

עולם ללא גנים

אורן הרמן

התפיסה שלפיה גן מסוים אחראי לתכונה מסוימת הופרכה כבר בשנות השבעים של המאה הקודמת, אך היא ממשיכה ללוות את השיח הפופולרי והמקצועי עד היום. המחקר העדכני מתקדם צעד נוסף ושואל אם הסיפור המוצלח של מה שאנחנו מכנים "גנים" הוא באמת הדרך הטובה ביותר לתאר את הביולוגיה של החיים

ינואר 2020

נים. הם נמצאים בכל מקום: גנים לחוכמה וגנים לביישנות, גנים לתוקפנות וגנים לצייתנות. יש המצטדקים בבית המשפט ואומרים "הכול בגלל הגנים", ויש הרוותמים אותם כנימוק למיסוד קשרי אהבה או לניתוקם. חוקרים מגייסים מיליארדים מסוכנויות ממשל כדי לערוך "מחקרי אסוציאציה" גנטיים (genome-wide association studies) שמנסים להשתמש בניתוח גנטי כדי להילחם במחלות ולבסוף גם להביסן. גנים נתפסים כמפתח המודרני להבנת המגוון שבחיים, ובפרט להבנת טבע האדם. כמו האטום בפיזיקה, הגן הוא אבן יסוד שעוזרת לנו לתאר את עולמנו. אך האם התפיסה הרווחת הזאת עדיין רלוונטית?

את המונח "גן" טבע בשנת 1909 וילהלם יוהאנסן (Johannsen), בוטנאי דני צחור זקנקן ובעל משקפיים עגולים. בדורו, "גן" היה רעיון מאולתר שנועד לעזור בהסבר ניסויי ההכלאה שנעשו בזבובי פירות ובכמה צמחים. האטימולוגיה היוונית חשפה את משמעותו המוגבלת: גנים היו דברים שמתוכם צומחים דברים אחרים. איש לא ידע אז ממה עשוי גן, ואיש גם לא ראה גן מעולם.

הערפל התפזר בהדרגה. בעשור השני והשלישי של המאה העשרים, ב"חדר הזבובים" המפורסם של אוניברסיטת קולומביה, תומס האנט מורגן (Morgan) ותלמידיו בנו לראשונה מפות כרומוזומים - מולקולות ענק שעליהן הם מיקמו גנים זה מעל זה כמו בדידים. בשנים הבאות, ג'ורג' בידל (Beadle) ואדוארד טייטום (Tatum) היו עתידים לקבל פרס נובל בזכות מחקר שהוליד את הסיסמה "גן אחד, אנזים אחד" ואשר הציג את התפיסה שלפיה כל גן מייצר בגוף תוצר ביולוגי יחיד. במעבדה במכון

רוקפלר בוצע הניסוי המפורסם בעקרון ההתמרה, שהראה כי למרות מבנהו הפשוט של הדנ"א - הוא הוא החומר התורשתי. ואז, בשנת 1953, הגיעה פריצת דרך היסטורית: ג'יימס ווטסון (Watson) ופרנסיס קריק (Crick) פענחו את מבנה הדנ"א, הלוא הוא הסליל הכפול.

סדרת הגילויים הללו הניבה עד מהרה הגדרה מוסכמת לגן: גן הוא רצף דנ"א המשעתק את עצמו ואחראי לייצור חלבונים, אבני הבניין של גופנו. גן אחד, חלבון אחד. עם פענוחו של הצופן הגנטי במהלך העשור הבא החל עידן הביולוגיה המולקולרית של הגן. עולם חדש מופלא.

