

## אֶפִיגֶנְטִיקָה: כִּיבּוּי גֵנִים וְהַדְּלָקָתָם

Maria-Cecilia D. Costa<sup>1\*</sup>, Frank Johannes<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>אֶפִיגֶנְטִיקָה שֶׁל אוֹכְלוֹסִיָּה וְאֶפִיגֶנְטִיקָה, הַמַּחֲלָקָה לַמַּדְעֵי הַצִּמְחָה, הָאוּנִיבֶרְסִיטָה הַטֶּכְנִית שֶׁל מִינְכֵן, פְּרִיסְיִנְג, גֶּרְמַנְיָה  
<sup>2</sup>הַמְכּוֹן לְלִימוּדִים מִתְקַדְמִים, הָאוּנִיבֶרְסִיטָה הַטֶּכְנִית שֶׁל מִינְכֵן, גֶּרְצִיִּנְג, גֶּרְמַנְיָה

### סוקרות צעירות

GIULIA

גיל: 11



KAYTLIN

גיל: 14

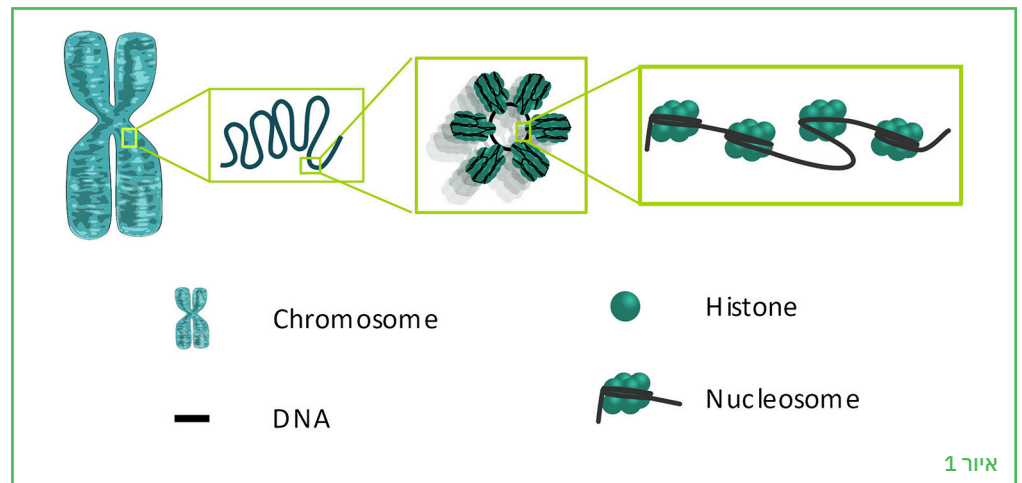


הַדְּנֵ"א (DNA) שֶׁל תַּאִים אֲנוֹשִׁיִּים מְכִיל אֶת כָּל הַמִּידַע הַדְּרוֹשׁ לִיצִירַת יוֹתֵר מִ-20,400 חֲלֻבוֹנִים שׁוֹנִים. הַמִּידַע הַזֶּה מְקוּדָד בְּכַמּוֹת שֶׁל דְּנֵ"א שֶׁאִם הֵיוּ מוֹתָחִים אוֹתָהּ מְקַצֵּה לְקַצֵּה אוֹרְכָה הִיָּה כְּמֵטֵר אֶחָד. תּוֹכְלוּ לְשַׁעֵר עַד כְּמָה מֵאֲתֵגֵר לְשִׁמּוֹר אֶת כָּל הַמִּידַע הַזֶּה בְּצוֹרָה מְאוֹרְגָנָת. בְּעֵלֵי חַיִּים, חִידָקִים וְצִמְחִים, מִתְמוֹדְדִים עִם אוֹתוֹ הָאֲתֵגֵר. הַפְּתוֹרֹנוֹת שֶׁמִּצְאֻם לְבַעִיָּה שֶׁל אֲרֵגוֹן דְּנֵ"א כּוֹלֵלִים אֲרִיזָה הַדּוֹקָה שֶׁל דְּנֵ"א, וְ"הַדְּלָקָה" שֶׁל גֵּנִים אוֹ "כִּיבּוּי" שֶׁלֵּהֵם, לְפִי הַצּוֹרֵךְ. מַחְקֵר שֶׁל תְּהִלְכֵי הַהַדְּלָקָה וְהַכִּיבּוּי הָאֵלֶּה נִקְרָא אֶפִיגֶנְטִיקָה. תְּחוּם מַחְקֵר אֲתֵם יוֹדְעִים מְדוּעַ בְּגוֹ פְּנוֹ יֵשׁ חֲלָקִים שׁוֹנִים כִּלְכֵךְ הַמִּידַע הַגֵּנְטִי. הָאֵם אֲתֵם יוֹדְעִים מְדוּעַ גּוֹנוֹ יֵשׁ חֲלָקִים שׁוֹנִים כֹּל כֵּךְ כְּמוֹ עוֹר, עֵינָיִים וְלֵב, אֵף עַל פִּי שֶׁלְכַמְעַט כָּל הַתַּאִים יֵשׁ אֶת אוֹתוֹ הַדְּנֵ"א? הַסִּיבָה