

דרכו הארוכה של האר-אן-אי – מראשית החיים ועד לבית המרקחת

ד"ר איגור אוליצקי

15.12.2015

ד"ר איגור אוליצקי: נעים מאוד, תודה שבאתם. שמי איגור אוליצקי, אני חוקר במחלקה לבקרה ביולוגית מזה שנתיים וקצת. עשיתי פוסט-דוקטורט בבוסטון, לפני זה למדתי באוניברסיטת תל-אביב.

היום אספר על מולקולת האר-אן-אי. רוב ההרצאה תהיה על נושאים של מדע בסיסי, פה ושם כמה נגיעות לחיי היום-יום שלנו. הנגיעות האלה מוצגות כאן. קודם כל אר-אן-אי זה משהו שהיום כבר בבתי מרקחת – אולי בחו"ל – אפשר לקנות כתוסף תזונה. אין עדות מדעית שזה טוב למשהו, אבל מוכרים אותו.

דבר מעניין נוסף, בשקף יש תמונה של חברת זרעים הטרנסגניים הגדולה בעולם, אחת החברות השנואות והשנויות במחלוקת. זו צנצנת מלאה אבנים, השאלה מה הקשר בין אר-אן-אי לחקלאות? לקראת הסוף נדבר על תרופות אר-אן-אי. בשקף אפשר לראות גם את הגרף של מחיר המניה של אחת החברות המתפתחות, תרופות מבוססות אר-אן-אי, המניה זוכה לעדנה גדולה בשנים האחרונות.

אר-אן-אי זה מולקולה, זה פולימר, מולקולות ארוכות שבנויות מאבני בניין קטנות שחוזרות על עצמן. חלבונים משחקים תפקיד חשוב באר-אן-אי – בשקף רואים פולימרים של 20 חומצות אמינו, החלבון זה חזרות של חומצות אמינו שונות בסדר שונה. די-אן-אי – פולימר אחר – הוא שרשרת כזאת שמורכבת מארבעה בסיסים, ארבע אותיות - אדנין, תימין, גואנין וציטוזין.

די-אן-אי בצורה הזאת (בשקף), כפי שראיתם ודאי המון פעמים, זה דו-גדיל. יש שני פולימרים כמו שני חלקי סקוטש שנדבקים זה לזה, זו הצורה שדי-אן-אי קיים בכמעט 99.9% מאנשים. אר-אן-אי מזכיר די-אן-אי, זה פולימר מורכב מארבע אותיות, שלוש אותיות דומות לדי-אן-אי ואחת שונה. האר-אן-אי ברוב המקרים מופיע כגדיל בודד. חלק מהווירוסים, הגנום שלהם מורכב מאר-אן-אי דו-גדילי, אבל ברוב המקרים אר-אן-אי זה גדיל אחד, לכן התכונות שלו שונות מדי-אן-אי. בגלל שזה גדיל אחד והגדילים של חומצות גרעין יודעות להידבק זה לזה, אר-אן-אי יכול להיצמד ולהידבק לגדיל משלים לפי חוקיות שקיימת. הגדיל מסוגל גם להיצמד לעצמו, לקבל מבנים מרחביים שונים, בחלק מהמקרים עוזרים לו לתפקד בצורות שנראה בהמשך. החיסרון של חד-גדילות זה שהאר-אן-אי פחות יציב מדי-אן-אי. הדי-אן-אי מאוד יציב, חלק מהתאים – תאי מוח – לא מתחלקים כמעט כל ימי חייו. די-אן-אי שומר בצורה מהימנה על הגנטיקה שלנו במשך עשרות שנים. אר-אן-אי, שתוחלת החיים שלו היא לרוב כמה שעות, מתחלק הרבה יותר מהר.

ננסה לענות על כמה שאלות: מהו התפקיד של האר-אן-אי בתאים? מה ההפרדה בין אר-אן-אי מקודד לאר-אן-אי שאינו מקודד? למה חושבים שהחיים התחילו מעולם שהיה מורכב בעיקר מאר-אן-אי? מה העדויות לכך? למה כנראה אף פעם לא נדע מדוע? לקראת הסוף נדבר על בשורות שמביאות איתן תרופות מבוססות אר-אן-אי, למה זה תחום שנחשב מבטיח.

למה מנסים למכור תוסף תזונה אר-אן-אי? בשקף יש תמונה מאתר אמזון, הם אומרים שכמויות גדולות של אר-אן-אי חיוניות בכל היבט של חיים בריאים. אם מוסיפים אר-אן-אי משמרים – שלפי התגובות באתר יש לזה ריח חזק של שמרים – זה יכול לעזור לתאים להתחלק טוב יותר, זה גם עוזר למערכת החיסון ואפשר לטעון עוד כל מיני דברים. **אין** עדות מדעית שלבלוע קפסולות אר-אן-אי זה טוב, הייתי מנחש שזה מתפרק ברגע שבולעים את זה, אבל הטענה שאר-אן-אי זה טוב היא נכונה. אנשים קונים ביחד אר-אן-אי ודי-אן-אי, משהו שעושה אופטימיזציה לאנרגיה של המיטוכונדריה. אם תקראו בתגובות, זה עוזר.

התפקיד החיוני של אר-אן-אי ידוע משנות ה-50. כמו שרובכם יודעים, בשנת 1953 הייתה פריצת דרך גדולה בהבנה של איך הגנטיקה שלנו עובדת, איך חומר תורשתי מועבר מדור לדור ופעיל בתאים שלנו, זה פיצוח המבנה הדו-גדילי של הדי-אן-אי. אחרי 1953 נשארה הסוגיה של איך החומר התורשתי עובר מדי-אן-אי לחלבונים, 100 שנה יודעים שרוב הפעילויות החשובות שקורות לתאים מבוצעות על-ידי חלבונים. בתקופה קצרה היו כמה מחקרים, כולל מחקרו של פרנסיס קריק, פוצחה הדוגמה מרכזית של ביולוגיה מולקולרית. יודעים שזה החומר שמניע את רוב החיים שאנו מכירים, למעט וירוסים שהם עובדים אחרת.

