

X מסמן את המקום: כיצד השתקה של כרומוזום X מהווה יתרון לנקבות

Sarah Niemi¹, Hao Wu^{2*}

¹המחלקה למדעי המוח ההתנהגותיים, קולג' אוניברסיטאי נורואיסטרן, בוסטון, מסצ'וסטס, ארצות הברית
²מכון וויטהד למחקר ביו-רפואי, MIT, קיימברידג', מסצ'וסטס, ארצות הברית

האם אי פעם הסתכלתם על חתולה טריקולרית (קליקו, Calico) ותהיתם כיצד היא קיבלה פרווה מרובת צבעים? האם אי פעם תהיתם מדוע יותר בנים מבנות הם עיוורי צבעים? השילוב של צבעים בחתול, והסיבה לכך שלחלק מהאנשים יש סיכויים גבוהים יותר להיות עם מאפיינים של עיוורון צבעים או מחלות מסוימות, כולם נובעים מחלק קטן בגוף שלנו, כרומוזום X! למידה על האופן שבו הגנים שלנו מייחדים אותנו, מסייעת למדענים להבין כיצד להימנע ממחלות מסוימות. רצינו לדעת כיצד כרומוזום X משפיע על מחלות בתאים. השתמשנו בעכברים כדי לחקור כיצד אחד מכרומוזומי X מכבה את עצמו אצל נקבות, וכיצד התהליך הזה מעצב את הגוף, הבריאות והמחלות שלנו.

מדוע כרומוזומים חשובים?

הגוף שלכם מורכב ממיליארדי תאים, וכל תא מכיל דנ"א (DNA). הדנ"א מורכב מאלפי גנים, שהם "הוראות הפעלה" לייצור של דברים כמו צבע העיניים, או סיכוי לחלות במחלות. בתאים שלכם, הדנ"א מלוּפף באופן הדוק במבנים שנקראים כרומוזומים. כל תא אנושי מכיל 46

סוקרים צעירים

ALEJANDRO

גיל: 14



ANEAL

גיל: 15

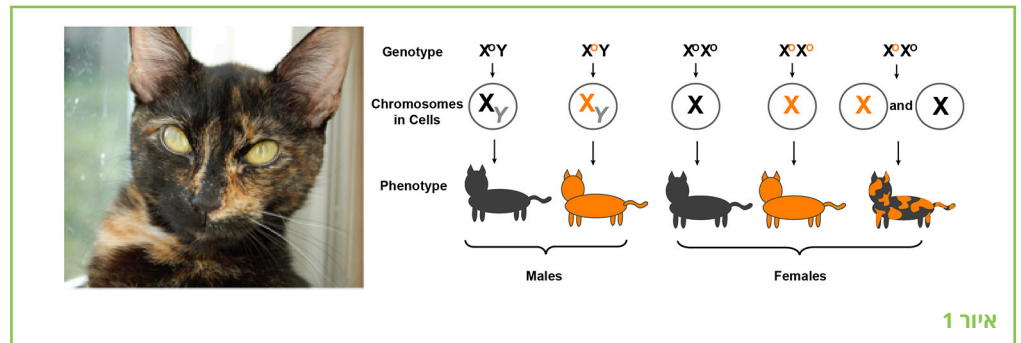


גן

(Gene)

פיסת דנ"א שמובילה את ההתפתחות של הגוף ומייצרת תכונות. גנים מועברים מההורים לילדים שלהם.

איור 1



איור 1

משמאל: תמונה של חתולת קליקו טיפוסית. **מימין:** הדיאגרמה מראה כיצד גנים של פרווה ג'ינג'ית ושחורה על כל אחד מכרומוזומי ה-X גורמים לצבעי פרווה שונים. לחתולים זכרים יש כרומוזום X אחד, כך שהם או שחורים או ג'ינג'ים. חתולות נקבות שנושאות שני כרומוזומי X תומים תהיינה ג'ינג'יות, ונקבות עם שני כרומוזומי X שחורים תהיינה שחורות. אולם כתוצאה מ-XCI, נקבות שנושאות כרומוזום X אחד שחור ושני כרומוזומי X בעלות סלעים שחורים ג'ינג'יים (נלקח מ-Slutz [3]).

