



הַדְּלֵקַת גֵּנִים וְכַבֵּיִם: אִיךְ זֶה יִכּוֹל לְעֵצֵב אוֹתֵנוּ?

Mandy Meijer^{1*}, Jeanette Mostert¹, Barbara Franke^{1,2} | Marieke Klein^{1,3}

¹המחלקה לגנטיקה אנושית, מכון דונדרס למוח, קוגניציה והתנהגות, המרכז הרפואי של אוניברסיטת רדבד, ניימכן, הולנד
²המחלקה לפסיכיאטריה, מכון דונדרס למוח, קוגניציה והתנהגות, המרכז הרפואי של אוניברסיטת רדבד, ניימכן, הולנד
³המחלקה לפסיכיאטריה, מרכז מוח UMC אוטרקט, המרכז הרפואי של אוטרקט, הולנד

סוקרת צעירה

EMILY

גיל: 11



דנ"א (DNA)

דהאוקסיריבונוקלאוטיד, מולקולה שמכילה את כל המידע שהתא צריך כדי לדעת כיצד להישאר בחיים ולבצע את תפקודיו. הדנ"א מחולק לגנים.

גוף האדם מכיל יותר מ-200 סוגי תאים שונים, אך כל התאים מכילים קוד דנ"א זהה. כיצד ייתכן שאותו הקוד מורה למגוון סוגי התאים להיות שונים? המידע לחיים אינו מקודד רק בדנ"א, אלא גם על הדנ"א. חיבורים כימיים, שנקראים מתילציית דנ"א, יכולים "לכבות" חלקים בקוד הדנ"א שאינם נדרשים בתא מסוים. מתילציית דנ"א מושפעת על ידי סביבתנו, ולעיתים שינויים בה עלולים להוביל למחלות. הַבְּנַת האופן שבו הסביבה עשויה להשפיע על מתילציית הדנ"א שלנו יכולה לסייע לנו להבין טוב יותר את המנגנונים שגורמים לחלק מהמחלות, ולהוביל לשיפור מְקֵוּה בריפוי ובמניעתן. מאמר זה מתאר הפרעת קשב ופעלתנות יתר (ADHD) כאחת הדוגמאות להשפעה של מתילציית דנ"א.

אותו הקוד, תאים שונים

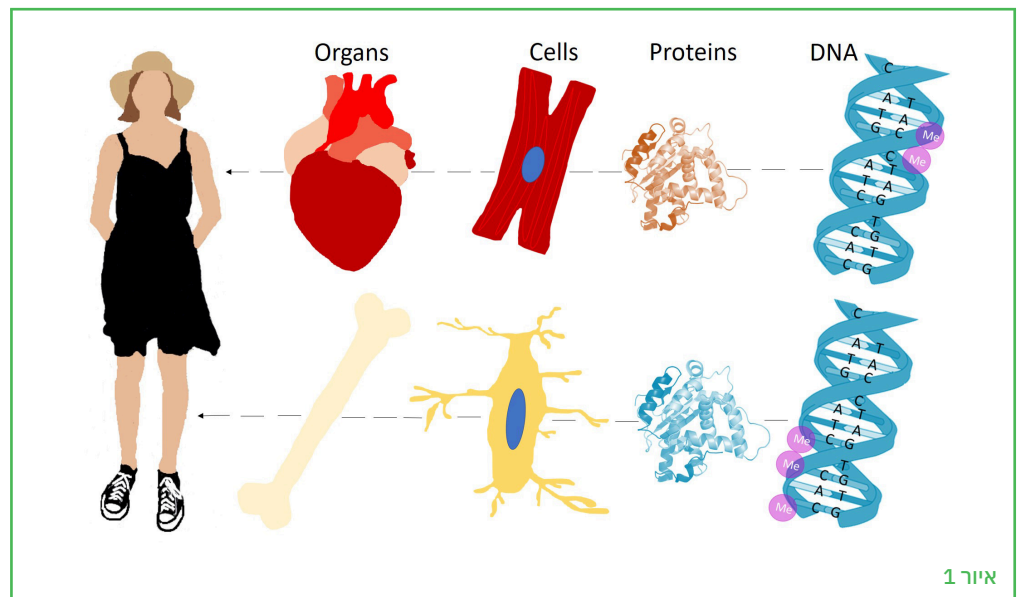
גופנו מכיל סוגי תאים שונים. תאי הלב שלנו נראים אחרת מתאי העצם שלנו, והם מבצעים תפקידים שונים. אולם, כל התאים בגוף מכילים בדיוק את אותו קוד דנ"א: אותן המולקולות

