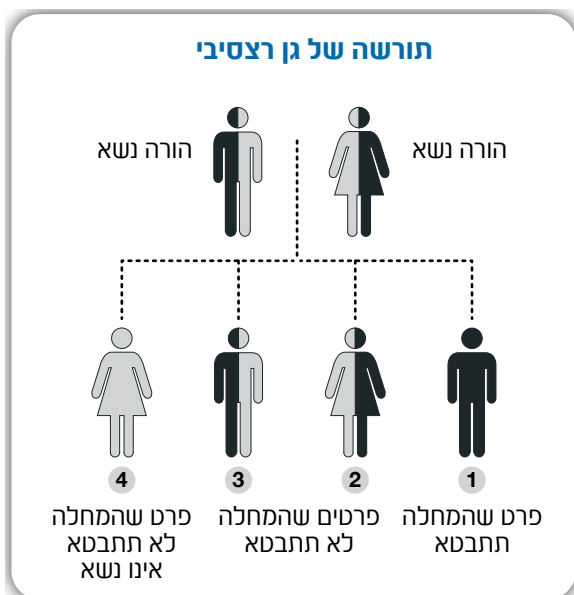


מדרמות אמתיות לדרמה קולנועית ועד... לשיעור כימיה...

שרה אקר ואדית וייסלברג

הגן רצסיבי, כלומר, רק ילד היורש את הגן משני הוריו יהיה ילד חולה:



איור 1: תורשה של גן רצסיבי

רקע ביוכימי

על הגליקוגן באדם בריא

הגלוקוז דרוש בתאים להפקת אנרגיה, והוא אינו נאגר בתאים כמונומר, כיוון שגלוקוז מסיס במים, יכול לשנות את מאזן הריכוזים בתא. כמויות גדולות של גלוקוז בתוך התא יוצרות אפקט אוסמוטי חזק וגורמות לתא להתנפח. במגמה למנוע תופעות אלה הגלוקוז נאגר בתאים בצורת גליקוגן.

מאמר זה נכתב בעקבות צפייה בסרט Extraordinary Measures (2010). זו דרמה שבמרכזה מאמציהם של זוג הורים אמריקנים למצוא מדען שיוכל לפתח פתרון למחלה גנטית נדירה וקטלנית שממנה סובלים שני ילדיהם. מחלתם של הילדים נובעת מחוסר באנזים המפרק גליקוגן, וזו נקודת החיבור בין הסרט לבין נושא הפחמימות שנלמד במסגרת תכנית הלימודים בכימיה.

מחלת "פומפיי"

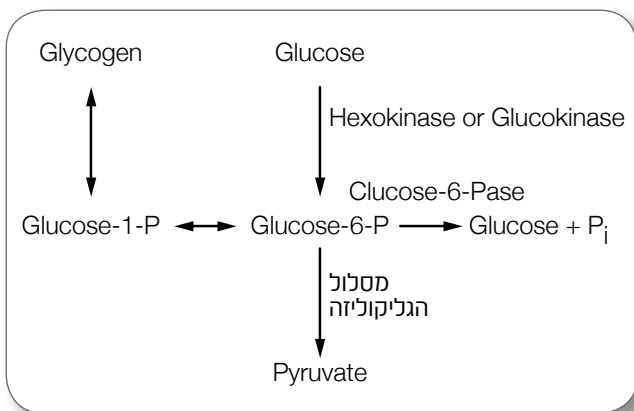
מחלת "פומפיי" (Pompe) נובעת מהפרעה תורשתית בפירוק גליקוגן. רופא הולנדי בשם Johann Cassianus Pompe אפיין ב-1932 את המחלה, ומאז היא נקראת על שמו או בשם "מחלת אגירת גליקוגן, מסוג II". למחלה מספר צורות, השונות ביניהן בחומרתן. המחלה מתגלה בצורתה החמורה בגיל הינקות, והיא מתבטאת בחולשת שרירים קשה, באי-ספיקת לב וריאות ובהגדלת כבד, וכתוצאה מכך היא גורמת לתמותה עד גיל שנתיים.

אנחנו מדברים על מחלה גנטית הנובעת מגן פגום, שאינו מאפשר את ייצור האנזים אלפא-גלוקוזידז שתפקידו לפרק גליקוגן ליחזומלי. מידת החומרה של המחלה תלויה במידת הפגיעה, כלומר, במידת ההפרעה בייצור האנזים.



