פרופ׳ עדה יונת – דמותה של מדענית

נולדה ב-1939 בירושלים. התייתמה מאב בגיל צעיר מאד. סיימה את לימודיה בביה״ס תיכון חדש בתל-אביב על אף שנאלצה לעזור בכלכלת המשפחה. לאחר שירותה הצבאי למדה באוניברסיטה העברית בירושלים לתואר בוגר בכימיה ומוסמך בביופיסיקה. במסגרת לימודיה לתואר שלישי, אותם סיימה בהצטיינות במכון ויצמן למדע, חקרה את מבנהו של החלבון הסיבי קולגן.

התמחתה בתחום שכיום מוגדר כענף המתוחכם והתובעני ביותר במדעי החיים: ביולוגיה מבנית. לאחר שהשתלמה במשך שנתיים באוניברסיטאות מובילות בארה״ב, חזרה ב-1970 ארצה, והצטרפה למכון ויצמן כחברת הסגל הזוטר. הקדישה למעלה מעשור, באמצעים מועטים ביותר, להקמת מעבדות מתאימות לתחום הביולוגיה המבנית וקידמה הקמת מרכזי מחקר דומים בטכניון, באוניברסיטה העברית ובאוניברסיטאות תל-אביב ובאר-שבע.

במטרה לקרב את הנוער לתחום המדע השתתפה ביצירת תכניות לימודים והרצתה בפני מורי בתי ספר תיכוניים. במקביל החלה לעסוק בחקר תרגום הצופן הגנטי והתבטאותו ביצירת החלבונים, שהינם מרכיבי התא האחראיים על ביצוע רוב תהליכי החיים.

כיום עדה יונת הינה פרופסור מן המניין במכון ויצמן, בו היא מנהלת שני מרכזי מחקר לביולוגיה מבנית ומנחה שלוש קבוצות מחקר המונות למעלה מארבעים איש ברחובות, המבורג וברלין. היא בעלת קשרי מדע ענפים עם מספר גדול של אוניברסיטאות ומכוני מחקר בעולם, חברה בוועדות לאומיות ובינלאומיות למאיצי על, ומשמשת כיועצת לממשלת ארה״ב בנושא הקמה ותפעול של תחנות המדידה במאיצי העל מהדור השלישי. כמו כן הינה חברה בוועדת האקדמיה הבינלאומית לחקר החלל ובמערכות עיתונים מדעיים מובילים.

בשנתיים האחרונות זכתה פרופ׳ יונת במספר רב של אותות הכרה ופרסים יוקרתיים (פרס ישראל, פרס הרוי, מדליית קוטון, פרס החברה האירופית לקריסטלוגרפיה, פרס קילבי הבינלאומי, תעודת הוקרה ממכוני הבריאות של ממשלת ארה״ב), הוזמנה לתת הרצאות פתיחה בפני קהל נבחר בכנסים חשובים בעולם והתקבלה כחברה באקדמיה הישראלית ובאקדמיה של ארה״ב למדעים. ציונים לשבח בגין מבנה הריבוזום שנקבע על ידה התקבלו ממוסדות שונים: בנק הנתונים הבינלאומי, משרד המדע הגרמני, האקדמיה למדעים בפינלנד ועוד. בשנת 2000 מחקר הריבוזומים נמנה בין עשרת הנושאים המובילים בעולם על ידי העיתון Science והוצג בפני הקונגרס האמריקאי. מספר גדול של סיכומים, הערות מדעיות, מאמרים ודברי עורכים שמשבחים את תרומתה החלוצית לפיתוח הביולוגיה המבנית בכלל וחקר הריבוזומים בפרט, ראו אור. בשנה האחרונה התמקדה פרופ׳ יונת בפענוח מנגנון הפעולה של החומרים האנטיביוטיים התוקפים את הריבוזום ובהבנת התפתחות העמידות לתרופות אלו במטרה להציע דרכים לשפרן.

סיפור דוד וגולית: כיצד משביתה אנטיביוטיקה קטנה את הריבוזום הענק

עדה יונת

הריבוזום הוא רכיב תוך-תאי מורכב ביותר, המתרגם את הצופן הגנטי שמקורו ב- DNA לחלבונים - אחד מתהליכי המפתח בחיים. למעשה הוא משמש כבית-חרושת לייצור חלבונים.
החלבונים הם שרשרות ארוכות הבנויות מחומצות אמיניות (20 במספר) המקופלות בצורות מסוימות. הם פועלי התא המבצעים את רוב תהליכי החיים. חלקם מתפקדים כאנזימים המבצעים פעילויות מוגדרות, אחרים משמשים כנוגדנים, כמוליכי חמצן או כקולטנים. המשותף לכולם הוא שאופן פעילותם תלוי לחלוטין במבנם המרחבי, המוכתב על ידי רצף החומצות האמיניות שלהם.

