



Nobel Prize WINNER

איך הופכים רנ"א לדנ"א? התגלית ששינתה את פני הביולוגיה והביוטכנולוגיה

David Baltimore*

המחלקה לביולוגיה, המכון הטכנולוגי של קליפורניה (Caltech), פסדינה, קליפורניה, ארה"ב

סוקרים צעירים

KRISH

גיל: 13



MEHRANEH

גיל: 15



MOHAMMAD

גיל: 12

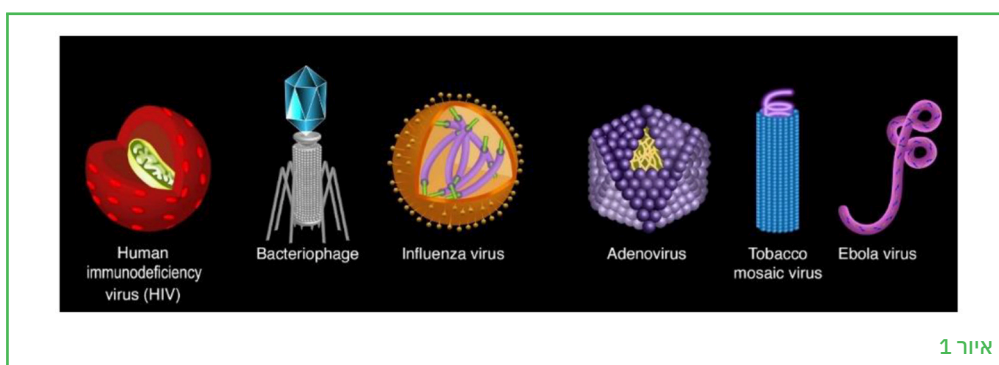


נגיפים, או בשמם הלוועזי, וירוסים, הם מערכות ביולוגיות ייחודיות. אלו הם טפילים המשתמשים בתאים של אורגניזמים אחרים, המכונים מארחים, כדי להתרבות. לעיתים קרובות, נגיפים אף גורמים למארחים לחלות. ישנם נגיפים בעלי מאפיין מעניין ביותר – החומר הגנטי שלהם הוא רנ"א, בעוד כל שאר האורגניזמים המוכרים לנו משתמשים בדנ"א. בתחילת הקריירה שלי חקרתי נגיפי רנ"א, וניסיתי להבין את התהליכים ואת ההתנהגויות הבסיסיים שלהם. כשהתמקדתי בנגיפי רנ"א הידועים כמחוללי סרטן, גיליתי כי הם יכולים לייצר דנ"א מְגֻנְמִי הרנ"א שלהם, בתהליך המכונה 'שְׁעֵתוֹק לאחור'. זו הייתה תגלית משמעותית ששינתה את דרך המחשבה הרווחת, והשפיעה באופן מרחיק לכת על תחומי הביולוגיה, הרפואה והביוטכנולוגיה. במאמר זה, אספר לכם על נגיפים ועל אודות גילוי השעתוק לאחור. כמו כן אתאר כמה השלכות חשובות שהיו לממצאינו, השלכות שתרמו לשיפור חיי אדם רבים, ואפילו להצלחתם.

פרופסור דייוויד בולְטִימור זכה בפרס נובל לפיזיולוגיה או לרפואה לשנת 1975, במשותף עם פרופ' רְנָאטו דוֹלְבֶקוֹ ופרופ' הווארד מרטין טֶמִין, על תגליותיהם הנוגעות לאינטראקציה בין נגיפים מחוללי גידולים לחומר הגנטי של התא.

עולמם המרתק של הנגיפים

נגיפים הם חלקיקים קטנים המדביקים תאים, ולעיתים מחוללים מחלות. מספרם של הנגיפים עצום ואינו ניתן למנייה. לכל יצור חי, ואפילו לכל חיידק, יש מערך נגיפים משלו. עד כה זהו יותר ממיליון סוגים שונים של נגיפים! אתם ודאי מכירים כמה מהם, כמו נגיף השפעת שמחולל את מחלת השפעת; נגיף סארס-קוב-2 הגורם לקוביד-19 (מחלת נגיף קורונה 2019), ונגיף הנויריפלה-זוסטר, הגורם לאבעבועות רוח. אולי שמעתם על נגיף הכפסל החיסוני האנושי (HIV), הגורם למחלת האיידס, או על נגיף האבולה. הנגיפים שונים מאוד במבנה (ראו איור 1) במספר הזנים שהם יכולים להדביק (כלומר אם ביכולתם להדביק רק זן מסוים או כמה זנים), ובמידת הסיכון שהם מהווים לאורגניזמים שהם מדביקים, המכונים 'מארחים'.



איור 1

כדי להתרבות, הנגיפים חודרים לתא המארח ומכניסים אליו את החומר הגנטי שלהם. בדרך זו, הם גורמים לתא להתייחס לחומר הגנטי כאל שלו, ומשעבדים את התא המארח במרמה, כך שייצר עותקים רבים של הנגיף. הנגיפים מתרבים במהירות מסחררת – בתוך 20-30 דקות בחיידקים, ובתוך שעות ספורות ביונקים, ובכלל זה בני אדם. הם מתפשטים כשהם עוברים ממארח אחד לאחר. לדוגמה, ישנם נגיפים שיכולים לעבור בין בני אדם בעיטוש, או כשמישהו נוגע במשטח שאדם שנושא את הנגיף נגע בו קודם לכן. אנו יכולים להגן על עצמנו מפני נגיפים מסוימים בעזרת חיסונים, וקל יותר להתמודד עם נגיפים המדביקים רק בני אדם.

