

# פיענוח הקוד הנסתר ברצפי הרנ"א

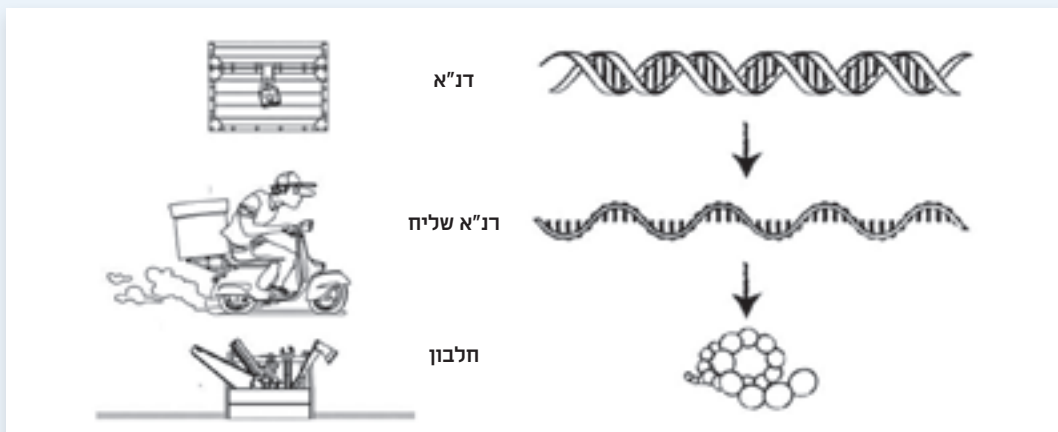


## מאת פרופ' גדעון רכבי

במשך השנים שחלפו מאז גיבוש הדוגמה המרכזית התברר שהתמונה מסובכת יותר, ושהתהליכים המבקרים את ביטויי הגנים ותוצריהם החלבונים הם מורכבים ביותר. רבדים נוספים של בקרת ביטוי גנים מתגלים, והבנתנו את התהליך עדיין רחוקה משלמות.

התמונה ה"פשוטה" של בקרת ביטוי גנים התבססה על ההבנה שחומצות גרעין, דנ"א ורנ"א, בנויות ממספר קטן של אבני בניין. ידוע שדנ"א מורכב

הדוגמה המרכזית של הביולוגיה המולקולרית, שהתבססה על תגליות מפתח במאה העשרים, מפתיעה בפשטותה: המידע הגנטי אגור בדנ"א, וקטעי דנ"א משועתקים לעותקי רנ"א שליח המשמשים תבנית לתרגום חלבונים. החלבונים השונים משמשים ליצירת מבנים, לביצוע פעולות כמו העברת אותות, זירוז תגובות ביוכימית, ייצור תנועה ולהגנה מגורמים מזהמים. האופן שבו אנחנו נראים ופועלים נקבע על פי מגוון החלבונים שבגופנו.



איור 1. הדוגמה המרכזית. מימין מתוארת הדוגמה המרכזית של הביולוגיה המולקולרית. המידע הגנטי אגור בדנ"א, רנ"א שליח מעתיק קטעי דנ"א ומעביר את המידע לייצור חלבון. החלבונים אחראים למגוון גדול של תפקידים מבניים וביצועיים בתאים, ברקמות וביצור החי.

למרות זאת אין זהות בין התאים הרבים שברקמות ובאיברים השונים שבגופנו. תא כבד שונה מתא מוח, תא עוברי שונה מתא בשל של מבוגר, ותא תקין שונה מתא סרטני. הבדלים מסוימים ברצף הדנ"א יכולים לתרום לשונות התאים. לדוגמה, בתאי מערכת החיסון היוצרים נוגדנים מתרחש שינוי ברצפי הדנ"א. תאים ממאירים נוצרים בעקבות מוטציות. אך עיקר השינוי בין תא לתא נובע מהעובדה שבכל סוג תא מתבטאים אלפי גנים שונים, ורמת ביטויים קובעת את צורת התא הייחודי ואת תפקודו. השינויים הקובעים את מידת הביטוי של גנים, מלבד המידע הבסיסי האגור ברצפי הדנ"א בקידוד ארבע האותיות T, C, G, A, ידועים כשינויים אפיגנטיים (פירוש המילה "אפיגנטיקה" היוונית הוא "מעל לגנטיקה").

המידע על בקרה אפיגנטית של ביטוי גנים התמקד עד השנים האחרונות בשתי רמות של שינויים: רמת בקרה אפיגנטית אחת התמקדה בשינויים בדנ"א, כאשר הצורה הנלמדת ביותר של אפיגנטיקה ברמה זו מבוססת על שינוי כימי – תוספת של קבוצת מתיל (CH<sub>3</sub>) לאות C ליצירת 5-מתילציוטוזין (m5C). מחקר מתילציית הדנ"א, שחיים סידר ואהרן רזין מהאוניברסיטה העברית בירושלים הם מחלוציו ומוליכיו, חשף את המנגנונים האחראים ליצירת אותיות m5C בגנום, את השפעת השינויים האלה על מידת התבטאותם של גנים בתאים ואת התמיינותם של תאים לכיוונים שונים בעקבות הבקרה האפיגנטית, המושפעת מצידה מגורמים סביבתיים שמחוץ לתא.

