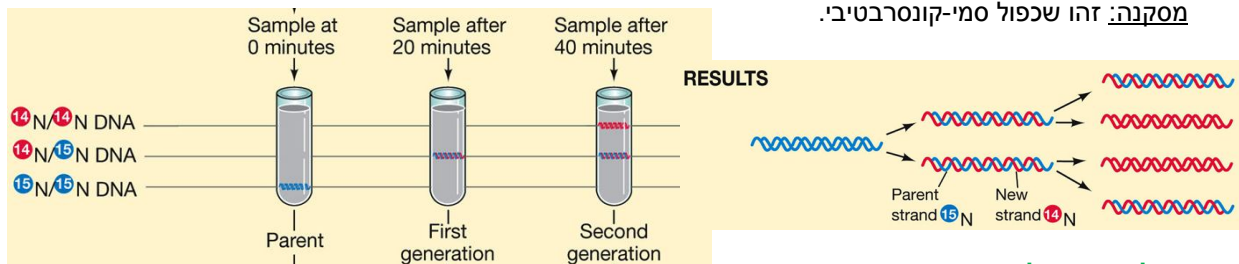
במבחנה הוכנס DNA המכיל חנקן כבד והמהווה תבנית לשכפול, האנזים המשכפל DNA-פולימראז והבסיסים שמהם ייבנה הגדיל החדש. נתנו ל DNA-פולימראז זמן ליצור גדילים חדשים ואז שיקעו את ה-DNA במבחנה, כך שהוא ישקע לפי כובדו.

תוצאות הניסוי:

דור ראשון: כל גדיל כחול הרכיב מהבסיסים האדומים גדיל משלים שמשקלם ביחד ממוצע.

דור שני: כל גדיל כחול הרכיב שוב מבסיסים אדומים גדיל שמשקלו ממוצע, אך שני הגדילים האדומים מהדור הקודם הרכיבו גדיל תואם אדום גם הוא שמשקלו קטן יותר.

מסקנה: זהו שכפול סמי-קונסרבטיבי.

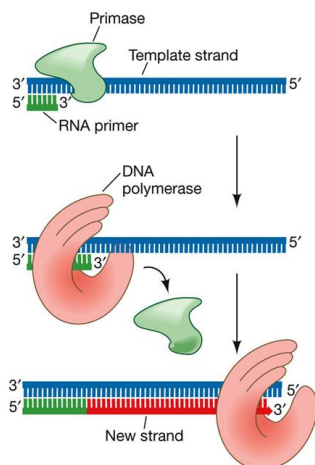


תהליך השכפול:

פתיחת הסליל הכפול:

- האנזים DNA-הליקאז פותח את סלילי ה-DNA. הוא משתמש לשם כך באנרגיה המופקת מהידרוליזה של-ATP כדי לפתוח את הקשרים המימניים בין הגדילים.
 - בכדי שהסלילים לא יתחברו מחדש, מתחברים לכל סליל לכל אורכו Single Strand DNA binding proteins שהינם חלבונים.
- הערה: בחיידק בו ה-DNA הוא מעגלי וקטן יש נקודת התחלה אחת ובסוף התהליך יש שני מעגלים. בכרומוזומים גדולים ישנן מספר נקודות התחלה והשכפול מתחיל בזמנית בכולן כדי ליצור גדיל אחד.

הארכת הגדילים:



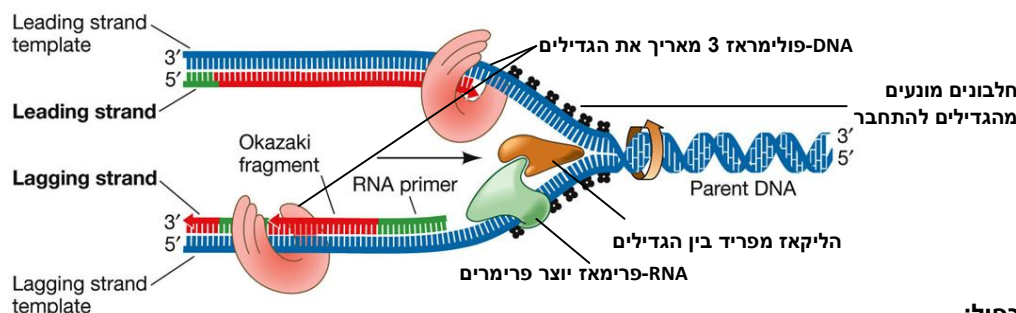
לכל הכרומוזומים יש לפחות רצף נוקליאוטידים אחד המשמש כסימון לנקודת התחלת השכפול - origin of replication. ה-DNA משוכפל משני הגדילים מנקודת התחלה זו במזלגות שכפול. כל אחד משני הגדילים משמש תבנית לגדיל חדש הנבנה ע"י זיווג בסיסים.

- ה-DNA-פולימראז 3 זקוק לפרימר כדי להתחיל. הפרימאז מצרף כמה נוקליאוטידים של RNA ביחד וכך יוצר RNA Primer. שקצה ה-3' שלו מכיל קבוצת הידרוקסיל OH.
- ה-DNA פולימראז-3 מקיף את ה-DNA ומאריך את השרשרת של הגדיל החדש, מצמיד את הנוקליאוטידים זה לזה בקצה 3' שלהם.
 - הגדילים נבנים מקצה 5' לקצה 3', 5' הוא הקצה הסגור ולקצה 3' ניתן להוסיף נוקליאוטידים.

- האנזים מחבר נוקליאוטיד עם 3 פוספטים - אחת מקבוצות הפוספט נקשרת לקבוצה הקרובוכסלית בנוקליאוטיד הקודם בשרשרת ולאחר החיבור לגדיל 2 הפוספטים המיותרים יתפרקו תוך כדי שחרור אנרגיה שתשמש ליצירת הקשר הקוולנטי של הנוקליאוטיד לגדיל.

leading & lagging strand

- המולקולה היא אנטי-פרלית ולכן סינתזת אחד הגדילים היא בכיוון פתיחת הסליל- **leading strand** והשני בכיוון ההפוך לפתיחת הסליל- **lagging strand**.
- הבעיה בשכפול ה-lagging נפתרת ע"י כך שהפרימאז מוסיף פרימרים רבים והפולימראז נע לאחור לאורך הגדיל ומוסיף נוקליאוטידים עד שהוא מגיע לפרימיר הקודם, שם הוא מפסיק וחוזר אל נקודת הפיצול.



סיום השכפול

- DNA-פולימראז מחליף את הבסיסים שב-RNA Primer בבסיסים של DNA.
- בגדיל המאחר ה-DNA-ליגאז מחבר את מקטעי אוקזקי זה לזה.

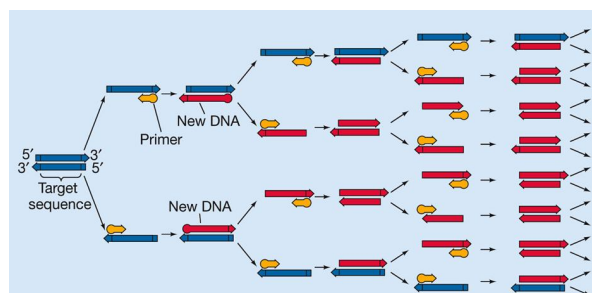
הגהה ותיקון

1. הגהה במהלך השכפול: לאחר צירוף נוקליאוטיד חדש לגדיל, אנזימי ה-DNA-פולימראז מבצעים הגהה כדי לזהות חוסר התאמה בזיווג בסיסים. בעת גילוי, מוסר ומוסף הבסיס הנכון בסיכוי גבוה הרבה יותר שכן זהו הניסיון השני.
2. תיקון לאחר סיום השכפול: הגהה נוספת למציאת אי-התאמה בזיווג בסיסים, והחלפת הבסיס בגדיל החדש.
3. תיקון במהלך חיי התא: אנזימים הסורקים את ה-DNA וכאשר הם מוצאים בסיסים לא מתאימים, בסיסים שניזוקו או מקום בו לגדיל אחד יותר בסיסים מלאחר האנזימים חותכים את הקטע הפגום בגדיל ו-DNA-פולימראז וליגאז משלימים את הגדיל ומאחים אותו.

Polymerase Chain Reaction – PCR

שיטה שבאמצעותה ניתן לשכפל הרבה DNA במעבדה. משמש במקרים בהם ישנה דגימה קטנה של DNA.

- ה-DNA מחומם ל- 90°C בכדי שיעבור דנטורציה והגדילים יפתחו. הם לא מתחברים מחדש מכיוון שלאורך כל התהליך הטמפרטורה נותרת גבוהה מידי.
- מוסיפים את ה-Primer (15-20 בסיסי RNA או DNA שיוצר במעבדה) של הרצף אותו רוצים לשכפל והמערכת מקוררת (ל- 50°C) בכדי שהפרימרים יתחברו לרצף. אלה שני פרימרים שונים, אחד לכל גדיל של DNA.
- מוסיפים נוקליאוטידים (נוקליאוטיד עם 3 פוספטים כדי לספק אנרגיה לחיבור) וגם אנזימי DNA-פולימראז מיוחד- taq polymerase שמקורו בחיידקים המצויים במעינות חמים שם הטמפרטורה גבוהה מאוד.



- האנזים יוצר עותקים חדשים מגדילי ה-DNA.
- חוזרים על התהליך ע"י סדרה של חימום-קירור-חימום-קירור וכך כמות ה-DNA גדלה אקספוננציאלית.

מהגן לחלבון – שעתוק ותרגום

הדוגמה המרכזית של הביולוגיה המולקולרית:

כל התאים בגוף מכילים את אותו ה-DNA. השוני ביניהם נוצר עקב ביטוי שונה של גנים ברקמות השונות.

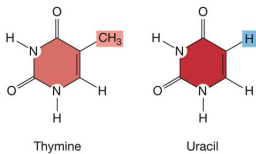
(רק כ-5% מהגנים באים לידי ביטוי ברקמה מסוימת).

הדוגמה המרכזית טוענת שכיוון זרימת המידע הוא חד-כיווני מ-DNA ל-RNA לחלבון.



יצאי-דופן הם וירוסים שחלקם מכילים את הגנום שלהם כ-RNA ולא כ-DNA. יש כאלה המשעתקים את ה-RNA ישירות ל-RNA בעוד אחרים, רטרו-וירוסים, משעתקים קודם ל-DNA ורק אז ל-RNA (Reverse Transcription).

RNA (Ribonucleic Acid):



גדיל יחיד (ולא סליל כפול) ולכן יכול להתקפל למבנה מרחבי ע"י צימוד זוגות. בנוי מהסוכר ריבוז (ולא דאוקסיריבוז). בנוי מהבסיסים AUCG (U-אורציל החליף את T). קיימים 3 סוגים שנוצרים בתהליך התעתוק:

1. שליח-mRNA נושא את המידע הגנטי מהגרעין לציטופלסמה.
2. מוביל-tRNA מוביל את הבסיסים לריבוזום.
3. ריבוזומלי-rRNA ממנו בנויים הריבוזומים.

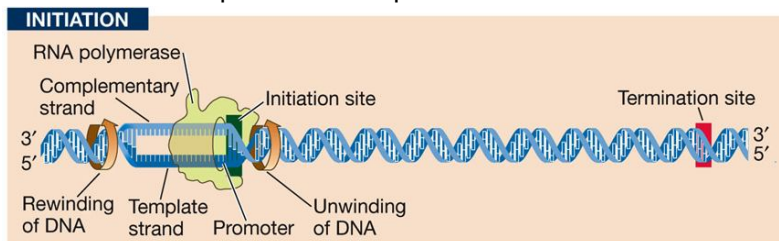
תעתוק DNA ל-mRNA (transcription):

העברת מידע מן ה-DNA ליצירת RNA. בכל תעתוק מועבר מידע מגדיל אחד בלבד. בשכפול DNA שני הגדילים מופרדים לחלוטין בעוד שבתעתוק הפתיחה של הגדילים היא מקומית לאתר התעתוק.

שלבי התהליך:

1. **Initiation:** לפני תחילת הגן ישנו פרומוטור-אזור ב-DNA המשמש כמקום היקשרות ראשון ל-RNA-פולימראז. הפרומוטור קובע איזה גדיל ישועתק, היכן השעתוק יתחיל ולאיזה כיוון הוא יבוצע על-פני הגדיל. לכל גן יש לפחות פרומוטור אחד. חלק מכל פרומוטור הוא ה-Initiation Site ובו מתחיל התעתוק.

