

- בנושאים של ההרצאה מהשבוע שעבר

#### מטלות:

- תינתן כל יום שלישי
- יש להגיש עד יום ראשון בשעה 14:00 (לפני התרגול)
- ההגשה נסגרת בדיוק בשעה 14:00
- משקל: 25% מהציון הסופי
- עבודה אישית בלבד
- מומלץ לשלוח שאלות למתרגלים עד יום שישי כדי שיוכלו להתכונן

#### מבחן:

- מבחן אמריקאי
- 60 שאלות
- מועדים עדיין לא נקבעו
- ציון עובר: 60
- חובה להגיש את כל התרגילים (ציון עובר 75)

#### מאמר:

- יש לקרוא מאמר שפורסם בכתב עת מוביל
- המאמר נבחר כך שיכסה את כל העקרונות שנלמדים בקורס
- יש לו השלכות קליניות משמעותיות
- המטלה הראשונה על המאמר תוגש ב-11 בחודש הראשון

#### חלוקה לקבוצות

הכיתה חולקה ל-4 קבוצות תרגול. כל קבוצה קיבלה מתרגל אחראי שהוא הכתובת הראשונה לכל שאלה ובעיה.

#### מבוא לגנטיקה

#### הגדרות בסיסיות

#### גנטיקה לעומת תורשה:

- **גנטיקה:** ענף במדעי החיים החוקר שינויים ב-DNA (בכל מקום בגוף)
- **תורשה:** שינויים גנטיים שנמצאים בתאי המין ועוברים מדור לדור

**חשוב:** גנטיקה ותורשה הם לא מונחים נרדפים!

#### דוגמה - מלנומה מחשיפה לשמש:

- קרינת UV גורמת לשינוי ב-DNA של תאי העור
- השינוי הוא גנטי (שינוי ב-DNA)
- אך לא תורשתי - כי השינוי קרה רק בתאי העור ולא בתאי המין
- לכן, לא יעבור לילדים
- **כלל:** תכונה או סיכון יעברו לילדים רק אם השינוי הגנטי נמצא בתאי המין (גמטות - זרע או ביצית).

#### ארבע השאלות המרכזיות ברפואה

כרופאים, אנחנו עוסקים בארבע שאלות מרכזיות:

- אבחנה (Diagnosis)** - מה יש למטופל?
  - טיפול (Treatment)** - איך לטפל?
  - פרוגנוזה (Prognosis)** - איך המטופל יתפתח? איך לשפר את מצבו?
  - למה זה קרה?** - מה הגורם למחלה?
- גנטיקה עוזרת לנו לענות על כל ארבע השאלות הללו.

## תוכן העניינים

### שיעור 1 - מבוא לגנטיקה

#### תרגול 1 - מושגי יסוד בגנטיקה, דפוסי הורשה ועצי משפחה

#### שיעור 2 - ציטוגנטיקה

#### שיעור 3 - שינויים מספריים בכרומוזומים - טריזומיה, מונוזומיה, אנאפלואידיות

#### שיעור 4 - רפליקציה, תעתוק, תרגום ומחלות גנטיות

#### שיעור 5 - תורשה על כרומוזום X ו-Y, מחלות X-linked ורצסיביות, ופתולוגיות מיטוכונדריות

#### שיעור 6 - תורשה לא מנדלית, קו-דומיננטיות ואפיסטזיס

#### שיעור 7 - שיעתוק, תרגום ובקרת ביטוי גנים

#### שיעור 8 - שונות גנטית, מוטציות ומנגנוני תיקון DNA

#### שיעור 9 - שיטות מעבדה: גנומיקה וביואינפורמטיקה

#### שיעור 10 - התמרה סרטנית, רקומבינציה וסמנים גנטיים

#### שיעור 11 - גנטיקה התפתחותית, ריצוף הגנום האנושי וטרנספוזונים

#### שיעור 12 - תכונות מורכבות, גנטיקה של אוכלוסיות והנדסה גנטית

#### הצעת פתרון - תרגול לקראת המבחן

#### שיעור 13 - הנדסה גנטית, ריפוי גני CRISPR ושיבוט

#### הצעת פתרון - שאלות תרגול מג'ונרטרות

## שיעור 1 - מבוא לגנטיקה

תאריך: 27/10/2025

### פרטי הקורס

#### סגל הוראה

#### מרצים:

- פרופ' ציפי פליק זכאי
- ד"ר הדר נוימן - פוסט-דוקטורנט, תלמד חלק מהזמן
- ד"ר טובה הרשקוביץ
- פרופ' גיל סוגל - פרופסור במכללת אונו, רופא, משפטן ואתיקן. ידבר על אתיקה וגנטיקה
- ד"ר יאסר חוג'יראת - חבר כנסת, יושב ראש ועדת המדע בכנסת. עושה דוקטורט בגנטיקה מולקולרית

#### מתרגלים:

- ד"ר נורית אדרי - מנהלת מעבדה של פרופ' קובי מרמן
- אילהאם מוראני - סטודנטית לדוקטורט, מנהלת מעבדה לגנטיקה מולקולרית בבית חולים זיו (בעבר ניהלה מעבדה ציטוגנטית)
- אביב מסיקה - סטודנט MD-PhD, דוקטורנט שלישי, מתחיל שנים קליניות
- מריים הייב - מתחילה דוקטורט במעבדה של פרופ' אופי קורן

### מבנה הקורס

#### הרצאות:

- מוקלטות
- יש להגיע להרצאות (לא מומלץ להסתמך רק על הקלטות)

#### תרגולים:

- כל יום ראשון
- מתחילים בשעה 14:00

כללי הזיווג:

A ↔ T •

G ↔ C •

כל שינוי בכללי הזיווג הוא **מוטציה** שעלולה לגרום למחלה (אך לא בהכרח)

**מבנה הגנום האנושי**

**בכל תא:**

- 3 מיליארד זוגות בסיסים בכל עותק (חצי גנום)
- 6 מיליארד זוגות בסיסים סה"כ (שני עותקים)
- כ-25,000 גנים
- 23 זוגות כרומוזומים:
- 22 זוגות **אוטוזומים** (ממוספרים 1-22)
- זוג אחד **כרומוזומי מין** (XX או XY)

**חריגה:** תאי דם אדומים בוגרים מאבדים את הגרעין ולכן אין להם DNA

מגן לחלבון

DNA  $\xrightarrow{\text{transcription}}$  RNA  $\xrightarrow{\text{translation}}$  Protein

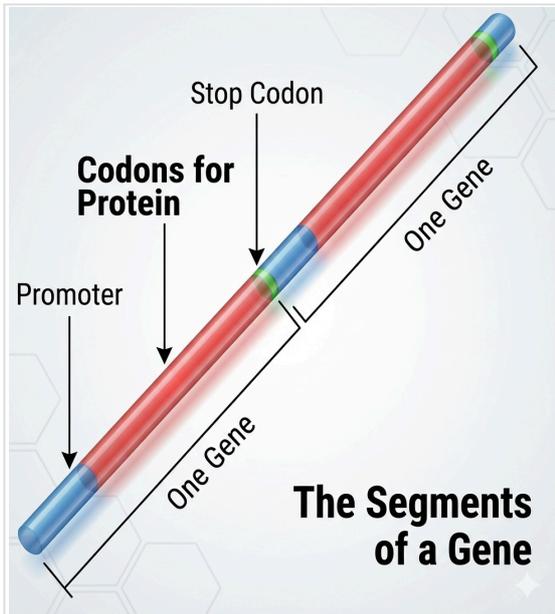
**תיאוריה קלאסית:** גן אחד ← אנזים אחד (היום יודעים שזה לא מדויק לחלוטין)

**מינוח גנטי**

גן (Gene)

**הגדרה:** יחידה בסיסית של חומר גנטי - מקטע DNA שמכיל מידע לייצור חלבון ספציפי

מבנה הגן:



- **פרומוטר:** אזור בקרה שאומר לגן מתי להתחיל לעשות תעתיק
- **רצף מקודד:** מכיל את המידע לבניית החלבון
- **סטופ קודון:** סימן סיום - מסמן היכן החלבון מסתיים

**אללים (Alleles)**

**הגדרה:** שני העותקים של אותו גן (אחד מאמא, אחד מאבא)

**היסטוריה של הגנטיקה - אבני דרך**

**התחלות מקראיות**

**סיפור יעקב ולבן** (בראשית פרק ל')::

- יעקב עבד 14 שנה עבור לבן (7 שנים עבור לאה, 7 שנים עבור רחל)
- הסכם לגבי הצאן: כל הצאן הלבן יהיה של לבן, כל צאן עם צבעים מיוחדים (נקודות, כתמים, חום, אדום) יהיה של יעקב
- לבן הרחיק את כל הצאן הצבעוני 3 ימי הליכה
- כל גדי שיוולד בעדר הלבן עם צבעים - יהיה של יעקב
- **תוצאה:** נולדו הרבה גדיים צבעוניים בעדר הלבן
- זהו **ניסוי גנטי ראשון** שתועד בהיסטוריה

**אבני דרך מדעיות**

**1863 - גרגור מנדל:**

- ניסח את החוקים הבסיסיים של הגנטיקה
- המאמר שלו לא זכה להכרה בתקופתו
- רק כ-40 שנה לאחר מותו הבינו שהחוקים שלו נכונים
- החוקים שלו תקפים עד היום (עם כמה שיפורים)

**1953 - ווטסון וקריק:**

- גילו את מבנה ה-DNA (Double Helix)
- הסבירו את תהליך השכפול של DNA
- זכו בפרס נובל ב-1962
- **חשוב:** רוזלין פרנקלין צילמה את ה-DNA בקרני רנטגן והובילה לגילוי, אך לא קיבלה הכרה. היא נפטרה בגיל 37

**2003 - פרויקט הגנום האנושי:**

- רצפו את הגנום האנושי המלא לראשונה
- לקח  $\approx 10$  שנים
- עלה מיליארדי דולרים
- דרש שיתוף פעולה בינלאומי
- **היום:** רצף גנום עולה פחות מ-\$1,000 ונעשה תוך שבוע

**2009:**

- תגלית הטלומרים והכרומוזומים

**2012 - יאמאנקה:**

- הצליח להחזיר תא בוגר להיות תא גזע (pluripotent)
- טכנולוגיה מאפשרת יצירת איברים מתאי המטופל עצמו
- שימושים: מחקר מחלות ללא צורך בנייתוחים, תיקון גנים

**2024 - פרס נובל לגארי רובקון ולוויקטור אמברוז:**

- גילו את microRNA
- microRNA משפיע על רגולציה של גנים
- מסביר איך מכ-25,000 גנים נוצרים חלבונים רבים יותר

**מבנה ה-DNA והגנום**

**מבנה DNA**

**DNA = חומצה דאוקסיריבונוקלאית:**

- פולימר של נוקלאוטידים
- כל נוקלאוטיד מורכב מ:
- סוכר (דאוקסיריבוז)
- פוספט
- בסיס חנקני

**ארבעת הבסיסים:**

- A (אדנין)
- T (תימינ)
- G (גואנין)
- C (ציטוזין)

- בדרך כלל נובעים מגן אחד
- פחות מושפעים מהסביבה

#### דוגמאות:

- **סוג דם:** A, B, AB, או O (ללא ביניים)
- **מחלות גנטיות:** יש המופיליה או אין המופיליה
- **צבע פרחים (מנדל):** סגול או לבן (ללא ביניים)

#### חוקי מנדל

##### חוק ההפרדה (חוק ראשון)

**עיקרון בסיסי:** בכל תכונה יש שני אללים (עותקים של הגן). **בתאי הגוף** שני האללים נמצאים יחד (אחד מכל הורה), אבל **במהלך יצירת תאי המין הם נפרדים**, כך שכל גמטה מכילה **אלל אחד**.

##### תהליך:

- א. כל תא גוף מכיל שני אללים
- ב. במיוזיס (יצירת תאי מין), האללים נפרדים
- ג. כל גמטה מקבלת רק אלל אחד
- ד. בהפריה, התינוק מקבל אלל אחד מאמא ואלל אחד מאבא

##### דוגמה:

- אם לגן מסוים יש אלל A מאמא ואלל a מאבא
- בתאי המין יהיו:
  - מחצית עם אלל A
  - מחצית עם אלל a
- כל ילד יקבל צירוף חדש של אללים

##### חוק ההתפלגות העצמאית (חוק שני)

**עיקרון:** אללים של **גנים שונים** (תכונות שונות) מתחלקים לגמטות **באופן עצמאי** ובלתי תלוי זה בזה.

**משמעות:** לא משנה איזה אלל של צבע עיניים הלך לגמטה מסוימת - זה לא משפיע על איזה אלל של גובה או של צבע שיער ילך לאותה גמטה.

##### דוגמה:

- גן לצבע עיניים: אלל A או a
- גן לגובה: אלל B או b
- כל גן מתחלק באופן עצמאי
- הגמטות יכולות להיות: AB, Ab, aB, ab (כל הצירופים אפשריים)

**חריג חשוב:** החוק תקף רק לגנים שנמצאים על כרומוזומים שונים! גנים על אותו כרומוזום נוטים לעבור יחד (linkage).

#### שונות גנטית ומקורותיה

##### מנדל ועקרונות הניסוי

##### גישה מדעית:

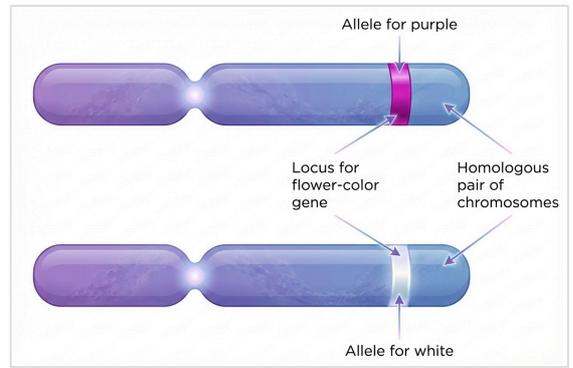
מנדל היה מדען מאוד מדויק:

- בחר **תכונות ברורות** - קל למדוד (גדול/קטן, חלק/מקומט)
- בדק **תכונה אחת בכל פעם** - לא ניסה לבדוק כמה תכונות ביחד
- **חזר על הניסויים** - עשה מאות ניסויים
- **השתמש בסטטיסטיקה** - בניתוח נתונים

##### מה בדק:

- צבע פרחים (סגול/לבן)
- גובה הצמח (גבוה/נמוך)
- צורת הגרגר (חלק/מקומט)
- צבע הגרגר (צהוב/ירוק)

גישה זו הניחה את היסודות למחקר גנטי מודרני



#### דוגמה - צבע עיניים:

- גן לצבע עיניים
- אלל 1: חום (מאמא)
- אלל 2: ירוק (מאבא)
- הצבע הסופי נקבע לפי האינטראקציה בין שני האללים

#### דוגמה - צבע פרחים (ניסויי מנדל):

- אלל 1: סגול
- אלל 2: לבן
- הצבע הסופי תלוי באלל הדומיננטי

#### כרומוזום (Chromosome)

**הגדרה:** מבנה המכיל הרבה מאוד DNA ארוז בצורה מאוד ספציפית

**תפקיד:** ארגון ושמירה על הגנים בצורה מסודרת

#### פנוטיפ וגנוטיפ

##### הגדרות

##### גנוטיפ (Genotype):

- הקוד הגנטי
- מה כתוב ב-DNA
- הבסיס המולקולרי לתכונה

##### פנוטיפ (Phenotype):

- התכונה שניתן להגדיר ולראות
- ההתרשמות הקלינית/פיזית
- מה שנראה כלפי חוץ

##### דוגמאות:

- צבע שיער: פנוטיפ = שחור/חום/בלונד; גנוטיפ = גנים לפיגמנט
- גובה: פנוטיפ = מטר וחצי/מטר שמונים וכו'; גנוטיפ = גנים לגדילה
- צבע עור: פנוטיפ = בהיר/כהה; גנוטיפ = גנים למלנין

#### סוגי פנוטיפים

##### פנוטיפים המשכיים (Continuous)

##### מאפיינים:

- טווח רחב של ערכים
- אין קטגוריות חדות
- מושפעים ממספר רב של גנים
- מושפעים גם מהסביבה

##### דוגמאות:

- **גובה:** 1.50m, 1.60m, 1.70m, 1.80m... (רצף)
- **צבע עור:** בהיר מאוד - כהה מאוד (רצף)
- **משקל:** מושפע מגנים ותזונה

##### פנוטיפים דיסקרטיים (Discrete)

##### מאפיינים:

- קטגוריות ברורות: יש או אין
- אין ערכי ביניים

## שילוב אקראי של כרומוזומים

### במיוזיס (יצירת תאי מין):

כל תא מין מקבל 23 כרומוזומים בודדים מתוך 23 זוגות כרומוזומים:

- מכל זוג - אפשר לקבל את הכרומוזום מאמא או מאבא
- הבחירה אקראית לחלוטין
- מספר האפשרויות:  $2^{23} = 8,388,608$  צירופים אפשריים!

### תוצאה:

- כל תא מין שונה
- כל ילד מקבל צירוף ייחודי של כרומוזומים
- אפילו אחים לא יהיו זהים גנטית (למעט תאומים זהים)

### חישוב הסתברויות:

הדרה 1: 8,388,608 במטות אפשריות  
הדרה 2: 8,388,608 במטות אפשריות

סה"כ:  $8,388,608 \times 8,388,608 = 70$  טריליון צירופים אפשריים!

זו הסיבה שילדים לא נראים זהים (למעט תאומים זהים)

## קומבינציה הומולוגית (Homologous Recombination)

### תהליך Crossing Over:

במהלך המיוזיס, כרומוזומים הומולוגיים (מאמא ומאבא) יכולים להחליף חלקים:

- כרומוזומים מתיישרים זה ליד זה
- מתרחשת שבירה באותן נקודות
- חלקים מתחלפים בין הכרומוזומים
- התיקון יוצר שילוב חדש

### תוצאה:

- כרומוזום "היברידי" - חלק מאמא וחלק מאבא
- עוד יותר שונות גנטית!
- כל גמטה יכולה להיות ייחודית לחלוטין

## מבנה הכרומוטין והכרומוזומים

### ארגון ה-DNA בתא כרומוטין:

- החומר שבו ה-DNA ארוז בתוך הגרעין
- ה-DNA נארז בצורה מאוד מסודרת
- מורכב ממספר רב של חלבונים

### היסטונים:

- חמישה סוגים עיקריים של חלבונים: H1, H2A, H2B, H3, H4
- יש מאות עותקים מכל אחד
- H5 נמצא רק במינים מסוימים

### נוקלאוזום (Nucleosome):

- מבנה של 8 היסטונים (אוקטמר)
- ה-DNA כרוך סביב הנוקלאוזום כמו חוט סביב סליל
- בין כל נוקלאוזום לנוקלאוזום: כ-80 זוגות בסיסים

### רמות ארגון:

- DNA עטוף סביב נוקלאוזומים
- הנוקלאוזומים מתארגנים במבנה של סולנואיד
- הכרומוזומים מתארגנים עוד יותר במיטוזה
- בכל נוקלאוזום: קטע של כ-147 זוגות בסיסים

### הכרומוזומים

### מספר הכרומוזומים:

- באדם: 23 זוגות כרומוזומים
- כל אורגניזם יש מספר שונה של כרומוזומים

- 22 זוגות אוטוזומים (ממוספרים 1-22)
- זוג אחד של כרומוזומי מין (XX או XY)

### כרומוזומים הומולוגיים:

- שני כרומוזומים באותו מספר (למשל: שני כרומוזומים מספר 2)
- אחד מאמא ואחד מאבא
- לא זהים! - הסדר של הגנים זהה, אבל האללים (הגרסאות) יכולים להיות שונים

### כרומוזומי המין:

- XX - אישה
- XY - גבר
- X ו-Y הם לא הומולוגיים - הם שונים מאוד זה מזה

## מחזור התא והחלוקת התאית

### מחזור התא (Cell Cycle)

#### שלבי המחזור:

א. G1 (Gap 1): 10-12 שעות

- הכנה להכפלת ה-DNA
- התא גדל ומייצר חלבונים
- 46 הכרומוזומים נראים כמו ספגטי (Chromatine fibers)
- כשכל אחד מהם נושא עותק אחד של המידע הגנטי ונקרא כרומוטידה (Chromatid, לפי Osmosis).

ב. S (Synthesis): משך משתנה

- הכפלת ה-DNA
- בסוף השלב: כל כרומוזום מורכב משתי כרומוטידות אחיות זהות (עדיין 46 כרומוזומים, רק שכל כרומוזום מורכב כעת משתי כרומוטידות שמחוברות בצנטרומר). סך הכל 92 כרומוטידות (46 כפול 2).

#### בשלב ההכפלה (S):

- כל כרומוזום מכפיל את עצמו
- נוצרות שתי כרומוטידות אחיות (Sister Chromatids)
- הכרומוטידות מחוברות בצנטרומר (Centromere)

ג. G2 (Gap 2): 2-4 שעות

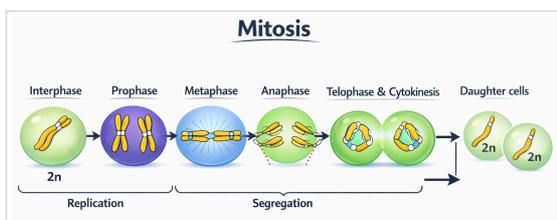
- הכנה לחלוקת התא
- בדיקת תקינות ההכפלה

ד. M (Mitosis): 1-2 שעות

- החלוקה עצמה (מיטוזה או מיוזה)

**חשוב:** משך מחזור התא משתנה בין סוגי תאים שונים ויכול לנוע בין עשרות שעות למספר ימים

## מיטוזה - חלוקה תאית רגילה



### מאפייני המיטוזה

#### תכלית:

- יצירת שני תאי בת זהים לתא האם
- כל תא בת מקבל 46 כרומוזומים (דיפלואידי)
- שמירה על מספר הכרומוזומים

#### שלבי המיטוזה:

**א. פרופאזה (Prophase)**

- הכרומוזומים מתחילים להתעבות
- הגרעין מתפרק
- נוצר הציר המיטוטי

**ב. פרומטפאזה (Prometaphase) + מטפאזה (Metaphase)**

א. פרומטפאזה:

- הכרומוזומים נראים בבירור
- **השלב היחיד בו ניתן לראות כרומוזומים במיקרוסקופ!**

- נחוץ לבדיקות ציטוגנטיות

**ב. מטפאזה (Metaphase)**

- הכרומוזומים מסתדרים על **מישור החלוקה (Metaphase Plate)**

- הצנטרומרים נקשרים לסיבי הציר
- **אנפאזה (Anaphase)**

- הכרומוטידות האחיות נפרדות
- כל כרומוטידה נמשכת לקוטב מנוגד

**ד. טלופאזה (Telophase)**

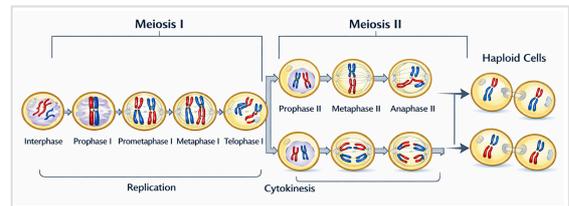
- נוצרת מעטפת גרעינית מסביב לכל קבוצת כרומוזומים
- חלוקת הציטופלזמה (Cytokinesis)
- נוצרים שני תאים נפרדים

**תוצאה:** תא אם (46 כרומוזומים) ← שני תאי בת זהים (כל אחד 46 כרומוזומים)

**חשוב:** אין שינוי בגיוון הגנטי במיטוזה - התאים זהים

**מיוזה - חלוקה רדוקציונית**

איור לא מדויק של GPT:



**מאפייני המיוזה**

**תכלית:**

- יצירת **תאי מין** (גמטות)
- הפחתת מספר הכרומוזומים **למחצית** (מדיפלואידי להפלואידי)
- יצירת **גיוון גנטי**

**תהליך כפול:**

- **מיוזה I** - חלוקה רדוקציונית (מפרידה כרומוזומים הומולוגיים)
  - **מיוזה II** - חלוקה משווה (מפרידה כרומוטידות אחיות)
- תוצאה:** תא אם אחד (46 כרומוזומים) ← 4 תאי בת (כל אחד עם 23 כרומוזומים)

**מיוזה I - החלוקה הרדוקציונית (חלוקת הפחתה)**

**שלבי מיוזה I:**

א. **פרופאזה I** - השלב הארוך והחשוב ביותר

- כרומוזומים הומולוגיים מזדווגים (Synapsis)
- נוצר מבנה של **4 כרומוטידות צמודות (Tetrad)**
- **מתרחש Crossing Over!** - החלפת חומר גנטי בין כרומוזומים הומולוגיים

**ב. מטפאזה I**

- זוגות הכרומוזומים מסתדרים על מישור החלוקה
- כל זוג כרומוזומים הומולוגיים מחובר לצדדים מנוגדים

**ג. אנפאזה I**

- **הכרומוזומים הומולוגיים נפרדים** (לא הכרומוטידות!)
- כל כרומוזום (עדיין כפול) נמשך לקוטב שונה

**ד. טלופאזה I**

- נוצרים שני תאים
- כל תא מכיל **23 כרומוזומים כפולים** (כל אחד עם 2 כרומוטידות)

**מיוזה II - החלוקה המשווה**

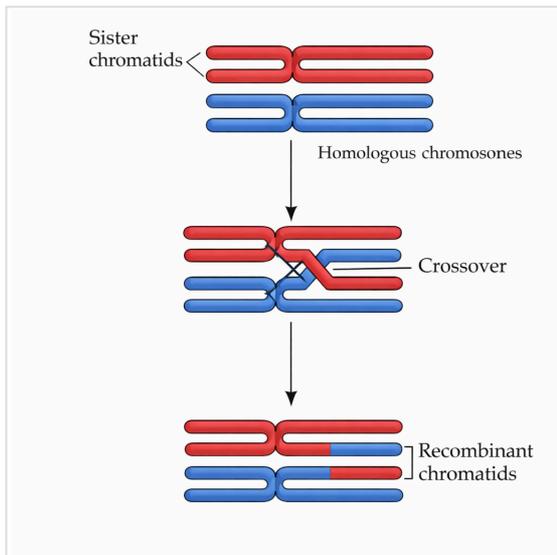
דומה מאוד למיטוזה:

- א. **פרופאזה II** - הכרומוזומים מתעבים
- ב. **מטפאזה II** - מסתדרים על מישור החלוקה
- ג. **אנפאזה II** - הכרומוטידות האחיות נפרדות
- ד. **טלופאזה II** - נוצרים 4 תאים הפלואידיים

**תוצאה סופית:**

- מתא אחד (46 כרומוזומים) ← 4 גמטות (כל אחת 23 כרומוזומים)
- כל גמטה **שונה גנטית** מהאחרות

**Crossing Over - החלפת חומר גנטי**



**מהו Crossing Over?**

**הגדרה:** תהליך החלפת קטעי DNA בין כרומוזומים הומולוגיים במהלך מיוזה I

**תהליך:**

- כרומוזומים הומולוגיים (אחד מאמא, אחד מאבא) מזדווגים
- נוצר מבנה של **4 כרומוטידות צמודות**
- שבירה** - מתרחשת שבירה באותן נקודות בשתי כרומוטידות סמוכות
- החלפה** - הקטעים מתחלפים בין הכרומוזומים
- תיקון** - הקטעים מתחברים מחדש

**דוגמה:**

**Crossing Over לפני:**  
 כרומוזום מטרנלי (מאמא): [חלק שחור + חלק אדום]  
 כרומוזום פטרנלי (מאבא): [חלק אדום]

**Crossing Over אחרי:**  
 כרומוזום 1: [חלק שחור + חלק אדום]  
 כרומוזום 2: [חלק אדום + חלק שחור]

**תוצאה:**

**הפתרון: אזורים פסאודו-אוטוזומיים (Pseudoautosomal Regions - PAR)**

**הגדרה:**

- אזורים ספציפיים בקצות כרומוזומי X ו-Y
- האזורים האלה זהים בשני הכרומוזומים
- נקראים "פסאודו-אוטוזומיים" כי הם מתנהגים כמו אוטוזומים רגילים

**תפקיד:**

- מאפשרים ל-X ול-Y להזדווג במיזוג I
- מאפשרים Crossing Over באזורים אלה
- הכרחיים למיזוג תקינה של כרומוזומי המין

**מיקום:**

- אזור עליון (PAR1) - גדול יותר
- אזור תחתון (PAR2) - קטן יותר
- שאר הכרומוזומים X ו-Y שונים לחלוטין

**פילוסופיה:** הטבע "ידע" שהשונות חיונית, ולכן אפילו כרומוזומים שונים כמו X ו-Y יכולים להחליף חומר גנטי באזורים מסוימים

**השוואה: מיטוזה לעומת מיזוג**

קריטריון	מיטוזה	מיזוג
תכלית	גדילה, תיקון רקמות	יצירת תאי מין
מספר חלוקות	1	2 (מיזוג I + II)
תאי בת	2 תאים	4 תאים
מספר כרומוזומים	46 (דיפלואידי)	23 (הפלואידי)
זהות גנטית	זהים לתא האם	שונים מתא האם ומזה מזה
Crossing Over	לא	כן (במיזוג I)
זיווג הומולוגים	לא	כן (במיזוג I)
גיוון גנטי	אין	יש - מקור מרכזי לשונות

**דוגמה: סוס וחמור**

**שאלה שנשאלה:** מה קורה כשחמור וסוסה מתרבים?

**תשובה:**

- נוצר פרד (Mule)
- הפרד עקר - לא יכול להתרבות

**למה?**

- לסוס ולחמור מספר שונה של כרומוזומים
- הפרד מקבל חצי כרומוזומים מסוס וחצי מחמור
- הכרומוזומים לא הומולוגיים - לא יכולים להזדווג במיזוג
- ללא זיווג ← אין Crossing Over ← אין מיזוג תקינה ← עקרות

דוגמה זו ממחישה את החשיבות של הומולוגיה בין כרומוזומים למיזוג תקינה

**תרגול 1 - מושגי יסוד בנגטיקה, דפוסי הורשה ועצי משפחה**

תאריך: 02/11/2025

- כל כרומוזום הוא עכשיו "היברידי" - מורכב מחלקים של שני ההורים

- זה יוצר גיוון גנטי עצום
- זו הסיבה שאחים אינם זהים גנטית (למעט תאומים זהים)

**מנגנון Crossing Over**

**קומפלקס הסינפסיס:**

- קומפלקס חלבוני שנקרא Synaptonemal Complex
- מחבר בין שתי הכרומוטידות ומאפשר את החלפת הקטעים
- חיוני לתהליך - ללא קומפלקס זה, לא יתרחש Crossing Over

**חשיבות:**

- הכרחי למיזוג תקינה!
- ללא Crossing Over, הכרומוזומים לא יכולים להיפרד כראוי
- מוטציות בגנים של הקומפלקס ← עקרות

**גיוון גנטי - מקורות השונות**

**למה חשוב הגיוון הגנטי?**

**חשיבות אבולוציונית:**

- ללא גיוון - כולנו היינו זהים לחלוטין
- גיוון מאפשר הסתגלות לסביבה משתנה
- גיוון מפחית סיכון להכחדה

**שני מנגנונים עיקריים ליצירת גיוון:**

**א. התפלגות עצמאית של כרומוזומים (Independent Assortment)**

**עיקרון:**

- במיזוג I, כל זוג כרומוזומים הומולוגיים נפרד באופן אקראי
- מכל זוג - יכול ללכת הכרומוזום מאמא או מאבא
- הבחירה בלתי תלויה בין הזוגות השונים

**חישוב אפשרויות:**

- 23 זוגות כרומוזומים
- מכל זוג - 2 אפשרויות (מאמא או מאבא)
- סך האפשרויות:  $2^{23} = 8,388,608$  צירופים שונים!

**משמעות:**

- כל גמטה יכולה להיות שונה
- מספר הצירופים האפשריים של ילד מאותם הורים:

$$8,388,608 \times 8,388,608 \approx 70 \text{ trillion combinations!}$$

זאת הסיבה שאחים שונים זה מזה (למעט תאומים זהים)

**ב. Crossing Over (רקומבינציה הומולוגית)**

**כפי שהוסבר לעיל** - החלפת קטעי DNA בין כרומוזומים הומולוגיים

**משמעות נוספת:**

- יוצר עוד יותר שונות מעבר להתפלגות העצמאית
- כל כרומוזום בגמטה יכול להיות ייחודי לחלוטין
- שילוב של גנים מאמא ומאבא באותו כרומוזום

**כרומוזומי המין והאזורים הפסאודו-אוטוזומיים**

**הבעיה: איך X ו-Y מתנהגים במיזוג?**

**בעיה:**

- במיזוג I, כרומוזומים הומולוגיים צריכים להזדווג
- X ו-Y אינם הומולוגיים - הם שונים מאוד!
- איך הם יכולים לעשות Crossing Over אם הם לא זהים?

גן (Gene)

מקטע DNA המוקדד לתוצר מסוים. בהגדרה הפשטנית - מקטע המוקדד לחלבון, אך חשוב לציין שלא כל הגנים מוקדדים לחלבונים; חלק מהגנים מוקדדים ל-RNA פונקציונלי שאינו עובר תרגום לחלבון.

כרומוזום (Chromosome)

מבנה המכיל DNA דחוס. בתאים אנושיים רגילים יש 46 כרומוזומים (23 זוגות).

אלל (Allele)

וריאציה של גן מסוים. המרצה מתייחסת לאללים כאופציות שונות של אותו גן - למשל, אלל לעיניים חומות או אלל לעיניים כחולות.

פנוטיפ וגנוטיפ (Phenotype & Genotype)

- פנוטיפ:** התכונה הנצפית (למשל, רגישות ללקטוז, צבע עיניים, אפילפסיה)
- גנוטיפ:** ההרכב הגנטי שגורם לפנוטיפ - יכול להיות מוטציה נקודתית, החלפת נוקלאוטיד בודד, או שינויים מורכבים יותר

תכונות רציפות ולא-רציפות (Continuous vs. Non-continuous traits)

- תכונות לא-רציפות:** תכונות בדידות כמו סוג דם (A, B, O, AB)
- תכונות רציפות:** תכונות בעלות טווח ערכים כמו גובה, משקל, לחץ דם

מנדל עבד עם תכונות לא-רציפות (פרח לבן/סגול, תרמיל גדול/קטן), ולכן יכול היה לזהות יחסים ברורים. תכונות רציפות כמו גובה מושפעות מגנים רבים (תכונות פוליגניות) ולכן מציגות התפלגות רחבה באוכלוסייה.

עצי משפחה (Pedigree)

סימונים בסיסיים

- עיגול:** נקבה
- ריבוע:** זכר
- צורה מלאה/שחורה:** פרט חולה
- מעוין:** עובר/מין לא ידוע
- קו אלכסוני:** פרט שנפטר
- קו כפול בין זוג:** נישואי קרובים

חשיבות עצי משפחה

עץ משפחה מציג את הפנוטיפ של בני המשפחה. כדי לדעת על נשאות (carriers) יש צורך בבדיקה גנטית של ה-DNA. העץ מאפשר להסיק על דפוס ההורשה של מחלה ולחשב הסתברויות להעברת המחלה.

תרגול ציור עץ משפחה

דוגמאות שניתנו בשיעור:

- זוג עם ילד חירש ושתי בנות בריאות, כאשר אם הבעל חירשת
- זוג עם שני בנים, האישה בהריון, סבתא מצד האם חולה באפילפסיה, ודודה של הבעל... מצד האם

מגוון גנטי (Genetic Diversity)

מקורות המגוון הגנטי

המגוון הגנטי נוצר בעיקר במיזוג (Meiosis), במהלך פרופאזה I, כאשר מתרחש:

**קרוסינג-אובר (Crossing Over):** החלפת קטעי DNA בין כרומוסידות אחיות של כרומוזומים הומולוגיים. תהליך זה יוצר קומבינציות גנטיות חדשות ומגדיל את המגוון הגנטי באופן משמעותי.

ללא קרוסינג-אובר, מספר הגמטות השונות היה מוגבל ל-2 בלבד (תלוי באלל שיעבור). עם קרוסינג-אובר, מספר הקומבינציות

האפשריות גדל באופן דרמטי.

חשיבות המגוון הגנטי

מגוון גנטי רחב מפחית סיכוי לביטוי מחלות רצסיביות. זו הסיבה שנישואי קרובים מגדילים את הסיכון למחלות גנטיות - בני משפחה חולקים DNA דומה ולכן סיכוי גבוה יותר להיות נשאים של אותן מוטציות רצסיביות.

שלבי המיטוזה (Mitosis)

אינטרפאזה (Interphase)

- G1:** גדילת התא
- S:** הכפלת ה-DNA
- G2:** הכנה לחלוקה

שלבי החלוקה

- פרופאזה (Prophase):** הכרומוזומים מתעבים, סיבי הכישור מתחילים להיווצר
- מטאפאזה (Metaphase):** הכרומוזומים מסתדרים במרכז התא על סיבי הכישור
- אנאפאזה (Anaphase):** הכרומוסידות האחיות נפרדות ונעות לקטבים מנוגדים
- טלופאזה (Telophase):** התא מתחלק לשניים

ניסוי מנדל - ניתוח סטטיסטי

בניסוי שהוצג: 705 פרחים סגולים, 224 פרחים לבנים - יחס של 3.15:1 (במקום 3:1 המצופה).

הסיבה לסטייה: גודל מדגם מוגבל. ככל שמגדילים את המדגם (עושים יותר הכלאות), היחס מתקרב ל-3:1 התיאורטי. זו הסיבה שחזרת על ניסויי מנדל לאורך השנים אישרו את חוקיו.

שאלת דוגמה - זיהוי כרומוזומים

בתמונה המציגה כרומוזומים עם נקודות צהובות (המסמנות מיקום של גן מסוים):

- אם רואים 4 נקודות צהובות בתא אחד = 2 כרומוזומים הומולוגיים
- כל כרומוזום מורכב מ-2 כרומוסידות אחיות (לאחר הכפלה)
- מצב זה מתאים למיטוזה (לא מיזוג) בשלב פרופאזה/מטאפאזה

הבחנה בין כרומוזומים

- כרומוזומים אוטוזומליים:** כרומוזומים 1-22
- כרומוזומי מין:** X ו-Y
- כל תאי הגוף (למעט תאי מין) מכילים 46 כרומוזומים
- תאי מין (גמטות) מכילים 23 כרומוזומים בלבד

שיעור 2 - ציטוגנטיקה

תאריך: 03/11/2025  
תוכן עניינים:

- הקדמה
- מבוא לציטוגנטיקה ומשמעותה הרפואית
- מבנה הכרומוזום האנושי
- שיטות קלאסיות לזיהוי ולניתוח כרומוזומים
- טכנולוגיות מולקולריות מתקדמות
- דוגמאות קליניות
- השוואה בין השיטות וסיכום
- לקסיקון מקצועי ומונחי מפתח

הקדמה

ניתן לחלק את המחלות הגנטיות לפי חמישה מנגנונים עיקריים:

- מחלות מנדליות - הנגרמות על ידי מוטציות בגן יחיד (כגון סיסטיק פיברוזיס, טיי זקס, המופיליה)

- ב. מחלות כרומוזומליות - הנגרמות על ידי שינויים במספר או במבנה הכרומוזומים (כגון תסמונת דאון, טריזומיה 18)
- ג. מחלות מולטיפקטוריאליות - הנגרמות משילוב של גורמים גנטיים וסביבתיים (כגון סוכרת, לחץ דם גבוה)
- ד. מחלות גנטיות סומטיות - הנגרמות על ידי מוטציות בגנים סומטיים (כגון סרטן)
- ה. מחלות מיטוכונדריאליות - הנגרמות על ידי מוטציות ב-DNA המיטוכונדריאלי (כגון LHON, MELAS)
- השיעור שלהלן עוסק בסוג השני.

### מבוא לציטוגנטיקה ומשמעותה הרפואית

**ציטוגנטיקה** (Cytogenetics) היא תחום מדעי המתמקד בחקר הכרומוזומים - מבנם, מספרם, דרכי ההורשה ומצבי בריאות וחולי. תחום זה משלב בין ביולוגיה תאית לגנטיקה, ומאפשר הבנה מעמיקה של השינויים הכרומוזומליים והשלכותיהם הקליניות.

### חשיבות השינויים הכרומוזומליים

שינויים כרומוזומליים מהווים את ההפרעות הגנטיות השכיחות ביותר בבני אדם, ועולים בשכיחותם על כל המחלות המנדליות (מחלות הנגרמות על ידי גן בודד). השינויים הכרומוזומליים נמצאים בכאחוז אחד מהילודים החיים, בכשני אחוזים מההריונות של נשים מעל גיל 35, ובכ-50% מההפלות הספונטניות בטרמיסטר הראשון.

כאשר לעובר יש בעיה כרומוזומלית שאינה תואמת חיים (incompatible with life), הטבע מסיים את ההיריון מכיוון שאין סיכוי לילד לחיות. חשוב לזכור שהבעיות הכרומוזומליות נפוצות יותר מכל המחלות המנדליאניות שנגרמות בגלל גן יחיד.

החשיבות ברפואה המודרנית באה לידי ביטוי במספר תחומים. כאשר מזהים מומים מולדים תוך-רחמיים, חשוב לקבוע האם מדובר במום לב בר-תיקון שהילד יוכל לחיות איתו לאחר ניתוח, או האם המום הוא חלק מתסמונת הטומנת בחובה פיגור שכלי קשה, מומים נוספים במערכת העיכול, ספקטרום רחב של בעיות עם שיעור תמותה ותחלואה גבוהים. כאשר משהו לא תקין ברמת הכרומוזום, אי אפשר לתקן זאת - מחלות אלה חסרות מרפא ועדיין אין דרך לתקן אותן.

### אינדיקציות לבדיקה ציטוגנטית

הבדיקות הציטוגנטיות מהוות כלי אבחון מרכזי במצבים קליניים מגוונים:

#### במהלך ההריון:

- גיל אימהי מתקדם** - נשים מעל גיל 35 נמצאות בסיכון מוגבר לאנאופלואידיות (מספר כרומוזומים לא תקין)
- ממצאים אולטרסאונדיים לא תקינים** - זיהוי מומים מבניים בעובר
- היסטוריה של הפלות חוזרות** - ייתכן ושינוי כרומוזומלי הוריתי גורם להפלות חוזרות
- בעיות פוריות** - אינפרטיליות גברית או נשית עלולות לנבוע משינויים כרומוזומליים

#### לאחר הלידה:

- מומים מולדים** - מומים מבניים מרובים או תסמונות דיסמורפיות
- עיקוב התפתחותי או פיגור שכלי**
- אמביגואוס ג'ניטלי (Ambiguous Genitalia)** - אי בהירות לגבי מין התינוק. המיילדת מסתכלת והיא לא יודעת להגיד אם זה בן או בת - זאת סיטואציה מאוד מאוד מלחיצה, ואחת המלחיצות ביותר לרופא ילדים
- תמותת עוברים או תינוקות**

#### באונקולוגיה:

- אבחון ומעקב אחר גידולים ממאירים** - שינויים כרומוזומליים ספציפיים משמשים כסמנים ביולוגיים (biomarkers)

- הערכת פרוגנוזה** - חלק מהשינויים מעידים על חומרת המחלה
- מעקב אחר הצלחת טיפול** - לדוגמה, לאחר השתלת מח עצם

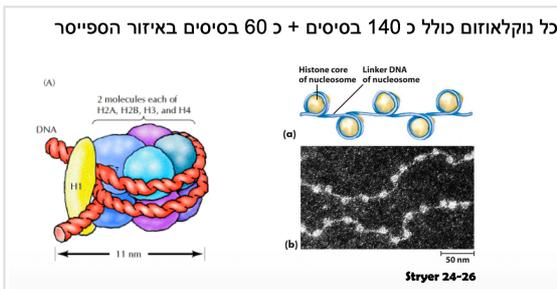
### מבנה הכרומוזום האנושי

#### ארגון מולקולרי היררכי

הכרומוזומים בנויים מ-DNA המתלפף סביב היסטונים. הכרומוזום האנושי מייצג רמת ארגון גבוהה ביותר של ה-DNA, המאפשרת דחיסה של מולקולות ענקיות לתוך גרעין התא.

#### רמות הדחיסה:

- DNA כפול-סלילי** - המבנה הבסיסי של Crick ו-Watson
- נוקלאוזום (Nucleosome)** - היחידה הבסיסית של דחיסת הכרומטין:
  - מורכב מ-8 חלבונים היסטון (octamer)
  - כל אוקטמר מכיל שני עותקים של ארבעה סוגי היסטונים: H4, H2A, H2B, H3 ו-H4
  - מולקולת ה-DNA מתלפפת 1.65 פעמים סביב אוקטמר היסטון
  - בין נוקלאוזום לנוקלאוזום קיימים אזורי "לינקר DNA" שבהם נקשר היסטון H1
- סולנואיד** - דחיסה נוספת של שרשרת הנוקלאוזומים לסליל בעל קוטר של כ-30 ננומטר
- לולאות כרומטין** - הסולנואיד מאורגן ללולאות המעוגנות בפיגום גרעיני
- כרומוזום מטאפאזי** - הצורה הדחוסה ביותר, הנראית במיקרוסקופ אור רק במהלך חלוקת התא



כל המבנה נדחס, ואנחנו יכולים לראות כרומוזומים כיחידות נפרדות רק בשלב המטאפאזה של חלוקת התא, כאשר הם בשיא הדחיסה שלהם. באינטרפאזה, לעומת זאת, הכרומוזומים נמצאים כמיין "מרק" בתוך הגרעין ולא ניתן להבדיל ביניהם.

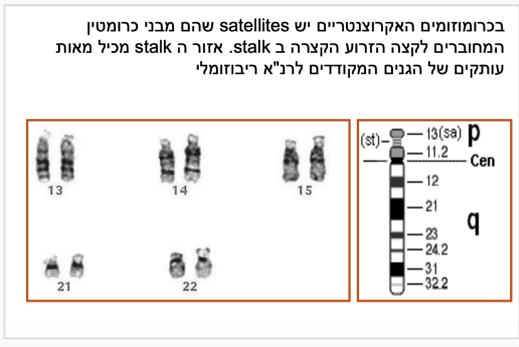
#### מרכיבים מבניים קריטיים

הכרומוזומים התגלו באדם רק לפני כ-70 שנה, ב-1956, כאשר טכנאי מעבדה שם בטעות משהו בתרבות התאים שגרם לתאים להתפוצץ בזמן המטאפאזה. התאים התפוצצו ופתאום היה אפשר לראות את הכרומוזומים הבודדים, לספור אותם ולראות שחלק ארוכים יותר וחלק קצרים יותר, לחלק יש צנטרומר באמצע ולחלק בקצה.

כל כרומוזום מורכב מ:

- צנטרומר (Centromere)** - חיוני ביותר לחלוקת התא, דרכו סיבי הכישור נקשרים ומושכים כל כרומוזום לקוטב השני. הצנטרומר מהווה את נקודת החיבור בין שתי כרומוסידות אחיות ואת האזור שאליו נקשרים סיבי הציר במהלך חלוקת התא
- זרוע קצרה (p) וזרוע ארוכה (q)** - שם נמצאים הגנים
- טלומרים** - בקצוות הכרומוזום, חיוניים ליציבות כדי שלא ייעלם ולא ילך לאיבוד בחלוקת התאים

באדם יש חמישה כרומוזומים אקרונטרניים: 13, 14, 15, 21, 22. חשוב לזכור אותם כי הם "עושים הרבה צרות". הזרוע הקצרה שלהם חסרת משמעות גנטית - אין שם גנים גרעיניים, רק גנים המקודדים ל-RNA ריבוזומלי. מכיוון שזה קיים בכלם, אם אקרונטרי אחד איבד את הזרוע הקצרה שלו, לא קורה כלום. הם נוטים להידבק ולכן מקבלים הרבה שינויים מבניים הנקראים טרנסלוקציות.



**המספר והגודל הכרומוזומלי**

לכל אורגניזם יש מספר כרומוזומים קבוע. לבני אדם יש 46 כרומוזומים - שני סטים של 23 (דיפלואיד), סט אחד מהאם וסט אחד מהאב. מעניין לציין שאין קורלציה ישירה בין גודל היצור למספר הכרומוזומים - לצפרדע אחת יש 20 כרומוזומים ולאחרת 36, לתולעים יש 4, לאורז 24, לשימפנזה 48, ולכלב 78.

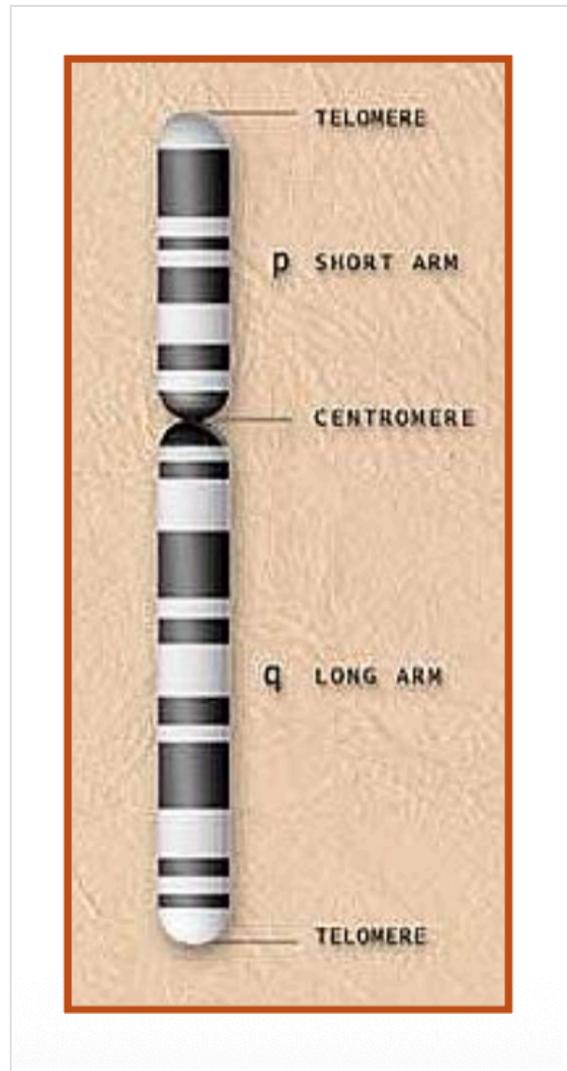
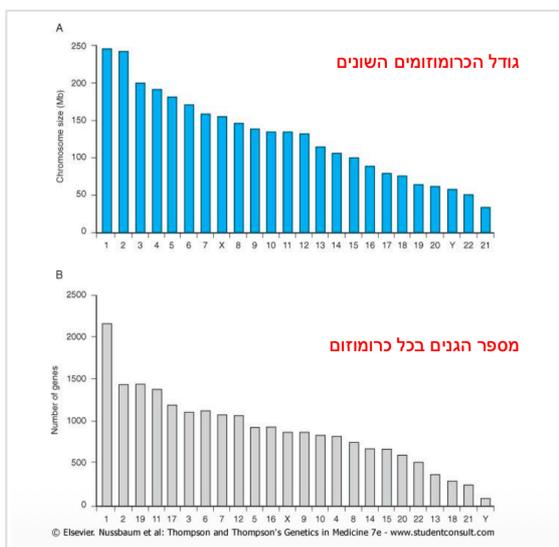
**מספר קבוע למין:** כל אורגניזם מאופיין במספר כרומוזומים קבוע וייחודי. בבני אדם:

- 46 כרומוזומים בכל תא סומטי ( $2n = 46$ )
- 23 זוגות הומולוגיים
- 22 זוגות אוטוזומים + זוג כרומוזומי מין (XX בנקבות, XY בזכרים)

**שונות בגדלים:** הכרומוזומים האנושיים מגוונים מאוד בגודלם:

- **הכרומוזום הגדול ביותר** - כרומוזום 1 (כ-249 מיליון זוגות בסיסים, כ-2000 גנים)
- **הכרומוזום הקטן ביותר** - כרומוזום 21 (כ-47 מיליון זוגות בסיסים, כ-200-300 גנים)

חשוב להדגיש: **אין קורלציה ישירה בין גודל הכרומוזום למספר הגנים.** לדוגמה, כרומוזום 19 קטן יחסית אך עשיר מאוד בגנים (צפיפות גנים גבוהה), בעוד שכרומוזום 2 גדול משמעותית אך מכיל אזורים נרחבים של DNA לא מקודד (למשל בגן-2 יותר כרומטין או AT-rich)



**טלומרים (Telomeres):** ללא טלומרים אי אפשר לחיות - הכרומוזום חייב טלומרים בשני הצדדים כדי להיות יציב בחלוקת התאים. אם כרומוזום איבד את הקצה שלו, הוא יידבק למשהו אחר כדי להיות יציב.

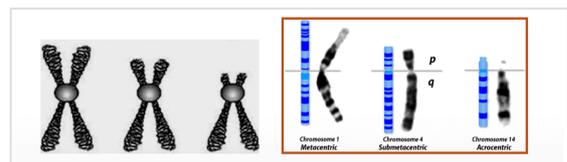
הטלומרים הם מבני DNA חוזרני הממוקמים בקצות הכרומוזומים, המורכבים מרצפי TTAGGG חוזרות. תפקידם המרכזי הוא:

- הגנה מפני פירוק אנזימטי** - מונעים זיהוי קצות הכרומוזום כשבר DNA
- מניעת איחוי בין-כרומוזומלי** - ללא טלומרים, כרומוזומים עלולים להתמזג זה עם זה
- שעון מולקולרי** - התקצרות הטלומרים בכל חלוקת תא משמשת מנגנון לספירת חלוקות ולהזדקנות תאית

**סיווג הכרומוזומים לפי מיקום הצנטרומר**

הצנטרומר מהווה את נקודת החיבור בין שתי כרומוסידות אחיות ואת האזור שאליו נקשרים סיבי הציר במהלך חלוקת התא. מיקומו על הכרומוזום קובע את סיווגו:

- **מטאצנטרי (Metacentric)** - הצנטרומר ממוקם כמעט במרכז הכרומוזום, וכתוצאה מכך הזרועות כמעט שוות באורכן
- **סאב-מטאצנטרי (Submetacentric)** - הצנטרומר מוסט מהמרכז, יוצר זרוע קצרה (p) וזרוע ארוכה (q) במידות שונות
- **אקרונטרני (Acrocentric)** - הצנטרומר ממוקם כמעט בקצה הכרומוזום, והזרוע הקצרה זעירה או כמעט לא קיימת



## שיטות קלאסיות לזיהוי ולניתוח כרומוזומים

### צביעות קונבנציונליות

משנות השבעים התחילו לצבוע כרומוזומים ולהות אותם, כאשר פשוט נתנו להם מספרים מ-1 עד 22, בתוספת כרומוזומי המין X ו-Y. יצור עם שני X הוא נקבה, ו-XY הוא זכר.

Type	Stain	Area Stained	Effect
Q-banding	Quinacrine	Chromosome arms; mostly repetitive AT-rich DNA	Under UV light, distinct fluorescent banded pattern for each chromosome.
G-banding	Giemsa	Chromosome arms; mostly repetitive AT-rich DNA	Distinct banded pattern for each chromosome; same as Q-banding pattern except single additional band near centromere of chromosomes 1 and 16.
R-banding	Variety of techniques	Chromosome arms; mostly unique GC-rich DNA	Reverse banding pattern of that observed with Q- or G-banding.
C-banding	Variety of techniques	Centromere region of each chromosome and distal portion of Y chromosome; highly repetitive, mostly AT-rich DNA	Largest bands usually on chromosomes 1, 9, 16, and Y; chromosomes 7, 10, and 15 have medium-sized bands; size of C-bands highly variable from person to person.

### סוגי הצביעה העיקריים

א. **G-banding (Giemsa)** - הצביעה השכיחה ביותר והסטנדרטית ביותר.

עקרונות ומנגנון:

- טיפול קל בטריפסין ולאחר מכן צביעה בגימזה
  - צובעת אזורים עשירים ב-AT (אדנין וטימין) בצבע כהה
  - אזורים עשירים ב-GC (גואנין וציטוזין) נשארים בהירים
  - יוצר דפוס פסים אופייני ייחודי לכל כרומוזום
- ב. **C-banding** - צובעת צנטרומרים.

מטרה וטכניקה:

- צביעה ספציפית של אזור הצנטרומר
- מבוססת על צביעה של הטרוכרומטין מרוכז
- מאפשרת זיהוי מהיר של מספר הצנטרומרים בכל כרומוזום שימושים קליניים:
- חשובה לזיהוי כרומוזומים עם שני צנטרומרים או שלושה (לא תקין)
- זיהוי כרומוזומים אצטריים (ללא צנטרומר - לא יציבים)
- הערכת כרומוזומים מרקר (marker chromosomes)

## ג. R-banding (Reverse) - צביעה הפוכה מ-G-banding.

עקרונות:

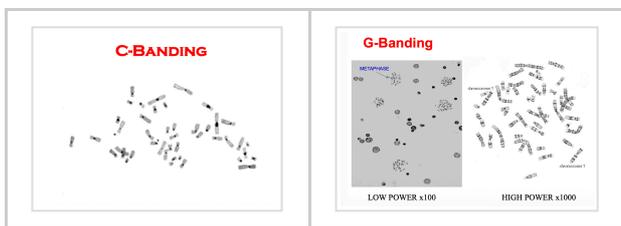
- דפוס צביעה הפוך מ-G-banding
  - צובעת אזורים עשירים ב-GC (גואנין וציטוזין) בצבע כהה
  - אזורים עשירים ב-AT נשארים בהירים
- יתרונות:

- עוזרת לראות גבולות של פסים
- מדגישה את האזורים הטלומריים (עשירים ב-GC)
- מסייעת בזיהוי גבולות פסים לא ברורים
- משלימה את המידע מ-G-banding.

### ד. Q-banding - פחות בשימוש.

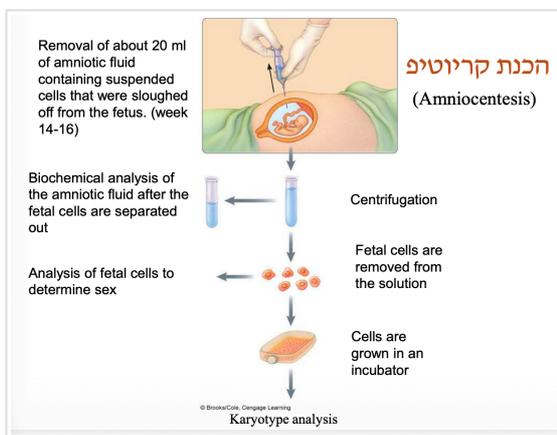
מאפיינים:

- צביעה פלואורסצנטית באמצעות Quinacrine
- גם צובעת אזורים עשירים ב-AT כמו G-banding
- דומה ל-G-banding בדפוס
- דורש מיקרוסקופ פלואורסצנטי
- פחות נפוץ בשימוש שגורתי



### הכנת קריוטיפ (Karyotype)

**קריוטיפ:** תמונה של כל הכרומוזומים בתא מסודרים בזוגות לפי גודל ומורפולוגיה. זוהי תצוגה מסודרת של כל הכרומוזומים בתא, המאורגנים לפי גודל, מיקום הצנטרומר, ודפוס הפסים הייחודי.



### שלבי ההכנה:

**א. תרבות תאים:**

- הזרקת תאים חיים (לימפוציטים מדם, אמניוציטים ממי שפיר, פיברובלסטים מעור) לתוך תרבית
- הוספת מיטוגניים (כגון PHA - Phytohemagglutinin) לעידוד התחלקות תאית
- גידול בתנאים אופטימליים (37°C, 5% CO<sub>2</sub>) למשך 48-72 שעות

אפשר להכין קרוטיפ מכל גימה של רקמה שיש בה תאים מתחלקים (תאי דם לבנים) בעיקר לימפוציטים (מסוג T), מח עצם, גדימות מגידולים סרטניים, מי שפיר, סיסי שילייה)

הרציונאל: אנחנו רואים אותם רק בשלבים של חלוקת התא, בעיקר במטאפאזה. לכן, צריך לגרום לתאים להתחלק.

**ב. סינכרוניזציה למטאפאזה:**

- הוספת קולכיצין (Colchicine) או קולצמיד (Colcemid) - תרופות המעכבות פילמור מיקרו-טובולים
- עצירת חלוקת התא בשלב המטאפאזה (במיטוזה), כאשר הכרומוזומים בשיא דחיסתם

**ג. טיפול היפוטוני:**

- הוספת תמיסה היפוטונית (KCl 0.075M) גורמת לכניסת מים לתוך התאים
- התאים מתנפחים ובסופו של דבר מתפוצצים, ופזור הכרומוזומים על השקופית

**ד. קיבוע וצביעה:**

- קיבוע בתערובת מתנול:חומצה אצטית (3:1) לשימור המבנה
- צביעה בשיטות שונות

**ה. ניתוח ותיעוד:**

- צילום תחת מיקרוסקופ
- סידור הכרומוזומים לפי סדר סטנדרטי
- ניתוח והערכה

בעבר היו גוזרים ומדביקים ידנית את התמונות. היום מחשבים עוזרים אבל עדיין לא מחליפים לגמרי את העין האנושית. הזיהוי נעשה לפי: אורך, מיקום הצנטרומר, ודגם הפסים (כמו ברקוד בסופר).

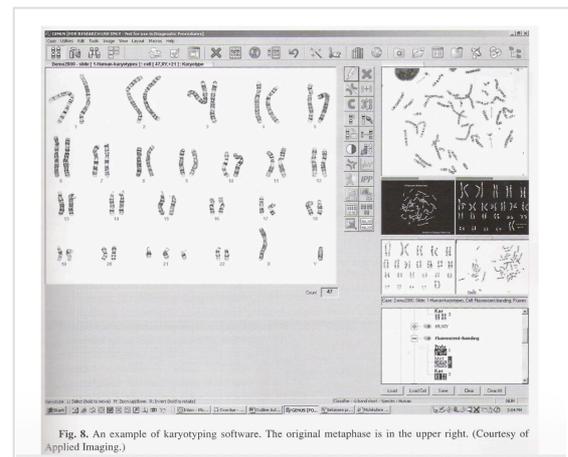


Fig. 8. An example of karyotyping software. The original metaphase is in the upper right. (Courtesy of Applied Imaging.)

**זולוציה ומספר פסים**

מספר הפסים הנראים תלוי בשלב החלוקה:

- **מטאפאזה** - כ-400-450 פסים בכלל הגנום (הכי דחוס)
- **פרומטאפאזה** - כ-550-650 פסים (כרומוזומים פחות דחוסים)
- **פרופאזה** - עד 850 פסים (הכי ארוך ופתוח)

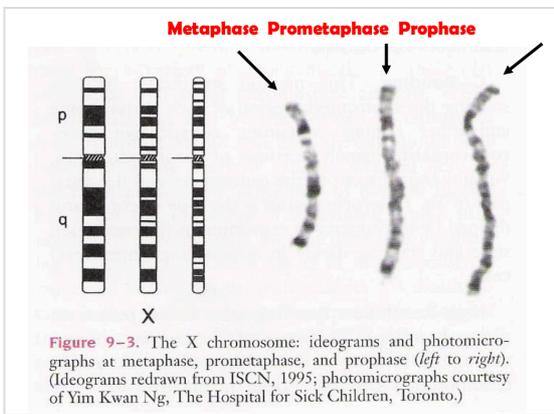
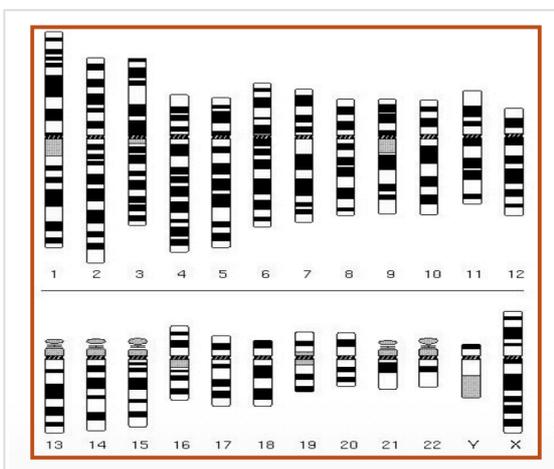


Figure 9-3. The X chromosome: ideograms and photomicrographs at metaphase, prometaphase, and prophase (left to right). (Ideograms redrawn from ISCN, 1995; photomicrographs courtesy of Yim Kwan Ng, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

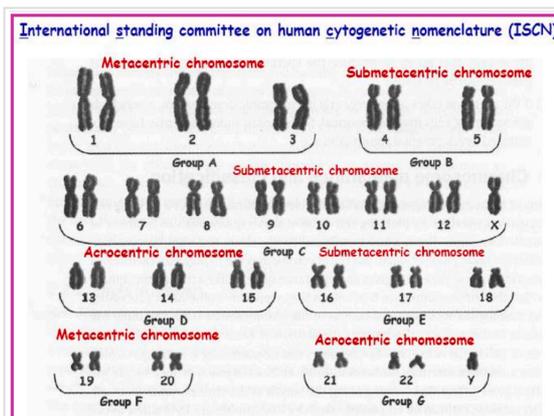
ככל שהכרומוזום יותר ארוך ופחות דחוס, ניתן לראות יותר פסים ולזהות שינויים קטנים יותר. למשל, פס שנראה אחיד במטאפאזה יכול להתגלות כשלושה פסים נפרדים בפרופאזה. נרצה שהכרומוזום יהיה כמה שיותר ארוך (High Resolution Karyotype) כדי לראות שינויים קטנים.

בתמונה למעלה כרומוזום X.

צריך לבקש במפורש כרומוזומים ארוכים ככל האפשר בשביל לגלות דברים עדינים



המינוח הבינלאומי (ISCN)



**International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN)**

כל כרומוזום ממוספר, והפסים נספרים מהצנטרומר כלפי חוץ. זאת טרמינולוגיה בינלאומית - השמות, הצביעות והפסים אחידים בכל העולם.

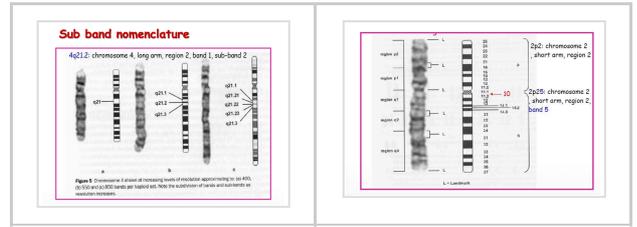
הצנטרומר הוא נקודת האפס.

מערכת מספור פסים: כל כרומוזום מחולק לאזורים (regions), פסים (bands), ותת-פסים (sub-bands):

א. הצנטרומר הוא נקודת האפס והייחוס

- ג. הזרוע הקצרה מסומנת ב-p ("petite" בצרפתית)
- ג. הזרוע הארוכה מסומנת ב-q (האות הבאה אחרי p באלפבית)
- דוגמאות למינוח:

- 2p25 - כרומוזום 2, זרוע קצרה (p), אזור 2, פס 5
- 4q21.3 - כרומוזום 4, זרוע ארוכה (q), אזור 2, פס 1, תת-פס 3

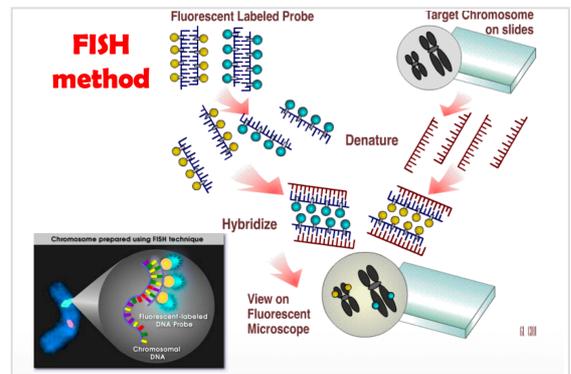


דוגמאות לכתיבת קרויטיפ:

- XX,46 - נקבה תקינה
- XY,46 - זכר תקין
- XX,+21,47 - נקבה עם טריזומויה 21 (תסמונת דאון)
- XX,del(4)(p16),46 - נקבה עם דלישן (מחיקה) של פס 16 בזרוע הקצרה של כרומוזום 4

### טכנולוגיות מולקולריות מתקדמות

#### FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)



טכניקת FISH הייתה מהפכה בציטוגנטיקה, ומשלת בין ציטוגנטיקה קלאסית לביולוגיה מולקולרית. רמה של DNA ולא רק מבנה הכרומוזום.

#### עקרונות מולקולריים:

הכנת הפרוב (Probe):

- בחירת רצף DNA - סינתזה של גלאי DNA (200-500 זוגות בסיסים או יותר) מאזור ספציפי
- סימון פלואורסצנטי - סימון הגלאי בצבע פלואורסצנטי (כגון FITC - ירוק, Rhodamine - אדום, DAPI - כחול). במקור היו עושים שימוש בסימון רדיואקטיבי שהיה פחות מדויק מהצביעה הפלואורסצנטית המודרנית
- דנטורציה - הפרדת הפרוב לחוטים בודדים על ידי חימום

תהליך ההיברידיזציה:

#### א. הכנת הדגימה:

- קיבוע תאים או כרומוזומים על שקופית
- חימום הכרומוזומים וה-DNA להפרדת הסיבים (דנטורציה) - דנטורציה של ה-DNA הגנומי בחימום (75-70°C)

#### ב. הוספת הפרוב:

- הפרוב המסומן מתווסף לדגימה
- הגלאי מחפש ונקשר למקום ההומולוגי על הכרומוזום
- ההיברידיזציה מתרחשת בטמפרטורה מבוקרת (37-42°C)
- הפרוב מחפש את הרצף ההומולוגי שלו ונקשר אליו

#### ג. שטיפה והדמיה:

- הסרת פרובים שלא נקשרו
- הדמיה במיקרוסקופ פלואורסצנטי
- ספירת אותות פלואורסצנטיים

#### סוגי פרובים:

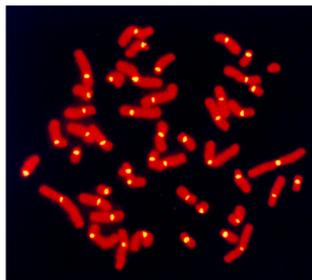
- Locus-Specific Probes: פרובים לאזור ספציפי בגנום
- שימוש: זיהוי דלישן, דופליקציה, או טרנסלוקציה של אזור מוגדר
- דוגמה: פרוב ל-STS (Steroid Sulfatase) על כרומוזום X



#### • Centromeric Probes:

- פרובים הנקשרים לחזרות הצנטרומריות
- שימוש: ספירה מהירה של מספר עותקי כרומוזום (אנאופלואידיה)
- יתרון: ניתן לבצע גם בתאי אינטרפאזה

#### Detecting unique chromosomal regions such as centromeres or telomeres



PNA-FISH of Centromeres

#### • Whole Chromosome Probes (Chromosome Painting):

- פרובים המכסים כרומוזום שלם
- שימוש: זיהוי טרנסלוקציות מורכבות
- כל כרומוזום נצבע בצבע שונה
- Telomeric Probes: פרובים לרצפי הטלומר (TTAGGG)
- שימוש: זיהוי אובדן או חוסר של טלומרים

#### Detecting unique chromosomal regions such as centromeres or telomeres



PNA FISH - telomeric probe

#### יתרונות:

- אינטרפאזה FISH - עובד גם באינטרפאזה (לא צריך תאים מתחלקים)
- תוצאות תוך 24-48 שעות במקום שבועיים



**מולטי-קולור FISH (M-FISH) ו-Spectral Karyotyping (SKY):**

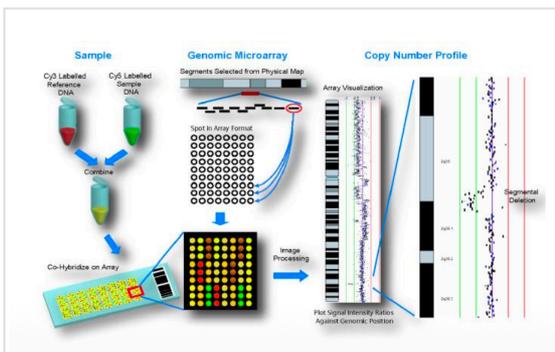
עקרון הטכנולוגיה:

- צביעה של כל 24 סוגי הכרומוזומים (22 אוטוזומים + X + Y) בצבעים שונים
- שימוש בקומבינציות של 5-6 צבעים פלואורסצנטיים שונים
- כל כרומוזום מקבל "חתימה ספקטרלית" ייחודית
- יישומים עיקריים:
- **טרנסלוקציות מורכבות** - זיהוי חומר כרומוזומלי ממקור לא ידוע
- **כרומוזומים מרקר** - זיהוי מקור החומר הכרומוזומלי
- **ציטוגנטיקה של סרטן** - ניתוח קריוטיפים מורכבים בגידולים ממאירים

**CGH/CMA (Comparative Genomic Hybridization/Chromosomal Microarray)**

השיטה המתקדמת ביותר, המכונה גם CGH (Comparative Genomic Hybridization) או SNP Array, מייצגת את הדור הבא של אבחון ציטוגנטי.

במקום FISH בודד צובעים את כל הגנום בבת אחת ומקבלים תמונה מלאה של כל השינויים בכרומוזומים.



עקרון הטכנולוגיה:

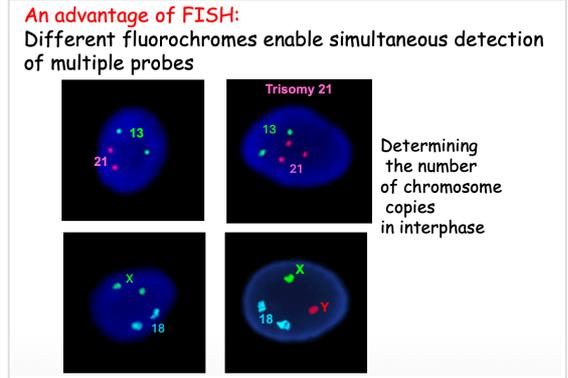
הכנת הדגימות:

א. DNA רפרנס (בקה):

- לוקחים DNA רפרנס (בריא) מאדם בריא
- צובעים באדום - סימון בצבע פלואורסצנטי אחד (למשל, ירוק)

- **רזולוציה גבוהה** - יכול לזהות שינויים קטנים מאוד שלא נראים במיקרוסקופ, זיהוי שינויים של עשרות אלפי זוגות בסיסים

- **ספציפיות גבוהה**



חסרונות ומגבלות:

- **דורש השערה קלינית** - צריך לדעת מה מחפשים. כפי שהרופאה הדגישה: "בשביל להשתמש בפיש אני צריכה לראות את התינוק ולחשוב שיש לו ארבע פי מינוס ולהגיד למעבדה בבקשה תעשו לי צביעת פיש לארבע פי מינוס ... אין לי הסתכלות מלאה על כל הכרומוזומים בבת אחת"
- אם החשד שגוי, הבדיקה תהיה תקינה למרות שיש בעיה אחרת
- לא מאפשר סקירה גנומית מלאה
- עלות גבוהה יחסית עבור מספר פרובים
- דורש מומחיות טכנית

**יישומים קליניים:**

- אבחון פרה-לידתי:
- זיהוי מהיר של אנאופלואידיות (13, 18, 21, X, Y)
- תוצאות תוך 24-48 שעות (לעומת 7-14 יום בקריוטיפ)
- תסמונות מיקרודלישן:
- תסמונת 4p- (Wolf-Hirschhorn)
- תסמונת דיג'ורגי (del 22q11.2)
- תסמונת פרדר-וילי/אנג'למן (del 15q11-q13)
- אונקולוגיה:
- זיהוי טרנסלוקציות אופייניות (כגון BCR-ABL בלוקמיה מיאלואידית כרונית)
- מעקב אחר שאריות מחלה לאחר טיפול

**SKY - Spectral Karyotyping ו-M-FISH**

כל כרומוזום נצבע בצבע שונה, מה שמקל על זיהוי טרנסלוקציות. למשל, אם על כרומוזום שאמור להיות ירוק יש חתימה סגולה, ניתן לזהות מיד שיש טרנסלוקציה.

ב. DNA נבדק (מטופל):

- DNA של החולה מהמטופל הנבדק
- צובעים בירוק - סימון בצבע פלואורסצנטי שונה (למשל, אדום)
- ג. ערבוב והיברידיזציה:
  - מערבבים ושופכים על ציפ עם חתיכות DNA מכל הגנום
  - DNA הרפרנס וה-DNA הנבדק מעורבבים ביחס 1:1
  - דנטורציה של שני סוגי ה-DNA
  - הוספה ל-microarray

מבנה ה-Microarray:

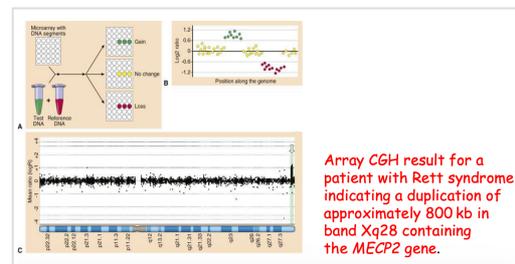
- פלטפורמת סיליקון דומה לשבבי מחשב
  - אלפי עד מיליוני פרובים המפוזרים על השבב
  - כל פרוב מייצג אזור ספציפי בגנום
  - מיפוי מלא של כל הגנום האנושי
- תהליך ההיברידיזציה והניתוח:

א. הפרובים על השבב מתחרים על קשירה של DNA רפרנס מול DNA נבדק

- ב. במקום עם כמות שווה - צבע צהוב (יחס 1:1 בין אדום לירוק)
- ג. עודף אדום - חסר בחולה (דלציה) - עודף של DNA רפרנס ← צבע ירוק דומיננטי
- ד. עודף ירוק - עודף בחולה (דופליקציה) - עודף של DNA נבדק ← צבע אדום דומיננטי

קריאה וניתוח:

- סריקת השבב במכשיר פלואורסצנטי מיוחד
- יצירת גרף  $\text{Log}_2 \text{Ratio}$ :
  - ציר ה-X: מיקום לאורך הכרומוזום
  - ציר ה-Y: יחס בין אותות ( $\text{log}_2$  של test/reference)
  - $\text{Log}_2 \text{ratio} = 0$ : שני עותקים (תקין)
  - $\text{Log}_2 \text{ratio} = -1$ : עותק אחד (דלישן)
  - $\text{Log}_2 \text{ratio} = +0.58$ : שלושה עותקים (דופליקציה)



היתרון הגדול: בשנייה, תוך שלושה-ארבעה ימים, ניתן לראות בדיוק מה הבעיה כשסורקים בעצם את כל הגנום.

רזולוציה וספציפיות:

רזולוציה גבוהה ביותר:

- קריוטיפ קלאסי: 5-10 מגהבסיס
- FISH: 50-100 קילובסיס
- CMA: 10-50 קילובסיס ואף פחות

זיהוי (CNV) (Copy Number Variations):

- דלישן סגמנטלי - אובדן של חלק מכרומוזום
- דופליקציה סגמנטלית - עותקים נוספים של חלק מכרומוזום
- מוזאיקיות - שינוי הקיים רק בחלק מהתאים

יתרונות משמעותיים:

- א. סריקה גנומית מלאה - אין צורך בהשערה קלינית מוקדמת
- ב. רזולוציה גבוהה ביותר - זיהוי שינויים קריפטיים (לא נראים במיקרוסקופ)
- ג. זיהוי CNVs פתוגניים - שינויים בגודל קטן המשפיעים על גנים חשובים

- ד. אין צורך בתאים חיים - ניתן לבצע גם על DNA מקובע
- ה. תוצאות מהירות - תוך 3-5 ימים

מגבלות:

- א. אינו מזהה שינויים מאוזנים - טרנסלוקציות מאוזנות ואינברסיות
- ב. פוליפלואידיה - לא מזהה טריפלואידיה (69 כרומוזומים)
- ג. מוזאיקיות ברמה נמוכה - קושי בזיהוי מוזאיקיות מתחת ל-20%
- ד. פרשנות מורכבת - CNVs עשויים להיות וריאנטים שפירים (benign) או פתוגניים

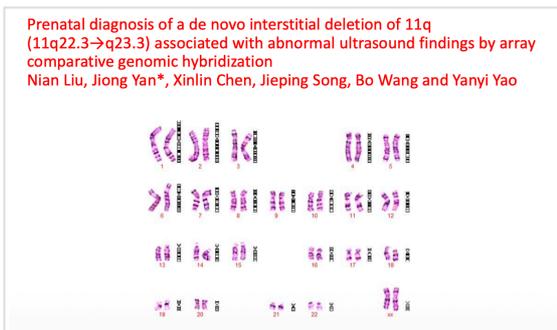
יישומים קליניים:

- אבחון לאחר לידה: (Postnatal diagnosis)
  - ילדים עם עיכוב התפתחותי לא מוסבר
  - מומים מולדים מרובים
  - אוטיזם וספקטרום אוטיסטי
  - פיגור שכלי
- אבחון טרום לידה: (Prenatal diagnosis)
  - ממצאים אולטרסאונדיים לא תקינים
  - סיכון מוגבר בבדיקות סקר
  - היסטוריה משפחתית

דוגמאות קליניות

### מקרה 1: חסר בכרומוזום 11

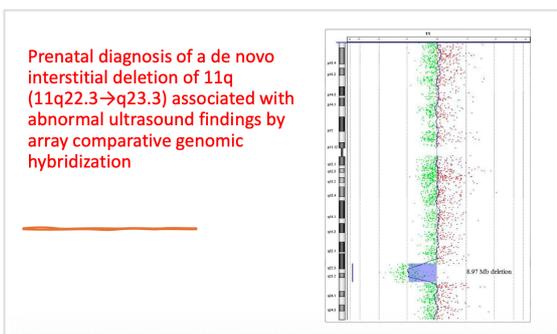
תינוק נולד עם בעיות וחשבו על בעיה בכרומוזום 11. בקריוטיפ רגיל נראה תקין, אבל ב-CMA נמצא חסר של 9 מגה-בייס שלא נראה במיקרוסקופ. כדי לקבוע אם זה קשור לממצאים הקליניים, צריך לבדוק איזה גנים נמצאים באזור החסר.



