



## מהפכת הרזולוציה – רואים את מולקולות החיים בעזרת מיקרוסקופ האלקטרונים הקריוגני

Noa Segev<sup>1\*</sup> | Richard Henderson<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>פרונטירז – מדע לצעירים, לוזאן, שווייץ  
<sup>2</sup>המעבדה לביולוגיה מולקולרית של המועצה למחקר רפואי, אוניברסיטת קיימברידג', קיימברידג', אנגליה

תקציר מאמר זה מבוסס על ריאיון שנערך בין שני הכותבים.

ביולוגיה מבנית היא תחום שמטרתו לגלות את המבנה של כל הרכיבים שמהם מורכבים החיים – החל מהמולקולות הקיימות בבני אדם ובחיות אחרות, דרך מולקולות הנמצאות במיקרואורגניזמים זעירים, ועד למולקולות המרכיבות את הצמחים. כדי להבין את המבנים הללו, מדענים העוסקים בביולוגיה מבנית משתמשים בטכניקות הדמיה מתוחכמות המחדדות מאוד את ה"ראייה", שהיא היכולת לקבוע את המבנה של מולקולות קטנות ומגוונות. מיקרוסקופ אלקטרונים הוא אחד מטכניקות ההדמיה המתקדמות והעוצמתיות ביותר. בטכניקה זו האלקטרונים נשלחים דרך דגימות קפואות כדי לקבוע את מבנה המולקולות הבודדות. ההגדלה היא כה עוצמתית, שאפשר לראות את האטומים המרכיבים את המולקולות. התמונות הללו עוזרות לנו להבין את המבנה ואת התפקוד של אבני הבניין היסודיות של החיים. במאמר זה נספר לכם על אודות הפיתוחים שהובילו למהפכת הרזולוציה של מיקרוסקופ האלקטרונים. בזכות תרומתו של

### סוקרים צעירים

HOLLY

גיל: 15



Y7 LAURUS  
INTERNATIONAL  
SCHOOL OF  
SCIENCE

גיל: 11-12



## ד"ר הַנְּדֶרְסוֹן לתהליך, הוא נבחר לקבל עם מדענים אחרים את פרס הנובל לכימיה לשנת 2017.

ד"ר ריצ'רד הַנְּדֶרְסוֹן (Richard Henderson) זכה בפרס נובל לכימיה לשנת 2017 עם פרופ' ז'אק דובוֹשֶׁה (Jacques Dubochet) ופרופ' יואַכִים פְּרָאנְק (Joachim Frank), על פיתוח מיקרוסקופ קריו-אלקטרוני לקביעת מבנים של מולקולות ביולוגיות בתמיסה.

### ביולוגיה מבנית (Structural Biology)

תחום בביולוגיה שעוסק באפיון המבנים של הרכיבים שמהם מורכבים החיים.

### חלבון (Protein)

מכונה ביולוגית זעירה המבצעת תפקידים חיוניים רבים בגוף.

### אֶנְזִימִים (Enzyme)

מולקולה ביולוגית המאיצה את התגובות הכימיות בגוף.

### איור 1

#### פרשנות אומנותית של

**פנים התא.** תוכלו לחשוב על שפנים כמגרש משחקים המכיל מגוון רחב של מולקולות ושל אָבְרוֹנִים בצפיפות – ולכל אחד מהם תפקיד מיוחד. כדי להבין כיצד החיים פועלים, אנחנו שואפים להכיר הן את המבנים הן את התפקודים של כל אחת מאבני הבניין הביולוגיות.

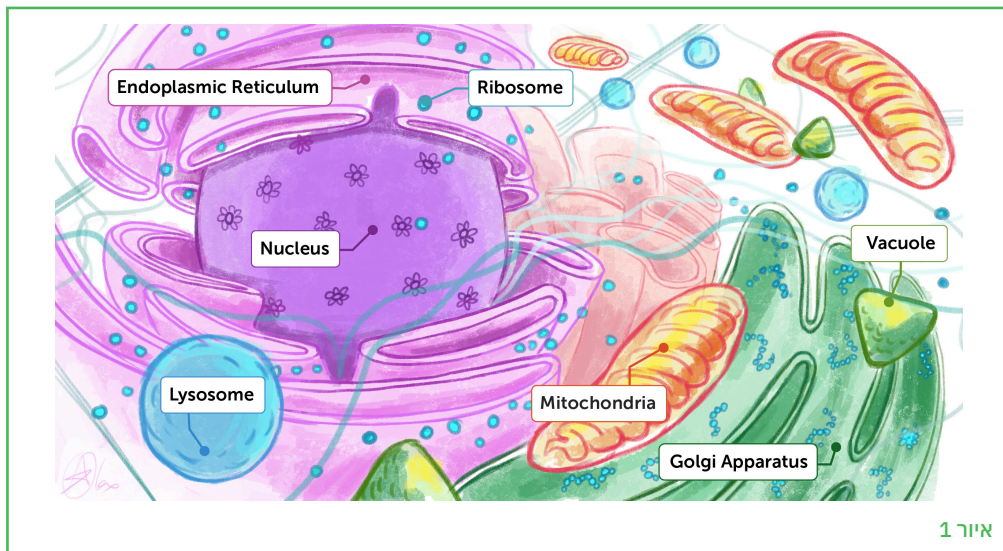
= Endoplasmic Reticulum  
 רשתית פְּלָזְמָת הַתָּא  
 = Nucleus  
 גרעין התא  
 = Lysosome  
 ליזוזום  
 = Ribosome  
 ריבוזום  
 = Mitochondria  
 מיטוכונדריאון  
 = Golgi Apparatus  
 מערכת גולג'י  
 = Vacuole  
 וַקּוּלִיטָה.