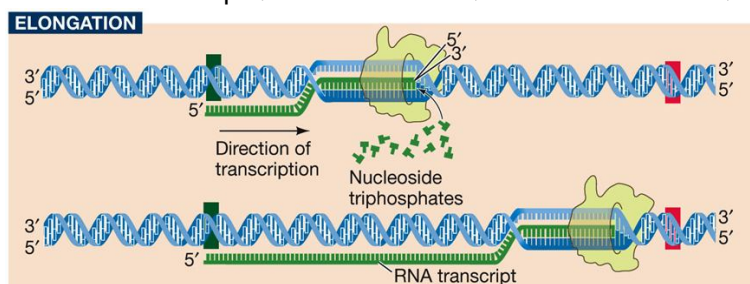
הערה: למרות שלכל גן יש לפחות פרומוטור אחד הם לא בהכרח זהים. חלקם יעילים יותר בקשירת האנזים.



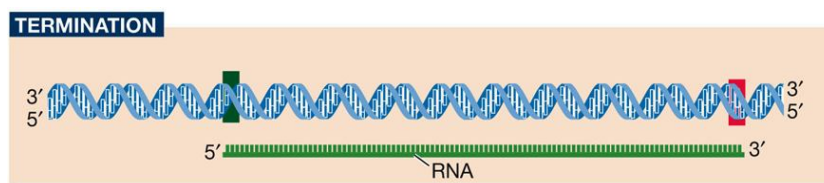
באאוקריוטים האנזים לא יכול להיקשר לפרומוטור ישירות, הוא זקוק לחלבונים: transcription factors שיקשרו לשם תחילה וייצרו: transcription initiation complex.

2. **Elongation:** ה-RNA-פולימראז פותח קטע בן כ-10 בסיסים ומתקדם מכיוון 3' ל-5'. כך שגדיל ה-mRNA נבנה מ'5 ל-3'. ה-mRNA הנוצר מכיל את רצף הנוקליאוטידים המשלים, כלומר הוא זהה לגדיל ההפוך שאינו משועתק.

האנזים ה-RNA-פולימראז אינו מתקן טעויות כמו ה-DNA-פולימראז לכן בממוצע כל כמה עשרות אלפי עד מאות אלפי בסיסים יש טעות. אבל היא אינה משמעותית מפני שנוצרים עותקים רבים של ה-mRNA.



3. **Termination**: רצף DNA - **Termination site**, המורה לאנזים להפסיק את התהליך התעתוק ולאחר-מכן נכנס לפעולה מגנון ניתוק המפריד את ה-mRNA מה-DNA ומהאנזים.



הערה: באאוקריוטים ה-RNA הנוצר הוא pre-mRNA אשר הוא ארוך יותר מה-mRNA הסופי אשר יתורגם לחלבון, והוא צריך לעבור תהליך עיבוד נוסף (פירוס על-כך בהמשך).

תרגום RNA לחלבון (translation):

הקוד הגנטי:

הקוד הגנטי הוא הקובע אילו חומצות אמינו ישמשו לבניית החלבון. הקידוד של החומצה האמינית זהה בפרוקריוטים ובאאוקריוטים, כלומר הוא עתיק מאוד מבחינה אבולוציונית (למעט כמה יוצאי-דופן כמו המיטוכונדריה וכלורופלסטים).

קודון (Codon): רצף בן 3 בסיסים המקודד חומצה אמינית מסוימת.

Start Codon: הרצף AUG (מתינן) המסמן את המיקום להתחלת התרגום. כל החלבונים נבנים עם מתינן בהתחלה אך לעיתים הוא מוסר ולכן לא כולם מכילים אותו בפועל.

Stop Codon: UAA, UAG, UGA, אינם מקודדים לחלבון אלא עוצרים את התרגום ואז החלבון גמור ומשוחרר מהריבזום.

		Second letter				
		U	C	A	G	
First letter	U	UUU Phenyl-alanine UUC UUA Leucine UUG	UCU Serine UCC UCA UCG	UAU Tyrosine UAC UAA Stop codon UAG Stop codon	UGU Cysteine UGC UGA Stop codon UGG Tryptophan	U C A G
	C	CUU Leucine CUC CUA CUG	CCU Proline CCC CCA CCG	CAU Histidine CAC CAA Glutamine CAG	CGU Arginine CGC CGA CGG	U C A G
	A	AUU Isoleucine AUC AUA AUG Methionine; start codon	ACU Threonine ACC ACA ACG	AAU Asparagine AAC AAA Lysine AAG	AGU Serine AGC AGA Arginine AGG	U C A G
	G	GUU Valine GUC GUA GUG	GCU Alanine GCC GCA GCG	GAU Aspartic acid GAC GAA Glutamic acid GAG	GGU Glycine GGC GGA GGG	U C A G

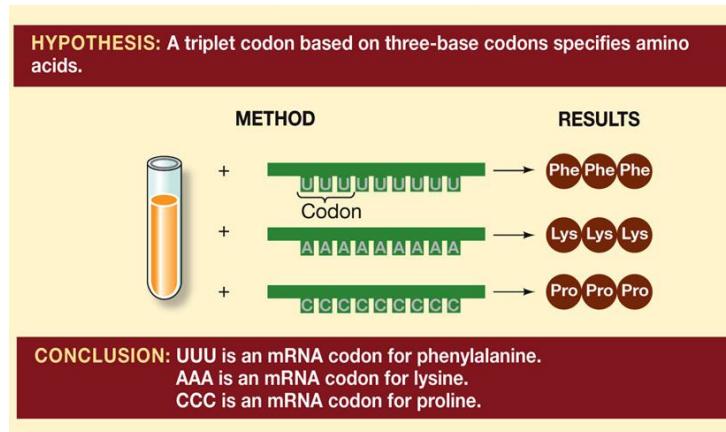
היתירות (redundancy) שבגנום: רוב חומצות האמינו מקודדות ע"י יותר מקודון אחד. לכן לא כל מוטציה היא הרסנית (לפעמים הקוד משתנה אך החלבון נותר זהה, בעיקר כאשר האות השלישית בקודון משתנה).

קודון מכיל 3 בסיסים שכל אחד מהם יכול להכיל אחד מ-4 הבסיסים כלומר ייתכנו $4^3 = 64$ צירופים. ישנם 3 קודוני סיום ולכן 20 חומצות האמינו מקודדות ע"י 61 קודונים.

כל קודון מקודד רק חומצה אמינית אחת- לא אמביוולנטי.

פענוח הקוד הגנטי:

היה ידוע כי ישנן 20 חומצות אמינו וכי יש 4 חומצות גרעין ולכן הסיקו שהאורך המינימאלי של קודון הוא-3 (כי $4^2 = 16$, לא מספיק לקידוד 20 חומצות אמינו). בכדי לפענח אילו צירופים מייצרים אלו חומצות אמינו יצרו באופן מלאכותי mRNA המכיל את רצף הבסיסים הנבדק, הוסיפו לו בסיסים, ATP ו-RNA-פולימראז ובדקו אילו חומצות אמינו נוצרות בכל פעם.



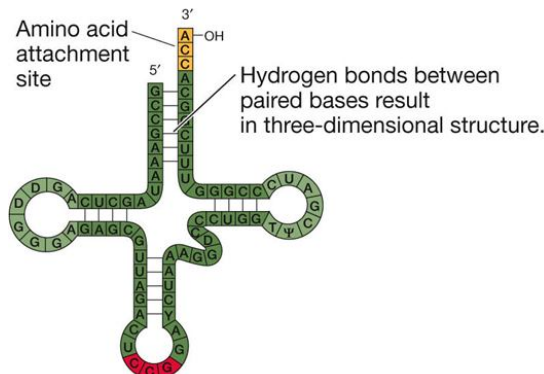
tRNA (Transport RNA):

הוא נושא את החומצה האמינית אל הריבוזום, מתחבר אליו ומחבר אותה אל החלבון המתורגם.

כל tRNA נקשר לחומצה אמינית ספציפית ומכיר קודון ספציפי ב-mRNA.

המולקולה בנויה מ-75-80 נוקליאוטידים במבנה תלת-מימדי שנוצר בעזרת קשרי מימן בין בסיסיו.

כל tRNA מכיל בקצה 3' אתר קישור קוולנטי לחומצה אמינית, באמצע המולקולה יש אתר שנקרא **אנטי קודון** המורכב מ-3 בסיסים ומתאים בזיווג בסיסים לרצף ב-mRNA.



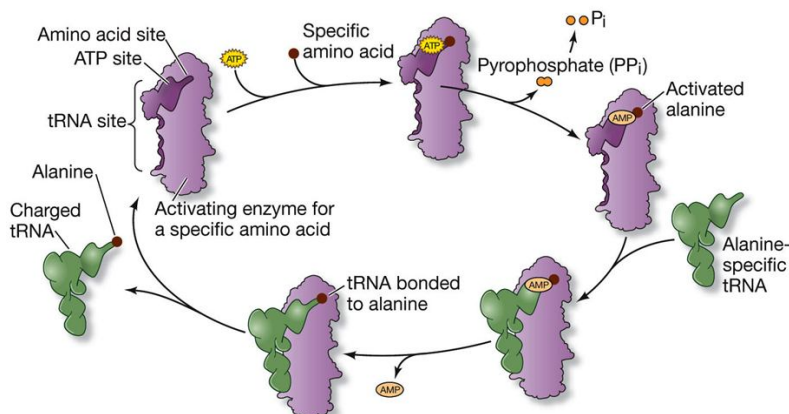
Wobble: בחלק מחומצות האמינו אין התחשבות באות השלישית של הקודון, דוגמא: GCA, GCC, GCU מזוהים שלושתם ע"י אותו tRNA. התופעה אינה מתרחשת בכל המקרים אך היא מאפשרת יצירה של פחות tRNA (ישנם 40 ולא 61 כצפוי).

קשירת חומצה אמינית ל-tRNA:

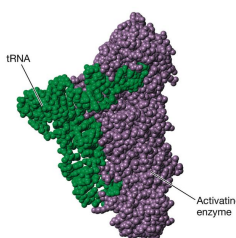
החומצה האמינית מתחברת לקצה 3' (בצהוב) שם תמיד מופיע הרצף CCA. **בשני שלבים:**

1. אל האנזים מתחברת חומצה אמינית ו-ATP ההופך ל-AMP משוחרר תוך פליטת שני פוספטים.

2. החומצה האמינית מקושרת אל ה-tRNA בקשר עתיר אנרגיה אשר ישמש מאוחר יותר לקישור החומצה האמינית במהלך בניית החלבון. ואז האנזים משוחרר ופנוי לשימוש חוזר.



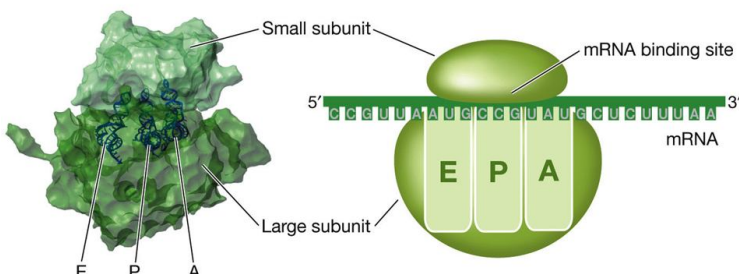
האנזים הוא **אמינו-אצטיל-tRNA-סינתאז**. הוא מכיל 3 אתרים פעילים: ל-ATP, לחומצה האמינית ול-tRNA המתאים לה. לכן, לכל חומצה אמינית ו-tRNA יש אנזים ספציפי.



בניסוי הוכח כי ביצירת החלבון, החלק המזוהה ע"י מערכת התרגום הוא tRNA ולא החומצה האמינית כך שבמקרה של טעות בפעולת האנזים וקשירת חומצה האמינית שגויה, החלבון ייוצר באופן שגוי.

ריבזום- rRNA:

לא ספציפי לייצור חלבון מסוים. בנוי משתי תת-יחידות (גדולה וקטנה) הקיימות באופן עצמאי זו מזו ובעת ייצור החלבון הן מתקרבות ומתחברות ע"י קשרים יוניים וכוחות משיכה הידרופוביים. כאשר אינם פעילים בתרגום, היחידות מצויות באופן נפרד.



באאוקריוטים תת-היחידה הגדולה מכילה שלש rRNA 45 חלבונים ותת-היחידה הקטנה מכילה rRNA אחד ו-33 חלבונים. הקשרים בין ה-rRNA לחלבונים הם קשרים יוניים.

תת-היחידה הגדולה (large subunit):

בעלת פעילות הדומה לפעילות אנזים (פפטידיל טרנספראז) כאשר המרכיב המזרז שבה הוא RNA ולא חלבון כמו בד"כ.

