



כימיה ורפואה

ד"ר רות בן-צבי, המחלקה להוראת המדעים מכון ויצמן למדע



אולי כותרת זו נראית מוזרה, שהרי הרפואה דנה בבעלי חיים, בעיקר בבני האדם ואילו כימיה כפי שאתם מכירים אותה, קשורה בחומרים מוצקים או נוזלים או תמיסות שכולם חסרי חיים. למרות זאת, הכימיה ממלאת חלק חשוב ביותר בכל תיפקודי הגוף ולכן יש לה מקום גם בשיקולים הרפואיים. לדוגמה, סביר שבשלב כלשהו בחייכם התבקשתם על-ידי רופא המשפחה לבצע בדיקת דם. אם התבוננתם בתדפיס התוצאות יכולתם לראות משהו הדומה למה שמובא כאן:

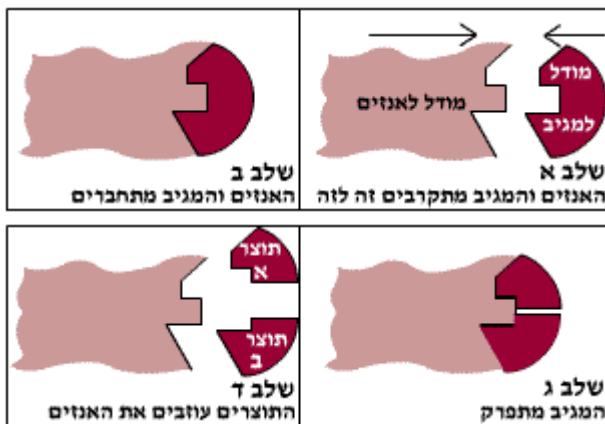
טורח	תחום יחוס	יחידות	תוצאה	בדיקה
BIOCHEMISTRY				
=====				
		mg/dL	121	GLUCOSE
		mg/dL	20	UREA
		mg/dL	1.0	CREATININE
		mg/dL	5.3	URIC ACID
		mEq/L	136	SODIUM
		mEq/L	4.5	POTASSIUM
		mg/dL	9.6	CALCIUM
		mg/dL	1.91	MAGNESIUM
		mg/dL	3.1	PHOSPHORUS
		g/dL	7.6	PROTEIN, TOTAL
		g/dL	3.8	ALBUMIN
		mg/dL	2.6	BILIRUBIN, TOTAL
		mg/dL	2.0	BILIRUBIN, DIRECT
		mg/dL	255	CHOLESTEROL
		mg/dL	337	TRIGLYCERIDES
		mg/dL	50.0	CHOLESTEROL, HDL
		mg/dL	פטרול - אי אפאר	CHOLESTEROL, LDL
				הערות מעבדה: אי אפאר לבצע
		ug/dL	124	IRON
		mg/dL	256	TRANSFERRIN

כפי שניתן לראות, מופיעים ברשימה חומרים אותם פגשתם במעבדת הכימיה: כמו Sodium – נתרן, Potassium – אשלגן, או Calcium – סידן. (שימו לב, בכל מקרה הכוונה היא ליונים המתאימים והנוהג לקרוא ליון נתרן בשם "נתרן" היא שפת קיצורים שלעיתים משתמשים בה בעגה הרפואית).

במה, אם בכלל, שונה הכימיה של מעבדת בית הספר מן הכימיה של הגוף החי – הכימיה של הרפואה? אפילו הסתכלות שטחית בתדפיס הבדיקה יכולה להעלות שאלות. לדוגמה, בודאי למדתם אודות שני היסודות – נתרן ואשלגן. תמיד נאמר כי שניהם שייכים לאותה משפחה בטבלה המחזורית וכי בדרך כלל הם בעלי תכונות דומות. והנה, תחום הריכוזים הנורמלי בדם של שני היונים הללו שונה לחלוטין – בין 136-146 מילי-אקוויוולנט (בשיעורי הכימיה משתמשים בביטוי מילי-מול) לליטר לגבי יוני נתרן ובין 3.4 ל-5.4 מילי-אקוויוולנט לגבי יוני אשלגן. בהמשך ננסה לתת תשובה חלקית לגבי האופן השונה בו משתתפים היונים הללו בפעילות מערכת העצבים (סעיף ד) וכן לבחון כמה מאפיינים המייחדים את הכימיה של הגוף החי (סעיפים ב ו-ג).

הדבר העיקרי בו שונה הכימיה של הגוף החי מן הכימיה במבחנה הוא הייחוד המאפיין את התגובות בגוף ובהמשך יומחש הדבר בשתי דוגמות. ישנן תגובות רבות המתבצעות בגוף שניתן לבצען גם במבחנה, לדוגמה – שריפת סוכר. אפשר להבעיר סוכר, אבל דבר זה אפשרי רק בטמפרטורות גבוהות מאד. לעומת זאת, בגוף החי מתבצעת התגובה בתנאים עדינים ביותר – טמפרטורה של בסביבות 37°C . דבר זה נעשה בעזרת חלבונים מיוחדים – אנזימים (זרזים מיוחדים הפועלים בגוף החי).