### מידע גנטי (DNA) (Genetic Information)

מידע שעובר מהורים לצאצאיהם, המכתיב את מאפייניו ואת התנהגותו של האורגניזם.

## מבט עומק: מַגְלִים את מבנה המולקולות הביולוגיות

גופים חיים מכילים מְבָנִים רבים, ומתרחשים בהם תהליכים חשובים. אנחנו יודעים שבגוף האדם ישנם איברים העשויים מְתָאִים, ושבתוך התאים הללו יש אָבְרוֹנִים ומולקולות רבים, הממלאים את כל התפקודים הנחוצים לשמירה על החיים, כמו ייצור אנרגיה, סילוק פסולת, תנועה, והגנה מפני גורמים מזיקים (איור 1). כדי להבין כיצד פועלים יצורים חיים, בתקווה לשפר את חייהם, עלינו לדעת אֵיךְ מְבָנִים קיימים במערכת ביולוגית נתונה, ומהן הפעילויות שמְבָנִים אלה מְבַצְעִים. הביולוגיה המְבָנִית היא תחום שמטרתו להתבונן במְבָנִים של רכיבים ביולוגיים. בעֶבֶר המדענים חיפשו תחילה פעילויות מסוימות, שהם יָדְעוּ שמתרחשות במערכת ביולוגית, כמו המרת מקור אנרגיה אחד לסוג אחר של אנרגיה שֶאֱפָשֵׁר לאחסן. לאחר שמצאו את הפעילות, הם זיהו את המולקולות שהשתתפו בפעילות – בדרך כלל היו אלה חלבונים וְאֶנְזִימִים – ורק אז קבעו את המְבָנִים של אותן המולקולות.



איור 1

בשנת 2000 התרחשה בעולם מהפכה בהבנת המידע הגנטי (DNA) – המידע המאוחסן בתאים שלנו שאנחנו יורשים מהורינו. מדענים הרכיבו את "מִקְבֵּץ ההוראות" המלא הראשון (הנקרא רֶצֶף בסיסי של כל המידע הגנטי האנושי. מאז, בְּמִקּוּם לחפש פעילות, ואחר כך למצוא מולקולה, ואז לקבוע את המבנה שלה, ביולוגים מבניים יכולים להשתמש במידע הגנטי שֶמְסַפֵּר על כל האנזימים והחלבונים בגוף. בשנת 2000, כאשר הגֶנוֹם האנושי נקבע, גילינו רק כ-20% מהמולקולות המקודדות האנושי! עם התגלית הזאת נפתח

נתיב חדש לגמרי בתחום הביולוגיה המבנית. כעת אנחנו יכולים לגלות את מבנה המולקולות מבלי שנצטרך קודם לדעת מה תפקידן. איך אנחנו חוקרים את המבנים של המולקולות הללו? בעזרתם של חלקיקים זעירים הנקראים אלקטרונים!

## אלקטרונים והמיקרוסקופ האלקטרוני

אלקטרונים הם חלקיקים זעירים הנמצאים בכל אטום בעלי מטען חשמלי. האלקטרונים הם מקור של אור ושל צורות אחרות של קרינה אלקטרומגנטית, כמו קרני רנטגן, ותנועתם יוצרת חשמל. האם אתם מאמינים שעד שנת 1895 אף אחד לא ידע על קיומם של האלקטרונים? באותה השנה האלקטרונים זוהו לראשונה על ידי ג'וזף ג'ון תומסון (Joseph John Thompson), מדען במחלקה לפיזיקה באוניברסיטת קיימברידג' שבאנגליה. ארבעים שנה לאחר מכן, ב-1935, ג'ורג' פג'ט תומסון (George Paget Thompson, בנו של ג'וזף ג'ון תומסון) הראה שהאלקטרונים מתנהגים הן כחלקיקים והן כגלים – יש להם **תדירות ואורך גל**, בדיוק כמו גלים אחרים. גם ג'וזף ג'ון תומסון וגם בנו ג'ורג' פג'ט תומסון זכו בפרסי נובל על שגילו שהאלקטרון מתנהג כחלקיק ועל שגילו שהאלקטרון מתנהג כגל.

### תדר

(Frequency)

מספר הפעמים שגל חוזר על עצמו בשנייה אחת.

### אורך גל

(Wavelength)

המרחק שלאורכו צורת הגל חוזרת על עצמה.

### מיקרוסקופ אלקטרוני (Electron Microscopy)

טכניקה שמשתמשת באלקטרונים לדימות של מבנים קטנים, ובכלל זה, של מולקולות ביולוגיות.