הריבוזומים כאתר ליצירת חלבונים

בכל תא חי יש מספר עצום של ריבוזומים. כדוגמה, בעת תהליך הגידול תא חיידק טיפוסי מכיל למעלה מ- 50,000 ריבוזומים, והפעולות השונות הקשורות בתהליך יצירת החלבונים צורכות למעלה מ- 80% של כלל האנרגיה של התא. הריבוזומים "קוראים" את הצופן הגנטי, בוחרים בקפידה את המולקולות הנושאות את אבני הבניין המשמשות לייצור החלבונים (החומצות האמיניות), יוצרים את הקשר הפפטידי בין החומצות הנכנסות לבין החלבונים הנמצאים בתהליך הבנייה ומפנים דרך לחומצות הבאות בתור. לבסוף הם מנתבים את החלבונים הנוצרים דרך מנהרה המספקת הגנה לחלבונים בשלב היווצרותם ומשמשת גם כ"שער מווסת", הנפתח ונסגר על פי הוראות מהתא.
הריבוזומים מבצעים את תהליך בניית החלבון במהירות גבוהה, המוכתבת על פי צורכי התא בדיוק מפתיע, למרות הדמיון הרב בין המולקולות הנושאות את החומצות האמיניות והנקראות tRNA (transfer-RNA). מולקולות אלה אמורות להיכנס לתור על פי הרצף הגנטי. הריבוזום יכול לברור את מולקולות ה- tRNA הדרושות, היות ובנוסף להובלת החומצות האמיניות, נושאות מולקולות ה- tRNA גם את המידע הדרוש ל"קריאת" הצופן הגנטי. כלומר, כל אחת מהן מכילה את הרכב הבסיסים הדרוש להתקשרות מבוקרת עם השרשרות הנקראות mRNA (messenger-RNA) והמשמשות כ"עותק התפעולי" של ההוראות המצויות ב- DNA הגנומי.
השפה הגנטית היא בת ארבע "אותיות", וכל אחת מהן מהווה בסיס של חומצות גרעין. לכל חומצה אמינית מתאימה קבוצה (או מספר קבוצות) בת שלוש "אותיות". התקשרות ה- tRNA ל- mRNA מתבצעת על הריבוזום ובעזרתו על ידי יצירת זוגות-בסיסים (base pairs) על פי כללי הקישור בין שני גדילי ה"סליל הכפול" של ה- DNA. (על יצירת חלבונים באיורים בעמ' 8-9).

אל תוך הריבוזומים

הריבוזומים הם צברים גמישים הבנויים ממספר רב של חלבונים וחומצות גרעין מסוג ה- RNA המאורגנים בשתי יחידות משנה: גדולה וקטנה (איור מספר 1 עמ' 5). שתי יחידות המשנה מתאחדות לריבוזום השלם עם תחילת תהליך התרגום וחוזרות להתקיים בנפרד כאשר הריבוזום אינו עוסק ביצירת החלבון. בתוך הריבוזום, חלוקת התפקידים בין שתי יחידות המשנה דומה לתהליך ייצור של מפעל ייצור תעשייתי. היחידה הקטנה מייצגת את ה"מוח", בה מתחיל ומסתיים תהליך ייצור החלבונים. היא מקבלת את ההוראות הגנטיות לבניית החלבונים, בוררת את חומצות האמינו, ובה מתקיים תהליך תרגום הצופן הגנטי שבחומצות הגרעין לחלבון. יחידת המשנה הגדולה מקטלזת (מלשון קטליזטור - זרז) את יצירת הקשר הפפטידי. כלומר, ביחידה זו נעשה חיבור חומצות האמינו לשרשרת החלבון. יחידת המשנה הגדולה גם מספקת את המנהרה המגינה על החלבון החדש עד ליציאתו לאוויר העולם כשהוא מקופל סופית או עומד להתקפל בעזרת "מקפלים מקצועיים".

פענוח המבנה המרחבי

אופן פעולת הריבוזומים מסקרן ביותר. שלבי הפעולה הבסיסיים הקשורים לתהליך תרגום הצופן הגנטי אותרו ונחקרו ביוכימית במשך למעלה משנות דור. אולם, על מנת לקבל מידע מדויק המאפשר הבנת התהליך לפרטיו, היה צורך לברר מהו המבנה המרחבי של הריבוזום ברמה האטומית. מידע כזה יכול להתקבל אך ורק על יד שימוש בטכנולוגיה הקרויה "קריסטלוגרפיה בקרני X (רנטגן)". בשיטה זו המקובלת במחקר המבנה של מולקולות ביולוגיות, המדענים יוצרים גבישים מהמולקולות או מהצברים הנחקרים. את הגבישים האלה ונגזרותיהם מקרינים בקרני X. שילוב של תוצאות מדידת עוצמת הקרינה המתפזרת מהגביש

פרופ' עדה יונת - המחלקה לביולוגיה מבנית, מכון ויצמן למדע.

ומנגזרותיו, עם מידע על כיווני הפיזור והפעלת שיטות מתמטיות מתקדמות, מאפשרים, בעקרון, את פענוח המבנה המרחבי.
השיטה הקריסטלוגרפית הינה בין המסובכות והמדויקות ביותר במדעי החיים, גם כאשר הנושא הנלמד הוא יחסית פשוט. כאמור, השלב הראשון של המחקר הקריסטלוגרפי הוא יצירת גבישים מהחומר הנלמד. משמעות פעולות הגיבוש היא גידול גביש תלת-ממדי, שהינו גוף מרחבי הארוז בצורה מחזורית לאורך שלושת כיווניו. קל להבין את אפשרות הגיבוש של מולקולות קטנות בעלות סימטרייה פנימית או מבנה קווי. כדוגמה ניקח את מולקולת מלח הבישול, NaCl. עקב אופיה הכימי מולקולה זו יכולה להיארז בתלת-ממד (במרחב) על פי הדוגמה הדו-ממדית להלן:

Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl
Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na
Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl
Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na
Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl
Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na
Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl	Na	Cl

