

C. elegans כמודל להבנת תפקיד הכולסטרול במערכת העצבים האנושית

סקירת ספרות וניסוי מעבדה: כולסטרול והמוח

שובל אפק

מנחה: ד"ר עמיר ספיר

כרבע מכמות הכולסטרול בגופם של יונקים נמצאת במוחם. הכולסטרול היא מולקולה בעלת שימושים רבים, למשל, כולסטרול משמש ליצירת הורמונים סטרואידיים וויטמינים, ומהווה מרכיב המייצב את הממברנות, ובין היתר את הממברנות העוטפות את תאי העצב. עבודה זו סוקרת את הספרות המחקרית העוסקת בכולסטרול והמוח ובהמשך, מוצג המחקר המעבדתי שבוצע על ידינו. המחקר בחן את השפעת הכולסטרול על מערכת העצבים *Caenorhabditis elegans*. במחקר, בדקנו האם ריכוז הכולסטרול משפיע על מספר העינופים של נוירון PVD- נוירון חישה ב*C. elegans*. אחת הסיבות לבחירתה של הנמטודה כמודל היא הסיבה שאינה מייצרת כולסטרול באופן עצמי, תכונה המאפשרת שליטה ברמת הכולסטרול בנמטודה. נוירון זה יוצר עץ דנדריטי מעונף במבנה הנקרא "מנורות". שיערנו כי אכן קיים קשר בין ריכוז הכולסטרול במצע לבין מבנה מערכת העצבים בכלל, ובין נוירון PVD בפרט שכן כולסטרול הינו מרכיב חיוני בממברנות תאי העצב. לצורך ביצוע האנליזה, כל מנורה חולקה לתת ענפים. מצאנו כי אכן קיימת השפעה של ריכוז הכולסטרול במצע על מספר הענפים השניוניים והחמישוניים. בענפים השניוניים, מצאנו כי עודף כולסטרול גרם לעינוף יתר לעומת קבוצת הביקורת. בענפים החמישוניים, ראינו כי עודף וחוסר כולסטרול, גרמו שניהם לעינוף יתר לעומת קבוצת הביקורת. בקרב התולעים שקיבלו עודף כולסטרול כחלק מהטיפול, אנו משערים כי נעשה שימוש יתר בכולסטרול לייצוב ובניית הממברנות כך שנותרו משאבים לבניית שלד ממברנה נוסף, סיבה שיכולה להסביר את עינוף היתר. בקרב התולעים שלא קיבלו כולסטרול כחלק מהטיפול, ההשערה היא כי ממברנות תאי העצב שלהן היו פלואידיות (נוזליות) יתר על המידה, דבר שגרם לאלסטיות של הממברנות כך שנוצר עינוף רב יותר. עם זאת, נותרו שאלות פתוחות רבות, ביניהן האם קיימת השפעה של כולסטרול על מערכת העצבים, האם למרכיב הגיל יש אפקט והאם הכולסטרול משפיע על מחלות נוירודגנרטיביות? את התשובה לשאלות אלה, ניתן יהיה להשיג באמצעות מחקרי המשך.

האם יכולת אספקת חמצן לרקמות מגבילה את עמידותם של עקרבים לטמפרטורות סביבה גבוהות?