* שרה אקר, מורה לכימיה, תיכון למדעים, על"ה, לוד
** ד"ר אדית וייסלברג, רכזת כימיה עירוני א', מורה לכימיה עירוני ד', תל אביב

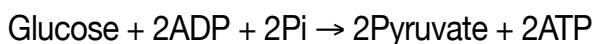
גלוקוז הופך לגלוקוז 6 - פוספאט, ונכנס למסלול הגליקוליזה. גליקוגן הופך לגלוקוז 1 - פוספאט. לאחר מכן יש מעבר מגלוקוז 1 - פוספאט לגלוקוז 6 - פוספאט, שנכנס לתהליך הגליקוליזה.



איור 3: מטבוליזם של גלוקוז וגליקוגן בתא כבד

תהליך הגליקוליזה מורכב משרשרת של 10 תגובות כימיות. החומר המתחיל את התהליך הוא גלוקוז; בסופה של סדרת התגובות מפורק הגלוקוז, אשר מכיל 6 אטומי פחמן, לשתי מולקולות פירובט - כל אחת מכילה 3 אטומי פחמן.

האנרגיה המופקת בתהליך היא בצורת מולקולות של הנוקלאוטיד ATP - "מטבע האנרגיה" של כל היצורים החיים. במהלך הגליקוליזה מפורקות (נצרכות) שתי מולקולות ATP ומיוצרות ארבע; הרווח האנרגטי הוא, אם כן, שתי מולקולות ATP. ניתן לסכם את התהליך כך:

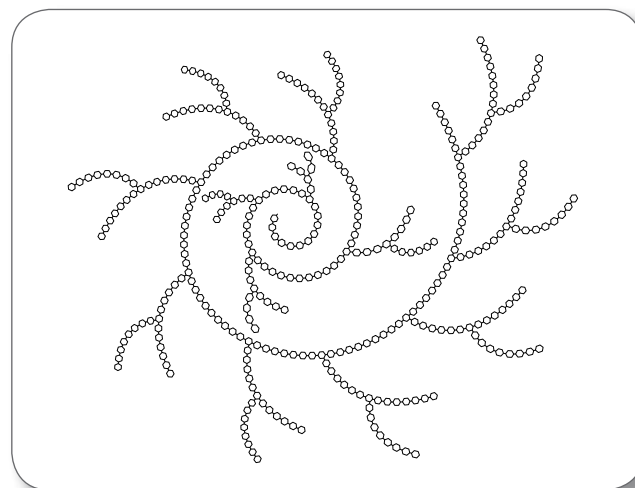


הפירובאט הופך לאצטיל קיאמים A, תוך פליטת CO₂, ונכנס למעגל קרבס.

מעגל קרבס (שנקרא גם מעגל החומצה הציטרית) מתרחש במיטוכונדריה. הוא מורכב משרשרת של 9 תגובות כימיות; על כל מולקולת גלוקוז שאנו צורכים, מתקבלות שתי מולקולות ATP במעגל קרבס.

גליקוגן הוא פולימר מסועף מאוד המורכב ממונומרים של גלוקוז (כ-30000 יחידות גלוקוז) במבנה דמוי עץ רב-ענפים". רוב הגליקוגן מאוחסן בגרנולות בציטופלסמה. כל גרנולה מכילה מולקולה מסועפת מאוד, והיא מוקפת בשכבה אחת של מולקולות אנזימים ששולטים ביצירה ובפירוק של גליקוגן ביחד עם גורמי הבקרה של אנזימים אלה.

איור 2 מתאר את הגליקוגן בעל ה"ענפים" שמורכבים מיחידות גלוקוז



איור 2: מבנה סכמטי של גליקוגן

הסתעפויותיו הופכות את הגליקוגן לפולימר בעל מסיסות מועטה במים. ההסתעפויות הרבות מאפשרות בעת הצורך אספקה מהירה של גלוקוז לדם. תחילת מסלול הפירוק של גליקוגן דורשת גישת אנזים לקצה של שרשרת, ולכן ככל שהוא מסועף יותר - יש יותר קצוות, אפשר לפרק את הגליקוגן במספר נקודות ולספק כמות גדולה של גלוקוז בזמן קצר. במחזור הדם נמצאת כמות של כ-5 גרמים של גלוקוז, וכמות עודפת של גלוקוז מנוצלת ליצירת גליקוגן. כאשר מאגרי הגליקוגן מתמלאים, עודף הגלוקוז מנוצל ליצירת טריגליצרידים.