דוגמה קלינית - מחיקה קריפטית בכרומוזום 11:

במקרה שהוצג, תינוק עם מומים מולדים ועיכוב התפתחותי הציג קריוטיפ תקין לכאורה. בדיקת CMA גילתה:

- דלישן של 9 מגהבסיס באזור 11q22.3-q23.3
- הדלישן כלל מספר גנים חשובים להתפתחות
- האבחנה אפשרה ייעוץ גנטי מדויק להורים והערכת סיכון הישנות

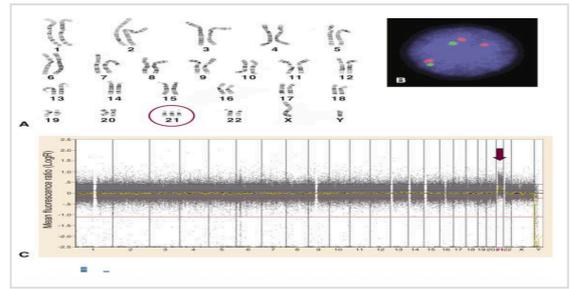


### מקרה 2: תסמונת Rett

נמצאה תוספת של 800 קילו-בייס הכוללת את הגן MECP2. תסמונת Rett מופיעה בבנות (X-דומיננטי, בנים זה לטאלי), עם פיגור קשה, ראש גדול מאוד ותנועות אופייניות של "רחיצת ידיים" מתמדת.

ניתן לזהות בשלוש שיטות:

- קריטיפ - רואים שלושה כרומוזומי 21
- FISH - שלושה סיגנלים (שלושה עותקים של כרומוזום 21)
- CMA - עלייה בקו הגרף באזור כרומוזום 21



**השוואה בין השיטות וסיכום**

ההבדל העקרוני: בקריטיפ רואים את כל הכרומוזומים, ב-FISH צריך השערה ספציפית. רופאים צריכים לדעת מה לבקש כדי שיתנו להם את שיעור הדיוק המתאים.

לסיכום, כל אחד יכול להשתמש במה שנוח לו, ובמה שיותר זמין לו. אבל חשוב שנכיר (כרופאים לעתיד בע"ה) צריכים לדעת מה לבקש.

הציטוגנטיקה המודרנית משלבת טכניקות קלאסיות וממולקולריות מתקדמות, המאפשרות אבחון מדויק של הפרעות כרומוזומליות. מהקריטיפ המסורתי דרך FISH וכלה ב-CMA, כל שיטה מציעה יתרונות ייחודיים ורזולוציה שונה. הבנה מעמיקה של שיטות אלו חיונית לרופא המודרני לצורך אבחון, ייעוץ גנטי, וניהול קליני מיטבי של מטופלים עם הפרעות כרומוזומליות.

**לקסיקון מקצועי ומונחי מפתח**

- קריטיפ (Karyotype):** תצוגה מסודרת של כל הכרומוזומים בתא, מאורגנים לפי גודל, מיקום צנטרומר, ודפוס פסים.
- אידיוגרם (Ideogram):** ייצוג סכמטי וסטנדרטי של כרומוזום, המראה את דפוס הפסים האופייני שלו.
- לוקוס (Locus):** המיקום הפיזי הספציפי של גן או רצף DNA על כרומוזום.
- הפלואיד (Haploid):** סט אחד של כרומוזומים ( $n = 23$  בבני אדם), כפי שנמצא בתאי הזקאות.
- דיפלואיד (Diploid):** שני סטים של כרומוזומים ( $2n = 46$  בבני אדם), כפי שנמצא בתאים סומטיים.
- הומולוגים (Homologous Chromosomes):** זוג כרומוזומים דומים - אחד ממקור אימהי ואחד ממקור אבי, הנושאים גנים באותם לוקוסים.
- אנאפלואידיה (Aneuploidy):** מצב שבו מספר הכרומוזומים אינו כפולה שלמה של המספר הפלואיד (למשל, 45 או 47).
- מוזאיקיות (Mosaicism):** נוכחות של שתי אוכלוסיות תאיות או יותר עם הרכב כרומוזומלי שונה באותו פרט.
- CNV (Copy Number Variation):** שונות במספר עותקי DNA - דלישן או דופליקציה של קטעי DNA.

**שיעור 3 - שינויים מספריים בכרומוזומים - טריזומיה, מונוזומיה, אנאפלואידיות**

תאריך: 03/11/2025  
תוכן עניינים:

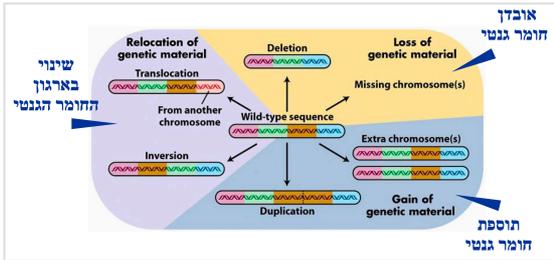
- מבוא: מהות השינויים הכרומוזומליים
- חלק א': שינויים כרומוזומליים מספריים
- חלק ב': הפרעות בכרומוזומי המין
- חלק ג': שינויים כרומוזומליים מבניים
- סיכום ומבט לעתיד

- חלק ג': שינויים כרומוזומליים מבניים - השלמות מהתרגול
- שאלות תרגול מג'ונרטרות

**מבוא: מהות השינויים הכרומוזומליים**

המערך הכרומוזומלי התקין בתא האנושי מורכב מ-46 כרומוזומים המסודרים ב-23 זוגות. עשרים ושניים זוגות מהווים אוטוזומים (כרומוזומים 1-22), וזוג אחד מהווה כרומוזומי מין (XX בנקבות, XY בזכרים). כל סטייה מהמספר הזה או מהמבנה התקין של הכרומוזומים עלולה לגרום להפרעות התפתחותיות חמורות, תסמונות גנטיות, או במקרים רבים - לאי-כדאיות של העובר.

השינויים הכרומוזומליים מתחלקים לשתי קטגוריות עיקריות: **שינויים מספריים (numerical aberrations)** ו**שינויים מבניים (structural aberrations)**. הבנת המנגנונים הגורמים לשינויים אלה והשלכותיהם הקליניות חיונית להבנת הגנטיקה הרפואית המודרנית.



**חלק א': שינויים כרומוזומליים מספריים**

Name	Designation	Constitution	Number of chromosomes
<b>Normal Euploid</b>			
Diploid	2n	AA BB CC	6
<b>Aberrant Euploids</b>			
Monoploid	n	A B C	3
Triploid	3n	AAA BBB CCC	9
Tetraploid	4n	AAAA BBBB CCCC	12
<b>Aneuploid</b>			
Monosomic	2n - 1	A BB CC	5
		AA B CC	5
		AA BB C	5
Trisomic	2n + 1	AAA BB CC	7
		AA BBB CC	7
		AA BB CCC	7

**1. מונחי יסוד בשינויים מספריים**

**הטרופלואידיה (Heteroploidy)** מתייחסת לכל מצב שבו מספר הכרומוזומים שונה מהמספר הנורמלי. הטרופלואידיה כוללת מספר תת-קטגוריות חשובות:

**אאופלואידיה (Euploidy)** מתארת מצב בו קיים מספר שלם של סטים כרומוזומליים. באדם, הסט הבסיסי (n) כולל 23 כרומוזומים. מצבים יופלואידים כוללים:

- מונופלואידיה ( $n=23$ )** - סט אחד בלבד
- דיפלואידיה ( $2n=46$ )** - המצב הנורמלי
- טריפלואידיה ( $3n=69$ )** - שלושה סטים
- טטרפלואידיה ( $4n=92$ )** - ארבעה סטים

**אנאופלואידיה (Aneuploidy)** מתארת מצב של תוספת או חסר של כרומוזומים בודדים, ולא סטים שלמים. הסוגים העיקריים:

- מונוזומיה ( $2n-1$ )** - חסר של כרומוזום אחד

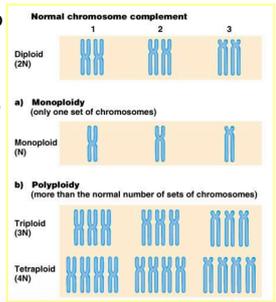
# Triploidy



מנגנוני היווצרות טריפלואידיה:

- דיספרמיה** - הפריה של ביצית על ידי שני תאי זרע במקביל
  - אי-הפרדה מיוטית** - כשל בחלוקה המיוטית היוצר גמטה דיפלואידית ( $2n$ ) במקום הפלואידית ( $n$ )
- חשיבות המקור ההורי:** מחקרים הראו שלמקור הסט הכרומוזומלי הנוסף יש השפעה דרמטית על הפנוטיפ:
- טריפלואידיה עם סט נוסף מהאב** גורמת להיפרפליה של השליה (placental hyperplasia) עם עובר קטן יחסית
  - טריפלואידיה עם סט נוסף מהאם** גורמת לשליה קטנה עם עובר גדול יחסית, אך בדרך כלל להפלה מוקדמת יותר
- תופעה זו מדגישה את חשיבות **ההחתמה הגנומית** (genomic imprinting) - מנגנון אפיגנטי שבו ביטוי הגן תלוי במקורו ההורי.

- Polyploidy - more than two sets ( $2n$ ) of chromosomes.
- Results from failure of one of the maturation divisions in either ovum or, usually, sperm.
- Another option – fertilization by 2 sperm cells.
- Lethal in most cases.



### 3. אנאופלואידיה: הפרעות בכרומוזומים בודדים

#### המנגנון המולקולרי: אי-הפרדה כרומוזומלית

- אי-הפרדה (Non-disjunction)** היא הגורם העיקרי לאנאופלואידיה. התופעה הזאת יכולה להתרחש בשני שלבים:
- **במיזיה I:** הכרומוזומים ההומולוגיים נכשלים בהיפרדות. התוצאה - שתי גמטות עם  $n+1$  כרומוזומים ושתיים עם  $n-1$ .
  - **במיזיה II:** הכרומוטידות האחיות נכשלות בהיפרדות. התוצאה - גמטה אחת עם  $n+1$ , אחת עם  $n-1$ , ושתיים תקינות עם  $n$  כרומוזומים.

- **טריזומיה ( $2n+1$ )** - תוספת של כרומוזום אחד (טריזומיה 21 - תסמונת דאון היא הדוגמה השכיחה ביותר)
- **נוליזומיה ( $2n-2$ )** - חסר של שני כרומוזומים הומוולוגיים

### 2. פוליפלואידיה: ריבוי סטים כרומוזומליים

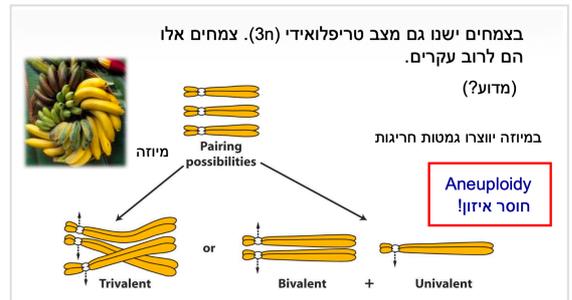
#### פוליפלואידיה בצמחים

בעולם הצמחים, פוליפלואידיה מהווה תופעה נפוצה ואף רצויה. העלייה במספר הסטים הכרומוזומליים מביאה לעלייה בגודל התאים, הפירות והעלים. תופעה זו נוצלה רבות בחקלאות לפיתוח זנים משופרים. לדוגמה, ענבים טריפלואידיים ( $4n$ ) גדולים משמעותית מענבים דיפלואידיים ( $2n$ ) רגילים.



המנגנון הביולוגי מאחורי תופעה זו קשור לעלייה בכמות ה-DNA בתא, המביאה להגברת הייצור של חלבונים מבניים ואנזימים, ובכך לעלייה בגודל התא. יתרה מכך, צמחים פוליפלואידיים מראים לעתים עמידות משופרת למחלות ותנאי סביבה קשים.

**טריפלואידיה בחקלאות** מנוצלת במיוחד ליצירת פירות חסרי זרעים. מכיוון שלצמחים טריפלואידיים יש מספר לא זוגי של סטים כרומוזומליים ( $3n$ ), המיזיה אינה יכולה להתרחש באופן תקין. התוצאה: הגמטות שנוצרות אינן קיימות, והצמח עקר - מצב רצוי באבטיחים, ענבים ובננות.



#### פוליפלואידיה באדם

בניגוד לצמחים, פוליפלואידיה באדם כמעט תמיד קטלנית. עוברים טריפלואידיים (69 כרומוזומים) מופיעים בכ-1-3% מכלל ההריונות, אך רובם המכריע עוברים הפלה ספונטנית בשליש הראשון. במקרים נדירים שבהם העובר שורד ללידה, התינוק מת תוך שעות או ימים ספורים.

גנים אלה (150% מהרמה הנורמלית) גורם לחוסר איזון במסלולים ביוכימיים רבים. גנים מרכזיים כוללים:

- **APP (Amyloid Precursor Protein)** - ביטוי יתר גורם להצטברות עמילואיד ולאצליהימר מוקדם
- **DSCR1** - מעורב בהתפתחות הלב והמוח
- **COL6A1** - קולגן המשפיע על מבנה הלב

**האזור הקריטי לתסמונת דאון (DSCR):** מחקרים הראו שדופליקציה של אזור קטן בלבד (22q22.1-22.3) מספיקה בשביל לגרום לרוב המאפיינים של התסמונת, גם ללא טריזומיה מלאה.



31 רוב האפיוניים הקלאסיים של התסמונת ממוקמים בתחום 22.2-22.3

העובדה שהשינוי נמצא על כרומוזום קטן יחסית ככל הנראה מאפשרת חיים, בניגוד לטריזומיות בכרומוזומים גדולים יותר (להלן).

ייתכן שיהיה לילד פנוטיפ של תסמונת דאון גם ללא כרומוזום נוסף שלם - מספיק שיש חלק נוסף של כרומוזום 21 (טרנסלוקציה רוברטסונית למשל).

**טריזומיה 18 - תסמונת אדוארדס (Edwards Syndrome)**

שכיחות של 1:5,000 לידות. 95% מהעוברים עוברים הפלה ספונטנית. התינוקות שנולדים חיים מתים בדרך כלל במהלך השנה הראשונה (חציון הישרדות: 5-15 ימים).

**מאפיינים קליניים:**

- מיקרוצפליה (ראש קטן) עם עורף בולט
- אגרופים קפוצים אופייניים עם אצבעות חופפות
- "רגל נדנדה" (rocker-bottom feet)
- מומי לב חמורים (<90%)
- פיגור שכלי עמוק

**טריזומיה 13 - תסמונת פטאו (Patau Syndrome)**

השכיחות הנמוכה ביותר: 1:12,000 לידות. הפרוגנוזה הגרועה ביותר עם חציון הישרדות של 7-10 ימים.

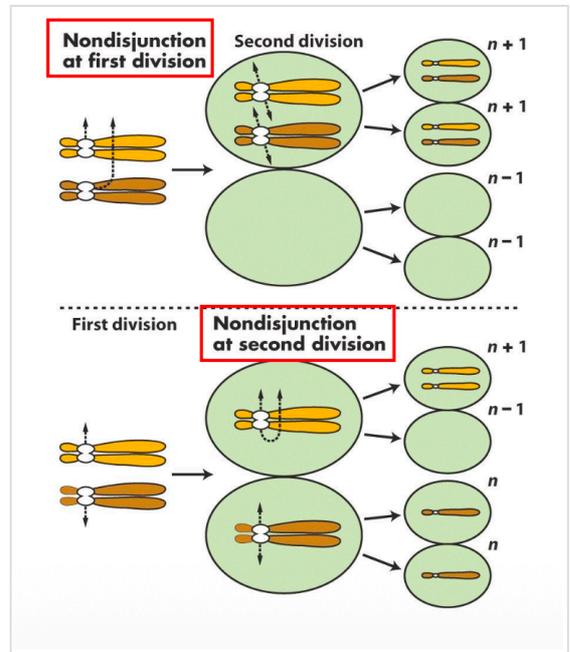
**מאפיינים קליניים:**

- הולופרואנצפליה (כשל בחלוקת המוח לשתי המיספרות)
- מומי קו אמצע: שפה וחד שסועים, ציקלופיה במקרים קיצוניים
- פולידקטיליה (אצבעות עודפות)
- מיקרופתלמיה או אנופתלמיה
- פיגור שכלי עמוק

**4. השפעת גיל האם על אנאופלואידיה**



- גיל האם מהווה גורם סיכון מובהק לטריזומיה 21.
- עיקר הטעויות מתרחשות כתוצאה מאי הפרדה של הכרומוזומים בחלוקה הראשונה של המיזוג (בדיכ אצל האם).



**טריזומיות אוטוזומליות קיימות**

כאמור, טריזומיה היא תוספת של כרומוזום. כרומוזום אוטוזומלי הוא כל כרומוזום שאינו כרומוזום מין (22-1).

**טריזומיה 21 - תסמונת דאון (Down Syndrome)**

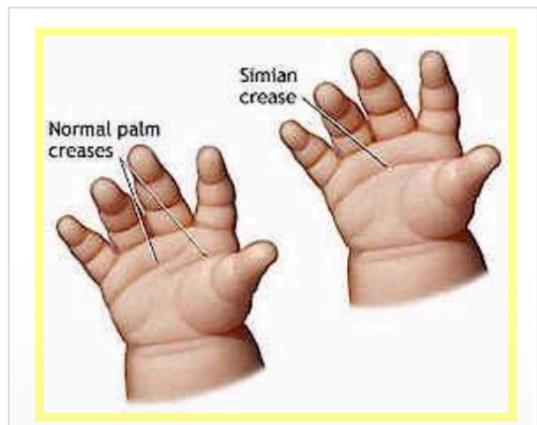
תסמונת דאון היא הטריזומיה האוטוזומלית השכיחה ביותר בלידות חי, עם שכיחות של 1:800 לידות. הקרייטיפ האופייני הוא 47,XX,+21 או 47,XY,+21, כאשר 95% מהמקרים נובעים מאי-הפרדה במיזוג.

**מאפיינים קליניים אוניברסליים:**

- א. **עיכוב התפתחותי** - כל הילדים עם תסמונת דאון סובלים ממידה כלשהי של פיגור שכלי, אם כי הטווח רחב (IQ 25-70)
- ב. **היפוטוניה** - רפיון שרירים המתבטא מלידה ומשפיע על התפתחות מוטורית

**מאפיינים שכיחים נוספים:**

- **דיסמורפיזם פנים אופייני:** עיניים מלוכסנות (epicanthal folds), גשר אף שטוח, לשון בולטת
- **מומי לב מולדים** - ב-40-50% מהילודים
- **מומי מערכת העיכול** - ב-10-12% (במיוחד אטריזיה דואודנלית)
- **קו סימיאני (Simian crease)** - קו יחיד בכף היד במקום שני קווים נפרדים



- **סיכון מוגבר ללוקמיה** (פי 10-20 מהאוכלוסייה הכללית)
- **אלצהיימר מוקדם** - כמעט כל הבוגרים עם תסמונת דאון מפתחים סימני אלצהיימר לפני גיל 40

**הבסיס המולקולרי:** כרומוזום 21 הוא הכרומוזום האנושי הקטן ביותר (למעט כרומוזום Y), המכיל כ-200-300 גנים. העודף בביטוי

ככל שגיל האם עולה השכיחות לאנאופלואידיה עולה.

הקשר בין גיל האם לסיכון לטריזומיה 21 הוא אחד הממצאים הוותיקים והמבוססים בגנטיקה רפואית. הסיכון עולה באופן אקספוננציאלי:

- גיל 20 : 1:1,500
- גיל 30 : 1:900
- גיל 35 : 1:350
- גיל 40 : 1:100
- גיל 45 : 1:30

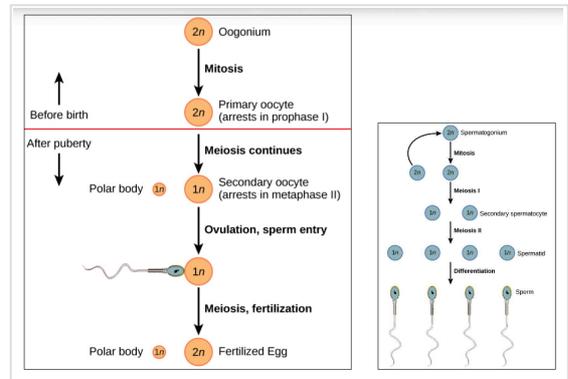
**הבסיס הביולוגי:** הביציות נוצרות עוד בתקופה העוברית ונעצרות בפרופאזה I של המיזזה. הן נשארות במצב זה עד לביציה - תהליך שיכול להימשך 13-50 שנה. במהלך זמן זה:

א. **פירוק קוהזינים** - החלבונים המחזיקים את הכרומוזומים האחיות נחלשים

ב. **נזק מצטבר** משפיע על מנגנון הציר המינטי

ג. **ירידה בבקרת נקודות הביקורת** של המחזור התאי

לעומת זאת, בזכרים הספרמטוגנזה מתחילה רק בגיל ההתבגרות ונמשכת כ-74 ימים מתחילה לסוף. תאי הזרע "טריים" ולכן פחות חשופים לטעויות הקשורות להזדקנות.



### חלק ב': הפרעות בכרומוזומי המין

#### 1. התפתחות המין: מערכת מורכבת רב-שלבית

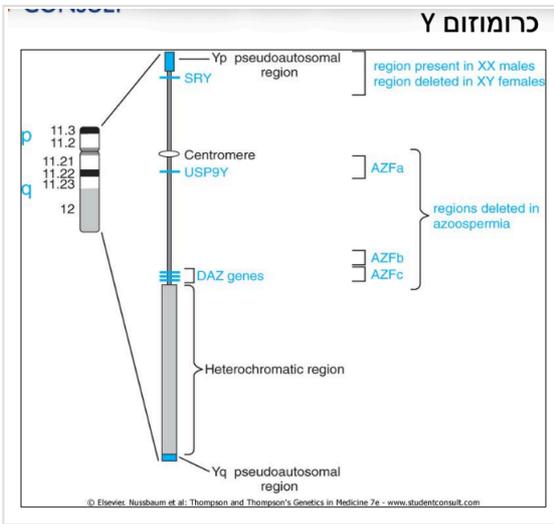
התפתחות המין האנושית מתרחשת בארבע רמות היררכיות:

- רמה כרומוזומלית:** נקבעת בהפריה (XX או XY)
- רמה גונדלית:** התמיינות הגונדה הבלתי מובחנת לשחלה או לאשך, תהליך המתרחש בשבוע ה-7 להריון ותלוי בנוכחות גן SRY
- רמה הורמונלית:** הפרשת הורמוני מין מהגונדות המתמיינות
- רמה פנוטיפית:** התפתחות איברי המין הפנימיים והחיצוניים, מאפיינים מיניים משניים

#### 2. גן SRY ותפקידו המרכזי

גן SRY (**Sex-determining Region Y**) ממוקם על הזרוע הקצרה של כרומוזום Y, סמוך לאזור הפסאודו-אוטוזומלי. הגן מקודד לפקטור שעתוק המפעיל מסלול התפתחותי המוביל להתמיינות אשכים.

### כרומוזום Y



#### מנגנון הפעולה:

- SRY מפעיל את גן SOX9
  - SOX9 מעכב את מסלול התפתחות השחלות
  - מתחילה התמיינות תאי סרטולי ותאי לידיג
  - תאי לידיג מפרישים טסטוסטרון
  - תאי סרטולי מפרישים AMH (Anti-Müllerian Hormone)
- היפוך מין כתוצאה מטרנסלוקציה של SRY (Sex Reversal)**
- במקרים נדירים, שחלוף לא תקין באזור הפסאודו-אוטוזומלי גורם להעברת SRY מכרומוזום Y לכרומוזום X. התוצאה:
- **46, XX זכר** - נוכחות SRY על כרומוזום X גורמת להתפתחות זכרית למרות קיומם של שני כרומוזומי X
  - **46, XY נקבה** - היעדר SRY מכרומוזום Y גורמת להתפתחות נקבית למרות נוכחות כרומוזום Y

**טיפול:** הורמון גדילה מגיל צעיר, טיפול הורמונלי חלופי מגיל ההתבגרות, ניטור קרדיאלי וכלייתי קבוע.

**47,XXY - תסמונת "סופר-זכר"**

שכיחות: 1:1,000 לידות זכרים.

**מאפיינים:**

- גובה מעל הממוצע
- אקנה חמורה בגיל ההתבגרות
- פוריות נורמלית ברוב המקרים
- אינטליגנציה נורמלית עם סיכון מוגבר קל להפרעות למידה
- המיתוס על אלימות מוגברת הופך במחקרים מודרניים

**47,XXX - טריזומיה X**

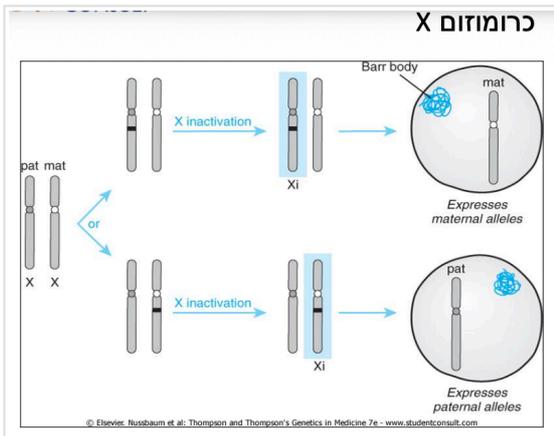
שכיחות: 1:1,000 לידות נקבות.

**מאפיינים:**

- פנוטיפ נורמלי ברוב המקרים
- פוריות נורמלית
- סיכון מוגבר קל לקשיי למידה ובעיות התנהגות
- גובה מעל הממוצע

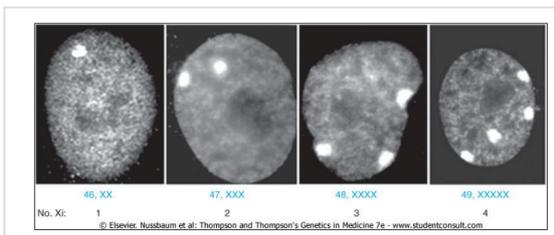
**4. אינאקטיבציה של כרומוזום X (X-inactivation)**

מנגנון שמאזן את המינון הגני בין זכרים (XY) לנקבות (XX). בכל תא נקבי, אחד מכרומוזומי X עובר אינאקטיבציה אקראית והופך ל"גוף בר" (Barr body).



**התהליך המולקולרי:**

- א. גן XIST (X-inactive specific transcript) מתבטא מהכרומוזום שעתיד לעבור אינאקטיבציה
- ב. RNA של XIST עוטר את הכרומוזום
- ג. גיוס של מתילזות ודה-אצטילזות
- ד. דחיסת הכרומוסין להטרוכרומוסין



**חשיבות קלינית:** נקבות הטרוזיגוטיות למחלות X-linked מראות מוזאיקה של ביטוי, מה שמסביר את השונות הקלינית הרבה במחלות כמו המופיליה ודושן בנשים נשאות.

**חלק ג': שינויים כרומוזומליים מבניים**

**1. מחיקות והכפלות (Deletions and Duplications)**

**דליציה (Deletion)** - אובדן קטע כרומוזומלי. יכולה להיות:

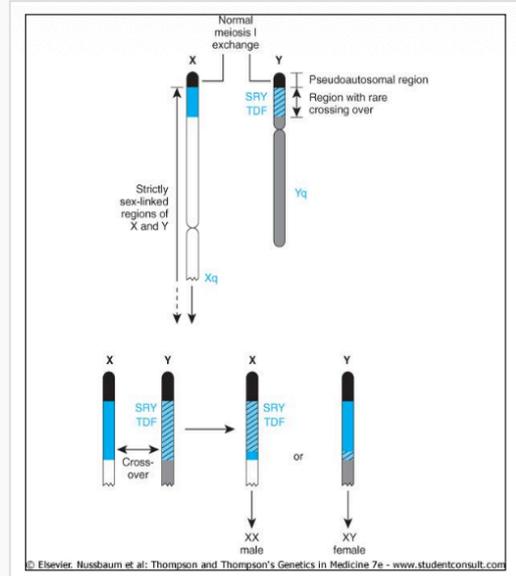
- **טרמינלית** - בקצה הכרומוזום
- **אינטרסטיציאלית** - באמצע הכרומוזום

**דופליקציה (Duplication)** - הכפלת קטע כרומוזומלי

בקצוות הכרומוזום יש אזור פסודו-אוטוזומלי (PAR) המאפשר שחלוף בין כרומוזומי X ו-Y במהלך המיזוג. הם זהים רק בקצוות ושם יקרה שחלוף. כך תא זרע אחד יכול לקבל את ה-SRY על כרומוזום X.

ייתכנו טעויות - במקום שהשחלוף יתרחש רק באזור ה-PAR, הוא יתרחש קרוב יותר ל-SRY ויעביר אותו ל-X.

אם רואים גבר לא ניתן להניח שבהכרח יש לו כרומוזום Y, כי ייתכן שיש לו 46,XX עם SRY. באופן דומה, אישה עם 46,XY יכולה להיוולד אם חסר לה SRY.



ניתן למשל לזהות בבדיקת FISH אם יש SRY או לא. לבדוק אם נקשר.

XX SRY- is a female XY SRY+ is a male

**3. תסמונות כרומוזומי מין עיקריות**

**תסמונת קליינפלט (47,XXY)**

השכיחות: 1:1,000 לידות זכרים. הטריזומיה של כרומוזומי המין השכיחה ביותר.

**מאפיינים קליניים:**

- גובה מעל הממוצע
- היפוגונדיזם - אשכים קטנים, רמות טסטוסטרון נמוכות
- עקרות - אזואוספרמיה (היעדר תאי זרע)
- גינקומסטיה (התפתחות שדיים) ב-30-50%
- קשיים קלים בלמידה ובתקשורת חברתית
- סיכון מוגבר לסוכרת ולאוסטיאופורוזיס

**הבסיס המולקולרי:** למרות נוכחות כרומוזום Y תקין עם SRY, העודף של גנים מכרומוזום X (שלא עוברים אינאקטיבציה מלאה) גורם לחוסר איזון הורמונלי ולבעיות בספרמטוגנזה.

**תסמונת טרנר (45,X)**

המונוזומיה היחידה התואמת חיים באדם, עם שכיחות של 1:2,500 לידות נקבות. 99% מהעוברים עם 45,X עוברים הפלה ספונטנית.

**מאפיינים קליניים:**

- קומה נמוכה (גובה סופי ממוצע: 143 ס"מ)
- דיסגנזה של השחלות - שחלות לא מתפקדות, אמנוריאה, עקרות
- צוואר עם קפלי עור (webbed neck)
- מומי לב ב-30% (במיוחד coarctation of aorta)
- מומי כליות ב-40%
- אינטליגנציה נורמלית עם קשיים ספציפיים במתמטיקה ובתפיסה מרחבית

• **פאראצנטרית** - לא כוללת את הצנטרומר

נשאים של אינברסיות מאוזנות בריאים, אך בסיכון להולדת צאצאים עם חוסר איזון כרומוזומלי עקב רקומבינציה בתוך האזור ההפוך.

**סיכום ומבט לעתיד**

הבנת השינויים הכרומוזומליים חיונית לרפואה המודרנית. טכנולוגיות חדשות כמו Chromosomal Microarray Analysis (CMA) ו-Next Generation Sequencing מאפשרות זיהוי מדויק יותר של שינויים כרומוזומליים זעירים.

האתגרים העתידיים כוללים:

- פיתוח טיפולים ממוקדים לתסמונות כרומוזומליות
  - שיפור האבחון הטרומ-לידתי הלא-פולשני
  - הבנה מעמיקה יותר של האינטראקציות בין גנים בחוסר איזון כרומוזומלי
  - פיתוח גישות תרפויטיות לתיקון חוסר האיזון הגני
- ההתקדמות בתחומים אלה תאפשר לא רק אבחון טוב יותר, אלא גם טיפול אפקטיבי יותר באנשים עם הפרעות כרומוזומליות, ושיפור משמעותי באיכות חייהם.

**חלק ג': שינויים כרומוזומליים מבניים - השלמות מהתרגול**

**1. עקרונות יסוד בשינויים מבניים**

אברציות (aberration) מבניות נוצרות כתוצאה משבירה ואיחוי **לא תקינים** ב-DNA. שבירות אלה יכולות להיגרם מקרינה, חומרים כימיים, ופגמים בשכפול DNA, וכן מתרחשות באופן ספונטני בתדירות נמוכה.

שינויים מבניים מתחלקים לשתי קטגוריות:

- **מאוזנים (Balanced)** - סט הכרומוזומים מכיל את כל המידע הגנטי, אך ייתכן בסדר שונה מהרגיל. הנשא בדרך כלל בריא.
- **לא מאוזנים (Unbalanced)** - סט הכרומוזומים מכיל חסר או תוספת של חומר תורשתי, מה שגורם לביטוי פנוטיפי.

**תנאי הכרחי להעברה לדור הבא:** כרומוזום אברני חייב להכיל **צנטרומר פונקציונלי** (לחלוקה תקינה) ו**שני טלומרים** (לשמירה על יציבות). ללא רכיבים אלה, הכרומוזום לא יישמר בתא.

**2. מחיקות (Deletions) - פירוט מורחב**

**א. מחיקה טרמינלית (Terminal Deletion)**

שבר יחיד בכרומוזום גורם לאובדן כל הקטע הדיסטלי לנקודת השבר. לדוגמה, שבר בכרומוזום 13 באזור הזרוע הארוכה (q) גורם לאובדן כל 13q - שינוי סומטי הגורם ל-**Chronic Lymphocytic Leukemia** או **Non-Hodgkin Lymphoma**. מדובר בשינוי שמתרחש בתאים סומטיים ולא עובר בתורשה.

**ב. מחיקה אינטרסטיציאלית (Interstitial Deletion)**

שני שברים בכרומוזום יחיד גורמים לאובדן המקטע הפנימי שביניהם. לדוגמה, אם השברים הם בין C ל-D ובין D ל-E, המקטע D הולך לאיבוד.

**ג. מיקרודליציות (Microdeletions)**

מחיקות קטנות מאוד (מ-3,000 בסיסים עד 3 מיליון בסיסים) שאינן נראות בקרייטיפ רגיל. ניתן לזהותן באמצעות FISH או CGH (Comparative Genomic Hybridization).

**תסמונות גנים רציפים (Contiguous Gene Syndromes)**

המיקרודליציות גורמות לתסמונות שבהן המחיקה כוללת **אותו סט של גנים באותו אזור גנומי** בכל החולים. הסיבה: **רצפים חזרתיים (repetitive sequences)** בנגוס יוצרים אזורים רגישים לשבירה. במהלך המיזוג, ההומולוגיה בין הרצפים החזרתיים עלולה לגרום להזזה (misalignment) של הכרומוזומים ההומולוגיים, ובכך למחיקה של המקטע שלא התיישב נכון.

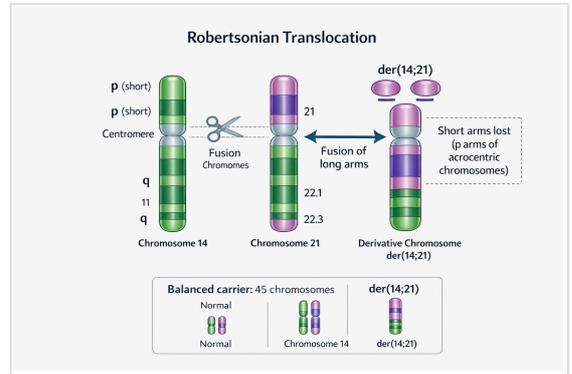
דוגמה קלינית חשובה: **תסמונת Cri du Chat** (5p-) - דליציה של הזרוע הקצרה של כרומוזום 5, גורמת לבכי אופייני דמוי-חתול, פיגור שכלי ומיקרוצפליה.

**2. טרנסלוקציות**

**טרנסלוקציה** - החלפת קטעים בין כרומוזומים לא-הומולוגיים.

**טרנסלוקציה מאוזנת** - אין אובדן או תוספת של חומר גנטי. הנשא בריא אך בסיכון להולדת ילדים עם טרנסלוקציות לא מאוזנות.

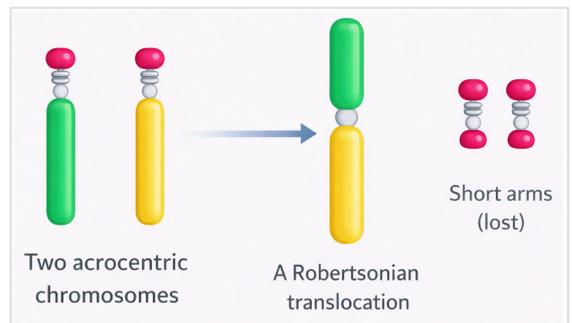
**טרנסלוקציה רוברטסונית** - מיזוג של שני כרומוזומים אקרוצנטריים (13, 14, 15, 21, 22) בצנטרומר. חשובה במיוחד בתסמונת דאון המשפחתית.



פירוט מהצ'אט על המקרה האחרון:

**טרנסלוקציה רוברטסונית** מתרחשת בין כרומוזומים אקרוצנטריים (13, 14, 15, 21, 22), כאשר הזרועות הארוכות שלהם מתאחות באזור הצנטרומר והזרועות הקצרות אובדות. מאחר שהזרועות הקצרות מכילות בעיקר רצפים חזרתיים (כמו rRNA) שקיימים בעותקים נוספים, איבודן לרוב אינו גורם להשפעה פנוטיפית. לכן נשא של טרנסלוקציה רוברטסונית יכול להיות בריא למרות שיש לו 45 כרומוזומים.

זו הטרנסלוקציה השכיחה ביותר באוכלוסייה (כ-1:1000 בריאים). עם זאת, במהלך המיזוג ההפרדה של הכרומוזומים עלולה להיות לא מאוזנת, ולכן נשאים יכולים לייצר גמטות לא מאוזנות כרומוזומלית.



לבדיקת הבנה

אם מישהו הוא נשא **rob(14;21)**:

- למה הוא עם **45 כרומוזומים** אבל **בריא**?
- איזה תוצר לא מאוזן הוא "הכי ריאלי" להגיע ללידה? תשובות צפויות:

- כי 14q ו-21q קיימים בשני עותקים; מה שחסר זה בעיקר p arms אקרוצנטריים (rDNA ערך).
- טריזומיה 21 (Down syndrome) טרנסלוקציוני.

**3. אינברסיות**

**אינברסיה** - היפוך של 180 מעלות בקטע כרומוזומלי. יכולה להיות:

- **פריצנטרית** - כוללת את הצנטרומר

#### 4. דופליקציות (Duplications) - פירוט מורחב

שכפולים נוצרים בעיקר משחלוף לא שווה (Unequal Crossing Over) במיזוזה או כתוצאה מהפרדה לא תקינה. הם פחות מסוכנים ממחיקות ברוב המקרים, אך עלולים לגרום לשינויים משמעותיים בתפקוד הגנטי.

##### סוגי שכפולים

- **Tandem** - המקטע המשוכפל יושב ישירות ברצף (A B C B C D) (E)
- **Reverse Tandem** - המקטע המשוכפל בסדר הפוך (A B C C B) (D E)
- **Terminal Tandem** - שכפול הכולל את הקצה הטרימינלי של הזרוע

##### התנהגות במיזוזה: הטרוזיגוט לשכפול

בדומה לחסר, כאשר כרומוזום עם דופליקציה מתחבר להומולוג התקין במיזוזה, נוצרת **לולאה** - הפעם בכיוון ההפוך מאשר בחסר. הלולאה מייצגת את החומר הגנטי הנוסף שקיים רק בכרומוזום המשוכפל.

**שחלוף לא שווה:** כאשר מתרחש שחלוף (Crossing Over) שאינו מיושר נכון, כרומוזום אחד מקבל דופליקציה והשני מקבל דליציה של אותו מקטע.

##### דוגמה קלינית: תסמונת Pallister-Killian

הכפלה של חלק מהזרוע הקצרה (p) של **כרומוזום 12** גורמת לתסמונת Pallister-Killian, המתאפיינת בפיגור שכלי ודיסמורפיזה של הפנים. ב-CGH ניתן לראות בבירור את התוספת באזור 12p.

##### שינויים סאב-מיקרוסקופיים באזור הטלומרים

קבוצה חשובה של אברציות לא מאוזנות כוללת שינויים סאב-מיקרוסקופיים (מחיקות או דופליקציות) באזור הטלומרים, אצל חולים עם **פיגור שכלי אידיופטי** - כלומר, ממקור לא ידוע. שינויים אלה ניתנים לזיהוי ב-CGH.

##### 5. סמן כרומוזומלי (Marker Chromosome)

סמן כרומוזומלי הוא **מקטע כרומוזומלי קטן ולא מזוהה** המופיע כתוספת לסט הנורמלי של 46 כרומוזומים.

##### מאפיינים:

- קרייטיפ: **47, XY, +mar** (לדוגמה)
- ניתן לראותו בקרייטיפ, אך הגודל הקטן מקשה על זיהוי מקורו
- להבהרת המקור: ניתן להשתמש ב-SKY (Spectral Karyotyping) לצורך זיהוי הרצף

**משמעות קלינית:** אם הסמן מכיל גנים מקודדים - הוא עלול להפר את האיזון הגנטי ולגרום לתסמונת. אם הוא מכיל רק כרומוזין לא-מקודד - ההשפעה מינימלית. סמנים מופיעים לעיתים במצב של **מוזאיקה** (לא בכל התאים), ואז הביטוי תלוי באילו תאי גוף הם מופיעים.

**שכיחות:** הופעת סמן כרומוזומלי חדש (דה-נובו) במהלך הריון: כ-1:2,500 מקרים. הסיכון לפנוטיפ חריג נע בין 0% ל-100%, בהתאם למקור הסמן ולתוכנו הגנטי.

##### 6. איזוכרומוזום (Isochromosome)

כרומוזום שבו **אחת הזרועות חסרה** בעוד **הזרוע השנייה משוכפלת בצורה סימטרית** (כמו תמונת מראה). לדוגמה, איזוכרומוזום i(17q) מכיל מעל הצנטרומר ומתחתיו את הזרוע הארוכה (q) של כרומוזום 17.

שינוי זה מופיע בעיקר בתאים **סומטיים** וקשור למחלות **המטולוגיות** (סרטנים של מערכת הדם).

##### 7. כרומוזום דיצנטרי (Dicentric Chromosome)

כרומוזום עם **שני צנטרומרים**. נוצר כאשר מקטעים משני כרומוזומים שונים מתאחים, כל אחד עם הצנטרומר שלו. בדרך

**Haploinsufficiency:** מצב שבו עותק יחיד של גן אינו מספיק לתפקוד תקין. זה מנגנון שכיח בתסמונות מיקרודליציה - אובדן עותק אחד של גנים קריטיים גורם לפנוטיפ חולני.

##### תסמונת Cri du Chat (5p-) - פירוט מורחב

שכיחות: כ-1% מהמאושפזים במוסדות לפיגור שכלי בארה"ב. רוב המקרים (80-90%) הם **ספורדיים** (דה-נובו), ורק 10-15% נובעים מהורה עם טרנסלוקציה מאוזנת.

##### מאפיינים קליניים:

- בכי אופייני דמוי יללת חתול (פגיעה בהתפתחות הגרון)
- פיגור שכלי (חומרתו בקורלציה לגודל החסר)
- מיקרוצפליה (ראש קטן)
- היפרטלורזיס (ריווח גדול בין העיניים)
- אפיקנטלי פולדס (קפלי עור מעל האפאפיים)
- אוזניים נמוכות ביחס לקו העיניים
- לסת תחתונה קטנה (micrognathia)
- מומי לב בחלק מהחולים

**חומרת המחלה** תלויה בנקודת השבר ב-5p:

- **5p15.2** - חסר באזור זה גורם לרוב הממצאים הקליניים
  - **5p15.3** - אזור הקשור ליללת החתול
  - דרגת הפיגור השכלי נמצאת בקורלציה ישירה לגודל החסר
- אבחון:** ניתן לזהות בקרייטיפ (החסר גדול ובולט), ב-FISH, וב-CGH. ב-FISH, בודקים עם סונדה לאזור 5p ורואים סיגנל אחד במקום שניים. ב-CGH, רואים הסטה שמאלה (ירידה לעותק אחד) באזור 5p של כרומוזום 5.

**תוחלת חיים:** בין נורמלית לירודה, בהתאם לחומרת המום הלבבי והסיבוכים הנלווים.

##### תסמונת DiGeorge (מיקרודליציה 22q11.2)

שכיחות: 1:2,000 עד 1:4,000 לידות.

מדובר במיקרודליציה באזור 22q11.2 - האזור הקריטי של התסמונת. גם חסר קטן יותר המכיל את האזור הקריטי מספיק לגרום לתסמונת.

**משמעות קלינית:** מחיקה של שני העותקים (22q11.2) גורמת לתסמונת DiGeorge, בעוד ששלושה עותקים (דופליקציה) גורמים לתסמונת שונה (22q11.2 duplication syndrome), וארבעה עותקים גורמים לתסמונת Cat Eye.

##### התנהגות במיזוזה: הטרוזיגוט לחסר

כאשר אדם הטרוזיגוט לחסר (כרומוזום אחד תקין ואחד עם דליציה), במהלך המיזוזה הכרומוזומים ההומולוגיים מנסים להתחבר. הכרומוזום התקין יוצר **לולאה (loop)** באזור המקביל לחסר, כדי לאפשר התאמה של שאר האזורים ההומולוגיים. החסר אינו משבש את תהליך החלוקה, כיוון שלכרומוזום עדיין יש טלומרים וצנטרומר.

##### 3. כרומוזום טבעתי (Ring Chromosome)

כאשר מתרחשים שני שברים בקצוות הדיסטליים של הכרומוזום (בשני הטלומרים), הקצוות "הדביקים" נדבקים זה לזה ויוצרים **כרומוזום טבעתי**. במקביל, שני המקטעים הדיסטליים (ללא צנטרומר) הולכים לאיבוד כיוון שאינם יציבים.

תופעה זו מדגימה את **החשיבות של הטלומרים** ביציבות הכרומוזומים - ללא טלומרים, קצוות ה-DNA נוטים להידבק.

בדרך כלל, אדם דיפלואידי חי רק אם הוא **הטרוזיגוט לחסר**. חסרים הומוזיגוטיים (למעט קטנים מאוד שאינם פוגעים באזור חיוני) הם בדרך כלל **קטלניים** - העוברים מתים ברחם.

כלל לא יציב, כיוון ששני הצנטרומרים עלולים להימשך לכיוונים מנוגדים בחלוקה.

#### 8. אינברסיות (Inversions) - פירוט מורחב

באינברסיה, אין שינוי בתכולה הגנטית - רק שינוי בסדר הגנים על הכרומוזום. הפנוטיפ תלוי בנקודת החיתוך:

- **חיתוך באמצע גן** ← מוטציה בגן, עלול לגרום לשיבוש בתפקודו
- **חיתוך בין גנים** ← בדרך כלל פנוטיפ נורמלי (המידע הגנטי שלם)

**Position Effect**: מיקום הגן בגנום יכול להשפיע על רמת הביטוי שלו. אם אינברסיה מכניסה גן לאזור מושתק אפיגנטי, ביטוי הגן ירד. דוגמה קלאסית מ-Drosophila: הגן  $w+$  הקרוב לצנטרומר משנה את צבע העין - נוצרת **Position Effect Variegation (PEV)** עם צבע רב-גווני, עדות לכך שהגן מתבטא רק בחלק מהתאים.

#### סוגי אינברסיות

- **פריצנטרית (Pericentric)** - כוללת את הצנטרומר בתוך הקטע ההפוך
  - **פאראצנטרית (Paracentric)** - לא כוללת את הצנטרומר
- שתיהן בדרך כלל לא משפיעות על בריאות הנשא, אך עלולות להשפיע על הצאצאים.

#### התנהגות במיזוזה: הטרוזיגוט לאינברסיה

כאשר כרומוזום עם אינברסיה מתחבר להומומולוג התקין במיזוזה, נוצרת **לולאת זיווג (Inversion Loop)**. הצנטרומרים נדבקים והאזורים ההומומולוגיים מנסים להתאים - האזור ההפוך יוצר לולאה כדי שההומומולוגיה תישמר.

#### אינברסיה פאראצנטרית - תוצאות שחלוף בתוך הלולאה

כאשר מתרחש שחלוף (Crossing Over) בתוך הלולאה:

- א. נוצר **כרומוזום דיצנטרי** (עם שני צנטרומרים) - יוצר גשר (bridge) באנפאה
- ב. נוצר **מקטע אצנטרי** (ללא צנטרומר) - הולך לאיבוד בהפרדה, הגשר הדיצנטרי נחתך, ונוצרים ארבעה תוצרים:

- **כרומטידה נורמלית** - תקינה
  - **כרומטידה עם אינברסיה** - מאוזנת (ללא חסר/תוספת)
  - **שתי כרומטידות עם דליציות** - לא ברות-חיות ברוב המקרים
- מסקנה:** סיכון נמוך לצאצאים לא מאוזנים, כיוון שהתוצרים עם המחיקות והתוספות הם בדרך כלל לא ברי-חיות.

#### אינברסיה פריצנטרית - תוצאות שחלוף בתוך הלולאה

כאשר מתרחש שחלוף בתוך הלולאה:

- **כרומטידה נורמלית** - תקינה
  - **כרומטידה עם אינברסיה** - מאוזנת
  - **כרומטידה עם דופליקציה + דליציה** (של מקטעים שונים)
  - **כרומטידה עם דליציה + דופליקציה** (הפוכה מהקודמת)
- ההבדל מפאראצנטרית: כאן **כל הכרומטידות מכילות צנטרומר**, ולכן אין אובדן של מקטע אצנטרי.

**סיכון להולדת צאצא עם קריוטיפ לא מאוזן:** 5-15% מהמקרים. ייתכן שגמטות עם חסר או תוספת ישרדו למרות הציפייה שלא יהיו ברות-חיות.

#### סיכום מאפיינים בולטים של אינברסיות

- לולאת זיווג של הכרומוזום ההומומולוגי במצב הטרוזיגוטי במיזוזה
- העדר או ירידה דרסטית בתוצרים ברי-חיות של רקומבינציה בתחום האינברסיה
- סיכון של 5-15% להולדת צאצא לא מאוזן

#### 9. טרנסלוקציות - פירוט מורחב

טרנסלוקציה נוצרת עקב שברים בשני כרומוזומים שונים ואיחוי מחדש של המקטעים בין הכרומוזומים.

#### א. טרנסלוקציה רציפרוקלית (Reciprocal Translocation)

**החלפה הדדית** של מקטעים בין שני כרומוזומים לא-הומומולוגיים. שכיחות: כ-1:600 לידות חי.

**השפעה על הנשא:** ברוב המקרים הנשא בריא - כל החומר הגנטי קיים, רק בסדר שונה. עלולה להיווצר בעיה כאשר:

- השבר מתרחש **בתוך גן פעיל** ומשבש את תפקודו
- **השפעה אפיגנטית** - השתקת גנים באזורי השבר

**אבחון:** קריוטיפ, FISH, ו-SKY (שבו כל כרומוזום נצבע בצבע שונה, וניתן לראות החלפת צבעים בין הכרומוזומים).

#### דוגמה קלינית: כרומוזום פילדלפיה - t(9;22)

טרנסלוקציה סומטית (לא תורשתית) הגורמת ל-**Chronic Myeloid Leukemia (CML)**.

**מנגנון:** שבירה בכרומוזום 9 באזור הגן ABL ובכרומוזום 22 באזור הגן BCR יוצרת **גן היתוך BCR-ABL** על כרומוזום 22 המקוצר (כרומוזום פילדלפיה). גן היתוך מייצר חלבון קינאז פעיל באופן קונסטיטוטבי, הגורם לשגשוג בלתי מבוקר של תאי דם לבנים.

אילו השבר היה לפני הגן ABL (ולא בתוכו), הגן היה נשאר שלם ומושתק - והסרטן לא היה מתפתח.

#### התנהגות במיזוזה: הטרוזיגוט לטרנסלוקציה רציפרוקלית

במיזוזה, ארבעת הכרומוזומים (שני נורמלים N1, N2 ושני טרנסלוקנטיים T1, T2) מתחברים **בצורת צלב (quadrivalent)**. ההפרדה יכולה להוביל לשלוש אפשרויות:

- א. **T1 + T2 יחד** ← נשא מאוזן של הטרנסלוקציה (**בר-חיות**)
- ב. **N1 + N2 יחד** ← תקין לחלוטין (**בר-חיות**)
- ג. **T1 + N2** או **N1 + T2** ← **לא מאוזן** - תוספת של חומר מכרומוזום אחד וחסר מהשני ← ברוב המקרים הפלה או צאצא עם הפרעה גנטית

**תוצאה:** ירידה של כ-50% בחיוניות הגמטות.

#### ב. טרנסלוקציה רוברטסונית (Robertsonian Translocation)

##### - פירוט מורחב

מתרחשת **אך ורק** בין כרומוזומים אקרוצנטריים: **13, 14, 15, 21**, **22**. הזרועות הארוכות (q) של שני הכרומוזומים מתאחות באזור הצנטרומר, והזרועות הקצרות (p) אובדות.

**מדוע אובדן הזרועות הקצרות אינו משפיע?** הזרועות הקצרות מכילות בעיקר רצפים חזרתיים (כמו rRNA) הקיימים בעותקים נוספים על כרומוזומים אחרים. לכן, אובדנם חסר אפקט פנוטיפי.

שכיחות: כ-1:1,000 - הנפוצה מבין כל הטרנסלוקציות.

**סימון קריוטיפ:** 45,XY,rob(14;21)(q10;q10) או 45,XX,t(14;21)(q10;q10)

#### התנהגות במיזוזה: הפרדה וגמטות אפשריות

נניח הורה עם טרנסלוקציה rob(14;21) - יש לו 45 כרומוזומים: כרומוזום 14 תקין, כרומוזום 21 תקין, וכרומוזום טרנסלוקנטי (21;14).

הגמטות האפשריות:

## שאלות תרגול מג'ונרטות

**שאלה 1: חולה עם CML נושא כרומוזום פילדלפיה. מה נכון לגבי הטרנסלוקציה?**

א. החלפה הדדית בין 9q ו-22q שיצרה גן היתוך BCR-ABL על כרומוזום 9

ב. טרנסלוקציה רוברטסונית בין כרומוזומים 9 ו-22

ג. גן ABL שלם עבר ל-22 ולכן הופעל

ד. השבר בתוך הגנים ABL ו-BCR יצר גן היתוך על כרומוזום 22

פתרון

התשובה הנכונה היא (4).

בכרומוזום פילדלפיה, השבר מתרחש בתוך הגנים ABL (על כרומוזום 9) ו-BCR (על כרומוזום 22). כתוצאה נוצר גן היתוך BCR-ABL על כרומוזום 22 המקוצר – הוא "כרומוזום פילדלפיה". גן היתוך מייצר קינאז פעיל קונסטיטטיבית הגורם לשגשוג בלתי מבוקר.

**למה האחרות שגויות:**

- (א) גן היתוך נמצא על כרומוזום 22 (פילדלפיה), לא על 9.
- (ב) רוברטסונית מתרחשת רק בין כרומוזומים אקרוצנטריים (13, 14, 15, 21, 22 אמנם אקרוצנטרי, אך 9 אינו).
- (ג) דווקא העובדה שהשבר היה בתוך הגן (ולא לפניו) היא שגרמה ליצירת גן היתוך הפעיל.

מקור: שיעור 3 – שינויים מבניים בכרומוזומים

**שאלה 2: אישה עם הפלות חוזרות נבדקה וקריטיפ שלה הוא**

**45, XX, rob(14;21) מה נכון?**

א. היא חולה בתסמונת דאון

ב. חסר לה חומר גנטי קריטי מכרומוזום 21

ג. הסיכון שלה ללדת ילד עם תסמונת דאון גבוה מהאוכלוסייה הכללית

ד. כל ילדיה יהיו נשאים של הטרנסלוקציה

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

האישה היא נשאית מאוזנת – יש לה 45 כרומוזומים אך כל החומר הגנטי קיים. עם זאת, במיזוג היא עלולה לייצר גמטות לא מאוזנות: גמטה עם rob(14;21) + כרומוזום 21 תקין ← טריזומיה 21 (תסמונת דאון) בצאצא. זו תסמונת דאון טרנסלוקציונית – הילד יהיה עם 46 כרומוזומים אך שלושה עותקים של 21q.

**למה האחרות שגויות:**

- (א) היא מאוזנת – כל החומר הגנטי קיים, פנוטיפ נורמלי.
- (ב) הזרועות הקצרות שאבדו מכילות רצפים חזרתיים (rRNA) הקיימים בעותקים נוספים – אין חסר משמעותי.
- (ד) חלק מהגמטות יובילו לצאצאים תקינים לחלוטין (14 + 21 תקינים).

מקור: שיעור 3 – שינויים מבניים בכרומוזומים

**שאלה 3: מדוע מיקרודליציות נוטות להתרחש באותו אזור גנומי אצל חולים שונים?**

א. בגלל נזק קרינתי סלקטיבי לאזורים עשירי-GC

ב. בגלל אזורי רצפים חזרתיים הגורמים להזזה במיזוג

ג. בגלל פעילות טלומראז מופרזת

ד. בגלל מוטציות נקודתיות מצטברות באזור

גמטה	תוכן	תוצר בהפריה עם גמטה נורמלית
1	21 + 14 (תקינים)	צאצא תקין (46 כרומוזומים)
2	rob(14;21) בלבד	נשא מאוזן (45 כרומוזומים, בריא)
3	rob(14;21) + 21	טריזומיה 21 ← תסמונת דאון (46 כרומוזומים!)
4	14 בלבד	מונוזומיה 21 ← הפלה
5	rob(14;21) + 14	טריזומיה 14 ← הפלה
6	21 בלבד	מונוזומיה 14 ← הפלה

**תסמונת דאון טרנסלוקציונית:** הילד יהיה עם 46 כרומוזומים (ולא 47!), אבל בפועל יש לו שלושה עותקים של 21q – שניים תקינים ואחד מחובר ל-14. הסימון: 46, XY, rob(14;21), +21

זהו ההבדל מתסמונת דאון "רגילה" (47, XX, +21) – כאן התסמונת משפחתית ולא ספורדית.

**חשיבות קלינית:** זוגות עם הפלות חוזרות ללא סיבה ידועה (לאחר שלילת גורמים כמו קרישיות יתר) – יש לבדוק קריטיפ של שני ההורים לאיתור טרנסלוקציה מאוזנת.

**ג. טרנסלוקציה לא-הדדית / הכנסה (Non-) Insertion / Reciprocal Translocation**

מקטע מכרומוזום אחד מועבר ומוכנס לכרומוזום אחר, ללא החלפה הדדית. זהו שינוי נדיר יותר מהטרנסלוקציות הרציפרוקליות.

**10. נומנקלטורה ציטוגנטית בסיסית**

סיכום קיצורים נפוצים ברישום קריטיפ:

קיצור	משמעות
del	Deletion (מחיקה)
dup	Duplication (שכפול)
inv	Inversion (היפוך)
t	Translocation (טרנסלוקציה)
rob	Robertsonian translocation
r	Ring chromosome (כרומוזום טבעתי)
i	Isochromosome (איזוכרומוזום)
mar	Marker chromosome (סמן כרומוזומלי)
p	Short arm (זרוע קצרה)
q	Long arm (זרוע ארוכה)
+	Gain (תוספת)
-	Loss (חסר)

**דוגמאות:**

- 46, XX, del(5)(p15) - נקבה עם מחיקה בזרוע הקצרה של כרומוזום 5 (Cri du Chat)
- 45, XY, rob(14;21)(q10;q10) - זכר עם טרנסלוקציה רוברטסונית בין 14 ו-21
- 46, XY, inv(9)(p11q13) - זכר עם אינברסיה פריצנטרית בכרומוזום 9
- 46, XX, t(9;22)(q34;q11) - נקבה עם טרנסלוקציה רציפרוקלית (כרומוזום פילדלפיה)

התשובה הנכונה היא (2).

**רצפים חזרתיים (repetitive sequences)** בגנום יוצרים אזורים מועדים לשבירה. במיזיה, כאשר הכרומוזומים ההומולוגיים מתיישרים, הדמיון בין הרצפים החזרתיים עלול לגרום ל**הזזה (misalignment)** – ואז שחלוף לא שווה גורם למחיקה של המקטע שלא התיישב נכון. לכן נקודות השבר דומות בכל החולים (כמו בתסמונת DiGeorge).

**למה האחרות שגויות:**

- (א) הקרינה אינה סלקטיבית לאזורים מסוימים באופן שמסביר תבנית חוזרת.
- (ג) טלומראז קשור לקצוות כרומוזומים, לא לדליציות פנימיות.
- (ד) מיקרודליציות הן **מחיקות** של אלפי עד מיליוני בסיסים, לא מוטציות נקודתיות.

מקור: שיעור 3 – שינויים מבניים בכרומוזומים

**שאלה 4: ילד עם 46 כרומוזומים מאובחן עם תסמונת דאון. מה ההסבר הסביר ביותר?**

- מוזאיקה – חלק מהתאים עם טריזומיה 21
- טרנסלוקציה רוברטסונית אצל אחד ההורים
- דופליקציה של כל כרומוזום 21
- אי-הפרדה במיזיה II

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**תסמונת דאון טרנסלוקציונית:** הורה עם  $rob(14;21)$  מאוזנת יכול להעביר גמטה שמכילה  $rob(14;21)$  + כרומוזום 21 תקין. הצאצא מקבל 46 כרומוזומים, אך בפועל יש לו **שלושה עותקים של 21q** (שניים תקינים + אחד מחובר ל-14). קריוטיפ:  $46,XY,rob(14;21),+21$ .

**למה האחרות שגויות:**

- (א) במוזאיקה **חלק** מהתאים עם 47 וחלק עם 46 – לא מסביר 46 בכל התאים.
- (ג) דופליקציה של כרומוזום שלם תיתן 47, לא 46.
- (ד) אי-הפרדה נותנת טריזומיה 21 **חופשית** – 47 כרומוזומים.

מקור: שיעור 3 – שינויים מבניים בכרומוזומים

**שאלה 5: מה ההבדל העיקרי בין תוצאות שחלוף בתוך לולאה אינברסיה פאראצנטרית לעומת פריצנטרית?**

- בפאראצנטרית נוצר מקטע אצנטרי; בפריצנטרית כל התוצרים עם צנטרומר
- בפריצנטרית הסיכון לצאצאים גבוה יותר כי נוצרים יותר תוצרים
- בפאראצנטרית כל התוצרים ברי-חיות; בפריצנטרית לא
- בפריצנטרית נוצר כרומוזום דיצנטרי; בפאראצנטרית לא

פתרון

התשובה הנכונה היא (1).

באינברסיה **פאראצנטרית** (הצנטרומר מחוץ ללולאה), שחלוף בתוך הלולאה יוצר:

- כרומוזום **דיצנטרי** (שני צנטרומרים) ← גשר באנפאזה ← נחתך
- מקטע **אצנטרי** (ללא צנטרומר) ← הולך לאיבוד

באינברסיה **פריצנטרית** (הצנטרומר בתוך הלולאה), **כל ארבע הכרומוטידות מכילות צנטרומר** – אין מקטע אצנטרי, אבל יש תוצרים עם דופליקציה + דליציה.

**למה האחרות שגויות:**

- (ב) בשני הסוגים ארבעה תוצרים; הסיכון דומה (5-15%).
- (ג) בשני הסוגים חלק מהתוצרים לא ברי-חיות.
- (ד) דווקא **בפאראצנטרית** נוצר כרומוזום דיצנטרי, לא בפריצנטרית.

מקור: שיעור 3 – שינויים מבניים בכרומוזומים

**שאלה 6: מהו הסיכון להולדת צאצא עם קריוטיפ לא מאוזן אצל נשא אינברסיה?**

- 50%
- 25%
- 5-15%
- פחות מ-1%

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

למרות שתאורטית 50% מהגמטות לא מאוזנות, רוב התוצרים עם דליציות ודופליקציות אינם ברי-חיות ועוברים סלקציה טבעית. בפועל, הסיכון **נע בין 5% ל-15%** – כלומר, חלק קטן מהגמטות הלא-מאוזנות כן שורד ומוביל להריון עם קריוטיפ לא מאוזן.

**למה האחרות שגויות:**

- (א) 50% הוא השיעור התאורטי של גמטות לא מאוזנות, לא הסיכון לצאצא חי.
- (ב) אין בסיס למספר זה בהקשר אינברסיות.
- (ד) הסיכון גבוה מכך – לכן יש משמעות קלינית וצורך ביעוץ גנטי.

מקור: שיעור 3 – שינויים מבניים בכרומוזומים

**שאלה 7: בקריוטיפ  $47,XY,+mar$  – מה קובע את החומרה הקלינית של הסמן?**

- גודל הסמן בלבד
- האם הסמן מכיל רצפים מקודדים לגנים
- הכרומוזום שממנו הגיע הסמן
- האם הסמן מכיל טלומרים

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

אם הסמן מכיל **חלקים של גנים מקודדים** – הוא מפר את האיזון הגנטי ועלול לגרום לתסמונת. אם הוא מכיל רק כרומוסין לא-מקודד – ההשפעה מינימלית. לכן הסיכון נע בין 0% ל-100% בהתאם ל**תוכן הגנטי** של הסמן.

**למה האחרות שגויות:**

- (א) גודל לבדו אינו מספיק – סמן גדול של רצפים חזרתיים פחות חמור מסמן קטן עם גנים קריטיים.
- (ג) מקור הסמן חשוב לאבחון (SKY/CGH), אך ההשפעה תלויה בתוכן, לא בזהות הכרומוזום כשלעצמו.
- (ד) טלומרים חשובים ליציבות הסמן, לא לחומרה הקלינית.

מקור: שיעור 3 – שינויים מבניים בכרומוזומים

### שאלה 8: חולה עם תסמונת Cri du Chat – מה נכון?

- א. רוב המקרים תורשתיים מהורה עם טרנסלוקציה
- ב. חומרת הפיגור השכלי אינה קשורה לגודל החסר
- ג. החסר באזור 5p15.3 אחראי ליללת החתול
- ד. המחלה ניתנת לאבחון רק ב-CGH

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

באזור 5p15.3 נמצאים הגנים האחראיים להתפתחות הגרון – פגיעה בהם גורמת לבכי האופייני דמוי יללת חתול. באזור 5p15.2 נמצאים גנים הקשורים לרוב שאר הממצאים הקליניים.

#### למה האחרות שגויות:

- (א) 80-90% מהמקרים הם ספורדיים (דה-נובו); רק 10-15% מהורה עם טרנסלוקציה מאוזנת.
- (ב) דווקא כן – דרגת הפיגור השכלי בקורלציה ישירה לגודל החסר.
- (ד) החסר גדול ובולט – ניתן לראות גם בקריוטיפ רגיל וגם ב-FISH.

מקור: שיעור 3 – שינויים מבניים בכרומוזומים

### שאלה 9: כרומוזום אברני יכול לעבור לדור הבא רק אם

- א. הוא מכיל שני צנטרומרים לפחות
- ב. הוא מכיל צנטרומר וטלומר אחד
- ג. הוא מכיל צנטרומר פונקציונלי ושני טלומרים
- ד. הוא מאוזן מבחינת חומר גנטי

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

כדי שכרומוזום יישמר בחלוקות תאיות ויעבור בתורשה, הוא חייב צנטרומר פונקציונלי (להיקשר לציר המיטוי/מיטוטי) ושני טלומרים (לשמירה על יציבות הקצוות ומניעת היתוך).

#### למה האחרות שגויות:

- (א) שני צנטרומרים (דיצנטרי) דווקא פוגעים ביציבות – הם נמשכים לכיוונים מנוגדים.
- (ב) טלומר אחד אינו מספיק – הקצה ללא טלומר "דביק" ונוטה להיתוך.
- (ד) כרומוזום לא מאוזן (עם חסר/תוספת) יכול לעבור בתורשה – רק שהצאצא יסבול מהפרעה.

מקור: שיעור 3 – שינויים מבניים בכרומוזומים

### שאלה 10: מהו Position Effect?

- א. מוטציה שנגרמת ממיקום השבר בתוך הגן
- ב. שינוי ברמת ביטוי גן עקב שינוי מיקומו בגנום
- ג. אובדן תפקוד גן כתוצאה מהפלו-אינסופיציאנסי
- ד. שיבוש ביטוי גנים שכנים כתוצאה מדליציה

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

Position Effect – כאשר אינברסיה מזיזה גן לאזור חדש בגנום, רמת הביטוי שלו עלולה להשתנות בגלל הסביבה האפיגנטית החדשה. דוגמה: ב-Drosophila, הגן w+ שהוזה קרוב לצנטרומר (אזור מושתק) גרם ל-Position Effect Variegation – צבע עין רב-גווני, כי הגן מתבטא רק בחלק מהתאים.

#### למה האחרות שגויות:

- (א) שבר בתוך הגן הוא מוטציה ישירה, לא Position Effect.
- (ג) הפלו-אינסופיציאנסי קשור לאובדן עותק של גן, לא לשינוי מיקום.
- (ד) שיבוש גנים שכנים מדליציה הוא תוצאה ישירה של המחיקה, לא של מיקום.

מקור: שיעור 3 – שינויים מבניים בכרומוזומים

### שאלה 11: איזו טכנולוגיה לא תזהה טרנסלוקציה מאוזנת?

- א. קריוטיפ
- ב. CGH (Comparative Genomic Hybridization)
- ג. SKY (Spectral Karyotyping)
- ד. FISH

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

CGH משווה כמויות DNA ומזהה חסר או תוספת של חומר גנטי. בטרנסלוקציה מאוזנת אין שינוי בכמות – רק בסידור – ולכן CGH לא תזהה אותה.

#### למה האחרות שגויות:

- (א) קריוטיפ מראה את מבנה הכרומוזומים – ניתן לראות שינוי בגודל/צורה.
- (ג) SKY צובע כל כרומוזום בצבע שונה – החלפת צבע מעידה על טרנסלוקציה.
- (ד) FISH עם סונדות ספציפיות יכול לזהות העברת מקטע מכרומוזום לאחר.

מקור: שיעור 3 – שינויים מבניים בכרומוזומים

### שאלה 12: נשא של טרנסלוקציה רציפרוקלית – מה מתרחש במיזוג?

- א. הכרומוזומים מתחברים בזוגות רגילים
- ב. נוצרת לולאת אינברסיה
- ג. ארבעת הכרומוזומים יוצרים מבנה צלב
- ד. שלושה כרומוזומים מתחברים יחד

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

בנשא טרנסלוקציה רציפרוקלית, שני הכרומוזומים התקינים (N1, N2) ושני הטרנסלוקטסים (T1, T2) מנסים להתאים אזורים הומולוגיים. כיוון שכל מקטע מופיע על שני כרומוזומים שונים, נוצר quadrivalent – מבנה צלב שבו ארבעתם מחוברים.

#### למה האחרות שגויות:

- (א) זיווג בזוגות רגיל לא אפשרי – לכל כרומוזום הומולוגיה חלקית עם שני כרומוזומים שונים.
- (ב) לולאת אינברסיה נוצרת באינברסיה, לא בטרנסלוקציה.
- (ד) כל ארבעת הכרומוזומים המעורבים מתחברים, לא שלושה.

מקור: שיעור 3 – שינויים מבניים בכרומוזומים

### שאלה 13: בבדיקת CGH של ילד עם Cri du Chat, מה נראה?

- א. הסטה ימינה באזור 5q
- ב. הסטה שמאלה באזור 5p
- ג. תוספת באזור 5p
- ד. תוצאה תקינה – CGH לא מזהה דליציות

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

ב-CGH, חסר (דליציה) מתבטא בהסטה שמאלה – ירידה ליחס של עותק אחד בלבד לעומת הרפרנס. אצל ילד עם Cri du Chat, האזור 5p (הזרוע הקצרה של כרומוזום 5) מראה הסטה שמאלה ברורה.

#### למה האחרות שגויות:

- (א) 5q (הזרוע הארוכה) תקינה ב-Cri du Chat; הדליציה היא ב-5p.
- (ג) תוספת = הסטה ימינה. כאן מדובר בחסר, לא תוספת.
- (ד) CGH מצוינת בזיהוי דליציות – זה אחד השימושים העיקריים שלה.

מקור: שיעור 3 – שינויים מבניים בכרומוזומים

## חלק א': הדוגמה המרכזית של הגנטיקה

### הגנום האנושי

- 95% מהגנום האנושי - רצפים לא מקודדים שתפקידם עדיין לא ברור לחלוטין
- כ-1% - מהגנים מקודדים חלבונים
- כמה אחוזים - אזורי בקרה שאנחנו קצת יותר מבינים

### הדוגמה המרכזית (Central Dogma of Genetics)

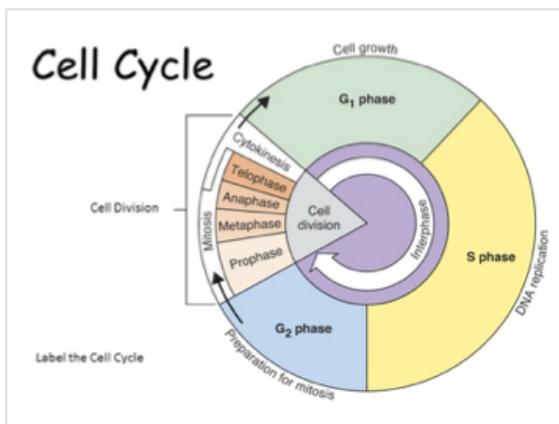
הרעיון המרכזי שעליו בנויה היכולת של החיים על כדור הארץ:



- DNA צריך לעבור רפליקציה מדור לדור
- DNA עובר תעתוק (Transcription) ל-RNA
- RNA (השליח) מביא את המסר מהגרעין לציטופלזמה
- תרגום (Translation) של RNA לחלבון בריבוזומים

### חלק ב': רפליקציה של DNA (DNA Replication)

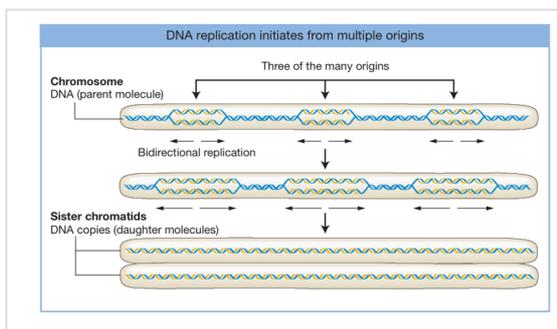
#### עקרונות יסוד



- מתרחשת בשלב S של מחזור התא
- חייבת להיות מדויקת ביותר - טעויות יכולות לגרום:
  - בתאים סומטיים: סרטן
  - בתאי נבט (גמטות): מחלות גנטיות שעוברות לדור הבא

#### תהליך הרפליקציה

#### שלב ההתחלה (Initiation)



#### א. Origin of Replication - נקודות התחלה באמצע

הכרומוזומים (לא בקצוות)

- באיקריוטים: אין רצף קבוע, תלוי בקונטקסט
- אזורים עשירים ב-A-T (קל יותר לפתוח - שני קשרי מימן בלבד)
- ב. חלבונים מעורבים:
  - Helicase - פותח את הסליל הכפול
  - Gyrase/Topoisomerase - מונע התקשרויות וסיבובים לא רצויים
  - SSB (Single Strand Binding proteins) - מחזיקים את הגדילים פתוחים

#### שאלה 14: חולה עם דליציה ב-22q11.2 - מה נכון?

- א. תסמונת DiGeorge מופיעה רק כשכל 22q חסר
  - ב. שכיחות: 1:20,000 לידות
  - ג. דופליקציה של אותו אזור גורמת לתסמונת שונה
  - ד. כל החולים מציגים פנוטיפ זהה
- פתרון  
התשובה הנכונה היא (3).

**דופליקציה של אזור 22q11.2** (שלושה עותקים) גורמת ל-**22q11.2 Duplication Syndrome**, וארבעה עותקים גורמים ל-**תסמונת Cat Eye**. זו דוגמה לכך שגם חסר וגם תוספת של אותו אזור - כל אחד גורם לתסמונת שונה.

#### למה האחרות שגויות:

- (א) מספיקה מיקרודליציה באזור הקריטי בלבד - לא חסר כל 22q.
- (ב) השכיחות היא 1:2,000-4,000 - הרבה יותר שכיחה מ-1:20,000.
- (ד) יש שונות קלינית - תלוי בגודל המדויק של החסר ובגנים המעורבים.

מקור: שיעור 3 - שינויים מבניים בכרומוזומים

#### שאלה 15: כרומוזום טבעתי נוצר כאשר

- א. שבר אחד בטלומר גורם להתכופפות
  - ב. צנטרומר מתפצל לשניים
  - ג. שני שברים בקצוות הדיסטליים גורמים לחיבור הקצוות
  - ד. שני כרומוזומים אקרוצנטריים מתאחים
- פתרון  
התשובה הנכונה היא (3).

כאשר מתרחשים שני שברים בשני הטלומרים (קצוות דיסטליים), הקצוות ה"דביקים" ללא טלומרים נדבקים זה לזה ויוצרים טבעת. המקטעים הדיסטליים שנותקו חסרי צנטרומר - ולכן הולכים לאיבוד.

#### למה האחרות שגויות:

- (א) שבר אחד גורם לדליציה טרמינלית, לא לטבעת - צריך שני שברים.
- (ב) פיצול צנטרומר אינו מנגנון ליצירת טבעת.
- (ד) חיבור אקרוצנטריים = טרנסלוקציה רוברטסונית, לא כרומוזום טבעתי.