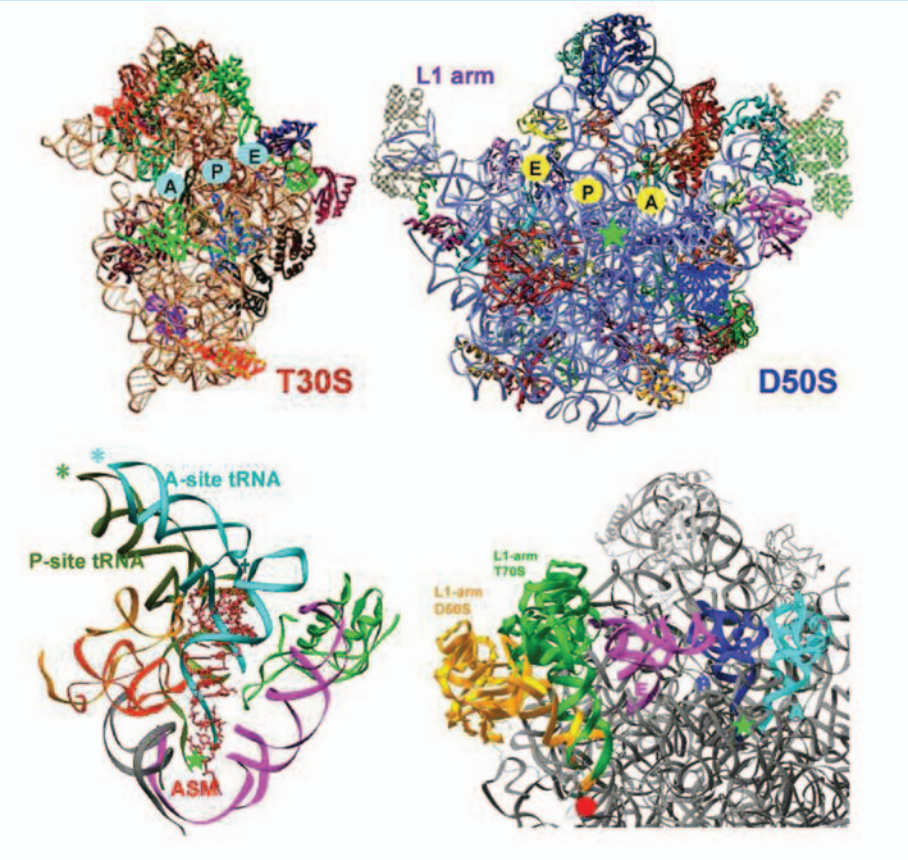
מובן מאליו שגיבוש החלבונים קשה הרבה יותר מגיבוש מולקולות מסודרות עקב המבנה המסובך והאסימטרי שלהם. בנוסף לכך, על מנת לפענח את המבנה הרלוונטי לפעילות החלבון (כלומר, את המבנה הקרוב ביותר למצב הפעיל של החלבון) יש צורך לשמר את החלבונים בסביבה הדומה לסביבתם הטבעית (כלומר סביבה מימית עבור חלבונים מסיסים וסביבה "ממברנלית" עבור החלבונים המקובעים בקרומי התאים) לאורך כל תהליך הגיבוש, שאורך לעתים שבועות וחודשים.

אתגרים וקשיים בגיבוש הריבוזומים

גיבוש הריבוזומים היווה, ועדיין מהווה, אתגר רציני ביותר, גם בהשוואה למולקולות ענק או לצברים ביולוגיים אחרים. זאת עקב גודלם העצום, מורכבות מבנם, גמישותם הפנימית וחוסר יציבותם. בנוסף לכך התפקוד המורכב של הריבוזומים ומעורבותם האינטנסיבית בשלבים הרבים של ההתחברות עם הצופן הגנטי, של קריאת הצופן ושל יצירת החלבונים; כל אלה דורשים גמישות מבנית רבה ויכולת לקיים קונפורמציות שונות. קונפורמציות הן תבניות מבניות הנוצרות תוך הסתגלות לפעילויות מסוימות.
אכן, ההטרוגניות המבנית וחוסר היציבות של הריבוזומים היוו מחסום לגיבושם במשך כשלושה עשורים. עם זאת היה ידוע שהריבוזומים של הדובים, השרויים בשנת חורף, מסתדרים בעונה הקרה על קרומי התאים במבנה דמוי גביש. לולא כן לא היו נשמרים לאורך זמן בפני התפרקות ולא היו עומדים לרשותם של הדובים המתעוררים באביב ונדרשים מיד לפעולות קיומיות. ממצא זה הראה בבירור שאפשר לשמר את הריבוזומים בקונפורמציה הפעילה שלהם לאורך תקופות ארוכות, ורמז שהריבוזומים הם בני גיבוש.
התבססנו על "חכמת" הריבוזומים מארצות הקור ועל שיטות שפותחו לפני שנים רבות במכון ויצמן על ידי הפרופסורים דוד אלסון, עדה זמיר ורות מיסקין. הם שהראו שעל ידי חימום מבוקר של ריבוזומים תוך חשיפה לכמויות זעירות של כהלים, שמשקלם המולקולרי נמוך, אפשר לקבל אוכלוסיות הומוגניות למדי של ריבוזומים פעילים. בד בבד פיתחנו שיטות מתוחכמות המבוססות על שימוש בריבוזומים ממקורות עמידים (כגון חיידקים הגדלים בטמפרטורות גבוהות או בתנאי מליחות קיצוניים כמו ים-המלח) ועל שימור המבנה הפעיל של הריבוזום בעת הגיבוש. כך הצלחנו לייצר גבישי ריבוזומים באיכות גבוהה.
בנוסף לפקפוקים הקשורים לגיבוש הריבוזומים, סברו המדענים שמורכבות הבעיה צפויה לגרום קשיים ניכרים במדידות הקריסטלוגרפיות ובעיקר בעיבוד התוצאות, ורובם שללו את האפשרות לקביעת המבנה המדויק של הריבוזום. בדיעבד נראה שהמדענים שהטילו ספק באפשרות לקבוע את מבנה הריבוזום ראו את הנולד, אך טעו בהערכתם הפסימית. כמעט שני עשורים נדרשו להתמודדות רצינית ביותר בבעיות הדורשניות במיוחד של גבישי הריבוזומים, והקשיים שנערמו בכל שלב היו רבים ו"מפחידים". אך כפי שידוע ומתואר להלן, הצלחנו לפענח את המבנים של כל אחת משתי יחידות המשנה הריבוזומליות, ואלה הם המבנים האסימטריים הגדולים ביותר שפוענחו עד היום.
את כל המדידות הקריסטלוגרפיות של הריבוזום היינו חייבים לבצע בתחנות מדידה הממוקמות סביב מאיצי ענק*. מאיצי החלקיקים שבהם מדדנו הם מתקנים בינלאומיים המצויים באירופה: DESY בהמבורג, ו- ESRF בגרנובל, וכן במכון הלאומי ליד שיקגו בארה"ב ANL/APS. שיטת הקריסטלוגרפיה בקרני X קודמה באופן משמעותי בשני העשורים האחרונים לרמה שמעולם לא נחזתה הודות לשימוש בקרינת מאיץ החלקיקים הקרוי סינכרוטרון. העוצמה והמיקוד של קרינת הסינכרוטרון מאפשרים בראש ובראשונה איסוף נתונים קריסטלוגרפיים מדויקים מגבישים בעלי תאי יחידה (היחידה המחזורית המרכיבה את הגביש) גדולים ביותר וכוח פיזור קרינה (דיפרקציה) קטן. תכונות אלה המקשות מאוד (לעתים עד כדי ביטול סיכויי ההצלחה) על מדידות קריסטלוגרפיות במכשור המקובל אפילו במעבדות משוכללות, מאפיינות כמעט את כל הגבישים של החומרים הביולוגיים המעניינים במיוחד. דוגמאות בולטות כוללות, בנוסף לריבוזומים, את הווירוסים, את מרכיבי קרום התא, הקולטנים, מתמירי האנרגיה, תעלות המעבר של היונים, את מאגרי הצופן הגנטי (הכרומוזומים), את חלבוני השריר ועוד.