דורין דלקיאן

מנחה: ד"ר ערן גפן

עמידות בעל חיים לטמפרטורות גבוהות יורדת ככל שמבנה הגוף מורכב יותר. היפותזת ה-OCLTT (Oxygen and Capacity Limitation of Thermal Tolerance) מסבירה את הקשר הזה על ידי יחסי אספקת וצריכת החמצן. ההיפותזה אומרת שככל שהטמפרטורה עולה, נוצר פער בין אספקת החמצן לצריכתו, כאשר בבעלי חיים מורכבים יותר צריכת החמצן גדולה יותר ומבנה הגוף מורכב יותר וככזה דורש פיתוח מערכות ייחודיות על מנת להעביר חמצן אל חלקי הגוף, כמו מערכות סירקולציה. המחקר שלי בוחן לראשונה את ההיפותזה בפרוקי רגליים בעלי מערכת סירקולציה שתפקידה להעביר חמצן לחלקי הגוף, בשיתוף פעולה עם מערכת הנשימה. למחקר שלי שתי היפותזות: הראשונה אומרת שמגבלת העקרב לעמידות לטמפרטורה גבוהה אכן קשורה לקצב אספקת החמצן ביחס לקצב צריכתו, והשנייה לפיה העלייה בהספק הלב בעקרבים מבתי גידול חמים יותר תיתן מענה טוב יותר לעלייה בקצב המטבולי עם עליית הטמפרטורה. בניסוי עצמו נמדדו ערכי קצב הלב וערכי צריכת החמצן של העקרבים במנוחה בטווח טמפרטורות $15-36^{\circ}\text{C}$. תוצאות המחקר הראו כי קצב עבודת הלב גבוה יותר באופן מובהק מהקצב המטאבולי במין עקצן צהוב (בתי גידול חמים יותר) לעומת קצב עבודת הלב וקצב מטאבולי דומה במין שחרן יהודה (בתי גידול עם טמפרטורה נוחה יותר - אקלים ים-תיכוני). מכאן ניתן להסיק כי מין העקרב עקצן צהוב אשר בא מבתי גידול חמים יותר הינו בעל יכולת עמידות טובה יותר לטמפרטורות גבוהות, לעומת המין שחרן יהודה, שבא מבתי גידול בעל טמפרטורות נוחות יותר. יכולת עמידות שונה לטמפרטורות גבוהות בין שני המינים יכולה להוות הסבר אפשרי לתפוצתם הגיאוגרפית השונה.

פסולת אבטיחי גרעינים כמקור פוטנציאלי לאנרגיה מתחדשת (אתנול) ולנוגדי חמצון

מאיה מליניאק

מנחה: פרופ' יורם גרשמן

מידי שנה מגדלים בישראל אבטיחים מזן 'מללי' על פני שטח כולל של כ-40,000 דונם. לאחר הבשלתם נאספים האבטיחים ועוברים תהליך של דייש במהלכו מופרדים הגרעינים, שנאספים ומשווקים לתעשיית הפיצוחים, מהציפה והקליפות שנחשבים לפסולת ומושלכים לשדה. במהלך המחקר בדקתי את תכולת הסוכרים, החלבונים (כמקור פחמן וחנקן בהתאמה לשמרים שיבצעו תסיסה כהלית) והליקופן (פיגמנט בעל תכונות אנטיאוקסידנטיות המשווק כתוסף תזונה) בציפת האבטיחים. בנוסף, בדקתי כמה אתנול ניתן להפיק ממיץ הציפה. כיום המיץ מושלך לשדה וכתוצאה מפירוקו בקרקע נפלטם כ-8,200 טון של CO₂ בשנה. מתוצאות הבדיקה עלה כי ריכוז הסוכרים הממוצע בציפת האבטיח המללי מגיע ל-110 g/L, וריכוז החלבונים הוא 0.35 g/L. כאשר נבדק גידול מגוון תבדידי שמרים על מצע מיץ אבטיח נמצא שרובם גדלו בלא תוספות נוספות. בניסויי התסיסה נמצא שלאחר תסיסה של 96 שעות התקבלו ריכוזי האתנול המרביים שעלו על ערך הסף המקובל כבעל היתכנות כלכלית (50 g/L). בנוסף, ריכוזי הליקופן נמצאו תואמים לצפוי בהתבסס על בדיקות שבוצעו באבטיחי מאכל (כ-33 mg/Kg ציפה). ממחקר זה ניתן להסיק כי פסולת אבטיחי גרעינים יכולה להוות מקור לייצור אתנול והפקת ליקופן. בהינתן שלא מדובר בגידול ייעודי למטרות הנ"ל כמו תירס להפקת אתנול או עגבניות להפקת ליקופן, אלא בפסולת שכיום מושלכת לשדה, מדובר על תהליך חסכוני וידידותי לסביבה בהרבה מהאפשרויות הקיימות.

