



הנדסת צמחים בעלי מערכת חיסון משופרת

Meirav Leibman-Markus, Maya Bar*

המכון להגנת הצומח, מינהל המחקר החקלאי, מרכז וולקני

סוקרים צעירים

ELUL

גיל: 9



MAYA

גיל: 12



MICHAEL

גיל: 12



צמחים, ממש כמו בני אדם, סובלים ממחלות מכל מיני סוגים. אנו חוקרות במעבדה את מערכת החיסון של הצמח. בעזרת טכנולוגית הקריספר, המאפשרת לערוך דנ"א של יצורים שונים, יצרנו שינויים במערכת החיסון הצמחית אשר אפשרו לנו לחזק את מערכת החיסון של הצמח, ולייצר צמחים עמידים יותר למחלות. יצירת צמחים בעלי מערכת חיסון פעילה יותר, יכולה לסייע לנו להתמודד עם מחלות צמחים ולשפר את הגידולים החקלאיים.

גם צמחים יכולים לחלות

הצמחים הם הבסיס של כל עולם החי. הסתכלו סביבכם ונסו לנחש כמה מוצרים מתוך המוצרים שאתם משתמשים בהם בחיי היום יום עשויים מצמחים... תופתעו! הצמחים מייצרים את האוכל שאנו אוכלים, ירקות ופירות וכל מוצרי האגוזים והחיטה למיניהם: מקמח ועד ביסלי ובמבה. אבל לא רק זה - גם כל המזון של החיות, שחלקנו אוכלים את בשרם או את תוצריהן, תלויים בצמחים, מכיוון שחיות אוכלות צמחים. כל מה שקשור לתעשיית העץ: ריהוט, נייר וגומי, וגם חלק מהטקסטיל: כותנה, משי וצמר שגדל על חיות שניזונו מצמחים. ואלה רק חלק מהדוגמאות המראות עד כמה צמחים חשובים!

ממש כמו בני אדם, צמחים יכולים לחלות במחלות. יש כל מיני סוגים של חיידקים, נגיפים (וירוסים), פטריות וחרקים, שגורמים למחלות בצמחים. לדוגמה: חרקים אוכלים את הצמחים עד שהצמחים אינם יכולים יותר להחזיק את עצמם ומתמוטטים, או "רק" מנשנשים קצת מהפירות (אף אחד לא רוצה לאכול תפוח עם תולעת בתוכו!); חרקים או פטריות גורמים לריקבון של אזורים בצמח או להתמוטטותם; נגיפים גם הם יכולים לגרום להצהבה והרס איברי הצמח. צמחים חולים לא גדלים באופן רגיל ולא מסוגלים לקבל מזון מהקרקע או מאור השמש, ולכן לא מייצרים את העלים, הפירות או הזרעים שאנחנו אוכלים או משתמשים בהם לתעשיות שונות.

מחלות של צמחים גורמות מדי שנה להרס של מעל 60% מהגידולים החקלאיים בעולם - ירקות, פירות, דגנים וכדומה. לכן, חשוב לחקור ולהבין את **מערכת החיסון** של הצמחים כדי למצוא פתרונות יעילים למחלותיהם, ולהקטין את הנזק הנגרם מהמחלות הללו. כך נקבל צמחים בריאים יותר ומניבים יותר. צמחים, בשונה מבעלי חיים, לא יכולים לברוח מאיום. הם נטועים במקומם, ללא אפשרות לשנות את תנאי הסביבה שלהם. לבעלי חיים יש **חלבונים** מיוחדים שיוצרים לזרות גורם זר/פולש, שנקראים נוגדנים. כשהנוגדנים מזהים גורם פולש (נגיף, חיידק...) הם מגייסים תאים הורגים שמחסלים את הפולש. כשאנו מקבלים חיסון, אנחנו מלמדים את הגוף ליצור נוגדנים כנגד פולש שהוא בכלל לא פגש וכך נהיה מחוסנים כנגדו ולא נחלה במחלה. לצמחים אין נוגדנים או תאים הורגים כמו שיש לבני אדם. מערכת החיסון של הצמחים משתמשת בפתרונות אחרים על מנת להתגונן ממחלות ומזיקים [1-4], כמו היכולת לדווח לתאים השכנים על הימצאותו של גורם מחלה, או לגרום לתא המודבק במחלה למות כדי למנוע את התפשטות המחלה בשאר חלקי הצמח. בעיקרון, לכל תא מתאי הצמח יש את היכולת החיסונית לדווח לתא שכן על פולש, או להפעיל תכנית של מוות תאי על מנת להרוג את התא אחרי זיהוי הפולש. בנוסף, צמחים יודעים לחזק את דפנות תאיהם ולייצר חומרים שרעילים לפולשים, על מנת להתגונן מפניהם. במעבדה שלנו, אנחנו חוקרות ומחפשות את הפתרונות שיש למערכת החיסון הצמחית כנגד פולשים, כדי לייצור צמחים עמידים יותר למחלות.

