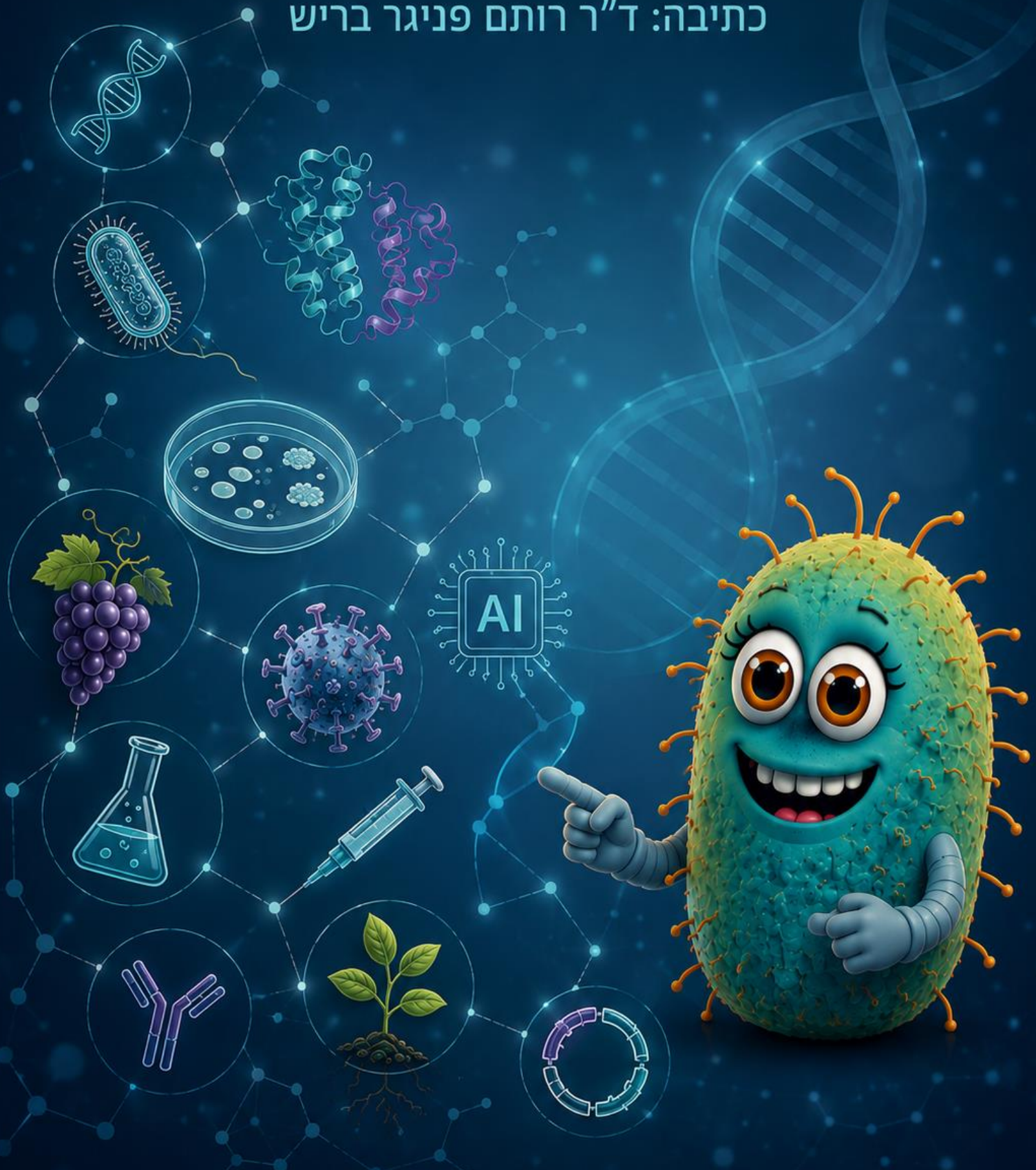


מבוא לביוטכנולוגיה

כתיבה: ד"ר רותם פניגר בריש



פיתוח וכתביבה:

ד"ר רותם פניגר בריש

ייעוץ אקדמי מדעי:

ד"ר יפעת כהן, הטכניון - מכון טכנולוגי לישראל

ליווי פיתוח וייעוץ דידקטי:

תמר פרץ-מנחמוב, מפמ"ר ביוטכנולוגיה ומערכות בריאות

קראו והעירו הערות:

מיטל למברג-זרדב, ד"ר ארבל רייז, סיוסי קרמרמן, ד"ר רונית שינה

כל הזכויות שמורות למשרד החינוך

מרכז המורים הארצי למקצועות הטכנולוגיים, מור-טק

הפרויקט מבוצע על ידי הטכניון עפ"י מכרז 22/11.2020

הפרויקט מבוצע עבור מנהל חדשנות וטכנולוגיה, משרד החינוך

אוגוסט 2026, אב תשפ"ו

הספר יצא לאור במימון מנהל חדשנות וטכנולוגיה ומינהלת מל"מ המרכז הישראלי לחינוך מדעי טכנולוגי.

אין לשכפל, להעתיק, לצלם, להקליט, לתרגם, לאחסן במאגר מידע, לשדר או לקלוט בכל דרך או אמצעי אלקטרוני, אופטי או מכני או אחר כל חלק שהוא מהחומר שבחבורת זו. שימוש מסחרי מכל סוג שהוא בחומר הכלול בחבורת זו אסור בהחלט אלא ברשות מפורשת בכתב מהמו"ל.

דבר המפמ"ר

מורים ותלמידים יקרים,

הביוטכנולוגיה היא אחד התחומים המשפיעים והמסקרנים ביותר של המאה ה-21. היא משלבת בין ביולוגיה, כימיה, הנדסה, מדעי המחשב ורפואה, ומאפשרת לפתח פתרונות חדשניים לאתגרים הגדולים של האנושות - החל בפיתוח תרופות מותאמות אישית, דרך שיפור הייצור החקלאי ועד להגנה על הסביבה.

ספר זה נועד להעניק לתלמידים היכרות ראשונית עם עקרונות הביוטכנולוגיה, אך לא פחות מכך - לחשוף אותם לאופן שבו המדע מתפתח באמת: באמצעות סקרנות, שאלת שאלות, חקר, שיתופי פעולה וחשיבה ביקורתית. מטרתנו אינה רק להקנות ידע, אלא גם לטפח לומדים המסוגלים להבין מידע מדעי, להעריך אותו וליישם אותו בעולם המשתנה במהירות.

בשנים האחרונות הפכה הבינה המלאכותית לכלי עבודה משמעותי גם בעולם המחקר והביוטכנולוגיה. חוקרים נעזרים בה לניתוח מאגרי מידע עצומים, לחיזוי מבנה חלבונים, לפיתוח תרופות חדשות ולהאצת תהליכי מחקר. משום כך, חשוב שגם תלמידי המגמה יכירו את הכלים הללו וילמדו להשתמש בהם באופן מושכל, ביקורתי ואחראי. כאשר הבינה המלאכותית משתלבת עם הבנה מדעית עמוקה, היא אינה מחליפה את החשיבה האנושית - אלא מעצימה אותה.

בכל פרק לאורך הספר, ביחידה "מהמדע לכיתה" מופיע קישור המיועד למורי המגמה, המוביל לחדר המורים של מגמת ביוטכנולוגיה ולמרחב ה-Classroom, שבו מרכזות פעילויות הוראה, חקר והערכה המלוות את פרקי הספר. הפעילויות משלבות התנסויות מעבדה, חקר ושימוש מושכל בבינה מלאכותית, ומעודדות למידה פעילה, עדכנית ומבוססת חקר. מרחב זה יתעדכן באופן שוטף, כך שיוכל להמשיך ולהעשיר את ההוראה גם לאחר פרסום הספר.

אני מבקשת להודות לכל השותפים לכתיבת הספר, לפיתוח חומרי ההוראה ולליווי המקצועי. תודה מיוחדת למורי המגמה, אשר מדי יום הופכים את המדע לחוויה של גילוי, סקרנות והשראה עבור תלמידיהם.

ולכם, תלמידים יקרים,

אתם עומדים בפתחו של מסע מרתק אל עולם הביוטכנולוגיה. לפני שנים ישבתי בדיוק במקום שבו אתם יושבים היום - כתלמידת מגמת ביוטכנולוגיה בתיכון, ולא שיערתי שהדרך הזו תוביל אותי לעסוק במדע, בחינוך ובהובלת התחום במערכת החינוך. אני מאחלת לכם שתשמרו על הסקרנות הטבעית שלכם, שתעזו לשאול שאלות, להתנסות, לטעות, לגלות ולחלום. אולי דווקא אתם תהיו אלה שיובילו את פריצת הדרך המדעית הבאה.

מאחלת לכולכם מסע של סקרנות, למידה וגילוי.

תמר פרץ-מנחמוב

מפמ"ר ביוטכנולוגיה ומערכות בריאות

תוכן העניינים

6.....	תוכנית הלימודים מבוא לביוטכנולוגיה - סמל שאלון 842283 - פרק הרחבה 30%
8.....	פרק 1: מהי ביוטכנולוגיה.....
8.....	1.1 הגדרת תחום הביוטכנולוגיה.....
9.....	1.2 מה בין מדע בסיסי למדע יישומי.....
12.....	1.3 מהמדע לכיתה - התנסות במיומנויות מעבדה, ניתוח נתונים, וקריאה מדעית בביוטכנולוגיה.....
13.....	פרק 2 - ביוטכנולוגיה על ציר הזמן.....
13.....	2.1 ביוטכנולוגיה בעת העתיקה.....
15.....	2.2 ביוטכנולוגיה מודרנית.....
19.....	2.3 מהמדע לכיתה - תחומי היישום של הביוטכנולוגיה בישראל ובעולם.....
24.....	פרק 3 - מבנה התא.....
24.....	3.1 תאים פרוקריוטיים - חידקים.....
28.....	3.2 תאים אאוקריוטים - פטריות, צמחים ובעלי חיים.....
33.....	3.3 גידול תאים - גרף גידול.....
35.....	3.4 גורמים המשפיעים על קצב הגידול התאים בתרבית.....
37.....	3.5 שימוש בתאים מסוגים שונים בתעשיית הביוטכנולוגיה.....
39.....	3.6 מהמדע לכיתה - הכרת התאים במעבדה וקריאת מדעית.....
40.....	פרק 4: תהליכי הפקת אנרגיה בתאים.....
40.....	4.1 נשימה תאית - אירובית (אווירנית).....
42.....	4.3 שימושים בביוטכנולוגיים בתהליכי נשימה ביצורים שונים.....
46.....	4.4 מהמדע לכיתה - ניסויי חקר בכיתה וקריאת מדעית.....
47.....	פרק 5: מבנה הגנום וה-DNA.....
47.....	5.1 מבנה ה-DNA.....
53.....	5.2 מבנה הגנום בתא פרוקריוטי ובתא אאוקריוטי.....
57.....	5.3 מהמדע לכיתה - ניסוי הפקת DNA מתותם פתרון בעיות בקריאה מדעית.....
58.....	פרק 6: תהליכי ביטוי גנים והנדסה גנטית.....
58.....	6.1 ביטוי גנים והדגמה המרכזית.....
59.....	6.2 תעתוק ובקרה: העתקת המידע מ-DNA ל-RNA.....
61.....	6.3 עיבוד RNA בתאים אאוקריוטיים ומיקומי התהליכים בתא.....
64.....	6.4 הריבוזום, הקוד הגנטי ותהליך התרגום.....
70.....	6.5 מבנה ראשוני וקיפול חלבונים למבנה מרחבי.....
72.....	6.6 תפקידי החלבונים במערכות ביולוגיות.....
74.....	6.7 עקרונות הנדסה גנטית - יצירת חלבונים רקומביננטיים.....
75.....	6.8 שימוש בחלבונים טבעיים ורקומביננטיים ברפואה ובתעשיית הביוטכנולוגיה.....
76.....	6.9 מהמדע לכיתה - חקר רשת, קריאה מדעית והצגת חקר בביוטכנולוגי.....
77.....	פרק 7: אנזימים.....
77.....	7.1 פעולת האנזימים כזרזים כימיים וקישור אנזים מצע.....

79.....	7.2 הגורמים המשפיעים על פעולת אנזימים
85.....	7.3 שימוש באנזימים ומעכבים בתעשיית התרופות והביוטכנולוגיה
85.....	7.4 מהמדע לכיתה - ניסויי אנזימטיקה ומיומנויות ניתוח נתונים
86.....	פרק 8: אתיקה בביוטכנולוגיה
86.....	8.1 הדיון האתי בשימוש בטכנולוגיות מתקדמות בביוטכנולוגיה
86.....	8.2 מהמדע לכיתה - ניתוח מקרים הקשורים לאתיקה וביוטכנולוגיה
87.....	ביבליוגרפיה

תוכנית הלימודים מבוא לביוטכנולוגיה - סמל שאלון 842283 - פרק הרחבה 30%

1. מהי ביוטכנולוגיה? 15 ש'

- 1.1 הגדרת תחום הביוטכנולוגיה
- 1.2 מה ההבדל בין מדע בסיסי למדע יישומי
- 1.3 מהמדע לכיתה – התנסות במיומנויות מעבדה, ניתוח נתונים, וקריאה מדעית בביוטכנולוגיה

2. ביוטכנולוגיה על ציר הזמן 3 ש'

- 2.1 ביוטכנולוגיה בעת העתיקה
- 2.2 ביוטכנולוגיה מודרנית
- 2.3 מהמדע לכיתה - תחומי יישום בביוטכנולוגיה התעשייה הביוטכנולוגית בישראל ובעולם

3. מבנה התא 10 ש'

- 3.1 מבנה תאים פרוקריוטים - חיידקים
- 3.2 מבנה תאים אאוקריוטים – פטריות, צמחים ובעלי חיים
- 3.3 גידול תאים - גרף גידול
- 3.4 גורמים המשפיעים על קצב גידול תאים בתרבית
- 3.5 שימוש בתאים מסוגים שונים בתעשיית הביוטכנולוגיה
- 3.6 מהמדע לכיתה – הכרת התאים במעבדה וקריאת מדעית

4. תהליכי הפקת אנרגיה בתאים 10 ש'

- 4.1 נשימה תאית - אירובית
- 4.2 נשימה אנאירובית – תסיסה כהלית ותסיסה לקטית
- 4.3 שימושים בביוטכנולוגיים בתהליכי נשימה ביצורים שונים
- 4.4 מהמדע לכיתה - ניסויי חקר בכיתה וקריאת מדעית

5. מבנה הגנום וה-DNA 8 ש'

- 5.1 מבנה DNA:
 - 5.1.1 מבנה נוקלאוטיד ומבנה הסליל הכפול
 - 5.1.2 שכפול DNA במחזור התא
- 5.2 מבנה הגנום בתא פרוקריוטי ובתא אאוקריוטי
 - 5.2.1 מבנה DNA בתאים פרוקריוטים
 - 5.2.2 מבנה DNA בתאים אאוקריוטים
- 5.3 מהמדע לכיתה - ניסוי הפקת DNA מתותים ופתרון בעיות בקריאה מדעית

6. תהליכי ביטוי גנים והנדסה גנטית 18 ש'

- 6.1 ביטוי גנים והדוגמה המרכזית
- 6.2 תעתוק ובקרה על ביטוי גנים: בקרה חיובית ובקרה שלילית
- 6.3 עריכת RNA שליח בתאים אאוקריוטים ושחבור
- 6.4 תרגום, מוטציות ומסגרת קריאה
- 6.5 מבנה ראשוני וקיפול חלבונים למבנה מרחבי
- 6.6 תפקיד חלבונים בתאים
- 6.7 עקרונות הנדסה גנטית – יצירת חלבונים רקומביננטיים
- 6.8 שימוש בחלבונים טבעיים ורקומביננטיים ברפואה ובתעשיית הביוטכנולוגיה
- 6.9 מהמדע לכיתה - חקר רשת, קריאה מדעית והצגת חקר ביוטכנולוגי

7. אנזימים 20 ש'

- 7.1 פעולת האנזימים כזרזים כימיים וקישור אנזים-מצע
- 7.2 הגורמים המשפיעים על פעילות אנזימים
- 7.3 שימוש באנזימים ומעכבים בתעשיית התרופות והביוטכנולוגיה
- 7.4 מהמדע לכיתה - ניסויי אנזימטיקה ומיומנויות ניתוח נתונים

8. אתיקה בביוטכנולוגיה 6 ש'

- 8.1 הדיון האתי בשימוש בטכנולוגיות מתקדמות בביוטכנולוגיה
- 8.2 מהמדע לכיתה - ניתוח מקרים הקשורים לאתיקה וביוטכנולוגיה

פרק 1: מהי ביוטכנולוגיה

1.1 הגדרת תחום הביוטכנולוגיה

כשהמדע הופך לפתרון

דמיינו שחזרנו בזמן לתחילת המאה ה-20. באותן שנים, מחלת הסוכרת (סוג 1) הייתה גזר דין מוות. גופם של החולים הפסיק לייצר הורמון חיוני שנקרא **אינסולין**, האחראי על הכנסת הסוכר מהדם לתאים. ללא אינסולין, הטיפול היחיד שהיה קיים באותה תקופה היה דיאטת הרעבה אכזרית שרק עיכבה את הקץ.

בשנת 1921 חלה פריצת הדרך הראשונה: החוקר פרדריק בנטינג שעבד במעבדתו של הפרופסור ג'ון מקלאוד וכן החוקרים צ'ארלס בסט וגיימס קוליפ שהיו גם הם בצוות המחקר, הצליחו לבודד אינסולין מבלב של כלבים ובהמשך מבלבים של פרות וחזירים. המטופל הראשון שלהם היה **לאונרד תומפסון**, ילד בן 14 ששקל 30 ק"ג בלבד. זריקות האינסולין מבעלי חיים הצילו את חייו בן לילה.



איור 1: החוקרים פרדריק בנטינג וצ'ארלס בסט (משמאל) והילד לאונרד תומפסון עם אימו לפני ואחרי הטיפול באינסולין (מימין)

מקור התמונות: [תמונות החוקרים פרדריק בנטינג וצ'ארלס בסט](#), [תמונות והילד לאונרד תומפסון עם אימו לפני ואחרי הטיפול באינסולין](#).

זו הייתה תגלית מדהימה (שזיכתה את **פרדריק בנטינג וג'ון מקלאוד** בפרס נובל לרפואה), אבל היא יצרה בעיה חדשה של אספקת התרופה בהיקפים גדולים לכל הילדים שנזקקו לה.

- **הבעיה התעשייתית:** כדי לייצר כחצי קילו של אינסולין טהור, נדרשו כמעט 4 טונות של איברי בלב שנאספו מבתי מטבחים! התהליך היה יקר, מסורבל, וכלל לא סטרילי ולכן עלול היה לחשוף את המטופלים למחלות שונות.
- **הבעיה הרפואית:** אינסולין של חזיר או פרה אמנם דומה לאינסולין אנושי, אך הוא שונה ממנו מעט במבנהו. כתוצאה מכך, חולים רבים פיתחו תגובות אלרגיות קשות לתרופה.

השאלה הגדולה: איך אפשר לייצר אינסולין שהוא **100% אנושי**, בכמויות אדירות, בזול, ומבלי להסתמך על תעשיית הבשר?

המהפכה של חברת ג'ננטק - Genentech

בשנות ה-70 של המאה ה-20, המדע עמד בפני פריצת דרך חדשה: הבנה עמוקה של מבנה ה-DNA ויכולת לבצע בו שינויים כמו חיתוך והדבקה של מקטעי DNA שמקורם באורגניזמים חיים שונים.



בשנת 1976 קמה בארה"ב חברת הזנק (סטארט-אפ) קטנה ומהפכנית בשם **ג'ננטק** (Genentech). החברה הוקמה על ידי מדען צעיר בשם הרברט בויאר (שהיה מראשוני המפתחים של טכנולוגיית ההנדסה הגנטית) ואיש עסקים בשם רוברט סוונסון. המטרה שלהם הייתה שאפתנית: לא עוד איסוף איברים מחיות, אלא הפיכת **חיידק פשוט** למפעל תרופות לייצור אינסולין אנושי.

למה בחרו בחברה להתמקד דווקא חיידקים (כמו חיידק המעי *E. coli*)?

1. הם יצורים זעירים וקלים לגידול במעבדה.
2. הם מתרבים במהירות עצומה (חלקם מתחלקים לשניים כל 20 דקות).
3. הם יכולים לשמש כבית חרושת מיקרוסקופי לייצור חלבונים, אם רק נותנים להם את ההוראות הנכונות.

אבל איך נותנים לחיידק הוראה לייצר משהו שאופייני רק לבני אדם? כאן נכנסה לפעולה **הביוטכנולוגיה**.

מהי בעצם ביוטכנולוגיה?

המילה מורכבת משני חלקים: **ביו** = חיים + **טכנולוגיה** (כלים ושיטות).

ביוטכנולוגיה היא השימוש ביצורים חיים (כמו חיידקים, תאים, צמחים) או במרכיבים שלהם (כמו DNA ואנזימים), כדי לפתח מוצרים ולפתור בעיות לתועלת האדם.

1.2 מה בין מדע בסיסי למדע יישומי

המסע המדעי מתחיל כמעט תמיד מסקרנות טהורה ומהשאלה הבסיסית איך המערכת הזו פועלת? מדענים חוקרים את הטבע ואת גוף האדם כדי להבין תהליכים נסתרים ולצבור ידע חדש - זהו ליבו של **המדע הבסיסי**.

אך כדי שהידע הזה יביא תועלת מעשית וישפר חיים, עלינו לצעוד צעד נוסף קדימה ולשאול: איך ניתן להפיק ולנצל את הידע הזה לטובתנו?

כאן נכנס לתמונה **המדע היישומי**, שלוקח תגליות תיאורטיות ומתרגם אותן למוצרים, לתרופות ולטכנולוגיות. הסיפור ההיסטורי הבא ממחיש בצורה מושלמת את המעבר הזה, **מביוטכנולוגיה לביוטכנולוגיה**:

החוקרים בנטינג ובסט הביוטכנולוגים – חקרו מדע בסיסי: תפקוד הבלבב כדי להבין את תפקידו בגוף. הם הוכיחו את חשיבות האינסולין. מטרתם הייתה צבירת **ידע**.

חוקרי חברת ג'ננטק הביוטכנולוגים - פיתחו מדע יישומי: לקחו את הידע הביולוגי ושאלו איך ניתן לנצל ידע זה? הם השתמשו בכלים טכנולוגיים כדי להנדס חיידק שייצר אינסולין כתרופה באופן מסחרי. מטרתם הייתה יצירת מוצר.



איור 2 : ביולוגיה לעומת ביוטכנולוגיה ממדע בסיסי ליישומי

איך ג'ננטק עשו את זה?

המדענים בחברת ג'ננטק ביצעו תהליך שנקרא **הנדסה גנטית**. במקום לחפש אינסולין בטבע, הם ייצרו אותו בעזרת שילוב מיומנויות מדע, טכנולוגיה, הנדסה ומתמטיקה בגישה המכונה היום STEM:

Science = מדע: המדענים היו צריכים קודם כל להבין את שפת התכנות של התא, זאת אומרת את שפת ה-DNA. הם פענחו את הרצף המדויק של הגן האנושי שמכיל את ההוראות לייצור החלבון אינסולין והבינו כיצד הוא מיוצר לחלבון סופי בתאי אדם. לייתר דיוק הם גילו את מבנה החלבון הפעיל בגוף האדם, חלבון קטן הבנוי משתי שרשראות של חומצות אמינו. החוקרים "תרגמו" את רצף חומצות האמינו לרצף DNA של כל אחת משרשראות החלבון וייצרו גן שמקודד חלבון זה.

Technology = טכנולוגיה: המדענים השתמשו בטכנולוגיה לייצור תעשייתי של האינסולין. החיידקים המהונדסים, שכעת מכילים את ההוראות לייצור אינסולין, הוכנסו למכלי מתכת ענקיים שנקראים ביוראקטורים. המכלים הללו מספקים לחיידקים תנאים אופטימליים של מזון, חמצן וטמפרטורה, והופכים אותם למפעל יעיל לייצור התרופה. האינסולין שיוצר על ידי החיידקים, הופרד ונוקה מהם בסוף תהליך היצור במטרה לשמש כתרופה לחולי הסוכרת שאינם מייצרים הורמון זה.

Engineering = הנדסה: מדעני חברת ג'ננטק לא סתם גזרו את הגן מגנום האדם הם ביצעו הנדסה גנטית מתוחכמת- הם בנו במעבדה עותק סינתטי (מלאכותי) של הגן לאינסולין. את הגן הזה הם החדירו לתוך

מולקולת DNA מעגלית קטנה ועצמאית שנמצאת בחיידקים, הנקראת פלסמיד. הפלסמיד הוכנס לתוך תא החיידק וכך הוסף הגן האנושי לחיידקים ואפשר להם לייצר את חלבון האינסולין.

Mathematics = מתמטיקה: לצורך היצור האינסולין השתמשו המדענים בחישובים לדיוק תהליך הייצור הביוטכנולוגי התעשייתי הכולל חישוב קצב גידול החיידקים, חישוב כמויות נדרשות לייצור בקנה מידה גדול וכן לקביעת דיוק ובטיחות במינון התרופה המיוצרת כדי למנוע מינון העלול לסכן את החולה.

מהפכת האינסולין: מבתי מטבחיים לחיידקים חכמים

העידן הישן (1922-1980): הפקת אינסולין מן החי	המהפכה של ג'ננטק: אינסולין אנושי מחיידקים
הבעיה התעשייתית: 4 טונות לבלב = חצי קילוגרם אינסולין טהור. תהליך יקר ולא סטרילי. אינסולין (מן החי) הבעיה הרפואית: אינסולין מן החי שונה מעט במבנהו מאינסולין אנושי. גורם בחלק מהמקרים לתגובה חיסונית נגדו (כמו אלרגיה).	הפתרון: חיידקים כ"מפעל מיקרוסקופי" המייצרים ביעילות את החלבון האנושי. תהליך ה-STEM: 1 מדע: פענוח הגן האנושי לאינסולין. E הנדסה: הכנסת גן אנושי של לחיידקים. M מתמטיקה: חישובים לייצור מדויק ובטוח. T טכנולוגיה: גידול תעשייתי בביוורקטוריום. התוצאה: אינסולין זהה לאנושי, זול, ובכמויות אדירות. אינסולין (100% אנושי) נקודת המפנה: הנדסה גנטית חברת ג'ננטק

מסקנה: הביוטכנולוגיה הפכה ידע מדעי למוצר מציל חיים, ללא תלות בבעלי חיים.

איור 3 : מהפכת האינסולין – מעבר מהפקת אינסולין מבעלי חיים לייצור בחיידקים מהונדסים גנטית

החידוש בכך שתעשיית הביוטכנולוגיה הצליחה לנצל ידע מדעי על מחלה מסוימת לייצור תרופה מצילת חיים המיוצרת בחיידקים ללא תלות בשימוש בבעלי חיים לצורך הייצור.

בשנת 1982, אישר מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) את התרופה "Humulin". זה היה המוצר הרפואי המהונדס גנטית הראשון בהיסטוריה, והוא שינה את חייהם של מיליוני אנשים מאז ועוד היום.



איור 4 : Humulin אינסולין מהונדס גנטית שאושר לראשונה כתרופה (מקור התמונה)



הידעת?

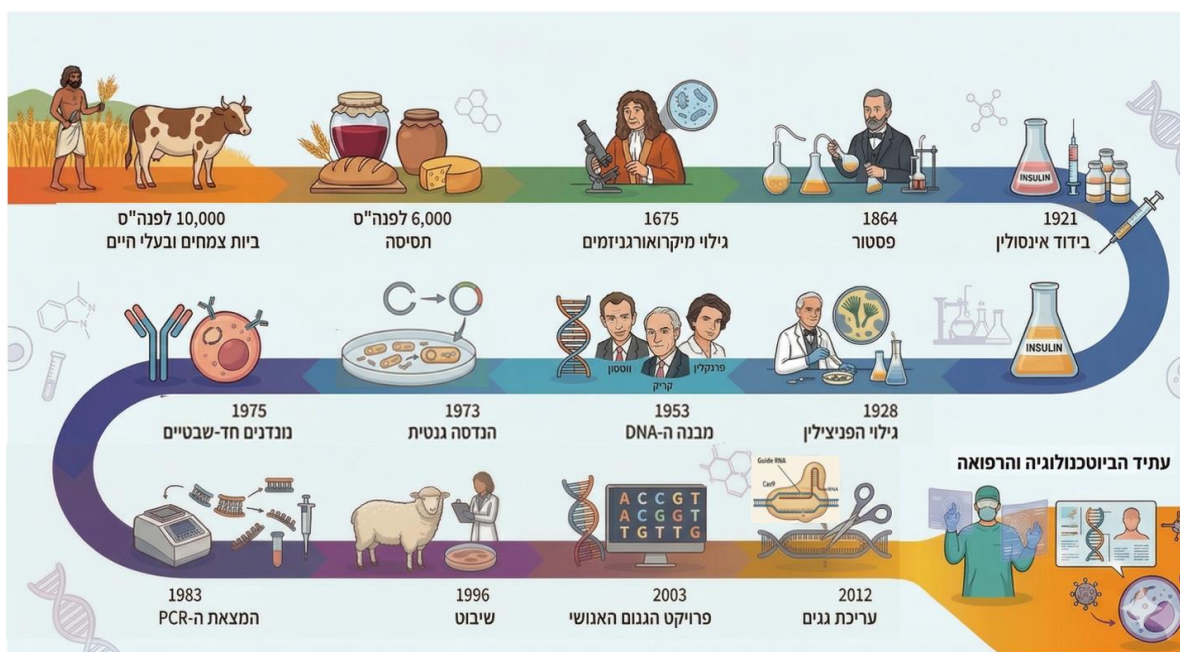
כדי לייצר רק חצי קילוגרם של אינסולין טהור, היה צורך לאסוף ולעבד כ-4 טונות של בלוטות לבלב של חזירים או פרות. היום, בסביבת גידול מבוקרת (ביוריאקטור), מספיקים כ-50 ליטרים של תרבית חיידקים בלבד.

כיום, חולי סוכרת הזקוקים לטיפול באינסולין משתמשים באינסולין **ביוטכנולוגי** המיוצר במעבדה בעזרת הנדסה גנטית - כלומר, מיוצר על ידי יצורים חיים אחרים (כמו חיידקים) שהושתל בהם הגן האנושי לייצור אינסולין. הסיפור הזה מדגים כיצד צורך רפואי (מחלת הסוכרת) פוגש הבנה מדעית של החומר התורשתי (DNA), ובעזרת כלים טכנולוגיים מתורגם הלכה למעשה למוצר מציל חיים.

1.3 מהמדע לכיתה – התנסות במיומנויות מעבדה, ניתוח נתונים, וקריאה מדעית בביוטכנולוגיה

פרק 2 - ביוטכנולוגיה על ציר הזמן

הביוטכנולוגיה מלווה את האנושות משחר הציוויליזציה, אך בעוד שבמשך אלפי שנים היא התבססה על ניסוי וטעייה ללא הבנה מעמיקה של המנגנונים הביולוגיים הפועלים בטבע, היא התפתחה בהדרגה מתוך שילוב בין אותו ידע עתיק לבין התקדמות מדעית וטכנולוגית מודרנית. רק עם פיתוח המיקרוסקופ ופענוח סודות התא והתורשה, החלו להופיע תגליות מדעיות שהובילו לקפיצות דרך אדירות. מעבר זה, מהסתמכות על מזל ותצפית שטחית לשליטה מוחלטת בהנדסה גנטית, שינה מקצה לקצה את פני הרפואה, התזונה והמדע המודרני.



איור 5 : ציוני דרך היסטוריים בתולדות הביוטכנולוגיה

2.1 ביוטכנולוגיה בעת העתיקה

כשאנחנו שומעים את המילה **ביוטכנולוגיה**, עולה בראשנו תמונה של מדענים בחלוקים לבנים, מיקרוסקופים משוכללים ומעבדות סטריליות. אולם, הביוטכנולוגיה החלה הרבה לפני המצאת החשמל, ולמעשה - הרבה לפני שבני האדם ידעו לקרוא ולכתוב.

במשך אלפי שנים, האדם השתמש ביצורים חיים כדי לשפר את איכות חייו, בתהליך שאנו מכנים כיום **ביוטכנולוגיה מסורתית**. הוא עשה זאת מבלי להבין את המנגנון המדעי שעומד מאחורי הפעולות שלו, אלא מתוך והתבוננות בטבע וניסוי וטעייה. שתי דוגמאות מפורסמות לביוטכנולוגיה בעת העתיקה כוללות:

- השבחה חקלאית:** עם המעבר של האדם מחיי נדודים וציד לחיי קבע וחקלאות (לפני כ-10,000 שנה), החל תהליך **הביית** של צמחים ובעלי חיים שונים. החקלאים הקדומים הבחינו כי בין הצמחים בשדה ישנם כאלה שמניבים יבול רב יותר או עמידים יותר ליובש. הם החלו לשמור את הזרעים של הצמחים המוצלחים ביותר ולזרוע רק אותם בשנה הבאה. באותו אופן, הם זיווגו בין פרות שהניבו חלב רב, או בין זאבים ידידותיים שהפכו ברבות השנים לכלבי הבית שלנו. מבלי לדעת מהו גן או DNA, החקלאים

הקדומים ביצעו בעצם **שינויים גנטיים** איטיים לאורך אלפי דורות, ושינו את המטען התורשתי של מינים שלמים. התירס שאנו אוכלים היום, למשל, נראה שונה לחלוטין מאב הקדמון שלו שהיה עשב דל-גרגירים.



איור 6 : השבחה חקלאית בעולם העתיק

עקודים (בעלי טבעות או פסים)

נקודים (מנקדים בנקודות קטנות)

טלואים (בעלי כתמים גדולים)

הידעת?

במבט היסטורי: האם יעקב אבינו עסק בטיפוח זנים?