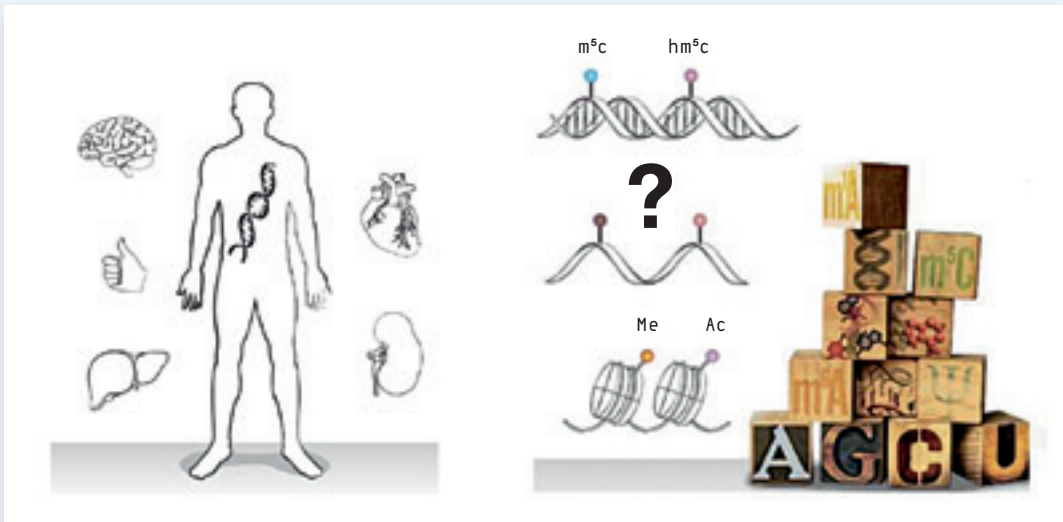
רמה נוספת של בקרה אפיגנטית המוכרת זה שנים רבות היא תוצאת שינויים בחומצות אמינו מסוימות המרכיבות חלבונים הנקראים היסטונים, שתפקידם לארוז את הדנ"א בתאים. מולקולות הדנ"א הארוכות שבגרעיני תאי הגוף, השונים ארוזות בדחיסות רבה מאוד ככרומוזומים, ולהיסטונים תפקיד מרכזי באריזה יעילה זו. ◀

מארבע אבני בניין ("אותיות"): אדנין (A), ציטוזין (C), גואנין (G) ותימדין (T). בדומה לזה, מקובל שרנ"א מורכב אף הוא מארבע אבני בניין: אדנין (A), ציטוזין (C), גואנין (G) ואורציל (U). החלבונים הנוצרים בריבזומים לפי המידע המועבר ברנ"א השליח בנויים מעשרים אבני בניין המכונות חומצות אמינו. חלוקת התפקידים לפי הדוגמה המרכזית היא פשוטה: דנ"א אחראי לשמירת המידע הגנטי, ורנ"א עוסק בהעברת המידע שלפיו נוצרים החלבונים האחראים למגוון תפקידים – מבניים ותפקודיים. בעשרות השנים שחלפו מאז הגדרת הדוגמה המרכזית התברר שלרנ"א תפקידים חשובים ורבים. מוכרים סוגים שונים רבים של רנ"א, בגדלים שונים, הממלאים תפקידים מגוונים ביותר. ממצאים חשובים ומפתיעים לימדו שמולקולות רנ"א מסוימות ניחנו בפעילות קטליטית המאפשרת זירוז תהליכים ביוכימיים בדומה לזרזים חלבוניים. תגלית חשובה זו והמידע הרב שנאסף על חשיבותו של רנ"א מבני ותפקודי הובילו להנחה שמולקולות החיים הראשונות על פני כדור הארץ היו מולקולות רנ"א. הנחה זו ידועה כ"היפותזת עולם הרנ"א".

המידע הגנטי האגור כדנ"א בכל אחד מהתאים השונים בגופנו דומה להפליא לזה שבתאים האחרים.



איור 2. רנ"א ידו בכול. סוגי הרנ"א הרבים הם בעלי מגוון פעילויות. רנ"א מעורב באגירת מידע גנטי, בהעברתו, בתרגומו ובתפקידים מבניים וביצועיים.



