|  |  |
| --- | --- |
| **השנה** | 2004 |
| **התגלית** | פרס נובל בכימיה על גילוי מערכת היוביקוויטין אשר מפרקת חלבונים לא רצויים  בתא. |
| **החוקרים המעורבים** | פרופ' אברהם הרשקו ופרופ' אהרון צ'חנובר |
| **תמונת החוקרים** | פרופ' הרשקו פרופ' צ'חנובר  פרופ' הרשקו (מימין) ופרופ' צ'חנובר (משמאל) |
| **המוסד בו עובדים/עבדו החוקרים** | הטכניון, הפקולטה לרפואה, המכון למחקר במדעי הרפואה. |
| **פרסים חשובים בהם זכו** | פרופ' הרשקו זכה בפרס ישראל לחקר הביוכימיה לשנת [תשנ"ד](https://he.wikipedia.org/wiki/%D7%94%27%D7%AA%D7%A9%D7%A0%22%D7%93)  (1994)  פרופ' אהרון צ'חנובר זכה ב[פרס ישראל](https://he.wikipedia.org/wiki/%D7%A4%D7%A8%D7%A1_%D7%99%D7%A9%D7%A8%D7%90%D7%9C) בחקר ה[ביולוגיה](https://he.wikipedia.org/wiki/%D7%91%D7%99%D7%95%D7%9C%D7%95%D7%92%D7%99%D7%94) לשנת [תשס"ג](https://he.wikipedia.org/wiki/%D7%94%27%D7%AA%D7%A9%D7%A1%22%D7%92) (2003).  שניהם זכו במשותף בפרס אמת לשנת 2002.  שניהם זכו במשותף בפרס נובל בכימיה 2004. |
| **נושא בתכנית הלימודים שניתן לקשר את התגלית אליו** | הרחבה- בקרה על ביטוי גנים והנדסה גנטית  בקרה על ביטוי גנים בתאים יכולה להתרחש בכל אחד מהשלבים- כולל יציבות החלבון. |
| **"סיפורה של תגלית"** התגלית והעבודה המדעית של החוקרים | בין השנים 1950-1980 מדענים התרכזו בעיקר בהבנה של תיעתוק ותרגום כמנגנוני בקרה של תהליכים בתא, וכמעט התעלמו ממנגנוני בקרה אחרים וביניהם מנגנון פירוק החלבונים. גם כאשר נמצא האברון ליזוזום, שאחראי על פירוק של חלבונים שעברו אנדוציטוזה ופגוציטוזה, שיערו שגם הפירוק של כל החלבונים התוך תאיים מתרחש בו. שינוי בתפיסה התרחש עם גילוייה של מערכת היוביקוויטין כמערכת שאחראית לפירוקם של חלבונים תוך תאיים.  לחלבונים בגוף אורך חיים משתנה, יש חלבונים שמתפרקים לאחר ימים, שעות או דקות, ממועד הבניה שלהם. תחלופת החלבונים בגוף חיונית לתפקוד התקין. הגוף מפרק חלבונים במקרים שונים, כמו: כשנוצרים חלבונים פגומים, במצבי רעב לצורך אספקת אנרגיה וכחלק מתהליכי בקרה בתאים. תהליך פירוק החלבונים הוא בררני ומבוקר מאוד. המערכת אשר מפרקת באופן מבוקר את חלבוני התא, נמצאה לראשונה בסוף שנות השבעים על ידי פרופ' אברהם הרשקו ותלמידו דאז, פרופ' אהרון צ'חנובר, מהפקולטה לרפואה של הטכניון בחיפה.  