

פרק 1: גנטיקה וגנים

בשנת 1865 פירסם החוקר האוסטרי הכומר גרגור מנדל, הנחשב כאבי מדע הגנטיקה, את עבודתו "נסיונות על כלאי צמחים". אולם, עבודה זו לא זכתה להתעניינות עד שנת 1900, בה התעורר העניין בביורור שאלות התורשה. מנדל היה הראשון שהציג את קיומה של חוקיות בהורשת תכונות פשוטות (צבע, צורה וגודל) בצמח האפונה, מדור ההורים אל דור הצאצאים הראשון F_1 , דור עוקב (filial generation) ואל הדור השני F_2 , הוא דור הנכדים, חוקיות שנובעת מתלות ההורשה בגורמים המתנהגים כחלקיקים. מנדל גם הוכיח כי התכונות השונות מורשות באופן עצמאי ובלתי תלויות האחת בשניה, וכי הגנים האחראים להורשתה, כפי שידוע היום, מצויים על כרומוזומים שונים. כן היה הראשון שטבע את המונח תכונה דומיננטית – שולטת, לעומת תכונה רצסיבית – נשלטת או נסתרת.

ב-1909 טבע החוקר הדני יוהנסן את המונח **גנים** לאותם גורמי תורשה שתוארו ע"י מנדל. מאז ואילך משתמשים במונח מנדליזם כביטוי לחוקיות הבסיסית של מעבר מדור לדור של גנים המצויים ב**כרומוזומים** בתוך גרעין התא.

גנים ראשיים ומשניים – תורשה מנדלית ופיתוחה הכמותי

מאז ראשית המאה העשרים והבנת המנדליזם ועד ימינו, ימי הביולוגיה והגנטיקה המולקולרית (עידן "כיבוש" ה-DNA), הצטבר ידע רב אודות הגן, הן ביחס למבנהו הכימי והן באשר לאופי תפקודו. מידע זה תורם רבות לעבודתו של משריח הצמחים, כאשר המנדליזם וחוקיות התורשה הקלאסית הינם מורי הדרך העיקריים לכל עבודת השבחה בשדה. עבודה זאת אמורה לתרום להתקדמות מעשית באמצעות זנים משופרים, אשר עונים על הדרישות המשתנות של השוק.

נפתח ב**גנוטיפ**, מונח המציין את המבנה הגנטי הקשור לזוג אללים באתר

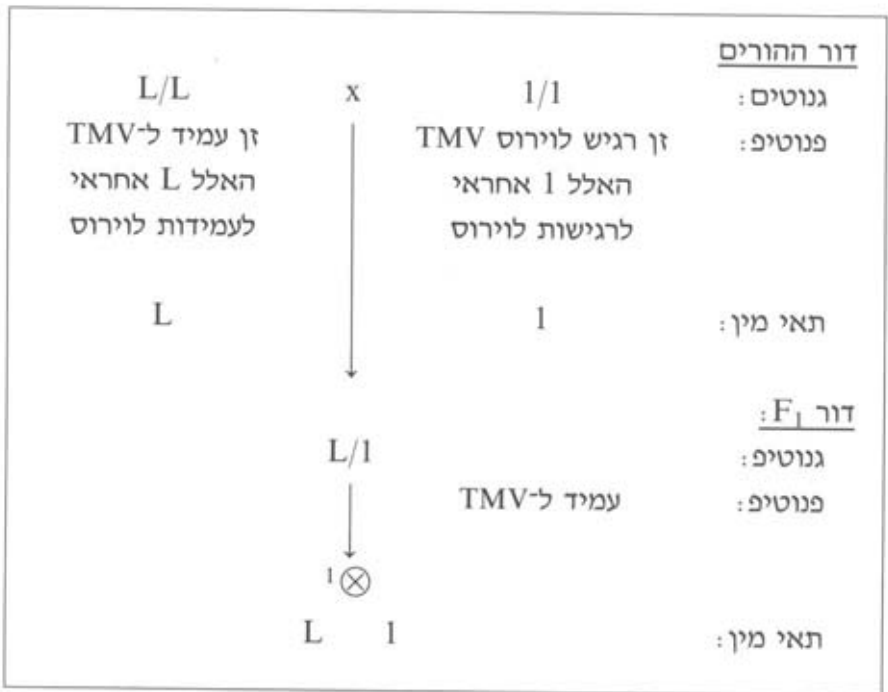
(locus) הגן, או זוגות אללים במספר אתרים. בכל אתר ניתן למצוא שני אללים זהים, כגון AA , או שונים, כדוגמת Aa . לאללים השונים מעקובת DNA ופנוטיפ יחודיים. הפנוטיפ הינו ביטוי חיצוני של תכונה בצמח המושפעת הן מהגנוטיפ והן מהסביבה בה מתבטאת התכונה.