מקור: שיעור 3 - שינויים מבניים בכרומוזומים

#### שיעור 4 - רפליקציה, תעתוק, תרגום ומחלות גנטיות

תאריך: 10/11/2025  
תוכן עניינים:

- א. חלק א': הדוגמה המרכזית של הגנטיקה
- ב. חלק ב': רפליקציה של DNA (DNA Replication)
- ג. חלק ג': תעתוק (Transcription)
- ד. חלק ד': תרגום (Translation)
- ה. חלק ה': יסודות הגנטיקה - חוקי מנדל
- ו. חלק ו': מחלות גנטיות אוטוזומליות רצסביות
- ז. חלק ז': מחלות גנטיות אוטוזומליות דומיננטיות
- ח. חלק ח': מחלות עם הרחבת חזרת (Repeat Expansion Disorders)
- ט. חלק ט': מושגים חשובים נוספים
- י. חלק י': חישוב סיכונים גנטיים
- יא. חלק י"א: אבחון גנטי
- יב. נקודות מפתח

## ב. גורמי תעתוק (Transcription Factors)

• מזהים ונקשרים ל-promoter

• קוראים ל-RNA Polymerase

ג. אזורי בקרה נוספים:

• Enhancers - מגבירי ביטוי (יכולים להיות רחוקים)

• Silencers - משתיקי ביטוי

## דוגמאות לבקרת תעתוק

### א. ויטמין D כ-Transcription Factor:

• נקשר לרצפטור VDR (Vitamin D Receptor)

• הקומפלקס נכנס לגרעין

• נקשר לאזורים ספציפיים ב-DNA

• מפעיל גנים של ספיגת סידן

### ב. Lac Operon בחיידקים:

• ללא לקטוז: repressor חוסם את RNA polymerase

• עם לקטוז: repressor משתחרר, מתרחש תעתוק של אנזימי

פירוק לקטוז

## עיבוד RNA (RNA Processing)

### שחבור (Splicing)

• הסרת אינטרונים (רצפים לא מקודדים)

• חיבור אקסונים (רצפים מקודדים)

• מוטציות באתרי שחבור יכולות לגרום למחלות

### הוספות לקצוות

• 5' Cap - הגנה ויציבות

• 3' Poly-A Tail - יציבות ותרגום

## חלק ד': תרגום (Translation)

### הקוד הגנטי

• 64 קודונים (טריפלטים של 3 בסיסים)

• 20 חומצות אמינו

• קודון התחלה: AUG (מקודד למתיונין)

• קודוני סיום: UAA, UAG, UGA

• הקוד הוא מנוון (degenerate) - יותר מקודון אחד לחומצת אמינו

### תהליך התרגום בריבזום

#### מבנה הריבזום

• שתי תת-יחידות (גדולה וקטנה)

• 3 אתרים:

• אתר A (Aminoacyl) - כניסת tRNA טעון

• אתר P (Peptidyl) - יצירת קשר פפטידי

• אתר E (Exit) - יציאת tRNA ריק

#### שלבי התרגום

א. mRNA נכנס לריבזום

ב. סריקה עד מציאת AUG

ג. tRNA עם מתיונין נקשר

ד. התקדמות קודון-קודון

ה. בקודון סיום - שחרור השרשרת

## חלק ה': יסודות הגנטיקה - חוקי מנדל

### חוק ההפרדה השווה (Law of Equal Segregation)

• כל הורה תורם אלל אחד באופן אקראי

• נכון בכל המקרים

### חוק הדומיננטיות (Law of Dominance)

• יש אללים דומיננטיים ורצסיביים

• נכון בחלק מהמקרים (לא תמיד)

## שלב ההתארכות (Elongation)

DNA Polymerase יכול לעבוד רק בכיוון 5' → 3', לכן:

### א. גדיל מוביל (Leading Strand)

• סינתזה רציפה בכיוון 5' → 3'

• Primer אחד בהתחלה

• DNA Polymerase III מסנתזת ברציפות

### ב. גדיל מפגר (Lagging Strand)

• סינתזה לא רציפה במקטעים

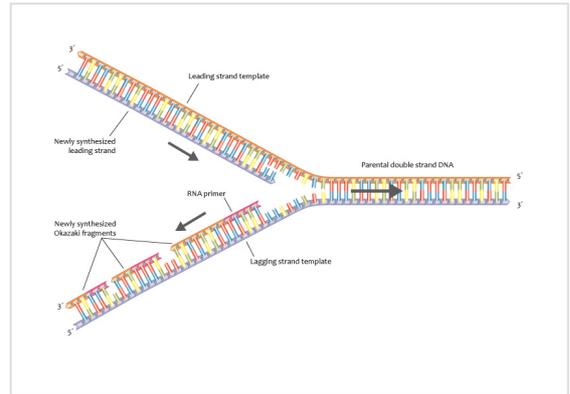
• מקטעי אוקזאקי (Okazaki Fragments) - קטעים קצרים

• Primase מוסיף primers רבים

• DNA Polymerase III מסנתזת כל מקטע

• DNA Polymerase I מסיר primers וממלא פערים

• Ligase מחבר בין המקטעים



### בעיית הטלומרים

• בקצוות של הכרומוזומים יש בעיה - אין איפה לשים primer

• טלומרים - רצפים חוזרים בקצוות

• טלומראז (Telomerase) - מאריך טלומרים

• קיצור טלומרים קשור להזדקנות

### בקרת איכות ברפליקציה

• שכיחות טעות: 1 ל-10<sup>7</sup> נוקלאוטידים

• מנגנוני תיקון:

• Proofreading על ידי DNA Polymerase

• DNA Repair mechanisms

• Checkpoints בסוף שלב S ולפני מיטוזה

• אם יש טעויות שלא ניתנות לתיקון ← אפופטוזה

## חלק ג': תעתוק (Transcription)

### הבדלים בין DNA ל-RNA

• RNA: חד-גדילי (Single-stranded)

• סוכר: ריבוז במקום דאוקסיריבוז

• בסיס: אורציל (U) במקום תימין (T)

• יכול לקבל מבנים מורכבים (loops, hairpins)

### סוגי RNA

א. mRNA (Messenger RNA) - נושא את המידע לסינתזת חלבונים

ב. rRNA (Ribosomal RNA) - מרכיב מבני בריבזומים

ג. tRNA (Transfer RNA) - מעביר חומצות אמינו בתרגום

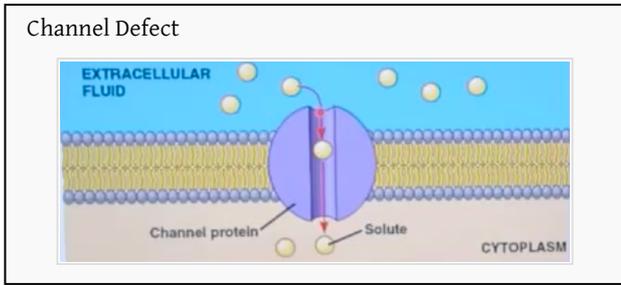
ד. Non-coding RNA - כולל microRNA, lncRNA ועוד - תפקידי בקרה

### תהליך התעתוק

#### התחלה (Initiation)

א. Promoter - אזור בקרה לפני הגן

• TATA Box - רצף TATAAA כ-25 בסיסים לפני תחילת התעתוק



**גנטיקה**

- גן: **CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator)
- מוטציה שכיחה: **ΔF508** (חסר של פנילאלנין במיקום 508)
- מעל 2000 מוטציות ידועות
- נשאות: 1:22 באוכלוסייה הכללית

**פתופיזיולוגיה - סוגי מוטציות**

- Class I-II**: החלבון לא מגיע לממברנה
- Class III**: החלבון מגיע אך לא נפתח
- Class IV**: תעלה עובדת חלקית
- Class V**: כמות מופחתת של חלבון תקין

**תסמינים**

**ריאות:**

- הפרשות סמיכות
- דלקות ריאה חוזרות
- ברונכיאקטזיות

**לבלב:**

- אי-ספיקה אקסוקרינית
- צואה שומנית
- אי-שגשוג

**מעיים:**

- **Meconium ileus** (מקוניום סמיך)

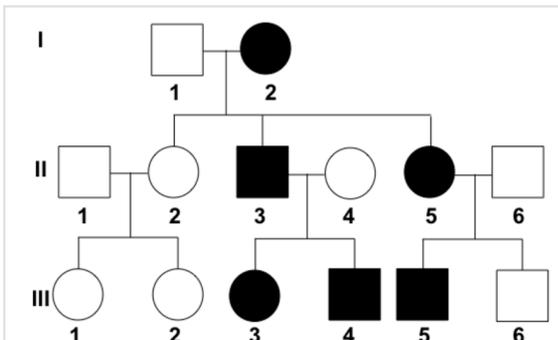
**מערכת רבייה:**

- היעדר **vas deferens** - דו-צדדי בגברים (אי-פוריות)

**טיפולים חדשניים (תלויי מוטציה)**

- **Potentiators** - פותחים תעלות שמגיעות לממברנה
- **Correctors** - עוזרים לחלבון להתקפל ולהגיע לממברנה
- **Amplifiers** - מגבירים את ייצור החלבון
- אנטיביוטיקה (אמינוגליקוזידים) - עוקפים קודוני עצירה מוקדמים

**חלק ז': מחלות גנטיות אוטוזומליות דומיננטיות**



**מנגנונים למחלות דומיננטיות**

**1. Haploinsufficiency**

- 50% מכמות החלבון לא מספיקה
- נפוץ בחלבונים מבניים
- דוגמה: Type I של Osteogenesis Imperfecta

לפי מנדל, כל תכונה עוברת בלי קשר לתכונה אחרת. כל גן עובר באופן רנדומאלי בלי קשר לגן לידו. זה לא מדויק כלל.

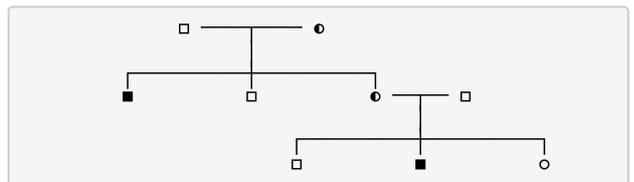
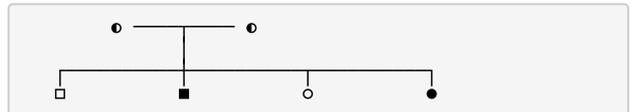
- **לא נכון לגמרי** - גנים על אותו כרומוזום עוברים ביחד
- **Linkage** - גנים קרובים על אותו כרומוזום
- **Crossing Over** במיזוזה יוצר שונות נוספת. נותר

גנים שרחוקים מאוד לא בהכרח יעברו. זה תלוי במרחק הגנטי (לא תמיד פיזי) - linked vs unlinked.

**חלק ו': מחלות גנטיות אוטוזומליות רצסיביות**

**עקרונות כלליים**

- נדרשים **שני אללים פגומים** להופעת המחלה
- נשאים (הטרוזיגוטים) בדרך כלל בריאים
- שכיחות גבוהה יותר בנישואי קרובים
- עץ משפחה אופייני: הורים בריאים, ילדים חולים



**דוגמה 1: פנילקטונוריה (PKU)**

**Enzymatic defects** - not having enough of an enzyme to carry out a metabolic pathway.

**פתופיזיולוגיה**

- חסר באנזים **Phenylalanine Hydroxylase**
- פנילאלנין לא מתפרק לטירוזין
- הצטברות פנילאלנין ומטבוליטים רעילים

**תסמינים**

- פיגור שכלי (אם לא מטופל)
- עור בהיר (חסר מלנין)
- שיער בהיר
- עיניים בהירות
- פזילה
- היפרטוניות
- מיקרוצפליה
- ריח "עובשי" אופייני

**טיפול**

- דיאטה דלת פנילאלנין מלידה
- פורמולה מיוחדת עם חומצות אמינו (ללא פנילאלנין)
- הגבלה חמורה של חלבונים
- צריך כמות מינימלית של פנילאלנין (חומצת אמינו חיונית)
- המשך דיאטה לכל החיים (במיוחד בהריון)

**אבחון**

- **סקר ילודים (Newborn Screening)** - בדיקת דם מהעקב
- מדידת רמות פנילאלנין בדם

## 2. Dominant Negative

- החלבון הפגום מפריע לחלבון התקין
- נפוץ בחלבונים המתארגנים במבנים מולטימריים
- דוגמה: Type II-III של Osteogenesis Imperfecta

## 3. Gain of Function

- החלבון רוכש פעילות חדשה או יתר
- דוגמה: אכונדרופליזיה

## אוסטאוגניזם אימפרפקטה (OI) - "מחלת העצמות השבירות"

### גנטיקה

- גנים: COL1A1 ו-COL1A2
- מקודדים לקולגן Type I
- מבנה: Triple helix של 3 שרשראות קולגן
- רצף חוזר: Gly-X-Y (גליצין כל 3 חומצות אמינו)

### סיווג וחומרה

#### Type I (קל) - Haploinsufficiency:

- שברים מתחילים בהליכה
- סקלרות כחולות
- אי-שגשוג קל
- חיים נורמליים יחסית

#### Type II (קטלני) - Dominant Negative:

- שברים תוך-רחמיים
- בית חזה קטן
- אי-ספיקה נשימתית
- מוות בינקות

#### Type III (חמור) - Dominant Negative:

- עיוותי עצמות חמורים
- קומה נמוכה מאוד
- שברים מרובים
- נכות קשה

### תסמינים נוספים

- סקלרות כחולות - קולגן דליל בלובן העין
- Dentinogenesis Imperfecta - שיניים שבירות
- Wormian bones - עצמות נוספות בגולגולת
- ליקוי שמיעה

## אכונדרופליזיה וגמדות (Achondroplasia)

### גנטיקה

- גן: FGFR3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3)
- מנגנון: Gain of Function
- 80% מוטציות De Novo
- Hot Spot - אותה מוטציה (G380R) ב-90% מהמקרים
- קשר לגיל אב מבוגר

### פתופיזיולוגיה

- FGFR3 מעכב צמיחת עצם בלוחיות הגדילה
- המוטציה גורמת לעיכוב-יתר
- פגיעה בעיקר בעצמות ארוכות

### תסמינים

- קומה נמוכה (גמדות)
- גפיים קצרות לא פרופורציונליות
- ראש גדול עם בליטת מצח
- גשר אף שקוע
- לורדוזיס מותנית

### טיפול חדש

- תרופה מאושרת FDA מגיל 5
- פועלת downstream ב-pathway

- מנטרלת את העיכוב המוגבר

## Thanatotropic Dysplasia

- מוטציה חמורה יותר ב-FGFR3
- בית חזה קטן מאוד
- אי-ספיקה נשימתית
- קטלני בדרך כלל

## Homozygous Achondroplasia

- כאשר שני הורים עם אכונדרופליזיה מביאים ילד
- 25% סיכוי לילד עם 2 אללים פגומים
- פנוטיפ חמור הרבה יותר - בדרך כלל קטלני

## Dravet Syndrome

- מחלת אפילפסיה חמורה בילדות
- דומיננטית אך בדרך כלל De Novo
- ילדים חולים בדרך כלל לא מביאים צאצאים

## חלק ח': מחלות עם הרחבת חזרות (Repeat Expansion Disorders)

### מאפיינים כלליים

- רצפים חוזרים (בדרך כלל CAG) שמתרחבים
- Anticipation - החמרה מדור לדור:
- יותר חזרות
- גיל הופעה מוקדם יותר
- תסמינים חמורים יותר

## מחלת הנטינגטון (Huntington Disease)

### גנטיקה

- גן: HTT
- חזרות של רצף CAG המקודדות לגלוטמין (polyQ)

### מספר חזרות וביטוי קליני

- 10-26: תקין
- 27-35: Pre-mutation (לא יציב)
- 36-40: Reduced penetrance
- מעל 40: מחלה מלאה

### פתופיזיולוגיה

- עודף גלוטמינים גורם לקיפול שגוי של החלבון
- הצטברות חלבון במוח
- מוות של נוירונים

### תסמינים של הנטינגטון

- תנועות כוריאפורמיות
- דמנציה
- הפרעות פסיכיאטריות
- גיל הופעה: בדרך כלל 30-50 (תלוי במספר חזרות)

### Anticipation

- סבא: 45 חזרות, תסמינים בגיל 60
- אב: 55 חזרות, תסמינים בגיל 40
- נכד: 70 חזרות, תסמינים בגיל 20

## מחלות Fragile X

- הרחבת CGG ב-FMR1
- גורם לפיגור שכלי
- תורשה תלוית X עם אפקט anticipation

## חלק ט': מושגים חשובים נוספים

### מוטציות De Novo

- מוטציות חדשות שלא עוברות בתורשה

• שכיחות גבוהה יותר:

- עם גיל האב המבוגר (תאי זרע מתחלקים כל הזמן)
- ב-Hot Spots (אזורים מועדים למוטציות)
- נפוצות במחלות דומיננטיות חמורות

#### Expressivity ו-Penetrance

##### Penetrance (חדירות)

- האם המוטציה תתבטא בכלל
- Complete (100%) או Incomplete (<100%)

##### Variable Expressivity

- חומרת הביטוי משתנה בין חולים
- אותה מוטציה - ספקטרום של תסמינים

##### מוזאיקה (Mosaicism)

###### Somatic Mosaicism

- המוטציה בחלק מתאי הגוף
- ביטוי קל יותר של המחלה

###### Germline Mosaicism

- המוטציה בחלק מתאי הנבט
- הורה בריא יכול להביא מספר ילדים חולים
- מסביר "מוטציות דומיננטיות חוזרות"

#### חלק י': חישוב סיכונים גנטיים

##### מחלות רצסיביות

###### הורים נשאים

- 25% ילד חולה
- 50% ילד נשא
- 25% ילד בריא לא נשא
- **הסיכון זהה בכל הריון** - "זורקים את הקובייה מחדש"

##### חישוב סיכון עם נשאות באוכלוסייה

###### דוגמה - CF:

- נשאות באוכלוסייה: 1:22
- אם אחד ההורים נשא ידוע:
- סיכון שבן הזוג נשא: 1/22
- סיכון לילד חולה:  $1/88 = 1/22 \times 1/2 \times 1/2$

##### Obligate Carriers

- הורים לילד עם מחלה רצסיבית = בהכרח נשאים
- חריגים נדירים: מוזאיקות, מוטציה חדשה

##### חישוב נשאות באחים

- לאחים בריאים של חולה במחלה רצסיבית:
- אם לא ידוע שבריאם: 50% סיכוי נשאות
- אם ידוע שבריאם (מחלת ילדות): 2/3 סיכוי נשאות

##### מחלות דומיננטיות

- הורה חולה: 50% סיכון לכל ילד
- שני הורים חולים: 75% ילד חולה (25% עלול להיות הומוזיגוט - חמור יותר)

#### חלק י"א: אבחון גנטי

##### סקר ילודים (Newborn Screening)

- בדיקת דם מהעקב
- מזהה מחלות מטבוליות (PKU, CF ועוד)
- מאפשר טיפול מוקדם

##### בדיקות טרום-לידתיות (Prenatal Tests)

- מי שפיר
- סיסי שלייה
- בדיקות גנטיות ממוקדות או רחבות

#### ייעוץ גנטי

- חישוב סיכונים
- הסבר על דפוסי תורשה
- אפשרויות לאבחון טרום-לידתי
- תמיכה פסיכולוגית

#### נקודות מפתח

- א. DNA Polymerase עובד רק 5'-3' - קריטי להבנת רפליקציה
- ב. מחלות רצסיביות - נשאות שכיחה, ביטוי רק בהומוזיגוטים
- ג. מחלות דומיננטיות - מספיק אלל אחד פגום, לעתים De Novo
- ד. Anticipation - החמרה מדור לדור במחלות חזרות
- ה. הסיכון בכל הריון נפרד - לא תלוי בילדים קודמים
- ו. Hot Spots - אזורים מועדים למוטציות
- ז. טיפולים ממוקדי מוטציה - עתיד הרפואה הגנטית

#### שיעור 5 - תורשה על כרומוזום X ו-Y, מחלות X-linked ורצסיביות, ופתולוגיות מיטוכונדריות

תאריך: 17/11/2025

תוכן עניינים:

א. כרומוזום Y ותורשה Y-linked

ב. כרומוזום X ו-X inactivation

ג. מחלות X-linked Recessive

ד. מחלות X-linked Dominant (דומיננטית בתאחיזה ל-X)

ה. Pseudoautosomal Region

ו. טיפים לזיהוי דפוסי תורשה

ז. חישובי בייס (Bayesian Analysis)

ח. מיטוכונדריה ומחלות מיטוכונדריות

#### כרומוזום Y ותורשה Y-linked

##### מאפייני כרומוזום Y

- גודל: קטן בהרבה מכרומוזום X
- תוכן גנטי מועט: רוב הכרומוזום לא מכיל גנים משמעותיים
- אזורים עיקריים:
- Pseudoautosomal region (PAR): אזור קטן המשותף עם כרומוזום X
- SRY gene: הגן הקריטי לקביעת המין הזכרי
- AZF regions (A,B,C): גנים ליצירת זרע (spermatogenesis)

##### גן SRY

- ממוקם קרוב לאזור הפסאודו-אוטוזומלי
- קובע התפתחות זכרית בעובר (אשכים וגניטליה זכרית)
- יוצר קסקדה של התפתחות זכרית
- חסר של SRY: גורם ל-XY עם פנוטיפ נקי
- SRY על כרומוזום X (עקב crossing over): גורם ל-XX עם פנוטיפ זכרי

##### תורשה Y-linked

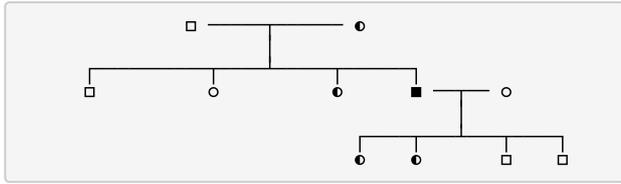
דגש: אין באמת מחלות Y-linked חשובות (לפחות לצורך הקורס שלנו).

- העברה: רק מאב לבן
- המחלה היחידה המשמעותית: ליקויי פריון/אזוספרמיה
- חסרים ב-AZF regions
- בעיה: איך עובר לדור הבא אם יש בעיה בפריון?
- תשובה: טיפולי פוריות (ביופסיה מהאשך, הזרקת זרע)
- הערה על כהנים: ייתכן שיש מחקרים שבדקו כהנים ברחבי העולם ומצאו מרקרים של אותו אב קדמון בכרומוזום Y

- **Klinefelter (47,XXY)**: משתיק X אחד
- **הכלל**: תמיד נשאר רק אחד X פעיל

### X-linked Recessive מחלות

- אמה נשאית ← 50% בנים חולים, 50% בנות נשאיות
- אבא חולה ← כל הבנות נשאיות, כל הבנים בריאים



### Duchenne Muscular Dystrophy (דיושן)

#### הגן והחלבון

- **גן DMD**: מקודד לדיסטרופין
- **דיסטרופין**: מחבר בין היחידה המתכווצת לממברנת התא
- **בלי דיסטרופין**: התא לא יציב ומתפרק = דיסטרופיה

#### קליניקה (הוצגו תמונות)

- **גיל 18 חודשים**: איחור בהליכה
- **Gower sign**: "הילד מטפס על עצמו כדי לקום" - סימן לחולשת שרירי הירכיים
- **Pseudohypertrophy**: "נראה כאילו יש שרירים גדולים אבל זה החלפה לשומן"
- **גיל 12**: בכיסא גלגלים
- **קרדיומיופתיה ובעיות נשימה**
- **CPK גבוה מאוד**: עשרות אלפים, לא כמו מישהו שהלך לחדר כושר

דיושן נמצא בבדיקות **סקר גנטי** לכל הזוגות בהריון

### Duchenne vs Becker

- **Duchenne**: אין חלבון בכלל (deletion/frameshift)
- **Becker**: יש חלבון אבל קצר/לא תקין
- **הבדל ניכר**: בדיושן - כיסא גלגלים בגיל 12, בבקר - עדיין הולכים בגיל 20

#### נשאות

- יכולות להיות סימפטומטיות (בגלל X inactivation)
- CPK מעט גבוה
- סיכון לקרדיומיופתיה (בעיקר בדיושן)

#### עיוורון צבעים

- **דגש**: תכונה שכיחה שלא מקצרת חיים
- יותר שכיח בזכרים
- אם שכיח מאוד - יכול להיראות כמו אוטוזומלי רצסיבי
- **דוגמה**: אישה עם עיוורון צבעים = שני X פגומים
- כל הבנים שלה יהיו עיוורי צבעים
- הבנות - תלוי באבא

### Fragile X Syndrome

#### המנגנון המיוחד

**הערה**: אחת מצורות התורשה הכי מעצבנות ומסובכות - גם X-linked, גם recessive, וגם repeats!

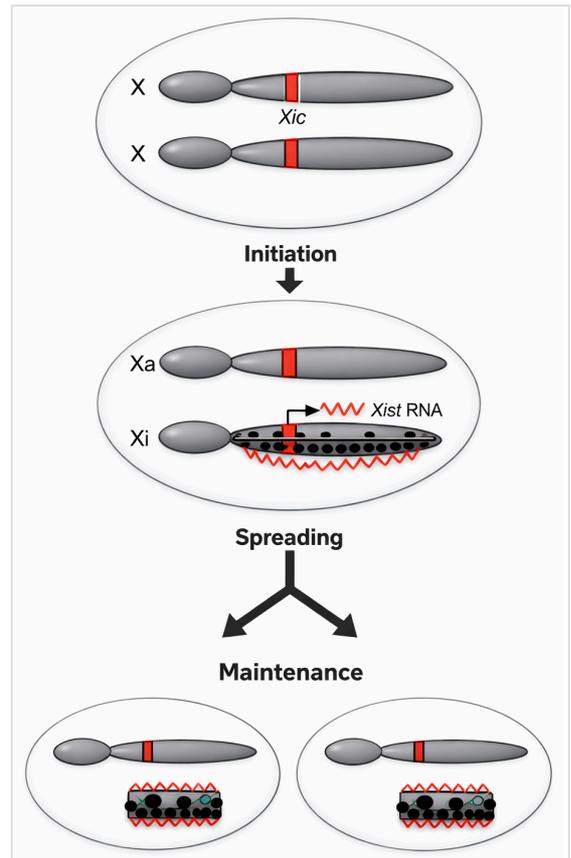
- **גן FMR1**: מכיל חזרות CCG
- **תקין**: עד 55 חזרות
- **Premutation**: 55-200 חזרות
- **Full mutation**: מעל 200 חזרות

#### Anticipation

- ככל שיש יותר חזרות, גדל הסיכוי להרחבה

### כרומוזום X ו-X inactivation

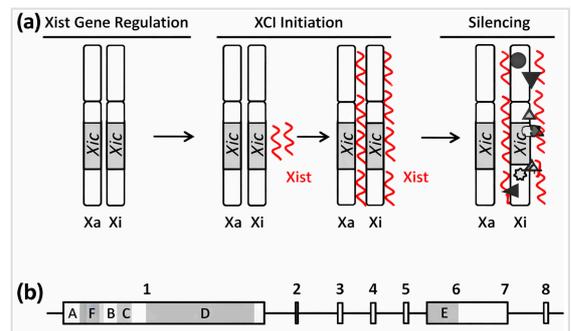
#### X Inactivation (Lyonization)



**אטימולוגיה**: Mary Lyon תיארה את זה לראשונה, לכן קוראים לזה גם Lyonization

#### המנגנון

- **X inactivation center (XIC)**: מייצר long non-coding RNA בשם **XIST**
- **XIST RNA**: עוטר את הכרומוזום X שעתיד להיות מושתק
- **התוצאה**: Barr body - כרומוזום X דחוס וקומפקטי
- **הזמן**: קורה בשלב מוקדם של העובר (10-20 תאים)
- הכרומוזום המושתק נותר מושתק במהלך חלוקת התא (תאי הבת של תא מסוים ימשיכו את ההשתקה)



#### עקרונות חשובים

1. **רנדומליות**: ההחלטה איזה X מושתק היא בדרך כלל אקראית
  2. **Non-random (skewed) X inactivation**:
    - כאשר יש מוטציה ב-X אחד
    - התאים עם ה-X הפגום מסתדרים פחות טוב
    - לחץ אבולוציוני על התאים (לא על האדם!)
- דוגמת החתולות**: חתול עם 3 צבעים = נקבה, בגלל המוזאיקה מ-X inactivation.

#### מספר לא תקין של כרומוזומי X

- **Turner (45,X0)**: לא בר-חיים ברוב המקרים

- בנקבה - מוזאיקה = בעיה בחיבורים = אפילפסיה

### Pseudoautosomal Region

#### SHOX Deficiency

- גן הנמצא גם ב-X וגם ב-Y
- מתנהג כמו אוטוזומלי דומיננטי
- גורם לקומה נמוכה עם קיצור גפיים
- **הערה:** מגיב טוב להורמון גדילה - מוסיף 8-9 ס"מ
- חסר SHOX גורם גם לקומה הנמוכה בטרנר

#### טיפים לזיהוי דפוסי תורשה

##### סיכום:

##### X-linked recessive

- בעיקר זכרים חולים
- עובר דרך נשאות
- לא עובר מאב לבן
- אב חולה ← כל הבנות נשאות (אם האם בריאה)

##### X-linked dominant

- גבר חולה = כל הבנות חולות, אף בן לא חולה (בנים מקבלים מהאב Y)
- אישה חולה (הטרוזיגוטית) = 50% בנים חולים, 50% בנות חולות

##### X-linked לשלול

- אם יש מעבר מאב לבן = לא X-linked
- "אם רואים אבא מעביר לבן - 100% לא X-linked!"

הערה כללית: במקרה של דומיננטי, כל נשאת היא גם חולה. אז אם נתון שאישה נשאת (להבנתו בדרך כלל מתכוונים **בריאה** ונשאת - אחרת היו כותבים חולה), כנראה שמדובר במקרה של X-linked recessive ולא דומיננטי.

### חישובי בייס (Bayesian Analysis)

#### עקרונות בסיסיים

- **מטרה:** לדייק את חישובי הסיכון בגנטיקה באמצעות מידע נוסף
- **שימוש:** כאשר יש לנו מידע נוסף על הפרובנד שיכול לדייק סטטיסטית את הסיכון

#### מרכיבי החישוב הבייאזי

א. Prior Probability (הסתברות מוקדמת)

- הסיכוי הבסיסי על סמך המידע הגנטי בלבד
- לדוגמה: אישה שאביה חולה במחלה X-linked רצסיבית - סיכוי של 50% להיות נשאת

ב. Conditional Probability (הסתברות מותנית)

- מידע נוסף שמשפיע על ההסתברות
- לדוגמה: אם לאישה יש ארבעה בנים בריאים
- ג. Joint Probability (הסתברות משותפת)
- מכפלת ההסתברות המוקדמת בהסתברות המותנית:

$$P(\text{joint}) = P(\text{prior}) \times P(\text{conditional})$$

ד. Posterior Probability (הסתברות סופית)

- ההסתברות המחושבת לאחר שקלול כל המידע

#### דוגמה מפורטת - מחלה X-linked רצסיבית

##### נתונים:

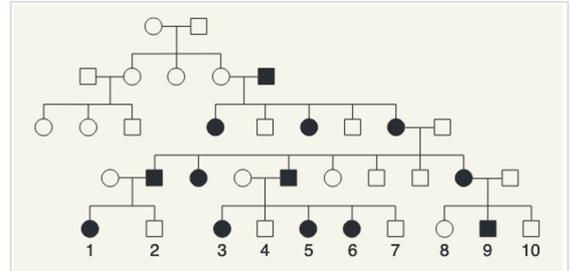
- אישה שאביה חולה (בהכרח נשאת)
- יש לה ארבעה בנים בריאים
- מה הסיכוי שהבת שלה נשאת?

- **100 חזרות:** 100% סיכוי להרחבה מעל 200 בדור הבא
- הרחבה מתרחשת בעיקר במעבר מאם לילד

### קליניקה

- פיגור שכלי (הסיבה השכיחה ביותר באוכלוסייה)
- אוטיזם, ADHD
- ראש גדול (macrocephaly)
- אורכידיזם (אשכים גדולים)
- פנים אופייניות: אוזניים גדולות, מצח גבוה, פנים משולשות

### מחלות X-linked Dominant (דומיננטית בתאחיזה ל-X)



- גבר חולה ← כל הבנות חולות, כל הבנים בריאים
- אישה חולה ← 50% בנים חולים, 50% בנות חולות?

### X-linked Hypophosphatemia

#### דוגמה מהקליניקה:

- ילדה עם רגליים לא סימטריות
- רככת (rickets) - עצמות רכות ומתעקמות
- "בורינג של הרגליים" - קשתות ברגליים
- פנים א-סימטריות
- **טיפול:** תוספת פוספט - הרגליים מסתדרות עם הזמן

### Rett Syndrome

**דגש:** רואים רק בנות - Male lethal

#### מאפיינים קליניים

- התפתחות תקינה עד גיל שנה-שנה וחצי
- **רגרסיה:** "מה שהילדה ידעה - דיבור, הליכה - מאבדת"
- **Hand-washing movements:** תנועות ידיים אופייניות
- "לא purposeful use של הידיים"
- פיגור עמוק, אפילפסיה
- **הערה:** המרצה ציינה שהיא מציגה את Rett Syndrome בגלל שהוא במבחן סקר גנטי לעוברים.

### Incontinentia Pigmenti

**סיפור מהקליניקה:** תינוקת עם פריחה נוראית - חושבים הרפס, עושים workup מלא, אנטיביוטיקה, כלום לא עוזר

#### שלבי המחלה

- שלב ראשון:** פריחה שלפוחייתית (נראה כמו הרפס)
  - שלב שני:** היפרקרטואיס
  - שלב שלישי:** היפרפיגמנטציה בדרמטומים
- מעניין:** זה מוזאיקה בגלל X inactivation - לכן רואים את הפסים

### X-linked Dominant Male-sparing

הגבר יכול לשרוד - זה ההבדל העיקרי.

### PCDH19-related epilepsy

#### המנגנון המיוחד:

- פוגע רק בנקבות
- זכרים עם המוטציה - בריאים
- צריך את המוזאיקה כדי ליצור בעיה בחשמל במוח
- בזכר - כל התאים אותו דבר = אין אפילפסיה

Joint	Conditional	Prior	סיטואציה
1/64	$(1/2)^4 \times 1/2$	1/2	האישה נשאית + הבת נשאית
1/64	$(1/2)^4 \times 1/2$	1/2	האישה נשאית + הבת לא נשאית
1/2	1	1/2	האישה לא נשאית

**תוצאה:**

- סיכוי שהבת נשאית:  $\frac{1/64}{1/64+1/64+1/2} = \frac{1}{33}$
- סיכוי שהבת לא נשאית:  $\frac{33}{34}$

**דוגמה נוספת - מחלה דומיננטית עם חדירות חלקית**

**Cleft-hand/foot מחלת**

- מחלה דומיננטית
- חדירות (penetrance) של 70%
- 30% מהנשאים לא מפתחים קליניקה

**חישוב לאדם ללא סימנים קליניים:**

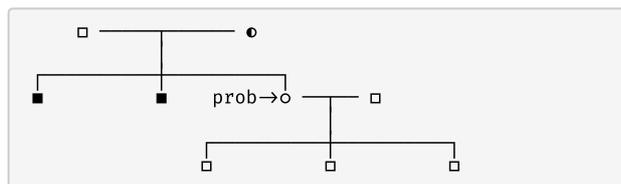
סיכוי להיות נשא:  $\frac{0.5 \times 0.3}{(0.5 \times 0.3) + (0.5 \times 1)} = \frac{3}{13}$

**דוגמה מהתרגול**

נתון אילן היוחסין הבא. שני האחים של הפרובנד סובלים ממחלת קנדי (צורת הורשה של X-link). מכיוון ששני האחים חולים אנחנו מינחים שאמה של הפרובנד נשאית ואבליגטורית.

לפני שנודע לנו ששלושת הבנים של הברובנד אינם חולים, היינו אומרים שהסבירות או הסיכון שהיא תהיה נשאית (Carrier) כמו אמה הוא 1/2. אבל יש כאן נתונים נוספים.

כיצד משתנה הסיכוי של הפרובנד להיות נשאית אם ניקח בחשבון את העובדה שיש לה שלושה בנים בריאים?



event	Prior	Conditional	Joint
Carrier (C)	1/2	$(1/2)^3 = 1/8$	$(1/2) \times (1/8) = 1/16$
Non-carrier (-C)	1/2	1	$(1/2) \times 1 = 1/2$

**תוצאה:**

סיכוי שהפרובנד נשאית:  $\frac{1/16}{1/16+1/2} = \frac{1}{9}$

שאלת המשך מהתרגולים למבחן - מה הסיכון לילד חולה במחלת קנדי בהריון הבא?

$P(\text{sick}) = P(C) \times P(\text{boy}) \times P(\text{sick}|C) = \frac{1}{9} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{36}$

**מיטוכונדריה ומחלות מיטוכונדריאליות**

**תפקוד המיטוכונדריה**

- ייצור אנרגיה: מגלוקוז דרך גליקוליזיס ← פירובט ← מעגל קרבס ← שרשרת הובלת אלקטרונים
- Oxidative Phosphorylation: התהליך המרכזי לייצור ATP
- β-Oxidation: ייצור אנרגיה משומנים

**DNA מיטוכונדריאלי - מאפיינים**

**מבנה ותכונות**

- צורה: מעגלית
- גודל: קטן יחסית ל-DNA גרעיני

**מספר גנים - 37 גנים:**

- 13 גנים מקודדים לחלבוני Oxidative Phosphorylation
- 22 גנים ל-Transfer RNA
- 2 גנים ל-Ribosomal RNA
- עותקים מרובים: הרבה עותקים בכל מיטוכונדריון

**תורשה מיטוכונדריאלית**

- Maternal Inheritance: תורשה אימהית בלבד
- האם מעבירה לכל ילדיה (בנים ובנות)
- גברים חולים לא מעבירים לילדיהם
- הזרע לא תורם DNA מיטוכונדריאלי (או תרומה זניחה)

**מושגים חשובים**

**Replicative Segregation**

- המיטוכונדריות מתחלקות באופן עצמאי מהתא
- חלוקה רנדומלית בין תאי הבת

**Homoplasmy vs Heteroplasmy**

- Homoplasmy: כל ה-DNA המיטוכונדריאלי בתא זהה
- Heteroplasmy: תערובת של DNA מיטוכונדריאלי תקין ומוטנטי
- אחוז ההטרופלזמיה משפיע על חומרת המחלה

**Threshold Effect**

- נדרש אחוז מינימלי של מיטוכונדריות פגועות לביטוי קליני
- הסף משתנה בין רקמות שונות

**סוגי מוטציות מיטוכונדריאליות**

**1. Deletions**

**Kearns-Sayre Syndrome:**

- בדרך כלל de novo בביצית
- שיתוק שרירי עיניים
- הפרעות קצב לב
- בעיות ראייה

**2. מוטציות ב-Transfer RNA או Ribosomal RNA**

- פגיעה רחבה בתפקוד המיטוכונדריה
- ביטוי קליני חמור יותר
- MELAS: מחלה קשה עם אירועים מוחיים, אפילפסיה, לקטת גבוה

**3. מוטציות בגנים המקודדים לחלבוני Electron Transport Chain**

- 13 גנים מיטוכונדריאליים
- מאות גנים גרעיניים נוספים

**ביטוי קליני של מחלות מיטוכונדריאליות**

**רקמות מועדות לפגיעה (צורכות הרבה ATP)**

- מוח: אפילפסיה, אירועים דמויי stroke, פיגור
- שריר: חולשה, Ragged Red Fibers בביופסיה
- לב: קרדיומיופתיה, הפרעות הולכה
- עיניים: לקות ראייה, שיתוק שרירי עיניים
- אוזניים: לקות שמיעה
- כליות: פגיעה כליתית
- כבד: פגיעה בתפקודי כבד

**מאפיינים קליניים של מחלות מיטוכונדריאליות**

- וריאביליות רבה: אפילו באותה משפחה
- גיל הופעה משתנה: מלידה ועד גיל מבוגר
- לקטת גבוה בדם: סימן אופייני למחלות מיטוכונדריאליות
- החמרה במצבי stress: מחלות חום, זיהומים

**קשיים באיתור המוטציה**

- הטרופלזמיה משתנה בין רקמות
- צורך בביופסיה מהרקמה הפגועה
- ריצוף גנומי רגיל לא תמיד מכסה DNA מיטוכונדריאלי

**בעיות בייעוץ גנטי**

- קושי לחזות חומרת המחלה בעובר
- הטרופלזמיה משתנה בין אחים
- סיכון שנות: 0-100%

**טיפול במחלות מיטוכונדריאליות**

- אין טיפול מרפא
- טיפול תומך בלבד
- ניסיונות להחדרת מיטוכונדריות בריאות - עדיין בשלבי מחקר

**Three-Parent Baby**

- טכניקה ניסיונית למניעת העברת מחלות מיטוכונדריאליות
- שילוב של:
  - DNA גרעיני מהאם הביולוגית
  - DNA גרעיני מהאב
  - DNA מיטוכונדריאלי מתורמת ביצית

**חשיבות קלינית**

- מחלות מיטוכונדריאליות יכולות להסביר:
  - תינוקות שמתמוטטים במחלת חום ראשונה
  - מחלות רב-מערכתיות עם תמונה לא ברורה
  - הזדקנות של רקמות (צבירת מוטציות עם הזמן)

**שיעור 6 - תורשה לא מנדלית, קו-**

**דומיננטיות ואפיסטזיס**

תאריך: 24/11/2025  
תוכן עניינים:

- א. מושגי יסוד - חזרה
- ב. חוקי מנדל
- ג. התפלגות מנדלית - ריבוע פונט
- ד. תורשה לא מנדלית
- ה. מערכת Rh

ו. תורשה דו-היברנדית (שתי תכונות)

ז. הכלאת מבחן (Test Cross)

ח. גנטיקה מעורבת (Genetic Heterogeneity)

ט. אפיסטזיס (Epistasis) - אינטראקציות בין גנים

י. מבחן קומפלמנטציה (Complementation Test)

יא. מיסוד (Masking)

יב. סופרסיה (Suppression)

יג. פנוטיפ בומביי (Bombay Phenotype)

יד. אפיסטזיס במסלולים מטבוליים - דוגמת צבע פרחים

טו. מושגים מסכמים

טז. סיכום הנושאים

**מושגי יסוד - חזרה**

**גנוטיפ ופנוטיפ**

- גן - קטע של DNA (רצף נוקלאוטידים), בדרך כלל כמה מאות עד כמה אלפי בסיסים, שמקודד לחלבון
- גנום - סך כל הכרומוזומים/הגנים בכל תא בגוף
- גנוטיפ - הרקע הגנטי (DNA) שמוביל לפנוטיפ מסוים
- פנוטיפ - התכונה עצמה, הביטוי החלבוני (התרגום של המידע הגנטי)

**אלל ולוקוס**

- אלל - רצף הנוקלאוטידים במיקום מסוים שמכתיב את התכונה
- לוקוס - מיקום של גן על הכרומוזום (קבוע אצל כולם)
- האללים נמצאים באותו לוקוס, אך יכולים להיות שונים בין אנשים

**הומוזיגוטיות והטרוזיגוטיות**

- הומוזיגוט - שני אללים זהים לתכונה מסוימת
- הטרוזיגוט - שני אללים שונים לתכונה מסוימת

**דומיננטי ורצסיבי**

- דומיננטי - אם האלל נמצא, הוא יבוא לידי ביטוי (מספיק אחד)
- רצסיבי - יבוא לידי ביטוי רק אם הדומיננטי לא נמצא (צריך שניים)
- חשוב: דומיננטי לא אומר "חזק" או "טוב יותר" - יש מחלות גנטיות דומיננטיות
- בשפת היומיום משתמשים בזה כ"חזק/חלש" אבל זה לא מדויק - זה מתייחס רק לנוכחות/ביטוי, לא לאיכות התכונה

**חוקי מנדל**

**החוק הראשון - חוק הפרדה**

- לכל גן יש שני עותקים
- ביצירת תאי המין (גמטות) יש רק עותק אחד
- בהפריה חוזר להיות שני עותקים
- מנדל ניסח את זה כשזה עדיין לא היה ידוע - פריצת דרך בהבנת התורשה

**החוק השני - חוק ההתפלגות העצמאית**

- תכונות מתפלגות באופן בלתי תלוי אחת בשנייה
- התהליך של בחירת הגמטות הוא אקראי
- הגן לצבע עיניים לא קשור לגן לגובה - כל השילובים אפשריים

**תורשה מנדלית**

- תכונה שעוברת לפי חוקי מנדל
- שני אללים (דומיננטי/רצסיבי)
- הטרוזיגוט מבטא תכונה דומיננטית

**התפלגות מנדלית - ריבוע פונט**

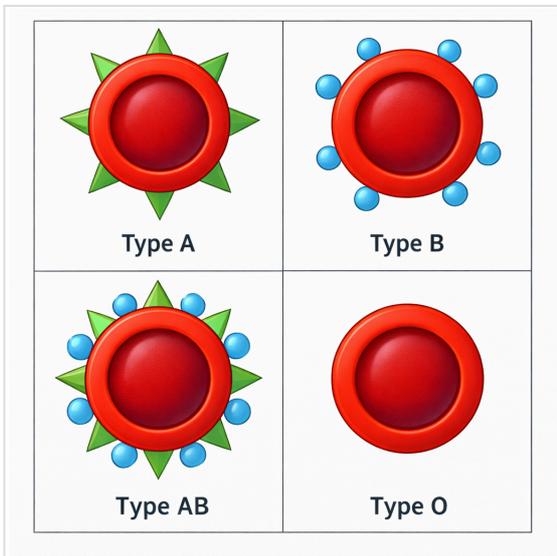
**הכלאה של שני הורים הטרוזיגוטים (Aa x Aa)**

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

- סיכוי להומוזיגוט דומיננטי: 1/4 (25%)
- סיכוי להטרוזיגוט: 2/4 (50%)
- סיכוי להומוזיגוט רצסיבי: 1/4 (25%)
- סיכוי לפנוטיפ דומיננטי: 3/4 (75%)
- סיכוי לפנוטיפ רצסיבי: 1/4 (25%)

**הערה חשובה על סטטיסטיקה**

- משפחה היא תמיד מדגם קטן
- הסיכויים הם תיאורטיים - בפועל יכולות להיות סטיות
- כל לידה היא אירוע עצמאי - הסיכוי מתחדש כל פעם
- דוגמת המטבע: אם מטילים מטבע 10 פעמים, לא בהכרח ייצא בדיוק 5-5
- יש משפחות עם 4 בנות או 5 בנים למרות שהסיכוי הוא 50-50
- אם יש 25% סיכוי להוריש מחלה ונולדו 3 ילדים בריאים - הסיכוי לרביעי עדיין 25%



**האנטיגנים על כדוריות הדם:**

- סוג A ← סוכרים מסוג A (משולשים ירוקים)
- סוג B ← סוכרים מסוג B (עיגולים כחולים)
- סוג AB ← שני סוגי הסוכרים
- סוג O ← אין סוכרים (מוטציה בגן)

**נוגדנים ותרומת דם:**

- הגוף מייצר נוגדנים רק נגד אנטיגנים שאינם נמצאים על תאי הדם שלו
- סוג A ← נוגדנים כנגד B
- סוג B ← נוגדנים כנגד A
- סוג AB ← אין נוגדנים (מקבל אוניברסלי)
- סוג O ← נוגדנים כנגד A ו-B (תורם אוניברסלי)
- **חשוב:** בתרומת דם מסננים את הנוגדנים מהדם הנתרם, אבל אין שליטה על הנוגדנים אצל המקבל

האנטיגנים על כדוריות הדם של התורם נשארים, הבעיה היא באנטיגנים על כדוריות הדם של התורם - מול הנוגדנים אצל המקבל

**תרגיל - קביעת מוצא הורי על פי קבוצות הדם**

נתונים שני זוגות הורים:

- הזוג נחמני:
- גב' נחמני: סוג דם B
- מר נחמני: סוג דם AB
- הזוג כהן:
- גב' כהן: סוג דם B
- מר כהן: סוג דם B

נתונים שני תינוקות:

- לתינוק א' סוג דם O
- לתינוק ב' סוג דם A

איזה תינוק שייך לאיזה זוג?

**פתרון**

**הגנוטיפים האפשריים של התינוקות**

תחילה נרשום את הגנוטיפים של התינוקות:

- תינוק א' OO
- תינוק ב' AO / AA

**הגנוטיפים האפשריים של ההורים**

הזוג נחמני:

- גב' נחמני (B): BB / BO
- מר נחמני (AB): AB

**תורשה לא מנדלית**

**1. דומיננטיות חלקית (Semi-dominance)**

- ההטרוזיגוט מבטא פנוטיפ ביניים (שונה מהדומיננטי ושונה מהרצסיבי)
- לכל גנוטיפ יש פנוטיפ ייחודי משלו
- יתרון: קל לזהות את הגנוטיפ לפי הפנוטיפ

**דוגמה - צבע פרחים:**

- הומוזיגוט דומיננטי ← אדום
- הטרוזיגוט ← רוד (ביניים)
- הומוזיגוט רצסיבי ← לבן

**דוגמה - גן Tail בעכברים:**

- tt (רצסיבי) ← זנב ארוך תקין
- TT (דומיננטי) ← ללא זנב ← **לטאלי** (מוות בשלבים עובריים)
- Tt (הטרוזיגוט) ← זנב קצר
- **הערה:** במקרה הזה דווקא האלל הרצסיבי הוא התקין

**דוגמה - Familial Hypercholesterolemia**

- מחלה הקשורה לקולטן ל-LDL (הכולסטרול "הרע")
- הומוזיגוט תקין ← בריא
- הטרוזיגוט ← מחלת לב בבגרות מוקדמת
- הומוזיגוט לא תקין ← מחלת לב קשה בילדות (עשויה להוביל למוות)
- LDL - גדול יותר, יותר כולסטרול, סיכון לשקיעה בכלי דם
- HDL - קטן ודחוס, נחשב בריא יותר

**2. קו-דומיננטיות (Co-dominance)**

- שני האללים דומיננטיים
- שניהם באים לידי ביטוי במקביל
- קורה כשכל אלל מייצר חלבון אחר, ואין יחסי דומיננטיות-רצסיבי ביניהם

**דוגמה מרכזית - סוגי דם ABO:**

- שלושה אללים: A, B, O
- A ו-B דומיננטיים, O רצסיבי
- A ו-B קו-דומיננטיים זה לזה

**שיטות סימון:**

phenotype	genotype (letter)	genotype (symbol)
A	AA or AO	I <sup>A</sup> I <sup>A</sup> or I <sup>A</sup> i
B	BB or BO	I <sup>B</sup> I <sup>B</sup> or I <sup>B</sup> i
AB	AB	I <sup>A</sup> I <sup>B</sup>
O	OO	ii

הזוג כהן:

- גב' כהן (B):  $\overline{BB}/BO$
- מר כהן (B):  $\overline{BB}/BO$

**ניתוח ההכלאות האפשריות**

- תינוק א' (OO) הוא הכלאה אפשרית של הזוג כהן:  $BO \times BO$
- תינוק ב' (AO / AA) הוא הכלאה אפשרית של הזוג נחמני:  $AO \leftarrow AB \times BO$

**תרגיל - סוגי דם אפשריים של ילדים**

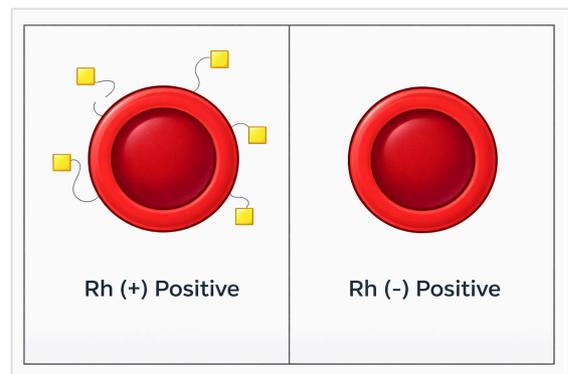
אדם שסוג דמו A נשא אשה שסוג דמה AB. איזה סוגי דם יכולים להיות לילדיהם?

להבנת:

- סוג דם A בעל גנוטיפ AO או AA.
- האישה בעלת גנוטיפ AB.
- שילובים אפשריים:

	AO	AA
AB	A, B, AB	A, AB

**מערכת Rh**



**מאפיינים**

- גן נפרד מ-ABO (בלתי תלוי)
- תורשה מנדלית רגילה
- Rh+ דומיננטי, Rh- רצסיבי
- נמצא על כרומוזום אחר מ-ABO

**Rh בהריון**

- בעיה פוטנציאלית: אם Rh- עם עובר Rh+
- האם עלולה ליצר נוגדנים כנגד Rh+
- פתרון: חיסון Anti-D בטרימסטר השני
- החיסון מכיל נוגדנים ל-Rh שנקשרים לכדוריות דם של העובר שעברו לאם ומונעים יצירת נוגדנים עצמאית
- במהלך הלידה הכמויות קטנות (לא כמו עירווי דם), לכן החיסון מספיק

**תורשה דו-היברידי (שתי תכונות)**

ריבוע פונט 4x4

	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

כאשר שני הורים הטרוזיגוטים לשתי תכונות (AaBb x AaBb):

- 4 גמטות אפשריות לכל הורה: AB, Ab, aB, ab
- 16 שילובים אפשריים
- 4 פנוטיפים שונים

**התפלגות 9:3:3:1**

- 9/16 - שתי תכונות דומיננטיות (צהוב וחלק)
- 3/16 - ראשון דומיננטי, שני רצסיבי (צהוב ומחוספס)
- 3/16 - ראשון רצסיבי, שני דומיננטי (ירוק וחלק)
- 1/16 - שתי תכונות רצסיביות (ירוק ומחוספס)

אין אינטראקציה (No interaction) - יחס 9:3:3:1		
מספר (מתוך 16)	תבנית גנוטיפית	קטגוריה פנוטיפית
9	A_B_	שתי תכונות דומיננטיות
3	A_bb	A דומיננטי, B רצסיבי
3	aaB_	A רצסיבי, B דומיננטי
1	aabb	שתי תכונות רצסיביות

**זן טהור**

- הומוזיגוט לכל התכונות הנבדקות
- 4 מתוך 16 בטבלה הם זנים טהורים
- יכול להיות עם תכונות דומיננטיות או רצסיביות, העיקר שהוא הומוזיגוט

**נוסחאות כלליות (n = מספר גנים)**

- מספר פנוטיפים:  $2^n$
- מספר גנוטיפים:  $3^n$
- דוגמה לשלוש תכונות (ארנבים):
- צבע פרווה: חום/לבן
- צבע עיניים: שחור/אדום
- אורך אוזניים: ארוך/קצר
- 8 שילובי פנוטיפים אפשריים ( $2^3$ )
- 27 גנוטיפים אפשריים ( $3^3$ )

**הכלאת מבחן (Test Cross)**

**מטרה**

לבדוק האם פרט עם פנוטיפ דומיננטי הוא הומוזיגוט או הטרוזיגוט

**שיטה**

הכלאה עם הומוזיגוט רצסיבי

**תוצאות**

- אם כל הצאצאים דומיננטיים ← ההורה היה הומוזיגוט דומיננטי
- אם חצי דומיננטיים וחצי רצסיביים ← ההורה היה הטרוזיגוט
- **מספיק צאצא אחד רצסיבי כדי לשלול הומוזיגוטיות דומיננטית**

**הכלאת מבחן דו-היברידי**

בודקת שתי תכונות במקביל:

- אם ההורה PPYY ← כל הצאצאים גבוהים וסגולים
- אם ההורה PpYY ← כולם גבוהים, חצי סגולים/חצי לבנים
- אם ההורה PPYy ← כולם סגולים, חצי גבוהים/חצי נמוכים
- אם ההורה PpYy ← כל השילובים אפשריים
- **טבלה מקוצרת:** כשהורה השני הומוזיגוט רצסיבי לשתי התכונות, תמיד יתרום אללים רצסיביים, לכן אפשר לקצר את הטבלה

**דוגמה:** חלבונים A ו-B שנקשרים ל-DNA אחד לשני - מספיק שאחד מהם פעיל כדי שהתפקוד יישמר. רק אם שניהם רצסיביים (לא קשורים) תהיה בעיה.

**מבחן קומפלמנטציה (Complementation Test)**

**מטרת מבחן קומפלמנטציה**

לבדוק האם שני פרטים עם פנוטיפ רצסיבי זהה הם רצסיביים באותו גן או בגנים שונים

**שיטה לעריכת מבחן קומפלמנטציה**

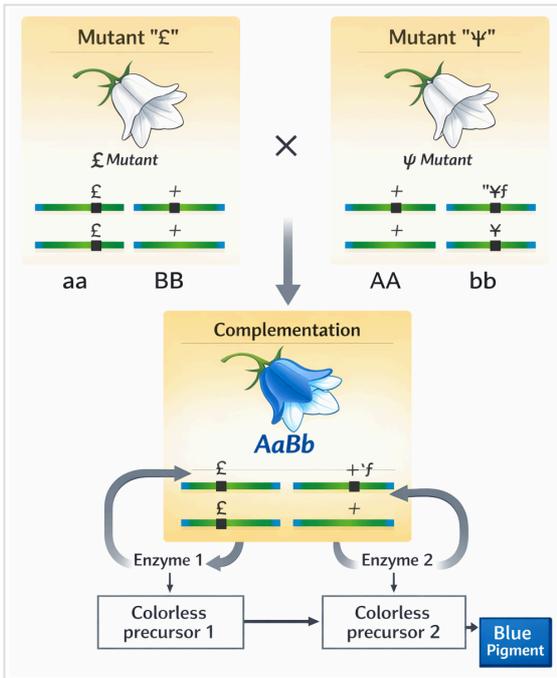
הכלאה בין שני הפרטים הרצסיביים

**תוצאות מבחן קומפלמנטציה**

- **אין קומפלמנטציה** (צאצאים רצסיביים) ← אותו גן פגוע
- שניהם aa = aa × aa
- **יש קומפלמנטציה** (צאצאים דומיננטיים) ← גנים שונים פגועים
- $aaBB \times AAbb = AaBb$  (הטרוזיגוט לשניהם, מבטא דומיננטי)

**דוגמה - פרחים לבנים**

- פרח לבן יכול להיות AA bb (רצסיבי ב-B) או aa BB (רצסיבי ב-A)
- אם נכליא שני פרחים לבנים ונקבל פרח כחול - הם היו רצסיביים בגנים שונים והשלימו זה את זה



**מיסוך (Masking)**

**הגדרת מיסוך**

גן אחד מסתיר את הביטוי של גן אחר

**דוגמה - צבע שיער וקרחת**

- גן לצבע שיער: צהוב/חום
- גן לנוכחות שיער: יש שיער/קרחת
- אם הפנוטיפ הוא קרחת ← לא נראה את צבע השיער
- הגן לצבע שיער קיים ופעיל, אבל אי אפשר לראות את הביטוי שלו

**מיסוך במסלולים מטבוליים**

- אם שלב אחד במסלול לא תקין, לא נראה את התוצר הסופי
- לא נדע איזה גן במסלול פגוע
- דוגמת הקפה: צריך גם אספרסו וגם חלב - אם אחד חסר, אין קפה, ולא בהכרח נדע מה חסר

**גנטיקה מעורבת (Genetic Heterogeneity)**

**הגדרה**

מספיק שגנוטיפ של אחד מתוך מספר גנים שונים יגרום למחלה

**דוגמה - טרשת נודפנית (Tuberous Sclerosis)**

- שכיחות: 1:1000~
- גידולים שפירים במקומות מרובים (מוח, עור, ריאות, כליות, עיניים)
- שני גנים אחראים: TSC1 (כרומוזום 9) ו-TSC2 (כרומוזום 16)
- מספיק מוטציה באחד מהם לגרום למחלה
- לא כל החולים מבטאים את כל הסימפטומים:
- 86% - גידולים בעור
- 26% - גידולים בכליות
- הגנים כנראה קשורים לבקרה על חלוקת תאים
- **יתרון הכפילות:** מנגנוני גיבוי - אם יש בעיה בגן אחד, השני יכול לפצות

**אפיסטזיס (Epistasis) - אינטראקציות בין גנים**

**אפיסטזיס רצסיבי כפול (9:7 - גנים משלימים?)**

צריך לפחות אלל דומיננטי אחד בכל גן כדי לקבל פנוטיפ "פעיל".

פנוטיפ	תבנית גנוטיפית	מספר (מתוך 16)
פנוטיפ 1 (קומפלמנטרי פעיל)	A_B_	9
פנוטיפ 2 (חסר לפחות אחד מהדומיננטיים)	aaB_, A_bb, aabb	7

- פנוטיפ מסוים (מחלה) מתקבל אם יש הומוזיגוט רצסיבי ב-A או ב-B
- 7/16 יבטאו את הפנוטיפ הרצסיבי (מחלה)

**אפיסטזיס רצסיבי (9:3:4)**

ראו להלן דוגמה לאפיסטזיס רצסיבי במסלול מטבולי.

הומוזיגוט רצסיבי בגן אחד (למשל aa) ממסך את הביטוי של הגן השני.

פנוטיפ	תבנית גנוטיפית	מספר (מתוך 16)
פנוטיפ 1	A_B_	9
פנוטיפ 2	A_bb	3
פנוטיפ 3 (אפיסטטי רצסיבי)	aaB_, aabb	4

- אם aa קיים, לא משנה מה יש ב-B ← מתקבל אותו פנוטיפ
- לכן הקבוצות aaB\_ ו-aabb מתאחדות ל-4/16

**אפיסטזיס דומיננטי כפול (15:1)**

מספיק דומיננטי באחד מהגנים כדי לקבל אותו פנוטיפ.

פנוטיפ	תבנית גנוטיפית	מספר (מתוך 16)
פנוטיפ 1 (יש דומיננטי ב-A או ב-B)	A_bb, A_B_, aaB_	15
פנוטיפ 2 (רק רצסיבי כפול)	aabb	1

- פנוטיפ מסוים מתקבל אם יש דומיננטי ב-A או ב-B
- 15/16 יבטאו את הפנוטיפ הדומיננטי

- דוגמה: פנוטיפ בומבי - יש גנוטיפ A אבל לא רואים פנוטיפ A

### רמת ביטוי פנוטיפי (Expressivity)

- גם בעלי אותו גנוטיפ יכולים לבטא רמות שונות של הפנוטיפ
- מושפע מגנים אחרים ומגורמי סביבה
- דוגמה: טרשת נודפנית - לא כל החולים מבטאים את כל הסימפטומים

### סיכום הנושאים

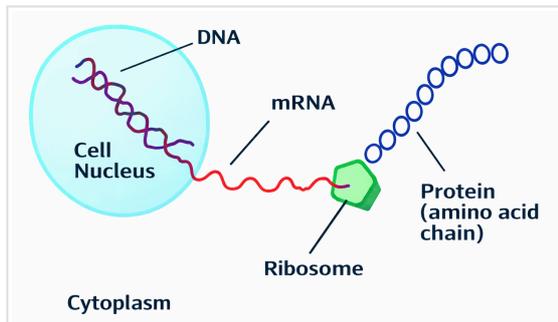
- תורשה לא מנדלית: דומיננטיות חלקית וקו-דומיננטיות
- תורשה פוליגנית: שילובים של יותר מגן אחד
- אינטראקציות בין גנים: אפיסטזיס, מיסוך, סופרסיה
- כלים לניתוח: הכלאת מבחן, מבחן קומפלמנטציה

### שיעור 7 - שיעתוק, תרגום ובקרת ביטוי גנים

תאריך: 01/12/2025  
תוכן העניינים:

- מבוא: למה צריך RNA כמתווך?
- תהליך השיעתוק (Transcription)
- ענבוד ה-mRNA
- שחבור (Splicing)
- תרגום (Translation)
- בקרת ביטוי גנים
- בקרה ברמת השיעתוק
- בקרה ברמת התרגום
- בקרה לאחר התרגום
- סיכום רמות הבקרה

### מבוא: למה צריך RNA כמתווך?



### סיבות לקיום ה-mRNA

- שמירה על ה-DNA: ה-DNA הוא המידע החשוב ביותר בתא. כל שינוי בו עשוי להשפיע על התכונות שלנו ולגרום למחלות כמו סרטן. לכן:
  - ה-DNA נשמר בגרעין (כמו בכספת)
  - מוגן על ידי ממברנה
  - לא בא במגע ישיר עם אנזימים בציטופלזמה
- יעילות: ה-DNA הוא רצף ארוך מאוד. במקום לחבר את כל הכרומוזום לריבוזום, שולחים מקטעים קצרים וברורים של mRNA.
  - הגברת ייצור: ניתן לייצר עותקים רבים של mRNA מאותו גן, ובכך לייצר כמויות גדולות של חלבון במהירות.

### סופרסיה (Suppression)

#### הגדרת סופרסיה

גן אחד מפרק או מבטל את הפעילות של גן אחר

#### הבדל ממיסוך

- במיסוך: הגן הממוסך פעיל אך לא נראה
- בסופרסיה: תוצר של גן אחד ממש מפרק את התוצר של הגן השני

### פנוטיפ בומביי (Bombay Phenotype)

#### תיאור

- פנוטיפ נדיר ביותר (כמה מקרים בודדים, בעיקר בבומביי, הודו)
- על פניו נראה כמו סוג דם O, אך שונה

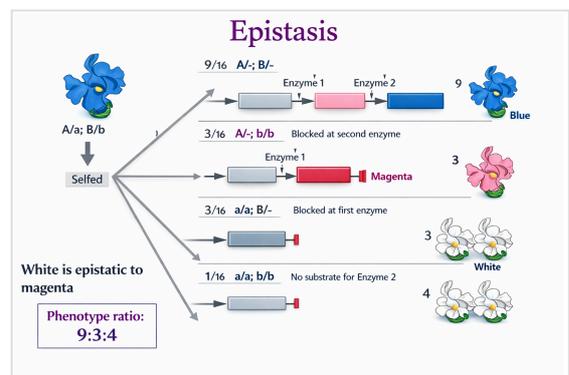
#### הסבר

- אנטיגן H הוא הבסיס שעליו נקשרים אנטיגנים A ו-B
- בפנוטיפ בומביי חסר אנטיגן H
- לכן גם אם יש גנוטיפ A או B, הם לא יכולים להיקשר
- אם נבדוק את הגנוטיפ - נראה A או B, אבל על כדוריות הדם לא יהיה שום אנטיגן

#### משמעות קלינית

- לא יכולים לקבל תרומת דם מאף אחד חוץ מאנשים עם פנוטיפ בומביי
- דוגמה לאפיסטזיס ממסך - גן H ממסך על גן ABO

### אפיסטזיס במסלולים מטבוליים - דוגמת צבע פרחים



#### מסלול בשני שלבים

- שלב 1: הגן A (כאשר יש לפחות אלל דומיננטי אחד, A-) מאפשר מעבר מלבן לסגול
- שלב 2: הגן B (כאשר יש לפחות אלל דומיננטי אחד, B-) מאפשר מעבר מסגול (באיור מגנטה) לכחול

#### תוצאות הכלאה בין שני הורים הטרוזיגוטים (AaBb x AaBb)

- A דומיננטי + B דומיננטי ← כחול (9/16)
- A דומיננטי + B רצסיבי ← סגול (3/16)
- A רצסיבי (לא משנה B) ← לבן (4/16)

הסבר: אם הגנוטיפ הוא aa (רצסיבי הומוזיגוטי ב-A), המסלול נעצר בשלב הראשון ונשאר לבן - לא משנה מה קורה עם B

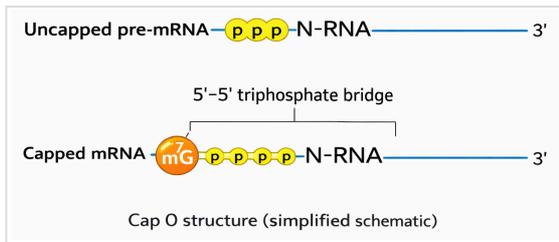
#### מושגים מסכמים

#### חדירות (Penetrance)

- הסיכוי שבעל גנוטיפ מסוים יבטא את הפנוטיפ המתאים
- בגנטיקה מנדלית קלאסית: 100%
- חדירות > 100% מעידה על אינטראקציות בין גנים או על השפעות סביבתיות

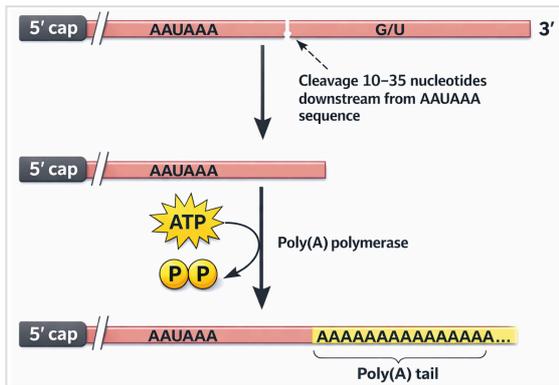
**תוספות לקצוות ה-mRNA**

**Cap (קצה 5')**



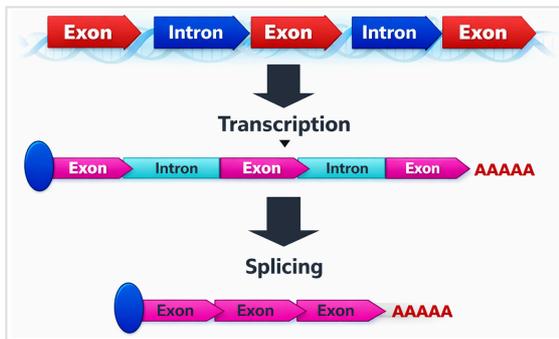
- מולקולת GTP הקשורה הפוך לרצף
- **Guanyl Transferase**: אנזים:
- תפקידים:
- הגנה מפני אקסונוקלאזות
- סימון כיווניות
- זיהוי על ידי הריבוזום

**זנב Poly-A (קצה 3')**



- רצף של כ-200 אדנינים (A)
- **Poly-A Polymerase**: אנזים:
- ככל שהזנב ארוך יותר, ה-mRNA יציב יותר

**שחבור (Splicing)**



**אקסונים ואינטרונים**

- **אקסונים** - אזורים מקודדים (יישארו ב-mRNA הבשל)
- **אינטרונים** - אזורים לא מקודדים (נחתכים החוצה)

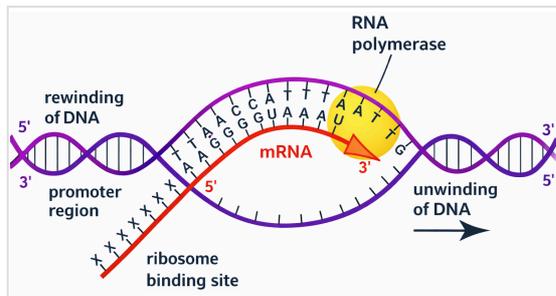
**מאפייני רצף האינטרון**

מיקום	רצף
תחילת אינטרון	GU
סוף אינטרון	AG
כ-30 בסיסים מהסוף	A בודד

**מנגנון השחבור - Spliceosome**

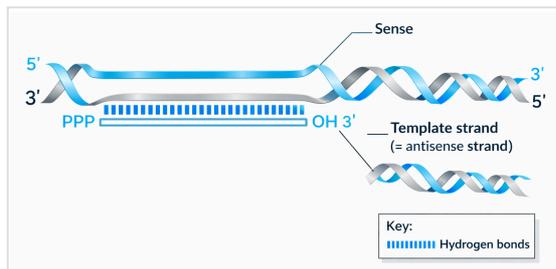
- מורכב מ-snRNPs (Small Nuclear Ribonucleoproteins)
- יחידות: U1, U2, U4, U5, U6 (אין U3)
- התהליך דורש אנרגיה

**תהליך השיעתוק (Transcription)**



**מושגי יסוד**

- **גדיל Antisense** - הגדיל שמשמש כתבנית ליצירת ה-mRNA (בכיווניות הפוכה)
- **גדיל Sense** - הגדיל שלא משמש כתבנית, אך דומה מאוד לרצף ה-RNA עצמו
- **הערה חשובה:** הגדיל שמשמש כ-Antisense אינו קבוע - עבור כל גן יש Antisense ספציפי שונה.



**RNA פולימראז - "סופר-אנזים"**

RNA פולימראז מבצע מספר פעולות:

1. פתיחה והפרדה בין גדילי ה-DNA (ללא צורך ב-Helicase)
2. חיבור נוקלאוטידים משלימים
3. אינו צריך פריימר להתחלת הסינתזה

**מיקום השיעתוק**

מיקום	אורגניזם
בתוך הגרעין	אאוקריוטים
בציטופלזמה	פרוקריוטים

**עיבוד ה-mRNA**

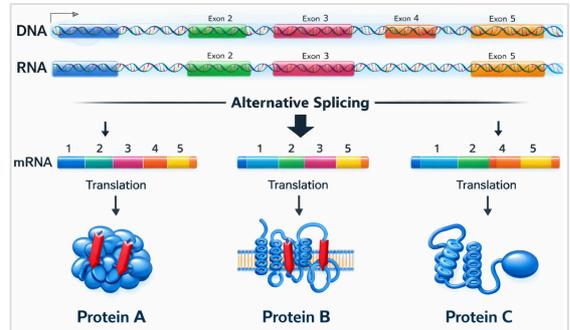


**יציבות ה-RNA**

- RNA פחות יציב מ-DNA פי 100 בגלל:
- חד-גדילי (לא דו-גדילי)
- סוכר ריבוז (במקום דאוקסיריבוז)
- בסיס U במקום T
- זמן מחצית חיים: דקות עד שעות (מקסימום יום-יומיים)
- **יוצא דופן:** mRNA בביציות - נשמר לאורך זמן רב

אורגניזם	אחוז גנים עם אקסון יחיד
שמר	95%
דרוזופילה	17%
יונקים	מיעוט (עד 30-40 אקסונים לגן)

**בפרוקריוטים אין אינטרונים כלל!**  
**שחבור חליפי (Alternative Splicing)**



- מאפשר יצירת חלבונים שונים מאותו גן
- לפעמים נחתכים אקסונים יחד עם האינטרונים
- יכול להיות ספציפי לרקמה

**תרגום (Translation)**

**הקוד הגנטי**

- 64 קומבינציות של קודונים (4<sup>3</sup>)
- 20 חומצות אמינו בלבד
- קודון התחלה: AUG (מתיונין)
- קודוני סיום: UAG, UAA, UGA

**מיקום התרגום**

- ריבוזומים על ה-ER - חלבונים ממברנליים או מופרשים
- ריבוזומים חופשיים - חלבונים ציטופלזמיים

**tRNA**

- נושא אנטי-קודון מצד אחד
- חומצת אמינו מצד שני
- מתווך בין שפת הנוקלאוטידים לשפת חומצות האמינו

**בקרת ביטוי גנים**

**עקרון כללי**

לא כל הגנים מתבטאים בכל תא:

- הבדלים בין סוגי תאים (עור vs. שריר)
- הבדלים לאורך החיים (תינוק vs. קשיש)
- הבדלים פיזיולוגיים (הריון vs. לא בהריון)

**בקרה ברמת השיעוק**

**1. פקטורי שיעוק (Transcription Factors)**

**אזור הפרומוטור**

- נמצא לפני הגן
- כולל TATA Box - רצף עשיר ב-T ו-A
- אתר קישור ל-RNA פולימראז

**אזור ה-Enhancer**

- רחוק יותר מהגן (upstream)
- יכול להשפיע דרך יצירת לולאה ב-DNA

סוג	תפקיד
אקטיבטורים	מגייסים את RNA פולימראז - מעודדים שיעתוק
רפרסורים	חוסמים את אתר הקישור - מעכבים שיעתוק

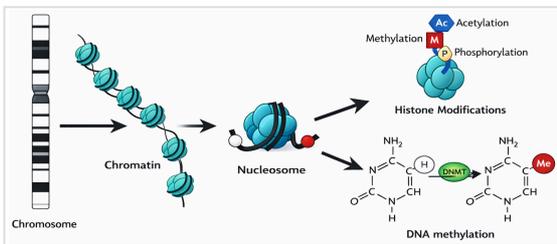
- קיימים מעל 2,000 סוגים שונים של פקטורי שיעתוק
- כולם בעלי DNA Binding Domain
- הבדלים בין פרוקריוטים לאוקריוטים

אוקריוטים	פרוקריוטים	מצב בסיסי
סגור	פתוח (ביטוי בזאלי)	מצב בסיסי
מאות פקטורים	Sigma Factor (אחד)	פקטור שיעתוק
מורכב מאוד	פשוט	מורכבות

**2. אפיגנטיקה**

**מתילציה של DNA**

- תוספת קבוצת מתיל (CH<sub>3</sub>) לבסיסי C באזורי CpG
- אנזים: DNA Methyl Transferase
- מתילציה = עיכוב שיעתוק
- מודיפיקציות של היסטונים



- מתילציה, אצטילציה, פוספורילציה
- משפיעות על צפיפות ה-DNA:
- DNA פרוס = שיעתוק אפשרי
- DNA מקובץ = שיעתוק מעוכב

**תורשה אפיגנטית**

- חלק מהמודיפיקציות עוברות לתאי בת
- חלק יכולות להשתנות מהשפעת הסביבה (תזונה, פעילות גופנית, מחלות)

**3. מיקרו-רנ"א (miRNA)**

- רצפים קצרים של RNA (21-23 בסיסים)
- לא מקודדים לחלבון - פעילים כ-RNA
- תפקיד: עיכוב ביטוי של גנים אחרים

- רק לאחר מודיפיקציה (למשל פוספורילציה) הם הופכים לפעילים
- **יתרון:** כאשר נדרשת הפעלה/כיבוי מהירים של חלבון (בפרקי זמן קצרים), אין צורך לחכות לשיעתוק ולתרגום מחדש
- מספיק לבצע מודיפיקציה אחת כדי להפעיל או לכבות את החלבון
- מתאים לחלבונים שצריך "לשחק" איתם במינונים משתנים

### מפלי איתות (Signal Cascades)

- לעיתים קרובות קישור ליגנד לרצפטור מפעיל מפל של אקטיבציות
- **קינאזות** - אנזימים שמעבירים זרחה לחלבונים אחרים
- חלבון אחד עובר אקטיבציה ← מפעיל חלבון שני ← מפעיל חלבון שלישי וכן הלאה

### דוגמה: אינסולין

- ייצור פרו-אינסולין בריבוזום
- קיפול ב-ER
- יצירת קשרי S-S
- מעבר לגולג'י
- חיתוך על ידי פרוטאזות (אנזימים ספציפיים שחותכים חלבונים במקום מסוים)
- ← אינסולין פעיל

**משמעות:** אינסולין הוא דוגמה לחלבון שגם אחרי השלמת שיעתוק ותרגום, הוא עדיין לא פעיל עד שעובר מודיפיקציות נוספות. זה מאפשר הזדמנויות נוספות לבקרה ולהפעלה רק כשבאמת יש צורך.

### 3. פירוק חלבונים - הפרוטאזום

- **גילוי:** פרופ' אהרון צ'חנובר, אברהם הרשקו ופרופ' אירוין רוז מקליפורניה (פרס נובל 2004)

#### מנגנון הפירוק

- סימון החלבון בשרשרת **יוביקויטין** (3 מולקולות)
  - זיהוי על ידי הפרוטאזום
  - פירוק לפפטידים קצרים ולחומצות אמינו בודדות
  - מיחזור הרכיבים לבניית חלבונים חדשים
- התהליך דורש אנרגיה (ATP)
  - משמש גם להגנה מפני פתוגנים (מפרק גם חלבונים שהגיעו ממקור חיצוני)
  - הפרוטאזום הוא "תחנת מיחזור" לחלבונים בתא

#### חלבונים המיועדים לפירוק

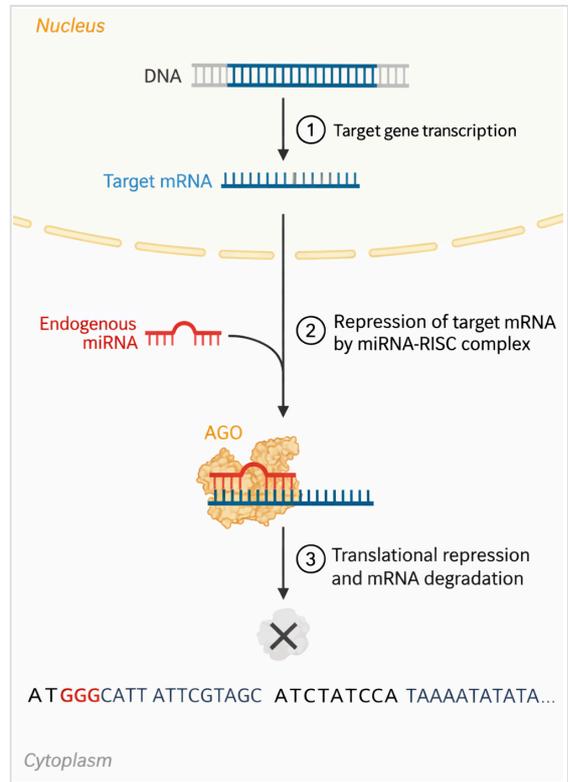
- חלבונים זקנים
- חלבונים פגומים/שרופים
- חלבונים שאינם נחוצים יותר לתא

#### חשיבות קצב הפירוק

- גם אם נוצר הרבה חלבון מהר, אם הוא מתפרק מהר מאוד - הוא לא יישאר פעיל לאורך זמן
- קצב הפירוק משפיע על רמת החלבון הפעיל בתא

### סיכום רמות הבקרה

רמה	מנגנונים
שיעתוק	פקטורי שיעתוק, אפיגנטיקה, miRNA
עיבוד RNA	שחבור, יציבות
תרגום	זמינות ריבוזומים, קצב
פוסט-תרגום	קיפול, מודיפיקציות, פירוק



### תהליך היווצרות miRNA

- שיעתוק ← Pri-miRNA
- חיתוך על ידי **Drosha** (בגרעין)
- יציאה מהגרעין על ידי **Exportin-5**
- חיתוך על ידי **Dicer** (בציטופלזמה)
- התחברות לקומפלקס RISC עם חלבון **Argonaute (AGO2)**
- קישור ל-miRNA מטרה ← עיכוב תרגום/פירוק

### שימושים רפואיים

- השתקת גנים בסרטן
- כשליש מהגנים תחת בקרת miRNA

### בקרה ברמת התרגום

#### גורמים משפיעים

- כמות ריבוזומים
- זמינות קודון ההתחלה
- יציבות ה-miRNA
- קצב התרגום

#### סוגי בקרה

- **Enhancers** - מעודדי תרגום
- **Inhibitors** - מעכבי תרגום

### בקרה לאחר התרגום

#### 1. קיפול חלבונים

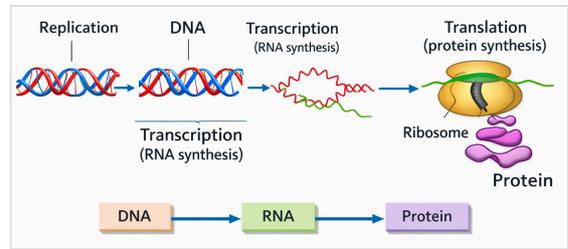
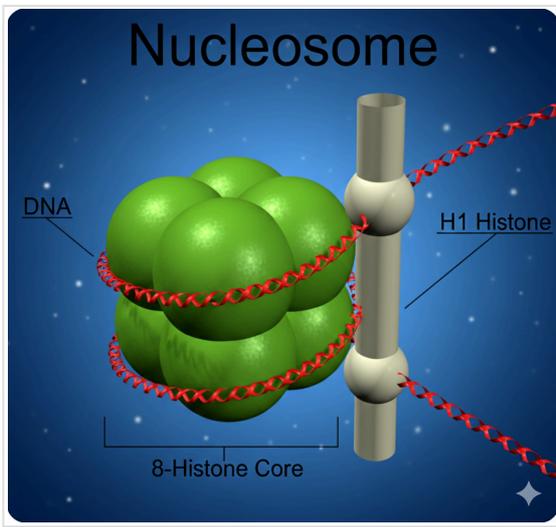
- חלק מתקפל באופן טבעי (מבנה שניוני ושלישוני)
- חלק בעזרת **Chaperones** (חלבוני Heat Shock)
- Chaperones רגישים לחום (בעיה בחום גבוה)

#### 2. מודיפיקציות פוסט-תרגומיות

- **פוספורילציה** - הוספת זרחה (על ידי קינאזות)
- גליקוזילציה - הוספת סוכר
- הוספת שומנים
- חיתוך פרוטאוליטי

#### יתרון המודיפיקציות - הפעלה מהירה

- חלבונים יכולים להיות קיימים בתא אך לא פעילים



**עיקרון מרכזי:** הבקרה ברמת השיעתוק היא הקריטית ביותר - אם לא צריך את החלבון, עדיף לא להתחיל את התהליך כלל. עם זאת, לאורך כל הדרך ואפילו אחרי שנוצר החלבון, עדיין אפשר "לשחק" עם הרמות שלו.