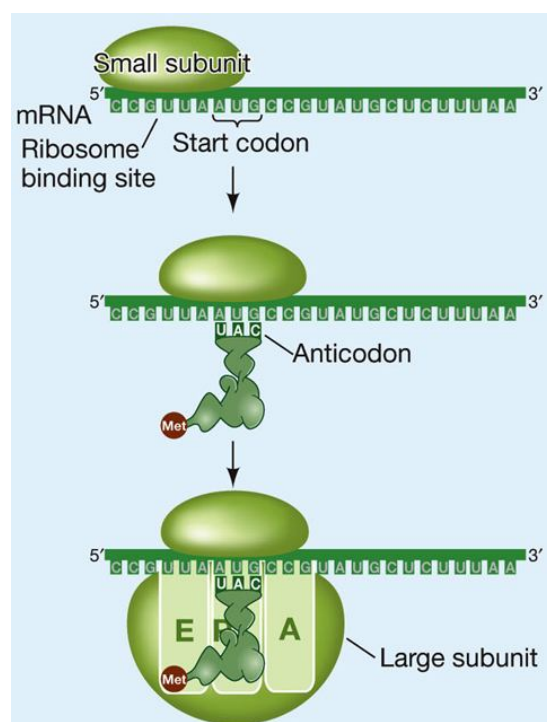
מכילה אתרי קישור:

- **T (transfer):** לכאן ה-tRNA מתחבר לראשונה בעזרת transfer factor (חלבון).
- **A (amino acid):** כאן נחשף הקודון של ה-mRNA ומתחבר אליו האנטיקודון שב-tRNA.
- **P (polypeptide):** שם ה-tRNA מוסיף את החומצה האמינית שהוא נושא אל שרשרת החלבון. מכאן משתרבב החוצה החלק הגמור של החלבון.
- **E (exit):** שם מצוי ה-tRNA הלא טעון לפני שחרורו מהריבזום.

תת-היחידה הקטנה (small subunit):

מוודאת שנוצרו קשרי מימן בין הבסיסים שבאנטיקודון של ה-tRNA לבסיסים שבקודון של ה-mRNA. אם לא נוצר קשר הרי שהאנטיקודון אינו מתאים וה-tRNA נדחה.

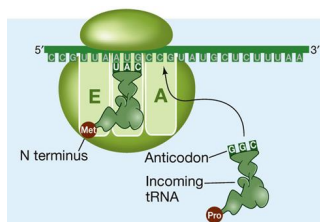
תהליך התרגום:



התרגום נעשה מקצה 5' של ה-mRNA לקצה 3' ויצירת החלבון נעשית מה-N Terminus ל-C Terminus. כלומר, החומצה האמינית האחרונה מקודדת לפי קודון העצירה שבקצה 3' והיא מתווספת ל-C Terminus שבחלבון.

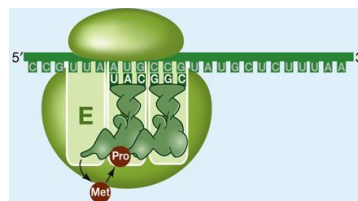
1. Initiation: tRNA הטעון במתיונין והיחידה הקטנה מתחברים (בקשרי מימן) ל-mRNA בעזרת Initiation factors ליצירת Initiation complex. היחידה הקטנה מתחברת לפני ה-start codon של ה-mRNA (ולכן הוא מתורגם וכל חלבון מתחיל במתיונין שלפעמים מוסר בסוף). אתר חיבור זה קרוי Shime-Dalgarno. לאחר קשירה זו מצטרפת תת היחידה הגדולה וה-tRNA עובר לאתר P.

2. Elongation: הצעדים הבאים חוזרים שוב ושוב בעזרת elongation factors (חלבונים) וכך מוארכת שרשרת החלבון.

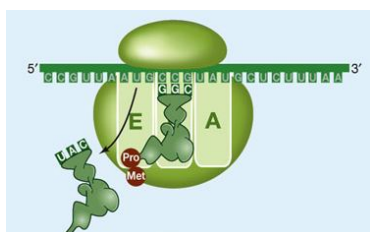


ה-tRNA של החומצה האמינית הבאה (לפי תבנית ה-mRNA) נכנס לאתר A.

GTP משמש לאנרגיה לקשירה של tRNA לאתר A בריבזום.

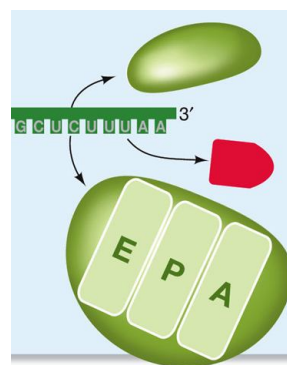
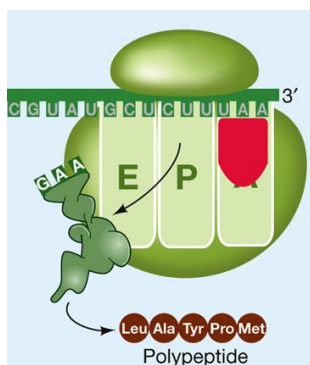
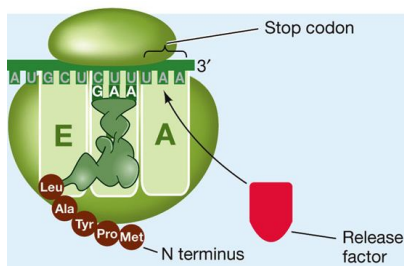


היחידה הגדולה מזרזת שתי תגובות: פרוק הקשר הקוולנטי בין ה-tRNA שבאתר P לחומצה האמינית שלו ויצירת קשר פפטידי בינה לבין חומצת האמינו המחוברת עדיין ל-tRNA שבאתר A.



כל השרשרת נעה כך שה-tRNA הקשור לחומצה אמינית הוא באתר P, וה-tRNA שהגיע לאתר E משוחרר מהריבזום ופנוי להתחבר לחומצה אמינית נוספת.

3. Termination: התרגום נפסק כאשר לאתר A נכנס stop codon. אל קודון העצירה מתחבר release factor הגורם להידרוליזה של הקשר בין שרשרת החלבון ל-tRNA שבאתר P.



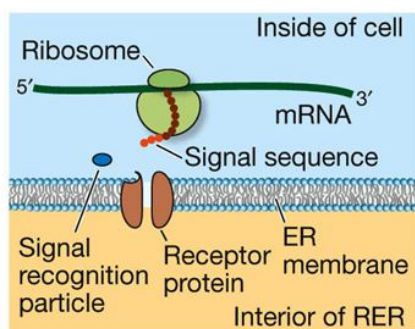
כמה ריבזומים יכולים לעבוד ביחד על-מנת לתרגם את אותו ה-mRNA ובכך הם ייצרו מספר עותקים לאותו החלבון. גדיל mRNA עם כמה ריבזומים נקרא: **polyribosome** או **polysome**.

הערה: בתאים הפרוקריוטים התרגום חל באותו המקום כמו התעתוק, אז ייתכן וה-mRNA יתורגם תוך כדי שהוא נוצר.

לאחר סיום התרגום:

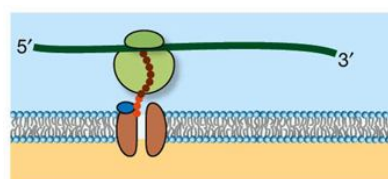
- סימנים כימיים בחלבון מכונים אותו ליעדו. החלבון לאחר שחרורו מתקפל ספונטאנית למבנהו המרחבי ע"פ רצף חומצות האמינו שלו. לחלבון ישנו **Signal sequence protein** - רצף בקצה ה-N-Terminus שיכול להכיל:
- סיים את התרגום והשתחרר לציטופלסמה. נשלח לאברוני התאים השונים בהתאם לתיוג כימי נוסף.
- סיים את התרגום, השתחרר וגם לER להמשיך סנתוז.

המבנה של ה-signal sequences מאפשר לחלבון להיקשר לחלבונים ספציפיים: **docking proteins** אשר יוצרים תעלות על הממברנה החיצונית של האברונים ואז החלבון יכול לעבור דרכן אל תוך האברון (ייתכן שבמהלך מעבר זה הקיפול המרחבי שלו יפתח חזרה למבנה הקווי בעזרת **Chaperonins**).

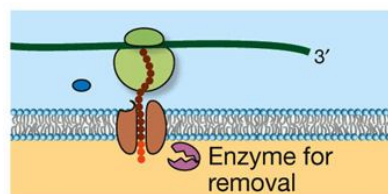
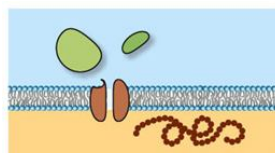
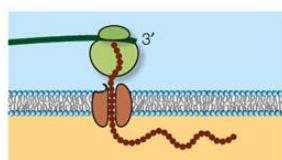


אם היעד הוא ה-ER: ה-signal sequence שעל החלבון נקשר ל-signal receptor particle עוד לפני סיום התרגום.

הריבזום מתחבר ל-receptor על ה-ER ושרשרת חומצות האמינו עוברת דרך התעלה. ואז אנזים מוריד את ה-signal sequence כי הוא סיים את תפקידו.

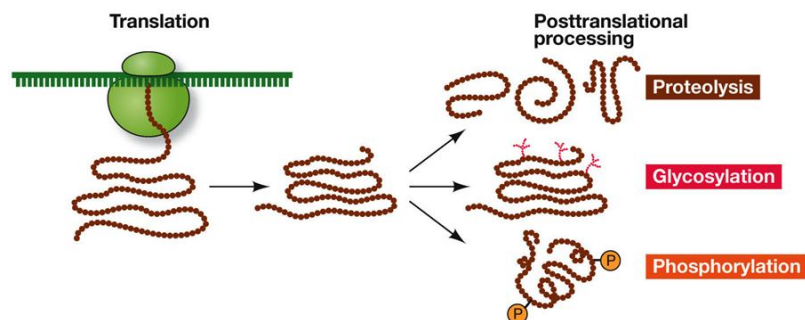


החלבון ממשיך להיות מסונתז תוך כדי כך (ממשיך להתארך). עד שלבסוף בתוך ה-ER החלבון מקבל את המבנה המרחבי שלו.



שינויים שעוברים על חלבון בגולג'י:

- **Glycosylation** - הוספת סוכר לחלבון ליצירת גליקופרוטאין שיעדו ממברנת הפלסמה, הליזוזום או הואקולה.
- **Proteolysis** - חלקים מהחלבון נחתכים ע"י פרוטאזות (כמו המתיונין מתחילתו).
- **פוספורילציה** - הוספת קבוצות פוספט ע"י קינאז. קבוצות אלו משנות את המבנה המרחבי של החלבון ולכן לפעמים דרושות לשם הפיכתו לפעיל.



מוטציות ב-DNA

מוטציה – שינוי שחל ברצף הנוקליאוטידים ב-DNA (או ב-RNA) ולכן בא לידי ביטוי בחלבון.

מוטציות סומטיות: בתאי הגוף. עוברות רק לתאי הבת.

Germ Line: בגמטות (תאי המין). עוברות לדור הבא של הצאצאים. אם המוטציה מעניקה יתרון לאורגניזם כלפי סביבתו, היא הופכת לנפוצה יותר.

מוטציות נקודתיות (Point Mutation):

שינוי בנוקליאוטיד אחד (הוספה, הסרה או החלפה). יכול לנבוע מטעות בהגה בעת השכפול/התעתוק או מגורמים סביבתיים.

- **Silent Mutation** – אינה באה לביטוי, החלבון שיקודד נשאר זהה, עקב היתירות שב-DNA.
- **Missense Mutation** – שינוי בחומצה האמינית הנוצרת.
- **Nonsense Mutation** – יצירת קודון סיום במקום בו הוא לא אמור להיות.
- **Frame Shift Mutations** – נוסף בסיס או הוסר בסיס אחד ולכן התרגום השתנה, יחוברו חומצות אמיניות מוטעות ויווצר חלבון שונה לחלוטין או עם מבנה מרחבי פגום.

מוטציות בכרומוזום (Chromosomal Mutations):

הסרה, שכפול או סידור מחדש של קטע DNA בתוך כרומוזום, העברת קטע DNA בין כרומוזומים או אפילו עותק עודף של כרומוזום שלם.

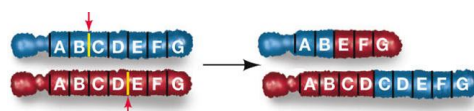
הומוזיגוט – שני הגנים מכילים מוטציה.

הטרוזיגוט – אחד מכיל מוטציה והשני לא. יש עותק אחד תקין ולכן ייתכן ולא יחול שינוי בתפקוד.