בסיפור המקראי על יעקב ולבן מסופר שיעקב ניסה לכוון את רביית הכבשים והעזים בעדר, כך שייולדו יותר פרטים בעלי תכונות ספציפיות, כפי שמתואר בתוצאות מעשיו: "ותלדן הצאן, עקדים נקדים וטלואים" (בראשית ל', ל"ט).

כמובן שיעקב לא עסק בהנדסה גנטית או בחקר ה-DNA, אך הסיפור הקדום ממחיש כיצד בני אדם זיהו כבר בעבר עקרונות ביולוגיים חשובים: תורשה, בחירת פרטים לרבייה (ברירה מלאכותית), והיכולת להשפיע על הרכב התכונות של הדורות הבאים. (מבוסס על פליקס, יהודה. תורשה בפרשת יעקב והכבשים, תחומין ג')

2. **הכנת מזון בעזרת תהליכי תסיסה במטבח העתיק:** פריצת הדרך השנייה התרחשה במטבח. בני האדם גילו שאם משאירים מיץ ענבים בחבית, הוא הופך ליין משכר או לחומץ, ואם משאירים בצק העשוי מקמח ומים בלבד באוויר הפתוח, הוא תופח והופך ללחם אוורירי. ישנן עדויות היסטוריות מהמאה הראשונה לספירה שקצף שהוסר מבירה או בסובין חיטה שהושרה בתירוש יין כחומרים מתפיחים ללחם. על תהליכים אלו אחראים יצורים מיקרוסקופיים חד-תאיים, בעיקר **שמרים** (סוג של פטרייה) ו**חיידקים**. יצורים אלו ניזונים מהסוכרים שבמזון ובתהליכים כימיים בגופם מנצלים סוכר זה להפקת אנרגיה כאשר תוצרי התהליך כוללים פחמן דו-חמצני נכלא בבצק וגורם לו לתפוח, או אלוהול וחומצות המשמרים את היין ומוצרי חלב כמו גבינה. התהליך הזה נקרא **תסיסה**. האדם הקדמון לא ראה את השמרים או החיידקים ולא ידע על קיומם, אך השתמש בהם להכנת מזונו - זוהי הביוטכנולוגיה בראשיתה.



איור 7: ביוטכנולוגיה בעת העתיקה – הכנת מזון בתהליכי תסיסה

2.2 ביוטכנולוגיה מודרנית

המעבר מהביוטכנולוגיה המסורתית שלא הובנה מדעית על ידי בני האדם שהשתמשו בה, לביוטכנולוגיה המודרנית, התרחש כשהאדם התחיל לראות ולהבין את ה"פועלים" הקטנים שאחראים לחלק מתהליכים אלו.

גילוי המיקרואורגניזמים ותפקידם:

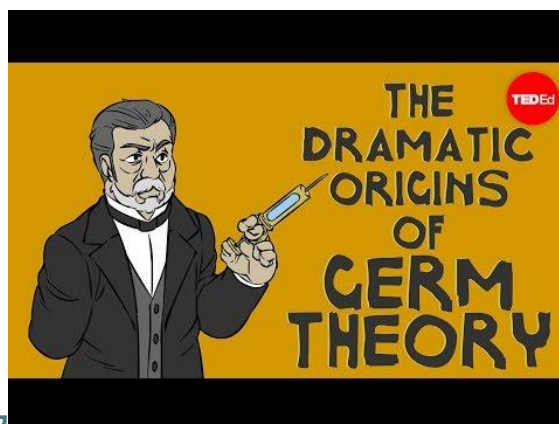
אנטוני ואן לוונהוק היה סוחר בדים הולנדי אשר חי במאה ה-17. באותה תקופה, סוחר בדים השתמש בזכוכיות מגדלת פשוטות כדי לבחון את איכות הבד. עם זאת, תשוקתו הגדולה של לוונהוק הייתה ליטוש עדשות. בשנת 1675, בזכות העדשות המדויקות שליטש, הוא יצר את המיקרוסקופים הראשונים. דרכם הוא גילה עולם שלם ונסתר מעין – עולם של יצורים זעירים. הוא היה הראשון שצפה בהם, וכינה אותם "אנימלקולס"

(חיות קטנות). אך רק במאה ה-19, המדען הצרפתי הדגול **לואי פסטר** הוכיח בצורה מדעית כי אותם יצורים מיקרוסקופיים (חיידקים ושמרים) הם אלו שאחראים לתהליכי התסיסה והקלקול של מזון. לואי פסטר, נחשב לאחד מאבות המיקרוביולוגיה בזכות סדרת תגליות ששינתה את פני הרפואה והתעשייה. הישגו המדעי המשמעותי ביותר היה הפרכת תאוריית "הבריאה הספונטנית", שגרסה כי יצורים חיים נוצרים מעצמם מחומר דומם. בניסוי המפורסם עם **בקבוקן צוואר הברבור** הוכיח פסטר כי מיקרואורגניזמים ('יצורים זעירים שלא ניתן לראות אותם ללא הגדלה) מסוג חיידקים ושמרים אינם נוצרים יש מאין, אלא מגיעים מן האוויר ומתרבים במצע מזון המתאים להם. תגלית זו ביססה את **תאוריית החיידקים כגורמי מחלות** והובילה לפיתוח תהליך ה**פיסטור** (הקרוי על שמו), שבו חימום מבוקר של נוזלים קוטל חיידקים מזיקים ומונע קלקול מזון. מעבר לכך, פסטר פרץ דרך בתחום האימונולוגיה כאשר פיתח חיסונים למחלות כמו הגחלת (אנתרקס) וכלבת, ובכך הניח את היסודות לרפואה המונעת המודרנית.



איור 8: ניסוי בקבוק צוואר הברבור של המדען לואי פסטר

צפו בסרטון הבא על החוקרים של אותה תקופה שהצליחו להוכיח לעולם את חשיבות המיקרואורגניזמים בגרימת מחלות:



[קישור לסרטון](#)

עידן התרופות הביולוגיות: בתחילת המאה ה-20, הרפואה עברה מהפכה. ב-1928, חוקר בשם **אלכסנדר פלמינג** שם לב במקרה שעובש (סוג של פטרייה) בשם **פניציליום** שגדל אצלו במעבדה, מפריש חומר שפוגע בחיידקים. חומר זה, הנקרא פניצילין, פתח את עידן האנטיביוטיקה. עידן זה הדגים כיצד משתמשים בייצור חי (פטרייה) כדי לייצר תרופה בקנה מידה תעשייתי, המצילה מיליוני בני אדם מזיהומים חיידקיים. במקביל, כפי שלמדנו, החל באותה תקופה השימוש באינסולין שהופק מבעלי חיים לטיפול בסוכרת. צפו בסרטונים על הבא על תגליותיו של אלכסנדר פלמינג ותוכנית על מחקרים חדשניים העוסקים בדרכים לנצח חיידקים מזיקים:



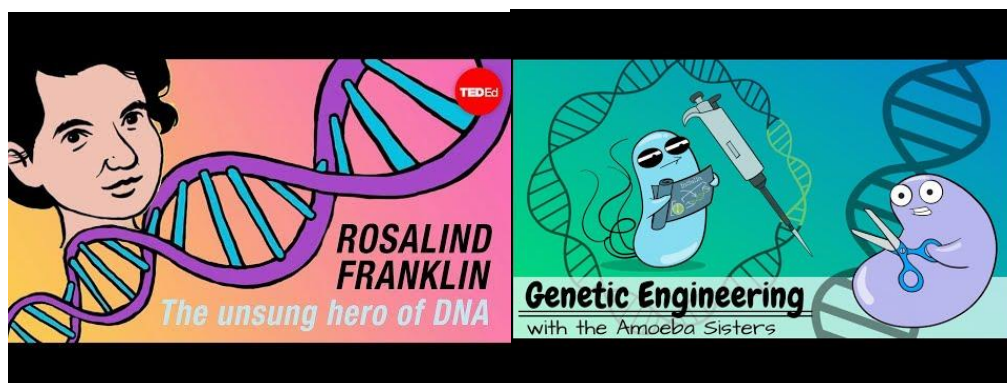
[קישור לסרטון](#)

[קישור לתוכנית העתיד כבר כאן | פרק 2 - לנצח את החיידק](#)

מהפכת ה-DNA וההנדסה הגנטית:

הקפיצה הגדולה ביותר התרחשה במחצית השנייה של המאה ה-20. בשנת 1953 פוענח מבנה הסליל הכפול של ה-DNA. מהרגע שהמדענים הבינו איך לקרוא את ה-DNA, זאת אומרת לפענח את הקוד הגנטי שנמצא ברצף ה-DNA (שהוא בעצם ספר ההוראות של החיים בתא), הם רצו גם "לכתוב" בו ולשנות אותו. היכולת לכתוב ולשנות את ה-DNA הם אבני היסוד של ההנדסה הגנטית שהתפתחה בשנות ה-70 של המאה ה-20. בניגוד להשבחה החקלאית העתיקה, שבה ערבבו אלפי גנים באופן מקרי, ההנדסה הגנטית מאפשרת למדענים לבודד גן אחד ספציפי ולהעביר אותו מיצור אחד ליצור אחר בדיוק מוחלט, תוך "**שבירת מחסום המינים**" (כמו החדרת הגן האנושי לאינסולין לתוך חיידק).

מומלץ לצפות בסרטונים הבאים על תפקידה של החוקרת רוזלינד פרנקלין בגילוי מבנה ה-DNA והסבר כללי על תהליך ההנדסה הגנטית:



קישור לסרטון

קישור לסרטון

העשורים האחרונים – פיתוח טכנולוגיות בקצב מהיר:

החל משנות ה-80 של המאה ה-20, הקצב של פיתוח הטכנולוגיות שהזניקו את מדע הביוטכנולוגיה הפך למסחרר. בין אבני הדרך המרכזיות במהפכה הביוטכנולוגית ניתן למנות את:

1983 - המצאת ה-PCR: טכנולוגיה המאפשרת לקחת דגימה זעירה של DNA (למשל,

טיפת דם מזירת פשע) ולשכפל אותה מיליוני פעמים במבחנה תוך שעות ספורות, כדי שניתן יהיה לחקור אותה, להכניס אותה ליצורים אחרים, לבצע בעזרתה זיהוי פלילי ועוד.



1984 - תרופות מבוססות נוגדנים: שימוש בתאים מהונדסים גנטית כדי לייצר "טילים מונחים" ביולוגיים (נוגדנים) שתוקפים במדויק תאים סרטניים מבלי לפגוע בתאים בריאים.



2003 - ריצוף הגנום: פרויקט הגנום האנושי היה מיזם בינלאומי שפענח את רצף ה-DNA המלא של האדם, המורכב מ-3 מיליארד "אותיות" (נוקלאוטידים) המרכיבות את הצופן הגנטי שלנו. השלמת הפרויקט ב-2003 העניקה למדענים את המפה המפורטת של הגוף האנושי, פריצת דרך ששינתה לעד את הדרך שבה אנו מאבחנים ומטפלים במחלות.



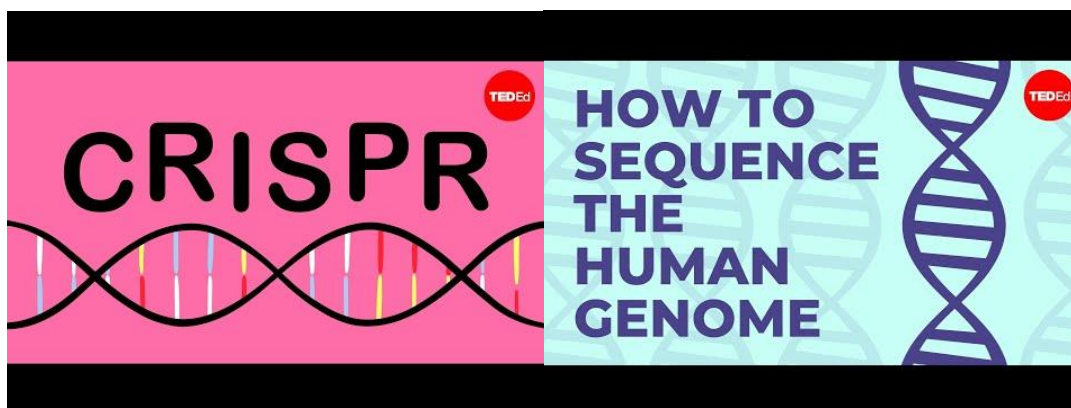
1996-2006 - תאי גזע ושיבוט: בשנת 1996 נרשמה פריצת דרך היסטורית עם שיבוט הכבשה דולי, שהוכיחה כי ניתן ליצור עותק זהה לחלוטין של יצור חי מתא בוגר. בהמשך, בשנת 2006 התגלה כי ניתן "לתכנת מחדש" תאים בוגרים ולהחזירם למצב של תאי גזע ראשוניים יכולת המאפשרת כיום לגדל רקמות לתיקון איברים פגועים ללא צורך בשימוש בעוברים.



2012 - קריספר (CRISPR) : החל משנת 2012, טכנולוגית הקריספר הפכה לכלי מרכזי במחקר ונחשבת למהפכה המשמעותית ביותר בגנטיקה המודרנית. אלו הן "מספריים גנטיים" מדויקים להפליא המאפשרים לחתוך, לערוך ולתקן שגיאות ברצף ה-DNA בתוך תאים חיים, מה שפותח פתח מעשי לריפוי מחלות תורשתיות קשות שעד כה נחשבו חשוכות מרפא.



מומלץ לצפות בסרטונים הבאים העוסקים בריצוף הגנום האנושי ובטכנולוגיית הקריספר:



[קישור לסרטון](#)

[קישור לסרטון](#)

2.3 מהמדע לכיתה - תחומי היישום של הביוטכנולוגיה בישראל ובעולם

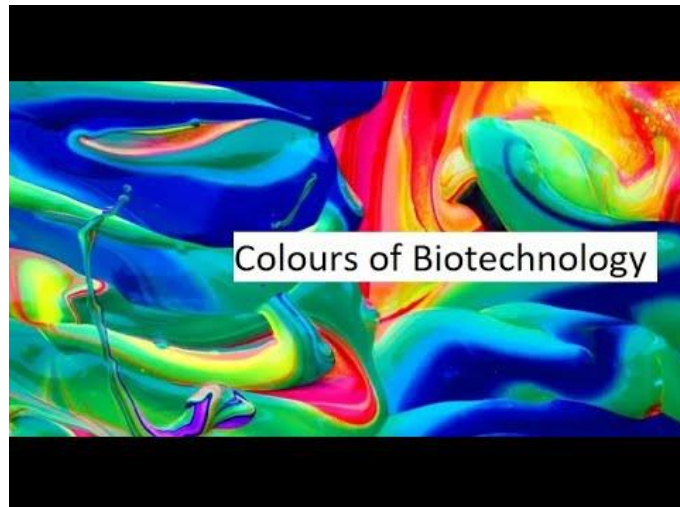
כדי לעשות סדר בשלל היישומים, נהוג לחלק את התעשייה הביוטכנולוגית לתחומי היישום על פי צבעים שונים כפי שמופיע בטבלה הבאה:

טבלה 1: קשת הביוטכנולוגיה סיווג תחומי הביוטכנולוגיה לפי צבעים

צבע (עם סמל)	שם התחום	תיאור	דוגמאות (נקודות):
	ביוטכנולוגיה רפואית	בראות האדם ורפואה	- פיתוח תרופות ואנטיביוטיקה. - חיסונים מתקדמים. - הנדסה גנטית לטיפול במחלות. - תאי גזע לשחזור רקמות.
	ביוטכנולוגיה חקלאית	צמחים ומזון	- הנדסה גנטית של גידולים (כמו עמידות ליובש). "אורז הזהב" המועשר. - הדברה ביולוגית.
	ביוטכנולוגיה תעשייתית	ייצור יעיל וידידותי לסביבה	- ייצור אנזימים לתעשיית הטקסטיל וחומרי ניקוי. - ביו-דלקים (Biofuels). - ביו-פלסטיק מתכלה.
	ביוטכנולוגיה ימית	משאבי הים	- הפקת חומרים לתרופות וקוסמטיקה (אצות, אלמוגים). - חקלאות ימית חכמה.
	ביוטכנולוגיה סביבתית	שיקום ואיכות הסביבה	- טיהור שפכים. - ניקוי קרקעות מזהמות (Bioremediation). - מיחזור פסולת.
	ביוטכנולוגיה תזונתית	מזון ותזונה (חפיפה לירוק)	- שיפור ערכים תזונתיים במזון. - תוספי תזונה וחומרי טעם.
	ביו-אינפורמטיקה וננוטכנולוגיה	חישוב, נתונים ומיקרו-מערכות	- עיבוד נתונים ביולוגיים (DNA). - תכנון תרופות ממוחשב. - ננו-חיישנים.
	ביוטכנולוגיה מדברית	חיים בתנאי יובש	- צמחים ומיקרואורגניזמים לאזורי מדבר. - פתרונות חקלאיים לצחיחות.
	היבטים משפטיים ואתיים	חוק, אתיקה ופטנטים	- הגנת פטנטים בביוטכנולוגיה. - אתיקה של הנדסה גנטית. - רגולציה.
	הגנה ולוחמה ביולוגית	חקר גורמי מחלה (מניעה/תקיפה)	- מניעת מחלות מדבקות. - חקר רעלנים ומעקב אפידימיולוגי.

*החלוקה לצבעים מוסכמת אך עשויה להשתנות מעט בין מדינות.

מומלץ כהרחבה לצפות גם בסרטון העוסק בסיווג תחומי הביוטכנולוגיה לפי צבעים:



[קישור לסרטון](#)

תעשיית הביוטכנולוגיה העולמית היא מנוע צמיחה כלכלי אדיר המגלגל מאות מיליארדי דולרים בשנה ומעסיק את טובי המוחות.

ישראל – מעצמת חדשנות (Start-Up Nation): למרות שטחה הקטן, מדינת ישראל נחשבת למובילה עולמית במחקר ובפיתוח (מו"פ) בביוטכנולוגיה. בישראל פועלות חממות טכנולוגיות, חברות הזנק (סטארט-אפים) ואוניברסיטאות שמייצרות פריצות דרך עולמיות. הנה שתי דוגמאות בולטות:

1. חקלאות של תרופות - חברת פרטליקס (Protalix) היא חברה ישראלית (הממוקמת בכרמיאל)

שפיתחה פתרון ייחודי לייצור תרופות. מדובר בחלופה גם למערכות ייצור המבוססות על תאי יונקים, הפלטפורמה המקובלת לייצור חלבונים מורכבים, פרטליקס משתמשת בתאי צמח הגזר והטבק ליצור חלבונים אלו. החברה מחדירה בעזרת חיידקים גן אנושי לתוך תאי הצמחים, ומגדלת אותם בתוך שקיות פלסטיק ענקיות וסטריליות, ייצור זה נחשב זול ויעיל משמעותית מהפעלת מעבדות ענק סטריליות לתאי יונקים. כמו כן פתרון זה נחשב בטיחותי לשימוש מכיוון שווירוסים של יונקים אינם תוקפים צמחים, התהליך בטוח יותר ומונע סכנת זיהום ויראלי לבני אדם. החברה מפתחת מספר תרופות המבוססות על חלבונים אנושיים בהם תרופה למחלת גנטית קשה הנקראת גושה. תרופה זו מכילה אנזים שחסר לחולים במחלה הגנטית המיוצר בתאי גזר ואושרה לשימוש על ידי ה-FDA.

מומלץ לצפות בכתבה הבאה על חברה פרטליקס:



[קישור לכתבה](#)

2. סטייק ללא שחיטה - חברת אלף פארמס - (Aleph Farms)

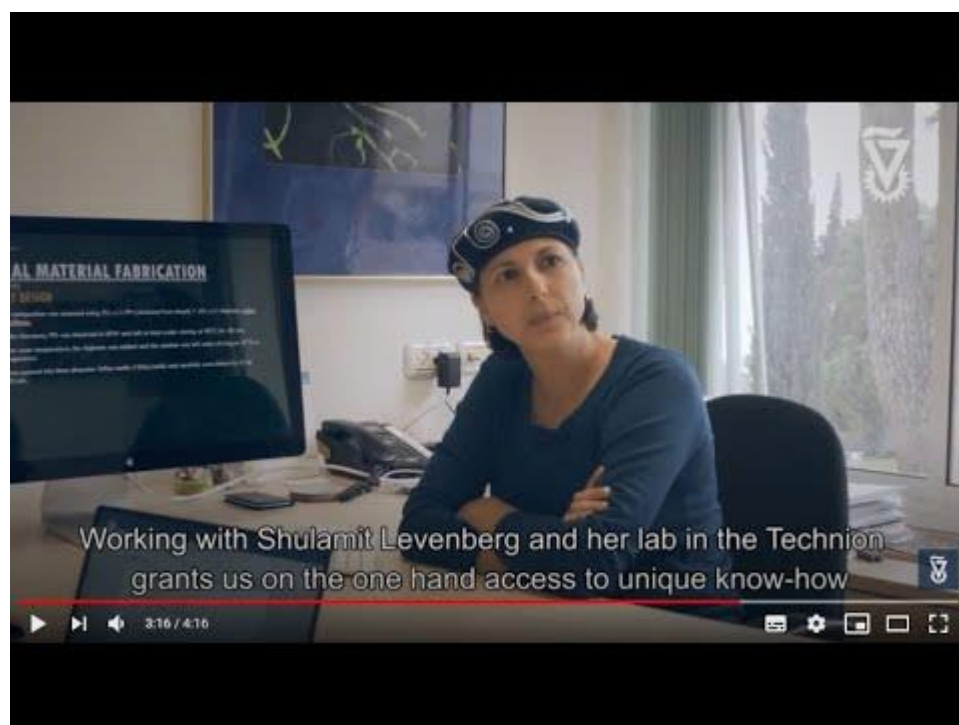
תעשיית הבשר המסורתית גוזלת שטחי אדמה ומים רבים ופולטת גזי חממה המזיקים לכדור הארץ. חברת אלף פארמס היא חלוצה בתחום **הבשר המתורבת**. התוצאה: סטייק אמיתי לחלוטין, שיוצר ללא שחיטה וללא פגיעה בסביבה. החברת שממוקמת ברחובות, שואפת לנתק את הקשר שבין אכילת בשר לבין הצורך בגידול ושחיטת בעלי חיים, תוך צמצום דרמטי של הנזק הסביבתי.

איך זה עובד? התהליך מדמה את התחדשות רקמות השריר בתוך גוף הפרה, אך בסביבה מבוקרת:

- א. לקיחת דגימה: לקיחת תאים מפרה (ללא פגיעה בה).
- ב. הזנת התאים: התאים מוכנסים למיכלים גידול ומקבלים נוזל גידול של חומרי הזנה (חלבונים, ויטמינים) הדומים לאלו שהיו מקבלים בגוף הפרה.
- ג. בניית פיגום (Scaffold): כדי ליצור מבנה של סטייק, התאים גדלים על גבי תשתית העשויה מחלבוני סויה וחיטה שמעניקים לבשר את המרקם המוכר.

בתחילת 2024, ישראל הייתה המדינה הראשונה בעולם שאישרה את שיווקו של בשר הבקר המתורבת של חברת אלף פארמס. בנוסף, החברה הצליחה לגדל בשר בתחנת החלל הבינלאומית כדי להוכיח

שניתן לייצר מזון בכל תנאי, ללא תלות באדמה. מעבר לסטייקים, החברה מפתחת גם מוצרי קולגן מתורבתים לתעשיות הקוסמטיקה והבריאות.



[קישור להרצאה בנושא](#)

3. **קולגן אנושי מצמחי טבק והדפסת איברים - חברת קולפלנט (CollPlant) ופרופ' עודד שוסיוב**
- דוגמה מרתקת נוספת לחיבור שבין חקלאות, ביוטכנולוגיה ורפואה היא חברת קולפלנט, שנוסדה על ידי פרופ' עודד שוסיוב, חוקר ויזם בולט מהאוניברסיטה העברית.
- החברה מתמקדת בייצור של קולגן אנושי. קולגן הוא החלבון הנפוץ ביותר בגוף האדם ומהווה את ה"דבק" שמחזיק את הרקמות, העור והעצמות שלנו. באופן מסורתי, קולגן לתעשיית הרפואה והקוסמטיקה הופק מן החי (למשל מפרות או חזירים), דבר שמעלה סיכונים של העברת מחלות ותגובות אלרגיות. קולפלנט מצאה פתרון מהפכני: גידול קולגן בתוך צמחים. החברה החדירה גנים אנושיים האחראים לייצור קולגן לתוך צמחי טבק.
- תהליך הייצור המהפכני מתחיל בהנדסה גנטית, שבה מוחדרים גנים אנושיים האחראים לייצור קולגן אל תוך צמחי טבק. צמחים אלו מגודלים בחממות מבוקרות ברחבי הארץ ומתפקדים כ"מפעלים ביולוגיים זעירים" המייצרים את החלבון בתוך תאיהם. לאחר קצירת העלים, הם עוברים תהליך מיצוי וטיהור מתקדם שבסופו מופק קולגן אנושי (**rhCollagen**) ברמת ניקיון מקסימלית. חלבון זה נטול לחלוטין סיכונים ביולוגיים או תגובות אלרגיות המאפיינות את שיטות ההפקה הישנות מן החי, והוא בטוח לחלוטין לשימוש ברפואה.

הקולגן של חברת קולפלנט משמש כיום ביישומי רפואה כגון, החלמה של פצעים קשים, קוסמטיקה מתקדמת, וגולת הכותרת - כ"דיו ביולוגי" המאפשר הדפסה בתלת-ממד של איברים ורקמות להשתלה (כמו שתלי שד או רקמות ריאה), במטרה לייתר בעתיד את הצורך בתרומת איברים.

[קישור לתוכנית העתיד כבר כאן | פרק 1 - להדפיס לב](#)

פרק 3 - מבנה התא

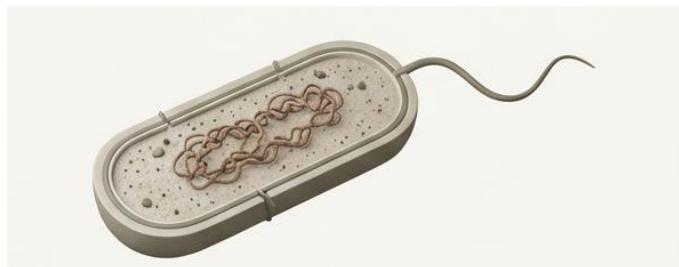
כל היצורים החיים בנויים מתאים, והתא הוא יחידת המבנה והתפקוד הבסיסית של החיים. הוא מוגדר כיחידת המבנה משום שכל יצור חי מורכב מתא אחד או מתאים רבים, וכיחידת התפקוד משום שבתוך התא עצמו מתקיימים כל התהליכים החיוניים המאפשרים את קיומם של החיים.

התא מסוגל לבצע את כל פעולות החיים הבסיסיות, ובהן קליטת חומרים מהסביבה, הפקת אנרגיה, בניית חומרים, סילוק פסולת, תגובה לשינויים בסביבה, גדילה, התרבות והעברת מידע תורשתי. כדי לאפשר את הפעילות העצמאית הזו, כל תא מוקף בקרום תא המפריד בינו לבין סביבתו החיצונית ומאפשר לו לשמור על סביבה פנימית יציבה.

למרות שכל התאים חולקים את המאפיינים היסודיים הללו, קיימים הבדלים משמעותיים מאוד בין סוגי התאים בטבע. באופן כללי, נהוג לחלק את התאים לשתי קבוצות עיקריות על פי המבנה הפנימי שלהם: תאים פרוקריוטיים, שהם תאים חסרי גרעין תא מוגדר וחסרי אברונים, ותאים אאוקריוטיים, שהם תאים בעלי גרעין מוגדר ואברונים פנימיים העטופים בקרום.

3.1 תאים פרוקריוטיים – חיידקים

המחשבה הראשונה שעולה ששומעים את המילה חיידק היא אולי מחלה או לכלוך. אבל בעולם הביוטכנולוגיה, החיידקים – או בשם המדעי **תאים פרוקריוטיים** – הם הכוכבים האמיתיים. הם מעין "מפעלים ביולוגיים" זעירים, חכמים ויעילים להפליא, שמאפשרים לנו לייצר תרופות, מזון ואפילו לנקות זיהומים.



איור 9: מבנה סכמטי של תא חיידק

מקור המילה **פרוקריוטי** הוא ביוונית: פרו (לפני) וקריון (גרעין). בניגוד לתאים בגוף שלנו (תאים אאוקריוטיים), לתאים הפרוקריוטיים אין גרעין תא ואברונים. כל מה שהתא צריך כדי לחיות ולהתרבות נמצא פשוט בתוך נוזל התא (הציטופלזמה), ללא מחיצות פנימיות מורכבות.

החיידקים נחשבים לאורגניזמים הנפוצים והמגוונים ביותר על פני כדור הארץ, ויכולתם לאכלס **נישות אקולוגיות** (סביבות מחיה) רבות נובעת מהתאמות מבניות וביוכימיות ייחודיות. הם נמצאים כמעט בכל מקום: באדמה, באוויר ובמקווי מים, אך מרשימה במיוחד יכולתם לשגשג בתנאי קיצון שבהם אף יצור חי אחר אינו יכול לשרוד. חיידקים אלו, חיים במעיינות תרמיים רותחים, באגמים חומציים מאוד, וגם בסביבות בעלות ריכוז מלח גבוה במיוחד כמו ים המלח.

המדע מבחין בין שתי קבוצות עיקריות של חיידקים פרוקריוטיים: **חיידקים (Bacteria)** ו**ארכאה (Archaea)**. אף ששתי הקבוצות דומות בצורתן תחת המיקרוסקופ, הארכאה מהווים קבוצה נפרדת לחלוטין. הם נבדלים מהחיידקים ה"רגילים" בהרכב קרום ודופן התא ובמבנה הריבוזומים שלהם, ותכונות אלו הן המאפשרות להם לשמור על יציבות התא בטמפרטורות ולחצים קיצוניים. באופן מעניין, מבחינה גנטית, הארכאה קרובים יותר לתאים אאוקריוטיים (כמו תאי גוף האדם) מאשר לחיידקים הרגילים.



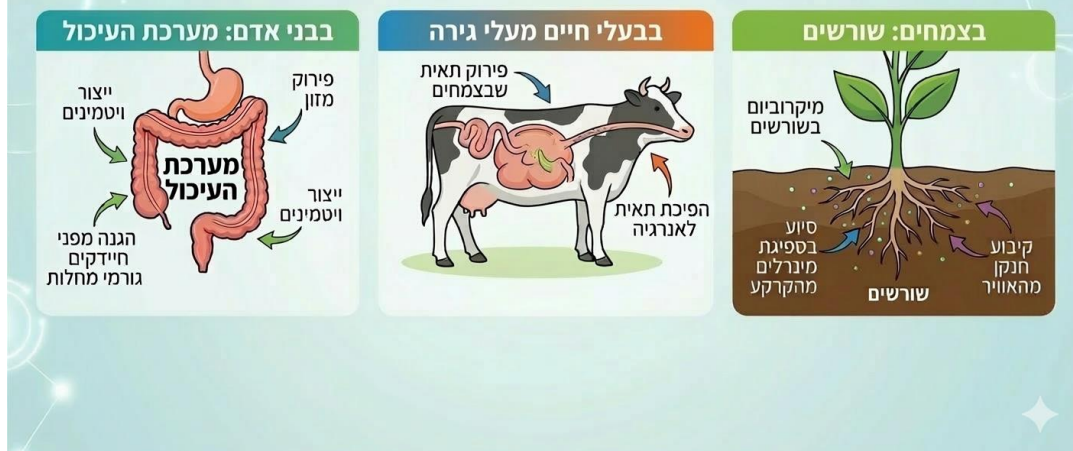
איור 10: עץ החיים – קשרים גנטיים בין כל היצורים החיים בכדור הארץ

מעבר לסביבה הדוממת, חלק ניכר מתפוצת החיידקים מתקיים בתוך ועל גבי אורגניזמים אחרים, כחלק ממערך המכונה מיקרוביום. המיקרוביום הוא כלל היצורים המיקרוסקופיים החיים בסביבה מסוימת, יחד עם החומר הגנטי שלהם והתוצרים שהם מייצרים. בגוף האדם, המיקרוביום האנושי כולל לא רק חיידקים, אלא גם נגיפים, פטריות ויצורים חד-תאיים נוספים. יצורים אלו חיים על פני הגוף ובתוכו - למשל בעור, בפה, במערכת הנשימה, באיברי המין, ובעיקר במערכת העיכול. בתוך מערכת העיכול, החיידקים (וכן שאר המיקרואורגניזמים) מקיימים איתנו יחסי הדדיות: הם עוזרים בפירוק חומרי מזון, מייצרים ויטמינים ומגנים עלינו מפני גורמי מחלות. תופעה זו קיימת בכל עולם החי, כך למשל מעלי גירה (כמו פרות) תלויים לחלוטין במיקרוביום שבמערכת העיכול שלהם כדי לפרק את התאית שבצמחים ולהפוך אותה לאנרגיה.

גם בממלכת הצומח המיקרוביום ממלא תפקיד קריטי: חיידקים חיים בתוך רקמות הצמחים ובאזור השורשים, שם הם מסייעים לצמח בספיגת מינרלים מהרקע ובקיבוע חנקן מהאוויר, פעולות שהצמח אינו מסוגל לבצע לבדו. לסיכום, החיידקים אינם רק "פולשים", אלא שותפים חיוניים לחיים עצמם. בין אם מדובר במיקרואורגניזמים מסוג ארכאה במעמקי האוקיינוס ובין אם בחיידקי המעי בגופנו, המגוון העצום שלהם מאפשר את תפקודן התקין של מערכות אקולוגיות וביולוגיות שלמות, והבנת הקשרים הללו היא הבסיס למחקרים ביוטכנולוגיים מתקדמים ברפואה ובחקלאות.

