

מעמם

הם תרמו להתפתחות המטאורית של המוח, הם תורמים לאבולוציה של הגוף האנושי גם בימינו אנו, והם טומנים בחובם הבטחה לדור חדש של תרופות גנטיות. אלה הם המיקרורנ"א - העמעמים הקטנים והחכמים של הגנום האנושי, ששולטים ברזי ייצור החלבונים שמרכיבים את גופנו. שאלות ותשובות

פרופ' חרמונה שורק

פריצות הדרך של מהפכת ריצוף הגנום האנושי בתחילת שנות האלפיים וההבטחות הטמונות בה מיקדו את תשומת הלב הציבורית בשני גיבורים גנטיים מרכזיים: הדנ"א (DNA) - המהווה את החומרה ומורכב מכל אותן אותיות הממלאות את הספר המגדיר את תכונותינו הביולוגיות, והרנ"א (RNA) - ה"תוכנה" האחראית לתרגום הספר הגנטי הזה לחלבונים המרכיבים את גופנו.

אלא שישנו סיפור מורכב יותר ומרתק יותר, שתחילתו קודמת למהי פכת הגנום ולסופו אין רמז באופק. הסיפור הזה מבהיר שקריאת הספר הגנטי מחייבת אותנו ללמוד לקרוא הרבה מעבר לשפת האותיות הגנטיות המרכיבה את הגנום שלנו. כדי לפצח את הקוד הגנטי עלינו להכיר גיבור גנומי נוסף. זהו המיקרורנ"א (microRNA).

כיתוב תמונה כית כיתוב
תמונה לחלח נן נסחנלנח עכנח
נח ענחן ענ ללנספ לנספע נכסעל

המיקרו־רנ"א הוגדר בתחילת דרכו כדנ"א "זבל", אך עם השנים הוא שודרג לרמת "פיקוד העורף". חקר המיקרו־רנ"א טומן בחובו פוטנציאל אדיר להתקדמות הרפואה מבוססת הגנטיקה, ואין ספק שצפויים עוד גילויים מסעירים סביב שחקן המפתח הזעיר הזה

המיקרו־רנ"א ממשיכים לעבור אבולוציה גם כיום באופן המשפיע על גופנו. חוקרים יודעים זאת כיוון שההתפצלות הגנטית בין האדם המודרני לאדם הניאנדרטלי מאוחרת יחסית, ובכל זאת אחדים מאלפי המיקרו־רנ"א הידועים לנו אינם מופיעים בגנום הניאנדרטלי

דנ"א, החומר הגנטי בכל תא ותא בגופנו, אכן משמש תבנית לייצור רנ"א, וזה, בתורו, יוצא מגרעין התא ומשמש תבנית ליצירה של חלבונים. ב-1993 גילו חוקרים לראשונה שאת התהליך של ייצור החלבונים מתווך גורם נוסף הפועל כבלם: הדנ"א של מרבית היצורים מקדד, בין השאר, לאלפי גנים זעירים - מיקרו־רנ"א - המ' תפקידים כעמעמים חכמים. המיקרו־רנ"א מזהים רצפים קצרצרים בתוצרי הרנ"א של הגנים המקודדים, מתלפפים סביבם ומצמצמים את יכולתם להתרגם לחלבונים המרכיבים את גופנו. בכך הם מ' חקים תפקיד מכריע בעיצוב גופנו על כל היבטיו ותכונותיו. המיקרו־רנ"א הוגדר בתחילת דרכו כדנ"א "זבל", אך עם השנים ועם התעמקות המחקר הוא שודרג לרמת "פיקוד העורף". חקר המיקרו־רנ"א טומן בחובו פוטנציאל אדיר להתקדמות הרפואה מבוססת הגנטיקה, ואין ספק שצפויים עוד גילויים מסעירים סביב שחקן המפתח הזעיר הזה.