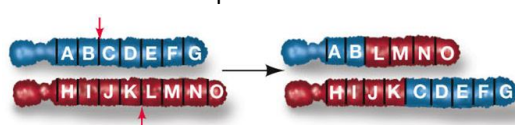
Deletions: הסרה של קטע. ההשפעה לא תראה אם הגן המושפע אינו מבטא או אם השינוי מוסווה ע"י אללים נורמאליים.



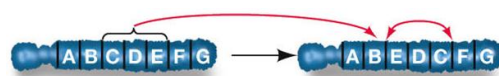
Duplications: כאשר כרומוזומים הומולוגיים נשברים ומתחברים מחדש עם שותפים לא נכונים.



Translocations: כאשר חלק מהכרומוזום נשבר ומהגר לכרומוזום אחר. המיזזה לא תתרחש אם תפגע ההתאמה של בני הזוג הכרומוזומיים. יכול לגרום ל-Duplications ו-Deletions.



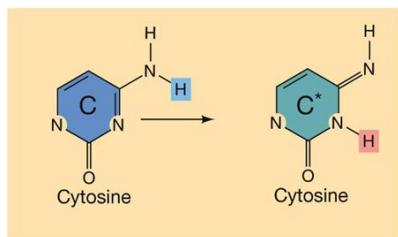
Inversions: כאשר כרומוזומים נשברים ומתחברים מחדש עם החלק הנכון, אך החלק שנשבר מתחבר הפוך.



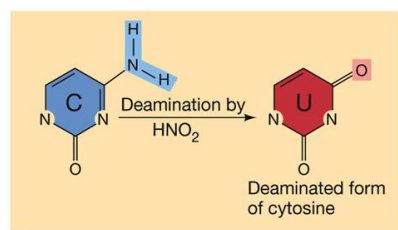
המקור למוטציות:

ספונטאניות (ללא גורם חיצוני):

- לנוקליאוטידים של ה-DNA יש תצורות הקרויות Tautomers. בתצורה הנדירה יותר, נוצרים קשרים בין בסיסים שאינם הזיוגים הנכונים.
- שינוי כימי הופך בסיס אחד לאחר.
- טעויות בתיקון והגהה של ה-DNA, חלק מהטעויות חמקו מהתיקון.
- מוטציות כרומוזומליות שמקורן במיזזה.



מוטציה מושרית:



- שינויים כימיים בבסיסים.
- הוספת קבוצות כימיות המונעות חיבור בסיסים.
- קרינת X מייצרת רדיקלים חופשיים הפעילים מאוד מבחינה כימית כך שהם משנים את הבסיסים ואת השלד הסוכרי שבכרומוזום והוא מאבד את צורתו.
- קרינת אולטרא סגול גורמת ליצירת קשרים קוולנטיים בין הבסיסים במקום קשרי מימן.

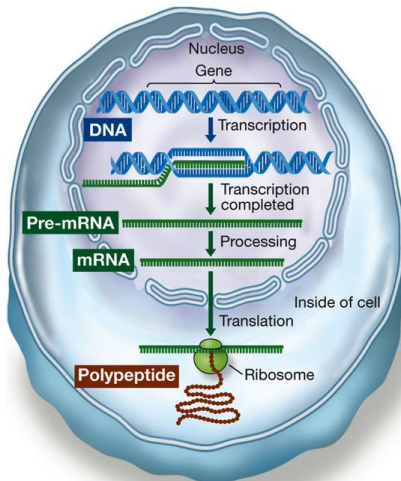
מוטציות משחקות תפקיד באבולוציה ליצירת מגוון גנטי.

הן יכולות לפגוע באורגניזם, להיות ניטרליות או אפילו לשפר את התאמת האורגניזם לסביבתו.

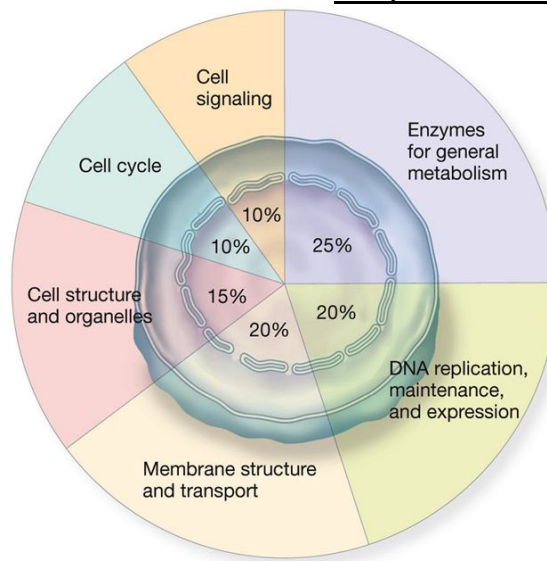
ביטוי הגנום האוקריוטי

ייחוד הגנום באוקריוטים:

- גדול יותר (חלוקה לאברונים דורשת גנים נוספים).
- פחות ממנו עובר תרגום (פחות גנים ואפילו בתוך גן יש חלקים שאינם מתורגמים).
- בעלי מספר כרומוזומים.
- מכיל יותר רצפי בקרה (מכיוון שהתעתוק והתרגום חלים באתרים נפרדים יש יותר הזדמנויות לבקרה).
- שוני ב-promotor.
- סוף התעתוק הוא ב-Terminator המצוי אחרי ה-Stop codon.
- נוצר pre-mRNA העובר תהליכי עריכה.



תפקידי הגנום האוקריוטי:



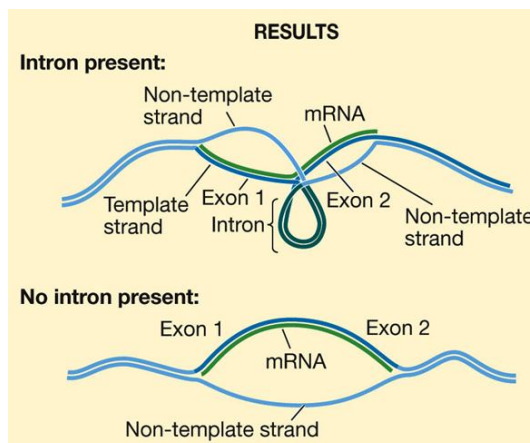
כ-25% מהגנום כולו הוא גנים ורק כ-1% בלבד מקודדים לאקסונים.

יש כ-25,000 גנים.

אקסונים ואינטרונים:

גנים אוקריוטים מקודדים חלבונים המכילים גם רצפים לא מקודדים - **אינטרונים**. ברוב הגנים רצף אחד או יותר כזה נמצא בין החלקים המקודדים שנקראים **אקסונים**. האינטרונים נחתכים מה-pre-mRNA ורצפי האקסונים מתחברים.

nucleic acid hybridization (היברידיזציה): השיטה הטכנולוגית שסייעה בגילוי האינטרונים.



- ה-DNA הנבדק עובר דנטורציה, כדי ששני הגדילים שלו ייפרדו זה מזה.
 - מערבבים את ה-mRNA המתאים ל-DNA הנבדק. הוא קרוי גלאי-**Probe**.
 - חיבור יהיה רק בין רצפים משלימים, אך במקום שבו יש אינטרונים נוצרות לולאות.
 - הלולאות לא נוצרות כאשר עושים שימוש ב-pre-mRNA.
- מסקנה:** בתוך כל גן יש אזורים שאינם מתורגמים לחלבון. הם אינם משנים את סדר האקסונים שכן מתורגמים. לעיתים האקסונים השונים מקודדים לאזורים (domains) שונים בחלבון.

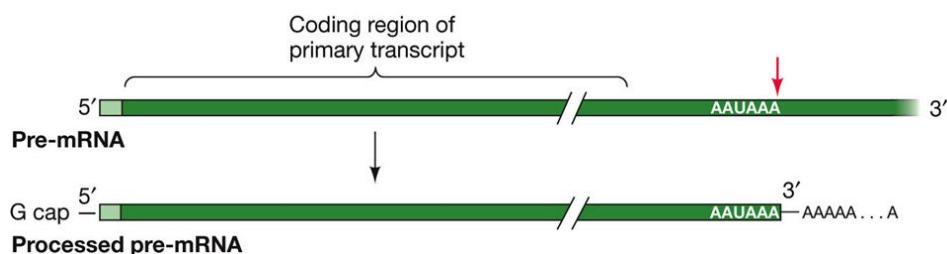
Gene Family: כמחצית מהגנים האאוקריוטים קיימים בגנום ביותר מעותק אחד. התרחשות מוטציות בעותקים שונים יוצרת חלבונים השונים זה מזה. כל עוד עותק אחד מכיל את הרצף הדרוש המקודד לחלבון הנכון, שאר העותקים יכולים להכיל מוטציות קלות או כלל לא. הזמינות של גנים כאלה חשובה לניסויים באבולוציה. אם הגן החבר במשפחה שעבר מוטציה הוא שימושי הוא יכול להיות מועבר לדורות הבאים. אם אחד החברים במשפחה הוא "נפל" גמור (פסאודוגן) עדיין ישנו העותק שמתפקד כרגיל.

דוגמא: משפחת הגנים שמקודדת לגלובין. במשפחה זו יש מאות עותקים.

עיבוד ה-mRNA:

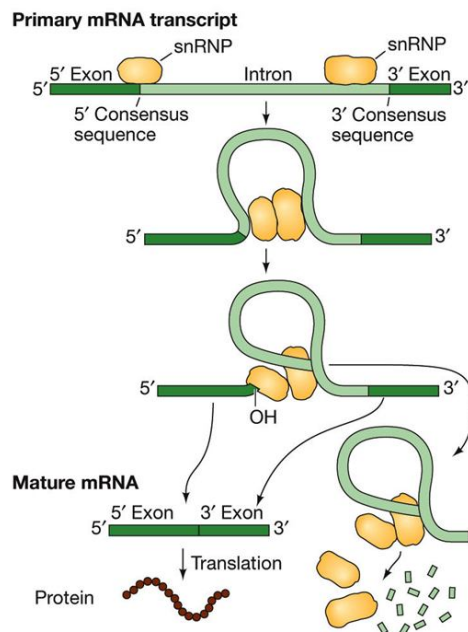
תהליכים שעובר ה-pre-mRNA תוצר התעתוק עד להפיכתו ל-mRNA אשר יעבור תרגום. נעשה בגרעין.

1. **הוספת G-CAP בקצה 5'** – סוג של GTP מחובר לקצה הפוספט. מסייע לחיבור לריבוזום ומונע עיכול של ה-RNA בדרכו ע"י ריבונקלאזות.
2. **הוספת זנב poly-A בקצה 3'** – לאחר הקודון האחרון מופיע רצף AAUAAA המאותת לאנזים לבצע את חיתוך ה-RNA. לאחר מכן אנזים אחר מוסיף 100-300 בסיסי אדינין. זנב זה חשוב ליציבות ה-mRNA וייתכן שעוזר לו במעבר החוצה מן הגרעין. הוא לא עובר תרגום.



3. **שחבור (splicing):**

האינטרונים נחתכים החוצה והאקסונים מחוברים מחדש כך שרק הם מתורגמים לחלבון.



snRNP (small nuclear ribonucleoprotein) המכילים RNA וחלבון מתחברים אל ה-pre-mRNA.

Consensus sequences הם קטעים קצרים בין אקסון לאינטרון הדומים בגנים שונים. ה-snRNP מתחברים לקטעים אלו ונצמדים זה לזה ליצירת לולאה.

Spliceosome הוא קומפלקס חלבוני הנוצר בעזרת אנרגיה מ-ATP והוא מבצע את חיתוך האינטרון וחיבור האקסונים.

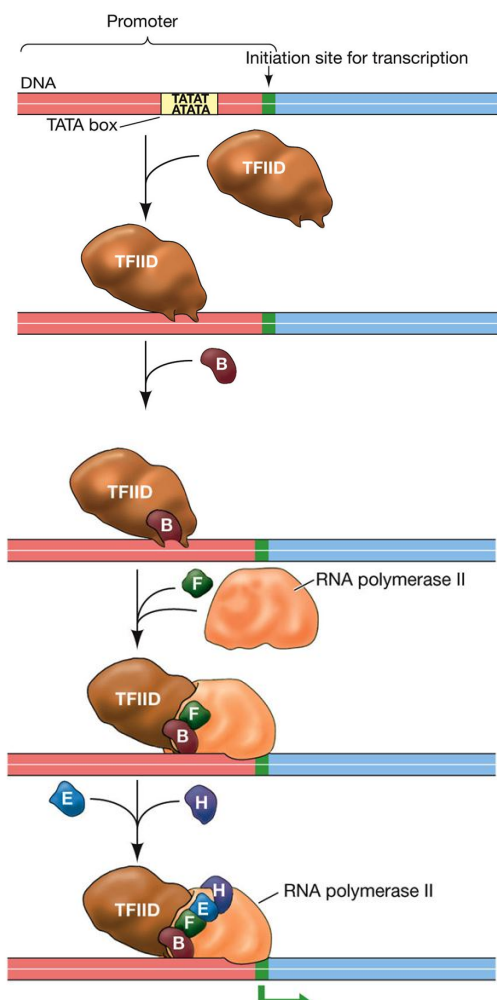
האינטרון ממוחזר לנוקליאוטידים וה-mRNA ממשיך לתהליך התרגום.