החומר הגנטי – הכרומוזומים שקיבלנו מאבא ומאמא – מתוך הדי-אן-אי חלקים מסוימים עוברים שיעתוק, העתקה לגדילים של אר-אן-אי. הדי-אן-אי מכיל שני גדילים, הם יכולים להיפתח על-ידי חלבונים ולהעתיק חלק מהם למולקולת אר-אן-אי שהיא גדיל בודד. במקרים רבים האר-אן-אי יעבור תרגום, לפי קוד של ארבע אותיות, ומיוצר חלבון שיש בו עשרים חומצות אמינו שונות. הדי-אן-אי זהה בכל התאים, בגוף מספר עצום של תאים, בגדול כולם מכילים כמעט אותו די-אן-אי, חצי קיבלנו מאמא, חצי מאבא. התאים בגוף הם שונים, יש תאי דם, עצב, שריר, מוח וכו', השוני הזה בין התאים מוכתב על-ידי זה שבתאים שונים מבוטא אר-אן-אי אחר. אזורים שונים נפתחים, מועתקים לאר-אן-אי ומייצרים בכל תא רפרטואר אחר של חלבונים. האר-אן-אי מייצר את השונות בין תאים שונים. רוב הפעולות הבסיסיות בתאים של יצורים חיים מבוצעות על-ידי חלבונים.

אבל האר-אן-אי, אם מסתכלים בסכמה שבשקף, נראה שתפקידו קצת משעמם. זה שליח, זה לא מישהו שמייחסים לו חשיבות. זה מישהו שהורגים אותו אם הוא מביא בשורות לא טובות. אבל למרות שהתפקיד כאן הוא מתווך, עדיין זה מאפשר לתא המון דברים חשובים. זה מאפשר בקרה על רמות החלבון המיוצרות. יש חלבונים שחשובים רק באיזור מסוים בגוף, חלבונים שקשורים לסינפסות מתבטאים רק בנוירונים, יש חלבונים אחרים שמתבטאים ברקמות רבות בגוף, אבל הרמות שלהם שונות, מתבטאים בשריר הרבה יותר מאשר בדם, זה חשוב להבדלים בין התאים האלה. בקרה על רמות אר-אן-אי במרחב בין רקמות שונות וגם בזמן היא חשובה כדי לבקר כמה חלבון מיוצר.

בנוסף, אחד הדברים הכי מפתיעים שהתגלה כאשר פוצח הגנום האנושי, זה שמספר החלבונים השונים שיכולים לייצר הוא לא מאוד גדול יחסית, רק 20 אלף, בתולעים וצמחים יש אפילו יותר. אחד הדברים ששלב ביניים מאפשר, הוא שבחלק מהגנים שלנו, בדי-אן-אי מופיעים בלוקים כמו אבני בניין, שבמהלך התהליך שמרכיבים די-אן-אי ואר-אן-אי, אפשר להרכיב מאותה קופסת לגו שילובים שונים שבסוף מביאים ליצירת חלבונים שונים. יש 20 אזורים שונים בגנום שמייצרים קבוצות חלבונים שונים, אבל מהרבה חלבונים אפשר לייצר יותר מסוג חלבון אחד, על-ידי שלב בקרה.

באופן כללי לגבי היציבות של אר-אן-אי – הדי-אן-אי הוא קבוע, מה שקיבלנו מההורים, עם זה אנו תקועים. האר-אן-אי זמני יותר ואפשר לבקר את היציבות שלו כדי לבקר את ייצור החלבון. זה יכול להשפיע במהלך מעבר של תא ממצב אחד למצב אחר, למשל בהתפתחות דלקת. יש גם תפקיד מקודד של האר-אן-אי, אר-אן-אי שליח הוא מקודד כי הוא מכיל בתוכו קוד לייצור חלבון. גם התפקידים האלה מעניינים. מה שעוד יותר מעניין, זה בהרבה מקרים לאר-אן-אי יש תפקידים מעבר לתפקיד השליח.

בהרבה מקרים אר-אן-אי משועתק מדי-אן-אי, אבל לאו דווקא מתורגם לחלבון אלא מבצע פונקציות עצמאיות. יש הרבה פונקציות כאלה, וחדשות מתגלות כל פעם. הדרך הכי פשוטה היא לחלק את זה לפי אורך אר-אן-אי. יש אר-אן-איים לא מקודדים כי הם קצרים מאוד, אורך של בערך 20 אותיות. נחזור אליהם בחלק האחרון של ההרצאה, זה מיקרו אר-אן-אי, יש להם אחים ובני דודים. מסתמכים על היכולת היעילה של אר-אן-אי להיצמד לאר-אן-אי אחר. בחלק מהמקרים בגוף שלנו התאים צריכים ללכת ולפרק קבוצה של אר-אן-איים שנמצאים

איפה שהם לא צריכים להיות. למשל במוח לא צריכים להימצא גנים של שריר או דם, וצריך לוודא שהם לא יתבטאו שם. או כשהתא במצב מסוים, למשל מצב של דלקת, וצריך להפסיק את הדבר הזה. אפשר לייצר אר-אן-איים קצרים כאלה, שייצמדו לאר-אן-אי שליח שמתורגם לחלבון ויגרמו לפירוק שלו. זה מנגנון עתיק עם שימושים רבים.

