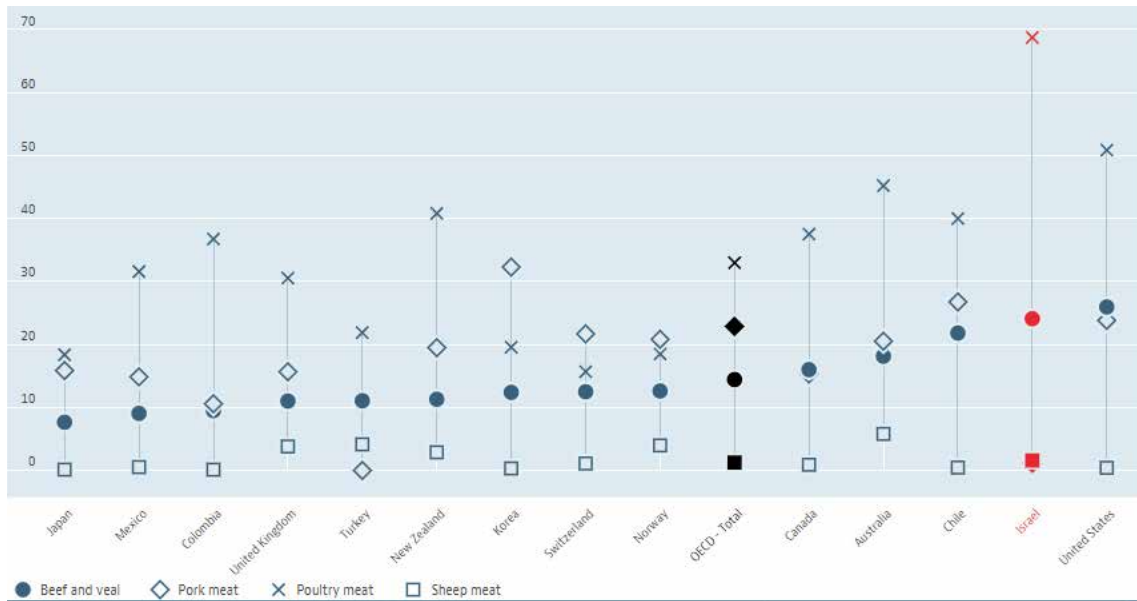


לאכול בשר ללא ייסורי מצפון ליאורה ביאלר¹, יעוץ מדעי: שולמית לבנברג²

ההשלכות הסביבתיות והמוסריות של צריכת בשר, יחד עם גידול בדרישה לו עקב גידול האוכלוסייה בעולם, הובילו לתהליכי מחקר ופיתוח של בשר מתורבת שאינו מחייב גידול בע"ח והריגתם לצורכי מאכל. התהליך מבוסס על עקרונות של הנדסת רקמות, הכוללים ריבוי תאי גזע והשראת התמיינותם בתוך "פיגום". פיגום זה עשוי מחומר ביולוגי בעל מבנה מרחבי מתאים, המשמש בסיס להידבקות התאים וארגונם בצורה, מרקם ומבנה של בשר. הגידול נעשה במצעי גידול מתאימים בביוריאקטורים וכיום אף בהדפסה תלת-ממדית.

צריכת הבשר בעולם עלתה ב-15.4% בין השנים 1995 ל-2005, ומעריכים שהצריכה תוכפל עד 2050 (FAO, 2009). לפי נתוני ארגון מדינות OECD³, ישראל ממוקמת רביעית בעולם ושנייה במדינות ה-OECD בצריכת בשר בקר לנפש (תרשים 1), וראשונה בעולם בצריכת עוף. אזרחי ישראל ממוצע צורך בשנה כ-81 ק"ג בשר. שנים רבות נחשב בשר הבקר מקור לחלבון מלא, המספק את כל חומצות האמינו החיוניות, וכן מקור רב ערך למינרלים איטמינים,

זו ארוחה רומנטית במסעדה, הנרות דולקים על השולחן ובצלחת שלפני רינה ודרור מונח סטייק בשר מהביל ועסיסי. הייתכן? רינה ודרור טבעונים זה זמן רב. מאז שובם מירח הדבש בהודו הם מסרבים לאכול מזון מן החי כדי לא לפגוע בבעלי חיים ובזכותם לחיים ואף סבורים כי גידול בעלי חיים פוגע בסביבה.



תרשים 1: צריכת בשר במדינות ה-OECD (ק"ג לאדם) מקור: OECD-FAO Agricultural Outlook Edition (2021)

1. ד"ר ליאורה ביאלר, חברת צוות במרכז המורים הארצי מו"ט חט"ב, המחלקה להוראת מדעים, מכון ויצמן למדע.
 2. פרופ' שולמית לבנברג, הפקולטה להנדסה ביו-רפואית, המעבדה להנדסת רקמות ותאי גזע, הטכניון - מכון טכנולוגי לישראל.
 3. התרגום לא נעשה על ידי OECD - ולכן אינו תרגום רשמי של ה-OECD. אפשר לבצע חתכים שונים בגרף הנתונים העולמי, למשל לסמן רק את מדינות ה-OECD.

היום יום נישואיהם של רינה ודרור, והם החליטו לחוג בארוחה מפוארת אך בלי לפגוע באמונותיהם ובמצפונם. סטייק?... כיצד זה אפשרי? האם מדובר בתחליף בשר?

תחליפי הבשר דומים לבשר במבנה ובמרקם אך לא בהרכב. הם עשויים לרוב מחומרים שמקורם מן הצומח, כמו קטניות ודגנים. במקביל מתקיימים תהליכי מחקר ופיתוח של חלבון שמקורו **בחלי זבובים** או **בחגבים** ואף **בפטריות**. ידועים מאוד הם הטופו העשוי מסויה, הסייטן העשוי מגלוטן חיטה ושבבי הסויה שבעת בישולם סופחים מים רבים ודומים במרקם לבשר. בכלום יש חלבון ולכל אלה מוסף גלוטמט וחומרים נוספים שנותנים למזון את הטעם והריח האופייניים לבשר. על פי וולף (2017), תהליך הכנת תחליפי הבשר מצריך ריסוק וערבוב של החלבון הצמחי עם שומן וחומרי טעם וריח, שכתוצאה מהם נוצר תחליב. כדי לקבל מוצר דמוי בשר יש צורך לקבץ בלחץ וחום את מבנה החלבון לרשת תלת-ממדית יציבה שעוטפת את השומן וחומרים שאינם מתמוססים במים.