דוגמאות למיקרוביום: שותפים חיוניים לחיים

קהילה של מיליארדי חיידקים בתוך אורגניזמים אחרים



איור 11: דוגמאות לפעילות חיידקי המיקרוביום בעולם החי

מומלץ לצפות כהעשרה בתוכנית העתיד כבר כאן העוסקת בגנום החיידקי:

[קישור לתוכנית העתיד כבר כאן - מסתורי הגנום החיידקי](#)

למרות שמבנה התאים הפרוקריוטיים פשוט יחסית (בהשוואה לתאים אאוקריוטיים), לתאים אלה יש מערכת הפעלה מתוחכמת מאוד.

בתוך התא נמצאות מולקולות ה-DNA בשתי צורות מרכזיות:

- **הכרומוזום המעגלי:** זהו "ספר ההוראות המרכזי". הוא מכיל את כל המידע הדרוש לתפקוד היומיומי של החיידק. בניגוד ל-DNA בתאי אדם שהוא קווי, אצל החיידק הוא סגור במעגל.
- **הפלסמיד – ה"בונוס" הגנטי:** זהו אחד הכלים החשובים ביותר בביוטכנולוגיה! הפלסמיד הוא טבעת קטנה ונוספת של DNA הנמצאת בנפרד מהכרומוזום הראשי. הפלסמיד שנמצא בעותקים רבים בחיידק מכיל תכונות נוספות, כמו עמידות לאנטיביוטיקה. מדענים גילו שאפשר להנדס פלסמידים ולהחדיר לתוכם גנים, למשל גן לייצור אינסולין, ובכך להפוך את החיידק ליצרן של תרופות עבור בני אדם.

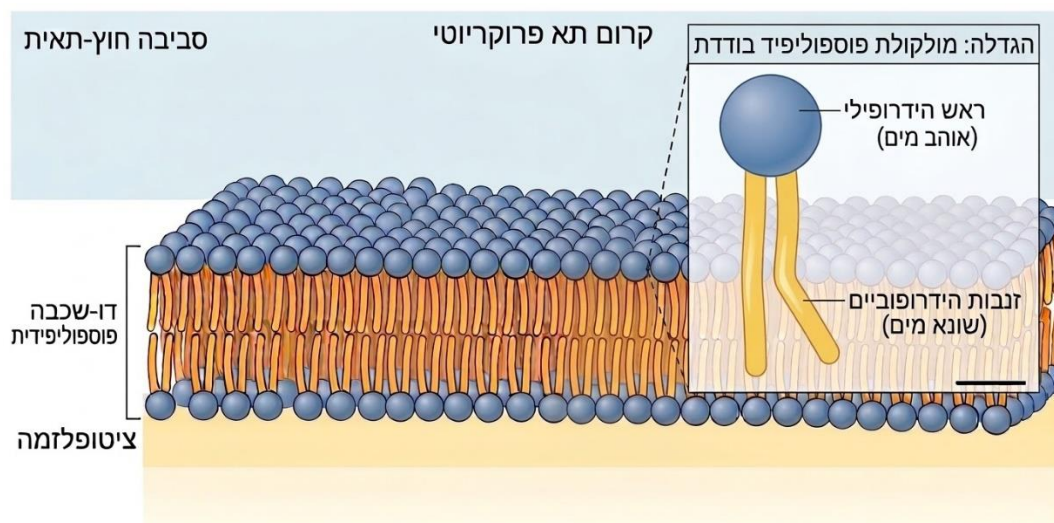
מבנה התא הפרוקריוטי

כדי לשרוד בסביבות משתנות, התא הפרוקריוטי מצויד במעטפת חזקה:

דופן התא: הדופן מעניקה לחיידק את צורתו ומגינה עליו מפני לחצים חיצוניים.

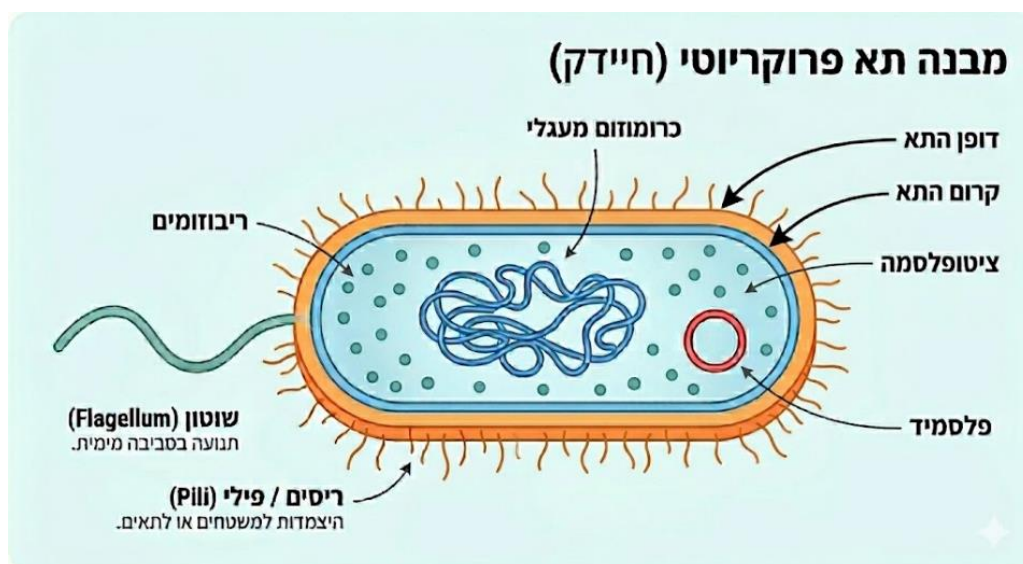
קרום התא: הוא הגבול שמפריד בין התא לסביבה החיצונית. הקרום בנוי משכבה כפולה של מולקולות שומניות מסוג **פוספוליפידים** והוא קובע אילו חומרים ייכנסו או יצאו מהתא. כל מולקולת פוספוליפיד בנויה מראש הידרופילי ושני זנבות הידרופוביים (כפי ניתן לראות באיור 12). סידור זה של הפוספוליפידים יוצר קרום שומני המפריד בין הסביבה המימית התוך תאית לסביבה המימית החוץ תאית. בקרום תא החיידק משולבים חלבונים

המשתתפים בתהליכים שונים כגון תהליכי הפקת האנרגיה (כמו נשימה תאית), שבתאים מורכבים יותר מתבצעים בתוך אברון ייעודי הנקרא המיטוכונדריה.



איור 12: מבנה קרום התא הפרוקריוטי

תא החיידק מכיל גם ריבוזומים שהן מכונות הייצור של החלבונים, המבצעים את הפעולות השונות בתא. בנוסף למבנים הפנימיים, חלק מהחיידקים מצוידים ב**שוטון** (Flagellum) - מבנה ארוך דמוי זנב המאפשר להם לנוע באופן אקטיבי בסביבה מימית, או ב**ריסים/פילי** (Pili) - מבנים קצרים ועדינים המסייעים להם להיצמד למשטחים או לתאים אחרים.

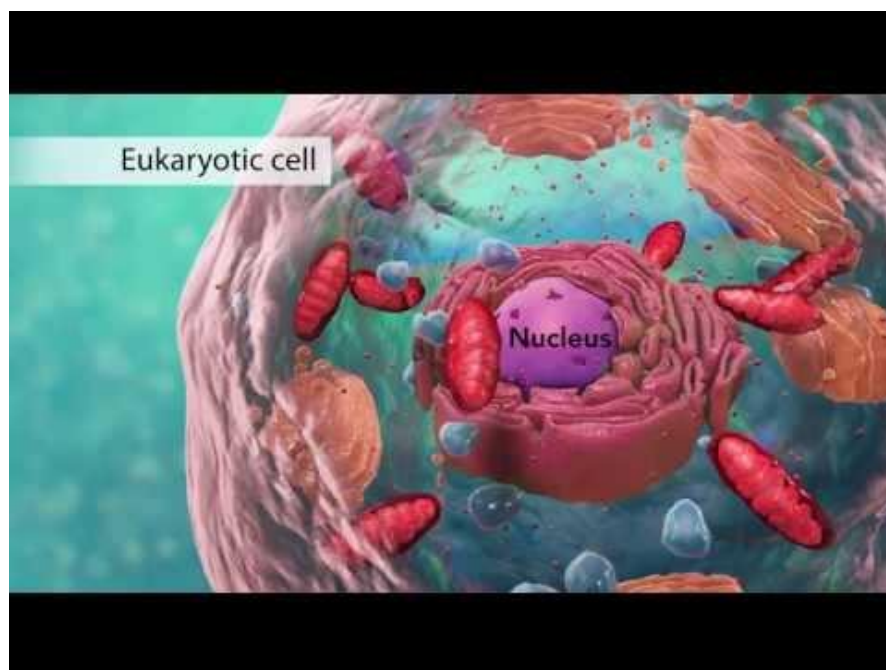


איור 13: מבנה תא פרוקריוטי (חיידק)

חשיבות החיידקים במדע הביוטכנולוגיה

הפשטות של התא הפרוקריוטי היא היתרון הגדול שלו. מכיוון שהמבנה שלו פשוט והוא מתרבה במהירות, קל למדענים "לתכנת" אותו מחדש באמצעות הנדסה גנטית. הבנת מבנה התא, ובמיוחד את האופן שבו ה-DNA שלו מאורגן (בכרומוזום ובפלסמיד), היא הצעד הראשון בדרך לפיתוח הטכנולוגיות השונות בתעשייה הביוטכנולוגית.

בסרטון הבא ניתן לראות הדמייה של מבנה תאים ואברונים ותפקידם בתא:



קישור לסרטון

3.2 תאים אאוקריוטים - פטריות, צמחים ובעלי חיים

תאי החיידקים - הם מפעלי חלבונים פשוטים ויעילים. כעת, אנחנו נעלה מדרגה אל התא האאוקריוטי. בעוד שהביוטכנולוגיה הבסיסית חוקרת כיצד התאים הללו חיים, הביוטכנולוגיה משתמשת במבנה המורכב שלהם כדי לפתור בעיות יישומיות ברפואה, בחקלאות ובסביבה.



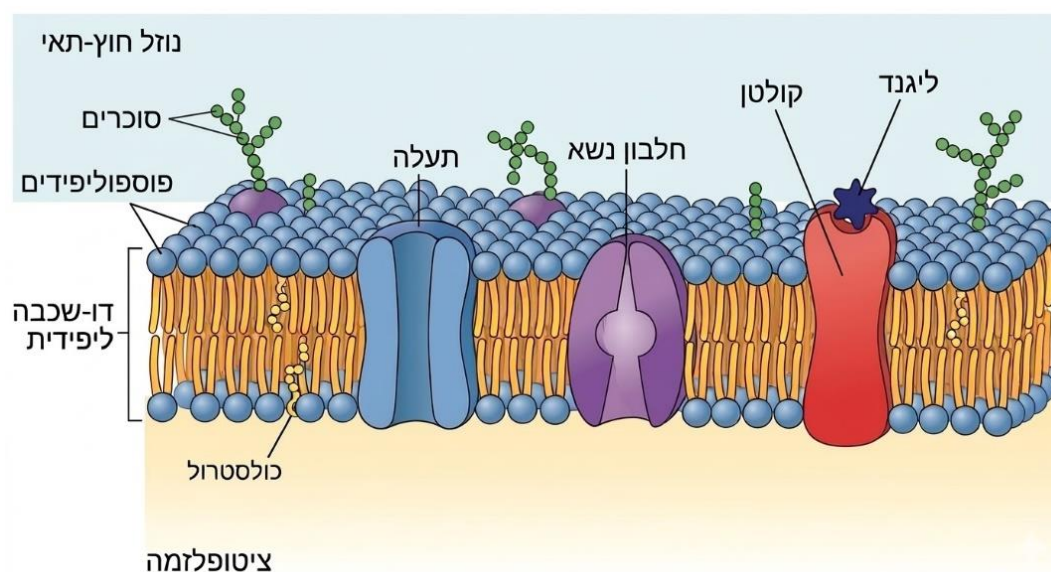
איור 14: מבנה סכמטי של תא אאוקריוטי

התא האאוקריוטי (הנמצא בבעלי חיים, בצמחים ובפטריות) פועל כמו מפעל מודרני המבוסס על מידור בין הפעולות השונות המתבצעות בתא על ידי אברונים ייעודיים לכל פעולה. בניגוד לחיידק, התא האאוקריוטי מחולק לאברונים המוקפים בקרום, המאפשרים לנהל תהליכים כימיים שונים בו-זמנית ובדיוק מרבי.

קרום התא וקרומי האברונים - שער הכניסה לתא ותקשורת עם הסביבה:

הקרום בנוי משכבה כפולה של פוספוליפידים, ובתאי בעלי חיים מכיל גם כולסטרול, המשתלב בין הפוספוליפידים ותורם ליציבות הקרום, לגמישותו ולשמירה על נוזליותו. בעוד שבחיידק הפקת האנרגיה מתבצעת על גבי קרום התא עצמו, בתא האאוקריוטי משימה זו הועברה לאברון ייעודי - המיטוכונדריה. קרומי האברונים בנויים בצורה דומה לזו של קרום התא אך הם יוצרים סביבות כימיות ייחודיות בתוך התא. לדוגמה, קרום הליזוזום מונע מהאנזימים המפרקים שבו לפגוע באברונים ומרכיבים תאים אחרים. בתוך הליזוזום נשמרת סביבה חומצית, המתאימה לפעילותם של אנזימי הפירוק. קרומי המיטוכונדריה לעומת זאת, מאפשרים את תהליכי הפקת האנרגיה.

קרום התא עשיר בחלבונים שונים המשמשים כתעלות ונשאים של חומרים שונים המועברים אל התא ומופרשים ממנו. כמו כן, בקרום התא מצויים **קולטנים** (רצפטורים) המאפשרים תקשורת בין תאים, על ידי קשירת חומרים ייחודיים הנקראים ליגנדים, הגורמים להפעלת פעולות מיוחדות בתא. בנוסף, לחלק מחלבוני הקרום ולמולקולות השומן בקרום מחוברות מולקולות סוכריות שונות הבולטות מקרום התא החוצה ומשמשות כ"תעודת זהות" של התא, המאפשרת למערכת החיסון לזהות אותו.



איור 15: מבנה קרום התא האאוקריוטי ומרכיביו

צפו בסרטון הבא לקבלת הסבר נוסף על מבנה הקרום בתא:



קישור לסרטון

גרעין התא - הספרייה הגנטית ובקרת הפעילות של התא

גרעין התא הוא האברון הבולט ביותר בתא האאוקריוטי, ומשמש למעשה כמרכז הבקרה שלו. מבחינה מבנית, הוא מוקף בקרום בעל נקבוביות המבקר ומסנן את מעבר החומרים בינו לבין שאר התא. בתוך נוזל הגרעין נמצא החומר התורשתי (DNA) המאורגן בכרומוזומים, וכן מבנה הנקרא **גרעינון** שאחראי על ייצור הריבוזומים. תפקידו העיקרי של הגרעין הוא לאחסן בבטחה על המידע הגנטי ו"לנהל" באמצעותו את כל פעילויות התא – כולל גדילה, חילוף חומרים, ייצור חלבונים וחלוקת התא.

הרשת האנדופלזמית - ER (Endoplasmic Reticulum)

הרשת האנדופלזמית או בקיצור **ER**, היא מערכת מסועפת ומרכזית של קרומים דמויי צינורות ושקים שטוחים, המהווה למעשה המשך ישיר של קרום הגרעין. הרשת נחלקת לשני אזורים שונים מבחינה מבנית ותפקודית:

הרשת האנדופלזמית המחוספסת (Rough ER): אזור זה משובץ על פניו החיצוניים באלפי **ריבוזומים**, מה שמעניק לו מראה מנוקד או מחוספס מבעד למיקרוסקופ. תפקידו לקלוט, לקפל ולעבד את החלבונים שמיוצרים על ידי אותם ריבוזומים.

ייצורם של כלל החלבונים מתחיל בציטופלזמה. כאשר מדובר בחלבון המיועד להפרשה מחוץ לתא, להשתלב בקרום התא, או לפעול באברונים שונים בתא, הריבוזום המייצר אותו נצמד אל הרשת האנדופלזמית, והחלבון מסונתז ישירות אל תוך חלל האברון. לעומת זאת, חלבונים המיועדים לפעול בציטופלזמה עצמה מיוצרים במלואם על ידי ריבוזומים חופשיים. כלומר, כל החלבונים מיוצרים על גבי ריבוזומים, אך מסלול הייצור משתנה: חלקם מיוצרים אל תוך הרשת האנדופלזמית להמשך עיבוד ושינוע, בעוד אחרים מיוצרים ישירות בציטופלזמה ונשארים חופשיים בה.

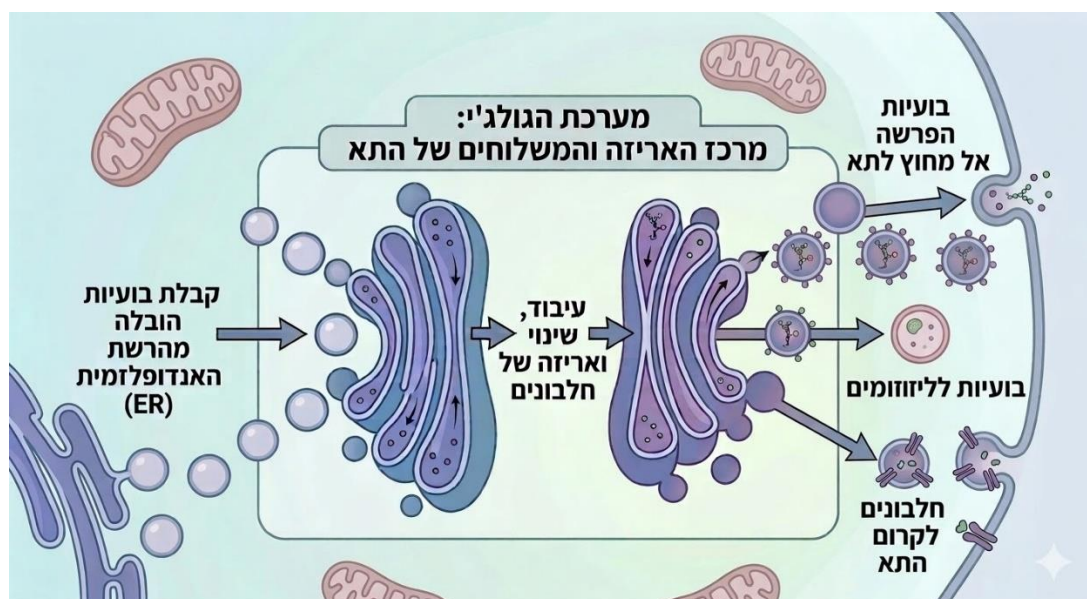
הרשת האנדופלזמית החלקה (Smooth ER): אזור שאינו מכיל ריבוזומים. הוא מתמחה בייצור ליפידים (שומנים) כגון פוספוליפידים וכולסטרול, בנטרול רעלים ותרופות (בולט מאוד בתאי כבד), ובאגירת יוני סידן החיוניים להעברת אותות בתא.

מהרשת האנדופלזמית מועברים החומרים המיוצרים בה בעזרת בועיות עטופות קרום אל אברון הגולג'י.

מערכת גולג'י

ניתן לחשוב על **אברון מערכת הגולג'י** כעל "מרכז האריזה והמשלוחים" של החומרים המיוצרים בתא. תפקידה מתמצה ב-3 פעולות עיקריות:

- **קליטה ועיבוד סופי:** היא מקבלת את החלבונים והליפידים שמגיעים מהרשת האנדופלזמית (ER), ומבצעת בהם התאמות כימיות אחרונות (כמו הוספת סוכרים בתהליך הנקרא גליקוזילציה).
- **מיון ואריזה:** היא מתייגת, ממיינת ואורזת את החומרים המוגמרים בתוך בועיות הובלה (וסיקולות) חדשות.
- **שילוח:** היא משלחת את הבועיות ל"כתובת" המדויקת שלהן - בין אם זה לאברונים אחרים בתוך התא, לקרום התא, או להפרשה החוצה מחוץ לתא.



איור 16: מבנה ופעילות מערכת הגולג'י

אברון הליזוזום - מחלקת המחזור ובקרת האיכות של התא:

כדי שהמפעל התאי יעבוד ביעילות, יש צורך בפינוי פסולת ובקרת איכות. אברון ה**ליזוזום** הוא אברון מוקף קרום בתוך התא. בתוכו נמצאים אנזימים, חלבונים בעלי יכולת לפרק מולקולות ביולוגיות. תפקידם של האנזימים לפרק חלקי תא ישנים שהתבלו, או חומרים שונים שנכנסו לתא מבחוץ. פעולה זו מהווה גם מנגנון הגנה ובקרת איכות עבור התא. התא מזהה חלקיקים ישנים, פגומים או חומרים זרים שחדרו אליו, ומעביר אותם לליזוזום. שם, האנזימים מפרקים את הגורמים האלה לפני שהם יספיקו להזיק לתא, להצטבר בו או

להפריע לפעולתו. לאחר הפירוק, התא יכול להשתמש בחלק מהחומרים שהתקבלו כדי לבנות חלקים חדשים, לכן ניתן לראות בליזוזום מעין מחלקת מחזור ובקרת איכות של התא.

המיטוכונדריה - תחנת הכוח של התא:

כל פעולה במפעל דורשת אנרגיה ואברוני המיטוכונדריה מספקים לתא את האנרגיה הדרושה לפעילותו. אברוני המיטוכונדריה (מיטוכונדריון ביחיד) קולטות תוצרי פירוק של מזון (כמו סוכרים) יחד עם חמצן, ובתהליך כימי הנקרא **נשימה תאית** הופכות אותם לאנרגיה כימית זמינה. האנרגיה הזו נשמרת במולקולות שנקראות **ATP** (Adenosine Triphosphate) המשמשות כמטבע האנרגיה של התא להנעת כל התהליכים בתא.

מעניין לדעת שהמיטוכונדריון נחשב לאברון שמקורו בתא פרוקריוטי עצמאי שנבלע בעבר על ידי תא אחר, עדות לכך היא היותו בעל DNA מיטוכונדריאלי עצמאי ומעגלי יכולתו להשתכפל באופן עצמאי בתוך התא.

הכלורופלסט - הלוחות הסולאריים של התא הצמחי

כלורופלסט הוא אברון הנמצא בעיקר בתאי צמחים ואצות, ובו מתרחש תהליך הפוטוסינתזה. תהליך זה מתבצע בעזרת חומר הנקרא כלורופיל, שמעניק לצמח את צבעו הירוק וקולט את אנרגיית האור מהשמש. חומרי הבניין הדרושים לפוטוסינתזה הם מים, הנקלטים בדרך כלל על ידי השורשים מהאדמה, ופחמן דו-חמצני, הנקלט על ידי העלים ישירות מהאוויר. בעזרת אנרגיית האור, הכלורופלסט משתמש בחומרי גלם אלה כדי לייצר עבור הצמח חומרי הזנה (כמו סוכר) ומפריש חמצן לאוויר. בדומה למיטוכונדריה, גם הכלורופלסט נחשב לאברון שמקורו בתא פרוקריוטי המכיל DNA מעגלי עצמאי והינו בעל יכולת להשתכפל באופן עצמאי בתא.

הסרטון הבא מציג את תהליך התפתחות התא האאוקריוטי:

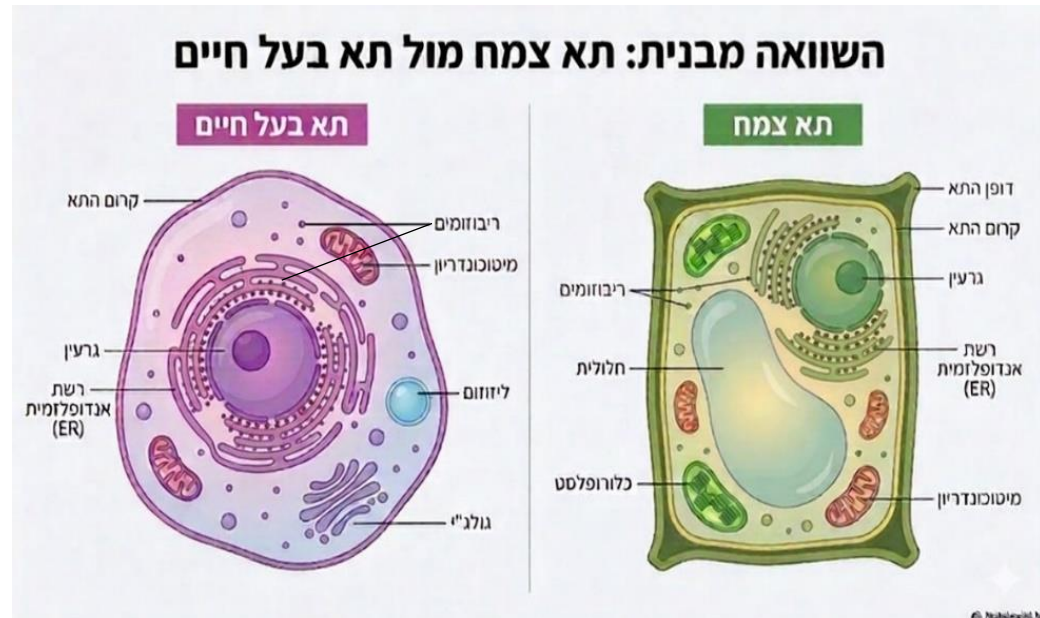


[קישור לסרטון](#)

החלולית: מאגר המים ומרכז הבקרה של המפעל התא הצמחי

החלולית היא אברון גדול ומרכזי התופס את מרבית נפח התא הצמחי הבוגר. ניתן לדמות אותה למגדל מים ומחסן לוגיסטי הממלא תפקיד קריטי בשמירה על יציבות התא: היא אוגרת מים, יונים, סוכרים, חומצות

אורגניזמים ולעיתים גם חלבונים תשמורת, ובכך מסייעת בשמירה על מאזן המים ועל לחץ הטורגור. לחץ זה דוחף את קרום התא כלפי דופן התא, והדופן הקשיחה מתנגדת לו, וכך נשמרת יציבות התא והצמח נותר זקוף. בנוסף לאגירת המים, החלולית משמשת כמרכז לניהול פסולת ורעלים, ובכך היא מסייעת לשמור על סביבה פנימית מאוזנת ובריאה עבור שאר אברוני התא.



איור 17: השוואה מבנית בין תא צמח ותא בעלי חיים

3.3 גידול תאים - גרף גידול

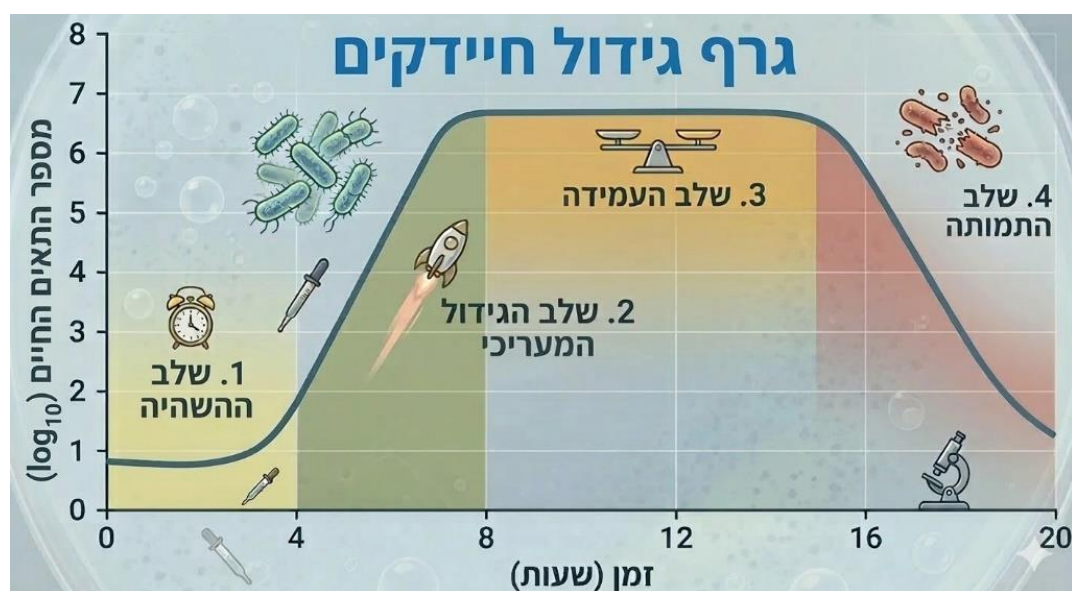
גדילה היא אחד מהמאפיינים הבסיסיים ביותר של כל יצור חי. בין אם מדובר בפיל אפריקאי עצום, בעץ אלון עתיק, או בחיידק זעיר בלתי נראה לעין - כולם גדלים. אולם, כאשר אנו מתבוננים בחיים מבעד לעדשת המיקרוסקופ, אנו מבינים שגדילה משמעותה לרוב אינה התנפחות של תא בודד, אלא התרבות - חלוקה של תא אחד לשניים, שניים לארבעה, וכן הלאה. פרק הזמן הנדרש להשלמת מחזור חלוקה אחד כזה, שבו אוכלוסיית התאים מכפילה את עצמה, מכונה **זמן דור**.

גרף הגידול של תאים בתרחיף

קיימת חוקיות מתמטית המשותפת לכמעט כל סוגי התאים הגדלים במעבדה. כאשר אנו לוקחים תאים - וזה לא משנה אם אלו חיידקים (פרוקריוטים), פטריות שמרים, תאי צמח, או תאי אדם (אאוקריוטיים) - ומגדלים אותם בתוך מבחנה או מיכל סגור עם נוזל הזנה (מצב הנקרא גידול בתרחיף), כולם יתרבו באותו דפוס גדילה, כתלות בתנאי ומאפייני הגידול הייחודיים לכל תא. התאים מתנהלים מול סביבה שבה המשאבים מוגבלים, ולכן אוכלוסיית התאים עוברת ארבעה שלבים קבועים, היוצרים את גרף גידול אופייני:

1. **שלב ההשהיה (Lag phase):** התאים זה עתה הוכנסו לסביבה החדשה. הם אינם מתחלקים עדיין, אלא מסתגלים לסביבה, מייצרים את האנזימים הדרושים לפירוק המזון הספציפי שנמצא במבחנה, ומתארגנים לחלוקה.

2. **שלב הגידול המעריכי (Log phase):** זהו שלב השיא. התאים הסתגלו, ויש שפע של מזון ומקום. הם מתחלקים בקצב קבוע ומקסימלי (למשל, מכפילים את כמותם כל 20 דקות או 24 שעות, תלוי בסוג התא). בגרף נראה עלייה תלולה מאוד ומעריכית (ולכן ציר ה-Y הוא גרף לוגריתמי).
3. **שלב העמידה (Stationary phase):** המזון והחמצן במבחנה מתחילים לאזול, ופסולת תאית רעילה מצטברת. קצב החלוקה מאט ומשתווה בדיוק לקצב תמותת התאים. בגרף, הקו העולה מתיישר והופך לאופקי.
4. **שלב התמותה (Death phase):** התנאים הופכים לקשים ורעילים מדי. יותר תאים מתים מאשר נוצרים, ולכן כמות התאים החיים יורדת והגרף יורד.
- באיור הבא מוצגת דוגמה לגרף גידול חיידקים. על בסיס אותו עיקרון של ארבעת שלבי הגידול, גדלים גם תאים אאוקריוטיים מסוגים שונים כולל תאי יונקים וצמחים בתרבות. סוג התא ותנאי הגידול משפיעים על קצב חלוקת התאים וגרף הגידול של התאים.



איור 18: גרף גידול חיידקים

הידעת?

מדוע 'שלב העמידה' של חיידקים כל כך מרתק חוקרים?

בשלב זה, החיידקים נמצאים במצב הישרדותי עקב מחסור במזון בסביבתם. כדי להתמודד עם התחרות על מקום ומשאבים, הם מתחילים לייצר חומרים מיוחדים הנקראים "מטבוליטים שניוניים". חומרים אלו התגלו כייחודיים מאוד, ועל בסיסם פיתחו מדענים תרופות ואנזימים בעלי חשיבות עצומה לתעשייה ולרפואה. לדוגמה: האנטיביוטיקה סטרפטומיצין (Streptomycin). היא מיוצרת על ידי סוג של חיידקי אדמה בדיוק בשלב העמידה, כדי לעכב חיידקים מתחרים. כיום, אנו משתמשים בה כתרופה חשובה לטיפול בזיהומים שונים.

3.4 גורמים המשפיעים על קצב הגידול התאים בתרבית

מהסביבה הטבעית לתרבית: עקרונות בגידול תאים

תהליך גידול תאים בתרבית מבוסס על היכולת לבודד תאים מהסביבה שבה הם חיים בטבע ולספק להם תנאים מלאכותיים המדמים את התנאים שבהם הם משגשגים. המטרה היא להביא את התאים לקצב גידול מרבי, הנקרא השלב המעריכי. קצב הגידול מוכתב על ידי סוג התא: חיידקים הם המהירים ביותר ומכפילים את עצמם תוך דקות, שמרים זקוקים לכמה שעות, ואילו תאי צמח ובעלי חיים הם מורכבים יותר ולכן קצב החלוקה שלהם איטי ויכול להימשך ימים.

כדי שהתאים יחיו ויתרבו, עלינו לשלוט היטב בסביבת הגידול שלהם, המורכבת מנוזל גידול (מדיום) - תמיסה המספקת לתאים את כל צוריהם, כולל מים, ויטמינים, וזמינות של מזון (סוכרים) ומקור חנקן (חומצות אמינו), החיוניים להפקת אנרגיה ובניית התא. בגידול תאים או חיידקים במעבדה, אין די באספקת חומרי הזנה בלבד. יש לשמור גם על תנאי סביבה מדויקים, כגון pH, מליחות וטמפרטורה, משום שכל אחד מהם משפיע על

פעילות התא בדרך שונה: ערך ה-pH משפיע על תפקוד חלבונים ואנזימים, המליחות משפיעה על מאזן המים והמומסים, והטמפרטורה משפיעה על קצב התגובות הכימיות ועל יציבות החלבונים.