המקומות העיקריים שבהם נאגר גליקוגן: כבד - 10% ממשקל הכבד, שרירים - 1%-2% ממשקל השריר.

התרשים שבאיור 3 מתאר את המטבוליזם¹ של גלוקוז וגליקוגן בכבד.

סדרת השינויים הכימיים החלים בחומר מסוים בתא

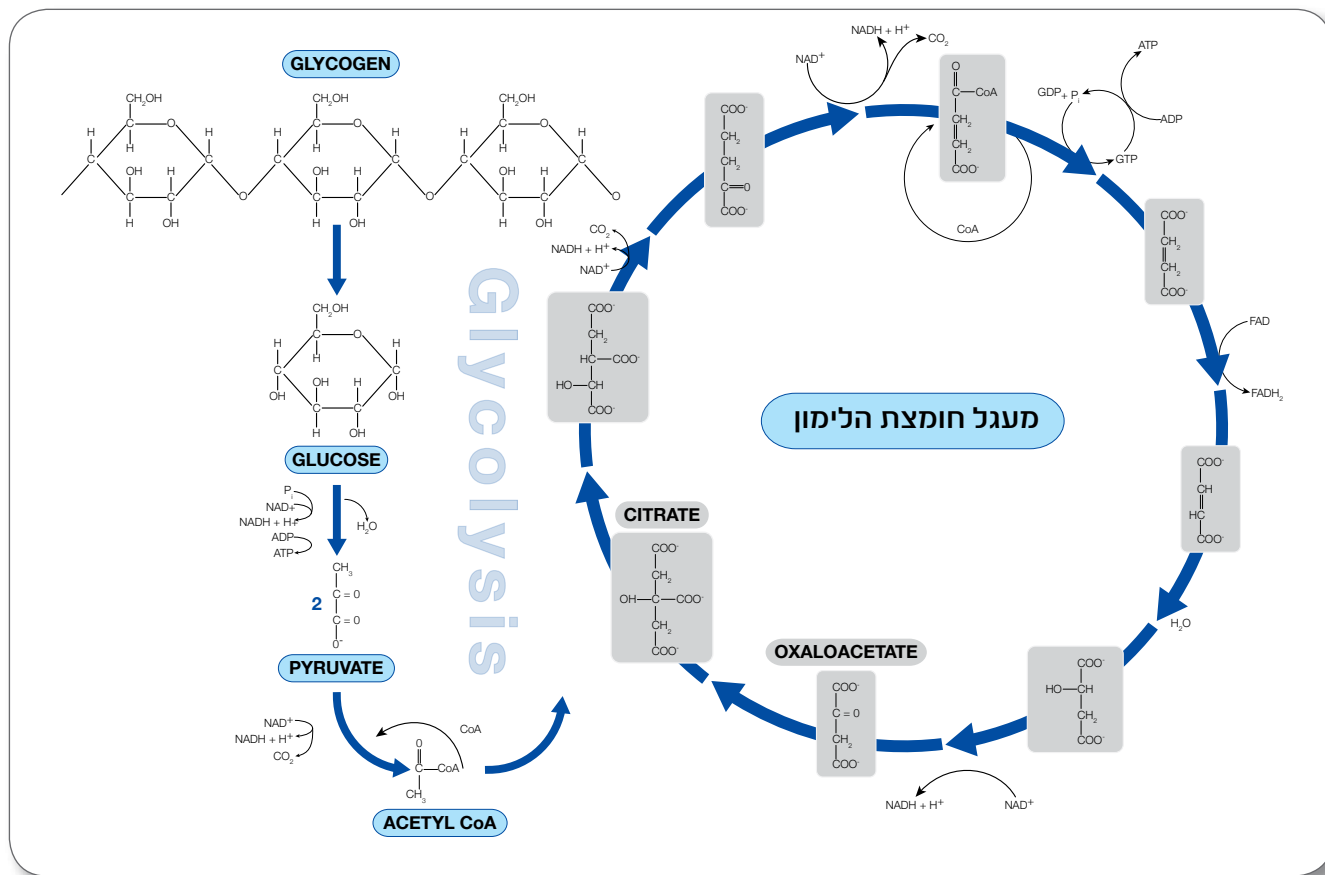
שמם - חומציים. האנזימים בליזוזום מפרקים חלבונים, מבנים תאיים עצמיים או זרים מזיקים, פגומים או לא-תקינים. לכל אנזים יש תפקיד ייחודי המכוון לחומר מסוים. אחד האנזימים בליזוזום הוא אלפא גלוקוזידז אשר מפרק גליקוגן לחלוטין, כלומר מפרק הן קשרים אלפא 1-4, והן קשרים אלפא 1-6 הקיימים בגליקוגן.

