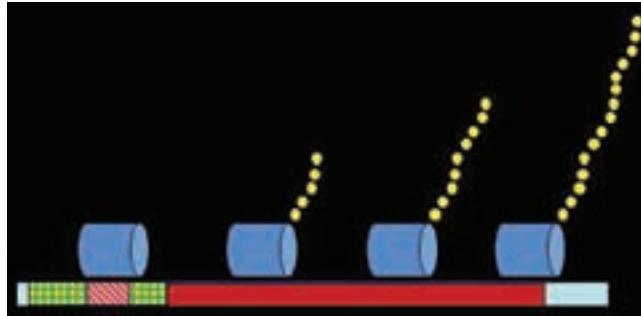
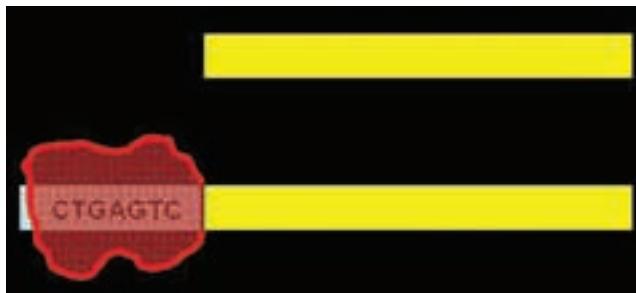


שתייקת הגנים



תמונה 2: קריית גנים
כל גן מורכב מריצף (אדום) המקודד חלבון ומריצף סמוך המכטמן את המיקום שבו מכונת הקרייה (গলু কালু) מתחילה לקרוא. המכונה נעה לאורך ה-DNA (משמאל לימין), קוראת את הריצף ויזירת מולקול RNA ספציפית (צהוב) אשר מתורגם לחלבון.

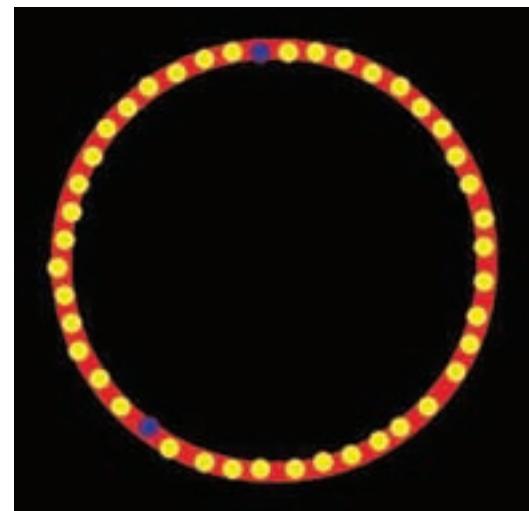
סוכרים מורכבים, הוא מסוגל להפעיל אנזים המפרק את החומר המזין החדש לצורה פשוטה יותר. הגן המקודד אנזים זה, אף שתמיד הוא נוכח בגנים, בדרך כלל מושתק ואינו מתרגם לחלבון.
כדי לבצע דיכוי זה ברמה המולקולרית חידקים אלו משתמשים בגין אחר בגנים, גן המקודד לחלבון מעכבר. חלבון מעכבר זה בניו באופן שמאפשר לו להכיר רצף קצר ליד גן המטריה שלו. הוא נקשר אל ה-DNA, ועל ידי כך מונע את פעולתו של מנגןון הקרייה באזורי זה (תמונה 3). כתוצאה לכך גן זה אינו מתרגם לתוצח. כאשר חידקים אלו מועברים מסביבתם הטבעית לסביבה המכיליה סוכרים מורכבים, מקור המזון החדש חוזדר אל תוך התא, שם הוא נקשר לגורם המעכבר, ועל ידי כך מאפשר לגן אשר הושתק קודם לכן ליצור את האנזים החסר הנחוץ כתעת. אנזים זה מפרק את הסוכר ומאפשר לאורגניזם לשרוד בסביבתו החדשה.



תמונה 3: השתקת גנים בחידקים
רוב הגנים (למעלה) ב-testidק זמינים למיכון הקרייה. לעומת גנים (למטה) יש ריצף DNA סמוך המשמש אחר קישור לחלבון ההשתתקה (כתום). כך נחסמת הגישה לגן והוא אינו נקרא (מושתק).