4. **חלבון TAP מתחבר לקצה ה-5'** – הוא מתאים לחלבונים שעל ה-Nuclear Pores שדרכם ה-mRNA הגמור יוצא אל מחוץ לגרעין.

בקרה על ביטוי הגנים:

הבקרה יכולה להתבצע בנקודות שונות במהלך התעתוק והתרגום. ניתן ללמוד היכן נעשתה הבקרה ע"י בדיקה של ה-mRNA בתאים שונים.

Promotor



באזור שלפני הגן, ה-upstream, שבו נקשר ה-RNA-פולימראז. מורכב משני חלקים:

1. **Recognition Sequence** - מזוהה ע"י ה-RNA-פולימראז.
2. **TATA box** - שם מתחילים גדילי ה-DNA להיפרד זה מזה ושם מתחיל התעתוק.

בתא אוקריוטי לפני שה-RNA-פולימראז יכול להתחבר לפרמוטור, צריכים להתחבר אל הכרומוזום **Transcription factors**.

TFIID הוא הראשון שמתחבר והיחיד שמתחבר אל ה-DNA עצמו (אל ה-TATA box). לאחר-מכן מתווספים חלבונים נוספים, כאשר כל אחד מתחבר לקודמו, ליצירת **Transcription complex**.

ישנם רצפים של פרמוטור המשותפים לגנים רבים ומזוהים ע"י **Transcription factors** של כל התאים וישנם רצפים הייחודיים לגנים מסוימים ומזוהים ע"י **Transcription factors** הקיימים ברקמות מסוימות בלבד (מה שעוזר לדיפרנציאציה).

רק אם קיימים כל הפקטורים הדרושים, הגן יעבור שעתוק, ולכן הוא עובר שעתוק רק בתאים מסוימים.

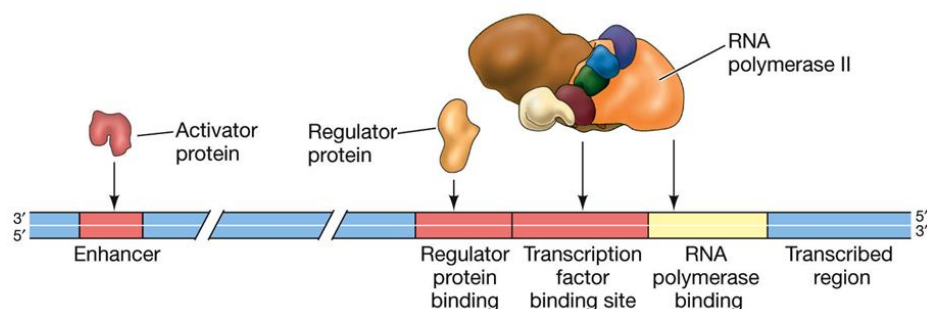
Regulators Sequences

מצויים לפני הפרמוטור (לכונן 5').

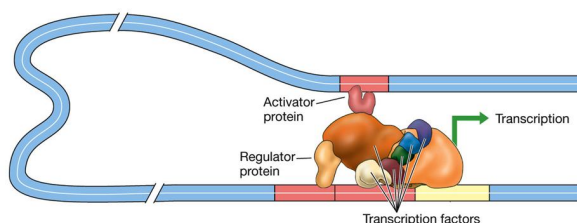
Regulator Sequence: לכאן נקשרים חלבונים מווסתים הנקשרים גם אל ה-Transcription Complex ומפעילים אותו.

Enhancer Sequence: רצף שאליו נקשרים Activators המעודדים את תחילת השעתוק.

Silencer Sequence: מקום שאליו נקשר Inhibitor המונע את השעתוק.



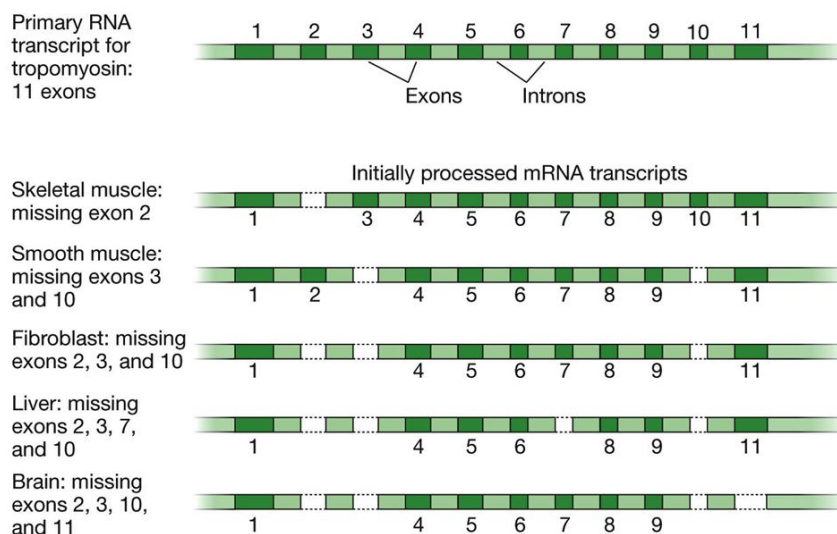
לחלבונים קל במיוחד ליצור קשרי מימן עם ה-DNA ב-Grooves של הסליל הכפול.



יכולה אף להיווצר לולאה ב-DNA אשר מביאה את ה-activator למגע עם enhancer אשר מצוי רחוק מה-promoter ובכך להיקשר אל ה-transcription complex.

Alternative Splicing:

יכולים להיווצר mRNA שונים מאותו הגן. חלק מהאקסונים נמחקים בצורה מכוונת (או שחלק מהאינטרונים נשארים) וכך נוצרים mRNA שונים ברקמות שונות היוצרים ווריאציות שונות לאותו הגן. מסיבה זו יש הרבה יותר סוגי mRNA מאשר סוגי גנים.



זמן החיים של ה-mRNA:

גם מידת היציבות של ה-mRNA משמשת לבקרה. זוהי למעשה פונקציה של קלות העיכול שלו ע"י הריבוזומים. ככל שה-mRNA יציב יותר, כך יעברו עליו יותר ריבוזומים והוא יתורגם לכמות גדולה יותר של חלבונים.

זמן החיים של החלבון:

פעילות חלבון נשלטת ע"י שפעולו (תוספות, קופקטורים וכו'). רמת החלבון נשלטת ע"י משך חייו בטרם עיכולו. אנזים מחבר לחלבון, חלבון נוסף-Ubiquitin המסמן אותו להריסה. הוא מתקשר לפרוטיאזום שתפקידו להרוס את החלבון (נעשה בפלסמה).

ביטוי גנים דיפרנציאלי בהתפתחות

התפתחות:

בתהליך זה זיגוטה הופכת לעובר- Embryo המכיל את כל המאפיינים של הבע"ח הבוגר אך אינו עצמאי- הוא מוגן ברחם, בביצה או בזרע צמחי. ככל שההתפתחות מתקדמת, התאים עוברים התמיינות לתפקידים. הבסיס להתמיינות אינו קיומם של גנים שונים בתאים (בכל תא ישנו כל ה-DNA) אלא בגלל תכולת חלבונים שונה בכל תא. במהלך ההתמיינות חלק מהגנים עוברים אקטיבציה ובאים לידי ביטוי.

עובר מתחיל מתא אחד ועובר כמה שלבים:

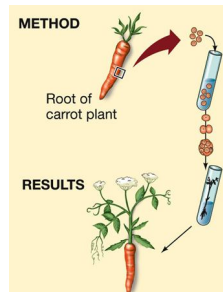
1. **Determination:** קובע לאיזו ריקמה התא ישתייך.
2. **Differentiation:** התמיינות של התא לצורה והתפקיד שנקבעו לו בשלב הקודם.
3. **Morphogenesis:** קביעת הצורה החיצונית של האיבר הסופי.
4. **Growth:** גדילה של הגוף שכבר נוצר.

Differential gene expression

התאים זהים זה לזה בכל רקמות הגוף, השוני ביניהם נובע רק מביטוי שונה של הגנים. בשלבים המוקדמים של ההתפתחות, לכל תא יש את היכולת להתפתח לכיוונים רבים. אך הכיוונים נעשים יותר מוגבלים ככל שההתפתחות מתקדמת.

בשלבים הראשונים התאים הם **טוטיפונטיים**, כלומר יכולים להפוך לכל ריקמה. גורל התא מושפע מ:

- מיקומו- תאם ממיקום מסוים נלקחו מעובר והוכנסו למיקום אחר. הם התפתחו לרקמה במיקום שבו הושטלו ולא לרקמה של המקום ממנו נלקחו.
- הסביבה והחומרים שבה.
- החומרים שבתוך התא.

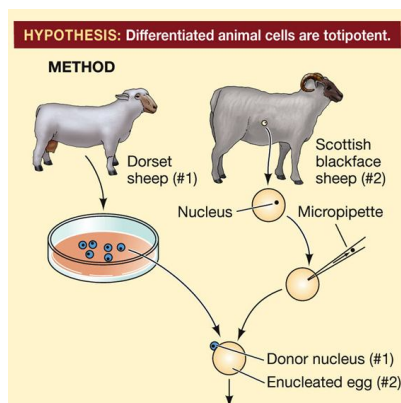


תאים צמחיים: התאים הבוגרים של צמחים שומרים בד"כ על הטוטיפונטיות. ניתן ליצור צמח שלם מתא סומטי (תא בוגר וממיון) של צמח קודם והתוצר יהיה זהה גנטית- שיבוט. לצמחים יש פחות סוגי תאים והם נשנים אחד מהשני בעיקר במבנה של דופן התא.

תאים אנימאליים: שומרים על טוטיפונטיות במידה מסוימת. ניתן לקחת תאים מעובר מתקדם יחסית, להכניסם לתא ביצית ללא גרעין ולקבל בוגר בריא. טוטיפונטיות זו מסייעת בהפריית מבחנה- תא אחד מעובר בן 8 תאים נבדק לנשאות של גנים מזיקים והעובר שמושטל לבסוף באם אינו מושפע מכך.

The cell fusion technique

1995- דולי הכבשה היא הוכחה למידה של טוטיפונטיות הקיימת גם בתאים סומטיים בוגרים.



לקחו מכבשה בוגרת תא סומטי המכיל שני סטים של כרומוזומים והכניסו את הגרעין שלו לתוך ביצית של כבשה אחרת. את הביצית החזירו לאם הפונדקאית שממנה היא נלקחה כדי שהיא תגדל באופן רגיל. ואכן הביצית גדלה והתפתחה לכבשה זהה לזו שממנה לקחו את גרעין התא.



הערה: דולי מתה מוקדם יחסית ונעשו מחקרים בנוגע להשפעה של השיבוט על הגיל האמיתי של הכבשה שנולדה.

שיטה זו ניתן לנצל ל:

- **Pharming** - בע"ח שתפקידם לייצר חלבונים שאינם קיימים בהם באופן טבעי.
- שימור בע"ח בסכנת הכחדה.

תאי גזע:

תאי גזע טוטיפוטנטיים (total potential - בעלי פוטנציאל מקסימאלי) קיימים בבע"ח רק בעוברים בשלבים הראשוניים ובצמחים גם כשהם בוגרים. הם יכולים ליצור איברים נוספים מן ה-meristems. ככל שהתאים פחות טוטיפוטנטיים פוטנציאל הריפוי שלהם קטן כי טווח היכולות שלהם מצומצם.

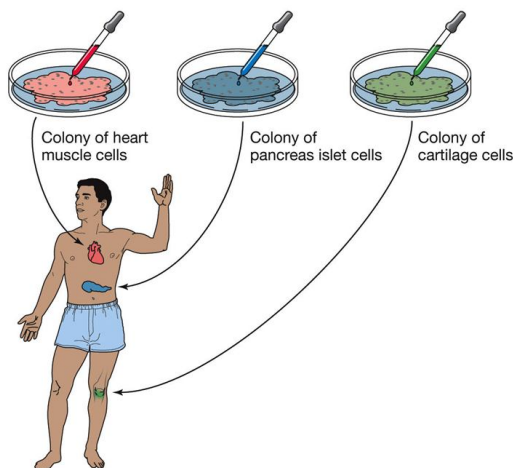
תאי גזע פלורופוטנטיים נוצרים לאחר התמחות של תא גזע טוטיפוטנטי והם יכולים להפוך לתא מסוג:

1. קיבה, כבד, מעי, ריאות. 2. שריר, עצם, דם מערכת השתן. 3. עור ועצבים (רקמות העוברות תחלופה רבה).

