

# פחמימות ברפואה

מעובד לפי:

H. Osborn, "Carbohydrates in Medicine", Education in Chemistry, July 2001, pp 96-98.

[www.public.iastate.edu/~pedro/carbhtd.html](http://www.public.iastate.edu/~pedro/carbhtd.html)



עד לאחרונה, נחשבו  
הפחמימות  
(carbohydrates)  
למחסן האנרגיה של  
הטבע ולאחד המרכיבים

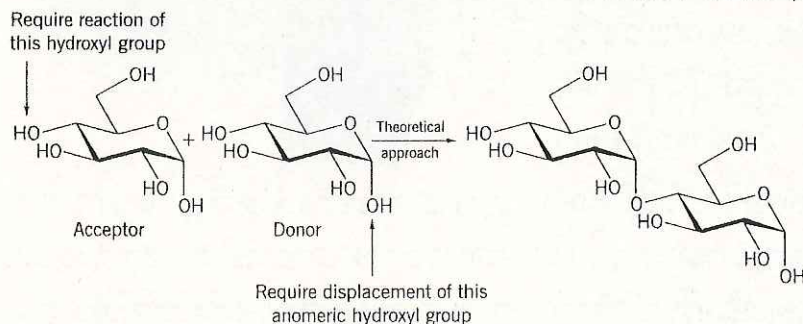
המבניים של בעלי-חיים וצמחים. שיטות חדשות לסנינתזה ולאנליזה גילו שלפחמימות יש תפקידים רבים נוספים במערכות ביולוגיות. הפחמימות הן המולקולות הביו-אורגניות הנפוצות ביותר; הן מהוות 75% מהמסה היבשה של הצמח. למרות זאת, הן נחקרו אך מעט מאוד, ואחת הסיבות לכך היא המבנה המסובך שלהן, המקשה על הסינתזה והאנליזה שלהן.

## הפחמימות מערימות קשיים

הפחמימות הביולוגיות הגדולות (הרב-סוכרים) מורכבות מיחידות מונומר רבות הקשורות זו לזו. במערכות ביולוגיות, הקישור בין היחידות נעשה על ידי אנזימים. במעבדה, הכימאים "מעתיקים" שיטות מן הטבע ומשתמשים באנזימים הטבעיים, או שהם מבצעים תהליכים כימיים. הגישה היעילה ביותר בסינתזה משלבת את שתי השיטות.

יתרונם של האנזימים בכך, שבאמצעותם המונומרים מתחברים באופן אחד בלבד, ומתקבל איזומר אחד ויחיד. אלא שהאנזימים זמינים בכמויות קטנות בלבד, ולכן ניתן להכין באמצעותם רק כמויות קטנות של הפחמימות הרצויות. יש חשיבות לייצור איזומר אחד של התוצר המבוקש, משום שלאיזומרים שונים יש פעילות ביולוגית שונה. בשל הספציפיות של פעולת האנזים, דרושים אנזימים שונים להכנה של פחמימות שונות. לעתים נחוץ אנזים שעדיין לא בודד, או כזה שזמינותו מוגבלת, ולכן, במקרים רבים, הסינתזה בסיוע אנזימים היא יקרה.

לא פשוט גם לסנתז פחמימות בשיטות כימיות, כי במקרים רבים הפעילות (הריאקטיביות) של קבוצות ההידרוקסיל שצריכות להיקשר זו לזו דומה לפעילות של קבוצות ההידרוקסיל האחרות שעל טבעת המונומר. כדי לקבל קישור לאתר המבוקש בלבד, יש להגן על קבוצות ההידרוקסיל האחרות, כלומר להפחית את יכולתן ליצור קשרים חדשים. לעתים קשה לקשור את קבוצות ההגנה, ויש גם צורך לסלקן בתום הסינתזה. תהליכים אלה מאריכים ומסבכים את הסינתזה כולה. מלבד זאת, גם אם מאפשרים רק לקבוצת ההידרוקסיל אחת להגיב, מתקבלים שני תוצרים - שני סטריאו-איזומרים - ויש להפרידם זה מזה ולבודק כל אחד בנפרד.