## שיעור 8 - שונות גנטית, מוטציות ומנגנוני תיקון DNA

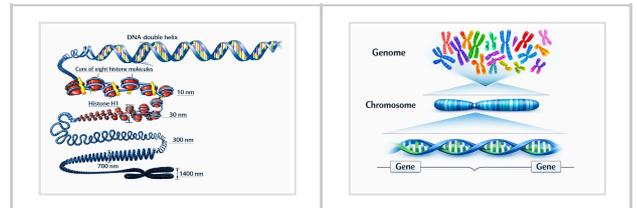
תאריך: 08/12/2025  
 תוכן עניינים:

- א. חזרה: מבנה הגנום
- ב. שונות גנטית בין בני אדם
- ג. סוגי פולימורפיזם
- ד. מוטציות
- ה. סוגי מוטציות
- ו. השפעת מוטציות על תפקוד
- ז. מוטציות לא תמיד רעות
- ח. מנגנוני תיקון DNA
- ט. מנגנוני תיקון לנזק חד-גדילי
- י. מנגנוני תיקון לשבר דו-גדילי
- יא. טרנסלוקציות כרומוזומליות
- יב. התפתחות סרטנית
- יג. סיכום - נקודות מפתח
- יד. שאלות תרגול מג'ורנטות

### חזרה: מבנה הגנום

#### היררכיית המידע הגנטי

Genome → Chromosomes (23 pairs = 46) → Genes → Nucleotides



#### הגדרת גן

גן = מקטע DNA עם:

- פרומוטור - נקודת התחלה (אזור בקרה)
- רצף מקודד - המידע עצמו
- סטופ קודון - נקודת סיום

**חשוב:** רוב הגנים מקודדים לחלבונים, אבל יש גנים שמקודדים ל-RNA שלא הופך לחלבון (tRNA, rRNA, microRNA).

#### אריזת ה-DNA

- DNA נכרך סביב היסטונים (8 היסטונים = נוקלאוזום)
- כרומטין צפוף (Heterochromatin) ← DNA לא נגיש לשעתוק
- כרומטין פרוס (Euchromatin) ← DNA נגיש לשעתוק
- מודיפיקציות אפיגנטיות (מתילציה, אצטילציה) משפיעות על הצפיפות

### שונות גנטית בין בני אדם

#### כמה אנחנו דומים?

ממד	ערך
דמיון גנטי בין בני אדם	99.9%
שונות גנטית	0.1%
תדירות השוני	בסיס אחד שונה לכל 1,500 בסיסים

#### סוגי השונות הגנטית

##### 1. אללים (Alleles)

- גרסאות שונות של אותו גן
- מקודדים לחלבונים שונים מעט
- דוגמה: אללים A ו-B בסוג דם

##### 2. פולימורפיזם (Polymorphism)

- הבדלים ברצף ה-DNA שלא בהכרח מתבטאים בפנוטיפ
- רוב השינויים באזורים לא מקודדים
- פעם קראו לאזורים האלה "Junk DNA" - היום יודעים שיש להם תפקידים

הערה: בפרק של פודקאסט מומלץ ששמעתי (גיקונומי), המרואיין סיפר שמי שבחר את השם במכוון בחר "Junk" ולא "Garbage", כי "Garbage" זה משהו שאין לו שום תפקיד, בעוד ש"Junk" זה משהו שאולי יהיה לו תפקיד כלשהו אבל אנחנו בעיקר שומרים במחסן. כלומר, הוא לא בהכרח בחר את השם מתוך מחשבה שהמקטעים האלה חסרי ערך, ממה שהבנתי.

##### 3. מוטציות (Mutations)

- שינויים ברצף ה-DNA כתוצאה מגורם חיצוני או פנימי
- עשויים לגרום לפגיעה בתפקוד
- יכולים להיות גם שליליים וגם חיוביים (התאמה לסביבה)

#### סוגי פולימורפיזם

##### SNP - Single Nucleotide Polymorphism

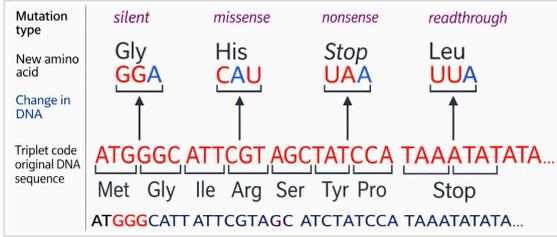
**הגדרה:** שינוי של נוקלאוטיד בודד בין אנשים שונים באוכלוסייה.

#### מאפיינים:

- כ-18 מיליון אתרי SNP בגנום האנושי
- יכול להיות באזור מקודד או לא מקודד
- לרוב אין פנוטיפ בולט

#### דוגמה:

**מוטציות נקודתיות - ההשלכות**



**1. Silent Mutation (מוטציה שקטה)**

UGC (Cys) → UGU (Cys)

שתייהן מקודדות ל-Cysteine ← אין שינוי בחלבון.

**2. Missense Mutation (מוטציה חסרת הגיון)**

UGC (Cys) → UCG (Ser)

שינוי בחומצה אמינית אחת ← עשוי לפגוע בתפקוד החלבון.

**3. Nonsense Mutation (מוטציה ללא הגיון)**

UGC (Cys) → UGA (STOP)

יצירת סטופ קודון מוקדם ← חלבון קצר/לא מתפקד.

**4. Read-through Mutation (מוטציית פריצת דרך)**

UGA (STOP) → UGC (Cys)

סטופ קודון הופך לחומצה אמינית ← חלבון ארוך מדי.

**Frame Shift Mutation (הזזת מסגרת קריאה)**

כאשר יש **הוספה או חסר** של בסיס/ים (לא כפולה של 3):

original: AUG-GCA-UGC-UAA  
 adding A: AUG-AGC-AUG-CUA-A ...  
 ↑  
 !בל הקודונים השתנו

**הנזק הכי חמור:** כל הרצף מנקודת המוטציה משתבש.

**השפעת מוטציות על תפקוד**

**Loss of Function (אובדן פעילות)**

- החלבון לא מתפקד או לא נוצר
- בדרך כלל **רצסיבי** - צריך ששני האללים יהיו פגומים
- דוגמה: מוטציה שמשבשת אתר פעיל של אנזים

**Gain of Function (עודף פעילות)**

- החלבון פעיל יותר על המידה
- בדרך כלל **דומיננטי** - מספיק אלל אחד פגום
- דוגמה: מוטציה באזור בקרה שמונעת קישור רפרסור

סוג	דומיננטיות	דרישה
Loss of Function	רצסיבי	שני אללים פגומים
Gain of Function	דומיננטי	אלל אחד פגום

**מוטציות לא תמיד רעות**

**יתרון אבולוציוני**

מוטציות הן הבסיס לאבולוציה ולהתאמה לסביבה.

**דוגמה מחיידקים:** חשיפה למוטגנים ← מוטציות ← חלקן מקנות עמידות לאנטיביוטיקה.

person A: ... ATCGATCG ...  
 person B: ... ATCAATCG ...  
 ↑  
 SNP

**VNTR - Variable Number of Tandem Repeats**

**הגדרה:** מספר משתנה של רצפים חזרתיים באוכלוסייה.

**מאפיינים:**

- מעל 40% מהגנום מכיל רצפים חזרתיים
- **Microsatellites** (STR) - פחות מ-10 בסיסים
- **Minisatellites** - 10-60 בסיסים
- השוני הוא במספר החזרות, לא ברצף עצמו

**דוגמה:**

person A: ... (CAG)<sub>7</sub> ... ← 7 repetitions  
 person B: ... (CAG)<sub>13</sub> ... ← 13 repetitions  
 person C: ... (CAG)<sub>16</sub> ... ← 16 repetitions

**הערה:** כאשר VNTR מופיע באזור מקודד או באזור בקרה חשוב, זה יכול לגרום למחלה (למשל: תסמונת X השברי).

**מוטציות**

**גורמים למוטציות**

**גורמים חיצוניים**

גורם	סוג הנזק
קרנת UV	דימרים של T
קרנת רנטגן	שברים בגדיל
חומרים כימיים (קרצינוגנים)	שינויים בבסיסים
וירוסים	הכנסת רצפים זרים

**גורמים פנימיים**

גורם	הסבר
טעויות בשכפול	הגורם מספר 1!
רדיקלים חופשיים	נזק חמצוני
דלקות כרוניות	שינויים בסביבה התאית

**חשוב:** לא ניתן להימנע לחלוטין ממוטציות. טעויות בשכפול הן הגורם העיקרי (כ-10<sup>18</sup> מוטציות ביום לאדם!).

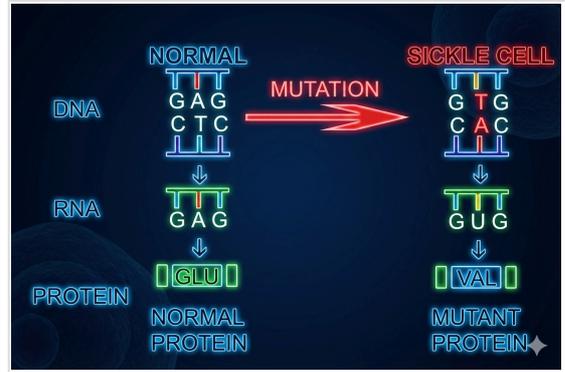
**למה חשיפת עוברים לקרינה מסוכנת במיוחד?**

- תאים בחלוקה מהירה
- מוטציה בתא אחד ← כל התאים שיתפתחו ממנו יהיו עם הנזק
- פחות זמן לתיקון

**סוגי מוטציות**

**לפי סוג השינוי**

סוג	תיאור
Substitution	החלפת בסיס אחד באחר
Insertion	הוספת בסיס/ים
Deletion	חסר של בסיס/ים
T-Dimer	קשר לא תקין בין שני T על אותו גדיל



**המוטציה:**

- שינוי נקודתי בגן ההמוגלובין
- במקום Glutamic Acid, בגלל המוטציה, נכנס Valine
- משנה את צורת כדוריות הדם האדומות לצורה של חרמש

**החסרון:**

- כדוריות דם לא תקינות
- סיכון לחסימות בכלי דם
- אנמיה

**היתרון:**

- עמידות למלריה!
- טפיל המלריה לא יכול להתפתח בתאים עם המוטציה
- שכיחות גבוהה באזורים עם מלריה אנדמית

**עסקת חבילה:** יתרון אבולוציוני אחד יכול לבוא עם חסרון אחר.

**מנגנוני תיקון DNA**

**עקרונות כלליים**

כל מנגנון תיקון כולל שלושה שלבים:

- זיהוי ועצירה - זיהוי הנזק ועצירת מחזור התא
- תיקון - תיקון הנזק בהתאם לסוג
- אפופטוזיס - אם התיקון נכשל ← מוות תאי מתוכנת

**נקודות בקרה במחזור התא**

נקודה	שלב	מה נבדק?
G1 Checkpoint	לפני S	האם התא גדול מספיק? יש נוטריאנטים?
G2 Checkpoint	אחרי S	האם ה-DNA החדש תקין?
M Checkpoint	מיטוזה	האם הכרומוזומים מחוברים לציר?

**P53 - "שומר הגנום"**

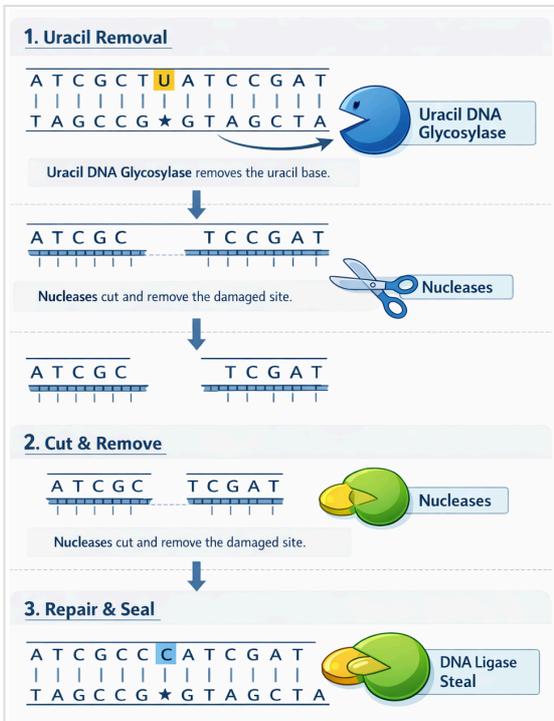
חלבון P53 יושב על הצומת של שלושת המנגנונים:

- זיהוי נזק ועצירת מחזור התא
- גיוס מנגנוני תיקון
- הפעלת אפופטוזיס אם התיקון נכשל

**מנגנוני תיקון לנזק חד-גדילי**

**1. Base Excision Repair - BER**

**מתי:** נזק לבסיס בודד (קרינת רנטגן, רדיקלים חופשיים)

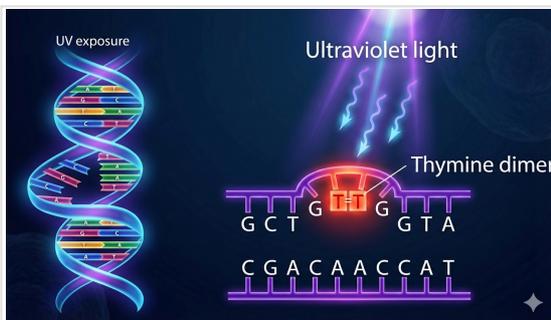


**שלבים:**

- א. **DNA Glycosylase** - מזהה ומוציא את הבסיס השגוי
- ב. **Nuclease** - מפרק עוד כמה בסיסים משני הצדדים
- ג. **DNA Polymerase** - מסנתז רצף חדש
- ד. **Ligase** - מדביק את הרצף החדש

נזק ← זיהוי ← הוצאת בסיס ← פירוק נוסף ← סינתזה ← הדבקה

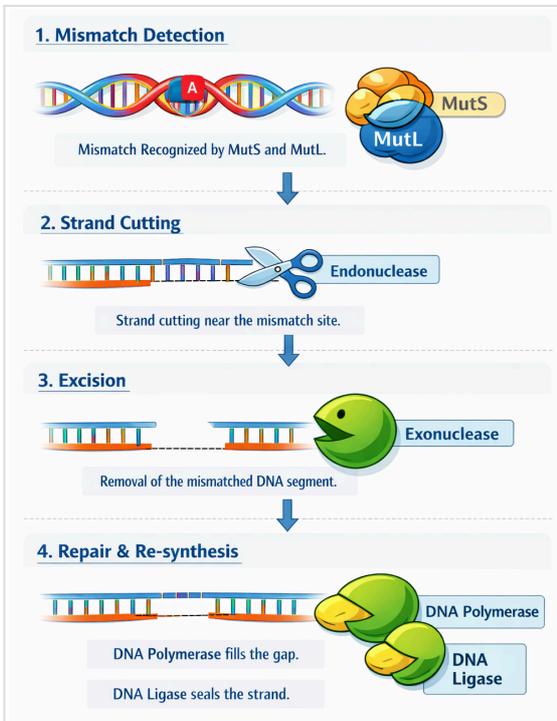
**2. Nucleotide Excision Repair - NER**



**מתי:** דימרים של T (קרינת UV), עיוותים מבניים

**מאפיינים:**

- מתקן קטעים של 24-32 בסיסים
- בעיקר באאוקריוטים
- יכול לפעול גם על גנים בזמן שעתוק



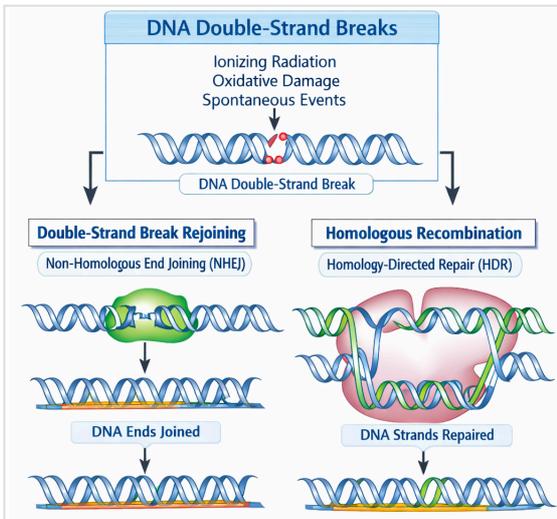
**שלבנים:**

- א. MutS - מזהה את אי-ההתאמה
- ב. MutL - נקשר ל-MutS
- ג. MutH - מזהה רצף GATC ממותל בגדיל הישן
- ד. Endonuclease - חותך את הגדיל החדש
- ה. Exonuclease - מפרק את האזור הפגום
- ו. DNA Polymerase III - מסנתז רצף חדש
- ז. Ligase - מדביק

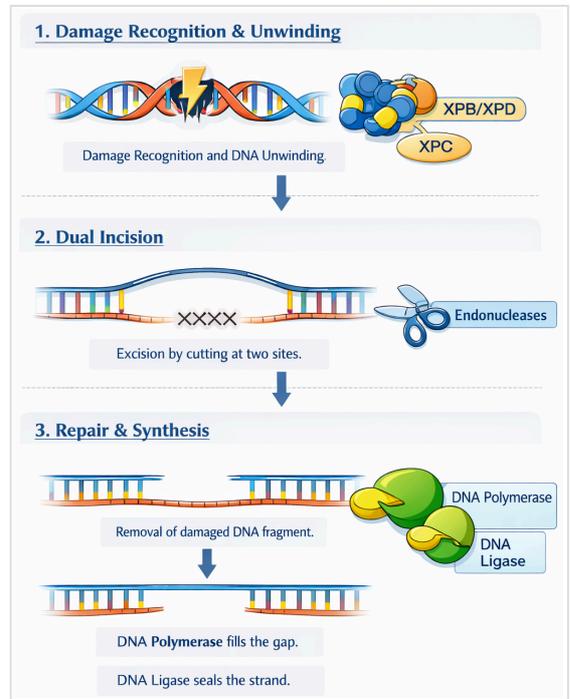
**מחלה: HNPCC (סרטן מעי תורשתי)**

- מוטציה ב- MSH2, MLH1 (ההומולוגים האנושיים של MutS, MutL)
- סיכון מוגבר לסרטן מעי
- המעי מתחלק מהר + חשוף לחומרים רבים ← הרבה טעויות

**מנגנוני תיקון לשבר דו-גדילי**



שבר דו-גדילי הוא הנזק הכי חמור - שני הגדילים נשברים!



**שלבנים:**

- א. זיהוי העיוות המבני
- ב. פתיחת הקשרים בין הגדילים
- ג. חיתוך האזור הפגום על ידי Endonuclease
- ד. סינתזה על ידי DNA Polymerase
- ה. הדבקה על ידי Ligase

**בחיידקים:** UvrA, UvrB, UvrC

**בבני אדם:** XPA, RPA, XPG, TF2H ועוד

**מחלה: Xeroderma Pigmentosum (XP)**

- מוטציה בגנים של מסלול NER
- רגישות יתר לקרינת UV
- סיכון פי 2,000 לסרטן עור
- אוטוזומלית רצסיבית

**3. Mismatch Repair - MMR**

**מתי:** טעויות אי-ההתאמה לאחר שכפול (שלא תוקנו ב- Proofreading)

**האתגר:** איך יודעים איזה גדיל לתקן?

**הפתרון - מתילציה:**

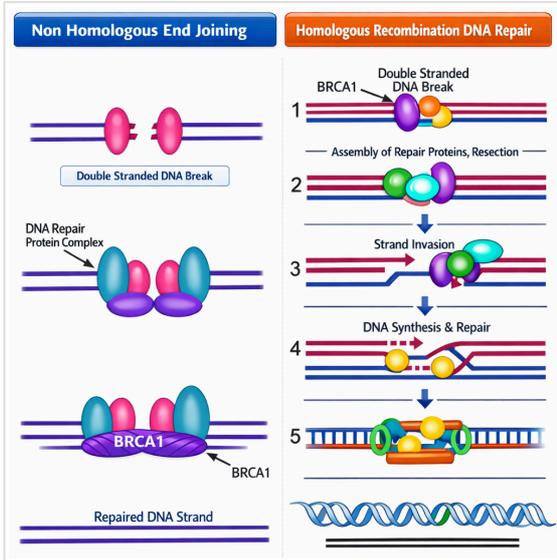
- הגדיל הישן **ממותל** (יש עליו מתילציה)
- הגדיל החדש **לא ממותל** (עדיין לא הספיק)
- התיקון מתרחש לפני שהדגם האפיגנטי מועבר לגדיל החדש

- יכול לחבר קצוות לא נכונים
- יכולים להיות חסרים בסיסים
- כיווניות עלולה להיות שגויה

**BRCA1 ו- BRCA2**

**תפקיד:**

- BRCA1 - פעיל ב- HR וב- NHEJ
- BRCA2 - פעיל בעיקר ב- NHEJ



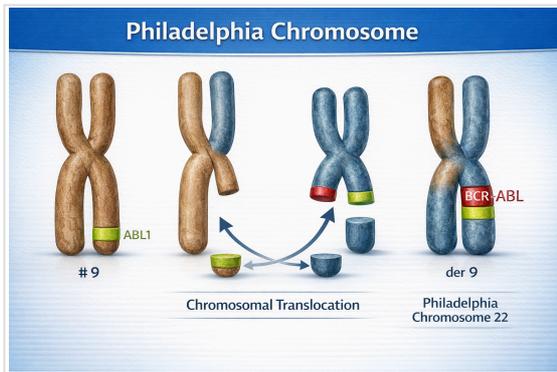
**מוטציה:**

- סיכון מוגבר לסרטן שד ושחלות
- שברים דו-גדיליים לא מתוקנים
- הנזק מצטבר ויכול להוביל להתפתחות סרטנית

**טרנסלוקציות כרומוזומליות**

כאשר NHEJ מחבר קצוות של כרומוזומים שונים.

**דוגמה: כרומוזום פילדלפיה**



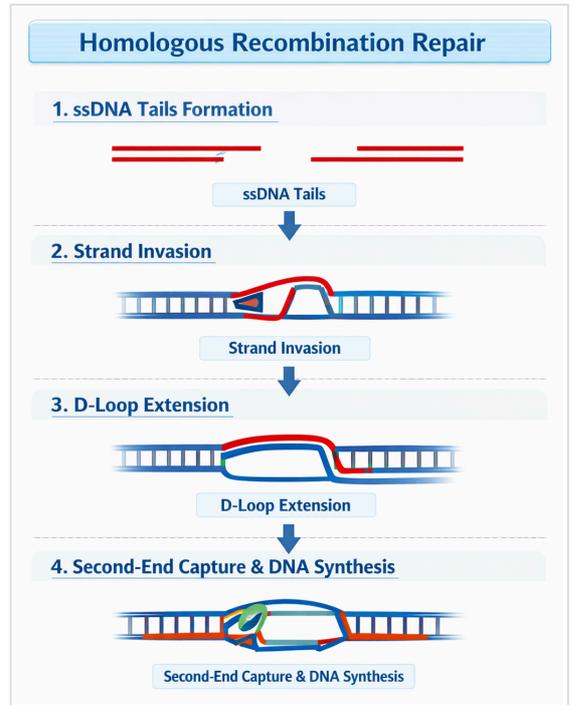
**מה קורה:**

- קטע מכרומוזום 9 (גן ABL) מתחבר לכרומוזום 22 (גן BCR)
- נוצר כרומוזום לא תקין - "כרומוזום פילדלפיה"
- גן היתוך BCR-ABL פעיל יתר על המידה
- מעודד חלוקה לא מבוקרת

**תוצאה:** CML - Chronic Myeloid Leukemia

**טרנסלוקציות נוספות**

טרנסלוקציה	מחלה
t(9;22)	CML
t(14;21)	Burkitt Lymphoma
אחרות	סוגי לוקמיה שונים



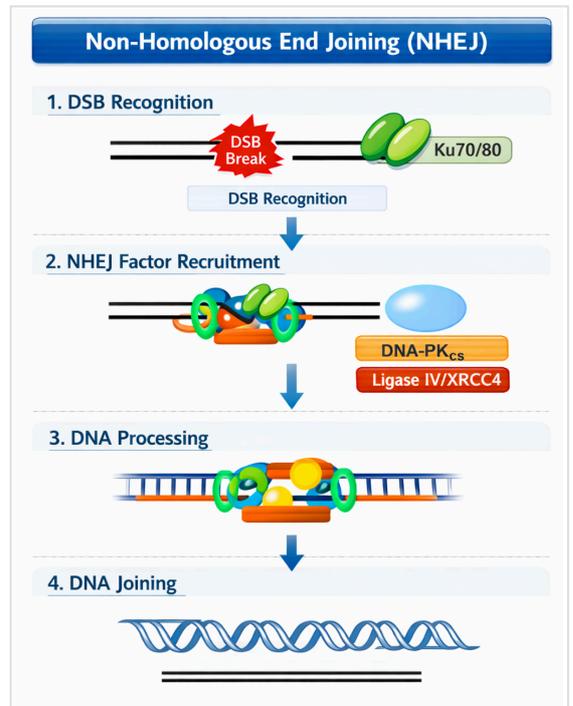
**מתי:** רק כשיש כרומוזום הומוולוגי זמין (אחרי שכפול, בחלוקה)  
**עיקרון:** שימוש בכרומוזום הומוולוגי (או הכרומטידה האחות) כתבנית לתיקון

**יתרון:** תיקון מדויק - יש תבנית להשוואה

**מגבלה:** רק בשלבי S ו-G2 של מחזור התא

**הערה:** אותו מנגנון משמש גם ל- Crossing Over במיזוזה!

2. NHEJ - Non-Homologous End Joining



**מתי:** כשאין כרומוזום הומוולוגי (תא לא בחלוקה)

**עיקרון:** זיהוי קצוות חשופים והדבקה שלהם ישירות  
**שלבים:**

א. חלבון Ku80 / Ku70 - מזהים קצוות חשופים

ב. יצירת קומפלקס שמקרר את הקצוות

ג. Ligase - הדבקה

**חסרונות:**

- סוגים: Silent, Missense, Nonsense, Frame Shift
- Loss/Gain of Function ← רצסיבי/דומיננטי

### מנגנוני תיקון

מנגנון	סוג נזק	מאפיין
BER	בסיס בודד	תיקון נקודתי
NER	דימרים, עיוותים	32-24 בסיסים
MMR	טעויות שכפול	מבוסס מתילציה
HR	שבר דו-גדילי	צריך הומולוג
NHEJ	שבר דו-גדילי	ללא הומולוג

### סרטן

- תהליך רב-שלבי של צבירת מוטציות
- רוב המקרים לא תורשתיים
- מה שעובר בתורשה = סיכון מוגבר, לא המחלה עצמה

### שאלות תרגול מג'ונרטות

#### שאלה 123: Nonsense לעומת Readthrough

קודון ה-Stop הטבעי UAA עבר מוטציה והפך ל-UAC (טירוזין). מהו סוג המוטציה?

- Silent - אין שינוי בחלבון הסופי
- Missense - החלפת חומצת אמינו אחת באחרת
- Nonsense - יצירת Stop חדש במקום חומצת אמינו
- Readthrough - המשך תרגום מעבר לנקודת הסיום

#### פתרון

התשובה הנכונה היא (4).

**Readthrough: Stop Codon** קיים הופך לקודון שמקודד לחומצת אמינו. דוגמה: UAC (Tyr) → UAA (Stop) ← החלבון ממשיך להתארך מעבר לנקודה הרגילה.

**Nonsense** הוא ההפך: קודון שמקודד לחומצת אמינו הופך ל-Stop. דוגמה: UAA (Stop) → UAC (Tyr) ← חלבון מקוצר.

שתיהן מוטציות חמורות: Nonsense נותנת חלבון קטוע, Readthrough נותנת חלבון ארוך מדי.

מקור: תרגיל 7 שקפים 4, 7

#### שאלה 124: Frameshift Mutation

ברצף mRNA: AUG-CAU-GCA-UGC, נמחק בסיס U מהקודון השני. מה התוצאה?

- החלבון יתארך ויכלול חומצות אמינו נוספות בסופו
- רק חומצת האמינו השנייה תשתנה, השאר יישארו זהים
- כל הקודונים מנקודת המחיקה ישתנו (Frameshift)
- המוטציה תהיה שקטה כי מדובר בבסיס אחד בלבד

#### פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

מחיקה (Deletion) של בסיס בודד גורמת ל-**Frameshift** - כל הקודונים מנקודת המחיקה ועד הסוף משתנים.

דוגמה מהמצגת:

- מקורי: AUG-CAU-GCA-UGC
- אחרי מחיקת U: AUG-CAG-CAU-GC...

כל חומצות האמינו משתנות, ולרוב נוצר Stop Codon מוקדם ← חלבון קצר ולא-פונקציונלי.

חשוב: הוספה/מחיקה של **3 בסיסים** (כפולה של 3) לא תגרום ל-Frameshift.

מקור: תרגיל 7 שקף 5

### התפתחות סרטנית

#### סרטן = תהליך רב-שלבי

לא מספיקה מוטציה אחת! נדרשת **צבירת מוטציות** במספר מערכות:

#### שלבי ההתפתחות

תא נורמלי  
 ↓ מוטציה בנגי חלוקה  
 תא עם חלוקה לא מבוקרת  
 ↓ DNA מוטציה במנגנוני תיקון  
 תא עם נזק מצטבר  
 ↓ מוטציה במנגנון אפופטוזיס  
 תא שלא מת  
 ↓ מוטציה בהתחמקות ממערכת החיסון  
 תא שלא מזדהה  
 ↓ מוטציה ביכולת אנגיוגנזה  
 גידול עם אספקת דם  
 ↓ מוטציה ביכולת תנועה  
 גרורות

#### למה סרטן לוקח זמן?

כל שלב דורש:

א. מוטציה ספציפית

ב. שהמוטציה תהיה בתא שיתחלק

ג. שהתא ישרוד את מנגנוני הבקרה

**כדור שלג:** ככל שיש יותר מוטציות, יש יותר חלוקה, יש יותר סיכוי למוטציות נוספות.

#### דרגות סרטן (Staging)

דרגה	מצב
Adenoma קטנה	גידול התחלתי
Adenoma גדולה	יותר מוטציות
Carcinoma	גידול סרטני
Metastasis	גרורות

#### האם סרטן תורשתי?

#### התשובה המורכבת:

- 90% מהמקרים - לא תורשתי (מקרים חדשים)
- 10% מהמקרים - יש רקע משפחתי

#### מה כן עובר בתורשה:

- מוטציות בנגי של בקרה (כמו BRCA1 / BRCA2)
- לא סרטן עצמו, אלא סיכון מוגבר

#### תנאי לתורשה:

- המוטציה חייבת להיות בתא נבט (ביצית/זרע)
- מוטציה בתא סומטי לא עוברת לדור הבא

#### ארבעת מנגנוני ההגנה

א. **עצירת חלוקה** - נקודות בקרה במחזור התא

ב. **תיקון DNA** - מנגנוני BER, NER, MMR, HR, NHEJ

ג. **אפופטוזיס** - מוות תאי מתוכנת

ד. **מערכת החיסון** - זיהוי והרס תאים חריגים

#### סיכום - נקודות מפתח

#### שונות גנטית

- 99.9% דמיון בין בני אדם
- SNP = שינוי נקודתי
- VNTR = מספר חזרות משתנה

#### מוטציות - סוגים והשפעות

- גורם מספר 1: טעויות בשכפול

התשובה הנכונה היא (3).

**1. תיקון הופכי מיידי (Direct Reversal)**

- חד-שלבי, פשוט ביותר
- דוגמה: Photolyase (לא בבני אדם)

**2. תיקון נזק חד-גדילי:**

- BER (Base Excision Repair)
- NER (Nucleotide Excision Repair)
- MMR (Mismatch Repair)

**3. תיקון שבר דו-גדילי:**

- NHEJ (Non-Homologous End Joining)
- רקומבינציה הומולוגית (Homologous Recombination)

מקור: תרגיל 7 שקף 10

**שאלה 128: Photolyase ותיקון הופכי מיידי**

מהו אנזים Photolyase?

- א. אנזים שמתקן דימרים של T באור; לא קיים בבני אדם
- ב. אנזים שמתקן שברים דו-גדיליים באמצעות רקומבינציה הומולוגית
- ג. אנזים שמזהה אי-התאמות בסיסים במנגנון MMR בבני אדם
- ד. אנזים שחותך בסיסים פגומים כשלב ראשון של תיקון BER

פתרון

התשובה הנכונה היא (1).

Photolyase הוא אנזים שמבצע **תיקון הופכי מיידי** (Direct Reversal):

- פועל באור נראה (Photoreactivation)
- פותח דימרים של Thymine שנוצרו ע"י קרינת UV
- תהליך **חד-שלבי** - פשוט ומהיר
- **לא קיים בבני אדם** ← אצלנו דימרים מתוקנים ע"י NER

בבני אדם, היעדר Photolyase מחייב הסתמכות על NER. פגם ב-NER גורם ל-XP.

מקור: תרגיל 7 שקפים 12-13

**שאלה 129: Base Excision Repair - שלב ראשון**

מהו האנזים שמתחיל את תהליך ה-BER?

- א. DNA Ligase - מחבר קצוות של גדילי DNA
- ב. Endonuclease - חותך בתוך שלד הסוכר-פוספט
- ג. DNA Polymerase - מסנתז רצף חדש על פי תבנית
- ד. DNA Glycosylase - מזהה ומוציא בסיס פגום

פתרון

התשובה הנכונה היא (4).

שלבי BER (Base Excision Repair):

- א. DNA Glycosylase ← מזהה ומוציא בסיס פגום בודד (חותך קשר בסיס-סוכר)
- ב. Nuclease (AP Endonuclease / Apex1) ← חותך שלד הסוכר-פוספט
- ג. DNA Polymerase ← מסנתז בסיס חדש תקין
- ד. DNA Ligase ← מחבר את הגדיל

BER מטפל בנזקים **קטנים**: בסיס בודד פגום, חמצון, דה-אמינציה (למשל Uracil שנוצר ב-DNA).

מקור: תרגיל 7 שקף 16

**שאלה 130: NER - מאפיינים**

כמה בסיסים בערך מוסר מנגנון NER באוקריוטים?

- א. בסיס בודד בלבד
- ב. 24-32 בסיסים

**שאלה 125: Loss of Function לעומת Gain of Function**

מוטציית Gain of Function בגן תיצור בדרך כלל:

- א. אלל רצסיבי, כי העותק השני מפצה על הפגם
- ב. אלל דומיננטי, כי נוצרת פעילות חדשה או מוגברת
- ג. אלל קו-דומיננטי, כי שני האללים מתבטאים בשווה
- ד. אלל רצסיבי, כי GOF תמיד דורש הומוזיגוטיות

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

סוג מוטציה	אלל שנוצר	הסבר
Loss of Function (LOF)	רצסיבי	העותק השני מפצה
Gain of Function (GOF)	דומיננטי	פעילות חדשה/מוגברת

ב-GOF: החלבון המוטנטי עושה משהו חדש או מוגזם, ואלל אחד מספיק ← **דומיננטי**. GOF הרבה יותר נדיר מ-LOF.

ב-LOF: הגן הפגום לא מתבטא, אך אלל תקין אחד מספיק לרוב ← **רצסיבי**.

חריג: Haploinsufficiency הוא LOF שמתנהג כדומיננטי כי עותק אחד לא מספיק.

מקור: תרגיל 7 שקפים 6, 8

**שאלה 126: מוטציה סומטית לעומת מוטציה בתאי נבט**

מה נכון לגבי מוטציה שמתרחשת בתא **סומטי**?

- א. היא עוברת לכל תאי הצאצא בדור הבא
- ב. היא משפיעה על התא ועל תאים שנגזרים ממנו בלבד
- ג. היא תמיד גורמת להתפתחות סרטנית
- ד. היא חמורה יותר ממוטציה ב-Germline

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

מאפיין	סומטית	תא נבט (Germline)
עוברת לצאצאים?	לא	כן
היכן הנזק?	תא + תאים שנגזרו ממנו	כל תאי הצאצא
קשר לסרטן	עלול לגרום לגידול מקומי	מעלה סיכון תורשתי

מוטציה סומטית: נזק נקודתי, לא עובר לדור הבא. מוטציה ב-Germline: נמצאת בביצית/זרעון ← כל תאי הצאצא נושאים אותה.

מקור: תרגיל 7 שקף 8

**שאלה 127: סיווג מנגנוני תיקון DNA**

כמה קטגוריות עיקריות של מנגנוני תיקון DNA קיימות?

- א. שתיים: חד-גדילי ודו-גדילי
- ב. ארבע: BER, NER, MMR ו-NHEJ
- ג. שלוש: הופכי מיידי, חד-גדילי, דו-גדילי
- ד. אחת: Excision Repair בלבד

- ג. 3-5 בסיסים  
 ד. מאות עד אלפי בסיסים  
 פתרון  
 התשובה הנכונה היא (2).  
 השוואה בין BER ל-NER:

מאפיין	BER	NER
גודל הנזק	בסיס בודד	24-32 בסיסים
מורכבות	פשוט יחסית	מורכב, יותר אנזימים
סוג נזק	בסיס פגום/שגוי	עיוות מבני (דימרים, adducts)
אנזים מפתח	DNA Glycosylase	XPA, XPB, XPC (באאוקריוטים)

ב-NER: E. coli מסיר ~12 נוקלאוטידים ("UvrA, UvrB, UvrC").  
 מקור: תרגיל 7 שקפים 17-19

### שאלה 131: Xeroderma Pigmentosum

מהי צורת התורשה של Xeroderma Pigmentosum?

- א. אוטוזומלית דומיננטית עם חדירות מלאה
- ב. X-linked רצסיבית, שכיחה יותר בנברים
- ג. אוטוזומלית רצסיבית עם פגם ב-NER
- ד. מיטוכונדרילית, עוברת רק מהאם

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

Xeroderma Pigmentosum (XP):

- תורשה אוטוזומלית רצסיבית
  - פגם בגנים של מנגנון NER (XPA-XPG)
  - לא מסוגלים לתקן דימרים של Thymine מקרינת UV
  - רגישות קיצונית לאור שמש
  - סיכון מוגבר פי ~2000 לסרטן עור
  - דורשים הגנה מלאה מ-UV
- מקור: תרגיל 7 שקפים 24, 31

### שאלה 132: MMR - הבחנה בין גדילים

כיצד מנגנון MMR מבחין בין הגדיל החדש לגדיל המקורי ב-E. coli?

- א. הגדיל החדש ארוך יותר כי טרם עבר קיצוץ
- ב. הגדיל המקורי ממותל והחדש עדיין לא
- ג. הגדיל החדש מכיל Uracil במקום Thymine
- ד. הגדיל המקורי מסומן בקבוצות אצטיל

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

ב-E. coli: רצפי GATC בגדיל המקורי ממותלים (קבוצת מתיל על Adenine). הגדיל החדש טרם עבר מתילציה ← המערכת מתקנת את הגדיל הלא-ממותל (החדש).

שלבי MMR:

- א. MutS מזהה את אי-ההתאמה
- ב. MutL מגויס ומתחבר
- ג. MutH חותך את הגדיל הלא-ממותל ליד רצף GATC
- ד. Exonuclease מסירה את הקטע הפגום
- ה. DNA Pol III מסנתז מחדש
- ו. Ligase מחבר

מתילציה של הגדיל החדש מתרחשת רק לאחר התיקון.

מקור: תרגיל 7 שקפים 22-20

### שאלה 133: Lynch Syndrome (HNPCC)

Lynch Syndrome נגרמת מפגם ב:

- א. NER - תיקון נוקלאוטידים באכסיזיה
- ב. NHEJ - חיבור קצוות לא הומולוגי
- ג. MMR - תיקון אי-ההתאמה
- ד. BER - תיקון בסיסים באכסיזיה

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

Lynch Syndrome (= HNPCC = Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer)

- פגם ב-Mismatch Repair (MMR)
  - גנים מעורבים: MSH2 (~40%), MSH6, PMS2, MLH1 (~50%)
  - תורשה אוטוזומלית דומיננטית
  - סיכון מוגבר לסרטן מעי גס וסוגי סרטן נוספים
- למה דווקא המעי? תאי המעי מתחלקים במהירות גבוהה ← שכפול רב ← יותר טעויות.  
 מקור: תרגיל 7 שקפים 33-36

### שאלה 134: תיקון שבר דו-גדילי

מהן שתי הדרכים העיקריות לתיקון שבר דו-גדילי?

- א. BER ו-NER
- ב. MMR ו-Direct Reversal
- ג. NHEJ ורקומבינציה הומולוגית
- ד. Photolyase ו-Glycosylase

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

מנגנון	NHEJ	רקומבינציה הומולוגית
מתי?	התא לא בחלוקה	התא בחלוקה
דיוק	פחות מדויק	מדויק מאוד
חלבון מפתח	Ku70/80	RecA / RAD51, BRCA1/2
תבנית	אין - חיבור ישיר	כרומטידה אחות

BER, NER, MMR הם מנגנונים לתיקון חד-גדילי בלבד.

מקור: תרגיל 7 שקפים 26-29

### שאלה 135: NHEJ - חלבון מרכזי

מהו החלבון המרכזי במנגנון NHEJ?

- א. MutS - מזהה אי-ההתאמות בשכפול
- ב. Ku70/80 - נקשר לקצוות שבורים
- ג. XPA - מזהה עיוותים מבניים ב-DNA
- ד. RecA - מבצע חיפוש רצף הומולוגי

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

Ku70/80 (הטרודימר) הוא החלבון המרכזי ב-NHEJ:

- נקשר לקצוות השבורים של ה-DNA
  - מגייס DNA-PKcs ו-Ligase IV/XRCC4
  - מחבר את הקצוות ישירות ללא צורך בתבנית
- חסרון: NHEJ עלול לגרום לאובדן של מספר בסיסים באתר השבר ← מוטציות קטנות. אבל עדיף משבר דו-גדילי לא מתוקן.  
 מקור: תרגיל 7 שקפים 29-30

### שאלה 136: רקומבינציה הומולוגית - מתי?

מתי מתרחשת רקומבינציה הומולוגית לתיקון שבר דו-גדילי?

- א. רק כשהנזק נגרם מקרינת UV
- ב. כשהתא בחלוקה וכרומטידה אחות זמינה
- ג. כשהתא במצב G0 ולא מתחלק כלל
- ד. רק כשהנזק הוא בסיס בודד פגום

- א. Missense
- ב. Nonsense
- ג. Silent
- ד. Readthrough

פתרון  
התשובה הנכונה היא (3).

סוג מוטציה	מה קורה	דוגמה (mRNA)
Silent	אותה חומצת אמינו	CAU → CAC (שניהם His)
Missense	חומצת אמינו שונה	CAU → CAA (His → Gln)
Nonsense	Stop Codon נוצר	UAC → UAA (Tyr → Stop)
Readthrough	Stop Codon נהרס	UAA → UUA (Stop → Leu)

מוטציה שקטה אפשרית בגלל **ניוון הקוד הגנטי** (Degeneracy) - מספר קודונים מקודדים לאותה חומצת אמינו, בעיקר בשינוי בבסיס השלישי (Wobble Position).

מקור: תרגיל 7 שקפים 4, 7

### שאלה 123: Nonsense לעומת Readthrough

מה ההבדל בין מוטציית Nonsense למוטציית Readthrough?

- א. Nonsense יוצרת Stop מוקדם; Readthrough הורסת Stop קיים
- ב. Nonsense משנה חומצת אמינו; Readthrough מוחקת בסיס
- ג. שתיהן יוצרות Stop מוקדם, אך במיקומים שונים
- ד. Nonsense קורית רק באקסונים; Readthrough רק באינטרונים

פתרון

התשובה הנכונה היא (1).

**Nonsense:** קודון שמקודד לחומצת אמינו הופך ל-Stop Codon. דוגמה: UAA (Stop) ← UAC (Tyr) ← חלבון מקוצר.

**Readthrough: Stop Codon:** קיים הופך לקודון שמקודד לחומצת אמינו. דוגמה: UUA (Leu) ← UAA (Stop) ← החלבון ממשיך להתארך מעבר לנקודה הרגילה.

שתיהן מוטציות חמורות: Nonsense נותנת חלבון קטוע, Readthrough נותנת חלבון ארוך מדי עם זנב לא-פונקציונלי.

מקור: תרגיל 7 שקפים 4, 7

### שאלה 124: Frameshift Mutation

מחיקת בסיס בודד מרצף מקודד תגרום ל:

- א. מוטציה שקטה - אין שינוי בחלבון
- ב. שינוי בחומצת אמינו אחת בלבד
- ג. הזזת מסגרת הקריאה מנקודת המחיקה והלאה
- ד. הכפלה של החלבון המקודד

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

מחיקה (Deletion) של בסיס בודד גורמת ל-**Frameshift** - כל הקודונים מנקודת המחיקה ועד הסוף משתנים.

דוגמה מהמצגת:

• מקורי: AUG-CAU-GCA-UGC

• אחרי מחיקת U: AUG-CAG-CAU-GC

כל חומצות האמינו משתנות, ולרוב נוצר Stop Codon מוקדם ← חלבון קצר ולא-פונקציונלי.

חשוב: הוספה או מחיקה של **3 בסיסים** (או כפולה של 3) לא תגרום ל-**Frameshift** - רק להוספה/חוסר של חומצת אמינו אחת.

מקור: תרגיל 7 שקף 5

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

רקומבינציה הומולוגית דורשת **תבנית הומולוגית** - בדרך כלל הכרומוסומים האחוזים. לכן היא מתרחשת כאשר:

- התא עבר שלב S (שכפול DNA)
- קיימת **כרומוטידה אחות** זהה כתבנית

התהליך: Strand Invasion → D-loop → סינתזה → חיבור מחדש. זהו תיקון **מדויק** ללא אובדן מידע.

כשאין כרומוטידה אחות (התא לא בחלוקה) ← NHEJ.

מקור: תרגיל 7 שקפים 27-28

### שאלה 137: PARP Inhibitors

מדוע מעכבי PARP הורגים תאי סרטן עם מוטציית BRCA אך לא תאים בריאים?

- א. התרופה מגיעה רק לתאים סרטניים דרך קולטנים ייחודיים
- ב. תאים בריאים כלל לא משתמשים ב-PARP לתיקון DNA
- ג. תאים בריאים מתקנים שברים דו-גדיליים ב-HR; תאי הגידול לא יכולים
- ד. תאים סרטניים רגישים יותר לכל סוגי התרופות בגלל חלוקה מהירה

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

מנגנון **Synthetic Lethality**:

א. PARP מתקן שברים **חד-גדיליים** (BER pathway)

ב. מעכב PARP ← שברים חד-גדיליים לא מתוקנים

ג. בשכפול, שברים חד-גדיליים הופכים ל**דו-גדיליים**

ד. **תאים בריאים:** BRCA1/2 תקין ← HR מתקן ← **שורדים**

ה. **תאי גידול:** BRCA פגום ← לא יכולים לתקן ← **מתים**

זו דוגמה לרפואה מותאמת אישית המנצלת חולשה גנטית ייחודית של הגידול.

מקור: תרגיל 7 שקפים 38-41

### שאלה 138: תיקון דימרים של Thymine בבני אדם

באיזה מנגנון מתוקנים דימרים של Thymine **בבני אדם**?

א. Direct Reversal "y Photolyase

ב. NER - Nucleotide Excision Repair

ג. MMR - Mismatch Repair

ד. NHEJ - חיבור קצוות לא הומולוגי ->

### שאלה 121: גורמי מוטציות

מהו הגורם השכיח ביותר למוטציות בתאים נורמליים?

א. חשיפה לקרינת UV

ב. חשיפה לחומרים כימיים מסרטנים

ג. טעויות אקראיות בשכפול DNA בעת חלוקת תא

ד. קרינה מייננת מהסביבה

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

מוטציות מתרחשות בתאים נורמליים כל העת. הגורם **השכיח ביותר** הוא טעויות אקראיות בשכפול ה-DNA. למרות ש-DNA Polymerase מדויק מאוד (שגיאה אחת לכל  $10^9$  בסיסים לאחר Proofreading), עדיין מצטברות מוטציות לאורך החיים.

גורמים נוספים (פחות שכיחים אך משמעותיים): קרינת UV (דימרים של T), קרינה מייננת (שברים), חומרים כימיים.

מקור: תרגיל 7 שקף 3

### שאלה 122: סוגי מוטציות נקודתיות - Silent

מוטציה שמשנה קודון אך **לא** משנה את חומצת האמינו נקראת:

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**1. תיקון הופכי מיידי (Direct Reversal)**

- חד-שלבי, פשוט ביותר
- דוגמה: Photolyase (לא בבני אדם)

**2. תיקון נזק חד-גדילי:**

- BER (Base Excision Repair)
- NER (Nucleotide Excision Repair)
- MMR (Mismatch Repair)

**3. תיקון שבר דו-גדילי:**

- NHEJ (Non-Homologous End Joining)
- רקומבינציה הומולוגית (Homologous Recombination)

מקור: תרגיל 7 שקף 10

**שאלה 128: Photolyase ותיקון הופכי מיידי**

מה נכון לגבי Photolyase?

- א. קיים בבני אדם ומתקן דימרים של Thymine
- ב. אינו קיים בבני אדם אך מתקן דימרים של Thymine ביצורים אחרים
- ג. קיים בבני אדם ומתקן שברים דו-גדיליים
- ד. אינו קיים בבני אדם ומתקן אי-התאמות בסיסים

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

Photolyase הוא אנזים שמבצע **תיקון הופכי מיידי** (Direct Reversal):

- פועל באור נראה (Photoreactivation)
- פותח דימרים של Thymine שנוצרו ע"י קרינת UV
- תהליך **חד-שלבי** - פשוט ומהיר
- **לא קיים בבני אדם** ← אצלנו דימרים מתוקנים ע"י NER

בבני אדם, היעדר Photolyase מחייב הסתמכות על NER לתיקון נזקי UV. פגם ב-NER גורם ל-Xeroderma Pigmentosum.

מקור: תרגיל 7 שקפים 12-13

**שאלה 129: Base Excision Repair - שלב ראשון**

מהו האנזים שמתחיל את תהליך ה-BER?

- א. DNA Ligase
- ב. DNA Glycosylase
- ג. DNA Polymerase
- ד. Endonuclease

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

שלבי BER (Base Excision Repair):

- א. DNA Glycosylase ← מזהה ומוציא בסיס פגום בודד (חותך את הקשר בין הבסיס לסוכר)
- ב. Nuclease (AP Endonuclease / Apex1) ← חותך את שלד הסוכר-פוספט
- ג. DNA Polymerase ← מסנתז בסיס חדש תקין
- ד. DNA Ligase ← מחבר את הגדיל

BER מטפל בנזקים **קטנים**: בסיס בודד פגום, חמצון, דה-אמינציה. לדוגמה: Uracil שנוצר בטעות ב-DNA (מ-Deamination של Cytosine).

מקור: תרגיל 7 שקף 16

**שאלה 130: NER - מאפיינים**

כמה בסיסים בערך מוסר מנגנון NER באוקריוטים?

- א. בסיס בודד

**שאלה 125: Loss of Function לעומת Gain of Function**

מוטציית Loss of Function בגן יוצרת בדרך כלל אלל:

- א. דומיננטי - כי החלבון הפגום מפריע לתקין
- ב. רצסיבי - כי העותק השני עדיין מייצר חלבון תקין
- ג. קו-דומיננטי - כי שני האללים מתבטאים
- ד. לתלי ב-X - כי LOF קורה רק בכרומוזום X

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

סוג מוטציה	אלל שנוצר	הסבר
Loss of Function (LOF)	רצסיבי	העותק השני מפצה
Gain of Function (GOF)	דומיננטי	פעילות חדשה/מוגברת

ב-LOF: הגן הפגום לא מתבטא תקין, אך אלל אחד תקין מספיק לרוב לייצר מספיק חלבון ← צריך **שני** אללים פגומים למחלה ← **רצסיבי**.

ב-GOF: החלבון המוטנטי עושה משהו חדש או מוגזם, ואלל אחד מספיק ← **דומיננטי**. GOF הרבה יותר נדיר.

חריג: Haploinsufficiency הוא LOF שמתנהג כדומיננטי כי עותק אחד לא מספיק.

מקור: תרגיל 7 שקפים 6, 8

**שאלה 126: מוטציה סומטית לעומת מוטציה בתאי נבט**

מוטציה שמתרחשת בתא נבט (Germline) לעומת תא סומטי:

- א. פוגעת רק ברקמה אחת ולא עוברת לצאצאים
- ב. אינה עוברת לצאצאים אך משפיעה על כל הגוף
- ג. עוברת לצאצאים ונמצאת בכל תאי הצאצא
- ד. תמיד גורמת לסרטן בניגוד לסומטית

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

מאפיין	סומטית	תא נבט (Germline)
עוברת לצאצאים?	לא	כן
היכן הנזק?	תא + תאים שנגזרו ממנו	כל תאי הצאצא
קשר לסרטן	עלול לגרום לגידול מקומי	מעלה סיכון תורשתי

מוטציה סומטית: נזק נקודתי, לא עובר לדור הבא. מוטציה ב-Germline: נמצאת בביצית/זרעון ← כל תאי הצאצא נושאים אותה.

מקור: תרגיל 7 שקף 8

**שאלה 127: סיווג מנגנוני תיקון DNA**

כמה קטגוריות עיקריות של מנגנוני תיקון DNA קיימות?

- א. שתיים: תיקון חד-גדילי ודו-גדילי
- ב. שלוש: תיקון הופכי מיידי, תיקון חד-גדילי, ותיקון דו-גדילי
- ג. ארבע: BER, NER, MMR, NHEJ
- ד. אחת: Excision Repair בלבד

ב. 3-5 בסיסים

ג. 24-32 בסיסים

ד. מאות בסיסים

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

השוואה בין BER ל-NER:

מאפיין	BER	NER
גודל הנזק	בסיס בודד	24-32 בסיסים
מורכבות	פשוט יחסית	מורכב, יותר אנזימים
סוג נזק	בסיס פגום/שגוי	עיוות מבני (דימרים, adducts)
אנזים מפתח	DNA Glycosylase	XPA, XPB, XPC (באאוקריוטים)

• ב-E. coli: NER מסיר ~12 נוקלאוטידים (ע"י UvrA, UvrB, UvrC).

• באאוקריוטים: NER מסיר ~24-32 נוקלאוטידים (ע"י חלבוני XP).

מקור: תרגיל 7 שקפים 17-19

### שאלה 131: Xeroderma Pigmentosum

מהי צורת התורשה של Xeroderma Pigmentosum ובאיזה מנגנון תיקון הפגם?

א. אוטוזומלית דומיננטית, פגם ב-MMR

ב. אוטוזומלית רצסיבית, פגם ב-NER

ג. X-linked רצסיבית, פגם ב-BER

ד. אוטוזומלית רצסיבית, פגם ב-NHEJ

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

Xeroderma Pigmentosum (XP):

• תורשה אוטוזומלית רצסיבית

• פגם בגנים של מנגנון (NER (XPA-XPG

• לא מסוגלים לתקן דימרים של Thymine מקרינת UV

• רגישות קיצונית לאור שמש

• סיכון מוגבר פי 2000 לסרטן עור

• דורשים הגנה מלאה מ-UV (בגדים, קרם, כובע)

מקור: תרגיל 7 שקפים 24, 31

### שאלה 132: MMR - הבחנה בין גדילים

כיצד מנגנון MMR מבחין בין הגדיל החדש (שמכיל את הטעות) לגדיל המקורי?

א. הגדיל החדש ארוך יותר מהמקורי

ב. הגדיל המקורי ממותל (Methylated) והחדש עדיין לא

ג. הגדיל החדש נושא סימון פלואורסצנטי

ד. הגדיל המקורי מכיל Uracil במקום Thymine

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

ב-E. coli: רצפי GATC בגדיל המקורי ממותלים (קבוצת מתיל על Adenine). הגדיל החדש טרם עבר מתילציה ← המערכת יודעת לתקן את הגדיל הלא-ממותל (החדש).

שלבי MMR:

א. MutS מזהה את אי-ההתאמה

ב. MutL מגויס ומתחבר

ג. MutH חותך את הגדיל הלא-ממותל ליד רצף GATC

ד. Exonuclease מסירה את הקטע הפגום

ה. DNA Pol III מסנתז מחדש

ו. Ligase מחבר

מתילציה של הגדיל החדש מתרחשת רק לאחר התיקון.

מקור: תרגיל 7 שקפים 20-22

### שאלה 133: Lynch Syndrome (HNPCC)

Lynch Syndrome נגרמת מפגם באיזה מנגנון תיקון?

א. NER - Nucleotide Excision Repair

ב. BER - Base Excision Repair

ג. MMR - Mismatch Repair

ד. Direct Reversal

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

Lynch Syndrome (= HNPCC = Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer)

• פגם ב-Mismatch Repair (MMR)

• גנים מעורבים: MSH2 (~40%), MSH6, PMS2, MLH1 (~50%)

• תורשה אוטוזומלית דומיננטית

• סיכון מוגבר לסרטן מעי גס וסוגי סרטן נוספים

למה דווקא המעי? תאי המעי מתחלקים במהירות גבוהה ← שכפול רב ← יותר טעויות ← ללא MMR תקין הטעויות מצטברות.

• MSH2 = ההומולוג האנושי של MutS בחיידקים.

• MLH1 = ההומולוג האנושי של MutL בחיידקים.

מקור: תרגיל 7 שקפים 33-36

### שאלה 134: תיקון שבר דו-גדילי - שתי דרכים

מהן שתי הדרכים העיקריות לתיקון שבר דו-גדילי ב-DNA?

א. BER ו-NER

ב. MMR ו-BER

ג. NHEJ ורקומבינציה הומולוגית

ד. Direct Reversal ו-MMR

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

מנגנון	NHEJ	רקומבינציה הומולוגית
שם מלא	Non-Homologous End Joining	Homologous Recombination
מתי?	התא לא בחלוקה	התא בחלוקה (כרומטידה אחות זמינה)
דיוק	פחות מדויק (עלול לאבד בסיסים)	מדויק מאוד
חלבון מפתח	Ku70/80	RecA (ובבני אדם: RAD51, BRCA1/2)
תבנית	איך - חיבור ישיר	כרומטידה אחות/הומולוג

מקור: תרגיל 7 שקפים 26-29

### שאלה 135: NHEJ - חלבון מרכזי

מהו החלבון המרכזי במנגנון NHEJ?

- א. MutS
- ב. XPA
- ג. Ku70/80
- ד. DNA Glycosylase

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

**Ku70/80** (הטרודימר) הוא החלבון המרכזי ב-NHEJ:

- נקשר לקצוות השבורים של ה-DNA
- מגייס DNA-PKcs ו-Ligase IV/XRCC4
- מחבר את הקצוות ישירות ללא צורך בתבנית

חסרונות NHEJ: עלול לגרום לאובדן של מספר בסיסים באתר השבר ← מוטציות קטנות. אבל עדיף מאשר שבר דו-גדילי לא מתוקן (שעלול לגרום לטרנסלוקציות כרומוזומליות).

מקור: תרגיל 7 שקפים 29-30

### שאלה 136: רקומבינציה הומולוגית - מתי?

רקומבינציה הומולוגית לתיקון שבר דו-גדילי מתרחשת בעיקר כאשר:

- א. התא במצב G0 ואינו מתחלק
- ב. התא בשלב חלוקה וכרומטידה אחות זמינה
- ג. הנזק הוא בסיס בודד פגום
- ד. הנזק נגרם מקרינת UV בלבד

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

רקומבינציה הומולוגית דורשת **תבנית הומולוגית** - בדרך כלל הכרומטידה האחות. לכן היא מתרחשת כאשר:

- התא עבר שלב S (שכפול DNA)
  - קיימת **כרומטידה אחות** זהה לשימוש כתבנית
- התהליך: D-loop ← Strand Invasion ← סינתזה ← חיבור מחדש. זהו תיקון **מדויק** ללא אובדן מידע.
- כשאין כרומטידה אחות (התא לא בחלוקה) ← NHEJ.
- חלבונים מעורבים: RecA (בחיידקים), BRCA1, BRCA2, RAD51 (באדם).

מקור: תרגיל 7 שקפים 28-27

### שאלה 137: PARP Inhibitors - מנגנון פעולה

מעכבי PARP משמשים לטיפול בסרטן שד עם מוטציית BRCA. מדוע התאים הסרטניים מתים אך התאים הבריאים שורדים?

- א. התרופה מגיעה רק לתאים סרטניים ולא לבריאים
- ב. תאים בריאים לא צריכים PARP בכלל
- ג. תאים בריאים מתקנים שברים דו-גדיליים ע"י HR; תאי הגידול עם BRCA פגום לא יכולים
- ד. תאים סרטניים רגישים יותר לכימותרפיה באופן כללי

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

מנגנון **Synthetic Lethality**:

א. PARP מתקן שברים חד-גדיליים (BER pathway)

ב. מעכב PARP ← שברים חד-גדיליים לא מתוקנים

ג. בשכפול, שברים חד-גדיליים הופכים ל**דו-גדיליים**

ד. **תאים בריאים**: BRCA1/2 תקין ← HR מתקן שברים דו-

גדיליים ← **שורדים**

ה. **תאי גידול**: BRCA פגום ← לא יכולים לתקן דו-גדיליים ←

**מתים**

זו דוגמה לרפואה מותאמת אישית: הטיפול מנצל חולשה גנטית ייחודית של הגידול.

מקור: תרגיל 7 שקפים 41-38

### שאלה 138: Thymine Dimers

קרינת UV גורמת ליצירת דימרים של Thymine. באיזה מנגנון מתוקן נזק זה בבני אדם?

א. Direct Reversal ע"י Photolyase

ב. NER - Nucleotide Excision Repair

ג. MMR - Mismatch Repair

ד. NHEJ - Non-Homologous End Joining

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

דימרים של Thymine = קשר קוולנטי בין שני בסיסי T סמוכים על **אותו גדיל**. זה גורם לעיוות מבני ב-DNA.

**בבני אדם**: Photolyase **לא קיים** ← נזקי UV מתוקנים ע"י NER.

שלבי NER באאוקריוטים:

א. זיהוי העיוות המבני ע"י XPC/XPE

ב. פתיחת הגדילים ע"י XPB/XPB (הליקאזות)

ג. חיתוך משני צידי הנזק ע"י XPF ו-XPG

ד. סינתזה ע"י DNA Polymerase

ה. חיבור ע"י Ligase

פגם ב-Xeroderma Pigmentosum (XP) ← NER.

מקור: תרגיל 7 שקפים 13-11, 17, 31

### שאלה 139: BER לעומת NER - השוואה

מה ההבדל העיקרי בין BER ל-NER?

א. BER מתקן בסיס בודד; NER מסיר קטע של עשרות בסיסים

ב. BER פועל רק בפרוקריוטים; NER רק באאוקריוטים

ג. BER מתקן שברים דו-גדיליים; NER מתקן חד-גדיליים

ד. BER דורש יותר אנזימים מ-NER

מאפיין	BER	NER
גודל	בסיס בודד	32-24 בסיסים
סוג נזק	בסיס פגום/מחומצן	עיוות מבני (דימרים, adducts)
אנזים ראשון	DNA Glycosylase	XPC/XPE (זיהוי)
מורכבות	פשוט יחסית	מורכב יותר
קיום	פרוקריוטים + אאוקריוטים	בעיקר אאוקריוטים
מחלה	סיכון מוגבר לסרטן	XP, Trichothiodystrophy

שניהם מנגנוני תיקון חד-גדילי - משתמשים בגדיל המשלים כתבנית. שניהם כוללים הסרה, סינתזה, וחיבור ע"י Ligase.

מקור: תרגיל 7 שקפים 16-19

**שאלה 140: MSH2 ו-MLH1 - תפקיד ב-MMR**

מהו ההומולוג האנושי של MutS בחיידקים?

- א. MLH1
- ב. MSH2
- ג. Ku70
- ד. XPA

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

חיידקים (E. coli)	אדם (הומולוג)	תפקיד
MutS	MSH2 (+ MSH6)	זיהוי אי-התאמת בסיסים
MutL	MLH1 (+ PMS2)	תיאום ועיבוד התיקון
MutH	אין הומולוג ישיר	חיתוך הגדיל הלא-ממותל

ב-HNPCC (Lynch Syndrome):

- MLH1 אחראי ל-50% מהמקרים
- MSH2 אחראי ל-40% מהמקרים
- MSH6 ו-PMS2 אחראים לשאר

מקור: תרגיל 7 שקפים 23-24, 35

**שיעור 9 - שיטות מעבדה: גנומיקה וביואינפורמטיקה**

תאריך: 15/12/2025

תוכן עניינים:

- א. חלק א': הפקת DNA - מאיפה מתחילים?
- ב. חלק ב': PCR - הבדיקה הבסיסית ביותר בגנטיקה
- ג. חלק ג': עבודה עם RNA
- ד. חלק ד': Gel Electrophoresis - הפרדה לפי גודל
- ה. חלק ה': שיטות Blotting - Western, Northern, Southern
- ו. חלק ו': Restriction Enzyme Analysis - זיהוי מוטציות ידועות (RELP)
- ז. חלק ז': Sanger Sequencing - הקלאסיקה
- ח. חלק ח': Next Generation Sequencing - המהפכה
- ט. חלק ט': Variant Classification - הלב של הגנטיקה הקלינית
- י. ראיות חזקות לסינון רינאטום
- יא. ראיות בינוניות וחלשות
- יב. תהליך העבודה בפועל
- יג. כלים שמושיים
- יד. חלק יד': מקרה קליני
- טו. חלק טו': Incidental Findings - Secondary Findings

טז. חלק טז': סוגיות אתיות

יז. חלק יז': Rapid Whole Genome - BabySeq

יח. חלק יח': מושגים חשובים נוספים

יט. סיכום נקודות למבחן

**חלק א': הפקת DNA - מאיפה מתחילים?**

בשביל כל בדיקה גנטית, צריך להפיק תחילה DNA. מסתבר שזאת לא משימה טריוויאלית.

**מקור הדגימה - למה זה חשוב?**

המקור הנפוץ ביותר לדגימות DNA הוא דם, אבל לא תמיד זאת הבחירה המתאימה. המרצה סיפרה על מקרה קליני שנתקלה בו: מטופל הגיע עם בעיה רפואית, ונלקחה ממנו דגימת דם לצורך בדיקת DNA. רק לאחר מכן עלתה המחשבה הקריטית - המטופל קיבל עירוי דם זמן קצר לפני כן. המשמעות היא שהדם שנבדק מכיל גם DNA של התורם, ולא רק של המטופל עצמו, ולכן תוצאות הבדיקה אינן מהימנות.

**המסקנה החשובה:** תמיד יש לשקול היטב את מקור הדגימה. במטופלים שקיבלו עירוי דם או מוצרי דם, יש לבחור מקור חלופי לדגימת DNA, ולא להסתמך על דם היקפי.

**כשרוצים לבדוק גידול**

לא תמיד מעוניינים לבדוק את הגנטיקה של המטופל עצמו, אלא דווקא את הגנטיקה של הגידול. תאים סרטניים צוברים עם הזמן מוטציות סומטיות ייחודיות, שהן אלו שהובילו להתפתחות הגידול ולהתנהגותו. לכן, כשמפיקים DNA מדגימת גידול, מתקבל הפרופיל הגנטי של הגידול עצמו - ולא של שאר תאי הגוף של המטופל.

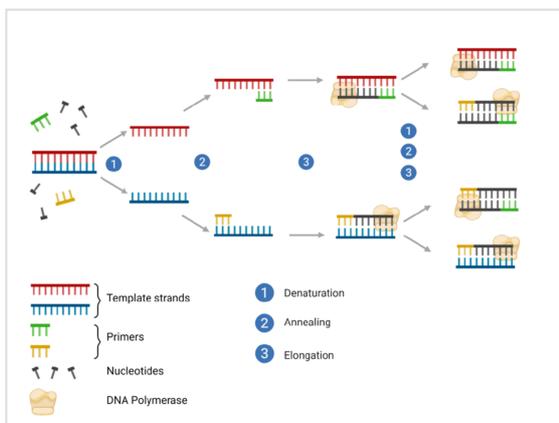
המידע הזה קריטי במיוחד ברפואה מותאמת אישית, משום שהוא מאפשר להיות מטרות מולקולריות ולקבוע טיפולים ממוקדים שמכוונים למוטציות הספציפיות של הגידול.

**איך נראה DNA שהופק?**

DNA לאחר הפקה לא נראה כמו משהו "מעבדתי" קלאסי. בפועל, מדובר בחומר לבן-חלבי, צמיג וסיבי, שלעיתים ניתן לראותו בעין בלתי מזוינת: חומר סמיך ועשיר ב-DNA, בדומה לחומר ביולוגי שמכיל תאים מפורקים וריכוז גבוה של חומצות גרעין.

ההשוואה נועדה להדגיש נקודה חשובה: כשתאים מתפרקים ומשתחרר מהם DNA בכמות גדולה, מתקבל חומר בעל מרקם צמיגי וסיבי ("נזלת"), שהוא מאפיין אופייני של DNA לאחר הפקה מוצלחת.

**חלק ב': PCR - הבדיקה הבסיסית ביותר בגנטיקה**



**רקע היסטורי**

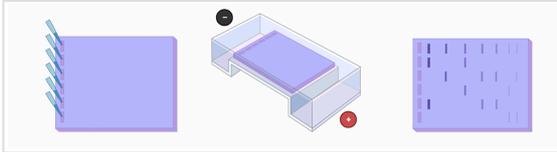
PCR (Polymerase Chain Reaction) פותחה בשנות ה-90 וזיכתה את מפתחיה בפרס נובל. זאת הבדיקה הבסיסית ביותר בגנטיקה - בלעדיה מרבית הגנטיקה המעבדתית המודרנית לא הייתה מתאפשרת.

mRNA → Reverse Transcription → output: cDNA (complementary DNA)

המאפיין המרכזי של cDNA הוא שהוא לא מכיל אינטרונים, משום שה-mRNA כבר עבר splicing. לכן cDNA מייצג בפועל את "הגן בלי האינטרונים".

בשלב הזה ניתן להגביר את ה-cDNA באמצעות PCR רגיל ולהמשיך בעבודה מעבדתית.

**חלק ד': Gel Electrophoresis - הפרדה לפי גודל**



**העיקרון**

ג'ל אלקטרופורזה מאפשר הפרדה של מולקולות לפי גודל ומטען. את הדגימה טוענים על ג'ל, מפעילים שדה חשמלי, והמולקולות נעות דרכו.

- מולקולות קטנות נעות מהר יותר בג'ל
- מולקולות גדולות נעות לאט יותר

בסיום מתקבלת הפרדה: כל מקטע מופיע במיקום שונה בהתאם לגודלו.

**למה זה שימושי?**

לאחר PCR ניתן להריץ את התוצר על ג'ל כדי לבדוק:

- האם בכלל התקבל תוצר
- מה הגודל של התוצר שהתקבל
- האם הגודל שהתקבל תואם את הגודל הצפוי

כמעט תמיד משתמשים גם ב-Ladder (סולם) - תערובת של מקטעים בגדלים ידועים - לצורך השוואה והערכת גדלים.

**חלק ה': שיטות Western, Northern, Southern Blotting**

Methods for detecting and quantifying DNA, RNA, and protein			
	DNA	RNA	Protein
In vitro	<b>Southern blot</b> Probe: DNA or RNA fragment	<b>Northern blot</b> Probe: DNA or RNA fragment	<b>Western blot</b> Probe: Antibody
	<b>Polymerase chain reaction (PCR)</b> Probe: DNA primers	<b>Reverse transcription-PCR (RT-PCR)</b> Probe: DNA primers	

**הרעיון הכללי**

שיטות ה-Blotting פועלות על עיקרון משותף: הפרדה לפי גודל, העברה לממברנה, ולאחר מכן זיהוי של מולקולה ספציפית באמצעות נוגדן או probe.

**שלושת הסוגים**

שיטה	מה נבדק
Western Blot	חלבונים
Northern Blot	RNA
Southern Blot	DNA

השם Southern נקבע על שם החוקר Edwin Southern. בהמשך, כשפותחו שיטות מקבילות ל-RNA ולחלבונים, נקבעו השמות Northern ו-Western כבדיחה "גיאוגרפית".

**כיצד Western Blot עובד?**

- הפקה - הפקת חלבונים מהתאים
- הפרדה - הרצה על ג'ל; החלבונים נפרדים לפי גודל

**העיקרון: הגברה של מקטע מוגדר**

הגנום האנושי כולל מיליארדי בסיסים, אך לעיתים נדרש ניתוח של אזור קטן ומדויק בלבד - למשל אקסון מסוים בגן מסוים. PCR מאפשרת הגברה ממוקדת של אותו מקטע, באמצעות יצירת מיליוני עותקים ממנו לצורך עבודה אנליטית בהמשך.

**כיצד זה עובד?**

התהליך דומה מאוד לשכפול DNA טבעי, ומורכב משלושה שלבים מחזוריים:

- Denaturation** - חימום ה-DNA לצורך הפרדת שני הגדילים
- Annealing** - קירור המאפשר היצמדות של primers לרצף המטרה
- Extension** - Taq polymerase מאריך את הגדילים החדשים

המחזורים חוזרים מספר רב של פעמים, ובכל מחזור כמות המקטע מוכפלת. לאחר כ-30 מחזורים מתקבלים מיליוני עותקים של המקטע המבוקש.

**Primers - רכיב מפתח ב-PCR**

שכפול DNA ללא primer אינו אפשרי: ה-polymerase אינו מתחיל סינתזה מאפס, אלא דורש רצף קצר שמשמש בתור נקודת התחלה.

מה שייחוד ב-PCR הוא שה-primers מתוכננים מראש בהתאם לאזור הרצוי להגברה: נקבע מקטע המטרה, ונבחרים primers הנקשרים אליו באופן ספציפי.

**דרישות ל-primer איכותי**

- **דיוק** - התאמה מלאה לרצף המטרה.
- **ייחודיות** - primer קצר מדי (למשל ATG) יופיע במקומות רבים בגנום ולכן עלול להיקשר לאתרים רבים. נדרש primer ארוך מספיק כדי להיות ייחודי סטטיסטית.
- **שני כיוונים** - נדרשים Forward primer ו-Reverse primer, אחד מכל צד של המקטע. כך מוגבר האזור שביניהם, ובמקרים מסוימים מתאפשר גם ריצוף משני הכיוונים.

**בעיה קלאסית: Pseudogenes**

בבדיקות מסוימות קיימת מגבלה משמעותית עקב pseudogenes - רצפים בגנום שדומים מאוד לגן האמיתי אך אינם פונקציונליים.

הקושי הוא ש-primer עלול להיקשר ל-pseudogene במקום לגן האמיתי. במצב כזה תתקבל הגברה של רצף שאינו המטרה, דבר שעלול להוביל לתוצאות שגויות.

**חלק ג': עבודה עם RNA**

**למה בכלל RNA אם ה-DNA זהה בכל תא?**

נכון - ה-DNA זהה בכל תאי הגוף. הסיבה לעבוד עם RNA היא ש-RNA משקף ביטוי גנים. לא כל גן פעיל בכל תא: תא לב יבטא גנים של חלבוני לב, ותא מוח יבטא גנים הקשורים לניוירורנסמיטורים. לכן, כשנדרש לבדוק אם גן מסוים מתבטא ברקמה מסוימת, המידע הרלוונטי נמצא ב-RNA ולא ב-DNA.

**מתי בודקים RNA?**

- **בדיקת ביטוי גנים** - האם גן מסוים פעיל ברקמה מסוימת.
- **הערכת המשמעות של מוטציות ב-splicing** - כאשר קיים שינוי באזור של splice site ורוצים לדעת האם הוא אכן משפיע על תהליך ה-splicing, יש לבדוק את ה-RNA ולראות מה התקבל בפועל.

**האתגר: RNA אינו יציב**

בניגוד ל-DNA שיכול להישמר לאורך זמן, RNA מתפרק במהירות ובעל זמן מחצית חיים קצר. לכן נדרשת הפקה ועבודה מהירה ומבוקרת.

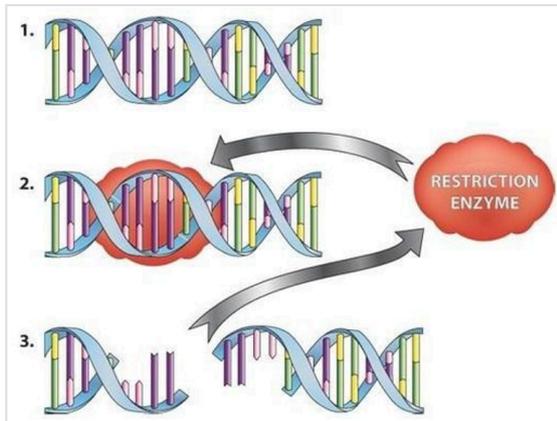
**הפתרון: cDNA**

כדי לעבוד עם RNA בצורה נוחה, מבצעים המרה שלו ל-DNA באמצעות האנזים Reverse Transcriptase (מוכר מווירוסים כמו HIV).

הרצף GAATTC. כאשר קיימת מוטציה שמשנה את הרצף הזה, ייתכן שהאנזים כבר לא יזהה את האתר - ולכן לא יתרחש חיתוך.

כאשר קיימת מוטציה ידועה (למשל שינוי G ל-C בעמדה מסוימת), ניתן להבדיל בין רצף תקין לבין רצף מוטנטי לפי דפוס החיתוך. לדוגמה:

- רצף תקין: GAATTC (נחתך)
- רצף מוטנטי: CAATTC (לא נחתך)



### תהליך העבודה

- הגברת האזור ב-PCR
- הוספת האנזים החותך
- הרצה על ג'ל

### תוצאות אפשריות

- נחתך ← מתקבלים שני פסים קטנים
- לא נחתך ← מתקבל פס אחד גדול
- הטרוזיגוט ← מתקבלים שלושה פסים (אלל אחד נחתך ואלל אחד לא)

### דוגמה קלינית שהוצגה בהרצאה

משפחה עם מחלה רצסיבית:

- ההורים (נשאים) - שלושה פסים: אלל אחד עם מוטציה (לא נחתך) ואלל אחד תקין (נחתך)
- הילד החולה - פס אחד: שני האללים עם מוטציה (לא נחתכים)

### מתי משתמשים ב-Restriction Enzyme Analysis?

השיטה מתאימה רק כאשר המוטציה ידועה מראש; לא ניתן לגלות בעזרתה מוטציות חדשות.

שימוש נפוץ הוא Population Screening: כאשר מזוהה מוטציה חדשה באוכלוסייה/יישוב מסוים ונדרש להעריך שכיחות. ריצוף מאות דגימות הוא מאמץ גדול, בעוד ש-PCR + אנזים חיתוך + ג'ל עבור מספר רב של דגימות הוא תהליך פשוט יותר, זול ומהיר.

