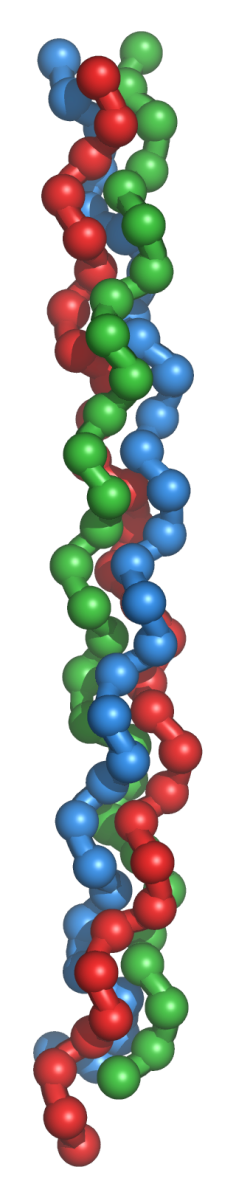
**תיאור כללי של הפעילות**

* **שם הפעילות:** קולגן: חלבון אנושי- מצמחים לשתלים
* **פיתוח:** ורדה כספי**,** במסגרת הקורס דרכי הוראה המקדמות חשיבה, חקר ומצוינות: כימטק – כימיה בעולם ההייטק
* **עריכה:** דר' מלכה יאיון, דר' שלי ליבנה**.**
* **קשור לנושא הוראה:** ביוכימיה כיתה יב
* **מהות הקשר לתעשיית ההייטק:** פיתוח ביוטכנולוגי של ייצור קולגן לשתלים אורטופדיים.
* **ערך מוסף של שימוש בפעילות:** 
  1. קישור בין מחקר אקדמי בכימיה לתעשייה
  2. קישור בין כימיה לרפואה - פתרון לחולים נזקקים להשתלת עצם
  3. קישור בין כימיה לחקלאות והיבטים חברתיים: פיתוח חממות הפזורות ברחבי הארץ מחצבה ועד יסוד המעלה ויצירת קשרים ביניהם.
* **קישור למאמר\להרצאה:** מבוסס על הרצאה של פרופ' עודד שוסיוב בכנס מורי הכימיה תשע"ה "ננוביומימטיקה - חומרי העתיד" <http://stwww.weizmann.ac.il/g-chem/shosayev.html>
* **סוג הפעילות:** אנסין, משימת אוריינות
* **אופן ביצוע הפעילות:** זוגות/קבוצות
* **מיקום ביצוע הפעילות:** בכיתה/בחדר מחשבים/בבית
* **זמן משוער:** 60 דקות

**פעילות לתלמיד**

 **קולגן: חלבון אנושי- מצמחים לשתלים**

קולגן הינו חלבון מבני שמדביק, קושר וחיוני בגוף האדם. הקולגן מהווה כ25% ממשקל הגוף היבש, כ-50% מהעצם, כ- 70% מהעור ו-100% מהגידים והעצמות. הייתם מאמינים שניתן לייצר אותו מצמחים? קבוצת מחקר בראשותו של פרופ' עודד שוסייב עושה זאת! קולגן, שהוא חלבון אנושי מיוצר בכמויות ענק בצמחי טבק בחממות המחקר

שתלים מלאכותיים כתחליף לעצם נדרשים כאשר העצם מרוסקת, או כאשר יש צורך להסיר מקטע של עצם או לאחות חוליות בעמוד השדרה.

במאה השנים האחרונות השתלים המלאכותיים שיוצרו מחומרים שונים כשלו משום שהתכונות המכניות שלהם לא תאמו את התכונות הביוכימיות הנדרשות לגוף האדם.

ייצור שתלים מלאכותיים מקולגן, אינו רעיון חדש. קולגן הופק מגוויות בע"ח או גוויות אדם. מעבר לבעייתיות של שימוש בגוויות, הפקת הקולגן בוצעה מרקמות זקנות, שלעיתים הכילו מזהמים היכולים לעבור לחולה המושתל. קולגן ממקור "זקן" אינו נקשר בתא בצורה מושלמת ולכן תהליך הבניה מחדש והריפוי נפגמים.