איור 1. הגישה התיאורטית להכנת פחמימות

גם אנליזה כימית לפחמימות איננה תהליך פשוט. אחד הקשיים נעוץ בכך, שפעמים רבות ניתן לבדוד מתוך מערכות ביולוגיות רק כמויות קטנות של החומר הרצוי. כמו כן, בשל האופי ההידרופילי של הפחמימות, הן אינן מתקבלות, בדרך כלל, בצורה גבישית. לכן לא הצליחו עד לאחרונה לבחון את מבנה המולקולות האלה בשיטות ספקטרוסקופיות רגילות, כגון תהודה מגנטית גרעינית (תמ"ג; NMR). השיטות לבדיקת פחמימות הרסו את מבנה המולקולות. לא ייפלא אפוא, בהתחשב בכל הקשיים הללו, שהפחמימות נחקרו פחות ממולקולות ביולוגיות אחרות.

לאחרונה פותחו שיטות אנליטיות חדשות, בייחוד בתחום ספקטרוסקופיית תמ"ג, ואלה מאפשרות לקבוע את המבנה של פחמימות בתמיסה. כיום אפשר לקבל ספקטרום גם מכמויות קטנות מאוד של פחמימות מורכבות ולקבוע את הסידור המרחבי של האטומים במולקולה, ומכאן את הסטריאוכימיה של הפחמימה. התפתחויות אלה הגבירו את התעניינות המדענים בפחמימות ויצרו תחום מחקר חדש, הנקרא "גליקוביולוגיה".

## תפקידים חדשים

הגליקוביולוגיה חושפת את אט את מעורבות הפחמימות בתהליכים ביולוגיים רבים ומשלימה חוליות חסרות בהבנת מגוון של תהליכים ומחלות.



בטבלה 1 מוצגים מספרי האיזומרים השונים שאפשר לקבל מחיבור מונומרים של פחמימות. ממספר קטן יחסית של יחידות מונומר ניתן לקבל מספר עצום של חומרים שונים, כי בכל מונומר יש כמה קבוצות הידרוקסיל שיכולות להתחבר ליחידות האחרות. מכל קישור יכולים להתקבל שני סטריאו-איזומרים. הדבר מרמז על האפשרות שפחמימות מעורבות באחסון מידע ביולוגי, שכן ממספר מצומצם של אבני בניין ("אותיות/מילים") נבנה מגוון עצום של מולקולות ("מילים/משפטים").



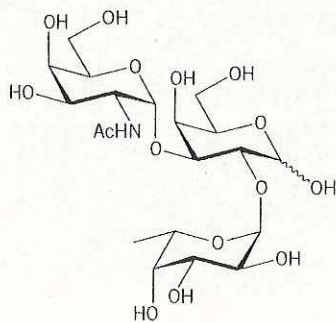
כיום ידוע, שניתן למצוא פחמימות גם כשהן מומסות בסביבה המימית האופפת את כל התאים בגוף וגם כשהן קשורות לפולימרים אחרים פפטידים וליפידים. פולימרים אלה המקושרים לפחמימות נקראים גליקופפטידים וגליקוליפידים. בשל האופי ההידרופילי של הפחמימות, הן ממוקמות, בדרך כלל, בצדן החיצוני של ממברנות התאים. השערה שהעלו מדענים לאור עובדה זו היא, שמהות המפגש הראשון בין תאים היא אינטראקציה בין הפחמימות. ואם כך, הרי שהפחמימות מעורבות במידה רבה בזיהוי הדדי של תאים ובהבחנה ביניהם.

מספר הפחמימות	המונומרים
11	שני מונומרים זהים, דימר A-A
176	שלושה מונומרים זהים, טרימר A-A-A
1,056	שלושה מונומרים שונים, טרימר C,B,A
2,144,640	חמישה מונומרים שונים, פנטמר D,C,B,A,E

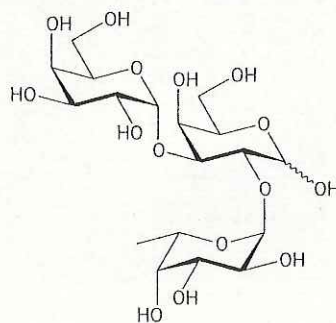
טבלה 1. מספר האיזומרים האפשריים של פחמימות בהרכבים שונים