הארוכות, שמתפקדות בתור "הוראות ההפעלה" של התא. כיצד, אם כן, כל התאים נראים שונים זה מזה ויש להם תפקודים מסוימים, כשהוראות ההפעלה שלהם אינן שונות?

התאים בגופנו הם כמו מפעלים זעירים שמייצרים את החלבונים הנדרשים לתפקוד התא. כל התאים עשויים לקבל את אותן הוראות ההפעלה, אך הם משתמשים בעמודים שונים מתוך ההוראות, שנקראים **גנים**, כדי לייצר חלבונים מסוימים. תא לב, למשל, מיועד לתרום לבניית הלב ולסייע לו להזרים דם דרך הגוף, בעוד שתאי עצם נדרשים ליצור עצמות חזקות וקשיחות. תאי לב ותאי עצם זקוקים לחלבונים שונים, ולפיכך הם צריכים להשתמש בגנים שונים.

כיצד המפעל יודע מה הוא צריך לייצר?

המידע לחיים אינו מקודד רק בדנ"א, אלא גם בכימיקלים שנוספים לדנ"א. דרך אחת שבה תא יכול "לכבות" גנים מסוימים היא בתהליך שנקרא **מתילציית דנ"א**: קבוצה כימית קטנה שנקראת קבוצת מתיל, מחוברת לדנ"א. השינוי הזה במבנה של הגן גורם לקוד להיות פחות נגיש, ולכן התא מייצר כמות קטנה יותר מהחלבון שמקודד על ידי אותו הגן (**איור 1**). תוכלו להשוות זאת למתגים במפעל העוגות **איור 2A**, שבו מתג אחד הועבר למצב פעולה כבוי: אל תייצר עוד נרות לעוגות!



איור 1

סביבה משפיעה על מתילציית דנ"א

מתילציית דנ"א לא רק קובעת אם תא עומד להיות תא לב או תא עצם. כמויות החלבונים שתאים מייצרים משפיעות על תפקודי הגוף, ועשויות גם להשפיע על התנהגותנו. הסביבה שלנו, לרבות אזורי המחיה שלנו והאנשים שאנו מתקשרים איתם, יכולה להשפיע על המתילציה של דנ"א ועל ייצורם של חלבונים מסוימים. זה חשוב, מאחר שלעיתים אנו צריכים להסתגל לסביבות משתנות, לדוגמה, אם אנו עוברים לארץ חדשה עם אקלים אחר ומזון שונה. תוכלו להשוות זאת למפעל עוגות למשל: אזרחים בעיר שבה מפעל העוגות ממוקם

גן (Gene)

חלק בדנ"א שמכיל מידע על אופן הייצור של חלבון מסוים. תאים בגוף זקוקים לחלבונים רבים כדי לתפקד באופן תקין.