לְכֵךְ הִיא שֶׁאֲזוֹרִים שׁוֹנִים בְּדְנֵ"א שֶׁלֵנוּ "מוֹדְלָקִים" אוֹ "מְכּוּבִים" בְּתַאִים שׁוֹנִים! כְּדֵי לְהַבִּין זֹאת טוֹב יוֹתֵר, בּוֹאוּ נְבִיט מְקֻרָב עַל הָאוֹפֵן שֶׁבּוֹ דְנֵ"א מְאוֹרְגָן בְּתוֹךְ תַּאִי הַגּוֹף.

## כיצד הדנ"א מאורגן בתאים?

כמעט לכל התאים בגוף יש את אותו הדנ"א בדיוק. הדנ"א ארוז בסלילים מהודקים להפליא בגרעין התא. הפתרון המדהים הזה נותן מענה לבעיה של אחסון מולקולה ארוכה ביותר בתוך החלל הקטן של הגרעין. קוטרו של גרעין התא הוא כעשירית מעוביה של שערה אנושית בלבד! האם תוכלו לדמיין שאתם מכניסים לחלל קטן כל כך כמות דנ"א אנושי כזו שאם היו מותחים אותה מקצה לקצה אורכה היה כמטר אחד?"

בצורה הארוזה הזו, הדנ"א כרוך סביב לחלבונים שנקראים **היסטונים**, כמו חוט סביב ליו-יו (איור 1). לאריזה הזו יש תבנית מדויקת, עם קצת פחות משני סיבובים של דנ"א סביב למיקבץ של שמונה היסטונים. עשוי להישמע מוזר שהוספת חלבונים תגרום לדנ"א להיות קומפקטי יותר. אך האם אי פעם ניסיתם לאחסן צינור גינה? אם כן, אתם יודעים שסיבובו סביב למבנה גלילי יכול להקל ביותר על העבודה. הדנ"א עטוף סביב לשמונה היסטונים, אשר יוצרים מבנה שנקרא **נוקלאוזום**. כל הנוקלאוזומים יחד יוצרים את מה שנקרא **כרומטין** [1].



איור 1

### היסטונים (Histones)

חלבונים שעל גביהם נארו ומאורגן הדנ"א בתוך גרעיני התאים.

### נוקלאוזום (Nucleosome)

חלק בדנ"א שכרוך סביב לשמונה היסטונים.

### איור 1

כיצד הדנ"א ארוז בתוך הגרעין? הדנ"א כרוך סביב למיקבץ של שמונה חלבונים שנקראים היסטונים, אשר יוצרים מבנה שנקרא נוקלאוזום. כל הנוקלאוזומים יחד בגרעין התא יוצרים כרומטין.

### כרומטין (Chromatin)

מבנה שבנוי מדנ"א ומחלבונים, ומאפשר לדנ"א להיות ארוז בתוך הגרעין.