על הגליקוגן בחולי פומפיי

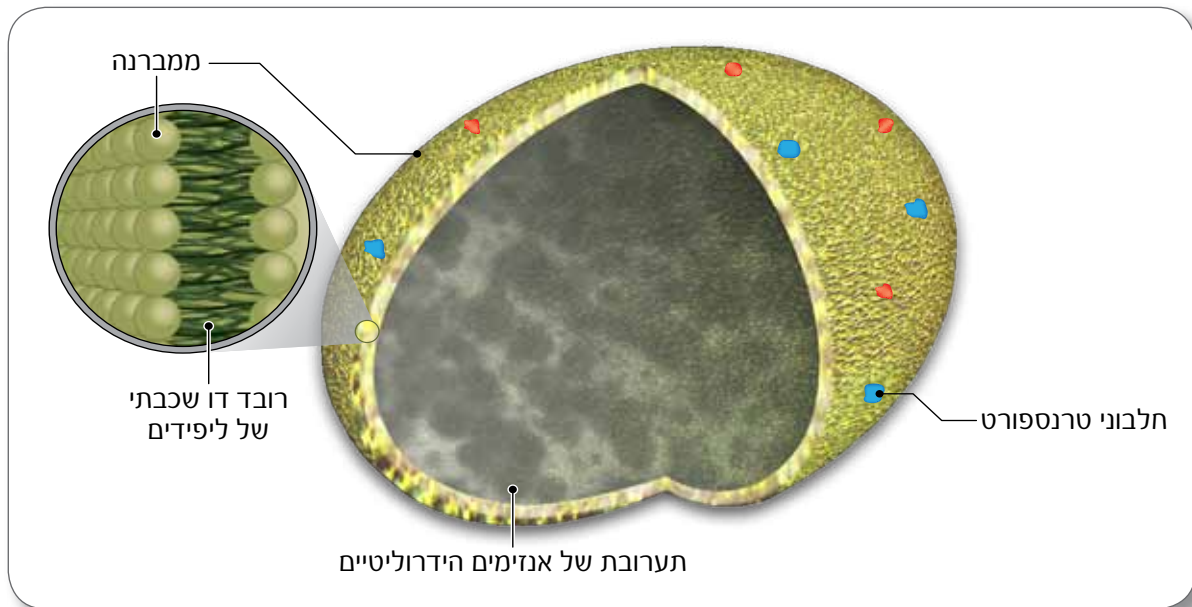
בחולי פומפיי, חסר בליזוזום האנזים אלפא גלוקוזידז (acid α-4 glucosidase). כתוצאה מכך הליזוזומים מורחבים, ממלאים את הציטופלסמה, ונגרם חוסר תפקוד תאי בכבד, בלב, בשריר, בריאות. זה מביא לידי הגדלת האיברים ולחוסר תפקוד (ראו איור 6). בין יתר הדוגמאות נמנים לב מוגדל, תהליך שבו דחיית סיבי השריר בשל הגליקוגן גורמת לאיבוד יכולת הכיווץ, או ריאות שהצטברות הגליקוגן בהן גורמת לבצקת. נציין כי

זרחון חמצוני המתרחש תמיד לאחר הגליקוליזה ומעגל קרבס, הוא השלב האחרון בתהליך הנשימה התאית - תהליך המשמש להפקת אנרגיה ביצורים חיים. הוא השלב המכריע, החשוב והיעיל ביותר בנשימה התאית. בהשוואה לשני השלבים הקודמים, שבהם מתקבלות מולקולות ATP בודדות, מיוצרות בתהליך הזרחון החמצוני למעלה מ-30 מולקולות ATP על כל מולקולת גלוקוז שנצרכה.