### נקודה חשובה: תלוי בתכנון

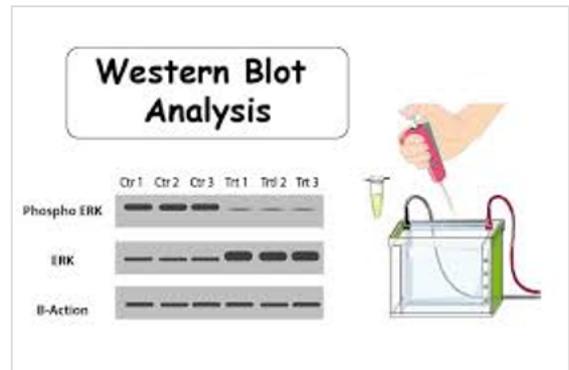
ייתכן מצב שבו המוטציה נחתכת והתקין לא, או להפך - הכול תלוי ברצף הספציפי ובאנזים שנבחר. בשאלות מבחן המידע הדרוש לכך יינתן במפורש.

ג. העברה לממברנה - העברת החלבונים מהג'ל לממברנה ייעודית

ד. נוגדן ראשוני - הוספת נוגדן ספציפי לחלבון הנבדק

ה. נוגדן שניוני - הוספת נוגדן שזוהה את הנוגדן הראשוני, והוא פלואורסצנטי

ו. קריאה - זיהוי פס זוהר במקום שבו נמצא החלבון



### למה נדרשים שני נוגדנים?

הנוגדן הראשוני מספק את הספציפיות לחלבון המטרה, אבל הוא לא מסומן ולכן אינו "נראה" ישירות. הנוגדן השניוני נקשר לנוגדן הראשוני (כלומר, "נוגדן נגד נוגדנים") ומסומן כך שניתן לזהות את מקום החלבון על הממברנה.

### חשיבות ה-Control

#### תמיד נדרש Control.

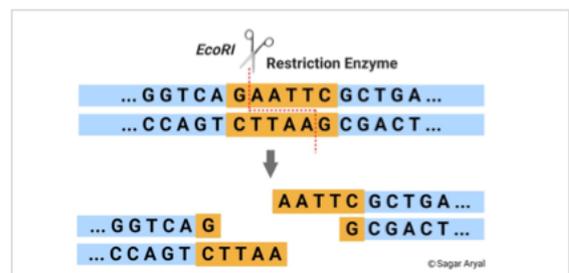
מקובל להשתמש ב-Housekeeping gene/protein - גן או חלבון שמצויים באופן קבוע בתאים, כמו Actin או GAPDH. מטרת הבקרה היא להבחין בין היעדר ביטוי אמיתי לבין כשל טכני (הפקה לא תקינה, נוגדן שלא עבד, העברה לא טובה וכדומה). כאשר גם ה-housekeeping אינו מופיע, הסבירות הגבוהה היא לתקלה טכנית ולא למסקנה ביולוגית.

בדוגמה שהוצגה בהרצאה נבדק אינסולין בתאי כליה לעומת תאי בלבב: בבקרת housekeeping (למשל RPS7) הופיע פס בשני סוגי התאים, בעוד שבאינסולין הופיע פס רק בלבב ולא בכליה - תוצאה הגיונית, משום שאינסולין מיוצר בלבב ולא בכליה.

### מה עדיין בשימוש כיום?

- Western Blot - עדיין בשימוש נרחב, בעיקר במחקר, לזיהוי ביטוי של חלבון ספציפי.
- Northern Blot - פחות נפוץ, משום שקיימות שיטות יעילות יותר לבדיקת RNA.
- Southern Blot - כמעט ואינו בשימוש, למעט בדיקה אחת: Fragile X syndrome. במחלה זו קיים אזור של חזרות DNA שמתארך, וריצוף אזורים חזרתיים עלול להיות מאתגר. Southern blot מאפשר להעריך את גודל האזור ובכך מסייע באבחנה.

### חלק ו': Restriction Enzyme Analysis - זיהוי מוטציות ידועות (RELP)



### העיקרון - חיתוך DNA ברצפים ספציפיים

אנזימי Restriction (Restriction Enzymes) חותכים DNA ברצפים ספציפיים. לדוגמה, אנזים מסוים יחתוך בכל פעם שזוהה את

**רקע**

Sanger Sequencing הייתה שיטת הריצוף המרכזית לגנים לפני עידן ה-NGS. השיטה פותחה בשנות ה-70 על ידי פרדריק סנגר וזיכתה אותו בפרס נובל. גם Human Genome Project השלים את ריצוף הגנום האנושי באמצעות Sanger - פרויקט עצום שנמשך שנים.

**העיקרון הגאוני**

בריאקציית PCR גיילה משתמשים בנוקלאוטידים תקינים (dNTPs) שמאפשרים לשרשרת להמשיך להתארך.

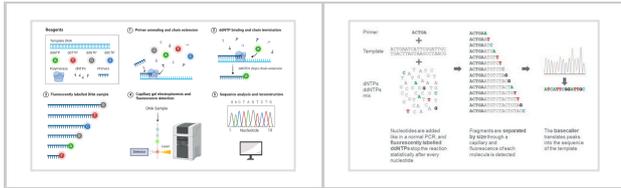
בשיטת Sanger מוסיפים בנוסף גם ddNTPs (dideoxy nucleotides) - נוקלאוטידים "פגומים" שחסרה בהם קבוצת OH. כאשר ddNTP משתלב בשרשרת, ההתארכות נעצרת ולא ניתן להוסיף אחריי נוקלאוטידים נוספים.

**מה מתרחש בפועל?**

מערבבים dNTPs עם כמות קטנה של ddNTPs. באופן אקראי, לעיתים ddNTP נכנס לשרשרת ועוצר אותה. לאחר ביצוע הריאקציה פעמים רבות מתקבל אוסף של מקטעים בכל האורכים האפשריים, משום שהעצירה מתרחשת כל פעם בעמדה אחרת.

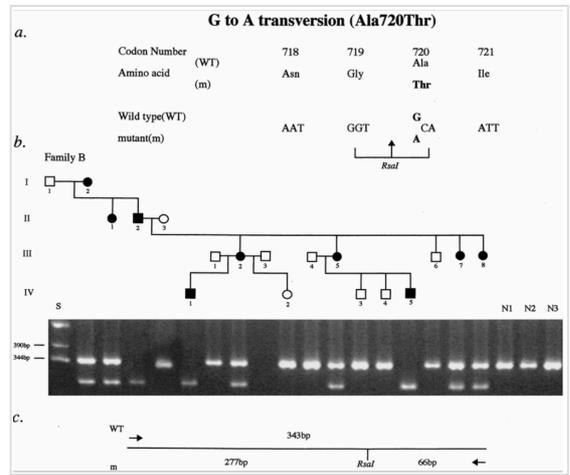
**איך מתקבל הרצף?**

כל אחד מארבעת ה-ddNTPs (A, T, C, G) מסומן בצבע שונה. את תוצרי הריצוף מריצים על ג'ל (או בקפילרה), שם הם נפרדים לפי גודל. עבור כל אורך מזוהה הצבע הזוהר, והוא קובע מהו הבסיס באותה עמדה.

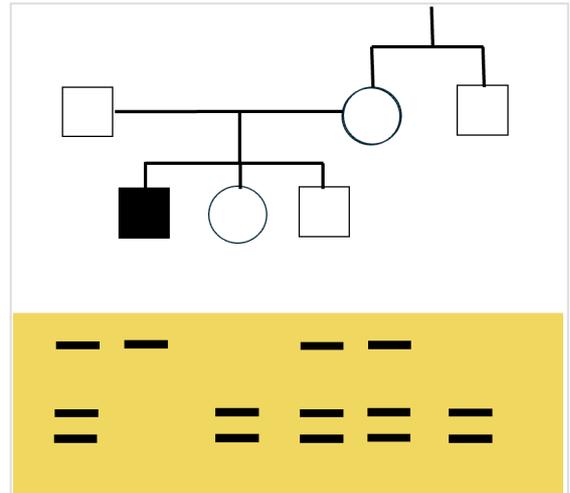


דגש: בריצוף בשיטת סנגר מתחילים מריאקציית PCR, כלומר מרצפים קטע קטן יחסית של דנ"א (עד 1000 בסיסים) מתוך מקטע דנ"א שהוגבר.

הוזכר בהרצאה שבעבר הקריאה נעשתה ידנית מתוך הג'ל ("כאן A, כאן T..."), אבל כיום התהליך מתבצע באופן אוטומטי (למעט בשיעורי הבית שקיבלנו).

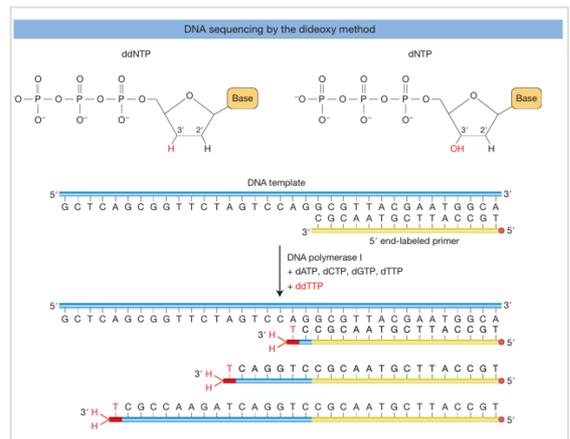


**דוגמה משיעורי הבית**

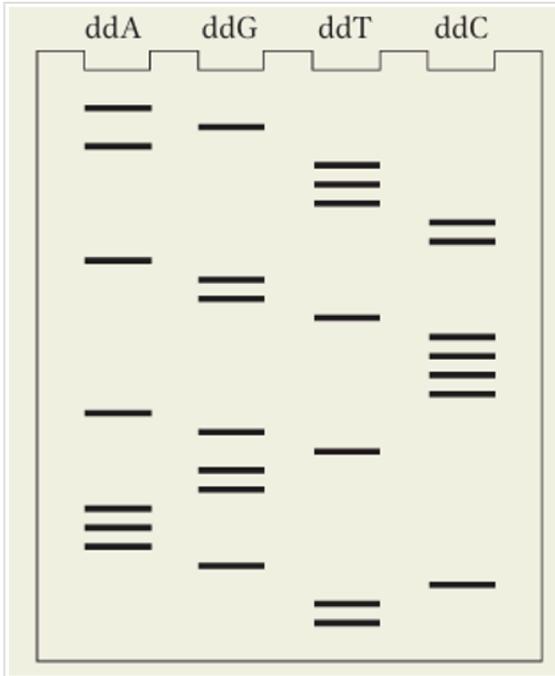


- האבא (שמאל מעלה) - שלושה פסים מכאן שהוא נשא כי אלל אחד נחתך והשני לא. נסמן N אלל תקין ו m מוטנטי, אז הגנוטיפ של האב יהיה N/m. ההסבר הוא פשוט ששני פסים מייצגים אתר חיתוך, אז יש אתר חיתוך ועוד אלל נוסף.
- הבן החולה (שמאל למטה) - אין אתר חיתוך אז פס אחד, כלומר m/m (האלל לא נחתך). חולה רצסיבי.
- הבת - לא נשאית. יש שני פסים אז N/N כי האתר נחתך ומכאן שיש אתר חיתוך.
- הבן הימני (עם שלושת הפסים) - דומה לאבא, הוא נשא עם גנוטיפ של N/m כמפורט לעיל.
- האמא - גם כן נשאית, מאותם שיקולים הגנוטיפ שלה יהיה N/m.
- הדוד (עם שני פסים) - בדומה לבת הגנוטיפ יהיה N/N, הוא לא נשא.

**חלק ז': Sanger Sequencing - הקלאסיקה**



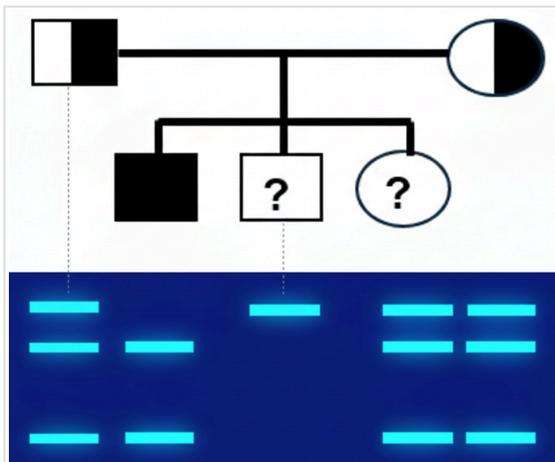
דוגמה משיעורי הבית: פיענוח תוצאות ריצוף בג'ל



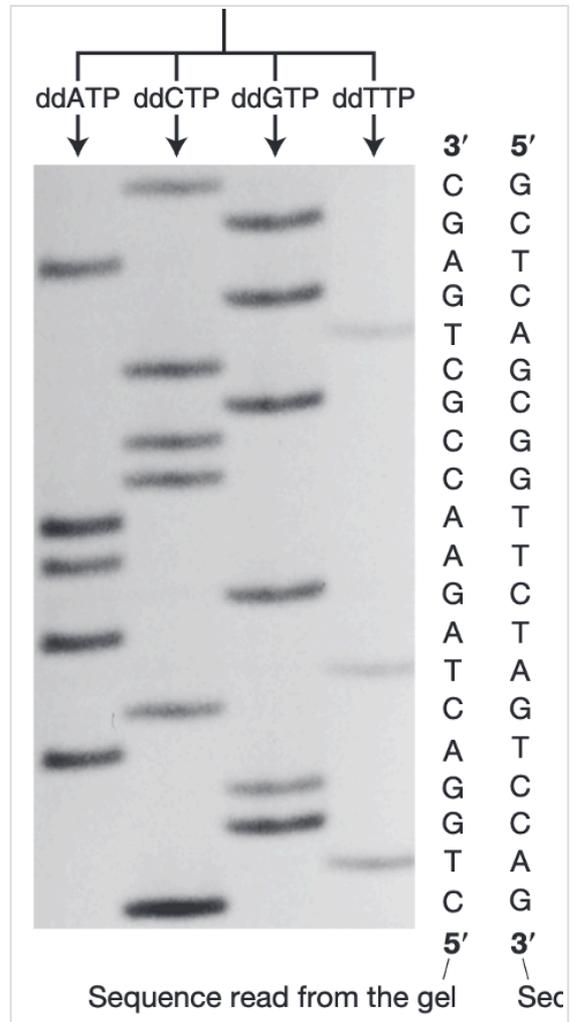
הרצף שהתקבל בג'ל:

3'- AGATTTCAGGTCCCCAGTGGAAGCTT -5'  
 5'- TCTAAAGGTCCAGGGTCACCTTTCGAA -3'

דוגמה נוספת:



האחות נשאית לשינוי והאח אינו נשא.



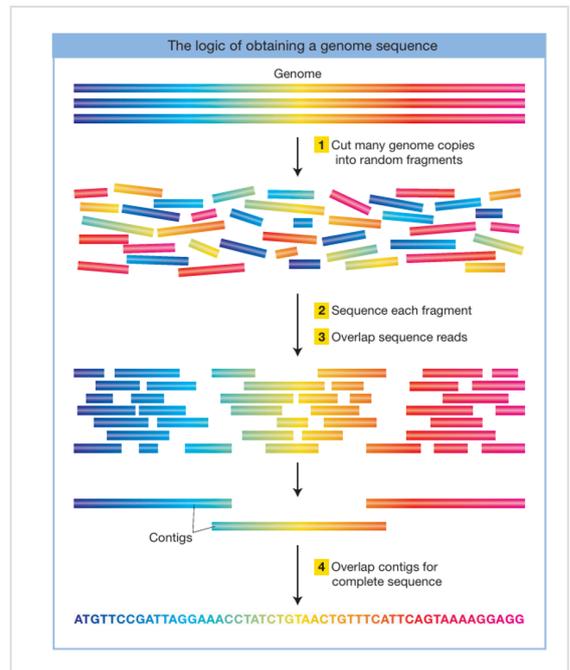
מגבלות

- **אורך מוגבל** - ניתן לרצף בערך כ-500 בסיסים בריאקציה אחת; מעבר לכך איכות הקריאה יורדת.
- **עבודה ידנית** - נדרש תכנון primers לכל אקסון, ביצוע PCR וריצוף. גן עם 72 אקסונים (כמו NF1) משמעותו לפחות 72 ריאקציות נפרדות.
- **זמן ועלות** - ריצוף גן שלם דורש זמן רב.

מתי עדיין משתמשים ב-Sanger?

- א. **מוטציות ידועות** - כאשר ידוע בדיוק מה מחפשים, Sanger ממוקד יכול להיות מהיר וזול יותר מ-NGS.
- ב. **אישור ממצאים** - לעיתים מאמתים ממצאים שהתקבלו ב-NGS באמצעות Sanger.
- ג. **בדיקות משפחתיות** - לאחר זיהוי מוטציה במשפחה, ניתן לבדוק קרובים בצורה נוחה באמצעות Sanger.

## חלק ח': Next Generation Sequencing - המהפכה



### מה נשתנה?

במקום לרצף מקטע אחד בכל פעם, NGS מאפשר ריצוף של מיליוני מקטעים במקביל - שינוי שהפך את התחום כולו.

### העיקרון - ארבעה שלבים מרכזיים

- א. **שבירה** - חיתוך ה-DNA למקטעים קצרים
- ב. **Capture** - שימוש ב-probes (כמו הרבה primers) כדי "לתפוס" את האזורים המיועדים לריצוף
- ג. **ריצוף מקבילי** - המכשיר מרצף את כל המקטעים בו-זמנית
- ד. **Alignment** - המחשב מסדר את המקטעים לפי הסדר הנכון, בדומה להרכבת פאזל

### Alignment - סידור הפאזל

לאחר הריצוף מתקבלים מיליוני מקטעים קצרים. כדי לדעת מאיפה כל מקטע הגיע, משתמשים ב-Reference sequence - רצף ייחוס מוכר של הגנום האנושי (מפרויקט Human Genome) וממאגרי מידע גדולים של אנשים (בריאם).

האלגוריתם משווה כל מקטע לרצף הייחוס ומאתר את המיקום המתאים לו - כמו התאמת חתיכת פאזל לתמונה השלמה.

**חפיפה מסייעת:** המקטעים אינם זהים באורכם, ולעיתים קיימת חפיפה בין מקטעים סמוכים. החפיפה מחזקת את הוודאות שהסידור נכון.

### Depth-1 Coverage - מדדי איכות

- **Coverage** - האם כל האזור הרצוי אכן רוצף. ייתכן שאזור מסוים לא "נתפס" על ידי ה-probes או שהוא בעייתי מבחינה כימית. אזור שאינו מכוסה אינו מאפשר הסקת מסקנות לגביו.
- **Depth** - כמה פעמים כל עמדה רוצפה. קריאה בודדת יכולה להיות טעות; לעומת זאת, קריאה חוזרת (למשל 30 פעמים) מעלה משמעותית את רמת הביטחון.

הוזכר בהרצאה כי **הסטנדרט המינימלי הוא לפחות 20 קריאות** כדי לקבוע בביטחון את הבסיס בעמדה מסוימת.

### כיצד מזהים הטרוזיגוטיות?

אם בעמדה מסוימת מתקבלות למשל 50% קריאות של T ו-50% קריאות של C, הדבר מתאים לטרוזיגוטיות: אלל אחד עם T ואלל אחד עם C. אם מתקבלות 100% קריאות של T, מדובר בהומוזיגוטיות.

## סוגי בדיקות NGS

- **Panel** - ריצוף רשימת גנים מוגדרת מראש. לדוגמה: "פאנל ראסופתיות" הכולל את הגנים הידועים ל-Noonan ולמחלות דומות.
- **Whole Exome Sequencing (WES)** - ריצוף כל האקסום (האזור המקודד). זה בערך 1% מכל ה-DNA, אך בו נמצאות רבות מהמוטציות הגורמות למחלות.
- **Whole Genome Sequencing (WGS)** - ריצוף הגנום כולו: אקסונים, אינטרונים ואזורים בין-גניים.

### כמה וריאנטים מתקבלים?

בריצוף אקסום לאדם מתקבלים בערך 100,000 וריאנטים - כ-100,000 עמדות שבהן הרצף שונה מה-reference.

רובם המכריע הם **וריאציות נורמליות** שמייצגות שונות בין אנשים ואינן גורמות למחלה. האתגר הוא לזהות מתוך עשרות אלפי השינויים את השינוי הבודד שגורם למחלה.

### אתגרים

- **אזורים חזרתיים** - רצפים כמו CAGCAGCAGCAG מקשים על קביעה מדויקת של מספר החזרות, משום שהמקטעים דומים מאוד.
- **אזורי GC** - אזורים עשירים ב-G וב-C בעייתיים מבחינה כימית ולכן קשים לריצוף.
- **Pseudogenes** - קושי דומה ל-PCR: מקטע יכול "להתאים" ליותר ממיקום אחד בגנום בשל דמיון גבוה בין רצפים.

## חלק ט': Variant Classification - הלב של

### הגנטיקה הקלינית

#### האתגר המרכזי

זוהי שינוי בגן - השאלה המיידית היא מה המשמעות שלו: האם מדובר בשינוי גורם-מחלה, או בשונות תקינה שלא קשורה למחלה?

זאת אחת השאלות המרכזיות בגנטיקה קלינית. בהרצאה הודגש שרוב הגנטיקה עוסקת ב-Variant Classification.

#### סולם הסיווג (ACMG Guidelines)

סיווג	משמעות	מה עושים עם זה
Pathogenic	גורם מחלה (>99% ודאות)	מדווחים, משפיע על טיפול
Likely Pathogenic	כנראה גורם מחלה (>90%)	מדווחים, מתייחסים כמו Pathogenic
VUS	לא ידוע	מדווחים, אך לא פועלים על סמך זה
Likely Benign	כנראה שפיר (<90%)	לרוב לא מדווחים
Benign	שפיר (<99%)	לא מדווחים

#### VUS - Variant of Unknown Significance

**VUS אינו אבחנה.** בהרצאה הודגש כי לעיתים קיימת אי-הבנה: עצם הופעת "שינוי גנטי" בדו"ח אינה אומרת שמדובר באבחנה. משמעות VUS היא "לא ידוע" - אין מסקנה האם השינוי גורם למחלה או לא.

למרות זאת, VUS עשוי להיות מדווח משום שיתכן שבעתיד יתווסף מידע: יימצאו אנשים נוספים עם אותו שינוי, או יתפרסם מחקר שיאפשר סיווג מחדש.

#### כיצד מסווגים? איסוף ראיות

הסיווג מבוסס על גישה של Evidence-Based Medicine: נאספות ראיות בעד ונגד פתוגניות, לכל ראייה ניתן משקל/ניקוד, ולבסוף מתקבלת הכרעה מסכמת.

**תהליך העבודה בפועל****שלב 1: מתקבלים כ-100,000 וריאנטים**

לאחר Exome מתקבלת רשימה גדולה במיוחד של וריאנטים.

**שלב 2: סינון ראשוני**

בוצע סינון על ידי ביואינפורמטיקאים, למשל לפי:

- שכיחות (הסרת וריאנטים שכיחים)
- פנוטיפ (מיקוד בגנים רלוונטיים)
- סוג השינוי (העדפה ל-LoF)

**שלב 3: מעבר לרשימה קצרה**

בדרך כלל מתקבלים כ-10 וריאנטים שדורשים התייחסות.

**שלב 4: סיווג כל וריאנט**

נערכת בחינה משותפת של ביואינפורמטיקאים ורופאים, לרוב סביב שאלות כמו:

- מה השכיחות באוכלוסייה?
- האם מדובר ב-De Novo?
- מה סוג השינוי?
- האם קיימת ספרות תומכת?
- על מה מצביעות תוכנות הפרדיקציה?

**שלב 5: סיכום וקביעת סיווג**

נקבע ניקוד שמוביל לסיווג:

- **מעל 10 נקודות** ← Pathogenic
- **6-9 נקודות** ← Likely Pathogenic
- **ביניים** ← VUS

**כלים שימושיים**

- **Franklin** - כלי חינמי ל-data mining שמציע סיווג על בסיס חיפוש במאגרים
  - **Varsome** - כלי דומה
  - **ClinVar** - מאגר וריאנטים שסווגו בעבר
- עם זאת הודגש בהרצאה: **בדיקה עצמאית הכרחית** - הכלים לא תמיד מדויקים.

**חלק י': מקרים קליניים****מקרה 1: ילדה עם Split Hand Malformation**

**הצגה:** ילדה שנולדה עם יד וכף רגל לא תקינות - "יד שסועה" (Split Hand). מדובר במום מולד מסוים.

**הבדיקה:** Trio Exome (הילדה ושני ההורים).

**הממצא:** וריאנט בגן TP63 - גן המוכר כקשור ל-Split Hand.

**תהליך הסינון:**

- **De Novo** (לא מורש מההורים) ✓
- ממוקם באזור שבו מוכרות מוטציות פתוגניות רבות ✓
- נדיר באוכלוסייה ✓
- תוכנות פרדיקציה מצביעות על פגיעה ✓
- תועדו משפחות נוספות עם אותו שינוי ואותו פנוטיפ ✓

**מסקנה:** Pathogenic - זו ההבחנה.

**מקרה 2: ילד עם איחור התפתחותי - Exome תקין**

**הצגה:** ילד בן 4 עם איחור התפתחותי; ההורים בריאים.

**הבדיקה:** Trio Exome.

**הממצא:** לא נמצא ממצא מסביר.

**מה המשמעות? אין פירוש הדבר שאין בעיה גנטית.** המשמעות היא שלא נמצא שינוי מתאים במסגרת הבדיקה. ייתכן למשל:

**ראיות חזקות לסיווג וריאנטים****1. שכיחות באוכלוסייה - הראיה החזקה ביותר**

כאשר שינוי מופיע בשכיחות גבוהה באוכלוסייה, הוא כנראה לא יכול להיות הסבר למחלה נדירה וקשה. למשל, שינוי שנמצא אצל 50% מהאנשים לא יכול להיות גורם למחלה מונוגנית נדירה - אחרת מחצית מהאוכלוסייה הייתה חולה בה (והיא לא הייתה כל כך נדירה).

**כלל אצבע:** אם שינוי מופיע ביותר מ-0.5% מהאוכלוסייה, הוא כנראה לא גורם למחלה מונוגנית קשה.

**מאגרי מידע לשכיחות:**

- **gnomAD** - המאגר הגדול והמרכזי, כולל מאות אלפי אקסומים וגנומים
- **ExAC** - גרסה קודמת
- **Genomes 1000** - המאגר המקורי

בפועל, ניתן להזין את השינוי ב-gnomAD ולבדוק כמה נשאים קיימים.

**2. Loss of Function בוגן שפועל ב-Haploinsufficiency**

**Loss of Function (LoF)** הם שינויים שמנטרלים את פעילות הגן, למשל:

- **Nonsense** - יצירת stop codon מוקדם
- **Frameshift** - הוספה/מחיקה שמסיטה את מסגרת הקריאה
- **מחיקה גדולה** - חסר של חלק גדול מן הגן או של הגן כולו

כשהגן פועל במנגנון של **Haploinsufficiency** (נדרשים שני עותקים תקינים), וריאנט LoF נחשב ראייה חזקה מאוד לפתוגניות.

**משקל בסינון:** 8 נקודות - Very Strong evidence.

**3. De Novo - הופעה בילד, היעדרות בהורים**

שינוי שמופיע בילד חולה ולא קיים בשני ההורים בריאים נחשב לראיה חזקה, משום שהוא התרחש ספונטנית ובמקביל הופיעה מחלה.

**משקל בסינון:** 4 נקודות - Strong evidence.

**חשוב:** גם הכיוון ההפוך משמעותי. אם שינוי **מורש מהורה בריא**, זו ראיה חזקה לשפירות - במיוחד במחלות דומיננטיות קשות.

**4. מוטציה שכבר תוארה**

כשאותו שינוי בדיוק (או שינוי אחר באותו קודון שמוביל לאותה החלפת חומצת אמינו) כבר תועד בספרות פתוגני - מדובר בראיה חזקה.

**5. עבודות מעבדתיות (Functional Studies)**

מחקרים שבודקים בפועל את השפעת השינוי (למשל Western blot, מחקרי RNA ועוד) וכוללים ממצאים כמו חלבון שאינו מיוצר או שאינו מתפקד בצורה תקינה, מספקים ראיה תומכת.

**ראיות בינוניות וחלשות****מיקום בחלבון**

האם השינוי נמצא באזור חשוב: binding site, דומיין פונקציונלי וכדומה. שינוי באתר קריטי נחשב חשוד יותר.

**שימור אבולוציוני**

אם חומצת האמינו במיקום זה שמורה לאורך האבולוציה (מדג ועד אדם), קיימת אינדיקציה לחשיבות פונקציונלית ולכן שינוי במיקום כזה עשוי להיות משמעותי יותר.

**תוכנות פרדיקציה**

כלים כמו **SIFT, PolyPhen, CADD** מנסים לחזות אם שינוי מזיק על בסיס מבנה החלבון ושימור אבולוציוני.

עם זאת, הודגש בהרצאה: **לא להסתמך רק על תוכנות (Softwares)** - הן לא תמיד מדויקות, והן מהוות ראיה אחת

- מוטציה באזור שלא כושה
- מוטציה בגן חדש שעדיין אינו מוכר
- ייתכן גם שמדובר בגורם שאינו גנטי (אך אין ודאות)

### מקרה 3: ילד עם VUS

**הצגה:** ילד בן 4 עם איחור התפתחותי ואוטיזם.

**הבדיקה:** Exome.

**הממצא:** וריאנט בגן SHANK3 - גן שקשור לאוטיזם ולאחור התפתחותי.

**הבעיה:** לאחר סיווג מתקבל VUS - אין די ראיות לקביעה פתוגניות.

**מה עושים?** הממצא מדווח, תוך הסבר ברור למשפחה שמדובר בממצא שאינו אבחנה, וייתכן שבעתיד יצטבר מידע שיאפשר סיווג מחדש.

**נקודה שהודגשה בהרצאה:** קיימת נטייה לפרש "שינוי בגן שקשור לפנוטיפ" כאבחנה, אך זו Selection Bias - וריאנטים שעולים לדיון הם מלכתחילה כאלה שנמצאים בגנים שנבחרו בגלל הפנוטיפ. עצם ההתאמה לקטגוריית הגנים לא מוכיחה שהווריאנט הוא גורם המחלה.

### חלק י"א: Incidental Findings ו-Secundary Findings

#### Secondary Findings - ממצאים משניים

**מה זה?**

מדובר ברשימה של 84 גנים שנבדקים באופן אקטיבי בכל בדיקת Exome או Genome, גם כאשר אינם קשורים לשאלה הקלינית המקורית.

**למה עושים את זה?**

משום שמדובר בגנים Actionable - כלומר, אם מתגלה בהם מוטציה, קיימת משמעות מעשית ויש מה לעשות מבחינת מניעה/מעקב/טיפול.

דוגמאות:

- BRCA1/2 - סרטן שד ושחלות: מעקב הדוק ואפשרות לניתוח מניעתי.
- גנים של Lynch syndrome - סרטן מעי: קולונוסקופיות בתדירות גבוהה.
- גנים לאריתמיות - סיכון למוות לבבי פתאומי: אפשרויות טיפול מניעתי.

#### כללים חשובים

א. **הסכמה מראש:** נשאלים מראש האם קיים רצון לקבל מידע על Secondary Findings.

ב. **דיווח בילדים:** לא מדווחים בילדים ממצאים של מחלות "מבוגרים בלבד". לדוגמה, אם מתגלה BRCA בילדה בת 5 - לא מדווחים. הנימוק: זכות לאוטונומיה; ההחלטה אם לקבל מידע כזה אמורה להתקבל בגיל 18, ולא על ידי ההורים.

**חריג:** כאשר הממצא רלוונטי לגיל הילדות (למשל APC שיכול לגרום לפוליפים כבר סביב גיל 12) - כן מדווחים.

#### דוגמה: APC ושתי מוטציות שונות

- **מוטציה קלאסית ב-APC** - גורמת ל-Familial Adenomatous Polyposis. לפי הדוגמה, 100% מהנשאים יפתחו סרטן מעי, ומתחילים מעקב מגיל 8. זה מוגדר Actionable ולכן מדווחים.
- **מוטציה I1307K ב-APC** - מעלה סיכון פי 2 בלבד (מ-2% ל-4%). לפי הדוגמה, אין שינוי מעשי במעקב (ממילא קיימת המלצה לכלל האוכלוסייה לקולונוסקופיה מגיל 50), ולכן זה מוגדר לא Actionable ולא מדווחים.

#### Incidental Findings - ממצאים מקריים

אלו ממצאים שעולים במקרה, ללא חיפוש יזום.

**דוגמה:** נבדק גן הקשור לפרוכוסים, ובמהלך הניתוח מזוהה במקרה מוטציה בגן הקשור לחירשות - ממצא שאינו קשור לשאלה המקורית אך התגלה.

גם כאן, לפי ההרצאה, הנוהל הוא לשאול מראש האם קיים רצון לקבל מידע על ממצאים מסוג זה.

### חלק י"ב: סוגיות אתיות

#### מקרה לדוגמה: BRCA ב-Panel ממוקד

**המקרה:** ילדה קטנה מקהילה חרדית עם חשד ל-Noonan syndrome. הוזמן Panel ממוקד שכולל רק גנים של Noonan, במטרה להימנע מחשיפה למידע נוסף שעלול להפריע לשידוכים.

**מה קרה בפועל:** המעבדה עדכנה שבמהלך העבודה "בטעות" נצפה שלילדה יש BRCA, אך הוסיפה: "זה לא יופיע בדו"ח".

**הדילמה:**

- המידע לא התבקש על ידי הילדה או הוריה
- חשיפתו תפגע באוטונומיה שלהם
- מנגד, מדובר במידע שעשוי להציל חיים בעתיד

**הפעולה שנעשתה:** האם הוזמנה והומלץ לה לבצע בדיקת BRCA משום שהיא אשכנזייה (כהמלצה כללית לנשים אשכנזיות). לאחר חתימה על טופס, היא סירבה להיבדק.

**התוצאה:** הצוות הרפואי יודע שלילדה יש BRCA אבל הוא לא יכול לעשות דבר על בסיס המידע. ייתכן שבעתיד הילדה תבחר להיבדק, אך כרגע אין אפשרות ליידע אותה או את משפחתה.

#### העיקרון: אוטונומיה

גם לילדים קיימות זכויות, ובפרט הזכות להחליט על עתידם הגנטי כאשר יגיעו לגיל שבו ניתן להבין את המשמעות.

כמו שלא ניתן לקחת ילד מהרחוב ולבדוק אותו ל-BRCA, כך גם לא אמור להתאפשר "להשיג" מידע גנטי על ילד דרך בדיקה אחרת באופן עקיף.

### חלק י"ג: Rapid Whole Genome - BabySeq

מדובר בריצוף גנום מהיר לתינוקות בטיפול נמרץ, כאשר התשובה מתקבלת בתוך 5 ימים במקום שבועות.

**למי זה מיועד?**

לתינוק שנולד בזמן ונראה תקין, אך לאחר מכן חלה הידרדרות פתאומית - פרוכוסים, כשל נשימתי, בעיות מטבוליות - ללא הסבר ברור.

**למה Genome ולא Exome?**

- **מהיר יותר** - מדגל על שלב ה-Capture
- **כיסוי טוב יותר** של האקסום
- מאפשר לזהות גם ממצאים מחוץ לאקסום

**מקרה חיובי: הצלחה**

- **הצגה:** תינוק בן 48 שעות עם פרוכוסים רציפים.
- **ממצא:** מוטציה בגן הקשור ל-B6-Dependent Epilepsy - מצב שבו הפרוכוסים נפסקים לאחר מתן ויטמין B6.
- **תוצאה:** ניתן ויטמין B6, והתינוק חזר להיות תקין - חיים ניצלו.

**מקרה שלילי: גם זה עוזר**

**הצגה:** תינוק עם פרוכוסים קשים בדומה למקרה הקודם. **ממצא:** מוטציה בגן הקשור ל-Epileptic Encephalopathy - מחלה עם פרוכוסים עמידים לטיפול, ללא אפשרות טיפולית יעילה. **תוצאה:** הופסק ניסיון בטיפולים אגרסיביים לאחר שהובהר שלא צפויה תועלת. הדבר סייע להורים להתמודד ולקבל תחושת סגירת מעגל.

**המסר**

גם כאשר אין טיפול, לאבחנה יש ערך. היא עשויה לסייע ב-

- הפסקת בירור מיותר וכואב

- מתן תשובות להורים
- תכנון הריונות עתידיים
- קבלת החלטות לגבי המשך או הפסקת טיפול

## חלק י"ד: מושגים חשובים נוספים

### Locus Heterogeneity

מצב שבו מוטציות בגנים שונים גורמות לאותה מחלה.

**דוגמה קלאסית: Noonan syndrome** Noonan יכול להיגרם ממוטציות בגנים שונים, למשל:

• **PTPN11**

• **SOS1**

• **RAF1**

• **KRAS**

• ועוד גנים נוספים

ההסבר הוא שכל הגנים הללו משתתפים באותו מסלול ביולוגי - **RAS-MAPK pathway**. פגיעה בנקודות שונות באותו מסלול יכולה להוביל לתמונה קלינית דומה.

### RASopathies

קבוצת מחלות הנגרמות ממוטציות במסלול RAS-MAPK, ובהן:

• **Noonan syndrome**

• **Costello syndrome**

• **CFC (Cardio-Facio-Cutaneous)**

• **Neurofibromatosis type 1**

למחלות האלה יש מאפיינים חופפים, כמו **קומה נמוכה, מומי לב, ודיסמורפיזם פנים**.

### Noonan syndrome - ה-Turner האוטוזומלי

**מאפיינים אופייניים:**

• קומה נמוכה

• צוואר רחב

• אוזניים נמוכות ומסובבות

• מום לבבי

**ההבדל לעומת Turner:**

• **Turner - 45,X** (חסר כרומוזום X)

• **Noonan** - תורשה אוטוזומלית (מוטציה בגן)

• **Turner** - מום באאורטה, למשל **Coarctation**

• **Noonan** - מום במוצא הריאה, למשל **Pulmonic stenosis**

### סיכום נקודות למבחן

**מה חשוב לזכור**

א. **שכיחות באוכלוסייה היא הראיה החזקה ביותר** לסיווג וריאנטים: וריאנט שכיח אינו מתאים כמסביר מחלה נדירה.

ב. **De Novo במחלה דומיננטית** נחשב ראיה חזקה מאוד לפתוגניות.

ג. **Loss of Function בגן Haploinsufficient** הוא ממצא חזק מאוד (8 נקודות).

ד. **VUS אינו אבחנה** - המשמעות היא "לא ידוע".

ה. **Coverage** = האם האזור רוצף; **Depth** = כמה פעמים כל עמדה נקראה.

ו. **Exome ≈ 1%** מהגנום (האזור המקודד בלבד); **Genome** כולל את כל הרצף.

ז. **Secondary Findings** = רשימת **84 גנים Actionable** שנבדקים באופן יזום.

ח. **BRCA בילדים לא מדווח** מטעמי אוטונומיה, כדי לאפשר החלטה עצמאית בגיל 18.

ט. הבדלים בין שיטות:

א. **Western blot** = חלבונים;

ב. **Northern** = RNA;

ג. **Southern** = DNA.

י. **Sanger** מוגבל לכ-500 bp, בעוד **NGS** מרצף מיליוני מקטעים במקביל.

### מה יכול להופיע בשאלה

- וריאנט עם נתונים (שכיחות, האם De Novo, סוג שינוי) ושאלה האם הסיווג מתאים ל-Pathogenic
  - השוואה בין סוגי בדיקות (Panel / Exome / Genome), או Sanger מול NGS)
  - שאלות על דיווח: מתי מדווחים ומתי לא
  - מושגים מרכזיים: Coverage, Depth, VUS
- נאמר בהרצאה שזה לא יהיה מסובך: המידע הדרוש צפוי להינתן בשאלה, והדגש הוא על הבנת העקרונות. מניסיון, **עדיף לשנן כמה שיותר**, במיוחד פרטים קטנים וטכניים.

## שיעור 10 - התמרה סרטנית, רקומבינציה

### וסמנים גנטיים

תאריך: 22/12/2025

תוכן עניינים:

א. חלק א': התמרה סרטנית

ב. חלק ב': רקומבינציה ותאחיזה

ג. חלק ג': סמנים גנטיים ובדיקות גנטיות

ד. סיכום לבחינה

ה. לקסיקון מונחים

### חלק א': התמרה סרטנית

#### תהליך ההתפתחות הסרטנית

התפתחות סרטן היא תהליך **רב-שלבי** - גם בסרטנים שמתפתחים במהירות, מדובר בסדרה של נזקי DNA באתרים שונים ובגנים שונים. הסיבה לכך היא שפגיעה בגן בודד או באתר בודד בדרך כלל לא מספיקה: קיימים בגנום גיבויים, גנים נוספים שיכולים לפצות, מנגנוני תיקון, ודרכים לנטרל את הנזק.

אפשר לדמות את התהליך לכדור שלג שהולך ומצטבר - כל שלב מוסיף נזקים, וככל שמצטברים יותר נזקים, הסיכוי לנזקים נוספים עולה.

#### שלבי ההתפתחות הסרטנית

א. **שלב 1 - חלוקה בלתי מבוקרת:** תא סומטי רגיל צובר נזק ומתחיל להתחלק ללא בקרה - גם כשה-DNA שלו אינו תקין לחלוטין, וגם כשאין סיגנל מהסביבה שמורה על חלוקה. חשוב להבין: **בשלב הזה עדיין לא מדובר בסרטן** אלא בגידול שפיר - תאים שגדלים במקום או בזמן לא מתאימים, אבל טרם נחשבים סרטניים.

ב. **שלב 2 - כשל במנגנוני תיקון:** הכרנו חמישה מנגנוני תיקון DNA. הבעיה מתחילה כשיש פגיעה באחד הרכיבים של **מנגנוני התיקון עצמם** - אז הנזקים אינם מתוקנים כראוי.

ג. **שלב 3 - כשל באפופטוזיס:** במצב תקין, תא שלא מצליח לתקן את הנזקים שלו אמור לעבור אפופטוזיס - מוות תאי מתוכנת. אפופטוזיס הוא תהליך מסודר שבו התא שובר את ה-DNA שלו, מתכווץ, מוציא נוזלים, ומתפרק לגופיפים קטנים שנבלעים על ידי תאי מערכת החיסון. כשגם מנגנון האפופטוזיס נפגע, נשארים ברקמה תאים פגומים שהיו אמורים להיות מסולקים.

ד. **שלב 4 - התחמקות ממערכת החיסון:** קיימים במערכת החיסון מנגנונים שמזהים תאים עצמיים שמתנהגים באופן חריג. בשלב הזה, התאים הסרטניים צוברים מוטציות נוספות שמאפשרות להם להתחמק גם ממנגנונים אלה.

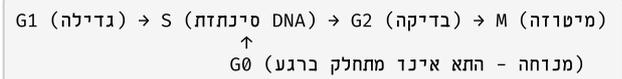
ה. **שלב 5 - אנגיוגנזה:** הגידול זקוק לאספקת דם, חמצן וסוכר כדי להתקיים. התאים הסרטניים מתחילים ליצור כלי דם חדשים משלהם (שונים במקצת מכלי דם רגילים) כדי לספק אנרגיה לגידול.

ו. **שלב 6 - גרורות:** כשאין מספיק מקום פיזי, הגידול יוצר גרורות במקומות אחרים בגוף.

ככל שהשלב מתקדמים יותר חומרת הסרטן עולה. חשוב להבין שתהליכים רבים מתחילים ונעצרים בשלבים שונים - עוד לפני שאנחנו בכלל מודעים אליהם.

### מחזור התא ונקודות בקרה

#### שלבי מחזור התא



- **G1** - שלב גדילה, קליטת חומרים, ביטוי גנים וחלבונים
- **G0** - שלב מנוחה; התא לא מתחלק אך ממשיך לפעול
- **S** - סינתזה/רפליקציה של DNA (יצירת עותק נוסף)
- **G2** - בדיקה שה-DNA החדש תקין
- **M** - מיטוזה, חלוקה לשתי תאי בת זהות

#### תנאים לחלוקת תא

כדי שתא יתחלק, נדרשים מספר תנאים:

- גודל מספיק** - התא חייב להיות גדול דיו
- נוטריאנטים** - חומרי הזנה זמינים בסביבה
- פקטורי גדילה** - קבלת סיגנל מולקולרי מהסביבה החיצונית המורה "התחלק"
- היעדר צפיפות** - התאים ששים לחץ ומתח מתאים שכנים; אם צפוף, אין סיבה להתחלק (חלוקה נדרשת כשתאים מתים ויש להשלים את החסר)

#### שלוש נקודות בקרה מרכזיות

המעבר משלב לשלב במחזור התא אינו אוטומטי - אנזימים וחלבונים בודקים אם התא השלים את משימותיו בשלב הקודם.

נקודת בקרה	מיקום	השאלה המרכזית
<b>G1</b>	בין G1 ל-S	האם התא גדול מספיק? האם יש מספיק נוטריאנטים?
<b>G2</b>	בין G2 ל-M	האם ה-DNA החדש תקין?
<b>M</b>	במהלך המיטוזה	האם הכרומוטידות נקשרו כראוי למיקרוטובולים?

נקודת הבקרה **G2** היא הקריטית ביותר - זאת הבקרה העיקרית על הצטברות מוטציות ושינויים נוספים. כישלון בנקודה זו מאפשר לתאים להמשיך להתחלק עם DNA פגום.

#### כיצד תאים סרטניים עוקפים את מנגנוני הבקרה

- **ייצור עצמי של פקטורי גדילה:** במצב תקין, התא צריך לקבל פקטורי גדילה מהסביבה. תאים סרטניים עשויים לצבור מוטציה שגורמת להם לייצר בעצמם פקטורי גדילה, ואז "במפתיע" יש פקטורי גדילה בסביבה והתא מתחלק.
- **התעלמות מצפיפות:** פגיעה במנגנון שחש צפיפות - התאים מתחלקים למרות שצפוף.
- **דילוג על נקודות בקרה:** מוטציה שגורמת להתעלמות מאחת משלוש נקודות הבקרה, במיוחד G2.

#### טומור סופרסורים ואונקוגנים

ניתן לחלק את הגנים שמעורבים בבקרת חלוקת תאים לשתי קבוצות עיקריות:

#### טומור סופרסורים (Tumor Suppressors)

- **תפקיד:** עצירת חלוקה כשאין בה צורך

• **סוג מוטציה:** Loss of Function (אובדן פעילות)

• **אופי תורשה:** רצסיבי - נדרשת פגיעה בשני האללים

**ההיגיון:** כל עוד אלל אחד תקין, הוא מייצר מספיק חלבון כדי לעצור חלוקה בלתי מבוקרת. רק כששני האללים פגומים אין מתי שיעצור.

#### פרוטו-אונקוגנים / אונקוגנים

• **תפקיד רגיל:** עידוד חלוקה בזמנים מתאימים (כשיש סיגנל)

• **סוג מוטציה:** Gain of Function (עודף פעילות)

• **אופי תורשה:** דומיננטי - מספיקה פגיעה באלל אחד

**ההבחנה:** פרוטו-אונקוגן הוא הגן במצב תקין; **אונקוגן** הוא אותו גן לאחר שצבר מוטציה של Gain of Function.

**ההיגיון:** מספיק שאלל אחד פעיל ביתר כדי לעודד חלוקה בלתי מבוקרת, גם אם האלל השני תקין.

#### שני דימויים להבנת ההבדל

**דימוי המתג:** פרוטו-אונקוגן הוא מי שמדליק את האור, טומור סופרסור הוא מי שמכבה אותו.

• אונקוגן שנתקע במצב "דלוק" = האור דולק כל הזמן = חלוקה מתמדת

• טומור סופרסור שאינו מתפקד = לא משנה כמה פעמים מורידים את המתג, האור נשאר דלוק

**דימוי האוטו:** אונקוגן הוא דוושתי הגז, טומור סופרסור הוא דוושתי הבלמים. נניח שיש שתי דוושתי גז ושתי דוושתי בלמים:

• דוושתי גז אחת תקועה למטה ← התקדמות בלתי נשלטת (מספיק פגיעה באלל אחד)

• דוושתי בלמים אחת לא עובדת ← האוטו עדיין יאט (יש עוד בלם)

• שתי דוושתי הבלמים לא עובדות ← התקדמות בלתי נשלטת (צריך פגיעה בשני האללים)

#### סיכום ההבדלים

אונקוגן	טומור סופרסור	
עידוד חלוקה	עצירת חלוקה	<b>תפקיד</b>
Gain of Function	Loss of Function	<b>מוטציה</b>
דומיננטי	רצסיבי	<b>אופי</b>
אלל אחד	שני אללים	<b>נדרש לפגיעה</b>
גז	בלמים	<b>דימוי</b>

#### דוגמאות לגנים מרכזיים

##### P53 - "שומר הגנום"

P53 הוא טומור סופרסור מרכזי שיושב על צומת ההחלטות של התא. תפקידו כוללים:

- עצירה של מחזור התא כשמוזהה נזק
- גיוס מנגנוני תיקון DNA
- הובלת תאים לאפופטוזיס כשתיקון נכשל
- התערבות בתהליכי אנגיוגנזה

**חשיבות קלינית:** P53 מופיע כמעט בכל סוגי הסרטן בשלב כלשהו של ההתפתחות הסרטנית. הסיבה היא שהוא מעורב בשלושת המנגנונים המרכזיים להגנה מסרטן (עצירת מחזור, תיקון DNA, אפופטוזיס), וכמעט כל מוטציה לאורך הגן תשבש את תפקודו.

**אנקדוטה:** לפילים יש כחמישה עותקים של P53, והם כמעט לא חולים בסרטן - למרות שהם גדולים ושהם חיים שנים רבות.

**מה הסיכוי למוטציה ב-P53?** לכאורה, הסיכוי שיהיו שתי מוטציות נפרדות באותו גן, באותו תא, הוא נדיר ביותר - נדרשים שני אירועים בלתי תלויים. אך למרות שזה נדיר ברמת התא

## כרומוזום פילדלפיה ו-BCR-ABL

טרנסלוקציה בין כרומוזום 9 לכרומוזום 22 יוצרת מצב חריג:

- גן BCR (בדרך כלל על כרומוזום 22) מתחבר לגן ABL (בדרך כלל על כרומוזום 9)
- ABL הוא פרוטו-אונקוגן
- שני הגנים לא היו אמורים להיפגש לעולם
- החיבור יוצר חלבון היברידי BCR-ABL שפעיל באופן קבוע
- קשור לסרטן CML (לוקמיה מיאלואידית כרונית)

### טיפול - Gleevec (Imatinib):

- תרופה שמעכבת ספציפית את BCR-ABL
- הכפילה את תוחלת החיים של החולים
- יתרון מרכזי: החלבון BCR-ABL לא קיים בתאים תקינים, לכן התרופה פוגעת רק בתאים סרטניים ויש פחות תופעות לוואי
- זו הייתה פריצת דרך גדולה - הבנת המנגנון אפשרה פיתוח טיפול ממוקד

### האם סרטן הוא מחלה תורשתית?

#### לא במובן הקלאסי:

- מחלות תורשתיות קלאסיות = גן יחיד או מספר גנים ידועים
- סרטן = עשרות עד מאות גנים מעורבים
- רק כ-10% מהסרטנים הם "משפחתיים"

#### תנאים להורשה:

- המוטציה חייבת להיות בתאי הזרע או הביצית
- מוטציות בתאים סומטיים (למשל בריאה) לא עוברות לצאצאים
- גם כשיש רכיב מורש, הוא מגביר סיכון אך לא בהכרח מכתים התפתחות סרטן

**סיכום:** יותר מ-500 גנים ידועים כמעורבים בסוגי סרטן שונים. מכאן הצורך בהמשך מחקר, להבנת המוטציות והמנגנונים, ולפיתוח טיפולים ממוקדים.

## חלק ב': רקומבינציה ותאחיזה

### רקע - רקומבינציה הומולוגית

נתקלנו ברקומבינציה הומולוגית בשני הקשרים במהלך הקורס:

א. **במיזיה** - שחלוף (Crossing Over) בפרופאזה I, שבו כרומוסידות לא אחיות (אחת ממקור אימהי, אחת ממקור אבהי) מחליפות מקטעים גנטיים. המטרה: הגברת המגוון הגנטי.

ב. **בתיקון DNA** - מנגנון (Homologous Recombination) HR לתיקון שברים דו-גדיליים, שבו הכרומוזום ההומולוגי משמש כתבנית להשלמת המקטע החסר.

היום נסתכל על רקומבינציה מזווית חדשה - נבחן מה קורה כשגנים קרובים מאוד מבחינה פיזית.

### מעבר מתורשה של שני גנים בלתי תלויים לגנים תלויים

עד כה התייחסנו לתורשה של שני גנים מנדליים (A+B) כבלתי תלויים זה בזה.

### נניח הכלאה בדור ההורים:



הצאצא ההטרוזיגוט: כפי שרשמנו אותו עד עתה:



אפשר לעקוב אחרי המקור של כל אלל - על כרומוזום אחד יש A ו-B (מהורה אחד), ועל הכרומוזום ההומולוגי יש a ו-b (מהורה השני):



הבודד, יש לנו מיליארדי תאים ומיליארדי חלוקות, כך שבאחוז מסוים מהמקרים אכן יכולה להתרחש מוטציה ב-P53.

### הסמנת Li-Fraumeni ו-Loss of Heterozygosity

במקרים נדירים, מורשת מוטציה באלל אחד של P53 דרך תאי הזרע או הביצית. במצב הזה:

- כל תאי הגוף של הצאצא מכילים כבר מוטציה אחת ב-P53
- לא נדרשות שתי מוטציות חדשות - מספיקה רק **מוטציה אחת נוספת** באלל השני
- המצב הזה נקרא **Loss of Heterozygosity** - אובדן ההטרוזיגוטיות

התוצאה: סיכון מוגבר משמעותית לסרטן, כי "חצי מהדרך" כבר נעשתה מלידה.

### Retinoblastoma (RB)

- טומור סופרסור
- קשור לסרטן נדיר ברשתית העין
- מופיע בעיקר בילדים
- ברוב המקרים - אלל אחד מורש פגום (Loss of Heterozygosity)
- שיעור הישרדות גבוה בגלל גילוי מוקדם (נראה מבחון)
- שכיחות: 1:18,000 לידות

### BRCA1 ו-BRCA2

טומור סופרסורים שקשורים למנגנון תיקון Homologous Recombination.

**למה דווקא סרטן שד ושחלות? רקמות השד והשחלה מושפעות מאוד מהורמונים, ויש בהן ריבוי של שברים דו-גדיליים המצריכים את מנגנון ה-HR. לכן, פגיעה ב-BRCA מתבטאת קודם כל ברקמות אלו.**

### נתונים קליניים חשובים:

פרמטר	ערך
שכיחות נשאות באוכלוסייה האשכנזית	2.5%
הגברת סיכון לסרטן	30-70% (לא 100%)
אחוז מקרי סרטן השד הקשורים ל-BRCA	12%
מספר מוטציות נפוצות באשכנזים	3

### נקודות חשובות:

- מוטציה ב-BRCA **מגבירה סיכון אך אינה מבטיחה** התפתחות סרטן
- בדיקה שלילית ל-BRCA **לא שוללת** סרטן שד - יש גנים רבים נוספים
- הבדיקה בארץ פשוטה וזולה כי בודקים במסגרתה רק **שלוש** מוטציות נפוצות
- באוכלוסיות אחרות (למשל צפון אפריקה) המוטציות הנפוצות שונות - צריך בדיקות מותאמות

**המלצות מעקב:** מומלץ לנשאות להיות במעקב צמוד יותר, ולפעמים יש המלצות להתערבות מונעת בהתאם לגורמים נוספים.

### RAS - דוגמה לאונקוגן

RAS הוא חלק ממסלול הרצפטור טירוזין קינאז - המסלול שמעביר את הסיגנל מפקטורי גדילה חיצוניים לתוך התא.

במצב תקין: נקלט סיגנל ברצפטור ← RAS מעביר את המסר פנימה ← התא מתחלק.

במוטציית Gain of Function: RAS מסמל כל הזמן "התחלק!" - גם ללא סיגנל חיצוני.

**שכיחות:** בכ-90% מהמקרים של סרטן הבלב יש מוטציה ב-RAS. נמצא גם בסוגי סרטן רבים נוספים.

**למה סרטנים קשורים לרקמות ספציפיות?** בדרך כלל, הגן ייפגע קודם ברקמה שעושה בו את השימוש המרכזי - שם הוא הכי פעיל ושם הפגיעה תורגש ראשונה.

**דוגמה מחושבת - נוצות בעופות**

• I - נוצות לבנות, i - נוצות צבעוניות  
 • F - נוצות ישרות, f - נוצות מסולסלות

$$\frac{I}{i} \frac{F}{f} \times \frac{i}{i} \frac{f}{f}$$

א. מה הפנטופים של ההורים?  
 ב. האם אלה שילובים רקומביננטיים או הוריים?  
 ג. מה הפנטופים של הצאצאים הפוטנציאליים?

**ההורים:**

- הורה 1: הטרזיגוט לשתי התכונות (I i, F f) ← פנוטיפ: לבן וישר
- הורה 2: הומוזיגוט רצסיבי (i i, f f) ← פנוטיפ: צבעוני ומסולסל

**ניתוח:** ההורה הרצסיבי תמיד נותן i f. ההורה ההטרזיגוט יכול לתת ארבעה שילובים, ולכן הפנוטיפ של הצאצא מעיד ישירות על מה שהתקבל מההורה ההטרזיגוט:

פנוטיפ הצאצא	מה התקבל מהטרזיגוט	סוג
לבן ישר	IF	הורי
צבעוני מסולסל	if	הורי
לבן מסולסל	If	רקומביננטי
צבעוני ישר	iF	רקומביננטי

**תוצאות מ-200 צאצאים:**

פנוטיפ	כמות	סוג
לבן ישר	83	הורי
צבעוני מסולסל	87	הורי
לבן מסולסל	18	רקומביננטי
צבעוני ישר	12	רקומביננטי

**חישוב:**

$$\frac{18 + 12}{200} \times 100 = 15 \text{ cM}$$

**מסקנה:** 15 > 50, כלומר יש תאחיזה. הגנים I ו-F קרובים זה לזה על אותו כרומוזום.

**יתרון הדוגמה:** בזכות ההורה ההומוזיגוט הרצסיבי, ניתן לזהות את הגנוטיפ לפי הפנוטיפ בלבד, ללא צורך בבדיקה גנטית.

**שחלוף כפול (Double Crossover)**

לעיתים מתרחש שחלוף כפול - החלפה בנקודה אחת ואז החלפה חזרה בנקודה שנייה. התוצאה נראית כמו צירוף הורי, למרות שהתרחשו שני אירועי רקומבינציה.

**הבעיה:** קשה לזהות מצב כזה, עלולים לפספס אירועי רקומבינציה ולהעריך בחסר את המרחק הגנטי האמיתי.

**הערה:** שחלוף כפול הוא מצב יחסית נדיר, ובחישובים בסיסיים מתעלמים ממנו.

**חלק ג': סמנים גנטיים ובדיקות גנטיות**

**מהו סמן גנטי?**

סמן גנטי הוא רצף DNA קצר וייחודי שמופיע פעם אחת בגנום, במיקום ספציפי. הוא לא חייב להיות חלק מגן מקודד - יכול להיות באזור בין-גני או באזור ללא תפקיד ידוע.

**שימושים:**

- מיפוי גנטי (קביעת מיקום גנים על כרומוזומים)

**אם הגנים בלתי תלויים** - שילובי הגמטות האפשריים הם AB, Ab, aB, ab עם סיכוי שווה של 25% לכל אחד.

**אבל למעשה:** כששני הגנים קרובים פיזית על אותו כרומוזום, הם נוטים להישאר יחד - כלומר, הגמטות הנפוצות יהיו בעיקר AB ו-ab (מההורים), ופחות יופיעו הגמטות Ab ו-aB (שדורשות שחלוף).

שילוב	סוג	הסבר
AB	הורי	נשאר כפי שהתקבל מההורה - ללא שחלוף
ab	הורי	נשאר כפי שהתקבל מההורה - ללא שחלוף
Ab	רקומביננטי	דורש שחלוף בין הגנים כדי להיווצר
aB	רקומביננטי	דורש שחלוף בין הגנים כדי להיווצר

**הבהרה:** "רקומביננטי" לא קשור לדומיננטיות או לרצסיביות - זה מתאר שהשילוב נוצר כתוצאה משחלוף, ולא התקבל "כמות שהוא" מאחד ההורים.

**מה הסיכוי לכל שילוב?** אם שני הגנים בלתי תלויים (רחוקים זה מזה או על כרומוזומים שונים), הסיכוי לכל אחד מארבעת השילובים הוא שווה - 25%. במצב זה, 50% הוריים ו-50% רקומביננטיים.

**תאחיזה (Linkage)**

**תומאס הנט מורגן,** שחקר זבובי פירות (Drosophila), הבחין שיש שילובי תכונות שמופיעים יחד בשכיחות גבוהה מהצפוי: זבובים עם גוף כהה נטו להיות גם עם כנפיים כהות, וזבובים עם גוף בהיר נטו להיות גם עם כנפיים בהירות. הוא קרא לתופעה הזאת **תאחיזה (Linkage)** - התכונות "אחוזות" זו בזו.

**תנאים לתאחיזה:**

- שני הגנים נמצאים על אותו כרומוזום
- שני הגנים נמצאים במרחק פיזי קרוב זה לזה

**ההיגיון:** הרקומבינציה יכולה להתרחש בנקודות שונות לאורך הכרומוזום (לא בנקודה קבועה אחת). ככל ששני הגנים קרובים יותר מבחינה פיזית, כך הסיכוי שדווקא ביניהם תהיה נקודת שחלוף קטן יותר (ולכן הם יישארו יחד יותר פעמים ומכאן נראה תאחיזה חזקה יותר).

**המחשה:** אפשר לדמיין שני אנשים עומדים בחדר, ומישהו שלישי שצריך לעבור ביניהם. אם הם רחוקים זה מזה - קל לעבור ביניהם פעמים רבות. אם הם צמודים - כמעט אי אפשר לעבור ביניהם.

**התוצאה:** כשגנים קרובים מאוד, רוב הצאצאים יקבלו צירופים הוריים, ומעט יקבלו צירופים רקומביננטיים.

**חישוב מרחק גנטי**

מורגן פיתח נוסחה לכימות המרחק בין גנים, ביחידות שנקראות **סנטימורגן (cM)** על שמו:

$$\text{Genetic distance (cM)} = \frac{\text{number of recombinant individuals}}{\text{total number of offspring}} \times 100$$

**פירוש התוצאה:**

מרחק	משמעות
RF ≥ 50 cM	אין תאחיזה - הגנים בלתי תלויים (רחוקים מדי או על כרומוזומים שונים)
RF < 50 cM	יש תאחיזה - ככל שהמספר נמוך יותר, התאחיזה חזקה יותר

**המרה ליחידות פיזיות:** 1 סנטימורגן ≈ 1 מיליון זוגות בסיסים (1 Mb). נשמע הרבה, אבל מתוך 3 מיליארד bp בגנום - זה מרחק יחסית קצר.

**סוגים:**

- **Blunt ends** - חיתוך ישר
  - **Sticky ends** - חיתוך בזיגוג, משאיר קצוות בולטים
- תכונה קריטית:** ספציפיות גבוהה מאוד. שינוי של נוקלאוטיד אחד ברצף ההכרה מונע חיתוך.

**שימוש לזיהוי SNP**

אם נבחר אנזים רסטרקציה שאתר ההכרה שלו כולל את ה-SNP:

- **רצף תקין** ← האנזים מזהה וחותר ← שני מקטעים קצרים
- **רצף עם מוטציה** ← האנזים אינו מזהה, אינו חותר ← מקטע ארוך אחד

**דוגמה - אנמיה חרמשית:**

חומצה אמינית	רצף	
תקין	GAG	גלוטמין
מוטנטי	GTG	ואלין

אנזים רסטרקציה שמזהה GAG יחתוך רק את הרצף התקין.

**תוצאות בגיל:**

- פס קצר בלבד = הומוזיגוט תקין (שני האללים נחתכו)
- פס ארוך בלבד = הומוזיגוט מוטנטי/חולה (אף אלל לא נחתך)
- שני פסים = הטרוזיגוט/נשא (אלל אחד נחתך, אחד לא)

**זיהוי VNTR**

שתי שיטות עיקריות:

- אנזימי רסטרקציה:** חיתוך משני צידי האזור החזרתי (לא בתוכו) ← מקטעים באורכים שונים
- PCR:** הגברה עם פריימרים משני צידי האזור ← תוצרים באורכים שונים

בשתי השיטות, הרצה בגיל אלקטרופורזה מראה פסים בגבהים שונים לפי מספר החזרות.

**טביעת אצבע גנטית וזיהוי**

**העיקרון**

בדיקת מספר רב של סמנים גנטיים (15-20 ויותר) והשוואת פרופילים. כל סמן בודד מספק מידע מוגבל, אך שילוב של סמנים רבים יוצר "טביעת אצבע" ייחודית.

**סטטיסטיקה:** ב-15 אתרים שונים, הסיכוי ששני אנשים אקראיים יהיו זהים הוא כ- $10^{-11}$  (אחד לעשרה טריליון).

**יישומים**

**זיהוי פלילי:**

- השוואת DNA מזירת פשע לחשודים
- בישראל: לא מספיק להרשעה כראיה יחידה - נדרשות ראיות נוספות
- הסיבה: למרות הסיכוי הנמוך לטעות, היו מקרים נדירים של טעויות (הערה: אני לא בטוח שזאת הסיבה, מוזמנים להתעמק במשפט פלילי).

**בדיקות הורות:**

- ילד חייב לקבל אללים מהוריו
- קל יותר לשלול הורות מאשר להוכיח (אם אלל לא מתאים לאף הורה - ברור שמהו לא מסתדר)
- סמן אחד לא מספיק - בודקים סמנים רבים

**מאגרים גנטיים:**

- צבא ארה"ב - זיהוי נופלים
- מחקר אנתרופולוגי - מיפוי שבטים ואוכלוסיות

**דוגמה לבדיקת הורות:**

נניח שבדקנו סמן אחד ומצאנו:

- אמא: אללים 1, 4

- זיהוי פלילי
- בדיקת הורות
- בדיקת נשאות למחלות
- מחקר אנתרופולוגי

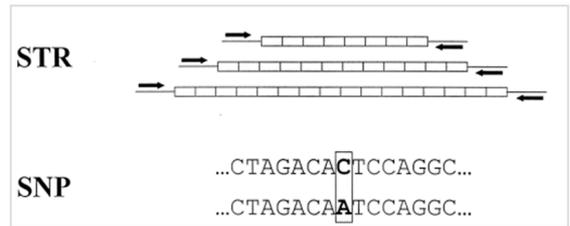
**רקע היסטורי:** לפני שהגנום האנושי רוצף במלואו, חוקרים בנו מפות של סמנים גנטיים - חישובו מרחקים בין סמנים, זיהו אילו נמצאים על אותו כרומוזום, ובנו בהדרגה תמונה של ארגון הגנום.

**שונות גנטית באוכלוסייה**

כ-99% מהגנום זהה בין כל בני האדם. השונות הגנטית (פחות מ-1%) היא הבסיס לבדיקות גנטיות - באזורים אלה אנו שונים זה מזה.

**סוגי פולימורפיזם**

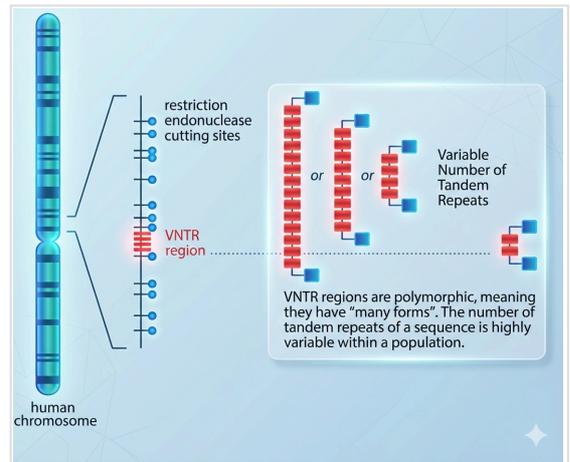
**SNP (Single Nucleotide Polymorphism)**



שונות בנוקלאוטיד בודד בנקודה ספציפית בגנום:

- מקסימום **ארבע** אפשרויות (A, T, G, C)
- לרוב רק **שני וריאנטים** קיימים באוכלוסייה
- יכול להיות באזור מקודד (עשוי להשפיע על פנוטיפ) או באזור לא מקודד (משמש כסמן בלבד)

**VNTR (Variable Number Tandem Repeats)**



אזורים בגנום שבהם רצף קצר (10-60 נוקלאוטידים) חוזר על עצמו, כאשר **מספר החזרות משתנה** בין פרטים:

- אצל אחד: 7 חזרות
- אצל אחר: 10 חזרות
- אצל שלישי: 12 חזרות

**התוצאה:** אורכים שונים של המקטע - קל לזהות בגיל אלקטרופורזה.

VNTR דומה למוטציות הרחבה (כמו בפרגיל X), אך כאן מדובר באזורים שאינם בתוך גנים מקודדים ולכן אינם גורמים לפנוטיפ - משמשים רק כסמנים.

**אנזימי רסטרקציה**

**מהם?**

אנדונוקליאזות (חותכות DNA מהאמצע, לא מהקצוות) שמזהות רצף קצר וספציפי (6-10 נוקלאוטידים) וחותרות בנקודה מדויקת.

**מקור:** התגלו בחיידקים כמנגנון הגנה מפני DNA ויראלי. החיידק מגן על ה-DNA שלו מפני האנזימים, וחותר DNA זר שנכנס.

- אבא לכאורה: אללים 3, 5
- ילד: אללים 1, 3

הילד קיבל אלל 1 (יכול להיות מהאמא) ואלל 3 (יכול להיות מהאבא) - מתאים. אבל זה סמן אחד בלבד! צריך לבדוק עוד רבים.

## בדיקות גנטיות לסרטן

### שני סוגים עיקריים

#### 1. בדיקות נשאות: האם ירשתי מוטציה?

- נעשות מכל תא בגוף (בדרך כלל דם)
- דוגמה: BRCA1/2
- מטרה: להעריך סיכון עתידי
- 2. **בדיקות גידול:** מה המצב הגנטי של הגידול?
- נעשות מדגימת הגידול עצמו
- מאפיינות את המוטציות שהצטברו בגידול
- מטרה: התאמת טיפול אישי

**דוגמה - Mammaprint:** בודקת ביטוי של 70 גנים בגידול, מעריכה סיכון להתפשטות ולגרורות, עוזרת להחליט על אסטרטגיית טיפול.

#### רמות בדיקה - מה לבדוק?

רמה	מה נבדק	יתרונות	חסרונות
גנום מלא	כל ה-DNA	מידע מקסימלי	יקר, איטי, הרבה ממצאים VUS, לא צפויים
גנים רלוונטיים	כל הגנים הקשורים למחלה	מאוזן	עדיין יקר
גן ספציפי	כל הגן הרלוונטי	ממוקד	עלול לפספס מוטציות בגנים אחרים
מוטציות נפוצות	רק המוטציות השכיחות באוכלוסייה	זול, מהיר, תשובות חד-משמעיות	מפספס מוטציות נדירות

**בדיקות סקר** (לאוכלוסייה הכללית) משתמשות ברמה האחרונה - רק מוטציות נפוצות. הסיבה: צריך משהו זול ופשוט לבדיקה אוכלוסייה שלמה.

#### סוגי תשובות

תשובה	משמעות
חיובי	נמצאה מוטציה ידועה כפתוגנית
שלילי	לא נמצאה מוטציה (במה שנבדק!)
VUS	Variant of Uncertain Significance - נמצא שינוי, לא ידוע אם פתוגני

VUS היא התשובה המבלבלת ביותר - יש שינוי גנטי, אבל אין מספיק מידע בשביל לדעת אם הוא גורם למחלה או שהוא וריאציה תקינה.

**נקודה קריטית:** בדיקה גנטית לא בודקת "הכל". תמיד צריך לשאול מה בדיוק נבדק. אם בדקו 3 מוטציות נפוצות ב-BRCA, ייתכן שיש מוטציה רביעית נדירה שלא נבדקה.

#### שאלות אתיות - הנטינגטון

מחלת הנטינגטון היא מחלה גנטית (מוטציית הרחבה) שמתפתחת בגיל מבוגר יחסית (40-50+) ומקצרת משמעותית את תוחלת החיים. **אין לה טיפול.**

**הדילמה:** האם להציע בדיקה גנטית לגילוי מוקדם?

עמדה	נימוקים
כן, לבדוק	לתכנן את החיים, לקבל החלטות מודעות, להיערך
לא, לא לבדוק	אין מה לעשות עם המידע, למה לחיות עם הצל הזה

אין תשובה נכונה - זו החלטה אישית. הבדיקה קיימת, אך לא מוצעת כסקר לאוכלוסייה הכללית.

#### סיכום לבחינה

##### התמרה סרטנית

- תהליך **רב-שלבי**: חלוקה בלתי מבוקרת ← כשל בתיקון ← כשל באפופטוזיס ← התחמקות ממערכת החיסון ← אנגיוגנזה ← גרורות
- **טומור סופרסור:** רצסיבי, Loss of Function, צריך פגיעה בשני **אללים** (דימוי: בלמים)
- **אונקוגן:** דומיננטי, Gain of Function, מספיק פגיעה **באלל אחד** (דימוי: גז)
- **P53:** מופיע כמעט בכל סוגי הסרטן
- **BRCA1/2: 2.5%** נשאות באשכנזים, מגביר סיכון 30-70% (לא מבטיח!), 12% ממקרי סרטן שד
- **Loss of Heterozygosity:** אלל אחד פגום מלידה, צריך רק עוד מוטציה אחת
- ~10% מהסרטנים משפחתיים, <500 גנים מעורבים

##### רקומבינציה ותאחיזה

- **צירוף הורי:** כמו שהתקבל מההורה, ללא שחלוף
- **צירוף רקומביננטי:** נוצר משחלוף
- **תאחיזה:** גנים קרובים על אותו כרומוזום, פחות רקומביננטיים מהצפוי
- **נוסחה:** מרחק (cM) = (רקומביננטיים / סה"כ) × 100
- **פרשנות:** cM 50 ≤ אין תאחיזה; cM 50 > יש תאחיזה
- 1 cM ≈ 1 מיליון bp

##### סמנים גנטיים ובדיקות

- **SNP:** שונות בנוקלאוטיד בודד (מקס' 4 אפשרויות, לרוב 2)
- **VNTR:** שונות במספר חזרות ← אורכים שונים בג'ל
- **אנזימי רסטרקציה:** חותכים ברצף ספציפי, שינוי של נוקלאוטיד אחד מונע חיתוך
- ~99% מהגנום זהה בין בני אדם
- **15 סמנים** ← סיכוי לזהות מקרית ~10<sup>-11</sup>
- **בדיקת נשאות vs בדיקת גידול**
- **רמות בדיקה:** גנום מלא ↔ מוטציות נפוצות (יקר/מקיף ↔ זול/ממוקד)
- **VUS:** וריאנט בעל משמעות לא ודאית
- בדיקה גנטית **לא בודקת הכל** - תמיד לברר מה נבדק

## לקסיקון מונחים

מונח	הגדרה
אונקוגן	פרוטו-אונקוגן שצבר מוטציית Gain of Function ומעודד חלוקה בלתי מבוקרת
אפופטוסיס	מוות תאי מתוכנת
אנגיוגנזה	יצירת כלי דם חדשים
סומור סופרסור	גן שתפקידו לעצור חלוקת תאים; דורש פגיעה בשני אללים
רקומבינציה	החלפת מקטעים בין כרומוזומים הומולוגיים
תאחיזה (Linkage)	נטייה של גנים קרובים לעבור יחד בתורשה
סנטימורגן (cM)	יחידת מרחק גנטי; $1 \text{ Mb} \approx 1 \text{ cM}$
SNP	Single Nucleotide Polymorphism - שונות בנוקלאוטיד בודד
VNTR	Variable Number Tandem Repeats - שונות במספר חזרות
Loss of Function	מוטציה הגורמת לאובדן פעילות הגן
Gain of Function	מוטציה הגורמת לפעילות יתר של הגן
Loss of Heterozygosity	מצב שבו אלל אחד כבר פגום מלידה
VUS	Variant of Uncertain Significance - שינוי בעל משמעות לא ודאית
אנזים רסטרקציה	אנדונוקליאז החותך DNA ברצף ספציפי

## שיעור 11 - גנטיקה התפתחותית, ריצוף הגנום האנושי וטרנספוזונים

תאריך: 29/12/2025  
תוכן עניינים:

- א. חלק א': גנטיקה התפתחותית
- ב. חלק ב': ריצוף הגנום האנושי
- ג. חלק ג': טרנספוזונים (Transposable Elements)
- ד. חלק ד': שיטות מחקר גנטי
- ה. סיכום לבחינה
- ו. לקסיקון מונחים

### חלק א': גנטיקה התפתחותית

#### מהי גנטיקה התפתחותית?

גנטיקה התפתחותית היא תחום העוסק באופן שבו גנים משפיעים על תהליכי ההתפתחות העוברית - מתא ביצית מופרה ועד לאורגניזם שלם. המוקד העיקרי הוא בשלבים העובריים המוקדמים, שבהם מתרחשים התהליכים הקריטיים ביותר.

**נקודת המוצא:** תא ביצית מופרה (זיגוטה) מכיל מידע גנטי משני מקורות - תא ביצית ותא זרע. שני אלה הם **תאים הפלואידיים** (עותק אחד של הגנום), הידועים גם בשמות:

- גמטות
- תאי מין
- תאי נבט (Germ cells)

כל שאר התאים בגופנו הם **תאים סומטיים** - תאים דיפלואידיים רגילים.

#### שלושת התהליכים המרכזיים בהתפתחות עוברית

במהלך ההתפתחות העוברית מתרחשים במקביל שלושה תהליכים קריטיים:

### 1. חלוקה מוגברת

החלוקה התאית המהירה ביותר בחיינו מתרחשת בשלבים העובריים. התאים מתחלקים בקצב גבוה מאוד כדי להגיע ממספר קטן של תאים למיליארדי תאים בזמן קצר.

#### דרישות לחלוקה מוגברת:

- אספקת אנרגיה מספקת
  - פקטורי גדילה (פנימיים וחיצוניים)
  - מעבר מהיר דרך נקודות הבקרה (Checkpoints)
- הערה:** לאחר ההפריה, כל החלוקות הן **מיטוטיות** - התא כבר דיפלואידי.

### 2. התמיינות (Differentiation)

תהליך שבו תאים מקבלים **תפקידים ספציפיים** - תא אחד הופך לתא לב, אחר לתא עצב, אחר לתא עצם.

#### מנגנונים המווסתים התמיינות:

- **פקטורי שעתוק** - רפרסורים שמשתיקים גנים שאינם נדרשים
- **אפיגנטיקה** - מתילציה על בסיסי C באזורי פרומוטור גורמת להשתקת גנים
- **RNAi** - מולקולות RNA קצרות שמעכבות mRNA של גנים ספציפיים

#### מושגי מפתח בבוטנציאל התמיינות:

מצב	משמעות
Totipotent	יכול להתחלק לכל סוגי התאים (תא ביצית מופרה)
Pluripotent	יכול להתחלק לרוב סוגי התאים
Multipotent	יכול להתחלק למספר סוגי תאים מוגבל
Tissue-specific	יכול להתחלק רק לתאים מאותה רקמה

ככל שתהליך ההתמיינות מתקדם, **הבוטנציאל הולך וקטן** - יותר גנים מושתיקים, פחות אפשרויות נותרות.

### 3. מורפוגנזה (Morphogenesis)

תהליך **יצירת צורת הגוף** - לא רק שיהיו תאים מסוגים שונים, אלא שהם יתמקמו במקומות הנכונים ויצרו איברים מאורגנים.

**למה צריך צירים?** בדיוק כמו שציר משמש בקווי עזר, כך התאים צריכים "מערכת קואורדינטות" כדי לדעת:

- מה קדמי ומה אחורי
- מה עליון ומה תחתון
- ימין ושמאל

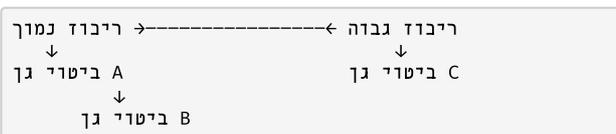
**ללא מורפוגנזה תקינה:** גם אם תהליך ההתמיינות מצליח, התאים עלולים להתפזר באופן אקראי - תא לב במקום הראש, תא מוח באזור הבטן.

#### מורפוגנזה ויצירת צירי הגוף

##### מהם מורפוגנים?

מורפוגנים הם **מולקולות סיגנל** (בדרך כלל חלבונים) שמפרשות באזורים ספציפיים בעובר ויוצרות **גרדיאנט ריכוזים** - ריכוז גבוה באזור ההפרשה, וריכוז יורד ככל שמתרחקים.