ומכאן נעבור אל הגנים הראשיים (major genes) האחראים להורשת תכונות עם ביטוי איכותי בפנוטיפ, כגון שחור מול לבן, לעומת הפוליגנים, הגנים המשניים, שהשפעת כל אחד מהם בנפרד קטנה, וביחד אחראים להורשת תכונות כמותיות עם ביטוי רציף בפנוטיפ, כמשקל, גובה, דרגות צבע ועוד. בטבע קיים מצב דינמי של מוטציות בחומר התורשתי, ובהפסטה נציין מעבר אפשרי מהאלל A ל- a בתדירות מסוימת, ומעבר הפוך (back mutation) מ- a ל- A בתדירות שונה. ברוב המקרים מבטא האלל A את המעקובת הנורמלית ה"תקינה" של ה-DNA באתר הגן, ואילו האלל a (או האללים a_1, a_2, a_3 וכו') מבטא(ים) פגם או חסר מסויים בבסיסי ה-DNA. מאחר והמצב התקין של הגן מקדד, לפי הקוד הגנטי של הגן, לאנזים הדרוש למימוש פעילות ביוכימית מסוימת, ואילו המצב הפגום באלל a אינו מסוגל לקדד את אותו אנזים, או אז מופיע ברוב המקרים האלל הנורמלי A גם כדומיננטי. לעיתים, בנוסף למינוח המבוסס על אותיות גדולות מול קטנות, מציינים את האלל הנורמלי הדומיננטי כ- y^+ ואת האלל הפגום או החסר, הרצסיבי כ- y^- . מקור האללים השונים באתר הגן הוא המוטציות בחומר התורשתי, ומכאן המקור לגנים הומוזיגוטים (מצב שבו אתר הגן מכיל אללים זהים, כגון AA, aa) או הטרוזיגוטים (מצב בו אתר הגן מכיל אללים שונים, כגון Aa).

להלן תאור יחסי דומיננטיות - רצסיביות שונים בצמח הפלפל בהכלאות בהן מתפצלים: 1. גן יחיד (הכלאה מונרהיברידיית); 2. שני גנים (דיהיברידיית); 3. גנים רבים (פוליגנים) האחראים להורשת תכונות כמותיות.

1. התפצלות מונו-היברידיית

א. דומיננטיות מלאה (L גדול מול l קטן)



דור F_2

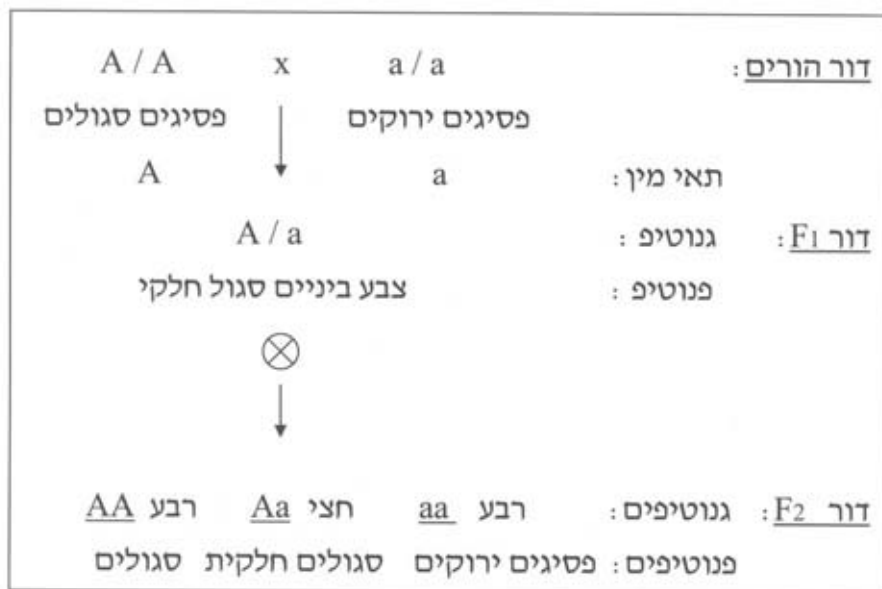
גנוטיפים: רבע l/l ; חצי L/l ; רבע L/L
פנוטיפים: 1/4 רגישים 3/4 עמידים