יש אר-אן-אי ארוכים עם 100 בסיסים, שמשחקים תפקיד חשוב בתרגום. מדובר בתהליך מורכב. מתחילים בקוד של 4 אותיות, צריך לתרגם את זה לקוד של 20 אותיות, שזה הקוד של חלבונים. לנו כבני-אדם קל לעשות זאת, אבל התא צריך מנגנון מסובך כדי לעשות את זה. החלק העיקרי במנגנון הזה התגלה לפני שהתגלה אר-אן-אי שליח, זה אר-אן-אי שנקרא **מוביל**, זה חלק שיודע לזהות שלשות של נוקליאוטידים וחלק אחר מזהה חומצות אמינו, וזה גורם לכך שהאינפורמציה מתורגמת לקבוצת אמינו. ויש אר-אן-אי יתר ארוך. הריבזום הוא מכונה שמבצעת את התהליך הזה. הוא אחראי לתרגום האר-אן-אי לחלבון. בשקף שלפניכם אפשר לראות אר-אן-אי ריבוזומלי. בתוכו נטענים טי-אר-אן-אי – בנושא הזה יש עבודה שלנו עם עדה יונת, שקיבלה פרס נובל עם עוד שני חוקרים. הריבוזום, למרות שחלקים ניכרים בתפקידו קשורים לחלבונים, כמה עשרות חלבונים שמרכיבים את הקומפלקס, שני שליש ממשקלו הוא אר-אן-אי לא מקודד. זה מרכיב מבני של הריבוזום עצמו. אנחנו יודעים בשנים אחרונות שיש הרבה מולקולות אר-אן-אי ארוכות מצד אחד, ומצד שני הן אינן מקודדות לחלבונים.

אם מסתכלים על הגנום האנושי, כל האינפורמציה על חלבונים מהווה רק אחוז עד אחוז וחצי מהגנום שלנו. בתוך שלוש מיליארד בסיסים, רק אחוז אחד מכיל אינפורמציה שנמצאים בשלשות שיהפכו לחלבונים. חלק גדול יותר מופיע במרווחים בין אבני הלגו שציינתי, בתוך כל גן יש איי אינפורמציה שיהיו חלבונים, ביניהם יש מרווחים שעוזרים לכל מיני שילובים לייצר חלבונים שונים. אבל רוב הגנום לא משחק במשחק הזה, רוב באזורים אינטרגניים, בין גנים שמקודדים לחלבונים.

הרבה זמן חשבו שהאזורים האלה, אין בהם שום דבר חשוב. אבל יודעים היום שחלק ניכר מההבדלים בינינו, ביניכם שיושבים באולם, שמשפיעים על תכונות שונות של אנשים, משפיעים על הסיכוי של אנשים לפתח מחלות, נמצאים באזורים האינטרגניים. יודעים גם שחלק ניכר מאזורים אלה עוברים שיעתוק, הרבה פעמים נוצר מהם אר-אן-אי ברמות נמוכות יותר, בצורה ספציפית יותר, אבל הם בהחלט משועתקים לאר-אן-אי. אותו אר-אן-אי לא מקודד לחלבונים. יש לו תפקידים אחרים, ברוב המקרים לא יודעים מה התפקידים האלה ואנחנו מנסים לגלות.

קבוצה ספציפית מעניינת אותי ואת המעבדה שלי, זה אר-אן-אי ארוך שאינו מקודד לחלבונים. ברוב המקרים הגנים האלה קיימים עדיין, למרות שהם לא מקודדים לחלבונים, הם משחקים תפקידים ספציפיים ברקמות מסוימות בגוף. גם הביטוי וגם המוטציות באזורים האלה התגלו במחלות שונות, לכן יש סיבה לחשוב שחלק ניכר מהגנים האלה הם חשובים. הם יותר קשים לחקר מגנים אחרים, בין השאר כי האבולוציה שלהם מהירה יותר. יש הרבה מהחלבונים שאנחנו חולקים עם חיות ושמרים וצמחים, וזה מקל לחקור חלבונים כי אפשר לחקור חלבון מסוים בחיה, שמר או צמח, וזה מלמד על הפיסיולוגיה שלנו. במקרה של הגנים האלה המצב שונה, לא מכירים אף גן מהסוג שלא מקודד לחלבון שקיים אצלנו וקיים גם אצל זבובים וצמחים. גם להם יש גנים מסוג זה, אך לא מכירים גנים כאלה זהים שנמצאים גם אצלנו וגם אצל החיות הללו. זה לא אומר שהם לא חשובים.

מה שיש לנו וגם ליונקים אחרים, אבל לא למינים אחרים, הוא תופעה של השתקת כרומוזום X. אחד ההבדלים בין חצי מהעולם שהוא נשי וחצי מהעולם שהוא גברי זה מספר כרומוזומים וסוג הכרומוזומים. לנשים יש שני

כרומוזומי X, ולגברים יש אחד X ואחד Y. זה גורם להבדלים בין גברים לנשים ויוצר בעיה לתאים. יש דברים שונים בין גברים לנשים, אבל יש גם לא מעט תהליכים דומים בין גברים לנשים, לא מעט קומפלקסים בתא שצריכים לעבוד בצורה זזה בין אם יש X אחד או שניים. זה בעייתי. תחשבו על קבוצת כדורגל שפעם יש לה 11 שחקנים ופעם 5 שחקנים. כל ההיערכות שונה.

הפתרון של האבולוציה הוא שאצל יונקים, למרות שלנקבות יש שני X, כרומוזום אחד של X מושקף. רואים את זה בחתולים שיש להם גן שמתבטא בצבע הפרווה. באקראי נבחר אחד משני כרומוזומי X ועובר השתקה, ואז מקבלים תמונה מוזאיקית, שחלק מהפרווה בצבע אחד וחלק בצבע אחר. זה תהליך חשוב שאם הוא לא עובד, אם בעכברים משתיקים את התהליך הזה, העכברים לא מצליחים להמשיך. כשהתהליך משתבש זה גורם לסרטן בדם.