#### עקרון הפעולה:



- תאים שקולטים **ריכוז גבוה** של מורפוגן ← מבטאים קבוצת גנים מסוימת
- תאים שקולטים **ריכוז בינוני** ← מבטאים קבוצת גנים אחרת
- תאים שקולטים **ריכוז נמוך או אפסי** ← מבטאים קבוצת גנים שלישית

**דוגמה קלאסית:** האצבעות שלנו נוצרות כ"גוש" אחד, והרווחים ביניהן נוצרים על ידי **מוות מתוכנת** של התאים באזורים שבין האצבעות.

כשאפופטוזה לא מתרחש כראוי באזורים הללו, עלולה להיווצר **סינדקטיליה** (איחוי אצבעות).

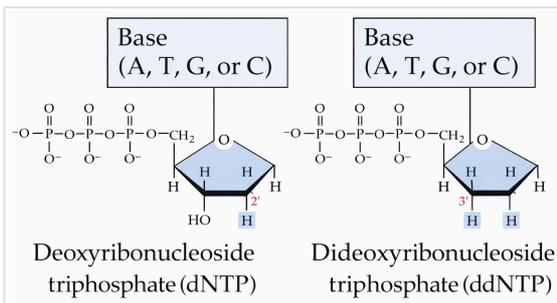
**חלק ב': ריצוף הגנום האנושי**

**רקע - שיטת Sanger לריצוף**

שיטת Sanger מבוססת על עקרונות ה-PCR עם תוספת קריטיית אחת:

**הרכיבים:**

- DNA תבנית
- פריימרים ספציפיים
- נוקלאוטידים חופשיים (dNTPs)
- ddNTPs (Dideoxy-nucleotides) - מסומנים פלואורסצנטית
- אנזים Taq polymerase (עמיד בחום)



**עקרון הפעולה:** ה-ddNTPs דומים לנוקלאוטידים רגילים, אבל **לא מסוגלים להתארך** בקצה 3' - כשהם מצטרפים לשרשרת, הסינתזה נעצרת.

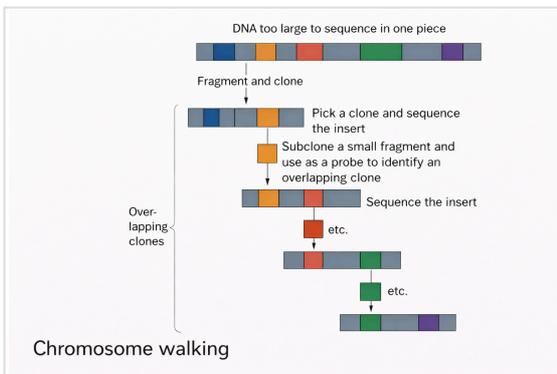
**התוצאה:** בהרבה ריאקציות מקבילות, נוצרים מקטעים בכל האורכים האפשריים - מהקצר ביותר ועד הארוך ביותר. כל מקטע מסומן בצבע לפי הנוקלאוטיד האחרון שלו.

**מגבלה קריטית:** השיטה מדויקת עד כ-1,000 **בסיסים** בלבד. מעבר לכך, האיכות יורדת משמעותית.

**הבעיה: כיצד לרצף 3 מיליארד בסיסים?**

הגנום האנושי מכיל כ-3 מיליארד זוגות בסיסים. עם מגבלת Sanger של ~1,000 bp, נדרשים **מיליוני מקטעים** - בלתי אפשרי בשיטה ישירה.

**שיטה 1: הליכה על גבי הכרומוזום (Chromosome Walking)**



**העיקרון**

א. **יצירת ספריות DNA:** שבירת הגנום למקטעים באמצעות אנזימי רסטריקציה או גלי קול (סוניקציה), והכנסתם לוקטורים (פלסמידים או פאגים) בתוך חיידקים.

ב. **זיהוי סמנים:** שימוש בסמנים גנטיים - רצפי DNA קצרים וייחודיים שמופיעים פעם אחת בגנום (Sequence-Tagged Sites (STS)).

**חשוב:** לכל התאים יש רצפטורים לאותו מורפוגן, אבל **רמת הסיגנל** שנקלטת קובעת איזה גנים יתבטאו.

**דוגמה: Bicoid ו-Caudal בזבוב הפירות**

בזבוב הפירות (*Drosophila*), שני מורפוגנים מרכזיים קובעים את ציר ראש-זנב:

מורפוגן	מקור ההפרשה	קובע
Bicoid	צד קדמי (ראש)	התפתחות מבני הראש
Caudal	צד אחורי (זנב)	התפתחות מבני הזנב

**סנכרון בין המורפוגנים:** חלבון Bicoid **מעכב** את יצירת חלבון Caudal - כך שבאזור שיש הרבה Bicoid, לא יהיה Caudal, ולהיפך. מנגנון זה מבטיח הפרדה ברורה בין הצירים.

**מקור האפקט המטרנלי:** mRNA של Bicoid קיים כבר בתא הביצית עוד לפני ההפריה, ממוקם בצד ספציפי - זו נקודת ההתחלה של כל תהליך קביעת הצירים.

**גנים הומיאוטיים (Hox Genes) בבני אדם**

בבני אדם, גנים הנקראים **Hox genes** (או גני סגמנטציה) אחראים על קביעת דפוסי הגוף לאורך ציר קדמי-אחורי.

**תפקיד:** קביעת "גורל" של אזורים שונים בגוף - איזה איברים יתפתחו באיזה אזור.

**פגמים בגנים הומיאוטיים:** כשיש מוטציה במורפוגנה, התוצאות הן לרוב **לא-לטאליות** רק במקרים חלקיים - רוב הפגמים הקשים מובילים להפלה ספונטנית בשליש הראשון של ההריון.

**תאי גזע (Stem Cells)**

**מהם תאי גזע?**

תאי גזע הם תאים שעדיין **לא סיימו את תהליך ההתמיינות** - יש להם פוטנציאל להתחלק ולהתמייין לסוגי תאים שונים.

**סוגי תאי גזע**

**תאי גזע עובריים:**

- פוטנציאל התמיינות גבוה (Pluripotent עד Totipotent)
- נמצאים בשלבים מוקדמים של ההתפתחות

**תאי גזע בבוגר:**

- פוטנציאל מוגבל יותר
- דוגמה מרכזית: **תאי גזע במח העצם** - יכולים להתחלק לכל סוגי תאי הדם

**מה קובע לאן תא גזע יתמייין?**

- **סיגנלים מהסביבה** - מה הרקמה צריכה, מה חסר
- **פקטורי גדילה שונים** - פקטורים שונים מעודדים התמיינות לכוונים שונים

**חשיבות קלינית של תאי גזע**

יישום	הסבר
מחקר	גידול תאים ספציפיים במעבדה לצורך ניסויים
טיפול ברקמות פגועות	השתלת תאים לתיקון נזקים
מניעת דחיית שתל	תאי גזע ממקור עצמי לא יידחו
הנדסה גנטית	תיקון גנטי בתאי גזע ישפיע על כל התאים שיתפתחו מהם

**דם טבורי:** מכיל תאי גזע עובריים "צעירים" עם פוטנציאל התמיינות גבוה יותר מתאי גזע בבוגר. כיום נשמר בהקפאה לשימוש עתידי פוטנציאלי.

**אפופטוזה בהתפתחות**

גם **מוות תאי מתוכנת** הוא חלק קריטי מההתפתחות התקינה.

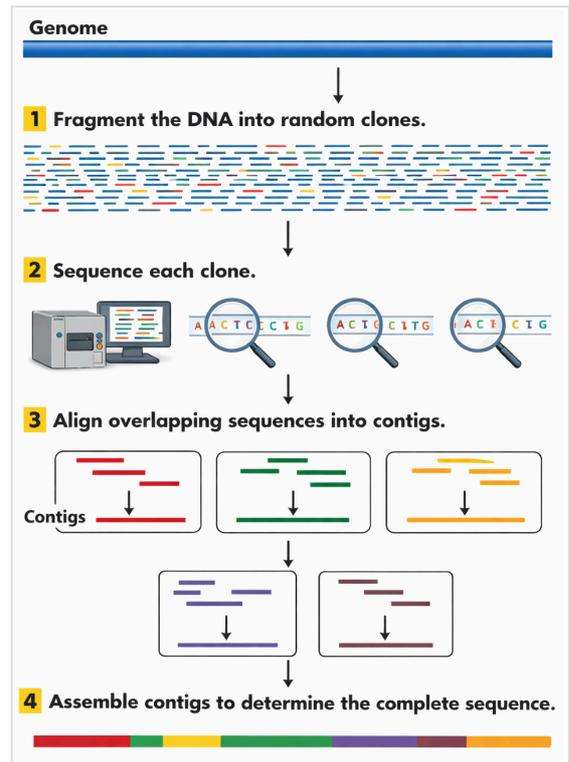
ג. הליכה מסמן לסמן:

- מרצפים מקטע שמכיל סמן ידוע
  - מזהים סמן נוסף במקטע
  - מחפשים מקטע אחר שמכיל את הסמן הזה
  - ממשיכים כך "צעד אחר צעד"
- ד. בניית קונטיגים (Contigs): חיבור מקטעים שיש ביניהם חפיפה ליצירת רצפים ארוכים יותר.

מה מאפשר את החיבור? חיתוך עם אנזימי רסטריקציה שונים יוצר מקטעים שיש ביניהם אזורים חופפים - כך ניתן לזהות את הסדר הנכון.

חיסרון מרכזי: שיטה איטית מאוד, סזיפית, דורשת עבודה ידנית רבה.

שיטה 2: Shotgun Sequencing



העיקרון (פותח על ידי חברת Celera)

- שבירה אקראית: שבירת הגנום למקטעים קצרצרים (1,000-2,000 bp) באמצעות גלי קול - ללא אנזימי רסטריקציה.
- ריצוף מסיבי: ריצוף של כל המקטעים במקביל.
- הרכבה הישונית: שימוש במחשבי ענק לזיהוי חפיפות ולבניית הרצף המלא.

יתרונות:

- מהיר יותר משמעותית
  - לא דורש זיהוי סמנים מראש
  - ניתן לרצף מקטעים רבים במקביל
- חיסרון: דורש כוח חישובי עצום

פרויקט הגנום האנושי - המירוץ

הפרויקט הציבורי (1990-2005)

- מימון: NIH וממשלות (18 מדינות, כולל ישראל)
- שיטה: Chromosome Walking
- מטרות:
  - פענוח רצף 3 מיליארד בסיסים
  - קביעת מיקום כל רצף
  - זיהוי מספר הגנים
  - יצירת מאגר מידע פתוח לציבור

- מקור ה-DNA: 100 מתנדבים מקבוצות אתניות שונות (לא אדם בודד!)

חברת Celera (הפרויקט הפרטי)

- שיטה: Shotgun Sequencing
- יתרון: מהירות גבוהה יותר, עלות נמוכה יותר
- בעיה אתית: חברה פרטית עם אינטרסים מסחריים - סכנה שהמידע הגנטי יהיה בבעלות פרטית

התוצאה

שתי הקבוצות הגיעו לסיום כמעט בו-זמנית. המידע נותר פתוח לציבור.

התקדמות הטכנולוגיה:

- פרויקט מקורי: כ-15 שנים, מיליוני דולרים
- כיום (NGS): פחות מחודשיים, כ-1,000 דולר לאדם

מה גילינו מריצוף הגנום?

הרכב הגנום האנושי

רכיב	אחוז	הסבר
רצפים מקודדים	~1.5%	אקסונים - מתורגמים לחלבונים
רצפים חזרתיים	~60%	מקטעים שחוזרים על עצמם
רצפי בקרה	משתנה	אינטרונים, פרומוטורים, אנהנסרים
רצפים לא מוכרים	משתנה	תפקיד לא ידוע (לא בהכרח "זבל")

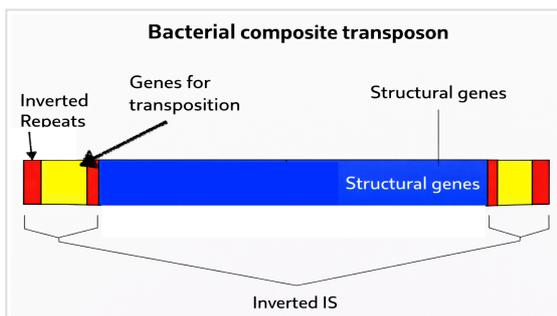
תובנה מפתיעה: רק 1.5% מה-DNA שלנו מקודד לחלבונים! השאר - חלקו בעל תפקיד בקרתי, חלקו שריד אבולוציוני, וחלקו עדיין לא מובן.

מאגר UCSC Genome Browser

לאחר ריצוף הגנום נוצר מאגר מידע מקיף המאפשר:

- צפייה בכל כרומוזום ואזוריו
- זיהוי גנים, אקסונים ואינטרונים
- מיקום ווריאנטים SNPs
- השוואה לגנומים של אורגניזמים אחרים
- מידע על כל נוקלאוטיד בגנום

חלק ג': טרנספוזונים (Transposable Elements)



IS = Insertion Sequence

מהם טרנספוזונים?

טרנספוזונים הם מקטעי DNA שיכולים לעבור ממקום למקום בתוך הגנום. הם אחד ההסברים המרכזיים לקיום רצפים חזרתיים בגנום.

## Reverse Genetics

כיוון: מגנוטיפ ← לפנוטיפ  
השאלה: יש לי גן - מה הוא עושה?

### שיטות:

- **Knockout** - השבתת גן ובדיקת ההשפעה
- **מוטגנזה מכוונת** - יצירת מוטציות בגנים ספציפיים
- **שימוש בטרנספוזונים** - הכנסה אקראית ומעקב אחר פנוטיפים
- **ביטוי יתר** - הגברת ביטוי של גן ובדיקת ההשפעה

### מחקרי GWAS

מהו **GWAS**? Genome-Wide Association Study - מחקר שמשווה את כל הגנום בין קבוצות גדולות.

### העיקרון:

- א. איסוף קבוצה גדולה של אנשים עם מאפיין/מחלה מסוימים
- ב. איסוף קבוצת ביקורת (ללא המאפיין)
- ג. ריצוף/סריקת הגנום של כל המשתתפים
- ד. זיהוי אזורים גנטיים שונים באופן מובהק בין הקבוצות

**למה צריך קבוצות גדולות?** כי יש הרבה שונות "רגילה" בין אנשים - צריך מספיק נבדקים כדי להבחין בין שונות אקראית לבין שונות הקשורה למאפיין הנחקר.

### פרויקט Genomes 1,000

תקופה: 2008-2015

### מטרות:

- א. בניית מפה מפורטת של **שונות גנטית** באוכלוסייה
- ב. זיהוי **מוטציות הגורמות למחלות**
- ג. הבנת **שינויים אבולוציוניים** בגנום האנושי

### ממצאים:

- זוהו כ-2,000 לוקוסים הקשורים ל-300+ מחלות
- בממוצע, לכל אדם 250-300 וריאנטים הגורמים לאובדן פעילות של אלל אחד
- קצב המוטציות בדורות גבוה ממה שחשבו

### סיכום לבחינה

#### גנטיקה התפתחותית

- **שלושה תהליכים מקבילים:** חלוקה מוגברת, התמיינות, מורפוגנזה
- **מורפוגנים:** חלבונים שמפרשים ויוצרים גרדיאנט ריכוזים; רמות שונות מפעילות גנים שונים
- **Bicoid** - מורפוגן ראש; **Caudal** - מורפוגן זנב (בזבוב)
- **Hox genes** - גנים הומיאויטיים בבני אדם לקביעת צירי הגוף
- **פוטנציאל התמיינות:** Totipotent > Pluripotent > Multipotent > Tissue-specific
- **תאי גזע בבוגר:** מח עצם - יכולים להתחלק לכל תאי הדם

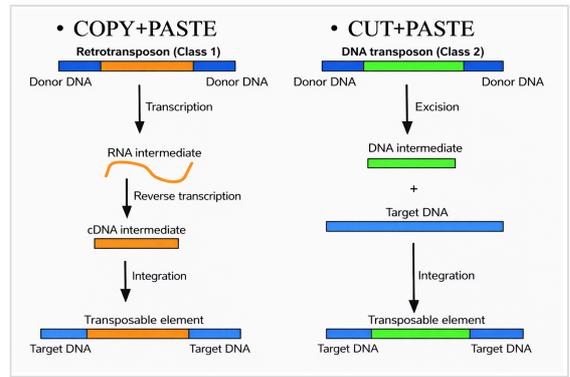
#### ריצוף הגנום

- **Sanger:** מדויק עד ~1,000 bp בלבד
- **Chromosome Walking:** איטי, מבוסס סמנים וחפיפות
- **Shotgun Sequencing:** מהיר, מבוסס חישוב
- **פרויקט הגנום:** 1990-2005, 100 מתנדבים, מידע פתוח לציבור
- **הרכב הגנום:** רק 1.5% מקודד, ~60% רצפים חזרתיים

#### טרנספוזונים

- **Class I (Retrotransposons):** Copy and Paste דרך RNA
- **Class II (DNA Transposons):** Cut and Paste ישיר
- **משמעות:** הסבר לרצפים חזרתיים, מנגנון אבולוציוני

## שני סוגי טרנספוזונים



### Class II - DNA Transposons (Cut and Paste)

#### מנגנון:

- א. אנזים **טרנספוזאז** מזהה את הטרנספוזון
- ב. האנזים **חותך** את הטרנספוזון ממקומו המקורי
- ג. הטרנספוזון **משתלב** במקום אחר בגנום

### Class I - Retrotransposons (Copy and Paste)

#### מנגנון:

- א. הטרנספוזון **משועתק** ל-RNA
- ב. אנזים **Reverse Transcriptase** יוצר cDNA מה-RNA
- ג. ה-cDNA החדש **משתלב** במקום אחר בגנום
- ד. **העותק המקורי נשאר** במקומו

**הבדל קריטי:** ב-Cut and Paste יש העברה. ב-Copy and Paste יש שכפול - נוצר עותק נוסף.

### משמעות אבולוציונית

#### תרומות פוטנציאליות:

- **יצירת עותקים של גנים חשובים** - "גיבוי" גנטי
- **שינוי בקרה** - גן שעובר מקום עשוי להיות תחת בקרה שונה
- **הגברת שונות גנטית** - מנגנון לשינוי מהיר יחסית

#### סיכונים:

- השתלבות בתוך גן פעיל עלולה לשבש אותו
- עלול לגרום למוטציות מזיקות

**קצב התנועה:** טרנספוזונים לא נעים כל הזמן - התנועה יכולה להתרחש בתדירות נמוכה מאוד (פעם בדורות רבים).

### שימוש במחקר

- חוקרים משתמשים בטרנספוזונים ככלי מחקר:
- **יצירת מוטציות מכוונות** - הכנסת טרנספוזונים לגנים ספציפיים
- **מעקב אחר ביטוי גנים** - הוספת סמנים (כמו GFP) לטרנספוזון
- **פוטנציאל לטיפול גנטי** - הכנסת גנים תרופטיים

### חלק ד': שיטות מחקר גנטי

#### Forward vs. Reverse Genetics

#### Forward Genetics

כיוון: מפנוטיפ ← לגנוטיפ

השאלה: יש לי תופעה/מחלה - איזה גן אחראי?

#### שיטות:

- השוואת רצפים בין קבוצות (חולים vs. בריאים)
- מחקרי **GWAS** (Genome-Wide Association Studies)

- **Forward Genetics:** פנוטיפ ← גנוטיפ (GWAS)
- **Reverse Genetics:** גנוטיפ ← פנוטיפ (Knockout, מוטגנזה)
- **GWAS:** השוואת גנום בין קבוצות גדולות

**לקסיקון מונחים**

מונח	הגדרה
מורפוגנזה	תהליך יצירת צורת הגוף וארגון האיברים
מורפוגן	מולקולת סיגנל שיוצרת גרדיאנט ריכוזים וקובעת גורל תאים
התמיינות	תהליך שבו תאים מקבלים תפקידים ספציפיים
Totipotent	יכולת להתחלק לכל סוגי התאים
Pluripotent	יכולת להתחלק לרוב סוגי התאים
Hox genes	גנים הומיאוטיים הקובעים דפוסי גוף
קונטיג (Contig)	רצף DNA מורכב ממספר מקטעים חופפים
Shotgun Sequencing	ריצוף מקביל של מקטעים קצרים והרכבה חישובית
טרנספוזון	מקטע DNA שיכול לעבור ממקום למקום בגנום
Retrotransposon	טרנספוזון שעובר דרך RNA (Copy and Paste)
Reverse Transcription	יצירת DNA מתבנית RNA
cDNA	DNA שנוצר מ-RNA (ללא אינטרונים)
GWAS	מחקר השוואת גנום בין קבוצות לזיהוי קשרים גנטיים
Forward Genetics	מחקר מפנוטיפ לגנוטיפ
Reverse Genetics	מחקר מגנוטיפ לפנוטיפ

**חלק א': חזרה על פרויקט הגנום האנושי ושיטות מחקר**

**שיטות ריצוף הגנום האנושי**

**שיטת הליכת כרומוזום (Chromosome Walking)**

שיטה זו התבססה על שימוש בסמנים גנטיים (Genetic Markers) שזוהו לאורך הגנום עוד לפני השלמת הריצוף. התהליך כלל:

- א. שיבוט (Cloning) של מקטעי DNA שונים לתוך וקטורים
  - ב. ריצוף כל מקטע בנפרד
  - ג. איתור סמן ידוע במקטע המרוצף
  - ד. חיפוש מקטע נוסף בספריית הגנום המכיל את אותו הסמן
  - ה. חיבור המקטעים וחיפוש הסמן הבא
  - ו. בנייה הדרגתית של הגנום השלם
- חסרונות השיטה:** תהליך איטי ביותר שארך שנים רבות ודרש מאמץ בינלאומי משותף של מדינות רבות.

**שיטת הירייה (Shotgun Sequencing)**

חברת Celera הציגה גישה חדשנית ויעילה יותר:

- א. **פירגמנטציה** - שבירת הגנום לחתיכות קטנות באמצעות סוניקציה (Sonication) - גלי קול, ללא ידיעה מוקדמת על תוכן החתיכות
- ב. **הוספת אדפטורים (Adapters)** - רצפים ידועים מראש המשמשים לעיגון פריימרים
- ג. **ריצוף מקבילי** - ריצוף כל המקטעים בו-זמנית באמצעות הפריימרים
- ד. **הרכבה ממוחשבת** - שימוש באלגוריתמים לזיהוי חפיפות (Overlaps) ובניית הגנום השלם

**יתרונות:** מהירות, יעילות, פחות תלות בכוח אדם, שימוש מרבי בכוח מחשוב.

בסופו של דבר, **שתי השיטות שולבו** - כל אחת השלימה פערים של השנייה, ויחד אפשרו את פענוח הגנום האנושי.

**פרויקט אלף הגנומים (Genomes Project 1000)**

כהרחבה לפרויקט הגנום האנושי, פרויקט זה ריצף 1,092 גנומים של אנשים ממוצאים שונים. הממצאים העיקריים:

- **שונות בין-אישית:** לכל אדם 50-100 וריאנטים ייחודיים
- **חישוב שיעור המוטציה:** הנתונים אפשרו הערכה מדויקת יותר של קצב המוטציות בגנום האנושי

**חלק ב': גישות מחקר בגנטיקה - Forward vs. Reverse Genetics**

**Forward Genetics - מפנוטיפ לגנוטיפ**

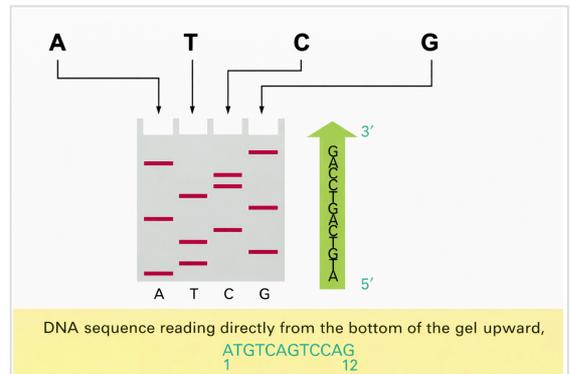
גישה מחקרית המתחילה מתצפית על פנוטיפ (מחלה, תכונה פיזית, התנהגות) ושואלת: **אילו רצפים גנטיים אחראים לפנוטיפ זה?**

**שיטה 1: מחקרי GWAS (Genome-Wide Association Studies) עיקרון השיטה:**

- גיוס קבוצת מקרה (Case) - אנשים עם הפנוטיפ הנחקר (למשל: חולי סוכרת, אנשים גבוהים)
- גיוס קבוצת ביקורת (Control) - אנשים ללא הפנוטיפ
- השוואת הגנומים וחיפוש אתרים גנטיים המשותפים לקבוצת המקרה

**נקודות חשובות:**

- ככל שהמדגם גדול יותר (Sample Size), המידע מדויק ואיכותי יותר מבחינה סטטיסטית
- ממצאי GWAS מצביעים על **קורלציה (Correlation)** ולא בהכרח על **קשר סיבתי (Causation)**
- האתר שנמצא עשוי להיות קשור לפנוטיפ באופן עקיף - למשל דרך **אפיסטזיס (Epistasis)** - אינטראקציה בין גנים שבה גן אחד מווסת פעילות של גן אחר



**שיעור 12 - תכונות מורכבות, גנטיקה של אוכלוסיות והנדסה גנטית**

תאריך: 05/01/2026  
תוכן עניינים:

- א. חלק א': חזרה על פרויקט הגנום האנושי ושיטות מחקר
- ב. חלק ב': גישות מחקר בגנטיקה - Forward vs. Reverse Genetics
- ג. חלק ג': גנומיקה השוואתית (Comparative Genomics)
- ד. חלק ד': תכונות מורכבות (Complex Traits)
- ה. חלק ה': גנטיקה של אוכלוסיות (Population Genetics)
- ו. חלק ו': מבוא להנדסה גנטית (Genetic Engineering)
- ז. סיכום כללי

## שיטה 2: מוטגנזה אקראית (Random Mutagenesis) וסריקה (Screening)

### עיקרון השיטה:

- יצירת מוטציות אקראיות באורגניזם מודל (חיידקים, זבובי פירות, עכברים)
- שיטות ליצירת מוטציות: קרינת UV, חומרים מוטגניים
- הערה חשובה:** ניתן להשבית את מנגנון ה-Photolyase כדי שהמוטציות לא יתוקנו
- סריקת הפנוטיפים - זיהוי פרטים עם פנוטיפ שונה/חריג
- חזרה לזיהוי המקטע הגנטי שנפגע

**יתרון:** יעילות גבוהה - במקום לבדוק גן-גן, מזהים ישירות את הגן שגורם לפנוטיפ.

**דוגמה מזבובי פירות (Drosophila):** הכנסת טרנספוזונים עם גן GFP, איתור אתרי ביטוי שונים בלרוות (זחלים) ובזבובים בוגרים.

## Reverse Genetics - מגנוטיפ לפנוטיפ

גישה מחקרית המתחילה מגן ידוע ושואלת: **מהו תפקידו של גן זה?**

### שיטה 1: ביטוי אקטופי (Ectopic Expression)

ביטוי גן במקום, בזמן או בכמות שאינם הרגילים לו.

#### אפשרות א' - הגברת ביטוי:

- הכנסת הגן תחת פרומוטר (Promoter) חזק יותר
- תוצאה: ייצור מוגבר של mRNA וחלבון
- מאפשר זיהוי פנוטיפ שלא נראה בביטוי הרגיל (הנמוך)

#### אפשרות ב' - ביטוי ברקמה שונה:

- הכנסת גן לרקמה/אורגניזם שבו הוא לא מתבטא באופן טבעי

### דוגמה קלאסית - GFP (Green Fluorescent Protein)

- מקור: מדוזות - זקוקות למנגנון זוהר לחיים במעמקי הים
- שימוש: הכנסת הגן לחיידקים באמצעות הנדסה גנטית
- תוצאה: חיידקים זוהרים בירוק
- יישום: אם לא היינו יודעים את תפקיד הגן, הכנסתו לחיידק והצפייה בפנוטיפ הייתה מלמדת אותנו

## שיטה 2: מוטגנזה מכוונת (Targeted Mutagenesis)

פגיעה מכוונת בגן ספציפי ליצירת מצב של **Loss of Function**.

### שימוש ברקומבינציה הומוולוגית (Homologous Recombination):

- מנגנון שהכרנו בתיקון DNA ובמיזוזה (תהליך השחלוף/ Crossing Over)
- החלפת הגן המקורי בסמן סלקציה או ברצף ריק
- יצירת **עכבר Knockout** - עכבר נעדר ביטוי של הגן הספציפי
- דוגמה:** פגיעה בגן מסוים בעכבר גרמה להיעדר פרווה בחזה מסקנה: הגן אחראי לצמיחת פרווה.

**הערה היסטורית:** בעבר תהליך זה היה ארוך ומסורבל. כיום, שיטות כמו **CRISPR** (יילמד בשיעור הבא) מקצרות משמעותית את התהליך.

### שיטה 3: שימוש בטרנספוזונים (Transposons)

- אלמנטים גנטיים ניידים (שנלמדו בשיעור קודם) היכולים להשתלב בגנום
- אם טרנספוזון נכנס לתוך גן - הוא משבש את פעילותו
- יתרון:** ניתן לעקוב אחר מיקום הכניסה באמצעות רצף הטרנספוזון הידוע כסמן

## שילוב הגישות: מקורלציה לקשר סיבתי

**שאלה שנשאלה בשיעור:** לאחר שמחקר GWAS מצא קשר בין אתר בכרומוזום 15 לסיכון מוגבר למחלת לב - איך מוכיחים קשר סיבתי ישיר?

**תשובה:** שילוב גישות:

א. GWAS מזהה קורלציה (Forward Genetics)

ב. Reverse Genetics - פגיעה מכוונת בגן החשוד ובדיקת ההשפעה על הפנוטיפ

ג. מחקרים בתאים, במודלים של עכברים ובמערכות נוספות

## חלק ג': גנומיקה השוואתית (Comparative Genomics)

### מה לומדים מהשוואת גנומים?

השוואת גנומים של אורגניזמים שונים (אדם, שימפנזה, עכבר, זבוב, עגבנייה) מאפשרת:

א. **זיהוי שינויים אבולוציוניים** - מוטציות שהתקבעו לאורך הזמן

ב. **זיהוי רצפים שמורים (Conserved Sequences)** - רצף המופיע בכל האורגניזמים הנבדקים מעיד על חיוניות ולחץ סלקטיבי לשמר

ג. **זיהוי גנים שאיבדו תפקוד** - היו פעילים באבות קדמונים ואינם מתפקדים כיום

ד. **גילוי פתוגנים חדשים** וניבוי התפתחותם האבולוציונית

### סוגי שינויים גנטיים (Genetic Variations)

סוג השינוי	תיאור	הערות
Point Mutations / SNPs	שינוי, הוספה או מחיקה של נוקלאוטיד בודד	השכיחות ביותר; רובן מתוקנות או ניטרליות
Duplications	הכפלה של מקטע DNA	לא תמיד מגבירה ביטוי - לפעמים יוצרת <b>בקרה שלילית</b> וחוסר תפקוד
Deletions	מחיקה/חסר של מקטע DNA	
Inversions	היפוך של מקטע DNA	נוצר משבר דו-גדילי (DSB) בשני אתרים, היפוך והדבקה

### מנגנון יצירת Inversions

**שאלה שנשאלה:** איזה מנגנון תיקון עשוי ליצור Inversion?

**תשובה:** **NHEJ (Non-Homologous End Joining)** - מנגנון "לא חכם" שמדביק קצוות DNA שבורים ללא התייחסות לרצף ההומולוגי. אם ההדבקה מתרחשת לאחר שהמקטע התהפך, נוצרת Inversion.

**הבהרה:** Homologous Recombination פחות תיצור Inversion כי היא משתמשת בכרומוזום ההומולוג כתבנית לתיקון.

**שאלה נוספת:** האם ב-Inversion נשמרת כיוונית 5'-3'?

**תשובה:** כן, הכיוונית הכימית נשמרת, אך **סדר הגנים מתהפך**, מה שעלול לשנות את הביטוי הגנטי.

### שימושים בגנומיקה השוואתית

#### בניית עצים פילוגנטיים (Phylogenetic Trees)

השוואת גנומים מאפשרת מיפוי קרבה גנטית בין מינים.

**דוגמה:** השוואת גנומים של פרה, כבש וחזיר מראה דמיון גנטי גדול יותר בין פרה לכבש מאשר לחזיר.

**שאלה שנשאלה:** איך יכול להיות שלמינים קרובים יש מספר שונה של כרומוזומים?

**תשובה:** תהליכים אבולוציוניים כוללים:

- הכפלת כרומוזומים שלמים
- דופליקציות של גנים הנכנסים לאתרים חדשים
- טרנספוזונים המכניסים מקטעים לאזורים חדשים
- מוטציות כולל Insertions הגורמות לשינויים מבניים

**הסבר:** ההנחה היא שבמהלך האבולוציה, כרומוזום הכפיל את עצמו, ואז כל אחד משני העותקים עבר מוטציות שונות עד שהפכו לכרומוזומים נפרדים עם תכונות שונות.

- $H^2 = 0$  ← התכונה נקבעת סביבתית בלבד
- **ערכים ביניים** ← שילוב

תכונה	$H^2$	פרשנות
סוג דם	1.0	גנטי לחלוטין
אוטיזם	0.90	גנטי ברובו
גובה	0.88	גנטי ברובו
צבע שיער	0.89	גנטי ברובו
IQ	0.69	גנטי חלקית, סביבתי משמעותית

**הערה חשובה:**  $H^2$  מבטא קורלציה, לא סיבתיות. IQ גבוה לא "נגרם" ישירות מגנים - ייתכן שהגנים משפיעים על יכולת למידה, שבתורה מושפעת מסביבה.

### שיטת המחקר: השוואת תאומים (Twin Studies) עיקרון:

- **תאומים זהים (Monozygotic):** DNA 100% משותף
- **תאומים לא זהים (Dizygotic):** DNA ~50% משותף (כמו אחים רגילים)
- שתי הקבוצות חולקות סביבה דומה (באותה משפחה)
- **לוגיקה:** אם תכונה גנטית לחלוטין - נצפה ל-100% התאמה בתאומים זהים. אם סביבתית לחלוטין - לא נצפה להבדל בין סוגי התאומים.

#### דוגמה - סוג דם:

- תאומים זהים: 100% התאמה
- תאומים לא זהים: התאמה לפי חוקי מנדל

#### דוגמה - צבע שיער:

- תאומים זהים: 89% התאמה (לא 100%)
- תאומים לא זהים: התאמה נמוכה משמעותית
- **מסקנה:** רכיב גנטי חזק, אך לא בלעדי

**שאלה שנשאלה:** האם היו ניסויים על תאומים שגדלו בנפרד?

**תשובה:** כן, היו מחקרים (חלקם בעייתיים אתית) על תאומים זהים שהופרדו בלידה וגדלו בסביבות שונות. הממצאים תמכו בהשפעה גנטית משמעותית על תכונות רבות, אך גם הראו השפעות סביבתיות.

### דוגמה מורחבת: דיכאון קליני (Major Depressive Disorder)

האם דיכאון גנטי או סביבתי?

**תשובה:** גם וגם - תכונה מורכבת קלאסית.

#### גנים מעורבים

זוהו למעלה מ-80 גנים הקשורים לדיכאון, במסלולים מגוונים:

מסלול	הסבר
סרוטונין ונוירטרנסמיטורים	מסלול הטריפטופן, ייצור סרוטונין
ציר HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal)	תגובה לסטרס
מחזור יום-לילה (Circadian Rhythm)	דיכאון חורף, רגישות לשעות אור
מערכת החיסון	קשר הדדי בין דלקת למצב רוח
פעילות מיטוכונדראלית	ייצור אנרגיה תאית משפיע על תפקוד כללי

### מחקר אינטראקציה גן-סביבה

מחקר קלאסי בחן גן ספציפי עם שני אללים: **אלל קצר** (כחול בגרף) ו**אלל ארוך** (ירוק בגרף).

#### ממצאים:

### יישומים נוספים

- **מיפוי גיאוגרפי-אבולוציוני:** הבנת תהליכי נדידה והתפתחות
- **השוואת טמפרטורות גידול:** זיהוי גנים הקשורים להסתגלות לסביבות שונות
- **זיהוי זנים חדשים:** למשל, זנים חדשים של וירוסים והתאמת חיסונים
- **חיזוי שפעת עונתית:** ניבוי זנים חדשים על בסיס מגמות אבולוציוניות

### דמיון גנטי בין בני אדם

בני אדם דומים מאוד גנטית זה לזה, וגם לשימפנזים. **מסקנה חשובה:** רוב השונות בין בני אדם נובעת לא רק מרצפי DNA אלא מ:

- **בקרת ביטוי גנים** - אילו גנים מתבטאים, מתי ובאיזו כמות
- **אפיגנטיקה** - תוספות כימיות על בסיסי DNA והיסטונים המשפיעות על ביטוי

### חלק ד': תכונות מורכבות (Complex Traits)

#### הגדרה

תכונות מורכבות הן:

א. **תכונות פוליגניות (Polygenic)** - מעורבים בהן שלושה גנים או יותר (בניגוד לשני גנים שנלמדו בהקשר של אינטראקציות גנים)

ב. **או** תכונות עם השפעה משמעותית של **גורמים סביבתיים** ג. לרוב - שילוב של שניהם

#### הבדלים מתכונות מונוגניות

מאפיין	תכונה מונוגנית	תכונה מורכבת
מספר גנים	גן אחד	שלושה ומעלה
פנוטיפים	שניים (או ארבעה בשני גנים)	ספקטרום רציף
התפלגות	דיסקרטית	התפלגות פעמון (Normal Distribution)
ניבוי	קל יחסית	מורכב מאוד
דוגמה	אנמיה חרמשית, קבוצת דם	גובה, משקל, דיכאון

### Nature vs. Nurture - גנטיקה מול סביבה

**שאלה שנשאלה:** תנו דוגמאות לתכונות גנטיות לחלוטין ולתכונות סביבתיות לחלוטין.

#### תכונות גנטיות (כמעט) לחלוטין:

- קבוצת דם ABO
- מחלות מונוגניות כמו אנמיה חרמשית

#### תכונות סביבתיות (כמעט) לחלוטין:

- מחלות זיהומיות ויראליות (אם מישהו לא היה באזור - לא נדבק)
- חשיפה לרעלים

#### אולם - גם כאן יש ניואנסים:

- **דוגמת הקורונה:** אנשים רבים נחשפו לנגיף, אך לא כולם חלו באותה חומרה ← יש רכיב גנטי המשפיע על מערכת החיסון
- לחץ דם, IQ, נטייה לסטרס - כולן תכונות מורכבות עם **גם וגם מסקנה:** רוב התכונות והמחלות נמצאות "באמצע" - שילוב של גנטיקה וסביבה.

### מדד תורשתיות - Heritability ( $H^2$ )

מדד המבטא את החלק היחסי של השונות בתכונה המוסבר על ידי גורמים גנטיים.

- $H^2 = 1$  ← התכונה נקבעת גנטית בלבד

- **ללא אירועים טראומטיים:** אין הבדל משמעותי בשכיחות דיכאון בין נשאי האללים
- **אירוע טראומטי אחד או שניים:** עדיין אין הבדל משמעותי
- **שלושה-ארבעה אירועים טראומטיים:** הבדל **דרמטי** - נשאי האלל הקצר בסיכון גבוה משמעותית

**מסקנה:** האלל עצמו אינו "גורם" לדיכאון, אך הוא **מגביר את הרגישות** לגורמי סטרס סביבתיים. זו דוגמה מובהקת ל-**Gene-Environment Interaction**.

**שאלה שנשאלה:** האם אפשר לעשות בדיקה גנטית לדיכאון?

**תשובה:** מורכב מאוד. גם אם נבדוק את כל +80 הגנים:

- לא ברור כיצד לשקלל את התוצאות
- ייתכן שאדם נושא אללי סיכון בחלק מהגנים ואללי הגנה באחרים
- הגורמים הסביבתיים אינם ניתנים לניבוי

**שאלה נוספת:** האם הגנים האלה ספציפיים לדיכאון?

**תשובה:** לא בהכרח. גנים רבים משפיעים על מסלולים מרובים - שינוי בהם עשוי להשפיע על תפקודים נוספים מעבר לדיכאון.

### דוגמה מורחבת: צבע עור ולבקנות (Albinism)

#### צבע עור - תכונה מורכבת

**מלנין (Melanin):** פיגמנט המיוצר בתאים ייעודיים - **מלנוציטים (Melanocytes)**.

#### תפקידי המלנין:

- א. הגנה מפני נזקי קרינת UV
- ב. שימור וספיגת ויטמין B9 (פולאט)
- ג. מעורבות ביצירת ויטמין D

**שאלה שנשאלה:** איך מלנין קשור ליצירת ויטמין D?

**תשובה:** המלנין מגן מפני UV אך גם "חוסם" חלק מהקרינה הדרושה לסינתזת ויטמין D בעור. לכן:

- באזורים עם קרינה חזקה ← יתרון למלנין רב (הגנה מסרטן עור)
- באזורים עם קרינה חלשה ← יתרון למלנין מועט (ייצור ויטמין D)

**מפת צבע העור העולמית:** התפלגות צבע העור משקפת התאמה אבולוציונית לעוצמת הקרינה - עור כהה יותר באזורים קרובים לקו המשווה.

### לבקנות (Albinism)

**הגדרה:** פגיעה בייצור מלנין הגורמת לצבע עור, שיער ועיניים בהיר מאוד.

**שכיחות:** 1:17,000

#### תסמינים:

- צבע עור ושיער בהיר מאוד
- צבע עיניים בהיר (לפעמים אדמדם)
- רגישות גבוהה לשמש (שריפות ללא שיוף)
- לעיתים - פגיעה בראייה

#### גנים מעורבים:

גן	תפקיד
TYR (Tyrosinase)	אנזים במסלול ייצור המלנין - ממיר טירוזין למלנין
OCA2	בקרה על כמות ייצור המלנין

**שאלה שנשאלה:** מה הקשר למחלת PKU?

**תשובה:** במסלול המטבולי, ההמרה של פנילאלנין לטירוזין (הפגועה ב-PKU) נמצאת **מעל** מסלול ייצור המלנין. אולם יש מסלולים חלופיים, ולכן חולי PKU אינם בהכרח לבקנים.

### האם לבקנות היא תכונה מורכבת?

**שאלה שנשאלה בשיעור:** אם לבקנות יכולה לנבוע מפגיעה בגנים שונים, האם היא תכונה מורכבת?

**תשובה: לא.** לבקנות היא דוגמה ל-**Genetic Heterogeneity** (הטרוגניות גנטית) - אותו פנוטיפ יכול לנבוע מפגיעה בגנים שונים, אך **מספיקה פגיעה בן אחד** כדי לגרום למצב. זה שונה מתכונה מורכבת/פוליגנית שבה **נדרשת תרומה של מספר גנים יחד**.

### הערה חברתית-תרבותית

במדינות מסוימות באפריקה (כולל אוגנדה), לבקנים נרדפו היסטורית מתוך אמונות תפלות שייחסו להם כוחות מיסטיים או מזיקים. זוהי תזכורת שלגנטיקה יש השלכות חברתיות רחבות.

### דוגמה נוספת: Retinitis Pigmentosa (RP)

**הגדרה:** מחלה גנטית הגורמת לאובדן ראייה פרוגרסיבי עקב פגיעה ברשתית.

**גנים מעורבים:** למעלה מ-70 גנים שונים - הטרוגניות גנטית נרחבת.

#### סוגי מוטציות שנמצאו:

- Missense (החלפת חומצה אמינית)
- Frameshift (הזזת מסגרת הקריאה)
- Nonsense (קודון עצירה מוקדם)
- Splicing mutations (פגיעה בעיבוד RNA)
- מוטציות באינטרונים הפוגעות ברגולציה

**המלצת צפייה:** הסרט "Blink" בנטפליקס - על משפחה שבה מספר ילדים חולים ב-RP ומחליטים לטייל בעולם כדי לחשוף אותם לחוויות ויזואליות לפני אובדן הראייה.

### טיפוח סלקטיבי (Selective Breeding)

**עיקרון:** בחירת פרטים מקצוות ההתפלגות של תכונה רצויה להכלאה, במטרה להסיט את הממוצע בדורות הבאים.

**דוגמה מהשיעור:** שחקן הכדורסל הגבוה ביותר בהיסטוריה (מנוט בול, 2.31 מ') לצד שחקן גולף נמוך יחסית - הפרשי גובה ניכרים כתוצאה מתורשה.

#### יישום בחקלאות:

- זיהוי התפלגות תכונה (למשל: גודל עגבנייה, תכולת פרו-ויטמין A בתיירס)
  - בחירת פרטים מהקצה הרצוי להכלאה
  - לאורך דורות - הסטת הממוצע לכיוון הרצוי
  - כך פותחו זנים שונים של עגבניות: שרי קטנות או עגבניות ענק
- הבהרה חשובה:** טיפוח סלקטיבי אינו **הנדסה גנטית** - לא מכניסים או מוציאים רצפי DNA, רק בוחרים אילו פרטים יתברו.

### חלק ה': גנטיקה של אוכלוסיות (Population Genetics)

#### מעבר מפרט לאוכלוסייה

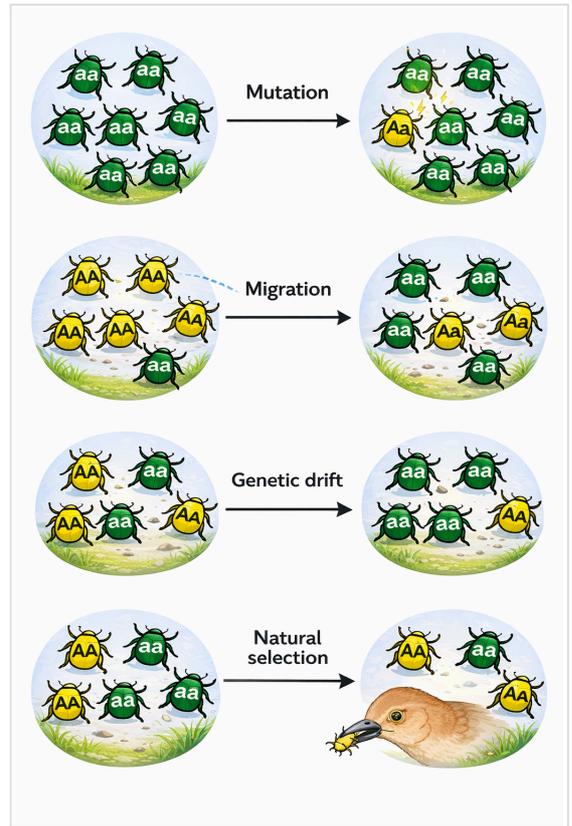
עד כה עסקנו בגנטיקה ברמת:

- הפרט (אללים, גנוטיפ, פנוטיפ)
- המשפחה (עצי משפחה, חישובי הסתברות)

כעת נעבור לשאלות ברמת **האוכלוסייה**:

- מה השכיחות של אלל מסוים באוכלוסייה?
- מה הסיכון לחלות במחלה גנטית באוכלוסייה מסוימת?
- האם הסיכון שווה בכל האוכלוסיות בעולם?

**התשובה:** לא - יש שונות משמעותית בין אוכלוסיות.



1. מוטציות (Mutations)

שינויים אקראיים ב-DNA. רובן ניטרליות או מתוקנות; חלקן גורמות ל-Loss of Function, ולעיתים נדירות - Gain of Function.

2. הגירה (Migration / Gene Flow)

תנועת אנשים בין אוכלוסיות משנה את הרכב הגנטי.

3. ברירה טבעית (Natural Selection)

תכונות המעניקות יתרון הישרדותי ורבייתי יתפשטו באוכלוסייה; תכונות מזיקות יפחתו.

4. סחיפה גנטית (Genetic Drift)

שינויים אקראיים בשכיחות אללים, משמעותיים במיוחד באוכלוסיות קטנות.

משוואות הארדי-ויינברג (Hardy-Weinberg Equilibrium)

שני חוקרים - Hardy ו-Weinberg - פיתחו באופן עצמאי את העקרונות המתמטיים המתארים הרכב גנטי באוכלוסיות יציבות.

משוואה ראשונה: שכיחות אללים

$$p + q = 1$$

כאשר:

- $p$  = שכיחות האלל הדומיננטי (A)
- $q$  = שכיחות האלל הרצסיבי (a)

משוואה שנייה: שכיחות גנוטיפים

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

כאשר:

- $p^2$  = שכיחות הומוזיגוט דומיננטי (AA)
- $2pq$  = שכיחות הטרוזיגוט (Aa) - מכפילים ב-2 כי יש שתי דרכים לקבל הטרוזיגוט (A מאמא ו-a מאבא, או להפך)
- $q^2$  = שכיחות הומוזיגוט רצסיבי (aa)

הקשר בין המשוואות:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

דוגמה: חצי-דומיננטיות בפרחים

רקע: בחצי-דומיננטיות (Incomplete Dominance), להטרוזיגוט יש פנוטיפ ביניים ייחודי.

פנוטיפ	גנוטיפ
סגול	A <sub>1</sub> A <sub>1</sub>
ורוד	A <sub>1</sub> A <sub>2</sub>
לבן	A <sub>2</sub> A <sub>2</sub>

נתונים משדה: מתוך 200 פרחים שנדגמו:

- 98 סגולים (A<sub>1</sub>A<sub>1</sub>)
- 84 ורודים (A<sub>1</sub>A<sub>2</sub>)
- 18 לבנים (A<sub>2</sub>A<sub>2</sub>)

חישוב שכיחות אללים:

אלל	חישוב	תוצאה
A <sub>1</sub>	400 / (84 + 2×98)	0.70 = 280/400 (70%)
A <sub>2</sub>	400 / (84 + 2×18)	0.30 = 120/400 (30%)

אימות:  $\sqrt{p + q = 0.70 + 0.30 = 1}$

חישוב שכיחות גנוטיפים (צפויה):

גנוטיפ	חישוב	תוצאה
A <sub>1</sub> A <sub>1</sub>	$p^2 = 0.70^2$	49%
A <sub>1</sub> A <sub>2</sub>	$2pq = 2 \times 0.70 \times 0.30$	42%
A <sub>2</sub> A <sub>2</sub>	$q^2 = 0.30^2$	9%

אימות:  $\sqrt{100\% = 9\% + 42\% + 49\%}$

דוגמה קלינית: מחלת טיי-זקס (Tay-Sachs Disease)

רקע: מחלה מונוגנית רצסיבית קשה, גורמת לנזק נוירולוגי פרוגרסיבי ומוות בגיל צעיר.

שכיחות:

שכיחות חולים	אוכלוסייה
1:3,500	יהודים אשכנזים
1:35,000	קנדים צרפתיים
1:320,000	ממוצע עולמי

חישוב עבור האוכלוסייה האשכנזית:

נתון:  $q^2 = 1/3,500$  (שכיחות הומוזיגוט רצסיבי = חולים)

שלב 1 - חישוב q:  $q = \sqrt{1/3500} = 0.017$

שלב 2 - חישוב p:  $p = 1 - q = 1 - 0.017 = 0.983$

שלב 3 - חישוב שכיחות נשאים (2pq):  $2pq = 2 \times 0.017 \times 0.983 = 0.033 \approx 3.3\%$

מסקנה: כ-3% מהאוכלוסייה היהודית האשכנזית הם נשאים למחלת טיי-זקס.

יישום קליני

שאלה שנשאלה: למה הנתון הזה חשוב?

תשובות:

א. החלטות על בדיקות סקר: כדי להצדיק בדיקת סקר אוכלוסייתית, המחלה צריכה להיות:

- חמורה מספיק (טיי-זקס - בהחלט)
- שכיחה מספיק (3% נשאים - מצדיק השקעה)

ב. ייעוץ גנטי: אם אדם מהאוכלוסייה האשכנזית מתחתן עם בן/בת זוג מאותה אוכלוסייה, הסיכוי ששניהם נשאים הוא 3%  $\times$  3% = 0.09%, והסיכוי לילד חולה הוא  $0.09\% \times 25\% \approx 0.02\%$ .

## תנאים לשיווי משקל הארדי-ויינברג

המשוואות תקפות רק כאשר מתקיימים כל התנאים הבאים:

תנאי	הסבר	למה זה חשוב
אוכלוסייה גדולה	מספיק פרטים למדגם מייצג	באוכלוסייה קטנה - סחיפה גנטית אקראית
זיווגים אקראיים	ללא העדפה לפי מצב גנטי	אם חולים מתחתנים עם חולים - משתנה השכיחות
אין הגירה משמעותית	לא נכנסות/יוצאות קבוצות גדולות	הגירה משנה את ההרכב הגנטי
אין מוטציות משמעותיות	קצב מוטציה נמוך	מוטציות חדשות מוסיפות אללים
אין ברירה טבעית	אין יתרון/חיסרון לאלל מסוים	סלקציה משנה שכיחות

**שאלה שנשאלה:** אם האוכלוסייה האשכנזית סגורה יחסית, למה לא צפויות יותר מוטציות?

**תשובה:** אוכלוסייה סגורה לא מגבירה את קצב המוטציות, אלא מגבירה את הסיכוי שמוטציה קיימת תופיע במצב הומוזיגוטי (כי שני ההורים עלולים לרשת את אותו אלל מאב קדמון משותף).

**מסקנה מעשית:** במציאות, אף אוכלוסייה לא נמצאת בשיווי משקל מושלם. המשוואות נותנות אומדן - טוב יותר מ"הסיכוי קטן", אך לא מדויק לחלוטין.

## סחיפה גנטית (Genetic Drift)

שינויים אקראיים בשכיחות אללים, משמעותיים במיוחד באוכלוסיות קטנות.

## אפקט מייסד (Founder Effect)

**הגדרה:** כשקבוצה קטנה מאוכלוסייה גדולה נודדת ומקימה אוכלוסייה חדשה, ההרכב הגנטי שלה עשוי להיות שונה מהאוכלוסייה המקורית.

**מנגנון:** מיעוט באוכלוסייה המקורית הופך לרוב באוכלוסייה החדשה.

## דוגמה - איי טריסטן דה קוניג:

- קבוצת איים מרוחקת בדרום האוקיינוס האטלנטי
- 2,800 ק"מ מדרום אפריקה, 3,300 ק"מ מדרום אמריקה
- אוכלוסייה נוכחית: 238 תושבים (נכון ל-2024)
- רוב התושבים צאצאים של משפחה סקוטית אחת שהגיעה ב-1817
- פיתחו ניב שפה ייחודי
- שכיחות גבוהה של מחלות מורכבות: **גלאוקומה ואסתמה**

## אפקט צוואר בקבוק (Bottleneck Effect)

**הגדרה:** כשאוכלוסייה מצטמצמת דרמטית (מגפה, אסון טבע, רדיפות), ההרכב הגנטי של השורדים עשוי להיות שונה מהאוכלוסייה המקורית.

**מנגנון:** מיעוט באוכלוסייה המקורית הופך לרוב בקרב השורדים.

## נישואי קרובים (Consanguinity) וסיכון גנטי

### הבעיה הגנטית

בנישואי קרובים, שני ההורים עלולים לרשת את אותו אלל נדיר מאב קדמון משותף. לכן:

- עולה הסיכוי למצב הומוזיגוטי רצסיבי (שני עותקים של האלל הפגום / מוטנטי) אצל הילדים
- מחלות גנטיות נדירות הופכות שכיחות יותר

### שכיחות עולמית

נישואי קרובים נפוצים באזורים שונים בעולם:

- מדינות המזרח התיכון

- מדינות באפריקה

- קהילות מבודדות מסיבות דתיות או גיאוגרפיות

**נתון:** קיים קשר סטטיסטי ברור בין שיעור נישואי קרובים לשיעור מומים מולדים.

## פתרון: תוכנית "דור ישרים"

**הרקע:** באוכלוסייה החרדית הייתה התנגדות ראשונית לבדיקות סקר גנטיות - חשש מ"תיוג" של נשאים ופגיעה בסיכויי שידוך.

## הפתרון:

א. בדיקות גנטיות לכל המעוניינים

ב. התוצאות נשמרות במאגר ללא חשיפה לנבדק

ג. כשבני זוג פוטנציאליים פונים למאגר, הם מקבלים תשובה בינארית:

- "התאמה" - אינם נשאים לאותה מחלה
- "אי-התאמה" - שניהם נשאים (לא מפרטים לאיזו מחלה)

## יתרונות:

- מניעת לידת ילדים חולים
- ללא תיוג של יחידים כ"נשאים"
- התאמה תרבותית לאוכלוסייה

## יתרון ההטרוזיגוט (Heterozygote Advantage)

לפעמים נשאות באלל מחלה מקנה יתרון אבולוציוני, מה שמפר את שיווי המשקל.

## דוגמה קלאסית: חסר ב-G6PD

מצב	תיאור
הומוזיגוט תקין	רגיש למלאריה
הטרוזיגוט (נשא)	עמיד יחסית למלאריה + סיכון נמוך לאנמיה
הומוזיגוט פגוע	עמיד למלאריה אך סיכון גבוה לאנמיה המוליטית

**תוצאה:** באזורים אנדמיים למלאריה (כמו אגן הים התיכון), שכיחות המוטציה גבוהה יותר מהצפוי - כי ההטרוזיגוטים שרדו בשיעור גבוה יותר.

**משמעות הארדי-ויינברג:** במצב כזה, לא ניתן להניח "אין ברירה טבעית" - האלל "הפגום" דווקא מועדף בסביבה מסוימת.

## חלק ו': מבוא להנדסה גנטית (Genetic Engineering)

### הגדרה

**הנדסה גנטית:** שינוי מכוון בחומר הגנטי ביד אדם, באופן מלאכותי.

### כוללת:

- העברת DNA בין אורגניזמים שונים
- שינוי ברצף גן קיים
- יצירת שילובים חדשים של רצפים גנטיים

### אינה כוללת:

- השבחה קלאסית / טיפוח סלקטיבי (בחירת פרטים להכלאה)
- בחירת עוברים (PGD) - בדיקה ובחירה, לא שינוי

## שלושת סוגי השינויים העיקריים

סוג	תיאור	דוגמה
הפעלת גן	ביטוי גן שלא היה פעיל/קיים	הכנסת GFP ממדוזות לחיידקים
השתקת גן	מניעת ביטוי גן פעיל	השתקת גן סרטני
שינוי רמת ביטוי	הגברה או הפחתה של ביטוי	הגברת ייצור חלבון תרופתי

**חקלאות**

**מטרות (זהות להשגחה קלאסית, אך בשיטות שונות):**

- הארכת חיי מדף
- הגדלת יבול
- העשרת ערך תזונתי
- עמידות למזיקים ולתנאי סביבה

**דוגמאות תיאורטיות/מעשיות:**

יבול	בעיה	פתרון מוצע
עגבניות	רגישות לקור	הכנסת גנים מדגי קוטב לעמידות לקפואה
תירס	נזקי מזיקים (מהיבול בארה"ב)	הכנסת גנים מחיידקים לעמידות למזיקים
אורז	ערך תזונתי נמוך	<b>אורז מזהב (Golden Rice)</b> - הכנסת גנים לייצור בטא-קרופן (פרו-ויטמין A)

**הבהרה חשובה:**

- בישראל אין גידולים מהונדסים גנטית בחקלאות (יש מחקר, אין שימוש מסחרי)
- התנגדות ציבורית להנדסה גנטית קיימת, אך חלק מהטענות מבלבלות בין הנדסה גנטית להשגחה קלאסית
- **המטרות זהות - השיטות שונות**

**רפואה**

**ריפוי גני (Gene Therapy):**

- זיהוי מוטציה ספציפית בעובר או בחולה
- תיקון המוטציה או הכנסת עותק תקין של הגן
- פוטנציאל לריפוי מחלות מונוגניות

**נטרול גנים מזיקים:**

- השתקת גנים סרטניים (אונקוגנים)
- שיבוש ביטוי של גנים הגורמים למחלה

**ייצור חלבונים תרופתיים:**

חלבון	שימוש	שיטה ישנה	שיטה חדשה
אינסולין	טיפול בסוכרת	הפקה מלבלב חזירים	ייצור בחיידקים מהונדסים

**יתרונות הייצור בחיידקים:**

- זול פי 600
  - נקי יותר (ללא סיכון להעברת פתוגנים מחזירים)
  - אספקה בלתי מוגבלת
- שאלה שנשאלה:** האם אפשר לבחור מאפיינים של תינוק (צבע עיניים, גובה)?

**תשובה:**

- טכנית - מתחיל להיות אפשרי במקומות מסוימים בעולם
- **לא בישראל** - אסור חוקית
- יש להבחין: **בחירת עוברים (PGD) ≠ הנדסה גנטית**
- PGD = בדיקה ובחירה של עובר קיים, לא שינוי הגנום

**מחקר**

- הבנת תפקודי גנים (Forward & Reverse Genetics)
- יצירת מודלים למחלות (עכברי Knockout)
- פיתוח טכנולוגיות חדשות

**תעשייה**

**תעשיית מזון:**

- ייצור אנזימים להכנת גבינות
- אנזימים לריכוך בשר

- אנזימים להצללת מיצים

**תעשיות אחרות:**

- אורגניזמים עם תכונות ייחודיות (למשל: צמחים זוהרים לנוי)
- ייצור חומרים ביולוגיים

**שאלות אתיות (לדיון בשיעורים הבאים)**

- מהם הסיכונים של שחרור אורגניזמים מהונדסים לסביבה?
- האם יש גבול למה שמותר לשנות בגנום האדם?
- מי מחליט אילו שינויים "לגיטימיים"?
- מהן ההשלכות החברתיות של היכולת "לעצב" צאצאים?

**סיכום כללי**

השיעור עסק במעבר משלושה מישורים:

- מפרט לאוכלוסייה:** הבנה שגנטיקה פועלת לא רק ברמת הפרט והמשפחה, אלא גם ברמת אוכלוסיות שלמות, עם דינמיקות ייחודיות.
- מתכונות פשוטות למורכבות:** רוב התכונות והמחלות אינן מונוגניות אלא משלבות השפעות של גנים רבים וגורמים סביבתיים.
- מטבע למלאכותי:** הידע הגנטי שנצבר מאפשר כיום התערבות מכוונת בגנום - הנדסה גנטית - עם יישומים בחקלאות, רפואה, מחקר ותעשייה.

**נקודות מפתח:**

- משוואות הארדי-ויינברג מאפשרות חישוב שכיוויות גנטיות, אך תקפות רק בתנאים מסוימים
  - תכונות מורכבות דורשות גישות מחקר משולבות ומקשות על ניבוי
  - הנדסה גנטית היא **כלי**, לא מטרה - המטרות (יבול, בריאות) זהות לשיטות קלאסיות
  - לכל התערבות גנטית יש השלכות אתיות הדורשות דיון ציבורי
- בשיעור הבא:** טכנולוגיית CRISPR ויישומיה.

**הצעת פתרון - תרגול לקראת המבחן**

תאריך: 12/01/2026

**שאלות תרגול למבחן בגנטיקה**

**שאלה 1: מה נכון לגבי מבנה הדנ"א?**

- א. אדנין נקשר לתימין בשלושה קשרי מימן.
- ב. בכל אורגניזם יש סוגים שונים של נוקלאוטידים.
- ג. הוא מסונתז מהקצה 5' לקצה 3'.
- ד. אדנין יכול להיקשר עם תימין או גואנין.

פתרון

התשובה הנכונה היא (ג).

סינתזת DNA מתרחשת תמיד בכיוון 5' ← 3' - DNA פולימראז מוסיף נוקלאוטידים רק לקצה 3'-OH החופשי.

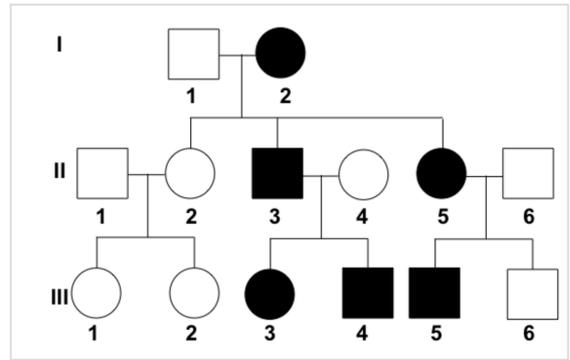
**למה האחרות שגויות:**

- (א) A-T נקשרים **בשני** קשרי מימן; G-C נקשרים בשלושה.
- (ב) לכל האורגניזמים **אותם** ארבעת סוגי הנוקלאוטידים (A, T, G, C).
- (ד) אדנין נקשר **רק** לתימין (כלל ה-base pairing של ווטסון-קריק).

מקור: שיעור 1 - מבנה ה-DNA

**שאלה 2: מהי דרך ההורשה הסבירה ביותר של המחלה (הנדירה) המוצגת בעץ המשפחה?**

- א. אוטוזומלית רצסיבית
- ב. תאחיזה לכרומוזום X דומיננטית



פתרון

התשובה הנכונה היא (ד).

**כיצד מזהים AD בעץ משפחה:**

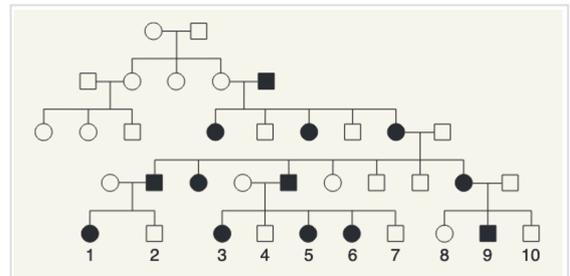
- המחלה מופיעה בכל דור (הורשה אנכית) ← מתאים לדומיננטי
- יש חולים גם בגברים וגם בנשים ← מתאים לאוטוזומלי
- להורה חולה (עם בן/בת זוג בריא/ה) יש בערך חלק מהילדים חולים וחלק בריאים ← מתאים ל-אוטוזומלית דומיננטית (לרוב  $Aa \times aa$ )

**למה האחרות שגויות:**

- (א) אוטוזומלית רצסיבית - לרוב נראה הורים בריאים עם ילד חולה; כאן יש העברה רציפה מדור לדור.
- (ב) בתאחיזה לכרומוזום X דומיננטית - אב חולה היה מעביר לכל הבנות ולשום בן; כאן יש דפוס שמתאים לאוטוזומלי.
- (ג) הורשה מיטוכונדראלית - אם חולה אמורה להעביר לכל ילדיה; כאן לא כל הילדים של האם החולה חולים.

מקור: שיעור 4 - דפוס הורשה ועצי משפחה | תרגול 1 - עצי משפחה

**שאלה 3: עץ משפחה שמתאר מחלה תורשתית נדירה. מהי דרך ההורשה הסבירה ביותר?**



- א. אוטוזומלית רצסיבית
- ב. אוטוזומלית דומיננטית
- ג. רצסיבית X-linked
- ד. דומיננטית X-linked

פתרון

התשובה הנכונה היא (ד) - הורשה דומיננטית בתאחיזה ל-X.

**כיצד מזהים בעץ משפחה הורשה דומיננטית בתאחיזה ל-X:**

- המחלה מופיעה בכל דור (דפוס דומיננטי).
- יש חולים גם בזכרים וגם בנקבות.
- כאשר אב חולה מזדווג עם אם בריאה:
- כל הבנות שלו צפויות להיות חולות
- אף אחד מהבנים שלו לא יקבל את ה-X שלו ולכן לא יחלה ממנו
- בעץ הזה רואים דפוס שמתאים להעברה דרך כרומוזום X בצורה דומיננטית, ולא דפוס אוטוזומלי רגיל.

**למה האחרות שגויות:**

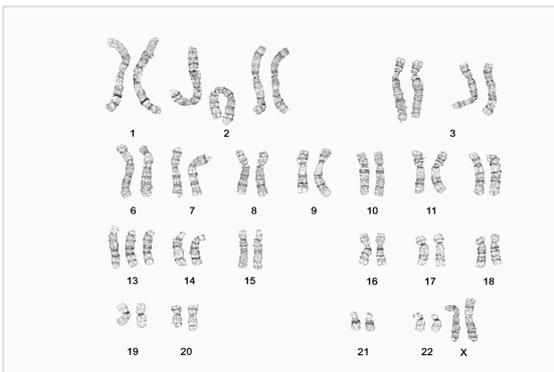
- (א) אוטוזומלית רצסיבית - לרוב נראה הורים בריאים עם ילדים חולים, ולעיתים המחלה "מדלגת" על דורות. כאן יש הופעה רציפה יותר שמתאימה לדומיננטי.
- (ב) אוטוזומלית דומיננטית - יכולה להיראות דומה, אבל כאן דפוס ההעברה מתאים יותר לתאחיזה ל-X (במיוחד ההבדל בין בנים לבנות של אב חולה).
- (ג) רצסיבית בתאחיזה ל-X - בדרך כלל נפגעים בעיקר זכרים, ונקבות חולות נדירות יותר (דורש לרוב אב חולה ואם נשאת/חולה). כאן יש הרבה נקבות חולות, מה שמתאים לדומיננטית X-linked.

**טיפ לזיהוי מהיר במבחן:**

- אב חולה + כל הבנות חולות + הבנים לא ← לחשוד מיד ב-X-linked dominant.

מקור: שיעור 4 - דפוס הורשה ועצי משפחה | תרגול 1 - עצי משפחה

**איזה שינוי כרומוזומלי בולט לעין ומה הרישום המתאים?**



תמונת הקרייטיפ מציגה 22 כרומוזומים אוטוזומליים וזוג כרומוזומי מין XX. ניתן לראות שבכרומוזום 13 יש טריזומיה - שלושה עותקים במקום שניים.

- א. טריזומיה 13, הרישום:  $XX, +13, 47$
- ב. טריזומיה 18, הרישום:  $XX, +13, 47$
- ג. טריזומיה 18, הרישום:  $XX, +18, 47$
- ד. טריזומיה 13, הרישום:  $XX, +18, 46$

התשובה הנכונה היא (1) - טריזומיה 13, והרישום המתאים הוא XX,+13,47.

**איך מזהים בקרייטיפ:**

- בכרומוזום 13 רואים שלושה עותקים (במקום שניים) ← **טריזומיה 13**
- בכרומוזומי המין רואים XX ← מדובר בנקבה
- לכן סך הכול הכרומוזומים הוא 47 (ולא 46)

**לכן הרישום התקין הוא:**

XX,+13,47

**למה האחרות שגויות:**

- (2) כתוב טריזומיה 18 אבל הרישום הוא +13 ← סתירה פנימית
- (3) XX,+18,47 ← היה מתאים רק אם היו 3 כרומוזומים 18, וזה לא מה שרואים
- (4) XX,+13,46 ← בלתי אפשרי; אם יש תוספת בכרומוזום 13 חייב להיות 47

**טיפ לזיהוי מהיר במבחן:**

- קודם מזהים איזה כרומוזום מופיע בשלישייה
- אחר כך מזהים XX/XY
- ולבסוף בודקים שהמספר הכולל (46/47) מתאים לרישום

מקור: שיעור 4 - דפוסי חורשה וציטוגנטיקה | תרגול קרייטיפים

**שאלה 3: גנטיקאי רוצה לבדוק נוכחות של טרנסלוקציה מאוזנת בנבדק. מה השיטה המתאימה?**

- קרייטיפ
- CMA
- ריצוף בשיטת סנגר
- WGS (Whole genome sequencing)

פתרון

התשובה הנכונה היא (א).

**קרייטיפ** מאפשר לראות את הכרומוזומים ברזולוציה של ~5 Mb ומזהה שינויים מבניים גדולים כמו טרנסלוקציות - כולל מאוזנות, שבהן אין אובדן/רווח של חומר גנטי.

**למה האחרות שגויות:**

- (ב) CMA (Chromosomal Microarray) מזהה CNVs - דלישנים ודופליקציות - אך לא מזהה טרנסלוקציות מאוזנות כי אין בהן שינוי בכמות החומר.
- (ג) ריצוף סנגר מתאים לבדיקת מוטציה נקודתית בגן ספציפי.
- (ד) WGS תאורטית יכול, אך אינו הכלי המקובל קלינית לבדיקת טרנסלוקציות מאוזנות, ויקר ומורכב לפרשנות.

מקור: שיעור 2 - ציטוגנטיקה, קרייטיפ ו-CMA

**שאלה 4: נשאים של טרנסלוקציה רוברטסונית מייצרים גמטות לא מאוזנות מבחינה כרומוזומלית - כיצד?**

פתרון

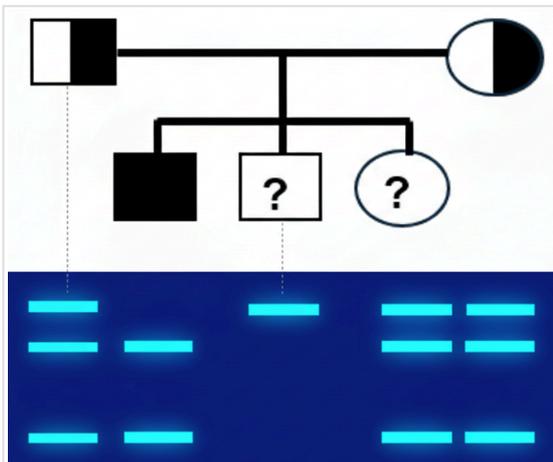
נשא רוברטסוני (45 כרומוזומים) יוצר 6 סוגי גמטות אפשריים בזמן מיוזה, מתוכם רק חלק מאוזנים:

גמטה	כרומוזומים	תוצאה לאחר הפריה
מאוזנת תקינה	שני כרומוזומים רגילים	פרי תקין
מאוזנת נשאת	כרומוזום רוברטסוני	נשא בריא
לא מאוזנת - טריזומי	רוברטסוני + אחד	למשל טריזומיה 21
לא מאוזנת - מונוזומי	חסר כרומוזום	לרוב קטלני

הבעיה: בזמן Meiosis I, כרומוזומים הומולוגיים צריכים להיפרד, אך ב-Robertsonian translocation שלושה כרומוזומים (trivalent) מתחברים יחד - ולא תמיד נפרדים בצורה תקינה.

מקור: שיעור 3 - שינויים מבניים בכרומוזומים

**שאלה על RELP**



מה נכון:

- שני האחים אינם נשאים
- האחות נשאת לשינוי והאח לא
- האח נשא והאחות לא
- האח הומוזיגוט חולה והאחות נשאת

התשובה הנכונה היא (2) - האחות נשאית לשינוי והאח אינו נשא.

היגיון גנטי (AR):

- המחלה היא אוטוזומלית רצסיבית
- ההורים מסומנים כחצי-מושחרים ← שניהם נשאים (  $Aa \times Aa$  )

יש ילד חולה במשפחה ← מתאים ל-  $aa$

איך קוראים את ה-RFLP כאן (עקרון):

ב-RFLP כל אלל נותן דפוס פסים שונה:

- אלל אחד ← פסים מסוימים
- אלל שני ← פסים אחרים
- נשא (הטרוזיגוט) יראה שילוב של שני הדפוסים (יותר פסים)
- לא נשא יראה רק את הדפוס התקין

מהגיל:

• אחד משני האחים הלא ידועים מציג דפוס משולב (כמו נשא) ← נשא/ית

• השני מציג דפוס של אלל אחד בלבד ← אינו נשא

לפי הסדר המוצג בשאלה מתקבל:

- האחות נשאית
- האח אינו נשא

למה האחרות שגויות בקצרה:

- (1) שני האחים אינם נשאים - לא מתאים, כי אחד מהם מראה דפוס הטרוזיגוטי
- (3) האח נשא והאחות אינה נשאית - הפוך למה שנראה בגיל
- (4) האח הומוזיגוט חולה - היה צריך דפוס שמתאים לאלל המוטנטי בלבד, וזה לא מה שמתקבל

טיפ למבחן (RFLP):

- קודם מזהים מי הנשא לפי מספר פסים גדול יותר / שילוב פסים
- רק אחר כך ממפים את הליינים לאנשים בעץ

מקור: שיעור 4 - דפוסי הורשה וסמנים מולקולריים	תרגול 1 - עצי משפחה ו-RFLP
---	----------------------------

שאלה 5: איזה מהממצים מתאר חצי דומיננטיות (Incomplete Dominance)?

- בדור ההורים עכבר שחור ועכבר לבן, ואילו כל הצאצאים אפורים
- בדור ההורים שני עכברים שחורים, ואילו כל הצאצאים לבנים
- בדור ההורים עכבר שחור ועכבר לבן, ואילו כל הצאצאים לבנים
- בדור ההורים עכבר שחור ועכבר לבן, ואילו כל הצאצאים שחורים

התשובה הנכונה היא (1).

למה? (חצי דומיננטיות / Incomplete dominance):

במצב של חצי דומיננטיות (נקרא גם דומיננטיות חלקית):

- בהכלאה בין שני הומוזיגוטים (למשל שחור  $\times$  לבן)
- ה-F1 (דור ההורים לצאצאים) יוצא עם פנוטיפ ביניים ← למשל לבן-אפור / אפור
- כשמעבירים את ה-F1 בינם לבין עצמם, בדור הבא מתקבל יחס פנוטיפים של:

• 1 שחור : 2 אפור : 1 לבן

כלומר:

- בדור ההורים יש שחור + לבן
- כל צאצאי F1 הם אפורים

וזה בדיוק מה שמתאר משפט (1).

למה האחרות שגויות:

- (2) "שני ההורים שחורים וכל הצאצאים לבנים" - לא מתאים לדפוס גנטי רגיל של חצי דומיננטיות
- (3) "כל הצאצאים לבנים" אחרי שחור  $\times$  לבן - זה לא פנוטיפ ביניים
- (4) "כל הצאצאים שחורים" - זה היה מתאים יותר לדומיננטיות מלאה של שחור, לא לחצי דומיננטיות

טיפ קצר למבחן:

- חצי דומיננטיות = הטרוזיגוט נראה "באמצע" (לא כמו אחד ההורים)

מקור: שיעור 6 - תורשה לא מנדלית, דומיננטיות חלקית

**חצי דומיננטיות (Incomplete Dominance)** מתרחשת כאשר הטרוזיגוט מציג פנוטיפ ביניים - לא זהה לאף אחד מההומוזיגוטים.

**דוגמה קלאסית:** פרחים אדומים (RR)  $\times$  לבנים (rr) ← ורוד (Rr).

**ההבדל ממנדל רגיל:** במנדל, האלל הדומיננטי "מסתיר" לחלוטין את הרצסיבי. בחצי דומיננטיות - שני האללים מתבטאים בחלקם, ואלל אחד לא מספיק ל"כיסוי מלא".

**ההבדל מקו-דומיננטיות:** בקו-דומיננטיות (כמו סוגי דם AB) - שני הפנוטיפים מתבטאים במלואם יחד, לא פנוטיפ ביניים.

מקור: שיעור 6 - תורשה לא מנדלית, דומיננטיות חלקית

שאלה 6: הורשה מנדלית - השלמת ריבוע פאנט

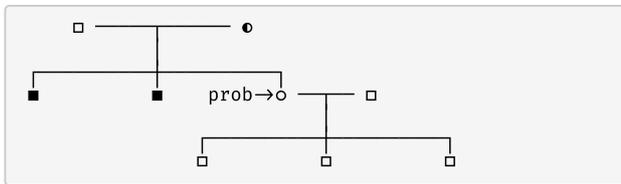
בצאצאים הוצגו ריבועי פאנט המייצגים הכלאה של  $aa \times AA$  ו- $Aa \times Aa$ :

**הכלאה  $aa \times AA$ :** כל הצאצאים Aa (הטרוזיגוטים בריאים/נשאים)

**הכלאה  $Aa \times Aa$ :** (נשאים)  $1/2 + aa$  (חולים)

**עיקרון מנדל הראשון (הפרדה):** שני האללים של כל גן נפרדים בזמן יצירת הגמטות, וכל גמטה מקבלת עותק אחד בלבד.

מקור: שיעור 4 - עקרונות מנדל	תרגול 1
------------------------------	---------



פתרון

התשובה הנכונה היא (ד) - 1/36.

מחלת קנדי היא X-linked רצסיבית - חולים הם בדרך כלל גברים (X<sup>a</sup>Y).

שלב 1 - האם האישה נשאית?

שני אחיה חולים (X<sup>a</sup>Y), הוריה לא ידועים כחולים.

- אמה של האישה בוודאי נשאית (Carrier).
- האישה עצמה: סיכוי נשאות = 1/2 (בת של נשאית שאינה חולה)

שלב 2 - שלושת הבנים הבריאים מעדכנים את ההסתברות (Bayes):

לא נשאית (1/2)	נשאית (1/2)	
1	(1/2) <sup>3</sup> = 1/8	3 בנים בריאים
1/2	1/16	מכפלה

$$P(\text{Carrier} | 3 \text{ healthy boys}) = \frac{1/16}{1/16 + 1/2} = \frac{1/16}{9/16} = \frac{1}{9}$$

שלב 3 - סיכון לילד חולה בהריון הבא:

- סיכוי שיוולד בן זכר: 1/2
- סיכוי שהבן יחלה (אם אמו נשאית): 1/2

$$\frac{1}{9} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{36}$$

מקור: שיעור 5 - תורשה X-linked וחישובי בייס. יש שם פתרון מפורט יותר בדיוק לשאלה הזאת.

