



כיצד אספירין פועל בצמחים ובבני אדם?

Daniel F. Klessig*

מכון בויס תומפסון, אוניברסיטת קורנל, איתקה, ניו יורק, ארצות הברית

מיליוני בני אדם מסתמכים על אספירין כדי לטפל בכאבי ראש, בחום ובמחלות אחרות. אבל רוב האנשים אינם יודעים שהמרכיב הפעיל באספירין התגלה לראשונה בצמחים. בבני אדם, הגוף הופך את האספירין לחומר הנקרא חומצה סליצילית (SA). צמחים מייצרים חומצה סליצילית. הם משתמשים בחומר זה כדי להגן על עצמם מפני זיהומים. כדי לגלות כיצד חומצה סליצילית פועלת בצמחים, השתמשנו בשיטות רבות עוצמה כדי לזהות יותר מ-24 חלבונים שנקשרים לחומצה סליצילית. הקישור לחומצה סליצילית מְשַׁנֵּה את תפקודם של החלבונים האלה. חומצה סליצילית ונגזרותיה נקשרות גם לחלבונים רבים בבני אדם. גילינו כמה חלבונים אנושיים חדשים שיכולים להיקשר לחומצה סליצילית. נמצא קשר בין חלבונים אלה ובין מחלות נפוצות מאוד והרסניות בבני אדם. נוסף על כך זיהינו כמה גרסאות חדשות של חומצה סליצילית (נגזרות של חומצה סליצילית), הנקשרות לחלבונים אלה יותר מאשר חומצה סליצילית. כתוצאה מכך, נגזרות אלה מעכבות את התפקודים של החלבונים הקשורים למחלה טוב יותר מאשר חומצה סליצילית. עובדה זו מעוררת תקווה שאפשר יהיה לייצר תרופות משובחות יותר דמויות אספירין.

מהו אספירין?

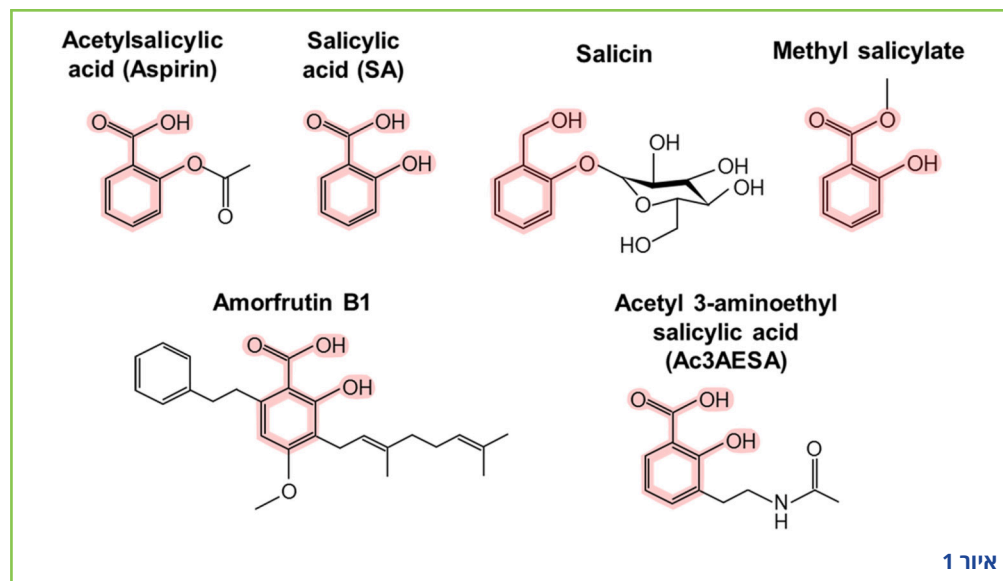
התרופה שמשמשים בה הכי הרבה בעולם היא אספירין. מדי שנה בשנה מיוצרים כ-36 מיליון ק"ג של אספירין, וכ-100 מיליארד טבליות נצרכות. אספירין מפחית כאב,