להשתקת כרומוזום X אחראי אר-אן-אי רוך שאינו מקודד לחלבון. זה מופיע רק באחד משני כרומוזומי X, ומביא כל מיני חלבונים אחרים שעוזר לדחוס את הכרומוזום ולייצר גופיף שהתגלה בשנות ה-40. זה גופיף דחוס שמכיל בתוכו כרומוזום מושקף, משאיר לתא כרומוזום אחד פעיל ועוזר לכל התהליכים שצריכים את ההתאמה הזאת להתקיים כמו שצריך.

מה המטרות של המעבדה שלנו? קודם כל להבין אלו מתוך הגנים – ואנחנו יודעים שיש המון גנים לא מקודדים לחלבונים, מספרם לפחות כמו אלה שכן מקודדים – אנחנו רוצים להבין אלו מהם משחקים תפקיד חשוב. אנחנו רוצים לקבץ אותם לקבוצות של גנים בעלי מנגנון פעולה משותף, כדי שנוכל לחקור קבוצה אחת ולהבין על כולם. אנחנו רוצים יכולת לעשות הנדסה הפוכה, להבין כיצד הפונקציה של הגן מקודדת בתוך רצף או במבנה של האר-אן-אי, שיכול להתקפל, והאם יש חשיבות למבנים של אר-אן-אי. כמו כן, עבור אותן מוטציות שהתגלו באזורים שמשועתקים לאר-אן-אי, אנחנו רוצים דעת מה ההשפעה של מוטציות בגנים הללו. עד כאן מה שאנו עושים.

נעבור לשאלה השלישית, למה חושבים שהחיים התחילו מעולם האר-אן-אי? אם מסתכלים על ביולוגיה מולקולרית כמו שתיארתי, נראה שדי-אן-אי וחלבונים משחקים תפקיד יותר קריטי. למה אנחנו חושבים שבראשית החיים, לפני ארבע מיליארד שנה, הפולימר הפעיל הראשון היה אר-אן-אי, או משהו שהזכיר אר-אן-אי יותר מדי-אן-אי?

היום יודעים שיש שלוש קבוצות עיקריות של יצורים חיים. יש אאוקריוטים, שזה כולל אותנו, בעלי-חיים וצמחים וחלק מחד-התאיים. יש שתי קבוצות של חיידקים: בקטריות וארכיאיות, שהן קרובות אלינו יותר. אם מסתכלים על האינפורמציה, אפשר לתארך את האב הקדמון המשותף לכל היצורים הללו לתקופה של כשניים וחצי מיליארד שנה לפני זמננו.

באמצעות חישובים אחרים שאנשים אחרים במכון יכולים להסביר טוב ממני, אפשר לשער שכדור-הארץ נוצר לפני ארבעה וחצי מיליארד שנה. אותי זה די מפתיע, כי זה אומר שרוב הזמן שכדור-הארץ היה קיים, היו עליו חיים שהזכירו את החיים כפי שאנו מכירים. הבעיה שאם מסתכלים על מאובנים שונים, המאובנים הכי ותיקים שאפשר למצוא מתוארכים בערך לשלושה וחצי מיליארד שנה לפני זמננו, ובגדול הם נראים די כמו חיידקים. זאת אומרת שלא כל כך מלמדים אותנו מה היו אותם יצורים חיים שהיו פשוטים יותר מחיידקים, כי חיידק זה כבר משהו מורכב. כנראה שבעתיד לא תהיה עדנה ובאמת נקבל מושג מה היה טיב החיים כאשר התחילו החיים על פני כדור-הארץ.

הבעיה הזאת הטרידה את דרווין. הוא כתב שיהיה מעניין לחשוב על שלולית קטנה וחמימה שהתקיימה פעם שהיו בה כל מיני אבני בניין בסיסיות, היו בה אמוניה ומלחים, אור וחום וחשמל, וביחד נוצר איזה שהוא תהליך

שממנו נוצרו החיים. אנחנו מבינים היום לא רע מה קרה מבחינת הגיאופיסיקה והכימיה בכדור-הארץ הקדום, עדיין מבינים פחות מה קרה מבחינת הביולוגיה. חלק מהניסויים שהצביעו על הכימיה שהייתה על כדור-הארץ הקדום נעשו בשנות ה-30 ברוסיה, בשנות ה-50 בארצות-הברית. הם הראו שאפשר לקחת חומרים בסיסיים ולהפעיל חשמל ולקבל חלק ניכר מאותן אבני בניין בסיסיות, כמו חומצות אמינו של פולימרים שמרכיבים את החיים כולם.

מה היה הפולימר שהיה בסיס לחיים הראשוניים? אפשר לחשוב על שלושה פולימרים עיקריים שמתדלקים את החיים. אפשר לחשוב על חלבונים, הם יציבים ומצוינים לעשות קטליזה לריאקציות כימיות, ולא יודעים לשכפל את עצמם. הדי-אן-אי יציב מאוד, אבל הוא לא טוב בקטליזה, לא יודעים על היכולת שלו לשכפל את עצמו. האר-אן-אי פחות יציב, מצד שני, ניסויים רבים הצביעו על כך שהוא עונה על שני הקריטריונים האלה. ניסויים ראשונים התבצעו ב-1982. טום צ'ר וסידני אלטמן הם זואולוגים, הם עבדו על פעולות אזימתיות. טום עבד על דגי גופי, אין לזה שום חשיבות לבריאות של בני-אדם, לדגים הללו יש תפקיד של דגי נוי אבל אפשר לגדל אותם בקלות במעבדה ולהפיק מהם הרבה חלבונים פעילים. מה שטום צ'ר עשה, הוא לקח ריאקציה שקורית במינים האלה, ריאקציה של שחזור אר-אן-אי, וקבע שאפשר לסלק מתוך המבחנה כל זכר לחלבונים. כלומר הריאקציה הזאת, שהיא משהו כימי שדורש קטליזה – שזה לא קורה ספונטנית – קורית גם כאשר נפטרים מהחלבונים ונשאר רק אר-אן-אי. סידני אלטמן הראה שזה קורה גם כאשר האר-אן-אי חותך אר-אן-אי אחר. הם קיבלו פרס נובל כאשר גילו את הריבוזומים הראשונים, אר-אן-אי שמורכב ללא חלבונים. רוב התהליכים שקורים בנו מבוצעים על-ידי חלבונים, אבל מכירים יותר ויותר דוגמאות שאר-אן-אי כן יכול לשמש כאנזים.

