

## מסלול עוקף דנ"א || חוקר ישראלי הוכיח כי מידע שהורים לומדים יכול לעבור בתורשה לצאצאים

המחקר פורץ הדרך נעשה על תולעים, אבל לדברי החוקר, פרופ' רכבי, אם המנגנון ימצא גם בבעלי חיים אחרים, יהיה צורך לנסח מחדש את הקשר בין השפעות הסביבה והתורשה

אסף רונאל 06.06.2019 18:00

אחת השאלות הגדולות של המדע בעידן המודרני עוסקת ביחס בין השפעות התורשה והסביבה על האופן שבו כל יצור חי מתפתח - מחיידק עד אדם. מה אם החלוקה הזאת אינה כה חדה, כפי שנהוג היה לחשוב? מה אם חוויות שאנו חווים בחיינו, ואפילו דברים שלמדנו, משפיעים על האופן שבו יתפתחו ילדינו, בלי קשר לגנים שהורשנו להם וגם אם נגדל אותם הפוך מהאופן שבו גידלו אותנו הורינו?

מדענים ברחבי העולם שואלים שאלות כאלה, והאפיגנטיקה הופכת בהדרגה אחד מתחומי המחקר הלוהטים בביולוגיה וברפואה. נושא זה (ביונית: "בנוסף לגנטיקה") עוסק בשינויים שעוברים בתורשה מתא לתא או מאורגניזם לאורגניזם, שלא באמצעות מוטציות בגנום (אותם שינויים אקראיים ברצף האותיות של הדנ"א, שנתפסים כמנגנון הבסיסי שבעזרתו מתקדמת האבולוציה). המושג עצמו קיים בשפה האנגלית כבר מאז המאה ה-17, אבל רק ב-50 השנים האחרונות החל לשמש בהגדרת האופנים ששינויים לא-גנטיים משפיעים על האופן שבו מתפתחים יצורים חיים. הגילויים בתחום, שצוברים תאוצה עם השתכללות כלי המחקר של הביולוגיה המולקולרית, עשויים לערער כמה מהנחות היסוד של מדעי החיים.

מחקר חדש שהתפרסם היום (חמישי) בכתב העת המדעי Cell ונעשה במעבדתו של פרופ' עודד רכבי, מהפקולטה למדעי החיים ובית ספר סגול למדעי המוח באוניברסיטת תל אביב, הראה לראשונה כיצד שינויים שמתרחשים בנוירונים - תאי מערכת העצבים שתפקידם לארגן את המידע הנקלט מהסביבה החיצונית ולתכנן את מהלכיו של האורגניזם - עוברים בתורשה לדורות הבאים. פריצת הדרך של פרופ' רכבי נעשתה במחקר על תולעי *C. elegans* (מחיות הניסוי החביבות על חוקרים כיום). אבל אם מנגנונים דומים ימצאו בבעלי חיים אחרים, הגילוי יהווה דוגמה חסרת תקדים לאופן שבו מידע שבעל חיים קולט במשך חייו יכול להשפיע על התפתחות צאצאיו בדורות הבאים. השימוש במושג אפיגנטיקה מעורפל בשנים האחרונות. הוא כולל מגוון תופעות. ההגדרה הבסיסית ביותר של המושג כיום היא חקר השינויים שעוברים מדור לדור, לא דרך שינויים ברצף הדנ"א. מחקרים אפיגנטיים רבים מתמקדים בשינויים כימיים המשפיעים על פעילות הדנ"א. למשל, אחת מאותיות הדנ"א (ציטוזין) עשויה לעבור שינוי כימי שבו נצמדת אליה מולקולה מקבוצת המתיל ו"חוסמת" את היכולת לקרוא את האות. תהליך זה נקרא מתילציה. הדנ"א כולו, שלושה מיליארדי אותיות אורכו, מתלפף בגרעין התא סביב חלבונים הנקראים היסטונים, וגם חלבונים אלה מושפעים משינויים כימיים שיכולים לשנות את תפקוד הדנ"א.

שינויים כימיים אלה מועתקים כאשר תאים בגוף מתחלקים. המחקר, שמתמקד בחשיבות השינויים האפיגנטיים על התחלקות תאים באורגניזמים, הוא תחום בעל פוטנציאל רב, בין השאר בהבנת מסלול התקדמותן של מחלות. רוב השינויים הכימיים נחקרים כשבעל חיים מוריש את הגנום שלו לצאצאיו, והללו מתחילים כמו "דף חלק" הפועל לפי ההוראות המקוריות שנכתבו בדנ"א. כך מסביר פרופ' רכבי.