איך אפשר "לחסן" צמחים?

במעבדה אנחנו שואלות - איך צמחים מזהים את גורם המחלה שתוקף אותם? מדוע גורמי מחלה מסוימים, כמו פטריית קרקע הנקראת *פּוּרְיָוּס גְרַמְיִנְרוּם*, גורמת למחלת נבילה קטלנית בחיטה ובשעורה בלבד ואילו אחרים, כמו הפטרייה *בוּטְרִיטִיס*, גורמת למחלת העובש האפור במעל 1400 מיני צמחים שונים? למה בחממה שלנו יש צמחי עגבנייה שיפתחו מחלה חמורה הגורמת לריקבון ונפילה של עלים, פרחים ופירות, וצמחים אחרים לידם, מאותו הזן, יראו בריאים לחלוטין?

מחלות צמחים גורמות כאמור לנוזקים גדולים. אנחנו יכולים לשלוט בהן באופן חלקי בעזרת ריסוס תכשירי הדברה כימיים, אבל אלו מזיקים לנו ולסביבה, לעתים באופן בלתי הפיך. לכן, חשוב מאוד למצוא דרכים אחרות, ידידותיות לאדם ולסביבה, לצמצם את הנוזקים ממחלות צמחים. אחד הפתרונות הוא **הדברה ביולוגית**, המבוססת על שימוש ביצורים חיים בכדי להגן על צמחים. סוג אחד של הדברה ביולוגית מבוססת על יצירת מעין "חיסון" לצמח, על ידי חשיפתו לאורגניזם, למשל חיידק או פטרייה, שמעורר תגובה חיסונית בצמח אבל אינו יוצר מחלה. כתוצאה מכך, מערכת החיסון של הצמח מצויה במעין "כוננות", וכשיפגוש הצמח בגורם

מערכת החיסון (Immune System)

היא מכלול הדברים (איברים, תאים ומולקולות) שתפקידה להגן על הגוף/צמח מפני פלישה של גורמי מחלה כגון חיידקים, נגיפים, פטריות וטפילים שונים.

חלבון (Protein)

תרכובת הבנויה משרשרת מקופלת של חומצות אמיניות. רצף חומצות האמינו נקבע על ידי רצף הגן. החלבונים יכולים לפעול כמו מכונות קטנטנות בתוך התא ולבצע משימות שונות.

הדברה ביולוגית (Biological Control)

התערבות יזומה של האדם שמטרתה למגר גורמי מחלה ומזיקים בעזרת אורגניזמים אחרים. למשל, פיזור זכרי זבובי-פירות עקרים בכדי לצמצם את אוכלוסיית זבובי-הפירות או פיזור חיפושיות שניזונות מכנימות המזיקות לגידולים חקלאיים.

מחלה, הוא יצליח להגיב מהר יותר וחזק יותר כנגד גורם המחלה, ולכן ילקה במחלה חלשה יותר. למעשה, בשל החשיפה הראשונית לאורגניזם שמעורר את מערכת החיסון אך אינו גורם למחלה, הצמח יגיב מהר וחזק יותר כנגד גורם המחלה ולכן יפתח פחות מחלה.

קריספר, שימוש בטריקים של חיידקים לתועלת האדם

מה אם נוכל "לחסן" צמחים על ידי שינוי הדנ"א שלהם, כך שמערכת החיסון שלהם תהיה פעילה יותר? ייתכן שאתם כבר יודעים כי **דנ"א** הינו החומר הגנטי הקיים בכל היצורים, המורכב מהרבה אזורים קטנים המכונים גנים. כל **גן** מכיל הוראות לחלק או כלי אחר באורגניזם. הדנ"א מועבר מההורה לצאצא, כך ששינויים המתרחשים בדנ"א של ההורה יהיו קיימים גם בדנ"א של הצאצא. אבל כיצד אנחנו יכולים לעשות שינויים בגנים שמרכיבים את מערכת החיסון?

