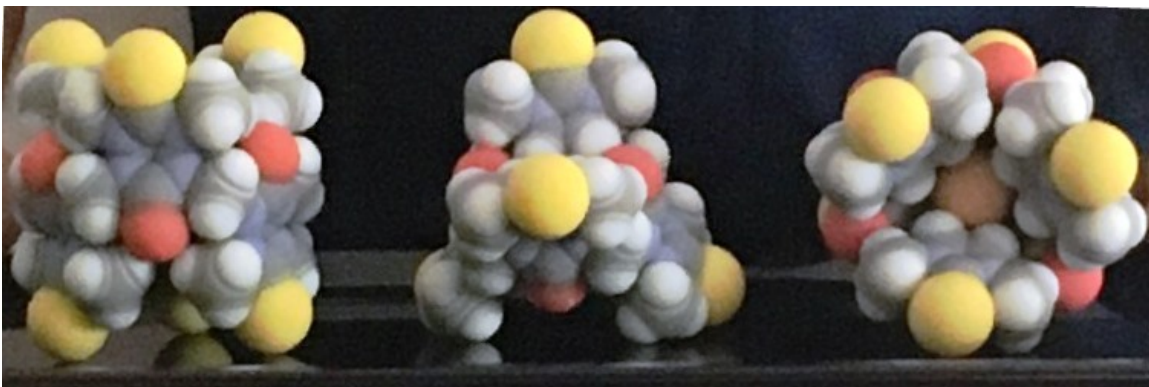


פרי מחקר של פרופ' עפר ריעני ישמר בקפסולת הזמן של ישראל

קפסולת הזמן של ישראל הינה מיזם של משרד המדע והטכנולוגיה המבקש להנציח את התגליות והפיתוחים הישראלים מהעשורים האחרונים בחשיבה על העתיד. הקפסולה תופקד בעומק של עשרות מטרים בספרייה הלאומית במקום מושבה החדש בירושלים, שם תמתין עד שנת 2050.

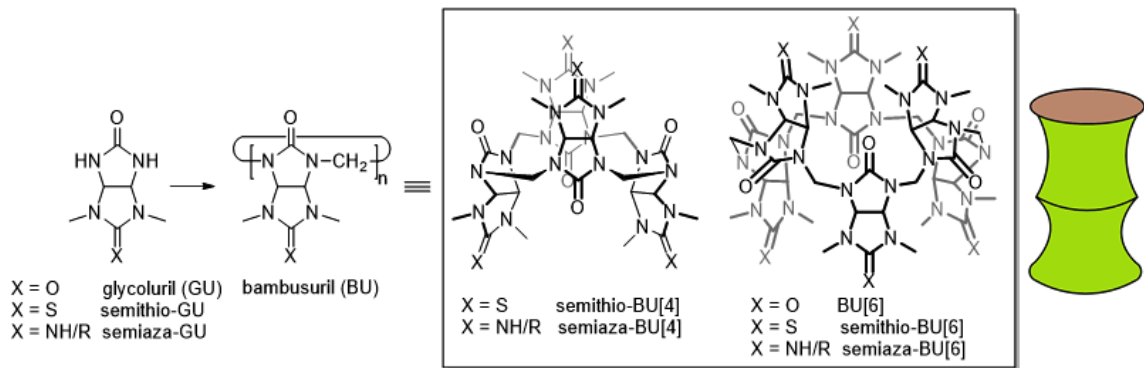
כדי לקבוע אילו פריטים יזכו להישמר בקפסולה, הוצגו באתר האינטרנט של משרד המדע והטכנולוגיה לבחירת הציבור 36 פריטים המייצגים הישגים מדעיים ופריצות דרך, ובהם: אפליקציית ווייז, דיו אלקטרוני, מערכת מובילאיי, רובוט לניתוחי מוח ועמוד שדרה, וגלולה לאבחון מערכת העיכול. נוסף על כך, התמודדו גם פריטים המבטאים את ההישגים שהובילו מדענים ישראלים לזכייה בפרסים בינלאומיים נחשבים, כמו גילוי מבנה הריבוזום וגילוי מבנה גבישים קוואנטי-מחזוריים.

