

## פרופ' גיורא שמחן

מהמחלקה לגנטיקה באוניברסיטה העברית

משתף פעולה עם

## ד"ר איילת ארבל-עדן

מהחוג למדעי המעבדה הרפואית במכללה האקדמית הדסה ירושלים

### הנושא:

התרחשות מוגברת של מוטציות חדשות במהלך המיזוזה

### הרווח משיתוף הפעולה בכמה מילים:

פרופ' שמחן היה המנחה של ד"ר ארבל-עדן לדוקטורט ועכשיו, כפרופ' אמריטוס, הוא רואה בה ממשיכת דרך. ד"ר ארבל-עדן, שרואה בהוראה שליחות ראשונה במעלה, מלמדת במכללה אך יכולה להיות פעילה כחוקרת הודות לידיע ולתשתיאת של פרופ' שמחן באוניברסיטה.

### ובקצת יותר מילים:

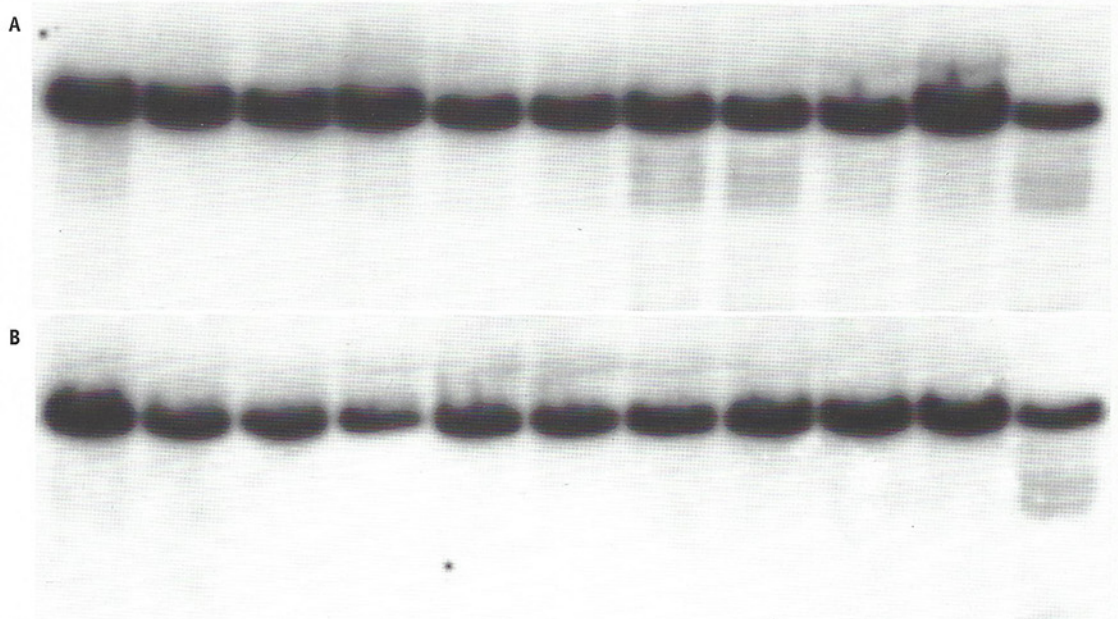
"תא מין נוצר מתא מוצא בתהליך רב-שלבי שנקרא 'מיזוזה', מסבירה ארבל-עדן. "תא המוצא שמכיל כמה זוגות של כרומוזומים מתחלק באופן ייחודי כך שהתוצר הסופי של התהליך מכיל רק את אחד מבני הזוג, כלומר מחצית מהתכולה הגנטית של תא המוצא. זו 'המטרה' החשובה של התהליך. עוד 'מטרה' חשובה של המיזוזה היא גיוון של החומר הגנטי המועבר מהורים לצאצאים: כל צאצא מקבל מהאם ומהאב

חומר גנטי שעורבב באופן ייחודי, כך שאף אחד מהצאצאים אינו זהה זה לזה".

"עובדה חשובה נוספת לענייננו" מוסיף שמחן "היא שבתאי המין מתרחשות מידי פעם מוטציות, שהן שינויים אקראיים ב-DNA. לפני 55 שנה פורסם מאמר שדיווח, שבמהלך המיזוזה מתרחשות הרבה יותר מוטציות מאשר במהלך של חלוקות תא רגילות (חלוקה שנקראת 'מיטוזה')".

"הדבר הראשון שעשינו כשהתחלנו לשתף פעולה היה לאושש את מה שדווח במאמר הנשכח הזה, מספרת ארבל-עדן. "ואכן גילינו שבמהלך המיזוזה נוצרות פי 10 מוטציות ויותר, מאשר בחלוקות רגילות. מכאן התחלנו להתחקות אחרי המנגנון המולקולרי שעומד בבסיס התופעה.

גילינו, שרוב המוטציות החדשות במיזוזה, מתרחשות לאחר שלב שכפול ה-DNA. בשלב זה כל זוג כרומוזומים עובר תהליך שנקרא 'שחלוף': שני בני הזוג מחליפים ביניהם מקטעים.



