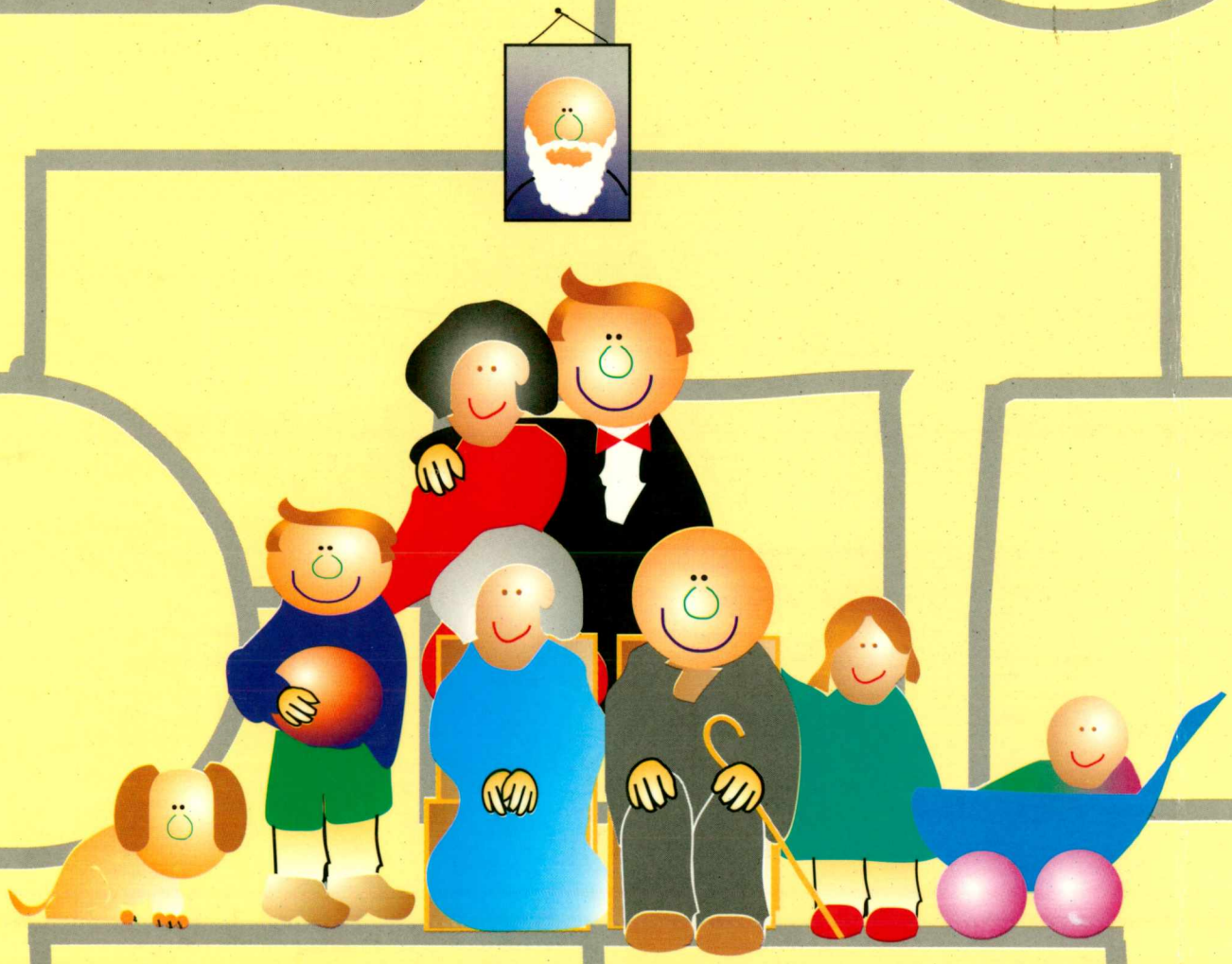
גנטיקה

יהודית עתידיה



האוניברסיטה העברית בירושלים, המרכז להוראת המדעים
משרד החינוך התרבות והספורט, המזכירות הפדגוגית, האגף לתכנון ולפיתוח תכניות לימודים
מטה מל"מ, המרכז הישראלי לחינוך מדעי־טכנולוגי ע"ש עמוס דה־שליט
תשס"ד 2004

גנטיקה

פרקי לימוד
לבית הספר התיכון

ד"ר יהודית עתידיה

האוניברסיטה העברית בירושלים, המרכז להוראת המדעים
משרד החינוך התרבות והספורט, המזכירות הפדגוגית, האגף לתכנון ולפיתוח תכניות לימודים
מטה מל"מ, המרכז הישראלי לחינוך מדעי־טכנולוגי ע"ש עמוס דה־שליט
תשס"ד 2001

ייעוץ מדעי:

פרופ׳ אפרת להד	פרקים ט, י, בפרק ז: ״יצירת נוגדנים; גידולים סרטניים״
פרופ׳ עוזי מוטרו	פרק ח
עמית צור	כל פרקי הספר
פרופ׳ גיורא שימחן	פרקים א–ז
פרופ׳ ידידיה גפני	כתיבת ״הנדסה גנטית בצמחים״ בפרק י
מיכל דגן	בניית השלד של פרקים ט, י

ייעוץ דידקטי ועזרה בכתיבה: נורית בשן

קראו והעירו:

ד״ר רות אמיר	כל פרקי הספר
חיה גרוס	פרקים א–ה
ד״ר אביבה הורוביץ	פרק ז: ״גידולים סרטניים״
רות וינקלר	פרק א
צבי עצמון	פרק ט, קטע מתוך ״האדם – גנום המין וגנום הפרט״
ד״ר תמר שחף	פרק י: ״דילמות אתיות; מפנקסו של יועץ גנטי״

סייעו בעצה ובמעש:

ליאת בר	תוכן ״ביואינפורמטיקה״
מיכה דרוקר	שימוש במושג ״אורגניזם מודל״
ד״ר אילנה הופפלד	שילוב המאמר הנספח לפרק י
ד״ר יהודית שילה	גיבוש פרק א
מרים ברויט	צילום תמונות במעבדה
ז׳אנה גורליק	עזרה באיתור תמונות ובטיפול בזכויות יוצרים

עריכת לשון: דנה רייך

איורים, עיצוב והפקה: סטודיו דן – יוליה אגרנוביץ׳, נאוה מוסקו, גדעון דן

יצא לאור במימון האגף לתכנון ולפיתוח תכניות לימודים במשרד החינוך התרבות והספורט
ומטה מל״מ, המרכז הישראלי לחינוך מדעי־טכנולוגי ע״ש עמוס דה־שליט

משרד החינוך התרבות והספורט
עיבוד מס 4083/1

© כל הזכויות שמורות למשרד החינוך התרבות והספורט, תשס״ד, 2004

אין לשכפל, להעתיק, לצלם, לתרגם או לאחסן במאגרי מידע, בכל דרך ובכל אמצעי אחר כל חלק שהוא מהחומר שבספר זה.

אל הקוראים

הספר שלפניכם הוא שכתוב של הספר **גנטיקה, פרקי לימוד לבית הספר התיכון**, שיצא לאור בתש"ן.
הצורך בספר לימוד מעודכן התעורר לאור התפתחות המחקר בגנטיקה, שפע המידע בנושא ומעל הכול – בשל ההשלכות של מידע זה על כל הסובב אותנו.
שני הספרים שונים זה מזה הן בהיקף התכנים שבהם והן ברצף הצגתם: השוני בתכנים הוא בעיקר תוצאה של התקדמות המחקר, ולקביעת רצף ההצגה בספר תרמו שיקולים דידקטיים.

מדע הגנטיקה נפרש בשני אפיקים: האחד אופקי – העברת מידע תורשתי מדור לדור; והשני אנכי – ביטויו של המידע התורשתי בפרט, במשפחה או באוכלוסייה בדור נתון. שני אפיקים אלה כרוכים זה בזה, ולפיכך בפרקים השונים של הספר הדיון בהם נערך במשולב, תוך הדגשת האחד (פרקים א, ב, ה, ו) או האחר (פרקים ג, ד, ז, ח). ריבוי הממצאים הנוגעים לאפיק השני בשנים האחרונות הוא שהביא להרחבת הדיון בנושא הבקרה (פרק ז).
העיון בפרקים ט, י מלמד כי אדם קרוב אצל עצמו, שכן בפרקים אלה נדון גנום האדם ויישום הידע הגנטי לרווחת החברה. היישום כרוך בפיתוח שיטות עבודה מתוחכמות, והבסיס של אחדות מהן מוצג בפרק ט. פרק י מתמקד ביישומים עצמם; עיסוק בנושא זה מוביל לדילמות אתיות רבות הנדונות בקצרה בפרק, ובמאמרו של פרופ' רבל, המצורף לפרק, יוכלו הקוראים למצוא דיון מעמיק יותר.

כל פרק מלווה בסיכום; הלומדים יוכלו להיעזר בסיכום זה ובשאלות החזרה החותמות כל פרק כדי לבדוק אם הנושאים העיקריים שנדונו בפרק נהירים להם. תשובות תמציתיות לחלק משאלות החזרה מובאות בסוף הספר.

בדרך הצגת המידע בספר זה, כמו בקודמו, התכוונתי:

- להבליט עקרונות כלליים ולהימנע מגודש פרטים, וזאת מבלי לחטוא לדיוק המדעי;
- למצוא את האיזון הנאות בין הצגת ממצאים מדעיים לבין מתן פירוש לממצאים אלה, תוך השארת פתח לאפשרות קיומם של פירושים שונים;
- להראות את הדינמיות שבמדע מתפתח;
- להדגיש את הבסיס ההסתברותי לאירועים ביולוגיים;
- להסב תשומת לב להשלכות חברתיות־מוסריות שיש להיבטים שונים של הגנטיקה, תוך הדגשת זכויותיו וחובותיו של הפרט בהחלטות הנוגעות להיבטים אלה.

במהלך עיבוד עשרת פרקי הספר השתדלתי לקשור את הנושאים השונים למסכת אחת. המידע שהצטבר בעשרים השנים האחרונות הקל מאוד על ביצוע משימה זו: ממצאים שבעבר נדמו ייחודיים מצאו את מקומם בתמונה הכללית, ההולכת ומתבהרת – אך עדיין רחוקה משלמות.

בכתיבת הספר נעזרתי בעצות ובהערות של מדענים, מורים וחברים, ששמותיהם מופיעים בעמוד הנגדי. לכולם התודה והברכה, אך האחריות לשגיאות ולשיבושים שהשתרבבו – כולה עלי.

אני מקווה שהספר יהיה לתועלת ואפילו למקור עניין,
והלוואי שיגביר בקוראים את אהבת הגנטיקה, את הסקרנות ואת חדוות הדעת –

יהודית

תוכן העניינים

א

7 דור לדור יביע אומר - DNA

9 מה עובר מדור לדור?
9 החומר התורשתי - DNA
17 חומצות גרעין
20 הדגם של ואטסון וקריק למבנה ה־DNA
24 שכפול ה־DNA
29 סיכום הפרק
31 שאלות חזרה

ב

35 כרומוזומים, קריוטיפ האדם ומיוזה

36 DNA בכרומוזום האיקריוטי
37 איך נשמר בגוף מספר כרומוזומים קבוע?
38 צורת הכרומוזומים
40 מספר הכרומוזומים
41 עקרונות המיוזה
45 מגוון אפשרויות לצירופי כרומוזומים
48 קריוטיפ האדם
50 הכרומוזומים הקשורים בקביעת הזוויג
52 יצירת גמטות
52 שגיאות בהפרדת כרומוזומים: אי־הפרדה
54 שינויים במספר הכרומוזומים
56 סיכום הפרק
57 שאלות חזרה

ג

61 מ־DNA לחלבון

62 השוני ב־DNA מתבטא בשוני בחלבונים
64 חומצה ריבו־נוקלאית: RNA
65 בניית RNA על פי דגם של DNA: תעתוק
68 טיפוסי ה־RNA
70 בניית שרשרת חומצות אמיניות על פי RNA: תרגום
74 הקוד הגנטי
76 תעתוק־הפוך

77 פְּרִיוֹנִים
79 סיכום הפרק
80 שאלות חזרה

ד

83 מוטציות: הטוב, הרע והמחקר
83 מניעת שיבושים ב־DNA
85 מוטציות
86 מוטציות נקודתיות
91 מוטציות כרומוזומיות
92 מוטגנים
93 מוטציות ככלי מחקר
97 גנים ואנזימים
99 מוטציות מכוונות
100 סיכום הפרק
101 שאלות חזרה

ה

105 "גנטיקה מנדלית": מונחי יסוד
105 גן ואלל; הומוזיגוט והטרוזיגוט
107 גנוטיפ ופנוטיפ: עוד על הקשר בין תורשה וסביבה
110 מנדל ועבודתו
110 הכלאות באפונה
112 בדיקת F_2
116 מה קורה במעבר מדור לדור?
118 היחסים המספריים בין הפנוטיפים
118 מדוע 3 : 1 ?
119 קצת הסתברות
120 צורת הצגה נוספת : טבלה
121 מדוע "בקירוב"?
124 גישתו של מנדל למחקר
125 בהיעדר יחסי דומיננטיות - רצסיביות מלאים
126 רצסיביות, דומיננטיות ומה שביניהם
128 הכלאת מבחן
130 ויש גנים מרובי אללים...
130 סוגי הדם במערכת ABO
132 סיכום הפרק
134 שאלות חזרה

139 הורשה של שתי תכונות; תכונות כמותיות; תאחיזה

139 הורשה של שתי תכונות
146 תכונות כמותיות
150 קבוצות תאחיזה
151 תאחיזה ורקומבינציה
152 רקומבינציה ושחלוף
154 במה תלויה שכיחות הרקומבינינטיים?
154 שאלה של הסתברות
155 מיפוי גנים
157 תורשה בתאחיזה לכרומוזום X
160 תאחיזה לכרומוזום X באדם
162 סיכום הפרק
163 שאלות חזרה

167 בקרה על ביטוי גנים

168 האם בתאים שונים שבגוף האורגניזם נמצא מלוא הגנום?
170 בקרה ביצורים פרוקריוטיים: מודל האופרון
171 אופרון הלקטוז - בקרה שלילית
174 אופרון הלקטוז - גם בקרה חיובית
176 בקרה ביצורים איקריוטיים
179 שינויים בארגון רצפים ב־DNA: יצירת נוגדנים
182 שינויים כימיים ב־DNA
186 בקרת תעתוק
191 תהליכי בקרה שלאחר תעתוק
193 גידולים סרטניים - שיבוש הבקרה על גידול תאים
198 סיכום הפרק
199 תשובות לשאלות סיכום במהלך הפרק
200 שאלות חזרה

203 גנים באוכלוסיות

206 מאגר הגנים ושכיחויות אללים
207 קביעת שכיחויות אללים באוכלוסייה נבדקת
209 שכיחויות הגנוטיפים בדור הבא
211 הכלל של הרדי־וינברג
212 אוכלוסייה בשיווי משקל הרדי־וינברג
215 יישום כלל הרדי־וינברג

218 לא מדויק - אבל קרוב
220 למתעניינים: זיווגי קרובים ונישואי בני דודים
224 גורמים המשפיעים על מאגר הגנים של אוכלוסייה
227 בידוד מאגרי גנים - שלב בהיווצרות מינים חדשים
228 זיהוי הגורמים המשפיעים על מאגר הגנים של אוכלוסייה
231 קיבוץ גלויות מהיבט גנטי
233 סיכום הפרק
234 שאלות חזרה

ט

237 גנומיקה וגנום האדם
238 גודל הגנום ביצורים שונים
239 רצף הבסיסים בגנום
242 רצפי בסיסים המקדדים לחלבונים
246 רצפים יחידאיים ורצפים נשנים
247 מי ומי ברצפים הנשנים?
252 גם זה בגנום: גנום המיטוכונדרים
253 גנום האדם - תמונה כללית
254 כמה יודעים? כמה לא יודעים?
254 האדם - גנום המין וגנום הפרט
255 "טביעת האצבעות" של ה־DNA
263 אין להתעלם מהשכיחות באוכלוסייה
264 סיכום הפרק
265 שאלות חזרה

י

267 יישום הידע בגנטיקה
268 תאי גזע
270 חלבון לפי הזמנה
270 בידוד קטע DNA
272 החדרת DNA לתאי חיידקים
272 DNA רקומביננטי
273 סוף הדרך: האם ייווצר חלבון?
275 על שבטים וספריות
275 שיבוט - מחיידק ועד פיל
277 הנדסה גנטית בצמחים
278 פיתוח כלים להנדסה גנטית בצמחים
280 והתוצאות?
280 בעד ונגד

282 לבריאות...
283 "מחלות תורשתיות"
284 אבחון מחלות
286 ייעוץ גנטי
287 בדיקת עוברים
290 בדיקות מוקדמות
291 ריפוי גני- תקוות וחששות
293 יישום ידע גנטי אפילו במחקר היסטורי
294 האמנם הכל טוב? - סיכונים ותהיות
294 הסיכון שבשיטות העבודה
295 דילמות אתיות
302 סיכום הפרק
303 שאלות חזרה
305 נספח 1: השלכות והיבטים אתיים של השכפול הגנטי - פרופ' מ' רבל
316 נספח 2: דף הסבר - אבחון גנטי טרום השרשה למחלת SMA - ד"ר י' ירון

319 תשובות תמציתיות לשאלות נבחרות

327 מילון מונחים

346 מפתח

358 מקורות איורים נוספים

פרק א

דור לדור יביע אומר[1] – DNA

ידוע לכולנו שבין צאצאים להוריהם יש דמיון; אין ספק שקופיף שזה עתה בא לעולם דומה לקוף יותר מאשר לחתול, ושמזרע שנלקח מאבטיח יתפתח צמח אבטיח ולא מלון.
יתר על כן: על־פי רוב, הדמיון בין צאצא להוריו רב יותר מהדמיון שבין אותו צאצא לבין מי שאינו מבני משפחתו.
עם זאת, בין הורים לצאצאים קיים שוני ואפילו הילדה, שהכול יאמרו עליה שהיא "העתק של אִמה", שונה מהאֵם בפרטים רבים.

מהו מקור הדמיון? ואיך ניתן להסביר את השוני?

באורגניזם המתרבה ברבייה זוויגית[2], בין אם הוא בעל חיים ובין אם הוא צמח, יצירת הצאצאים מותנית בהתלכדות שני תאי רבייה, שבדרך כלל האחד – מקורו בהורה נקבי והאחר – מקורו בהורה זכרי. "גשר" זה בין הדורות הינו זעיר ממדים, אך למרות זאת אצורה בו תרומת כל הדורות הקודמים אל הדור החדש.

אם וצאצא

ובכן – תא רבייה זכרי מפרה תא רבייה נקבי. התא המופרה מתפתח על־פי שורת הוראות. כל פרטי ההוראות מצויים אמנם בתא עצמו, אך דרך ביצוע ההוראות מותנית בגורמים רבים שמחוץ לתא ואף מחוץ לאורגניזם.

המידע שהועבר דרך תאי הרבייה הוא **המטען התורשתי** (או: המידע התורשתי, ובקיצור: "התורשה") של הפרט, ומכלול הגורמים החיצוניים מהווים את **הסביבה.**
לפיכך, התפתחותו של אדם, או של כל יצור חי אחר, תלויה הן בתורשה הן בסביבה. שני אלה הם המקור לדמיון שבין צאצאים להוריהם, כמו גם המקור לשוני שביניהם.

1. "יום ליום יביע אומר" – תהילים יט, ג.

2. זוויג (באנגלית sex) הוא מונח שיש המשתמשים בו במקום המונח "מין" המקובל בשפת יום יום, היות שהמונח "מין" בביולוגיה (באנגלית species) משמש גם לציון יחידת מיון. ראו גם עמוד 38.

על בסיס התרומה של התורשה ושל הסביבה ניתן לחלק את תכונות היצורים ל־3 קבוצות:

- הראשונה – תכונות שביטויין בִּפרט תלוי רק בגורמים תורשתיים, כדוגמה: סוג הדם A, B, O או AB. אלה נקראות תכונות העוברות בתורשה, או **נורשות**, אף שנורש הכושר לבטא את התכונה, ולא התכונה עצמה.
- השנייה – תכונות **נרכשות** במהלך חיי הפרט, כדוגמה: חור לעגיל באוזן.
- והשלישית – תכונות המושפעות **מהתורשה ומהסביבה** גם יחד, והן רוב רובן של התכונות המאפיינות פרט מסוים.

צמח טבק

נוכחות כלורופיל בצמחים היא דוגמה לתכונה שביטוייה תלוי ביחסי הגומלין שבין השפעת הסביבה להשפעת התורשה:

לרוב הצמחים יש כושר תורשתי ליצור כלורופיל – הוא החומר המקנה לצמחים את צבעם הירוק. אולם, כושר זה מקבל ביטוי רק באור. אם ננביט זרעי תירס, זרעי שעועית או זרעי טבק בחשכה – יהיו הנבטים חסרי כלורופיל, וצבעם – צהבהב בהיר. אם ייחשפו נבטים אלה לאור – הם יתחילו לייצר כלורופיל ויוריקו, כלומר: **הכושר הקיים מכוח התורשה מתממש רק בתנאי סביבה מתאימים.**

לצד זה, מוכר גם מצב אחר: צמח הכְּשׁוּת, שהנו צמח טפיל הנעדר כושר תורשתי ליצור כלורופיל, לא יוריק בין אם יגדל באור או בחשכה. גם נבטים פגומים של זרעי טבק, החסרים כושר גנטי ליצור כלורופיל, לא יוריקו באור.

דוגמאות אלה מורות על כך שהכושר התורשתי הוא **תנאי הכרחי** לביטוי התכונה, אך אינו **תנאי מספיק. בהעדר תנאי סביבה מתאימים, הכושר התורשתי לא יצא מהכוח אל הפועל.**

צמח הכשות נראה כפקעת חוטים על צמח הפונדקאי

לא תמיד יחסי הגומלין שבין הרכיב התורשתי ובין הרכיב הסביבתי כה ברורים וחדים כמו בדוגמה של יצירת הכלורופיל. לעתים קרובות קשה לקבוע מהי תרומת כל אחד משני הרכיבים האלה לביטוי תכונה כלשהי. קושי זה ניכר בעיקר בתכונות כמו כישרון מוסיקלי, כישרון ללמוד שפות וכדומה.

? ערכו רשימה של עשר תכונות המאפיינות בני אדם, שלדעתכם יש בהן רכיב תורשתי. ציינו לגבי כל אחת מהתכונות הללו האם היא מושפעת מתנאי הסביבה, ואם כן – כיצד?

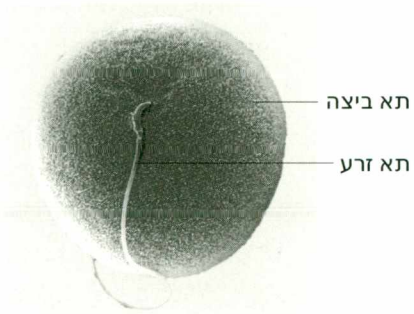
ככל שתעמיקו לחשוב בדבר, תוכלו להוסיף עוד ועוד תכונות לרשימה שערכתם. עד מהרה תיווכחו שכמעט לכל התכונות של היצור החי, החשובות יותר או החיוניות פחות, יש רכיב תורשתי, ורובן מושפעות גם מגורמי סביבה.

שימו לב: לגבי הרוב המכריע של התכונות, התורשה קובעת רק מה יצור עשוי להיות, דהיינו מה הפוטנציאל שלו, אך היא אינה קובעת מה הוא אכן יהיה. הדמות המדויקת שתהיה ליצור תלויה בתורשה שלו ובסביבתו גם יחד.

בספר זה נעסוק בעיקר בחלקה של התורשה בקביעת תכונות.

מה עובר מדור לדור?

כפי שציינו, באורגניזם המתרבה רבייה זוויגית הגשר בין הדורות הוא תא רבייה זכרי ותא רבייה נקבי, או בשמם המשותף: **גָּמֶטוֹת** (וביחיד **גָּמֶטָה**). לפיכך יש לחפש את המידע העובר בתורשה מדור למשנהו בגמטות. שני טיפוסי הגמטות – הזכרי והנקבי – על־פי רוב שונים זה מזה בגודלם. תא הרבייה הזכרי הוא קטן, ורוב רובו הוא הגרעין, ואילו תא הרבייה הנקבי הוא גדול יחסית, כפי שתוכלו לראות באיור א–1, ונוסף לגרעין יש בו ציטופלסמה רבה.



איור א–1: תא זרע ותא ביצה של אוגר זהוב
הגדלה פי 400 בקירוב.

אנו יודעים שגם הזכר וגם הנקבה מעבירים מידע תורשתי לדור הבא, ולכן קרוב לוודאי שמידע זה מצוי ברכיב התאי המשותף לשניהם – כלומר בגרעין.

ואכן, ניסויים[3] שנערכו הובילו למסקנה שהמידע התורשתי של הפרט נמצא בגרעין התא.

מחקרים רבים נוספים איששו מסקנה זו, הרחיבו אותה והכלילו אותה לגבי כל היצורים בעלי גרעין – ה**איקריוטים**[4].

אמנם התברר שקיים מידע תורשתי גם באברונים מסוימים שבציטופלסמה (כדוגמת המיטוכונדריה), אולם רוב רובו של המידע התורשתי מרוכז בגרעין.

החומר התורשתי – DNA

נחזור אל המעקב שערכנו כשניסינו לאתר את מיקומו של המידע התורשתי. התרכזנו בגמטות, המהוות את הגשר שבין דור אחד למשנהו, ובתוכן – התמקדנו בגרעין. עתה נשאלת השאלה: מה בגרעין מהווה מידע תורשתי? כדי לענות על שאלה זו, עלינו לברר מהם הרכיבים של הגרעין.

נושא זה נבדק על־ידי החוקר השוויצרי־גרמני פ' מישר (F. Miescher, 1844–1895) כבר בשנת 1869; הוא בדק את ההרכב הכימי של גרעיני התאים, ומצא שהם מכילים חומר עשיר בזרחן, הקשור לחלבון.

3. על יותר מדרות ניסויים כאלה תוכלו לקרוא בספר **התא - יחידת החיים**, מאת חיה גרוס ויהודית עתידיה, הוצאת המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים, תשס"א.

4. איקריוטים (Eukaryotes) הם יצורים בעלי "גרעין אמיתי" (אי=אמיתי, קריו=אגוז, כאן הכוונה - גרעין). כלומר: בתאיהם יש גרעין [illegible] מיצורים פרוקריוטים (פרו=ראשוני, קודם), כדוגמת החיידקים, שהחומר התורשתי בתאיהם איננו מוקף קרום.
פרק זה דן הן בפרוקריוטים והן באיקריוטים. אם לא מצוין אחרת - המידע תקף לגבי שניהם (לעתים בהבדלים קלים).

מישר היה משוכנע שגילה את החומר התורשתי, ומדענים רבים בתקופתו הסכימו עמו, אולם אף־על־פי כן, ואף־על־פי שנמשכו המחקרים לזיהוי החומר התורשתי, נשכחה עבודתו של מישר – כפי שקרה לעבודות של מדענים רבים לפניו.

מחקר אחר שתרם להבהרת מהות החומר התורשתי, ערך החוקר פ׳ גריפית (F. Griffith) בשנת 1928. מחקר זה התמקד בחיידקים (שהם יצורים פרוקריוטים).
חקר חיידקים עשוי להיות קל יותר, משום שמבחינות רבות הם פשוטים יותר מיצורים איקריוטיים בכלל, וודאי – מאיקריוטיים רב–תאיים.

מילים אחדות על

שוני ואחידות

דיוננו עסק בגמטות של יצורים רב־תאיים. האם על סמך חקר יצורים פשוטים אפשר להסיק לגבי יצורים מורכבים?
האם מערכת שבה נבדקים חיידקים יכולה לשמש דגם שאפשר להקיש ממנו לגבי יונקים, ובכללם לגבי האדם?
כפי שנראה בהמשך, ככל שהדבר נוגע למהות החומר התורשתי, אכן אפשר להסיק מהאחד לגבי האחר: כבר בשלב מוקדם למדי במהלך המחקר התברר שעובדות היסוד הקשורות לדרך אצירת המידע התורשתי, ואפילו לאופן תִפקודו, משותפות לכל היצורים החיים, בין אם הם בעלי גרעין מוקף בקרום – ובין אם אין בתאיהם מבנה כזה, בין אם הם חד־תאיים או רב־תאיים; התברר שבחיידק, בנרקיס ובפיל החומר התורשתי – חד הוא, ובשניהם פועלים מנגנונים דומים להפליא.

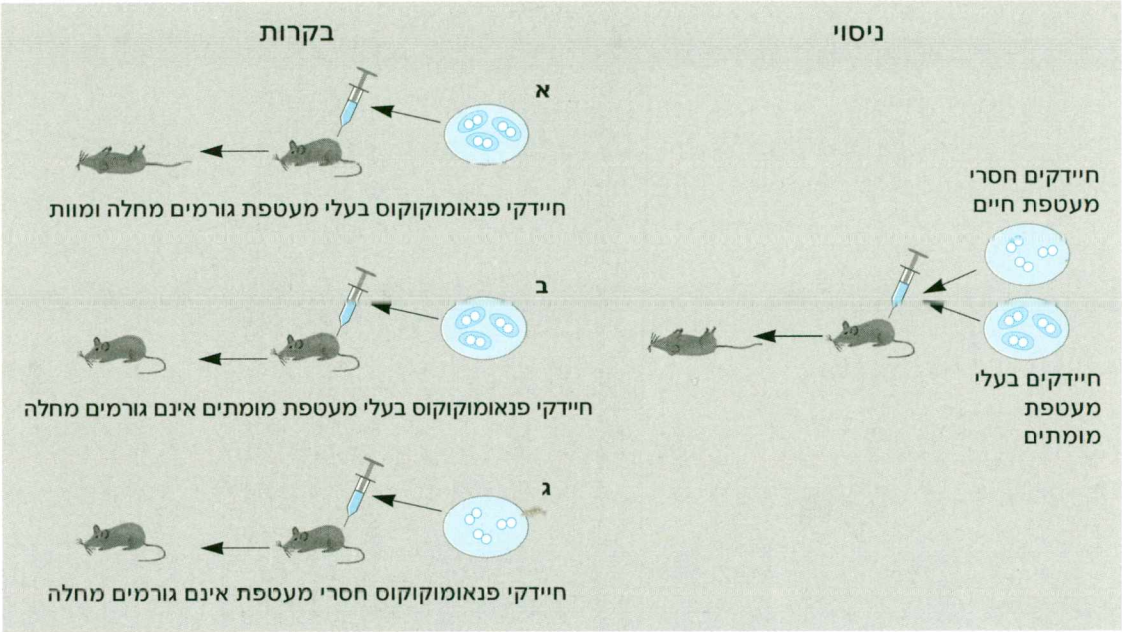
והרי נקודה למחשבה: האם אפשר לראות בעובדה זו רמז אבולוציוני?

גריפית עסק בשני גזעים של החיידק פנאומוקוקוס (Pneumococcus). תאי הגזע הראשון היו בעלי מעטפת, ואילו תאי הגזע השני – חסרי מעטפת.

על מנת להבין את עבודתו של גריפית, עלינו לדעת כי:

- כאשר מתחלקים התאים **בעלי** מעטפת – תאי הבת הנוצרים אף הם **בעלי** מעטפת. גם צאצאי התאים **חסרי** המעטפת דומים להוריהם. מכאן: נוכחות או העדר המעטפת בחיידקי פנאומוקוקוס היא תכונה תורשתית.
- חיידקי פנאומוקוקוס בעלי המעטפת הם ״אלימים״ (הם גורמים לאחת מצורות דלקת הריאות).
- חיידקי פנאומוקוקוס חסרי המעטפת – אינם אלימים.
- חיידקים בעלי מעטפת מתים – אינם גורמים מחלה.

גריפית הזריק לעכברים תערובת של שני גזעי החיידקים (ראו איור א-2): חיידקים מהגזע **חסר המעטפת** (שכאמור, אינם גורמים מחלה) וחיידקים מהגזע בעל המעטפת **שהומתו** (שגם הם אינם גורמים מחלה). והנה – עכברים שהוזרק להם צירוף זה חלו ומתו. יתר על כן, בגוף העכברים המתים נמצאו חיידקים חיים בעלי מעטפת ואלימים!



איור א-2: תיאור הניסוי שערך גריפית
ימין – הניסוי. הזרקה של חיידקי פנאומוקוקוס חסרי מעטפת יחד עם חיידקים מומתים בעלי מעטפת גורמה למות העכבר.
שמאל – שלוש בקרות.

התוכלו לפרש תוצאות אלה?

גריפית סבר שהחיידקים המתים בעלי המעטפת הכילו חומר שעבר לחיידקים החיים חסרי המעטפת, והפכם לבעלי מעטפת, אלימים. האם החומר שעבר הכיל מידע תורשתי?

מה, לדעתכם, יצביע על כך?

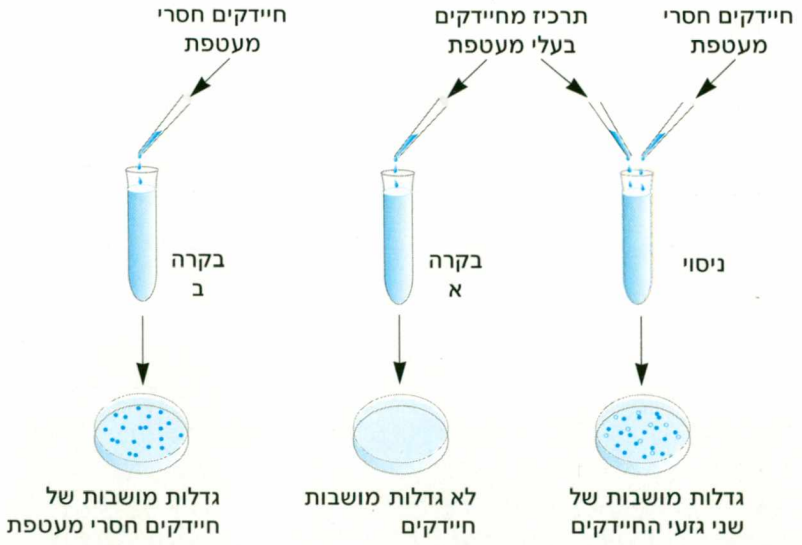
המפתח לכך נמצא בבדיקת צאצאים. ואכן נמצא שכל צאצאיהם של החיידקים בעלי המעטפת, שרודדו מגוף העכברים המתים, היו גם הם בעלי מעטפת, משמע שאם צדק גריפית, ואכן מהחיידקים האלימים המתים עבר חומר כלשהו לחיידקים הבלתי אלימים, והפכם אלימים – הרי שבחומר זה נמצא מידע תורשתי, שכן הוא השפיע על הדורות הבאים של החיידקים.

האומנם?

שש־עשרה שנה לאחר שפורסמו ניסויי גריפית נערכו ניסויים דומים על מנת להבהיר את ממצאיו. ניסויים אלה נערכו באותם חיידקים, דהיינו – חיידקי פנאומוקוקוס בעלי מעטפת ואלימים, וחיידקי פנאומוקוקוס חסרי מעטפת ובלתי אלימים, אך בדרך שונה: מחיידקי פנאומוקוקוס בעלי מעטפת הוכן תרכיז, שבו כלל לא היו חיידקים חיים. תרכיז זה הוסף לחיידקים מגזע פנאומוקוקוס חסרי מעטפת, וחיידקים אלה נזרעו על מצע המשמש לגידול חיידקים.

התוצאה הייתה מפתיעה לכשעצמה, אך התאימה לממצאי גריפית: חלק (אמנם קטן) מהחיידקים התחיל ליצור מעטפות! כלומר: תאים שהיו חסרי כושר ליצור מעטפות, ובלתי אלימים – השתנו, רכשו את הכושר הזה, והפכו אלימים!

וחשוב לציין שכושר יצירת המעטפות שרכשו החיידקים עבר בתורשה לצאצאיהם, והחיידקים הצאצאים יצרו אף הם מעטפות. כך התפתחו **מושבות**[5] של חיידקים אלימים (איור א–3).



איור א–3: שינוי תורשתי בתכונות חיידקים

ימין – הניסוי: לאחר ערבוב חיידקים חסרי מעטפת עם תרכיז מחיידקים בעלי מעטפת התפתחו גם מושבות חיידקים בעלי מעטפת.

שמאל – בקרות: א. מהתרכיז בלבד לא התפתחו מושבות חיידקים כלל.

ב. בגידול חיידקים חסרי מעטפת לא התפתחו מושבות של חיידקים בעלי מעטפת.

המסקנה העולה מכך: ניתן להפיק מחיידקים מגזע אחד חומר מסוים, ולהחדירו לחיידקים מגזע אחר. העברת החומר כרוכה בשינוי תכונות תורשתיות.

עובדה כזו מעוררת מיד את השאלה: מהו, אם כן, חומר זה?

היו אלה החוקרים א׳ אוורי, ק׳ מקלאוד ומ׳ מקרטי (O.T. Avery; C.M. Macleod; M. McCarty)

5. משמעות המונח **מושבה** כאן הוא צבר של חיידקים שמוצאם מחיידק יחיד. הצבר גדל על מצע מוצק, ואפשר לראותו בעין.

שהראו בשנת 1944, שהחומר ששינה את תכונות החיידקים הוא חומצה דאוקסי־ריבו־נוקלאית, או בשמו המקוצר D N A (מבטאים: דִי–אֵן–אֵי). את האירועים המתוארים באיור א–3 ניתן לתאר אפוא כלהלן: בתרכיז שהופק מחיידקי פנאומוקוקוס בעלי מעטפת היה DNA, ו־DNA זה הכיל מידע ליצירת מעטפות. כאשר DNA זה הובא במגע עם חיידקי פנאומוקוקוס חסרי מעטפת – הוא חדר לתוכם, ושינה את תכונותיהם התורשתיות.

שינוי תורשתי שנעשה בדרך כזו נקרא **טרנספורמציה גנטית** (trans=מֵעֵבֶר ל...; forma=צורה).

במשך הזמן הראו מחקרים נוספים שטרנספורמציה גנטית אפשרית גם במינים אחרים של חיידקים, ואפילו בתאים רבים אחרים הגדלים בתנאי מעבדה, ובכללם תאים בעלי גרעין מוגדר, מוקף בקרום (תאים איקריוטיים).

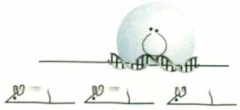
תוצאות הניסויים שתוארו מאירות שתי נקודות חשובות ביותר:

א. החומר האוצר מידע תורשתי (רחיידקים) הוא DNA.

ב. ניתן לשנות תכונות תורשתיות של תאים על־ידי החדרת DNA זר לתא. תופעה זו פותחה במחקר הביולוגי, ומיושמת בתחום הנקרא הנדסה גנטית – נושא שיידון בפרק י.

ונשאלת השאלה: האם הקשר בין מידע תורשתי לבין DNA קיים רק בחיידקים?

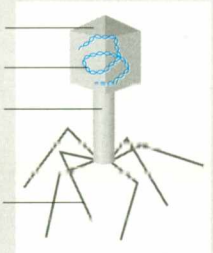
אלפרד הרשי (Alfred Hershey) ומרתה צ׳ייס (Martha Chase) חקרו בשנת 1952 את החומר האוצר מידע תורשתי במערכת אחרת – הם עבדו עם בקטריופאג׳ים.



בקטריופאג׳

בקטריופאג׳, או בקיצור – פאג׳, הוא נגיף (וירוס) המתרבה בתוך תאי חיידקים. לדוגמה, נכיר את הבקטריופאג׳ T2 (מבטאים: טי 2) המתרבה בתאי החיידק א׳ קולי (Escherichia coli): פאג׳ זה מורכב מקופסית חלבונית שבתוכה ליבת DNA, וכן מ״זנב״ ומסיבים חלבוניים (ראו איור א–4).

לאחר שפאג׳ T2 מדביק תא חיידק, הוא מתחיל להתרבות בתוך התא תוך ניצול מערכות שונות של החיידק. כך נוצרים פאג׳ים צאצאים רבים. לבסוף, התא מתמלא פאג׳ים, הוא נהרס, והפאג׳ים שבתוכו מתפזרים בסביבה, נכונים להדביק חיידקים נוספים ולהתרבות בהם.



איור א–4: סכמה של בקטריופאג׳ T2, אורכו 160 nm
nm (ננומטר)=אחד חלקי מיליון של מילימטר.

בהסתמך על מבנה הבקטריופאג', נשאלת השאלה: האם המידע ליצירת פאג'ים צאצאים נמצא בקופסית החלבונית או ב־DNA שבתוכה?

כדי להבין כיצד ניגשו החוקרים לענות על שאלה זו, יש לדעת את העובדות הבאות:

א. בחלבוני הקופסית של הפאג', כמו בחלבונים בדרך כלל, מצויים אטומי גפרית (S) – אך נעדרים מהם אטומי זרחן (P).

ב. DNA הוא חומר עשיר בזרחן – ואין בו גפרית.

ג. קיימים איזוטופים רדיואקטיביים[6] של גפרית ושל זרחן.

הרשי וצ'ייס ערכו שתי סדרות ניסויים, ובכל אחת סימנו פאג'ים באיזוטופ רדיואקטיבי שונה:

באחת היו הפאג'ים מסומנים באיזוטופ רדיואקטיבי של **גפרית** (^{35}S, שסימנה את חלבוני הקופסית), ובשנייה – באיזוטופ רדיואקטיבי של **זרחן** (^{32}P, שסימן את ה־DNA).

בכל אחת מסדרות הניסויים, החוקרים הוסיפו את הפאג'ים המסומנים לחיידקים. לאחר זמן מה הפרידו החוקרים, באמצעות סירכוז בצנטריפוגה, בין תאי החיידקים עם חלקי הפאג'ים שחדרו לתוכם (ששקעו), ובין הפאג'ים וחלקי הפאג'ים שלא חדרו לתאים (שנותרו בתסנין). בכל אחת משתי סדרות הניסויים נמדדה הרדיואקטיביות בשלושה רכיבים:

א. בתסנין – שהכיל פאג'ים וחלקי פאג'ים שלא חדרו לתאים;

ב. במשקע – שהכיל חיידקים וחלקי פאג'ים שחדרו לחיידקים אלה;

ג. בפאג'ים הצאצאים, שהתפתחו בתאי החיידקים שהיו במשקע.

התוצאות הראו שבניסויים שבהם סומנו **חלבוני הקופסית** בסימון רדיואקטיבי, נותר הסימון בתסנין – ולא שקע עם החיידקים. לעומת זאת, בניסויים שבהם ה־**DNA** של הפאג' סומן בסימון רדיואקטיבי – הופיעה הרדיואקטיביות גם במשקע וגם בפאג'ים הצאצאים.

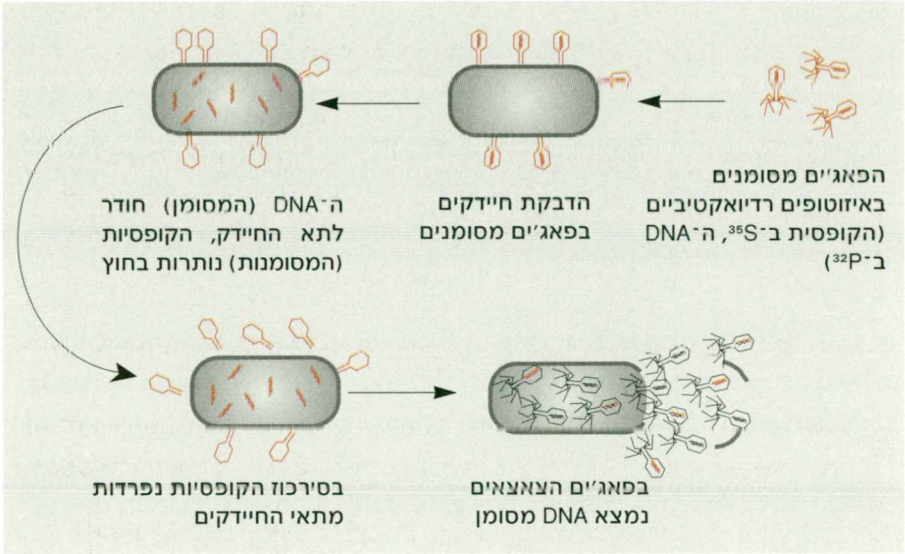
א. סכמו את התוצאות בטבלה מתאימה.

ב. מה אפשר ללמוד מתוצאות הניסוי?

תוצאות הניסוי מלמדות שחלבוני הקופסית לא חדרו אל תא החיידק, ואילו ה־DNA חדר לתא החיידק, **ואף הופיע בפאג'ים הצאצאים.**

באיור א–5 מתואר תהליך התרבות הפאג'ים בתא חיידק, כפי שעולה מתוצאות הניסויים שערכו החוקרים הרשי וצ'ייס.

6. איזוטופ (isos = שווה, topos = מקום): יסוד השווה ליסוד אחר במספר הפרוטונים והאלקטרונים, ולפיכך יש לשניהם אותן תכונות כימיות ואותו מקום בטבלה המחזורית (ומכאן שמם). היסודות שונים במספר הנאוטרונים שלהם, ולכן המסה האטומית שלהם שונה.
איזוטופים רדיואקטיביים הם חומרים הפולטים קרינה, שניתן לזהותה ולעקוב אחריה באמצעים שונים.



איור א–5: התרבות פאג'ים בתא חיידק
סיכום שתי סדרות הניסויים שערכו הרשי וצ'ייס (בצבע: פאג'ים מסומנים בסימון רדיואקטיבי)

ובכן, מה אפשר להסיק מתוצאות ניסויים אלה על חלקם של ה־DNA ושל הקופסית החלבונית בהעברת המידע התורשתי?

הואיל והניסויים שערכו הרשי וצ'ייס מלמדים שבתהליכי הדבקת חיידקים בפאג'יח והתרבות הפאג'ים בתאי חיידקים, הקופסית החלבונית של הפאג' **איננה חודרת** לתא – לא סביר שבקופסית אצור המידע התורשתי; לעומת זאת ה־DNA של הפאג' **חודר** לתא החיידק – ולפיכך ככל הנראה הוא המשמש כמקור מידע ליצירת פאג'ים חדשים.
אם כך, כמו בחיידקי פנאומוקוקוס, גם בפאג'ים מסוג T2 **המידע התורשתי אצור ב־DNA**.

כל הראיות שהצטברו עד כה לגבי כל היצורים, החל בנגיפים ובחיידקים וכלה בצמחים ובבעלי־חיים, מחזקות את הטענה שהמידע התורשתי בתא אצור במולקולות של **חומצת גרעין**, שה־DNA הוא אחת מהן.
השם "חומצת גרעין" מבטא הן תכונה כימית של המולקולות – היותן חומצות, והן מידע על מיקומן העיקרי (אם כי לא היחיד) – בגרעין התא האיקריוטי.
וביצורים פרוקריוטיים? כפי שנוכחנו, גם בהם המידע התורשתי אצור במולקולות של חומצת גרעין, אלא שבהם המולקולות אינן תחומות בקרום.
על־פי רוב, חומצת הגרעין שאוצרת את המידע היא DNA, אולם בכמה נגיפים[7] תפקיד זה ממלא ה־RNA, שהוא חומר הדומה במבנהו ל־DNA, ונכיר אותו בהמשך.
ככלל, אפשר לומר:

ה־DNA הוא החומר התורשתי

7. ביניהם נגיף HIV הגורם למחלת האיידס.

מילים אחדות על

אורגניזם מודל - אורגניזם בשירות המחקר

במהלך הלימוד עד כה תוארו מחקרים שנערכו ביצורים (=אורגניזמים) שהשתייכו לשתי קבוצות: חיידקים ובקטריופאג'ים. הללו נבדקו בהנחה שהם מהווים דגם (=מודל) כללי, המייצג את עולם החי. בבסיס הנחה זו ניצבת העובדה שתהליכים רבים מתרחשים באותו אופן בכל עולם החי, וזאת מבלי להתעלם מהתופעות הייחודיות לכל יצור ויצור. במילים אחרות: הן החיידקים והן הפאג'ים היוו **אורגניזם מודל**.

מהן התכונות שמחפש חוקר בבואו לבחור את האורגניזם שישמש כמודל?

השיקול הראשוני הוא מידת ההתאמה בין התכונות הייחודיות של היצור ובין שאלת המחקר: כמובן שלמחקר העוסק במחזור הדם לא יתאימו צמחים, ולחֵקֶר פוטוסינתזה אין לבחור בעכברים.

שיקולים נוספים הם טכניים, כמו נוחיות האחזקה במעבדה: גודל היצור, הזמן הנדרש ליצור זה לצורך העמדת צאצאים (כלומר: משך הדור), עלות הגידול במעבדה ועוד. השוו, כדוגמה, בחירת פיל כאורגניזם מודל לעומת בחירת עכבר...

שיקול חשוב נוסף הוא המידע שכבר קיים לגבי האורגניזם, הן באשר לאופן גידולו במעבדה והן באשר לשאלת המחקר.

פן אחר לבחירת אורגניזם מודל הוא מוסרי:

כדאי לדעת שלאור ריבוי המחקרים שבהם משמשים יצורים חיים, התעורר בשנים האחרונות הצורך המוסרי להטיל מגבלות על שימוש כזה; המגבלות חלות על שימוש בבעלי חוליות (בעיקר עכברים, חולדות וארנבות, אך גם כלבים, חתולים, קופים ועוד), והן נקבעות על ידי ועדות מיוחדות לדבר.

שרקנים

גידול תאי צמחים במעבדה

גידול זבובי תסיסה במעבדה

ארנבון

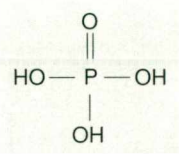
חומצות גרעין

שתי חומצות הגרעין המוכרות, הנקראות DNA ו־RNA, הן מולקולות אורגניות גדולות (מהגדולות ביותר הידועות באורגניזמים חיים), הבנויות מיחידות החוזרות על עצמן[8]. כל יחידה, הנקראת נוקלאוטיד (nucleotide, nucleus=גרעין), כוללת שלושה רכיבים:

1. זרחה;
2. סוכר בעל חמישה פחמנים;
3. בסיס חנקני.

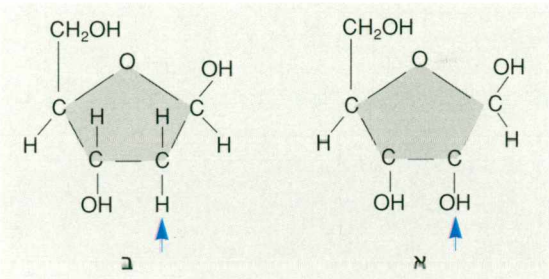
נכיר כל אחד מהרכיבים:

1. זרחה – בשם זרחה או פוספט (זרחן=phosphorus) נקרא חלק של חומצה זרחתית הנמצא בתרכובת רימית.



איור א–6: נוסחת מבנה המולקולה של חומצה זרחתית

2. סוכר – בחומצות הגרעין מוצאים שני סוגי סוכרים, האחד ב־RNA והאחר ב־DNA, ולשניהם מולקולה טרעתית בעלת חמישה פחמנים: האחד נקרא ריבוז, והאחר הוא דה־אוקסי־ריבוז (de=הרחק, מחוץ ל...; oxygen=חמצן), חוכר שבמולקולה של אטום חמצן אחד פחות מאשר במולקולת ריבוז. שם חומצת הגרעין נקבע על־פי הסוכר המרכיב אותה:



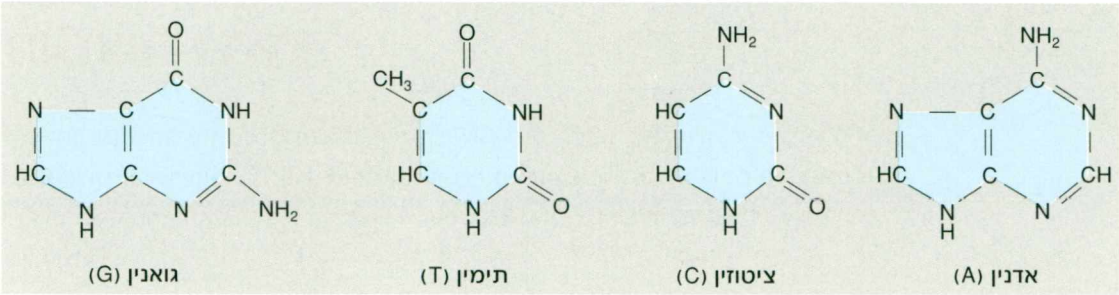
איור א–7: נוסחאות המבנה של שני הסוכרים
א. ריבוז; ב. דה־אוקסי־ריבוז.
החץ מצביע על ההבדל ביניהם.

מצמידים את ראשית שם הסוכר למילה "חומצת גרעין" (באנגלית). כך נקבל חומצה ריבו־נוקלאית, ובאנגלית: **R**ibo **N**ucleic **A**cid ובקיצור **RNA**, אם הסוכר הוא ריבוז; וחומצה דאוקסי־ריבו־נוקלאית **D**eoxyribo **N**ucleic **A**cid ובקיצור **DNA**, אם הסוכר הוא דה־אוקסי־ריבוז.

3. בסיס חנקני: מולקולה בעלת מבנה טבעתי, שלה טבעת אחת או שתיים שבהן חנקן (נוסף לפחמן, למימן ולחמצן).

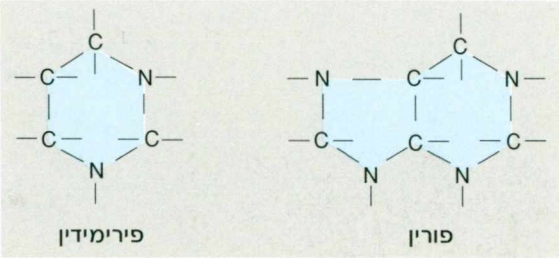
ב־DNA ישנם ארבעה סוגי בסיסים חנקניים: אדנין, ציטוזין, תימין וגואנין. נוהגים לציין את הבסיסים באות הראשונה של שמם (באנגלית): A, C, T, G.

8. חומרים הבנויים יחידות חוזרות נקראים פולימרים (polys=רבים, meros=חלק). פולימרים בנויים ממונומרים (monos=אחד). בחומצות הגרעין המונומרים הם נוקלאוטידים.



איור א–8: נוסחאות המבנה של ארבעת הבסיסים החנקניים שב־DNA

על־פי המבנה, מחלקים את ארבעת הבסיסים החנקניים לשתי קבוצות של מולקולות: קבוצה הנקראת פורין וקבוצה הנקראת פירימידין.

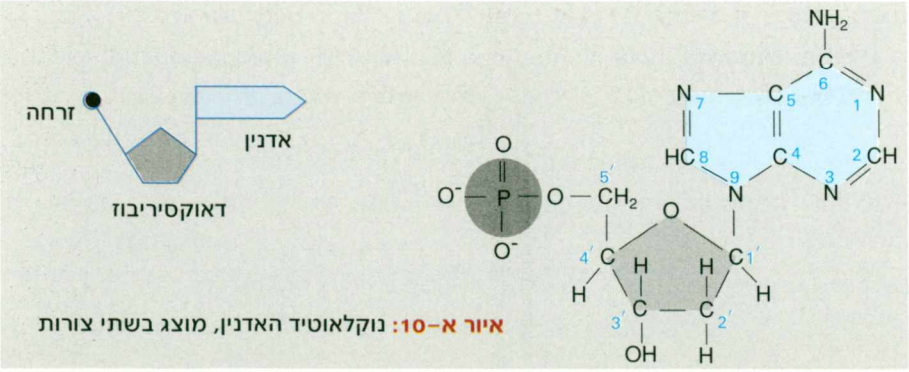


איור א–9: "שלד" של מולקולת פורין, ו"שלד" של מולקולת פירימידין

? על־פי איורים א–8 וא–9 קבעו איזה מארבעת הבסיסים שב־DNA שייך לקבוצת הפורין, ואיזה – לפירימידין.

כאמור, מולקולות הנוקלאוטיד נוצרת מחיבור שלושת הרכיבים: בסיס חנקני, סוכר (ריבוז או דאוקסיריבוז) וזרחה. שם הנוקלאוטיד נקבע על־פי הבסיס החנקני המרכיב אותו.

באיור א–10 מתואר נוקלאוטיד האדנין: הוא מורכב מהבסיס החנקני אדנין, מהסוכר דאוקסיריבוז ומזרחה. נוהגים לסמן את האטומים במולקולות אורגניות במספרים; באיור א–10 תוכלו לראות שבנוקלאוטיד מסומנים אטומי הפחמן והחנקן בבסיס החנקני במספרים (1, 2 וכו'), ואטומי הפחמן שבסוכר – במספרים עם גרש ('1, '2 וכו').



איור א–10: נוקלאוטיד האדנין, מוצג בשתי צורות

התבוננו בחלק הימני של איור א-10, זהו את שלושת רכיבי הנוקלאוטיד:
אדנין, דאוקסיריבוז, זרחה.
מה מספרו של הפחמן שבסוכר, שאליו מחוברת קבוצת הזרחה?

נוקלאוטיד האדנין הוא אחד מארבעת הנוקלאוטידים המרכיבים את ה־DNA. הנוקלאוטידים האחרים הם של שלושת הבסיסים החנקניים האחרים שהכרנו: ציטוזין, תימין וגואנין, וגם בהם פחמן מספר 5 של הסוכר הוא זה המחובר אל הזרחה.

ציינו לפניכם: אילו רכיבים זהים בארבעת הנוקלאוטידים של ה־DNA? ואיזה רכיב שונה בהם?

כל ארבעת טיפוסי הנוקלאוטידים של ה־DNA נבדלים רק בטיפוס הבסיס החנקני – הפורין או הפירימידין המרכיב אותם.
עובדה זו חשובה מאוד, היות שהיא מהווה את הבסיס לאחת התיאוריות הביולוגיות המרשימות ביותר שהועלו מזה שנים רבות: מבנה מולקולת ה־DNA.
אבני הבניין הכימיות של ה־DNA, כלומר ארבעת הנוקלאוטידים שהזכרנו, היו ידועים כבר לפני שנת 1900. אולם רק בשנת 1953 הראו ג'יימס ואטסון ופרנסיס קריק (J.D. Watson, F.H.C. Crick) כיצד ניתן להסביר את סידורם של אבני הבניין האלה בתוך המולקולה. הם יצרו את הבסיס לדגם שמתאר את מבנה מולקולת ה־DNA. דגם זה הוא שזיכה אותם בפרס נובל בשנת 1962.

ג'יימס ואטסון ופרנסיס קריק
ליד המודל של מולקולת DNA

מילים אחדות על

דגם

בדרך כלל המונח דגם (או מודל) מציין בביולוגיה תבנית המבוססת על ממצאים ומדגימה באופן מוחשי כיצד ממצאים אלה משתלבים לתמונה אחת. על־פי רוב הדגם איננו אמור להוות תמונה מדויקת של המציאות, אלא להציג את תמונת המציאות בדרך שנוכל לתופסה בקלות בחושינו.

הדגם של ואטסון וקריק למבנה ה־DNA

ואטסון וקריק ריכזו את הדגם שלהם על ממצאים משני סוגים: פיזיים וכימיים.

1. **הממצאים הפיזיים**

אם מקרינים חומר כלשהו בקרני־X, הקרניים מוטות מדרכן כשהן נתקלות במולקולות החומר המוקרן. דגם הטיית הקרניים מלמד על מבנה החומר המוקרן ועל ארגונו. בשיטה זו בדקו הפיזיקאים מוריס וילקינס ורוזלין פרנקלין[9] את ה־DNA, ועל סמך ממצאיהם הגיעו ואטסון וקריק למסקנה שלמולקולת ה־DNA מבנה לולייני (פירוט ראו בהמשך).

2. **הממצאים הכימיים**

בבדיקת DNA של אורגניזמים שונים התגלתה תופעה מעניינת, המוצגת בטבלה הבאה:

היחסים הכמותיים בין בסיסים ב־DNA

מקור ה־DNA	כמות הבסיסים (באחוזים למול)				יחס הבסיסים		
	A	G	C	T	A/T	G/C	פורינים (A+G) / פירימידינים (T+C)
אדם	30.9	19.9	19.8	29.4	1.05	1.00	1.04
כבשה	29.3	21.4	21.0	28.3	1.03	1.02	1.03
צב	29.7	22.0	21.3	23.9	1.05	1.03	1.00
קיפוד ים	32.8	17.7	17.3	32.1	1.02	1.02	1.02
גרגיר חיטה	27.3	22.7	22.8	27.1	1.01	1.00	1.00
חיידק א' קולי	24.7	26.0	25.7	23.6	1.04	1.01	1.03

התבססו על הטבלה בתשובותיכם לשאלות הבאות:

1. מהי החוקיות לגבי יחסי הכמויות בין ארבעת הבסיסים?
2. איך אפשר לקשר חוקיות זו עם מבנה ה־DNA?

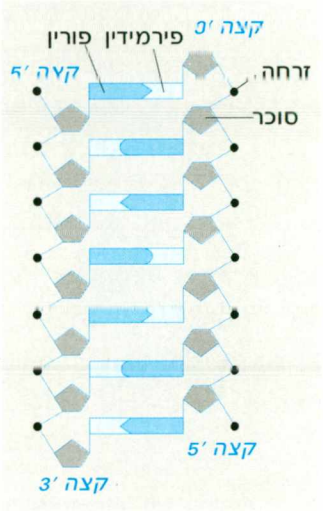
השוו תשובותיכם עם הכתוב בהמשך.

התברר שב־DNA של האורגניזמים שנבדקו, תמיד כמות האדנין במולקולה היא ככמות התימין, וכמות הגואנין היא ככמות הציטוזין. יחס זה בין הבסיסים הביא לרעיון שבמולקולת ה־DNA מול נוקלאוטיד של אדנין ניצב נוקלאוטיד של תימין, ומול נוקלאוטיד של גואנין ניצב נוקלאוטיד של ציטוזין.

9. M.H.F. Wilkins; R. Franklin הראשון קיבל (יחד עם ואטסון וקריק) את פרס נובל; רוזלין פרנקלין תרמה רבות להבהרת מבנה ה־DNA, אך היא נפטרה לפני מתן הפרס - ופרס נובל איננו מוענק לאנשים לאחר מותם.

כדי להבין את הדגם שבנו החוקרים על סמך הממצאים, נְדַמה את מולקולות ה־DNA לסולם: ה"עמודים" של הסולם בנויים מיחידות הזרחה והסוכר שמרכיבות את הנוקלאוטידים, וה"שלבים" של הסולם בנויים מהבסיסים החנקניים של הנוקלאוטידים, כל "שלב" מורכב מפורין. השייך לנוקלאוטיד שמשתתף ראחד "מעמודי הסולם", ומולו נמצא פירימידין, השייך לנוקלאוטיד מן "העמוד" השני של הסולם (ראו איור א–11).

כפי שראיתם באיור א–9, מולקולת בסיס פירימידיני בנויה מטבעת אחת, ואילו במולקולת בסיס פוריני שתי טבעות. אם אכן מול פורין תמיד ניצב פירימידין, אזי קיים מרחק קבוע בין שני "עמודי הסולם".

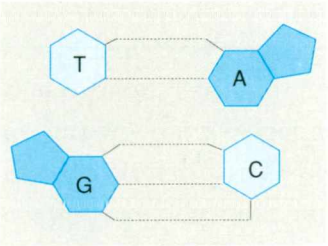


איור א–11: דגם של מולקולת DNA
למולקולת DNA מבנה דמוי סולם, שבו ה"עמודים" הם שרשרת של־סוכר–זרחה–סוכר–זרחה – וה"שלבים" הם זוגות של הבסיסים השונים – בכל "שלב" פורין ופירימידין.

הפורין והפירימידין, המצויים זה מול זה בכל "שלב", קשורים ביניהם בקשרים כימיים הנקראים קשרי מימן. קשרים אלה חלשים יחסית לקשרים הכימיים הקושרים את "עמודי" הסולם[10].

בגלל המבנה הכימי של הבסיסים, אדנין הוא תמיד בן זוגו של תימין – וביניהם יש שני קשרים, ואילו גואנין הוא תמיד בן זוגו של ציטוזין – וביניהם יש שלושה קשרים.

לפיכך, אנו מכנים את האדנין והתימין "בסיסים משלימים", וכך גם את הגואנין והציטוזין (איור א–12).



איור א–12: זוגות הבסיסים ב־DNA
בין אדנין לתימין ישנם שני קשרי מימן, ובין גואנין לציטוזין יש שלושה קשרים.

שימו לב לכך שעל־פי הדגם, בכל קטע וקטע ה"עמודים" של ה"סולם" המרכיבים את המולקולה בנויים משרשרת ארוכה של שתי מולקולות החוזרות על עצמן בסדר קבוע:

... סוכר – זרחה – סוכר – זרחה – סוכר – זרחה ...

לעומת זאת, אם נתרכז בזוגות הבסיסים החנקניים, המסודרים כ"שלבים" לאורך "עמודי

10. הקשרים הכימיים בין הסוכר לזרחה הם קשרים קוולנטים. חוזק קשר מימן הוא כ-5% מזה של קשר קוולנטי. מידע נוסף על טיבם של הקשרים הכימיים הללו תוכלו למצוא בספרי הכימיה.

הסולם", ניווכח שכל זוג בסיסים אמנם חוזר ומופיע מספר רב של פעמים, אך בדרך כלל לא נוכל לזהות בהופעתם סדר מחזורי כלשהו.

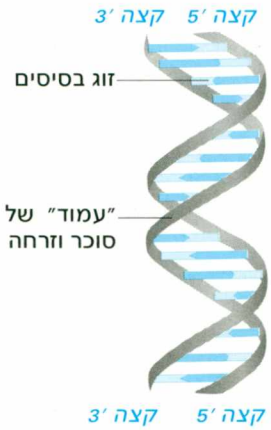
חשוב לדעת

ההבדל בין מולקולות DNA ממקורות שונים טמון ב"שלבים" שבין שני עמודי הסולם. סדר הפורינים והפירימידינים שלאורך כל מולקולה (או: רצף הבסיסים במולקולה) הוא ייחודי למולקולה, והוא המאפיין אותה ומבדיל אותה מאחרות.

היבט נוסף של הדגם של ואטסון וקריק מתייחס לסידור המולקולה במרחב. על פי המודל, שני "עמודי הסולם" מלופפים בצורה לוליינית, ויוצרים מעין סליל (איור א–13), ולכן מתוארת מולקולת ה־DNA כ"סליל כפול"[11].

ראינו, אם כן, שעל־פי המודל של ואטסון וקריק בנויה מולקולת ה־DNA מ**שני גדילים** לולייניים. כל גדיל בנוי משרשרת של נוקלאוטידים המחוברים ביניהם באמצעות הזרחה והסוכר.

לעתים, כשרוצים להבחין בין שני הגדילים, משתמשים בשמות שני החוקרים, וקוראים לגדיל האחד "ואטסון" ולאחר "קריק".



איור א–13: דגם של קטע קצר של מולקולת DNA
קצה 5′ הוא הקצה שבו נמצא פחמן מספר 5 שבמולקולת הסוכר – פחמן הקשור לזרחה; וקצה 3′ הוא הקצה שבו נמצא פחמן מספר 3 שבמולקולת הסוכר – פחמן הקשור לקבוצת OH.

התבוננו שוב באיור א–11: אם תסתכלו בקצוות המולקולה, תוכלו להבחין שבכל גדיל יש קצה אחד המסתיים בקבוצת זרחה (הקשורה לאטום פחמן מספר 5′ של הסוכר), וקצה אחר המסתיים בסוכר (שלפחמן 3′ שלו קשורה קבוצת OH). נוהגים לקרוא לקצה הראשון **קצה 5′** של הגדיל, ולקצה השני – **קצה 3′**. שימו לב ששני הגדילים הפוכים בכיוונם. נוהגים "לקרוא" את רצף הבסיסים בגדיל מקצה 5′ לקצה 3′, ועוד נשוב לכך.
שני הגדילים מוחזקים ביחד הודות לקשרים שבין כל פורין בגדיל אחד לפירימידין שבעמדה המקבילה בגדיל שמולו. אף־על־פי שכל אחד מן הקשרים בין פורין לפירימידין הוא קשר כימי חלש יחסית, **המבנה כולו יציב מאוד**.

על יציבותו של ה־DNA

אפשר לבדוק DNA שמקורו במומיות (=גופות חנוטות) של בני אדם שחיו לפני כחמשת אלפים שנה! (ראו פרק י).

11. תיאור חי של גילוי מבנה ה־DNA נמצא בספר הסליל הכפול, שכתב ג'ד'ואטסון ב־ 1968, תורגם על־ידי מרים אורן, הוצאת א' לוין-אפשטיין, תשל"א.
תורגם בשנית על־ידי איתי בן פורת, מספרי עליית הגג־ידיעות אחרונות, ספרי חמד 2003.

שימו לב: די לנו שנדע את רצף הבסיסים שלאורך אחד הגדילים כדי לדעת מהו הרצף שלאורך הגדיל האחר.

היעזרו בשאלה הבאה כדי להבין מדוע.

כאמור, במולקולת DNA יש זוגות רחיחים: A מול T ו־G מול C.
לפניכם רצף בסיסים באחד הגדילים של DNA. השלימו את רצף הבסיסים בגדיל השני:

קצה 5′ – G A A C A T G T C – קצה 3′

מקובל לבטא את אורך המולקולה של DNA בעזרת מספר **זוגות הבסיסים** המרכיבים אותה (כל זוג הוא פורין והפירימידין שמולו). היות שבדרך כלל מדובר במספר גבוה של זוגות בסיסים, נהוג לבטא אותו **באלפי** זוגות בסיסים, או: בקילו־בסיסים (הסימון: ק"ב kb; ראשי התיבות של קילו־בסיסים 1000=kilo. שימו לב: אין לבלבל בין מונח זה לבין Kilo Bite - KB מעולם המחשבים). כך, לדוגמה, ב־DNA של פאג' T2, שהוזכר קודם לכן, נמצאים כ־1.9×10^5 זוגות בסיסים, שהם 190kb, וכן: האורך הממוצע של מולקולת DNA בגרעין של תא אדם[12] הוא 10^8 זוגות בסיסים, שהם 10^5kb. כלומר: מולקולות ה־DNA באורגניזמים שונים שונות הן ברצף הבסיסים שלהן והן באורכן.

מילים אחדות על

היברידיזציה: יצירת DNA כלאיים

כאשר DNA נמצא בתנאים "קשים", כמו בטמפרטורה גבוהה או ב־pH גבוה, מתרופפים קשרי המימן בין הבסיסים ושני גדילי ה־DNA נפרדים; כאשר הטמפרטורה יורדת בהדרגה, או כשדרגת ח־pH חוזרת להיות ניטרלית, מתנהל שוב זיווג בין הבסיסים.

אם נפריד בין גדילי ה־DNA, נוסיף כמות גדולה של DNA חד־גדילי בעל רצף בסיסים משלים לו צף שקיים במקום כלשהו באחד הגדילים שהופרדו, ונאפשר זיווג מחודש בין הבסיסים, ייווצרו קטעי DNA דו־גדילי עם ה־DNA החד־גדילי שהוספנו. ה־DNA הדו־גדילי שנוצר הוא **DNA כלאיים**, או **DNA היברידי**, ויצירת DNA כזה נקראת **היברידיזציה של DNA**. זהו הבסיס לשיטות מחקר רבות, שנכיר בהמשך.

איור א–14: יצירת DNA כלאיים

12. כאמור - זהו אורך ממוצע. בגרעין תא אדם יש מולקולות ארוכות יותר וקצרות יותר. עוד על כך - בפרק הבא.

עדיין נותרת בעינה השאלה איך ארבעה בסיסים שונים יכולים לאצור את מגוון המידע התורשתי של כל היצורים החיים בעולמנו; שאלה זו תידון בפרק ג. כעת נתרכז בבעיה אחרת: אם אכן ה־DNA הוא "נושא התורשה", הרי הוא צריך "להתרבות" בדרך כלשהי.

שכפול ה־DNA

כידוע, יצור רב־תאי ראשיתו בתא אחד: הזיגוטה. תא יחיד זה עשוי להתחלק ולהתפתח ליצור בעל מיליוני תאים. מחקרים מראים שהמידע התורשתי זהה בתאים שונים של אותו יצור־רב תאי. בדומה לכך לגבי יצורים חד־תאיים כמו חיידקים: כל הפרטים שמקורם באותו תא זהים בהרכבם הגנטי (פרט למקרים יוצאי דופן). זהות זו נשמרת במחזורי חלוקה רבים.

אם אכן המידע התורשתי אצור ב־DNA, סביר שקיימת דרך המבטיחה שגם כמות ה־DNA וגם הרכבו יישמרו בשעה שנוצרים תאים חדשים מתא אֵם אחד. כל תיאוריה על אודות הכפלת מולקולת ה־DNA חייבת לספק את שתי הדרישות הללו: כמות זהה והרכב זהה. עלינו להסביר אפוא כיצד מתקבלות שתי מולקולות DNA זהות ממולקולה אחת שהיא זוג גדילים לולייניים.

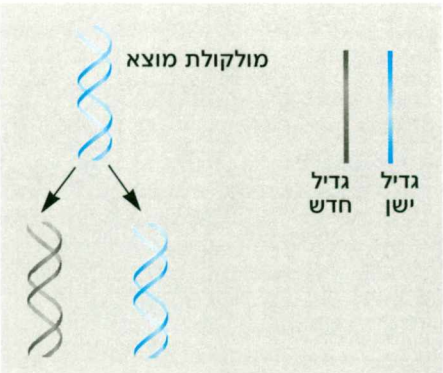
על מנת לענות על כך, נתייחס לנתונים הבאים:

- הנוקלאוטידים, שהם חומרי הגלם לבניית מולקולות DNA חדשות, נמצאים בתא.
- כאמור, מולקולת ה־DNA מורכבת מזוגות בסיסים משלימים.

בטרם תמשיכו לקרוא, נסו לחשוב כיצד יכולות להתקבל שתי מולקולות זהות ממולקולת DNA אחת. זכרו שהבסיסים בגדיל אחד של המולקולה משלימים לאלה שבגדיל האחר!

נבחן שתי אפשרויות תיאורטיות לשכפול[13] ה־DNA:

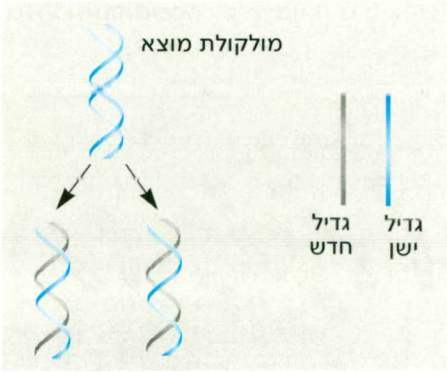
א. המולקולה מוכפלת כיחידה אחת, כך שלאחר השכפול אחת משתי המולקולות תהיה בעלת שני הגדילים של מולקולת המוצא, הם הגדילים ה"ישנים", והאחרת – בעלת שני גדילים חדשים. אפשרות זו נקראת **שכפול שִׁמְרָנִי**.



איור א–15: שכפול שמרני
לאחר השכפול אחת משתי המולקולות מורכבת משני גדילים ישנים, והאחרת משני גדילים חדשים.

13. להכפלת ה־DNA יוחד המונח שכפול, ובאנגלית Replication.

ב. המולקולה מוכפלת כשתי יחידות, כך שלאחר השכפול כל אחת משתי המולקולות מורכבת מגדיל אחד ישן ומגדיל אחד חדש. אפשרות זו נקראת **שכפול שמרני למחצה**.



איור א-16: שכפול שמרני למחצה
לאחר השכפול כל אחת משתי המולקולות מורכבת מגדיל אחד ישן ומגדיל אחד חדש.

(קיימת אפשרות נוספת, ולפיה לאחר השכפול כל אחד משני הגדילים בכל אחת משתי המולקולות מורכב מקטעים חדשים ומקטעים ישנים, אך באפשרות זו לא נטפל בדיוננו).

כיצד ניתן להבחין בין שתי האפשרויות?

תשובה לכך ניתנה בניסוי מקורי מאוד שביצעו מ' מסלסון ופ' סטאל (Meselson; F.W. Stahl M.) בשנת 1958. בדעת שני החוקרים עלה הרעיון לסמן את ה־DNA החדש שנוצר בתא, כך שניתן יהיה להבדיל בינו ובין ה־DNA הישן.
סימון DNA הוא משימה קלה ביותר על הנייר, אך במעבדה נדרש ידע ותחכום על מנת לבצע זאת. בפני המדען עומדות כמה בעיות הדורשות פתרון: באיזה אורגניזם לבחור, כיצד לסמן את ה־DNA, ואיך לזהות את הסימון.

מסלסון וסטאל החליטו לגדל תאי חיידקים המתחלקים, בתנאים אופטימליים, אחת ל־20 דקות. כן החליטו לסמן את ה־DNA החדש שנוצר בתאי החיידקים באמצעות איזוטופ[14] כבד של חנקן

בניסוי שערכו מסלסון וסטאל הם גידלו ארבע תרביות של חיידקים[15], כל אחת בתנאים אחרים:
תרבית 1: כמה דורות במצע שבו חנקן קל;
תרבית 2: כמה דורות במצע שבו חנקן כבד;
תרבית 3: כמה דורות במצע שבו חנקן כבד, ואחר כך דור **אחד** במצע שבו חנקן קל;
תרבית 4: כמה דורות במצע שבו חנקן כבד, ואחר כך **שני דורות** במצע שבו חנקן קל.

14. איזוטופ: ראו הסבר בעמוד 14. החנקן ה"רגיל", הקל, סימנו N^{14}; האיזוטופ הכבד של חנקן סימנו N^{15}.

15. כוונת המונח "תרבית חיידקים" היא תאי חיידקים שגודלו בתנאים מבוקרים.

מילים אחדות על

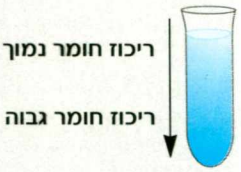
מפל צפיפויות והפרדת DNA

אם מגדלים חיידקים במצע מזון שמקור החנקן שבו הוא מלח המכיל איזוטופ כבד של חנקן (^{15}N), ישתלב האיזוטופ הזה במקום החנקן הנפוץ (^{14}N), כאבן בניין של המולקולות המורכבות בתא. היות שחנקן נמצא בנוקלאוטידים של ה־DNA (ראו בנוסחה שבאיור א–8), אזי ב־DNA החדש שייבנה ישתלבו נוקליאוטידים שבהם האיזוטופ הכבד של החנקן, ולא החנקן הנפוץ.

שילובו של האיזוטופ ^{15}N במקום ^{14}N גורם להבדל של כ־1% בצפיפות בין שני סוגי ה־DNA. הבדל זה מאפשר להפריד בין ה־DNA הקל, שבו ^{14}N, לבין ה־DNA הכבד – שבו ^{15}N.

כיצד?

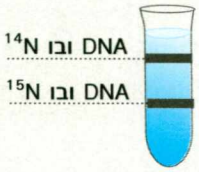
אם מסרכזים בצנטריפוגה מבחנה ובה תמיסה מרוכזת של חומר כמו צסיום כלוריד, במהירות גבוהה, במשך שעות אחדות, מולקולות החומר במבחנה תתפזרנה כך שצפיפותן תהיה גבוהה בתחתית המבחנה, ותלך ותדלדל בהדרגה עד פי המבחנה. במבחנה ייווצר אפוא מפל צפיפויות של החומר.



איור א–17: מפל צפיפויות

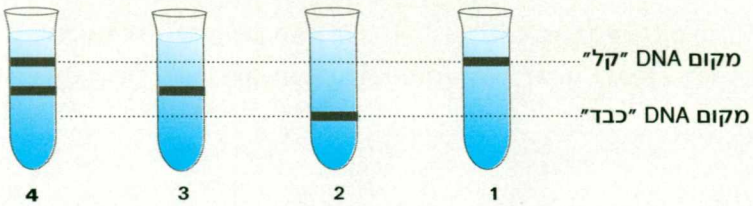
אם מסרכזים יחד עם תמיסת חומר זה גם DNA, יתרכז ה־DNA באזור שבו צפיפות החומר בתמיסה שווה לצפיפות ה־DNA.

אם מכניסים DNA שבו חנקן ^{14}N ו־DNA שבו חנקן ^{15}N למבחנה עם מפל צפיפויות של צסיום כלוריד, הבדלי הצפיפויות ביניהם יביאו לכך ש ה־DNA הקל, שבו ^{14}N, יתרכז קרוב יותר לפי המבחנה, וה־DNA הכבד – שבו ^{15}N, יתרכז קרוב יותר לתחתית.



איור א–18: הפרדה בין DNA קל ובין DNA כבד במפל צפיפויות

תוצאות הסִרכוז של ה־DNA שהופק מארבע התרביות מתוארות להלן:



איור א–19: תוצאות הניסוי שערכו מסלסון וסטאל
אין להתייחס לכמות ה־DNA במבחנות, אלא רק לצפיפותו היחסית.

ה־DNA מחיידקים בתרביות מספר 1 ו־2 משמשים כסמנים למקומם של DNA "קל" (תרבית 1) ו־DNA "כבד" (תרבית 2).

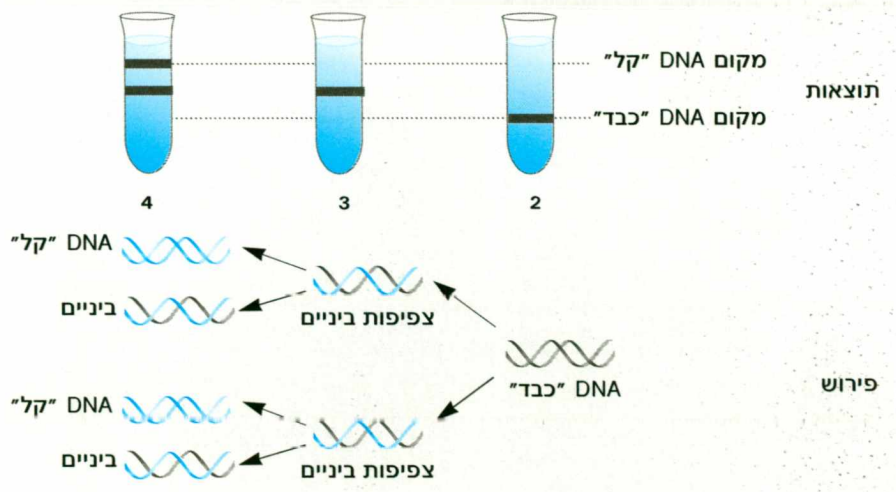
בטרם תמשיכו לקרוא, סכמו לעצמכם את תוצאות הניסוי, וענו:
האם תוצאות אלה תומכות באחת מהאפשרויות שהוצגו לשכפול ה־DNA,
וסותרות את האפשרות האחרת?

בדיקת תרביות 3 ו־4 מראה.

- ה־DNA מהחיידקים בתרבית 3 (חיידקים שגדלו **דור אחד** במצע שבו ^{14}N לאחר כמה דורות במצע שבו איזוטופ ^{15}N) היה בעל צפיפות ביניים, בין כבד לקל.
- ה־DNA מהחיידקים שגדלו בתרבית 4 (חיידקים שגדלו **שני דורות** במצע שבו ^{14}N לאחר כמה דורות בנוכחות ^{15}N) היה חציו קל, וחציו בעל צפיפות ביניים.

בתרבית זו **כלל לא** חיה DNA כבד.

תוצאות הניסוי ניתנות לפירוש בדרך המתוארת באיור א–20.



איור א–20: פירוש תוצאות הניסוי שערכו מסלסון וסטאל

מכאן שעל־פי התוצאות:

שכפול ה־DNA הוא שמרני למחצה

לאילו תוצאות הייתם מצפים לו השכפול היה שמרני?

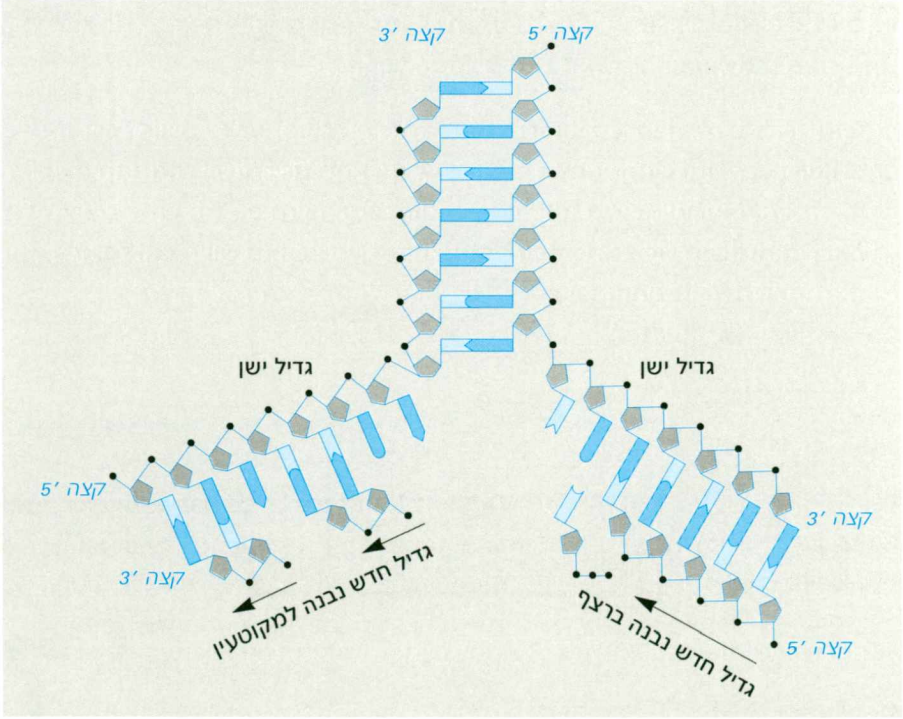
נתאר את שלבי שכפול ה־DNA, כפי שהתבררו מהניסוי שתואר ומניסויים רבים נוספים שנערכו (עיינו באיור א–21 תוך כדי קריאת התיאור):

בנקודה מסוימת במולקולת ה־DNA מתרופפים קשרי המימן הקושרים בין שני גדילי ה־DNA, והגדילים נפרדים זה מזה. מנקודה זו נמשכת ההפרדה בהדרגה לאורך

המולקולה, כמו רוכסן שנפתח: בזה אחר זה נפרד פורין מבן זוגו הפירימידין. עם כל הפרדה של זוג בסיסים לאורך המולקולה נמצאים פירימידין אחד ופורין אחד בלי בני זוג. אל כל אחד מהבסיסים ה"בודדים" האלה ניקשר בן זוג מתאים מתוך מאגר הנוקלאוטידים בתא: אדנין "בודד" ייצור קשר חדש רק עם נוקלאוטיד תימין; גואנין יושלם רק על־ידי נוקלאוטיד ציטוזין; תימין ייקשר לאדנין; וציטוזין ייקשר לגואנין. יחד עם ההתקשרות בין הבסיסים נקשרת קבוצת הזרחה של הנוקלאוטיד החדש[16] לסוכר של הנוקלאוטיד שכבר נמצא בגדיל הנבנה.

שימו לב שהזרחה של הנוקלאוטיד "החדש" קשורה לפחמן מספר 5′ של הסוכר, וזרחה זו נקשרת אל פחמן מספר 3′ בסוכר של הנוקלאוטיד הנמצא כבר בגדיל הנבנה. גם קשירת הנוקלאוטיד הבא תהיה אל פחמן מספר 3′, כלומר:

כיוון הבנייה של שרשרת הנוקלאוטידים הוא מ־5′ אל 3′



איור א–21: תיאור סכמתי של שכפול ה־DNA
החץ מציין את כיוון השכפול: מ־5′ אל 3′. שימו לב לכיוון בכל גדיל.

16. בנוקלאוטידים הנמצאים במאגר הנוקלאוטידים שבתא יש שלושה שיירים של חומצה זרחתית, שניים מהם ניתקים במהלך הקישור לגדיל הנבנה.

מילים אחדות על

קריאת כיוון

כפי שציינו, שני הגדילים ב־DNA נמצאים בכיוונים מנוגדים: בצד ′5 של האחד נמצא צד ′3 של האחר. לפיכך אם הגדיל הראשון נבנה מצד ′5 אל ′3, השני, לכאורה, צריך להבנות מ־′3 אל ′5.

האומנם?

ובכן, הבנייה בשני הגדילים היא תמיד מ־′5 אל ′3. בגדיל אחד הבנייה ברצף, בכיוון "פתיחת הרוכסן", ואילו בגדיל השני הבנייה היא למקוטעין, במקטעים קצרים, בכיוון **הפוך** לכיוון "פתיחת הרוכסן"; המקטעים הקצרים מתחברים אחר כך זה לזה בעזרת אנזים מתאים.

בטופו של דבר שני הגדילים המקוריים של ה־DNA נפרדים לכל אורכם. כל אחד משני הגדילים המקוריים שמר על שלמותו, וכל הנוקלאוטידים שהיו מזווגים עמו והיוו את הגדיל המשלים הוחלפו בנוקלאוטידים חדשים. בדרך זו מובטח ש**רצף הנוקלאוטידים בשתי המולקולות החדשות יהיה זהה בדיוק לרצף במולקולה המקורית**, ומתאפשרת העברת העתקים מדויקים של המידע התורשתי האצור ב־DNA מתא אם לתאי הבת.

סיכום הפרק

- תרכובותיו של כל יצור חי הן תוצאה של התבטאות **המידע התורשתי** שלו **בסביבה** נתונה.
  - ביטויין של רוב התכונות המאפיינות את הפרט מושפע מהתורשה ומהסביבה גם יחד.
  - חכושר התורשתי הוא תנאי הכרחי לביטוי תכונה, אך בהעדר תנאי סביבה מתאימים הכושר התורשתי לא יצא מהכוח אל הפועל.
- החומר האוצר את המידע התורשתי ביצורים איקריוטיים נמצא (ברובו) **בגרעין** התא.
- בזיהוי ה־**DNA** כ**חומר תורשתי** ובאפיונו אפשר לראות כמה נקודות מרכזיות:
  - עבודתו של מישר (Miescher, 1869), לפיה הכרומוזומים של יצורים איקריוטיים מכילים חומר עשיר בזרחן, הקשור לחלבון.
  - הניסויים שערך גריפית (Griffith, 1928), שהראו העברת תכונות תורשתיות מחיידקים (מומתים) מגזע אחד לחיידקים מגזע אחר.
  - הניסויים של אוורי, מקלאוד ומקרטי (Avery; MacLeod; McCarty, 1944) שהשלימו את עבודותיו של גריפית, והראו שהעברת התכונות התורשתיות מחיידק אחד לאחר מותנית בהעברת DNA.

– הניסויים של הרשי וצ'ייס (Hershey; Chase, 1952), שלפיהם בפאג'ים (מסוג T2) החומר התורשתי הוא DNA.

– הצגת מודל של מולקולת ה־DNA על־ידי ואטסון וקריק (Watson; Crick, 1953): **שני גדילים סליליים,** כל גדיל בנוי מרצף של **נוקלאוטידים.** המודל התבסס על ממצאים פיזיקליים וממצאים כימיים.

- כל נוקלאוטיד ב־DNA בנוי משלושה רכיבים: שייר חומצה זרחתית, סוכר דאוקסיריבוז ובסיס חנקני. הבסיס החנקני יכול להיות אחד מארבעה: אדנין–A, גואנין– G, ציטוזין–C או תימין–T.
- חיבור הנוקלאוטידים זה לזה ויצירת גדיל ארוך נעשה באמצעות קישור בין הסוכר לזרחה, ואילו שני הגדילים מחוברים זה לזה בקשרי מימן בין הבסיסים החנקניים.

בקשרים שבין הבסיסים יש חוקיות: תמיד תימין בגדיל אחד קשור עם אדנין בגדיל השני, וציטוזין — קשור עם גואנין.

- DNA ממקורות שונים נבדל **באורך** המולקולה **וברצף הבסיסים החנקניים** שלאורכה.
- הניסוי שערכו מסלסון וסטאל הראה ששכפול ה־DNA הוא **שמרני למחצה**: כל מולקולת DNA מורכבת מגדיל אחד "ישן" ומגדיל אחד "חדש".
- במהלך שכפול ה־DNA נפתחים הקשרים שבין שני הגדילים, וכל גדיל מהווה תבנית לבניית גדיל בעל רצף נוקלאוטידים משלים.

משימה: על סימון, סימול, מינוח ומונחים

לכל מדע יש "שפה" משלו, הכוללת מונחים וצורות סימון. כך גם למדע התורשה.

בפרק זה הכרנו מספר מונחים של שפת הגנטיקה, ובדיון על אודות המבנה הכימי של DNA ו־RNA נעזרנו במונחים ובצורות סימון משפת הכימיה.

ערכו רשימה של המונחים, המושגים וצורות הסימון שהכרתם בפרק.

שאלות חזרה

בשאלות 1 – 4 בחרו תשובה אחת נכונה

1 הניסויים של גריפית בפנאומוקוקוס:

א. הראו ש־DNA הוא החומר הגנטי בחיידקים.

ב. הראו ש־DNA הוא החומר התורשתי בבקטריופאג'ים.

ג. הדגימו את התופעה של טרספורמציה גנטית בחיידקים.

ד. הוכיחו שקיימת רבייה מינית בחיידקים.

ה. הוכיחו שהחומר התורשתי אינו חלבון.

2 איזה מהמשפטים הבאים על אודות זיווג בסיסים משלימים איננו נכון?

א. יש לו תפקיד בשכפול ה־DNA.

ב. ב־DNA T מזווג עם A.

ג. פורינים מזווגים עם פורינים ופירימידינים מזווגים עם פירימידינים.

ד. ב־DNA C מזווג עם G.

ה. זוגות הבסיסים הם בעלי אורך שווה.

3 בשכפול שמרני למחצה של DNA:

א. הסליל הכפול המקורי נשאר כמו שהוא וסליל כפול חדש נוצר.

ב. הגדילים של הסליל הכפול נפרדים ומשמשים כתבנית לבניית גדילים חדשים.

ג. בניית הגדילים מזורזת על־ידי אנזים הבנוי כסליל כפול.

ד. DNA נבנה מחומצות אמיניות.

4 איזה מהתהליכים הבאים אינו מתרחש בעת שכפול DNA?

א. פתיחה של סליל ה־DNA הכפול.

ב. בנייה של מקטעים קצרים שמתחברים זה לזה אחר כך בעזרת אנזים.

ג. זיווג בסיסים משלימים.

ד. בניית סליל מ־3′ אל 5′.

5 תכונות רבות מושפעות הן מגורמים תורשתיים והן מגורמים סביבתיים. הביאו לכך דוגמאות מיצורים שונים: צמחים ובעלי־חיים, ובכללם האדם.

6 על סמך הניסוי שערך גריפית, הוא הסיק ששינוי תכונות החיידקים הוא תורשתי. על מה מבוססת מסקנה זו?

7 הסבירו מדוע החוקרים הרשי וצ'ייס הסיקו שהחומר התורשתי בפאג' T2 הוא DNA ולא חלבון.

8 ביצור מסוים, מהווה גואנין 17% מכלל הבסיסים החנקניים שב־DNA.
מהם האחוזים של שלושת הבסיסים החנקניים האחרים ב־DNA של יצור זה?

9 במולקולת ה־DNA כל גדיל משלים את הגדיל הנגדי, אך אינו זהה לו. הסבירו משפט זה.

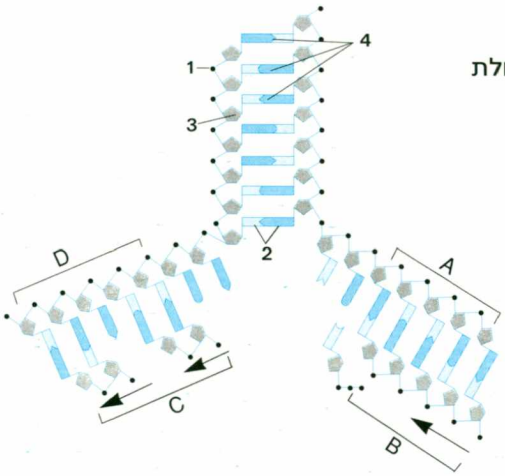
10 גידלו חיידקים במצע מזון המכיל חנקן כבד (^{15}N) במשך כמה דורות. לאחר מכן העבירו את החיידקים למצע שהכיל חנקן רגיל, קל (^{14}N), למשך שלושה דורות. על־פי המודל לשכפול ה־DNA (שמרני למחצה), איזה חלק ממולקולות ה־DNA בתרבית יש לצפות שתהיינה:

א. מורכבות מגדיל אחד "כבד" וגדיל אחד "קל"?

ב. מורכבות משני גדילים "כבדים"?

11 אם מסלסון וסטאל היו ממשיכים את הניסוי שלהם למשך עשרה דורות נוספים של התרבות החיידקים, האם עדיין היו נוכחות מולקולות שמורכבות מגדיל אחד "כבד" וגדיל אחד "קל"?

12 בתרשים שלפניכם מוצג קטע של מולקולת DNA במהלך שכפול:



א. התאימו בין המספרים למונחים:
קשרי מימן, זרחה, דה־אוקסי־ריבוז, פורין ופירימידין.

1: _____ 2: _____

3: _____ 4: _____

ב. הקטע B זהה לקטע _____, ומשלים לקטעים _____ ו־ _____.

13 האם ייתכן קיומה של מולקולת DNA המורכבת רק מהבסיסים אדנין וגואנין?
נמקו.

14 ציינו את היוצא דופן מבין: זרחה, ריבוז, גואנין, אדנין, ציטוזין, תימין.
נמקו בחירתכם.

15 אם יימצאו יצורים חיים מחוץ לכדור הארץ, ויתברר שהם מתרבים באורח דומה ליצורים שבכדור הארץ, סביר שיתגלה גם בהם חומר תורשתי. ייתכן שלא תהיה זו חומצת גרעין, אך ניתן להניח שחומר זה יצטיין בכושר (סמנו את הנכון):

א. לפעילות אנזימית.

ב. להכפלה עצמית.

ג. לאגירת אנרגיה.

ד. להשתנות בנקל בהשפעות קרינה רדיואקטיבית.

16 אילו מהמשפטים הבאים נכונים, ואילו מהם שגויים?

א. ב־DNA בסיס פוריני משלים בסיס פוריני, ובסיס פירימידני משלים בסיס פירימידיני.

ב. נוקלאוטיד מורכב מזרחה, מחורר ומרחיק חנקני

ג. בסיס חנקני מורכב מזרחה, מסוכר ומפורין או פירימידין.

ד. הבסיסים החנקניים במולקולות ה־DNA קשורים זה לזה בקשרים מימניים.

ה. שכפול ה־DNA הוא שמרני למחצה.

פרק ב

כרומוזומים, קריוטיפ האדם ומיוזה

בפרק הקודם ראינו שהמידע התורשתי אצור במולקולות DNA, והכרנו את דרך ההכפלה של מולקולות אלה. פרק זה ידון בצורת ארגון מולקולות ה־DNA בתא, ובדרך העברת המידע התורשתי מדור תאים אחד למשנהו, ומאורגניזם הורה לצאצאיו.

מבנה מולקולת ה־DNA אמנם זהה בתאים פרוקריוטיים ואיקריוטיים, אולם דרך הארגון והאריזה של המולקולה שונה. בפרוקריוטים הארגון פשוט: עיקר המידע התורשתי בתא מרוכז במולקולת DNA אחת, טבעתית, שאליה קשורים מעט חלבונים[1].
ארגון ה־DNA באיקריוטים מורכב יותר: רוב ה־DNA שבתא נמצא, כאמור, בגרעין[2]. בגרעין תא של אדם, שקוטרו כ־6 מיקרומטר (מיקרומטר=מיליונית מטר), ארוזים כ־2 מטרים של DNA! אריזה בסדר גודל כזה איננה דבר של מה בכך...

מילים אחדות על

DNA וטיול אל השמש

אורך ה־DNA בגרעין תא של גוף אדם הוא כ־2 מטרים. בגופו של אדם בוגר יש 10^{13} תאים בקירוב. מכאן שאורך ה־DNA בגופו של אדם הוא כ־2×10^{13} מטר.
המרחק בין כדור הארץ לשמש הוא כ־1.5×10^{11} מטר. משמע שאם היינו יוצרים מה־DNA שבגופנו חוט אחד ארוך, ומותחים אותו מכאן אל השמש, אפשר היה "לטייל" הלוך ושוב כמעט 100 פעמים!!!

1. בתאים של חיידקים רבים נמצאות גם מולקולות DNA טבעתיות קטנות נוספות, הנקראות פלסמידים (ראו פרק י)

2. חוץ מאשר בגרעין יש DNA גם במיטוכונדריה ובכלורופלסטים, הנמצאים בתאים איקריוטים (כלורופלסטים נמצאים רק בתאי צמחים). ארגונו של DNA זה זהה לזה שבתאים פרוקריוטיים.

DNA בכרומוזום האיקריוטי

תצפיות וניסויים רבים שעסקו בגרעין התא התמקדו בגופיפים שנקראים **כרומוזומים**[3] ובהתנהגותם בחלוקת התא (גופיפים אלה קולטים היטב צבעים המשמשים לצביעת תאים במעבדות מחקר, ומכאן שמם: chroma=צבע; soma=גוף). מחקרים כאלה החלו שנים לפני שזוהה ה־DNA כחומר התורשתי, וליוו את התבססותה של "תיאוריית התא", הגורסת שהתא הוא יחידת המבנה הבסיסית בעולם החי. היה זה פלמינג (Flemming) שתיאר בשנת 1882 את התופעה של חלוקת מבנים בגרעין במהלך חלוקת תא, אם כי רק שש שנים מאוחר יותר נטבע המונח "כרומוזום".

כפי שקורה בדרך כלל במדע, כך גם בחקר הכרומוזומים: הבהרת שאלה אחת עוררה שאלות נוספות רבות, והמחקרים בנושא התרבו והסתעפו. שיטות העבודה השתכללו והטכניקות נעשו מתוחכמות יותר ויותר: במחקר שולבו הסתכלות במיקרוסקופ (הן מיקרוסקופ אור והן מיקרוסקופ אלקטרונים) ובדיקות כימיות־ביולוגיות, ואפילו שיטות הנדסה גנטית (שעליהן יורחב בהמשך) גויסו למחקר. כיום ידועים מנגנונים מולקולריים מורכבים למדי הקשורים לכרומוזומים ולהתנהגותם במהלך חיי התא, אך התמונה עדיין איננה שלמה: המחקרים נמשכים, והידע בנושא הולך ומתרבה. מעט מהמידע שהצטבר במהלך השנים נכיר להלן.

אם מסתכלים מבעד למיקרוסקופ אור בתא שאיננו מתחלק, הצבוע באחד מהצבעים המקובלים במחקר, אפשר להבחין בחומר צבוע המרוכז בגרעין. חומר זה נקרא **כרומטין** (כאמור, chroma=צבע). לפעמים אפשר להבחין שחומר זה בנוי סיבים מסולסלים.

מהם סיבים אלה?

מולקולת ה־DNA (היא החוט הבנוי מסליל כפול) מלופפת סביב גלילים המורכבים מחלבונים. גליל חלבוני שסביבו ה־DNA נקרא **נוקלאוזום** (nucleus=גרעין; soma=גוף). אפשר לדמות ארגון זה לשרשרת חרוזים גליליים, שבה החרוזים הם חלבונים, והחוט – שהוא מולקולת DNA – אינו מושחל **בתוך** החרוזים אלא **מלפף** אותם, מחובר אליהם ומקשר ביניהם. ה"חרוז" החלבוני עם "חוט" ה־DNA הסובב אותו – הוא הנוקלאוזום (איור ב–1). "סרטי" הנוקלאוזומים מסולסלים, ויוצרים סיבים שקוטרם 30 ננומטר[4].

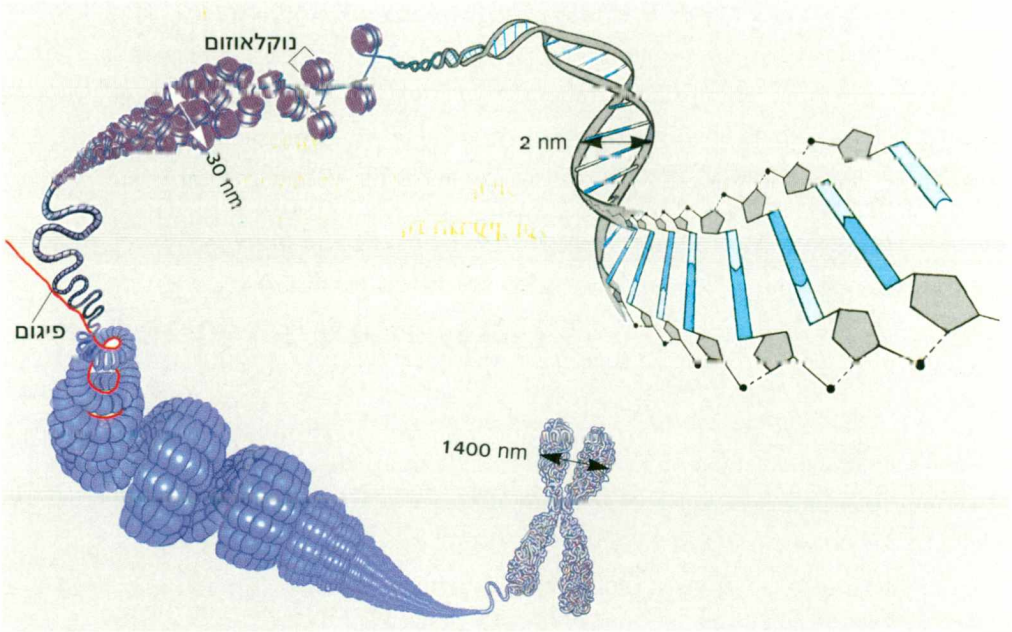
אך בכך לא תם סיפור מארז ה־DNA בגרעין: הסיבים מקופלים לולאות־לולאות, המחוברות בצִדן האחד לציר חלבוני המשמש כעין **פיגום**, ואף מכונה כך (איור ב–1). המתבונן בפקעת הכרומטין (במיקרוסקופ אור) יוכל לעתים להבחין בלולאות אלה[5].

לקראת חלוקת התא חלה דחיסה נוספת של הכרומטין, ומתקבל מבנה הנקרא **כרומוזום**. מכאן, שאם תסתכלו מבעד למיקרוסקופ אור בתא שאיננו בחלוקה, ייתכן שתוכלו להבחין בגרעין שלו – אך לא תוכלו לראות כרומוזומים: **סיבי הכרומטין הדקיקים מתארגנים לכרומוזומים רק לקראת חלוקת הגרעין.**

3. יש המשתמשים במונח כרומוזום גם למולקולת ה־DNA הטבעתית שבתאים פרוקריוטים, ומבדילים בין כרומוזום פרוקריוטי לכרומוזום איקריוטי.

4. nm=אלפית מיקרומטר, או: 10^{-9} מטר.

5. למבנה זה קשורה גם חומצת גרעין נוספת - RNA, שהכרנו בפרק א, ונרחיב עליה בהמשך.



איור ב-1: ארגון ה־DNA בכרומוזום
שימו לב לשינויי העובי: מולקולת ה־DNA שעובייה 2 ננומטר מאורגנת בכרומוזום שעוביו בערך פי 700 ממנה! (כ־1400 ננומטר).

דהיינו, כשהכרומטין מאורגן ודחוס, הוא נקרא כרומוזום. אפשר לדמות כרומטין של כרומוזום יחיד בגרעין לחוט בודד בתוך פקעת של חוטים: בפקעת חוטים קשה להבחין בחוטים בודדים, אולם אם נסלסל ונדחוס כל חוט לעצמו הוא יראה עבה יותר, ואפשר יהיה להבחין שהפקעת מורכבת מכמה חוטים (דימוי לכמה כרומוזומים).
וכמה מולקולות DNA אפשר למצוא ב"פקעת"? בכל כרומוזום יש מולקולת DNA אחת, ומכאן שמספר מולקולות ה־DNA בגרעין שווה למספר הכרומוזומים הנראים במיקרוסקופ בזמן חלוקה.

איך נשמר בגוף מספר כרומוזומים קבוע?

נחזור בקצרה על עיקר האירועים בחלוקת **מיטוזה**[6]: כל כרומוזום מוכפל לפני החלוקה, וכך לקראת החלוקה הוא מכיל **כמות כפולה** של רכיביו. במהלך המיטוזה כל כרומוזום כפול מתחלק לשניים, וכל אחד מהחלקים נכלל בגרעין בת אחר. מכאן, שלשני גרעיני הבת יש מערכת כרומוזומים זהה, ומערכת זו זהה אף לזו שהייתה בגרעין תא האם שממנו נוצרו. הווה אומר, כתוצאה מחלוקת מיטוזה, שרה הכרומוזומים מתחלקים תמיד בדייקנות בין שני גרעיני הבת:

בכל תאי הגוף של יצור רב־תאי (למעט בתאי הרבייה) **יש מערכת כרומוזומים זהה.**

6. מיטוזה היא חלוקת גרעין המתרחשת בתאי הגוף, להבדיל מחלוקת הגרעין המתרחשת במהלך יצירת גמטות - הנקראת מיוזה. לפעמים משתמשים במונח מיטוזה לתיאור חלוקת התא, ולא רק לחלוקת הגרעין - אף שאין זה מדויק. עוד על חלוקת מיטוזה תוכלו לקרוא בספר התא - יחידת החיים, מאת חיה גרוס ויהודית עתידיה, המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים, תשס"א.

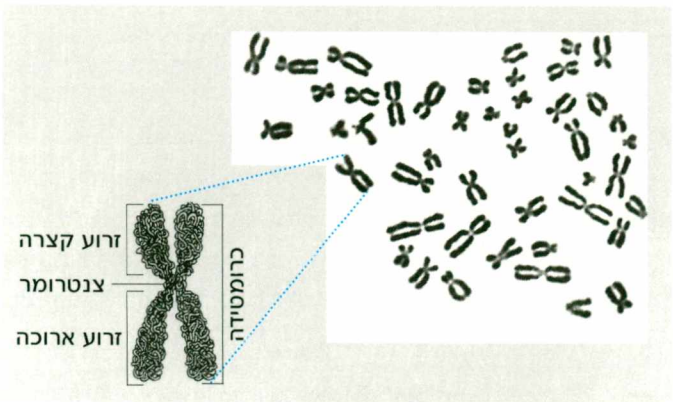
ובכן, מערכת כרומוזומים מסוימת מאפיינת את תאי הגוף של **פרט** מסוים, אך לא רק אותם: לכל הפרטים של אותו **מין**[7] (חוץ ממקרים יוצאי דופן) יש אותה מערכת כרומוזומים.

מערכת הכרומוזומים של המין נקראת ה**קריוטיפ** של המין. בדיקה בעזרת מיקרוסקופ אור מאפשרת להבדיל בין הקריוטיפ של מין אחד לבין זה של מין אחר על־פי **צורת** הכרומוזומים בזמן חלוקת הגרעין, ועל־פי **מספרם**.

צורת הכרומוזומים

הסתכלו באיור ב–2: זוהי תמונה של תא מ**תרבית** תאים[8] שמקורה באדם. התא צולם בזמן חלוקת מיטוזה. שימו לב לכרומוזום המוגדל: כפי שכבר ציינו, כרומוזום זה –כמו הכרומוזומים האחרים בתא – הוכפל זמן מה לפני תחילת החלוקה, ועתה הוא מורכב משתי **כרומטידות** (שכל אחת מהן בנויה ממולקולת DNA אחת דו־גדילית, המלופפת סביב חלבונים, מקופלת ומסולסלת). שתי הכרומטידות של כרומוזום[9] אחד נקראות **כרומטידות אחיות**. כרומטידות אחיות צמודות זו לזו באזור הנקרא **צנטרומר** (centrum=מרכז; meros=חלק). הצנטרומר מחלק כל כרומטידה (כמו גם כל כרומוזום) לשתי זרועות (ראו איור ב–2), וזרועות אלה יכולות להיות שוות או שונות באורכן (אולם אין לטעות: מולקולת ה־DNA איננה נקטעת בצנטרומר: היא המשכית לכל אורך הכרומוזום, מקצה הזרוע האחת ועד קצה הזרוע האחרת).

כל כרומוזום מאופיין באורכו (יחסית לכרומוזומים האחרים שבאותו תא) **ובמיקום הצנטרומר שלו** ביחס לקצוות הכרומוזום (דבר הקובע את יחסי האורך שבין שתי זרועות הכרומוזום).



איור ב–2: צילום תא אדם באחד משלבי חלוקת מיטוזה.
משמאל: סכמה של כרומוזום בחלוקת מיטוזה.

7. המונח "מין" בהקשר זה מתייחס ל־species, אחת מהיחידות במערכת המיון המקובלת בביולוגיה; זוהי היחידה שהפרטים הכלולים בה יכולים להתרבות ביניהם ולהעמיד צאצאים פוריים.

8. "תרבית" הוא מונח המתאר גידול בתנאי מעבדה: כך יש תרבית חיידקים (ראו פרק א), תרבית תאים איקריוטיים מטיפוסים שונים, תרבית איברים וכדומה.

9. המונח "כרומוזום" משמש הן לכרומוזום לפני שהוכפל, והן לכרומוזום שכבר הוכפל ובו שתי כרומטידות הקשורות יחדיו. שימו לב: כרומטידה הוא שם קצר מועד; לאחר שהצנטרומר מתחלק והכרומטידות נפרדות, כל כרומטידה נקראת כרומוזום.

האזורים בקצוות הכרומוזום נקראים **טלומרים** (telos=קצה). הצנטרומר והטלומרים חשובים לצורך תפקוד הכרומוזום כ"נשא מידע תורשתי": הצנטרומר הוא האתר ה"אחראי" על היפרדות תקינה של הכרומוזום במהלך חלוקת הגרעין, והמבנה של הטלומרים מבטיח שקצה של כרומוזום אחד לא ייצמד ויידבק לקצהו של כרומוזום אחר.

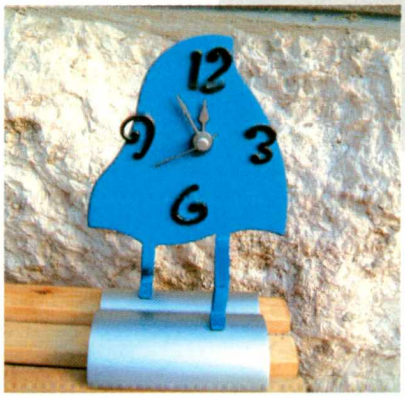
מילים אחדות על

טלומרים כנושא מחקר מרתק!

בטֶלוֹמֶרים נמצאים רצפי בסיסים קצרים, החוזרים על עצמם מספר רב (אך לא קבוע) של פעמים. כך, לדוגמה, בטלומרים של כרומוזומי האדם חוזר הרצף TTAGGG מאות פעמים ואף אלפים. תופעה זו איננה יוצאת דופן: בכרומוזום האיקריוטי יש רצפי בסיסים רבים החוזרים על עצמם (לדוגמה, משני צִדי הצנטרומר נמצאים רצפים חוזרים של בסיסים); ייחודם של רצפי הבסיסים החוזרים בטלומרים, כפי שעולה מכמה מחקרים, הוא שמספר החזרות הולך וקטן ככל שהתא מתחלק פעמים רבות יותר. כלומר, יש קשר בין "גיל" התא (=מספר החלוקות שעבר) לבין אורך הטלומרים (=מספר החזרות של רצף הבסיסים).

ועוד: נמצא שבשלבים מוקדמים של ההתפתחות העוברית קיים בתאים אנזים מיוחד ה"יודע" להאריך טלומרים, והודות לו – על־אף החלוקות הרבות של תאי העובר – הטלומרים שבהם אינם מתקצרים; ומעניין: אנזים כזה נמצא גם בתאים סרטניים!

האם, ובאיזו מידה, הטלומרים הם מעין "שעון" המורה על גיל האורגניזם, והאם בקרה על פעילותו של האנזים ה"מפקח" על אורך הטלומרים עשויה לשמש פתח להדברת גידולים סרטניים, ואף פתח לעיכוב הזדקנות תאים – שאלות אלה עדיין פתוחות למחקר



פרט לצנטרומר ולשני טלומרים, איזה רכיב נוסף החיוני לתפקוד הכרומוזום כ"נשא מידע תורשתי" צפוי שיימצא בכל כרומוזום? תשובה על כך תוכלו למצוא במסגרת שלהלן.

מילים אחדות על

כרומוזומים מלאכותיים

בסוף שנות ה־80 (של המאה ה־20) הוטבע במחקר הגנטי מונח חדש – "יאק"; ואין הכוונה לבהמת המשא החיה בטיבט, אלא לכרומוזום "מלאכותי" של שמרים, שהורכב במעבדות מחקר: YAC = **Y**east **A**rtificial **C**hromosome. כרומוזום כזה כולל את שלושת הרכיבים החיוניים לתפקודו של כרומוזום: צנטרומר – המבטיח הפרדה תקינה בחלוקה; טלומרים – המבטיחים שקצוות הכרומוזום לא יידבקו זה לזה ואף לא לכרומוזומים אחרים; והרכיב השלישי הוא נקודת התחלה לשכפול DNA – ההכרחית ל"הִתרבות" הכרומוזום.

ומהו "תוכן" כרומוזום כזה?

פרט לשלושת הרכיבים שצוינו, שאר חלקי הכרומוזום יכולים להיות מכל מקור שהוא, וזו חשיבות ה"יאקים" במחקר הגנטי: בכרומוזום כזה אפשר לשלב קטעי DNA באורך מאות־אלפי זוגות בסיסים (במינוח המקובל – מאות קילו־בסיסים, או: kb). מקורות קטעי ה־DNA יכולים להיות שונים – החל בשמר עצמו וכלה בבן האדם. משהוכנסו הקטעים לכרומוזום המלאכותי, אפשר לבדוק אותם מהיבטים רבים, גם כאלה הקשורים למבנה שלהם (כמו פענוח רצף הבסיסים שבהם) וגם כאלה הקשורים לתפקודם.

חזרו והתבוננו בתמונת הכרומוזומים של האדם (איור ב–2). מצאו כרומוזומים השונים זה מזה, וכרומוזומים הדומים זה לזה. התוכלו לזהות כרומוזומים שהם בני זוג?

מספר הכרומוזומים

מימין רשימה של אורגניזמים אחדים ומספרי הכרומוזומים האופיינים להם:

האורגניזם	מספר הכרומוזומים
אדם	46
כלב	78
צפרדע	26
דבורה	32
זבוב תסיסה	8
אפונת גינה	14
תפוח אדמה	48

עיון ברשימה זו מוביל לשתי מסקנות:

1. אין קשר בין **הקבוצה** שעליה נמנה אורגניזם, כפי שנקבע על־פי צורות מיון מקובלות (הבחנה בין צמחים לבעלי־חיים, או הבחנה לפי מקום בסולם אבולוציוני) לבין מספר הכרומוזומים שבתאים של אותו אורגניזם.
2. כל מספרי הכרומוזומים ברשימה הם זוגיים.

נתמקד בנקודה השנייה:

ביצורים רבים שנבדקו נמצאו **זוגות** של כרומוזומים ברוב תאי הגוף. מדוע "ברוב" ולא "בכל"? משום שבגמטות (תאי הרבייה – תא נקבי או תא זכרי) נמצאת **רק** מחצית כמות הכרומוזומים ביחס לתאי גוף אחרים, ואין זו מחצית אקראית, אלא ציג אחד מכל זוג למחצה הכרומוזומים שבגמטות של מין מסוים קוראים המספר ה**הפלואידי** (haploos=פשוט; eidos=צורה), ומסמנים אותו ב־n. מספר הכרומוזומים הכפול, הקיים בתאי הגוף שאינם גמטות, נקרא מספר **דיפלואידי** (diploos=כפול) וסימונו – 2n. מינוח זה משמש גם לתאים וגם ליצורים; כך יש תא דיפלואידי, וכן יצור דיפלואידי.

ברשימה שהוצגה מופיעים יצורים דיפלואידים, שכן ברוב תאי גופם נמצאת **מערכת כפולה** של כרומוזומים, ומספר הכרומוזומים שברשימה הוא המספר הדיפלואידי.

מהו מספר הכרומוזומים ההפלואידי של אדם?

כאמור, במערכת דיפלואידית של כרומוזומים לכל כרומוזום יש בן זוג. שני בני הזוג שווים באורכם, במיקום הצנטרומר שבהם וגם ב"תוכנם", דהיינו בסוג המידע האצור בהם.[10] כרומוזומים שהם זוג תואם נקראים **כרומוזומים הומולוגיים** (homos=שווה; logos=סדר).

שערו: האם רצף הבסיסים במולקולת ה־DNA שבכרומוזום אחד זהה לרצף הבסיסים שבכרומוזום ההומולוג?

התשובה: הרצף דומה מאוד, אך אינו זהה. תשובה זו תתבהר בהמשך.

כאמור – מערכת הכרומוזומים, או הקריוטיפ, אופיינית למין: לעכברים קריוטיפ מסוים, ולחתוליח – אחר. לנרקיסים קריוטיפ אחד, ולרקפות – אחר.

כיצד נשמרת אותה מערכת כרומוזומים במעבר מהורה לצאצא, או: מדור אחד למשנהו?

עקרונות המיוזה

התבוננו בתרשים שלפניכם:

מי מהפריטים בתרשים הוא הפלואידי (בעל n כרומוזומים) ומי – דיפלואידי (2n)?

10. על יוצאי דופן נלמד בהמשך.

כפי שציינו, הגמטות הן הפלואידיות ואילו הזיגוטה, וכן האורגניזם השלם שיתפתח ממנה, הם דיפלואידים. קל להבין איך בהתלכדותן של שתי גמטות הפלואידיות, שמספר הכרומוזומים בכל אחת מהן הוא n, נוצרת זיגוטה שמספר הכרומוזומים בה הוא 2n. אך כיצד מתאים דיפלואידים (שבהם 2n כרומוזומים) נוצרות גמטות הפלואידיות (דהיינו: שבכל אחת מהן רק n כרומוזומים, אחד מכל זוג)?

בתחילת תהליך יצירת הגמטות חלה **הכפלה אחת** של הכרומוזומים, ולאחריה – **שתי חלוקות** גרעין עוקבות. שתי חלוקות אלה הן המבטיחות מעבר ממערכת כרומוזומים דיפלואידית למערכת הפלואידית, ונקראות **מיוזה**.
שתי החלוקות שונות האחת מהשנייה: בראשונה, נפרדים זוגות **הכרומוזומים** זה מזה, ואילו בשנייה נפרדות **הכרומטידות** של כל כרומוזום זו מזו.

נכיר שלבים אחדים בתהליך המיוזה:
באיור ב־3 מוצגים באופן סכמטי שלבי המיוזה. באיור, כמו גם בתיאור המילולי שלהלן, הושם הדגש על התנהגות הכרומוזומים (שהם הרכיב העיקרי של הגרעין) כמעט ללא התייחסות לרכיבי התא האחרים,[11] ואין התייחסות לתופעה של חילוף קטעים בין הכרומטידות, תופעה שתידון בהמשך (עמודים 47–48).

במהלך קריאת הפסקה הבאה התבוננו באיור ב–3.
כאמור, לפני מיוזה (כמו גם לפני מיטוזה) מתרחשת הכפלת כרומוזומים. בתחילת המיוזה כל כרומוזום מורכב משתי כרומטידות. בהמשך המיוזה אפשר לראות (באמצעות מיקרוסקופ) שהכרומוזומים מסודרים **בזוגות** – כל כרומוזום צמוד אל ההומולוג שלו. **זיווג הכרומוזומים** (הנקרא גם סינפסיס, synapsis=איחוד) הוא מדויק ביותר: כל קטע מקטעי הכרומוזום מזווג עם הקטע המקביל בכרומוזום ההומולוג. זוגות הכרומוזומים מסתדרים במישור אחד במרכז התא ("מישור המשווה"), ולאחר מכן הם נפרדים, וכל אחד מבני הזוג נודד לקוטב אחר של התא.[12]

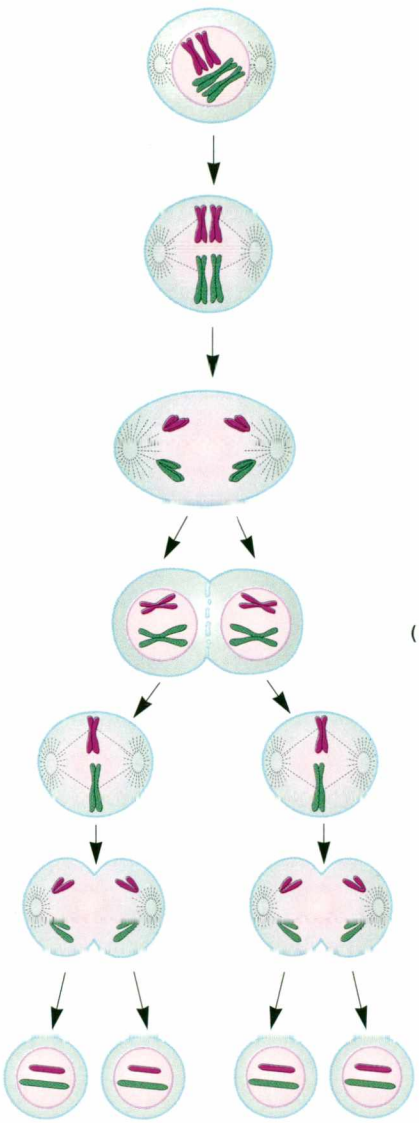
? במה תורם זיווג הכרומוזומים להבטחת ההפרדה התקינה של הכרומוזומים ההומולוגיים?

התרגיל הבא יבהיר נקודה זו: הניחו על שולחנכם תערובת של כמה זוגות של פריטים, לדוגמה: שני עפרונות, שני עטים, שני מחקים, שתי מחברות ושני ספרים. עתה חלקו את הערימה כך שבכל צד של השולחן יהיה פריט אחד מכל סוג. במהרה תיווכחו שהדרך הנוחה לבצע זאת היא תחילה לקחת יחד את זוג הפריטים מאותו סוג, ואחר להפרידם.

בתום **החלוקה הראשונה** נמצא אפוא בכל אחד משני גרעיני הבת "נציג" אחד מכל זוג כרומוזומים הומולוגיים (להזכירכם כל "נציג" מורכב משתי כרומטידות!).

11. לדוגמה, קרום הגרעין, שמתפרק בשלבים הראשונים של החלוקה.

12. אם המונחים "מישור המשווה" ו"קוטבי התא" אינם ברורים לכם - רעננו ידיעותיכם לגבי חלוקת מיטוזה. תוכלו להיעזר בספר התא - יחידת החיים, מאת חיה גרוס ויהודית עתידיה, המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים, תשס"א, עמ' 166 - 168.



איור ב-3: סיכום האירועים במיוזה מודגם בתא שבו המספר הדיפלואידי (2n) של כרומוזומים הוא 4.
שלבים א–ד: חלוקה ראשונה; משלב ה והלאה – חלוקה שנייה
שימו לב במיוחד לשלבים א, ד, ו, ז: בשלב א נמצאים בגרעין הדיפלואידי ארבעה כרומוזומים: שני זוגות של כרומוזומים הומולוגיים (כל כרומוזום הוא כפול, כלומר מורכב משתי כרומטידות). בשלב ד יש שני גרעינים, ובכל אחד מהם נמצאת רק מחצית של מספר הכרומוזומים המקורי – רק כרומוזום אחד מכל זוג הומולוגים (וכאמור, כל כרומוזום הוא כפול). גם בשלב ז בכל אחד מארבעת הגרעינים נמצאת רק מחצית מהמספר המקורי של כרומוזומים, אך כל כרומוזום הנו יחיד ואינו כפול
אבל... שימו לב: בכרומוזום היחיד יש מולקולת DNA דו־גדילית!

החלוקה השנייה של המיוזה מתרחשת לאחר החלוקה הראשונה, מבלי שתהא בין שתי החלוקות הכפלת כרומוזומים. כך, בגרעין העתיד להתחלק בחלוקה השנייה יש מספר הפלואידי של כרומוזומים (וכל כרומוזום, כאמור, כפול). בדומה לחלוקה מיטוטית, גם בחלוקה השנייה של המיוזה נפרדות שתי הכרומטידות של כל כרומוזום, אחת לכל גרעין בת (ובכך הופכת כל כרומטידה לכרומוזום).

בסיום המיוזה נמצא בכל אחד מגרעיני הבת "נציג" אחד מתוך ארבע הכרומטידות שהיו בכל זוג כרומוזומים הומולוגיים בתחילת המיוזה.

מילים אחדות על

זוגות זוגות

בכל תא של יצור דיפלואידי יש לכל כרומוזום **בן זוג** – כרומוזום הומולוג.
לאחר הכפלת הכרומוזומים – כל כרומוזום מורכב משתי כרומטידות אחיות.
בכל כרומטידה יש מולקולה **דו־גדילית** של DNA.

ובכן –
כמה מולקולות DNA (דו־גדיליות) יש בזוג כרומוזומים הומולוגיים, הצמודים זה לזה בתחילת החלוקה המיוטית?

-- 4

כמה מולקולות דו־גדיליות יש בכל כרומוזום בסוף המיוזה?

-- 1

לסיכום, נשווה את האירועים החלים בכרומוזומים במיטוזה ובמיוזה.

בטבלה שלפניכם נותרו תאים ריקים, שעליכם להשלים.
הסבירו מדוע מופיע X בשניים מתאי הטבלה, וסכמו: במה דומה המיטוזה לחלוקה המיוטית הראשונה? ובמה – לשנייה?

מיטוזה ומיוזה: שווה ושונה

	מיטוזה	מיוזה	
		חלוקה I	חלוקה II
הכפלת כרומוזומים לפני החלוקה	יש		
היצמדות כרומוזומים הומולוגיים	אין		X
היפרדות צנטרומרים של כרומוזומים הומולוגיים	אין		X
היפרדות צנטרומרים של כרומטידות־אחיות	יש		
בגרעיני הבת: שתי כרומטידות בכל כרומוזום	אין	יש	
בגרעיני הבת: מספר מולקולות DNA בכל כרומוזום	1	2	
מספר הכרומוזומים בגרעיני הבת	2n	n	

מגוון אפשרויות לצירופי כרומוזומים

נחזור לתרשים המתאר את המעבר בין הדורות:

בתרשים זה רשומות בצד ימין גמטות שמהן **נוצר** האורגניזם, ובצד שמאל – גמטות שאותן **יוצר** האורגניזם.

חשבו: האם הגמטות שיוצר האורגניזם זהות זו לזו?

על סמך תצפיות רבות התבססה המסקנה שקיימים הבדלים בין הגמטות שיוצר האורגניזם. איך אפשר להסביר זאת?

נדון בשני מקורות להבדלים שבין הגמטות:

א. היפרדות בלתי תלויה: אפשרויות שונות לצירופי כרומוזומים שאינם הומולוגיים

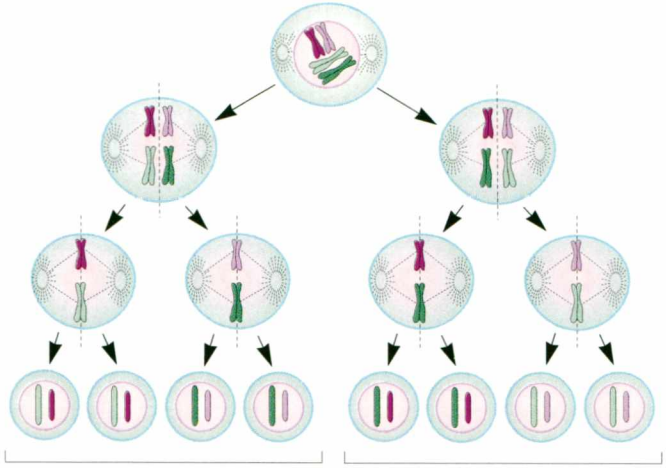
כאמור – ביצור דיפלואידי מערכת הכרומוזומים היא תוצאה של התלכדות שתי מערכות הפלואידיות: אחת מההורה הזכרי ואחת מההורה הנקבי. לו היינו יכולים לסמן כל אחד מהכרומוזומים שבמערכת הפלואידית אחת בצבע אחד ואת כל אלה של המערכת השנייה בצבע אחר,[13] היינו יכולים לזהות בפרט הדיפלואידי את שתי המערכות. בכל אחת מהגמטות שפרט זה היה יוצר היינו אמנם מוצאים מערכת הפלואידית **אחת** של כרומוזומים ובה נציג **אחד** מכל זוג כרומוזומים הומולוגיים, אך בכל גמטה היינו יכולים לגלות **צירוף שונה** של כרומוזומים (לא הומולוגיים) משני הצבעים.

נבהיר זאת:

נניח שלפנינו פרט שבתאיו רק זוג אחד של כרומוזומים הומולוגיים. פרט כזה יכול ליצור רק שני טיפוסי גמטות: האחד – גמטות שבהן כרומוזום שמקורו באם; ואחר – גמטות שבהן כרומוזום שמקורו ראב.

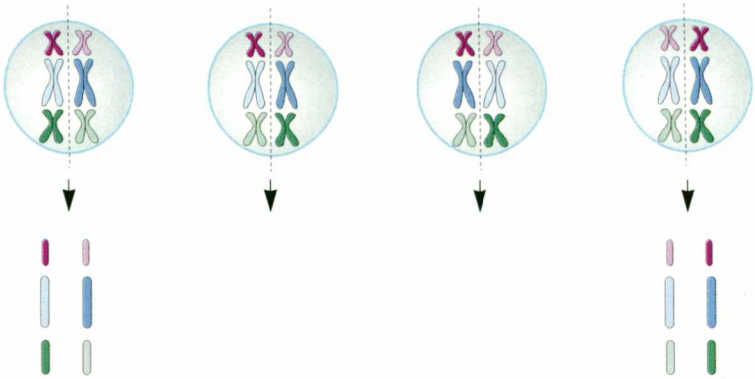
בפרט שבתאיו שני זוגות של כרומוזומים הומולוגיים (n=2), יכולים להיווצר **ארבעה צירופים** שונים של כרומוזומים בגמטות. ארבעת הצירופים השונים הם תוצאה של **שתי צורות היפרדות** אפשריות במיוזה (איור ב–4).

13. אמנם באופן טבעי הכרומוזומים בתא אינם צבועים, אך ניתן לסמן כרומוזומים במספר דרכים, כמו בעזרת צבעים מיוחדים או חומרים רדיואקטיביים מתאימים.



איור ב–4: אפשרויות היפרדות כרומוזומים בפרט שבו n=2
בכל זוג כרומוזומים הומולוגיים מוצג האחד בהיר ובן זוגו כהה.

ואילו בפרט שבו n=3, ייתכנו **שמונה** צירופים שונים של כרומוזומים בגמטות. צירופים אלה נובעים מ**ארבע** צורות היפרדות אפשריות בחלוקה המיוטית הראשונה (איור ב–5),



איור ב–5: אפשרויות היפרדות כרומוזומים בפרט שבו n=3
בחלק העליון – סידורים אפשריים של כרומוזומים בחלוקה הראשונה של המיוזה בפרט שבו n=3.
בחלק התחתון – תאור חלקי של הצירופים האפשריים של כרומוזומים בגמטות.
בכל זוג כרומוזומים הומולוגיים מוצג האחד בהיר ובן זוגו כהה.
מהם הצירופים החסרים?

באיור ב-5 מתואר הרכב הכרומוזומים בתא דיפלואידי (לפני המיוזה), ואפשרויות ההיפרדות בחלוקה המיוטית הראשונה. הבהירו לעצמכם מהו הרכב הכרומוזומים בתוצרי החלוקה הראשונה של המיוזה, ואילו צירופי כרומוזומים צפויים בגמטות בהתאם לכל אחת מארבע צורות ההיפרדות האפשריות. תוכלו להיעזר באיור ב-4.

אם תוסיפו ותבדקו לגבי מספרים נוספים של כרומוזומים תיווכחו שמספר צירופי הכרומוזומים האפשרי בגמטות הוא 2^n (n, כאמור, מתאר את מספר הכרומוזומים ההפלואידי). באדם n=23, ועל כן בכלל הגמטות שיוצר כל פרט ייתכנו 2^{23} (כ-8.5 מיליון!) צירופים שונים של כרומוזומים ממוצא אמהי וממוצא אבהי!

אולם שימו לב: במיוזה המתרחשת בתא **מסוים** מתקיימת רק צורת הפרדה **אחת**! בתאים **שונים** של אותו יצור, יכולות להתרחש צורות הפרדה שונות - וכתוצאה מכך בין הגמטות הנוצרות בגופו של כל פרט אפשר למצוא מגוון רב של צירופי כרומוזומים.