זמן קצר לאחר מכן, מדענים הבינו שאם האלקטרונים מתנהגים כמו גלים, במובן מסוים הם חייבים להתנהג כמו אור, משום שגם אור יכול להתנהג כמו גל. לכן מדענים ניסו להשתמש באלקטרונים כדי להאיר דגימות זעירות. הרעיון זכה לדרך שבה אנחנו משתמשים בעיניים, במצלמה או במיקרוסקופ רגיל כדי להסתכל על דברים – אך במקום להיעזר באור נראה, עושים זאת באמצעות אלקטרונים. זו הייתה ראשית דרכו של **מיקרוסקופ האלקטרוני**, שהוא טכניקת הדמיה עוצמתית ביותר. לאלקטרונים יש אורך גל קצר פי 100,000 בערך מאורך הגל של האור. אפשר לחשוב על אורך הגל כפרמטר "התמקדות" – ככל שאורך הגל קטן יותר, כך נוכל "להתקרב" יותר לדגימה שלנו. כלומר התמונות שצולמו בעזרת אלקטרונים הן מפורטות מאוד, או במילים אחרות, הן ברזולוציה גבוהה. הודות לרזולוציה הגבוהה שלו, מיקרוסקופ האלקטרוני מסייע בגילוי מבנים של מולקולות זעירות באופן שלא היה אפשרי לראות קודם לכן.

## כיצד פועל מיקרוסקופ האלקטרוני?

במיקרוסקופ אלקטרוני קרן אנרגיה של אלקטרונים יוצאת ממקור אלקטרוני ועוברת דרך הדגימה הנחקרת (**איור 2A**). כאשר אלקטרונים עוברים דרך הדגימה, הם מקיימים אינטראקציה עם האטומים שלה ועוברים תהליך של **דיפרקציה**, כלומר אותם האלקטרונים נזרקים או סוטים ממסלולם. כשהאטומים נקרים בדרכם של האלקטרונים, האלקטרונים מסתדרים בצורה ייחודית בהתאם למבנה האטומים שהם עוברים דרכו. אחרי שהאלקטרונים עוברים דיפרקציה, עדשות הנמצאות במיקרוסקופ (הדומות לעדשות של מצלמה) אוספות וממקדות את האלקטרונים. לאחר מכן, הם מתועדים על ידי גלאי אלקטרוני. בשלב זה למדענים יש תמונה של האלקטרוני שעברו דיפרקציה מהדגימה, ועליהם להמיר אותה לתמונה של הדגימה עצמה. המרה זו מבוססת על פיזיקה פשוטה המתארת את הקשר בין מה שאנחנו מודדים לבין התמונה שאנחנו מקבלים. ההמרה תלויה

### דיפרקציה

(Diffraction)

הדרך שבה חפץ גורם לפיזור של גל; לדוגמה, דגימה שגורמת לפיזור של אלקטרונים.

בגורמים רבים, ביניהם אורך הגל של האלקטרונים והעדשות שבהן משתמשים, מומחים למיקרוסקופיה מוודאים את ההמרה.

## איור 2

### מיקרוסקופ אלקטרונים. (A)

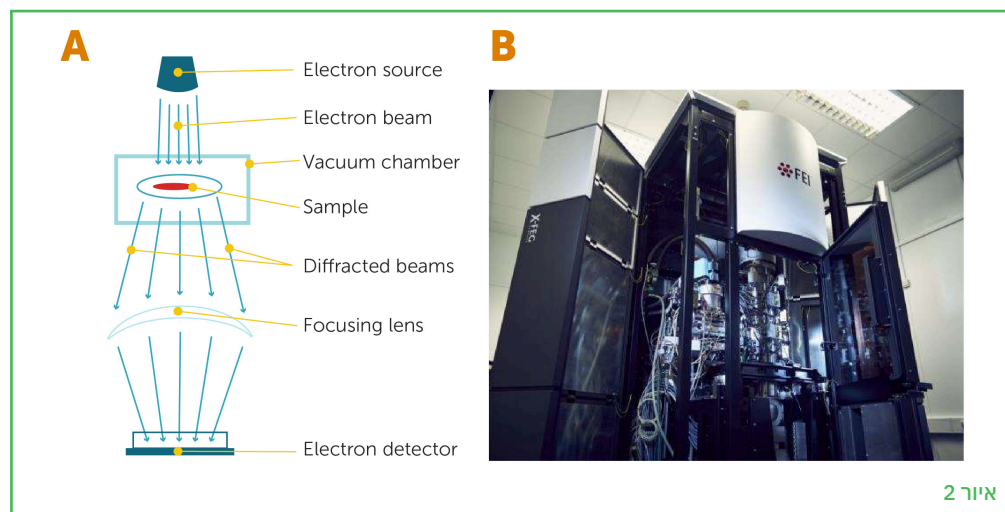
במיקרוסקופ האלקטרונים מקור האלקטרונים משחרר קרן של אלקטרונים חמים וטעונים באנרגיה. הקרן הזאת עוברת דרך דגימה שנמצאת בתוך תא ריק (ואקום). כאשר האלקטרונים מקיימים אינטראקציה עם הדגימה, הם עוברים דיפרקציה (מתפזרים). אז, עדשות מיוחדות אוספות וממקדות אותם, ולאחר מכן גלאי

### האלקטרונים קולט אותם. (B)

מיקרוסקופ אלקטרוני מאוניברסיטת קיימברידג' (אנגליה) המאפשר למדענים לצלם דגימות ביולוגיות קפואות (איור):

<https://www.cambridgeindependent.co.uk/business/astrazeneca-and-lmb-in-cambridge-use-one-of-world-s-most-advanced-microscopes-to-make-break-through-9052845/>.  
אוניברסיטת קיימברידג'.

