

פרס נובל בכימיה 2009 פרופ' עדה יונת

פרס נובל לכימיה לשנת 2009 הוענק ב-10 בדצמבר לפרופ' עדה יונת ממכון ויצמן למדע. פרופ' יונת היא האישה הרביעית שזוכה בפרס נובל בכימיה, והאישה הראשונה שזוכה בו ב-45 השנים האחרונות.

די-אן-אי, ליצירת חלבוני התא. זו הייתה תחילתו של מסע ארוך שנמשך עשרות שנים, ונתקל - לכל אורכו - בתגובות חוסר אמון ואף לגלוג מצד הקהילה המדעית. עבודתה, שהחלה במעבדה צנועה בעלת תקציב צנוע, התרחבה עם השנים והקיפה חוקרים מכל קצות תבל בהנהגתה של פרופ' יונת. מחקר בסיסי זה, שהחל מניסיון להבין את אחד מעקרונותיו של הטבע, הוביל לימים להבנת הדרך שבה פועלות מספר תרופות אנטיביוטיות, דבר שעשוי לסייע בפיתוח תרופות אנטיביוטיות מתקדמות ויעילות יותר, וכך גם לסייע במאבק בחידקים שפיתחו עמידות לאנטיביוטיקה - בעיה המוגדרת כאחד האתגרים הרפואיים המרכזיים של המאה ה-21.

חלבונים הם החומרים העיקריים המבצעים את תהליכי החיים. פעילותם מתאפשרת הודות למבנה המרחבי שלהם, הנקבע על פי רצף אבני הבניין המרכיבות אותם (הקרויות חומצות אמינו) שמוכתב בצופן הגנטי. הריבזום, המייצר את החלבונים על פי המידע הצפון בגנים, מורכב בעצמו ממספר רב של חלבונים וחומצות גרעין המאורגנים בשתי יחידות משנה: גדולה וקטנה. יחידות אלה קיימות בנפרד אך פועלות יחד, בהרמוניה, ביעילות ובדיוק מרבי בביצוע התהליך המסובך של יצירת החלבונים.

תהליך היווצרותם של החלבונים בריבזום הוא אחד מתהליכי החיים הבסיסיים והמסקרנים ביותר. מדענים

הפרס שנחלק עם המדענים תומס סטייץ מאוניברסיטת ייל, ארה"ב, וונקטראמאן רמקרישנן ממכוני הבריאות הלאומיים בקיימברידג', בריטניה, ניתן להם על פיענוח המבנה המרחבי והבנת עקרונות הפעולה של הריבזום, בית החרושת לחלבונים של התא. ההישג, שהתאפשר הודות לפיתוח שיטות מחקר מקוריות, עשוי לסייע בין היתר בשיפור יעילותן של תרופות אנטיביוטיות.

פרופ' יונת נולדה בירושלים בשנת 1939, והשלימה לימודי בוגר ומוסמך באוניברסיטה העברית. את עבודת הדוקטורט ביצעה במכון ויצמן למדע, ולאחר מחקר בתר-דוקטוריאלי בארה"ב חזרה בתחילת שנות ה-70 למכון ויצמן, והצטרפה לסגל הפקולטה לכימיה - שם הקימה את המעבדה הראשונה (ובמשך כעשור גם היחידה) בארץ לפיענוח מבנים של חלבונים באמצעות קריסטלוגרפיה בקרני X ("רנטגן"). פרופ' יונת זכתה בפרסים ובכיבודים רבים, ובהם פרס ישראל לשנת 2002 ופרס וולף לשנת 2007.