שוק תחליפי הבשר מתפתח מאוד בשנים האחרונות בעולם ובישראל, וכיום אפשר למצוא תחליפי בשר בכל מרכול. בשנת 2020, נרשם גידול של כ-20% בשוק תחליפי הבשר בישראל בהשוואה ל-2019; מ-2016 ועד 2022 ההכנסות בעולם מתחליפי בשר ממקור צמחי עלו פי 2.5, ועל פי התחזית המוצגת באתר [Statista](#) יעלו עד 2036 בעוד פי 1.8.

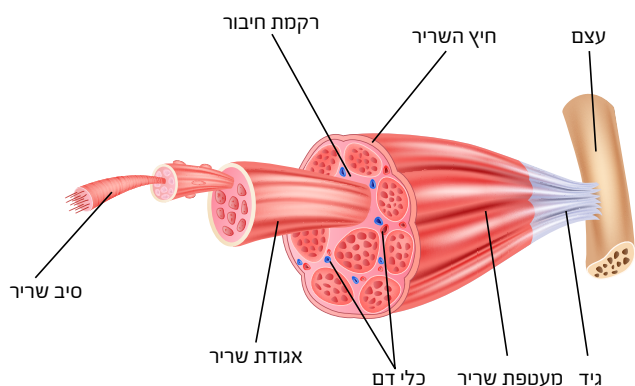
דרור ורינה כבר באמצע אכילת הסטייק ומתענגים על כל ביס. הסטייק שהם אוכלים זהה במרקמו, בטעמו ובריחו לאלו שאכלו בצעירותם לפני שהפסיקו לאכול בשר. לא מדובר בתחליף בשר ממקור צמחי שאותו הם נוהגים לאכול בביתם בחיי היומיום. היום הם חוגגים במסעדה ואוכלים ללא ייסורי מצפון, שכן הסטייק לא הצריך גידול בקר בתנאים צפופים, הובלה שלו בתנאים קשים, שחיטתו ושיווקו באטלזים. מדובר בסטייק מבשר מתורבת.

ובהם במיוחד אבץ, ברזל, סלניום ויטמין B12 (Baltic & Boskovic, 2015). על פי ארגון ה-OECD צריכת בשר קשורה לרמת חיים, להרגלי תזונה, לקצב גידול של בעלי חיים ולמחיר לצרכן. עלויות ייצור הבשר הן גבוהות, ולכן הביקוש לבשר קשור להכנסה גבוהה יותר ואף למעבר לתפריט מזון הכולל חלבון שמקורו מן החי.

המחיר הסביבתי של גידול בקר

אף על פי שתעשיית הבשר העולמית מספקת מזון ופרנסה למיליארדי אנשים, ובמדינות מתפתחות הוא אף משמש "הון אישי", חשוב לציין כי על מנת לספק את צריכת הבשר הנרחבת יש לגדל בקר, עוף ושאר בעלי חיים נאכלים, ולגידול זה יש מחיר סביבתי נרחב, כמו שפורט במאמרו של ד"ר חיים חביב בגיליון זה ובמקורות נוספים (Poore & Nemecek, 2018). ברחבי העולם יש כ-1.4 מיליארד פרות, שכל אחת מהן פולטת 1.5 עד 2.5 טונות של פחמן דו-חמצני בשנה - כחצי מפליטת הפחמן הדו-חמצני של מכונית אמריקאית ממוצעת בשנה.

הגידולים החקלאיים של בעלי חיים לצורכי מזון, ובמיוחד הבקר, פולטים כ-14.5% מגזי החממה בעולם, ואלו תורמים להתחממות כדור הארץ ולשינוי האקלים. 27% מהפליטות הנובעות מגידול בעלי חיים הם של פחמן דו-חמצני (CO₂), כ-44% הם של גז מתאן (CH₄) ועוד 29% הם של חמצן דו-חנקני (N₂O). על פי **חז"ח מהא"ם** (Hobert & Toth, 2021), ריכוזים של מתאן ותחמוצות חנקן באטמוספירה היו גבוהים יותר מאשר בכל עת ב-800,000 שנים האחרונות. בעלי חיים מעלי גירה, כבקר וצאן, מייצרים מתאן בתהליך העיכול שלהם, שנפלט בגיהוקים, ומתאן נוצר גם מפירוק הפרשות בעלי חיים בתנאי חמצן נמוכים (כ-5.8% מפליטות גזי החממה [Our world in data](#), 2020). פליטה זו משמעותית מאוד כאשר מגדלים מספר רב של בעלי חיים בשטח קטן יחסית כרפתות לגידול בקר לחלב, לולים גדולים או חוות חזירים שאפשר למצוא בהם ערימות גדולות של פסולת אורגנית של בעלי החיים. מתאן אומנם נשאר באטמוספירה פחות זמן מפחמן דו-חמצני, אך הוא יעיל פי 28 כגז חממה, ויחד עם החמצן הדו-חנקני משפיע על אפקט החממה יותר מאשר פחמן דו-חמצני.



תרשים 2: מבנה שריר שלד



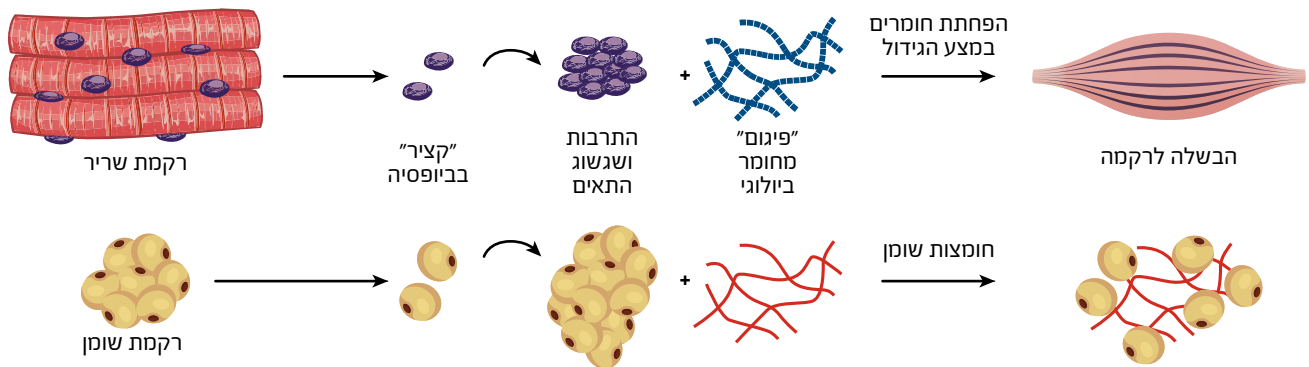
אב טיפוס מסחרי של סטייק מתורבת, חברת אלף פארמס