* עוד על מאיצי חלקיקים: קלטת וידאו "חומר למחשבה - אישיות מגנטית", פרופ' חיים הרר, הטלוויזיה החינוכית הישראלית, קוד קלטת 42-19.
וכן: פרופ' שטיינברגר, י. ופרופ' יונת, ע. (2001) קרינת סינכרוטרון, "תהודה" עיתון מורי הפיזיקה, כרך 21 חוברת 2, עמודים 16-6.

איור מספר 1:



בחלק העליון נראה הצד הקדמי של שתי יחידות המשנה של הריבוזום. כלומר, כאשר הריבוזום השלם יורכב משתי יחידות המשנה, הצד המוצג בתמונה של כל יחידה "יראה" את הצד של השני ושני הצדדים ישמשו כאזור הפגש (interface) הפנימי שלו.

למעלה משמאל: יחידת המשנה הקטנה נקראת 30S, כגודל קבוע השקיעה שלה **ומימין**: יחידת המשנה הגדולה הנקראת 50S. האותיות הצמודות למספרים D ו- T מסמלות את מקור הריבוזומים. D הוא שם הקיצור לחיידק העמיד כמעט לכל פגע והיודע לשרוד בתנאים קשים במיוחד (רעב, קרינה, קור, חום וכו'), הנקרא *Deinoccocus radiodurans* ו-T הוא השם של החיידק "אוהב החום" *Thermus thermophilus* הגדל בטמפרטורות הקרובות לרתיחה.

האותיות A, P, E מסמלות את מקום הקישור של שלוש מולקולות ה-tRNA לכל אחת מיחידות המשנה. למולקולת A קשורה החומצה האמינית הבאה בתור (aminoacylated tRNA). למולקולת P קשור החלבון הנוצר, תוך היווצרותו (peptidyl tRNA), ו-E היא מולקולת ה-tRNA שגמרה את תפקידה, בדרכה החוצה (exit).

שתיים ממולקולות ה- tRNA (A, P) נראות **בחלק התחתון בצד שמאל**, כשהן קשורות לאתר הפעיל. הכוכבים הקטנים (בתכלת ובירוק-זית) מראים את החלק של מולקולות ה- tRNA ש"קורא" את הצופן. חלק זה נקשר ליחידת המשנה הקטנה.

מקום החיבור של מולקולות ה- tRNA ליחידת המשנה הגדולה הוא בקירוב המקום שבו מולקולות ה- tRNA "נפגשות" עם המולקולה האדומה, הנקראת ASM. מולקולה זו הוכנסה לגבישים כסמן המחקה את החלק של מולקולת ה- A - tRNA שנקשר לאזור סביב האתר הפעיל. ההבדל בין הסמן האדום ובין שתי מולקולות ה-tRNA, הכחלחלה והירוקה, הוא בכך שמיקום הסמן נקבע ישירות בגביש, בשיטות קריסטלוגרפיות וברמת הפרדה גבוהה, בעוד שמיקום שתי המולקולות האחרות נקבע ע"י השוואה של מבנה הקומפלקס שלהן לריבוזום השלם שנקבע ברמת הפרדה נמוכה יחסית.

הכוכב הירוק הזוהר הנראה בשתי התמונות התחתונות ובתמונה העליונה הימנית מסמל את מיקום האתר הפעיל. פרטי המבנה של הכיס הריבוזומלי שבו נמצא האתר הפעיל מוצגים בחלק התחתון השמאלי. ה"סרטים" (בוורוד, אפור, צהוב וכתום) הם מתאר השלד של חלקי ה-RNA הריבוזומלי, וה"תלתלים" המחוברים בקווים מתארים את החלבון היחיד (ששמו L16) התורם למיקום מולקולות ה-tRNA (אך לא ליצירת הקשר הפפטידי).

