

פרס נובל ברפואה: בין אוטופגיה להומאוסטזיס

מאת עדי מרקוזה-הס

ב-3 באוקטובר השנה נודע לחוקר היפני יושינורו אוסומי שהמחקר שעבד עליו במהלך שנות ה-90 זיכה אותו בפרס נובל. בין 1988 ל-1992 חקר אוסומי ופענח את הפעילות של אברוני תא שנקראים אוטופגוזומים* - האברונים שמפרקים אברונים זקנים או פגומים, ומאפשרים לתאים למחזר את החומרים המרכיבים אותם. האוטופגוזומים מבצעים את הפירוק הראשוני של גופים גדולים יחסית, אברונים שלמים או חלקי אברונים, ואחר כך מתלכדים עם הליזוזומים המוכרים לכם מכבר.

שלב מכריע במחקרו של אוסומי היה פענוח הבקרה הגנטית על בנייתם ועל פעילותם של האוטופגוזומים.

*אוטופגיה - מונח שנגזר מיוונית ופירושו - "אוכל-עצמו". אוטופגוזום - אברון בתא המשתתף ב"אכילה עצמית" כלומר, פירוק מרכיבים של התא עצמו. בשלב המסיים של התהליך משתתפים הליזוזומים.

רוצים לקשר בין הגילויים של אוסומי, שזיכו אותו בפרס נובל, לבין הלימוד על גוף האדם?
מורים שמלמדים את התא בוודאי עקבו בעניין אחר הידיעה, ומצאו דרך לשלב אותה בשיעורים העוסקים בתפקוד האברונים בתאים.

אני פונה דווקא אל אלה מכם שמלמדים את מערכות גוף האדם. ברצוני להציע לכם דרך לחבר את המחקר פורץ הדרך של אוסומי, לרעיון המרכזי החשוב ביותר הנוגע לתפקוד השלם של הגוף החי שלנו - ההומאוסטזיס. ובאותה הזדמנות, אולי לתת גם כמה טיפים לשאלות או למשימות לתלמידים.

הרשו לי להתחיל בציטוט של חברה בוועדת נובל, שהחליטה להעניק את הפרס לאוסומי. המספרים בסוגריים הם תוספת שלי. הם מתייחסים לשאלות שתמצאו בהמשך, המתקשרות לדבריה. יולין זייראט', פרופסור לפיזיולוגיה וראש קבוצת מחקר בפיזיולוגיה אינטגרטיבית ורפואה מולקולרית בשוודיה, אמרה: "בכל יום אנחנו חייבים להחזיר לגופנו בין 200 ל-300 גרם חלבונים... אנחנו אוכלים חלבונים מדי יום ביומו, בערך 70 גרם [הערה שלי: היא מתכוונת כמובן למדינות שבהן האוכלוסייה אינה סובלת רעב...]. אבל אין די בכך כדי לענות על הדרישות של הגוף לייצור חלבונים חדשים (1). הודות למנגנון הזה [שאוסומי פענח] אנחנו יכולים להסתמך על חלק מהחלבונים שנמצאים בגופנו, חלקם אולי פגום, או על חלבונים שהזדקנו, והם ממוחזרים באמצעות המנגנון המתוחכם הזה, ומסייעים לנו להמשיך להתקיים ולשרוד (2)".
ועכשיו, למחקר:

אוסומי מצא שאפשר להשרות הופעה מוגברת של אוטופגוזומים בתאים, על ידי הרעבה של התאים.

שאלות לתלמידים - בשלב זה למחשבה בלבד: א. איך הרעבה של תאים קשורה להתרבות של אוטופגוזומים בתוכם?

ב. איך הפעילות של אוטופגוזומים בתאים עשויה לתרום לשמירה על ההומאוסטזיס?
אוסומי עבד בתחילה על תאי שמרים. בתאי שמרים נמצאת חלולית, הממלאת תפקיד מקביל לזה של הליזוזומים בתאים של בעלי חיים. אוסומי הרעיב תאי שמרים בתרבית, והבחין בריבוי

אוטופגוזומים הנכנסים לחלולית התא. בתאים בריאים שתפקודם תקין, התוכן של האוטופגוזומים, בעיקר אברונים זקנים, מתפרק במהירות על ידי האנזימים הקטליטיים שבחלולית. השאלה הבאה הייתה: אילו גנים מעורבים בבקרת התפקוד של אוטופגוזומים? אוסומי הניח כי אם ישרה אוטופגיה, ובמקביל ישבש את תהליך הפירוק בחלולית, אז אוטופגוזומים אמורים להצטבר בתוך החלולית, וכך יוכל לצפות בהם במיקרוסקופ. הוא גידל בתרבית תאי שמרים שטופלו במוטגנים, וחלקם איבד את האנזימים המפרקים שבחלולית. במקביל, האץ את תהליך האוטופגיה על ידי הרעבת התאים. בתוך שעות מעטות הצטברו בחלוליות התאים אוטופגוזומים רבים. הצטברות זו לא אמורה להתרחש, אם יושבתו הגנים החיוניים לתהליך האוטופגיה עצמו.

אוסומי הכין תאים שטופלו במוטגנים, ונשאו מוטציות שונות בגנים המעורבים באוטופגיה. בתוך שנה ממועד הגילוי של תהליך האוטופגיה בשמרים, זיהה אוסומי את הגנים הראשונים החיוניים לתהליך. בסדרת ניסויים עוקבים הוא הצליח לאפיין את החלבונים המקודדים על ידי גנים אלו, ומתפקדים בתהליך האוטופגיה. התוצאות הוכיחו כי תהליך האוטופגיה נתון לבקרה של סדרת חלבונים ותצמידי חלבונים, שכל אחד מהם מווסת שלב מובחן ומוגדר בהתפתחות אוטופגוזומים בתא.

