

בזכות החלטורה - מה הופך אנזימים ל"פועלים מולקולריים" יעילים כל כך

סלויין מרית

ד"ר דן תופיק מהמחלקה לכימיה ביולוגית במכון ויצמן עוסק באחת משאלות החיים הבסיסיות ביותר: איך נוצרו אנזימים. שאלה זו נוגעת במהות החיים, שכן אנזימים הם חלבונים המשמשים זרזים של כל תהליכי החיים בתא, החל בפירוק המזון וכלה בבניית חלבונים ותאים חדשים. האבולוציה העניקה לאנזימים יכולות אדירות, מעל ומעבר לכל זרז כימי מעשה ידי אדם. ריאקציות כימיות שנמשכות מאות מיליוני שנים מסתיימות באלפית השנייה בהשתתפות אנזימים. כך למשל קורה בתהליך יצירת החומר הגנטי, הד-נ-א, מחומרי המוצא שלו, או בעיבוד הד-נ-א במהלך שכפולו - שתי ריאקציות הממלאות תפקיד מפתח בתהליך החיים. דוגמה אחרת: התהליך הביוכימי האחראי על העברת המסר העצבי מהמוח לאיברי התנועה. היצורים החיים חייבים את יכולת התנועה שלהם לאנזים המביא לסיום התהליך הזה במיליונית השנייה; בלעדיו הוא היה נמשך חודשים רבים. מעורבותם של האנזימים בתהליכי החיים, החל ביצור החד-תאי הפרימיטיווי ביותר וכלה ביצורי אנוש מורכבים, מעלה את השאלה כיצד התפתחו האנזימים ואיפשרו בכך ליצורים החיים להתמודד במהלך האבולוציה עם תנאי סביבה משתנים. התפתחות המינים, על פי דארווין והתורות שבאו בעקבותיו, מונעת על ידי הברירה הטבעית ומבוססת על העובדה שפרטים מאותו מין שונים זה מזה. כאשר מתרחשים שינויים בתנאי הסביבה, אותם פרטים שהד-נ-א שלהם עבר מוטציות המאפשרות להם להתמודד עם שינויי הסביבה, שורדים.

עד לתקופה האחרונה היה חקר האבולוציה מוגבל לאורגניזמים, כלומר למערכות המכילות לפחות תא אחד שלם, חיידקים למשל. היום גולש חקר האבולוציה לרמה המולקולרית. מדענים סבורים כי גם האנזימים עברו אבולוציה, על פי אותם העקרונות. בתגובה ללחץ סביבתי נוצרו אנזימים שהיו מסוגלים להשתתף בתהליכים הכימיים החדשים שנדרשו על מנת להתמודד עם תנאי הסביבה החדשים. אבל מתברר שלא כל האנזימים החדשים התפתחו לצד האבולוציה של היצורים החיים. "במשך שנים אמרו מדענים: מה הפלא שאנזימים כה יעילים? הרי היו להם מיליארדי שנים לעבור אבולוציה", אומר ד"ר תופיק. "היום פתאום מגלים אנזימים חדשים שהתפתחו בתוך זמן קצר מאוד. למשל, בחיידקי קרקע נמצא אנזים שיודע לפרק חומר הדברה שהופיע על פני כדור הארץ לפני 50-60 שנה בסך הכל. החיידק 'למד' לפרק את החומר החדש כי הוא היה מקור הזרחן האורגני היחיד בקרקע. השאלה היא איך נוצר אנזים חדש במהירות כל כך גדולה, בהבזק השנייה במונחים אבולוציוניים".

התשובה לכך היא הבסיס למחקריו של תופיק בתחום האבולוציה של האנזימים. תופיק סבור שלכל חלבון בעולם החי יש פעילות ראשית ופעילויות צדדיות שהוא קורא להן "פעילויות חלטורה". כל זמן שאין צורך בפעילות הצדדית היא לא באה לביטוי, אבל ברגע שנוצר לחץ סביבתי המאיים על חיי האורגניזם, מצטרפת הפעילות החלטוריסטית ומסייעת לו לשרוד. "נניח למשל שלבד מעבודתי כחוקר, אני מבצע גם עבודות אינסטלציה בזמני הפנוי", מסביר תופיק. "כל זמן שהתנאים במעבדה סבירים, תכונה זו לא באה לידי ביטוי. אבל אם פתאום מתפוצץ צינור במעבדה, או אז אני מציל את המצב. הרעיון הזה מסביר איך

כתוצאה מלחץ סביבתי יכולים להתפתח אנזימים בתהליך כה מהיר - הם פשוט עברו 'הסבה מקצועית' מחלטורה למקצוע ראשי".