החלק התחתון מימין מייצג את הפינה העליונה של יחידת המשנה הגדולה, כפי שהיא מיוצגת **למעלה מימין**. שני מצבי ה"דלת" דרכה תעבור המולקולה היוצאת, E- tRNA, מיוצגים בירוק ובזהב. הנקודה האדומה היא ה"ציר" של פתיחת הדלת. התנועה הוצעה על בסיס השוואת מיקום הדלת בתוך הריבוזום השלם וה"סגור" למיקום שנמצא ביחידת המשנה הקטנה ו"הפתוחה" (שתי תוצאות קריסטלוגרפיות: הראשונה ברמת הפרדה נמוכה והשנייה — גבוהה).

אחת הבעיות הקשות והמטרידות ביותר במחקר מבנה הריבוזומים הייתה הדעיכה המהירה מאוד של גבישי הריבוזומים כתוצאה מההקרנה בקרני ה- X. רוב גבישי החומרים הביולוגיים דועכים, אך דעיכתם איטית יחסית וניתן להתמודד עמה בעת הניסוי. לעומת זאת, התברר שגבישי הריבוזומים הם הרגישים ביותר לקרינה, ודעיכתם נעשית מהירה יותר ככל שעוצמת הקרינה גוברת. כך שבעוצמה הגבוהה, שנדרשה על מנת לקבל נתונים הניתנים למדידה מדויקת, הגבישים שרדו זמן הקצר בהרבה מהדרוש אפילו לקבלת נתונים חלקיים. המחקר הקריסטלוגרפי בוצע רק לאחר שיזמנו ופיתחנו שיטות מדידה מהפכניות (שבינתיים הפכו ל"נורמה" כלל-עולמית), כולל איסוף נתונים קריסטלוגרפיים בטמפרטורות נמוכות עד מאוד, המקבעות את אטומי החומר הנחקר ואינן מאפשרות את התקדמותן ואת התעצמותן של תופעות הדעיכה.

פריצת דרך בהבנת פעולת הריבוזומים

בשנת 2000 פוענחו המבנים הראשונים של שתי יחידות המשנה של הריבוזומים ברמה האטומית והדבר הביא לפריצות דרך חשובות ביותר במחקר על התפקוד של הריבוזומים. ממצאים חשובים נוספים הם פענוח המבנים של קומפלקסים של יחידות המשנה עם תרכובות המדמות את הסובסטרטים הטבעיים של הריבוזום (מולקולות ה- tRNA), ועם מעכבי ריאקציית יצירת החלבון. מעט לאחר מכן פוענח המבנה המקורב של הריבוזום השלם, ללא פירוט ברמה המולקולרית.

מהממצאים שהתקבלו מאנליזה של המבנים האטומיים נמצא שהריבוזום הוא אנזים הבנוי מ- RNA. כלומר, כל הפעולות האנזימטיות, ובכללן קריאת הקוד הגנטי, "בחירת המשתתפים", תרגום הקוד ובניית הקשר החלבוני - מתבצעות על ידי RNA. התברר גם שהריבוזום הוא מכונה מופלאה שיודעת להעביר מסרים למרחקים ארוכים. בנוסף, התגלו בריבוזומים אלמנטים מבניים חדשים בעלי ארכיטקטורה ייחודית, המותאמים לחלוטין לצורכי הפעילות הביולוגית.

בנוסף לפענוח המבנה הסטטי נחקרו התרומות הדינמיות של הריבוזום לתהליך יצירת החלבונים. באמצעות השוואה בין מבנים של ריבוזומים הנמצאים בשלבים השונים של תרגום הצופן הגנטי ניתן היה לתאר את התהליכים הדינמיים הקשורים במעבר לשלבים אלה. כך אותרו ה"גשרים" שבין שתי יחידות המשנה, ה"דלתות" הנפתחות ונסגרות עם כניסתן ויציאתן של מולקולות ה- tRNA הנושאות את החומצות האמיניות (איור 1 עמ' 5), התקדמות מולקולת ה- mRNA הנושאת את הצופן הגנטי, בניית הקשר הפפטידי והדרך הנפתלת של החלבון הנוצר לכיוון יציאתו מהמנהרה הריבוזומלית (איור 2 עמ' 7). בנוסף הוחדרו לתוך הריבוזומים המגובשים סמנים עתירי-אלקטרונים ש"הודבקו" לאתרים הנלמדים. היות ופיזור קרינת ה- X נובע מהתקשרותה עם אלקטרונים, סמנים אלה אמורים ל"אותת" היכן נמצאים האתרים הפעילים.