זאת ועוד: צפוי שהצירופים השונים של הכרומוזומים יופיעו **בשכיחות שווה**, כלומר: אין כל נטייה לכרומוזומים שמקורם באב או באם להישאר יחדיו. במילים אחרות: הכרומוזומים של כל זוג הומולוגים נפרדים ללא תלות בדרך ההיפרדות של הזוגות האחרים.

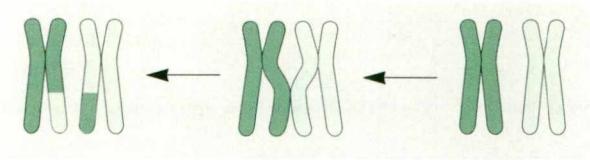
במיליליטר אחד של נוזל זרע יש כ-170 מיליון תאי זרע. על-פי המידע שהוצג עד עתה, בכמה מהם צפוי שיהיה אותו צירוף של כרומוזומים אבהיים ואמהיים?

ב. היפרדות כרומוזומים הומולוגיים מלווה בשחלוף

הקטע הקודם דן בהבדלים בין הגמטות, שמקורם בצירופים שונים של כרומוזומים **לא הומולוגיים**. זוג הכרומוזומים ההומולוגיים הנפרד בחלוקה המיוטית הראשונה הוצג כך שבן זוג שמקורו באחד ההורים (באיור: גוון בהיר) נע לקוטב אחד, ובן זוגו, שמקורו בהורה האחר (באיור: גוון כהה) נע לקוטב הנגדי. אולם שימו לב - תיאור זה נכון רק באופן חלקי: אם מתבוננים היטב (מבעד למיקרוסקופ, כמובן) בזוג כרומוזומים הומולוגיים הצמודים זה לזה בתחילת החלוקה הראשונה של המיוזה, נוכחים לדעת שהכרומטידות אינן מונחות זו **ליד** זו, אלא הן **מפותלות** זו בזו. כאשר הכרומוזומים ההומולוגיים מתחילים להיפרד, אפשר לראות שהם אינם נפרדים מיד לכל אורכם. בתחילה, ניכרים אזורים שבהם שני הכרומוזומים ההומולוגיים נשארים צמודים, ורק אחר כך נשלמת ההפרדה. התברר שהמקומות שבהם הין שני ההומולוגים צמודים זה לזה מייצגים אזורים שבהם חל חילוף קטעים בין הכרומטידות. חילוף קטעים כזה נקרא **שחלוף** (crossing over).

כל אירוע של שחלוף חל בין שתי כרומטידות (מתוך הארבע שבזוג הכרומוזומים ההומולוגיים), ורק בין כרומטידות שאינן אחיות.

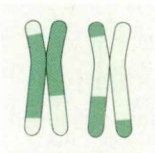
איור ב–6 מתאר תוצאה של שחלוף יחיד. לצורך ההדגמה סומן כרומוזום הומולוג אחד בגוון כהה ומשנהו בגוון בהיר.



איור ב–6: שחלוף יחיד בזוג כרומוזומים הומולוגיים

התברר ששחלוף קורה בשכיחות גבוהה למדי, דהיינו בכמה מקומות לאורך הכרומוזום. איור ב–7 מתאר כיצד ייראו זוג כרומוזומים הומולוגיים לאחר שלושה שחלופים.

לאחר כמה שחלופים באותו זוג הומולוגים, בכל אחת מהכרומטידות נמצאים קטעים שמקורם בשני ההומולוגים. מעניין שהחלפת הקטעים היא מדויקת: כל חלק מהומולוג אחד מוחלף בחלק **זהה לו באורכו** מההומולוג האחר.



איור ב–7: זוג כרומוזומים הומולוגיים לאחר שלושה שחלופים

כלומר, כתוצאה מתהליך חילופין זה מתקבלים כרומוזומים שבכל כרומטידה שבהם נמצאים גם קטעים שמוצאם "אמהי" וגם קטעים שמוצאם "אבהי".

המקומות בכרומטידות שבהם מתבצע השחלוף, כמו גם מספר השחלופים לכרומוזום או לתא, יכולים להיות שונים בתאים שונים העוברים מיוזה.

ההשלכות שיש לשחלוף על הורשת תכונות יידונו בפרק ו.

איורים ב–3, ב–4, ב–5 ו־ב–6 אמנם נכונים, אך אינם מדויקים. הסבירו מדוע.[14] סכמו לעצמכם מהם שני המקורות לשוני בין הכרומוזומים שבגמטות, שיוצר פרט מסוים.

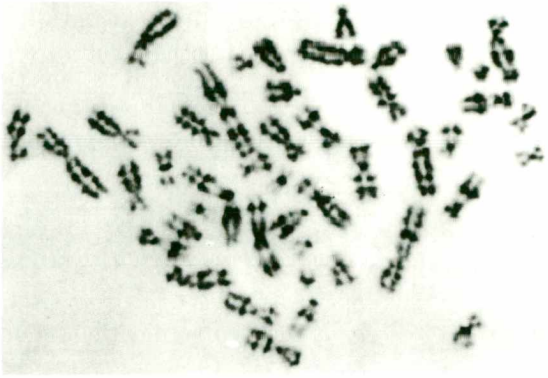
קריוטיפ האדם

כאמור, הקריוטיפ מאפיין את המין (species). ואכן, בתאי כל בני האדם יש כרומוזומים זהים במספרם ובצורתם – פרט להבדל שבין זכרים לנקבות, ופרט ליוצאי דופן (שבחלקם נדון בהמשך).

באיור ב–2 הוצגו כרומוזומים של האדם בתא הנמצא בחלוקה מיטוטית. באיור ב–8 מוצג תא במצב דומה, אלא שבתהליך הכנתו לצפייה מבעד למיקרוסקופ הוא נצבע בשיטת

14. רמז: שחלוף.

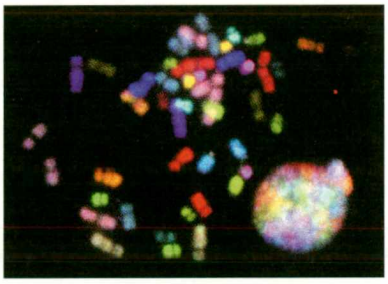
צביעה מיוחדת, המגלה בכל כרומוזום דגם של פסים האופייני לו. הכרומוזומים צולמו מבעד למיקרוסקופ אור.



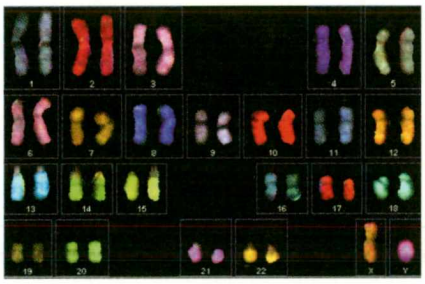
איור ב-8: תא מתרבית תאי אדם, הנמצא בחלוקה מיטוטית התא נצבע בצביעה המגלה בכל כרומוזום דגם פסים האופייני לכרומוזום. הגדלה פי 5000 (בקירוב).

תמונות כמו אלה המוצגות באיורים ב-2 ו־ב-8 משמשות לבדיקת הקריוטיפ. לצורך זה מצלמים את התא, "גוזרים" (בעזרת המחשב) את הכרומוזומים ומסדרים אותם לפי זוגות כרומוזומים ההומולוגיים, בהתאם לאורכם ולפרטי מבנה נוספים (כמו מיקום הצנטרומר ודגם הפסים). על־פי הסכם בינלאומי, לכל זוג מזוגות הכרומוזומים ההומולוגיים בקריוטיפ האדם ניתן מספר, מ־1 (הארוך ביותר) ועד 22 (הקצר), ולזוג אחד, שבו נדון בהמשך, ניתנו האותיות X ו־Y (איורים ב-9, ב-10).

פיתוח שיטות צביעה המגלות דגמי פסים אופייניים לכל כרומוזום, כמו גם פיתוח שיטת צביעה הנקראת SKY (Spectral Karyotyping), שבה נצבע כל זוג כרומוזומים הומולוגים בצבע ייחודי (איור ב-9), הקל על זיהוי קריוטיפים בלתי תקינים, כמו אלה שבהם יש עודף או חסר של קטע כרומוזום, או קריוטיפים שבהם השתנה מקומו של קטע כרומוזום. לשינויים כאלה יכולה להיות השפעה מרחיקת לכת על האורגניזם הנושא אותם.



א

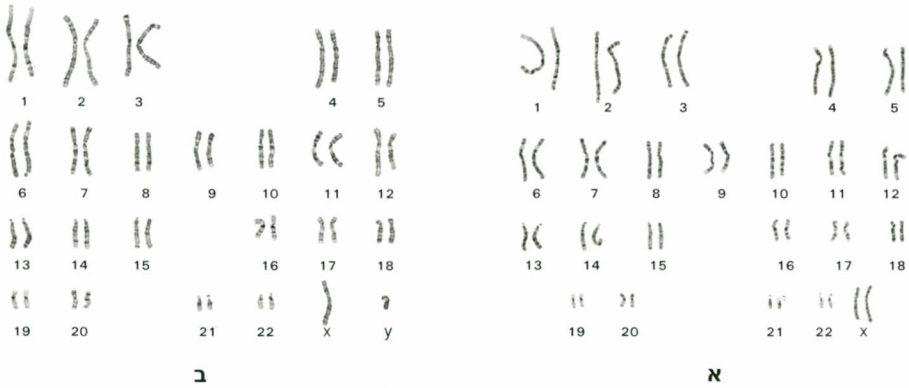


ב

איור ב-9: כרומוזומי אדם הצבועים בשיטת SKY: כל זוג כרומוזומים הומולוגיים צבוע בצבע ייחודי
א. כרומוזומים מפוזרים בתא, וגרעין שאינו בחלוקה
ב. הכרומוזומים מסודרים על־פי מספריהם.

הכרומוזומים הקשורים בקביעת הזוויג

באיור ב–10 מוצגים שני קריוטיפים של אדם, שבהם הכרומוזומים מסודרים על־פי אורכם: קריוטיפ אחד של אישה, והאחד של גבר. שימו לב שההבדל בין השניים מתמקד בזוג אחד של כרומוזומים: בקריוטיפ האישה נמצא זוג כרומוזומים הומולוגיים הנקראים כרומוזומי X, ואילו בקריוטיפ הגבר נמצא כרומוזום X אחד בלבד, הדומה לכרומוזומי X שבקריוטיפ האישה, וכן כרומוזום ייחודי לקריוטיפ הגבר, הנקרא כרומוזום Y. לכרומוזומים X ו־Y, הקשורים לזוויג, יוחד השם **כרומוזומי זוויג**[15] (sex chromosomes), להבדילם מהכרומוזומים האחרים, הנקראים **אוטוזומים** (autosomes, ביוונית: autos=עצמי; soma=גוף).



איור ב–10: א. קריוטיפ של אישה; ב. קריוטיפ של גבר שימו לב להבדל בין שני הקריוטיפים.
ההבדלים במידת הצביעה ובבהירות הפסים, מקורם בדרך ההכנה להסתכלות במיקרוסקופ, אך לא כן ההבדל בכרומוזומי הזוויג!

על סמך התבוננות באיור ב–10:
כמה כרומוזומים אוטוזומיים ואיזה כרומוזומי זוויג צפוי שיהיו בגמטות הנוצרות בגופה של אישה?
וכמה – בגופו של גבר (התייחסו לכרומוזומים X ו־Y כאל זוג הומולוגים)?

באדם, בכל תאי הביצה (הגמטות הנקביות) נמצא כרומוזום X אחד וכן נציג אחד מכל זוג אוטוזומים (בסך הכול 23 כרומוזומים); לעומת זאת תאי הזרע הם **משני** טיפוסים: באחד **כרומוזום X** (ונציג אחד מכל זוג אוטוזומים), ובאחר **כרומוזום Y** (ונציג אחד מכל זוג אוטוזומים). על בסיס זה, נבדוק מהם הצירופים האפשריים של כרומוזומי הזוויג בצאצאים:

צירופים של כרומוזומי זוויג בצאצאים

גמטה נקבית / גמטות זכריות	X + 22 אוטוזומים
X + 22 אוטוזומים	
Y + 22 אוטוזומים	

15. כאמור, זוויג הוא מונח המחליף את המונח "מין" המקובל בשפת יום־יום. עם זאת יש המשתמשים במונח "כרומוזומי מין" לציון הכרומוזומים X ו־Y.

השלימו את הטבלה, וסכמו:
אילו צירופים של כרומוזומי זוויג עשויים להתקבל בין הצאצאים? האם צפוי ששכיחויות הצירופים השונים תהינה שוות זו לזו או שונות זו מזו?

מה קובע האם זיגוטה של אדם תתפתח לזכר או לנקבה?

כאמור, בני אדם בעלי שני כרומוזומי X הם נקבות. בעוד אלה שלהם כרומוזום X אחד וכרומוזום Y אחד הם זכרים. דהיינו, זוויג העובר תלוי בהרכב הכרומוזומים של **תא הזרע** המפרה את הביצית, ולא בזה של הביצית: מתא זרע שבו כרומוזום X תתפתח נקבה, ואילו מתא זרע שבו כרומוזום Y יתפתח זכר. במילים אחרות: נוכחות כרומוזום Y בביצית המופרית של אדם היא שקובעת התפתחות זכר.

היות שבדרך כלל מחצית מתאי הזרע שיוצר הזכר מכילים כרומוזום X, ומחציתם – כרומוזום Y, יש לצפות שמחצית מהתינוקות הנולדים יהיו זכרים, ומחציתם – נקבות.[16]

נשאלת השאלה: מהם הגורמים המשפיעים על כך שתא זרע נושא X או נושא Y ישתתף בהפריה?
ככלל, התשובה על כך עדיין אינה ידועה. סבורים שיש תרומה מסוימת לסביבה הפנימית שבגוף האישה, ואולי גם לתכונות תאי הזרע.

חשבו: אילו השלכות מעשיות, חברתיות ומוסריות יכולות להיות להכרת הגורמים הללו ולשליטה עליהם?[17]

מידע נוסף על כרומוזום X באדם – ראו בפרק ז: שיתוק כרומוזום X בנקבות יונקים.

ומה באשר לקביעת הזוויג ביצורים אחרים?

עם הצטברות המידע לגבי כרומוזומים התברר שבמרבית **בעלי־החיים** קיימים כרומוזומי זוויג, אולם בכמה קבוצות של בעלי־חיים, כמו בעופות, בפרפרים ובעשים, דווקא לנקבה יש שני טיפוסים של כרומוזומי זוויג, ומשום כך היא יוצרת שני טיפוסים של גמטות, ואילו הזכר הוא הזוויג היוצר טיפוס אחד של גמטות. באורגניזמים אלה טיפוס תא הביצה הוא הקובע אם הצאצא יהיה זכר או נקבה.
קיימות גם מערכות אחרות לקביעת הזוויג: בכמה מיני חגבים, לדוגמה, בתאי הזכרים נמצאים 23 כרומוזומים בעוד שבתאי הנקבות 24 כרומוזומים. הזכרים של מיני חגבים אלה יוצרים שני טיפוסי תאי זרע: כאלה שבהם 11 כרומוזומים, ומהביציות שיופרו על־ידם יתפתחו זכרים, וכאלה שבהם 12 כרומוזומים, ומהביציות שיופרו על־ידם יתפתחו נקבות. מערכת קביעת זוויג אחרת מוכרת בדבורים, שם הנקבות הן דיפלואידיות, ואילו הזכרים – הפלואידים.
ויש אף מערכות קביעת זוויג שאינן כרומוזומיות: בצבים, כדוגמה, נקבע הזוויג על־פי הטמפרטורה שבה נמצאת הביצה...

16. התברר שלא כך הוא: באוכלוסיות האדם אחוז הזכרים הנולדים גבוה מעט מ־50%, בערך בגיל 30-40 משתווה מספר הזכרים למספר הנקבות.

17. עוד על כך תוכלו למצוא במאמר מאת ד' צפריר: בן או בת בהזמנה, גלילאו 38, 2000.

ובצמחים? בחלק ממיני הצמחים שבהם יש צמחי זכר וצמחי נקבה נפרדים, אפשר לזהות כרומוזומי זוויג (למשל בטחבי עלים, טחבי כבד, אחד מסוגי הציפורנית ועוד). אולם חלק גדול מהצמחים מכילים אברי רבייה נקביים וזכריים באותו צמח, ואף באותו פרח.

האם תצפו למצוא כרומוזומי זוויג בצמחים אלה?

יצירת גמטות

לאחר חלוקות מיוזה באברי הרבייה, מתקבלים תאים הפלואידים. בתאים ההפלואידים שנוצרים חלה סדרה של שינויים, שבסופה יוכלו לתפקד כגמטות.

בזכרים של **בעלי־חיים** כל ארבעת התאים שהם תוצרי אותה חלוקה מיוטית מתפתחים לתאי זרע: ב"ראש" תא הזרע נמצא גרעין התא; אל הראש מחובר חלק ביניים קצר וממנו נמשך זנב ארוך, המתפקד בהנעת התא.
באברים הזכריים של **צמחי זרע** מיוזה חלה בתאי האם של האבקה. מתאים אלה מתפתחים גרגרי אבקה, ובכל אחד מהם גמטה זכרית.

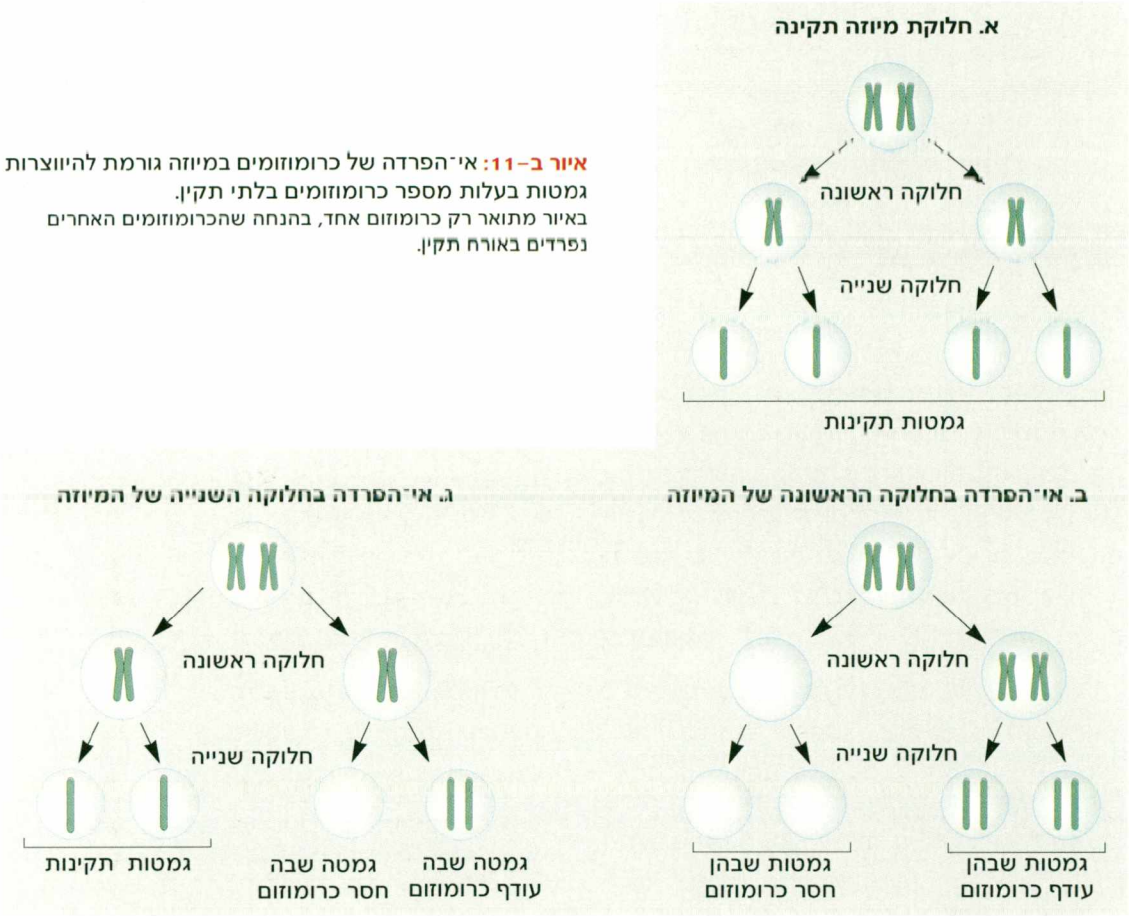
בנקבות של **בעלי־חיים** הציטופלסמה מתחלקת באופן בלתי שווה בין התאים ההפלואידים, כך שמרביתה "נופלת בחלקו" של תא אחד, ממנו עשוי להתפתח תא ביצה פעיל. התאים האחרים מכילים מעט מאוד ציטופלסמה ואינם פעילים כתאי ביצה.
גם **באברים הנקביים** של **צמחי הזרע** התאים ההפלואידים אינם שווים בגודלם, ורק אחד מהם מתחלק חלוקות נוספות ויוצר את שק העובר המכיל את תא הביצה.

שגיאות בהיפרדות כרומוזומים: אי־הפרדה

לעתים נופלת שגיאה בזמן חלוקת הגרעין, הכרומוזומים אינם נפרדים כראוי, וכתוצאה מכך עשוי להתקבל תא שבו עודף של כרומוזום או להפך – תא שחסר בו כרומוזום.
שגיאה כזו נקראת **אי־הפרדה** של כרומוזומים.

אי־הפרדה **במיוזה** יכולה לקרות בכל אחת משתי החלוקות (ראו איור ב–11).

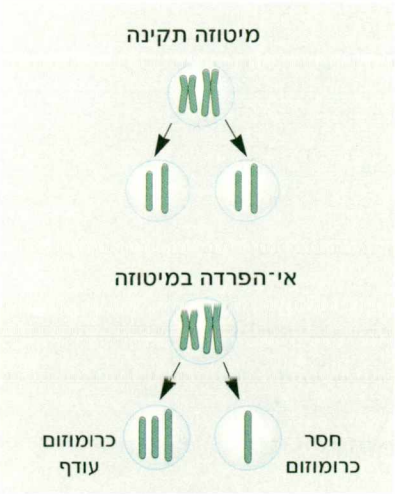
ייתכן שאי־הפרדה כזו תגרום לחוסר איזון שכתוצאה ממנו התא המכיל כרומוזום עודף או כרומוזום חסר לא יתפתח כלל לגמטה; ייתכן שתיווצר גמטה, אך הזיגוטה או העובר לא יוכלו להתפתח לצאצא; אפשרות נוספת היא שהצאצא יתפתח, אך בגלל מספר בלתי תקין של כרומוזומים יסבול מליקויים שונים.



איור ב–11: אי־הפרדה של כרומוזומים במיוזה גורמת להיווצרות גמטות בעלות מספר כרומוזומים בלתי תקין.
באיור מתואר רק כרומוזום אחד, בהנחה שהכרומוזומים האחרים נפרדים באורח תקין.

שגיאות בהיפרדות כרומוזומים עלולות לקרות גם באחת מחלוקות ה**מיטוזה** שבגוף האורגניזם, הן בעובר והן בפרט הבוגר (ראו איור ב–12). אם התאים שהם תוצרי אי־הפרדה במיטוזה יהיו חיוניים וימשיכו להתחלק, ייתכן שיתפתח פרט שבחלק מתאי גופו מערך הכרומוזומים תקין, ובחלק מהתאים מערך הכרומוזומים הוא בלתי תקין.

מידת החשפעה שיש לאי־הפרדה במיטוזה על הפרט ונלויה במספר גורמים, ובהם: השלב ההתפתחותי שבו חלה אי־ההפרדה (האם התרחשה בבוגר או בעובר? ואם בעובר – ראיזה שלב של ההתפתחות העוברית?); וכמובן – תפקוד הגנים הנמצאים בכרומוזום שבו השתבשה ההפרדה התקינה.



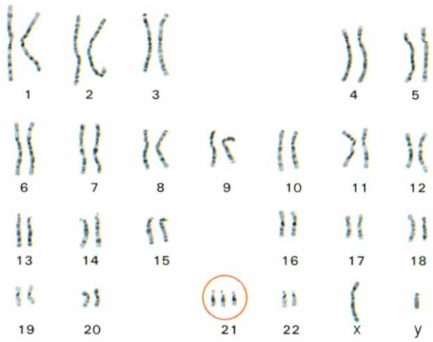
איור ב–12: אי־הפרדה של כרומוזומים במיטוזה

שינויים במספר הכרומוזומים

כאמור, אי־הפרדה של כרומוזומים, בין אם באחת החלוקות של המיוזה או בחלוקה מיטוטית, עשויה להוביל לתא שבו מספר הכרומוזומים שונה מהמספר התקין.

בבני אדם מוכרים פרטים שבתאיהם יש מספר כרומוזומים בלתי תקין. הנפוצים ביניהם הם כאלה שהשוני קשור במספר כרומוזומי X. לאור הקשר שבין כרומוזום X והזוויג, אין זה מפתיע שלפרטים בעלי מספר כרומוזומי X חריג (גברים שלהם שני כרומוזומי X וכרומוזום Y, או נשים שלהן רק כרומוזום X יחיד) יש הפרעות בפוריות.

פרט לשינויים במספר כרומוזומי הזוויג (כרומוזום X וכרומוזום Y) מוכרים בקרב בני האדם גם פרטים שבתאיהם מספר אוטוזומים חריג. במקרים רבים שינויים כאלה מלווים בהופעה חריגה ובבריאות לקויה. הנפוץ מבין השינויים הללו הוא תוספת של כרומוזום מספר 21: ילודים שבתאיהם שלושה כרומוזומי 21 במקום שניים (ובסך הכול 47 כרומוזומים במקום 46) לוקים ב**תסמונת** על שם **דאון**. בין הסימנים של תסמונת דאון: פיגור בהתפתחות הגופנית והשכלית ורגישות גבוהה למחלות זיהומיות שונות. (הלוקים בתסמונת זו מכונים לעתים "מונגולואידים" על שום עיניהם המלוכסנות מעט, אף־על־פי שאין כל קשר בין התסמונת לבין הגזע המונגולי).



איור ב–13: קריוטיפ של ילד בעל תסמונת דאון שימו לב שיש שלושה עותקים של כרומוזום מספר 21 (מוקפים בעיגול), ובסך הכול בקריוטיפ יש 47 כרומוזומים.

תסמונת

בשם תסמונת (=סינדרום, syn=ביחד, dramein=לרוץ) קוראים למספר אִיפיונים חריגים בעלי היבט רפואי, המופיעים יחד – ככל הנראה כתוצאה מגורם משותף. חלק ניכר מהמחלות שיש להן בסיס תורשתי הן תסמונות. קל להבין זאת כשהבסיס התורשתי הוא עודף או חסר של כרומוזום שלם או של קטע גדול של כרומוזום, שכן במקרים כאלה חל שיבוש במינון של מידע גנטי רב.

? התבוננו באיור ב–13. בהנחה שבכל תאי הפרט הרכב הכרומוזומים הוא כמתואר באיור, מה היה הרכב הכרומוזומים בגמטות שמהן התפתח פרט זה?

תשובה בשולי העמוד.[18]

18. ביצירת עובר שבתאיו 47 כרומוזומים (ובהם 3 כרומוזומי 21) השתתפו, כנראה, גמטה אחת תקינה וגמטה אחת שהיא תוצאה של אי־הפרדה של כרומוזום 21. אי־הפרדה יכולה הייתה לקרות באם או באב, בחלוקה המיוטית הראשונה או השנייה.

מהתשובה לשאלה עולה שאי־הפרדה של כרומוזומים בתאי הרבייה של ההורים עלולה לגרום לליקויים חמורים מאוד בצאצא.

הסיבות לאי־הפרדה אינן ברורות עדיין דיי הצורך. מחקרים הראו קשר בין עליית גיל האם לבין עלייה בשכיחות לידת ילדים רעלי תחמוזת דאון. ולפיכך מומלץ לאישה הרה שהיא בגיל מתקדם לבצע בדיקה של קריוטיפ העובר[19] (עוד על כך בפרק י).

מעניין לציין שפרטים שבתאיהם יש עודף של אוטוזומים אחרים, גדולים יותר מכרומוזום 21, הם נדירים מאוד. כנראה שחוסר האיזון הנגרם מעודף כרומוזומים כאלה אינו מאפשר התפתחות עובר.

מילים אחדות על

ריבוי עותקים של מערכת הכרומוזומים - פוליפלואידיה

רוב מיני הצמחים שאנו רואים סביבנו הם דיפלואידים (=2n), אך יש גם מינים רבים שהם פוֹלִיפְּלוֹאִידִים (polys=הרבה), כלומר מספר מערכות הכרומוזומים שבתאי גופם עולה על 2; המספר יכול להיות 3n, 4n, ואפילו 6n. בחלק מהמקרים מספר זה הוא תוצאה של הכפלת אותה מערכת כרומוזומים, ובחלק מהמקרים – תוצאה של צירוף כמה מערכות כרומוזומים שונות.

על־פי רוב חלקי גופם של צמחים פוליפלואידים גדולים מאלה של צמחי המוצא הדיפלואידים. תופעה זו נפוצה בצמחי התרבות, שחלקם נוצרו בטבע, וחלקם תוצאה של טיפוח וחשבחה. בין חצמחים חפוליפלואידים אפשר למצוא מינים של חיטה, תירס, מלון, אבטיח, כרוב, ענבים ועוד.

צמחים פוליפלואידים רבים, כמו הבננה, הם עקרים: חשבו על הבעיות המתעוררות בתא פוליפלואידי המתחיל חלוקת מיוזה, כאשר מתרחש זיווג בין חכרומוזומים! גם תכונת העקרות מנוצלת לצורך השבחה: נוח יותר למלא פלפל חסר זרעים, ונעים יותר לאכול אבטיח חסר גרעינים...

בקרב בעלי־החיים, פוליפלואידיה נדירה יותר מאשר בקרב צמחים. מוכרים מיני תולעים וסרטנים פוליפלואידים, וכן מינים פוליפלואידים של דו־חיים ושל זוחלים.

מה באשר לבני אדם? לעתים נדירות נולד תינוק שבתאיו שלוש מערכות כרומוזומים – אך הוא שורד פחות משנת חיים אחת. עוד ידוע שבערך ב־0.3% מבין ההפלות הטבעיות בקרב בני האדם נמצאו עוברים פוליפלואידים.

ועוד נקודה למחשבה: צמחים ובעלי־חיים שבתאיהם יש כרומוזום אחד עודף אינם חיוניים בדרך כלל, או שהם סובלים מחפרעות קשות. איך מתיישבת עובדה זו עם קיומם של מינים פוליפלואידים, שלהם נוספת מערכת כרומוזומים מלאה?

מילת המפתח בתשובה על כך היא, ככל הנראה, איזון. תוספת כרומוזום אחד פוגעת באיזון הקיים במערך כרומוזומים מלא; לא כן תוספת מערכת כרומוזומים שלמה, שבה קיים איזון פנימי. שוב מתברר שלא תמיד הכמות היא שקובעת...

19. בארץ נהוג להציע בדיקה כזו לאישה הרה שגילה 35 שנים ומעלה.

סיכום הפרק

- בתאים פרוקריוטיים עיקר המידע התורשתי מאורגן במולקולת DNA טבעתית אחת, ובתאים איקריוטיים הוא מאורגן ב**כרומוזומים** שבגרעין.
- בתאים איקריוטיים מולקולת DNA דו־גדילית מרכיבה יחד עם **חלבונים** "סרט" של **נוקלאוזומים**. "סרט" זה, הדחוס למבנה מאורגן בגרעין התא, נקרא **כרומטין**. דחיסה נוספת של הכרומטין לקראת חלוקת הגרעין (מיטוזה או מיוזה) מאפשרת לראותו בעזרת מיקרוסקופ אור, ולזהותו כ**כרומוזום**.
- ה**צנטרומר**, ה**טלומרים** ונקודת התחלת השכפול הם אזורים בכרומוזום החשובים לתפקודו.
- הכרומוזומים **מוכפלים** לפני החלוקה (מיטוזה או מיוזה). בשני תאי הבת שנוצרו אחרי **מיטוזה** יש **מערכת כרומוזומים זהה**, והיא גם זהה למערכת הכרומוזומים שהייתה בתא המוצא.
- רוב תאי גופם של יצורים **דיפלואידים** הם דיפלואידים (תאים שבהם זוגות של כרומוזומים **הומולוגיים**), ואילו באברי הרבייה שלהם נוצרים תאים **הפלואידים**, ובהם רק נציג אחד מכל זוג הומולוגים.
- ה**גמטות** הן תאים **הפלואידים**. אלה תוצרי מיוזה שעברו סדרת שינויים שהביאו להתאמתם לתפקד כתאי־רבייה.
- ב**גמטות** שונות של אותו פרט נמצא מגוון של צירופי כרומוזומים.

  שניים הם מקורות הגיוון:

  1. **היפרדות בלתי תלויה**, המביאה למגוון צירופים של כרומוזומים שאינם הומולוגיים: צירופים שונים של כרומוזומים ממוצא "אבהי" וממוצא "אמהי".
  2. **שחלוף** בין כרומוזומים הומולוגיים, שכתוצאה ממנו מתקבלים באותו כרומוזום צירופים שונים של קטעי כרומוזומים ממוצא "אבהי" וממוצא "אמהי".
- לכל מין (species) יש מערכת כרומוזומים ייחודית: **קריוטיפ**. כל קריוטיפ מאופיין במספר הכרומוזומים שהוא כולל ובצורתם.
- ב**קריוטיפ האדם** נמצאים 46 כרומוזומים, ובהם 22 זוגות **אוטוזומים** וזוג **כרומוזומי זוויג**: X ו־Y.
- ביצורים שונים קיימים מנגנונים שונים לקביעת הזוויג. באדם, זוויגו של העובר המתפתח נקבע בהתאם לכרומוזומי הזוויג בזיגוטה: XX – נקבה; XY – זכר.
- שגיאות בהפרדה של כרומוזומים במיטוזה או במיוזה עשויות להביא לתאים שבהם מספר כרומוזומים בלתי תקין.
- בין הקריוטיפים החריגים בבני אדם, הנפוצים הם אלה שבהם יש שינויים במספר כרומוזומי הזוויג, וכאלה שבהם יש תוספת של כרומוזום 21.
- **פוליפלואידיה** נפוצה בין צמחי תרבות.

שאלות חזרה

בשאלות 1–4 בחרו תשובה אחת נכונה

1 נוקלאוזומים:

א. בנויים מכרומוזומים.

ב. מכילים רק DNA.

ג. מכילים DNA המלופף סביב חלבונים.

ד. קיימים רק בזמן המיטוזה.

2 במיוזה:

א. החלוקה השנייה מפחיתה את מספר הכרומוזומים ממספר דיפלואידי למספר הפלואידי.

ב. ה־DNA מוכפל בין החלוקה הראשונה לשנייה.

ג. זוג הכרומטידות המרכיבות כרומוזום אחד במהלך החלוקה השנייה הן זהות.

ד. כל כרומוזום בתחילת החלוקה הראשונה מורכב מארבע כרומטידות.

ה. צנטרומרים הומולוגיים נפרדים זה מזה במהלך החלוקה הראשונה.

3 איזה מהמשפטים הבאים הנוגעים לכרומוזומים איקריוטיים **אינו** נכון?

א. בחלק ממחזור התא הם מורכבים משתי כרומטידות.

ב. בחלק ממחזור התא הם מורכבים מכרומטידה אחת.

ג. בדרך כלל יש בהם צנטרומר יחיד.

ד. הם בנויים מכרומטין.

ה. במיקרוסקופ האור הם נראים כגופים מוגדרים בכל שלבי מחזור התא.

4 איזה מהמשפטים הבאים, המתייחסים לשינויים במספר הכרומוזומים, **אינו** נכון?

א. הם נובעים בדרך כלל מאי־הפרדה של כרומוזומים.

ב. הם אינם קורים בבני אדם.

ג. בין בני האדם קיימים פרטים שבתאיהם כרומוזום אחד עודף.

ד. הסיכוי של זיגוטה, שבה יש תוספת של מערכת כרומוזומים שלמה, להתפתח ליצור חי הוא על־פי רוב גדול יותר מזה של זיגוטה שבה יש תוספת של כרומוזום יחיד.

5 סדרו מגדול לקטן (מי מכיל את מי?): נוקלאוטיד; מולקולת DNA; גדיל DNA יחיד; כרומוזום; כרומטידה; בסיס חנקני.

6 צנטרומר, טלומרים ונקודת התחלה לשכפול DNA – מהי חשיבותו של כל אחד מהם לתפקוד הכרומוזומים?

7 לפני כל חלוקת תא חלה הכפלה של החומר התורשתי. כיצד, אם כן, נוצרות גמטות הפלואידיות מתאים דיפלואידים?

8 מהי חשיבות זיווג הכרומוזומים ההומולוגיים בתחילת המיוזה?

9 בתא שנלקח מאיבר כלשהו של יונק ממין א נספרו 15 כרומוזומים. בתא שנלקח מאיבר כלשהו של יונק ממין ב נספרו 16 כרומוזומים. האם די במידע זה כדי לקבוע האם כל אחד משני התאים שנבדקו הוא דיפלואידי או הפלואידי? הסבירו.

10 מהי כרומטידה? מתי כרומטידה הופכת לכרומוזום?

11 הטבלה שלהלן מתייחסת ל־4 גרעינים שונים בתאי גופו של בעל חיים דיפלואידי, שלו 4 כרומוזומים (2n=4).

א. השלימו את הטבלה, פרט למשבצות הצבועות.

	גרעין דיפלואידי לאחר הכפלת הכרומוזומים	גרעין דיפלואידי לאחר מיטוזה	גרעין לאחר החלוקה הראשונה של המיוזה	גרעין לאחר החלוקה השנייה של המיוזה	גרעין של תא זרע
מספר הכרומוזומים	4				
מספר הכרומטידות					

ב. מדוע לא נתבקשתם למלא גם את המשבצות הצבועות?

12 במשפחות בני אדם, אפילו מרובות ילדים, אין שני פרטים זהים (פרט לתאומים זהים). ציינו שני תהליכים גנטיים התורמים לשוני בין הפרטים.

13 תוצאותיה של אי־הפרדה במיוזה עלולות להיות חמורות הרבה יותר מאשר במיטוזה. הסבירו מדוע.

14 נניח שבמהלך המיוזה בזכר של בן אדם חלה אי־הפרדה בין כרומוזומי הזוויג.

א. ציינו מהם הצירופים של כרומוזומי זוויג שיכולים להתקבל:

1. בתאי הזרע, אם אי־ההפרדה חלה בחלוקה המיוטית הראשונה.
2. בתאי הזרע, אם אי־ההפרדה חלה בחלוקה המיוטית השנייה (ציינו את כל האפשרויות).
3. בצאצא שעשוי להיווצר מהפריה בין תא ביצה תקין ובין כל אחד מתאי הזרע שציינתם בסעיפים 1 ו־2.

ב. מה יהיה הזוויג של כל אחד מהצאצאים שציינתם בתשובה לשאלה הקודמת, אם ידוע שנוכחות כרומוזום Y קובעת התפתחות זכר, ובהעדרו תתפתח נקבה?

15 קבעו לגבי כל אחד מהמשפטים הבאים האם הוא נכון או שגוי.

א. מולקולת ה־DNA שבכרומוזום נקטעת בצנטרומר.

ב. במולקולת DNA גדיל אחד מקורו באב, והגדיל השני – באם.

ג. הקריוטיפ הוא ייחודי למין, ומתאר את הכרומוזומים האופייניים למין, הנמצאים בתא.

ד. תוצרי המיוזה מכילים מספר הפלואידי של כרומוזומים.

ה. השחלוף גורם לערבוב של חומר תורשתי שמקורו באב עם חומר תורשתי שמקורו באם.

פרק ג
מ־DNA לחלבון

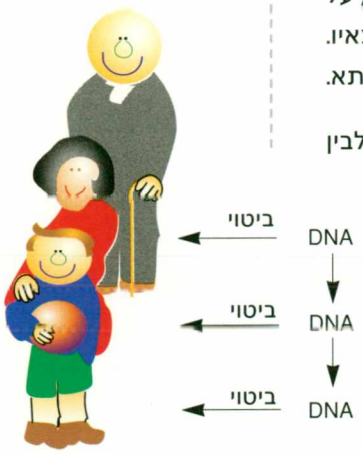
ל־DNA שבתא מיוחסים שני תפקודים:

הראשון – העברת המידע האצור בו מתא האם לתא הבת, ומאורגניזם הורה לאורגניזם הצאצא;

השני – ביטוי המידע האצור בו.

בפרקים הקודמים הכרנו כיצד בא לידי ביטוי התפקוד הראשון: למדנו איך ה־DNA עובר שכפול, תוך שמירה על רצף הבסיסים שבו, וכיצד הוא מאורגן בכרומוזומים. כמו כן ראינו שמנגנוני המיטוזה והמיוזה מאפשרים לשמור על מספר כרומוזומים קבוע (ובהתאם, על כמות DNA קבועה) במעבר מדור לדור: מדור תאים אחד למשנהו או מפרט לצאצאיו. בפרק זה נדון בתפקוד השני של ה־DNA, ונכיר את הדרך שבה המידע מתבטא בתא.

במילים אחרות: בפרק זה נדון בקשר שבין רצף הבסיסים ב־DNA שבתאי גופנו לבין התכונות המאפיינות אותנו.



איור ג–1: רצף הבסיסים שב־DNA עובר מדור לדור, ומתבטא בכל דור

השוני ב־DNA מתבטא בשוני בחלבונים

לכל אחד מהיצורים הקיימים עלי־אדמות יש תכונות אופייניות, המותנות בקיומם של חלבונים אופייניים.

חלבונים – ידם בכול

מדוע אנו מתמקדים בקשר שבין תכונות היצור לבין חלבונים, אף שבעיצוב התכונות מעורבים גם רכיבים כמו שומנים ופחמימות, שאינם חלבונים? זאת מפני שפרט לחלבונים המשתתפים במבנה התא ובמבנה הגוף, בקבוצת החלבונים כלולים גם אנזימים. האנזימים מעורבים בכל התהליכים שבתאים, בכללם בניית כל רכיבי הגוף שאינם חלבוניים, הווה אומר: החלבונים הם המפתח לכל המאפיינים של יצור כלשהו.

מולקולות החלבונים הן שרשרות ארוכות המורכבות חוליות חוליות של חומצות אמיניות.[1] כל החלבונים בגופם של היצורים החיים הם צירופים שונים של 20 חומצות אמיניות שונות בלבד! כל חלבון מאופיין הן בטיפוסי החומצות האמיניות המרכיבות אותו, הן בכמותן והן בסדר המסוים שלהן.

לכל חומצה אמינית יש תכונות כימיות ייחודיות, כמו מבנה ומטען חשמלי, שהשפעתן מתבטאת במבנהו המרחבי של החלבון.

במילים אחרות: רצף החומצות האמיניות הוא הקובע את צורת קיפול השרשרת, היוצרת מבנה תלת־ממדי, כמו כדור או כמו סיב.

תפקודו של חלבון מותנה במבנהו המרחבי – בין אם המדובר בחלבון המשתתף במבנה התא, כמו סיבי השלד התוך־תאי, ובין אם מדובר באנזים[2].

לאור הקשר הקיים בין תפקוד החלבון לבין מבנהו המרחבי, שכאמור מותנה ברצף החומצות האמיניות, יתמקד דיוננו בקשר שבין רצף זה לבין ה־DNA.

ובכן, מצד אחד ידוע לנו ש**המידע** על אודות התכונות התורשתיות מועבר באמצעות מולקולות DNA, הבנויות מרצף של נוקלאוטידים, ומצד אחר – **תכונות** באות לידי ביטוי בחלבונים, הבנויים מרצפים של חומצות אמיניות.

לפיכך סביר להניח שבדרך כלשהי רצף הנוקלאוטידים ב־DNA קובע מהו רצף החומצות האמיניות בחלבונים, כלומר קובע הן את טיפוסי החומצות האמיניות והן את סדרן.

ראינו שה־DNA הוא החומר האוצר את המידע התורשתי. נזכירכם, שכאשר תואר מבנה ה־DNA הודגש שהסידור המסורג: –סוכר–זרחה–סוכר–זרחה– הוא אחיד ב"עמודי"

דבר בשם אומרו....

"DNA makes RNA, RNA makes protein, and proteins make us."

Francis Crick

ובתרגום:

"DNA עושה RNA, RNA עושה חלבונים, והחלבונים עושים אותנו."

פרנסיס קריק

1. גם החלבונים, כמו חומצות הגרעין, הם אפוא פולימרים, והמונומרים שלהם הם חומצות אמיניות.

2. עוד על חלבונים ועל אנזימים תוכלו לקרוא בספר התא - יחידת החיים, מאת חיה גרוס ויהודית עתידיה, הוצאת המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים תשס"א.

הסולם של DNA מכל מקור שהוא. התכונה המייחדת DNA של יצור אחד משל משנהו היא הסדר, או הרצף, של **ארבעת הבסיסים החנקניים** (אדנין, תימין, ציטוזין וגואנין) שלאורך גדילי ה־DNA. מכאן נובע שרצף הבסיסים החנקניים שב־DNA הוא שאוצר את המידע התורשתי!

אם נתייחס לארבעת הבסיסים כאל "אותיות" שבאמצעותן מועבר מסר, הרי שהרצף שלהן הוא זה הקובע את ה"מילים" ואת ה"משפטים".

מכאן שאם אנו אומרים שב־DNA אצור המידע למבנה החלבונים, הרי כאילו אמרנו שבכוחן של **ארבע** "אותיות" ה־DNA להצפין מידע לחלבונים, המורכבים מ**עשרים** חומצות אמיניות, שהרי ב־DNA רק ארבע "אותיות": A – T – C – G. האם די בהן כדי ליצור די צירופים?

האומנם באמצעות ארבע "אותיות" בלבד אפשר להצפין מידע לכל עשרים החומצות המרכיבות את החלבונים?

מעניין...

DNA וחלבון - קצת חשבון

אם נניח שבסיס חנקני **אחד** קובע חומצה אמינית **אחת** – הרי שיש לפנינו קוד (או: צופן) שמתאים לארבע חומצות בלבד, במקביל לארבע אותיות הקוד.

אך אמרנו שיש עשרים חומצות אמיניות?

אם נניח שצירוף של **שני** בסיסים קובע חומצה אמינית – אזי יש לנו קוד עבור **16** ($=4^2$) צירופים (בדקו והיווכחו!) – ואף בכך לא די.

אולם אם **שלוש** "אותיות" מהוות "מילה", הרי שמתאפשרים **64** ($=4^3$) צירופים שונים! כלומר אפילו יותר מהעשרים הנדרשים!

כבר בראשית שנות ה־60 של המאה ה־20 חוקרי ביולוגיה הגיעו למסקנה שהמידע שב־DNA מוצפן בקוד של שלשות, כלומר:

רצף של שלושה בסיסים מהווה "מילה" המייצגת **חומצה אמינית מסוימת**.[3]

כיצד מתורגם צופן (או קוד) של שלשות נוקלאוטידים ב־DNA לרצף של חומצות אמיניות?

כדי להבין זאת עלינו להכיר את החוליות המקשרות בין השניים.

ראיות שהצטברו במסגרת מחקרים רבים מורות על כך שבתהליך מעורבות מולקולות של חומצת גרעין נוספת – **RNA** (להזכירכם, מבוטא: אַר–אֶן–אֵיי, ראשי תיבות של **A**cid **R**ibo**n**ucleic).

3. בהמשך נראה כיצד מתיישבת העובדה שקוד של שלשות מאפשר 64 צירופים, אף ש"נדרש" קידוד רק ל־20 חומצות אמיניות.

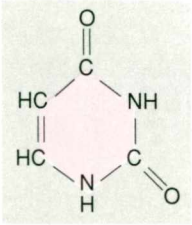
חומצה ריבו־נוקלאית: RNA

על סמך השם "חומצה ריבו־נוקלאית" קבעו: מהם רכיביה? (תוכלו להיעזר בעיון בעמוד 17).

RNA, כמו גם ה־DNA, היא חומצת גרעין[4], והיא מורכבת מרצפים של נוקלאוטידים. וכפי שלמדנו, כל נוקלאוטיד מורכב מסוכר, מזרחה ומבסיס חנקני.

כמו ב־DNA, כך גם ב־RNA, מתחברים הנוקלאוטידים לשרשרת באמצעות יצירת קשר בין הזרחה והסוכר. כך מתקבלת שרשרת ארוכה של -זרחה-סוכר-זרחה-סוכר-, והבסיסים החנקניים שבה "בולטים" ממנה.

אין הבדל בין הזרחה שב־DNA לבין הזרחה שב־RNA, אך אין כן לגבי הסוכר, שכן ב־RNA זהו **ריבוז** (שימו לב לשם: חומצה **ריבו**־נוקלאית!) ולא דאוקסי־ריבוז כמו שמצוי ב־DNA (ראו נוסחאות בעמוד 17).



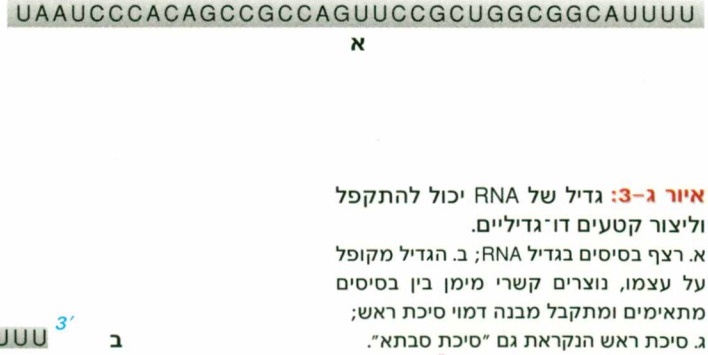
איור ג-2: דגם של מולקולת אורציל (U).

ואשר לבסיסים החנקניים: ב־RNA, כמו גם ב־DNA, נמצאים ארבעה בסיסים. שלושה מביניהם: אדנין, גואנין וציטוזין, משותפים לשתי חומצות הגרעין, אך הרביעי – שונה.

ב־DNA הבסיס הרביעי הוא תימין, ואילו ב־RNA הוא **אורציל**, הדומה במבנהו לתימין (איור ג-2).

הבדל נוסף בין RNA ל־DNA קשור במבנה המולקולה השלמה: בעוד שמולקולת DNA מורכבת בדרך כלל משני גדילים, הקשורים ביניהם בקשרי מימן, הרי מולקולת RNA היא על־פי רוב בעלת גדיל יחיד. ואולם, גם במולקולות RNA נוצרים לעתים קטעים דו־גדיליים; בקטעים כאלה הגדיל היחיד מקופל על עצמו, ונוצרים קשרי מימן בין בסיסים משלימים של **אותו** הגדיל: בין G לבין C, ובין A לבין U. כך נוצר מבנה דמוי סיכת ראש (איור ג-3).

4. כפי שמעיד השם, אפשר למצוא RNA בגרעין של תאים איקריוטיים, אך כפי שניווכח בהמשך חלק ניכר מהפעילות של מולקולות RNA מתרחש דווקא בציטופלסמה.



איור ג-3: גדיל של RNA יכול להתקפל וליצור קטעים דו־גדיליים.
א. רצף בסיסים בגדיל RNA; ב. הגדיל מקופל על עצמו, נוצרים קשרי מימן בין בסיסים מתאימים ומתקבל מבנה דמוי סיכת ראש; ג. סיכת ראש הנקראת גם "סיכת סבתא".

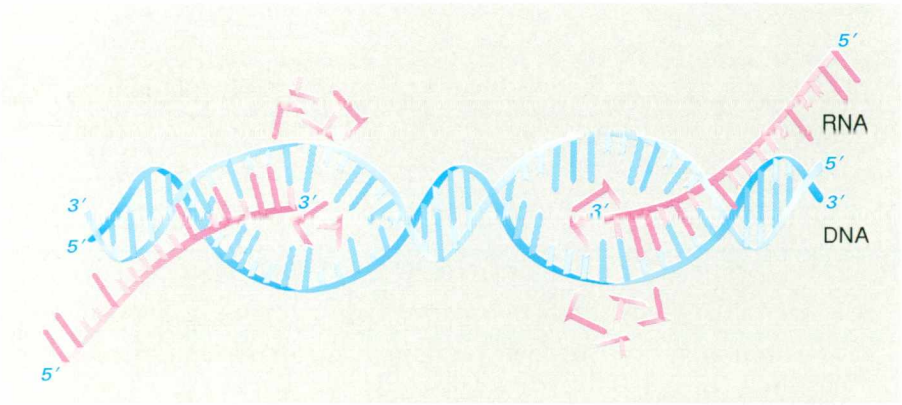
בניית RNA על־פי דגם של DNA: תעתוק

מה מקור ה־RNA בתאים?

מולקולות ה־RNA מורכבות על־פי דגם DNA: בעזרת אנזימים מיוחדים נבנה ה־RNA על־פי תבנית שהיא קטעים של מולקולות DNA. תהליך זה מתרחש באתר שבו נמצא ה־DNA, דהיינו: ביצורים איקריוטיים נבנה ה־RNA בגרעין.

בניית ה־RNA נעשית על־פי עיקרון דומה לזה של תהליך השכפול (הכפלת ה־DNA): זיווג בין בסיסים חנקניים משלימים. הקשרים שבין הגדילים בקטע של מולקולת DNA נפרמים, ונוקליאוטידים (של RNA!) נקשרים לנוקליאוטידים הבלתי מזווגים של אחד מגדילי ה־DNA. מכאן שרצף הבסיסים של ה־RNA הנבנה **משלים** לזה של אחד הגדילים שבקטע ה־DNA, **ודומה** לרצף של הגדיל האחר. גדיל ה־RNA נבנה גם הוא, כמו ה־DNA, מקצה 5′ ל־3′ (כלומר הוספת נוקלאוטיד חדש נעשית לקצה 3′ בסוכר של הגדיל הנבנה). תהליך בניית RNA על־פי דגם ה־DNA נקרא **תִעתוק** או **שִעתוק** (באנגלית – Transcription). האנזים הפעיל בתעתוק נקרא **RNA־פולימראז**.[5] חשוב לציין שבתהליך התעתוק נבנית מולקולת RNA **חד־גדילית**, על־פי קטע של **אחד** הגדילים של מולקולת ה־DNA, המשמש כתבנית.

נשאלת השאלה: האם רק אחד משני גדילי ה־DNA יכול לשמש כתבנית? תוכלו לבדוק את התשובה בעזרת איור ג–4 המתאר את התעתוק.



איור ג–4: תעתוק – בניית RNA על פי תבנית של DNA

שימו לב ששני גדילי ה־DNA יכולים לשמש כתבנית לבניית RNA. היות שהאנזים RNA־פולימראז מתעתק רק בכיוון אחד (מ־ 5′ אל 3′), כיוון התעתוק שונה בכל אחד משני גדילי ה־DNA.

תהליך התעתוק שונה מהשכפול בנקודה חשובה נוספת: בדרך כלל בשכפול מוכפלת מולקולת ה־DNA לכל אורכה, ואילו התעתוק מתרחש רק על גבי קטעים קצרים של מולקולת ה־DNA.

5. שם האנזים נגזר מפעילותו. היות שגם מולקולת ה־RNA היא פולימר, דהיינו מורכבת מיחידות דומות רבות, אזי האנזים הוא פולימראז של RNA, או: RNA־פולימראז.

איך "יודע" האנזים RNA־פולימראז היכן להתחיל את התעתוק?

התברר שלפני כל קטע DNA שמתועתק (בין אם בגדיל הראשון – ה"וואטסון", או בגדיל השני – ה"קריק") נמצא רצף של כמה עשרות בסיסים לפחות, המסמן מהו המקום לתחילת התעתוק. רצף בסיסים כזה נקרא אתר **מְקַדֵּם** (באנגלית – promoter). לאתר זה נקשר האנזים RNA־פולימראז. בקשר שבין האנזים והאתר המקדם מעורבים[6] גם חלבונים נוספים, שנוכחותם משפיעה על עוצמת התעתוק. הללו נקראים בשם הכולל **גורמי תעתוק** (transcription factors). בין חלבונים אלה ישנם המסייעים בזיהוי האתר המקדם, ואחרים המייצבים את הקשר שבין האנזים ל־DNA.

בשלב זה כבר נוכל להגדיר:

רצף בסיסים ב־DNA המתועתק ל־RNA, יחד עם האזורים של בקרת־תעתוק הצמודים אליו, נקרא גֶן

ואיך "יודע" האנזים RNA־פולימראז היכן לסיים?

מוכרים ב־DNA אותות מספר לסיום התעתוק. בחיידקים, לדוגמה, האות המורה על סיום התעתוק הוא רצף בן כ־40 בסיסים, המאפשר יצירת קטע דו־גדילי (עם "זנב" של בסיסי U) במולקולת ה־RNA הנבנית (ראו איור ג–3, ב). מבנה כזה מפריע לקשר שבין האנזים המתעתק לבין ה־DNA, ובכך משמש אות לסיום התעתוק (עוד על בקרת התעתוק – בפרק ט).

חשבו: מה יכול להיות רצף הבסיסים בגדיל ה־DNA, שתעתוק שלו ל־RNA עשוי ליצור את המבנה המתואר באיור ג–3, ב? ומהו רצף הבסיסים בגדיל ה־DNA המשלים? שימו לב לסימטריה.

מילים אחדות על

חומצות גרעין ותקשורת

בשני התיאורים של אותות לתחילת תעתוק ולסיומו הדגמנו את שתי דרכי התקשורת הבסיסיות, שבאמצעותן מתנהלים מעברי המידע בין מולקולות חומצות הגרעין לבין עצמן, ובינן לבין רכיבים אחרים בתא:

הדרך הראשונה – קישור חלבונים לרצפים ייחודיים;

הדרך השנייה – זיווג בין בסיסים משלימים.

שתי הדרכים הן היסוד להבנת מכלול התפקודים של חומצות הגרעין.

זו היא התורה כולה – ואידך זיל גמור...

(=והנותר לך ולמד. גמרא, מסכת שבת, דף לא, עמוד א).

6. ריצורים איקריוטיים.

עובדה מעניינת היא שרק חלק קטן מה־DNA הנמצא בגרעין עובר תעתוק. בתא של יונק, לדוגמה, מתועתקים רק כ־10% מרצפי ה־DNA!

ומה באשר ל־DNA שאיננו מתועתק?

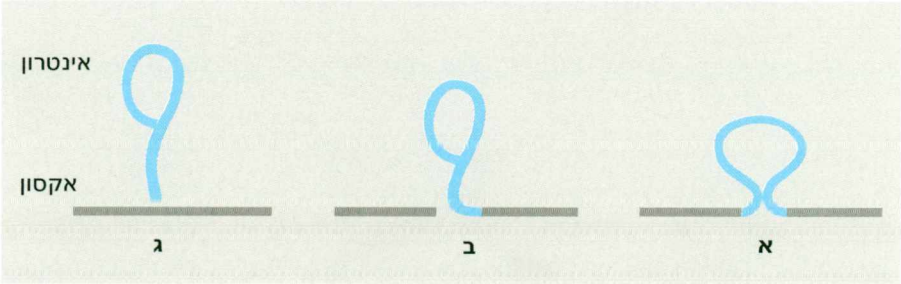
ידוע שחלק (קטן) מ־DNA זה מרכיב את אתרי בקרת התעתוק (כדוגמת האתר המקדם שתואר לעיל). בדיוננו על ארגון החומר התורשתי ביצורים איקריוטיים (פרק ט) עוד נשוב אל סוגיית ה־DNA שאינו מתועתק.

ביטוי המידע התורשתי בתא איקריוטי קשור קשר הדוק **למיקום** של חומרים בתא: ידוע לנו שה־DNA ביצורים איקריוטים – מקומו בגרעין התא. לעומת זאת, ידוע שחלק ניכר מהתהליכים הביו־כימיים שבתא, ובכללם בניית החלבונים, מתרחש בציטופלסמה. מכך נובעת המסקנה שמידע המוצפן ב־DNA שבגרעין עובר אל הציטופלסמה, ושם הוא מתבטא בחלבונים.

ואכן, בתאים איקריוטיים מולקולות RNA שנוצרו על־פי ה־DNA שבגרעין, יוצאות אל הציטופלסמה.

אולם התגלתה עובדה מפתיעה: אם משווים מולקולת RNA הנמצאת בציטופלסמה לקטע ה־DNA שעל־פיו נבנתה מולקולת RNA זו, מוצאים שהללו על־פי רוב שונים באורכם: קטע ה־DNA ארוך יותר, ומכיל קטעים שאין להם קטעים מקבילים ב־RNA.

מחקרים הראו שמולקולות ה־RNA המתועתקות על־פי ה־DNA, הנקראות **תעתיק ראשוני**, שנמצאות עדיין בגרעין ושטרם יצאו לתפקד בציטופלסמה, עוברות בדרך כלל "עיבוד". עיבוד זה כולל הוספה והשמטה של קטעים: ההוספה היא של מספר קטן של בסיסים בתחילת כל מולקולה ובסופה, וההשמטה יכולה להקיף קטעים ארוכים למדי בתוך המולקולות. ההשמטה נעשית בגרעין, בתהליך בן מספר שלבים המזכיר עריכה, ונקרא **שִׁחְבּוּר** (באנגלית – splicing). קטעי ה־RNA המורחקים מהתעתיק הראשוני נקראים **אִינְטְרוֹנִים** (וביחיד: אינטרון – intron); הקטעים הנשארים במולקולה אחרי העיבוד נקראים **אֶקְסוֹנִים** (וביחיד: אקסון – exon).



איור ג–5: הדגמה של שחבור במולקולת RNA
א. נוצר קשר בין שני אתרים באינטרון;
ב. אחד מקצוות האינטרון ניתק, ונוצר מבנה דמוי פלצור;
ג. כל האינטרון ניתק וקצוות האקסונים מתאחים.

על סמך מחקרים רבים שנערכו, התברר ששחבור נפוץ מאוד ביצורים איקריוטיים. מושג כלשהו על שכיחות התהליך אפשר לקבל בעזרת נתונים אלה:

- אורך ממוצע של גן באדם הוא 16.6 אלפי בסיסים – או 16.6 ק"ב, אך אורך ממוצע של RNA־שליח בציטופלסמה של תאי אדם הוא רק 2.2 ק"ב.
- בכל אחד מהגנים של בן האדם יש בממוצע 7 אקסונים.
- באדם מצויים גם גנים שבכל אחד מהם יותר מ־60 אקסונים!

מילים אחדות על

השחבור - יותר מתוצר אחד

יש מקרים שבהם בתנאים שונים מושמטים מאותו תעתיק ראשוני אינטרונים שונים, תופעה הנקראת **שחבור חלופי** (alternative splicing). כתוצאה משחבור חלופי, גן אחד עשוי להיות מקור לכמה מולקולות RNA שונות. נשוב ונדון בתופעה מעניינת זו בפרק ט.

טיפוסי ה־RNA

בתא נמצא מגוון רב של מולקולות RNA, ואפשר למיין אותן לשתי קבוצות:
קבוצה אחת כוללת מולקולות RNA המשמשות **כמתווכות** בהעברת מידע מ־DNA לחלבונים, והנקראות **RNA־שליח**, ובקבוצה השנייה כלולות מולקולות RNA הפעילות כ־RNA, ואינן מתבטאות בחלבונים.

1. **RNA־שליח** (mRNA, Messenger-RNA). לקבוצה זו שייכות מולקולות RNA המתפקדות **בהעברת המידע**, הצפון כרצפי בסיסים ב־DNA, אל הציטופלסמה – שם יתבטא מידע זה **במולקולות חלבון**. תפקודן זה, שהוא כתפקוד שליח, הוא המקור לשם הקבוצה. כאמור, על־פי RNA זה נבנים החלבונים השונים בתא, ומכאן שבכל תא ותא נמצא מספר רב של מולקולות RNA־שליח שונות, ותאים שונים יכולים להיבדל זה מזה בטיפוסי מולקולות ה־RNA־שליח המצויות בהם.

? האם יש לצפות שבין מולקולות RNA־שליח יהיו כאלה שנמצאות בכל תאי הגוף?

רמז: חשבו על תפקודים המשותפים לכל התאים.

2. **מולקולות RNA פעילות שאינן מתבטאות בחלבונים.** בשנים האחרונות הולך ומתרבה המידע על מולקולות RNA כאלה, על מבנן ועל דרך תפקודן. נכיר כאן שני טיפוסים ראשיים מקבוצה זו:
RNA־ריבוזומי ו־**RNA־מוביל**.

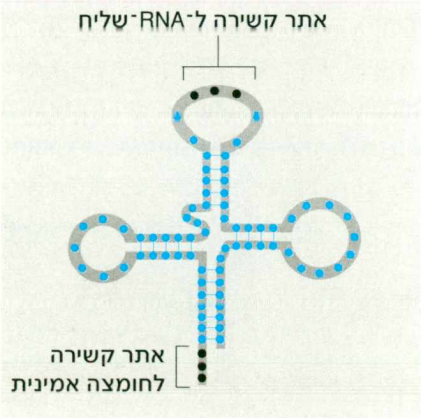
א. **RNA־ריבוזומי** (Ribosomal-RNA, rRNA) הוא ה־RNA המשתתף במבנה **הריבוזומים**. הריבוזומים הם אברונים המצויים בציטופלסמה. קוטרם כ־30 ננומטר[7] (גודלם בתאים פרוקריוטיים שונה מעט מגודלם בתאים איקריוטיים). כל ריבוזום בנוי משתי תת־יחידות שונות גודל, שבהרכבן משתתפים, פרט למולקולות RNA, גם חלבונים (כ־80 חלבונים שונים בריבוזום איקריוטי!).
הריבוזומים הם "בתי החרושת" לחלבונים שבתא, ועוד נשוב ונדון בפעילותם.

מעניין...

אנזימים - לא רק חלבוניים!

קיימות גם מולקולות RNA המזרזות תגובות – בדומה לאנזימים חלבוניים.

ב. **RNA־מוביל** (Transfer-RNA, tRNA, נקרא לעתים RNA־מעביר) הוא שם כולל לקבוצת מולקולות RNA קטנות (75־85 נוקלאוטידים בלבד). גדיל ה־RNA של מולקולות אלה מקופל למבנה תלת־ממדי שבו חלק מבסיסי ה־RNA מזווגים. יש המתארים מבנה זה כעלה תלתן בעל שלושה עלעלים (איור ג–7), אם כי בתא, המולקולה מקופלת קיפולים נוספים.
במולקולות RNA־מוביל נמצאים שני אתרים חשובים לענייננו: בצדה האחד של כל מולקולה יש אתר התקשרות לחומצה אמינית, ובצדה האחר נמצאת שלשה של נוקלאוטידים בלתי מזווגים, הנקשרת לבסיסים ב־RNA־שליח.
כל טיפוסי מולקולות ה־RNA־מוביל דומות ביניהן, אך שונות בשני אתרים אלה (ראו איור ג–6).



איור ג–6: דגם של מולקולת RNA־מוביל
המולקולה בנויה מגדיל יחיד שיש בו זיווגי בסיסים (נקודה מייצגת נוקלאוטיד). שימו לב לשני אתרי קשירה במולקולה: האחד לחומצה אמינית, והאחר – לשלשת בסיסים ב־RNA־שליח. אלה האתרים הייחודיים, המבדילים בין מולקולות RNA־מוביל שונות.

כפי שנראה בהמשך, מולקולות ה־RNA־מוביל "מובילות" את החומצות האמיניות אל הריבוזומים, שם נעשית הרכבת החלבונים. תפקודן זה הוא מקור שמן.

7. ננומטר=10^{-9} של מטר.

מעניין...

יותר מאנזים מתעתק אחד!

למדנו שהתעתוק של מולקולות RNA מזורז על־ידי אנזים הנקרא RNA־פולימראז. נמצא שבתעתוק של כל אחד משלושת טיפוסי ה־RNA שהכרנו (שליח, ריבוזומי ומוביל) משתתף RNA־פולימראז שונה!

בניית שרשרת חומצות אמיניות על־פי RNA: תרגום

מולקולות RNA יוצאות מהגרעין אל הציטופלסמה, שם הן משתתפות בבניית החלבונים. להזכירכם: חלבון בנוי משרשרת (או משרשרות) של חומצות אמיניות.[8] כל מגוון החלבונים ביצורים חיים הוא תוצאה של מגוון צירופים של 20 חומצות אמיניות שונות בלבד!

לתהליך בניית שרשרת חומצות אמיניות על־פי רצף הבסיסים שב־RNA־שליח יוחד השם **תרגום** (translation), שכן בתהליך זה מתורגם מידע משפת חומצות הגרעין לשפת החלבון.

כיצד מתבצע התרגום?

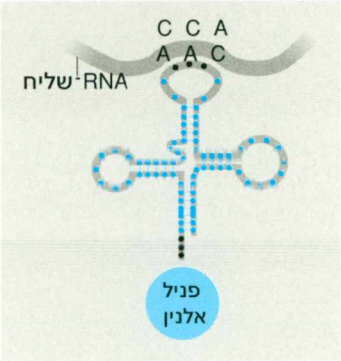
אף־על־פי שהמבנה הכללי של כל מולקולות ה־RNA־מוביל דומה, ובכולן קיימים אותם שני אתרים (אתר התקשרות לחומצה אמינית ואתר של שלשת נוקלאוטידים בלתי מזווגים), הן אינן זהות. כל חומצה אמינית בתא נקשרת לטיפוס מולקולות RNA־מוביל ייחודי לה (לפחות טיפוס אחד לכל חומצה), ושלשת הנוקלאוטידים הבלתי־מזווגים הייחודית לכל RNA־מוביל נקשרת בהתקשרות משלימה (זיווג בסיסים!) לשלשה מתאימה ב־RNA־שליח.

סידור כזה מבטיח תיאום: **לשלשת בסיסים ב־RNA־שליח** מתואמת, באמצעות ה־RNA־מוביל, **חומצה אמינית מסוימת**. והרי זוהי הדרך שלפיה ניתן לתרגם את קוד השלשות לרצפים של חומצות אמיניות!

השלשה ב־RNA־שליח (שבתהליך התעתוק נבנתה בדרך של השלמה לשלשה ב־DNA) נקראת **קודון** (codon): יחידה של הקוד. השלשה המשלימה לה ב־RNA־מוביל נקראת בהתאמה **אנטי־קודון** (anticodon).

8. החומצות האמיניות בשרשרת מחוברות בקשר הנקרא קשר פפטידי. בהתאם לכך שרשרת של חומצות אמיניות נקראת פוליפפטיד (poly=הרבה).

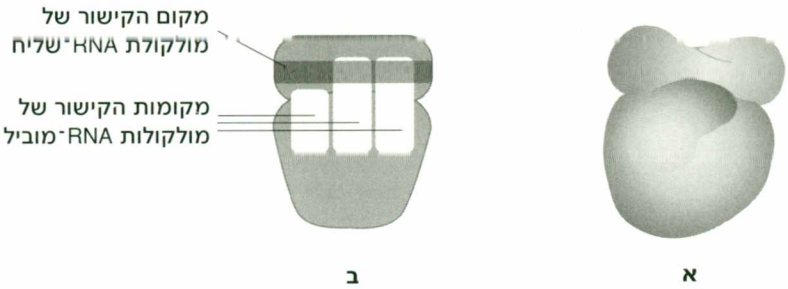
לכאורה, די ב־RNA־שליח וב־RNA־מוביל כדי לבצע את התרגום, אולם הקשר שבין הקודון ב־RNA־שליח לאנטי־קודון שב־RNA־מוביל איננו כה יציב.



איור ג–7: הקשר בין RNA־שליח לבין RNA־מוביל מבוסס על זיווג בסיסים
האנטי־קודון ב־RNA־מוביל (באיור: AAC) נקשר אל הקודון המתאים ב־RNA־שליח (באיור: CCA). אל קצהו של ה־RNA־מוביל קשורה כבר חומצה אמינית (באיור: פנילאלנין).

היציבות הנדרשת לשם הרכבת שרשרת החומצות האמיניות מוקנית על־ידי הריבוזומים, המזרזים את תהליך התרגום.

הריבוזום עשוי לשמש דוגמה לקשר שבין מבנה לתפקוד (איור ג–8ב): לרוחב הריבוזום יש מעין חריץ המתאים למולקולת RNA־שליח, וכן יש בו אתרים המתאימים למולקולות RNA־מוביל (קיימים שלושה אתרים כאלה, כמתואר באיור ג–8, ב, כל אחד מהם תואם למולקולת RNA־מוביל הנמצאת בשלב אחר של התרגום. רק שניים מאתרים אלה מצויינים באיור ג–9). מבנה זה מביא לכך שמולקולת RNA־שליח תהיה סמוכה למולקולות RNA־מוביל; סמיכות זו הכרחית לתפקוד, שהוא תרגום רצפי הבסיסים שב־RNA־שליח לרצף של חומצות אמיניות.

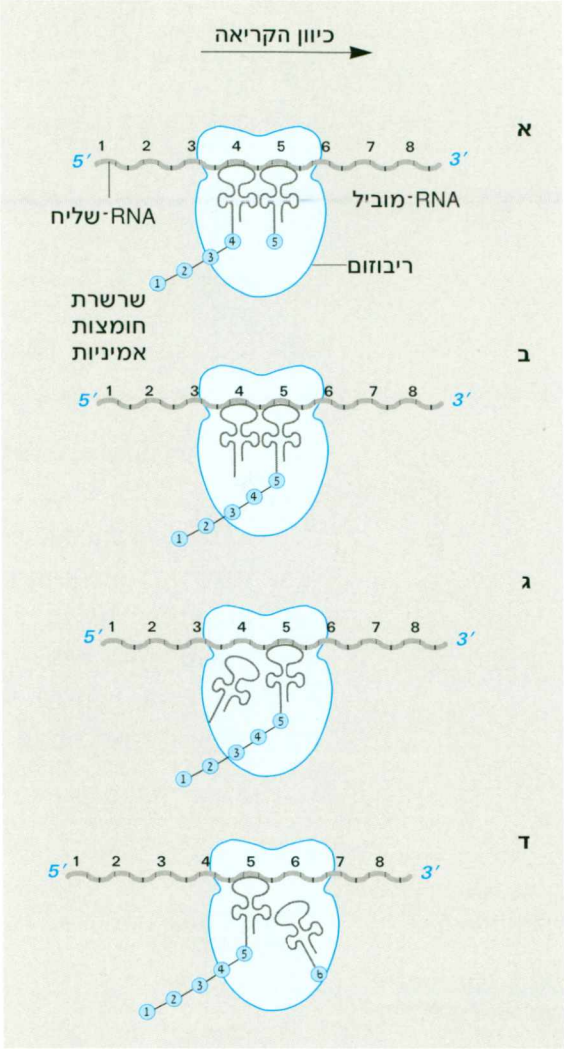


איור ג–8: ריבוזום
א. דגם תלת־ממדי.
ב. מיקומם של האתרים למולקולת RNA-שליח ולמולקולות RNA-מוביל.

וזה מעשה התרגום:

מולקולה של RNA־שליח נקשרת אל הריבוזום. מולקולה זו "נקראת" בהיותה על הריבוזום על־ידי קשירת מולקולות מתאימות של RNA־מוביל, ובה בעת כל אחת ממולקולות RNA־מוביל אלה "מובילה" מולקולה של חומצה אמינית. הקשרים הנוצרים בין החומצות האמיניות יוצרים את שרשרת החומצות, שהן "התוצר המתורגם".

לצורך הבהרה, להלן תיאור (סכמטי) של שלבים בתרגום זה.



איור ג–9: שלבים בתרגום RNA־שליח לשרשרת של חומצות אמיניות

כל מספר על "סרט" ה־RNA־מוביל מייצג קודון.

העיגולים מייצגים חומצות אמיניות.

קראו את הכתוב בהמשך תוך עיון באיור ג–9:

א. לרוחב הריבוזום צמודה מולקולת RNA־שליח, ובה הקודונים 1, 2, 3, הסמוכים לקצה 5′ של המולקולה, תורגמו כבר לחומצות אמיניות 1, 2, 3. שתי מולקולות RNA־מוביל, שאליהן מחוברות חומצות אמיניות, צמודות אף הן לריבוזום. האנטי־קודונים שבמולקולות אלה משלימים לקודונים שב־RNA־שליח (קודונים 5,4). החומצה האמינית 4 (כבר) קשורה גם לשרשרת הפוליפפטידית הנבנית. החץ מציין את כיוון "קריאת" ה־RNA.

ב. החומצה האמינית 5 נקשרת לשרשרת הפוליפפטידית בעזרת אנזים מתאים, והחומצה האמינית 4 ניתקת מה־RNA־מוביל "שלה".

ג. ה־RNA־מוביל של החומצה האמינית 4 ניתק מהריבוזום, והוא חופשי עתה לקשור מולקולה נוספת של חומצה אמינית 4 (בעזרת אנזים ייחודי).

ד. הריבוזום נע על פני ה־RNA־שליח לקודון הבא, בתהליך הדורש אנרגיה. ה־RNA־מוביל עם החומצה האמינית 5 משנה את מקומו בריבוזום, וכך מתפנה מקום למולקולת RNA־מוביל חדשה, שהאנטי־קודון שלה מתאים לקודון הנמצא עתה ב"קריאה" (6).

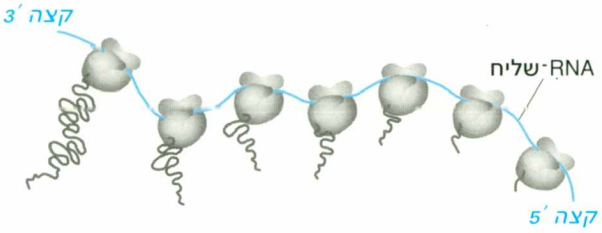
וכך חוזר חלילה – קודון אחר קודון נקרא, וחומצה אמינית אחת אחר האחרת מתוספת לפוליפפטיד הנבנה.

מעניינת העובדה שמשך הזמן הנדרש לקריאת קודון אחד (דהיינו להוספת חומצה אמינית אחת לשרשרת) הוא כ־1/20 של שנייה. הווה אומר, הרכבת חלבון שבו 400 חומצות אמיניות נמשכת 20 שניות בלבד! (אורכם של חלבונים רבים אכן נע בטווח זה של מאות חומצות אמיניות).

כאמור, הקודונים שב־RNA־שליח נקראים בזה אחר זה. עד מתי? עד אשר מגיע הריבוזום לקודון שפירושו "עצור!".

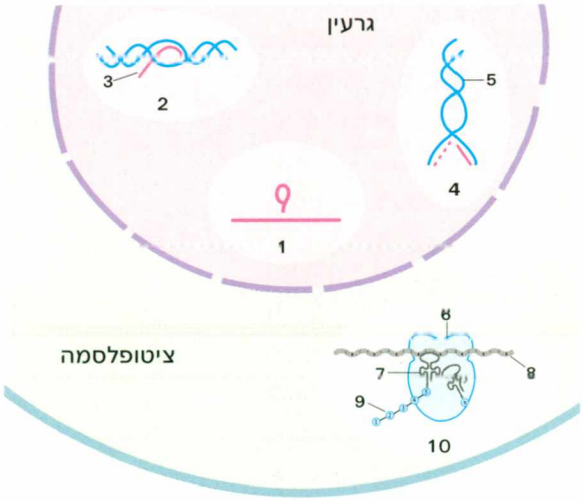
ל־3 מבין 64 הקודונים שבקוד אין מולקולת RNA־מוביל בעלת אנטי־קודון מתאים, ולפיכך כאשר מגיע הריבוזום לאחד מקודונים אלה – נפסקת הארכת הפוליפפטיד. שרשרת החומצות האמיניות ניתקת (בעזרת "חלבונים משחררים"), והריבוזום נפרד לשתי התת־יחידות שמהן הוא מורכב. בכך מסתיים התרגום של מולקולת ה־RNA־שליח!

על־פי רוב, אותה מולקולת RNA־שליח נקראת בו זמנית על־ידי כמה ריבוזומים. התמונה המתקבלת היא מעין סרט של RNA־שליח שעליו שזורים הריבוזומים. ולכל ריבוזום "זנב" באורך שונה, ההולך וגדל: שרשרת החומצות האמיניות מתארכת ככל שהריבוזום הולך ומתרחק מקצה 5′ של ה־RNA־שליח (איור ג–10).



איור ג–10: הדגמה של גידול שרשרת החומצות האמיניות
מספר ריבוזומים "קוראים" אותה מולקולת RNA־שליח בו זמנית. שרשרת החומצות האמיניות מתארכת ככל שהריבוזום "מתקדם" על מולקולת ה־RNA־שליח.
לשם בהירות לא צוירו מולקולות ה־RNA־מוביל.

אך זה איננו כל הסיפור: על־פי רוב בתא יש מספר גדול של מולקולות RNA־שליח זהות, המתורגמות בו זמנית. זו אחת הדרכים לבקר את כמותו של חלבון הנוצר בתא: בתנאים שבהם נדרשת כמות רבה של חלבון מסוים, עותק אחד או שני עותקים של הגן המקדד לחלבון יכולים להיות מתועתקים לעשרות ואף למאות של מולקולות RNA זהות, והללו – מתורגמות לאלפי עותקים של החלבון המתאים (עוד על כך בפרק ז).



באיור ג–11 מוצגים 4 תהליכים בתא. רשמו במחברתכם איזה מונח מבין המונחים שברשימה הבאה מתאים לכל אחד מהמספרים הרשומים באיור.
הרשימה: שכפול, תעתוק, שחבור, תרגום, ריבוזום, חומצה אמינית, DNA, RNA־מוביל, RNA־שליח, תעתיק ראשוני.

איור ג–11: סכמות של תהליכים בתא

הקוד הגנטי

נוכחנו שהמידע התורשתי אצור ב־DNA, ושמור, בתאים איקריוטיים, בגרעין התא. המידע, ה"**כתוב**" ב־DNA במעין שפת סתרים של נוקלאוטידים (בעצם של בסיסים וונקניים), **מועתק** מ"כתב DNA" ל"כתב RNA" (=תהליך התעתוק), **ומתורגם** ל"שפת חלבונים" שה"מילים" שלה הן חומצות אמיניות.

איך פוענחו כללי התרגום?

או במילים אחרות – איך התברר איזו שלשת בסיסים ב־RNA מתורגמת לכל אחת מהחומצות האמיניות?

מ' נירנברג וה' מאתאי (M.W. Nirenberg, J.H. Matthaei) חקרו את הנושא בשנת 1961. הם בדקו במערכת אל־תאית[9] איזה רצף של חומצות אמיניות ייווצר כשיוכנס RNA־שליח "מלאכותי", שהרכב הבסיסים שבו ידוע.

על סמך הידוע לכם, ציינו מהם הרכיבים ההכרחיים לבניית חלבון במערכת אל־תאית.

השוו תשובתכם עם התשובה שלהלן.

נוסף ל־RNA־שליח, מערכת כזו צריכה לכלול ריבוזומים, סוגים שונים של RNA־מוביל, 20 חומצות אמיניות, אנזימים מתאימים ומקור אנרגיה (ATP).

ה־RNA־שליח המלאכותי שהחוקרים השתמשו בו היה מורכב רק מהבסיס אורציל (U). לאחר ערבוב RNA־שליח זה עם שאר רכיבי המערכת (בתנאים מתאימים), נבדק ה"חלבון" שנוצר. "חלבון" זה היה שרשרת ארוכה שכל יחידותיה הן החומצה האמינית פנילאלנין: פוליפפטיד של פנילאלנין. מכך החוקרים הסיקו שהקודון לפנילאלנין הוא שלשת הבסיסים UUU.

לאחר תגלית זו נערכה שורה של מחקרים דומים במקומות שונים בעולם, ותוך כחמש שנים פוענחה "שפת הסתרים" שבה מועברות ההוראות להרכבת חלבונים: הוברר התרגום של כל אחת מ־64 שלשות הבסיסים האפשריות.

המערך המציג איזו חומצה אמינית היא "התרגום" של כל אחת משלשות הבסיסים (בסיסי RNA או DNA) נקרא **הקוד הגנטי**, או **הצופן הגנטי**. כאמור – כל שלשת בסיסים נקראת **קודון** – יחידה של הקוד.

באיור ג–12 מוצג הקוד המלא, ב"שפת" RNA. פענוחו הוא ללא ספק שלב מרשים ביותר בהבנת סודות הטבע!

9. מערכת אל־תאית (in-vitro) היא מערכת ניסויית שבה מתרחש תהליך ביולוגי מחוץ לתא, בעזרת רכיבים שהופקו מתאים. מערכת כזו מאפשרת בקרה על גורמים שונים המשפיעים על התהליך הנבדק.

אות ראשונה	אות שניה: U	אות שניה: C	אות שניה: A	אות שניה: G	אות שלישית
U	UUU, UUC: פנילאלנין UUA, UUG: לאוצין	UCU, UCC, UCA, UCG: סרין	UAU, UAC: טירוזין UAA, UAG: הפסקת קריאה	UGU, UGC: ציסטין UGA: הפסקת קריאה UGG: טריפטופאן	U, C, A, G
C	CUU, CUC, CUA, CUG: לאוצין	CCU, CCC, CCA, CCG: פרולין	CAU, CAC: היסטידין CAA, CAG: גלוטמין	CGU, CGC, CGA, CGG: ארגינין	U, C, A, G
A	AUU, AUC, AUA: איזולואצין AUG: מתיונין ותחילת קריאה	ACU, ACC, ACA, ACG: תריאונין	AAU, AAC: אספרגין AAA, AAG: ליזין	AGU, AGC: סרין AGA, AGG: ארגינין	U, C, A, G
G	GUU, GUC, GUA, GUG: ולין	GCU, GCC, GCA, GCG: אלנין	GAU, GAC: אספרטית GAA, GAG: גלוטמית	GGU, GGC, GGA, GGG: גליצין	U, C, A, G

איור ג–12: הקוד הגנטי

התבוננות בקוד מלמדת אותנו שרבות מהחומצות האמיניות מקודדות על־ידי יותר מאשר קודון אחד. בדרך כלל הקודונים של אותה חומצה אמינית זהים בבסיס הראשון שלהם, או בבסיסם הראשון והשני.

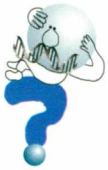
עוד אפשר לראות שיש קודון המציין "תחילת קריאה"; זהו ה־AUG, שהוא גם הקודון לחומצה האמינית מתיונין[10]. וכן, כפי שכבר צוין, תוכלו לראות שקיימים שלושה קודונים (UGA, UAG, UAA) שמשמעותם "הפסקה של קריאת ה־RNA", כנקודה בסוף משפט.

נסכם: מה ידוע לנו על אודות הקוד הגנטי?

הקוד הגנטי הוא קוד של **שלשות** (כל "מילה" בת שלושה בסיסים) שנקרא **ברצף** בכיוון קבוע, ויש בו **סימני פיסוק**. כל שלשה – קודון – משמעה חומצה אמינית מסוימת (פרט לקודונים של סיום), ויש חומצות אמיניות שלהן יותר מאשר קודון אחד.

10. החומצה האמינית מתיונין אכן נמצאת בתחילתה של כל שרשרת חומצות אמיניות נבנית, אך במקרים רבים היא מסולקת מראש השרשרת בשלבים מאוחרים יותר.

נקודה מעניינת במיוחד היא כלליותו של הקוד; אותו קוד גנטי תקף כמעט בכל האורגניזמים שנבדקו עד עתה: במיקרואורגניזמים כמו חיידקים ונגיפים, בכל הצמחים ובכל בעלי־החיים, לרבות באדם – בכולם נשמר הקוד המוצג באיור ג–12. קוד שונה במקצת נמצא עד כה רק ב־DNA שבמיטוכונדריה וב־DNA של איקריוטיים חד־תאיים בודדים. כלליות זו מצביעה על האחידות שביצורים השונים, וסביר להניח שההסבר לכך נעוץ במוצא משותף.



לפניכם רצף בסיסים בקטע של RNA־שליח (קראו אותו מ 5′ אל 3′, כלומר משמאל לימין):

5′ – A U G C U G G A C A G G C A C C C A U G A – 3′

1. רשמו את רצף הבסיסים ב־DNA שעל־פיו נבנה ה־RNA־שליח.
2. רשמו את רצף הבסיסים בגדיל ה־DNA המשלים.
3. רשמו את רצף החומצות האמיניות המוצפן ב־RNA־שליח זה (העזרו לשם כך בלוח הקוד הגנטי).

תעתוק־הפוך

בתרגיל שהוצג בסוף הפסקה הקודמת נתבקשתם לרשום את רצף הבסיסים שב־DNA על סמך הרצף שב־RNA. האם כיוון זה של העברת מידע קיים בתא?
ובמילים אחרות: ידוע לנו שבתאים נמצאים אנזימים המזרזים תעתוק DNA ל־RNA. האם מוכר בטבע גם אנזים שיכול לזרז את הפעולה בכיוון הפוך – העברת מידע מ־RNA ל־DNA?

מעניין וגם חשוב:

המסלול העיקרי של העברת המידע,

DNA ← RNA ← חלבון

זכה לכינוי **"הדוגמה המרכזית"**. דוגמה (בחולם ובמלעיל, להבדיל מדוגמה) היא מילה יוונית שמשמעותה: הנחה מקובלת שאין להרהר אחריה, מעין "אני מאמין". במונח זה משתמשים בדרך כלל בהקשר של דת. על סמך בחירת המונח אפשר להסיק לגבי החשיבות העקרונית הרבה שייחסו המדענים למסלול של העברת המידע.

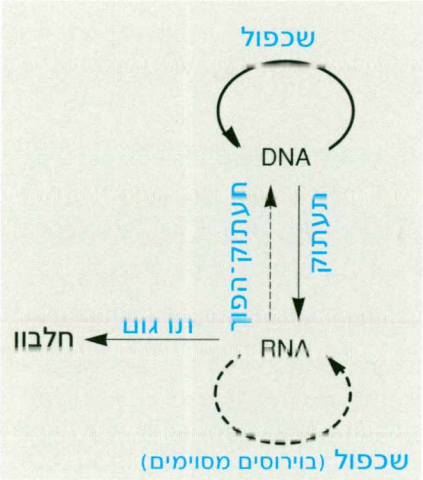
אך הטבע אינו חדל להפתיע, ובמקרה זה ההפתעה היא קיום תעתוק־הפוך...

קיימת קבוצת נגיפים (וירוסים) שהמידע הגנטי שלהם צפון ב־RNA. התברר שבנגיפים אלה, הנקראים **רטרו־וירוסים**[11] (retrovirus; retro=אחורנית), יש אנזים המזרז הרכבת DNA על־פי דגם של RNA. זהו, לפיכך, אנזים המזרז **תעתוק־הפוך**, ומכאן שמו: Reverse Transcriptase. חשיבותו של אנזים זה לנגיפים שרהח הוא ומצא גדולה ביותר: ה־RNA של הנגיף החודר לתא־מאכסן מתועתק־הפוך ל־DNA בעזרת האנזים, וה־DNA, התואם את ה־RNA של הנגיף, יכול להשתלב ב־DNA התאי ולהתרבות תוך שימוש במערכות שכפול ה־DNA המצויות בתא[12].

ואולם תעתוק־הפוך קיים לא רק בנגיפים... התברר שהאנזים המשתתף בהארכת הקצוות של כרומוזום איקריוטי (אנזים זה הוזכר בפרק ב בנוגע לטלומרים של הכרומוזום) מזרז גם הוא תעתוק־הפוך!

לאנזים המזרז תעתוק־הפוך יש חשיבות רבה ביישום הידע הגנטי לצורכי הנדסה גנטית, ועוד נעמוד על כך.

ניתן לסכם את המהלכים השונים של זרימת מידע תורשתי בדרך הבאה:



איור ג–13: הכיוונים של זרימת מידע תורשתי

ולפני סיום הפרק – עוד פיסת מידע:

פריונים

התבוננו שוב באיור ג–13: מופיעים בו קשרים שונים ביו DNA ו־RNA, אך באשר לחלבון. "זרימת המידע" היא חד־כיוונית – חלבון נבנה תמיד על־פי RNA.

האם תמיד?

כאמור – הטבע אינו חדל להפתיע.

11. ביניהם נמנה גם הנגיף הגורם למחלת האיידס (AIDS).

12. יש גם טיפוסי נגיפים שבהם ה־RNA עצמו יכול לשמש כדגם ליצירת מולקולות RNA חדשות.

בשנות ה־90 של המאה הקודמת נשחטו עדרי בקר רבים באנגליה. הסיבה לכך הייתה מחלה הפוגעת בתאי עצב: "מחלת הפרה המשוגעת". הפרות נפגעו כיוון שבמזון שאכלו היה חלבון שמקורו במוח של בקר נגוע. התברר שלחלבון זה יש כושר הדבקה: בדרך כלשהי הוא גורם לחלבון התקין להשתנות ולהפוך לחלבון לקוי, הגורם למחלה. העדרים נשחטו שכן התעורר חשש, מבוסס למדי, שבני אדם שיאכלו מבשר הפרות הנגועות, יפגעו גם הם מאותו חלבון.

חלבון מדביק כזה נקרא **פְּרִיוֹן** (proteinaceous infectious particle = prion).
ואף זוהי דרך להעברת מידע: מחלבון לחלבון.

האם לדעתכם יש בכך כדי לערער את תקפותה של הדוגמה המרכזית?

הטענה העומדת בבסיס הדוגמה המרכזית היא שאין מעבר מידע מחלבון אל חומצות גרעין (RNA או DNA), לפיכך הדוגמה בעינה עומדת...

כדאי לציין שמוכרות מחלות נוספות אחדות שבהן מעורבים פריונים, וביניהן כאלה הפוגעות בבני אדם, כמו מחלת קרויצפלד־יעקוב ומחלת קורו:

מילים אחדות על

מחלת קורו

בראשית המאה ה־20 התגלתה בין הילידים בפפואה־גינאה החדשה (קבוצת איים סמוכה לאוסטרליה) מחלת עצבים קשה שנקראת קורו (Kuru). המחלה הייתה מוגבלת לאוכלוסייה באזורים מוגדרים, ופגעה בנשים ובילדים יותר מאשר בגברים.
סיבת המחלה נסתרה במשך תקופה ארוכה. הועלו חשדות שהמדובר במחלה תורשתית או במחלה הנגרמת על־ידי נגיף. בסוף המאה ה־20 נערך מחקר מקיף שכלל הכרת המנהגים של שבטי הילידים, והתקבלה התמונה הבאה:
גורם המחלה הוא חלבון (פריון), וההדבקה נעשתה כתוצאה מ... אכילת מוחם של החולים. הנשים היו אלה שהופקדו על הטיפול בגופות המתים, והיות שהמנהגים הקניבליים רווחו בין הילידים, נהגו הנשים לאכול נתחים ממוחות החולים, ואף להאכיל במזון זה את ילדיהן.

בינתיים המחלה בפפואה הודברה.

היום ידוע שהחלבון הלקוי הוא תוצאה של שינוי (ראו בפרק ד) ב־DNA שבתאי החולים, הגורם לשינוי במבנהו המרחבי של החלבון. האוכלים חלקי גוף של פרט חולה עלולים להידבק במחלה, בשל תכונתו של החלבון הלקוי לשנות את מבנהו של חלבון תקין – ולהפכו ללקוי.

סיכום הפרק

- המידע התורשתי הצפון ב־DNA מתבטא ב**חלבונים**.
- מעבר מידע בין מולקולות חומצות גרעין ורין לרין ריריים אחרים רתא נעשה על־ ידי **זיווג בין בסיסים** משלימים ו**קשירה של חלבונים** לרצפי בסיסים ייחודיים.
- השלבים העיקריים במעבר המידע מ־DNA לחלבונים הם **תעתוק** ו**תרגום**.
- רק חלק קטן מה־DNA שבגרעין מתועתק למולקולות RNA.
- התעתוק מתחיל באתר **מקדם**, ועוצמת התעתוק מבוקרת בעזרת **גורמי תעתוק**.
- רוב ה־RNA הנוצר ביצורים איקריוטיים עובר בגרעין תהליכי **עיבוד** הכוללים **שחבור**, שבמהלכו מורחקים ה**אינטרונים**, וה**אקסונים** מתחברים בקצותיהם זה לזה.
- יש **תעתיקים ראשוניים** שעוברים **שחבור חלופי**.
- **הנוקלאוטידים** של ה־RNA שונים מאלה של ה־DNA בסוכר ובבסיס חנקני אחד.
- מולקולות ה־RNA הן בדרך כלל **חד־גדיליות וקצרות** יחסית למולקולות DNA.
- קיימות שתי קבוצות של מולקולות RNA:
  - מעבירות מידע: מולקולות **RNA־שליח**.
  - פעילות, שאינן מתורגמות לרצף של חומצות אמיניות, ביניהן: **RNA־ריבוזומי**, **RNA־מוביל**, ועוד.
- המידע ב־**RNA־שליח** מוצפן ב**קוד** של שלשות: **קודונים**. 64 קודונים מקדדים ל־20 חומצות אמיניות. יש קודון המשמש גם כהוראה ל**תחילת תרגום**, ושלושה קודונים המורים על **הפסקת תרגום**.
- התרגום מתרחש ב**ריבוזום**.
- בכל אחת ממולקולות **RNA־מוביל** יש שרי אחרי קושירה: לחומצה אמינית ייחודית ו**לשלשת בסיסים** ייחודית ב־RNA שליח (**אנטי־קודון**).
- רצף בסיסים ב־DNA המתועתק ל־RNA, יחד עם האזורים של בקרת תעתוק הצמודים אליו, נקרא **גֶן**.
- מעבר המידע הוא בדרך כלל **חד־כיווני**, בכיוון: DNA ← RNA ← חלבון. קיים גם אנזים המזרז **תעתוק־הפוך**: בכיוון RNA ← DNA.

שאלות חזרה

בכל אחת מ־5 השאלות שלהלן ציינו איזה מהמשפטים נכון, ואיזה שגוי.

1 השאלה מכוונת ל־**RNA** ו־**DNA**:

א. ה־DNA וה־RNA שונים זה מזה רק בטיפוס הסוכר הכלול בנוקליאוטידים שלהם.

ב. ב־RNA יש אורציל, וב־DNA יש תימין.

ג. ב־RNA יש ריבוז, וב־DNA יש דאוקסיריבוז.

ד. ב־RNA יש חמישה בסיסים חנקניים, וב־DNA יש ארבעה בסיסים חנקניים.

ה. על־פי רוב בטבע: מולקולת RNA קיימת כגדיל יחיד, ומולקולת DNA – כשני גדילים מלופפים.

ו. מולקולות RNA הן על־פי רוב קצרות יחסית למולקולות DNA.

2 השאלה מכוונת ל**תעתוק**:

א. התוצר היחיד הוא RNA־שליח (mRNA).

ב. משתתפים ריבוזומים.

ג. דרוש RNA־מוביל (tRNA).

ד. נבנה RNA על־פי תבנית של DNA.

ה. מתקיים רק באיקריוטים.

3 השאלה מכוונת ל**תרגום**:

א. שרשרת חומצות אמיניות נבנית על־פי מידע ב־RNA־שליח.

ב. מולקולת RNA מתורגמת בו־זמנית על ידי ריבוזום אחד בלבד.

ג. הקוד הגנטי זהה ברוב־רובו של עולם החי.

ד. כל ריבוזום יכול לתפקד בתרגום של כל RNA־שליח.

ה. יש קודונים ייחודיים להתחלה ולסיום.

ו. רצפי הבסיסים בכל האנטיקודונים זהים זה לזה.

4 השאלה מכוונת ל־**RNA**:

א. RNA־מוביל משתתף בתרגום.

ב. RNA־ריבוזומי משתתף בתרגום.

ג. בתהליך התעתוק נבנות מולקולות RNA.

ד. מולקולות RNA־שליח נבנות בריבוזומים.

ה. RNA־שליח, RNA־מוביל ו־RNA־ריבוזומי נבנים על־פי רצפי בסיסים ב־DNA.

ו. לכל מולקולות RNA־מוביל יש מבנה דומה.

ז. בתעתוק־הפוך עובר המידע מגדיל RNA לגדיל DNA.

5 השאלה מכוונת **לקוד הגנטי**:

א. שונה באיקריוטים ובפרוקריוטים.

ב. כולל 64 קודונים.

ג. כל הקודונים מקדדים לחומצות אמיניות.

ד. כולל קודונים שונים שחלקם מקדדים לאותה חומצה אמינית.

ה. אותם קודונים יכולים לקודד לחומצות אמיניות שונות בהקשרים שונים.

ו. יש בו "סימני פיסוק" להפסקת הקריאה.

6 לפניכם שרטוט המתאר DNA דו־גדילי. בנקודה מסוימת בשני הגדילים צוינה שלשת נוקלאוטידים.

גדיל א 5′ _____ TAC _____ 3′

גדיל ב 3′ _____ ATG _____ 5′

בהנחה שגדיל א עובר תעתוק, רשמו את:

א. רצף הבסיסים של הקודון המתאים לשלשה ב־RNA־שליח.

ב. רצף הבסיסים של האנטי־קודון ב־RNA־מוביל, המתאים לשלשה.

ג. החומצה האמינית המתאימה לקודון.

7 בתהליך התעתוק נבנית מולקולת RNA **חד־גדילית**, לפי **אחד** הגדילים של מולקולת ה־DNA. עם זאת, קיימות מולקולות RNA שבהן יש קטעים דו־גדיליים. הריאו דוגמה לכך, והסבירו איך נוצר קטע דו־גדילי כזה.

8 RNA נמצא בכל התאים, אך כמותו עשויה להיות שונה בתאים השונים. תאים עשירים ב־RNA הם אלה שבהם מתרחשת בנייה נמרצת של חלבונים, כמו תאי הלבלב, תאי הכבד או תאי בלוטות המשי של רימות פרפרי המשי (המשי הוא חלבון). הציעו הסבר לקשר בין תפקודי התאים לכמויות ה־RNA שבהם.

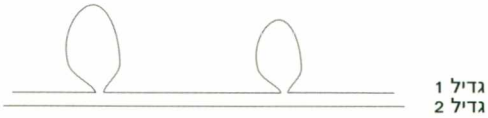
9 חוקרים הרכיבו במעבדה שני חלבונים שונים. לשם כך הכניסו לכל אחת משתי מבחנות את הרכיבים הבאים: ריבוזומים, RNA־שליח, אנזימים, מולקולות RNA־מוביל, ATP ותערובת של חומצות אמיניות.
אילו רכיבים היו זהים בשתי המבחנות? הסבירו.

10 לפניכם קטע של חלבון המורכב משלוש חומצות אמיניות (קראו מימין לשמאל):
– התחלה – – – – טריפטופאן – היסטידין – טירוזין – – – – – סוף
מהו רצף הבסיסים ב־RNA־שליח שממנו תורגם קטע חלבון זה?
רשמו (משמאל לימין) את כל הצירופים האפשריים.

11 בתהליך התעתוק ובתהליך התרגום יש סימני פיסוק להתחלה ולסיום. מהם סימנים אלה בכל אחד מהתהליכים?

12 במעבדה הרכיבו מולקולה דו־גדילית מגדיל RNA ומגדיל DNA. ה־RNA היה RNA־שליח שהופק מהציטופלסמה של תא יונק, וה־DNA היה קטע ה־DNA שממנו תועתק RNA־שליח זה.

לפניכם תיאור סכמטי של התמונה שהתקבלה:



א. איזה גדיל הוא גדיל RNA, ואיזה הוא גדיל DNA?

ב. כיצד ניתן להסביר את התמונה שהתקבלה?

13 בחולדה מוכר גן שבו הרצף המתועתק הוא בן 1440 בסיסים, אך החלבון המקודד על־ידי גן זה בנוי רק מ־192 חומצות אמיניות. הסבירו נתונים אלה.

14 במעבדה הורכבה חומצה אמינית מלאכותית, מסוג שאיננו קיים בטבע. חומצה זו הוכנסה למצע גידול של חיידקים. האם תצפו למצוא חומצה זו בחלבונים שייצרו החיידקים? הסבירו.

15 מהי "הדוגמה המרכזית"? אילו תופעות הן לכאורה חריגות מהדוגמה המרכזית? הסבירו.

פרק ד

מוטציות: הטוב, הרע והמחקר

בפרקים הקודמים הכרנו את דרך הארגון של המידע התורשתי ואת גלגולו של המידע, עד להתבטאותו בחלבונים. בפרק זה נדון בשיבושים החלים במידע התורשתי: מניעתם, אִפיונם, הנזק שהם גורמים ואף התועלת הטמונה בהם. בהקשר זה נלמד כיצד תרמו שיבושים כאלה להבהרת אחת הדרכים העיקריות שבה חלבון קובע תכונה של יצור.

מניעת שיבושים ב־DNA

בפרק א תוארה הדרך שבה נעשה שכפול ה־DNA. אף שהשכפול נעשה בדיוק רב למדי, תמיד עלולות ליפול בו טעויות הגורמות לשיבושים במידע. מקור אחר לשיבושים כאלה הוא נזקים הנגרמים ל־DNA כתוצאה מפעולתם של גורמים פיזיקליים כמו קרינה או כמו חומרים כימיים שונים[1]: הללו עלולים לפגום במבנה ה־DNA על־ידי יצירת קשרים כימיים "שגויים" או על־ידי חיבור קבוצות כימיות זרות לבסיסים שב־DNA.

בתאים קיימות מערכות של אנזימים הפועלות לתיקון שיבושים ב־DNA. מערכות אלה יעילות למדי, כפי שאפשר להסיק מהשוואה בין שני מספרים: האחד – העוכה לפיה במהלך השכפול מתרחש שילוב של נוקלאוטיד שגוי[2] אחת ל־10,000 בסיסים; והשני – אומדן של שכיחות הטעויות הנותרות בתאים (הן בגלל טעות שכפול והן בגלל נזקים מגורמים סביבתיים), אומדן המצביע על טעות רק אחת ל־10^8 עד אחת ל־10^{12} בסיסים.

1. עוד על גורמים כאלה ראו בהמשך הפרק.

2. נוקלאוטיד לא מתאים, לדוגמה: שילוב G מול T, אף שהשילוב המתאים הוא של A מול T.

מהשוואה בין מספרים אלה אפשר להסיק שמערכות התיקון מתקנות יותר מ- 99.99% מהטעויות הנופלות במהלך השכפול!

בתאי אדם זוהו מעל 125 גנים המתפקדים במערכות של תיקון ה־DNA. מספר גדול זה יכול לשמש כרמז לחשיבות התיקון, ואכן, ידוע שלפגיעה בתפקוד מערכת תיקון עלולה להיות השפעה חמורה על בריאותנו.

מילים אחדות על

פגיעה במערכת תיקון וסרטן העור

אנשים הלוקים במחלה בעלת השם (הארוך) קְסֶרוֹדֶרְמָה פִּיגְמֶנְטוֹזוּם (Xeroderma Pigmentosum) רגישים במיוחד לקרינת השמש, או ליתר דיוק, רגישים לקרינה העל־סגולה (UV – Ultra Violet), שהיא חלק מקרינת השמש.

מדוע?

כפי שנראה בהמשך, הקרינה העל־סגולה עלולה לגרום לנזקים ב־DNA. בתאיהם של אנשים אלה אחד מהאנזימים המתפקדים באחת ממערכות תיקון ה־DNA פגוע. עקב הפגיעה, נזקים הנגרמים ל־DNA כתוצאה מקרינה על־סגולה אינם מתוקנים. הנזקים מצטברים בתאים, ועלולים להביא להתפתחות סרטן העור.

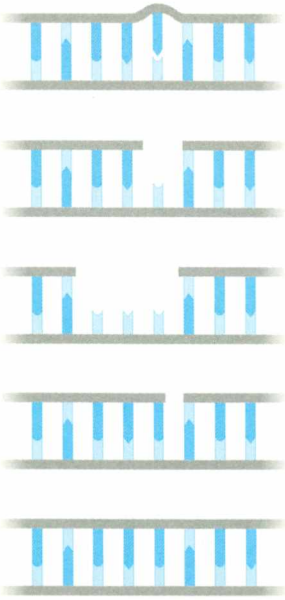
עוד על הקשר שבין נזק ב־DNA ומחלת סרטן ראו בפרק ז.

איך נמנעים שיבושים ב־DNA?

חלק מהטעויות המתרחשות בשכפול מתגלה מוקדם, כבר על־ידי האנזים המשכפל, בתהליך "הגהה" הנעשה במהלך השכפול. תיקון טעויות אלה הוא מידי, ונעשה תוך הרחקת הנוקלאוטיד השגוי ושילוב הנוקלאוטיד המתאים.

טיפוס אחר של תיקון, שגם במהלכו מוחלף נוקלאוטיד **אחד** בלבד, מתגלה ומתוקן **אחרי** השכפול.

טיפוס נוסף של תיקון הנעשה בנפרד מהשכפול, כולל הרחקה של **כמה** נוקלאוטידים הסמוכים לנוקלאוטיד השגוי (ראו איור ד–1, העזרו במקרא כדי להבין את תהליך התיקון המתואר באיור).



איור ד–1: שלבים בפעולת מערכת תיקון ב־DNA

א. אחד מהבסיסים ב־DNA אינו מתאים.

ב. חלבון ייחודי (אחד או יותר) מזהה את הבסיס השגוי, ומסלק אותו.

ג. חלבונים מתאימים מזהים את ה"חור" שנוצר, קוטעים את ה־DNA ומרחיקים מספר נוקלאוטידים שכנים מאותו גדיל.

ד. אנזים המשכפל DNA "סותם" את הרווח, על ידי קשירת נוקלאוטידים משלימים לאלה שבגדיל הבלתי פגוע.

ה. אנזים ייחודי מאחה את ה־DNA הקטוע.

מוטציות

כאמור, מערכות תיקון ה־DNA יעילות למדי, לפיכך השגיאות הנותרות ב־DNA הן נדירות מאוד. שגיאות כאלה, שמשמעותן היא שינוי ברצף הבסיסים ב־DNA יחסית לרצף המקורי, נקראות **מוטציות** (וביחיד: מוטציה; mutare=לשנות).

אמנם מוטציה היא תופעה נדירה, אך עם זאת מוטציות קורות כל הזמן. מעריכים שבכל גן באדם מופיעה מוטציה באחד מבין 100,000 תאי רבייה (תא זרע או ביצית). מרבית המוטציות אינן מזוהות, חלקן משום שהן מוטציות **קטלניות** (לתליות=lethal, הגורמות למות התא או למות האורגניזם הנושא אותן), וחלקן מסיבות אחרות, שיתבהרו בהמשך. מקובל לחשוב שרוב המוטציות מזיקות לתא או לפרט שבו הן נמצאות, אולם על פני הדורות יש חשיבות רבה לאין־ערוך לקיומן של מוטציות: המוטציות הן המקור למגוון החומר התורשתי, מגוון שהוא תנאי הכרחי להתפתחות אבולוציונית.

הבהירו לעצמכם:

א. מדוע מוטציה יכולה להזיק לתא או לפרט שבו היא נמצאת?

ב. מדוע ללא מגוון של החומר התורשתי לא תיתכן התפתחות אבולוציונית?

היעזרו בכתוב להלן:

א. אפשר לדמות יצור כלשהו למכונה מורכבת שלה גלגלי שיניים מרובים ושונים, הפועלת ביעילות תוך תיאום בין רכיביה. אם יחול שינוי אקראי (=מוטציה) בגלגל אחד, סביר להניח שפעולת המכונה תשתבש בשל העדר תיאום. קיים אמנם סיכוי ששינוי קל יגרום **לשיפור** פעולת המכונה, אך סיכוי זה הוא כמעט אפסי. מוטציה יכולה לבוא לידי ביטוי בדרכים רבות, ביניהן: לשנות את **המבנה** של חלבון כלשהו – ובכך להשפיע על תפקודו, או לשנות את **כמות** החלבון הנוצר – ובכך להשפיע על עוצמת פעילותו. זאת ועוד, השינוי יכול להקיף גם כמה חלבונים שונים. סביר שכתוצאה משינויים כאלה יתערער האיזון שבין החלבון שהשתנה (או החלבונים שהשתנו) לבין רכיבים אחרים בתא, וקיים סיכוי גבוה שערעור זה יפריע לפעולה המתואמת של הרכיבים השונים בגוף. קיימת אמנם האפשרות שהשינוי יביא לשיפור בפעילות הכוללת, אך הסיכוי לכך נמוך ביותר.

תאום בין גלגלי שיניים

ב. רמזים: כיצד היו יכולים להתפתח כל מיני היצורים החיים על כדור הארץ כיום לו המידע התורשתי היה נשמר ללא שינוי? האם האדם היה יכול לטפח זנים שונים של צמחים ובעלי חיים ללא מגוון תורשתי?

נהוג לחלק את המוטציות לשתי קבוצות: **מוטציות נקודתיות**, שבהן משתנה בסיס אחד ברצף הבסיסים ב־DNA; ו**מוטציות כרומוזומיות**, שבהן חלים שינויים במספר בסיסים – מספר שיכול להגיע למאות אלפים, ובהתאם – השינוי יכול להקיף מספר גנים.

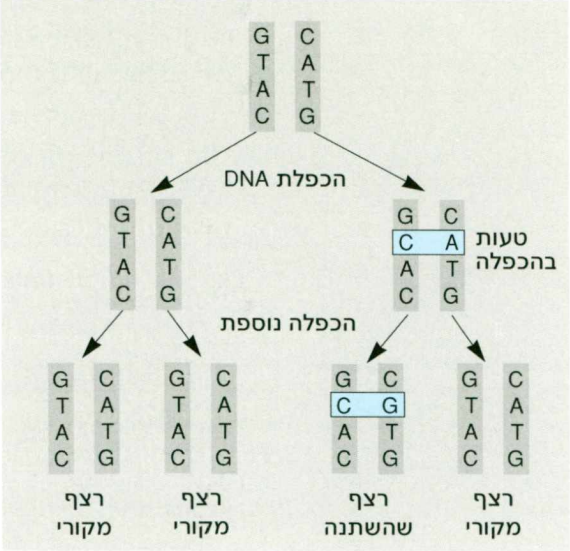
מוטציות נקודתיות

מוטציות כאלה יכולות להיות:

1. החלפת נוקלאוטיד אחד בנוקלאוטיד אחר.
2. הוספת נוקלאוטיד או החסרת נוקלאוטיד.

1. החלפת נוקלאוטיד אחד באחר יכולה לקרות כאשר במהלך שכפול ה־DNA חלה טעות, ובגדיל החדש שנוצר משתלב נוקלאוטיד שונה מזה שהיה בגדיל התואם במולקולת האם. כך, לדוגמה, תימין ואדנין הם בסיסים משלימים, אך לעתים רחוקות לאדנין עשוי להיקשר ציטוזין במקום תימין.

ה־DNA שישוכפל על־פי ה־DNA שבו "שגיאה" יהא אף הוא שגוי. אם בדוגמה שלנו נקשר ציטוזין במקום תימין, אזי במחזור השכפול הבא הציטוזין יקשור מולו גואנין, ומשלב זה ואילך יהא באותו מקום ב־DNA זוג של G:C במקום זוג A:T שהיה במקור (איור ד–2).



איור ד–2: טעות בזמן הכפלת ה־DNA גוררת "שינוי לדורות" במחזור הכפלה אחד חלה טעות, ומול A נקשר C (במקום T). במחזור ההכפלה הבא – מול C ייקשר G. התוצאה היא שזוג C:G החליף זוג T:A.

להזכירכם, מידע גנטי שאצור ב־DNA יכול לעבור ל־RNA (בתהליך התעתוק), וחלק מה־RNA מתורגם לשרשרת חומצות אמיניות המרכיבה חלבון. לפיכך, סביר להניח ששינויים בבסיסים החנקניים שב־DNA עשויים להתבטא בשינויים בחלבונים.

מוטציה של החלפת בסיס אחד ב־DNA גררה החלפה של בסיס אחד ב־RNA־שליח שבציטופלסמה.

מה מלמדת עובדה זו על רצף הבסיסים שבו חלה ההחלפה?

השוו תשובתכם עם הרשום בהמשך.

שינוי בסיס ב־RNA־שליח כתוצאה ממוטציה של החלפת בסיס ב־DNA יקרה אם הבסיס ששונה היה ברצף בסיסים: 1. שמתועתק למולקולת RNA; 2. שאיננו מורחק ממולקולת ה־RNA במהלך השחבור (דהיינו, הבסיס נמצא בקטע של אקסון ולא בקטע של אינטרון).

מהי ההשפעה של החלפת בסיס ב־DNA על רצף החומצות האמיניות בחלבון?

בהנחה שהחלפת הבסיס התרחשה בקטע DNA המקדד לחלבון, קיימות מספר אפשרויות:

א. לא ישתנה רצף החומצות האמיניות.

ב. תוחלף חומצה אמינית אחת באחרת.

ג. ישתנה אורך שרשרת החומצות האמיניות.

נרחיב לגבי כל אחת מהאפשרויות, ונדון בהחלפת בסיס ב־**RNA־שליח**, אף כי ידוע לנו **שהמוטציות חלות ב־DNA** המשמש תבנית ל־RNA.

א. לא נגרם שינוי: אם, לדוגמה, בקודון CCU שב־RNA־שליח יתחלף האורציל בציטוזין ויתקבל הקודון CCC, הדבר לא יתבטא בשינוי בחומצה אמינית. עיון קל בקוד הגנטי (עמוד 75) מלמדנו ששני קודונים אלה מתורגמים לאותה חומצה אמינית. פרולין.

ב. החלפת חומצה אמינית אחת באחרת: אם בדוגמה שלנו (קודון CCU) יתחלף הציטוזין הראשון באורציל, יתקבל הקודון UCU, שתרגומו – סרין.
כלומר: במקום החומצה האמינית פרולין תשולב החומצה האמינית סרין.

האם לכל החלפה של חומצה אמינית יש אותה השפעה על פעילות החלבון?
בהחלט לא! מידת ההשפעה תלויה הן **במבנה הכימי** של החומצות האמיניות (המקורית והמחליפה), והן **במקום** בשרשרת, שבו חלה ההחלפה. לעתים ההחלפה איננה משפיעה כלל, או משפיעה רק במעט על תכונות החלבון, אולם לעתים השינוי יכול לגרום לכך שהחלבון יאבד לחלוטין את פעילותו הביולוגית.
כדוגמה להשפעה העצומה שיכולה להיות להחלפת חומצה אמינית אחת באחרת נכיר את המחלה **אנמיה חרמשית** (sickle-cell anemia).
אנמיה חרמשית היא מחלה תורשתית. החולים בה סובלים מתפקוד לקוי של תאי הדם האדומים, המתבטא בקוצר נשימה ובחולשה, ועל־פי רוב במוות בגיל צעיר. בניגוד לצורה של דיסקית עגולה שיש לתאי הדם האדומים של אדם בריא, תאי הדם האדומים של החולים נראים בתנאים מסוימים כלהב החרמש (איור ד–3), וזה מקור שם המחלה.

א

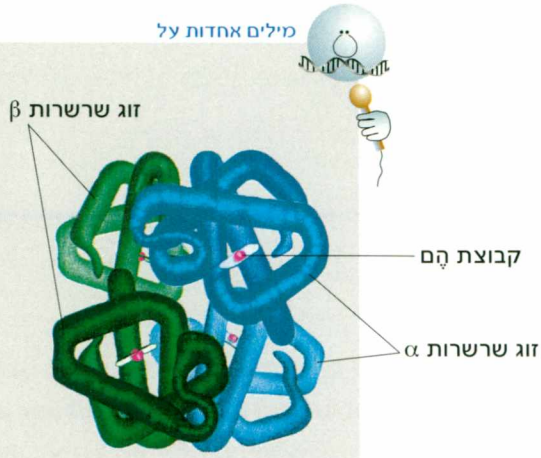
ב

איור ד–3: תא דם אדום של אדם בריא (א) ושל חולה באנמיה חרמשית (ב) כפי שהם נראים דרך מיקרוסקופ אלקטרונים סורק. הגדלה: בערך פי 1000

התברר שבתאי הדם האדומים של החולים באנמיה חרמשית נמצא המוגלובין לא תקין.

המוגלובין

המוגלובין הוא חלבון־קושר־חמצן הנמצא בדם. המולקולה שלו בנויה משני זוגות שרשרות של חומצות אמיניות (בסך הכול ארבע שרשרות): זוג שרשרות α (אלפא) וזוג שרשרות β (ביתא); כל שרשרת α בנויה מ־140 חומצות אמיניות, וכל שרשרת β – מ־146 חומצות אמיניות. כמו כן נמצאים במולקולת המוגלובין ארבעה עותקים של קבוצה כימית המכילה ברזל, ונקראת הֶם (heme) (איור ד–4).



איור ד–4: סכמה של מולקולת המוגלובין

השוואה בין רכיבי ההמוגלובין של אנשים בריאים לבין אלה של החולים באנמיה חרמשית מראה שההבדל בין שני טיפוסי ההמוגלובין מתמקד בחומצה אמינית אחת בשרשרת β. הרצף בתחילת שרשרת β בהמוגלובין נורמלי הוא:

ולין – היסטידין – לאוצין – טראונין – פרולין – גלוטמית – גלוטמית – ליזין – . . .

ואילו הרצף בתחילת שרשרת β שבהמוגלובין הייחודי לחולים באנמיה חרמשית הוא:

ולין – היסטידין – לאוצין – טראונין – פרולין – ולין – גלוטמית – ליזין – . . .

א. השוו בין הרצפים הנתונים של שתי השרשרות, וזהו את השוני ביניהן.
ב. קבעו, בעזרת הקוד הגנטי (עמוד 75), ובהנחה שהשינוי בחומצה האמינית הוא תוצאה של החלפת בסיס אחד: איזה קודון השתנה?
ג. מהו הבסיס שהשתנה ב־RNA?
ד. מהו הבסיס שהשתנה ב־DNA?
ציינו את כל האפשרויות. זכרו שמולקולת ה־DNA היא דו־גדילית.

במקום הקודון GAG, הנמצא ב־RNA־שליח של אנשים בריאים כקוד לחומצה האמינית השישית בשרשרת β, נמצא בחולים באנמיה חרמשית הקודון GUG.

הבהירו לעצמכם מדוע השוני בין האנשים הבריאים לבין החולים באנמיה חרמשית הוא, בראש ובראשונה, ברמת ה־DNA.
להזכירכם, מדובר במחלה תורשתית.

ובכן, התברר ששינוי בבסיס **אחד** ב־DNA גרר שינוי בחומצה אמינית אחת בשרשרת בת 146 חומצות, ושרשרת זו אינה אלא אחד הרכיבים במולקולת החלבון. אף־על־פי כן, לשינוי יחיד זה יש השפעה דרמטית על פעילות החלבון ועל בריאותו וחייו של האדם הנושא חלבון זה! הכול בגלל בסיס אחד...

מילים אחדות על

מוטציות ואורך קטעי DNA

מוכרים אנזימים (שמקורם בחיידקים) החותכים DNA ברצפים מסוימים,[3] וביניהם יש אנזים המזהה את הרצף: C T N A G G כאתר חיתוך (האות N מסמנת בהקשר זה כל בסיס שהוא), וחותך בתוך רצף זה. אם נערבב (במבחנה, במעבדה) DNA יחד עם אנזים זה, האנזים יחתוך את ה־DNA בכל מקום שבו נמצא הרצף שתואר. כתוצאה מכך ממולקולות DNA ארוכות תתקבל תערובת של קטעים באורכים שונים, בהתאם למקומות שבהם הופיע רצף הבסיסים המתאים. במעבדה אפשר להפריד את קטעי ה־DNA שבתערובת על־פי אורך הקטעים.

המוטציה הגורמת למחלה אנמיה חרמשית היא כזו שמשנה את הרצף CCTGAGG לרצף CCTGTGG. כתוצאה מכך, אם ייבדק במעבדה DNA של אדם שבתאיו מוטציה כזו, האנזים לא יחתוך את ה־DNA ברצף האמור. כלומר, במקום שני מקטעי DNA קצרים המתקבלים בבדיקה של DNA תקין, יהיה ב־DNA שבו קיימת המוטציה רק קטע אחד, ארוך יותר.

בעזרת שיטות מעבדתיות, שאת חלקן נכיר בפרק ט, אפשר לזהות קטעים כאלה.

לאור האמור, בבדיקות DNA במעבדה אפשר לזהות האם ב**גֵנוֹם** (=כלל הגנים) של אדם נמצא גן שבו יש מוטציה המתבטאת באנמיה חרמשית!

ג. **שינוי באורך שרשרת החומצות האמיניות:** אם, לדוגמה, בקודון CAA, המקודד לחומצה האמינית גלוטמין, יוחלף הציטוזין באוראציל, יתקבל הקודון UAA, שפירושו: הפסקת קריאה. במקרה כזה במהלך התרגום תיקטע שרשרת החומצות האמיניות במקום שבו חל השינוי, והתוצאה תהיה **קיצור** השרשרת. בדרך דומה תיתכן **הארכת** שרשרת החומצות האמיניות, אם קודון של הפסקת קריאה יהפוך, כתוצאה ממוטציה, לקודון של אחת מהחומצות האמיניות.

הן קיצור שרשרת החומצות האמיניות והן הארכתה עלולים לפגוע בתפקוד החלבון, ופגיעה כזו עלולה להיות חמורה, ואולי אף קטלנית לגבי היצור שתפקוד החלבון שבו לקוי.

3. אנזימים כאלה נקראים אנזימים מגבילים (restriction enzymes) או אנזימי קיטוע, ראו פרק ט, עמוד 257.

2. הוספה או החסרה של נוקלאוטיד: למוטציה נקודתית שבה חלה הוספה או החסרה של נוקלאוטיד ב־DNA יש השפעה מכרעת על ה־RNA ועל החלבון הנבנה על־פי RNA זה, שכן אירוע כזה מסיט את כל מסגרת הקריאה של ה־RNA.

לשם המחשה של הסטה כזו נבדוק את הרצף הבא:

א ב א ד א ג ב ג ג ב ד ד

רצף זה מורכב מארבע האותיות הראשונות של הא"ב. אם נקרא אותו בשלשות, יתקבל "משפט" בעל משמעות כלשהי:

אבא דאג בגג בדד

אולם אם **נשמיט** את האות החמישית, יתקבל:

אבא דגב גגב דד

ואם **נוסיף** אות בין המקום הרביעי לחמישי, יתקבל:

אבא דגא גבג גבד ד

בשני המקרים תשתנה מסגרת הקריאה של השלשות מנקודות השינוי ואילך, וכתוצאה מכך יחול שינוי במילים, ו"משמעות" המשפט תאבד.

השפעה דומה תהיה להוספה או להחסרה של נוקלאוטיד ברצף הבסיסים התקין.

כל הקודונים שייקראו ממקום התוספת או ממקום ההחסרה ואילך יהיו שונים מהקודונים שב־RNA שתועתק מה־DNA ללא המוטציה (אם כי תיתכן התאמה מקרית של קודונים בודדים), ובהתאמה, החלבון ישתנה מנקודת המוטציה ואילך. ייתכן גם ששינוי מסגרת הקריאה יגרום, במקרה, להופעת קודון של סיום תרגום, ובכך לקיצור שרשרת החומצות האמיניות. בכל מקרה, סביר שהחלבון שיתורגם על־פי הרצף שהשתנה, לא יוכל לתפקד כראוי.

א. האם יש לצפות לקשר כלשהו בין חומרת הפגיעה בתפקוד לבין מיקום התוספת (או החסר) של הנוקלאוטיד? במילים אחרות: האם צפוי שמוטציה מסוג של הוספה או החסרה של נוקלאוטיד שהתרחשה קרוב לראשית רצף הנוקלאוטידים המקדד לחלבון, תשפיע במידה שונה מאשר מוטציה כזו שהתרחשה קרוב לסיומו של הרצף?

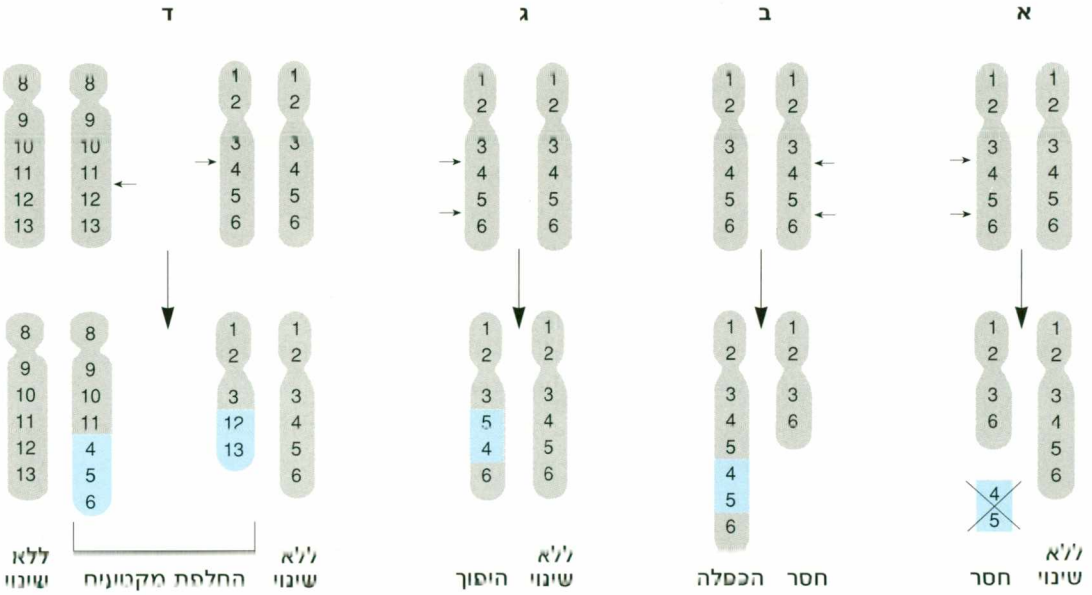
ב. באילו מקרים צפוי שהפגיעה בחלבון תהיה חמורה יותר: אם נוסף נוקלאוטיד אחד, נוספו שני נוקלאוטידים או שלושה?

נמקו תשובותיכם. השוו עם הרשום בשולי העמוד.[4]

4. סביר שהוספה או החסרה בראשית הגן תשפיע יותר מאשר בסופו, היות שהקריאה משתנה מנקודת ההוספה או ההחסרה ואילך. כמו כן סביר שהוספה או החסרה של נוקלאוטיד אחד או שניים תפגע בחלבון באורח חמור יותר מאשר שלושה, היות ששלושה נוקלאוטידים "יחזירו" את מסגרת הקריאה המקורית. אולם תשובה מדויקת היא, כמובן, ייחודית לרצף ולחלבון.

מוטציות כרומוזומיות

מוטציות כרומוזומיות יכולות להקיף מספר רב של בסיסים, ויש מקרים שאפשר להבחין בהן בהסתכלות במיקרוסקופ אור. מוטציות כרומוזומיות הן תוצאה של שברים בכרומוזומים שהתאחו תוך גו ימות שינויים (שבו ים שהתאחו ללא שינויים – לא יתגלו). בדרך כזו יכולים לחול שינויים מטיפוסים שונים: חֲסָרים של קטעי כרומוזום, הכפלת קטעים, היפוך קטעים ואף שינוי מיקום: קטע כרומוזום עובר מכרומוזום אחד לכרומוזום אחר, שאיננו הומולוג[5]. באיור ד–5 תוכלו לראות הדגמה של אפשרויות אלה.



איור ד–5: אפשרויות שונות של מוטציות כרומוזומיות
א. חֲסָר ב. הכפלה ג. היפוך ד. שינוי מיקום
החצים הקטנים מסמנים את נקודות השבר.

מילים אחדות על

השפעת המיקום

באופן כללי, מידת ההשפעה שיש לשינויי מקום תלויה בגודל קטע הכרומוזום שמקומו השתנה. ככל שהקטע גדול יותר יש לצפות שההשפעה תהיה גדולה יותר. אך לא רק הגודל קובע, אלא גם השכנים: לקטעים השכנים ב"כרומוזום המוצא" וב"כרומוזום היעד" יש השפעה לא מבוטלת על פעילות הגנים שמקומם השתנה – תופעה שתתבהר עם הכרת הבקרה על תפקוד הגן (בפרק ז).

5. שינוי כזה נקרא טרנסלוקציה (trance=מעבר; locus=מקום, אתר).
נשוב ונדון בתופעה זו בפרק י.

מוטגנים

שכיחותן של מוטציות הקורות באופן ספונטני היא, כאמור, נמוכה. עם זאת, קיימת רשימה ארוכה למדי של גורמי מוטציות, הנקראים ***מוטגנים*** (mutare=לשנות; gennaein =ליצור). גורמים אלה מעלים את שכיחות המוטציות פי מאה ויותר מהרמה הספונטנית, כל מוטגן בדרך האופיינית לו וברמה האופיינית לו.

יש מוטגנים הגורמים למוטציות נקודתיות על־ידי כך שהם משנים את תכונות ההתקשרות של הבסיסים החנקניים, לדוגמה: הם גורמים לכך שאדנין (A), הנקשר בדרך כלל לתימין (T), ייקשר לציטוזין (C). יש מוטגנים המשפיעים על מבנה ה־DNA, לדוגמה: הם גורמים לשברים במולקולת ה־DNA; שברים כאלה מתאחים בדרך כלל, אך יש מקרים שבהם האיחוי אינו מדויק. תוצאותיו של איחוי בלתי מדויק הן מגוונות, החל בהשמטה של נוקלאוטיד אחד וכלה בשינוי של כמה נוקלאוטידים ויצירת מוטציות כרומוזומיות (איור ד–5). בין גורמי המוטציות הראשונים שהוכרו היו קרני־X (=קרני רנטגן). קרניים אלה משמשות ברפואה, וגורמות גם לשבירת כרומוזומים.

מילים אחדות על

קרני־X, נזק ותועלת

אם קרני־X גורמות לשבירת כרומוזומים ולמוטציות, מדוע אפוא משתמשים בקרניים אלה לצורך צילום רפואי?

מרבית הטיפולים הרפואיים, ואולי כולם, כרוכים בסיכון מסוים. בטרם נוקטים בטיפול כלשהו, יש לשקול את הסיכון הקיים כנגד התועלת הצפויה. הדבר נכון גם לגבי הקרנות בקרני־X: התועלת שבאיתור שבר ברגל או חור בשן בעזרת צילום בקרני־X היא בדרך כלל גדולה מהסיכון לנזק כתוצאה מהקרינה, מה גם שהציוד הרפואי המודרני בנוי כך שהגוף יספוג כמות קרינה קטנה ככל האפשר. עם זאת, חשוב להיות ערים לסיכון הכרוך בטיפול כזה, וכדאי להקפיד על כך שבעת צילום איבר מסוים, חלקי הגוף האחרים יהיו מוגנים על־ידי סינר עופרת המונע את מעבר הקרניים (חשוב במיוחד להגן על אזור מערכת הרבייה, שכן פגיעה בתאי רבייה עלולה לגרום נזק גם לדורות הבאים). כמו כן אין לדחוק ברופא לבצע צילום כשאין צורך אמיתי בכך.

קרינה אחרת, שגם לה השפעה מוטגנית, היא הקרינה העל־סגולה (UV– Ultra Violet). השמש היא מקור לקרניים על־סגולות, לכן חשוב להגן על הגוף מחשיפה מיותרת לקרני השמש: חשיפה ממושכת לשם שיזוף עלולה לעודד התפתחות סרטן עור (היות שכושר החדירה של קרניים אלה נמוך, קרינת השמש על הגוף אינה מגיעה בדרך כלל לאיברים פנימיים). התכונה המשותפת לכל המוטגנים היא שהם משפיעים על ה־DNA, אך אינם ייחודיים לגן או לגנים מסוימים.

הציעו הסבר לכך שהמוטגנים אינם ייחודיים לגן או לגנים מסוימים.

נניח, לדוגמה, שמוטגן מסוים גורם ל־A שיקשר ל־C במקום ל־T, וכתוצאה מכך, לאחר מחזור נוסף של הכפלת DNA, יוחלף זוג הבסיסים T–A בזוג C–G (או להפך). היות שבכל אחד מהגנים יש מאות או אלפים של זוגות בסיסים כאלה, הרי בכל אחד מהגנים יש "מטרות" רבות לפעולת המוטגן, ואי־אפשר לחזות מראש איזו מהן תיפגע.
בדרך דומה אפשר להסביר גם את האקראיות בפעולתם של מוטגנים הגורמים לשברים ב־DNA: גם אם מקומות השברים ייחודיים לרצפי בסיסים (קצרים) מסוימים, אין בכך ייחודיות לגנים מסוימים.
מעניין לציין שבתנאי מעבדה חוקרים יודעים ליצור מוטציות "לפי הזמנה", ועל כך בחמשך (עמוד 99).