בתי חרושת לחלבונים

בסוף שנות ה-70 החליטה פרופ' עדה יונת, שהייתה אז מדענית צעירה במכון ויצמן למדע, לקרוא תיגר על אחת משאלות המפתח באשר לדרכי הפעולה של תאים חיים: לפענח את המבנה ועקרונות הפעולה של הריבזום, בית-החרושת בו מתורגמות ההוראות המוצפנות בצופן הגנטי,

מתוך המכון, חדשות מדע בשפה ידידותית, גליון 57, 2009



בתוך כך פיתחה כמה טכניקות הנפוצות כיום בתחום הביולוגיה המבנית בעולם. הטכניקה הידועה והנפוצה ביותר מכונה קריו-קריסטלוגרפיה, כלומר חשיפת הגביש לטמפרטורה נמוכה - מינוס 185 מעלות צלסיוס - דבר שמונע את התפרקותו כתוצאה מהקרנה בקרינת X חזקה. בנוסף לכך פיתחה מערכות ניסוי ייחודיות לחקר הריבזום, דוגמת זו המבוססת על שימוש בריבזומים הנלקחים מחיידקים המתקיימים בים המלח. שיטות מחקר אלה משמשות כיום חוקרים רבים במקומות רבים בעולם.

בסוף שנות ה-90 של המאה ה-20 הצליחה פרופ' עדה יונת לפרוץ גם את מגבלת ההפרדה, הודות לטכניקות חדשות של קריסטלוגרפיה, פרי פיתוחה. כך עלה בידיה לקבל "מפת צפיפות אלקטרונים" ראשונית של יחידת המשנה הקטנה של הריבזום. תת-יחידה זו היא שמתרגמת את הצופן הגנטי המקודד במולקולות האר-אן-אי שליוח למידע הנדרש לייצור חלבונים. ממצאים אלה התפרסמו בשנת 1999 בכתב העת "רשומות האקדמיה למדעים של ארה"ב" (PNAS). לאחר מכן, בשנים 2000 ו-2001, פרסמה פרופ' יונת פיענוח ראשון ומלא של שתי תת-היחידות מריבזום של חיידק, עבודה שהוגדרה על-ידי כתב העת Science כאחת מעשר העבודות החשובות באותה שנה. ממצאים אלה היו נקודת שיא במחקר שנמשך 20 שנה, אולם מסעה של פרופ' יונת להבנת הריבזום רק החל. מצוידת בתובנות החדשות שהשיגה על מבנה הריבזום, ניגשה להבין כיצד מאפשרת הבנת המבנה המרחבי לתאר את פעילותו ואת הדרך בה משמשות תרופות אנטיביוטיות להשבתתו.

משימתם הבאה של פרופ' יונת ושל חברי קבוצת המחקר שהיא עומדת בראשה הייתה להבין את השלב שבו נוצר המגע הראשון בין מולקולת האר-אן-אי שליוח לבין הריבזום. מגע זה מאותת על האפשרות להתחלת תהליך ייצורו של חלבון על פי המידע הגנטי. כדי לעשות זאת, החדירו פרופ' יונת ועמיתיה לגביש מרכיב תאי מסוים, אשר נצמד בחוזקה אל הריבזום ומאתחל את פעולתו.

רבים במקומות שונים בעולם ניסו זמן רב לפענח ולהבין את דרך פעילות הריבזום, אך הצלחתם הייתה חלקית מאחר שהמבנה המרחבי של הריבזום לא היה ידוע. כדי לגלות את המבנה המרחבי של מולקולות ביולוגיות וגופיפים אחרים - שזעירותם אינה מאפשרת צפייה אפילו במיקרוסקופ אלקטרוני - יוצרים מהם המדענים גבישים. את הגבישים האלה הם מקרינים בקרינת X (רנטגן). מדידת הקרינה המתפזרת מהגביש עשויה ללמד על המבנה המרחבי של המולקולות המרכיבות אותו - עד כדי יכולת ליצור "מפה" המתארת את פיזור האלקטרונים במולקולה הנחקרת.