תוצאות הבחירות הוכרזו בליל המדענים שנערך ב-19 בספטמבר 2017 והתקיים בסימן "האנושות ב-2050". בין עשרים הפריטים שנבחרו נמצא גם מודל מולקולרי, פרי מחקרו של פרופ' עפר ריעני מהמחלקה למדעי הטבע והחיים באוניברסיטה הפתוחה. הפריט, אשר הועמד לבחירה תחת הכותרת "טיפול חדשני במחלות גנטיות", הינו **מודל תלת-מימדי של מערכות מולקולריות סינתטיות מסוג במבוסאורילים**, שפותח במסגרת מחקרו של פרופ' ריעני בשיתוף הטכניון ואוניברסיטת ג'ילין בסין. מערכות אלו פותחו על מנת לשמש פלטפורמה עתידית לבניית תעלות כלוריד שמיועדות לטיפול במחלות גנטיות כמו סיסטיק פיברוזיס, סינדרום ברטר ובמחלות כלי-דם. המשותף למחלות אלו שהן נגרמות כתוצאה מפעילות לא סדירה של תעלות כלוריד, או מהיעדרן המוחלט של תעלות אלו במערכת התא כתוצאה מפגם גנטי.



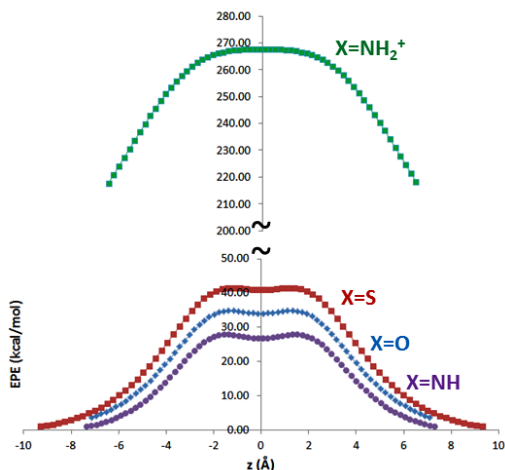
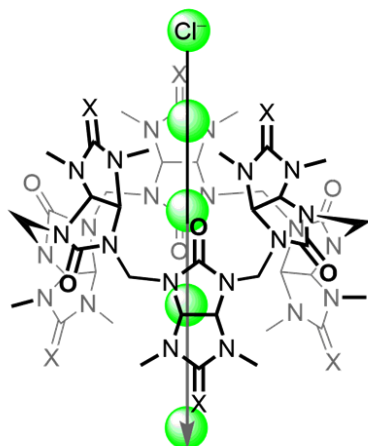
מבנים של במבוסאורילים בהדפסת תלת-מימד. מימין: מבט-על של דגם במבוס[6]אוריל ובתוכו כלוא אניון (ברומיד). דגם זה יוכנס לקפסולת הזמן אשר תופקד בספרייה הלאומית. משמאל: דגם במבט-צד של במבוס[6]אוריל, ובמרכז: דגם של במבוס[4]אוריל. (צהוב = גופרית, אדום = חמצן, כחול = חנקן, אפור = פחמן ולבן = מימן).

מה הן מערכות סופרהמולקולריות מסוג במבוסאוריל? אלו הן מערכות סינתטיות הבנויות על יחידות חוזרות של מולקולת גליקולאוריל בעלת מבנה כפוף. החיבור בין היחידות החוזרות נעשה באמצעות גשר מתילני שיוצר מולקולות בעלות מבנה כלוב טבעתי. מולקולת הכלוב מסוג במבוסאוריל, בעלת מבנה ייחודי שנובע מצירופן של יחידות חוזרות של גליקולאוריל לכדי צורה של שני גביעים המחוברים בתחתיתם, בדומה לגזע של קנה במבוק, ומכאן שמה. בהתאם לתנאי התגובה, החיבור בין מולקולות גליקולאוריל מוביל ליצירת טבעת בעלת ארבע או שש יחידות חוזרות הנקראת במבוס[4]אוריל או במבוס[6]אוריל. חלל הבמבוס[4]אוריל קטן מדי מכדי שיוכל "לארז" מולקולות או יונים בתוכו אך הוא מסוגל ליצור קשרים קואורדינטיביים עם מתכות באמצעות הקבוצות הקשורות על שפות הגביעים. לעומתו, חלל טבעת הבמבוס[6]אוריל גדול מספיק כדי שאיונים יימשכו לתוכו, ולכן הוא יכול לשמש כקולטן (רצפטור) של אניונים בעלי עניין.