בדיוננו על מוטציות הרחבנו לגבי ההשפעות המזיקות שלהן, אך "אין רע בלי טוב". הזכרנו (בעמוד 85) את הקשר שבין **מוטציות ואבולוציה**, תוך ציון המקום המרכזי שיש למוטציות בכל הכרוך בהתפתחות האבולוציונית של עולם החי. היבט "חיובי" אחר של מוטציות נוגע לחשיבותן במחקר הגנטי, ועל כך בקטע הבא.

מוטציות ככלי מחקר

כאשר כל מערכותיו של יצור פועלות כתקנן, קשה להכיר בפעולתו של גן מסוים. אולם שיבוש שייגרם כתוצאה ממוטציה, יאפשר לבודד פעילות אחת ממכלול פעילויות האורגניזם, ולקשר בינה לבין הגן שעבר מוטציה. אפשר לדמות זאת לפעולתו של מכשיר מסובך: כל עוד המכשיר מתפקד כראוי – לא נבחין בפעולתו של רכיב יחיד בשל הפעולה המשולבת של הרכיבים כולם. אולם קלקול באחד הרכיבים כאילו יודיע: הריני כאן! מעקב אחר השפעת הקלקול יאפשר לאתר את הפעולה הייחודית הנמצאת בפיקוחו של הרכיב שהתקלקל.

הגן שבו חלה מוטציה כמוהו כרכיב שהתקלקל, ולפיכך בעזרת המוטציה אפשר לזהות את פעולת הגן התקין: על־פי ה"לא" מתפרש ה"הן". לא ניתן לתאר את התפתחות הידע בגנטיקה ללא חקר מוטציות; כדי להכיר את פעולתו של גן עלינו לאתר מוטציה שלו.

ואיזה אורגניזם משמש למחקר? במקרים רבים קשה לעקוב אחר הפעילות ביצורים מורכבים, שלהם מגוון רב של איברים, רקמות ותאים. כפי שראינו בפרקים הקודמים, חקר יצורים פשוטים יכול, לעתים, לפתוח פתח להבנת בעיות ביולוגיות־ביוכימיות בסיסיות.

כדוגמה למחקר מוטציות ביצור פשוט, יחסית, נתאר את חקר **המסלול הביוסינתטי**[6] של החומצה האמינית ארגינין בפטרייה נֵאורוֹספּוֹרָה.
זהו אחד מחלוצי המחקרים שתרמו להבנת הקשר בין גנים לאנזימים.

6. ביוונית: bios = חיים, synthesis = הרכבה. ביוסינתזה: פעולתם של אורגניזם חיים ביצירת תרכובות מיסודות או מתרכובות כימיות פשוטות.

ביוסינתזה של ארגינין בנאורוספורה

בשנות ה־40 של המאה ה־20 נבדקו במעבדות המחקר היבטים שונים של גידול פטריות וחיידקים. במהלך המחקרים התברר שיצורים אלה יכולים לאבד מכושרם הביוסינתטי; מדובר באובדן תורשתי, שנגרם כתוצאה ממוטציות. החוקרים **ג' בידל וא' טאטום** (G.W. Beadle, E. L. Tatum, חתני פרס נובל לרפואה ולפיסיולוגיה לשנת 1958) התמקדו בסוגיה זו, ובמהלך מחקרם גרמו למוטציות בפטרייה נאורוספורה, על־ידי הקרנה בקרני־X או בקרניים על־סגולות.

אורגניזם מודל

נאורוספורה

הנאורוספורה (Neurospora) היא פטרייה שלה קורים ורודים־כתומים, שאפשר לפעמים למצוא על לחם ועל מיני מאפה אחרים. קל לגדל פטרייה זו בתנאי מעבדה: לצורך הגידול די בתמיסת מלחים, בסוכר כמקור לפחמן ולאנרגיה, וכן בוויטמין אחד: ביוטין.

מתערובת זו, הנקראת "**מצע דל** (או מצע מינימלי) לגידול נאורוספורה", מסוגלת הפטרייה לבנות את תאיה על כל רכיביהם. במילים אחרות: לנאורוספורה, כמו גם לפטריות אחרות ולחיידקים, יש כישורים ביוסינתטיים לייצר את רכיבי גופם מחומרי גלם פשוטים ביותר. לכישורים אלה יש כמובן בסיס תורשתי.

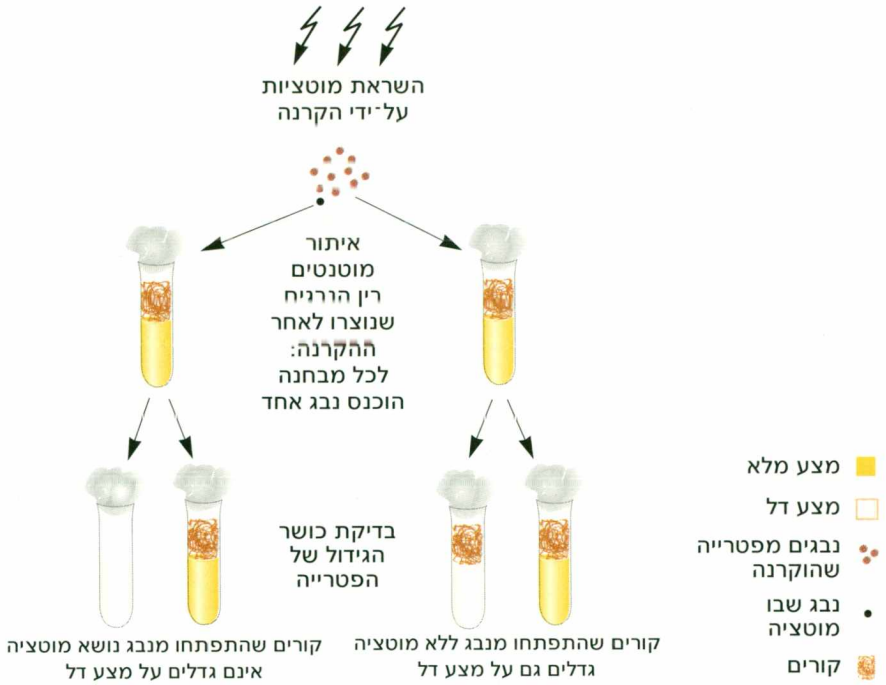
איור ד–6: גידול נאורוספורה במבחנות, במעבדה
קורי הפטריה ורודים־כתומים; צבע מצע המזון צהוב.

בין ה**נבגים** (גופי הרבייה) שיצרו הפטריות שהוקרנו חיפשו החוקרים כאלה שבהם נפגע כושר ביוסינתטי כלשהו, המונע מהפטרייה לגדול על מצע דל.

החיפוש נעשה בדרך הבאה: תחילה גידלו את הנבגים על **מצע מלא**, שהוא מצע דל שהוספו לו חומרים שונים, כך שגם נבגים הפגועים בכושרם הביוסינתטי יוכלו לפתח עליו קורי פטרייה. בדרך זו, מכל נבג יחיד שהוקרן מתקבלת "מושבה" של קורים. לאחר מכן בדקו את יכולתם של קורים מה"מושבות" השונות לגדול על מצע דל. קורים **שלא** גדלו על המצע הדל נבדקו כדי לברר את מהות הפגיעה.

במילים אחרות, לאחר **השראת מוטציות** נערכה **ברירה** על מנת לבודד את **המוטַנְטים**[7] המבוקשים, וכל אחד ממוטנטים אלה התרבה ויצר **גזע מוטנטי**. הגזעים המוטנטים שימשו בהמשך המחקר.

7. מוטנט (mutant) - פרט שיש בו מוטציה.



איור ד–7: נבגים הפגועים בכושר ביוסינתטי אינם גדלים על מצע דל

מתוך כך שכושר ביוסינתטי כלשהו נפגע על־ידי מוטציה אפשר להסיק שכושר זה נמצא בפיקוח גני.

בבדיקת המוטנטים התברר שהמוטציות פגעו בכישורים ביוסנתטיים רבים ושונים. בין הגזעים המוטנטים שבודדו, היו כאלה שבדיקה ראשונית הראתה שהם פגועים באותו כושר ביוסינתטי, אך בדיקה מדוקדקת יותר הראתה שאין הדבר מדויק; בחלק מהגזעים אפשר היה "לעקוף" את הפגיעה על־ידי הוספת חומרי מזון (הדומים זה לזה במבנם הכימי) למצע הגידול הדל. בדוגמה של מוטנטים כאלה נתמקד להלן:

שלושת הגזעים המוטנטים 1, 2 ו־3 לא גדלו על מצע דל, אלא רק על מצע דל שהוספה לו החומצה האמינית ארגינין (שנסמנה: **A**). מכאן ניתן להסיק ששלושתם פגועים במסלול הביוסינתטי של ארגינין.

אולם התברר שמוטנטים אלה שונים זה מזה:

- לצורך גידול **גזע 1** אפשר היה להחליף את הארגינין בציטרולין (**C**) או באורניתין (**O**), שניהם חומרים הנמצאים בתאים, ודומים במבנם הכימי לארגינין.
- לצורך גידול **גזע 2** ניתן היה להחליף את הארגינין בציטרולין, אך לא באורניתין.
- **גזע 3**, לעומת זאת, גדל רק אם הוסף ארגינין למצע הדל.

ממצאים אלה מסוכמים בטבלה שלהלן.

בדיקת גזעי נאורוספורה במצעי גידול שונים

הגזע	מצע דל ללא תוספות	מצע דל בתוספת: A	C	O
1	−	+	+	+
2	−	+	+	−
3	−	+	−	−

\+ מציין גידול
− מציין חוסר גידול

A = ארגינין
O = אורניתין
C = ציטרולין

נסו להציע הסבר לממצאים שתוארו, לאור העובדה שארגינין (A), ציטרולין (C) ואורניתין (O) דומים זה לזה במבנם הכימי.

בידל וטאטום סברו שכל אחד משלושת המוטנטים פגוע בגן אחד, שהוא שונה בכל מוטנט, וששלושת הגנים שנפגעו מפקחים על שלבים שונים בהרכבת אותו תוצר סופי – ארגינין. הם תיארו את שרשרת התהליכים בדרך הבאה:

חומר מוצא ← פעולת גן 1 → O ← פעולת גן 2 → C ← פעולת גן 3 → A

גן 1 מפקח על הפיכת חומר המוצא לאורניתין (O); גן 2 מפקח על הפיכת אורניתין לציטרולין (C); וגן 3 – מפקח על הפיכת ציטרולין לארגינין (A).

נבדוק כיצד מתיישב הסבר זה עם הממצאים:
הפטרייה זקוקה לשם גידולה לארגינין. בגזע המקורי (שהוא "גזע הבר"[8]) מורכב חומר זה במסלול הביוסינתטי שתואר לעיל, שבו אורניתין וציטרולין הם חומרי ביניים. שלושה גנים מעורבים במסלול זה, ודי בפגיעה בתפקודו של אחד מהם כדי שלא ייווצר ארגינין, ויהא צורך להוסיפו למצע דל.

בגזע 1 פגוע גן 1 – לפיכך, אין הוא מסוגל ליצור O מחומר המוצא, ובאין O – לא יהא גם A. אם נספק למוטנט זה O – הוא יוכל להפכו ל־C, ולהפוך את C ל־A. כמו כן, יוכל מוטנט 1 ליצור A גם אם נספק לו C (שכן הוא איננו פגוע בגן 3).

בגזע 2 פגוע גן 2 המפקח על הפיכת O ל־C. לפיכך, הוספת O למצע הגידול לא תסייע להתפתחותו, שכן הוא איננו מסוגל ליצור ממנו C (ולפיכך גם לא A). אולם הוספת C – תאפשר יצירת A.

הבהירו לעצמכם איך אפשר להסביר את הממצאים לגבי גזע 3.

8. בשם גזע בר או טיפוס בר (wild type) נקרא הגזע הנפוץ באוכלוסייה הטבעית.

ראינו אפוא איך ניתן לקשר בין גנים לבין מסלולים ביוכימיים יחודיים. יתר על כן, הכרנו שיטה המאפשרת לברר את הסדר של שרשרת אירועים במסלול ביוכימי.

בטבלה שלפניכם מרוכזות תוצאות ניסויים שנערכו בגזעים מוטנטים של נאורוספורה.

1, 2 ו־3 הם שלושה גזעים מוטנטים שונים, שבודדו מגזע הבר.

החומרים A B C ו־D דומים במבנם הכימי.

(+) מציין גידול; (−) מציין אי־גידול.

הגזע	מצע דל בתוספת: A	B	C	D
1	−	−	+	+
2	+	−	+	+
3	−	−	+	−

קבעו איזה מארבעת המסלולים הביוסינתטיים המוצגים להלן תואם את התוצאות המוצגות בטבלה:

א. A ← B ← C ← D

ב. A ← B ← D ← C

ג. B ← A ← C ← D

ד. B ← A ← D ← C

רמז: שימו לב ששלושת הגזעים לא גדלו על B, ולעומת זאת כל השלושה גדלו על C.

התשובה בשולי העמוד[9].

גנים ואנזימים

המחקר שתואר הציג קשר בין גן לבין שלב מסוים במסלול ביוסינתטי. בקשר זה נתמקד עתה, ומילת המפתח שמנחה אותנו היא אנזים.

להזכירכם, אנזים הוא חומר הנוצר בתא חי ופועל בזירוז תהליך כימי ייחודי, מבלי שהוא עצמו ישתנה בתום התהליך. רוב רובם של האנזימים הם חלבונים, ולאלה נתייחס בהמשך. כדאי לציין שמוכרות גם מולקולות RNA הפועלות כאנזימים.

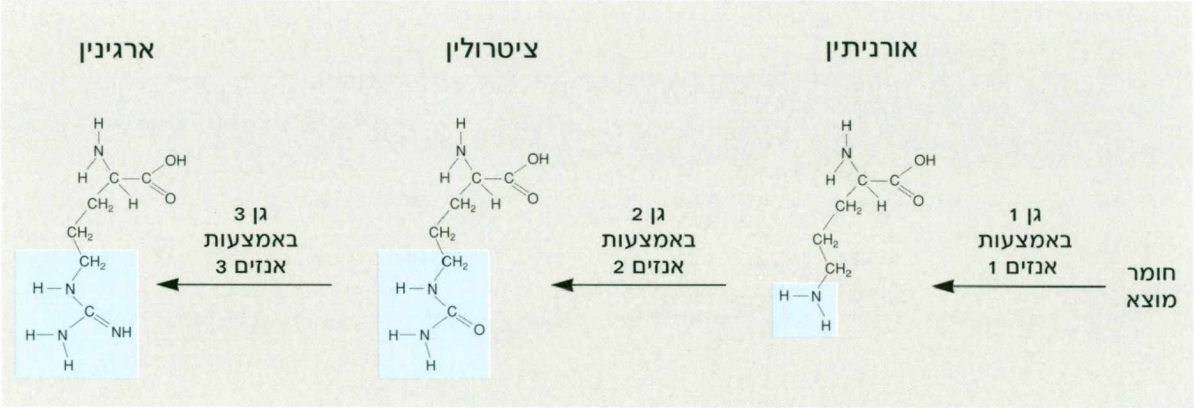
בעולם החי מוכרים עשרות אלפי אנזימים חלבוניים שונים, ולכל אחד מהם פעילות ייחודית.

9. תשובה: ד.

פעילות האנזים תלויה במבנהו, ומבנה האנזים נקבע, בראש וראשונה, על־ידי רצף החומצות האמיניות שבשרשרת. כאמור בפרק ג, רצף החומצות האמיניות מותנה ברצף הבסיסים שבגן המקדד לאנזים (נקרא לעתים: הגן ה"אחראי" לאנזים או הגן לאנזים).

לאור הקשר בין גנים לאנזימים, אפשר לשרטט את תרשים הביוסינתזה של ארגינין, שבה עסקנו בסעיף הקודם, בדרך הבאה:

תמונה שלמה יותר של ביוסינתזה של ארגינין תתקבל תוך עיון בנוסחאות הכימיות של החומרים שהוזכרו:



איור ד–8: המסלול הביוסינתטי של יצירת ארגינין בנאורוספורה
באיור מוצגות נוסחאות חומרי הביניים והתוצר הסופי: החומצה האמינית ארגינין. הקבוצות הכימיות המשתנות משלב למשנהו מצוינות ברקע תכול.

על־ידי הכרת חקר המסלול הביוסינתטי של ארגינין נוכחנו שאחת הדרכים שבהן **גנים מתבטאים** היא **באמצעות חלבונים הפועלים כאנזימים**. במחקר זה שימשה הנאורוספורה כמודל: החוקרים רצו להאיר את הקשר שבין גן ואנזים, ואת הקשר שבין שני אלה לבין בניית תרכובות בתא החי, ובחרו בפטרייה נאורוספורה כאורגניזם מודל מתאים.

ראוי לציין שהמסלול:

אורניתין ← ציטרולין ← ארגינין

שנחקר בנאורוספורה נכון גם לגבי יצורים אחרים, ובכללם – בני אדם.

מילים אחדות על

אבולוציה של מושג

במשך תקופה מסוימת רווח בקרב חביולוגים חביטוי "גן אחד – אנזים אחד", שוניאר את היחס שבין גן לאנזים: בכל גן צפון מידע לאנזיח אחד לאחר מרן התברר שביטוי זה אינו מדויק: קיימיח גויח שהחלבון המקודד על־ידם איננו אנזים, וכפי שראינו, קיימים גנים שאין להם כלל תוצר חלבוני, כמו הגנים המקדדים ל־RNA־ריבוזומי ול־RNA־מוביל. לפיכך, היו שהפכו את הביטוי, וגרסו "אנזים אחד – גן אחד", והכוונה: לכל אנזים הגן הייחודי לו. התברר שגם ביטוי זה אינו מדויק דיו; זאת משום שמצד אחד, ישנם אנזימים שהמולקולה שלהם מורכבת ממספר שרשרות של חומצות אמיניות, שכל אחת מהן מקודדת בגן אחר; ומצד אחר, בדרך של שחבור חלופי יכול גן אחד לקדד ליותר מאנזים אחד. עם זאת, הגישה שהולידה את הביטוי המקורי "גן אחד – אנזים אחד" עוררה ניסויים רבים שתרמו להבנת מושג הגן, להכרת פעילות הגן, להבהרת יחסי גן–אנזים ולהבנת פעילות האנזימים.

מוטציות מכוונות

היות שמוטציה היא אירוע נדיר, ההסתברות לאיתור מוטציה בגן מסוים היא קטנה ביותר; כאן מתעוררת בעיה לחוקר, שכן כאמור, כדי להכיר את פעולתו של גן עלינו לאתר מוטציה בו. שנים רבות נהגו לפתור זאת במחקר הגנטי בדרך שתוארה בקשר לחקר המסלול הביוסינתטי של ארגינין: **השראת מוטציות** בעזרת מוטגנים, ועריכת **ברירה** (סלקציה) מתאימה לאיתור המוטציה המבוקשת. השראת המוטציות הייתה אקראית – מעין יריות רבות באפלה, והברירה לאיתור המוטציה המבוקשת כמוה כחיפוש הירייה שפגעה במטרה. בדרך זו נאספו מוטציות רבות – ואף ידע רב.

עם הצטברות הידע פותחו שיטות ליצירת **מוטציות מכוונות**, הפוגעות בגן מסוים.

אחת הדרכים לפגיעה בגן חיא על־ידי חחדרת רצף בסיסים "זו", שאינו נמצא בגן התקין, אל תוך רצף הבסיסים המקודד של הגן.

חשבו: כדי שייפגע תִפקוד הגן, האם החדרת רצף הבסיסים הזר צריכה להיות אל תוך אקסון, אל תוך אינטרון, או שאין חשיבות למיקום?

תשובה בשולי העמוד.[10]

פגיעה כזו בגן, המונעת את תפקודו כמקור מידע, נקראת **פיצול הגן** (gene disruption), או בשפת המדע היום־יומית **"נוק־אאוט לגן"** (gene knockout, בדומה למכת הנוק־אאוט באִגרוף).

פיצול גנים, כמו גם החדרת גנים כאלה לתאים עוברים של עכבר ויצירת **עכבר נוק־אאוט** (knockout mouse), הן דרכי מחקר המנוצלות לברור קשת רחבה של שאלות ביולוגיות

10. תפקודו של גן המתועתק ל־RNA ומתורגם לרצף חומצות אמיניות ייפגע אם ישתנה רצף הבסיסים באקסון.
ייתכן שהחדרת רצף בסיסים זר לאינטרון לא תשפיע על התפקוד של הגן.

הנוגעות לתפקוד היצור השלם, בשונה ממחקר הבוחן תאים הגדלים בתרבית, מחוץ לגוף. לצורך חקר עכברי נוק־אאוט נעשה שימוש הן בשיטות של **שיבוט** (יצירת שבט של תאים או יצורים, הזהים בהרכבם הגנטי לתא המוצא או ליצור המוצא) והן ב**הנדסה גנטית** – נושאים שיידונו בפרק י.

סיכום הפרק

- **מוטציה** היא שינוי ברצף הבסיסים ב־DNA.
- רוב המוטציות מזיקות לתפקוד התא או הפרט.
- למוטציות יש חשיבות ראשונה במעלה ב**אבולוציה**, מכיוון שהן המקור לגיוון בחומר התורשתי.
- בתאי האורגניזם יש **מערכות** חלבונים הפועלות **לתיקון נזקים** המתרחשים ב־DNA. הודות למערכות התיקון רק חלק קטן מהפגיעות מתבטא במוטציות.
- מוטציות עשויות להיווצר מטעות בשכפול ה־DNA, וכן מפעולתם של **מוטגנים**.
- בין המוטגנים נמנים חומרים כימיים שונים, וכן קרני־X וקרינה על־סגולה.
- בין המוטציות אפשר להבחין ב**מוטציות נקודתיות** וב**מוטציות כרומוזומיות**. בין המוטציות הנקודתיות יש כאלה שבהן: הוחלף נוקלאוטיד אחד באחר, נוסף נוקלאוטיד או הושמט נוקלאוטיד. מוטציות כרומוזומיות עשויות לגרום לחסרים, להכפלות, להיפוך קטעי כרומוזום ולהחלפת קטעים בין כרומוזומים לא־הומולוגיים.
- מוטציות נקודתיות ברצף נוקלאוטידים המקדד לחלבון עשויות להתבטא ברצף החומצות האמיניות ובתפקוד החלבון. מידת ההשפעה תלויה בטיפוס המוטציה ובמיקומה.
- במחלה **אנמיה חרמשית** יש פגיעה חמורה בפעילותו של החלבון המוגלובין כתוצאה משינוי בנוקלאוטיד אחד. אפשר לזהות מוטציה זו בבדיקה במעבדה.
- כתוצאה מהוספה או מהחסרה של נוקלאוטיד ברצף נוקלאוטידים המקדד לחלבון משתבש התרגום של כל הרצף, בגלל הסטה של כל מסגרת הקריאה של ה־RNA.
- מוטציות משמשות במחקר לברור תפקודו התקין של הגן שבו חלה המוטציה.
- חקר גזעים מוטנטים של הפטרייה נאורוספורה הבהיר את הקשר בין גנים לבין אנזימים.
- **מוטציות מכוונות** ויצירת **עכברי נוק־אאוט** הן דרכים יעילות לברור תפקודו של גן ביצור שלם.

שאלות חזרה

בשאלות 1 ו־2 בחרו תשובה אחת נכונה.

1 נוקלאוטיד שגוי שמשולב ב־DNA במהלך השכפול:

א. יכול להיות מוחלף על־ידי מערכת תיקון הנמצאת בתא.

ב. מוחלף בתהליך התעתוק.

ג. אינו גורם לבעיה בזיווג הבסיסים.

ד. מוחלף על־ידי נוקלאוטידים שכנים.

2 במקום מסוים ברצף הבסיסים המקדד לחלבון כלשהו נמצא הקודון GAA. קודון זה השתנה ל־GAG. כתוצאה מהמוטציה:

א. יחול שינוי בכל החומצות האמיניות מנקודת השינוי ואילך.

ב. חומצה אמינית אחת תוחלף באחרת.

ג. יחול שינוי באורך שרשרת החומצות האמיניות.

ד. רצף החומצות האמיניות לא ישתנה.

3 תוצר של גן מסוים מתפקד במערכת תיקון נזקים שקרו ב־DNA. מה יכולה להיות השפעתה של מוטציה בגן זה? הסבירו.

4 מהן מוטציות קטלניות (לְתָלִיות)?

5 "השונות התורשתית היא חומר הגלם שעליו פועלים תהליכי האבולוציה". הסבירו כיצד תורמות מוטציות להגדלת השונות התורשתית.

6 לפניכם שרשרת חומצות אמיניות שהן קטע מחלבון, ורצף הבסיסים באחד הגדילים של ה־DNA, בקטע המצפין את המידע לחלבון זה (קראו משמאל לימין הן את החומצות האמיניות והן את רצף הבסיסים).

חומצות אמיניות: – היסטידין – ארגינין – טריפטופאן – אלנין –

רצף הבסיסים: – C G A A C C G C A G T A –

א. רשמו את רצף הבסיסים בגדיל ה־DNA המשלים.

ב. קבעו אם ה־RNA־שליח שתורגם לשרשרת החומצות האמיניות הנתונה תועתק על־פי הגדיל שסדר בסיסיו רשום למעלה, או על־פי הגדיל המשלים, שאת רצף הבסיסים שלו רשמתם אתם. היעזרו בטבלת הקוד הגנטי בעמוד 76; ונמקו את תשובתכם.

ג. בסעיפים I–IV אתם מתבקשים "ליצור מוטציות" ברצף חבסיסים חרשום למעלה.

לגבי כל אחד מסעיפים אלה (I–IV) עליכם:

לרשום את סדר הבסיסים ב־RNA־שליח, שעל־פיו ייקבעו החומצות האמיניות.
לרשום את רצף החומצות האמיניות שיתקבל בכל שינוי שבצעתם.

I החליפו את הבסיס השלישי משמאל מ־A ל־G.

II החליפו את הבסיס הרביעי משמאל מ־A ל־G.

III הוסיפו את הבסיס ציטוזין בין הבסיס השלישי לרביעי.

IV החליפו את הבסיס השישי משמאל מ־C ל־T.

7 מ"גזע בר" של חיידקים ומשלושה גזעים מוטנטים בודדו מולקולות של RNA־שליח המצפינות מידע לחלבון. להלן קטע מרצף הבסיסים במולקולות אלה (קראו משמאל לימין):

ב"גזע הבר"	...GAA – GCA – UAC – CAU...
במוטנט 1:	...GAA – GCA – UAC – CAC...
במוטנט 2:	...GAA – GCA – UAA – CAU...
במוטנט 3:	...GGA – GCA – UAC – CAU...

לגבי איזו משלושת המוטציות ניתן לשער ש:

א. תהיה בעלת השפעה רבה על מבנה החלבון?

ב. לא תשפיע כלל או שתהיה בעלת השפעה קלה על מבנה החלבון?

ג. קשה לחזות מראש את השפעתה על מבנה החלבון.

הסבירו את תשובותיכם.

8 האם צפוי שכל מוטציה בגן המקדד לחלבון המוגלובין תגרום למחלת האנמיה החרמשית? נמקו.

9 מוטציות עשויות להתרחש הן בתאי הגוף והן בתאי הרבייה. מהו ההבדל בהשפעותיהן של המוטציות בכל אחד משני סוגי תאים אלה? הסבירו.

10 למוטציה של הוספת בסיס אחד או החסרתו עלולות להיות השפעות חמורות יותר מאשר למוטציה של החלפת בסיס אחר באחר. הסבירו על מה מבוסס טיעון זה.

11 לפניכם שתי עובדות:

א. באדם, שכיחות מוטציות כרומוזומיות בילודים חיים היא נמוכה יחסית למוטציות נקודתיות, וכאשר הן מופיעות, הן מתבטאות לעתים קרובות בפיגור קשה בהתפתחות.

ב. בבדיקת עוברים מהפלות טבעיות בבני אדם מוצאים שכיחות גבוהה יחסית של מוטציות כרומוזומיות.

נסו להסביר שתי עובדות אלה, ואת הקשר ביניהן.

12 בעת צילום רנטגן מכסים את חלקי הגוף שאינם מצולמים בסינר עופרת המונע את מעבר הקרניים. מדוע נוקטים בפעולה זאת?

13 מוטנט של הפטרייה נאורוספורה, שבו חסר האנזים המזרז את המעבר מציטרולין לארגינין (ראו עמוד 96), יכול לגדול על (בחרו בתשובה הנכונה):

א. מצע דל.

ב. מצע דל + אורניתין.

ג. מצע דל + ציטרולין.

ד. מצע דל + ארגינין.

ה. תשובות ב ו־ג נכונות.

14 גידלו מוטנט של נאורוספורה הפגוע באנזים מספר 2 (ראו תרשים בעמוד 98) על מצע דל, המכיל כמות קטנה בלבד של ארגינין. על סמך התרשים, איזה חומר יצטבר בתאים של מוטנט זה?

15 נבדקו שלושה גזעים מוטנטים של הפטרייה נאורוספורה, הזקוקים לתוספת מתיונין לשם גידולם על מצע דל. הגזעים נזרעו על מצע דל, בתוספת החומרים A, B ו־C המופיעים במסלול הביוסינתטי של מתיונין.
התוצאות מוצגות בטבלה שלפניכם:

מוטנט	מצע דל	מצע דל בתוספת: A	B	C	מתיונין
1	−	−	−	−	+
2	−	−	+	+	+
3	−	−	−	+	+

\+ מציין גידול

− מציין חוסר גידול

על סמך התוצאות שבטבלה, רשמו את סדר השלבים במסלול הביוסינתטי ליצירת מתיונין, וציינו את מקום הפגיעה בכל מוטנט.

16 הסבירו כיצד מסייעות מוטציות לחקר התפקוד התקין של גנים.

17 שגיאות בתעתוק מתרחשות בשכיחות גדולה פי 100,000 (בקירוב) מאשר שגיאות בשכפול ה־DNA. הציעו הסבר לכך שאורגניזם יכול לשאת שכיחות גבוהה כזו של שגיאות בתעתוק, אך אינו יכול לשאת שכיחות בסדר גודל כזה בשכפול.

פרק ה

"גנטיקה מנדלית": מונחי יסוד

בפרקים הקודמים הכרנו את ה־DNA כ**חומר** האוצר מידע תורשתי, למדנו כיצד מידע זה עובר מדור לדור וכיצד הוא מתבטא בחלבונים.

בפרק זה נכיר את כללי ההורשה כפי שנקבעו על סמך ההתבוננות בהורשה של **תכונות**. כללים אלה פוענחו על־ידי הנזיר **יוהן גריגור מנדל**, שחי באמצע המאה ה־19, ואנו נפרש אותם לאור המידע שהצטבר לאחר מכן – מידע שהוצג בפרקים הקודמים. לשם כך ראוי שנכיר כמה מושגים בסיסיים שילוו את המשך לימוד הגנטיקה.

גן ואלל; הומוזיגוט והטרוזיגוט

למדנו בפרק הקודם שבמהלך מחקרם בידל וטאטום הישרו מוטציות; בדרך זו הם השיגו צורות נוספות של הגנים[1] שבדקו. כך, לצד הגן המקורי שחקרו הייתה ברשותם גם צורה אחרת של אותו גן: גן שחלה בו מוטציה. צורות שונות של אותו גן נקראות **אללים** של הגן (ביוונית: allelon=זה עם זה); אללים של אותו גן שונים ביניהם בזוג בסיסים אחד או יותר. בפרק הקודם הכרנו שני אללים: אלל מקורי ואלל מוטנטי, שמקורו במעבדה; אבל כאשר דנים באללים המצויים בטבע, בדרך כלל קשה לדעת מי מהם הוא אלל המוצא ומי האלל או האללים שנגזרו ממנו.

1. מהו גן - ראו בעמוד 66.

גן ואלל לחילופין

במקרים רבים זיהוי גן מתאפשר בעזרת גילוי אלל מוטנטי שלו (ראו "מוטציות ככלי מחקר" בפרק ד), לפיכך קורה שמחליפים בין המונחים גן ואלל. התופעה רווחת בעיקר כשמדובר במחלות או בתכונות חריגות. לדוגמה, תוכלו לשמוע משפט כמו: "הוא ירש מאביו את הגן לאצבע שישית", והכוונה: "... אלל מוטנטי של גן המשפיע על מספר האצבעות בגפיים", וכדומה.

כלניות

כאמור, לגן כלשהו יכולים להיות כמה אללים; אחת הדוגמאות לכך היא הגן הקובע את צבע עלי הכותרת של כלנית. מוכרים אללים אחדים של גן זה: אלל לצבע אדום, לצבע כחול, לצבע לבן ועוד.

אללים שונים של אותו גן יכולים להיות נפוצים או נדירים בטבע, ולפעמים קיומם אפשרי רק במעבדות מחקר.

חשבו: א. מדוע לגן אחד יכולים להיות אללים מרובים?

ב. מדוע אללים מסוימים יכולים להתקיים רק במעבדות מחקר?

התשובות בשולי העמוד.[2]

למדנו שמיקומו של גן קבוע בכרומוזום.[3] לפיכך, כל אלל של אותו גן ממוקם תמיד באותו אתר בכרומוזום. יקל להבין זאת אם נדמה כרומוזום לסרגל, ואת אחת הספרות, נניח 3, לגן: בין אם הספרה 3 תהיה בצבע ירוק, כחול או לבן (=אללים שונים של הגן "3") – מיקומה בסרגל (=כרומוזום) יהיה תמיד קבוע.

אם מוכרים **בטבע** שני אללים או יותר של אותו גן, אנו אומרים שבגן זה קיימת **רב־צורתיות**, הנקראת גם **פולימורפיזם** (ביוונית: poly=הרבה; morphe=צורה).

רב־צורתיות בגנים נפוצה בטבע. ככל הנראה המקור לאללים שונים של אותו גן הוא במוטציות שאירעו בגן המוצא ובאללים שנגזרו ממנו אי שם במהלך ההיסטוריה האבולוציונית.

אם אכן מקור האללים השונים הוא במוטציות, אזי – כפי שנדון בפרק ד – אלל יכול להתבטא **בהעדר** התוצר של הגן, **בחוסר פעילות** של התוצר, **ברמות שונות של פעילות** ואף **בפעילות שונה** – ועוד נשוב לכך.

באוכלוסייה כלשהי יכולים להיות כמה אללים לאותו גן, אבל בכל התאים של **פרט**

2. א. בדרך כלל גן מקיף כמה אלפי בסיסים. מוטציה יכולה להתרחש בכל אחד מהבסיסים המרכיבים את הגן, ומוכרות גם מוטציות המקיפות כמה בסיסים.

ב. דוגמה להבהרה: בפרק ד הכרנו אללים מוטנטים בגנים של הפטרייה נאורוספורה, הקשורים בהרכבת ארגינין. פטרייה שכושרה להרכיב ארגינין פגוע לא תוכל להתקיים בטבע, ואילו במעבדה אפשר להוסיף ארגינין למצע המזון המשמש לגידולה.

3. פרט ליוצאי דופן שידונו בפרק ט.

דיפלואידי (דהיינו: שבתאי גופו נמצאים **זוגות** של כרומוזומים הומולוגיים) יהיו לכל היותר **שני** אללים שונים של אותו גן – אחד בכל כרומוזום הומולוג.

הבהירו לעצמכם את הפסקה האחרונה. להזכירכם, בכל אחד משני בני זוג של כרומוזומים הומולוגיים מצויים אותם גנים במיקום זהה.

יצור (או תא) דיפלואידי, שבזוג כרומוזומים הומולוגיים שלו נמצאים שני עותקים של **אותו אלל** של גן מסוים, נקרא **הומוזיגוט** ביחס לגן זה (ביוונית: homos=זהה; zygon=עול, מוט המחבר שוורים החורשים יחדיו).

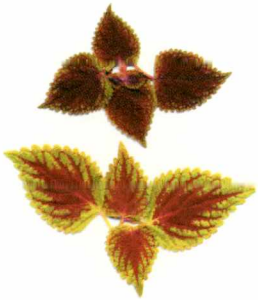
אם בכרומוזומים ההומולוגיים נמצאים **אללים שונים** של אותו גן, אזי היצור נקרא **הטרוזיגוט** ביחס לגן זה (ביוונית: hetero=שונה).

מכלול האללים של הגנים הוא הבסיס התורשתי **לשונות** הקיימת בין פרטים באוכלוסיות. כפי שראינו בפרק א – השונות בין הפרטים מושפעת הן מהבסיס התורשתי והן מתנאי הסביבה.

גנוטיפ ופנוטיפ: עוד על הקשר בין תורשה לסביבה

נכיר שני מונחים המלווים את מדע הגנטיקה משלביו המוקדמים: גנוטיפ ופנוטיפ. **גנוטיפ** (genotype, ביוונית: genos=גזע; typos =דמות) מתאר את ההרכב הגנטי של תא או של יצור, דהיינו: את הצירוף המסוים של אללים של גן אחד או של כמה גנים.

לעומת המונח גנוטיפ, הקשור למידע החבוי מהעין, המונח **פנוטיפ** (phenotype, ביוונית: phainein=להופיע) מתייחס לנראה: הוא מבטא את הגנוטיפ בתנאי סביבה מסוימים. הפנוטיפ מתאר כיצד תכונה כלשהי, או כמה תכונות, מתבטאות בַּיצור.



גנוטיפ אחד, פנוטיפים שונים שני הצמחים שבצילום הם תוצאה של ריבוי וגטטיבי (אל־מיני) מאותו צמח מוצא, כלומר לשניהם אותו גנוטיפ. הצמחים גדלו בתנאים שונים. השוו בין הפנוטיפים!

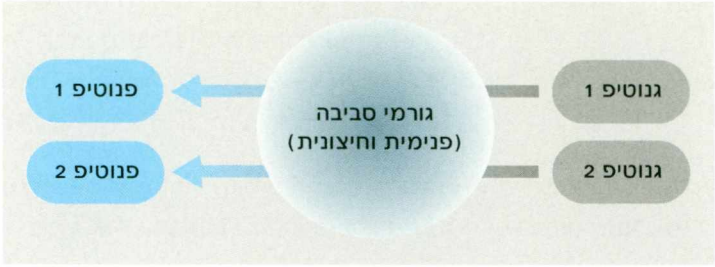
מילים אחדות על

פנוטיפ - פנים רבות לו

אפשר לקבוע את הפנוטיפ לפי מה שנראה בעין. אבל פנוטיפ יכול להיות גם תוצאה של בדיקה בשיטה מעבדתית כלשהי – הסתכלות במיקרוסקופ, זיהוי חלבון ייחודי או אפילו זיהוי RNA ייחודי לגן. כל אחת מרמות הביטוי יכולה להיחשב כפנוטיפ. מכאן שפנוטיפ הוא מונח גמיש למדי.

מהו הקשר בין המונחים גנוטיפ ופנוטיפ?
התשובה על כך איננה פשוטה.

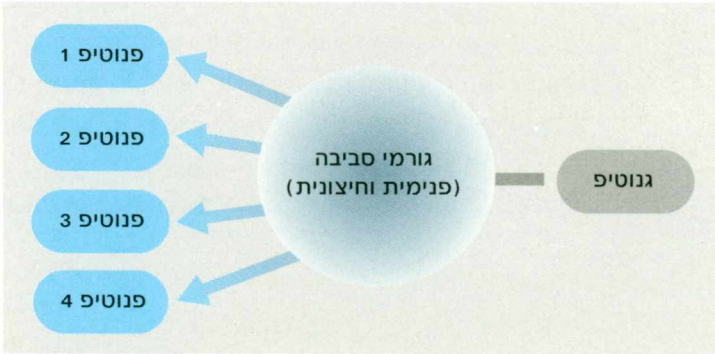
כידוע – הגנים אינם פועלים בחלל ריק. אופן ההתבטאות של כל גן יכול להיות מושפע ממכלול גורמים בסביבתו, ובהם: פעילותם של גנים אחרים בתא, פעילותם של גנים אחרים ביצור, תנאי הסביבה החיצונית ויחסי הגומלין בין גורמים אלה.
במקרה הפשוט ביותר, היחס בין גנוטיפ מסוים לפנוטיפ ייחודי לו הוא חד וברור (איור ה–1).



איור ה–1: יחס פשוט בין גנוטיפ לפנוטיפ: לכל גנוטיפ יש פנוטיפ ייחודי

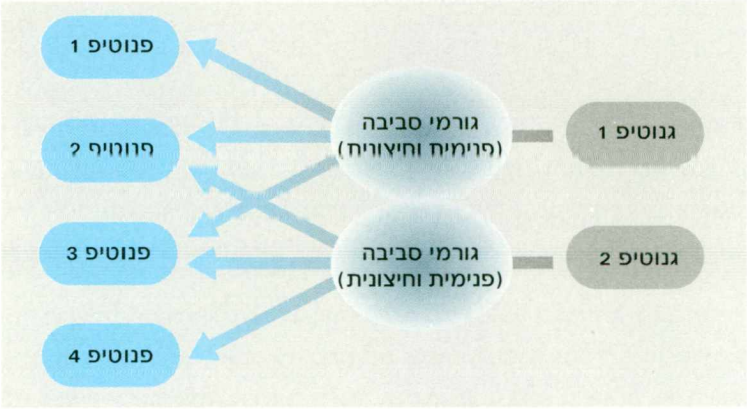
כך, לדוגמה, לצמח כלנית בעל גנוטיפ כלשהו יהיו פרחים בצבע אדום, ולצמח כלנית בעל גנוטיפ אחר – פרחים כחולים.

על־פי רוב, לגורמי סביבה (פנימית וחיצונית) יש השפעה גדולה מאוד על הפנוטיפ. במקרים כאלה גנוטיפ מסוים יכול להתבטא בקשת של פנוטיפים, בהתאם למגוון התנאים שבהם נמצא התא או היצור (איור ה–2).



איור ה–2: גנוטיפ אחד יכול להתבטא במספר פנוטיפים

לשם דוגמה, אם אדם הנושא אלל המגדיל את הסיכון לחלות במחלת לב ישמור על משטר חיים נאות – ייתכן שיהיה לו פנוטיפ בריא, ואם יזלזל בדרך ניהול חייו – סביר שיחלה, באופן חמור יותר או פחות.
כאמור, גנוטיפ אחד יכול להתבטא בכמה פנוטיפים, וייתכן אף ששני גנוטיפים שונים יתבטאו בפנוטיפים דומים.



איור ה-3: גנוטיפים שונים יכולים להתבטא בפנוטיפים דומים: חפיפה (חלקית או מלאה) בין פנוטיפים של גנוטיפים שונים

נחזור לדוגמה של מחלת הלב. קל לראות איך מודל המציג חפיפה בין פנוטיפים "של" גנוטיפים שונים מונאים למחלה כזו: בעל גנוטיפ של "נטייה לחלות" יכול לפתח פנוטיפ "בריא" אם יקפיד על תנאי חייו, ולהפך, בעל פנוטיפ "בריא" עלול ללקות בלבו בתנאי סביבה מסוימים. לגבי חלק מהמחלות (מחלות לב, סוכרת ועוד) אכן זוהו אללים הקשורים לנטייה לחלות, אולם חשוב לחזור ולהדגיש: נוכחותו של אלל כזה בפרט כלשהו – אין פירושו שנושאו אכן יחלה!

ניתן אפוא לסכם:

הפנוטיפ של יצור הוא התוצאה של ביטוי הגנוטיפ שלו בסביבה נתונה

ככל שהשפעת הסביבה על הפנוטיפ גדולה יותר, כך קשה יותר לזהות בברור את הקשר בין פנוטיפ מסוים לגנוטיפ ייחודי לו. לפיכך, במחקר גנטי נוח לעבוד עם תכונות שהשפעת הסביבה עליהן היא קטנה (ככל האפשר), ושלגביהן הקשר בין הפנוטיפ לגנוטיפ הוא פשוט וחד־משמעי. כפי שנראה להלן, גישה זו עמדה בבסיס עבודתו של גרגור מנדל, אף שהמונחים פנוטיפ וגנוטיפ טרם נטבעו בזמנו.

מילים אחדות על

תאומים והשפעת הסביבה

בבני אדם מוכרים שני טיפוסים של תאומים: אחאים וזהים. תאומים אחאים התפתחו משתי ביציות מופרות (=זיגוטות) שונות, והם שני אחים שנולדו זה מיד אחרי זה, והדמיון הגנטי ביניהם הוא כמו הדמיון שבין שני אחים שאינם תאומים. לעומת זאת תאומים זהים התפתחו מאותה זיגוטה, ולפיכך יש ביניהם זהות גנטית.
השוואה בין התכונות של תאומים זהים שגדלו בנפרד יכולה לספק מידע על התרומה של תנאי הסביבה לפנוטיפ.

מנדל ועבודתו

הנזיר יוהן גרגור מנדל (1822–1884) לא היה הראשון שהקדיש זמן, מחשבה ועבודה לפתרון שאלות התורשה, אך הוא היה הראשון שתיאר את החוקיות הקיימת במעבר תכונות מדור לדור, ומסקנותיו תקפות עד היום. עובדה זו היא שזיכתה אותו בתואר "אבי תורת התורשה".[4]

הידע שעומד לרשותנו כיום לא עמד לרשותו של מנדל (בסוף המאה ה־19). אפילו הידע על תהליך המיוזה, שבהמשך ניווכח עד כמה הוא בסיסי להבנת תוצאות הניסויים שערך, לא היה בידיו. הוא ערך את ניסוייו בחצר המנזר שחי בו בעיר ברנו (בצ'כיה של היום), אסף בהתמדה נתונים רבים, ולראשונה במחקר הביולוגי נעזר לפירוש התוצאות בשיקולים סטטיסטיים־הסתברותיים.

ב־1866 הציג מנדל את תוצאות מחקריו במאמר שפרסם, וכן את המסקנות החשובות שהסיק. ההלצה אומרת שלא מעטים קראו את המאמר – אך איש לא הבינו. רק ב־1900, כמעט עשרים שנה לאחר מותו של מנדל, התעוררה התעניינות רבה במאמר, ומנדל זכה למעמד הראוי לו בהיסטוריה של מדע הגנטיקה.

מה עשה מנדל?

4. עוד על חייו של מנדל תוכלו לקרוא בספר הגמד של מנדל, מאת סימון מאואר, הוצאת עם עובד, 2000.

הכלאות באפונה

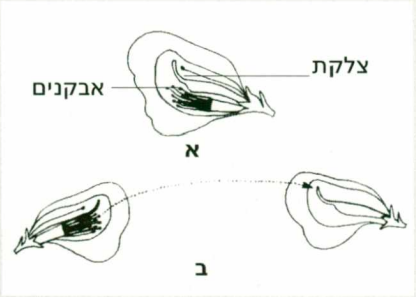
מנדל אסף זנים שונים של צמחי אפונה ממקומות שונים בעולם.

אורגניזם מודל

אפונה

האפונה היא צמח קל לגידול, ולה משך דור קצר יחסית לצמחים רבים אחרים. באפונה מתרחשת בדרך כלל **הַאֲבָקָה עצמית**, כלומר: גרגרי אבקה (שמהם מתפתחות הגמטות הזכריות) נובטים על הצלקת (איבר רבייה נקבי) של אותו פרח עצמו. משמעות הדבר שברביית צמחי האפונה, מוצא תאי הרבייה הנקביים והזכריים הוא בתאים בעלי אותו מידע תורשתי.

כאשר רוצים לבצע **האבקה זרה** (לא עצמית) בפרח אפונה, יש להסיר את האבקנים מהפרח בטרם הבשילה בהם האבקה, ולאחר זמן – כשהצלקת מוכנה לקלוט אבקה – מאביקים אותה בגרגרי אבקה שמוצאם מהפרח הרצוי.



איור ה–4: האבקה זרה בפרח אפונה
א. פרח אפונה שהוסרו חלק מעלי הכותרת שלו.
ב. גרגרי אבקה מפרח אחד מועברים לצלקת של פרח אחר.

פרחי אפונה

מנדל נתן לצמחי האפונה להתרבות על ידי האבקה עצמית במשך כמה דורות, ובכל דור בחר את הצמחים הרצויים לו. בכך יצר משפחות של צמחים שהיו **זנים טהורים** לגבי התכונות שבדק, כלומר: זנים שכל הפרטים המשתייכים אליהם (הורים וצאצאים) היו אחידים בתכונה או בתכונות הנבדקות.

לאחר מכן ערך הכלאות[5] של הזנים השונים זה עם זה, ובכל הכלאה עקב אחר תכונה אחרת בצאצאים.

לדוגמה, נבדקה תכונת צבע התרמיל (בשם תרמיל נקרא פרי האפונה, שהזרעים נמצאים בתוכו); למנדל היו צמחי אפונה ירוקי תרמילים וכאלה שלהם תרמילים צהובים:

תכונה	הופעה
צבע התרמיל	ירוק / או / צהוב

והוא הכליא אותם זה עם זה. והתוצאה?

כל הצמחים הצאצאים שהתפתחו מהכלאת צמחים בעלי תרמיל ירוק וצמחים בעלי תרמיל צהוב היו בעלי תרמילים ירוקים!

מנדל בדק באפונה שבע תכונות, שלכל אחת מהן שתי צורות הופעה. התברר שבכל ההכלאות של כל שני זנים טהורים, הפנוטיפ של כל הצאצאים מאותה הכלאה היה כמו זה של **אחד** ההורים. במילים אחרות: משתי צורות ההופעה של כל תכונה הופיעה בצאצאי ההכלאה רק צורה אחת.

הצורה שהופיעה בצאצאים נקראה **דומיננטית** (בלטינית: dominans=שולט), ואילו הצורה השנייה, ש"נעלמה" בדור הצאצאים הראשון, נקראה **רצסיבית** (בלטינית: recessus=נסוג, מתחרט).

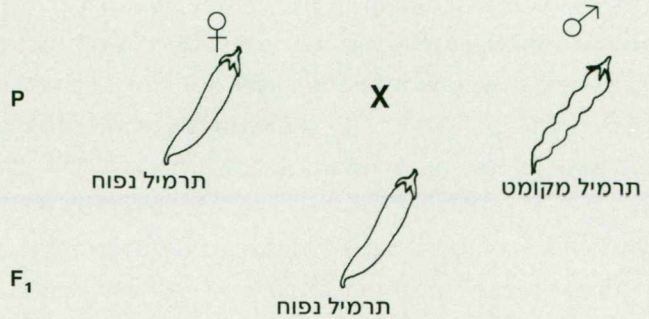
ובעיניים של היום...
אפשר להציג את ההכלאה שתוארה תוך שימוש במונחים המקובלים היום – גן ואלל: "מנדל בדק את הגן הקשור לצבע התרמיל. הוא ערך הכלאה של צמחים הומוזיגוטיים לאלל לתרמיל ירוק עם צמחים הומוזיגוטיים לאלל לתרמיל צהוב".

הכלאה, הכלאה עצמית, P, F_1, F_2

בהכלאה של שני זנים טהורים של צמחים או בעלי־חיים נוהגים לסמן את דור ההורים ב־**P** (parents) ואת צאצאי הכלאה זו כדור צאצאים ראשון, או F_1 (F מהמילה filial, שפירושה באנגלית: של בן/של בת). הסימן **X** מציין הכלאה; הסימן ♂ מציין זכר (ובצמחים – מקור גרגרי האבקה); והסימן ♀ מציין נקבה (מקור תאי הביצה).

5. במונח הכלאה נוהגים להשתמש לציון זיווג מבוקר.

לאור האמור, נסו לפרש את התרשים:



איור ה-5: רישום הכלאה וצאצאים

פירוש התרשים: בהכלאה האמורה גרגרי אבקה מצמח בעל תרמילים מקומטים היפרו תאי ביצה של צמח בעל תרמילים חלקים, והתקבלו צאצאים שכולם היו בעלי תרמילים חלקים.

בפרטים מדור F_1 יכולה לחול **הכלאה עצמית**, שהיא הכלאה של פרט עם עצמו או עם פרט אחר בעל אותו גנוטיפ. בדוגמה שלנו, ייתכן שההכלאה תתרחש באותו פרט מדור F_1, כפי שקורה באפונה – אותו צמח הוא הן מקור הגמטות הזכריות והן מקור הגמטות הנקביות; תיתכן גם הכלאה של זכר ונקבה ששניהם מדור F_1.
צאצאי הכלאה עצמית בין פרטים מדור F_1 נקראים F_2.

בדיקת F_2

כך עשה מנדל: הוא הניח להַאֲבָקָה (ולהפריה) עצמית לחול בצמחי דור F_1, ובדק את הצמחים בדור F_2. שלב זה היה מכריע בניסויים, שכן משנבדקו צמחי F_2, התברר שיש ביניהם גם צמחים המראים את הצורה הדומיננטית של התכונה הנבדקת, וגם כאלה המראים את הצורה הרצסיבית. אם נשוב לדוגמת צורת התרמיל, הרי שב־F_2 נמצאו גם צמחים בעלי תרמילים חלקים וגם מקומטי תרמילים. כלומר: תכונת התרמיל המקומט לא נעלמה ואף לא השתנתה – היא רק לא באה לידי ביטוי בדור אחד (דור F_1).

מנדל שם לב לתופעה נוספת, שהייתה חשובה לפירוש ממצאיו: בכל אחד מהצאצאים שבדק, הן בדור F_1 והן בדור F_2, הופיעה התכונה הנבדקת רק באחת משתי הצורות שהיו בדור P: תרמיל חלק **או** מקומט, קליפת זרע חלקה **או** מקומטת, ולא נמצאו צורות ביניים, כמו תרמיל שחלקו חלק וחלקו מקומט.

ראוי לציין שמנדל לא מצא הבדלים בין תוצאות הכלאה שמקור גרגרי האבקה שלה היה בצמח א ומקור תאי הביצה בצמח ב, לבין תוצאות הכלאה הבודקת אותה תכונה עצמה, ומקור תאי הביצה שלה היה בצמח א ומקור גרגרי האבקה – בצמח ב. לפיכך לא הפריד בין תוצאות שתי **ההכלאות ההופכיות** (הנקראות גם **הכלאות רֶצִיפְּרוֹקָלִיות;** reciprocal=הדדי, הופכי).

מדוע, לדעתכם, חשוב לערוך גם את ההכלאה ההופכית?

התשובה בשולי העמוד.[6]

בסך הכול בדק מנדל כ־28,000(!) צמחי אפונה. הטבלה הבאה מציגה סיכום של אחדים מהניסויים שערך.

טבלה ה–1: סיכום אחדים מניסוייו של מנדל באפונה

תכונה	דור P (ההורים)	F_1 (צאצאי ההכלאה)	F_2 (צאצאי הכלאה עצמית של F_1)	סה"כ צאצאים
1. צורת חרוע	חלק X מקומט	חלק	5474 חלקים 1850 מקומטים	7324
2. צבע האנדוספרם	צהוב X ירוק	צהוב	6022 צהובים 2001 ירוקים	8023
3. צבע קליפת הזרע	צבעוני X לבן	צבעוני	705 צבעוניות 224 לבנות	929
4. צורת התרמיל	נפוח X מקומט	נפוח	882 נפוחים 299 מקומטים	1181
5. צבע התרמיל	ירוק X צהוב	ירוק	428 ירוקים 152 צהובים	580
6. עמדת הפרחים	לאורך הגבעול X בראש הגבעול	לאורך הגבעול	651 לאורך הגבעול 207 בראש הגבעול	858
7. אורך הגבעול	ארוך X קצר	ארוך	787 ארוכים 277 קצרים	1064

כיצד פירש מנדל את תוצאות הניסויים?

לצורך פירוש ממצאיו הניח מנדל שכל אחת מהתכונות שבדק נקבעת על־ידי **גורם תורשתי**, העובר מדור לדור באמצעות תאי רבייה – גמטות. מנדל הסיק שבכל פרט נמצאים **שני עותקים** של כל גורם תורשתי, כל אחד מקורו בהורה אחר.

בעת יצירת הגמטות שני העותקים הנמצאים בכל פרט נפרדים זה מזה, כך שבכל גמטה נמצא רק עותק אחד של כל גורם תורשתי.

קביעה זו, ששני העותקים נפרדים זה מזה בעת יצירת הגמטות, נקראת גם **עקרון ההתפצלות** או **הכלל הראשון של מנדל**, אף שמנדל לא ניסח את הסברו ככלל.

6. לצורך תשובה על השאלה: הזם יש הבדל בתרומת שני הזווגים לדור הבא? להזכירכם - תא הביצה גדול מאוד יחסית לתא הזרע. היבטים נוספים של סוגיה זו יתבהרו בהמשך.

שוב: גן ואלל

בשנת 1910 לערך, זמן רב לאחר מותו של מנדל, כונו "הגורמים התורשתיים" (שאת דבר קיומם הסיק מנדל) בשם **גנים**, ושנים רבות של מחקר נדרשו עד שהתברר הקשר בין "גורמים תורשתיים" (משוערים) אלה לבין DNA. מעניין לציין שיש גנטיקאים שאינם מגדירים גן כרצף בסיסים, אלא סוברים שהגן הוא מושג מופשט, ורואים ברצף הבסיסים ב־DNA את הפנוטיפ הבסיסי ביותר של הגן.

מנדל סימל את הגורמים התורשתיים באותיות לטיניות. נוהג זה משמש אותנו עד היום לסימול גנים. האות, או האותיות, הן בדרך כלל ראשית המילה המתארת את תִפקודו של הגן, או את הפנוטיפ המאפיין אותו.

אם מוכָּרים שני אללים של גן, האחד דומיננטי והאחר רצסיבי, נהוג לסמל את הדומיננטי באות אנגלית גדולה, ואת הרצסיבי **באותה אות**, אך קטנה. בדוגמה של צבע תרמיל האפונה נציין את האלל הדומיננטי של הגן באות G (האות הראשונה של המילה green), ואת האלל הרצסיבי – באות g (המציינת באופן כללי לא ירוק, ובמקרה שלנו צהוב).

בדרך הסימון במקרים שאין יחסי דומיננטיות־רצסיביות בין האללים נדון בהמשך.

צמח האפונה הוא יצור דיפלואידי, כלומר: בתאי גופו נמצאים שני עותקים של כל כרומוזום ושל כל גן; לכן התיאור של הגנוטיפ (דהיינו ההרכב הגנטי) לגבי גן מסוים צריך לכלול מידע על שני העותקים. לגבי שני האללים של הגן לצבע התרמיל, ייתכנו שלושה גנוטיפים: GG, Gg או gg.

ציינו לגבי כל אחד משלושת הגנוטיפים הרשומים למעלה:

א. איזה צמח הוא מתאר – הומוזיגוט (לגבי הגן הנדון) או הטרוזיגוט?

ב. מהו הפנוטיפ של כל אחד מהצמחים לגבי התכונה הנדונה?

השוו תשובותיכם עם הרשום בשולי העמוד[7].

שימו לב שבתיאור הגנוטיפ התייחסנו רק לגן אחד, אף שידוע לנו שהגֶנוֹם (=כלל הגנים) של כל פרט כולל אלפי גנים. פרט מסוים יכול, כמובן, להיות הומוזיגוט לחלק מהגנים, ולאחרים – הטרוזיגוט.

תרגול קצר של השימוש במונחים ובסימונים:

נעסוק בגן הקובע את אורך הגבעול באפונת הגינה. האלל L גורם לגבעול ארוך (Long) והאלל ℓ – לגבעול קצר.

א. איזה הוא האלל הדומיננטי?

ב. איזה הוא האלל הרצסיבי?

ג. מהו הגנוטיפ של ההומוזיגוט הרצסיבי? ומהו הפנוטיפ שלו?

ד. מהו הגנוטיפ של ההטרוזיגוט? ומהו הפנוטיפ שלו?

ה. מהו הגנוטיפ של ההומוזיגוט הדומיננטי? ומהו הפנוטיפ שלו?

השוו תשובותיכם עם הרשום בשולי העמוד.[8]

7. א. GG ו־gg מתארים פרטים הומוזיגוטים; Gg מתאר פרט הטרוזיגוט.
ב. GG ו־Gg הם ירוקי תרמילים, ואילו לצמח gg תרמילים צהובים.

8. התשובות מסודרות לפי סדר השאלות: L; ℓ; $\ell\ell$ - גבעול קצר; $L\ell$ - גבעול ארוך; LL - גבעול ארוך.

ובעיניים של היום...

הציעו הסבר לפנוטיפים של:

1. צמח בעל גנוטיפ GG.
2. צמח בעל גנוטיפ gg.
3. צמח בעל גנוטיפ Gg.

לצורך ההסבר –

א. הסתמכו על **המידע** מהפרקים הקודמים, שעל־פיו:

- גן הוא רצף בסיסים ב־DNA המתבטא בתכונה;
- ה־DNA יכול להיות מתועתק ל־RNA ומתורגם לחלבון;
- מוטציות בגן המקדד לחלבון יכולות להתבטא באחת מכמה דרכים, בהן: יצירת חלבון שתפקודו שונה מהמקורי, יצירת חלבון שאינו מתפקד או העדר חלבון.

ב. **הניחו** שהגן המתבטא בצבע התרמיל מקדד לאנזים המתפקד בשינוי צבע צהוב לצבע ירוק:

גן X

המתבטא בפעילות

אנזים X

צבע תרמיל צהוב ← **צבע תרמיל ירוק**

תרמיל אפונה

השוו תשובותיכם עם הרשום להלן.

הסבר אפשרי:

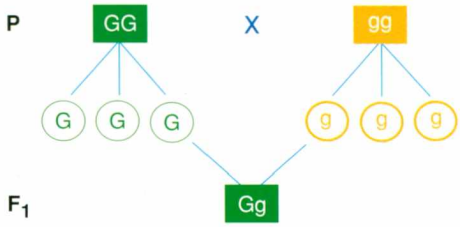
1. בצמח בעל גנוטיפ GG נמצא זוג אללים המקדדים לאנזים המזרז מעבר צבע מצהוב לירוק. בתאים הללו כיבים את הזנו מיל האנזים נוצר ומזנטקו כראוי, ולכן לצמחים בעלי גנוטיפ זה תרמיל ירוק.
2. האלל g מקדד לאנזים בלתי פעיל, ולכן בתאים המרכיבים את התרמיל בצמח בעל גנוטיפ gg לא מתבצע המעבר מצבע צהוב לירוק, וצבע התרמיל שנוצר הוא צהוב.
3. בתאי צמח בעל גנוטיפ Gg יש אלל אחד המקדד לאנזים תקין. בתאים המרכיבים את התרמיל נוצר האנזים בכמות מספקת כדי לשוות לתרמיל צבע ירוק.

שימו לב שזהו הסבר **אפשרי** לתופעה, אך ייתכנו גם הסברים אחרים!

מה קורה במעבר מדור לדור?

הגמטות הן ה"גשר" שבו עוברים הגנים בין הדורות, והרכבן הגנטי הוא תוצאה של גנוטיפ הפרטים שבהם הן נוצרות.

כדי להסביר את המשפט האחרון, ניעזר שוב בדוגמת צבע תרמיל האפונה: נתאר בתרשים את דור P, את הגמטות שהוא יוצר (מצוינות כעיגולים) ואת דור F_1:



איור ה-6: הכלאה בין פרטים הומוזיגוטיים

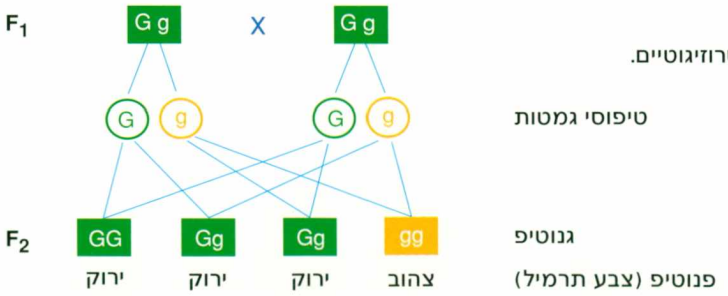
תוכלו לראות שכל אחד מההורים יוצר רק טיפוס אחד של גמטות (G או g), ולכן כל צמחי F_1 הם בעלי גנוטיפ זהה: הגנוטיפ של כולם הוא Gg.

מהו הפנוטיפ שלהם?

שתי הנחות מובילות אותנו בבניית תרשים הכלאות כזה:

1. שני האללים של הגן, הנמצאים בכל פרט, נפרדים זה מזה בעת יצירת הגמטות. לכן בכל גמטה נמצא רק אחד מהאללים של כל גן ("עקרון ההתפצלות" שקבע מנדל).
2. **כל אחת** מהגמטות שיוצר אחד הצמחים המשתתפים בהכלאה יכולה להפרות (או להיות מופרית על ידי) **כל אחת** מהגמטות שיוצר הצמח האחר.

על בסיס שתי הנחות אלה, נבנה תרשים המתאר הכלאה עצמית של צמחי דור F_1 ויצירת דור F_2.



איור ה-7: הכלאה בין פרטים הטרוזיגוטיים.

ובעיניים של היום...

אם נצרף לתמונה אחת את הממצאים מההכלאות שערך מנדל לידע על המתרחש בחלוקת מיוזה (שנדונה בפרק ב), נוכל לתאר באופן מילולי את ההכלאה בדור P ויצירת צמחי F_1 כך:

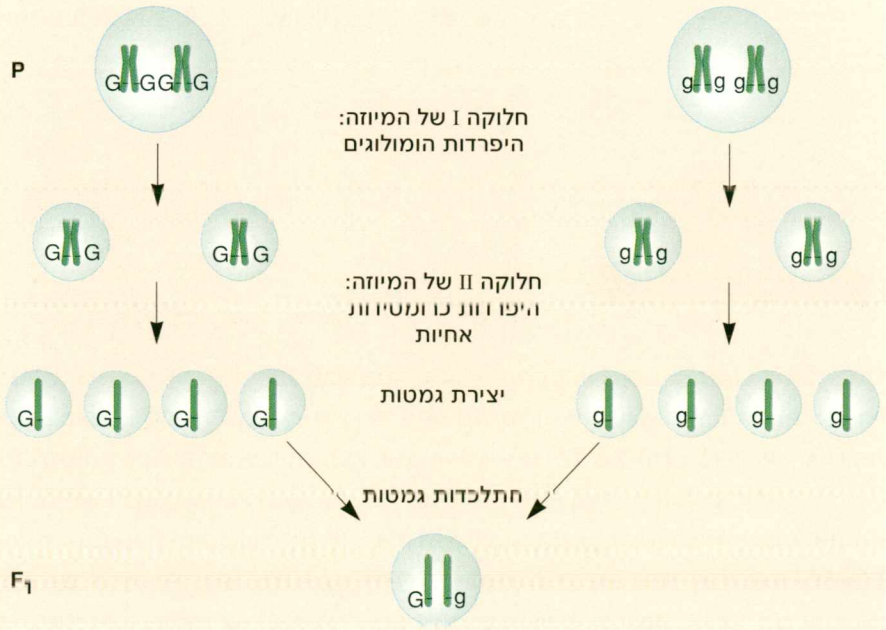
בתאים של צמחי האפונה נמצאים זוגות של כרומוזומים הומולוגיים. באחד מזוגות כרומוזומים אלה נמצא גן ה"אחראי" לצבע התרמיל. בצמחים שמנדל הכליא היו אלליה זהים רשרי הכרומוזומים ההומולוגיים (דהיינו היו אלה צמחים הומוזיגוטיים); וכך, צמחים הומוזיגוטיים לאלל הקובע צבע תרמיל ירוק (GG) הוכלאו עם צמחים הומוזיגוטיים לאלל הקובע צבע תרמיל צהוב (gg).

במהלך המיוזה, שהתרחשה באברי הרבייה של הצמחים, חלה הפרדה: בחלוקה המיוטית הראשונה נפרדו האללים שהיו בשני הכרומוזומים ההומולוגיים, ובחלוקה המיוטית השנייה נפרדו האללים שבכרומטידות של כל כרומוזום.

כל אחת מהגמטות שנוצרה הכילה כרומוזום אחד (שקודם היה כרומטידה), ובהתאם – הכילה רק עותק אחד של הגן.

בהפריה התלכדו הגמטות: גמטה זכרית, שבה כרומוזום המכיל אלל מטיפוס אחד, התלכדה עם גמטה נקבית, שבה כרומוזום ובו אלל מהטיפוס השני.

תיאור מילולי זה אפשר להציג בשרטוט:[9]



איור ה-8: מיוזה ויצירת גמטות בדור P, ויצירת דור F_1.

באופן דומה לאיור ה-8 הציגו הכלאה בין צמחי דור F_1, ויצירת צמחי דור F_2. כמובן שבמקרה זה האיור מורכב יותר כפי שאיור ה-7 מורכב יותר מאיור ה-6.

9. על־פי השרטוט אין הבדל בין מיוזה בזכר ובנקבה, אך להזכיר כם: בזכר כל ארבעת תוצרי המיוזה יכולים להתפתח לתאי זרע, ואילו בנקבה - רק אחד התוצרים יתפתח לתא ביצה.

היחסים המספריים בין הפנוטיפים

נשוב ונעיין בתוצאות ניסויו של מנדל, המוצגות בטבלה ה–1 (בעמוד 113).

א. חשבו את היחס המספרי בין בעלי הצורה הרצסיבית לבעלי הצורה הדומיננטית בקרב צמחי דור F_2, בכל אחת מההכלאות. לדוגמה, בהכלאה הראשונה:

$$\frac{5474}{1850} = \frac{2.98}{1}$$

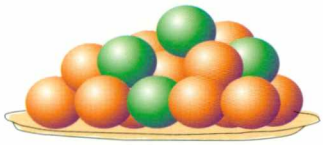
(מומלץ להיעזר במחשבון)

ב. מהי מסקנתכם לגבי היחס המספרי בין הפנוטיפים בדור F_2?

ג. הסבירו יחס זה על סמך מעבר מדור F_1 לדור F_2. אילו הנחות נוספות עליכם להניח לצורך ההסבר?

בדקו הסברכם על־פי הרשום להלן.

אם חישבתם כראוי את המספרים בטבלה, נוכחתם שבדור F_2 היחס המספרי בין בעלי הפנוטיפ הדומיננטי לבין בעלי הפנוטיפ הרצסיבי, לגבי **כל אחת** משבע התכונות שנבדקו, הוא בקירוב **3** דומיננטי : **1** רצסיבי (או בצורה אחרת: $\frac{3}{4}$ מהצאצאים היו בעלי הפנוטיפ הדומיננטי, ו־$\frac{1}{4}$ בעלי הפנוטיפ הרצסיבי).



מדוע 1:3?

כפי שראינו (באיור ה–7), כל פרט הטרוזיגוטי מדור F_1 יוצר שני טיפוסי גמטות: כאלה שבהן האלל G וכאלה שבהן האלל g. כל אחת מהגמטות הזכריות יכולה להפרות כל אחת מהגמטות הנקביות, ו**מארבעת הצירופים** האפשריים יכולים להתקבל **שלושה גנוטיפים** שונים (שהרי Gg כמוהו כ־gG) ורק **שני פנוטיפים** (שכן האלל g הוא רצסיבי).

על־פי התוצאות שהתקבלו מניסויו של מנדל, היחס המספרי בין שני הפנוטיפים הוא **1:3**. על סמך התרשים שבאיור ה–7 קל להסביר זאת, אם נניח שכל אחד מטיפוסי הגמטות נוצר **בכמות שווה**, ושלכל אחת מהגמטות יש **סיכוי שווה** (או: הסתברות שווה) להפרות (או להיות מופרית), ולהתפתח לצאצא. בתנאים אלה היחס המספרי הצפוי בין הפנוטיפים הוא **1:3** (או $\frac{3}{4} : \frac{1}{4}$), כפי שאכן התקבל בניסויו של מנדל.

קצת הסתברות

קיימת דרך נוספת להסביר את היחס המספרי שבין הצאצאים:

דמו לעצמכם שני שקים גדולים: באחד – המון גמטות נקביות, ובשני – המון גמטות זכריות. אתם מושיטים יד אחת לתוך השק האחד ושולפים (בלי לבחור!) גמטה אחת, מושיטים יד שנייה לשק השני – ושולפים באותה דרך גמטה שנייה. יחד אחת מצרפים את תוכן שתי הידיים: והרי לכם "זיגוטה"!

מה ההסתברות שהזיגוטה ש"יצרתם" תהיה בעלת גנוטיפ gg? הדבר תלוי, כמובן, בטיפוסי הגמטות שבכל אחד מהשקים, וביחס המספרי שבין הגמטות השונות בכל שק. אם מדובר ב"שק גמטות זכריות" שמקורו בצמח בעל גנוטיפ Gg, יהיו כמחצית הגמטות מטיפוס G וכמחציתן מטיפוס g. ההסתברות שתישלף באקראי גמטה g שווה לשכיחותה בשק, כלומר $\frac{1}{2}$ (או 50%). אוזנם שיקולים נכונים לגבי הגמטות הנקביות, ולפיכך ההסתברות שתהא בידכם גמטה נקבית מטיפוס g גם היא שווה ל-$\frac{1}{2}$.

עכשיו נברר מה ההסתברות להתרחשות שני מאורעות בלתי תלויים[10], ונמצא כי:

ההסתברות להתרחשות שני מאורעות בלתי תלויים
שווה למכפלת ההסתברויות להתרחשות כל אחד מהם

היות ש"בחירת" גמטה זכרית מטיפוס g איננה תלויה ב"בחירת" גמטה נקבית מטיפוס g, ואינה משפיעה עליה, הרי ששני אלה הם מאורעות בלתי תלויים, וההסתברות שיתרחשו שניהם (ותיווצר זיגוטה מטיפוס gg) היא:

$$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$$

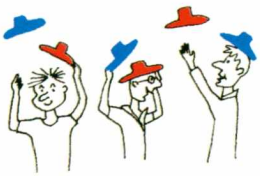
נסביר חישוב זה באמצעות דוגמה:

נניח שנמסר לארז, שעם תום הלימודים ימתין לו אחד מחבריו וכובע על ראשו. ידוע שלארז שלושה חברים: אורן, אלון ואלכסנדר, ולכל אחד מהם שני כובעים: אדום וכחול.

לארז אין כל סיבה להניח שימתין חבר זה או אחר, ואף אחד מחבריו אינו מעדיף כובע אחד על פני משהו (כלומר "בחירת חבר" ו"בחירת כובע" הם שני מאורעות בלתי תלויים).

מהי ההסתברות שימתין **אורן**, חבוש כובע **אדום**?

הסתברות לאירוע מסוים יכולה לקבל כל ערך בין 0 ("אין כל סיכוי") לבין 1 (ודאות), ומבוטאת בשבר או באחוזים. במקרה שלנו יש ודאות שימתין חבר (כלשהו מהשלושה)



10. בשם מאורעות בלתי תלויים נקראים מאורעות שבהם התרחשותו של מאורע אחד איננה משפיעה על ההסתברות להתרחשותו של מאורע שני.

ויש ודאות שחבר זה יחבוש כובע (כלשהו מהשניים שיש לו).

ההסתברות שימתין אורן: אפשרות אחת מתוך שלוש (אורן, אלון ואלכסנדר),

כלומר: $\frac{1}{3}$

ההסתברות שהכובע יהיה אדום: אפשרות אחת מתוך שתיים (אדום וכחול),

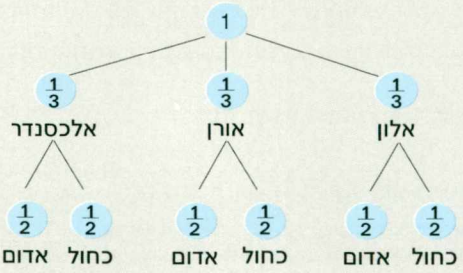
כלומר: $\frac{1}{2}$

לפיכך, ההסתברות שימתין **אורן**, ולראשו כובע **אדום** היא הרי $\frac{1}{2}$ מתוך $\frac{1}{3}$,

כלומר:

$$\frac{1}{3} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{6}$$

בדקו בשרטוט, ותיווכחו שאכן קיימות **שש** אפשרויות, והצירוף אורן־אדום אינו אלא אפשרות אחת מהשש (= $\frac{1}{6}$).



מה ההסתברות שמהכלאת Gg x Gg
תתקבל זיגוטה בעלת גנוטיפ GG? וזיגוטה Gg?

צורת הצגה נוספת: טבלה

נחזור על שלמדנו עתה, תוך כדי בניית טבלה הדומה לזו שהכרנו בפרק ב, במהלך דיוננו בהורשת כרומוזומי הזוויג. הפעם בראשי הטורים נציין את טיפוסי הגמטות שיוצר אחד ההורים, ובתחילת השורות (בצד ימין של הטבלה) – את טיפוסי הגמטות שיוצר ההורה השני. כל אחד מתאי הטבלה (על רקע אפור בהיר) יציין את הגנוטיפ של הזיגוטה הנוצרת מהמפגש של שתי הגמטות המתאימות – אחת מכל הורה.

בהכלאה Gg x Gg נקבל טבלה שנראית כך:

טיפוסי גמטות

	♂/♀	G	g
טיפוסי גמטות	G	GG	Gg
	g	Gg	gg

טבלה ה–2: הגנוטיפים של צאצאי הכלאה בין זוג הורים הטרוזיגוטים

ועתה – לשכיחויות:

מהי השכיחות הצפויה של כל אחד מהגנוטיפים? על־פי דרך החישוב שהכרנו, שכיחותו הצפויה של כל גנוטיפ שווה למכפלת שכיחויות הגמטות שמהן הוא נוצר. לפיכך נוסיף בטבלה, ליד סימול הגנוטיפ של כל גמטה, את שכיחותה, ונחשב את שכיחות הזיגוטות השונות. הטבלה המשופרת תראה אפוא כך:

הגמטות ושכיחותן		
$\frac{1}{2}$ g	$\frac{1}{2}$ G	♂/♀
$\frac{1}{4}$* Gg	$\frac{1}{4}$ GG	$\frac{1}{2}$ G
$\frac{1}{4}$ gg	$\frac{1}{4}$ Gg	$\frac{1}{2}$ g

הגמטות הנקבות

$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$*

טבלה ה–3: צאצאי הכלאה בין הטרוזיגוטים

על סמך הרשום בארבעת הריבועים שבטבלה, ענו על השאלות הבאות:

א. בכמה מהריבועים מתוארים פרטים הומוזיגוטים? אילו הם? מה שכיחותם?

ב. בכמה מהריבועים מתוארים פרטים הטרוזיגוטים? אילו הם? מה שכיחותם?

ג. אילו פנוטיפים מופיעים בין הצאצאים? מה שכיחותם?

ד. מהו היחס המספרי שבין בעלי הפנוטיפ הדומיננטי לבין בעלי הפנוטיפ הרצסיבי?

תוכלו להשוות תשובותיכם עם הרשום בשולי העמוד.[11]

הבהרנו כעת את היחס המספרי 1:3. אולם שימו לב: בטבלה המרכזת את תוצאות ניסויי של מנדל, היחס שהתקבל בין הצאצאים היה **בקירוב** 1:3.

מדוע "בקירוב"?

על־פי התרשים (איור ה–7) והטבלה (ה–3), היחס המספרי **הצפוי** (expected) בין הפנוטיפים הוא 1:3.

אולם חיות ש"בחירת" הגמטות המשתתפות בהפריה מטוימות הוא אקראית, הוא שטבוי שהיחס המספרי **הנצפה** (observed, כלומר: זה המתקבל בניסוי) לא יהא **בדיוק** היחס המספרי הצפוי. הגדלת מספר הצמחים הנבדקים בדור F_2 (דהיינו – הגדלת המדגם) תאפשר **להתקרב** יותר ויותר ליחס הצפוי, משום שכך יוקטן המשקל היחסי של סטיות מקריות.

11.
א. בשני ריבועים: 1/4 gg ; 1/4 GG;
ב. בשני ריבועים:
1/4 Gg + 1/4 Gg = 1/2 Gg;
ג. 1/4 בעלי תרמיל צהוב,
3/4 בעלי תרמיל ירוק.
ד. 1:3

נסביר זאת באמצעות דוגמה:

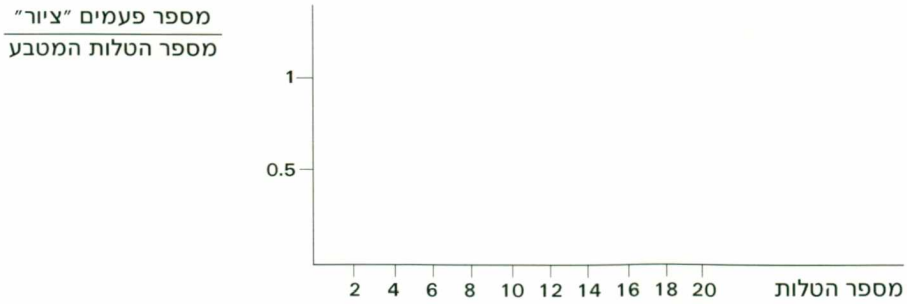
כל אחד מאתנו יודע שבהטלת מטבע "הוגן" ההסתברות שייפול כך שצד הציור כלפי מעלה היא 50%, וההסתברות שייפול כך שצד המספר כלפי מעלה – אף היא 50%. אולם אין פירושו של דבר שאם נטיל את המטבע פעמיים, יתקבל בפעם הראשונה ציור ובשנייה – מספר, או להפך. זאת משום שכל הטלת מטבע היא אירוע שאינו תלוי בתוצאה של ההטלה הקודמת, ובכל פעם ההסתברות לאחת משתי התוצאות היא 50%. לפיכך קיימת הסתברות לא זניחה (הניתנת לחישוב) שתוצאת שתי ההטלות תהיינה "ציור", או שתוצאת שתיהן – "מספר".

תרגיל

1. ערכו טבלה כדוגמת הטבלה הבאה:

מספר הטלות	מספר פעמים "ציור"	מספר פעמים "ציור" / מספר הטלות
2		
4		
6		
8		
10		
14		
20		

2. הטילו מטבע שתי פעמים. רשמו בעמודה השנייה כמה פעמים נפל המטבע כך שצד ה"ציור" כלפי מעלה, וחשבו את השבר העשרוני המציין את מספר הפעמים שהופיע "ציור" מחולק במספר ההטלות. רשמו תשובתכם בעמודה השלישית.
3. בצעו אותן משימות לגבי שאר שורות הטבלה (מומלץ להיעזר במחשבון).
4. הכינו מערכת צירים כמוצג להלן, ושרטטו עקום על פי הנקודות המתאימות.



5. מהי מסקנתכם באשר להשפעה של הגדלת מספר הטלות המטבע על תוצאת החישוב שערכתם בעמודה השלישית?

התרגיל שנתבקשתם לערוך מדגים מדוע היחס שקיבל מנדל בין הפרטים בדור F_2 היה **בקירוב** 1:3, ולא **בדיוק** 1:3, שהרי כל "בחירת" גמטה – כמוה כהטלת מטבע.

מסקנה נוספת מהתרגיל היא שכדי לגלות את החוקיות שבתוצאות הטלת המטבע (הסתברות של 50% לכל צד) יש לבצע מספר רב של הטלות (ניסויים). ככל שגדל מספר הניסויים – היחס שמתקבל מתקרב ליחס התאורטי הצפוי. אמנם קיימות סטיות מקריות – אך משקלן היחסי הולך וקטן.
במחקר המדעי נעזרים במקרים כאלה במבחנים סטטיסטיים. מבחן סטטיסטי מתאים עוזר להחליט האם הסטיות שהתקבלו בניסוי הן מקריות או שהן נובעות מסיבה אחרת, בדוגמה שלנו: מטבע לא הוגן.

הורלאו שני צמחים רגלי גנוטיפ Gg (מדור F_1).
שלושה מהצמחים של דור F_2 נבדקו, ונמצא שהם בעלי תרמילים ירוקים.
מהי ההסתברות שהצמח הבא שיבדק (הרביעי) יהיה:
א. גם הוא בעל תרמילים ירוקים?
ב. צהוב תרמילים?

התשובות בשולי העמוד.[12] אם דרך הפתרון אינה ברורה לכם – חזרו וקראו שוב החל מהכותרת **קצת הסתברות**.

מנדל השתמש באפונה (ולא רק בה) כאורגניזם מודל, כשמטרתו הייתה להבין את החוקיות שעל־פיה נורשות תכונות בכל עולם החי.
האם הסבריו של מנדל לגבי אפונה מתאימים לתוצאות של הכלאות באורגניזמים אחרים?
נתונים רבים מספור, שנאספו במהלך השנים, הראו שהעקרונות שעליהם עמד מנדל תקפים לגבי צמחים ובעלי־חיים רבים, ובכללם האדם.

12. א. 3/4, ב. 1/4.

גישתו של מנדל למחקר

מדליה ועליה דמותו של מנדל
מוענקת למדענים נבחרים
על־ידי אוניברסיטת וילנובה,
פילדלפיה, ארה"ב.

הכרנו אחדים מהניסויים שערך מנדל, עקבנו אחר תוצאותיהם וניתחנו אותם. כמה נקודות, שחלקן קשורות זו בזו, אפיינו את גישתו של מנדל למחקר:

1. **עריכת ניסוי מתוכנן**: מנדל לא הסתפק בניתוח מעבר תכונות מדור לדור בזיווגים קיימים, אלא ערך הכלאות שבהן **הוא** קבע מי יהיו ההורים. במילים אחרות: מנדל ערך **הכלאות מבוקרות**.
2. **בחירת האורגניזם המתאים למחקר**: מנדל בחר באפונה בשל מספר תכונות המאפיינות צמח זה (שהוזכרו בראשית הפרק). בין החשובות בהן – אברי הרבייה של הפרח מחופים בעליו, ובכך מוגנים הצמחים מהפריה זרה, עובדה המקלה על קבלת זנים טהורים.
3. **בחירת תכונות שלהן שתי צורות הופעה ברורות**, כמו צהוב **או** ירוק, חלק **או** מחוספס, ללא צורות ביניים. בחירה זו סייעה בניתוח התוצאות, כפי שיתבהר בהמשך, עם הכרת המונחים "דומיננטיות חלקית" ו"תכונות כמותיות".
4. **הגבלת המעקב אחר תכונה אחת בלבד**: בשלב הראשון בדק מנדל בכל הכלאה את דרך ההורשה של תכונה אחת בלבד, תוך התעלמות מכוונת מהתכונות האחרות. בדרך זו בודד משתנה אחד ממכלול המשתנים, וכך הצליח להגיע למסקנות ברורות וחד־משמעיות ביתר קלות.
5. **סימול תמציתי ובהיר של מערך הניסוי ותוצאותיו**: מנדל סימל כל תכונה באות. שתי צורות ההופעה של התכונה סומלו באותה אות (הדומיננטית – באות גדולה, והרצסיבית – באות קטנה). צורת סימול כזו מאפשרת למקד את תשומת הלב במשתנה אחד, ומקלה על ההתבוננות בנוסחאות ההכלאה, שכן אפשר להתייחס לתכונות הנבדקות כאל איברים במשוואה.
6. **התייחסות למספר רב של הכלאות זהות כאל הכלאה אחת**: מנדל סבר (ובצדק, על־פי הידוע לנו היום) שכאשר מקור הפרטים המוכלאים הוא בזן טהור לגבי תכונה כלשהי, אפשר להתייחס לתוצאות של כמה הכלאות זהות כאילו היו תוצאות של אותה הכלאה עצמה, ולהגדיל בדרך זו את מספר הצאצאים שהמסקנות מתבססות עליהם.
7. **יישום גישה סטטיסטית לחקר בעיות ביולוגיות**: ביסוד גישה זו עומדת ההכרה **שלחוקיות של תופעות רבות בטבע יש בסיס הסתברותי**, ולכן כדי לגלות את החוקיות – יש לבצע מספר רב של ניסויים (ראו תרגיל הטלת המטבע). מתוך גישה סטטיסטית־אינטואיטיבית אמר על כך מנדל:

"למרות העובדה ששני טיפוסי תאי-הביצה נוצרים מתוך שחלה אחת במספר שווה בממוצע, התלכדותם עם כל אחד משני טיפוסי תאי-האבקה הוא עניין של מקרה בלבד. ולפיכך התוצאות הנפרדות של הצמחים הבודדים מראות תנודות ניכרות. תנודות קיצוניות כאלה מצאנו בכמה מהניסויים שהזכרנו בפרקים הקודמים. יחס נכון מתקבל רק כאשר מחשבים את הממוצע של מספר רב של ערכים בודדים. ככל שמספרם גדול יותר כן קטנה השפעת המקריות".

גרגור מנדל: ניסויים בצמחי כלאיים (1865), תרגום: ד"ר ד' גרץ, הוצאת המרכז הישראלי להוראת המדעים על-שם עמוס דה-שליט, ירושלים, 1972.

כאמור, מאמרו של מנדל המתאר את מחקריו באפונת הגינה נשכח למשך תקופה ארוכה. אמנם גם בשנים שלאחר 1866 בוצעו ניסויי הכלאה מרובים במיני צמחים ובבעלי חיים, אולם הביולוגים לא הצליחו להבין כראוי את שפע הנתונים שאספו. רק בשנת 1900, כשלושים וחמש שנים אחרי שמנדל פרסם בדפוס את תוצאות מחקריו ושנים מספר לאחר מותו, "הונגלה" מאמרו של מנדל על־ידי שלושה ביולוגים; היו אלה ק' קורנס (C. Correns), ה' דה־פריס (H. de Vries) וא' צ'רמאק (E. von Tschermak), שחיו בשלושה מקומות שונים באירופה. תוצאות הניסויים שערך כל אחד מהם תאמו את תוצאותיו ומסקנותיו של מנדל. משלב זה ואילך התפתח מדע הגנטיקה בקצב מהיר ביותר.

בהעדר יחסי דומיננטיות־רצסיביות מלאים

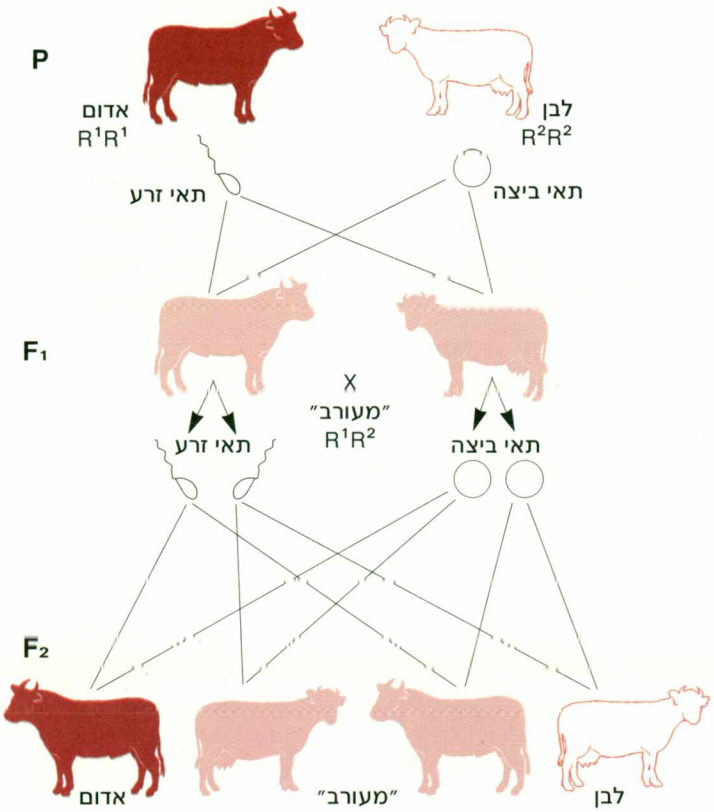
בקרב גזעי פרות קיים גזע שבו יש פרטים אדומים־חומים ופרטים לבנים. בהכלאה בין פר אדום לפרה לבנה, כמו גם בהכלאה הרֶציפְּרוֹקָלית (פר לבן ופרה אדומה) מתקבלים צאצאים שצבעם שונה מצבע הוריהם; שערם בעל גוון מעורב: אדום־לבן.

בהכלאה בין פרות בעלות גוון מעורב לבין פרים שגם הם בעלי גוון מעורב, אפשר למצוא בין הצאצאים **שלושה** קבוצות של פנוטיפים. לבן, אדום ו"מעורב", שהיחסים המספריים ביניהם הם בקירוב:
1 לבן : 2 "מעורב" . 1 אדום
איור ה–9 מתאר את מערכת ההכלאות.

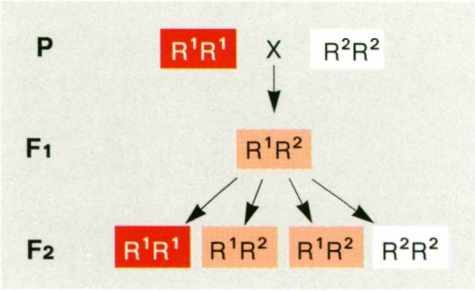
בהכלאה זו, שלא כמו בהכלאות שתארנו קודם, הופיע ב־F_1 פנוטיפ שונה מהפנוטיפים של דור P: הפנוטיפ החדש הוא מעין "תערובת" של פנוטיפ ההורים. פנוטיפ זה מופיע גם בדור F_2.

האם הדרך שבה הסביר מנדל את מִמצאיו מתאימה גם לממצאים אלה?

איור ה–9: הורשת צבע שיער בבקר



כדי לברר זאת, נציין באות את הגן המתבטא בצבע השיער. נבחר לשם כך את האות R (Red). היות שהתוצאות מרמזות שאין יחסי דומיננטיות־רצסיביות בין האללים, לא נשתמש באותיות גדולות וקטנות, אלא נבחין בין האללים השונים על־ידי הציון: R^1 – אלל לשיער אדום, ו־R^2 – אלל לשיער לבן. בסימולים גנטיים ההכלאה תראה אפוא כך:



קל לראות שפירוש התוצאות מבוסס על אותם עקרונות שפירושי ההכלאות הקודמות התבססו עליהם – אלא שבמקרה זה הפנוטיפ מלמד ישירות על הגנוטיפ, שכן בהעדר יחסי דומיננטיות־רצסיביות בין שני אללים, קיימים **שלושה** פנוטיפים, בהתאם לשלושת הגנוטיפים האפשריים: שניים הומוזיגוטים ואחד הטרוזיגוט.

כאמור, בין האללים R^1 ו־R^2 אין יחסי דומיננטיות־רצסיביות מלאים: שניהם באים לידי ביטוי בפנוטיפ ההטרוזיגוט, שהוא מעין פנוטיפ ביניים. מצב כזה נקרא **דומיננטיות חלקית**.

רצסיביות, דומיננטיות ומה שביניהן

המונחים דומיננטיות ורצסיביות **מתארים** יחסים בין אללים, אך אינם מסבירים **מדוע** אלה הם היחסים. המונחים נטבעו עוד בטרם התברר כיצד מידע תורשתי בא לידי ביטוי. מונחים אלה נוחים לשימוש במקרים מסוימים, ומשמשים עד היום. באופן כללי, "מערכות היחסים" בין אללים שונים של אותו גן יכולות להקיף קשת רחבה של מצבי ביניים.

לשם הדגמה **נניח**:

- גן A משפיע על צבעו של פרח כלשהו; לגן זה שני אללים, A^1 ו־A^2.
- אפשר לבטא במספרים את עוצמת הצבע: הפרחים של צמח בעל גנוטיפ A^1A^1 הם אדומים, בעוצמת צבע 10; לצמח A^2A^2 יש פרחים לבנים בעוצמת צבע 1.

ונשאלת השאלה – מהו הפנוטיפ של ההטרוזיגוט, A^1A^2?

מגוון האפשרויות מתפרש על פני רצף עוצמת הצבע, מ־1 עד 10:

נניח שבהכלאה שבדקנו, הצבע של פרחי ההטרוזיגוט הוא רעוצמה 5. רמקרה רזה אין יחס של דומיננטיות־רצסיביות בין האללים A^1 ו־A^2, ואנו אומרים שאללים כאלה הם **קודומיננטיים** (codominance, co=ביחד) האחד ביחס לאחר.

ואולם, אם בהכלאה שבדקנו עוצמת הצבע של פרחי ההטרוזיגוט היא בטווח של 2–4, משמע שקיימת **דומיננטיות חלקית** של אלל A^2 (ובהתאם: רצסיביות חלקית של אלל A^1).

ולחלופין, אם בהכלאה שבדקנו עוצמת הצבע של פרחי ההטרוזיגוט היא בטווח של 6–9, משמע שקיימת דומיננטיות חלקית של אלל A^1 (ובהתאם: רצסיביות חלקית של אלל A^2).

כאמור, המינוח מתייחס רק לפנוטיפ.

ובעיניים של היום...

האם אפשר להסביר את היחסים הפנוטיפיים בין האללים (דומיננטיות־רצסיביות, דומיננטיות חלקית וקודומיננטיות) ברמה של פעילות גן?

אכן כן, ואף הוצע הסבר אפשרי בדיון בצבע תרמיל האפונה (עמוד 115), אך יש להבין שכל הסבר הוא ייחודי לגן, והוא תלוי:

- **בתפקודו** של הגן, לדוגמה: האם יש לו תוצר חלבוני? האם התוצר החלבוני הוא אנזים? וכן בתפקוד של כל אחד מהאללים, לדוגמה: האם לאחד האללים אין כלל תוצר?
- **בבקרה** על פעילות הגן, לדוגמה: האם כמות התוצר בפרט שבתאיו רק "מנה" אחת של הגן שווה לכמות התוצר בפרט שבתאיו "שתי מנות" של הגן? (נושא הבקרה יידון בפרק ז).

כל עוד לא הובהרו הפרטים הנוגעים לגן ולכל אחד מהאללים הנדונים, נוכל **להציע** הסבר אפשרי (או אף כמה הסברים) למצבים של דומיננטיות־רצסיביות ולמצבי הביניים שביניהם, אך רק לאחר קבלת מידע לגבי פעילות גן מסוים וצירוף אללים מסוים, קיימת אפשרות להתאים להם הסבר ייחודי.

הכלאת מבחן

כאשר עוסקים בהכלאות מכוונות, מתעוררת לפעמים השאלה האם פרט בעל פנוטיפ מסוים הוא הטרוזיגוט או הומוזיגוט לגן המתבטא בפנוטיפ זה.

ציינו באיזה מהמקרים הבאים יכולה שאלה כזו להתעורר:

1. כאשר דנים בשני אללים שביניהם יחסי דומיננטיות־רצסיביות, והפרט הוא בעל:
   - א. פנוטיפ האלל הרצסיבי?
   - ב. פנוטיפ האלל הדומיננטי?
2. כאשר דנים בשני אללים קודומיננטים, והפרט הוא בעל:
   - א. פנוטיפ האלל הרצסיבי?
   - ב. פנוטיפ האלל הדומיננטי?
   - ג. פנוטיפ ההטרוזיגוט?

נמקו תשובתכם והשוו אותה עם התשובה בשולי העמוד.[13]

זיהוי גנוטיפ ההורים באמצעות בדיקת הצאצאים היא שיטה שרווחה במחקר הגנטי, ודרך מקובלת לזיהוי כזה היא עריכת **הכלאת מבחן**.

הדוגמה הבאה תבהיר זאת:

שרקן[14] הוא יונק קטן, הנפוץ כאורגניזם מודל במעבדות מחקר: אפשר לגדלו בשבי ללא קשיים מיוחדים, וקצב התרבותו מהיר למדי (כמה דורות בשנה). באחד מהגנים הקובעים את צבע הפרווה של שרקן מוכרים שני אללים: האלל B (פרווה שחורה), שהוא דומיננטי על האלל b (פרווה חומה).

איור ה–10: שרקנים
שימו לב למגוון צבעי הפרווה

באחד מכלובי המעבדה נמצא שרקן זכר שחור פרווה. רישום מוצא השרקן שאמור להיות על הכלוב, נמחק. כיצד ניתן לדעת אם שרקן זה הומוזיגוט או הטרוזיגוט?

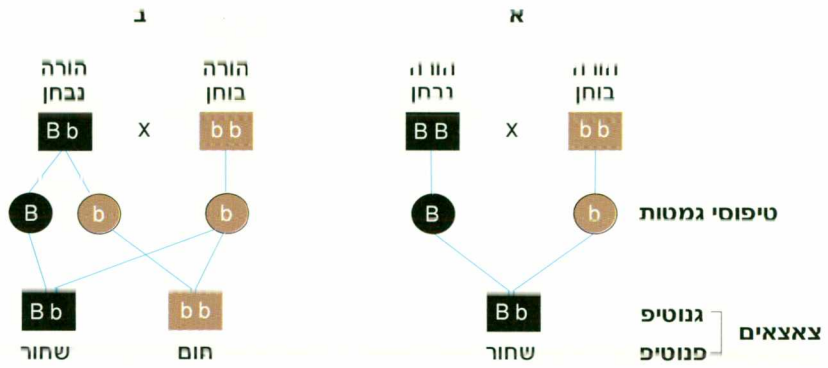
דרך אפשרית לברר זאת היא לבדוק האם בין הגמטות שיוצר פרט כזה יש גמטות שבהן נמצא אלל b. אפשר לקבל מידע על הגמטות באמצעות עריכת הכלאה ובדיקת הצאצאים.

מה צריך להיות הגנוטיפ של בת הזוג (=ההורה הבוחן), שיאפשר זיהוי האללים של הזכר (=ההורה הנבחן)?

13. במקרה 1ב, שכן ייתכן שהפרט הומוזיגוט או הטרוזיגוט. בכל המקרים האחרים אפשר לדעת מה גנוטיפ הפרט על־פי הפנוטיפ שלו.

14. השרקן נקרא כך בשל הקולות שהוא משמיע. הוא נקרא גם קביה (cavia) וגם חזיר ים - אף שאינו ממשפחת החזירים ואינו חי בים.

באיור הבא מתוארות שתי הכלאות. התבוננו בהן והסבירו כיצד מאפשרים הצאצאים המתקבלים מהכלאות אלה לקבוע מהו גנוטיפ ההורה הנבחן.



איור ה–11: תוצאות צפויות של הכלאת מבחן, שבה הגנוטיפ הנבחן הוא: א. הומוזיגוט (דומיננטי). ב. הטרוזיגוט.

מסקנה: אם השרקן הנבחן הוא הטרוזיגוט (Bb) צפוי שכמחצית הצאצאים יהיו חומים, וכמחציתם – שחורים. אם השרקן הנבחן הוא הומוזיגוט (BB) – כל הצאצאים יהיו שחורים.

נסכם:

בהכלאת מבחן נבדק האם פרט הוא הומוזיגוט או הטרוזיגוט לגבי גן מסוים (או גנים מסוימים). הבחינה נעשית על־ידי **הכלאה עם בן זוג הומוזיגוט לאלל הרצסיבי (=הורה בוחן) ובדיקת פנוטיפ הצאצאים**. אם בין הצאצאים מופיע גם הפנוטיפ הרצסיבי, משמע שההורה הנבחן הוא הטרוזיגוט. אולם אם לכל הצאצאים פנוטיפ דומיננטי – ייתכן שההורה הטרוזיגוט, אך ייתכן גם שמספר הצאצאים קטן מכדי להסיק מסקנות.
השאלה והתשובה שלהלן יבהירו את הנקודה האחרונה.

שרקן (זכר) שחור הוכלא עם שרקן (נקבה) חומה. שלושת הצאצאים מהכלאה זו היו שחורים. האם אפשר להסיק מכך מהו גנוטיפ השרקן השחור?

התשובה לשאלה היא **לא**, והסיבה לכך: מספר הצאצאים קטן מכדי שאפשר יהיה להגיע למסקנה כלשהי. רק אם מספר הצאצאים השחורים (ללא כל צאצא חום) יהיה גדול יותר – נוכל **לשלול** את האפשרות שהשרקן השחור הוא הטרוזיגוט.[15]

15. ההסתברות שיתקבלו שלושה צאצאים שחורים אף שהשרקן השחור הוא הטרוזיגוט היא 1/8 = 1/2 X 1/2 X 1/2. דח"נו.
אפשר לצפות שבשמינית (1/8) מכלל "המשפחות" מחוג זה (הורים Bb X bb, שלהם שלושה צאצאים) יהיו שלושת הצאצאים שחורי פרווה.
חישוב המספר המינימלי של צאצאים שחורים שיאפשר לשלול הטרוזיגוטיות דורש ידע סטטיסטי שמעבר לענייננו בשלב זה.

ויש גנים מרובי אללים...

לניסויים בצמחי האפונה מנדל בחר תכונות שלכל אחת מהן שתי צורות התבטאות, ובמינוח של היום: מנדל בחר לניסוייו גנים שלכל אחד מהם הוא הכיר שני אללים. אך כפי שכבר ציינו , לגן אחד יכולים להיות מספר רב של אללים[16]: גן הוא רצף של מאות בסיסים ב־DNA, ודי בשינוי של בסיס אחד כדי שיהיה זה אלל שונה.
דוגמה מוכרת לגן בעל אללים מרובים באדם הוא הגן הקובע את סוג הדם במערכת ABO.

סוגי הדם במערכת ABO

לצורך קביעת סוג דמו של אדם (לדוגמה, דמו של תורם בבנק הדם) בודקים נוכחות רכיבים מסוימים על גבי הקרומים של תאי הדם האדומים. בזמן עירוי דם, רכיבים אלה מתנהגים כ**אנטיגנים**, כלומר: הם מעוררים תגובה חיסונית בגוף המקבל (anti=נגד; gene=מקור, מוצא, גורם ל...; שימו לב – אלה **אינם** רכיבים "נגד גנים"!).
באוכלוסיות אדם מוכרות מעל 30 מערכות אנטיגנים של תאי דם אדומים, ולפיהן נקבע "סוג הדם" של בני האדם. האנטיגנים של שתיים מהמערכות – אלה הנקראות ABO ו־Rh – הם הגורמים לתגובות חזקות ביותר בזמן עירוי דם, ולכן בכל תרומת דם נבדקות שתי מערכות אלה. בהתאם לכך הביטוי "דם B^+" משמעו: דם הממוין כ־B במערכת ABO, וכ־פְּלוס במערכת Rh.

נתרכז כעת במערכת הדם ABO:
אם בתאים האדומים שבדמו של אדם מצויים אנטיגנים מסוג A – סוג דמו הוא A (ביחס למערכת ABO); אם בדם אנטיגנים מסוג B – סוג הדם B; סוג דם AB נקרא כך משום שבדם יש אנטיגנים משני הסוגים – A ו־B; ואילו בדמם של בעלי סוג דם O – אין אנטיגנים מסוג A ואין גם אנטיגנים מסוג B.
סוגי הדם A, B, AB, ו־O נקבעים על־ידי גן אחד – המסומן I. דהיינו: לגן זה יש רב־צורתיות, ומעניין לציין שמוכרים היום למעלה מ־50(!!!) אללים של הגן, שמחולקים לקבוצות המשויכות לסוגי הדם המוכרים – A, B ו־O. שלושת האללים הראשיים שבהם נתמקד הם I^A, I^B ו־i; צורת הסימון מבטאת את יחס הדומיננטיות־רצסיביות בין האללים: I^A, I^B הם קודומיננטים האחד ביחס לשני, ושניהם דומיננטים ביחס לאלל i.

כפי שהבהרנו כבר, גם אם לגן מסוים יש מספר אללים רב,

בגופו של פרט דיפלואידי נמצאים לכל היותר שני אללים של גן

שכן בתאי כל פרט יש רק שני עותקים של כל גן: מקורו של האחד בגמטה מההורה הזכר, ושל השני – בגמטה מההורה הנקבה. לפיכך, באותו אדם לא יכולים להימצא יותר משני אללים מבין: I^A, I^B ו־i, בכל אחד מהצירופים האפשריים.

16. זוהי תופעת הרב־צורתיות (פולימורפיזם) שתוארה בראשית הפרק.

טבלה ה-4: הגנוטיפים והפנוטיפים במערכת סוגי הדם ABO

פנוטיפ	גנוטיפ	האנטיגן על תאי הדם האדומים
סוג דם **A**	I^AI^A או I^Ai	A
סוג דם **B**	I^BI^B או I^Bi	B
סוג דם **AB**	I^AI^B	A ו־B
סוג דם **O**	ii	אין A ואין B

על סמך הכרת יחסי הדומיננטיות הקיימים בשורה זו של אללים ניתן להסיק מהו הגנוטיפ של פרט שסוג דמו AB או O. לעומת זאת לגבי אדם שסוג דמו A או שסוג דמו B קיימות שתי אפשרויות – כפי שאפשר לראות בטבלה. על הגנוטיפ של אנשים אלה ניתן לעתים ללמוד על־פי סוגי הדם של הוריהם או של צאצאיהם.

ניטיב להכיר את אופן הורשת סוג הדם במערכת ABO בעזרת השאלה והתשובה שלהלן.

אילו סוגי דם יכולים להיות לילדים של אב שסוג דמו A ושל אם שסוג דמה AB? שימו לב שלא נתון אם האב הוא הומוזיגוט או הטרוזיגוט לאלל I^A, לפיכך רשמו את שתי האפשרויות, וציינו באיזה מקרה יכול סוג הדם של הצאצאים לספק מידע על גנוטיפ האב.

נסו לענות בעצמכם בטרם תקראו את התשובה שבהמשך.

תשובה

בהנחה שהאב הומוזיגוטי		בהנחה שהאב הטרוזיגוטי
I^AI^B X I^AI^A		I^AI^B X I^Ai
↓		↓
I^AI^B ; I^AI^A	הגנוטיפים האפשריים של הצאצאים	I^Bi ; I^Ai ; I^AI^B ; I^AI^A
AB A	הפנוטיפים (סוגי הדם)	B A AB A

על סמך הכתוב לעיל, הרי שאם בין הצאצאים יהיה לפחות **אחד** בעל סוג דם B, אפשר להסיק שהאב הטרוזיגוט. אולם אם בין הצאצאים יהיו רק בעלי סוג דם A ו־AB אי אפשר להסיק אם האב הטרוזיגוט (I^Ai) או הומוזיגוט (I^AI^A).

- במה דומה דוגמה זו להכלאת מבחן, ובמה היא שונה?

כדאי לציין שהתקדמות המחקר הגנטי סיפקה מידע לגבי רצף הבסיסים באללים השונים המתבטאים במערכת סוגי הדם ABO. היות שכך, אפשר לבדוק אילו אללים נמצאים בפרט כלשהו בבדיקה ישירה (אם כי עלותה גבוהה).

לפני סיום הפרק - עוד על סימול

הכרנו מספר דרכים לסימול גנים ואללים. הצורה הכללית ביותר היא אות לסימול הגן, ומספר עִלי (כמו "חֶזקה") לסימול כל אחד מהאללים. דרך זו מתאימה גם לגנים שרק שני אללים שלהם מוכרים, וגם לגנים מרובי־אללים. אם קיימים יחסי דומיננטיות־רצסיביות בין האללים, אפשר לסמן באות גדולה אלל דומיננטי ובאות קטנה אלל רצסיבי.

במחקר הגנטי מקובלות דרכים נוספות לסימול גנים, אחת מהנפוצות בהן: אותיות המציינות את ראשי התיבות של תיאור תפקוד הגן. על־פי רוב האותיות הגדולות משמשות לציון האלל של גזע הבר, המצוי בטבע, והקטנות – לאללים מוטנטים, שבמקרים רבים מקומם רק במעבדות מחקר.

סיכום הפרק

- לגן אחד יכולים להיות כמה **אללים**.
- בפרט דיפלואידי נמצאים שני עותקים של כל גן: בפרט **הומוזיגוט** לגן – שני העותקים הם של אותו אלל, ובפרט **הטרוזיגוט** לגן – האללים שונים.
- בין שני אללים של אותו גן יכולים להיות יחסים שונים של **דומיננטיות־רצסיביות**.
- ה**פנוטיפ** של יצור הוא ביטוי ה**גנוטיפ** שלו בתנאי סביבה נתונים.
- **מנדל** נחשב ל"אבי הגנטיקה". במחקריו על צמח האפונה ערך הכלאות מבוקרות, ויישם גישה סטטיסטית.
- בין מסקנותיו של מנדל, התקפות גם כיום:
  - ליצורים המתרבים ברבייה זוויגית יש בתאי הגוף שני עותקים של כל גורם תורשתי (=גן). מקורו של כל עותק בהורה אחר.
  - ביצירת הגמטות נפרדים שני העותקים של כל גורם תורשתי, מבלי שחל בהם כל שינוי. בכל גמטה נמצא רק עותק אחד של כל גורם.
  - ההתלכדות של גמטה זכרית עם גמטה נקבית, החלה בעת ההפריה, היא אקראית.

לכן שכיחות הצאצאים בעלי גנוטיפ מסוים תלויה בשכיחות של טיפוסי הגמטות שיוצר דור ההורים. השכיחות הצפויה של צאצאים בעלי גנוטיפ (ופנוטיפ) מסוים ניתנת לחישוב אם ידועים הגנוטיפים של ההורים והיחסים בין האללים.

- הכרת תהליך המיוזה מאפשרת להסביר את תוצאות ההכלאות שערך מנדל באפונה.
- הכרת הקשר בין המידע התורשתי לחלבון מאפשרת להסביר יחסי דומיננטיות־רצסיביות בין אללים.
- מטרתה של **הכלאת מבחן** היא לברר אם פרט בעל פנוטיפ דומיננטי הוא הטרוזיגוטי או הומוזיגוטי. ההכלאה נעשית עם פרט הומוזיגוטי רצסיבי. פנוטיפ הצאצאים עשוי ללמד על גנוטיפ ההורה הנבדק.
- בגן הקובע את סוג הדם של האדם במערכת ABO קיימת **רב־צורתיות** (פולימורפיזם). שלושת האללים הראשיים מסומלים: I^A; I^B; i.

שאלות חזרה

בכל אחת מ־4 השאלות שלהלן ציינו איזה מהמשפטים נכון, ואיזה שגוי.

1 בהכלאה TT x tt:

א. כל אחד מההורים יכול ליצור רק טיפוס אחד של גמטות.

ב. הפרטים ב־F_1 מייצרים גמטות משני טיפוסים, בכל גמטה יהיה T או t.

ג. בדור F_2 עשויים להופיע שלושה גנוטיפים.

ד. בדור F_2 עשויים להופיע שלושה פנוטיפים.

2 אללים:

א. הם צורות שונות של אותו הגן.

ב. אחד יכול להיות דומיננטי ביחס לאחר.

ג. נמצאים באתרים שונים באותו כרומוזום.

ד. יכולים להראות דומיננטיות חלקית.

3 פרט שהוא הומוזיגוט לאלל כלשהו:

א. בכל אחד מתאיו נמצאים שני עותקים של אותו אלל.

ב. בכל אחת מהגמטות הנוצרות בגופו נמצא עותק אחד של אותו אלל.

ג. הוריו היו בהכרח הומוזיגוטים לאותו אלל.

ד. יעביר את האלל לצאצאיו.

4 בהכלאת מבחן:

א. נבדק האם פרט שהגנוטיפ שלו לא ידוע הוא הומוזיגוט או הטרוזיגוט.

ב. הפרט הנבדק מוכלא עם פרט שהוא הומוזיגוט רצסיבי.

ג. אם הפרט הנבדק הוא הטרוזיגוט, היחס המספרי הצפוי בין הפנוטיפים בצאצאים הוא 1:1.

ד. אם הפרט הנבדק הוא הומוזיגוט, היחס המספרי הצפוי בין הפנוטיפים בצאצאים הוא 1:3.

ה. התוצאות תואמות לדגם התורשה על־פי מנדל.

בשאלות 5–7 בחרו תשובה אחת נכונה.

השאלות מבוססות על נתונים אלה:

סוג הדם של אמנון, במערכת הדם ABO, הוא B, והגנוטיפ שלו הוא I^Bi. לאמנון חברה ושמה תמר. סוג הדם של תמר הוא A, והגנוטיפ שלה I^Ai. הם עומדים להתחתן ומקווים שיהיו להם לפחות שלושה ילדים.

5 מה ההסתברות שסוג הדם של הצאצא הראשון יהיה AB?

א. 1/2

ב. 3/4

ג. 8/10

ד. 1/4

6 *מה ההסתברות שבלידה השנייה* תיוולד **בת**, שסוג דמה B?

א. 3/4

ר 1/2

ג. 1/4

ד. 1/8

7 מהי ההסתברות שלשלושת ילדיהם הראשונים יהיה אותו סוג דם?

א. 1/125

ב. 1/64

ג. 1/16

ד. 1/8

8 האם ייתכן שמקור כל האללים של גן בעל רב־צורתיות הוא באלל אחד? הסבירו.

9 בגן כלשהו מוכרים חמישה אללים. כמה מהם אפשר למצוא בכל פרט דיפלואידי? הסבירו.

10 הפנוטיפ של יצור הוא תוצאה של ביטוי הגנוטיפ שלו בסביבה נתונה. הסבירו משפט זה לגרי: ערע עור; מידת חלחול השייער; השמנה.

11 בצמח האפונה יש בדרך כלל האבקה עצמית, ואפשרית גם האבקה זרה. כיצד יישם מנדל מידע זה?

הנתון הבא מתייחס לשאלות 12, 13:

בעכבר, האלל לצבע פרווה אפור דומיננטי לאלל לצבע לבן.

12 הכליאו עכבר הומוזיגוט לאלל לצבע לבן עם עכברה הומוזיגוטית לצבע אפור. צאצאיהם (דור F_1) הוכלאו בינם לבין עצמם ($F_1 \times F_1$). מה ההסתברות להופעת צאצא הומוזיגוט רצסיבי בדור F_2?

13 במעבדה נמצאת עכברה אפורה. איזו הכלאה ונאפשר לברר האם היא הומוזיגוטית או הטרוזיגוטית? אילו שיקולים מעורבים בהסקת מסקנות מתוצאות ההכלאה?

14 בצמח מסוים האלל ה"אחראי" לפרח צהוב דומיננטי על אלל לצבע לבן. צמח לבן

פרחים הוכלא עם צמח בעל פרחים צהובים. בין הצאצאים התקבלו 78 צמחים לבני פרחים ו־82 צמחים בעלי פרחים צהובים. מה היו הגנוטיפים של ההורים?

15 מה ההסתברות לקבל פעמיים שש בשתי זריקות עוקבות של קוביית משחק?

16 במשחק מסוים ייזכה השחקן שישיג את המספר 45.
מספר זה ניתן להשיג באחת משתי דרכים:
א. מתוך ערמה של 52 כרטיסים, שעל צדם המוסתר רשומים מספרים שונים שאחד מהם 45.
ב. בשתי זריקות של קובייה, אם בזריקה הראשונה מתקבל 4, ובזריקה השנייה 5.
איזו דרך עדיפה? נמקו.

17 הסיכוי ללידת בנים זכרים שווה (בקירוב) לסיכוי ללידת בנות. מדוע העובדה שיש משפחות שבהן שלושה בנים או שלוש בנות אינה סותרת זאת?

18 מנדל תכנן את ניסוייו בדקדקנות מרובה, הסבירו:
א. על שום מה בחר מנדל לבצע את ניסוייו באפונת הגינה?
ב. מדוע ערך כל טיפוס של הכלאה במספר צמחים, ולא הסתפק בצמח אחד?

19 בבית חולים נולדה שלישייה. סוגי הדם של התינוקות היו: A; AB; ו־O. מה אפשר להסיק לגבי סוגי הדם של ההורים? (רשמו גנוטיפים ופנוטיפים).

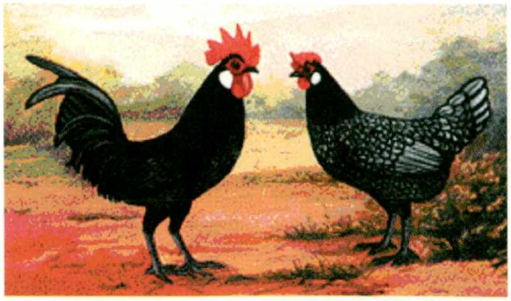
20 אישה בעלת סוג דם A נשואה לגבר בעל סוג דם AB. איננו יודעים האם האישה הומוזיגוטית או הטרוזיגוטית בגן I. מהו סוג דמו של צאצא שיוכל לספק מידע זה?

21 לפניכם שקית ובה 100 גולות אדומות ו־100 גולות לבנות. עליכם להוציא מהשקית שתי גולות. מה ההסתברות ששתי הגולות שתוציאו תהיינה אדומות? הסבירו.

22 בתרנגולת אנדלוסית ידוע שזוג אחד של אללים בגן B קובע את צבע הנוצות. מוכרים שלושה צבעים של עופות: שחור, כחול ולבן בוהק.

בהכלאות השונות מתקבלות התוצאות הבאות:

הורים	צאצאים
שחור x כחול	כחול ושחור (1:1)
שחור x לבן	כחול
כחול x לבן	כחול ולבן (1:1)
שחור x שחור	שחור
לבן x לבן	לבן



זוג תרנגולות מגזע אנדלוסי: נקבה (ימין) וזכר (שמאל).

א. אילו צאצאים צפוי שיתקבלו מההכלאה: כחול x כחול, ובאיזה יחסים מספריים?

ב. אם ברצונכם לקבל ביצים שמכולן יבקעו עופות כחולים, מה תעשו?

23 על סמך הנלמד עד כה על הקשר בין DNA לחלבון ועל סמך התשובה לשאלה 22, הציעו הסבר (אפשרי, אפילו אם אינו נכון) לשלושת צבעי הנוצות של תרנגולת אנדלוסית: שחור, כחול ולבן.

פרק ו

הורשה של שתי תכונות; תכונות כמותיות; תאחיזה

הכרנו את דרך ההורשה של תכונה מדור P לדור F_1 ולדור F_2, וראינו כיצד גנוטיפ מתבטא בפנוטיפ כאשר יש יחסי דומיננטיות־רצסיביות מלאים בין האללים, וכאשר יחסי הדומיננטיות הם חלקיים, ואלל אחד הוא קודונמיננטי ביחס לאחר. עד כה עקבנו רק אחר תכונה אחת מבין כלל תכונות היצור, תכונה שקל להבחין בצורות חלופיות שלה, וזאת לצורך הבהירות והנוחיות בניתוח התוצאות.

בפרק זה נראה כיצד באים לידי ביטוי הכללים שלמדנו כאשר נבחנת ההורשה של **כמה** תכונות, ונכיר הסבר להורשה של תכונות כמותיות; עוד נדון בפרק בסוגיית מיקום הגנים בכרומוזום, ונרחיב את הדיון בגנים הנמצאים בכרומוזום X של האדם.

הורשה של שתי תכונות

מנדל עקב אחר דרך ההורשה של שתי תכונות באפונת הגינה. אנו נבחן שתי תכונות של פרוות השרקן: צבע ואורך.

לגבי צבע הפרווה, נעסוק בשני אללים של גן שהכרנו בפרק הקודם: B (שחור) ו־b (חום); לגבי אורך הפרווה נעסוק בשני אללים של הגן המשפיע על אורך פרווה: S (פרווה קצרה) ו־s (פרווה ארוכה).

כמקובל, הסימונים מציינים גם אילו אללים הם דומיננטיים ואילו רצסיביים.

שרקן ארוך פרווה

נניח שברצוננו להכליא זוג שרקנים, האחד הטרוזיגוטי לגבי שני הגנים (המינוח המקובל: **הטרוזיגוטי כפול**), והשני – הומוזיגוטי לאללים הרצסיביים של שני הגנים (נקרא גם הומוזיגוטי רצסיבי כפול, או בקיצור **הומוזיגוטי רצסיבי**).

ציינו לפניכם מהם הפנוטיפים והגנוטיפים של שרקנים אלה.

ההכלאה האמורה תירשם אפוא כך:

Bb Ss x bb ss

שימו לב שהכלאה זו היא במתכונת הכלאת מבחן, שבה מעורבים **שני** גנים.

ברצוננו לדעת מהם הגנוטיפים והפנוטיפים הצפויים בין הצאצאים, ומהן השכיחויות הצפויות של גנוטיפים ופנוטיפים אלה.

דרך אחת לחיזוי תוצאות הכלאה כזו היא על־ידי בניית טבלה, הדומה לזו שבנינו בעת שעסקנו בהורשת גן יחיד. לצורך בניית טבלה כזו יש לדעת אילו גמטות יוצרים הפרטים המוכלאים, ומהן השכיחויות של גמטות אלה.

בבניית הטבלה של ההכלאה הנדונה נתבסס על העקרונות שלמדנו לגבי גן אחד:

- **בכל גמטה נמצא רק עותק אחד של כל אחד מהגנים.**
- **שכיחות הצאצאים בעלי גנוטיפ כלשהו תלויה בשכיחות הגמטות היוצרות גנוטיפ זה.**

ונוסיף לכך הנחה:

- **ביצירת הגמטות אין תלות בין היפרדות שני העותקים (האללים) של גן אחד לבין היפרדות שני העותקים של הגן השני** (הנחה זו עמדה בבסיס עבודתו של מנדל, ועוד ניווכח לדעת שבמקרים רבים היא אכן נכונה).

בהכלאה שלפנינו ההורה ההטרוזיגוטי (הכפול) יוצר גמטות מכל אחד מארבעת צירופי האללים האפשריים, בשכיחויות שוות (היות שהנחנו שאין תלות בין היפרדות האללים של הגן B לבין היפרדות האללים של הגן S). לעומתו ההורה השני, ההומוזיגוטי הרצסיבי (הכפול), יוצר רק טיפוס אחד של גמטות, המכילות את האללים הרצסיביים של שני הגנים:

טבלה ו–1: צאצאי הכלאה בין הטרוזיגוטי כפול להומוזיגוטי רצסיבי כפול[1]

הורה II / הורה I		הטרוזיגוטי כפול			
		1/4 bs	1/4 bS	1/4 Bs	1/4 BS
הומוזיגוטי רצסיבי כפול	bs	1/4 bbss	1/4 bbSs	1/4 Bbss	1/4 BbSs

1. שימו לב שאף כי לכאורה המדובר בהכלאה בין שני פרטים, הכוונה לשני טיפוסי גנוטיפים, כלומר: ייתכן שבהכלאה זו - כמו באלה שתוארו בפרק הקודם - מעורבים כמה פרטים בעלי הגנוטיפים המתאימים.

בעזרת הטבלה נוכל לראות שבין הצאצאים צפויים ארבעה גנוטיפים שונים, בשכיחויות שוות. כלומר: צפוי שארבעת הגנוטיפים יהיו ביחסים מספריים של **1 : 1 : 1 : 1**.

אילו פנוטיפים צפויים בין הצאצאים? ובאילו שכיחויות?

דרך אחרת לחזות מהם הגנוטיפים והפנוטיפים הצפויים בהכלאה הנדונה היא להתייחס לכל גן בנפרד, תוך התעלמות (זמנית) מהגן השני, ותוך התבססות על שלושת העקרונות שצוינו קודם לכן.

לגבי הגן לצבע פרווה:

Bb X bb

↓

1/2 Bb + 1/2 bb

כלומר נצפה שכמחצית מהצאצאים יהיו בעלי גנוטיפ Bb וכמחציתם – bb (אם נקודה זו אינה ברורה לכם, עיינו שוב בפסקה הדנה בהכלאת מבחן).

הדבר נכון גם לגבי הגן לאורך פרווה:

Ss X ss

↓

1/2 Ss + 1/2 ss

ומה באשר לשני הגנים גם יחד?

נחזור על הכלל הסטטיסטי שכבר הכרנו: ההסתברות להתרחשות שני מאורעות שאינם תלויים זה בזה שווה למכפלת ההסתברויות של התרחשות כל אחד מהם בנפרד.

מכאן, חישוב הגנוטיפים הצפויים ושכיחויותיהם הוא:

(1/2 Bb + 1/2 bb) X (1/2 Ss + 1/2 ss) = 1/4 BbSs + 1/4 Bbss + 1/4 bbSs + 1/4 bbss

והפנוטיפים: 1/4 חום־ארוך; 1/4 חום־קצר; 1/4 שחור־ארוך; 1/4 שחור־קצר

תוכלו להיווכח שהגנוטיפים והפנוטיפים הצפויים של הצאצאים זהים לאלה שצפינו בעזרת הנתונים מהטבלה, וכך גם שכיחויותיהם היחסיות, כלומר: יחסים מספריים של **1 : 1 : 1 : 1** בין הארבעה האפשריים.

שימו לב שמבין ארבעת הפנוטיפים הצפויים בין הצאצאים, שניים זהים לאלה של ההורים ושניים הם צירופים חדשים – השונים מאלה של ההורים. צירופים חדשים כאלה נקראים **רֶקוֹמְבִּינַצְיוֹת** (re=שוב, עוד פעם; combination=צירוף). הצאצאים המבטאים את הצירוף החדש נקראים **רֶקוֹמְבִּינַנְטִיים** – ועוד נשוב למונחים אלה בהמשך.

סדר סדר תשמור

בטבלה שמרנו על סדר קבוע ברישום הגנים (במקרה שלנו: B נרשם לפני S), ועבור גן מסוים – רשמנו את האלל הדומיננטי לפני האלל הרצסיבי. אפשר לקבוע סדר רישום אחר, אך מומלץ להקפיד על סדר קבוע כלשהו במהלך רישום הכלאה מסוימת ותוצאותיה.

ועוד: פרט שהוא הטרוזיגוטי בשני גנים נקרא לעתים **דיהיברידי** (dis=פעמיים; hybrid=בן כלאיים)[2], והכלאה של שני פרטים דיהיברידיים נקראת **הכלאה דיהיברידית**. בהתאם, להכלאה שבה הפרטים המוכלאים הם הטרוזיגוטיים בגן אחד (כמו: Aa X Aa), קוראים לעתים **הכלאה מונוהיברידית** (monos=יחיד).

הכלאה דיהיברידית (שבה ההורים הם הטרוזיגוטים כפולים) כמוה כהכלאה בין שני פרטים של דור F_1, אשר הוריהם, דור P, נבדלו זה מזה בשתי תכונות. בהכלאה כזו כל הורה יוצר ארבעה טיפוסים של גמטות, ולכן כדי לבדוק מהם הצאצאים הצפויים בדור F_2 נבנה טבלה בעלת 16 (=4x4) משבצות.

שרטטו טבלה מתאימה לחיזוי הצאצאים הצפויים מהכלאה של זכר ונקבה של שרקן, ששניהם הטרוזיגוטיים לצבע פרווה ולאורך פרווה (דהיינו ההכלאה: SsBb X SsBb). בעת הכנת הטבלה שימו לב כי:

1. בכל גמטה נמצא אלל אחד של הגן לצבע פרווה, ואלל אחד של הגן לאורך פרווה.
2. כל טיפוסי הגמטות נוצרים בשכיחות שווה, וכל צירופי הגמטות מתקבלים בשכיחות שווה.

לאחר שתשלימו את הטבלה סכמו את היחסים המספריים בין הפנוטיפים השונים.

תוכלו להשוות את הטבלה שבניתם עם הטבלה הבאה:

טבלה ו-2: הצאצאים הצפויים בהכלאה בין פרטים הטרוזיגוטיים בשני גנים

נקבה / זכר	1/4 b;s	1/4 b;S	1/4 B;s	1/4 B;S
1/4 B;S	1/16 BbSs	1/16 BbSS	1/16 BBSs	1/16 BBSS
1/4 B;s	1/16 Bbss	1/16 BbSs	1/16 BBss	1/16 BBSs
1/4 b;S	1/16 bbSs	1/16 bbSS	1/16 BbSs	1/16 BbSS
1/4 b;s	1/16 bbss	1/16 bbSs	1/16 Bbss	1/16 BbSs

2. במונח זה מתמקדים רק בשני הגנים הנדונים, ומתעלמים מההרכב בגנים האחרים.

אם נסכם את שכיחותם של הפנוטיפים השונים בין הצאצאים, נמצא:
9/16 שחור־קצר; 3/16 שחור־ארוך; 3/16 חום־קצר; 1/16 חום־ארוך.
ובמילים אחרות, יתקבלו מחלקות פנוטיפים ביחסים מספריים כאלה:
9 דומיננטי־דומיננטי : **3** דומיננטי־רצסיבי : **3** רצסיבי־דומיננטי ; **1** רצסיבי־רצסיבי
או בקיצור, יחסים של:

9 : 3 : 3 : 1

יחסים מספריים אלה בין בעלי הפנוטיפים השונים בדור F_2 תוארו על־ידי מנדל, והם שהביאוהו לקביעת העיקרון כי:

כל תכונה מורשת בלי תלות בהורשה של תכונה אחרת

שימו לב: על כך התבססנו כשבנינו את הטבלה. מנדל אישר זאת לגבי כל הצירופים של שבע התכונות שבחן, ויש הקוראים לעיקרון זה: **הכלל השני של מנדל**.
בהמשך ניווכח שלעיקרון זה קיימים יוצאים מן הכלל חשובים.

עוד על היחס המספרי בין המחלקות הפנוטיפיות

כאמור, בהכלאה מהסוג:

AaBb X AaBb

כאשר אין תלות בין הורשת הגן A והגן B, נצפה שהיחס המספרי בין המחלקות הפנוטיפיות בצאצאים יהיה 9:3:3:1.

האם תמיד צפוי יחס כזה?

התשובה על כך היא שלילית. גם אם אין תלות בין הורשה של תכונה אחת לאחרת, יחס כזה יתקבל רק אם התבטאות הפנוטיפ של גן אחד איננה מושפעת מהתבטאות הפנוטיפ של הגן האחר.
אולם באורגניזם השלם ישנם יחסי גומלין מורכבים בין הפעילויות שבהן מעורבים גנים שונים. דבר זה עשוי לבוא לידי ביטוי ביחסים המספריים שבין בעלי הפנוטיפים השונים.
בפִסקה הבאה מתוארות דוגמאות לסטיות מהיחס הצפוי.

שלושה צבעי פרווה של כלבי לברדור

אפיסטזה ולתליות

בכלבים מגזע לברדור מוכרים שני גנים המעורבים בקביעת צבע הפרווה, ובשניהם מוכרים שני אללים.

לגן B שני אללים: B, הקובע פרווה שחורה ו־b, הקובע פרווה חומה.

לגן E שני אללים: E, המאפשר קשירת צבען בפרווה, ו־e, שאינו מאפשר קשירת צבען בפרווה.

על סמך צירופי האללים בגן B, נצפה שלכלבים בעלי גנוטיפ BB וכן לבעלי גנוטיפ Bb תהיה פרווה שחורה, ולבעלי גנוטיפ bb תהיה פרווה חומה, אולם... כאן "נכנס לתמונה" גן E: במקרים בהם הגנוטיפ הוא EE או Ee, מתקבל צבע הפרווה בהתאם לאללים בגן B, אך כאשר צירוף האללים בגן E הוא ee הצבען אינו נקשר בשער הפרווה, וצבע פרוות הכלב הוא זהוב – בלי תלות בהרכב האללים בגן B.

מהם אפוא היחסים המספריים הצפויים בין הפנוטיפים השונים, בהכלאה בין שני כלבים הטרוזיגוטיים בשני הגנים?

נבנה טבלה במתכונת טבלה 1–2.

טבלה 1–3: הגנוטיפים והפנוטיפים הצפויים בין צאצאי כלבי לברדור בהכלאה

BbEe X BbEe

1/4 BE	1/4 Be	1/4 bE	1/4 be	זכר / נקבה
1/16 BBEE	1/16 BBEe	1/16 BbEE	1/16 BbEe	1/4 BE
1/16 BBEe	1/16 BBee	1/16 BbEe	1/16 Bbee	1/4 Be
1/16 BbEE	1/16 BbEe	1/16 bbEE	1/16 bbEe	1/4 bE
1/16 BbEe	1/16 Bbee	1/16 bbEe	1/16 bbee	1/4 be

הצבעים בטבלה מתייחסים לפנוטיפ.

אם נסכם את המוצג בטבלה, נמצא שיש לצפות שהיחסים המספריים בין הצאצאים יהיו:

4 זהובים : 3 חומים : 9 שחורים

מצב כמו זה שתואר, ובו הביטוי הפנוטיפי של גן אחד "ממסך" ביטוי של גן אחר, נקרא **אֶפִּיסְטָזָה** (epi=מעל; stais=לעמוד): הגן E אפיסטטי על B.

שימו לב שיחסים מספריים של 9:3:4 יתקבלו מכל הכלאה שממנה צפויים להתקבל בין הצאצאים יחסים של 9:3:3:1, כאשר אין אפשרות להבחין בין הפנוטיפ של הומוזיגוט לאלל רצסיבי בגן אחד לבין הפנוטיפ של ההומוזיגוט הרצסיבי בשני הגנים.

פרחי לוע ארי

במקרה אחר של סטייה מהיחסים המספריים הצפויים בין צאצאי הכלאות מעורב **אלל קטלני** (=אלל לתָלי), כלומר: אלל הגורם למוות של היצור. אלל קטלני יכול להיות תוצאה של מוטציה הפוגעת בצורה חמורה בתפקוד של גן חיוני.[3] אלל כזה, לדוגמה, הוא האלל הפוגע ביצירת כלורופיל בצמח לוע הארי.