טכנולוגיה זו קרויה קריסטלוגרפיה בקרינת X. אולם כאשר עוסקים בריבזום, מדובר בבעיה מאתגרת במיוחד. זהו צבר (קומפלקס) בעל מבנה מורכב מאוד, גמיש להפליא, לא יציב וחסר סימטריה פנימית, תכונות שמקשות מאוד על יצירת גבישים ממנו, או מיחידות המשנה שלו. בנוסף לכך, לעיתים קרובות גורם השימוש בקרינת רנטגן להרס של הגבישים. קושי נוסף הוא מחסום ההפרדה (רזולוציה): מדענים שעסקו בתחום זה לא הצליחו מעולם לקבל מידע על מרכיבי הריבזום בהפרדה מספקת שתאפשר להם להסביר את פעילותו - בסביבות שלווה אנגסטרום (שהם שלוש מאיות-מיליוניות הסנטימטר).

מגבשת הגבישים

במהלך ניסויים שהתקיימו במחלקה לביולוגיה מבנית במכון ויצמן למדע וביחידה לחקר הריבזום שבמכון מקס פלנק בגרמניה, הצליחה פרופ' יונת - בתחילת שנות ה-80 - ליצור את גבישי הריבזומים הראשונים בעולם תוך שימוש בשיטה לשיפעול (אקטיביציה) של ריבזומים שפיתחו בעבר במכון ויצמן למדע הפרופסורים עדה זמיר, רות מיסקין ודוד אלסון. היא גם הראשונה שזיהתה עדות ממשית לקיומה של "מנהרה" בתוך הריבזום הפעיל. מנהרה זו משמשת להגנת החלבונים שזה עתה נוצרו בריבזום, עד לשלב בו הם מתעצבים במבנה המאפשר להם "להגן על עצמם".



איך תרופה פועלת

עקב החשיבות העצומה של הריבזום למהלך החיים הוא משמש מטרה לתרופות אנטיביוטיות רבות. "ההתקדמות שהשגנו במסע הארוך לפיענוח מבנהו ודרך פעולתו של הריבזום עשויה לסלול, בעתיד, את הדרך לשיפור יעילות של תרופות אנטיביוטיות שונות, שיכוונו לבלימת הפעילות הריבזומלית של חיידקים גורמי מחלות", אמרה אז פרופ' יונת, ואכן, מטרתה הבאה הייתה לגלות כיצד משפיעות תרופות אנטיביוטיות על פעילותו של הריבזום. לצורך כך הכינה - יחד עם חברי קבוצת המחקר שלה, ד"ר ענת בשן ותלמיד המחקר רז זריבץ, ומדענים ממכון מקס פלאנק בגרמניה - גבישים של יחידות מבנה של ריבזומים מחיידקים שאליהם צמודות בכל פעם אחת מבין חמש תרופות אנטיביוטיות. לאחר מכן, על בסיס הכרותם עם מבנה הריבזום, פיענחו את המבנה המרחבי של ה"כיסים" בהם נקשרות התרופות. בשיטה זו הצליחו המדענים להבחין במולקולות של התרופות האנטיביוטיות כשהן צמודות לאתרי הפעילות של הריבזום באופן שמסכל את פעולתו התקינה. כתוצאה מההיצמדות משותקים בתי החרושת לחלבונים של התא, דבר שמשבש את ייצור החלבונים של החיידק. החלבונים הם המרכיבים הביוכימיים העיקריים המפעילים את פעולות החיים השונות, ושיבוש בתהליכי הייצור שלהם גורם למות החיידק. ממצאים אלה התפרסמו בשנת 2001 בכתב העת המדעי Nature. מאז הצליחה פרופ' יונת לחשוף את שיטות פעולתן של מרבית האנטיביוטיקות המצויות בשימוש, ומחקרה בתחום זה נמשכים גם היום.

פרופ' יונת: "כל התרופות האנטיביוטיות נצמדות לאתרי הפעילות של הריבזום. כך הן משתקות אותו, ומונעות היווצרות של חלבונים חדשים החיוניים לחיידק. ההבנה שהשגנו באשר לדרך בנייתו של חלבון בריבזום תאפשר פיתוח של תרופות אנטיביוטיות יעילות יותר, שיוכלו לפגוע גם בחיידקים שכבר פיתחו עמידות כנגד תרופות אנטיביוטיות קיימות".