תאי גזע מולטיפוטנטיים הם פלורופוטנטיים לאחר רמה נוספת של התמחות.

המקור של תאי הגזע העוברים המשמשים כיום למחקר הוא מביציות מופרות שנותרו לאחר שהפריית מבחנה הצליחה, אחרת ביציות אלה היו מושמדות. הם מסוגלים להתחלק ללא הגבלה (תחת תנאים מסוימים).

ייצור תאי גזע מביציות:



הגמטות הופכות לבלסטוציסט שבתוכו מתפתח ה- Inner cell mass. אם הוא נלקח לצלחת פטרי ויסופק לו המזון המתאים, התאים יתחלקו עד אינסוף. לעיתים הם מתחלקים ספונטאנית לקבוצות שונות ובכל קבוצה מתגלים סימנים מורפולוגיים של רקמה מסוימת.

שימוש ברפואה:

לשם ריפוי מנסים לגרום לדיפרנציאציה יזומה, חוקרים אילו חומרים יש להוסיף למצע בכדי לקבל רקמה רצויה שלאחר מכן תושלל.

רקמות מתאי גזע עוברים יכולים להידחות ע"י הגוף בו יושללו שכן הגוף יזהה אותם כתאים לא עצמיים.

שיבוט:

מאפשר שימוש בתאים סומטיים בוגרים ולא דווקא בתאי גזע עוברים. באופן כזה ניתן ליצור בנק של תאים לכל אדם, שיושתלו בו במידת הצורך.

DNA chip technology:

מאפשר לזהות אלו גנים באו לידי ביטוי ברקמות מסוימות.

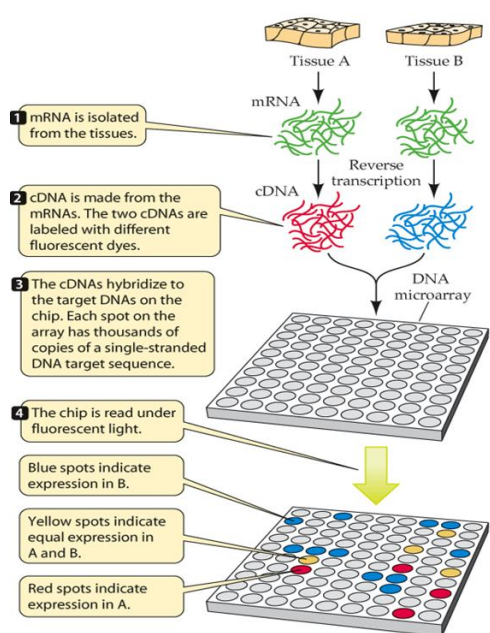
מבודדים mRNA מרקמה A ומרקמה נוספת B.

הופכים את ה-mRNA לגדיל אחד של DNA ע"י רוורס-טרנסקריפטאז (אנזים המצוי ביוורוסים). זה נקרא cDNA-הגדיל המשלים ל-RNA.

DNA chip או **microarrays** - זכוכית מיוחדת, אשר יש בה תאים נפרדים לכל הגנים בגוף האדם, ובכל תא DNA חד-גדילי מתאים.

שמים את ה-cDNA על הזכוכית ורואים לאיזה מן הגנים נקשרו cDNA מרקמה A, לאיזה נקשרו cDNA מרקמה B ולאיזה שניהם.

ספריית cDNA: אוכלוסיית mRNA ברקמה מסוימת.



ביטוי הגנים בדיפרנציאציה:

ביטוי גנים דיפרנציאלי מתרחש בהתמיינות תאים. כשבודקים את הרכב ה DNA בכל תא מגלים כי הוא זהה. לעומת זאת כאשר נבדקה נוכחות mRNA גילו שכאן הנוכחות היא בהתאם לתפקיד התא ולהתמיינותו.

אחת הדוגמאות לכך היא MyoD1, הגן הקובע את התמיינות תאי השריר. התוצר של ביטוי הגן הזה הוא חלבון המהווה גורם תעתוק בכך שהוא נקשר לפרומוטורים המבטאים את הגנים של סיבי השריר, ובנוסף מעודד יצירת כמויות גדולות שלו עצמו ע"י היקשרות לפרומוטור שלו. בניסויים בהם הוכנס גן MyoD1 המקושר לפרומוטור פעיל לתא התמיין והתפתח כתא שריר ללא תלות במיקומו בגוף. גנים כמו זה המקודדים חלבונים המהווים מרכיב חשוב בהתמיינות של תא לרוב מקודדים לגורמי תעתוק.

גנים המקודדים transcription factors החיוניים להתפתחות קרויים **developmental genes**.

חוקרים מעריכים כי בערך $\frac{1}{3}$ מן הגנים האאוקריוטים אחראים לדברים הקשורים בהתפתחות.

מחזור התא וחלוקתו

אוקריוטים:

אורגניזמים חד-תאיים משתמשים בחלוקת תאים לצורך רבייה. באורגניזמים רב-תאיים חלוקת התאים משמשת בעיקר לגדילה ולתיקון רקמות פגועות.

דוגמאות:

- בשמרים- רבייה וגטטיבית: "הנצה"- מתא אחד נוצר תא חדש.
 - לטאות שזבן נקטע יכולות להשלים מחדש את זנבן ע"י חלוקת תאים מזרזת.
- כדי שתא יתחלק צריך:

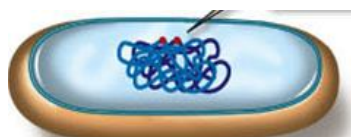
- **Reproductive Signal**: סיגנאל לתא להתחיל להתחלק.
- **Replication**: שכפול של ה-DNA.
- **Segregation**: הרחקת 2 הסטים של ה-DNA לשני חלקים נפרדים.
- **Cytokinesis**: חלוקה של התא לשניים.

פרוקריוטים:

אין להם גרעין והם חד-תאיים ומכילים כרומוזום אחד בודד של DNA- כרומוזום מעגלי. קצב החלוקה מושפע מריכוז אות החלוקה ומתנאי הסביבה (stress).

Ori- נקודה אחת שבה מתחיל השכפול.

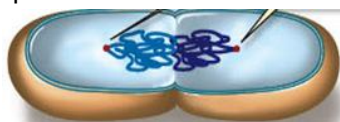
ter- נקודה שבה מסתיים השכפול.



- השכפול מתחיל מן ה-ori כאשר ה-DNA עובר דרך Replication Complex של חלבונים המצוי במרכז התא.

- התא גדל.

- ה-ori מושך את ה-DNA המקורי והחדש, כל אחד לצד אחר של התא. האנרגיה לתנועה זו מסופקת ע"י הידרוליזה של ATP.



- טבעת של סיבי חלבון גורמת להצרות של ממברנת הפלאסמה ונוצר "קיר" חדש המפריד בין שני התאים החדשים.

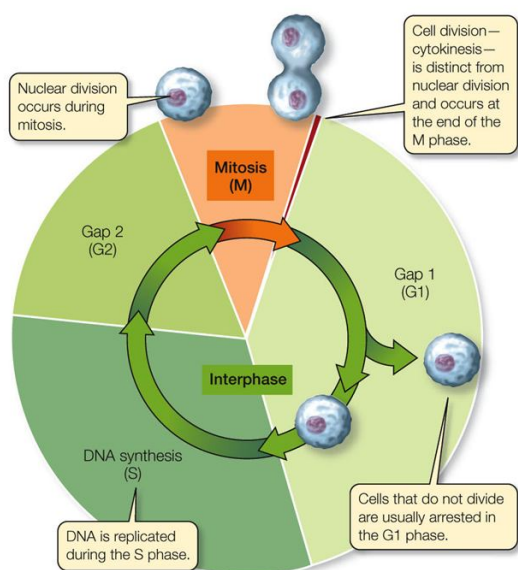
מחזור התא:

Interphase: רוב חיי התא עוברים עליו בין חלוקות:

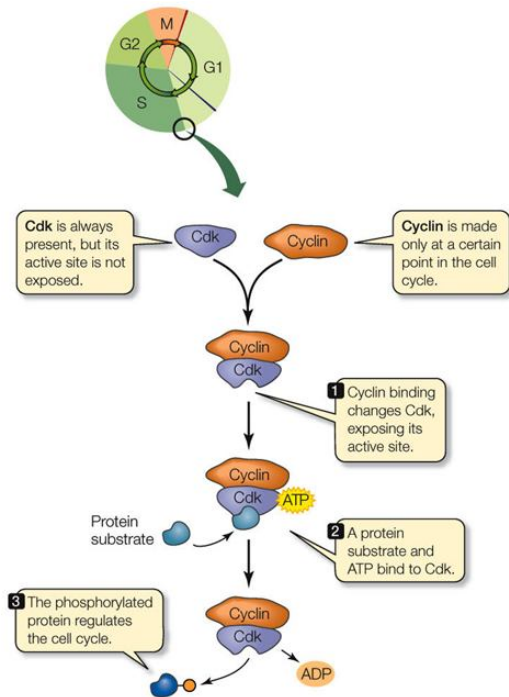
- **Gap 1**: תאים שלא מתחלקים בד"כ עוצרים בשלב זה.
- **Restriction Point**: נקודת הבקרה האחרונה, לאחר מעבר זה שאר התהליכים של מחזור התא הם בלתי נמנעים.
- **S phase**: שכפול ה-DNA: כל כרומוזום נהיה שתי כרומוטידות אחיות.
- **Gap 2**: הכנה למיטוזה- אריזת ה-DNA בכרומוזומים ונדידת הצנטרומרים.

M: חלוקת גרעין התא.

ציטוקינזה: חלוקת התא לשניים.



מעבר בין השלבים:



חומרים שונים מבקרים את המעבר בין השלבים השונים.

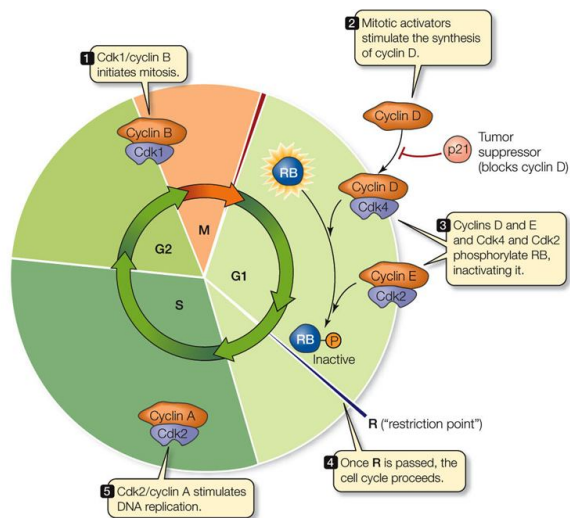
RB מעכב את המעבר משלב S לשלב G1. לאחר פוספורילציה ע"י קינאז הוא הופך לבלתי פעיל ומחזור מתקדם הלאה.

קינאז זה הוא **cyclin-dependent kinase (cdk)**.

ה-**cyclin** נוצר רק כאשר התא זקוק לו. כאשר הוא מתחבר ל-cdk הוא הופך אותו לפעיל.

ישנם סוגים שונים של **cyclin-cdk complex** המבקרים שלבים רבים במחזור החיים של התא בבע"ח.

דוגמא: אם DNA ניזוק במהלך השלב G1 אז נוצר חלבון p21 הנקשר ל-cdk של G1 ומונע את פעולתו. ואז מחזור ח"י התא נעצר עד אשר ה-DNA מתוקן.



Growth factors:

אותות כימיים חיצוניים המעוררים את התא לחלוקה.

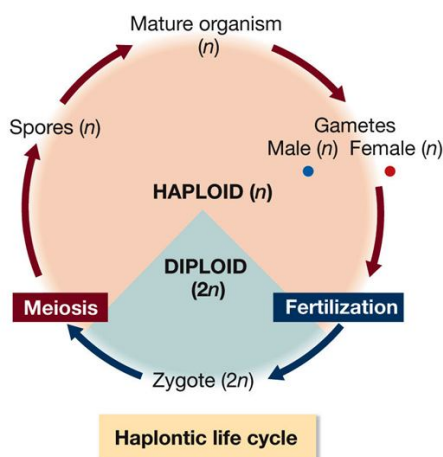
תאי סרטן מייצרים אותות משל עצמם או שהם כלל לא צורכים אותם.

