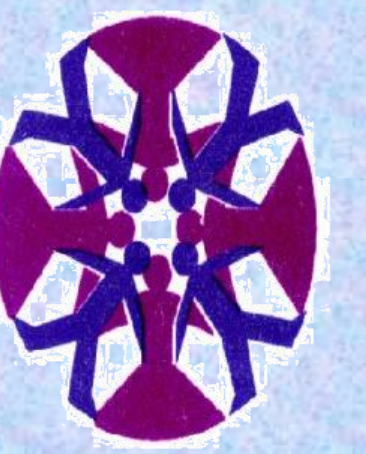




משרד החינוך
המינהל הפדגוגי
האגף למחוננים ולמצטיינים

מידול ממוחשב של התפתחות התולעת *Caenorhabditis Elegans (C. elegans)*



מכון הגרייטה סאלד
המכון הארצי למחקר במדעי ההתנהגות

חניכה: עדן אזולאי, אשדוד

מנחים-עמיתים: פרופ' דוד הראל, רביב קריבוס

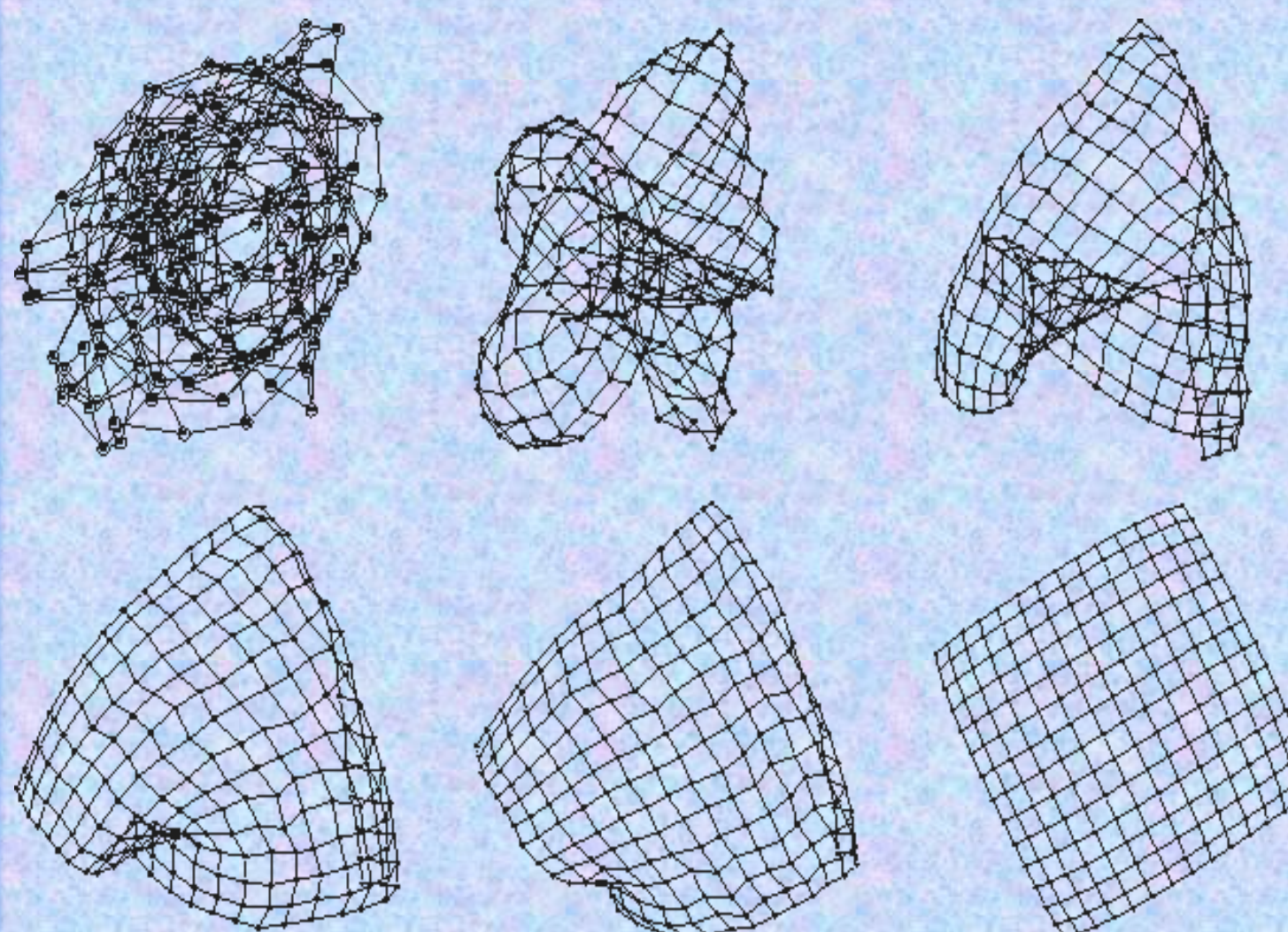
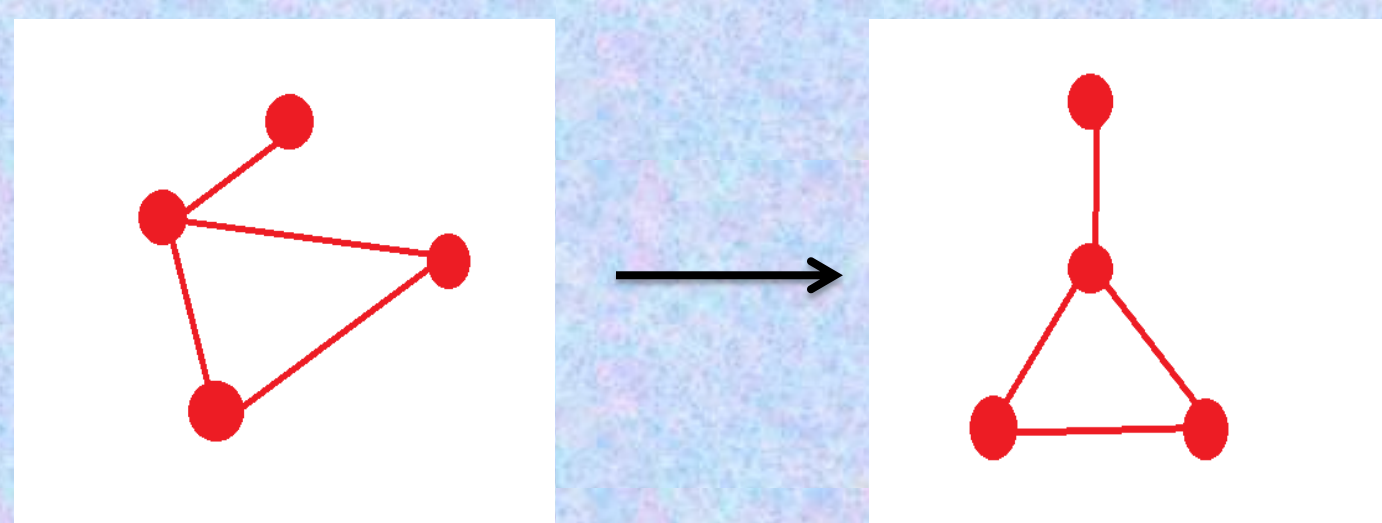