לאחרונה, פותחה טכנולוגיה חדשה בשם קריספר (CRISPR - Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats [5]). טכנולוגיה זו מאפשרת למדענים לערוך שינויים בדנ"א של יצורים שונים ו"לערוך" את הגנים של האורגניזם. טכנולוגיית הקריספר מבוססת על תופעה טבעית המתרחשת בחיידקים מסוימים. מדענים גילו את תופעת הקריספר בחיידקים ואימצו אותה לשימוש באורגניזמים אחרים.

אז ככה קריספר עובד בחיידקים: כאשר נגיף תוקף חיידק (או כל יצור אחר, אפילו אדם), הוא מחדיר לתוכו את החומר הגנטי שלו (בנגיפים מסוימים מדובר במולקולות דנ"א ובאחרים מולקולות רנ"א), בכדי שהחיידק ישכפל עבורו את החומר הגנטי שלו ליצירת נגיפים נוספים (איור 1A). תהליך זה יגרום בסופו של דבר למותו של החיידק. קריספר הוא אזור שקיים בדנ"א של חיידקים מסוימים ומשמש אותם להגנה מפני נגיפים שתוקפים אותם. חיידקים אלה פיתחו מערכת חיסון נרכשת שלומדת לזהות חומר גנטי של הנגיף ולחסל אותו, והידע הזה גם מורש לצאצאי החיידק (תאי הבת). הקריספר הוא למעשה ספרייה של קטעים של דנ"א שנחתכו מדנ"א של כל מיני נגיפים אותם פגש החיידק (או אחד מ"אבותיו") בעבר ושובצו לתוך אזור הקריספר בדנ"א של החיידק עצמו. לצד הספרייה הזו, יש בדנ"א של החיידק גנים ליצירת חלבונים דמויי מספריים שיכולים לחתוך חומר גנטי (איור 1B). החיידק יוצר קטעי-קריספר מכל האוספים שיש בספרייה שלו שתואמים לחומר הגנטי של הנגיף. מקטעים אלה מסתובבים בתא וממתינים להגן על החיידק מזיהום נגיפי עתידי (איור 1C). כשמקטע-קריספר מוצא חומר גנטי נגיפי שתואם לו, הוא נדבק עליו, מזהה שמדובר בנגיף ולכן שולח אליו את חלבוני המספריים שלו שיחתכו את החומר הגנטי של הנגיף (איור 1D), כך שלא ייווצרו נגיפים חדשים!

כיום, מדענים למדו כיצד להשתמש במערכת הקריספר של החיידק, בכדי לזהות ושנות באופן מדויק דנ"א מכל יצור - צמח, חיה או אדם. הם עושים זאת על ידי החדרת מערכת דמויית קריספר לתוך האורגניזם שאת הדנ"א שלו הם רוצים לשנות. אלא שהפעם, במקום שבספריית הקריספר יהיו מקטעים מהחומר הגנטי של נגיפים, הם שמים במקום מקטע דנ"א של הגן אותו הם מעוניינים לשנות. וזה בדיוק מה שאנחנו עשינו בכדי לחזק את מערכת החיסון של הצמח!

דנ"א (DNA)