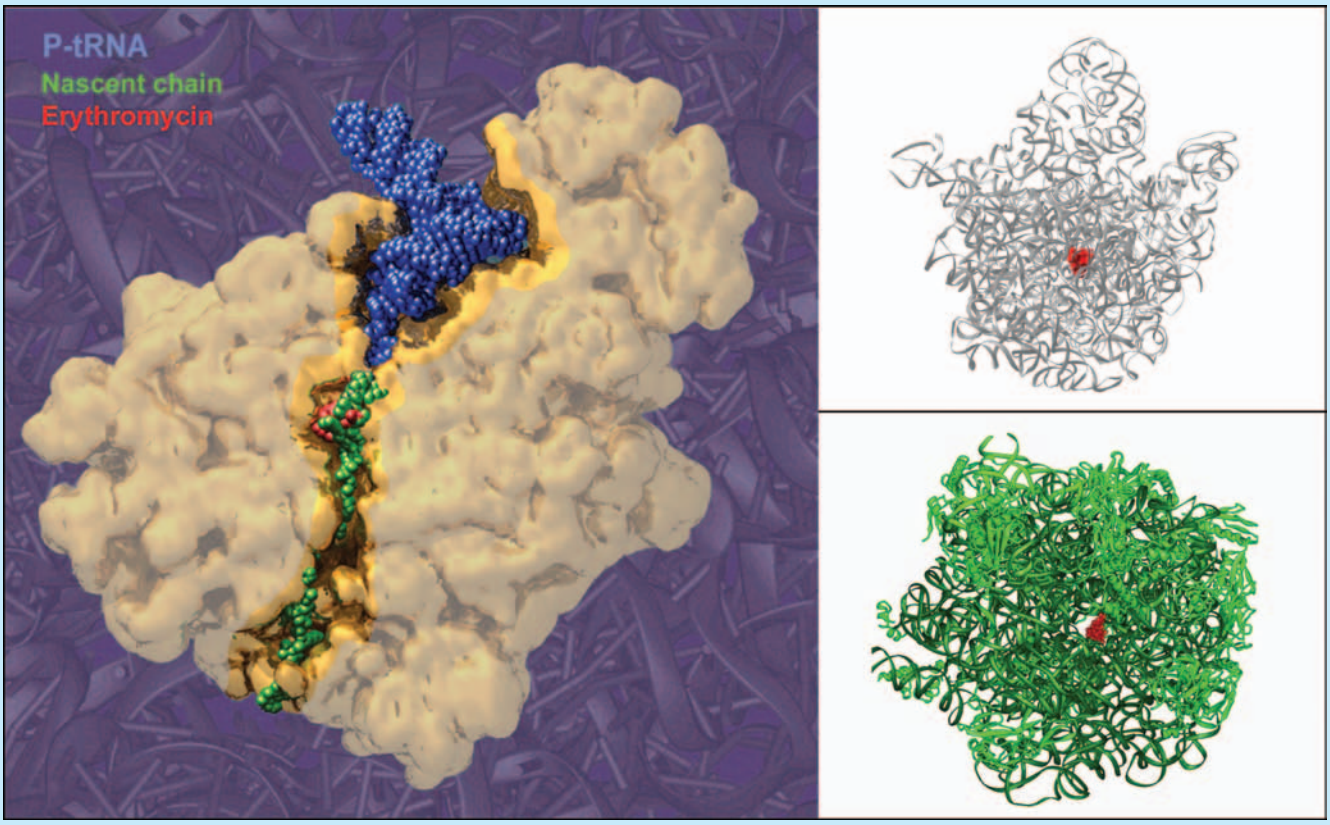
מרגש ביותר הוא הממצא שתרומת הריבוזום לפעילות הקטליטית של יצירת החלבון הינה מרחבית בעיקרה. כלומר, המבנה של סביבת האתר הפעיל בריבוזום הוא כזה, שהסובסטרטים שלו (כלומר מולקולות ה- tRNA) מתמקמים בעמדה המתאימה להפליא לזו הדרושה ליצירת הקשר הפפטידי. הארכיטקטורה המדהימה של הריבוזום גם מנתבת את מעבר מולקולת ה- tRNA, כשאליה קשורה החומצה האמינית, מאתר A לאתר P בתנועה סיבובית, לאורך נתיב טבעתי שקיים בתוך האתר הפעיל. הקשר הפפטידי נוצר בו-זמנית, והתנועה הסיבובית "מוודאת" שהחלבון הנוצר יופנה אל תוך פתח מנהרת היציאה החלבון, שפתחה ממוקם בצמוד לאתר שבו "נולד" החלבון החדש.

תרופות אנטיביוטיות תוקפות את הריבוזומים

כמעט מחצית התרופות האנטיביוטיות המצויות בשימוש כיום תוקפות את הריבוזום ומעכבות את פעילותו. זאת, היות ותהליך בניית החלבונים הינו בעל חשיבות רבה עד מאוד לחיי התא. פענוח המבנה של יחידת המשנה הגדולה בחיידק ה- *Deinoccocus radiodurans* המשמש מודל מצוין לחיידקים פתוגניים איפשר התקדמות אדירה בנושאים של חקר דרך פעולתן של תרופות אנטיביוטיות ושל העמידות ההולכת וגוברת של חיידקים לאנטיביוטיקה. אכן, בהמשך לפענוח המבנה של יחידת משנה זו, ניתן היה לפענח ברמה אטומית מבנים של קומפלקסים המורכבים מיחידה זו ומהאנטיביוטיקות הנקשרות אליה.

בדרך זו הוברר שחלק גדול מהתרופות האנטיביוטיות השימושיות (כגון אריתרומיצין, קלריתרומיצין, רוקסיטרומיצין, אזיטרומיצין וכן קטק, התרופה שהורשתה לשימוש לפני חודשים מספר) מתיישבות במנהרה שדרכה אמור החלבון החדש להתקדם בדרכו החוצה (איור 2 עמ' 7) ובולמות התקדמות זו. תרופות אחרות, כגון קלינדמיצין, מפריעות ליצירת הקשר הפפטידי. במחקרים דומים שנעשו בשימוש ביחידת המשנה הקטנה נמצאו תרופות המפריעות ל"קריאת" הצופן הגנטי (פרומומיצין),להתקדמות הצופן הגנטי (אדאין) או למיקום נשאי החומצות האמיניות (כגון טטרציקלין).