של תאי מין, מתקבלת שונות בין הפרטים כתוצאה מכמה תהליכים, שרובם מתרחשים במהלך המיזוג וכרוכים בערבוב החומר הגנטי משני ההורים ויצירת צירופים חדשים.

המחקר שלנו מתמקד במנגנון נוסף שמתרחש במיזוג ותורם לשונות: יצירת המוטציות בשלב השחלוף. עד היום היה ידוע שהתא 'ממיט על עצמו שברים' כדי שבמהלך תיקונם יתרחש ערבוב של החומר הגנטי. בעקבות מה שמצאנו, מתברר כי מערכת יצירת המגוון במיזוג מתוחכמת יותר ויצירת השברים נועדה גם כדי להכניס ל-DNA מוטציות. בדרך כלל, מתייחסים למוטציות כמחוללות פגמים ומחלות, אבל בראייה רחבה יותר, הן מעשירות את השונות ותורמות ליצירת צירופים גנטיים חדשים שלא היו קודם".

#### איך זה שעד כה לא גילו את מה שגיליתם?

"אנחנו עובדים עם תאי שמרים, שהם יצורים פשוטים מאוד ונוחים למניפולציות גנטיות", אומרת ארבל-עדן. "יש לנו דרך קלה להכניס את כולם בו זמנית לשלב המיזוג ואז למדוד את מספר המוטציות שמתרחשות בתאים. ביצורים אחרים קשה יותר להפריד בין חלוקות התא הרגילות, המקדימות את חלוקת המיזוג היחידה, ולכן קשה לברר מתי וכיצד מתרחשות המוטציות. השמרים מהווים מערכת מודל מצויינת מכיוון שלמרות השוני, במובנים רבים וחשובים הם דומים מאוד לבעלי החיים המורכבים. ואכן, לאחרונה מצאו שגם בתאי הזרע של האדם, המוטציות מתרחשות סמוך לאירועי שבירת ה-DNA והשחלוף".



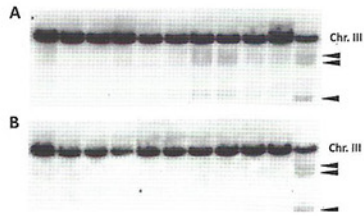
הכרומוזום של כל בן-זוג נשבר במקומות מסוימים, המקטעים שנוצרו 'מחליפים מקום' ואז מתאחים אל מקומם החדש. בשמרים, שאיתם אנחנו עובדים, מתרחשות בין 140 ל-170 שבירות של הכרומוזומים במהלך מיזוג אחת, וכיוון שלשמרים יש 16 זוגות כרומוזומים, זה אומר שכל זוג כרומוזומים נשבר במספר מקומות שונים בכל מיזוג. גילינו, אם כן, שהמוטציות מתרחשות בשלב השחלוף ותלויות בשבירת הכרומוזומים".

#### כיצד הגילוי הזה מלמד אתכם על המנגנון שבו נוצרות המוטציות?

"חיבור מקטעי הכרומוזומים שנשברו אל מקומם החדש נעשה על-ידי מערכת אנזימים, שמתמחים בתיקון DNA" אומר שמחן. "כמה מהאנזימים האלה אחראים על סינתזה של ה-DNA שנשבר במנגנון דומה לזה שמתרחש כאשר ה-DNA משתכפל (למשל, ממש לפני המיזוג), ואנחנו סבורים שבעוד שבשלב שכפול ה-DNA לפני המיזוג משתתפים אנזימים אמינים מאוד, כלומר כאלה שמסנתזים את ה-DNA במדויק ובלו טעויות, הרי שבמהלך המיזוג, בשלב השחלוף, הסינתזה נעשה על-ידי אנזימים הרבה פחות אמינים שעושים שגיאות, כלומר מוטציות".

#### ולמה זה קורה? מה היתרון? הרי אם המנגנון הזה היה מזיק, הוא היה נכחד במהלך האבולוציה.

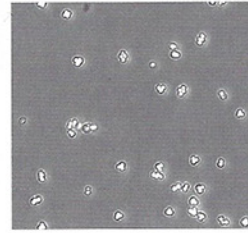
"למעשה, זה חלק ממה שמינע את האבולוציה. שונות בין פרטים באוכלוסייה היא הבסיס לאבולוציה, משום שהביררה הטבעית בוררת מביניהם את המתאימים ביותר לסביבה. ביצורים שמתרבים ברבייה מינית, כלומר בעקבות התלכדותם



עמוד 141

איילת ארבל-עדן | מכללת הדסה  
ג'ורא שמחן | האוניברסיטה העברית

נושא המחקר: התרחשות מוגברת של מוטציות חדשות במהלך המיזוג. בתמונה: שבירה דו־גדילית של ה־DNA במהלך חלוקת המיזוג בשמר ההנצה. צילום: אוסמה מנסור.



עמוד 140

איילת ארבל-עדן | מכללת הדסה  
ג'ורא שמחן | האוניברסיטה העברית

נושא המחקר: התרחשות מוגברת של מוטציות חדשות במהלך המיזוג. בתמונה: מיזוג וספורולציה בשמר ההנצה של *Saccharomyces cerevisiae*. צילום: איילת ארבל-עדן.