למיוֹבְּלָסְטִים. חוקרים גילו כי ברקמת שריר שלד קיימים שני סוגים של תאי גזע. החשוב שבהם הוא הסוג של "תאי לוויין", שהם אוכלוסיית תאי גזע בוגרים העוברים התמיינות למיובלסטים ול"צינוריות" שריר (Myotubes). המיובלסטים מתרבים במהירות והופכים לתאי שריר דמויי פלך, ואלה מתלכדים לסיבי שרירי רב-גרעיניים. בתהליך שבו המיובלסטים הופכים לסיבי שריר רב-גרעיניים נוצרים פתחים בקרומי התאים הצמודים, ומתרחבים, דבר שגורם, למעשה, לאיחוי התאים וליצירת תא רב-גרעיני (Gildor, Massarwa, Shilo & Schejter, 2010). שריר שלד בנוי מסיבי שריר בודדים המסודרים במקביל. כל סיב שריר הוא תא גלילי, רב-גרעיני, העטוף ברקמת חיבור. שריר שלד עשיר בכלי דם שמסתעפים בין תאי רקמת החיבור העוטפת את סיבי השריר (תרשים 2). תאי הלוויין משמשים בגוף לגידול, תיקון ושימור שרירי שלד באורגניזם לאחר לידתו. בשריר אפשר למצוא אף תאי גזע שמתמיינים לרקמה המייצרת תאי דם במח העצם (Hematopoietic cells) (Seale, Asakura & Rudnicki, 2001).

בבסיס תהליך יצירת הבשר המתורבת נמצאים תאי לוויין שנלקחים בביופסיה מבעלי חיים ומתרבים in vitro במצע גידול מיוחד. אפשר גם להשתמש בתאי גזע ראשוניים יותר, שגורמים להם להתמין לתאי שריר. לקבלת מבנה ומרקם של בשר אמיתי יש להרבות גם תאי גזע של רקמת שומן (Kim et al., 2006). את תרבית התאים שנוצרת אפשר לגרות בעזרת חומרים במצע הגידול שיגרמו להם להתרבות ואחר כך להתמין לרקמות שונות, כמו תאי שריר או שומן, בתלות בסוג תא הגזע. יש לציין כי סמוך

על פי לבנברג ועמיתיה (2005) יצירת בשר מתורבת היא חלק מתעשייה חדשנית של "חקלאות תאית", העושה שימוש בביוטכנולוגיה מבוססת תאים כדי לייצר מוצרי מזון ממקור של בעלי חיים. תחום זה הוא חלק מן המחקר והטכנולוגיה של הנדסת רקמות, שיעדה הראשוני היה לבנות רקמות תלת-ממדיות לצורכי ריפוי והשתלה, וכעת גם הזנה. בשר מתורבת הוא מוצר בשר שמיוצר תוך שימוש בסוגי תאים מתאימים, חומרים מתאימים (ואכילים), חומרי תמיכה לבניית שלד, פיגום, שבתוכו נבנית הרקמה, לרבות פיתוח שיטות ייצור המחקות את התהליך הטבעי והמורכב של בניית רקמת שריר שלד בגוף היצור החי. תהליך ריבוי התאים והייצור חייב להיות ללא פתוגנים, הורמונים, אנטיביוטיקה, אתי וידידותי לסביבה (Ben-Arye & Levenberg, 2019; Jairath, Mal, Gopinath & Singh, 2021; Post et al., 2020) ואחר כך יש לעשות גם בהיקף נרחב ומסחרי.

התהליך נעשה ב"תנאי מעבדה" ולא מבעל החיים שלם אלא מדגימה קטנה שנלקחה מפרה או משור. התאים המתאימים לבניית בשר מתורבת הם תאי שריר ושומן, רקמת חיבור וכלי דם, בדומה לבשר הטבעי - שמתארגנים יחד למראה, מרקם, ריח וטעם המתאימים לבשר כמו זה המשמש להכנת סטייק. הנדסת רקמות המבוססת על ריבוי תאים החלה כבר לפני שלושים שנים, בתחומי הרפואה, ולצורך הנדסת רקמת שריר היה צורך לחקור את תהליכי ריבוי והתמיינות תאים לשריר. בתהליך הטבעי ביצירת רקמת שריר בעובר, תאי העובר הראשוניים (רב-פוטנטיים) מתמיינים לתאים שמתעדתים להפוך לתאי שריר,



תרישים 3: יצור בשר מתורבת. תאי גזע נקצרים מרקמת שריר בוגרת ומרקמת שומן ומתרבים. סיבי שריר בוגרים וחלקי רקמת שומן נוצרים ומתבגרים תוך שימוש בגיל העשוי מחומר ביולוגי על פי תהליך ספציפי להתמיינות כל רקמה. הבשלת סיבי השריר מתרחשת בנוכחות מצע גידול עם ריכוז מופחת של סרום בקר עוברי (FBS; הפחתה מ-20% ל-2%) או מצע גידול תואם להתמיינות, נטול סרום עם ריכוזים מופחתים של גורמי גדילה משלימים (GF; הפחתה פי עשרה). תאי גזע שמקורם ברקמות שומן מבשילים בנוכחות חומצות שומן חופשיות.