א. פעילות אנזימים

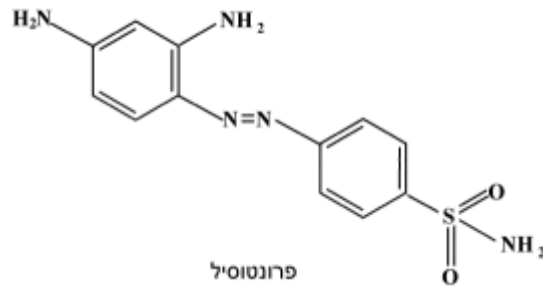


אנזימים הם זרזים הנמצאים במערכות חיות ופעילותם מאופיינת בכמה היבטים מיוחדים. קודם כל הם מאפשרים את התרחשותן של תגובות גם בתנאים עדינים (טמפרטורות נמוכות וריכוזים נמוכים) אשר בהם תגובות לא יתרחשו במבחנה. שנית, לאנזימים יש מרכז פעיל (אתר פעיל) אשר על שטח הפנים שלו מתרחשת התגובה והוא, בדרך כלל בנוי כך שיש התאמה מבנית מדויקת בינו לבין מבנה החומרים המגיבים. המודל המוצג באיור מנסה להמחיש זאת.

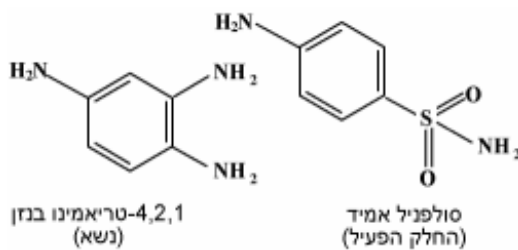
סיפורה של התרופה האנטי בקטריאלית הראשונה – הסולפה.



בתחילת שנות השלושים מתו כל שנה בארה"ב בלבד יותר מ-10 מיליון אנשים ממחלות זיהומיות שונות. עד אז טרם פותחו תרופות אנטיביוטיות וגם כל מנגנון הפעולה של התקפת חיידקים לא היה ברור עדיין. חלוץ המלחמה במחלות שנגרמו על-ידי חיידקים היה גרהרד דומאק (Gerhard Domagk) שנולד ב-1895 בגרמניה. דומאק עסק במחקר של צבע חדש שכונה בשם פרונטוסיל (Prontosil) אשר שימש לצביעת עורות ובדים.



נמצא כי הצבע נקשר בקשר חזק לחלבונים בעור או בסיבים ודומאק חשב שאולי תכונה זו תוכל לגרום לכך שהוא ייקשר גם לחלבונים בחיידקים ובעקבות כך יהווה תרופה למחלות זיהומיות שונות. ניסויים בבעלי חיים הוכיחו שאכן כך היה והחומר הזה עזר גם לבני אדם (אחת הראשונות שחייה ניצלו על-ידי התרופה הייתה בתו הקטנה של דומאק שפצע קטן ברגלה הזדהם והיא קיבלה חום גבוה אשר באמצעים הידועים באותה תקופה לא ניתן היה להתגבר עליו).

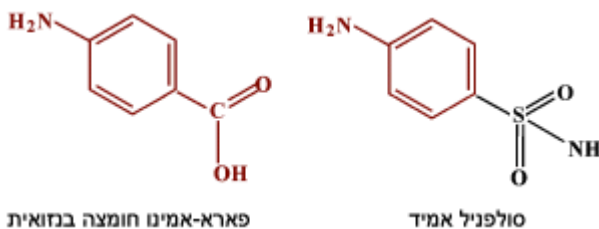


במשך השנים נחקר ונתגלה מנגנון הפעולה של התרופה. אחד הדברים שאובחנו היה כי הפרונטוסיל שהיה פעיל מאד כקוטל חיידקים בגוף לא הראה כל פעילות כאשר בחנו אותו במבחנה. בדיעבד נמצא כי בגוף מתפרק החומר לשני תת-מבנים כמתואר באיור השני והחלק הפעיל שלו הוא החומר סולפוניל אמיד.

(מעניין לציין כי הדבר גרם נזק כספי עצום לחברת התרופות שמימנה את המחקר בפרונטוסיל ואשר בידיה היה הפטנט הבלעדי לייצורו. הפטנט לייצורו של המרכיב סולפוניל אמיד פג שנים רבות לפני כן וכל אחד יכול היה לייצרו).

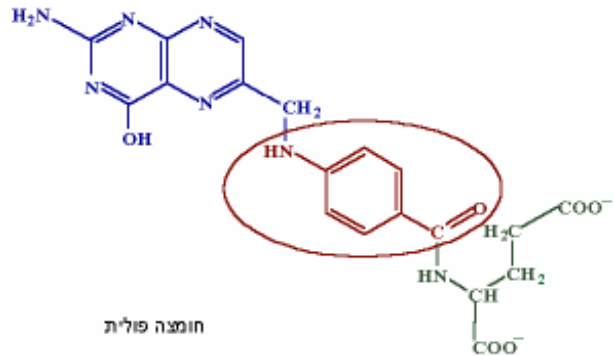
מה הפך את הסולפוניל אמיד לתרופה יעילה כל-כך? באופן כללי ביותר יש שתי דרישות עקרוניות מתרופה:

- עליה להיות רעילה ליצור בו רוצים להלחם, במקרה זה – החיידק.
- אסור לה להזיק ללוקח התרופה, במקרה זה – החולה.