פרופ' הרשקו ופרופ' צ'חנובר אפיינו את מערכת פירוק החלבונים של תאי דם אדומים המצויים בתהליך ה"הבשלה" (רטיקולוציטים), טרם הבשלתם לתאי דם בוגרים (אריתרוציטים) וצאתם ממוח העצם. בשלב הראשון הם חילקו את הנוזל התוך תאי של רטיקולוציטים לשני מקטעים בעלי מאפיינים שונים ומצאו שרק שכאשר מחברים חזרה את שני המקטעים מתרחש פרוק החלבון שהוא תלוי .ATP בשנת 1978 דיווחו החוקרים שהמרכיב הפעיל במקטע אחד הוא חלבון עמיד בחום, בעל מסה מולקולרית של 9000. הם כינו אותו בתחילה APF-1  .(Active Principle in Fraction 1) פריצת דרך משמעותית במחקר דווחה בשתי עבודות שפרופ' צ'חנובר, פרופ' הרשקו ופרופ' רוז מאוניברסיטת קליפורניה בארה"ב פרסמו בשנת 1980. עד לזמן זה לא היה ידוע אופן הפעולה של APF-1. בעבודה הראשונה הם הראו ש- APF-1 נקשר בקשר קוולנטי למגוון חלבונים בתמצית תוך תאית. בעבודה השנייה הראו החוקרים שמספר מולקולות APF-1 יכולות להיקשר לאותו חלבון מטרה.  חלבון APF-1 בודד ובשלב מאוחר יותר קיבל את השם יוביקוויטין (Ubiquitin) כי הוא נפוץ במגוון רקמות ואורגניזמים. חלבון זה ממלא את התפקיד המרכזי בתהליך של סימון חלבונים המיועדים לפירוק. היוביקוויטין הוא חלבון קטן המורכב מ-76 חומצות אמיניות, והוא קיים רק באאוקריוטים שבהם הוא נשמר במהלך האבולוציה של צמחים ושל בעלי חיים.  ההיצמדות הראשונה של מולקולת יוביקוויטין למולקולת חלבון המיועדת לפירוק, היא, למעשה, רק תחילתו של התהליך. לאחר השלב הראשוני הזה נצמדות מולקולות נוספות של יוביקוויטין למולקולת היוביקוויטין הראשונה. כך נוצר מעין "עץ מסתעף" של מולקולות יוביקוויטין, על גבו של החלבון המיועד לפירוק. המבנה הזה, של חלבון ועליו "עץ" של יוביקוויטין, מזוהה על-ידי חלקיק ייחודי (פרוטאוזום), המפרק את החלבון לפפטידים שמתפרקים בהמשך לחומצות אמיניות שיכולות להשתתף בתהליכי הבנייה של חלבונים חדשים בתא. גם היוביקוויטין עצמו ממוחזר, ויכול לחזור להיקשר לחלבונים אחרים. את התהליך ניתן לראות באיור מס' 1.  איור מספר 1: תהליך פירוק חלבון על ידי מערכת היוביקוויטין  מערכת פירוק החלבונים היא יעילה ומדויקת ובה משתתפים אנזימים רבים המתואמים בפעולתם ומתוזמנים היטב. אנזימי המערכת מאפשרים את הקישור של מולקולות היוביקוויטין לחלבון המיועד לפירוק. הצמדת היוביקוויטין לחלבון מתרחשת בתהליך רב-שלבי שמעורבים בו שלושה סוגי אנזימים. במהלך השנים 1981 עד 1983 פיתחו החוקרים בקבוצותיהם את השערת הסימון הרב-שלבי של חלבונים ביוביקוויטין. הם ביססו את השערתם על שלושה אנזימים חדשים שפעילותם התגלתה. אנזימים אלה נקראו בשם E3, E2, E1 . כיום יודעים שתאי יונק אופייניים מכילים סוג אחד של אנזים E1 יותר, כמה עשרות סוגי אנזימי E2 וכמה מאות סוגי אנזימי .E3 הספציפיות של אנזימי E3 היא זו שקובעת אילו חלבונים בתא יסומנו כדי לעבור פירוק בפרוטאוזום.  