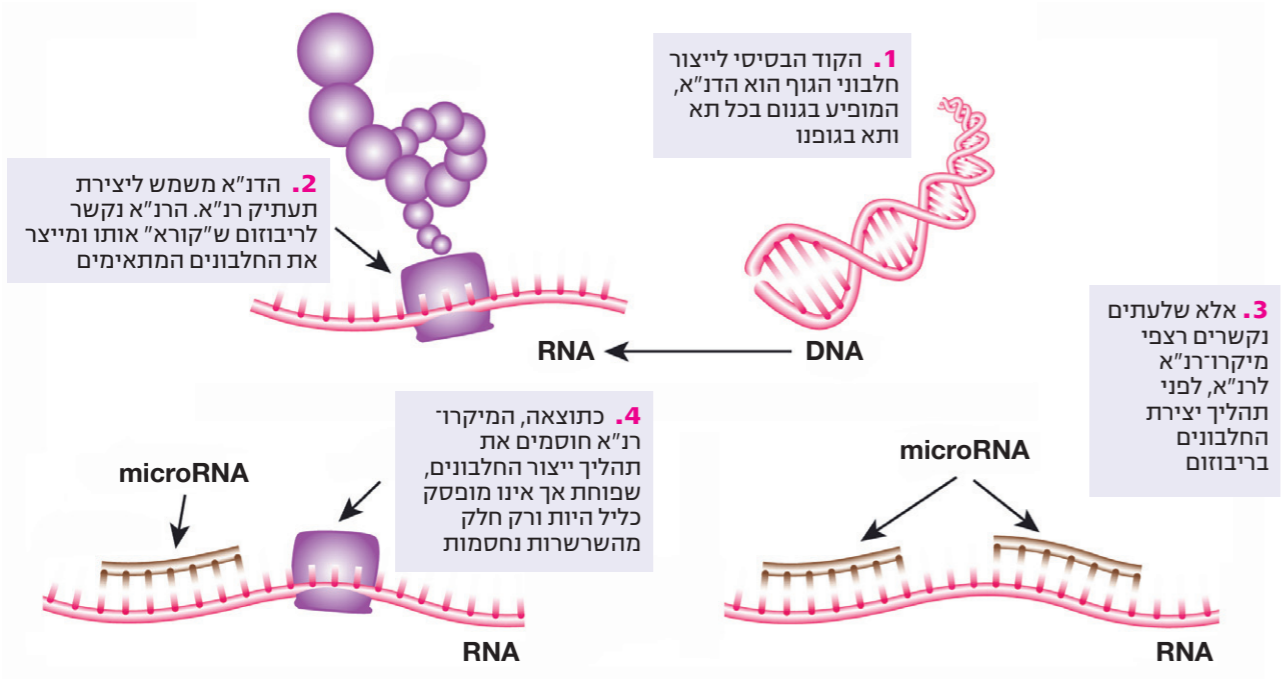
מה הם הגנים הנקראים מיקרו־רנ"א, ומה חשיבותם?

פריקט הגנום האנושי, בדומה ליוזמות הענק שקדמו לו בתחום חקר החלל, הניב ממצאים מרתקים ובלתי צפויים. לגילויים הללו יש השלכות ארוכות טווח ומשמעותיות גם ברמת המחקר הבסיסי וגם בהיבטים היישומיים שלו. בין השאר, גילויים אלה נבעו מהפ' תוח המואץ של טכנולוגיות יעילות במיוחד לריצוף דנ"א וגישות חדשות בתחום מדעי המחשב לפענוח מסדי הנתונים העצומים שהצטברו במאגרי המידע בתהליך הריצוף. כל אלה אפשרו בשנים האחרונות לברר איזה חלק מהדנ"א מתועתק לרנ"א ואילו מתוצרי הגנים האלה גם מיתרגמים בסופו של דבר ליצירת חלבונים - הת' פקיד המסורתי שיוחס לגנים פעילים.

בתהליך הזה התברר שחלק קטן בלבד של הגנים - כשני אחוזים בסך הכול - מקודד לחלבונים. יתר על כן, הממצאים גילו שחלק ניכר של הגנים, מעל 80 אחוז מגנום האדם, בהחלט פעילים במובן שהם מתועתקים ליצירת תעתיקי רנ"א, אך אלו אינם מיועדים כלל להיתרגם לחלבונים, אלא ממלאים תפקידים אחרים וחשובים לא פחות. אלה הם רצפי רנ"א בלתי מקודדים, האחראים על פיקוח ובקרה על תהליך ייצור החלבונים. חלק ניכר מהם משתייך למש' פחת המיקרו־רנ"א.

גנים המתועתקים למיקרו־רנ"א התגלו תחילה בדנ"א של תו' לעים שטוחות, צמחים וחרקים. בשני העשורים האחרונים הוכיחו חוקרים את מנגנון פעולתם ואמתו את נוכחותם בדנ"א של מ' בית היצורים המוכרים לנו. בגנום האדם כלולים אלפי גנים זעירים ממשפחה זו, שחלקם ייחודיים למשפחת קופי האדם ואחדים אפי'

פעולת עמנום המיקרו־רנ"א



לו ייחודיים לאדם הנבון, הומו ספיאנט.

