

# תרופות במעמקים...

כתבה: אורית ברנע

קרני השמש מרצדות במים הכחולים, מתלכדות בנקודה דמיונית אי שם במעמקים. אל מול קו האופק נבנית שרשרת אין סופית של ענני ענק, ולגונות בצבע אזמרגד מקיפות איים ירוקים. השמש מחממת בדיוק לטמפרטורה הנכונה וגשם מטפטף מפעם לפעם, מצייר קשתות מכל הכיוונים. בוקר טיפוסי על סיפון הקיסיוואני

צילמה: אורית ברנע



צילמה: שמרית פרקול-פינקל



צילמה: שמרית פרקול-פינקל

(Kisiwani) בדרך אל אתר הצלילה היומי. סיפור המסע שלנו לאי כמבה (Pemba) שבטנזניה השוכנת במזרח אפריקה יכול להיות עוד סיפור מסע מרתק רווי צלילות משגעות ונופים תת-ימיים קסומים, אך לסיפורנו יש גם ערך מוסף קצת אחר - חיפוש אחר חומרי טבע המיועדים לתעשיית התרופות, שמקורם בבעלי חיים ימיים.



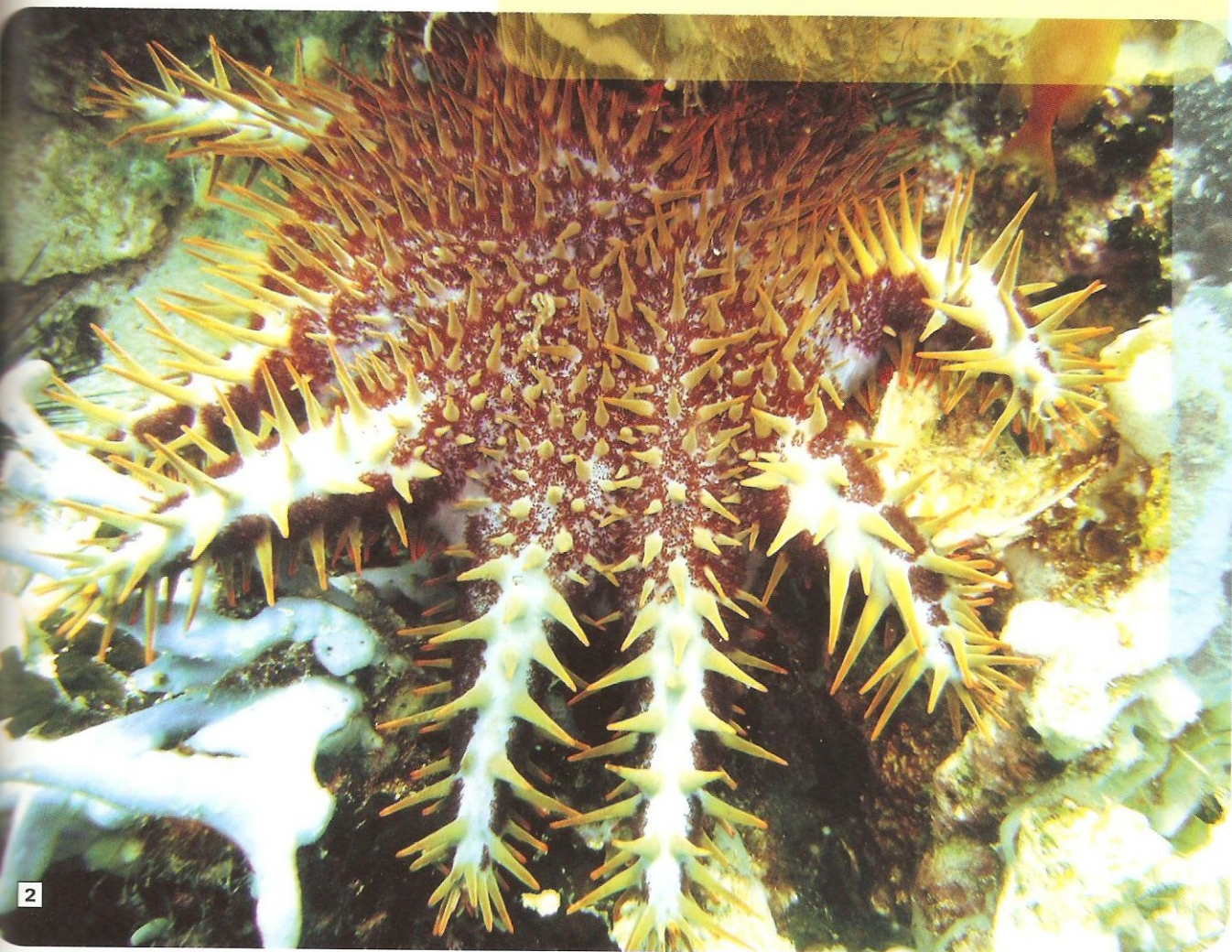
צילמה: שמרית פרקול-פינקל



צילמה: שמרית פרקול-פינקל

צילם: מתי הלפרין

משחר ההיסטוריה חיפש האדם פתרונות לתחלואיו בטבע הסובב אותו. צמחים, בעלי חיים, חיידקים, ופטריות כולם הם מקור אפשרי לחומרי טבע בעלי פעילות רפואית. מיקרואורגניזמים (חיידקים