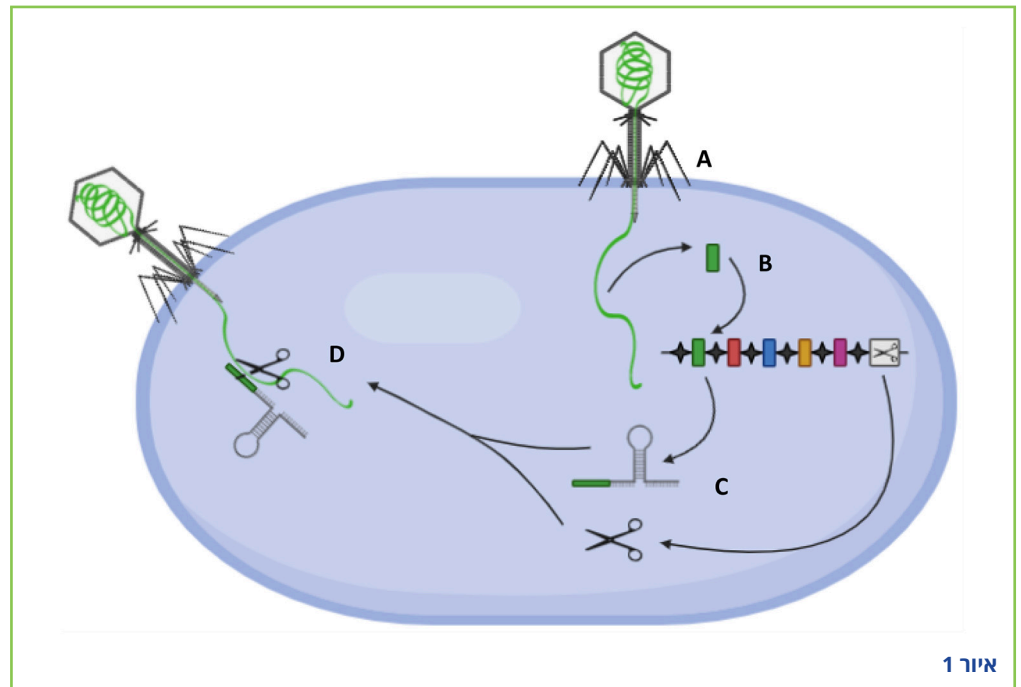
ראשי תיבות באנגלית של חומצה דאוקסיריבונוקלאית. מולקולת ענק הנמצאת בכל תא בגופנו ועוברת בתורשה מהורים לילדיהם. הדנ"א מכיל את המידע ליצירת אותו ייצור חיי ולתכונותיו השונות שלו.

גן (Gene)

מקטע דנ"א המכיל את המידע (מקודד) ליצירת מולקולה, למשל חלבוני התא, ובכך אחראי לקביעת רובן המוחלט של תכונות האורגניזם.

איור 1

קריספר מגן על חיידקים מתקיפה של נגיפים. נגיף (A) תוקף חיידק ומחדיר לתוכו את החומר הגנטי שלו. (B) החיידק מזהה את החומר הגנטי הנגיפי ויוצר ממנו חתיכות של דנ"א שמשוּבצות לתוך ספריית הקריספר שלו, לצד גנים לחלבונים דמויי-מספריים. (C) החיידק יוצר מספריית הקריספר שלו, מקטעי-קריספר ואת החלבונים דמויי המספריים. (D) אם מקטע-הקריספר מתאים לחומר גנטי מנגיף מסוים הוא נצמד אליו ומגייס אליו את החלבונים דמויי המספריים שחותכים אותו ובכך בולמים את תקיפת הנגיף.



איור 1

קריספר, בואו נהנדס צמח על!

במעבדה שלנו אנחנו חוקרות צמחי עגבנייה, בכדי ללמוד על מערכת החיסון של צמחים בכלל, ובתקווה ליצור עגבנייה עמידה בפני מחלות, שתקטין את אובדן היבול וגם את הצורך בשימוש בתכשירי הדברה כימיים. לשם השגת מטרה זו, נעזרנו בטכנולוגית הקריספר על גן חשוב המעורב במערכת החיסון של צמחי העגבניה ושינינו אותו [6]. באופן רגיל, בהעדר גורם מחלה, הוא אינו מפעיל את מערכת ההגנה של הצמח. בעקבות השינוי שעשינו בדנ"א (בעזרת הקריספר), הוא בעצם מתנהג כל הזמן כאילו זיהה גורם מחלה. לכן, הוא כל הזמן מפעיל את מערכת ההגנה של הצמח. למעשה, יצרנו שינוי גנטי בצמח שיגרם לחיזוק קבוע של מערכת החיסון, ללא צורך בהתערבות חיצונית. כלומר, הצמח יהיה בעל "חיסון" פעיל תמידית. השינוי הגנטי שערכנו גרם להפעלת המערכת החיסונית, עוד לפני שהצמח נתקל בגורם מחלה. מכיוון שמערכת ההגנה כבר מופעלת, כאשר הצמח מותקף, הוא יכול להתגונן מהר יותר וחזק יותר. כתוצאה מכך, יש פחות התפתחות של מחלות וכל זאת מבלי שהצמח "ישקיע" פחות בייצור הפירות, כך שהיבול אינו נפגע.

