

## תוכן העניינים

דברי פתיחה למהדורה העברית xvii

### שער 1 עקרונות בסיסיים ויסודות 1

#### פרק 1 מבוא לחקר התא 3

1.1 המקור והאבולוציה של תאים 4

כיצד נוצר התא הראשון? 4

האבולוציה של המטבוליזם 7

פרוקריוטים 8

תאים איקריוטיים 9

מוצא התאים האיקריוטיים 12

האבולוציה של היצורים הרב־תאיים 14

1.2 מערכות מודל בביולוגיה של התא 18

19 *E. coli*

שמרים 19

20 *Caenorhabditis elegans* ודרוזופילה (*Drosophila melanogaster*)

21 *Arabidopsis thaliana*

חולייתנים 22

תרביות של תאי בעלי חיים 24

נגיפים 25

ניסוי מפתח: תאי HeLa - שורת התאים הראשונה שמקורה באדם 26

1.3 ארגז הכלים של הביולוגיה של התא: מיקרוסקופיה ופרקציונציה של מרכיבי

תאים 27

28 רפואה מולקולרית: נגיפים וסרטן

29 מיקרוסקופיית אור

32 מיקרוסקופיה פלואורסצנטית ו-GFP

מעקב אחרי תנועות ואינטראקציות של חלבונים 33

35 חידוד המוקד והתבוננות בתאים בשלושה ממדים

מיקרוסקופיה ברזולוציה גבוהה: להתגבר על מחסום השבירה של קרני

האור 36

מיקרוסקופיית אלקטרונים 38

39 פרקציונציה (הפרדה) של חלקי תאים

	פרק 2	ביואנרגטיקה ומטבוליזם	47
2.1		אנרגיה מטבולית ו-ATP	47
		חוקי התרמודינמיקה	48
		תפקיד ה-ATP	49
2.2		גליקוליזה וזרחון חמצוני	52
		גליקוליזה	52
		מעגל החומצה הציטרית	54
		הפקת אנרגיה מליפידים	56
		מעבר אלקטרונים וזרחון חמצוני	57
		צימוד כמיאוסמוטי	60
62		ניסוי מפתח: התאוריה הכמיאוסמוטית	
2.3		פוטוסינתזה	64
		מעבר של אלקטרונים	64
		סינתזה של ATP	68
		סינתזה של גלוקוז	68
2.4		הביוסינתזה של מרכיבי התא	69
		פחמימות	70
		ליפידים	71
		חלבונים	72
75		ניסוי מפתח: אנטי-מטבוליטים, סרטן ואיידס	
		חומצות גרעין	76
	פרק 3	יסודות הביולוגיה המולקולרית	81
3.1		תורשה, גנים ו-DNA	81
		גנים וכרומוזומים	82
		זיהוי ה-DNA כחומר הגנטי	84
		מבנה ה-DNA	86
		שכפול ה-DNA	88
3.2		ביטוי המידע הגנטי	89
		התפקיד של RNA שליח	90
		הקוד הגנטי	91
		נגיפי RNA ורוורס טרנסקריפציה	93
95		ניסוי מפתח: השערת הפרו-וירוס	
3.3		DNA רקומביננטי	96
		אנזימי רסטריקציה	96
98		יצירת מולקולות של DNA רקומביננטי	
		ריצוף DNA	101
		ביטוי של גנים משובטים	103
3.4		זיהוי חומצות גרעין וחלבונים	104
104		אמפליפיקציה של DNA באמצעות תגובת שרשרת של פולימראז	

- 106 היברידיזציה של חומצות גרעין
- 108 נוגדנים כגלאים לחלבונים
- 3.5 תפקוד של גנים באיקריוטים 110
- 110 העברת גנים בצמחים ובבעלי חיים
- 113 מוטגנזה של מולקולות DNA משובטות
- 114 הכנסת מוטציות לתוך גנים תאיים
- 116 הנדסת גנומים באמצעות מערכת קריספר/Cas
- 117 mRNA כמטרה
- 119 ניסוי מפתח: RNAi (RNA Interference)