## הפיכת דנ"א ארוז לנגיש

מדענים מעריכים שבגנום האנושי יש יותר מ-20,400 גנים שמקודדים מידע עבור יצירת חלבונים. זה נשמע הרבה, אך חלבונים חשובים במיוחד לתפקוד של גופנו ולהתפתחותו התקינה, ולכן אנו זקוקים להם. אולם איננו זקוקים לכולם באותו הזמן, ובתוך תא בודד קשה להתמודד עם ייצור וניהול של כל כך הרבה סוגי חלבונים במקביל. לפיכך, רק מספר חלבונים מיוצרים באותו התא, והמשמעות היא שרק כמה גנים פעילים ("מודלקים") בזמן נתון בכל תא. הגנים ש"מודלקים" יקבעו מה התא יכול לעשות – מהו תפקודו. חלק מהגנים צריכים להיות פעילים ביותר מאזור אחד בגוף או סוג תא אחד, בעוד שגנים אחרים פעילים רק בתאים מסוימים.

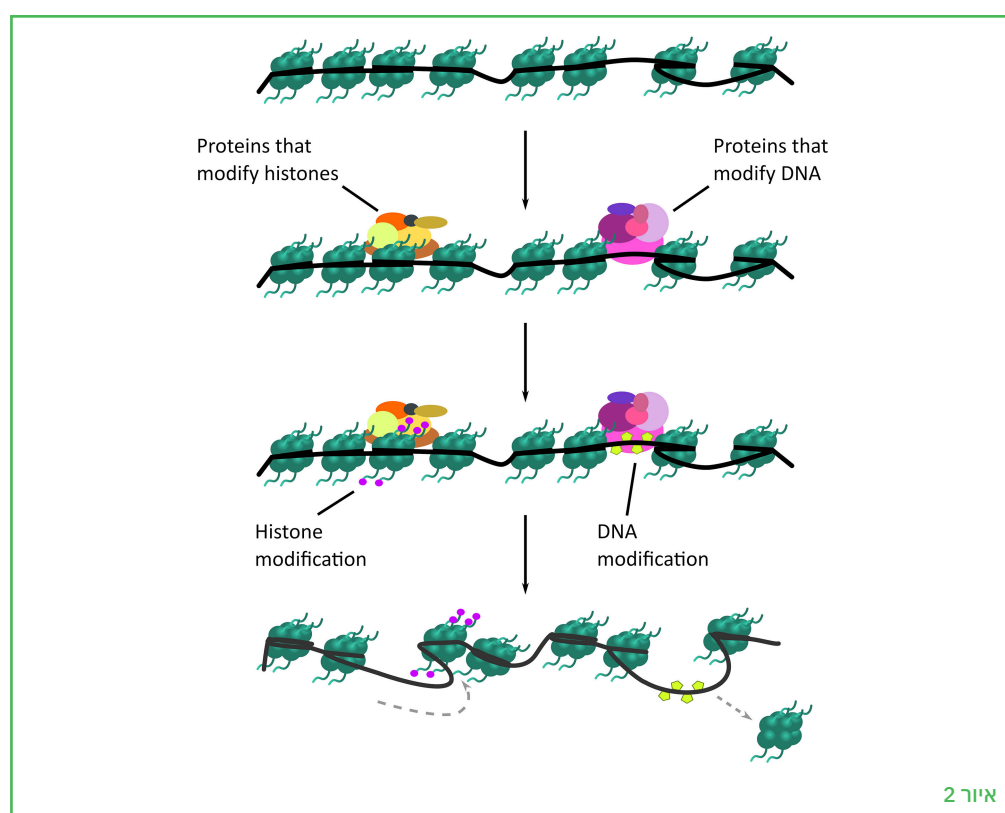
דנ"א שארוז טוב, כרוך במהודק סביב להיסטונים, אינו נגיש למנגנון התאי שקורא את המידע מהדנ"א והופך אותו לחלבונים. דמיינו ספר עם עמודים שמוחזקים על ידי אָטב. אינכם יכולים לקרוא את מה שכתוב בעמודים האלה! כדי שתוכלו לעשות זאת הם צריכים להיות נגישים עבורכם. האריזה של דנ"א פועלת באופן דומה: חלקי הכרומטין שיש לקרוא צריכים להפוך

נגישים, או פתוחים. תהליך הפתיחה קובע אילו גנים יהיו פעילים (היכן הכרומטין נגיש) או לא פעילים (היכן הכרומטין בלתי נגיש).