איור 3. בקרה אפיגנטית. משמאל: הדנ"א בכל אחד מתאי האדם זהה, אך תאים מתמיינים ליצירת רקמות ואיברים שונים; מימין: ההסבר העיקרי להתמיינות תאים בעלי דנ"א זהה לכיוונים שונים הוא קיום בקרה אפיגנטית. עד לאחרונה הוכרה בקרה אפיגנטית המבוססת על מודיפיקציות כימיות של דנ"א ושל החלבונים ההיסטוניים האורזים את הדנ"א. בשנים האחרונות זוהו כמה מודיפיקציות של רנ"א שליח שהן הבסיס לאפיגנטיקת רנ"א.

אל"ף-בי"ת עשיר כל כך, מתאימה לקיום סוגי רנ"א רבים ומגוונים בעלי יכולת לבצע מנעד תפקידים גדול, כיאה לחשיבותם ב"עולם הרנ"א" הקדמון ובעידן הנוכחי, שגם בו לרנ"א תפקיד מרכזי ביותר.

עד לעשור האחרון נאסף מידע על קיום בסיסי רנ"א "לא שגרתיים" בעיקר כשמדובר במולקולות רנ"א המצויות במספר עותקים גדול בתא, כמו מולקולות רנ"א ריבוזומלי (rRNA), המשמשות לבניית הריבוזומים שבהם מבוצע תרגום הרנ"א לחלבון, ומולקולות רנ"א מעביר (tRNA), המשמש לשינוע חומצות האמינו אל הריבוזומים, שם מבוצעת בניית החלבונים. עד השנים האחרונות לא היו בנמצא שיטות המאפשרות מיפוי של בסיסי רנ"א לא שגרתיים במולקולות רנ"א הקיימות בתא במספר קטן של עותקים כמו מולקולות רנ"א שליח. בשנים הראשונות של המאה העשרים ואחת התחוללה מהפכה טכנולוגית חשובה בזכות פיתוח שיטות מכשור ותמיכה ביואינפורמטית, המאפשרים קביעת רצפי דנ"א (ובעקיפין גם רצפי רנ"א) במהירות

שינויים אפיגנטיים בהיסטונים השונים, כמו תוספת או הסרה של קבוצת מתיל (CH<sub>3</sub>) או אצטיל (Ac), קובעים אם הדנ"א המקודד לחלבון מסוים יהיה ארוז בדחיסות שאינה מאפשרת את העתקתו לרנ"א שליח, או שיימצא במבנה פתוח המאפשר את ביטוי הגן ויצירת רנ"א שליח שיתורגם לחלבון.

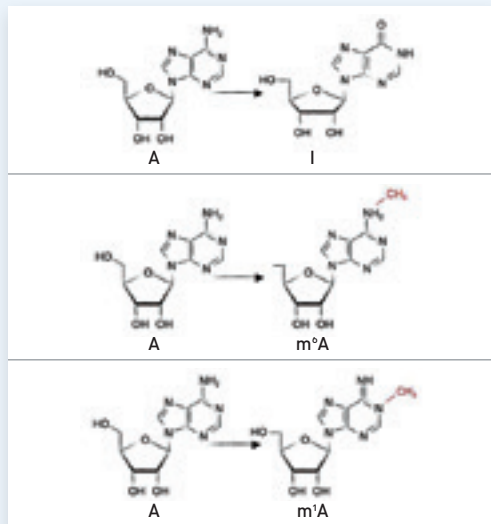
מחקרי קבוצתי שבמרכזו חקר הסרטן של המרכז הרפואי "שיבא" עם עמיתים ושותפים מהארץ ומהעולם לימדו על רמת בקרה אפיגנטית חשובה נוספת – אפיגנטיקה ברמת הרנ"א. מחקרים ביוכימיים שנעשו בעשרות השנים האחרונות, שהתבססו על פירוק דנ"א ורנ"א לאבני הבניין הבסיסיות, לימדו שנוסף על ארבע האותיות המוכרות המרכיבות חומצות גרעין אלו, קיימות עוד אותיות, שהן בסיסים שונים, הנוצרים בהוספה או בהסרה של קבוצות כימיות בתהליכים מגוונים. נמצא שסך האותיות המרכיבות את מולקולות הדנ"א קטן מתריסר, ואילו ברצפי הרנ"א מספרם הוא יותר ממאה אותיות. העובדה שלמולקולות הרנ"א השונות