מאחר והדומיננטיות של האלל L, כפי שמתבטאת בדור F_1 , מלאה, מקבלים בדור F_2 יחס של 3/4 עמידים מול 1/4 רגישים.

1 \otimes סימן מקובל להפריה עצמית.

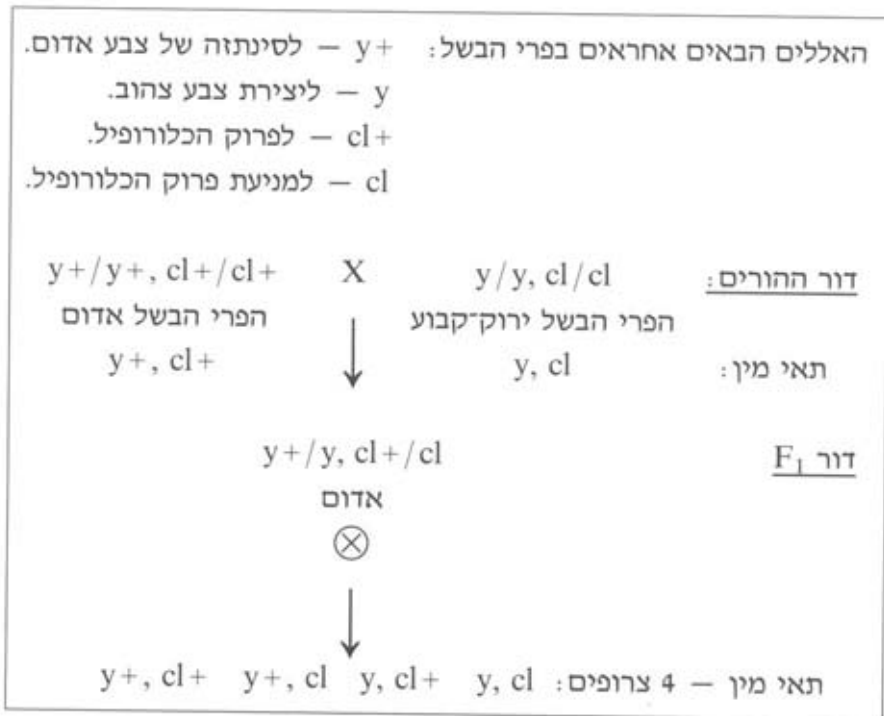
ב. העדר דומיננטיות

האלל A אחראי לצבע סגול בפסיגים, והאלל a אחראי לפסיגים ירוקים (תמונה 8).



כאשר האלל A אינו דומיננטי על האלל a, מתקיימת מהילה ביוכימית של הצבע הסגול במצב הטרנזיגוטי Aa, ולכן מקבלים שלוש מחלקות גנוטיפיות ופנוטיפיות ברורות ונפרדות.

2. התפצלות די-היברידיית



דור F_2 , שמתקבל מ- $4 \times 4 = 16$ הצרופים בין תאי המין הנ"ל, נותן 4 מחלקות פנוטיפיות, וביחסים של 9:3:3:1, כדלהלן:

<u>$y+, cl+$</u>	<u>$y+, cl$</u> <u>cl</u>	<u>y</u> <u>$y, cl+$</u>	<u>y</u> <u>y, cl</u> <u>cl</u>
9 אדומים	3 חומים	3 צהובים	1 ירוק-קבוע
הורים	רקומביננטים ²		הורים

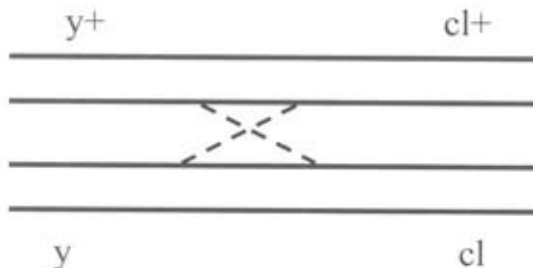
קבוצת החומים $y+, cl$ הופיעה בהכלאה זו כקבוצה בלתי צפויה, וצבעה נובע מעירוב של הצבע האדום ($y+$) עם הצבע הירוק (ירוק – קבוע y, cl). יצוין

2 recombination – צירוף חדש של גנים, המוביל לפנוטיפים חדשים.

