



שכחתי איך קוראים לי

האם חשבתם פעם איך זה יהיה אם תתעוררו בוקר אחד ולא תזכרו את השם שלכם?

חולי אלצהיימר מאבדים, בין היתר, את הזיכרון שלהם בהדרגה בתחילה שוכחים החולים מאורעות שקרו בימים האחרונים, כמו שיחת טלפון עם ידיד או תיקון שנעשה בבית, אולם ככל שהמחלה מתקדמת, גם הזיכרונות הישנים מתחילים להיעלם, עד שאפילו האנשים הקרובים ביותר אינם מוכרים. [\(למדו על הקשיים בהתפתחות המחלה מהקישור לסרטון באתר\)](#)

מה גורם לתהליך זה? התהליך מתרחש בשל הרס תאי עצב (נוירונים) במוח. ההרס של תאי עצב נעשה בעקבות הצטברות של משקעים בסביבת תאי העצב. המשקעים הינם הצטברות של חלבונים לא מסיסים. מניין הגיעו חלבונים לא מסיסים אלה? חיתוך של APP (ראה בערך) על ידי האנזים ביתא סקרטאז גורם להיווצרות החלבון אמילואיד ביתא, הוא החלבון הלא מסיס שגורם להצטברות המשקעים על תאי העצב. [\(ניתן ללמוד על התהליך דרך הסרטון בקישור תחת הכותרת "הקשר בין האנזים ומחלת האלצהיימר"\)](#)

1. בערך "ביתא סקרטאז" מתוארת תגובה אנזימתית. תגובה אנזימתית כוללת אנזים, סובסטרט ותוצר. זהה וכתוב את המרכיבים האלה בערך "ביתא סקרטאז"?

2. לחצו על הקישור מבנה ראשוני. איזו חומצה אמינית מיוצגת בצבע:

- א. לבן
- ב. סגול
- ג. צהוב

3. התבוננו במבנה השניוני של האנזים. האם אתם מזהים מבנים החוזרים על עצמם? מה שמם ומה צבעם?

4. קיימים שני סוגי מעכבים אנזימטיים: מעכב תחרותי ומעכב לא תחרותי. [\(הסבר ניתן למצוא בקישור לסרטון המופיע באתר\)](#)

- א. מצא את האתר הפעיל של האנזים ואת אתר הקישור של האנזים למעכב. האם אתה מוצא קשר בין האזורים? (תוכל להיעזר במספרי החומצות האמיניות בעמדות)
- ב. ישנם מעכבים החוסמים את האתר הפעיל ומתחרים עליו עם הסובסטרט (מעכב תחרותי), וישנם מעכבים אחרים הנצמדים לאזור באנזים שאינו האתר הפעיל, אך הם גורמים לאנזים לשנות את מבנהו המרחבי, כך שהאתר הפעיל שלו אינו חשוף או שאינו מותאם לסובסטרט עליו הוא פועל (מעכבים לא תחרותי). היכנס לאתר לסצנה: "אתרי הקישור של המעכב לאנזים", לאור המיקום של האתר הפעיל ואתר הקישור למעכב. מהו, לדעתך, מנגנון העיכוב של המעכב של ביתא סקרטאז?

אתגר לחוקר הצעיר

כחוקר צעיר וחריף, הנך מתבקש להגיש הצעות מחקר למציאת תרופה שתעצור את מותם של תאי העצב בחולי אלצהיימר.

התבונן בתרשים שבעמוד הבא. בתרשים מצוינים שמות של אנזימים שונים המעורבים במחלת האלצהיימר (שמות האנזימים מופיעים בתרשים באותיות מודגשות).

א. סמנו את הסימן פלוס "+" על חיצים שפעילותם מגבירה את היווצרות המחלה, ומינוס על חיצים שפעילותם מאטה את היווצרות המחלה.

ב. הציעו דרכים להתערבות במניעת המחלה תוך שימוש בכלים מולקולאריים שונים. השתדלו להשתמש במונחים שלמדתם **בנושא אנזימים ובנושאים אחרים**.

אולי הצעה כמו שלכם תצליח להביא מזרז לחולים במחלת האלצהיימר (לפחות בשלביה הראשוניים)

זכרו, ההצעות נראות פשוטות להפליא, אך כל אחת מהן היא פרי מחקר של שנים רבות, מחקר שמתקדם צעד אחר צעד, וגם אז תוצאות המחקר עשויות שלא להגיע לשימוש מעשי בשל side effects.

2) כעת נתמקד רק באנזים ביתא סקרטאז כמועמד פוטנציאלי לטיפול במחלת האלצהיימר בשלביה המוקדמים (כאשר מתחילים סימנים ראשונים של הידרדרות שכלית)

א. מדוע התערבות בפעילות האנזים יעילה רק בשלבים המוקדמים של המחלה? העזר בתרשים לענות על השאלה.

ב. התבונן במבנה האנזים ובחלקיו השונים. אילו אתרים באנזים עשויים להיות בעלי עניין בפיתוח תרופות, ומדוע?