השפעת ההרכב התזונתי של פירות בחורש הים תיכוני על המצב הגופני בסבכים שחורי כיפה (*Sylvia atricapilla*) במהלך נדידת הסתיו

אופיר אן אלי

מנחים: פרופ' ניר ספיר, אוניברסיטת חיפה, ד"ר שי מרקמן, אוניברסיטת חיפה באורנים

בנדידת הסתיו ציפורים רבות עוברות מתזונה המבוססת על חרקים לתזונה המבוססת על פירות. במחקר נבדקה השאלה כיצד כמויות סוכר ושומן שונות בפירות משפיע על המצב הגופני של ציפורי שיר נודדות. נערכו שלושה ניסויים בהם הוחזקו סבכים שחורי כיפה בכלובים בתנאי מעבדה. בתחילה נערך ניסוי העדפה, בו ניתנו לסבכים שניים מתוך שלושה סוגי פירות נפוצים בחורש הים תיכוני, בעלי כמויות משתנות של שומן וסוכר: אשחר רחב עלים (בעל אחוזי סוכר גבוהים ואחוזי שומן נמוכים), אלה ארץ ישראלית (בעלת אחוזי שומן גבוהים ואחוזי סוכר נמוכים) ואלת המסטיק (בעלת אחוזים דומים של שומן וסוכר). בניסוי השני הסבכים חולקו ל-2 קבוצות כשקבוצה אחת קיבלה רק מפירות האשחר רחב העלים והקבוצה השנייה רק מפירות האלה הארץ ישראלית. בניסוי השלישי חולקו הסבכים ל-3 קבוצות ובכל אחת ניתן לסבכים מזון מלאכותי עשיר בשומן או בסוכר. נמצא שהסבכים העדיפו את פירות האשחר רחב העלים בצורה מובהקת על פני הפירות של שני מיני האלות. למרות זאת, בניסוי השני הסבכים שצרכו את פירות האשחר הורידו במשקל יותר מאשר סבכים שאכלו את פירות האלה. בניסוי השלישי נמצא שהסבכים הפגינו העדפה מועטה למזון המלאכותי העשיר בשומן, אך לא נמצא הבדל מובהק בשינוי במשקל גופם. יתכן כי ערכם הנוטריינטי של השומן והסוכר אינם הגורמים העיקריים המשפיעים על בחירת הפירות על ידי הציפורים, וישנם גורמים חשובים אחרים המשפיעים על בחירת המזון או משקל גופן של הציפורים, כמו מטבוליטים משניים. מאידך, ידוע שצמחים מבצעים מניפולציות שונות בפירות המשפיעות על בחירתם על ידי הציפורים, וזאת במטרה להגביר את הסיכוי להפצת הזרעים שלהם.