סוקרים צעירים

ITI GALILEO
FERRARIS
גיל: 14-15



איור 1



איור 1

מבנים כימיים של חומצה סליצילית (SA) ושל נגזרות שלה – טבעיות או מעשה ידי אדם. החלק המרכזי של תרכובות חומצה סליצילית הוא אטומי פחמן (C) בעמדות 1-6, המחברים זה לזה בקשרים יחידים (-) או כפולים (=). לאטום הפחמן בעמדה 1 מחוברת קבוצת קרבוקסיל (COOH). לאטום הפחמן בעמדה 2 מחוברת קבוצת הידרוקסיל (OH). זהו המבנה הבסיסי של חומצה סליצילית. כל שאר התרכובות שהן נגזרות של חומצה סליצילית מכילות את המבנה הבסיסי הזה, עם תוספת אחת או שתיים. למשל, לחומצה אצטיל סליצילית, שהיא אספירין, נוספה קבוצת אצטיל (CH₃CO) על קבוצת ההידרוקסיל שבעמדה 2. הנוכחות של התוספות השונות האלה משפיעה על עוצמת הקישור לחלבונים השונים הנקשרים אל הנגזרות, ובהתאם – מידת יעילותן בשינוי פעילותן של החלבון שנקשר. למשל, האספירין הקבוצה בעמדה 3 של החומרים אמורפרוטין B1 ואצטיל-3-אמינואתיל חומצה סליצילית מאפשרת היקשרות של שתי מטרות חדשות של חומצה סליצילית שזוהו בבני אדם – גליצראלדהיד 3-פוספט דהידרוגנאז וציטוקין דלקתי 1 (HMBG1) בעוצמה חזקה יותר לנגזרות אלה, יחסית לעוצמת הקישור לחומצה סליצילית.

דלקת

(Inflammation)

חלק מהתגובה הביולוגית המורכבת של רקמות הגוף לגירויים מזיקים כגון פתוגנים; תאים פגועים או חומרים הנורמים לגירוי. זוהי תגובת הגנה המערבת תאים של מערכת החיסון.

הורמונים

(Hormones)

חומרים הנוצרים ביצורים ומועברים בנוזלי הרקמות כגון דם בבעלי חיים או מהל הצמחים כדי לעורר רקמות או תאים מסוימים לפעולה.

מוריד חום ומעלים **דלקות**. הוא מקטין את הסיכון להתקף לב, לשבץ ולמחלות סרטן מסוימות.

אחרי יותר ממאה שנות שימוש באספירין, מדענים עדיין מגלים איך התרופה משפיעה על הגוף.

במשך אלפי שנים, אנשים מתרבויות שונות רבות השתמשו בצמחים המכילים תרכובות דמויות אספירין. למשל, לפני כ־2500 שנה המליץ הרופא היווני היפוקרטס להשתמש בקליפת גזע עץ הערבה לטיפול בחום ובכאב. במשך מאות שנים באירופה אנשים גידלו את הצמח עוקצנית לטיפול בכאב ובדלקות. עץ הערבה וצמח העוקצנית מכילים ריכוזים גבוהים של תרכובות דמויות אספירין, הנקראות סליצין (בערבה) ומתיל סליצילאט (בעוקצנית). אספירין, סליצין וסליצילאט – כולם הופכים בגוף האדם לחומר הנקרא חומצה סליצילית (SA).