פעם במשך שבעה-שמונה שבועות. התאים חולקו לקבוצות של כ-1.5 מיליון תאים. כל קבוצה הושרתה בפיגום (מטריצה) מקולגן והונחה בצלחת פלסטיק קטנה המשמשת לתרבית רקמה, שבמרכזה היה גוש ג'ל סאָגֶר. מצע הגידול הפעם היה דל בחומרים מזינים. בתגובה לרעב, הפכו תאי הלוויין לתאי שריר בתוך ימים מספר והתארגנו לסיבי שריר (תאים רב-גרעיניים). בשל אופן הגידול, התעצבו התאים יחד בצורת סופגנייה, בקוטר 1 מ"מ. צורת הטבעת שבה התארגנו סיבי השריר והחיבור לאגר שבמרכז הצלחת יצרו מתח התכווצות שהיווה גירוי פיזיקלי להבשלת סיבי השריר ולייצור חלבונים בהם. אחרי שלושה שבועות נאספו דיסקיות סיבי השריר שהכילו כעשרים אלף סיבים של רקמת שריר ויצרו מהם המבורגר במסה של 85 גרם. המבורגר לא כלל תאי שומן ולא כלי דם והרכבו החלבוני לא היה זהה במלואו לזה של בשר (אקטין, מיוזין ומיוגלובין). הבשר המתורבת שבהמבורגר היה דל יחסית במיוגלובין, חלבון המצוי בסיבי השריר ומכיל יוני ברזל שמגיבים עם חמצן ומעניקים לו את הצבע האדום ולכן דסקיות סיבי השריר חסרו את הצבע האדום האופייני לבשר בקר. כדי להקנות לבשר המתורבת שפיתח צבע אדום, הוסיף פוסט חומרי צבע מסלק וזעפרן (ליותן, 2016). זה היה המבורגר יקר ביותר, שכן כל המחקר והתהליכים שהובילו לגידולו עלו כ-325,000 דולר. טעמו של המבורגר המתורבת וכן מרקמו וצפיפותו התגלו כדומים לאלו של המבורגר העשוי בשר שמקורו מפרה (Post, 2014).

לסוף ההתמיינות, התאים מתרבים מהר למצב של פוסט-מיטוזה. זהו המצב של רוב הרקמות התפקודיות בגוף שהינן בעלות יכולת התרבות מוגבלת (post et al, 2020).

כדי ליצור מבנה של בשר יש צורך בפיגום העשוי מחומרים ביולוגיים כמו קולגן או חומרים ביולוגיים סינתטיים כרב-חומצה לקטית או חומרים ממקור צמחי כחלבון סויה, הנותנים תמיכה תלת-ממדית לתאים, מייצרים משטחי הידבקות לתאים ומאפשרים התארגנות של הרקמות כך שהתוצר דומה לבשר במרקמו מבחינה חושית ומבחינת ערכים תזונתיים. חברת אלף פארמס, החוקרת ומפתחת בשר מתורבת, מיישמת את השיטות שמתוארות במאמר זה, ובמסגרת תהליכי הפיתוח אנשיה אף מנסים לשלוט בכמות השומן ברקמות, כך אפשר לַשְׁיֵש את הנתח המתקבל בדיוק לרמה המבוקשת (Ben-Arye et al. 2020; Recht & Didier, 2021).

בחמישה באוגוסט 2013 הציג פרופסור מארק פוסט מאוניברסיטת מאסצ'וסטס בהולנד את המבורגר המתורבת הראשון, בתום תהליך מחקר ופיתוח שארך כשנתיים. להכנת המבורגר לקח פוסט דגימה משריר כתף של פרה. הדגימה עברה טיפול מכני ואנזימטי שבעקבותיו שוחררו למצע הגידול תאי לוויין מסיבי השריר. תאי הלוויין גודלו במצע גידול עשיר, שכלל הורמונים וחומרי מזון והורכב בחלקו מנסיוב דם אשר הופק מעוברי פרות, מה שהוביל להכפלת התאים לפחות 50

והינו מקור אנרגיה לקיום והריבוי של התאים, בעוד שהשני צריך לגרום לייצור ספציפי של חלבונים. לגדילה והתפתחות של רקמות מורכבות כמו אלו המשלבות שריר ושומן נדרשים מצעי גידול אחרים (ראו תרשים 3). כל המצעים הללו הם יקרים, מה שמגביל את הרחבת הייצור של בשר מתורבת. הכנת מצע הגידול מהווה בעיה סביבתית בפני עצמה, שכן הם מכילים ריכוזים שונים של סרום המופק מעוברי בקר (Fetal Bovine Serum; FBS), דבר הגורר שימוש בבעלי חיים כמקור לחומרים במצע, שימוש שפיתוח הבשר המתורבת נועד לצמצם. קשה ויקר לייצר מצע גידול זה באופן תעשייתי, שכן ה-FBS מכיל בין 200 ל-400 חלבונים ואלפי מולקולות קטנות של מטבוליטים בריכוזים בלתי-מוגדרים. ב-2002 הוצע מצע גידול המבוסס על פטריית מאיטקה ונמצא דומה לסרום בעלי חיים (Benjaminson et al., 2002). חשוב להקפיד על איכות מצעי הגידול של תאים שנועדו לאכילה ולמנוע התפתחות זיהומים במצע המזון. המחקר מנסה לפתח מצעי גידול שיחליפו את ה-FBS ויהיו בעלי הרכב ספציפי של חלבונים, גורמי גדילה, סוכרים וחומצות שומן ב"מתכונים" שמותאמים לסוגי תאים שונים. הכוונה היא שיהיו בהם רק הרכיבים הנחוצים לגידול שורת תאים ספציפית, מה שעשוי להוזיל את ייצור המצעים.

יצירת רקמה עבה של שריר כסטייק מצריכה יצירת כלי דם in vitro, שיספקו את החמצן וחומרים הנחוצים לרקמה הגדלה (לא יוכלו להגיע בדיפוזיה בלבד מפני השטח) ואף יסייעו בהתארגנות הרקמה למרקם והצורה הרצויים. לצורך כך נדרש "פיגום" תבנית תלת מימדית, תומכת, נקבובית שעשויה מפולימרים ביולוגים מתכלים המאפשרת הידבקות של התאים, התרבותם והתמיינותם. המבנה הנקבובי של הפיגום צריך לאפשר פעפוע של חומרי הזנה וסילוק פסולת ואף נדידת תאים (Ilanovici, Zagury, Redenski, Lavon & Levenberg, 2022).