3) ביתא סקרטאז הוא אנזים חוצה ממברנה והאתר הפעיל שלו נמצא בחלק החוץ תאי. האם עובדה זו תסייע לכם כמפתחי תרופות או שתפגע בסיכויי הצלחת התרופה? נמקו את תשובתכם.

APP
amyloid precursor
protein
פרקורסור של
אמילואיד ביתא

ביתא סקרטאו

אלפא סקרטאו

ApoE מפרק אמילואיד ביתא

ירידה בריכוז
אמילואיד ביתא
בעקבות פרוקו על
ApoE ידי

יצירת אמילואיד ביתא
באורך 40 חומצות

יצירת אמילואיד ביתא
באורך 40 חומצות אמינו +

ירידה בריכוז
אמילואיד ביתא
בעקבות פרוקו על
ידי נפריליזין

נפריליזין - מפרק אמילואיד ביתא

גמא סקרטאו
אמילואיד ביתא
שאינו מסיס

גמא סקרטאו
אמילואיד ביתא מסיס

יצירת סיבים
מחלבוני טאו

חלבון טאו המצוי
בניררן מזורחן על
ידי קינאזות

השפעת צברי
הביתא אמילואיד
על פעילות
(אמיניזם) קינאזות

יצירת צברים מן
החלבון הלא מסיס
מחוץ לתאי העצב

הליך תקין

ככל הנראה הפרעה
להעברת מולקולות
בתא העצב בשל
הפרעה של סיבי

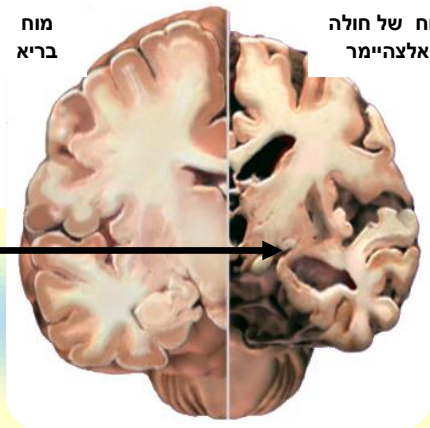
מות תא
העצב

תאי מערכת החיסון
מפני תאים מתים
מפרישים
אינטרלאוקין 1

אינטרלאוקין 1 גורם
להגברה בייצור APP

מוח
בריא

מוח של חולה
אלצהיימר



האנזים אמילואיד פרקורסור¹ פרוטאין או בשמו המקוצר [APP](#), בו נשתמש מעתה והלאה, הינו חלבון חוצה ממברנה המצוי בריכוז גבוה על תאי עצב (אך מתבטא גם בתאים אחרים כגון בתאי לבלב). APP עובר בתאי העצב שינוי כימי ע"י מספר אנזימים:

האנזים אלפא סקרטאז חותך את החלבון APP בחלקו הפונה אל מחוץ לתא לשייר של 40 חומצות אמינו המשתחרר מחוץ לתא העצב (הנוירון) בעוד הגדם נותר בתוך קרום התא וחלקו הפנימי משתרבב לתוכו. השייר של 40 חומצות האמינו נקרא [ביתא אמילואיד](#) והוא שייר המסתדר בצברים קטנים ומסיסים מחוץ לתא העצב:

אפשרות חיתוך אחרת של APP היא על ידי האנזים ביתא סקרטאז, החותך את החלק החוץ תאי בהפרש של 2 חומצות אמינו מאלפא סקרטאז, כך שמחוץ לתא משתחרר [ביתא אמילואיד](#) בן 42 חומצות אמינו. ביתא אמילואיד זה יוצר צברי חלבון קטנים שאינם מסיסים. צברים לא מסיסים אלו נצמדים זה לזה² ויוצרים צברים מחוץ לתא העצב:

האנזים [אפוליפופרוטאין E](#) או בשמו המקוצר ApoE מזרז את הליך פירוקם של האמילואיד ביתא, ובכך מקטין את הסיכון ליצירת צברים אלו.

צברי אמילואיד ביתא גורמים לזירחון של חלבון טאו המצוי בתוך תאי עצב ומשמש כמייצב של תאי העצב במצב התקין. זרחון היתר של חלבון הטאו גורם לחלבון הטאו המסתדר בסיבים להתאגד לכדי סבכים בתוך תא העצב. ההשערה היא שסבכים אלו אינם מאפשרים מעבר תקין של מולקולות לאורך תא העצב הארוך, והדבר פוגע בתפקוד התא ומוביל למותו. תאי העצב המתים מגייסים תאים של מערכת החיסון שתפקידם לפנות את תאי העצב. תאים אלו מפרישים חומר מגביר תגובה חיסונית בשם אינטרלאוקין 1, וזה מעורר יצירה מוגברת של APP כך שהתהליך ילך ויתגבר.

בהצלחה!

נורית שושני-הכל

ואיילת מימרן

¹ פרקורסור או בשם אחר- פרה-פרטאין (לפני החלבון) הינו שם כולל לחלבון שטרם עבר עיבוד (קיצוץ ושינויים כימיים אחרים) אשר יהפוך אותו לפעיל. לאחר העיבוד יהפוך הפרקורסור לחלבון בוגר (mature protein) שמבצע את פעילותו.

² תופעה זו נקראת אגרגציה