בצמח לוע הארי מוכר אלל מסוים, שבנוכחותו לעלי הצמח יש גוון זהוב – במקום ירוק. בהכלאה בין שני צמחים זהובי עלים מתקבלים בין הצאצאים צמחים זהובי עלים וצמחים ירוקי עלים, ביחס של:
2 זהובים : 1 ירוקים.

זהוב X זהוב
↓
2 זהובים : 1 ירוקים

הציעו הסבר לתוצאות אלה. בדקו את ההסבר שהצעתם עם הרשום בהמשך.

השפעתו של האלל לצבע זהוב היא פגיעה ביצירה תקינה של הכלורופיל – אותו חומר החיוני לתהליך הפוטוסינתזה, והוא זה המקנה לצמח את צבעו הירוק.
בצמח **הטרוזיגוטי** לאלל הזהוב יש, ככל הנראה, כלורופיל בכמות מספקת כדי לבצע פוטוסינתזה די הצורך לקיומו של הצמח, אך הפגיעה ניכרת בצבע העלים.
בצמח **הומוזיגוטי** לאלל הזהוב פגוע הכושר ליצירת כלורופיל במידה כזו שאינה מאפשרת את קיומו של הצמח. אלל זה הוא, לפיכך, קטלני.
אם נסמן את האלל המאפשר יצירת כלורופיל ב־A^1 ואת האלל הפגוע ב־A^2, ונבדוק את ההכלאה בין שני זהובי עלים, נמצא:

$A^1 A^2$ X $A^1 A^2$
↓

A^1A^1	A^1A^2	A^2A^1	$\cancel{A^2A^2}$
ירוק	זהוב		מת
1	2		0

פנוטיפ:
יחסים מספריים:

דהיינו יחס של 2 זהובים : 1 ירוקים, ממש כמו התוצאות שתוארו.

הבהירו לעצמכם מדוע אפשר לומר שהאלל הזהוב הוא דומיננטי ביחס לאלל הירוק, ועם זאת הוא גם קטלני־רצסיבי.

3. קיומן של מוטציות קטלניות (לתליות) נדון בפרק ד.

תכונות כמותיות

התכונות שאת דרך ההורשה שלהן הכרנו היו תכונות בדידות. בתכונות אלה ההבדל בין פנוטיפ אחד למשנהו הוא איכותי; לתכונה צבע תרמיל הכרנו שתי צורות הופעה: ירוק וצהוב, לתכונה צבע פרווה – שחור וחום, לסוג דם שלוש צורות: A, B, O וכדומה. אולם קיימות תכונות רבות, כמו משקלם של בני אדם, גובהם, גוון עורם ואף כישוריהם השכליים, שאת צורות ההופעה שלהן ניתן לחלק לעשרות, למאות ואולי אף לאלפי דרגות. ההבדלים בין צורות ההופעה השונות של תכונות אלה אינם איכותיים ואינם ניתנים לחלוקה לקבוצות ברורות (כמו ירוק או צהוב), היות שהם הבדלים כמותיים הבאים לידי ביטוי במדדים רציפים (בסנטימטרים, בגרמים וכדומה).

תכונות כאלה, שביטויין רציף, נקראות **תכונות כמותיות**.

תכונות רבות בעלות ערך כלכלי בצמחים ובבעלי חיים הן כמותיות, ביניהן: תנובת החלב של פרות, משקל העופות, יבול שדות חיטה ועוד. לא ייפלא אפוא שלהבנת דרך ההורשה של תכונות כמותיות יש השלכה חשובה על שיטות ההשבחה והטיפוח – הן על השיטות ה"מסורתיות" של הכלאות בין פרטים נבחרים, והן על השיטות החדשות יותר, הנעזרות בטכניקות של הנדסה גנטית.

קניפהופיה אשכולית
אילו מתכונות הצמח הן כמותיות, לדעתכם:
אורך הגבעול? מספר הפרחים בתפרחת? צורת העלה?

כיצד אפשר להסביר את דרך ההורשה של תכונות כמותיות?

לשם הסבר אין צורך לחפש כללי הורשה חדשים. כללי ההורשה שהכרנו עשויים להסביר גם את דרך ההורשה של תכונות אלה, אם נשלב בינם לבין שתי תופעות:

האחת – גנוטיפ **אחד** יכול להתבטא בפנוטיפים **שונים** (כפי שצוין בפרק ה, עמוד 108), בתלות בתנאי הסביבה, כגון אללים של גנים אחרים בגרעין, רכיבים שונים בתא או ביצור, או סביבה חיצונית ליצור. סביר שההבדלים בין אותם הפנוטיפים יהיו רציפים, לדוגמה: צמח שבעוצמת אור גבוהה או בטמפרטורה נמוכה מפתח עלים אדומים במקום ירוקים, יציג שורה של פנוטיפים רציפים, מירוק דרך ירקרק־אדום ועד לאדום, בתלות בתנאים.

והאחרת – כמה גנים **שונים** משפיעים על **אותה** תכונה. השאלה והתשובה שלהלן יבהירו נקודה זאת.

שושן צחור

נניח כי:

1. בקביעת אורך הפרח של שושן צחור מעורבים שני גנים, ולכל גן שני אללים: A^1, A^2 ; B^1, B^2.
2. כל אחד משני האללים A^1, B^1 גורם לתוספת של 2 ס"מ לאורך הפרח, וכל אחד משני האללים A^2, B^2 גורם להוספת 1 ס"מ.
3. האללים של כל אחד משני הגנים נפרדים זה מזה במיוזה ללא תלות ביניהם.

הכליאו שני הטרוזיגוטים כפולים (לשני הגנים):

$$A^1A^2\ B^1B^2 \quad \times \quad A^1A^2\ B^1B^2$$

לאור שלוש ההנחות שתוארו:

1. בנו טבלה שתציג את כל הגנוטיפים האפשריים של הצמחים הצאצאים.
2. רשמו ליד כל גנוטיפ מהו הפנוטיפ (=אורך הפרח) שלו.
3. סכמו: כמה פנוטיפים צפויים בין הצאצאים? מה שכיחותם?
4. שרטטו דיאגרמת עמודות שתתאר את התפלגות השכיחויות של הפנוטיפים השונים.

תוכלו להשוות תשובותיכם עם הרשום בהמשך:

אם כל אחד מההורים יוצר ארבעה טיפוסי גמטות בשכיחות שווה, אורכי הפרחים של הצאצאים יהיו כרשום בטבלה שלהלן:

טבלה ו–4: אורך הפרחים בין צאצאי ההכלאה

$$A^1A^2\ B^1B^2 \quad \times \quad A^1A^2\ B^1B^2$$

הורה I / הורה II	A^1B^1	A^1B^2	A^2B^1	A^2B^2
A^1B^1	8	7	7	6
A^1B^2	7	6	6	5
A^2B^1	7	6	6	5
A^2B^2	6	5	5	4

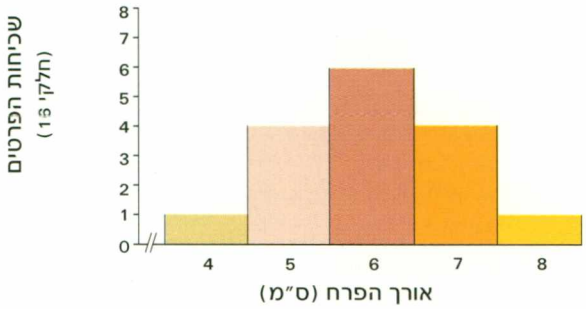
המספרים מציינים את אורך הפרח של הגנוטיפ המתאים, מבוטא בסנטימטרים.

מסיכום הנתונים שבטבלה עולה:

אורך הפרח בס"מ:	8	7	6	5	4
שכיחות הפרטים:	1/16	4/16	6/16	4/16	1/16

ובדיאגרמת עמודות:

התפלגות שכיחות הצמחים לפי אורכי הפרחים



ובמילים: בין הצאצאים יש לצפות לחמש מחלקות פנוטיפיות. אורך הפרח משתנה בין המחלקות באופן הדרגתי מ־4 ס"מ ל־8 ס"מ. שימו לב ש**שכיחות אורך הביניים היא הגבוהה ביותר**.

בדוגמה שלעיל הנחנו את קיומם של **שני** גנים המשפיעים על אותה תכונה, ולכל אחד מהם שני אללים. ראינו שאם לשני הגנים יש תרומה שווה לפנוטיפ, אזי בהכלאה בין שני הטרוזיגוטים כפולים מתקבלות בין הצאצאים **חמש** מחלקות פנוטיפיות. אם נניח קיומו של אלל **שלישי**, באותם תנאים, נצפה לקבל בין צאצאי ההכלאה **שבע** מחלקות פנוטיפיות. על־פי מודל זה, עם עליית מספר הגנים המשפיעים על התכונה, עולה מספר המחלקות הפנוטיפיות הצפויות, קטֵנה התרומה היחסית של כל גן, והתפלגות הפנוטיפים תיראה רציפה יותר ויותר.

שימו לב שאילו היינו מניחים תרומה **שונה** של כל אחד מהגנים – מספר המחלקות הפנוטיפיות הצפויות היה **עולה**.

נסכם: בניסיוננו להסביר את דרך ההורשה של תכונות כמותיות התבססנו על כללי התורשה שהכרנו. קישרנו כללים אלה עם שתי תופעות: האחת – גנוטיפ אחד המתבטא בפנוטיפים אחדים, והאחרת – מספר גנים המשפיעים על אותה תכונה (דוגמת אורך הפרח). צירוף בין שתי התופעות לגבי אותה תכונה מעלה את מספר הפנוטיפים האפשריים ביחס לתכונה זו – ותורם בכך לאופי הרציף של התבטאותה.

שאלת חזרה ותשובה בצִדה

לאישה כהת עור ולגבר בהיר עור נולדה חמישייה – ומיד בלידה אפשר היה להבחין שלכל אחד מהתינוקות יש גוון עור שונה משל אחיו.

הסבירו מדוע נתונים אלה סותרים את הסברה שגוון עור האדם נקבע על־ידי גן יחיד בעל אללים מרובים.

תשובה

המספר המרבי של **אללים** שונים של אותו גן, היכולים להופיע בין צאצאים של זוג **אחד** של הורים, הוא **ארבעה** (שכן כל אחד מההורים הוא דיפלואידי), והמספר המרבי של גנוטיפים שונים האפשרי בין הצאצאים בתנאים אלה – גם הוא ארבעה.

דהיינו:

נניח שמדובר בגן A; אזי מזיווג כזה – $A^1 A^2 \quad X \quad A^3 A^4$

יכולים להתקבל, לכל היותר, ארבעה גנוטיפים:

הורה I / הורה II	A^1	A^2
A^3	A^1A^3	A^2A^3
A^4	A^1A^4	A^2A^4

ואילו בשאלה צוינו **חמישה** פנוטיפים שונים בין הצאצאים.

היות שעל־פי השאלה גווני העור הובחנו מיד בלידה – סביר להניח שהסביבה (חשיפה לאור) לא השפיעה (עדיין) על גוון העור. המסקנה מכך שמודל של גן **אחד** (גם אם יש לו אללים מרובים) איננו מסביר את נתוני השאלה.

מילים אחדות על

גובה ומשקל

גובהם ומשקלם של בני האדם הן תכונות כמותיות שבקביעתן מעורבים מספר רב של גנים, וגם לסביבה יש עליהן השפעה ניכרת.

רובם של המחקרים שנערכו כדי לאמוד את החלק היחסי של התורשה ושל הסביבה בקביעת הגובה והמשקל התבססו על בדיקת תאומים אחאים ותאומים זהים, שגדלו ביחד ובנפרד (עמוד 109). האומדנים שונים בקרב חוקרים שונים, בתלות באוכלוסייה שנבדקה ובדרך עריכת המחקר, ונעים בין 50% לבין 90% לגבי חלקה של התורשה (ובהתאם בין 50% לבין 10% לגבי חלקה של הסביבה).

ומה בדבר הגנים המעורבים בקביעת תכונות אלה?

היות שהשמנת־יתר נחשבת בחברת השפע כ"מחלת מיליון הדולר", מושקעים משאבים רבים בהבהרת הבסיס הגנטי לה. אחת מההערכות גורסת שבקביעת משקלו של אדם מעורבים 200 (!) גנים. זאת ועוד: לא לכל הגנים יש תרומה שווה; התרומה היחסית של גנים שאללים שלהם קשורים בליקויים (כמו ננסות לגבי גובה או הפרעה הורמונלית חמורה לגבי משקל) גבוהה במיוחד, וסביר שגם גן המקדד להורמון תקין ישפיע על גובהו או על משקלו של אדם במידה שונה מגן המקדד לקולטן של ההורמון, או מגן המקדד לשלב ביוכימי כלשהו במסלול פירוק הגלוקוז.

קבוצות תאחיזה

העיקרון שמנדל עמד עליו, ש**כל תכונה מורשת בלי תלות בהורשה של תכונה אחרת**, דהיינו: ביצירת הגמטות אין תלות בין היפרדות שני העותקים (=האללים) של גן אחד לבין היפרדות שני העותקים של הגן השני, עמד בבסיס בניית הטבלה הדנה בהורשת שתי תכונות (טבלה 1–2, עמוד 142).

להזכירכם: עמדנו על העיקרון של היפרדות בלתי תלויה גם כאשר עסקנו בהיפרדות של זוגות הכרומוזומים ההומולוגיים **במיוזה**. גם שם (עמוד 46) הדגשנו שכל זוג הומולוגיים נפרד זה מזה באופן בלתי תלוי בהיפרדות של הזוגות האחרים.

האם העיקרון תקף גם באשר לגנים שונים הנמצאים **באותו כרומוזום**?

במהלך הבדיקה של הכלאות רבות שנערכו הן בצמחים והן בבעלי חיים, התברר שבכולם נמצאות קבוצות גנים הנורשות יחדיו; גנים בקבוצה כזו נורשים כאילו הם "אחוזים" זה בזה – בניגוד לכלל של הפרדה בלתי תלויה. קבוצת גנים כזו נקראת **קבוצת תאחיזה**.

נמצא שמספר קבוצות התאחיזה במין מסוים שווה למספר ההפלואידי של הכרומוזומים שלו; מכאן ש**קבוצת תאחיזה היא קבוצה של גנים הנמצאים באותו כרומוזום.**

מילים אחדות על

גנים וכרומוזומים - מבט היסטורי

מנדל לא מצא אף קבוצת תאחיזה אחת באפונה. זאת משום שהוא תיאר את ההורשה של שבע תכונות בלבד. לו היה בוחן תכונות נוספות יש להניח שהיה מוצא את היוצא מן הכלל לעקרון ההפרדה הבלתי תלויה.

ב־1903, שלוש שנים אחרי שממצאיו של מנדל זכו לתחייה מחודשת, התפרסם מאמרו של וולטר ס' סאטן (W.S. Sutton, 1876–1916), שדן בתפקודם של הכרומוזומים והצביע על הקשר בין התנהגות הגורמים התורשתיים "של מנדל" לבין התנהגות הכרומוזומים במיוזה. כבר אז היה ברור שמספר הגנים ביצורים שנחקרו עולה על מספר הכרומוזומים שלהם, ומכך נבעה המסקנה שבכל כרומוזום נמצאים גנים מרובים.

על סמך הכרת מבנה הכרומוזום (שנדון בפרק ב) ומתוך ידיעה שבגנום האדם, לדוגמה, יש כ־25,000 גנים המאורגנים ב־23 זוגות כרומוזומים בסך הכול, סביר להניח שאין במסקנה של סאטן כדי להפתיע; אך יש לזכור שידע זה לא היה בתקופתו של סאטן, והמעקב אחר הורשת תכונות בהכלאות מבוקרות היה תחום מחקר שונה מזה של התבוננות מיקרוסקופית בהתנהגות כרומוזומים. לאור זאת אפשר להעריך את פריצת הדרך המדעית שנעשתה בעצם הקישור של תוצאות הכלאות להסתכלויות במיקרוסקופ.

תאחיזה ורקומבינציה

נניח ש־A ו־B הם שני גנים הנמצאים בתאחיזה (דהיינו, נמצאים באותו כרומוזום). נבדוק לאילו גנוטיפים ופנוטיפים, ובאילו יחסים מספריים, יש לצפות בין צאצאי ההכלאה:

AB/ab x ab/ab (הכלאת מבחן להטרוזיגוט כפול).

על־פי הסימון, באחד הכרומוזומים של ההורה ההטרוזיגוטי הכפול נמצאים שני האללים הדומיננטיים, ובכרומוזום ההומולוגי נמצאים שני האללים הרצסיביים.

נבדוק את התוצאות הצפויות בעזרת טבלה:

את הקשר בין גנים לבין כרומוזומים אפשר לבטא גם בצורת הסימון: פרט הומוזיגוטי לגן A יכול להיות מסומן כך: A//A – שני הקווים מציינים זוג כרומוזומים הומולוגיים. קווים אלה יכולים להיות אלכסוניים //, אופקיים = או אנכיים ‖) לשם קיצור נוהגים לעתים להסתפק בקו אחד.

כך הסימון: AB/AB : C/C : D/D מתאר פרט הומוזיגוטי לארבעה גנים, מהם A ו־B נמצאים באותו כרומוזום ואילו כל אחד משני הגנים האחרים (C, D) נמצא בכרומוזום אחר.

טבלה ו–5: הכלאת מבחן להטרוזיגוט כפול

נבחן / בוחן	1/2 ab	1/2 AB
ab	1/2 ab/ab	1/2 AB/ab

נצפה שההורה הבוחן, שהוא הומוזיגוטי רצסיבי, ייצור טיפוס אחד של גמטות, וההורה הנבחן, ההטרוזיגוטי הכפול, ייצור שני טיפוסים של גמטות, היות ששני הגנים נמצאים בכרומוזום אחד.

נצפה, אם כן, שבין הצאצאים יהיו רק שני טיפוסי גנוטיפים, ביחסים מספריים שווים: AB/ab (שהם בעלי פנוטיפ AB) ו־ab/ab (שהם בעלי פנוטיפ ab).[4]

אולם תוך כדי בדיקת דרך ההורשה של גנים הנמצאים בתאחיזה, נתגלתה תופעה מפתיעה: בין צאצאי הכלאות הדומות לזו שהוצגה למעלה, נמצאו גם בעלי פנוטיפים נוסף! בין הצאצאים, אמנם, ציר־וף התכונות היה זהה לזה של זוג ההורים (דהיינו: פנוטיפים AB ו־ab), אך נמצאו גם צאצאים שצירוף התכונות שלהם היה אחר. צירוף זה היה Ab ו־aB, כלומר היו אלה צאצאים רֶקוֹמְבִּינַנְטִיים (ראו עמוד 141).

מהם הפנוטיפים של הצאצאים בעלי הצירופים ההוריים, ומהם הפנוטיפים של הצאצאים הרקומבינַנטיים בכל אחת מהחכלאות הבאות.

א. AB/ab X ab/ab

ב. Ab/aB X ab/ab

תשובה חלקית בשולי העמוד.[5]

קיום תאחיזה בין גנים מלמד שגנים אלה נמצאים באותו כרומוזום, והופעת צאצאים רקומבינַנטיים מורה על כך שהתאחיזה בין הגנים איננה מלאה – אלא חלקית.

4. בתיאור הפנוטיפ נשתמש באותיות הגנוטיפ ה"אחראי" לפנוטיפ זה.

5. א. צירופים הוריים: AB ו־ab
צירופים רקומבינַנטיים: Ab ו־aB.
ב. צירופים הוריים: Ab ו־aB
צירופים רקומבינַנטיים: AB ו־ab.

נסכם:

אנו בודקים תוצאות של הכלאות בין פרטים הנבדלים בשתי תכונות.

- אם ניווכח ששכיחות הצאצאים הרקומביננטיים **שווה** לשכיחות הצאצאים בעלי פנוטיפים הוריים, נסיק שהגנים המקדדים לתכונות הנבדקות מורשים ללא תלות ביניהם. במילים אחרות: **אין ביניהם תאחיזה.**
- אם בקרב הצאצאים **איננו מוצאים כלל** פנוטיפים רקומביננטיים, ושני הגנים מורָשים כיחידה אחת – נאמר שבין הגנים הנבדקים יש **תאחיזה מלאה.**[6]
- ואם שכיחות הצאצאים בעלי פנוטיפים רקומביננטיים קטנה (באופן משמעותי) משכיחות הצאצאים בעלי הפנוטיפים ההוריים – נאמר שיש ביניהם **תאחיזה חלקית.**

ובטבלה:

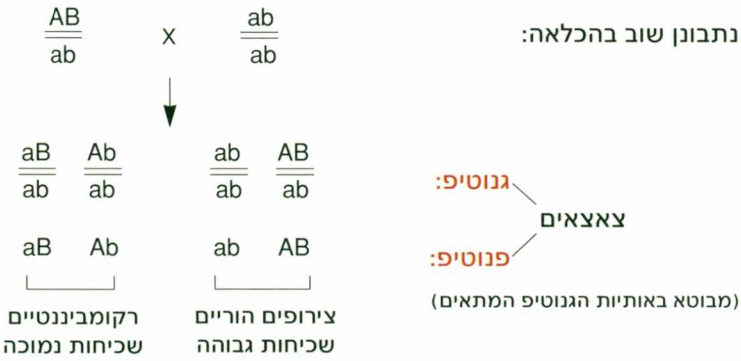
טבלה ו–6: הקשר שבין שכיחות צאצאים רקומביננטיים ומידת התאחיזה

שכיחות הצאצאים בעלי צרופים רקומביננטיים	מידת התאחיזה
0 (אפס)	תאחיזה מלאה
קטנה משכיחות הצאצאים בעלי צירופים הוריים	תאחיזה חלקית
שווה לשכיחות הצאצאים בעלי צירופים הוריים	אין כלל תאחיזה

איך אפשר להסביר את קיומה של תאחיזה חלקית?

רקומבינציה ושחלוף

נתבונן שוב בהכלאה:



זוהי בעצם הכלאת מבחן – ההורה הנבחן הוא הטרוזיגוטי בשני גנים הנמצאים בתאחיזה: בכרומוזום אחד נמצאים שני האללים הדומיננטיים (A ו־B), ובכרומוזום ההומולוגי

6. כמובן שקיימות מגבלות של גודל מדגם: ככל שהמדגם שנבדוק יהיה גדול יותר, יגדלו הסיכויים למצוא פנוטיפים רקומביננטיים.

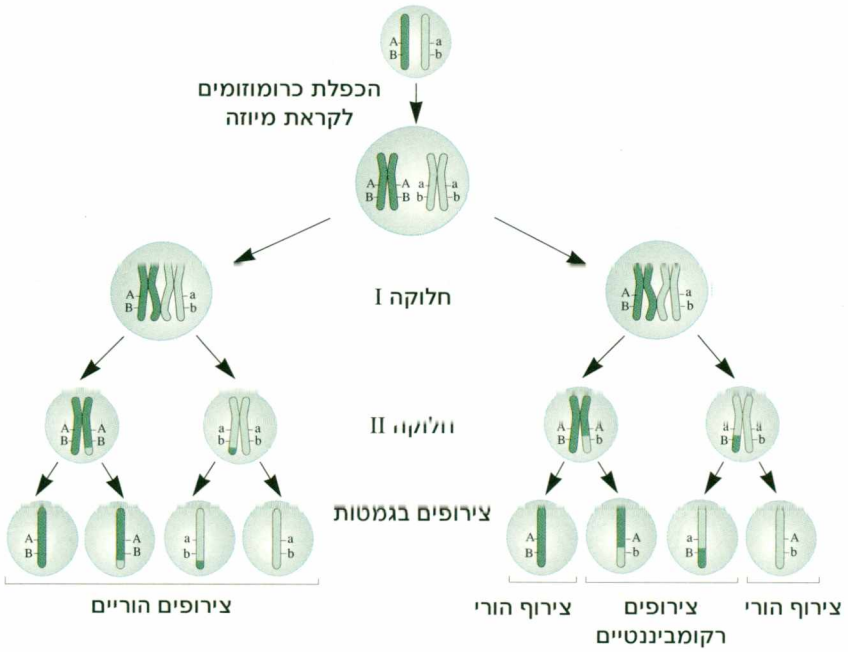
נמצאים שני האללים הרצסיביים (a ו־b). על־פי פנוטיפ הצאצאים אפשר להסיק שההורה ההטרוזיגוטי יצר ארבעה טיפוסים של גמטות: AB, ab, aB, Ab (שכן ההורה ההומוזיגוטי יכול ליצור רק טיפוס אחד של גמטות: ab).

להזכירכם: התאים שיתפתחו לגמטות הם תוצרים של חלוקת מיוזה.
איזה אירוע החל במיוזה יכול להסביר את הופעת הגמטות הרקומביננטיות?

כאשר תיארנו את המיוזה ציינו את קיומו של תהליך השחלוף (crossing over). בתהליך זה מתרחש חילוף קטעים בין כרומטידות שאינן אחיות (פרק ב עמוד 48).

באיור ו–1 מתואר תהליך המיוזה ותוצריו בפרט שהוא הטרוזיגוטי בשני גנים – AB/ab.

הבהירו לעצמכם בעזרת איור זה כיצד מתקשר השחלוף להופעת גמטות רקומביננטיות.



איור ו–1: תאחיזה ושחלוף בין גנים
באיור מתוארת חלוקת מיוזה בפרט שהוא הטרוזיגוטי לגנים הנמצאים בתאחיזה (A ו־B). אם לא יחול שחלוף **בין** הגנים – יתקבלו בגמטות רק כרומוזומים בעלי צירוף האללים שבהורה (צד שמאל). אם יחול שחלוף בין הגנים – יתקבלו גם כרומוזומים בעלי צירוף האללים שבהורה וגם כרומוזומים רקומביננטיים (צד ימין). שימו לב שרק לשחלוף שחל **בין** הגנים הנבדקים יהיה ביטוי בפנוטיפ הצאצאים.

אם לא חל שחלוף **בין** הגנים A ו־B, כל הכרומטידות הן בעלות צירוף האללים המקורי; אם חל שחלוף בין הגנים A ו־B, מתקבלות גם כרומטידות עם צירוף האללים המקורי, וגם כרומטידות רקומביננטיות.

חשוב לציין, ששחלוף יכול לחול בכל מקום לאורך הכרומוזום, בין כל שתי כרומטידות שאינן אחיות, אולם מבדיקת צאצאים נוכל להסיק שהתרחש שחלוף רק אם כתוצאה ממנו התקבלו צירופים חדשים של אללים – כפי שמודגם באיור ו–1.

במה תלויה שכיחות הרקומביננטיים?

כאמור, בין צאצאי הכלאה בין פרט הטרוזיגוטי כפול (לגבי שני גנים) לבין פרט הומוזיגוטי לאללים הרצסיביים של גנים אלה נוכל לזהות צאצאים רקומביננטיים.

כאשר נבדקת שכיחות הרקומביננטיים בין כלל הצאצאים, מתברר ששכיחותם שווה בין אם ההטרוזיגוטי הנבדק הוא כזה: AB/ab או כזה: Ab/aB (אך הגנוטיפ של הרקומביננטיים יהיה כמובן שונה).

אותה תופעה מתגלה גם כאשר בודקים צירוף של שני גנים **אחרים** שיש ביניהם תאחיזה, לדוגמה D ו־E: שכיחות הרקומביננטיים בין צאצאי ההכלאה DE/de x de/de שווה לזו שבהכלאה De/dE x de/de.

על סמך תוצאות כאלה התגבשה המסקנה: **שכיחות הצאצאים הרקומביננטיים אופיינית לגנים הנבדקים**, בלי תלות בצירוף האללים שלהם.

ההסתברות שיחול שחלוף בין שתי נקודות מסוימות בכרומוזום (ובמילים אחרות: בין שני גנים מסוימים) תלויה במרחק ביניהם: כשהנקודות קרובות מאוד – ההסתברות שיחול ביניהן שחלוף היא נמוכה, וכשהנקודות רחוקות זו מזו – גבוהה יותר ההסתברות לשחלוף ביניהן.

למה הדבר דומה?

לאורך כביש ירושלים־תל אביב (=כרומוזום) יש סיכוי גדול יותר למצוא בפרק זמן נתון (=מיוזה) מכונית אדומה (=שחלוף) בקטע הארוך יותר שבין שער הגיא לתל אביב (=שני גנים רחוקים) מאשר בקטע הקצר יחסית שבין ירושלים לשער הגיא (=שני גנים קרובים).

היות שמיקום הגנים בכרומוזום הוא קבוע, צפוי שגם שכיחות השחלוף בין אותם גנים תהא קבועה, ללא תלות בצירוף האללים של גנים אלה. ובהתאם לשכיחות השחלוף תהא גם שכיחות הרקומביננטיים.

שאלה של הסתברות

כפי שציינו, אם דנים בשני גנים הנמצאים בכרומוזומים **שונים** – נצפה ששכיחות הצאצאים הרקומביננטיים תהיה כמחצית מכלל הצאצאים.

לאותה שכיחות של רקומביננטיים (כמחצית) נצפה גם אם שני הגנים נמצאים באותו כרומוזום – אך במרחק רב זה מזה, כך שקיים סיכוי גבוה שיחול בין שני הגנים לפחות שחלוף אחד בכל אירוע מיוזה.

ככל שהגנים קרובים יותר זה לזה בכרומוזום – הסיכוי לשחלוף ביניהם הולך וקטן.

? על סמך הידוע לכם על מבנה ה־DNA, האם יש להניח שקיים מרחק, שבו אין כל סיכוי לשחלוף?

ובכן – אין. שחלוף יכול להתרחש בין כל שני בסיסים סמוכים ברצף הבסיסים שב־DNA. אלא ששחלוף בין שני בסיסים סמוכים הוא נדיר ביותר, והחוקר יתקשה **לזהות** שחלופים כאלה.

שימו לב שאם שחלוף עשוי לחול בין כל שני בסיסים סמוכים – משמע שאפשרי שחלוף לא רק בין גנים, אלא גם בין בסיסים של **אותו גן**. זיהוי תוצרי שחלופים כאלה אפשרי רק במערכות ניסוי חמותאמות במיוחד לשם כך.

מיפוי גנים

לצורך הכרת גן כלשהו – בין אם למטרות מחקר, לשם השבחת צמחים, לטיפוח בעלי־חיים או למטרות ריפוי – יש צורך לדעת "היכן גר הגן?" – באיזה כרומוזום? היכן לאורך הכרומוזום מצוי אותו רצף בסיסים הייחודי לאותו גן? מי הם "שכניו" (חגנים חסמוכים לו)? ומה המרחק בינו לבינם?

נוכחנו ש**שכיחות הרקומביננטיים נמצאת בהתאמה למרחק בין הגנים הנבדקים**; עיקרון פשוט זה אִפשר לגנטיקאים לבנות מפות[7] תאחיזה, ולמקם את הגנים האחד ביחס לאחר. המרחק בין גן למשנהו נקבע על סמך אחוזי הרקומבינציה בין הגנים, ומבוטא ב**יחידות מפה** הנקראות גם **סֶנטי־מורגן**, לכבודו של החוקר תומס ה' מורגן (Thomas Hunt Morgan, 1866–1945, שהיה מחלוצי שיטת מיפוי הכרומוזומים, וחתן פרס נובל לפיזיולוגיה ולרפואה לשנת 1933).

תומס ה' מורגן

על סמך תוצאות של אלפי הכלאות ובדיקת רבבות צאצאים, הורכבו מפות תאחיזה של זבוב התסיסה, של תירס ושל כמה יצורים אחרים; אפילו כרומוזומי האדם מופו (באופן חלקי) בדרך זו – על סמך בדיקת אלפי משפחות.

מילים אחדות על

גלגולו של מונח

כאמור, המונח קבוצת תאחיזה נטבע בתחילה לשם תיאור קבוצות גנים שהראו סטייה מעקרון ההתפלגות הבלתי־תלויה. בשלב מאוחר יותר, קושר המונח לכרומוזום. במקביל התבהרה העובדה שככל שהגנים סמוכים יותר זה לזה בכרומוזום, כך התאחיזה ביניהם הדוקה יותר, דהיינו קטן יותר הסיכוי שיחול ביניהם שחלוף, ורהתאח – קטן הסיכוי להופעת צאצאים רקומביננטיים. היום יש המשתמשים במונח קבוצת תאוזיזה לתיאור קבוצת גנים או רצפי DNA הסמוכים מאוד זה לזה בכרומוזום, כך שהתאחיזה ביניחם חדוקח מאוד.

7. אף־על־פי שהמושג מפה מתייחס בדרך כלל לתיאור של משטח דו־ממדי, בהקשר זה הכוונה לתיאור קווי, חד־ממדי.

כיצד מרכיבים מפת תאחיזה?

השאלה הבאה והתשובה עליה ידגימו את עקרון המיפוי.

הגנים A, B ו־C נמצאים באותו כרומוזום. בבדיקת הצאצאים של סדרת הכלאות נמצא שב־10% מבין הצאצאים זוהה שחלוף בין A ל־B, וב־5% מהצאצאים זוהה שחלוף בין A ל־C.

על סמך נתונים אלה קבעו:

1. האם המרחק בין גן A לגן B גדול או קטן מאשר המרחק בין גן A לגן C? נמקו.
2. אילו מבין הרצפים הבאים מייצג את סדר הגנים בכרומוזום?

C B A

B C A

C A B

אם תיתכן יותר מתשובה אחת נכונה – ציינו זאת.

תשובה

1. נקודת המוצא שעליה נשען פתרון הבעיה היא ששכיחות השחלוף בין גנים משקפת את המרחק הפיזי ביניהם. לאור זאת, המרחק בין A ל־B גדול מאשר המרחק בין A ל־C.
2. סדר הגנים בכרומוזום יכול להיות B–C–A או C–A–B (אך לא C–B–A). אין די בנתונים שהוצגו כדי לקבוע איזו משתי האפשרויות היא הנכונה.

מפה מלאה ומדויקת המציגה את הגנום של יצור כלשהו אמורה לכלול לא רק את כל הגנים של אותו יצור, אלא את כל רצפי הבסיסים בכל הכרומוזומים. כמו כן יש לצפות שעל־פי מפה מלאה אפשר יהיה לדעת אילו מרצפי הבסיסים קשורים לתפקוד כלשהו, ומהו תפקוד זה. אף שהידע המצוי כיום בידי המדענים עדיין רחוק מהגשמת משימה זו – הושגו עד כה כמה הישגים חשובים (עוד על כך בפרק ט).

עקרון המיפוי שהוצג בתרגיל מאפשר אמנם הרכבת מפות כרומוזומים מפורטות למדי – אך דרך זו כרוכה, כאמור, בבדיקת צאצאי הכלאות. יש בכך מגבלה כאשר החוקרים מבקשים למפות גנים בכרומוזומים של האדם, שכן מסיבות מובנות אין עורכים בבני אדם הכלאות מתוכננות, ויש להתבסס על משפחות קיימות.

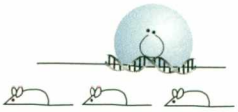
מגבלה זו נתבטלה עם התפתחות שיטות המחקר. אחת מפריצות הדרך במחקר הייתה פיתוח דרכים לגדל תאים במעבדה ולבדוק את תכונותיהם, ובכך לעקוף את הצורך בבדיקת האורגניזם השלם.[8]

מעניין לציין שהוותיקה מבין שיטות המיפוי, זו האומדת את המרחק בין הגן הנבדק לבין שכניו על־פי שכיחות הצאצאים הרקומביננטיים, שבה עסקנו במסגרת הדיון בקבוצות תאחיזה, פותחה עוד לפני שנודעה מהותו של החומר התורשתי!

8. בדיוננו לא נרחיב בדרכים למיפוי גנים. למעוניינים במידע נוסף בנושא זה מומלץ לפנות לאתר: http://stwww.weizmann.ac.il/bioinformatics/

תורשה בתאחיזה לכרומוזום X

בפרק ב ראינו שבתאי יצורים רבים, בכללם האדם, יש כרומוזומי זוויג השונים בין זכרים לנקבות. כיצד מתבטא שוני זה בדרך ההורשה של גנים הנמצאים בכרומוזומים אלה? נתונים רבים העונים על שאלה זו נאספו במהלך מחקרים שבוצעו בזבוב התסיסה – דרוזופילה.



אורגניזם מודל

דרוזופילה

כפי שכבר צוין, האורגניזמים המשמשים במחקר הגנטי נבחרים בדרך כלל משום התאמתם לשמש כדגם, או כמודל, שעל-פיו אפשר להסיק מסקנות כלליות (כלומר: מסקנות התקפות לגבי מספר רב של יצורים),[9] אך יש לזכור שלצד המאפיינים הביולוגיים הכלליים, לכל אורגניזם יש גם מאפיינים ייחודיים לו. בבחירה מתאימה של היצורים לצרכי מחקר מושקע שיקול דעת, אך יש בכך גם מזל: מנדל בחר את האפונה כצמח למחקר, ואכן הייתה זו בחירה מוצלחת (לעומת זאת בשלבים מאוחרים יותר של מחקריו בדק צמח אחר, שהתגלה כבחירה בלתי מוצלחת, היות שצורת הריבוי של הצמח ההוא הייתה ייחודית לו).

איור ו-2: זבוב התסיסה (דרוזופילה מלנגוסטר), אורכו כ־2.5 מילימטר.

נראה שבחירת **זבוב התסיסה** (איור ו-2), אורגניזם איקריוטי שהמחקר הגנטי חב לו ממצאים רבים, היא אחת הבחירות המוצלחות בהיסטוריה של הגנטיקה.

זהו זבוב קטן, שאורכו כ-2.5 מ"מ. שמו המדעי של זבוב זה הוא **דרוזופילה מלנוגסטר** (Drosophila melanogaster) שתרגומו המילולי הוא "חובב הטל שחור הבטן", וייתכן שנתקלתם בו בסביבות פחי אשפה או ליד פירות נרקבים. קל, יחסית, לגדל מספרים גדולים של זבוב זה בשטח קטן, ומשך הדור שלו קצר למדי – כשבועיים.

זבוב הדרוזופילה נחקר לראשונה באופן יסודי במעבדות אוניברסיטת קולומביה בניו יורק. בערך בשנת 1910 החל החוקר תומס ה' מורגן (שהוזכר קודם) לגדל במעבדות אלה, בצנצנות, אלפי זבובים אדומי עיניים, והזינם בבננות מעוכות. כך הונח היסוד לשימוש בדרוזופילה כאורגניזם מודל במחקר הגנטי.

צבע העיניים התקין של זבוב דרוזופילה הוא אדום. במהלך עבודתו עם הזבובים, מצא החוקר מורגן זבוב זכר אחד שעיניו היו לבנות. מורגן חשב שהסיבה לצבע הלבן של העין היא גנטית.

חשבו על דרך לבדוק חשד זה.

9. ראו גם פרק א.

מורגן הכליא את הזבוב לבן העיניים עם נקבה "נורמלית", בעלת עיניים אדומות, מגזע בר (שגודל במעבדה). צאצאי הכלאה זו (דור F_1) היו כולם אדומי עיניים. השלב הבא היה זיווג זבובי F_1 בינם לבין עצמם, כדי להתחקות אחרי זבובי דור F_2. ואמנם בדור F_2 כ־3/4 מהזבובים היו אדומי עיניים וכ־1/4 מהזבובים היו בעלי עיניים לבנות.

האם ממצאים אלה מתיישבים עם התוצאות הצפויות על־פי כללי מנדל?

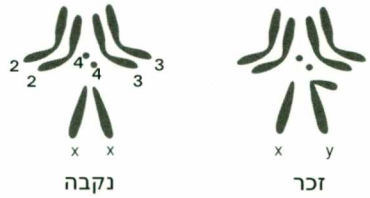
הממצאים מתיישבים עם הצפוי מדרך ההורשה של תכונה רצסיבית, והמסקנה המתבקשת היא שהאלל לעיניים לבנות רצסיבי לאלל לעיניים אדומות.

אלא ש...

מורגן הבחין בתופעה יוצאת דופן: בעוד שבין הזבובים אדומי העיניים בדור F_2 היו גם נקבות וגם זכרים, **כל הזבובים לבני העיניים היו זכרים!** בדרך כלשהי הורשת צבע העין הלבן קשורה לזוויג!

מה לתופעה זו ולמיפוי גנים לכרומוזומים?

זמן קצר לפני שגילה מורגן את הזבוב לבן העיניים נמצא שבתאי גופם של זבובי דרוזופילה יש שמונה כרומוזומים: שישה מהם מרכיבים שלושה זוגות של כרומוזומים אוֹטוֹזוֹמים (דהיינו: כרומוזומים שאינם כרומוזומי זוויג), ואילו השניים הנותרים – זוג כרומוזומי זוויג; בנקבה – שני כרומוזומי X, שלכל אחד מהם רק זרוע אחת, ארוכה, ואילו בזכר – כרומוזום X אחד, וכרומוזום Y אחד שהוא בעל שתי זרועות (איור ו–3).



איור ו–3: כרומוזומים של דרוזופילה כפי שהם נראים במיקרוסקופ אור
האותיות (X, Y) והמספרים (2, 3, 4) מציינים את "שמות" הכרומוזומים. שימו לב להבדל בין הכרומוזומים של זכר לבין אלה של נקבה.

נשוב אל בעיית הזבוב לבן העיניים שחקר מורגן, ונברר מהו הקשר שבין ההורשה של צבע העיניים בדרוזופילה לבין כרומוזומי הזוויג:

האם אפשר להסביר את דרך הורשת העיניים הלבנות בזבובי דרוזופילה, אם נניח שהגן שמעניין אותנו נמצא בכרומוזום X, ואילו בכרומזום Y אין בן זוג לגן זה?

לשם בדיקת הנחה זו, עִרכו תרשים של ההכלאות שערך מורגן, שתוארו למעלה:

דור P – זכר לבן עיניים ונקבה אדומת עיניים;

דור F_1 – כל הזבובים אדומי עיניים;

דור F_2 – נקבות אדומות עיניים, מחצית מהזכרים לבני עיניים ומחציתם אדומי עיניים.

זכרו שהאלל הקובע צבע לבן לעיניים הוא רצסיבי לאלל הקובע צבע עיניים אדום.

בתשובתכם השתמשו בסימונים הבאים:

X^W – כרומוזום X עם אלל לצבע עין אדום (אלל תקין);

X^w – כרומוזום X עם אלל לצבע עין לבן;

Y – כרומוזום Y.

האם אפשר להסביר את תוצאות ההכלאות רעזרת התרשים ושחרורותיכם?

אם הנורשים שהכנתם איננו מבהיר את תוצאות ההכלאות – עיינו באיור ו–4.

עיון באיור ו–4 מראה שהתוצאות שמורגן קיבל תואמות את ההנחה בדבר מיקומו של הגן הנבדק בכרומוזום X: בתאי זכרים נמצא רק כרומוזום X אחד, ולכן האלל הרצסיבי שבכרומוזום X בא בהם לידי ביטוי (בכרומוזום Y לא קיים כל אלל ש"יכסה" על ביטויו).

התברר שצורת הורשה כזו אינה ייחודית לגן לצבע עין: בכרומוזום X של דרוזופילה נמצאים גנים רבים, שככל הנראה תִפקודם אינו קשור עם הזוויג, והדבר נכון לגבי כרומוזום X באורגניזמים רבים, בכללם האדם. דרך ההורשה של גנים כאלה נקראת **תורשה בתאחיזה ל־X**, ומקובל גם הביטוי שאינו מדויק לגמרי: **תורשה בתאחיזה לזוויג**

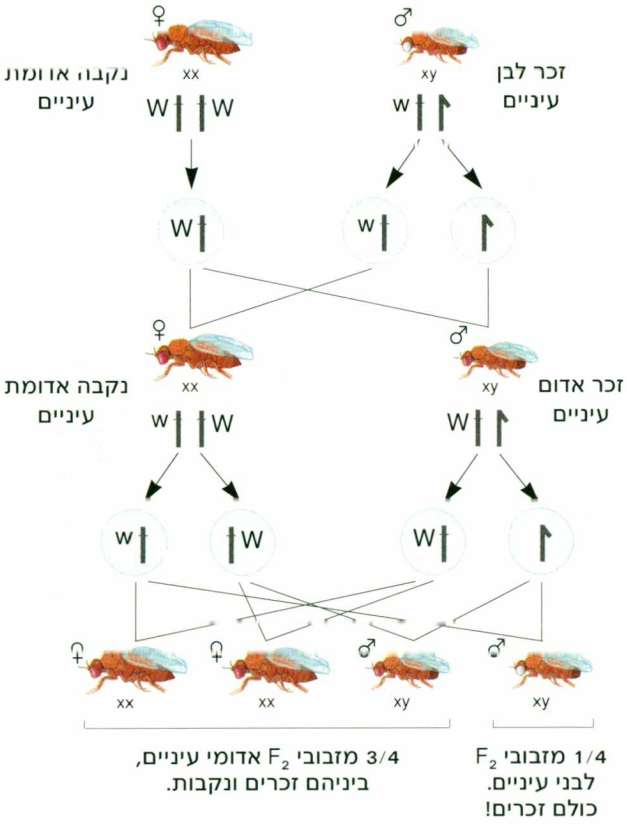
שימו לב שמאפיין חשוב של תכונה הנורשת בתאחיזה לכרומוזום X הוא השוני בתוצאות ההכלאות ההופכיות (ו ציפו וקליוון).

בדקו וראו שהתוצאות של ההכלאה:

♂ לבן עיניים x ♀ אדומת עיניים
(הומוזיגוטית לאלל לעין אדומה או הטרוזיגוטית לו)

שונות מתוצאות ההכלאה של:

♂ אדום עיניים x ♀ לבנת עיניים



איור ו–4: תרשים ההכלאות שערך מורגן לאיתור הגן לעיניים לבנות

מורגן מצא, אם כן, ראיות למיפוי תכונה תורשתית מסוימת בכרומוזום מסוים. בזמנו היה בכך משום תמיכה חזקה בתיאוריה הכרומוזומית, שקשרה בין גנים לבין כרומוזומים.

שאלת חזרה ותשובה בצִדה

נניח שיש לכם זבובת דרוזופילה אדומת עיניים. כיצד תוכלו לברר באמצעות הכלאה אם היא הטרוזיגוטית, ובתאיה גם אלל לצבע עין לבן?

התשובה המתבקשת היא "הכלאת מבחן". אולם שימו לב: בדרך כלל בהכלאת מבחן ההורה הבוחן חייב להיות הומוזיגוטי לאלל הרצסיבי. במקרה זה אין כל צורך בכך: הצאצאים (הזכרים) ילמדו אותנו על גנוטיפ הנקבה בלי תלות בגנוטיפ הזכר הבוחן (לגבי הגן הנבדק), היות שהצאצאים הזכרים יורשים את כרומוזום ה־X היחיד שבתאיהם מאמם. לפיכך אם יהיו בין הצאצאים הזכרים זבובים בעלי עיניים לבנות – משמע שהנקבה הייתה הטרוזיגוטית.

הבהירו לעצמכם נקודה זו בעזרת תרשים של ההכלאה.

תאחיזה לכרומוזום X באדם

בכרומוזום X של האדם (כמו באלה של אורגניזמים אחרים) נמצאים גנים הקשורים להבדל שבין הזוויגים – וגנים שאינם קשורים לכך. דוגמאות לאלה האחרונים: הגן הקשור לעיוורון צבעים אדום־ירוק והגן הקשור למחלת הדַמֶמֶת (הֵמוֹפִיליָה).

עיוורון צבעים: מוכרים טיפוסים אחדים של עיוורון צבעים בבני אדם. הנפוץ ביניהם מאופיין בקשיים לזהות אדום וירוק. הגן לתכונה זו נמצא, כאמור, בכרומוזום X והאלל החריג רצסיבי לאלל התקין. פותחו שיטות שונות לאבחון התופעה ולקביעת הטיפוס של עיוורון הצבעים, ובין השאר הורכבו לוחות מיוחדים שעליהם מצוירות נקודות צבעוניות. הנקודות מסודרות כך שאנשים שראיית הצבעים שלהם תקינה רואים דגם מסוים (לדוגמה, בעיגול השמאלי שבאיור ו–5: הספרה 8) ואילו עיוורי צבעים רואים באותו ציור דגם אחר (הספרה 3).

איור ו–5: דוגמה ללוחות לזיהוי עיוורון צבעים
אילו מספרים אתם מזהים בכל אחד מהעיגולים?

על הורשת עיוורון צבעים באדם אפשר ללמוד מתוך התשובות לשאלות שלהלן:

מהי ההסתברות שבן שייוולד יהיה עיוור צבעים, ומה ההסתברות שבת שתיוולד תהיה עיוורת צבעים, במשפחות שבהן:

א. האב עיוור צבעים והאם הומוזיגוטית לאלל לראיית צבעים תקינה?

ב. לאב ראיית צבעים תקינה, והאם הטרוזיגוטית?

ג. האב עיוור צבעים והאם הטרוזיגוטית?

ד. לאב ראיית צבעים תקינה, והאם עיוורת צבעים?

ה. שני ההורים עיוורי צבעים?

בתשובתכם היעזרו בסרטוט, שכרומוזום X עם אלל נורמלי לראיית צבעים יסומן בו – X^A, וכרומוזום X עם אלל לעיוורון צבעים – X^a.

תשובה חלקית – בשולי העמוד.[10]

10. א.

$$\frac{X^A}{X^A} \times \frac{X^a}{Y} \rightarrow \frac{X^A}{X^a} ; \frac{X^A}{Y}$$

לכל הצאצאים ראיית צבעים תקינה.
כל הבנות הטרוזיגוטיות.

ב.

$$\frac{X^A}{X^a} \times \frac{X^A}{Y} \rightarrow \frac{X^A}{X^A} ; \frac{X^A}{X^a} ; \frac{X^A}{Y} ; \frac{X^a}{Y}$$

לכל בן: הסתברות של 50% שיהיה עיוור צבעים.
לכל בת: הסתברות של 50% שתהיה הטרוזיגוטית.

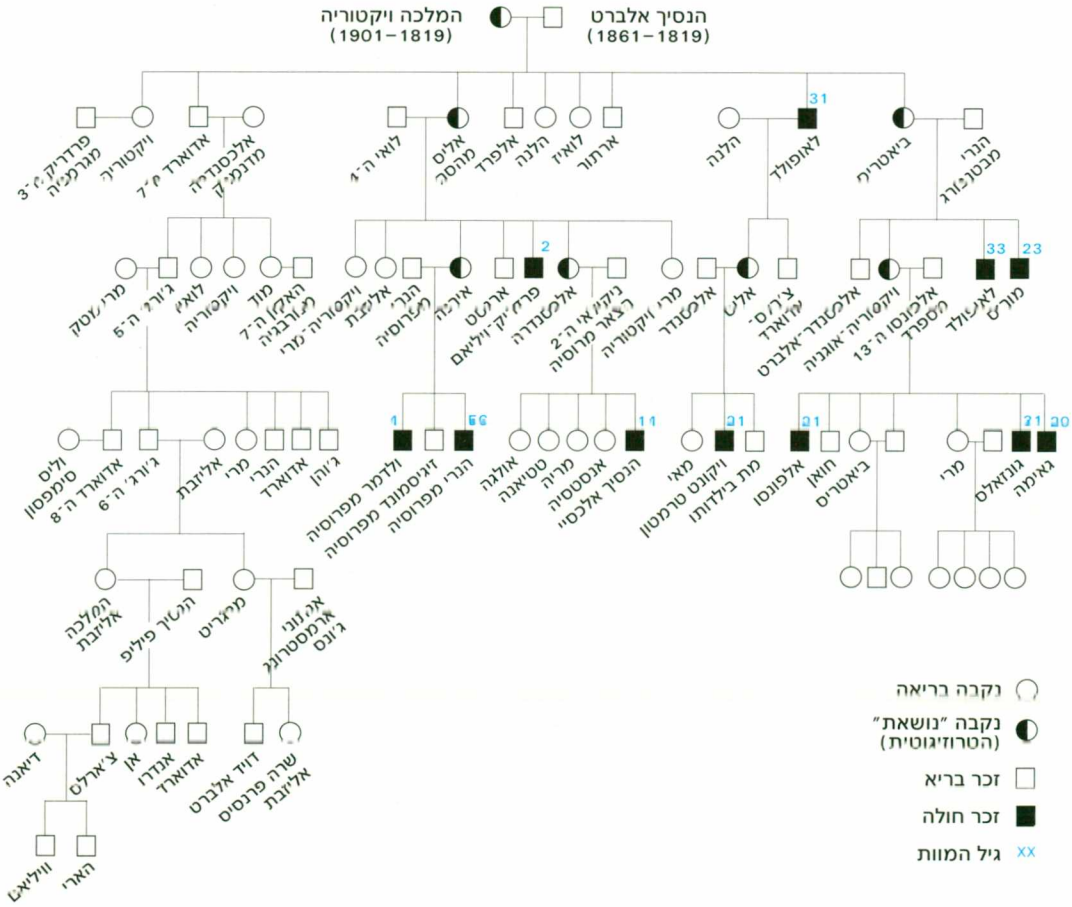
דַּמֶּמֶת (המופיליה) היא מחלה הפוגעת בקרישת הדם; זהו פגם חמור בהרבה מאשר עיוורון צבעים, והוא אף נדיר יותר. כשחולי דממת נפצעים, פציעה שטחית או פנימית, דמם נקרש באטיות מרובה או שאינו נקרש כלל. אנשים חולי דממת עלולים לדמם עד מוות אפילו כתוצאה מחתך קטנטן.

נקודה למחשבה: האם יש קשר בין נדירות המחלה לבין פגיעתה הקשה?

לדממת יש "ייחוס מלכותי": האלל לתכונה זו היה נפוץ במשפחות המלוכה שבאירופה במאה ה־19 ובראשית המאה ה־20.

האלל הופיע לראשונה אצל המלכה האנגלית ויקטוריה, כנראה כתוצאה ממוטציה: זאת מאחר שאין זכר לדממת אצל אבותיה. המלכה ויקטוריה הייתה, ככל הנראה, הטרוזיגוטית לאלל למחלת הדממת, והיות שבאירופה היו מקובלים נישואים בין חצרות המלכות השונות, הופץ האלל למחלה בין כמה משפחות מלכותיות. באיור ו–6 מתוארת השושלת של צאצאי המלכה ויקטוריה ותפוצת הדממת ביניהם.

איור ו–6: תפוצת דממת במשפחת המלוכה באנגליה בעבר



א. עיון בשושלת (איור ו–6) מלמד שאין בה נשים חולות דממת. הציעו הסבר לתופעה זו.

ב. האם ייתכן שאישה תהיה חולה בדממת?

ג. האם במשפחת המלוכה הנוכחית באנגליה נמצא האלל לדממת? נמקו.

השוו תשובותיכם עם הרשום בשולי העמוד.[11]

נסכם את מאפייני ההורשה של כרומוזום X:

הזכר מקבל כרומוזום X מאמו ומורישו לבנותיו אך אינו מורישו לבניו.

הנקבה מקבלת כרומוזום X מכל אחד מהוריה, ומורישה לכל אחד מצאצאיה, הן לזכרים והן לנקבות, אחד מכרומוזומים אלה.

סיכום הפרק

- אם שתי תכונות מורשות באורח בלתי תלוי זו בזו, ולכל אחת מהן יש צורה דומיננטית וצורה רצסיבית, אזי:
  - בהכלאת המבחן (בין הטרוזיגוט כפול להומוזיגוט הרצסיבי הכפול) יתקבלו ארבעה פנוטיפים בשכיחויות שוות.
  - בהכלאה בין שני הטרוזיגוטים כפולים (F_1 x F_1) יתקבלו בין הפנוטיפים של דור F_2 יחסי שכיחויות של 9:3:3:1.
- **אפיסטזה** ו**לתליות** עשויים להתבטא בסטיות מיחסי השכיחות הצפויים בין הפנוטיפים.
- ריבוי צורות ההופעה של **תכונה כמותית** והאופי הרציף של ההבדלים בצורות ההופעה יכולים להיות מוסברים בכך שהתכונה קשורה למספר גנים שדרך התבטאותם מושפעת מהסביבה.
- גנים באותו כרומוזום מהווים **קבוצת תאחיזה**. יש המייחדים מונח זה רק לגנים שהמרחקים ביניהם קטנים. גם בין גנים השייכים לאותה קבוצת תאחיזה אין תאחיזה מלאה.
- צירופים חדשים של אללים בכרומוזום הם תוצאה של **שחלוף** בין כרומטידות לא אחיות במיוזה.
- שכיחויות טיפוסי הצאצאים הרקומביננטיים מבטאות את מידת התאחיזה בין גנים, ומהוות אומדן למרחק הפיזי ביניהם.
- עבודתו של מורגן על הורשת תכונות בתאחיזה לכרומוזום X בדרוזופילה איששה את התיאוריה לגבי הקשר שבין גנים וכרומוזומים.
- כרומוזום X מאופיין בדרך הורשה ייחודית.
- בין הגנים בכרומוזום X באדם: הגן הקשור לעיוורון צבעים והגן הקשור לדממת.

11. א ו־ב. אישה חולה בדממת רק אם היא הומוזיגוטית לאלל הקשור עם המחלה. דבר זה קורה לעתים רחוקות מאוד, גם משום שהאלל נדיר וגם משום שבעבר גברים חולי דממת מעטים הגיעו לבגרות והעמידו צאצאים.
ג. על־פי האיור, משפחת המלוכה הנוכחית בבריטניה החלה במלך אדוארד השביעי, שלא סבל מדממת, ולפיכך במשפחה לא נמצא האלל למחלה.

שאלות חזרה

בשאלות 1–6 בחרו תשובה אחת נכונה

1 גנים בתאחיזה:

א. אללים שלהם נפרדים בלי תלות זה בזה.

ב. אין ביניהם שחלוף.

ג. נמצאים באותו כרומוזום.

ד. תמיד מרובי אללים.

2 נערכה הכלאה בין שני הטרוזיגוטים כפולים. מה צפוי בדור F_2 (ביחס לגנים הנבדקים)?

א. אם הגנים בתאחיזה, צפויים ארבעה פנוטיפים ביחס מספרי של 9:3:3:1

ב. אם הגנים אינם בתאחיזה, צפויים ארבעה פנוטיפים ביחס מספרי של 9:3:3:1.

ג. אם הגנים אינם בתאחיזה, צפויים שני פנוטיפים ביחס מספרי של 3:1.

ד. אם הגנים אינם בתאחיזה, צפויים שלושה פנוטיפים ביחס מספרי של 1:2:1.

ה. בין אם הגנים בתאחיזה ובין אם לא, צפויים שני פנוטיפים ביחס מספרי של 1:1.

3 איזו מהתופעות הבאות מצביעה על תאחיזה בין גנים?

א. בחלוקת המיוזה יש חילופי קטעים בין כרומוזומים הומולוגיים.

ב. התוצאות המתקבלות מהכלאות הן תמיד לפי היחס המצופה בהתאם לחוקי מנדל

ג. לעתים קיימים יותר משני אללים לגן מסוים.

ד. מספר התכונות התורשתיות גדול יותר ממספר הכרומוזומים.

4 בעזרת מידע על שכיחות השחלוף אפשר:

א. למפות גנים בכרומוזומים.

ב. לקבוע ממה מורכבים הכרומוזומים.

ג. להצביע על היפרדות בלתי תלויה של גנים.

ד. ללמוד את סדר השלבים במיוזה.

5 תהליך השחלוף בין כרומוזומים הומולוגיים תורם ל:

א. יצירת צאצאים פוריים.

ב. דמיון בין הכרומוזומים ההומולוגיים.

ג. הגדלת השונות בגמטות.

ד. הכפלת ה־DNA.

6 בזבוב דרוזופילה כרומוזומי הזוויג של הזכר הם XY ושל הנקבה XX. צפוי שאלל רצסיבי שנמצא בכרומוזום X של הזכר יתבטא ב**פנוטיפ** של:

א. נקבה בדור F_1.

ב. זכר בדור F_1.

ג. נקבה בדור F_2.

ד. זכר בדור F_2.

7 הכליאו צמח אפונה גבוה בעל פרחים לבנים עם בן מינו, שגם הוא גבוה, אך בעל פרחים אדומים. היחסים המספריים שהתקבלו בין הפנוטיפים של צאצאי הכלאה זו היו: 1 נמוך לבן ; 1 נמוך אדום ; 3 גבוה אדום ; 3 גבוה לבן.

מהם הגנוטיפים של ההורים?

(השתמשו באות T לציון הגן לגובה הצמח, ובאות R לציון הגן לצבע הפרח).

8 באבטיחים קיימים זנים שקליפת הפרי שלהם ירוקה אחידה וזנים שקליפת הפרי מפוספסת. בשני זנים אלה הפרי עשוי להיות עגול או מאורך. התכונה "ירוק" דומיננטית על "מפוספס", והתכונה "עגול" דומיננטית על "מאורך". הכליאו צמחים ירוקים־עגולים, שהיו הטרוזיגוטיים בשני הגנים, עם צמחים מפוספסים־מאורכים.

א. בהנחה שהגנים לצבע הקליפה ולצורת הפרי נמצאים בכרומוזומים שונים, לאיזה חלק מתוך צאצאי ההכלאה צפוי שיהיו פירות ירוקים־מאורכים?

ב. האם צפוי שבין צאצאי ההכלאה יהיו גם צמחים בעלי קליפת פרי ירוקה שהם "גזע טהור"?

9 יש מינים של בקר שבהם חוסר קרניים דומיננטי על הימצאות קרניים. כמו כן, אם נכליא בקר הומוזיגוטי לאלל לשער אדום עם בקר הומוזיגוטי לאלל לשער לבן, יתקבלו צאצאים בעלי צבע שער מעורב אדום־לבן. מהם הגנוטיפים של ההורים בהכלאה שבה כל הצאצאים בעלי קרניים ולכולם צבע שער מעורב?

(סמנו את הגן לקרניים ב־A, ואת הגן לצבע שער ב־B).

10 ביונק מסוים מוכרים שלושה גנים המשפיעים על הפרווה: A; B; D.

A = אלל דומיננטי, קובע שער קצר, ו־a האלל הרצסיבי לו (קובע שער ארוך).

B = אלל דומיננטי, קובע שער שחור, ו־b האלל הרצסיבי לו (קובע שער לבן).

D = אלל דומיננטי, קובע שער מתולתל, ו־d האלל הרצסיבי לו (קובע שער חלק).

רשמו את הגנוטיפים והפנוטיפים הצפויים בין צאצאי ההכלאה:

AA Bb DD x AA BB Dd

11 נניח ש־C ו־D הם שני גנים הנמצאים בתאחיזה (דהיינו: נמצאים באותו כרומוזום). לאילו גנוטיפים ופנוטיפים יש לצפות בין צאצאי ההכלאה: Cd/cD x cd/cd?

12 לגן E בעגבניה שני אללים: E ו־e. האלל E במצב הומוזיגוטי הוא לתלי (גורם למוות) ובמצב הטרוזיגוטי גורם לצמיחת עלה דמוי חנית. לפיכך: צמחים הומוזיגוטיים EE אינם קיימים; לצמחים ההטרוזיגוטיים Ee עלים דמויי חנית; לצמחים ההומוזיגוטיים ee עלים "רגילים".

הכליאו שני צמחים בעלי עלים דמויי חנית. מהם היחסים המספריים הצפויים בין הפנוטיפים של הצאצאים החיים?

13 לאילו פנוטיפים, ובאילו יחסים מספריים, תצפו בין צאצאי ההכלאה הבאה:

$A^1A^2\ Bb \quad x \quad A^1A^2\ Bb$

אם: א. בגן A – האלל A^1 מאפשר יצירת עלים ירוקים, והאלל A^2 דומיננטי לגבי צבע עלים צהוב, והוא קטלני־רצסיבי.

שימו לב: בגלל יחסי דומיננטיות/רצסיביות מורכבים – דומיננטיות של A^2 לגבי הצבע ודומיננטיות של A^1 לגבי החיוניות – סומנו שני האללים באות גדולה.

ב. בגן B – האלל B "קובע" פרחים אדומים, והאלל b "קובע" פרחים לבנים.

תוכלו להיעזר בטבלה:

נקבה \ זכר	1/4 A^2b	1/4 A^2B	1/4 A^1b	1/4 A^1B
1/4 A^1B				
1/4 A^1b				
1/4 A^2B				
1/4 A^2b				

14 בבעל־חיים מסוים צבע הפרווה נקבע על־ידי חמישה גנים שלכל אחד מהם שני אללים. בכל גן אלל אחד מכוון יצירת צבע בכמות יחסית 1, והאלל האחר מכוון יצירת צבע בכמות יחסית 2. צבע הפרווה הוא תוצאה מצטברת של האללים של כל חמשת הגנים. מהו מספר הפנוטיפים האפשריים לגבי תכונת צבע הפרווה בבעל־חיים זה? הסבירו.

15 אם תמדדו את גובהם של כל התלמידים והתלמידות בכיתתכם תמצאו שיש שונות גדולה ביניכם. עובדה זו תומכת בהנחה שהגובה נקבע על־ידי מספר גנים. נמקו מדוע.

16 נניח שהגנים A, B ו־C נמצאים בכרומוזום בסדר זה: A–B–C. כמו כן נניח ששחלוף בין הגנים A ל־B מתבטא ב־8% של הגמטות, וששחלוף בין A ל־C מתבטא ב־12% אחוזים של הגמטות. באילו אחוזים של הגמטות צפוי שיתבטא שחלוף בין B ל־C? נמקו.

17 בהכלאות שנערכו בעגבניה, בין צמחים בעלי פרח עגול ותפרחת פשוטה לבין צמחים בעלי פרי מאורך ותפרחת מורכבת, התקבלו 210 צאצאים שהתחלקו לארבעה טיפוסים:

23 בעלי פרי עגול ותפרחת פשוטה;

83 בעלי פרי מאורך ותפרחת פשוטה;

85 בעלי פרי עגול ותפרחת מורכבת;

19 בעלי פרי מאורך ותפרחת מורכבת.

ידוע כי:

- בגן O, המשפיע על צורת הפרי, האלל הקובע פרי עגול דומיננטי על האלל הקובע פרי מאורך.
- בגן S, המשפיע על התפרחת, האלל הקובע תפרחת פשוטה דומיננטי על האלל הקובע תפרחת מורכבת.

א. רשמו את הגנוטיפים של ההורים ושל הטיפוסים השונים של הצאצאים בהכלאה המתוארת, והסבירו כיצד הגעתם למסקנה על אודות גנוטיפים אלה.

ב. מהו אחוז הרקומביננטים מתוך כלל הצאצאים?

18 נניח שאלל רצסיבי של גן הנמצא בכרומוזום X באדם גורם למחלה תורשתית, שהחולים בה מתים בילדותם. הציעו הסבר לכך שהמחלה קיימת בקרב זכרים בלבד.

19 סטודנט ללימודי גנטיקה חושד שצבע גוף כהה בדרוזופילה מפוקח על־ידי אלל רצסיבי של גן הנמצא בתאחיזה לכרומוזום X.

בהכלאה שערך בין זבובה כהת גוף לבין זבוב שצבע גופו כצבע גזע הבר, חמשת הצאצאים הראשונים היו: 3 נקבות בעלות צבע גוף כהה ו־2 זכרים בעלי פנוטיפ גזע הבר.

א. האם על סמך התוצאות אפשר לשלול שהגן הקשור לצבע גוף כהה נמצא בכרומוזום X? נמקו.

ב. מה היו הגנוטיפים של ההורים? (השתמשו באות e לאלל המוטנטי ו־E לאלל התקין).

ג. האם במקרה זה נכון להסיק מסקנות על סמך נתונים כה מעטים?

פרק ז
בקרה על ביטוי גנים

כל התאים בגופנו,[1] כמו גם בגופם של יצורים רבים בסביבתנו, מקורם בחלוקות מיטוזה של תא אחד – תא הזיגוטה – וצאצאיו. למדנו שבחלוקות כאלה מערכת הכרומוזומים בכל אחד משני תאי הבת הנוצרים זהה למערכת הכרומוזומים בתא האם, אך עם זאת אפשר למצוא באותו יצור תאים שונים מאוד זה מזה הן בצורתם והן בתִפקודם; כך, לדוגמה, בצמחים אפשר למצוא מגוון צורות בתאי העלה, ובבעלי־חיים התאים במעיים מפרישים אנזימי עיכול, שלא כמו התאים בעור.

הדפס של תאים בשכבה העליונה של עלה הגדלה פי 100 בקירוב. כל התאים מקורם באותו תא, אף־על־פי־כן הם אינם זהים בצורתם.

מהו ההסבר לכך?

ייתכנו שני הסברים חלופיים:

האחד – הגנים "שאינם נחוצים" לתפקוד תא כלשהו מורחקים ממנו באחד השלבים של מסלול החלוקות וההתמחות, אותו מסלול שתחילתו בזיגוטה וסיומו בתאי גוף בעלי תפקיד מוגדר; דהיינו, על־פי הסבר זה הגנים המקדדים לאנזימי עיכול, אותם קטעי DNA שבהם אצור המידע ליצירת חלבונים אלה, אינם נמצאים בגרעיני התאים שבעור.

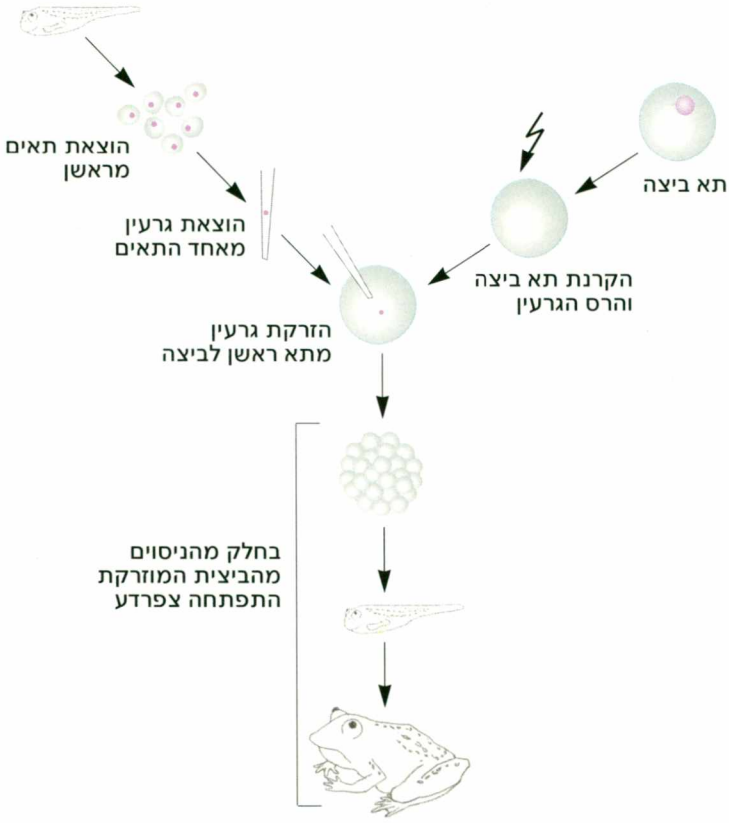
וההסבר החלופי – כל הגנום נמצא בכל התאים הבוגרים שבגוף, אך לא כל הגנים מתבטאים, כלומר: בתאים שונים ובתנאים שונים מתועתקים גנים שונים.

בניסיון לקבוע איזה משני ההסברים הוא הנכון, נבדקה השאלה:

1. פרט לגמטות.

האם בתאים שונים שבגוף האורגניזם נמצא מלוא הגנום?

החוקר הבריטי ג' גורדון (J. Gurdon) עסק בנושא זה בשנים 1960–1975. במהלך ניסויו הרס (על־ידי הקרנה) את הגרעין בתאי ביצה בלתי מופרים של צפרדע[2], והשתיל בהם גרעינים שהוצאו מתאים שונים של ראשן או של צפרדע בוגרת. כמקור לגרעינים שימשו תאי מעי, תאי עור ותאים מרקמות אחרות של הצפרדע, תאים שכבר התמחו בתפקוד ייחודי. התוצאה הייתה, שחלק מתאי הביצה שבהם הושתל גרעין התפתחו לראשנים נורמליים, וחלק מהראשנים אף המשיכו להתפתח לצפרדעים בוגרות ופוריות.



איור ז–1: סיכום הניסויים שערך גורדון

מה אפשר להסיק מתוצאות הניסויים הללו לגבי השאלה שהעלנו, בדבר נוכחותו של מלוא גנום היצור בתאים בוגרים?

2. להזכירכם: צפרדע שייכת למחלקת הדוחיים. מהביצים המופרות של צפרעים בוקעים ראשָנים, שמהם מתפתחות הצפרדעים הבוגרות (בתהליך הנקרא גלגול).

בניסויים שתוארו, גרעין שנלקח מתא מעי והוחדר לתא ביצה יכול היה להתחלק ולהיות המקור לגרעינים בתאים שבכל איברי הצפרדע הבוגרת – תאי העין, תאי הרגל, תאי העור וכדומה. כלומר: גרעין שנלקח מתא של רקמה בעלת תפקוד ייחודי, שנמצא בציטופלסמה של תא ביצה, יכול היה למלא את מקומו של גרעין הזיגוטה, אותו תא המהווה מקור לכל תאי היצור; המסקנה: **בגרעין מתא המעי נמצא כל המידע** הנחוץ להתפתחות כל מגוון התאים של פרט בוגר. אף שחלק ניכר ממידע זה לא התבטא בתא המעי, הוא לא נעלם ואף לא נפגם. עוד אפשר להסיק ש**בתנאים מסוימים המצב של חוסר התבטאות הוא הפיך**. זאת משום שמידע שכלל לא התבטא במעי בא לידי ביטוי בציטופלסמה של תא הביצה. התבטאות זו היא שאפשרה את ההתפתחות של יצור שלם, על כל רקמותיו.

מילים אחדות על

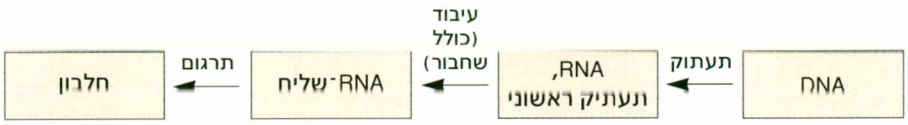
כבשה בעקבות צפרדע

למעלה מ־20 שנה לאחר פרסום הניסויים שתוארו בצפרדעים נולדה הכבשה דולי: תא ביצה שגרעינו נהרס ולתוכו הוחדר גרעין מתא עטין הושתל ברחמה של כבשה. תא זה התפתח לכבשה שנקראה דולי, והתפרסמה בעולם כולו.

עוד על כך – בפרק י.

תוצאות הניסויים שערך גורדון מאששות את ההסבר שלפיו בתאים שונים של הפרט נמצא **כל** המידע הגנטי המאפיין את הפרט,[3] דהיינו: **תאים בעלי מטען תורשתי זהה** יכולים להיות **נבדלים** זה מזה בצורתם ובתפקודם. יתר על כן: לא זו בלבד שקיים הבדל בין תאים שונים בעלי גנום זהה, אלא אף אותו תא עצמו יכול לתפקד באופן שונה במצבים שונים; לא כל "תוצרי הגנים" נמצאים כל הזמן בכל התאים, ולגבי תא מסוים – בתנאים שונים, ניתן למצוא בו תוצרי גנים שונים. כך, לדוגמה, הפרשת אנזימי עיכול מתאי המעי שונה לפני הארוחה ואחריה. ובמילים אחרות: גן יכול להתבטא או לא להתבטא, להיות פעיל או בלתי פעיל, בתלות בתנאים. הבקרה על פעילות גן משמעותה בקרה על **ביטוי הגן המתאים בעוצמה המתאימה, במקום המתאים ובזמן המתאים.**

בדרך כלל מוגדרת ההתבטאות (או הביטוי) של גן כתעתוק שלו ל־RNA, אך אפשר גם להתייחס לתפקוד של ה־RNA המתאים או אף לתפקוד של החלבון המקודד על־ידי הגן. ניזכר ברצף האירועים הקשורים למסלול "מגן לחלבון":[4]



איור ז–2: המסלול מגן לחלבון

3. אם כי ניסויים אלה אינם שוללים את קיומם של תאים שבהם חלק מהגנום הולך לאיבוד בתהליך ההתפתחות. ראו: יצירת וגדיים רעמודים 179–181.

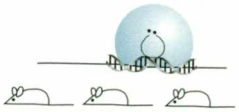
4. לא כל השלבים קיימים בהתבטאות של כל גן: יש גנים שאין להם תוצר חלבוני.

הבקרה על ביטוי גן (במשמעות הרחבה, הכוללת את תפקוד ה־RNA ואף החלבון) יכולה להיות בכל אחד מהשלבים המתוארים באיור, ולא רק בהם: לאחר שנוצר החלבון, מערכות בקרה מפקחות הן על פעילות החלבון (שתהיה ברמה המתאימה, בזמן המתאים ובמקום המתאים) והן על פירוקו.

במהלך הפרק נכיר כמה דוגמאות לדרכי בקרה ביצורים חיים; יש לזכור שאלה הן דוגמאות מתוך מכלול של דרכים, מהן המוכרות היטב לאור שנים של מחקר, מהן הידועות באופן חלקי – והן עדיין נחקרות ומהן עדיין בגדר חידה בלתי פתורה.
נפתח בהכרת מערכת בקרה בחיידקים.

בקרה ביצורים פרוקריוטיים: מודל האופרון

המחקר החלוצי בשטח הבקרה על פעילות גנים נעשה ב־1961 על־ידי החוקרים פ' ז'קוב וז' מונו (F. Jacob, J. Monod), ועל תרומתם זו למדע הם קיבלו (עם חוקר נוסף, A. Lwoff) את "פרס נובל לפיזיולוגיה או לרפואה" ב־1965. החוקרים החליטו לבחון את שאלת הבקרה על פעילות גנים ביצורים פרוקריוטיים, ובחרו לשם כך בחיידקים הנקראים אֵשֶׁרִיכִיָה קוֹלִי (E. coli).



אורגניזם מודל

א' קולי

אֵשֶׁרִיכִיָה קוֹלִי (Escherichia coli, ובקיצור א' קולי, E. coli) הוא חיידק החי באופן טבעי במעיים של בעלי־חיים רבים, בכללם האדם, ונמצא שאפשר גם לגדלו במעבדה ללא קשיים מיוחדים. במחקרים רבים, בעיקר בשטח הגנטיקה, מכבים חיידקים בכלל וחיידקי א' קולי בפרט. לכך סיבות מספר, והעיקריות שבהן: משך הדור הקצר – בתנאים מתאימים מתחלקים חיידקי א' קולי אחת ל־20 דקות, והנפח הקטן הדרוש להחזקתם – אפשר לגדל ולהרבות חיידקים כך שיגיעו לריכוז העולה על 10^9 חיידקים בתוך מיליליטר אחד של תמיסת מזון. השוו ערכים אלה לערכים של גידול עכברים, שבהם משך הדור הוא כ־3 חודשים, ושטח הכלוב הנדרש להחזקת 10^9 עכברים הוא כקילומטר מרובע!

העיגולים הלבנים שבצילום הם "מושבות" של חיידקים, הגדלות על מצע מזון מוצק בכלי הנקרא צלחת פֶּטְרִי. כל מושבה מורכבת ממאות־מיליוני חיידקים, שמקורם בחלוקות של חיידק אחד. קוטר הצלחת כ־10 ס"מ.

חיידקי א' קולי יכולים להתרבות במעבדה תוך ניצול החד־סוכר גלוקוז כמקור של פחמן ואנרגיה, וזהו הסוכר המועדף עליהם; כלומר כשבמצע הגידול נמצאים גם גלוקוז וגם סוכרים אחרים, חיידקי א' קולי ינצלו את הגלוקוז. אולם גם סוכרים אחרים יכולים לשמש לחיידקים אלה כמקור פחמן ואנרגיה: חיידקים הגדלים במצע שאין בו גלוקוז, אך יש בו הדו־סוכר לקטוז, ינצלו את הלקטוז. כדי לנצל את הלקטוז החיידקים מייצרים אנזים

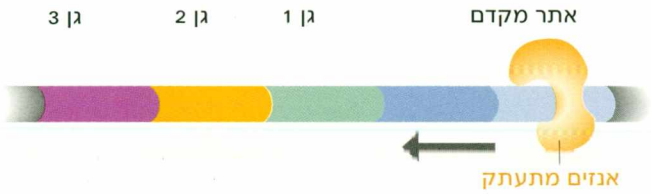
המפרק את הלקטוז לחד־סוכר גלוקוז ולחד־סוכר נוסף (גלקטוז).
נקודה מעניינת היא שהאנזים לפירוק הלקטוז נוצר רק כאשר יש לקטוז במצע. בתאי חיידקים הגדלים במצע שאינו מכיל לקטוז לא נוצר אנזים זה, אך אם נעביר חיידקים ממצע המכיל גלוקוז למצע המכיל לקטוז (וחסר גלוקוז) – ייווצר האנזים המפרק לקטוז תוך דקות מעטות.
כלומר, האנזים נוצר רק כאשר "יש בו צורך". מכאן שבתא החיידק יש מנגנון המבקר את יצירת האנזים בהתאם להרכבו של מצע הגידול. יתר על כן, התברר שלא אנזים אחד הוא המופיע ונעלם בהתאם לנוכחות לקטוז במצע (או העדרו) – אלא שלושה: הראשון, כאמור, מזרז את פירוק הלקטוז, השני פעיל בהחדרת הלקטוז אל התא, והשלישי קשור גם הוא לתהליך ניצול הלקטוז.

כיצד נעשה חפיקוח על עיתוי חופעת חלבונים אלה?

אופרון הלקטוז – בקרה שלילית

על סמך שורה ארוכה של ניסויים הציעו ז'קוב ומונו מודל המסביר את התופעה שתוארה – מודל הנקרא על שמם. על־פי מודל זה, גנים המקדדים לאנזימים הקשורים לאותו מסלול ביוסינתטי (כלומר: הם קשורים בפירוק או בהרכבה של אותו תוצר) נמצאים בסמיכות בכרומוזום החיידק ומתועתקים כיחידה אחת (דהיינו במולקולה אחת של RNA־שליח). קטע DNA כזה, הכולל כמה גנים, נקרא **אופְּרון** (Operon). האופרון כולל **גנים מבניים**, כלומר גנים המתורגמים לחלבונים (באופרון הלקטוז נמצאים שלושה גנים כאלה), ו**אזור בקרה**, שהוא רצף בסיסים המפקח על התעתוק של הגנים המבניים.

בפרק ג למדנו שלפני כל רצף בסיסים המתועתק ל־RNA נמצא רצף בסיסים קצר, הנקרא אתר מְקַדֵּם (Promoter), שאליו נקשר האנזים הפעיל בתעתוק (RNA־פולימראז). אתר מקדם כזה נמצא גם באזור הבקרה של אופרון הלקטוז, ובו מתחיל התעתוק בכיוון הגנים המבניים 1, 2, 3 (ראו איור ז–3). מולקולות אנזים מתעתק נקשרות לאתר המקדם, ומזז אותו אל הגנים. כן נוצר עוד ועוד RNA־שליח, כל עוד לא נחסמת דרכו של האנזים המתעתק.



איור ז–3: תעתוק אופרון הלקטוז (תרשים חלקי)
החץ מציין את כיוון התעתוק.

כפי שתיארנו למעלה, בהעדר לקטוז במצע לא נוצר האנזים לפירוק לקטוז. החוקרים שיערו שהבקרה על יצירת האנזים היא על־ידי מניעה של תעתוק הגנים.

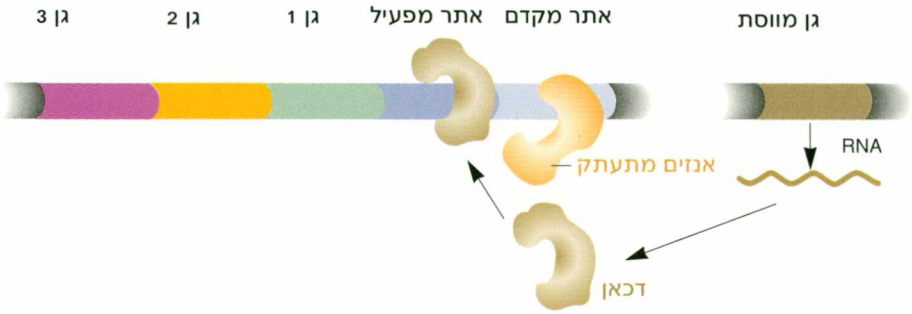
כיצד נמנע התעתוק?

הפרעה לפעילותו של האנזים המתעתק עשויה למנוע את התעתוק. כדי להבין איך מתרחשת הפרעה כזו, עלינו להכיר רכיבים נוספים של המערכת:

בגנום החיידק, מחוץ לאופרון הלקטוז, נמצא **גן מְוַסֵּת** (Regulator). גן זה[5] מתועתק ומתורגם לחלבון הנקשר לרצף בסיסים הנמצא בתחילת האופרון, בין האתר המקדם לבין הרצפים המקדדים לאנזימים, רצף הנקרא **אתר מפעיל** (Operator).

כאשר החלבון המקודד על־ידי הגן המווסת קשור לאתר המפעיל – יש הפרעה לקשירתו של האנזים המתעתק ותעתוק הגנים מדוכא. מכאן נגזר שמו של החלבון **דַכְאָן** (Repressor).

מולקולות של הדַכְאָן נמצאות בתא החיידק, ואם במצע המזון של החיידק **אין** לקטוז – **מולקולת דכאן קשורה אל האתר המפעיל**; קשירה זו מונעת את תעתוק הגנים המקדדים לשלושת האנזימים.



איור ז–4: בקרה באופרון לקטוז (תרשים חלקי).
דכאן, המקודד על־ידי הגן המווסת, נקשר לאתר המפעיל, ובכך מונע את פעילותו של האנזים המתעתק.

ואיך מופעל תעתוק הגנים?

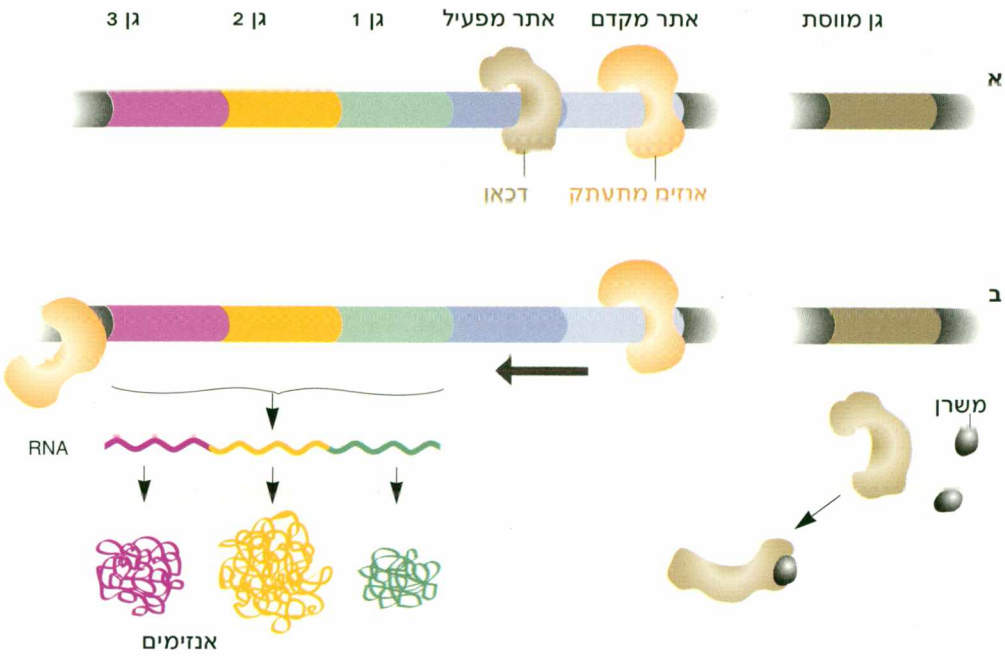
בעת שהחיידקים גדלים במצע המכיל לקטוז, **לקטוז נקשר אל הדכאן** ומשנה את מבנהו, כך שהדכאן אינו מתאים לקשירה לאתר המפעיל. בתנאים אלה האתר המפעיל חופשי ואין הפרעה לאנזים המתעתק; לפיכך מתקיים תעתוק, נוצר RNA־שליח ונבנים שלושת האנזימים שבאופרון הלקטוז.

כלומר, הלקטוז עצמו, פרט להיותו מקור לפחמן ולאנרגיה, משמש גם כגורם בקרה, המַשְׁרֶה את יצירתם של האנזימים. גורם בקרה המשרה יצירת חלבון נקרא **מַשְׁרָן** (Inducer).[6]

איור ז–5 מסכם בצורה גרפית את תפקוד אופרון הלקטוז, כפי שהוצג עד כה.

5. כדאי לציין שגם לגן זה יש אתר מקדם, אך נתעלם ממנו בדיוננו.

6. כמות הלקטוז המתפקדת כמשרן "בטלה בשישים" ביחס לכמות הלקטוז המשמשת כמקור פחמן.



איור ז-5: בקרה על־ידי דכאן ומשרן באופרון הלקטוז

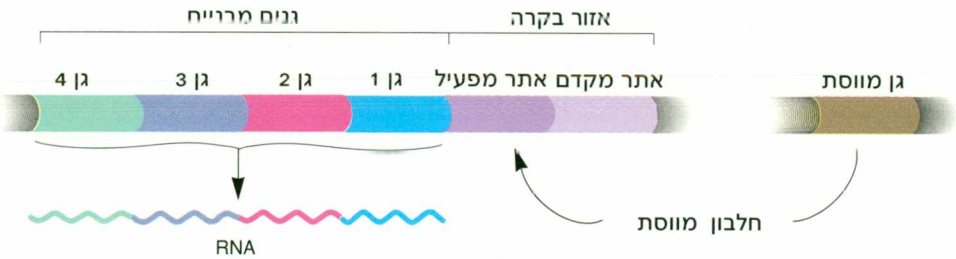
א. במצע ללא לקטוז – הדכאן נקשר לאתר המפעיל, ומונע בכך את תעתוק הגנים שבאופרון.

ב. במצע המכיל לקטוז – המשרן נקשר לדכאן, ומונע את קשירתו לאתר המפעיל. בתנאים אלה מולקולות של אנזים מזרזות את תעתוק הגנים שבאופרון: נוצר RNA־שליח, המתורגם לאנזימים הנדרשים לניצול הלקטוז.

מחקרים נוספים שנערכו חיזקו את עיקרי המודל המתואר – ועוד הוסיפו עליו פרטים.

כפי שנראה בהמשך, ההכרה בקיומם של חלבונים המבקרים את פעילותם של גנים היא אבן יסוד בהבנה של הבקרה הגנטית על התנמיינות תאים.

כסיכום, נציג באיור ז-6 **מודל כללי** של בקרה על תעתוק אופרון:



איור ז-6: מודל כללי של בקרה על תעתוק אופרון
חלבון מווסת, שהגן המקדד לו נמצא סמוך לאופרון או מרוחק ממנו, נקשר לרצף בסיסים באתר הבקרה ומגביר או מדכא את תעתוק הגנים המבניים 1–4.

הגן המווסת יכול להימצא סמוך לאופרון המפוקח על־ידו – או במקום מרוחק ממנו. תוצר הגן המווסת הוא **חלבון מווסת**, שיכול להשפיע על רמת הפעילות של האנזים המתעתק.

יש להדגיש שפעילותם של חלבונים מווסתים יכולה להיות בשני הכיוונים:

החלבון המווסת יכול **להגביר את התעתוק** של הגנים; במקרה כזה זוהי **בקרה חיובית**.

החלבון המווסת יכול **להקטין את התעתוק** של הגנים, וזוהי **בקרה שלילית**.

? על סמך הנאמר עד כה, האם באופרון הלקטוז הבקרה היא חיובית או שלילית?

למדנו עד כה שהחלבון המווסת, שנקשר לאתר המפעיל, מפריע לפעילותו של האנזים המתעתק, ו**מדכא** את התעתוק (מכאן כאמור שמו: דכאן), לפיכך, בהתאם להגדרה, הבקרה היא שלילית. אולם...

אופרון הלקטוז – גם בקרה חיובית

בראשית הפרק צוין כי גלוקוז הוא "הסוכר המועדף" על חיידקי א' קולי; זאת מפני שבפירוק גלוקוז החיידק "מרוויח" יותר אנרגיה מאשר בפירוק סוכרים אחרים. העדפה זו באה לידי ביטוי כאשר במצע המזון נמצאים גם גלוקוז וגם לקטוז, והחיידקים מנצלים בראש ובראשונה את הגלוקוז.

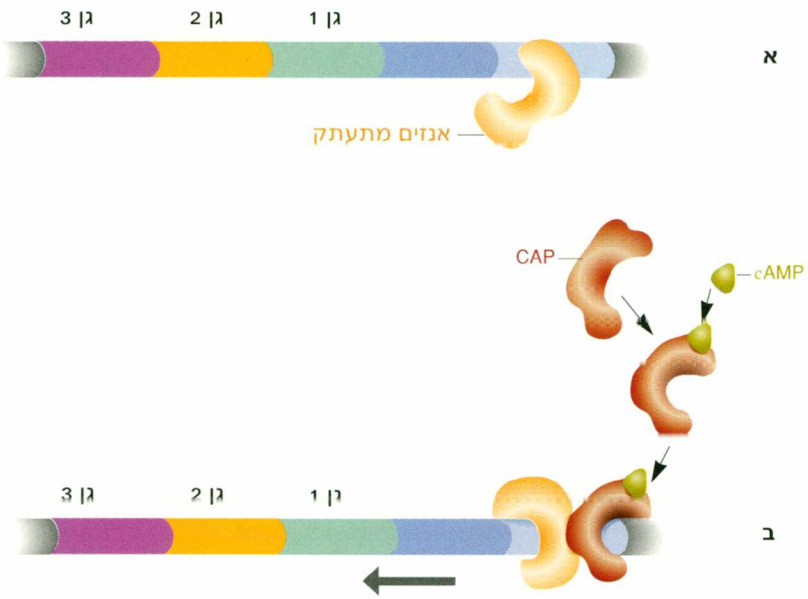
איך מתיישבת תופעה זו עם הידוע לנו על הבקרה על אופרון הלקטוז? האם לנוכחות **גלוקוז** או להעדרו יש השפעה על תעתוק אופרון **הלקטוז**?

אכן כן! הקשר שבין האנזים המתעתק לבין האתר המקדם של אופרון הלקטוז הוא רופף למדי, וגדול הסיכוי שמולקולת האנזים "תישמט" מהאתר המקדם, והתעתוק לא יצא אל הפועל. הבקרה החיובית פועלת באמצעות ייצוב הקשר בין האנזים לאתר המקדם.

נסביר זאת:

אם הקישור של האנזים המתעתק אל האתר המקדם של אופרון הלקטוז הוא רופף, אזי קיימת רמה נמוכה של תעתוק הגנים הקשורים לניצול הלקטוז; זהו המצב כאשר גלוקוז נמצא במצע. עם ירידת ריכוז הגלוקוז בתא, מצטבר חומר (הנקרא AMP מעגלי, או cAMP) שנקשר לחלבון ייחודי (הנקרא CAP), והצירוף של השניים נקשר לאתר המקדם של אופרון הלקטוז. קישור זה מייצב את הקשר בין האנזים המתעתק לאתר המקדם, והתוצאה היא עידוד פעילותו של האנזים המתעתק, כלומר הגברה של תעתוק הגנים לניצול הלקטוז (ראו איור ז–ל).

מכאן שאופרון הלקטוז נתון גם ל**בקרה חיובית**, שכן קיים חלבון מווסת הנקשר לרצף בסיסים ב־DNA **ומעודד** תעתוק.



איור ז-7: בקרה חיובית באופרון הלקטוז
א. בנוכחות גלוקוז במצע הקשר בין האנזים המתעתק לבין האתר המקדם הוא רופף.
ב. cAMP הנוצר בהעדר גלוקוז נקשר לחלבון CAP, וצירוף זה מייצב את הקשר בין האנזים המתעתק לבין האתר המקדם.

כתוצאה מדרך הבקרה, מתקבל חיידק א' קולי "חכם": כאשר יש בסביבתו מקור "טוב" לפחמן ולאנרגיה (=סוכר גלוקוז), לא רק שאין הוא מנצל מקור מוצלח פחות (=לקטוז), אלא אף אינו משקיע אנרגיה להרכבת חלבונים הדרושים לניצול המקור המוצלח פחות.

אפשר לסכם ולומר שאופרון הלקטוז נתון לבקרה שלילית ולבקרה חיובית:

- בקרה שלילית: בהעדר לקטוז פעילותו של האנזים המתעתק מעוכבת בגלל ההתקשרות של חלבון בקרה ייחודי (דכאן) אל האתר המפעיל, ותעתוק הגנים המבניים **מדוכא**.
- בקרה חיובית: אם ריכוז הגלוקוז במצע נמוך, גורמי בקרה נוספים מייצבים את הקשר בין האתר המקדם של אופרון הלקטוז לבין האנזים המתעתק, והתעתוק של הגנים המבניים **מוגבר**.

תרגיל לסיכום אופרון הלקטוז השלימו את הטבלה הבאה ב"כן" ו"לא".[7]

	גן מווסת	מה קורה באופרון הלקטוז			התוצאה
	מתועתק ומווסת גם?	דכאן קשור לאתר המפעיל?	אנזים מתעתק נקשר לאתר המקדם?	גנים מבניים מתועתקים?	נוצרים אנזימים לניצול לקטוז?
בנוכחות גלוקוז ובהעדר לקטוז					
בהעדר גלוקוז ובנוכחות לקטוז					

השוו את תשובתכם עם הטבלה שבסוף הפרק, עמוד 199.

7. עוד על בקרה באופרון הלקטוז ראו באתר: http://www.hs.ph.biu.ac.il/prokaryotes/background.shtml

בקרה ביצורים איקריוטיים

הכרנו דוגמה לבקרה על ביטוי גנים ביצורים **פרוקריוטיים**: בתגובה לאות או לאותות מהסביבה מוגבר או מעוכב התעתוק של גנים, וכתוצאה מכך משתנה כמות החלבון המתאים.

יצורים **איקריוטיים** רב־תאיים[8] מורכבים יותר מפרוקריוטיים,[9] ומורכבות זו כרוכה בבקרה מורכבת יותר.

נרחיב בנקודה זו:

בתחילת הפרק צוין שבגרעין תא של יצור איקריוטי, בין אם הוא צמח או בעל־חיים, נמצא אמנם כל המידע הגנטי של היצור, אך לא כולו פעיל. הערכה מקובלת היא שבתא מסוים פעילים רק בין 5% ל־10% מכלל הגנים. אפשר לחלק את הגנים הפעילים בתאים לשתי קבוצות גדולות: גנים הקשורים ל"אחזקה שוטפת" של התא, הנקראים **גנים של משק בית** (Housekeeping genes) ומתבטאים בכל תא ותא; וגנים שהתבטאותם מוגבלת לתאים, לרקמות או לאיברים ייחודיים. חלוקה כזו אינה קיימת, כמובן, ביצורים פרוקריוטיים חד־תאיים.

ציינו לפחות שני תפקודים משותפים לכל התאים, ושני תפקודים ייחודיים לתאים, לרקמות או לאיברים מסוימים. תוכלו להיעזר בתשובה שבשולי העמוד.[10]

כאמור, איקריוטים רב־תאיים בנויים מתאים רבים, השונים זה מזה במבנם ובתפקודם, ובהתאם לכך – בחלבונים הנוצרים בהם. המצב שבו מתא אחד, זיגוטה, מתקבל כל מכלול תאי האורגניזם מחייב הפעלת גנים שונים בזמנים שונים בחלקי גוף שונים, ולעתים מחייב שיתוק גנים בתאים מסוימים באופן בלתי הפיך בחיי הפרט. לתיאום בין גן מסוים לבין תא מסוים, ואף לבין שלב התפתחותי מסוים, נדרשת בקרה מדויקת ביותר, וכל שגיאה בה עלולה להיות הרסנית. ההתפתחות התקינה והתפקוד הראוי של יצור תלויים בבקרה קפדנית על הביטוי של גנים, ולא פחות מכך – על העדר הביטוי שלהם.

חידת הבקרה על פעילות גנים עוררה את סקרנותם של דורות רבים של חוקרים. הקדישו מעט מחשבה לכך: הכרת דרכי הבקרה על פעילות גנים עשויה להבהיר את דרך התפתחותו של יצור: הסימטרייה הדו־צדדית של גוף האדם, מיקומו של הראש, גמישותן של האצבעות, ותופעות רבות אחרות שהורגלנו לראותן כמובנות מאליהן – כל אלה הם תוצאה של הפעלה (וגם של השתקה!) של גנים[11] בזמן המתאים ובמקום המתאים. לפיכך, הכרת הבקרה על פעילות גנים היא פתח להבנת ההתפתחות התקינה, ויתר על כן, מאפשרת גם הבנה של שגיאות בבקרה, כמו אלה המתבטאות בגידולים סרטניים.

8. קיימים גם איקריוטים חד־תאיים, כמו אמבה, סנדלית ועוד, אך בדיוננו נתרכז באיקריוטים רב־תאיים.

9. אם כי אין פירושו של דבר שהם "מוצלחים" יותר מנקודת מבט אבולוציונית!

10. דוגמאות: תהליכי בנייה ופירוק של מולקולות ATP מתרחשים בכל תא ותא, וכן גם תהליכי בנייה של חלבונים רבים, הובלת חלבונים בתא, מעבר יונים דרך קרום התא ועוד. לעומת זאת, הפרשת הורמונים מוגבלת לבלוטות ייחודיות; פרי התפוח אינו מתפתח על השורשים; הצבען שבעין - אינו נוצר באצבעות הידיים; לא נמצא אנזימי עיכול באפרכסת האוזן; ועוד ועוד...

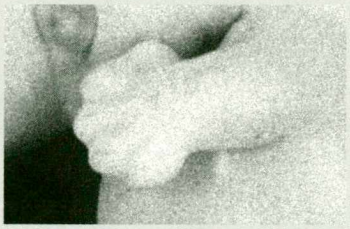
11. בעניין זה כוונת המושג הפעלת גן היא פעילות התוצר הסופי שלו - בין אם זה RNA או חלבון.

מילים אחדות על

מוות של תאים

בעשורים האחרונים הולך ומצטבר מידע רב באשר לבקרה על פעילות גנים. אחת תופעות המעניינות שהתבהרו במהלך המחקרים היא שקיימת בקרה לא רק על חיי הגנא ועל גלגולו – אלא גם על מותו (במצבים מסוימים). בגנום קיימת תוכנית למוות תאי, מעין "התאבדות" תאית, תופעה הנקראת בשפה המדעית **אַפּוֹפְּטוֹזָה** (apoptosis והיא מילה יוונית שמשמעותה נשירת עלים) ובעברית: **מוות תאי מתוכנת** (מת"מ). בתהליך זה התא והגרעין שבו מתכווצים, ותוכנם נבלע על־ידי תאים אחרים. תופעות אלה שונות מאלה המתרחשות בתאים המתים כתוצאה מפגיעה, שכן תאים שנפגעו בדרך כלל מתנפחים ומתפוצצים, תוכנם נשפך לחללים הבין תאיים ומגרה על־פי רוב תגובה דלקתית.

אפופטוזה כרוכה ביצירת RNA ייחודי וביצירת חלבונים ייחודיים, והיא מתרחשת גם במהלך ההתפתחות העוברית, וגם בגוף הבוגר.



איור ז-8: יד עובר ויד בוגר כתוצאה מאפופטוזה בגוש התאים העוברי שממנו מתפתחת כף היד נוצר הרווח בין האצבעות.

אפשר לראות במיטוזה ובאפופטוזה שני תהליכים הפוכים זה לזה, המפקחים יחדיו על מספר התאים בגוף; הוא שנאמר: עת ללדת ועת למות (קהלת ג, פסוק ב).

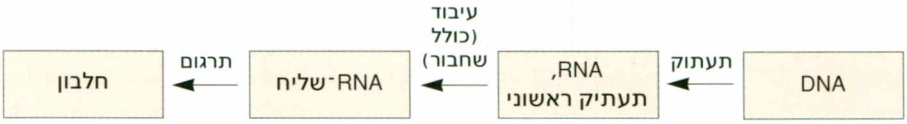
בדיון על דרכי בקרה של פעילות גנים באיקריוטים, בהשוואה לאלה של פרוקריוטים, יש לזכור גם את דרך **ארגון ה־DNA** בכרומוזום האיקריוטי: DNA וחלבונים בונים את הנוקלאוזומים, והללו ארוזים במארז צפוף ומהודק.[12] לשם תעתוק ה־DNA צריך להיות נגיש למערכות התעתוק, ולפיכך סביר שבקרה על התעתוק קשורה גם לצורת האריזה של הכרומוזום. ואכן יש ראיות מוצקות לקשר כזה (דוגמה ראו בהמשך, לגבי שיתוקו של כרומוזום X בנקבות יונקים). מעניין לציין שככל הנראה התעתוק מתרחש ללא הרס של מבנה הנוקלאוזום: לצורך תעתוק די בהתרופפות זמנית של המבנה הנוקלאוזומי.

מערכות הבקרה על פעילות גנים באיקריוטים הן רבות ומורכבות; הן כוללות בקרה על שלבים ייחודיים ביותר במחזור תא, וכן בקרה על התפתחות זיגוטה ליצור בוגר בעל מערכות השונות זו מזו בתפקודן. מערכות הבקרה מגוונות מבחינות רבות, ובין הדוגמאות לגיוון זה: השלבים ההתפתחותיים של פעילותן (בעובר או בבוגר); היקף השפעתן (גן אחד, סדרת גנים, כרומוזום שלם); אופי השפעתן (הפיך או בלתי הפיך בחיי הפרט); השלב בביטוי הגן שבו הן פועלות (תעתוק, תרגום וכדומה); ועוד.

12. על ארגון הכרומוזום - ראו בפרק ב.

על אף המחקרים הרבים שנערכו ונערכים, שמטרתם בירור שאלת הבקרה על פעילות גנים בכלל ועל התפתחות יצור איקריוטי רב־תאי בפרט, ועל אף הידע הרב שהצטבר בנושא, התמונה עדיין איננה ברורה. ניתן להמשיל זאת לתמונת פסיפס (או פאזל) ענקית: פה ושם הורכבו בה יחידות מתאימות, ויש אפילו חלקים שהושלמו – אך אין עדיין אפשרות לראות את התמונה כולה.

לצורך דיון בבקרה על התבטאות גנים באיקריוטים, עיינו שוב בשלבים השונים של ביטוי גן, כפי שהוצגו באיור ז–2:



כאמור, בקרה על פעילות גנים יכולה להיות בכל אחד מהשלבים הללו, שתחילתם ב־DNA וסיומם בחלבון; ולא רק בשלבים אלה. כפי שצוין, הן פעילותו של חלבון והן פירוקו נתונים תחת בקרה. יתר על כן, פעילותו של **גן אחד** יכולה להיות מבוקרת בכמה שלבים, לדוגמה, גם בשלב התעתוק וגם בשלב השחבור.

דיוננו בבקרה ביצורים פרוקריוטיים התמקד בבקרת התעתוק, והכרנו שתי דרכי בקרה: חיובית ושלילית. גם ביצורים איקריוטיים מבוקר התעתוק, ומעניין לציין שבעוד שבקרה חיובית ובקרה שלילית על התעתוק בפרוקריוטיים נפוצות בערך במידה שווה, הרי באיקריוטים רוב בקרת התעתוק היא בקרה חיובית. בהמשך הפרק נדון בכך ובגורמי **תעתוק** הקשורים לבקרה זו.

אף שבקרת תעתוק ממלאת תפקיד מרכזי באיקריוטים, נתחיל את היכרותנו עם מערכות הבקרה של איקריוטים ב**בקרה ברמת ה־DNA**, ומבין אלה נכיר:

- **שינויים בארגון רצפי בסיסים ב־DNA**, היוצרים הבדלים בהרכב הגנטי של תאים שונים שנגזרו מאותו תא; שינויים כאלה קשורים ליצירת נוגדנים, ונכיר אותם כדוגמה לבקרת ההתפתחות של תאים ייחודיים.
- **שינויים כימיים ב־DNA**, שלפיהם נקבע איזה משני עותקים שנמצאים בתא – עותקים של כרומוזום או עותקים של גן – יתבטאו בתא. בהקשר זה נדון בשתי תופעות: שיתוק כרומוזום X בנקבות יונקים והחתמה גנומית. בראשונה היחידה הנתונה לבקרה היא כרומוזום, ואילו בשנייה היחידה המבוקרת היא גן.

שינויים בארגון רצפים ב־DNA: יצירת נוגדנים

נפתח בתיאור תופעה מוכרת: כאשר גורם זר, כמו חיידק, נגיף או אפילו מולקולת חלבון, חודר לגופם של בעלי־חיים שונים, בכללם יונקים ועופות, הוא מתפקד כ**אנטיגן** (ראו גם בפרק ה), כלומר כחומר שהגוף מגיב לו בתגובה חיסונית. התגובה החיסונית מתבטאת, בין השאר, ביצירת חלבון המתפקד בניטרול "התוקף". החלבון הנוצר בגוף, הנקרא **נוגדן** (ובאנגלית antibody), הוא ייחודי לגורם המעורר את יצירתו. לדוגמה: הנוגדנים שנוצרים כתגובה לחדירת נגיף אחד שונים מהנוגדנים שנוצרים כתגובה לחדירת נגיף אחר.[13] התברר שכל אחד מהתאים יוצרי הנוגדנים יוצר רק טיפוס אחד של נוגדן. ואולם, בין כלל התאים שיוצרים נוגדנים בגוף קיימת רב־גוניות עצומה. ביודענו שנוגדנים הם חלבונים, ושחלבון מקודד על־ידי DNA, נשאלת השאלה: האם בגופנו נמצאים מיליוני גנים המקדדים לכל טיפוסי הנוגדנים שהגוף יכול ליצור במהלך חייו?

מחקרים רבים שנערכו בתחום מדגים זה העלו תמונה ייחודית, מורכבת מאוד וגם... מרשימה מאוד.

כדי להבין תמונה זו עלינו להכיר מעט את **מבנה הנוגדן**.
הנוגדן הוא חלבון המורכב משני זוגות שרשרות של חומצות אמיניות: זוג שרשרות קצרות (נקראות גם "קלות") וזוג שרשרות ארוכות (נקראות גם "כבדות"). בכל נוגדן שתי השרשרות שבכל זוג הן זהות (ראו איור ז–9).

איור ז–9: מבנה כללי של נוגדן.
כל נוגדן מורכב מארבע שרשרות: שתי שרשרות ארוכות (="כבדות") הזהות זו לזו, ושתי שרשרות קצרות (="קלות") הזהות זו לזו.
בכל שרשרת יש הן אזור שבו רצף החומצות האמיניות זהה בנוגדנים שונים (באיור כחול בהיר), והן אזור שבו רצף החומצות האמיניות ייחודי לנוגדן (באיור – כחול כהה).

בכל שרשרת אפשר להבחין בשני אזורים: אזור אחד שבו רצף החומצות האמיניות אחיד בקבוצה של נוגדנים הנוצרים בתאים שונים; אזור זה נקרא C (קיצור של **C**onstant, "קבוע" באנגלית). באזור האחר רצף החומצות האמיניות ייחודי לנוגדן: בקטעים אלה רצף החומצות האמיניות בנוגדן שנוצר בתא אחד שונה מהרצף בנוגדן שנוצר בתא אחר. אזור זה נקרא V (קיצור של **V**ariable, "משתנה" באנגלית).

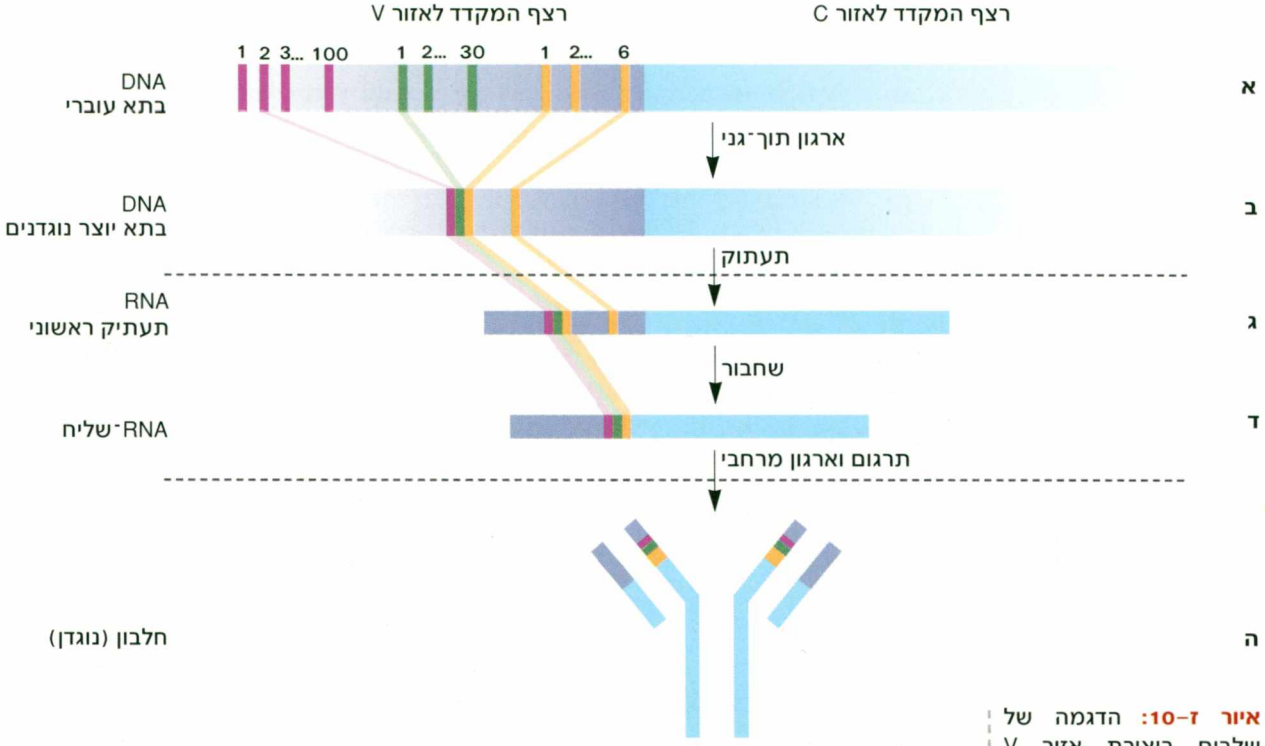
התבוננו בדגם של מולקולת נוגדן המוצג באיור ז–9. היכן סביר שייקשר אנטיגן ייחודי – בקצה שבו יש אזורי C (הקבועים) או בקצוות שבהם אזורי V (המשתנים)?

13. עוד על נוגדנים ועל מערכת החיסון ראו בספר פרקים במיקרוביולוגיה ובמערכות הגנה, מאת חנה ברנהולץ, ליאורה פלד ורות וינקלר, הוצאת המרכז להוראת המדעים, האוניברסיטה העברית בירושלים, תשס"א.

האזורים המשתנים, הייחודיים לנוגדן, הם הם האתרים הנקשרים לאנטיגנים הייחודיים. השוני בין האזורים הייחודיים הוא המקור העיקרי למגוון הרב של הנוגדנים הנוצרים בגוף.

כיצד נוצר השוני באזורים הייחודיים של נוגדנים שונים?

באיור ז–10 מתוארת (בקווים כלליים) דרך היווצרותה של אחת השרשרות.[14] עקבו אחר הכתוב בהמשך תוך עיון בחלקים השונים של האיור:



איור ז–10: הדגמה של שלבים ביצירת אזור V באחת מהשרשרות של נוגדן

המספרים מציינים את מספר העותקים המקדדים לאזור V בשרשרת הארוכה, בגנום של עכבר.

ראו בכָּתוב הסברים לשלבים א–ה.

א. בגנום של תא עוברי נמצאים רצפי בסיסים המקדדים לשרשרת הארוכה של הנוגדן. רצף הבסיסים המקדד לחלק מהקטעים בשרשרת מופיע בגנום התא העוברי במספר עותקים. העותקים הללו (המסומנים באיור באותו צבע) דומים מאוד זה לזה, אך אינם זהים. כפי שאפשר לראות באיור, מספר העותקים שונה מקטע לקטע: קטע אחד נמצא בגנום בעותקים בודדים, אחר – בעשרות, ויש גם קטע המופיע בכ־100 עותקים.

ב. במהלך התפתחותו של תא העתיד ליצור נוגדנים מתרחש ארגון תוך־גני: ה־DNA נקטע ומתאחה, תוך הרחקת קטעים מהגנום. התוצאה היא ש**מקבוצה** של עותקים דומים נותר ב־DNA שבתא רק **עותק אחד** (או במקרים מסוימים – עותקים בודדים).

14. באיור מתואר מגוון עותקים רק ברצף המקדד לאזור V. בציור לא מצוין המגוון שקיים גם ברצף המקדד לאזור C, ושמתבטא בחלוקת־על של הנוגדנים.

ג. ה־DNA בתא היוצר נוגדנים מתועתק ל־RNA: נוצר תעתיק ראשוני, הכולל אקסונים ואינטרונים (התחומים של שני האחרונים אינם מצוינים באיור ז–10).

ד. במהלך שחבור התעתיקים הראשוניים מורחקים האינטרונים, ומתקבלות מולקולות RNA־שליח.

ה. מולקולות ה־RNA־שליח יוצאות מהגרעין לציטופלסמה, ומתורגמות לשרשרות של חומצות אמיניות, שתהיינה חלק ממולקולות הנוגדן הייחודי לתא.

באיור ז–10 מתוארים חמישה שלבים. באיזה מהם מתוארת תופעה ייחודית לתאים יוצרי נוגדנים?

השוו תשובתכם לרשום בשולי העמוד.[15]

נסכם אפוא: הצגנו את תהליך הארגון מחדש של קטעי DNA, המתרחש רחא העתיד ליצור נוגדנים, כתורם למגוון העצום של נוגדנים בגופנו. בתהליך זה נוצר מגוון צירופים של קטעי DNA, ושתי סיבות למגוון זה: הראשונה – העותקים שבאותה קבוצת עותקים דומים זה לזה, אך אינם זהים. והשנייה – בחירת העותק במהלך הארגון מחדש היא ככל הנראה אקראית, כלומר: כל עותק של קטע אחד של הגן יכול להצטרף לכל עותק של קטע אחר (באיור: כל עותק בצבע אחד יכול להיות קשור לכל אחד מהעותקים בצבעים האחרים). התוצאה היא שבגופנו קיימת אוכלוסייה של תאים שבכל אחד מהם גן המקדד לנוגדן ייחודי.

ההערכה היא שבתהליכי הארגון מחדש של ה־DNA נפתחות אפשרויות לקדד ליותר מעשרים מיליון נוגדנים שונים! (ויש גורסים – הרבה מעל לכך).

כאמור, במהלך ההתפתחות של תאים יוצרי נוגדנים מתרחש שינוי בארגון רצפי בסיסים ב־DNA. התהליך **מבוקר** כך **שמכל אחת מהקבוצות** של עותקי רצפים דומים מופיע ב־RNA־שליח עותק **אחד בלבד** (בדרך כלל, במקרים יוצאים מן הכלל יש יותר מעותק אחד מכל קבוצה). אולם הקביעה **איזה** עותק מהקבוצה ייבחר, וכתוצאה מכך מה יהא **צירוף הרצפים** בתא מסוים – היא, ככל הנראה, **אקראית**.

כדאי לציין שמנגנון הארגון־מחדש של רצפי DNA איננו היחיד התורם לשפע טיפוסי הנוגדנים בגוף: קיימים מנגנונים נוספים, המוסיפים עוד ועוד למגוון של רצפי ה־DNA המקדדים לנוגדנים, אך בהם לא נעסוק במסגרת זו.

15. התופעות המתוארות בשלבים א, ב (קטעי DNA דומים רבים, שחלקם מושמטים מגנום התא) הן ייחודיות לתאים יוצרי נוגדנים. התופעות המתוארות בשלבים ג, ד, ה (תעתוק, שחבור ותרגום) אינן ייחודיות לתאים אלה.

שינויים כימיים ב־DNA

א. שיתוק כרומוזום X בנקבות יונקים

ראינו (בפרק ב) שביצורים איקריוטיים רבים, בכללם האדם, נמצאים בתאי נקבה זוג כרומוזומים הנקראים כרומוזומי X, ובתאי הזכר נמצא רק כרומוזום X אחד, וכן כרומוזום Y. כרומוזום Y של רוב היצורים מכיל מעט גנים (יחסית לכרומוזומים אחרים), וכנראה שרובם קשורים להתפתחות זכר פורה. לעומת זאת, בכרומוזום X נמצאים גנים רבים, שחלקם נמנה עם "גנים של משק בית" הפעילים בכל תא, ללא קשר לזוויג.

ועולה השאלה: האם בתאי נקבה נמצאת כמות כפולה של התוצרים המקודדים על־ידי גנים אלה, יחסית לכמותם בתאי זכר?

שאלה זו נבדקה בכמה חלבונים, והתברר ש**כמותם דומה בתאים של שני הזוויגים**. כלומר, אף שבנקבה כמות ה־DNA המקדדת לחלבונים אלה גדולה פי שניים מכמותה בזכר – כמות התוצרים החלבוניים דומה, דהיינו יש איזון בכמות התוצר.

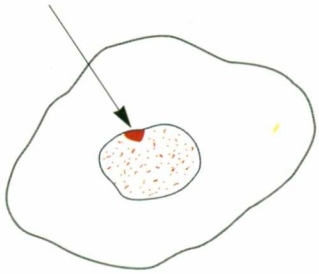
כיצד מושג איזון כזה?

בדרך אחת, המוכרת בזבובי דרוזופילה[16], מידת התעתוק של כרומוזום X בזכר היא כפולה ממידת התעתוק של כרומוזום X בנקבה.

בדרך אחרת, המוכרת בנקבות יונקים ובכללם באדם, פעיל כרומוזום X אחד בלבד מבין שני כרומוזומי X שבתאי נקבה. בדיוננו נתמקד בדרך זו.

גופיף בר

כאמור, על סמך כמות התוצרים שמקודדים על־ידי הגנים שבכרומוזום X ביונקים, לא ניתן להבחין בין תאים של זכרים לתאי נקבות, אולם בהסתכלות במיקרוסקופ אור נמצא הבדל בין תאים מגוף של נקבות לבין תאים שמקורם בזכרים. כאשר צובעים את התאים בחומרים הצובעים כרומוזומים, ומסתכלים בתאים שאינם מתחלקים, אפשר לראות בגרעין שבתאי גוף של נקבה, סמוך לקרום הגרעין, גופיף קטן שמרוכזת בו כמות רבה של צבע. גופיף כזה אינו קיים בגרעינים שבתאי הזכרים (איור ז–11). הגופיף נקרא גופיף בר[17], על שם M.L. Barr שתיאר אותו לראשונה בשנת 1949.



איור ז–11: תא צבוע מרירית הלחי של אישה, כפי שהוא נראה במיקרוסקופ אור (ציור)
סמוך לקרום הגרעין נמצא אזור כהה, דמוי משולש (מסומן בחץ) – זהו גופיף בר.
הגדלה: פי 1000 בקירוב.

16. על זבובים אלה ומקומם במחקר הגנטי ראו בפרק ו, וכן בהמשך פרק זה.

17. נקרא גם כרומטין־X, וגם Sex-Chromatin.

ב־1961 הציעה החוקרת מרי ליון (M. Lyon) הסבר לשתי התופעות: האחת – דמיון בכמות תוצרי הגנים שבכרומוזום X בזכרים ובנקבות; והשנייה – קיומו של גופיף בר.

על־פי הסבר זה, בתאים של נקבות יורקיח פעיל רק כרומוזום X אחד, ואילו כרומוזום X השני הוא בלתי פעיל – "משותק". ה"שיתוק" מתבטא בכך שהכרומוזום איננו עובר תעתוק, כלומר ה־DNA שבו אינו משמש דגם לבניית RNA, ולפיכך גם לא נוצרים לפיו חלבונים. "שיתוק" זה מסביר את הדמיון של כמות התוצרים בנקבות לכמותם בזכרים.

חלקו השני של ההסבר מתמקד בארגון כרומוזום X "המשותק": בעוד שכל האוטוזומים[18] וכרומוזום X הפעיל פרושים בגרעין, ומקנים לגרעין הצבוע מראה אחיד, כרומוזום X ה"משותק" נמצא צמוד לקרום הגרעין, מקופל ודחוס, וקל לזיהוי בשל ריכוז הצבע בו. כרומוזום זה הוא גופיף בר (איור ז–11).

הצעתה של ליון עמדה במבחן של ניסויים רבים ושונים, וכיום זה ההסבר המקובל: בכל תאי הגוף של נקבות היונקים (אך לא בתאי הרבייה) פעיל רק כרומוזום X אחד, והשני – משותק; השיתוק חל בשלב עוברי מוקדם (כאשר העובר בנוי רק ממאות בודדות של תאים) והוא **אקראי** ו**בלתי הפיך**.

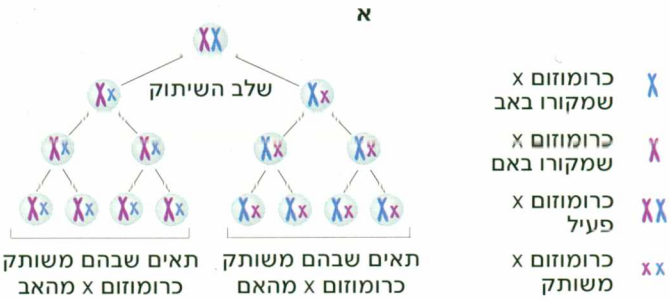
האקראיות של השיתוק מתבטאת בכך שבערך במחצית התאים בגוף הנקבה משותק כרומוזום X שמוצאו מהאם, ובערך במחצית התאים משותק כרומוזום X שמוצאו מהאב.

השיתוק הבלתי הפיך מתבטא בכך שכרומוזום X שהפך משותק יישאר בלתי פעיל בתא עצמו ובכל הצאצאים של תא זה: חלוקות התא אינן מבטלות את השיתוק.

היות שבשלבים רבים של התפתחות האורגניזם תאים ממוצא משותף נשארים סמוכים זה לזה, גופה של נקבת היונק הוא תמיד מעין מעשה תשבץ: אזורים שבהם פעיל כרומוזום X שירשה מאמה לצד אזורים שבהם פעיל כרומוזום X שירשה מאביה.

תארו לעצמכם נקבה הטרוזיגוטית לגן שבתאחיזה לכרומוזום X: בחלקים מגופה יתבטא אלל אחד ובחלקים האחרים יתבטא האלל האחר (איור ז–12).

18. אוטוזומים הם כל הכרומוזומים שאינם כרומוזומי זוויג, דהיינו כל הכרומוזומים פרט לכרומוזומי X ו־Y. ראו פרק ב.



איור ז–12: שיתוק אחד מכרומוזומי X בגופה של אישה

א. שיתוק כרומוזום X חוא בלתי חפיך. לאחר שחל השיתוק, בכל תאי הבת משותק אותו כרומוזום ששותק בתא המוצא

ב. גופה של נקבת היונק הוא מעין מעשה תשבץ: אזורים שבהם משותק כרומוזום X שמוצאו מהאב לצד אזורים שבהם משותק כרומוזום X שמוצאו מהאם.

כיצד מתרחש השיתוק של כרומוזום X?

על אף ריבוי המחקרים בנושא, שאלה זו טרם הוברר עד תום. נמצא שבשיתוק מעורבות מספר תופעות הכרוכות בשינויים כימיים ב־DNA. השינוי העיקרי הוא "ציפוי" הכרומוזום ב־RNA, **בלי שיחול שינוי ברצף הבסיסים שבכרומוזום**. בתהליך מעורבים שני גנים הנמצאים בכרומוזום X, ותוצאת פעולתם: מניעת תעתוק של אחד מכרומוזומי X.

בגוף - לא רק תאי גוף

בשלב עוברי מוקדם למדי נקבע אילו תאים של היצור יתפתחו לתאי רבייה, ואילו – יבנו את שאר חלקי הגוף. התאים המרכיבים את "שאר חלקי הגוף" נקראים תאים **סומטיים** (soma=גוף); לפיכך בעברית משתמשים לעתים במונח **תאי גוף** כשהכוונה לכל התאים שבגוף **פרט לתאי הרבייה**.

השיתוק של כרומוזום X בנקבות יונקים חל רק בתאי העובר שיתפתחו לתאים סומטיים, אך לא בתאים שמהם יתפתחו תאי הרבייה.

ביונק (דמיוני) הגן A נמצא בכרומוזום X. לגן זה יש שלושה אללים: A^1, A^2, a.

בגופם של זכרים נושאי אלל A^1 נמצא חלבון A^1.

בגופם של זכרים נושאי אלל A^2 נמצא חלבון A^2.

בגופם של זכרים נושאי אלל a אין כלל חלבון A.

התבססו על נתונים אלה כדי לענות על שתי השאלות שלהלן.

א. ציינו איזה חלבון (או חלבונים) תצפו למצוא בגופה של נקבה (של היונק הדמיוני) שהגנוטיפ שלה:

1. A^1/A^1
2. A^1/A^2
3. A^1/a

נמקו תשובתכם.

ב. במעבדה גידלו תרביות תאים היוצרות את חלבון A. כל תרבית ראשיתה בתא **יחיד**, שנלקח מנקבה.

איזה חלבון (או חלבונים) תצפו למצוא בתרביות שמקורן בתא מנקבה בעלת גנוטיפ:

1. A^2/A^1
2. A^1/a

נמקו תשובתכם.

תשובות לחלק מהשאלות – בשולי העמוד.[19]

19.
א. 2. גם חלבון A^1 וגם חלבון A^2. בערך במחצית מתאי הגוף פעיל כרומוזום X שבו אלל A^1, ובערך במחצית התאים - פעיל אלל A^2. בגוף כולו ניתן למצוא את שניהם.
ב. 2. בכמחצית מהתרביות - A^1, וכמחציתן ללא חלבון A.

ב. החתמה גנומית

דרך אחרת של בקרה על פעילות גנים באה לידי ביטוי בתופעה של **החתמה גנומית** (genomic imprinting).[20]

מהי החתמה גנומית?

בפרקים הקודמים למדנו שלגבי גנים הנמצאים באוטוזומים, אין הבדל בין התוצאות של ההכלאות ההופכיות (הרציפרוקליות). כלומר בצאצאי הכלאה מהטיפוס:

A/A X a/a
↓
Aa

לא ניתן להבחין שמקור A באב ו־a באם, או להפך.

והנה, נמצאו לכך יוצאי דופן: יש גנים שבהם ההתבטאות או אי־ההתבטאות של אלל נקבעות בהתאם למקורו – מהאב או מהאם!

בין גנים אלה יש כאלה שבהם אלל מתבטא בצאצא רק אם מקורו באם, ואלל שמקורו באב – יהיה "משותק" ולא יתבטא; ויש גנים שבהם המצב הפוך: רק אם מקור האלל באב הוא יבוא לידי ביטוי.

תופעה זו, שבה התבטאות הגן מותנית בזוויג ההורה שהעביר אותו, נקראת **החתמה גנומית**. נמצא שהתופעה קשורה לשינויים כימיים ב־DNA, שינויים מסוג של **מֶתִילַצְיָה**: קישור של הקבוצה הכימית $-CH_3$, שהיא קבוצת מֶתִיל, לבסיסים ב־DNA (שימו לב: המתילציה משפיעה על התעתוק, אך אינה משפיעה כלל על רצף הבסיסים. דהיינו – המידע עצמו אינו משתנה). ממצאים אלה תואמים ממצאים רבים אחרים המצביעים על חשיבות מתילציות בבקרה על פעילות גנים, וכדאי לציין שגם בתופעת השיתוק של כרומוזום X, שתוארה בסעיף הקודם, מעורבת מתילציה.

ככל הנראה, המתילציה הקשורה להחתמה גנומית מתרחשת במהלך יצירת תאי הרבייה, היא מועברת לצאצא ונשמרת בתאי הגוף שלו – ובהם היא עוברת מדור תאים אחד לבא אחריו. אך לא כן בתאים העוברים שמהם מונפקות תאי הרבייה. בחם ההחתמה "נמחקת", ובמהלך יצירת תאי הרבייה של הצאצא היא מתרחשת מחדש, בהתאם לזוויג הצאצא.

אף שמוכרים ביונקים רק גנים מעטים שבהם מתרחשת החתמה גנומית, המחקרים מצביעים על חשיבותה להתפתחות התקינה של העובר: פגיעה במערכת זו גורמת להתפתחות עובר לא תקין.

ומה באשר להיבט האבולוציוני?

יש הרואים את החשיבות האבולוציונית של החתמה גנומית בכך שהיא מונעת יצירה של צאצאים מהורה אחד בלבד.

הקדישו מעט מחשבה למשפט האחרון: מה החשיבות האבולוציונית לכך שלפרט יש זוג הורים?

20. להבדיל מהחתמה הורית, שהיא תופעה התנהגותית.

בקרת תעתוק

הכרנו כמה דרכים לבקרה של פעילות גנים ברמת ה־DNA, לפני התעתוק: קטעי DNA המורחקים מהתא (במהלך התפתחות תאים יוצרי נוגדנים) כמובן שלא יתועתקו; גן הנמצא בכרומוזום ששותק (אחד מכרומוזומי X בנקבות יונקים) לא יתועתק; גם תופעת ההחתמה של גנים מתרחשת לפני שהם מתועתקים.

אולם ככל הנראה התבטאות של רוב הגנים ביצורים איקריוטיים מבוקרת על־ידי בקרה של תהליך התעתוק עצמו.

שם המשחק: עוצמת התעתוק

להזכירכם, תעתוק של גן מותנה בנוכחותו של אתר מקדם (פְּרוֹמוֹטֶר).[21] נמצא שקיימים ב־DNA אתרים המשפיעים על עוצמת פעילותם של אתרים מקדמים: הללו הם **אתרים מַעֲצִמים** (enhancers), המגבירים את פעילות האתר המקדם, כלומר מגבירים את התעתוק, ו**אתרים משתיקים** (silencers), המפחיתים את התעתוק.

כיצד? האם אתרים כאלה פועלים ישירות על האתר המקדם?

ובכן – לא. גם במקרה זה הפעילות מושגת באמצעות חלבונים ייחודיים, הנצמדים אל ה־DNA: חלבון המזהה את רצף הבסיסים באתר **מעצם** – **מעודד** את פעילותו של האנזים המתעתק, ואילו חלבון המזהה את רצף הבסיסים באתר **משתיק** – **מקטין** את פעילותו של האנזים המתעתק.

חלבון המזהה את רצף הבסיסים באתר משתיק נקרא דכאן (repressor) – מונח שהכרנו בהקשר לבקרה בפרוקריוטים.

למדנו שביצורים פרוקריוטיים נמצאים כמה גנים מבניים בסמיכות זה לזה, והם מפוקחים על־ידי אותו אזור בקרה – וכך נוצר תיאום בהפעלתם. ביצורים איקריוטיים התיאום בין גנים מבניים שונים איננו מותנה בסמיכות ביניהם, אלא מבוסס על דמיון ברצפים של אתרי הבקרה שלהם (האתרים המעצמים והאתרים המשתיקים), דמיון המביא לכך שהם נתונים לפיקוח של אותם חלבוני בקרה.

היות שבפיקוח על התעתוק של גן יכולים להיות מעורבים **כמה** אתרים מעצמים ו**כמה** אתרים משתיקים, אפשר שיתקבל טווח רחב למדי של רמת תעתוק. כתוצאה מכך מושג עידון בבקרה על רמת הפעילות של הגן, ויש אפשרות למעורבות של גורמים רבים בקביעה של רמת התעתוק. בכך מוסברת העובדה שאותו גן מתועתק בעוצמה שונה ברקמות שונות, ובאותה רקמה – בתנאים שונים.

מילים אחדות על

רחוק אך קרוב

התברר שלא תמיד רצפי הבסיסים של האתרים המעצמים והמשתיקים סמוכים לאתר המקדם. כיצד אפוא נוצר הקשר בין החלבונים הצמודים לאתרי הבקרה לבין האתר המקדם?

ככל הנראה נוצרת מעין לולאה ב־DNA, המקרבת את אתר הבקרה ואת האתר המקדם זה לזה, וכך מתאפשר קישור של חלבוני הבקרה לאתר המקדם.

21. ראו פרק ג.

גנים של בקרת תעתוק

כאמור, עוצמת התעתוק מבוקרת בעזרת חלבונים הנקשרים לאתרים מעצמים ולאתרים משתיקים. חלבונים אלה, הפועלים כ**גורמי תעתוק**[22], גם הם מקודדים על־ידי גנים, וגם גנים אלה נתונים לבקרה...