כפי שאתם אולי יודעים, דנ"א הוא מולקולה הנושאת את המידע הגנטי במערכות חיות. לדנ"א יש 'קרוב משפחה' בשם רנ"א. הוא מתפקד כעותק נייד של המידע הקיים בדנ"א, ומאפשר ייצור של חלבונים (כדי ללמוד עוד על אודות דנ"א, רנ"א וחלבונים, קראו את המאמר מתוך אוסף הנובל על אודות פירוק ממוקד של חלבונים, ואת המאמר מתוך אוסף הנובל על אודות שחבור רנ"א). החומר הגנטי של כל האורגניזמים בממלכת החיות הוא דנ"א. נגיפים הם יוצאי דופן כיוון שבסוג מסוים של נגיפים, המכונה נגיפי רנ"א, החומר הגנטי הוא רנ"א (ישנה סברה שלפיה הנגיפים הם שרידים של עולם קדום יותר, שבו רנ"א שימש בתור החומר הגנטי. קראו כתבה זו כדי ללמוד עוד על אודות עולם הרנ"א הקדום הזה). נגיפי דנ"א ונגיפי רנ"א משתמשים בחומר הגנטי שלהם בדרכים שונות כדי לייצר סוג מסוים של רנ"א בשם רנ"א שליח (mRNA) [1], המשמש לייצור חלבונים. במסגרת מחקרי יצרתי מערכת סיווג לנגיפים המכונה סיווג בולטימור. מערכת זו ממינת

נגיף (Virus)

בלעז: וירוס. חלקיק זעיר שמדביק תאים חיים ומשתמש במנגנוני התאים כדי לייצר נגיפים נוספים. נגיפים יכולים להדביק את כל צורות החיים.

איור 1

סוגי הנגיפים השונים. נגיפים קיימים במגוון צורות. לכל חיה ולכל חיידק מערך נגיפים משלהם (התמונה נלקחה מכאן). מקרא (משמאל לימין): נגיף הכשל החיסוני האנושי (HIV) – נגיף התוקף (נגיף השפעת – נגיף חיידק) – נגיף השפעת – נגיף אדנו (גורם לזיהום בדרכי הנשימה) – נגיף מוזיקת הטבק (פוגע בצמחים) – נגיף האבולה (מחלה טלנית מידבקת).

רנ"א שליח (Messenger RNA, mRNA)

סוג של רנ"א הנושא את ההוראות לייצור חלבונים, אשר נע מגרעין התא למפעל החלבונים של התא (הריבוזום).

נגיפים לפי הדרך שבה הם מייצרים רנ"א שליח. במסגרת סיווג זה, ישנם שני סוגים של נגיפי דנ"א המשתמשים בדנ"א בלבד לייצור רנ"א שליח (קבוצות I ו-II); שלושה סוגים של נגיפי רנ"א המשתמשים ברנ"א בלבד לייצור רנ"א שליח (קבוצות III, IV ו-V), ושתי קבוצות של נגיפים המשתמשים הן בדנ"א הן ברנ"א לייצור רנ"א שליח (קבוצות VI ו-VII) [1, 2].

חוקרים את נגיפי רנ"א

כשהתחלתי את הקריירה המדעית שלי בשנות ה-60 של המאה הקודמת, רציתי לחקור את הכימיה היסודית של החיים. הבנתי שהנגיפים מספקים הזדמנות מיטבית לעשות זאת, כיוון שהם האורגניזמים הפשוטים ביותר בעולם. יכולנו לחקור את הנגיפים ולהבין את מגנוני הפעולה שלהם בפירוט – עד לרמה המולקולרית.

בתקופה ההיא, ידענו מעט מאוד על אודות הדרך שבה נגיפי הרנ"א מתרבים. בתחילה, חקרתי נגיף רנ"א דמוי נגיף הפוליו (שיתוק ילדים), שגידל בעכברים (קבוצה IV לפי סיווג בולטימור, דומה למדי לנגיף סארס-קוב-2). ניסיתי להבין איך הנגיף הזה מתרבה, וכיצד הוא משפיע על חיי המארח. פענחתי את מנגנון ההתרבות של הנגיף, ואז הרחבתי את הממצאים לנגיפי רנ"א אחרים. לאורך התהליך גיליתי כמה חלבונים חשובים, המכונים **אֶנְזִימִים**, היוצרים את הדנ"א ואת הרנ"א [3, 4].

בסביבות 1970, התחלתי לתהות אם ייתכן שנגיפי הרנ"א מתרבים בדרכים אחרות, שאינן מוכרות לנו. התעניינתי במיוחד בנגיפי רנ"א הגורמים למחלת הסרטן, אשר מכונים **נגיפי רנ"א מחוללי גידול**. כשהתחלתי לחקור את הנגיפים הללו, לא ידעתי איזו הפתעה גדולה צופן לי העתיד.

שֶׁעֵתֶק לֵאחֹר

בשנות ה-60 של המאה ה-20, עמיתי, פרופ' הווארד טֶמִין, הציג את ההשערה שלפיה נגיפי רנ"א מחוללי גידול יכולים לשעתק דנ"א מהרנ"א שלהם. לאף אחד לא היו ראיות ברורות כי זה המצב, ורבים לא האמינו לכך. התפיסה שרווחה אז (המכונה 'הדוגמה המרכזית של הביולוגיה המולקולרית', להלן: 'הדוגמה') הייתה שרנ"א מיוצר מדנ"א (בתהליך המכונה שעתוק), ולא להפך (ראו **איור 2**). אף על פי כן, לא היה שום דבר בלתי אפשרי בשעתוק של רנ"א לדנ"א, כיוון ששניהם מולקולות דומות מאוד, המיוצרות באופן דומה. ב-1970, החלטתי לבדוק את ההשערה שלפיה ייתכן כי רנ"א משועתק 'חזרה' לדנ"א. כדי לעשות זאת, פתחתי את נגיפי הרנ"א מחוללי הגידול, והוספתי מולקולות רדיואקטיביות של קדם-דנ"א (ראו **מסגרת 1**). אלו הן אבני הבניין המאפשרות לנו לזהות נוכחות של כל דנ"א שנוצר בדגימה מסוימת, היות שהדנ"א הזה הופך רדיואקטיבי. בתוך כמה ימים מתחילת הניסוי עלה בידי להראות כי דגימת נגיפי הרנ"א מחוללי הגידול הצליחו לייצר דנ"א [4].

