



מבט על מולקולות קטנות*

שגית מאיר, אילנה רוגצ'ב, סרגיי מליצקי ואסף אהרוני**

השאלה: מזה "מטבולומיקס", ולמה זה טוב?

הממצאים: מדעני המכון יצרו מערכת המסוגלת למפות את כל המולקולות הקטנות הקיימות בתא או יצור חי מסוים - המיושמת ככלי איבחון ומחקר בתחומים שונים.

האנליטית, הביולוגיה המולקולרית ושיטות לעיבוד מידע, באופן המאפשר להם לבחון את ה"עצם" מבלי להזניח את ה"יער". בשל היותה מערכת כללית, הפכה המעבדה למוקד עלייה לרגל עבור מדענים מהמכון, ומסודות מחקר נוספים, המעוניינים להשתמש בשירותיה לצורך מחקרים בנושאים שונים. ד"ר אהרוני, מצידו, משתמש במערכת שפיתח עבור שורה של מחקרים העוסקים בוויסות מסלולים מטבוליים בצמח. עיקר העניין של ד"ר אהרוני מופנה למטבוליטים משניים – שם כולל לחומרים שאינם חיוניים לתיפקודו של הצמח אך ממלאים בו תפקידים חשובים, בעיקר בהגנה מפני גורמי מחלות ומפני תנאי סביבה קשים. מספר הסוגים של מטבוליטים משניים מוערך ב-200,000 בממלכת הצמחים כולה, ובתא בודד קיימים בין 5,000 ל-20,000 חומרים כאלה. ברור כי שיטות האנליזה המסורתיות, אשר יודעות "לחפש" חומרים בודדים ומוכרים, אינן מסוגלות להתמודד עם אתגר זה. כאן בדיוק נכנסת לפעולה גישת ה"מטבולומיקס". במערכת הנמצאת במעבדתו של ד"ר אהרוני – המבוססת על ספקטרוסקופיית מאסות, ומשלבת מספר שיטות להפרדת החומרים ולזיהויים – מתקבלים נתונים המייצגים אלפי חומרים לא מוכרים. כך, לדוגמה, בצמד מחקרים, שהתפרסם בכתבי העת *PLoS Genetics* ו-*Plant Physiology*, ד"ר אהרוני וחבריו קבוצתו פרופיל מטבולי מקיף של רקמות שונות בפרי העגבניה, ועקבו אחר השינויים המתחוללים בו במהלך ההבשלה. **לגבי סיפון של העגבניות ראה מסגרת.** בתוך כך התגלה מסלול מטבולי לא מוכר, האחראי על הצטברות חומר הגנה בקליפת

ההולך על הקרקע באיזור נסקה, פרו, אינו יכול לנחש כי מבט מן האוויר על המדבר יגלה צורות ענק מורכבות – ובהן עכבישים, קופים ואנשים – שאין כל דרך לראותן בשלמותן מקרוב, מגובה פני הקרקע. האפשרות להשתמש במבט-על כדי לחשוף תבניות, מגמות ותהליכים הולכת ומתקבלת בחקר מדעי החיים, והיא מגובה על-ידי התפתחויות טכנולוגיות. אל הפרויקטים הגנומיים, המספקים תמונה מקיפה של החומר הגנטי, הצטרפו טכנולוגיות אשר מאפשרות מיפוי של מערכי חלבונים ("פרוטאומיקס") ושל כלל הגנים המתבטאים ("טרנסקריפטומיקס"). השחקן הצעיר יחסית במגרש הזה הוא ה"מטבולומיקס": טכנולוגיה המאפשרת קבלת פרופיל של כלל המולקולות הקטנות – כמו הורמונים, ויטמינים, חומצות אמינו וחומרים רבים נוספים – המצויות בתא, ברקמה או ביצור חי. פרופיל כזה יכול לשמש הן ככלי דיאגנוסטי והן ככלי מחקר, שיישומיו כוללים, בין היתר, קביעת תפקידים של גנים לא מוכרים, זיהוי מסלולים מטבוליים חדשים, אופטימיזציה של הנדסה גנטית, ועוד. מעבדתו של ד"ר אסף אהרוני במחלקה למדעי הצמח היא היחידה בארץ – ואחת ממספר מעבדות בודדות בעולם – בה הוקמה מערכת מטבולומיקס המסוגלת לספק פרופיל מטבולי כזה ולנתח אותו. ד"ר אהרוני וחבריו קבוצתו – עמיתת המחקר ד"ר אילנה רוגצ'ב, תלמיד המחקר סרגיי מליצקי, טכנאית המעבדה ד"ר שגית מאיר, ד"ר לאוניד ברודס, האמון על הצד המתמטי-סטטיסטי, ובשיתוף עם ד"ר אריה תשבי מהמחלקה לתשתיות למחקר כימי – משלבים שיטות מתחום הכימיה

