

הבשלה

הבשלת הביצית בשחלת האשה ושחרורה בזמן הביץ הם תנאי הכרחי להתחלת הריון. הדרך שבה מתחוללת ההבשלה הזאת פוענחה באחרונה, לאחר שבמשך יותר מ-70 שנה נחשבה למיסתורין. תובנה זו, שבהשגתה השתתפו מדעני מכון ויצמן למדע, עשויה לתרום תרומה חשובה לפיתוח טיפולי פוריות מתקדמים בעתיד, וכן לפיתוח אמצעי מניעה משופרים.

תהליך הביץ באשה, כלומר הבשלת הביצית ויציאתה מהזקיק, מתרחש בהשפעת הורמון הקרוי LH, אשר מופרש מבלוטת יותרת המוח. אך בשנת 1935 גילה גרגורי פינקוס – לימים מאבות הגלולה נגד הריון – פרדוקס מפתיע: ביציות שהגיעו לגמר גידולן והוצאו מהזקיקים מבשילות בעצמן במבחנה ללא כל צורך בגירוי הורמונלי. כך נולדה תעלומה שליוותה את חוקרי הרבייה במשך שנים רבות.

סדרת המחקרים שהובילה לפתרון החלה בשנות ה-70 של המאה הקודמת במכון ויצמן למדע. פרופ' אלכס צפרירי מהמחלקה לבקרה ביולוגית, שהיה אז בעיצומה של הכנת עבודת הדוקטור שלו, פיתח מערכת ניסוי ראשונה מסוגה לגידול זקיקים של חולדות בתרבית. במערכת זו, הבשלת הביצית ותהליכי הביץ היו תלויים בגירוי הורמונלי, כמו בחולדות חיות. כך אפשר היה לבחון את תפקידו המדויק של הורמון הביץ LH. באופן זה התקבלה העדות הראשונה לכך, ששליח מולקולרי הקרוי cAMP ממלא תפקיד חיוני בתהליך תפקידו המדויק של השליח התברר במחקרים רבים, ובהם גם מחקריו של פרופ' נאוה דקל ממכון ויצמן למדע. נמצא, שההורמון LH גורם לביץ בכך שהוא מעלה את כמות השליח בזקיק. אלא שבתוך הביצית עצמה פועל השליח באופן הפוך: דווקא הפחתה בכמותו היא המאפשרת את הבשלת הביצית, וכשרמתו נשארת קבועה, הבשלת הביציות נבלמת. כשהיה חוקר בתר-דוקטוריאלי בארה"ב הראה פרופ' צפרירי, ביחד עם פרופ'

קורנליה צ'אנינג מאוניברסיטת מרילנד שבבולטימור, כי לא רק תאי הזקיקים, אלא גם הנוזל שבתוכם, מונעים הבשלת ביציות במבחנה. בחינה של הנוזל הובילה אותו לגילוי הגורם לתופעה: פפטיד קטן שזכה בשם OMI – ראשי תיבות של "מעכב הבשלת ביציות".

לאחר שחזר לארץ והצטרף למכון ויצמן למדע, המשיך פרופ' צפרירי לחקור את הבשלת הביציות. במחקרים שבהם שיתף פעולה עם פרופ' צ'אנינג ופרופ' סיימור פומרנץ מצאו המדענים, שתאי הזקיק מפרישים באופן שוטף את הפפטיד החוסם את הבשלת הביציות – אך הורמון ה-LH מתגבר על החסימה. כך התברר, שכאשר מגדלים את הביציות בנפרד מתאי הזקיק או הנוזל שלו, במבחנה, היא יכולה להבשיל גם ללא הורמון, פשוט מפני שאין OMI שיחסום את הבשלתה.

בשנת שבתון באוניברסיטת סטנפורד, ובשיתוף פעולה עם פרופ' מריו קונטי, זיהה פרופ' צפרירי את החוליה האחרונה בשרשרת אירועים זו – המתג המולקולרי האחרון בתהליך ההבשלה. מדובר באנזים הקרוי PDE3A, אשר מוגבל בשחלה רק לביציות, ומפרק את השליח הכימי (cAMP) שבה. פירוק השליח הזה מאפשר, כאמור, את הבשלת הביצית, והמדענים הראו שכל עוד הם שומרים על האנזים הזה במצב לא פעיל, הביצית אינה מבשילה. המדענים סבורים, שממצאים אלה מצביעים על אפשרות לפיתוח אמצעי מניעה משופרים, מבוססי PDE3A, שלא יפגעו במחזור האשה, במצבה ההורמונלי, ובעצם שחרור הביצית – שאינה כשירה להפריה.

למעשה, כל אחד מהתהליכים האלה מתנהל במספר שלבים מורכבים, עם איזונים ובלמים. מדוע יש צורך בבקרה מורכבת כל כך על הבשלת הביציות? פרופ' צפרירי: "המורכבות מבטיחה שהתהליך נשלט כראוי, ומתוזמן באופן שיבטיח כי ביציות תבשיל בזמן המתאים להפריה ולהריון מוצלח, ובכך להבטיח את קיום המין והמשך החיים".

חדשות מהחזית

הפפטיד שפרופ' צפרירי קרא לו OMI זוהה באחרונה על-ידי פרופ' ג'ון אפיג וקבוצתו במעבדת ג'קסון שבבר-הרבור, במיין, ארה"ב. כך דווח בכתב-העת המדעי *Science*. גודלו של הפפטיד – המוכר זה כבר במערכות אחרות בשם NPC – תואם את הצפי של פרופ' צפרירי ועמיתיו, והוא אכן מופרש באופן שוטף מתאי הזקיק. גירוי הביץ על-ידי ה-LH מפסיק את יצירת ה-NPC בתאי הזקיק. כתוצאה מכך מופעלת בזקיק שרשרת מורכבת של אירועים מולקולריים (אשר בהם מעורבים כל ה"שחקנים" המתוארים כאן), המובילה להבשלת הביצית.