שאלה 9: אפיסטזיס - מתי שילוב ספציפי של גנוטיפים משני גנים יוביל לפנוטיפ?

פתרון

Epistasis (אפיסטזיס) היא אינטראקציה בין שני גנים שונים, שבה הביטוי של גן אחד משפיע על ביטוי של גן אחר.

הדוגמה הקלאסית: צבע פרחים בצמח - נדרשים שני גנים כדי ליצור צבע:

- גן A: מייצר תרכובת ביניים
- גן B: הופך את התרכובת לצבע סופי

רק אם לפרח יש לפחות אלל A אחד ואלל B אחד - הוא צבעוני. אחרת - לבן.

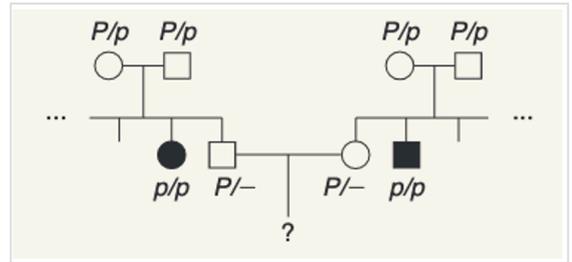
יחסי הפרדה בצאצאים (מהכלאת AaBb x AaBb):

במקום יחס מנדלי 1:3:3:9 - מקבלים 9:7 (9 צבעוני: 7 לבן).

החשיבות: זה מסביר מדוע לפעמים חציון הורים x הורים ≠ 1/4 חולים - כי תכונה יכולה לדרוש שני גנים תקינים.

מקור: שיעור 6 - אפיסטזיס ותורשה לא מנדלית

שאלה 7: בני זוג בהריון ראשון - לבעל אחות חולה בפניקטנוריה, לאישה אח חולה. מה הסיכוי לילד חולה?



א. 1/16

ב. 1/8

ג. 1/9

ד. 2/3

פתרון

התשובה הנכונה היא (ג) - 1/9.

PKU היא אוטוזומלית רצסיבית. הורי כל אחד מבני הזוג (שאינם חולים בעצמם אך יש להם ילד חולה) חייבים להיות Aa x Aa.

שלב 1 - מה ההסתברות שהבעל נשא (Aa)?

אחותו חולה (aa), ולכן ההורים חייבים כאמור להיות Aa x Aa.

הורי הבעל: Aa x Aa מכאן ייתכן:

- 1/4 AA (בריא)
- 1/2 Aa (בריא נשא)
- 1/4 aa (חולה)

נתון שהבעל עצמו בריא - אז הוא יכול להיות AA או Aa (בריא אבל נשא).

ההסתברות שהוא נשא בהינתן שהוא בריא היא כמו הסיכוי להיות בריא נשא מתוך כל הבריאים:

$$P(\text{Nasa} | \text{Given healthy}) = \frac{P(\text{Nasa})}{P(\text{Healthy})} = \frac{1/2}{1/4 + 1/2} = \frac{1/2}{3/4} = \frac{2}{3}$$

שלב 2 - אותו חישוב לאישה:

אחיה חולה, היא בריאה ← סיכוי נשאות = 2/3

שלב 3 - סיכוי לילד חולה אם שניהם נשאים:

Aa x Aa סיכוי של 1/4 לילד חולה (aa).

חישוב כולל:

$$\frac{2}{3} \times \frac{2}{3} \times \frac{1}{4} = \frac{4}{36} = \frac{1}{9}$$

שיעור 5 - חישובי בייס בגנטיקה

מקור: שיעור 4 - חישובי סיכון גנטיים

הערה למבחן: בכל פעם שרואים "אח/אחות חולים" והאדם עצמו בריא במחלה רצסיבית, לחשוב מיד על 2/3 לנשאות (אלא אם יש מידע נוסף שמשנה את זה).

שאלה 8: זוג מגיע ליעוץ גנטי - שני אחיה של האישה חולים במחלת קנדי (X-linked). לבני הזוג 3 בנים בריאים. מה הסיכון לילד חולה בהריון הבא?

א. 1/8

ב. 1/18

ג. 1/9

ד. 1/36

## שיעור 13 - הנדסה גנטית, ריפוי גני, CRISPR ושיבוט

תאריך: 12/01/2026

תוכן עניינים:

- מבט-על: למה בכלל עושים הנדסה גנטית?
- דוגמה מרכזית: Golden Rice ומה היא לימדה אותנו
- סוגי חששות סביב GMOs: לא רק "בריא/לא בריא"
- שיטות השבחה ושינוי גנטי: מה "עשינו תמיד" ומה חדש
- המצב בישראל
- ארבעה מושגים/תחומים מרכזיים בהנדסה גנטית
- שיבוט גן: מהלך העבודה הקלאסי
- חית טרנסגניות (Knockout) למחקר: למה ולמה זה היה איטי
- ריפוי גני: למה זה קשה יותר מאשר בחיידק
- עריכה גנומית ו-CRISPR-Cas9: "הלב" של המהפכה
- CRISPR וסרטן: לאן מכוונים?
- שיבוט אורגניזם: מדולי ועד שאלת האדם
- מה מותר, מה אסור, ומה מתבלבל בכותרות
- דילמות אתיות שהשיעור זרק לכיתה (לא כדי לסגור, כדי לחשוב)
- סיום: הטון של השיעור

### מבט-על: למה בכלל עושים הנדסה גנטית?

השיעור חיבר בין שלושה צירים מרכזיים:

- יישומים בחקלאות ובתעשייה
- יישומים רפואיים (ריפוי גני ועריכה גנומית)
- שאלות אתיות-חברתיות שנולדות ברגע שהטכנולוגיה נהיית יעילה וזמינה.

נקודת המוצא הייתה שהנדסה גנטית (GMO) היא לא "קסם" אלא שימוש בעובדה בסיסית: הקוד הגנטי והעקרונות של DNA, שכפול, שעתוק ותרגום הם אוניברסליים כמעט בכל היצורים. לכן אפשר (טכנית) להעביר גן בין מינים שונים - מאדם לחיידק, מחיידק לצמח, וכדומה. אם הקוד היה שונה בין אורגניזמים, זה לא היה עובד.

### דוגמה מרכזית: Golden Rice ומה היא לימדה אותנו

הדוגמה של "אורי זהוב" (Golden Rice) הוצגה כמקרה בוחן קלאסי שבו הצד הטכנולוגי הצליח, אבל הצד החברתי טרף את הקלפים.

### מה עשו בפועל?

המטרה הייתה לגרום לאורז לייצר  $\beta$ -carotene (פרו-ויטמין A) כך שהגורגר יקבל צבע צהבהב וייתן פתרון למחסור תזונתי בחלקים נרחבים של העולם (בעיקר באסיה ובאפריקה), שמחסור בוויטמין A גורם בהם לבעיות בריאותיות.

הגישה הייתה:

- מזהים גנים רלוונטיים (מסלול הקרוטנואידים מצמחים).
- מכניסים אותם לפלסמיד (וקטור DNA מעגלי).
- לא מכניסים לצמח ישירות, אלא דרך *Agrobacterium*: חיידק שמסוגל "להדביק" צמח (בעיקר סביב פצע/חתך) ולהעביר אליו את הווקטור (Ti vector).
- הצמח שנדבק מתחיל לבטא את הגנים - והצלחת הביטוי נראית כבר בצבע הגרגרים.

### אז למה זה נתקע?

לא בגלל שהוכח כמסוכן, אלא בגלל התנגדות חברתית רחבה ("למה במערב לא אוכלים את זה ואתם מנסים עלינו?"). לחץ ציבורי במיוחד באזור הפיליפינים גרם גם לארגונים שתמכו (כמו Greenpeace ואחרים) לסגת, המימון נפגע, והפרויקט לא הפך לפתרון גלובלי כפי שדמינו.

שאלה 10: מבחן קומפלמנטציה - אם רואים פרח לבן, כיצד קובעים באיזה גן ישנו ביטוי רצסיבי?

פתרון

מבחן קומפלמנטציה מאפשר לקבוע אם שני פרטים לבנים (חולים) נשאים של מוטציה באותו גן או בגנים שונים.

כיצד מבצעים:

מכליאים שני פרטים לבנים (aaBB x AAbb), לדוגמה).

פרשנות התוצאות:

תוצאה	משמעות
צאצאים צבעוניים	שני הורים עם מוטציות בגנים שונים - הם משלימים זה את זה (Complementation)
צאצאים לבנים	שני הורים עם מוטציות באותו גן - אין קומפלמנטציה

הסבר מולקולרי: אם ההורים נשאים מוטציות בגנים שונים, הצאצאים יקבלו עותק תקין מכל גן מאחד ההורים ← פנוטיפ תקין. אם אותו גן - אין עותק תקין לאף אחד מהגנים הפגועים.

מקור: שיעור 6 - מבחן קומפלמנטציה ואפיסטזיס

### מה נכון לגבי תהליך אינאקטיבציה של כרומוזום X?

- תהליך בו יש תפקיד מכריע ל RNA מסוג Long non-coding RNA
- תהליך שבו שניים מכרומוזומי ה-X מושקטים, וכתוצאה מכך יש חוסר מוחלט בפעילות גנים על כרומוזום X.
- תהליך שבו הכרומוזום X שנמצא אצל האב תמיד מושקט, בעוד שלכרומוזום X של האם יש תמיד פעילות מלאה
- תהליך שבו כרומוזום X מושקט רק בתאים ממערכת החיסון כדי למנוע תגובה אימונית

פתרון

התשובה הנכונה היא (1).

### למה (עיקרון) האינאקטיבציה של כרומוזום X?

באינאקטיבציה של כרומוזום X (בנקבות) יש תפקיד מרכזי ל-RNA לא-מקודד ארוך (lncRNA), בעיקר XIST:

- XIST משועתק מהכרומוזום X שאמור לעבור השתקה
- ה-RNA הזה מצפה (coats) את הכרומוזום
- הוא מגייס חלבונים/קומפלקסים שמבצעים שינויים אפיגנטיים (כמו דחיסת כרומוטין)
- כך הכרומוזום הופך ל-Barr body ומרבית הגנים עליו מושקטים

לכן ניסוח (1) נכון: יש תפקיד מרכזי ל-RNA מסוג Long non-coding RNA.

### למה האחרות שגויות:

- (2) לא נכון - השתקת X היא לא מצב של "חוסר מוחלט" בפעילות גנים על כרומוזום X; יש גנים שבורחים מההשתקה (escape).
- (3) לא מדויק/שגוי - ההשתקה אינה נקבעת לפי "X מהאב תמיד מושקט ו-X מהאם פעיל". ברוב הרקמות בשליה/עובר האדם ההשתקה היא לרוב אקראית (random) בתאים עובריים מוקדמים.
- (4) לא נכון - זה לא מתרחש רק בתאים ממערכת החיסון; זו תופעה כללית בתאי גוף נקביים.

### טיפ למבחן:

- רואה "אינאקטיבציית RNA" + "X" ← לחשוד מיד ב-XIST (lncRNA)

מקור: שיעור 5: תורשה על כרומוזום X ו-Y

## סוגי חששות סביב GMOs: לא רק "בריא/לא בריא"

השיעור סידר את ההתנגדויות לכמה משפחות חשש, והדגיש: חלק מהחששות "טכנולוגיים" וחלק נוגעים למטרות, לכלכלה ולמי מחליט.

### 1) חשש בריאותי לטווח ארוך

גם אם בטווח הקצר אין תופעות לוואי, עולה השאלה: מה יתגלה בעוד 20 שנה? הדגש היה שזה לא ייחודי ל-GMO - זה נכון גם לתרופות וטכנולוגיות רפואיות חדשות: תמיד יש אי-ודאות של טווח ארוך.

### 2) חשש אקולוגי ומגוון גנטי

חקלאות מודרנית נוטה כבר היום לאחידות זנים: אם כולם קונים "זן מוצלח", המגוון מצטמצם. ואז מזיק או מחלה שמתמחה בזן הזה יכולה ליצור משבר עולמי (ניתנה דוגמה רוחבית כמו "בננות טעימות/גדולות" שמובילות לאחידות, ואז פגיעה רחבה כשהמזיק מגיע). המסר האבולוציוני ברור: מגוון גנטי הוא ביטוח חיים מול שינויי אקלים, מגפות ומזיקים.

### 3) חשש כלכלי ותזונתי עקיף

אופטימיזציה כלכלית (פרי גדול יותר, חיי מדף ארוכים יותר) עלולה לבוא על חשבון ערכים אחרים שלא נמדדים מיד - למשל איכות תזונתית, או השפעות עקיפות שלא חשבו עליהן.

### 4) Gene Transfer

כאשר שינוי נעשה דרך מקטע DNA חיצוני (למשל פלסמיד שאינו בהכרח משתלב בגנום), עולה תרחיש תיאורטי של מעבר המקטע ליצורים אחרים בסביבה שלא התכוונו להם.

### תמונת נגד: לפעמים GMO יכול להפחית נזק קיים

לדוגמה, הכנסת עמידות למזיקים יכולה להפחית שימוש בחומרי הדברה (שהם רעילים ומזיקים לסביבה). ולכן ההשוואה ההוגנת היא לא "GMO מושלם מול כלום", אלא מול המצב הקיים.

### שיטות השבחה ושינוי גנטי: מה "עשינו תמיד" ומה חדש

השיעור הציב רצף:

- הכלאות (ברירה קלאסית) - היום לעיתים מבוססת על סמנים גנטיים: יודעים לזהות רצפים שמקושרים לתכונות, וכך מכוונים הכלאות בצורה מודעת יותר.
- מוטגנזה אקראית - יוצרים הרבה מוטציות ומחפשים "פגיעה טובה". הבעיה: חוסר שליטה, ופנוטיפי טוב לא תמיד מספר את כל הסיפור.
- הנדסה גנטית - לכאורה יותר מבוקרת: יודעים איזה גן מכניסים/משבשים ומנסים לוודא שרק הוא מושפע.

### המצב בישראל

לפי מה שתואר בשיעור, פורמלית אין בהכרח איסור חוקי גורף על הנדסה גנטית בחקלאות, אבל בפועל כמעט לא עושים שימוש חקלאי בגלל:

- צורך באישורים,
- ובעיקר קונצנזוס/חשש חברתי שמקטין יוזמות והגשות בקשה.

עם זאת, יש שימושים נקודתיים:

- הנדסה גנטית בשמרים / חיידקים לייצור חלבונים (למשל חלבוני "חלב" למוצרים טבעוניים).
- שימוש בהנדסה גנטית כ"מפעל" לייצור רכיבים (אנזימים לתעשיית מזון: גבינות / משקאות / מיצים), ואז מנקים את האנזימים ומשתמשים בו בתהליך.

לצרכן: גם אם בישראל לא מגדלים הרבה GMO, יכולים להיכנס מוצרי יבוא (בעיקר תירס / קנולה ורכיבים במזון מעובד), ולא תמיד קיימת חובת סימון ברורה אלא אם היצרן מצהיר "ללא GMO".

## ארבעה מושגים/תחומים מרכזיים בהנדסה גנטית

השיעור מיקד 4 כיוונים:

### א. שיבוט גן (Gene cloning)

### ב. חיות טרנסגניות / Knockout למחקר

### ג. ריפוי גני ועריכה גנומית (כולל CRISPR-Cas)

### ד. שיבוט אורגניזמים (Organism cloning) - בעיקר כתחום שמעורר שאלות אתיות.

בנוסף הוגדרו שני מושגים בסיסיים:

- **Recombinant DNA**: כל מקטע DNA שנמצא "לא במקום הטבעי" שלו, או הועבר בין אורגניזמים, גם אם הרצף עצמו לא שונה.
- **שיבוט (Cloning)** מובן של "יצירת הרבה עותקים" (של גן או חלבון), לא בהכרח שיבוט אורגניזם.

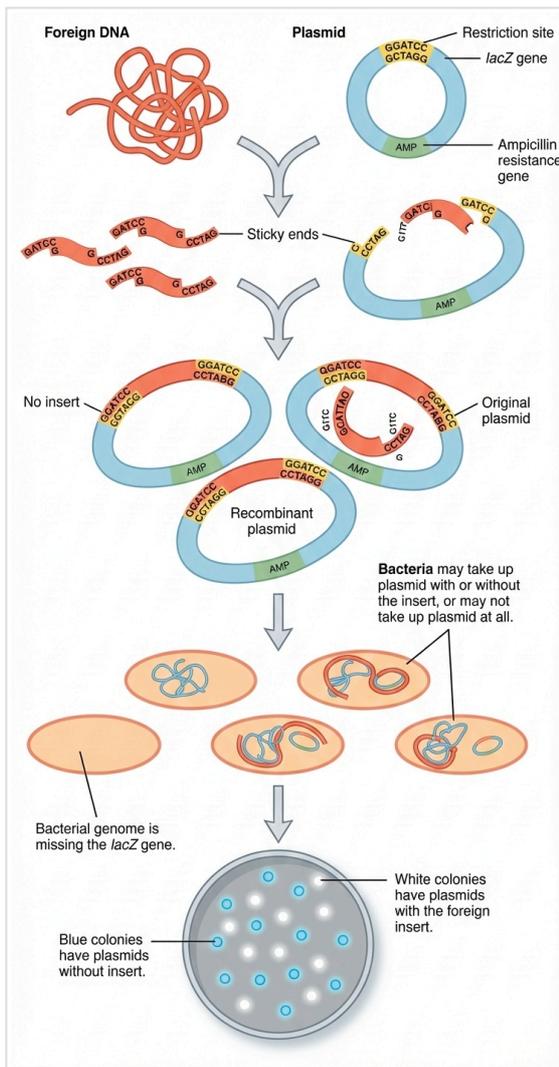
### שיבוט גן: מהלך העבודה הקלאסי

הרעיון: לקחת גן/מקטע מטרסה ("החדר") ולהכניס אותו לוקסטר (לרוב פלסמיד מעגלי), ואז להכניס לחיידק שיתרבה, ישכפל ויבטא.

### למה פלסמיד מעגלי?

DNA לינארי עלול להתפרק מהר ע"י נוקלאזות; פלסמיד מעגלי יציב יותר בתא ולכן "שורד" ומאפשר שכפול / ביטוי.

### שלבי הליבה

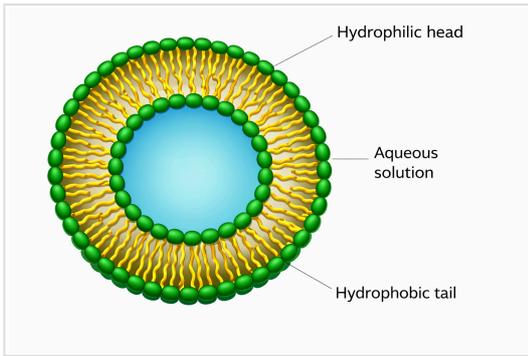


### א. איתור ובידוד הגן הרצוי והוקסטר.

ב. **חיתוך מכוון** באמצעות אנזימי רסטריקציה בעלי רצפי הכרה ספציפיים - כדי לא "לחתוך בטעות באמצע הגן" וליצור קצוות תואמים.

ג. **ליגציה** - חיבור המקטע לוקסטר בעזרת DNA ligase.

- **ליפוזומים** - מעטפת שומנית שמתלכדת עם ממברנה; פחות "ישות ביולוגית" ולכן נתפס בטוח יותר, אבל יציבות/משך ביטוי יכולים להיות מוגבלים.



- **שוק חשמלי / שיטות פיזיקליות** בהתאם לסוג התא.

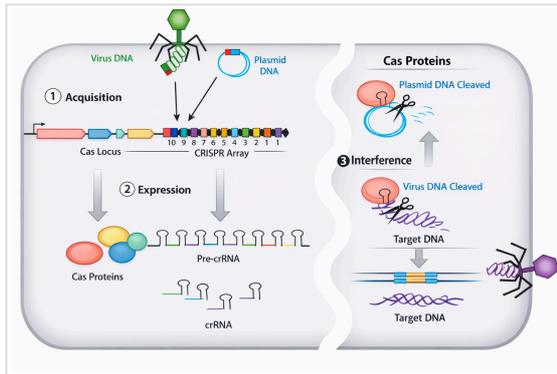
הודגש שהבחירה בוירוס תלויה בסוגי התאים (מתחלקים/לא מתחלקים), משך הזמן הרצוי, ושיטה בהחדרה.

#### דוגמה קלינית: טיפול בתאי T (CAR-T)

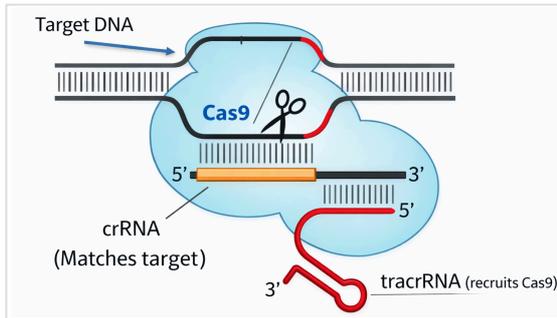
הובאה **דוגמת אמילי (Emily Whitehead)**: טיפול שבו לוקחים תאי T, מהנדסים אותם כך שיזהו מטרה סרטנית (למשל CD19 בלוקמיה), מחזירים לגוף, ומקבלים תגובה שיכולה להוביל לרמיסה. הדוגמה הדגישה גם תופעות לוואי אימוניות אפשריות, הצורך במעקב, ושהיה ניסוי חלוצי.

#### עריכה גנומית ו-CRISPR-Cas9: "הלב" של המהפכה

**עריכה גנומית** הוגדרה כשינוי מכוון ברצף קיים: מחיקה / הכנסה / תיקון של נוקלאוטיד או מקטע.



#### העיקרון



- משתמשים ב-**guide RNA** שמכוון לרצף ספציפי בגנום.
- החלבון **Cas9** מבצע **שבר דו-גדילי** במקום המכוון.
- מכאן אפשר ללכת לשני כיוונים:
  - **השבתה/שיבוש גן (Gene silencing)** דרך חיתוך ותיקון לא מדויק שמנטרל פונקציה.
  - **תיקון/החלפה** אם מוסיפים **תבנית (template)** לתיקון, בדומה לרקומבינציה הומולוגית: מתקנים מוטציה ידועה באמצעות רצף תקין.

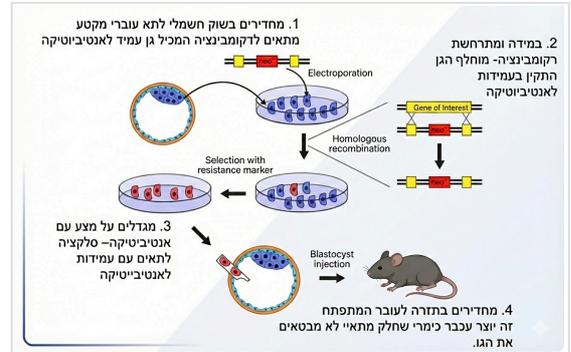
ד. **טרנספורמציה** - החדרת הפלסמיד לחיידקים (למשל באמצעות חימום או קירור שמערער ממברנה).

ה. **סלקציה** - לרוב באמצעות **עמידות לאנטיביוטיקה**: מגדלים על מצע עם אנטיביוטיקה ורק חיידקים שקיבלו פלסמיד שורדים.

ו. **שכפול וביטוי** - בתוך החיידק הפלסמיד צריך לכלול **Origin of Replication (ori)** כדי להשתכפל עצמאית.

#### חיות טרנסגניות (Knockout) למחקר: למה ולמה זה היה איטי

איור לא מדויק:



המטרה העיקרית: להוכיח קשר סיבתי בין גן לפנוטיפ (למשל מחלה). בעבר עשו זאת לרוב דרך **רקומבינציה הומולוגית**:

- מחזירים מקטע DNA עם קצוות מתאימים + סמן (למשל עמידות),
- בוחרים תאים שבהם הייתה רקומבינציה,
- מחזירים לעובר ← מתקבל עובר/עכבר כימרי,
- נדרשות **הכלאות ודורות** כדי להגיע להטרוזיגוט/הומוזיגוט מתאים. זה היה תהליך של חודשים-שנים, עד כדי כך שדוקטורנטים חיכו זמן רב רק כדי "לקבל את העכבר".

המסר: **CRISPR קיצר דרמטית את המסלול הזה.**

#### ריפוי גני: למה זה קשה יותר מאשר בחיידק

המעבר לאדם מוסיף שכבות:

- הרבה סוגי תאים, לא "תא אחד שהוא כל האורגניזם".
- לרוב יש **גרעין**, צריך להגיע אליו.
- צריך להחליט: **תאי גוף (somatic)** מול **תאי נבט/עובר (germline)**.
- סומטי: שינוי מקומי, לא עובר לדור הבא.
- עובר/נבט: שינוי בכל תאי הגוף וגם בתורשה - ולכן טעון אתית במיוחד.

#### שתי אסטרטגיות יישום

- **Ex vivo (חוץ-גופית)**: מוציאים תאים (למשל דם/מח עצם), מהנדסים בצלחת, מחזירים.
- **In vivo (תוך-גופית)**: מחזירים וקטור ישירות לרקמה (למשל לריאות בציסטיק פיברוזיס).

#### איך מכניסים חומר גנטי לתאים?

הוצגו כמה אפשרויות:

- **וירוסים מהונדסים (DNA viruses / RNA viruses)** כמו רטרו/לנטי) - יתרון: יודעים להיכנס לתא ואף לגרעין. חסרון: שאלות בטיחות, שילוב בגנום, שליטה באתר ההחדרה, סיכון פתוגניות/שינויים.

ד. אחוזי הצלחה נמוכים; נדרשת גם "איפוס" אפיגנטי (כמו מחיקת מתילציה בשלבים מוקדמים).

#### דולי (1996): למה השתמשו בשלוש כבשים?

כדי להראות מקור השפעות:

- כבשה שתרמה **ביצית** (ציטופלזמה/מיטוכונדריה ו-mRNA מוקדם),
- כבשה שתרמה **גרעין** (DNA גרעיני עיקרי),
- כבשה **פונדקאית** שנשאה את ההיריון.

דולי הייתה דומה גנטית לתורמת הגרעין (למעט תרומות מיטוכונדריות אפטריות). לאחר מכן שוכפלו גם מינים נוספים. דולי מתה צעירה יחסית, וזה הצית דיונים על טלומרים/בקרת ביטוי גנים/איכות התהליך, וגם על כך שרוב הניסיונות "נכשלים" ולכן עלולות שאלות מה קורה בעוברים שלא מתפתחים.

#### מה מותר, מה אסור, ומה מתבלבל בכותרות

השיעור הציג שהתחום מוצף לעיתים בהצהרות לא מבוססות, לצד מקרים אמיתיים מעוררי סערה. הודגש שכיום, במיוחד לגבי **שיבוט אדם ועריכה גנומית בעוברים**, רוב המדינות מחמירות מאוד, ובישראל (כפי שנאמר בשיעור) **אסור** שיבוט אדם ועריכת גנים בעוברים למטרות רבייה. עם זאת, למחקר יש לעיתים מסגרות שונות ומוגבלות במדינות שונות.

נוסף גם ההבדל בין:

- **Reproductive cloning** (יצירת אדם/יצור חדש) לבין
- **Therapeutic cloning** (שיבוט לצורך הפקת תאים/רקמות להשתלה בלי יצירת אורגניזם שלם).

#### דילמות אתיות שהשיעור זרק לכיתה (לא כדי לסגור, כדי לחשוב)

המסר החוזר: אין "כן/לא" פשוט. כל טכנולוגיה פותחת שאלות של אחריות, רגולציה וזהות.

א. **הנדסה גנטית להצלת יבול חקלאי** מול חשש לפגיעה אקולוגית/מגוון/השפעות ארוכות טווח.

ב. **שיבוט אדם חכם במיוחד** לשימור "תרומה לאנושות" מול זכויות היצור החדש, ואי-ודאות חברתית.

ג. **עיצוב תכונות בצאצאים (IVF/PGD/עריכה)**: איפה הגבול בין מניעת מחלה לבין "שדרוג" (מראה, IQ וכו')? זה מתחבר לחשש מאאוגניקה, מצמצום שונות גנטית, ומפערים חברתיים (מי שיכול להרשות לעצמו).

וכן השאלה העקרונית: מי מחליט - הפרט? המדינה? הקהילה הבינלאומית? ואיך מייצרים רגולציה כשהטכנולוגיה נהיית "קייט ביתי"?

#### סיום: הטון של השיעור

הקו המסכם היה מפוכח: הנדסה גנטית היא קפיצת מדרגה ביכולת שלנו להבין ולשנות מנגנונים ביולוגיים, ולכן הפוטנציאל שלה עצום - לטוב ולרע. הערך הלימודי המרכזי הוא לא רק לדעת "איך זה עובד", אלא להבין שהידע הזה מיד מתרגם לשאלות של חברה, מוסר, מדיניות וסיכון, ושכדי להתקדם בצורה אחראית חייבים לשלב מדע עם דיון ציבורי ורגולטורי.

תודה למודל (Thinking) ChatGPT 5.2 של OpenAI על הסיוע בעריכת הסיכום.

#### הצעת פתרון - שאלות תרגול מגוונות

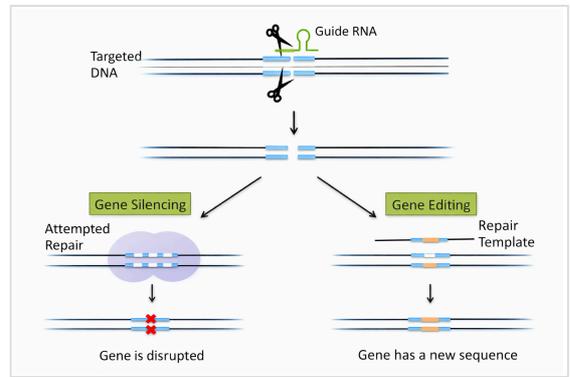
תאריך: 23/02/2026

תוכן עניינים:

א. שאלות תרגול נוספות למבחן בנוטיקה.

ב. שאלות תרגול נוספות - סט ב' (שיעורים 3, 5, 8-13)

ג. שאלות תרגול נוספות - סט ג' (שיעורים 2, 3, 5, 7, 8).



#### מאיפה זה הגיע?

CRISPR היא מערכת חיידקית טבעית להגנה מפני DNA זר (למשל בקטריופאגים). המנגנון כולל רכיבי RNA וחלבונים חיתוך. ההיסטוריה שהודגשה: ב-2013 הוצג פשוט משמעותי שבו מאחדים את רכיבי ה-RNA ליחידה אחת ("guide"), מה שמאפשר שימוש הנדסי קל יותר.

#### למה זה שינה את התחום?

כי זה נתפס ככלי:

- **מדויק ומכוון יותר,**
- **מהיר וזול יותר,**
- מאפשר להאיץ מחקר (למשל יצירת knockout בעכברים),
- וכבר החל להיכנס לטיפולים קליניים.

#### CRISPR וסרטן: לאן מכוונים?

השיעור חיבר לגנטיקה של סרטן:

- **Tumor suppressors**: "הבלמים" של מחזור התא. בסרטן לעיתים יש אובדן פעילות שלהם ← הרעיון הטיפולי יכול להיות **להחזיר/להגביר** פעילות (אם אפשר).
- **Proto-oncogenes / oncogenes**: "הגז" שמקדם חלוקה. בסרטן יש פעילות יתר ← הרעיון יכול להיות **להחליש/לנטרל** בתאים סרטניים.

אבל הוצג קושי: הגידול הטרוגני וצובר מוטציות; לכן לעיתים ריאתי יותר לתקוף לא את כל תאי הגידול ישירות אלא **להעצים את מערכת החיסון**.

דוגמה שניתנה:

- עריכה בתאי T: חיתוך **PD-1** (מעכב תגובה חיסונית) כדי להגביר פעילות.
- CAR-T: הוספת יכולת זיהוי אנטיגן (כמו CD19) כך שתאי T יכוונו ספציפית לתאים סרטניים.

בנוסף הוזכר שכיום CRISPR משמש גם לא רק "לחתוך", אלא גם לדיוק בבקרת ביטוי (רגולציה עדינה), ואפילו רעיונות של השפעה זמנית בסגנון RNAi.

#### שיבוט אורגניזם: מדולי ועד שאלת האדם

כאן השיעור עבר מהנדסה "של גן" לשיבוט "של יצור".

#### העיקרון הביולוגי

כדי לקבל אורגניזם חדש **זהה גנטית** למקור, לא צריך זרע וביצית; צריך:

- **מטען DNA דיפלואידי** (גרעין מתא סומטי),
- **וסביבה של תא ביצית** שמפעילה את תוכנית החלוקות וההתפתחות.

ההליך:

- א. מוציאים גרעין מביצית (enucleation).
- ב. מכניסים גרעין מתא סומטי דיפלואידי.
- ג. נותנים פולס חשמלי ← לפעמים מתחיל תהליך חלוקה והתפתחות.

ד. שאלות תרגול נוספות - סט ד' (שיעורי בית 6-13)

ה. שאלות תרגול נוספות - סט ה' (שיעורי בית 1-5)

ו. סט ו - שינויים כרומוזומליים (תרגול 2)

ז. סט ו - על בסיס תרגול 3

ח. שאלות בנושאי מטציות ומנגוני תיקון (תרגול 7)

ט. שאלות בנושאי הנדסה נטית (תרגול 12)

י. שאלות בנושאי גנטיקה של אוכלוסיות והורשה מורכבת (תרגול 11)

## שאלות תרגול נוספות למבחן בגנטיקה

שאלות אלו מבוססות על נושאים שנלמדו בשיעורים ובתרגולים לאורך הסמסטר. נוצרו בסיוע של Claude ובסבירות גבוהה כוללות טעויות ואי דיוקים. אולי בכל זאת יסייעו. בהצלחה!

### שאלה 1: הארדי-ויינברג - חישוב שכיחויות

באוכלוסיית שועלים מבודדת (80 פרטים) נמצאה שכיחות הגנוטיפים הבאה עבור צבע כפות הרגליים:

• BB (כהות): 32 פרטים

• Bb (ביניים): 40 פרטים

• bb (בהירות): 8 פרטים

מה שכיחות האלל B באוכלוסייה?

א. 0.40

ב. 0.50

ג. 0.65

ד. 0.80

פתרון

התשובה הנכונה היא (3) - 0.65.

חישוב:

סך כל האללים =  $2 \times 80 = 160$

מספר אללי B:

• מפרטי BB:  $32 \times 2 = 64$

• מפרטי Bb:  $40 \times 1 = 40$

• סה"כ:  $64 + 40 = 104$

$$p = \frac{104}{160} = \boxed{0.65}$$

בדיקה:  $q = 1 - p = 1 - 0.65 = 0.35$

שכיחות הטרוזיגוטים צפויה:  $2pq = 2 \times 0.65 \times 0.35 = 0.455$  (45.5%)

שכיחות נצפית:  $0.50 = \frac{40}{80}$  (50%) - קרוב לצפוי, הפרש קטן.

טיפ למבחן: לחשב שכיחות אללים תמיד מהנוסחה  $p = \frac{2 \times \text{HomDom} + \text{Het}}{2N}$

מקור: שיעור 12 - גנטיקה של אוכלוסיות

### שאלה 2: הארדי-ויינברג - מחלה צמודת X

ביישוב מבודד בשיווי משקל הארדי-ויינברג נמצאו 18 גברים חולים במחלה רצסיבית צמודת X מתוך מדגם של 1,200 גברים. מהי שכיחות הנשים הנשאיות באוכלוסייה?

א. 0.015%

ב. 0.0225%

ג. 1.5%

ד. 2.96%

פתרון

התשובה הנכונה היא (4) - 2.96%.

שלב 1 - שכיחות האלל:

בגברים (XY), שכיחות חולים = שכיחות האלל:

$$q = \frac{18}{1200} = 0.015$$

$$p = 1 - q = 0.985$$

שלב 2 - שכיחות נשאיות:

נשים נשאיות = הטרוזיגוטים ( $X^A X^a$ ):

$$2pq = 2 \times 0.985 \times 0.015 = \boxed{0.02955 \approx 2.96\%}$$

למה האחרות שגויות:

• (1)  $q = 0.015$ , שכיחות האלל, לא שכיחות הנשאיות

• (2)  $q^2 = 0.0225\%$  = שכיחות נשים חולות (הומוזיגוטים), לא נשאיות

• (3)  $q = 1.5\%$  באחוזים, לא  $2pq$

טיפ למבחן: במחלות X-linked, שכיחות חולים בגברים =  $q$  ישירות (כי יש להם X אחד).

מקור: שיעור 12 - גנטיקה של אוכלוסיות

### שאלה 3: תורשה מיטוכונדראלית

איזה מהמשפטים הבאים נכון לגבי מחלות מיטוכונדראליות?

א. גבר חולה מעביר את המחלה לכל בנותיו אך לא לבניו

ב. אם חולה מעבירה את המחלה בדיוק ל-50% מילדיה

ג. חומרת המחלה יכולה להשתנות בין רקמות שונות

ד. ל-DNA המיטוכונדראלי יש כ-20,000 גנים

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

Threshold Effect הוא עקרון מרכזי במחלות מיטוכונדראליות:

• נדרש אחוז מינימלי של מיטוכונדריות פגומות כדי שהמחלה תתבטא קלינית

• הסף משתנה בין רקמות - רקמות עתירות ATP (מוח, שריר, לב, עיניים) רגישות יותר

• לכן אותו חולה יכול להציג פגיעה נוירולוגית חמורה אבל תפקוד כליות תקין

למה האחרות שגויות:

• (1) תורשה מיטוכונדראלית היא אימהית בלבד - גברים חולים לא מעבירים כלל (לא לבנות ולא לבנים). הזרע כמעט לא תורם מיטוכונדריות.

• (2) אם חולה מעבירה DNA מיטוכונדראלי לכל ילדיה (בנים ובנות). חומרת המחלה יכולה להשתנות בגלל Heteroplasmy ו-Replicative Segregation, אבל ההעברה היא ל-100%.

• (4) ל-mtDNA יש רק 37 גנים (13 לחלבוני שרשרת הובלת אלקטרונים, 22 ל-tRNA, 2 ל-rRNA).

מקור: שיעור 5 - תורשה מיטוכונדראלית

### שאלה 4: הטרופלזמיה

מהי הטרופלזמיה (Heteroplasmy)?

א. מצב שבו לתא יש שני גרעינים שונים

ב. תערובת של DNA מיטוכונדראלי תקין ומוטנטי באותו תא

ג. מצב שבו כל המיטוכונדריות בתא נושאות את אותה מוטציה

ד. מעבר של DNA גרעיני לתוך המיטוכונדריה

התשובה הנכונה היא (2).

**הטרופלזמיה** = נוכחות של **שני סוגי mtDNA** (תקין + מוטנטי) באותו תא.

**למה זה חשוב קלינית:**

- **אחוז ההטרופלזמיה** (כמה מהמיטוכונדריות פגומות) משפיע ישירות על **חומרת המחלה**
- בזמן חלוקת תאים, המיטוכונדריות מתחלקות באופן **רנדומלי** בין תאי הבת (**Replicative Segregation**)
- לכן ייתכן שתא אחד יקבל יותר מיטוכונדריות פגומות ותא אחר פחות

**למה האחרות שגויות:**

- (1) שני גרעינים = לא קשור למיטוכונדריה
- (3) זה מתאר **Homoplasmy** - ההיפך מהטרופלזמיה
- (4) לא תהליך פיזיולוגי מוכר

**טיפ למבחן:** הטרופלזמיה + Threshold Effect = ההסבר לשונות הקלינית הגדולה במחלות מיטוכונדריות.

מקור: שיעור 5 - מיטוכונדריה והטרופלזמיה

**שאלה 5: טרנספוזונים**

מה ההבדל המרכזי בין **DNA Transposons (Class II)** לבין **Retrotransposons (Class I)**?

- DNA Transposons עובדים בשיטת Copy and Paste, ואילו Retrotransposons בשיטת Cut and Paste
- DNA Transposons משתמשים באנזים Reverse Transcriptase, ואילו Retrotransposons משתמשים בטרנספוזאז
- DNA Transposons עובדים בשיטת Cut and Paste, ואילו Retrotransposons עובדים בשיטת Copy and Paste
- שני הסוגים עובדים באותו מנגנון אך על כרומוזומים שונים

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

תכונה	DNA Transposons (Class II)	Retrotransposons (Class I)
מנגנון	Cut and Paste	Copy and Paste
אנזים	טרנספוזאז	Reverse Transcriptase
מתווך	DNA ישירות	דרך cDNA ← RNA
עותק מקורי	נעלם ממקומו	נשאר במקומו
מספר עותקים	לא משתנה	גדל

**Retrotransposons** עוברים שעתוק ל-RNA, ואז Reverse Transcriptase יוצר cDNA שמשלב במיקום חדש - העותק המקורי נשאר. זה מסביר למה ~60% מהגנום הוא רצפים חזרתיים.

**למה האחרות שגויות:**

- (1) הפוך - DNA Transposons הם Cut and Paste
- (2) הפוך - RT שייך ל-Retrotransposons, טרנספוזאז ל-DNA Transposons
- (4) המנגנונים שונים לחלוטין

מקור: שיעור 11 - טרנספוזונים

**שאלה 6: Forward vs. Reverse Genetics**

חוקר גילה גן חדש ורוצה לברר מה תפקידו. איזו גישת מחקר מתאימה?

- Forward Genetics - יצירת עכבר Knockout
- Reverse Genetics - מחקר GWAS
- Forward Genetics - מחקר GWAS

ד. Reverse Genetics - יצירת עכבר Knockout

פתרון

התשובה הנכונה היא (4).

**Reverse Genetics** = מגנוטיפ ← פנוטיפ:

- יש לנו גן ידוע ← שואלים: מה הוא עושה?
- שיטות: Knockout, מוטגנזה מכוונת, ביטוי אקטופי, שימוש בטרנספוזונים

**Forward Genetics** = מפנוטיפ ← לגנוטיפ:

- יש לנו תכונה/מחלה ← שואלים: איזה גן אחראי?
- שיטות: GWAS, מוטגנזה אקראית + סריקה

**למה האחרות שגויות:**

- (1) Knockout = Reverse, לא Forward
- (2) GWAS = Forward, לא Reverse
- (3) נכון ש-GWAS הוא Forward, אך לא מתאים כשכבר יודעים את הגן ורוצים למצוא תפקיד

**טיפ למבחן:**

- יש לי מחלה, מחפש גן ← Forward
- יש לי גן, מחפש תפקיד ← Reverse

מקור: שיעור 11 - שיטות מחקר גנטי	שיעור 12
----------------------------------	----------

**שאלה 7: תאחיזה ורקומבינציה**

בהכלאת מבחן נבדקו 1,000 צאצאים. התקבלו התוצאות הבאות:

- ירוק וחלק: 402
- צהוב ומשונן: 398
- ירוק ומשונן: 104
- צהוב וחלק: 96

מהו המרחק בין שני הגנים?

- 10 cM
- 20 cM
- 40 cM
- 50 cM

פתרון

התשובה הנכונה היא (2) - 20 cM.

**שלב 1 - זיהוי הורים ורקומביננטים:**

הקבוצות הגדולות (402, 398) הם **השילובים ההוריים** (Parental). הקבוצות הקטנות (104, 96) הם **השילובים הרקומביננטיים** - נוצרו מ-Crossing Over.

**שלב 2 - חישוב תדירות רקומבינציה:**

$$RF = \frac{\text{Recombinant}}{\text{total}} = \frac{104 + 96}{1000} = \frac{200}{1000} = 0.20 = 20\%$$

**שלב 3 - המרחק:**

$$\text{Distance} = 20 \text{ cM}$$

(1% cM = תדירות רקומבינציה)

**למה האחרות שגויות:**

- (1) 10 cM = רקומבינציה, לא מתאים
- (3) 40 cM = היה צריך 400 רקומביננטים
- (4) 50 cM = פיצול חופשי (כאילו על כרומוזומים שונים)

**טיפ למבחן:**

- אם  $RF < 50\%$  ← הגנים בתאחיזה (Linkage)
- אם  $RF = 50\%$  ← הגנים על כרומוזומים שונים (או רחוקים מאוד)
- קבוצות גדולות = הוריים; קבוצות קטנות = רקומביננטים

מקור: שיעור 10 - תאחיזה ורקומבינציה

### שאלה 8: אנזימי רסטריקציה ו-SNP

מקטע DNA באורך **1,200 bp** מכיל אתר הכרה של EcoRI בדיוק באמצע (ב-**600 bp**). מוטציה נקודתית (SNP) הורסת את אתר הכרה. איזה דפוס פסים נראה **בהטרוזיגוט** לאחר חיתוך ואלקטרופורזה?

- א. פס אחד של 1,200 bp בלבד
- ב. שני פסים של 600 bp בלבד
- ג. שני פסים: 1,200 bp + פס של 600 bp
- ד. ארבעה פסים: שני פסים של 1,200 bp + שני פסים של 600 bp

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

**הטרוזיגוט נושא שני אללים** - אחד תקין ואחד מוטנטי:

אלל	אתר EcoRI	תוצאה
תקין	קיים	2 מקטעים (שלמעשה מהווים מקטע אחד): <b>600 bp = 600 bp</b>
מוטנטי	הרוס	מקטע אחד: <b>1,200 bp</b>

בגיל רואים **שני פסים**: פס של 1,200 bp (מהאלל המוטנטי) + פסים של 600 bp (מהאלל התקין).

	Homozygote	Heterozygote	Homo-Mutant
1200bp 600bp	- [600bp]	[600bp] [600bp]	[1200bp] -

**למה האחרות שגויות:**

- (1) זה היה דפוס של הומוזיגוט **מוטנטי** בלבד
  - (2) זה היה דפוס של הומוזיגוט **תקין** בלבד
  - (4) אין "ארבעה פסים" - הפסים הזהים (600+600) מתמזגים לפס אחד עבה יותר
- טיפ למבחן:** הטרוזיגוט תמיד מראה **שילוב** של שני הדפוסים = יותר פסים.

מקור: שיעור 9 - אנזימי רסטריקציה ו-SNP

### שאלה 9: VNTR ו-PCR

באזור VNTR יש רצף חזרתי באורך **20 bp**. משני צידי ה-VNTR יש רצפי פריימר באורך **100 bp** כל אחד. אם לפרט יש אלל אחד עם 7 חזרות ואלל שני עם 14 חזרות, מה הגדלים שנראה לאחר PCR?

- א. 340 bp ו-480 bp
- ב. 140 bp ו-280 bp
- ג. 240 bp ו-380 bp
- ד. 540 bp ו-680 bp

פתרון

התשובה הנכונה היא (1).

**חישוב:**

גודל תוצר PCR = רצפי פריימר + (מספר חזרות × גודל חזרה)

**אלל עם 7 חזרות:**

$$100 + (7 \times 20) + 100 = 100 + 140 + 100 = \boxed{340 \text{ bp}}$$

**אלל עם 14 חזרות:**

$$100 + (14 \times 20) + 100 = 100 + 280 + 100 = \boxed{480 \text{ bp}}$$

**למה VNTR שימושי לזיהוי פלילי:**

- **פולימורפי מאוד** - הרבה אללים שונים באוכלוסייה
  - לכל אדם שילוב ייחודי של אורכי VNTR
  - תורשה יציבה ואמינה
- מקור: שיעור 10 - סמנים גנטיים ובדיקות גנטיות. הופיע בעיקר בתרגול.

### שאלה 10: חדירות (Penetrance) לעומת ביטוי (Expressivity)

אישה נושאת מוטציה דומיננטית למחלת Cleft-hand/foot. החדירות של המחלה היא 70%. מה ההסתברות שבנה **יירש** את המוטציה אך **לא** יפתח סימנים קליניים?

- א. 15%
- ב. 30%
- ג. 35%
- ד. 50%

פתרון

התשובה הנכונה היא (1) - 15%.

**שלב 1 - הסתברות שהבן יירש:**

מחלה דומיננטית, האם **Aa**, האב **aa**.

$$P(\text{Mutation Enheritance}) = \frac{1}{2} = 50\%$$

**שלב 2 - בהינתן שירש, הסתברות שלא יפתח:**

חדירות = 70%, כלומר 30% מהנשאים **לא מפתחים** קליניקה.

**שלב 3 - חישוב כולל:**

$$P(\text{Carrier without symptoms}) = \frac{1}{2} \times 0.30 = \boxed{0.15 = 15\%}$$

**הבהרת מונחים:**

מונח	הגדרה
Penetrance	האם המוטציה תבטא <b>בכלל</b> (כן/לא)
Expressivity	אם כן - <b>עד כמה חמור</b> הביטוי

**דוגמה:** Neurofibromatosis - חדירות כ-100% (כמעט כולם מפתחים), אבל Expressivity משתנה (חלק עם כתמים בלבד, חלק עם גידולים חמורים).

מקור: <u>שיעור 4 - חדירות ובטוינות</u>	שיעור 5 - חישובי ביניים
--	-------------------------

### שאלה 11: אנטיציפציה (Anticipation)

מהי תופעת **אנטיציפציה** במחלות הרחבת חזרות כמו הנטינגטון?

- א. המחלה מדלגת על דור אחד ומופיעה שוב בדור הבא
- ב. המחלה הופכת קלה יותר מדור לדור
- ג. המחלה מתחילה בגיל מוקדם יותר ובחומרה גדולה יותר מדור לדור
- ד. המחלה מופיעה רק בזכרים

אנטיציפציה = החמרה מדור לדור במחלות הרחבת חזרות (Trinucleotide Repeat Expansion):

- מספר החזרות גדל מדור לדור
- גיל הופעה מוקדם יותר
- תסמינים חמורים יותר

דוגמאות:

מחלה	Premutation	תקין	חזרה	מחלה
הנטינגטון	27-35	10-26	CAG	40<
Fragile X	55-200	55>	CGG	200<

הנטינגטון:

- תנועות כוריאפורמיות, דמנציה, הפרעות פסיכיאטריות
- ככל שיותר חזרות CAG ← גיל הופעה מוקדם יותר

Fragile X:

- הסיבה השכיחה ביותר לפיגור שכלי תורשתי
- מאפיינים: ראש גדול, אוזניים גדולות, אשכים גדולים (בגברים)

למה האחרות שגויות:

- (1) דילוג על דור = מתאר יותר לרצסיבי, לא אנטיציפציה
- (2) הפוך - המחלה מחמירה, לא מתקלה
- (4) לא קשור למין

מקור: שיעור 4 - מחלות הרחבת חזרות.

**שאלה 12: Haploinsufficiency לעומת Dominant Negative**

מה ההבדל בין Haploinsufficiency לבין Dominant Negative כמנגנון דומיננטי?

- ב-Haploinsufficiency החלבון הפגום מפריע לתקין; ב-Dominant Negative אין מספיק חלבון
- ב-Haploinsufficiency אין מספיק חלבון; ב-Dominant Negative החלבון הפגום מפריע לתקין
- שניהם אותו מנגנון עם שמות שונים
- ב-Haploinsufficiency המוטציה רצסיבית; ב-Dominant Negative המוטציה דומיננטית

שני מנגנונים שונים שבהם מוטציה באלל אחד גורמת למחלה דומיננטית:

מנגנון	הסבר	דוגמה
Haploinsufficiency	50% חלבון לא מספיק לתפקוד תקין	OI Type I (קולגן)
Dominant Negative	החלבון הפגום מפריע באופן פעיל לחלבון התקין	OI Type II (קולגן)

Osteogenesis Imperfecta (OI) - דוגמה קלאסית לשני המנגנונים באותה מחלה:

- Type I (קל): Haploinsufficiency - אלל אחד לא מייצר קולגן, אלל שני מייצר 50%. עצמות שבירות אבל מצב קל יחסית.
- Type II (קטלני): Dominant Negative - החלבון הפגום משתלב בסיבי קולגן ומשבש את כל המבנה. גם ה-50% שנוצר מהאלל התקין נפגעים.

למה האחרות שגויות:

- (1) הפוך
- (3) מנגנונים שונים לגמרי
- (4) שניהם דומיננטיים!

מקור: שיעור 4 - מנגנוני דומיננטיות

**שאלה 13: גנטיקה התפתחותית - מורפוגנים**

מה תפקידם של מורפוגנים בהתפתחות העוברית?

- הם יוצרים עותקים של DNA בזמן חלוקת תאים
- הם מולקולות סיגנל שיוצרות גרדיאנט ריכוזים וקובעות גורל תאים
- הם חלבונים שמשמידים תאים פגומים
- הם אנזימים שמבצעים שחלוף (Crossing Over)

מורפוגנים הם חלבוני סיגנל שמפרשים ממקור מסוים ויוצרים גרדיאנט ריכוזים:

- קרוב למקור = ריכוז גבוה ← מפעילים גנים מסוימים
- רחוק מהמקור = ריכוז נמוך ← מפעילים גנים אחרים

דוגמאות מזבוב פירות (Drosophila):

- Bicoid - מורפוגן ראש: ריכוז גבוה בקדמת העובר
- Caudal - מורפוגן זנב: ריכוז גבוה בחלק האחורי

שלושת התהליכים המקבילים בהתפתחות עוברית:

- חלוקה מוגברת - הכפלה מהירה של תאים
- התמיינות (Differentiation) - תאים מקבלים תפקידים ספציפיים
- מורפוגנזה - יצירת צורת הגוף וארגון האיברים

גנים הומיאוטיים (Hox):

- קובעים את צירי הגוף - "מה הולך לאן"
- שמורים מאוד באבולוציה (מזבובים ועד בני אדם)
- מוטציה ב-Hox יכולה לגרום לגפה לצמוח במיקום הלא נכון

מקור: שיעור 11 - גנטיקה התפתחותית

**שאלה 14: תאי גזע ופוטנציאל התמיינות**

סדרו מפוטנציאל ההתמיינות הגבוה ביותר לנמוך ביותר:

- Multipotent → Pluripotent → Totipotent
- Totipotent → Multipotent → Pluripotent
- Totipotent → Pluripotent → Multipotent
- Pluripotent → Totipotent → Multipotent

רמה	הגדרה	דוגמה
Totipotent	יכול להתחלק לכל סוגי התאים כולל שליה	זיגוטה (ביצית מופרית)
Pluripotent	יכול להתחלק לרוב סוגי התאים (לא שליה)	תאי ICM בבולסטוסיסט
Multipotent	יכול להתחלק למספר סוגי תאים בתוך רקמה	תאי גזע המטופויאטיים (מח עצם)
Tissue-specific	תא בוגר עם תפקיד ספציפי	תא דם אדום, נוירון

הסדר מגבוה לנמוך:

Totipotent > Pluripotent > Multipotent > Tissue-specific

**דוגמה קלינית:** תאי גזע ממח העצם הם Multipotent - יכולים להתמייין לכל סוגי תאי הדם (אדומים, לבנים, טסיות) אבל לא לניורונים או תאי שריר.

מקור: שיעור 11 - נגיטקה התפתחותית ותאי גזע

**שאלה 15: הרכב הגנום האנושי**

מתוך הגנום האנושי כולו, כמה אחוז מקודד לחלבונים?

- א. כ-25%
- ב. כ-10%
- ג. כ-1.5%
- ד. כ-60%

פתרון

התשובה הנכונה היא (3) - כ-1.5%.

הרכב הגנום האנושי:

רכיב	אחוז
רצפים מקודדים (אקסונים)	~1.5%
רצפים חזרתיים	~60%
רצפי בקרה (אינטרונים, פרומוטורים, אנהנסרים)	משתנה
רצפים לא מוכרים	משתנה

**תובנה חשובה:** רק 1.5% מה-DNA שלנו מקודד לחלבונים. עם זאת, חלקים רבים מהרצף ה"לא-מקודד" ממלאים תפקידים חיוניים בבקרת ביטוי גנים (כמו lncRNA, XIST, לאינאקטיבציה X).

**למה האחרות שגויות:**

- (1) 25% = הערכת יתר גדולה
- (2) 10% = עדיין יותר מדי
- (4) ~60% = שכחות רצפים חזרתיים, לא מקודדים

**טיפ למבחן:** 1.5% מקודד. ~60% חזרתי. הנתונים האלה אוהבים לשאול עליהם.

מקור: שיעור 11 - ריצוף הגנום האנושי

**שאלה 16: חישוב בייסיאני - עדכון נשאות X-linked**

אישה שאביה חולה במחלה X-linked רצסיבית. יש לה 4 בנים בריאים. מה ההסתברות שהיא נשאית?

- א. 1/2
- ב. 1/16
- ג. 1/17
- ד. 1/9

התשובה הנכונה היא (1) - 1/2.

**רגע - שימו לב לנתון הקריטי: אביה חולה.**

אם אביה חולה ( $X^aY$ ), אז הוא העביר לה  $X^a$ . בוודאות.

- היא קיבלה  $X^a$  מאביה
- היא קיבלה  $X^H$  מאמה (אחרת הייתה חולה)
- לכן היא בוודאות  $X^H X^a$  = נשאית

$$P(\text{Carrier}) = \boxed{1} = 100\%$$

**4 הבנים הבריאים לא משנים!** הגנוטיפ שלה נקבע בוודאות מהמידע על אביה.

מתי כן צריך בייס?

אם הנתון היה: "אמה נשאית" (ולא "אביה חולה"):

•  $P(\text{Carrier}) = 1/2$ : Prior

• Conditional:

$$P(4 \text{ Healthy Childrens} | \text{Carrier}) = (1/2)^4 = 1/16$$

לא נשאית (1/2)	נשאית (1/2)	
1	$(1/2)^4 = 1/16$	4 בנים בריאים
1/2	1/32	Joint

$$P(\text{Carrier} | 4 \text{ Healthy Childrens}) = \frac{1/32}{1/32 + 1/2} = \frac{1}{17}$$

טיפ למבחן:

• אם אב חולה ב-X-linked רצסיבי ← הבת בוודאות נשאית (אין צורך בבייס!)

• אם אם נשאית ← סיכוי 1/2 להיות נשאית ← אז מפעילים בייס עם הבנים הבריאים

מקור: שיעור 5 - חישובי בייס

**נקודה חשובה:** השאלה הזו היא "מלכודת" נפוצה במבחנים. אם אביה חולה, אין צורך בבייס - היא בוודאות נשאית. בייס רלוונטי רק כשיש אי-ודאות לגבי הגנוטיפ.

**שאלה 17: סוגי דם - קו-דומיננטיות**

מערכת סוגי הדם MN היא דוגמה לקו-דומיננטיות. בהכלאה של MN x NN, מה הסיכוי לצאצא עם פנוטיפ M?

- א. 0%
- ב. 25%
- ג. 50%
- ד. 100%

התשובה הנכונה היא (1) - 0%.

**בקו-דומיננטיות**, לכל גנוטיפ יש פנוטיפ ייחודי:

פנוטיפ	גנוטיפ
M	$L^M L^M$
MN	$L^M L^N$
N	$L^N L^N$

הכלאה:  $L^M L^N \times L^N L^N = MN \times NN$

$L^N$ (מהורה NN)	$L^N$ (מהורה NN)	$L^M$ (מהורה MN)
$L^M L^N$ (MN)	$L^M L^N$ (MN)	$L^M L^N$ (MN)
$L^N L^N$ (N)	$L^N L^N$ (N)	$L^N L^N$ (MN)

**תוצאה:**  $MN + 1/2 N$

**אי אפשר** לקבל פנוטיפ M ( $L^M L^M$ ) כי שום הורה לא תורם שני  $L^M$ .

$P(M) = P(L^M L^M) = \boxed{0\%}$

**ההבדל בין קו-דומיננטיות לחצי-דומיננטיות:**

קו-דומיננטיות	חצי-דומיננטיות
הטרוזיגוט	פנוטיפ ביניים
דוגמה AB בסוגי דם (A וגם B)	פרח ורוד (לא אדום ולא לבן)

מקור: שיעור 6 - תורשה לא מנדלית. תהגול 1.

**שאלה 18: מוזאיציזם**

אם הורה **בריא** מביא לעולם שני ילדים חולים במחלה דומיננטית (שלא קיימת בשאר המשפחה), מה ההסבר הסביר ביותר?

- א. מוטציה De Novo בכל ילד בנפרד
- ב. Germline Mosaicism בהורה
- ג. חדירות של 100%
- ד. טעות באבחנה

פתרון

התשובה הנכונה היא (2) - **Germline Mosaicism**.

**Germline Mosaicism** = המוטציה קיימת **בחלק מתאי הנבט (Germ cells)** של ההורה, אבל **לא** בתאים הסומטיים שלו.

- ההורה **נראה בריא** לחלוטין (אין מוטציה בתאי הגוף שלו)
- אבל **חלק מתאי הזרע/הביצית** נושאים את המוטציה
- לכן הוא יכול להעביר את המוטציה **לכמה ילדים**

**למה לא De Novo (תשובה 1)?**

מוטציה De Novo מתרחשת **באופן אקראי** ונדיר. שני ילדים עם אותה **מוטציה דומיננטית** באופן בלתי תלוי - סטטיסטית כמעט בלתי אפשרי.

**ההבדל בין סוגי מוזאיציזם:**

סוג	מיקום המוטציה	ביטוי בהורה	העברה לדור הבא
Somatic	חלק מתאי הגוף	ביטוי קל/חלקי	לא
Germline	חלק מתאי הנבט	<b>ללא ביטוי</b>	<b>כן</b>

**חשיבות קלינית:** גם אם בדיקת דם של ההורה תצא תקינה (בדיקת תאים סומטיים), עדיין יש סיכון להעברה - כי המוטציה בתאי הנבט בלבד.

מקור: שיעור 4 - De Novo ומוזאיציזם

**שאלה 19: Loss of Function לעומת Gain of Function**

מה נכון לגבי מוטציות Gain of Function?

- א. הן בדרך כלל רצסיביות כי צריך ששני האללים יהיו פגומים
- ב. הן בדרך כלל דומיננטיות כי החלבון מקבל פעילות חדשה/מוגברת שמספיק עותק אחד שלה לגרום לנזק
- ג. הן בדרך כלל דומיננטיות כי החלבון מונע פעילות תקינה של החלבון התקין
- ד. הן מופיעות רק במחלות רצסיביות X-linked

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

סוג מוטציה	מנגנון	דפוס תורשה
Loss of Function	אובדן פעילות	בד"כ <b>רצסיבי</b> (העותק השני מפצה)
Gain of Function	עודף פעילות / פעילות חדשה	בד"כ <b>דומיננטי</b> (מספיק עותק אחד)

**דוגמה ל-Gain of Function:**

**אכונדרופליזיה (Achondroplasia):**

- מוטציה G380R בגן **FGFR3**
- הקולטן **פעיל יותר על המידה** ← מעכב צמיחת סחוס
- **80% De Novo, Hot Spot** ← אותה מוטציה ב-90% מהמקרים
- קשר ישיר ל**גיל האב** - תאי זרע מצטברות בהם מוטציות לאורך השנים

**למה האחרות שגויות:**

- **(1) Gain of Function** הן דומיננטיות, לא רצסיביות
- **(3) Gain of Function = תוספת** פעילות, לא אובדן
- **(4) מופיעות בכל דפוסי התורשה**

מקור: שיעור 4 - מנגנוני דומיננטיות

**שאלה 20: GWAS - מקורלציה לסיבתיות**

במחקר GWAS נמצא שווריאנט גנטי X מופיע ב-40% מהאנשים עם השמנה לעומת 15% בלבד בקבוצת הביקורת. מה **לא** ניתן להסיק מתוצאה זו?

- א. יש קורלציה בין הווריאנט להשמנה
- ב. הווריאנט מהווה **גורם סיכון** להשמנה
- ג. הווריאנט **גורם** להשמנה באופן ישיר
- ד. הווריאנט שכיח יותר באוכלוסיית ההשמנה

התשובה הנכונה היא (3) - לא ניתן להסיק סיבתיות מ-GWAS.

מה GWAS כן מספק:

- קורלציה בין אתרים גנטיים לפנוטיפים  $\leftarrow (1) \checkmark$
- זיהוי גורמי סיכון  $\leftarrow (2) \checkmark$
- שכיחות שונה בין קבוצות  $\leftarrow (4) \checkmark$

מה GWAS לא מספק:

- קשר סיבתי ישיר  $\leftarrow (3) X$
- ייתכן שהאתר שנמצא קשור דרך Linkage Disequilibrium לגן אחר
- ייתכן שהוא משפיע דרך אפיסטזיס (אינטראקציה עם גנים אחרים)
- בתכונות מורכבות, גן בודד הוא גורם סיכון ולא גורם דטרמיניסטי

איך מוכיחים סיבתיות?

שילוב גישות:

- א. GWAS מזהה קורלציה (Forward Genetics)
- ב. יצירת מודל בעלי חיים (Knockout, CRISPR)  $\leftarrow$  Reverse Genetics

ג. Mendelian Randomization - שימוש בוריאנט כמשתנה אינסטרומנטלי

ד. מחקרי תאומים - הפרדת תורשה מסביבה

שיעור 12 - תכונות מורכבות

מקור: שיעור 11 - GWAS

כלל חשוב למבחן: GWAS = קורלציה  $\neq$  סיבתיות. כדי להוכיח סיבתיות צריך Reverse Genetics (Knockout, CRISPR) או Mendelian Randomization.

שאלות תרגול נוספות - סט ב' (שיעורים 3, 5, 8-13)

שאלות מבוססות על שיעורים 3, 5, 8-13: ציטוגנטיקה, ריפוי גני, CRISPR, שיטות אבחון, וגנטיקה קלינית.

שאלה 21: אי-הפרדה כרומוזומלית (Non-disjunction)

אי-הפרדה כרומוזומלית במיוזה I תיצור:

- א. שתי גמטות תקינות ושתי גמטות לא תקינות
- ב. ארבע גמטות תקינות
- ג. ארבע גמטות לא תקינות
- ד. גמטה אחת עם כרומוזום עודף ושלוש תקינות

התשובה הנכונה היא (3).

במיוזה I - הכרומוזומים ההומולוגיים נכשלים בהיפרדות:

- שני הכרומוזומים ההומולוגיים הולכים לאותו צד
- כל ארבע הגמטות לא תקינות:
- 2 גמטות עם  $n+1$  כרומוזומים
- 2 גמטות עם  $n-1$  כרומוזומים

ההבדל ממיוזה II:

במיוזה II - הכרומוטידות האחיות נכשלות בהיפרדות:

- רק 2 גמטות מושפעות (אחת  $n+1$ , אחת  $n-1$ )
- 2 גמטות נשארות תקינות (n)

מיוזה II	מיוזה I	
מה נכשל	הומולוגיים	כרומוטידות אחיות
גמטות תקינות	0 מתוך 4	2 מתוך 4
גמטות לא תקינות	4 מתוך 4	2 מתוך 4

טיפ למבחן: אם שואלים "כמה גמטות תקינות" - מיוזה I = אף אחת, מיוזה II = שתיים.

מקור: שיעור 3 - ציטוגנטיקה ואנאופלואידיה

שאלה 22: תסמונת דאון - מנגנונים

איזה מהבאים לא גורם לתסמונת דאון?

- א. טריזומיה חופשית (47, +21, XX)
- ב. טרנסלוקציה רוברטסונית 14;21
- ג. מוזאיציזם - חלק מהתאים 47 וחלק 46
- ד. מונוזומיה 21

התשובה הנכונה היא (4) - מונוזומיה 21 לא גורמת לדאון.

מונוזומיה = חסר כרומוזום. מונוזומיה אוטוזומלית היא קטלנית ולא תואמת חיים (למעט מונוזומיה X - תסמונת טרנר).

שלוש הדרכים לתסמונת דאון:

מנגנון	שכיחות	הסבר
טריזומיה חופשית	~95%	אי-הפרדה במיוזה $\leftarrow$ 3 עותקים של כרומוזום 21
טרנסלוקציה	~4%	חומר מכרומוזום 21 מחובר לכרומוזום אחר (לרוב 14)
מוזאיציזם	~1%	חלק מהתאים טריזומיים, חלק תקינים

מאפיינים קליניים:

- עיכוב התפתחותי (IQ 25-70)
  - היפוטוניה (רפיון שרירים)
  - מומי לב מולדים (40%-50)
  - קו סימיאני בכף היד
  - סיכון מוגבר ללוקמיה (פי 10-20)
  - אלצהיימר מוקדם (גן APP על כרומוזום 21)
- מקור: שיעור 3 - שינויים מספריים בכרומוזומים

שאלה 23: השוואת תסמונות כרומוזומי מין

איזה קרוטיפ מתאים לתסמונת קליינפלטר?

- א. X,45
- ב. XXY,47
- ג. XYY,47
- ד. XXX,47

**השוואת תסמונות כרומוזומי מין:**

תסמונת	קרוטיפ	מין	מאפיינים עיקריים
טרנר	X,45	נקבה	קומה נמוכה, דיסגנזה שחלוקת, צוואר עם קפלי עור, Coarctation of Aorta
קליינפלט	XXY,47	זכר	גובה מעל הממוצע, היפוגונדיזם, אשכים קטנים, עקרות, גינקומסטיה
סופר-זכר	XXY,47	זכר	גובה מעל הממוצע, פוריות תקינה, אקנה חמורה
טריזומיה X	XXX,47	נקבה	פנוטיפ תקין ברוב המקרים, פוריות תקינה

**נקודות מפתח לקליינפלט:**

- שכיחות: 1:1,000 לידות זכרים
- X נוסף = עודף גנים מכרומוזום X שלא עוברים אינאקטיבציה מלאה
- אזואוספרמיה** (היעדר תאי זרע) ← עקרות
- טיפול: טסטוסטרון, ואפשר טיפולי פוריות (ביופסיה מאשך)

שיעור: 5	מקור: שיעור 3 - תסמונות כרומוזומי מין
----------	---------------------------------------

**שאלה 24: Noonan לעומת Turner**

לידה עם קומה נמוכה, צוואר רחב, ואוזניים נמוכות. באקו לב נמצא **Pulmonic Stenosis**. מה האבחנה הסבירה?

- תסמונת טרנר (X,45) - כי יש קומה נמוכה וצוואר רחב
- תסמונת Noonan - כי מום הלב מתאים
- תסמונת דאון - כי יש קומה נמוכה
- תסמונת אדוארדס - כי יש מום לב

פתרון

התשובה הנכונה היא (2) - Noonan.

**המפתח הוא מום הלב:**

תסמונת	מום לב אופייני
Turner	Coarctation of Aorta (היצרות אאורטה)
Noonan	Pulmonic Stenosis (היצרות מסתם ריאתי)

**Noonan = "ה-Turner האוטוזומלי":**

- מאפיינים פנוטיפיים דומים לטרנר (קומה נמוכה, צוואר רחב, אוזניים נמוכות)
- אבל:** Noonan = **מוטציה אוטוזומלית** (לרוב PTPN11 במסלול RAS-MAPK)
- Turner = **מונוזומיה** (45,X)
- Noonan מופיעה **בשני המינים**, Turner רק בנקבות
- Noonan **שייכת לקבוצת ה-Locus RASopathies** (Heterogeneity):
- PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS ועוד
- כל הגנים על **אותו RAS-MAPK Pathway**

מקור: שיעור 9 - שיטת מעבדה ועוד.

**שאלה 25: דושן לעומת בקר**

מה ההבדל המרכזי בין דושן (DMD) לבקר (BMD)?

- דושן X-linked ובקר אוטוזומלי
- בדושן יש דיסטרופין קצר/לא תקין, בבקר אין דיסטרופין כלל
- בדושן אין דיסטרופין כלל, בבקר יש דיסטרופין קצר/לא תקין
- בקר חמור יותר מדושן

**דיסטרופין** = חלבון שמחבר בין היחידה המתכווצת לממברנת תא השריר. בלי דיסטרופין - התא לא יציב ומתפרק.

דושן (DMD)	בקר (BMD)	חלבון
אין כלל	יש, אבל קצר/לא תקין	חלבון
Deletion/Frameshift	In-frame deletion	סוג מוטציה
חמור	קל יותר	חומרה
בגיל 12	עדיין הולכים בגיל 20+	כיסא גלגלים
עשרות אלפים	גבוה אבל פחות	CPK

**סימנים קליניים בדושן:**

- Gower sign** - הילד "מטפס על עצמו" כדי לקום (חולשת שרירי ירכיים)
- Pseudohypertrophy** - נראה כאילו שרירי שוק גדולים, אבל זו החלפה לשומן
- קרדיומיופטיה ובעיות נשימה

**נשאות (נשים Carrier):**

- יכולות להיות סימפטומטיות (בגלל X inactivation לא אקראית)
- CPK מעט גבוה
- סיכון לקרדיומיופטיה

מקור: שיעור 5 - מחלות X-linked

**שאלה 26: CRISPR-Cas9 - מנגנון**

מה **לא** נכון לגבי מנגנון CRISPR-Cas9?

- Cas9 הוא אנדונוקלאז שחותך את שני גדילי ה-DNA
- ב. Guide RNA מכונן את Cas9 לאתר המטרה הספציפי
- ג. Cas9 יכול לחתוך רק באתרי הכרה קבועים כמו אנזימי רסטריקציה
- ד. כדי לתקן רצף (ולא רק להשתיק) צריך להוסיף תבנית (Template)

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

שימו לב שהיה צריך לבחור מה לא נכון.

**ההבדל הקריטי בין CRISPR לאנזימי רסטריקציה:**

CRISPR-Cas9	אנזימי רסטריקציה	ספציפיות
כל רצף שה-Guide RNA מכונן אליו	אתר הכרה קבוע (8-4 bp)	ספציפיות
<b>ניתן לתכנת</b> לכל מטרה	<b>לא</b> ניתן לשינוי	גמישות
מערכת חיסון חיידיקית	חיידיקים שונים	מקור

**שלושת רכיבי CRISPR:**

- Cas9 - אנדונוקלאז שחותך שני גדילים (Double Strand Break)
  - Tracer RNA - חיוני לפעילות Cas9
  - CRISPR RNA - מכונן למטרה
- גינפר דאודנה (2013) איחדה את שני ה-RNA ל-Guide RNA אחד ← פישטה את המערכת לשני רכיבים בלבד.

**שני שימושים:**

- השתקת גן** - חיתוך בלבד, תיקון שגוי ע"י NHEJ
- תיקון רצף** - חיתוך + תבנית (Template) ← רקומבינציה הומולוגית

מקור: שיעור 13 - CRISPR

פתרון  
 התשובה הנכונה היא (3) - **Western Blot**.  
**הכלל הפשוט לזכירה (SNoW DRoP):**

שיתה	מה בודקת	מולקולה
Southern	DNA	DNA
Northern	RNA	RNA
Western	Protein	חלבון

SNoW = Southern, Northern, Western DRoP = DNA, RNA, Protein

**מתי משתמשים בכל שיטה:**

- **Southern Blot** - בדיקת רצף DNA ספציפי, דליציות גדולות, RFLP
  - **Northern Blot** - האם גן מתבטא ברקמה מסוימת (= האם יש mRNA)
  - **Western Blot** - האם **חלבון** מיוצר, בכמה, ובאיזה גודל
- למה לא PCR (תשובה 4)?**  
 PCR בודק DNA - הוא יגלה אם הגן קיים, אבל לא אם החלבון מיוצר. גן יכול להיות קיים ולא להתבטא ברקמה מסוימת.  
 מקור: שיעור 9 - שיטות אבחון מולקולריות

**שאלה 29: NGS - Coverage לעומת Depth**

מה ההבדל בין Coverage ל-Depth בריצוף NGS?

- Coverage = כמה פעמים נקרא כל נוקלאוטיד; Depth = אחוז הגנום שרוצף
- Coverage = האם כל האזור רוצף; Depth = כמה פעמים נקראה כל עמדה
- שניהם אותו דבר עם שמות שונים
- Coverage רלוונטי רק ל-Exome ו-Depth רלוונטי רק ל-Genome

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

מונח	שאלה	דוגמה
Coverage	האם ריצפתי את כל האזור?	אם Probe לא תפס אזור מסוים - אין Coverage שם
Depth	כמה פעמים ריצפתי כל עמדה?	אם ראיתי נוקלאוטיד 30 פעמים - Depth = 30x

**למה Depth חשוב?**

אם ראיתי אות פעם אחת בלבד - אולי זו טעות טכנית. אם ראיתי אותה 30 פעמים - אני בטוחה שזו האות הנכונה.  
**סטנדרט מינימלי: 20x** - לפחות 20 קריאות בכל עמדה.

**איך מזהים הטרוזיגוט?**

אם ב-Depth של 30x רואים:

- 15 קריאות T + 15 קריאות C ← **הטרוזיגוט** (אלל אחד T, אלל אחד C)
- 30 קריאות T ← **הומוזיגוט**

מקור: שיעור 8 - NGS ומדדי איכות

**שאלה 30: Panel לעומת Exome לעומת Genome**

מה נכון לגבי Whole Exome Sequencing (WES)?

- מרצף את כל הגנום כולל אינטרונים
- מרצף רק את האזור המקודד
- מרצף רק רשימת גנים ספציפית למחלה
- מרצף רק כרומוזומי מין

**שאלה 27: ריפוי גני - בחירת וקטור**

רוצים להכניס גן מדווח לתאי עצב (שאינם מתחלקים). באיזה וקטור נשתמש?

- רטרו-וירוס פשוט (Simple Retrovirus)
- רטרו-וירוס מורכב (לנטי-וירוס)
- ליפוזומים בלבד
- אדנו-וירוס

פתרון

התשובה הנכונה היא (2) - **לנטי-וירוס (רטרו-וירוס מורכב)**.

וקטור	תאים מתחלקים	תאים שאינם מתחלקים	אינטגרציה
רטרו-וירוס פשוט (MLV)	✓	✗	כן
לנטי-וירוס (מבוסס HIV)	✓	✓	כן
אדנו-וירוס	✓	✓	לא (זמני)
ליפוזומים	✓	✓	לא (זמני)

**למה רטרו-וירוס פשוט לא עובד?**

רטרו-וירוס פשוט צריך שמעטפת הגרעין תתפרק (= מיטוזה) כדי לגשת ל-DNA ולבצע אינטגרציה. תאי עצב לא מתחלקים ← אין מיטוזה ← לא יכול להיכנס לגרעין.

**למה לנטי-וירוס כן עובד?**

ללנטי-וירוס יש מנגנוני ייבוא פעיל לגרעין - הוא יכול לחדור דרך הנקוביות של מעטפת הגרעין גם בלי שהיא מתפרקת.

**דוגמה קלינית: CAR-T (אמילי ווייטהד)**

- HIV מהונדס שימש כווקטור להכנסת גן CAR לתאי T
- הוויורוס "רוקן" מהאזורים הפתוגניים
- תאי T הונדסו לזהות ולתקוף CD19 על תאי סרטן

מקור: שיעור 13 - ריפוי גני

**שאלה 28: שיטות Blotting**

חוקר רוצה לבדוק האם חלבון מסוים מיוצר ברקמת לב. באיזה שיטה ישתמש?

- Southern Blot
- Northern Blot
- Western Blot
- PCR

בדיקה	מה מרוצף	אחוז מהגנום	כמות וריאנטים	יתרון
Panel	רשימת גנים ספציפית	מעט מאוד	מעט	ממוקד, זול
WES (Exome)	כל האזור המקודד	~1%	~100,000	מאזן בין היקף לעלות
WGS (Genome)	הכל	100%	הרבה מאוד	מקיף, מהיר (ללא Capture)

**למה Exome פופולרי?**

רוב המוטציות שגורמות למחלות מונוגניות נמצאות באקסונים (אזורים מקודדים). לכן ריצוף 1% מהגנום תופס את רוב המוטציות הרלוונטיות - במחיר נמוך בהרבה מ-Genome.

**מתי WGS עדיף?**

- **BabySeq** (תינוקות בטיפול נמרץ) - כי WGS **מהיר יותר** (מדלג על שלב ה-Capture)
- כשחושדים במוטציות **מחוץ לאקסום** (אינטרונים, רגולטורים)

**האתגר:** מ-100,000 וריאנטים ב-Exome, צריך למצוא את **האחד** שגורם למחלה.

מקור: שיעור 9 - סוגי בדיקות NGS

**שאלה 31: סיווג וריאנטים - ACMG**

מהו (Variant of Unknown Significance) **VUS**?

- וריאנט שנקבע כגורם מחלה
- וריאנט שלא מדווחים עליו כי הוא כנראה שפיר
- וריאנט שאין מספיק מידע כדי לקבוע אם הוא גורם מחלה או שפיר
- וריאנט שאין מספיק מידע כדי לקבוע אם הוא גורם מחלה, ולכן מתייחסים אליו כפתוגני

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

**סולם ACMG:**

סיווג	ודאות	פעולה
Pathogenic	>99%	מדווחים, משפיע על טיפול
Likely Pathogenic	~90%	מדווחים, מתייחסים כפתוגני
VUS	<b>לא ידוע</b>	מדווחים, אבל <b>לא פועלים</b> על פיו
Likely Benign	~90%	לרוב לא מדווחים
Benign	<99%	לא מדווחים

**הנקודה הקריטית שהמרצה הדגישה:**

**VUS לא שווה אבחנה!** רופאים רבים רואים "נמצא שינוי גנטי" וחושבים שזו ההבחנה - אבל VUS אומר "לא יודעים".

**למה בכל זאת מדווחים VUS?**

כי בעתיד עשוי להצטבר מידע (עוד חולים, מחקרים חדשים) שיאפשר לסווג אותו מחדש.