מידול ממוחשב של התפתחות התולעת

אחת המטרות לטווח הרחוק של החוקרים במכון ויצמן היא הכנת מודל מלא ואינטראקטיבי של התולעת. המודל עשוי להוביל להשלכות עצומות – לפריצות דרך רפואיות, לתגליות ביולוגיות רבות ועוד. אני לקחתי חלק קטן בפרויקט ויצרתי מודל ארבעה ממדי (שלושה ממדי מרחב וממד זמן) של התפתחות מרחבית של התולעת. הפרמטרים שלקחתי בחשבון הם שושלת התאים של הנמטודה (אילו תאים מתפצלים לאילו תאים, אילו תאים עוברים אפופטוזה, ומתי) והמגע הפיזי בין התאים – שבסופו של דבר קובע את הצורה של האורגניזם.

דרכי יישום

- יצירת כלי תלת מימדי אליו המשתמש מכניס את מה שידוע לו על שושלת התאים באמצעות קישור שביציתי עם גיא ווייס, חלק מקבוצת המחקר, לתוכנה Simulife שפיתח.
- קליטת הנתונים והוספתם לרשימה של אירועים שהתוכנה מבצעת בזמן הרצת האנימציה. באירועים נשמרים רק הפרמטרים שהמשתמש הכניס, ועיבודם נעשה במהלך הרצת התכנית ובהתאם לאירועים אחרים.
- המצב הרגעי בתוכנה מיוצג באמצעות "גרף שכנויות". גרף הוא אוסף של אובייקטים שחלקם מקושרים אחד לשני. אפשר לראות דוגמאות לגרפים מימין. כל אובייקט (עיגול) נקרא קודקוד וכל קו המקשר בין קודקודים נקרא קשת. בגרף השכנויות, כל תא מיוצג על ידי קודקוד, וכל קשת מייצגת מגע פיזי בין תאים. פריסת הגרף למודל תלת מימדי באמצעות אלגוריתמים מבוססי פיזיקה – כלומר – יצירת הקבלה פיזיקלית של הגרף, לפיה הגרף הוא מערכת של אובייקטים המפעילים אחד על השני כוחות. בכל פעם שמתבצע שינוי בגרף, מוגרלים מיקומים מקורבים של הצמתים, ואז המערכת מורצת עד שהיא מאוזנת – כלומר, סכום הכוחות הפועלים על כל אובייקט קרוב לאפס. במקרה הזה, לכל קודקוד מוענק מטען חשמלי כדי שכל התאים ידחו אחד את השני. כל קשת בגרף מיוצגת על ידי קפיץ כדי שהתהליך לא יתמשך עד לאינסוף. הקפיצים מרוסנים – כלומר פועל כוח המנוגד לכיוון תנועתם. דוגמאות לייצוב גרפים נמצאות מימין.
- המשתמש מכניס את כל הנתונים הידועים לו, אך המידע על השכנויות במהלך התפתחות התולעת לא ידוע במלואו ולכן התוכנה משלימה באופן אוטומטי שכנויות לפי שיקולים פיזיקליים.



