

הרכבה של תא מלאכותי על שבב – פרופ' רועי בר-זיו, 13.2.2018

תודה רבה לכולם. שמי רועי בר זיו. אני חוקר במחלקה לפיזיקה כימית וביולוגית במכון. כפי שהשם של המחלקה מרמז, אנחנו עוסקים בבין תחומי. אני בהכשרה שלי פיזיקאי, נמצא בפקולטה לכימיה, עושה ביולוגיה אחרת על שבב מחוץ לתא. על זה אספר היום.

קיצרתי קצת את כותרת ההרצאה, הרכבה של תא מלאכותי על שבב, אנסה לאט-לאט להסביר, עם כמה שפחות מונחים טכניים.

נפלאות הביולוגיה. יש לנו פה כמובן את התמונה של הנחיתה על הירח - צעד קטן לאדם, צעד גדול לאנושות. ובצד שמאל יש לנו כאן אבולוציה שנתנה לנו מבנה דומה, יש לו פן נחיתה, כמו לחללית. בשקף הבא יש לנו וירוס חיידקי, שכאן הוא בקנה מידה של 100 ננומטר, עשירית מיקרון. מיקרון זה אלפית מילימטר, ויש לנו 7 ויותר סדרי גודל. כאמור, את זה יצרה האבולוציה. הווירוס מורכב מחלבונים, ספר הוראות ההרכבה שלו נמצא בתוך מולקולה של דנ"א, שבה נמצא הקוד הגנטי, שהוא ספר הוראות ליצירת כל החלקים. הווירוס נוחת על הקרום של החיידק, חודר לתוכו, ותוך 20 דקות משכפל את הדנ"א שלו, מייצר את כל החלקים; החלקים עוברים הרכבה, ויש 300 עותקים של כל החלקים. זו מכונה יעילה מאוד, זה היופי של הדנ"א – הבסיס, הקוד הגנטי כספר הוראות, מתכנת דברים כל כך מסובכים, מדויקים ויעילים. אנחנו לא מתקרבים לעשות דברים כאלה. היום נעסוק במערכות ביולוגיות, המשימה לפני 14 שנה היתה לפתח שיטה חדשה לחקור תהליכים ביולוגיים מחוץ לתא על ידי פירוק והרכבה.

נישאר בתוך הביולוגיה. פה בשקף יש שלוש דוגמאות, ויש אלפי דוגמאות; בחרתי כמה דוגמאות מייצגות. היופי של מערכות חיות הוא שתאים חיים יודעים להשתכפל, להתפתח ולתקשר, וזה בסקלות ומימדים שונים. חיידקים יודעים להתחלק, יש מערך שלם שעובד, חיידקים שמתחלקים כל 20 דקות; זה מתואם, יש תוכנית שלמה שעובדת כדי שזה יקרה באופן אוטונומי ומדויק מאוד. יש הרבה דברים שקורים בו זמנית, זה מורכב מאוד. פה יש חיידקים שמתחלקים. בסרט רואים אמבות, אתם לא רואים את התאים, הם קצת גדולים יותר, החיידקים הם בגודל מיקרון. פה נדבר הרבה על מימדים, מיקרון זה מאית מקוטר שערה. תזכרו את המימדים האלה, וירוס הוא פי 10 יותר קטן. עוד מעט נגיע למימדים אחרים.

מה שאתם רואים בסרט זה כיצד תאי אמבות (חד תאיים) יודעים לתקשר ביניהם, לשלוח אותות כימיים שמתפשטים בצורת גלים. יודעים לתקשר אחד עם השני בעזרת סיגנלים כימיים שמעבירים במרחב בצורה קוהרנטית מסודרת.

דוגמא אחרונה, התפתחות עוברית. פה כבר עוסקים ביצור שהוא רב תאי, במקרה הזה זבוב, שמתפתח. מעבר למורכבות והיופי המדהים של המערכת, יש פה סנכרון, דברים לא אקראיים, יש פה סדר, גדלים שמעבירים מידע, שינוי צורה, שינוי נפח וגודל. הכל קורה פה, זה נורא מסובך. בדרך כלל בביולוגיה – אחלק את זה בצורה גסה – עד היום חקרו ביולוגיה בשתי צורות. בקונטקסט שהמערכות נמצאות, כשרוצים לחקור חיידקים או זבוב או בני אדם, חוקרים במערכת במסגרת הדברים שהזכרתי או החיה נמצאים. כדי לחקור איך דברים עובדים, כמו להבין איך בנוי ריבוזום, איך הוא עובד – המכונה הכי חשובה בתא שמייצרת חלבונים – חייבים להוציא ריבוזום מהתא, לשמר אותו, ללמוד איך לגבש אותו, לחקור את המבנה.

במשך הרבה שנים היו גישות מחקריות שעובדות ביחד. בתוך קונטקסט של מערכת חיה – יש פה שלוש דוגמאות ויש אינסוף דוגמאות – כדי להגיע להבנה בסיסית איך מולקולות עובדות, צריך להוציא אותן מחוץ לתא, לשמר את הפעילות שלהן; כך מבודדים את פעולתן וכך חוקרים. ויש תגליות אדירות במשך עשרות שנים.