כי צבע חום ניתן לקבל אף מעירוב פשוט של צבעי אדום וירוק. בנוסף לחומים נתקבלה גם מחלקה חדשה של צהובי פרי.

עד עתה פגשנו בגנים הפועלים באופן עצמאי כשהפנוטיפ שנוצר ע"י גן אחד אינו תלוי בפנוטיפ הגן השני. כאשר קיימים יחסי גומלין יחודיים (אינטר-פונקציונלים) בין הגנים, ניתן לקבל בדור F_2 התפצלות ליחסים אחרים, כגון 9 : 3, 13 : 1 ו-15.

לעיתים אין קבוצות הצאצאים מתפצלות ביחסים המתוארים כאן, ומקבלים עודף יחסי של הטיפוסים ההוריים וחוסר יחסי של הטיפוסים החדשים. במצב שכזה עולה האפשרות לקיום תאחיזה³ בין הגנים שעל הכרומוזום האחראי לתכונות המתפצלות. נחזור אפוא אל התפצלות F_2 הקודמת, בה קיבלנו מהורים בעלי פרי אדום וירוק-קבוע 4 מחלקות צבע ביחס הבא: 9 אדומים, 3 חומים, 3 צהובים, ו-1 וירוק-קבוע. אילו קיבלנו רוב יחסי לאדומים ולירוק-קבוע ומיעוט מהטיפוסים החדשים החומים והצהובים, היה מקום להציע כי הגנים $y+$ ו- $cl+$ ממוקמים בקירוב על אותו כרומוזום, ולכן בחלוקת ההפחתה (מיוזיס) נודדים הם ברוב המקרים ביחד אל תאי המין. עודף של תאי מין מטיפוס $y+, cl+$ וכן מטיפוס y, cl מוביל לעודף של צאצאים אדומים וירוקים-קבועים. וכיצד מתקבלים הטיפוסים החדשים, חומים וצהובים? טיפוסים אלו מתקבלים מתאי מין חדשים מטיפוס $y+, cl$ ו- $y, cl+$ אשר רק בהפגשם עם תאים זהים ועם y, cl יתנו את הצאצאים החדשים, דהיינו חומים מסוגים $y+y, cl-cl$ ו- $y+y, cl-cl$ וצהובים מסוגים $y, y, cl+cl+$ ו- $y, y, cl-cl$. תאי המין החדשים נוצרים במהלך חלוקת ההפחתה בעקבות "שבירה" ושיחלוף של כרומוטידות (crossing over) בין הגנים $y+$ ו- $cl+$ בהיותם הטרוזיגוטים בדור F_1 כמוצג להלן:



3 תאחיזה (linkage) - גנים המצויים בקירוב על אותו הכרומוזום, ולרוב נודדים יחד בחלוקת ההפחתה (מיוזיס) אל תאי המין.