התהליך של פתיחת הכרומטין חשוב לתפקוד תקין של כל התאים. הוא מְעַרְב מְכֻלָּים של חלבונים שגורמים לדנ"א להיות נגיש לחלבונים אחרים, שאז יכולים לקרוא את המידע מהדנ"א, או לתקן נזקים. במהלך היפתחות הכרומטין, מכלולי החלבונים משנים את הדנ"א וההיסטונים על ידי הוספת קבוצות כימיות קטנות (איור 2). הקבוצות הכימיות האלה משנות את האופן שבו נוקלאוזומים מתחברים זה לזה, ומשפיעים על המבנה של הכרומטין באותו האזור. הקבוצות הכימיות גם יכולות להחליש את האינטראקציות בין היסטונים לבין דנ"א. זה גורם להיסטונים להחליק לאורך הדנ"א, או לדנ"א להיפרם מההיסטונים, מה שהופך את הדנ"א לנגיש. מדענים עדיין מנסים להבין כיצד מכלולי החלבונים בוחרים אילו נוקלאוזומים לשנות.

## איור 2

כיצד כרומטין נפתח? גן "מודלק" כאשר חלק מהכרומטין שבו הוא ממוקם "נפתח". התהליך הזה מְעַרְב חלבונים שמוסיפים שינויים כימיים קטנים להיסטונים או לדנ"א. השינויים גורמים להיסטונים להחליק על הדנ"א, או גורמים לדנ"א להיפרם מההיסטון, מה שמאפשר לכרומטין להיפתח, ולמידע שעל הגן להיקרא.



איור 2

המצב של הכרומטין (אם הוא פתוח או לא) משתנה כל הזמן. אחרי הפריה של ביצית, מכלולי חלבונים מההורים מתווים את השינויים הראשונים. בשלבי ההתפתחות המוקדמים, הדנ"א של העובר לוקח פיקוד. לאחר מכן, הדנ"א שלו מתחיל לשלוט על אילו חלקים בכרומטין יהיו פתוחים וסגורים.

## אפיגנטיקה (Epigenetics)

חקר של שינויים בדנ"א שאינם מְעַרְבִים שינויים ברצף הדנ"א.

התגלית של השינויים האלה במצב הכרומטין משכה את תשומת ליבם של מדענים, והולידה תחום מחקר חדש לחלוטין שנקרא אֶפִּיגֶנֶטִיקָה. משמעותה של מילה זו היא מעל "או מעבר" לגנטיקה. התחום מתייחס לשינויים שלא משפיעים על רצף הדנ"א עצמו, ועדיין

## אפיגנום (Epigenome)

התיאור השלם של כל השינויים האפיגנטיים של דנ"א ושל היסטונים בתוך גנום של אורגניזם.

## שינויים אפיגנטיים (Epigenetic Modifications)

תוספות הפיכות של קבוצות כימיות על גבי הדנ"א או על גבי ההיסטונים. שינויים אלה יכולים להיות מועברים לדור הבא.

יש להם השפעה משמעותית על אילו גנים פעילים. האפיגנום הוא התיאור השלם של כל השינויים האפיגנטיים האלה.

## כמה זמן השינויים האלה מחזיקים מעמד?

גורמים רבים משפיעים על האפיגנום של אורגניזם כמו גיל, סביבה, אורח חיים ומצב בריאותי. שינויים אפיגנטיים שחלים בעקבות גורמים אלה יכולים להחזיק מעמד לתקופות זמן ארוכות. כאשר תא מתחלק, השינויים האפיגנטיים שלו מועברים הלאה לדור התאים הבא. מעניין שהמצב הזה שונה בתאי רבייה – מרבית השינויים האפיגנטיים נמחקים במהלך התרבות. בקרב חיות, השינויים שנשארים נמשכים רק לדור אחד או שניים. האפיגנום של אורגניזם הוא גמיש, מה שאומר שהוא כל הזמן משתנה. הוא מעוצב בתגובה לקטקס (עקה), כאשר השינוי יכול להימשך משעות ועד לחודשים, שנים, או אפילו חיים שלמים. לדוגמה, האפיגנום של עכברים שחשופים למצבים מלחיצים מאוד יכול להשתנות, באופן שעשוי להשפיע על התנהגותם. העכברים נעשים מדוכאים במשך ימים או מספר שבועות [2]. גם אצל אנשים נצפה שינוי באפיגנום בהתאם לסביבה. לדוגמה, לאדם המקפיד על תזונה בריאה או מנהל חיים עם מעט סטרס, יהיה אפיגנום שונה מזה של אדם שאינו מקפיד על תזונה בריאה, או מנהל חיים מלאי לחץ.