לכל סוג תא יש דרישות שונות לאופן שבו הוא גדל בתרבית:

- חיידקים ושמרים: יכולים לגדול בתוך נוזל גידול (תרבית תרחיף) שבו הם צפים ומתחלקים, או על גבי מצע מוצק הנקרא אגר. על האגר, התאים נשארים צמודים זה לזה ויוצרים מושבה (צבר של מיליוני תאים שמקורם בתא בודד שניתן לראות בעין).
- תאי בעלי חיים: תאים ממערכת הדם גדלים בתרחיף (ציפה בנוזל הגידול), בעוד שתאי רקמה (כמו עור או שריר) הם צמודי משטח – הם חייבים להיצמד למשטח קשיח כדי להתחיל להתחלק.
- תאי צמחים: בדומה לחד-תאיים, גם תאי צמח יכולים לגדול בתוך נוזל גידול (תרחיף) או על גבי מצע אגר מוצק. לתאי צמחים תכונה ייחודית: מכל תא בודד ניתן לשחזר צמח שלם. בעזרת הורמונים צמחיים במדיום, ניתן לכוון את חלוקת התאים עד ליצירת שורשים, גבעולים וצמח בוגר.

נושא מרכזי בגידול תאים הוא התחרות בין תאים הגדלים יחד באותה סביבה. גם בסביבה מבוקרת, המשאבים (כמו מזון וחמצן) הם מוגבלים. התאים אינם משתפים פעולה. כל תא שואף לקלוט כמה שיותר חומרי מזון כדי להתחלק. תאים בעלי קצב חלוקה מהיר יותר ינצלו את המשאבים מהר יותר, דבר שיוביל לעיכוב בצמיחתם של תאים איטיים יותר ואף למותם.

בטבע, התחרות העזה הובילה ליצירת מנגנוני **אנטגוניזם** הכוללים הפרשת חומרים הפוגעים ישירות במתחרים. דוגמה לכך היא פטריית העובש פניציליום, המפרישה לסביבה **פניצילין**. חומר זה משבש את בניית דופן התא של חיידקים מתחרים וגורם למותם. תגלית זו היא הבסיס לתעשיית הביוטכנולוגיה הרפואית. במקום להסתמך על תהליכים איטיים בטבע, האדם למד להשתמש במנגנון זה לייצור המוני של תרופות. בתעשייה, מגדלים את פטריית הפניציליום בתוך מכלי ענק הנקראים **ביוריאקטורים** (מכלים גדולים לגידול תאים בנוזל). בתוך מכלים אלו, מהנדסי הביוטכנולוגיה שולטים בקפידה על כל תנאי הגידול – הם מספקים נוזל גידול (מדיום) עשיר במזון, ושומרים על טמפרטורה, מליחות ורמת חומציות (pH) אופטימליים. תנאים אידיאליים אלו גורמים לפטרייה להתרבות במהירות בשלב המעריכי, ולייצר כמויות אדירות של הפניצילין. לאחר מכן, החומר מופק ומנוקה, וכך מיוצרת האנטיביוטיקה המעכבת גידול של חיידקים גורמי מחלות בגופנו ומצילה חיים. מחלות זיהומיות אלו היו חשוכות מרפא בהיסטוריה האנושית לפני גילוי האנטיביוטיקה, ופציעה קלה או דלקת שגרית הנגרמות מחיידקים היו עלולות להסתיים במוות.

גידול והתמיינות תאים ביצורים רב-תאיים

בעוד שעבור יצורים חד-תאיים, כגון חיידקים או שמרים, התרבות משמעותה חלוקת התא לשני תאי בת זהים, ביצורים אאוקריוטים רב-תאיים (כמו בני אדם) התהליך מורכב הרבה יותר. כדי ליצור גוף שלם ומתפקד המורכב מרקמות ואיברים שונים, לא די ביצירת תאים חדשים, התאים חייבים לעבור תהליך הנקרא **התמיינות**.

בנקודה זו עולה שאלה מרכזית: אם כל תאי הגוף שלנו נוצרו מאותו תא מקורי (הביצית המופרית), הרי שלכולם יש בדיוק את אותו מטען גנטי (DNA). אם כך, כיצד ייתכן שתא שריר נראה ומתפקד אחרת לגמרי מתא עצב או מתא עור?

הסוד טמון בביטוי גנטי ייחודי ומבוקר: למרות שכל "ספר ההוראות" של הגוף נמצא בכל תא ב-DNA שבו, כל תא משתמש רק בפרקים הרלוונטיים לתפקוד שלו ושאר המידע אינו מנוצל על ידו.

הצורך בהתמיינות נובע מההכרח ב"חלוקת תפקידים" – תהליך זה מקנה לכל קבוצת תאים מבנה ייחודי ותכונות המותאמים באופן מושלם לביצוע תפקיד ספציפי בגוף המורכב. ללא התמיינות, גופנו היה אוסף של תאים זהים ללא יכולת לבנות איברים מורכבים כמו לב, מוח או ריאות.

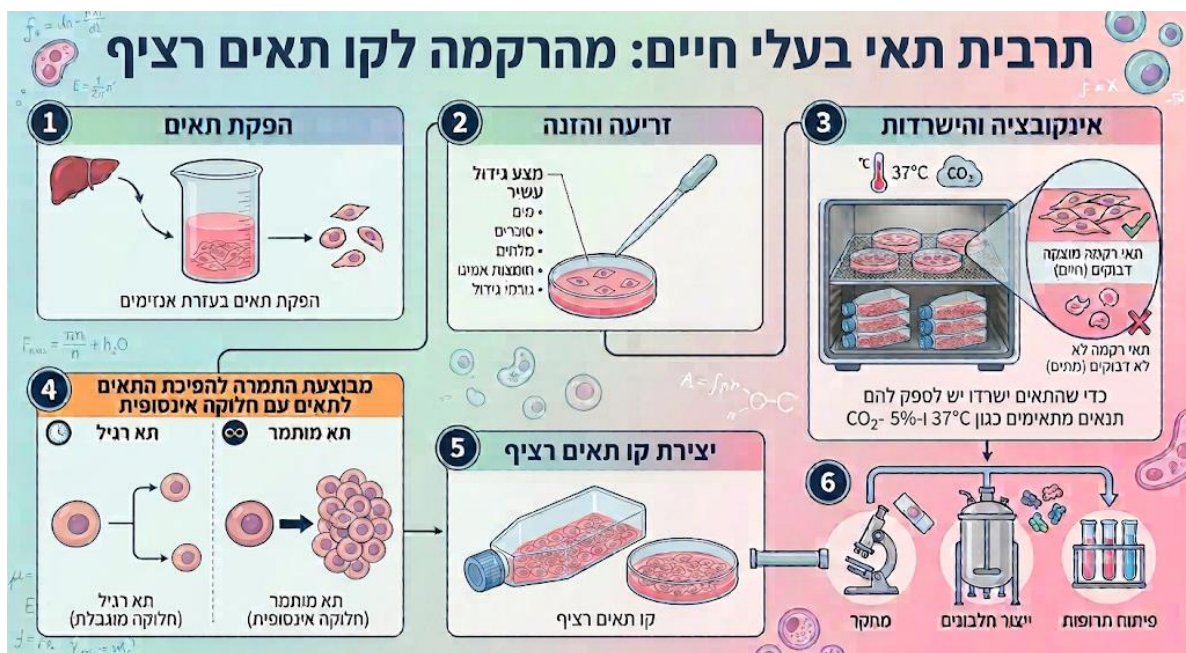
בעובר החיים מתחילים מתא אחד של ביצית שהופרתה על ידי תא זרע שמתחלק ויוצר בהמשך את כל תאי הגוף. בתחילת היווצרות העובר, התאים שנוצרים מהביצית נקראים **תאי גזע עובריים** – תאים חסרי התמחות לתפקיד מסוים, היכולים להפוך לכל סוג תא בגוף. ככל שהעובר מתפתח, התאים מתרבים ומקבלים איתותים כימיים מהסביבה שלהם, שגורמים להם להתמייין למגוון הרקמות והאיברים השונים (לב, מוח, כבד ועוד).

גם לאחר שהגוף סיים להתפתח בתקופה העוברית, תהליך ההתמיינות בגוף בכל שלבי החיים ממשיך להתקיים בקנה מידה קטן יותר. ברקמות מסוימות (כמו במח העצם בו נוצרים תאי הדם או בעור) נשמרים "תאי גזע בוגרים". תפקידם של תאים אלו הוא להתחלק ולהתמייין באופן שוטף כדי להחליף תאים שמתים או נהרסים, כמו למשל יצירה של מיליוני תאי דם אדומים חדשים בכל יום.

3.5 שימוש בתאים מסוגים שונים בתעשיית הביוטכנולוגיה

בעוד שחיידקים יכולים לייצר חלבונים פשוטים, חלבונים אנושיים מורכבים חייבים לעבור את "פס הייצור" של התא האאוקריוטי (ברשת האנדופלזמית ובגולג'י) כדי להתקפל נכון ולהיות פעילים. ללא האברונים הללו, לא היינו יכולים לייצר תרופות מורכבות רבות שאנו משתמשים בהן כיום.

במטרה לגדל תאי בעלי חיים בתרבות במעבדה, משתמשים בדגימות מרקמות שונות ומפרקים אותן לתאים בודדים באמצעות אנזימים. את התאים שהתקבלו מעבירים בצורה סטרילית לצלחת עם מצע גידול (תמיסה המכילה מים, סוכרים, מלחים, חומצות אמינו וגורמי גידול) ומכניסים לאינקובטור שמדמה את התנאים בגוף. מכיוון שתאים שונים דורשים תנאי גידול ספציפיים וייחודיים כדי לשגשג, במידה ולא יצליחו התאים להיצמד למשטח, או לא יקבלו את התנאים המיטביים עבורם, הם ימותו בסביבה מלאכותית זו. ואכן, רוב התאים המקוריים ימותו, ורק אלו שיצליחו להידבק לצלחת הגידול ישרדו, משום שתאים שמקורם ברקמה מוצקה זקוקים לעיגון פיזי למשטח כדי לקבל אותות הישרדות וחלוקה (להבדיל מתאי דם, שגדלים בגוף בנוזל כתרחיף). תאים רגילים מוגבלים במספר החלוקות שלהם עקב הזדקנות תאית, ולכן כדי להמשיך לגדלם הם צריכים לעבור תהליך הנקרא "**התמרה**" – תהליך הנובע ממוטציה ספונטנית או הנדסה גנטית שמבטל את מנגנון ההזדקנות ומאפשר להם להתחלק עד אינסוף. כך מתקבל **קו תאים רציף** – תרבות תאים שעברו התמרה המסוגלים להתחלק באופן בלתי מוגבל ולשמש למחקר או לייצור המוני של חלבונים בתעשייה.



איור 19: תרבית תאי בעלי חיים: מרקמה לקו תאים רציף

בתעשיית הביוטכנולוגיה, בחירת סוג התא המשמש לייצור היא החלטה אסטרטגית המלווה כל פיתוח של מוצר חדש. כל סוג תא מציע יתרונות וחסרונות שונים, והבחירה ביניהם תלויה במורכבות המוצר (לרוב חלבון) שאנו רוצים לייצר.

להלן סוגי התאים המרכזיים והשימוש בהם בתעשייה:

טבלה 2: סיכום שיקולי הבחירה של תאים מסוגים שונים בתעשייה הביוטכנולוגית

סוג התא	למה משתמשים בהם? היתרון המדעי	דוגמאות לשימושים בולטים בתאים לקבלת תוצר ביוטכנולוגי סופי
חיידקים (תאים פרוקריוטים)	מהירות גידול: התאים מתרבים מהר מאוד על מצע מזון פשוט. פשטות שינוי DNA: קל לבצע בהם שינויים גנטיים בעזרת פלסמידים.	הורמונים: אינסולין. מזון וניקיון: חמוצים, גבינות ואנזימים לתעשייה. אנרגיה: דלקים ביולוגיים.
שמרים (תאים אאוקריוטיים)	מהירות גידול: שילוב של תא מורכב עם גידול מהיר על מצע גידול פשוט יחסית. איכות התוצר: תאים אלו יודעים לקפל חלבונים מורכבים למבנה תקין.	מזון: לחם ואלכוהול (תסיסה). רפואה: חלבונים רפואיים בעלי מורכבות בינונית.

פארמה:  נוגדנים ותרופות ביולוגיות. קלינטק:  אצות לייצור דלק ירוק (ביו-דיזל).	דיוק: יכולת לייצר חלבונים זהים לחלוטין לחלבון אנושי.	תאי צמחים / אצות / בעלי חיים (תאים אאוקריוטיים)
--	--	---

3.6 מהמדע לכיתה – הכרת התאים במעבדה וקריאת מדעית

פרק 4: תהליכי הפקת אנרגיה בתאים

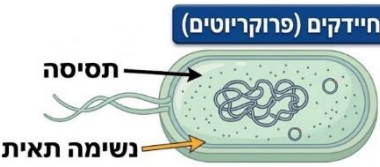
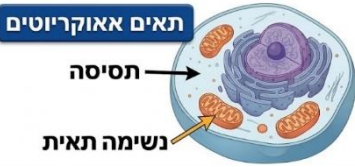
כל פעולה המתרחשת בגוף החי, החל מתנועת שרירים, דרך חלוקת תאים ועד לחשיבה, דורשת השקעת אנרגיה. בדומה למכונית הזקוקה לדלק כדי לנסוע, גם התאים שלנו זקוקים למקורות אנרגיה כדי לתפקד. חומר הדלק העיקרי של התא הוא סוכר הנקרא **גלוקוז**. חומר אורגני נוספים בהם סוכרים מסוגים שונים, שומנים וחלבונים יכולים אף הם לשמש כמקור אנרגיה זמין לתאים. עם זאת, התא אינו יכול להשתמש באנרגיה האגורה בגלוקוז באופן ישיר. עליו להמיר אותה למטבע אנרגיה זמין שהתא יודע לנצל, מולקולה הנקראת **ATP (Adenosine Triphosphate)**.

קיימים שני מסלולים עיקריים שבהם תאים מפיקים אנרגיה מגלוקוז: מסלול הדורש חמצן הנקרא **נשימה תאית** או **נשימה אירובית (אווירנית)** ומסלול המתרחש ללא חמצן ונקרא **תסיסה או נשימה אנאירובית (אל-אווירנית)**.

הפקת אנרגיה בתאים אאוקריוטים לעומת חיידקים (פרוקריוטים)

קיים הבדל בין תאים מסוגים שונים במקום ביצוע תהליכי הנשימה:

טבלה 3: השוואה בין מיקום תאי של תהליכי הנשימה של תאים פרוקריוטים ואאוקריוטים

		
ציטופלזמה	ציטופלזמה	תסיסה / נשימה אנאירובית
ציטופלסמה וקרומ התא	ציטופלסמה ומיטוכונדריה	נשימה אירובית

4.1 נשימה תאית - אירובית (אווירנית)

נשימה תאית הנקראת גם נשימה אירובית או אווירנית, היא המסלול הנפוץ והיעיל ביותר להפקת אנרגיה בעולם החי. כפי שמרמז שמה, היא מתרחשת אך ורק בנוכחות חמצן.

בתהליך זה מתבצע פירוק של חומר אורגני עתיר אנרגיה (הגלוקוז) **לחומרים אי-אורגניים** פשוטים (פחמן דו-חמצני ומים). **תרכובות אורגניות** הן תרכובות פחמן מורכבות הנוצרות בתוך יצורים חיים והן מאופיינות בקשרים כימיים עתירי אנרגיה. לעומתן, חומרים אי-אורגניים נוצרים בתהליכים כימיים בסביבה הדוממת (כגון במים, באוויר או בקרקע), והאנרגיה האצורה בהם דלה מאוד ואינה ניתנת לניצול נוסף על ידי התא. הפירוק בתהליך זה נקרא פירוק מלא מכיוון שמולקולת הגלוקוז מתפרקת ליחידות הקטנות ביותר האפשריות, וכל האנרגיה הכימית שהייתה זמינה בה השתחררה במלואה. כתוצאה מפירוק יסודי זה של החומר האורגני, משתחררת כמות גדולה של אנרגיה המשמשת לבניית מולקולות ATP וכן נפלטת אנרגיית חום המשתחררת בתהליך.

- **המגיבים (חומרי המוצא) בתהליך:** גלוקוז ($C_6H_{12}O_6$) וחמצן (O_2).
- **התוצרים בתהליך:** פחמן דו-חמצני (CO_2), מים (H_2O).
- **מאזן אנרגטי של התהליך:** תהליך זה יעיל מאוד ומפיק כ-32 מולקולות ATP מכל מולקולת גלוקוז אחת.

נוסחה כימית כללית של תהליך הנשימה התאית:



חשוב להדגיש כי תהליך הנשימה התאית הוא תהליך מורכב, רב שלבי המתקיים במקומות שונים בתא. כאן מפורט רק סיכום המגיבים והתוצרים של התהליך ללא פירוט שלביו השונים.

4.2 תסיסה – נשימה אנאירובית (אל-אווירנית)

כאשר תאים נמצאים בסביבה נטולת חמצן, או כשאין מספיק חמצן זמין לפעילותם, מסלול הנשימה האירובית אינו יכול להתקיים. במצב זה, תאים מסוימים יפיקו אנרגיה בתהליך חלופי הנקרא תסיסה או נשימה אנאירובית (אל-אווירנית) ואילו חלק מהתאים לא יצליחו להפיק אנרגיה ללא חמצן וימותו.

התסיסה היא תהליך אנאירובי כלומר תהליך המתרחש ללא נוכחות חמצן כלל. התהליך מתבצע כולו בציטופלזמה של התא.

בניגוד לנשימה האירובית, התסיסה מתאפיינת בפירוק חלקי של הגלוקוז. כלומר, החומר האורגני (גלוקוז) אינו מתפרק עד הסוף לחומרים אי-אורגניים נטולי אנרגיה, אלא מתפרק לתוצרים אורגניים כמו כוהל או חומצת חלב. מכיוון שתוצרים אלו עדיין מכילים בתוכם אנרגיה כימית רבה שלא נוצלה, האנרגיה שמשתחררת לשימוש התא בתהליך התסיסה היא קטנה וכוללת **2 מולקולות ATP בלבד** מכל מולקולת גלוקוז וכן חום רב בהשוואה לנשימה תאית המשתחרר בתהליך.

קיימים סוגים שונים של תסיסה אנאירובית, הנקראים על שם התוצרים הסופיים שלהם:

4.2.1 תסיסה כהלית בשמרים

שמרים הם פטריות חד-תאיות (אאוקריוטים). לשמרים יש יכולת מיוחדת לשנות את דרך הפקת האנרגיה שלהם לפי התנאים: הם מעדיפים לנשום בעזרת חמצן (נשימה אירובית), אבל יודעים לעבור לתהליך של תסיסה (נשימה אנאירובית) כאשר חסר להם חמצן.

תהליך התסיסה הכהלית הוא תהליך נשימה אנאירובי בו מתבצע פירוק חלקי של גלוקוז לכוהל מסוג אתנול ופחמן דו-חמצני. הכוהל שנוצר הוא חומר אורגני שעדיין מכיל אנרגיה.

- **המגיבים בתהליך:** גלוקוז ($C_6H_{12}O_6$).
- **התוצרים בתהליך:** אתנול (C_2H_5OH), פחמן דו-חמצני (CO_2).
- **מאזן אנרגטי של התהליך:** 2 מולקולות ATP.

נוסחה כימית:



גם תהליך התסיסה הוא תהליך מורכב ורב שלבי המתקיים בציטופלזמה. כאן מפורט רק סיכום המגיבים והתוצרים של התהליך ללא פירוט שלביו השונים.

4.2.2 תסיסה לקטית בחיידקים ובתאים אאוקריוטים

תהליך התסיסה מתקיים בחיידקים מסוימים (כמו חיידקי חומצת חלב), וגם בתאי השריר בגופנו. בעת פעילות גופנית מאומצת וקצרה (כמו הרמת משקולות או ריצת ספרינט), זרם הדם לא מספיק לספק לשרירים חמצן בקצב הנדרש. תאי השריר הופכים לסביבה אנאירובית באופן זמני, ועוברים להפיק אנרגיה מהירה בתסיסה לקטית. תהליך זה מייצר חומצה שמצטברת בשריר וגורמת לתחושת "שריפה" ועייפות זמנית המאלצת אותנו להאט את הקצב.

בתהליך התסיסה הלקטית מתבצע פירוק חלקי של גלוקוז לחומצת חלב הנקראת גם חומצה לקטית שהיא חומר אורגני המכיל אנרגיה אצורה בתוכו. תהליך זה הוא תהליך מורכב רב שלבי, המתקיים בציטופלסמה. כאן מפורט רק סיכום המגיבים והתוצרים של התהליך ללא פירוט שלביו השונים.

- המגיבים בתהליך: גלוקוז ($C_6H_{12}O_6$).
- התוצרים בתהליך: חומצה לקטית / חומצת חלב ($C_3H_6O_3$).
- מאזן אנרגטי של התהליך: 2 מולקולות ATP.

נוסחה כימית:



4.3 שימושים ביוטכנולוגיים בתהליכי נשימה ביצורים שונים

הביוטכנולוגיה משתמשת במיקרואורגניזמים, כגון שמרים וחיידקים, ובתהליכים ביולוגיים של הפקת אנרגיה שהם מבצעים, לתועלת האדם. הידע על תהליכי הנשימה (האירובית והאנאירובית) אפשר לאנושות לפתח תעשיות מזון, משקאות ואף דלק, המבוססות על תוצרי הלוואי שהמיקרואורגניזמים מייצרים בזמן שהם מפיקים לעצמם אנרגיה מסוג ATP.

4.3.1 ניצול נשימה אירובית ותסיסה כהלית (באמצעות שמרים):

השמרים, כאמור, כאמור יכולים לבצע נשימה בשני תהליכים שונים: כשיש חמצן, הם מפיקים אנרגיה בנשימה אירובית יעילה מאוד וכשאין חמצן, הם עוברים לתסיסה אנאירובית ומייצרים אתנול. האדם מנצל את שתי התכונות הללו במגוון תעשיות:

- תעשיית האפייה (ניצול נשימה אירובית): תפיחת הבצק היא בעיקרה תוצאה של נשימה אירובית של השמרים. כשאנו לשים את הבצק ומתפיחים אותו, אנו משאירים אותו פתוח ומחדירים אליו אוויר. השמרים ניזונים מהסוכרים שבקמח ובסביבה המאווררת מבצעים נשימה אירובית מלאה. הגז שהם מפרישים, פחמן דו-חמצני נלכד ברשת חלבוני הגלוטן (המצויים בקמח), יוצר בועות רבות ומנפח את הבצק וכך נוצר תהליך התפיחה של הבצק. מכיוון שזו נשימה אירובית, כמעט ולא נוצר אתנול בתהליך זה, וכל מעט האתנול שכן נוצר מתנדף באפייה.

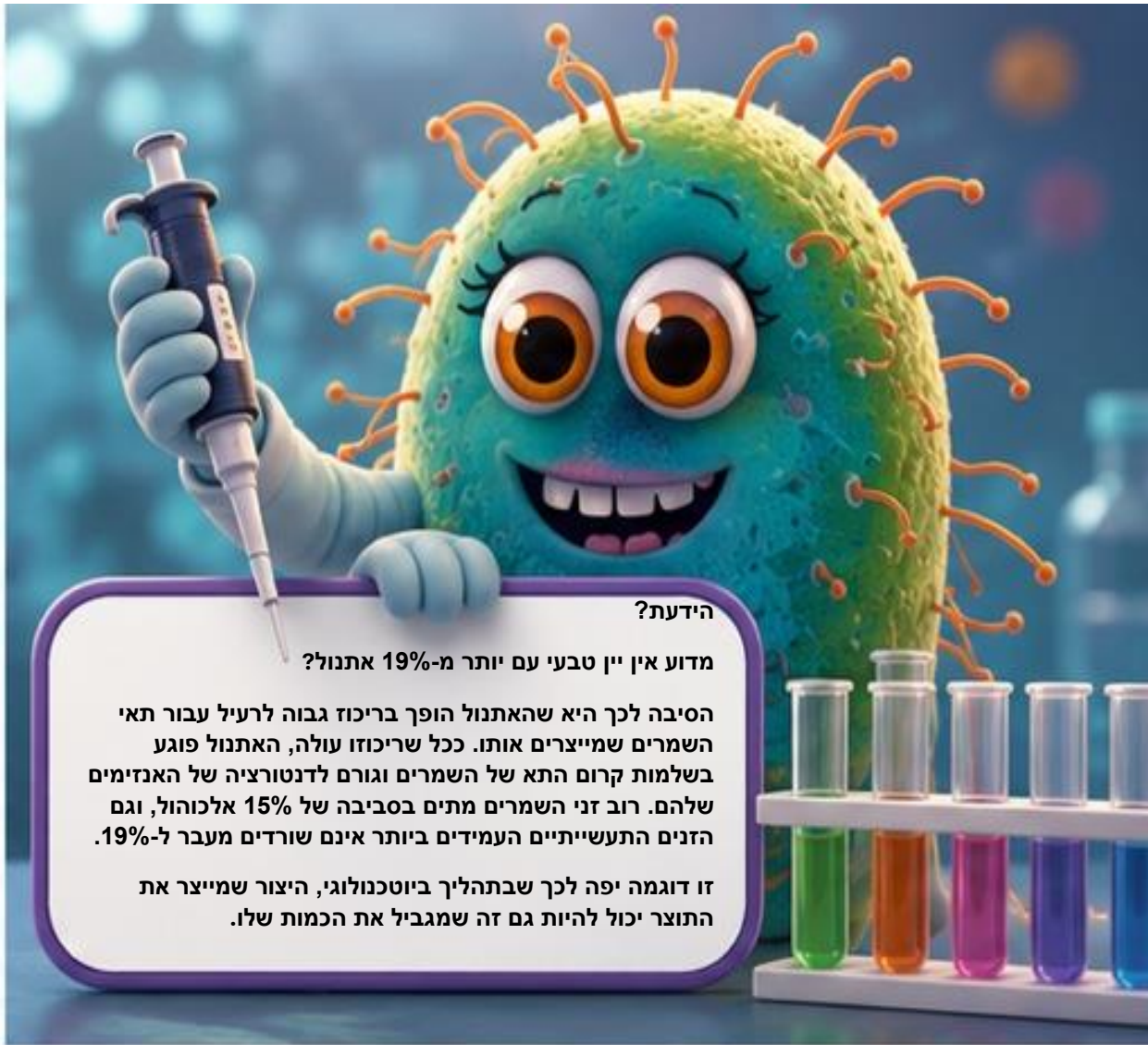


איור 20: בצק תופח

- **תעשיית היין והבירה (ניצול תסיסה אנאירובית):** כדי לייצר יין, סוחטים ענבים לקבלת תירוש עשיר בסוכרים. אל התירוש מוסיפים שמרים ואוטמים את החביות כדי למנוע כניסת חמצן וליצור סביבה אנאירובית. בתנאים אלה, השמרים מבצעים תסיסה כהלית ומפרקים את הסוכר לאתנול ולפחמן דו-חמצני. בעוד שהאתנול הוא התוצר העיקרי והרצוי, הפחמן הדו-חמצני מתפקד לרוב כתוצר לוואי. עם זאת, בייצור משקאות מבעבעים כמו שמפניה, מתבצעת תסיסה שנייה בתוך בקבוק אטום, מה שמאפשר ללכוד את הפחמן הדו-חמצני שנוצר ולשמר אותו במשקה.



איור 21: יין מחבית



תהליך דומה קורה בבירה, שם מקור הסוכר הוא לתת דגנים מונבטים ובתהליך אנאירובי נוצרים אתנול ופחמן דו-חמצני. במשקאות שאינם מוגזים כמו יין, משתחרר הפחמן הדו-חמצני שנוצר בתהליך והוא אינו נשמר בהם.

תעשיית הביו-דלק (ניצול תסיסה אנאירובית): בעידן המודרני משתמשים בשמרים כדי להתסיס פחמימות מגידולים חקלאיים (כמו תירס או קנה סוכר) וליצור אתנול תעשייתי. האתנול משמש כתוסף דלק אקולוגי למכוניות, המפחית את הזיהום ואת התלות בנפט.



איור 22: הדמייה של ביו דלק

4.3.2 ניצול התסיסה הלקטית (באמצעות חיידקים):

חיידקי חומצת חלב מפרקים סוכרים ללא חמצן ומייצרים חומצה לקטית. החומצה מורידה את רמת ה-pH בתמיסה בה גדלים החיידקים והופכת אותה לחומצית. תכונה זו מנוצלת להכנת מזון, שינוי מרקמו ושימורו:

- **תעשיית החלב:** להכנת יוגורט או גבינה, מוסיפים לחלב תרביות של חיידקי חומצת חלב. החיידקים ניזונים מסוכר החלב (לקטוז) ומפרישים חומצה לקטית. הסביבה החומצית פוגעת במבנה המרחבי (דנטורציה) של חלק מחלבוני החלב הנקראים קזאינים וגורמת להם לשקוע ולהיקרש. כך החלב הופך מנוזל למרקם סמיך (יוגורט) או מוצק (גבינה), ומקבל טעם חמצמץ. הסביבה החומצית גם מונעת מחיידקים מקלקלי-מזון להתפתח, וכך מאריכה את חיי המדף של המוצר.



איור 23: מוצרי חלב והחמצת ירקות

- **החמצת ירקות טבעית:** במלפפונים חמוצים במלח או בכרוב כבוש, משרים את הירקות במים ומלח בכלי אטום (סביבה אנאירובית מלוחה). תנאים אלו מעודדים שגשוג של חיידקי חומצת חלב טבעיים שעל קליפת הירק (ומונעים גדילה של חיידקי ריקבון שאינם עמידים למלח). חיידקים אלו מבצעים תסיסה לקטית, מפרישים חומצה – והיא זו שכובשת את הירק, מעניקה לו את טעמו ומשמרת אותו חודשים ארוכים.



איור 24: שימושים ביוטכנולוגיים בתהליכי נשימה של מיקרואורגניזמים שונים

4.4 מהמדע לכיתה - ניסויי חקר בכיתה וקריאת מדעית

פרק 5: מבנה הגנום וה-DNA

בכל תא חי, החל מהחיידק הפשוט ביותר ועד לתאי הגוף שלנו, טמון "ספר הוראות" מורכב ומופלא. ספר זה מכיל את כל המידע התורשתי הדרוש לבניית התא, לתפקודו ולהתרבותו. המידע הזה אגור בתוך מולקולה מרתקת הנקראת DNA. ראשי התיבות DNA מייצגים את שם המולקולה באנגלית **Deoxyribonucleic Acid**, ובעברית **חומצה דאוקסיריבונוקלאית** - זאת אומרת **חומצת גרעין המכילה דאוקסיריבוז**. בפרק זה נכיר לעומק את מבנה ה-DNA נבין כיצד הוא משתכפל, ונלמד על ההבדלים בארגון החומר התורשתי ומבנה הגנים בין סוגים שונים של תאים.

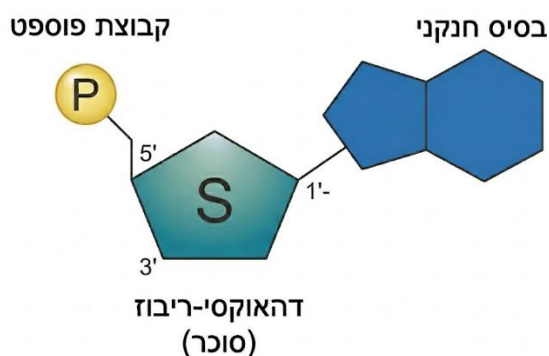
5.1 מבנה ה-DNA

ה-DNA הוא פולימר ביולוגי - מולקולת ענק הבנויה כשרשרת של יחידות מבנה חוזרות (מונומרים) הקשורות זו לזו. מולקולה זו נושאת את המידע התורשתי של התא. המבנה המרחבי והכימי הייחודי שלו מאפשר לו לאגור כמויות אדירות של מידע ולהעתיק את עצמו בדיוק רב לקראת חלוקת התא.

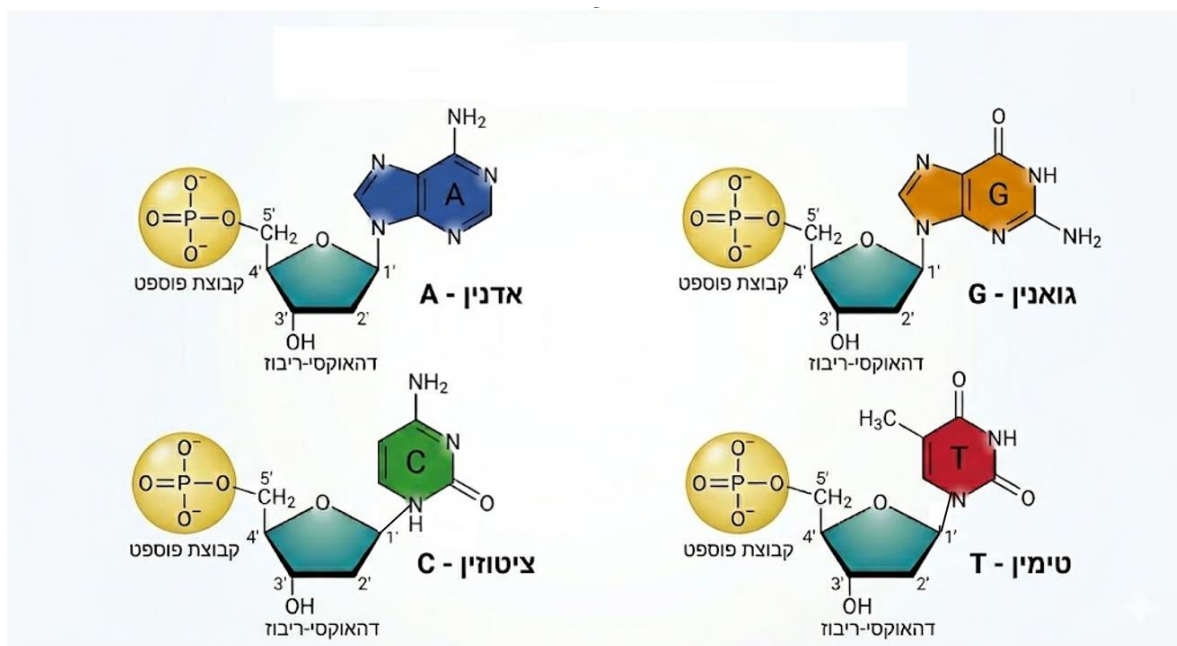
5.1.1 מבנה נוקלאוטיד ומבנה הסליל הכפול

מולקולת ה-DNA בנויה מיחידות בניין בסיסיות הנקראות נוקלאוטידים (או נוקלאוטיד חד-זרחה - dNMP), כל נוקלאוטיד מורכב משלושה רכיבים כימיים המחוברים זה לזה:

1. **סוכר (דאוקסי-ריבוז):** זהו סוכר בעל טבעת של חמישה אטומי פחמן, המסומנים במספרים 1' עד 5'.
2. **קבוצת זרחה (פוספט):** מחוברת לאטום הפחמן בעמדה 5' של הסוכר.
3. **בסיס חנקני:** מחובר לאטום הפחמן בעמדה 1' של הסוכר. קיימים ארבעה סוגים של בסיסים חנקניים ב-DNA: אדנין (Adenine), גואנין (Guanine), ציטוזין (Cytosine) ותימין (Thymine).