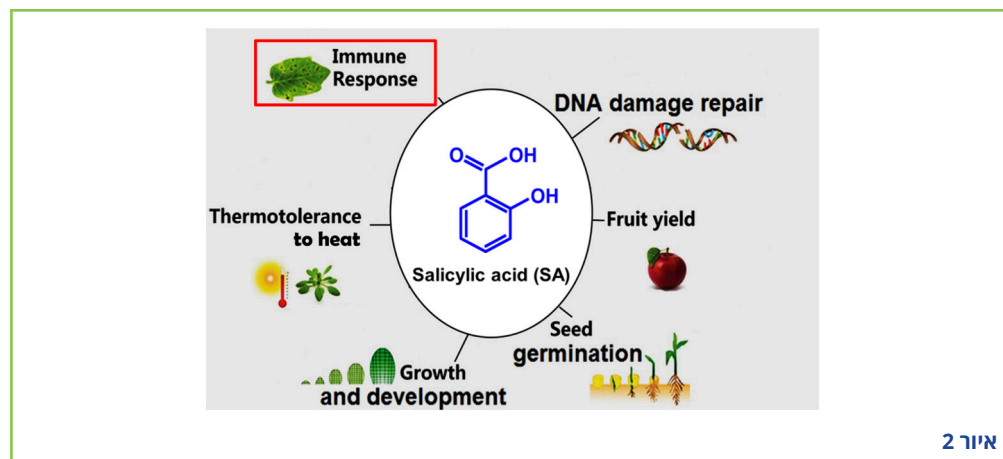
עד המאה ה־19 מדענים ידעו שחומצה סליצילית היא מרכיב שנגזר מצמחים ומקל על אנשים הסובלים מכאבים ומחום. אולם השימוש בחומצה סליצילית לטווח זמן ארוך במינונים גבוהים גרם לבעיות קיבה אצל חלק מהאנשים. בשנת 1897, כימאי בחברה הנקראת באייר הוסיף לחומצה הסליצילית קבוצה כימית הנקראת אצטיל (CH₃CO), ושינה אותה לחומצה אצטיל סליצילית. חברת באייר קראה לחומר החדש הזה אספירין. אספירין גורם לפחות בעיות קיבה. המבנה הכימי של אספירין, של חומצה סליצילית ושל חומרים דומים אחרים מוצג באיור 1.

מהי חומצה סליצילית ומה תפקידיה בצמחים?

כל הצמחים מייצרים חומצה סליצילית. החומצה הסליצילית היא **הורמון** חשוב בצמחים. הורמונים הם תרכובות שמְּסֶתֶתות תהליכים ביולוגיים. חלק מהתהליכים הרבים שעליהם משפיעה חומצה סליצילית בצמחים מוצגים. באיור 2 מעבר לכך, חומצה סליצילית אחראית לבקרת תגובות החיסון של הצמח לזיהומים.

איור 2

כמה מהתפקידים של חומצה סליצילית בצמחים.
 Immune response = תגובת חיסון
 DNA damage repair = תיקון נזק לדנ"א
 Fruit yields = יבולי הפירות
 Seed germination = נביטת זרעים
 Growth and development = גדילה והתפתחות
 Thermotolerance to heat = סבילות לחום



רוב ההורמונים משפיעים על תהליכים ביולוגיים בצמחים ובעלי חיים על-ידי קישור לחלבון אחד או לחלבונים אחדים, הנקראים קולטנים. במפתיע, נראה שחומצה סליצילית פועלת אחרת. השתמשנו בשיטות מעבדה חדישות כדי לבחון את רוב 20,000 החלבונים שבתא הצמח. גילינו עשרות חלבונים הנקשרים לחומצה סליצילית. הקישור לחומצה סליצילית מְשַׁבֵּה את הפעילות של החלבונים האלה [1]. אנו מתייחסים אל החלבונים הנקשרים לחומצה הסליצילית כאל "חלבונים קוֹשְׁרֵי חומצה סליצילית" (SABPs) או כאל "מטרות של חומצה סליצילית".

עוצמת הקישור של חלבונים קושרי חומצה סליצילית לחומצה הסליצילית נקראת זִקָה. לכמה מהחלבונים האלה זיקה גבוהה לחומצה סליצילית, כלומר הם נקשרים אליה חזק. פירוש של דבר שגם כאשר ריכוזי החומצה הסליצילית נמוכים, חלבונים אלה ייקשרו אליה, דבר שמשנה את התפקודים שלהם. לחלבונים קושרי חומצה סליצילית אחרים יש זיקה נמוכה. כתוצאה מכך הם נקשרים לחומצה הסליצילית ומשנים את תפקודיהם רק כאשר ריכוזי החומצה הסליצילית גבוהים. ריכוזי החומצה הסליצילית בצמחים אינם קבועים. הם יכולים להיות שונים באזורים שונים בתוך תא צמחי אחד; ברקמות צמח שונות; בשלבי התפתחות שונים של הצמח או כאשר הצמח מגיב לאותות סביבתיים שונים כגון זיהום. פירוש של דבר שהתפקודים של חלבונים קושרי חומצה סליצילית שונים מושפעים באופן שונה, כתלות במיקומם, בשלב ההתפתחותי של הצמח ובתנאי הסביבה החיצוניים. שילוב זה של חלבונים קושרי חומצה סליצילית בטווחים שונים של זיקה לחומצה הסליצילית ושל ריכוזים שונים של חומצה סליצילית בצמח, פירוש שיש דרכים שונות רבות שבהן חומצה סליצילית משפיעה על צמחים.