התובנות שהתקבלו ממחקרים אלה מסבירות איך תרופות אנטיביוטיות "מבחינות" בין החיידק התוקפן לבין החולה המנסה להבריא. כמו כן הן שופכות אור על חלק מהמנגנונים הקשורים להתפתחות עמידות של חיידקים לאנטיביוטיקות. למשל, התברר שהזהות של בסיס ריבוזומלי יחיד (שמספרו 2058) יכולה לקבוע גם את כושר ההבחנה בין החיידק התוקף לתא המותקף וגם את העמידות שנרכשת על ידי האנטיביוטיקות המתמקמות בפתח מנהרת היציאה של החלבון. זאת עקב העובדה שבחיידקים התוקפים הבסיס המדובר הנו אדנין, בעוד שבחיות עיליאות הוא גואנין. בהשוואה לאדנין, גואנין מכיל שייר נוסף (אמין) שעל אף



איור מספר 2

המנהרה הריבוזומלית שדרכה יוצא החלבון החדש. פתח הכניסה למנהרה ממוקם בצמוד לאתר שבו "נולד" החלבון. **משמאל:** חתך בגובה המנהרה של יחידת המשנה הגדולה מוצג כגוש בצבע בז'. המנהרה "חפורה" בו. מולקולת ה- tRNA שאליה צמוד החלבון החדש צבועה בכחול, והתרופה האנטיביוטית אריתרומיצין, שמיקומה נקבע באופן קריסטלוגרפי, צבועה באדום. לשם המחשה הוספנו "חלבון חדש" (ירוק) כפי שמוקם חישובית בתוך המנהרה.

מימין: מוצג מיקום התרופה האנטיביוטית אריתרומיצין (באדום) ביחס לכל יחידת המשנה הגדולה. **למעלה** - מבט מהצד הקדמי (כמו באיור מספר 1) שלד ה- RNA צבוע באפור. **למטה** - מבט מהאתר הפעיל אל תוך המנהרה. שלד ה- RNA צבוע בירוק כהה והחלבונים הריבוזומליים בירוק בהיר. תמונה זו מבהירה שהתרופה האנטיביוטית אריתרומיצין "סותמת" למעלה ממחצית שטח החתך של המנהרה.

קטנותו הוא מפריע לקישור האנטיביוטיקה עקב היתקלותו בבסיס מספר 2058 של הריבוזום. באופן כזה נעשה ה"סינון" בין החיידק התוקף לבין בעל החיים המותקף. לתימהוננו הרב החיידקים התוקפים "מבינים" זאת, ומשתמשים בהתמרת האדנין בגואנין ברמת הגנום, כמנגנון המקנה להם עמידות. שיטה נוספת שפותחה על ידי החיידקים התוקפים היא ל"השמין" את האדנין על ידי "הדבקת" שייר כימי קטן (כגון מתיל) אליהם, בשלב שלאחר יצירת הריבוזום, בעזרת אנזימים הנקראים מתילאזות. גם במקרה זה ההתנגשות האפשרית בין האנטיביוטיקה לבין הבסיס שבמקום 2058, הייתה מונעת את ההתקשרות ומקנה לחיידקים עמידות.

ברור אפוא שתוצאות המחקרים המבניים של קישור אנטיביוטיקות לריבוזום מהוות כלים לשיפור יעילות התרופות האנטיביוטיות ברמת התרגום הגנטי וייתכן שגם לבלימת המנגנונים המקנים עמידות נגדן.

מקורות

Agmon, I., Auerbach, T., Baram, D., Bartels, H., Bashan, A., Berisio, R., Fucini, P., Hansen, H. A., Harms, J., Kessler, M., Peretz, M., Schluenzen, F., Yonath, A.; Zarivach, R. (2003). **On peptide bond formation, translocation, nascent protein progression and the regulatory properties of ribosomes**, Eur J Biochem *270*, 2543-56.

Yonath, A. (2002). **The search and its outcome: high-resolution structures of ribosomal particles from mesophilic, thermophilic, and halophilic bacteria at various functional states**, Annu Rev Biophys Biomol Struct *31*, 257-73.

סלוין, מ. (2001), **"המירוץ אחר הריבוזום"** גלילאו 43, ינואר-פברואר, עמ' 44-45.

עמוד הבית של קבוצת פרופ' עדה יונת:
http://www.weizmann.ac.il/sb/faculty_pages/Yonath/home.html and http://www.weizmann.ac.il/sb/faculty_pages/Yonath/Sc_activities.html

Auerbach, T., Bashan, A., Harms, J., Schluenzen, F., Zarivach, R., Bartels, H., Agmon, I., Kessler, M., Pioletti, M., Franceschi, F., and Yonath, A. (2002). **Antibiotics Targeting Ribosomes: Crystallographic Studies**, Curr Drug Targets - Infect Disord *2*, 169-86.

Bashan, A., Zarivach, R., Schluenzen, F., Agmon, I., Harms, J., Auerbach, T., Baram, D., Berisio, R., Bartels, H., Hansen, H. A., Fucini, P., Wilson, D., Peretz, M., Kessler, M., Yonath, A. (2003). **Ribosomal crystallography: Peptide bond formation and its inhibition**, Biopolymers *70*, 19-41.

האיורים הבאים לקוחים מהספר "ביוקיט - מסע אל סודות החיים", ז'ואל דה-רונה (1983), והם יכולים לעזור בהמחשה ובהבנה של המושגים המופיעים במאמר של פרופ' עדה יונת

ייצור החלבונים

השיעתוק והתרגום של שפת ה־DNA לזו של החלבונים הם אפשריים, אם כן. לשם כך משתמש התא בשפה המבוססת על שתי מכונות: במכונה לשיעתוק (שיכפול) ה־DNA, באֶנזים RNA פּוֹלימֶראז ובמכונה לתרגום ה־DNA לחלבונים.