מדוע לבנות מודל לתא על שבב? כי זה כלי חדש לחקור מערכות חיות על ידי פישוט. ניקח את התמצית של מה שהמערכת הביולוגית מייצרת, קוד דנ"א, מכונות שיודעות לתרגם את הדנ"א לחלבונים. מה שהיה חסר עד היום זה להרכיב סביבה שאפשר לבטא בה גנים. המונח ביטוי גני, פירושו לייצר חלבונים בצורה מסודרת בזמן ובמרחב. גנים יודעים לעשות דברים מופלאים, ועד לא מזמן זה היה רק במערכות חיות. לקחנו על עצמנו לפתח שיטה – לקחת תמצית, תמצות עד כדי דנ"א, ריבוזומים ושאר המכונות שצריך כדי לבטא חלבונים, ובעזרת כמה רכיבים "פשוטים", ללא כל המורכבות של מערכות חיות, לנסות להרכיב מחדש מערכת לגמרי מלאכותית, כדי לראות אם אפשר לשחזר תופעה מורכבת יותר בעזרת מספר רכיבים מינימלי. זה כלי מחקרי שנועד לפשט, זה המשך של הפיזיקה והביולוגיה ממחקר שעוסק במולקולה אחת או יותר למחקר שמסתכלים בו על דינמיקה של ייצור חלבוני, על ביטוי גני מחוץ לתא. זה כמו לשים ריבוזום או דנ"א על שבב, כמו לקחת מרצדס ולשים אותה במדבר. זה לא אמור לעבוד. אבל ברגע שגורמים לזה לעבוד, לומדים משהו בסיסי.

במבט לעתיד, אפשר לדמיין שאם נדע להרכיב מערכות ביולוגיות אוטונומיות היברידיות – לוקחים מכונה קיימת, ריבוזום, ושמים בקונטקסט אחר, משמרים את היכולות, מתחילים לתכנת – תראו דברים שלא חשבתי שאצליח לעשות. למשל, לראות תבניות בזמן ובמרחב, שזה ייצור חלבונים שאנחנו יודעים לתכנת. ניתן לדמיין שיום אחד נעשה שימוש בטכנולוגיה כזו כדי לתקשר בצורה אחרת עם מערכות חיות. אולי יהיה אפשרי לדבר עם גוף חי, הוא יקשיב, נשאל אותו: אתה בסדר, לא בסדר? אם חסר לך משהו אייצר אותו. וכשלא צריך, נפסיק לייצר. זה מבט לעתיד שאפשר לדמיין.

בואו נמשיך. נתרכז במושגים הבסיסיים ביותר שחשובים לנו בתוך הביולוגיה. כדי להרכיב את הדברים מחדש, בצורה מלאכותית. נחזור לחיידקים, מה שרואים פה זה חיידק, מתחת למיקרוסקופ אלקטרוני, המימדים שלו – מאית מקוטר שיערה. תזכרו את זה. יש בו המון דנ"א, מיליוני בסיסים שיש לאורכו, כל הדנ"א משפריץ החוצה אם אעשה חשיפה קטנה בחיידק. בנוסף לדנ"א שמכיל לכל אורכו כמה אלפי גנים שמקודדים לחלבונים, כל הנקודות השחורות זה ריבוזומים שהן המכונות שמתרגמות את הקוד הגנטי לחלבון. לכל תא חיידק יש מסגרת – קרום התא, הממברנה. תיכף נראה שאפשר גם לוותר על הממברנה ואפילו על חלוקת תא. כשתא מתחלק, צריך לשכפל את הדנ"א שלו במדויק ובאופן שווה, כך שכל תא שמתחלק, מתחלק כל 20 דקות בצורה מדויקת. הדנ"א חייב להשתכפל, זה מאמץ אדיר לעשות את זה. בתא הפשוט שלנו נותר גם על זה, ובכל זאת אפשר לתכנת אותו.

כדי לתת תחושה של המכונות לייצור חלבונים, מה הסביבה התאית שבה הן עובדות, לקחתי כמה סרטים מיוטיוב שמתארים פעולה בסיסית של תעתוק דנ"א ורנ"א. בסרט רואים את הדנ"א, הסליל הכפול, שמורכב מ-4 בסיסים, C, A, T, G שמוצמדים ויוצרים סליל כפול, שהוא המידע הגנטי. לאורך זה כתובות המילים שמרכיבות את החלבונים. יש מכונה מולקולרית שמשתקת את הדנ"א לרנ"א. בסרט הזה רואים אנימציה, זהו ניסיון להמחיש באנימציה את העבודה של המכונה הזאת, ייצור חלבון שהקוד שלו נמצא בהוראות. רואים שמה שהמכונה עושה – היא רצה לאורך הדנ"א, פותחת לולאה קטנה, מעתיקה את ההוראות לשפה כימית כמעט זזה, בשינויים קטנים, מדנ"א לרנ"א, עותק חד גלילי.

הסרט ממחיש, מעבר למכניקה, שזה מנוע שרץ לאורך הדנ"א. זה חייב להיות כך, כי בקבוצה המימית הזאת, המיקרונית, חוקי הפיזיקה הם אמנם אותו הדבר, אבל ההתנהגות אחרת לגמרי. התנועה האקראית, הדיפוזיה מאוד חשובה, היא הקובעת. יש פה ניסיון להמחיש את זה שהכל מרקד, שום דבר לא עומד במקום.