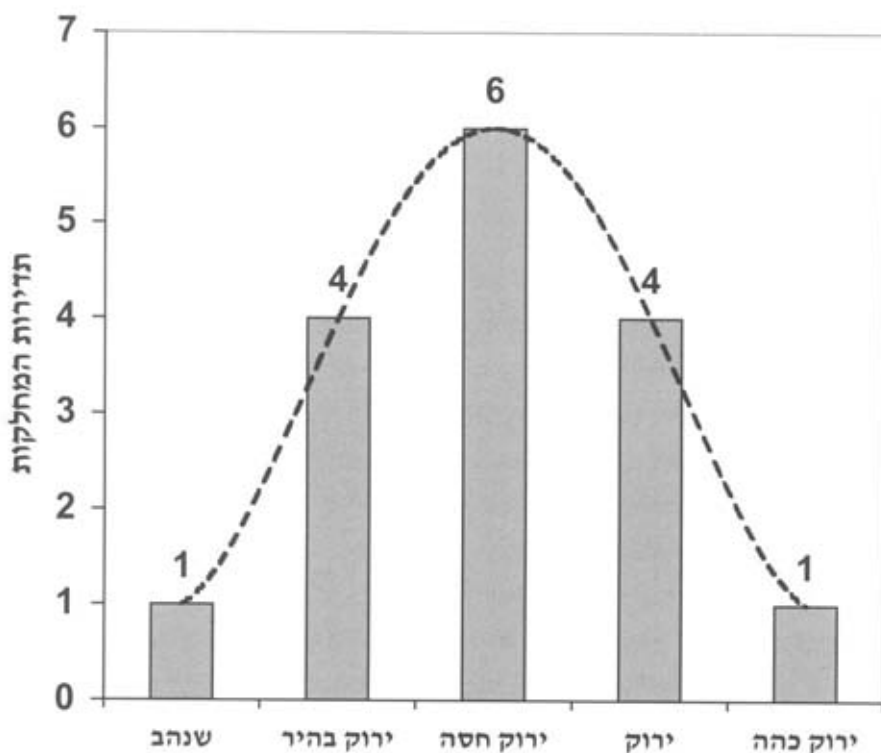
כאשר בדור F_2 יש רוב לצאצאים הדומים להוריהם (parental) ומיעוט לצאצאים החדשים, הרקומביננטים, אנו מציינים כי התאחיזה בין שני הגנים חזקה. חישוב עוצמת התאחיזה מבוסס על נתונים אלו.
 הגנים \underline{cl}^r ו \underline{y} אינם נמצאים על אותו כרומוזום, אך הוצגו כאן לצורך הדגמת נושא התאחיזה.

התפצלות די־היברידית כמעבר לתורשה כמותית

בהכלאות בין זן פלפל עם פרי בהיר־שנהב בשלב הבוסר, לבין זן בעל פרי ירוק כהה, נתקבלו בדור F_1 טיפוסי ירוק ביניים (ירוק חסה). בדור F_2 התקבלה התפצלות ל־5 מחלקות צבע, הפנוטיפים, כאשר טיפוס השנהב הופיע בתדירות של $1/16$. התפצלות זו נגזרה מן היחס $1 : 3 : 3 : 9$, ואת 5 מחלקות הצבע ניתן להסביר גם גנטית לפי היחסים הבאים:

<u>הפנוטיפ</u>	<u>הגנוטיפ</u>	<u>תדירות המחלקות</u>
ירוק כהה	AA BB	1
ירוק	AA Bb	2
ירוק	Aa BB	2
ירוק חסה, ביניים	Aa Bb	4
ירוק חסה, ביניים	AA bb	1
ירוק בהיר	Aa bb	2
ירוק חסה, ביניים	aa BB	1
ירוק בהיר	aa Bb	2
<u>שנהב</u>	<u>aa bb</u>	1
		סה"כ 16

נתונים אלו ניתן להציג בגרף עמודות בעל 5 קבוצות פנוטיפיות, המרמזות על דמיון לעקומה נורמלית:



איור 1. התפלגות דיהיברידיית לצבע הפרי בטרם הבשלתו

תחת עקומה שכזאת ניתן להציג מספר רב של קבוצות פנוטיפיות, בהתאם לתוספת מספר גנים המעורבים בהתפלגות, וזאת ע"י פיתוח הנוסחה הבינומיאלית $(a + b)^n$. את העקומה שבאיור 1 קבלנו מצמח הטרוזיגוטי $Aa Bb$ בעל 4 אללים שונים ($n = 4$), שהינם בעלי סיכוי שווה $(1/2)$ לתרום לצאצאים. פיתוח הנוסחה נותן 5 מחלקות פנוטיפיות, ואת תדירותן:

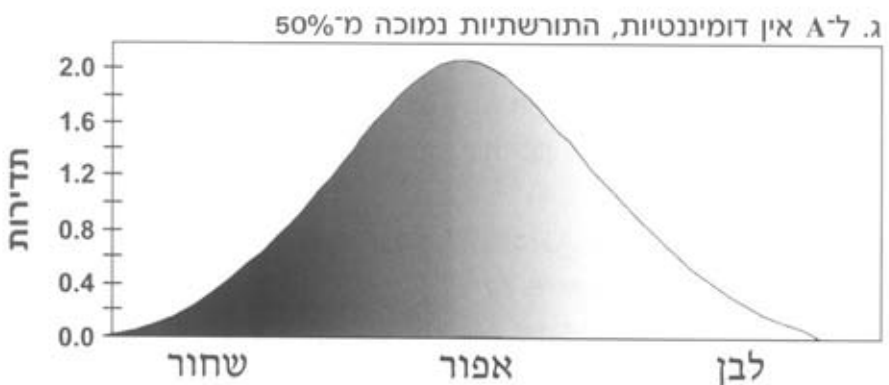
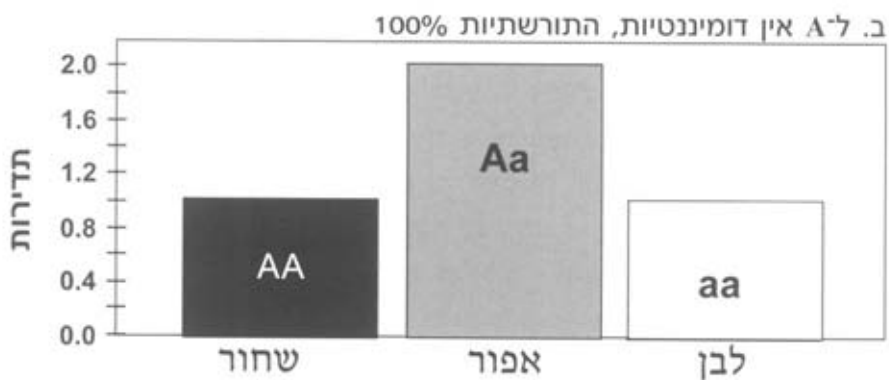
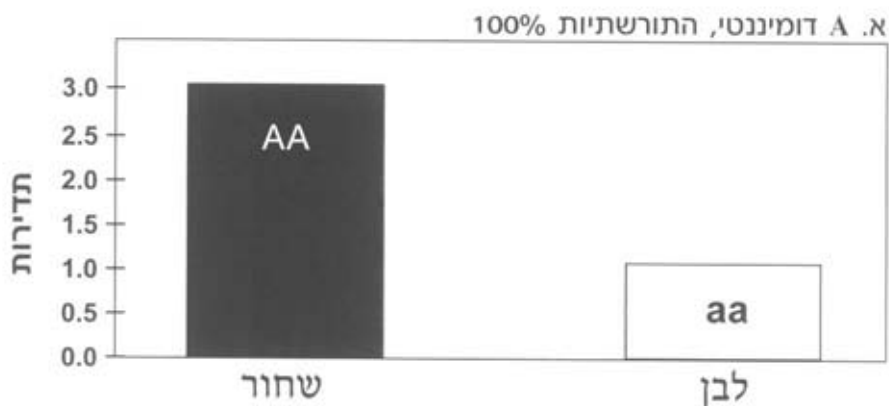
$$\frac{(1/2)^4 + 4 (1/2)^3 (1/2) + 6(1/2)^2 (1/2)^2 + 4 (1/2) (1/2)^3 + (1/2)^4}{16} = 16/16$$

ההתפלגות שלפנינו התקבלה בכפוף לארבעה תנאים:

- א. התפצלות בלתי תלויה של הגנים.
- ב. אין דומיננטיות באללים השונים.
- ג. כל האללים המסומנים באותיות גדולות תורמים כמותית במידה זהה (duplicate) לתכונה, וכל האללים המסומנים באותם גנים באותיות קטנות אינם תורמים לתכונה.
- ד. התרומה של האללים השונים הינה תוספתית (additive) ומצטברת (cumulative).