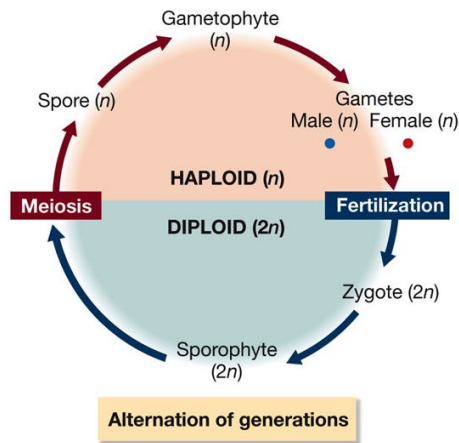
- **Platelet-derives growth factor:** נוצר בטסיות הדם ומעודד את תאי העור להתחלק (להירפא).
- **Interleukin:** נוצר בחלק מתאי הדם הלבנים ומעודד תאי דם לבנים אחרים להתחלק.
- **Erythropoietin:** נוצר בכליות ומעורר חלוקה של מח העצם ויצירה של תאי דם אדומים.

סוגי מחזורי חיים:

Haplontic: רק הזיגוטה דיפלואידית. לאחר מיזוג נוצרים נבגים הפלואידיים. הבוגר הפלואידי. מיטוזה שלו יוצרת גמטות הפלואידיות. חיבור שלהן יוצר זיגוטה דיפלואידית.

רוב ה-protists וחלק מהפטריות.





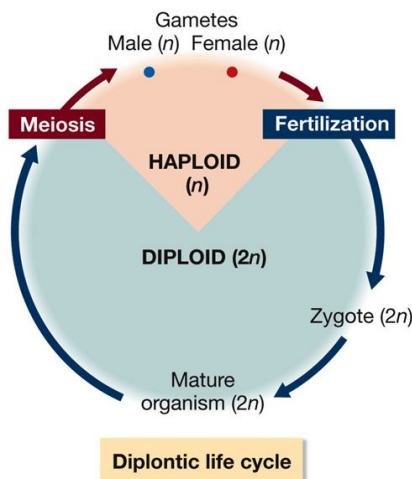
Alternation

Gametophyte – דור הפלואידי.

Sporophyte – דור דיפלואידי.

לאחר מיזוג נוצרים נבגים הפלואידיים. מיטוזה שלהם יוצרת גמטות הפלואידיות. גמטות מתחברות ליצירת זיגוטה דיפלואידית.

רוב הצמחים.



Diplontic

רק הגמטות הפלואידיות.

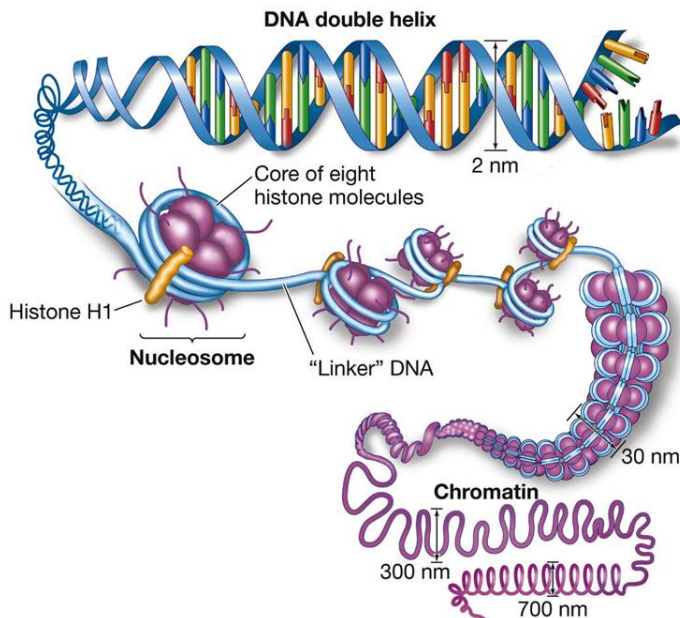
מיטוזה יוצרת בוגר דיפלואידי. מיזוג יוצרת גמטות הפלואידיות. חיבור גמטות יוצר זיגוטה דיפלואידית.

בע"ח וחלק מהצמחים.

כרומוזמים

היסטון: חלבון טעון במטען חיובי. מושך את הקבוצות הטעונות שלילית שב-DNA.

נוקלאזום: המבנה שנוצר מהיסטונים ו-DNA. סביב 8 היסטונים יש לולאות של DNA והנוקליאוזומים גם כן מסתובבים סביב זה.



כרומטין: מבנה הסליל הדחוס הכולל DNA וחלבונים.

כרומטידה: זרוע אחת של כרומוזום. בנויה מכרומטין.

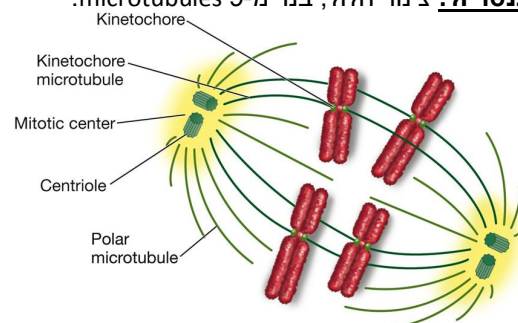
Cohesin: קושר זו לזו את שתי הכרומטיות האחיות.

צנטרומר: שארית הקוהזין שאינה מוסרת במהלך המיטוזה ומחברת את הכרומטידות זו לזו.

Condensin: מכסה את ה-DNA במהלך המיטוזה והופך אותו לצפוף.

קינטוכור: נוצר באזור הצנטרומר, אחד על כל כרומטידה ובעזרתו היא תנוע לכיוון הצנטרזום ועל גבי כישור (spindle) ה-microtubules.

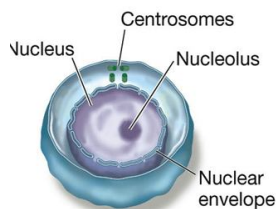
צנטריול: צינור חלול, בנוי מ-9 microtubules.



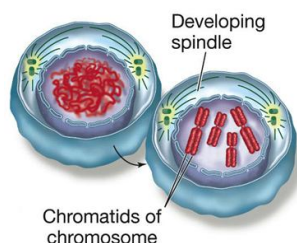
צנטרזום: חלק ממבנה התא האנימאלי. בנוי משני צנטריולים המאונכים זה לזה. בקטבי התא הצמחי קיימים במקומם מבני microtubules.

מיטוזה:

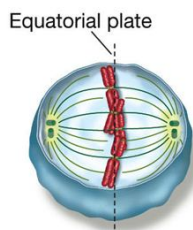
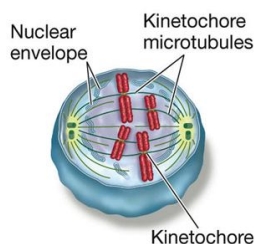
אינטרפאזה: DNA מוכפל, צנטרוזום מתחלק לשניים.



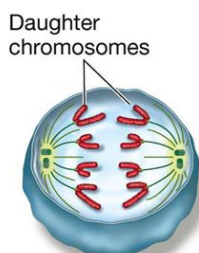
פרופאזה: כרומטין מתארגן ליצירת כרומוזומים ברי זיהוי, Cohesin נעלם, שני הצנטרוזומים נעים לקצוות הפוכים של התא (כך נקבע היכן יהיה הקוטר שבו הוא יחצה).



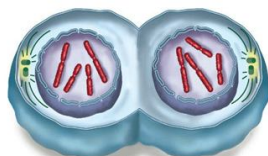
פרומטפאזה: מעטפת הגרעין והגרעינון נעלמים, הקינטוכורים והכישור נוצרים ומתחברים, הכרומוזומים נעים לכיוון מישור המשווה.



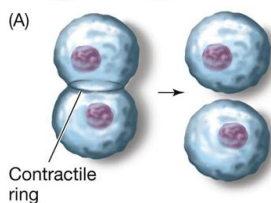
מטפאזה: כל הכרומוזומים הגיעו למישור המשווה.



אנאפאזה: הכרומוטידות נפרדות זו מזו ונעות לקטבים מנגדים של התא. כרומוזומי הבת נעים על גבי הכישור בהשפעת חלבוני התנועה שבקינטוכורים (המקבלים אנרגיה מה-ATP) וההתכווצות של ה-microtubules.

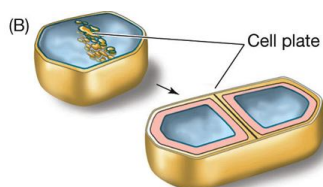


טלופאזה: הכישור מפורק, נוצרים שני גרעינים וגרעינונים, DNA בכרומוזומים נפתח.

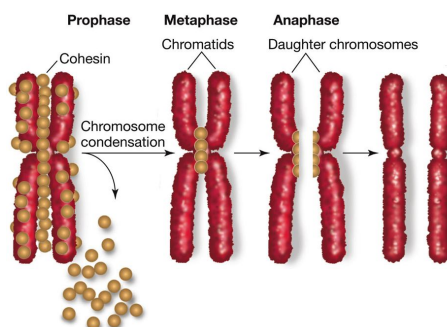


ציטוקינזה: חלוקת הציטופלזמה.

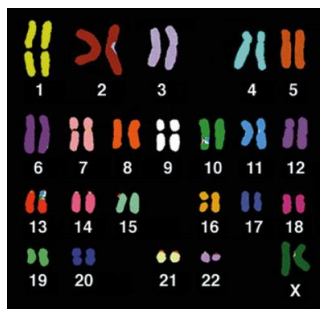
תא אנימאלי: ממברנת הפלזמה מתכווצת באמצעה (נוצר שניץ) עקב טבעת microfilaments של מיזין ואקטין.



תא צמחי: vesicles מהגולג'י מתאספות במישור המשווה ומתחברות ליצירת ממברנת פלזמה ודופן תא חדשה.



קריטיפ:



מספר, צורת וגודל הכרומוזומים בתא.

אין קשר בין כמות הכרומוזומים לגודל האורגניזם.

ניתן לקבוע תא בשלב המטאפזה בכדי לזהות את הכרומוזומים לפי אורך, מיקום על הצנטרומר והדגם הנוצר בעת צביעתם.

מינוחה:

במסגרת תאים דיפלואידים מתחלקים פעמיים לאחר שכפול אחד של DNA לקבלת גמטות הפלואידיות.

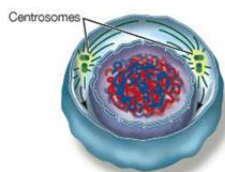
המינוחה יוצרת שונות גנטית- מה שמאפשר מגוון גנטי רחב יותר באוכלוסייה.

כמו מיטוזה גם למינוחה קודם שלב אינטרפאזה ובשלב S בו משוכפל ה-DNA.

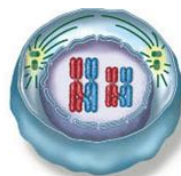
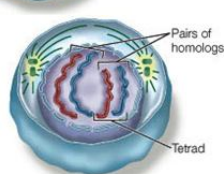
מינוחה-1:

- כרומוזומים הומולוגיים נצמדים זה לזה לכל אורכם בתהליך הנקרא סינפסה ומתמשך מהפרופאזה ועד המטאפאזה.
- אחרי המטאפאזה הכרומוזומים ההומו לוגיים נפרדים וכל כרומוזום המורכב משתי כרומטידות נשאר שלם עד למטאפאזה במינוחה-2.

אינטרפאזה: בשלב S ה-DNA מוכפל, צנטרוזום מתחלק ל-2.



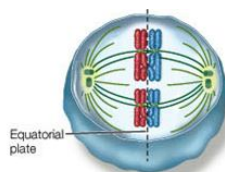
פרופאזה 1: כרומטין מתארגן ליצירת כרומוזומים ברי-זיהוי, הצנטרוזומים נעים לקצוות הפוכים של התא, חלה ה-Synapsis ומתבצע שחלוף.



שלב זה יכול לארוך זמן רב.

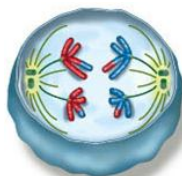
גברים: שלב זה לוקח שבוע וכל המינוחה לוקחת כחודש בערך.

נשים: שלב זה מתחיל לפני הלידה ומסתיים שנים מאוחר יותר במהלך המחזור החודשי.