הצגה מולקולרית ומרחבית של תרכובות במבוסאוריל. תרכובות גליקולאוריל שונות זו מזו בקבוצה X. כאשר X הוא אטום חמצן, התרכובת היא גליקולאוריל שמשמשת אבן-בניין לבמבוסאוריל. כשקבוצת X מכילה אטום גופרית התרכובת תקרא סמיתיו-גליקולאוריל והיא משמשת אבן-בניין לסמיתיו-במבוסאורילים. באופן דומה כשקבוצת X היא חנקן התרכובת סמיאזא-גליקולאוריל משמשת אבן-בניין של סמיאזא-במבוסאורילים. כך, אפשר לשנות את הקבוצות שיושבות על שפת הגביעים במולקולת האורז באופן סינטי. השונות המולקולרית והמבנית יוצרת תכונות קישור ואופני קישור שונים.

השלב הראשון במחקר התמקד ביצירת מערכת סלקטיבית שתקשור אליה יוני כלוריד, שלהם תפקיד חשוב באיזון תהליכים ביוכימיים בתא ובוויסות תהליכים פיזיולוגיים שונים. אמנם קולטנים הקושרים יוני כלוריד ידועים בספרות המקצועית אבל הסלקטיביות של הקישור ביחס ליונים שליליים אחרים אינה מושגת תמיד. במרבית הפיתוחים הקודמים של קולטנים ליוני כלוריד, האינטראקציה העקרית בין האניון לקולטן נובעת ממשיכה חשמלית נקודתית בין אניון לבין קולטן טעון חיובית. בנוסף, מרבית הקולטנים הקיימים אינם חוצים את קרום התא (ממברנה) בגלל המטען החיובי. קולטנים אלו נשארים במדיום המימי, או נוטים להצמד לפני שטח קרום התא השומני מבלי לחדור אותו. במבנה הבמבוס[6]אוריל קיימת התאמה מבנית בין חלל המולקולה המארכת לבין גודל האניון האורז. בנוסף, אינטראקציית המשיכה ביניהם אינה "מקומית" אלא משיכה בין מטען האניון לבין משטח פוטנציאל חשמלי חיובי הנמתח לאורך הציר המרכזי של הבמבוסאוריל. עובדות אלו הן יתרון משמעותי בפיתוח מערכות כליאה והעברה של אניונים בתוך תאי.

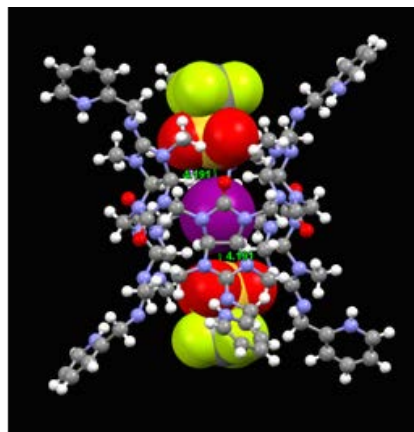
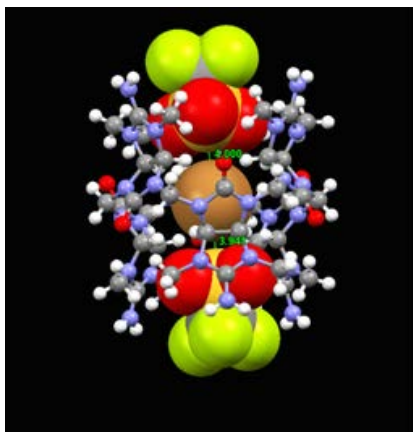