תהליך עריכת רנ"א מוכר זה עשרות שנים, אך עד למחקרנו, שפורסם בשנת 2004, הוכרו רק אתרי עריכה ספורים. מאמרנו, שמחברו הראשון הוא ארז לבנון, שעסק בנושא בעבודת הדוקטור שלו בהדרכת, זיהה אלפי אתרים של עריכת A ל-I ברצפי רנ"א של אדם ולימד שמדובר בתופעה שכיחה וחשובה מאוד. מחקרנו הסתמך על בחינת מספר גדול של רצפי רנ"א ורנ"א שליח במאגרי מידע זמינים. כאשר האות A מצויה במקום מסוים בגנום, ורצף הכולל אות זו מועתק ליצירת רנ"א שליח הכולל מבנה דו-גדילי, פעולת העריכה הופכת את האות A ל-I. מערכות תאיות חשובות, כמו מערכת תרגום הרנ"א לחלבון, מזהות את האות I כ-G בשל הדמיון המבני שבין שני הבסיסים. שיטות לקביעת רצפי הרנ"א מזהות גם הן I כ-G. במחקרנו השוינו בשיטות ביואינפורמטיות את רצפי הרנ"א לרצפי רנ"א שליח וחיפשנו את המיקומים שבהם מצויה A בגנום (רנ"א), ו-G המסמלת בדרך כלל I מצויה במקום התואם בטרנסקריפטום (רנ"א). גישה זו הפכה לשיטה המקובלת לזיהוי עריכת רנ"א.

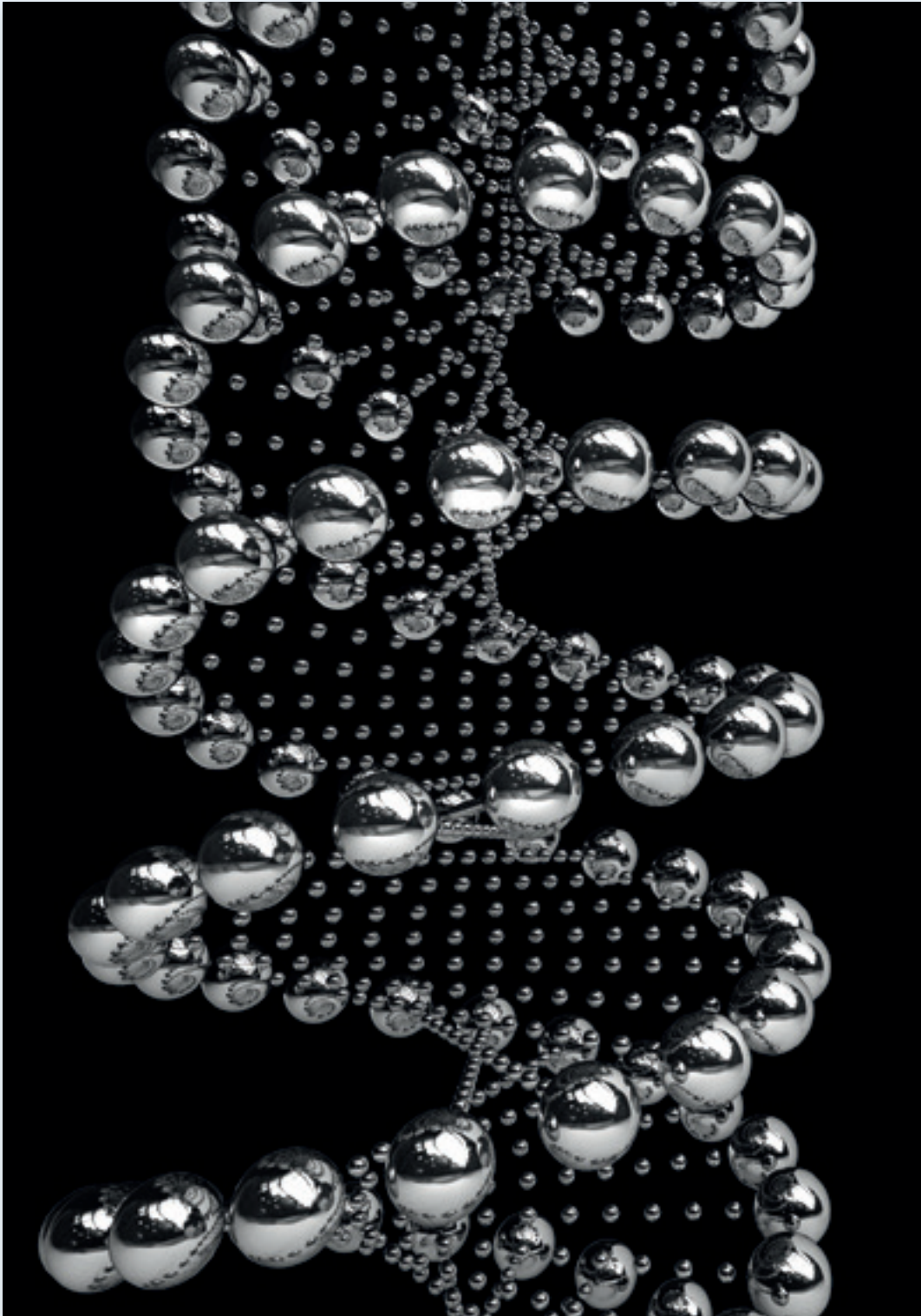
עבודתנו שפורסמה ב-*Nature Biotechnology* ועבודות נוספות שבאו בעקבותיה לימדו על היקף התהליך של עריכת הרנ"א ואפשרו לפענח תופעות ביולוגיות ומצבי מחלה הקשורים לתהליך זה. דוגמה מוכרת לחשיבותה של עריכת רנ"א היא השינוי ברצף הרנ"א השליח המקודד לאחת מתת-היחידות של הקולטן למוליך העצבי (ניורטרנסמיטור) גלוטמט. עריכה תקינה של הרנ"א השליח מביאה ליצירת חלבון המונע כניסה עודפת של סידן לתאים בעקבות קשירת גלוטמט לקולטן. כאשר יש פגם בעריכה באתר המקודד לחלבון זה, יש כניסה עודפת של סידן לתאי המוח, ועודף הסידן עלול לגרום למותם של ניורונים. במצבי מחלות ניווניות מוחיות כמו ניוון שרירים (amyotrophic lateral sclerosis) או מחלת אלצהיימר (Alzheimer disease) נמצא שיבוש בעריכת רצף הרנ"א המקודד לתת-היחידה של ◀