בתוך הפיגום נזרעים יחד וגדלים תאים מכמה שורות תאים, ובהם תאי שריר (מיובלסטים), תאי רקמת חיבור עוברית (פיברובלסטים) ותאי אנדותל (תאי רקמת חיבור המצפים את כלי הדם מבפנים). התבנית שבתוכה נזרעים התאים יכולה להיות עשויה משילוב של פולימרים אכילים בגודל נקבים של 225-500 מיקרומטר (ביחס 1:1). כיום אף משתמשים בחומרים צמחיים,

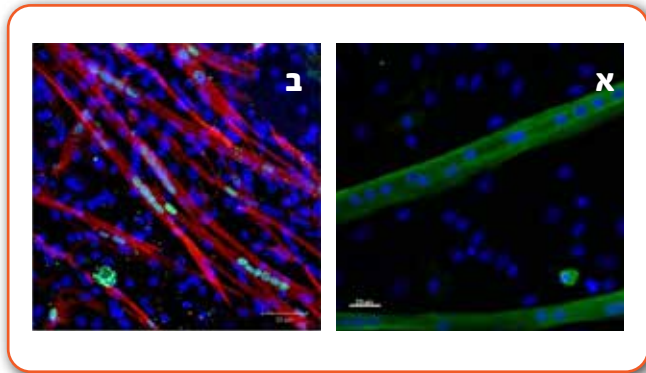


פרופ' מארק פוסט עם ההמבורגר הראשון מבשר מתורבת ב-2013

המעבר מן ההמבורגר העשוי בשר טחון לסטייק עבה מצריך התגברות על כמה אתגרים, ובהם: (א) קושי לספק חמצן וחומרי הזנה לעומק תרבית הרקמה; (ב) הגברת ייצור המיוגלובין שיעניק את הצבע התואם לרקמת שריר בקר; (ג) שילוב והטמעה של רקמת שומן, רקמת חיבור וכלי דם בין סיבי השריר, כך שיצרו את הטעם, המראה, המרקם והריח האופייניים לנתח בשר המתאים לסטייק. שילוב והטמעה אלו נחוצים לייצור הפפטידים והתרכובות הארומטיות האחראים לטעם ולריח; (ד) פיתוח שיטות להגדלת יכולת שגשוג תאי לווין ברמה מסחרית; (ה) הפחתת האנרגיה הנדרשת לתהליך ייצור הבשר המתורבת; (ו) הוזלת התהליכים.

ייצור תעשייתי של בשר מתורבת מתחיל במערכת של צלחות שעל שטחן מתרבים התאים. לאחר מכן יש צורך בגידול התאים בנפחים גדולים יותר ובסוף **בביוריאקטורים** גדולים. יש חשיבות רבה בשימור תאי הלווין כתאי גזע שאינם מתמיינים בשלבים הראשונים של ריבוי התאים שכן מיובלסטים שנמצאים כבר בתהליך התמיינות מוגבלים במספר ההכפלות שלהם ומאבדים בהדרגה את יכולת ההתמיינות. בחצי גרם של רקמה מביופסיה יש כ-10,000 תאים ונדרשות 30-40 הכפלות שלהם בכדי לעבור לגידול ברמה מסחרית.

בבקר הגדל באופן רגיל, ישנם כמה גורמים המשפיעים על איכות הבשר וביניהם נמצאים האקלים, התזונה ואף לחץ (סטרוס). בבשר מתורבת הרכב מצע הגידול אחראי לתכונות הסופיות של הבשר המתורבת. מצע הגידול לשגשוג והתרבות התאים שונה בהרכבו מזה שמשמשים בו להתמיינות. הראשון מספק חומרים



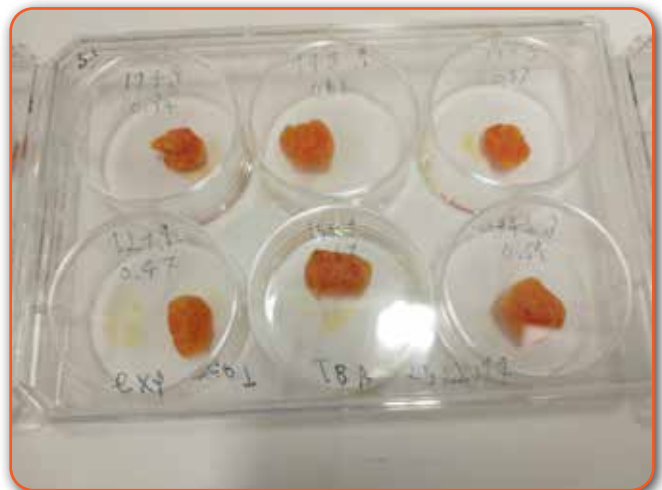
איור 1: פיגום עשוי חלבון סויה לזריעת התאים.

איור 4: צילומים במיקרוסקופ קונפוקלי באימונופלוואורסצניה של תאי לוויין של בקר שגדלו והתמיינו לסיבי שריר על פיגום העשוי מחלבון סויה (הגדלה פי 5, פי 10). **א.** סיב השריר נצבע בירוק המעיד על נוכחות מיוגנין (myogenin), פקטור שעתוק המעורב בביטוי גנים של התבגרות תאי הלוויין לסיבי שריר. גרעיני התאים נראים כעיגולים כחולים על ידי צביעה ב-Dapi - (חומר צבע פלואורסצנטי הנקשר לאזורים עשירים באדין ותימין ב-DNA). **ב.** גבולות סיבי השריר נראים ע"י הצביעה של דֶקְמִין, חלבון יחודי לסיבי שריר (באדום). גרעיני התאים נראים כעיגולים כחולים על ידי צביעה ב-Dapi. העיגולים הירוקים מראים נוכחות של מיוגנין. (באדיבות הדבורות, ד"ר תום בן-אריה והמעבדה להנדסת רקמות ותאי גזע, הטכניון, מכון טכנולוגי לישראל).



איור 2: פיגום עשוי חלבון סויה בצלחות גידול רקמת השריר.

כמו חלבון סויה או שילוב של אלגינט המופק מאצות ומועשר בחלבון מאפונה או מסויה (איורים 1-3) (Ben-Arye et al., 2020); (Freiman et al., 2015; lanovici et al, 2022).



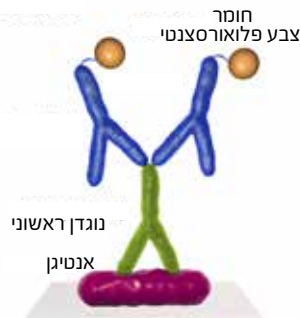
איור 3: רקמת שריר שצמחה על ובתוך הפיגום העשוי חלבון סויה.