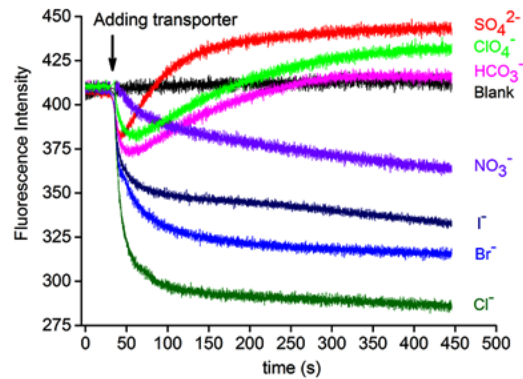
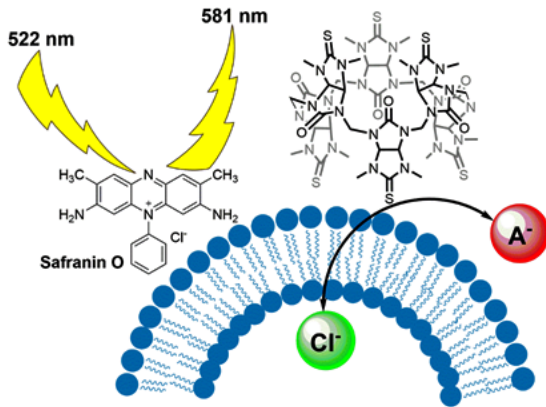
חישוב של אנרגיה פוטנציאלית חשמלית המשתחררת בעת נדידה של נקודת מטען שלילית לאורך הציר המרכזי של במבוס[6]אוריל.

המשמעות היא שבאמצעות עיצוב מושכל של קבוצות השפה אפשר לגרום למולקולת מארח להפוך ממולקולה בעלת אתר קישור של אניון יחיד למולקולה עם יכולות רב-קישוריות של אניונים לאורך הציר המרכזי שלה. כך, כוחות המשיכה חזקים יותר מכוחות הדחייה העשויים להתפתח בין מטענים שליליים סמוכים. תחזית זו אומתה באופן נסיוני באמצעות מולקולות סמיאזה-במבוס[6]אוריל בהן הצלחנו להוכיח רב-קישוריות. יתרה מכך, במבנים הקריסטלוגרפיים שהתקבלו, המרחק בין האניונים הוא 4 אנגסטרם (Å) ונמצא דמיון רב למרחקים שנמדדו בין אתרי קישור סמוכים של תעלות כלוריד במוטנטים שונים של חיידקי *E. Coli*.

השלב הבא במחקר התמקד ביכולת של במבוס[6]אוריל לחצות קרום תא שומני תוך כדי נשיאת אניונים. שיתוף פעולה עם קבוצת מחקר סינית מאוניברסיטת ג'ילין, המתמחה ביצירת וסיקולות כדוריות הבנויות מקרום דו-שכבתי של חומצות שומן מסוג POPC, אפשר לנו לחקור במבוסאורילים שונים באמצעות מודל המדמה מבנה קרום תא. ניטור מעבר יוני כלוריד נעשה בעזרת מולקולת צבע פלואורסנטית שרגישה לשינוי במתחים שמתפתחים בין קצות הקרום הכדורי, כתוצאה מנדידת מטענים.

מבנה מצב מוצק של סמיאזה-במבוס[6]אורילים שונים המארחים יון ברומיד (משמאל) או יודיד (מימין) ושני אניונים מסוג טריפלואט. מולקולות המארח מוצגות בעזרת מודל "כדור ומקל", בעוד שהאניונים מוצגים בעזרת מודל כדורי-מרחבי (חמצן = אדום, חנקן = כחול, פלואור = צהוב, פחמן = אפור, ברום = חום, יוד = סגול).





משמאל: תרשים של זרימת יוני כלוריד מתוך מקטע וסיקולה בנוכחות אניונים אחרים הנמצאים מחוץ לסיקולה. הצבען ספרנין-א (safranin-O) משמש לניטור מידת הקיטוב של הקרום בעת מעבר אניונים דרכו. **מימין:** גרף המתאר את השינוי בפלואורסנציה של ספרנין-א כפונקציה של קיטוב קרום הסיקולה. ככל שהקרום מקוטב יותר כך הפלואורסנציה גבוהה יותר. סולפט או ביקרבונט בנוכחות יוני הכלוריד אינם נוטים לחצות את הקרום בנוכחות סמיתיו-א במבוס[6]אוריל. כלומר רק יוני הכלוריד נודדים והדבר בא לידי ביטוי ביצירת מפל (גרדיאנט) מטעם שלילי לאורך הקרום ועלייה בפלואורסנציה של ספרנין-א. מנגד, אניונים שמתחרים עם יוני הכלוריד על מולקולת המארח יקטינו את קוטביות הקרום, כפי שקורה עם יון הברומיד, יודיד וניטרט.