גבוהה ביותר ובמחיר סביר. התקדמות טכנולוגית זו כונתה בשמות שונים, למשל "קביעת רצפי רנ"א מקבילה מסיבית" ו"קביעת רצפי רנ"א מהדור הבא". הטכנולוגיה מתקדמת במהירות, קצב קביעת הרצפים מואץ מדור לדור של מכשור, ועלות הריצוף פוחתת והופכת שווה לכל נפש. תרומת המהפכה של "קביעת רצפי רנ"א מהדור הבא" לתחומי הביולוגיה והרפואה השונים היא עצומה. קבוצת המחקר שלנו זיהתה את הפוטנציאל הטמון בטכנולוגיות הריצוף המתקדמות למיפוי נוכחותם של בסיסי רנ"א לא שגרתיים ברצפי רנ"א שליח ובסוגי רנ"א נוספים המיוצגים בתאים במספר זעום של עותקים.

המודפיקציה הראשונה שאיתה התמודדנו היא תוצאת דה-אמינציה (הסרת קבוצה אמינית), ההופכת אדנין (A) לאינוזין (I). תהליך זה מכונה עריכת A ל-I, והוא מבוצע בעזרת זרזים (הידועים כחלבוני adenosine deaminase acting on RNA, ADAR) המזהים A המצוי במקטע שבו רנ"א יוצר אזור דו-גדילי והופכים אותו ל-I.



איור 4. מודיפיקציות רנ"א שליח. שלושה סוגים של מודיפיקציית ה"אות" אדנין (A) ברנ"א שליח ליצירת "אותיות בלתי מקובלות" מסוג אינוזין (I), 6-מתילאדנין (m<sup>1</sup>A) ו-2-מתילאדנין (m<sup>2</sup>A).



לחלבון ובתחילת האזור שאינו מקודד המצוי בקצה ה-3' של מולקולות הרנ"א. ממצא זה העלה את האפשרות שסימון רנ"א שליח ב- $m^6A$  קשור לבקרת יציבות הרנ"א ולבקרת יעילות התרגום לחלבון. אזורים נוספים של רנ"א שליח שנמצאו מסומנים ב- $m^6A$  הם אקסונים ארוכים. ידוע זה שנים שרנ"א שליח ראשוני המשועתק מרצפי הדנ"א מכיל מקטעים שייכללו ברנ"א הבשל – המכונים "אקסונים" – ומקטעים שישולקו בתהליך עיבוד הרנ"א הראשוני ולא ייכללו ברנ"א הבשל, הידועים כ"אינטרונים". אורך ממוצע של אקסונים בטרנסקריפטום האדם הוא 170 בסיסים. נמצא ש-87% מהאקסונים שבהם נמצאו אותיות  $m^6A$  הם באורך 400 בסיסים ומעלה. עבודתנו לימדה לראשונה שסימון ב- $m^6A$  מעורב בתהליך השחבור (splicing), שהוא התהליך שבו מסולקים האינטרונים מהרנ"א השליח הראשוני ונותרים רק האקסונים. עיטור  $m^6A$  נמצא חשוב במיוחד לתהליך שחבור חליפי (alternative splicing) המאפשר יצירת מולקולות רנ"א שליח שונות מתעתיק ראשוני אחד, ומסייע ביצירת מגוון חלבונים מגן בודד. נמצא כי הקשר שבין מיקום מועדף לסימון ב"אות לא מקובלת" לבין תפקוד שהודגם בצורה משכנעת באמצעות מיפוי  $m^6A$  הוא עיקרון חשוב שהנחה מחקרים נוספים, בקבוצתנו ובקבוצות מחקר נוספות בעולם, ותרם לזיהוי וללימוד של מודיפקציות נוספות של אותיות הרנ"א.