חומרים רבים עונים על הקריטריון הראשון, כולל רעלים כמו ציאניד. אלא שציאניד יהרוג, כמובן, גם את לוקח התרופה. הסולפוניל אמיד, כתרופה, ענה על שתי הדרישות. נמצא שהמבנה של סולפוניל אמיד דומה מאד למבנה של מולקולה – פארא-אמינו חומצה בנוזאית, שלה יש תפקיד מיוחד במטבוליזם של חיידקים אך לא בזה של בעלי חיים עילאיים. החומר פארא-אמינו חומצה בנוזאית הוא חלק מן הויטמין חומצה פולית שהמבנה שלה מופיע באיור מימין.

סולפוניל אמיד, בגלל הדמיון שלו למבנה של פארא-אמינו חומצה בנוזאית, "מרמה" את האנזים האחראי ליצירת חומצה פולית, דבר המונע יצירת DNA ועל-ידי-כך מעכב את ההתרבות של החיידקים. בני האדם, בניגוד לחיידקים, אינם מסוגלים לייצר חומצה פולית והם חייבים לקבלה ממקור חיצוני (היא אחד הויטמינים) ולכן סולפוניל אמיד אינו מזיק



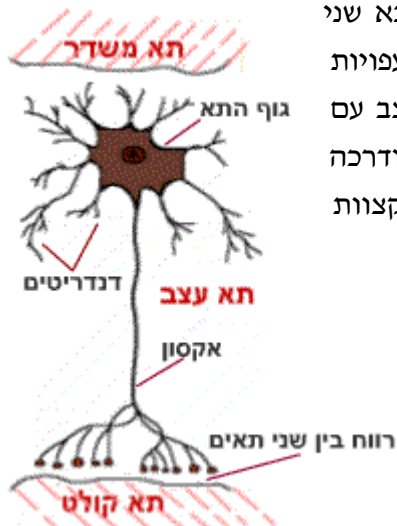
להם.

דוגמות נוספות ל"תרמיות ביולוגיות" תוכלו למצוא באתר:

<http://www6.snunit.k12.il/science/biology/tachazit1.html>

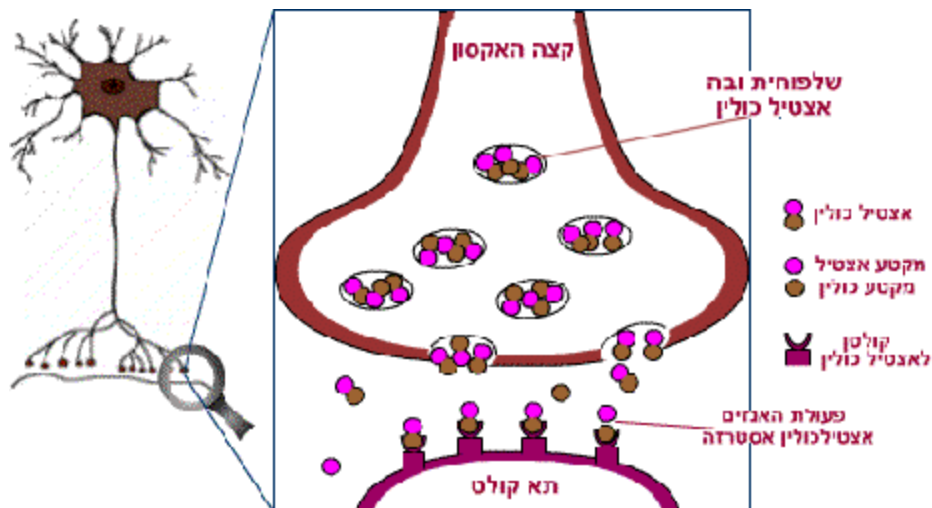
ב. העברת אותות במערכת העצבים


תא עצב מתואר באופן סכמתי באיור משמאל. באופן כללי יש לתא שני מרכיבים – גוף התא עם הגרעין שבו, ושלוות חיצוניות. ההסתעפויות הדקות והמתפצלות קרויות דנדריטים ובעזרתן "משוחח" תא העצב עם תאי עצב אחרים (תאים משדרים). השלוחה הארוכה נקראת אקסון ודרכה מועברים אותות מתא העצב לתא קולט. האקסון מתפצל בקצהו וקצוות ההתפצלויות הללו מכילות שלפוחיות, עליהן נדון בהמשך.