- = Electron source
- = מקור אלקטרונים
- = Electron beam
- = קרן אלקטרונים
- = Vacuum chamber
- = תא ריק
- = Sample
- = דגימה
- = Diffracted beams
- = קרניים מפוזרות
- = Focusing lens
- = עדשת מיקוד
- = Electron detector
- = גלאי אלקטרונים.



איור 2

## אתגרי השימוש במיקרוסקופ אלקטרונים

אף על פי שהאלקטרונים יכולים לעזור לנו לראות תמונות יוצאות דופן של מולקולות, עלינו להתגבר על אתגרים משמעותיים כשמשתמשים בהם להדמיה של מולקולות ביולוגיות. ראשית, לפי פיזיקת הקוונטים, אלקטרונים בודדים אינם "הגיוניים". כאשר שואלים אותם שאלה (לדוגמה, מה קורה כשהם פוגשים מולקולה ספציפית?), הם לא משיבים תשובה ברורה כפי שאנשים עושים. במקום זאת, יש *התקנות* (הסתברות) מסוימת של התנהגות האלקטרונים בכל אחת מהתוצאות השונות. בעולם האלקטרונים כל מה שיכול היה לקרות *אכן קרה*, עם הסתברות מסוימת לכל אפשרות. המשמעות היא שהמדענים חייבים לאסוף תשובות רבות מאלקטרונים רבים, ולשלב את המידע בתבונה כדי לקבל את התשובה הכוללת. כדי לעשות זאת, אנחנו מאירים את הדגימה במיליוני אלקטרונים ובעזרת חישוב *הממוצע* הכולל של תכונותיהם, אנחנו מקבלים תשובה גיונית.

שנית, האלקטרונים עלולים לפגוע בדגימה, כיוון שיש בהם אנרגיה גבוהה מאוד והם חייבים לעבור דרך כל הדגימה כדי להגיע לגלאי. הטמפרטורה שלהם יכולה להגיע לכאלפיים מיליון מעלות צלזיוס; לשם השוואה: מים רותחים ב-100 מעלות צלזיוס! האלקטרונים הללו, שהם אנרגטיים מאוד, כמו גם כל סוג אחר של קרינה אנרגטית, יכולים "למשוך" אלקטרונים מתוך מולקולות הדגימה. תהליך זה *משנה* את הצורות ואת המאפיינים של מולקולות הדגימה, משום שהמולקולות הביולוגיות עדינות יחסית. מסיבה זו, קשה למדענים לקבל מספיק מידע על המבנה של מולקולה ביולוגית בודדת לפני שהיא מושמדת. אחת הדרכים להתמודד עם האתגר הזה היא לבצע הדמיה של הרבה מולקולות *זהות ובודדות* – לפחות 500 כשרוצים להתבונן במולקולות ביולוגיות במיקרוסקופ אלקטרונים – וליצור ממוצע של התמונות כדי לקבוע את המבנה של מולקולה טיפוסית. דרך נוספת להתמודדות עם האתגר הזה היא לקרר את הדגימה בצורה מיוחדת שתגביר את עמידותה בפני נזקי אלקטרונים. נתאר זאת בחלק הבא.



אתגר נוסף נובע מהעובדה שהאלקטרוניק מתפזרים ברגע שהם נמצאים ליד אטומים כלשהם. לכן חייב להיות מסלול פנוי לחלוטין בין מקור האלקטרוני לבין הדגימה, כדי שהאלקטרוני יגיעו למולקולות הרצויות, ולא יתפזרו בגלל מולקולות אחרות שנמצאות בדרךכם, אפילו מולקולות של חמצן וחנקן הנמצאות באוויר. במילים אחרות, המדענים חייבים ליצור ריק סביב הדגימה שבמיקרוסקופ האלקטרוני. כיוון שמולקולות ביולוגיות נמצאות תמיד בתמיסות המכילות מים (למשל, מולקולות בדם שלכם), הבעיה היא שהמים מתאדים בריק והדגימה מתייבשת. לעיתים קרובות ההתייבשות הזאת פוגעת במולקולות הביולוגיות שבדגימה. כדי להתגבר על אתגר זה, מדעני הביולוגיה המבנית נאלצו לרתום את היצירתיות שלהם במטרה לנצל את התכונות הייחודיות של המים.

### האם מים יכולים להישאר במצב צבירה נוזלי כשקר מאוד?

הנה ניסוי חביב שתוכלו לעשות בבית כדי להבין את אחת התכונות הייחודיות של המים (איור 3). קחו צנצנת ריקה עם מכסה ומלאו אותה במים. הבריגו את המכסה בחוזקה כדי לוודא שלא ייכנסו לתוכה בועות אוויר, והכניסו את הצנצנת למקפיא. השאירו את הצנצנת במקפיא למשך יום שלם – עד אז טמפרטורת המים תרד לטמפרטורה של  $10^{\circ}\text{C}$  או  $20^{\circ}\text{C}$  (מים בדרך כלל הופכים לקרח ב  $0$  מעלות צלזיוס). למוחרת הוציאו את הצנצנת מהמקפיא ובדקו: האם המים הפכו לקרח מוצק, או שהם נשארו במצב צבירה נוזלי?