ופטריות) נחשבים "חביבי החוקרים", בעיקר משום שקל מאוד לגדל אותם ולערוך בהם מניפולציות במעבדה. מעולם הצומח ידועים חומרים רבים שפעילותם הרפואית הוכחה כיעילה. לדוגמה השום - תרופת סבתא ידועה, שסגולותיו המרפאות ידועות מזה כ-5,000 שנה והוא הוערך מאוד אצל המצרים, היוונים והרומאים. הוא ידוע כמסייע בטיפול בהצטננות, כמוריד לחץ דם, כמשפר פעילות קרדיווסקולרית, כבעל פעילות אנטיביוטית, ומיוחסת לו גם פעילות אנטי סרטנית. כיום ידועים כ-100 חומרים ביולוגיים שנקראים גם מטבוליטים משניים שבודדו מהשום, כשהידוע ביניהם קרוי

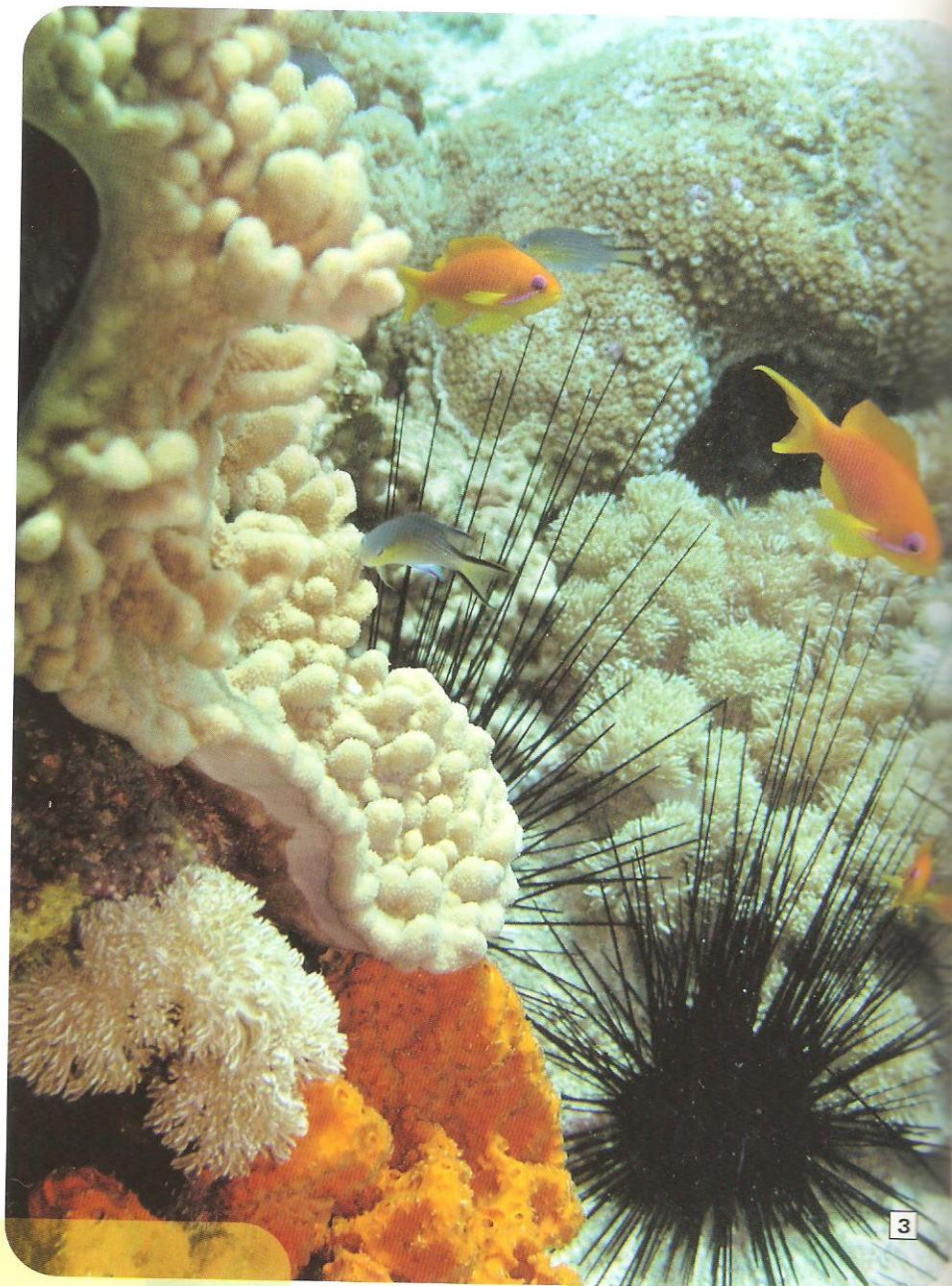


1. חנינית ים (חילזון עירום) השייכת לסוג *Chromodoris*. שמוכיחה פעם נוספת כי אין אמן שיכול להתחרות ביצירותיו של הטבע. חניניות ים מכילות חומרי טבע פעילים ביותר המשמשים אותן בהגנה מפני טורפים. דגמי הצבע המרהיבים הם אותות אזהרה לטורפים פוטנציאליים. צילמה: שמרית פרקול-פינקל
2. כוכב ים מהסוג כוכבן קוצני (*Acanthaster*) הידוע כטורף אלמוגים. צילמה: שמרית פרקול-פינקל

Allicin והוא משתחרר עם מעיכת התאים של השום.