חלק שני זה השלב השני של ייצור חלבוני, הריבוזום, שיש פה סקיצה איך הוא עובד. הוא מתיישב בשני חלקיו על הרנ"א ועושה תרגום משפה של חומצות גרעין לחומצות אמינו. זה תרגום שבו כל שלושת הבסיסים מתורגמים לחומצה אמינית אחת. לא אכנס לפרטים אבל רק אראה לכם איך זה נראה, שתקבלו המחשה, ואז יהיה סרט הרבה יותר מרשים. פה זה רק המחשה של המכונה.

מה שאתם רואים, זו העובדה שגם פה המכונה הזאת יושבת על הרנ"א, רצה לאורכו, קוראת את הקוד הגנטי, ובעזרת מולקולות tRNA נעשה תרגום. רואים פה בסרט את חלבון שנוצר, החוט האדום הזה שמתקפל לחלקיק כזה. כך נוצר חלבון כל הזמן, זה היופי של רנ"א.

למה אני מספר את כל זה? לא הראיתי שום דבר חדש. אני רוצה להראות לכם שאפשר לשמר את היכולות הבסיסיות ביותר של המכונות המולקולריות, להוציא אותן מתוך התא ולשמר את פעילותן כמקשה אחת. אפשר להרכיב, לקחת תמצית חיידקים, ולהעביר את כל התוכן; לפרק את התא, להוציא את הגנום שלו, לשבור את הממברנה, לשמור את כל מה שנמצא בפנים, להעביר למבחנה. אם אכניס עכשיו דנ"א לתוך המבחנה, אקבל ייצור חלבוני, כי המכונות אוניברסליות, כל חלבון אפשר לייצר. גם פה אין שום חדש. תיכף תראו איך אקח את זה ואעשה בזה שימוש חדש – לא רק לייצר חלבון במבחנה, אלא נכניס מימד מרחבי, נעשה על זה צ'יפ, וזה יאפשר לו לעשות דברים חדשים.

היכולת לייצר חלבונים מחוץ לתא קיימת עשרות שנים; פיצוח קוד הגנטי, התמרה בין חומצות גרעין לחלבונים, נעשה באמצעות יכולת טכנית לייצר חלבונים מחוץ לתא. הכניסו לריבוזומים מקטעים חודרניים של רנ"א, ובצורה שיטתית הבינו איזה חלבונים נכנסים. היכולת לייצר חלבונים מחוץ לתא קיימת שנים רבות, וזה כלי חשוב מאוד בשנים אחרונות. אראה מה אנחנו עושים עם זה.

כיצד צריך להיראות מודל של תא? התאים מוגדרים על ידי ממברנה, בין אם אלה תאים מורכבים ומסובכים כמו שלנו, מול תאים חיידקיים שהם חד תא. פה (בשקף) התאים האיקריוטיים שלנו הם בתוך חדרים, שם נמצא הדנ"א, והחלבונים נוצרים מחוץ לגרעין. יש הרבה פונקציות נוספות שקורות בתוך התא, כמו ייצור, אנרגיה ופירוק. דרך ישירה לחשוב על תא מלאכותי זה לקחת את כל המכונות המולקולריות, ריבוזום ושאר אבני בניין, לשים בתוך ממברנה שאנחנו יכולים לייצר במעבדה, לקרוא לזה יחידה ולראות איך זה עובד. יש המון אתגרים – לשכפל את הדנ"א, חילוף חומרים; דרך הממברנה רק מים עוברים חופשי, זה קרום קשה, צריך למצוא מנגנונים לאפשר לזה לתקשר עם הסביבה או לשנות צורה ולהתחלק. להגיע מרעיון לתא – הדרך ארוכה. אנחנו לא עובדים על זה, יש קבוצות רבות שמנסות את הכיוון הזה.

אנחנו בחרנו דרך קצת אחרת, מושאלת מצד אחד מהרעיון שתאים מורכבים יותר, או שאוסף תאים הם כמו רקמה, הם פרוסים במרחב, יש תהליכים שונים קורים במקומות שונים, ותיכף תראו עוד מקור להשוואה. זאת הגישה שלנו. עכשיו הדנ"א לא יהיה רק בתמיסה, במבחנה שאין מושג מה ואיפה, אלא נקבע מינים של דנ"א על שבב סיליקון בצורה מזערית, באמצעים דומים לשיטות שמשמשות בהן בתעשיית עיבוד שבבים, מיקרו אלקטרוניקה. בנוסף נשתמש במשטח בשביל להגדיר אזורים שבהם