המנגנון האפיגנטי שהוא חוקר פועל אחרת. בדנ"א כתובות הוראות ההפעלה של כל תאי הגוף, ולכן הוא כמעט זהה מתא לתא. אך כדי שייוצרו הבדלים בין תאים בעין, במוח וברגל, צריך שיהיו בכל תא מנגנונים שיקבעו אלו חלקים בגנום יפעלו (יתבטאו, כפי שמנסחים זאת המדענים) ואלו ישתקו. אחד מאותם מנגנונים הקובעים אילו גנים יתבטאו בתא הם מולקולות של רנ"א קטנים (Endogenous siRNAs). על גילוי המולקולות האלה (גם בתולעי *C. elegans*) קיבלו אנדרו פיר וקרייג מלו את פרס נובל בפיזיולוגיה ורפואה בשנת 2006.

פרופ' רכבי חוקר בשנים האחרונות את הרנ"א הקטנים בתולעים. "לפני שנים גילינו כי במקביל להורשה בדנ"א, יש הורשה של רנ"א קטנים, הכפופים לחוקי הורשה שונים", אומר החוקר מבית הספר לנורוביולוגיה, ביוכימיה וביופיזיקה באוניברסיטת תל אביב. "בין השאר גילינו שהרנ"א הקטנים יודעים לעבור מתאי הגוף לתאי המין". בכך מפירות מולקולות קטנות אלה את "מחסום וייסמן" - אחד מעקרונות היסוד של הביולוגיה המודרנית (המכונה גם "החוק השני של הביולוגיה") ופותרות מחדש דיון שאיפיון את תחילת דרכו של חקר האבולוציה ונחשב למחלוקת שהוכרעה, לפחות מאז גילוי הכרומוזומים בגרעין התא.

## מחקר הרעב

כמה עשורים לפני שצ'רלס דרווין פרסם את ספרו המהפכני "מוצא המינים", פרסם החוקר הצרפתי ז'אן בפטיסט דה למארק תיאוריה, שמסבירה את מגוון החיים העצום בטבע. לפי תורת ההתפתחות של למארק (הוא קרא לזה טרנסמוטציה, לא אבולוציה), יצורים חיים משתנים כדי להתאים עצמם טוב יותר לסביבה ומורשים את השינויים לצאצאיהם.

דרווין נעזר בכתבי למארק לחיבור מוצא המינים, אבל טען כי הברירה הטבעית היא שדוחפת קדימה את האבולוציה, כשאורגניזמים עוברים שינויים אקראיים (מוטציות), ואלה שהשתנו בצורה המתאימה ביותר לסביבה הם השורדים ומביאים לעולם יותר צאצאים. את המחלוקת בין שתי הגישות נוהגים לסכם בשאלה אם הג'רפה קיבלה צוואר ארוך כי אבותיה מתחו את צווארם כדי להגיע לעלים הגבוהים שעל העצים, או שפעם היו ג'רפות נמוכות וג'רפות גבוהות, וכשנעלמו השיחים הנמוכים שרדו רק הג'רפות הגבוהות.

דרווין, שנאש מגילוי המנגנון שמאפשר בפועל את האבולוציה, השתכנע בסופו של דבר ברעיונותיו של למארק, ובמהדורה השישית של "מוצא המינים" טען כי תאי הגוף מפרישים חלקיקים שמגיעים לתאי המין ועוברים לעובר. אך ממשיכי דרכו, בראשם הביולוג הגרמני אוגוסט וייסמן, שעל שמו קרוי המחסום, פסלו את הרעיון. וייסמן אף ערך ניסוי שבו כרת את זנבותיהם של עכברים והראה שגם אחרי 22 דורות של כריתת זנבות, לא נולדים עכברונים קצוצי זנב.