מטבוליטים משניים הם חומרים שמייצרים הצמחים או בעלי החיים אך אינם הכרחיים למטבוליזם הבסיסי שלהם. מטבוליטים כאלה הם לרוב בעלי מבנה כימי מורכב, ויש המייחסים להם פעילויות אקולוגיות (למשל חומרי רעל שמונעים טריפה). החוקרים מנסים לבדוד את החומרים האלה, לזהות את המבנה הכימי שלהם ולבחון את הפעילות שלהם כנגד מחוללי מחלות שונות (חידקים, וירוסים וכו'). תהליך החיפוש אחר חומרי טבע בקשת רחבה של אורגניזמים נקרא סריקה (Screening), ובמהלכו ממצים חומרים מבעלי חיים או מצמחים שונים, ובודקים את המבנה הכימי שלהם ואת פעילותם. חשוב לציין שעד היום שיעור נמוך מאוד מכלל בעלי החיים והצמחים בעולם נכלל בסריקה, וגם מהקבוצות היותר נחקרות (כמו מיקרואורגניזמים) רק כחמישה אחוזים נבדקו. יתרה מזאת, קיימים גם היום בעלי חיים, צמחים וחידקים שעדיין לא מוכרים כלל למדע.

בד בבד, עם התפתחות הטכנולוגיה שמאפשרת צלילה כמעט לכל דורש, פנו בני האדם אל מחוזות נידחים, מתחת לפני הים, בחפוש אחר חומרים שעשויים להיות יעילים כנגד מחלות שונות. שונות האלמוגים היא מערכת אקולוגית עשירה ומגוונת



3. זוג חניניות ים. זר הזימים מזכיר בצורתו פוליס של אלמוג. צילמה: אורית ברנע 4. חנינית ים על ספוג. רוב חניניות הים הן טורפות וחלקן ניזונות מהספוגים שעליהן הן חיות. לפעמים מנצלות חניניות הים חומרים כימיים שמויצרים על ידי הספוג, לצורך ההגנה שלהן. צילמה: אורית ברנע



מהחומרים נמצאים בשלבים שונים של ניסויים קליניים, אך מפאת החששות שנוקטות החברות המסחריות קשה לקבל נתונים מהימנים.

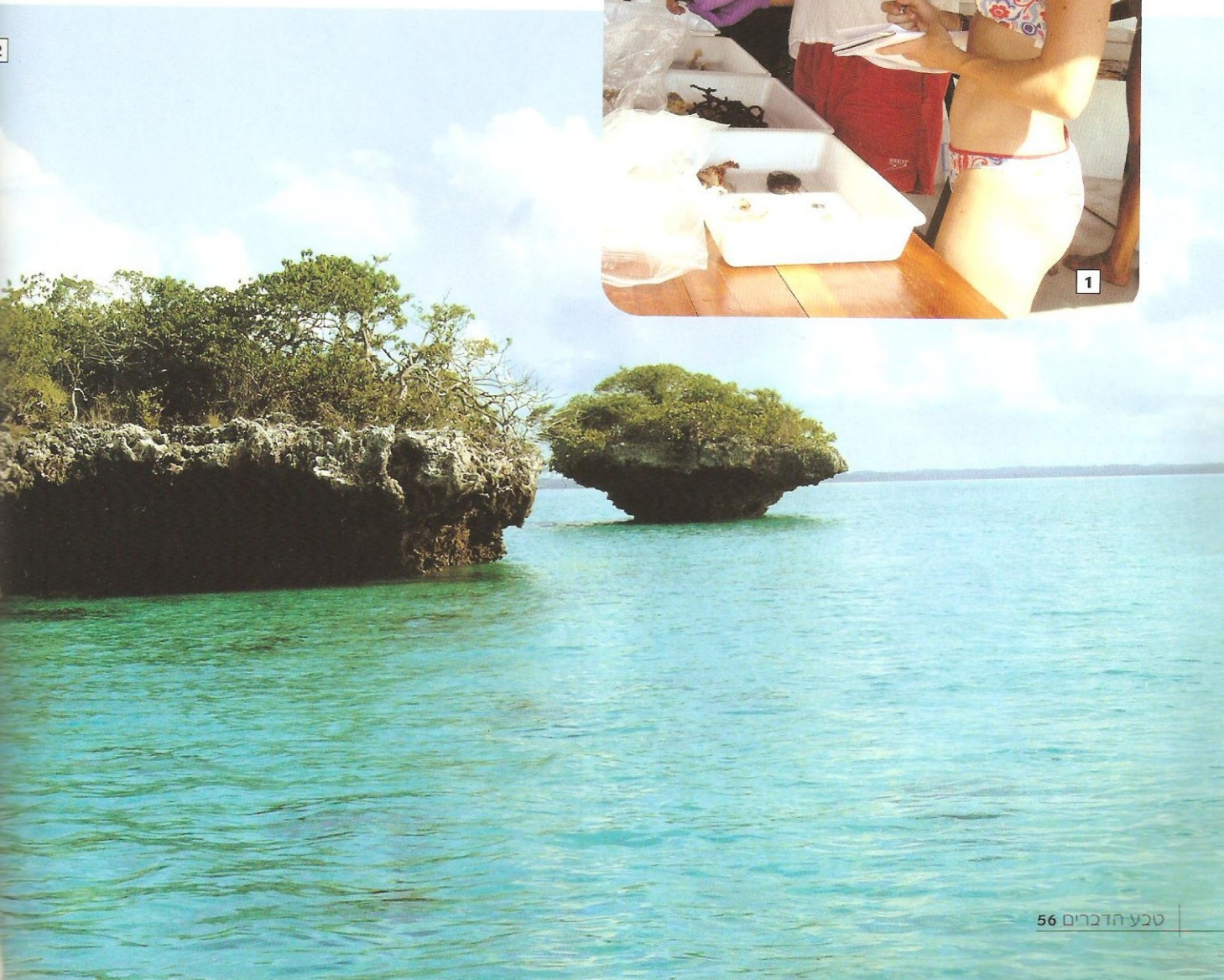
אחד החומרים המעניינים שבדדו מבעל חיים ימי ואשר הגיע לכותרות הוא ה-Bryostatin-I שבדד מחיטחב הקרוי *Bugula neritina*. לחומר זה מיוחסת פעילות אנטי סרטנית והוא עתיד לשמש בטיפול נגד לוקמיה, מלנומות ולימפומות. לאחרונה הודיעו חוקרים ממכון סקריפס (Scripps) באוניברסיטת קליפורניה, כי הצליחו לבדד את הגן שאחראי לייצור קבוצת החומרים שאליהם שייך החומר הזה. החדשות המפתיעות הן שהחומר מיוצר דווקא על ידי חיידקים החיים בסימביוזה עם *Bugula neritina*.