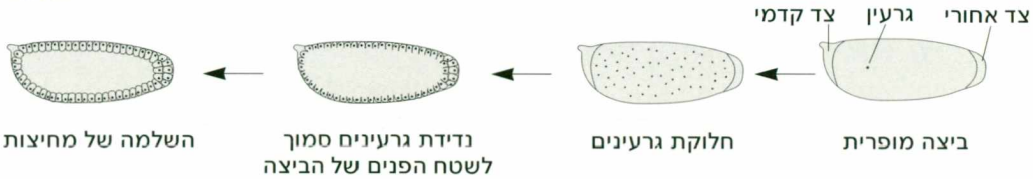
במהלך המחקרים שכוונו לזהות גנים המעורבים בבקרה על פעילות גנים, תפסו מקום של כבוד מחקרים שהתמקדו בגנים הקשורים להתפתחות העוברית של אורגניזם ולהתמיינות (דיפרנציאציה) של תאיו. שני הנושאים שלהלן – **קביעת כיוונו של ציר האורך בעובר דרוזופילה** וכן **מוטציות הומאוטיות** דנים בגנים המבקרים את פעילותם של גנים אחרים, ומאירים היבטים של התפתחות עוברית.

איפה הראש? קביעת כיוונו של ציר האורך בעובר דרוזופילה

ניעזר שוב בדרוזופילה כאורגניזם מודל, ונכיר שלבים מוקדמים של ההתפתחות העוברית ביצור זה:

בביצה מופרית של הזבוב, שאורכה כ־0.5 מ"מ, מתרחשת חלוקת גרעינים ללא חלוקת ציטופלסמה. התוצאה היא מאות גרעינים הנמצאים בציטופלסמה משותפת. בהמשך ההתפתחות מסתדרים רוב הגרעינים סמוך לשטח הפנים של הביצה, ביניהם מופיעות מחיצות התוחמות ציטופלסמה סביב כל גרעין, והשלמת המחיצות סביב הגרעינים היא שתוחמת תאים (איור ז–13).

איור ז–13: סכמה המתארת את תחילת ההתפתחות של עובר דרוזופילה



מיקום התאים הוא רב משמעות לגבי עתידם: על־פי המיקום נקבע איזה איבר מאיברי העובר יתפתח מהם.

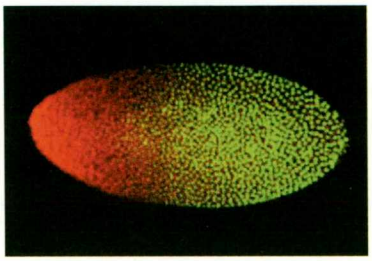
כיצד "יודע" התא מהו מיקומו בגוף המתפתח?

כמה גנים לוקחים חלק בתהליך זה, ובהם כאלה העוברים תעתוק עוד לפני ההפריה, בתאי מערכת הרבייה של האם. נכיר מעט מהמידע שהצטבר לגבי אחד מהגנים הללו,[23] שמוטציה בו פוגמת בהתפתחות איברים קדמיים של העובר:

ה־RNA המתועתק על־פי גן זה, כאמור עוד לפני ההפריה, נשמר בתא הביצה ומעוגן לקצה הקדמי של תא זה. לאחר ההפריה, במקביל לחלוקת הגרעינים המתרחשת בביצה, חל תרגום של RNA זה לחלבון, והחלבון מתפזר בביצה בהדרגה – כך שריכוזו גבוה בצד הקדמי, במקום שבו הוא נוצר, והולך ופוחת לכיוון הצד האחורי של הביצה. כך נוצר מפל ריכוזים על ציר האורך של הביצה!

22. ראו פרק ג.

23. הגן נקרא bcd. מקור השם הוא בשם המוטציה (bicoid) שהביאה לזיהוי גן זה.



איור ז–14: מפל ריכוזים של חלבוני בקרה לאורך ביצת דרוזופילה

הצבעים אדום וירוק שבתמונה מראים את הריכוזים של שני חלבוני בקרה בביצה. הצבעים התקבלו על־ידי היקשרותם של נוגדנים ייחודיים לשני החלבונים: אדום – לחלבון אחד, וירוק – לחלבון אחר. שימו לב שעוצמת הצבע האדום קטנה בהדרגה מקצה אחד של הביצה לקצה האחר, ועוצמת הצבע הירוק משתנה בכיוון הפוך. העוצמות המשתנות מצביעות על קיומם של מפלי ריכוזים של החלבונים.

והנה, התבררה עובדה מעניינת: חלבון זה מתפקד כגורם תעתוק. הוא חודר לגרעיני התאים שזה עתה נוצרו, נקשר לאתרים מקדמים של גנים ייחודיים ומגביר את התעתוק של גנים אלה. ככל שריכוזו גבוה יותר – פעילותו כמגביר תעתוק חזקה יותר.

במילים אחרות: הרכב הציטופלסמה הוא שקובע אילו גנים יתועתקו, ובאיזו עוצמה, וכך נקבע ייעודו של התא.

מילים אחדות על

ניסויים ומסקנות

כיצד התברר שלפנינו גן אימהי, דהיינו – המתועתק בגוף האם, ותפקודו מתבטא בצאצא?

כמקובל בגנטיקה, נבדקו מוטציות. התברר שהפנוטיפ של זבובה הומוזיגוטית למוטציה בגן זה הוא תקין, אך צאצאיה פגועים, ללא תלות בבן זוגה.

ועל סמך מה הסיקו שהמיקום של הגרעינים לאורך מפל ריכוזים של חומר בציטופלסמה הוא הקובע את "עתידם"?

אחת הראיות לכך: נערך ניסוי שבו יצרו זבובות שבתאיהן כמות משולשת של הגן האמור (במקום כמות כפולה – כמקובל בפרטים דיפלואידים), כדי שייווצר יותר חלבון בצד הקדמי של הביצה, וריכוזו יהיה גבוה יותר לכל אורך מפל הריכוזים (כלומר: לכל אורך הביצה).

והתוצאה?

בעוברים הצאצאים – תאים מאזורים אחוריים של הביצה התנהגו כאילו היו קדמיים יותר...

ובכן: פרט לכך שהגן שהכרנו זה עתה מקדד לגורם תעתוק המפקח על פעילותם של גנים אחרים (באיור ז–14 ראינו את החלבון המסומן), לפנינו גם דוגמה נוספת לתופעה של תרומה שונה של כל הורה להתפתחות הצאצא.

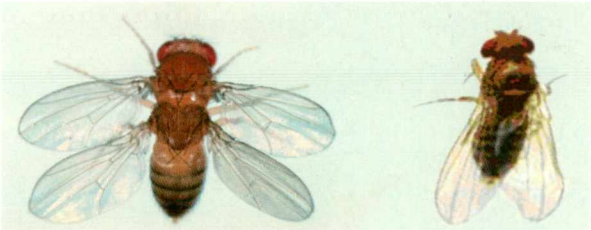
שגיאות ומפלצות: מוטציות הומאוטיות

סיפורנו זה מתחיל שוב בזבוב דרוזופילה, והפעם – זבוב משונה בעל שני זוגות כנפיים, ולא זוג אחד – כפי שיש לכל זבוב נורמלי (איור ז–15).

לזבוב דרוזופילה מוזר אחר מתפתח זוג רגליים מהראש, מהמקום שבו לכל זבוב נורמלי יש מחושים.

בשני זבובים חריגים אלה באות לידי ביטוי **מוטציות הומאוטיות** (homoios=דומה), שהן מוטציות שבעטיין חל שיבוש בהתפתחות העובר, ובמקום איבר אחד מתפתח איבר אחר.

מה אפשר ללמוד מכך?



איור ז–15: מוטציה הומאוטית בדרוזופילה
א. זבוב נורמלי
ב. זבוב בעל מוטציה הומאוטית המשפיעה על התפתחות **שני זוגות כנפיים**.

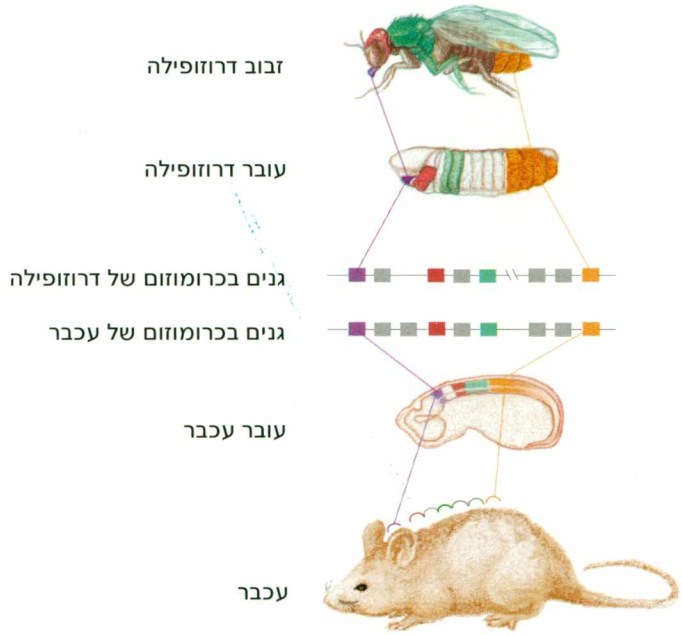
זבוב משונה כמו זה המופיע בתמונה השמאלית נבדל מהזבוב התקין שבתמונה הימנית במוטציה אחת. כתוצאה ממוטציה זו חל שיבוש בהתפתחות של איבר שלם, התפתחות שבה מעורבים כמה גנים. מתוך כך אפשר להסיק שקיים גן המפקח על **בחירת מסלול** של התפתחות איבר, ופגיעה בגן זה (מוטציה בו) מטה את כיוון ההתפתחות, ממסלול אחד למסלול אחר.

במהלך המחקרים נמצא מכנה משותף ב־DNA המקדד לשני הגנים ההומאוטיים (שהמוטציות בהם תוארו לעיל): זוהה רצף של 180 זוגות בסיסים, שאותר בגנים אלה. יתר על כן, אותו רצף אותר גם בגנים נוספים, הפועלים בשלבים מוקדמים של התפתחות זבובים.

וכאילו לא די בכך, רצף דומה נמצא גם בגנים הקשורים בהתפתחות העוברית של יצורים רבים נוספים, ביניהם דוחיים ויונקים. כלומר זהו רצף בסיסים המתפקד בהפעלה של מסלולי התפתחות, והעובדה שרצף זה נשמר במהלך האבולוציה מרמזת על חשיבותו.

רצף בסיסים זה, הנקרא **תיבת הומאו** (homeobox), מקדד לקטע של חלבון בן 60 חומצות אמיניות, שיש לו זיקה ל־DNA. זיקה זו היא המפתח לבקרה: חלבונים שבהם קיים קטע כזה נקשרים ל־DNA ומתפקדים כגורמי תעתוק – הם מבקרים את תעתוק הגנים הפעילים במהלך ההתפתחות של איברי הגוף השונים.

זאת ועוד: נמצא שבדרוזופילה יש **צבר** של גנים הומאוטיים הסמוכים זה לזה בכרומוזום, ונמצאה הקבלה מדהימה בין רצפי הבסיסים של צבר זה לבין הרצפים בצברים של גנים דומים בגנום של עכבר, דהיינו גנים המתפקדים בהתפתחות העוברית של העכבר. עוד התברר שהסדר של הגנים בכרומוזום (הן בכרומוזום דרוזופילה והן בכרומוזום עכבר) מתאים לסדר האזורים בעובר (מקדמת הגוף לאחוריו), שעל התפתחותם מפקחים גנים אלה! (איור ז–16).



איור ז-16: הקבלה בין גנים הומאוטיים בדרוזופילה ובעכבר
גנים מקבילים בדרוזופילה ובעכבר מסומנים באותו צבע, המציין גם את האזורים (בעובר ובבוגר) שהתפתחותם מבוקרת על־ידי אותו גן.
שימו לב שסדר הגנים בכרומוזום (הן בדרוזופילה והן בעכבר) מתאים למיקום היחסי של האזורים המפוקחים על־ידי אותם גנים.

אפשר לראות בממצאים כאלה רמז עבה לכך שלשתי מערכות הגנים, השייכות ליצורים מקבוצות כה שונות, יש מוצא משותף.

מילים אחדות על

גנים דומים ביצורים שונים

אם אכן לשתי מערכות גנים – האחת של הזבוב והאחרת של העכבר – יש מוצא משותף, איך ייתכן שהן לא השתנו במהלך הדורות מאז היות לחרקים וליונקים מוצא משותף? האם לא חלו מוטציות במערכות אלה?

כנראה שמוטציות אכן התרחשו, ולראיה: המערכות אינן זהות לחלוטין אלא דומות מאוד, ועם זאת כנראה שלמוטציות שפגעו בתפקוד המערכות הללו הייתה השפעה כה חמורה שהן נכחדו בטרם התבססו.

נסכם: הכרנו גנים המפקחים על תעתוקם של גנים אחרים, וזאת על־ידי קידוד לגורמי תעתוק. אחד מהם הוא הגן שהחלבון המקודד על־ידו נמצא בעובר צעיר של דרוזופילה, בריכוזים המשתנים בהדרגה לאורך ציר האורך של הביצה המופרית. המיקום של תא עוברי במפל הריכוזים קובע אילו גנים יתועתקו בו – ואיזה איבר יתפתח ממנו.
גנים אחרים שהכרנו הם הגנים ההומאוטיים, שבהם תיבת ההומאו מקדדת לקטע מחלבון המתפקד כגורם תעתוק.

מילים אחדות על

הורמון ובקרת תעתוק

גם הורמונים עשויים לתפקד בבקרה על תעתוק. לדוגמה, קיימת קבוצה גדולה של הורמונים המסיסים בשומן,[24] תכונה המאפשרת להם לעבור דרך קרום התא. אם מולקולת הורמון חודרת לתא שבציטופלסמה שלו נמצא קולטן מתאים להורמון, נוצר תצמיד הורמון–קולטן, שעשוי להיכנס לגרעין, להיקשר לאתר מעצם ולפעול כגורם תעתוק.

תהליכי בקרה שלאחר תעתוק

כאמור, הבקרה על תפקוד גן או "תוצר" של גן (RNA או חלבון) יכולה להיות לפני התעתוק, בשלב התעתוק, וכן בכל אחד מהשלבים שבין התעתוק לבין "התוצר הפעיל". נציין בקצרה נקודות בקרה אחדות שאחרי התעתוק.

- **שחבור ושחבור חלופי**: בפרק ג, שבו נדון מעבר מידע מ־DNA ל־RNA, צוין שהתעתיק הראשוני עובר כמה שינויים בטרם ישמש כתבנית לבניית חלבון. עם השינויים הללו נמנה תהליך השחבור (תהליך אופייני ליצורים איקריוטיים, שבמהלכו מורחקים קטעים מהתעתיק הראשוני); וכן תהליך השחבור החלופי (המאפשר "גזירה" של כמה טיפוסי RNA־שליח מאותו תעתיק ראשוני). הן השחבור והן השחבור החלופי מהווים נקודות בקרה על יצירת ה־RNA־שליח.

  על מקומו המרכזי של שחבור חלופי אפשר ללמוד מכך שבין 40% ל־60% מהגנים של האדם עוברים, לאחר שתועתקו, שחבור חלופי. שחבור כזה נפוץ בתעתיקי גנים המקדדים **לקולטנים** (רצפטורים) שעל קרומי התאים, וכן בתעתיקי גנים המתפקדים במערכת העצבים ובמערכת החיסון (ראו גם עמוד 180).

- **תרגום RNA־שליח** לשרשרת חומצות אמיניות הבונה חלבון אך הוא מהווה נקודת בקרה. בשלב זה עשוי להיקבע מתי יתורגם ה־RNA־שליח, וכמה פעמים יתורגם. השאלה האחרונה כרוכה בסוגיית משך חייה של מולקולת RNA־שליח: ידוע שמשך מחציות החיים[25] של רוב טיפוסי RNA־שליח בתא איקריוטי הוא בטווח של 4–24 שעות, מכאן שגם מהירות הפירוק של RNA־שליח היא נקודת בקרה.
- **תפקוד החלבון**: אין די בבניית החלבון לשם תפקוד תקין; הפיקוח על **הזמן** המתאים שבו יפעל החלבון, על **מקום** פעילותו ועל **עוצמת הפעילות** חשוב ביותר. קביעת הזמן והמקום לפעילות החלבון כרוכה בבקרה על **תנועת** החלבונים בתא ועל **פירוקם**. ניתוב תנועת החלבונים קשור בדרך כלל לקרומי התא (קרומי הרשת התוך־תאית וכן הקרומים של מערכת גולג'י): במעברים בתוך מערכות הקרומים וביניהן נקשרות אל החלבונים קבוצות כימיות (מטיפוס סוכרים). קבוצות אלה הן האמצעי לניתוב החלבון למקומו המתאים בתא.[26] ואשר לפירוק: תהליך זה מבוקר בעזרת חלבון ייחודי, ומעניין: חלבון זה נמצא בכל התאים של כל היצורים האיקריוטיים, ורצף החומצות האמיניות שבו נשמר במהלך האבולוציה![27]

24. כאלה הם הורמוני הזוויג (= הורמוני המין), ולא רק הם.

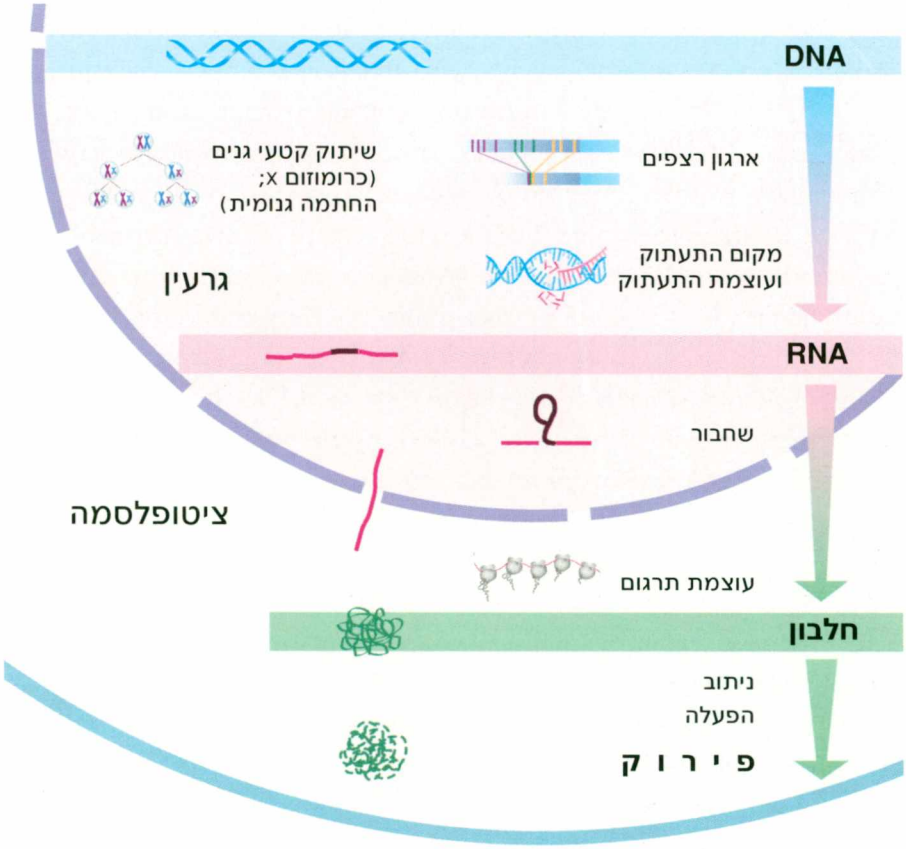
25. במקרים רבים קשה לקבוע מה משך הקיום של חומרים. לפיכך מקובל למדוד את משך הזמן הנדרש עד שכמות כלשהי שלהם תקטן למחצית. זהו אומדן טוב למידת היציבות של החומר.

26. יש ראיות הקושרות גם בין תהליך השחבור לניתוב החלבונים בתא.

27. החלבון נקרא יוביקיוטין; יש בשם זה כדי לבטא את התפוצה הרחבה של חלבון זה בכל התאים ובכל היצורים, ותפוצה המרמזת על חשיבותו (ubiquitous באנגלית משמעו: בעל יכולת להימצא בכל מקום).

ועוד על פעילות החלבונים; יש חלבונים שאינם פעילים ללא "הבשלה": יש חלבונים הפעילים רק לאחר שנקשרה אליהם קבוצה כימית כמו קבוצת זרחה (פוספט); ויש חלבונים שדווקא הרחקה של קבוצה כימית מהם היא הגורמת להפעלתם. בין החלבונים שפעילותם מבוקרת נמצאים גם חלבונים הפעילים כגורמי תעתוק. זוהי אפוא בקרה על הבקרה... מורכב למדי.

איור ז–17 מסכם את דרכי הבקרה שהכרנו.



איור ז–17: נקודות בקרה במסלול DNA – חלבון
לפני תעתוק: ארגון מחדש של רצפי DNA והרחקת רצפים, שיתוק כרומוזום ושיתוק גנים.
בקרת תעתוק: מה מתועתק, מתי מתועתק וכמה מתועתק.
בקרה אחר התעתוק:
בגרעין – שחבור ושחבור חלופי.
בציטופלסמה – עוצמת תרגום, ניתוב חלבון, הפעלת חלבון, פירוק חלבון.

מילים אחדות על

RNAi ככלי בקרה

התברר שבנוכחות **RNA דו־גדילי** לא ניתן למצוא רציטופלחמה תעתיקי RNA חד־גדיליים, שבהם ישנם רצפי בסיסים זהים לאלה שב־RNA הדו־גדילי. כלומר: נוכחות קטע RNA דו־גדילי מונעת את ההתבטאות של גנים שבהם ישנם רצפי בסיסים מקבילים. תופעה זו נקראת RNAi (RNA interference, התערבות RNA). יש התולים תקוות רבות בניצול תופעה זו לצרכים רפואיים, לשם דיכוי התבטאות גנים המזיקים לפרט. זאת מפני שמצד אחד, הדיכוי בדרך זו נעשה בשלב מוקדם של התבטאות הגן, ומצד אחר, אין בו כדי להשפיע על הרכב הגנום.

נוכחנו שהבקרה על ביטוי גנים היא מורכבת ביותר. מה קורה כאשר חל שיבוש במנגנוני בקרה?

גידולים סרטניים - שיבוש הבקרה על גידול תאים

כל התהליכים המתרחשים בתאי הגוף נתונים לבקרה קפדנית; אחד מהם – ואולי המרשים שבהם – הוא חלוקת התא. רוב תאי הגוף אינם מתחלקים כל עוד אינם נחשפים לגירוי חיצוני לחלוקה, המתבטא כ**גורם גידול**, והוא בדרך כלל חלבון. אולם אם נפגעת הבקרה על החלוקה, תא עלול להתחלק ללא גירוי חיצוני. חלוקות חוזרות ונשנות של תא כזה וצאצאיו, ללא בקרה על החלוקה, יביאו להתפתחות צבר תאים הנקרא **גידול** (tumor). נהוג לחלק את הגידולים לשתי קבוצות עיקריות: גידולים שפירים וגידולים ממאירים.

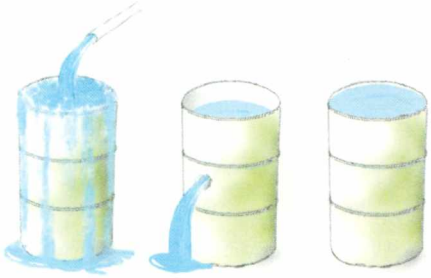
גידול שפיר (benign) איננו מהווה איום מידי על הגוף; תאי גידול אלה דומים לתא המוצא, קצב גידולם אטי והם בדרך כלל כלואים במעטפת של תאים תקינים. על־פי רוב גידול כזה איננו מסוכן, ואם יש חשש שיזיק לתאים בסביבתו נהוג להוציאו מן הגוף בניתוח.

גידול ממאיר (malignant) הוא סיפור אחר. בהסתכלות מבעד למיקרוסקופ אפשר לראות שתאי גידול כזה (שמקורם, כאמור, בתא אחד) שונים בצורתם מהתאים התקינים הסובבים אותם. תאי גידול ממאיר עלולים להרוס את התאים הסמוכים להם, לנוע ברמיגרת הדם או במערכת הלימפה, לפלוש לאזורים שונים של הגוף וליצור בהם גידולי־משנה הנקראים **גרורות** (metastases).

תופעות של גידול בלתי מבוקר ויצירת גרורות הן המאפיינות את קבוצת המחלות הנקראות **סרטן** – מונח המעורר פחד רב, ולא בכדי: סרטן הוא גורם התמותה השני בשכיחותו בארצות מפותחות (הראשון – מחלות לב).

התפוצה של מחלות סרטן והמסתורין סביב הסיבות להן הביאו להקצאת משאבים עצומים לחקר קבוצת מחלות זו. בעקבות המחקרים יש בידנו מידע רב על הטיפוסים השונים של מחלות הסרטן, ומידע זה פתח פתח לדרכים שונות למלחמה בהן (אמנם בהצלחה חלקית, אך לא מבוטלת). במקביל לכך, המחקר שפך אור על שאלות יסוד בארגון התא והאורגניזם, בעיקר מנקודת המבט של בקרה על פעילות גנים ועל חלוקת התא (בחלק מהמידע פגשתם בחלקים הקודמים של פרק זה). אף שנותרו עוד שאלות רבות בלתי פתורות, התמונה מתחילה להתבהר – כפי שתוכלו לראות מהכתוב בהמשך. הממצא הבולט ביותר הנוגע למחלות הסרטן הוא המקום המרכזי של מוטציות כגורמות להופעתן. להבדיל ממחלות רבות בעלות בסיס תורשתי (כמו ציסטיק פיברוזיס, טאי־זקס ועוד) שמקורן במוטציות שהחולה ירש מהוריו, רוב המוטציות הקשורות לסרטן הן **מוטציות סומטיות**: מוטציות שהתרחשו בתאי הגוף (soma=גוף) של החולה, ואינן מופיעות בתאי הרבייה, כלומר: אינן עוברות בתורשה.[28] בתאים של רוב הגידולים הסרטניים נמצאות כמה מוטציות, בגנים שונים. מבין המוטציות יש המופיעות במספר רב של טיפוסי סרטן, ויש מוטציות המאפיינות טיפוס סרטן אחד.

מחלקים את הגנים הקשורים למחלות הסרטן לשתי קבוצות ראשיות: **אונקוגנים** (oncogens) **וגנים מדכאי־גידולים** (tumor-suppressor genes). אם נדמה התפתחות גידול סרטני לבריחת מים מחבית, אזי פעילות אונקוגנים תהיה כמו הוספת מים לחבית – המביאה לגלישה של המים; ואילו גנים מדכאי־גידולים כמוהם כדפנות החבית המונעות את בריחת המים; מוטציות בגנים אלה כמוהן כניקוב חורים בדפנות – ובריחת מים בשל כך.[29]



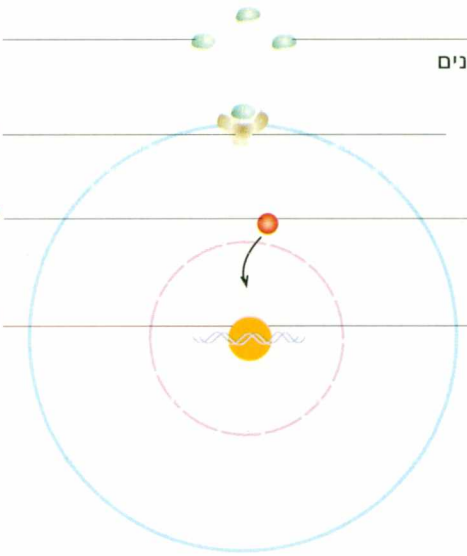
בקבוצת **האונקוגנים** (onco=מסה; genos=מוצא) כלולים כ־100 גנים, המקדדים לחלבונים שאפשר למצוא בתאים סרטניים.[30] התברר שהאונקוגנים הם גנים מוטנטיים, שהאללים התקינים שלהם, הנקראים **פרוטו־אונקוגנים** (proto-oncogenes; protos=ראשון), מקדדים לחלבונים המתפקדים בפעילויות הקשורות לחלוקת התא (ראו איור ז–18). לאונקוגנים יש השפעה דומיננטית: תא הטרוזיגוטי לגן מוטנטי עשוי לבטא את התכונה הסרטנית, דהיינו – התא יתחלק ללא בקרה.

ארבעה טיפוסי פעילויות של פרוטו־אונקוגנים ושל האונקוגנים המקבילים מסוכמים באיור ז–18.

28. קיימות גם מוטציות הקשורות בסרטן הנורשות מההורים, על כך בהמשך הפרק.

29. דימוי נוסף להתפתחותו של גידול סרטני הוא תנועתה של מכונית: כדי שמכונית תנוע, יש ללחוץ על דוושת הגז ולשחרר את בלם היד: פעילות האונקוגנים משולה לאספקת גז, והמוטציות בגנים מדכאי־גידולים משולים לשחרור הבלם.

30. חלבונים הנקראים בהתאם: אונקו־פרוטאינים (פרוטאין=חלבון).



איור ז–18: פעילויות של פרוטו־אונקוגנים בשלבים שונים של גירוי תא לחלוקה, והמקבילות הסרטניות שלהם

א. מוכרים פרוטו־אונקוגנים המקדדים לגורמי גידול, המעוררים חלוקה של תאים שכנים. בתאים סרטניים גורמים אלה משפיעים על התא עצמו.

ב. מוכרים פרוטו־אונקוגנים המקדדים לקולטנים של גורמי גידול. יש תאים סרטניים שבהם נמצאים קולטנים מוטנטיים המעוררים תא לחלוקה גם בלי שייקשר אליהם גורם גידול.

ג. מוכרים פרוטו־אונקוגנים המקדדים לחלבונים המעבירים גירויים לחלוקת תא. בתאים סרטניים חלבונים אלה פעילים כל הזמן, גם ללא גירוי.

ד. מוכרים פרוטו־אונקוגנים המקדדים לגורמי תעתוק של גנים הקשורים לחלוקת התא. בתאי סרטן אפשר למצוא גורמי תעתוק מוטנטיים, הצמודים בקביעות לאתר המקדם של גנים הקשורים לחלוקת תא, וללא הפסק מעודדים את התעתוק שלהם.

אונקוגנים ופרוטו-אונקוגנים

לעתים קרובות ממצאים חדשים מלווים בהטבעת מונחים חדשים, ומונחים אלה עשויים להישמר גם כאשר נוצק לתוכם תוכן חדש. במקרים מסוימים אפשר לעקוב אחר ההיסטוריה של הצטברות ידע בתחום מסוים על־פי המונחים הייחודיים לתחום. הידע המצטבר על אודות סרטן הוא דוגמה לתהליך כזה:

אחת מפריצות הדרך בחקר מחלות הסרטן הייתה הקישור שנעשה בין הסרטן לבין נגיפים מסוימים, וזיהוי גנים של נגיף כגורמים לגידולים סרטניים. הגנים הללו נקראו אונקוגנים. לאחר מכן נמצא שגם בתאי אדם יש אונקוגנים, ויותר מכך – נמצאו אונקוגנים שחם תוצאח של מוטציות בגנים תקינים, חנמצאים בתאים תקינים. לאללים תקינים אלה ניתן השם פרוטו־אונקוגנים. הפרוטו־אונקוגנים, כמו גם הגנים מדכאי־גידולים, הם גנים שרובם מתפקדים בשלבים שונים של חלוקת תא ובקרה על חלוקה זו.

שלא כמו האונקוגנים, מוטציות ב**גנים מדכאי־גידולים** הן רצסיביות: הן מעודדות התפתחות גידול בלתי מבוקר רק אם הן נמצאות בתא במצב הומוזיגוטי.

עד כה נדונו מוטציות סומטיות, דהיינו: מוטציות המופיעות רק בתאים הסומטיים ולא בתאי הרבייה. אולם הנתונים מורים שלכ־10% ממקרי הסרטן יש בסיס תורשתי. מוטציות בגנים מדכאי־גידולים מאפשרות להסביר מִמצא זה:

אם התפתחות גידול מותנית בהומוזיגוטיות של אלל מוטנטי, אזי ההסתברות להומוזיגוטיות כזו גדולה יותר לגבי אדם שירש מאחד מהוריו אלל אחד מוטנטי, מאשר לגבי אדם שירש מהוריו שני אללים תקינים.

הבהירו לעצמכם מדוע.

כאמור, רוב הגנים מדכאי־גידולים, כמו רוב הפרוטו־אונקוגנים, קשורים לבקרה על חלוקות תאים. ככל הנראה גנים אלה מתפקדים באמצעות בקרה שלילית (דהיינו: הם מקדדים לתוצר המדכא תעתוק).

אחד מהחשובים שבגנים אלה, שמוטציה סומטית בו מעורבת בכ־50%(!) מטיפוסי הסרטן, הוא הגן הנקרא[31] *p53*. התברר שהחלבון המקודד על־ידי גן זה מתפקד בשני כיוונים: האחד – מעכב את החלוקה של תא שה־DNA בו ניזוק, עד לתיקון הנזק; והאחר – מפנה את התא, בתנאים מסוימים, למסלול אפופטוזה, כלומר: מנתב את התא "להתאבד", ובכך "מנקה" את הגוף מתאים שה־DNA בהם ניזוק באופן שלא ניתן לתיקון. ומה קורה כאשר אין בתא גן *p53* תקין? תא כזה יתחלק גם אם ניזוק בו ה־DNA. בתא שבו יש נזקים ב־DNA קיימת הסתברות גבוהה להתרחשות של מוטציות נוספות, ולפיכך ההסתברות להתפתחות תא סרטני מתא כזה גבוהה (יחסית לתאים אחרים).

אילו טיפוסי מוטציות קשורים לגידול סרטני?

כל הטיפוסים – החל במוטציות נקודתיות לסוגיהן, וכלה במוטציות כרומוזומיות, כמו חסר של קטע כרומוזום, הכפלה של קטע וכן העתקה של קטע DNA מכרומוזום אחד לאחר (ראו פרק ד).

ומה גורם למוטציות?

כפי שצוין בפרק ד, מוטציות מתרחשות באורח עצמוני (ספונטני) כתוצאה משגיאות שחלות מידי פעם בעת שכפול ה־DNA, שגיאות שאינן מתוקנות; מוטציות מתרחשות גם כתוצאה משברים אקראיים ב־DNA. שכיחות אירועים אלה עלולה לעלות פי כמה בהשפעת חומרים רבים בסביבתנו, חומרים הנקראים בשם הכללי מוטגנים (ראו פרק ד). בקבוצת המוטגנים נמנים כימיקלים שאיננו פוגשים בדרך כלל בסביבתנו הקרובה, אך גם לחלק מקרינת השמש יש השפעה מוטגנית, וכן לחומרים שונים המקיפים אותנו – חומרים הנמצאים בעשן מכוניות, בעשן סיגריות ואפילו בין רכיבי המזון (כאלה הם, לדוגמה, צבעי מאכל מסוימים). חומרים אלה מוזכרים לעתים קרובות כגורמי סרטן[32] (קַרְצִנוֹגֵנִים) והשפעתם היא, כאמור, בהגדלת שכיחות המוטציות.

31. מקור השם הוא בחלבון שגן זה מקדד: חלבון (protein) שמשקלו המולקולרי 53,000.

32. אולם לא כל הגורמים למחלות סרטן הם מוטגנים.

מילים אחדות על

אונקוגנים, נגיפים ואבולוציה

כפי שצוין, האונקוגנים הראשונים התגלו בנגיפים, ולפחות חמישה טיפוסי סרטן קשורים בדרך כלשהי לנגיפים.

איך הגיעו אונקוגנים לגרום של נגיפים?

הסבר מקובל לכך מתבסס על המקרים שבהם לאחר שחודר נגיף לתא, ה־DNA שלו משתלב ב־DNA של אחד הכרומוזומים שבגרעין. בשלב כלשהו DNA הנגיף משתחרר מהכרומוזום, ואם השתחררות זו איננה מדויקת, קטעי DNA "תאי" עשויים להצטרף ל־DNA של הנגיף, ולהפך – קטעי DNA שמקורם בנגיף יישארו בתא.

ייתכן שבמהלך האבולוציה היו מקרים שבין קטעי ה־DNA שהצטרפו לגנום הנגיף היו פרוטו־אונקוגנים, ושינויים שהתרחשו בהם הפכו אותם לאונקוגנים.

שאלת סיכום

בפרק זה הוצגו דוגמאות אחדות לבקרה על פעילות גנים ביצורים איקריוטיים. השלימו את הטבלה הבאה לגבי כל אחת מהדוגמאות הרשומות בעמודה הראשונה.

הערה: לגבי חלק ממשבצות הטבלה אין מידע בחומר שלמדתם. במקרה כזה ענו כמיטב הבנתכם, והשוו עם התשובה שבסוף הפרק.

הדוגמה (מערכת או תהליך)	באיזה שלב התפתחותי מתרחש? בהורה/בעובר/בבוגר/בתא לפני התמיינות/בתא שעבר התמיינות?	מה מבוקר? רצפי DNA/תעתוק/RNA/חלבון	ייחודיות ההשפעה גן אחד/סדרת גנים/כרומוזום	סוג ההשפעה הפיכה/בלתי הפיכה (בחיי הפרט, בתנאים טבעיים)
גנים לנוגדנים יחודיים				
שיתוק כרומוזום X				
החתמה גנומית				
קביעת כיוון ציר האורך בעובר דרוזופילה (מפל ריכוזים)				
תיבת הומאו				
שחבור ושחבור חלופי				
מתילציה של בסיסים ב־DNA				
חלבונים הנקשרים ל־DNA				
הוספה/הסרה של קבוצות כימיות לרצף חומצות אמיניות				
פירוק חלבון				

סיכום הפרק

- בתאי גופו של יצור רב־תאי נמצא כל המידע התורשתי המאפיין את הפרט, אך בכל תא מתבטא רק חלק קטן ממידע זה. בתנאים מסוימים המצב של חוסר התבטאות הוא הפיך.
- **מודל האופרון**, שפותח על־ידי ז׳קוב ומונו, מציע הסבר להופעה המתואמת של כמה חלבונים ביצורים **פרוקריוטיים**; האופרון כולל **אזור בקרה** המפקח על תעתוק כמה **גנים מבניים**.
- אופרון הלקטוז נתון ל**בקרה שלילית** ול**בקרה חיובית**.
- בתאים של יצורים **איקריוטיים** פעילים בין 5% ל־10% מכלל הגנים; ביניהם **גנים של משק בית** וגנים שהתבטאותם מוגבלת לתאים, לרקמות או לאיברים ייחודיים.
- פעילות גנים באיקריוטים מבוקרת ברמות שונות ובדרכים מגוונות; דוגמאות לכך:
  - **שינויים בארגון רצפי בסיסים ב־DNA**, המתרחשים בתאים שעתידים ליצור **נוגדנים**.
  - **שינויים כימיים ב־DNA**, שאינם כרוכים בשינוי רצף הבסיסים, המביאים ל**שיתוק כרומוזום X** אחד בנקבות יונקים, וכן ל**החתמה גנומית**.
  - בקרה על **עוצמת התעתוק**, שבה מעורבים אתרים **מעצמים** ואתרים **משתיקים**. **גנים של בקרת תעתוק** מקדדים לחלבונים הנצמדים ל־DNA באתרים אלה, ומשפיעים על עוצמת התעתוק.
  - בקרה בשלבים ש**לאחר התעתוק**, שכוללת בקרה על **שחבור** ועל **שחבור חלופי**, בקרה על עוצמת **התרגום** ובקרה על **פעילות החלבון**, כמו גם על **פירוקו**.
- **תיבת הומאו** (homeobox), שקיימת בכמה גנים ביצורים איקריוטיים רבים, היא רצף בסיסים המקדד לקטע בן 60 חומצות אמיניות הנמצא בחלבונים שמתפקדים כ**גורמי תעתוק**, ומבקרים את התעתוק של גנים הפעילים במהלך ההתפתחות העוברית.
- קיימת השפעה הדדית בין **הציטופלסמה לגרעין**. דוגמה לכך היא **קביעת הכיוון של ציר האורך** בעובר דרוזופילה.
- **אפופטוזה** או **מוות תאי מתוכנת** (מת״מ) הוא תהליך בקרה המתרחש גם במהלך ההתפתחות העוברית וגם בגופו של פרט בוגר.
- **גידולים סרטניים** הם תוצאה של שיבוש בבקרה על חלוקת תא. על־פי רוב השיבוש הוא תוצאה של **מוטציות סומטיות**, הפוגעות בגן אחד או יותר מקבוצת הגנים ה**פרוטו־אונקוגנים** ומקבוצת ה**גנים מדכאי־גידולים**.
- קיימים נגיפים שבהם זוהו גנים **אונקוגנים**.
- זיהוי גנים **פרוטו־אונקוגניים** וגנים **מדכאי־גידולים** והכרת תפקודם תורמים רבות להבנת התפקוד של תאים תקינים, ובעיקר להכרת הבקרה על חלוקת תאים. ידע זה מיושם בטיפול במחלות הסרטן.

תשובות לשאלות סיכום במהלך הפרק

	גן מווסת	מה קורה באופרון הלקטוז			התוצאה
	מתועתק ומתורגם?	דכאן קשור לאתר המפעיל?	אנזים מתעתק נקשר לאתר המקדם?	גנים מבניים מתועתקים?	נוצרים אנזימים לניצול לקטוז
בנוכחות גלוקוז ובהעדר לקטוז	כן, ונוצר דכאן	כן	לא	לא	לא
בהעדר גלוקוז ובנוכחות לקטוז	כן, ונוצר דכאן	לא, דכאן קשור למשרן־לקטוז	כן, וגורמי בקרה מייצבים את הקישור	כן	כן

הדוגמה (מערכת או תהליך)	באיזה שלב התפתחותי מתרחש? בהורה/בעובר/בבוגר/בתא לפני התמיינות/בתא שעבר התמיינות	מה מבוקר? רצפי DNA/ תעתוק/ RNA/ חלבון	ייחודיות ההשפעה גן אחד/סדרת גנים/כרומוזום	סוג ההשפעה הפיכה/בלתי הפיכה (בחיי הפרט, בתנאים טבעיים)
גנים לנוגדנים יחודיים	בתא לפני התמיינות	רצפי DNA	גן אחד	בלתי הפיכה
שיתוק כרומוזום X	בעובר נקבת יונקים	תעתוק	כרומוזום	בלתי הפיכה
החתמה גנומית	בתאי הרבייה של ההורה	תעתוק	גן אחד	בלתי הפיכה
קביעת כיוון ציר האורך בעובר דרוזופילה (מפל ריכוזים)	בעובר דרוזופילה	תעתוק	סדרת גנים	בלתי הפיכה
תיבת הומאו	בעובר	תעתוק	סדרת גנים	בלתי הפיכה
שחבור ושחבור חלופי	בכל השלבים	RNA	גן אחד	בלתי הפיכה ברמת "תוצר הגן"
מתילציה של בסיסים ב־DNA	בכל השלבים	תעתוק	כרומוזום/גן אחד	יש חפיכח ויש בלתי הפיכה
חלבונים הנקשרים ל־DNA	בכל השלבים	תעתוק	גן אחד	יש הפיכה ויש בלתי הפירה
הוספה/הסרה של קבוצות כימיות לרצף חומצות אמיניות	בכל השלבים	חלבון	תוצר של גן אחד	יש הפיכה ויש בלתי הפיכה
פירוק חלבון	בכל השלבים	חלבון	תוצר של גן אחד	בלתי הפיכה

שאלות חזרה

1 לפניכם שתי רשימות, בימנית רכיבים אופייניים במערכת בקרה גנית; בשמאלית, אך לא באותו הסדר, מאופיינים רכיבים אלה.

התאימו לכל רכיב מהעמודה הימנית את המשפט המאפיין אותו מהעמודה השמאלית.

1. אתר מפעיל	א. קטע DNA הכולל כמה גנים מבניים המתועתקים כיחידה אחת, ואזור הבקרה הצמוד אליהם.
2. גן מווסת	ב. נקשר לתוצר הגן המווסת ומשנה את מבנהו ואת פעילותו.
3. אתר מקדם	ג. רצף בסיסים ב־DNA שאליו נקשר אנזים מתעתק.
4. משרן	ד. רצף בסיסים ב־DNA שאליו נקשר תוצר הגן המווסת. מיקומו סמוך לגנים מבניים.
5. אופרון	ה. מקדד לחלבון (דכאן) הנקשר לאתר המפעיל.

2 הסתמכו על המודל של אופרון הלקטוז (איור ז–5, עמוד 173) והסבירו איך תשפיע כל אחת מהמוטציות הרשומות להלן על התפקוד של כל אחד מהגנים המבניים:

א. מוטציה הגורמת להעדר דכאן.

ב. מוטציה המונעת את קשירת המשרן לתוצר הגן המווסת.

ג. מוטציה באתר המפעיל, המונעת את קשירת הדכאן.

ד. מוטציה של החסרת בסיס בגן מספר 1.

ה. מוטציה של החלפת בסיס בגן מספר 1.

בשאלות 3–8 בחרו תשובה אחת נכונה.

3 הניסוי של גורדון בצפרדעים הראה ש:

א. גרעינים בתאים שהתמחו מכילים את מלוא הגנום של האורגניזם.

ב. מתאים עובריים יכולים להתפתח סוגי תאים שונים.

ג. בגרעינים של תאים שהתמחו נמצאים גנים שונים מאלה הנמצאים בגרעין של זיגוטה.

ד. ההתמחות היא הפיכה לחלוטין בכל התאים של צפרדע.

ה. התמחות תאים מלווה בשינויים תמידיים בגנום.

4 באופרון הנתון לבקרה באמצעות משרן:

א. רכיב החודר לתא גורם לתעתוק של גן המקדד לאנזים.

ב. דכאן מתפקד רק אם נקשר אליו רכיב נוסף.

ג. המשרן קובע את קצב יצירת הדכאן.

ד. לגן המווסת אין אתר מקדם.

ה. המנגנון הוא של בקרה חיובית.

5 האתר המקדם הוא:

א. האזור שאליו נקשר הדכאן.

ב. האזור שאליו נקשר האנזים המתעתק (RNA־פולימראז).

ג. הגן שמקודד לדכאן.

ד. גן מבני.

ה. אופרון.

6 איזה מהרכיבים הבאים **אינו** מעורב בבקרה על תעתוק באיקריוטים?

א. אתרים מעצמים.

ב. אתרים משתיקים.

ג. גורמי תעתוק.

ד. אתרים מקדמים.

ה. ריבוזומים.

7 איזה מהמשפטים הבאים **אינו** נכון לגבי "תיבת הומאו"?

א. זהו רצף DNA שמתועתק ומתורגם.

ב. זהו רצף שנמצא רק בזבובים.

ג. קטעי חלבונים שמקודדים על־ידי רצף זה נקשרים ל־DNA.

ד. רצף זה מופיע בחלבונים שונים.

8 רוב טיפוסי הסרטן באדם:

א. נגרמים על־ידי נגיפים.

ב. פוגעים בתאי הדם או בתאי המוצא שלהם.

ג. מעורבות בהם מוטציות בתאים סומטיים.

ד. הם תורשתיים.

9 באיור ז–2 (עמוד 169) הוצגו שלבים שבהם עשויה להתרחש בקרה על התבטאות גן. באיזה שלב משלבים אלה מתרחשת הבקרה שתוארה באופרון הלקטוז? (להזכירכם: בתאי חיידקים, שהם פרוקריוטיים, לא מתרחש שחבור).

10 הניחו שקיים אופרון שבו נמצאים כמה גנים המקדדים לאנזימים המעורבים בתהליך ביוכימי כלשהו; התוצר הסופי של אותו תהליך נקשר למולקולת חלבון בתא ומשנה את המבנה המרחבי שלה כך שתפעל כדכאן. הסבירו כיצד פועל, לדעתכם, מנגנון הבקרה באופרון זה. האם זוהי בקרה חיובית או שלילית?

11 בתא מעי מתבטאים חגנים המקדדים לאנזימי עיכול. בתא שריר מתבטאים הגנים המקדדים לחלבונים המאפשרים התכווצות. האם יש גנים שמתבטאים גם בתא המעי וגם בתא השריר? הסבירו.

12 התאים יוצרי נוגדנים בגוף נקראים לימפוציטים מטיפוס B. איזה הבדל צפוי שיהיה בין החלבונים שבשני תאי B המזהים אנטיגנים שונים?

13 נשים הומוזיגוטיות לאלל רצסיבי של גן מסוים הנמצא בכרומוזום X חולות במחלה המתבטאת בניוון רקמת השריר. בדגימות שריר שנלקחו מנשים הטרוזיגוטיות לאלל זה, נמצאו ברקמת השריר אזורים מנוונים לצדם של אזורים תקינים. הציעו הסבר לממצא זה.

14 בחתולים, פרווה מנומרת בצבעי צהוב ושחור ייחודית לנקבות בלבד; הזכרים הם או צהובים או שחורים (או בעלי צבעי פרווה אחרים...). אם מופיע חתול זכר מנומר צהוב־שחור, הוא עקר. כיצד אפשר להסביר תופעה זו?

15 מה מרמז הממצא שבגנים שונים המפקחים על מסלולי התפתחות עוברית, הן באותו יצור (כמו בדרוזופילה ובעכבר) והן ביצורים שונים, נמצא רצף בסיסים זהה?

16 ה־RNA המתועתק מהגן bcd בדרוזופילה מעוגן לקצה הקדמי של תא הביצה המופרה. מה הקשר בין עובדה זו לבין תעתוקם של גנים ייחודיים בגרעיני העובר המתפתח?

17 תארו את פעילותם של שלושה טיפוסי אתרים ב־DNA: מקדמים, מעצמים ומשתיקים. הסבירו את תפקוד האתרים הללו על בסיס החלבונים הנקשרים אליהם.

18 קיימת בקרה שלאחר תעתוק. בקרה זו פועלת בכמה שלבים, הקודמים לשלב שבו החלבון פעיל. מה תרומת הבקרה בשלבים אלה?

19 מה המשותף לפרוטו־אונקוגנים ולגנים מדכאי־גידולים, ומה השונה ביניהם?

פרק ח
גנים באוכלוסיות

בפרקים הקודמים הכרנו את פעולת הגנים בגופו של הפרט, ואת דרך העברתם מדור לדור בהכלאות מבוקרות.
פרק זה דן בשאלות הנוגעות להרכב הגנטי של אוכלוסיות.

המונח **אוכלוסייה** בגנטיקה של אוכלוסיות משמעותו:

קבוצת פרטים השייכת למין ביולוגי אחד. המאכלסת בית גידול מחוים רזמן מחויח

לדוגמה: בני אדם המתגוררים באילת מהקמתה ועד היום, עצי אורן ביערות הכרמל ב־10 השנים האחרונות או עורבים בעמק יזרעאל בסתיו 2004.

בדרך כלל הפרטים באוכלוסייה אינם זהים זה לזה, או – במילים אחרות: באוכלוסייה קיימת **שונות בין הפרטים**. מקורה של שונות זו, כפי שצוין בפרק ה, יכול להיות הן גנטי והן סביבתי.
התרומה הגנטית לשונות מקורה בתופעת ה**פולימורפיזם** או רב־צורתיות[1], שהוזכרה בפרק ה. ואכן, לגבי גנים רבים נמצאו באוכלוסיות רבות יותר מאלל אחד, ולפעמים אף אללים מרובים, וכפי שנראה בהמשך (בפרק ט) לתופעה זו יש ראיות גם ברמה המולקולתית.
שונות קיימת גם **בין אוכלוסיות**. לשונות זו תורמת ההיסטוריה של האוכלוסייה, שבמהלכה אירעו שני תהליכים: התרחשו שינויים בשכיחותם של אללים (על כך ראו בהמשך הפרק); והופיעו אללים חדשים (כתוצאה ממוטציות). במילים אחרות: באוכלוסיות מתרחשת **אבולוציה ביולוגית**, המתבטאת ב**שינויים בהרכב הגנטי של אוכלוסיות**.

1. קיומם של שניים (או יותר) אללים של אותו גן באוכלוסייה בו זמנית.

מילים אחדות על

איך עשויות להשתנות שכיחויות של אללים באוכלוסייה?

סיפורנו יתחיל בשתי קבוצות זהות של ציפורי דרור, כל קבוצה הגיעה לסביבה שונה. נניח שבציפורים אלה קיים גן A, שהאלל A^1 שלו מקנה לציפור גוף גדול מעט יותר מזה שמקנה האלל A^2.

ההבדל בתרומת האללים לגודל הגוף הוא קטן מאוד, אך בתנאי קור, לציפור בעלת גנוטיפ A^1A^1 עשוי להיות יתרון קל על בעלות גנוטיפ אחר, וכתוצאה מכך סביר שלציפורים בעלות גנוטיפ A^1A^1 יהיו בממוצע קצת יותר צאצאים, יחסית לציפורים בעלות הגנוטיפים האחרים. באוכלוסייה החיה באזור קר צפוי אפוא שתעלה שכיחות האלל A^1 (ובהתאמה תרד שכיחות האלל A^2).

סביר שהציפורים בעלות גנוטיפ A^1A^1 יבלטו קצת יותר ביחס לאחרות (שכן גופן, כאמור, גדול מעט יותר), וכתוצאה מכך בסביבה אחרת, שבה מרובים הטורפים של ציפורי דרור, יגדל במעט הסיכוי שלהן להיטרף, יחסית לציפורים בעלות הגנוטיפים האחרים. באוכלוסייה החיה בסביבה זו צפוי אפוא ששכיחות האלל A^1 תרד (ובהתאמה שכיחות האלל A^2 תעלה).

בדוגמה (דמיונית) זו תוארה ההשפעה של **ברירה** (=**סלקציה**) על שכיחויות אללים באוכלוסיות, העשויה לגרום לשונות בין שתי אוכלוסיות של אותו מין, ועוד נשוב לדון בכך.

ציפורי דרור

בפרק זה נעסוק בשכיחויות אללים באוכלוסייה: נציג דרכים לאמוד שכיחויות אלה, ונכיר כמה גורמים המשפיעים עליהן.

אך ראשית מן הראוי שנברר: מה חשיבותו של מידע על שכיחויות אללים באוכלוסיות?

בטרם תמשיכו לקרוא, נסו לענות על כך בעצמכם.

מידע כזה עשוי לספק רמזים לגבי דרך הפעולה של האבולוציה – ובכך יש לו ערך תיאורטי רב, אך למידע יש גם השלכות מעשיות. שאלות רבות הנוגעות לתכנון חיי הפרט ולניצול משאבים בחברה קשורות בשכיחויות של אללים באוכלוסיית האדם. להלן דוגמאות לכך.

- שאלה הנוגעת להקצאת משאבים בסעיף הרפואה: כמה תינוקות חולים בטאי־זקס[2] עשויים להיוולד בארץ מדי שנה?
- שאלה הנוגעת לתכנון עתידי של משאבים: מהם יחסי הכמויות בין מנות הדם לסוגיו השונים, שיש לשמור בבנק הדם בירושלים?
- ושאלה בענייני משפט: באיזו מידת ביטחון אפשר להפליל חשוד, על סמך התאמה בין הגנוטיפ שלו לבין גנוטיפ שנקבע על־פי ממצא בזירת הרצח?

2. על מחלה זו ראו בעמוד 218

כדי לברר נתונים לגבי אוכלוסייה, יש **להגדיר** אותה. זו יכולה להיות אוכלוסייה של בני האדם במדינת ישראל, אוכלוסיית תושבי הגליל, אוכלוסיית חיפה או אולי רק יוצאי בולגריה שבחיפה, בפרק זמן מוגדר.

לאחר שהוגדרה האוכלוסייה, יש לבדוק אותה. על־פי רוב אין אפשרות לבדוק את כל הפרטים באוכלוסייה (בשל קשיי תקציב או קשיים אחרים), ונבדק רק **מדגם** מהאוכלוסייה.

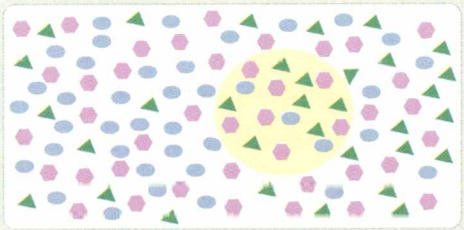
מילים אחדות על

בחירת מדגם

קביעת גודל המדגם תלויה בבעיה הנחקרת, באוכלוסייה שאותה הוא מייצג ובאמצעים העומדים לרשות החוקר. מדגם מתאים הוא כזה המשקף נאמנה את האוכלוסייה, ולפיכך הוא צריך להיות **אקראי** ו**מייצג**.

מדגם אקראי משמעותו שלכל פרט באוכלוסייה תהא הסתברות שווה להיכלל במדגם, והסתברות זו אינה תלויה בזהותם של הפרטים האחרים שבמדגם. אם, למשל, נרצה לחקור את הגנים המשפיעים על גובה צמחי סירה קוצנית, תהא זו שגיאה אם נבסס את מחקרנו על מדגם שיכלול רק צמחים הגדלים בסביבת בית מגורנו, או על קבוצת צמחים שלהם הורה משותף.

מדגם מייצג פירושו שבמדגם יהיה ייצוג לכל תכונה (הרלבנטית למחקר) שבאוכלוסייה הנבדקת. שימו לב, שלעתים יש סתירה בין הדרישה שהמדגם יהיה אקראי לבין הדרישה שיהא זה מדגם מייצג!



איור ח-1: בחירת מדגם: הצורות הצבעוניות מייצגות פרטים באוכלוסייה הנבדקת. העיגול הצהוב מסמן את הצורות שעלו במדגם. האם המדגם אקראי? האם הוא מייצג?

על החשיבות שבבחירה נכונה של מדגם ניתן לעמוד מהסיפור המפורסם הבא:

בשנת 1936, לקראת הבחירות לנשיאות ארצות הברית, ערך אחד ממשרדי חקר דעת הקהל סקר על־ידי משאל טלפוני. תוצאות הסקר היו חד־משמעיות: המועמד אלפרד מ' לאנדן יזכה בבחירות. משהתקבלו תוצאות האמת התברר שדווקא היריב, פרנקלין ד' רוזוולט, זכה ביתרון עצום!

ההסבר שהוצע הוא שהסקר לא בדק מדגם אקראי של אוכלוסיית הבוחרים בארצות הברית, מפני שכלל רק רינלי טלפון. בעוד שאנשים בעלי טלפון נטו להצביע בעד לאנדן, נטו חסרי טלפון להצביע בעד רוזוולט. הדברים קרו בארצות הברית בתקופה של משבר כלכלי קשה. וכנראה שאלה שמצבם הכלכלי לא היה שפיר, ולא היה ביכולתם להחזיק טלפון בביתם, אהדו את התוכניות הכלכליות החדשות של רוזוולט.

בחירת מדגם היא תורה שלא נעסוק בה בספר זה; במסגרת זו נסתפק בהסבת תשומת הלב לכך שאין לבחור את המדגם כלאחר יד.

מאגר הגנים ושכיחויות אללים

אפשר להתייחס אל כל הגנים באוכלוסייה כאילו הם חלק ממצבור אחד, שהוא **מאגר הגנים** של האוכלוסייה (באנגלית: gene pool). התייחסות זו כרוכה כמובן בהפשטה, שכן ברור:

- שהגנים נמצאים בתאי האורגניזם;
- שבמאגר הגנים כל אורגניזם דיפלואידי מיוצג על־ידי שני עותקים של כל גן, שיכולים להיות זהים או שונים.

איור ח–2: מאגר גנים
באיור מוצג רק גן אחד, מתוך כל הגנים באוכלוסייה. לגן זה שלושה אללים: A^1, A^2 ו־A^3. בכל פרט (דיפלואידי) נמצאים שני אללים.

10 "היצורים" הברורים באיור הם מדגם של "היצורים" שבשק. קבעו מה שכיחות כל אחד משלושת האללים במדגם זה.

בדקו תשובתכם בעזרת הכתוב להלן:

סך כל האללים באיור – 20 (ב־10 דמויות);

אלל A^1 (סגול) מופיע באיור 9 פעמים, ולפיכך שכיחותו במדגם: 9/20;

אלל A^2 (ירוק) מופיע 7 פעמים, ולפיכך שכיחותו במדגם: 7/20;

אלל A^3 (כחול) מופיע 4 פעמים, ולפיכך שכיחותו במדגם: 4/20

אם דנים בגן שיש לו שני אללים, מקובל לקרוא לשכיחות אלל אחד p (באות קטנה), ולשכיחות האלל השני – q (באות קטנה).

לגן A שני אללים: A ו־a. אם p מייצג את שכיחות האלל A, מה יהיה הערך של p באוכלוסייה: א. שבה כל הפרטים הומוזיגוטיים לאלל A?
ב. שבה כל הפרטים הומוזיגוטיים לאלל a?

תשובות בשולי העמוד[3].

3. א. p=1 ; ב. p=0

התשובות מציגות שני כללים חשובים:

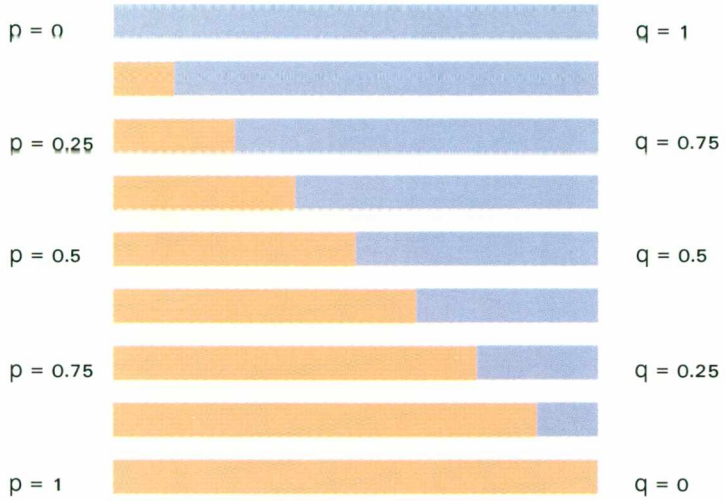
טווח הערכים של שכיחות נע בין 0 ל־1

(כלומר: $0 \le p \le 1$)

וכן –

סכום השכיחויות של כל האללים לגן מחויב הוא 1

כך שאם באוכלוסייה ישנם רק שני אללים לגן, אזי: $p + q = 1$



איור ח-3: ערכים של p ו־q באוכלוסיות שונות

אם מדובר בגן שיש לו שני אללים, אזי טווח הערכים של שכיחות כל אחד מאללים אלה באוכלוסיות שונות יכול לנוע בין 0 ל־1, ותמיד סכום השכיחויות הוא 1 (כל שורה מייצגת אוכלוסייה).

קביעת שכיחויות אללים באוכלוסייה נבדקת

נניח שברצוננו לברר מהן שכיחויות האללים הקובעים את סוג הדם MN בקרב אוכלוסיית תושבי תל אביב.

מילים אחדות על

קבוצת הדם MN

M ו־N הם שמותיהם של אנטיגנים הנמצאים בקרומים של תאי הדם האדומים של האדם. בדומה למערכות אנטיגנים אחרות שהכרתם (ABO, Rh), גם אנטיגנים אלה נקבעים בדרך גנטית; לגן L שני אללים, L^N ו־L^M, שהם קודומיננטיים האחד ביחס למשנהו.

בהתאם לכך נמצאים באוכלוסייה:

פרטים שבדמם אנטיגנים מסוג M („בעלי סוג דם M"), שהם בעלי הגנוטיפ L^M/L^M;

פרטים שבדמם אנטיגנים מסוג N, שהם בעלי גנוטיפ L^N/L^N;

ופרטים שבדמם גם אנטיגנים M וגם N, והם בעלי גנוטיפ L^M/L^N.

לשם קביעת שכיחויות האללים נבדק דמם של 1000 מתושבי תל אביב.

לא נעסוק כעת בסוגיית בחירת המדגם, האם הוא גדול דיו והאם נבחר כהלכה, ונעבור מיד לתוצאות.

בין 1000 התושבים שנבדקו נמצאו:

בעלי סוג דם M – 316

בעלי סוג דם N – 194

בעלי סוג דם MN – 490

נתונים אלה הם הבסיס לחישוב השכיחות של כל אחד מהאללים (L^N ו־L^M) באוכלוסייה הנבדקת.

כיצד?

נרשום את הגנוטיפים המתאימים לשלושת הפנוטיפים (=סוגי הדם):

סוג הדם	גנוטיפ
סוג דם **M**	L^M/L^M
סוג דם **N**	L^N/L^N
סוג דם **MN**	L^M/L^N

עתה נשתמש בסימונים מקובלים לשכיחויות אללים: p ו־q, ונחשב את הערכים שלהם.

p (שכיחות האלל L^M באוכלוסייה) היא:

$$p = \frac{\text{מספר העותקים של אלל } L^M \text{ באוכלוסייה}}{\text{סך כל העותקים של הגן L באוכלוסייה}}$$

היות שבני האדם הם יצורים **דיפלואידים**, אזי בתאיו של כל פרט באוכלוסייה נמצאים **שני עותקים** של הגן L.

פרט הומוזיגוט L^M/L^M "תורם" שני עותקים של אלל L^M, ואילו פרט הטרוזיגוט – רק עותק אחד.

לפיכך שכיחות האלל L^M באוכלוסייה היא:

$$p = \frac{2 \times (\text{מספר בעלי סוג דם M}) + 1 \times (\text{מספר בעלי סוג דם MN})}{2 \times \text{סה"כ הנבדקים}}$$

ובמספרים, על־פי תוצאות המדגם:

$$p = \frac{(2 \times 316) + 490}{2 \times 1000} = 0.561$$

בדרך דומה נחשב גם את q (שכיחות האלל L^N) באוכלוסייה:

$$q = \frac{2 \times (L^N/L^N \text{ מספר ההומוזיגוטים}) + 1 \times (L^M/L^N \text{ מספר ההטרוזיגוטים})}{2 \times \text{סה"כ הנבדקים}}$$

ובמקרה זה:

$$q = \frac{(2 \times 194) + 490}{2000} = 0.439$$

L^N ו-L^M הם האללים היחידים של הגן L באוכלוסייה. אם נבדוק, נמצא שאכן:

$$p + q = 0.561 + 0.439 = 1$$

שכיחויות הגנוטיפים בדור הבא

ובכן – ידועות לנו שכיחויות האללים באוכלוסייה. האם אפשר לנצל נתונים אלה לשם תחזית לעתיד?

ידיעת שכיחויות האללים בדור אחד אכן מאפשרת לחזות את הרכב האוכלוסייה בדור הבא (ביחס לגן הנדון). אולם... רק אם השכיחויות שחישבנו יישמרו עד יצירת הדור הבא. מצב זה יתקיים אם הרכב האללים בגן הנדון אינו משפיע על בחירת בן הזוג, ואם אין לו השפעה על פוריות הפרט.

נשוב לדוגמה של סוגי הדם:

נניח שאכן לסוג הדם במערכת MN אין כל השפעה על הרבייה, כך שלכל הפרטים באוכלוסייה יש סיכוי שווה להעמיד צאצאים.[4] על בסיס הנחה זו נחשב את השכיחויות הצפויות של הגנוטיפים והפנוטיפים בדור הבא.

ניעזר בטבלה כדוגמת זו שהכרנו בפרק ה, המציגה את סיכויי המפגש בין טיפוסי הגמטות:

♂ / ♀	גמטה L^M בשכיחות p	גמטה L^N בשכיחות q
גמטה L^M בשכיחות p	L^ML^M שכיחות: p^2	L^NL^M שכיחות: pq
גמטה L^N בשכיחות q	L^NL^M שכיחות: pq	L^NL^N שכיחות: q^2

4. הנחות שבוודאי אינן נכונות לגבי כל האללים של כל הגנים, ועוד נעמוד על כך.

אם נסכם, נמצא ש:

שכיחות בעלי סוג דם M היא p^2;

שכיחות בעלי סוג דם MN היא $2pq$;

שכיחות בעלי סוג דם M היא q^2.

והיות ש-L^M ו-L^N הם שני האללים היחידים של גן L באוכלוסייה (דהיינו: $p+q=1$), אזי שלושת הפנוטיפים הללו מקיפים את כל האוכלוסייה, ואכן סכום השכיחויות של שלושתם שווה ל-1, כי:

$$p^2 + 2pq + q^2 = (p + q)^2 = 1^2 = 1$$

אפשר להציג חישוב זה גם בדרך אחרת:

דמו לפניכם שק גדול, המייצג את מאגר הגנים באוכלוסייה. בשק זה נמצאים כדורים לבנים ואדומים, המייצגים עותקים של שני אללים של גן כלשהו. שכיחות הכדורים הלבנים היא p ושכיחות הכדורים האדומים היא q, כלומר:

$$q = \frac{\text{מספר הכדורים הלבנים}}{\text{סך כל הכדורים}} \qquad p = \frac{\text{מספר הכדורים האדומים}}{\text{סך כל הכדורים}}$$

עליכם להוציא באקראי (בלי לבחור!) שני כדורים מהשק. "כללי המשחק": הוצאת כדור אחד, החזרתו לשק (כדי שלא ישתנה היחס המספרי בין הכדורים שבשק) והוצאת כדור נוסף.

מהם כל הצירופים האפשריים?

הכדור הראשון לבן, והשני – לבן או אדום.

או: הכדור הראשון אדום, והשני – לבן או אדום.

ובאיזו שכיחות צפוי כל צירוף?

הסיכוי להוצאת כדור לבן היא p ; והסיכוי להוצאת כדור אדום – q;

היות ששני האירועים (הוצאת כדור ראשון והוצאת כדור שני) הם בלתי תלויים, אזי ההסתברות להתרחשותם שווה למכפלת ההסתברויות של כל אחד מהם. ולכן השכיחות הצפויה לצירופים השונים היא:

הכדור הראשון **לבן**, וגם השני **לבן** –	p X p,	או:	p^2	
הכדור הראשון **לבן**, והשני **אדום** –	p X q,	או:	pq	וביחד: 2pq
הכדור הראשון **אדום**, והשני **לבן** –	q X p,	או:	qp	
הכדור הראשון **אדום**, וגם השני **אדום** –	q X q,	או:	q^2	

דהיינו: אותם ביטויים מתמטיים שצוינו קודם לכן.

הביטויים המתמטיים שחישבנו, המתארים את שכיחויות הגנוטיפים השונים באוכלוסייה, נוסחו לראשונה בשנת 1908. היו אלה המתמטיקאי האנגלי ג' הרדי (G.H. Hardy) והרופא הגרמני ו' ויינברג (W. Weinberg), שהגיעו, כל אחד בנפרד, לניסוח הכלל הנקרא על שמם:

הכלל של הרדי־ויינברג

אם דנים בגן **אחד**, שלו **שני אללים**: A ו־a, ואם שכיחות האלל האחד היא **p** ושכיחות האלל השני היא **q** (דהיינו: $p + q = 1$), אזי באוכלוסייה **גדולה**, לאחר דור אחד של **זיווגים אקראיים** (ביחס לגן הנדון), ואם לא פועלים גורמים המשנים את הרכב מאגר הגנים (ביחס לגן הנדון) תהיינה שכיחויות הגנוטיפים כדלקמן:

גנוטיפ	שכיחות
AA	p^2
Aa	2pq
aa	q^2

שכיחויות אלה תישארנה קבועות מדור לדור, כל עוד יהיו הזיווגים אקראיים (ביחס לגן הנדון) ולא יפעלו גורמים המשנים את הרכב מאגר הגנים (ביחס לגן הנדון).

נחזור ונפרט את הנאמר בפִסקה האחרונה:

אנו דנים ב**מודל של אוכלוסייה**. לצורך השימוש במודל אנו מניחים שבאוכלוסייה שאנו דנים בה מתקיימים התנאים הבאים:

- האוכלוסייה גדולה.
- הזיווגים באוכלוסייה הם אקראיים (ביחס לגן הנדון).
- לא פועלים גורמים המשנים את שכיחויות האללים במאגר הגנים (ביחס לגן הנדון).

לגבי אוכלוסייה כזו אפשר לחשב את שכיחויות הגנוטיפים על סמך שכיחויות האללים (על־פי החישוב שתואר), **ושכיחויות אלה תשמרנה קבועות כל עוד מתקיימים התנאים שצוינו**.

התנאי הראשון – אוכלוסייה גדולה, מבטיח שהשפעתן של סטיות מקריות תהיה זניחה. התנאי השני – זיווגים אקראיים, יתקיים אם לא תהיה העדפה (או דחייה) של בעלי גנוטיפ מסוים כבני זוג או כבנות זוג.

האם לדעתכם באוכלוסיית האדם הזיווגים הם אקראיים?

התשובה תהיה שונה בתלות בתכונה (או בגן) שלגביו היא נשאלת. לגבי חלק מהתכונות, כמו גובה, משקל, צבע עור ועוד, ככל הנראה הזיווגים אינם אקראיים. לעומת זאת אין זה מקובל שסוג הדם MN הוא שיקול בבחירת בן זוג, וסביר שלגבי סוג דם זה הזיווגים אכן אקראיים.

בתנאי השלישי נדון בשלב מאוחר יותר, ובשלב זה נציין רק שתנאי זה תקף רק באופן תיאורטי.

◆ על פי כללי מנדל, בהכלאה בין שני **פרטים** הומוזיגוטיים (למשל A^2/A^2 X A^1/A^1) יש לצפות בדור- F_2 ליחסים מספריים של 1 : 2 : 1 בין שלושת הגנוטיפים (A^2/A^2 ; A^1/A^2 ; A^1/A^1).

באילו תנאים (באיזה p ובאיזה q) יתקבלו **באוכלוסייה** יחסים מספריים כאלה?

תשובה בשולי העמוד.[5]

◆ בקביעת סוג הדם במערכת ABO מעורבים שלושה אללים של הגן I: I^A; I^B; i. אם: שכיחות האלל I^A = p; שכיחות האלל I^B = q; ושכיחות האלל r=i, האם באוכלוסייה שבה נמצאים שלושת האללים, אפשר לומר ש: (p + q)=1? נמקו.

תשובה בשולי העמוד.[6]

אוכלוסייה בשיווי משקל הרדי־ויינברג

דרך מקובלת להביע את העובדה ששכיחות הגנוטיפים אינה משתנה מדור לדור, היא לומר שהאוכלוסייה נמצאת בשיווי משקל גנטי על־פי כלל הרדי־ויינברג, ובקיצור: ב**שיווי משקל הרדי־ויינברג**.

חשוב לציין: אוכלוסייה יכולה להיות בשיווי משקל לגבי גן אחד, ולא לגבי גן אחר.
עוד חשוב לציין ש**שכיחויות האללים** אינן מלמדות האם האוכלוסייה נמצאת בשיווי משקל; לשם כך עלינו לדעת את **שכיחויות הגנוטיפים**. נקודה זו מודגמת בשאלה הבאה ובתשובה המלווה אותה.

בכל אחת מ־5 אוכלוסיות נבדקו 1000 פריטים לקביעת סוג הדם MN. התוצאות מוצגות בטבלה שלהלן:

התפלגות סוג הדם MN ב־5 אוכלוסיות

אוכלוסייה	מספר פרטים בעלי סוג הדם		
	M	MN	N
1	20	360	620
2	40	320	640
3	75	250	675
4	100	200	700
5	150	100	750

חשבו את שכיחויות שני האללים (L^N ו-L^M) בכל אחת מהאוכלוסיות, וקבעו לגבי כל אוכלוסייה האם היא נמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג לגבי הגן L.

5. כאשר p = q = 1/2

6. לא, משום שחלק מהעותקים של הגן I באוכלוסייה הם i. במקרה זה: p+q+r=1.

תשובה

כנהוג, נקרא **p** לשכיחות האלל L^M, ולשכיחות האלל L^N נקרא **q**.

החישוב (ראו עמודים 208–209) יראה שלגבי **כל אחת** מ־5 האוכלוסיות:

$$p = 0.2$$

$$q = 0.8$$

(להזכירכם, חישוב זה מתבסס רק על שכיחויות הגנוטיפים הנבדקים).

עתה נבדוק אילו שכיחויות גנוטיפים נצפה למצוא באוכלוסייה הנמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג, בשכיחויות אללים אלה ($p = 0.2$ ו־$q = 0.8$):

שכיחות ההומוזיגוטים מטיפוס I: $p^2 = (0.2)^2 = 0.04$

שכיחות ההטרוזיגוטים: $2pq = 2 \times 0.2 \times 0.8 = 0.32$

ושכיחות ההומוזיגוטים מטיפוס II: $q^2 = (0.8)^2 = 0.64$

בין 1,000 נבדקים נצפה אפוא למצוא בקירוב:

40 בעלי סוג דם M; 320 בעלי סוג דם MN; ו־640 בעלי סוג דם N.

כדי לקבוע האם כל אחת מ־5 האוכלוסיות שתוארו בשאלה אכן נמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג לגבי הגן הנדון, נשווה את הערכים שחישבנו עם הנתונים לגבי 5 האוכלוסיות. בדרך כלל על מנת להסיק מסקנות מהשוואה כזו יש לערוך מבחנים סטטיסטיים; בדוגמה שלנו, גם ללא מבחן סטטיסטי, נוכל לראות שאוכלוסייה 2 נמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג לגבי הגן L, בעוד שהאחרות סוטות ממנו, במידה זו או אחרת.

כפי שנאמר בראשית הפרק, שכיחותם של אללים באוכלוסייה היא תוצאה של ההיסטוריה של האוכלוסייה. ייתכן שלגבי גן מסוים באוכלוסייה אחת יהיה נפוץ אלל כלשהו, ובאוכלוסייה אחרת, הנתונה בתנאים אחרים, יהיה נפוץ דווקא אלל אחר.
השאלה הבאה, העוסקת בבעל־חיים דמיוני שחי הן בארצות הצפון והן באזורים משווניים, מדגימה נקודה זו:

◆ בגן לצבע הגוף של בעל־חיים דמיוני מוכרים שני אללים: B לצבע גוף חום, ו־b לצבע גוף לבן.

נדגמו שתי אוכלוסיות של בעל־החיים:

באוכלוסייה א שכיחות האלל b היא 0.1.

באוכלוסייה ב שכיחות האלל b היא 0.9.

בהנחה שכל אחת מהאוכלוסיות נמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג,

1. מהו אחוז לבני הגוף בכל אחת מהן?
2. האם סביר להניח שאוכלוסייה א נמצאת בארצות הצפון או באזורים משווניים? ואוכלוסייה ב?

תשובות תמציתיות בשולי העמוד.[7]

על־פי התשובה תוכלו להיווכח שאפשר להמיר בקלות שכיחות המבוטאת כשבר לביטוי באחוזים.

7.
1. א- $q^2 = 0.1^2 = 0.01 = 1\%$
ב- $q^2 = 0.9^2 = 0.81 = 81\%$
2. א- משווני
ב- צפוני (מושלג). זאת מפני שסביר להניח שצבע גוף לבן באזורים מושלגים מסייע להסוואה, ובכך מספק הגנה מפני טורפים.

כלל הרדי־ויינברג תקף גם לגבי גנים מרובי אללים (לדוגמה הגן I לסוגי הדם ABO), אבל במקרים כאלה הביטויים המתמטיים יהיו שונים במקצת.

הכלל תקף גם לגבי גנים הנמצאים בכרומוזום X (לדוגמה הגן לעיוורון צבעים באדם), אך במקרה כזה שכיחויות הגנוטיפים השונים יהיו שונות בזכרים ובנקבות – כפי שמודגם בשאלה ובתשובה שלהלן.

בגן C, הנמצא בכרומוזום X, מוכר אלל רצסיבי הקובע עיוורון לצבעים אדום וירוק. באוכלוסייה מסוימת 8% מהגברים הם עיוורי צבעים. מהי שכיחות הנשים עיוורות הצבעים באוכלוסייה זו, בהנחה שהאוכלוסייה נמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג לגבי הגן לעיוורון צבעים?

תשובה

בתאי גבר נמצא רק כרומוזום X אחד, לפיכך שכיחות הגברים עיוורי הצבעים מבטאה את שכיחות האלל לעיוורון צבעים באוכלוסייה.

מכאן, ששכיחות האלל לעיוורון צבעים באוכלוסייה הנדונה היא:

$$q = 8\% = 0.08$$

היות שהנחנו שהאוכלוסייה נמצאת בשיווי משקל גנטי לגבי גן זה, לפיכך שכיחות הנשים עיוורות הצבעים (=ההומוזיגוטיות לאלל) היא:

$$q^2 = (0.08)^2 = 0.0064 = 0.64\%$$

כלומר – קצת יותר מחצי אחוז.

ובמילים אחרות: באוכלוסייה זו יש לצפות שכ־8 מתוך 100 גברים יהיו עיוורי צבעים, אבל רק אשה אחת מתוך כ־200 נשים.

יישום כלל הרדי־ויינברג

בחישובינו ראינו איך אפשר לאמוד את **שכיחויות הגנוטיפים** (והפנוטיפים) השונים באוכלוסייה הנמצאת בשיווי משקל, על־פי **שכיחויות האללים**.

אולם לא תמיד שכיחויות האללים נתונות, או ניתנות לחישוב ישיר; אם מדובר באללים שביניהם יחסי דומיננטיות־רצסיביות, ולא ניתן להבחין בין ההומוזיגוט הדומיננטי להטרוזיגוט, מתעוררת בעיה באומדן שכיחויות האללים. במקרים כאלה אפשר להתבסס על כלל הרדי־ויינברג כדי לאמוד את שכיחויות האללים על־פי שכיחויות הפנוטיפים. זאת בהנחה שהאוכלוסייה שלגביה נערך החישוב נמצאת בשיווי משקל לגבי הגן הנדון.

דוגמה לכך הן השאלה והתשובה שלהלן:

החומר פניל–תיו–קרבמיד (phenyl-thio-carbamide, ובקיצור PTC או פת"ק) מיוחד בכך שהוא מר ביותר לחִכם של חלק מהאנשים, ואילו אחרים – המכונים קהי טעם – כלל אינם מרגישים בטעמו.

הכושר לחוש בטעמו של פת"ק נקבע על־ידי גן אחד, שהאלל הדומיננטי שלו (T) קובע תחושת טעם, והאלל הרצסיבי t קובע קהות טעם.

נמצא שכ־36% מאוכלוסיית ישראל הם קהי־טעם.

חשבו את שכיחות האללים T ו־t בישראל, בהנחה שהאוכלוסייה נמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג לגבי הגן הנדון.

תשובה

נסמן, כמקובל, את שכיחות האלל הדומיננטי (T) ב־p, ואת שכיחות האלל הרצסיבי (t) ב־q.

האלל t הוא רצסיבי, מכאן שהגנוטיפ של קהי הטעם הוא t/t. על־פי הנתונים, שכיחותם של קהי הטעם היא 36%, או 0.36, וכאמור – אם האוכלוסייה נמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג, שכיחות זו שווה ל־q^2.

דהיינו: $q^2 = 0.36$

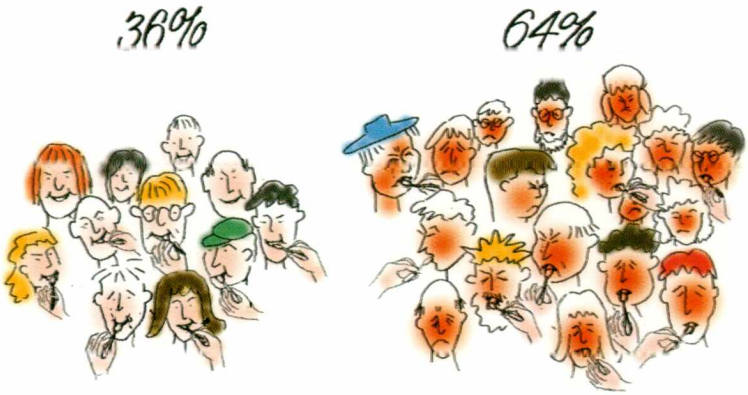
שכיחות האלל t היא, אם כן: $q = \sqrt{0.36} = 0.6$

חיות ש. $p + q = 1$

אזי $p = 1 - q$

ולכן שכיחות האלל T היא: $p = 1 - 0.6 = 0.4$

כלומר, שישיח אחוזים מכלל האלליה של גן זה הם t, ויתר ארבעים האחוזים הם T.



פנוטיפ: "חשים בטעם פת"ק"
גנוטיפ: T/T ו־T/t

פנוטיפ: "קהי טעם"
גנוטיפ: t/t

איור ח–4: אוכלוסייה הנמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג לגבי הגן לטעם פת"ק

עכשיו נוכל לברר שאלה נוספת:
כמה מבין הטועמים הם הומוזיגוטים לאלל T, וכמה הטרוזיגוטים?
נעשה זאת בעזרת טבלה במתכונת שהכרנו:

שכיחויות הגנוטיפים השונים לגבי הגן לפת"ק, באוכלוסיית ישראל

שכיחות תאי זרע / שכיחות תאי ביצה	t 0.6	T 0.4
t 0.6	0.36 t/t קהי טעם	0.24 T/t
T 0.4	0.24 T/t	0.16 T/T

ובסיכום, היחסים המספריים בין השכיחויות של שלושת הגנוטיפים הם:

0.16 T/T : 0.48 T/t : 0.36 t/t

כלומר: מבין 64% הטועמים, 48% הם הטרוזיגוטים ו־16% הומוזיגוטים לאלל הדומיננטי.

ראינו אפוא שכאשר מדובר בגן שלו שני אללים, אפשר לאמוד את השכיחויות של אללים אלה באוכלוסייה אם ידוע הגודל היחסי של אחת המחלקות הפנוטיפיות (וזאת בתנאי שהאוכלוסייה נמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג לגבי הגן הנדון).

אפשר להיעזר בכלל הרדי־ויינברג גם **לתחזיות גנטיות**, ונדגים זאת בעזרת שאלה ותשובה:

נניח שבאוכלוסייה שנדונה בשאלה הקודמת, נישא גבר, שאינו חש בטעם פת"ק, לאישה שחשה בטעם פת"ק. מה ההסתברות שבין ילדיהם יהיו קהי טעם?

תשובה

נתחיל בבירור הגנוטיפ של בני הזוג: אין ספק שגנוטיפ הגבר הוא t/t, אולם היות שהאישה חשה בטעם, הגנוטיפ שלה יכול להיות t/t או T/t.

רק אם האישה הטרוזיגוטית – ייתכן שיהיו לזוג צאצאים קהי טעם.

הבהירו לעצמכם נקודה זו.

לפיכך נחלק את הבעיה לשניים, ונשאל:

א. מה ההסתברות שהאישה הטרוזיגוטית ?

ב. בהנחה שהאישה הטרוזיגוטית, מה ההסתברות שיהיו לזוג צאצאים קהי טעם?

בטרם תקראו את השורות הבאות, נסו לענות בעצמכם על שאלות אלה.

א. ההסתברות שאדם שחש בטעם הוא הטרוזיגוט שווה לשכיחות ההטרוזיגוטים (בעלי גנוטיפ T/t) מתוך כלל החשים בטעם באוכלוסייה (בעלי גנוטיפים T/T ו־T/t).

על סמך כלל הרדי־ויינברג, שכיחות ההטרוזיגוטים באוכלוסייה היא 2pq (ובמספרים: 2 x 0.6 x 0.4 = 0.48), ושכיחות כלל החשים בטעם באוכלוסייה היא $p^2 + 2pq$, ובמספרים: 0.16 + 0.48.

לפיכך ההסתברות שהאישה הטרוזיגוטית:

$$\frac{\text{שכיחות ההטרוזיגוטים}}{\text{שכיחות כלל החשים בטעם}} = \frac{2pq}{p^2 + 2pq} = \frac{0.48}{0.16 + 0.48} = 0.75$$

במילים אחרות: בממוצע, מתוך כל ארבעה אנשים החשים בטעם פת"ק באוכלוסייה יהיו שלושה הטרוזיגוטים (3/4 = 0.75).

ב. בהנחה שהאישה הטרוזיגוטית, ההסתברות שצאצא שלה יהיה קהה טעם היא 0.5.

הבהירו זאת לעצמכם: לשם כך יש לחשב את ההסתברות שלזוג בעלי גנוטיפ כזה: T/t x t/t יהיה צאצא בעל גנוטיפ t/t.

ובסיכום: באוכלוסייה הנדונה, ההסתברות שלזוג שבו האחד קהה טעם והשני חש בטעם יהיה צאצא קהה טעם היא:

0.75 X 0.5 = 0.375

וזאת שוב על־פי הכלל שהכרנו, הדן בהתרחשותם של מספר מאורעות בלתי תלויים.

תוצאת החישוב העלתה: ההסתברות שלזוג הנדון ייוולד ילד קהה טעם היא 37.5 אחוזים. אבל שימו לב: דבר זה נכון כל עוד לא נולד להורים אף ילד קהה טעם. (ראו להלן: רגע של סטטיסטיקה).

הדרך שבה השבנו על השאלות האחרונות מדגימה כיצד ניתן ליישם את כלל הרדי־ויינברג לצורך חישוב הסיכוי ללידת צאצא בעל גנוטיפ מסוים. מידע לגבי סיכוי כזה נחוץ לעתים קרובות לצורך מתן ייעוץ גנטי.[8]

8. על ייעוץ גנטי תוכלו לקרוא בפרק י.

רגע של סטטיסטיקה

מהי ההסתברות שלהורים שהוצגו (האב קהה טעם, והאם חשה בטעם) ייוולד ילד קהה טעם לאחר שנולד להם כבר ילד אחד קהה טעם?

על סמך הילד קהה הטעם שנולד אפשר להסיק שהאם היא הטרוזיגוטית (T/t), לפיכך ההסתברות שילד נוסף שיוולד יהיה גם הוא קהה טעם היא 0.5 (50 אחוזים).

לא מדויק - אבל קרוב

לפעמים נעזרים בביטויים המתמטיים של כלל הרדי־ויינברג לחישוב שכיחויות של גנוטיפים הקשורים במחלה תורשתית נדירה, אף שהפרטים החולים במחלה **מתים** בגיל צעיר, עוד בטרם העמידו צאצאים.

שימו לב: מוות של בעלי גנוטיפ מסוים משנה את מאגר הגנים, ובכך מופר תנאי מרכזי לתקפותו של כלל הרדי־ויינברג! האוכלוסייה איננה נמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג! מדוע נהוג, אם כן, להיעזר בביטויים המתמטיים של כלל הרדי־ויינברג גם במקרים כאלה? הסיבה לכך היא שאין מקור מידע טוב יותר לאומדן שכיחות האלל, וההצדקה "מנקודת מבט חשבונית" היא שהאלל הגורם למחלה הוא נדיר, ולכן ההשפעה שיש למוות של החולים על שיווי המשקל של האוכלוסייה בטווח של דור אחד היא זניחה.

נדגים את הנאמר בעזרת שאלה, שדנה בחולים במחלת טאי־זקס.

מילים אחדות על

טאי־זקס

טאי זקס (Tay-Sachs) היא מחלה תורשתית המתבטאת בניוון מערכת העצבים. המחלה נגרמת בשל חוסר באנזים (שנקרא הקסוזאמינדז A ומסומן Hex-A) המזרז פירוק של רכיבים שומניים. כתוצאה מחסרונו של האנזים, מצטבר בתאים חומר שומני (גנגליוזיד GM2), והצטברות זו גורמת לנזק הבולט במיוחד בתאי עצב. הנזק מתחיל, אמנם, בעובר, אך סימניו מופיעים רק בתינוקות בני 4–6 חודשים, וסימנים אלה – הכוללים פיגור שכלי, פגיעה בראייה ואף נסיגה בהתפתחות המוטורית – הולכים ומחמירים, עד מוות בסביבות גיל 5.

הגן המקדד לאנזים התקין נמצא בכרומוזום מספר 15, ומוכרות מעל 50 מוטציות בגן זה.

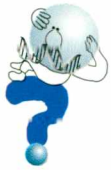
בתאים של פרטים הטרוזיגוטים לאלל התקין ולאלל לקוי נמצאת כמות מספקת של אנזים תקין, ולפיכך אין הם מבטאים את המחלה; פרטים כאלה עלולים להעביר את האלל הלקוי לצאצאיהם.

מהי ההסתברות שלבני זוג ששניהם הטרוזיגוטים ייוולד צאצא הומוזיגוט לאלל הלקוי?

למחלה זו אין עדיין תרופה, אף שנערכים מחקרים שונים בנושא, ובכללם ניסיונות לריפוי גני. דרך אחרת, הזוכה להצלחה, היא מניעה של הופעת החולים. היות ששכיחות המחלה גבוהה במיוחד בקרב יהודים שמוצאם במזרח אירופה (אחד מתוך

כ־30 הוא הטרוזיגוט לאלל לקוי!) קיימת עירנות רבה באוכלוסייה זו למניעת לידה של ילדים חולים.

אחת הדרכים למנוע לידת תינוק חולה היא על־ידי מניעת זיווג בין שני הטרוזיגוטים לאלל בלתי תקין. יש חברות שבהן נערכות דרך קבע בדיקות לבירור הגנוטיפ של צעירים, ותוצאותיהן משמשות נתון חשוב בתכנון שידוכים.



בממוצע, אחד מכל 4000 תינוקות של יהודים יוצאי מרכז ומזרח אירופה חולה במחלת טאי־זקס. האלל הגורם למחלה הוא אוטוזומי־רצסיבי. החולים בטאי־זקס מתים בגיל צעיר (ומנקודת מבט גנטית: הגנים שלהם יוצאים ממאגר הגנים של האוכלוסייה). מהי ההסתברות שפרט בריא באוכלוסייה זו נושא את האלל למחלה (במילים אחרות: מהי שכיחות ההטרוזיגוטים)?

נסו לענות על כך בעצמכם, בטרם תקראו את התשובה. לשם כך הניחו שהאוכלוסייה הנדונה נמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג לגבי הגן לטאי־זקס (אף כי, כאמור, זהו קירוב).

תשובה

נסמן את שכיחות האלל הנורמלי (A) ב־p, ואת שכיחות האלל למחלה (a) ב־q.

שכיחות ההומוזיגוטים הרצסיביים היא, כאמור:

$$q^2 = 1/4000$$

על־פי נתון זה (אף שכאמור, האוכלוסייה איננה בשיווי משקל הרדי־ויינברג) שכיחות האלל a היא:

$$q = \sqrt{q^2} = \sqrt{\frac{1}{4000}} = 0.016$$

היות ש־A ו־a הם שני האללים היחידים בגן זה, אזי $p + q = 1$, ולכן:

שכיחות האלל A: $p = 1 - q = 1 - 0.016 = 0.984$

הגנוטיפ של פרט בעל פנוטיפ בריא, אך נושא אלל למחלה, הוא A/a, ושכיחותו, על סמך החישוב:

$$2pq = 2 \times 0.016 \times 0.984 = 0.0315$$

כלומר: באוכלוסייה זו כ־3 מתוך 100 אנשים בריאים נושאים את האלל למחלה! פרטים כאלה נקראים **נַשָּׂאִים**.

משמעות הדבר היא שמבין 4000 תינוקות הנולדים באוכלוסייה מסוימת זו, יש לצפות שתינוק אחד הוא חולה וכ־120 (3%) תינוקות הם הטרוזיגוטים, נשאים.

נשא

פרט שהוא עצמו אינו חולה, אך "נושא" פוטנציאל למחלה, ויכול להעביר פוטנציאל זה לאחרים (במקרה זה לצאצאים) שעלולים לחלות, נקרא נשא (באנגלית: carrier). מונח זה משמש לא רק בהקשר גנטי, אלא גם בהקשר של גורמי מחלה כמו חיידקים או נגיפים, לדוגמה: נשא של חיידקים הגורמים לדלקת גרון.

למונח נשא בביולוגיה יש משמעויות נוספות: חלבון המשתתף בהעברת מולקולות דרך קרום התא אף הוא נקרא נשא. נקרא כך גם חומר המשתתף במערכת העברת אלקטרונים בתהליכי נשימה ופוטוסינתזה.

ובמילים אחרות: מול שני עותקים של האלל הלקוי הנמצאים בפרט חולה, קיימים 120 עותקים כאלה בפרטים בריאים!

החשבון שערכנו בתשובה לשאלה האחרונה מבהיר את שנאמר קודם לכן: אף שפרטים הומוזיגוטיים לאלל נדיר נכחדים מהאוכלוסייה, ההשפעה על מאגר הגנים לטווח קצר היא קטנה ביותר – מפני ש**רוב האללים הנדירים נמצאים בקרב ההטרוזיגוטים**.

איור ח–5: רוב האללים למחלות תורשתיות נדירות נמצאים בקרב הטרוזיגוטים

כדאי לציין שאללים למחלות תורשתיות רבות אחרות נדירים עוד יותר מזה של טאי־זקס: הם מופיעים בשכיחות של אחד לאלף, ואף פחות מכך.

קיימת שאלה מעניינת נוספת ביחס לגן טאי־זקס, שנשאיר אותה פתוחה למחשבה ולדיון; שאלה זו עוסקת בתנאי אחר לקיום שיווי משקל הרדי־ויינברג – התנאי בדבר זיווגים אקראיים (ראו משפט אחרון במסגרת: מילים אחדות על... טאי־זקס).

רגע של חשבון

אם שכיחות אלל למחלה רצסיבית היא $q = 0.001$ אזי לעומת כל פרט חולה **אחד** נמצאים באוכלוסייה **כאלפיים** נשאים, שהם הטרוזיגוטים בריאים!

תוכלו לבדוק את החישוב.

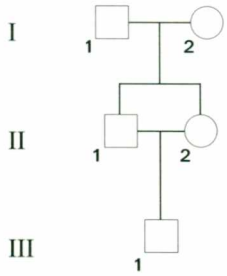
למתעניינים: זיווגי קרובים ונישואי בני דודים

סטייה בולטת מהתנאי של זיווגים אקראיים היא העדפה של זיווגים בין קרובי משפחה, תופעה הנקראת **זיווגי קרובים**.

ברוב חברות האדם יש התייחסות חברתית, שיכולה להיות אפילו מעוגנת בחוק, לזיווגי קרובים (שנקראים בדרך כלל נישואי קרובים); על־פי רוב אסורים זיווגי אח־אחות, ויש חברות שבהן מעודדים זיווגי דוד־אחיינית, או בני דודים.

מהי המשמעות הגנטית של זיווגים כאלה?

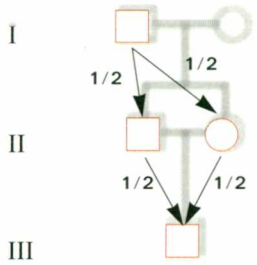
נשתמש בסימון המקובל[9] של שושלות; ונתחיל בבחינת זיווגי אח־אחות. לפיכך נניח שעיסוקינו בעכברים.



איור ח–6: זיווגי אח־אחות

9. עיגול מציין נקבה; ריבוע מציין זכר; קו אופקי המחבר עיגול וריבוע מציין שהמדובר בבני זוג; קו אנכי מחבר בין הורים לצאצאים.
הדורות מצוינים בספרות רומיות (I, II, III) והפרטים בדור - בספרות רגילות (1, 2).

נעקוב אחר גן A, ונניח שיש לו אללים מרובים באוכלוסיה: A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 וכו'.
העכבר I-1 הוא הטרוזיגוט – A^1/A^2.
העכבר I-2 הוא הומוזיגוטית לשני אללים אחרים – A^3/A^4.
אנו מעוניינים לדעת מהי ההסתברות שהעכברון III-1 הוא הומוזיגוט לאחד מהאללים של A, שמקורם בדור I.
נפרק שאלה זו לשאלת משנה:
מהי ההסתברות שהעכברון III-1 הוא הומוזיגוט לאלל A^1 שירש מסבו (דהיינו, שהעכברון הוא בעל גנוטיפ A^1/A^1)?
נסו לענות על כך בעצמכם. גם אם תגיעו לתשובה הסופית (שהיא 1/16), קראו את התשובה המפורטת שלהלן, כדי להכיר את דרך החישוב.



עלינו למצוא מהי ההסתברות שאלל A^1, שמקורו בעכבר I-1, הועבר לכל אחד משני הצאצאים: II-1, II-2, ושניהם הורישוהו ל־III-1.
ההסתברות ש־I-1 הוריש ל־II-1 את A^1 היא 1/2. זאת משום שלעכבר I-1 שני אללים של הגן A : A^1 ו־A^2. **אחד** מהם מורש לצאצא, וההסתברות שיהא זה A^1 שווה להסתברות שיהא זה A^2. במילים אחרות:

ההסתברות שאלל מסוים הנמצא בהורה יועבר לצאצא היא 1/2.

שיקול זה נכון גם לשאר "נתיבי" A^1 (מעבר מעכבר II-1 לעכבר III-1; מעכבר I-1 לעכברה II-2 ומעכברה II-2 לעכברון III-1). בסך הכול "עברנו" עם A^1 ארבעה נתיבים, וכאמור ההסתברות לכל נתיב היא 1/2.

על־פי הכלל האומר שההסתברות להתרחשות מספר אירועים בלתי תלויים שווה למכפלת ההסתברויות להתרחשות כל אחד מהם, הרי ההסתברות שהעכברון III-1 יהא A^1/A^1:

$$1/2 \times 1/2 \times 1/2 \times 1/2 = (1/2)^4 = 1/16$$

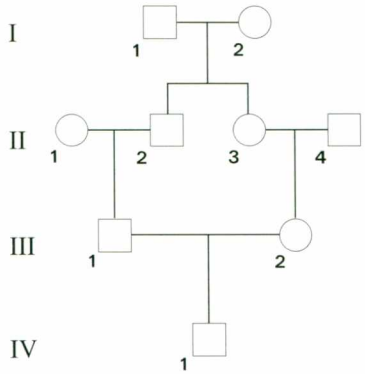
נשוב לשאלה הראשית: מהי ההסתברות שהעכברון יהא הומוזיגוט לאלל **כלשהו** מהאללים של הגן A שמקורם בדור I?
ההסתברות ל־A^1/A^1 היא כאמור – 1/16.
חישוב דומה קיים גם לגבי האללים האחרים – A^2, A^3, A^4, כך שההסתברות להומוזיגוטיות לגבי כל אחד מהם אף היא 1/10. ההסתברות להומוזיגוטיות לאלל **כלשהו** מהאללים של הגן A שמקורם בדור I היא **סכום** ההסתברויות להומוזיגוטיות לגבי כל אחד מהאללים.[10]

$$1/16 + 1/16 + 1/16 + 1/16 = 4/16 = 1/4$$

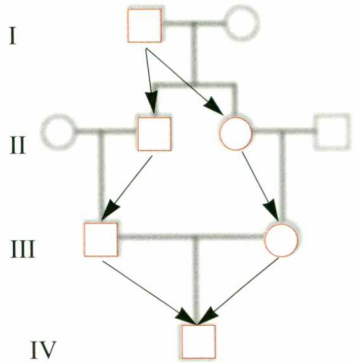
כלומר: לצאצא של זיווגי אח־אחות יש הסתברות של 1/4 להומוזיגוטיות באחד מהגנים (במקרה שלנו – A), כתוצאה מקרבת המשפחה בין ההורים.

10. וזאת על־פי הכלל האומר שההסתברות שיתרחש מאורע אחד או אחר, כאשר הם זרים, כלומר שאינם יכולים לקרות בו־זמנית, היא סכום ההסתברויות של כל המאורעות.

נשוב עתה לבני האדם, ונבחן טיפוס זיווגים מוכר בחברת בני אנוש: נישואי (או זיווגי) בני דודים:



איור ח–7: זיווגי בני דודים



השאלה היא מה ההסתברות שפרט IV–1, שהוא צאצא מזיווגי בני דודים, יהיה הומוזיגוט בגן A לאחד מהאללים שמקורם בדור I?

אם תבנו סכמה המתארת את הנתיבים שאלל מסוים עשוי לעבור מדור I עד להומוזיגוטיות בצאצא IV–1, תמצאו שמספר הנתיבים עד להומוזיגוטיות הוא 6.

לפיכך ההסתברות להומוזיגוטיות של **אחד** מארבעת האללים היא $(1/2)^6$.

היות שבדור I (הסבים המשותפים) קיימים ארבעה אללים של הגן A (זהים או שונים), לפיכך ההסתברות להומוזיגוטיות של אלל **כלשהו** מבינהם היא:

$$4 \times (1/2)^6 = 1/16$$

המספר שאותו חישבנו מבטא את ההסתברות להומוזיגוטיות בגן אחד בגלל קרבת משפחה. הוא נקרא **מקדם שארות**, ונהוג לציינו באות הלועזית F.

ראינו אפוא שלגבי זיווגי בני דודים: $F = 1/16$.

ובמילים:

לצאצא מזיווגי בני דודים יש הסתברות של 1/16 להיות הומוזיגוט לגבי כל אחד מהגנים שלו בגלל קרבת המשפחה בין הוריו (זאת **בנוסף** על האפשרות של הומוזיגוטיות, הקיימת לגבי כל פרט באוכלוסייה, עקב ה"פגישה" האקראית של אותו האלל ממקורות שונים).

אפשר להציג זאת גם בדרך שונה:

צפוי שצאצא מזיווגי בני דודים יהיה הומוזיגוט ב־1/16 מכלל הגנים שלו בגלל קרבת המשפחה בין הוריו.

ומה משמעות הדבר?

אם, בהערכה גסה, מספר הגנים באדם הוא 30,000, משמע שצאצא מזיווגי בני דודים הומוזיגוט לכ־1800 גנים בגלל קרבת המשפחה בין הוריו!

חשבו: האם כל הצאצאים מזיווגי בני דודים הומוזיגוטים לאותם 3000 גנים?
תשובה בשולי העמוד.[11]

הנתונים מורים שכ־3% מכלל הילודים באוכלוסייה סובלים מליקויים כל שהם (מומים, מחלות וכדומה) מהם תורשתיים ומהם שאינם תורשתיים, מהם חמורים ומהם קלים. כאשר בודקים את שכיחות הילודים בעלי ליקויים כאלה בקרב צאצאים מזיווגי בני דודים, מוצאים שהמספר גבוה יותר; על־פי אחד האומדנים מספר זה כפול, דהיינו: 6%.

איך אפשר לקשר בין שכיחות גבוהה זו לבין ההומוזיגוטיות?

חריר להניח שרין הגניח הומצאיח רחאינו יש כאלה שאלליח שלהח גורמיח רמצר הומוזיגוטי למומיח או למחלות. אללים כאלה הם, ככל הנראה, תוצאה של מוטציות שאירעו במהלך ההיסטוריה, ושכיחותם באוכלוסייה נמוכה למדי.

אם כתוצאה ממוטציה נוצר אלל מוטנטי **דומיננטי** הפוגע בחיוניות הפרט – הוא ייעלם מהאוכלוסייה, שכן הפרט הנושא אותו לא יחיה או שלא יעמיד צאצאים; אך אם נוצר אלל מוטנטי **רצסיבי**, אזי הוא יישמר באוכלוסייה במצב הטרוזיגוטי, ויעבור מדור לדור מבלי שייוודע דבר קיומו, עד אשר ייוולד פרט הומוזיגוט פגוע. באוכלוסייה הכללית ההסתברות ללידת פרט הומוזיגוט כזה תלויה, כמובן, בשכיחות האלל באוכלוסייה – שכיחות שהיא בדרך כלל נמוכה. אבל... במקרה של זיווגי בני דודים, כאמור, ההסתברות להומוזיגוטיות בכל אחד מהגנים היא 1/16!

זאת ועוד: שכיחות ליקויים תורשתיים בקרב צאצאים מזיווגי בני דודים עשויה לשמש אומדן לשכיחותם של אללים רצסיבים "מזיקים" באוכלוסייה.

לסבא ולסבתא שלושה בנים: אברהם, יצחק ויעקב.
אברהם – נשוי, ויש לו בן: משה. יצחק נשוי אף הוא, ויש לו בת – רחל.
יעקב – טרם נישא.
רחל הגיעה לפרקה, ורוצה להינשא למשה. אולם סבה וסבתה מעדיפים שתינשא ליעקב.
בצר לה – החליטה רחל להיעזר בשיקולים גנטיים – ופנתה אליכם.

א. שרטטו את שושלת המשפחה, ואחר חשבו מהו מקדם השארות של צאצא מכל אחד משני הזיווגים האפשריים (להזכירכם: מקדם שארות, F, מבטא את ההסתברות להומוזיגוטיות בגלל קרבת משפחה).
ב. מהי תשובתכם לרחל? התשובה צריכה להיות מבוססת רק על שיקולים גנטיים.

תשובה מקוצרת בשולי העמוד.[12]

11. קיימת הסתברות של 1/16 להומוזיגוטיות של כל אחד מהגנים. כמובן שצירוף הגנים שיהיו הומוזיגוטיים הוא אקראי.

12. F של הצאצאים בשני הזיווגים: רחל ומשה – F=1/16; רחל ויעקב – F=1/8. משיקולים גנטיים עדיפים אפוא הנישואים למשה.

גורמים המשפיעים על מאגר הגנים של אוכלוסייה

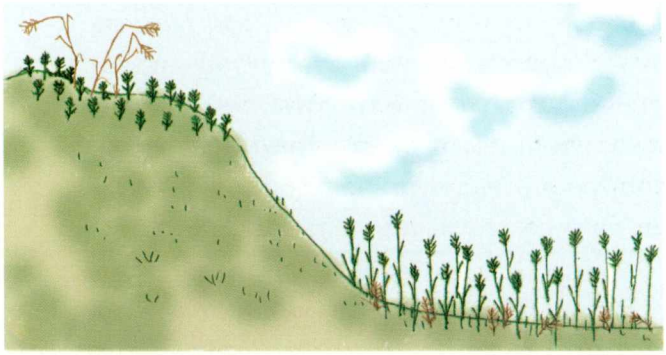
כאמור, כלל הרדי־ויינברג דן בהתפלגויות גנוטיפים, והוא תקף לגבי **מודל** של אוכלוסייה, הנמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג. אחד התנאים לשמירת שיווי המשקל הוא **העדר** גורמים המשנים את שכיחויות האללים במאגר הגנים של האוכלוסייה (התנאי השלישי המצוין בעמוד 211). אולם גורמים כאלה פועלים כל הזמן; אלה הם תהליכים אבולוציוניים שעיצבו ומעצבים את הרכב מאגרי הגנים של כל אוכלוסיות היצורים בעולמנו. להלן נכיר אחדים מתהליכים אלה.

ברירה היא תהליך הגורם **לשינויים בתרומה היחסית של בעלי הגנוטיפים השונים למאגר הגנים של האוכלוסייה**. ברירה עשויה להשפיע על חיוניות הפרט, כפי שהיא באה לביטוי בכושרו להעמיד צאצאים פוריים (שימו לב: מנקודת ראות גנטית חשוב **הכושר להעמיד צאצאים**, וחשוב שצאצאים אלה יהיו **פוריים** – שכן בכך תלויה שכיחות האללים בדורות הבאים).

בראשית הפרק (עמוד 204) הכרנו דוגמה דמיונית לתהליך הברירה, שהציגה את השפעת הברירה על שכיחויות האללים; נציג שוב את עיקרי הדברים: נניח שלגן כלשהו יש שני אללים, A^1 ו־A^2, ושאלל A^1 מקנה לנושאיו יתרון כלשהו לעומת האלל A^2 – יתרון המתבטא בהעמדה של יותר צאצאים. אפילו אם היתרון יהיה קטן ביותר, במהלך הדורות הוא יטביע את חותמו על השכיחות היחסית של האללים: שכיחותו של A^1 תעלה, ובהתאמה תרד שכיחותו של A^2. יש לזכור, כמובן, שבסביבה אחת יכול להיות יתרון לבעלי אלל A^1 (וחסרון יחסי לבעלי אלל A^2), אך בסביבה אחרת ייתכן המצב ההפוך: יתרון דווקא לפרטים בעלי A^2.

ברירה טבעית היא תוצאה של גורמים רבים, כמו תנאי מזג אוויר, משאבי מזון, גורמי מחלות, היטרפות וכדומה. לעומת זאת, **ברירה מלאכותית** היא תוצאה של פעילות מכוונת של האדם, כמו לדוגמה זו של המטפח, הבורר לו את האורגניזמים הרצויים לו ומתאימים לצרכיו.[13]

13. נושא טיפוח והשבחה נדון גם בפרק י'.



איור ח–8: הדגמה של השפעת ברירה
כתוצאה מרוחות הנושבות בראש הגבעה, יש בסביבה זו יתרון לצמחים בעלי גבעול קצר (הגבעולים של צמחים גבוהים נשברים ברוח). לעומת זאת בעמק יש תחרות על אור השמש, והיתרון בעמק הוא לצמחים ארוכי גבעול. מאגרי הגנים של שתי אוכלוסיות אלה מושפעים בהתאם.

מילים אחדות על

יתרון ההטרוזיגוט, אנמיה ומלריה

נניח מצב שבו מחלה כלשהי פוגעת באופן חמור ביותר בפרטים הומוזיגוטים לאלל A^1, ואילו פרטים הומוזיגוטים לאלל A^2 סובלים ממחלה אחרת; לעומת זאת ההטרוזיגוטים בעלי הגנוטיפ A^1/A^2 מגלים עמידות מסוימת לשתי המחלות, ולפיכך יש להם יתרון על פני כל אחד מההומוזיגוטים. מצב כזה נקרא **יתרון ההטרוזיגוט**.

האם יש לצפות שברבות השנים, בסביבה שבה נפוצות שתי המחלות, לא יהיו עוד פרטים הומוזיגוטיים באוכלוסייה?

נסו לענות על כך בעצמכם בטרם תקראו את התשובה.

תחזית כזו היא בלתי סבירה, היות שבין הצאצאים של זיווגים בין פרטים הטרוזיגוטיים יהיו גם פרטים הומוזיגוטים. דהיינו: בכל דור ייווצרו גם פרטים הומוזיגוטיים, אף שיש להם חסרון יחסית להטרוזיגוטים.

ומה הקשר לאנמיה ולמלריה?

בפרק ד למדנו שפרטים הומוזיגוטים לאלל לקוי מסוים בגן המקדד להמוגלובין חולים באנמיה חרמשית (עמודים 87–89). והנה נמצא שאנמיה חרמשית נפוצה למדי דווקא באזורים מוכי מלריה! ההסבר המקובל לכך מתבסס על יתרון ההטרוזיגוט: פרטים הומוזיגוטים לאלל התקין של המוגלובין רגישים למלריה, ולעומתם פרטים הטרוזיגוטים לאלל התקין ולאלל הלקוי מגלים עמידות מסוימת למחלה. כנראה שעמידות זו היא שגורמת לכך ששכיחות האלל הלקוי באזורים שבהם נפוצה המלריה תהיה גבוהה יחסית לאזורים "נקיים" מהמחלה.

השפעת מוטציות: **מוטציות** הן המקור היחיד רוברע להופעה של אללים חדשים. וזו הסיבה לחשיבותן באבולוציה – שהרי אם לא הייתה כל שונות לא הייתה יכולה לחול כל אבולוציה.

מהי השפעתן של מוטציות על שכיחויות אללים?

כאמור בפרק ד, הופעת מוטציה היא אירוע אקראי ונדיר, ואין לחזות מראש מתי הוא יקרה ובאיזה אלל. אמנם חומרים מוטגנים המצויים בסביבתנו מעלים את שכיחות המוטציות, וקשה לאמוד את מידת השפעתם בסביבה משתנה, אך עם זאת מקובלת ההערכה שלכל גן אפשר למצוא מוטציה בערך בגמטה אחת למיליון (10^{-6}). לכאורה, השפעתו של אירוע כה נדיר היא זעומה ביותר: גם אם נניח שכיחות מוטציות גבוהה יותר, כמו 10^{-5} לגן לגמטה בכל דור, אזי ידרשו כ־1000 (!) דורות כדי שכתוצאה ממוטציה תרד שכיחות אלל מ־1.0 ל־0.99.

אולם תהליך המוטציה אינו מבודד מהשפעות אחרות: בד בבד עם התרחשות מוטציה חלים תהליכים נוספים, כמו ברירה (שכאמור משפיעה על שכיחויות האללים); אם אלל חדש שיופיע יקנה לפרט הנושא אותו יתרון כלשהו, תעלה שכיחותו במאגר הגנים במהלך הדורות. ולהפך: אלל חדש שיפגע בכושרו של הפרט הנושא אותו – ייכחד.

הגירה: על־פי רוב אוכלוסיות אינן מבודדות לחלוטין – לא אוכלוסיות אדם, ואף לא אוכלוסיות בעלי־חיים וצמחים. פרטים יכולים להגר מאוכלוסייה אחת לאחרת ובכך להביא לשינוי הרכב מאגר הגנים של אחת האוכלוסיות או של שתיהן. מידת ההשפעה על מאגר הגנים של כל אוכלוסייה תלויה, כמובן, בגודלה של האוכלוסייה, במידת השוני שבין הרכבה הגנטי להרכב הגנטי של האוכלוסייה שממנה באו המהגרים ובגודל הקבוצה המהגרת.

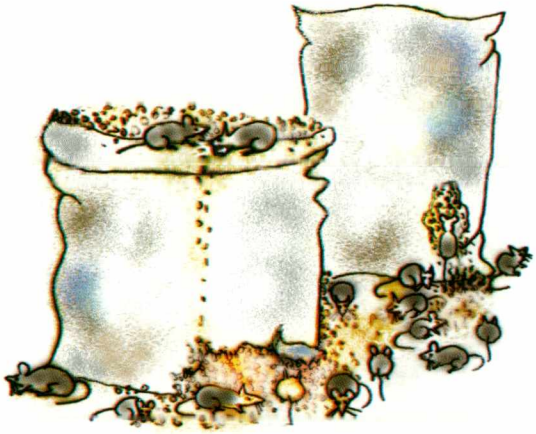
איור ח–9: הגירה עשויה לשנות מאגר גנים של אוכלוסייה
קבוצה של ארנבונים מאוכלוסייה קטנה החיה בהר, שבה נמצאים רק אלל A^1 ו־A^2, נודדת לאוכלוסיית יער שבה נפוצים האללים A^2 ו־A^3. כתוצאה מכך משתנים מאגרי הגנים בשתי האוכלוסיות.

סחף גנטי: אירועים מקריים המתרחשים באוכלוסייה יכולים לגרום לשינוי בשכיחויות אללים, ואפילו לשינוי בהרכב אללים באוכלוסייה. שינוי כזה, שכיוונו מִקרי, נקרא **סחף גנטי**. השפעתו של סחף גנטי ניכרת במיוחד באוכלוסיות קטנות, היות שבאוכלוסיות כאלה תנודות מקריות בשכיחותם של אללים יכולות להביא להיעלמותם של אללים. לדוגמה, נניח ששתי ציפורים הטרוזיגוטיות לאלל נדיר נטרפו. אם ציפורים אלה שייכות ללהקה בת 1000 פרטים – תהיה לכך השפעה כלשהי על שכיחות האלל, אך אם ציפורים אלה שייכות ללהקה בת 10 פרטים – ייתכן שבכך האלל נכחד מהאוכלוסייה.

אחת הצורות של סחף גנטי היא **השפעת המייסדים**. התיאור (הדמיוני) הבא יבהיר השפעה זו:

ממחסן תבואה מרכזי הועברו שקי תבואה לשלושה מחסנים חדשים. עם השקים הועבר לכל מחסן גם זוג עכברים – זכר ונקבה. תוך זמן קצר התרבו הללו, ונוצרו שלוש תת–אוכלוסיות נפרדות. משנבדקו עכברים משלוש התת־אוכלוסיות, נמצא שהן שונות זו מזו הן במגוון האללים והן בשכיחויותיהם, אף־על־פי ששלושתן נגזרו מאותה אוכלוסיית מוצא.

? איך אפשר להסביר הבדלים אלה?



ההרכב של מאגר הגנים של כל אחת משלוש התת־אוכלוסיות נקבע על־ידי הגנוטיפים של זוג העכברים, שהיו המייסדים של אותה תת־אוכלוסייה. אם, לדוגמה, באחד הזוגות גם הזכר וגם הנקבה היו במקרה הומוזיגוטים לאלל A^1, אזי גם אם במאגר הגנים של אוכלוסיית המוצא היה גם אלל A^2 (באוכלוסייה היו פרטים בעלי גנוטיפ A^1/A^2 ו־A^2/A^2), הרי כעת במאגר הגנים של התת־אוכלוסייה שהם מייסדיה יהיה רק האלל A^1.

כל זוג מבין שלושת הזוגות של העכברים היה אמנם מדגם אקראי של אוכלוסיית העכברים במחסן המרכזי, אולם לא היה מדגם מייצג. השפעת המייסדים מתבטאת אפוא בכך שמאגר הגנים של כל אחת מהתת־אוכלוסיות שונה ממאגר הגנים של אוכלוסיית המוצא.

ברירה, מוטציה, הגירה וסחף גנטי הם גורמים המשפיעים על המאגר הגנטי של אוכלוסיות. ציינו לגבי כל אחד מהם האם השפעתו אקראית או האם כיוון הפעולה שלו קשור בדרך כלשהי להתאמת האורגניזם לסביבתו.

חשבו בעצמכם בטרם תקראו את הפסקה הבאה.

מוטציה, הגירה וסחף גנטי הם גורמים אקראיים, וכיוון השפעתם איננו קשור להתאמה לסביבה. שונה המצב ביחס לברירה: השפעתה של הברירה הטבעית מתבטאת בהעלאת שכיחויות של אללים המקנים לפרט הנושא אותם יתרון כלשהו בהתאמה לסביבה.

בידוד מאגרי גנים – שלב בהיווצרות מינים חדשים

לעתים שתי תת־אוכלוסיות שנגזרו מאותה אוכלוסייה נפרדות, ואין ביניהן חילופי גנים במשך זמן רב מאוד. במילים אחרות: ממאגר גנים אחד נוצרים שני מאגרי גנים, המבודדים זה מזה. מצב כזה ירול להיווצר רעקרות בידוד גיאוגרפי, כמו זה הנוצר כאשר נחל קטן הופך לנהר רחב שקשה מאוד לחצותו, וכך אוכלוסיות צמחים ובעלי חיים שעל שתי גדותיו מופרדות זו מזו; או כאשר מדבר מתפשט וחודר לאזור תפוצת אוכלוסייה; או כתוצאה מפעולת האדם – כאשר נסלל כביש סואן שחוצה לשניים שטח שהיה קודם אחד.

עתה כל תת־אוכלוסייה מתקיימת בסביבה נפרדת. הבדלים בתנאים הקיימים בשתי הסביבות יכולים להביא לכך שהברירה תפעל על כל אחת מהתת־אוכלוסיות בכיוונים שונים, ובכל אחת מהן עשויות להצטבר מוטציות שונות. במשך הזמן יצטברו הבדלים בין מאגרי הגנים של שתי התת־אוכלוסיות, הבדלים שיכולים להתבטא בהופעת בידוד רבייתי בין התת־אוכלוסיות, כלומר לא יתקיימו ביניהן זיווגים, או שהזיווגים יהיו בלתי פוריים. משנוצר בידוד רבייתי, שתי התת־אוכלוסיות – שבמקורן היו שייכות למין ביולוגי אחד – הופכות למעשה לשני מינים נפרדים.[14]

מילים אחדות על

בידוד רבייתי

איך עשוי להיווצר בידוד רבייתי?

לשם דוגמה, דמו לעצמכם שזרעים של צמחים המואבקים על־ידי חרקים הפעילים בראשית הקיץ, נובטים בסביבה שבה חיים חרקים הפעילים באמצע הקיץ. בסביבה זו יהיה יתרון לצמחים שמערכת הרבייה שלהם – אבקנים וצלקות – תבשיל מאוחר יותר, ולאחר מספר דורות יהיה במאגר הגנים של הצמחים הללו רוב של "אללים להבשלה מאוחרת של מערכת הרבייה".

מה יקרה כאשר זרע שמקורו באוכלוסייה זו ינבוט בסביבה של אוכלוסיית המוצא, המואבקת בראשית הקיץ? סביר שלא תהיה הפריה הדדית בין צמח זה לבין הצמחים מאוכלוסיית המוצא, בגלל ההבדלים בעיתוי ההבשלה של מערכת הרבייה. במילים אחרות: בין הצמחים שגדלו בסביבות שונות נוצר בידוד רבייתי.

זיהוי הגורמים המשפיעים על מאגר הגנים של אוכלוסייה

בתיאור הגורמים המשפיעים על מאגר הגנים הוצגו דוגמאות דמיוניות. בין הסיבות לכך: במחקר של אוכלוסיות אפשר לאמוד שכיחויות אללים, ולפעמים אפשר אפילו לאפיין אוכלוסייה על־ידי שכיחות גבוהה או נמוכה של אלל כלשהו, אך מכאן ועד זיהוי הגורם או הגורמים שהביאו לשכיחויות אלה עדיין המרחק רב. זאת ועוד: תהליכים אבולוציוניים הם בדרך כלל אִטיים, ונדרשים פרקי זמן ארוכים כדי להבחין בשינויים במאגרי גנים באוכלוסיות. בפרקי זמן אלה מתרחשים תהליכים שונים בו־זמנית, ולפיכך קשה לקבוע בוודאות מהו הגורם, או מהם הגורמים, שהביאו לשינויים הנצפים. עם זאת, יש מקרים שבהם החוקרים יכולים לפענח בקלות יחסית את מערכת הכוחות המשפיעה על מאגר הגנים של אוכלוסייה. מקרה מפורסם כזה הוא חקר שכיחותם של עשים כהים ובהירים באנגליה.

14. להזכירכם, מין (species) הוא קבוצת פרטים המזדווגים ביניהם ומעמידים צאצאים פוריים.

מילים אחדות על

עשים, חזזיות, כהה ובהיר

באזורים שונים באנגליה היו בעבר רוב העשים בהירי כנפיים, וזאת עד אמצע המאה ה־19 – תקופה שבה החלה אוכלוסיית העשים להשתנות. לקראת סוף המאה היו רוב העשים כהי גוון.

מדוע?

הכרת אורח חיי העש מחד גיסא, ותנאי הסביבה מאידך גיסא, מאפשרים לתאר את התופעה כדלהלן:

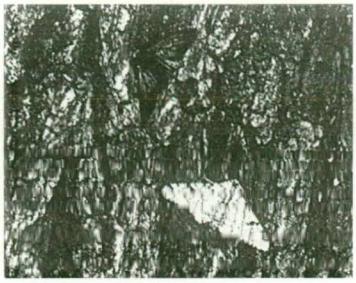
העשים פעילים בלילה, וביום אפשר למצוא אותם "נחים" על גזעי עצים – שם הם גלויים לטורפים שונים, בעיקר לציפורים (פעולת ברירה). גזע עץ הוא בדרך כלל כהה, ולסיכוי עש בהיר בולט עליו יותר מאשר עש כהה, אולם אם גזע העץ מכוסה בחזזיות בהירות[15] דווקא העש הכהה יבלוט לעין.

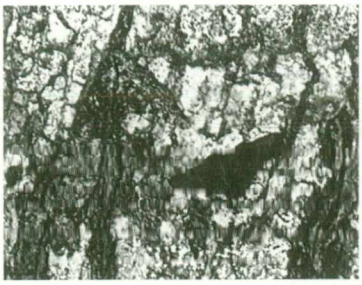
ובכן, בראשית המאה ה־19 היו נפוצות מאוד חזזיות על גזעי העצים באנגליה, ולכן ניצודו ונכחדו עשים כהים, ואילו לעשים הבהירים היה יתרון; כתוצאה מכך שכיחות האלל הקובע צבע בהיר באוכלוסיית העשים באזורים הנדונים הייתה גבוהה. המהפכה התעשייתית שהתרחשה באמצע המאה הייתה כרוכה בשימוש מוגבר בפחם, שגרם לזיהום אוויר. כתוצאה מזיהום האוויר החזזיות נפגעו קשות, וכמעט נעלמו מגזעי העצים; עתה היו העשים הבהירים חשופים לעיני הטורפים ושכיחות האלל הקובע צבע בהיר ירדה, ובהתאם עלתה שכיחות האלל הקובע צבע כהה.

הסבר זה לשינויים בשכיחויות העשים הבהירים והכהים נתמך על־ידי ניסויים שבהם שחררו מספר ידוע של עשים בהירים וכהים בסביבה נקייה מזיהום אוויר ובסביבה מזוהמת, ובדקו את מספר העשים משני הגוונים שנתפסו בכל אחת מהסביבות, לאחר שהיו חשופים לטורפים.

ולסיפור זה גם אפילוג: המעבר לשימוש בחשמל במקום בפחם, כמו גם אכיפת תקנות כנגד זיהום אוויר, הביאו לעלייה בשכיחותם של העשים הבהירים באנגליה.

15. חזזית היא צורת חיים המורכבת משני יצורים, אצה ופטרייה, החיים יחדיו תוך תלות הדדית (טיפוס של סימביוזה).





איור ח 10: בכל אחת משתי התמונות מצולמים שני עשים – כהה ובהיר על גזע עץ. האם הצלחתם לזהותם?

במקרים רבים פירוש הממצאים הנוגעים לשכיחויות של אללים מתבסס על השערות, שבדיקתן קשה או אף בלתי אפשרית. כצפוי – להשערות כאלה יש תומכים ומתנגדים. כזה הוא המצב לגבי פירוש הממצאים הנוגעים לשכיחויות האללים במערכת סוגי הדם ABO:

ברוב אוכלוסיות האדם נמצאים שלושת האללים של הגן I (I^A, I^B, i), אולם שכיחותם עשויה להיות שונה באוכלוסיות שונות. כך, לדוגמה, נמצא ששכיחות האלל i בקרב אינדיאנים במרכז אמריקה ודרומה, וכן בקרב תושבי דרום סיביר, בקרב האירים ובקרב הבסקים – גבוהה יותר מאשר במרבית האוכלוסיות האחרות של בני האדם.

מקובל לחשוב שהגורם העיקרי המשפיע על שכיחויות אללים היא תופעת הברירה. מה עשוי לגרום לברירה של אללים של קבוצות דם?

רווחת הדעה שמגפות של מחלות שונות, כמו דֶבֶר, כולרה ואבעבועות שחורות, היוו גורם רב משמעות בקביעת שכיחויות אללים במערכת ABO. בין הראיות לכך: במחקר שנערך באזורים כפריים בהודו, שבהם לא חוסנו התושבים כנגד אבעבועות שחורות, נמצא ששכיחות בעלי סוג דם A או AB הייתה גבוהה יותר בקרב החולים במחלה זו מאשר באוכלוסייה הכללית; ואף התמותה בקרב בעלי סוגי דם אלה הייתה גבוהה יותר. לעומת זאת בקרב החולים בכולרה בבנגלדש – נמצאה שכיחות גבוהה של בעלי סוג דם O.

על סמך נתונים אלה – לאיזה אלל יש חיסרון לבריאות הפרט כשמדובר באבעבועות שחורות? ובכולרה?[16]

כן נמצא שבקרב חולים בכיב הקיבה (אולקוס) מטיפוסים מסוימים גבוהה שכיחות בעלי סוג דם O, ובין החולים בגידולים סרטניים מטיפוסים מסוימים גבוהה שכיחות בעלי סוג דם A. נתונים אלה מרמזים על קשר בין רגישות למחלות מסוימות לבין סוג הדם במערכת ABO.

16. כשמדובר באבעבועות שחורות, ל-I^A יש חיסרון. כשמדובר בכולרה, ל-i יש חיסרון.

מילים אחדות על

נגיפים ושכיחויות אללים

איך אפשר להסביר את הקשר שבין סוג הדם לבין רגישות למחלות?

החלבון המקודד על־ידי הגן I מתפקד בקישור מולקולת סוכר למולקולה הנמצאת בקרום של תא דם אדום.

כל אחד משני האללים I^A, ו־I^B גורמים לקשירת מולקולה שונה של סוכר, ואילו החלבון המקודד על־ידי האלל i איננו קושר כל מולקולת סוכר.

מחלת האבעבועות השחורות נגרמת על־ידי נגיף (=וירוס). על שטח הפנים של נגיף זה נמצאות מולקולות הדומות במבנן לאלה שנקשרות בנוכחות האלל I^A.

ייתכן שכתוצאה מדמיון זה, מערכת החיסון בגופם של בעלי סוגי הדם A ו־AB מתקשה בזיהוי הנגיף כגוף זר, והתוצאה היא שבעלי סוגי דם אלה נדבקים ביתר קלות במחלה.

ואם הסבר זה נכון, הרי לפנינו דרך שבה מולקולה הנמצאת על שטח הפנים של נגיף משפיעה על עיצוב מאגרי הגנים של אוכלוסיות אדם! עוד על וירוסים וגנום האדם – בפרק ט.

כשדנים בתהליך הברירה ובהשפעתו על מאגר הגנים, חשוב להבדיל בין מחלות הפוגעות באדם בגיל צעיר, ומשפיעות על ההסתברות שהגנים שלו ישתתפו במאגר הגנים של הדור הבא, לבין מחלות הפוגעות באדם המבוגר, הנמצא כבר בשלהי תקופת הפוריות.

חשבו: על איזה משני טיפוסי המחלות סביר שלברירה תהיה השפעה חריפה יותר?

קיבוץ גלויות מהיבט גנטי

דברי ימי עם ישראל יכולים לשמש דוגמה לשינויים בהרכב אוכלוסיות עקב השפעת גורמים חיצוניים. פיזור העם לגלויות שונות וקיבוצו "לאחר אלפיים שנות גלות" הוא מצב יחיד במינו, שממנו ניתן ללמוד על ההתפתחות ועל האבולוציה של אוכלוסיות האדם. לפיכך הושקעו ומושקעים מאמצים לעמוד על האפיון הגנטי של יוצאי ארצות שונות, בטרם יטושטשו אפיונים אלה. כדאי לציין ש"טשטוש האפיונים", שהוא תוצאת מיזוג הגלויות, אף הוא נושא מעניין מבחינה גנטית (ומבחינות אחרות).

לצורך הבנת התהליכים שהביאו להבדלים הגנטיים בין יוצאי ארצות שונות, יש לאסוף נתונים על הרכב מאגרי הגנים של:

- העדות השונות בארץ.
- האוכלוסייה הלא יהודית בארצות המוצא של העדות השונות.

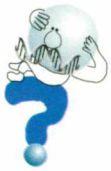
השוואה בין שכיחויות של אללים שונים, בגנים רבים ככל האפשר, עשויה להאיר את הצדדים הגנטיים של המשותף לכל עדות ישראל ושל המייחד כל עדה ועדה, וכן את המשותף לכל עדה ולאוכלוסיית ארץ המוצא.

על סמך נתונים כאלה נראה שאפשר לחלק את הגנים שנבדקו לשלוש קבוצות:

1. גנים **מאפייני אגן הים התיכון**, ששכיחויות האללים שלהם דומות בכל עדות ישראל, ודומות גם לאלה שבאוכלוסיות ים תיכוניות לא יהודיות, אולם שונות מהשכיחויות של אותם אללים באוכלוסיות ארצות המוצא שמחוץ לאגן הים התיכון.
2. גנים **מאפייני ארצות המוצא**, שבהם הדמיון בשכיחויות האללים בין יוצאי ארצות מסוימות לבין אוכלוסיית ארץ המוצא גדול יותר מאשר הדמיון בין יוצאי הגלויות השונות.
3. גנים **מאפייני עדה**, ששכיחות אללים מסוימים בהם מאפיינת יוצאי גלות אחת בלבד – ושונה מהשכיחויות שלהם הן בעדות אחרות והן באוכלוסיות הלא יהודיות שבארצות המוצא. עם קבוצה זו נמנים אללים למחלות תורשתיות שנחשבות ל"מחלות יהודיות", ושכיחותן היחסית בעדות מסוימות גבוהה מאשר באחרות.

מחלות כאלה הן, למשל, המחלות האוטוזומיות הרצסיביות:
פנילקטונוריה – ששכיחותה גבוהה, יחסית, בקרב יוצאי תימן;
טאי־זקס – ששכיחותה גבוהה, יחסית, בקרב יוצאי מרכז ומזרח אירופה;
אנמיה (="חוסר דם") ים תיכונית – ששכיחותה גבוהה, יחסית, בקרב יוצאי עירק וכורדיסטן.

אם ננסה להתבסס על עובדות אלה לכתיבת "תסריט" על ההיסטוריה של עם ישראל, ניווכח שהדבר איננו פשוט כלל. אף שאין נוסחה אחידה ל"תסריט" כזה, נתאר להלן (בעזרת תרגיל) אירועים בהיסטוריה של עם ישראל מנקודת מבט גנטית. זהו תיאור דמיוני, המתיישב אמנם עם הנתונים שהוצגו, אך איננו מתיימר להיות אמיתי.



שבצו בקטע הבא, במקומות המתאימים, מונחים מתוך הרשימה הבאה: מוטציה, מאגר גנים, זיווגים אקראיים, ברירה, הגירה, השפעת המייסדים.