החלבונים יכולים להיקשר חזרה. ניתן המחשה לכך שבעולם המיקרוסקופי אין משמעות למסה ולמשקל, כל הזמן אנחנו תחת תנועה; נשכן משהו במרחב, וזה יתפזר בדיפוזיה לכל מקום. מכיוון שהמשטחים הם אזורים חשובים, נעשה בזה שימוש. זה הרעיון. הגדרה מרחבית של פונקציות ולראות – זה האתגר שלנו – האם אפשר לבנות מערכת פשוטה עם מספר רכיבים פשוטים כמו דנ"א, משטח, קולטנים, חלבונים, מערכות ייצור, ולבנות מזה מערכת שיודעת לעשות דברים מורכבים. תיכף נראה דוגמאות. כך נראה שבב שלנו, הוא מאוד פשוט, נעים אבל ממזר קטן. תראו מה הוא יודע לעשות. בשקף רואים פרוסת סיליקון, שמשמשים בה במיקרו אלקטרוניקה. אין בה חשמל כרגע, רק מה שאתם רואים; זה מבנה מעגלי, חצוב בתוך סיליקון, בתוכו דנ"א. תוכנית הדנ"א שאנחנו מכניסים בכל תא, נמצאת כאן כמברשת גדילים. הסיבים הם גדילים של דנ"א, שם קורית הסינתזה של רנ"א וחלבון. המימדים האופייניים זה מאה מיקרון, אלה מימדי החיידק, הוא מיניאטורי. הרעיון מושאל ממעגלים מודפסים על שבב, לא במקרה. המעגלים המודפסים שיש בכל המחשבים ובסמרטפונים מבוססים על הרעיון שאפשר לשים המון רכיבים קטנים במערכים דו-מימדיים, כאשר בין החלקים השונים של הציפי יש מעבר מידע, במקרה הזה אלו מתקנים חשמליים שהם חצי מוליך. הגדולה היא שדרך מעבר בין אפס ל-1, אפשר לבצע פעולות חישוב מסובכות. אבל עם מעט אלמנטים שמשוכנים בתאים הפשוטים האלה, אפשר לקבל תנועה מחזורית וגם סנכרון בזמן ובמרחב של תהליכים שקורים בפנים.

עוד שלב – לקח כמה שנים לפתח כלים שמסוגלים לבצע את התהליכים האלה (בשקף). גם פה ההשאלה מעולם האלקטרוניקה ברורה, מעגלים מודפסים. זו מעבדה שלנו על שבב בגודל של סיכה, זו תמונה שהתקבלה במיקרוסקופ אלקטרוני. הצבע זה מולקולה פלורסנטית קטנה, שמאירה כשיש אור, והיא יושבת בקצה הגדילים של הדנ"א. זו מברשת של דנ"א, תראו כמה היא צפופה ובהירה. ככל שיש יותר גדילים למיקרון, ככל שזה יותר צפוף, זה יותר בהיר; כאן יש כאלף גדילים לכל מיקרון. התוכניות הגנטיות שלנו, ה"גנום" המלאכותי כאן, הוא דחוס כמו מברשת, יש פה גדילים שקשורים לרצפה ולא הולכים לשום מקום. זה המעבר ששינה מהותית את היכולת לתכנת תאים אלה. אם הדנ"א היה בתמיסה, היינו מאבדים אותו, החומר הגנטי היה נעלם. כשהיה אפשר למקד מברשות של דנ"א בתוך התאים, זו היתה פריצת דרך.

בשקף רואים שימוש נוסף בטכניקות ממיקרו אלקטרוניקה, שבעזרתן אפשר לקחת את הגבול – פה זה נעשה בכתיבה באור UV – יש לנו תאים יותר ורסטיליים, פחות מתוחכמים; ואנחנו מרשים לעצמנו לעשות ניסוי שבמקום לכתוב מידע על הציפי ב-UV, אנחנו עושים זאת בעזרת קרן אלקטרונית כדי להגיע לפסים של דנ"א על השבב, במימדים מאוד קטנים. כל פס של דנ"א במיקרוסקופ האלקטרוני, הוא ברוחב 20 ננומטר. אלו גדילים ארוכים של דנ"א שנמצאים בתמיסה, שעברו כמו התגבשות אחד על השני, בתנאים מסוימים, ויצרו מערכים מאוד מסודרים ויפים של דנ"א ברצף. ממש כמו האפשרות לחבר את שני העולמות – עיבוד שבבי מיקרו אלקטרוני עם דנ"א. עוד רגע נתחיל לבטא חלבון בגנום הזה.

זאת עבודה שעשינו בשנים אחרונות, הרכבה של תאים מלאכותיים על שבב. עשו את זה שני דוקטורנטים שסיימו את העבודה, אייל קרצברון ואלכס טייר שהצטרפה. ביחד הם עשו עבודה מרשימה, בשיתוף עם מעבדה בארצות הברית, הכל קרה במעבדה. הם היו הורגים אותי אם היו יודעים שאני משתמש בתמונות שלהם...