#### איור 3

קירור-על של מים בבית. קחו צנצנת ריקה, מלאו אותה לגמרי במים, ונדאו שאין בתוכה בועות אוויר. אטמו את הצנצנת לגמרי. שימו אותה במקפיא למשך יום שלם. לאחר מכן הוציאו את הצנצנת. האם המים קפואים, או שהם עדיין נוזליים? אם הם עדיין נוזליים, יצרתם מים בקירור-על!



איור 3

ברוב המקרים תגלו שהמים עדיין נוזליים – הם עברו קירור-על, כלומר הם התקררו לטמפרטורה נמוכה מטמפרטורת הקיפאון ( $0^{\circ}\text{C}$ ) אך מבלי להפוך לקרח. בניסויים שלנו אנחנו רוצים לקרר מים עוד יותר, עד מתחת לטמפרטורה של  $170^{\circ}\text{C}$ -, משום שבטמפרטורה זו הם נעשים יציבים מאוד וללא תזוזה. כמו כן, אנחנו רוצים להימנע מהיווצרות של גבישי קרח, כי הם מפריעים למדידות שלנו. כדי להצליח בכך, עלינו להשתמש בשיטת קירור מיוחדת שפותחה במעבדתו של ז'אק דובוֹשֶׁה (Jacques Dubochet), שקָּלַק את פרס הנובל לכימיה לשנת 2017 עם יואַכִּים פְּרָאנְק (Joachim Frank) ועימי - ריצ'רד הַנְּדֵרְסוֹן. בשיטה זו אנחנו משתמשים באַתָּאן או בַּפְּרֹפָּאן נוזליים (אלה חומרים המצויים בגז טבעי, עשויים מפחמן ומימן), המקוררים לטמפרטורה של  $185^{\circ}\text{C}$ -. לאחר מכן, אנחנו טובלים שְׁכֶבֶת מים דקה מאוד בנוזל המקורר של האַתָּאן או הפְּרֹפָּאן. המים מתקררים כה מהר – בערך תוך אלפית השנייה – כך שגבישי קרח מאורגנים לא מספיקים להיווצר, והם

נשאים בצורתם הנוזלית הלא-מאורגנת [1]. אנחנו קוראים לסוג הקרח הזה "קרח אמורפי" (חסר צורה) [1], וכך אנחנו מקבלים מים בקירור-על.

### קירור-על (Supercooled)

קירור מתחת לטמפרטורת הקיפאון תוך שמירה על מצב צבירה נוזלי וללא היווצרות גבישים.

### מיקרוסקופ אלקטרוני בטמפרטורות נמוכות (Electron Cryomicroscopy)

נקרא גם "מיקרוסקופ אלקטרוני קריוגני". טכניקה שבה משתמשים באלקטרונים לצורך דימות של מולקולות ביולוגיות הנמצאות במים, תוך קירורן במהירות לטמפרטורות נמוכות.

### איור 4

#### תמונות שהתקבלו ממיקרוסקופ

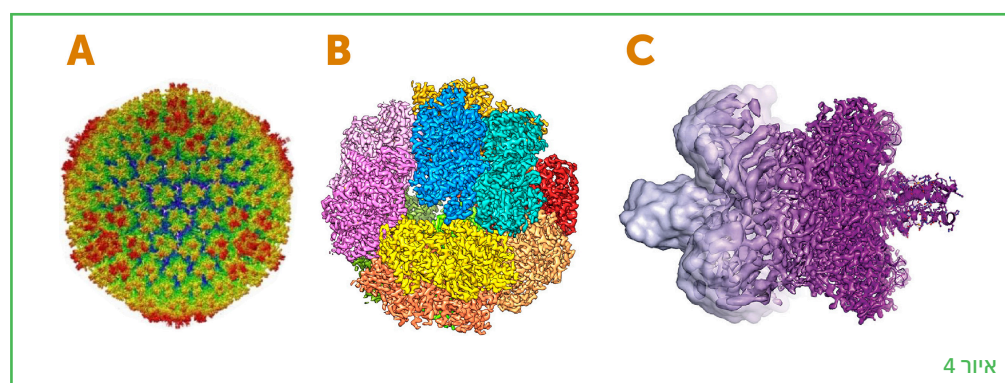
**(A) האלקטרוני הקריוגני.** מבנה של נגיף מחולל מחלה בשם נגיף אדנו (Adenovirus). התמונה מראה את המעטפת החיצונית הנקראת קפסיד (קופסית הנגיף), שהיא חלבון העוטף את החומר הגנטי של הנגיף. הצבעים מייצגים את המרחק ממרכז הכדור: מהמרכז מסומנים באדום, והחלקים הקרובים ביותר למרכז מסומנים בכחול. **(B)** (האיור נלקח מ-[2]). אנזים המשתתף בייצור אנרגיה במיקרוביזם. הצבעים מייצגים את תתי-היחידות (החתיכות) הבודדות של האנזים. (האיור נלקח מ-[3]). **(C)** דוגמה לשיפור הרזולוציה של מיקרוסקופ האלקטרוני הקריוגני בין 2013 (משמאל, בצבע סגול בהיר) לבין 2017 (מימין, בצבע סגול כהה). (איור: Martin Högbom, Stockholm University מבוסס על איור מאת V. Falconieri).