כרומוזומים, או 23 זוגות (מאחר שכרומוזומים מגיעים בזוגות, כשאחד מגיע מאימא שלכם והשני מאבא שלכם). זוג הכרומוזומים ה-23 נקראים **כרומוזומי מין**, ואלה הכרומוזומים שנקראים X או Y. לזכרים יש כרומוזום מין X אחד וכרומוזום מין Y אחד, בעוד שלנשים יש שני כרומוזומי מין X. הגנים האלה על כרומוזום X חשובים לאופן שבו הגוף גדל ומתפקד.

כרומוזום מין

(Sex Chromosome)

מולקולת דנ"א שמקודדת קבוצה של גנים שקובעים את המין של הפרט (כרומוזומי X ו-Y).

השתקה של כרומוזום X

(XCI)

ההליך ביולוגי שבו אחד מהעותקים של כרומוזום X מושחק (נעשה בלתי פעיל) בנקבות של יונקים.

פסיפס תאי

(Cellular Mosaicism)

נוכחות של תאים, אצל פרט אחד, עם גנים או מאפיינים שונים. פסיפס תאי נגרם על-ידי השתקה של כרומוזום X.

מחלה שקשורה

לכרומוזום X

(X-linked Disease)

מחלה גנטית שבה הגן שגורם למחלה נמצא על כרומוזום X.

מהי השתקה של כרומוזום X?

לנקבות יש שני כרומוזומי X בכל תא! מדענים גילו שכאשר נקבות תינוקות מתפתחות, יש להן מנגנון מיוחד שמכבה באופן אקראי אחד משני כרומוזומי ה-X שלהן [1]. כשאחד מכרומוזומי ה-X נכבה, האחר עדיין עובד והגנים שלו יכולים להתבטא, מה שאומר שהתכונות האלה יכולות להופיע בגוף של הנקבה. התהליך הזה של כיבוי אחד מכרומוזומי ה-X נקרא **השתקה של כרומוזום X (XCI)**. מאחר שלא כל תא מכבה את אותו כרומוזום X, התאים יכולים לבטא גנים שונים מכרומוזומי X. זה נקרא **פסיפס תאי**. פסיפס תאי נותן לנקבות יותר מגוון מלזכרים, כלומר יש להן יותר אפשרויות במהלך ההתפתחות, ויותר דרכים למנוע מחלות [2]. אנו נתאר את זה עוד, אל תדאגו!

דמיינו חתול קליקו – הם כמעט תמיד נקבות. לנקבות חתול קליקו יש שתי גרסאות של גנים עבור צבע הפרווה שלהן. שתי הגרסאות ממוקמות על כרומוזומי ה-X שלהן. סלעי הפרווה הם כתומים (ג'ינג'ים) או שחורים, כתלות בכרומוזומי ה-X אשר מכובים באותו הטלעי של תאי שיער. דמיינו שכרומוזום ה-X מהאם נושא גן של פרווה ג'ינג'ית, וכרומוזום ה-X מהאב נושא גן של פרווה שחורה. אם באחד הטלעים על גבה של החתלתולה כרומוזום ה-X מהאם מושחק, אז אותו הטלעי יהיה בצבע שחור! אולם מה אם בחלק מתאי העור בנקודה בזנבה של החתלתולה כרומוזום ה-X מהאב מושחק? התאים האלה יבטאו את הגן הכתום, והפרווה תהיה ג'ינג'ית (איור 1). XCI מתרחשת רק בנקבות יונקים, כולל בני אדם, ומשפיע כמעט על כל הגנים בכרומוזום X.

מדוע חשוב לחקור השתקה של כרומוזומי X?