את הרעיון שלו מנסה תופיק להוכיח על ידי יצירת אנזימים חדשים במעבדה בתנאים המדמים אבולוציה. לשם כך ביקש לפתח מערכת שאפשר להכניס לתוכה גנים רבים, להפעיל עליהם לחץ סביבתי ולבדוק אם בעקבות זאת הם מייצרים אנזימים חדשים שיודעים להתמודד עם הסביבה המשתנה. "חיפשתי מערכת שנוכל לבדוק בה אפשרויות כה רבות, כך שתעלה הסבירות שיצמח ממנה אנזים חדש", אומר תופיק.

בשיתוף פעולה עם ד"ר אנדרו גריפית מאוניברסיטת קיימברידג' בבריטניה, יצר תופיק מערכת המורכבת מעשרות מיליארדי טיפות מלאכותיות זעירות שהחלק הפנימי שלהן עשוי מים והמעטפת שלהם היא שמן. "זוהי אמולסיה של שמן ומים בדיוק כמו רוטב ויניגרט או קרם פנים, ויש המכנים אותה 'אבולוציה בוויניגרט'", אומר תופיק. בתוך כל טיפה כזאת מכניסים גן אחד, ויחד עמו מציידים את הטיפה בחומרים המשתתפים בהפיכת הגן לחלבון. בסופו של דבר נוצרים בכל טיפה עותקים רבים של החלבון שהגן מקודד, וכך יש בידי תופיק עשרות מיליארדי חלבונים שונים.

בשלב הבא יוצר תופיק לחץ סביבתי על הגנים שבטיפות. למשל: מצמידים לכל טיפה מולקולת רעל. אם בטיפות מסוימות מצויים חלבונים (אנזימים) שיודעים לפרק את הרעל, נוצרת התקשרות בין הגן שבטיפה ובין תוצר הפירוק של הרעל. על סמך ההתקשרות הזאת מבודד תופיק את הגן המקודד את האנזים שמפרק את הרעל משאר הגנים שבטיפות. "המערכת הזאת מאפשרת לדוג גנים שקיימים כבר ולהעביר אותם בעזרת שינויים הדרגתיים מחלטורה למקצוע ראשי", אומר תופיק, "וגם לצאת מפיסות ד-נ-א מקריות לחלוטין ולמצוא מהן אנזימים חדשים. כך אנחנו מחקים את דרך היווצרות האנזימים בטבע".

תהליך האבולוציה שתופיק מחקה במעבדה פותח אפשרויות רבות. "אפשר בעיקרון לקחת את כל הגנום האנושי, לבצע שינויים רבים (מוטציות) בגנים ולחפש אנזים חדש על פי פעילות 'תפורה' מראש", אומר תופיק. כך למשל מקווה תופיק שיהיה אפשר ליצור אנזימים שיסייעו להרוג ביעילות תאים סרטניים, או אנזים שיסייע בהגנה מפני גזי עצבים.

אפשרויות יישום אחרות הן בתחום הכימיה. בתהליכי הקטליזה הכימית שבה משתמשים לצרכים תעשייתיים רבים, מייצור ניילון ועד תרופות, משתמשים בקטליזטורים (זרזים) כימיים הפועלים כמו אנזימים, אבל באטיות. רוב הקטליזטורים הכימיים הם מתכות רעילות הפועלות בטמפרטורות ובלחץ גבוהים מאוד. האנזימים - חומרים טבעיים ידידותיים לסביבה, הפועלים בטמפרטורות נמוכות - יעילים הרבה יותר. תופיק סבור שבאמצעות השיטה שפיתח ימצאו אנזימים שייעלו תהליכים כימיים בלי לגרום נזקים לסביבה.

פורסם בתאריך-27/12/01 בעיתון הארץ