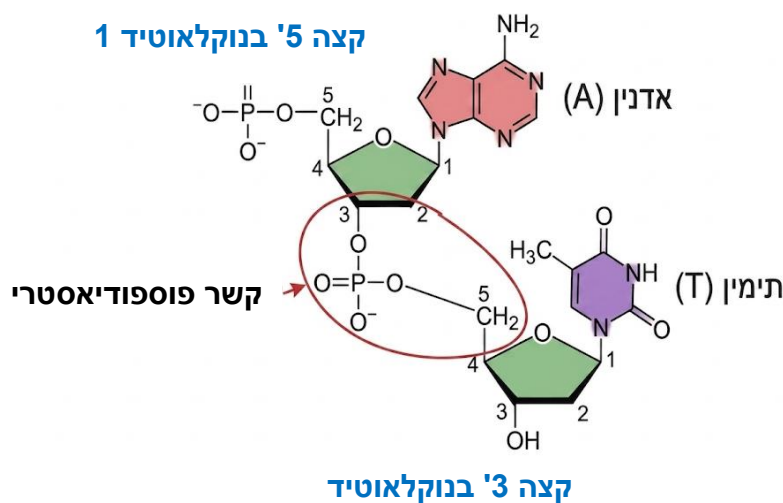
איור 25: מבנה בסיסי של נוקלאוטיד במולקולת ה-DNA



איור 26: מבנה של ארבעת הנוקלאוטידים במולקולת ה-DNA

חיבור הנוקלאוטידים ליצירת גדיל DNA בעזרת הקשר הפוספודיאסטרי

מולקולת ה-DNA בנויה משתי שרשרות ארוכות של נוקלאוטידים שכל אחת מהן נקראת **גדיל**. הנוקלאוטידים נקשרים זה לזה בקשר כימי חזק הנקרא **קשר פוספודיאסטרי**. קשר זה נוצר בין קבוצת הזרחה הקשורה לפחמן 5' בסוכר דהאוקסי-ריבוז של נוקלאוטיד אחד, לבין קבוצת ההידרוקסיל (OH) הקשורה לפחמן 3' של הסוכר בנוקלאוטיד הסמוך לו. חיבור עוקב זה יוצר שרשרת בעלת כיווניות ברורה: בנוקלאוטיד הראשון בשרשרת קבוצת הזרחה הקשורה לפחמן מספר 5 אינה מחוברת ונתרת חופשית ולכן קצה זה נקרא **קצה 5'** (או 5 פריים) ובקצה השני של הגדיל בנוקלאוטיד האחרון נותר חופשי פחמן 3 שאינו מחובר לנוקלאוטיד הבא ולכן קצה זה נקרא **קצה 3'** (או 3 פריים). כפי שניתן לראות באיור הבא:

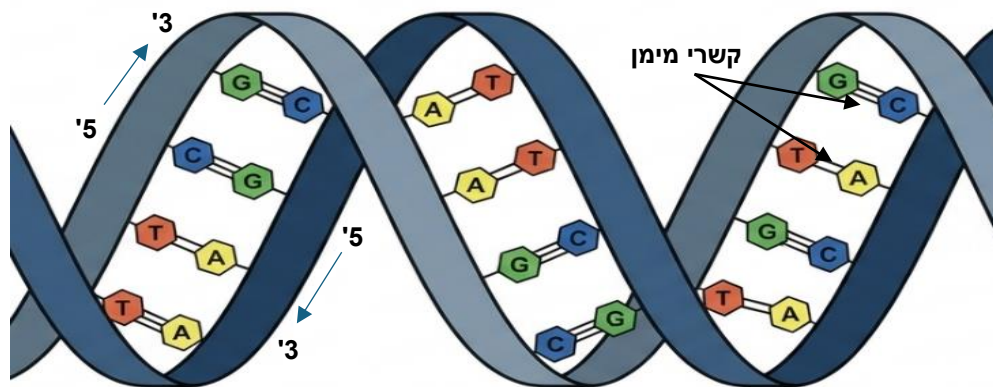


איור 27: הקשר הפוספודיאסטרי בין שני נוקלאוטידים

מבנה הסליל הכפול: מולקולת ה-DNA מורכבת כאמור משני גדילים. גדילים אלו קשורים אחד לשני ומלופפים זה סביב זה בצורת **סליל כפול** הנקרא באנגלית Double Helix.

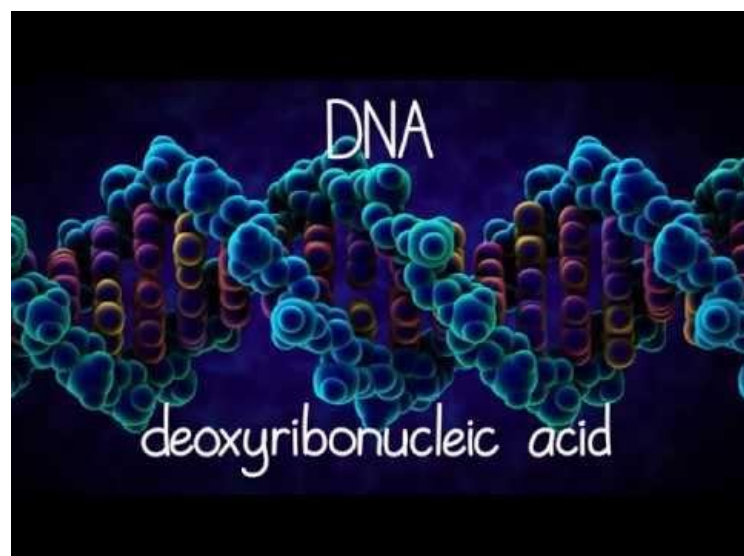
למבנה זה שני מאפיינים עיקריים:

- הגדילים מוחזקים יחד כסולם על ידי קשרים בין מולקולריים הנקראים **קשרי מימן**. קשרי המימן נוצרים בין הבסיסים החנקניים של שני הגדילים. החיבור אינו אקראי, אלא מציית לחוקיות קבועה: בסיס אדינין (A) יוצר שני קשרי מימן עם הבסיס תימין (T), ואילו הבסיס ציטוזין (C) יוצר שלושה קשרי מימן עם הבסיס גואנין (G).
- שני הגדילים מסודרים במקביל אך בכיוונים מנוגדים זה לזה; מול קצה ה'5' של גדיל אחד, ימצא תמיד קצה ה'3' של הגדיל המשלים.



איור 28: מבנה הסליל הכפול של ה-DNA

מומלץ לצפות בסרטון הבא (עד דקה 4:30) על מבנה ה-DNA:



[קישור לסרטון](#)

5.1.2 שכפול DNA במחזור התא

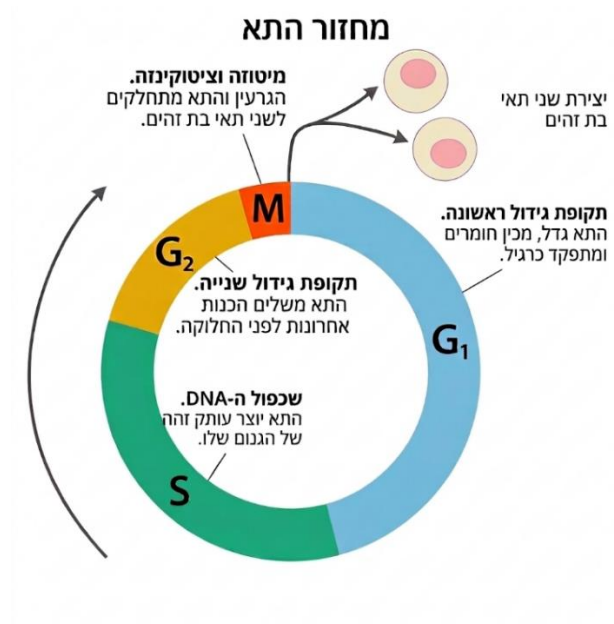
מחזור התא:

מחזור התא הוא סדרת אירועים קבועה ורציפה בחייו של תא, החל מרגע היווצרותו מחלוקת תא-אם, ועד שהוא עצמו מתחלק לשני תאי-בת חדשים. ניתן לחשוב על זה כמו על מעגל חיים של תא בודד.

המטרה העיקרית של מחזור התא היא להבטיח שכל תא חדש שנוצר יקבל העתק מדויק של החומר התורשתי (DNA) ומרכיבים תאיים חיוניים כדי לתפקד ולגדול.

מחזור התא בתאים אאוקריוטיים מחולק למספר שלבים עיקריים:

- **שלב G1 (Growth 1) - תקופת הגידול הראשונה:** התא שזה עתה נוצר גדל, מתפתח, מייצר חומרים (כמו חלבונים) ומבצע את התפקיד הרגיל שלו בגוף.
- **שלב S (Synthesis) - שכפול DNA:** זהו השלב שבו התא מכין עותק מדויק וזהה של כל החומר התורשתי (ה-DNA שלו). שלב זה קריטי כדי שכל אחד משני התאים החדשים שייווצרו יקבל סט שלם של מידע גנטי.
- **שלב G2 (Growth 2) - תקופת הגידול השנייה:** התא ממשיך לגדול ומשלים את כל ההכנות האחרונות לקראת החלוקה (למשל, ייצור חלבונים שחשובים ספציפית לתהליך החלוקה). בשלב זה התא מוודא כי הכפלת החומר התורשתי הצליחה.
- **שלב M (Mitosis) - חלוקת התא:** זהו שלב החלוקה עצמו הקצר מבין השלבים במחזור התא. התהליך מתחיל ב**מיטוזה**, שבמהלכה החומר התורשתי מחולק לשני מוקדים. בהמשך נבנה מחדש קרום הגרעין סביב הכרומוזומים בכל קוטב, וכך נוצרים שני גרעינים נפרדים. מיד לאחר מכן, שאר התא והציטופלזמה נחצים לשניים בתהליך ה**ציטוקינזה**. התוצאה הסופית היא יצירת שני תאי-בת חדשים, הזחים מבחינה גנטית זה לזה ולתא האם הראשוני.



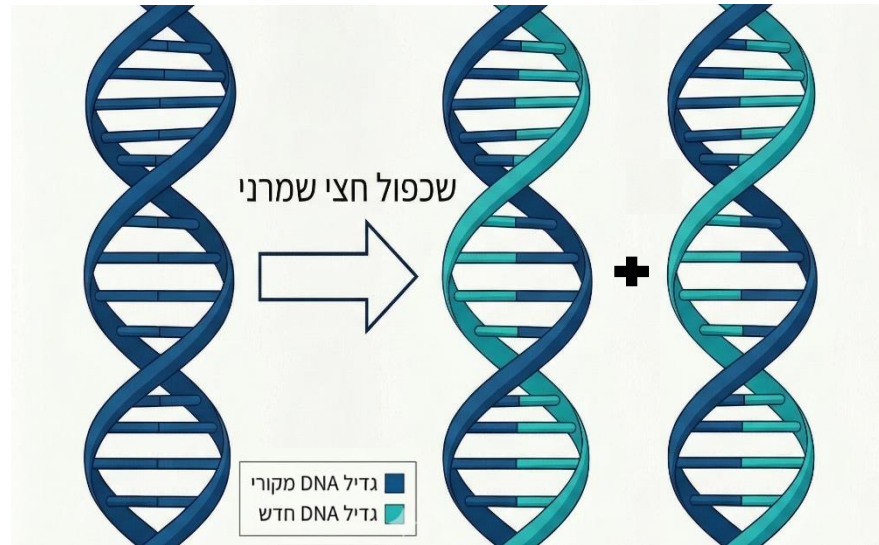
איור 29: תרשים מחזור התא בהתאם לאורכם היחסי של השלבים השונים לאורך חיי התא

בתאים פרוקריוטים מחזור התא דומה אך השלבים בו פחות ברורים ומאופיינים ולעיתים חופפים.

שכפול DNA בשלב S במחזור התא:

כדי שתא יוכל להתחלק ולייצר תאי בת בעלי מטען גנטי זהה לתא האם, עליו להעתיק את מולקולות ה-DNA שלו במלואן. תהליך זה נקרא **שכפול DNA** והוא מתרחש בשלב ה-S של מחזור התא.

תהליך השכפול החצי-שמרני: תהליך השכפול מבוסס על עקרון זיווג הבסיסים (A-T, C-G) הוא מכונה תהליך **חצי שמרני** משום שכל מולקולת DNA חדשה שנוצרת מורכבת מגדיל אחד "ישן" (מקור) ומגדיל אחד "חדש".



איור 30: שכפול חצי שמרני של ה-DNA

שלבי תהליך שכפול ה-DNA:

1. אנזים הנקרא **הליקאז** מפריד את שני גדילי ה-DNA המקוריים על ידי שבירת קשרי המימן שבין הבסיסים ויוצר מבנה הנקרא מזלג הכפלה. כעת כל גדיל משמש כתבנית ליצירת גדיל חדש המשלים לו.
2. בשלב השני נכנס לפעולה אנזים בשם **פרימאז**. אנזים זה יוצר מקטעים קצרים של נוקלאוטידים מסוג **RNA*** (Ribonucleic Acid – חומצת גרעין השונה מעט מ-DNA) המשלימים לרצף של הגדילים שהופרדו. מקטעים אלו נקראים תחלים או פריימרים (primers).
3. האנזים מרכזי הבונה את הגדילים המשלימים נקרא **DNA פולימראז**. אנזים זה בונה גדיל חדש מול כל גדיל מקורי, על ידי הוספת נוקלאוטידים חופשיים בהתאם לכלל ההשלמה של זיווג הבסיסים, נוקלאוטיד A מול נוקלאוטיד T ונוקלאוטיד C מול נוקלאוטיד G. אנזים זה לא יכול להקשר לגדילים שהופרדו ללא התחלים שנבנו על ידי האנזים פרימאז. לכן, לאחר בניית התחלים האנזים DNA פולימראז נקשר לתחלים וממשיך אותם בעזרת נוקלאוטידים של DNA.

4. האנזים DNA פולימראז פועל תמיד בכיוון אחד: מ-5' ל-3'. האנזים מחבר את קבוצת הפוספט שנמצאת על פחמן 5' של הנוקלאוטיד המוסף אל קבוצת ה-OH שעל הפחמן 3' בנוקלאוטיד האחרון בשרשרת (יצירת קשר פוספו-דיאסטרי, כפי שניתן לראות באיור 27).

כאן נוצר אתגר: שני גדילי ה-DNA המקוריים הם בעלי כיוונים הפוכים, אך ההליקאז פותח את ה-DNA רק בכיוון אחד. לפיכך פועל האנזים DNA פולימראז באופן שונה על כל גדיל. גדיל אחד נקרא הגדיל המוביל (Leading Strand) והוא נבנה בכיוון פתיחת המזלג. האנזים פועל עליו בצורה רציפה ללא הפסקה. הגדיל השני נקרא הגדיל המאחר (Lagging Strand), כיוון שכיוון בנייתו הפוך מכיוון פתיחת המזלג. לכן, האנזים DNA פולימראז חייב לחזור אחורה בכל פעם שההליקאז פותח מקטע חדש. לצורך פעילות האנזים DNA פולימראז, האנזים פרימאז מניח תחלים רבים במרווחים קטנים, והאנזים DNA פולימראז בונה ביניהם מקטעים קצרים הנקראים מקטעי אוקזאקי.

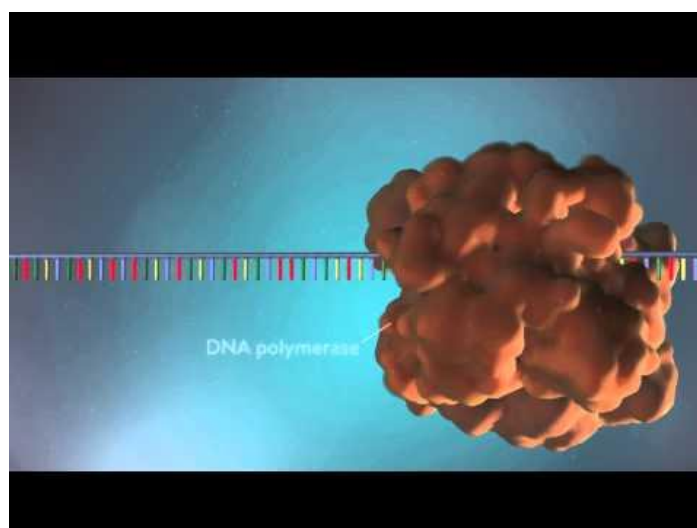
5. כעת יש להחליף את תחלי ה-RNA במקטעי ה-DNA. בתאים אאוקריוטיים אנזים מסוג אקסונוקלאז מסיר את התחלים והאנזים DNA פולימראז משלים את ה-DNA, ואילו בתאים פרוקריוטיים האנזים DNA פולימראז אחראי על שתי הפעולות יחד.

6. בשלב הסופי, האנזים **DNA ליגאז** מחבר את כל מקטעי ה-DNA שנוצרו על ידי האנזימים בשלבים הקודמים של התהליך. האנזים ליגאז יוצר קשרים פוספו-דיאסטריים בין קצה של מקטע אחד להתחלה של המקטע הבא, עד לקבלת גדיל אחד ארוך ורציף המחובר לגדיל התבנית בקשרי מימן.

7. בסיום התהליך מתקבלות שתי מולקולות DNA כפולות, זהות לחלוטין זו לזו ולמולקולת האם.

*על מולקולות RNA נלמד בהרחבה בפרק 6.

להבנה טובה יותר של שלבי תהליך שכפול ה-DNA מומלץ לצפות בסרטון הבא:



[קישור לסרטון](#)

5.2 מבנה הגנום בתא פרוקריוטי ובתא אאוקריוטי

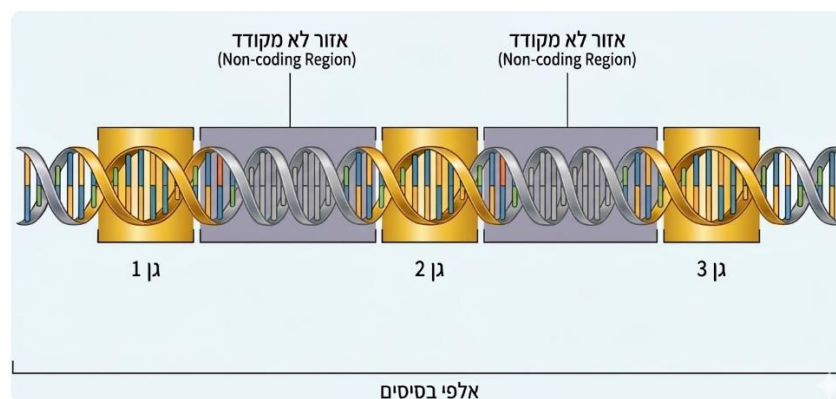
כלל החומר התורשתי המצוי בתא נקרא **גנום**. למרות שה-DNA עצמו זהה מבחינה כימית בכל היצורים החיים (אותם נוקלאוטידים ואותו סליל כפול), אופן הארגון של הגנום והמבנה הפנימי של הגנים שונים מאוד בין תאים פרוקריוטים לבין תאים אאוקריוטים.

5.2.1 מבנה DNA וגנים בתאים פרוקריוטים

תאים חיידקים פרוקריוטים הם תאים פשוטים וקדומים יותר מבחינה אבולוציונית. תאים אלו כאמור חסרי אברונים מוקפים בקרום, ולכן אין להם גרעין תא. בתאים אלו ה-DNA נמצא בשתי צורות בציטופלזמה של התא:

- **כרומוזום מעגלי:** הגנום העיקרי של החיידק ארוז בדרך כלל במולקולת DNA אחת, ארוכה ומעגלית (סגורה כטבעת).
- **פלסמיד:** חיידקים רבים מכילים בנוסף לכרומוזום גם מולקולות DNA קטנות ומעגליות הנקראות פלסמידים. הפלסמידים נושאים מספר קטן של גנים (כגון עמידות לאנטיביוטיקה) ומסוגלים להשתכפל באופן עצמאי.

מולקולת ה-DNA היא שרשרת ארוכה מאוד של נוקלאוטידים המאורגנים ברצפים שהם יחידות מידע, המהווים מקטעים תפקודיים. **הגן** הוא קטע ספציפי בתוך רצף ה-DNA כמתכון בודד, המכיל את הקוד הדרוש ליצירת חלבון מסוים או לביצוע תפקיד מוגדר בתא. בעוד שה-DNA הוא המכלול השלם של המידע התורשתי, הגנים הם היחידות המעשיות שמתורגמות בסופו של דבר לתכונות ולפעולות של התא. יש לציין כי ב-DNA של יצורים פרוקריוטים מרבית ה-DNA מקודד לחלבון, בעוד שביצורים אאוקריוטים, כמו הגנום האנושי, מרבית ה-DNA אינו מקודד לחלבון.

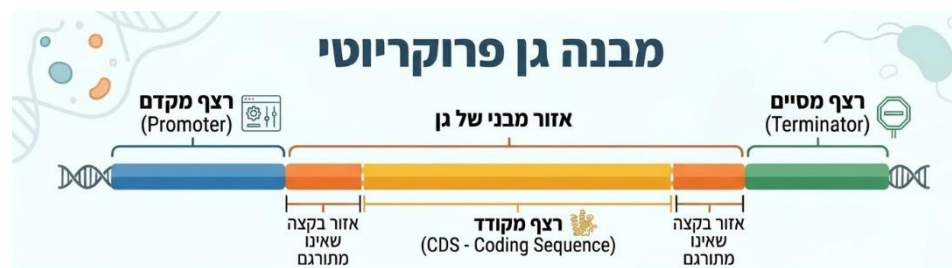


איור 31: דוגמה לחלוקת רצף ה-DNA לאזורים מקודדים ולא מקודדים

מבנה הגן הפרוקריוטי: מבנה הגנים הנמצאים בחיידקים הוא רציף ויחסית פשוט. גן פרוקריוטי טיפוסי מורכב ממספר רצפי DNA עוקבים:

1. **רצף מקדם (Promoter):** אזור בקרה הנמצא בתחילת הגן ואינו מכיל רצף מקודד.

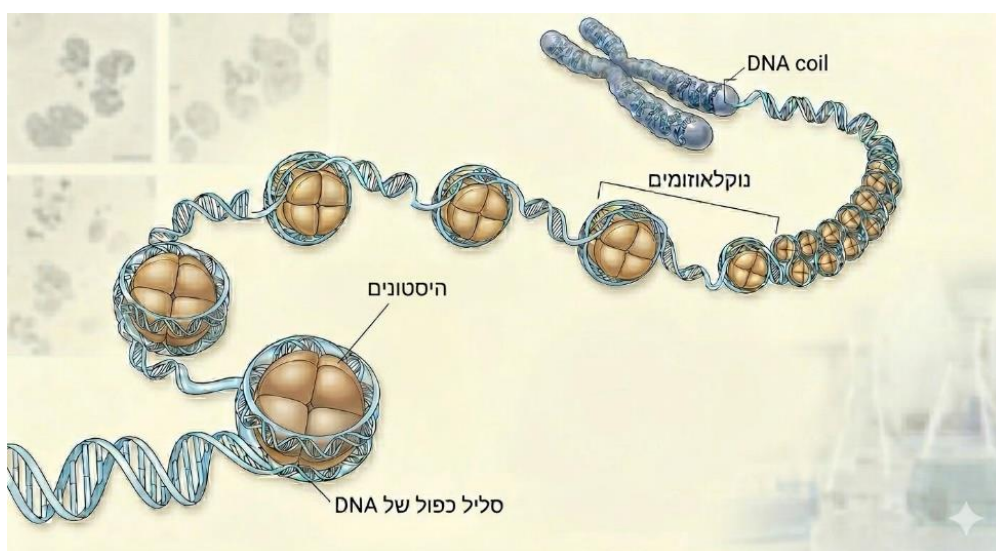
2. **אזור מבני של גן:** זהו האזור המרכזי המכיל את המידע ליצור החלבון. הוא כולל אזורים קטנים בקצותיו שאינם מתורגמים ובמרכזו רצף אחד הנקרא **אזור מקודד - CDS** (Coding Sequence). הרצף המקודד מכיל את המידע ברצף אחד שלם שבו הוראות לבניית חלבון.
3. **רצף מסיים:** אזור בקרה בסוף הגן המסמן את סיומו ואינו מכיל רצף מקודד.



איור 32: מבנה גן פרוקריוטי

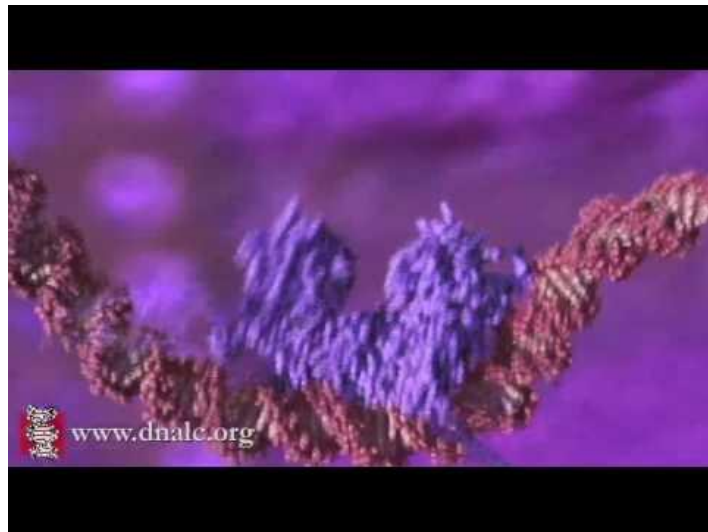
5.2.2 מבנה DNA וגנים בתאים אוקריוטים

תאים אוקריוטיים (כמו תאי צמחים, בעלי חיים ובני אדם) מכילים גרעין ברור העטוף בקרום כפול, ובו הגנום מאורגן בצורה מורכבת הרבה יותר מאשר בתאים פרוקריוטיים. ה-DNA בגרעין מחולק למספר מולקולות ארוכות וישירות (בניגוד ל-DNA מעגלי בחיידקים) הנקראות **כרומוזומים**. לאורך כל חיי התא, הכרומוזומים נמצאים בתוך הגרעין כשהם תמיד מלופפים באורח מאורגן סביב חלבונים מיוחדים הנקראים **היסטונים**, למבנים הנקראים **נוקלאוזומים**. ההבדל בין השלבים השונים בחיי התא מתבטא ברמת הליפוף והארגון של הכרומוזומים: במשך רוב חיי התא, הכרומוזומים ארוזים סביב ההיסטונים בצורה משוחררת יחסית, כדי לאפשר למערכות התא לגשת למידע הגנטי ולקרוא אותו. אך לקראת חלוקת התא, הכרומוזומים נארזים ונדחסים למבנים מקופלים וצפופים יותר, המאפשרים לארוז אותם ביעילות בתוך הגרעין הזעיר כהכנה לחלוקה, כפי שניתן לראות באיור הבא.



איור 33: אריזת DNA בצורה דחוסה בכרומוזום בעזרת היסטונים

בסרטון הבא ניתן לראות הדמייה של דחיסת ה-DNA למבנה של כרומוזום:



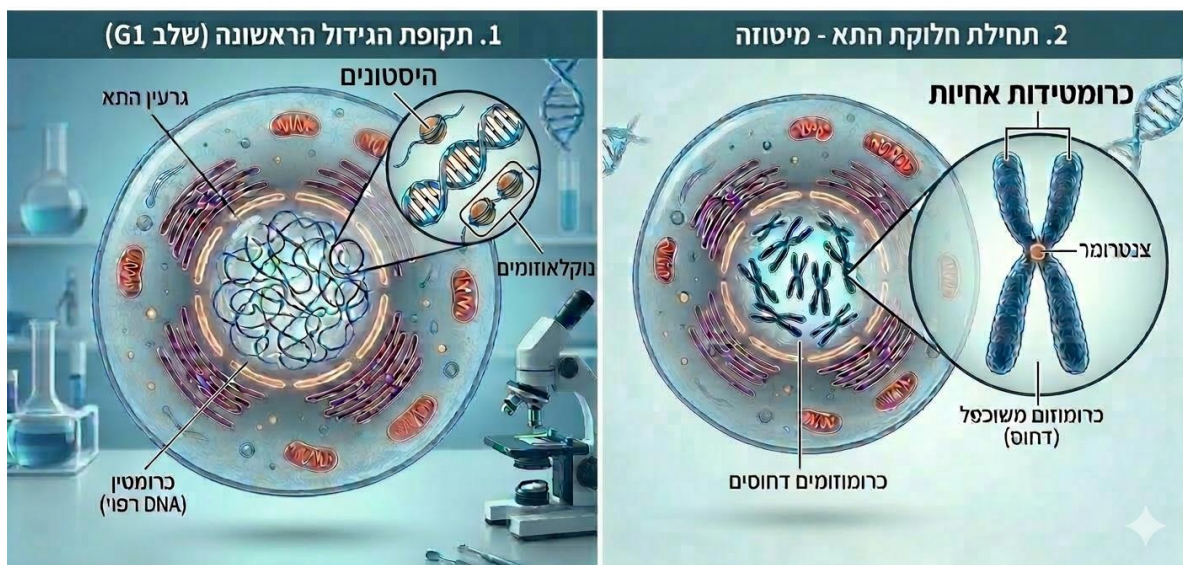
קישור לסרטון

מבנה הכרומוזומים אינו נשאר קבוע לאורך מחזור חיי התא, והוא משתנה באופן דרמטי בהתאם לשלב שבו התא נמצא - בין תקופת הגידול והפעילות השגרתית, לבין תחילת תהליך החלוקה.

כפי שניתן לראות בחלק 1 של התמונה, בשלב של תקופת הגידול הראשונה של מחזור התא (G1) מולקולות ה-DNA בתוך גרעין התא נמצאות במצב רפוי ופרוס הנקרא כרומטין. מולקולות ה-DNA אינן מפוזרות בגרעין באופן אקראי, אלא מלופפות סביב חלבונים מיוחדים הנקראים היסטונים. מבנה כזה, הכולל את ההיסטונים ואת מולקולות ה-DNA המלופפות סביבם, נקרא נוקלאוזום. רצף של נוקלאוזומים יוצר יחד את סיב הכרומטין. צורה רפויה זו מאפשרת לתא לגשת למידע הגנטי, לקרוא אותו ולתפקד באופן תקין.

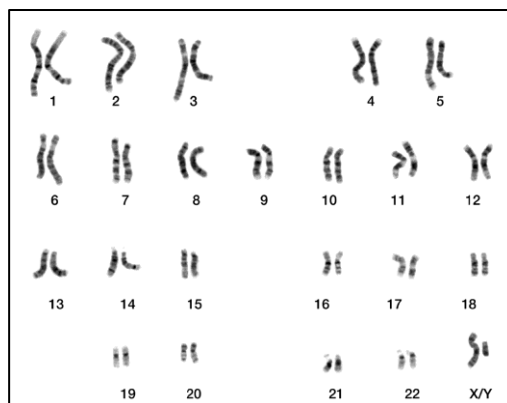
לעומת זאת, בשלב של תחילת חלוקת התא (מיטוזה), לאחר שכפול ה-DNA ולקראת חלוקת התא לשני תאי בת, החומר התורשתי עובר תהליך של דחיסה מסיבית. סיב הכרומטין מסתלסל, מתקפל על עצמו שוב ושוב, ונארז בצפיפות רבה. כפי שניתן לראות בהגדלה (בחלק 2 של התמונה), המבנה הדחוס שנוצר מציג שני כרומוזומים משוכפלים וזהים - המכונים כרומטידות אחיות, המחוברים יחד בנקודה מרכזית הנקראת צנטרומר. דחיסה וחיבור אלו חיוניים כדי למנוע את הסתבכות או קריעת ה-DNA ולהבטיח חלוקה מסודרת ומדויקת של המידע הגנטי לתאים החדשים.

מבנה הכרומוזומים בשלבי חיים שונים של התא



איור 34: מבנה הכרומוזום בשלבי חיים שונים של התא

קרייוטיפ האדם: לכל מין בטבע יש מספר קבוע של כרומוזומים המאפיין אותו, כלומר, הגנום של אותו המין מחולק תמיד לאותו מספר של מולקולות DNA. ארגון תמונת הכרומוזומים של התא נקרא **קרייוטיפ**. בתא גוף תקין של אדם ישנם **46 כרומוזומים**, המסודרים ב-23 זוגות (כרומוזומים הומולוגיים - אחד מהאב ואחד מהאם). 22 זוגות הם כרומוזומי גוף (אוטוזומים) והזוג ה-23 הוא זוג כרומוזומי המין XX בנקבה ו-XY בזכר.