בשקף הבא רואים צ'יפ שהוא לא חשמלי כרגע, רק פלואידי. הצ'יפ הזה פשוט, בנוי בתעלה חצובה, שהימדים שלה הם כמה עשרות מיקרון פנימה, אולי יותר לרוחב. בנוסף חוצבים את המבנים האלה, שהם הריאקטורים הקטנים, זו בסך הכל מין תעלה קטנה שבקצה יש "פיתה" קטנה. הרדיוס שלה הוא 50 מיקרון. זו שיערה דקיקה, זה כל העניין. בעזרת הצ'יפ המאוד מיוחד, ציפו כימי שתכנונו פה על זכוכית שמאפשר לקשור אליו דנ"א, אנחנו מצפים את ההתקן החצוב הזה, את התעלות החצובות האלה, ושמים במרכז כל תא את הגדילי דנ"א. הם יכולים להיות כולם זהים, זו ממש תמונה פלורסנטית של דנ"א תחת המיקרוסקופ, שתיכף נבטא ממנו חלבונים. הצבע הוא סמן פלורסנטי שנמצא בקצה כל גדיל, בצורה שאנחנו בוחרים; מקטעים שאנחנו מתכננים במעבדה מתערבבים, ושמים אותם על השבב. אנחנו שולטים בהרכב, שולטים בתכנון ובכל דבר שקורה פה. אם אנחנו לא שמים פה רכיבים, אין כלום. כל זה מתחבר לכניסה צרה, וסוגרים את זה. כך זה נראה מהצד ההפוך, מכניסים בזרימה רצופה את כל חומרי הגלם של מערכת ייצור החלבונים – אבני בניין של רנ"א, של חלבונים, הריבוזומים. יש פה ריאקציה שבצורה מינימליסטית יש בה כל הרכיבים, 100 חלקים כדי לייצר חלבון. ככל שנזרים ברצף את חומרי הייצור, נקבל כניסה בפעפוע של חומרים פנימה לתוך התאים, ואז נוצרים חלבונים. פה בסרטון רואים ממש את היצירה של החלבון, שהוא בעצמו פלורסנטי; ככל שנוצר חלבון, הריכוז עולה והאור שהוא פולט חזק יותר. רואים פה את התאים האלה נדלקים. נוצרים חלבונים, יש חילוף חומרים. העובדה היא שרק דבר אחד במערכת מקובע, וזה הדנ"א שנמצא שם כל הזמן, ממנו מתחילה סינתזה של רנ"א וחלבונים. ברגע שהם נוצרים הם משתחררים, מפעפעים בתוך החדר, מוצאים דרכם חזרה ונשטפים.

המבנה הזה מאפשר חילוף חומרים כל הזמן. זה מאפשר למערכת הזאת לעבוד ברצף. כל עוד אנחנו מזרימים לתעלה המרכזית את חומרי הריאקציה, אפשר להמשיך לבטא חלבונים. זה מדמה חלוקת תא; ככל שהתא קטן יותר וחילוף החומרים קטן, ריכוז החלבונים שאקבל יותר נמוך. ככל שהתעלה יותר ארוכה, ייקח יותר זמן להתחיל ויותר זמן להחליף ולחדש את התא.

נעבור על כמה דוגמאות – דיברנו על דיפוזיה פעפוע. אתן לכם המחשה של הדינמיקה. אם נשב כולנו בתוך התא, כולנו חלבונים, הייתם צריכים להחזיק טוב את הכיסאות כדי לא להשתחרר ולפעפע מתוך הנוזל. מה שרואים פה בסרטון זו תנועה בראונית של חלקיקים, חלקיקים בגודל 30 ננומטר, הם מפעפעים בנוזל, מבצעים תנועה אקראית. כל חילוף החומרים שתראו בתוך כל ריאקטור ובין ריאקטורים קורה בעזרת פעפוע. התרמודינמיקה אומרת שאם אייצר משהו פה, זה יגיע לכל מקום. אם אייצר משהו במקום מסוים, דרך תנועה כזאת זה יגיע לכל מקום. לראשונה אני מראה איך מתכנתים בעזרת רכיבים פשוטים את המערכת הזאת. יש פה שתי דוגמאות לא טריוויאליות. לראשונה יש פה תכנות גנטי של ייצור חלבונים, הדנ"א לא הולך לשום מקום.

הסימבוליקה מראה מעגל ביוכימי שבנוי משני גנים, אחד משתיק את השני, אחד מפעיל את עצמו. המערכת הזאת יכולה להיות בשני מצבים, מצב נמוך או מצב גבוה של ייצור. צריך לתת לה פוש כדי שהיא תעבור ממקום נמוך למקום גבוה. הנה רשת, מעגל גנטי שמורכב משני גנים. אני לא נותן להם שמות, זה לא כל כך חשוב, מה שחשוב זה הרעיון – מספיקים שני גנים שנמצאים במברשת, גדילים של דנ"א שמחברים בתוך הריאקטור. ראיתם תנועה מחזורית בזמן – עולה יורד, עולה יורד? מה שרואים כאן זו תנועה מחזורית מתוכנתת של ייצור חלבונים, מה שעולה ויורד זו תנועה מחזורית של ייצור. כאלה דברים היה אפשר לעשות עד לא מזמן רק בתא. זה שעון ביוכימי שבנינו, צריך פידבק,

שאחד ישפיע על השני, הקשרים צריכים להתקיים בצורה סימבולית, חייב להיות חילוף חומרים, מה שעולה חייב לרדת. זה לראשונה מאפשר לנו להתחיל לקבוע איזה תוכן גנטי אנחנו שמים פה, ומה מופע החלבונים בזמן שיש תנודות מחזוריות.