דוגמה אחת להבחנה בין תאים הנעשית בתיווכן של פחמימות מספקים האנטיגנים של סוגי הדם השונים. אנטיגנים הם קבוצות כימיות, שהימצאן בגוף גורם לו לייצר נגדן נוגדנים. האנטיגנים של סוג דם מסוים אחראיים לכך שהגוף מייצר נוגדנים לסוגי דם אחרים. לדוגמה, בסרום של סוג דם A נמצאים נוגדנים

לסוג דם B. סוג הדם נקבע על פי סמנים הקבועים בממברנות תאי הדם האדומים. הסמנים הם חלבונים, שלקצותיהם מחוברת פחמימה הבולטת מהממברנה. ההבדל בין סוג דם A לסוג דם B הוא בסוג הפחמימה. בדם AB ישנן שתי הפחמימות, ובדם O אין פחמימות כלל. האנטיגנים השונים נבדלים רק במבנה הפחמימות שעל פניהם. מבנים (1) ו-(2), למשל, מצויים בבסיס ההבחנה בין שני סוגי הדם הללו.



A סוג דם (1)

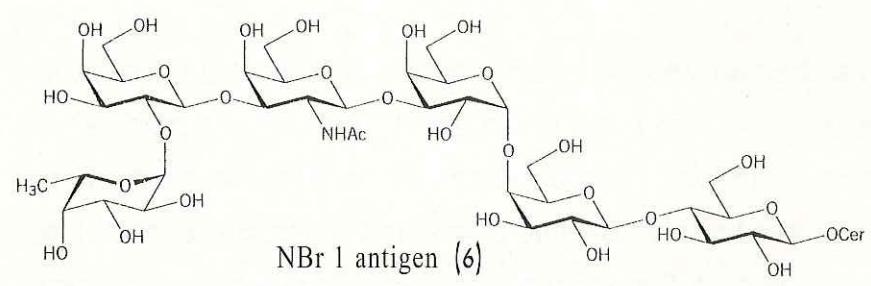
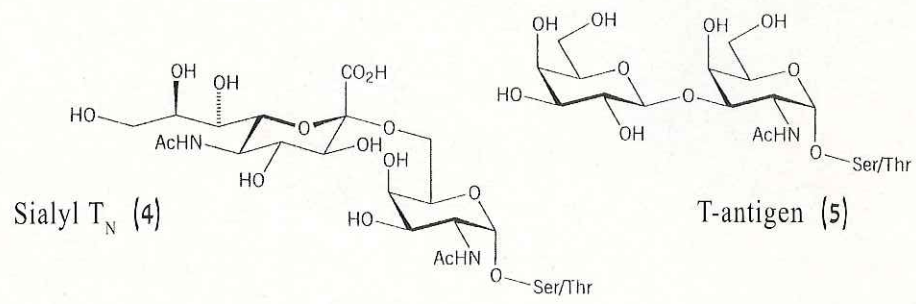
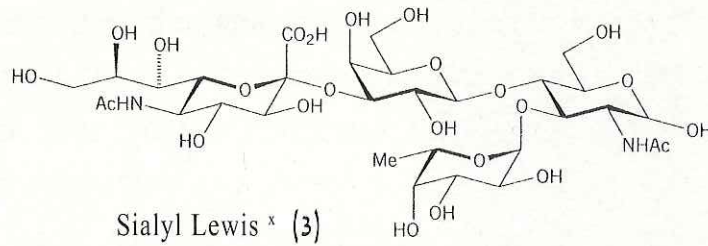


B סוג דם (2)