אֶנְזִימִים (Enzymes)

חלבונים ששולטים במהירות התהליכים הכימיים המתרחשים בתאים חיים.

נגיפי רנ"א מחוללי גידול (RNA tumor viruses)

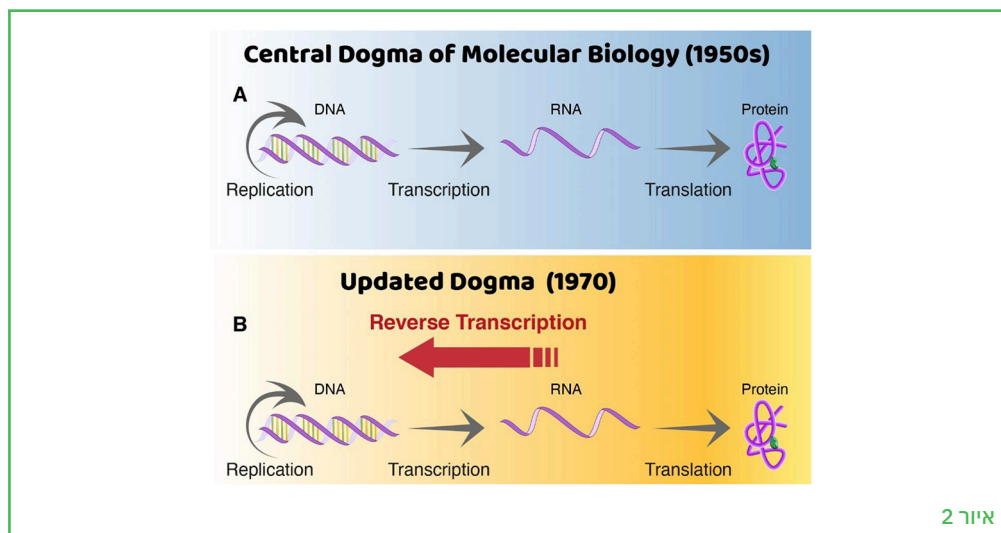
נגיפי רנ"א הגורמים לגידול על ידי הטמעת הגֶנוֹם (מכלול המידע התורשתי באורגניזם מסוים) שלהם בגֶנוֹם של המארחים.

איור 2

שינוי בדוגמה. (A) לפני שהשעתוק לאחור התגלה, האמינו כי רנ"א יכול להיות מיוצר מדנ"א בתהליך השעתוק. עם זה הדעה הרווחת בקרב המדענים הייתה כי לא ניתן לייצר דנ"א מרנ"א. (B) התגלית שלי ב-1970 הראתה שאפשר לייצר דנ"א מרנ"א, בתהליך המכונה 'שעתוק לאחור'. הרעיונות (דוגמות) הבסיסיים בביוכימיה המולקולרית. שכפול דנ"א – התהליך של יצירת שתי מולקולות דנ"א זהות ממולקולת דנ"א מקורית. מקרא: (A) הדוגמה המרכזית של הביוכימיה המולקולרית (שנות ה-50 של המאה ה-20); (B) הדוגמה המעודכנת = Replication = שכפול = Transcription = שעתוק = Translation = תרגום = Protein = חלבון = Reverse Transcription = שעתוק לאחור.

שעתוק לאחור (Reverse Transcription)

התהליך שבו דנ"א מועתק מרנ"א – 'היפוכו' של השעתוק הרגיל, שבו רנ"א מועתק מדנ"א.



איור 2

מסגרת 1. מציאת דנ"א בתוך נגיפי רנ"א מחוללי גידול.

כך ביצעתי את התהליך לגילוי דנ"א באמצעות קדם-דנ"א רדיואקטיבי: קניתי נוקלאוטידים מוכנים (אבני הבניין של הדנ"א – G, C, T, A), מסומנים באמצעות מימן רדיואקטיבי. הנחתי את הנגיף ואת הנוקלאוטידים המסומנים במבחנה, והשתמשתי בדטרנט כדי לפרק את קרום התא השומני המכסה את הנגיף. זה אפשר לנוקלאוטידים המסומנים לבוא במגע עם הרנ"א של הנגיף ועם אַנְזִים הֶטֶרֶנְסְקְרִיפְטָז (שעתוק) ההופכי, שיוצר דנ"א מרנ"א בתהליך השעתוק. הוספתי מנג'זים, הדרוש לפעולת האנזים, והנחתי את המבחנה באמבט מים בטמפרטורה של 37 מעלות צלזיוס. האנזים בנה דנ"א רדיואקטיבי מהנוקלאוטידים המסומנים. השתמשתי במסננת כדי להפריד את מולקולות הדנ"א הארוכות משאריות הנוקלאוטידים המסומנים, וכשהפעלתי את גלאי הקרינה, גיליתי כי מולקולות הדנ"א היו רדיואקטיביות! כדי להוכיח שהמולקולה אכן הייתה מולקולת דנ"א, השתמשתי באנזים בשם Dnase, המפרק דנ"א. כשהוספתי את האנזים הזה לתוצרי התגובה וסיננתי אותם שוב באמצעות המסננת, לא קיבלתי אות רדיואקטיבי. זה הוכיח כי החומר שבדקתי בתגובה המקורית בהחלט היה דנ"א.