הרבה גנים עוברים שינויים, שנקראים מוטציות, אשר בחלק מהמקרים יכולים לגרום לבן אדם להיות בעל סיכוי גבוה יותר לחלות במחלות מסוימות. מחלות שנגרמות על-ידי מוטציות בגנים על כרומוזומי X נקראות **מחלות שקשורות לכרומוזום X**. זכרו, זכרים לא חווים XCI מאחר שיש להם רק כרומוזום X אחד. לכן, אם לזכרים יש גן שגורם למחלות על כרומוזום X שלהם, הוא יהיה פעיל ויש סיכוי גדול יותר שיגרם למחלה. אולם, XCI מגן על נקבות מפני מחלות

ביטוי גנים (Gene Expression)

תהליך שבו מידע מגן משמש
ליצירת המאפיינים הפיזיים
של חיה.

שקשורות לכרומוזום X. דמיינו שלילדה יש עותק בריא של גן על כרומוזום X אחד, ועותק מוטנטי של אותו הגן על כרומוזום ה-X השני שלה. אם כרומוזום ה-X עם העותק המוטנטי מכובה כתוצאה מ-XCI, אז כרומוזום ה-X עם העותק הבריא יישאר פעיל ויבטא את הגן בצורה טובה. זה לא אומר שהיא לא תחלה, אולם זה יגדיל את סיכוייה שלא לחלות במחלה שקשורה לגן המוטנטי. זו הסיבה לכך שחקר ה-XCI הוא חשוב! התבניות של **ביטוי גנים** שנובעות מ-XCI קובעות באיזו מידת חומרה מישהו מושפע על-ידי מחלה שקשורה בכרומוזום X.

דוגמה אחת למחלה שקשורה בכרומוזום X היא עיוורון צבעים אדום-ירוק. עיוורון צבעים אדום-ירוק הוא מחלה שבה האדם המושפע לא יכול להבדיל בין אדום לבין ירוק. דוגמה נוספת למחלה שקשורה בכרומוזום X היא מחלה שנקראת מחלת נורי (Norrie disease), וזה מה שאנו חקרנו. מחלת נורי משפיעה על העיניים ויכולה לגרום לעיוורון אצל בנים. באופן מעניין, מחלת נורי גם משפיעה על בנות, אולם באופן מתון יותר. מחלת נורי נגרמת על-ידי מוטציה על גן שנמצא על כרומוזום X שנקרא נורין (norrin). רצינו להבין כיצד XCI משפיע על נקבות שנושאות עותק לא טוב של גן מחלת נורי. ידיעת התבניות האלה עבור מחלות שונות יכולה לסייע למדענים ללמוד עוד על הסיבות לכך שאנשים נעשים חולים או נשארים בריאים.

כיצד חקרנו השתקה של כרומוזום X ומחלת נורי בניסוי שלנו?

התבנית שנוצרת על-ידי XCI מתרחשת בתאים בכל מקום בגוף הנקבה, בשלב מוקדם מאוד בהתפתחות. משמעות הדבר היא שמיליארדי תאים שמרכיבים את הגוף מבטאים גנים מכרומוזום X אחד, או מהשני בלבד. איבר שלם, חלק משריר, או צד שלם של המוח, יכולים להיות בעלי כל תבנית של כרומוזומי X מבטאים מהאם או מהאב. זה די מגניב! רצינו לראות אם טלאי תאים בגוף הנקבה הם יותר "מבטאי אם" או יותר "מבטאי אב". כך עשינו זאת:

השתמשנו בעכברים בניסוי שלנו, מאחר שקל מאוד לעבוד איתם במעבדה. השתמשנו בצבעים כדי לסמן את כרומוזומי ה-X מהאימא ומהאבא של העכברים. "כרומוזום X של האימא" נצבע בצבע ירוק, ו"כרומוזום X של האבא" נצבע בצבע אדום. הצבעים האדום והירוק צבעו רק את כרומוזומי ה-X שביטאו גנים – כרומוזומי ה-X שלא כובו על ידי ה-XCI. חקרנו נקבות עכברים בריאות ונקבות עכברים עם מחלת נורי [4]. יכולנו לראות את הצבעים האדום והירוק של תאים באמצעות מיקרוסקופ מיוחד. זה אמר לנו באלה תאים בעכברים היו "כרומוזומי X פעילים של האבא" או "כרומוזומי X פעילים של האימא". צבענו תאים בכל עכבר, כמו בלב, בלשון, בעור ובגלגלי העין! התבוננות בתאים בגלגל העין הייתה מעניינת במיוחד עבורנו, מאחר שמחלת נורי משפיעה על העין וגורמת לעיוורון. אחרי צילום תמונות של חלקי גוף שונים, בחנו את התמונות ודנו בשאלה מדוע התבניות השונות האלה של XCI חשובות לניסוי שלנו. התאים האדומים והירוקים (איור 2) הם דוגמאות של תבניות מגניבות ש-XCI יכול ליצור!