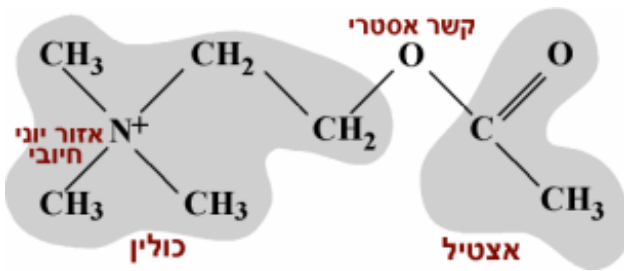


מעבר האותות בתוך תאי העצב וביניהם נעשה בשתי דרכים: מעבר אותות כימיים. מעבר אותות חשמליים.



נתחיל במעבר אותות כימיים בין תאים, ונתרכז במעבר אותות מתא לתא שני כאשר אצטיל כולין הוא החומר המתווך האחראי להעברת האותות. האיור הבא מציג מודל המתאר את התא המשדר התא הקולט והרווח ביניהם.



כפי שניתן לראות, התמונה מסובכת ולכן נכיר תחילה את המשתתפים השונים. ראשית, אצטיל כולין מיוצג באיור הבא על-ידי: . אצטיל כולין הוא אחד מן המתווכים העצביים – החומרים האחראים על תקשורת בין תאים.



זו נוסחתו של אצטיל כולין:

המולקולה מורכבת משני חלקים, הכוהל כולין המיוצג באיור על-ידי: , ויחידת אצטט המיוצגת על-ידי: . שתי היחידות מחוברות זו לזו בקשר אסטרי.

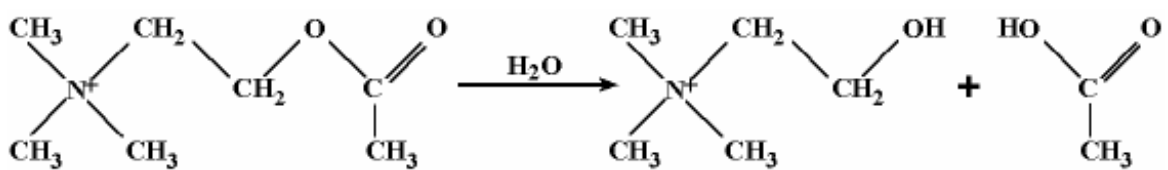
מולקולות אצטיל כולין "ארוזות" בשלפוחיות בקצה האקסון וכאשר מגיע אות לקצה האקסון, מתאחה הקרום של השלפוחיות עם קרום התא וכתוצאה מכך עוברות המולקולות לרווח שבין התאים, ומתחברות לקולטנים מיוחדים הנמצאים בקצה התא הקולט: .



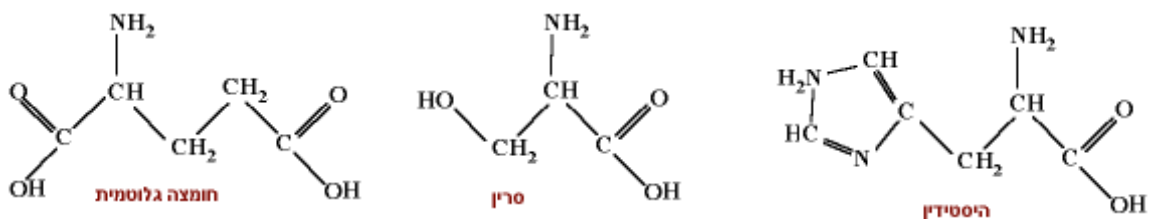
מולקולות אצטיל כולין גורמות ליצירת אותות בתא הקולט, אך כדי לאפשר פעילות תקינה של מערכת העצבים, הכרחי לסלק אותן במהירות ולפנות את המערכת לקליטת אות נוסף. המערכת ה"ממונה" על סילוק האצטיל כולין הוא האנזים אצטיל כולין אסטרזה אשר כפי שמעיד שמו מפרק את הקשר האסטרי במולקולה. נמצא כי מולקולה אחת של אצטיל כולין אסטרזה מסוגלת לפרק 25,000 מולקולות של אצטיל כולין בשניה. הדבר מומחש באיור באופן הבא:

 פעולת האנזים אצטילכולין אסטרזה

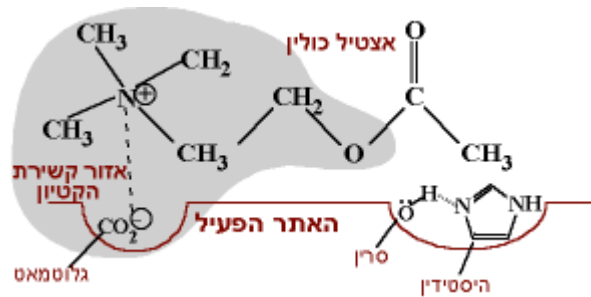
וניסוח התגובה הוא:



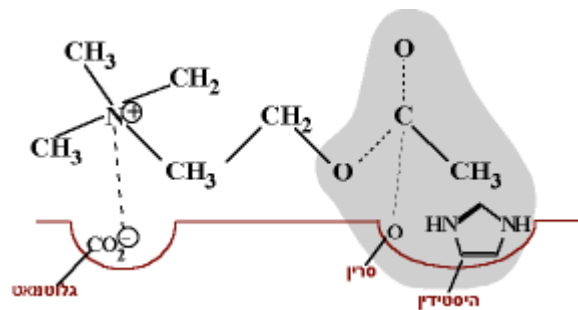
מנגנון הפעילות של האצטיל כולין אסטרזה נחקר רבות ונבא כאן תיאור פשטני שלו. באתר הפעיל של האנזים ישנן שלוש חומצות אמיניות – היסטידין, סרין וחומצה גלוטמית האחראיות לפעילותו:



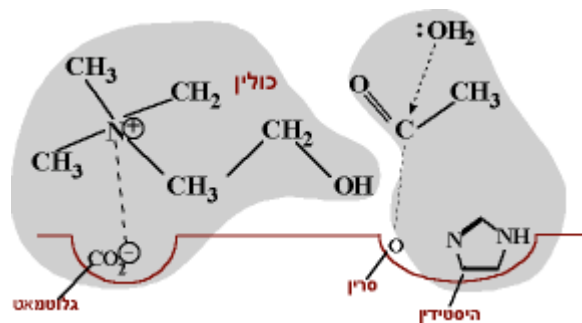
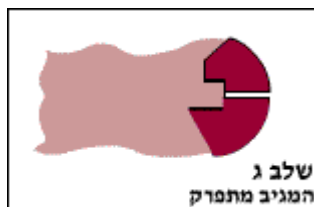
בשלב הראשון מתקרב האצטיל כולין לאתר הפעיל ונוצר קשר אלקטרוסטטי בין האזור החיובי שלו והאזור השלילי של הגלוטמאט באתר הפעיל:



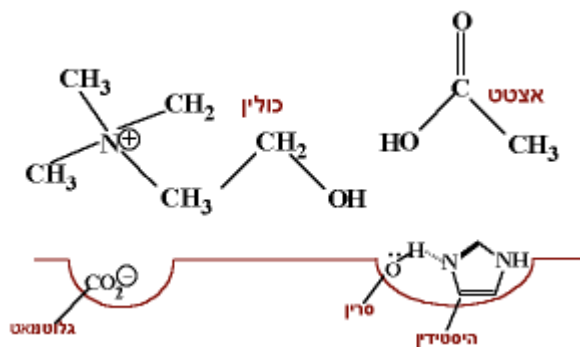
בשלב השני מתקבל תצמיד אנזים-מגיב כאשר נוצר קשר זמני בין ה-O בקבוצת ה-OH שבמולקולת הסרין באתר הפעיל של האנזים ובין אטום הפחמן בקבוצת C=O של המגיב:



בשלב השלישי מתרחשת הידרוליזה של הקשר האסטרי באצטיל כולין בנוכחות מים (OH₂) ומתקבלות היחידות – כולין ואצטט כשהן עדיין קשורות לאנזים:



ולבסוף, מתפרק התצמיד ואנו מקבלים את שני התוצרים – הכולין והאצטט.

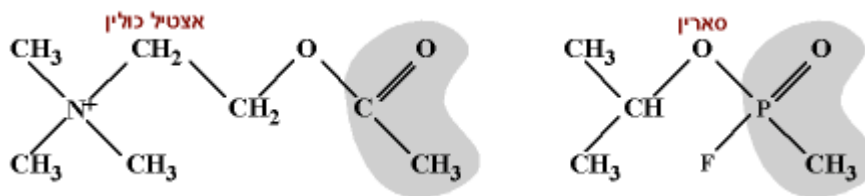


הכולין מועבר חזרה לתא העצב שם נוצר מחדש האצטיל כולין על-ידי האנזים המתאים.

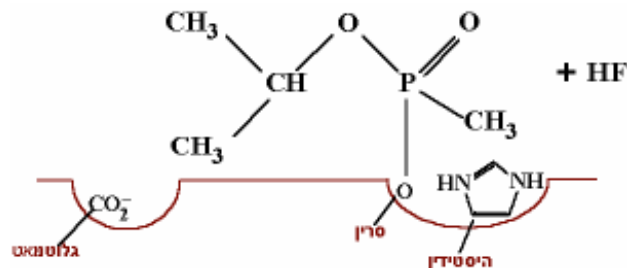
כפי שנאמר, האצטיל כולין משמש כמתווך בין תאי עצב ותאים אחרים וכדי לאפשר פעילות תקינה של מערכת העצבים, הכרחי לסלק את המולקולות במהירות מן הקולטנים ועל-ידי-כך לפנות את המערכת לקליטת אות נוסף. אם קורה משהו למערכת המפרקת את האצטיל כולין, ההסתברות שהחומר יצמד לקולטנים עולה ומועבר האותות משובש. אם מדובר במערכת הנשימה, הדבר עלול לגרום להפרשת ליחה מוגברת, לסתימת דרכי הנשימה ולחנק.