איור 35: קרייוטיפ אדם (זכר) הכולל 46 כרומוזומים כולל כרומוזום X וכרומוזום Y (**מקור האיור**)

בנוסף לגרעין, קיימת כמות קטנה של DNA מעגלי המזכיר DNA חידקי בתוך המיטוכונדריה, DNA זה נקרא **DNA מיטוכונדריאלי**. ה-DNA המיטוכונדריאלי מורש בבני אדם אך ורק מהאם דרך המיטוכונדריה בביצית.

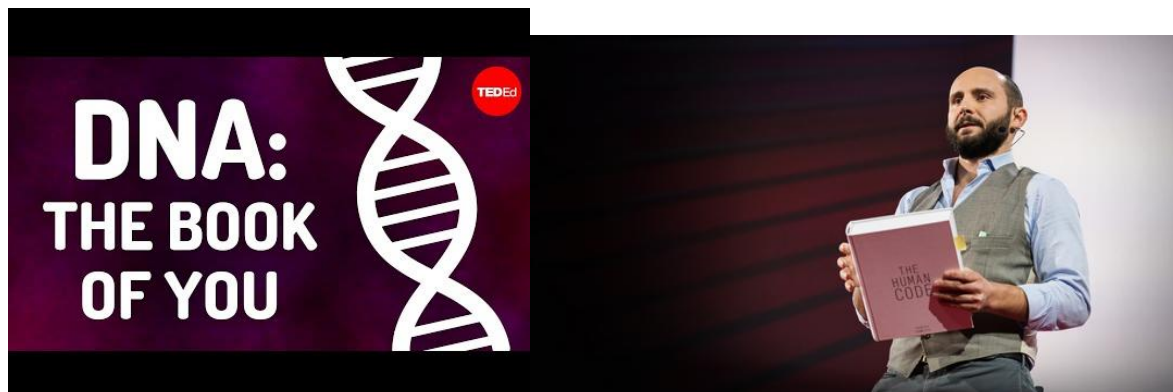
בדומה לתאים פרוקריוטיים הגן בתאים אוקריוטיים מחולק לשלושה רצפים וכולל אזור מקדם, אזור מבני ואזור מסיים. אך בשונה מתאים פרוקריוטיים, הרצף המקודד בגן האוקריוטי לרוב אינו רציף, אלא מקוטע. האזור המבני בגן אוקריוטי מורכב משני סוגי מקטעי DNA:

- **אקסונים (Exons - E):** מקטעי ה-DNA שיבואו לידי ביטוי בתהליך והם כוללים גם את הרצף המקודד לחלבון של הגן.
- **אינטרונים (Introns - I):** מקטעי ביניים של DNA שאינם מקודדים. האינטרונים קוטעים ומפרידים בין האקסונים השונים. כפי שניתן לראות באיור 36 לדוגמה, אינטרון 1 מפריד בין אקסון 1 לאקסון 2. מבנה מקוטע זה מצריך מהתא האוקריוטי לבצע תהליכי עיבוד ועריכה מורכבים של מולקולות המבוטאות מגנים אלו (כמו חיתוך של האינטרונים), לפני שהמידע יוכל לשמש את התא. תהליכים אלה יוסברו בהרחבה בפרק הבא.



איור 36: מבנה גן אוקריוטי

לצורך העמקה מומלץ לצפות בסרטון ובהרצאה העוסקים במידע האצור במולקולת ה-DNA:



[קישור לסרטון](#)

[קישור להרצאה](#)

5.3 מהמדע לכיתה - ניסוי הפקת DNA מתותים, פתרון בעיות בקריאה מדעית

פרק 6: תהליכי ביטוי גנים והנדסה גנטית

בפרקים הקודמים למדנו על מבנה ה-DNA ועל האופן שבו המידע התורשתי אגור ברצף הנוקלאוטידים שבמולקולה זו. עם זאת, ה-DNA עצמו אינו מבצע את הפעולות הכימיות בתא, אלא משמש כמאגר מידע. כדי שהתא יוכל לבנות מולקולות ולבצע תהליכים מטבוליים, המידע התורשתי חייב להיות מתורגם למולקולות תפקודיות, שהן בעיקר **חלבונים**. המידע הזה מקודד ב**גנים** - מקטעים ספציפיים לאורך מולקולת ה-DNA שכל אחד מהם מכיל את ההוראות המדויקות לבניית חלבון מסוים. התהליך שבו המידע מועתק מן הגן ומתורגם ליצירת חלבון נקרא **ביטוי גנים**.

בפרק זה נעקוב אחר מסלול ביטוי הגנים – החל מהגן ב-DNA, דרך מולקולות ה-RNA, ועד ליצירת החלבון הפעיל, ונבין כיצד ידע זה מהווה את הבסיס להנדסה הגנטית. תהליך ביטוי הגנים נקרא גם הדוגמה המרכזית בביולוגיה והוא כולל מספר שלבים עיקריים כפי שניתן לראות בתמונה הבאה:



איור 37: הדוגמה המרכזית בביולוגיה: מ-DNA לחלבון

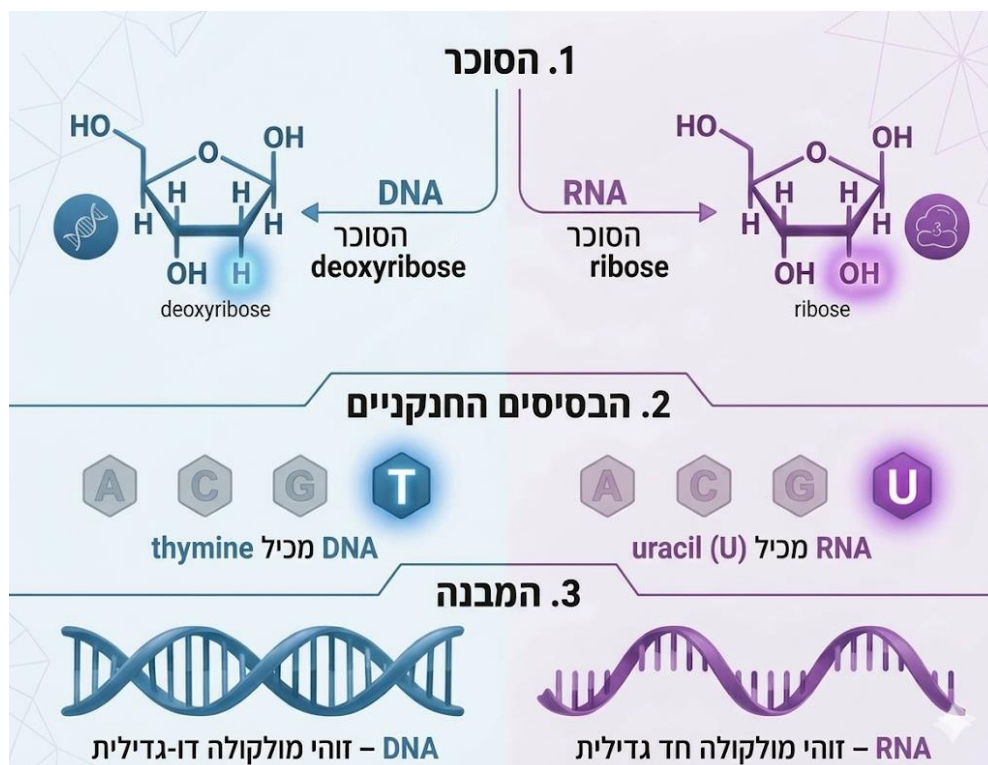
6.1 ביטוי גנים והדוגמה המרכזית

גן הוא מקטע מוגדר של DNA המכיל את ההוראות ליצירת תוצר מסוים (לרוב חלבון). כדי שחלבון ייוצר על בסיס הקוד המצוי בגן מתבצעת שרשרת של תהליכים הכוללת העתקת הגן למולקולה הנקראת RNA בתהליך התעתוק (או שעתוק) ולאחר מכן יצירת החלבון על פי רצף הקוד בתהליך הנקרא תרגום.

חומצת גרעין מסוג DNA לעומת חומצת גרעין מסוג RNA

בנוסף לחומצת גרעין מסוג DNA קיימות בתאים חומצת גרעין מסוג נוסף הנקראת RNA (Ribonucleic Acid). קיימים מספר סוגים של חומצות גרעין מסוג RNA המשתתפות בשלבים השונים של ביטוי הגנים. קיימים מספר הבדלים עיקריים בין מולקולות ה-DNA וה-RNA:

- הסוכר במולקולת DNA נקרא דהאוקס-ריבוז ואילו הסוכר במולקולת ה-RNA נקרא ריבוז.
- במולקולת ה-DNA יש בסיס חנקני T-טימין ואילו במולקולות ה-RNA בסיס חנקני זה מוחלף בבסיס חנקני בשם U-אורציל.
- מולקולות DNA הינן מולקולות לרוב דו-גדיליות ואילו מולקולות ה-RNA הן חד גדיליות.



איור 38: ההבדלים בין חומצות גרעין מסוג RNA ו-DNA

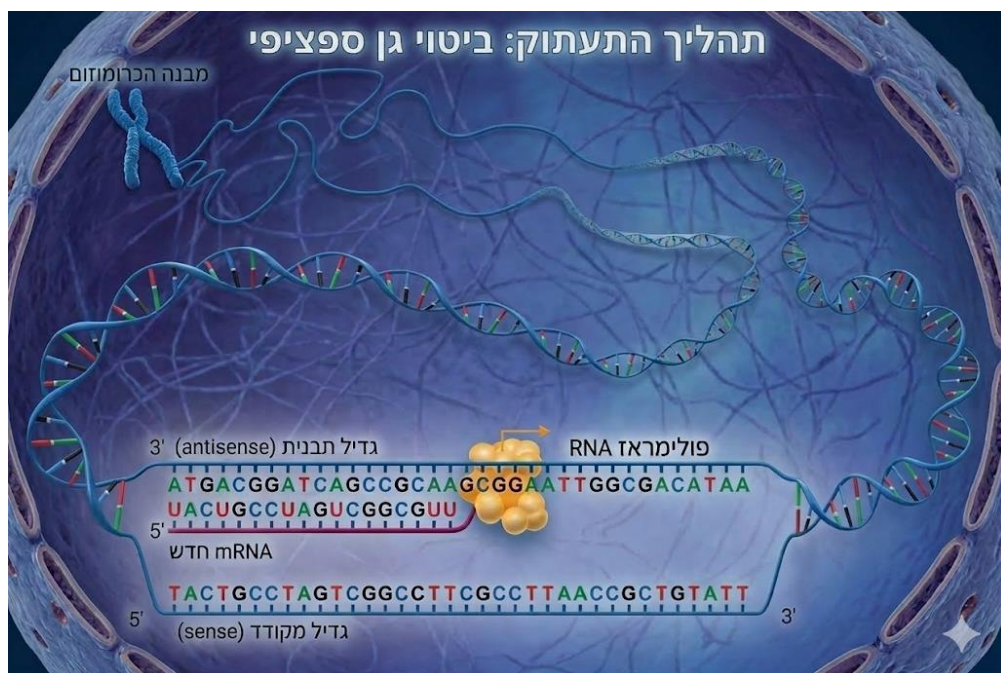
6.2 תעתוק ובקרה: העתקת המידע מ-DNA ל-RNA

השלב הראשון בביטוי גנים הוא **התעתוק** או שעתוק (Transcription). בתהליך זה, נוצרת מולקולת RNA שלח (mRNA / Messenger RNA) מסונתזת על ידי האנזים **RNA פולימראז**, תוך שימוש ב-DNA כתבנית.

גדיל מקודד מול גדיל תבנית:

מולקולת ה-DNA בנויה משני גדילים משלימים. הגדיל הנושא את רצף הבסיסים המכיל את הקוד המדויק לבניית החלבון נקרא **הגדיל המקודד (Sense)**. הגדיל השני, נקרא **הגדיל המשלים (Antisense)**.

בתהליך התעתוק, האנזים RNA פולימראז אינו משתמש בגדיל המקודד, אלא נצמד אל גדיל התבנית המשלים (Antisense) ובונה לאורכו מולקולת RNA משלימה (C מול G, U מול A). ההיגיון הביוכימי מאחורי מנגנון זה הוא שעקב עקרון זיווג הבסיסים, מולקולת ה-RNA המשלימה לגדיל התבנית תהיה בהכרח בעלת רצף זהה לזה של הגדיל המקודד (למעט החלפת התימין - T באורציל - U). כך מובטח שהמידע המקורי יועבר במדויק אל מולקולת ה-mRNA.



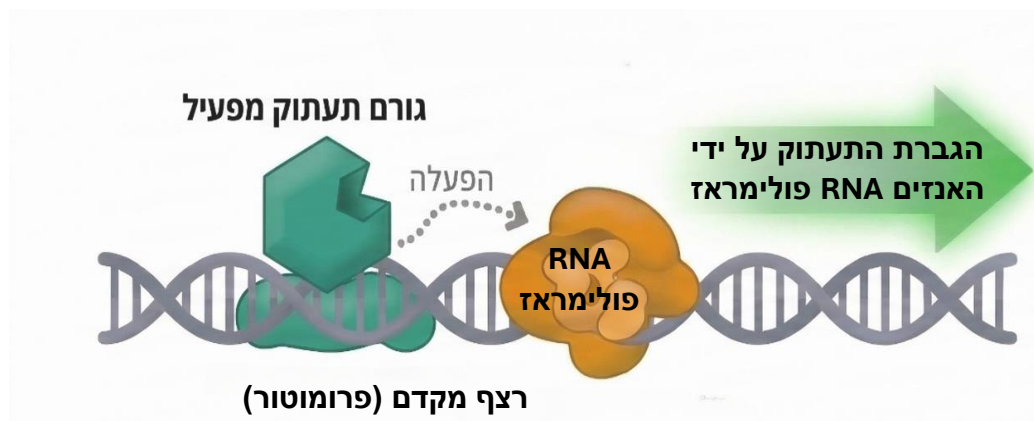
איור 39: תהליך התעתוק

קישור לסרטון בנושא תעתוק

בקרה על תהליך התעתוק:

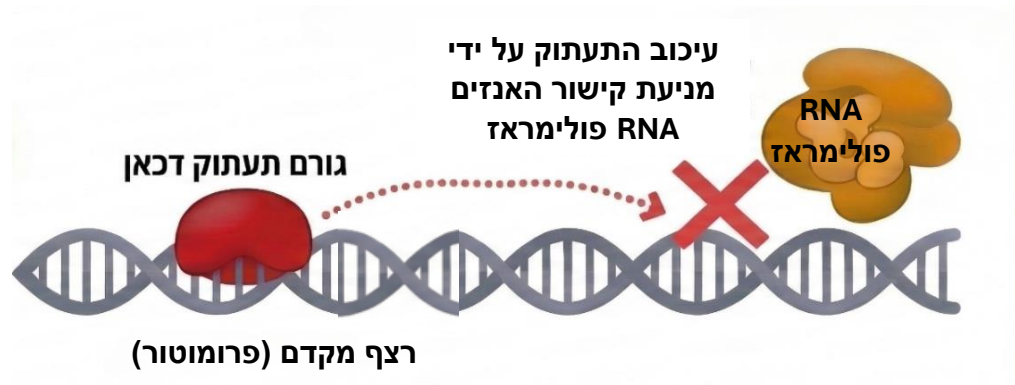
התא מווסת את ייצור החלבונים בהתאם לצרכיו באמצעות חלבונים הנקראים **גורמי תעתוק** או **פקטורי שעתוק**, הנקשרים ל-DNA באזור הרצף המקדם (הפרומוטור) ומסייעים או מונעים את פעולת האנזים RNA פולימראז המבצע את תהליך התעתוק:

בקרה חיובית: גורמי תעתוק מפעילים (אקטיבטורים) נקשרים לאזור המקדם ומגבירים את יכולתו של ה-RNA פולימראז להיקשר ל-DNA ולהתחיל בתעתוק.



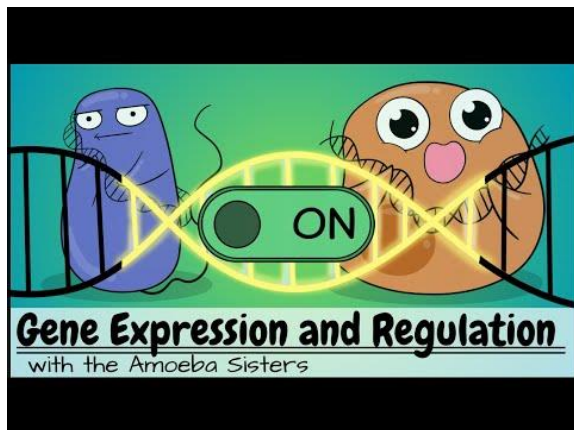
איור 40: בקרה חיובית על תהליך התעתוק

בקהר שלילית: גורמי תעתוק מסוג דכאנים (רפרסורים) נקשרים ל-DNA באופן שחוסם פיזית את הגישה או את התקדמותו של ה-RNA פולימראז, ובכך מעכבים את תעתוק הגן.



איור 41: בקהר שלילית על תהליך התעתוק

מומלץ לצפות בסרטון הבא המסביר את נושא ביטוי הגנים:



[קישור לסרטון](#)

6.3 עיבוד RNA בתאים אוקריוטיים ומיקומי התהליכים בתא

מולקולת ה-mRNA הנוצרת בתהליך התעתוק בגרעין התא נקראת **קדם-mRNA** או **pre-mRNA**. מולקולה זו עוברת שלושה תהליכי עיבוד ועריכה לפני יציאתה מהגרעין:

1. **הוספת כיפת (cap) בקצה 5':** הוספת נוקלאוטיד מסוג G אליו מחוברת קבוצת מתיל (CH_3) כך שהנוקלאוטיד ממוקם בכיוון נגדי ביחס לשאר הנוקלאוטידים בשרשרת. תוספת זו נועדה למנוע את פירוקה של המולקולה ולאפשר את יציאת המולקולה מהגרעין לציטופלזמה.
2. **זנב פולי-A (polyA) בקצה 3':** שרשרת ארוכה של נוקלאוטידים מסוג A (אדנין) המתווספת לקצה ה-3' של מולקולת ה-mRNA. הזנב מסייע למולקולה לצאת מהגרעין, ומשמש מעין "שעון עצר" שקובע כמה זמן היא תשרוד בציטופלזמה. עם יציאת ה-mRNA מהגרעין, אנזימים מתחילים לפרק ולקצר את הזנב בהדרגה. ככל שהזנב המקורי ארוך יותר, כך ייקח לתא יותר זמן לפרק אותו, ולכן

מולקולת ה-mRNA תשרוד ותתורגם לחלבון במשך זמן רב יותר, כך שיווצרו יותר חלבונים מאותו סוג. ברגע שהזנב מתקצר מתחת לסף מסוים - מולקולת ה-mRNA כולה מתפרקת.

3. **שחבור (Splicing):** קומפלקס אנזימטי (ספלייסוזום) מזהה וחותר את ה**אינטרונים** מתוך רצף ה-RNA, ומחבר יחד את ה**אקסונים** לרצף רציף. **שחבור חלופי** הוא תהליך שבו מקטעים אקסונים של אותו גן מחוברים יחד בצירופים שונים במטרה ליצור מספר מולקולות mRNA בוגר שונות, מה שמעניק לתא את היתרון האדיר לייצר מגוון עצום של חלבונים מאותו רצף DNA בדיוק, מבלי להגדיל את כמות הגנים בגנום.

רק לאחר יצירה ועיבוד ה-mRNA בגרעין, המולקולה מוגדרת כ-**mRNA בוגר** (mature-mRNA) יוצאת דרך קרום הגרעין אל הציטופלזמה לקראת שלב התרגום בריבוזומים הנמצאים שם או על קרום אברון הרשת האנדופזלמטית המחוספסת (ER).



איור 42: שחבור ועריכת mRNA בתאים אוקריוטים

מצורף סרטון העוסק בעריכת mRNA:



[קישור לסרטון](#)

את מבנה מולקולת ה-mRNA הבוגר, כפי שהוא מתקבל לאחר תהליך העריכה בתאים אאוקריוטיים או מיד לאחר השעתוק בתאים פרוקריוטיים, מקובל לחלק לשלושה חלקים עיקריים החשובים לתהליך התרגום בריבזום, כפי שניתן לראות באיור הבא. בהקשר זה, ראוי לציין כי תהליך התעתוק והתרגום כולו פשוט בהרבה בתאים פרוקריוטיים; בהיעדר קרום גרעין, שני התהליכים מתבצעים באותו מיקום פיזי בתא (לעיתים אף במקביל), ומולקולת ה-mRNA אינה עוברת שינויים או תהליכי שחבור.

אזור CDS (Coding sequence): זהו החלק המרכזי במולקולת ה-mRNA המכיל את ההוראות לבניית החלבון. הרצף בנוי מקודונים (קבוצות של שלושה נוקלאוטידים), כאשר כל קודון הוא קוד לחומצה אמינית אחת. הרצף מתחיל תמיד בקודון התחלה (AUG) המקודד לחומצה האמינית מתיונין המסמן היכן להתחיל בבניית החלבון. הרצף מסתיים בקודון סיום (STOP) אשר עוצר את תהליך יצירת החלבון.

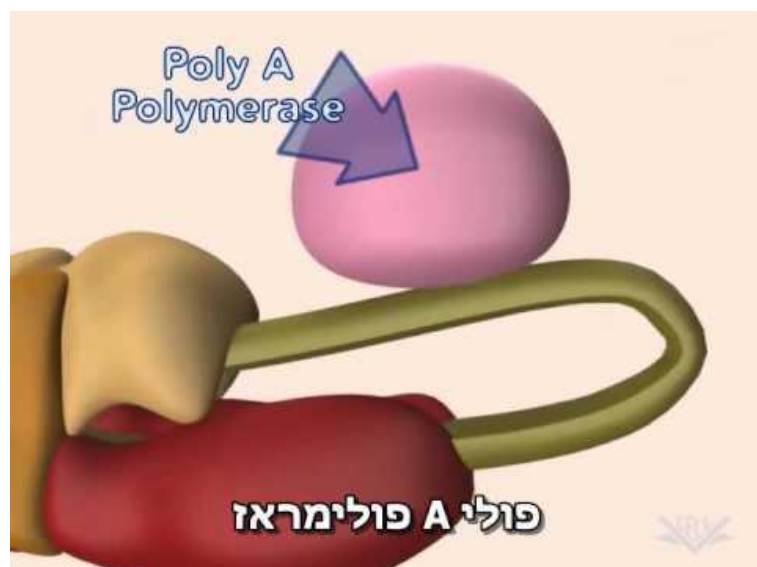
אזור 5' UTR (Untranslated Region) - אזור בקרת תרגום המכיל את אתר הקישור לריבזום. מבנהו קובע את יעילות וקצב תחילת התרגום, ובעקיפין משפיע על יציבות ה-mRNA שכן תרגום בקצב גבוה מגן על המולקולה מפני פירוק בציטופלזמה..

אזור 3' UTR (Untranslated Region) - אזור החיוני ליציבות מולקולת ה-mRNA ולבקרת סיום תהליך התרגום על ידי הריבזום.



איור 43: מבנה מולקולת mRNA בוגר

סרטון בנושא הוספת זנב פולי-A (polyA):



[קישור לסרטון](#)

6.4 הריבוזום, הקוד הגנטי ותהליך התרגום

השלב השני בביטוי גנים הוא **התרגום** (Translation) - יצירת חלבון על ידי חיבור שרשרת של חומצות אמינו, על פי הרצף המקודד (CDS) במולקולת ה-mRNA.

מבנה הריבוזומים ומיקומם בתאים:

התרגום מתבצע על גבי מבנים תאיים הנקראים **ריבוזומים**. כל ריבוזום בנוי משתי תת-יחידות (גדולה וקטנה), המורכבות ממולקולות של חלבוני מבנה ובקרה ומולקולות של RNA ריבוזומלי (rRNA) הבונות את הריבוזום עצמו ואינן מקודדות לחלבון.

- **בתאים אאוקריוטיים:** הריבוזומים נמצאים בציטופלזמה - חלקם חופשיים בנוזל התא וחלקם צמודים לקרום של הרשתית האנדופלזמטית (ה-ER המחוספס).
- **בתאים פרוקריוטיים:** מכיוון שאין להם גרעין, גם ה-DNA וגם הריבוזומים נמצאים יחד בציטופלזמה. לכן, ריבוזומים יכולים להתחיל לתרגם את ה-mRNA בעוד שה-RNA פולימראז עדיין ממשיך לתעתק אותו (צימוד תעתוק-תרגום).

הקוד הגנטי וטבלת הקודונים:

הריבוזום קורא את רצף הנוקלאוטידים ב-mRNA בקבוצות של שלושה, הנקראות **קודונים**. פענוח הקודונים מתבסס על **הקוד הגנטי** שהוא קוד אוניברסלי לכל עולם החי (תאים פרוקריוטיים ואאוקריוטיים). בטבע ישנן 20 חומצות אמינו שונות המרכיבות חלבונים. להלן טבלת הקוד הגנטי, המציגה את 64 הקודונים האפשריים ואת חומצות האמינו שהם מקודדים. שמות חומצות האמינו בטבלה רשומים כקיצור של 3 אותיות או כסמל של אות אחת המייצג אותן כמקובל בעולם המדע):

טבלה 4: טבלת הקוד הגנטי

		בסיס שני				
		U	C	A	G	
בסיס ראשון	U	UUU } Phe (F) UUC } UUA } Leu (L) UUG }	UCU } Ser (S) UCC } UCA } UCG }	UAU } Tyr (Y) UAC } UAA } STOP UAG } STOP	UGU } Cys (C) UGC } UGA } STOP UGG } Trp (W)	U C A G
	C	CUU } Leu (L) CUC } CUA } CUG }	CCU } Pro (P) CCC } CCA } CCG }	CAU } His (H) CAC } CAA } Gln (Q) CAG }	CGU } Arg (R) CGC } CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } Ile (I) AUC } AUA } AUG (M) (התחלה)	ACU } Thr (T) ACC } ACA } ACG }	AAU } Asn (N) AAC } AAA } Lys (K) AAG }	AGU } Ser (S) AGC } AGA } Arg (R) AGG }	U C A G
	G	GUU } Val (V) GUC } GUA } GUG }	GCU } Ala (A) GCC } GCA } GCG }	GAU } Asp (D) GAC } GAA } Glu (E) GAG }	GGU } Gly (G) GGC } GGA } GGG }	U C A G

כפי שניתן לראות בטבלה, בקוד הגנטי יש יותר מקודון אחד למספר חומצות אמינו. הקודון **AUG** משמש כקודון התחלה לתהליך התרגום והוא מקודד לחומצה אמינית מתיונין (Met / M). הקודונים UAA, UAG, UGA משמשים כקודוני פסק (Stop) של תהליך התרגום.

מסגרת קריאה (Reading Frame)

המידע הגנטי ב-DNA ולאחר מכן ב-mRNA מורכב מרצף ארוך ורציף של בסיסים (נוקלאוטידים), ללא רווחים או סימני פיסוק ביניהם. מנגנוני התא מפענחים את הרצף הזה בקבוצות של שלושה בסיסים. כל שלשה כזו נקראת קודון וכל קודון מקודד לחומצה אמינית אחת (שהיא אכן הבניין של החלבון) או מהווה פקודת עצירה.

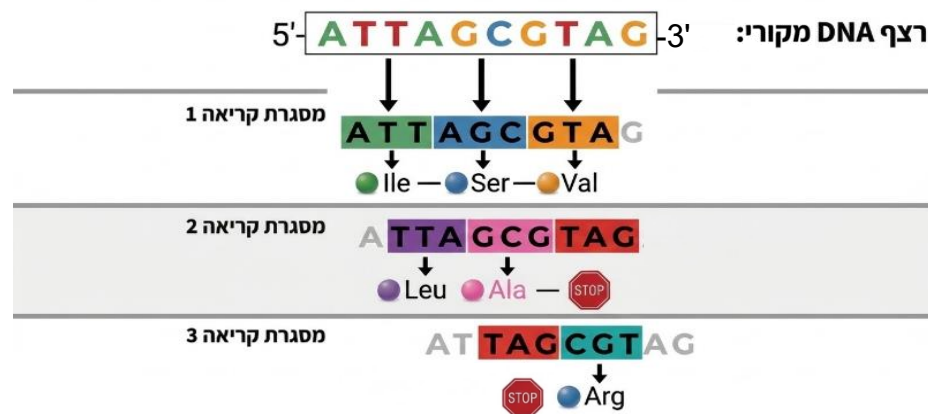
מסגרת קריאה היא למעשה האופן שבו אנו מחלקים את הרצף הרציף לאותן שלשות. מכיוון שכל קודון מורכב בדיוק משלושה בסיסים, לכל רצף נתון יש שלוש מסגרות קריאה אפשריות, התלויות אך ורק בנקודת ההתחלה: האם נתחיל לקרוא מהבסיס הראשון, השני, או השלישי ברצף.

בחירת נקודת ההתחלה היא קריטית. תזוזה של בסיס אחד בלבד ימינה תשנה לחלוטין את חלוקת השלשות לאורך כל הרצף, ולכן תוביל לקריאת קודונים שונים וליצירת שרשרת חומצות אמינו שונה לגמרי.

דוגמה לקריאת רצף DNA על פי שלוש מסגרות קריאה:

ניקח לדוגמה את הרצף הרציף הבא: **ATTAGCGTAG**

כך יראו שלוש מסגרות הקריאה האפשריות שלו, וכיצד כל אחת מהן מתורגמת לחומצות אמיניות שונות:

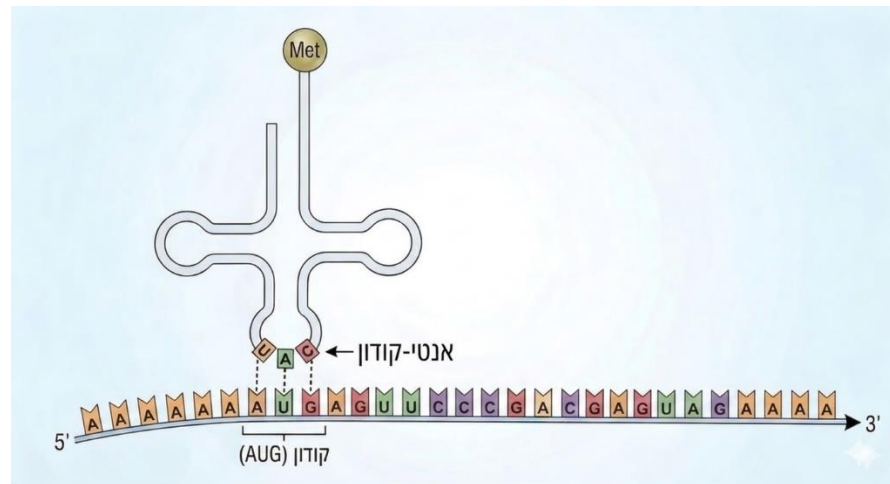


איור 44: שלוש מסגרות הקריאה של רצף DNA

המסקנה העולה מהדוגמה כי למרות שהרצף המקורי זהה לחלוטין, כל אחת משלוש מסגרות הקריאה מייצרת רצף שונה של קודונים, ולכן התוצר החלבוני שיתקבל יהיה שונה לחלוטין או שתהליך בניית החלבון (סינתזת החלבון) תיעצר מיד בגלל הפסק. קודון ההתחלה (AUG) הוא זה שמכתיב את תחילת מסגרת הקריאה הנכונה שעל פיה יבנה החלבון הפעיל והתקין.

מולקולת ה-tRNA ותהליך התרגום:

מולקולות ה-tRNA מתפקדות כשליחים המביאים את חומצות האמינו אל הריבוזום. כל מולקולת tRNA מותאמת לשאת חומצת אמינו ספציפית אחת בלבד. המבנה הייחודי של המולקולה (המזכיר עלה תלתן) מאפשר לה לשמש כגשר: בקצה אחד נמצא אתר קישור לחומצת האמינו, ובחלק התחתון של המולקולה נמצא ה-**אנטי-קודון** (Anticodon) - רצף של שלושה נוקלאוטידים המשלים במדויק לקודון שנמצא במולקולת ה-mRNA (כפי שניתן לראות באיור הבא). התאמה זו מבטיחה שכל חומצת אמינו תשתבץ בדיוק במקומה הנכון בשרשרת החלבון.



איור 45: מבנה ותפקוד מולקולת ה-tRNA

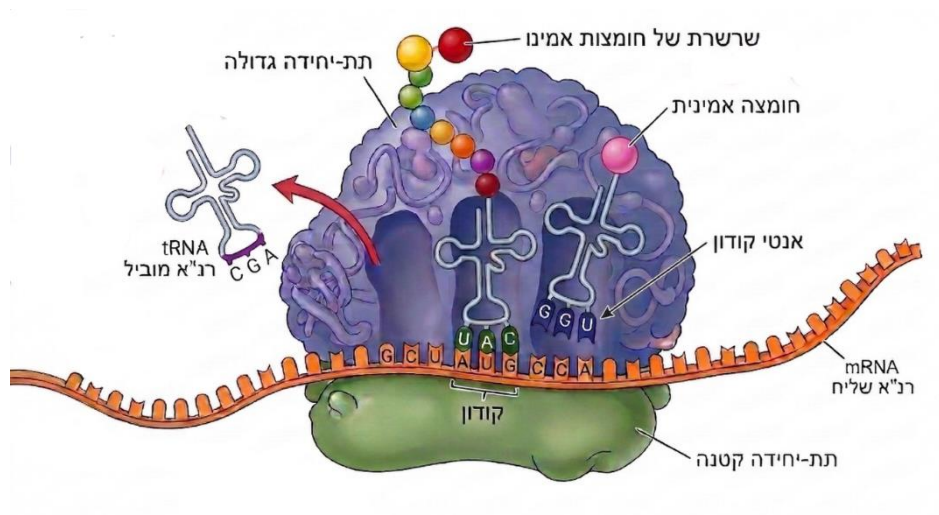
באיור 45 מופיע המבנה הדו-ממדי הקלאסי של מולקולת tRNA בצורת עלה תלתן. זוהי דוגמה למולקולת tRNA ספציפית, הנושאת את החומצה האמינית מתיונין (Met). חשוב להדגיש כי לחומצות אמינו אחרות ישנן מולקולות tRNA אחרות וספציפיות להן. עם חומצה אמינית זו מתחיל תמיד תהליך התרגום של כל החלבונים בריבוזום. בקצה העליון (קצה 3') של מולקולת ה-tRNA מחוברת החומצה האמינית מתיונין. למולקולה זו יש אנטי-קודון הכולל את שלושת הנוקלאוטידים UAC, המשלימים לקודון AUG הנמצא במולקולת ה-mRNA המקודד למתיונין.