* מתוך: המכון, חדשות מדע בשפה יידישית גיליון 61 דצמבר 2010.

** ד"ר שגית מאיר, ד"ר אילנה רוגצ'ב, סרגיי מליצקי וד"ר אסף אהרוני, המחלקה למדעי הצמח, מכון ויצמן למדע.

"העבודות הצדדיות" של אנזימים שונים; ופרופ' אבי לוי מתחקה אחר השינויים המטבוליים שהתחוללו בחיטה במהלך האבולוציה ותהליכי הביוט. נראה שכמו הרבה פעמים בהיסטוריה של המדע, כלי חדש פותח שדות מחקר חדשים ואפשרויות חדשות ללמוד על עובדות החיים.

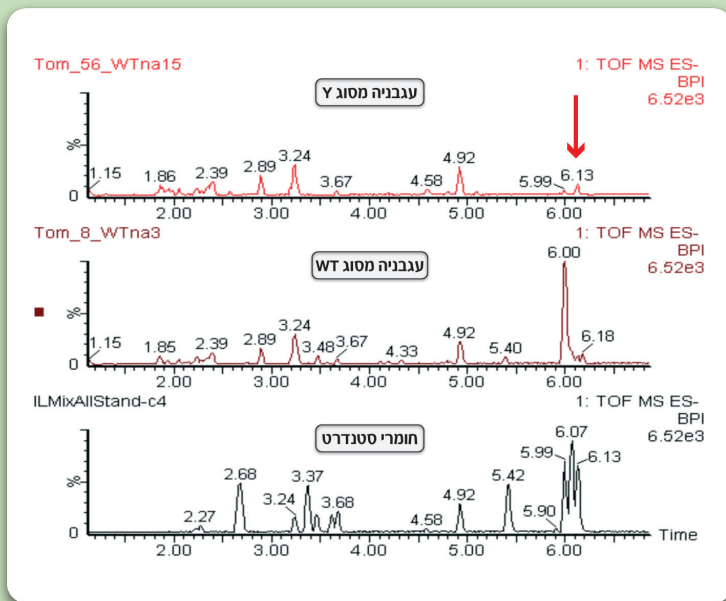
הפרי הבשל. אבל למערכת לא איכפת אם מכניסים לתוכה רסק עגבניות או מיצוי תאי כבד. מדענים בפקולטות למדעי החיים במכון מצילים אותה למגוון רחב של מחקרים. כך, בין היתר, משתמש בה ד"ר רון מילוא כדי להשוות חיידקים שעברו הנדסה גנטית לחיידקים רגילים; פרופ' צחי פלפל ביצע אנליזה מטבולית של מוטנטים בשמרים; פרופ' דן תופיק מנסה לזהות את תוצרי

מה חסר לעגבניה הוורודה?