הפרוטאוזום בנוי ממספר רב של תת-יחידות המקנות לו מבנה דמוי גליל שבמרכזו נמצא החלק המפרק ובשני קצותיו נמצאות תת-יחידות הבקרה האחראיות להכרת השרשרת רבת-היוביקוויטין. תא אדם מכיל כ-30000 פרוטאזומים. הפרוטאזום יכול לפרק את כל החלבונים למקטעי חלבון שאורכם 9-7 חומצות אמיניות. שטח הפנים הפעיל של הפרוטאזום הוא בתוך החבית, כך הוא מוגן מיתר מרכיבי התא. הדרך היחידה להיכנס לתוך שטח הפנים הפעיל היא דרך יחידות הבקרה המזהות את החלבונים הקשורים לשרשרת של יוביקוויטין, מכניסות אותם לפרוטאוזום, שם הם מתפרקים והפפטידים שנוצרים מתהליך הפרוק משתחררים מהפרוטאזום. הפרוטאזום עצמו אינו יכול לבחור את החלבונים; האנזים E3 הוא הגורם המרכזי הבוחר את החלבון לפרוק על ידי קישור של יוביקוויטין אליו.  בשנת 1983 אופיינו המנגנונים הביוכימיים הקשורים לסימון על-ידי יוביקוויטין של החלבונים שעומדים לעבור פירוק, אך החשיבות הפיזיולוגית טרם הובנה כראוי. פרופ' צ'חנובר מספר שבתקופה שבה התחילו את מחקרם: "החוקרים לא התעניינו בתהליך שבו אנו נפטרים מחלבונים, על אף שברור היה שהוא מתרחש. היו מעט סימני דרך שהתהליך ייחודי ומורכב, כמו הדרישה לאנרגיה שלא הייתה ברורה תרמודינמית (מדוע להשקיע אנרגיה בפירוק מולקולה שהיא עתירת אנרגיה), ושרמזו לנו כי מדובר במנגנון ספציפי ומורכב, ובסימנים אלו נתלינו".  אפיון מערכת הפירוק של חלבונים תוך תאיים פתחה מרחבי מחקר שלמים, ובעיקר דחף להבנות חדשות של מנגנון בקרת האיכות בתאים. בקרת איכות פירושה סילוק חלבונים שהתקלקלו, כתוצאה ממוטציות, מחום, מחמצון או מסיבות אחרות. התברר שכל המחלות הנוירו-דגנרטיביות – למשל, אלצהיימר, פרקינסון ואחרות הדומות להן – נגרמות כתוצאה מאגירת חלבונים לא רצויים שהיה צורך לסלקם. במחלות כאלה התאים צוברים חלבונים שאמורים להתפרק ולא מתפרקים, ולכן גורמים למחלה.  אך לא תמיד מדובר בסילוק חלבונים פגומים. לפעמים הגוף מסלק חלבונים תקינים שאין בהם צורך. למשל, לאחר מחלה הגוף מפרק את הנוגדנים הרבים שנוצרו כנגד האנטיגן. דרך בקרה זו, חשובה גם בחלבונים המבקרים את חלוקת התא. במשך השנים נמצאו עוד תהליכים רבים בתא שמבוקרים על ידי מערכת היוביקוויטין והיום ידוע כי היא חיונית לבקרת חלבונים רבים המבקרים תהליכים בסיסיים חשובים בתא, ושהפרעה בהם גורמת למחלות רבות, בהן סרטן.  