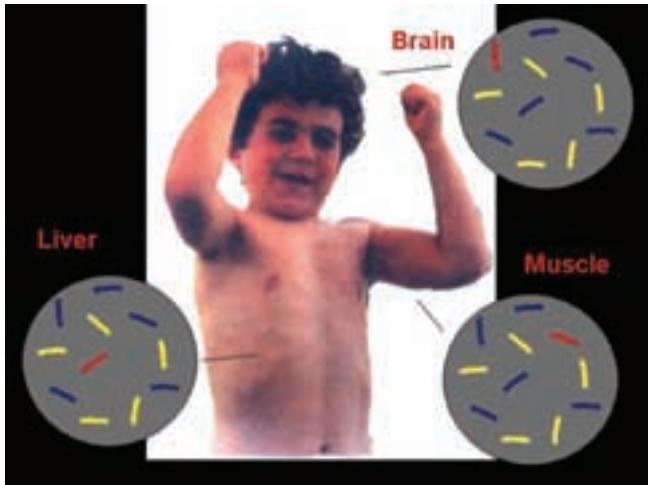
אורגניזמים חיים מתאפיינים ביכולתם להתרבות. ההתרבות מתאפשרת בזכות מידע גנטי הנ ניתן להעתקה ומשמש צפוף המכוון את ייצור החלבונים המכטבים את כל הפונקציות הביולוגיות הנוחות בדור הבא.

באורגניזם חד-תאי פשוט הגנים קטן, ובמעט כל הגנים נקרים ומתורגים לחלבונים בקביעות כדי לספק לתא את אבני הבניין ואת כל האנזימים הנחוצים לנשימה, לתנועה, לאכילה, לעיבוד מטבולי ולפעליות יומיומיות אחרות. חידקים נושאים כ-5000 גנים המסודרים זה אחר זה על כרומוזום מעגלי יחיד (תמונה 1). לפני חלוקת התא זה משתכפל, ושני העותקים הזהים מוחלים לתאי-בת. כיוון שלכל תא יש כעת עותק מלא של כל המידע הגנטי, יש לו המשאים לציר את כל החלבונים הדרושים להישרדות ולתפקוד החידק. כאמור, המידע הגנטי משמש כאנציקלופדיית גנים מאורגנת להقتבת התפקוד הביולוגי.

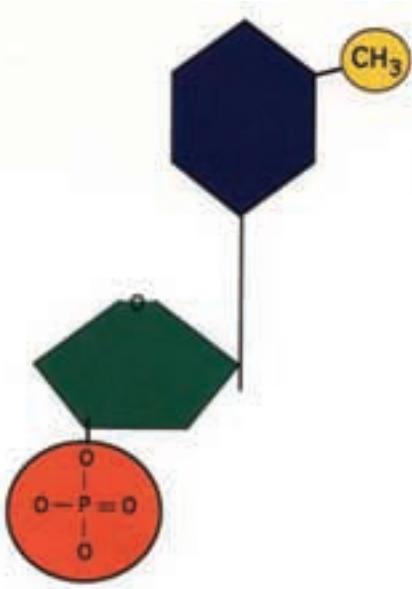


תמונה 1: גן החידק
חידקים נושאים כ-5000 גנים המסודרים זה אחר זה על כרומוזום מעגלי יחיד. כמעט כל הגנים פעילים באופן קוונטיוטיבי (צהוב), אך מקצתם מושתקים (כחול) ומונצחים רק בשעת הצורך.

כדי להפוך את המידע הצפוף בגנים לחלבונים, לכל אורגניזם יש קבוצת חלבונים מומחים האחראים לקריאת קוד הגן וליצור החלבון המתאים (תמונה 2). אף על פי שמערכת זו נראית חריגתית למדי, נראה כי לפחות האורגניזמים הפוטיטים ביותר פיתחו מנגנים מולקולריים לויסות התהיליך החשוב הזה. בחידקים – גנים אשר אינם נוחים לתא בקביעות עבוריהם השתתקה. אורגניזם פשוט זה, למשל, משתמש בדרך כלל בסוכרים פשוטים כמו מזון עיקרי, אך כאשר הוא נמצא בסביבה המכיליה



תמונה 4: ביטוי גנים הספציפיים לרקמות באורגניזמים עילאיים כל תא מכל את אוטם הגנים בדיקה, אך יש להם תכונות ביוטי שונות זו מזו. גנים של משק בית (Housekeeping genes) מתבטאים בכל תא. גנים הספציפיים לרקמות (כהול) (chromosome) מושתקים כמעט בכל סוג התאים, אך מופעלים ברקמת הביתן (adom). כך גנים הספציפיים למוח מושתקים בהתאםஅחים, ואילו גנים הספציפיים לשראי או לכבד מושתקים במוח. הגנים של משק בית הם ללא מתליצה, ואילו רוב הגנים הספציפיים לרקמות ממותלים. קבוצות המותלים מוסרות כדי לאפשר לגנים אלו להתחטא ברקמות הספציפיות שלהם.