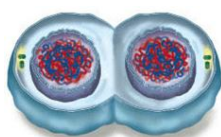


פרומטאפאזה 1: מעטפת הגרעין והגרעינון נעלמים, קינטוכורים מתחברים לכישור. הצד שאליו ינוע כל זוג הוא אקראי.

מטאפאזה 1: הכרומוזומים במישור המשווה. הומולוגיים נצמדים ב-chiasma.

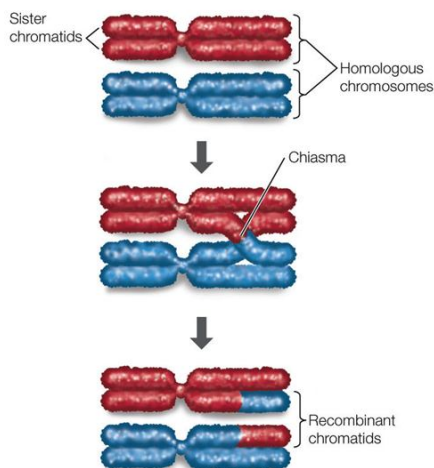


אנאפאזה 1: הזוגות ההומולוגיים נפרדים (צנטרומר נשאר שלם), כל גרעין שנוצר מכיל רק סט אחד של כרומוזומים שכל אחד מהם בנוי משתי כרומטידות.



טלופאזה 1: הכישור מפורק, נוצרים שני גרעינים וגרעינונים, DNA בכרומוזומים נפתח, מתבצעת ציטוקינזה.

שחלוף (Crossing Over):



הכרומטידות של כל הומומולוג מחוברות ע"י Cohesin.

Synapsis – כל זוג כרומוזומים הומומולוגיים מתחברים ליצירת Tetrads ע"י Synaptonemal (שלד חלבוני). בבני-אדם יש 23 זוגות הומומולוגיים ולכן 23 טטרדות.

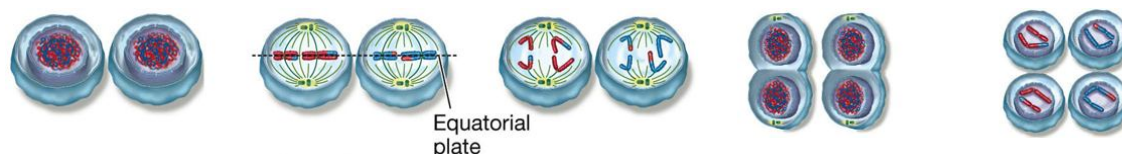
במהלך השחלוף מקטעים של כרומטידות עוברות מהומומולוג אחד לשני, כלומר המידע הגנטי מן האב מעורבב עם זה שהגיע מן האם.

Chiasma: הנקודה שבה הכרומטידות בהומומולוגיים שונים מחוברות וביניהן יחול שחלוף. ככל שהכרוז ומים יותר ארוך ייתכנו יותר שחלופים.

השחלוף מגדיל את המגוון הגנטי האפשרי בגמטות של אותו הפרט.

מיזזה-2:

- ה-DNA אינו משוכפל לפני תהליך זה.
- הכרומטידות האחיות אינן בהכרח זהות גנטית בגלל השחלוף במיזזה-1.
- מספר הכרומוזומים על מישור המשווה במיטוזה כפול ממספרם על מישור המשווה במיזזה-2.



תוצרי המיזזה הם 4 תאים הפלואידיים השונים גנטית אחד מהשני כתוצאה מהאקראיות בשחלוף ובהפרדות ההומומולוגים באנפאזה I.

ככל שמספר הכרומוזומים גדול יותר, כך המגוון הגנטי האפשרי רחב יותר. בבני-אדם יש 23 כרומוזומים. 2^{23} קומבינציות אפשריות רק מהחלוקה האקראית של הכרומוזומים ההומומולוגיים לשני תאים.

טעויות במיזזה:

Translocation: פיסת כרומוזום עוברת מאחד לאחר.

Nondisjunction: זוגות הומומולוגיים לא נצמדים עקב חוסר ב-Cohesin

הזוגות ההומומולוגיים לא נפרדים זה מזה במהלך אנפאזה I.

כרומטידות אחיות לא נפרדות במהלך אנפאזה II.

Aneuploidy: כרומוזומים חסרים או עודפים. יכול להיגרם ממחסור ב-Cohesin המחזיק את זוג ההומומולוגיים ביחד ואז קיים סיכוי של 50% כי הם ילכו לאותו הקוטב בתא.

זה די נפוץ בתאי מין של בני-אדם, אך עוברים הנוצרים מהם בד"כ לא שורדים. הפלות רבות נגרמות מכך.

Trisomic: כאשר בתא נוכחים 3 עותקים של כרומוזום כלשהו (במקום שניים).

Monosomic: כאשר בתא נוכח עותק אחד של כרומוזום כלשהו (במקום שניים).

תסמונת דאון: 3 עותקים של כרומוזום 21 במקום שניים. או טרנסלוקציה של חלק מכרומוזום 21.

Polyploid: אורגניזם עם סט שלם עודף של כרומוזומים. זה יכול למנוע את המיזזה שכן לא לכל הכרומוזומים יהיה כרומוזום הומומולוג. וכך האורגניזם לא יהיה פורה.

מוות תאי:

נקרוסיס – מצב זה מתרחש כאשר תא מורעב או כאשר הוא מורעל. במצב זה התא מתנפח עד התפוצצות ומפזר את חומריו בנוזל הבין תאי. יכול לגרום לדלקת.

אפופטוזיס – הוא המוות התאי הנפוץ יותר. והוא תהליך "מתוכנת" גנטית של מוות תאי. תא יבצע פעולה זו של התאבדות תאית כאשר הוא אינו נחוץ יותר לתפקוד האורגניזם או כאשר הוא "זקן מידי" ולכן חשוף יותר לנזקים שעלולים להוביל לסרטן.

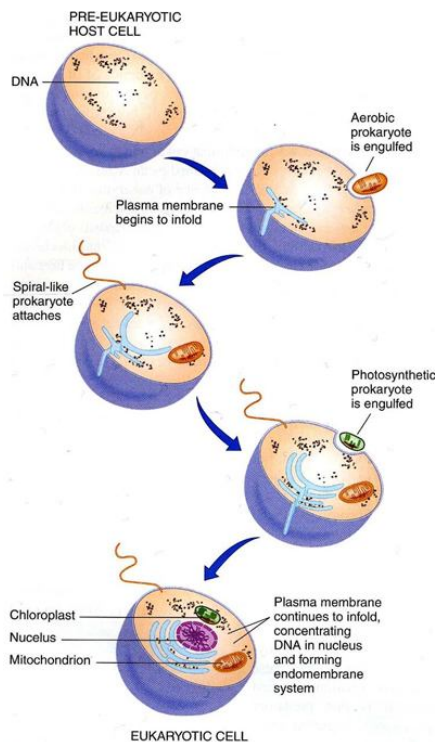
כמו מחזור החיים של התא גם לתהליך המוות שלו יש איתותים ושליבים שונים. ברוב המקרים בתהליך זה התא מבודד מסביבתו, הוא חותך את הכרומטין שלו לחלקים קטנים ומתפרק כך שהתאים הסובבים אותו מעכלים אותו כחומר מזון.

דוגמא: במהלך התפתחות העובר, בהיווצרות אצבעות ביד.

אבולוציה

מהאוקיינוס הקדום ועד לדינוזאורים:

ההיסטוריה המתועדת (האדם המודרני): 5 השניות האחרונות מתוך 30 יום בקנ"מ של זמן מהיווצרות כדה"א. חוקרים קבעו שכדה"א נוצר לפני 46 מיליארד שנים. והיצורים הראשונים, לפני 3.8 מיליון שנים. ההערכה היא שהיצור הראשון היה פשוט מאוד, שלא הכיל DNA, וחלבון, אלא RNA בלבד שתפקד גם כאנזים.



בעבר בכדה"א לא היה חמצן. ההערכה היא שהיצורים הראשונים נוצרו באוקיינוס, הרחק מקרינת השמש ובריאקציות כימיות ייצרו חמצן ובאופן הדרגתי שינו את האטמוספירה של כדה"א. הם היו פרזיטים כימיים שניצלו את החומרים שסביבם ופלטו חמצן במהלך הריאקציות.

כאשר הגיע ריכוז החמצן לריכוז מינימאלי הגיעו החיידקים הראשונים אשר צורכים חמצן. לאחר ריכוז גבוה יותר של חמצן נוצרו גם היצורים האאוקריוטים.

ההנחה היא שהם נוצרו באנדוסימביוזה- הם בלעו חיידקים אשר עם הזמן איבדו את העצמאות שלהם והפכו לחלק מהתאים האאוקריוטים בצורה של אברונים בתא, כמו המיטוכונדריה והכלורופלסט.

מיצורים חד-תאיים בהתחלה, התפתחו יצורים רב-תאיים, אח"כ יצורים המכילים שלד ואז כאשר ריכוז החמצן הגיע בערך לרמתו כיום, יצורים החלו לעלות ליבשה.

מאותה תקופה המצב בכדה"א היה מעגלי, עם תקופות של קרח ותקופות של חום. היו לפחות שלושה מאורעות שבהם

נכחדו כמעט כל החיים ע"פ כדה"א. האירוע האחרון של השמדת החיים ע"פ כדה"א הוא המפורסם שבהם- השמדת הדינוזאורים כתוצאה מפגיעת מטאור באזור מקסיקו שגרם לענן אבק בכל כדה"א שחסם את קרני השמש לכמה שנים. רק היצורים הקטנים והשעירים- היונקים, שרדו. ואז התחילה האבולוציה.

האבולוציה של ימינו:

התיאוריה של לאמארק:

- לחץ סביבתי גורם לאורגניזם להשתנות.
- שינוי בהתנהגות מוביל לשימוש או לחוסר בשימוש במבנה.
- מאפיינים שנרכשו, מועברים הלאה מדור לדור.

עקרונות האבולוציה ע"פ דרווין:

- בכל יצור יש שונות במין- הפרטים במין שונים זה מזה.
- כמות הפרטים בכל מין היא מאזן בין הפרטים שנולדים לפרטים שמתים. שיעורי הלידה והתמותה הינם גבוהים, אחרת אוכלוסיות היו גדלות בצורה מהירה מאוד.
- צאצאים דומים להוריהם שכן מידע גנטי עובר מדור לדור.
- **הברירה הטבעית:** ההבדלים בין פרטים שונים משפיעים על מידת שרידותם והתרבותם. תכונות שיקנו לנושא אותן יתרון בסביבתו יעברו בסבירות גבוהה יותר לדורות הבאים.



מנגנון האבולוציה:

- **מוטציות** - גורמות לשינוי בגנוטיפ שמוביל לשינוי בפנוטיפ. בשינוי תנאים הן יכולות להפוך ליתרון.
- **זרימה של גנים** - נדידת אוכלוסיה למקום חדש המביאה איתה אללים נוספים לגנים שכבר היו קיימים באוכלוסיה המקומית.
- **סחיפה גנטית** - נובעת משינויים רנדומאליים בשכיחות של אללים מסוימים. או כאשר אוכלוסיה קטנה וחלק מן הגנים שהיו בעבר במאגר הגנים שלה, הולכים לאיבוד עם הזמן.
- **רבייה באופן מסוים** - לדוגמא האבקה רק בין גודל אבקה מסוים לגודל צלקת מסוים. ואז יורדת האפשרות לשונות, כי רק התאמה מסוימת בין שני הצדיים תביא לרבייה.
- **תכונה שמגבירה סיכוי לזיווג** - תכונה המושכת יותר את בני המין השני לזיווג, ואז תכונה זו תעבור יותר לדורות הבאים. לתכונה זו אין בהכרח יתרון בהישרדות.

אוכלוסיה: קבוצה של פרטים מאותו מין החיים ומתרבים בשטח גיאוגרפי מסוים. פרטים מהאוכלוסיה מסתגלים לסביבתם. באוכלוסיה יש מגוון גנטי גדול.

מין: אוכלוסיה שיכולה להעמיד צאצאים פוריים זה עם זה.

אללים: ביטויים שונים של אותו הגן. קיימים אללים דומיננטיים ואללים רצסיביים, וגם אללים עם תכונה כמותית (כמו הגנים של צבע העור).

The gene pool: סך כל האללים באוכלוסייה מסוימת.

Speciation: תהליך ובו מין אחד מתפצל לשני מינים שונים אשר לא יכולים להתרבות ביניהם.

הומולוגיה: זיקה בין שני איברי גוף של בע"ח/צמחים שונים שמקורם האבולוציוני זהה. מבנם הבסיסי של איברים הומולוגיים דומה והתפתחותם העוברית דומה, אך צורתם בפרט הבוגר ותפקידם שונה.