מחקר נוסף, שנעשה בשיתוף המדענים לואיס מסא מאוניברסיטת המדינה של ניו-יורק, וג'רום קרלה, ממכוני המחקר של הצי האמריקאי, חתן פרס נובל לפיסיקה לשנת 1985, סיפק נתונים מפורטים על האופן בו מתחברות זו לזו חומצות האמינו - אבני הבניין מהן נוצרים החלבונים - בריבזום. באמצעות שימוש בשיטה הקרויה "קריסטלוגרפיה קוונטית" הצליחו המדענים לצפות בתהליך יצירת החלבונים בעת התרחשותו.

ומה בהמשך? מעט מאוד ידוע כיום על "לידת" החלבונים, כלומר, כיצד הם מתנהגים בעודם גדלים "אבן-אחר-אבן", ומדשדשים בתעלה הריבזומלית עד יציאתם למרחבי התא, ומה קורה להם בעת יציאתם. שאלות אלו נחקרות עתה במעבדתה של פרופ' יונת. בנוסף, התפקיד החיוני שממלאים הריבזומים, וכן העובדה שהם מצויים בכל תא חי - החל בשמרים ובחיידקים וכלה ביונקים - ושהאתרים הפעילים שלהם שמורים להפליא מבחינה אבולוציונית, הובילו להעלאת תיאוריה, כי צורות מוקדמות של ריבזומים הן אלה שהיוו את תחילתם של החיים על פני כדור הארץ. כלומר, מבנים אלה נשאו בחובם את תמצית החיים. כיצד נוצרו הריבזומים הקדומים האלה? כיצד רכשו את המבנה המאפשר להם לייצר חלבונים? כיצד התפתחו לבתי החרושת המתוחכמים הקיימים כיום בכל התאים של בעלי החיים? שאלות אלה הן העומדות כיום במוקד מחקרה של פרופ' יונת.

הניסוי הראשון

את ילדותה המוקדמת עשתה עדה יונת בדירת ארבעה חדרים שבה התגוררה משפחתה עם עוד שלוש משפחות וילדיהן. התנאים הקשים לא דיכאו את הסקרנות שבערה בה. כבר בגיל חמש היא ביקשה לחקור ולהבין כיצד פועל העולם סביבה. את גובה המרפסת בביתה היא ניסתה לבדוק באמצעות הרהיטים שהיו בבית. היא הניחה שולחן על שולחן ועליהם כיסא ועליו שרפרף, וכשהגיעה לקצה המגדל נפלה לגינה ושברה את ידה. בתמונת המחזור של הגן נראית עדה כשידה חבושה בגבס.



עם נשיא המכון, פרופ' דניאל זייפמן



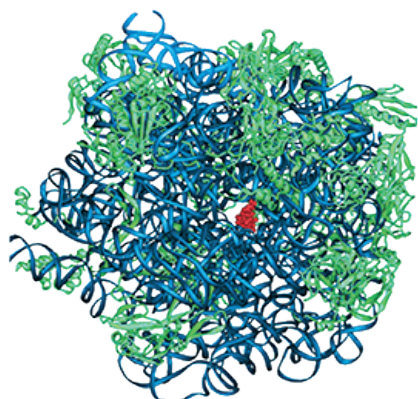
תמונת מחזור בגן. (עדה עומדת שלישית מימין)



עם חברי קבוצת המחקר שלה והלן קימל



פרופ' עדה יונת וסגן נשיא המכון לפיתוח משאבים, פרופ' ישראל בר-יוסף, במסיבת העיתונאים עם היוודע דבר זכייתה של פרופ' יונת בפרס נובל



הריבוזום. במרכז, התרופה האנטיביוטית אריתרומיצין הנקשרת לריבוזום ובולמת את פעילותו



מפגש עם המדענים והעובדים בפקולטה לכימיה במכון ויצמן.