תמונה 5: מתילציה

ה-DNA מורכב מרבע אותיות כימיות: A, G, C ו-T. אותן מולקוליות אלו מוחזקות יחד דרך השלד (יחידות ירוקות וכחומות) שייחזקו זוות בכל אות. אופין של היחידות הכחולות קובע אם זה מותיל (כהול). שיר C המכוגן ביצור עבר שינוי על ידי הוספה קבוצת מותיל (כהול). שיר C עם מותיל הופך את הגן לשקט.

כפי שהחידקים מסוגלים להעביר את המידע הגנטי שלהם מדור לדור, כך הם מסוגלים להעביר את המידע הרוגטורי (אפיגנטי) שלהם. הגן לחלבון המדכא והרצף המਸמן את גן המטריה הם חלק אינטגרלי של הגוף המורשת באופן אוטומטי מדור לדור. בambilם אחרות, הגנים עצם מתוכנת לא רק לקודד חלבונים, אלא גם נשא בתוכו את כל ההוראות הנחוצות לניצול מידע זה באופן מובוקר.

אורגניזמים מורכבים נבדלים מחיידקים בשתי דרכיהם. קודם כל, הם מכילים הרבה יותר גנים. לחידקים יש כ-5000 גנים ייחודיים, ורבים מהם מוקדים בגנים האנושי מכל מעל 50,000 גנים, והוא מותאם פונקציות מתקדמות שאינן קיימות באורגניזמים פשוטים יותר. חשוב לציין כי אורגניזמים ריבתאיים משתמשים בדרך כלל ויוצרים מרכבות מאוד לעומת הדריכים האופנייניות לאורגניזמים החידתיים. אורגניזמים אלו חיברים לעבר חנינת התפתחותית המתחליה בתא בודד ומגיעה לפסגתה ביצירת סוגים רבים של תאים, אשר כל אחד מהם מאופיין על ידי 'הביתו' של קבוצה ייחודית של גנים ספציפיים.

מבנה זה מחייב דיוקו של יותר ממחצית הגנים בכל תא. בעלי חיים, ובכלל זה בני אדם, נשאים שני סוג גנים: גנים של משק בית (housekeeping genes) המבצעים תפקידים חיווניים הנחוצים לכל תא של הארגניזם, וכן גנים הספציפיים לרקמות, המתבטאים בסוגי תאים מסוימים. גנים של משק בית הם הגנים הנחוצים לנשימה, למטרולים של מזון, לתנועה ולמבנה תא. דוגמאות לגנים הספציפיים לרקמות: המגולובין המיוצר בתאי הדם האדומים בלבד, אלבומין המוצר רק בכבד, הפיגמנט המציג בקרנית העין והנוירוטרנסmitterים הרבים המכוננים תפקידים ספציפיים במערכות העצבים. שיעורם של גנים אלו הספציפיים לרקמות מעלה 60% מן הגנים; הם מושתקים כמעט בכל הרקמות. למעשה, גנים אלו מופעלים בסוגי התאים הספציפיים שלהם בלבד.

מעבדתו התעניינה בהבנת המנגנון המעורבים בדיכוי הגנים הספציפיים לרקמות. במחקריהם המוקדמים גילינו כי למתיlica של DNA תפקיד חשוב בתחום זה. קיומ ידוע כי כל המידע הגנטי הטמון ב-DNA כתוב בקוד המורכב מאלפ-בית של ארבע אותיות: C,G,A ו-T. באורגניזמים רבים DNA זה יכול לעבור שינויים כימיים, ובתאים אינטלקטואליים הדבר נעשה באמצעות מתילציה של הבסיס C (תמונה 5). קבוצות מותיל אלו, הנמצאות באופן בלעדי על בסיסי C הצמודים לבסיסי G (CpG) (תמונה 6), משמשות למעשה סמן כימי, ועצם נוכחותן מסמנת את הגן כבלתי פעיל.