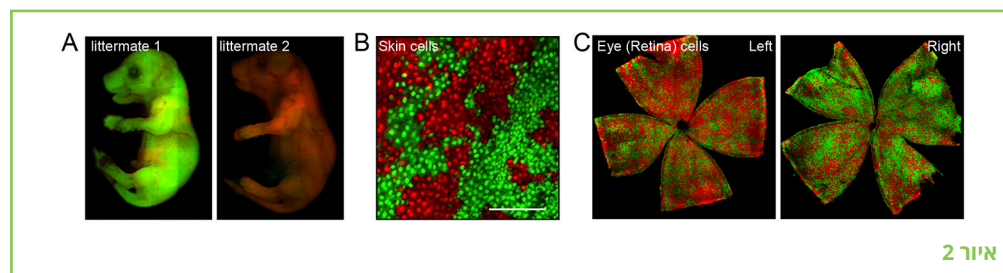
איור 2 מראה חלק מתוצאות הניסוי שלנו. התאים האדומים והירוקים באיור הזה מראים כיצד XCI יכול להיות שונה אצל נקבה אחת, או בין אחיות. באיור 2A, אף על פי ששתי האחיות האלה חולקות את אותו הדנ"א מההורים שלהן, אחת ירוקה כמעט לגמרי והשנייה אדומה כמעט לגמרי. משמעות הדבר היא שהעכברה הירוקה מבטאת בעיקר "כרומוזום X של האם", ו"כרומוזומי X של האב" מושתקים כמעט לגמרי. אצל העכברה האדומה הגנים של "כרומוזום

איור 2

התמונות האלה נלקחו באמצעות מיקרוסקופ שיכול לאתר את הצבעים האדומים והירוקים שבאמצעותם כרומוזומי העכבר נצבעו (נלקח מ- Wu et al. [4]). XCI יוצר תבניות שונות בכל רחבי הגוף. (A) אחיות עכברים מראות תבניות שונות של השתקת כרומוזום X ברחבי הגוף שלהן. (B) XCI יוצר תבניות טלאים בתאי עור של נקבה. (C) XCI יוצר תבניות לא זהות של תאי עין (רשתיות) של עכברים עם מחלת נורי. תבנית ה-XCI של הרשתית הימנית לעומת השמאלית מראה כיצד חומרת המחלה יכולה להיות שונה בין שתי העיניים.

רשתית (Retina)

השכבה הפנימית בעין שרגישה לאור במרבית בעלי החוליות. תפקידה של הרשתית דומה לפיקים של מצלמה!



איור 2

X של האב פעילים, והגנים של "כרומוזומי X של האם" מושקעים. כך XCI גורמת למגוון בין אורגניזמים.

איור 2C מראה את הרשתית של גלגלי העין של עכברה נקבה עם תסמונת נורי. אתם יכולים לראות שברשתית השמאלית יש הרבה אדום, כלומר ש"כרומוזום ה-X של האב" פעיל מאוד בעין הזו. ברשתית הימנית יש הרבה ירוק, כלומר "כרומוזום ה-X של האם" פעיל מאוד באזורים הירוקים, אולם מושקע באזורים שבהם אתם רואים תאים אדומים! מה זה אומר לנו על האופן שבו XCI משפיע על מחלת נורי? בואו נגיד ש"כרומוזום ה-X של האב" שצבוע באדום נושא את העותק של גן מחלת נורי. משמעות הדבר היא שבתאים האדומים, כרומוזום ה-X עם המחלה פעיל ומבטא את גן המחלה. ככל שיותר תאים יבטאו את הגן שגורם למחלה, כך המחלה תהיה גרועה יותר! לכן, מהתמונה הזו אנחנו יכולים לראות שהעין השמאלית חולה יותר מהעין הימנית בעכברה הזו. זה מסביר מדוע המחלה עשויה להשפיע רק על עין אחת אצל חתולות, או להשפיע על שתי העיניים באופן שונה. XCI מסבירה מדוע שתי החתולות המטופלות יכולות להיות חולות במחלת נורי, אולם לאחת יש תסמינים חמורים יותר של עיוורון בעוד שלאחרת יש תסמינים קלים בלבד. זו תגלית מרגשת מאוד מהניסוי שלנו.