הממצאים שלי הצביעו על כך שנגיפי הרנ"א מחוללי הגידול יכולים לייצר דנ"א מנגנום הרנ"א שלהם, כיוון שלא היה מקור אפשרי אחר של דנ"א בניסוי. הראיתי גם שאם אנו מוציאים את הרנ"א מהדגימות, אין בהן דנ"א. זו הייתה תגלית ענקית של התהליך שזכה לשם שְעֵתוּק לְאִחֹר (reverse transcription). עבור תגלית זו זכיתי, במשותף עם פרופ' רֶנָאטו דוֹלְבֶקוֹ ופרופ' הווארד מרטין טֶמִין, בפרס נובל לפיזיולוגיה או לרפואה לשנת 1975 – חמש שנים בלבד לאחר שערכתי את הניסויים.

אֲנִיִּים חֲדָשׁ הַמְמִיר רִנ"א לִדְנ"א

כשגיליתי את השעתוק לאחור, היה ידוע כי אנזימים הם המעתיקים את הרנ"א ואת הדנ"א. לכן היה לי ברור שבחלקיקי הנגיף נכח אַנְזִים. באותה עת, לא ידענו איזה אנזים ממיר רנ"א לדנ"א, ולא הבנו את התהליך שאנזים זה מבצע. עמיתיי ואני השקענו עשר שנים נוספות במטרה לגלות איזה אנזים היה אחראי לשעתוק לאחור, ולפענח את המנגנון המורכב של יצירת עותק של דנ"א מרנ"א. כדי לעשות זאת, פיתחנו מערכת חדשנית שבה יכולנו להוסיף מולקולות ידועות מראש של רנ"א, ולבחון מה נוצר מהן. מערכת זו אפשרה לנו להתבונן בתגובות כימיות שאף אחד לא ראה בעבר. מצאנו את האנזים שמייצר עותקים

טרנסקריפטאז הופכי (Reverse Transcriptase)

אנזים המבצע שעתוק לאחור
(ראו להלן במילון המונחים).
מכונה בעברית
'המשעתק במהופך'.

איור 3

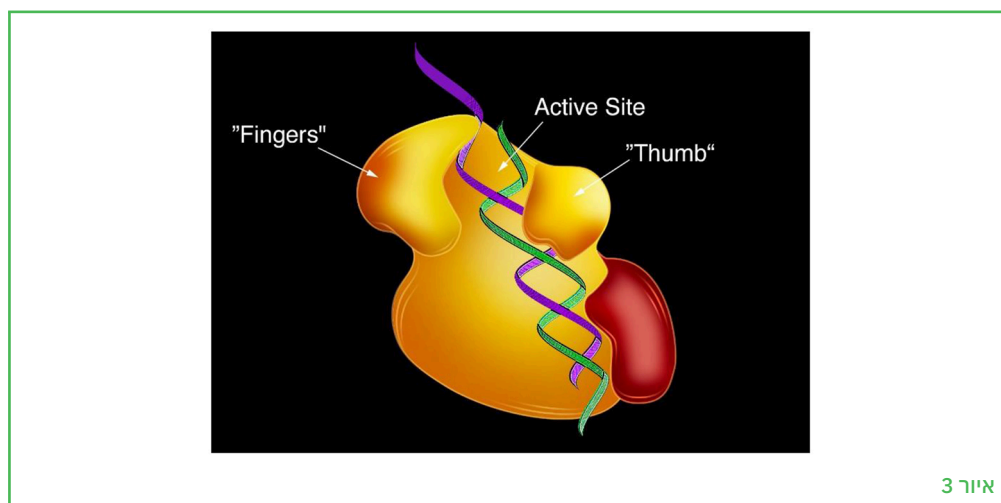
המבנה של אנזים

הטרנסקריפטאז ההופכי.
מבנהו של הטרנסקריפטאז
ההופכי דומה בצורתו לכף יד
בעלת 'אצבעות' (Fingers),
ו'אגודל' (Thumb) אשר לו
יכולת תנועה, ומסוגל
להיפתח ולהיסגר. באזור
המרכזי של האנזים יש אתר
פעיל (Active site), שבו
דנ"א מיוצר מרנ"א [נלקח
ממקור [6]].

רטרו-וירוסים (Retroviruses)

נגיפים המייצרים דנ"א על ידי
העתקת גנום הרנ"א שלהם,
תוך שימוש בשעתוק לאחור.

של דנ"א מרנ"א, וקראנו לו 'טרנסקריפטאז הופכי' (reverse transcriptase) [5]. כמה שנים לאחר שגילינו את האנזים הזה, מדענים מקבוצות מחקר אחרות גילו את המבנה שלו בעזרת שיטת דימות בשם 'קריוסטלוגרפיה בקרני רנטגן' (כדי להרחיב את ידיעותיכם על אודות שיטה זו והתפתחותה, קראו את מאמר אוסף הנובל הזה). המדענים הללו גילו כי לאנזים הטרנסקריפטאז ההופכי מבנה דמוי כף יד עם 'אצבעות', ובכלל זה 'אגודל' בעל יכולת תנועה המסוגל להיפתח ולהיסגר, ואזור מרכזי בשם 'האתר הפעיל', שבו דנ"א מיוצר מרנ"א (איור 3).