בשנים האחרונות התברר שהמיקרו־רנ"א כנראה לא הפסיקו להתפתח בשלב אבולוציוני קדום ושהם ממשיכים להתפתח גם בימים אלה באופן המשפיע על גופנו. חוקרים יודעים זאת כיוון שהדנ"א של האדם המודרני כמעט זהה לזה של האדם הניאנדרטלי, כלומר ההתפצלות הגנטית ביניהם מאוחרת יחסית, ובכל זאת אחדים מאלפי המיקרו־רנ"א הידועים לנו אינם מופיעים בגנום הניאנדרטלי. אם כן, נראה שהגנים הזעירים האלה הופיעו ב' רק הזמן הקצר יחסית שעבר מאז פיצול האדם המודרני מהאדם הניאנדרטלי, לפני כ-370 אלף שנים - ממש הרף עין אבולוציוני. לכן ניתן לשער שהמיקרו־רנ"א עדיין מצויים בעיצומו של תהליך היווצרות המשנה את מספרם, את תכונותיהם ואת הרכבם בכל היצורים ובכללם האדם. האבולוציה המתמשכת הזו ודאי משפיעה על פעילויות רבות ושונות באותם יצורים, וחלק מהמחקר מנסה לזהות את השפעות האבולוציה העשויות הזאת.

כיצד המיקרו־רנ"א פועלים, ובאילו רקמות?

מיקרו־רנ"א פועלים כעמעמים חכמים: לא רק שהם אינם מייצרים חלבונים, אלא להפך - הם דווקא מונעים מגנים אחרים לייצר את החלבונים שלהם. לאחר שהדנ"א מיתרגם לרנ"א, שב' תורו אמור לייצר את החלבונים, המיקרו־רנ"א נקשרים לרנ"א ובכך מונעים את תהליך ייצור החלבונים. המיקרו־רנ"א יודעים לזהות את רצף הרנ"א המתאים ולהיקשר אל מספר זעיר של אבני בניין שמהן מורכבים רצפי הרנ"א השו' ניס: מדובר בסך הכול בכשבעה נוקלאוטידים, חומר היסוד הבסיסי שממנו בנויות חומצות הגרעין של הרנ"א. כמו בסליל הדנ"א, לכל נוקלאוטיד מסוג מסוים יש נוקלאוטיד מסוג אחר שאליו ורק אליו הוא מתחבר. סדר אבני הבניין המרכיבות את המיקרו־רנ"א הופכי לזה של רצפי הרנ"א שאליהם הם נקשרים, כך שההיכרות הראשו' נית בין המיקרו־רנ"א לרנ"א נקבעת על ידי סדר אבני הבניין של שני

סוגי הרצפים, בדומה להיווצרות דנ"א דו גדילי.

רצף "ההיכרות" של המיקרורנ"א עם רנ"א - כלומר הנקודה שבה המיקרורנ"א נצמד לרנ"א - הוא כל כך קצר, שהם זקוקים ל"דבק" חלבוני כדי להיצמד אל הרנ"א, והחלבונים ה"דביקים" הללו מאפשרים את פעילותם וחיוניים לקיומם. בהמשך לזיהוי הרצפים, תעתיקי המיקרורנ"א מתלפפים סביב רצפי המטרה שלהם בסיוע החלבונים הדביקים, מצמצמים את יכולתם להיתרגם ומגבירים את פירוקם.

מהו ה"היגיון" האבולוציוני בקיומם של המיקרורנ"א?

דרך פעולתם של המיקרורנ"א מתוחכם ביותר: הם קטנים במיוחד, בערך פי מאה מגנים מקודדים, ולכן ייצורם מחייב השקעה אנרגטית קטנה יחסית והוא "כלכלי" יותר מזה של הפעלת הגנים המסורתיים. יתר על כן, המיקרורנ"א אינם "מכבים" את הגנים שהם מכירים, אלא מדכאים את פעילותם במידה מתונה. בכך מצטמצם הסיכון לנזק משמעותי כתוצאה משפעול יתר של המיקרורנ"א או לחלופין מירידה בפעילותם.

בנוסף לכך, מיקרורנ"א יחיד מסוגל לעמעם מסלול שלם, כי רצפי ה"היכרות" שלו המאפשרים לו לזהות רצפי רנ"א ולהיצמד אליהם משותפים לקבוצות גנים המפקחות יחדיו על תהליכים מרכזיים בגוף. כתוצאה מכך ניתן להשפיע באמצעות שינויים קטנים יחסית ברמות המיקרורנ"א על מסלולים שלמים בתאים חיים וברקמות שונות במהירות, ביעילות ותוך השקעה אנרגטית מינימלית. ערכה של היעילות הזאת רב במיוחד במצבי עקה המייבשים היערכות מיידית ברמה המערכתית. ההשוואה המתבקשת היא של בקרת תנועה עירונית באמצעות מערכת רמזורים מרכזית, שעוצמתה גבוהה בהרבה מזו של שוטר תנועה יחיד, ואשר ניתן לשנותה בפעולה יחידה בעלת השפעה כללית, מהירה ויעילה.