בתאים סרטניים מוצאים דוגמה נוספת להבחנה בין תאים באמצעות פחמימות. המדענים סבורים, שעל פני תאים סרטניים יש יותר פחמימות מסוג מסוים, ודבר זה מבדיל מתאים בריאים. הפחמימות מקנות לתאים הסרטניים תכונות הדרושות להם כדי להתקיים. לדוגמה, יש גידולים שמתפשטים מהאתר הראשוני שלהם לאיברים אחרים בגוף בתהליך הקרוי "שליחת גרורות" (מטסטאזה). בתאי גרורות, הפחמימות שעל פני התא יכולות להגיב עם קולטנים קושרי פחמימות הנמצאים על הריפוד הפנימי של כלי הדם. קולטנים אלה - הסלקטינים (selectins) - הם תת-קבוצה של הלקטינים (lectins), שהם חלבונים קושרי פחמימות. קשירת הגידולים אל הסלקטינים שעל הריפוד הפנימי של כלי הדם מגבירה את ניידותם בתוך הגוף. זהו בעצם חיקוי של התהליך הנדידה של תאי דם לבנים לאתר פגוע כדי להילחם בדלקת. בשני המקרים, הפחמימות שעל פני התא מסייעות לנדידת התאים בכלי הדם. מולקולות (3) - (6) הן דוגמאות של פחמימות שנמצאו בעלות קשר לסרטן.

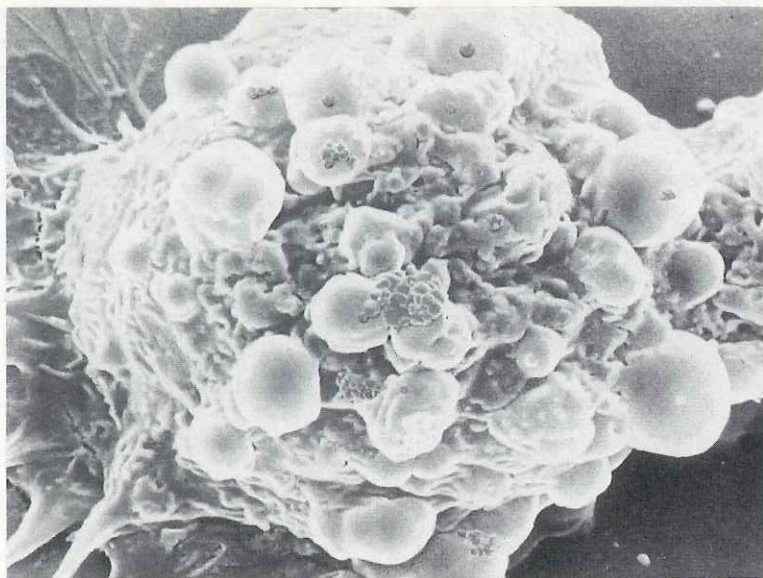
נוכחות פחמימות לא שגרתיות על פני תאים סרטניים עשויה להועיל בתכנון חומרים חדשים לטיפול במחלת הסרטן, משום שהן מסמנות תאים ממאירים. כימאים מחפשים כיום דרכים להשתמש בסמנים פחמימתיים כדי לייצר נוגדנים לתאי סרטן. בדרך זו הם מקווים להגיע לפיתוח חיסון לסרטן. ניסוי באנטיגן גלובו-H, שהוא פחמימה של פני התא בגידולים בערמונית, במעי הגס, בשדיים ובלבלב, הראה שאין אלה חלומות באספמיה. עכברים שטופלו באנטיגן גלובו-H הקשור לנשא חלבוני ייצרו כמויות גדולות של נוגדנים, ואלה זיהו לאחר מכן תאים סרטניים. הגליקופורוטאין סונתז באמצעים כימיים, בשיטות סינתזה חדשניות.





Ser = סרין, Thr = תריאונין, Cer = סראמיד

במידה מסוימת, גדילה של תאים סרטניים דומה להתפתחות של עובר ברחם. בשני המקרים, התאים מתחלקים בקצב מהיר מאוד ועוברים שינויים מולקולריים ניכרים. במחקרים בעוברים, זוהו כמויות גדולות של פחמימות מסוימות בשליה בשלבים שונים של התפתחות העובר. פחמימות אלה מייחדות תאים מסוימים בשלבים שונים של ההתפתחות ומסייעות בהתמיינות התאים לאיברים שונים.



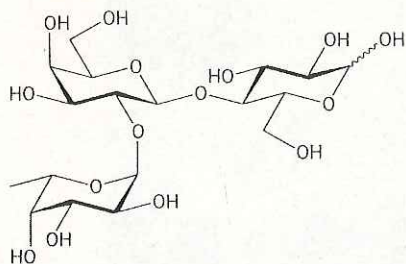
שטח הפנים הדביק של הפחמימות על פני התא עוזרות לסרטן להתפשט בגוף.