מבוא

העבודה שלי עוסקת במידול ממוחשב של מערכות ביולוגיות – תחום העוסק ביצירת מודלים ממוחשבים, ויזואליים ואינטראקטיביים של תופעות ביולוגיות. במשך זמן רב, מודלים כאלה תורמים תרומה עצומה למחקר הביולוגי והרפואי. לעיתים, יצירתם אף יעילה ותורמת יותר ממחקר של אורגניזמים אמיתיים. יצירתם מעמידה את הידוע לנו במבחן, והגדרה פורמאלית של התהליכים מכריחה אותנו להשלים פערים במודלים הביולוגיים ואף גורמת למציאת סתירות, שגיאות וחוסר עקביות במודלים הקיימים. הם מגרים את הסקרנות – למשל, אפשר לראות מה קורה אם מסירים כימיקל או גן בלחיצת כפתור. אפשר לראות השלכות של תרופות, נוגדנים ועוד, מבלי להשתמש ביצורים אמיתיים.

הקריטריון לקביעה אם המודל מומש כראוי דומה למבחן טיורינג לאינטליגנציה מלאכותית: המודל יתנהג בצורה אמינה ודומה למציאות, עד שמומחה בתחום לא יצליח להבחין בין התנהגות המודל לבין התנהגות האורגניזם האמיתי.

ב-2002 הועלה על ידי פרופ' דוד הראל הרעיון למדל אורגניזם רב תאי שלם – מרמת התקשורת הכימית הבין תאית ועד לרמת התנהגות האורגניזם. זוהי משימה רחבת ממדים וידרשו שנים רבות וחוקרים רבים כדי להשלימה.

התולעת *C. elegans*

התולעת *C. elegans* היא אורגניזם מתאים מאוד למימוש מטרות אלה. היא מכונה בביולוגיה 'אורגניזם מודל' – כלומר, אורגניזם שמורכבותו לא רבה, נחקר באופן אינטנסיבי ומחקרו שופך אור על מחקרים אחרים.

היא נפוצה וזולה, שקופה מבחוץ ומבפנים בכל שלבי ההתפתחות (ולכן קל לחקור אותה במיקרוסקופ), כל פרט מתפתח באופן כמעט זהה, היא לא מכילה תאים רבים אך מורכבת מאוד ומכילה מערכות ותהליכים דומים לאלה של אורגניזמים רבים אחרים. לתולעת בוגרת יש רק כ-1000 תאים, אבל הם מספיקים למחקר מעמיק ועוזרים מאוד להבנת תהליכים המתרחשים באורגניזמים מורכבים יותר ואף אצל בני אדם.

על אף פשטותה, יש לה מערכת עצבים ועל כן היא נחקרת מאוד, בין היתר, בתחום הנירוביולוגיה. הגנום שלה היה הראשון (של יצור רב תאי) שרוצף במלואו.

שושלת תאים היא ההיסטוריה ההתפתחותית של אורגניזם מהרגע שהוא תא בודד עד לרגע שהוא בוגר. בתולעת הזו, שושלת התאים ידועה במלואה – כלומר – ידוע אילו תאים מתפצלים לאילו תאים, אילו תאים עוברים אפופטוזה, אילו תאים מתמיינים למה (כלומר, מקבלים תפקיד מסוים באורגניזם) ומתי בערך כל תהליך כזה קורה במהלך כל התפתחות התולעת. לפי המידע הזה ניתן לבנות את עץ ההתפתחות המלא של התולעת, כלומר ליצור תרשים של התפתחות התולעת לאורך הזמן. עץ התפתחות של אורגניזם הוא בעל חשיבות מכרעת לצורתו הסופית של האורגניזם – מאחר והדבר החשוב ביותר הקובע את צורתו הוא המגע הפיזי בין התאים, שמושפע מאוד ההיסטוריה שלהם.