חקר התגובה הגנטית לחשיפה לסטטינים: גישה ביואינפורמטית ואבולוציונית

נועה צוקרמן

מנחה: ד"ר עמיר ספיר

מחלות לב וכלי דם הן גורם מוות משמעותי ברחבי העולם ונגרמות בעיקר מטורשת עורקים עקב הצטברות כולסטרול LDL בכלי הדם, המכונה בשפה היומיומית "הכולסטרול הרע". פיתוח קבוצת תרופות הסטטינים היוותה פריצת דרך בטיפול במחלות לב וכלי דם. סטטינים מעכבים את החלבון HMG-CoA - reductase, האנזים השני בענף המרכזי של מסלול המבאלונט, שלו תוצרים רבים וביניהם גם כולסטרול אשר נוצר במסלול המתפצל מהענף המרכזי. לאחרונה, מחקרים מציעים שלסטטינים השפעות אנטי-דלקתיות, אנטי-סרטניות וגם תופעות לוואי שונות בחלק מהמטופלים שיתכן שלא תלויות בייצור כולסטרול אלא בהשפעה של סטטינים על חלקים אחרים של מסלול המבאלונט. המנגנונים הגורמים לאפקט של סטטינים שלא תלוי הורדת רמת הכולסטרול טרם ברורים. לנמטודה *Caenorhabditis elegans* אין ענף לייצור כולסטרול במסלול המבאלונט ולכן בעל חיים זה מהווה מודל אידיאלי למחקרים הבודקים השפעות הסטטינים שאינן תלויות בכולסטרול. בפרויקט עבדנו בגישה ביואינפורמטית על מנת להבין את התגובה הגנטית לסטטינים באדם ובמודל *C.elegans*. באופן מפתיע, מצאנו שאין דמיון רב בתגובה הגנטית לסטטינים בין רקמות האדם: לא נמצאו ביניהם גנים משותפים רבים שהביטוי שלהם משתנה בחשיפה לסטטינים. לעומת זאת, איתרנו כ-22 גנים שנמצאו משותפים לרקמות סרטן לבלב, תאי שריר, תאי B ובין המודל *C.elegans*. בהמשך, בדקנו את התפקיד הביולוגי של הגנים שרמת הביטוי שלהם מבוקרת על ידי סטטינים באדם וב *C.elegans* ונמצא שרבים מהם מעורבים בפעילות מטבולית, מנגנוני טרנספורט ומערכת החיסון המולדת. למשל, הגן *klf-3* הוא גן שהביטוי שלו השתנה בחשיפה לסטטינים ברקמות האדם ובמודל *C.elegans* ובספרות עדויות לכך שלגן זה ולגנים נוספים במשפחה זו (*kruptle like factors*) מעורבות בתגובות מערכת החיסון. אנחנו מציעים, שהגנים המשותפים שמצאנו מעורבים בתגובה הלא-תלויה כולסטרול לסטטינים באדם.

כימות הגורמים המשפיעים על הרכב חברת עטלפי החרקים במערות הצפון

שגב טמיר

מנחה: ד"ר אבי בר מסדה

הבנת הגורמים המעצבים את הרכב חברת עטלפי החרקים בצפון ישראל עשויה לסייע בשמירה על מגוון העטלפים ויציבות המערכת האקולוגית וכן בהגדלת הרווח מהייצור החקלאי באזור בזכות הדברה ביולוגית משמרת המבוססת על עטלפי החרקים. עבודה זו התמקדה בכימות הגורמים המשפיעים על הרכב החברה של עטלפי חרקים המאכלסים מערות משכן בצפון ישראל. לשם כך נבחרו 13 מערות בהן ביצעה רשות הטבע והגנים ניטור של עטלפי החרקים בין השנים 2008 ל-2017. נאספו ונדגמו נתונים מכל מערה הכוללים מיקום גיאוגרפי, אקלים, עומק מקסימלי, טמפרטורה ולחות יחסית בתוך המערה. בנוסף, נבדק הרכב התכסית ומגוון סוגי התכסית ברדיוסים של 2 ו-5 ק"מ סביב כל מערה. נמצא כי הגורם האקלימי המרחבי (טמפי) עונתית ממוצעת (מחוץ למערה) הינו הגורם המשפיע העיקרי על הרכב המינים במערות וכי עושר המינים מושפע בעיקר מעומק המערה המקסימלי, המהווה במקרה של עבודה זו מדד לשטח ומורכבות המערה. בנוסף, נמצא כי אין הבדל משמעותי במידת ההשפעה של הגורמים השונים על הרכב חברת העטלפים עם הגדלת רדיוס הבדיקה מ-2 ל-5 ק"מ סביב המערות. מערות בעלות סט מאפיינים דומה הכילו חברות בעלות הרכב מינים דומה, אך מערות קרובות גיאוגרפית לאו דווקא היו דומות זו לזו, ככל הנראה עקב שינויים חדים במאפייני הסביבה במעבר מהגליל לעמק הירדן. לאור התוצאות נראה כי הרכב התכסית בסביבת המערה אינו משמעותי בהשפעתו על הרכב החברה במערות, ככל הנראה הודות לטווח שיחור אפקטיבי גדול מ-5 ק"מ של המינים השונים. לכן, יש לראות במערות המשכן גורם מגביל משמעותי יותר מאשר מצאי של אתרי שיחור פוטנציאליים בסמיכות למערות המשכן, ויש לנקוט צעדים משמעותיים לצורך שמירה על מערות אלו ומניעת הפרעות בשטחן לצורך שיפור מצב אוכלוסיות עטלפי החרקים בצפון ישראל.