## מחלות אחרות

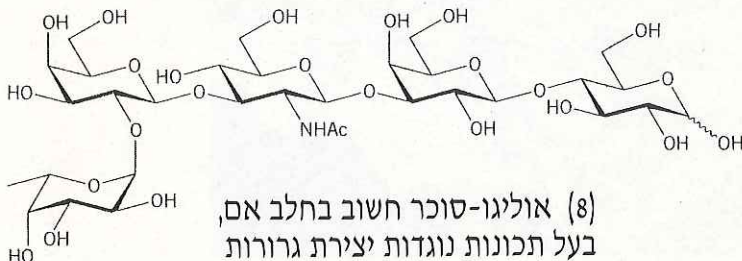
סרטן איננה המחלה היחידה שפחמימות מסייעות בהתפשטותה. גם חיידקים פתוגניים (גורמי מחלות) רבים משתמשים בפחמימות כדי לחולל זיהום. לדוגמה, זיהומים חיידקיים שנגרמים על ידי חיידקי E.coli וזני סלמונלה מסוימים מזהים בגוף קולטני פחמימות שעליהם נמצאות פחמימות ספציפיות. על התאים נמצאות גם מולקולות של קולטנים (רצפטורים) שאליהן נקשרת הפחמימה של התא האחר, במקרה זה הפחמימה של החיידק. הקולטן שאליו נקשר נגיף השפעת על פני התא זוהה כגליקופרוטאין, שבקצהו קשורה פחמימה שהיא דימר. מכיוון שהשלב הראשון בהתפשטות זיהום הוא היקשרות הפולש אל פני תא הפונדקאי, אחת הגישות למניעת מחלה עשויה להיות חסימה ברירנית של ההיקשרות הזאת. כרגע נמצא בשלבי פיתוח דור חדש של תרופות - חומרים המונעים מן הזיהום להתפשט. תרופות אלה אמורות לשבש את תהליכי ההתפשטות. המטרה היא לפתח תרופות שיכילו פחמימות הדומות לאלה שעל הקולטנים בגוף, ויתחרו אתן על הקישור לחיידקים.

אם החיידקים ייקשרו לתרופה ולא לתאים, תימנע התפשטות הזיהום. הטבע משתמש במנגנון כזה כדי להגן על תינוקות היונקים חלב אם מלהידבק במחלות. בחלב האם מומסות פחמימות רבות, שסבורים כי הן מגינות על הרך הנולד מכמה מחלות מידבקות, כולל כאלה הפוגעות במערכת העיכול. מולקולות (7) - (8).