זה מנתיב את אופי התנודות. ניקח תא קטן – התנועות מהירות יותר, האמפליטודה יותר קטנה, הריכוזים יותר קטנים. לראשונה אפשר על ידי גיאומטריה של ריאקטור קטנטן לבטא תהליכים כמו מחזוריות, שעולה ויורדת בצורה מסודרת בעזרת מספר רכיבים מינימלי; מספיק שני מקטעים של דנ"א. זה ממחיש איך אפשר לתכנת מה שקורה בכל תא ותא.

הבעיה היא כמובן לראות אם התאים יכולים לתקשר אחד עם השני. לצורך כך בנינו, בגיאומטריה קצת אחרת, תאים מלאכותיים. יש מערך מסודר של תאים (בשקף). יש פה תעלה מרכזית שדרכה יש חילוף חומרים. כל תא מחובר לתא השכן בעזרת מחבר כמו מזלג. זה אומר שאם אני מייצר פה משהו, בעזרת דיפוזיה, פפוע, אגיע גם לשכנים שלי דרך תעלות. כדי לשלוט בכמה רחוק עובר הסיגנל מכל תא לשכנים שלו, עשינו פה חיבורים קטנים שמאפשרים לעשות הארקה, ירידה של ריכוז. אם אני מייצר פה משהו, אני מדלל גם פה. לכן אני יכול לקבוע כמה רחוק הסיגנל שאני מייצר במקום מסוים יתקדם בדיפוזיה לשכנים. למה זה חשוב? אתכנת את התאים שלי כך שיעבירו מידע בין אחד לשני. בסרט פה רואים ניסוי; קיבלנו בכל אחד מהתאים רשת של מעגל ביוכימי, שני גנים כאמור, מערכת עם שני מצבים – נמוך וגבוה, כל תא זהה לשכנו, חוץ מהראשון שנועד לתת לו דחיפה קלה. רואים פה מין ריאקציית שרשרת, כמו דומינו, שבו קוביות הדומינו מסודרות אחת אחרי השנייה, נותנים מכה קטנה, ויש ריאקציה שמתקדמת במהירות בכיוון מסוים.

זה סרט שאני מאיץ אותו, בעצם זה סרט שרץ לילה שלם, אבל אתם רואים את העיקרון, זה קורה בגלל שלוש סיבות. אחת, שהמעגל הגנטי שנמצא פה הוא מעגל עם שני מצבים, נמוך וגבוה, בהתחלה הכל נמוך, כלום לא עובד, ברגע שנותנים מכה ראשונה לגן, נוצר פה ריכוז גבוה של חלבון, התהליך מתחיל וכל ריאקטור מגיב לסיגנל שמגיע מהשכן שלו; נוצרת אקטיבציה של התהליך, הפרעה שמתקדמת מתא לתא. כל הפרעה מועברת מתא לתא, הריכוז עולה, הוא נותן מכה לשכן שלו ומפעיל אותו. זאת צורה פשוטה ביותר להעביר מידע במרחב ממקום למקום. מספיק יעילות וגיאומטריה מתאימה. הבטחתי תופעה מורכבת בעזרת מספר רכיבים מינימליים, מעגל גנטי פשוט.

האם התאים יכולים לבצע תנודה מחזורית בו זמנית, בסנכרון? נעשה ניסוי קצר. סנכרון כולנו מכירים, הלב מורכב מתאים שיודעים להתנדנד בצורה עצמית, כל אחד בתדר אחר, וברגע שהם נמצאים יחד בתוך רקמה, הם מרגישים זה את זה בצורה כימית ומכנית. הם מסתנכרנים, יש תקשורת ביניהם, זה מאפשר להם להסתנכרן. נעשה ניסוי, תמחאו לי כפיים. אגיד 1, 2, 3, נראה אם אתם יכולים להסתנכרן. 1, 2, 3, מחיאות כפיים.

כמה זמן לקח לכם להסתנכרן? שלוש שניות. זה טבעי. אם כל אחד היה בנפרד, כל אחד היה מוחא כף פעם בשנייה ולא היה מסתנכרן. אתם מוחאים, אתם מרגישים את משב הרוח, שומעים ומסתנכרנים. התאים שלנו פשוטים – בלי מוח, צ'יפ מסכן, מקטעי דנ"א, האם זה מסתנכרן? התשובה היא כן. זו עבודה של אלכס. רואים פה תנודות מחזוריות בתאים שהם לא מחוברים. ניקח 20 תאים, כל אחד לא קשור לשני, בכל אחד שמנו אותה רשת גנטית, שינינו קצת את הפרמטרים, אחד מתנווד מהר, אחד פחות מהר. הם לא קשורים זה לזה, יש להם אמפליטודה שונה, זמן מחזור שונה, חלק גם לא מתנדנדים. לקחנו אותם תאים בדיוק, חיברנו בשורה והם מסתנכרנים. רואים את התאים שבמקור הם לא אותו הדבר,