מתילציית דנ"א (DNA Methylation)

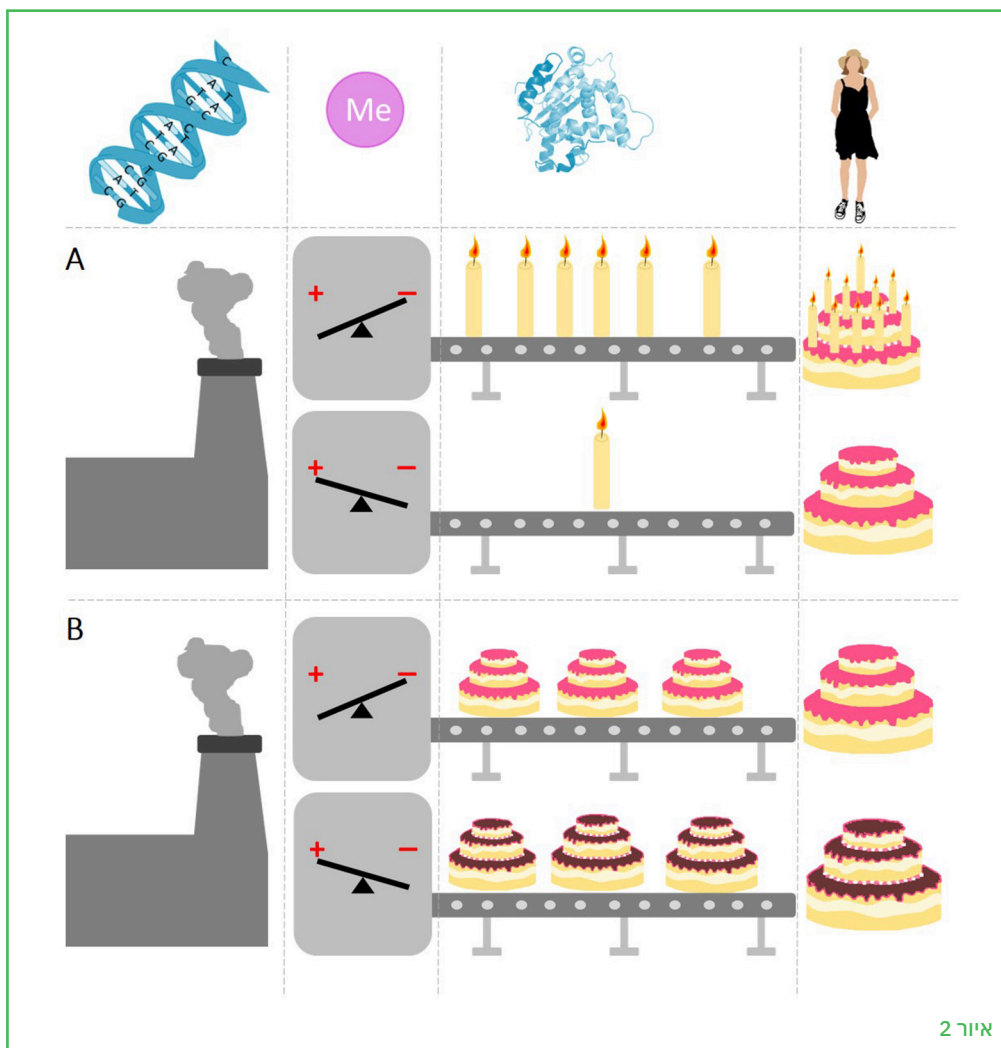
תוספת של כימיקל שנקרא קבוצת מתיל לדנ"א, מה שמוביל לשינוי במבנה הדנ"א שמקשה על ייצור חלבונים מהגן שעבר מתילציה.

איור 1

תאים שונים מתפקדים באפנים שונים. הגוף מכיל סוגי תאים רבים, כמו תאי לב ותאי עצם. כדי לתפקד באופן שבו הם נדרשים, תאים זקוקים לחלבונים שונים. החלבונים האלה מקודדים על ידי חלקים בדנ"א שנקראים גנים, ומתילציית דנ"א (מסומן ב-"Me" בעיגולים סגולים) יכולה לכבות גנים מסוימים שאינם נדרשים. תהליך זה מוודא שהתאים מייצרים רק את החלבונים ההכרחיים, וכי תא לב מתפתח באופן שונה מתא עצם.