האוכלוסייה המקורית של עם ישראל היתה בעלת _____ הדומה לזה של האוכלוסייה הים תיכונית של היום, שהרכבו נקבע במשך דורות בעיקר על־ידי _____, שהייתה תוצאה של תנאי הסביבה, כמו אקלים ומחלות. יש להניח שגם למוסכמות חברתיות הייתה השפעה על _____ של האוכלוסייה.

משהלך העם לגלות, התפצלה האוכלוסייה לכמה תת־אוכלוסיות. בתת־אוכלוסיות אלה חלק מהגנים היוו מדגם מייצג של האוכלוסייה המקורית, אולם היו גנים שהאללים שלהם יוצגו בתת־אוכלוסייה מסוימת בשכיחות שונה לגמרי מאשר באוכלוסייה המקורית. אפשר שהגורם לתופעה זו היה מספר הפרטים הקטן של תת־אוכלוסייה זו, דהיינו: הייתה _____; כן ייתכן שתהליך ה _____ גרם להופעת אללים חדשים, ששכיחותם עלתה בתת־אוכלוסייה זו או אחרת, וכיום נוכחותם תורמת לאופי הייחודי של חלק מהתת־אוכלוסיות.

תהיינה הסיבות אשר תהיינה, המציאות מראה שהתפתחו תת־אוכלוסיות בעלות שכיחויות ייחודיות של אללים מסוימים. אם לא חלו _____ בין הגולה היהודית לבין האוכלוסייה שבתוכה היא ישבה, הרי שכיחויות אללים אלה הפכו למאפיינים של אותה תת־אוכלוסייה.

בכל אחת מהגלויות פעלו לחצי סביבה שונים, וסביר להניח שלפחות חלק מהם פעלו באורח דומה על האוכלוסיות היהודית והלא־יהודית באותה ארץ. לפיכך יש להניח שתהליך _____ גרם לכך שהיו גנים שאללים מסוימים שלהם הגיעו לשכיחויות דומות בשתי הקבוצות. ייתכן שלדמיון בשכיחויות תרמה גם מידה מסוימת של התבוללות, ובכך תופעת ה_____ גרמה למעבר של גנים מאוכלוסיית הלא יהודים לאוכלוסייה היהודית (וסביר שהתרחש מעבר גם בכיוון ההפוך).

עתה, עם התכנס העם בארצו, נעלמו מחסומי הבידוד הגיאוגרפי בין התת־אוכלוסיות. אמנם אין להתעלם מקיומם של שיקולים עדתיים בבחירת בני זוג, אך ייתכן שברבות הימים יתקיימו _____ ביחס לחלק גדול מהגנים, ולאוכלוסייה "המתחדשת" יהיה _____ משותף לגבי אותם גנים.

קשרו בין שלוש קבוצות הגנים שתוארו בעמוד 231 לבין משפטים מסוימים בקטע.

סיכום הפרק

- **אוכלוסייה** היא קבוצת פרטים השייכת למין ביולוגי אחד, ומאכלסת בו־זמנית בית גידול מסוים.
- קיימת **שונות** בין חפרטים בתוך אוכלוסייה ובין אוכלוסיות שונות.
- **מאגר הגנים** של אוכלוסייה כולל את כל הגנים שבאוכלוסייה (ואת כל האללים שלהם).
- יש מקרים שבהם אפשר לחשב את **שכיחויות האללים** של גן על סמך שכיחויות הגנוטיפים (או הפנוטיפים).
- **שכיחות אלל** באוכלוסייה יכולה להיות בעלת ערך שבין 0 ל־1; סכום השכיחויות של כל האללים בגן מסוים הוא 1.
- **הכלל של הרדי־ויינברג** מציג מודל של אוכלוסייה. על־פי כלל זה, לאחר דור אחד של זיווגים אקראיים אוכלוסייה תגיע **לשווי משקל הרדי־ויינברג**. שווי משקל זה יישמר אם האוכלוסייה גדולה, אם מתקיימים בה זיווגים אקראיים ואם לא פועלים גורמים המשנים את מאגר הגנים של האוכלוסייה.
- אם דנים בגן אחד שלו שני אללים: A ו־a, ואם שכיחות A היא p ושכיחות a היא q, אזי באוכלוסייה הנמצאת בשווי משקל הרדי־ויינברג תהיינה שכיחויות הגנוטיפים: $p^2 - AA$; $2pq - Aa$; $q^2 - aa$.
- בין הגורמים העשויים להביא לחריגה משיווי משקל הרדי־ויינברג נמנים: **ברירה** (טבעית ומלאכותית), **מוטציה**, **הגירה** ו**סחף גנטי**. ההשפעה של מוטציה, הגירה וסחף גנטי היא אקראית, לעומת זאת פעולת הברירה היא בעלת כיוון.
- ההסתברות להומוזיגוטיות בין הצאצאים בזיווגי קרובים גדולה יותר מאשר באוכלוסייה הכללית, ועולה עם עליית הקרבה הגנטית בין בני הזוג.
- **בידוד גיאוגרפי** בין תת־אוכלוסיות של אותו מין עשוי לגרור שינויים במאגרי הגנים שלהן; במצב של **בידוד רבייתי** עשויים להיווצר **מינים נפרדים**.
- לעתים אפשר לזהות את מערכת הכוחות המשפיעה על שכיחויות אללים באוכלוסייה (לדוגמה: גוון העשים באנגליה), ובמקרים אחרים מערכת זו קשה לפענוח (לדוגמה: שכיחויות האללים בקבוצת הדם ABO).
- ההיסטוריה של עם ישראל מאפשרת לעקוב אחר שינויים במאגרי גנים.

שאלות חזרה

בכל אחת מ־5 השאלות הבאות ציינו איזה מהמשפטים נכון, ואיזה שגוי.

1 באוכלוסייה שבה מתקיים שיווי משקל על־פי כלל הרדי־ויינברג, שכיחות האלל A (p) היא 0.3. השכיחות הצפויה של ההטרוזיגוטים (Aa) היא:

א. 0.21

ב. 0.42

ג. 0.63

ד. 0.18

ה. 0.36

2 הצבע האדום של עלי הכותרת בכלנית נקבע על־ידי אלל רצסיבי. נבדקה אוכלוסיית כלניות ונמצא ש־36% ממנה הן כלניות אדומות. אם נניח שהאוכלוסייה נמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג, אזי תוצאה זו מעידה ש:

א. באוכלוסייה זו שכיחות האלל הרצסיבי נמוכה.

ב. מחצית האללים באוכלוסייה קובעים צבע אדום ומחציתם קובעים צבע אחר (או צבעים אחרים).

ג. האללים הקובעים צבע אדום נפוצים יותר מאשר האללים הקובעים צבעים אחרים.

ד. מתוצאה זו אי־אפשר לדעת מה שכיחות האלל הקובע צבע אדום.

3 לגן מסוים שני אללים: דומיננטי ורצסיבי. באוכלוסייה גדולה ומבודדת האלל הרצסיבי מצוי בשכיחות של 0.4. מה שכיחות הפנוטיפ הדומיננטי באוכלוסייה, בהנחה שלגבי גן זה לא פועלת ברירה, הזיווגים אקראיים, ושכיחות המוטציה זניחה?

א. 16%

ב. 30%

ג. 64%

ד. 84%

4 הגן לעיוורון צבעים באדם נמצא בכרומוזום X. שכיחות האלל הדומיננטי (התקין) באוכלוסייה היא 0.92 ואילו שכיחות האלל הרצסיבי, הגורם לעיוורון צבעים מטיפוס מסוים, היא 0.08. מהי שכיחות הגברים עיוורי הצבעים **בין כלל הגברים** באוכלוסייה?

א. 0.0064

ב. 0.08.

ג. 0.092.

ד. אי אפשר לקבוע על סמך נתונים אלה.

5 המשפטים הבאים מתייחסים לשכיחות אללים:

א. סכום השכיחויות של כל האללים של גן אחד הוא תמיד 1.

ב. אם לגן יש שני אללים ואנו יודעים את שכיחותו של אחד מהם, נוכל לחשב את שכיחות האחר.

ג. אם אלל אינו קיים באוכלוסייה כלשהי שכיחותו באוכלוסייה זו היא אפס.

ד. אם בשתי אוכלוסיות שכיחויות האללים של גן מסוים הן זהות, גם שכיחויות ההומוזיגוטים לגבי אותו גן יהיו זהות בשתי האוכלוסיות.

ה. אם יש רק אלל אחד לגן, שכיחותו היא 1.

6 מהי החשיבות שיש לידיעת שכיחותם של אללים בגנים באוכלוסיית בני האדם?

7 הסבירו את המושג "מאגר גנים".

8 האם ייתכן שאוכלוסייה תהיה בשיווי משקל הרדי־ויינברג לגבי גן אחד אבל לא תהיה בשיווי משקל לגבי גן אחר? הסבירו.

9 באילו שכיחויות של A ו־a תהיה השכיחות הגבוהה ביותר של הטרוזיגוטים באוכלוסייה? (בהנחה שהאוכלוסייה נמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג לגבי הגן).

10 באוכלוסייה מסוימת נולד תינוק חולה במחלה התורשתית הרצסיבית פנילקטונוריה אחת ל־10,000 לידות. בהנחה שהאוכלוסייה נמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג לגבי הגן הנדון, האם נכון לומר שבערך 1 מכל 50 אנשים באוכלוסייה זו נושא אלל למחלת פנילקטונוריה? הסבירו.

11 מטפח פרחים נוכח שבזן מסוים של פרחים שהוא מגדל מופיע פרח מנוון אחת ל־10,000 פרחים לערך. נאמר לו שפרח זה הוא הומוזיגוטי לאלל המונע יצירת זרעים. אחד מבני המטפח טען שהאלל הפגוע ייעלם תוך מספר קטן של דורות, משום שהפרחים הפגועים אינם מעמידים צאצאים; הבן השני סבר שטיעון זה אינו נכון. מי מהבנים צדק? נמק תשובתך.

12 באוכלוסיית צמחים גדולה, שהזיווגים בה אקראיים, 80% הם בעלי עלי כותרת עגולים ו־20% הם בעלי עלי כותרת מאורכים. נניח שצורת עלי הכותרת מבוקרת על־ידי גן אחד שלו שני אללים: האחד דומיננטי והאחר רצסיבי. האם ניתן לקבוע על סמך הנתונים המספריים הללו איזה הוא האלל הדומיננטי? הסבירו.

13 הכושר לחוש בטעם של פת"ק נבדק בקבוצת תלמידים. נמצא ש־75% חשו בטעם ואילו 25% היו קהי טעם. בהנחה שהתלמידים מהווים מדגם של אוכלוסייה הנמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג לגבי הגן הנדון, חשבו את שכיחויות הגנוטיפים של התלמידים שבמדגם.

14 שכיחותו של האלל לדמֶמֶת (הֶמופיליה) באוכלוסייה מסוימת היא 0.0001. אלל זה הוא רצסיבי ונמצא בכרומוזום X. בהנחה שהאוכלוסייה נמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג לגבי הגן לדממת, חשבו:

א. מה שכיחות החולים בדממת באוכלוסיית הזכרים?

ב. מה שכיחות החולות בדממת באוכלוסיית הנקבות?

ג. מה שכיחותן של ההטרוזיגוטיות לאלל לדממת באוכלוסיית הנקבות?

15 מדען חקר אוכלוסיות של עכברי בית, החיות באסמים וסככות של חווה גדולה. האוכלוסייה בכל מבנה הייתה בת 25–50 פרטים. החוקר מצא שקיימת שונות גדולה בין האוכלוסיות בבניינים השונים לגבי שכיחויות האללים הקובעים את צבע הפרווה ולגבי האללים הקובעים את אורך הזנב. כמו כן נוכח החוקר שהעכברים כמעט ואינם עוברים בין הבניינים. הוא הסיק שממצאיו מצביעים על קיומו של סחף גנטי.

האם ייתכן שגורמים אחרים המשפיעים על שכיחויות אללים במאגר גנים של אוכלוסייה הם שהביאו לשונות שתוארה? אם כן – הציעו דרך להבחנה בין הגורמים השונים.

16 הגירה וסחף גנטי עשויים ליצור תת־אוכלוסיות שבהן תהיינה שכיחויות אללים שונות לגבי חלק מהגנים. באילו תנאים עשויות להפוך שתי תת־האוכלוסיות לשני מינים נפרדים?

פרק ט

גנומיקה וגנום האדם

בפרקים הקודמים הוצג מעט משפע הידע שהצטבר על דרך הורשת תכונות ודרך ביטוין; עם זאת, רבות מהשאלות הבסיסיות הנוגעות לדרך ארגון המידע התורשתי פתורות רק בחלקן: כפי שקורה פעמים רבות במדע, תשובה אחת מעוררת שאלות רבות אחרות.

נקודת מבט חדשה או שיטה חדשה יכולות לעתים לקשר בין תופעות רחוקות לכאורה ולתרום להבנת סוגיות בלתי ברורות, ובכך למלא עוד חלק ב"פאזל" של הבנת התפקוד של יצורים חיים. כך קרה עם התפתחותו של תחום מחקר חדש בביולוגיה: **גנומיקה** (Genomics). תחום זה מתמקד בהכרת גנומים של יצורים שונים. ועוסק בשאלות הנוגעות הן לארגון הפיזי של הגנום והן לתפקודו; השאלות אמנם עוסקות באותם נושאים שנחקרו מראשית המחקר הגנטי – אך מה רב ההבדל:

אחד הגורמים שסייעו למנדל לעמוד על כללי ההורשה היה חקר ההורשה של תכונה אחת או שתיים (ראו פרקים ה, ו), ומחקרים רבים מספור מאז ועד היום מתמקדים בתפקוד **גן** יחיד. הידע שהצטבר במהלך השנים אִפשר להציב יעד נוסף למחקר: להבין כיצד ארגון־העל של החומר הגנטי תורם לתפקודו. לפירוק ברחיק הגנומיקה עומד חקר **גנום** מלא, על כל מכלול רצפי הבסיסים שבו, ומטרתו של חקר זה היא לעמוד על התפקוד המשולב של אלפי גנים. הגנומיקה מתאפיינת בעיקר בשיטות המחקר; השיטות הנהוגות מבוססות על ידע מתחומים שונים: גנטיקה, ציטולוגיה (על אודות תאים), ביוכימיה (צירוף של ביולוגיה וכימיה), סטטיסטיקה, מתמטיקה ואף ידע מעולם מדעי המחשב.

המידע שנאסף בחקר גנומים אכן מקדם את הבנתנו בסוגיות ביולוגיות ואבולוציוניות בסיסיות ועוזר לנו לפתור שאלות מתחומים אלה, אך לא פחות מכך יש למידע זה השלכות מעשיות הנוגעות לרווחת האדם ולבריאותו. מעט מהידע, בעיקר זה הנוגע לגנום האיקריוטי בכלל ולגנום האדם בפרט, ומעט מהבעיות החברתיות שידע זה מעורר, יידונו בפרקים ט ו־י.

מה עוד בשני פרקים אלה?

כאמור, קיים קשר הדוק בין הרחבת הידע לבין פיתוח שיטות מחקר. בפרקים ט–י יבוא לידי ביטוי קשר זה, ויוצג הבסיס לכמה מהשיטות הנהוגות בחקר הגנום וביישום ממצאי המחקר.

גודל הגנום ביצורים שונים

הכרנו היבטים רבים של ה־DNA **המשותפים** לכל עולם החי (למעט מקרים נדירים ביותר): מבנהו (פרק א), דרך ביטויו (פרק ג) ואף הבקרה על ביטוי זה (פרק ז).

ומה באשר **להבדלים** בין הגנומים של היצורים השונים?

טבלה ט–1 מתמקדת בהבדל הכמותי. הכמויות מתייחסות לגנום הפלואידי, וביצורים איקריוטים – רק לגנום ההפלואידי הנמצא בגרעין.

טבלה ט–1: גודל הגנום של קבוצות שונות של אורגניזמים (ערכים מקורבים)

הקבוצה	גודל הגנום בקילו־בסיסים[1]					
	10^3	10^4	10^5	10^6	10^7	10^8
חיידקים						
חרקים						
דוחיים (דוגמה: צפרדעים)						
יונקים						
צמחים עילאיים						

התבוננו בטבלה:

- האם יש התאמה כלשהי בין מקומה של קבוצת האורגניזמים בסולם האבולוציוני לבין הטווח שבו נמצא גודל הגנום של קבוצה זו?
- באילו קבוצות גודל הגנום אחיד יותר, ובאילו – פחות?

1. להזכירכם: מקובל לבטא את אורך ה־DNA ביחידות של אלפי (10^3) זוגות בסיסים: קילו־בסיסים, ובקיצור: ק"ב או kb.

כפי שאפשר לראות בטבלה (ט–1), קיימת התאמה חלקית בין מקומו של אורגניזם בסולם האבולוציוני לבין כמות ה־DNA בגנום של אותו אורגניזם: השוו, לדוגמה, את גודל גנום היונקים עם גודל גנום החיידקים (בערך פי 1000). ובכך אין הפתעה: סביר להניח שבגנום של יצורים מורכבים יהיו יותר "הוראות הפעלה", יחסית לגנום של יצורים פשוטים.

נקודה מעניינת נוספת העולה מעיון בטבלה היא שאורגניזמים איקריוטים השייכים לאותה קבוצה יכולים להיות שונים מאוד זה מזה בכמות ה־DNA שלהם. כזה הוא המצב בקבוצה הגדולה של הצמחים העילאיים: גנום של מין כלשהו מקבוצה זו יכול להיות גדול אפילו פי 1000 מגנום אחר מהקבוצה; גם בקבוצת הדוחיים גנום אחד יכול להיות גדול פי 100 מגנום אחר. תופעה זו תתבהר, לפחות באופן חלקי, בהמשך.

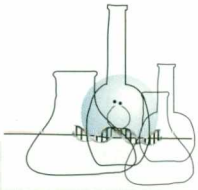
רצף הבסיסים בגנום

בטבלה ט–1 מוצג גודל הגנום (ההפלואידי) של כמה יצורים – בממדים של אלפי בסיסים. אם נְדַמה גנום של יצור לספר שהמילים בו מורכבות מבסיסים, הרי מידע זה אומר לנו **כמה** אותיות נמצאות בספר זה. אך מהו הסדר, או הרצף, של האותיות?

בשנת 1990 הוכרז בארה"ב על **מיזם לחקר גנום האדם** (Human Genome Project=HGP). במיזם זה השתתפו מעבדות מחקר ברחבי העולם (ובכללן ישראל), ואחת המטרות הראשיות שלו הייתה זיהוי הרצף של כל 3×10^9 הבסיסים (=האותיות) המרכיבים את גנום האדם.

ואכן, תוך עשר שנים זוהו למעלה מ־90% של רצפי הבסיסים בגנום!

במקביל נבדקו גם רצפים של כמה יצורים המשמשים כאורגניזם מודל, ביניהם: החיידק אשריכיה קולי (E. coli), שֶׁמֶר (קרובם של השמרים המשמשים להתפחת בצק, שהם יצורים איקריוטים השייכים לקבוצת הפטריות), זבוב התסיסה (דרוזופילה) וכן חיידקים ונגיפים הגורמים מחלות, צמחים החשובים לחקלאות ועוד.



מחדר המעבדה

איך מזהים רצפי בסיסים?

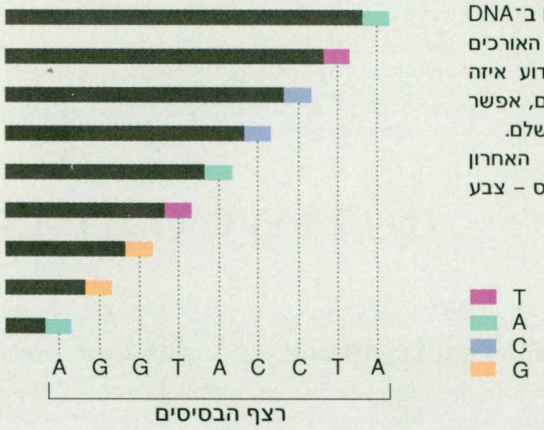
השיטה הנפוצה מבוססת על עיקרון פשוט: מרכיבים במעבדה מערכת המאפשרת שרפול גדיליח של DNA, והמאפשרת גם להפסיק את תהליך ההארכה של הגדיל. הפסקת השכפול היא אקראית, ומתרחשת מספר רב של פעמים – בכל פעם במקום אחר לאורך הגדיל הנבנה. כך מצטברים קטעי גדיל באורכים שונים.

אם יש מידע[2] על:

א. אורכו של כל קטע;

ב. איזה מבין ארבעת בסיסי ה־DNA (מבין A, G, C, T) נמצא בקצה של כל אחד מהקטעים, כלומר איזה בסיס היה האחרון שנוסף לגדיל הנבנה;

אפשר לשחזר את רצף הבסיסים בגדיל (איור ט–1).



איור ט–1: קביעת רצף בסיסים ב־DNA
כשנתונים קטעי גדיל בכל האורכים האפשריים, כשידוע אורכם וכשידוע איזה הוא הבסיס האחרון בכל אחד מהם, אפשר לשחזר את רצף הבסיסים בגדיל השלם.
הצבעים מציינים את הבסיס האחרון שנקשר במהלך השכפול. לכל בסיס – צבע ייחודי.

נותר לנו עוד לברר:

א. איך יודעים מה אורכו של כל קטע?

לשם כך נוקטים בשיטה הנקראת **אֶלֶקְטְרוֹפוֹרֶזָה בְּגֵל**.

השיטה מבוססת על כך של־DNA יש מטען חשמלי שלילי, ולפיכך קטעי DNA הנמצאים בשדה חשמלי ינועו („ירוצו") לכיוון הקוטב החיובי. בתווך מתאים, קטעים קצרים „ירוצו" מהר יותר מקטעים ארוכים.

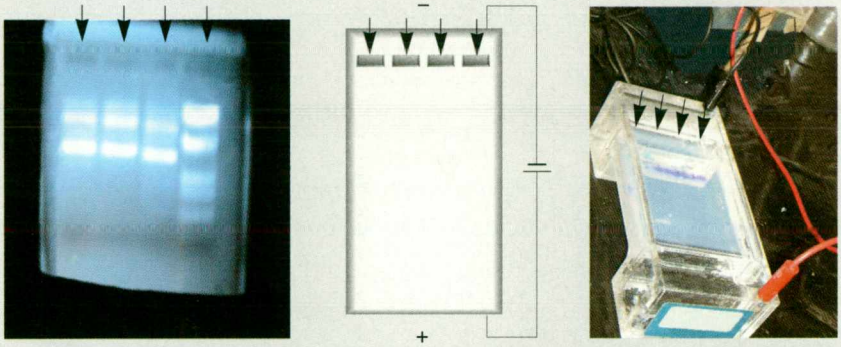
כיצד „מריצים" קטעי DNA בשדה חשמלי?

מכינים גֵל: זהו משטח עבה של חומר מוצק־למחצה, הדומה לג'לטין המשמש בבישול. לחריצים קטנים שבקצה הגל מכניסים את תערובות קטעי ה־DNA, ויוצרים בגֵל שדה חשמלי שהקוטב החיובי שלו נמצא בקצה המרוחק מהחריצים: קטעי ה־DNA ינועו אפוא מקצה אחד של הגל לקצהו האחר.

בגל יש חללים זעירים רבים שדרכם נע ה־DNA, אך התנועה של קטעי ה־DNA השונים איננה מתרחשת בקצב אחיד: קטעים קצרים נעים מהר יותר דרך „מעבר המכשולים" מאשר קטעים ארוכים. לאחר פרק זמן קטעי ה־DNA יהיו מפוזרים בין שני קצוות הגל בהתאם לאורכם. בשלב זה מפסיקים את העברת הזרם החשמלי וצובעים את הגל בצבע שנספח ל־DNA; ואז... מתגלֶה שורה של פסים: בכל פס נמצאים עותקים של קטעי DNA שאורכם זהה. ככל שהפס קרוב יותר לחריץ

2. בהמשך יוסבר כיצד משיגים מידע זה.

ההתחלה – קטעי ה־DNA הנמצאים בו ארוכים יותר, וככל שהפס רחוק יותר מההתחלה – קטעי ה־DNA הנמצאים בו קצרים יותר (איור ט–2).



איור ט–2: אלקטרופורזה בגל

א. צילום של מערכת אלקטרופורזה.
ב. סכמה של המערכת.
ג. צילום של גל אחרי צביעת ה־DNA: בכל פס זוהר (=צבוע) נמצאים קטעי DNA באורך אחיד.

החריצים שלתוכם מכניסים את תערובות קטעי ה־DNA מצוינים בחִצים.

ב. איך יודעים איזה בסיס נמצא בקצה כל קטע?

כדי לדעת זאת יש להכיר את העיקרון של המערכת שבעזרתה בדקנו את רצף הבסיסים.

מערכת כזו, המאפשרת לזהות רצף של 500–1000 בסיסים, היא ביסודה מערכת לשכפול DNA, ומכילה רכיבים אחדים, וביניהם:

- עותקים של מולקולת ה־DNA הנבדקת, ששני גדיליה בכל עותק הופרדו זה מזה[3]. רצפי הבסיסים באחד משני הגדילים משמש תבנית לרצף הבסיסים בגדיל הנבנה.
- קטעי DNA חד־גדיליים קצרים, בני כ־20 בסיסים, שרצף הבסיסים בהם משלים לבסיסים שבהם יתחיל השכפול בגדיל המשמש תבנית. תחילת שכפול מותנית בקיומו של קטע כזה, הנקרא **תֶחֶל** (primer). הכנסת עותקים שלו לתערובת הניסוי מאפשרת את השכפול ומבטיחה שהשכפול של כל קטעי ה־DNA יתחיל תמיד באותה נקודה.
- תערובת מולקולות של ארבעת הנוקלאוטידים[4] המרכיבים DNA.
- מולקולות של ארבעה נוקלאוטידים מלאכותיים, שכל אחד מהם דומה מאוד לאחד מארבעת הנוקלאוטידים המרכיבים DNA – אך אינו זהה לו. ההרכב הכימי השונה גורם לכך שאחרי שנוקליאוטיד מלאכותי כזה משתלב בשרשרת הנבנית – התארכות השרשרת נפסקת. זאת ועוד: המולקולות של כל אחד מארבעת הנוקלאוטידים המלאכותיים הללו מסומנות בצבע פלואורסצנטי[5], והיות שכל אחד מהארבעה מסומן בצבע שונה – כל אחד מהם ניתן לזיהוי.

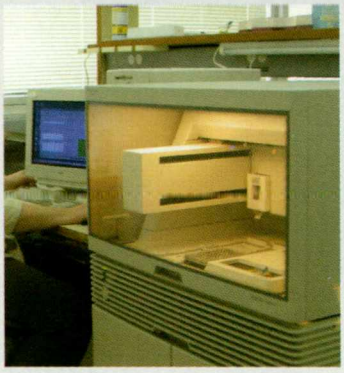
שתי תכונות אלה של הנוקלאוטידים המלאכותיים (הפסקת ההתארכות של השרשרת וצבע ייחודי) הן שמאפשרות גם להרכיב קטעי גדילים בעלי אורכים שונים, וגם לדעת איזה בסיס נמצא בקצה כל קטע גדיל.

3. הפרדת גדילי DNA תוארה בפרק א, עמוד 23.

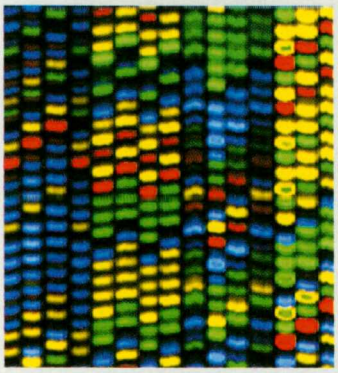
4. להזכירכם: נוקלאוטיד הוא מולקולה מפורכבת מבסיס חנקני, סוכר וזרחה. ארבעת הנוקלאוטידים המרכיבים את ה־DNA נקראים על־סי הבסיסים הנמצאים בהם: A, T, G, C.

5. צבע הקולט אור באורך גל אחד, ומגיב בפליטת אור באורך גל אחר.

המיזם לחקר גנום האדם הביא לתנופת מחקר, שכללה פיתוח מִכשור מתוחכם. הודות לכך, קביעת רצף בסיסים של קטע DNA במעבדות העוסקות בכך נעשית במידה רבה של אוטומטיות: המִכשור המתאים מאפשר זיהוי רצפים של מאות בסיסים תוך שעות ספורות.



א



ב

איור ט-3: קביעת רצפי בסיסים: רמה גבוהה של אוטומציה
א. מכשיר לקביעת רצפי בסיסים. ב. קטע של גל: בכל טור נבדק קטע DNA שונה; על־פי הצבעים בטור מזוהה רצף הבסיסים לאורכו של הקטע.

רצפי בסיסים המקדדים לחלבונים

מטרה נוספת של המיזם לחקר גנום האדם היא זיהוי כל הגנים שבגנום, כדי שאפשר יהיה לחקור כל אחד מהם.

בדרך להגשמת מטרה זו ציפתה לחוקרים הפתעה: נראה שמספר הגנים לחלבונים בגנום האדם הוא קטן יחסית לגודל הגנום, ונמצא בטווח שבין 24,000 ל־30,000.

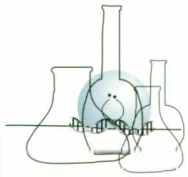
ומדוע יש בכך הפתעה?

על סמך הערכות שונות, שהתבססו על קטעי גנום שנחקרו ועל מספר החלבונים השונים באדם, רווחה הסברה שמספר הגנים המקדדים לחלבונים שונים בגנום האדם הוא כ־100,000 ואף למעלה מכך. והנה – נראה שהמספר הוא רק כשליש!

? התוכלו להציע הסבר להבדל בין הערכת מספר הגנים המקדדים לחלבונים על־פי מספר החלבונים השונים בגוף האדם, לבין מספר הגנים הללו הקיים בפועל בגנום?

בהקשר זה נציין שוב את תופעת השחבור החלופי (שהוזכרה בפרק ג, בעמוד 68, בדיון על תהליך התעתוק). מתברר ששחבור חלופי נפוץ מאוד באדם: התעתיקים של כ־60% מכלל הגנים שלנו עוברים שחבור חלופי, ובחלקם מספר הדרכים לשחבור חלופי מגיע ל־4, 5, 6 ואפילו למאות! מכאן שתופעת השחבור החלופי עשויה להסביר את הפער בין מספר החלבונים הנמצאים בגוף לבין מספר הגנים המקדדים לחלבונים אלה.

נתון מפתיע נוסף, הנמצא בהתאמה **למספר** הגנים המקדדים לחלבונים, הוא **חלקם היחסי** של גנים אלה בגנום: רק 2%–3% מגנום האדם מקדד לחלבונים!



מחדר המעבדה

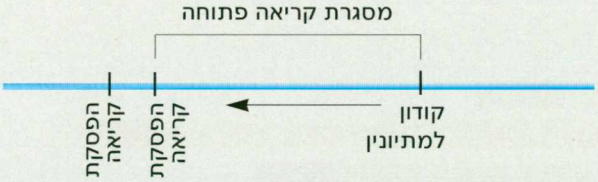
איך יודעים איזה רצף בסיסים מקדד לחלבון?

אם נְדַמה רצף בסיסים המקדד לחלבון לרצף אותיות המרכיבות מילים הבונות משפט, אזי נוכל לדמות אפיונים של הקוד הגנטי לכללי תחביר של משפט:

- הקוד בנוי שלשות שלשות (כל שלושה בסיסים מהווים קודון המקדד לחומצה אמינית).
- הקודון המקדד לתחילת הקריאה הוא זה של החומצה האמינית מתיונין.
- יש קודונים (שלושה במספר) המקדדים ל"הפסקת קריאה".

מכאן שרצף בסיסים המקדד לשרשרת של חומצות אמיניות (הבונות חלבון) צריך להתחיל בקוד למתיונין (ATG), לכלול רצף של שלשות המקדדות לחומצות אמיניות, ולהסתיים באחד (או יותר) מהקודונים של הפסקת קריאה.

רצף בסיסים כזה נקרא **מסגרת קריאה פתוחה** (Open Reading Frame=ORF), ואיתורו בגנום מרמז על אתר מקדד לחלבון (איור ט-4).



איור ט-4: מסגרת קריאה פתוחה

רצף רחיחים ושרתחילתו קודון למתיונין, ובסופו - קודון להפסקת קריאה. החץ מציין את כיוון הקריאה.

אך לא די בנוכחותה של מסגרת קריאה פתוחה. מאפיין הכרחי נוסף לגן הוא קיומו של אתר מְקַדֵּם - אתר שאליו נקשר האנזים המתעתק. מבדיקת אתרים מקדמים רבים התברר שאף כי רצף הבסיסים באתר כזה איננו זהה בגנים שונים, קיים דמיון בין הרצפים, ודמיון זה רב די הצורך כדי לקבוע אם רצף בסיסים מסוים הוא אכן אתר מקדם - או שאינו כזה.

שני אלה - רצף בסיסים המהווה מסגרת קריאה פתוחה, ובסמוך אליו (אך לא בהכרח צמוד אליו) רצף בסיסים המזוהה כאתר מקדם - מהווים רמז חזק לכך שלפנינו גן המקדד לחלבון.

אם נשוב לדימוי הגנום לספר ואת הגנים המקדדים לחלבונים נדמה למשפטים - אזי הבהרנו שתחילתם של כל המשפטים היא אחידה, וכולם מסתיימים בסימן פיסוק.

אך מה באשר לתוכן המשפט, כלומר לרצף הבסיסים שבין ראשית הגן לסופו?

הזכרנו את תופעת השחבור החלופי; התברר שכל מסגרת קריאה פתוחה בגנום האדם מקדדת בממוצע לשניים-שלושה חלבונים שונים, וגן "ממוצע" בנוי מארבעה אקסונים. ואשר לאורך הגן: רוב הגנים המקדדים לחלבונים מקיפים אלפים בודדים של בסיסים (בטווח של 1000-3000 בסיסים), כלומר מקדדים לחלבונים בני כמה מאות חומצות אמיניות.

ערכים אלה נכונים אמנם עבור מרבית הגנים ביצורים איקריוטים, אבל נמצא גם גן המקיף 2.4 מיליון בסיסים!!!

משהתברר רצף הבסיסים בגנום, איתור גנים בו היא מלאכה קלה לכאורה, שכן נראה שאפשר לקבוע נקודת ייחוס ברורה: קודונים של הפסקת קריאה. אבל... לכל רצף יכולות להיות 3 מסגרות קריאה (כלומר: כל רצף יכול להיקרא בשלוש דרכים, בהתאם לנקודת ההתחלה), ובכל מסגרת קריאה קודוני הפסקה יזוהו במיקום שונה. השאלה הבאה והתשובה העוקבת יבהירו נקודה זו.

לפניכם רצף בסיסים בקטע גדיל DNA **שאינו** מתועתק (דהיינו רצף בסיסים כמו ב־RNA, פרט לכך שב־RNA מופיע U במקום T):

T A C A C A T A G T A G T G T A A G A T G A A C

קראו את השלשות בכל 3 מסגרות הקריאה האפשריות: התחלה באות הראשונה, בשנייה, או בשלישית. בכל מסגרת קריאה המשיכו לקרוא עד שתגיעו לקודון לסיום תרגום. להזכירכם: קודוני הסיום ב־RNA הם: UAA, UAG, UGA.

תשובה

מסגרת קריאה 1: T A C A C A T A G T A G T G T A A G A T G A A C

מסגרת קריאה 2: T A C A C A T A G T A G T G T A A G A T G A A C

מסגרת קריאה 3: T A C A C A T A G T A G T G T A A G A T G A A C

הקודונים לחומצות אמיניות מסומנים בצהוב; הקודונים להפסקת קריאה מסומנים באדום.

מכאן ניתן להסיק שכדי לזהות את מסגרת הקריאה ה"נכונה" יש לזהות גם את נקודת ההתחלה המתאימה למסגרת הקריאה.

כדי לאתר רצפים מקדדים לחלבונים יעיל יותר להתחיל את החיפוש בקודוני סיום, ולא בקודון התחלה. מדוע?

השוו תשובתכם עם הכתוב בהמשך.

התחלת התרגום נעשית בקודון לחומצה האמינית מתיונין. כמו בחיפוש קודוני סיום, גם בחיפוש קודון התחלה קיימת בעיה לגלות מהי מסגרת הקריאה, אך באשר לקודון למתיונין קיימת בעיה נוספת: קודון זה מופיע גם בתוך רצף מקדד לחלבון, ולא רק בראשיתו.

נוסף לבעיה בזיהוי מסגרת הקריאה, הרי גם רצף הבסיסים שבאתר המקדם איננו זהה בכל הגנים, וכמובן – מספר הבסיסים בכל גן עשוי להיות שונה; מכאן שאיתור רצפי גנים בקרב רצף הבסיסים הארוך של הגנום כולו היא משימה מפרכת למדי. דרך מתבקשת לטפל בכך היא פיתוח תוכנית ממוחשבת מתאימה. ואכן, עם הצטברות המידע על אודות רצפי בסיסים ב־DNA וב־RNA ועל אודות רצפי חומצות אמיניות בחלבונים – אלה של האדם ואלה של יצורים אחרים – התפתח התחום הנקרא **בִּיוֹאִינְפוֹרְמָטִיקָה**.

תוכלו להתנסות בתרגיל בביואינפורמטיקה באתר http://stwww.weizmann.ac.il/bioinformatics

מילים אחדות על

ביואינפורמטיקה

ביואינפורמטיקה הוא תחום מחקר שעניינו הבהרת שאלות ביולוגיות בדרכים ממוחשבות. במסגרת זו נאסף מידע ביולוגי (כמו רצפי בסיסים ב־DNA או ב־RNA וכמו רצפי חומצות אמיניות בחלבונים) ונבחרות דרכים לניהול מידע זה, כך שיהא זמין לחקר שאלות ביולוגיות.

מספר התוכנות המשמשות בביואינפורמטיקה רב, וגדל בהתמדה. תוכנות אלה עוסקות בתחומים שונים, כגון: השוואה בין שני רצפים ובדיקה של מידת הדמיון ביניהם; חיפוש רצפים מסוימים בתוך מאגר נתונים; מיפוי רצף בסיסים בעזרת סדרות רצפים הנמצאות במאגרי נתונים.

שימוש בכלים של ביואינפורמטיקה מקדם את המחקר הביולוגי בנושאים רבים, ביניהם שאלות הנוגעות למיפוי גנים ולבקרה על פעילותם. סוגיות הנוגעות לקרבה אבולוציונית בין מינים זוכות אף הן להבהרה, על־ידי בחינה של מידת הדמיון בין גנים דומים ביצורים שונים, או אף על־ידי השוואה בין גנומים שלמים. גם עולם הרפואה יוצא נשכר: השוואה בין RNA וחלבונים מאיברים ומרקמות של פרטים שונים, בריאים וחולים, עשויה לסייע בהבחנה בין רקמות בריאות וחולות, כמו גם בין טיפוסים שונים של גידולים סרטניים.

החוקרים נעזרים בעיבודים ממוחשבים גם בחקר תפקוד מולקולות, שכן קיים קשר הדוק בין המבנה המרחבי של מולקולה לבין תפקודה. ראינו שהמבנה המרחבי של מולקולת RNA נגזר מרצף הבסיסים שלה,[6] והדבר נכון גם למבנהו המרחבי של חלבון: מבנה זה הוא תוצאה של כוחות פיזיקליים ושל כוחות כימיים הפועלים בין החומצות האמיניות המרכיבות את החלבון. אם ידוע מהו רצף החומצות האמיניות בחלבון יש קצה חוט המאפשר לחזות את המבנה המרחבי שלו, ועל־פי מבנה החלבון אפשר לשער מה תפקידו.

היבט מרתק אחר של תחומת הביואינפורמטיקה הן למחקר וגם ליישום הוא תכנון רצפי בסיסים "לפי דרישה", לשם שימוש בשטח הנרחב של הנדסה גנטית (בהנדסה גנטית נעסוק בפרק י).

6. לדוגמה ראו עמוד 64.

סוגיה אחרת בעניין הרצפים המקדדים לחלבונים היא: **היכן** בגנום האדם ממוקמים רצפים אלה?

נמצא שפיזור אתרים אלה הוא אקראי – על פני כל הגנום, בכל הכרומוזומים. הכרומוזום הארוך ביותר בקריוטיפ האדם, כרומוזום מספר 1 (ראו תמונות בעמוד 50) הוא העשיר ביותר בגנים – מספרם בו 2968, ואילו בכרומוזום הקטן Y ממוקמים רק 231 גנים.

אִפיון נוסף של אתרים המקדדים לחלבונים נוגע לרצפים השכנים להם:

נמצא שאזורים של גנים מוקפים בעותקים עוקבים רבים של רצף הבסיסים CG (עד 30,000 עותקים), בעוד אזורים שאינם מקדדים לחלבונים עשירים יותר ברצפי הבסיסים AT. ככל הנראה הבדלים אלה בהרכב הבסיסים הם שגורמים לפסים שאפשר לראות (מבעד למיקרוסקופ) בכרומוזומים שנצבעו בשיטות ייחודיות.[7]

ובאשר לתפקוד הרצפים הללו: סברה מקובלת היא שהרצפים העוקבים של CG, התוחמים את אתרי הגנים ויוצרים מעין חֵיץ בינם לבין האתרים הבלתי־מקדדים, מתפקדים בבקרה על פעילות הגנים.

רצפים יחידאיים ורצפים נשנים

קיימות דרכים אחדות לחלוקת רצפי הבסיסים בגנום לקבוצות; אחת מהן היא חלוקה לרצפים המהווים גנים ולרצפים שאינם גנים. חלוקה אחרת מתבססת על **מספר העותקים** של רצף הנמצא בגנום, ומבדילה בין רצפים הנמצאים בגנום בעותק יחיד – **רצפים יחידאיים** (Unique Sequences), לבין רצפים הנמצאים בגנום במספר עותקים – **רצפים נִשְנים** (Repetitive Sequences).

הרצפים הנשנים שונים זה מזה והמגוון בהם רב כמעט בכל היבט אפשרי. דוגמאות לכך:

- אורך הרצפים – יש רצפים נשנים קצרים ביותר, לדוגמה רצפי CG שהוזכרו קודם לכן, ויש כאלה שאורכם מגיע עד כדי מאות בסיסים ואף אלפים.
- מספר החזרות בגנום – יש רצפים הנמצאים בגנום בעותקים בודדים, יש הנמצאים בעשרות, במאות, באלפים ואף בעשרות־אלפים.
- מיקום – יש רצפים שעותקים שלהם מופיעים בצִבְרים, והעותקים עוקבים בזה אחר זה במקומות ייחודיים[8], ויש רצפים שהעותקים שלהם מפוזרים בכל הגנום.
- תפקוד – יש רצפים נשנים שתפקודם ידוע, כמו רצפים המתפקדים באריזת הכרומוזום, בבקרה על פעילותם של גנים ובתיאום התפקוד של גנים שונים; יש רצפים שתפקודם משוער, ויש כאלה שאין אפילו השערה לגבי תפקודם, ודומה שאין להם כל תפקוד הנחוץ לקיום היצור. בעבר נהגו לכנות רצפים כאלה DNA שטותי או DNA זבל (junk DNA) או DNA אנוכי (selfish DNA), שכן סברו שתפקודם היחיד הוא... להיות משוכפלים עם שאר הגנום. עם התקדמות המחקר התברר תפקודם של חלק מרצפים אלה, וכנראה שנדרשת זהירות רבה לפני שמצרפים את התואר "זבל"...

7. פסים אלה הוזכרו בפרק ב, בקשר לאפיון הכרומוזומים.

8. דוגמה לרצפים כאלה הם הרצפים החוזרים הנמצאים בקצוות הכרומוזומים (הטלומרים), שנדונו בפרק ב.

מי ומי ברצפים הנשנים?

כאמור, בין הרצפים הנשנים נכללות קבוצות שונות של רצפים. חלק מקבוצות אלה – משפחות גנים, "רצפים קופצים" ורצפי STR – יידונו להלן.

משפחות גנים

בראשית הפרק נאמר שגנים המקדדים לחלבונים הם רק חלק קטן מגנום האדם – שניים עד שלושה אחוזים. רוב הגנים הללו נכללים ברצפים היחידאיים, אך לא כולם: יש גנים המופיעים בגנום בכמה עותקים, שלעתים אינם זהים, אך דומים מאוד זה לזה הן ברצפי הבסיסים שלהם והן בתפקודם. הללו שייכים לאותה **משפחה של גנים**. קיימים גנים השייכים לאותה משפחה שהם צמודים זה לזה בגנום, וקיימים כאלה שהם מרוחקים, ויש כאלה שאף נמצאים בכרומוזומים שונים.

בין משפחות הגנים נמצאת משפחת הגנים המקדדת ל־RNA ריבוזומי (rRNA). גן זה מופיע בגנום בכ־2500 עותקים, המרוכזים בצברים ב־10 מבין 46 הכרומוזומים של האדם. ה־RNA הריבוזומי שמתועתק בצברים אלה נראה כגרעין קטן בתוך הגרעין, ולכן צבר כזה נקרא **מארגן גרעינון**.

גם הגנים המקדדים ל־RNA־מוביל (tRNA) הם בני משפחה אחת, שכן אף שאין ביניהם זהות מלאה (שהרי כל גן מקדד ל־RNA־מוביל אחר) הדמיון ביניהם רב פי כמה מהשוני. הגנים הנמנים עם משפחת ה־RNA־מוביל נמצאים גם הם בצברים המפוזרים בגנום בכ־50 אתרים.

לשם היכרות עם דוגמה למשפחה של גנים המקדדים לחלבון, נחזור שוב למולקולת ההֶמוֹגְלוֹבִּין – החלבון המתפקד בהובלת חמצן בגופנו, ונכיר את משפחתו – משפחת הגלובין.

גלובין ואבולוציה

בפרק ד הכרנו את מולקולת ההמוגלובין המורכבת מארבע שרשרות של חומצות אמיניות, שהן בעצם שני זוגות: שתי שרשרות α (אַלְפָּא) ושתי שרשרות β (בֵּיתָא). אך זהו רק חלק מהסיפור של ההמוגלובין: בגוף האדם הבוגר יש גם (מעט) המוגלובין שלו שתי שרשרות δ (דֶּלְתָא) במקום שתי שרשרות β. ובכך לא די: בגוף העובר נמצא המוגלובין המורכב משרשרות אחרות.

לאור דברים אלה אפשר להסיק כי חלבונים הבנויים משרשרות שונות מתפקדים באופן דומה. האם השרשרות הללו באמת כה שונות? האם רצפי החומצות האמיניות בשרשרות השונות שונים מאוד זה מזה?

בדיקת הרצפים מגלה דמיון רב בין כל השרשרות הללו, ויתר על כן: דמיון רב נמצא גם בין שרשרות אלה לבין החלבון מְיוֹגְלוֹבִּין – חלבון קושר חמצן הנמצא בשרירים.

הדמיון הרב בין השרשרות, שמקורו כמובן בדמיון ברצפי הבסיסים של הגנים המקדדים לשרשרות, מביא להכללת הגנים הללו באותה משפחה: משפחת הגְלוֹבִּין[9].

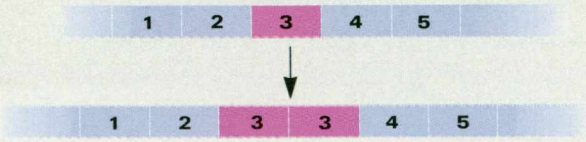
9. globus=צורה כדורית

מילים אחדות על

הכפלה - תהליך אבולוציוני

איך אפשר להסביר את קיומן של משפחות גנים?

ההסבר המקובל הוא הכפלה (duplication) של גן קדמון. אין הכוונה לשכפול הרגיל של DNA, היוצר שתי מולקולות "בת" הזהות למולקולת ה"אם", אלא להכפלה של קטע DNA שכתוצאה ממנה הקטע המוכפל ממוקם סמוך לקטע המקור, באותה מולקולת DNA (איור ט-5).



איור ט-5: הכפלה של קטע DNA
כתוצאה מההכפלה מופיעים שני קטעים זהים, סמוכים זה לזה.

הכפלה של גן היא, ככל הנראה, תופעה רווחת באבולוציה. בשלב זה לא נעמוד על דרכים אפשריות להכפלה כזו, ורק נציין שמנקודת מבט אבולוציונית אפשר למצוא בתופעה זו שלושה יתרונות:

הראשון - הכפלה של גן מאפשרת יצירה בו־זמנית של כמות כפולה של תוצר. היתרון הכמותי של הכפלת גן הוא, כנראה, שהביא לכך שהגן המקדד ל־RNA־ריבוזומי נמצא בגנומים של יצורים איקריוטים (ובכללם האדם) במאות עותקים!

השני - שמירת "עותק גיבוי" המבטיח שגם אם תחול מוטציה מקרית בעותק אחד של גן, ייוותר עותק "מקורי" תקין.

והשלישי, המשלים ליתרון השני - אם לתפקוד תקין די בעותק אחד, העותקים הנוספים של הגן עשויים לשמש חומר גלם ל"ניסיונות אבולוציוניים", דהיינו: בעותקים אלה עשויים לחול שינויים (=מוטציות), וייתכן שבין השינויים יימצא אחד שיגרום לשיפור תפקוד האורגניזם.

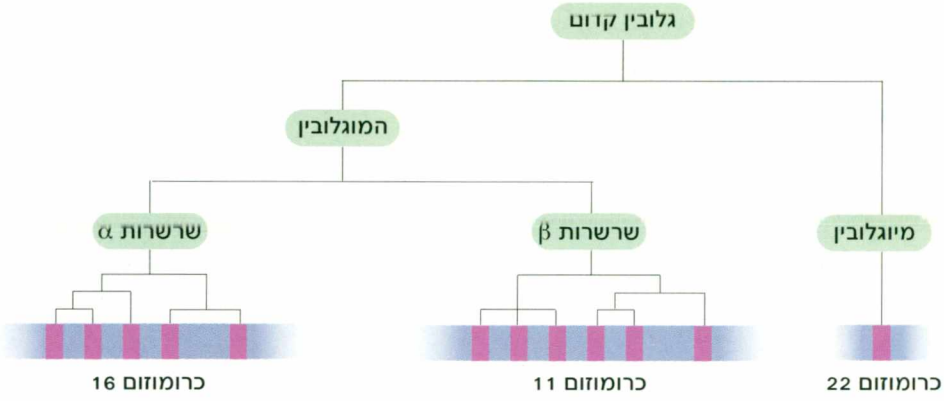
ייתכן שבמהלך האבולוציה השתנה המיקום של גן או של גנים אחדים בני אותה משפחה, וכתוצאה מכך הם יימצאו מפוזרים בכמה כרומוזומים.

על־פי ההשערה הרווחת, בדרך זו (הכפלה, אירועי מוטציות, שינוי מיקום) התפתחו רבות ממשפחות הגנים, ובכללן משפחת הגלובין.

סביר שבמהלך האבולוציה נוצרו גם גנים בלתי תקינים; גנים כאלה יכולים להיעלם במהלך הדורות, או להישאר כגנים שאינם מתפקדים. ואכן מוצאים בגנום האיקריוטי רצפי בסיסים שעל אף היותם דומים מאוד לרצפי בסיסים של גנים מוכרים, הם אינם מתפקדים. רצפים כאלה נקראים **דמויי גנים** (pseudogenes; pseudo=מדומה, מזויף).

מעניין שבמשפחת הגנים הקשורים לחוש הריח מרובים בגנום האדם הרצפים דמויי הגנים. האם יש בכך רמז להתנוונות חוש הריח של האדם במהלך האבולוציה?

כך אפשר להסביר את הממצאים לגבי משפחת הגלובין מנקודת מבט אבולוציונית: במשפחה הזו הוכפל, ככל הנראה, גן קדמון. אחד מתוצרי ההכפלה התפתח במהלך הדורות והיה לגן למיוגלובין. התוצר השני הוא המקור לשרשרות ההמוגלובין: קבוצת שרשרות α וקבוצת שרשרות β, שהתפתחו בסדרת הכפלות ושינויים. בסך הכול, בגנום האדם קיימים 12 גנים למשפחת הגלובין, אך רק חלקם מתפקדים (איור ט-6).



איור ט-6: הסבר אבולוציוני למוצא שרשרות החומצות האמיניות במשפחת גלובין באדם
גן קדמון הוכפל; עותק אחד שלו השתנה במשך הדורות, וממנו התקבל הגן למיוגלובין. העותק השני היה המקור לשרשרות ההמוגלובין; עותק זה עבר במהלך הדורות הכפלה נוספת: אחד מתוצרי הכפלה זו היה המקור לשרשרות α השונות (שגם הן תוצאה של הכפלות), והתוצר השני היה המקור לשרשרות β (שאף הן תוצאה של הכפלות).
הפסים הכחולים מצוינים כרומוזומים; הפחים האדומים מציינים גנים המקודדים לשרשרות החומצות האמיניות ממשפחת הגלובין

רצפים קופצים

אחת הקבוצות של רצפים נשנים היא זו הכוללת רצפים שמקומם בגנום איננו קבוע. קבוצה זו מעוררת עניין רב, ואחת הסיבות לכך היא שקיומם של רצפים אלה מלמד על היבט חשוב של הגנום: היותו מערכת דינמית – מערכת שחלים בה שינויים.

אורכם של הרצפים שמקומם אינו קבוע מגיע לכדי מאות ואף אלפי בסיסים, ואפשר למצאם בגנומים של יצורים רבים, הן פרוקריוטים והן איקריוטים. תכונתם הייחודית של רצפים אלה היא חוסר היציבות: מדי פעם הם "עוברים דירה", ומשתלבים במקום אחר בגנום. אם השילוב מתרחש בתוך רצף בסיסים של גן או סמוך מאוד אליו, יכולה להיות לו השפעה על פעילותו של הגן: לגרום למוטציה רו[10] או למנוע את תעתוקו; אולם כנראה שברוב המקרים לשינוי המיקום של רצף "קופץ" כזה אין השפעה בולטת על הפנוטיפ ואיננו קל לזיהוי.

10. ההערכה היא שמבין המוטציות המופיעות בגנום, 30%-50% הם תוצאה של "רצפים קופצים".

מילים אחדות על

חריגה ממוסכמות במדע

התרבות האנושית והמדע, כחלק ממנה, הם אמנם מסגרת משתנה ומתפתחת, אך רק בגבולות מסוימים. חריגה ממוסכמות תרבותיות נתקלת בקשיים, וזאת בין אם מדובר באמנות כמו ציור, פיסול ושירה, ובין אם מדובר במדע. סיפור גילויים של "הרצפים הקופצים" הוא דוגמה לכך:

בשנות הארבעים של המאה העשרים חקרה ברברה מקלינטוק (B. McClintock) מוטציות בתירס. במהלך מחקריה נתקלה בתופעות שלא ניתנו להסבר במסגרת הידע הגנטי של אותה תקופה, והיא הציעה ליישב את הממצאים בדרך מקורית: קיומם של גנים המשנים את מקומם – "גנים קופצים". הרעיון היה מנוגד למוסכמות המדעיות באותן שנים, ולא נתקבל על דעתם של רוב החוקרים.

רק בשנת 1983, כארבעים שנה לאחר פרסום ממצאי מחקרה, לאחר שגם ביצורים אחרים נמצאו ראיות לקיומם של גורמים תורשתיים המשנים מקומם, הוענק לברברה מקלינטוק פרס נובל (בפיזיולוגיה וברפואה).[11]

יש הסוברים שאילו הרעיונות פורצי המוסכמות היו מועלים על־ידי חוקר, ולא על־ידי חוקרת, הייתה הקהילייה המדעית מקבלת אותם ביתר קלות...

ברברה מקלינטוק
1902–1992

בקבוצת הרצפים הנשנים "הקופצים" מבחינים בין **טְרַנְסְפּוֹזוֹנִים** "רגילים" (transposons, transposition=שינוי סדר, שינוי מקום) לבין טרנספוזונים הנקראים **רֶטְרוֹ־טְרַנְסְפּוֹזוֹנִים** (retrotransposons, retro=אחורנית). עיקר ההבחנה ביניהם מבוסס על דרך ה"קפיצה":

אם נדמה את שינוי המיקום של הרצפים בגנום לעריכת מסמך במחשב, נוכל לומר שטרנזופונים משנים את מקומם בדרך של "חיתוך והדבקה", הינתקות מאתר אחד והשתלבות באתר אחר, ואילו רטרו־טרנזופונים משנים את מקומם בדרך של "העתקה והדבקה": ה־DNA מתועתק ל־RNA, ה־RNA עובר תעתוק הפוך ל־DNA (בעזרת אנזים המתעתק הפוך – reverse transcriptase, ראו עמוד 76), ו־DNA זה משתלב בגנום באתר שונה מזה של ה־DNA שעבר תעתוק.

מעניין לציין נתון מדהים: כ־40% מגנום האדם הם רצפים של רטרו־טרנספוזונים!

אחד מטיפוסי הרצפים המעניינים, מנקודת מבט אבולוציונית, הכלולים ברצפי הרטרו־טרנספוזונים, הם אלה הדומים לרטרו־וירוסים. הרטרו־וירוסים, שעמם נמנה גם נגיף האיידס (HIV), הם קבוצת נגיפים שהחומר התורשתי שלהם הוא RNA. כשנגיפים כאלה חודרים לתא, ה־RNA שלהם עובר תעתוק הפוך ונבנה DNA משלים, ו־DNA זה יכול להשתלב בגנום התא.

האם אנו, בני האדם, נושאים בגנום שלנו רצפים שמקורם בנגיפים שחדרו לתאים אי שם במהלך האבולוציה? או האם בין הנגיפים יש כאלה שמקורם האבולוציוני הוא בגנום האדם? שאלות אלה עדיין פתוחות.

11. עוד על סוגיה זו ראו במאמר מאת רפאל פלק: **תגלית קודם זמנה**, כתב העת מדע, גליון כ"ה 2, עמ' 70-73, 84.

רצפים נשנים, קצרים ועוקבים: STR

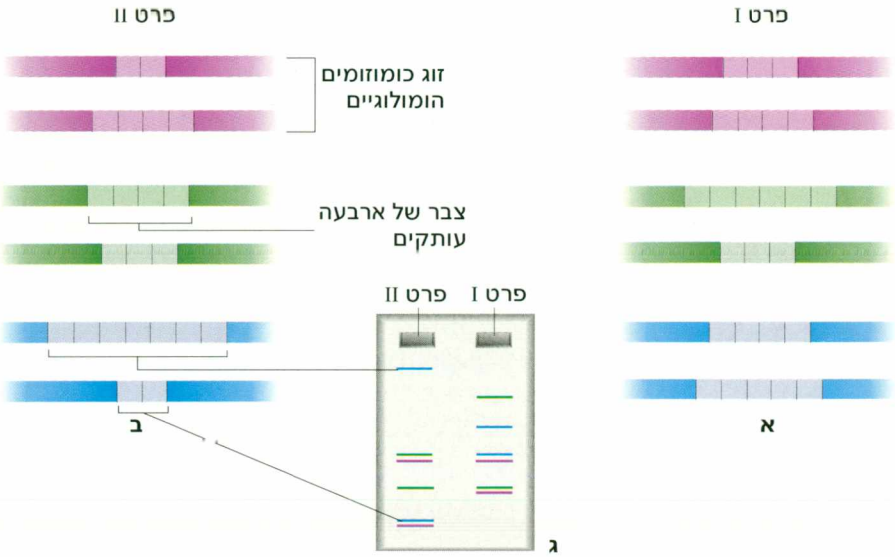
בגנום האדם, כמו בגנומים של יצורים רבים אחרים, נמצאים צברים של רצפים נשנים עוקבים, שתפקודם אינו ידוע. חלק מרצפים אלה הם קצרים ביותר, ונקראים בהתאם: **רצפים נשנים, קצרים ועוקבים**, ובאנגלית: **S**hort **T**andem **R**epeats, ובקיצור **STR**. לדוגמה, בצבר:

TCATTCATTCATTCATTCAT

נמצאים 5 עותקים עוקבים של הרצף בן 4 הבסיסים TCAT.

אלפי צברים של רצפים נשנים קצרים עוקבים נמצאים בגנום, ובמקרים רבים הם נמצאים באינטרונים (הקטעים שאינם מקדדים) של גנים.

מספר העותקים העוקבים בצברים שונים של אותו רצף משתנה בטווח רחב למדי (ויכול להגיע לכדי מאות!) והוא שונה מאדם לאדם. גם באותו אדם מספר העותקים יכול להיות שונה בכל אחד משני הכרומוזומים ההומולוגים. היות שמיקום הצברים בגנום קבוע, אך מספר העותקים בכל צבר שונה, אפשר להסתכל על כל צבר של רצפים עוקבים כעל גן רב־צורתי (פולימורפי[12]), שההבדל בין אלל אחד לאחר הוא מספר העותקים העוקבים בצבר, או אורך הצבר. בגלל המספר הרב של "אללים" באוכלוסייה, סביר שבכרומוזומים של שני פרטים שונים יהיו אללים שונים, ואללים שונים יהיו גם בשני הכרומוזומים ההומולוגיים של אותו פרט. מספר העותקים בצברים, דהיינו אורכם של הצברים, הוא אחד האפיונים של הפרט: בבדיקות מתאימות, אורכים אלה משמשים מעין "טביעת אצבעות" של DNA הפרט (להסבר מפורט יותר ראו בפסקה "טביעת האצבעות של ה־DNA" שבהמשך הפרק).



איור ט-7. מספר העותקים העוקבים הוא הבסיס ל"טביעת האצבעות" של ה־DNA.
א. חרמות של ההרריות הגרוייה של שרי פרריוה שרדקו כל זוג כרומוזומים הומולוגיים מצוין בצבע אחר. עותקים של אותו רצף מצוינים באותו צבע. שלושת הרצפים מתוארים באיור כשווי אורך, אף שאין הדבר כך.
ג. תוצאות הבדיקה: הפסים בגל. מיקום הפסים נקבע בהתאם למספר העותקים של הרצף בכל צבר, ובהתאם לאורך הרצף.

התבוננו באיור ט-7, והבהירו לעצמכם מה מקור כל אחד מהפסים הנראים בגל.
תוכלו להיעזר בדוגמה של הרצפים המסומן בכחול בפרט ב.
זכרו: קטע קצר נע בגל מהר יותר מקטע ארוך, ולכן יימצא רחוק יותר מנקודת המוצא.

12. כלומר: גן שיש לו אללים רבים באוכלוסייה, ראו פרק ה, עמוד 106.

גם זה בגנום: גנום המִיטוֹכוֹנְדְרִים

בתאים איקריוטים, ובתאי אדם בכלל זה, נמצאים אברונים המכילים DNA טבעתי המקדד לגנים ייחודיים – אלה הם המִיטוֹכוֹנְדְרִים,[13] אותם אברונים שבהם מתרחש חלק חשוב מתהליכי הפקת האנרגיה בגוף.[14] גודל גנום מִיטוֹכוֹנְדֶר הנמצא בתאי גופנו הוא כ־17,000 זוגות בסיסים, והוא חלק מגנום האדם – אף שלעתים נוטים לשכוח זאת, שהרי הוא קטן פי כ־200,000 מהגנום הגרעיני (=הגנום שבגרעין התא).

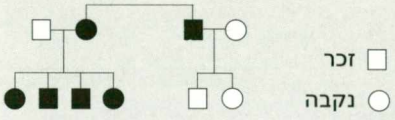
גנום המיטוכונדר של האדם נבדק, ידוע רצף הבסיסים שלו ונמצא שהוא מקדד ל־37 גנים, בהם סוגים אחדים של RNA ושרשרות אחדות של חומצות אמיניות. מעניין לציין שבכל מיטוכונדר יש בין 2 ל־10 עותקים של גנום זה, ובכל תא יש כ־100,000 מיטוכונדרים. צאו וחַשבו כמה עותקים של גנום מיטוכונדר נמצאים בתא!

מקור המיטוכונדרים בגופו של כל אדם הוא מתא הביצה, כלומר: מהאם. אמנם תפקוד המיטוכונדרים חשוב ביותר לתנועת הזנב של תאי הזרע, אך המיטוכונדרים הנמצאים בתאי הזרע **אינם** עוברים, רובם ככולם, לתא הביצה המופרה. זו הסיבה שגנים הנמצאים במיטוכונדרים מראים דגם הורשה מעניין: הם עוברים לצאצאים רק מהאם – תופעה הנקראת **הורשה אִמהית**.

מילים אחדות על

אפיונים של הורשה אמהית

לתכונה הנורשת בדרך של הורשה אִמהית שני מאפיינים ברורים: היא מורשת מאם לכל צאצאיה, אך האב אינו מורישה לצאצאיו, לא לבנים ולא לבנות. שושלת המציגה תכונה כזו תיראה אפוא כך:



איור ט–8: שושלת המציגה הורשה אִמהית
פרטים המבטאים תכונה המקודדת בגנום המיטוכונדרים מסומנים בשחור.

האם צפוי הבדל בין צאצאי הכלאות הופכיות (רציפרוקליות) לגבי תכונה המורשת בהורשה אימהית?

כאמור, רצף הבסיסים ב־DNA של המיטוכונדרים ידוע. ברצף זה מוכרים אתרים המראים רב־צורתיות באוכלוסייה, ולפיכך DNA זה יכול לשמש למעקב אחר שושלת משפחה, שכן לכל הצאצאים של אותה אֵם יהיה אותו רצף בסיסים באתרים אלה. ואכן במקרים רבים לצורך זיהוי הפרט נבדק ה־DNA במיטוכונדרים.

עוד על בדיקות DNA למטרות זיהוי ראו בהמשך הפרק.

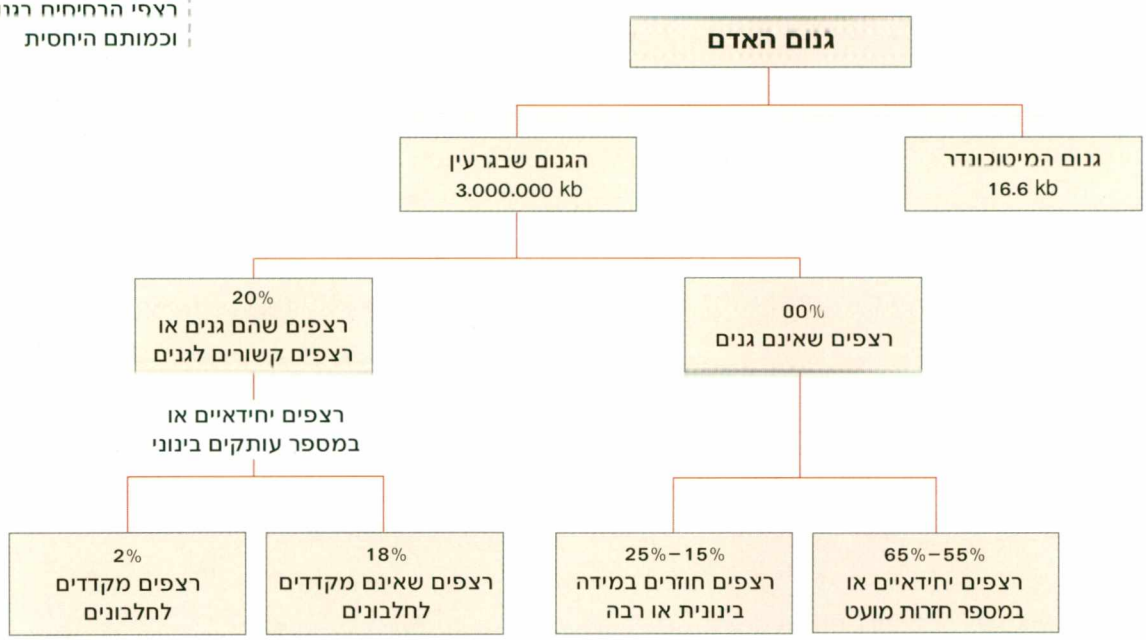
13. ברבים נקרא גם מיטוכונדריה, וביחיד - מיטוכונדר ולעתים מיטוכונדריון.

14. בתאי צמחים נמצאים גם כלורופלסטים, שבהם DNA ייחודי.

גנום האדם - תמונה כללית

באיור ט-9 מוצגת אחת הדרכים לחלוקת הרצפים בגנום האדם:

איור ט-9: הטיפוסים של רצפי הרחיחים בגנום האדם וכמותם היחסית



מילים אחדות על

גנום האדם במספרים

- בגנום (הפלואידי) של אדם נמצאים 3×10^9 זוגות בסיסים;
- כרומוזומי האדם הם בגדלים שונים: בטווח של 50×10^6 – 250×10^6 זוגות בסיסים בכרומוזום (ראו גם פרק ב);
- מספר הגנים בגנום האדם (הערכה): 24,000 –30,000;
- גודל גן, בממוצע: 27×10^3 זוגות בסיסים, מהם:
  - 5% מקדדים (אקסונים),
  - 95% אינם מקדדים (אינטרונים ורצפי בקרה).

מהי "חלוקת העבודה" בין הגנים שבגנום?
על כך ניתן ללמוד מההערכה של "חלוקת העבודה" בין חלבוני התא, המוצגת בטבלה שמשמאל.

טבלה ט-2: חלוקת חלבוני התא על־פי תפקודם, באחוזים

התפקוד	אחוז מהחלבונים
שכפול, תעתוק ותרגום	22
חילוף חומרים (מטבוליזם)	17
חלוקת תא	12
הגנה מפני גורמי מחלה	12
"תקשורת": איתות ובקרה על פעילות גנים	12
מבנה	8
תפקוד לא ידוע	17

כמה יודעים? כמה לא יודעים?

הידע המצוי בידי האדם על אודות הגנום של עצמו ועל אודות גנומים של יצורים אחרים רב עד מאוד, ומנוצל לרווחת האדם הן בתחום הרפואה והן בתחום הכלכלי – כפי שנראה בפרק י. עם זאת, אף־על־פי שידע זה רב, הוא מוגבל ביותר: כפי שצוין, וכפי שאפשר לראות באיור ט–9, רק 2%–3% מכלל הרצפים של גנום האדם מקדדים לחלבונים, ומתוך אחוזים בודדים אלה, עד סוף שנת 2003 זוהה התפקוד של... כמחציתם בלבד.
ובאשר לרצפים שאינם מקדדים – חלק מהם מפקח על פעילות גנים ועל תיאום פעילות זו, אך התפקוד של רובם עדיין בגדר חידה.

אפשר לסכם אפוא שעדיין איננו יודעים מהו התפקוד של חלק ניכר מה־DNA בתא האיקריוטי, והידוע לנו עד עתה רחוק מאוד מלהציג תמונה גנטית שלמה של גנום האדם.

האדם – גנום המין וגנום הפרט

חלק גדול מפרק זה דן בגנום האדם, כלומר בגנום של המין הביולוגי הנקרא **האדם הנבון** או **האדם החושב**, ובשמו המדעי – **הוֹמוֹסַפִּיֶנְס** (Homo sapience sapience).
האם הגנום של כל יצורי אנוש חד הוא?
אין צורך בבדיקות מעבדה מדויקות כדי לענות על שאלה זו; על סמך כל שרואות עינינו סביבנו וכל שלמדנו עד עתה ברור לנו שיש מגוון תורשתי רב בבני האדם, כלומר: רצף הבסיסים ב־DNA שבתאיו של אדם אחד אינו זהה לרצף הבסיסים של זולתו. אם כך, מה המשמעות של "קביעת רצף הבסיסים של גנום האדם"? מיהו האדם שרצף הבסיסים שלו נקבע?

בטרם תמשיכו לקרוא, הקדישו מחשבה לשאלה זו.

ובכן, אין חשיבות לשאלה איזה פרט, או אילו פרטים, "תרמו" את ה־DNA שלהם לקביעת רצף הבסיסים, מפני שנמצא ש־99.9% מכלל הבסיסים המרכיבים את גנום האדם זהים בין כל בני אנוש. עם זאת, 99.9% מתוך כל $3x10^9$ הבסיסים עדיין מותיר 0.1%, דהיינו שלושה מיליון ($3x10^6$) בסיסים שעשויים להיות שונים בין פרט למשנהו. בהתאמה לנתון זה, אכן זוהו כמיליון וחצי (!) אתרים שבסיס אחד בהם עשוי להיות שונה מאדם לאדם,[15] ועבודת הזיהוי טרם נשלמה!
במילים אחרות: זהות של 99.9% בין הגנומים של בני האדם משמעותה שאחד מבין אלף בסיסים (בממוצע) שונה בין אדם אחד לאחר, דהיינו שוני של כשלושה מיליון בסיסים. הצירופים השונים בין בסיסים אלה הם שיוצרים את המגוון התורשתי הגדול בקרב בני אנוש, מגוון המקנה לכל בן אדם את ייחודו.

15. אתרים אלה מכונים סְנִיפִים, ובאנגלית: SNPs (מבטאים: snips), ראשי תיבות של Single Nucleotide Polymorphisms.

"טביעת האצבעות" של ה־DNA

כאמור, בגנום האדם קיימים אתרים שצירוף הבסיסים בהם ייחודי לכל אדם. ונשאלת השאלה, איך אפשר לנצל מידע זה כדי לאפיין אדם מסוים ולהבדילו מאחר?

התמונה השלמה ביותר היא, כמובן, השוואה בין כל האתרים שבהם נבדלים בני האדם זה מזה – ויש מנבאים שבעתיד הלא־רחוק יהא לכל אדם כרטיס קטן, שיאפיין את הגנוטיפ הייחודי לו.[16]

לצורך זיהוי הפרט בבעיות משפטיות (כמו בדיקת אבהות) או לשם זיהוי פלילי (כמו זיהוי אנס או רוצח) נוהגים במדינות רבות להתבסס על בדיקה של כמה אתרים, כך שמתקבלת "טביעת אצבעות" של ה־DNA. בדרך זו משווים DNA ממקורות שונים, ואפשר לקבוע, לדוגמה, אם בין שני פרטים יש קרבת הורה–צאצא, או האם יש זהות בין DNA שנמצא בזירת אירוע לבין DNA של חשוד.

כדי להבין כיצד נקבעת טביעת האצבעות של ה־DNA נכיר את העקרונות של שלוש שיטות עבודה הרווחות במעבדות מחקר:

- קיטוע DNA בעזרת אנזימי קיטוע.
- שכפול קטעים קצרים של DNA בשיטת PCR.
- שימוש בגלאי לזיהוי רצפי בסיסים ב־DNA.

קיטוע DNA בעזרת אנזימי קיטוע

בין האנזימים המעניינים והחשובים ליישום הידע הגנטי שמור מקום של כבוד לאנזימים הנקראים **אנזימים מגבילים** (Restriction Enzymes) או **אנזימי קיטוע** (שהוזכרו בקצרה בפרק ד). מקורם של אנזימים אלה בתאי חיידקים, שם הם מתפקדים בפירוק DNA זר החודר לתא (כמו DNA של בקטריופאג'ים). המאפיין אנזימי קיטוע הוא תכונתם לקיטוע DNA דו־גדילי במקומות ייחודיים בהתאם לנוכחות רצפי בסיסים מסוימים: כל אנזים[17] מזהה רצף בסיסים ייחודי לו, וקוטע את ה־DNA במקום קבוע בתוך רצף זה או לידו. אם נדמה את ה־DNA לרצף אותיות, ואת האנזימים הללו למספריים, הרי זה כאילו מספריים מסוג מסוים (=אחד האנזימים) מזהה את הרצף של ארבע האותיות א ב ג ד וחותך בין א ל־ב, בעוד מספריים מסוג שני (=אנזים אחר) מזהה את הרצף של ארבע האותיות ג ב א ד וחותך בין ג ל־ב (איור ט–10).

איור ט–10: חיתוך באתר מסוים
זיהוי רצף של אותיות וחיתוך בין שתיים מהן.

16. כמובן שתרחיש עתידי זה מעורר בעיות אתיות, שחלקן יידונו בפרק י'.

17. מעניין לציין שמוכרים מאות אחדות של אנזימים כאלה.

הרצפים הייחודיים לאנזימי קיטוע הם קצרים (4, 6 בסיסים), ומכאן שקיימת הסתברות גבוהה שרצפים כאלה ימצאו **באקראי**[18] ב־DNA, בלי קשר למידע הצפון בו. ואכן, רצפים רבים כאלה נמצאים בכל DNA, בין אם מקורו באדם או בכל יצור אחר.

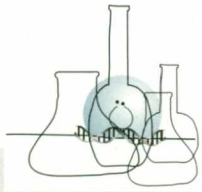
כשמפעילים אנזימי קיטוע על ה־DNA, ה־DNA נקטע למספר רב של קטעים, ואורכו של כל אחד מהקטעים נקבע על־פי מיקום אתרי החיתוך של כל אחד מהאנזימים. אם יהיו בידינו דגימות של DNA שמקורן באנשים שונים, ונחתוך את כולן בעזרת אותו אנזים קיטוע (או בעזרת אותו צירוף של אנזימי קיטוע), השוני ברצפי הבסיסים ביניהם יגרום לשוני במיקום אתרי החיתוך, ולכן בפרטים שונים יימצאו קטעי DNA בעלי אורך שונה. במילים אחרות: **הבדלים בין רצפי בסיסים של פרטים שונים יתבטאו באורך קטעי ה־DNA.**

ריבוי קטעים קצרים של DNA בשיטת PCR

שיטת **PCR** (פִּי–סִי–אָר[19]) מאפשרת יצירת עותקים רבים של מקטע DNA, על־ידי שכפול חוזר ונשנה של מקטע DNA זה. שיטת PCR כבשה מקום מרכזי במחקר הביולוגי כיום, ויש הרואים בה מהפכה זוטא במחקר;[20] אפשר להשוות בינה לבין המצאת הדפוס: כפי שהמצאת הדפוס מאפשרת ליצור עותקים רבים של ספר אחד במהירות גבוהה ובעלות נמוכה (יחסית לעלות העתקה ידנית), כך מאפשרת שיטת PCR לשכפל עותקים רבים של קטע DNA במהירות ובקלות רבה (יחסית לשיטות מעבדה אחרות לבניית DNA).

בשיטת PCR אפשר להרבות גם כמויות זעירות של DNA, ואפשר אף להרבות DNA עתיק, שגילו למעלה מ־2000 שנה. שיטה זו מיושמת בתחומים רבים ביותר, מהם הקשורים בחיי היום־יום, כמו אבחון מחלות ומשפט אזרחי ופלילי, ומהם בהקשרים מדעיים, כמו מיון צמחים ובעלי חיים וחקר הקשרים האבולוציוניים ביניהם, ואף מחקרים בעלי היבט היסטורי.

להלן מתואר כיצד מרבים DNA בשיטת PCR.



מחדר המעבדה

PCR בפעולה – כן ירבו...

לשם שכפול קטע DNA יוצרים תערובת המכילה ארבעה רכיבים:

- קטע ה־DNA שברצוננו לשכפל, המשמש כתבנית.
- עותקים רבים של זוג תחלים. אלה הם רצפים קצרים מאוד של DNA חד־גדילי שרצף הבסיסים שלהם משלים לרצף הבסיסים שבשני קצוות קטע ה־DNA המיועד לשכפול. כל אחד מהתחלים משמש כאתר להתחלת השכפול.[21]
- ארבעת הנוקלאוטידים (A, T, G, C) שהם אבני הבניין של ה־DNA.
- האנזים DNA פולימראז – אנזים המזרז שכפול DNA.

18. ההסתברות להופעת רצף מסוים בן ארבעה בסיסים הוא 1/4 x 1/4 x 1/4 x 1/4, כלומר: $(1/4)^4$, או 1/256. הסיכוי לרצף מסוים של שישה בסיסים: $(1/4)^6$ או 1/4096.

19. ראשי תיבות של המילים Polymerase Chain Reaction שמשמעותן תתבהר עם קריאת הפסקה "PCR בפעולה – כן ירבו" שבהמשך.

20. Kary B. Mullis ממציא שיטת PCR, קיבל בשנת 1993 (עם חוקר נוסף) פרס נובל בכימיה.

21. עוד לגבי המונח תחל (primer) בעמוד 241.

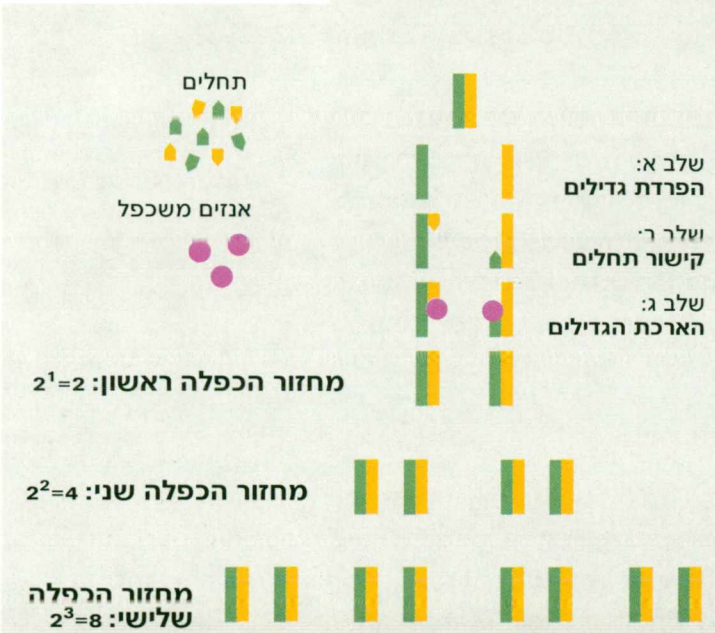
שכפול ה־DNA נעשה במספר מחזורים, וכל מחזור כולל 3 שלבים.

קראו את תיאור השלבים תוך התבוננות באיור ט–11:

- שלב **ההפרדה** בין שני גדילי ה־DNA. ההפרדה נעשית על־ידי חימום לטמפרטורה גבוהה. המולקולות החד־גדיליות המתקבלות עתידות לשמש כְּתַבְנִיות (שלב א באיור).
- שלב **קישור התחלים**. לאחר שהופרדו הגדילים מורידים את הטמפרטורה של התערובת. הורדת הטמפרטורה מאפשרת יצירת קשרי מימן בין התחלים לבין הרצפים המשלימים בקטעי ה־DNA החד־גדיליים. הודות לכמות הרבה של עותקי תחלים, קשירת התחלים רבה פי כמה מקשירה חוזרת בין גדילי ה־DNA שהופרדו: ההסתברות לפגישה בין קטע DNA חד–גדילי שהופרד לבין עותק של תחל (חד־גדילי) גדולה הרבה יותר מההסתברות לפגישה בין שני קטעי DNA חד־גדיליים שהופרדו (שלב ב באיור).
- שלב **ההארכה**. בשלב זה מתארכים גדילי ה־DNA שראשיתם בתחלים, על־ידי התקשרות של נוקלאוטידים משלימים, ונבנה DNA דו־גדילי. האנזים DNA פולימראז הוא המזרז את קשירת הנוקלאוטידים (שלב ג באיור).

מספר העותקים של קטע ה־DNA שיתקבל לבסוף נקבע על־פי מספר מחזורי השכפול: בכל מחזור מוכפל מספר המולקולות, וכך בסוף מחזור השכפול הראשון מספר המולקולות גדול פי שניים ממספרן ההתחלתי, ובסוף המחזור השני מספר המולקולות גדל פי ארבעה (היות שגם המולקולות שנוצרו במחזור השכפול הראשון מהוות אתרי קישור לתחלים, ומשמשות תבניות להרכבת גדילי DNA חדשים). כך עם ההתקדמות במחזורי השכפול, מספר מולקולות ה־DNA גדל בטור גאומטרי, עד לכדי מיליוני עותקים. מחזורי השכפול החוזרים, שמתפקד בהם האנזים DNA פולימראז, הם המקור לשם השיטה: **תגובת שרשרת של פולימראז**, ובאנגלית: Polymerase Chain Reaction, ובקיצור: **PCR**.

במהלך שכלול השיטה נבנו מכשירים



איור ט–11: שכפול DNA בשיטת PCR

שבאמצעותם אפשר לתכנת את הטמפרטורות המתאימות לכל אחד מהשלבים במחזור השכפול, את משכו של כל שלב, ואת מספר המחזורים הכולל – וכך השכפול מתבצע "ללא מגע יד אדם".

כפי שתוכלו לראות באיור, תחילת שכפול קטע ה־DNA, בכל אחד משני הגדילים, מותנית בנוכחותו של תחל מתאים. מכאן שבחירת התחל היא הקובעת איזה קטע DNA ישוכפל.

כדי להרכיב תחלים מתאימים, יש לדעת מהו רצף הבסיסים בקצות קטע ה־DNA שאותו רוצים לשכפל.

גייזר ריברסייד, בפארק הלאומי ילוסטון שבארה"ב

נקודה מעניינת בשיטת PCR היא האנזים המזרז את השכפול.

ומדוע?

כמרבית האנזימים המוכרים, גם אנזים זה הוא חלבון. מרבית החלבונים מאבדים את פעילותם בטמפרטורות גבוהות, כמו הטמפרטורה שבה נפרדים גדילי ה־DNA. ואכן, בשלבים הראשונים של פיתוח שיטת PCR נהרס האנזים, והיה צורך להוסיף אנזים חדש בכל מחזור שכפול. עד אשר... התגלה חיידק החי במעיינות חמים ובגייזרים, והתברר שהאנזים המזרז שכפול DNA בחיידק זה – עמיד בטמפרטורות גבוהות![22]

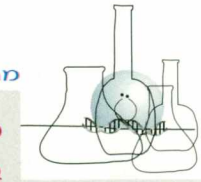
היום מפיקים אנזים זה בכמויות גדולות בשיטות הנדסה גנטית (נושא זה יידון בפרק י).

שימוש בגלאי לזיהוי רצף בסיסים ב־DNA

כאשר קוטעים DNA כלשהו בעזרת אנזימי קיטוע, ומפרידים בין הקטעים בשיטת אלקטרופורזה בגל (עמודים 240–241), מתקבלים על הֶגֶל פסי רוחב שמיקומם תלוי באורך קטע ה־DNA: ככל שקטע ה־DNA קצר יותר, הוא "נודד" רחוק יותר בגל.

ואולם... איך אפשר לזהות בשפע הפסים רצף בסיסים **מסוים**?

כדי לאתר רצף בסיסים מסוים יש לסמן אותו בסימון ייחודי. הדרך המקובלת לכך היא שימוש ב**גלאי** המסומן בחומר פלואורסצנטי או רדיואקטיבי.



מחדר המעבדה

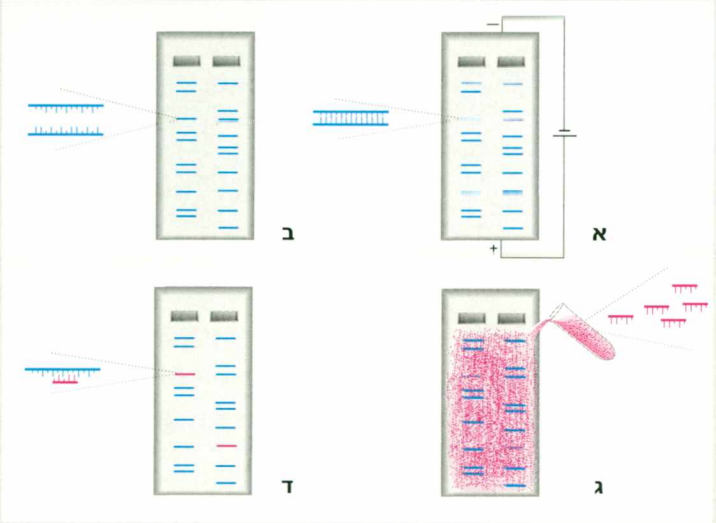
מחט בערמת שחת: איתור רצף בסיסים בעזרת גלאי

קטעי ה־DNA שהופרדו בשיטת האלקטרופורזה בגל הם דו־גדיליים. הפרדה של קשרי המימן שבקטעים אלה תהפוך אותם לקטעים חד־גדיליים. אם מוסיפים לקטעים חד־גדיליים אלה קטעי DNA חד־גדילי שלהם רצפים משלימים, המסומנים בחומר פלואורסצנטי או רדיואקטיבי, יתקבל DNA דו־גדילי מסומן.

22. החיידק נקרא Thermus aquaticus, ומכאן שם האנזים: Taq Polymerase.

קטע DNA חד־גדילי כזה (כלומר: משלים ומסומן) המוסף למערכת ניסוי נקרא **גַּלַּאי** (Probe), שכן הוא מגלה באיזה פס, בין שפעת הפסים שבגל, נמצא רצף בסיסים המשלים לו.[23]

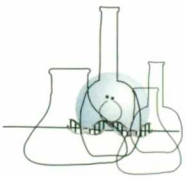
להזכירכם, ה־DNA הדו־גדילי שנוצר הוא **DNA־כלאיים** (היברידי)[24], היות שהורכב משני גדילים ממקורות שונים: מקור גדיל אחד הוא ב־DNA הנבדק, והאחר – הוא הגלאי.



איור ט–12: איתור רצף בסיסים ב־DNA בעזרת גלאי
א. הפרדת קטעי DNA על־פי אורכם (בשיטת האלקטרופורזה);
ב. הפרדה בין גדילי ה־DNA;
ג. הוספת גלאי מסומן;
ד. הגלאי נספח לרצפים המשלימים ומאפשר לזהותם.

אם כך,

זיהוי מקומם של רצפי בסיסים ייחודיים מותנה בהימצאותו של גלאי מתאים.



מחדר המעבדה

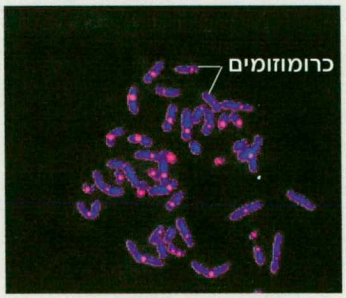
FISH – ואינו דג

השימוש בגלאי אינו מוגבל רק לזיהוי רצפים בגל. אחת השיטות הנעימות לעין, שבאמצעותה אפשר לזהות קטע DNA מסוים במִתקן שהוכן לשם הסתכלות במיקרוסקופ, נקראת FISH: ראשי תיבות של **F**luorescence **I**n **S**itu **H**ybridization (In situ פירושו: בַּמָּקוֹם, בְּאתר). שיטה זו היא פיתוח של השיטה לאיתור רצף בסיסים בעזרת גלאי. בשיטת FISH הגלאי מסומן רחומר פלורסצנטי, ולכן כל מקום שאליו נקשר הגלאי יזהר באור פלואורסצנטי – אור שאפשר לראותו בעזרת מיקרוסקופ מתאים.

23. במעבדה הקישור עם הגלאי אינו נעשה ישירות על הגל, אלא על גבי יריעה של חומר סופג שהונחה על הגל, ואליה נספחו קטעי ה־DNA, תוך שמירה על דגם פיזורם המקורי בגל.

24. ראו פרק א, עמוד 23.

מכאן אפשר להבין את מקור שם השיטה: באתר המתאים, שקיים בו רצף בסיסים משלים לגלאי, נוצר קטע DNA־כלאיים המסומן בחומר פלואורסצנטי (ראו איור ט–13). פיתוח של שיטה זו הוא שאִפשר הפקת תמונות המראות כל כרומוזום בצבע שונה, כמו זו שבפרק ב (איור ב–9, עמוד 49).



איור ט–13: צנטרומרים צבועים בשיטת FISH
התמונה צולמה מבעד למיקרוסקופ, ובה רואים כרומוזומים הצבועים כחול, והצנטרומרים שבהם זוהרים בצבע סגול־ורוד, כתוצאה מסימון בשיטת FISH.

הכרנו את העקרונות העומדים בבסיסן של שלוש שיטות עבודה המשמשות במעבדות מחקר: קיטוע DNA בעזרת אנזימי קיטוע; ריבוי קטעים קצרים של DNA בשיטת PCR; זיהוי רצפי בסיסים ב־DNA בעזרת גלאי.

נחזור עתה למטרת דיוננו: **זיהוי הפרט** באמצעות טביעת האצבעות של ה־DNA.

כדי לאפיין פרט נחוץ מידע על ה־DNA הייחודי שלו.
אילו **סַמָּנִים** מתאימים לכך? בדרך כלל סמנים מתאימים הם אללים שונים של גנים שיש בהם רב־צורתיות (פולימורפיזם) רבה, שכן מציאותם של אללים רבים של אותו גן באוכלוסייה תורמת לייחודיות האפיון.

סמן

סמן גנטי הוא מונח המשמש במחקר לציון רצף בסיסים הניתן לזיהוי ייחודי (אלל של גן, תוספת לכרומוזום, אתר קשירה לחלבון), והמאפשר לאתר פרט, רקמה, תא, גרעין, כרומוזום גן או רצפי בסיסים אחרים – בהתאם להקשר.

למה הדבר דומה?

נניח שנתבקשתם לזהות את יוסי, ושכל הידוע לכם עליו הוא שצבע חולצתו (=גן) כחול (=אלל). אם התלבושת האחידה של כל תלמידי בית הספר היא חולצה כחולה (=רק אלל אחד באוכלוסייה), אזי לא תוכלו לזהות מי מביניהם הוא יוסי על־פי צבע החולצה בלבד. גם אם צבע חולצות התלמידים יהיה כחול **או** לבן (=שני אללים באוכלוסייה) סביר שהמשימה לא תצלח בידכם, אך אם צבעי חולצות התלמידים יהיו בכל גוני הקשת (=הרבה אללים), גדלים הסיכויים שילד כְּחול חולצה שתזהו הוא אכן יוסי.

לקביעת טביעת האצבעות של ה־DNA משמשים הרצפים הקצרים העוקבים (STR) שהוזכרו קודם לכן, שכן המגוון של מספר העותקים העוקבים בצבר (=אללים שונים) מאפשר אפיון ייחודי של הפרט. לייחודיות האפיון מוסיפה העובדה שהאדם הוא יצור דיפלואידי, דהיינו שבתאיו יש **שני** עותקים של כל גן (ראו איור ט–7).

לצורך אפיון הפרט משווים בין גנוטיפים, ובודקים בכל אחד את מספר החזרות של כ־10 רצפים קצרים שונים הממוקמים בכרומוזומים שונים, תוך שימוש בגלאים המתאימים לרצפים הנבדקים.

חישוב שנערך העלה שההסתברות ששני בני אדם הנדגמים באקראי יהיו זהים בעשרה רצפי STR היא ר־1 ל־3 טריליון (1 מתוך 3×10^{12}), לשם השוואת סדרי גודל: כל אוכלוסיית בני האדם על פני כדור הארץ נאמדת ב־5×10^{9} בני אדם!

מילים אחדות על

טביעת האצבעות של ה־DNA בפעולה

א. דמיינו לעצמכם אירוע:

בנק נשדד.

החוקרים מצאו על דלפק הקופה שערה, שלהשערתם נשרה מראשו של השודד.

נתפסו שני חשודים. על הפרק עומדות שתי שאלות: האמנם אחד משני החשודים שנעצרו הוא השודד? ואם כן, מי מהשניים?

לשם כך יש לברר האם ה־DNA של אחד החשודים זהה ל־DNA שנמצא בתא שבשורש השערה.

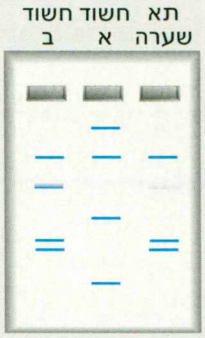
היות שהחשודים טוענים שלא היו כלל בבנק הנשדד ומסרבים לשתף פעולה, הצליחו החוקרים להשיג הן DNA של האחד – משרידי תאים שנמצאו על בדל סיגריה שעישן, והן DNA של האחר – משרידי תאים שנותרו על קיר שהשתפשף בו.

כעת יש לערוך השוואה של ה־DNA משלושת המקורות, ה־DNA מהשערה וה־DNA של שני החשודים. לשם הדגמה נשווה שני צברים של רצפים קצרים עוקבים (STR), אף שבבדיקות כאלה נהוג להשוות, כאמור, מספר גדול יותר של צברים ורצפים.

מה יש לעשות כדי שתתאפשר ההשוואה?

- ממצים DNA משלושת המקורות.
- קוטעים את ה־DNA לקטעים בעזרת אנזים קיטוע מתאים.
- מרבים את קטעי ה־DNA המכילים את הצברים הנבדקים בשיטת PCR; רצפים ידועים משני צדי הצברים משמשים כתחלים.
- מפרידים את קטעי ה־DNA על־פי אורכם על־ידי אלקטרופורזה בגל.
- מזהים את מקומם של הצברים בעזרת גלאים מתאימים.

איור ט–14 מתאר את דגם הפסים שהתקבל בבדיקה.



איור ט-14: חלק מדגם הפסים שהתקבל בבדיקות DNA מתאי השערה ומשני החשודים

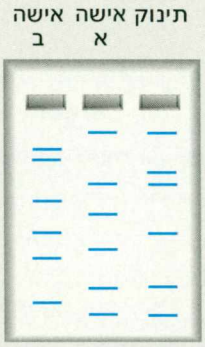
על סמך תוצאות הבדיקה, האם ייתכן שהשערה נשרה מראשו של אחד החשודים? אם כן – מראשו של מי מהם?

להזכירכם:

- הקטעים ממוקמים בגל על־פי אורכם;
- קטעים במרחק שווה מקצה הגל הם שווי אורך;
- אורך הקטע נקבע על־פי מספר העותקים בצבר;
- מספר העותקים בצבר הוא המאפיין את הפרט.

תשובה בשולי העמוד.[25]

ב. משפט בנוסח "משפט שלמה" נערך בימינו. "שלמה" של זמננו ביקש לבדוק את דגם הפסים המתקבל בבדיקת ה־DNA של תינוק ושל שתי הטוענות לאִמהות. באיור שלפניכם מתואר חלק מהפסים שנתקבלו לאחר הבדיקה הנדרשת.



איור ט-15: חלק מדגם הפסים שהתקבל בבדיקות DNA של שתי נשים ותינוק

1. מי משתי הנשים היא לדעתכם אם התינוק?
2. מדוע אין התאמה מלאה בין פסי ה־DNA של התינוק לפסי ה־DNA של אף אחת מהנשים?

תשובות בשולי העמוד.[26]

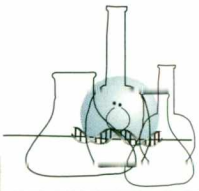
25. הנתונים מורים שהשערה מגופו של חשוד ב.

26. 1. קיימת התאמה בין דגם הפסים של התינוק לבין דגם הפסים של אישה א, אך לא כן לגבי דגם הפסים של אישה ב. לפיכך סביר להניח שאישה א היא אם התינוק.
2. רק מחצית מגנום התינוק - מקורה באם, המחצית השנייה מהאב.

אין להתעלם מהשכיחות באוכלוסייה

כאשר נעזרים בסֵמנים גנטיים כדי לזהות בעזרתם אדם, יש לזכור את ההיבט ההסתברותי: אם סמן מסוים רווח מאוד באוכלוסייה – יש הסתברות גבוהה למצאו בפרט שנו גם באקראי. הדבר נכון לגבי כל סמן, ולגבי סמני STR בכלל זה: שכיחות אלל מסוים יכולה להיות גבוהה באוכלוסייה אחת, ונמוכה באוכלוסייה אחרת.

על חשיבות נקודה זו ראו בקטע שלהלן.



מחדר המעבדה

האִם זו האֵם?

מעשה שהיה: ילדים הופרדו מהוריהם, בלי שהדבר יתועד בצורה מסודרת לימים, ילדה שבגרה חיפשה את אִמה הביולוגית, וכן אישה שבִּתה אבדה השתוקקה למצאה.

שתי הנשים, הצעירה והמבוגרת, נפגשו, ועל הפרק עמדה השאלה: האם הן אם ובתה? שתי מעבדות בדקו זאת.

תשובת המעבדה האחת הייתה: ככל הנראה המדובר באם ובת.

תשובת המעבדה השנייה: השתיים אינן אם ובת...

וצדקה המעבדה ששללה.

כיצד תיתכן שגיאה כזו?

מוצאן של שתי הנשים היה ראורלוחייה קרוה, שהיגרה והשתלבה באוכלוסייה אחרת, גדולה יותר.

במעבדה שאישרה את הקשר המשפחתי, נבדקו סמנים ששכיחותם הייתה גבוהה באוכלוסיית המוצא של האוכלוסייה הקטנה, וההתאמה בין הסמנים של שתי הנשים נבעה מעובדה זו, ולא מהקשר הישיר של הורה–צאצא.

מכאן, שלצורך עריכת בדיקות מעבדה ופירושן נדרש לעתים לדעת גנטיקה של אוכלוסיות, וגם מעט ידע בהיסטוריה ובסוציולוגיה עשוי להיות שימושי...

לסיפור זה סיום מרגיע:

- השימוש בקבוצה של כ־10 סמנים של רצפים נשנים שונים מקטין מאוד את הסיכון לשגות. עם זאת יש המקפידים ובודקים מערכת של 12 רצפים נשנים.
- במעבדות המשרתות את המערכת המשפטית נשמרים נתונים לגבי שכיחויות אללים באוכלוסיות רבות ושונות, ונתונים אלה מנוצלים בהתאם למקרה הנבדק.

סיכום הפרק

- **גנומיקה** (Genomics) היא תחום מחקר מתפתח, המזהה את רצפי הבסיסים בגנומים של יצורים ולומד את דרך ארגונם של רצפים אלה ואת אופן תפקודם.
- **המיזם לחקר גנום האדם** (Human Genome Project=HGP) החל בשנת 1990, ותוך כעשר שנים זוהו מעל 90% מרצף הבסיסים בגנום האדם.
- **מסגרת קריאה פתוחה** ובסמוך לה **אתר מקדם** הם המאפיינים של גן המקדד לחלבון.
- **גנום** (הפלואידי) של **האדם** הוא בן $3x10^9$ זוגות בסיסים; מתוכם רק 2%–3% מקדדים לחלבונים. חלק מהרצפים שאינם מקדדים לחלבונים מתפקדים בבקרה על פעילות גנים ובתיאום ביניהם. התפקוד של רוב הרצפים אינו ידוע עדיין.
- 99.9% מכלל הבסיסים בגנום האדם זהים בכל בני האדם. **המגוון התורשתי** בקרב בני האדם קיים בשל שוני בכשלושה מיליון בסיסים.
- בגנום נמצאים **רצפים יחידאיים** (Unique Sequences), שבהם כלולים רוב הגנים המקדדים לחלבונים, וכן **רצפים נשנים** (Repetitive Sequences), השונים זה מזה באורכם, במספר החזרות בהם, במיקומם ובתפקודם.

  בין הרצפים הנשנים:
  - **משפחות של גנים.**
  - **"רצפים קופצים"**, הכוללים **טְרַנְסְפּוֹזוֹנִים** (transposons) **ורֶטְרוֹ־טְרַנְסְפּוֹזוֹנִים** (retrotransposons). קיים דמיון בין רצפי רטרו־טרנספוזונים לבין רצפי בסיסים בגנומים של נגיפים.
  - **רצפים נשנים, עוקבים וקצרים** (**STR**), שבהם מספר העותקים בצבר שונה בגנומים שונים. רצפים אלה משמשים לזיהוי הפרט.
- ההסתברות ששני בני אדם הנדגמים באקראי יהיו זהים בעשרה רצפי STR היא בערך 1 לשלושה טריליון.
- **"טביעת האצבעות של ה־DNA"** משמשת לזיהוי הפרט.
- **הגנום במיטוכונדר** של האדם קטן מאוד יחסית לגנום שבגרעין. מקור המיטוכונדרים בגופו של האדם הוא מהאם. גם רצפים בגנום זה משמשים לזיהוי הפרט.
- תכונה המורשת ב**הורשה אימהית** עוברת מאם לכל צאצאיה, אך לא מאב לצאצאיו.
- שאלות ביולוגיות רבות הנחקרות בדרכים ממוחשבות הביאו לפיתוח **ביואינפורמטיקה**.
- בין שיטות העבודה הרווחות במחקר ביולוגי־מולקולתי: **קיטוע DNA** בעזרת **אנזימי קיטוע**; ריבוי קטעי DNA ב**שיטת PCR**; שימוש ב**גלאי** לזיהוי רצפי בסיסים ב־DNA.
- ככל הנראה, לתהליך **הכפלות** של רצפי בסיסים יש חשיבות **אבולוציונית** רבה.

שאלות חזרה

בשאלות 1–4 בחרו תשובה אחת נכונה.

1 אנזימי קיטוע:

א. אינם מתפקדים בתאי חיידקים.

ב. קוטעים DNA ברצפים ייחודיים שהם מזהים.

ג. קיימים רק בתאים איקריוטים.

ד. מוסיפים קבוצת מתיל לבסיסים ברצפי DNA ייחודיים.

2 באלקטרופורזה בגל:

א. קטעי DNA מופרדים על־פי אורכם.

ב. ל־DNA אין מטען חשמלי.

ג. השדה החשמלי מפריד בין מקטעי DNA טעונים שלילית למקטעי DNA טעונים חיובית.

ד. קטעי ה־DNA זוהרים בצבעם הטבעי.

3 בשיטת **PCR** (**P**olymerase **C**hain **R**eaction):

א. קובעים רצף בסיסים ב־DNA.

ב. מתעתקים גנים ייחודיים.

ג. משכפלים פעמים רבות רצפי DNA ייחודיים.

ד. משתמשים באנזים הבונה DNA על־פי רצף של בסיסים ב־RNA.

4 בבדיקה של טביעת אצבעות של DNA:

א. מתבססים על בדיקת DNA ייחודי הנמצא בעור האצבעות.

ב. לא נעשה שימוש באלקטרופורזה בגל.

ג. מרבים קטעי DNA שאינם נמצאים באצבע.

ד. מתבססים על מספר העותקים של רצפים נשנים באתרים ייחודיים.

5 כיצד תופעת השחבור החלופי עשויה לתרום להבנת הפער בין מספר החלבונים הנמצאים בגוף לבין מספר הגנים המקדדים לחלבונים אלה?

6 חוקרים הכינו סדרת גלאים מסומנים, שכל אחד מהם תואם לאתר מקדם אחד מתוך האתרים המקדמים המוכרים בגנום האדם. הסבירו מדוע אפשר להיעזר בגלאים אלה לשם איתור רצפים המקדדים לחלבונים בגנום האדם.

7 להכפלות של גנים שחלו באופן מקרי, הייתה כנראה תרומה משמעותית להתפתחות אבולוציונית. הסבירו משפט זה.

8 גם "משפחות גנים" וגם "רצפים נשנים קצרים ועוקבים" (STRs) נמנים עם הרצפים הנשנים. מה ההבדלים בין שתי הקבוצות?

9 ב־DNA שבמיטוכונדרים בתאיו של גבר יש מוטציה. אשתו של גבר זה אינה נושאת מוטציה זו.

א. האם צפוי שילדיהם יישאו את המוטציה?

ב. מה תהיה התשובה במקרה ההפוך: אם בתאי האישה מיטוכונדרים מוטנטים ולגבר מיטוכונדרים תקינים?

10 במקביל ל"מיזם לחקר גנום האדם" נערך מיזם לבדיקת ייחודיות הגנומים של קבוצות אנשים שונות מרחבי העולם. באילו תחומים יכול מידע כזה לתרום?

11 במה מסייעת שיטת ה־PCR לתחום של זיהוי פלילי?

12 בשיטת האלקטרופורזה בגל מפרידים קטעי DNA בעזרת שדה חשמלי. הסבירו את העיקרון של הפרדה זו.

13 מה הקשר בין גייזרים לשיטת PCR?

פרק י
יישום הידע בגנטיקה

בד בבד עם צמיחת הידע הגנטי, מתפתחות דרכים לניצול ידע זה בצורה מושכלת לרווחת האדם. אמנם בטיפוח בעלי־חיים וצמחים ובהשבחתם עסק האדם כמעט מראשית ההיסטוריה האנושית, אולם בעבר התבססו פעולות אלה בעיקר על ניסיון מצטבר: חוקי הגנטיקה, ככל הנראה, לא היו ידועים למטפחים הקדמונים. כאשר החלו להתברר עקרונות הגנטיקה נרתם הידע לשירות האדם, ונוצל בעיקר ברפואה ובחקלאות, ופעולות הטיפוח וההשבחה של גזעי בעלי־חיים ושל זני צמחים, שהתבססו על ידע גנטי, הגיעו לתוצאות מרשימות וחשובות לכלכלה העולמית.

מפנה רב משמעות במחקר וביישום הגנטי, ובעצם – בכל תחומי הביולוגיה, חל עם ההתפתחות המהירה של התחום המכונה **הנדסה גנטית** (genetic engineering). הנדסה גנטית הוא מונח מדעי־פופולרי, המתייחס לאפשרות "להנדס" (להרכיב במתכונת רצויה) גנום או קטע־גנום של יצור כלשהו. דוגמאות להישגי ההנדסה הגנטית בחיי היום־יום אפשר למצוא בשדות שמגדלים בהם תירס ואורז משופרים, כמו גם במרפאות שמזריקים בהן אינסולין או הורמון גדילה שנוצרו בתאיהם של חיידקים "מהונדסים", ויש להניח שבשנים הקרובות הישגי ההנדסה הגנטית ילכו ויתרבו.

בפרקי הספר הוזכרו מידי פעם יישומים שונים של ידע גנטי; בפרק הקודם (פרק ט) תפס היישום מקום נכבד ביותר – בין אם בהקשר של מחקר (לדוגמה: פיתוח שיטת PCR, שיטה לשכפול קטעי DNA במעבדה), ובין אם בהקשר של צרכים חברתיים אחרים (לדוגמה: זיהוי פרט באמצעות טביעת האצבעות של ה־DNA, לצרכים משפטיים). בפרק

זה יתוארו יישומים נוספים של ידע גנטי לרווחת האדם, וידונו בו גם חלק מהבעיות שיישומים כאלה מעוררים.

אך בלי מחקר – אי אפשר. בראשית הפרק נדון מעט בחקר תאי גזע, ונתמודד עם משימה משדה ההנדסה הגנטית.

מילים אחדות על

מחקר ויישום

במקרים רבים שטח שהיה בבחינת "מחקר טהור", ללא כל היבט של "תכלית מעשית", התברר כמקור לא אכזב למגוון רחב של יישומים. תופעה כזו מלווה את המחקר בתחומים רבים, ובולטת מאוד בתחומי הגנטיקה. זאת ועוד, לעתים קרובות במחקר עצמו אי־אפשר להעביר קו חד בין מִמצאים ליישומָם, שכן זוהי מערכת המזינה את עצמה: ממצאים חדשים מאפשרים פיתוח יישומים, והיישומים מובילים לממצאים חדשים. דוגמה בולטת לכך היא שיטת ה־PCR ויישומיה השונים: יישום ממצאי מחקר אִפשר את פיתוח השיטה, והשימוש בה פותח פתח לכר נרחב של ממצאים, שחלקם ניתנים ליישום – וחוזר חלילה.

תאי גזע

שטח מחקר חשוב, שפירותיו עשויים לתת פתח ליישומים רפואיים מרשימים לצד הארת שאלות ביולוגיות הקשורות בהתפתחות האורגניזם, מתמקד ב**תאי גזע**.

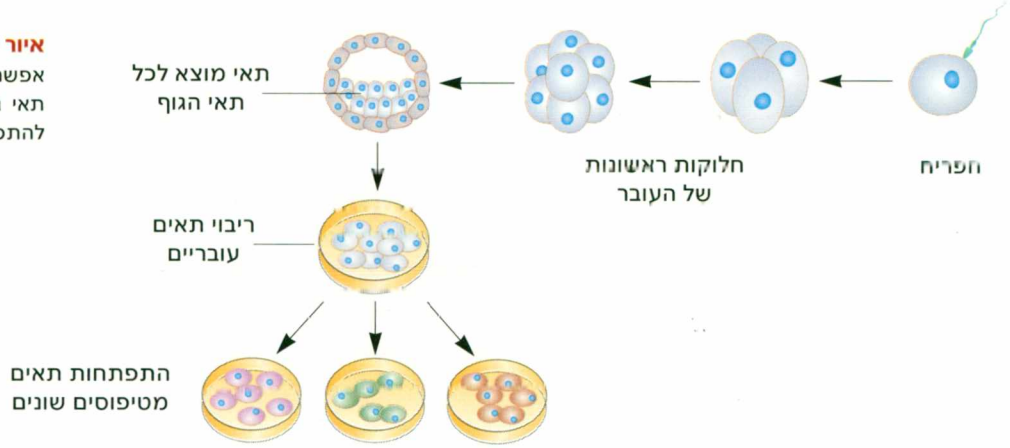
מהם תאי גזע?

רוב תאי הגוף הם תאים שעברו תהליכים של **התמיינות**[1] והתמחות בתפקוד ייחודי; דוגמאות אחדות לכך הן תאי עצב המעבירים אותות חשמליים, תאי שריר המתכווצים ותאים היוצרים הורמון ייחודי. בתאים "מומחים" כאלה מתבטאים גנים מסוימים ומושתקים גנים אחרים. היות שכל תאי הגוף מקורם בתאי העובר, משמע שלתאים עובריים יש כושר מיוחד: הם יכולים לתת מוצא למגוון רחב של תאים מומחים. תאים בעלי כושר כזה נקראים **תאי גזע**.

ובכן, תאי גזע הם תאים שלא עברו התמיינות, אך בתנאים מסוימים, בגוף או במעבדה, אפשר לגרום להם להתפתח לתאים בעלי תפקוד ייחודי.

תאי גזע קיימים, כאמור, בעובר המתפתח: בעובר אדם בן 3–5 ימים נמצא גוש ובו כ־30 תאים, שמהם מתפתחים כל טיפוסי התאים שבגוף. במעבדה אפשר לגדל תאי גזע במשך דורות רבים מבלי שיחול בהם שינוי, וכאמור אפשר גם לגרום לתאים אלה להתפתח לתאים מומחים (איור י–1).

1. differentiation, לעתים נקרא בעברית בידול.



איור י–1: תאי גזע
אפשר לגדל ולהרבות במעבדה תאי גזע עוברייים, ולגרום להם להתפתח לתאים מומחים.

למרבה העניין, התברר שלא רק בעובר נמצאים תאי גזע – גם בגוף הבוגר אפשר למצוא תאים כאלה! הם נמצאים במוח העצמות, בדם, בעור, בכבד ואפילו בשוק – אם כי תכונותיהם של תאי הגזע מגוף בוגר שונות במקצת מאלה של תאי הגזע העוברייים.

חקר תאי גזע מלווה בציפיות רבות מצד החוקרים, שכן תאי גזע עוברייים עשויים ללמד על אחת החידות הגדולות בביולוגיה: הדרך שבה מתרחשת ההתפתחות העוברית. מחקרים הבוחנים את גידולם של תאים כאלה בתרביות במעבדה יכולים ללמד אילו גורמים משפיעים על התפתחות רקמות ואיברים.
אולם מחקר העוסק בתאי גזע אינו נועד רק לסיפוק סקרנות מדעית. למחקר כזה יש השלכות יישומיות הנוגעות לגילוי תרופות המשפיעות על התחלקות תאים, לבירור השפעות רעילות של תרופות ולצבירת מידע על התפתחות גידולים סרטניים. ואין אלה יישומים ותחידיים יחידים: יש הרואים בגידול תאי גזע מקור בלתי נדלה לתאי אדם, לרקמות אדם ואולי אף לאיברים, לצורך השתלות מגוונות. כך לדוגמה משמשים תאי גזע להשתלות תאים תקינים בחולים שתאים מסוימים בגופם אינם מתפקדים כראוי – חולי סכרת, חולים במחלות עצביות ייחודיות, אנשים הסובלים מאי ספיקת כבד ועוד.

לתאי הגזע הנמצאים בגוף הבוגר עשויה להיות חשיבות ממדרגה ראשונה לצורכי ריפוי גני, שכן אם ייעשה שינוי ב־DNA של תאי גזע שהוצאו מגוף החולה, סביר שהחזרתם של תאים אלה לאותו גוף עצמו לא תעורר תגובה חיסונית של דחייה. דמיינו שברגלו של ספורטאי נפגע גיד, שאין לו כושר התחדשות – כיצד יושפע עתידו המקצועי אם אפשר יהיה להשתיל בו תאי גזע שנלקחו מגופו, והללו יתפתחו לגיד?

מילים אחדות על

תאי גזע ותאים סרטניים

ראוי לשים לב להבדל המהותי בין תאי גזע לתאים סרטניים: אמנם שני טיפוסי התאים הם בעלי כושר חלוקה רלחי מוגבל, אך בעוד הגנום של תאי הגזע הוא תקין וחלוקת התאים מבוקרת, בגנום של תאים סרטניים נמצאות מוטציות רבות, ריבויהן ראלה הפוגעות בבקרה על החלוקה.

חלבון לפי הזמנה

כדי להמחיש מעט מאופי העבודה ביישום ידע גנטי לשם הנדסה גנטית, נשתתף (רק על גבי הנייר, כמובן) בביצוע משימה:

אנו נמצאים במעבדה העוסקת ב**ביוטכנולוגיה** – תחום שבו נערכים פיתוחים טכנולוגיים תוך יישום ידע ביולוגי. נתבקשנו להכין תוך זמן קצר כמויות גדולות של החלבון הדמיוני **יופי**. במעבדה מגדלים בתנאי תרבית תאים של יונק היוצרים חלבון זה, אולם קצב התרבותם אטי.

מה נוכל לעשות מנקודת מבט ביולוגית־גנטית?

המטרה היא להעביר קטע DNA המקדד לחלבון – קטע שנמצא בגנום של תאי יונק, ותאים אלה גדלים לאט – אל תאי חיידקים, הגדלים ומתרבים במהירות (תאי החיידק א' קולי הגדלים בתנאים טובים מתחלקים אחת ל־20 דקות!). קטע DNA זה ישוכפל בתא החיידק, יתועתק ויתורגם לחלבון. נקבל אפוא חיידקים המייצרים חלבון **יופי**. נוכל לגדל כמויות גדולות של חיידקים אלה ולמצות מהם את החלבון.

ייתכן שהדבר ייראה לכם כמשימה בלתי אפשרית, אולם במעבדות העוסקות בביוטכנולוגיה פעולות כאלה מקובלות למדי. לצורך משימה כזו יש לברר כמה שאלות, ביניהן מהו מקור קטע ה־DNA הרצוי: האם הוא נמצא "בטבע" (דהיינו – ביצור כלשהו) או שיש "לבנות" אותו במעבדה? כמו כן יש להעריך את העלות הכספית של המשימה. בדוגמה הדמיונית שנעסוק בה מקור ה־DNA הוא, כאמור, בגנום תא איקריוטי, ולעלות הכספית כמובן שאין כל משמעות...

אפשר לחלק את המשימה לשני שלבים:

- בידוד קטע ה־DNA המתאים.
- החדרת קטע ה־DNA שבודד לתא חיידק.

בידוד קטע DNA

בידוד הקטע המתאים מותנה בכך שנדע **לזהות** קטע DNA זה בתוך מכלול הרצפים בגנום.[2] שיטות אחדות נהוגות לשם זיהוי כזה, ולצורך בחירה ביניהן יש להתחשב בכמה שיקולים, ביניהם **המידע הקיים** לגבי הקטע: האם מיקומו ידוע? האם רצף הבסיסים ידוע? האם התפקוד ידוע? וכן מהי **מטרת הזיהוי**: האם לצורך בידוד – כמו במשימה העומדת לפנינו? או שמא לשם קביעה באיזה כרומוזום הוא נמצא? או לצורך קביעת המיקום בכרומוזום?

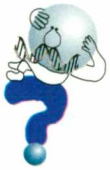
נשוב למשימה שהוגדרה לנו: בשלב זה ידוע לנו שהחלבון **יופי** מיוצר בתאי היונק, ומטרתנו: לבודד את קטע ה־DNA המקדד לחלבון זה. אם ברשותנו תאים היוצרים חלבון

2. להזכירכם: בפרק הקודם (ט) הכרנו אחת מהשיטות לזיהוי רצף בסיסים בגנום, בעזרת גלאי פלואורסצנטי (שיטת FISH).

זה בכמות מרובה, סביר שחלק גדול ממולקולות ה־RNA־שליח הנמצאות בתאים אלה הן RNA־שליח לאותו חלבון. אם נפיק מהתאים מולקולות RNA, נוכל להיעזר באנזים היוצר DNA על־פי תבנית RNA (זהו האנזים המתעתק־הפוך, שפעילותו תוארה בפרק ג), ולהרריר (רמרחוה) מולקולות DNA. שחלקן מקדד לחלבון הרצוי.

DNA כזה, שנבנה על־פי רצף הבסיסים ב־RNA־שליח, נקרא **DNA־משלים**, ובאנגלית: complementary DNA, ובקיצור – **cDNA**.

מתוך כלל ה־cDNA שיצרנו, אנו מעוניינים להרבות רק את קטע ה־DNA המקדד לחלבון **יופי**. נוכל לעשות זאת בשיטת PCR (פרק ט, עמודים 258–260), אך לשם כך אנו זקוקים לתחלים מתאימים. כלומר, עלינו לדעת מהו רצף הבסיסים בקצות קטע ה־DNA המבוקש. לגבי חלק גדול מה־DNA המקדד לחלבונים אפשר למצוא מידע זה במאגרי מידע קיימים, ובעזרתו אפשר לבנות את התחלים הדרושים.[3] תחלים אלה ישמשו לשכפול קטע ה־DNA המתאים, וקטע זה בלבד.



נניח שידועים לכם רצפי הבסיסים של שני קטעי DNA המקדדים לחלבון יופי: האחד – הרצף הנמצא בגנום, והשני – רצף הבסיסים ב־cDNA. האם תצפו ששני הרצפים יהיו זהים?

נסו לענות על השאלה בעצמכם, והשוו תשובתכם עם הכתוב בהמשך.

להזכירכם, רוב הגנים של יונקים כוללים גם רצפי בסיסים המושמטים במהלך עיבוד ה־RNA; אלה הם האינטרונים (פרק ג, עמוד 67). בקטע ה־DNA שמקורו בגנום צפוי שיהיו גם אינטרונים, ואילו בקטע ה־cDNA נמצא רצף הבסיסים המקדד לחלבון בלבד, כלומר: רק אקסונים, ללא האינטרונים (היות שהוא נבנה על־פי ה־RNA שליח, לאחר העיבוד).

איזה משני רצפי הבסיסים שתוארו מתאים יותר למשימת ייצור חלבון בתאי חיידקים?

גם על שאלה זו נסו לענות בעצמכם, והשוו תשובתכם עם הכתוב בהמשך.

אחד ההבדלים בין גנום איקריוטי לבין גנום פרוקריוטי הוא שבגנום פרוקריוטי אין אינטרונים, ובהתאם לכך בתא פרוקריוטי לא קיים המנגנון המשמיט אינטרונים. היות שבכוונתנו להרבות את ה־DNA הדרוש בתאי חיידקים (שהנם פרוקריוטים), אזי בהחדרת DNA התואם בדיוק ל־RNA־שליח אפשר לעקוף שיבושים שהיו עלולים לקרות עקב השוני הנזכר בין איקריוטים לפרוקריוטים.

עתה, כשיש בידנו (או: במבחנה שבידנו) ה־DNA **הנדרש**, נוכל לעבור לשלב השני –

3. ישנן חברות מסחריות המתמחות בבניית רצפי DNA על־פי הזמנה.

החדרת DNA לתאי חיידקים

לשם השגת מטרה זו פותחו כמה שיטות. באחת השיטות הנפוצות מגייסים **פְּלַסְמִידִים** לשירות ההנדסה הגנטית.

מילים אחדות על

פלסמידים

גנום של חיידקים מאורגן בדרך כלל במולקולת DNA יחידה, טבעתית. נוסף למולקולה זו אפשר למצוא בציטופלסמה של רבים מהחיידקים מולקולות DNA טבעתיות נוספות, קטנות מאוד, שגודלן אינו עולה בדרך כלל על אחוזים בודדים מגודל DNA החיידק.

טבעות ה־DNA הקטנות שבציטופלסמה של תא החיידק נקראות **פְּלַסְמִידִים** (וביחיד: פלסמיד, Plasmid). לפלסמידים יש כושר שכפול עצמי, דהיינו: הם יכולים להתרבות בתא ללא תלות בהתרבות DNA החיידק.

קיימים גם פלסמידים המשתלבים ב־DNA החיידק, ולאחר ההשתלבות הם מתנהגים כאילו היו חלק מגנום החיידק.

ב־DNA של רבים מהפלסמידים נמצאים גם רצפי בסיסים שהם גנים, ביניהם גנים המקנים עמידות כנגד חומרים אנטיביוטיים. גנים אלה יכולים להתבטא בתא שבו נמצא הפלסמיד, וכך חיידק המכיל פלסמיד עם גן המקנה עמידות לאנטיביוטיקה כלשהי יהיה עמיד לאנטיביוטיקה זו.

כדי להיעזר בפלסמידים לשם החדרת DNA זר לתא יש לשלב את קטע ה־DNA שאנו מעוניינים בו לתוך DNA הפלסמיד, ואחר יש להחדיר את הפלסמיד לתא החיידק. בדרך דומה אפשר להיעזר בפלסמידים כדי להחדיר קטעי DNA גם לתאים איקריוטים. הפלסמיד משמש אפוא כ**מעביר**[4] (vector) של קטע DNA.[5]

4. אף שהמונח המקובל בעברית הוא נשא, נשתמש במונח מעביר כדי למנוע בלבול עם המשמעות האחרת של נשא (carrier).

5. גם נגיפים (=וירוסים) משמשים במעבדה להעברת קטעי DNA, ויש נגיפים שתהליך העברה של קטעי DNA מתרחש במהלך מחזור התרבותם הטבעי. ראו פרק ז עמוד 195, ופרק ט עמוד 250.

DNA רקומביננטי

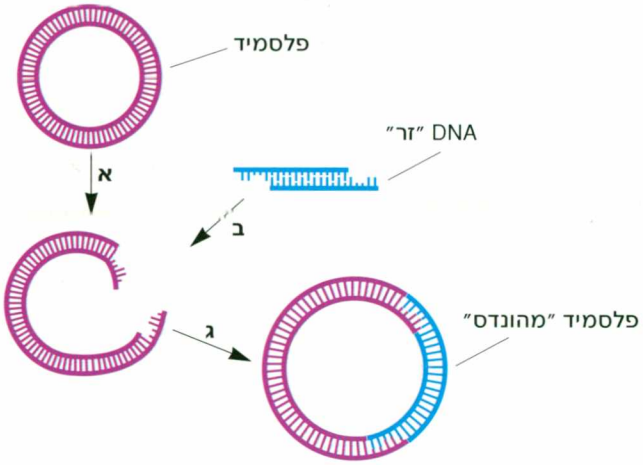
נחזור שוב על מילים אחדות מהקטע הקודם: **שילוב של קטע ה־DNA שאנו מעוניינים בו לתוך DNA הפלסמיד**. חשבו על כך: משמעות הדבר היא שאנו יוצרים מידע גנטי במתכונת חדשה, על־פי רצוננו – וְלָאו מִילְתָא זוֹטַרְתָּא היא! בפרק ו תואר תהליך הרקומבינציה המתרחש במהלך המיוזה, ושכתוצאה ממנו נוצרים צירופי גנים חדשים. והנה – לא רק בטבע: גם במעבדה אפשר ליצור צירופים גנטיים חדשים! בעזרת אנזימים הקוטעים DNA (ראו פרק ט) אפשר לקטוע DNA מכל מקור שהוא, ובמקביל – "לפתוח" בעזרת אותם אנזימים את טבעת ה־DNA של פלסמידים (שנאספו מתאי חיידקים). כאשר מערבבים,

רגע של... עברית?

וְלָאו מִילְתָא זוֹטַרְתָּא היא (בארמית: לא מילה קטנה היא) ביטוי שמשמעותו: אין זה עניין קל ערך.

בתנאים מתאימים, את הפלסמידים (הפתוחים) עם קטעי DNA, ומוסיפים אנזים המאחה DNA, בין התוצרים יהיו גם טבעות פלסמיד שקטע DNA "זר" משולב בהן. כלומר: ניתן לבצע תהליך רקומבינציה באופן מלאכותי, וליצור **DNA רקומביננטי** – DNA ש"הונדס" על־ידי חביולוג במעבדה.

שימו לב: במעבדה אפשר ליצור צירופים גנטיים חדשים, בלי כל מגבלות של קרבה גנטית! וכי יעלה על דעתו של מישהו להכליא בין עכבר וחיידק? אבל בשיטות ההנדסה הגנטית...



איור י–2: הרכבת DNA רקומביננטי
א. פתיחת טבעת הפלסמיד;
ב. הוספת קטע DNA;
ג. סגירת הטבעת החדשה, שקטע ה־DNA משולב בה.

סוף הדרך: האם ייווצר חלבון?

נחזור למשימה שלנו: עתה עלינו להחדיר את הפלסמיד ה"מהונדס", המכיל DNA המקדד לחלבון **יופי**, לתא חיידק. משימה זו איננה כה מסובכת: גם בטבע חודרים פלסמידים לתאי חיידקים, ובמעבדות העוסקות בכך מוכרים התנאים לביצוע יעיל של התהליך.

לאחר שהצלחנו ליצור חיידק שבתאיו קטע ה־DNA המקדד לחלבון **יופי**, לא נותר לנו אלא לאפשר לחיידק זה, המכיל את ה־DNA הרקומביננטי שיצרנו, להתרבות. ה־DNA הרקומביננטי, המתרבה גם הוא, מתועתק ל־RNA, וה־RNA מתורגם לחלבון.

? על איזו הנחה מתבסס המשפט האחרון?

נסקור שוב את ש"ביצענו": נטלנו קטע DNA מתאי יונק – תאים איקריוטים – שגדלו בוננאי ונו ביות במעבדה, וחחדרנו קטע זה לתאי חיידקים, שהנם פרוקריוטים. ארו מריחים אפוא ש־DNA איקריוטי יכול לתפקד כראוי בתאים פרוקריוטים.

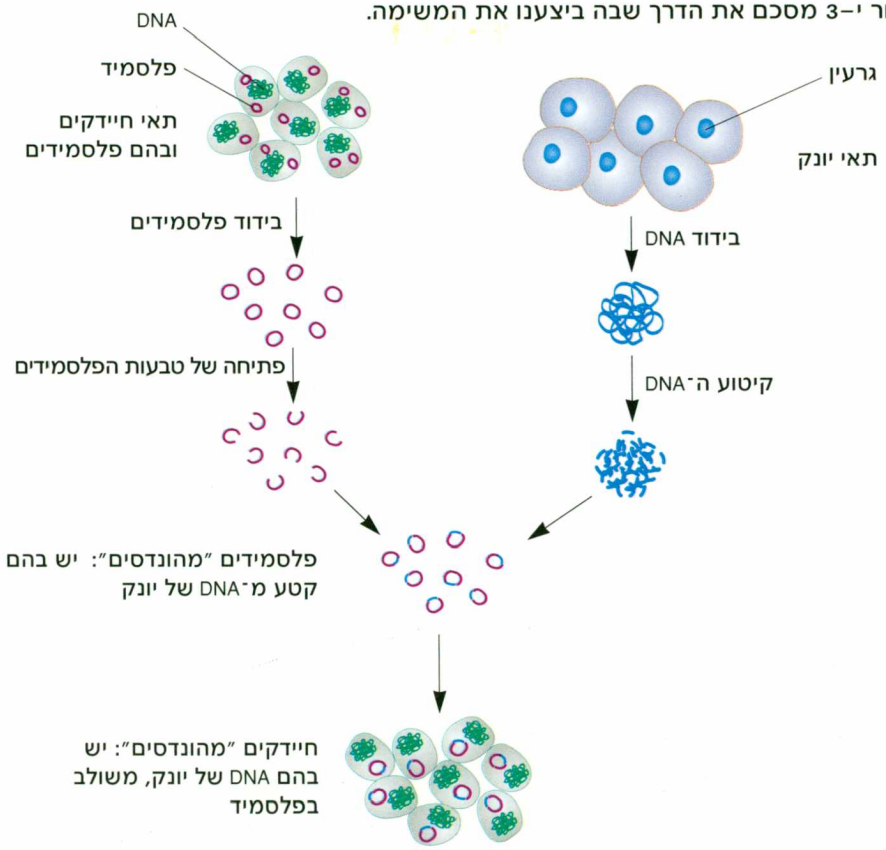
האומנם?

ובכן: יכול גם יכול! דבר זה התברר במחקרים רבים, ומצביע, שוב, על אחידות הקוד הגנטי ועל אחידות העקרונות הבסיסיים של תעתוק ותרגום. אך... יש לזכור שקיימים הבדלים בין **מערכות הבקרה** על התעתוק והתרגום של פרוקריוטים לבין אלה של איקריוטים (ראו פרק ז).

הקדישו מעט מחשבה לכך שהנדסה גנטית אפשרית הודות לעובדה "המובנת מאליה": אחידות החומר התורשתי ביצורים השונים!

בטרם נוכל להיות בטוחים בהצלחת המשימה, עלינו לבדוק את החלבון הנוצר, ולוודא שאכן הוא החלבון הנדרש.

איור י–3 מסכם את הדרך שבה ביצענו את המשימה.



איור י–3: שלבים אפשריים בדרך ליצירת חלבון בשיטות של הנדסה גנטית

הערה כללית המתייחסת לדרך העבודה:
כל אחד מהטיפולים שתוארו נעשה במיליוני מולקולות של DNA, במיליוני פלסמידים (או נגיפים) ובמיליוני חיידקים, ורק בחלק קטן מאוד מהם מגיע התהליך עד לסיומו המוצלח. בכל שלב יש צורך לברור את הפלסמיד, הנגיף או התא ש"עובר בהצלחה" לשלב הבא.
נסתפק בציון העובדה שפותחו שיטות, חלקן מתוחכמות למדי, לזיהוי ובידוד התוצרים שהחוקר מעוניין בהם.

על שבטים וספריות

במהלך "ביצוע המשימה" הכרנו מושג מפתח בהנדסה הגנטית: **DNA רקומביננטי**. קטע ה־DNA הרקומביננטי ש"החדרנו" לתא החיידק שוכפל בו – וכך נוצר **שבט** של DNA (DNA-clone): קבוצה של עותקים זהים.

שבטים רבים של קטעי DNA שונים, שמקורם באותו יצור (כמו היונק שהיה המקור לשבט ה־DNA ש"יצרנו"), מרכיבים **ספריית DNA**.

לכל יצור אפשר להרכיב שני סוגים של ספריות DNA. הסוג האחד הוא **ספרייה גנומית**, שלשם הכנתה קוטעים את הגנום של היצור, ומְשַׁבְּטִים (יוצרים שבטים של) קטעים אלה.

הסוג האחר הוא **ספריית cDNA**, שלצורך הכנתה מְשַׁבְּטִים קטעי DNA שנבנו על־פי RNA־שליח, בעזרת האנזים המתעתק־הפוך.

איזו משתי הספריות תכלול יותר רצפי DNA? נמקו את תשובתכם:

א. בהנחה שהספריות הנדונות הן של חיידק;

ב. בהנחה שהספריות הנדונות הן של יונק.

בדקו תשובתכם בעזרת התשובה התמציתית שבשולי העמוד.[6]

שיבוט – מחיידק ועד פיל

מזה עשרים שנה ויותר ידוע שאפשר לשבט צמחים, וידע זה מיושם מדי יום. במשתלות רבות בארץ מוצעים למכירה צמחים שמקורם בריבוי תאים סומטיים.

ופרט לצמחים?

שיבוט תאים הוא אחת מדרכי המחקר הרווחות בביולוגיה, ומקורל הן רגידול חיידקים בתרבית והן בגידול תאים איקריוטיים בתרבית. יתר על כן – שובטו גם בעלי־חיים!

איור י–4: הכבשה דולי ובִּתה בוני

בפברואר 1997 זכתה כבשה בשם דולי לפרסום בקנה מידה עולמי: כבשה זו התפתחה מתא ביצה שגרעינו הוצא ממנו, ולתוכו הוחדר גרעין שנלקח מתא עטין של כבשה בוגרת (תהליך דומה לזה שנעשה בדוחיים, כפי שתואר בפרק ז, עמוד 168). כבשה זו הייתה היונק הראשון ששובט תוך שימוש בגרעין מתא בוגר.

דולי יצאה לאוויר העולם בסוף 1996, גדלה, ואף המליטה את בוני. אך כשהייתה דולי בת כ־6 שנים, כמחצית מתוחלת החיים של כבשה, היא הורדמה למוות: דולי זקנה טרם עת, וסבלה ממחלה שאינה נפוצה בכבשים בנות גילה...

