

פרופ' בנימין ארוטי

המחלקה לביולוגיה תאית והתפתחותית, מדעי החיים, האוניברסיטה העברית, קמפוס גבעת רם

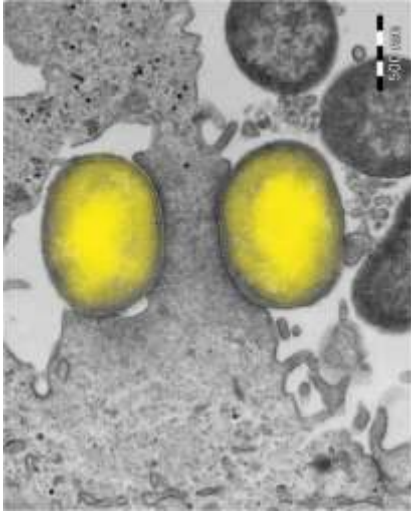
דואר אלקטרוני: aroeti@mail.huji.ac.il

טלפון: 026585915

נייד: 0528226465

נושא המחקר: חקר המנגנונים המולקולריים שבהם חיידקים מחוללי מחלות מעי קשות באדם תוקפים תאים אפיתליאליים וכיצד תאים אלו מתגוננים מפניהם.

בני אדם, לרוב ילדים עד גיל חמש, הנדבקים בחיידקי אי קולי *Escherichia coli* גורמי מחלה של המעי, כגון: enteropathogenic *E. coli* (EPEC), עלולים ללקות בשלשולים חריפים המסתיימים לעיתים



במוות. חיידקי ה-EPEC שייכים למשפחה רחבה יותר של חיידקי *E. coli* פתוגניים, שלאחרונה אף התגלו כחלק מהמיקרופלורה הטבעית במעי של אנשים בריאים. מחקרים אחרונים הצביעו על קשר אפשרי בין אכלוס המיקרופלורה בחיידקים אלו לבין הופעת סוגים מסוימים של סרטני מעי ומחלות מעי דלקתיות קשות באדם, כגון הקוליטיס והקרוהן.

ההנחה המקובלת כיום היא שהגורם למחלה גלום ביכולת החיידקים להקשר בהדיקות לתאי אפיתל במערכת העיכול ולשנות את תכונותיהם. במקרים רבים הטיפולים האנטיביוטיים אינם מספקים, וההדבקות עשויה להתפתח למחלה כרונית עמידה לאנטיביוטיקה. לכן, חשוב לחקור את מנגנוני ההדבקה ברמה המולקולארית, שכן מחקרים מסוג זה עשויים להוביל לפיתוח תרופות חדשניות ויעילות יותר למיגור מגוון מחלות מעי.

המחקר במעבדתי מתמקד בפענוח המנגנונים המולקולאריים

שבאמצעותם EPEC וחיידקי אי קולי פתוגניים אחרים מדביקים

תאי אפיתל. מחקרים הראו כי כאשר החיידק מדביק את תאי המעי, נוצר הרס מקומי במבנה שטח פני המעי. הרס זה נתרם מהיצמדות החיידק לשטח פני תאי האפיתל (ראו תמונה), וליכולתו הייחודית להזריק מהציטופלסמה התאית שלו לתוך התא האפיתליאלי מספר רב של חלבונים. חלבונים אלו, המכונים חלבונים אפקטוריים, מפרקים ומרכיבים מחדש את חלבוני השלד התוך-תאי בתא המודבק ויוצרים מעין "תושבת" המוגבהת משטח פני התא (pedestal), שאליה צמוד החיידק (ראו תמונה: החיידקים צבועים בצהוב). מכאן שהחיידק עצמו אינו חודר לתא, אלא פועל בתוכו באמצעות שליחיו, כלומר, החלבונים האפקטוריים שהזריק לתוכו. הדעה הרווחת היא שתופעה זו מהווה שלב חשוב בגרימת הדלקת החריפה במעי ולמחלת השלשול. אולם, המנגנון המדויק שבאמצעותו חלבונים אלו פועלים אינו מופענח ביסודיות.

במעבדה, אנו מפתחים ומיישמים שיטות מתקדמות בביולוגיה תאית ומולקולרית על-מנת לחקור כיצד החיידק משעבד תהליכים כגון, אנדוציטוזה, אקסוציטוזה ואספקטים אחרים בתחבורת ממברנות, ומבנים תאיים, כגון השלד התוך-תאי, לטובת השרדותו. המערכת הניסויית כוללת תאי אפיתל מקוטבים ממעי,

כמו: intestinal stem cells שאותם אנו מגדלים באופן ייחודי, ותאים אפיתליאליים מקוטבים אחרים המחקים את הביולוגיה התאית של תאי המעי בגופנו. במהלך המחקר אנו משלבים שיטות בביולוגיה תאית ומולקולריות לחקר החיידקים התוקפים, התאים המארחים, והממשק שביניהם. לעיתים, המחקר נוטה לכיוונים רב-תחומיים שבהם אנו משתפים פעולה עם מעבדות מעולם הכימיה, הפיסיקה והביו-הנדסה. לדוגמה, לאחרונה אנו רוקמים שיתופי פעולה עם מעבדות בבי-והנדסה שמטרתם לבחון את תפקיד צמיגות רקמת המעי בהקניית עמידות של תאי האפיתל המרכיבים אותה בפני הדבקה על ידי חיידקים פתוגניים. כמו כן, אנו מעוניינים לפתח את פרמטר הצמיגות כאמצעי ייחודי לאבחון מוקדם של מחלות מעי דלקתיות, בעיקר בילדים.

לסיכום, הפילוסופיה שמנחה אותנו היא שהחיידקים למדו את הביולוגיה התאית של מארחיהם האוקריוטים הכי טוב שאפשר, שכן הם עברו איתם אבולוציה משותפת במשך כ-2 ביליון שנים, מאז הופעת התא האוקריוטי הראשון! לכן, חקר ביולוגיה תאית מבעד 'לעיניים החיידקיות' מוביל לתגליות חדשות ומרתקות. הן על התא החיידקי התוקף והן על התא היונקי המותקף, שמין הסתם פיתח מנגנוני התגוננות מתוחכמים המאפשרים את הישרדותו ובריאותו.