חברת תרופות ספרדית הייתה האחראית להגיענו לגן העדן האפריקני. החברה הקרויה פרמה מר (Pharma Mar) מחפשת

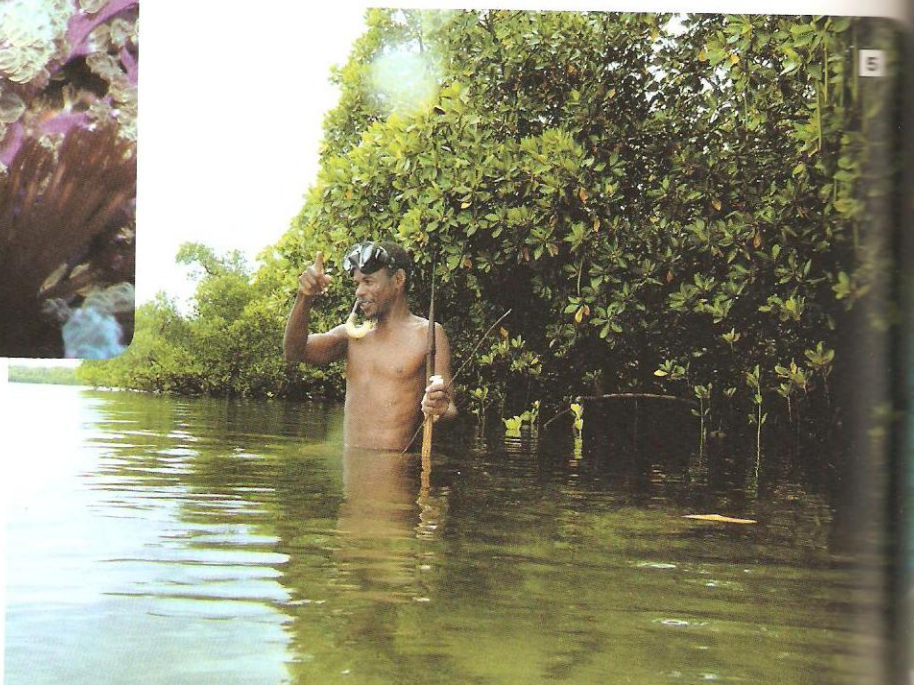
חסרי יכולת תנועה ומקובעים למצע. כדי להתמודד עם סכנות טריפה מצד בעלי חיים אחרים כמו דגים למשל, הם פיתחו מנגנוני הגנה שונים שכוללים בנוסף לאלמנטים פיזיים (כמו קוצים) גם ייצור של מגוון חומרים כימיים מיוחדים שמעניינים מאוד את החוקרים. כיום ידועים יותר מ-10,000 חומרים שבדדו מבעלי חיים ימיים, ומדי שנה נוספים אליהם עוד מאות חדשים. רבים

ביותר שכונתה לא אחת "יער הגשם של הים". בעלי החיים שמאכלסים את שוניית האלמוגים נמנים עם קבוצות שונות של חולייתנים (דגים ויונקים ימיים) ושל חסרי חוליות. הקבוצה האחרונה, שעמה נמנים האלמוגים, הספוגים, החיטחביים, האצטלנים והרכיכות היא קבוצת היעד במחקר שעוסק בחומרי טבע. רבים מבעלי החיים הנמנים עם קבוצות אלה הם ניחים,