הם מסונכרנים, עולים ויורדים. הסנכרון מעניין; ככל שהצימוד הגיאומטרי בין התאים קרוב יותר, הסנכרון יותר חזק. אם התאים לא מרגישים זה את זה, הסנכרון פחות חזק. לא צריך שום אינטליגנציה לבצע סנכרון, זה קורה המון בטבע. קל להוציא משהו מסנכרון, לקבל מופעים מסובכים בזמן ובמרחב. אם תסתכלו על מה שיש כאן, זו אותה שרשרת מצומדת של תאים, בכל אחד יש מתנד זהה לגמרי, הם ממש זהים, אבל לא מסונכרנים כי שברנו את הסימטריה, נתנו פה מכה. הראשון נותן מכה, נותן פולס, הפולס יוצר גל, בשלבים מסוימים בדינמיקה אחד גבוה ואחד נמוך. יש פה תופעות מסובכות של תנודות בזמן ובמרחב, כאשר כל מה שעשינו פה זה לקחת את אותם מתנדים פשוטים ששמנו בריאקטורים וחיברנו אותם; או שהם שונים וגרמנו להסתנכרן, או שהיו זהים והוצאנו אותם מסנכרון. זו תופעה מסובכת שקשה לחקור. יש הדגמות יפהפיות של סנכרון, כמו מטרונומים שמחברים לתדרים שונים, וכששמים על משטח ביחד, הם מסתנכרנים. יש בטבע כל כך הרבה דוגמאות של סנכרון – הלב, שרירים מסוגים שונים, אותות שונים שיודעים להסתנכרן, מערכות מסובכות, כשעשינו את זה באמצעים פשוטים יחסית. אמנם לקח עשר שנים לבנות את זה, אבל אם אנחנו יודעים לבנות מערכות מסתנכרות, נוכל להבין מה קורה פה. בסך הכל התחלנו מדנ"א וריבזום והגענו לזה.

החלק האחרון קצר יותר. פה אדבר על תחום טיפה אחר שאנחנו עוסקים בו, פס ייצור של מכונות ביולוגיות על שבב. הפרויקט הזה מובל במעבדה על ידי הצוות של של שירלי שולמן דאובה, הדוקטורנטים אוהד וונשק, יפתח דיבון, מיכאל לוי וראובן פלקוביץ'. אנחנו עובדים על שתי מערכות, אחת וירוס חיידקי שהראיתי כמערכת מודל. יש פה מכונה, יש ספר הוראות ליצירת החומרים, תראו כמה זה מדויק ואיך אפשר לקבל מבנים בתוך ומחוץ לתא. במקביל אותה מכונה שהזכרתי, הריבזום, אף אחד לא הראה שאפשר לקחת סט הוראות של הרכבת ריבזום ולבנות ריבזום חדש. הריבזום מורכב מרנ"א וחלבונים, הם מקודדים בגנום של כל תא – זה ביצה ותרנגולת. אף אחד לא הוכיח שאפשר לשחזר ריבזום חדש מישן במעבדה מחוץ לתא. זה אתגר, כי אם נצליח לעשות את זה הרי שלמדנו משהו בסיסי. אם נצליח לעשות זאת, אולי נצליח לבנות מערכות שיודעות לשכפל את עצמן. אולי גם נמצא דרך לייצר תרופות חדשות.

כאמור, חלקנו אוהבים במעבדה לשחק. הנה כך אנחנו רואים הרכבת מכונה, כמו ייצור חלקי "לגו" חלבוניים מחוץ לתא. יש פה אבני לגו, יש ספר הוראות ויש חלקים, בסוף מורכבת מכונה שלב אחר שלב. מי שאוהב לגו, הנה, כך אנחנו מתארים את זה. כמובן שִׁבְתָּא זה לא נראה ככה. המחשתי איך התנועה נראית, הכל נראה אחרת, שום דבר לא עומד במקום. בתוך כל העולם המיקרוסקופי המימי הדחוס יש הרכבת מכונות מופלאות, כמו וירוס חיידקי, במימדים של 100 ננומטר. מה שרואים פה בשקף – ייצור והרכבה של מבנים על השבב – לקוח מתוך עבודה של עשרות שנים, זו מערכת שנחקרה במשך עשרות שנים. כל החלקיקים פה הם חלבוני מבנה, שנוצרים אחרי שהוורוס תוקף את החיידק. הם נוצרים בפרק זמן קצר, עוברים הרכבה למכונה חדשה, והדבר המדהים הוא שההרכבה איננה אקראית. לא שבדיפוזיה כל החלקים עושים מה שהם רוצים, נכון שכל אחד נפגש עם השני, אבל בסופו של דבר צורת ההרכבה היא מאוד סדורה ויש לזה סיבה. כשהבינו שזה מסודר, אחת השאלות שאנחנו מנסים לתקוף במעבדה, דרך הוצאה מהקשר של המערכת הזאת ושחזור על השבב של יצירת חלקים למבנים, אנחנו מקווים ללמוד מדוע למשל חלק מפס הרכבה הוא סדרתי. כלומר כל דבר קורה בְּעֵתוֹ, כל שלב קורה רק לאחר שקרה השלב הקודם, יש סדר מסוים. הסדר הזה, התהליכים הסדרתיים נועדו למקסם את התוצר הסופי. האבולוציה תיכננה משהו כל כך מופלא. אנחנו מנסים להוציא את זה