עם ההתקדמות בחקר האפיגנטיקה והחורים שנמצאו במחסום וייסמן, אומר פרופ' רכבי, מדענים רבים מתמקדים בחקר האפיגנטיקה הרב-דורית. אבל חוץ ממחקרי הרנ"א הקטנים, "לא היתה הוכחה טובה שזה באמת קורה". עיקר הבעיה, הוא אומר, הוא בהבחנה בין שינויים שעוברים מדור לדור (שינויים בין-דוריים, Intergenerational), ועשויים להיות גם תוצאה של חשיפת ההורה והצאצא לסביבה זהה, לבין שינויים רב-דוריים (Transgenerational), שעוברים גם לנכדים ולנינים.

דוגמה אחת לבלבול זה, אומר רכבי, היא מחקר הרעב בהולנד. במלחמת העולם השנייה סבלה אוכלוסיית הולנד מרעב קשה. לאחר המלחמה נעשו מחקרים שבחנו נשים שהיו בהיריון בזמן הרעב, וגם את ילדיהן ונכדיהן. במחקרים נמצאה, בין השאר, נטייה רבה יותר לסכיזופרניה ולסוכרת גם בדור השלישי. אבל, מציין פרופ' רכבי, העוברים שהיו ברחם בזמן המלחמה סבלו גם הם מרעב. ותאי המין מהם נולדו הנכדים נוצרו בגופם של אותם עוברים באותה תקופה, ובאותם תנאי סביבה. לכן רק מחקרים של הנינים, שעד היום לא פורסמו, יוכלו להראות אם יש לרעב בזמן ההיריון השפעה אפיגנטית רב-דורית.

בעיה נוספת במרבית המחקרים האפיגנטיים, אומר פרופ' רכבי, היא שהם לא מצליחים לפענח את המנגנונים המעצבים את צורת ההורשה הזאת. כאן נכנסות לתמונה תולעי . elegans. בעלי חיים פשוטים אלה, שמחקרים בהם הניבו שישה פרסי נובל מאז שנת 2000, היו האורגניזם הרב-תאי הראשון שהגנום שלו רוצף במלואו ונחקר מאז שוב ושוב.

למרות ההבדלים, תאי העצב של התולעים כמעט זהים בצורתם לתאי העצב האנושיים. אבל במערכת העצבים של התולעת יש רק 302 נוירונים, "ואנחנו מכירים כל נוירון בשם, ואיך הם מדברים זה עם זה", אומר פרופ' רכבי. וחשוב לא פחות, הוא מוסיף, כל תולעת מטילה 250 ביצים שבוקעות מהן תולעים זהות כמעט לגמרי מבחינה גנטית, שבתוך שלושה ימים מגיעות לבגרות ומטילות גם הן 250 ביצים.

בזכות יתרונות אלה הצליחו בשנים האחרונות החוקרים במעבדתו של פרופ' רכבי להראות, בסדרת מאמרים, את פעולת המנגנון האפיגנטי של הרנ"א הקטנים בתולעים. הם גילו את הגנים המקודדים את החלבונים שמאפשרים את ההעברה הרב-דורית. הם גם גילו מנגנון ביולוגי המשמש שעון עצר הקובע כמה דורות (לרוב שלושה עד חמישה) האפקט האפיגנטי יישמר, ואיך אפשר לשבש את המנגנון הזה כדי לגרום לשינויים לעבור בתורשה עשרות ומאות דורות.

ואולם, לדברי פרופ' רכבי, עד היום לא היה ידוע אם הרנ"א הקטנים יכולים לעבור מתאי העצב לתאי המין. "הגביע הקדוש של התחום הוא השאלה אם מערכת העצבים יכולה ליצור אפקט מורש רב-דורי. האפשרות שהמערכת הלומדת, המארגנת והמתכננת ביותר בגוף של דור אחד, יכולה לשלוט על הגורל של הדורות הבאים, פותחת מגוון אפשרויות חדשות של הורשה".

## האדם והתולעת

את המחקר הנוכחי הובילו רייצ'ל פוזנר ואיתי טוקר, דוקטורנטים במעבדה של פרופ' רכבי. כדי לגלות אם מערכת העצבים יכולה להוריש מידע אפיגנטי, החלו החוקרים במעבדה של פרופ' רכבי עם תולעים ללא הגנים הדרושים ליצירת רנ"א קטנים. בלי המולקולות הללו, גילו החוקרים, התולעים הצליחו להריח אוכל, אבל לא לעבד את המידע להוראות פעולה לגוף שיאפשרו להן לעקוב אחרי הריח ולהתקרב למקור האוכל.