1. הצוות המדעי בפעולה: פרופ' הודי בניהו אחראי על זיהוי הדגימות, מתי משמר חלקי דגימות בפורמלין ושמרית מתעדת את כל הפרטים במחברת המעקב. צילמה: אורית ברנע. 2. פטריות סלע מגיחות מלגונה בצבע אזמרגד. צילמה: אורית ברנע

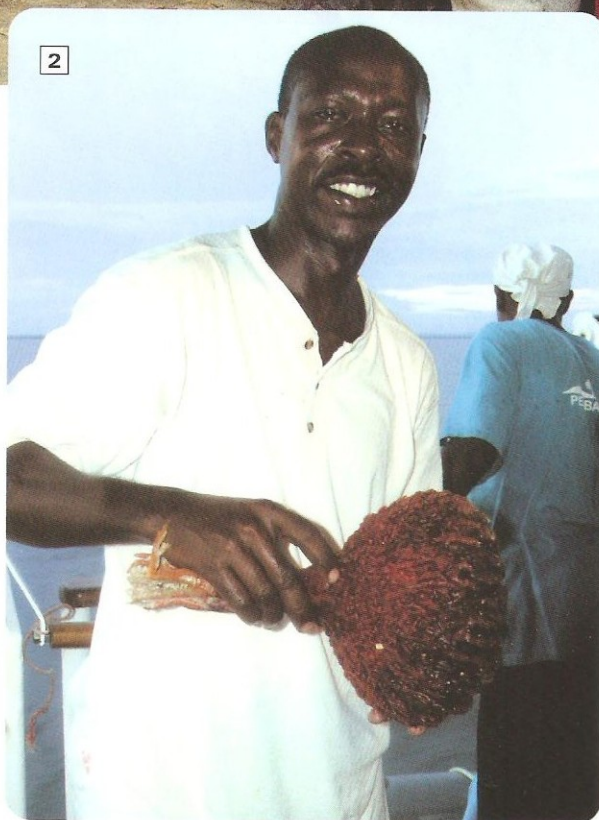


3. שושנת ים שכונתה בפינו "שושנת האיטרובלים" על שום המבנים הסגולים שהופיעו בשוליה. צילמה: שמרית פרקול-פינקל 4. אלמוג רך מהסוג צספיטולריה (Cespitularia) שמרבדים שלו כיסו את השוניות בצד המזרחי של האי. צילמה: אורית ברנע 5. פגיושה עם דייג מקומי מצויד בחנית עץ בשפך הנהר מיטנגני. ברקע ניתן לראות עצי מנגרובים הגדלים בצפיפות באזור הגאות והשפל. צילם: עדו סלע



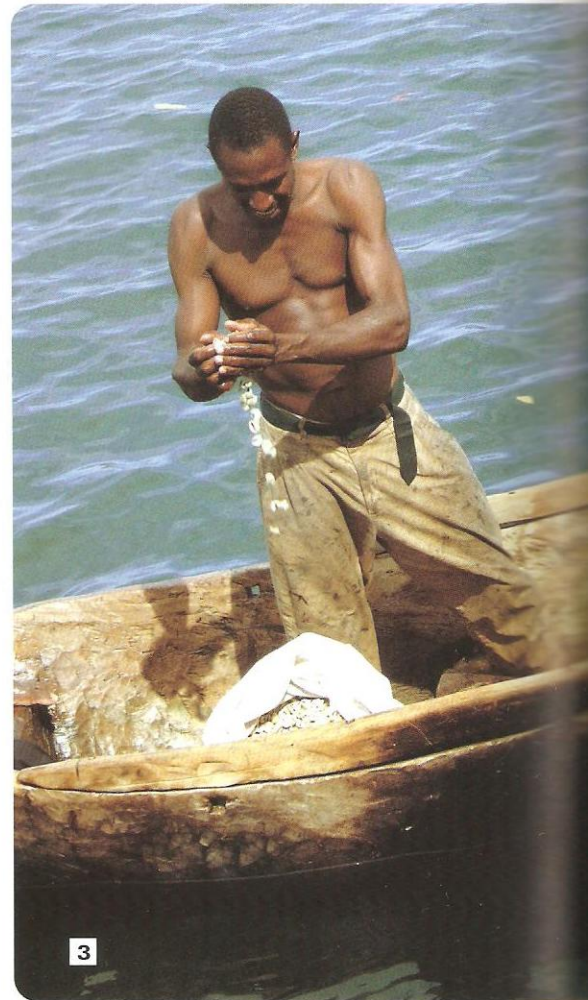


1. באחד מביקורינו על אדמת האי, מלווים בסקיפר נסורו, התקבלנו אחר כבוד בכפר קטן. הילדים הקיפו אותנו מכל עבר, הנשים היו ביישניות, ואחד מזקני הכפר ביקש להנציח את האירוע. צילם: הודי בניהו 2. נסורו, קפטן הספינה קיסיוואני, מחזיק בידו ספוג שהוצא מאזור חולי סמוך לשונית האלמוגים. צילמה: אורית ברנע
3. תושב מקומי מציג את שלל הקונכיות שאסף במהלך היום. צילמה: אורית ברנע
4. סירת מפרש על רקע חופו המערבי של האי, סמוך לאווינג'ה (Uvinje). צילמה: אורית ברנע