מדוע חומצה סליצילית משפיעה על בני אדם?

אם כך, מדוע להורמון צמחי יש כל כך הרבה השפעות על בני האדם? רוב בעלי החיים, כולל בני האדם, אוכלים צמחים. הדבר חושף אותם לחומצה סליצילית ולנגזרות שלה על בסיס קבוע. נוסף על כך ממחקרים אחדים עולה כי בעלי חיים מייצרים בעצמם חומצה סליצילית מתרכובות הנמצאות בריכוזים גבוהים במזונות מסוימים. הנוכחות הרציפה של חומצה סליצילית בגופם של בעלי החיים, הנובעת הן מהתזונה הן מייצור עצמי של חומצה סליצילית, עשויה להוביל עם הזמן להתפתחות מטרות של חומצה סליצילית רבות בבעלי חיים. אם מחקרים עתידיים יאששו את ההשערה הזו, סביר להניח שיוזהו אפילו יותר מטרות של חומצה סליצילית שישנן

הן בבעלי חיים הן בצמחים. למידה מעמיקה יותר של מטרות אלה תעזור למדענים לקבוע את המנגנון שבעזרתו פועלת חומצה סליצילית. ידע זה אמור לספק רמזים ליצירת אסטרטגיות מוצלחות מאוד לבקרת מחלות בצמחים ובבעלי חיים.

כיצד אספירין פועל בבני אדם?

בשנות ה-70 של המאה ה-20 חשבו מדענים כי הם פענחו את אופן פעולתו של האספירין, אך למעשה, מה שהם גילו הוא רק חלק קטן ממה שחומצה סליצילית עושה ומהאופן שבו היא עושה זאת. בתחילת שנות ה-70 של המאה ה-20 גילו המדען האנגלי ג'ון ויין ועמיתיו שאספירין מפסיק את פעולתם של חלבונים מסוימים הנקראים **ציקלואוקסיגנאזות**. ציקלואוקסיגנאזות הן אנזימים המייצרים חומרים הנקראים **פרוסטגלנדינים**. פרוסטגלנדינים הם תרכובות דמויות הורמון העלולות לגרום לכאב, לחום ולדלקות. הודות לתגלית חשובה זו זכה ויין בפרס נובל, בשנת 1982. מאז תגלית זו רוב המדענים והרופאים האמינו שאספירין פועל על-ידי הפסקת הפעילות של ציקלואוקסיגנאזות.

הרעיון שהתפקוד היחיד של אספירין בבני אדם ובבעלי חיים הוא לחסום את הציקלואוקסיגנאזות מתעלם מארבע עובדות חשובות (איור 3). ראשית והחשוב ביותר, אף שחומצה סליצילית אינה יעילה ביותר בעיכוב ציקלואוקסיגנאזות, לאספירין ולחומצה סליצילית יש השפעה כמעט זהה על התסמינים של בני האדם או של בעלי החיים הנוטלים אותם. שנית, בבני אדם אספירין הופך בתוך דקות ספורות לחומצה סליצילית. החומצה הסליצילית יציבה למשך כמה שעות. שלישית, הרבה לפני ייצור האספירין, חומצה סליצילית הייתה תרופה עיקרית להורדת חום, להפחתת כאב ולטיפול בדלקות. רביעית, במשך אלפי שנים, לפני ייצור חומצה סליצילית מעשה ידי אדם, השתמשו תרבויות שונות בצמחים המכילים חומצה סליצילית ונגזרותיה להקלת כאבים, להורדת חום ולטיפול בדלקות. עדיין משתמשים בצמחים אלה גם כיום. מכאן, ודאי יש מטרות אחרות נוסף על ציקלואוקסיגנאזות שבאמצעותן חומצה סליצילית ואספירין מבטאים את השפעותיהם החיוביות.

