



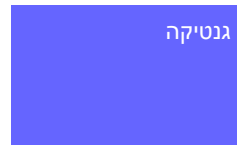
science מדע וטבע



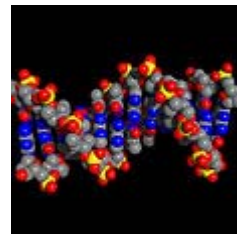
כדור הארץ והחלל • מדעי החיים וגנטיקה • מדעי האדם: חברה ורוח • מדעים מדויקים • אקולוגיה ואיכות הסביבה • סיינטיפיק אמריקן • מדעין גלילאו • גלילאו צעיר • מיוחדים במדע • צבי ינאי • בעלי-חיים

הגנום החלופי

הסברה המקובלת של "גן אחד, חלבון אחד" כבר אינה נכונה. ככול שבעל החיים מורכב יותר כך סביר יותר להניח שהוא הגיע לרמת התפתחותו הגבוהה באמצעות חילוף משמעותי חלבוניות רבות ושונות מגנים יחידים. כתבה ראשונה בסדרה גיל אסט, סיינטיפיק אמריקן



באביב 2000 עסקו ביולוגים מולקולריים בהימורים על מספר הגנים שייצאו בגנום האנושי כשייקבע רצף הנוקליאוטידים שלו. ההערכות הגיעו אף ל-153,000 גנים. בסופו של דבר, אמרו רבים, בני אדם מייצרים כ-90,000 חלבונים שונים, ולכן צריך להיות לנו לפחות אותו מספר גנים כדי לקודד אותם. ובהתחשב במורכבות שלנו, צריך להיות לנו מגוון גנטי גדול יותר מאשר לתולעת העגולה *Caenorhabditis elegans*, שיש לה 1,000 תאים ומאגר של 19,500 גנים, או מצמח התירס שיש לו כ-40,000 גנים.



תעתיקים חלופיים בחומר התורשתי

לכן, בקיץ 2000, כשפרסם צוות המחקר את הטיטה הראשונה של רצף הגנום האנושי, נדהמו מקצת הקוראים מהערכתם שיש בו רק 30,000 עד 35,000 גנים מקודדי חלבונים. המספר הנמוך היה כמעט מביך. בשנים שעברו מאז הושלמה מפת הגנום האנושי וההערכה המעודכנת של מספר הגנים אף הורידה את מספרם לפחות מ-25,000. אבל בינתיים, החלו גנטיקאים להבין שמספרם של הגנים בגנום האנושי יכול להעיד דווקא על רמת התחכום שלנו משום שבני אדם עושים שימוש מגוון והפליא במספר כה מועט של גנים.

עוד בנושא

כיצד גנים "מחפים" על גנים ששכשלו? / טל איתן

חלק ניכר מהגנים ניתנים להחלפה על ידי "שחקני ספסל" במקרה של פגיעה, כך שבעלי החיים מסוגלים להתקיים גם בלעדיהם • חוקרי מכון ויצמן פיתחו מודל המסביר תופעה זו, באמצעות כלים מתחום הביואינפורמטיקה • ממש כמו בכדורגל

[לכתבה המלאה](#)

בזכות השחבור החלופי

בעזרת מנגנון המכונה שחבור חלופי (alternative splicing), אפשר לערוך במגוון דרכים את המידע האצור בגנים של יצורים מורכבים, כך שגן אחד יכול לקודד מידע ליצירת שני חלבונים שונים ואף יותר. באמצעות השוואת הגנום האנושי לגנומים של יצורים אחרים, מדענים מתחילים להבין ששחבור חלופי אחראי לחלק גדול מהשונות בין יצורים שמאגרי הגנים שלהם דומים יחסית. מלבד זאת, שחבור חלופי מאפשר לרקמות שונות באותו אורגניזם לבצע תפקידים שונים בעזרת אותו מאגר גנים קטן.

אכן, נראה ששכיחות השחבור החלופי עולה ככל שעולה מורכבות היצור, ולפיכך כשלושה רבעים מסך הגנים האנושיים נתונים לשחבור חלופי. מנגנון השחבור החלופי עצמו תרם ככל הנראה לאבולוציה של כל בעלי החיים, והוא זה שיכול לתרום להמשך האבולוציה שלנו. בטווח הקרוב יותר, מדענים אף מתחילים להבין איך שחבור פגום של גנים גורם לסוגי סרטן מסוימים ולמחלות מולדות, וכן איך אפשר להשתמש במנגנון השחבור לרפוי רפואי.

החלטות מכריעות

אי אפשר להפריז בחשיבות העריכה החלופית בתפקודם של יצורים רבים. לדוגמה, החיים והמוות תלויים בה, לפחות כאשר מדובר בתא פגום שצריך להחליט אם להמשיך לחיות. כל תא חש באופן קבוע את התנאים בחוץ ובפנים, כך שהוא יכול להחליט אם להמשיך לחיות או להשמיד את עצמו בתהליך מבוקר הנקרא אפופטוזיס. תאים שאינם יכולים לתקן דנ"א יפעילו את תהליך האפופטוזיס.

קרייג ב' תומפסון מאוניברסיטת פנסילבניה ושותפיו למחקר הראו לא מכבר שגן המכונה Bcl-x, האחראי לבקרת האפופטוזיס, עובר שחבור חלופי ליצירת אחד משני חלבונים נפרדים, Bcl-x(L) או Bcl-x(S). החלבון הראשון מדכא אפופטוזיס ואילו השני מעודד אותו. כך שהחלטה אם לחיות או למות תלויה בשאלה מי מבין שני החלבונים ייווצר מהגן בתהליך השחבור החלופי.