גילוי מערכת פירוק זו הוביל להבנה שפירוק תוך תאי של חלבונים יכול להיות מעורב וחיוני בבקרה של תהליכים רבים בתא, כמו: חלוקת התא, תיעתוק של גנים, גדילה והתמיינות, מוות של תאים, תהליכים מטאבוליים, מעבר אותות בתא ופעילות תקינה של התאים. לכן, לא מפתיע שפגיעה במערכת הפירוק של החלבונים יכולה לגרום למחלות, כמו: סרטן, מחלות של מערכת העצבים, ומחלות שפוגעות במערכת החיסון. הבנה זו הביאה לפיתוח תרופות שמחזירות את הבקרה על פירוק חלבונים והיום תרופות כאלו כבר מאושרות ונמצאות בשימוש.  תגליות אלו שהתחילו בשנת 1978 פתחו תחום חדש וחשוב במחקר הביולוגי ועל כן זיכו בפרס נובל לכימיה לשנת **2004** את: פרופ' אברהם הרשקו ופרופ' אהרן צ'חנובר, יחד עם פרופ' ארווין רוז. |
| **פעילויות לתלמידים, כתבות וסרטונים** | [אנסין / מאמר מעובד- צעד ראשון בבידוד מערכת פירוק חלבונים תוך תאית (2018)](https://www.bioteach.org.il/%D7%A4%D7%A8%D7%99%D7%A6%D7%95%D7%AA-%D7%93%D7%A8%D7%9A-%D7%91%D7%91%D7%99%D7%95%D7%9C%D7%95%D7%92%D7%99%D7%94-%D7%91-70-%D7%A9%D7%A0%D7%95%D7%AA-%D7%94%D7%9E%D7%93%D7%99%D7%A0%D7%94-%D7%A4%D7%A2%D7%99%D7%9C%D7%95%D7%99%D7%95%D7%AA/2004) עיבוד של מאמר של פרופ' צ'חנובר ופרופ' הרשקו משנת 1978 שבו הם אפיינו לראשונה את מערכת פירוק החלבונים התוך תאית ברטיקולוציטים.  [פרס נובל 2004 והומאוסטזיס ברמה המולקולרית (2005)](https://www.bioteach.org.il/%D7%9E%D7%A4%D7%A2%D7%99%D7%9C%D7%95%D7%99%D7%95%D7%AA-%D7%94%D7%9E%D7%A8%D7%9B%D7%96/%D7%A2%D7%9C%D7%95%D7%9F-%D7%94%D7%9E%D7%95%D7%A8%D7%99%D7%9D-%D7%9C%D7%91%D7%99%D7%95%D7%9C%D7%95%D7%92%D7%99%D7%94-%D7%95%D7%9C%D7%9E%D7%93%D7%A2%D7%99-%D7%94%D7%A1%D7%91%D7%99%D7%91%D7%94/%D7%A2%D7%9C%D7%95%D7%9F-171-2005/2396-%D7%A4%D7%A8%D7%A1-%D7%A0%D7%95%D7%91%D7%9C-%D7%9C%D7%9B%D7%99%D7%9E%D7%99%D7%94-2004-%D7%95%D7%94%D7%95%D7%9E%D7%90%D7%95%D7%A1%D7%98%D7%96%D7%99%D7%A1-%D7%91%D7%A8%D7%9E%D7%94-%D7%9E%D7%95%D7%9C%D7%A7%D7%95%D7%9C%D7%A8%D7%99%D7%AA-%D7%93-%D7%A8-%D7%9E%D7%99%D7%9B%D7%9C-%D7%A6%D7%99%D7%95%D7%9F,-%D7%93%D7%92%D7%A0%D7%99%D7%AA-%D7%A2%D7%A6%D7%9E%D7%95%D7%9F-%D7%95%D7%9C%D7%99%D7%A0%D7%A7-%D7%90%D7%A4%D7%A8%D7%AA) מיכל ציון, דגנית עצמון, אפרת לינק כתבה המבוססת עלהאתר ["הומאוסטזיס ברמה מולקולרית"](http://hs.ph.biu.ac.il/)  [פרס נובל כאופק לימודי (2005)](https://www.bioteach.org.il/%D7%9E%D7%A4%D7%A2%D7%99%D7%9C%D7%95%D7%99%D7%95%D7%AA-%D7%94%D7%9E%D7%A8%D7%9B%D7%96/%D7%A2%D7%9C%D7%95%D7%9F-%D7%94%D7%9E%D7%95%D7%A8%D7%99%D7%9D-%D7%9C%D7%91%D7%99%D7%95%D7%9C%D7%95%D7%92%D7%99%D7%94-%D7%95%D7%9C%D7%9E%D7%93%D7%A2%D7%99-%D7%94%D7%A1%D7%91%D7%99%D7%91%D7%94/%D7%A2%D7%9C%D7%95%D7%9F-172-2005/1566-%D7%9E%D7%94-%D7%91%D7%99%D7%9F-%D7%97%D7%99%D7%99%D7%93%D7%A7-%D7%9C%D7%A4%D7%A8%D7%A1-%D7%A0%D7%95%D7%91%D7%9C-%D7%A8%D7%97%D7%9C-%D7%95%D7%99%D7%A1%D7%91%D7%A8%D7%93) רחל