מה עוד אספירין או חומצה סליצילית יכולים לעשות?

כדי למצוא את המטרות הנוספות של חומצה סליצילית או של אספירין באדם, השתמשנו באותן שיטות שבהן השתמשנו קודם לכן כדי לחפש מטרות של חומצה סליצילית בצמחים. גילינו כמה מטרות חדשות. חשוב מכך, מטרות אלה קשורות לכמה מהמחלות הנפוצות וההרסניות ביותר באדם. מטרות אלה כוללות את החומר גליצראלדהיד 2-פוספאט דהידרוגנאז (GAPDH), חלבון חשוב מאוד הנחוץ לתאים לְשֵׁם ייצור אנרגיה [2].

כמה נגיפים של צמחים ושל בעלי חיים – כולל נגיפים הגורמים לגמדות (עיכוב גידול) בצמחי עגבנייה, ואלה הגורמים למחלת כבד באדם הנקראת הפאטיטיס – משתמשים בגליצראלדהיד 2-פוספאט דהידרוגנאז כדי להתרבות בתוך תא הפונדקאי. בניסויים שלנו, הראינו שגליצראלדהיד 2-פוספאט דהידרוגנאז ממקור צמחי נקשר לחומצה סליצילית, וקישור זה חוסם את גידולו של נגיף בעגבנייה הנקרא וירוס עיכוב הסבך (Tomato bushy stunt virus) [3]. אנו מאמינים כי חומצה סליצילית מדכאת גם את ריבוי של וירוס הפאטיטיס. נוסף על כך גליצראלדהיד 2-פוספאט דהידרוגנאז חשוד כגורם העיקרי

ציקלואוקסיגנאזות (Cyclooxygenases)

חלבונים שמהם נוצרים פרוסטגלנדינים.

פרוסטגלנדינים (Prostaglandins)

חומרים דמויי הורמונים המשתתפים בתפקודים רבים של הגוף כולל ויסות דלקות.

איור 3

הסיבה לכך שלאספירין חייבות להיות מטרות נוספות מלבד ציקלואוקסיגנאזות (ההסבר מובא בגוף המאמר לעיל).

- i) In contrast to aspirin, SA is a poor inhibitor of cyclooxygenases, yet it still reduces pain, fever, and inflammation.
- ii) In animals aspirin is rapidly converted into SA. SA is stable for many hours.
- iii) For nearly 50 years before there was aspirin, SA was the major drug used to reduce pain, fever, and inflammation.
- iv) Even before there was man-made SA, plants containing high levels of SA and related compounds were used by many different cultures for thousands of years and are still used today to reduce pain, fever, and inflammation.

Thus, there must be other targets, in addition to the cyclooxygenases, through which SA/aspirin works!

איור 3

למחלות מוח אחדות בהן מחלת הנטינגטון; פרקינסון ואלצהיימר. גילינו שגם גליצראלדהיד 2-פוספאט דהידרוגנאז ממקור אנושי נקשר לחומצה סליצילית, וקישור זה מסייע במניעת תמותה של תאי מוח [2].