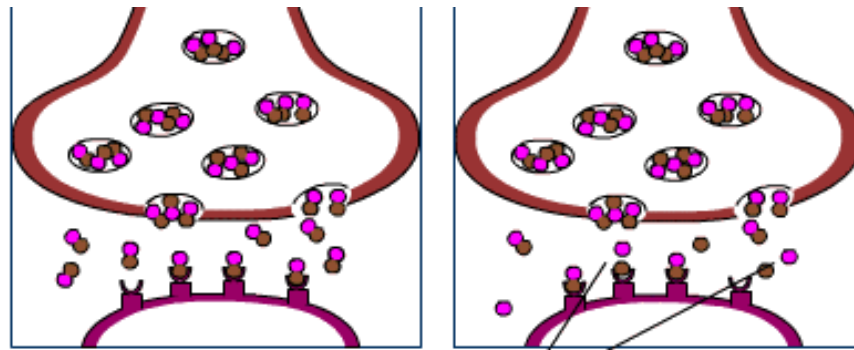
כפי שנאמר, לסילוק מידי של האצטיל כולין מן הקולטנים של התא הקולט יש חשיבות רבה ביותר ולכן הכרת המנגנון של פעולת האנזים אפשרה להתגונן בפני רעלים שונים, ביניהם גזי עצבים. נמחיש זאת בעזרת מנגנון הפעולה של רעל העצבים סארין. ב-1995 פיזרו מאמיניה של כת יפנית בשם "האמת הנעלה של אום" את הגז הרעיל הזה בתחנת רכבת בטוקיו וגרמו למותם של 5 בני אדם ולאשפוזם של 565 אחרים. סארין מתחרה באצטיל כולין על קבוצת ההידרוקסיל באתר הפעיל של האנזים. השוואה של הנוסחות של שני החומרים תעזור לנו להבין זאת:



בתגובה בין סארין והאתר הפעיל של האנזים משתחרר HF ונוצר קשר קוולנטי בין אטום הזרחן שבסארין והחמצן של קבוצת ה-OH באתר (ראו באיור הבא). הקשר חזק יחסית ולכן "נסתם" האתר הפעיל של האנזים והדבר עלול לגרום בתנאים מסוימים למוות.

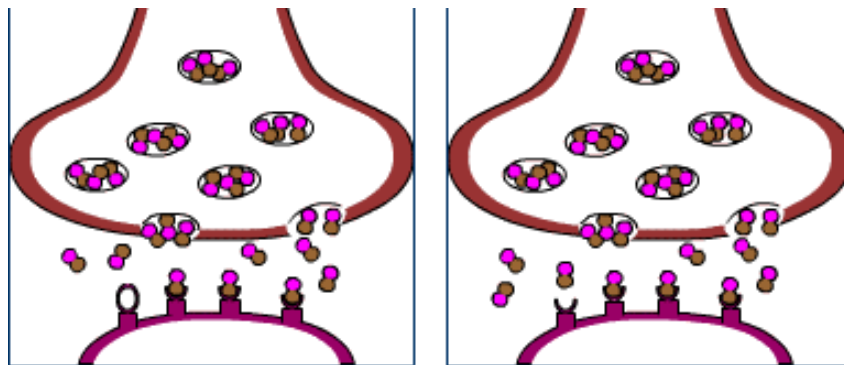


האיור הבא עשוי להמחיש את הנזק הנגרם לקצה הסינפסה כתוצאה מנוכחות סארין:



א. ללא נוכחות סארין, האנזים מפרק את האצטיל כולין והקולטנים חופשים לקבלת אותות נוספים.
 ב. בנוכחות סארין, הצטיל כולין אינו מתפרק וחוסם את הקולטנים.

ערכת המגן שחולקה לכל אזרחי ישראל לפני מלחמת המפרץ כללה בין השאר, גם מזרק ובו אטרופין כאשר ההוראות היו להזריק את האטרופין במידה והייתה פגיעה מגזים רעילים. האטרופין אינו מרפא את הנזק הנגרם לאנזים מן הגז הרעיל ולכן אין הוא בא במקום טיפול רפואי. האטרופין מתחרה עם האצטיל כולין על הקולטנים ועל-ידי-כך מקטין את מספר הקולטנים שהאצטיל כולין יכול לפעול עליהם:



א. בנוכחות סארין, הצטיל כולין אינו מתפרק וחוסם את הקולטנים.
 ב. בנוכחות אטרופין (A), האטרופין חוסם קולטנים פמיים ומונע מן אצטיל כולין לפעול.

סארין אינו החומר היחיד המתערב במעבר אותות אצטיל כולין. סוגי רעל שונים כמו קוררה וארס של נחשים שונים חוסמים את הקולטנים לאצטיל כולין, הארס של ה"אלמנה השחורה" מגביר את השחרור של אצטיל כולין ואילו רעל הבוטולינום מעכב אותו.