איור 2

המחשת תהליך מתילציית דנ"א. (A) כאשר גן עובר מתילציה, פחות חלבון מיוצר מאותו הגן. אם מפעל עוגות הוא דנ"א, ניתן להשוות מתילציית דנ"א למתג. כאשר המתג של מכונת ייצור הנרות כבוי, מיוצרים פחות נרות (חלבונים), מה שיוביל לעוגות (גופים) ללא נרות. (B) הסביבה עשויה להשפיע על מתילציית דנ"א. כשעונת התותים מסתיימת, המפעל מחליט לייצר יותר עוגות שוקולד, ולכן צריך להגדיל את מהירותה של המכונה לציפוי בשוקולד. הנרות וציפוי השוקולד ששני גנים שונים יכולים להוביל ליצירת חלבונים בתא.



איור 2

אוהבים לאכול עוגות עם ציפוי תותים, ולכן המפעל מייצר פחות עוגות עם ציפוי שוקולד. אולם, כאשר עונת התותים מסתיימת, המפעל מחליט לייצר יותר עוגות עם ציפוי שוקולד. הוא עושה זאת באמצעות שינוי המתג ששולט על ייצור השוקולד (איור 2B). המתג גם יכול לשלוט על מהירות ייצור השוקולד – ניתן להגדיר את מהירות עבודתו למהירות המרבית האפשרית, לכבות אותו לחלוטין, או למקם אותו באמצע בין שתי אפשרויות הקיצון האלה.

אילו סביבות משפיעות על מתילציה של דנ"א?

בסביבה הכוונה היא לכל מה שמשפיע על הגוף מבחוץ. דוגמה אחת להשפעה של סביבה על מתילציית דנ"א היא עישון. חוקרים מצאו כי לאנשים שמעשנים יש מתילציית דנ"א שונה בכל רחבי קוד הדנ"א ביחס לאנשים שאינם מעשנים [1]. כאשר אישה מעשנת במהלך היריון, גם מתילציית הדנ"א של התינוק תשתנה בעקבות כך, ורבים מהשינויים האלה יימשכו לפחות עד גיל 7 [2]. בדוגמה אחרת של השפעת הסביבה אפילו לפני הלידה, אם אישה חווה רמות גבוהות מאוד של סטרס (עקה) במהלך ההיריון, קצב שלה יבטא שוני במתילציית דנ"א של גנים הקשורים לסטרס [3]. השינויים האלה במתילציית דנ"א מאפשרים

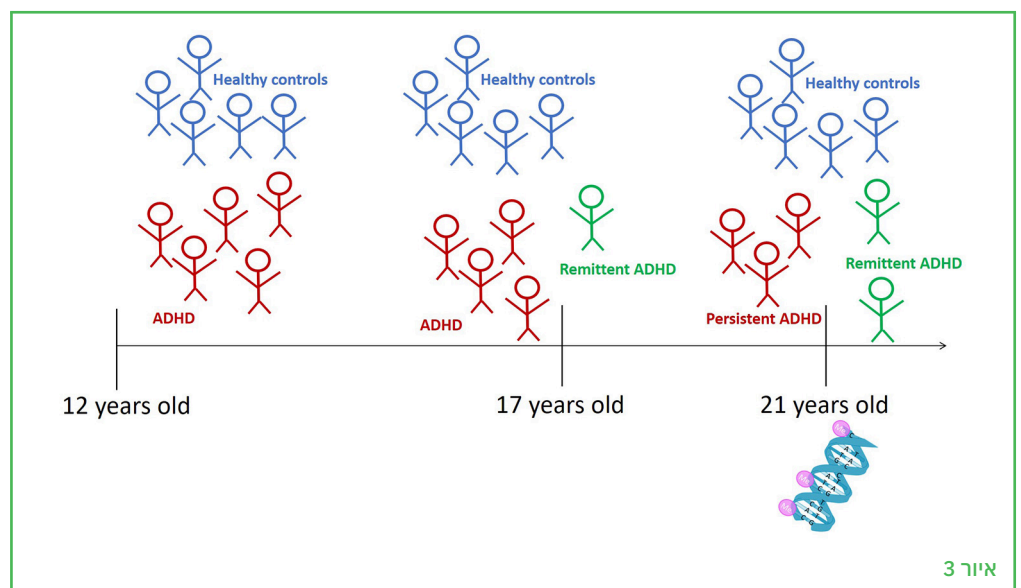
יליד להתמודד עם סביבה קשה. אך שינויים כאלה גם עשויים לגרום לילדים להיות פגיעים יותר לחלק מהמחלות ומההפרעות, כמו אלרגיות או דיכאון.