איור 3

טיפולים חדשים לזיהומים נגיפיים ולסרטן

תגליתנו לגבי השעתוק לאחור והטרנסקריפטאז ההופכי היא בעלת השלכות מרחיקות לכת – הן מבחינת הבנתנו של תהליכים מולקולריים בסיסיים בתאים והן בהיבט טיפול במחלות. ראשית, התגלית שלנו סללה את הדרך להבנת נגיפים מסוג מסוים, המכונים **רטרו-וירוסים**. אלה הם נגיפי רנ"א שעושים שימוש בשעתוק לאחור כדי ליצור דנ"א נגיפי מרנ"א נגיפי. אז, הדנ"א הנגיפי מוטמע (מוכנס) בדנ"א של התא המארח (בעזרת אנזים אחר שנקרא אינטגרז). כך הוא הופך לחלק מהחומר הגנטי של התא המארח (איור 4). לאחר שהדנ"א הנגיפי מוטמע בדנ"א של המארח, המארח מייצר חלבונים נגיפיים היוצרים חלקיקים חדשים של הנגיף.

נגיף HIV (ראשי תיבות של Human immunodeficiency virus – נגיף הכֶּשֶׁל החיסוני הנרכש) הגורם למחלת האיידס, הוא רטרו-וירוס מוכר ובעייתי ביותר (כדי ללמוד עוד על אודות HIV ואיידס, קראו את מאמר אוסף הנובל הזה). נגיף HIV התגלה לראשונה ב-1983, כשנתיים לאחר שמחלת האיידס הייתה למגפה עולמית. הנגיף זוהה הודות לטרנסקריפטאז ההופכי שלו, וכך פותחו תרופות לטיפול במחלת האיידס. לולא היינו מגלים את הטרנסקריפטאז ההופכי ב-1970, כעשור לפני התפרצות האיידס, כנראה שלא היה ביכולתנו לגלות את הנגיף, והיינו משקיעים זמן רב בניסיון להבין מדוע המחלה מתרחשת. התגלית המהירה יחסית של נגיף HIV הצילה ושיפרה את חייהם של אנשים רבים, שהיו ודאי סובלים הרבה יותר לו מחלת האיידס הייתה מתפרצת לפני גילוי השעתוק לאחור.

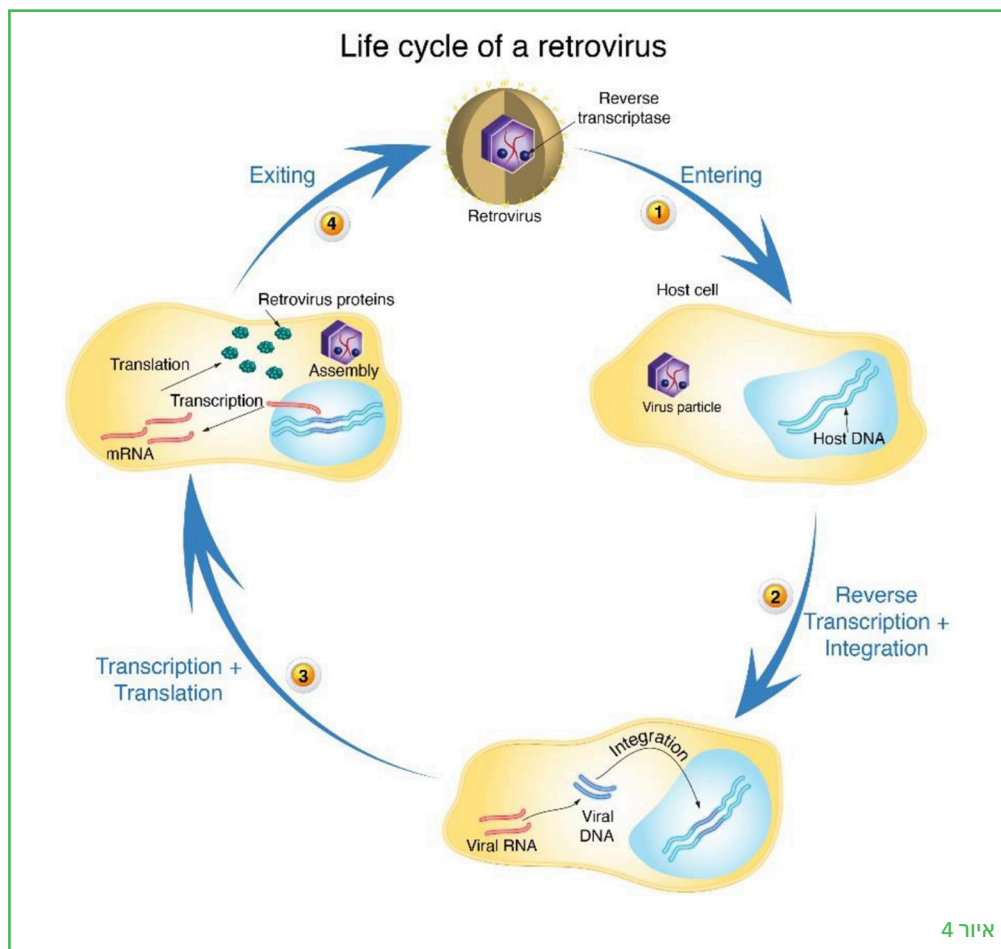
איור 4

מחזור חיי של רטרו-וירוס (Life cycle of retrovirus)

(1) רטרו-וירוס נכנס (Entering) לתא המארח (Host cell), ומשיל את המעטפת החיצונית שלו. (2) הרטרו-וירוס משתמש בשעתוק לאחור (Reverse Transcription) כדי ליצור דנ"א נגיפי (Viral DNA) מנגנום הרנ"א שלו. אז, הדנ"א הנגיפי נטמע Integration בגנום של התא המארח, והופך חלק מהדנ"א של המארח. (3) לאחר ההטמעה, המארח משעתק (Transcription) רנ"א שליח (mRNA) מתרגם (Translation) את הרנ"א שליח הנגיפי, במטרה לייצר חלבונים ויראליים (Retrovirus proteins) שלאחר מכן יוצרים (Assembly) חלקיקי נגיף חדשים. (4) הנגיפים החדשים מדביקים תאים אחרים (האיור נלקח מאיור של פרופ' דייוויד בולטימור). מקרא:

Host DNA = דנ"א של המארח

Virus particle = חלקיקי נגיף
Viral RNA = רנ"א נגיפי
Exiting = יציאה.