ויסברד ביולוגיה של התא פעילת לשלושה שיעורים בעזרת האתר ["הומאוסטזיס ברמה מולקולרית"](http://hs.ph.biu.ac.il/)  [על מה זכינו בפרס נובל (2005 ) מחווה לחוקרים הישראלים פרופ' צ'חנובר ופרופ' הרשקו](https://www.bioteach.org.il/%D7%AA%D7%95%D7%9B%D7%9F-%D7%A2%D7%99%D7%95%D7%A0%D7%99/%D7%A0%D7%95%D7%A9%D7%90%D7%99-%D7%9C%D7%99%D7%91%D7%94/%D7%94%D7%AA%D7%90-%D7%9E%D7%91%D7%A0%D7%94-%D7%95%D7%A4%D7%A2%D7%99%D7%9C%D7%95%D7%AA/%D7%9E%D7%A6%D7%92%D7%95%D7%AA-%D7%95%D7%A1%D7%A8%D7%98%D7%95%D7%A0%D7%99%D7%9D-24/170-%D7%90%D7%95%D7%91%D7%99%D7%A7%D7%95%D7%99%D7%98%D7%99%D7%9F-%D7%A2%D7%9C-%D7%9E%D7%94-%D7%96%D7%9B%D7%99%D7%A0%D7%95-%D7%91%D7%A4%D7%A8%D7%A1-%D7%A0%D7%95%D7%91%D7%9C) ולי שטיינהרט, מצגת המציגה את מנגנון פירוק החלבונים בתא באמצעות יוביקוויטין. [אנסין- חלבונים בונים ומפרקים](https://www.google.co.il/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwil_eWnzu7cAhVOMewKHWPQDPcQFjACegQICBAC&url=http%3A%2F%2Fcms.education.gov.il%2FNR%2Frdonlyres%2F8531D425-265A-4BF2-B0FB-4E93D1689FF2%2F157604%2Fresource.doc&usg=AOvVaw1hvvdthoa3VpVry1hV3Wek), על מערכת פרוק החלבונים המכיל תוצאות ממחקרים של פרופ' הרשקו ופרופ' צ'חנובר. [בעברית](https://www.google.co.il/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwil_eWnzu7cAhVOMewKHWPQDPcQFjACegQICBAC&url=http%3A%2F%2Fcms.education.gov.il%2FNR%2Frdonlyres%2F8531D425-265A-4BF2-B0FB-4E93D1689FF2%2F157604%2Fresource.doc&usg=AOvVaw1hvvdthoa3VpVry1hV3Wek) [ובערבית](https://www.google.co.il/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwil_eWnzu7cAhVOMewKHWPQDPcQFjABegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fbioteach.org.il%2F%25D7%25A2%25D7%259C%25D7%2595%25D7%25A0%25D7%2599%25D7%259D-2002%2F%25D7%25AA%25D7%2595%25D7%259B%25D7%259F-%25D7%25A2%25D7%2599%25D7%2595%25D7%25A0%25D7%2599%2F%25D7%25A0%25D7%2595%25D7%25A9%25D7%2590%25D7%2599-%25D7%259C%25D7%2599%25D7%2591%25D7%2594%2F%25D7%2594%25D7%25AA%25D7%2590-%25D7%259E%25D7%2591%25D7%25A0%25D7%2594-%25D7%2595%25D7%25A4%25D7%25A2%25D7%2599%25D7