החוקרים הוסיפו את הגן הדרוש לייצור הרנ"א הקטנים למערכת העצבים של התולעים, שחזרו בעקבות זאת לשחרר אחר מזון. כשהתולעים הטילו את ביציהן, אומר פרופ' רכבי, השאלה החשובה היתה, "אם מולקולות הרנ"א הקטנים, שמיצרות בתולעים אלה בתאי העצב בלבד, מסוגלות להשפיע גם על תאי המין, וכך גם על הדורות הבאים". ואכן, התולעים הקטנות, שהדנ"א שלהן לא כולל גן המאפשר את ייצור המולקולות, בקעו עם היכולת למצוא אוכל. ידע זה, מראה הניסוי, יכול לנבוע ממקור אחד בלבד: הרנ"א של מערכת העצבים של הוריהן.

החוקרים לא הסתפקו בביסוס האפשרות שפעילות מערכת העצבים של ההורים משפיעה על התנהגות הדורות הבאים. הם ריצפו את הרנ"א הקטנים שעברו בתורשה וראו שהם נשמרו גם בדור התולעים השלישי. הם בחנו אילו גנים מושפעים מפעילות מולקולות הרנ"א הקטנים, וזיהו גן יחיד, saeg-2, שבקרה בין-דורית שלו היא שמעצבת את התנהגות חיפוש האוכל של התולעים. "מערכת העצבים שולטת על יכולת מציאת האוכל של הדורות הבאים דרך הורשת רנ"א קטנים. זהו המנגנון שמאפשר לתולעים ללמוד לשרוד בסביבה משתנה ולהעביר את הידע הלאה".

"מדובר במחקר משמעותי מאוד", אומר פרופ' בני פודבילביץ' מהפקולטה לביולוגיה בטכניון. "אין זה מובן מאליו שמשהו שקורה בנוירונים של ההורה עובר בתורשה לצאצאים. יש עדויות מאורגניזמים רבים למעבר אפיגנטי, אבל אין הוכחות מולקולריות, וזו הפעם הראשונה שמראים איך מנגנון כזה עובד - בתולעים".

עם כל ההתקדמות במחקר, מזכיר פרופ' רכבי, פעמים רבות מדענים לא מצליחים למצוא את הבסיס הגנטי של תופעות. "הסבר אפשרי אחד לתעלומת האלה הוא שמדובר באינטראקציה בין הרבה גנים,

ואם נרצף מספיק גנומים נמצא את התשובה. אפשרות נוספת היא, שיש רבדים של תורשה אפיגנטית שממלאים תפקיד ואנחנו לא מצליחים להבין אותם". פרופ' מיכאל ברנדייס, מהמכון למדעי החיים באוניברסיטה העברית, אמר ש"היה שלב שחשבו שהגנטיקה מאוד פשוטה, אבל אנחנו רחוקים מלהבין בדיוק מה קורה, והמחקר הנוכחי הוא אכן דרך בכיוון".

שאלה חשובה אחת הנוגעת לגילויים של פרופ' רכבי, מסכימים המומחים, היא אם מנגנוני הורשת הרנ"א פועלים גם אצל יצורים מורכבים יותר מתולעים. אחרי שנים שתשומת לב ניתנה בעיקר למנגנונים אפיגנטיים אחרים, אומר רכבי, "הרבה חוקרי אפיגנטיקה עוברים לחקור את הרנ"א בבעלי חיים שונים, בהם יונקים".

הוא עצמו מתכוון להמשיך להתמקד בתולעים שלו. המדען והנזיר גרגור מנדל חקר אפונים וגילה את חוקי התורשה הקרויים על שמו, שפרסומם לאחר מותו הניע את חקר התורשה המודרנית. מחקר בזבובי דרוזופילה (הידועים גם בשם זבובי הפירות) אפשר לתומס האנט מורגן לגלות את הכרומוזומים כמנגנון התורשה המרכזי. פרופ' רכבי מקווה שתולעי *C. elegans*, שסידני ברנר, חתן פרס נובל שמת בחודש שעבר, הפך לאחת מחיות המודל החביבות על חוקרי גנטיקה, יאפשרו לכתוב את חוקי התורשה האפיגנטית - חוקים שידייקו את המשוואות שנוסחו על סמך צפייה באפונים וזבובים.