עדיין נשאלת השאלה האם יש מולקולות אר-אן-אי שיכולות לשכפל את עצמן. הריאקציות של אר-אן-אי בטבע הן פשוטות ולא ריאקציות של שיכפול. זאת שאלה קשה, כי בחיים שלנו אין אר-אן-אי שמשכפל את עצמו. אם נחזור אחורה בזמן, לא נמצא מאובן אר-אן-אי. אבל אפשר לקבל עדויות אם נלך קדימה במקום אחר. אפשר לערבב במבחנה הרבה רצפים של אר-אן-אי שמסונתזים בצורה אקראית. אפשר לקחת תבנית אר-אן-אי בסיסית, להכניס לתוכה הרבה רצפים אקראיים לגמרי, מספר די עצום. במבחנה הזאת אפשר לקחת את הרצפים ולעשות אבולוציה, לתת לרצפים להתחרות אחד בשני, לברור מתוכם רצפים שמצליחים לעשות משהו. זה יכול להיקשר לחלבון מסוים, לעשות קטליזה לריאקציה שאנו רוצים. אפשר למדוד דברים שמאפשרים לדוג מתוך הרצפים האקראיים האלה רצפים שעושים משהו מעניין. אז אפשר לחזור על התהליך הזה כמה פעמים, לקחת את הרצפים המוצלחים, לשכפל אותם הרבה פעמים ושוב לתת להם להתחרות. אם עושים את זה כמה פעמים ורואים מה נשאר במבחנה, אפשר לקבל מולקולות של אר-אן-אי שמסוגלות לבצע משהו.

בשנות ה-90 הראו מספר חוקרים שאפשר לקחת מספר מולקולות אקראיות ולברור מתוכן מולקולות שיצליחו לחבר לאר-אן-אי קיים עוד מרכיב אחד. מצאו מולקולת אר-אן-אי – לא אר-אן-אי טבעי שקיים בטבע, אלא מולקולת אר-אן-אי שמסוגלת להאריך אר-אן-אי קיים על תבנית של אר-אן-אי אחר. זה עדיין לא שיכפול, אבל אלו צעדים בדרך לשם. באיזה שהוא מקום זה אומר ששיכפול אר-אן-אי כנראה אפשרי.

אפשר לקחת את זה צעד אחד קדימה, לחשוב איך יכול להיראות יצור מינימלי כזה שיש לו רק אר-אן-אי. אפשר לחשוב על יצור עם שתי מולקולות אר-אן-אי, אחת שיודעת לשכפל את עצמה, כי כדי שיהיו חיים צריך שיהיה משהו שיודע להשתכפל. יכולה להיות מולקולה אחת שיודעת לשכפל את עצמה וגם מולקולה אחרת. המולקולה השנייה יודעת לקחת משהו מהסביבה, למשל חומצת שומן, לשנות אותה קצת לחומצת שומן שמעדיפה לחיות בתוך ממברנה, בתוך מעטפת. ואז הכל פה היפותטי – אפשר לקחת שני אר-אן-אי, להוסיף למבחנה עם אבני בניין של אר-אן-אי וביחד עם אבני בניין של חומצות השומן הללו, בגלל שיש אר-אן-אי אחד שמשכפל את עצמו

והשני יודע להגדיל את הממברנה של התא, בעצם אפשר ללכת ולשתות קפה. בינתיים האנזימים האלה ידעו לייצר תאים שילכו ויגדלו, ואחר כך יתחלקו לשניים וימשיכו להתחלק.

אין באמת עדויות שכך התחילו החיים, אבל יחסית למודלים אחרים שקיימים, זה היום המודל המקובל ביותר לשאלה איך התחילו החיים באותה שלולית קטנה וחמימה לפני כ-4 מיליארד שנה.

אפשר לדבר על התחלת חיים על-ידי אר-אן-אי קטן, ולאחר מכן – מכיוון שאנחנו יודעים שחלבונים הם אנזימים טובים – אפשר להעריך שאותו עולם הוחלף לעולם שבו אר-אן-אי קודד לחלבונים, והריבזום, אותה מכונה תאית שמייצרת חלבון על תבנית אר-אן-אי. הריבזום מורכב מרוב אר-אן-אי. חלק מהחומצות הבסיסיות האלה עדיין מכילות בתוכן אר-אן-אי. הריבזום שגילו צ'ך ואלטמן הוא לא קלאסי, אלא תערובת של ריבזום וחלבונים, אבל עדיין חושבים שריאקציה של חומצות אמינו מבוצעת על-ידי חלקי אר-אן-אי.

אלו בשורות מביאות איתן אותן תרופות מבוססות אר-אן-אי? אותו תחום של טיפולי אר-אן-אי, שהמניות של החברות שמייצרות זאת נמצאות בעלייה בשנים אחרונות.