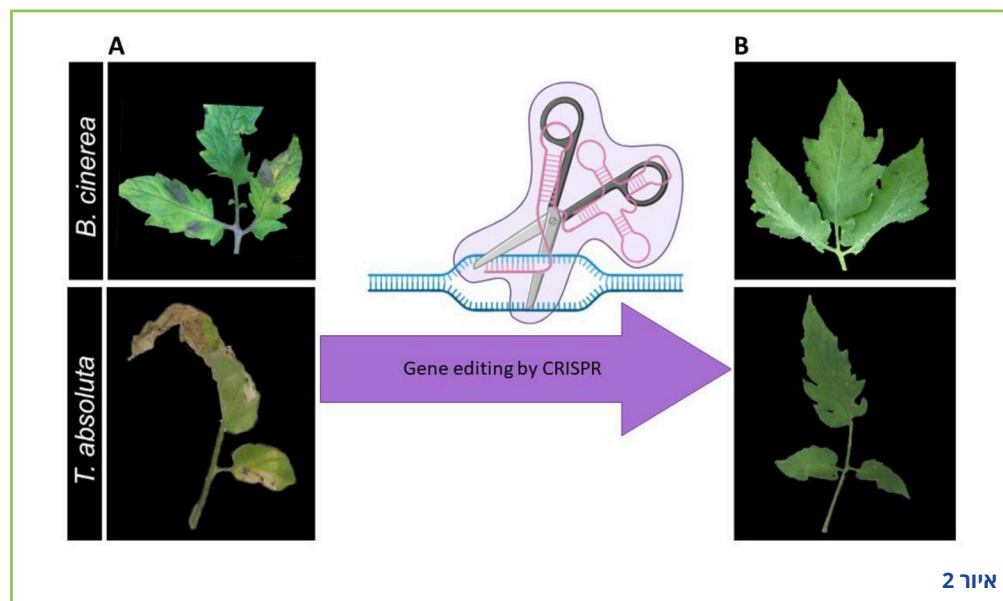
בדקנו האם ה"חיסון" של צמחי העגבנייה האלה, בעזרת טכנולוגיית הקריספר, הצליח להגן על הצמח מפני מחלות. באופן רגיל, צמחי עגבנייה רגישים לפטריית העובש האפור בוקטריטיס (*B. cinerea*) ולפרפר מזיק בשם טוטה אבסולוטה (*T. absoluta*) (איור 2A). הצמחים שעשינו בהם שינוי גנטי, היו עמידים יותר כנגד שני המזיקים ולכן שטח הרקמה שנפגעה מהפטרייה או הפרפר, קטן הרבה יותר (איור 2B).

מצילים את הצמח - מצילים את העולם

צמחים רגישים למחלות רבות ושונות שיכולות לפגוע בהם או להרוג אותם ולגרם לירידה ביבול המשמש את בני האדם וחיות אחרות. על ידי עריכה גנומית בטכנולוגית הקריספר,

איור 2

עלי עגבנייה שהודבקו עם פטריית העובש האפור (*B. cinerea*) והפרפר טוטה אבסולוטה. (A) עלי עגבנייה מצמחים שלא טופלו במעבדה בבעלי רגישות למזיקים שפיתחו סימני מחלה קשים. (B) עלים מאותו זן של עגבנייה, אשר טופלו בטכנולוגיית הקריספר בכדי לשנות נן חשוב המערכת החיסון של הצמח. צמחי הקריספר עמידים יותר מפני המזיקים ובקושי פיתחו סממני מחלה.



איור 2

הצלחנו ליצור שינוי בגן חשוב המעורב במערכת החיסון של הצמח. ייצור שינויים גנטיים כאלו בזנים חקלאיים של גידולים שונים יאפשר בעתיד לשפר את ביצועיהם בשדה ולצמצם הן את הפגיעה בסביבה כתוצאה משימוש בתכשירי הדברה, והן את הפגיעה ביבול הנובעת ממחלות צמחים. חקר המנגנונים שהופעלו בצמחים העמידים יאפשר לנו להגיע לתובנות על אופן פעולתה של מערכת החיסון של הצמחים, דבר שעדיין לא לגמרי מובן וידוע. בעתיד, הידע שנרכש מהשימוש בטכנולוגיית הקריספר במינים חקלאיים שונים יסיע לנו להגדיל את התפוקה החקלאית – צעד חשוב לעבר הבטחת כמות מספקת של תוצרים ממקור צמחי לשימוש האדם והחי על פני כדור הארץ.