בתנאים מתאימים נוצרת רשת כלי דם העשויים מתאי אנדותל. בניסוי *in vitro* נמצא כי הוספה של תאי רקמת חיבור עובריים משפיעה על ביטוי הורמון גדילה של האנדותרל ומובילה להיווצרות והתייצבות של כלי דם אנדותליים (Levenberg et al., 2005). המעקב אחר גידול תאי השריר (המיובלסטים) וההתמיינות שלהם בתוך התבנית התלת-ממדית של הפולימרים נעשתה על ידי זיהוי של חלבונים ספציפיים שנוצרים בכל שלב של התרבות או התמיינות התאים. הזיהוי נעשה באמצעות "צביעה אימונולוגית" (תרשים 4) של חתכים דקים במבנה המורכב ובדיקתם במיקרוסקופ קונפוקלי. בשיטה זו נחשפים החתכים לנוגדנים ספציפיים לחלבונים שאת נוכחותם מחפשים. במקום שבו החלבונים נמצאים מתבצעת קשירה של הנוגדנים לחלבונים והחלבון מזוהה על ידי שימוש בצבע פלואורסצנטי (Ben-Arye et al., 2020).

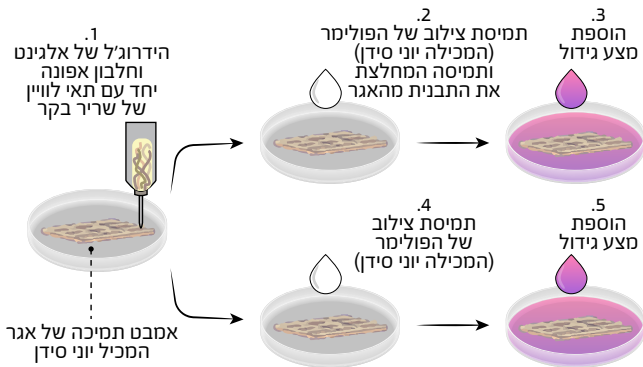
שיטה ישירה



שיטה בלתי ישירה



תרשים 4: צביעה אימונופלואורסצנטית: לנוגדן כנגד האנטיגן (חלבון של השריר) או כנגד הנוגדן שהתפתח נגד האנטיגן קשורה מולקולה של חומר פלואורסצנטי. קשירה של הנוגדן לאנטיגן או לנוגדן הראשוני גורמת לצבע לבלוט במקום הקישור.



תרשים 5: ייצוג סכמטי של תהליך הדפסה תלת-ממד של בשר מתורבת, תוך שימוש באמבט תמיכה באגר.

(1) שימוש בדיו ביולוגי מתאי לווין בתוך תמיסת של הידרוג'ל (אלגינט וחלבון אפונה) שמוזרק באמצעות המדפסת התלת ממדית לתוך אמבט התמיכה מאגר המכיל יוני סידן, וכך התאים נעטפים בג'ל הפיגום במהלך ההדפסה.

בהמשך הוכנו שתי תצורות לגידול התאים: (2,3) גידול של מבנים מודפסים של אלגינט וחלבון אפונה שעליהם תאים שכלל הצלבה כימית סופית של הפולימר של הפיגום עם התאים והסרת אמבט האגר (על ידי טפטוף עדין של תמיסה עם ריכוז סידן גבוה יותר). לאחר מכן, למבנים הוסף מדיום גידול לתאים¹.

(4,5) הדפסה של פיגום משולב תאים וצילוב הפולימר בדומה למתואר קודם אך ללא חילוץ אמבט התמיכה. מצע הגידול של התאים הוסף על גבי אמבט האגר.

1 [הסבר ואימפליה על צילוב האלגינט באמצעות יוני סידן](#) תוכלו למצוא בפעילות המוצעת על ידי מכון דוידסון.

נראה שכבר לאחר שלושה ימים של גידול, תאי השריר הראשוניים (מיובלסטים) נקשרו וגדלו בתוך תבנית הפולימר (איור 4). אחרי 14 ימים המיובלסטים התמיינו ויצרו צינוריות מוארכות, רב-גרעיניות, מסודרות חלקית במקביל (Myotubes). חלקן התמיינו יותר והראו יצירה של חלבון מווסת (Myogenin), המתבטא בשלבים מוקדמים של התמיינות תאי שריר. כאשר הדגירו במצע גידול תאי שריר ותאי אנדותל בתבנית הפולימר התלת-ממדית, תאי האנדותל התארגנו למבנים צינוריים, ככלי דם, בין תאי השריר שהשתרגו כרשת בכל המבנה המורכב.

בהמשך המחקר עלה שהוספת תאי רקמת חיבור עוברית (פיברובלסטים) ועוד יותר מכך הוספת תאי תמיכה משריר חלק של בקר לתערובת של תאי שריר ותאי אנדותל הגבירה מאוד את יצירת צינוריות השריר שנבנו בפיגום. הדבר התבטא בגידול בשטח הכיסוי התאי ובמידת ההתמיינות לצינוריות שריר בהשוואה למבנים שבהם נזרעו רק תאי שריר או צרוף של תאי שריר ותאי אנדותל בלבד (Ben-Arye et al., 2020; Levenberg et al., 2005).

על פי ינוביץ' ועמיתים (lanovici et al., 2022), נחקרת ומפותחת כיום שיטה מבטיחה נוספת לתרבות הבשר ברמה מסחרית, והיא שימוש בהדפסה תלת-ממדית תוך שימוש בדיו ביולוגי (bio-ink). הדיו הביולוגי מורכב מתאים שעטופים בחומרים הבונים את הפיגום התומך. הדיו הביולוגי מוזרק (בשיחול; אקסטרוזיה) **במדפסת תלת מימד** מותאמת, מה שמאפשר פיזור אחיד של תאים ב"פיגומים". ההדפסה היא על פי תוכנית מובנית היוצרת את המבנה הנקבובי שיאפשר הידבקות תאים, בניית רקמה, פעפוע חומרים וכן תנועת תאים וצמיחתם. בשיטה זו נזרעים התאים ונוצר הפיגום בה בעת, בניגוד לשיטה שתוארה קודם, שבה התאים נזרעים בתבנית פיגום מוכנה (תרשים 5). האתגר בין היתר הוא למצוא חומרים מתאימים לפיגום שמקורם אינו בבעלי חיים, שהם אכילים ואפשר להדפיס בעזרתם. בין היתר נבדק אלגינט (שמקורו באצות) מועשר בחלבוני אפונה או סויה. התברר כי אלגינט המועשר בחלבון מהצומח יוצר מרקם בעל קשיחות וגמישות המתאימים לרקמת שריר טבעית. הוא גם הראה ספיחת נוזלים שתאפשר מידה מספקת של אספקת חומרי הזנה וחמצן, סילוק פסולת ואף שחרור איטי של גורמי גדילה לתאים הגדלים בתבנית. המבנים מועשרי החלבון תמכו בהתרבות תאי לווין והתמיינותם לתאי שריר.