אלא שהמדע החדש הביא עימו גם שכתוב של הסיפור של הגן, שכתוב שתרם להשרשת הדוגמה "גן אחד, תכונה אחת". על פי הגרסה הרומנטית, גרגור מנדל (Mendel), אבי הגנטיקה בן המאה התשע-עשרה, טיפח אפונה בחלקת הגן שלו במנזר נידח במוראביה. התעניינותו הכפייתית בחוקי התורשה לא הוציאה את בני דורו מגדרם, כך נטען, ומחקריו התגלו מחדש ו"הוחיו" רק ב-1900, שנים אחרי שמת בבדידות. אלא שההיסטוריה של המדעים מלמדת שהסיפור הזה הוא ברובו מיתוס. מנדל היה למעשה מדען מיומן שפעל באחד המרכזים החשובים באירופה לחקר החקלאות וההכלאה השימושית והתעניין בהעברת תכונות בין צמחי כלאיים. במאמרו המפורסם מ-1865 לא הוזכרה כלל המילה "תורשה"; מה שהוא כינה anlagen - "גורמים" או "יסודות" - היו מבחינתו רעיונות מופשטים ולא הישויות הפיזיות הקונקרטיות שמאוחר יותר זכו לשם "גנים". מנדל רצה בסך הכול להבין אם יוכל לייצר זנים חדשים של ירקות ופירות לצרכים מסחריים באמצעות הכלאה. הוא לא היה מגדיר את עצמו "אבי הגנטיקה".

ולמרות זאת, במשך יותר ממאה שנים למדו תלמידים בבתי ספר שמנדל הכליא צמחי אפונה כדי לבדוק מה גורם להם להניב אפונים עם תכונות רצויות. הסיפור מדוקלם שוב ושוב: גן אחד מניב אפונים ירוקים, שני מניב צהובים, שלישי מניב אפונים מקומטים, וכן הלאה. גן אחד, תכונה אחת. סיפור נהדר, אבל גם שגוי לחלוטין.

מדוע הוא שגוי? משום שכבר בשנות החמישים מדענים החלו להבין שקשה מאוד למצוא גנים בודדים שאחראים על תכונה בודדת. בשנות השבעים, עם התרחבות המהפכה המולקולרית, התברר שהדוגמה המרכזית של הגנטיקה פשטנית, ושמאחוריה מסתתרת מציאות מורכבת הרבה יותר. לתשעה מכל עשרה גנים אנושיים, למשל, יש לפחות צורת ביטוי חלופית אחת; כלומר לשני אנשים יכול להיות אותו גן בדיוק, אבל ביטוי בחלבונים יהיה שונה לגמרי. ויש רמת מורכבות נוספת: אותו גן עצמו באדם אחד עשוי לקבל ביטוי שונה בסביבה קרה ובסביבה חמה, קרוב לגובה פני הים או בהרים, בבוקר או בערב. מורכבות זו אינה שמורה רק לבני אדם. לאחרונה גילו חוקרים גן בזבוב הפירות שבתנאים שונים יכול לייצר 36,016 תוצרים ביוכימיים שונים.

הפשטות נוסכת ביטחון, אבל המציאות מלאה מורכבויות וסיבוכים. למרות הדוגמה שהלכה והשתרשה, מתברר שהגנים חופפים זה לזה ותוצריהם, החלבונים, נערכים ומשתחברים הן על ידי גנים אחרים והן על ידי חלבונים אחרים. גם "השפעות אפיגנטיות" קוראות תיגר על הדוגמה האבולוציונית: חשבנו שאת השינויים בתכונות של אורגניזמים מעצבות רק מוטציות בגנים עצמם, בדרך כלל בתהליך שנמשך זמן רב, והנה מתברר שגם השפעות סביבתיות - שאינן משנות בהכרח את הגנים עצמם - מורשות לדורות הבאים,

ויכולות לייצר לעיתים שינויים מואצים. תופעות כמו החתמה (imprinting) גנטית, שבה גן שמקורו בהורה אחד "מושתק" על ידי גן שמקורו בהורה האחר - מעין מלחמה בין המינים על שליטה בתורשה - מסבכות אף הן את התמונה. על כך יש להוסיף את הארכיטקטורה של הכרומוסום, שהוא מבנה מורכב שבו דרים יחדיו חומר גנטי וחלבונים, ושינויים בצורתו משפיעים על תכונותינו; את העובדה שמרכיבים גנטיים אינם סטטיים אלא "קופצים" ממקום למקום בגנום; שינויים במבנה של חלבונים שמתרחשים לאחר שהחלבונים תורגמו מהדנ"א; ועוד תופעות רבות אחרות. כשמביאים את כולם בחשבון מצטיירת תמונה ברורה: גנים יחידים שקובעים תכונות יחידות נפוצים בערך כמו חדי-קרן.