מה קורה כשמשתבשת פעילות המיקרורנ"א? האמנם השפעתם על הגוף כה דרמטית?

דרך אחת להבין את ההשלכות מרחיקות הלכת של המיקרורנ"א על גופנו היא לבחון את ההשלכות של מוטציות במנגנון המיקרורנ"א על הגוף.

כמו כל מערכת בקרה, פעילות המיקרורנ"א מתפקדת באורח דו-סטרתי: היא משפיעה על ייצור החלבונים באתרי הקישור ברצפי רנ"א, אך גם מושפעת בתגובת משוב על ידי השינויים באתרים אלה. נתאר למשל מצב שבו אתר קישור כזה, אחד בין רבים, השתינה עקב תהליך מוטציוני. כתוצאה מכך חלק מבני האדם נושאים גן מטרה עם אתר קישור פעיל ואחרים נושאים את אותו הגן בתוספת

שינוי קטן המפריע לקישור המיקרורנ"א לאותו אתר ברנ"א. כיוון שבכל רגע נתון ישנן שרשרות מיקרורנ"א רבות המתחרות על התקשרות לרנ"א, מוטציה שאינה מאפשרת למיקרורנ"א להיקשר לרנ"א התואם שלו תוביל להצטברות של שרשרות "פנויות" של אותו מיקרורנ"א. רצפי מיקרורנ"א אלה "יחפשו" אתרי קישור חלופיים, ובכך עלולים לדכא אתרי מטרה אחרים יתר על המידה. לאחרונה גילינו מנגנון כזה הגורם לנשאים של מוטציה מסוימת לדיכוי מופרז של אתרי קישור רבים ושונים במוח. שינויים אלה מתלווים לנטייה תורשתית מועצמת לחרדה, לעלייה בלחץ הדם ולתגובות דלקת מוגברות. יתכן ששינוי תורשתי כזה תורם להישרדות בתנאים מלחיצים, המחייבים היערכות מיידית להתמודדות פיזית ופציעה. ואכן, התדירות של השינוי הגנומי הזה גבוהה בהרבה באוכלוסיות האפריקאיות שהינן קדומות יחסית, שם מעל לשליש מהנבדקים נושאים אותו בהשוואה לפחות מחמישה אחרים זים מאוכלוסיות אירופיות.

האם ניתן יהיה לפתח תרופות מבוססות מיקרורנ"א?

פעילותם של המיקרורנ"א מבוססת על התאמת רצפים ביניהם לבין אתרי הקישור שלהם, ולכן ניתן גם לחסום את היצמדות המיקרורנ"א לרצפי הרנ"א התואם שלו בצורה פשוטה למדי: ניתן לייצר דנ"א סינתטי שיבלום את פעילות המיקרורנ"א ובכך לחסום, למשל, ייצור מוגזם של כולסטרול. רצפים כאלה הם פשוטים יחסית לייצור, וניתן להוסיף להם שיירים כימיים שימנעו את פירוקם בגוף. מיקרורנ"א יחיד מסוגל לעמעם תגובה ביולוגית מורכבת - למשל תגובת דלקת או חלוקת תאים - כיוון שיש לו היכולת לזהות מערכים מורכבים של רצפי רנ"א האחראים לתהליכים מרכזיים בגוף. עשויות להיות לכך השלכות חשובות בפיתוח תרופות. עצם העובדה שכמות מזערית של מיקרורנ"א בולמת מספר ניכר של תעתיקי רנ"א ויוצרת בכך שינוי ניכר בחלבונים רבים עוד יותר, מאפשרת למנוף באופן משמעותי את ההשפעה של כמות זעירה של חומר תרופתי. בכך יש יתרון ניכר מן ההיבט הטיפולי. תמיד עדיף לצמצם את השימוש בחומרים תרופתיים בשל השפעות הלוואי שלהם.

אלא שהיתרון הזה של תרופות מבוססות מיקרורנ"א הוא גם חיסרון. המנגנון הזה גורם במהותו להשפעות משניות על גנים רבים ושונים שחלקם עדיין לא מוכרים. לכן פיתוח תרופות כאלה מחייב מחקר מעמיק כדי למנוע תופעות לוואי לא רצויות.