כאשר נחקרת מודיפקציה אפיגנטית כלשהי ברמת הדנ"א, ברמת החלבונים ההיסטונים האורזים את הדנ"א וברמת הרנ"א, יש חשיבות רבה לזיהוי החלבונים העוסקים בהוספת המודיפקציה הכימית הספציפית (כמו תוספת קבוצת מתיל לאדנוזין ליצירת  $m^6A$ ) והחלבונים בעלי יכולת סילוק המודיפקציה. החלבונים המוסיפים את המודיפקציה מכונים "כותבים" (writers), והחלבונים המסירים את המודיפקציה מכונים "מוחקים" (erasers). פיענוח כותבי  $m^6A$  החל בעבודתם החלוצית

הקולטן לגלוטומט, וייתכן שזהו ההסבר לתופעות קשות המאפיינות מחלות אלו. נמצא שהפרעות בעריכת רנ"א שכיחות בסוגי סרטן שונים. לדוגמה, רנ"א שליח המקודד לחלבון 1 Azin עובר עריכה באתר ספציפי, והשינוי ברצף מתורגם לשינוי במבנהו ובפעילותו של החלבון, שידוע כמבקר את מחזור התא. עלייה בעריכת 1 Azin נקשרה לחלוקה מהירה של תאי סרטן הכבד ולמחלה אלימה יותר. ממצאים אלו ועדויות רבות נוספות מדגימים כיצד שיבושים בתהליך "אפיטרנסקריפטומי" עלולים לגרום למחלות או להחמרת סימני המחלה ותוצאותיה.

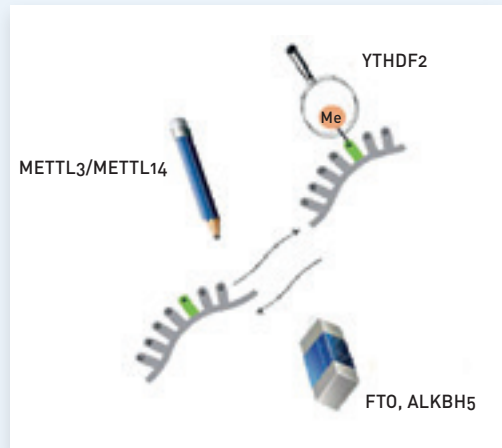
בשנת 2012 פורסם בכתב העת המדעי *Nature* מאמר של קבוצת המחקר שלנו, שסיכם את עבודת הדוקטור של דן דומיניסיני לצד חוקרים נוספים. המאמר תיאר זיהוי אות מעניינת וחשובה ברצפי רנ"א שליח –  $m^6A$  (מתיל אדנוזין). עבודות משנות השבעים של המאה הקודמת ואילך לימדו שאות זו מצויה במולקולות רנ"א, כולל ברנ"א שליח, ורמזו שיש לאות זו חשיבות רבה בתהליכי התמיינות והישרדות של תאים בצורות חיים שונות. עם זאת היעדר שיטה שתאפשר מיפוי וחקר של תפקוד  $m^6A$  במולקולות רנ"א שאינן שכיחות כמו רנ"א שליח היה מכשול בפני המשך המחקר והעמקת הידע בתחום. דן דומיניסיני, ועמו שרון מושקוביץ, ניטן אמריליו וחוקרים אחרים בקבוצתנו, פיתחו שיטה המשלבת שימוש בנוגדן המכוון נגד  $m^6A$  עם ניצול יכולות לקביעת רצפים מהדור החדש. פריצת דרך טכנולוגית זו הובילה למיפוי ולהבנה של תפקודי  $m^6A$  והפכה לנקודת ציון חשובה במחקר ה"אפיטרנסקריפטום". נמצא שהאותיות  $m^6A$  אינן מפוזרות לאורך מולקולות הרנ"א השליח באקראי, ויש להן מיקומים מועדפים. ממצא זה מלמד שלנוכחות  $m^6A$  תפקיד חשוב.

שני סוגי מיקום מועדף של  $m^6A$  נמצאו במולקולות רנ"א שליח רבות. במקרים רבים נמצא  $m^6A$  ממוקם סמוך לאתר סיום אזור הרנ"א המקודד