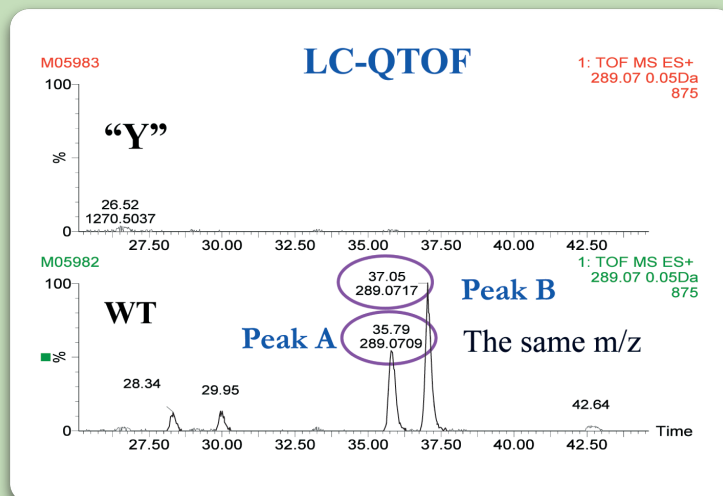
מערכת "מטבולומיקס" הצליחה לתת הסבר לשוני בין עגבניה מוטנטית (נסמן אותה באות γ), אשר צבע קליפתה יותר ורוד וטעמה יותר מתוק לבין עגבניות אדומות רגילות אשר קליפתן מכילה גם פיגמנט צהוב (נסמן אותן באותיות WT).

נערכה השוואה של המטבוליטים שמוצו מתוך קליפתן של העגבניות השונות למול חומרי סטנדרט בספקטרוגרף מסות. התקבל פלט המופיע באיור 1. ניתן לראות כי בעגבניות מסוג γ חסרים מטבוליטים מסוימים (ראה חץ אדום). למטבוליטים נוספים אשר כמותם שונה (יותר/פחות) לא נתייחס בשלב זה.



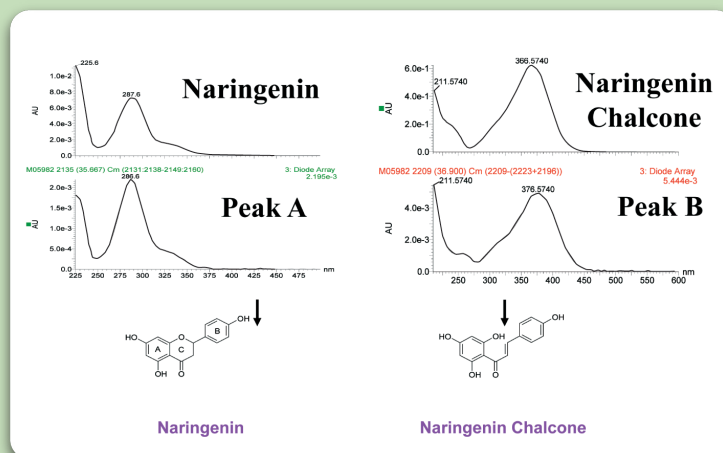
איור 1: פלט של ספקטרוגרף מסות המשווה עגבניה רגילה (WT) עגבניה מוטנטית (γ) וחומרי סטנדרט.

כדי לזהות את המטבוליטים החסרים, נעשתה הסתכלות "ברזלוציה גבוהה יותר" באזור המעניין, ראה איור 2



איור 2: פלט של ספקטרוגרף מסות המשווה עגבניה רגילה (WT) עגבניה מוטנטית (Y) באזור בו העגבניות שונות זו מזו.

התגלו שני פיקים (A ו-B) שהם עדות לקיומם של שני מטבוליטים שנמצאים בעגבניה הרגילה אך לא קיימים בעגבניה הורודה. כדי לזהות בוודאות את המטבוליטים שאחראיים לפיקים A ו-B נערכה בדיקה ספקטרלית המשווה את הבליעה אופיינית של החומרים כנגד סטנדרטים. ניתן לראות את תוצאות הבדיקה באיור 3.



איור 3: תוצאות הבדיקה הספקטרלית למול סטנדרטים והתאמתן למטבוליטים המתאימים.

מסתבר שהעגבניה הורודה התקבלה כתוצאה מפגיעה בגן המהווה מעין "מתג ראשי", שכן חלבון הנוצר ממנו אחראי להפעלת גנים רבים נוספים האחראיים להצטברות הפיגמנט הצהוב בעגבניה הרגילה. פיגמנט המשמש כאנטיאוקסידנט אשר מגן על העגבניה מפני מפגעים סביבתיים כמו קרינה אולטרא-סגולה, מזיקים וגורמי מחלות.

עיתון "**המכון**" מופיע במהדורה אלקטרונית ומהווה מקור מצוין לכתבות בשפה ידידותית, לתלמידים ולמורים