על אף הבטחתו המלהיבה של נשיא ארצות הברית ביל קלינטון בתום המאה הקודמת, שלפיה "אנחנו לומדים את השפה שבאמצעותה אלוהים ברא את החיים", עם השלמת פרויקט הגנום האנושי התחוור בהדרגה שההתלהבות הייתה מוקדמת. מדענים רבים הבינו שקביעת השפעתם של גנים על סמך הרצף הגנטי בלבד היא, פחות או יותר, משימה בלתי אפשרית. היום אנחנו יודעים שרק חלק זעיר מרצף הדנ"א, כ-2% בלבד, אחראי ישירות לייצור חלבונים. רוב רובו של החומר הגנטי - אותם 98% שבמשך שנים נחשבו ל-junk DNA, "אשפה גנטית" - ממלא תפקיד מכריע בעיצוב ההתנהגות של גנים יצרי חלבונים; הם מבקרים את פעילותם של הגנים, קובעים אילו יפעלו ואילו לא, ומתי. במקרים רבים, יצירה של חלבון יחיד כרוכה בשימוש בחלקים של גנים רבים ושונים, המפוזרים בכל רחבי הגנום, על גבי שלל הכרומוזומים. העובדה הזאת שונה כל כך מן הדוגמה המרכזית של הגנטיקה, ודרמטית כל כך, עד שיש מי שתוהים כיום אם יש בכלל היגיון ברעיון של גנים עצמאיים.

אם נחזור לגרגור מנדל, ראוי אם כך לזכור שאין גן ל"אפונים מקומטים", אלא רק גן הממלא תפקיד בייצורו של אנזים שמסנתז עמילן; כאשר יש כמות מספקת של האנזים הזה, מתרחשת אוסמוזה רבה יותר, וכתוצאה מכך נוצר אפון מקומט. גם לצבע הירוק אין גן; יש גנים שמשפיעים על המטבוליזם של כלורופיל, וזה בתורו ישפיע על צבעו של האפון. מאחר שההתפתחות של יצורים חיים אינה נקבעת ישירות לפי הגנים אלא מושפעת מאותות מורכבים המוחלפים בתוך התאים וביניהם, הקשר בין גרסאות שונות של גנים ובין תכונות מסוימות לא יכול להיות קשר סיבתי של גן המייצר תכונה. גם מורגן ידע זאת, כבר בשנות העשרים ב"חדר הזבובים" שלו: אף שתכופות כתב, במעין קצרנות נוחה, "גנים לתכונה אלמונית" ו"גנים לתכונה פלמונית", ברור היה לו שגנים מייצרים **הבדלים** בין תכונות, אך אינם מייצרים את התכונות עצמן.

בסופו של דבר, לא הדנ"א הוא שאחראי ישירות למחלה, אלא חלבונים שצורתם או תפקודם אינם נורמליים. המוגלובין פגום הוא שגורם לַבֵּטָא תלֶסְמִיָה, וליפּוֹפּוֹרֶטָאין בעל צפיפות נמוכה (LDL), או מה שקרוי "כולסטרול רע" הוא שגורם לעודף כולסטרול. גנים אינם קובעים מי אנחנו, אלא מספקים לתאים משאב בסיסי לדלות ממנו לצורך התפתחותם הייחודית בסביבות שונות. אוולין פוקס קלר (Fox Keller), הפילוסופית המוערכת של המדע, שאלה זה מכבר מדוע אנחנו מדברים על גנים "עושים" משהו, שהרי הם אינם יכולים לעשות דבר בכוחות עצמם. ואם כך, למה לדבר על גנים עצמאיים? אולי, כפי שטוען קוסטס קמפּוֹרַקִּיס (Kampourakis) בספרו האחרון *Making Sense of Genes*, היינו צריכים לפענח את סודות הדנ"א רק כדי להגיע סוף סוף להבנה הזאת.