כפועל יוצא מן המצב המורכב הזה אושרה עד עתה רק תרופה אחת על בסיס דנ"א סינתטי - מיפומרסן - לחסימת מיקרורנ"א¹²². פעילות התרופה מורידה את רמת הכולסטרול בחולים

שאינם מגיבים לסטטינים. תהליך האישור לשימוש בתרופה זו כיוון שחולים אלה מצויים בסכנת חיים. ההתפתחויות המחקריות ביישום רפואי של בקרת מיקרורנ"א תלויות במידה רבה בהצלחת הטיפול בתרופה זו.

גם גודלם הזעיר של המיקרורנ"א - כאחוז אחד מגודלו של גן ממוצע - הוא יתרון רפואי, שכן הוא מאפשר להם גם לשמש לפי תוח שיטות לדיאגנוסטיקה. גודלם של המיקרורנ"א מאפשר להם לשייט בין תאים ורקמות ולהעביר הוראות פיקוח ובקרה; הניידות של מיקרורנ"א בצירוף תפקידי הבקרה שלהם מעודדים חוקרים ביו-רפואיים רבים לפתח גישות רגישות לזיהוי מחלות לפי "חתימת מות" מולקולריות של שינויים במיקרורנ"א.

האמנם תרם המיקרורנ"א לאבולוציה המטאורית של המוח האנושי?

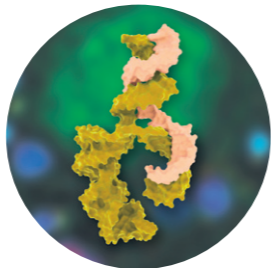
ההתפתחות המטאורית של מוח האדם מהווה תעלומה מרתקת לחוקרים רבים. משקל המוח ומורכבותו עלו במהירות בקופי האדם הגדולים, ויכולותיו הואצו בהתאם. חוקרים רבים משערים שתכונות אלה נרכשו הודות לשינויים מאוחרים יחסית בגנים מיוחדים בעלי תפקידי פיקוח ובקרה.

המיקרורנ"א הם מועמדים מבטיחים לתפקיד כזה. הם קטנים ורובם המכריע נשמר היטב בגנום במהלך האבולוציה. מחקרים מובילים מייחסים למיקרורנ"א פעילויות מרכזיות בהתפתחות ובפעילות המוח ובצמיחה ובתחזוקה של מערכת העצבים.

סיבה אחת לכך היא שידועים לנו רצפי מיקרורנ"א אחדים שעברו שינויים גנומיים יחד עם אתרי הקישור שלהם ברצפי הרנ"א במקביל להתפתחות המוח. שינוי ברצפי מיקרורנ"א עשוי לגרום להכחדת הפרטים שבהם התרחש השינוי בשל התפקיד המרכזי של המיקרורנ"א בהישרדות. אנו כמובן רואים רק את אותם הפיטים שבהם השינוי הגנומי הזה לא גרם להיכחדות ואולי אף סייע בהתאמה רבה יותר של פרטים לסביבתם. ברמה הגנומית, ברור שחלקם של המיקרורנ"א עברו שינויים אבולוציוניים מהירים, במיוחד מאז הופעת הפרימאטים. במקביל, אנו מניחים שהצלחתם האבולוציונית של הפרימאטים הגדולים תלויה במידה רבה בתפקוד המוח.

יתכן אפוא שהמיקרורנ"א שיחקו תפקידי מפתח במהפך האבולוציוני שהפך את מוחנו למה שהוא כיום, בעיקר בהקשר לתפקודים ה"גבוהים" של מוח האדם. נשאלת השאלה, האם וכיצד בדיוק אפשרו שינויים גנומיים במיקרורנ"א את שרידת הפרטים שבהם חל השינוי והאם השפיעו על מסלולי פעילות חיוניים במוח? נו. המחקר בתחום זה רק בראשית דרכו. X

ההתפתחות המטאורית של המוח היא תעלומה מרתקת: משקל המוח ומורכבותו עלו במהירות בקופי האדם הגדולים. חוקרים רבים משערים שתכונות אלה נרכשו הודות לשינויים מאוחרים יחסית בגנים בעלי תפקידי פיקוח ובקרה, והמיקרורנ"א הם מועמדים מבטיחים לתפקיד כזה



היתרון בתרופה מבוססת מיקרורנ"א הוא שכמות מזערית שלו יכולה להשפיע על מספר ניכר של תעתיקי רנ"א וליצור כך שינוי ניכר בחלבונים רבים עוד יותר. ההשוואה המתבקשת היא לבקרת תנועה עירונית עם מערכת רמזורים מרכזית, ששינוי בה יעיל בהרבה משוטר תנועה יחיד