בנוסף לגליקוגן המאוחסן בגרנולות בציטופלסמה, חלק קטן (1%-3%) מהגליקוגן נמצא בתוך אברון תוך-תאי בציטופלסמה, המכונה ליזוזום (מיונית: ליזיס - פירוק, סומה - גופיף). ראו איור 5. הליזוזום הוא אברון העיכול התאי, ותפקידו העיקרי הוא פירוק התרכובות הנכנסות לתא וסילוקם של גופים זרים. האנזימים שבליזוזום פועלים רק ב-pH חומצי (5), ומכאן נובע



איור 4: מהגליקוגן ועד מעגל קרבס



איור 5: מבנה הליזוזום

ביוטכנולוגית גדולה ומובילה בתחומה, אשר שמשה "מנוע" לפרויקט הייצור בקנה מידה גדול של האנזים.

באותה תקופה החל גם ד"ר קנפילד (William Canfield) להתמקד בחקר מחלות הנגרמות מהיעדר אנזימים מסוימים על רקע גנטי. הוא ייסד חברת הזנק ביוטכנולוגי בשם Novazyme, במטרה לפתח טיפול למחלת פומפיי, על ידי מתן האנזים החסר. ב-1999 הצטרף לחברת Novazyme ג'ון קראולי, עורך דין בהכשרתו, שעסק עד אז ביזמות ובניהול חברות ביוטכנולוגיות שהתמקדו במחלות תורשתיות. קראולי היה אב לשני ילדים חולי פומפיי, והוא ייסד עם אשתו קרן למען חולי פומפיי.

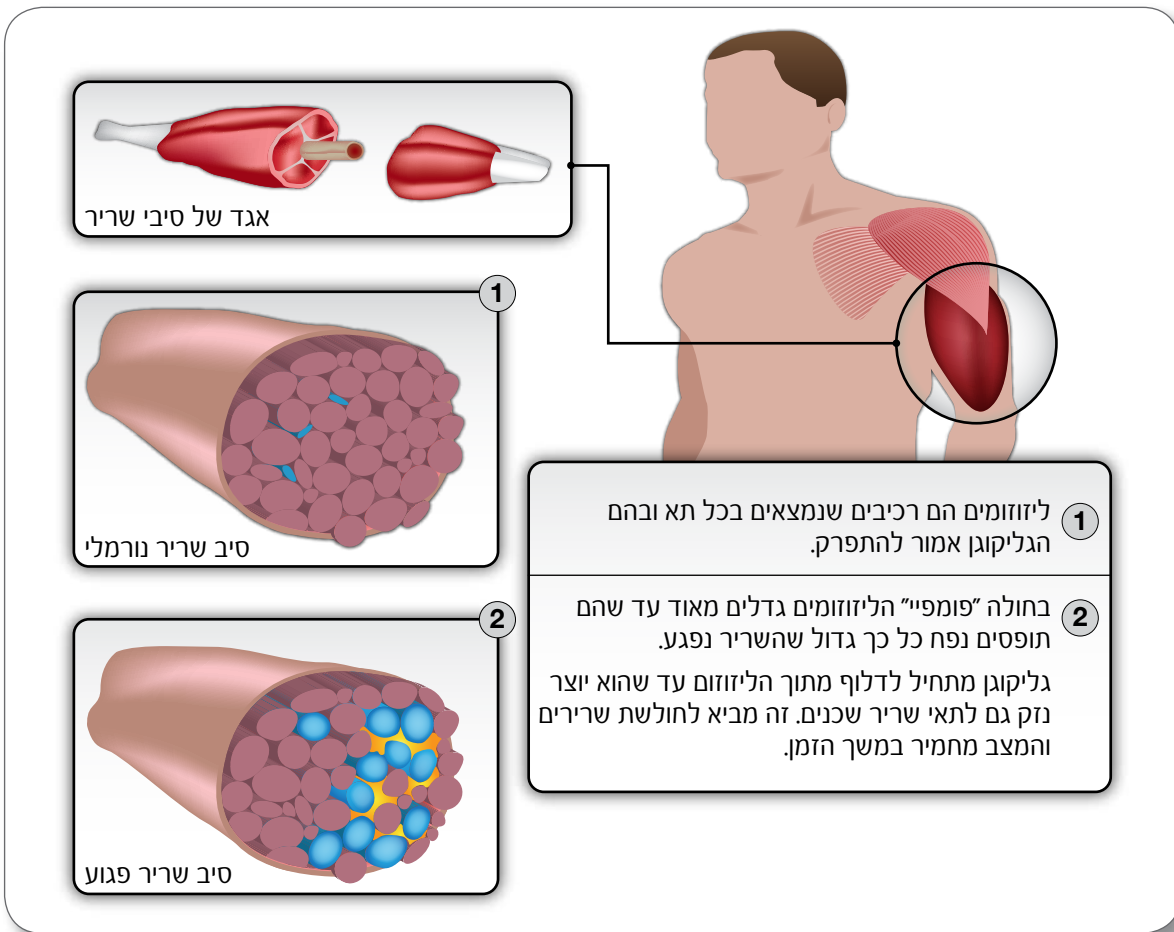
ב-2001 קנתה [Genzyme](#) את חברת Novazyme, והפריקט לפיתוח האנזים אלפא-גליקוזידז לחולי פומפיי נמשך ביתר שאת, בצוותים גדולים ובהשקעה כספית גדולה. אחד הצוותים התנהל בראשות ד"ר פריה קאשיני (Dr. Priya Kishnani). אנשי [Genzyme](#) השוו בין ארבע שיטות שונות לייצור האנזים, ונבחרה שיטה אחת לייצור האנזים בתאים עובריים של אוגר סיני. ה"קו" לייצור תאים של החברה נוצל להשתלת הגן האנושי המתאים בתאים העובריים של אוגר סיני. מחזור גידול