באתר הבא, בקטע הנקרא "הקרב על האתר הפעיל" תוכלו לקרוא על מחקרים בפעילותו של רעל נחשים:

http://www1.snunit.k12.il/heb_journals/galileo/014006.html

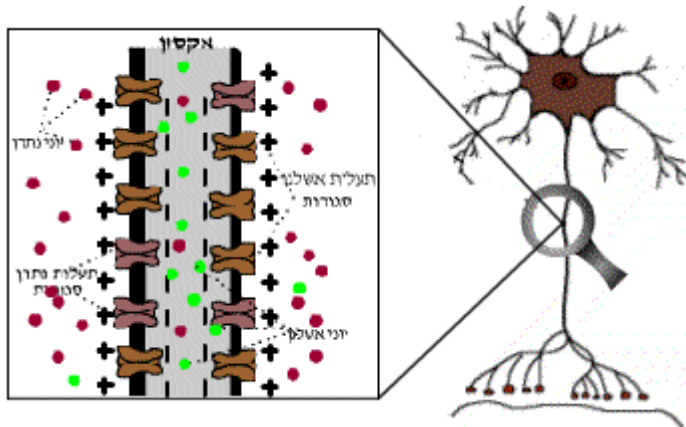
באתר הבא, הדין בלוחמה כימית, תמצאו אנימציה המתארת את השפעת גז עצבים ופעילות האטרופין:

<http://www.univ.trieste.it/~brain/NeuroBiol/Neuroscienze%20per%20tutti/weap.html>

עד עתה תיארנו את אחת הדרכים בהם "משוחחים" שני תאים זה עם זה, אך נשארו מספר שאלות פתוחות, לדוגמה, מה קורה לאותות המגיעים לתא הקולט וכיצד מגיעים אותות אל קצה האקסון בתא המשדר. תהליכים אלה מסובכים ביותר וכל תמונה פשטנית תחטא למודל כפי שמבינים אותו המדענים. למרות זאת, ננסה להציג כאן תמונה חלקית כדי לקבל מושג כלשהו על דרך העברת האותות בתוך תאי עצב. לשם כך, עלינו להתחבר אל תחילת הקטע אל הדיון ביונים השונים שריכוזם בדם מופיע בתדפיס הבדיקה.

ג. מעבר אותות חשמליים בתוך תא העצב

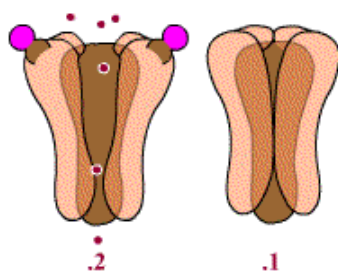
נתחיל בשאלה – מה קורה לאותות המגיעים לתא הקולט?
האקסון מוקף בממברנה הבנויה מחומר שאינו חדיר למים או לחומרים המסיסים במים. במצב מנוחה (כאשר בעצב לא מועבר כל אות) פנים האקסון טעון שלילית יחסית לאזור שמחוץ לאקסון.



כתוצאה מכך, ממברנת התא מקוטבת ואם נמדוד את הבדל הפוטנציאלים בין שני צידיה יתקבל ערך של כ-70 מיליוולט. גם פיזור היונים השונים בתוך האקסון ומחוצה לו אינו זהה. בתוך האקסון ריכוז יוני האשלגן גבוה ומחוץ לאקסון ריכוז יוני הנתרן גבוה.

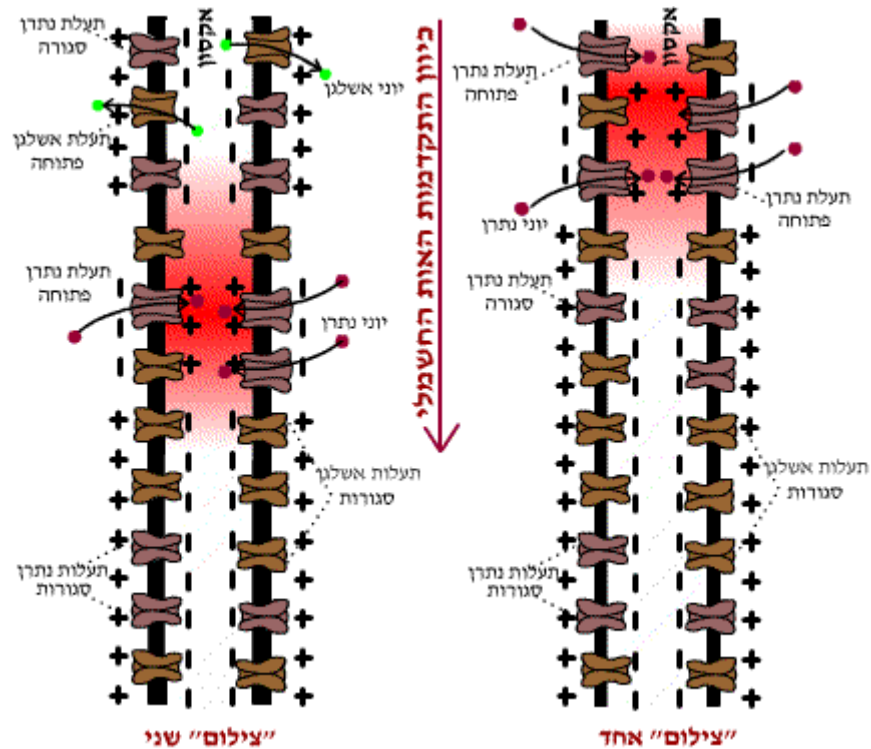
לאורך הממברנה של האקסון מפוזרות מולקולות הקרויות "תעלות יוניות", דרכן יכולים יונים לעבור בתנאים מתאימים. התעלות היוניות שונות זו מזו גם בסוגי היונים שהן מעבירות וגם בגירוי הגורם להן להיפתח. לענייננו, ולמען הפשטות, נתאר רק שני סוגים של מנגנונים הגורמים לתעלות להיפתח ולהסגר. הראשון תלוי במתווכים כימיים דוגמת אצטיל כולין והשני תלוי בשינויי הקיטוב בממברנה. בדרך כלל מעבירים אזורים אלה באופן בררני רק סוג אחד של יונים. כאשר נפתחות תעלות הנתרן, זרימת היונים היא בדרך כלל מן החוץ פנימה, בגלל הריכוז הגבוה יחסית של יוני הנתרן מחוץ לתא. לעומת זאת, פתיחה של תעלות האשלגן גורמת בעיקר לזרימת יונים כלפי חוץ בגלל ריכוז יוני האשלגן הגבוה יחסית בתוך האקסון. במעבדת בית הספר אנו רגילים שיוני נתרן ויוני אשלגן דומים מאוד וניתן, ברוב המקרים, להחליף ביניהם. בתאי העצב המצב שונה, כפי שיתברר מן התיאור הבא.