כאן זאת דוגמה יפה מאוד נוספת למחקר שלא התחיל מזה שמישהו חיפש תרופה למשהו, לא התחיל מחיפוש תרופה לסרטן או אלצהיימר, אלא זה מדע בסיסי לגמרי. זה התחיל ממדען בשם יורגנסן שעבד בחברת ביוטכנולוגיה ורצה לעשות פרחי פטוניה סגולים. היו לו פרחי פטוניה די סגולים, הוא רצה לגרום להם להיות ממש סגולים. היה לו גן לצבע סגול לפטוניות, וכל הזמן הוא רצה לבטא יותר את הגן הזה, עד שיגיע לפטוניות ממש סגולות, ימכור אותן וירוויח כסף. אבל כאשר לקח את הגן המקודד לצבע הסגול וביטא אותו ביתר, הוא קיבל פטוניות שחלקים מהעלים שלהן היו לבנים, לגמרי איבדו את היכולת להיות סגולות. זו תופעת שנקראת הפרעת אר-אן-אי. זה היה מוזר, הוא לא הבין למה זה קרה. אחרים חזרו על זה בצמחים אחרים, גם הם לא הבינו למה זה קורה.

בהמשך אנשים ראו את זה גם בבעלי-חיים. בשנת 1995 במעבדה בקורנל ראו בנמטודות, חיית מודל נפוצה בביוולוגיה, שאם מבטאים את הגן עצמו מתקבלת הפרעה. דבר נוסף שראו, הרבה פעמים לוקחים את הגדיל המשלים של האר-אן-אי, שהוא נדבק כמו סקוטש. אפשר לקחת את הגדיל המשלים, ואם מבטאים אותו יש אותה הפרעה וזה משתיק את הגן. עבור גדיל משלים חשבו שזו הפרעה, שזה נדבק לאר-אן-אי השליח וזה משתיק. עבור האר-אן-אי עצמו לא הייתה הבנה איך יכול להיות שמבטאים יותר מגן מסוים וזה משתיק את הגן במקום להגביר.

התשובה לחידה הזאת הגיעה בשנת 1998 משני חוקרים שעבדו עם יצור בסיסי, עם אותן נמטודות. הם קיבלו שמונה שנים אחר כך פרס נובל. הם היו ביוכימאים שרגילים לעבוד עם החומר הזה, והם הבינו שכאשר אנשים משתמשים רק באר-אן-אי או המשלים שלו, היה להם לכלוך במבחנה. היה להם קצת מהגדיל השני כי ריאקציות במבחנות הן קצת רועשות, יש להן נטייה לייצר קצת משני הגדילים. אם עושים עבודה זהירה ומנקים רק צד אחד של הסקוטש, לא קורה כלום, אין הפרעה. הטריגר לכך שיש השתקה הוא אר-אן-אי דו-גדילי.

למה אר-אן-אי דו-גדילי גורם לכך? זה חלק ממנגנון עתיק שמשמש למלחמה של יצורים חיים כנגד האויבים שלהם – הווירוסים. כמו שהזכרתי, אר-אן-אי הוא בדרך כלל חד-גדילי, אחד המקומות שיש אר-אן-אי דו-גדילי זה וירוסים. אחד ממנגנוני ההגנה ביצורים חד-תאיים – כאשר הוא רואה אר-אן-אי דו-גדילי, הוא יודע להשתיק אותו וגם להשתמש בחלקים שלו בשביל להתאים קומפלקס חלבוני שהוא גם כן עתיק מאוד. הקומפלקס הזה יודע לקחת רק חלק אחד מאותה חתיכת אר-אן-אי ולחפש אר-אן-איים אחרים שמתאימים לחלק הזה ולהרוס גם אותם. זה מנגנון יעיל להתמודד מול וירוסים או **טרנס כרומטין** – שזה אויב אחר. אתה מזהה שיש לך יריב

שחדר אליך לתוך התא שיש לו אר-אן-אי דו-גדילי, קודם כל אתה קוצץ אותו לחתיכות, ואז אתה אוסף את החתיכות ומחפש זכר נוסף לאר-אן-אי מסוג הזה כדי להשמיד אותו סופית.

זה חשוב מאוד ביצורים שונים. למה זה חשוב? למה זה קשור לתרופות? כי הבעיה עם אר-אן-אי דו-גדילי היא שתהליך ההגנה הזה יעיל מאוד בחלק ניכר מבעלי-החיים, אבל אצל יונקים הוא לא יעיל כי הוא התחלף בתהליך אחר – שזו הצורה שתאי יונקים באופן כללי מגיבים לווירוסים שיש להם, לאר-אן-אי דו-גדילי. זאת תגובה קשה שבהרבה מקרים מערבת מוות של בני-אדם, לכן אי אפשר להכניס לבני-אדם אר-אן-אי דו-גדילי. שנתיים-שלוש אחרי הגילוי שאר-אן-אי דו-גדילי גורם להפרעה, התגלה שהחלק הפעיל בכל התהליך הוא האר-אן-איים הקצרים בגלל שגם התא משתמש בהם. דיברתי על מיקרו אר-אן-אי כאחד מסוגי האר-אן-אי הלא מקודד, הקצרים הם נסבלים בתאים שלנו, לא מפעילים אותה תגובה קשה. אז אפשר להכניס תאי אר-אן-אי קצרים כאלה, אנחנו משתמשים בזה במעבדה כל הזמן, זו דרך יעילה להשתיק גנים שרוצים להשתיק. זה גם אומר שאם יש דרך להכניס את החתיכות הקצרות האלה לתוך תאים של אדם, הן יכולות להיטען לאותם חלבונים, לצוד ולהשמיד אר-אן-אי מסוג מסוים.