איור 4

התגלית שלנו גם מילאה תפקיד מרכזי בטיפול בסרטן. לפנייה, לא ידענו מדוע וכיצד נגיפי רנ"א גורמים לסרטן. במחלת הסרטן לסוגיה השונים, גדילת התאים משתנה מגדילה מבוקרת לגדילה בלתי מבוקרת. זו יוצרת לעיתים גושים גדולים, הנקראים גידולים, ברקמות הגוף, או מתבטאת בגדילה מהירה של תאים בדם, כמו במקרה של לוקמיה (סרטן הדם). כיוון שמולקולת הרנ"א אינה יציבה באופן כללי, לא סברנו שהיא יכולה לגרום לשינוי קבוע בהתנהגות התא. לעומת זאת הדנ"א היא מולקולה יציבה מאוד. גילינו כי נגיפי הרנ"א מחוללי הגידול מבצעים שעתוק לאחור ויוצרים עותקי דנ"א מהרנ"א שלהם, ובכך הופכים עצמם לנגנים בתאים שהם מדביקים. אז, הנגיפים מביאים גנים חדשים לתוך התא, והגנים הללו מייצרים חלבונים. החלבונים הנגיפיים יכולים 'לעקוף' את הגנים של המארחים, להכריח את התא לגדול ולהתחלק בצורה מתמדת, וכך להפוך את התא הנגוע לתא סרטני.

הקשר בין סרטן לנגנים, שאותו גילינו כשחקרנו את נגיפי הרנ"א מחוללי הגידול, התברר כהליך חשוב מאוד בהתפתחות הסרטן. התגלית שלנו הציגה תרחיש מסוים לדברים המשתבשים בתאים סרטניים, והסתבר שהוא נכון לסוגים רבים של סרטן, ולא רק לסוגים הנגרמים על ידי נגיפים. ההשערה שהעלינו, שלפיה סרטן עלול להיות בעיה גנטית, הביאה להרחבה של חקר הסרטן, והובילה לגילוי תרופות מצילות חיים, לרבות 'סם הפלא' הנקרא גליבק, שחוסם חלבון מסוים המסמן לתאים כי עליהם לגדול. פיתוח התרופות הללו התבסס על ההבנה שלפיה גן מסוים גורם לסוג מסוים של סרטן. כשאנו יכולים לדכא את פעולתו של חלבון מסוים המיוצר מאותו הגן, ביכולתנו לדכא את הסרטן.

שימושים בביוטכנולוגיה ובריפוי גְנִי

ביוטכנולוגיה (Biotechnology)

תחום תעשייתי שבו נעשה שימוש בתהליכים ביולוגיים למטרת פיתוח מוצרים.

תגליתנו אף סייעה לקדם את תחום הביוטכנולוגיה, שבו לעיתים קרובות מייצרים חלבונים המשמשים ליישומים שונים, ובכלל זה לתרופות. אחת השאלות הראשונות ששאלנו לאחר שגילינו את הטרנסקריפטאז ההופכי, הייתה: האם הוא יכול להעתיק כל רנ"א, או רק רנ"א נגיפי? התברר כי הטרנסקריפטאז ההופכי יכול לייצר עותקים של דנ"א מכל רנ"א, אם מספקים לו חתיכה קטנה של דנ"א המתאים לרנ"א שאנו רוצים להעתיק, בתור 'מְתַגֵּעַ'. המשמעות הייתה כי באפשרותנו להפוך כל רנ"א שליח – המהווה את התבנית לייצור החלבון – לדנ"א, וכך למעשה להפוך אותו לְגֵן. מרגע שרנ"א שליח זה מתקיים כְּגֵן, אנו יכולים להניח אותו בתאים (כמו חיידקים), שיכולים לייצר ממנו עותקים רבים של רנ"א שליח, ולאחר מכן חלבונים. היכולת להפוך כל רנ"א שליח לדנ"א ואז לייצר עותקים רבים של החלבון הרצוי הייתה בשורה מהפכנית עבור תעשיית הביוטכנולוגיה, והובילה לפיתוח מגוון תרופות חדשות.

בריפוי גְנִי, משתמשים בדרך כלל ברטרו-וירוסים ככלי לריפוי מחלות גנטיות [7]. אחת הדוגמאות המוצלחות ביותר לריפוי גני באמצעות רטרו-וירוסים היא במקרה של 'מחלת ילד הבועה', או בשמה הרשמי, כְּשָׁל חיסוני משולב חמור (Severe combined immunodeficiency, SCID). לתינוקות שנולדים עימה אין מערכת חיסונית מתפקדת, ולכן כל זיהום הוא קטלני עבורם. בעבר, היה על התינוקות הללו לחיות בבועות פלסטיק שהפרידו אותם מהסביבה החיצונית כדי שלא יִחָלוּ. כיום, ריפויים גניים חדשניים באמצעות רטרו-וירוסים שמחליפים את הגנים הפגומים בגנים מתפקדים, יכולים לשקם את המערכות החיסוניות של תינוקות חולים ולאפשר להם לחיות חיים רגילים.