שליח ב- $m^6A$  חשוב לבקרת יציבותו ופירוקו של הרנ"א השליח, לבקרת תהליך תרגום הרנ"א לחלבון, לבקרת שחבור, לקביעת מיקום הרנ"א בגרעין התא או בציטופלסמת התא ועוד. יצירת תאי אב עובריים שאין בהם סימון רנ"א ב- $m^6A$  באמצעות פגיעה בגן METTL3 המקודד ל"חלבון כותב  $m^6A$ " אפשרה לנו להראות שלבקה באמצעות מודיפיקציה זו נודעת חשיבות כבר בשלבים מוקדמים של התפתחות העובר. נמצא שתאי אב עובריים בשלב הראשוני, שאין בו כלל סימני התמיינות, אינם נזקקים לסימון רנ"א ב- $m^6A$ . לעומת זאת תאי אב עובריים המראים סימני התמיינות מוקדמים זקוקים לסימון רנ"א ב- $m^6A$ , ובהיעדר מודיפיקציה זו נעצרת התפתחות העובר. מעבודתנו שפורסמה בכתב העת Science וממחקרים נוספים ניתן ללמוד על החשיבות הפיזיולוגית של מודיפיקציית רנ"א מסוג  $m^6A$ . כמו כן קיימות עדויות המלמדות שהפרעה בבקרת  $m^6A$  קשורה למחלות כמו סרטן, מחלות ניווניות של המוח והשמנה. לאחרונה נמצא גם שנגיף ה-HIV, האחראי לתסמונת החסר האימוני הנרכש (AIDS), משתמש בסימון  $m^6A$  כדי להעביר את רצפי הרנ"א שלו מגרעין התא לציטופלסמה, שם מבוצעת הכפלת הרצפים ליצירת חלקיקי נגיף חדשים. הבנת תהליכי הכתיבה, המחיקה והקריאה של  $m^6A$  יכולה אפוא להוביל לפיתוח תרופות למחלות חמורות ושכיחות.

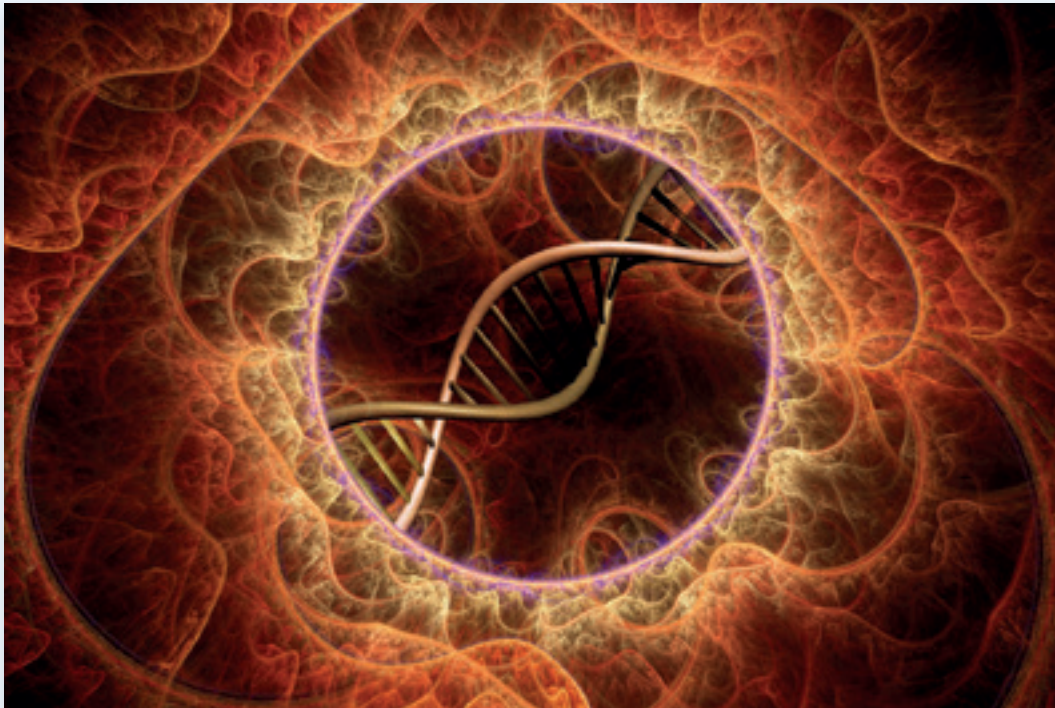
פיצוח קוד האפיטרנסקפטום נמשך, ולאחרונה זוהו עוד אותיות לא שכיחות במחקר קבוצתנו בשיתוף עם קבוצתו של He משיקו, ובקבוצות אחרות.

לפני כשנה פרסמנו ב-*Nature* את חקר האות 1-מתילאדנוזין ( $m^1A$ ) ומיפוייה. המיפוי נעשה בגישה דומה לזו שנקטנו במיפוי  $m^6A$ , המשלבת שימוש בנוגדן ספציפי וקביעת רצפים מתקדמת. מיפוי  $m^1A$  לימד שגם פיזור מודיפיקציה זו אינו אקראי, ובחלק ניכר ממולקולות הרנ"א השליח נמצא  $m^1A$  סמוך לאתר תחילת התרגום של הרנ"א השליח.