## שער II זרימת המידע הגנטי 125

- פרק 4 4.1 גנים וגנומים 127
- 4.1 מבנה הגנים האיקריוטיים 127
- אינטרונים ואקסונים 129
- תפקידי האינטרונים 133
- 135 ניסוי מפתח: גילוי האינטרונים
- 4.2 רצפים לא-מקודדים 136
- מולקולות RNA לא-מקודד 136
- 137 ניסוי מפתח: פרויקט ENCODE
- רצפים חוזרניים 139
- הכפלת גנים ופסאודוגנים 144
- 4.3 כרומוזומים וכרומטין 147
- כרומטין 147
- צנטרומרים 151
- טלומרים 154
- פרק 5 5.1 שכפול, שימור וארגון מחדש של ה-DNA הגנומי 159
- 5.1 שכפול DNA 159
- DNA פולימראזות 160
- מזלג השכפול 160
- דיוק השכפול 168
- התחלת השכפול 171
- 174 טלומרים וטלומראז: לשמור על קצות הכרומוזומים
- 175 ניסוי מפתח: טלומראז הוא רוורס טרנסקריפטאז
- 5.2 תיקון DNA 177
- תיקון ישיר של נזק ב-DNA 179
- תיקון ה-DNA על ידי חיתוך והסרה 179
- 184 רפואה מולקולרית: סרטן המעי הגס ותיקון DNA
- מנגנון TLS (סינתזת DNA עוקפת פגמים) 185
- 186 תיקון שברים דו-גדיליים

188	5.3	ארגון מחדש של ה-DNA ואמפליפיקציה של גנים	
		גנים מקודדי נוגדנים	188
		אמפליפיקציה של גנים	194
		סינתזה ועיבוד של RNA	199
	6.1	תעתוק בחיידקים	200
		RNA פולימראז	200
		פרומוטרים של חיידקים	201
		התארכות וסיום	203
	6.2	RNA פולימראז איקריוטי ופקטורי תעתוק כלליים	204
		RNA פולימראזות איקריוטיים	204
205		פקטורי תעתוק כלליים והתחלת התעתוק על ידי RNA פולימראז II	
		תעתוק באמצעות RNA פולימראזות I ו-III	208
	6.3	עיבוד ופירוק של RNA	211
		עיבוד מולקולות rRNA ו-tRNA	212
		עיבוד mRNA באיקריוטים	215
		מנגנוני שחבור	218
		ניסוי מפתח: גילוי חלקיקי snRNP	223
		ניסוי מפתח: המשך	224
		שחבור חלופי	225
226		רפואה מולקולרית: טיפול בניזון שרירים על שם דושן בעזרת שחבור	
		עריכת RNA	228
		פירוק RNA	229
		בקרת תעתוק ואפיגנטיקה	233
	7.1	בקרת התבטאות גנים ב- <i>E. coli</i>	233
		פרסור ה- <i>lac</i>	234
		בקה חיובית של התעתוק	235
	7.2	פקטורי תעתוק באיקריוטים	236
236		רצפי בקרה הפועלים בציס: פרומוטרים ואנהנטרים	
		אתרי קישור של פקטורי תעתוק	241
		חלבוני בקרת תעתוק	242
		ניסוי מפתח: בידוד של פקטור תעתוק איקריוטי	245
		בקרת ההתארכות	247
	7.3	כרומטין ואפיגנטיקה	249
		מודיפיקציות של היסטונים	249
252		ניסוי מפתח: תפקיד המודיפיקציות של היסטונים	
		פקטורי עיצוב מחדש של כרומטין	254
		היסטונים והורשה אפיגנטית	256
		מתילציה של DNA	258
		מולקולות RNA לא-מקודד	260

- פרק 8 סינתזה, עיבוד ובקרה של חלבונים 265**
- 8.1 תרגום של mRNA של 265
- 266 מולקולות tRNA
- 267 הריבזום
- 271 הארגון של מולקולות mRNA והתחלת התרגום
- 274 תהליך התרגום
- 279 בקרת התרגום
- 8.2 קיפול חלבונים ועיבודם 284
- 284 שפרונים וקיפול חלבונים
- 288 מחלות קיפול חלבונים
- 290 אנזימים המזרזים קיפול של חלבונים
- 291 ביקוע חלבונים
- 292 רפואה מולקולרית: מחלת אלצהיימר
- 294 הוספה של סוכרים וליפידים לחלבון
- 8.3 הבקרה על תפקוד החלבונים ועל יציבותם 296
- 297 בקרה באמצעות מולקולות קטנות
- 298 זרחון של חלבונים ומודיפיקציות אחרות
- 301 ניסוי מפתח: הגילוי של טירוזין קינאז
- 302 אינטראקציות בין חלבונים
- 303 פירוק של חלבונים

