



רחובות, 19 בפברואר 2018

<<אמברגו – מותר לפרסום החל מיום שני, 19 בפברואר, בשעה 18:00 (שעון ישראל)>>

מדעני מכון ויצמן למדע גידלו מוחות מיניאטוריים במעבדה

וגילו כיצד נוצרים הקפלים במוח האדם

בפילוסופיה המערבית, עוד מימי אריסטו, קנה אחיזה הרעיון שבני אדם באים לעולם "טבולה ראסה" (בלטינית: לוח חלק) – כלומר ללא ידע מוקדם. עם זאת, מבחינה ביולוגית, המוח האנושי עתיר הקפלים, אותו מבנה דמוי אגוז מלך, רחוק מלהיות לוח חלק. למעשה, תינוקות הנולדים עם מוח חלק סובלים מהפרעה התפתחותית חמורה – הם אינם יכולים לדבר או ללכת, והם מתים בדרך כלל עוד בילדותם. על אף ההבנה שפני השטח הפתלתלים ממלאים תפקיד חשוב במוחם של בני אדם, עד כה לא נמצא הסבר ביחס לאופן התפתחותם של קפלים אלו. במחקר חדש, המתפרסם היום בכתב-העת המדעי *Nature Physics*, השתמשו מדעני מכון ויצמן למדע בשיטה חדשנית לגידול "מוחות" אדם מיניאטוריים במעבדה, כדי לדמות ולחשוף את המנגנונים הפיסיקליים והביולוגיים אשר גורמים להיווצרות קפלי המוח.

בעשור האחרון חלה פריצת דרך בחקר התפתחות המוח, כאשר מדענים במעבדותיהם של פרופ' יושיקי סאסאי מיפן ופרופ' יורגן קנובלך מאוסטריה גידלו לראשונה מבנים דמויי מוח אדם, המכונים אורגנואידים, מתאי גזע עובריים. התפתחות מדעית זו עוררה עניין רב בקרב חוקרי מוח, ומעבדות מסביב לעולם אימצו את השיטה. "התלהבנו מאוד מהשיטה החדשה", מספרת פרופ' אורלי ריינר מהמחלקה לגנטיקה מולקולרית, "קיווינו שהיא תאפשר לנו להבין תהליכי התפתחות של המוח האנושי אשר לא ניתן להבין

באמצעות חיות מודל כמו עכברים, מפני שאצלם המבנה התקין של המוח הוא חֶלֶק". אך חרף ההתלהבות, עד מהרה גילה ד"ר אייל קרצברון, אז חוקר בתר-דוקטוריאלי במעבדתה של פרופ' ריינר, כי לשיטה החדשה יש גם מגבלות: "מצאנו שונות עצומה בגודל האורגנואידים: חלקם הגיעו לגודל של מספר מילימטרים, וחלקם היו קטנים בהרבה. יותר מכך, כשאתה חותך אותם, אתה מגלה שבהיעדר כלי דם ואספקה ראויה של חומרי מזון, האורגנואידים מתחילים 'למות מבפנים'. מכשול משמעותי נוסף הוא עובי הרקמה הנוצרת אשר אינו מאפשר הדמיה אופטית ומעקב מיקרוסקופי בזמן אמת אחר תהליכי הצמיחה".