הפרעת קשב ופעלתנות יתר ומתילציית דנ"א

עד כה, תיארו כיצד מתילציית דנ"א יכולה לקבוע אילו חלבונים תא מייצר, ובכך מהו התפקוד שלו. ציינו גם שמתילציית דנ"א יכולה להתרחש בתגובה לסביבתו של האדם. כחוקרים, אנו מתעניינים במתילציית דנ"א ובהפרעת קשב ופעלתנות יתר (ADHD, להלן: הפרעת קשב). אחד מכל 20 ילדים חווה תסמינים של היפראקטיביות, אימפולסיביות ו/או חוסר קשב, שהם תסמינים טיפוסיים של הפרעת קשב. אם כאשר ילדים עם הפרעת קשב גדלים הם כבר לא מראים התנהגויות כאלה, אנו מכנים את סוג ההפרעה שלהם הפרעת קשב הפוגתית (remittent ADHD). אולם, יותר ממחצית הילדים עם הפרעת קשב עדיין חווים תסמינים במהלך הבגרות. אנו מכנים את סוג ההפרעה שלהם הפרעת קשב מתמשכת (persistent ADHD). חשוב לדעת מהם ההבדלים בין שני סוגים אלה של הפרעת קשב. עד כה, במטרה למצוא את ההבדלים חוקרים בחנו רק את הגנים עצמם. כעת אנו מתחילים לחקור אם מתילציית דנ"א ממלאה תפקיד בהפרעת קשב.

כיצד חקרנו מתילציית דנ"א בהפרעת קשב?

ביקשנו מיותר מ-50 ילדים בני 12 עם הפרעת קשב להגיע למעבדתנו. חמש ותשע שנים מאוחר יותר, כאשר הילדים היו בני 17 ו-21, הזמנו אותם שוב ובדקנו אם עדיין הייתה להם הפרעת קשב [4]. באופן הזה, יכולנו לקבוע אם הפרעת הקשב שלהם הייתה מסוג הפוגתי או מתמשך. בביקור השלישי, גם נטלנו דם מהמשתתפים במחקר. בודדנו את הדנ"א מִדְמָם של המשתתפים, במטרה לבדוק היכן הדנ"א של כל אחד מהם עבר מתילציה (איור 3). לאחר מכן, השווינו את מתילציית הדנ"א של המשתתפים עם הפרעת קשב מתמשכת למתילציית הדנ"א של המשתתפים עם הפרעת קשב הפוגתית.



איור 3

האופן שבו חקרנו מתילציית דנ"א בהפרעת קשב. ביקשנו מילדים בני 12 להגיע למעבדתנו, והערכנו אם יש להם הפרעת קשב. חמש ותשע שנים מאוחר יותר, כאשר הילדים היו בני 17 ו-21, הזמנו אותם שוב והערכנו אם עדיין יש להם הפרעת קשב. אלה שכבר לא היו בעלי הפרעת קשב בגיל 21 סווגו בתור בעלי הפרעת קשב הפוגתית, ואלה שעדיין הייתה להם הפרעת קשב סווגו בתור בעלי הפרעת קשב מתמשכת. בשלב הבא גם נטלנו דם מהמשתתפים במטרה לחקור מתילציה של דנ"א.