אנחנו, חמישה ישראלים מאוניברסיטת תל אביב: פרופ' הודי בניהו, ראש המחלקה לזואולוגיה ומומחה לאלמוגים רכים, שמרית פרקול-פינקל, מתי הלפרין, עידו סלע ואנוכי, סטודנטים לתארים מתקדמים במעבדתו של הודי, הצטרפנו למשלחת כצוות המדעי. תפקידנו היה לאסוף את בעלי החיים, לזהות, לתייג ולארז אותם. בנוסף, כל אחד מאתנו עושה עבודת מחקר משלו שיכולה לקבל חיזוקים משמעותיים מביקור באתר כמו פמבה (אבל זה כבר שייך לסיפור אחר). יחד אתנו צללו גם

חומרים פעילים שמקורם בבעלי חיים ימיים ומפיקה מהם תרופות. לחברה משרדים ומעבדות שנמצאים במדריד, ובשורותיה עובדים צוללים שתפקידם לאסוף את "חומרי הגלם". היא מארגנת מסעות מחקר לאזורים שונים בעולם ובמהלכם נאספות דגימות של בעלי חיים ואצות.



הספרדים תמיד "גירדו" את הקרקעית, ואנחנו בדרך כלל הסתפקנו בעומק מקסימלי של 30 מ'. במהלך הצלילה אספנו חתיכות של ספוגים, אלמוגים רכים, אצטלנים ואצות. כל בעל חיים צולם לפני האיסוף, ואז הוכנס לשקית "זיפ לוק" ולסל האיסוף. מיד עם העלייה לסיפון נבדקו הממצאים וכל זוג צוללים הציג את מרכולתו. אם נאספו דגימות זהות על ידי כמה צוללים הן אוחדו לשקית אחת. השקיות נשמרו בצידניות וכולנו עלינו לסיפון השיזוף העליון שאותו הסבנו למעבדה מתקפלת (אחרי ארוחת הצהריים נפרסו שולחנות המעבדה וקופלו ממש לפני ארוחת הערב).

כל דגימה חולקה לכמה תת-דגימות. אחת הועברה למגש, שם צורפה לה תגית עם מספר סידורי ואתה היא צולמה, השנייה שומרה בפורמלין והיא תשמש כדגימת ייחוס (מעין מוזאון של דגימות), והשלישית

באזור. (Clove) שוניות האלמוגים שסביבו מאופיינות בקירות תלולים ועמוקים ובעושר רב של בעלי חיים. מדי פעם ניתן לחזות בכריש לווייתני, בדולפינים, במפרשנים, בדגי חרב ובכרישי שונית. חופו המערבי של האי הפונה אל היבשת עשיר במפרצונים ובאיים קטנים ונחשב לאידאלי מבחינת תנאי הצלילה. חופו המזרחי, הפונה אל האוקיינוס ההודי, עשיר בזרמים חזקים והוא אתגרי ביותר לצלילות.

יום העבודה שלנו התחיל בהשכמה שהתרחשה, אצלי לפחות, באופן טבעי עם זריחת השמש והפסקת מיזוג האוויר בקבינה שבה ישנתי. עוד לפני ארוחת הבוקר, יצאנו לצלילה ראשונה, מה שהגביר את הרעב וסייע לנו לנצל עד תום את הפוטנציאל הגלום בארוחה חשובה זו. אחרי שעה שהוקדשה לעיכול, חזרנו למים. ניסינו למצות כל אתר מבחינת טווח עומקים מקסימלי ופריסה אופטימלית בשטח.

סנטי וקרלוס השייכים לצוות הצוללים של החברה הספרדית.

הספינה ששימשה לנו כבית במשך 13 ימים נקראת קיסיוואני, והיא פועלת כבית מלון צף (Liveaboard). על הסיפון אירחו אותנו הסקיפר נסורו, מדריך הצלילה קארל, הטבח בקה, המלצר בבו ונער הסיפון הרמיסי - צוות מעולה שעשה כל שביכולתו כדי ששהותנו תהיה נעימה, נינוחה וטעימה.

האי פמבה שוכן ממזרח לחוף טנזניה וצפונית לאי זנזיבר. פמבה וזנזיבר נמשלים לזוג תאומים לא זהים. זנזיבר הידוע והמתורן מתאפיין בפני שטח שטוחים ובצמחייה שרובה דקלי קוקוס. האי עצמו הוא אטול (Atoll) של אלמוגים ומוקף במים רדודים יחסית. פמבה, לעומתו, נחבא אל הכלים, תיירים כמעט לא מגיעים אליו, הוא מאופיין בגבעות רבות ובקרקע פורייה ביותר ונחשב לבירת גידול תבלין הציפורן

## מורה נבוכים

אטול: שונית טבעתית שבמרכזה לגונה. חסרי חוליות: בעלי חיים חסרי עמוד שדרה. מערכת הספוגים: המערכה הפרימיטיבית ביותר של בעלי חיים רב תאיים. הספוגים ניזונים בעזרת סינון מים ומורכבים מתאים בעלי תפקודים שונים (תאי חיפוי, תאי סינון, תאי מין) שלא מאורגנים ברקמות. לספוגים חללים פנימיים רבים שמדופנים בתאי סינון. הם מזרימים מים אל תוך חללים אלה ולוכדים חלקיקים קטנים שאותם הם מעכלים. הספוגים מופיעים בשלל צורות, צבעים וגדלים.