%259C%25D7%2595%25D7%25AA%2Funseens-24%2F235-%25D8%25A7%25D9%2584%25D8%25B9%25D8%25B1%25D8%25A8%25D9%258A%25D8%25A9-%25D7%2597%25D7%259C%25D7%2591%25D7%2595%25D7%25A0%25D7%2599%25D7%259D-%25D7%2591%25D7%2595%25D7%25A0%25D7%2599%25D7%259D-%25D7%2595%25D7%259E%25D7%25A4%25D7%25A8%25D7%25A7%25D7%2599%25D7%259D%3Fformat%3Dhtml&usg=AOvVaw0aJiBxzirp9WegO15-ExUu)[הפרוטאוזום והיוביקוויטין בתאים- מיחזור חלבונים בתא](https://www.youtube.com/watch?time_continue=12&v=dMiEfYV_Bwk) (2011 ) סרטון שמסביר את תהליך הסימון והפירוק של החלבונים בפרוטאזום, מכון דוידסון. [הנובליסטים](https://vimeopro.com/user9826307/1/video/123282351) סיפור חייהם של זוכי פרסי הנובל הישראלים, סדרת דוקו ביס, במאי ומפיק : אורי רוזנווקס, פרק בן 35 דקות שמתאים להצגה בכיתה.  [פרופ' אברהם הרשקו, זוכה פרס אמת 2002 ברפואה](https://www.youtube.com/watch?v=bsNCLUhfMT0), סרטון בו הוא מסביר על תגליתו ועל החשיבות שלה.  [פרופ' אהרון צ'חנובר, זוכה פרס אמת ברפואה לשנת 2002](https://www.youtube.com/watch?v=mR3oiGP2CCM) סרטון בו הוא מסביר על חשיבות החלבונים לגופנו ועל מערכת פירוק החלבונים בתא.  ["מדענים מספרים- פרופ' אהרון צ'חנובר"](https://vimeo.com/286744592/83231d0b7f) - (2018) פרופ' אהרון צחנובר מספר על מחקריו העכשוויים, על הישומים האפשריים שלהם ומדוע בחר לעסוק במחקר ביולוגי. |
| **מקורות מידע** | [חלבונים ומפרקים](https://telem.openu.ac.il/courses/c20214/protdeg-g.htm) (2000) גונן חדווה וצ'חנובר אהרן , "גליליאו" גיליון 38, עמ' 61-57  [משפט החלבונים: הצדק נעשה ונראה](https://heb.wis-wander.weizmann.ac.il/משפט-החלבונים-הצדק-נעשה-ונראה) (2004) מסע הקסם המדעי  [מאורע היסטורי במדינת ישראל - פרס נובל בכימיה (](http://lib.cet.ac.il/pages/printitem.asp?item=16540)2005) [מנדלר, דפנה](http://lib.cet.ac.il/pages/sub.asp?author=2058), גליון 7, הספריה הוירטואלית של מטח  [מי לחיים ומי למוות](https://www.hayadan.org.il/interview-with-aaron-ciechanover-1501111)  (2011) שיחה עם פרופ' אהרן צ'חנובר, אודיסאה, אתר הידען  [בקרה על ביטוי הגנים והנדסה גנטית](https://www.bioteach.org.il/%D7%91%D7%A7%D7%A8%D7%94-%D7%A2%D7%9C-%D7%91%D7%99%D7%98%D7%95%D7%99-%D7%94%D7%92%D7%A0%D7%99%D7%9D-%D7%95%D7%94%D7%A0%D7%93%D7%A1%D7%94-%D7%92%D7%A0%D7%98%D7%99%D7%AA-%D7%A1%D7%A4%D7%A8-%D7%93%D7%99%D7%92%D7%99%D7%98%D7%9C%D7%99/file) (2018) אורה כהנא עמ' 44-48 |