מה עוד למדנו על XCI?

חקרנו גם כיצד XCI מעצב את גוף הנקבה במהלך ההתפתחות. בניסוי שלנו עם העכברים, מצאנו שלעיתים התאים שמבטאים ירוק או אדום יכולים להתפלג באופן זהה (כמעט כמו זיגוג אדום וירוק על קפקייק). באזורים אחרים, התאים האדום והירוק יצרו טלאים שהיו בלתי סימטריים, כמו באיור 2B. תהינו מדוע לעיתים הצבעים היו מפוזרים, ובפעמים אחרות הצבעים היו מקובצים. מהמחקר שלנו הבנו שתבנית ה-XCI תלויה באופן שבו כל רקמה בנוף מתפתחת. כשהחיה גדלה, חלק מתאים, כמו תאי דם, נעים בכל רחבי הגוף. תאים אחרים, כמו תאי עור למשל, בדרך כלל לא נעים יותר מדי במהלך ההתפתחות. משמעות הדבר היא שלתאי דם יש סיכוי להתערבב זה עם זה, ויש להם סיכויים גבוהים יותר להיראות כמו פיזורים של אדום וירוק. תאים שנשארים באזור מסוים, כמו תאי עור, עשויים לחלוק את אותו כרומוזום ה-X המושקע, מאחר שהם מגיעים מאותו תא מתחלק. זה מוביל לטלאים של אדום וירוק, ממש כמו פרוות הטלאים עם חתולת ה-calico, או בעיניים של מחלת נורי! באופן מדהים, התבנית משתנה אפילו בין אחים, כלומר אפילו נקבות תאומות זהות יהיו בעלות תבניות ביטוי גנטי שונות מאוד של כרומוזומי X.

כיצד המחקר שלנו יכול לעזור למדע ולרפואה?

מה המשמעות של כל זה? כיצד התגלית שלנו על תבנית ה-XCI בתאים מסייעת לאנשים? חקרנו את הפעילות הביולוגית המרתקת שמתרחשת בכל נקבות היונקים. השיטה שבה השתמשנו, קידוד בצבע של כרומוזומי X, יכולה להיות מועילה מאוד עבור מדענים שחוקרים מחלות שקשורות לכרומוזום X. אנו מקווים שהמחקר הזה יעורר השראה באחרים (אולי מדענים לעתיד, כמוכם!) להסתכל על האופן שבו XCI משפיע על התפתחות המוח. יהיה מעניין להבין כיצד XCI משפיע על ההבדלים שבין הצד השמאלי והימני של המוח, או האם XCI גורם להבדלים במבנה המוח בין נקבות לזכרים. אנו מאמינים שלמידה על האופן שבו XCI משחק תפקיד במחלה, תשפר את הבנתנו לגבי מחלות רבות. מחקר עתידי עשוי אפילו לעורר השראה לטיפול שמפעיל את כרומוזום ה-X המושקע, במטרה לסייע לנקבות עם מחלות שקשורות בכרומוזום X.