מבחינה ביוכימית ניתן לראות כאן דילול של הצבע הירוק לכיוון השנהב, אשר נובע מהעדר כלורופיל. מהכלאה אחרת בה משתתפים הורים דומים נתקבלה התפצלות מורכבת יותר, ותדירות קבוצת השנהב היתה בשיעור של $1/64$. נתון זה מצביע על מעורבות של 3 גנים עם האללים A, B, C מול האללים a, b, c, ולכן התדירות הצפויה של גנוטיפ השנהב aa bb cc הינה בשיעור של $(1/2)^6 = 1/64$ (3 זוגות גנים \times 2 אללים = 6). גנים אלו פועלים אף הם על פי עקרונות ההתפצלות הבלתי תלויה, בדומה להתפצלות הדיהיברידיית הקודמת, אך בהכלאה טריהיברידיית זו לא ניתן היה לאפיין בודאות את 9 קבוצות הצבע, הצפויות ברמת הפנוטיפ, ממודל התפצלות זה. הקושי למיין צאצאים לקבוצות צבע ברורות נובע הן מההשפעה הקטנה של כל אחד מהאללים, והן מהשפעת הסביבה אשר נוטה לטשטש הבדלים קטנים בין הגנוטיפים השונים. כאן פוגשים אנו בגנים עיקריים (major genes) שפעילותם האינדיבידואלית לתכונה מסוימת הינה איכותית, אך פעילותם המצטברת על אותה תכונה גורמת לביטויים כגנים כמותיים. לעיתים ניתן לזהות בדור F_2 גם קבוצות פרטים בתדירות של $1/256$, כביטוי להתפצלות של 4 גנים (Aa Bb Cc Dd), ואכן, תכונות כמותיות שונות תלויות לעיתים בהשפעת מספר רב של גנים.

בשלב זה ראוי לציין כי הדגם הגנטי שהוצג כאן, ומוכר גם כ- multiple gene system, הינו נדיר, והתנהגות הגנים הינה ברוב המקרים הרבה יותר מורכבת, כאשר הן דומיננטיות והן יחסי גומלין פונקציונליים ופיסיקליים בין הגנים ממלאים תפקיד חשוב. בדגם זה תרמו הגנים לתכונה בצורה תוספתית, ודור הכלאיים F_1 נמצא תמיד באמצע, בין שני ההורים. לעומת זאת במקרים רבים לגנים יש תרומה גיאומטרית, ובן הכלאיים אינו מצוי באמצע בין ההורים אלא קרוב לאחד מהם.



איור 2. תורשתיות הגן A לצבע הפרח, על פי ההתפלגות בדור F_2 משלוש הכלאות שונות

ניקח כדוגמה את תכונת משקל הפרי, ונכליא בין זן גדול־פרי A לזן שפריו קטן B, הן בפלפל והן במינים אחרים. ע"י הכלאה זו נקבל דור F_1 שמשקל פירותיו קרוב לזן בעל הפרי הקטן, על פי הנוסחה $\sqrt{A \times B}$. מכאן אנו למדים כי משקל הפרי של בן הכלאיים אינו עוד כממוצע האריתמטי $(A+B)/2$, אלא כממוצע גיאומטרי, כשורש של מכפלת ערכי שני ההורים, מה שמבטא את מורכבות הפעולה של מכלול הגנים. מחקרים נוספים שמעבר לדיוננו הציעו גם דרכים לאמוד את מספר הגנים המעורבים בתכונות כמותיות, כדוגמת גודל הפרי ומשקלו.

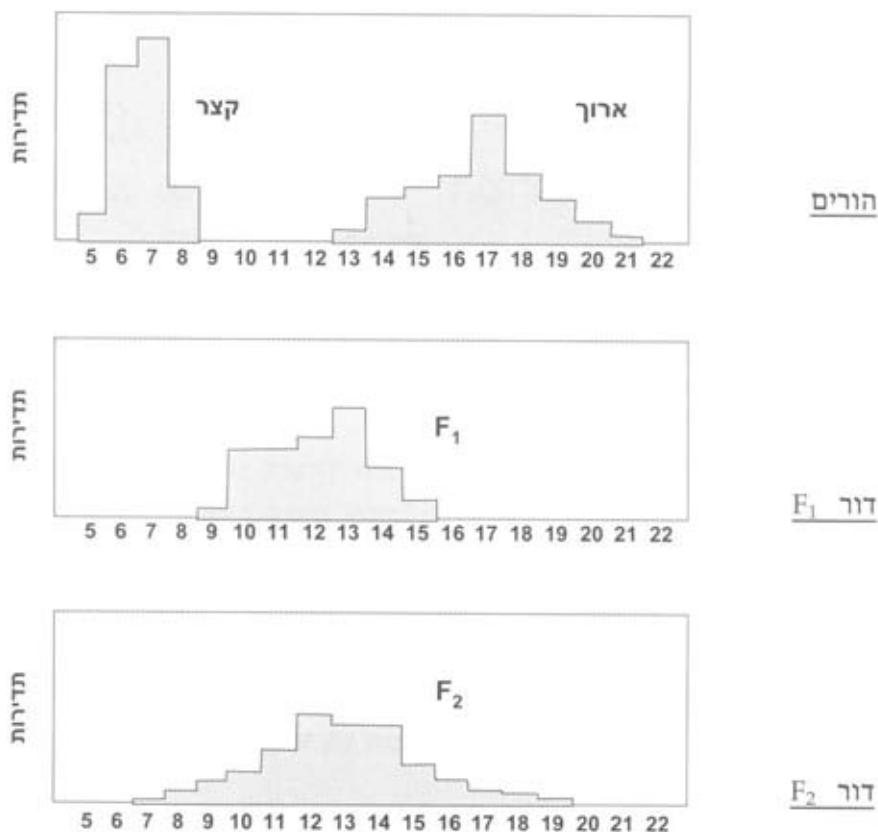
התורשתיות (heritability)