## סטרום ואפיגנטיקה של צמחים

שינויים אפיגנטיים חלים בכל האורגניזמים לרבות חיידקים ואפילו צמחים. למחקר של אפיגנטיקה בצמחים יש היסטוריה ארוכה ועשירה. צמחים מומחים לשינויים אפיגנטיים, ומגוון הדרכים שבהן צמחים משנים את האפיגנומים שלהם הוא יוצא דופן! מאחר שאינם מסוגלים לנוע או לברוח מסביבתם, צמחים צריכים להתמודד עם תנאים טבעיים מגוונים. שינויים אפיגנטיים מסייעים לצמחים להסתגל לתנאים האלה.

בצמחים, שינויים אפיגנטיים יכולים להימשך דורות רבים. מדענים מרותקים מכך ותוהים אם ירושה של השינויים האלה תורמת למגוון של צמחים ולאבולוציה שלהם, או אולי השינויים מסייעים לצמחים להסתגל לתנאים חדשים. שמירה על שינויים אפיגנטיים עשויה לסייע לאוכלוסיות צמחים בכך שהיא מקנה למספר דורות רצופים ליישם את ההתאמה החדשה לסביבה.

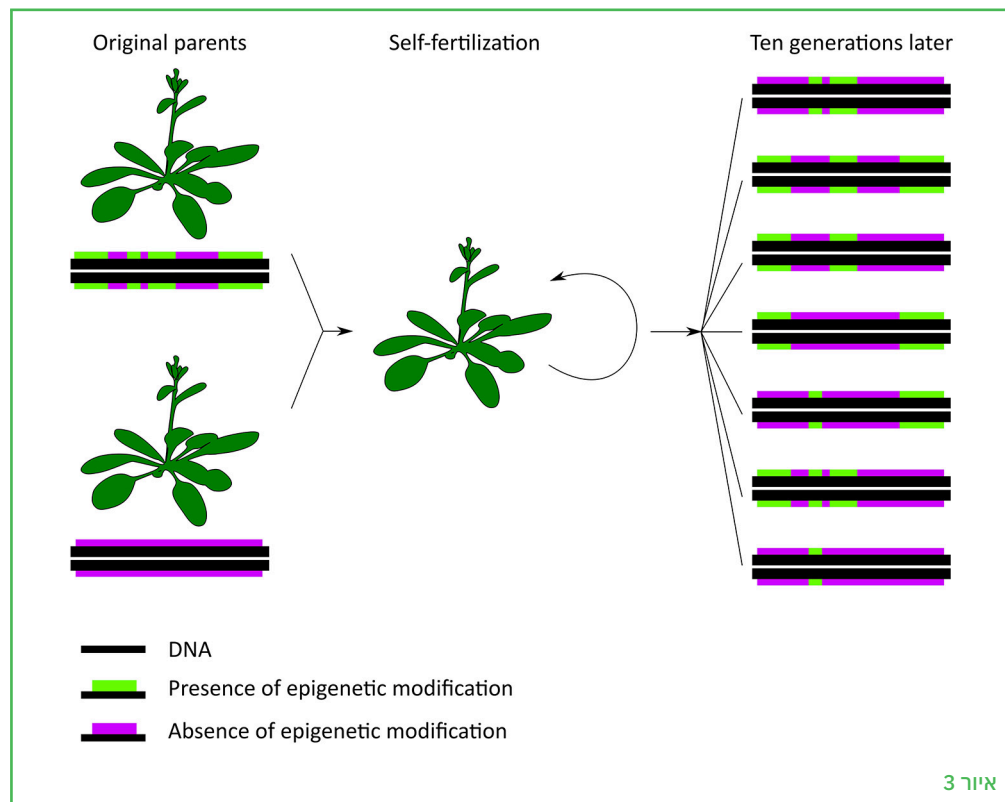
מדעני צמחים משתמשים בצמח שנקרא תודרנית לבנה (Arabidopsis) במטרה לענות על הרבה שאלות חשובות באפיגנטיקה, כמו למשל כיצד שינויים אפיגנטיים נוצרים, וכיצד הם עוברים בתורשה. תודרנית לבנה אידיאלית לכך: הצמח גדל במהירות – בתוך פחות משלושה חודשים הוא משלים מחזור גדילה אחד, מהיותו זרע ועד למצב שהוא מייצר זרעים. צמח זה יכול לבצע הפריה עצמית, כלומר האבקנים של פרח אחד יכולים להאביק את אותו הפרח שייצר אותם.