ההדים הרועמים שעוררה דולי בציבור נבעו מההרגשה שהמרחק בין שיבוט כבשה לבין שיבוט בני אדם קטן ביותר. השיבוט של דולי גרר גל של דיונים במסגרות חברתיות רבות ושונות, ובכמה מדינות אף הביא לחקיקה בנושא. מעט על כך – ראו בהמשך, ובמאמרו של פרופ' רבל, הנספח לפרק זה.

6. בשני המקרים הספרייה הגנומית תכלול יותר רצפים, משום שגם בחיידק וגם ביונק לא כל ה־DNA מתועתק ל־RNA. אולם במקרה של יונק ההבדל גדול הרבה יותר, שכן רק חלק קטן מהגנום של יונק מתועתק.

וגם זה בשיבוט: בפרק ד תוארו עכברי נוק־אאוט – עכברים מהונדסים – שבהם אחד הגנים משותק לחלוטין כתוצאה מפגיעה מכוונת. עכברים כאלה משמשים במעבדות מחקר כדי להתחקות אחר תפקודו של גן כלשהו על־ידי בחינת תפקודיו של יצור שלם, שבו הגן הנחקר איננו מתבטא.

שבט ושיבוט

בשפת יום־יום המונח שבט מתאר קבוצת פרטים בעלי מוצא משותף (לדוגמה: שנים עשר השבטים הנזכרים בתנ"ך, צאצאי הבנים של יעקב). בביולוגיה המונח שבט (clone) מתייחס גם לקטעי DNA, גם לקבוצת תאים וגם לקבוצת פרטים, שיש ביניהם זהות גנטית והם נוצרו ברבייה לא־מינית מהורה משותף. על־פי הגדרה זו גם מושבה של חיידקים, גם צמחים שריבויים נעשה באמצעות ייחורים, וגם... תאומים זהים, הם "שבט".

יש המשתמשים במונח **שיבוט** רק כאשר מדובר בתוצרים של התערבות מעבדתית כלשהי, כמו גידול צמחים שלמים (במעבדה) מתאים סומטיים[7], ויש המייחדים את המונח רק לריבוי תוצרים של הנדסה גנטית, והללו יכולים להיות מטיפוסים שונים: קטע DNA שהוחדר לתוכו קטע DNA זר (דהיינו, שבמקור איננו נמצא בו), תא שהוחדר לתוכו גרעין זר, או יצור **טְרַנְסְגֶנִי** (trans=מֵעֵבֶר), כלומר יצור שבכל אחד מתאיו נמצא DNA ממקור זר.

בספר זה עיקר השימוש במונח שיבוט הוא לגבי תאים או יצורים טרנסגנים.

הכרנו אחדות משיטות העבודה המשמשות בהנדסה גנטית. בעזרת יישום שיטות אלה, או דומות להן, אפשר לקדם מטרות רבות מתחומים שונים, והגבול הוא... גבול הדמיון.

מטרה אחת הכרנו במהלך "ביצוע" המשימה בתחילת פרק זה: הפקת כמויות גדולות של חומר נדיר או יקר שקשה להשיגו בדרכים אחרות.

דוגמה למטרה כזו, שכבר הושגה, היא הפקת ההורמון אינסולין, הנחוץ לטיפול בחולי סוכרת: במקום להפיק הורמון זה מיונקים, זול ונוח יותר להפיקו מחיידקים שלתוכם "מושתל" הגן המתאים.

גם אנזימים מסוימים, מהם המשמשים בחיי היום־יום ומהם המשמשים במחקר, מופקים ביעילות מתאי חיידקים שלפלסמידים שבהם שולב הגן המקדד לאנזים המתאים.

בטרם נמשיך בדיון, נסו לחשוב על מטרות נוספות ששיבוט יכול לשרת. חשבו גם על ההיבטים המוסריים המלווים את הדרך להשגת המטרות שתבחרו. היבטים אלה יידונו בקצרה בהמשך הפרק ובמאמר הנספח.

7. תאי גוף, להבדיל מתאי רבייה - ראו פרק ז, עמוד 184.

כפי שאמרנו, עיקר יישום הידע הגנטי נסוב סביב שני תחומים: חקלאות ורפואה. אף שהיישומים בחקלאות מקיפים הן בעלי־חיים והן צמחים, נצמצם את דיוננו ליישומים הנוגעים לצמחים בלבד.

הנדסה גנטית בצמחים

אח הקרוע
הנדסה גנטית בצמחים
כתב פרופ' ידידיה גפני

כאמור, הידע לחתוך מולקולות DNA ולחברן לאחרות פתח עידן חדש במדעי הטבע: למדען ניתנה היכולת להחדיר תכונות חדשות ליצורים בעזרת DNA רקומביננטי.
מאז תחילת שנות השמונים של המאה העשרים החלו להשתמש בכלים של הנדסה גנטית לעריכת שינויים גנטיים מכוונים בתאים צמחיים. מחקרים כאלה משמשים הן לצורכי מחקר והן לצורכי יישום: מחד גיסא, שימוש בכלי ההנדסה הגנטית משפר באופן ניכר את האפשרות לחקור יצורים ותופעות, ומאידך גיסא, להנדסה הגנטית יש פוטנציאל עצום בתחום המעשי: שיפור צמחים המביאים תועלת לאדם.

חשבו על המשפט האחרון: מדוע נחוץ שיפור כזה?

אחת המשימות החשובות ביותר העומדת בפני האנושות היא הבטחת מזון לאוכלוסייה של בני האדם ההולכת וגדלה על פני כדור הארץ – ההולך ומאבד את קרקעותיו הראויות למעשה החקלאי. אחת הדרכים היעילות לקיום חקלאות מוצלחת היא השבחת המינים המשמשים לאדם בראש ובראשונה מקור מזון, וכן מקור ללבוש, לחומרי בנייה ואף לנוי.

כאמור, עד עידן ההנדסה הגנטית השבחת המינים נעשתה ברובה המוחלט על־ידי הכלאות; עם פיתוח ההנדסה הגנטית החלו החוקרים בניסיונות להחדיר תכונות חדשות לתאי צמחים.

במה עדיפות שיטות ההנדסה הגנטית על־פני הדרכים הקלאסיות של השבחה?

נסו לענות בעצמכם על שאלה זו, והשוו תשובתכם עם הכתוב בהמשך.

שני יתרונות יש לה להנדסה הגנטית על־פני ההשבחה הקלאסית:

1. מהירות – אם מצוי ברשות החוקר גן מבודד בעל חשיבות כלכלית, יצירת צמח הנושא אותו בכל אחד מתאיו בשיטות של הנדסה גנטית היא תהליך קצר בהרבה מתהליך ההשבחה, המבוסס על הכלאות ועל הכלאות חוזרות (הנחוצות כדי להעביר את התכונה הרצויה לזן שרוצים להשביח, וכדי להיפטר מתכונות לא רצויות).
2. שחרור ממגבלות קרבה אבולוציונית – בהנדסה הגנטית יכול החוקר לצרף למכלול הגנים של הצמח שרוצים לשפר גנים ממקורות צמחיים רחוקים, שאינם ברי הכלאה, ואף ממקורות שאינם צמחיים כלל.

בדרך למימושו של רעיון השבחת צמחים באמצעות הנדסה גנטית ניצבה בעיה טכנית קשה: שלא כמו תאי בעלי־חיים, קרום התא של תאים צמחיים מוקף בדופן תא קשיח, שאיננו מאפשר מעבר של מולקולות DNA. כדי להחדיר DNA לתא צמחי יש להתגבר על מכשול זה, בין אם בדרך של הסרת דופן התא ויצירת תאים חסרי דופן[8], או על־ידי החדרת DNA דרך דופן התא בדרך יעילה.

בסופו של דבר מצאו מדענים פתרונות הן על־פי הדרך הראשונה והן על־פי הדרך השנייה, אם כי – כפי שיתואר בהמשך – מרבית החוקרים אימצו ברבות השנים את הדרך השנייה: החדרת DNA לתא מבלי להסיר את הדופן.

פיתוח כלים להנדסה גנטית בצמחים

הנדסה גנטית טבעית

הכלי השימושי ביותר להנדסה גנטית של צמחים הוא חיידק קרקע הגורם לגידולים בשורשי צמחים, הנקרא **אגרובקטריום טומפצינס** (Agrobacterium tumefaciens). חיידק זה הוא היצור התאי היחיד המוכר, שמהנדס גנטית יצור תאי אחר כחלק מהמנגנון שבו הוא גורם למחלה. בטבע מעביר חיידק האגרובקטריום קטע של DNA, הנמצא בתוך פלסמיד[9] שבתאיו, אל תוך תאי הצמח שהוא תוקף. קטע ה־DNA חודר לגרעין של תא הצמח, משתלב ב־DNA שבגרעין, והגנים הנמצאים בקטע זה מתחילים להתבטא. גנים אלה מקדדים לחומרים המופרשים מהתא הצמחי, ומהם ניזונים החיידקים. אך גנים אלה אינם יחידים בקטע ה־DNA: באותו קטע נמצאים גם גנים הגורמים ליצירה מוגברת של הורמונים צמחיים[10].

הורמונים אלה גורמים לכך שהתאים שבהם השתלב קטע ה־DNA יתחלקו שוב ושוב באופן בלתי מבוקר, סרטני – וכך נוצר גוש תאים בלתי ממוין על גבי הצמח. גוש תאים כזה נקרא **עַפָּץ** (איור י–5). בעפץ כזה, שכאמור מורכב מתאי צמח המייצרים את חומרי ההזנה עבור החיידקים, נמצאים מיליארדי חיידקי אגרובקטריום הנהנים מאספקה סדירה של חומרי מזון שהתאים הסרטניים של הצמח מייצרים "עבורם".

איור י–5: צמח ורד עם עפץ שנגרם על־ידי אגרובקטריום

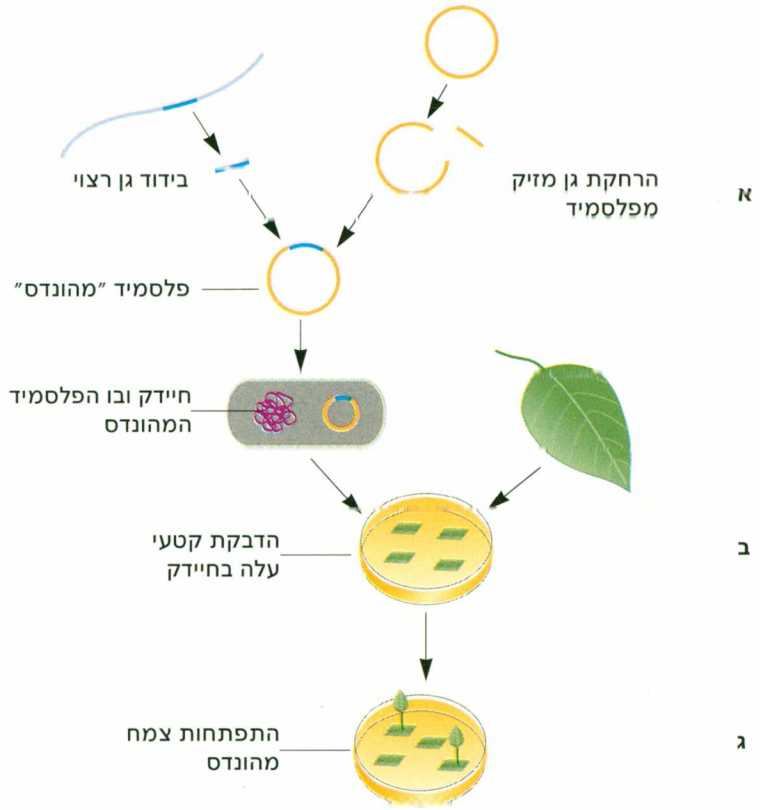
בשנות השמונים של המאה העשרים, כשהתופעה שלה גורם חיידק האגרובקטריום נלמדה, והבסיס המולקולרי שלה הובן, החלו חוקרים להנדס גנטית את הפלסמיד שהוזכר. הגנים הגורמים ליצירת הגידול הסרטני הורחקו מהפלסמיד ובמקומם שולבו גנים שאותם רצו המדענים להחדיר אל תאי הצמח הנבדק (איור י–6).

ואכן, הסתבר שחיידקי האגרובקטריום הצליחו להעביר את הגנים הזרים ביעילות גבוהה אל תוך תאי הצמח! הצלחה זו, הנעזרת במערכת טבעית שהתפתחה במשך מיליוני שנות אבולוציה, הייתה זו שפתחה את הדלת לעידן ההנדסה הגנטית בצמחים.

8. תאים צמחיים חסרי דופן נקראים פרוטופלסטים: proto=ראשוני; plasma=צורה.

9. הפלסמיד שבחיידק נקרא פלסמיד Ti (=Tumour Inducing, בשל הגידולים הסרטניים שהוא גורם), וקטע ה־DNA המועבר לתאי הצמח נקרא T-DNA (=Transferred).

10. הורמונים אלה נקראים ציטוקינין ואוקסין.



איור י–6: שלבים ביצירת צמח "מהונדס"

א. בניית פלסמיד "מהונדס": הרחקת גנים מזיקים, החדרת גנים רצויים.

ב. חיידקים שבהם הפלסמיד המהונדס מדביקים קטעי עלה.

ג. קטעי עלה המודבקים בחיידקים שבהם הפלסמיד המהונדס מתפתחים לצמחים מהונדסים.

שימו לב: יחסי הגודל באיור (העלה, החיידק, הפלסמיד) אינם משקפים את יחסי הגודל האמיתיים!

מה בין אקדח, תרבית תאים והנדסה גנטית?

למרות כל הנאמר עד כה, נותרה בעינה בעיה: יעילות חיידקי האגרובקטריום בהנדסה גנטית גדולה בעיקר בתאי צמחים דו־פסיגיים – תופעה זו נוצלה להחדרת גנים לצמחים כמו עגבנייה, כותנה, טבק או תפוח אדמה. אולם חיטה ואורז, תירס ושיבולת שועל, שעורה ושיפון ועוד צמחים רבים החשובים ביותר לאדם נמנים דווקא עם החד־פסיגיים, שלהחדרת DNA לתאיהם נדרשות טכנולוגיות שפיתח האדם.

במהלך שנות השמונים והתשעים של המאה העשרים, פותחו טכנולוגיות שונות להחדרת DNA לתאי צמחים, והחשובה והפופולרית מביניהן היא זו העושה שימוש ב"אקדח גנים". בשיטה זו יורים אל התא כדורי טונגסטן[11] או זהב, בקוטר של כמה מיקרומטרים[12], שעליהם ספוח ה־DNA שאותו רוצים להחדיר לתא הצמח.

להצלחה של הנדסה גנטית בצמחים תרמה עובדה נוספת חשובה ביותר: הודות למחקר ממושך, שהחל בתחילת המאה העשרים, למדו חוקרי הצמחים לגדל תאים של צמחים רבים בתרביות. יתרה מזו, התברר שבמינים רבים של צמחים ניתן ליצור צמח שלם מתאים סומטיים שמקורם בתרבית תאים או בגזרי רקמה, שנלקחו מפסיג, מעלה או מגבעול (איורים י–6; י–7).

11. סוג של מתכת כבדה. נקראת גם וולפרם, וסימנה הכימי W.

12. מיקרומטר = מיליונית המטר.

מהי חשיבות מידע זה לפיתוח הנדסה גנטית בצמחים?
גידול תאי צמחים בתרבית מאפשר להחדיר DNA זר לתא יחיד בתרבית, וליצור מתא זה צמח שלם, שכולו מהונדס גנטית.

איור י–7: גידול צמחים בתרבית במעבדה

ובכן, מדענים החלו לירות DNA, להחדירו באמצעות חיידקים או להשתמש בשיטות שונות במקצת מאלה שהוזכרו ונפוצות פחות, כדי להשיג את המטרה: החדרת ה־DNA הרצוי אל התא הצמחי ושילובו ב־DNA התאי. משהושגה מטרה זו, ניצל המדען את כושרם של התאים הסומטיים הצמחיים להתרבות ולייצור צמח חדש. צמח כזה נושא את הגן הזר או את הגנים הזרים (והרצויים!) בכל תאיו, ויתרה מכך: גם תאי הרבייה שיווצרו בצמח כזה יישאו את הגנים הזרים, ובאמצעות הפריה יועברו הגנים גם לדורות הבאים.

והתוצאות?

באמצע שנות השמונים של המאה העשרים החלו המחקרים בהנדסה גנטית של צמחים להניב תוצאות ראשוניות. צמחים מהונדסים של סויה, תירס, כותנה, עגבנייה ותפוח אדמה גודלו בשדות, ונבחנה התרומה שהתכונות החדשות היקנו להם. בין התכונות הללו נמנות עמידויות שונות של הצמח – לחרקים, לנמטודות (תולעי קרקע מיקרוסקופיות), וכן למיני פטריות, חיידקים ונגיפים. כמו כן הוקנו צבעים חדשים לפרחים, הוארכו חיי המדף של התוצר החקלאי (לדוגמה: עגבניות שניתן לשווקן אפילו שבועיים לאחר הקטיף, פרחים שאינם ממהרים לנבול) ועוד ועוד.
מקשת התכונות שהוקנו לצמחים בשיטות של הנדסה גנטית, שתיים כבשו את השוק: האחת – עמידות לחרקים, והשנייה – עמידות לחומרים קוטלי עשבים.
החשיבות הכלכלית של פעילות זו מיוצגת באומדן שטחי הגידול של צמחים מהונדסים המבטאים תכונות אלה בעולם, שהגיע בשנת 2002 לכ־750 מיליון דונם! (לשם השוואה, שטחי החקלאות בישראל כולה אינם עולים על ארבעה מיליון דונם).

בעד ונגד

מה היתרון בגידול צמחים שהוקנתה להם עמידות למזיקים?
היתרון הכלכלי ברור, שכן תנובתם של צמחים שאינם נפגעים גדולה משל צמחים הנפגעים ממזיקים וממחלות. אולם בנוסף לכך קיים גם יתרון אקולוגי, בשמירה על איכות הסביבה: הלוחמה המקובלת בחרקים נעזרת בכימיקלים תוצרי מעבדה, שעלולה להיות להם השפעה שלילית על הבריאות; חומרים אלה עלולים לזהם את התוצרת החקלאית, את הקרקע ואף את מקורות המים. הפיכתם של הצמחים לעמידים מאפשרת לוותר על השימוש בכימיקלים אלה.
כמו כן: התברר שגידול צמחים עמידים לכימיקלים קוטלי עשבים מפחית, בסיכומו של דבר, את השימוש גם בכימיקלים אלה.

למרות היתרונות הטמונים בגידול צמחים מהונדסים, חלק מהציבור איננו נלהב מצמחים כאלה. יתרה מזו, במדינות רבות באירופה אף נאסר גידול ושיווק של מוצרים טרנסגניים.[13] מדוע?

שיקולים אחדים חברו יחדיו להתנגדות להנדסה גנטית של צמחים:

- הבריאות: יש החוששים מתגובות אלרגיות; חחשש חוא שחלבון זר עלול לגרום לתגובה אלרגית בקרב חלק מהצרכנים. בהקשר זה ראוי לציין שמקובל מאוד השימוש בתרכיבי חיסון רבים ובתרופות כמו אינסולין והורמון גדילה, המתקבלים בשיטות של הנדסה גנטית, אף־על־פי שגם שימוש זה כרוך בהחדרת חלבון זר לגוף.
- חשש אחר הוא על בסיס אקולוגי: צמחים, בניגוד לחיות המשק, מפזרים את גרגרי האבקה שלהם באופן בלתי מבוקר בשדה הפתוח. עובדה זו מעוררת חשש שגנים זרים שהוחדרו לגידולים החקלאיים יועברו מהם לצמחים אחרים – ובכלל זה לצמחי בר. במקרה כזה, אומרים המקטרגים, יכולים צמחי בר להפוך לרב־עשב־רע (באנגלית: Super weed), כזה שקוטלי עשבים לא יוכלו לו.

עם זאת, יש סוברים שעיקר ההתנגדות הוא בגלל חשש מהתערבות באיזון הטבעי, ואולי אף עקב רתיעה מחידושים.

אם כך – אנא אנו באים?

כיום, בראשית המאה העשרים ואחת, ההנחה המקובלת על המדענים היא שמרבית הבעיות שהתעוררו יכולות לבוא על פתרונן בדרך מדעית, ומאמץ להשגת פתרון כזה נעשה כיום בעולם כולו. דוגמאות לכיווני פעולה אפשריים:

- עריכת בדיקות לזיהוי גירוי לתגובה אלרגית; בדיקות כאלה נערכו על מוצרי מזון עוד בטרם עידן ההנדסה הגנטית, וסביר שהן יורחבו לתחום מוצרי ההנדסה הגנטית.
- גידול צמחים בחממות סגורות.
- פיתוח צמחים מהונדסים, שהגנים הזרים בהם לא יגיעו אל גרגרי האבקה.

ההערכה המקובלת היא שבעשור השני של המאה העשרים ואחת מרבית צמחי החקלאות יחיו טרנסגניים, ומתן אישור לכל גידול כזה ייעשה על פי שיקולים "לגופו של גן".[14]

13. נכון לראשית שנות האלפיים.

14. למידע נוסף על השיקולים "בעד ונגד" בנושא הנדסה גנטית בצמחים, ראו: חפוזפור "חיסונים ירוקים", מאת ידידיה גפני, כתב העת גלילאו, גיליון 62, 2003.

מילים אחדות על

צמח זוהר וגן מדווח

תארו לעצמכם צמח טבק, שכאשר משקים אותו בתמיסה מיוחדת הוא מתחיל לזהור באור יקרות!

כזה הוא צמח טבק מהונדס, שלתאיו הוחדר פלסמיד המכיל את הגן המקדד לאנזים לוציפראז שמקורו בגחלילית: אם משקים צמח כזה בתמיסה שבה החומר לוציפרין, הארזים מחמצן אותו – והצמח זוהר באורה של גחלילית!

פרט לרושם העז של צמח זוהר, יש בכך תועלת רבה במחקר: לפלסמיד שבו הגן המקודד לאנזים אפשר לחחדיר גנים נוספים שהחוקר מעוניין להעביר לצמח. הזהירה "אומרת" לחוקר שהפלסמיד – והגנים שהוחדרו בו – אכן נמצאים בתאי הצמח. הגן המקדד לאנזים משמש אפוא כ**גן מדווח** (reporter gene): הוא מדווח לחוקר על נוכחות הפלסמיד, שבו יש גם גן נוסף או גנים נוספים, שללא הגן המדווח קשה לוודא שהם נוכחים. יפה וגם מועיל!

לבריאות...

אך טבעי הוא שתחומי הרפואה השונים יהוו כר נרחב ליישומים של הידע הגנטי. בחלק גדול מתחומים אלה היישומים מבוססים על שיטות הנהוגות במעבדות מחקר, ולעתים הן נקראות שיטות של ביולוגיה מולקולתית. עם שיטות אלה נמנות כמה שכבר הכרנו בפרקים הקודמים, כגון: קביעת רצף הבסיסים ב־DNA, PCR, קיטוע DNA בעזרת אנזימי הגבלה, שימוש בגלאי ואלקטרופורזה.

בין התחומים שבהם מיושמות שיטות אלה ברפואה נכללים:

- אפיון גנטי של הפרט, שנדון בפרק ט. יישום זה משמש לצורכי רפואה משפטית (בשאלות כמו בדיקת אבהות וזיהוי פלילי), ולצורכי טיפולים רפואיים שונים, בעיקר כאלה הכרוכים בהשתלות.
- ייצור חלבונים רקומבינגנטיים (בכללם אנזימים ותרכיבי חיסון). דוגמה תיאורטית לכך הכרנו בראשית הפרק – כאשר "יצרנו" את החלבון הדמיוני **יופי**.
- אִבחון מחלות; בתחום זה נכלל אבחון מחלות בעלות בסיס תורשתי ברור ומוכר, זיהוי מוטציות הקשורות עם מחלות הסרטן ואפילו אבחון מחלות זיהומיות.
- ריפוי גני – תחום מרתק ובו זמנית מעורר חששות. בעת כתיבת הספר עיקרו של תחום זה הוא ניסויי.

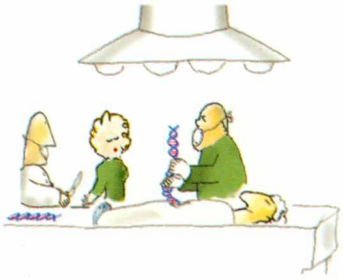
במסגרת דיוננו בהמשך נרחיב מעט על שני התחומים האחרונים.

מילים אחדות על

אפיון הפרט והשתלות

הצלחת השתלות מותנית בכך שהגוף לא ידחה את השתל. זיהוי שתל כ"עצמי" או כ"זר", כלומר זיהוי שיקבע אם תהיה קבלה או דחייה של השתל, תלוי במערכת גנים שלכל אחד מהם אללים רבים.

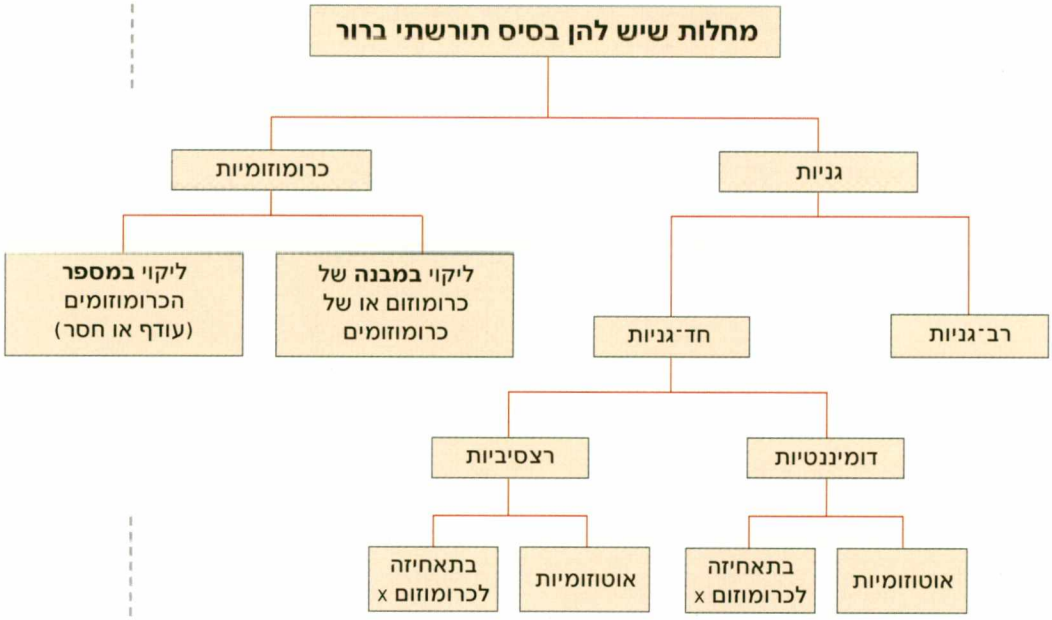
לצורך השתלה יש חשיבות ראשונה במעלה למידע על ההרכב הגנטי הן של המקבל והן של התורם, שכן מידע כזה יאפשר להגיע להתאמה גנטית מרבית ביניהם.



"מחלות תורשתיות"

כיום, בראשית המאה העשרים ואחת, מוכר הבסיס הגנטי של אלפי מחלות, הנקראות לעתים "מחלות תורשתיות" – אף שהמחלה עצמה אינה מורשת, אלא מורש הגורם הו אשי למחלה.[15]

להמחרח אחת הדרכים לחווג מחלות אלה:



אמנם קיימות מחלות בעלות רקע תורשתי שקשה לסווגן לאחת הקבוצות הללו, אך יש בחלוקה זו כדי להצביע על המגוון הרחב של המחלות שהרקע התורשתי שלהן ברור ומוכר. בהקשר זה חשוב לדעת ולהבין שבסיס גנטי קיים לא רק למחלות שהגורם הראשי להן הוא תורשתי, אלא גם לתגובת הגוף לגורמים חיצוניים, ובכללם גורמי מחלות. השוני הגנטי בין בני האדם הוא אחת הסיבות לכך שאם אנשים שונים נחשפים לאותו גורם מחלה (כמו תלמידי כיתה שאחד מהם חולה באחת מהמחלות הזיהומיות[16]) רק חלקם "יידבקו" ויחלו. במילים אחרות: גם **לרגישות למחלות זיהומיות** יש בסיס גנטי.

ההרכב הגנטי משפיע גם על ה**תגובה לתרופות**; תופעה זו מוכרת במיוחד בתגובה לאנטיביוטיקה פנצילין ולאספירין.

קיומו של בסיס גנטי להבדלים בתגובות בני האדם לגורמי מחלות ולתרופות אינו צריך להפתיע: בפרק ט צוין שהגנומים של בני האדם שונים זה מזה, בממוצע, באחד מכל 1000 בסיסים. סביר ששוני כזה (ומגוון הצירופים של השינויים) יבוא לידי ביטוי בטווח רחב ביותר של תפקודי האדם, ביניהם גם כאלה הקשורים לתגובות האדם לגורמים שונים בסביבתו.

15. להזכירכם: בפרקים הקודמים נדונו כמה מחלות כאלה, ביניהן: תסמונת דאון בפרק ב, עמוד 54; קסרודרמה פיגמנטוזום בפרק ד, עמוד 84; אנמיה חרמשית בפרק ד, עמוד 87; טאי־זקס בפרק ח, עמוד 218. כן כדאי לשים לב לכך שלגבי מחלות תורשתיות רבות, פרט חולה אמנם יורש מהוריו את הגורם למחלה, אך במקרים רבים אינו מעבירו הלאה – משום שאינו מעמיד צאצאים.

16. מחלות שהגורם הישיר להן הוא טפילים שונים, פטריות, חיידקים או נגיפים.

מילים אחדות על

פרמקוגנטיקה - מהתחומים של גנטיקה רפואית

מזה שנים ידוע שאספירין, תרופה נפוצה ומקובלת להקלת כאבים, מסוכן לאנשים בעלי הרכב גנטי מסוים,[17] שכן הוא עלול לגרום בהם להרס של תאי דם אדומים, וכתוצאה מכך לאנמיה קשה. והנה, בד בבד עם פיתוח תרופות, התברר שאין זו תופעה יוצאת דופן: התרבו הראיות שבני אדם שונים מגיבים באופן שונה לתרופות; לעתים ההבדלים הם זעירים, אך ייתכן גם שתרופה היעילה לאדם אחד היא הרת אסון לאחר. לאור זאת החל להתפתח תחום ידע חדש: **פרמקוגנטיקה** (Pharmakon היא מילה יוונית שפירושה תרופה, וגם... רעל). תחום זה עוסק בזיהוי ובאפיון של גנים רב־צורתיים[18] המקדדים לחלבונים שמעורבים בתגובה לתרופות, ביניהם קולטנים בקרום התא, חלבונים הקשורים בהעברת חומרים בתא ואנזימים המזרזים את פירוק התרופות. בבסיס המחקרים בתחום עומד הרעיון שהכרת הפעילות של כל אחד מהאללים של גנים אלה תאפשר להתאים תרופה לאדם לפי ההרכב הגנטי שלו.

מכאן שיש לצפות ליום שבו התאמת התרופה לחולה תהיה לא רק על־פי המחלה, אלא גם על־פי צירוף האללים הייחודי של החולה.

אבחון מחלות

לאבחון מחלות שיש להן בסיס תורשתי קיימות דרכים רבות, שבחלק ניכר מהן נעזרים בשיטות מולקולתיות. בחירת הדרך המתאימה תלויה, בראש ובראשונה, בידע שקיים לגבי השינוי הגנטי הקשור למחלה. שיקולים נוספים בבחירה הם רמת הרגישות של שיטת הבדיקה, מהימנות הבדיקה, עלותה, משך הזמן עד לקבלת התוצאות וכדומה.

דוגמה למחלה שפיתוח שיטות מעבדתיות תרם רבות גם להבנת אופן הורשתה (אם כי ההבנה עדיין איננה מלאה) וגם לאבחון הלוקים בה, היא תסמונת[19] כרומוזום X השביר.

מילים אחדות על

תסמונת כרומוזום X השביר

תסמונת כרומוזום X השביר[20] (ובקיצור: ה־X השביר, Fragile X), היא אחת הסיבות השכיחות ביותר לפיגור שכלי (שנייה בשכיחות אחרי תסמונת דאון, שנדונה בפרק ב), והיא נפוצה הרבה יותר בקרב בנים מאשר בקרב בנות. התברר שתסמונת זו שייכת לקבוצת מחלות שהבסיס הגנטי להן הוא חזרות עודפות של רצף של שלושה נוקלאוטידים: בגן התקין, המקדד לחלבון שנקשר ל־RNA, יש רצף של CGG החוזר בין 6 ל־50 פעמים. בפרטים המראים את אפיוני התסמונת מספר החזרות של שלשה זו גדול מאוד: מעל 200, ועשוי להגיע ל־1000 ויותר!

מצב מעניין הוא הטווח שבין מספר החזרות התקין (עד 50 פעם) ללקוי (מעל 200),

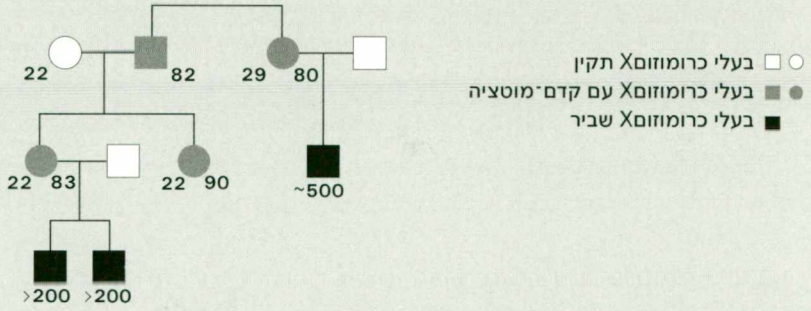
17. האספירין מסוכן לאנשים שבגנום שלהם יש מוטציה הגורמת לחסר באנזים גלוקוז־6־פוספט־דהידרוגנאז (= G-6PD).

18. פולימורפיים, בעלי אללים מרובים.

19. תסמונת: צירוף אופייני של תופעות חריגות, הקשורות לבריאותו של אדם, שלכולן ככל הנראה גורם משותף. ראו גם פרק ב, עמוד 54.

20. המקור לשם התסמונת הוא צורת כרומוזום X בבדיקה מיקרוסקופית מסוימת.

מצב הנקרא **קִדַּם־מוטציה**: אצל אישה שאחד מכרומוזומי X בתאיה הוא עם קדם־מוטציה (וכרומוזום X השני תקין) לא ניכרים אפיוני התסמונת, אבל... אפיונים אלה עלולים לבוא לידי ביטוי אצל **בניה**.



איור י–8: דוגמה לשושלת משפחה שיש בה בעלי תסמונת ה־X השביר
המספרים ליד הפרטים מציינים את מספר החזרות של שלשת הבסיסים בכרומוזום X.
להזכירכם: בתאי זכר – כרומוזום X יחיד. בתאי נקבה – שני כרומוזומי X.
אם סימוני השושלת אינם נהירים לכם, ראו הסברים בעמוד 220.

מהו ההסבר לכך?

המחקר העלה שכרומוזום X "אימהי" עם קדם־מוטציה איננו יציב, ומתרחשת בו הגדלה נוספת של מספר החזרות (במהלך המיוזה באם או בשלבים מוקדמים של העובר). כלומר: קיים סיכון לא מבוטל שבתאי הצאצאים יהיה כרומוזום שמספר החזרות בו יהיה רב במידה כזו שיגרום לתסמונת שתתבטא אצל **בנים**.

ומה באשר **לבנותיה** של אישה בעלת כרומוזום עם קדם־מוטציה? גם אם הן יורשות מהאם כרומוזום X שבו גדַל מספר החזרות עד לממדי מוטציה מלאה, הופעת התסמונת בהן נדירה יותר, וסימניה בולטים פחות. ייתכן שלתופעה של שיתוק אחד מכרומוזומי X יש חלק בכך (ראו פרק ז): בחלק מתאי הגוף של הבנות פעיל כרומוזום X התקין, וכרומוזום X הלקוי "משותק".

שאלה נוספת היא: מדוע לאב שבתאיו כרומוזום עם קדם־מוטציה אין צאצאים חולים?

ובכן, התברר שמספר החזרות בכרומוזום שנורש מהאב נותר כפי שהוא ואיננו גדל. לפיכך בנותיו של אב בעל כרומוזום עם קדם־מוטציה לא תהיינה חולות, אך ייתכן שבניהן יחלו.

חִשבו: האם ייתכן שאב שבתאיו כרומוזום עם קדם־מוטציה יוריש כרומוזום זה לבניו?

מספר החזרות של שלשת הנוקלאוטידים בכרומוזום ניתן למדידה בשיטות מולקולתיות. אפשר לנצל זאת כדי לאבחן אם אישה אכן נושאת כרומוזום X עם קדם־מוטציה, וכן כדי לקבוע האם עובר העתיד להיוולד לאישה כזו יהיה בריא, או חלילה... יתבטאו בו אפיוני תסמונת ה־X השביר.

הציעו דרך לקבוע את מספר החזרות של שלשת הנוקלאוטידים הקשורה לתסמונת ה־X השביר.

אין צורך לפרט, די בציון העיקרון.

השוו תשובתכם עם הכתוב בהמשך:

המפתח לפתרון הבעיה הוא לברר מהו אורך קטע ה־DNA הכולל את צבר השלשות הקשור לתסמונת, היות שככל שמספר החזרות של שלשת הנוקלאוטידים גדול יותר – הקטע יהיה ארוך יותר.

לשם כך יש להשוות בין אורך קטע DNA זה בפרט תקין לבין אורכו הן בשני כרומוזומי X שבתאי האישה הנבדקת והן בכרומוזום או בכרומוזומי X שבעובר. השוואה כזו אפשרית בעזרת אלקטרופורזה בגל.

בדיקות אבחון מקובלות גם לשם זיהוי טיפוסי מוטציות בגידולים סרטניים; בהקשר זה חשוב לזכור שרובם של השינויים הגנטיים הכרוכים בגידול סרטני חלים בתאים סומטיים, משמע שאינם עוברים בתורשה (ראו פרק ז).

ומה באשר לאבחון מחלות זהומיות?

גם בשטח זה ניכרת התרומה של שיטות מולקולתיות: יש מקרים שבהם הדרך המתאימה ביותר לבדוק חשד לזיהום על־ידי חיידק או נגיף היא על־ידי בדיקה האם בדמו של החולה נמצאים רצפי DNA של אותו חיידק או נגיף.

לעתים קרובות בדיקה גנטית מאפשרת לאמוד את הסיכון של נבדק או של קרובי משפחתו לחלות במחלות שיש להן בסיס תורשתי. בחיזוי כזה נעזרים בייעוץ גנטי.

ייעוץ גנטי

כפי שראינו, עם הצטברות הידע על גנום האדם הצטבר גם ידע רב על הקשר בין הרכב הגנום לבין מחלות רבות ושונות.

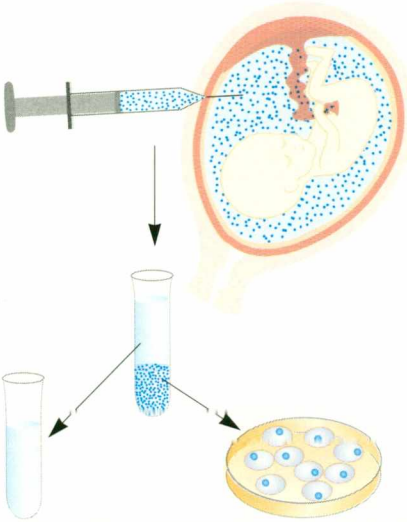
קיומו של הידע, כמו גם פיתוח אפשרויות לאבחון מוקדם ולטיפול מונע, מעורר את הצורך לנצל את המידע כדי לעזור לאנשים שקיימת בעיה תורשתית במשפחתם. לשם כך הוקמו שירותי ייעוץ גנטי במרכזים רפואיים רבים בארץ ובעולם, ובהם מקבל הפונה הסבר על הבסיס הגנטי של הבעיה המטרידה אותו (אם קיים מידע על בסיס זה), וכן מידע על אפשרויות הטיפול בבעיה.

חלק גדול מהפונים לייעוץ גנטי הם זוגות שנולד להם צאצא החולה במחלה שיש לה בסיס תורשתי מוכר, או שידוע להם על מחלה כזו במשפחתו של אחד מהם – או של שניהם. על־פי רוב הפונים לייעוץ מבקשים לדעת מה הסיכון שייוולד להם צאצא פגוע, ואם ניתן למנוע זאת. יש בני זוג הפונים לייעוץ גנטי משום שהם קרובי משפחה, מחשש שצאצא שלהם יהיה הומוזיגוטי לאלל לקוי שקיים במשפחתם (ראו פרק ח). אם בת הזוג הפונה הרה, היועץ עשוי להמליץ לה לבדוק את עוברה.

בדיקת עוברים

אפשר לקבל מידע על מצבו של עובר בעודו ברחם אמו בדרכים אחדות:

- סריקה על־קולית (ultra sound) המאפשרת הן בדיקה חזותית חיצונית של איברי העובר והן מדידה שלהם. על סמך הנתונים המתקבלים בדרך זו אפשר ללמוד על התפתחות העובר.
- בדיקות של תאים עובריים. ההתפתחות המהירה בתחום זה החלה בסוף שנות השישים של המאה העשרים, עם פיתוח בדיקות נוזל השפיר[21] – הוא הנוזל המקיף את העובר בהיותו ברחם. באמצעות מחט של מזרק אפשר להגיע בקלות יחסית אל נוזל השפיר, ולשאוב ממנו דגימה; בדגימה כזו אפשר לבדוק הן תאי עובר, שנשרו מגופו ונמצאים בנוזל, והן את הרכב הנוזל עצמו, שעל־פיו אפשר לאשר או לשלול את קיומן של מחלות מסוימות בעובר.



איור י–9: בדיקת נוזל השפיר
נוזל השפיר (עם תאים הצפים בו) נשאב מהרחם, התאים מופרדים מהנוזל, ושני הרכיבים נבדקים. אפשר גם להרבות את התאים העובריים בתנאי תרבית, ולבדוק את התאים שבתרבית.

את בדיקת נוזל השפיר אפשר לערוך החל בשבוע ה־15 של ההריון. פיתוח שיטה המאפשרת לבדוק דגימה מסיסי הכוריון, שהוא הקרום החיצוני של העובר, אִפשר לעקוף מגבלת זמן זו (איור י–10). בדיקה כזו נערכת בסביבות השבוע העשירי של ההריון.[22]

איור י–10: סיסי הכוריון
בדיקת תאים מסיסי הכוריון עשויה לספק מידע על הגנוטיפ של העובר.

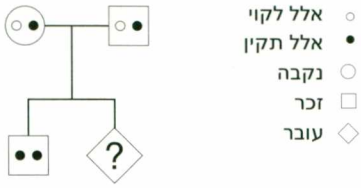
21. בדיקת נוזל השפיר נקראת גם amniocentesis.

22. לצד היתרונות שבבדיקת עובר אין לשכוח את הסיכונים הנלווים לה. הסיכון העיקרי הוא הפלה: סיכון זה הוא של 1/200 בבדיקת מי שפיר, ו־1/100 בבדיקת סיסי כוריון (הנקראת גם בדיקת סיסי שליה).

אפשר לבדוק את תאי העובר ישירות (בין אם נלקחו מנוזל השפיר ובין אם מסיסי הכוריון) בבדיקות ביוכימיות מגוונות; עוד ניתן לגדל תאים אלה במעבדה, לאפשר להם להתחלק ולהתרבות: על־פי בדיקת כרומוזומים אפשר לקבוע האם הקריוטיפ בעובר תקין או פגום, ועל־פי בדיקות אחרות, שבדרך כלל כוללות ריבוי קטעי DNA עוברי (בשיטת PCR), אפשר לאשר או לשלול קיומן של שורת מחלות הקשורות עם מוטציות מוכרות.

לדוגמה, נניח שלזוג יש בן חולה: הוא הומוזיגוט לאלל רצסיבי לקוי. בת הזוג הרה בשנית, ושני בני הזוג, שסימני המחלה אינם ניכרים בהם, פונים לייעוץ גנטי.

על סמך העובדה שהבן הראשון חולה אפשר להסיק ששני בני הזוג הם הטרוזיגוטיים לאלל הלקוי, ולפיכך כל אחד מהם הוא **נשא**, דהיינו אף אחד מהם אינו חולה, אך כל אחד מהם עלול להוריש לצאצאיו את האלל הלקוי[23] (איור י–11).



איור י–11: שושלת משפחה
צאצא חולה לשני הורים הטרוזיגוטיים. הצאצא השני טרם נולד.

ההורים פנו לייעוץ גנטי בשאלה: האם העובר עתיד להיות חולה כאחיו? דהיינו – האם העובר הומוזיגוטי לאלל הלקוי?

ללא כל ידע על גנוטיפ העובר, מה ההסתברות שהוא הומוזיגוט לאלל הלקוי?

התשובה על כך היא 1/4. ראו פרק ה.

בחירת הדרך לברור גנוטיפ העובר תלויה, כמובן, בידע הקיים לגבי הגן הקשור למחלה: האם ידוע מיקומו (באיזה כרומוזום? היכן בכרומוזום? מי הם "שכניו"?), והאם ידוע מהו רצף הבסיסים באללים השונים שלו, התקינים והלקויים, הקיימים באוכלוסייה.

אם קיים כל הידע, אפשר לבדוק ישירות מהו רצף הבסיסים בשני האללים של הגן הנדון בתאי העובר.

התבססו על המידע בפרק הקודם, והציעו דרך לבדיקה זו.

ראו תשובה תמציתית בשולי העמוד.[24]

אם המידע לגבי הבסיס הגנטי של מחלה הוא חלקי בלבד, ולא ניתן לבדוק את רצף הבסיסים המתאים, אפשר לבצע בירור עקיף:

כדי לענות על השאלה איזה משני האללים – התקין או הלקוי – הוריש כל אחד מההורים לעובר, יש לדעת להבדיל בין האלל התקין לאלל הלקוי של כל אחד מההורים.

המפתח לפתרון שאלה זו הוא האללים שבצאצא החולה, שכן שניהם לקויים, ומקורם בהורים – אחד מכל הורה.

23. לעניין נשא ראו עמוד 219. לעניין דוגמה זו: באופן תיאורטי, ייתכן שהמקור של אחד האללים הלקויים הנמצאים בצאצא החולה, או אף של שניהם, הוא במוטציה שחלה ביצירת תאי המין של אחד ההורים או של שניהם, או בשלבים מוקדמים של התפתחות העובר. אלא שההסתברות לכך נמוכה מאוד. עם זאת ברור שבמהלך הייעוץ הגנטי נבדק גם גנוטיפ ההורים.

24. ריבוי קטע ה־DNA שבו נמצא הגן הנדון, מכל אחד משני הכרומוזומים ההומולוגיים של העובר (בשיטת PCR, כפוף לבחירת התחלים המתאימים), קביעת רצף הבסיסים בהם והשוואתו לרצף באלל התקין.

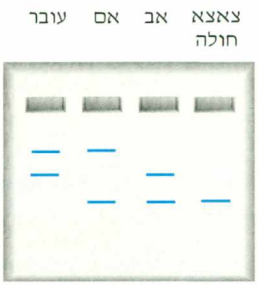
אם לא ניתן לבדוק ישירות אללים אלה, אפשר לזהות אותם באמצעות רצפי בסיסים הסמוכים להם – רצפים המשמשים כ**סמנים**[25] של האללים הנדונים. כסמן יכול לשמש אחד או יותר מהרצפים החוזרים (כמו אלה מקבוצת STR שנדונו בפרק ט עמוד 251).

בבחירת הסמן יש להקפיד שמיקומו בכרומוזום יהיה סמוך ככל האפשר למיקום הגן הנדון. חשבו: מדוע?

רמז: שחלוף.

השימוש בסמן כזה מאפשר לזהות (תוך שימוש בשיטות מעבדה מתאימות, שנדונו בפרק ט) איזה מבין שני האללים הלקויים בצאצא החולה "תרם" כל אחד מההורים, והאם בתאי העובר נמצאים שני אללים תקינים, אלל אחד לקוי ואלל אחד תקין או, חלילה, שני אללים לקויים.

דוגמה לתוצאות בדיקה בדרך שתוארה מוצגת באיור י–12.



איור י–12: האם העובר בריא?

תוצאות בדיקה (דמיונית) לברור מצבו של עובר, במשפחה שבה צאצא אחד חולה, וצאצא אחר עדיין בשלב עוברי. האיור מתאר תוצאות של אלקטרופורזה בגל (השיטה תוארה בפרק ט). הפסים מציינים את האללים השונים של הגן הקשור למחלה, בכל אחד מבני המשפחה הנבדקת (לפסים יש משמעות איכותית ולא כמותית, ולפיכך בבדיקת הצאצא החולה מופיע רק פס אחד, היות שהוא הומוזיגוט לאלל הלקוי – כלומר בתאיו יש שני עותקים זהים של הגן).

התבוננו באיור י–12, המציג תוצאות של בדיקות האללים של ההורים, של הצאצא החולה ושל העובר, וקבעו: האם צפוי שהעובר שעתיד להיוולד יהיה חולה? הסבירו תשובתכם.

תוכלו להשוות תשובתכם עם הכתוב בהמשך. אם אתם מתקשים – עיינו שוב בפרק ט, עמודים 251, 261–262.

הפס המופיע בעמודה המתייחסת לצאצא החולה מציין את מקומם (ובכך – את אורכם) של קטעי ה־DNA הכוללים את שני העותקים של האלל הלקוי. העמודות המתייחסות להורים מראות כי בתאים של כל אחד מההורים נמצא גם אלל לקוי וגם אלל תקין (שימו לב – האללים התקינים בשני ההורים אינם זהים!). ואשר לעובר: השוואה בין הפסים של העובר לבין אלה של ההורים מצביעה על כך שהעובר ירש מכל אחד מהוריו את האלל התקין. מכאן שלא צפוי שהעובר יהיה חולה במחלה הנדונה.

25. בהקשר הנדון, פירוש המונח סמן הוא: אלל המשמש סימן לנוכחותו של אלל של גן אחר, הסמוך אליו. ראו גם בפרק ט, עמוד 260.

במהלך הייעוץ הגנטי מתעוררים שיקולים רגשיים ומוסריים.[26] תפקידו של היועץ הגנטי הוא לספק את המידע המתאים, ולהצביע על דרך או על דרכים אפשריות לטיפול בבעיות המתגלות; ההחלטה אם דרך טיפול כלשהי (כמו למשל הפסקת הריון של עובר פגוע) תמומש או לא – נתונה בידי הפונים לייעוץ.

בדיקות מוקדמות

הפסקת הריון אינה הדרך היחידה למנוע את לידתו של צאצא פגוע: דרך אחרת היא לבדוק את העובר **לפני** ההריון. הבדיקה, הנקראת **בדיקת טרום השרשה** (או **PGD**, ראשי תיבות של **P**re-Implantation **G**enetic **D**iagnosis), שכן היא מבוצעת לפני השרשת העובר ברחם, נעשית לעוברים שנוצרו בהפריה חוץ־גופית; כלומר עוברים שנוצרו במעבדה כתוצאה מהפריה של תאי ביצה שנלקחו מגופה של אישה עם תאי זרע שנלקחו מגופו של גבר. הזיגוטה (=תא הביצה המופרה) מתחלקת במעבדה פעמיים או שלוש פעמים, ובשלב שנמצאים ארבעה או שמונה תאים נלקח אחד מהם לבדיקה (איור י–13). חשוב לציין שהרחקת תא אחד בשלב זה אינה מונעת מהתאים הנותרים להתפתח לעובר תקין.

איור י–13: עובר אדם בן שמונה תאים
אחד משמונת התאים נשאב בצינורית (בצד ימין), לצורך בדיקתו.

ה־DNA שבתא נבדק, וליתר דיוק – נבדק רק חלק מ־DNA זה, אותו חלק שבו נמצא הגן או הגנים החשודים כפגומים. רק עובר שתוצאות הבדיקות מעידות שהוא תקין (לגבי הגנים שנבדקו בלבד) מועבר לרחם האישה, להמשך ההתפתחות.
כמובן שגם בדיקה זו מעוררת שאלות מוסריות, שחלקן ידונו בהמשך.

דרך שונה לחלוטין המאפשרת למנוע לידה של צאצא פגוע היא עריכת בדיקות לאוכלוסייה, לשם קבלת מידע על ההרכב הגנטי של פרטים באשר לגנים שבהם מוכרים אללים הקשורים למחלות. מידע כזה מאפשר להימנע מזיווגים שמהם עלול להיווצר צאצא פגוע.[27]
דרך אחרת לטיפול במחלות שהגורם להן תורשתי היא ריפוין על־ידי שינויים מכוונים ב־DNA.

26. דיון בשיקולים כאלה, ראו בהמשך בעמודים 300-301, ובנספח 1 המצורף לפרק זה.

27. בדרך כזו נוקטת "אגודת דור ישרים", הפונה לאוכלוסייה הדתית-חרדית.

ריפוי גני - תקוות וחששות

בטרם נדון בסוגיית ריפוי גני, יש לחזור ולהדגיש שזהו נושא סבוך, וכיום, בראשית המאה העשרים ואחת, הוא עדיין בגדר תחזית לעתיד, ורחוק מלהיות מיושם כהליך מקובל.
דיונים על השלכות אפשריות של ריפוי גני מתקיימים במסגרות חברתיות רבות, תוך העלאת טיעונים בעד ונגד, חלקם של חטיעונים חמושמעים בציבור מבוססים על ידע, וחלקם – על השקפת עולם, על אמונות ועל רגשות.

הרעיון העומד בבסיס ריפוי גני הוא שימוש בשיטות של הנדסה גנטית לשם החדרה של **אלל** תקין **לתאים** פגועים ברקמה סומטית מסוימת, או של **תאים** תקינים (מהונדסים) **לרקמה** סומטית מסוימת.
באופן תיאורטי ייתכן גם שינוי גנטי **בגוף כולו** – הן ברקמות הסומטיות והן במערכת הרבייה. שינוי כזה מצריך טיפול בשלבים מוקדמים של ההתפתחות העוברית.

חִשבו מדוע.

ריפוי גני הוא נושא המעורר תקוות גדולות – לצד חששות רבים. התקוות הן בגלל טיבו של הריפוי: הטיפול שהיה מקובל במחלות שהגורם להן הוא תורשתי, כמו במחלות רבות אחרות, התמקד במניעת ההופעה של סימני המחלה, או בהקטנת ההשפעה של סימנים אלה. לעומת זאת, מהריפוי הגנטי מצפים לתיקון הפגם **הגורם** לסימני המחלה.
החששות הם, בחלקם הגדול, תוצאה של ספקות באשר לבלתי ידוע, ביניהן: אילו תופעות לוואי עשויות להיות להחדרה של קטע DNA לתא? האם הבקרה על תעתוק גן המוחדר לתא תהיה תקינה, וכמות התוצר תהיה כנדרש?
המאמצים לפיתוח ריפוי גני מתמקדים בריפוי תאים סומטיים. ריפוי גני שיכלול גם תאי רבייה – שמשמעותו השפעה על הדור הבא או על הדורות הבאים – הוא נושא שנוי במחלוקת לגבי מחקר, קל וחומר לגבי יישום.

מה נדרש לשם הצלחה של ריפוי גני?
יש להבטיח שקטע ה־DNA המוחדר לגנום:

- יגיע לרקמה הנכונה;
- יחדור למספר התאים המתאים;
- ישתלב בגנום במקום הנכון בכרומוזום המתאים (אם אכן ישתלב, שכן יש גם אפשרות לפעילות ללא השתלבות בגנום);
- יבטא את תוצר הגן בעיתוי הנכון וברמה הנאותה, כלומר תחת בקרה מתאימה, מבלי שייווצר עודף או חסר של התוצר.

עוד יש להבטיח שהחדרת DNA זר לא תגרום לשיתוק גנים שפעולתם נדרשת בתא, או להפך, לא תגרום להפעלת גנים שאל להם לפעול בתאים האמורים.

כיצד מוחדר DNA לתאי גוף?

קיימים שני טיפוסי שיטות להחדרת DNA לתאים: שיטות שבהן הגורם המעביר (הווקטור) הוא נגיף, ושיטות שבהן הגורם המעביר איננו נגיף.[28]

לכאורה שיטות שהגורם המעביר שלהן איננו נגיף מבטיחות יותר, היות שאין בהן סכנות המלוות את ההחדרה של קטעי גנום של נגיף לתא, אך תמונת המצב של ראשית המאה העשרים ואחת מראה שההחדרה באמצעות נגיפים יעילה יותר. הסבר אפשרי לכך הוא שהנגיפים "התמחו" במהלך האבולוציה להעביר גנים ולהכפילם בתאי המאכסן (ראו גם פרק ט). ובכן, הרעיון הוא לנצל את התכונות האמורות של הנגיף כדי להחדיר לתאי גוף פגומים גנים רצויים, שהושתלו בגנום הנגיף. לשם כך יש ליצור נגיף מהונדס, שלתוכו הוחדר הגן הרצוי במקום חלק מהגנום הנגיפי. מתוך הנאמר עד כה ברור שאפשר להנדס נגיף כזה, אך יש לזכור את המגבלות: כדי שנגיף יוכל לשמש כמעביר בטוח לתאי אדם, צריך לנטרל את תכונתו לגרום למחלה, מבלי לפגוע בכושרו להעביר גנים. כמו כן יש להבטיח שהמערכת החיסונית של הגוף לא תגיב כנגד הנגיף המהונדס. גם כאשר מתגברים על דרישות אלה, עדיין קיים חשש מהשימוש בנגיפים:

מחד גיסא – DNA הנגיף עלול להשתלב בגנום באופן אקראי, והחדרה אקראית כזו עלולה לפגוע בגנים תקינים, ובכלל זה לגרום להפעלת גנים אונקוגנים (הקשורים להתפתחות גידול סרטני, ראו פרק ז).

ומאידך גיסא – נגיף מהונדס שאיננו משתלב בגנום ושנמצא חופשי בציטופלסמה עלול "ללכת לאיבוד" במהלך חלוקות התא.

28. השוו עם הנאמר לגבי הנדסה גנטית בצמחים, עמוד 278.

כאמור, הרעיון העומד ביסוד ריפוי גני הוא החדרת DNA לגוף. ריפוי גני יכול להיעשות גם על־ידי הנדסה גנטית של תאים בתרבית, מחוץ לגוף, והחדרתם אל הגוף. את סיפורו של טיפול כזה, שהצלחתו עדיין שנויה במחלוקת, תוכלו לקרוא בקטע "מפוצצים את הבועה?"

מילים אחדות על

מפוצצים את הבועה?

כיצד מרגיש תינוק שנגזר עליו לבלות את ימיו בבועת פלסטיק, כלוא ומבודד מסביבתו?

מסגרת חיים כזו נגזרה על תינוקות הסובלים ממחלת SCID (**S**evere **C**ombined **I**mmunodeficiency **D**isease) או בשמה העממי "מחלת תינוקות הבועה".

SCID היא מחלה מורשת, נדירה וקשה מאוד. מערכת החיסון של החולים במחלה זו איננה מתפקדת, וכל זיהום קל עלול להתפתח בהם למחלה קשה ולמוות. חולים שאינם מקבלים טיפול בדרך כלל אינם מאריכים חיים מעל שנה אחת. הבידוד בבועה נועד להציל את חייהם עד להשתלת תאים של מוח־עצמות מקרוב משפחה – השתלה שתספק תאים תקינים של מערכת החיסון.

השתלת תאים מאח או מאחות עדיפה על פני השתלה מבן דוד. חשבו: מדוע?
ותשובה בשולי העמוד.[29]

מהו הבסיס הגנטי למחלה זו?

קיימות מספר מוטציות הגורמות להתפתחות מחלת SCID, מוטציות הפוגעות בגנים שונים המעורבים בהתפתחות התקינה של תאי הדם הלבנים; בחלק גדול מהחולים (כמחציתם) הפגיעה היא בגן הנמצא בכרומוזום X, באחרים – בכרומוזום 19, ובאחרים – בכרומוזום 20. אף כי בחולים שונים פגועים חלבונים שונים, כל החלבונים הללו קשורים בהתפתחות תאי דם לבנים מאותה קבוצה (לימפוציטים).

חולים ב"מחלת תינוקות הבועה" היו הראשונים, ולמועד כתיבת הספר – גם היחידים, שלגביהם ריפוי גני הניב הצלחה כלשהי (וגם הצלחה זו עדיין מוטלת בספק).

וזו דרך הטיפול: מגוף החולה הוצאו תאים שעתידים להתפתח ללימפוציטים (תאים המתפקדים במערכת החיסון); התאים גודלו מחוץ לגוף, הושתל בהם הגן התקין והם הוחדרו בחזרה לגופו של החולה.

חשבו: מדוע לא ניתן לבצע את הטיפול מבלי לדעת בדיוק איזה גן הוא הפגוע?

ב־1990 בוצע לראשונה טיפול כזה בארה"ב. ב־2003 דווח שהילדה שטופלה הגיעה לגיל 16, ומערכת החיסון בגופה מתפקדת!

יישום ידע גנטי אפילו במחקר היסטורי

היות ש־DNA הוא חומר יציב למדי, אפשר לבודד קטעי DNA מגוויות ולשכפלם (בשיטת PCR). אפשר לבודד קטעי DNA אפילו מתוך עצמות שנשמרו בגופות חנוטות (=מומיות) בנות אלפי שנים.

התרומה של חקר DNA קדום משמעותית בעיקר בהיבט של אבולוציה ביולוגית.[30] הגילוי שב־DNA של אוכלוסיות קדמוניות מופיעות מוטציות הקשורות למחלות תורשתיות הקיימות בתקופתנו (כמו מוטציה בגן לגלובין), כמו גם האפשרות למעקב אחר סמנים גנטיים בדורות קדומים (כמו סמנים בכרומוזום Y אצל כוהנים), עשויים לספק מידע על קרבה בין משפחות, עמים וגזעים. מידע כזה עשוי ללמד גם על נדידתן של אוכלוסיות במהלך ההיסטוריה, ואפילו להאיר "חידות" היסטוריות.[31]

מומיה מצרית
מימין – הגוף החנוט בתיבה שהוסר ממנה המכסה;
משמאל – המכסה המעוטר של התיבה.

29. קבלה (או היעדר דחייה) של שתל מותנית בהתאמה של מערכת אללים, ראו בעמוד 282. קיימת הסתברות של 1/2 שאלל מסוים יהיה זהה בגופם של שני אחים בגלל מוצא משותף. או, במילים אחרות: צפוי ש־1/2 מכלל האללים של פרט מסוים יהיו זהים לאלה של אחיו בגלל שמקורם בהורה משותף.
לעומת זאת הסתברות זו לגבי בן־דוד היא 1/16; כלומר: צפוי שרק 1/16 מהאללים של פרט מסוים יהיו זהים לאלה של בן־דודו, בגלל שנורשו מסב או מסבה משותפים. ראו פרק ח עמוד 222.

30. ראו גם בפרק ט עמוד 245, על שימוש במאגרי מידע לחקר עצים אבולוציוניים, בתחום הביואינפורמטיקה.

31. שרידי גופות בני משפחת הצאר ניקולאי, שנרצחו ב־1918, זוהו אחרי יותר מ־70 שנה על ידי בדיקת DNA. עוד לחידות היסטוריות ו־DNA ראו את המאמר החנוטים משינג'יינג מאת אוון הדינגם, בכתב העת גלילאו, גיליון 5, 1994.

האומנם הכול טוב? - סיכונים ותהיות

הפיתוחים הטכנולוגיים המבוססים על הידע הגנטי, ההישגים המרשימים של ההנדסה הגנטית והאפשרויות האין־סופיות כמעט הגלומות בשילוב בין המידע והטכנולוגיה מלווים בסימני שאלה רבים. בשני הפרקים האחרונים צוינו "על קצה המזלג" חלק מהשאלות, ועקב חשיבותו של הנושא נרחיב בו מעט, אולם טיפול מעמיק בנושא חורג מעיסוקו של ספר לימוד זה.

לכאורה, ניסויים ב־DNA רקומביננטי כלולים בתחום העיסוק של מדענים, אך השימוש במכשיר רב עוצמה כזה מחייב ערנות של הציבור כולו. זאת בשל ההשפעה האפשרית של יישומי מחקר כזה על החברה כולה.

התבססו על שנאמר עד כה, וסכמו: באילו תחומים מחיי היום־יום עשויה להתבטא ההשפעה של יצירת DNA רקומביננטי? לצד התרומות החיוביות ציינו גם סיכונים אפשריים.

במהלך הפרק תוארה התרומה של DNA רקומביננטי לקידום נושאים בשטחי החקלאות והרפואה. נייחד את דיוננו לאחדות מהשאלות המלוות תרומה זו.

הסיכון שבשיטות העבודה

שיטות העבודה בהנדסה גנטית כרוכות בכמה סיכונים. בין הסיכונים יש כאלה הנוגעים לבריאותם של החוקרים עצמם, אך לא בהם דיוננו, אלא בסיכונים שהם תוצאה של יישום השיטות בציבור הרחב. להלן נדון באחד מבין הללו: סיכון הכרוך בשימוש בנגיפים כמעבירים של חומר גנטי.

השימוש בנגיפים שאינם אלימים נראה בטוח, לכאורה. אולם כפי שצוין קודם, נגיף המשתלב בגנום יכול להשתלב באקראי גם באתר בלתי מתאים, כמו בתוך רצף הבסיסים של גן, ולשבש בכך את פעילותו של הגן. ייתכן גם שבתנאים מסוימים, שאין לצפותם מראש, נגיף בלתי אלים יהפוך לאלים. היות שהבקרה על פעילות גנים בתאים איקריוטיים היא מורכבת ביותר (ראו בפרק ז) ועדיין איננה ברורה די הצורך, כל גורם זר המוכנס לתא עלול לשבש את האיזון העדין הקיים במערכת התאית.
מקרה כזה אכן אירע: טיפול שניתן לחולה בעזרת נגיף מהונדס גרם לו למחלה סרטנית (לויקמיה). מקרה זה עורר מחדש סדרה של ספקות באשר לריפוי גני, והחמיר את המגבלות שמטילה החברה על יישום דרכי ריפוי אלה, באמצעות חוקים מתאימים.

סוג אחר של סוגיות המלוות את ההתפתחות בתחום הגנטיקה קשור בהיבטים מוסריים, וטיבם של היבטים כאלה שיש בהם פנים לכאן ולכאן; זהו המכלול של דילמות אתיות.

דילמות אתיות

בין הדילמות האתיות הקשורות להתפתחות הידע הגנטי יש הנוגעות לחברה כולה (כמו כלל אזרחי המדינה או אף כלל תושבי כדור הארץ), ויש הנוגעות לאדם ולמשפחתו הקרובה. לפניכם דוגמאות לדילמות אתיות כלליות שיש לתת עליהן את הדעת:

- האם "נכון", מנקודת מבט מוסרית, להרכיב יצור טרנסגני? האם התשובה תלויה ביצור הנדון? ואם כן – מהי התשובה כשמדובר בצמח? בעכבר? בכלב? בקוף? באדם? האם התשובה תהיה שונה בהתאם למטרה? ואם כן – מהי התשובה כשהמטרה היא שיפור בריאות האדם? רווחה כלכלית? תשובה לשאלת מחקר? סקרנות?
- צמחים "מהונדסים" הם בדרך כלל עקרים – וכתוצאה מכך החקלאים תלויים באספקת זרעים מתמדת מחברות מסחריות, שהן הבעלים של הפטנטים הרשומים של זרעים אלה. האם קיימת בעיה מוסרית בריכוז אספקת הזרעים המהונדסים בידי מספר קטן של חברות? האם בתשובה לכך יש לקחת בחשבון שהעול הכלכלי הכרוך ברכישת זרעים יכול להיות כבד למדי (במיוחד אם מדובר בחקלאי העולם השלישי...)?
- למי שייך המידע לגבי ההרכב הגנטי של אדם מסוים, או של קבוצת אנשים מוגדרת: האם לאדם הנבדק או לקבוצה הנבדקת? לחוקר הבודק? לגוף המספק את המימון לבדיקה?
- האם מידע על ההרכב הגנטי של אדם מסוים צריך לשמש רק לשיפור בריאותו של אותו אדם, או שראוי שישמש גם לצרכים אחרים, כמו לשיקולי קבלת משרה או לקביעת תעריפי ביטוח חיים (דהיינו: האם ביטוח החיים של אנשים שבתאיהם אללים הידועים כקשורים עם מחלות שונות צריך להיות יקר יותר)?
- האם יש להתיר, ואולי אף לעודד, שיבוט אדם? האם התשובה תהיה שונה בהתאם למטרה: להיענות לבקשת אם, הרוצה לשבט תינוק מתאי בנה, שנהרג בתאונה? להיענות לבקשת מיליונר הרוצה ליצור לעצמו "כפיל"?

חשבו על דילמות אתיות נוספות העשויות להתעורר בעקבות התרחבות הידע על גנום האדם ושכלול שיטות העבודה בהנדסה גנטית.

רגע של... עברית?

דילמה היא מילה יוונית (dis=כפליים;lemma=הצעה), שמשמעותה: מצב שבו יש לבחור בין שתי אפשרויות מנוגדות, שאף אחת מהן איננה נוחה.

אתיקה גם היא מילה שמקורה יווני (ethike=תורת המידות), ומשמעותה: ענף בפילוסופיה העוסק במוסר.

מפנקסו של יועץ גנטי

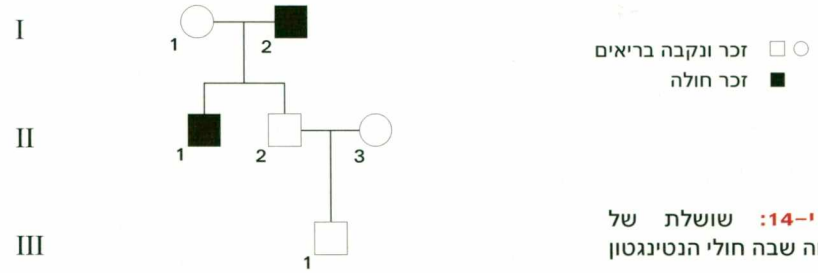
לפניכם שתי דוגמאות לדילמות אתיות שעמדו בפני יועץ גנטי. הדוגמאות מבוססות על אירועים אמיתיים.

דוגמה א:

מחלת הנטינגטון (Huntington) היא מחלה אוטוזומית־דומיננטית[32] המתבטאת בניוון מערכת העצבים. גם מחלה זו, בדומה לתסמונת ה־X השביר, נגרמת בגלל עודף עותקים של שלשות נוקלאוטידים. סימני המחלה מופיעים בגיל מאוחר, יחסית, פעמים רבות אחרי שלפרט הנושא את האלל הבלתי־תקין כבר נולדו ילדים.

משפחה שבה הסב והדוד חלו במחלת הנטיגטון פנתה לייעוץ גנטי.

היועץ שרטט את שושלת המשפחה:



איור י–14: שושלת של משפחה שבה חולי הנטינגטון

לאחר שהובהרה לפונים דרך ההורשה, הביע הבן (III–1 באיור) את רצונו לברר האם בתאיו נמצא האלל הבלתי־תקין, כדי שיוכל לתכנן את חייו בהתאם. לדבריו – הוא איננו יכול למצוא שקט נפשי בלי לדעת את התשובה.

- על־פי השושלת: מה ההסתברות שהאב (II–2) נושא את האלל הבלתי תקין? הבהירו לעצמכם מדוע לעובדה שהדוד (II–1, אחי האב) חלה בהנטינגטון אין כל השפעה על חישוב ההסתברות.
- על־פי השושלת: מה ההסתברות שהבן (III–1) נושא את האלל הבלתי תקין?
- אם יתברר בבדיקה שהבן (III–1) אכן נושא את האלל הבלתי תקין, מה ההסתברות שהאב (II–2) נושא גם הוא אלל זה? (בהנחה שהסב (I–2) הוא המקור לאלל הבלתי תקין של נכדו).

ואולם...

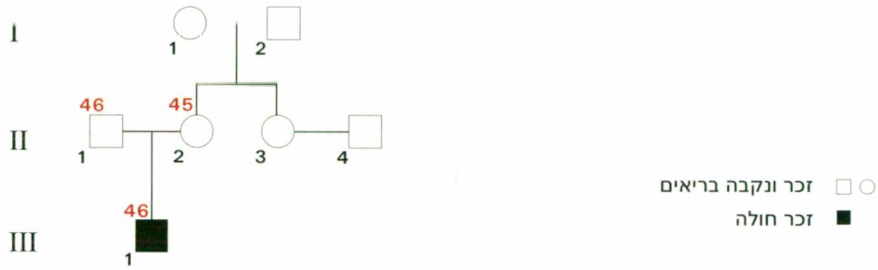
האב (II–2), גבר בראשית שנות ה־50 של חייו, איננו רוצה לדעת מה צופן לו העתיד. לדברי האב, איכות חייו תיפגם קשות אם ידע שיחלה במחלת הנטינגטון. הוא יודע שאם יימצא שהבן נושא את האלל הבלתי תקין, משמע שהוא עצמו, האב, עתיד לחלות, וידוע לו בבטחה שבנו לא יצליח להסתיר ממנו מידע כזה.

והדילמה: האם על היועץ הגנטי לאשר את ביצוע הבדיקה לבן?

32. להזכירכם: אוטוזומית - משמע שהגן הקשור למחלה נמצא באוטוזומים (הכרומוזומים שאינם כרומוזומי הזוויג); דומיננטית - משמע שהמחלה מתבטאת גם בהטרוזיגוטים לאלל הבלתי־תקין.

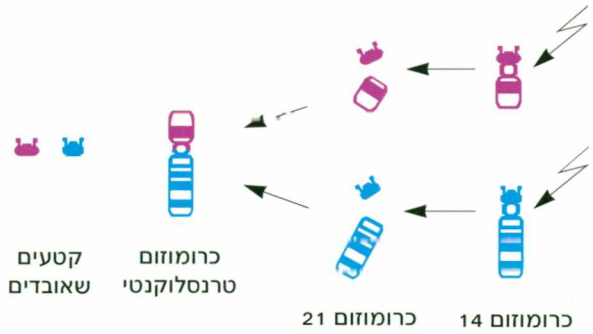
דוגמה ב:

באיור י–15 מוצגת שושלת משפחה:



איור י– 15: שושלת משפחה שבה ילד בעל תסמונת דאון המסומן באדום מציינים את מספר הכרומוזומים. ראו הסברים בהמשך.

הפרט המסומן III–1 הוא ילד שיש לו פיגור שכלי. הוריו (II–1; II–2) פנו לייעוץ גנטי. בבדיקת כרומוזומים נמצא שבתאיו של הילד נמצאים 3 עותקים של כרומוזום מספר 21 (תסמונת דאון, ראו עמוד 54), ושאחד העותקים נמצא מחובר אל כרומוזום אחר. תופעה כזו נקראת **טְרַנְסְלוֹקַצְיָה** (trans=מֵעֵבר, בצד השני; locus=מקום. ראו גם פרק ד, עמוד 91). כרומוזום שבו נמצאים קטעים מכרומוזומים שונים נקרא **כרומוזום טרנסלוקנטי** (איור י–16).



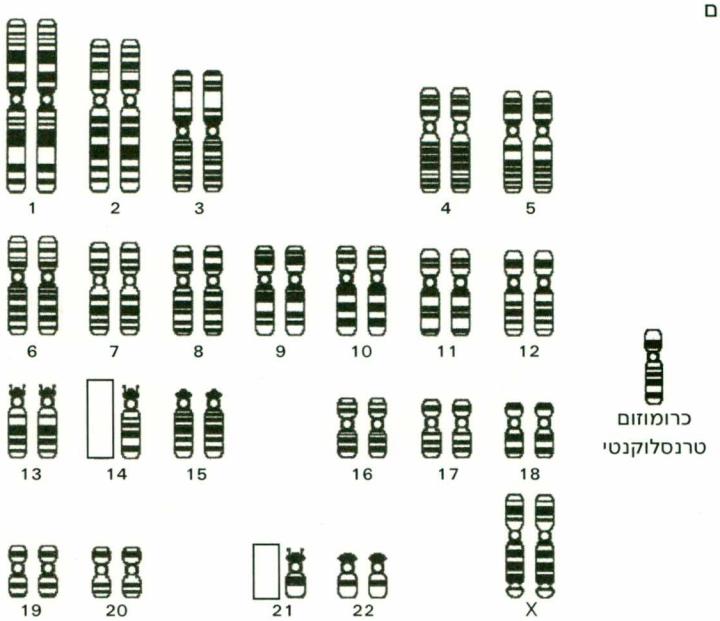
איור י–16: היווצרות כרומוזום טרנסלוקנטי כתוצאה משברים בכרומוזומים ואיחוי בלתי תקין

באיור מתוארת טרנסלוקציה בין כרומוזום 14 וכרומוזום 21. חסרונם של קטעי הכרומוזומים שאובדים אינו מתבטא בפנוטיפ.

עוד נמצא בבדיקות שגם בתאי האם קיים כרומוזום טרנסלוקנטי, אך לאם יש פנוטיפ תקין: בתאי האם יש רק 45 כרומוזומים, שאחד מהם הוא תוצאה של טרנסלוקציה בין כרומוזום מספר 21 וכרומוזום מספר 14 (איור י–17). וכך, תאי האם הם בעצם דיפלואידיים – וזהו המצב התקין (חסרונם של קטעי הכרומוזומים הקטנים שאבדו אחרי יצירת הטרנסלוקציה אינו בולט בפנוטיפ). המסקנה מכך היא שהילד ירש את הכרומוזום הטרנסלוקנטי מאמו. דהיינו: האֵם היא **נשאית** של כרומוזום טרנסלוקנטי. נוכחות הכרומוזום בתאיה אינה גורמת לתופעות חריגות, אך מהתלכדות תא זרע תקין עם תא

ביצה שבו נמצא כרומוזום זה **וגם** כרומוזום 21 "רגיל", תיווצר זיגוטה שבה 3 עותקים של כרומוזום 21. צאצא שיתפתח מזיגוטה כזו יהיה חולה בתסמונת דאון.

איור י–17: קריוטיפ של נשאית כרומוזום טרנסלוקנטי



להבהרת הרקע הגנטי לפניכם תרגיל חזרה.

כאמור, בקריוטיפ האֵם נמצאים רק 45 כרומוזומים, אחד מהם הוא טרנסלוקנטי: תוצאה של חיבור בין שני כרומוזומים; ואילו בקריוטיפ הבן 46 כרומוזומים, ביניהם כרומוזום טרנסלוקנטי ושני כרומוזומי 21 תקינים.

הסבירו:

א. איך נפרדו הכרומוזומים במהלך המיוזה בגוף האֵם, כך שנוצר תא ביצה המכיל שני עותקים של כרומוזום 21, שאחד מהם הוא חלק מהכרומוזום הטרנסלוקנטי? רצוי להיעזר בשרטוט.

ב. איך נוצר מהביצית הבלתי תקינה עובר שבו שלושה עותקים של כרומוזום 21?

לצורך התשובה התעלמו מתהליך השחלוף.

השוו תשובתכם עם הכתוב להלן.

במהלך המיוזה בגוף האם, היפרדות הכרומוזום הטרנסלוקנטי וכרומוזום 21 יכולה להיות בשתי דרכים (איור י–18):

א. הכרומוזום הטרנסלוקנטי וכרומוזום 21 נודדים לשני קטבים שונים

ב. הכרומוזום הטרנסלוקנטי וכרומוזום 21 נודדים לאותו קוטב

איור י–18: שתי צורות הפרדה של כרומוזום טרנסלוקנטי וכרומוזום 21

ובהתאם, יהיו ארבעה טיפוסים של תאי ביצה:

1. עם כרומוזום טרנסלוקנטי
2. עם כרומוזום 21 בודד

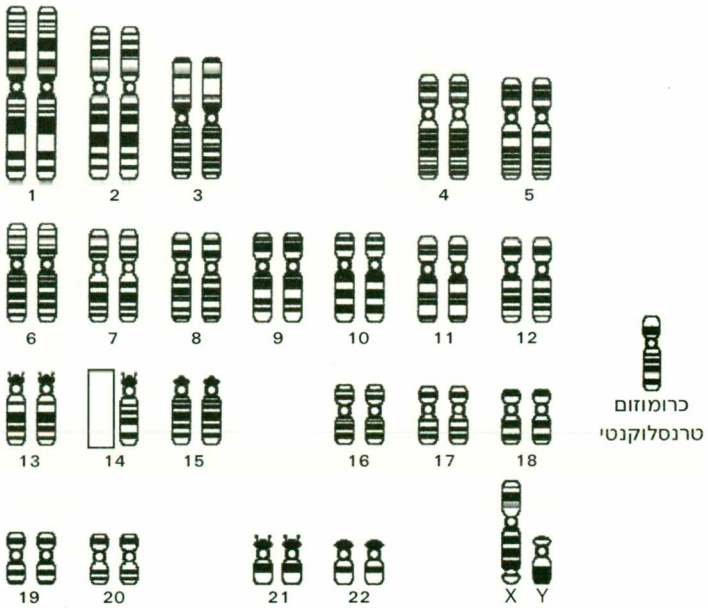
תוצאה של צורת הפרדה א

3. עם כרומוזום טרנסלוקנטי **וגם** עם כרומוזום 21 בודד
4. בלי כרומוזום 21 כלל

תוצאה של צורת הפרדה ב

אנו מניחים שהכרומוזומים האחרים נפרדים באורח תקין, ובכלל זה הפרדה בין הכרומוזום הטרנסלוקנטי לבין כרומוזום 14 התקין.

לצאצא שיתפתח מתא ביצה מטיפוס 3 שהופרה על־ידי תא זרע תקין, יהיו שלושה עותקים של כרומוזום 21 (איור י–19).



איור י–19: קריוטיפ של זכר בעל תסמונת דאון, שבתאיו כרומוזום טרנסלוקנטי

בקריוטיפ חסר כרומוזום 14, אך נמצא כרומוזום טרנסלוקנטי, שבו הזרועות הארוכות של כרומוזום 14 ושל כרומוזום 21. שימו לב שבקריוטיפ נמצאים שלושה עותקים של כרומוזום 21. עותק עודף של כרומוזום 21 מתבטא בתסמונת דאון.

מהי הבעיה האתית?

נמשיך את הסיפור: אחות האם, פרט 3–II בשושלת (איור י–15), נמצאת בתחילת הריון. משום שייתכן שגם בתאיה נמצא הכרומוזום הטרנסלוקנטי, קיים סיכון שבתאי העובר שברחמה נמצאים 3 עותקים של כרומוזום 21.

בהנחה שקריוטיפ האחות זהה לזה של האם (כלומר: גם בתאי האחות נמצא כרומוזום טרנסלוקנטי) ובהנחה שהכרומוזום הטרנסלוקנטי נפרד תמיד מכרומוזום 14, אך ההיפרדות בין הכרומוזום הטרנסלוקנטי וכרומוזום 21 היא אקראית, חשבו מהי ההסתברות:

א. שקריוטיפ העובר הוא תקין: בן 46 כרומוזומים, ביניהם שני עותקים תקינים של כרומוזום 21?

ב. שקריוטיפ העובר הוא בן 45 כרומוזומים, ביניהם שני עותקים של כרומוזום 21, אחד מהם בכרומוזום הטרנסלוקנטי?

ג. שקריוטיפ העובר הוא בן 46 כרומוזומים, ביניהם שלושה עותקים של כרומוזום 21, אחד מהם בכרומוזום הטרנסלוקנטי?

ציינו באיזה משלושת המקרים (א, ב, ג) צפוי שהפנוטיפ של התינוק שייוולד יהיה תקין, ובאיזה צפוי שהתינוק שייוולד יהיה בעל תסמונת דאון.

תשובות תמציתיות בשולי העמוד.[33]

אפשר לברר מהם הקריוטיפים של האחות ושל עוברה על־ידי בדיקות כרומוזומים (שאינן נערכות דרך קבע בהריון של נשים צעירות), אך האֵם שפנתה לייעוץ איננה רוצה שייוודע לאיש שבתאיה כרומוזום טרנסלוקנטי, ובמיוחד לא לאחותה, שעִמה היא מסוכסכת.

מה על היועץ הגנטי לעשות: להיות נאמן לרצונה של האם, שכן הוא נתבקש לעזור למשפחה הפונה, ואין לו זכות להשתמש במידע על הקריוטיפים של בני המשפחה (אם אכן מידע זה שייך למשפחה הפונה), או שעליו לנהוג באחריות לגבי המשפחה הרחבה: לפנות ביוזמתו למשפחת האחות, ולהציע לערוך בדיקות כרומוזומים?

מעניין לציין שבארץ התייחס המחוקק לסוגיה זו, ועל־פי החוק במקרה כמו זה שהוצג חלה על היועץ הגנטי חובת דיווח למטפל של משפחת האחות, תוך שמירה מרבית על סודיות מקורות המידע.

בהקשר זה יש לציין נקודה חשובה נוספת: עיסוקנו במדע שאינו שוקט על שמריו, משתנה ומתפתח מטבעו. כאשר מנסים לענות על שאלות מהסוג שהצגנו, תמיד קיימת אפשרות שהחלטה של היום תתברר מחר כשגויה, וזאת לא בגלל שינוי של עמדות מוסריות בחברה, אלא בשל פיתוחים מדעיים־טכנולוגיים. כך, לדוגמה, בחלק מהמדינות הוטלו מגבלות על ניסויים בתאי גזע עוברים של אדם, אף כי ייתכן שבעתיד יתברר שהתועלת מניסויים כאלה, לפרט ולכלל, עולה לאין ערוך על כל נזק אפשרי.

33. א. 25%, פנוטיפ תקין.
ב. 25%, פנוטיפ תקין.
ג. 25%, תסמונת דאון.

מכאן שחוקי חברה בנושאים אלה ראוי שיוגבלו לפרקי זמן מוגדרים, ועם תום הזמן הקצוב – יישקלו מחדש.

במהלך דיון ביישומי ההנדסה הגנטית ובבעיות האתיות שעשויות להתעורר בהקשר זה קל מאוד "לגלוש" לתחומים שגובלים במדע בדיוני. לדוגמה, אפשר להעלות את החשש שהאפשרויות הביולוגיות העצומות הגלומות בפיתוחים השונים ישמשו "כלי משחק" בידי פוליטיקאים או דיקטטורים למיניהם, וינוצלו לקידום מטרות שאינן מקובלות כמטרות אנושיות כלליות; יש אף הרואים הקבלה בין הסיכוניים בפיתוח ההנדסה הגנטית לבין הסיכונים שליוו את פיתוח פצצת האטום – ואף זוהי נקודה שראוי לתת עליה את הדעת.

ועוד נותרת השאלה: **מי המחליט?**

איזה הוא הגוף המתאים לקבל החלטות בדילמות אתיות הכרוכות במחקר ביולוגי? האחריות למניעת נזקים מוטלת בראש ובראשונה על המדענים העוסקים בנושא, שכן להם הידע המהימן ביותר על הסיכונים האפשריים. יש הסוברים שעל החוקרים מוטלת חובה מוסרית להביא ליידיעת הציבור את האפשרויות הגלומות בטכניקה – ולהזהיר מפני הסכנות הטמונות בה. אולם באשר להחלטות הכרוכות בשיקולים חברתיים־מוסריים אין לצפות מהמדענים שיהיו המחליטים, שכן מיומנותם אינה בתחום זה. לפיכך קמו ועדות שונות העוסקות במכלול השאלות של **ביו־אתיקה**. בארץ נערכים דיונים כאלה במסגרות שונות, אקדמאיות[34] ופוליטיות (בכנסת ובוועדות הכנסת). בדיונים מסוג זה חוברים על־פי רוב מדענים, אנשי חוק, אנשי דת ופילוסופים. היות שדיונים כאלה נוגעים לאוכלוסייה כולה, וההחלטות הנופלות בהם עשויות להשפיע על הדורות הבאים, מוטלת אחריות כבדה על העושים במלאכה.

לפרק זה מצורפים שני נספחים:

הראשון – מאמר מאת פרופ׳ מישל רבל ממכון ויצמן למדע הדן בשִכפול גנטי. בקריאת מאמר זה תוכלו להתרשם מדרכי החשיבה והניתוח של דילמות אתיות הכרוכות בשכפול.

והשני – דף הסבר למשתתף במחקר, שכתב וערך ד״ר יובל ירון מהמרכז הרפואי תל אביב. בקריאת דף זה תוכלו להתרשם מדרכי העברת מידע לציבור.

34. ראו באתר:
http://etwww.weizmann.ac.il/bioethics/index.html
דוחות של הוועדה המייעצת לענייני ביו־אתיקה של האקדמיה הלאומית הישראלית למדעים.

סיכום הפרק

- **הנדסה גנטית** תרמה רבות הן למחקר ביולוגי והן ליישומו בחיי היום־יום.
- יצירת **DNA רקומביננטי** מאפשרת לעקוף מגבלות של קרבה גנטית־אבולוציונית.
- **פלסמידים** ו**נגיפים** יכולים לשמש כ**מעבירים** (vectors) של קטעי DNA.
- יצור **טְרַנְסְגֶנִי** מכיל בתאיו DNA ממקור זר.
- **שבט** (clone) הוא קבוצה של קטעי DNA, של תאים או של פרטים, שיש ביניהם זהות גנטית.
- **שיבוט** הוא דרך מחקר רווחת בגידול תאים ויצורים בתנאי מעבדה (חיידקים, תאים איקריוטיים, רקמות ויצורים שלמים) המיושמת בעיקר בצמחים.
- **הכבשה דולי** הייתה היונק הראשון ששובט תוך שימוש בגרעין מתא בוגר.
- לצורך **הנדסה גנטית בצמחים** אפשר להחדיר DNA לתאי צמחים דו־פסיגיים בעזרת חיידק הקרקע **אגרובקטריום**. להחדרת DNA לתאי צמחים חד־פסיגיים מקובל להשתמש ב"**אקדח גנים**".
- בשיטות של הנדסה גנטית הוקנו לצמחים תכונות בעלות חשיבות כלכלית; בעולם, היקף הגידול של צמחים מהונדסים מגיע למאות מיליוני דונם.
- שיטות של ביולוגיה מולקולתית מיושמות בשטחים שונים של רפואה ושל מקצועות קרובים לרפואה. בין שטחי היישום: **זיהוי** גנטי של הפרט; **ייצור חלבונים** רקומביננטיים (כמו אנזימים ותרכיבי חיסון); **אִבחון מחלות** שהגורם להן הוא תורשתי; זיהוי **מוטציות בגידולים** סרטניים. תקוות רבות נקשרות לתחום **הריפוי הגני**.
- שיטות הביולוגיה המולקולתית הן מכשיר רב עוצמה, שעשויות להיות לו השלכות בעלות היבטים בריאותיים, אקולוגיים, כלכליים ומוסריים. יש להכיר בהשלכות אלה וללמוד להתמודד עִמן.

שאלות חזרה

בשאלות 1 ו־2 בחרו את התשובה הנכונה

1 פלסמידים:

א. הם מולקולות חלבון.

ב. הכרחיים לקיום חיידקים.

ג. הם חיידקים קטנטנים.

ד. לעתים מעניקים לחיידק עמידות לאנטיביוטיקה.

2 בתסמונת ה־X השביר:

א. נשים נפגעות בחומרה רבה יותר מאשר גברים.

ב. קטע DNA קצר חוזר מספר רב של פעמים.

ג. כרומוזומי הזוויג (גם כרומוזום X וגם כרומוזום y) נוטים להישבר כאשר מכינים אותם להסתכלות במיקרוסקופ.

ד. דרך ההורשה היא אוטוזומית–דומיננטית.

3 יש ילדים שגידולם נפגע משום שחסר בגופם הורמון גדילה. אפשר לעזור לילדים כאלה על־ידי הוספת הורמון גדילה ממקור חיצוני לגוף. בעבר הפיקו הורמון זה מתאי מוח של פרות וחזירים וכיום הוא מופק מחיידקים מהונדסים. מהם היתרונות בהפקת ההורמון מחיידקים מהונדסים?

4 כדי שפלסמיד יתרבה בתאי חיידקים ויבטא בהם חלבון ממקור אנושי, הוא צריך לכלול את הרכיבים הבאים: נקודת התחלה לשכפול DNA; אתר מקדם לתעתוק הגן שיוכר על־ידי אנזימי החיידק; גן המקדד לחלבון המבוקש עם אותות להתנתקות ולסיום של התעתוק והתרגום. הסבירו את חשיבותו של כל אחד מהרכיבים.

5 ביצירה של DNA רקומבינַנטי יש חצייה של מחסומי ההתרבות בין מינים בטבע. הסבירו מדוע.

6 הציגו טיעונים בעד ונגד גידול "צמחים מהונדסים" לשם ייצור מזון.

7 ברשותכם (במבחנה) גן של אדם, המקדד לחלבון. איך אפשר להביא לכך שהחלבון המקודד על־ידי גן זה ייווצר בחלב של פרה?

8 הציעו דרך לריפוי גני לשם עיכוב ההתפתחות של גידול סרטני בפרט שבתאיו יש מוטציה באחד מהגנים "מדכאי גידולים".

9 ציסטיק פיברוזיס היא מחלה אוטוזומית רצסיבית, כלומר: האלל הגורם למחלה נמצא באחד האוטוזומים, והוא רצסיבי לאלל התקין. במחלה זו מופרש ריר סמיך בריאות ובצינורות האוויר. הגן התקין מקדד לחלבון שכולל 1480 חומצות אמיניות. בחלק גדול מהחולים בציסטיק פיברוזיס נמצא במקום החלבון התקין חלבון הכולל 1479 חומצות אמיניות בלבד. זהותה ומקומה של החומצה האמינית החסרה ידועים.
במשפחה נולד ילד חולה במחלה.

א. לילד זה יש אח גדול. כיצד אפשר לברר אם האח הגדול הוא נשא של אלל לקוי?

ב. הציעו דרך לריפוי גני שמטרתו לרפא את התאים הפגועים בריאות של הילד החולה.

10 מעשה שהיה –
על דוכן עגבניות בחנות ירקות באירופה הופיע שלט:
DNA FREE TOMATOES !!! (בעברית: עגבניות ללא DNA!!!).
ביולוג שעבר במקום פרץ בצחוק.

א. מה לדעתכם התכוון לומר כותב השלט?

ב. מהי השפעתו של שלט כזה על עיצוב דעת קהל לגבי צמחים מהונדסים גנטית?

ג. מדוע צחק הביולוג?

נספח 1: השלכות והיבטים אתיים של השכפול הגנטי

פרופ׳ מישל רבל, מחלקה לגנטיקה מולקולרית, מכון ויצמן למדע, יו״ר הוועדה לביואתיקה של האקדמיה הלאומית הישראלית למדעים, חבר הוועדה הבין-לאומית לביואתיקה של אונסק״ו.

תוכן:

א. שיבוט גנטי: אתגרים וקשיים

ב. פולמוס עולמי ושערוריות תקשורתיות

ג. טכנולוגיית השיבוט ותאי גזע עובריים

ד. השיבוט בחוק הישראלי ובחוק הבין־לאומי

ה. שיקולים אתיים המתירים שיבוט למטרות מחקר בתאי גזע עובריים

ו. שיבוט למטרת הולדה: האומנם?

ז. פגיעה בכבוד האדם?

ח. למה לאסור היום שיבוט למטרת הולדה?

א. שיבוט גנטי: אתגרים וקשיים

השיבוט או השכפול הגנטי נהפך לאחד הנושאים המדעיים המסעירים ביותר את העולם. אחד השיאים בסערה זו היה בדצמבר 2002 כאשר כת מוזרה עוררה שערורייה עולמית בטענה שהביאה ללידה ראשונית של תינוקת משובטת כתוצאה משכפול גנטי. אף שלא הייתה בטענה זו אלא תרמית המיועדת להשיג פרסום, הדבר חיזק ביתר שאת את הפולמוס האתי־מוסרי שהתנהל כבר לפני כן בנושא יישום טכנולוגיית השיבוט הגנטי בבני אדם. להבנת הנושא, כדאי להתחיל את הדיון בכמה היבטים מדעיים.

במרכז העניין המדעי עומדת שאלה המרתקת כבר שנים רבות את הביולוגים העוסקים בבעלי־חיים. האתגר בשיבוט/שכפול גנטי הוא לדעת אם ניתן לשחזר בעל חיים שלם מתוך תא אחד בודד שנלקח מגופו. בצמחים מסוימים הדבר פשוט יחסית: כך למשל תא אחד של גזר עשוי להתפתח בתנאי מעבדה לגבעול ולשורשים, ולצמוח מחדש לצמח שלם. דבר זה אינו אפשרי בבעלי־חיים, אבל הוכח שאם לוקחים את הגרעין מתא של פרה או של כבש ומעבירים אותו לתוך ביצית (שממנה הוסר הגרעין והחומר התורשתי הנמצא בה באופן טבעי) אפשר לגרום להתחלת התפתחות עוברית במבחנה. לאחר מכן, ובדומה לכל הפריה חוץ־גופית, ניתן להחדיר את ״העובר״ שהתקבל בתהליך העברת הגרעין, לתוך רחם אימהי ולצפות להריון וללידה, מתוך תא אחד נולד אפוא בעל־חיים שלם. בתהליך שכונה בשם שיבוט.

שיבוט שונה כמובן מהפריה חוץ־גופית רגילה. הפריה רגילה נעשית על ידי חדירת תא זרע לתוך תא ביצית, ובמהלכה כל אחד מתאי הרבייה תורם את מחצית הכרומוזומים

הבונים בהתמזגותם את הגנום החדש. לעומת זאת בשיטת השיבוט על־ידי העברת גרעין מוכנסים לתא ביצית בבת אחת כל הכרומוזומים שכבר היוו את הגנום של בעל־חיים אחר. התוצאה היא שהחומר התורשתי (כלומר הדנ"א הנמצא בכרומוזומים) של בעל־החיים המשובט זהה באופן עקרוני לזה של בעל־החיים שתרם את התא שגרעינו הוכנס לביצית. האורגניזם המשובט הוא למעשה התאום הגנטי של תורם התא. ואולם קיימים הבדלים בין תאומי שיבוט ותאומים גנטיים הנולדים בהריונות טבעיים, וזאת בשל כמה סיבות:

א. תאומי שיבוט לא התפתחו מאותה ביצית מופרית אלא מביציות נפרדות, וידוע שבמיטוכונדריה נמצא מקטע זעיר של דנ"א שלא ניתן להוציא מן הביצית, ולכן כמה גנים יהיו שונים בין התאום המשובט לתאום התורם.

ב. ההריון שהביא ללידתם של תאומי שיבוט לא היה אותו הריון, לא בתוך אותו רחם ולא באותו זמן, כך שהתזונה ותנאי החיים של האמהות שונים.

ג. החומר התורשתי של התאום שתרם את התא הוא כבר "ישן" או "בוגר", וחייב לעבור תהליך ביוכימי של התחדשות בתוך הביצית, תהליך שלפי הידוע היום מתבצע באופן בלתי מושלם, ושבעטיו נגרמות הפרעות גנטיות ביצור המשובט.

כבר באמצע שנות השמונים הצליחו מדענים לשבט פרות וכבשים, ואולם הדבר התאפשר רק כאשר הכניסו לביצית גרעין מתא שמקורו מהשלבים הראשוניים ביותר של ההתפתחות העוברית. אף שנכשלו אז כל הניסיונות להשתמש בתא של ייצור בוגר (או אפילו של עובר בשלבים מאוחרים יותר של התפתחותו), טכנולוגיה זו (טכנולוגיית השיבוט) עוררה עניין רב כי היא אפשרה לשכפל תכונות גנטיות שיש להן ערך כלכלי בענפי גידול של פרות או של כבשים, כגון כמות החלב ואיכותו או יצירת תרופות בחלב בתהליך של הנדסה גנטית. בשנת 1997 סימן הפרסום המדעי של ד"ר איאן ווילמוט מסקוטלנד את תחילתו של עידן חדש כאשר דיווח על הצלחת התהליך להביא להולדת כבשה משובטת מתא של כבשה בוגרת – תא שנלקח מעטין שלה. אבל הצלחה זו הייתה אחת מתוך 270 ניסיונות שנכשלו. היעילות הנמוכה כל כך של השיטה לא השתפרה בהרבה מאז, ועד היום מידת ההצלחה בשיבוט פרות, כבשים, עכברים וחזירים אינה עולה על אחוזים בודדים, כפי שדווח בחמש השנים האחרונות. בעיה נוספת היא שפחות ממחצית מספר בעלי־החיים המשובטים שנולדו הגיעו לגיל בגרות, וכמעט כולם הראו הפרעות בהתפתחות (עודף משקל, למשל) והצטברות של מחלות שונות. לאחרונה הוכח שהפרעות אלו קשורות לביטוי לא תקין של גנים מסוימים בשלייה ובעובר.

ב. פולמוס עולמי ושערוריות תקשורתיות

בלי להמעיט מהערך המדעי העצום של ההצלחות בשיבוט חיות, הטכנולוגיה נמצאת עוד בתחילת הדרך ומגלה עד כמה מסובך תהליך התִכנות מחדש של דנ"א "בוגר", תהליך הנדרש על מנת לנצח על התפתחות עוברית חדשה תקינה. ברור ששיטה כל כך לא יעילה ולא בטוחה, שהראתה תופעות לוואי כה מדאיגות בבעלי־חיים, איננה מתאימה ליישום

בבני אדם, אפילו למטרות רפואיות. בוודאי, רשויות בריאות הקיימות בכל המדינות המתוקנות ואשר תפקידן לאשר תרופות וטיפולים חדשים רק אם הוכחו בטיחותם ויעילותם בניסויים בבעלי־חיים, לא יוכלו לאשר יישום של שיטה זו בבני אדם, במצבה הנוכחי. לכן קשה ביותר להבין את עוצמת הפולמוס הסוער שהתעורר מיד אחרי הפרסום המדעי של 1997 על אפשרות שיבוט בבני אדם. הסיבה היא שכנראה נושא השיבוט משלהב את הדמיון הציבורי כי הוא נוגע בשאלות יסוד מוסריות ופילוסופיות על מהות האדם ומיניותו, על מושג המשפחה ועל מבנה החברה כולה, ולכן תפחו ממדי הדיון הכלל עולמי על ההשלכות של השיבוט כאילו ניתן לבצעו.

הדיון המתוקשר גלש מהר מאוד להיבטים לא מדעיים ולא רציונליים, כגון הענקת חיי נצח דרך שכפול אדם נפטר או הקמת פסי ייצור שינפקו כפילים של היטלר או של מרילין מונרו, ועוד רעיונות דמיוניים שנשאבו מספרים מסוג "הבחורים מברזיל" של אירה לוין או "עולם חדש ואמיץ" של אלדוס האקסלי. אין זה פלא שכת מוזרה כזאת של הכומר ראל – המאמינה בצלחות מעופפות ובחייזרים שייצרו את האנושות על־ידי הנדסה גנטית – דווקא רוצה לעסוק בשיבוט, כביכול על מנת לייצור אנושות חדשה הראויה לאותם "ייצורי החלל" שלהם חיי נצח. ההודעה של כת זו על לידת תינוקת משובטת בשם חווה הייתה כידוע שקר, וכמוה הופצו טענות שווא דומות במקומות שונים בעולם. יש להצטער על כך שמה שהתחיל כעניין מדעי רציני התדרדר לפולמוס תקשורתי שערורייתי ושקרי. אין זה פלא שכנגד אותו מדע בדיוני, התגבשה חזית כמעט עולמית המתנגדת ומגנה כל יישום של שיבוט בבני אדם.

ג. טכנולוגיית השיבוט ותאי גזע עוברים

על אף כל האמור, יש מקום לדיון רציני וניתוח מעמיק של הסוגיות המוסריות, הפילוסופיות והדתיות סביב השאלה אם ייתכן יישום כלשהו של טכנולוגיית השיבוט למטרות רפואיות מוגדרות. מלכתחילה, יש להבדיל היטב בין שני נושאים:

1. שיבוט למען הולדה (reproductive cloning) האסור בחוק בישראל וברוב המדינות בעולם;
2. שיבוט למען השגת תאי גזע עוברים הנקרא גם בשם "שיבוט תֶרַפּוֹיטִי" (therapeutic cloning).

ראשית נעסוק בסוג השני הזה אשר אינו מיועד כלל להוליד אדם משובט שכן הביציות שיופרו על־ידי העברת גרעין לא יוכנסו לרחם, אלא יהיו מקור לתאי גזע עוברים. תאים אלו עומדים כיום במרכז אחד מתחומי המחקר המרתקים ביותר, בגלל הפוטנציאל הטמון רחם להתגרר על מחלות חשורות מרפא

מהם תאי גזע עוברים? מיד אחרי ההפריה מתחילה הביצית להתנוון לשני תאים, אחר כך לארבעה תאים וכן הלאה, עד שבסביבות היום החמישי נמצאת מסה של תאים בתוך העובר הנקרא בשלב זה בלסטוסיסט (blastocyst) (זהו שלב שברבייה טבעית השלים העובר את דרכו דרך החצוצרה, הגיע לרחם והוא מוכן להתחיל את ההריון; כיום, בתהליך

ההפריה החוץ־גופית, נוהגים להחזיק עוברים במבחנה עד שלב זה על מנת לוודא את תקינותם טרם הכנסתם לרחם). התאים של המסה הפנימית נקראים תאי גזע עוברייים כי הם פלוריפוטנטים, כלומר יש להם היכולת להתפתח, ולהיהפך לכל אחד מסוגי הרקמות הנמצאים בגוף – תהליך זה נקרא התמיינות. הרבה מחקרים מדעיים בחיות מעבדה הראו שניתן למשל להפוך תאי גזע עוברייים לתאי שריר הלב המסוגלים להביא לתיקון לב שניזוק מאוטם; או לתאי לבלב המייצרים אינסולין ואחרי השתלתם מצליחים להביא לריפוי סוכרת; או לתאי עצב שהשתלתם במוח או בחוט השדרה מסייעת להתגבר על מחלות או על פגיעות עצביות.

לראשונה, ב־1998 הפיקה קבוצת רופאים אמריקאים וישראלים תאי גזע מעוברי אדם, למעשה מעוברי מבחנה אשר נשארים עודפים[1] וללא שימוש אחרי שהושלם טיפול של הפריה חוץ־גופית. מאז הוכח שניתן להפוך גם תאי גזע של אדם לרקמות שונות אשר בעתיד יוכלו לשמש להשתלות ולהצלת חיי חולים. מחקר רפואי זה מתקדם מאוד ומבטיח טיפולים חדשים לחולי לב ועורקים, לחולי סוכרת, ולחולים הסובלים ממחלות של מערכת העצבים, כגון מחלת פרקינסון. כמה מרכזים רפואיים בישראל נמצאים בחזית העולמית של המחקר על תאי גזע עוברייים.

תחום רפואי חדש זה מעורר כמובן שאלות יסוד מוסריות ודתיות הנוגעות בעיקר למעמד העובר. לשם ליבון סוגיות אלו וקביעת עמדה ישראלית בנידון הכינה הוועדה המייעצת לביואתיקה של האקדמיה הלאומית הישראלית למדעים דוח על "השימוש בתאי גזע עוברייים למחקר רפואי" אשר התפרסם באוגוסט 2001. בדוח (המצוי באתר www.academy.ac.il/bioethics/index.html) ימצא הקורא ניתוח הלכתי ומוסרי של ההשקפה היהודית על מעמד העובר והשלבים השונים שבהם העובר זוכה בהדרגתיות לזכויות אדם, החל ממעמד העובר מהפריה חוץ־גופית הדומה לזה של תאי רבייה (זרע או ביצית) כל עוד אינו ברחם, דרך תקופת ארבעים היום הראשונים של ההריון (שבהם העובר עוד נחשב לנוזלי, מיא בעלמא, כאמור בתלמוד, מסכת יבמות סט ע"ב), ולבסוף כל משך ההריון עד שעת הלידה. לפי ההלכה, רק בשעת הלידה מוחלות זכויות אדם מלאות על הוולד. ההלכה היהודית דואגת בעיקר להגנה על חיי האם ולמניעת סכנות חמורות לבריאותה שעלולות להיגרם על־ידי העובר, ואי לכך מגבילה את זכויות העובר. ברור שהפסקת הריון אינה מותרת ללא סיבה, אך פוסקים רבים מתירים הפסקה בנסיבות של איום ממשי על הבריאות הפיזית או הנפשית של האם.

בסוגיה המיוחדת של הפקת תאי גזע, דנים בעוברי אדם אשר נשארים עודפים אחרי הפריה חוץ־גופית (עוברי מבחנה שההורים אינם מייעדים לצורכי רבייה, ונשארים בהקפאה ללא שימוש). כאמור לעיל, ישנה דעה ברורה למדי כי לעובר בטרם השרשתו ברחם אין סטטוס הלכתי של אדם, והיות שלעוברים העודפים האלו אין פוטנציאל להתפתח הלאה, אין כאן עניין של המתה. בנוסף, המטרה הרפואית של המחקר על תאי גזע ופיקוח הנפש הגלום בריפוי מחלות שאין להן מזור מצדיקים, לפי היהדות, שלא להרבות בסייגים ובאיסורים מיותרים ולאפשר את המחקר הרפואי.

1. כידוע, בהפריה חוץ־גופית נשאבות כמה ביציות מהאישה, הביציות מופרות במבחנה על־ידי תאי זרע והופכות לעובר. ממספר ביציות מופרות מתקבלים מספר עוברים, שחלקם יוחדרו לרחם אימהי וחלקם לא. עוברים אלו נקראים עודפים אם ההורים אינם מייעדים אותם עוד לצורכי רבייה. הם נשמרים בהקפאה לשנים.

לעומת העמדה היהודית, קיימת בדת הנוצרית עמדה שונה לחלוטין והיא קובעת שמרגע ההפריה עצמה העובר (טרם השרשתו ברחם) נחשב לאדם שלם בעל כל זכויות הפרט. עמדה זו מבוססת בין השאר על כך שכל אדם היה פעם בשלב הביצית המופרית, ולכן יש כאן "פוטנציאל" של אדם. עמדה זו מפתיעה כי למעשה לא כל ביצית מופרית מתפתחת לאדם היות שאפילו ברבייה הטבעית בגוף האישה יותר ממחצית ההפריות לא מביאות להריון (כמו כן, עובר בשלב זה עוד יכול להיפרד לתאומים ואין כאן עוד "פרט"). בהתאם, ומשום שבתהליך הפריה חוץ־גופית נוצרים עוברים עודפים, הכנסייה הקתולית אוסרת הפריה חוץ־גופית אפילו לטיפולים בעקרות והולדה. על אחת כמה וכמה, היא מחרימה שימוש בתאים עובריים גם אם השימושים האלו הם למטרות רפואיות, כגון אבחון של מחלות גנטיות בעובר מבחנה עוד לפני ההשרשה ברחם (PGD, Preimplantation genetic diagnosis) או הפקת תאי גזע. בהשפעת הדת הנוצרית, שורר עד היום בעולם דיון נוקב בנושא תאי גזע עוברים מהאדם, והמחקר אושר רק במדינות בודדות.

התחום המדעי המכונה "שיבוט תרפויטי" הוא רק חלק אחד של המחקר על תאי גזע עוברים. מטרתו להשיג רקמות להשתלה (בדרך שתוארה לעיל) שאינן זרות לחולה הנזקק להשתלה אלא תואמות לו מבחינה גנטית. ללא התאמה, תיעשה ההשתלה קשה ומסוכנת לחולה כי גופו של המושתל ידחה את השתל. הכנת רקמות מתאי גזע שיתקבלו על־ידי שיבוט אמורה לאפשר את העברתן לגוף החולה בלי הסכנה שמערכת החיסון של המושתל תדחה את השתל, ובלי שיתעורר צורך בטיפול בתרופות המיועדות למנוע דחיית איברים מושתלים. לכן הרפואה מגלה עניין רב בשיבוט התרפויטי, ולמטרה זו נעשו כבר ניסיונות מדעיים על שיבוט עוברי אדם. הניסיון הראשון שדווח בספרות המדעית[2] נכשל, לאחר שמתוך 71 ביציות שהופרו על־ידי העברת גרעין אף אחת לא שרדה את חמשת הימים הדרושים להגיע עד שלב הבלסטוסיסט, שממנו ניתן להפיק תאי גזע.

בניסוי מאוחר יותר שפורסם בשנת 2004 על־ידי קבוצה מדרום קוריאה,[3] השתמשו ב־242 ביציות שהתקבלו מ־16 תורמות מתנדבות, והצליחו לייצר 30 בלסטוסיסטים משובטים ולהפיק תאי גזע מאחד מהם. אולם גם המחקר הזה הראה שיש קשיים רבים בשיטת השיבוט באדם אפילו כאשר המטרה היא רק להשיג שלבים ראשוניים של התפתחות עוברית.

מכל האמור לעיל, ברור ששיטת השיבוט איננה אפשרית ובלתי ראויה להולדת אדם. למרות זאת, המשך המחקר עשוי לאפשר להתגבר על הקשיים הטכניים ביישום השיבוט גם באדם. השאלה היא, האם מבחינה מוסרית ומשפטית מותר או כדאי להמשיך במחקר מדעי רציני בנושא.

ד. השיבוט בחוק הישראלי ובחוק הבין־לאומי

מדינת ישראל הייתה אחת המדינות הראשונות בעולם שאימצה חוק האוסר שיבוט אדם. חוק זה הוצע על־ידי ח"כ חגי מרום, והתקבל בכנסת לראשונה בתשנ"ט (1999). מטרת החוק הייתה "לקבוע תקופה של חמש שנים שבה לא יתבצעו סוגים של התערבות גנטית

2. Cillebi jB, Lanza RP, West MD,Ezzell C. (2002) Scientific American 286, pp. 44-51

3. Hwang WS, Ryu YJ, Park JH et al. (2004) Science 303, pp. 1669-1674.

בבני אדם – כגון שיבוט אדם ושינוי גנטי בתאי רבייה – לשם בחינת ההיבטים המוסריים, המשפטיים, החברתיים והמדעיים של סוגי התערבות אלו והשלכותיהם על כבוד האדם". חוק זה הגדיר שיבוט אדם כ"יצירה של אדם שלם", ואי לכך אינו אוסר מחקר על שיבוט על מנת להפיק תאי גזע, כמוגדר לעיל. בתשס"ד (2004) החוק האוסר התערבות גנטית חודש בכנסת ל־5 שנים נוספות ותוקן. במסגרת התיקון הוגדר האיסור "הכנסה לתוך הרחם" של עובר משובט, והוחמר העונש על מי שיעבור על החוק. כמקודם, יותר המשך המחקר על שיבוט כל עוד העובר אינו מוכנס לרחם על מנת להתחיל הריון. החוק המקורי והחוק החדש מצהירים שאין כוונת האיסור להיות אבן נגף לקידום המדע והתפתחות תחום הגנטיקה הרפואית בארץ. כדי להמחיש זאת, נקבעה בחוק הקמת ועדה, אשר תעקוב אחרי התקדמות הרפואה ומדעי הפוריות בעולם ותייעץ לשר הבריאות בהקשר להמשך תקיפות החוק או הצורך לשנותו. ניתן לפרש זאת כרצון המחוקק שלא למנוע מחולים ליהנות מהתקדמות הרפואה במקרה של פריצת דרך טיפולית חשובה בתחום. באופן זה, החוק הישראלי מקורי ומתקדם מאוד ואינו מציג לציבור תדמית שלילית של המדע, אלא להפך, מביע את אמונתו שמכל מחקר מדעי יכולה לצמוח תועלת חשובה, והדבר נכון גם לגבי שיטת השיבוט. אין להתעלם מן הסכנות, אבל הקביעה מהו הטוב ומהו הרע, מהם גבולות המותר ולאיזו מטרה, תלויה לחלוטין בבחינתם של ההיבטים המוסריים, המשפטיים, והחברתיים – אשר בישראל מתחשבים כמובן בתורה, במחשבת ישראל ובפילוסופיה היהודית. לכן טוב שבתקופות קצובות של חמש שנים, ייערך באופן רשמי דיון מחודש על נושא כה סבוך, שקשה לצפות מה מבטיח עתידו.

כאמור, הרבה מדינות, ובמיוחד תחת ההשפעה של עמדת הנצרות כלפי מעמד עוברי מבחנה, נוקטות גזירות חוקתיות לאסור על שיבוט אדם בכל צורה שהיא ולצמיתות. בשנת 2002 הגיע הפולמוס עד ארגון האומות המאוחדות שנתבקש, עקב יוזמה גרמנית־צרפתית, להכין אמנה בין־לאומית האוסרת לחלוטין שיבוט למטרת רבייה (cloning reproductive). אין ספק שפרשיות כמו זו של כת הכומר ראל או של הד"ר אנטינורי מאיטליה, המתיימרים להוליד תינוקות משובטים, דחפו רבים למסקנה שרק חרם בין־לאומי נוקשה המלווה בבקשה מכל מדינה בעולם לחוקק חוקים האוסרים על שיבוט אדם ומטילים עונשים כבדים על כל מפירי החוקים האלו – רק חרם כזה יציל את האנושות מאיום נוראי. עיקר הטענה היא שהשיבוט הנו מנוגד לכבוד האדם והוא בבחינת סטייה מן הטבע, במידה שהוא מבטל את הרבייה המינית אשר היא המבטיחה שלכל אדם מטען גנטי שונה הנקבע באקראי על־ידי מיזוג תא זרע אבהי ותא ביצית אימהי (בטענות אלו נדון בהמשך). אולם לרבים לא די באיסור השיבוט למטרת רבייה, אלא הולכת וגוברת הדרישה לכלול באמנה הבין־לאומית חרם על יישום השיבוט להפקת תאי גזע (cloning therapeutic) שאינו כרוך בהכנסת עובר לרחם ובהריון. הטענה כאן היא שאף שמדובר בטכנולוגיה המבטיחה להציל חיים של חולים הנזקקים להשתלות של רקמות, שניתן יהיה להכין מתאי גזע אלו, יהיה "קשה לדעת" אם רופאים מגבילים את מחקרם לסוג זה של שיבוט או שהם מפתחים גם שיבוט למטרת הולדה. טענה זו הושמעה במיוחד מפי

הנשיא ג'ורג' בוש, וארה"ב מובילה כעת באו"ם בדרישה להחרים כל צורה של שיבוט ו"כל מחקר על טכנולוגיה העלולה להביא לכל סוג שהוא של שיבוט". הקהילייה האירופית הוציאה כבר בשנת 2000 איסור גורף דומה. אך הוא לא אושר על־ידי כל המדינות באירופה. בריטניה למשל, העבירה בשנת 2002 חוק האוסר שיבוט למען הולדה, אבל, כמו בישראל, אין בו איסור לשיבוט של עוברים בלא מטרה להתחיל הריון. כמו כן, הוועדה הבין־לאומית לביואתיקה של אונסק"ו הביעה בדוח על תאי גזע עוברים (משנת 2001) עמדה פלורליסטית הקובעת שמדינות רשאיות (אם רצונן בכך) לאשר שיבוט תרפויטי להפקת תאי גזע.

ה. שיקולים אתיים המתירים שימוש למטרות מחקר בתאי גזע עוברים

השיקולים האתיים לשיבוט לשם הפקת תאי גזע נדונו לעומק בישראל על־ידי הוועדה המייעצת לביואתיקה של האקדמיה הלאומית הישראלית למדעים, ובדוח על השימוש בתאי גזע עוברים למחקר רפואי משנת 2001 (שהוזכר כבר לעיל) נקבע שמותר לנסות את שיטת השיבוט להכנת תאי גזע. שאלה אתית מיוחדת עולה כאן משום שמלכתחילה מייצרים צורה עוברית שמטרתה רק להיות מקור לתאי גזע (לעומת עוברים עודפים שנוצרו מלכתחילה עבור טיפול של הפריה חוץ־גופית). תשובה אחת היא שאין כוונה ליצור משהו שיש לו פוטנציאל להיוולד (בין השאר בגלל איסור הכנסה לרחם, לפי החוק, וגם העדר תוכנית של רבייה שהיא המעניקה לעובר את הפוטנציאל להיות אדם), ולכן אין מדובר בייצור "עובר" במלוא מובן המילה (אגב, בדיון האתי על שיבוט עוברים יש קושי רב הנובע מעצם הכינוי "עובר", כי בשפה העברית השם הזה חל גם על הביצית המופרית במבחנה וגם על עובר ברחם אמו והדבר גורם בלבול רב בציבור). צריך להיות ברור שכאן אין כוונה לפעילות הקשורה לרבייה, אלא שכוונה רפואית אחרת היא זו, הקשורה לאפשרויות של ריפוי באמצעות שימוש בתאי גזע משובטים. בדוח של ועדת האקדמיה מביא הרב ד"ר מרדכי הלפרין, הממונה על האתיקה במשרד הבריאות, את המסקנה ההלכתית כך: "יצירה מראש של עובר כלשהו לצורכי מחקר אסורה. אף־על־פי־כן, אם קיים סיכוי ממשי שמחקר זה יסייע בהצלת חיי אדם, ניתן להתיר יצירה של עוברי מבחנה חוץ־רחמיים. היתר זה חל גם לגבי יצירת עוברים באמצעות טכנולוגיית השיבוט". ההדגשים של היהדות על פיקוח נפש והחובה להציל חיים באמצעות הרפואה מצדיקים אף יותר את המחקר על שיבוט מסוג זה, שיכול לתרום הרבה לא רק בתחום ההשתלות אלא גם בתחום מחקר על התמיינות תאים ובמיוחד למחקר על מחלת הסרטן.

בסוף שנת 2002 הובאו לדיון המלצות הוועדה לביואתיקה של האקדמיה במשרד הבריאות בוועדת הלסינקי לניסויים גנטיים בבני אדם, שבאחריותה אישור בקשות לביצוע מחקרים. בישיבה זו התקבלו שתי הסכמות: א) הסכמה שניתן לקבל בישראל בקשות להפקת תאי גזע מעוברי אדם טרם השרשתם; ב) הסכמה עקרונית (לפחות) שניתן לקבל בקשות ליישום טכנולוגיית השיבוט למטרה זו. ואולם הוסכם שאישור בקשות מחקר הכוללות שיבוט ידרוש הבהרה של מקור הביציות הנחוצות לניסויי שיבוט ולפיקוח

הדוק על ניצול הביציות. יש לזכור שהמחקר בעולם עד היום הראה קושי רב בהשגת בלסטוסיסטים בשיטת השיבוט, ושמספר הביציות שיהיו דרושות ליצירת תאי גזע בשיטת השיבוט עלול להיות רב מאוד. קיים מחסור של ביציות לטיפולי עקרות בארץ, ולכן חובה להקפיד על ניצול אתי של ביציות אשר מושגות מטיפולי הפריה חוץ־גופית או למצוא מקורות חלופיים. לפי המלצות הדוח של ועדת האקדמיה, ההקפדה והפיקוח – ובכלל זה הפרדה בין צוותי הרופאים המבצעים טיפולי הפריה חוץ־גופית וצוותי המחקר לתאי גזע – הנם חשובים ביותר לתדמית ישראל כמדינת חוק ומוסר. כך יובטח מקומה של ישראל בחזית הקִדמה גם ברפואה וגם בביואתיקה.

ו. שיבוט למטרת הולדה: האומנם?

סערת הרוחות בעולם והנחישות של מדינות רבות לאסור כל סוג של שיבוט מוצגות לרוב כקשורות לפחד מהידרדרות במדרון חלקלק, העלול להוביל כביכול משיבוט תרפויטי עבור תאי גזע לשיבוט המוני של בני אדם. אמנם מהותה של הביואתיקה היא דווקא העמדת גדרות אתיות המעוגנות בהנחיות שבכוחן למנוע את האפשרות שצעד בכיוון מסוכן יביא להידרדרות. למעשה, איסור המחקר המדעי הרציני דווקא הצמיח קבוצות קיקיוניות של שרלטנים המנצלים את תשומת הלב התקשורתית למטרות פרסום עצמי ולטענות חסרות שחר המתעלמות מכל שיקול מוסרי. טוב היה אם במקום זאת היו מעודדים את המחקר במוסדות מדעיים תחת פיקוח ביואתי.

הרצון הקיים בעולם לאסור מחקר על שיבוט נובע גם מהשקפה "שטנית" שגויה על המדע ולפיה המדע חפץ בעיקר בכוח, בבצע כסף ובשליטה מטריאליסטית המסכנים את הערכים הרוחניים של האנושות. רבים תופסים את הקִדמה המדעית כמרד הפרומתאי נגד האל וכחלק מתאוותו של האדם ל"שחק אלוקים". התפיסה היהודית היא הפוכה: האדם שותף למעשה הבריאה ומשימתו היא תיקון העולם והסרת כל הפגעים והמחלות במטרה לשחרר את האנושות לעבודה הרוחנית. מהאש עד השיבוט ודרך הכוח הגרעיני, כל המצאה טכנולוגית יכולה להיות מנוצלת לטובה או לרעה. זו המשמעות העמוקה של "עץ הדעת טוב ורע", כלומר שהדעת עשויה לשמש לטובה או לרעה, הכול לפי אחריותו של האדם, ולכן אסור לאדם לאכול מעץ הדעת בלי שיאכל גם מעץ החיים, הוא התורה, כפי שמפרש באופן נפלא ספר הזוהר (חלק א, לג ע"ב, הוצאת הסולם, בראשית א, דף שכז). היוצא מפירושו הוא שמותר ליהנות מהקִדמה שבמדע בתנאי ששומרים על עקרונות המוסר והצדק, שעבורנו כיהודים שורשיהם הם בתורה "עץ חיים היא". זאת עבורי משמעותה העמוקה של הביואתיקה: הגדרת גבולות המותר על מנת שנוכל ליהנות מהטוב שבמדע. אך כאן צריך לשאול: איזה טוב יכול להיות טמון בטכנולוגיית השיבוט למען הולדה (reproductive cloning)? הלא מדובר על סטייה מן הטבע, סטייה מן הרבייה המינית! דבר זה נכון הוא, אבל מהות הרפואה עצמה היא להתערב כאשר הטבע זקוק לתיקון ולהסיט את דרכו של הטבע הגורמת למחלות ולפגמים. שימוש לטובה בטכנולוגיית השיבוט אינו יכול להיות שימוש סיטונאי לכולם, אך בנסיבות חריגות, ועל־פי אינדיקציות רפואיות הוא

יכול לשמש ליחידים הנזקקים לכך. יישומים של טכנולוגיית השיבוט לא צריכים להיות מוחרמים לעולמי עד מטעמי מוסר. למשל, עבור זוג עקר שאין לגבר אף זרע או לאישה אף ביצית, הפתרון היחיד כיום הוא שימוש בתאי זרע או ביצית המתקבלים מתורם זר או מתורמת זרה, לרוב מבנק אנונימי. האפשרות של הפריה המבוצעת בשיטת השיבוט עם תא גוף (somatic cell) של הגבר או האישה תהווה עבורם פתרון רפואי להוליד צאצא בדמותם מבלי להזדקק לאדם זר מחוץ לזוגיותם או לנישואיהם. אינדיקציה רפואית אפשרית אחרת היא כאשר אחד מבני הזוג או שניהם הם נשאים של גן דפקטיבי העלול לגרום לפגם חמור בצאצאם. הפריה בשיטת השיבוט עשויה להבטיח במקרה כזה צאצאים בריאים ואפילו אי־העברת הגן הפגום לדורות הבאים. על האמירה שאימוץ עדיף, נענה כי אם המדע יכול להציע אפשרויות שונות אין סיבה שלא לתת את חופש הבחירה, וישקלו בני הזוג מה עדיף להם.

ז. פגיעה בכבוד האדם?

יש הטוענים כי השיבוט פוגע בכבוד האדם, כיוון שהוא קובע את נתוני הילוד, ובמקום שכל אדם שנולד יהיה הגנום הייחודי לו – הנוצר באקראי על־ידי מיזוג של הכרומוזומים של האב והאם – כאן הילוד יהיה תאום גנטי של תורם או תורמת התא. על כך נשיב, כי תאומים גנטיים נולדים בתדירות של אחת ל־270 לידות טבעיות, וממילא אחים שהם תאומים גנטיים אינם "אותו אדם" אלא יחידים עצמאיים. לתאומים גנטיים מתאם גנטי גבוה יותר משל אחים רגילים, אך לפחות חמישים אחוז מתכונות האישיות שלהם שונות. השוני בין תינוק משובט, שייוולד שנים רבות אחר ה"תאום" שלו ובהריון נפרד יהיה גדול עוד יותר מן השוני בין תאומים זהים רגילים, בגלל הבדלי הגיל ונסיבות החיים. לכן, מי שאומר שהשיבוט הוא שיטת שכפול, של יצירת כפילים מושלמים בגוף ובנפש, מאמין בהכתבה גנטית שאינה קיימת במציאות.

היהדות "המציאה" את הרעיון: "הכול צפוי והרשות נתונה" (פרקי אבות פרק ג) – שהאדם נשאר חופשי במעשיו, בלי שגורל יכריח אותו ויבטל את הבחירה החופשית המעניקה לאדם אחריות (רמב"ם, שמונה פרקים, פ"ח). אי לכך, אין שכפול גנטי היכול לשכפל את נשמתו של האדם והוא נידון להיות חופשי. הגנים שהוא מקבל בתורשה עלולים לגרום לנטיות התנהגותיות, אך נשמרת הבחירה להשתמש בנטיות אלו לפי כוח הרצון של האדם ואפילו להתגבר עליהם. במקום דטרמיניזם גנטי, עדיף לחשוב במונחים של פוטנציאל ביולוגי.

מאותן הסיבות יש לשלול שיבוט על מנת לשחזר כביכול אדם מת. אין זו אלא אשליה מטעה, שכן השיבוט גורם לזהות גנטית אבל לא לכפילות בתכונות האישיות. כמו כן כל הסיפורים על שכפול איינשטיין, מרילין מונרו או היטלר הם רק סיפורים בלי שום בסיס במציאות.

עקרונות אלו, המזהירים מפני אמונה מוגזמת בהכתבה גנטית, מצאו ביטוי נאות במסמך הוועדה הבין־לאומית לביואתיקה של אונסק"ו, אשר כיום הוא מסמך רשמי של האו"ם. סעיף 2 במסמך אומר: "לכל אדם זכות לשמירה על כבודו וזכויותיו ללא קשר לתכונותיו

התורשתיות. כבוד זה מחייב שלא לצמצם יחידים לתכונותיהם הגנטיות, ודורש לכבד את הייחוד והשונות שבהם".

טענה נוספת הנשמעת היא שהשיבוט הנו מכשור יתר של תהליך הרבייה, ובכך הוא רומס את כבוד האדם. טענה זו הושמעה כבר בראשית עידן ההפריה החוץ־גופית. התהליך הטבעי מתבצע בתוך גוף האישה ועקב מעשה אהבה, והנה הרפואה מציעה להחליף כל זה במבחנה, האם אין זה פוגע בכבוד האדם? מעטים יטענו זאת היום, לאחר שההפריה החוץ־גופית הביאה אושר לזוגות רבים כל כך הסובלים מעקרות.

אמנם הכנסייה הקתולית נשארת איתנה בסירובה לאשר הפריה חוץ־גופית אפילו לטיפול בעקרות, בטענה שהשיטה כרוכה ביצירת עוברים שלא כולם מתאימים להשרשה ברחם ולכן נשארים עודפים. אין פלא אפוא שהכנסייה שוללת גם שיבוט לכל מטרה שהיא, אפילו ליצירת תאי גזע.

אף־על־פי־כן, נכון הוא שיש סכנת מה במכשור יתר (instrumentalization), ולכן חובה על הרפואה להקפיד שכל פעולותיה ישמרו על כבוד האדם ועל חירותו, וייעשו אך ורק בהסכמה מודעת מלאה וחופשית של הנזקק לטיפול הרפואי. אם אי פעם יהיה השיבוט בטוח ויעיל, אזי יישומו המוגבל אך ורק לצורך רפואי מובהק של יחידים הנזקקים לו יכול וצריך יהיה להתבצע תוך שמירה על כבוד האדם.

ועם זאת, ברור שאסור להשתמש בשיטה כאשר אין צורך רפואי מובהק. חלק מפשעי הרופאים הנאצים הייתה עריכת ניסיונות בלי הסכמה ובלי צורך. הביואתיקה נולדה בעיקר כדי למנוע פשעים מעין אלו. הטענה שאם ייעשה אי פעם שימוש בטכנולוגיית השיבוט לצורך רפואי תוך הקפדה על עקרונות האתיקה הרפואית יהיה זה פשע נגד האנושות מהווה זילות בלתי נסבלת של המושג "פשע" ומקטינה כביכול את פשעי הרופאים הנאצים לממדים מזעריים.

ח. למה לאסור היום שיבוט למטרת הולדה?

ובכל זאת טוב וחשוב לאסור היום בחוק המדינה את יישום השיבוט להולדת אדם. וזאת מהסיבה שיש למנוע בהחלט שימוש בשיטה שאינה בטוחה כמו שיטת השיבוט, שיטה שעל־ידי ניסויים בחיות הוכח כי היא מסוכנת וכי היא עלולה לגרום לפגמים שונים בתדירות גבוהה. הפגמים בחיות אינם בולטים לעין תמיד, אבל הם בהחלט בלתי נסבלים כאשר מדובר בטיפול רפואי המיועד להולדת אדם. בדיוק כשם שתרופה חדשה שתראה תופעת לוואי בחיות לא תאושר לניסויים קליניים באדם, כך שיטת השיבוט הנוכחית אינה ראויה כלל להיות מיושמת באדם. מבחינה זו אפשר להסכים עם הטענה שהשיבוט – לו היה בשימוש עכשיו – היה נחשב כפגיעה בכבוד האדם, כי הוא אינו בטוח ואף מסוכן. כך קבע בפירוש דוח מדעי ממצה של צוות מומחים אנגלים ואמריקאים אשר פורסם בשנת 2002 על־ידי האקדמיה הלאומית למדעים של ארה"ב. בגלל סכנות אלו דוח זה הציע לאסור את השיבוט בבני אדם למשך חמש שנים, ולדון בשאלה זו שוב בעתיד.

החוק הישראלי, כפי שנקבע בשנת 1999 וחודש בשנת 2004, אוסר התערבות גנטית

(שיבוט אדם והתערבות גנטית בתאי רבייה) לתקופות קצובות של חמש שנים. כפי שהחוק מחייב, ועדה ביואתית בין־תחומית, תמשיך לעקוב אחרי התפתחות המדע ובמידה שיהיו פריצות דרך בנושא היעילות והבטיחות של השיטה תוכל הוועדה לדווח על כך לשר הבריאות ולהמליץ בהקשר לשינוי בתוקף החוק. בהמשך המחקר, פריצות דרך יכולות לצוץ מניסויים בבעלי־חיים וגם מניסויי שיבוט למטרת הפקה תאי גזע מהאדם, אשר כאמור אינם אסורים בחוק.

יש לשים לב שהחוק שם באותה קטגוריה את איסור השיבוט ואת איסור השינוי הגנטי המכוון בתאי רבייה. בשינוי גנטי מסוג זה טמון הפוטנציאל לשרש מחלות גנטיות חמורות, אבל הוא אסור היום כי אין באפשרות המדע לצפות מראש את השפעתו של השינוי בדורות הבאים. תרפיה גנטית בחולה מותרת, ובלבד שהשינוי הגנטי לא חל גם על תאי הזרע או הביציות, ואי לכך יעבור לדורות הבאים. איסור זה נובע מכך שכיום אין מידע מספיק על גנום האדם ועל תפקודו המדויק כדי להתיר ניסיון של הנדסה גנטית בתאי רבייה. ובהקשר זה מתעוררת גם השאלה אם כדאי ואפשר בכלל לנסות "לשפר" את האדם באמצעות הנדסה גנטית.

לעתים תכופות שורר בציבור בלבול בין שיבוט ובין הנדסה גנטית מכוונת, כאילו השיבוט בא להצמיח כנפיים לאדם או לברוא איזה "סופרמן". האמת היא הפוכה: השיבוט דווקא ישמור על תכונות גנטיות שכבר קיימות באדם חי, ולא ישנה אותן. השאלה אם כדאי להתיר הנדסה גנטית בתאי רבייה על מנת לתקן פגם גנטי חמור היא שאלה נפרדת. גם הדיון אם להתיר אי פעם לנסות שינוי גנטי של האדם ללא סיבה רפואית, אלא במטרה "לשפר" את המין האנושי, הוא דיון נפרד ומורכב מאוד, כי – כפי שהיסטוריה הקדומה מלמדת – האבולוציה התרבותית של האנושות נעשתה ללא שינוי גנטי, אלא דרך חינוך ושיפור תנאי החיים. אמונה מופרזת בדטרמיניזם גנטי יכולה בהחלט להיות מסוכנת.