צויין כבר כי בהתפצלות מסויימת קשה לעתים ההבחנה הפנוטיפית בין גנוטיפים שונים בגלל השפעת הסביבה, הנוטה לטשטש הבדלים קטנים בביטוי הגנים. מאחר ולא ניתן להבטיח קיום חקלאות בתנאי סביבה אחידים ומבוקרים, הרי ששינויים בגורמי סביבה כטמפרטורה, תאורה, לחות ועוד, משפיעים על התפתחות האורגניזם וביטויו. כאן נדרשים אנו למושג התורשתיות. התורשתיות הינה מדד המבטא את התרומה היחסית של השונות הגנטית לשונות הפנוטיפית הכללית, שנקבעת ע"י השונות הגנטית והסביבתית. אנו מציינים תורשתיות של 100% כאשר השונות הפנוטיפית נקבעת רק ע"י השונות הגנטית, ואינה מושפעת משינויי אקלים או תנאי סביבה שונים, לדוגמה צבע עיניים וסוג דם באדם. ואולם, אם התכונה מושפעת מתנאי סביבה, כפי שקורה בד"כ, או אז אין היא יציבה, והתורשתיות שלה נמוכה מ־100%.

להפשטת הנושא נציג מודל תיאורטי של גן יחיד בעל שני אללים, האחד \underline{A} האחראי לסינתזה של צבע שחור בפרח והאחר \underline{a} , אלל פגום שאינו מסוגל לתרום לתכונה ולכן מופיע בפנוטיפ כפרח לבן. שניהם מתפצלים בדור F_2 , כמוצג באיור 2 כדלקמן:

בדוגמה ב' מבחינים בשלושה גנוטיפים בהם \underline{Aa} , המבטא פנוטיפ חדש, הוא הצבע האפור; בדוגמה ג' התורשתיות נמוכה מ־50%, ולכן ברוב הפרטים אין אפשרות להפריד בין הגנוטיפים השונים. בדוגמה אחרונה זו נוכחים אנו במשקלה של הסביבה, המשפיעה כמותית על ביטויו של גן יחיד, המבקר את הביוסנתזה של צבע שחור בפרח.

ממודל זה נפנה אל נתוני השדה של החוקרים האמריקאים איסט ואמרסון



איור 3. התפלגות אורך קלח התירס (ס"מ) בדור ההורים ובדורות F_1 ו- F_2

משנת 1913, אשר חקרו את התורשה של תכונות שונות בצמח התירס, בהן אורך הקלח, תכונה כמותית אופיינית המושפעת הן ע"י הגנים והן ע"י הסביבה בה בוצע הניסוי (איור 3). ממוצעי אורך הקלח בהורים, הקצר והארוך, וכן בדורות F_1 ו- F_2 , היו בהתאמה: 6.6, 12.1, 16.8 ו-12.8 ס"מ. למרות שההורים ההומוזיגוטים ודור F_1 ההטרוזיגוטי הינם אחידים גנטית, קיים פיזור ניכר משני צידי הממוצעים שלהם, שנובע מהשפעת הסביבה. פיזור זה בתכונת אורך הקלח שימש כמדד להשפעתם הרבה של תנאי הסביבה על תכונה זו. בדור F_2 קיימת התפלגות פנוטיפית רחבה, המכסה כמעט את כל השונות של ההורים, והתפלגות זו מבטאת הן את השונות הגנטית שנובעת מהתפלגות הגנים, והן את זו הסביבתית.