התוצאות שהתקבלו הצביעו על כך שמולקולת המארח סמיתיו-במבוס[6]אוריל היא בעלת יכולת גבוהה להעברת יוני כלוריד דרך קרום דו-שכבתי, בשל אופייה הליפופילי (שומני). מעבר לכך, המולקולה הצליחה להעביר יוני כלוריד דרך הסיקולה בנוכחות יוני סולפט או קרבונט במנגנון ייחודי שבו אין תלות בנוכחות אניונים או קטיונים (יונים חיוביים) אחרים. מנגנון זה, הקרוי במנגנון יוניפורט (uniport), מאפשר תיקון תעלות אניונים ללא תלות בגורמים העשויים לשנות את מאזן ה-pH בתא ובכך לפגוע בתהליכי רגולציה אחרים.

בימים אלו נבחנו כיווני מחקר נוספים, ביניהם הגדלת הליפופיליות של במבוסאורילים והטמעתם בתוך מודל קרום תאי כדי לבחון את תפקודם כתעלה יונית סינתטית מובנית. אפשרות אחרת היא לחבר את המערכת הבמבוסאורילית עם חלבון ענק דוגמת אלפא-המוליזין (α -hemolysin: α -HL). החלבון משוחרר מתוך בקטריות מתוך כוונה להצמד לקרום של תא ולהעבר כל דבר בצורה לא-מבוקרת כדי להשמידו. לאלפא-המוליזין צורה של חרוז בעל מפתח רחב יותר ביצידו האחד ומפתח קטן יותר ביצידו האחר. המפתח ביצידו הצר יותר, הוא בעל קוטר שמתאים לגודלו של במבוס[6]אוריל. מכאן שהבמבוסאוריל יוכל להתחבר אליו ולשמש מסנן המאפשר רק העברה סלקטיבית של יוני כלוריד דרך קרום התא.

על החוקר

עפר ריעני נולד בתל אביב בשנת 1967. לאחר שירותו הצבאי למד בבית הספר לכימיה שבאוניברסיטת תל-אביב. סיים תואר ראשון שני ושלישי באותו מוסד בהנחייתו של פרופ' אמריטוס בן ציון פוקס. לאחר קבלת תואר דוקטור בכימיה אורגנית, בשנת 1998, הצטרף כפוסט-דוקטורנט לקבוצת המחקר של פרופ' דויד פרקר במחלקה לכימיה שבאוניברסיטת דורהם, אנגליה. עם חזרתו לארץ, הצטרף לחטיבת המו"פ של כ"ל במכון תמ"י בניהולו של דר' פריץ אפנברגר ועמד בראש צוות מחקר בפרויקטים משותפים עם חברת טבע. בשנת 2002 מונה לראש החטיבה האנגליטית של חברת ארומר בע"מ, ובשנת 2006 הצטרף לקבוצת המחקר של פרופ' אהוד קינן בטכניון כחוקר בכיר וכמנהל המעבדה. בשנת 2011 הצטרף למחלקה למדעי הטבע והחיים של האוניברסיטה הפתוחה כחבר סגל בכיר ולאחרונה קודם לדרגת פרופסור חבר.

מחקריו הסינתטיים עוסקים בחקירת תכונות קישור ויישומים של מבני כלוב מסוג קיורביטאורילים ובמבוסאורילים. בנוסף, הוא חוקר תגובות שמודרכות באמצעות אור ותגובות מטאטזה של אולפינים, ליישומים שונים. מחקריו הישומיים עוסקים בפיתוח טכניקות פילמור פוטוכימי ושימושן בהדפסות תלת מימד פונקציונלי, ובפיתוח פולימרים בעלי תכונות ייחודיות בעזרת מונומרים מבוססי קישור מכאני.

עפר זכה בשנים האחרונות במספר מענקים תחרותיים, ביניהם, מענק ביכורה של הקרן הלאומית למדע, מענק לפיתוח תשתיות מדעיות מטעם משרד המדע (MOST), ובתכנית קמין של משרד הכלכלה.