החולים מפרקים בצורה תקינה את הגליקוגן שמחוץ לליזוזום, לכן הם אינם סובלים מרמות נמוכות של גלוקוז.

פיתוח המענה התרופתי למחלת פומפיי

הפיתוח התרופתי התחיל במרכז הרפואי של אוניברסיטת **דיוק** על ידי פיתוח האנזים אלפא גלוקוזידז חומצי שיוצר בעזרת תאים שהונדסו גנטית. כלומר, הגן האנושי האחראי ליצירת האנזים הוכנס לתאים ממקור אחר, ותאים אלה גודלו במעבדה על מנת לייצר את האנזים. שיפור תהליך הפקת התאים נמשך בשנים 1991-1994. פעילותו של האנזים נבדקה על תאים מחולי פומפיי, וב-1996 נעשו ניסויים עם האנזים האנושי בציפורים חיות. ניסויים אלו הוכתרו בהצלחה רבה. ניסוי ראשון בבני אדם החל ב-1999, בתינוקות. הניסוי היה מצומצם מאוד משום שהתקשו לייצר כמויות מספיקות של האנזים. הצלחת הניסוי הייתה חלקית: אחרי שחל שיפור במצב הילדים, הייתה דעיכה, אך מקרה אחד שהצליח מאוד סיפק את התקווה להמשך המחקר.

על מנת לייצר אנזים בקנה מידה גדול מספיק, נדרש שיתוף עם התעשייה. שיתוף הפעולה נוצר בין יזמי התהליך מהמרכז הרפואי האוניברסיטאי בדיוק ובין חברת [Genzyme](#), חברה



איור 6: ליזוזומים בתאי שריר של אדם בריא ושל חולה פומפיי

כמה מאות עובדים. בנוסף לייצור האנזים, ניהלה החברה שבעה מרכזי מבחנים קליניים בארצות הברית, באירופה ובאסיה.