## נוסחת הקפס של אלקטרוני חמים ודיגימות קרות

מתברר ששכבות מים דקות שעברו קירור-על תומכות בצורה טובה להפליא במולקולות הביולוגיות שאנחנו רוצים לדמות באמצעות מיקרוסקופ האלקטרוני. כאשר לתהליך ההדמיה מתווסף גם שלב הקירור, הטכניקה נקראת **מיקרוסקופ אלקטרוני בטמפרטורות נמוכות** (בלועזית: מיקרוסקופ אלקטרוני קריוגני. "קריוגני" הוא המונח המתייחס לקירור). טכניקה זו מאפשרת לנו להתמודד עם שני האתגרים שהזכרנו לעיל: היא מאפשרת לייצב את הדגימה, שהופכת עמידה בפני נזקים הנגרמים מאלקטרוני עתירי אנרגיה. כמו כן, הטכניקה מאפשרת לנו לבחון את המולקולות הביולוגיות בסביבתן המימית הטבעית, ללא אידוי של מים, כיוון שהמים נמצאים בסביבה של ריק. ישנו יתרון חשוב נוסף: בניגוד לרוב הנוזלים האחרים, המים מתפשטים כשהם מגיעים לטמפרטורה של מתחת ל-4°C. תכונה זו של המים מונעת פגיעה במולקולות הביולוגיות כשהן נמצאות במים שעברו קירור-על. אם המים היו מתכווצים בקירור, המולקולות היו נלחצות ואולי אף נשברות.

שיטת ההדמיה של מיקרוסקופ האלקטרוני הקריוגני פשוטה למדי, אך יעילה ביותר. היא מאפשרת לנו לדמות מולקולות ביולוגיות ברזולוציה שלא הייתה אפשרית בעבר, ולכן יש המכנים אותה "מהפכת הרזולוציה".

באיור 4 נוכל לראות דוגמאות לתמונות יפות שהתקבלו בשימוש במיקרוסקופ האלקטרוני הקריוגני. מדובר בקנה מידה זעיר – עשיריות של ננומטרים, שהם פחות מאלפית של רוחב של שפעה אנושית! האם גם אתם מבינים את הפלא הגדול שנקרא "מיקרוסקופ האלקטרוני הקריוגני"?



איור 4

## מה צופן העתיד למיקרוסקופ האלקטרוני הקריוגני?

האלקטרוני הם החלקיקים שיכולים לסייע לנו לדמות מולקולות ביולוגיות זעירות בצורה הטובה ביותר. כדי שנוכל להבין עד כמה הם יעילים, הבה נשווה אותם לשני חלקיקים אחרים שנהוג להשתמש בהם לאותה המטרה: פוטונים של קרני רנטגן (הדומים לחלקיקי האור, אך בעלי אורכי-גל קצרים), וניטרונים (חלקיקים הנמצאים בגרעין האטום). כאשר אנחנו

מחשבים את כמות המידע שאנחנו מקבלים משימוש בחלקיק מסוים לעומת הנזק שאותו חלקיק מסב לדגימה, נוכל להעריך את מידת ההתאמה של החלקיק למטרת ההדמיה. בהשוואה זאת גילינו שהיעילות של אלקטרונים היא פי 1,000 לעומת קרני הרנטגן, והם טובים פי שלושה מהניטרונים! לכן עמיתיי ואני התחלנו להשתמש באלקטרונים במקום בחלקיקים אחרים. כיום מיקרוסקופ האלקטרונים הקריוגני מצליח מאוד, ומדענים רבים בתחום הביולוגיה המבנית משתמשים בו.

עם זאת, עלינו לערוך עוד שיפורים משמעותיים במיקרוסקופ האלקטרונים הקריוגני. אחד מהם הוא שיפור גלאי האלקטרונים, שעדיין אינם מספיק גדולים או יעילים, ודורשים מאיתנו להשתמש במספר גבוה של אלקטרונים יותר ממה שנדרש באופן תיאורטי. בנוסף, נוכל להתייעל אם נגביל עוד יותר את תנועת הדגימה (הן של מולקולות המים הן של המולקולות הביולוגיות) במפגש בינה לבין קרן האלקטרונים [4, 5]. אנחנו מאמינים שתוך כ-5 שנים נוכל להתקדם משמעותית לעבר פתרון האתגרים הללו. משנעשה זאת, יהיה ברשותנו כלי חזק עוד יותר מהקיים כיום, שבעזרתו נוכל לענות בדיוק רב יותר על שאלות ביולוגיות רבות, כמו איך פועל מנגנון החיים, וכיצד מתרבים יצורים חיים. המידע שאנחנו משיגים יכול לסייע לנו לשמור על בריאותם של אנשים, של בעלי החיים ושל הצמחים. אנחנו צופים למיקרוסקופ האלקטרונים הקריוגני עתיד מזהיר!

## המלצות למוחות צעירים

אני, ריצ'רד, רוצה לחלוק עימכם עצה מעשית שליוותה אותי לאורך הקריירה שלי, שאותה ניסח בכתביו פיטר מדאואר (Peter Medawar), שזכה בפרס נובל בתחום של פיזיולוגיה או רפואה בשנת 1960. לאחר שזכה בפרס הנובל, פיטר מדאואר פרסם שני ספרים: "האומנות של מציאת הפתרונות" ו"עצות למדענים צעירים".