כדי להתגבר על המגבלות פיתח ד"ר קרצברון גישה חדשה לגידול האורגנואידים. החוקרים הגבילו את צמיחתם בציר הגובה, ובעקבות זאת התארגנו התאים בצורת מבנה דק ועגלגל העוטף חלל צר, אשר מזכיר יותר מכל פיתה. בזכות הרקמה הדקה התאפשרה הדמיה בזמן אמת של הצמיחה, וחשוב מכך – התאפשרה אספקת מזון לכל התאים. בשבוע השני של התפתחות ה"מוחות" זיהה ד"ר קרצברון קפלים שהלכו והעמיקו. "זו הפעם הראשונה שבה זוהו קפלים באורגנואידים", הוא אומר, "וזה כנראה הודות לארכיטקטורה של המערכת שלנו". ד"ר קרצברון, פיסיקאי בהכשרתו, פנה למודלים פיסיקליים של התנהגות חומרים אלסטיים בניסיון להבין כיצד נוצרים הקפלים. מבחינה פיסיקלית, קפלים מופיעים על פני השטח כתוצאה מאי-יציבות מכנית כאשר כוחות דחיסה מנוגדים מופעלים על חומר אלסטי; כוחות דחיסה מנוגדים יכולים להיווצר, למשל, כתוצאה מ"תפיחה" לא אחידה. ואכן, החוקרים זיהו באורגנואידים פעולה של שני כוחות מנוגדים: מצד אחד, התכווצות השלד התאי בליבת האורגנואיד, ומצד שני התרחבות גרעיני התאים סמוך לפני השטח. במילים אחרות, החלק החיצוני של ה"פיתה" גדל מהר יותר מאשר החלקים הפנימיים.

בשלב זה, פרופ' ריינר לא הייתה משוכנעת שהקפלים שנצפו אכן מדמים את תהליך ההתפתחות של המוח. כדי לבדוק זאת גידלו החוקרים אורגנואידים מתאי גזע שהוכנסה בהם מוטציה הגורמת לתסמונת המוח החלק. כבר ב-1993 זיהתה פרופ' ריינר את הגן LIS1, אשר מוטציה שלו גורמת תסמונת זו אחת ל-30,000 לידות. גן זה אחראי לתפקודים חיוניים רבים, והוא מעורב בין היתר בנדידת תאי עצב, ובבקרה על השלד

התאי ועל מנועים מולקולריים תוך-תאיים. כעבור כמה ימים גדלו האורגנואידים המוטנטיים לממדים דומים לאלה הרגילים, אך נוצרו בהם קפלים מעטים בלבד – עם שונות אדירה באורכי הגל. החוקרים שיערו, כי ההבדל בקפלים נובע מתכונות פיסיקליות שונות של התאים. באמצעות מיקרוסקופ כוח אטומי, ובעזרת ד"ר סידני כהן מהמחלקה לתשתיות מחקר כימי במכון ויצמן, התגלה כי מודול האלסטיות של התאים הרגילים היה גדול בערך פי שניים מזה של התאים המוטנטיים. או, במלים אחרות, התאים המוטנטיים היו פשוט רכים יותר. אומרת פרופ' ריינר: "גילינו הבדל משמעותי מאוד בתכונות הפיסיקליות, אבל גם התכונות הביולוגיות היו שונות. כך למשל, מהירות התנועה של גרעיני התאים אל הליבה הייתה איטית הרבה יותר בתאים המוטנטיים, והיה הבדל משמעותי ביותר בחלבונים של המרקם הבין-תאי".

עוד טרם פרסום המחקר נרשמה התעניינות בקהילה המדעית בגישה החדשה לגידול אורגנואידים. "יש לנו כאן מודל שהוא לא בדיוק מוח, אבל הוא מודל טוב להתפתחות המוח", אומרת פרופ' ריינר, "ואנחנו מבינים עכשיו טוב יותר למה המוח בחולים הוא חלק ולא מקופל". החוקרים מתכננים להמשיך לפתח את המודל, בניסיון להבין מחלות נוספות הקשורות בהתפתחות לקויה של המוח, ובהן מיקרוצפליה (מוח קטן), אפילפסיה וסכיזופניה. במחקר השתתפו גם פרופ' יעקוב חנא המתמחה בטיפול בתאי גזע עובריים, ותלמיד המחקר אדיטיה קשירסגר, מקבוצתה של פרופ' ריינר.

מידע נוסף ותמונות אפשר לקבל במשרד הדובר, מכון ויצמן למדע:
news@weizmann.ac.il 08-9343856