תהליך התרגום:

תהליך תרגום החלבון מתבצע בעזרת מולקולות ה-mRNA וה-tRNA המגיעות אל הריבוזומים. במהלך תהליך התרגום, מולקולת ה-mRNA נקשרת לריבוזום, ומולקולות ה-tRNA מביאות אל הריבוזום חומצות אמינו בהתאם לרצף הקודונים המופיע ב-mRNA לתהליך שלושה שלבים עיקריים:

- א. **שלב האתחול:** זהו השלב שבו כל "כלי העבודה" מתאספים יחד כדי להתחיל במלאכה: תת-היחידה הקטנה של הריבוזום נצמדת לקצה ה-mRNA ומתחילה לנוע עליו עד שהיא מזהה את נקודת ההתחלה בקודון AUG. לאחר מכן מתרחשת הגעת מולקולת ה-tRNA הראשונה הנושאת את החומצה האמינית מתיונין הנצמדת לקודון ההתחלה באמצעות האנטי-קודון המשלים שלה. לאחר מכן מתרחשת השלמת המבנה של הריבוזום על ידי חיבור של תת-היחידה הגדולה של הריבוזום המצטרפת וסוגרת את המבנה שלו.

ב. **שלב ההתארכות:** זהו השלב שבו שרשרת החלבון נבנית ומתארכת. בתוך הריבוזום ישנם שלושה אזורים אליהם יכולות להיקשר מולקולות tRNA, ובכל רגע נתון נמצאות בו שתי מולקולות זו לצד זו. התהליך פועל בדומה ל"פס ייצור" זעיר: בתחילת התהליך, מולקולת ה-tRNA הראשונה ממוקמת באתר המרכזי בריבוזום. אל אתר הכניסה הפנוי שלצידה, נכנסת מולקולת tRNA חדשה המביאה איתה את חומצת האמינו הבאה, בהתאם לקודון. כעת נוצר קשר כימי בין חומצות האמינו והשרשרת החלבונית כולה מתנתקת ממולקולת ה-tRNA שבאתר המרכזי ומועברת בשלמותה אל חומצת האמינו החדשה שנמצאת באתר הכניסה. לאחר מכן מתרחשת תזוזה: הריבוזום מתקדם צעד אחד קדימה על פני ה-mRNA. בעקבות התזוזה, מולקולת ה-tRNA ה"ריקה" (שמסרה את השרשרת החלבונית) נדחקה אל אתר היציאה ומשתחררת מהריבוזום, בעוד ה-tRNA שנושאת כעת את השרשרת המוארכת מתקדמת בעצמה אל האתר המרכזי. כך מתפנה שוב אתר הכניסה לקליטת מולקולת tRNA חדשה, והתהליך חוזר חלילה.



איור 46: תרגום חלבון בריבוזום

ג. **שלב הסיום:** תהליך התרגום מגיע לסיומו כאשר אחד מקודוני הפסק נחשף באתר הקריאה של הריבוזום. לקודונים אלו אין מולקולות tRNA מתאימות. במקום מולקולת tRNA, חלבון מיוחד שנקרא **גורם שחרור** נקשר אל קודון הפסק. הקישור של גורם השחרור הוא זה שמוביל לשחרור השרשרת החלבונית החדשה לתוך התא. בעקבותיו, הריבוזום מתפרק לתת-יחידות שלו ומתנתק ממולקולת ה-mRNA.

מומלץ לצפות בסרטון הבא המסביר את שלבי תהליך התרגום:



קישור לסרטון

מוטציות והשלכותיהן:

מוטציה היא שינוי אקראי ברצף ה-DNA המרכיב את הגנום של יצור חי. שינוי זה, שיכול להתרחש בנקודה בודדת (מוטציה נקודתית) או להקיף מקטעים נרחבים של כרומוזומים, עלול להוביל לשינוי בתפקוד החלבונים. מאפיין מרכזי של מוטציות הוא שהן אקראיות לחלוטין ואינן מתרחשות לפי הזמנה או כמענה לצורך סביבתי ספציפי.

כאשר בוחנים את ההשפעה של מוטציות, נהוג לסווג אותן לשלושה סוגים: ניטרליות (שקטות), מזיקות ומועילות. למעשה, מרבית המוטציות הן **ניטרליות** ואינן משפיעות כלל על היצור החי, לעיתים קרובות מכיוון שהן מתרחשות באזורים ב-DNA שאינם מקודדים לחלבון או שיש שינוי בבסיס אחד שעדיין לפי הקוד הגנטי, מקודד לאותה החומצה האמינית. עם זאת, כאשר מוטציה פוגעת בתפקוד של חלבון חיוני, היא נחשבת ל**מזיקה** ועלולה לגרום למחלות או לפגוע בסיכויי ההישרדות של האורגניזם. לעומת זאת, לעיתים נוצרת באקראי מוטציה **מועילה**, המעניקה לאורגניזם יתרון הישרדותי או רבייתי בסביבתו. רק במקרה של מוטציה מועילה, תהליך הביררה הטבעית יברור לטובה את האורגניזם ויגדיל את שכיחות התכונה באוכלוסייה לאורך הדורות.

על אף שמרבית המוטציות מתרחשות באופן ספונטני עקב שגיאות טבעיות בתהליך הכפלת ה-DNA-קיימים גורמים סביבתיים, המכונים מוטגנים, אשר עלולים להגביר משמעותית את תדירות הופעתן. גורמים אלו כוללים חשיפה לקרינה מייננת (כגון קרני רנטגן וקרינת אולטרה-סגולה), חומרים כימיים (כמו חומרי הדברה, כימיקלים תעשייתיים או רכיבים בעשן סיגריות) שנקשרים ל-DNA ומשבשים את קריאתו, וכן גורמים ביולוגיים כדוגמת נגיפים מסוימים המסוגלים להחדיר את הגנום שלהם ל-DNA של המאכסן ולשבש רצפים קיימים.

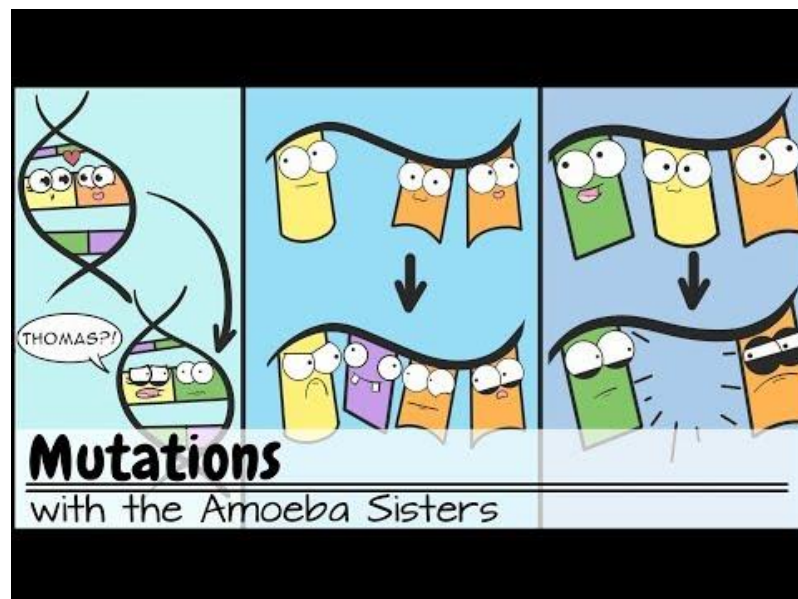
במידה ומוטציה מתרחשת ברצף נוקלאוטידים של גן מסוים, כל שינוי בנוקלאוטידים של הרצפים המקודדים או ברצפי הבקרה שלהם, עלול להוביל לשינוי בתוצר הסופי - החלבון ובתפקוד התא. ניתן להבין על פי טבלת הקוד הגנטי את ההשלכות של מוטציות מסוגים שונים:

א. **מוטציית החלפה של נוקלאוטידים:**

- **מוטציה שקטה:** החלפת נוקלאוטיד היוצרת קודון נרדף (למשל מ-GUU ל-GUC). שתיהן יקודדו לחומצה אמינית ואלין (Val), כך שהחלבון לא ישתנה כלל.
- **מוטציית החלפה:** החלפת נוקלאוטיד יוצרת קודון לחומצת אמינו שונה (למשל מ-GUU ל-GCU, כלומר הקוד לחומצה אמינית ואלין מוחלף בקוד לחומצה אמינית אלנין), מה שעלול לפגוע במבנה החלבון. במידה והחלפת החומצה אמינית מתרחשת באתר חשוב לפעילות החלבון, הפגיעה בפעילות החלבון תהיה גדולה ואף הרסנית.
- **מוטציית פסק:** החלפת נוקלאוטיד יוצרת קודון פסק מוקדם (למשל קודון UAC המקודד לחומצה אמינית טירוזין מוחלף לקודון UAA שהוא אחד מקודוני הפסק). כתוצאה מכך יפסק תרגום החלבון וייוצר חלבון קצר ויתכן שלא פעיל.

ב. **מוטציית הסטת מסגרת קריאה (Frameshift):** הרצף המקודד מחולק לרצף קודונים עם מסגרת קריאה מדויקת. החסרה או הוספה של נוקלאוטיד בודד או זוג נוקלאוטידים, מסיטה את כל מסגרת הקריאה מנקודה זו והלאה, מה שמשנה לחלוטין את מסגרת הקריאה ומשמעותם של כל הקודונים הבאים וגורם ליצירת רצף חומצות אמינו שגוי לחלוטין ולחלבון פגום.

מומלץ לצפות בסרטון הממחיש את סוגי המוטציות:



[קישור לסרטון](#)

6.5 מבנה ראשוני וקיפול חלבונים למבנה מרחבי

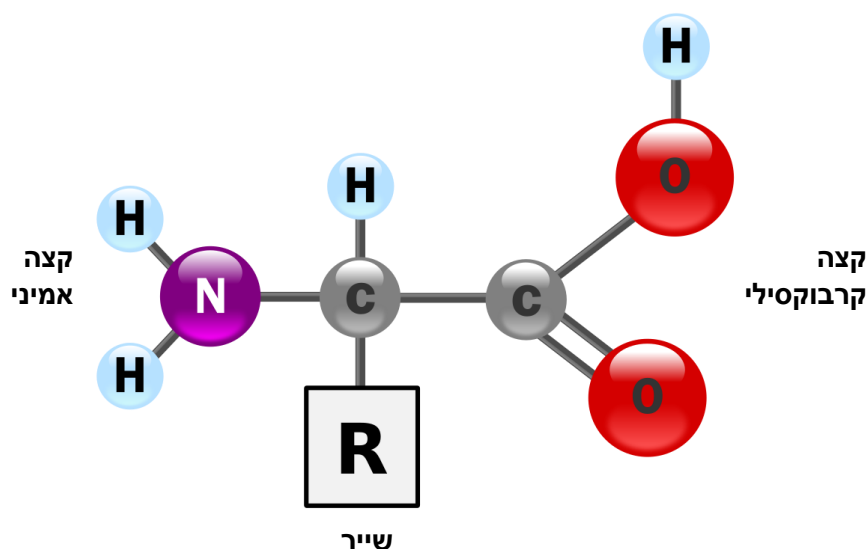
התוצר הישיר של תהליך התרגום הוא שרשרת קווית של חומצות אמינו, שאינה פעילה ביולוגית עד שתתקפל למבנה תלת-ממדי. תהליך קיפול החלבון למבנה מרחבי פעיל מתחלק לארבע רמות קיפול:

1. **מבנה ראשוני:** רצף חומצות האמינו כפי שנוצר בריבזום. חומצות האמינו מחוברות זו לזו באמצעות **קשרים פפטידיים** - קשרים קוולנטיים (כימיים) חזקים הנוצרים בין **הקבוצה האמינית (NH_2)** של חומצה אחת **לקבוצת הקרבוקסילית (COOH)** של החומצה השכנה לה.

חלבונים הינם מולקולות הבנויות משרשת של חומצות אמינו הקשורות זו לזו בקשר פפטידי. שרשרת חומצות האמינו היא המבנה הבסיסי של כל חלבון. בתאים חיים קיימות 20 חומצות אמינו שונות המורכבת כולן מקצה קרבוקסילי (COOH) וקצה אמיני (NH_2), אך הן נבדלות ביניהן בקבוצה צדדית הנקראת "**שייר**" ומסומנת באות R. השיירים השונים של חומצות האמינו השונות נבדלים בתכונות הכימיות שלהם: קיימים שיירים בעלי מטען חשמלי (חיובי או שלילי), קיימים שיירים הידרופוביים וכן שיירים בעלי מולקולות ייחודיות כמו אטום גופרית, טבעת ארומטית ועוד.

שרשרת קצרה של חומצות אמינו המחוברות בקשרים אלו נקראת **פפטיד**, בעוד ששרשרת ארוכה המהווה את החלבון (או חלק ממנו) נקראת **פוליפפטיד**.

חלבונים שונים נבדלים ביניהם ברצף ובמספר חומצות האמינו השונות הבונות את החלבון. תכונות כימיות אלו של חומצות האמינו השונות, מאפשרות יצירת קשרים כימיים בין חומצות האמינו השונות הבונות את החלבון ליצירת מבנה מרחבי פעיל של החלבון וכן לקשרים בין החלבונים לחומרים נוספים בתאים המאפשרים את פעילותם.



איור 47: מבנה כללי של חומצה אמינית (מקור ויקיפדיה: Public domain)

2. **מבנה שניוני:** קיפול מקומי של השרשרת באמצעות **קשרי מימן** הנוצרים בעקבות משיכה חשמלית חלשה בין אטום מימן בעל מטען חלקי חיובי לבין אטום אחר (כמו חמצן או חנקן) בעל מטען חלקי שלילי. קשרים אלו נוצרים לאורך השרשרת של חומצות האמינו ומייצבים מבנים מרחביים קבועים, כגון **סליל אלפא** (Alpha-helix) או **משטח בטא** (Beta-sheet).

3. **מבנה שלישוני:** הקיפול המרחבי התלת-ממדי הסופי של שרשרת הפוליפפטיד כולה. מבנה זה נוצר ומיוצב על ידי מגוון אינטראקציות וקשרים כימיים בין השיירים (קבוצות הצד) של חומצות האמינו השונות לאורך השרשרת:

קשרים יוניים: משיכה חשמלית בין שיירי חומצות אמינו בעלות מטען חיובי לאלו בעלות מטען שלילי.

קשרי גופרית (דיסולפידיים): קשרים קוולנטיים חזקים הנוצרים בין אטומי גופרית של שיירי חומצות האמינו ציסטאין.

קשרי מימן: בדומה למבנה השניוני, אך הפעם נוצרים בין שיירי הצד של חומצות האמינו.

אינטראקציות הידרופוביות: נטייתן של חומצות אמינו הדוחות מים להתרכז יחד בליבה הפנימית של החלבון, הרחק מהסביבה המימית של התא.

בחלבונים המורכבים משרשרת פוליפפטידית אחת, זהו המבנה המרחבי המקנה לחלבון את פעילותו הביולוגית הספציפית.

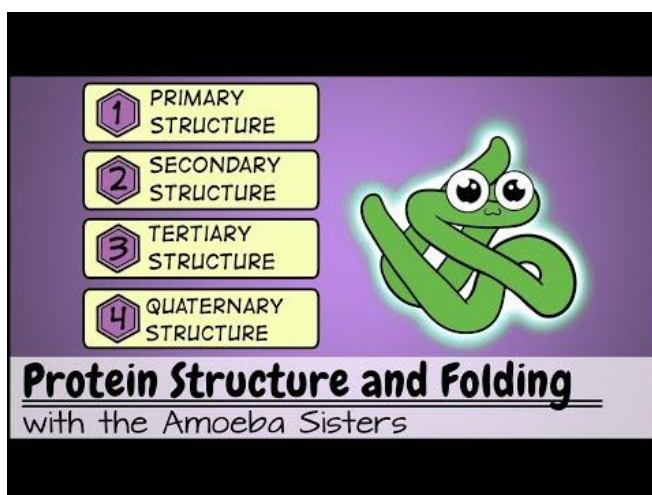
4. **מבנה רביעוני:** קיים בחלבונים המורכבים ממספר שרשרות פוליפפטידיות המתאגדות יחד לקומפלקס פעיל אחד (כגון החלבון המוגלובין). בחלבונים אלו המבנה הרביעוני הוא המבנה המרחבי הפעיל של החלבון.



מבנה ראשוני ← מבנה שניוני ← מבנה שלישוני ← מבנה רביעוני

איור 48: רמות ארגון בקיפול חלבון למבנה מרחבי

סרטון העוסק בקיפול חלבונים למבנה מרחבי:



[קישור לסרטון](#)

6.6 תפקידי החלבונים במערכות ביולוגיות

החלבונים הם ה"פועלים" המרכזיים של התא. בעוד שה-DNA מכיל את ההוראות, החלבונים הם אלו שמוציאים אותן אל הפועל והופכים את המידע התורשתי לתהליכים חיים. הסוד של החלבונים טמון במבנה המרחבי שלהם - לכל חלבון יש צורה תלת-ממדית ייחודית המאפשרת לו להתחבר בדיוק למולקולות הנכונות, כמו מפתח למנעול.

א. אנזימים: המאצים הביולוגיים

בגוף מתרחשים אלפי תהליכים כימיים בכל רגע. ללא עזרה, תהליכים אלו היו איטיים מדי ולא היו מאפשרים חיים. האנזימים הם חלבונים שתפקידם להאיץ את התהליכים הללו. לכל אנזים יש אזור מיוחד שנקרא **האתר הפעיל**. רק מולקולות שמתאימות בדיוק לצורה של האתר הפעיל יכולות להיקשר אליו ולעבור שינוי כימי (כגון פירוק, בנייה, או שינויים אחרים במבנה שלהן).



הידעת? ללא אנזימים, ה-DNA שלכם היה נוצר בעוד 78 מיליון שנים!

אנזימים אינם מסתפקים ב"זירוז" של תהליכים בגוף, אלא הם אלו המאפשרים את החיים עצמם. מחקרים מראים כי בעוד שיצירת אבן בניין של ה-DNA אורכת בגוף 18 אלפיות השנייה בלבד בזכות אנזימים, אותו תהליך באופן ספונטני (ללא אנזימים) היה נמשך לא פחות מ-78 מיליון שנים.

אפילו פעולה "מהירה" כביכול כמו סילוק פחמן דו-חמצני מהדם, שאורכת 5 שניות ללא אנזימים, זמן איטי מדי העלול לגרום לחנק, מתרחשת ב-10 מיליוניות השנייה בלבד בעזרתם של אנזימים.

המסקנה מרתקת: התהליכים הכימיים שמקיימים אותנו לא היו פשוט "איטיים יותר" ללא אנזימים. ללא ההאצה העצומה שהם מספקים, קיום חיים היה פשוט בלתי אפשרי.

ב. חלבוני מבנה ותנועה: מהשלד ועד השריר

החלבונים מעניקים לתא את צורתו ומאפשרים לגוף כולו לנוע. בתוך התאים לדוגמה חלבוני שלד התא יוצרים רשת של סיבים ששומרת על מבנה התא ומאפשרת מעבר של חומרים ממקום למקום (כמו מסילות רכבת). דוגמה נוספת הם חלבוני השרירים (כמו אקטין ומיוזין) הבנויים בצורת סיבים. חלבונים האלו יודעים להחליק זה על זה, פעולה שגורמת להתכווצות השריר ומאפשרת לנו ללכת, לנשום ולהניע את הלב.

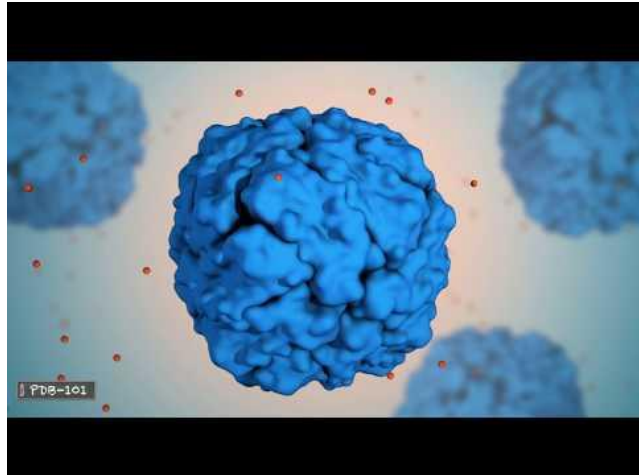
ג. חלבוני הובלה ותעלות: שומרי הסף

קרום התא אינו מאפשר לכל חומר להיכנס או לצאת. חלבונים מיוחדים משמשים כשערים חכמים. בקרום התא קיימים חלבונים שחוצים את הקרום. חלקם יוצרים מעבר פתוח לחומרים ספציפיים (כמו מים או מלחים), וחלקם פועלים כמשאבות שמשקיעות אנרגיה כדי להכניס חומרים חיוניים. בנוסף פועלים בגוף חלבונים שתפקידם הובלת חומרים בדם. דוגמה לכך הוא החלבון **המוגלובין**, שנמצא בתאי הדם האדומים. תפקיד חלבון זה בגוף לקשור מולקולות חמצן בריאות ולשחרר אותן בדיוק כשהוא מגיע לתאים שזקוקים להן.

ד. חלבוני תקשורת ותיאום: שליחים וקולטנים

כדי שהגוף יתפקד כיחידה אחת, התאים חייבים לתקשר זה עם זה. בגוף פועלים מגוון גדול של חלבונים היכולים ליצור תקשורת בין תאים. דוגמה לכך הם הורמונים מסוגים שונים הפועלים כשליחים כימיים כמו כדוגמת ההורמון אינסולין. בנוסף קיימים בתאים חלבונים הפועלים כקולטנים (רצפטורים) : אלו חלבונים שנמצאים על פני שטח התא. הם קושרים שליחים כימיים (ליגנדים) המופרשים מתא אחר. כתוצאה מהקישור, מתרחשת בתא המבטא את הקולטן שרשרת תגובות המובילה לשינוי בפעילות התא..

סרטון המציג דוגמאות לחלבונים בעלי תפקידים שונים בגוף:



קישור לסרטון

6.7 עקרונות הנדסה גנטית - יצירת חלבונים רקומביננטיים

העובדה שהקוד הגנטי הוא אוניברסלי היא אחת התופעות המרתקות והחשובות ביותר בביוLOGיה. טבלת הקוד הגנטי המתרגמת את רצפי ה-DNA לחומצות אמינו, זהה כמעט לחלוטין אצל כל היצורים החיים, מאדם, דרך צמח ועד לחיידק. כיצד ייתכן שחיידק מסוגל לקרוא הוראות של גן אנושי? התשובה טמונה בכך שמנגנון התרגום של ה-DNA הוא מנגנון יסודי, בסיסי וחיוני לקיום חיים באשר הם. המבנה המשותף הזה יוצר מעין שפה אחידה בעולם החי, והוא בדיוק מה שמאפשר כיום את קיומה של ההנדסה הגנטית.

עם זאת, אף על פי ש"השפה" משותפת, ישנו הבדל משמעותי במבנה הגנים עצמם: גנים של אאוקריוטים מכילים אינטרונים (מקטעים שאינם מקודדים לחומצות אמינו), בעוד שבפרוקריוטים (כמו חיידקים) אין אינטרונים, ולכן אין להם את מנגנון השחבור הנדרש להסרתם. בשל כך, כדי שחיידק יוכל לייצר חלבון אנושי, לא ניתן להעביר אליו את הגן המקורי כפי שהוא. החוקרים חייבים להעביר לחיידק עותק של הגן שעבר עיבוד והוסרו ממנו האינטרונים. לאחר התאמה מבנית זו, השפה המשותפת באה לידי ביטוי במלואה, והחיידק יקרא ויתרגם את הרצף בדיוק לאותו חלבון אנושי.

מגן אנושי לחלבון פעיל - התהליך הרקומביננטי:

בטכנולוגיה זו, מדענים משתמשים בשפה המשותפת של ה-DNA כדי להפוך תאים (כמו חיידקים, שמרים או צמחים) למפעלי ייצור של חלבונים אנושיים. התהליך דורש דיוק מולקולרי רב:

1. **בידוד האזור המקודד:** תחילה, מבודדים את רצף ה-DNA המדויק המקודד לחלבון הרצוי מתוך הגנום האנושי או גנום אחר רצוי.

2. **הכנסת הגן לנשא:** את הגן המבוקש משלבים בתוך נשא שיכול להכניס אותו לתאים כגון פלסמיד או נגיף המדביק תאים.

3. **התאמת אזור הבקרה של הגן כדי שיתבטא בתא המארח:** למרות שהקוד הגנטי הוא אוניברסלי, מנגנוני הבקרה של ביטוי גנים שונים בין יצורים. לכן, כדי שהתא המאכסן שיקבל את הגן החדש יצליח לבטא אותו, חובה להציב את הגן תחת בקרתו של רצף מקדם (פרומוטור) המותאם לביטוי בתא המאכסן, במטרה שגורמי התעתוק של תא זה יהיו מסוגלים לזהות, להיקשר אליו ולהפעיל את האנזים המשעתק RNA פולימראז.

4. **תעתוק ותרגום:** לאחר החדרת הנשא המהונדס לתא, המערכות הטבעיות של התא המאכסן נכנסות לפעולה. האנזים RNA פולימראז של התא המאכסן מזהה את רצף המקדם ומבצע תעתוק של הגן המהונדס לקבלת מולקולת mRNA, בדומה לתעתוק של כל גן אחר בתא. לאחר מכן, הריבוזומים של התא המאכסן מתרגמים את ה-mRNA שנוצר ומייצרים את החלבון המבוקש.

חלבון שנוצר בדרך זו, המשלב רצף DNA שהושתל ממקור חיצוני, נקרא **חלבון רקומביננטי**.

6.8 שימוש בחלבונים טבעיים ורקומביננטיים ברפואה ובתעשיית הביוטכנולוגיה

היכולת לייצר חלבונים רקומביננטיים בקנה מידה מסחרי חוללה מהפכה ברפואה, ופתרה בעיות חמורות של זמינות, יעילות ובריאות של תרופות. להלן כמה דוגמאות לחלבונים רקומביננטיים המיוצרים בתעשייה הביוטכנולוגית:

- **הורמון גדילה אנושי (hGH):** בעבר, ילדים שסבלו מחוסר בהורמון גדילה טופלו בהורמון שהופק מבלוטות יותרת המוח של גופות אדם. מעבר לכמויות המזעריות שהופקו, הטיפול טמן בחובו סכנה נוראה של העברת מחלות ניווניות קטלניות של המוח (כמו מחלת קרויצפלד-יעקב). כיום, הורמון הגדילה (Somatropin) מיוצר כולו באופן רקומביננטי בחיידקים, בתהליך בטוח לחלוטין, נקי מזיהומים, ובכמויות בלתי מוגבלות.
- **פקטורי קרישה:** חולי המופיליה זקוקים לחלבונים המשתתפים בקרישת הדם (כמו פקטור VIII). עד שנות ה-90, חלבונים אלו בודדו ממנות דם של תורמים, מה שהוביל להדבקה המונית וטרגית של חולים בנגיפי HIV והפטיטיס. המעבר לייצור פקטורי קרישה רקומביננטיים במעבדה העלים את סכנת ההדבקה לחלוטין.
- **ייצור בצמחים:** חברות ביוטכנולוגיה כיום (כולל חברות ישראליות) לוקחות את הטכנולוגיה צעד קדימה ומייצרות אנזימים אנושיים נדירים לטיפול במחלות גנטיות, תוך שימוש בתאי צמח (כמו תאי

גזר) המגודלים בבירואקטורים שהם מיכלי גידול גדולים ומבוקרים המספקים לתאים תנאים אידאליים להתרבות. שימוש בתאי צמח אלו כפונדקאים, מונע לחלוטין סכנה של זיהומים נגיפיים האופייניים יונקים.

6.9 מהמדע לכיתה - חקר רשת, קריאה מדעית והצגת חקר ביוטכנולוגי

פרק 7: אנזימים

7.1 פעולת האנזימים כזרזים כימיים וקישור אנזים מצע

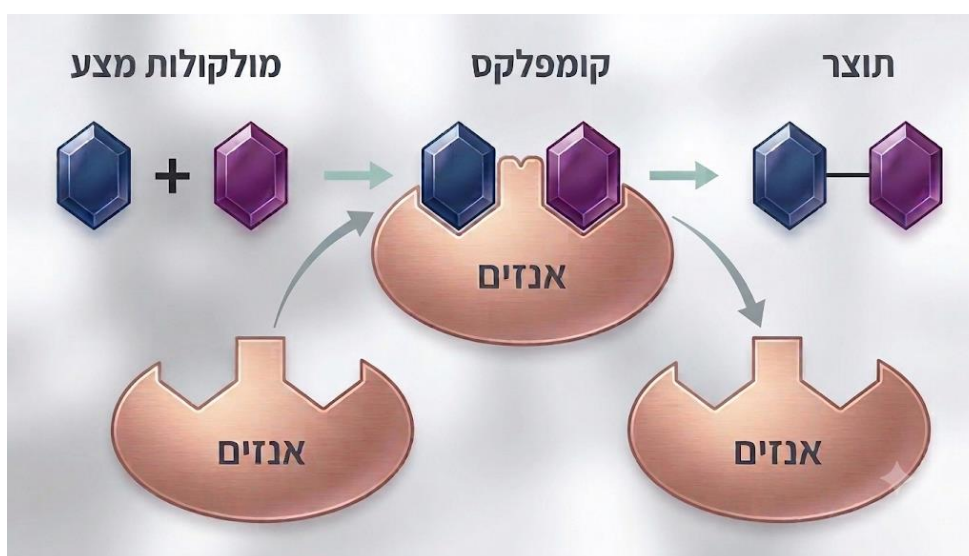
האנזימים פועלים כזרזים על ידי כך שהם גורמים להורדת האנרגיה הנדרשת לתהליכים כימיים בתאים ויוצרים למעשה את התנאים המיטביים להתרחשות התגובה הכימית ולמפגש בין מרכיבי התגובה. ללא אנזימים, רבות מן התגובות המתרחשות בתאים לא היו מתנהלות בקצב מהיר מספיק לקיום החיים ולכן פעולתם של האנזימים לחיזוק התאים היא חיונית. בתא החי פועלים אנזימים רבים בתיאום, ולכן חסר באנזים יחיד עלול לפגוע בפעילות התקינה של התא או הגוף החי. ידועות היום מחלות תורשתיות רבות, הנובעות מפעילות לקויה או חסר בביטוי תקין של אנזים מסוים.

דוגמאות לאנזימים הפועלים בתאים ובמערכות הגוף:

- אנזימים המעורבים בכל תהליכי חילוף החומרים בגוף כגון אלו הפועלים בתהליכי עיכול מזון. אנזימים שונים פועלים במערכת העיכול ומזרזים פירוק מולקולות גדולות כגון חלבונים, פחמימות ושומנים למולקולות קטנות יותר.
- בתהליכים השונים המתרחשים בתאים, אנזימים מזרזים יצירה של מאקרו-מולקולות כגון חלבונים, DNA, RNA וחומצות שומן מאבני בניין קטנות יותר.

המולקולה שעליה פועל האנזים נקראת **מצע** או סובסטרט. כל אנזים פועל על מצע (סובסטרט) ייחודי לו בתגובה ייחודית. האנזים נקשר למצע בעקבות התאמה מבנית וכימית ספציפית ובעקבות כך מתבצעת התגובה האנזימטית (איור 49). קיימות תגובות כימיות שונות המזורזות על ידי אנזימים שונים כגון: חיתוך מולקולת המצע, חיבור של מספר מולקולות מצע או שינוי כימי של מולקולת המצע.

חשוב להדגיש בהקשר לכך שהאנזים עצמו אינו מהווה את אחד ממרכיבי התגובה והוא משתחרר בסיומה בלי שחל בו שינוי. לכן, אנזים מסוים מסוגל לזרז תגובה מסוימת מספר רב של פעמים.



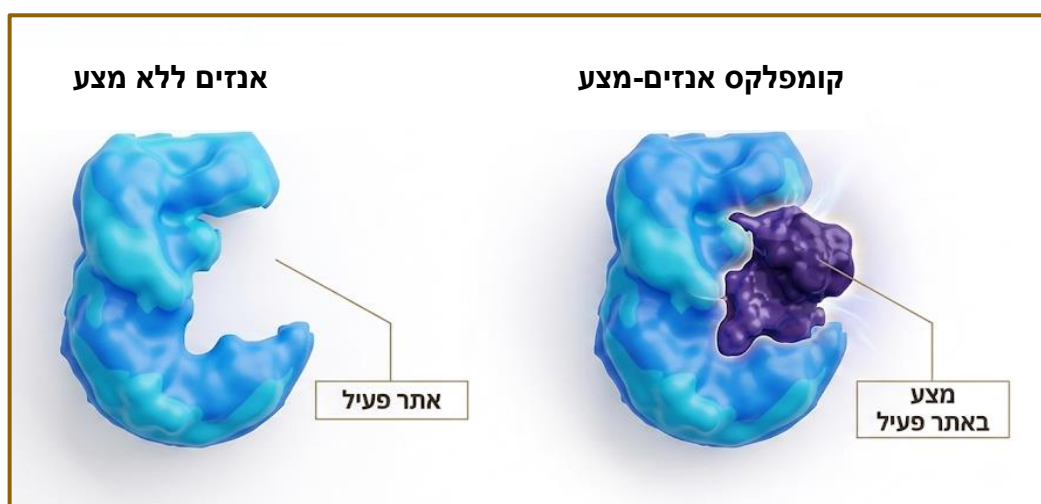
איור 49: תגובת אנזים מצע

כפי שניתן לראות באיור 49, במהלך התגובה האנזימטית המצע נקשר לאנזים באתר ייחודי בחלבון המותאם למצע. בעקבות כך, נוצר קומפלקס (תצמיד) של האנזים והמצע שבעקבותיו פועל האנזים לזירוז התגובה הכימית על המצע ליצירת התוצר. התוצר ניתק מהאנזים בסוף התגובה ומכיוון שהאנזים לא השתנה במהלך התגובה, הוא יכול לזרז שוב את אותו תהליך כימי על מולקולות מצע נוספות הנמצאות בסביבה.