במקור, לא התמקדתי בחקר מחלות ובניסיון לרפא אנשים. בתחילה התעניינתי רק במדע הבסיסי. הייתי סקרן לגבי נגיפים, ורציתי להבין אותם וכיצד הם משפיעים על המארחים שלהם. אולם רצה הגורל ולידע החדש שסייעתי לחשוף היו, ועדיין ישנן, השלכות מרחיקות לכת על ביוטכנולוגיה ועל תחומים מסוימים בעולם הרפואה. זו אחת הדוגמאות למוטיב חוזר במדע: יישומים המשפרים את איכות החיים, ואף מצילי חיים, נובעים לעיתים קרובות מידע מדעי חדש.

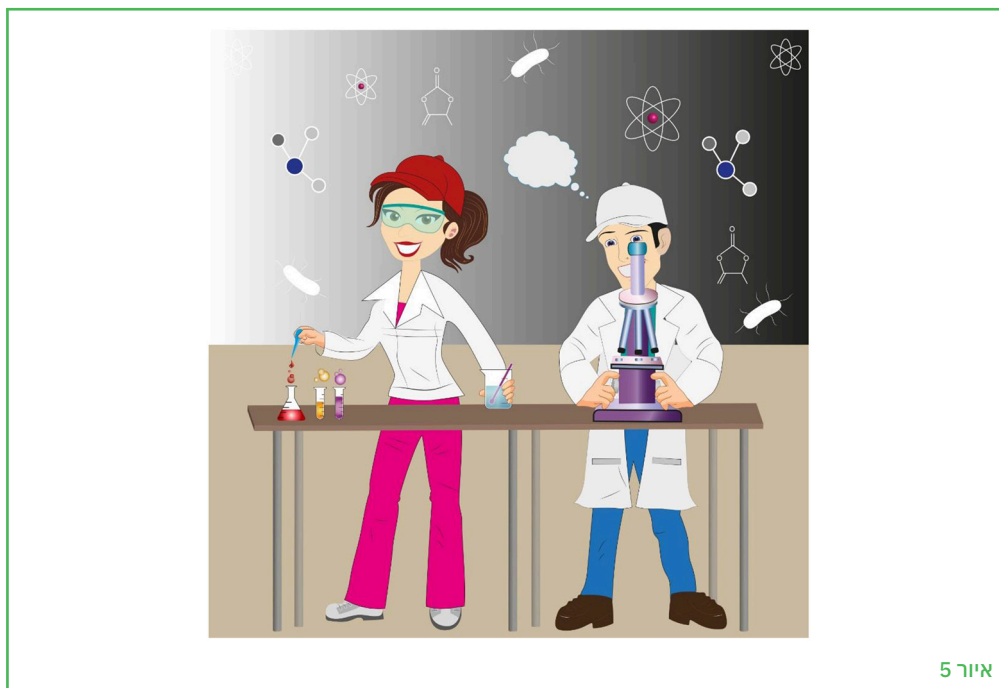
המלצות למוחות צעירים

כשאני עובד עם תלמידים וסטודנטים, אני מעודד אותם להיות עצמאים עד כמה שניתן – לחשוב באופן עצמאי על אודות בעיות ופתרונות, ולחקור את הבעיות הללו במעבדות שמעודדות אותם בדרכם לעצמאות. לעיתים קרובות קשה לסטודנטים צעירים לעבוד בצורה עצמאית, אך עליהם לעשות זאת, כיוון שהמדע מבוסס על הידע של מדענים בודדים, ועל עבודתם הפרטנית. כיום, אנו מתמקדים בעיקר בשיתוף פעולה ובעבודה משותפת, וזה בהחלט חשוב מאוד. אולם בסופו של דבר הדמיון של המדענית או המדען, הידע של כל אחד מהם ועבודתם הקשה הם שמובילים לתגליות כמו הטרנסקריפטאז ההופכי, ולתגליות רבות אחרות שמתרחשות מדי יום. אני מעודד את תלמידיי, וגם אתכם, לבחור בקריירה שתספק לכם עצמאות בשלב מוקדם ככל הניתן, ותאפשר לכם למצוא את דרככם האישית

במדע (איור 5). המשמעות היא לא רק לחקות את שיטות המחקר של המנחים שלכם, אלא למצוא את דרככם הייחודית לעשות דברים. כדי לנהל מחקר מוצלח, עליכם לגבש הבנה מעמיקה של הנושא שבו אתם מתמקדים, למשל אורגניזם או מחלה מסוימים. כשאתם נכנסים לתחום הביולוגיה, שבו הדברים מורכבים ומצריכים כישורים רבים ומגוונים, עליכם להבין לעומק בעיה מוגדרת אחת או שתיים, ולהתמקד רק בהן. זה יאפשר לכם להעמיק את הידע שלכם. בשלב מאוחר יותר בקריירה שלכם, ייתכן שתבחרו להרחיב את מבטכם ולבחון את המתרחש בתחומים אחרים בביולוגיה ובמדע בכלל, אך בשלבים הראשוניים של הקריירה המדעית, המיקוד וההעמקה חשובים מאוד.

איור 5

המלצות למוחות צעירים. אני מעודד את אלו מכם המעוניינים בקריירה מדעית להיות עצמאיים ולמצוא את דרככם הייחודית.