כיום, ניתן להתגבר על בעיות כגון אלו ולייצר כמויות גדולות של חלבונים באמצעות הנדסה גנטית. בתהליך זה מוחדר גן אנושי ליצורים חד תאיים או תרביות רקמה בתנאים שבהם הגן מתבטא והתא מייצר את החלבון המבוקש. התרבות תאים מהירה מניבה ייצור מסיבי של החלבון הדרוש. פתרון זה אינו מתאים לייצור קולגן משום שחלבון מורכב זה מקודד ע" חמישה גנים שונים וקשה "להנדס" חיידקים או שמרים באמצעות החדרת חמישה גנים שונים ממקור חיצוני שיבואו לידי ביטוי בו זמנית.

המחקר שנעשה במעבדתו של פרופ' שוסייב בפקולטה לחקלאות של האוניברסיטה העברית מבוסס על הנדסה גנטית בצמחים. הרעיון הוא להשתמש בחמישה צמחים טרנסגנים (מהונדסים) שונים, במקרה זה צמחי טבק, בהם, בכל צמח, מתבטא גן אחר. באמצעות הַאֲבָקָה ניתן ליצור הכלאה של צמחי טבק שיכילו שני גנים ולאחר מכן, שלושה גנים וכך הלאה עד לחמשת הגנים בזרע אחד. לאחר מספר שבועות ניתן להשתמש בעלי הטבק הטרנסגני ולהפיק מהם קולגן. לאחר שמפיקים את הקולגן מהטבק, מוסיפים לו חומרים נוספים הקיימים בגוף האדם, כמו הידרוקסיאֶפָטיט ,Ca10(PO4)6(OH)2 שהופכים אותו לחומר דמויי פלסטי הניתן לעיצוב בצורה שתתאים לעצם. כאשר חומר זה מושתל בגוף, התאים במח העצם באזור הפגוע מזהים אותו, נצמדים אליו, גדלים לתוכו וכך מתרחשת בניה מחדש (רגנרציה) של העצם.

אין ספק שפיתוח ביוטכנולוגי זה מהווה פריצת דרך שתסייע לחולים רבים שהעצם שלהם נפגעה.

**פתרון השאלות**

* 1. בקטע הקריאה מוצג פיתוח ביוטכנולוגי חדשני של שתלים אורטופדיים מקולגן.

א. ציינו שני פרטים מעניינים על תפקידו של הקולגן בגוף האדם.

קולגן הינו חלבון מבני שמדביק, קושר וחיוני בגוף האדם. הקולגן מהווה כ25% ממשקל הגוף היבש, כ-50% מהעצם, כ- 70% מהעור ו-100% מהגידים והעצמות.

ב. הסבירו מה הייתה הבעיה בשיטות הישנות של ייצור השתלים האורתופדיים.

מעבר לבעייתיות של שימוש בגוויות, הפקת הקולגן בוצעה מרקמות זקנות, שלעיתים הכילו מזהמים היכולים לעבור לחולה המושתל. קולגן ממקור "זקן" אינו נקשר בתא בצורה מושלמת ולכן תהליך הבניה מחדש והריפוי נפגמים.

* 1. כיום ניתן לייצר חלבון אנושי בכמויות גדולות בעזרת הנדסה גנטית.
     1. מה הייתה הבעיה בייצור קולגן בעזרת הנדסה גנטית?

הקולגן מקודד ע" חמישה גנים וקשה "להנדס" חיידקים או שמרים באמצעות החדרת חמישה גנים שונים ממקור חיצוני שיבואו לידי ביטוי בו זמנית.