בחיפוש שלנו אחר מטרות של חומצה סליצילית גילינו חלבון נוסף, הנקרא ציטוקין דלקתי 1 (HMGB1). חלבון זה קיים בריכוזים גבוהים בגרעיני התאים, שם נמצא הדנ"א (החומר התורשתי). הציטוקין הדלקתי 1 עוזר "לארוז" את הדנ"א בגרעין. כאשר חלבון זה דולף אל מחוץ לתאים בגלל נזק לרקמות, הוא מפעיל את מערכת החיסון בבעלי החיים. באופן ספציפי, הציטוקין הדלקתי 1 מגייס תאים של מערכת החיסון לייצור חלבונים המעוררים דלקות. הדלקות הנוצרות כתוצאה מכך מגינות על הרקמות הפגועות מזיהומים. אולם לפעמים הגוף אינו מבקר כראוי את הדלקת. הדבר עלול להוביל להתפתחות מחלות רבות הקשורות לדלקת כולל מחלות לב; דלקות מפרקים; מחלות מעי דלקתיות ומחלות סרטן מסוימות. גילינו כי ציטוקין דלקתי 1 נקשר לחומצה סליצילית, וקישור זה חוסם את הפעילות הפרו-דלקתית של ציטוקין דלקתי 1 [4]. בכל תא שמכיל גרעין, כולל בתאי צמחים, יש חלבונים שהם נגזרות של ציטוקין דלקתי 1. גילינו שציטוקין דלקתי 3 ממקור צמחי (HMGB3) גם מעורר תגובות חיסון בצמחים, כאשר הוא משתחרר מהתאים. כמו ציטוקין דלקתי 1, גם ציטוקין דלקתי 3 נקשר לחומצה סליצילית. קישור זה חוסם את היכולת של ציטוקין דלקתי 3 לעורר את תגובות החיסון של הצמח [5]. מעניין שגם לציטוקין דלקתי 1 וגם לגליצראלדהיד 2-פוספאט דהידרוגנאז יש תפקודים דומים בצמחים ובבני אדם. תפקודים אלה מדוכאים על-ידי חומצה סליצילית.

תקווה לאספירין משופר!

המחקרים שלנו על ציטוקין דלקתי 1 ועל גליצראלדהיד 2-פוספאט דהידרוגנאז הובילו לגילוי של תרכובות חדשות – טבעיות או מעשה ידי אדם – הנוצרות מחומצה סליצילית. ציטוקין דלקתי 1 וגליצראלדהיד 2-פוספאט דהידרוגנאז נקשרים לנגזרות אלה של חומצה סליצילית חזק יותר מאשר לחומצה סליצילית. כתוצאה מכך, נגזרות אלה של חומצה סליצילית הן בעלות השפעה הגדולה פי 10-100 מהשפעתה של חומצה סליצילית, בשינוי התפקודים של ציטוקין דלקתי 1 ושל גליצראלדהיד 2-פוספאט דהידרוגנאז. הנגזרות הטבעיות של חומצה סליצילית נקראות אמורפוטנינים – מילה שמקורה בשמו של צמח הרפואה הסיני *Glycyrrhiza foetida*. השם העממי של צמח זה הוא שוש (ליקוריץ). תרכובת מעשה ידי אדם הנקראת אצטיל 3-אמינואטיל חומצה סליצילית תוכננה בהתבסס על המבנה של

האמורפרוטינים. גם האמורפרוטינים וגם אצטיל-3-אמינואטיל חומצה סליצילית מכילים קבוצה כימית נוספת דומה, המחוברת אליהם דרך אטום הפחמן (C) שבעמדה 3 (איור 1). ציטוקין דלקתי 1 וגליצראלדהיד 2-פוספאט דהידרוגנאז נקשרים לתרכובות החדשות האלה חזק יותר מאשר קישורם לחומצה סליצילית, בגלל התוספות האלה. כתוצאה מכך, לנגזרות של חומצה סליצילית השפעה חזקה יותר בעיכוב ציטוקין דלקתי 1 וגליצראלדהיד 2-פוספאט דהידרוגנאז. תגלית זו מוכיחה כי אפשר לפתח תרופות משופרות המבוססות על חומצה סליצילית.

תודות

המחבר מודה לד"ר היונג וו צ'וי על עזרתו בהכנת האיורים. העבודה המסוכמת למעלה, שהתבצעה על-ידי המחבר ועמיתיו, מומנה על-ידי מלגה מאת קרן המדע הלאומית של ארצות הברית מספר MCB-9310371, MCB-9904660, IBN-0110272, IBN-0241531, מספר DBI-0500550, IOS-052360 ו־IOS-0820405.