האתר הפעיל של האנזים

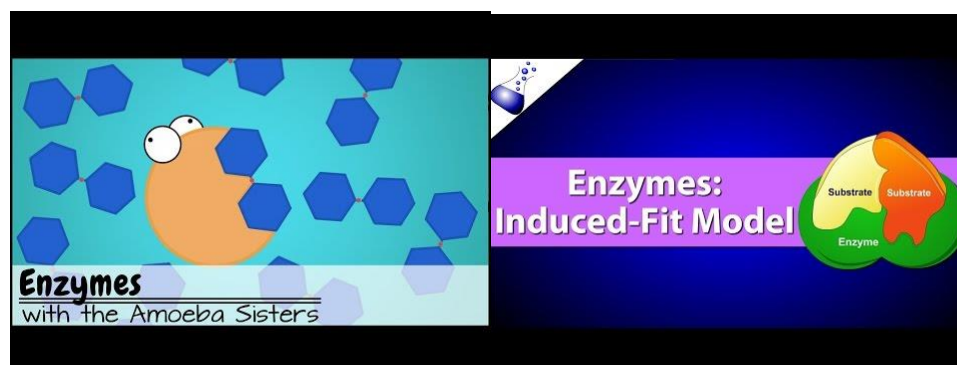
הרצף ותבנית הקיפול למבנה המרחבי של כל אנזים מציבים חומצות אמינו מסוימות באתר שבו מבוצעת התגובה של האנזים. אתר זה קרוי "האתר הפעיל". האתר הפעיל של כל אנזים מותאם ספציפית למצע (סובסטרט) עליו הוא פועל. ההתאמה כוללת התאמה מבנית וכן משיכה כימית וחשמלית של חומצות האמינו המצויות באתר הפעיל. ההתאמה יכולה להתקיים באופן קבוע, או שהיא נוצרת בעקבות השינוי במבנה המרחבי של החלבון במהלך החיבור בין האנזים למצע.

כפי שניתן לראות באיור 50, מצד ימין מוצג מודל מרחבי סכמתי של אנזים מסוים. מצד שמאל מוצג מודל של אותו אנזים אליו מחובר המצע / סובסטרט (בירוק) באתר הפעיל. שימו לב להתאמה המלאה של האתר הפעיל של האנזים למבנה המרחבי של מולקולת המצע.



איור 50: האתר הפעיל של האנזים וקשירת המצע לאתר זה

סרטונים המציגים את דרך פעולתם של אנזימים והתאמת האתר הפעיל של האנזים למצע:



[קישור לסרטון](#)

[קישור לסרטון](#)

קצב התגובה האנזימטית

קצב התגובה מוגדר כמספר מולקולות התוצר הנוצרות ביחידת זמן.

את קצב התגובה האנזימטית ניתן למדוד בשתי צורות:

1. קצב היווצרות התוצר על ידי בדיקת השינוי בריכוז התוצר ביחידת זמן.
2. קצב היעלמות המצע, על ידי מדידת ריכוז המצע שנותר במערכת התגובה עם הזמן.

שיטת מדידת קצב התגובה האנזימטית בכל מערכת ניסוי תיבחר בהתאם ליכולת למדוד את המצע או התוצר בתגובה.

7.2 הגורמים המשפיעים על פעולת אנזימים

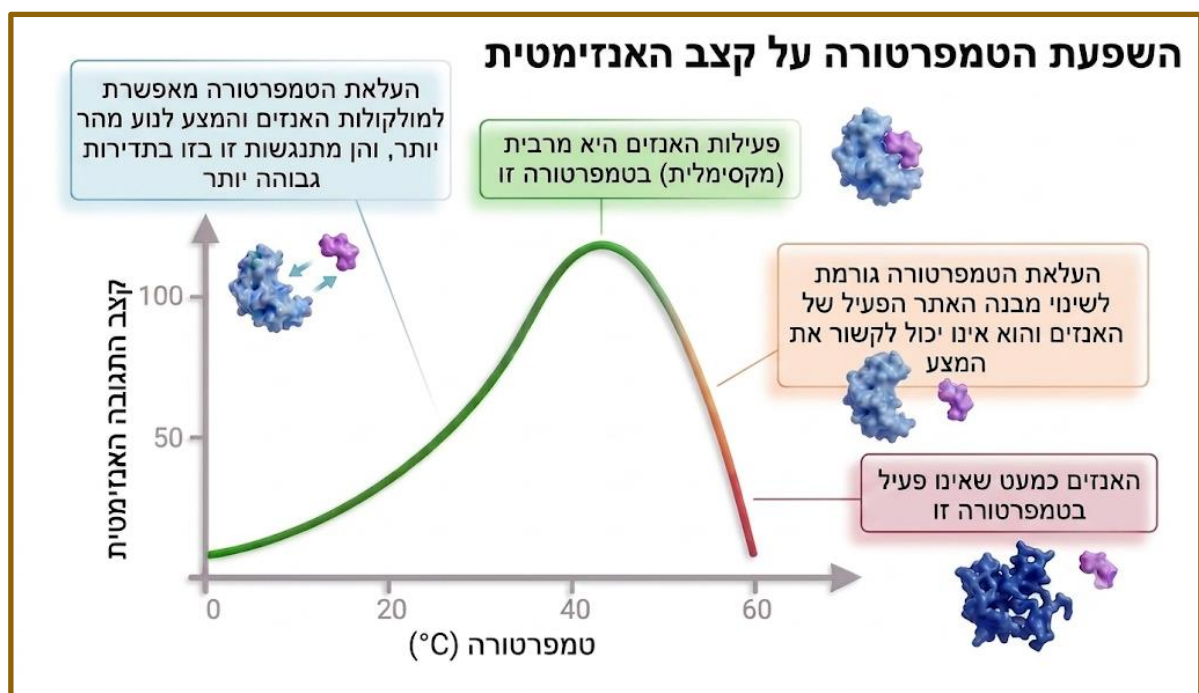
קיימים מספר גורמים היכולים לעכב או להאיץ את התגובה האנזימטית. גורמים אלו הינם גורמים כימיים או פיסיקליים המשפיעים על סיכוי המפגש או הקישור בין האנזים ולמצע. ככל שהקישור בין האנזים למצע (סובסטרט) יתרחש בצורה יעילה יותר קצב הפעילות האנזימטית יעלה, ולעומת זאת, אם יפעלו גורמים המפריעים לקישור המולקולות קצב התגובה ירד.

1. השפעת הטמפרטורה על קצב התגובה האנזימטית

לכל אנזים יש טמפרטורה מיטבית (אופטימלית) לפעילותו, ובה קצב התגובה הוא הגבוה ביותר. טמפרטורה אופטימלית זו תלויה ומותאמת לטמפרטורת סביבת הגידול של האורגניזם בו פועל האנזים. לדוגמה, בגוף האדם הטמפרטורה האופטימלית של האנזימים הינה סביב 37°C , בחיידקים החיים במעיינות של מים חמים דוגמת החיידק *Thermus aquaticus* הטמפרטורה האופטימלית של האנזימים הפועלים בחיידק הינה 72°C ואילו בתולעים החיות בקרקע הטמפרטורה האופטימלית של האנזימים היא סביב 20°C .

הטמפרטורה משפיעה על קצב הפעילות האנזימטית בשני אופנים:

- א. ככל שהטמפרטורה גבוהה יותר אנרגיית התנועה של המולקולות המשתתפות בתגובה גבוהה יותר. מולקולות האנזים והמצע נעות מהר יותר, מתנגשות זו בזו בתדירות גבוהה יותר, ולכן נוצר יותר תצמיד אנזים מצע וכתוצאה מכך עולה קצב התגובה האנזימטית.
- ב. מאחר שמרבית האנזימים הם חלבונים, טמפרטורות גבוהות מידי גורמות לשינוי המבנה המרחבי שלהם. בשל שינוי המבנה, עלולה להיפגע ההתאמה בין האתר הפעיל באנזים למצע, ולכן קצב התגובה יורד, עד שבטמפרטורה מסוימת אין יותר התאמה בין מבנה האנזים למבנה המצע, והתגובה האנזימטית אינה יכולה להתרחש יותר. תהליך הפגיעה במבנה האנזים נקרא דנטורציה.

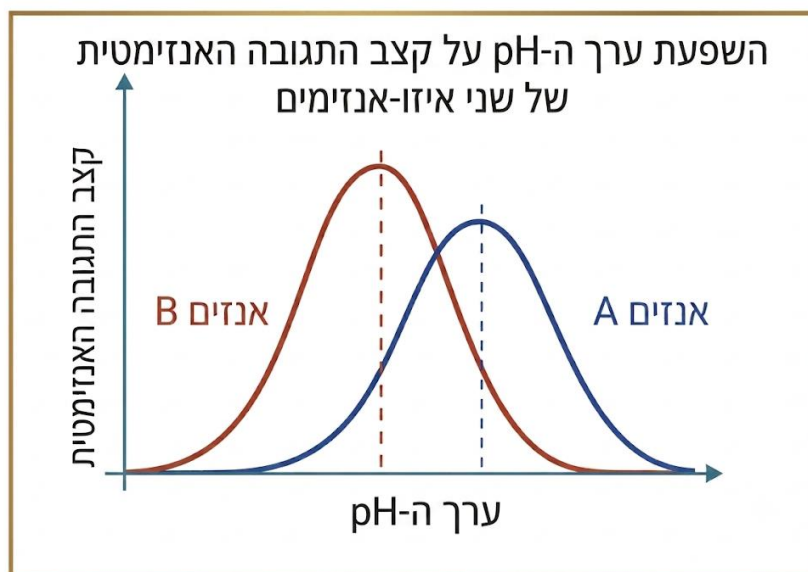


איור 51: גרף המתאר את השפעת הטמפרטורה על קצב התגובה האנזימטית

2. השפעת ערך ה-pH על קצב התגובה האנזימטית

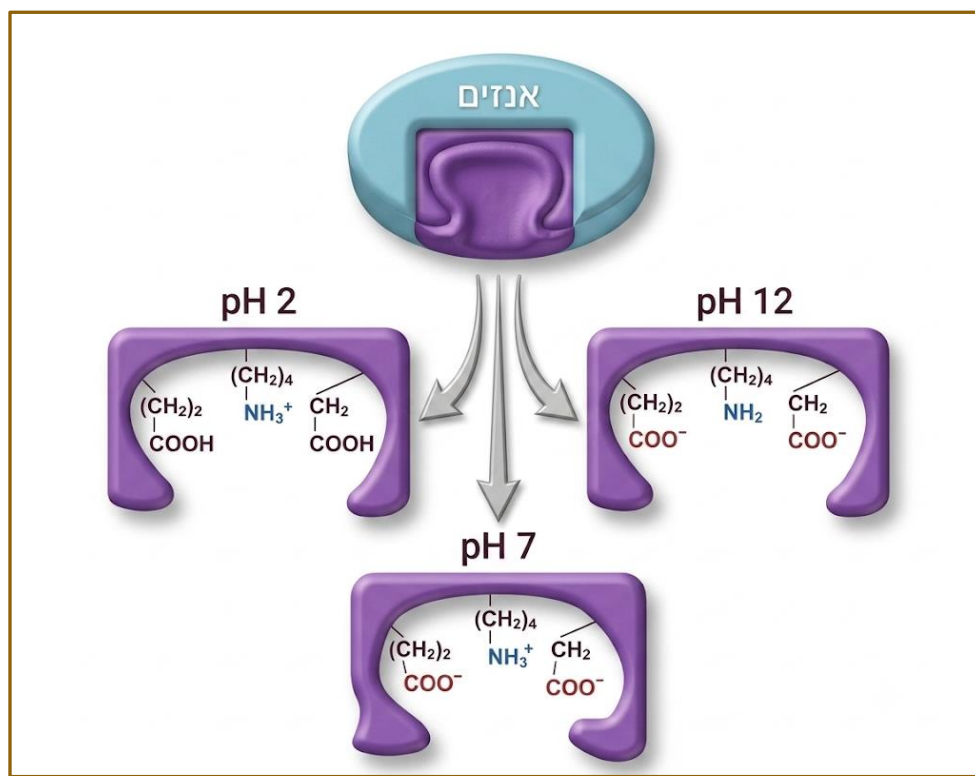
כאמור, קישור האנזים והמצע תלויים בהתאמה מבנית וכימית בין המולקולות. המבנה המרחבי של האנזים והקישור בין האנזים למצע נוצרים כתלות במטען של השיירים הצדדיים (R) של חומצות האמינו הבונות את החלבון. כתוצאה מכך, לכל אנזים יש ערך pH בו מבנהו תקין והוא קושר ביעילות הרבה ביותר את המצע (הסובסטרט), ב-pH זה פעילותו של האנזים מיטבית וערך זה נקרא pH אופטימלי. שינוי בערך ה-pH בסביבת החלבון גורם לשינוי במטען השיירים הצדדיים של חומצות האמינו וכתוצאה מכך נפגע מבנה החלבון ויכולתו לקשור את המצע באופן מיטבי ולכן נפגעת פעילות החלבון. לכן, גם בערכי pH גבוהים מה-pH האופטימלי של החלבון וגם בערכי pH נמוכים מה-pH האופטימלי של החלבון תפגע פעילות האנזים.

באיור הבא (איור 52) ניתן לראות גרף המתאר את השפעת ה-pH על פעילותם של שני אנזימים שונים בעלי אותה פעילות אנזימטית. ניתן לראות כי לכל אנזים יש ערך pH אופטימלי שונה, בו קצב התגובה האנזימטית הינו מקסימלי ומעל ומתחת לערך זה קצב התגובה האנזימטית יורד.



איור 52: גרף המתאר את השפעת ערך ה-pH על קצב התגובה האנזימטית של שני איזו-אנזימים

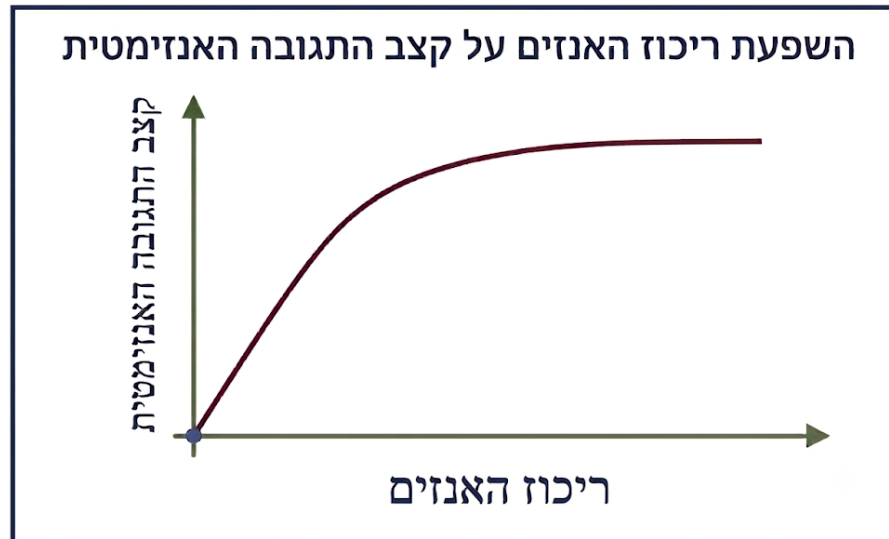
באיור 53 ניתן לראות הדגמה לשינוי במטען השיירים הצדדיים של חומצות האמינו באתר הקישור למצע של אנזים מסוים בערכי pH שונים. ככל שערך ה-pH גבוה יותר (בסיסי יותר) סך כל המטען של חומצות האמינו באתר הפעיל של החלבון שלילי יותר. לעומת זאת ככל שערך ה-pH נמוך יותר (חומצי יותר) סך כל המטען של חומצות האמינו באתר הפעיל חיובי יותר.



איור 53: הדגמה של שינוי מטען האתר הפעיל של האנזים כתלות בערך ה-pH

3. השפעת ריכוז האנזים על קצב התגובה האנזימטית

פעילות האנזים תלויה בסיכויי המפגש בין האנזים למצע ויצירת תצמיד (קומפלקס) ביניהם. לכן, ככל שריכוז האנזים יעלה בתגובה יגדל הסיכוי למפגש עם המצע וקצב התגובה האנזימטית יעלה. אך מכיוון שריכוז המצע קבוע ואינו משתנה בתגובה זו, עליית קצב הפעילות תתמתן ותפסיק לעלות כאשר המצע יהווה גורם מגביל ועליית ריכוז האנזים לא תיצור עלייה בסיכויי המפגש. במידה ונדרש להעלות את קצב התגובה ניתן להוסיף למערכת התגובה מצע.

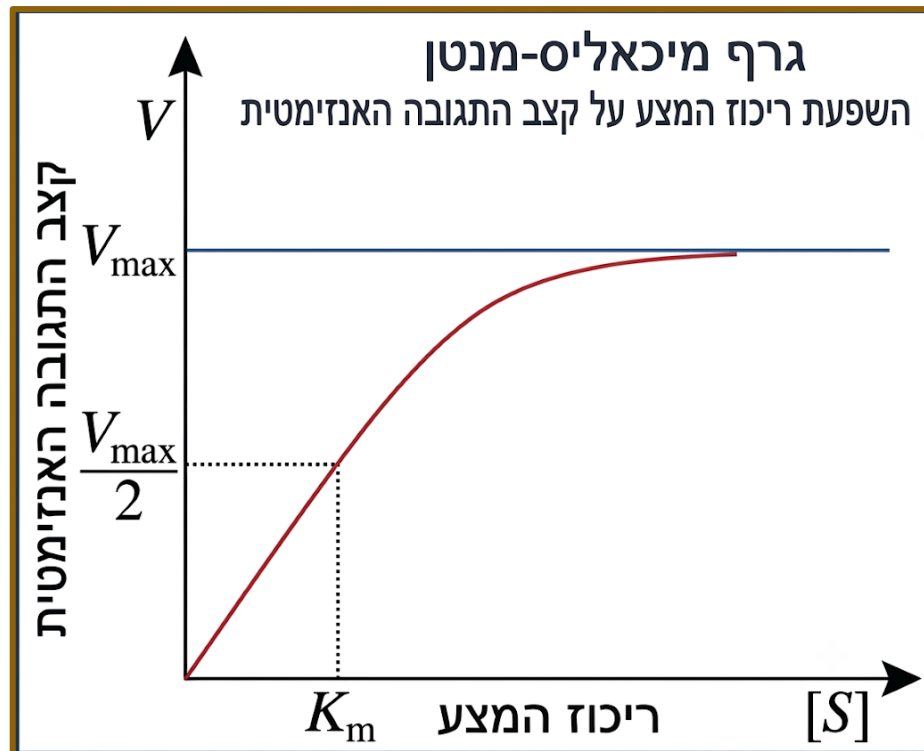


איור 54: גרף המתאר את השפעת ריכוז האנזים על קצב התגובה האנזימטית

4. השפעת ריכוז המצע על קצב התגובה האנזימטית

בדומה להשפעת ריכוז האנזים גם השפעת ריכוז המצע תלויה בסיכויי המפגש בין האנזים למצע ויצירת תצמיד ביניהם. ככל שריכוז המצע יעלה בתגובה, יגדל הסיכוי למפגש עם האנזים וקצב התגובה האנזימטית יעלה. אך מכיוון שריכוז האנזים הינו קבוע בתגובה זו, עליית קצב הפעילות תתמתן ותפסיק לעלות כאשר האנזים יהווה גורם מגביל ועליית ריכוז המצע לא יביא לעלייה בסיכויי המפגש ביניהם. במידה ונדרש להעלות את קצב התגובה ניתן להוסיף למערכת התגובה אנזים.

גרף השפעת ריכוז המצע על פעילות האנזים קרוי גם גרף מיכאליס-מנטן על שמם של שני חוקרים לאונור מיכאליס ומוד מנטן. גרף מיכאליס-מנטן מתאר את קצב (או מהירות) התגובה (V) של האנזים מסוים בריכוז קבוע כתלות בריכוז המצע $[S]$. מהירות התגובה האנזימטית V פירושה מספר התגובות ליחידת זמן, אשר מזרזות על ידי האנזים. חשוב לציין כי הגרף אינו מתאר פעילות של אנזים בודד אלא מולקולות רבות של אנזים בנפח מסוים של תמיסה.



איור 55: גרף מיכאליס-מנטן המתאר את השפעת המצע על קצב התגובה האנזימטית והקבועים הקינטיים K_M ו- $V_{\max}$

על פי גרף מיכאליס-מנטן (כפי שניתן לראות באיור 55) קבעו החוקרים שני קבועים קינטיים המתארים את התגובה האנזימטית של אנזים ומצע מסוימים בתנאים מוגדרים:

א. $V_{\max}$ - קבוע המתאר את המהירות המקסימלית של פעילות האנזים. ערך זה מתקבל במצב בו האתר הפעיל של האנזימים רווי במולקולות מצע ולכן תוספת מצע לא תעלה את מהירות התגובה האנזימטית.

ב. K_M - קבוע מיכאליס-מנטן - ריכוז המצע בחצי מהמהירות המרבית ($V_{\max}/2$). ערך ה- K_M מייצג את מידת הזיקה (משיכה) של התצמיד אנזים-מצע. ערכים נמוכים מצביעים שהאנזים והמצע נמשכים בזיקה (אפיניות) גבוהה ולכן מתקבלת תגובה מהירה ואילו ערכי K_M גבוהים מצביעים על זיקה נמוכה של האנזים למצע.



קישור לסרטון

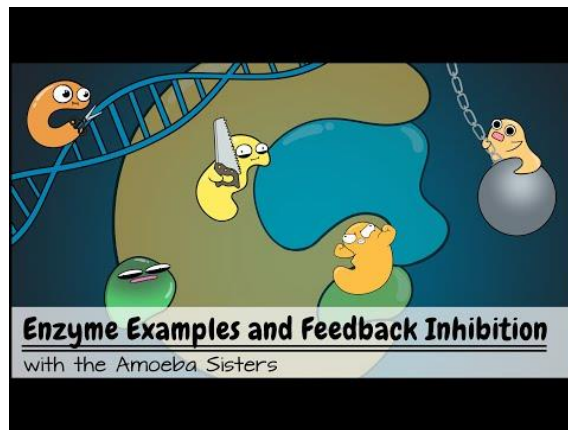
השפעת מעכבים אנזימטיים של פעילות האנזים

מעכבים אנזימטיים הינם מולקולות טבעיות או סינתטיות הנקשרות לאנזימים שונים ובכך מעכבות את יכולתם של האנזימים לזרז תגובות כימיות בתאים או באורגניזמים. מעכבים אנזימטיים פועלים באופן טבעי בתאים ובגוף במטרה לווסת תגובות שונות ולמנוע תגובות יתר. כמו כן, למעכבים אנזימטיים תפקיד חשוב בתעשיית התרופות ולכן נושא זה נחקר רבות על ידי חוקרי מחלות שונות. בהקשר לכך חשוב לציין כי קיימים מעכבים אנזימטיים רבים המשמשים כיום כתרופות אנטיביוטיות או אנטי-ויראליות בהן נעשה שימוש במעכבים שונים המשפיעים על פעילותם של חידקים או נגיפים. דוגמאות בולטות לכך הן קוקטייל התרופות כנגד נגיף ה-HIV הגורם למחלת האיידס וכן תרופות שפותחו כנגד נגיף הקורונה. תרופות אלו מכילות מעכבים שונים כנגד אנזימים הנקראים פרוטאזות החיוניים ליצירת נגיפים חדשים בתאים המודבקים בנגיפים.

הוגדרו שני סוגים עיקריים של מעכבי אנזימים:

- א. מעכבים תחרותיים** - מעכבים אלו בנויים ממולקולות הנקשרות לאתר הפעיל של האנזים (בדרך כלל בעלות מבנה דומה למצע) ובכך הן מונעות את קישור המצע לאתר הפעיל של האנזים. בעת הוספת מעכב זה לתגובת אנזים-מצע, נוצרת תחרות בין קישור המצע לבין קישור המעכב לאתר הפעיל של האנזים ולכן מעכב זה נקרא מעכב תחרותי. כתוצאה מתחרות זו בין שני החומרים, יוצר פחות תצמיד של אנזים-מצע והתגובה האנזימטית תעוכב. מניעת קישור המצע לאנזים על ידי מעכב תחרותי גורמת לירידת הזיקה בין האנזים למצע ולכן ערך ה- K_M המתקבל בגרף מיכאליס-מנטן יהיה גבוה יותר מערך זה ללא שימוש במעכב.
- ב. מעכבים לא תחרותיים** - מעכבים הבנויים ממולקולות שאינן דומות למצע ולכן הם אינם מתחרים עם המצע על הקישור לאתר הפעיל של האנזים. אך, קישור של מעכבים אלו לאנזימים מונעים מהם לבצע את פעולתם ולכן קצב התגובה האנזימטית ירד, וערך V_{max} ירד בהתאמה.

סרטון המדגים את פעולתם של אנזימים שונים ומעכבים המשפיעים עליהם:



[קישור לסרטון](#)

7.3 שימוש באנזימים ומעכבים בתעשיית התרופות והביוטכנולוגיה

7.4 מהמדע לכיתה - ניסויי אנזימטיקה ומיומנויות ניתוח נתונים

פרק 8: אתיקה בביוטכנולוגיה

8.1 הדיון האתי בשימוש בטכנולוגיות מתקדמות בביוטכנולוגיה

בעשורים האחרונים הפכה הביוטכנולוגיה ממדע העוסק בהבנת החיים למדע המאפשר את עיצובם מחדש. אם בעבר ניצבו המדענים כצופים מן הצד בתהליכים ביולוגיים, הרי שכיום - עם פיתוחן של טכנולוגיות פורצות דרך כמו מערכת ה-CRISPR-Cas9 המאפשרת עריכה מדויקת של רצפי DNA - היכולת לשנות את הקוד הגנטי של אורגניזמים, כולל בני אדם, נמצאת בקצות אצבעותינו. אולם, העובדה שיש לנו את היכולת הטכנית לבצע פעולה מסוימת, אינה מהווה הצדקה אוטומטית לביצועה. כאן נכנסת לתמונה האתיקה הביוטכנולוגית, השואלת לא מה אנחנו יכולים לעשות? אלא מה ראוי שנעשה?

אחד המושגים המרכזיים המלווים את הדיון האתי הוא "**המדרון החלקלק**" זהו טיעון הממחיש כי אימוץ של פעולה שנראית חיובית ומוסרית כשלעצמה, עלול להוביל לשרשרת אירועים בלתי נשלטת שבסופה נגיע לתוצאות בלתי מוסריות בעליל. לדוגמה, השימוש בתרפיה גנטית כדי לרפא מחלות תורשתיות קשות נתפס כמעשה הומניטרי ורצוי. עם זאת, החשש הוא שמרגע שנכשיר את הקרקע לשינוי גנטי לצרכי רפואה, המרחק לברירת תכונות עובר כמו בחירת צבע עיניים, גובה או אינטליגנציה - יהיה קצר מאוד. טכנולוגיה שנועדה למנוע סבל עלולה להפוך לכלי ליצירת הנדסה חברתית ופערים ביולוגיים בין בני אדם.

הדיון מחריף כשמדובר בטכנולוגיות כמו **שיבוט אדם**. בעוד ששיבוט תאים לצרכי תרומת איברים או שיבוט לצורך יצירת אברים עשוי להציל חיים, שיבוט של אדם שלם מעלה שאלות נוקבות על זהות, ייחודיות ומעמדו של הפרט בחברה. מדוע עלינו להציב גבולות ברורים כבר עכשיו? מפני שהטכנולוגיה מתקדמת בקצב מהיר בהרבה מהחקיקה ומהתגבשות המוסר החברתי. ללא בלמים אתיים, אנו עלולים להתעורר למציאות שבה המהות האנושית הופכת למוצר מדף הניתן לתכנות. בפרק זה נבחן כיצד המדע המדויק נפגש עם שאלות של צדק, דת ומוסר, ובבין מדוע האחריות המוטלת על כתפי הביוטכנולוג היא לא רק להצליח בניסוי, אלא גם לשמור על צלם האדם.

8.2 מהמדע לכיתה - ניתוח מקרים הקשורים לאתיקה וביוטכנולוגיה

ביבליוגרפיה

המדענים נשענים על ידע שנצבר, נבדק ואומת לאורך דורות של חוקרים וחוקרות. המידע המובא בפרקי ספר זה מבוסס על עקרונות מדעיים מבוססים היטב, המהווים את תשתית הידע המקובלת והמוסכמת בעולם הביולוגיה והביוטכנולוגיה. הרשימה הביבליוגרפית שלפניכם מאגדת את ספרי הבסיס המרכזיים בביולוגיה ובמיקרוביולוגיה, לצד מאמרים מדעיים היסטוריים ופורצי דרך שעיצבו את התחום. מקורות אלו שימשו עוגן מקצועי לכתיבת התוכן, ומהווים את הסטנדרט המדעי להבנת תהליכים מורכבים כגון מבנה התא, תהליכי הפקת אנרגיה, וטכנולוגיות של הנדסה גנטית. מעבר לביסוס האמינות המדעית, רשימה זו נועדה לשמש עבורכם כנקודת זינוק – אתם מוזמנים להיעזר בה לקריאה נוספת, להעמקה ולהרחבת אופקים בעולם המרתק של הביוטכנולוגיה.

ספרי לימוד ובסיס מדעי

1. דן, מ., וירדן, ע. (2008) *הנדסה גנטית: מעקרונות ושיטות למחקר ויישומים*. מכון ויצמן למדע, המחלקה להוראת המדעים.
2. ברק, א' ובן-שואל, י. (2001) *התא: מבנה ופעילות*. האוניברסיטה הפתוחה.
3. סטאר, ס., טאגרט, ר., אוורס, כ., וסטאר, ל. (2015) *ביולוגיה: האחידות והמגוון של החיים* (מ. גולן, ר. לומניצר, ע. מרקוזה-הס, ו-ס. שפירא, מתרגמות). האוניברסיטה הפתוחה.
4. קלמס, י., לוין, ע., ושטיין, ו. ד. (1995). *התא: מבנה ופעילות: נושאים בביולוגיה של התא* (יחידות 3-4). האוניברסיטה הפתוחה.
5. Madigan, M. T., Bender, K. S., Buckley, D. H., Sattley, W. M., & Stahl, D. A. (2020). *Brock Biology of Microorganisms* (16th ed.). Pearson.
6. Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., & Jackson, R. B. (2020). *Campbell Biology* (12th ed.). Pearson.

היסטוריה של המדע ומיקרוביולוגיה

7. Fleming, A. (1929). On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*. *British Journal of Experimental Pathology*, 10(3), 226-236.
8. Pasteur, L. (1878). The germ theory and its applications to medicine and surgery. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 86, 1037-1043.
9. Science History Institute. (n.d.). *Historical Profiles in Chemistry and related sciences* (Antonie van Leeuwenhoek, Louis Pasteur, Alexander Fleming).

גילוי האינסולין והתפתחות התעשייה הביוטכנולוגית

10. Bliss, M. (2007). *The Discovery of Insulin* (2nd ed.). University of Chicago Press.
11. Genentech Inc. (n.d.). [קישור](#)

12. National Museum of American History. (n.d.). *Insulin and the Purification of Protein*. [קישור](#)
13. NobelPrize.org. (n.d.). *The Discovery of Insulin*. [קישור](#)
14. Rosenfeld, L. (2002). Insulin: Discovery and Controversy. *Clinical Chemistry*, 48(12), 2270–2288.
15. Science History Institute. (n.d.). *Herbert Boyer and Robert Swanson*. [קישור](#)
16. U.S. Food and Drug Administration (FDA). (n.d.). *First-of-its-kind product approved*. FDA History.

גנטיקה, הנדסה גנטית וביולוגיה מולקולרית

17. International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409 (6822), 860–921.
18. Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, 337 (6096), 816–821.
19. National Human Genome Research Institute. (n.d.). *The Human Genome Project*. [קישור](#)
20. NobelPrize.org. (n.d.). *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1962 (Watson, Crick, and Wilkins)*. [קישור](#)
21. Radzicka, A., & Wolfenden, R. (1995). A proficient enzyme. *Science*, 267(5194), 90–93.
22. Watson, J. D., & Crick, F. H. (1953). Molecular structure of nucleic acids. *Nature*, 171, 737–738.
23. Wilmut, I., Schnieke, A. E., McWhir, J., Kind, A. J., & Campbell, K. H. (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*, 385(6619), 810–813.
24. Wolfenden, R., & Snider, M. J. (2001). The depth of chemical time and the power of enzymes as catalysts. *Accounts of Chemical Research*, 34(12), 938–945.

סיווג תחומי הביוטכנולוגיה

25. Kafarski, P. (2012). Rainbow code of biotechnology. *Chemik*, 66(2), 81-90.

יישומים בחקלאות ומזון

26. Ye, X., Al-Babili, S., Klöti, A., Zhang, J., Lucca, P., Beyer, P., & Potrykus, I. (2000). Engineering the provitamin A (β -carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm. *Science*, 287(5451), 303–305.

התעשייה הביוטכנולוגית בישראל

27. Aleph Farms. (n.d.). [קישור](#)
28. CollPlant Biotechnologies. (n.d.). [קישור](#)
29. Protalix Biotherapeutics. (n.d.). [קישור](#)