העובדה שתא יכול לייצר חלבונים שונים מגן יחיד התגלתה כבר לפני כ-25 שנים, אך התופעה נחשבה למדירה. השוואות עדכניות בין גנומים שונים גילו שתופעה זו נפוצה ביותר ובעלת חשיבות מכרעת. הדבר שינה שינוי דרמטי את נקודת המבט הקלאסית לגבי הדרך שבה מידע האצור בגנים מתורגם לחלבונים. רוב העובדות המוכרות עדיין נכונות: גנום שלם מכיל את כל ההוראות הנחוצות לייצור ולתחזוק אורגניזם, והוראות אלו מקודדות בשפת ארבע האותיות של הנוקליאוטידים הבונים את הדנ"א (הומיציגים באותיות A, G, C, T).

בכרומוזומים של אדם, כשלושה מיליארד נוקליאוטידים שזורים יחד על שני גדילים משלימים היוצרים את הסליל הכפול של הדנ"א (הדנ"א הגנומי). כאשר מגיע הזמן שבו הוראות הגנים צריכות לבוא לידי "ביטוי" נפתח רוכסן הסליל הכפול של הדנ"א לאורך מקטע המאפשר יצירת עותק חד-גדילי של רצף הגן מנוקליאוטידים של רנ"א ("הא"ח" של הדנ"א). כל רצף נוקליאוטידים של דנ"א המשועתק לרנ"א בצורה כזו נקרא גן.

מקצת מולקולות הרנ"א שנוצרות אינן מתורגמות לעולם לחלבונים אלא משמשות לפעולות תחזוקה ובקרה בתוך התא. בסופו של דבר, מנגנון תאי קורא את תעתיקי הרנ"א שאכן מקודדים חלבונים ומתרגמם לרצף מתאים של חומצות אמינו, שהן אבני הבניין של החלבונים. אך ראשית על תעתיקי הרנ"א הראשוני לעבור תהליך עריכה.

פרקים רבים וחסרי משמעות

בשנת 1977 גילו פיליפ א' שארפ מהמכון הטכנולוגי של מסצ'וסטס (MIT) וריצ'רד ג' רוברטס מחברת "ניו אינגלנד ביו-לאבס", שתעתיקי רנ"א ראשוניים אלו הם כמו ספרים המכילים פרקים רבים חסרי משמעות הפוזרים לאורך הטקסט. יש להוציא את הפרקים חסרי המשמעות האלו, המכונים אינטרונים, ולחבר יחדיו את הפרקים בעלי

- דשות
- לכלה
- דכנות
- פורט
- דבות
- דיאות+
- חשבים
- ב
- דירות
- דכל
- עות
- יקלופדיה
- הילות
- ינדקס
- ח
- גיות

המשמעות כדי שהרנ"א יוכל לספר סיפור בעל משמעות.

בתהליך החיתוך וההדבקה, המכונה שחבור, האינטרונים נחתכים, מוצאים החוצה מהתעתיק הראשוני ומושלכים היצירה. מקטעים של התעתיק המכילים רצף בעל משמעות המקודד חלבון, המכונים אקסונים, מחוברים יחדיו כדי ליצור גרסה סופית של התעתיק המכונה עתה רנ"א-שליח (mRNA).

אבל בשנת 1980 הראה רנדולף וול מאוניברסיטת קליפורניה בלוס אנג'לס, שהשקפה בסיסית זו של שחבור רנ"א-שליח, שעל פיה כל האינטרונים תמיד מושלכים וכל האקסונים תמיד מצורפים לרנ"א השליח, אינה נכונה תמיד. למעשה, המנגנון התאי יכול "להחליט" לחתוך החוצה אקסון, או להשאיר אינטרון או חלק מאינטרון, בתעתיק הסופי של הרנ"א השליח. יכולת זו לערוך עריכה חלופית תעתיקי רנ"א ראשוניים יכולה להגדיל במידה ניכרת את יכולת הקידוד של כל גן ומעניקה למנגנון השחבור כוח עצום להחליט אם סוג אחד של חלבון ייווצר בעודף על פני סוגים אחרים של חלבונים המקודדים על ידי אותו גן.

בשנת 1984 פיתחו טום מניאטיס, מיכאל גרין ושותפיהם באוניברסיטת הרווארד הליך הניתן לביצוע במבחנה כדי לזהות את המנגנון

המולקולרי האחראי לחיתוך האינטרונים ולהדבקות האקסונים. פרטי פעילות המנגנון ואופן הבקרה שלו עדיין נחקרים, אך מחקר זה מגלה מערכת מורכבת ביותר שמוצאה מרתק.

גיל אסט הוא מרצה בכיר בחוג לתורשת האדם ולרפואה מולקולרית בבית הספר לרפואה באוניברסיטת תל אביב. מחקרו מתמקד במנגנון המולקולרי של שחבור רנ"א ראשוני, באבולוציה ובקברה של שחבור חלופי ובפגמים בשחבור הקשורים בסרטן ובמחלות תורשתיות. בזמן האחרון הוא שיתף פעולה עם מדענים בחברת קומפיוג'ן הישראלית כדי לפתח מערכת ביואינפורמטיקה לניבוי אירועי שחבור חלופי כדי לזהות גרסאות חדשות של חלבונים.

(12:06 ,26.10.05)