אנליזה של הגנים מראה כי כמעט כל הגנים הספציפיים לרקמות ממותלים. בנויגוד לכך, כל גן של משק בית מאופיין בנווכות אзор קטן העשיר ב-CpG, ואילו הם תמיד ללא מתילציה. כיוון שגנים רבים פעילים רק במעט רקודות, רוב הגנים למעשה מושתק בכל תא. אופן בקרה זה דורש אסטרטגיה השונה מזו המשמשת לרגולציה באורגניזמים הדדתיים פשוטים.

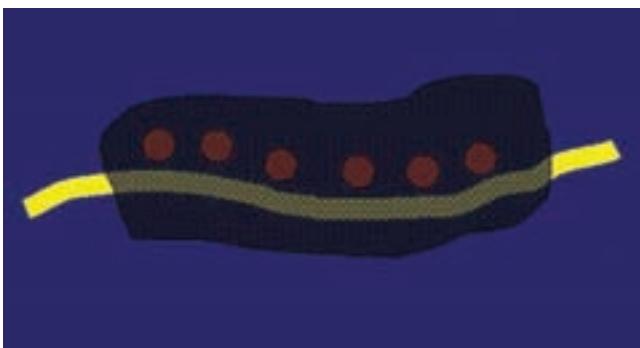
כל אורגניזם מתקדם מתחילה את חייו כתא בודד אשר קיבל את המידע הגנטי מן האם ומן האב. באמצעות סדרת חלקיות נוצר עבור פשוט, ובמשך הזמן הוא עובר התמיינות למגוון סוגים תאים (תמונה 4), ובסתומו של דבר נוצר אורגניזם שלם על כל איבריו ו ורקמותיו. בניית המתילציה בתחילת החיים של התא המופרה דומה

C ביל מתייציה. לאחר ההכפלת האנזים מיוחד המבצע מתייציה עובד בסיסודיות על פני ה-DNA. בכל מקום שבו יש מתייל בגדייל המקורי האנזים מבצע מתייציה בגדייל החדש. לעומת זאת, אותן המיקומות שבהם CpG המקורי הוא ללא מתייל נותרים גם הם ללא מתייל. כך מועתקת תבנית המתייציה המקורית בדיקות רבות לדoor הבא של התא. לאחר ביסוס המתייציה יש אפוא דרך אוטומטית לשימור התבנית לאורך חיים האורגניים.

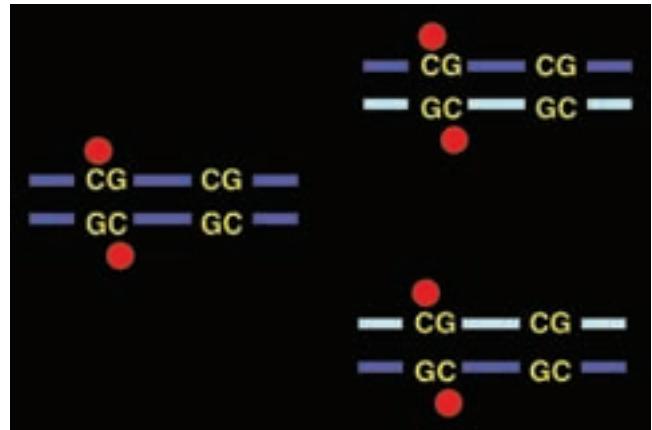
כיצד משפיעה המתייציה על ביוטוי הגנים? כדי להבין את תפקיד המתייציה חשוב להבין כי בתאים של בעלי החיים, שלא כבחידקים, ה-DNA אינו עירום אלא ענוף בחלבוני הנרעין בתוך מבנה מורכב הנקרא כרומטין – ابن הבניין של הכרומוזומים. סיידור זה משמש לאריזת ה-DNA בתוך הנרעין, וקרוב לוודאי גם יש לו תפקיד בברכתו ביוטוי הגנים. אזורי ה-DNA הארזים באופן דחוס מאוד הם אזורים מושתקים, ואילו הגנים הפעילים ארזים במבנה פתוח יחסית. יצוין כי גן פעיל חייב להיות זמין למנגנון הקריאה של הנרעין, ולצורך זה הוא חייב להיות אزوוי בצוורה המאפשרת גישה אליו. בנוסף לכך, מרבית הגנים הספציפיים לרקמות ארזים בצוורה סגורה שאינה מאפשרת את גישת מוכנות הקריאה. הבדלים אלו במבנה ה-DNA קובעים במידה רבה הרבה ככליה כיצד יהיו פעילים ואילו יהיו מושתקים. ברורו כי האורגנים חייבים לדעת בדרך אחרת כיצד לבנות את המבנה הסלקטיבי הזה המשך התפתחות, וכך נכנסת לתמונה מתייציה של DNA.