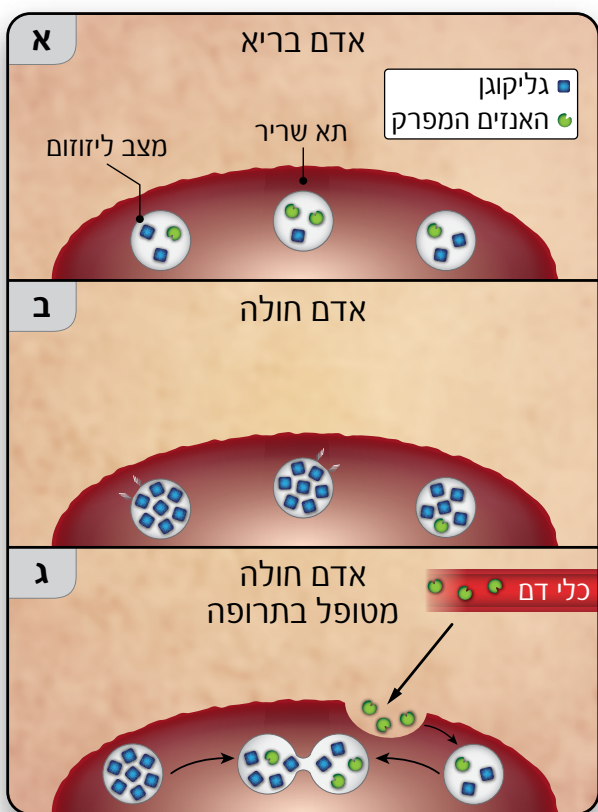
Novazyme הוא אנזים שחולי פומפיי צריכים לקבל כל שבועיים למשך כל חייהם. הטיפול משפר מאד את תפקודם של החולים, אם כי אין הוא מרפא אותם. קבלת האנזים החסר שפוחת במעבדות בעזרת ידע וטכנולוגיות מתקדמים, משפרת תנאי חיים ואף מצילה חיים של אלפי אנשים, שהיו חסרי ישע עד לפני פחות מעשור.

התאים - מרגע הכנסת תאי אוגר מהונדסים למכל ענק, שבו מתרבים התאים-הביוריאקטור, ועד לקבלת כמות תאים מתאימה להפקת האנזים - ארך כשלושה חודשים.

לבסוף, באפריל 2006 אישר מנהל התרופות והמזון האמריקני את המוצר בשם Novazyme, שפותח ע"י הצוות של ד"ר קאשיני לטיפול במחלת פומפיי אצל ילדים ומבוגרים.

לטענת דוברת של חברת Genzyme, הפקת המוצר נובזיים (Novazyme) היה הפרויקט הגדול ביותר של החברה: עד שנת 2005 הסתכמה עלותו ב-500 מיליון דולר, ובפרויקט הועסקו

סיכום סכמטי של השפעת התרופה שפותחה לחולי פומפיי מופיע באיור 8. בחלק א של האיור מתואר מצב המתקיים בתא של אדם בריא: בליזוזומים יש גליקוגן בכמויות נורמליות ואנזים המפרק גליקוגן. בחלק ב של האיור מתואר מצב המתקיים בתא של אדם חולה: הגליקוגן מצטבר בליזוזומים עקב היעדר האנזים המפרק גליקוגן. בחלק ג מתואר מצב המתקיים בחולה המטופל בתרופה: האנזים המפרק גליקוגן הוכנס לדמו של החולה, משם הוא חודר לתאים ולתוך הליזוזום ומפרק גליקוגן.

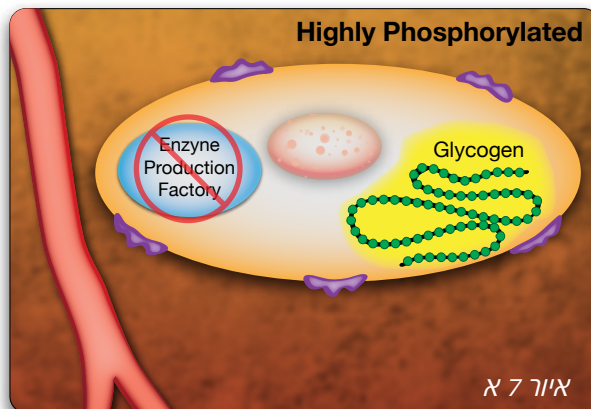


איור 8

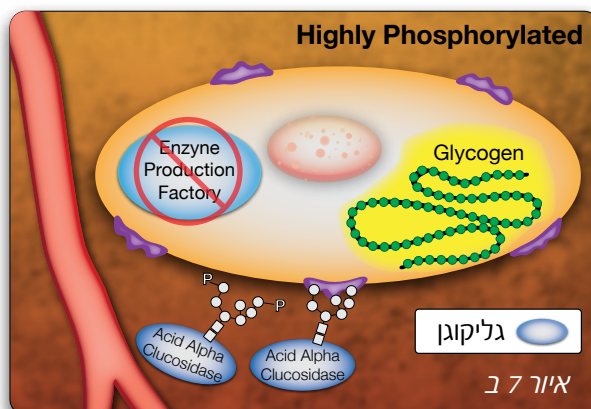
סבלם של החולים ושל בני משפחותיהם מצד אחד, והמאמצים המחקריים הגדולים שנעשו בהשקעה כספית אדירה, מאידך, הובילו לפיתוח טיפול למחלה. מרכיבים אלה הלקוחים מהחיים האמיתיים, היוו חומרים ליצירת סרט עלילתי בשם Extraordinary Measures, שהופק בשנת 2010.