קשה לנו היום לדמיין עולם בלי גנים. אבל אסטרונומים במאה החמש-עשרה שאימצו מודל של יקום שבמרכזו כדור הארץ התקשו לדמיין את תנועת כוכבי הלכת בלי "אפיציקלים", מסלולים משניים של כוכבי הלכת, שהם נאלצו להוסיף למודלים שלהם כדי שיתאימו לנתוני התצפיות. מדענים מאז אריסטו ועד גדולי הפיזיקאים בשלהי המאה התשע-עשרה התקשו לדמיין גלי אור ללא אָּתֶר שינועו דרכו. נכון אמנם שהגנים נדמים לנו אמיתיים יותר מאפיציקלים או מָּאָתֶר: הרי כבר הוצאנו גנים מחידק והשתלנו אותם בעגבנייה כדי ליצור עמידות למזיקים וחיי מדף ארוכים יותר. אנחנו מסוגלים להאיר חתול אם נחדיר לגנום שלו גן לפלאורצנטיות שמקורו בדיונון. מדענים רוסים אף החלו לאחרונה לערוך אל מחוץ לגנום גנים האחראים לחירשות, בביציות אדם. נדמה שאנו הולכים ומשתלטים על גורלנו באמצעות כוחה של ההנדסה הגנטית, ומדענים וגופים מממנים מתחפרים עמוק יותר בעולם המושגים של ה"גנים" בזכות ההישגים המרשימים. אבל האמת היא שבכל הנוגע לתכונות מורכבות, נדמה שהגנטיקה עדיין נמצאת בימי הביניים: כיום אנו יודעים לומר כי הרוב המוחלט של התכונות נוצר מאינטראקציות בין גנים רבים לסביבות שונות - בתוך התא, בתוך הגוף ומחוץ לגוף, בעולם הגדול - שאנחנו אפילו לא קרובים לפענחם. לנוכח כמות היוצאים מן הכלל, וחוסר היכולת שלנו לחזות במדויק את תוצאותיה של התערבות בגן, צריך לשאול אם הסיפור המוצלח על הגנים הוא באמת הדרך הטובה ביותר לתאר את הביולוגיה של החיים.

התשובה מורכבת. הגנים קידמו אותנו כברת דרך ארוכה. בין השאר, הם משמשים גם כמנגנון חשבונאות אבולוציוני המאפשר לנו לראות כיצד כל צורות החיים על פני כדור הארץ השתלשלו זו מזו; אנחנו חולקים שיעור ניכר מהגנים שלנו עם תפוחי אדמה, למשל, ולפחות בעיניי זה מרגש מאוד. ואף על פי כן, אולי מוטב לאמץ משהו ממחשבתו של הגנטיקאי היהודי הנשכח ריכרד גולדשמידט (Goldschmidt), שדימה את החומר הגנטי למיתרי כינור המפיקים צלילים שונים על פי מיקום האצבעות ותנועת הקשת. בשלושים השנים האחרונות למדנו שאין ביולוגיה מולקולרית של גנים, אלא רק ביולוגיה מולקולרית של חומר גנטי. אין "פעולה" של גנים, אלא רק רשת מורכבת של פעולות גנטיות הדדיות. מה שאנחנו מכנים "גנים" מגיעים ממקומות שונים, עוברים רמות רבות של עריכה, ומתבטאים בדרכים שונות בתנאים שונים ובסביבות שונות. אולי אין בכלל ישויות גנטיות נבדלות הממוקמות בנקודות נתונות, ולו בארגון מרחבי מורכב, אלא מוזיקה המופקת בידי תזמורת שבה אין לאף כלי זכויות יתר על פני האחרים.