אף שברור כי הכרומטין הוא בעל ההשפעה העיקרית על ביוטוי הגנים, מבנה זה כשלעצמו אינו תכוונה יציבה הטבועה בגנים. בכל חלוקת תא חייב התא להכפיל את ה-DNA, דבר המערב הרס של מרכבי הכרומטוני הקיימים. לאחר ההכפלת המבנה חייב להיבנות מחדש. אכן מתבטה תפקידה העיקרי של מתייציות DNA. אזורים ממוגנים מכוננים את בניית מבנה הכרומטוני הסגור (תמונה 7), ואילו האזורים הלא ממוגנים נארזים מחדש בצוורה פתוחה.

על רקע זה אנו יכולים להבין כיצד מושתקים גנים מסוימים בעת התפתחותם. כפי שצווין לעיל, הגנים למשך בית מסומנים באופן אינטגרטיבי ברמת רצף ה-DNA עצמה. ככלומר, הגנים יכולים לעבור



תמונה 7: מתייציה משפיעה על הכרומטין כל ה-DNA ארוד לתוך הכרומטין (מבנה חלבוני), אך במקומות ובין הכרומטוני אפשר גישה למוכנות הקריאה. האזורים שעבורו מתייציה (כדורים אדומים) נארזים לתוך מבנה הכרומטוני דחוס מאוד (ען אפור).



תמונה 6: העתקת תבנית המתייציה DNA מרכיב משני גדיילים. אחד מהם (בגון העליוון) משמש לקידוד החלבון. הגדייל הנגדי מייצג תבונתurai של המקור, T תמיד מול A ו-C תמוד מול G. G מופיעות הוא תמיד ליד G. אם קוראים (משמאלי לימין) את הגדייל העליוון, יש שני שירי CpG. לעומת זאת, גם בו יש שני שירי CpG. בדוגמה זו CpG אחד ממולימין לשמאלי, גם בו יש שני שירי CpG. באפשרות תפנ' חילוקת התא, כל גדייל (כחול) משמש לבנתו ליצירת הגדייל הנגדי (לבן). T מוכנס מול כל A, C מול כל G, G מול כל C ו-A מול כל T. בשלב זה ה-DNA מועתקת החדר, כל גדייל (לבן) הוא ללא מתייציה. לאחר העתקת רצף ה-DNA אמורים מסיים עבר על פני ה-DNA בכל פעם שהוא רואה מתייל בגדייל המקורי (כחול) הוא מכנים מתייל על C הנמצא בגדייל הנגדי (לבן). כתוצאה מהק רצף תבנית המתייציה של ה-DNA הדיזוגדייל המקורי מועתקת אל ה-DNA החדש בתאי הבטה.

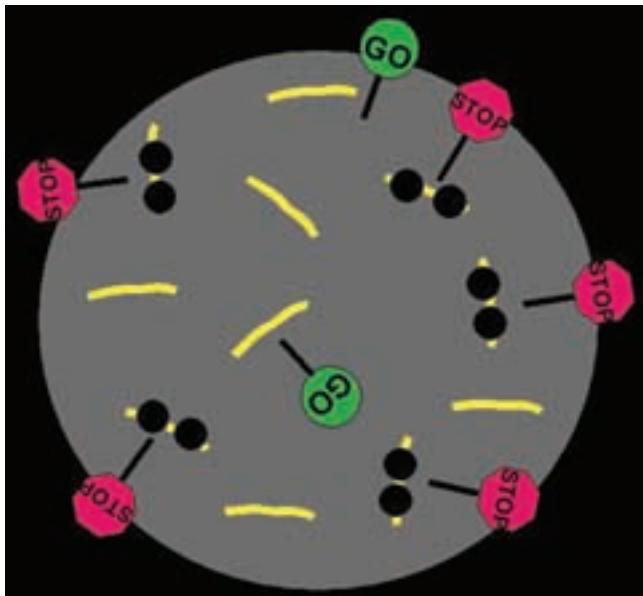
לו שבתאים הסומטיים, אך מוקדם מאוד בההתפתחות העוברית כל קבוצות המתייל נמחקות באופן דרמטי. התבונת הדור-מצבת נבנית מחדש דרך תהליך מסיבי של מתייציה מחדש. הדבר מתרחש כאשר העובר מושרש ברחם. אף שתהליך זה גלובלי ומקייף את הגנים כולו, איני CpG מוגנים מפני מתייציה, נראה מפניהם שהם מיכלים רצפים רגולטוריים המזהים על ידי חלבונים ספציפיים המסייעים במונעת מתייציה. בצוורה פשוטה זו תבנית המתייציה הדור-מצבת המקורית נסודה מחדש בכל דור. ככלומר, למרות שהמגידע הגנטי עצמו מעבר בתורשה, המידע האפיגנטטי הדור-ראש להקמת תשתיקת הגנים נבנה מחדש תוך כדי התפתחות העוברית בכל פרט.