* + 1. כיצד הטכניקה שפותחה במעבדתו של פרופ' שוסייב פתרה את הבעיה שתוארה בסעיף א' ואפשרה את הפקת הקולגן?   
       מחדירים את כל אחד מחמשת הגנים לצמח טבק אחר ובאמצעות האבקה מתקבל זרע מוכלא שמצליח לבטא בצורה טובה את כל חמשת הגנים כך שמיוצר הקולגן.
  1. לקולגן שהופק מהצמח מוסיפים הידרוקסיאפטיט ,Ca10(PO4)6(OH)2 המרכיב האי אורגני העיקרי בעצם. גבישי הידרוקסיאפטיט מאורגנים בצורה מסודרת לאורך סיבי הקולגן. באזור בו הם לא קשורים לקולגן הם סופחים מים ויוצרים מעטפת המאפשרת שחלוף של יונים אל הנוזל החוץ-תאי. קשיחותה של העצם נובעת מהחיבור בין ההידרוקסיאפטיט לקולגן והוצאה של אחד מהם גורמת לאיבוד התכונות של העצם.
     1. מהו סוג החומר- הידרוקסיאפטיט Ca10(PO4)6(OH)2 ?

סריג יוני, בנוי מיונים מתכתיים של סידן ומיונים מורכבים: זרחתי PO43-והידרוקסידי OH-.

* + 1. מדוע לדעתכם הידרוקסיאפטיט יכול לספוח מים?

יוצר קשרי מימן עם זוגות אלקטרונים לא קושרים על החמצן בקבוצה הזרחתית. יוצר קשר עם היונים (משיכה חשמלית בין קטבים בעלי מטען מנוגד למטען היונים)

* 1. אחד החומרים המובילים בייצור מלאכותי של שתלים הינו המתכת טיטניום Ti(s). מתכת זו חזקה בדומה לפלדה אך קלה ממנה ב-45%, עמידה בטמפרטורות גבוהות וניתנת לריקוע. שתל טיטניום עמיד נגד תמיסות דלילות של [חומצה כלורית](http://he.wikipedia.org/wiki/%D7%97%D7%95%D7%9E%D7%A6%D7%94_%D7%9B%D7%9C%D7%95%D7%A8%D7%99%D7%AA) ו[חומצה גופרתית](http://he.wikipedia.org/wiki/%D7%97%D7%95%D7%9E%D7%A6%D7%94_%D7%92%D7%95%D7%A4%D7%A8%D7%AA%D7%99%D7%AA) ונגד ורוב ה[חומצות האורגניות](http://he.wikipedia.org/wiki/%D7%97%D7%95%D7%9E%D7%A6%D7%94_%D7%90%D7%95%D7%A8%D7%92%D7%A0%D7%99%D7%AA). תכונות אלו הופכות את הטיטניום למתכת מתאימה לייצור שתלים מלאכותיים. אולם, טיטניום הינה מתכת שעוברת בקלות קורוזיה ויוצרת את התחמוצת .TiO2
     1. ציינו יתרון אחד בשימוש בטיטניום לייצור שתלים על פני שימוש בקולגן.
     2. ציינו יתרון אחד בשימוש בקולגן לייצור שתלים על פני שימוש בטיטניום.
     3. נסחו את התגובה לקבלת תחמוצת הטיטניום והראו כי זו תגובת חמצון-חיזור.

קיבעו מחמצן ומחזר.

Ti(s)+O2(g) -🡪 TiO2(s)

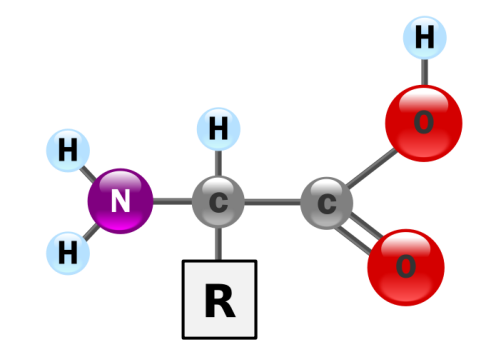
-2 +4 0 0

טיטניום- מחזר: מסר 4 אלקטרונים

חמצן- מחמצן, כל אטום קבל 2 אלקטרונים, בסה"כ 4 אלקטרונים.