איור 5

את ההנאה הגדולה ביותר שלי כמדען אני שואב מגילוי דברים חדשים דרך הניסיון למצוא פתרון לבעיות בתחום הביולוגיה. אני מוצא שאלו החיים המתגמלים ביותר שאפשר לקיים, ומעודד אנשים לפנות לכיוון זה, אם מוחותיהם פועלים בצורה זו. רבים אינם מעוניינים לבלות את זמנם בניסיון לפתור בעיות, וזה בסדר. הכי חשוב להבין מהו הדבר שמסב לכם הנאה, ולעסוק בו ב'מְשָׁרָה מלאה'. לא קל להיות מדען, כמו גם לעשות כל דבר שהוא מתוך מחויבות מלאה ובעומק רב. עם זאת כאשר תגיעו לעומקים הללו, תחושו סיפוק שייתכן כי לא תחוו לעולם באף דרך אחרת.

תודות

ברצוני להודות לנועה שגב על עריכת הריאיון שהיווה את הבסיס למאמר זה, ועל כתיבה משותפת של המאמר, ולזהבה כהן על האיורים.

מקורות

1. Baltimore, D. 1971. Expression of animal virus genomes. *Bacteriol. Rev.* 35:235–41.

2. Koonin, E. V., Krupovic, M., and Agol, V. I. 2021. The Baltimore classification of viruses 50 years later: how does it stand in the light of virus evolution? *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 85:e00053-21. doi: 10.1128/MMBR.00053-21
3. Baltimore, D., and Franklin, R. M. 1962. The effect of Mengovirus infection on the activity of the DNA-dependent RNA polymerase of L-cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 48:1383–90.
4. Baltimore, D. 1970. Viral RNA-dependent DNA polymerase: RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature* 226:1209–11.
5. Coffn, J. M., and Fan, H. 2016. The discovery of reverse transcriptase. *Annu. Rev. Virol.* 3:29–51. doi: 10.1146/annurev-virology-110615-035556
6. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Walter, P. 2002. *Site-Specific Recombination. In Molecular Biology of the Cell.* 4th ed. New York, NY: Garland Science.
7. Anson, D. S. 2004. The use of retroviral vectors for gene therapy-what are the risks? A review of retroviral pathogenesis and its relevance to retroviral vector-mediated gene delivery. *Genet. Vacc. Ther.* 2:1–13. doi: 10.1186/1479-0556-2-9

פורסם אונליין: 22 ביולי 2024

נערך על ידי: Idan Segev

מנחים מדעיים: Ishita Choudhary | Fatemeh Talebian

ציטוט: Baltimore D (2024) איך הופכים רנ"א לדנ"א? התגלית ששינתה את פני הביולוגיה והביוטכנולוגיה. *Front. Young Minds.* doi: 10.3389/frym.2023.1080663-he

תורגם והותאם מ: Baltimore D (2023) Turning RNA Into DNA: The Discovery That Revolutionized Biology And Biotechnology. *Front. Young Minds* 11:1080663. doi: 10.3389/frym.2023.1080663

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

זכויות יוצרים © 2023 © Baltimore 2024. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. 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.

סוקרים צעירים

KRISH, גיל: 13

Krish הוא תלמיד כיתה ז שאוהב מחקר מדעי ותופעות מדעיות. הוא פעיל מאוד בדיונים מדעיים, ונהנה לדון בתגליות מדעיות עם הוריו, בני דודיו, חבריו, מוריו וחבריו לכיתה. Krish הוא שחיין מקצועי, ואוהב לשחק כדורגל.



**MEHRANEH, גיל: 15**

היי, שמי הוא Mehraheh. אני אוהבת לקרוא, לאפות, לצייר ולטייל. בעתיד ארצה להיות עורכת דין.

**MOHAMMAD, גיל: 12**

היי, קוראים לי Mohammad. אני אוהב לג'ובנייה, וכן לעסוק בפעילות גופנית. בעתיד ארצה להיות מהנדס.

**הכותבים****DAVID BALTIMORE**

פרופסור דייוויד בולטימור הוא וירולוג אמריקאי, זכה מינוי הפרופסורה על שם השופטת Shirley Hufstedler במכון הטכנולוגי של קליפורניה (Caltech, קליפורניה, ארה"ב). פרופסור בולטימור למד לתואר ראשון בכימיה במכללת Swarthmore (פנסילבניה, ארה"ב). לאחר מכן, השלים שנת לימודים נוספת במכון הטכנולוגי של מסצ'וסטס (MIT, מסצ'וסטס, ארה"ב), והמשיך את לימודיו באוניברסיטת רוקפלר (ניו יורק, ארה"ב), שם קיבל את התואר השלישי שלו בוירולוגיה של חיות. בין 1963 ל-1964, פרופסור בולטימור שירת כעמית פוסט-דוקטורנט בתחום הביופיזיקה ב-MIT. אז, החליט לשנות כיוון וחקר נגיפים של חיות בקולג' לרפואה על שם אלברט איינשטיין (ניו יורק, ארה"ב). ב-1965, קיבל את המשרה העצמאית הראשונה שלו במכון Salk בלה-הוֹיָה (קליפורניה, ארה"ב). ב-1968, חזר ל-MIT כחבר סגל (שם הוא עובד כיום), ומיקד את מחקרו במחלת הסרטן. בין 1997 ל-2006, פרופסור בולטימור כיהן כנשיא Caltech. במהלך תקופה זו הוא גם היה נשיא האיגוד האמריקאי לקידום המדע. לאורך הקריירה שלו זכה פרופסור בולטימור בפרסים רבים בהם פרס NAS (האקדמיה הלאומית למדעים) לביולוגיה מולקולרית (1974); פרס נובל לפיזיולוגיה או לרפואה (1975); מדליית סר האנס קרבס (Hans Krebs, 1997); המדליה הלאומית למדעים (1999), ופרס לסקר (2021).

* baltimo@caltech.edu

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