באחד הניסויים, מדענים בחנו למשך כמה דורות שינויים אפיגנטיים מחזיקים מעמד. הם הכליאו בין שני צמחי תודרנית לבנה שהיו להם רצפי דנ"א זהים, אך אפיגנומים שונים (איור 3). את הצמחים שנוצרו על ידי ההכלאה הזו, המדענים הפרו בהפריה עצמית במשך

דורות רבים. לאחר עשרה דורות, ההבדלים האפיגנטיים עדיין היו נוכחים! כמו כן שינויים אפיגנטיים שעברו בתורשה גרמו לצמחים להיבדל זה מזה בתכונות מסוימות. לדוגמה, חלק מהצמחים היו גבוהים יותר, פרחו מוקדם יותר, או היו עמידים יותר למלח באדמה [3, 4]. מתוצאות הניסוי הזה וניסויים דומים, מדענים סבורים שאפיגנטיקה חשובה למגוון של צמחים, ולאבולוציה שלהם. הידע הזה יכול לשמש אותנו ליצירת יבולים טובים יותר!

### איור 3

ניסוי אפיגנטי עם צמחים. מדענים הכליאו שני צמחי תודרנית לבנה עם רצפי דנ"א זהים, אך אפיגנטיים שונים. הצמחים שיוצרו על ידי ההכלאה הזו עברו הפריה עצמית במשך דורות רבים, ושמרו על ההבדלים האפיגנטיים. צמחים אלה היו שונים זה מזה גם בתכונות מסוימות כמו למשל גובה, זמני פריחה ועמידות למלח באדמה.



איור 3

## מחקרים אפיגנטיים – הלכה למעשה

למחקרים אפיגנטיים יש יישומים רבים. הם מסבירים וריאציות שונות בין אורגניזמים והתגובות שלהם לסביבה; מסייעים לנו להבין כיצד הטבע משפיע על שונות בצורה ובהתנהגות ומסבירים כיצד השינויים האלה מועברים מדור אחד לדור הבא.

כעת אתם יודעים שאפיגנטיקה יכולה להסביר כיצד חלקי הגוף שלנו שונים כל כך זה מזה. אפיגנטיקה עשויה לסייע לחזות את ההשפעה של מזג האוויר על תפוקת יבולים. מכליאי צמחים יכולים להשתמש בידע מאפיגנטיקה כדי לפתח מגווני יבולים שעמידים יותר לתנאי סטרס. אפיגנטיקה מאפשרת להסביר את מקורם של סוגי סרטן מסוימים, גדילתם והתפשטותם. אפיגנטיקה של סרטן יכולה לשפר אבחונים של המחלה לסוגיה, וטיפולים בה. תחום מחקר זה יכול גם להציע תובנות לגבי האופן שבו אנשים שחולים במחלות מסוימות מגיבים אחרת לאותו טיפול. מספר היישומים של אפיגנטיקה גדל כל הזמן, והוא צפוי להמשיך ולהשפיע על חיינו בהרבה דרכים מועילות!