רשימת מקורות

Baltic, M., Z. & Boskovic, M. (2015). When Man Met Meat: Meat in Human Nutrition from Ancient Times till Today. *Procedia Food Science*, 5, 6-9.

Ben-Arye, T., Shandalov, Y., Ben-Shaul, S., Landau, S., Zagury, Y., Ianovici, I., Lavon, N. & Levenberg, S. (2020). Textured soy protein scaffolds enable the generation of three-dimensional bovine skeletal muscle tissue for cell-based meat. *Nature Food*. 1, 210–220. doi: 10.1038/s43016-020-0046-5.

Ben-Arye, T. & Levenberg, S. (2019) Tissue Engineering for Clean Meat Production. *Frontiers in Sustainable Food Systems*. 3, 46.

Benjaminson, M. A., Gilchrist, J. A., & Lorenz, M. (2002). In vitro edible muscle protein production system (MPPS): Stage 1, fish. *Acta Astronautica*, 51(12), 879–889.

Bryant, C. & Barnett, J. (2018). Consumer acceptance of cultured meat: A systematic review. *Meat Science*, 143, 8–17.

FAO (2009). [State of food and agriculture](#) (SOFA). Livestock in the balance. Rome, Italy: *FAO publications*, Accessed 12 June 2022.

Freiman, A., Shandalov, Y., Rosenfeld, D., Ben Arye, T., Shor, E., Egozi, D., & Levenberg, S. (2015, September). Adipose-derived Endothelial and Mesenchymal Stem Cells Enhance Vascular Network Formation In Vitro and in Reconstruction Techniques In Vivo. *Tissue Engineering Part A*, 21, S231-S231.

הטמעה נרחבת של צריכת בשר מתורבת חייבת להתגבר על מחסום פסיכולוגי במוכנות הציבור לשנות את הרגליו ולאמץ מקור מזון חדש וחלופי. מחקר של סלייד מ-2018 בדק את העדפותיהם של צרכנים ביחס להמבורגרים העשויים מבשר בקר רגיל; מתחליף צמחי; ומבשר מתורבת - הדומים כולם בטעמים ובמחירים - וגילה ש-65% העדיפו המבורגר ממקור בשר רגיל, 21% ממקור צמחי ורק 11% העדיפו את המבורגר העשוי מבשר מתורבת. יש צורך בהסברה מושכלת של מהות המוצר והיתרונות הטמונים בצריכתו, כדי להרחיב את הקהל שיהיה מוכן לצרוך אותו. החששות העיקריים שהציגו אנשים מאכילת בשר מתורבת התייחסו לבטיחות, טעם ומחיר. (Bryant & Barnett, 2018) ישראל היא אחת מחלוצות המחקר והפיתוח של בשר מתורבת, ונכון ל-2021 ההשקעה במחקר ופיתוח של בשר מתורבת בישראל עומדת על 507 מיליון דולר, שהם 36.1% מן ההשקעות בנושא בעולם (GFI, March 2022).

בינתיים, המרכז הנורבגי לחקר תאי גזע באוסלו מתכנן "חווה קפואה" שבה ייבנה מאגר של שורות תאי גזע מרקמות שונות של בעלי חיים נאכלים לשימור וכמקור לתאים להנדסת רקמות חקלאית וייצור בשר מתורבת בעתיד (Dolgin, 2019).

נכון להיום, תשומות האנרגיה בייצור בשר מתורבת עדיין גבוהות ודומות לאלה של גידול וייצור בשר שמקורו מגידול חקלאי. לכן יש לפתח תהליכים המצמצמים את תשומות האנרגיה ואף כאלה שיובילו להוזלת הפקת המוצר, כך שיהיה נגיש לכול.

ארוחת הערב הרומנטית של דרור ושל רינה טרם התקיימה, אך תתקיים בקרוב... חיים מאושרים ובתיאבון!

תודות

לפרופסור לבנברג, לאיריס יאנוביץ', ד"ר יוליה שנדלוב-לוי וד"ר תום בן-אריה מהמעבדה להנדסת רקמות ותאי גזע בטכניון ולחברת אלף פארמס על סיוע בהשלמת המאמר והשגת התמונות.

Poore, J. & Nemecek, T. (2018). Reducing food's environmental impacts through producers and consumers. *Science*, 360, 987-992.

Post, M., Levenberg, S., Kaplan, D., Genovese, N., Fu, J., Bryant, C., Negowetti, N., Verzijden, K., & Moutsatsou, P. (2020). Scientific, sustainability and regulatory challenges of cultured meat. *Nature Food*, 1(7), 403-415.

Post, M. J. (2014). Cultured beef: medical technology to produce food. *J. Sci Food Agric*. 94, 1039-1041.

Recht, L. & Didier, T. (2021). *An Inclusive Transition to a Sustainable and Resilient Meat Sector*. Aleph Farms-white paper.

Slade, P. (2018). If you build it, will they eat it? Consumer preferences for plant-based and cultured meat burgers. *Appetite*, 125, 428-437.

Seale, P., Asakura, A., Rudnicki, M. (2001). The potential of muscle stem cells. *Developmental Cell*. 1, 3, 333-342

Statista (2020). *Market revenue of plant-based meat worldwide from 2016 to 2026*.

Tuomisto, H., & de Mattos, M. (2011). Environmental impacts of cultured meat production. *Environmental Science and Technology*, 45, 6117-6123.

וולף, בת חן, (2017). לאכול בשר בלי בשר. מכון דוידסון לחינוך מדעי.

לויתן, נ. (2016). לאכול בשר בלי להרוג חיות. מכון דוידסון לחינוך מדעי.

[GFI](#) (March 2022). *Israel State of Alternative Protein Innovation Report*.

Gildor B, Massarwa R, Shilo BZ, Schejter ED. (2010). Making muscles: Arp, two, three. *Fly* 4,2, 145- 148.

Hobert, R. & Toth, E. (2021). *Climate change and food: Three key takeaways from the IPCC's climate science report*. United Nation Foundation.