זה משהו מאוד אטרקטיבי מעבר לשימושים במעבדה, כי יש לא מעט מחלות – למשל סרטן – שיש גן מסוים שהיינו רוצים להשתיק אותו. חלק מהתרופות הקיימות היום הן מולקולות קטנות שיודעות לכבות חלבונים מסוימים, למנוע את פעילות החלבונים שאחראים לדלקות, שמפעילים תאים סרטניים. אבל ברוב המקרים יש סוגים של חלבונים שקשה למצוא מולקולות קטנות שיידעו לכבות אותם. בחלבונים מסוימים זה הולך טוב, באחרים זה לא הולך. פה יש פוטנציאל להיכנס למשהו ספציפי – 20 בסיסים, חתיכות קצרות של אר-אן-אי שיכבו רק גן מסוים ולא שום דבר אחר. כל התהליך הזה נולד כאמור ממחקר על פטוניות ב-1986, לאט-לאט חילחלה ההבנה של זה והשימוש שאפשר לעשות בזה.

מה היתרונות של שימוש באר-אן-אי כתרופה? קודם כל, יש כאן השפעה זמנית ללא שינוי של הגנום. תיאורטית אפשר להביא את זה לרקמה מסוימת, וכך לגרום להשפעה זמנית בלי צורך לשנות את הדי-אן-אי. תיאורטית יש תכנון מאוד פשוט, די מהימן יחסית, ספציפי לאר-אן-אי הזה. הוא יכבה רק את הגן המשלים אליו ולא שום דבר אחר. אין תופעות לוואי מאוד בולטות כי מכניסים משהו יחסית קצר, וזה כאמור פותח פתח לפגוע בחלבונים שדרכים אחרות לפגוע בהם אינן קיימות או הרבה יותר קשות.

בנוסף – בניגוד למולקולות קטנות – זה מאפשר לפגוע בחתיכות אר-אן-אי אחרות. למשל, השתמשו במנגנון הזה כדי לייצר תרופות נגד נגיפים, השתמשו בזה במגיפת האבולה. דיברו על חברות שקיבלו אישור לפתח תרופות במהירות ולהגביר את הייצור. יש חברה קנדית שמפתחת תרופת אר-אן-אי נגד וירוס האבולה, שאפשר להשתיק אותו עם אר-אן-אי משלים, מה שאי אפשר לעשות באמצעות תרופות קיימות.

עד כאן זה נשמע ורוד, אז למה מ-1998 עד היום לא החלפנו תרופות באר-אן-אי? בנדל"ן אומרים שיש שלושה דברים חשובים – מיקום, מיקום, מיקום. בהקשר של טיפולי אר-אן-אי יש שלושה דברים חשובים – delivery, delivery, delivery. זה אתגר קשה להביא את זה למקום בגוף ששם זה נדרש, כי כל דבר שבולעים מגיע לכבד. היום גילו שקל יותר להביא כמויות מספיקות של אר-אן-אי לכבד מאשר לרקמות אחרות. יש גם הגבלה בנפח שניתן להזריק, הסינתזה לא זולה. הדיוק לא רע אבל לא מושלם, זה עוד חיסרון. כמו כן, אמנם עכשיו יש כלי שמאפשר לכבות את הגן שרוצים, אבל בהרבה מקרים לא מבינים עד הסוף מה הגן הזה עושה, מה יקרה כאשר הגן יכובה. דוגמה קלאסית – התרופה הראשונה מסוג זה שתיכנס לשימוש, מטרתה להשתיק אר-אן-אי אחר, מיקרו אר-אן-אי אחר שקשור לשיכפול צהבת C בכבד. לפני כמה שנים התגלה שבשביל שיכפול הנגיף של צהבת C, צריך אר-אן-אי שקיים בכבד, אז קל יחסית לפתח אר-אן-אי שישתיק את הגן. אבל בעכברים,

כאשר משתיקים את הגן הזה, מתפתח סרטן אחרי שנה. לכן זו לא תרופת פלא, אלא תרופה זמנית לטיפול נקודתי. זו דוגמה לכך שבחלק מהמקרים לא מבינים מספיק את הביולוגיה של מה שקורה כאשר מכבים גן מסוים.

למה זה חשוב לחקלאות? אחת הבעיות העיקריות בדיפיקציה של צמחים, היא שיש התנגדות גדולה בציבור לאכול צמחים. אני לא חושב שיש בעיה, אבל אפשר להבין שאנשים לא ששים לאכול צמחים שהדי-אן-אי שלהם עבר שינויים ספציפיים. האר-אן-אי יביא בשורה כי אם ירססו כך צמחים, זה לא ישנה את הדי-אן-אי של הצמחים שאליהם יש התנגדות, אלא במקרים רבים אפשר להשיג אותה מטרה ביצירת צמחים עמידים לפטוגנים. במקרים אחרים, מבחינת הזווית שמעניינת אותנו, באמצעות מולקולות אר-אן-אי קצרות אפשר להשתיק גם אר-אן-איים לא מקודדים אחרים שחלקם מעורבים במחלות. זה תחום שמעניין אותנו במחקר שלנו.

לסיכום, אר-אן-אי פולימראז הוא חשוב. הוא פועל בצמחים המרכזיים, בתהליכים שמניעים את התאים שלנו ואתנו. בשנים האחרונות, בחזית המחקר שאנחנו עושים, מתמקדים בין השאר באר-אן-אי שלא דווקא מקודד לחלבונים, שהוא לא פועל בתלם הרגיל. לגבי חלק ניכר מהאר-אן-איים שמשחקים תפקידים מרכזיים, יש סיבות לחשוב שאלו עדויות לתהליכים שקרו באותם יצורים חיים לפני שהם התפתחו כפי שאנחנו מכירים אותם היום. בחלק האחרון של ההרצאה ראינו שבשנים האחרונות, אף אחת מהטכנולוגיות האלה לא הגיעה לקליניקה. החברה שעוסקת בזה שווה שמונה מיליארד דולר, אבל אף תרופה לא קיבלה אישור. עם זאת, יש חזית של מספר תרופות שנמצאות בשלבים מתקדמים של מבחנים קליניים, ואפשר להשתמש בתופעה שהתגלתה בצמחים, של השתקת אר-אן-אי על-ידי אר-אן-אי קצר. יש לחשוב שצפוי לזה עתיד ורוד. אשמח לענות על שאלות.