## תודות

המחברים רוצים להודות ל- Alexander von Humboldt – Stiftung מבון, גרמניה, עבור תמיכתו הכספית דרך מענק המחקר שניתן ל-M-CC.

## מקורות

1. Annunziato, A. 2008. DNA packaging: nucleosomes and chromatin. *Nat. Educ.* 1:26.
2. Sun, H. S., Kennedy, P. J., and Nestler, E. J. 2013. Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology* 38:124–37. doi: 10.1038/npp.2012.73
3. Cortijo, S., Wardenaar, R., Colomé-Tatché, M., Gilly, A., Etcheverry, M., Labadie, K., et al. 2014. Mapping the epigenetic basis of complex traits. *Science* 343:1145–8. doi: 10.1126/science.1248127
4. Kooke, R., Johannes, F., Wardenaar, R., Becker, F., Etcheverry, M., Colot, V., et al. 2015. Epigenetic basis of morphological variation and phenotypic plasticity in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell* 27:337–48. doi: 10.1105/tpc.114.133025

פורסם אונליין: 13 במרץ 2023

עורכת: Ester Dias

מנחה מדעי: Francesco Catania

ציטוט: Costa MD and Johannes F (2023) אפיגנטיקה: כיבוי גנים והדלקתם. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2020.554136-he

תורגם והתאם מ: Costa M-CD and Johannes F (2020) Epigenetics: Switching Genes On and Off. *Front. Young Minds* 8:554136. doi: 10.3389/frym.2020.554136

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

**COPYRIGHT** © 2020 © 2023 Costa and Johannes. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). השימוש, ההפצה או ההעתקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחבר(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.

## סוקרות צעירות

### GIULIA, גיל: 11

אני בת 11 ובאביב הבא אהיה תלמידת שנה ראשונה בחטיבת הביניים. בזמני הפנוי, אני מתאמנת בשחייה אמנותית. אני אוהבת לקרוא ולטייל, וכשיש לי הזדמנות מעדיפה להיות בטבע.



### KAYTLIN, גיל: 14

אני תלמידת שנה ראשונה בתיכון שאוהבת לטייל ולחקור תרבויות ודברים שונים. בזמני הפנוי אני קוראת, מתאמנת באומנויות לחימה, מלמדת את עצמי יפנית, או נותנת ליצירות שלי "להשתולל" על ידי כתיבת סיפורים, ציור, או צילום.



## הכותבים

### MARIA-CECILIA D. COSTA

מרה-ססיליה קוסטה אוהבת צמחים. במהלך לימודיה לקראת הפיכתה לביולוגית, היא נתקלה בזרעים שלא ניתן היה לאחסן (בשונה ממרבית הזרעים שאנו מכירים). הזרעים האלה הובילו אותה לעולם המרתק של צמחים ששורדים ומשגשגים בסביבות קשות. עבודתה מתמקדת בהבנת האופן שבו צמחים מגיבים לסביבתם. מטרתה לתרום לפיתוחם של צמחי יבול שעמידים יותר בצורת. היבולים האלה הכרחיים לשיפור חייהם של חקלאים קטנים שחיים באזורים המועדים לתקופות בצורת.

\*[macecilia.costa@tum.de](mailto:macecilia.costa@tum.de)



### FRANK JOHANNES

פרנק ג'והנס מרותק מהאופן שבו צמחים מעבירים שינויים בדנ"א שלהם לצאצאיהם. באופן מסקרן, סוג שינויי הדנ"א שהוא חוקר אינן מוטציות דנ"א כפי שאתם אולי מכירים מלימודים, אלא שינויים באופן שבו דנ"א מתפקד, לדוגמה אם גן "מודלק" או "מכובה". מדענים קוראים לצורת ההעברה הזו "תורשה אפיגנטית". מתברר שצמחים הם מומחים בצורת התורשה הזו, ופרנק מבלה את מרבית יומו בניסיון להבין מדוע. הוא מבצע את עבודתו באוניברסיטה הטכנית של מינכן, גרמניה, אך גם אוהב לחשוב על השאלות האלה בהליכותיו הארוכות בהרי האלפים.



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



הוצאת פרונטירז מדע לצעירים ישראל

Hebrew version provided by



THE SAGOL NETWORK