בספריו מדאואר אמר שיש הרבה דברים מעניינים במדע ובחיים. הוא טען שעלינו להתעניין בכל דבר, אך שצריך לבחור משהו שאנחנו מתעניינים בו במיוחד ולהתמחות בו. יתרה מכך, הוא אמר שמדענים צריכים לעסוק בתחום שיצליח לייצר ידע חדש בקרוב ולא בעוד 100 שנים, כי זה כבר יהיה מעבר לזמן חייהם. לדעתו המדע הוא אומנות הדברים הפתורים, כלומר סוגיות שאפשר לפתור, ועל המדענים לערוך ניסויים שעובדים עכשיו, ולהיעזר בטכניקות עדכניות.

כשהייתי סטודנט צעיר לפיזיקה, תהיתי באיזה כיוון הפיזיקה מתפתחת. אני זוכר שהכנתי רשימה של כל נושאי העתיד המעניינים. הרשימה כללה מחקר בנושא היתוך, הכולל הפקת כוח בלתי מוגבל מהיתוך מימן. היא כללה גם פיזיקת חלקיקים באנרגיה גבוהה, שהובילה לגילוי של חלקיקים חדשים, למשל בוזון היגס (Higgs boson) וחלקיקים אחרים. ברשימה שלי הופיעה גם הפיזיקה של המצב המוצק, שקידמה את תעשיית המחשבים ואת פיתוח המיקרו-שבבים שמזינים מחשבים. הנושאים המעניינים אותי כללו, בין השאר, גם ביו-פיזיקה, אסטרופיזיקה, קוסמולוגיה, חורים שחורים וכוכבי נייטרונים (איור 5). כל נושא שהייתי בוחר מבין כולם, היה מעניין ומלהיב באותה המידה. לכן, אם תחליטו לבחור בקריירה מדעית, עליכם לבחור במשהו שמעניין אתכם, כדי שתהיה לכם מוטיבציה להמשיך במחקר ובעבודה מבלי שאף אחד יכריח אתכם לעשות זאת. כשאנחנו מתעניינים במשהו ועוסקים בו

מתוך רצון פנימי, הקשיים שאנחנו נתקלים בהם בדרך לא יעצרו אתכם מלהתקדם – אפשר לראות אותם כאתגרים, ולהמשיך הלאה. משבחרתם נושא מעניין, ולפני שאתם ממשיכים לצעוד בשביל הזה, עדיף לברר כמה שיותר על הפעולות השונות שבהן תוכלו לנקוט כדי לחקור את הנושא. אם לאחר חצי שנה או שנה של עבודה מאומצת תגלו שהרעיון שלכם לא היה כל כך מוצלח, אל תהססו לשקול שוב ו"לחשב מסלול מחדש".

## איור 5

### כיצד בוחרים תחום מדעי?

כשהייתי סטודנט לפיזיקה התעניינתי בנושאים רבים שהיו פרוסים בפניי. במבט לאחור, אני מבין שכולם היו ודאי מעניינים אותי באותה המידה. כשאתם בוחרים תחום, נדאו כי אתם בוחרים בתחום שמעניין אתכם ושיספק לכם מוטיבציה לאורך זמן.



איור 5

כיום המדע מתקדם במהירות רבה בהשוואה למה שהיה בעבר. לפני מאה שנה אפילו לא ידענו על קיומם של קרני רנטגן ואלקטרונים, ועכשיו יש ברשותנו מידע על כל הגנום האנושי, שיטות מתוחכמות לעבודה עם DNA ויכולת להבין כמעט כל מבנה שנרצה. מאה השנים הבאות יהיו תקופה טובה מאוד לחיות בה, וכדאי לכם להיות מדענים! תיהנו מחייכם, והשקיעו בתחומים שהכי מעניינים אתכם!

## תודות

ברצוננו להודות לאלכס ברנשטיין עבור האיורים, ולסוזן דיבד (Susan Debad) על עריכת הלשון של כתב היד באנגלית.

## חומרים נוספים

הרצאת הנובל של ריצ'רד הַנְדֵרְסוֹן, שנת 2017. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2017/henderson/lecture/>

מיקרוסקופ האלקטרונים הקרינני - ריצ'רד הַנְדֵרְסוֹן ב-"Science Serious".

<https://www.youtube.com/watch?v=L6U-sYUF9s&t=262s>

מסבירים: מהו מיקרוסקופ האלקטרונים הקרינני? (Chemistry World).



<https://www.chemistryworld.com/news/explainer-what-is-cryo-electron-microscopy/3008091.article>

## מקורות

1. Dubochet, J., Lepault, J., Freeman, R., Berriman, J. A., and Homo, J.-C. 1982. Electron microscopy of frozen water and aqueous solutions. *J. Microscopy* 128:219–37. doi: 10.1111/j.1365-2818.1982.tb04625.x
2. Liu, H., Jin, L., Koh, S. B. S., Atanasov, I., Schein, S., Wu, L., et al. 2010. Atomic structure of human adenovirus by cryo-EM reveals interactions among protein networks. *Science* 329:1038–43. doi: 10.1126/science.1187433
3. Allegretti, M., Mills, D. J., McMullan, G., Kühlbrandt, W., and Vonck, J. 2014. Atomic model of the F420-reducing [NiFe] hydrogenase by electron cryo-microscopy using a direct electron detector. *Elife* 3:e01963. doi: 10.7554/eLife.01963
4. Vinothkumar, K. R., and Henderson, R. 2016. Single particle electron cryomicroscopy: Trends, issues and future perspective. *Q. Rev. Biophys.* 49:e13. doi: 10.1017/S0033583516000068
5. Henderson, R. 2015. Overview and future of single particle electron cryomicroscopy. *Archiv. Biochem. Biophys.* 581:19–24. doi: 10.1016/j.abb.2015.02.036