### **שער III המבנה והתפקוד של התא 309**

- פרק 9 מיון וטרנספורט של חלבונים: הרשתית האנדופלזמית, מערכת גולג'י והליזוזומים 311**
- 9.1 הרשתית האנדופלזמית 312
- 312 הרשתית האנדופלזמית והפְּרָשָה של חלבונים
- 314 הכוונת חלבונים אל ה-ER
- 316 ניסוי מפתח: השערת האיתות
- 319 החדרת חלבונים לממברנת ה-ER
- 325 קיפול ועיבוד של חלבונים בתוך ה-ER
- 328 בקרת איכות בתוך ה-ER
- 330 ה-ER החלק וסינתזת ליפידים
- 334 ייצוא של חלבונים וליפידים מה-ER
- 9.2 מערכת גולג'י 336
- 336 הארגון של מערכת גולג'י
- 337 גליקוזילציה של חלבונים בתוך מערכת גולג'י
- 340 מטבוליזם של ליפידים ופוליסכרידים במערכת גולג'י
- 341 מיון וייצוא של חלבונים ממערכת גולג'י

- 9.3 מנגנון הטרנספורט הוויקולרי 344
- 345 בחירת מטען, חלבוני מעטפת והנצה של וזיקולות
- איחוי של וזיקולות 348
- 9.4 ליזוזומים 349
- 349 הידרולאזות חומציים הפועלים בליזוזימים
- רפואה מולקולרית: מחלת גושה 351
- אנדוציטוזה והיווצרות ליזוזומים 352
- אוטופגיה 352
- פרק 10 מיטוכונדריות, כלורופלסטים ופרוקסיזומים 359
- 10.1 המיטוכונדריות 359
- ארגון המיטוכונדריות ותפקודן 360
- המערכת הגנטית של המיטוכונדריות 362
- 365 רפואה מולקולרית: טיפול החלפת מיטוכונדריות
- ייבוא חלבונים והרכבת המיטוכונדריה 366
- ליפידים מיטוכונדריאליים 370
- 371 העברה של מטבוליטים דרך הממברנה הפנימית
- 10.2 כלורופלסטים ופלסטידים אחרים 372
- מבנה הכלורופלסט ותפקודו 373
- הגנום של הכלורופלסט 374
- ייבוא של חלבונים לכלורופלסט ומיונם 376
- פלסטידים אחרים 378
- 10.3 פרוקסיזומים 381
- תפקידי הפרוקסיזומים 382
- הרכבת הפרוקסיזומים 383
- 385 רפואה מולקולרית: מחלות ביוגנזה של פרוקסיזומים
- פרק 11 הציטוסקלטון ותנועת תאים 391
- 11.1 המבנה והארגון של סיבי אקטין 392
- הרכבה וארגון של סיבי אקטין 392
- הקישור של סיבי אקטין לממברנת התא 397
- מיקרו־וילי 401
- שלוחות של פני השטח ותנועת תאים 402
- 11.2 מנועי מיוזין 405
- התכווצות שריר 406
- מקבצים מתכווצים של אקטין ומיוזין בתאים שאינם תאי שריר 410
- מיוזינים יוצאי דופן 413
- 11.3 מיקרוטובולים 414
- המבנה והארגון הדינמי של המיקרוטובולים 414
- בניית מיקרוטובולים 418
- MAPs וארגון המיקרוטובולים 420

- 11.4 מנועי מיקרוטובולים ותנועה 421
- חלבוני מנוע של מיקרוטובולים 422
- ניסוי מפתח: בידוד החלבון קינזין 424
- טרנספורט של מטען וארגון פנים התא 425
- ריסים ושוטונים 427
- מיקרוטובולים במהלך המיטוזה 430
- 11.5 סיבי ביניים 433
- חלבוני סיבי הביניים 434
- בניית סיבי הביניים 435
- הארגון התוך־תאי של סיבי הביניים 436
- ניסוי מפתח: תפקידיהם של סיבי הביניים 439

## פרק 12 ממברנת התא 445

- 12.1 מבנה ממברנת התא 445
- הממברנה הדו־שכבתית 446
- חלבוני ממברנת התא 449
- אזורים בממברנת התא 455
- 12.2 העברה של מולקולות קטנות 458
- דיפוזיה מזרזת וחלבונים נשאים 459
- תעלות יונים 460
- 467 הידרוליזה של ATP מספקת אנרגיה להעברה פעילה של חומרים רפואה מולקולרית: סיסטיק פיברוזיס 471
- העברה פעילה המנצלת מפלי יונים כמקור אנרגיה 472
- 12.3 אנדוציטוזה 473
- פגוציטוזה 474
- אנדוציטוזה מתווכת קלטרין 475
- ניסוי מפתח: הרצפטור ל-LDL 478
- העברה לליזוזומים ומחזור של רצפטורים 479