המכונה לשיעתוק ה־DNA

ה־DNA עצמו הוא יקר־ערך מכדי להתערב במישרין במכונות התרגום. אילו התקלקל, היו השגיאות עוברות מדור לדור (דבר שקורה בכל זאת לפעמים, כפי שיתברר לנו בעמודים 40־41).

מה שמוגש אפוא למכונת התרגום הם **הֶעתקים** של גֶנים. העתקים אלה עשויים מצורה אחרת של חומצת גרעין: ה־RNA (ribonucleic acid). אותו RNA נבדל מן ה־DNA בשלוש נקודות עיקריות:

1. הוא מורכב מעמוד אחד בסולם. 2. התומך (סוכר) עשוי מריבוז (ribose) במקום מ־deoxyribose. 3. את מקום האות T (thymine) תופסת האות U (uracil), אך היא מתחברת תמיד עם האות A.

ההעתקים נקראים **RNA שליח** (באנגלית: messenger RNA), כי הם מעבירים את הצופן של ה־DNA אל מכונת התרגום.

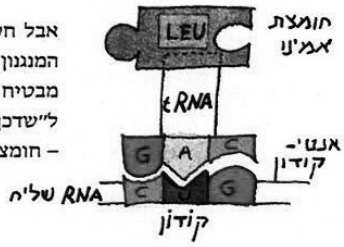
המכונה לתרגום ה־DNA לחלבונים

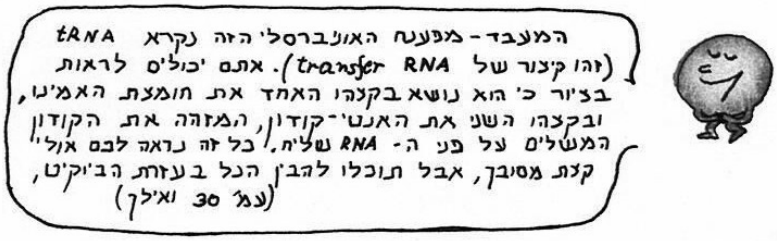
מכונות התרגום (ריבוזומים) עובדות בשיטת הסרט הנע. בזו אחר זו הן קוראות את ההודעות ששולח ה־DNA.

איור מס' 2 בעמ' 7 במאמר של פרופ' עדה יונת מראה את המנהרה הריבוזומלית דרכה יוצא החלבון החדש.

אבל חסר עוד חלק חשוב בתיפקוד מכונת התרגום: **מעבד־מפענח** ("שדכן") – ליבו של המנגנון. כשהוא ממוקם בין שפת ה־RNA שליח לבין החלבון שנמצא בתהליך הייצור, הוא מבטיח את הסידור הקפדני של כל חומצות אַמינו.

ל"שדכן" הזה שני צדדים. בצד אחד יש לו אנטי־קוֹדוֹן, הקשור ל־RNA שליח, ומן הצד השני – חומצת אמינו המיועדת לו.

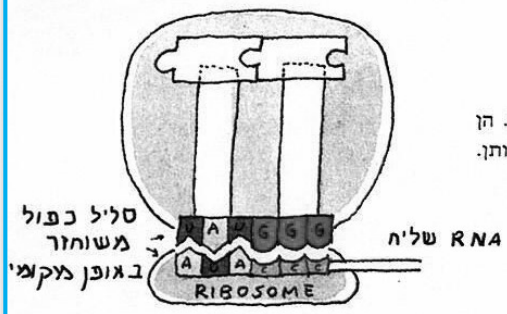




בתא יש אותו מספר סוגי tRNA כמו שיש קוֹדוֹנים לכל חומצת אמינו. כדי שאותן חומצות אמינו תוכלנה להתחבר, הן חייבות להימצא במרחק מספיק זו מזו, בסדר המתוכנן לחלבון הנתון.

ה־tRNAs (מעבדים־מפענחים) נעזרים לשם כך בשיטה פשוטה מאוד: הם מזהים את מקומם על ה־RNA שליח תוך שהם מסדרים מחדש באופן מקומי, בחלקים קטנים, עמוד אחד של הסליל הכפול (זוהי האינטֶראַקציה – יחסי הגומלין – בין הקוֹדוֹן לאנטי־קוֹדוֹן).

אין אפוא אפשרות שה־tRNA הנושא היסטידין (His), למשל (קודון CAC ואנטי־קודון GUG) יוכל להתייצב על קודון אחר מאשר CAC.



זאת הסיבה שחומצות האמינו אינן מתקשרות אלא בסדר קפדני. הן מוצבות במכונת התרגום במדויק, בְּמקום שתופס ה־tRNA הנושא אותן.

ובאשר לריבּוֹזוֹם – הריהו הבסיס לתהליך ההרכבה. הוא מציב את ה־RNA שליח, מכיל שני אתרים ל־tRNA, מאפשר הכנסת אנרגיה המפעילה את המכונה, משמש תבנית לצמיחה האיטית של שרשרת החלבונים שנמצאים בהרכבה, ולבסוף: מקדם את כל התהליך על־ידי תנועה סיבובית של גלגלי שיניים, כמו בראש אוֹפטי של סרט או בראש מגנטי של פס־קול.

קשר לנושא לימודי: "התא", "רבייה ותורשה ביצורים חיים"

המלצות ליישום: המאמר עוסק בתוכן מתקדם ומיועד בעיקר כהעשרה למורים וכפעילות אתגר לתלמידים מתעניינים. ניתן להשתמש במאמר גם לתרגול מיומנויות למידה כמו קריאת מאמר מדעי (קריאה ראשונה ושניה), עיבוד, ייצוג והצגת ידע. (ראה: תקשורת מדעית-טכנולוגית, (1999). ספקטור-לוי, א. שרץ, ז. מטמו"ן, המחלקה להוראת המדעים, מכון ויצמן למדע)