Ianovici, I., Zagury, Y., Redenski, I., Lavon, N. & Levenberg, S. (2022). 3D-printable plant protein-enriched scaffolds for cultivated meat development. *Biomaterials*. 284, 121487

Jairath, G., Mal, G., Gopinath, D. & Singh, B. (2021). A holistic approach to assess the viability of cultured meat: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 110, 700-710.

Kim, M. J., Choi, Y. S., Yang, S. H., Hong, H. N., Cho, S. W., & Cha, S. M. (2006). Muscle regeneration by adipose tissue- derived adult stem cells attached to injectable PLGA spheres. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 348, 386-392.

Levenberg, S., Rouwkema, J., Macdonald, M., Gerfein, E., Kohane, D., Darland D., Marini, R., van Blitterswijk, C.A., Mulligan, R., D'Amore, P. & Langer, R. (2005). Engineering Vascularized Skeletal Muscle Tissue. *Nature Biotechnology*. 23, 879-884

OECD (2022), *Meat consumption* (indicator). doi: 10.1787/fa290fd0-en

[Our world in data](#), (2020).

מן המאמר אל שדה ההוראה

למידת הנושא של "בשר מתורבת" בלימודי מדע וטכנולוגיה בחט"ב יכולה להתרחש בשני הקשרים. הראשון הוא ההתמודדות עם שינויי האקלים והשני הוא בהקשר לתאים ורקמות של אורגניזמים ויישומים טכנולוגיים של הידע אודות התרבותם והתמיינותם כדי לפתור בעיות.

1. בנושא "התמודדות עם שינויי האקלים" חשוב להביא את התלמידים למודעות והבנה של ההשפעה של גידול בעלי חיים לצרכי האדם על הסביבה בכל שכבת גיל בה עוסקים בנושא. במאמרו של ד"ר חיים חביבי בגליון זה תוכלו למצוא הפניות לגרפים רבים שמלמדים על השפעת הגידול על פליטת גזי חממה, על ניצול קרקע, ניצול משאבי מים וזיהום מקוי מים בחומרי הזנה.

חשוב לתת לתלמידים לנתח נתונים מן הגרפים ולהסיק מסקנות אודות הבעיה הסביבתית שנגרמת מצריכת בשר שמקורו בגידול בעלי חיים.

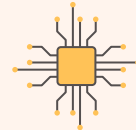
להיבט זה עשוי להתווסף ההיבט האתי שבוודאי יעלו חלק מן התלמידים והוא זכותם של יצורים אחרים לחיים ברוחה ולא להיות מנוצלים בידי האדם. עלינו להזהר מהטפה והעיקרון המנחה אותו מובילים ארגונים סביבתיים הוא פתרון של צמצום צריכת בשר ולא דווקא להימנעות מצריכתו.

הבנה מעמיקה של היקף הבעיה היא הזדמנות לפיתוח חשיבה מערכתית. ניתן להשתמש במפת השלכות כדי לאפשר לתלמידים לזהות כמה שיותר מעגלי השפעה של גידול בעלי החיים על היבטים סביבתיים ואף חברתיים ואת המגמות של כל השפעה ולקבל על פיהן החלטה אם כדי לאמץ החלטה מסויימת ולהצדיקה.

- למצגת "מפות השלכות ודוגמא" (הורידו עותק משלכם), לקובץ [PDF](#)
- לקובץ "המלצות למורה, הנחיות לתלמיד וקבצי מפות לשכפול" (הורידו עותק משלכם), קובץ [PDF](#)

2. בנושא "תאים ורקמות של אורגניזמים ויישומים טכנולוגיים של הידע אודות התרבותם והתמיינותם כדי לפתור בעיות" כדאי להתייחס לתרבויות רקמה בכלל וייצור בשר מתורבת בפרט כאשר עוסקים בהתרבות תאים והתמיינותם לרקמות כשימוש טכנולוגי ברבייה אל זוויגית בהקשר ליצירת צמחונים לשיתלה בתנאים נטולי פתוגנים בחקלאות, לגידול רקמות לשימוש רפואי והשתלה ולייצור בשר מתורבת.

- חשוב להביא את הלומדים להבנה של עקרונות התרבות התאים במיטוזה, להבנה של תהליכים שקורים במהלך ההתמיינות שמביאה לשינוי במבנה וצורת התאים, הרכב חומרים ואופן התארגנות התאים לרקמה בעלת תכונות כמו גמישות, חוזק, יכולת התכווצות, תקשורתיות וכדומה.
- חשוב להשתמש במקרה של תרבויות רקמה כדי לבסס ולהעמיק את הידע של הלומדים בתהליכי פתרון בעיות



ותיכון בטכנולוגיה. ניתן לבחון את הפתרון של תרבית רקמה ובשר מתורבת בגישה של "הנדסה הפוכה" ולשאל שאלות הדורשות שימוש במושגים בטכנולוגיה כמו בשאלון ([לקובץ השאלות](#), לקובץ PDF).

3. [הקשר נוסף](#) בו ניתן לעסוק בנושא הוא בתהליכי פתרון בעיות בתחום הפודטק. דוגמא של פעילות תלמידים מישיבת המתמיד בקריית שמונה בהנחיית המורה דנה נבון. בתהליך למדו התלמידים לעומק את נושא הבשר המתורבת, בקרו בחברת אלף פארמס והציעו שיפור לתהליך כדי להגביר את הדמיון בטעם בין הבשר המתורבת לבשר מבע"ח. את תמצית התהליך הציגו התלמידים [בסרטון](#).

מקורות מידע נוספים בהקשר לייצור בשר מתורבת:

1. [ראיון](#) והצגת ההמבורגר הראשון באוגוסט 2013 על ידי ד"ר מארק פוסט (באנגלית).
2. [הרצאה](#) של ד"ר מארק פוסט בכנס 2019 (באנגלית).
3. [הרצאה](#) של ד"ר תום בן אריה על בשר מתורבת ושימוש בפיגום מחלבון סויה לייצור בשר מתורבת.
4. אתר חברה ישראלית נוספת שמפתחת בשר מתורבת - Future Meat Technologies אתר שיווקי של חברת אלף פארמס ובו אף התייחסות לניסוי שערכה החברה בחלל במסגרת תוכנית בראשית.
5. עושים שרירי: אבן דרך נוספת בפיתוח בשר מתורבת, [הסבר](#) מאת איריס יאנוביץ בפודקאסט "שלושה שיודעים" בהנחיית נתיב רובינזון, דקות 02:00-10:03.