אופן פעולת התרופה

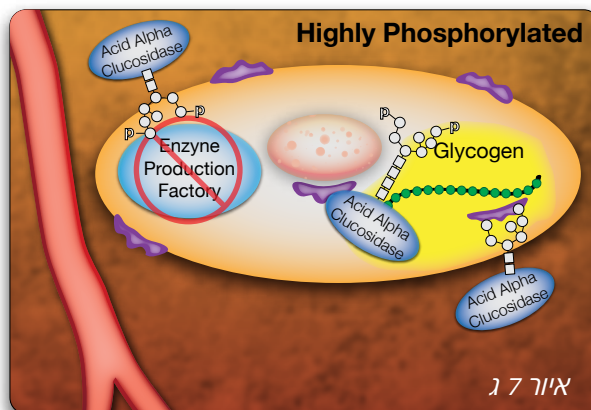
1. הגליקוגן נמצא בליזוזום, אולם מנגנון הייצור של האנזים שמפרק אותו (אלפא גלוקוזידז) אינו פועל (ראו איור 7 א).



2. התרופה נכנסת לדם. האנזים אלפא גלוקוזידאז בצורה מזוחרנת עם קבוצות זרחתיות שקשורות אליו, נקלט על ידי קולטנים שמחדירים אותו פנימה, לתוך הליזוזום (ראו איור 7 ב).



3. האנזים מפרק את הגליקוגן התוך-ליזוזומלי.



21. <http://student.biology.arizona.edu/honors99/group7/background.html>
22. http://www.db.uth.tmc.edu/faculty/alevine/1521_2000/glycogen.htm
23. <http://www.tutorvista.com/biology/function-of-lysosomes>
24. <http://www.youtube.com/watch?v=SSLn0vGh5ZQ&NR=1>
25. <http://www.youtube.com/watch?v=zc3Y4rd6Xq0&feature=related>
26. <http://www.youtube.com/watch?v=9tajNj1rL5k&feature=channel>
5. http://he.wikipedia.org/wiki/%D7%9E%D7%97%D7%9C%D7%AA_%D7%A4%D7%95%D7%9E%D7%A4%D7%94
6. <http://www.infomed.co.il/disease-853/%D7%9E%D7%97%D7%9C%D7%95%D7%AA+%D7%90%D7%92%D7%99%D7%A8%D7%AA+%D7%92%D7%9C%D7%99%D7%A7%D7%95%D7%92%D7%9F/infoMag/register.asp>
7. <http://www.genzyme.co.il/index.aspx?id=2748>
8. <http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb1/part2/glycogen.htm>
9. <http://www.whatislife.com/reader2/Metabolism/pathway/glycogen.html>
10. <http://medchrome.com/medicalcolleges/student-life/glycogen-metabolism-and-glycogen-storage-diseases/>
11. <http://medchrome.com/medicalcolleges/student-life/glycogen-metabolism-and-glycogen-storage-diseases/#ixzz0wrmdn3HV>
12. http://www.uic.edu/classes/phar/phar332/Clinical_Cases/carbo%20metab%20cases/glycogen%20metab/Glycogen%20metabolism.htm
13. http://en.wikipedia.org/wiki/Glycogen_storage_disease_type_II
14. <http://www.newworldencyclopedia.org/entry/Lysosome>
15. <http://www.pompe.com/en/patients/about/cause.aspx>
16. <http://quest.mda.org/article/pompe-disease-killer-yields-modern-medicine>
17. <http://www.nature.com/mt/journal/v11/n1/full/mt20058a.html>
18. <http://www.hbci.com/~wenonah/new/cellengy.htm>
19. <http://www.hbci.com/~wenonah/new/cellengy.htm>
20. <http://www.zystor.com/page.asp?ID=12>