מערכת הצורבים: בעלי חיים שבנויים משתי שכבות תאים שביניהן שכבה לא תאית. המאפיין העיקרי של הצורבים היא נוכחותם של תאים צורבים שמשמשים ללכידת טרף. כל תא צורב בנוי מקפסולה שבה ארוז מנגנון נשלף שפועל כמו מזרק ארס מיקרוסקופי. גירוי פיזי או כימי גורם לשחרור המנגנון ולשיתוק הטרף. למערכה זו שייכים המדוזות, שושנות הים והאלמוגים.

מחלקת האלמוגים: קבוצה זו נחלקת לשתי תת-מחלקות: אלמוגי האבן (ששאים) שמאופיינים ביצירת שלד גירני מסיבי ובנוכחות של שש (או כפולות של שש) זרועות ציד, אלמוגים רכים (שמונאים) שמאופיינים במבנה רך וביצירת מחטי שלד זעירות שנמצאות בתוך הרקמה. לחברי תת-מחלקה זו שמונה זרועות ציד בלבד. יחידת המבנה של האלמוגים נקראת פולפ. לכל פולפ חלל עיכול וזרועות ציד שמקיפות פתח פה. האלמוג הוא טורף והוא ניזון מחסרי חוליות קטנים שמצויים בפלנקטון. אלמוגים יכולים להיות יחידאים (סוליטריים - מורכבים מפולפ יחיד) או מושבתיים (מושבה מורכבת מהרבה פולפים שמחוברים ביניהם).

תת-מערכת האצטלנים: קבוצה זו שייכת למערכת המיתרנים שעמה נמנים גם החולייתנים (מיתרנים - על שום מיתר הגב שמאפיין את הפגית השחיינית של האצטלנים, שנעלם בחיה הבוגרת). האצטלנים מסננים את מזונם מהמים, ובדומה לאלמוגים הם בנויים מיחידות מבנה רבות. יחידת המבנה הבסיסית נקראת זואיד והיא מורכבת מחלל סינון פנימי ומשני צינורות שמחוברים אליו - האחד מכניס מים והשני מוציא אותם לאחר פעולת הסינון. גם אצטלנים יכולים להיות יחידאים או מושבתיים. רכיכות: מערכה גדולה ומגוונת שמכילה שבע מחלקות שביניהן חלזונות, צדפות, דיונונים ותמנונים. חברי מערכה זו מאופיינים בהימצאות קונכייה גירנית שתפקידה הגנה. בחלק מהקבוצות הקונכייה עברה ניזון או נעלמה לחלוטין.



הוקפאה והועברה בשונו לקפולטה לכימיה באוניברסיטת תל אביב. הרביעית, שהיא הגדולה מכולן מבחינת מסה, נארה בשקית והוקפאה. זו הדגימה שתשמש לאנליזה הכימית שתבוצע במעבדות החברה. בנוסף, כל דגימה נרשמה במחברת עם המיקום המדויק שממנו נאספה, העומק ומספר הצילום השייך לה.

ראוי לציין שספוגים ואלמוגים מסוימים יכולים להיראות בצבע מסוים מתחת למים, ובהוצאתם לאוויר, בגלל ראקציות כימיות, הצבע משתנה לחלוטין. מחקרים הראו שחומרי טבע (מטבוליטים משניים) של בעל חיים כלשהו יכולים להשתנות כפונקציה של מיקום גאוגרפי, עומק ועונת שנה, ולפיכך אספנו את אותם מינים של ספוגים או אלמוגים באתרים שונים.

פעולות האיסוף שלנו התבצעו ברישיון שהעניקה ממשלת טנזניה, והכמויות הנדגמות נעו בין 100 גרם לקילוגרם אחד. בסוף כל יום הוכנסו כל הדגימות למקפא (פריזר) גדול ובתום המסע הן נשלחו לספרד, שם יתבצעו האנליזות הכימיות. אם בבעל חיים מסוים אותה חומר בעל פוטנציאל רפואי, ניתן לשלוח ממאגר הנתונים את כל הפרטים הדרושים ובאופן תאורטי ניתן לחזור למקום האיסוף ולהביא פרטים נוספים מאותו מין, שעתידיים לשמש בסיס לחקלאות ימית של המין המסוים, או למיצוי

1. שושנת ים שכיסה את זרועותיה הארוכות והתכדרה. צילמה: אורית ברנע 2. דג צמד גדול ודג צמד קטן. דגי הצמד נוהגים "לתפוס טרמפ" על דגים אחרים תוך שהם נצמדים אליהם באמצעות איבר היצמדות שנמצא על ראשם הפחוס. דגי הצמד זוכים לנסיקות וארוחות חופשיות אצל "המארח" שלהם. במקרה הזה מחפש הצמד הגדול מארח חדש (כריש, מנטה או אולי צב ים). צילמה: אורית ברנע 3. דיונון מרחף אל מול המצלמה במהלך צילת לילה. הדיונונים ניחנו ביכולת מופלאה לשנות את דגמי הצבע והטקסטורה של גופם בעזרת תאים מיוחדים הקרויים כרומטופורים. צילמה: שמרית פרקול-פינקל

של כמות נוספת מהחומר המבוקש שישמש להמשך המחקר. מטרה נוספת שעומדת בפני החוקרים היא לנסות לייצר את החומר באופן מלאכותי באמצעות הנדסה גנטית. אפשרות כזאת קיימת אם החוקרים מצליחים לאתר ולבודד את הגן שאחראי על ייצור החומר, אזי ניתן "לשתול" אותו בחיידקים ולקבל ייצור מוגבר של החומר המבוקש.