ואם כך, מה עלינו לעשות? אפשרות אחת היא לזנוח את הגנים כליל, ולדבר במקומם על דני"א. אפשרות אחרת היא לומר שהרנ"א השליח (mRNA) הוא הוא הגן, ולא האינטראקציות המורכבות שמפיקות אותו - הרי השליח בסופו של דבר הוא המתווך המעביר את המידע מהדנ"א ובתוך כך קובע אילו חלבונים לייצר. אפשרות שלישית היא להכיר בכך שמה שחשוב באמת הוא החלבונים עצמם, כי החלבונים - ולא הגנים - הם המכונות שאותן עלינו לתקן כשמהו מתקלקל. אולי נקרא יום אחד לסך כל האינטראקציות בין חלבונים פונקציונליים בתא בשם "לן", ואילו ה"גן", שיהיה פתאום הרבה פחות רלוונטי, ילך וייעלם.

אף אחד מן השינויים הללו לא יקודם בעתיד הקרוב, לא מתוך המדעים עצמם ובוודאי לא מתוך שלל העולמות של התקשורת המדעית. אמנם כתבות במגזינים פופולריים מציירות היום תמונה מדויקת יותר מבעבר ומציגות את הגנים ואת הסביבה כנושאים במשותף באחריות למי ולמה שאנחנו; אבל תוכניות

טלויזיה כמו "זירת הפשע" (CSI), סרטים כמו "מה קרה בגטקה?" או סדרות כמו "מראה שחורה" מזריקות דטרמיניזם גנטי היישר לווריד של הצופה. גם ספרי הלימוד ותוכניות המדעים בתיכון אינם טובים יותר, וגורמים לתלמידים לזהות בני אדם עם מטענם הגנטי. ובאשר להורים לעתיד - אלה הם מושא לחיזוריהן של חברות מסחריות משגשגות כמו GenePartner, המשווקות בדיקות גנטיות; הן מציעות לזוגות "ניתוח מדויק של ההתאמה הביולוגית" ביניהם, במטרה להבטיח "קשר רומנטי ארוך טווח ומספק". גם סלבים לא תמיד תורמים להבנה טובה יותר בקרב הציבור הרחב בנושאים גנטיים מורכבים: האם אנג'לינה ג'ולי הייתה באמת לוקה בסרטן שד אלמלא ביצעה כריתת מונעת כפולה? התשובה הכנה היא שאיננו יודעים, ושייעוץ גנטי לא היה עוזר לנו לדעת. הגנטיקה אמנם מכוונת לתוצאות מסוימות, בסיכויים סטטיסטיים כאלה או אחרים, אבל מחלות נוצרות עקב תהליכים התפתחותיים רגישים לסביבה ברמת התא ומעלה. בסופו של דבר, אנשים צריכים לשקול את רווחתם בינם לבין עצמם ועם יקיריהם, ולקבל החלטות על פי המציאות המורכבת הזאת ועל פי רמת החרדה האישית שלהם.

כל זה אין פירושו שתפיסת העולם הזאת איתנו לתמיד. נראה כי הגנים דרושים לנו היום כדי לתאר מחלות, מצבים רגשיים ונטיות, כדי להחליט אם לבצע פעולות כירורגיות מניעתיות או אפילו להשיג הקלה בעונש בבית המשפט. אבל האם "הגנים" ישרדו עוד מאה או מאתיים שנה? שאלו את האפיציקלים ואת האָתֶר.

אורן הרמן הוא ראש התוכנית למדע, טכנולוגיה וחברה באוניברסיטת בר-אילן ועמית בכיר במכון ון ליר בירושלים. ספרו האחרון, אבולוציות: חמישה-עשר מיתוסים שמסבירים את עולמנו, יצא לאחרונה בתרגום לעברית בהוצאת ספרי עליית הגג וידיעות אחרונות.