## שער IV בקרת התא 485

- פרק 13 איתות תאי 487
- 13.1 מולקולות איתות והרצפטורים הייחודיים להן 488
- אופני איתות בין תאים 488
- 489 הורמונים סטרואידיים ומשפחת־העל של הרצפטורים הגרעיניים
- איתות על ידי מולקולות קטנות אחרות 492
- הורמונים פפטידיים ופקטורי גדילה 494
- 13.2 חלבוני G ו-AMP טבעתי 495
- חלבוני G והרצפטורים המצומדים לחלבוני G 496
- ניסוי מפתח: רצפטורים המצומדים לחלבוני G וזיהוי ריחות 497
- מסלול cAMP: שליחים שניוניים וזרחון חלבון 500

- 13.3 טירוזין קינאזות ומסלולי האיתות MAP קינאז ו-PI3 קינאז 503
- 504 רצפטורים ממשפחת הטירוזין קינאזות
  - 506 טירוזין קינאזות שאינם רצפטורים
  - 508 מסלולי MAP קינאז
  - רפואה מולקולרית: סרטן - העברת אותות ואונקוגנים ממשפחת
    - 509 *ras*
    - 514 מסלולי PI3K/Akt ו-mTOR
- 13.4 רצפטורים המצומדים לפקטורי תעתוק 518
- 518 מסלול TGF- $\beta$ /Smad
  - 519 איתות NF- $\kappa$ B
  - 520 מסלולי Wnt ו-Notch
- 13.5 הדינמיקה של תהליכי האיתות ורשתות איתות 522
- 522 לולאות היזון חוזר ודינמיקה של איתות
  - 523 רשתות ותקשורת צולבת
- פרק 14 מחזור התא 529
- 14.1 מחזור התא האיקריוטי 529
- 530 שלבי מחזור התא
  - בקרה על מחזור התא על ידי גדילת התא
    - 532 ועל ידי אותות חוץ-תאיים
    - 534 נקודות הבקרה במחזור התא
- 14.2 החלבונים המבקרים את התקדמות מחזור התא 535
- 536 פרוטאין קינאזות והבקרה על מחזור התא
  - ניסוי מפתח: גילוי MPF 539
  - ניסוי מפתח: זיהוי הציקלין 540
  - משפחות של ציקלינים ושל קינאזות תלויי ציקלין 541
- 543 פקטורי גדילה והבקרה על הקינאזות ממשפחת Cdk בשלב G<sub>1</sub>
- 546 שלב S והבקרה על שכפול ה-DNA
  - 546 נקודות בקרה של נזקי DNA
- 14.3 האירועים בשלב M 549
- 549 שלבי המיטוזה
  - 552 כניסת התא למיטוזה
  - 556 נקודת הבקרה על הרכבת הכישור וההתקדמות לאנפאזה
  - 557 ציטוקינזה
- פרק 15 סרטן 563
- 15.1 הסרטן והגורמים להתפתחותו 563
- 564 סוגי סרטן
  - 565 התפתחות של סרטן
  - 566 תכונות של תאים סרטניים
  - 569 הגורמים להתפתחות סרטן
- 15.2 אונקוגנים 571

- 572 אונקוגנים של רטרו־וירוסים
- 573 פרוטו־אונקוגנים
- 575 ניסוי מפתח: גילוי הפרוטו־אונקוגנים
- 576 אונקוגנים ומחלות סרטן בקרב בני אדם
- 579 תפקוד תוצרי האונקוגנים
- 15.3 גנים מדכאי גידול 585
- 585 הגילוי של גנים מדכאי גידול
- 589 תפקוד תוצרי הגנים מדכאי הגידול
- 592 גנומיקה של סרטן
- 15.4 גישות מולקולריות לטיפול בסרטן 594
- 595 מניעה וגילוי מוקדם
- 596 תרופות ממוקדות אונקוגנים
- 599 אימונותרפיה
- רפואה מולקולרית: אימטיניב: תרופה המכוונת נגד  
האונקוגן *bcr/abl* 600
- 607 תשובות לשאלות נבחרות
- 629 רשימת בעלי זכויות היוצרים
- 643 מילון מונחים
- 671 מפתח