הצעד המתבקש הבא היה לבדוק אם אותו התהליך מתקיים גם בתאים של אדם - דבר שאוסומי הצליח להוכיח בהמשך מחקרו.

הצעות לשאלות לתלמידים

1. אילו חלבונים חדשים נוצרים בגופנו כל הזמן? ציינו לפחות שלושה סוגים של חלבונים שהם חיוניים למבנה ולתפקוד התקין של הגוף. חשבו גם על התאים הבונים את הרקמות והאיברים בגוף [מורים, תנו להם רמזים לפי מערכות גוף, בהתאם לכתוב בספר: במערכת העיכול - התחדשות של תאי אפיתל בקיבה, בכבד - ייצור אנזימים, ברקמת הדם - ייצור תאי דם חדשים, במערכת החיסון - ייצור נוגדנים, ייצור לימפוציטים]
 2. נסו לשער: מדוע חשוב לסלק מהתאים חלבונים פגומים או זקנים? איזה יתרון יש בפירוק של חלבונים כאלה ובמחזור המרכיבים שלהם?
- הערה למורים:** זו הזדמנות לוודא שהתלמידים זוכרים כי חלבונים בנויים מחומצות אמיניות. ככלל, אנחנו מקבלים חומצות אמיניות מהמזון, אבל מחזור שלהן לבניית חלבונים חדשים מוסיף על מה שמתקבל מהמזון, או לא מתקבל...
- לפני שנמשיך, תכננו משימה לתלמידים,** בהתאם לשלב הלימוד שבו הם נמצאים. בקשו מהם שיציעו רעיונות, איך המחזור של חומרים בתוך התאים קשור להומאוסטזיס, לפי מה שידוע להם על תפקוד מערכת גוף אחת או יותר שכבר למדו עליה.

מדוע מייחסים לגילויים של אוסומי חשיבות גדולה כל כך?
הציעו לתלמידים לחשוב על הנקודות הבאות, ולשער איך הבנה של אוטופגיה עשויה להיות קשורה אליהן.

1. תפקוד הרקמות השונות בעת שהגוף אינו מקבל תזונה מספקת.
2. התמודדות של התאים והרקמות עם הזדקנות.
3. התמודדות של הגוף עם גורמים זרים החודרים אליו, כגון נגיפים וחיידקים.

ושאלה קריטית: מה יכול לקרות לתאים שעקב מוטציה כלשהי יש בהם פעילות מוגברת של אוטופגיה?

4. חברו תרחיש המראה איך מוטציות בגנים הקשורים לאוטופגיה עלולות לגרום מחלות [רמזים: א. מה יקרה לתא שלא מתקיימת בו אוטופגיה בכלל? חשבו על התרבות חומרי פסולת בתא, ובעיקר, אברונים זקנים ובלתי מתפקדים. ב. מה יקרה לתא שיש בו הגברה מוגזמת של אוטופגיה עקב מוטציה?]

כדי לחשוב באופן מעמיק על שאלה 4, צריך להזכיר לתלמידים שכל תא הוא חלק מרקמה, וכן שהתאים מתרבים, ותאים עם פגיעה באוטופגיה עלולים להפוך לחלק גדול של הרקמה. נמצא גם שזיהוי של גנים המעורבים בבקרה של אוטופגיה יכול לתרום תרומה חשובה לטיפול בסוגים מסוימים של גידולים סרטניים.

לסיכום, מוטציות בגנים האחראים לתהליך עלולות להוביל למחלות גנטיות. שיבוש תהליכי האוטופגיה הוא כנראה גם הגורם לצורות מסוימות של סרטן. כיום נערך מחקר נמרץ כדי לפתח תרופות המסוגלות להשפיע על תהליך האוטופגיה במגוון מחלות.

איורים המתארים את המנגנון שאוסומי חשף תוכלו לראות בקישורים הבאים: הקישור הראשון הוא לכתבה בעיתון "הארץ". בעיתונות היומית, זו הכתבה המדויקת ביותר, ויש בה גם איור מוצלח.

<http://www.haaretz.co.il/news/world/europe/1.3086263>

הקישור השני הוא לאיור בסיינטיפיק אמריקן. ההסברים באנגלית.

<https://blogs.scientificamerican.com/sa-visual/autophagy-illustrated>

קישורים נוספים לאנימציות של אוטופגיה:

<https://www.youtube.com/watch?v=R9svlQU4ruY>

בתא צמח: <https://www.youtube.com/watch?v=Y8ndPSxSNMY>

לסיום, אני רוצה להביא לכם ציטוט מדברים שאמר אוסומי בריאיון הראשון שנתן לאחר שהתבשר על זכייתו בפרס נובל. הוא סיפר מעט על המשיכה שלו למדע מגיל צעיר, אמר שמעולם לא עלה בדעתו לחלום על פרס נובל, כי זה דבר "גדול מדי" ובהמשך אמר: "אני לא מרגיש בנוח להתחרות עם אנשים רבים, וגיליתי שאני נהנה יותר כשאני עושה משהו שאיש מלבדי לא עושה... במובן מסוים, אפשר לומר שזה כל העניין במדע, והשמחה שאני חש כשאני מוצא משהו, היא זו שנותנת לי השראה". זה היה ההסבר שלו לבחירה בחקירת תאים של שמרים, בנושא שנחשב צדדי ודי זניח בעת שהחל לחקור אותו.