מצאנו יותר מתלציה על גן מסוים במשתתפים עם הפרעת קשב מתמשכת. עקב כך אנו סבורים שאנשים בעלי סוג הפרעה זה מייצרים פחות חלבון שנקרא אפוליפופרוטאין B (APOB). תפקידו של חלבון זה הוא לשאת כולסטרול ברחבי הגוף. אולי שמעתם שכולסטרול הוא חומר "רע", שנמצא בחלק מהמזונות הלא בריאים. אולם, כולסטרול גם חשוב להתפתחות תאים במוח ולשמירה עליהם, לכן הגוף זקוק לו בכמויות קטנות. אנו סבורים שייצור מופחת של אפוליפופרוטאין B וההשפעות שנובעות מכך על הכולסטרול עשויים לסייע להסביר מדוע לחלק מהאנשים יש הפרעת קשב מתמשכת [5]. חשוב לציין שאם היינו בודקים את קוד הדנ"א במקום את מתלציות דנ"א, לא היינו מוצאים הבדלים בגן של חלבון זה בין שתי הקבוצות של משתתפי המחקר.

מחקר כמו שלנו מראה שמתלציות דנ"א חשובה מאוד להתפתחות הגוף ולתפקודו, כאשר הפרעת קשב היא רק דוגמה אחת. מחקרנו סייע לנו לחשוף פיסה נוספת של הבנה מדוע לחלק מהאנשים יש הפרעת קשב מתמשכת ולאחרים לא. אלה זמנים מרגשים עבור חוקרים, מאחר שאנו לומדים יותר ויותר על התפקיד של מתלציות דנ"א בבריאות ובחולי, ועל ההיבטים של הסביבה שלנו שמשפיעים על מתלציות דנ"א. עדיין יש הרבה מה ללמוד ולגלות בתחום זה, ואנו מקווים כי מה שנלמד יסייע לנו לשפר את חייהם של אנשים עם הפרעות שקשורות למתלציות דנ"א.

מאמר המקור

Meijer, M., Klein, M., Hannon, E., van der Meer, D., Hartman, C., Oosterlaan, J., et al. 2020. Genome-wide DNA methylation patterns in persistent attention-deficit/hyperactivity disorder and in association with impulsive and callous traits. *Front. Genet.* 11:16. doi: 10.3389/fgene.2020.00016

מקורות

1. Zeilinger, S., Kuhnel, B., Klopp, N., Baurecht, H., Kleinschmidt, A., Gieger, C., et al. 2013. Tobacco smoking leads to extensive genome-wide changes in DNA methylation. *PLoS ONE* 8:e63812. doi: 10.1371/journal.pone.0063812
2. Joubert, B. R., Felix, J. F., Yousefi, P., Bakulski, K. M., Just, A. C., Breton, C., et al. 2016. DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 98:680–96. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.019
3. Mitchell, C., Schneper, L. M., and Notterman, D. A. 2016. DNA methylation, early life environment, and health outcomes. *Pediatr. Res.* 79:212–9. doi: 10.1038/pr.2015.193
4. von Rhein, D., Mennes, M., van Ewijk, H., Groenman, A. P., Zwiers, M. P., Oosterlaan, J., et al. 2015. The NeuroIMAGE study: a prospective phenotypic, cognitive, genetic and MRI study in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Design and descriptives. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 24:265–81. doi: 10.1007/s00787-014-0573-4
5. Meijer, M., Klein, M., Hannon, E., van der Meer, D., Hartman, C., Oosterlaan, J., et al. 2020. Genome-wide DNA methylation patterns in persistent attention-deficit/hyperactivity

disorder and in association with impulsive and callous traits. *Front. Genet.* 11:16. doi: 10.3389/fgene.2020.00016