כאמור, העמדה הישראלית בנושא השיבוט וההתערבות הגנטית היא דוגמה נדירה של חקיקה מאוזנת, המונעת שימוש לא שקול בשיטה שעוד לא נלמדה מספיק, ובאותה עת מעבירה לציבור מסר שתמיד יש לבחון אם ישנם יישומים מבורכים בתחום המדעי הנידון; הרי במגילת זכויות האדם של האו"ם נמצאת גם הזכות ליהנות מהתקדמות המדע.

החוק הישראלי, בהיותו מוגבל בזמן ונתון לחידוש או לשינוי, מעביר גם את המסר שאין בהכרח פגיעה בכבוד האדם או בזכויות אדם אם אי פעם טכנולוגיית השיבוט או התערבות גנטית באדם ייושמו למטרות רפואיות ייחודיות. בינתיים ישנה חשיבות גדולה להמשך הדיון הציבורי לליבון הסוגיות הקשורות לנושאי ההתערבות הגנטית והשיבוט, וזו אחת המשימות החשובות של הביואתיקה.

יולי 2004

נספח 2: דף הסבר למשתתף בנושא אבחון גנטי טרום השרשה למחלת SMA (Spinal Muscular Atrophy)

כתב וערך ד"ר יובל ירון , מנהל היחידה לאבחון טרום לידתי, המכון הגנטי, המרכז הרפואי תל אביב
yyaron@tasmc.health.gov.il

דף זה בא להסביר את ההיבטים השונים של המחקר שבו אתם מתבקשים להשתתף

רקע

מחלת ניוון שרירים מסוג spinal muscular atrophy היא קבוצת מחלות המאופיינת בחולשת שרירים סימטרית ופרוגרסיבית על רקע ניוון של תאי העצב בקרן הקדמית של חוט השדרה. שכיחותה כ־1:10,000 לידות ואולי אף יותר. המחלה מועברת בצורת תורשה אוטוסומית רצסיבית, כלומר לחולה שני עותקים פגומים, מוטנטיים, של הגן האחראי למחלה. כל אחד מההורים של החולה הוא הטרוזיגוט: יש לו עותק אחד תקין של הגן ועותק אחד פגום. החולה יורש את העותק הפגום מכל הורה ועל כן אין לו אף עותק תקין. לזוג הורים הטרוזיגוטים, נשאים, יש בכל הריון סיכון של 25% (=1/4) שייוולד צאצא הלוקה במחלה. למחלה מספר מופעים: הצורה החמורה ביותר היא SMA-I הנקראת גם תסמונת על שם Werdnig Hoffman, המאופיינת בתמותה בינקות; הצורה הקלה היא SMA-III או התסמונת על שם Kugelberg-Welander, המאופיינת בחולשת שרירים מתקדמת המופיעה בילדות או בבגרות. מרבית מקרי SMA נובעים ממוטציה באתר הגן SMN-1 הקרוי גם SMN-telomeric (ובקיצור נכתב SMN-t). בצורה הקשה של המחלה (SMA-I) ניתן לאתר בכ־96% מהחולים חסרים במצב הומוזיגוטי באקסונים 7 ו־8 בגן SMN-1. ב־SMA-III מאתרים הומוזיגוטיות לחסרים רק ב־80%–90% מהמקרים. לא ניתן לצפות מראש, על סמך החסרים בגן, מה תהיה מידת החומרה הקלינית של המחלה. בחלק קטן מהמקרים המחלה היא תוצאה של מוטציה נקודתית בגן. שכיחות הנשאים (ההטרוזיגוטיים) באוכלוסייה הכללית היא כ־1/50–1/40.

אם נולד במשפחה חולה במחלה, ולא ננקטת כל פעולה בעת ההריון הבא, פירושו שההריון מתבצע תוך נטילת סיכון של 25% שהצאצא יהיה חולה. הדרך היחידה המוכרת כיום למניעת הולדה של צאצאים חולים נוספים במשפחה מצריכה: 1) לבצע אבחון טרום לידתי על ידי דגימת סיסי שליה בשבוע 10–13 או דיקור מי שפיר בשבוע 16; 2) לבצע אבחון מולקולתי מדגימת העובר, בדיקה שעשויה לארוך מספר ימים עד שבועות; 3) אם מזוהה עובר הלוקה במחלה, יש לבצע הפסקת הריון על ידי שאיבה או גרימת לידה, בהתאם לשלב ההריון.

1. מטרת המחקר

לזוגות נשאים של SMA, כמוכם, יש בכל הריון סיכון של 25% שייוולד צאצא הלוקה במחלה זו. על מנת להימנע מהצורך בביצוע הפסקת הריון לאחר אבחון של המחלה בעובר, ניתן לבצע אבחון גנטי טרום השרשה בעוברים שהושגו באמצעות הפריה חוץ־גופית. בדרך זו אנו מקווים לאתר את העוברים התקינים ולהחזיר רק אותם לרחם, ולהימנע מהצורך בהפסקת הריון בשל עובר הלוקה במחלה.

2. במה כרוך הטיפול ?

הפריה חוץ־גופית

בשלב ראשון מבצעים הפריה חוץ־גופית באותה דרך המשמשת לטיפול בנשים הסובלות מבעיות פוריות. הטיפול כולל מתן זריקות של הורמונים הקרויים גונדוטרופינים (כדוגמת פרגונל), כדי לגרות באופן מבוקר את השחלות ולגרום להתפתחות מספר זקיקים בשחלה. בכל זקיק מתפתחת ביצית אחת עד לשלב בשלות הזקיק, קביעת

השלב נעשית על פי בדיקות דם לקביעת רמת ההורמונים בגוף (אסטרוגן ופרוגסטרון) ועל ידי מעקב אחר קצב צמיחת הזקיק באמצעות בדיקת אולטרסאונד נרתיקי. בהמשך, מבוצעת שאיבה של הביציות מהזקיקים על ידי דיקור מונחה־אולטרסאונד, המבוצע בהרדמה כללית. לאחר מכן, מבוצעת הפריה של הביציות על ידי הזרקה של תא זרע בודד, שמקורו בבן הזוג, לתוך הציטופלסמה של הביצית; פעולה זו קרויה Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI). לאחר יממה ניתן לזהות אם חלה הפריה תקינה, ולאחר יומיים־שלושה ניתן לזהות עוברים בני 4–8 תאים. המטרה להשיג מספר עוברים בתקווה שביניהם יהיו עוברים תקינים שישרדו את הטיפולים ויתאפשר הריון תקין.

דגימת הבלסטומרים

בשלב שבו העובר הוא בן 4–8 תאים (בלסטומרים) מבצעים את הביופסיה: נוטלים מהעובר תא אחד או שניים בעזרת טכניקות של מיקרומניפולציה (פעולה הנעשית באמצעות מחטים עדינות תחת המיקרוסקופ). התאים שנידגמו ישמשו לצורך האבחון הגנטי. העובר שממנו נידגמו התאים מוחזר לאחר מכן לאינקובטור. קיימות עדויות מדעיות כי פעולה זו אינה פוגעת בהתפתחותו התקינה של העובר.

אבחון גנטי של תא בודד

אבחון הגנטי טרום השרשה למחלת ניוון שרירים ע"ש דושן מתבסס על טכניקה הקרויה Polymerase Chain Reaction (PCR). בטכניקה זו משכפלים את החומר הגנטי (DNA) המצוי בכמות מזערית בתא/ים הבודד/ים שניטלו מן העובר. שכפול קטעים (אקסונים) מסוימים של ה־DNA מאפשר לבחון האם בעובר קיים הליקוי, דהיינו חסר של הגן, כפי שנמצא בחולה שבמשפחה. עובר שבו מזוהה הליקוי או שקיים לגביו ספק – לא יועבר לרחם. רק עוברים שלגביהם יש אינדיקציה שהם תקינים יועברו לרחם.

3. במחקר זה נשתמש בדגימות מזוהות

במחקר זה אנו משתמשים בדגימה שעליה מצוינים פרטים מזהים המאפשרים לקשור אותה אליך, לדוגמה: שם, מספר תעודת זהות או מספר קוד שניתן לדגימה.

4. חוסר נוחות מלקיחת הדגימה

לצורך המחקר תילקח מכם דגימת דם. הנכם עלולים לחוש פגיעה מזערית במקום שממנו נלקח הדם, כמו שטף דם תת־עורי – "סימן כחול". במקרים נדירים עלול להתרחש זיהום מקומי. במקרה כזה יש לפנות לרופא/ה.

5. סיכונים

את הסיכונים הכרוכים בהשתתפות בניסוי ניתן לחלק לשלוש קבוצות:

1. סיכונים הכרוכים בהפריה חוץ־גופית.
2. סיכונים הכרוכים באבחון שגוי.
3. סיכונים המאפיינים ניסויים גנטיים באופן כללי.

סיכונים הכרוכים בהפריה חוץ־גופית

ישנם מספר סיכונים וסיבוכים האופייניים להפריה חוץ־גופית. אלו מוסברים בפירוט בטופס ההסכמה מדעת להפריה חוץ־גופית שקיבלת לידיך. בקצרה נציין כי יש נשים שגופן אינו מגיב באופן הרצוי לטיפולים ההורמונליים ויש צורך להפסיק את הטיפול לפני שלב שאיבת הביציות. לעתים, לא ניתן כלל לשאוב ביציות. לעתים נשאבות ביציות אך הפרייתן אינה מצליחה, או שהעוברים חדלים מלהתפתח.

סיכונים הכרוכים באבחון גנטי טרום השרשה

קיימת אפשרות כי הביופסיה של עובר/ים לא תצליח ולא ניתן יהיה לבצע את הבדיקה הגנטית, או שהעובר ממנו נלקחה הביופסיה לא ימשיך להתפתח. במקרה זה לא יועברו העוברים לרחם.
קיימת אפשרות כי למרות המאמצים שיעשו לבצע אבחון מדויק, תתרחש טעות באבחון ויוחזר לרחם עובר שאינו תקין (אף־על־פי שנקבע כי הוא תקין). לכן, וכיוון שמדובר בשיטה ניסיונית, אנו מתנים את השתתפותכם בניסוי בכך שאם הניסוי יעבור בהצלחה ויושג הריון לאחר העברת העוברים לרחם – יבוצע אבחון טרום לידתי בעובר בשיטות השגרתיות: על ידי דגימת סיסי שליה בשבוע 10–12 עם סיכון של 1% להפלה או על ידי דיקור מי שפיר בשבוע 16–20 עם סיכון של 0.5% להפלה. זאת על מנת לדעת בוודאות מוחלטת שהעובר/ים אכן אינם לוקים ב־SMA.

סיכונים המאפיינים ניסויים גנטיים באופן כללי

הסיכונים הכרוכים בניסוי גנטי נובעים בעיקר מכך שמתוצאות בדיקתכם אתם עשויים ללמוד מידע גנטי על עצמכם, על משפחתכם ועל קהילתכם, שיכולות להיות לו השלכות אישיות, פסיכולוגיות או חברתיות.
מידע כזה עדיין אינו יכול להוביל לטיפול טוב יותר.
במקרים רבים למידע המתקבל יש משמעות הסתברותית, כלומר תוצאות הבדיקה יראו שיש לך סיכון רב יותר לחלות במחלה מסוימת, יחסית לרוב האנשים, אבל אי־אפשר לדעת זאת בוודאות. הדבר תלוי בגורמים נוספים רבים כמו השפעת גנים אחרים, סגנון החיים שלכם (תזונה, פעילות גופנית) והשפעת הסביבה.
מתוצאות הבדיקה אתם עשויים ללמוד שאחדים מבני משפחתכם נמצאים בסיכון גבוה מהממוצע לחלות במחלה מסוימת; ידיעה זו עלולה לגרום לכם דאגה ולחולל שינויים ביחסים בקרב המשפחה המורחבת.

על־פי החוק, לא יכול מעביד לדרוש מעובד או ממועמד לעבודה מידע גנטי או לדרוש ממנו לעבור בדיקה גנטית, ואסור לו לפגוע בעובד עקב סירוב למסור מידע גנטי או לערוך בדיקה כזו, בכל הקשור לקבלה לעבודה, קידום, תנאי עבודה או פיטורים. מקרים חריגים לכך עשויים להיות מקומות עבודה מסוימים בהם הדאגה לבריאות העובד מחייבת עריכת בדיקות גנטיות, בהתאם לתקנות שקבע שר הבריאות.
על־פי החוק, מבטח לא ישאל מבוטח או מועמד לביטוח אם עבר בדיקה גנטית ולא יבקש ממבוטח תוצאות של בדיקה גנטית, לא ידרוש ממנו לעבור בדיקה גנטית, ולא יוכל להתנות את הכיסוי הביטוחי של אדם או לסרב לבטח אותו תוך שימוש במידע גנטי מזוהה.
עם זאת, אדם המבקש להיות מבוטח בביטוח חיים, מחלה או נכות, מעל לסכום שקבע שר האוצר, רשאי המבטח לשאול אותו אם הוא עבר בדיקה גנטית בשלוש השנים האחרונות, לגבי מחלה שקבע שר הבריאות, ואם תוצאותיה ידועות לו. במקרה כזה מותר יהיה למבטח להתייחס למידע זה.

6. פטנטים וזכויות עתידיות

תוצאות ניסוי גנטי עשויות להיות בעלות ערך, ויכולות לשמש כחלק מפטנט, או לשם פיתוח תרופות, פיתוח תכשירים רפואיים וכדומה. למשתתפים בניסוי אין זכויות כלשהם לפטנטים, לתרופות או לתכשירים שיפותחו כתוצאה מהניסוי שהשתתפו בו.

תשובות תמציתיות לשאלות נבחרות

פרק א

1: ג

2: ג

3: ב

4: ד

5: בצמחים – גובה הצמח; גווני עלים; בבעלי־חיים – מסת הגוף; צבע עור; מחלות שיש בהן רכיב תורשתי.

6: החוקרים שרכשו כושר ליצירת מעטפות יצרו מושבות של חיידקים אלימים. החיידקים במושבה מוצאם מתא אחד. כלומר הכושר ליצירת מעטפות עבר מהחיידק שעבר את השינוי לצאצאיו.

7: החוקרים הדביקו חיידקים בפאג׳ים שבהם הקופסית מסומנת בגפרית רדיואקטיבית וה־DNA מסומן בזרחן רדיואקטיבי. חלבוני הקופסית לא חדרו אל תא החיידק ולכן, לא סביר שבה אצור המידע התורשתי; ה־DNA חדר לתא החיידק, ואף הופיע בפאג׳ים הצאצאים, ולפיכך ככל הנראה הוא מקור המידע ליצירת פאג׳ים חדשים.

8: ציטוזין – 17%; אדנין – 33%; תימין – 33%.

9: מול כל בסיס בגדיל אחד נמצא בסיס משלים בגדיל השני: מול אדנין נמצא תימין ומול גואנין – ציטוזין. זאת ועוד: בכל קטע של המולקולה כיוון גדיל אחד הוא מ־5′ אל 3′ וכיוון הגדיל השני – מ־3′ אל 5′.

10: א. 2 מולקולות מתוך 16 (=1/8) תהיינה מורכבות מגדיל אחד "כבד" ומגדיל אחד "קל".

ב. אף מולקולה לא תהיה מורכבת משני גדילים כבדים.

11: כן, אך חלקם היה קטן מאוד וספק אם ניתן היה לזהותם כפס במבחנה.

13: לא, מפני שמול אדנין בגדיל הנגדי יהיה תימין ומול גואנין – ציטוזין.

12: א. 1 – זרחה; 2 – פורין ופירימידין; 3 – דה־אוקסי ריבוז; 4 – קשרי מימן.

ב. D, A ו־C.

14: ריבוז – רכיב של RNA, האחרים – של DNA. או: תימין – רכיב של DNA, האחרים – של RNA.

15: ב

16: ב, ד, ה – נכונים; א, ג – שגויים.

פרק ב

1: ג

2: ה

3: ה

4: ב

5: כרומוזום – כרומטידה – מולקולת DNA – גדיל DNA יחיד – נוקלאוטיד – בסיס חנקני.

8: א. להפרדה תקינה בין הומולוגים.

ב. לתהליך השחלוף.

9: המידע על התא ממין א מספיק: אם נמצא מספר אי־זוגי של כרומוזומים בתא של יונק סביר שהמדובר בתא הפלואידי. המידע על התא ממין ב אינו מספיק: תא עם מספר זוגי של כרומוזומים יכול להיות תא דיפלואידי, כמו גם תא הפלואידי.

11:

	גרעין דיפלואידי לאחר הכפלת הכרומוזומים	גרעין דיפלואידי לאחר חלוקת המיטוזה	גרעין לאחר חלוקת מיוזה I	גרעין לאחר חלוקת מיוזה II	תא זרע
מספר הכרומוזומים	4	4	2	2	2
מספר הכרומטידות	8		4		

12: א. היפרדות בלתי תלויה של כרומוזומים; ב. שחלוף בין כרומטידות.

13: אם תאים שהם תוצאה של אי־הפרדה **במיוזה** יתפתחו לתאי רבייה (אם הפגיעה בהם אינה גדולה מדי), ואם ישתתפו בהפריה, **כל** תאי הגוף שיווצרו מאותה זיגוטה יהיו בעלי מספר כרומוזומים בלתי תקין. אם תאים שהם תוצרי אי־הפרדה **במיטוזה** יהיו חיוניים וימשיכו להתחלק, יכול להתפתח פרט שבחלק מתאי גופו מערך הכרומוזומים תקין, **ורק בחלק** מהתאים – המערך בלתי תקין.

14: א,3 (תשובה חלקית, ללא התוצרים התקינים):

כרומוזומי זוג בתא הזרע	הרכב כרומוזומים בצאצא (תא הביצה תורם כרומוזום X)	זוג הצאצא
XY (אי־הפרדה בחלוקה I)	XXY	זכר
o (אי־הפרדה בחלוקה I או II)	XO	נקבה
XX (אי־הפרדה בחלוקה II)	XXX	נקבה
YY (אי־הפרדה בחלוקה II)	XYY	זכר

15: א, ב – שגויים; ג, ד, ה – נכונים.

פרק ג

1: ב, ג, ה, ו – נכונים.
2: רק ד נכון.
3: א, ג, ו, ה – נכונים.
4: כולם נכונים פרט ל־ד.
5: ב, ד, ו – נכונים.
6: א. AUG; ב. UAC; ג. מתיונין.
7: דוגמאות: המולקולה של RNA־מוביל; האות לסיום תעתוק בחיידקים. ההסבר בפרק.
8: בנייה נמרצת של חלבונים כרוכה בריבוי RNA־שליח, RNA־מוביל ו־RNA־ריבוזומי.
9: כל הרכיבים מלבד ה־RNA־שליח הם זהים, משום שהם רכיבים של המערכת הבונה כל חלבון שהוא, ובדימוי: כמכונות וחמרי גלם. רק ה־RNA־שליח שונה בכל מבחנה, משום שהוא ייחודי לכל חלבון, ובדימוי: תבנית שעל־פיה המכונות מרכיבות את התוצר.
10: ארבעה צירופים אפשריים.
12: א. גדיל 1 – DNA; גדיל 2 – RNA.
ב. ה־RNA־שליח עבר שחבור. הקטעים החסרים ב־RNA (המקבילים ללולאות) הם אינטרונים.
13: תופעת השחבור.
14: לא, אין לצפות שבתאי החיידקים יהיה RNA־מוביל שיתאים לחומצה זו.

פרק ד

1: א
2: ד
3: מוטציה כזו עלולה להגדיל את שכיחות המוטציות בתא המוטנטי או באורגניזם המוטנטי. כתוצאה מכך עלולים להיפגע תפקודים שונים.
6: א. GCTTGGCGTCAT
ב. ה־RNA־שליח תועתק מהגדיל הרשום בשאלה.
ג. I. אין שינוי בחומצה אמינית;
II. במקום טריפטופאן יהיה ארגינין;
III. החומצה האמינית השנייה תהיה ולין, וממנה ואילך כל הרצף ישתנה;
IV. הקריאה תופסק בקודון שנוצר.
7: א. מוטנט מספר 2; ב. מוטנט מספר 1; ג. מוטנט מספר 3.
13: ד
14: אורניתין.
15:

מוטנט 2 ← מוטנט 3 ← מוטנט 1

A ← B ← C ← מתיונין

פרק ה

1: כולם נכונים פרט ל־ד.

2: כולם נכונים פרט ל־ג.

3: כולם נכונים פרט ל־ג.

4: כולם נכונים פרט ל־ד.

5: ד

6: ד

7: ג. (1/16 = 1/4 x 1/4 x 1; הראשון יכול להיות בעל כל סוג דם מהארבעה האפשריים. הדרישה היא שסוג הדם של הילדים הבאים יתאים לראשון).

8: כן. ההנחה היא שהאללים השונים הם תוצאה של מוטציות שחלו במהלך האבולוציה ברצף ראשוני כלשהו, וב"תוצריו". אללים שמתקיימים באוכלוסייה הם אלה ששרדו.

9: בכל יצור דיפלואידי יכולים להיות לכל היותר שני אללים בכל גן.

11: מנדל אפשר לצמחים להתרבות בהאבקה עצמית במשך כמה דורות, וכך קיבל זנים טהורים אשר היו נחוצים לו להתחלת ניסוייו. בהמשך, לצורך הכלאות מכוונות, מנע האבקה עצמית וביצע האבקה זרה "מלאכותית".

12: 1/4.

13: הכלאת מבחן: הכלאת העכברה עם עכבר לבן (=הומוזיגוט לאלל הרצסיבי). אם בין הצאצאים יהיו לבני פרווה (לפחות אחד, בהנחה שלא אירעה מוטציה) משמע שהעכברה הטרוזיגוטית. שלילת האפשרות שהעכברה הטרוזיגוטית על־פי הצאצאים: אם יהיו מספיק צאצאים אפורים, ואף לא אחד לבן. לקביעת "המספר המספיק" של צאצאים אפורים נדרש ידע סטטיסטי החורג מדיוננו.

14: ההורה לבן הפרחים – הומוזיגוט (לאלל הרצסיבי). ההורה צהוב הפרחים –הטרוזיגוט.

15: 1/6 x 1/6 = 1/36

16: בדרך א ההסתברות היא 1/52; בדרך ב ההסתברות היא 1/6 x 1/6 = 1/36, מכאן שהדרך השנייה עדיפה.

17: בכל לידה ההסתברות ללידת בן היא 1/2 וכך גם ההסתברות ללידת בת.
ההסתברות לשלושה בנים (שווה לסיכוי לכל צירוף **מסוים** של זוויגים בין שלושה ילדים) היא 1/8 = 1/2 x 1/2 x 1/2. דהיינו צפוי שבמשפחה אחת מבין 8 משפחות שלהן 3 ילדים יהיו כל השלושה בנים (וכך גם לגבי בנות).

19: גנוטיפים: I^Ai ו־I^Bi. פנוטיפים: A ו־B.

20: אם לצאצא סוג דם B, הרי שהאישה הטרוזיגוטית.

21: 1/4 (1/2 x1/2 = 1/4).

22: BB – שחור; Bb – כחול; bb – לבן.

א. (1 שחור : 2 כחול : 1 לבן).

ב. הכלאה בין עופות שחורים ללבנים.

פרק ו

1: ג
2: ב
3: ד
4: א
5: ג
6: ד

7: בצאצאים, היחס המספרי גבוה : נמוך הוא 1 : 3, אדום : לבן הוא 1 : 1, מכאן שהגנוטיפ של ההורים: Ttrr X TtRr.

	TR	Tr	tR	tr
Tr	TTRr (גבוה,אדום)	TTrr (גבוה,לבן)	TtRr (גבוה,אדום)	Ttrr (גבוה,לבן)
tr	TtRr (גבוה,אדום)	Ttrr (גבוה,לבן)	ttRr (נמוך,אדום)	ttrr (נמוך,לרן)

8: א. 1/4; ב. לא, כל הצאצאים בעלי הקליפה הירוקה יהיו הטרוזיגוטיים.

9: הורה אחד: aaBB והורה אחד: aabb.

10: AA BB DD – קצר, שחור, מתולתל; AA Bb DD – קצר, לבן, מתולתל; AA BB Dd – קצר, שחור, חלק; AA Bb Dd – קצר, לבן, חלק.

11: Cd/cd ו־cD/cd, וגם cd/cd ו־CD/cd. היחס המספרי בין השניים הראשונים לשניים האחרונים תלוי במרחק בין הגנים.

12: 2 בעלי עלים דמויי חנית (Ee) : 1 בעלי עלים רגילים (ee).

14: כל צירופי האללים האפשריים יתנו כמויות צבע יחסיות שינועו בין 10 ל־20.

15: עם עליית מספר הגנים עולה גם מספר הצירופים האפשריים של אללים בגנים אלה, ואתו גדל מספר הפנוטיפים האפשריים לגבי אותה תכונה.

16: 4 אחוזים (4 – 8 – 12).

17: א. הגנוטיפים של ההורים הם: Os/oS X os/os

הצאצאים: צירופים הוריים: Os/os (פרי עגול ותפרחת מורכבת); oS/os (פרי מאורך ותפרחת פשוטה);

צירופים רקומביננטיים: OS/os (פרי עגול ותפרחת פשוטה); os/os (פרי מאורך ותפרחת מורכבת).

הסבר: שני הגנים נמצאים באותו כרומוזום. הקבוצות הגדולות בקרב הצאצאים מייצגות את הצירופים ההוריים; הקבוצות הקטנות – את הצירופים הרקומביננטיים.

ב. אחוז הרקומביננטיים הוא: (23+19)/210 = 42/210 = 20%.

18: זכרים חולים מתים בילדותם, לכן לא יוכלו להוליד.

19: א. כן. הגן נמצא באחד האוטוזומים.

ב. גנוטיפ האם – ee; גנוטיפ האב – Ee.

ג. במקרה זה כן. קיומו של כל אחד מ־5 הצאצאים **שולל** את האפשרות של תאחיזה לזוויג.

פרק ז

1: 1 – ד; 2 – ה; 3 – ג; 4 – ב; 5 – א.

2: א. הגנים המבניים יתועתקו כל הזמן (בנוכחות גלוקוז – התעתוק יהיה מועט).

ב. הגנים המבניים לא יתועתקו (גם לא בנוכחות לקטוז).

ג. הגנים המבניים יתועתקו כל הזמן.

ד. חלבונים 2 ו־3, וייתכן שגם 1, לא יהיו תקינים או שלא ייווצרו כלל.

ה. חלבונים 2 ו־3 יהיו תקינים, תקינותו של חלבון 1 תלויה בבסיס שיוחלף.

3: א

4: א

5: ב

6: ה

7: ב

8: ג

9: בשלב התעתוק.

10: אם התוצר **אינו** קשור לדכאן, אין מניעת תעתוק הגנים. רק כאשר מצטבר התוצר מדוכא התעתוק. זוהי בקרה שלילית כי החלבון המווסת פועל כדכאן.

11: כן, גנים של "משק בית".

12: מולקולות הנוגדן הייחודי של תא B יהיו שונות באזור הייחודי שלהן בשני התאים.

13: בחלק מתאי השריר משותק כרומוזום X שבו האלל התקין, ובחלק משותק הכרומוזום שבו האלל המוטנטי. התאים נמצאים בקבוצות, ומקור כל קבוצה בתא עוברי אחד.

14: בכרומוזום X של חתולים נמצא גן לצבע פרווה; בגן זה מוכרים שני אללים: האחד מתבטא בפרווה צהובה והאחר – בפרווה שחורה. לנקבות הטרוזיגוטיות יש פרווה בעלת כתמים – בהתאם לכרומוזום X הפעיל בתאים. בתאי זכרים נמצא רק כרומוזום X אחד – שבו אלל צהוב או שחור (צבעי פרווה אחרים בחתולים אינם בתאחיזה לכרומוזום X). בתאי חתול זכר מנומר יש שני כרומוזומי X, הוא בעל הרכב כרומוזומי זוויג XXY המתבטא בעקרות.

15: רצף זה, הקשור בהתפתחות העוברית, היה קיים כבר באב המשותף לחרקים ולחולייתנים.

16: החלבון המתורגם מ־RNA זה הוא גורם תעתוק, שמידת השפעתו תלויה בריכוזו.

17: אתר מקדם – אליו נקשר האנזים המתעתק; זוהי נקודה של התחלת תעתוק. אל האתר המעצם נקשרים חלבונים המגבירים את התעתוק, ייתכן שהם מייצבים את הקשר שבין האתר המקדם לבין האנזים המתעתק. חלבונים הנקשרים לאתר משתיק מקטינים את התעתוק, ייתכן שהם מפריעים לקישור האנזים המתעתק לאתר המקדם.

18: קידוד כמה חלבונים על־ידי אותו רצף בסיסים ב־DNA (דהיינו שחבור חלופי); תגובה מהירה לאותות הבקרה: על RNA־שליח או על החלבון.

19: המשותף: מתפקדים בחלוקת התא ובבקרה על החלוקה; מוטציות בהם עלולות לגרום להתפתחות תא סרטני. השונה: מוטציות פרוטואונקוגנים דומיננטיות יחסית לאללים התקינים, ואילו מוטציות בגנים מדכאי־גידולים הן רצסיביות.

פרק ח

1: ב נכון

2: ג נכון

3: ד נכון

4: ב נכון

5: כולם נכונים פרט ל־ד

8. כן. ייתכן שאותו מהגנו מים המפרים את שיווי משקל הרדי־ויינברג יפעלו רק על חלק מהגנים.

9: $q = 0.5$;$p = 0.5$.

10: כן. לפי הנתון – $q^2 = 0.0001$. מכך נובע ש: $q = 0.01$. בהנחה שהאוכלוסייה נמצאת בשיווי משקל הרדי־ויינברג לגבי הגן, השכיחות הצפויה של ההטרוזיגוטים היא: $2pq = 0.99 \times 0.01 \times 2 = 0.0198$, או בקירוב 0.02, שהם אחד מתוך חמישים (ראו עמודים 218–219. מדוע אפשר להניח קיום של שיווי משקל הרדי־ויינברג לגבי מחלות רצסיביות נדירות).

11: הבן השני צודק. קיימים באוכלוסייה הטרוזיגוטים לאלל הפגוע.

12: לא. אין קשר בין שכיחות הגנוטיפים לדומיננטיות או לרצסיביות של האללים.

13: נתון: $q^2 = 0.25$. מכאן: $q = 0.5$; $p = 0.5$.

כלומר, שכיחות כל אחד מההומוזיגוטים היא 0.25, ושכיחות ההטרוזיגוטים – 0.5.

14: א. 10^{-4} (=0.0001); ב. 10^{-8}; ג. בערך 2×10^{-4}.

15: גם תהליכי ברירה יכולו להביא ליצירת השונות. לדוגמה, רמת טריפה: ייתכן שבאסמים שונים נמצאו העכברים על צבע רקע שונה, וכך באסם אחד צבע הפרווה של העכברים נעשה להיות הסוואה טובה המגינה מפני טורפים, ובאסם אחר הוא עלול להבליט את העכבר לעיני הטורפים. הגן לאורך הזנב עשוי להימצא בתאחיזה עם הגן לצבע הפרווה.

דרך אחת לבדוק האם החבדלים קשורים לבידוד: להעביר עכברים מאוכלוסייה אחת למבנה של אוכלוסייה שנייה ולראות האם חלים שינויים בשכיחויות האללים. בדיקה זו דורשת מעקב במשך כמה דורות.

פרק ט

1: ב

2: א

3: ג

4: ד

5: אותו תעתיק RNA יכול להיות מקור למולקולות שונות של RNA־שליח, שלפיהן ייבנו חלבונים שונים.

8: בראשונה – יש רצפים המקדדים לחלבונים, ובשנייה לא; אורך הרצפים; מספר החזרות.

9: א. לא. ב. כן

10: למידע עשויה להיות חשיבות רפואית וכלכלית. חשוב לציין שמידע כזה עשוי לעורר דילמות חברתיות רבות.

11: אפשרות לזיהוי פרט על־פי כמות קטנה של DNA (המופק ממספר קטן של תאים).

12: ה־DNA טעון במטען שלילי ולכן נע אל הקוטב החיובי; מהירות התנועה תלויה בגודל המקטע.

13: האנזים Taq Polymerase מופק מהחיידק Thermus aquaticus הנמצא במעיינות חמים.

פרק י

1: ד

2: ב

3: הורמון נקי יותר; הפקה זולה יחסית של כמויות גדולות של ההורמון.

5: DNA ממקורות שונים משוכפל ומתועתק בתוך תאים שאינם תאי המוצא שלו.

7: דרך אפשרית היא יצירת פלסמיד שיכלול גן זה וסמוך לו אתר מקדם של גנים המבוטאים בתאי העטין ושתוצריהם מופרשים בחלב, והחדרת הפלסמיד לתאי ביצה של פרה שיופרו במעבדה. בין הפרות הטרנסגניות שיתקבלו, יש לברור את אלה שבהן תוצר הגן מופרש בחלב, ואותן להרבות.

8: מוטציות בגנים מדכאי גידולים גורמות להעדר תפקוד של הגן. החדרה של אלל תקין עשויה להביא לתפקוד תקין. הרעיון: ליצור בעזרת הנדסה גנטית נגיפים שבהם אלל תקין, ולהחדירם אל אזור הגידול, כך שהגן יגיע לתאים.

9: א. בדיקה של אורך קטע ה־DNA המתאים בתאי האח; אם הוא נשא יופיעו שני מקטעים שונים מעט באורכם.

ב. ריפוי גני יכול להתבסס על החדרת נגיפים שנושאים את האלל התקין לתאים הפגועים.

מילון מונחים

באותיות **מודגשות** – מונחים המופיעים במילון.

מקורם של חלק מהמונחים הלועזיים מצוין בסוגריים. ברוב המקרים שפת המקור היא לטינית.

מונחים שאינם בעברית מופיעים בסדר abc לאחר המונחים בעברית.

אבולוציה (אבולוציה ביולוגית) (evolve=לפרוס, להתפתח) – תהליך ההשתנות של מינים. שינויים תורשתיים המצטברים במהלך הדורות, ועשויים להביא להתפתחותם של מינים חדשים ממינים שקדמו להם.

אדנין (A) – אחד מארבעת **הבסיסים החנקניים**, שהם מהרכיבים של גדיל **RNA** ושל גדיל **DNA**.

אוטוזום (autos=עצמי; soma=גוף) – כל אחד מהכרומוזומים האיקריוטיים שאינו **כרומוזום זוויג**.

אוכלוסייה – בביולוגיה: קבוצת פרטים בני אותו מין ביולוגי (species) המאכלסת בו זמנית אותו בית גידול.

אונקוגן (oncos=מסה, גידול; genes=נולד) – **גן** המעורב בהתפתחות גידול סרטני. אונקוגנים הם בדרך כלל צורות **מוטנטיות** של גנים תקינים, הקשורים לארגון התא ולחלוקתו.

אופרון – יחידה גנטית של תעתוק בפרוקריוטים, שבה כמה **גנים מבניים** המתועתקים יחד וכן אתרי בקרה על התעתוק, בדרך כלל **אתר מקדם** ו**אתר מפעיל**.

אורגניזם (organom=מכשיר) – יצור חי.

אורגניזם מודל – אורגניזם המשמש לחקר תופעה כלשהי, בהנחה שבעבור תופעה זו הוא מייצג חלק משמעותי של עולם החי.

אורציל (U) – אחד מארבעת **הבסיסים החנקניים** שהם מהרכיבים של גדיל **RNA**. אינו נמצא ב־**DNA**.

אי־הפרדה של כרומוזום – שגיאה בהיפרדות התקינה של **צנטרומרים** לקטבים מנוגדים בחלוקת הגרעין (המיוזה או המיטוזה). התוצאה היא גרעין שבו עודף של כרומוזום או חוסר של כרומוזום.

איזוטופ (isos=שווה; topos=מקום) – יסוד השווה ליסוד אחר במספר הפרוטונים והאלקטרונים, ולפיכך יש לשניהם אותן תכונות כימיות ואותו מקום בטבלה המחזורית (ומכאן שם חמונח). היסודות שונים במספר הנאוטרונים שלהם, ולכן המסה האטומית שלהם שונה.

אינטרון (intron, intro=בפנים) – קטע של מולקולת **DNA** המתועתק ל־**RNA** ומורחק בתהליך **שחבור**, ולפיכך אינו נמצא ב־**RNA־שליח** ואינו מתורגם **לחלבון** (להשוואה: **אקסון**).

איקריוט (eukaryote, eu=אמיתי; karion=גרעין, אגוז) – יצור חד־תאי או רב־תאי, שרוב החומר התורשתי שבתאיו נמצא בגרעין מוקף בקרום. ה־**DNA** בתא איקריוטי קשור **לחלבונים** מיוחדים ומאורגן **בכרומוזומים** בעלי מבנה אופייני. בדרך כלל יש בתאים איקריוטים אברונים נוספים מוקפים בקרום, כמו **מיטוכונדרים**, ובתאי צמחים גם כלורופלסטים. להשוואה: **פרוקריוט**.

אלל (allos=אחר) – אחת מתוך כמה צורות חלופיות של גן.

אלל בר – אלל הנפוץ בטבע.

אלל דומיננטי – ראו: **דומיננטי**, אלל

אלל רצסיבי – ראו: **רצסיבי**, אלל

אֶלֶקְטְרוֹפוֹרֶזָה בְּגֵל (electrophoresis, gel electrum=ענבר; phorein=לשאת) – שיטה להפרדת רכיבים מתערובת על סמך השוני במהירות נדידתם בשדה חשמלי. ההפרדה נעשית בתוך חומר מוצק־למחצה, הנקרא גֵל. בין הגורמים המשפיעים על מהירות הנדידה: המטען החשמלי והמסה המולקולרית.

אנזים (en=בתוך; zyme=לתסוס) – זרז ביולוגי. חלבון (על־פי רוב) הנבנה בתא ומזרז תהליך ביולוגי ייחודי.

אנזימים מגבילים (restriction enzymes) – **אנזימים** הקוטעים **DNA** ברצפי נוקלאוטידים מסוימים, כל אנזים והרצף הייחודי לו. מקורם בחיידקים. מוכרות מאות אחדות של אנזימים מגבילים, ושימושם רב ב**הנדסה גנטית**.

אנטיגן (antigen, anti=נגד; gene=נוצר) – כל חומר שעם חדירתו לרקמה של בעל חוליות מעורר את יצירתו של **נוגדן** ייחודי אחד או יותר.

אנטיקודון (anti=נגד) – שלשת **נוקלאוטידים** ב־**RNA־מוביל** המשלימה **לקודון**. ההתאמה בין קודון לאנטיקודון היא הבסיס **לתרגום** המידע הגנטי לחלבונים. ראו גם **קודון**.

אנמיה חרמשית (sickle-cell anemia) – "מחלת דם" שהגורם לה היא **מוטציה** בגן המקדד למולקולת ההמוגלובין; האלל המוטנטי מורש כגן **אוטוזומי רצסיבי**. המוטציה פוגעת בכושר של תאי הדם האדומים להוביל חמצן, ועלולה לגרום מוות. שם המחלה נגזר מהצורה דמויית החרמש שיש, בתנאים מסוימים, לתאי הדם האדומים של החולים.

אפופטוזה (apoptosis=נשירת עלים) – בעברית: מוות תאי "מתוכנת" (**מת"מ**) של תאים. סדרת אירועים באורגניזם התקין, המביאה לסילוק תאי גוף פגועים או מיותרים.

אפיסטזה (epistasis, epi=מעל; stasis=ניצב, עומד) – יחסי גומלין בין גנים שבהם הביטוי **הפנוטיפי** של גן אחד תלוי בגן אחר.

אֶקסון (exon, exo=מחוץ) – קטע מ**גן איקריוטי** המתועתק ל־**RNA**, שאינו מורחק בתהליך **השחבור**, ולפיכך קיים ב־**RNA־שליח** ומתורגם לשרשרת חומצות אמיניות (להשוואה: **אינטרון**).

אתר בקרה (regulatory region) – רצף **בסיסים** ב־**DNA** שאליו נקשרים **חלבונים** המעורבים בהפעלה או בשיתוק **התעתוק** של **גנים מבניים**.

אתר מעֵצֵם (enhancer) – רצף **בסיסים** ב־**DNA** שקשירת **חלבון** ייחודי אליו עשויה להגביר את רמת **התעתוק** מ**אתר מקדם** (promoter) ייחודי, ובכך להגביר את התעתוק של הרצפים הקשורים לאתר זה. פעילותם של אתרים מעצמים רבים היא ייחודית לרקמה. להשוואה: **אתר משתיק**.

אתר מפעיל (operator) – רצף **בסיסים** ב־**DNA** הנמצא בתחילת **אופרון** ואליו נקשר חלבון **דכאן**.

אתר מקדם (promoter) – רצף **בסיסים** ב־**DNA** שאליו נקשר האנזים **RNA־פולימראז**. נמצא ממרחק קצר מהקצה ה־'5 של רצף בסיסים המתורגם לחלבון.

אתר משתיק (silencer) – רצף בסיסים ב־**DNA** שקשירת **חלבון** ייחודי אליו עשויה להפחית את עוצמת **התעתוק** של רצפים הקשורים עם **אתר מקדם** (promoter) סמוך. להשוואה: **אתר מעצם**.

בדיקת נוזל השפיר (amniocentesis) – שיטה לבדיקה של עובר ברחם, שבה מוציאים מעט מהנוזל המקיף את העובר, ובודקים אותו ואת תאי העובר הנמצאים בו. בבדיקות כאלה אפשר לזהות ליקויים גנטיים שונים.

ביואינפורמטיקה (bios=חיים; information=מידע) – תחום דעת שעניינו הבהרת שאלות ביולוגיות בדרכים ממוחשבות. בתחום זה כלולים: איסוף מידע ביולוגי וניהולו בעזרת תוכנות מחשב; שימוש בתוכנות מחשב המאפשרות השוואה בין רצפים של בסיסים ושל חומצות אמיניות ממקורות שונים, ובדיקה של מידת הדמיון ביניהם; חיפוש רצפים בתוך מאגר נתונים; ועוד.

ביו־אתיקה (bios=חיים; ethiko=תורת המידות) – תחום דעת שעניינו גיבוש עמדות באשר לסוגיות חברתיות, לאור הידע הביולוגי וההשלכות הנובעות מידע זה, תוך התחשבות בעקרונות אתיים, וזאת כדי להבטיח שימוש מוסרי בהישגים מדעיים.

ביוטכנולוגיה (bios=חיים) – תחום דעת שעניינו פיתוחים טכנולוגיים תוך יישום ידע ביולוגי; שימוש ביצורים או בתאים חיים בתהליכים תעשייתיים.

ביטוי (expressivity) – המידה שבה גנוטיפ מסוים מתבטא **בפנוטיפ** של **הפרט**. להשוואה: **חדירות**.

בסיס חנקני – אחד מרכיבי **הנוקלאוטיד**, מאבני הבניין של **חומצות הגרעין**. חמשת הבסיסים החנקניים בחומצות הגרעין הם **אדנין, גואנין, ציטוזין, תימין ואורציל**.

בקטריופאג׳ או **פאג׳** (bacterion=מוט קטן, חיידק; inphage=לטרוף) – **נגיף** (וירוס) החודר לתאי חיידקים ועשוי להתרבות בהם ולגרום למותם. קיימים גם בקטריופאג׳ים המשתלבים בגנום החיידק.

בקרה

בקרת תעתוק – התאמה של רמת התעתוק (של גן או גנים) לתנאים שהתא נמצא בהם.

בקרה חיובית – בקרת תעתוק שבה מולקולת הבקרה מעודדת את ה**תעתוק**.

בקרה שלילית – בקרת תעתוק שבה מולקולת הבקרה (בדרך כלל **דכאן**) מדכאת את **התעתוק**. בהעדר מולקולה זו יתקיים תעתוק. ראו: **חלבוני בקרה**.

ברירה

ברירה טבעית (natural selection) – תהליך הקובע את התרומה היחסית של פרטים שונים באוכלוסייה לדור הבא. פרטים המותאמים יותר מאחרים לתנאי הסביבה יעמידו יותר צאצאים. כתוצאה מכך עולה באוכלוסייה שכיחות בעלי התכונות התורשתיות המותאמות לסביבה.

ברירה מלאכותית – ברירה הנעשית בידי אדם, במטרה לטפח זני צמחים או בעלי־חיים שלהם תכונות רצויות למטפח.

גואנין (G) – אחד מארבעת **הבסיסים החנקניים**, שהם מהרכיבים של גדיל **RNA** ושל גדיל **DNA**.

גופיף בר (Barr body) – גוש כרומטין הצמוד לקרום הגרעין בתאי הגוף של נקבות יונקים. מקורו ב**כרומוזום X המשותק**.

גורמי גידול (Growth Factors) – קבוצת מולקולות, בדרך כלל חלבוני הפרשה, המעוררת תאים לחלוקה. על־פי רוב גורם גידול ייחודי פועל על תאי מטרה מסוימים.

גורם תעתוק (transcription factor) – חלבון הנקשר **לאתר בקרה** (לדוגמה: **אתר מעצם**) ומעודד **תעתוק**.

גידול סרטני (tumor) – קבוצת תאים בלתי מאורגנת המופיעה בגוף, והיא גדלה ומתרבה ללא בקרה. בעברית נקרא לעתים "שְׁאֵת".

גידול שפיר (benign tumor) – גידול שהתפתחותו מוגבלת. גידול שפיר הוא מקומי ואינו מתפשט.

גידול ממאיר (malignant tumor) – גידול שתאיו יכולים לחדור לרקמות הסובבות אותו, להתרבות בהן ולהתפשט לאיברים אחרים.

גלאי (probe) – קטע חד־גדילי של חומצת גרעין, המסומן לצורך מחקר בחומר רדיואקטיבי או פלואורוסצנטי, ומשמש לאיתור רצף בסיסים משלים לו; מולקולה מסומנת המשמשת לאיתור מולקולה אחרת.

גמטה – תא רבייה, בדרך כלל תא ביצה או תא זרע, בעל מערכת **הפלואידית** של כרומוזומים.

גן – יחידה רחיחית של תורשה הרושאת מידע מדור אחד לרא אחריו: קטע **DNA** המקדד **לפוליפפטיד** או ל־**RNA** הקשורים לתכונה של תא או של יצור, ומורכב מאזור מתועתק ומאזור **בקרה** של **התעתוק**.

גן הומאוטי (homeotic gene) – גן המתפקד במהלך ההתפתחות העוברית. גנים כאלה מבקרים את התפתחותם של קטעים לאורך ציר האורך בעובר, והם דומים מאוד בבעלי־חיים רבים.

גן מדכא־גידולים (tumor-suppressor gene) – גן המקדד לחלבון המדכא יצירה של **גידול סרטני**. משערים שגנים כאלה מבקרים הִתרבות תאים בדרך של **בקרה שלילית**. תא **הומוזיגוטי למוטציה** באחד מגנים אלה עלול להתפתח **לגידול סרטני**.

גן מבני (structural gene) – גן המקדד לרצף חומצות אמיניות המרכיבות חלבון.

גן מדווח (reporter gene) – גן שקל להבחין בביטויו **בפנוטיפ** של תא או של יצור, המשמש ביצור **טרנסגני כסמן** לנוכחות או לפעילות של גן אחר הצמוד אליו.

גן מִוסֵת (regulatory gene) – גן המקדד לחלבון המעורב בהפעלה או בדיכוי **התעתוק** של **גנים מבניים** (דוגמה: גן המקדד **לדכאן**).

גן קטלני (לתָלי, lethal gene) – כל גן **שמוטציה** שלו גורמת למוות של התא או של היצור שהיא מתבטאת בו.

דמויי גנים (pseudogenes) – רצפי בסיסים שאינם מתפקדים, המצויים **בגנום האיקריוטי**. כל אחד מרצפים אלה דומה מאוד לרצף בסיסים של גן מוכר, ועובדה זו מרמזת על מוצאם המשותף.

גנוטיפ (genotype) – הרכב האללים של תא או של יצור, של גן אחד או של גנים אחדים. להשוואה: **פנוטיפ**.

גנום (genome) – כל המידע הגנטי הנמצא בתא או ביצור. ביצורים **איקריוטים**, המונח מתייחס בדרך כלל למערכת **כרומוזומים הפלואידית**, אם כי בגנום נכלל גם המידע הגנטי שנמצא באברונים החוץ־כרומוזומיים שבתא (**מיטוכונדר** וכלורופלסט).

גנומיקה (genomics) – תחום דעת שעניינו חקר **גנומים** של יצורים שונים.

גרורה (metastasis) – "**גידול** בת" **סרטני**, המתפתח כתוצאה מנדידה של תאים סרטניים ממיקומם המקורי לחלקים אחרים של הגוף.

גרעין (nucleus) – אברון בתאים **איקריוטיים** התחום בקרום כפול, שבו נמצאים **הכרומוזומים** ושבו מתרחש **התעתוק**.

גרעינון (nucleolus) – אזור **בגרעין** שצורתו כדורית, המורכב מאתר **מארגן גרעינון** אחד או

יותר ומה־**RNA־הריבוזומי** שתועתק מאתרים אלה.

דאוקסיריבוז (de=הרחק מ־; oxygen=חמצן) – סוכר בעל חמישה פחמנים, שהמולקולה שלו מורכבת מאטום חמצן אחד פחות מאשר מולקולת **ריבוז**. מרכיבי ה־**DNA**.

דומיננטי, אלל (dominans=שולט) – **אלל** שביטויו ב**פנוטיפ** של תא או של יצור **הומוזיגוט** לאלל זה זהה לביטויו בפרט **הטרוזיגוט** לאותו אלל. המונח הוא בעל משמעות רק יחסית לאלל אחר. להשוואה: **רצסיבי**, אלל.

דומיננטיות חלקית – יחס בין שני **אללים** המתבטא בכך ש**פנוטיפ** ה**הטרוזיגוט** (תא או יצור) לשני האללים הוא פנוטיפ ביניים שבין הפנוטיפים של שני ה**הומוזיגוטים**. יש הכוללים במונח זה גם יחס של **קודומיננטיות** – כשההטרוזיגוט לשני האללים מבטא את הפנוטיפים של שני האללים במידה שווה (לדוגמה: סוג הדם AB).

דיפלואיד (diploid) – גרעין, תא או יצור שכל גן וכל כרומוזום שבו מיוצגים בשני עותקים.

דַכְאָן (repressor) – חלבון הנקשר ל**אתר בקרה** (**אתר מפעיל**), ובכך מונע **תעתוק** של **גנים מבניים** הקשורים לאותו **אתר מקדם**. הדכאן מקודד על־ידי **גן מווסת**.

דמויי גנים – ראו: **גן**

האבקה (pollination) – העברה של גרגרי אבקה מהאבקנים (אברי הרבייה הזכריים בצמחים) אל הצלקת שבראש העֵלִי (אבר הרבייה הנקבי בצמחים).

האבקה עצמית – האבקה באותו פרט.

האבקה זרה – האבקה בין פרטים שונים.

הגירה – מעבר של פרטים מאוכלוסייה אחת לאחרת. הגירה המלווה בהכלאות בין הפרטים המהגרים לבין פרטים באוכלוסייה המקבלת עשויה להביא לשינוי הרכב מאגר הגנים של אחת האוכלוסיות או של שתיהן, בתלות בגודל האוכלוסיות ובגודל הקבוצה המהגרת.

הומאוטי, גן – ראו: **גן הומאוטי**

הומוזיגוט (לגן כלשהו) – פרט (תא או יצור) **דיפלואידי**, ששני העותקים של **הגן** הנדון זהים בו. פרט יכול להיות הומוזיגוט ביחס לחלק מהגנים ו**הטרוזיגוט** ביחס לגנים אחרים. להשוואה: **הטרוזיגוט**.

הומולוג – ראו: **כרומוזומים הומולוגיים**

הורשה אִמהית (maternal inheritance) – דרך הורשה שלפיה ה**גנוטיפ** של ההורה הנקבי מועבר לכל הצאצאים. מתקיימת בגנים הנמצאים ב־**DNA** של ה**מיטוכונדר** (ובצמחים גם ב־DNA של הכלורופלסט), המועברים לצאצא ב**ציטופלסמה** של הביצית (נקראת גם: הורשה ציטופלסמית).

החתמה גנומית (genomic imprinting) – תהליך שבו במהלך יצירת תאי **זוויג** (תא ביצה או תא זרע) נקשרות ל־**DNA** קבוצות כימיות (לדוגמה: **מתילציה**) המכוונות את ההתבטאות של גנים בעובר. על־פי רוב כתוצאה מהחתמה בפרט **דיפלואידי** מתבטא רק עותק אחד של **גן** – זה שמקורו מחאב או זח שמקורו מחאם.

הטרוזיגוט (לגן כלשהו) – פרט (תא או יצור) **דיפלואידי**, ששני העותקים של **הגן** חנדון הנמצאים בו הם שונים. פרט יכול להיות הטרוזיגוט ביחס לחלק מהגנים **והומוזיגוט** ביחס גנים אחרים. לחשוואח: **חומוזיגוט**.

היברידיזציה של DNA – יצירת **DNA כלאיים**. זיווג בין בסיסים תואמים הנמצאים במולקולות של חומצות גרעין חד־גדיליות ממקורות שונים.

היפרדות בלתי תלויה – תופעה שבה שני העותקים של **גן** אחד נפרדים זה מזה **במיוזה** בלי תלות בהיפרדות שני העותקים של גן אחר. מתקיימת אם שני הגנים נמצאים **בכרומוזומים** שאינם הומולוגיים, או באותו כרומוזום, במרחק גדול מאוד זה מזה.

הכלאה (hybridization, cross) – זיווג מכוון של שני פרטים. על־פי רוב נעשה לצרכי מחקר גנטי או לשם טיפוח.

הכלאה דיהיברידית – הכלאה של שני פרטים ששניהם **הטרוזיגוטים** לאותם שני **גנים**. לדוגמה: AB/ab x AB/ab.

הכלאה מונוהיברידית – הכלאה של שני פרטים ששניהם **הטרוזיגוטים** לאותו **גן**. לדוגמה: Aa x Aa.

הכלאת מבחן – **הכלאה** של פרט נבחן עם פרט בוחן; הנבחן הוא בעל **פנוטיפ** של **אלל דומיננטי בגן** כלשהו **והגנוטיפ** שלו לא ידוע. הבוחן הוא **הומוזיגוט לאלל רצסיבי** באותו גן. על פי רוב הכלאה כזו נערכת כדי להסיק מהו גנוטיפ הנבחן על־פי פנוטיפ הצאצאים.

הכלאות הופכיות (=רֶציפְּרוֹקָליות) – זוג הכלאות שהזכר והנקבה מוחלפים בהן; אם בהכלאה אחת לזכר **גנוטיפ** (או **פנוטיפ**) א ולנקבה – ב, בהכלאה ההופכית לזכר גנוטיפ (או פנוטיפ) ב ולנקבה – א.

הכלאה עצמית – הכלאה של פרט עם עצמו או עם פרט בעל גנוטיפ זהה.

הנדסה גנטית (genetic engineering) – שינויים מכוונים ב־**DNA** של תא או של יצור, הנעשים בידי אדם לשם מחקר או לשם יישום ברפואה, בחקלאות וכדומה (נקרא גם "טכנולוגיה של DNA רקומביננטי").

הפלואיד – תא או יצור שבו מערכת אחת של כרומוזומים. **הגמטות** הן הפלואידיות.

השפעת המייסדים (founder effect) – תופעה שבה **אוכלוסייה** מאופיינת בשכיחויות **אללים** ייחודיות, כתוצאה מכך שנוסדה על־ידי מספר קטן של פרטים; אחד ההסברים לסטייה משווי המשקל על־פי **כלל הרדי־ויינברג**.

הרדי־ויינברג – ראו: **כלל הרדי־ויינברג**

התמיינות (differentiation) של תאים – תהליך שבו תאים עובריים רוכשים תכונות ייחודיות של תאים מומחים, כמו תאי כבד, תאי שריר או תאי לב, כתוצאה מהפעלה של גנים ו/או השתקה של גנים.

וירוס – ראו: **נגיף**

זיגוטה – תא **דיפלואידי** שנוצר מהתמזגות של שתי **גמטות** – תא ביצה ותא זרע, ועתיד להתחלק בחלוקות **מיטוזה** ולהתפתח ליצור דיפלואידי.

זוויג (sex) – זכר או נקבה; מכלול האפיונים שעל־פיהם יצור הוא זכר או נקבה.

זיווגים אקראיים – זיווגים שבהם ההסתברות לזיווג עם פרט בעל **גנוטיפ** (או **פנוטיפ**) מסוים שווה לשכיחות אותו גנוטיפ (או פנוטיפ) ב**אוכלוסייה**.

זיווגי קרובים – זיווג בין פרטים שיש להם הורה משותף או הורים משותפים באחד הדורות הקודמים. הערה: הכוונה לטווח של מספר קטן של דורות.

זן טהור – קבוצת פרטים שצאצאי **הכלאה** ביניהם יהיו אחידי **פנוטיפ**.

זרחה – שייר של חומצה זרחתית (תרכובת המכילה זרחן); אחד מרכיבי **נוקלאוטיד**, שהוא יחידת המבנה של **חומצות הגרעין**.

חדירות (penetrance) – ערך המבטא את אחוז הפרטים בעלי גנוטיפ מסוים, המבטאים בפנוטיפ שלהם מאפיין ייחודי לאותו גנוטיפ, בין כלל בעלי הגנוטיפ. להשוואה: **ביטוי**.

חומצה אמינית (amino acid) – תרכובת אורגנית המכילה קבוצה אמינית (NH_2) וקבוצה קרבוכסילית (COOH); 20 חומצות אמיניות הן אבני הבניין של ה**חלבונים** בכל עולם החי.

חומצה זרחתית – חומצה שנוסחתה הכימית היא: H_3PO_4, ראו: זרחה.

חומצות גרעין (nucleic acids) – **DNA** ו־**RNA**. תרכובות אורגניות שהן שרשרות ארוכות של **נוקלאוטידים**. שמן נגזר ממקומן ב**גרעין** תא **איקריוטי** (אם כי מקומן אינו רק שם).

חלבונים (proteins; protos=ראשון) – קבוצת תרכובות כימיות הבנויות מרצף של **חומצות אמיניות**. רצף החומצות האמיניות נקבע על־פי רצף ה**בסיסים** ב־**DNA** (המתועתק ל־**RNA** ומתורגם על־פי ה**קוד הגנטי**). מהרכיבים העיקריים של יצורים חיים.

חלבוני בקרה – **חלבונים** הנקשרים ל־**DNA** ומשפיעים על עוצמת ה**תעתוק**.

חלבון מווסת – תוצר של **גן מווסת**. יכול להיקשר ל**אתר המפעיל** ולהשפיע על רמת הפעילות של האנזים המתעתק, כלומר להגביר את ה**תעתוק** או לדכאו.

חלבון רקומביננטי – **חלבון** שרצף **החומצות האמיניות שלו** מקודד ב־**DNA רקומביננטי**.

"טביעת אצבעות" של DNA – אפיון ייחודי של פרט על בסיס ה־DNA שבתאיו. האפיון מתבטא בדגם פסים ייחודי המתקבל אחרי קיטוע DNA בעזרת **אנזימים מגבילים** (**אנזימי קיטוע**); חפרדת חקטיעים בשיטת **אלקטרופורזה בגל** וזיהוי ייחודי של הקטעים. דגם הפסים מאפשר לזהות את הפרט על־פי אתרים שיש בהם **רב־צורתיות (פולימורפיזם)** ב־DNA. **רצפים קצרים חוזרים** (**STRs**) הם אתרים כאלה.

טלומרים (telos=סוף; meros=חלק) – אזורים הנמצאים בקצוות הכרומוזומים האיקריוטיים.

טְרַנְסְגֶנִי, יצור (trance=מֵעֵבֶר) – יצור שהגנום שלו שונה בשיטות מעבדה, על־ידי הכנסת **DNA** ממקור זר לתאיו.

טרנסלוקציה (trance=מֵעֵבֶר; locus=מקום, אתר) – מוטציה כרומוזומית שבה השתנה מיקומו של קטע של כרומוזום, בדרך כלל שינוי המיקום הוא מכרומוזום אחד לכרומוזום אחר שאיננו הומולוג.

טְרַנְסְפּוֹזוֹנִים (transposition=שינוי מקום) – קטעי **DNA** ניידים, שיש בהם **רצפים חוזרים**, והם משנים מקומם ב**גנום** בדרך של "חיתוך והדבקה": הם ניתקים ממקומם ומשתלבים במקום אחר בגנום.

רֶטְרוֹ־טְרַנְסְפּוֹזוֹנִים (retro=אחורנית) – תת־קבוצה של **טרנספוזונים**, שקטעי ה־**DNA** הכלולים בה מתועתקים ל־RNA, וה־RNA עובר **תעתוק הפוך** ל־DNA שמשתלב ב**גנום**.

טרנספורמציה גנטית (transformare=לשנות צורה) – שינוי מכוון **ב־גנום** שנוצר כתוצאה מהחדרת **DNA** שמקורו בתא בעל **גנוטיפ** אחר. המונח נטבע לראשונה לתיאור תהליך טבעי של מעבר DNA בין תאי חיידקים בעלי גנוטיפים שונים.

כלל הרדי־ויינברג (נקרא גם שיווי משקל על־פי הרדי־ויינברג) – כלל הדן בשכיחויות אללים באוכלוסיות. על־פי כלל זה, אם דנים ב**אוכלוסייה** גדולה, שלא פועלים עליה גורמים המשנים את **מאגר הגנים** שלה, אזי לגבי גן אחד שלו שני **אללים**, A ו־a, ששכיחותם באוכלוסייה היא p ו־q (בהתאם), לאחר דור אחד של **זיווגים אקראיים** (ביחס לגן הנדון), תהיינה שכיחויות **הגנוטיפים** כדלקמן: $p^2 – AA$; $2pq – Aa$; $q^2 – aa$. שכיחויות הגנוטיפים תישארנה קבועות מדור לדור, כל עוד נשמרים התנאים: אוכלוסייה גדולה, זיווגים אקראיים (ביחס לגן הנדון) ואין שינוי של מאגר הגנים (ביחס לגן הנדון).

כרומוזום (chroma=צבע; soma=גוף) – ב**איקריוטים**: מבנה הנמצא ב**גרעין**, מורכב מ־**DNA** ומ**חלבונים**, ומכיל חלק מהמידע הגנטי שלו. הכרומוזומים מאורגנים באופן שונה בשלבים השונים של מחזור התא, ואפשר לראותם במיקרוסקופ אור במהלך החלוקות (**מיטוזה** ו**מיוזה**). מספר הכרומוזומים וצורתם אופייניים למין. ב**פרוקריוטים**: מולקולת DNA המכילה את המידע התורשתי של התא (כל המידע או רובו).

כרומוזום X משותק (inactive X chromosome) – אחד משני כרומוזומי X בנקבות יונקים שה**גנים** שבו אינם עוברים **תעתוק**. השיתוק חל בשלב עוברי מוקדם, והוא אקראי ובלתי הפיך.

כרומוזומי זוויג (sex chromosome) – כרומוזומים שנוכחותם או העדרם קשורים לזוויג (זכר או נקבה) של הפרט שבתאיו הם נמצאים. בדרך כלל נקראים כרומוזום X וכרומוזום Y, ולעתים כרומוזום W וכרומוזום Z.

כרומוזומים הומולוגיים (homos=אותו; logos=מילה) – זוג כרומוזומים התואמים זה לזה באורך, במיקום ה**צנטרומר** ובמידע התורשתי המצוי בהם. נמצאים בתאים דיפלואידים.

כרומטידה – אחד משני עותקים של כרומוזום, שהם תוצאה של שכפול אותה מולקולת DNA. שתי הכרומטידות של כל כרומוזום נשארות צמודות עד להיפרדות הצנטרומרים בחלוקת הגרעין.

כרומטין (chroma=צבע) – החומר המרכיב **כרומוזום איקריוטי**. מורכב מ־**DNA** ומ**חלבונים** ייחודיים לכרומוזום. יש הכוללים בין רכיבי הכרומטין גם את ה־**RNA** הצמוד לכרומוזום.

לתלי, גן – ראו: **גן קטלני**

מאגר גנים (gene pool) – כל ה**גנים** (בכללם כל ה**אללים**) ב**אוכלוסייה**.

מאורעות בלתי תלויים – שני מאורעות (או יותר) שההסתברות להתרחשותו של אחד איננה משפיעה על ההסתברות להתרחשותו של האחר ואיננה מושפעת ממנו.

מארגן גרעינון (nucleolar organizer) – אתר או אתרים **כרומוזומיים** שבהם נמצאים רצפים חוזרים ונשנים המקדדים ל־**RNA־ריבוזומי**. סביבם נוצר ה**גרעינון**.

מוטגן (mutare=לשנות; gennaein=ליצור) – גורם המעלה את שיעור ה**מוטציות**.

מוטנט (mutare=לשנות) – **גן**, תא או יצור שיש בהם **מוטציה**.

מוטציה (mutare=לשנות) – שינוי ברצף ה**בסיסים** שב־**DNA**.

מוטציה כרומוזומית – שינוי במבנה כרומוזום או במספר הכרומוזומים בתא או ביצור.

מוטציה נקודתית – שינוי (החלפה, הוספה או החסרה) של **בסיס** אחד מבין הבסיסים ב־**DNA**.

מוטציה סומטית – מוטציה שאירעה ב**תא סומטי**. מוטציות כאלה בדרך כלל אינן מורָשות.

מוטציה הומאוטית – מוטציה ב**גן הומאוטי**.

מוטציה קטלנית – ראו: **גן קטלני**

מיוזה (meion=יותר קטן) – תהליך המקדים יצירת **גמטות** ב**איקריוטים דיפלואידים**. התהליך כולל שתי חלוקות עוקבות של גרעין דיפלואידי המתרחשות אחרי מחזור יחיד של הכפלת **כרומוזומים**, ובסיומו מתקבלים גרעיני בת **הפלואידים**. שם נוסף: חלוקת הפחתה. להשוואה: **מיטוזה**.

מיזם גנום האדם (HGP ,Human Genome Project) – מיזם מחקר בינלאומי בראשות ארה"ב, שמטרותיו העיקריות: זיהוי כל **הגנים בגנום** האדם וקביעת רצף הבסיסים בגנום. המיזם החל ב־1990 והסתיים ב־2003.

מיטוזה (mitos=חוט) – חלוקת גרעין בתאים **איקריוטיים**, שבסיומה מגרעין אחד מתקבלים שני גרעינים שמערכת הכרומוזומים בכל אחד מהם זהה לזו שבגרעין המוצא. התהליך מלווה בדרך כלל בחלוקת התא. להשוואה: **מיוזה**.

מיטוכונדר (mitos=חוט; chondros=גרגר) – אברון בתאים **איקריוטיים** שמתקיימים בו תהליכי נשימה תאית אווירנית, ונוצרות מולקולות של ATP.

מין (species) – בביולוגיה: יחידת מיון ביולוגית הכוללת פרטים המתרבים ביניהם ומעמידים צאצאים פוריים. בשפת יום־יום משתמשים במונח מין גם במשמעות **זוויג**: זכר, נקבה.

מיפוי גן – קביעת מיקומו של גן: באיזה **כרומוזום** הוא נמצא, היכן בכרומוזום, אילו גנים נמצאים בשכנותו ובאיזה מרחק ממנו הם נמצאים.

מסגרת קריאה פתוחה (Open Reading Frame=ORF) – קטע **DNA** המתחיל **בקודון** התחלה (הקודון למתיונין, ATG) כולל רצף של שלשות ומסתיים **בקודון סיום**. קיימת סבירות גבוהה שקטע DNA כזה מקדד לרצף של חומצות אמיניות המרכיבות חלבון.

מפת תאחיזה – מפה קווית המתארת את מיקומם של גנים יחסית לגנים אחרים (או לאתרים אחרים) בכרומוזום, על בסיס של תדירות **רקומביננטים**.

מקדם שארות – מספר המבטא את ההסתברות **להומוזיגוטיות** בגן כלשהו בגלל קרבת משפחה. נהוג לציינו באות הלועזית F. לדוגמה: לצאצא של זיווגי בני דודים F=1/16.

משרן (inducer) – בגנטיקה: מולקולה קטנה המעוררת **תעתוק** על־ידי התקשרות **לחלבון בקרה**.

משפחה של גנים – קבוצה של גנים דומים מאוד זה לזה הן ברצפי הבסיסים שלהם והן בתפקודם. משערים שמקורם בגן אחד. יש משפחות שהגנים בהן סמוכים זה לזה בגנום, ובאחרות הם נמצאים בכרומוזומים שונים. דוגמה: משפחת הגלובין בחולייתנים.

מֶתִילַצְיָה (methylation) – קשירה של קבוצת מתיל ($-CH_3$). מתילציה של הבסיס **ציטוזין** ב־**DNA** נפוצה בגנים שאינם מתועתקים. לדוגמה: מתילציה **בכרומוזום X המשותק** בנקבות יונקים.

מת"מ (מוות תאי מתוכנת) – ראו: **אפופטוזה**.

נגיף (וירוס; virus=רעל) – חלקיק זעיר המתרבה בתאים חיים. כל נגיף מורכב ממולקולה של חומצת גרעין אחת (**DNA** או **RNA**), מוקפת בקופסית **חלבונית** ולפעמים גם במעטפת

שומנית. נגיפים הם טפילים מוחלטים, שהתרבותם נעשית באמצעות מערכות התאים שהם חודרים אליהם. קיימת ייחודיות בצירוף נגיף־תא.

נוגדן (antibody, anti=נגד; body=גוף) – אחד ממיליוני טיפוסים של **חלבונים** (מקבוצת אימונוגלובולינים) המיוצר בתאים של המערכת החיסונית, מזהה רכיב זר (**אנטיגן**) באופן ייחודי, נקשר אליו ומעורב בנטרולו.

"נוק־אאוט" לגן (gene knockout) – "מכת חיסול" לגן. שיטה לשיתוק גן על־ידי פגיעה בו, בדרך כלל על־ידי פיצולו באמצעות החדרת רצף נוקלאוטידים זר אל תוך רצף הנוקלאוטידים שלו, ובכך נמנע תפקוד הגן כמקור מידע. "עכבר נוק־אאוט" (knockout mouse) הוא עכבר שהתפתח מתאים עוברים שהוחלף בהם גן תקין בגן ש"חוסל". השיטה מנוצלת לברור שאלות הנוגעות לתפקוד היצור השלם.

נוקלאוזום (nucleosome, nucleus=גלעין; soma=גוף) – יחידת מבנה בסיסית של **כרומוזום איקריוטי**, הבנויה מקטע קצר של DNA המלופף סביב כדור של מולקולות חלבון (היסטונים).

נוקלאוטיד (nucleotide) – יחידת מבנה של **חומצות הגרעין**. מורכבת משייר סוכר (**ריבוז** ב־**RNA** או **דאוקסיריבוז** ב־**DNA**), שייר של חומצה זרחתית (**זרחה**) ו**בסיס חנקני**.

נַשָּׂא (carrier) – בגנטיקה הכוונה בדרך כלל לפרט **הטרוזיגוטי לאלל רצסיבי** לקוי. הליקוי אינו מתבטא בפרט, אך עשוי להתבטא בצאצאיו. בשימוש רחב יותר: פרט בריא, ה"נושא" פוטנציאל למחלה, ויכול להעביר פוטנציאל זה לאחרים. ברפואה נכללים בהגדרה זו נשאים של גורמי מחלה (כמו חיידקים או וירוסים). משמעות ביולוגית נוספת: מולקולה המשתתפת בהובלה של חומרים בתא.

סביבה (environment) – לגבי יצור: מכלול הגורמים החיצוניים ליצור, ביוטיים וא־ביוטיים, שעשויים להשפיע על הביטוי של ה**גנום** שלו. לגבי גן: מכלול הגורמים החיצוניים לגן, בכללם הרכב האללים בגנים אחרים בגנום, שעשויים להשפיע על ביטוי הגן.

סוג דם – ראו: **קבוצות דם**

סחף גנטי (genetic drift) – שינויים אקראיים בתדירויות **אללים** המתרחשים ב**אוכלוסיות** קטנות במהלך הדורות. אחד ההסברים לסטייה משווי המשקל על־פי **כלל הרדי־ויינברג**.

סימון רדיואקטיבי – החדרת **איזוטופ** רדיואקטיבי למולקולה, במטרה להשתמש בו כדי לעקוב אחר מקומה של המולקולה או אחר כמותה.

סמן גנטי (genetic marker) – **גן**, קבוצת גנים או אתר ב־**DNA** המשמשים לזיהוי פרט, תא, גרעין, כרומוזום או אתר ב־DNA.

פוֹלימוֹרפיזם – ראו: **רב־צורתיות**

פוליפלואיד (polys=הרבה; eidos=צורה) – תא שבו נמצאות יותר משתי מערכות של כרומוזומים (לדוגמה: 3n, 4n, 6n), או פרט שרוב תאיו כאלה.

פוליפפטיד (polys=הרבה) – מולקולה שהיא שרשרת של חומצות אמיניות המחוברות זו לזו **בקשר פפטידי**. **חלבונים** הם פוליפפטידים ארוכים.

פוּרִין – טיפוס של **בסיס חנקני**. הבסיסים הפוריניים **בחומצות הגרעין** הם **אדנין וגואנין**.

פי-סי-אֶר – ראו: **PCR**

פיצול גן (gene disruption) – ראו: **"נוק־אאוט" לגן**

פִּירִימִידִין – טיפוס של **בסיס חנקני**. הבסיסים הפירימידיניים **בחומצות הגרעין** הם **ציטוזין**, **תימין** (רק ב־**DNA**) **ואורציל** (רק ב־**RNA**).

פְּלַסְמִיד – מולקולת **DNA** טבעתית הנמצאת בתאי חיידקים ויכולה להתרבות בלי תלות בכרומוזום החיידק. הפלסמידים משמשים רבות **בהנדסה גנטית** כאמצעי להעברה של קטעי גנום.

פנוטיפ (phanein=להראות) – ביטוי תכונה או תכונות הפרט כתוצאה מפעילות **הגנוטיפ** שלו בתנאי **סביבה** נתונים.

פרוטאום (proteome) – כל **החלבונים** המקודדים **בגנום**. מעין "מקבילה חלבונית" לגנום.

פרוטו־אונקוגנים (proto-oncogenes) – **האללים** התקינים של **גנים**, שאללים **מוטנטים** שלהם הם **אונקוגנים**. פרוטו־אונקוגנים מקדדים **לחלבונים** המעורבים בבקרה של חלוקת התא.

פרוקריוט (pro=לפני; karyon=גרעין) – תא או יצור שהחומר התורשתי שלו איננו עטוף בקרום **גרעין**. בתא פרוקריוטי אין אברונים מוקפי קרום כמו **מיטוכונדרים** וכלורופלסטים. כל החיידקים הם פרוקריוטים. להשוואה: **איקריוט**.

פְּרִיוֹן (proteinaceous infectious particle, prion) – חלבון גורם למחלה, מידבק: "מתרבה" ללא תיווך של חומצות גרעין. מוכרים כמה טיפוסים של פריונים, ה"מתרבים" כנראה על־ידי שינוי המבנה המרחבי של חלבון תקין למבנהו של חלבון הפריון. פריונים גורמים לפגיעות במערכת העצבים המרכזית, המתבטאות במחלה קטלנית (לדוגמה, מחלת הפרה המשוגעת).

פרויקט גנום האדם – ראו: **מיזם גנום האדם**

פרמקוגנטיקה (Parmakon=תרופה, רעל) – תחום דעת שעניינו יחסי הגומלין שבין **אללים** שונים של **גנים** ובין תרופות. תחום זה עוסק בזיהוי ואִפיון גנים המקדדים **לחלבונים** הקשורים בתגובה לתרופות, כשהיעד הוא התאמה של תרופה לאדם לפי הרכבו הגנטי.

צופן גנטי – ראו: **קוד גנטי**

ציטוזין (C) – אחד מארבעת **הבסיסים החנקניים**, שהם מהרכיבים של גדיל **RNA** ושל גדיל **DNA**.

ציטופלסמה (kytos=תא, plasma=בעל צורה) – כל תכולת התא בלי הגרעין.

צנטרומר (centron=מרכז; meros=חלק) – אזור בכרומוזום שמחוברות בו שתי **הכרומטידות** האחיות עד היפרדן בחלוקה. לאזור זה נקשרים הסיבים שבעזרתם נעים הכרומוזומים לקטבים במהלך **המיטוזה** ו**המיוזה**, ומכאן שהוא בעל תפקיד מרכזי בתנועת הכרומוזומים.

קבוצות דם – קבוצות (או מערכות) של חלבונים הנמצאים בדם, ומגיבים תגובה אנטיגנית ייחודית. על־פי התגובה האנטיגנית נקבע סוג הדם של הפרט. הקבוצה המוכרת ביותר באדם היא ABO, המקודדת על־ידי הגן **הפולימורפי** I, הנמצא בכרומוזום 9.

קבוצת תאחיזה (linkage group) – **כרומוזום**; קבוצה של **גנים** הנורשים יחד, בניגוד לכלל של **היפרדות בלתי תלויה**. יש המייחדים מונח זה לקבוצת גנים או לרצפי **DNA** הנמצאים ב**תאחיזה** הדוקה, כלומר סמוכים מאוד זה לזה בכרומוזום.

קביעת הזוויג (sex determination) – תהליך גנטי או סביבתי הקובע האם פרט יהיה זכר או נקבה.

קוד גנטי – מערכת התאמה בין כל שלשת **בסיסים** (=**קודונים**) ב־**RNA** או ב־**DNA** לבין כל אחת מה**חומצות** ה**אמיניות** הנקשרות זו לזו בתהליך **תרגום**. הקוד כולל גם **קודוני הפסקה**.

קודומיננטיות (codominance) – מצב שבו שני **אללים** שונים של **גן**, שלהם **פנוטיפים** שונים, מתבטאים ב**הטרוזיגוט**.

קודון – יחידה של ה**קוד הגנטי**. שלשת **נוקליאוטידים** ב־**RNA שליח**, הקובעת איזו **חומצה אמינית** תתוסף לשרשרת חלבונית נבנית, או קובעת הפסקת **תרגום**. ראו גם **אנטיקודון**.

קודון הפסקה – שלשת בסיסים הגורמת להפסקה של **תרגום** ה־**RNA** לרצף **חומצות אמיניות**. קודוני ההפסקה הם: UAG, UAA, UGA.

קודון התחלה – שלשת בסיסים שבה מתחיל **תרגום** ה־**RNA** לרצף **חומצות אמיניות** קודון ההתחלה הוא ATG, והוא גם הקודון לחומצה האמינית מתיונין.

קולטן (receptor) – **חלבון** הנקשר למולקולה חוץ־תאית ייחודית, וקשירה זו מעוררת תגובה בתא. בקולטנים הנמצאים בקרום התא, הקשירה מבוצעת מחוץ לתא. קולטנים תוך־תאיים קושרים מולקולות שחדרו אל תוך התא.

קטלני – ראו: **גן קטלני**

קיטוע DNA – חיתוך **DNA** לקטעים. ראו: **אנזימים מגבילים**

קריוטיפ (karyotype) – **הכרומוזומים** של תא המסודרים בהתאם לגודלם היחסי ולצורתם בזמן מיטוזה. לכל **מין** יש קריוטיפ ייחודי. בדיקת קריוטיפ של פרט מאפשרת לזהות שינויים במספר הכרומוזומים או בצורתם.

קרינה על־סגולה (קרינת UV) – קרינה אלקטרומגנטית באורך גל של 100–400 ננומטר[1], שהיא בעלת אנרגיה גבוהה יותר מזו של האור הנראה.

קרינת X – קרינה אלקטרומגנטית שאורך הגל שלה הוא עשיריות בודדות של ננומטר[1]. בגלל כושר החדירה של קרינה זו משתמשים בה לצפייה בחלקים פנימיים של גוף האדם, וכן לקבלת מידע על מבנה חומרים.

קשר מימן (hydrogen bond) – קשר כימי חלש, שבו אטום מימן המחובר לאטום של חנקן (N), של חמצן (O) או של פלואור (F) חולק זוג אלקטרונים עם אטום הנמצא במולקולה אחרת. זיווג חבסיסים חייחודי **בחומצות הגרעין** הוא תוצאה של קשרי מימן, וקשרים אלה משפיעים גם על המבנה המרחבי של חלבונים.

קשר פפטידי (peptide bond) – הקבוצה הכימית -CO-NH- הנמצאת **בפוליפפטיד**. נוצר תוך התקשרות שתי חומצות אמיניות ויציאת מולקולת מים.

רב־צורתיות (פולימורפיזם, poly=רב; morphe=צורה) – הימצאותם של כמה **אללים** של אותו **גן באוכלוסייה** (או באוכלוסיות) בו זמנית.

רטרו־וירוסים (retro=אחורנית; virus=נגיף) – קבוצה של **נגיפי RNA** המכילים אנזים המתעתק במהופך. הללו מתרבים על־ידי **תעתוק הפוך** ל־**DNA** דו־גדילי, ו־DNA זה משתלב בכרומוזום של התא המאכסן. קיים קשר בין רטרו־וירוסים למחלות סרטן רבות בבעלי־חוליות.

רֶטְרוֹ־טְרַנְסְפּוֹזוֹנִים – ראו: **טרנספוזונים**

ריבוז – סוכר בעל חמישה פחמנים. מרכיבי ה־**RNA**. נבדל מהסוכר **דאוקסיריבוז** באטום אחד של חמצן.

ריבוזום (soma=גוף) – אברון תוך תאי המורכב מ־**RNA** ומ**חלבונים**. בריבוזומים מתורגמות מולקולות **RNA־שליח** לרצף של **חומצות אמיניות**.

ריבוזים – מולקולת **RNA** שיש לה פעילות של זירוז (בדומה לאנזים חלבוני).

ריפוי גני (gene therapy) – החדרה של גן תקין, אחד או יותר, או החדרה של גנים שנעשה בהם שינוי, אל תאי גופו של פרט שבו האלל או האללים של גנים אלה לקויים רו.

רצסיבי, אלל (recessus=נסוג) – **אלל** המתבטא **בפנוטיפ** של תא או של יצור **הומוזיגוט לאלל** זה, אך לא **בהטרוזיגוט לאלל** זה. המונח הוא בעל משמעות רק יחסית לאלל אחר. להשוואה: **דומיננטי**.

1. ננומטר=מיליונית המילימטר. טווח אורך הגל של האור הנראה הוא 400–750 ננומטר.

רצפטור – ראו: **קולטן**

רצפים נשנים (repetitive sequences) – רצפי נוקלאוטידים הנמצאים ב**גנום** במספר רב של עותקים.

רצפים יחידאים (unique sequences) – רצפי נוקלאוטידים הנמצאים ב**גנום** בעותק יחיד.

רצפים קופצים – **רצפים נשנים** שמקומם בגנום עשוי להשתנות. **טרנספוזונים** ו**רֶטְרו־טְרַנְסְפּוֹזוֹנִים** נמנים בין רצפים אלה.

רצפים נשנים קצרים ועוקבים (Short Tandem Repeats=STR) – **רצפים נשנים** קצרים ביותר, לרוב בני ארבעה נוקליאוטידים, המצויים בגנום האדם ובגנומים אחרים. מיקומם בדרך כלל באינטרונים. השוני במספר החזרות בבני אדם שונים מנוצל לזיהוי הפרט.

רֶקוֹמְבִּינַצְיָה (re=שוב, חוזר; combination=צירוף) – תהליך המתרחש בתא **דיפלואידי**, שבו נוצר צירוף של **אללים** או של **כרומוזומים** שלא היה קיים בדור הקודם. משתמשים במונח זה בדרך כלל בנוגע **למיוזה**. להשוואה **DNA רקומביננטי**.

רֶקוֹמְבִּינַנְט – פרט או תא שהגנוטיפ שלו הוא תוצאה של **רקומבינציה**.

שבט (clone) – קבוצה של מולקולות DNA, של תאים או של יצורים הזהים בהרכבם הגנטי.

שונות (תורשתית, סביבתית) – כלל ההבדלים בין פרטים ב**אוכלוסייה**.

שחבור (splicing) – תהליך המתרחש בגרעין של תאים **איקריוטיים**, שבמהלכו מוצאים **אינטרונים** מ**תעתיק ראשוני** של **RNA** ו**האקסונים** מצורפים זה לזה.

שחבור חלופי (alternative splicing) – **שחבור** שיש בו צירופים חלופיים, כך שאינטרון בצירוף אחד יכול להיות אקסון בצירוף אחר. כתוצאה מכך מאותו תעתיק ראשוני נוצרות מולקולות **RNA־שליח** שונות, ומהן יכולים להיווצר חלבונים שונים.

שחלוף (crossing over) – החלפת קטעים בין כרומטידות של **כרומוזומים הומולוגיים** בתהליכי שבירה ואיחוי. תהליך זה מביא **לרקומבינציה** בין **סמנים גנטיים** הנמצאים ב**תאחיזה**.

שיבוט (cloning) – יצירת **שבט**. בגנטיקה מונח זה משמש בדרך כלל לתיאור יצירת עותקים רבים של קטע **DNA** באמצעות הכנסתו לתוך מולקולת **פלסמיד** או **נגיף** המתרבים בתאים. המונח משמש גם לתיאור יצירת פרט שמקור ה**גנים** שבגרעיני תאיו הוא בתא **דיפלואידי** של עובר או של בוגר בן אותו **מין** ביולוגי.

שיווי משקל גנטי (genetic equilibrium) – מצב שבו שכיחויות **אללים** ב**אוכלוסייה** אינן משתנות מדור לדור.

שיתוק כרומוזום X ראו: **כרומוזום־X משותק**

שכפול (replication) – רבייה של מולקולת **DNA** על־פי מולקולת DNA אחרת.

שעתוק – ראו: **תעתוק**

תא גזע (stem cell) – תא שלא עבר התמחות סופית, שכושרו להתחלק **בתרבית** הוא בלתי מוגבל, ובתנאים מסוימים, בגוף או במעבדה, הוא מתפתח לתאים ממוינים שלהם ונפקוד ייחודי.

תא סומטי (soma=גוף) – כל אחד מתאי הגוף שאיננו **גמטה** ואיננו עתיד להתפתח לגמטה.

תא רבייה – ראו: **גמטה**

תאחיזה (linkage) – הדרך שבה מורשים גרים או **חמנים גנטיים** הנמצאים סמוך באותו **כרומוזום**; העדר **היפרדות בלתי תלויה**. ככל שהגנים קרובים יותר זה לזה בכרומוזום כך התאחיזה ביניהם חזקה יותר ותדירות **הרקומבינציה** ביניהם נמוכה יותר. ראו גם: **קבוצת תאחיזה**.

תאחיזה לכרומוזום X (X-linkage) – מיקום **גן** בכרומוזום X; דרך ההורשה של גנים הנמצאים בכרומוזום X.

תורשה בתאחיזה לזוויג – דרך ההורשה של גנים הנמצאים **בכרומוזומי הזוויג**.

תאי־מכלוא (hybrid cells) – תאים שנוצרו מהתלכדות תאים משני **מינים**.

תְחֶל (primer) – מולקולה חד־גדילית קצרה של **DNA** או של **RNA**, המשמשת כאתר להתחלת **שכפול**. רצף הבסיסים בתחל משלים לרצף שבתחילת הגדיל המשמש תבנית.

תיבת הומאו (homeobox) – רצף של כ־180 זוגות **נוקלאוטידים** שנמצא במספר גנים המעורבים בבקרה של תהליכי התפתחות עוברית באורגניזמים רבים. מקדד לחלבון הנקשר ל־DNA.

תימין (T) – אחד מאו בעות **הבסיסים האורגניים** שהם מהרכיבים של גדיל **DNA**. אינו נמצא ב־**RNA**.

תכונה כמותית – תכונה שהצורות השונות של הופעתה נבדלות זו מזו בדרך הניתנת לביטוי כמותי, ואפשר לבטאה במדדים רציפים (סנטימטרים, גרמים וכדומה).

תכונה נרכשת – תכונה שהפרט רוכש במהלך חייו. תכונה שאינה תורשתית, אך ייתכן שהכושר לרכוש אותה הוא תורשתי.

תסמונת (סינדרום, syn=ביחד; dramein=לרוץ) – צירוף אופייני של תופעות זו יגות בעלות היבטים רפואיים, וככל הנראה לכולן יש גורם משותף.

תעתוק (transcription, נקרא גם שעתוק) – בנייה של מולקולת **RNA** על־פי רצף **הנוקלאוטידים** באחד מגדילי ה־**DNA**.

תעתוק הפוך (reverse transcription) – בנייה של מולקולת **DNA** על־פי רצף ה**בסיסים** ב־**RNA**. בתהליך זה מעורב האנזים Reverse Transcriptase.

תעתיק – מולקולת **RNA** שנבנתה בתהליך **תעתוק**.

תעתיק ראשוני – **תעתיק** לפני **שחבור**.

תרבית (culture) – גידול של תאים, של רקמות, של אברים ואפילו של עוברים במעבדה, בתנאים מבוקרים.

תרגום (translation) – תהליך בניית שרשרת של חומצות אמיניות על־פי רצף ה**קודונים** שב־**RNA־שליח**. מתבצע ב**ריבוזומים**.

DNA (Deoxyribo Nucleic Acid) – "החומר התורשתי" של רוב היצורים. **חומצת גרעין** שהמולקולה שלה היא דו־גדילית, ארוכה, מאורגנת בצורה לוליינית, ובכל גדיל יש חזרות רבות של ארבעה **נוקליאוטידים**.

DNA זבל (junk DNA) – כינוי לרצפי **DNA** שאין מידע לגבי תפקודם.

DNA־כלאיים (hybrid DNA) – **DNA** שהורכב במעבדה משני גדילים ממקורות שונים. לדוגמה: DNA חד־גדילי נבדק ו**גלאי**.

DNA רקומביננטי – **DNA** שנוצר מחיבורם של קטעי DNA ממקורות שונים. בדרך כלל מורכב בשיטות של **הנדסה גנטית**, במהלך שילוב של קטע DNA נבחר לתוך **פלסמיד**.

DNA־משלים – DNA (complementary DNA ,cDNA) שנבנה על־פי רצף ה**נוקלאוטידים** ב־**RNA־שליח**, בעזרת האנזים Reverse Transcriptase המבצע **תעתוק הפוך**.

FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) – שיטה מעבדתית ליצירת **DNA־כלאיים** מִגדיל קצר המסומן במולקולה פלואורסצנטית ומקֶטע DNA־תאי שגדיליו הופרדו. השיטה מאפשרת לאתר קטע DNA ייחודי במִתקן להסתכלות במיקרוסקופ.

In vitro (=בתוך זכוכית) – מונח המתייחס להתרחשות תהליך ביולוגי במערכת אל־תאית או בתאים בתרבית. להשוואה: **in vivo**.

In vivo (=בחי) – מונח המתייחס להתרחשות תהליך ביולוגי בתא חי או ביצור חי. להשוואה: **in vitro**.

PCR (פִּי–סִי–אָר, Polymerase Chain Reaction) – שיטה מעבדתית ל**שכפול** עותקים רבים של קטע **DNA** ייחודי. ביסוד השיטה: מחזורים אחדים של שכפול, שבכל אחד מהם מפרידים בין שני גדילי ה־DNA, והשכפול מתרחש בעזרת תחלים מתאימים ואנזים המזרז שכפול.

RNA (Ribo Nucleic Acid) – **חומצת גרעין** שהמולקולה שלה חד־גדילית, המורכבת מחזרות רבות של ארבעה **נוקליאוטידים**. למולקולות RNA תפקודים רבים בתא, ובהם: תיווך מעבר מידע בין ה־**DNA** לבין ביטויו ב**חלבונים**.

RNA־מוביל (tRNA ,transfer-RNA ,RNA־מעביר) – קבוצה של מולקולות **RNA** קטנות, שבכל אחת מהן יש אנטיקודון ייחודי, ואל כל אחת מהן יכולה להיקשר מולקולה של חומצה אמינית ייחודית, המובאת בדרך זו אל **הריבוזום** בזמן **התרגום**.

RNA־פולימראז – אנזים המזרז את בניית גדיל ה־RNA על־פי תבנית ה־**DNA**, בתהליך **התעתוק**.

RNA־ריבוזומי (ribosomal-RNA, rRNA) – קבוצה של מולקולות **RNA** המקודדות ב**מארגן הגרעינון**, והמרכיבות (עם חלבונים) את **הריבוזום**.

RNA־שליח (messenger-RNA, mRNA) – מולקולת **RNA** המונעתקת על־פי רצף **הנוקלאוטידים** של **גן**, ב**איקריוטים** – מולקולה לאחר **שחבור**. מולקולה זו מתורגמת ב**ריבוזומים** לרצף **חומצות אמיניות** הבונות **חלבון**.

RNAi (RNA interference) – דיכוי התבטאות גן ברמת RNA, על־ידי יצירת RNA דו־גדילי.

STR – ראו: **רצפים קצרים ועוקבים**

מפתח

המספרים שליד הערכים:

מספר רגיל מציין עמוד שבו מופיע הערך.

מספר **עבה** מציין עמוד שבו נמצא הסבר לערך, הגדרה שלו או דיון בו.

מספר *נטוי* מציין עמוד שבו נמצא איור משמעותי לערך.

לגבי ערכים הנפוצים בספר (לדוגמה: גן, פנוטיפ) צוינו רק עמודים שיש בהם עניין מיוחד.

המפתח אינו כולל ערכים המופיעים בשאלות החזרה ובמילון המונחים.

שמות אנשים מופיעים בצבע.

בסוף המפתח העברי נמצא מפתח לועזי, הכולל שמות חוקרים וערכים שנהוג לכתוב אותם, או את ראשי התיבות שלהם, באותיות לועזיות.

א

א׳ קולי ראו: אשריכיה קולי

אבולוציה (ביולוגית) 190, 203, 204, 238, 239

– במחקר, ביואינפורמטיקה 245–256

– וגלובין 247, **249**, *249*

– והחתמה גנומית 185

– והכפלה 248

– והנדסה גנטית 278

– ונגיפים 250

– ושונות 225

– תהליכים 224, 228–229

אבחון מחלות ראו: מחלות

אבטיח 55

אבעבועות שחורות ושכיחות אללים במערכת ABO 230

אברי, ו׳ 12, 29

אגן הים התיכון ושכיחות אללים 231

אגרובקטריום טומפצינס ראו: חיידק אגרובקטריום

אדם, גנום 150

אדנין **18**, 20, 28, 63, 86, 92

אוגר זהוב 9

אוטוזום, אוטוזומים **50**, 183, 283, 629 ראו גם: כרומוזומים אוטוזומיים

אוכלוסייה 106, **203**, 207–233, 226, 263, פרק ח עמ׳ 203–233

– אוכלוסיית מוצא 226, 228

אולקוס ושכיחות אללים במערכת ABO 230

אונקוגנים 292

אופרון 170–175, *170–175*, 198

אורגניזם מודל **16**, *16*, 94, 98, 110, 123, 128, **157**, 170, 187

אורז 267, 279

אורניתין, חומצה אמינית 95, 96, 98

אורציל **64**, 87, 89

אזור בנוגדן (משתנה, קבוע) 179

אזור בקרה 171–175

אזור משוונ׳ (אזור גיאוגרפי) 213

אי־הפרדה של כרומוזומים 52, 53, *53*, 54, 55

איזוטופ 25, 26

איידס 76, 250

איכות סביבה 280

אינטרון **67**, 78, 99, 181, 254, 271

אינסולין 267, 276, 281

איפיון הפרט ראו: DNA, טביעת אצבעות

איקריוט, איקריוטים 9, 10, 15, 35, 56, 64, 76, 176, 182, 238, 239, 254, 271–274

אלל **105**, 106, 132, 251

– וגן (צורת סימון) 114

–קטלני (לתלי) 441, 145, ראו גם: קטלני אלל

אלקטרונים, העברה 219

אלקטרופורזה בגל **240–241**, *241*, 258, 261, 282, 289

– ואפיון הפרט 282

אנדוספרם 113

אנזים, אנזימים 62, 65, 74

– בהנדסה גנטית 276

– DNA־פולימראז 256, ראו גם: אנזים משכפל

– RNA־פולימראז 65, 66, 171, 256, ראו גם: אנזים מתעתק
– לוציפראז 281
– משכפל 84, 257, 258,
– מוטציות 171–175, 185
מתעתק הפוך 250, 275
– הגבלה, אנזימים מגבילים (restriction enzymes) 89, **255**, *255*, 282, ראו גם: אנזימי קיטוע
– עיכול 167, 169
– קיטוע **255**, *255*, 256, 258, 261, ראו גם: אנזימי הגבלה
– תיקון DNA 83
– במערכת פירוק לקטוז 171–175
– וגנים 93–96, 100
אנטיביוטיקה 283, ראו גם: חומר אנטיביוטי
אנטיגן, אנטיגנים 130, 179, 207
אנטי־קודון **70**, 73, 78
אנמיה, מחלה 284
אנמיה חרמשית, מחלה 87, *87*, 100, 225
אנמיה ים תיכונית ושכיחות אללים 232
אנרגיה 170, 252
אספירין 283, 284
אפונה 40, 110–125, *110*, *111*, *115*, 132, 150, 157
אפופטוזה, מוות תאי מתוכנת 177, *177*
אפיסטזה 143–144, 162
אצבעות 176
אקדח גנים 279
אקולוגי, יתרון 280, 281
אקסון, אקסונים **67**, 78, 99, 181, 243, 253
אקראי, מדגם ראו: מדגם
ארגינין 93–96, 98, *98*
ארצות מוצא ושכיחות אללים 231
אשריכיה קולי (חיידק) 13, 20, 170–175, 270
אתיקה **295**
– ביו־אתיקה 301
– בגנטיקה 255, 276, 275, 290, 294, 300, 301, ראו גם: דילמות אוניות
אתר מעצם **185**
אתר מפעיל 172–175
אתר מקדם 66, 78, 171–175, 185
אתר משתיק **185**

ב

בדיקת אבהות 255, 282, ראו גם: משפט
בדיקת עובר 287–290
– טרום השרשה (PGD) 290
– מי־שפיר **287**, *287*
– סיסי כוריון, סיסי שליה **287**, *287*
בדיקת קריוטיפ 288
ביודו גיאוגרפי ושכיחות אללים 227, 232, 233
בידוד רב־יתי 220, 233
בידל, ג' 94, 105
ביואינפורמטיקה **245**
ביוטכנולוגיה **270**
ביוכימיה 237
ביולוגיה מולקולתית, שיטות 282
ביוסינטזה של ארגינין 93
ביצה, דרוזופילה 187
בני דודים, קרבה גנטית 293, נישואים, ראו: נישואי בני דודים, וגם: זיווגי קרובים
בננה 55
בסיס, בסיס חנקני 17, **18**, 21, 23, 24, 30, 63, 66
בסיסים משלימים 86
בעיות אתיות ראו: אתיקה בגנטיקה
בקטריופאג' 13, *13* ראו גם: פאג'
בקרה פרק ז, עמ' 202–167, היבטים כלליים 169, 176, 186 ראו גם: פעילות, התבטאות
בקרה חיובית 175, *175*
בקרה שלילית 172–174, *172*, *173*
בר, מ' 182
ברירה (סלקציה) 94, 204, 224, 226, 227, 229, 231, 232, 233
– טבעית, מלאכותית 224
ברנו (עיר בצ'כיה) 110

ג

גבעול 113, 114, 279, 224
גואנין **18**, 20, 28, 63, 30, 86
גובה 121
גופיף בר 182–183, *182*
גורדון, ג' 168
גורם תורשתי (עפ"י מנדל) 113
גורם מוטציות, גורמי מוטציות 66, 78, 178, 187, 188, 190
גורמי מחלות 224, ראו גם: מחלות
גורמי סביבה 108
גזע בר (wild type) **96**, 132, 158
גידול סרטני 176, 193–196, 269, 278 (בצמח), 285, ראו גם: סרטן, מחלות סרטן
– ושכיחות אללים במערכת ABO 230

גידול תאים במעבדה 156
גייזר 258, *258*
גלאי 255, 258, **259**, 261, 264, 282
גלובין 247, 293
גלוקוז 170–175
גלילאו (עיתון מדעי) 51, 281, 293
גמטה 9, 41, 45, 48, 50, **52**, 56, 167
– וכללי מנדל 116, 117
גן, גנים **66**, 78, 105
– "גן אחד – אנזים אחד" 99
– אימהי 188
– דמויי גנים (pseudogenes) 248
– הומאוטיים 189–190
– ואלל (צורת סימון) 114
– ואנזימים 93–96, 98־100
– ובקרה פרק ז, עמ' 167–202
– וכרומוזום 106, 150
– ומוטגנים 92
– ומסלול ביוסינטטי 93–96, 100
– "חלוקת עבודה" ביניהם 253
– מבניים 171–175, 185
– מדווח (reporter gene) 281
– מווסת 172–175
– מיפוי 155
– פעילות 106
– קדמון 248, 249
– רב־צורתי (פולימורפי) 251, ראו גם: רב צורתיות
– רב אללים 130, ראו גם: גן רב־צורתי, רב־צורתיות, פולימורפיזם
– של משק בית (Housekeeping genes) 176, 180, 182
גנגליוזיד GM_2 218
גנוטיפ **107**–109, 114, 132
– ופנוטיפ **107**, 108–109, *108–109*, 146
– והכלאת מבחן 128
גנום 89, 156, 168, 237–263, 264, 275
– גרעיני 252, 253
– האדם 150, 237, 239–263, *253*, 264
– המיטוכונדר 252, 253, 264
גנומיקה **237**, 264
גרגרי אבקה 52, 110, 112, 281
גריפית, פ' 10, 11, 12

ד

דאון, תסמונת 54–55, *54*, 297
דבורים 51
דבר (מחלה) ושכיחות אללים במערכת ABO 230
דגם **19**
דה־אוקסי־ריבוז 17, 30
דה־פריס, ה' 125
(ה)דוגמה המרכזית 77
דוחיים 55, 168, 238, 275
דולי, כבשה 169, 275
דומיננטיות 111, 114, **126–127**
– והכלאת מבחן 128
– חלקית 124, 126, *126*, **127**
דופן תא 278
דיהיברידית, הכלאה 142
דילמה **295**
דילמות אתיות 294, 295–301, 302, נספח לפרק י. ראו גם: אתיקה בגנטיקה
דיפלואיד **41**, 42, 55, 56, 130, 206
דכאן (Represor) 172–175, 185
דנ"א ראו: DNA
דמויי גנים (pseudogenes) 248
דממת (המופיליה) 160, **161**, 162
– במשפחת המלוכה 161
דרוזופילה מלנוגסטר 40, 155, **157**, *157*, 158, *158*, 159, 182
– איזון בתוצרי כרומוזום X 182
– ביצה 187
– מוטציות הומאוטיות 189–190
– עובר 187

ה

האבקה 228
– זרה 110
– עצמית 110, **112**, 113
האדם הנבון (האדם החושב, Homo sapience sapience) 254
הגירה 226, 227, 232, 323
(ה)דוגמה המרכזית 77
הומאוטיות, מוטציות 189–190, *189*
הומוזיגוט 105, **107**, 132
– והכלאת מבחן 128
– רצסיבי כפול 140
הופכית, הכלאה ראו: הכלאות הופכיות
הורה בוחן 128–129, 151
הורמון, הורמונים 268
– גדילה 267, 281

– ובקרת תעתוק 191
– צמחיים 278
הורשה אימהית **252**, *252*, 264
הזדקנות תאים 39
החתמה גנומית 178, **185**, 192
הטרוזיגוט 105, **107**, **132**,
– והכלאת מבחן 128
– יתרון ההטרוזיגוט 225
– כפול 140
היבריידיזציה (של DNA) 23
היווצרות מיניח 227–228, 233
היסטוריה 213, 232, 233, 256, 267, 293
היפרדות בלתי תלויה 149
היפרדות כרומוזומים 46, *46*
הכלאה **110**, 278
– דיהיברידית 142
– מבוקרת 124
– מונוהיברידית 142
– עצמית 111, **112**
– הופכית (רציפרוקלית) **112**, **114**, 113, 125, 159, 185, 252
– מבחן **128**–129, 133, 140, 151, 152, 160
הכפלה (duplication) 248–249
המוגלובין 07, 00, *00*, **247**, 249, *249*
המופיליה ראו: דממת
הנדסה גנטית 76, 99, 245, 146, **267**, *274*, 276, 278, 301
– בצמחים 278–281
הנטינגטון (Huntington), מחלה 296, *296*
הסתברות 119–123, 129, 154, 160, 256, 293, 296
לצאצא בעל גנוטיפ / פנוטיפ מסוים 210, 210
– ומנדל 110, 118–123, **124**, 129, 132
– למאורעות בלתי תלויים 141
הפלואיד 40, **41**, 42, 45, 52, 56
הפריה הדדית 228, ראו גם: האבקה
הפריה חוץ־גופית 290
הקסוזאמינידז A, Hex-A 218
הרדי, ג' 210
הרשי, א' 13, 30
השבחה וטיפוח 55, 146, 224, 267, 278
השפעת המייסדים 226–227, 232
השפעת המיקום 91
השראת מוטציות 94, 95, 99
השתלות 269, 282, 292
התמחות תאים 268
התמיינות 268
התפתחות עוברית 692, 291

ו

ואטסון, ג' 19, *19*, 20, 22, 30, 66
וילקינס, מ' 20, 30
ויינברג, ו' 210
וירוס ראו: נגיף

ז

זבוב תסיסה ראו: דרוזופילה מלנוגסטר
זוחליח 55
זיגוטה 41, 42, 45, 51, 109, 167, 290
זיהוי פלילי 255, 282, ראו גם: משפט
זיהום אויר ואבולוציה בעשים 229
זיווגי קרובים 220–223, 233
זיווגים אקראיים **211**, 232, 233
זמן מחצית החיים 191
זן טהור 111
ז'קוב, פ' 170
זרחה **17**, 21, 28, 30, 62

ח

חגב 51
חומצה אמינית, חומצות אמיניות 62, 63, 69, 72, 74
בנ"ית שרשרת 70, 71
– והקוד הגנטי **75**
– בהמוגלובין תקין ומוטנטי 88
– ומוטציות 86–90, 100
– אורניתין 95, 96, 98
– ארגינין 93–96, 98, *98*
– מתיונין 75
סרין 07
– פניל־אלנין 74
– פרולין 87
– ציטרולין 95, 96, 98
חומצות גרעין
– מבנה 17–19
– תקשורת 66
חומר פלואורסצנטי, חומר רדיואקטיבי ראו: פלואורסצנטי, רדיואקטיבי
חוש ריח 248
חזזית 229
חיטה 20, 55, 146, 279
חיידק, חיידקים 10–15, 20, 25, 26, 66, 94, 170, 179, 219, 238, 270–276, 280, 285

– אגרובקטריום טומפצינס **278**, 279
– ואנזימים מגבילים 89
– והנדסה גנטית בצמחים 782, 279
חיסון, מערכת, תגובה 191, 179 ראו גם: יצירת נוגדנים
חלבון
– במחלת קורו 78
– המוגלובין 87, 88
– מקום מרכזי בקביעת תכונות 62
– קידוד ב־DNA 62–77, 78
– שינוי כתוצאה ממוטציה 85, 86, 100
– CAP 174
– יוביקיוטין 192
– ייצור בשיטות ביוטכנולוגיות 702–274
– פירוק 170
– פעילות 170, 191–192
– רקומבינגנטי 282
– שינוי כתוצאה ממוטציה 85, 86, 100
חלוקה ראו: מיטוזה, מיוזה
חרקים 238

ט

טאטום, ל' 94, 105
טאי־זקס (Tay-Sachs), מחלה 204, 218–220
טביעת אצבעות של DNA 260, 261, 267, ראו גם: DNA, טביעת אצבעות
טבלת הכלאות 140, 142, 151
טבק 8, *8*, 279
טונגסטן 279
טחבים 52
טיפוח והשבחה 55, 146, 224, 267
טלומר, טלומרים **39**, 56, 76, 246
טרנסגני, יצור, תא 276, 295
טרנסלוקציה 91, 297, *297* ראו גם: כרומוזום טרנסלוקנטי
טרנספוזונים (transposons) 250, 264
טרנספורמציה גנטית 13

י

יאק 40
יהודים 219, 231, 232
יוביקיוטין, חלבון 192
יונק, יונקים 178, 182, 238, 270, 276
יחידאיים, רצפים ראו: רצפים יחידאיים
יחידות מפה 155
יחס של 9:3:3:1 143
ייעוץ גנטי 55, 286, 296, 297
יישום 215–217, 224, פרק י', עמ' 267–301
יצור טרנסגני ראו: טרנסגני
יצירת נוגדנים, בסיס גנטי 179–181
ישראל, עם, אוכלוסייה 215–216, 231, 232
יתרון ההטרוזיגוט 225

כ

כבשה, הכבשה דולי 20, 169, 275, *275*
כוהנים 293
כולרה ושכיחות אללים במערכת ABO 230
כוריון **287**, *287*
כותנה 279, 280
כיב קיבה ושכיחות אללים במערכת ABO 230
כיוון 5'־3' 28, 29
כלב, כלב לברדור 40, 144, *144*, 295
כלורופיל 8, 145
כלורופלסט 35, 252,
כלל הרדי־ויינברג **211**–232, **224**, **233**
כלל ראשון של מנדל **113**
כלל שני של מנדל **143**
כלנית 106, *106*, 108
כרוב 55
כרומוזום, כרומוזומים 35
– אוטוזומים **50**
– אי־הפרדה 52
– ארגון באיקריוטים 36–37, *37*, *38*, 246, 177
– הומולוגיים **41**, 43, 45, 47, 48, 56, 107
– הומולוגיים וכללי מנדל 117
– היפרדות, היפרדות בלתי תלויה 45–47, 56
– וגן 106, 150
– ומוטציה 85, 91 , 100
– זוויג **50**, 157–162
– זיווג 42
– טרנסלוקנטי 297, *297*, 298, 299, 300
– מלאכותיים 40
– מפה 156
– צביעה 187, 245
– X, שיתוק בנקבות יונקים 177, 178, **182**–**184**, 185, 219
– של אדם 9; X 80; 214 מספר 1 246;
– מספר 15 218 ראו גם: קריוטיפ
– של דרוזופילה 158, *158*, 159
– X שביר (fragile X) 284
– Y 180, 182, 452, 293

כרומטידות **38**, 42–44, 48, 153
– אחיות **38**, 44, 47
כרומטין 36, 37, 56
כרומטין X ראו: גופיף בר
כשות 8, *8*

ל

לברדור (כלב) *144*, 144
לויקמיה (מחלה) 294
לוון ארי (עמח) *145*, 145
לוציפראז, אנזים, לוציפרין 281
ליוו, מ' 183
לקטוז 170–175
לתלי, לתליות ראו: קטלני

מ

מאגר גניח **206**, 218, 219, 224, 226, 228, 230–233
מאגרי מידע, מאגר נתונים 271 ראו גם: ביואינפורמטיקה
מאורעות בלתי תלויים 119
מארגן גרעינון 247
מאתאי, ז' 74
מבנה מרחבי, חקר 245
מבנה נוגדן 179
מדגם 152, **205**, 206, 208
– אקראי, מייצג 205, 227
מהפכה תעשייתית ואבולוציה בעשים 220
מוות תאי מתוכנת (מת"מ), אפופטוזה 177
מוח עצמות 269
מוטגנים 92, 100, 225
מוטנט **94**, 95, 100, 105
מוטציה, מוטציות 83, **85**–100, *86*
– באוכלוסיות קדמוניות 293
– הומאוטיות 187, **180**–100, *180*
– הסטת מסגרת 90, 100
– ואבולוציה **85**, 93, 100, 106, 225
– ושכיחות אללים 225–227, 232
– כמקור לאללים 106
– כרומוזומית: היפוך, הכפלה, חסר 85, 91, *91*, 100
– מכוונות 99
– נקודתית 85, 86–90, 100
– קטלנית (לתלית) 85, 89, ראו גם: קטלני, לתלי
מולים, ק' 256
מומיה 22, 293, *293*
מונוהיברידית, הכלאה 142
מונו, ז' 170
מונומר 62
מוצר טרנסגני 281, ראו גם: טרנסגני, יצור
מורגן, ת' 155, *155*, 157, 158, 162
מושבות (של חיידקים, של פטריות) 12, 94
מחלה, מחלות תורשתיות (סיכום) **283**, *283*
– אבוון 282
– אבעבועות שחורות ושכיחות אללים במערכת ABO 230
– אוטוזומית 232
– אנמיה 284
– אנמיה חרמשית 87, 100, 225
– אנמיה ים תיכונית ושכיחות אללים 232
– דאון (תסמונת) 54–55, *54*, 284, 297
– דֶבֶר ושכיחות אללים במערכת ABO 230
– הנטינגטון (Huntington) 296, *296*
– "הפרה המשוגעת" 78
– ושכיחות אללים 230, 232
– זיהומיות 282, 283, 285
– טאי־זקס (Tay-Sachs) 204, 218־220
– "יהודיות" 231–232
– "ילד הבועה" SCID 292–293, *292*
– כולרה ושכיחות אללים במערכת ABO 230
– כיב קיבה ושכיחות אללים במערכת ABO 230
– כפל שלשות 285, 296
– לב 108, 109
– לויקמיה 294
– מלריה 225
– סוכרת 269, 276
– סרטן 282, 193–197
– עצבים 260
– פנילקטונוריה 232
– קורו 78
– קסרודרמה פיגמנטוזום 84
– קרויצפלד־יעקוב 78
– רגישות ושכיחות אללים 230
מחסן תבואה 226
מחצית החיים, זמן מחצית החיים 191
מיוגלובין 247, 249
מיוזה (חלוקה מיוטית). 35, 41–47, *43*, 56, 110, 149, 153, 298–300
– וכללי מנדל 117, *117*
מיון צמחים 256
מיזוג גלויות ושכיחות אללים 231

מיזם לחקר גנום האדם 239, 242, 264
מיחשוב ראו: ביואינפורמטיקה
מיטוזה (חלוקה מיטוטית) 37, 42, 43, 48, 49, 53, 56
– ואפופטוזה 177
מיטוכונדר (מיטוכונדריון, מיטוכונדריה) 35, 252, 532, 264
מין (ביולוגי) 228
מיפוי גנים 155–156
מיקרומטר 35, 279
מישור המשווה 42
מי־שפיר, בדיקה **287**, *287*
מישר, פ' 9
מלון 55
מלריה, מחלה 225
מנדל, ג' 105, 110–132, *124*, 157, 237
– הכלל הראשון 113, הכלל השני 143
– וסטטיסטיקה־הסתברות 110, 118–123, **124**, 132
מסגרת קריאה (של RNA) 90, 244, 245, 264
מסלול ביוסינתטי 171
– של ארגינין 93
מסלסון, מ' 25, 26, 30
מעביר (vector) **272**, 292
מעי 168–169
מעצם **185**
מערכות בקרה פרק ז, עמ' 167–202, 274
– בחיידקים 170–174, 198
– באיקריוטים 175–193, 197, 198
מערכת אל־תאית 47
מערכת גולג'י 191
מערכת חיסון 191, 230, 291, 292, 293
מערכת עצבים 191
מערכת תיקון DNA 83, 84
מפל צפיפויות (להפרדת DNA) 26, 30
מפל ריכוזים 187, 188, 190
מפת כרומוזומים, מפת תאחיזה 156
מצע (מזון) דל (מינימלי); מלא 94, 95
מקדם שארות, F 222, 223
מקדם ראו: אתר מקדם
מקלאוד, צ' 12, 29
מקלינטוק, ברברה 250, *250*
מקרתי, מ' 12, 29
משפחות גנים 247, 248, 264
משפט (אזרחי, פלילי) 204, 255, 256, 261–263, 267
משקל 211
משרן 172–173
משתיק **185**
מתיונין, חומצה אמינית 75
מתילציה ב־DNA 185

נ

נאורוספורה 93–97, *94*, 100
נבג (של פטרייה) 94, 95
נגיף (וירוס), נגיפים 15, 76, 179, 250, 274, 285, 219
– בריפוי גני 292
– ושכיחות אללים 230
– מהונדס 294
נוגדן, נוגדנים
– מבנה 179, *179*
– בסיס גנטי ליצירה 179–181, *180*
נוזל השפיר, בדיקה **287**, *287*, 288
"נוק־אאוט" לגן (gene knockout) **99**, 100, 285
נוקלאוזום **36**, 37, 56, 177
נוקלאוטיד, נוקלאוטידים **18**, 26, 28, 30, 65, 69, 78, 83, 241
– שינוי על־ידי מוטציה 86, 89, 90, 100
– מלאכותיים 241
ניסוי מתוכנן 124
נירנברג, מ' 74
נישואי בני דודים 220, 222–223 ראו גם: זיווגי קרובים
נמטודות 280
ננומטר 13, 36, 69
נצפה (observed) 121, 228
נשא (carrier) נשאית **219**, 288, 297
נשנים, רצפים ראו: רצפים נשנים

ס

סאטן, ו' 150
סביבה ותורשה 7, 8, 107–109, 146
סוג דם MN **207**, 208, 211, 212
סוג דם Rh 207
סויה 280
סוכרים וסוג דם ABO 230
סוכר 17, 21, 62, 170–175, 230
סומטי, תא, רקמה 183, **184**, 291 ראו גם: תאי גוף, תאים סומטיים
סחף גנטי 226, 227, 233
סטהל, פ' 25, 26, 30
סטטיסטיקה 141, 237

– ומנדל 110, 118–**124**, 132
סיכונים (בהנדסה גנטית) 294, 301
סיכת ראש (מבנה) 64
סימביוזה 922
סימול גנים ואללים, גנים בכרומוזום 132, 150
סימון רדיואקטיבי 14 ראו גם: רדיואקטיביות, קרינה רדיואקטיבית
סימון שושלות 220
סיסי כוריון, בדיקה **287**, *287*
סוכרת (מחלה) 269, 276
סלקציה ראו: ברירה
סמן (גנטי) *260*, 263, 289
סנטי־מורגן 155
סניפים (SNPs) 264
ספרייה (גנומית, cDNA, DNA) 275
סרטן, גידול סרטני, מחלה 39, 84, **193–197**, 294, 282, ראו גם: מחלה, סרטן
– עור 84, 92
– גידול (בצמח) 278
סרטנים 55
סרין, חומצה אמינית 87
סריקה על־קולית 287

ע

עגרייה 279, 280
עדה, עדות ושכיחות אללים 231
עובר 53–55, 218, 247, 268, 269, 286–288, *287*, 290, *290*, 300
– דו־חופילות 187–189
עופות 51
עטין 275
עיבוד RNA 67, 78, 169, 178
עיוורון צבעים 160, *160*, 162
שכיחות אלל 214
עכבר 11, 12, 16, 170, 295, 220–221, 226–227
– נוק־אאוט 99–100, 276
– גנים הומאוטיים 189–190
עלה ונלון (מבנה) 69
עמידות (לחרקים) 280
ענבים 55
עפץ **278**, *278*
עצבים, מערכת 191
עקרון ההתפצלות 113
עקרות 55, עקרות בצמחים 295
עשים 51, 228–229, *229*

פ

פאג' (בקטריופאג') 13, *13*, *14*, 15, *15*
פוטוסינתזה 219
פולימורפיזם **106**, 130, 133, **203**, 260 ראו גם: רב־צורתיות
פולימר 17, 62, 65
פולימראז ראו: אנזים
פוליפלואיד 55, 56
פוליפפטיד 74
פורין **18**, 20–21, 23, 27
פחמימות 62
פחמן 170
פטרייה, פטריות 94–95, 100, 280
פיגום (בכרומוזום) 36, *37*
פיגור שכלי 218, 297
פיצול גן 99
פירימידין **18**, 20–23, 27
פלואורסצנטי, חומר, אור, צבע 241, 258, 259, 270
פלסמיד, פלסמידים 35, **272**, 273, *273*, 274, 278, 281
– Ti 278, 279
פלפל 55
פלק, רפאל 250
פנאומוקוקוס (Pneumococcus) 10–12, 15
פנוטיפ **107**– 109, 114, 132
– וגנוטיפ 108–109, *108–109*, 146
– והכלאת מבחן 128
פניל־אלנין, חומצה אמינית 74
פנילקטונוריה, מחלת 232
פניל־תיו־קרבמיד, עור־לן, PTC, 215–217
פנצילין 283
פעילות גן, התבטאות גן 106, 127, 169, 176, 186 ראו גם: בקרה
פרה, צבע פרווה 125
פרוות שרקנים, הורשת תכונות 128–129, *128*, 139–143
פרוטופלסט ראו: תא חסר דופן
פרולין, חומצה אמינית 87
פרוקריוטים **9**, 10, 15, 35, 56, 170, 176, 271, 273, 274
פריון **77**, 78
פרמקוגנטיקה **284**
פרנקלין, רוזלין 20
פרס נובל 19, 94, 170, 250, 256

צ

צביעת כרומוזומים 245
צביעת SKY 49, *49*
צביעת FISH 260, *260*
צבע גוף 231
צבע עור, הורשה באדם 149, 211
צבע עיניים, בדרוזופילה 157–158
צבעי פרווה בכלב 144, *144* בשרקן 128–129, *128*, 139–143 בפרה 125
צבעי פרחים 280
ציטוזין **18**, 20, 28, 30, 63, 86, 87, 92
ציטולוגיה 237
ציטופלסמה 64, 69, 70, 73, 86, 169, 192, 292
ציטרולין, חומצה אמינית 95־98
צ'ייס, מ' 13, 30
ציפור, ציפור דרור 204, *204*, 226, 229
ציפורנית (צמח) 52
ציר אורך בעובר דרוזופילה 187–188, *188*
צירופים הוריים, רקומביננטיים 151–153
צלקת (חלק מאיבר רבייה בצמח) 110, 228
צמחים 238, 252
צמחים מהונדסים 295
צנטרומר **38**, 44, 48, 56, 260, *260*
צסיום כלוריד 26
צפוי (expected) 121
צפרדע 40, 168, 238
צפריר, ד' 51
צ'רמאק, א' 125

ק

קבוצת דם ABO 130–132, 134, 146, 207, 212, 214
– שכיחות אללים ומחלות 230
קבוצת דם MN ראו: סוג דם MN
קבוצת דם Rh 130
קבוצת תאחיזה 149, 162
קביעת הזוויג 50
קדם־מוטציה 285
קהות טעם (לפת"ק) 215–217
קוד גנטי **74**, 63, **75**, 78, 88
קודומיננטיות **127**, 130
קודון **70**, 72–75
– ומוטציה 67, 89, 90
– תחילת תרגום, סיום תרגום (עצירה) 73, 75, 90
קוטלי עשבים, חומרים 280
קולטן 911
קולי, אשריכיה ראו: אשריכיה, חיידק
קורו, מחלה 78
קורים (של פטרייה) 95, 94
קורנס, ק' 125
קטבי התא 42
קטלני (לתלי), אלל 85, 143–145, 162, 223
קיבוץ גלויות ושכיחות אללים 231
קילו־בסיסים (kb) 238
קסרודרמה פיגמנטוזום, מחלה 84
קרויצפלד־יעקוב, מחלה 78
קרום הגרעין 42–43
קרום תא 219, 278
קריוטיפ 35, **38**, 41, 55, 56
– האדם **48**–50, *49*, 54, *298*, *299*
– וטרנסלוקציה 298–299, *298*, *299*
קרינה (קרינת uv, קרני X) 20, 83–84, 92, 94, 100, 168
קריק, פ' 19, *19*, 20, 22, 30, 62, 66
קשרי מימן 21, 23, 27, 30

ר

ראשן (של צפרדע) 168
רב אללים, גנים 130, ראו גם: רב־צורתיות
רבייה וגטטיבית (לא מינית, אל־מינית) 107, 276
רב־עשב־רע (Super weed) 281
רב־צורתיות (פולימורפיזם) **106**, 130, 133, 252, 260, 284 ראו גם: פולימורפיזם, גן רב־צורתי
רגישות למחלות ושכיחות אללים 230
רדיואקטיבי 14, 45, 258
רטרו־וירוסים 76, 250
רטרו־טרנספוזונים (retrotransposons) 250, 264
ריבוז **17**, 30, **64**
ריבוזום 69, 71, *71*, 73
ריח, חוש 248
ריפוי גני 21, 269, 291–293
רירית הלחי 182
רנ"א ראו: RNA
רפואה משפטית 282
רציפרוקלית (הופכית) הכלאה **112**, 113, 125, 159
רצסיביות 111, 114, **126**–**127**, 128
רצפטור 191
רצפים יחידאיים (Unique Sequences) ורצפים נשנים (Repetitive Sequences) 246–251, 264
רצפים נשנים, קצרים ועוקבים (STR) **251**, *251*, 260–261, 264

רצפים קופצים 249, 264
רקומבינציה, רקומביננטים 141, 151–152, 272
רקמה סומטית 291
רשת תוך־תאית 191

ש

שרון 275, **276**
שומנים 62, 218
שונות, מגוון תורשתי 100, 200, 225, 250, **254**
שושלת 161, *161*, **220**, 252, 254, *254*, 285, *285*, 296, *296*, 297, *297*
שושן צחור (צמח) 147, *147*
שחבור **67**, *67*, 78, 86, 169, 178, 191–192
– חלופי **68**, 79, 191–192, 242–243
שחלוף **47**, *48*, 56, 152, 156, 162
שיבוט 99, 275, **276**
שיווי משקל הרדי־ויינברג 212–213, 232
שיטת FISH **259**, *259*, 260, *260*, 270
שיטת PCR 255, **256–258**, *257*, 264, 267, 268, 271
שינויים כימיים ב־DNA 178, 182–185
שיתוק כרומוזום X 285
שכיחות אללים 206, 212, 215, חישוב 206, 208–209, 224
– במערכת ABO ואבעבועות שחורות, ואולקוס 230
– ומוטציה 225–227, 232
– ונגיפים 230
– ועשים 229
ורגישות למחלות 200
– תנודה מקרית 226
שכיחות גנוטיפים 209–210, 212, 215
שכיחות רקומביננטיים 154
שכפול 24–26, 56, 65, 77, 86, 100,
– ב־PCR 256–258
– מספר גנים המעורבים ב– 253
שלד תוך־תאי 62
שעועית 8
שעתוק 66
שפיר, בדיקת מי־שפיר **287**, *287*
שרקן **128**, *128*, 129, 139, *139*

ת

תא, תאים
– ביצה 9, *9*, 51, 52, 112, 168, 252, 275, 290, 298
– בתרבית, בריפוי גני 292
– גוף 183 ראו גם: סומטי
– גזע 268–269, *269*, 300
– דם אדום 230, 284
– זרע 9, *9*, 52, 252, 299
– חסר דופן 278
– טרנסגני ראו: טרנסגני
– יוצר נוגדנים 180 ראו גם: נוגדנים מונוקלונים 200
– סומטי, תאים סומטיים 183, 184, 276, 279, 291 ראו גם: סומטי, תאי גוף
– עוברי 180
– עצב 218, 268
– רבייה 183 ראו גם: תא ביצה, תא זרע
תאומים (אחאים וזהים) 109, 276
תאחיזה
–קבוצת 139, 149, 152, 162
– לכרומוזום X 157, 160–162, 283
תגובה חיסונית 179, 269
תגובה לתרופות 283
תהליכים אבולוציוניים ראו: אבולוציה, תהליכים
תוכניות ממוחשבות ראו: ביואינפורמטיקה
תורשה בתאחיזה ל־X, לזוויג 159, 160–162 ראו גם: כרומוזום X
תורשה וסביבה 8, 107–109
תחל 256–257, 271
תיאוריה כרומוזומית 159
תיבת הומאו **189**
תימין **10**, 20, 20, 30, 33, 36, 62
ניו ט 8, 155, 250, 267, 279, 280
תכונה דומיננטית ורצסיבית 111, **126–127**
תכונות כמותיות 124, 139, 146–149, 162
תכונות נורשות **8**; נרכשות **8**
תנאי סביבה 232, ראו גם: סביבה, סביבה ותורשה
תסמונת **54**, **284**
– על־שם דאון 54, 284, 297 ראו גם: דאון
תעתוק 65–70, 73, 77–78, 86, 169, 171, 175–178, 180
– הפוך 76–78, 250
– מספר גנים המעורבים ב־253
תעתיק ראשוני **67**, 78, 169, 178, 181
תפוח אדמה 40, 270, 200
תרבית (תאים) 184, 270, 279–280, *280*
תרגום 69–72, *72*, 73, 77, 78, 169, 178 וכן:
– מספר גנים המעורבים ב–253

תרופה 218, 269
תרכיבי חיסון 282
תרמיל אפונה **111**–115, *115*, 116, 127
תרנגולת מגזע אנדלוסי *136*

מונחים באותיות לועזיות

A
ABO ראו: קבוצת דם ABO
Agrobacterium tumefaciens ראו: חיידק אגרובקטריום טומפצינס
AIDS ראו: איידס
amniocentesis ראו: בדיקת מי־שפיר
AMP מעגלי (cAMP) 174
ATP 74, 176
Avery, O. 12, 29

B
Bar body ראו: גופיף בר
Barr, M. 182
Beadle G. W. 94, 105

C
cAMP, AMP מעגלי 174
CAP, חלבון 174
cDNA, complementry DNA ראו: DNA־משלים
Correns, C. 125
Crick, C. 19, *19*, 20, 22, 30, 62, 66

D
DNA
– אורך בגנום 35
– ארגון באיקריוטים 35–37
– ארגון בפרוקריוטים 35
– ביטוי 61
– החדרה לגוף 292
– חד־גדילי 23
– טביעת אצבעות 251, *251*, 255–263
– כחומר תורשתי 13
– כלאיים (היברידי) 23, 259
– מבנה 15, **17**, 20–22
– משלים **271**
– ספרייה 275
– פולימראז ראו: אנזים DNA פולימראז
– רקומביננטי **272–273**, *273*, 278, 294
– שברים 92
Drosophila melanogaster ראו: דרוזופילה
Duplication ראו: הכפלה

E
Enhancer ראו: מעצם
expected (צפוי) 121

F
F_1 111, F_2 112, P 111
FISH ראו: צביעת FISH

G
Genomic Imprinting ראו: החתמה גנומית
Gurdon, J. 168

H
Hardy, G. H. 210
HIV 15 ראו גם: איידס
Homeobox ראו: תיבת הומאו
Housekeeping genes ראו: גנים של משק בית

I
in situ 259

J
Jacob, F. 170

K
kb (קילו־בסיסים) 23, 238

L
Lyon, M. 183

M
Macleod, C. 12, 29
Matthaei, J. 74
McCarty, M. 12, 29
McClintock, B. 250, *250*
Meicsher, F. 9
Mendel, G. 105, 110–132, *124*, 157, 237
Meselson, M. 25, 26, 30
MN ראו: סוג דם MN
Monod, J. 170
Morgan, T. 155, *155*, 157, 158, 162
Mullis, K 256

N
Nirenberg, M. 74

O
observed (נצפה) 112
Operator ראו: אתר מפעיל

P
P 111, F_1 111, F_2 112
PCR 257, *257*, 282, 288, 293, ראו גם: שיטת PCR
PGD ראו: בדיקת טרום השרשה
Primer ראו: תחל

promoter ראו: אתר מקדם

pseudogenes ראו: דמויי גנים

PTC, פניל־תיו־קרבמיד ראו: פת"ק

R

Regulator ראו: גן מווסת

Repetitive Sequences ראו: רצפים נשנים

Repressor ראו: דכאן

Reverse Transcriptase ראו: אנזים מתעתק הפוך, תעתוק הפוך

Rh ראו: קבוצת דם Rh

RNA

- כאנזים 69
- מבנה 15, 63–77, 78
- מוביל 68, 69, 70–74, 78
- פולימראז ראו: אנזים RNA־פולימראז
- ריבוזומי 68–70, 78, 248
- שליח **68**, 70–74, 78, 169, 171, 178, 181, 270, 275
- שליח ומוטציה 86, 87
- שליח ומשך חיים 191
- שליח של המוגלובין 88
- RNAi 193

S

SCID ראו: מחלת "ילד הבועה"

Sex Chromatin ראו: גופיף בר

STR Short Tandem Repeat ראו: רצפים נשנים, קצרים ועוקבים

silencer ראו: משתיק

Sutton, W. 150

T

Taq Polymerase ראו: אנזים משכפל

Tatum, E. L. 94, 105

Tay-Sachs ראו: טאי־זקס

T-DNA 278

Tschermak, E. 125

U

Unique Sequences ראו רצפים יחידאיים

UV ראו: קרינה

V

vector (מעביר) **272**, 292

de Vries, H. 125

W

Watson, J. 19, *91*, 20, 22, 30, 66

Weinberg, W. 210

מקורות איורים נוספים

עמוד		
9	(א–1)	באדיבות פרופ׳ ר׳ שלגי וד״ר ד׳ פיליפס, אוניברסיטת תל–אביב
19		SAP sp307246-H
49	(ב–8)	באדיבות פרופ׳ י׳ ורמן, המחלקה לגנטיקה, האוניברסיטה העברית בירושלים
49	(ב–9)	באדיבות עירית בר–עם, אפלייד ספקטרל אימגינג, מגדל העמק, ישראל
50, 54	(ב–10, ב–13)	באדיבות יהודית דגן, המעבדה לציטוגנטיקה, המחלקה לתורשת האדם, ביה״ח האוניברסיטאי הדסה
87	(ד–3)	ASAP M108/393
94	(ד–6)	באדיבות Dr. Kevin McCluskey, FGSC
124		באדיבות Villanova University, USA
136		באדיבות Mike Clark, the Poultry Club, UK
144		באדיבות Larry Chandler Art
155		באדיבות The Nobel Foundation
167		באדיבות פרופ׳ צבי זקס, מדעי הצמח, המכון למדעי החיים, האוניברסיטה העברית בירושלים
177	(ז–8 ימין)	קטע מתוך ASAP A8FED9
188	(ז–14)	באדיבות Herbert Jackle, Gottingen, Germany
189	(ז–15ב)	באדיבות Dr. Ed Lewis מתוך Nature, 1978, 56
202		באדיבות דנה רייך
229		באדיבות B.S.C.S. Biological Science, An Inquiry into Life, fourth edition, 1980
242		באדיבות ד״ר מירה קורנר, מעבדה לאנליזת DNA, האוניברסיטה העברית בירושלים
250		באדיבות National Library of Medicine, USA
258		באדיבות Dr. Darryl L Daley, North Carolina Wesleyan College
262	(ט–13)	באדיבות עירית בר–עם, אפלייד ספקטרל אימגינג, מגדל העמק, ישראל
275	(י–4)	באדיבות Roslin Institute, Roslin BioCentre, Scotland UK
278	(י–5)	באדיבות info@rosecare.com
290	(י–13)	באדיבות Dr. Sherman J. Silber, M.D.
292		Visual Israe BE021781
293		באדיבות CollegeyKalamazoo Valley Museum, Kalamazoo Valley Communit

תמונות בעמודים 110 (ה–4), 119, 215 (ח–4), 224 (ח–8), 226 (ח–9), 227, 230, 231, מתוך: גנטיקה, מאת יהודית עתידיה, הוצאת המרכז הישראלי להוראת המדעים, תש״ן – 1990. באדיבות ארזה סומך–כהן.

תמונות בעמודים: 7, 8, 16, 38, 39, 64 (ג–3ג), 85, 106, 107, 111, 115, 123, 128 (ה–10), 139, 145, 146, 147, 157, 170, 177 (ז–8 שמאל), 189 (ז–15א), 204, 243, 280(י–7) יהודית עתידיה.

הספר גנטיקה מיועד לתלמידי החטיבה העליונה של בית הספר התיכון המתמחים בביולוגיה, ואולם כל שוחר דעת עשוי למצוא בו עניין.

תחומים שונים שבהם עוסק מדע הגנטיקה נקשרים בעשרת פרקי הספר למסכת אחת, שתחילתה בהכרת מבנה ה-DNA, הוא "החומר התורשתי", וסופה בדילמות האתיות המתעוררות עם יישומה של היכרות זו.

הקורא עשוי למצוא בספר הסבר לסוגיות בעלות אופי תיאורטי, כמו צורת ארגון החומר התורשתי בכרומוזום או הבקרה על ניצול יעיל של מקורות האנרגיה העומדים לרשות החיידק, לצד תשובות לתהיות מחיי היום יום, כמו מדוע עיוורון צבעים נפוץ בין גברים יותר מאשר בין נשים או מהו הסיכון בנישואים בין קרובי משפחה. עם זאת שאלות רבות נותרות פתוחות - שכן עוד רבה הדרך להבנת מגוון התופעות הקשורות למעבר מידע תורשתי ולביטויו של מידע זה.

ISBN 965-295-028-9 מסת"ב