מאמר המקור

Wu, H., Luo, J., Yu, H., Rattner, A., Mo, A., Wang, Y., et al. 2014. Cellular resolution maps of X chromosome inactivation: implications for neural development, function, and disease. *Neuron* 81:103–19. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.051

מקורות

1. Lyon, M. F. 1962. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am. J. Hum. Genet.* 14:135–48.
2. Migeon, B. 2006. *Females Are Mosaics: X Inactivation and Sex Differences in Disease*. Oxford, UK: Oxford University Press.
3. Slutz, S. 2019. *X-inactivation Marks the Spot for Cat Coat Color*. Science Buddies. Available online at: https://www.sciencebuddies.org/science-fair-projects/project-ideas/MamBio_p022/mammalian-biology/x-inactivation-cat-coat-color (accessed April 19, 2019).
4. Wu, H., Luo, J., Yu, H., Rattner, A., Mo, A., Wang, Y., et al. 2014. Cellular resolution maps of X chromosome inactivation: implications for neural development, function, and disease. *Neuron* 81:103–19. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.051

פורסם אונליין: 30 בדצמבר 2021

נערך על ידי: Kari Merete Ersland

ציטוט: Niemi S and Wu H (2021) X מסמן את המקום: כיצד השתקה של כרומוזום X מהווה יתרון לנקבות. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2019.00134-he

תורגם והותאם: Niemi S and Wu H (2019) X Marks the Spot: How X Chromosome Inactivation Gives Females an Advantage. *Front. Young Minds* 7:134. doi: 10.3389/frym.2019.00134

הצהרת ניגוד אינטרסים: המחברים מצהירים כי המחקר נערך בהעדר כל קשר מסחרי או פיננסי שיכול להתפרש כניגוד אינטרסים פוטנציאלי.

© 2019 © Niemi and Wu 2021. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון **COPYRIGHT** Creative Commons Attribution License (CC BY). השימוש, ההפצה או ההעתקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחברים (ים) המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה. השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

סוקרים צעירים

ALEJANDRO, גיל: 14

אני אוהב מדע מאז שאני בן 6. כיום, יש לי שיתוף פעולה פעיל עם קבוצת מדע שמתמחה ברובוטיקה באוניברסיטה חשובה ליד העיר שלי. אני מוצא שזה מעניין ומאתגר להבין את החלק הזה במדע. אני גם אוהב מאוד ביולוגיה ומתמטיקה. חוץ מזה, אני אוהב לשחק פוטבול עם חברים שלי, ואני מנגן על חצוצרה. אני הולך לבקר את הסבים שלי במהלך סופי השבוע, ועוזר לסבא שלי לגדל ירקות.



ANEAL, גיל: 15

אני אוהב לבחון את הגבולות של החיים עצמם.



הכותבים

SARAH NIEMI

Sarah היא סטודנטית בשנתה האחרונה ללימודים באוניברסיטת נורת'אסטרן, שחוקרת בתחום מדעי המוח ההתנהגותיים, עם תואר משני בכתיבה. היא שילבה בין אהבתה למדע וכתיבה באמצעות פרסום כמה מאמרים במגזין המדעי של נורת'אסטרן, וכתיבת שירה על בריאות הנפש. יש לה תשוקה עמוקה למחקר פסיכיאטרי, והיא מקווה בסופו של דבר לקבל דוקטורט במדעי המוח ולהמשיך לקריירה במחקר. בזמנה הפנוי היא אוהבת לאפות ולצייר!



HAO WU

דוקטור Wu קיבל את הדוקטורט שלו מ-HKUST. הוא מדען מבקר במכון וויטהד ב-MIT, שם הוא מתעניין בשימוש בטכנולוגיית iPSC ובגישות של עריכת גנום ואפיגנום במטרה לפתח מודלים שרלוונטיים למחלות, שיהיו מדויקים באופן כללי עבור מחלות נוירולוגיות. הוא מקווה שהמודלים האלה ישפרו את הבנת הפתו-מכניקה של המחלות האלה, ויסייעו לפתח טיפולים פוטנציאליים עבורן. קודם לכן, דוקטור Wu היה פוסט-דוקטורנט בבית הספר לרפואה באוניברסיטת ג'ונס הופקינס, שם הוא ערך מחקר על מפות ברזולוציה תאית של השתקה של כרומוזום X. *hwu@wi.mit.edu



מוזיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים (ע"ר)
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس
Bloomfield Science Museum Jerusalem



הוצאת גרסה עברית
Hebrew version provided by



THE SAGOL NETWORK