פורסם אונליין: 05 ביולי 2023

עורך: Daniel W. Wesson

מנחה מדעי: Vladimir Litvak

ציטוט: Meijer M, Mostert J, Franke B | Klein M (2023) הדלקת גנים וכיבויים: איך זה יכול לעצב אותנו? *Front. Young Minds.* doi: 10.3389/frym.2021.548370-he

תורגם והותאם מ: Meijer M, Mostert J, Franke B and Klein M (2021) Switching Genes On and Off: How It Can Shape Us. *Front. Young Minds* 9:548370. doi: 10.3389/frym.2021.548370

הצהרת ניגוד אינטרסים: BF קיבלה שכר מ-Medice עבור הרצאות חינוכיות. המחקרות הנתרות מצהירות כי המחקר נערך בהיעדר כל קשר מסחרי או כלכלי שיכול להתפרש כניגוד אינטרסים פוטנציאלי.

זכויות יוצרים © 2021 © 2023 Meijer, Mostert, Franke | Klein. 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 למחברים המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה. השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

סוקרת צעירה

EMILY, גיל: 11

שמי אמילי, בת 11 ששואפת להיות עורכת דין. אני גרה בלונדון, אנגליה, ולאחרונה התחלתי ללמוד בחטיבת ביניים. המקצוע האהוב עליי הוא ספרות אנגלית. בזמני הפנוי אני נהנית לשחק במיינקראפט ולקרוא ספרים מסדרת הארי פוטר.

הכותבים

MANDY MEIJER

אני חוקרת מתחילה שמתעניינת באופן שבו כל חלק ומערכת בגוף מתקשרים עם כל שאר החלקים, והופכים אותנו למי שאנחנו. מטרתי היא להבין טוב יותר אגרסיה והתנהגויות אימפולסיביות באמצעות הסתכלות על יחסי הגומלין בין הסביבה לדני"א. כשאיני עסוקה במחקר שלי, אני אוהבת לשיר במקלה, לרקוד ולעשות הליכות בטבע. *mandy.meijer@radboudumc.nl

JEANETTE MOSTERT

בתחילה חקרתי כיצד למבוגרים עם הפרעת קשב יש קשרים שונים בין אזורים במוחם, וכיצד זה יכול להסביר את תסמיני ההפרעה שלהם. כעת, אני משתמשת בידע שלי על גנים, מוחות והפרעת קשב



במטרה להסביר את המחקר שלנו לאנשים אחרים: ילדים, סטודנטים, אנשים עם הפרעת קשב ורופאים. אני גם מסייעת לחוקרים להיות מתקשרי מדע טובים יותר. בזמני הפנוי, אני מנגנת על צ'לו, ואוהבת פעילויות חוץ כמו טיפוס, ריצה ורכיבה על אופניים.

BARBARA FRANKE

אני פרופסורית לפסיכיאטריה מולקולרית, מתעניינת בהבנת האופן שבו הבדלים בהרכב הגנטי של אנשים עשויים לתרום להפרעות פסיכיאטריות. מטרתי להשתמש במידע הזה לשיפור האבחונים והטיפולים בהפרעות כאלה. כדי לעשות זאת, אני אוהבת לשתף פעולה עם חוקרים ברחבי הגלובוס, מאחר שחלוקת ידע היא הדרך הטובה ביותר להבין דברים מורכבים.

MARIEKE KLEIN

כחוקרת, מטרתי היא לזהות וריאנטים של קוד דנ"א אשר משפיעים על התנהגות אנושית והפרעות פסיכיאטריות. אני גם רוצה לדעת כיצד הווריאנטים הגנטיים האלה משפיעים על התפתחות המוח. כשאני מלמדת או חוקרת, אפשר למצוא אותי מבלה זמן עם משפחה וחברים – בטיפוס, ברכיבה על אופניים, או בסקי.



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