

הבסיס המולקולרי להתבטאות גנים



מאת פרופ' רוג'ר קורנברג

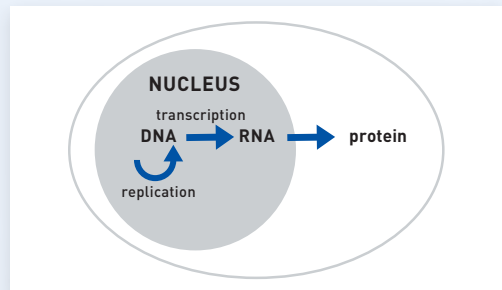
תודות

אני מודה לחברי האקדמיה על הבחירה בי לחבר באקדמיה הלאומית הישראלית למדעים. למעשה, אני חב את הכבוד במידה רבה לרעייתי, פרופ' יהלי לורך, המחזיקה בתארים מהאוניברסיטה העברית בירושלים, שבה ערכנו מחקרים משותפים בארבעים השנים האחרונות. במהלך עבודתנו המשותפת שם נחשף עקרון יסודי בביולוגיה – העיקרון הראשון של בקרת גנים, שאותו תיארתי כאן בקצרה.

גנים מתרחשת בשני שלבים: השלב הראשון נקרא שיעתוק, ובו קטעים מרצף הגנום ב-DNA מועתקים למולקולה כמעט זהה בשם RNA. ה-DNA נשאר בגרעין התא – מדור פנימי, שבו הוא מאורגן ומוגן מפני השמדה או נזק. ה-RNA יוצא מהגרעין לשאר התא, והמידע שבו אחראי לייצור חלבונים.

החלבונים בונים את התא ומבצעים את הפעולות הפיזיולוגיות בתוכו; הם הכוח המניע של החיים. לפני מאה וחמישים שנה, בתחילת דרכם של מדעי החיים, המטרה הייתה לגלות מה הופך יצורים חיים לכאלה, לגלות את מה שמכונה "הכוח החיוני". דוגמה בולטת הייתה תא שמרים חי שמתסיס מיץ ענבים וגורם לו לבעבע. נשאלה השאלה אם ההתססה מצריכה תא חי שלם.

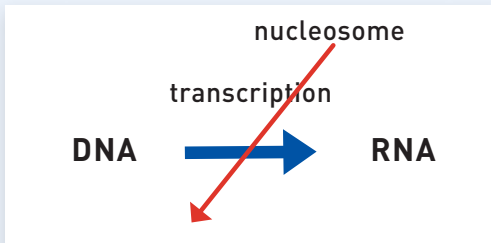
ני מניח שכולכם מכירים את שני התפקידים של ה-DNA (איור 1). הראשון הוא נשיאה של מידע גנטי, הבסיס לתורשה, שעליו להשתכפל, ושעותקים זהים שלו מועברים מדור לדור. התפקיד השני הוא ההתבטאות של המידע הגנטי, הקובעת את צורתו ואת תפקודו של כל יצור חי. התבטאות



איור 1. ה-DNA משועתק ל-RNA, שאחראי לייצור חלבונים

התשובה נעוצה בארגון ה-DNA בכרומוזומים. הרכב הכרומוזומים לכאורה פשוט להפליא. כרומוזומים מכילים כמויות שוות בערך של DNA וקבוצות של ארבעה חלבונים קטנים. ה-DNA כרוך סביב תלכיד של ארבעת החלבונים (איור 2), ויוצר יחידה המכונה נוקלאוזום. הכרומוזום מכיל מיליוני נוקלאוזומים, המחברים יחד כמו חרוזים על חוט, וקטעי A מחברים נוקלאוזום אחד למשנהו, לכל אורכם.

איזו מטרה משרת הארגון של DNA במבנה הזה? מה תפקידו של הנוקלאוזום? זמן רב חשבו שהנוקלאוזום הוא מעין מכשיר אריזה, שהרי אורכו הכולל של ה-DNA הכרומוזומי בתא אנושי הוא כ-200 סנטימטרים, שאותם יש לדחוס בגרעין תא ששטחו פחות מ-10⁶ מיקרומטר. בעבר סברו שאריזת ה-DNA בנוקלאוזום משמשת בעיקר לדחיסת ה-DNA.



איור 3. הפיכה לסליל של ה-DNA בנוקלאוזום מונעת שיעתוק

פרופ' יהלי לורך גילתה את התפקיד האמיתי של הנוקלאוזום במעבדתנו באוניברסיטה העברית בירושלים בשנת 1987 (Lorch et al., *Cell* 49: 210-203). היא גילתה שארגון ה-DNA בנוקלאוזום מונע שיעתוק (איור 3). למעשה, הנוקלאוזום הוא מדכא שיעתוק כללי. הוא מונע התבטאות של כל אלפי הגנים הכלולים בגנום ומאפשר את פעילותם של הנחוצים בסוג התא המסוים. הנוקלאוזום הוא הבסיס לעקרון יסוד של הביולוגיה: דיכוי ביטויים של גנים שאינם דרושים לפעילות התא ולעיצוב אופיו. המחקר הנוכחי שואף להבין את מנגנוני ההפעלה הייחודית הזאת. ■



איור 2. פיתול ה-DNA בנוקלאוזום, ופיתול נוסף של שרשרת נוקלאוזומים לכרומוזום

בתחילת המאה העשרים נמצאה התשובה – היה אפשר לפרק תא שמרים, והתוכן, אף על פי שכבר אינו חי, יכול להתסיס מיץ ענבים. במהלך העשורים הבאים התגלה הבסיס להתססה. הוא נמצא בחלבונים, המכונים אנזימים, המזרזים תגובות כימיות. תגובות אלה מבצעות את הכימיה של החיים. אנזימים הם הכוח החיוני.

מאוחר יותר עלתה השאלה שהעסיקה את מדעני החיים ב-75 השנים האחרונות ואשר נחקרת גם כיום. קיימים כ-200 סוגים שונים של תאים אנושיים. כל תא מכיל את הגנום האנושי המלא. עם זאת כל סוג תא מבטא, מלבד הגנים האחראים באורח אוניברסלי לחייו של כל סוג תא, קבוצת גנים שרלוונטיים לאופיו ולתפקודו, ומייצר את החלבונים המוכתבים על ידם, הרלוונטיים עבורו. למשל, תא עצב מייצר חלבונים המאפשרים לו לתפקד כתא עצב, תא שריר מייצר חלבוני שריר, והדבר נכון לכל סוג תא. כיצד גנים מסוימים מייצרים חלבונים, כלומר הם פעילים ומתבטאים, ואילו אחרים מושקעים ואינם מתבטאים?