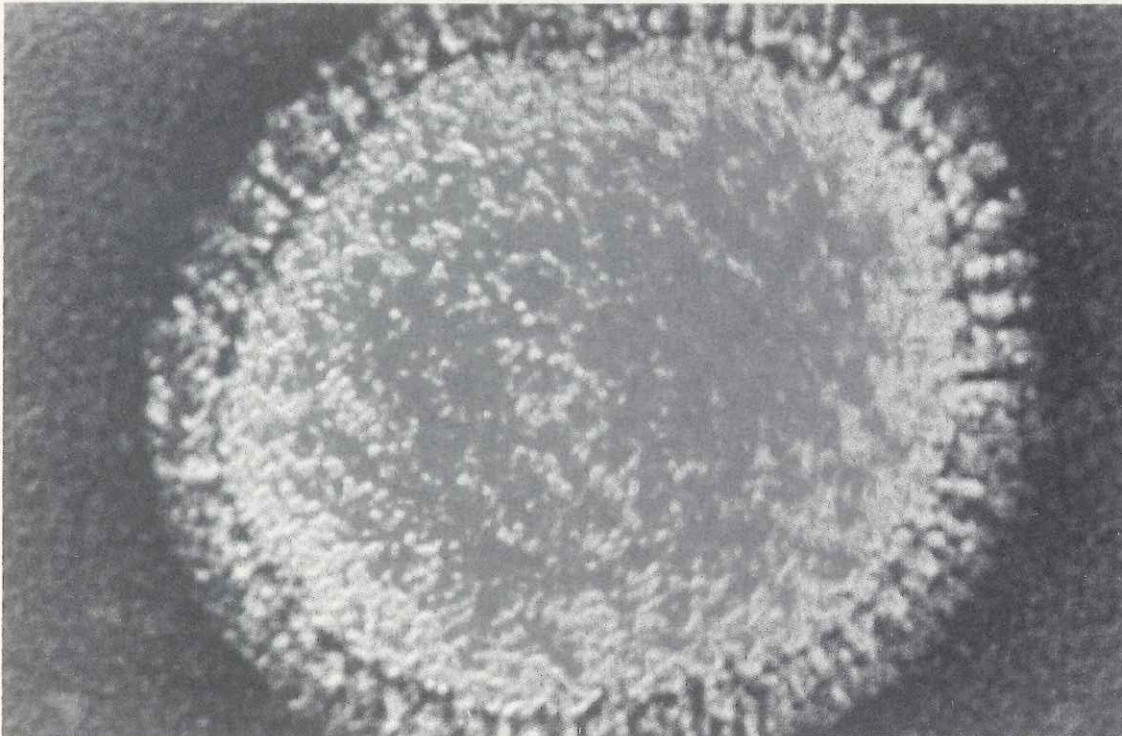


(7) מייצגת שליש עד חצי מכלל האוליגו-סוכרים בחלב אם



(8) אוליגו-סוכר חשוב בחלב אם, בעל תכונות נוגדות יצירת גרורות

מדענים חוקרים כיום גישות לטיפול בתאים נגועים המבוססות על פחמימות פני התא. על פני תאים נגועים נמצאות, לעתים קרובות, פחמימות שנוצרו בשל התבטאות יתר של הגן שמקודד את האנזימים האחראיים לסינתזה של אותן הפחמימות. אם יעוכבו אנזימים אלה, יהיה אפשר, תיאורטית, לשנות את מבנה הפחמימות שעל פני התא. בדרך זו יסולקו מהתאים "תכונות המחלה" שהוקנו להם על ידי הפחמימות. לדוגמה, כימאים הראו שניתן להקטין מלנומה בעכבר מ- 4.5 סמ"ק בערך ל- 0.1 סמ"ק, רק על ידי עיכוב כמה מהאנזימים שאחראיים לסינתזה של פחמימות פני התא. כתוצאה מהעיכוב, סונתזו על פני התא פחמימות אחרות, שלא יוחסו להן תכונות סרטניות. נוסף על צמצום ממדי הגידול, המלנומות גם איבדו את היכולת להתפשט לאתרים אחרים בגוף. מחקרים כאלה תומכים ברעיון, שפחמימות פני התא הן המשפיעות על האינטראקציה בין תאים סרטניים. מעכבי אנזימים דומים נוסו במאבק נגד נגיף האיידס, HIV, שגם על פניו מצוי גליקופרוטאין לא שגרתית. לגליקופרוטאין זה תפקיד חשוב ביכולת ההדבקה של HIV: הוא מעורב בקשירה ההתחלתית של הנגיף ללקטינים שעל תאי-T, שבעקבותיה מתאפשרת החדירה לתוך התאים. גם כאן, שינוי החלק הפחמימתי בגליקופרוטאינים עשוי להפחית את יכולת ההדבקה של הנגיף.



נגיף השפעת - האם יתעתעו בו תרופות המונעות התפשטות זיהום?

## ולבסוף...

כיום ברור כי ההשלכות של תפקידי הפחמימות במערכות ביולוגיות הן אדירות. ככל שיכירו יותר בחשיבותן של מולקולות אלה, תידרשנה כמויות גדולות יותר שלהן כדי להבין לאשורם את התפקידים הביולוגיים שהן ממלאות. מכיוון שלכל סוג תא יש פחמימות שונות, הרבה חומרים טבעיים חדשים מחכים לסינתוזם במעבדה. הדבר עשוי לאפשר ייצור של חיסונים נגד מחלות מסוימות. לכימאים העוסקים בסינתזה יש הרבה להציע בתחום מרתק זה, הנמצא בראשית דרכו.