מאמר המקור

Klessig, D. F., Tian, M., and Choi, H. W. 2016. Multiple targets of salicylic acid and its derivatives in plants and animals. *Front. Immunol.* 7:1–10. doi: 10.3389/fimmu.2016.00206

מקורות

1. Manohar, M., Tian, M., Moreau, M., Park, S. W., Choi, H. W., Fei, Z., et al. 2015. Identification of multiple salicylic acid-binding proteins using two high throughput screens. *Front. Plant Sci.* 5:777. doi: 10.3389/fpls.2014.00777
2. Choi, H. W., Tian, M., Manohar, M., Harraz, M. M., Park, S. W., Schroeder, F. C., et al. 2015. Human GAPDH is a target of aspirin's primary metabolite salicylic acid and its derivatives. *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0143447
3. Tian, M., Sasvari, Z., Gonzalez, P. A., Friso, G., Rowland, E., Liu, X., et al. 2015. Salicylic acid inhibits the replication of tomato bushy stunt virus by directly targeting a host component in the replication complex. *Mol. Plant Microbe Interact.* 28:379–86. doi: 10.1094/MPMI-09-14-0259-R
4. Choi, H. W., Tian, M., Song, F., Venereau, E., Preti, A., Park, S. W., et al. 2015. Aspirin's active metabolite salicylic acid targets human high mobility group box 1 to modulate inflammatory responses. *Mol. Med.* 21:526–35. doi: 10.2119/molmed.2015.00148
5. Choi, H. W., Manohar, M., Manosalva, P., Tian, M., Moreau, M., and Klessig, D. F. 2016. Activation of plant innate immunity by extracellular high mobility group box 3 and its inhibition by salicylic acid. *PLoS Pathog.* 12:e1005518. doi: 10.1371/journal.ppat.1005518

פורסם אונליין: 10 באוקטובר 2019

נערך על ידי: Pasquale Maffia, University of Glasgow, UK

ציטוט: Klessig DF (2019) כיצד אספירין פועל בצמחים ובבני אדם? Front. Young Minds. doi: 10.3389/frym.2017.00014-he

תורגם והותאם:

Klessig DF (2017) How Does Aspirin Work in Plants and Humans? Front. Young Minds 5:14. doi: 10.3389/frym.2017.00014

הצהרת ניגוד אינטרסים: המחברים מצהירים כי המחקר נערך בהעדר כל קשר מסחרי או פיננסי שיכול להתפרש כניגוד אינטרסים פוטנציאלי.

COPYRIGHT © 2017 © 2019 Klessig. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון Creative Commons Attribution License (CC BY). השימוש, ההפצה או ההעתקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחבר(ים) המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה. השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

סוקרים צעירים**ITI GALILEO FERRARIS, גיל: 14-15**

אנחנו בכיתה י"א בבית ספר תיכון בנפאל, איטליה. בית הספר שלנו מכון מאוד לנושאים טכניים ומדעיים, שבהם כמובן לשפה האנגלית תפקיד מפתח.

הכותב**DAN KLESSIG**

דן קלסינג הוכשר אצל חתן פרס הנובל, ג'יימס ווטסון, בהרווארד. המחקר המוקדם שלו על אדנו-וירוסים בבני אדם, שסיפק חלק מהעדויות הראשונות לנגיפים מפוצלים ולשחבור רנ"א, היה תחילתה של קריירה מפוארת של גילוי ושל חדשנות. בתחילת שנות ה-80 של המאה ה-20 הרחיב קלסינג את המחקר שלו לפתולוגיה של צמחים. המחקר שלו, שנמשך 40 שנה ומשתרע על פני 240 מאמרים על מחלות של בני אדם ועל מחלות של צמחים, מספק נקודת מבט ייחודית שאפשרה לו לנגש על פני הפער הגדול שבין שני תחומי הדעת האלה, ולזכות בתובנות בלתי רגילות בנושא הביולוגיה והביוכימיה המשותפות בין בני אדם וצמחים.

* dfk8@cornell.edu



Hebrew version
provided by

מוזיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים (ער.)
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس
Bloomfield Science Museum Jerusalem