* + 1. כיצד לדעתכם ניתן להסביר את העובדה ששתל מטיטניום אדיש כימית למרות שטיטניום עוברת קורוזיה בקלות?

טיטניום עובר קורוזיה מגינה, יש התאמה בין שטח פני הטיטניום לשטח פני התחמוצת ולכן התחמוצת נצמדת למתכת ונוצרת שכבת ציפוי דקה מאד שמבודדת את הטיטניום מהסביבה וכך מונעת ממנו להמשיך ולהגיב.

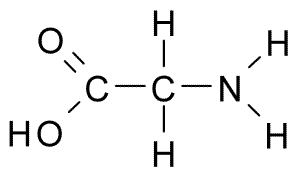
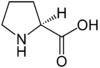
* 1. החלבון קולגן מורכב בעיקר משלוש חומצות האמיניות גליצין, הידרוקסיפרולין ופרולין.

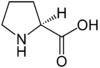
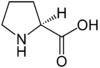
חומצה אמינית בנויה מפחמן שאליו מחוברת קבוצה אמינית NH2, קבוצה קרבוקסילית COOH, מימן H וקבוצה צדדית (שייר) המכונה R. הקבוצה הצדדית של כל חומצה אמינית היא שונה ומקנה לה את התכונות הייחודיות לה. נהוג לסווג את החומצות האמיניות ע"פ קבוצות הצד למשפחות שונות.



**מודל של מקטע קולגן**

א. לפניכם נוסחאות ייצוג של גליצין, פרולין והידרוקסיפרולין הקיפו את הקבוצה הצדדית של כל אחת מהחומצות האמיניות.

[](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/07/Glycine2.png)[](http://he.wikipedia.org/wiki/%D7%A7%D7%95%D7%91%D7%A5:(S)-Proline.png)



* + - 1. האם לדעתכם יש התאמה בין סוג החומצות לבין היותן המרכיב העיקרי של הקולגן? הסבירו

חלבון מבני המרכיב את העצם לא צריך להיות מסיס במים ולכן יש התאמה בין מבנה חומצות האמינו – שאינו יוצרות קשרי מימן ולכן מתמוססות

ג. ציירו קטע מייצג של קולגן המכיל 3 חומצות אמיניות: גליצין, פרולין והידרוקסיפרולין



המשך החלבון

המשך החלבון

**הנחיות למורה**

1. רקע: הפעילות מבוססת על הרצאה שניתנה בכנס מורי הכימיה תשע"ה ע"י **פרופ' עודד שוסיוב, "ננוביומימטיקה - חומרי העתיד**". קישור לוידאו של ההרצאה: <http://stwww.weizmann.ac.il/g-chem/shosayev.html>

בהרצאה מתואר הפיתוח הביוטכנולוגי של ייצור קולגן לשתלים אורטופדיים, וכן שימוש עתידי אפשרי של חומרים ביולוגיים המיוצרים בהנדסה גנטית לצרכים מגוונים.

ערך מוסף של שימוש בפעילות:

* + קישור בין מחקר אקדמי בכימיה לתעשייה
  + קישור בין כימיה לרפואה - פתרון לחולים נזקקים להשתלת עצם
  + קישור בין כימיה לחקלאות והיבטים חברתיים: פיתוח חממות הפזורות ברחבי הארץ מחצבה ועד יסוד המעלה ויצירת קשרים ביניהם.

1. הפעילות מתאימה לנושא ביוכימיה.
2. מתאים להוראה בכיתה י"ב.
3. היקף מומלץ – שיעור כפול. שעה להתמודדות התלמידים עם המשימה ושעה נוספת לסיכום ודיון משותף בכיתה. לחילופין, ניתן לתת כעבודת בית בקבוצות.