שאלה: האם למטילציה של די-אן-אי יש תפקיד בהשתקת כרומוזום X, ומה הקשר בין מטילציה לאר-אן-אי ארוך?

ד"ר איגור אוליצקי: תהליך ההשתקה הוא סקאלה. בהתפתחות עוברית אפשר לראות את זה. דבר ראשון שקורה הוא שיעתוק של אותו אר-אן-אי ארוך שמכסה את כרומוזום X, אחר כך קורים תהליכים אחרים, חלבונים שמשנים את הכרומטין מגיעים לכרומוזום X, רואים הפסקת שיעתוק מהכרומוזום. רק בשלבים מאוחרים יותר מתחילה מטילציה של די-אן-אי, שהיא חותמת את התהליך הזה. תהליך הזה קצת הפיך, אפשר במטילציה להפסיק את ייצור האר-אן-אי. כעבור מספר חלופות תהיה התעוררות של אותו כרומוזום מושתק ואז יהיה סרטן. חושבים שמטילציה משחקת תהליך, הבעיה שמבחינת זמן זה קורה מאוחר יותר. שאלה: אמרת שהפקה של אר-אן-אי היא יקרה. מאידך יציבות מטבולית של מה שאתה מזריק מבחוץ, בגלל שאלה מולקולות קטנות והאר-אן-אי אינו יציב, מצריכה כמות גדולה של הזרקה אולי לעתים קרובות יותר. איך מתמודדים עם זה?

ד"ר איגור אוליצקי: תרופה זה דבר יקר. הצנצנת הזאת, שלפני כמה שנים הייתה שווה מיליונים, היום יש דיונים שאולי היא שווה מאה אלף. זה עדיין יקר, אבל פחות. יש סיבות לחשוב שהיום הטכנולוגיות לייצוב די-אן-אי יהיו זולות ושהמחיר של סינתזה יצליח לרדת. מבחינת יציבות אפשר לשנות את האר-אן-אי בדרכים כימיות שהופכות אותו ליציב יותר. יש תרופות שגם מתבססות על עיקרון ההשתקה, שיכולות להיות יציבות מאוד ובמשך חודשים לפעול בדם. אבל הן לא פועלות דרך המנגנון של הפרעת אר-אן-אי, אז הן פחות יעילות. יש דרכים כן לשנות את האר-אן-אי שיהיה יציב יותר. מצד שני לאפשר לו להיכנס לקומפלקסים חלבוניים שעוזרים לו לפרק אר-אן-אי.

שאלה: דיברת על אר-אן-אי קצר בכבד שבסוף גורם סרטן. האם יש מחקר בכיוון של סרטן ראשוני של הכבד?
ד"ר איגור אוליצקי: במקרה הספציפי הזה זה אר-אן-אי קצר, מיקרו אר-אן-אי 122, שהוא שמור מאוד. אני לא חושב שבמקרה הזה מבינים למה עכברים שחסר להם האר-אן-אי הזה – כעבור שנה, שנה וחצי, הם מפתחים סרטן. אני לא חושב שידוע מה הקשר. יש מיקרו אר-אן-אי אחרים שקשורים בתהליכים סרטניים וההשתקה שלהם קיימת בפיתוח כתרופות אפשריות.

שאלה: עד כמה אנחנו מבינים מהעולם הקדום, מחומרי הגלם הראשוניים שנוצרו והמעבר מהם עד לתא החי הראשון? כמה עשינו סימולציה במעבדה?

ד"ר איגור אוליצקי: זה לא לגמרי התחום שלי, אבל אני חושב שלא מבינים כמעט כלום. הצעדים שאנחנו יודעים לעשות אלה צעדים ראשוניים של להוסיף בסיס אחד לאר-אן-אי. מצד שני אנחנו יודעים על דברים שיכולים לקרות במבחנה בזמן יחסית קצר. במהלך האבולוציה, חיפוש פתרונות היה זמן הרבה יותר ארוך והיו יותר הזדמנויות לחפש פתרונות. אני חושב שהמחשבה של העוסקים בתחום היא שההתחלה הייתה משהו אחר, שמבין הפולימרים שאנחנו מכירים היום זה הזכיר אר-אן-אי יותר מאשר דברים אחרים. אבל קשה מאוד, בגלל הסיבות האלה, לעשות סימולציה מאוד נרחבת מעבר למשחקים של נניח והיו לנו שני אנזימים, אחד משכפל ואחד שבונה דופן והיו יכולים לייצר משהו כזה. כאמור, הסיכוי שלנו לדעת באמת מה היה, לדעתי הוא סיכוי די אפסי היום.

דובר: מה שמפליא זו המהירות שבה נוצרו חיים, לא האיטיות.

ד"ר איגור אוליצקי: מיליארד שנה זה מהר.

דובר: מכלום נוצרו מנגנונים של חומר חי.

ד"ר איגור אוליצקי: יחסית לכמות הזמן שלקח מהיווצרות כדור-הארץ עד היווצרות חיים, זה זמן יותר קצר מהיווצרות החיים עד היום. אבל מיליארד שנה זה לא הולך ברגל.

תודה רבה.