תחילת הסיפור היא, כפי שתואר קודם, באצטיל כולין הנקשר לקולטן בתא הקולט. אצטיל כולין גורם לשינוי במבנה של התעלה היונית המיוחדת להעברת יוני נתרן ואשלגן וכתוצאה מכך היא נפתחת. היות



וכאמור, ריכוז יוני הנתרן באזור החוץ-תאי גבוה מריכוזם בתוך האקסון, יחדרו יוני נתרן חיוביים רבים דרך הממברנה אל תוך האקסון. באיורים משמאל מובא מודל המתאר באופן סכמטי תעלה יונית סגורה (1) ותעלה יונית שנפתחה בהשפעת אצטיל כולין (2).

כאמור, כאשר נפתחת התעלה היונית, זורמים יוני הנתרן החיוביים פנימה ובכך משנים את הקיטוב שעל פני הממברנה. הפחתת הקיטוב גורמת לתעלות נתרן נוספות, תעלות הרגישות לשינויי מתח, להיפתח גם הן ודבר זה, כמובן, גורם הורדה נוספת של הקיטוב ועם זאת נפתחות תעלות נתרן נוספות לאורך האקסון. מיד לאחר מכן עוברות תעלות הנתרן שלב של הפסקת פעילות וזרימת יוני הנתרן פנימה נפסקת. בו זמנית, נמשכת פעילותן של תעלות האשלגן ויציאתם של יונים אלה אל האזור החוץ-אקסוני תורמת להשבת המצב ההתחלתי של שוני בריכוזי המטענים החיוביים והשליליים משני עברי הממברנה, כלומר לקיטוב מחודש שלה. באופן כזה עובר האות לאורך האקסון (ראו איור משמאל) עד שהוא מגיע לקצהו ומפעיל מתווכים עצביים העוברים אל הסינפסה וכך עובר המסר לתא נוסף.



באתר הבא תמצאו אנימציה יפה לפעילות תעלות נתרן ואשלגן:

<http://www.blackwellscience.com/matthews/channel.html>

באתר הבא יש אנימציה של פעולת אצטיל כולין על תעלה יונית. הקליקו על הכתובת ובחרו באפשרות הראשונה:

<http://www.blackwellscience.com/matthews/neurotrans.html>

לסיכום -

כאשר מנסים לסכם בכמה עמודים נושא נרחב, כמו הקשר בין כימיה ורפואה, בהכרח מושם הדגש על מספר קטן של היבטים בעוד שרבים אחרים אינם מוזכרים כלל. המטרה העיקרית של הכתוב היא להדגיש את הייחוד המאפיין את התגובות הכימיות בגוף החי. ככל שמתרחבת הבנתנו של מדענים ורופאים בנושא כן גדלה יכולתם להשתמש בידע זה.

כהמחשה לכך יכולה לבוא ההתקדמות שחלה בפיתוחן של תרופות חדשות. סיפורן של תרופות הסולפה הובא לעיל, וסיפור נוסף, המסופר באתרים הבאים הוא סיפור גילוי של הפניצילין:

<http://www.cet.ac.il/science/body/anshei-august.asp>

http://www1.snunit.k12.il/heb_journals/kimat2000/zi.htm

<http://regional.megiddo.k12.il/site/alexanderflemming.htm>

לעומת זאת, התרחב הידע שלנו עד כדי כך שתכנון של תרופות חדשות נעשה עתה בעזרת הדמיות במחשב אשר מאפשרות לנבא מראש את ההתאמה של אתרים במולקולות הנבדקות לאתרים אותם רוצים לנטרל באמצעות התרופה. יתר על כן הרעיון שמיתן יהיה להתאים תרופות אישיות לכל אדם לפי צרכיו המיוחדים והמבנה הגנטי שלו כבר אינם בגדר של מדע בדיוני.

אני מודה לפרופ' רמי רחמימוב ולד"ר מיכל צלטנר על שקראו את החומר ועל הערותיהם והתיקונים שהציעו.