פורסם אונליין: 19 בספטמבר 2024

נערך על ידי: Robert T. Knight

מנחים מדעיים: Sophia S. Wang | Fred Junghans

ציטוט: Segev N | Henderson R (2024) מהפכת הרזולוציה – רואים את מולקולות החיים בעזרת מיקרוסקופ האלקטרונים הקריוגני. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2023.1063909-he

תורגם והותאם מ: Segev N and Henderson R (2023) Resolution Revolution—Seeing the Molecules of Life With Electron Cryomicroscopy. *Front. Young Minds* 11:1063909. doi: 10.3389/frym.2023.1063909

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

זכויות יוצרים © 2023 © Segev I Henderson 2024. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). 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

**HOLLY, גיל: 15**

אני רוצה ללמוד ביו-רפואה, ומתעניינת בכל מה שקשור לגוף האדם. אני אוהבת לצפות בתוכניות על פשע שבהן רואים כיצד המדע יכול לסייע בפתרון תעלומות. תמיד הייתי מוקפת באנשים שעוסקים במדע ובמחקר רפואי. מחוץ למסגרת הלימודים, אני מוזיקאית, רקדנית ואומנית.

**Y7 LAURUS INTERNATIONAL SCHOOL OF SCIENCE, גיל: 11-12**

אנחנו תלמידי כיתה ז' בִּלְאוּרוּס שבטוקיו! אנחנו מתעניינים בכל מה שקשור למדע, ואוהבים גם לשחק פורטנייט ושחמט.

## הכותבים

**NOA SEGEV**

נועה שגב היא כְּתִבָּת מדעית ומנהלת פרויקטים בפרונטירז – מדע לצעירים. נועה בוגרת תואר ראשון בפיזיקה מהאוניברסיטה העברית בירושלים, וסיימה את התואר השני שלה בהנדסת אנרגיה מתחדשת בטכניון – המכון הטכנולוגי לישראל. מאז 2019 היא מראיינת זכות וזוכים בפרסי נובל, וכותבת איתם את המאמרים המתפרסמים באוסף הנובל של פרונטירז – מדע לצעירים. מטרתה של נועה היא להנגיש לכולם את המדע שעומד בבסיס התגליות שהובילו לזכיית פרס נובל, ולסייע לכולות ולחתינים שזכו בפרסי נובל לחלוק עם הכלל תובנות רבות-עֶרָךְ, פרי ניסיונם המקצועי והאישי. \*[noasegev@gmail.com](mailto:noasegev@gmail.com)

**RICHARD HENDERSON**

ד"ר ריצ'רד הֵנְדֵרְסוֹן הוא ביו־פיזיקאי ובילוג מולקולרי סקוטי, והוא מדען חוקר במעבדת MRC לביולוגיה מולקולרית השייכת לאוניברסיטת קיימברידג' שבאנגליה (Cambridge, England). ד"ר הֵנְדֵרְסוֹן השלים את התואר הראשון שלו בפיזיקה באוניברסיטת אדינבורו שבסקוטלנד (Edinburgh, Scotland) ואת הדוקטורט שלו בביולוגיה מולקולרית באוניברסיטת קיימברידג' (אנגליה), שם הוא חקר את המבנה של אנזים המסייע בתהליך העיכול. לאחר מכן, ד"ר הֵנְדֵרְסוֹן ערך את מחקר הפוסט-דוקטורט שלו באוניברסיטת ייל שבקונטיקט, ארצות הברית (Yale University, Connecticut, United States). ב-1973 ד"ר הֵנְדֵרְסוֹן חזר למעבדת MRC לביולוגיה מולקולרית בקיימברידג', ועד היום הוא מדען חוקר עצמאי בה. במרוצת השנים ד"ר הֵנְדֵרְסוֹן עָמַל כדי לשפר את מיקרוסקופ האלקטרונים, להגביר את הרזולוציה שלו, ולאפשר את השימוש בו להדמיה של דגימות ביולוגיות עדינות. עבודתו הובילה להתקדמות טכנולוגית גדולה, שאפשרה למדענים להרחיב את מגוון ההדמיות של דגימות ביולוגיות, ובכך קידמה את תחום הביולוגיה המולקולרית. על תרומתו זו, ד"ר הֵנְדֵרְסוֹן ושני עמיתים נוספים קיבלו את פרס הנובל בכימיה לשנת 2017. בנוסף לפרס נובל, ד"ר הֵנְדֵרְסוֹן זכה במספר רב של פרסים יוקרתיים אחרים, ובכלל זה פרס רוזנסטיל (Rosenstiel) לעבודה יוצאת דופן במחקר רפואי בסיסי (1991) ובמדליית קופלי (Copley) של החברה המלכותית (2016). \*[rh15@mrc-lmb.cam.ac.uk](mailto:rh15@mrc-lmb.cam.ac.uk)

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



הוצאת פרונטירז מדע לצעירים ישראל  
Hebrew version provided by



THE SAGOL NETWORK