מסלול ההתקדמות שלנו בדרכנו סביב האי התחיל באתר הקרוי ג'אפ גפ (Njao Gap), שנמצא לחופו המערבי של האי, והמשיך דרומה. בכל יום עגנה הספינה באתר ספציפי, בדרך כלל במפרץ מוגן, ושם נשארה בלילה. בהמשך עברנו כמה אתרים בדרכנו דרומה





עם ספוג קטן ועגלגל בצבע ירוק-שחור, שברגע פתיחתה, הריח שתיארת קודם הכה בנו בצורה חריפה. סגרנו מיד את השקית ועטפנו אותה בכמה שקיות נוספות מקווים שלא נצטרך להיפגש אתה בהמשך. היינו די בטוחים שהספוג המצחין הזה יביא ישועות. חומרים פעילים יש בספוג הזה, ללא כל ספק. אם הם ישמשו לתעשיית התרופות אנחנו לא יודעים, אבל לבטח אפשר להשתמש בהם לפיזור הפגנות.

אחרי 13 ימי צלילה באתרים מגוונים, פגישות עם הרבה יצורים תת-ימיים ומקפידים מלאים דגימות עם פוטנציאל גדול, הגיע הזמן לחזור ליבשה. סיימנו את חלקנו המקצועי, אבל הסיפור אינו מסתיים כאן. לדגימות הייתה עוד דרך ארוכה עד המעבדות במדריד, ודרך ארוכה בתוך המעבדות, שם יתחיל תהליך הסריקה של המטבוליטים המשניים.

בדומה לחברה הספרדית, שעוסקת בבידוד וזיהוי חומרי טבע ממקור ימי, פועל באוניברסיטת תל אביב המרכז הלאומי לחיפוש חומרי טבע חדשים בחסות משרד המדע והספורט (The National Center for High Throughput Screening (HTS) of Novel Bioactive Compounds). בראש המרכז עומדים פרופ' יואל קשמן מביית הספר לכימיה ופרופ' מיכה אילן מהפקולטה למדעי החיים. המרכז משמש מעין כור היתוך לפעילות רב תחומית (כימיה, ביולוגיה, ביוטכנולוגיה, ביוכימיה) שקשורה במטרת-העל - בידוד חומרי טבע בעלי פוטנציאל פרמקולוגי.

הספוג שהגיע מטנזניה כשהוא קפוא עבר תהליך השריה, ולאחר מכן השריה בממס אורגני כלשהו (כמו אלכוהול). ההשריה בממס יוצרת מיצוי של חומרים מסוימים מהספוג. המיצוי הזה עבר ייבוש, ובתום השלב הזה נמצאה ברשות החוקר אבקה. האבקה שמכילה תערובת של חומרים עברה בשלב זה לשני אפיקי בדיקה: האפיק הכימי והאפיק הביולוגי. באפיק הכימי מתנהלות בדיקות לקביעת מבנם הכימי של החומרים השונים בעזרת מכשור משוכלל. בתום בדיקות אלה ניתן לדעת את הרכב האטומים והמבנה המרחבי של המולקולות שמרכיבות את החומרים. באפיק הביולוגי נבחן המיצוי בסדרה של מבחנים ביולוגיים כנגד פעילות של גורם מחלה כלשהו שנקבע מראש (חיידקים מסוימים למשל) או כנגד תהליך ביולוגי כלשהו (חלוקת תאים למשל). בתום סדרת המבחנים הביולוגיים נקבע אם המיצוי פעיל או לא, ובהתאם נשקלות אפשרויות

1. בדרך לצלילת הבוקר על סירת הזודיאק שלוקחת אותנו לאתר הצלילה. צילם: עדו סלע 2. הספינה ששימשה עבורנו בית, מעבדה ומסעדה במשך כל ימי ההפלגה. צילמה: אורית ברנע

להמשך המבחנים עם אותו המיצוי. גם מכאן הדרך עוד ארוכה עד לתרופה על המדף, והיא כוללת סדרות רבות של מבדקים וניסויים.

החיפוש אחר חומרי טבע שמקורם בים הוא תהליך ארוך ומורכב שמשלב בתוכו תחומים רבים של מיומנויות. אנחנו מקווים שבעוד חודשים מספר נתבשר על תרופה חדשה שמקורה באיזשהו יצור ימי שאספנו, ובינתיים כל הצצה בארון התרופות שלנו, בשפע הכדורים והטבליות הצבעוניים, גורמת לנו להיזכר בצלילות המרהיבות ביער הגשם של הים. ♦