שלא כבחידקים, שבתים תהליכי השתקת הגנים האינדיידואליים נסוד ומתוחזק על ידי אותו המנגנון, בתאים של בעלי החיים פועלות אלו הן כמעט בלתי תלויות. המתייציה מחדש מתחזקת הפעם מתרחשת בעת החשראה, אך תחזוקת התבונת הזאת בחולכות התאים הבאות נעשית על ידי מנגנון נפרד. המפתח להבנת התהליכי הוא העובדה שמתילציה מתרחשת בשירי CpG בלבד. מאחר שלכל CpG (הנקרא מימין לשמאלי ב-DNA המקורי) ב-DNA תמיד יש CpG (הנקרא מימין לשמאלי) בגדייל ה-DNA המשלים, המתייציה תמייד סימטרית – עם קבוצת מתייל על שני הגדיילים. בעת חילוקת התא רצף ה-DNA עובר הכפלת מודיקת, אך הגדייל החדש נוצר עם בסיסי'

התבנית האפיגנטית הנוכחית להתקפות תא הרקמות בגוף. מעבר לתפקידו של ה-DNA בהתקפות הנורמלית, למתילציה של DNA חלק חשוב בהתקפות מחלות.

سرطان הוא מחלת הנגרמת על ידי פגמים ברגולציית גנים, וכך גם דוגמה טובעה זו. בדרך כלל סרטן מתפתח לאט. והוא מתחילה כאשר DNA של תא נורמלי נפגע מגורמים סביבתיים כגון קרינה או קרצינוגנים הגורמים לביטוי בלתי תקין של הגנים המעורבים בברית ההגדילה. הדבר גורם לתא להתחלק מהר יותר, אך לא הופך את התא לسرطני באופן אוטומטי. במשך הזמן תאים מותננים אלה נחשפים לפגימות סביבתיות נוספות. דבר המוביל בסופו של דבר לסרטן. בשלבי המאוחרים של המחלת הגידול מקבל תכונות קטלניות רבות. התאים גדלים ללא כל בקרה, נעים תוקפניים, יצאים לזרם הדם וחודרים לרקמות אחרות. שינויים אלו מתרחשים בעקבות הרס כליאי של רגולציית גנים הנגרם בעיקר על ידי מתילציה DNA.

באופן בלתי תקין תא סרטן מתחילה במתילציה של גנים אשר אינם ממותלים במצבם הנורמלי. לא ברור כיצד זה קורה, אך תהליך זה משפיע על גנים רבים, בכללם הגנים האחראים לבילימת גידול התאים. ככל שמתקדמת המתילציה, עוד ועוד גנים כאלה מושתקים, התאים מעבדים את מגנון הבילימה והגידול יוצא מכלל שליטה (תמונה 8). כתע אנו מנסים לפצח כיצד מושתקים גנים מסוימים, ומידע זה עשוי להוביל לאסטרטגיות חדשות לטיפול הסרטן ולמניעתו.



תמונה 8: השתקה גנים הסרטן

את קצב גידול התא קובעים הגנים שבתוכו. גנים מסוימים מזינים גידלה (GO), אחרים מאטים גידלה (STOP). בתא הנורמלי גנים אלו מאוזנים כך שהקשב הגידלה תקין. בתאי סרטן בשלב המתקדם גנים אלו עוברים מתילציה והשתקה. הדבר פוגע בכלים של התא ויוצר חוסר איזון המוביל לגידול פראי.