מהקשר, לעשות הפוך על הפוך. אין פה חדש מבחינה גנטית, אבל לקחנו דנ"א שמקודד לגנים מסוימים – הגוף הירוק (בשקף) הוא חלבון שמתגבש בצורת גלים, הרבה חלבונים זהים עוברים הרכבה עצמית לצורה של גדילים. אם נייצר רק את החלבון הזה, הוא יתגבש בצורה עצמית לגליל מיקרוסקופי במימדים של 20 ננומטר. אם ניקח גן אחר שמקודד לטבעת חלבונת שצריכה לחבר את החלק הזה לאן שהדנ"א ארוז, לבסיס, נקבל הרבה טבעות קטנות כתוצאה מהתארגנות עצמית למבנה מסוים, שמגולם פה במבנה. אין פה שום דבר חדש, אבל לשחזר את ייצור חלבונים והרכבתם למבנים זה משהו שהיה חדש. עכשיו אנחנו בשלב שהעברנו את הכל על השבב, כדי לעבור ממערכת של חלבון אחד ותמיסה, כשאינן מושג איפה הדברים קורים, לציפ שבו יודעים למקם בדיוק איפה סט ההוראות לחלבון 1, 2, או 20 של המכונה הזאת.

זה הציפ של אוהד (בשקף), שיש עליו כמה עשרות אמבטיות קטנות כאלה. הגודל הוא מילימטר על 2 מיקרון. העיגולים הם המקטעים של הדנ"א שמסומנים בצורה פלורסנטית (בצבע אדום). כל גן נמצא במקום אחר, אפשר להחליט כמה עותקים יש מכל גן, מכל חלבון, איפה הוא נמצא, עם מי, ולעשות את זה בצורה מקבילה, לעשות ניסוי מקביל של עשרות אמבטיות קטנות על אותו ציפ. הוספנו נדבך נוסף למערכת, כדי ללכוד את התוצרים. כשהחלבונים נוצרים ממברשות דנ"א, אנחנו רוצים לראות איזה מבנים נוצרו, אלו אינטראקציות. מיקמנו מלכודות על הציפ, הן נתפסות על ידי חלבונים שעברו ייצור והרכבה; חלבון אחד מהווה ידית שנקשרת חזק לרצפה, חלבון אחר נקשר אליו ומסומן באדום. אנחנו יכולים ללכת למיקרוסקופ אלקטרוני ולראות שנוצרו מבנים.

הנה הדגמה של 5-6 חלבונים שעברו הרכבה על הציפ, הרכבה למבנה מסוים מאוד שלקוח מתוך הווירוס החיידקי. יש פה לראשונה פס ייצור של הרכבה של חלבונים על ציפ. זו שיטה חדשה לפצח מבנה, להוציא אותו מהקונטקסט, ודרך ניסוי כזה אפשר לשאול כיצד משפיע המרחק בין הגנים, מתי נוצר הראשון ומתי השני, כמה יש מכל אחד, כמה הם קרובים זה לזה; אלו שאלות שקשורות בתהליך הייצור וההרכבה עצמו.

אסיים פה. אודה בראש וראשונה לצוות המדהים שיש לי במעבדה, שירלי שולמן דאובה שעובדת איתי הרבה שנים, אוהד וונשק, יפתח דיבון, יובל אפרת, ראובן פלקוביץ', נועה שטרן, עומר שבתאי, מיכאל לוי, פרדיננד גריס וג'ושוע ריקובייר. הם באמת לוחמים, רצי מרתון.

אסכם. לקח הרבה שנים לפתח שיטה שהיא ניסיון ללכת הפוך על הפוך, לקחת את הביולוגיה עם המורכבות ויופי שלה, לפשט ולבנות לאט-לאט תוך כדי יישום של פיזיקה וכימיה של עיבוד שבבי והבנה של מימדים קטנים, חילוף חומרים, ואיך אפשר באמצעים ביולוגיים די פשוטים לקבל תופעות די מורכבות. כשהתחלנו זה היה ערטילאי, הרבה אנשים היו סקפטיים, היום לא מעט אנשים מנסים ללכת בעקבותינו ולחקות אותנו. לא במקרה בחרנו את עולם הסיליקון, סיליקון מתחבר עם גנטיקה וביולוגיה, לצערי לא אוכל לספר יותר. זה לא רק סיליקון פסיבי. זה פותח אפשרויות גם לטכנולוגיות חדשות. אנחנו מתחילים לחשוב איך אפשר, בעזרת תכנות גנטי מחוץ לתא, לבקר תהליכים, לנטר תהליכים ומה שקורה בתאים. בעזרת הוצאה מתוך התא וחשיפה לציפ שלנו, אפשר למשל לראות בדגימה אם יש בה מחלה מסוימת, לקבל החלטות ומדויקות יותר על מה שקורה. או לחילופין, בגלל שאנחנו מייצרים חלבונים ושולטים בזה, ואפשר לקבל מופעים ותבניות מורכבות – נוכל לייצר לא מעט חלבונים בו זמנית. המברשות יכולות להכיל כמות אדירה של גנים, אפשר לייצר כמות אדירה של חלבונים בו

זמנית. אם אפשר לחשוף תאים לאותות ביולוגיים, אפשר לשאול מה קורה, להתערב, לבקר תהליכים גם מחוץ לתא, או יום אחד אפילו בתוך הקונטקסט שבו הם נמצאים. אעצור פה. תודה לכם. מחיאות כפיים.