מאמר המקור

(1) Leibman-Markus, M., Pizarro, L., Schuster, S., Daniel Lin, Z. J., Gershony, O., Bar, M., et al. 2018. The intracellular nucleotide-binding leucine-rich repeat receptor (*SINRC4a*) enhances immune signaling elicited by extracellular perception. *Plant Cell Environ.* 51:2313–27. doi: 10.1111/pce.13347

(2) Pizarro, L., Leibman-Markus, M., Gupta, R., Kovetz, N., Shtein, I., Bar, E., et al. 2020. A gain of function mutation in *SINRC4a* enhances basal immunity resulting in broad-spectrum disease resistance. *Commun. Biol.* 3:404. doi: 10.1038/s42003-020-01130-w

מקורות

1. Alhoraibi, H., Bigeard, J., Rayapuram, N., Colcombet, J., and Hirt, H. 2019. Plant immunity: the MTI-ETI model and beyond. *Curr. Issues Mol. Biol.* 30:39–58. doi: 10.21775/cimb.030.039

2. Flor, H. H. 1971. Current status of gene-for-gene concept. *Annu. Rev. Phytopathol.* 9:275–96. doi: 10.1146/annurev.py.09.090171.001423
3. Jones, J. D., and Dangl, J. L. 2006. The plant immune system. *Nature* 444:323–9. doi: 10.1038/nature05286
4. Medzhitov, R., and Janeway, C. A. Jr. 1997. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell* 91:295–8.
5. Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., and Charpentier, E. 2012. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 337:816–21. doi: 10.1126/science.1225829
6. Pizarro, L., Leibman-Markus, M., Gupta, R., Kovetz, N., Shtein, I., Bar, E., et al. 2020. A gain of function mutation in *SINRC4a* enhances basal immunity resulting in broad-spectrum disease resistance. *Commun. Biol.* 3:404. doi: 10.1038/s42003-020-01130-w

פורסם אונליין: 24 באוגוסט 2021

נערך על ידי: Idan Segev, Hebrew University of Jerusalem, Israel

ציטוט: Leibman-Markus M and Bar M (2021) הנדסת צמחים בעלי מערכת חיסון משופרת. *Front. Young Minds.* doi: 10.3389/frym.2021.647187-he

תורגם והותאם:

Leibman-Markus M and Bar M (2021) Engineering Plants to Improve Their Immune System. *Front. Young Minds* 9:647187. doi: 10.3389/frym.2021.647187

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

COPYRIGHT © 2021 © Leibman-Markus and Bar 2021. 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 למחברים (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

ELUL, גיל: 9

אלול אוהבת חיות, מנגנת בחלילית ומכירה את כל סוגי הכלבים.

MAYA, גיל: 12

אני מאיה אני אוהבת לקרוא, לכתוב, לצייר ולנגן בחליל צד. אני גם אוהבת אלגברה ואת העובדה שיש יקום שלם ואינסופי שאפשר לחקור.



**MICHAEL, גיל: 12**

מיכאל אוהב כדורגל, גיטרה, חיות, כימיה, היסטוריה ופוליטיקה.

הכתבות**MEIRAV LEIBMAN-MARKUS**

מירב היא עוזרת מחקר במכון וולקני. מאז שהיא הייתה קטנה היא תמיד אהבה לשאול שאלות ולפתור חידות. והחידות המעניינות ביותר הן אלו שהטבע ייצר. לכן היא בחרה לעשות דוקטורט בביולוגיה, באוניברסיטת תל אביב, בכדי לנסות ולגלות את הסודות של הטבע ושל הצמחים בפרט. כיום היא עובדת במעבדה של מיה בר במכון וולקני, בניסיון לגלות איך הצמחים מתגוננים בפני מזיקים ואיך נוכל ליצור צמחים חסינים ובריאים יותר.

MAYA BAR

מיה היא חוקרת במכון וולקני. מאז ומתמיד ידעה שתהיה ביולוגית, והגיעה לחקור צמחים יחסית במקרה, כשמדריך בקורס שעשתה באוניברסיטה הציע לה לבוא לעבוד במעבדה שעסקה בביולוגיה מולקולרית של צמחים. בהמשך מיה פתחה מעבדה משלה במכון וולקני. המעבדה של מיה עוסקת כאמור במחקר מערכת החיסון הצמחית, וביצירת צמחים עמידים למחלות. מיה ומירב הן גם חברות טובות שנהנות מאוד לחקור יחד.

*mayabar@volcani.agri.gov.il. <https://mayapiff.wixsite.com/barlab>

Hebrew version
provided by

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