מתילציה בשלב מוקדם בהתקפות העוברית, ואילו גנים אלו נשארים מוגנים. תהליך זה יוצר מבנית כוללת של מתילציה גנים, והגנים הספציפיים לרקמות לעולם אינם מוכרים ככאלה. ברגע שנוסףת מבנית זו היא מועברת באופן אוטומטי לכל תא של האורגניזם, וכן מכתיבת מבנה הכרומטין המבדיל, אשר בסופו של דבר קובע אם גן מסוים יתבטא או לא. וזה מגנון אלגנטי להשתקה כוללת עם זיכרון הבניי מראש, ולכן נחשי לרוגטורי האפיגנטיה העיקרי.

אף שהגנים הספציפיים לרקמות מתוכנותים להיות סגורים ובלתי נגישים הם חייבים להיות מופעלים בركמה שבה הם מटבטים. כך אלבומין איינו פעיל ברכמות הגוף פרט לכבד, ואילו המוגלבין, אשר מושתק ברוב התאים, מופעל בתאי הדם האדומיים. כיצד מתבצע הדבר ברמה המולקולרית? בשלב מוקדם בהתקפות מתחלקים התאים תוך כדי שימוש הפטונציאלי המלא שלהם להתחמיין לכל איבר. במקרה כלשהו בתהיליך זה התאים מאבדים את אופיים העובי ומתחילה לבטא מגוון של גני-על (master genes). גנים מיוחדים אלו מסוגלים להפעיל את כל הגנים הספציפיים הנוכחיים לרכיב מסויימת. לאחר מכןים הפטונציפיים לרקמות תוכנתו מלכתחילה להיות מבנה סגור, הם חייבים להיפתח לפני השחתה קוראה אותן. זה תהליך מורכב ו Robbins הוכיח הכלול את הסרת הקבוצות המתיל (תמונה 4). רק לאחר שההסרו כל שכבות ההשתקה יכולם גנים אלו להיפתח ולהיות זמינים למנגנון הקרייה באופן הדומה לגנים של משק בית. יתר על כן, הסרת המתילציה בשלב התקפות ספציפי זה גורמת לבנייה הפתוחה של הגנים להישמר בתאי הבת, וכן מאפשרת יצירת רקמה ובתי-תאיים כגון כבד, שריר או עור.

פיצוח מגנון הרגולציה האפיגנטית של הגנים יכול לעזור לנו להבין את תהליך השיבוט ברמה המולקולרית. לפני שנים מספר גרעין של ניסיון היסטורי שבו מדענים מאנגליה החלו להשתיל גרעין של גנים מתא סומטי לתוכו ביצית של כבשה שהוצאה מגרעין המקורי. ביצית זו התקפתחה, ובסוף של דבר נולדה דள – חייה הזהה לתורמת מבחינה גנטית. לאור כל המידע לנו על רגולציה של הגנים ברור שבתהליך זה חלו שינויים ניכרים במבנה האפיגנטית של הגנים המקורי. מנקודת המבט ההתקפותית תא העובר המוקדמים עדין לא החלטו כיצד לכובן את הרגולציה של הגנים שלהם, ובמובן זה הם טוטיפוטנציאליים. לכל תא הפטונציאלי להפרק לתא מכל סוג שהוא.

אך ברגע שתרחשת ההתמייניות הגנים עובר שינויים במבנה הכרומטין ובמתילציה DNA, והם מכתיבים את תבנית הביטוי הספציפית לתא מסוים זהה. שינויים אפיגנטיים אלו נneedle והופכים למאפיינים ייחודיים של סוג התא מסוים. במונחי הגנים בתא הסומטי הממוין יש DNA זהה לזו שבתא המקורי אשר ממנו הוללה התקפות האורגניזם. אך כדי שגרעין סומני יציליה לכובן את יצירתו מחדש של האורגניזם כולל חייות להימחק התבניות האפיגנטיות שעלייהן מבוססות הרקמות הספציפיות. לפיקך קל יותר להבין את משמעותה המתילציה של DNA בשיבוט. כך, ברגע שגרעין התא הסומטי מוחדר לבייצת הוא נתון לכל האירועים המתחרשים בעובר הנורמלי. הדבר כולל את מחיקת המתילציה המאפשרת לאורגניזם לפתח דף חדש ולבנות מחדש