איור 5. "כתיבת", "מחיקת" ו"קריאת" מודיפיקציה כימית. המודיפיקציות הכימיות האחראיות לבקרה האפיגנטית "נכתבות" ו"נמחקות" בעזרת חלבונים זרזים. זיהוי המודיפיקציה והפעלת פעולות ביוכימיות בתא מבוצע על ידי חלבונים "קוראים". התמונה מראה חלבונים המעורבים ב"כתיבה", ב"מחיקה" וב"קריאה" של המודיפיקציה  $m^6A$ .

של Bokker וחבריו, ו"מוחקי"  $m^6A$  זהו בקבוצתו של He באוניברסיטת שיקגו. נוסף על אלה קיימים עוד חלבונים המזהים את הסימון האפיגנטי ומתווכים את התהליכים הביוכימיים שיוסרתו בעקבות הסימון. זוהו חלבונים שונים מסוג זה, המכונים "קוראים" (readers), המעדיפים להיקשר לקבוצות הכימיות המסמנות רצפי דנ"א או היסטונים. היה ניתן לצפות שיימצאו גם חלבונים הקוראים מודיפיקציות של האפיטרנסקריפטום. על מנת לזהות קוראים של  $m^6A$  יצרנו מקטעי רנ"א סינתטיים המכילים רצף טיפוסי שהאות A במרכזו יכולה להפוך ל- $m^6A$ . יצירת שתי גרסאות של אותו רצף של רנ"א, האחת מסומנת בקבוצת מתיל ( $m^6A$ ), והשנייה, שבה אין מצויה קבוצת המתיל (A), אפשרה למצוא חלבונים המעדיפים להיקשר לרצף הממותל ואינם נקשרים לרצף שאינו ממותל. כך זיהינו את הקוראים של  $m^6A$ , השייכים לקבוצת חלבוני YTH, שתפקידם לא היה מוכר טרם מחקרנו. אפיון קוראי  $m^6A$  סלל את הדרך לאפיון פעילויות שונות המווסתות באמצעות סימון רנ"א שליח ב- $m^6A$ . בניסויים שבהם נמנע ייצור קוראי  $m^6A$  בתאים נמצא כי עיטור מולקולות רנ"א



למיקום המודיפיקציות, תפקידן ומנגנונים המבקרים את קיומן ואת השפעתן על התהליכים הביוכימיים שהן מבקרות. ניתן לצפות שבעתיד הלא רחוק יתרחב מאוד הידע שלנו על השתתפות אותיות רבות ושונות בבקרת ביטוי גנים. ניתן לשער שקיימים קשרים בין מודיפיקציות שונות, ושהבנת ה"קוד" הצפון במולקולות הרנ"א, הנתרם על ידי כל אחת מהאותיות הלא שגרתיות לחוד, ובשילובן, תעשיר ביותר את תפיסתנו את המנגנונים של בקרת ביטוי גנים וייצור חלבונים בהתאם. המידע שכבר נאסף מלמד שמודיפיקציות הרנ"א חשובות וחיוניות לתהליכים של התמיינות תאים תקינים ותפקודם, וששיבוש בכתבת מודיפיקציות אלו, במחיקתן ובקריאתן יכול לגרום מצבי מחלה שונים. חקר התופעות וזיהוי המנגנונים והמולקולות המבקרים התהליכים אלו (תחום המוכר כיום כחקר האפיטורנסקריפטום) צפויים לתרום, מלבד להבנה הבסיסית, גם ליישום תרגומי לשימושים רבים וחשובים. ■

נמצא שמדובר במודיפיקציה שמורה אבולוציונית, הממוקמת בעותקי רנ"א של עכבר באותו מיקום כמו ברנ"א של אדם, והיא ניתנת לזיהוי אף בשמרים. נמצא שסימון רנ"א שליח ב- $m^1A$ , בדומה לסימון ב- $m^6A$ , הוא דינמי ומשתנה בהגיבו לגורמים סביבתיים כמו חסר בגלוקוז או עקת חום. מיקום  $m^1A$  סמוך לתחילת הרצף המקודד לחלבון מרמז שייתכן שמודיפיקציה זו קשורה לבקרת יעילות תרגום הרנ"א השליח לחלבון. ואומנם נמצא כי רמת ייצור חלבונים המקודדים על ידי מולקולות רנ"א שליח, מסומנות ב- $m^1A$ , גבוהה במידה ניכרת מרמת ייצור החלבונים המקודדים על ידי רנ"א שאינו מסומן במודיפיקציה.

אנחנו נמצאים בתחילת עידן מלהיב, שבו נחשפות בזו אחר זו מודיפיקציות של רנ"א שליח ושל סוגי רנ"א נוספים. פיתוח השיטות לזיהוי כל אחת מהאותיות הלא שגרתיות מוביל לממצאים מרתקים בנוגע