**הראיה החזקה ביותר לסיווג:**

**שכיחות באוכלוסייה** - אם וריאנט מופיע ב-0.5% מהאוכלוסייה (במאגר gnomAD), הוא כנראה **לא** גורם מחלה נדירה.

מקור: Variant Classification - שיעור 9

**שאלה 32: De Novo כראיה**

מדוע מוטציה De Novo (שקיימת בילד אך לא בהורים) נחשבת ראיה חזקה לפתוגניות?

- כי מוטציות De Novo תמיד גורמות למחלה
- כי ההופעה הספונטנית של מוטציה חדשה **במקביל** להופעת מחלה מעלה מאוד את הסבירות לקשר
- כי מוטציות De Novo נובעות תמיד מאב מבוגר
- כי מוטציות מורשות תמיד שפירות

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**הלוגיקה:**

מוטציה שלא עברה בתורשה = **נוצרה ספונטנית** באותו הריון. העובדה שהתרחשה **בדיוק** מוטציה חדשה, **ובדיוק** הילד חולה - הסבירות שזה מקרי היא נמוכה מאוד.

**בסולם ACMG: De Novo = 4 נקודות (Strong Evidence).**

**למה האחרות שגויות:**

- (1) לא תמיד - יש גם מוטציות De Novo שפירות
- (3) לא בהכרח. קשר לגיל האב נכון בחלק מהמקרים (כמו אכונדרופלאזיה), אבל לא תמיד
- (4) שגוי - מוטציות מורשות יכולות גם הן להיות פתוגניות

**ההיפך גם נכון:**

אם מוטציה **מורשת מהורה בריא** במחלה דומיננטית חמורה - זו ראיה חזקה **ששפירה** (אחרת ההורה היה חולה).

מקור: שיעור 9 - ראיות לסיווג וריאנטים

**שאלה 33: Secondary Findings**

מהם Secondary Findings בריצוף גנטי?

- ממצאים שקשורים ישירות לשאלה הקלינית
- גנים שמחפשים בלי קשר לשאלה המקורית
- ממצאים שנמצאו בטעות ולא מדווחים עליהם
- ממצאים שרלוונטיים רק לילדים

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**למה מחפשים 84 גנים שלא קשורים לשאלה?**

כי אלה גנים **Actionable** - אם מוצאים בהם מוטציה, **יש מה לעשות**.

גן	מחלה	פעולה
BRCA1/2	סרטן שד/שחלות	מעקב הדוק, ניתוח מניעתי
Lynch genes	סרטן מעי	קולונוסקופיות תכופות
APC	FAP	מעקב פוליפים
<b>גני אריתמיות</b>	מוות לבבי פתאומי	טיפול מונע

**כלל חשוב: לא מדווחים BRCA בילדים!**

- הילד צריך **אוטונומיה** להחליט בעצמו בגיל 18
- חריג: מחלות שמתחילות **בילדות** (כמו APC עם פוליפים מגיל 12)

**הבדל: Secondary ≠ Incidental:**

- **Secondary** = מחפשים **באופן אקטיבי** (84 גנים)
- **Incidental** = עלה **במקרה** ולא חיפשנו

מקור: שיעור 9 - Secondary Findings

**שאלה 34: Sanger לעומת NGS**

מה **נכון** לגבי ריצוף סנגר?

- מרצף מיליוני מקטעים במקביל
- מוגבל לכ-500 bp בריאקציה אחת

ג. זול ומהיר יותר מ-NGS  
 ד. לא משתמשים בו יותר כיום

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

	NGS	Sanger
<b>אורך</b>	מיליוני מקטעים במקביל	~500 bp בריאקציה
<b>מהירות</b>	מהיר	איטי
<b>עלות</b>	זול ליחידת מידע	יקר ליחידת מידע
<b>עיקרון</b>	ריצוף מקבילי	ddNTP שעוצרים סינתזה
<b>שימוש היום</b>	בדיקות רחבות (Panel, Exome, Genome)	אישור ממצאים, מוטציות ידועות

Sanger עדיין בשימוש! (לכן תשובה 4 שגויה)

שימושים עכשוויים של Sanger:

- אישור ממצאים שנמצאו ב-NGS (Gold Standard)
- בדיקת מוטציות ידועות במשפחה
- בדיקות משפחתיות - כשכבר יודעים מה לחפש

מקור: שיעור 8 - Sanger Sequencing

### שאלה 35: Genomic Imprinting

מה נכון לגבי החתמה גנומית (Genomic Imprinting)?

- א. כל הגנים מתבטאים באופן שווה משני ההורים
- ב. ביטוי של גנים מסוימים תלוי במקור ההורי
- ג. תהליך שקורה רק בנקבות
- ד. שם אחר לאינאקטיבציה X

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

Genomic Imprinting = מנגנון אפיגנטי שבו גנים מסוימים מתבטאים רק מהעותק האימהי או רק מהעותק האבהי.

דוגמה מהשיעור - טריפלואידיה:

מקור הסט הנוסף	תוצאה
סט נוסף מהאב	שליה גדולה (Hyperplasia), עובר קטן
סט נוסף מהאם	שליה קטנה, עובר גדול, הפלה מוקדמת

הפנוטיפ שונה למרות שבשני המקרים יש 69 כרומוזומים - כי למקור ההורי יש משמעות.

למה האחרות שגויות:

- (1) לא נכון - יש גנים שמתבטאים רק מעותק אחד
- (3) לא נכון - קורה בשני המינים
- (4) לא נכון - אינאקטיבציה X הוא תהליך אחר (XIST/lncRNA)

מקור: שיעור 3 - פוליפלואידיה והחתמה גנומית

### שאלה 36: PCR - בעיית Pseudogenes

מהי הבעיה העיקרית של Pseudogenes בבדיקות PCR?

- א. הם גורמים לזיהום של הדגימה
- ב. ה-Primers עלולים לתפוס את ה-Pseudogene במקום הגן האמיתי
- ג. הם מעלים את עלות הבדיקה
- ד. הם גורמים לפריימרים להתפרק

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

Pseudogenes = רצפי DNA שדומים מאוד לגן פעיל, אבל לא מתפקדים (עותקים "שבורים" שנוצרו באבולוציה).

### הבעיה ב-PCR:

אם ה-Primer מתוכנן לגן X, אבל יש Pseudogene עם רצף כמעט זהה - ה-Primer יכול להיקשר לשני המקומות. התוצאה:

- מקבלים תוצר PCR מה-Pseudogene במקום מהגן האמיתי
- או בנוסף לגן האמיתי
- לא ניתן להבחין ביניהם בקלות

אז הבעיה קיימת גם ב-NGS - בשלב ה-Alignment, חתיכה שהגיעה מ-Pseudogene עלולה "להתיישר" על הגן האמיתי.

פתרון: תכנון Primers שספציפיים לאזור שבו הגן והפסאודוגן שונים.

מקור: שיעור 8 - PCR ובעיות טכניות

### שאלה 37: Locus Heterogeneity

מה מתאר הכי טוב את המושג Locus Heterogeneity?

- א. מוטציה אחת גורמת למחלות שונות
- ב. מוטציות בגנים שונים גורמות לאותה מחלה
- ג. מוטציה שמתבטאת בחומרה שונה אצל אנשים שונים
- ד. מוטציה שעוברת רק מהאם

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

Locus Heterogeneity = גנים שונים ← אותה מחלה.

### דוגמה קלאסית: Noonan Syndrome

אפשר לקבל Noonan מ-PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS ועוד - כי כולם על אותו מסלול (RAS-MAPK). פגיעה בכל נקודה במסלול ← תוצאה דומה.

הבחנה ממושגים דומים:

מושג	הגדרה	דוגמה
Locus Heterogeneity	גנים שונים ← אותה מחלה	Noonan מ-PTPN11 או SOS1
Allelic Heterogeneity	מוטציות שונות באותו גן ← אותה מחלה	מוטציות שונות ב-CFTR ← CF
Variable Expressivity	אותה מוטציה ← חומרה שונה	NF1 קל עד חמור
Pleiotropy	מוטציה אחת ← מחלות שונות	FGFR3 ← אכונדרופליזיה או תנפוריק

מקור: שיעור 9 - RASopathies ו-Locus Heterogeneity

### שאלה 38: הכלאה דו-גנית

הכלאה של AaBb × AaBb (שני גנים אוטוזומליים בלתי תלויים), מה ההסתברות לצאצא עם פנוטיפ רצסיבי בשני הגנים (aabb)?

- א. 1/4
- ב. 3/16
- ג. 9/16
- ד. 1/16

**עקרון מנדל השני (Independent Assortment):**

כשהגנים על כרומוזומים שונים (בלתי תלויים), מחשבים כל גן בנפרד ומכפילים:

$$P(aa) = \frac{1}{4} Aa \times Aa : A$$

$$P(bb) = \frac{1}{4} Bb \times Bb : B$$

שניהם יחד:

$$P(aabb) = \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$$

יחסי הפנוטיפים המלאים מ- AaBb × AaBb:

פנוטיפ	יחס	הסתברות
A_B (דומיננטי בשניהם)	9	9/16
A_bb (דומיננטי A, רצסיבי B)	3	3/16
_aaB (רצסיבי A, דומיננטי B)	3	3/16
aabb (רצסיבי בשניהם)	1	1/16

סה"כ: 9:3:3:1

מקור: שיעור 6 - הכלאות דו-גניות	תרגול 1
---------------------------------	---------

**שאלה 39: BabySeq - ריצוף מהיר לתינוקות**

מדוע ב-BabySeq (ריצוף גנום מהיר לתינוקות בטיפול נמרץ) משתמשים ב-Whole Genome ולא ב-Whole Exome?

- כי Genome זול יותר
- כי Genome מהיר יותר
- כי Exome לא יכול לזהות מוטציות נקודתיות
- כי Genome בודק רק כרומוזומי מין

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**בשלב ה-Capture (ב-Exome),** משתמשים ב-Probes שתופסים רק את האקסונים. שלב זה **לוקח זמן** ובמצב של תינוק קריטי, **כל יום חשוב**.

ב-Genome - מדלגים על ה-Capture ומרצפים **הכל** ישר ← **תשובה תוך 5 ימים** במקום שבועות.

**מקרה חיובי מהשיעור:**

תינוק בן 48 שעות, פרכוסים בלתי נשלטים ← נמצאה מוטציה ב-B6-Dependent Epilepsy ← נתנו ויטמין B6 ← התינוק חזר להיות תקין. **הצלנו חיים.**

**מקרה "שלילי" שגם עוזר:**

תינוק דומה ← נמצאה Epileptic Encephalopathy עמידה לטיפול ← הפסיקו טיפולים אגרסיביים ← עזר להורים לסגור מעגל.

**המסר:** גם כשאין טיפול, יש **ערך לאבחנה** - מניעת ברור מיותר, תשובות להורים, ותכנון הריונות עתידיים.

מקור: שיעור 9 - BabySeq

**שאלה 40: שיטות חדירה לתאים בריפוי גני**

איזו שיטה מתאימה לריפוי גני Ex Vivo?

- הזרקת DNA ישירות לריאות
- הוצאת תאים מהגוף, ביצוע השינוי במעבדה, והחזרתם
- שימוש באדנו-וירוס שמוזרק לגוף ישירות
- שימוש בליפוזומים שמוזרקים לוורידים

התשובה הנכונה היא (2).

**שני סוגי ריפוי גני:**

In Vivo	Ex Vivo	
הגעה לתאים בתוך הגוף	הוצאת תאים ← טיפול במעבדה ← החזרה	<b>עיקרון</b>
נגיש לרקמות פנימיות	שליטה מלאה, בטיחות	<b>יתרון</b>
ריאות (CF), רשתית, מוח	תאי דם, מח עצם, תאי T	<b>מתאים ל</b>
טיפול גנטי לציסטיק פיברוזיס	CAR-T (אמילי ווייטהד)	<b>דוגמה</b>

**שיטות להכנסת DNA לתאים:**

שיטה	עיקרון	יתרון	חסרון
<b>וירוסים</b>	חדירה טבעית לתאים	יעילות גבוהה	חשש מפוטוגניות
<b>שוק חשמלי</b>	ערעור ממברנה	פשוט	פוגע בתאים
<b>ליפוזומים</b>	מעטפת שומנית מתמזגת עם ממברנה	בטוח	פחות שליטה

מקור: שיעור 13 - ריפוי גני

**שאלות תרגול נוספות - סט ג' (שיעורים 2, 3, 5, 7, 8)**

שאלות מבוססות על שיעורים 2, 3, 5, 7, 8: ציטוגנטיקה מתקדמת, מוטציות ותיקון DNA, תורשה X-linked, בקרת ביטוי גנים ואפיגנטיקה.

**שאלה 41: X Inactivation (Lyonization)**

מה **נכון** לגבי אינאקטיבציה X?

- תמיד מושתק ה-X שהגיע מהאם
- התהליך מתווך על ידי long non-coding RNA בשם XIST שעוטר את ה-X המושתק
- ה-X המושתק ממשיך לבטא את כל הגנים שלו
- התהליך מתרחש רק בתאי מין

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**מנגנון X Inactivation:**

- X Inactivation Center (XIC) מייצר lncRNA בשם XIST
- XIST RNA עוטר את הכרומוזום X שעתידי להיות מושתק
- מגויסים אנזימי מתילציה ודה-אצטילציה
- הכרומוזום הופך ל-Barr Body - כרומוזום X דחוס וקומפקטי
- מתרחש בשלב מוקדם של העובר (20-10 תאים)

**עקרונות חשובים:**

- רנדומלי** בדרך כלל - לא תמיד מהאם (לכן תשובה 1 שגויה)
- Non-random (Skewed) X Inactivation** - כשיש מוטציה ב-X אחד, תאים עם ה-X הפגום "מסתדרים פחות טוב" ← לחץ סלקציה על התאים (לא על האדם!)
- הכלל:** תמיד נשאר רק X אחד פעיל (גם ב-XXY, גם ב-XXX)

**דוגמה קלינית - חתולות:**

חתול עם 3 צבעים = **נקבה** - בגלל המוזאיקה מ-X Inactivation.

מקור: שיעור 5 - X Inactivation

**שאלה 42: כרומוזום פילדלפיה**

מהו **כרומוזום פילדלפיה** ולאילו מחלה הוא קשור?

א. דליציה בכרומוזום 22 הגורמת לתסמונת DiGeorge

ב. טרנסלוקציה רציפרוקלית t(9;22) היוצרת גן הברידי הגורם ל-CML

ג. טריזומיה של כרומוזום 22

ד. אינברסיה בכרומוזום 9 הגורמת ללימפומה

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**כרומוזום פילדלפיה - t(9;22):**

- **טרנסלוקציה רציפרוקלית** בין כרומוזומים 9 ו-22
- השבר נמצא **בתוך גנים** - ולכן למרות שהטרנסלוקציה מאוזנת, היא פתוגנית
- נוצר **גן הברידי חדש: BCR-ABL**
- הגן הברידי מקודד לחלבון לא תקין עם פעילות קינאז מוגברת

**המחלה: CML (Chronic Myeloid Leukemia)**

- לוקמיה מיאלואידית כרונית
- פוגעת בתאי גזע של מח העצם
- **מוטציה סומטית** - לא עוברת לצאצאים

**נקודת מפתח:** טרנסלוקציה מאוזנת **לא תמיד שפירה** - אם השבר בתוך גן, יכול ליצור גן הברידי חדש ← סרטן.

מקור: שיעור 3 - טרנסלוקציות סומטיות

**שאלה 43: FISH לעומת CMA**

איזו שיטה מזהה **טרנסלוקציה מאוזנת?**

- CMA (Chromosomal Microarray)
- FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)
- קריוטיפ רגיל
- PCR

פתרון

התשובה הנכונה היא (3) - **קריוטיפ**.

**למה דווקא קריוטיפ?**

שיטה	מה רואים	מזהה טרנסלוקציה מאוזנת?
קריוטיפ	כל הכרומוזומים (~5 Mb רזולוציה)	כן - רואים שינויי מבנה
CMA	CNVs - דליציות ודופליקציות	לא - אין שינוי בכמות החומר
FISH	אתר ספציפי (צריך להשערה)	רק אם יודעים מה לחפש
PCR	רצף ספציפי	לא

**הנקודה הקריטית של CMA:**

CMA מזהה **שינויים בכמות** (Copy Number Variants) - דליציות ודופליקציות. אבל בטרנסלוקציה מאוזנת **אין שינוי בכמות**, רק במיקום ← CMA "עיוור" לטרנסלוקציות מאוזנות.

**מגבלת FISH:**

FISH דורש **השערה מראש** - "צריכה להיות פה איזושהי חשיבה לגבי הבעיה של הילד", כפי שהמרצה הדגישה. FISH לא נותן הסתכלות מלאה על כל הכרומוזומים.

מקור: שיעור 2 - שיטות ציטוגנטיות

**שאלה 44: אינברסיה פריצנטרית לעומת פאראצנטרית**

מה ההבדל בין אינברסיה **פריצנטרית** ל**פאראצנטרית**?

- פריצנטרית כוללת את הצנטרומר, פאראצנטרית לא
- פאראצנטרית כוללת את הצנטרומר, פריצנטרית לא
- שתייהן כוללות את הצנטרומר
- אינברסיה לא משפיעה על פוריות

פתרון

התשובה הנכונה היא (1).

פריצנטרית (Pericentric)	פאראצנטרית (Paracentric)	
כלול בהיפוך	לא כלול	<b>צנטרומר</b>
משתרעת על שתי הזרועות	בתוך זרוע אחת בלבד	<b>מיקום</b>
דליציה + דופליקציה	כרומוזום <b>דיצנטרי</b> + פרגמנט <b>אצנטרי</b>	<b>תוצרי Crossing Over</b>
viable 5-15% (אך עם בעיות)	כמעט 0% viable	<b>הישרדות צאצאים</b>

**נשאים של אינברסיות:**

- בדרך כלל **בריאים** (כל החומר הגנטי קיים)
- **בעיות פוריות:** הפלות חוזרות, כי Crossing Over בתוך לולאת האינברסיה מייצר גמטות לא מאוזנות
- שיעור רקומבינציה באזור האינברסיה שואף ל**לאפס**

מקור: שיעור 3 - אינברסיות כרומוזומליות

**שאלה 45: Rett Syndrome**

מה נכון לגבי תסמונת Rett?

- מופיעה בשני המינים באופן שווה
- X-linked דומיננטית, Male Lethal
- אוטוזומלית רצסיבית
- ביטוי קליני מלידה

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**Rett Syndrome - מאפיינים:**

- **תורשה: X-linked Dominant, Male Lethal**
- **גן:** MECP2 (Methyl CpG binding protein 2)
- רואים **רק בנות** - בנים עם המוטציה לא שורדים

**מהלך קליני:**

- התפתחות תקינה** עד גיל שנה-שנה וחצי
- רגרסיה** - הילדה מאבדת כישורים שכבר רכשה (דיבור, הליכה)
- Hand-washing movements** - תנועות ידיים אופייניות, ללא שימוש תכליתי
- פיגור עמוק, אפילפסיה

**למה האחרות שגויות:**

- **Male Lethal (1)** - לא שווה בשני המינים
- **(3)** לא אוטוזומלית - X-linked
- **(4)** הביטוי מתחיל **אחרי** שנה (לפני כן - תקינה)

מקור: שיעור 5 - X-linked Dominant

**שאלה 46: Fragile X - מספר חזרות**

ילד עם פיגור שכלי, אוזניים גדולות, ומקרופליה. בבדיקה גנטית נמצאו **250 חזרות CGG** בגן FMR1. מה המצב?

- Premutation - הילד בסיכון לעתיד
- Full Mutation - תסמונת Fragile X
- תקין - עד 300 חזרות אין בעיה
- מוטציה אחרת שאינה קשורה ל-FMR1

**טווחי חזרות CGG ב-FMR1:**

חזרות	סיווג	ביטוי
עד 55	תקין	בריא
55-200	Premutation	סיכון להרחבה בדור הבא
מעל 200	Full Mutation	תסמונת Fragile X

250 חזרות = Full Mutation.

**מאפיינים קליניים:**

- **הסיבה השכיחה ביותר** לפיגור שכלי תורשתי
- אוטיזם, ADHD
- **מקרוצפליה** (ראש גדול)
- **אורכידיזם** (אשכים גדולים - לאחר ההתבררות)
- פנים אופייניות: אוזניים גדולות, מצח גבוה, פנים משולשות

**Anticipation מיוחד:**

- הרחבת החזרות קורה בעיקר **במעבר מאם לילד**
- 100 חזרות = **100% סיכוי** להרחבה מעל 200 בדור הבא

מקור: שיעור 5 - Fragile X

**שאלה 47: סוגי מוטציות נקודתיות**

איזה סוג מוטציה גורם לניק **החמור ביותר**?

- Silent Mutation
- Missense Mutation
- Frameshift Mutation
- Read-through Mutation

פתרון

התשובה הנכונה היא (3) - **Frameshift**.

סוג	מה קורה	חומרה
Silent	קודון חדש מקודד לאותה חומצת אמינו	אין נזק
Missense	החלפת חומצת אמינו אחת	משתנה (Conservative) ← קל; Non-conservative (חמור) ←
Nonsense	Stop codon מוקדם	חמור - חלבון קצר
Frameshift	הוספה/חסר שלא כפולת 3 ← כל הרצף משתבש	הכי חמור - כל הקודונים מנקודת המוטציה שגויים
Read-through	Stop codon הופך לחומצת אמינו	חלבון ארוך מדי

**למה Frameshift הכי חמור?**

כי הוא משפיע על כל הרצף מנקודת המוטציה ואילך - לא רק על חומצה אמינית אחת, אלא על כל החלבון.

**דוגמה:**

מקורי: AUG-GCA-UGC-UAA

הוספת A: AUG-AGC-AUG-CUA-A ... ← כל הקודונים השתנו!

מקור: שיעור 8 - סוגי מוטציות

**שאלה 48: P53 - שומר הגנום**

מה לא מתפקידי חלבון P53?

- א. עצירת מחזור התא בנקודות בקרה
- ב. גיוס מנגנוני תיקון DNA
- ג. הפעלת אפופטוזיס כשהתיקון נכשל
- ד. ביצוע שכפול ה-DNA

התשובה הנכונה היא (4).

שימו לב שהיה צריך לבחור במה שלא נכון.

P53 לא מבצע שכפול DNA - שכפול נעשה על ידי DNA Polymerase.

**שלושת תפקידי P53 ("שומר הגנום"):**

- א. זיהוי נזק ועצירת מחזור התא - עוצר בנקודות בקרה (G1, G2)
- ב. גיוס מנגנוני תיקון - מפעיל BER, MMR, NER, וכו'
- ג. הפעלת אפופטוזיס - אם התיקון נכשל ← מוות תאי מתוכנת

**חשיבות קלינית:**

P53 (גן TP53) הוא ה-Tumor Suppressor הנחקר ביותר. מוטציות ב-TP53 נמצאות ב-50% מכלל הסרטנים.

**נקודות בקרה במחזור התא:**

נקודה	שלב	מה נבדק?
G1	לפני S	האם התא מוכן לשכפול?
G2	אחרי S	האם ה-DNA החדש תקין?
M	מיטוזה	האם הכרומוזומים מחוברים לציר?

מקור: שיעור 8 - תיקון DNA

**שאלה 49: Xeroderma Pigmentosum - NER**

חולה עם רגישות קיצונית ל-UV וסיכון מוגבר פי 2,000 לסרטן עור. באיזה מנגנון תיקון הפגם?

- א. BER (Base Excision Repair)
- ב. NER (Nucleotide Excision Repair)
- ג. MMR (Mismatch Repair)
- ד. NHEJ (Non-Homologous End Joining)

פתרון

התשובה הנכונה היא (2) - **NER**.

**Xeroderma Pigmentosum (XP):**

- מוטציה בגנים של NER
- **אוטוזומלית רצסיבית**
- רגישות קיצונית ל-UV (דימרי T)
- סיכון מוגבר פי 2,000 לסרטן עור

**השוואת מנגנוני תיקון:**

מנגנון	סוג נזק	גודל תיקון	מחלה כשנגע
BER	בסיס בודד פגום	בסיס אחד	-
NER	דימרי (UV) T, עיוותים	24-32 בסיסים	XP
MMR	טעויות אי-התאמה בשכפול	משתנה	HNPCC (Lynch)
HR	שבר דו-גדילי	משתנה	BRCA-related cancers
NHEJ	שבר דו-גדילי	משתנה	-

NER מתקן דימרי תימין שנוצרים מקרינת UV - לכן פגיעה ב-NER גורמת לרגישות ל-UV.

מקור: שיעור 8 - מנגנוני תיקון DNA

**שאלה 50: HR לעומת NHEJ**

מה ההבדל בין **HR (Homologous Recombination)** ל-NHEJ בתיקון שברים דו-גדיליים?

- א. HR לא מדויק ו-NHEJ מדויק
- ב. HR מדויק, NHEJ לא מדויק
- ג. שניהם מדויקים באותה מידה
- ד. HR פועל רק במיטוזה ו-NHEJ רק במיטוזה

	NHEJ	HR	
מנגנון	מדביק קצוות שבורים ישירות	משתמש בכרומוזום הומולוגי כתבנית	
דיוק	לא מדויק - עלול לגרום למוטציות	מדויק	
זמינות	בכל שלב של מחזור התא	רק ב S/G2 (יש כרומטידה אחות)	
סיכון	טרנסלוקציות - חיבור קצוות מכרומוזומים שונים	מינימלי	

**חשיבות קלינית - BRCA1/2:**

גני BRCA1 ו-BRCA2 חיוניים לתיקון HR. כשהם פגועים ← התא "נופל" על NHEJ ← יותר טעויות ← סרטן שד ושחלות.

מקור: שיעור 8 - תיקון שברים דו-גדיליים.

**שאלה 51: אנמיה חרמשית - יתרון הטרוזיגוט**

מדוע מוטציית אנמיה חרמשית שכיחה באזורים אנדמיים למלריה?

- כי המלריה גורמת למוטציה
- כי נשאים הטרוזיגוטים עמידים למלריה - יתרון אבולוציוני
- כי הומוזיגוטים לאנמיה חרמשית חסינים מכל מחלה
- כי אין קשר - זה מקרי

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**יתרון הטרוזיגוט (Heterozygote Advantage):**

גנוטיפ	מצב	יתרון/חסרון
HbA/HbA	בריא	פגיע למלריה
HbA/HbS	נשא (Sickle Cell Trait)	עמיד למלריה + בריא
HbS/HbS	חולה (Sickle Cell Disease)	אנמיה חמורה

המנגנון:

- מוטציה נקודתית: Valine ← Glutamic Acid בהמוגלובין
- טפיל המלריה לא יכול להתפתח בכדוריות דם עם HbS
- נשאים (HbA/HbS) נהנים מהגנה חלקית מפני מלריה - בלי לחלות באנמיה

**העיקרון:** מוטציות לא תמיד רעות - "עסקת חבילה" אבולוציונית.

מקור: שיעור 8 - מוטציות ואבולוציה.

**שאלה 52: זיהוי תורשה X-linked**

איזה ממצא בעץ משפחה שולל ודאית תורשה X-linked?

- רק זכרים חולים
- מעבר מאב חולה לבן חולה
- נשים נשאות בלבד
- דילוג דורות

**הכלל:** אם מעביר רק Y לבנים, ו-X לבנות.

אם המחלה X-linked - אב חולה לא יכול להעביר את ה-X הפגום לבן. אם רואים אב חולה ← בן חולה - זה 100% לא X-linked.

**סיכום טיפים לזיהוי דפוסי תורשה:**

דפוס	מאפיינים
X-linked Recessive	רק זכרים חולים, עובר דרך נשאות, לא מאב לבן
X-linked Dominant	גבר חולה = כל הבנות חולות, אף בן לא חולה
AD	כל דור מושפע, 50% סיכון
AR	דילוג דורות, נישואי קרובים מגבירים

**טיפ:** אם רואים אבא מעביר לבן - 100% לא X-linked!

מקור: שיעור 5 - טיפים לזיהוי דפוסי תורשה

**שאלה 53: SHOX - Pseudoautosomal Region**

ילד עם קומה נמוכה וקיצור גפיים. בקריוטיפ - XY,46 תקין. חשד לחסר ב-SHOX. כיצד SHOX מתנהג מבחינת תורשה?

- X-linked Recessive
- Y-linked
- אוטוזומלי דומיננטי - כי נמצא ב-Pseudoautosomal Region
- מיטוכונדריאלי

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

SHOX = גן הנמצא ב-Pseudoautosomal Region (PAR) - אזור שזהה גם ב-X וגם ב-Y. לכן הוא מתנהג כמו אוטוזומלי דומיננטי - מספיק עותק פגום אחד.

**PAR:**

- אזורים בקצוות כרומוזומי X ו-Y שמאפשרים Crossing Over ביניהם
- גנים ב-PAR לא עוברים X Inactivation

**חסר SHOX - מאפיינים:**

- קומה נמוכה + קיצור גפיים (Mesomelia)
- מגיב טוב להורמון גדילה - מוסיף 8-9 ס"מ
- אחראי גם לקומה הנמוכה בתסמונת טרנר (X,45 = עותק אחד בלבד של SHOX)

מקור: שיעור 5 - Pseudoautosomal Region

**שאלה 54: Cri du Chat**

תסמונת Cri du Chat נגרמת על ידי:

- טריזומיה של כרומוזום 5
- דליציה של הזרוע הקצרה של כרומוזום 5 (-5p)
- אינברסיה בכרומוזום 5
- טרנסלוקציה רוברטסונית

- **דליציה** של הזרוע הקצרה (p) של כרומוזום 5
- שם התסמונת מגיע **מבכי אופייני** של התינוק הדומה לקול חתול
- פיגור שכלי, מיקרוצפליה

**סוגי דליציות:**

סוג	מיקום
טרמינלית	בקצה הכרומוזום
אינטרסטיציאלית	באמצע הכרומוזום

**הבחנה חשובה:** דליציות הן שינויים **לא מאוזנים** - יש **אובדן** של חומר גנטי, בניגוד לאינברסיות וטרנסלוקציות מאוזנות.

מקור: שיעור 3 - דליציות כרומוזומליות

**שאלה 55: טריזומיה 18 לעומת 13**

איזו טריזומיה חמורה יותר - **18 (אדוארדס)** או **13 (פטאו)?**

- שתייהן עם פרוגנוזה זהה
- טריזומיה 18 חמורה יותר
- טריזומיה 13 חמורה יותר
- שתייהן תואמות חיים תקינים

טריזומיה 18 (אדוארדס)	טריזומיה 13 (פטאו)	
1:5,000	1:12,000	<b>שכיחות</b>
5-15 ימים	7-10 ימים	<b>חציון הישרדות</b>
95%	רוב העוברים	<b>הפלה ספונטנית</b>
מיקרוצפליה, אגרופים קפוצים, Rocker-bottom feet, מומי לב חמורים	הולפרוזנצפליה, שפה שסועה, פולידקטיליה	<b>מאפיינים</b>

**שתייהן כמעט תמיד קטלניות**, אך טריזומיה 13 חמורה יותר בגלל הפגיעה ב-CNS (הולפרוזנצפליה).

**לעומתן - טריזומיה 21 (דאון):**

- הכרומוזום הקטן ביותר (פרט ל-Y) ← פחות גנים מושפעים
- הפרוגנוזה טובה **משמעותית** - תוחלת חיים עד +60

מקור: שיעור 3 - טריזומיות אגטוזומליות

**שאלה 56: אפיגנטיקה - אצטילציה לעומת מתילציה**

מה השפעה הכללית של **אצטילציה** של היסטונים?

- סגירת הכרומטין ועיכוב שעתוק
- פתיחת הכרומטין והגברת שעתוק
- שכפול DNA
- פירוק חלבונים

**אצטילציה מנטרלת** את המטען החיובי של הליזין בזנבות ההיסטון ← מחלישה את הקישור ל-DNA ← **כרומטין פתוח** = **שעתוק**.

מנגנון	השפעה כללית	מודיפיקציה
ניטרול מטען חיובי	<b>פתיחה</b> (Euchromatin)	<b>אצטילציה</b>
גיוס חלבוני דחיסה	<b>סגירה</b> (Heterochromatin)	<b>מתילציה H3K9/K27</b>
סימון פרומוטורים פעילים	<b>פתיחה</b>	<b>מתילציה H3K4</b>

**עיקרון מפתח:** הקונטקסט קובע! אותה מודיפיקציה יכולה לגרום לפתיחה או סגירה בהתאם למיקום הספציפי.

**יישום רפואי - מעכבי HDAC:**

מעכבי **Histone Deacetylase** (כמו Vorinostat) מגבירים אצטילציה ← פותחים כרומטין ← **טיפול בלימפומות** מסוימות.

מקור: שיעור 7 - אפיגנטיקה ומודיפיקציות היסטון

**שאלה 57: miRNA**

מהו תפקיד **microRNA (miRNA)**?

- מקודד לחלבון
- עיכוב ביטוי של גנים אחרים ברמת ה-mRNA
- שכפול DNA
- הגנה מפני וירוסים בלבד

**miRNA** = רצפי RNA קצרים (21-23 בסיסים) **שלא** מקודדים לחלבון. תפקידם: **עיכוב ביטוי** של גנים מטרה.

**מסלול יצירת miRNA:**

Pri-miRNA  $\xrightarrow{\text{Drosha}}$  Pre-miRNA  $\xrightarrow{\text{Exportin-5}}$  Cytoplasm  $\xrightarrow{\text{Dicer}}$  miRNA  $\xrightarrow{\text{RISC + Argonaute}}$  Inhibition of target mRNA

**נקודות מפתח:**

- **כשליש מהגנים** תחת בקרת miRNA
- miRNA אחד יכול לווסת **מאות גנים** שונים
- תפקיד חשוב בסרטן - miRNAs יכולים לפעול כ-**Tumor Suppressors** או **Oncogenes**

מקור: שיעור 7 - בקרת ביטוי גנים

**שאלה 58: Genetic Heterogeneity לעומת Allelic Heterogeneity**

Retinitis Pigmentosa יכולה להיגרם ממוטציות **במעל 70 גנים שונים**. מה זה מדגים?

- Allelic Heterogeneity
- Genetic (Locus) Heterogeneity
- Variable Expressivity
- Incomplete Penetrance

**הבחנה קריטית:**

מושג	הגדרה	דוגמה
Locus (Genetic) Heterogeneity	גנים שונים ← אותה מחלה	RP מ-70+ גנים; Noonan מ-PTPN11/SOS1/RAF1
Allelic Heterogeneity	מוטציות שונות באותו גן ← אותה מחלה	מפל 2,000 מוטציות בגן CFTR ← CF

**Retinitis Pigmentosa**

- מעל 70 גנים שונים יכולים לגרום לאותו פנוטיפ
- סוגי מוטציות שנמצאו: Missense, Frameshift, Nonsense, Splicing
- זוהי Genetic Heterogeneity קלאסית

**חשוב:** RP אינה תכונה מורכבת/פוליגנית - מספיקה פגיעה בגן אחד כדי לגרום למחלה. ההטרוגניות היא שלפעמים זה גן X ולפעמים גן Y.

מקור: שיעור 10 - תכונות מורכבות והטרוגניות גנטית

**Isochromosome: 59** שאלה

מהו איזו-כרומוזום?

- כרומוזום עם שני צנטרומרים
- כרומוזום שזרוע אחת חסרה והשנייה משוכפלת - שתי זרועות זהות
- כרומוזום שהתהפך ב-180°
- פרגמנט כרומוזומלי ללא צנטרומר

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**Isochromosome** = כרומוזום ש"נחתך" בצנטרומר כך שנוצר:

- מונוזומיה של זרוע אחת (חסרה)
- טריזומיה של הזרוע השנייה (משוכפלת)

**דוגמה: i(17q):**

- חסרה זרוע 17p (מונוזומיה)
- זרוע 17q מופיעה 3 פעמים: פעם בכרומוזום התקין + פעמיים באיזו-כרומוזום
- גורם למחלות המטולוגיות וסרטן (באזור 17q23)

**מושגים נלווים:**

מבנה	הגדרה
Dicentric	כרומוזום עם 2 צנטרומרים - נקרע באנפאזה
Acentric Fragment	חלק כרומוזומלי ללא צנטרומר - הולך לאיבוד
Marker Chromosome	כרומוזום קטן שלא ניתן לזהות מקורו (XX+mar,47)

מקור: שיעור 3 - שינויים מבניים מיוחדים

**שאלה 60: חישוב סיכון נשאות - CF**

**ציסטיק פיברוזיס:** נשאות באוכלוסייה 1:22. הורה אחד נשא ידוע. מה הסיכון לילד חולה?

- 1/4
- 1/22
- 1/44
- 1/88

התשובה הנכונה היא (4) - 1/88.

**שלב 1 בחישוב:**

$$P(\text{Sick child}) = P(\text{parent 2 Carrier}) \times P(\text{both passing the mutation})$$

**שלב 1 - הסתברות שהורה השני נשא:**

$$P(\text{Carrier}) = \frac{1}{22}$$

**שלב 2 - אם שניהם נשאים (Aa x Aa):**

$$P(aa) = \frac{1}{4}$$

**שלב 3 - סה"כ:**

$$P = \frac{1}{22} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{88}$$

**חלוקה מפורטת:**

- הורה 1: Aa (נשא ידוע) ← 1/2 שיעביר a
- הורה 2: 1/22 שהוא Aa ← אם כן, 1/2 שיעביר a
- סה"כ:  $\frac{1}{2} \times \frac{1}{22} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{88}$

**טיפ למבחן:** CF ( $\Delta F508$ ) היא המוטציה השכיחה ביותר, עם מעל 2,000 מוטציות ידועות בגן CFTR. נשאות 1:22 - נתון חשוב לזכור!

תרגול 2

מקור: שיעור 4 - חישובי סיכון גנטיים

**שאלות תרגול נוספות - סט ד' (שיעורי בית 6-13)**

שאלות מבוססות על תרגילי בית 6-13: בקרת ביטוי גנים, ריפוי גני, אפיגנטיקה, סיווג מוטציות, מנגנוני תיקון, ג'ל RFLP, סיווג ACMG, ממצאים משניים, תאחיזה, Hardy-Weinberg, תכונות מורכבות, CRISPR ו-CAR-T.

**שאלה 61: למה יותר mRNA לא אומר יותר חלבון?**

בניסוי נמצא שלחידק יש פי 3 רצפי mRNA מאשר לחיפושית, אך כמות החלבון זהה. מה ההסבר הסביר ביותר?

- לחידקים יש יותר ריבוזומים, מה שתמיד מוביל ליותר חלבון
- קיימות רמות בקרה נוספות מעבר לשעתוק - כגון יעילות תרגום, יציבות mRNA, ופירוק חלבון
- mRNA של חידקים לא מתורגם לחלבונים
- ה-mRNA בחיפושית ארוך יותר ולכן מייצר יותר חלבון ליחידה

כמות mRNA היא רק **רמת בקרה אחת** מתוך כמה על ביטוי גנים. גם אם יש הרבה mRNA, כמות החלבון הסופית תלויה ב:

רמת בקרה	דוגמה
שעתוק	פקטורי סיגמא, פרומוטורים, אנהנסרים
עיבוד mRNA	Splicing, Poly-A, Cap
יציבות mRNA	זמן מחצית חיים - mRNA של חידקים ייתכן שמתפרק מהר
יעילות תרגום	מספר ריבוזומים, קודון usage
בקרה לאחר תרגום	פוספורילציה, פירוק על ידי פרוטאזום (ויבוקוויטין)

**נקודת מפתח:** ביטוי גנים הוא תהליך **רב-שלבי** - אין יחס ליניארי ישיר בין כמות mRNA לכמות חלבון.

**למה האחרות שגויות:**

- (1) יותר ריבוזומים לא **תמיד** מוביל ליותר חלבון - תלוי גם ברמות בקרה אחרות
- (3) mRNA של חידקים כן מתורגם - חידקים מייצרים חלבונים
- (4) אורך mRNA לא קובע ישירות כמות חלבון

מקור: תרגיל 6 סעיף ד'	שיעור 7 - בקרת ביטוי גנים
-----------------------	---------------------------

**שאלה 62: miRNA - מנגנון הפעולה**

מה ההשפעה הצפויה של הכנסת miRNA המכוון ל-mRNA של גן X?

- הגברת שעתוק הגן
- שינוי רצף ה-DNA של הגן
- ירידה בכמות החלבון
- הפעלת שכפול DNA

miRNA **לא משנה DNA ולא משפיע על שעתוק**. הוא פועל **ברמת ה-mRNA**:

- miRNA נקשר לרצף משלים ב-mRNA של המטרה
- קומפלקס RISC (עם Argonaute) מופעל
- שתי תוצאות אפשריות:**
  - פירוק ישיר של ה-mRNA
  - עיכוב תרגום (mRNA נשאר אך לא מתורגם)

**בשני המקרים:** ירידה בכמות החלבון.

<b>חשוב:</b> miRNA הוא מנגנון <b>Post-Transcriptional</b> - כלומר לאחר השעתוק, ברמת הציטופלזמה.
---

מקור: תרגיל 6 סעיף ו')	שיעור 7 - miRNA
------------------------	-----------------

**שאלה 63: SMA ו-Zolgensma**

ילדה בת 7 חולה ב-SMA עקב חסר בגן **SMN1**. הציעו טיפול ב-Zolgensma (עריכה גנטית ויראלית). מה הבעיה העיקרית?

- הטיפול דורש מתן חוזר כל שבוע
- הטיפול פועל רק על תאי כבד
- הטיפול מיועד לתינוקות עד גיל שנתיים
- AAV לא יכול לשאת גנים אנושיים

**Zolgensma (Onasemnogene ABEPRVOVEC)**

- וקטור:** Adeno-Associated Virus (AAV) - מעביר עותק תקין של SMN1
- מנגנון:** טיפול גנטי חד-פעמי - החדרת עותק עובד של הגן לתאי העצב
- הגבלה:** מיועד לתינוקות עד גיל שנתיים

**למה הגיל קריטי?**

- תאי עצב מוטוריים **שכבר מתו** - לא ניתנים לשחזור
- ככל שעובר יותר זמן, יותר נוירונים אובדים
- בגיל 7 - סביר שכבר יש **נזק נוירוני מצטבר משמעותי**

**למה האחרות שגויות:**

- (1) Zolgensma הוא טיפול **חד-פעמי** - זה דווקא יתרון
- (2) AAV יכול לחדור לתאי עצב (נוירטרופיזם)
- (4) AAV משמש כווקטור להעברת גנים אנושיים - זה בדיוק העיקרון

מקור: תרגיל 6 שאלה 2	שיעור 12 - רנפנינג
----------------------	--------------------

**שאלה 64: דגמי אפיגנטיקה - אילו תאים דומים?**

באיזו זוגיות **צפוי** שהדגם האפיגנטי יהיה **הכי דומה?**

- תא עור ותא כבד
- תא גזע ותא ממיון
- שני תאי כבד שהתפצלו מאותו תא אם
- תא עור בגיל 12 ותא עור בגיל 70

**עקרון מפתח:** הדגם האפיגנטי מושפע מ-**סוג התא, גיל, ו-חשיפות סביבתיות**.

זוגיות	דגם דומה?	סיבה
עור ↔ כבד	<b>שונה</b>	סוגי תאים שונים = פרופיל אפיגנטי שונה
גזע ↔ ממיון	<b>שונה</b>	התמיינות = שינוי מאסיבי בדגם
<b>2 תאי כבד מאותו תא</b>	<b>הכי דומה</b>	אותו סוג, אותו מקור, חשיפות דומות
עור גיל 12 ↔ עור גיל 70	<b>שונה</b>	עשרות שנים של חשיפות סביבתיות שונות

**רקע - דוגמת התאומות:**

תאומות זהות שגדלו יחד - לאחת התקף לב בגיל צעיר, השנייה רצה מרתונים. **גנום זהה, אפיגנום שונה** - בגלל חשיפות סביבתיות שונות (תזונה, עישון, רעלים).

<b>יש בערך 200 סוגי תאים</b> בגוף שמתחילים עם אותו גנום אך בעלי אפיגנום ייחודי.
---

מקור: תרגיל 6 שאלה 3 סעיף ג')

**שאלה 65: למה הדגם האפיגנטי "מתאפס" בעובר?**

מדוע מתרחש **"איפוס" אפיגנטי** בשלב מוקדם של העובר?

- כדי להגדיל את הגנום
- כי ה-DNA עובר שכפול
- כדי למנוע מוטציות נקודתיות
- כדי למנוע העברת דגמים אפיגנטיים לא מתאימים מההורים - "התחלה חדשה"

**שלוש סיבות עיקריות ל"איפוס":**

- 1. מניעת העברת שגיאות:** דגמים אפיגנטיים שנרכשו (למשל, השתקת גן מדכא גידולים) עלולים לפגוע בהתפתחות התקינה של העובר.
- 2. אי-התאמה סביבתית:** אם אב חווה רעב קיצוני בילדותו ← דגמים אפיגנטיים שסייעו לו לא בהכרח מתאימים לעובר שיגדל בסביבה עשירה במזון.
- 3. מניעת התנגשויות:** דגמים אימהיים ואבייים שונים עלולים להתנגש ולפגוע בהתפתחות (רלוונטי גם ל-Genomic Imprinting).

**חריג חשוב:** חלק מהדגם האפיגנטי **כן** מועבר - בפרט Imprinted Genes כמו IGF2 ו-H19.

מקור: תרגיל 6 שאלה 3 סעיף ד'

**שאלה 66: סיווג מוטציות - שאלת הטעיה**

הרצף TAC → TAA. מהו סוג המוטציה?

- Silent
- Missense
- Frameshift
- Read-through (ביטול קודון עצירה)

פתרון

התשובה הנכונה היא (4).

**TAA הוא קודון עצירה (Stop Codon).** כאשר הוא הופך ל-TAC (שמקודד ל-Tyrosine) - קודון העצירה **בוטל**, והתרגום ממשיך מעבר לנקודה הרגילה.

**התוצאה:** חלבון ארוך מדי - Read-through Mutation.

**מלכודת נפוצה:** תלמידים רבים מסווגים את זה כ-Nonsense "הפוך", אבל ה-Nonsense הוא יצירת Stop מקודון רגיל - לא ההפך.

מצב	הפיכה	סוג
קודון רגיל → Stop	UAC → UAA	Nonsense
Stop → קודון רגיל	UAA → UAC	Read-through

**שאלת המשך - מתי זה דומיננטי?**

ביטול Stop Codon יכול לגרום ל-Gain of Function אם החלבון המוארך מקבל פעילות חדשה ← **דומיננטי**.

מקור: תרגיל 7 שאלה 1

**שאלה 67: סומטי לעומת תא נבט - סיכון לצאצאים**

מוטציה ב-BCRA1 התגלתה בתאי עור. מה הסיכון לצאצאים?

- 50% - כמו כל מוטציה דומיננטית
- 25% - כמו מחלה רצסיבית
- 0% - מוטציה סומטית לא עוברת לצאצאים
- תלוי בסוג המוטציה

התשובה הנכונה היא (3).

**הכלל:** מוטציה חייבת להיות בתא נבט (ביצית/זרע) כדי לעבור לדור הבא.

סוג תא	עוברת לצאצאים?	דוגמה
תא נבט (Germline)	כן	מוטציה ב-BCRA1 בביצית ← הילד יירש
תא סומטי (Somatic)	לא	מוטציה בתאי עור ← סרטן עור רק אצל ההורה

**מוטציה סומטית ב-BCRA1:**

- יכולה לגרום לסרטן אצל האדם עצמו
- לא תעבור** לצאצאים - הם לא ירשו סיכון מוגבר

**אבל - Germline Mosaicism:**

מקרה מיוחד: מוטציה שקיימת בחלק מתאי הנבט. ההורה בריא, אבל יכול להעביר לכמה ילדים. זה מסביר למה לפעמים רואים "מוטציה De Novo חוזרת" - ההורה נראה בריא אבל נשא Germline Mosaicism.

מקור: תרגיל 7 שאלה 1 (סעיף אחרון)

**שאלה 68: MMR, HNPCC, MLH1 ו-MMR**

מדוע המעי פגיע במיוחד כשמנגנון MMR פגום?

- כי תאי המעי הם היחידים עם DNA
- כי המעי לא מכיל אנזימי תיקון אחרים
- כי תאי המעי מתחלקים במהירות גבוהה וחשופים לחומרים רבים ← יותר טעויות שכפול
- כי MMR פועל רק ברקמת מעי

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

**MMR (Mismatch Repair)** מתקן טעויות אי-התאמה שנוצרו בשכפול DNA ולא תוקנו ב-Proofreading.

**למה המעי?**

גורם	הסבר
חלוקה מהירה	תאי אפיתל המעי מתחדשים כל 3-5 ימים
חשיפה	מזון, חיידקים, חומרים כימיים
יותר שכפול = יותר טעויות	MMR פגום ← טעויות מצטברות ← סרטן

**HNPCC (Lynch Syndrome):**

- מוטציה בגנים MSH2 או MLH1 (הומולוגים של MutS/MutL)
- סרטן מעי תורשתי** - אוטוזומלי דומיננטי
- חשוב: גם סיכון מוגבר לסרטן רחם, שחלות, ועוד

**מנגנון MMR - תזכורת:**

- MutS מזהה אי-התאמה (mismatch)
- MutL נקשר ומשלים את הזיהוי
- MutH מבחין בין גדיל ישן (ממותל) לחדש (לא ממותל)
- חיתוך הגדיל החדש ← פירוק ← סינתזה מחדש ← הדבקה

מקור: תרגיל 7 שאלה 4

**שאלה 69: קריאת גיל RFLP**

משפחה עם מחלה רצסיבית. אנזים חותך אתר בתוך האלל התקין (N) ולא חותך את המוטנטי (m). בגיל נראים 3 פסים - מה הגנוטיפ?

- N/N (הומוזיגוט תקין)
- m/m (הומוזיגוט מוטנטי)
- N/m (הטרוזיגוט - נשא)

ד. לא ניתן לקבוע

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

הלוגיקה:

גנוטיפ	מה קורה	כמה פסים
N/N	שני אללים נחתכים	2 פסים (שני מקטעים קצרים)
m/m	אף אלל לא נחתך	1 פס (מקטע שלם)
N/m	אלל אחד נחתך + אחד שלם	3 פסים

3 פסים = הטרוזיגוט:

• פס אחד גדול (1200bp) = האלל המוטנטי **שלא נחתך**

• שני פסים קטנים (600bp כל אחד) = האלל התקין **נחתך**

**מלכות:** לפעמים שני הפסים הקטנים רצים באותו גובה (600bp) ונראים כ**פס אחד עבה** - אבל מבחינה גנוטיפית הם שני מקטעים.

**טיפ למבחן:** ספרו פסים: 1 = הומוזיגוט ללא חיתוך, 2 = הומוזיגוט עם חיתוך, 3 = הטרוזיגוט.

מקור: תרגיל 8 שאלה 3

**שאלה 70: סיווג ACMG - שאלת הטעיה**

נמצא שינוי גנטי **שכיח ב-7% מהאוכלוסייה**, תוכנות פרדיקציה **לא חד-משמעיות**, ואין עבודות מחקר תומכות. מה הסיווג?

א. Pathogenic

ב. Likely Pathogenic

ג. VUS

ד. Benign

פתרון

התשובה הנכונה היא (4) - Benign.

**הראיה המכרעת: שכיחות באוכלוסייה.**

שינוי שמופיע ב-7% מהאוכלוסייה - קשה מאוד להתאים למחלה נדירה וקשה.

**לפי כללי ACMG:**

• שכיחות < 0.5% באוכלוסייה = ראיה **חזקה מאוד** לשפירות (Strong Benign)

• 7% הוא הרבה מעל הסף

**למה לא VUS?**

VUS = "אין מספיק מידע להכריע". אבל כאן יש **מידע חזק** - השכיחות הגבוהה. העובדה שהתוכנות לא חד-משמעיות ואין מחקרים **לא דוחה** את הראיה החזקה מהשכיחות.

ראיה	תומך Benign?
שכיחות 7%	✓ <b>חזק מאוד</b>
תוכנות לא חד-משמעיות	— לא מכריע
אין מחקרים	— לא מכריע

**עיקרון:** שכיחות באוכלוסייה היא **הראיה החזקה ביותר** בסיווג ACMG - גוברת על ראיות חלשות יותר.

מקור: תרגיל 8 שאלה 4 סעיף ג'	שיעור 9 - סיווג ACMG
------------------------------	----------------------

**שאלה 71: ממצאים משניים - מה מדווחים?**

בריצוף WES של מטופל בן 30 נמצאו ארבעה ממצאים. איזה **מדווחים** כ-Actionable Secondary Finding?

• א. שינוי פתוגני ב-**BRCA1**

• ב. VUS בגן לסרטן בלבד

• ג. שינוי פתוגני הגורם ל**ליקוי שמיעה בגיל מבוגר**

• ד. שינוי פתוגני ל**אלצהיימר**

א. א' בלבד

ב. ב' וג'

ג. א' וג'

ד. כולם

פתרון

התשובה הנכונה היא (3) - א' וג'.

**Actionable = ניתן לעשות משהו שישנה מהותית את הניהול הרפואי.**

ממצא	?Actionable	סיבה
<b>BRCA1 פתוגני</b>	כן ✓	מעקב MRI, ניתוח מניעת, PARP inhibitors
VUS סרטן בלבד	לא ✗	VUS אינו <b>אבחנה</b> - לא פועלים על בסיסו
<b>ליקוי שמיעה מאוחר</b>	כן ✓	מעקב שמיעה, מניעת חשיפה לרעש, מכשירי שמיעה
אלצהיימר פתוגני	לא ✗	אין כיום התערבות מוכחת שמשנה מהלך

**עיקרון ממצאים משניים (ACMG):**

- 84 גנים actionable ברשימה
- **BRCA1/2** כולל - אך **לא מדווח בילדים** (רק ממבוגר)
- הקריטריון: האם יש **פעולה רפואית** שמשנה תוצאה

**זכרו:** VUS לעולם לא מדווח כממצא actionable - גם אם הגן "מפחיד".

מקור: תרגיל 8 שאלה 5	שיעור 9 - ממצאים משניים
----------------------	-------------------------

**שאלה 72: RT-PCR לעומת Western Blot**

חוקרים רוצים לבדוק אם גן מסוים מתבטא ברקמה. איזו שיטה בודקת ברמת ה-mRNA ואיזו ברמת החלבון?

א. FISH ל-mRNA, Southern לחלבון

ב. Northern ל-mRNA, FISH לחלבון

ג. RT-PCR ל-mRNA, Western Blot לחלבון

ד. PCR ל-mRNA, Northern לחלבון

**RT-PCR (Reverse Transcription PCR):**

- א. מפיקים RNA מהרקמה
- ב. Reverse Transcriptase הופך RNA ל-cDNA
- ג. מגבירים ב-PCR רגיל
- ד. **תוצאה:** בודקים נוכחות/כמות mRNA

**Western Blot:**

- א. מפרידים חלבונים בגיל אלקטרופורזה
- ב. מעבירים לממברנה
- ג. משתמשים ב**נוגדנים** ספציפיים לזיהוי
- ד. **תוצאה:** בודקים נוכחות/גודל חלבון

שיטה	מה בודקת	SNoW DRoP
Southern	DNA	S = DNA
Northern	RNA	N = RNA
Western	Protein	W = Protein
RT-PCR	mRNA (דרך cDNA)	-

**למה לא PCR רגיל ל-mRNA?**

PCR רגיל מגביר DNA. כדי לבדוק mRNA צריך קודם להפוך אותו ל-cDNA - וזה בדיוק ה-RT שב-RT-PCR.

מקור: תרגיל 8 שאלה 2	שיעור 9 - שיטות מולקולריות
----------------------	----------------------------

**שאלה 73: תאחיזה - חישוב מרחק**

בהכלאה נמצאו  $104 + 96 = 200$  צאצאים רקומביננטיים מתוך **1,000** סה"כ. מהו המרחק בין הגנים?

- א. 10 cM
- ב. 20 cM
- ג. 50 cM
- ד. 200 cM

פתרון

התשובה הנכונה היא (2) - 20 cM.

הנוסחה:

$$\text{distance (cM)} = \frac{\text{recombinant offsprings}}{\text{all offsprings}} \times 100$$

$$= \frac{200}{1000} \times 100 = 20 \text{ cM}$$

משמעות:

- 20 cM = 20% רקומבינציה בין שני הלוקוסים
- פחות מ-50 cM = הגנים **מקושרים** (על אותו כרומוזום)

**נקודות חשובות:**

- מרחק 50 cM = התנהגות כמו גנים **עצמאיים** (בלתי מקושרים)
- מרחק יכול להיות **לא אדיטיבי** לגמרי בגלל **שחלוף כפול** (double crossover) שלא מזהה

**טיפ למבחן:** אם שכיחות רקומבינציה > 50% - הגנים מקושרים. ככל שהאחוז קטן יותר, הגנים קרובים יותר.

מקור: תרגיל 9 (ex10) שאלה 1

**שאלה 74: STR ומשפט זהות**

אם אורך repeat unit הוא **20bp**, מספר החזרות **14**, ואורך הרצף הצמוד (flanking) הוא **200bp** משני הצדדים, מהו גודל תוצר ה-PCR?

א. 280bp

- ב. 400bp
- ג. 480bp
- ד. 680bp

פתרון

התשובה הנכונה היא (3) - 480bp.

**חישוב:**

$$\text{size} = (\text{repeat unit} \times \text{num of Repeats}) + \text{flanking}$$

$$= (20 \times 14) + 200 = 280 + 200 = 480\text{bp}$$

**הערה:** ה-flanking (200bp) הוא סה"כ מהצדדים (המרחק שהפריימרים מכסים).

**למה STR שימושי לזיהוי?**

- לכל אדם **שילוב ייחודי** של אורכי STR ב-13 לוקוסים
  - הסיכוי לזיהוי שגוי - **אפסי**
  - נגיש, אמין, ומהיר
- מקור: תרגיל 9 (ex10) שאלה 4

**שאלה 75: Hardy-Weinberg - X-linked**

מחלה X-linked רצסיבית. **18 גברים** מתוך **1,200** חולים. מה אחוז הנשים הנשאיות?

- א. 1.5%
- ב. 2.96%
- ג. 0.0225%
- ד. 15%

פתרון

התשובה הנכונה היא (2) - 2.96%.

**שלב 1 - שכיחות האלל q:**

בגברים (hemizygous), שכיחות חולים = שכיחות האלל:

$$q = \frac{18}{1200} = 0.015$$

**שלב 2 - שכיחות p:**

$$p = 1 - q = 1 - 0.015 = 0.985$$

**שלב 3 - נשים נשאיות (Carrier = הטרוזיגוטיות):**

$$2pq = 2 \times 0.985 \times 0.015 = 0.0296 = 2.96\%$$

השוואה:

קבוצה	נוסחה	תוצאה
גברים חולים	q	1.5%
נשים נשאיות	2pq	2.96%
נשים חולות	q <sup>2</sup>	0.0225%

**שימו לב:** בגברים - אלל אחד מספיק לביטוי (hemizygous).  
בנשים - צריך שני אללים פגומים כדי לחלות ← נשים חולות הרבה יותר נדירות.

מקור: תרגיל 11 שאלה 2

**שאלה 76: Hardy-Weinberg - סטייה משיווי משקל**

באוכלוסייה עם 80 פרטים ושכיחות הטרוזיגוטים **בפועל** של 50%, חושבה שכיחות **צפויה** של 45.5%. מה זה עשוי להעיד?

- א. האוכלוסייה **בדיוק** בשיווי משקל
- ב. סטייה מתנאי Hardy-Weinberg - ייתכן שיש יתרון להטרוזיגוט או הזדווגות לא אקראית
- ג. שגיאת חישוב

ד. לא ניתן להסיק

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

Hardy-Weinberg **צופה** שכיחות הטרוזיגוטים של  $2pq$ . כשהשכיחות **בפועל** (50%) **גבוהה מהצפוי** (45.5%), ייתכן שאחד **מתנאי שיווי המשקל** הופר.

**תנאי Hardy-Weinberg:**

א. אוכלוסייה גדולה (כאן  $n = 80$ ) = יחסית קטנה  $\leftarrow$  (genetic drift)

ב. הזדווגות **אקראית** (ייתכן שלא)

ג. אין מוטציות

ד. אין סלקציה (ייתכן **יתרון הטרוזיגוט**)

ה. אין מיגרציה

**למה עודף הטרוזיגוטים?**

• **יתרון הטרוזיגוט** (כמו Sickle Cell ומלריה) - סלקציה מעדיפה Aa

• הזדווגות **לא אקראית** - אם נשאים מעדיפים לא-נשאים

• אוכלוסייה **קטנה** - Genetic Drift

**טיפ למבחן:** סטייה קטנה (50% vs 45.5%) יכולה להיות **אקראית**. צריך מבחן סטטיסטי ( $\chi^2$ ) כדי לקבוע אם מובהקת.

מקור: תרגיל 11 שאלה 1 סעיף ג'

**שאלה 77: תכונות מורכבות - GWAS**

וריאנט גנטי מופיע ב-40% מאנשים עם השמנה וב-15% מאנשים ללא השמנה. מה ניתן להסיק?

א. הוריאנט **גורם** להשמנה

ב. יש קורלציה אך לא בהכרח קשר סיבתי - הוריאנט הוא גורם סיכון, לא דטרמיניסטי

ג. הוריאנט לא קשור להשמנה כי הוא מופיע גם אצל רזים

ד. צריך לבדוק רק את הוריאנט כדי לחזות השמנה

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**GWAS מוצא קורלציה, לא סיבתיות.**

טיעון	הסבר
יש קורלציה	40% 15% vs = יותר מפי 2 - משמעותי
לא דטרמיניסטי	מופיע גם ב-15% מבריאים $\leftarrow$ גורמים נוספים נדרשים
תכונה פוליגנית	מעורבים מספר גנים + סביבה

**מאפייני תכונות מורכבות:**

א. **פוליגנית** - 3+ גנים מעורבים

ב. **השפעה סיבתית** משמעותית (תזונה, פעילות, עקה)

ג. גן בודד הוא **גורם סיכון**, לא גורם הכרחי ומספיק

**שיטות מחקר:**

• GWAS: השוואת Case vs Control

• **מחקר תאומים:** MZ vs DZ - קובע heritability

• Knockout: **Reverse Genetics** במודל חיה

**למה (3) שגוי:** העובדה שהוריאנט מופיע גם אצל רזים לא שוללת קשר - בתכונות מורכבות, גורם סיכון אינו מספיק לבדו.

מקור: תרגיל 11 שאלה 4

**שאלה 78: CRISPR - NHEJ לעומת HDR**

לאחר חיתוך דו-גדילי על ידי Cas9, באיזה מנגנון תיקון ישתמש התא כדי לשבש גן (Knockout)?

א. HDR - כי הוא מדויק יותר

ב. NHEJ - תיקון לא מדויק

ג. NER - תיקון נוקלאוטיד בודד

ד. MMR - תיקון אי-התאמה

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**שני מנגנוני תיקון אחרי DSB של Cas9:**

מנגנון	מטרה	דיוק	דרישות
NHEJ	שיבוש/Knockout	לא מדויק - indels	פועל בכל שלב של מחזור התא
HDR	תיקון מדויק	מדויק - לפי תבנית	צריך <b>תבנית DNA</b> + תא מתחלק (S/G2)

**ל Knockout משתמשים ב-NHEJ:**

• NHEJ מדביק קצוות **בלי תבנית**  $\leftarrow$  מכניס insertions/deletions (indels)

• indels **מזיזים** את מסגרת הקריאה (Frameshift)

• **הגן מושבת** - Knockout

**למה לא HDR ל-Knockout?**

• HDR **מדויק** - הוא דווקא **מתקן** ולא משבש

• HDR דורש תבנית + תא מתחלק  $\leftarrow$  פחות יעיל

**משמעות קלינית:**

• NHEJ בתאי עצב = **אפשרי** (לא צריך חלוקה)

• HDR בתאי עצב = **בעייתי** (תאי עצב כמעט לא מתחלקים)

מקור: תרגיל 13 שאלה 3 סעיפים ב'-ד'

**שאלה 79: CRISPRi/CRISPRa - ויסות ללא חיתוך**

כיצד ניתן להשתיק גן בעזרת CRISPR **מבלי לחתוך** את ה-DNA?

א. שימוש ב-Cas9 רגיל עם gRNA ארוך יותר

ב. שימוש ב-Cas9 שחותך רק גדיל אחד

ג. שימוש ב-dCas9 (Dead Cas9) מחובר לדומיין מדכא כמו KRAB

ד. שימוש ב-miRNA בלבד

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

**dCas9 = "Dead" Cas9**

• **כוונה** עדיין עובדת (gRNA מוביל למטרה)

• **חיתוך** מנוטרל - לא שובר את ה-DNA

**שתי גרסאות:**

גרסה	מה מחוברים ל-dCas9	תוצאה
CRISPRi (inhibition)	דומיין מדכא (KRAB)	השתקת שעתוק
CRISPRa (activation)	אקטיבטור שעתוק	הגברת שעתוק

**מנגנון CRISPRi:**

א. gRNA מכווין את dCas9 לפרומוטור/אנהנסר של גן המטרה

ב. KRAB מגייס גורמי השתקה (מתילציה, דה-אצטילציה)

ג. כרומטין **נסגר**  $\leftarrow$  שעתוק **יורד**

**יתרון על פני Knockout:**

• **הפוך** - אם מסירים את dCas9, הגן חוזר לפעול

• אין **שינוי** ברצף ה-DNA

• **בטוח יותר** - אין סיכון ל-Off-Target cutting

מקור: תרגיל 13 שאלה 3 סעיף ג'

**שאלה 80: עריכה סומטית לעומת עריכת תאי נבט - אתיקה**

מה ההבדל האתי המרכזי בין עריכה גנטית בתאי גוף (Somatic) לעריכה בתאי נבט (Germline)?

- עריכה סומטית יקרה יותר
- עריכה סומטית לא עוברת
- עריכה בתאי נבט עוברת לדורות הבאים
- אין הבדל אתי

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

עריכה סומטית	עריכה Germline	
המטופל בלבד	המטופל + כל הדורות הבאים	משיע על
לא	כן	עוברת בתורשה
מתקבלת מהמטופל	אין הסכמה מהצאצאים	הסכמה
מוגבלת לאדם אחד	מתפשטות לדורות	טעויות
יחסית מקובלת	אסורה ברוב המדינות	רגולציה

**חששות נוספים בעריכת Germline:**

- השלכות לא צפויות לטווח ארוך - Off-Target שעובר לדורות
- "שיפור" לא-רפואי - Designer Babies, הגברת אינטליגנציה
- פערים חברתיים - טכנולוגיה זמינה רק לעשירים

**CAR-T כדוגמה לעריכה סומטית:**

- מוציאים תאי T מהמטופל
- עורכים גנטית (הוספת רצפטור / השבתת PD-1)
- מחזירים למטופל
- לא עוברת לדורות הבאים ← מקובלת אתית

**מקרה (2018) He Jiankui:** עריכת Germline בעוברים אנושיים - גרר גינוי בינלאומי ומאסר.

מקור: תרגיל 13 שאלה 1 | שיעור 12 - אתיקה וריפוי גנטי

**שאלות תרגול נוספות - סט ה' (שיעורי בית 5-1)**

שאלות מבוססות על תרגילי בית 1-5: שלבי מיטוזה ומיוזה, אי-הפרדה, גיל אימהי, Barr Body, פנוטיפ בומביי, קומפלמנטציה, הכלאות דו-היברידיות, ניתוח Bayesian, חישובי סיכון (Tay-Sachs, PKU), Haploinsufficiency, עיבוד mRNA, אנזימי שכפול DNA, וניתוח עצי משפחה.

**שאלה 81: סדר שלבי המיטוזה**

באיזה שלב הכרומוזומים מסתדרים על קו המשווה (Metaphase Plate)?

- פרופאזה
- מטאפאזה
- אנאפאזה
- טלופאזה

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

סדר שלבי המיטוזה:

א. **פרופאזה** - הכרומוזומים מתעבים (ספירליזציה), מעטפת הגרעין מתפרקת, מופיע ציר החלוקה

ב. **מטאפאזה** - הכרומוזומים מסתדרים על **Metaphase Plate** (קו המשווה), הצנטרומרים קשורים לסיבי הציר (Spindle Fibers) משני הצדדים

ג. **אנאפאזה** - הכרומוזומים נפרדות האחיות נפרדות ונמשכות לקטבים מנוגדים

ד. **טלופאזה** - נוצרת מעטפת גרעין חדשה סביב כל קבוצה, חלוקת ציטופלזמה (Cytokinesis)

טיפ: Metaphase = Middle = קו אמצע.

מקור: תרגיל 1 שאלה 3

**שאלה 82: אי-הפרדה - מיוזה I לעומת מיוזה II**

אם אי-הפרדה (Nondisjunction) קרתה במיוזה I, כמה מתוך 4 הגמטות יהיו תקינות?

- שתיים
- שלוש
- אחת
- אפס

פתרון

התשובה הנכונה היא (4) - אפס.

מיוזה II	מיוזה I	
כרומוזומים אחיות לא נפרדו	הומולוגים לא נפרדו	שגיאה
2 מתוך 4	0 מתוך 4	גמטות תקינות
1 עם 1+, 1 עם 1-	2 עם 2+, 1 עם 1-	גמטות פגומות

בחלוקה I הזוגות ההומולוגיים לא נפרדים ← שתי תאי הבת פגומים ← כל 4 הגמטות בחלוקה II יהיו אנאופלואידיות.

בחלוקה II רק צד אחד נפגע ← שתי גמטות תקינות ושתיים לא.

מקור: תרגיל 2 סעיף ג' | שיעור 2 - מיוזה

**שאלה 83: גיל אימהי ותסמונת דאון**

מדוע הסיכון לתסמונת דאון עולה עם גיל האם?

- בגלל חשיפה לקרינת UV מצטברת
- ביציות עוזרות בפרופאזה I לעשרות שנים
- בגלל מוטציות סומטיות ברחם
- כי אבות מבוגרים מעבירים יותר מוטציות

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

הביציות נכנסות למיוזה I **בחיי העובר** ועוזרות ב-Late Prophase I. הן נשארות בעצירה הזו עד הביוץ - עשרות שנים. ככל שעובר יותר זמן:

- ה-Bivalent (זוג הומולוגי) פחות יציב
- Chiasmata (נקודות שחלוף) נחלשות
- סיכון גבוה יותר לאי-הפרדה ← Trisomy 21

חשוב: ייצור זרע ממשיך כל החיים עם חלוקות חדשות, לכן אין עצירה ארוכה וההשפעה שונה (יותר מוטציות נקודתיות, פחות אי-הפרדה).

מקור: תרגיל 2 סעיף ה' | שיעור 2 - אנאופלואידיה

**שאלה 84: Barr Body ו-Dosage Compensation**

כמה גופי Barr צפויים לאישה עם קריוטיפ 47,XXX?

- אפס

- ב. אחד
  - ג. שניים
  - ד. שלושה
- פתרון

התשובה הנכונה היא (3) - שניים.

הנוסחה: מספר Barr Bodies = מספר כרומוזומי X מינוס 1.

קריוטיפ	כרומוזומי X	Barr Bodies
XY, 46	1	0
XX, 46	2	1
XXX, 47	3	2
XXY, 47 (קליינפלט)	2	1
X, 45 (טרנר)	1	0

מנגנון Dosage Compensation: השתקת כל כרומוזומי X מעבר לאחד, כך שבכל תא רק X אחד פעיל - ובכך מושווה המינון בין XX ל-XY.

מקור: תרגיל 2 סעיף ב'	שיעור 2 - X Inactivation
-----------------------	--------------------------

**שאלה 85: כרומוזום Acentric**

מה קורה לכרומוזום שאיבד את הצנטרומר (Acentric)?

- א. הוא מועבר תמיד לתא אחד מהשניים
- ב. הוא מתפקד כרגיל בחלוקה
- ג. הוא לא יימשך לאף קוטב ויאבד
- ד. הוא מתחבר לכרומוזום אחר

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

ללא צנטרומר, סיבי הציר (Spindle Fibers) לא יכולים להיקשר ← הכרומוזום לא נמשך לאף קוטב ← לא ייכלל בגרעין אף תא בת יאבד.

להשוואה: כרומוזום **Dicentric** (שני צנטרומרים) נמשך לשני קטבים בו-זמנית ← Anaphase Bridge ← נשבר ← תוצרים לא שלמים.

כלל: כרומוזומים ששורדים מיוזה חייבים **צנטרומר אחד ושני טלומרים**.

מקור: תרגיל 2 סעיף 3	שיעור 3 - שינויים כרומוזומליים
----------------------	--------------------------------

**שאלה 86: DNA Polymerase לעומת Primase**

מה ההבדל העיקרי בין DNA Polymerase ל-Primase?

- א. DNA Polymerase עובד בכיוון 3' ל-5', ו-Primase בכיוון 5' ל-3'
- ב. Primase מוסיף deoxyribonucleotides ו-DNA Polymerase מוסיף ribonucleotides
- ג. Primase יוצר פריימר RNA קצר ש-DNA Polymerase צריך כדי להתחיל
- ד. DNA Polymerase פועל רק בפרוקריוטים

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

DNA Polymerase לא יכול להתחיל סינתזה "מאפס" - הוא חייב קצה 3'-OH חופשי. Primase מספק בדיוק את זה: פריימר RNA קצר שממנו DNA Pol ממשיך.

אנזים	מוסיף	יכול להתחיל מאפס?	כיוון
Primase	Ribonucleotides (RNA)	כן	5' ← 3'
DNA Pol	Deoxyribonucleotides (DNA)	לא - צריך פריימר	5' ← 3'
Helicase	-	-	פותח גדילים

שניהם עובדים בכיוון 5' ← 3'. Helicase פותח את ה-Replication Fork, מניח פריימרים, DNA Pol מאריך.

מקור: תרגיל 3 שאלה 1	שיעור 5 - שכפול DNA
----------------------	---------------------

**שאלה 87: עיבוד mRNA - Capping ו-Polyadenylation**

ב-Capping מוסיפים 7-methylguanosine. באיזה קצה?

א. 3'

ב. 5'

ג. בשני הקצוות

ד. באמצע הרצף

פתרון

התשובה הנכונה היא (2) - קצה 5'.

עיבוד	קצה	מה מוסיפים	תפקיד
Capping	5'	methylguanosine-7 (m <sup>7</sup> G)	הגנה מפירוק, סיוע בייצוא מהגרעין, זיהוי לתרגום
Polyadenylation	3'	זנב 200 ~ Poly(A) adenosine	הגנה מפירוק, תמיכה בתרגום, ייצוב

שני העיבודים קורים לפני ש-mRNA יוצא מהגרעין. בפרוקריוטים אין Capping ואין Poly-A (ואין אינטרונים - אין Splicing).

מקור: תרגיל 3 שאלה 2	שיעור 5 - שעתוק ועיבוד
----------------------	------------------------

**שאלה 88: Haploinsufficiency - DiGeorge**

ב-DiGeorge Syndrome יש חסר (Deletion) ב-22q11. למה עותק אחד תקין לא מספיק?

- א. כי המחלה אוטוזומלית רצסיבית
- ב. כי יש Gain of Function באלל הפגום
- ג. כי עותק אחד לא מייצר מספיק חלבון
- ד. כי הגן נמצא על כרומוזום X

התשובה הנכונה היא (3).

Haploinsufficiency = עותק אחד תקין לא מספיק לייצר את הכמות הנדרשת של החלבון. לכן: דלציה הטרוזיגוטית (אלל אחד חסר) ← מחלה. זו תורשה אוטוזומלית דומיננטית.

דוגמאות:

- **DiGeorge** - חסר 3Mb~ ב-22q11, כולל TBX1 וגנים נוספים. כ-1:4000 לידות. מומי לב, חסר אימוני, היפוקלצמיה.
- **Holt-Oram Syndrome** - מוטציה ב-TBX5. מומים בלב וביד (אגודל).

חשוב: Haploinsufficiency הוא לא Gain of Function (שם האלל הפגום עושה משהו חדש) - כאן פשוט אין מספיק תוצר.

מקור: תרגיל 3 שאלה 3	שיעור 5
----------------------	---------

**שאלה 89: Maple Syrup Urine Disease (שאלת בונוס)**

מהו סוג התורשה של MSUD?

- אוטוזומלית דומיננטית
- תאחיזה ל-X רצסיבית
- אוטוזומלית רצסיבית
- מיטוכונדרילית

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

MSUD נגרמת מחסר באנזים (Branched-Chain Keto acid Dehydrogenase) שמפרק חומצות אמינו מסועפות (BCAA: Leucine, Isoleucine, Valine).

גנים אפשריים: BCKDHA, BCKDHB, DBT - כולם אוטוזומליים.

תסמינים: שתן עם ריח סירופ מייפל, פגיעה נוירולוגית. טיפול: דיאטה מוגבלת ב-BCAA.

מקור: תרגיל 3 שאלה 4

**שאלה 90: פנוטיפ Bombay**

אדם סיווגו סרולוגית כסוג דם O, אך גנטית הוגדר AB. מה ההסבר?

- טעות מעבדה
- כימריזם
- פנוטיפ Bombay - חסר באנטיגן H שדרוש לביטוי A ו-B
- מוטציה באנטיגן Rh

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

בפנוטיפ Bombay (hh), האדם חסר את אנטיגן H (מקודד ע"י גן FUT1). אנטיגנים A ו-B נבנים על אנטיגן H - ללא H, לא ניתן לבטא אותם.

לכן: גנוטיפ  $hh + I^A I^B$  ← סרולוגית O (אין אנטיגנים על פני הכדוריות), גנטית AB.

רכיב	גנוטיפ	סרולוגי
ABO	$I^A I^B$	AB
H (FUT1)	hh	אין H
תוצאה	-	O (Bombay)

שכיחות: נדיר מאוד (~1:10,000 בהודו, נדיר יותר באירופה).

מקור: תרגיל 4 שאלה 2	שיעור 4 - סוגי דם
----------------------	-------------------

**שאלה 91: הכלאה דו-היברידיית - חישוב**

מהכלאה  $AaBb \times AaBb$ , מה ההסתברות לצאצא aabb?

א. 3/16

ב. 9/16

ג. 1/4

ד. 1/16

פתרון

התשובה הנכונה היא (4) - 1/16.

כל לוקוס בנפרד:

- $Aa \times Aa$  ← הסתברות 1/4  $aa$
- $Bb \times Bb$  ← הסתברות 1/4  $bb$

הגנים בלתי תלויים (Independent Assortment):

$$\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$$

יחסי  $AaBb \times AaBb$  הם 9:3:3:1

- $A\_B$  - 9/16 (דומיננטי בשניהם)
- $A\_bb$  - 3/16
- $\_aaB$  - 3/16
- $aabb$  - 1/16 (רצסיבי בשניהם)

מקור: תרגיל 4 שאלה 5

**שאלה 92: מבחן קומפלמנטציה**

שני פרחים לבנים הוכלאו וכל 50 הצאצאים היו כחולים. מה ניתן להסיק?

- המוטציות בשני ההורים באותו גן
- המוטציות בגנים שונים
- הלבן דומיננטי על הכחול
- שני ההורים הומוזיגוטים דומיננטיים

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**קומפלמנטציה:** כשמוטציות ב-2 גנים שונים נמצאות כל אחת בהורה אחר, הצאצא מקבל עותק תקין של כל גן ← פנוטיפ תקין.

הורה 1:  $aaBB$  (פגום בגן A, תקין בגן B) הורה 2:  $AAbb$  (תקין בגן A, פגום בגן B) צאצאים:  $AaBb$  ← **כחולים** (שני הגנים פועלים)

אם המוטציות היו באותו גן ← הצאצאים היו נשארים לבנים (שני ההורים  $aa$  ← הצאצאים  $aa$ ).

מסלול: Precursor 2 (Enzyme 2) ← Precursor 1 (Enzyme 1) ← Precursor ← **כחול**. שני האנזימים דרושים.

מקור: תרגיל 4 שאלה 4	שיעור 4
----------------------	---------

**שאלה 93: סוגי דם - צאצאים אפשריים**

לזוג הורים  $A+B$ , אילו סוגי דם אפשריים בצאצאים?

- A ו-B בלבד
- A, B, AB
- A, B, AB
- A ו-AB בלבד

פתרון

התשובה הנכונה היא (3) - A, B, AB.

הורה A יכול להיות  $I^A I^A$  או  $I^A i$ . הורה AB הוא  $I^A I^B$ .

מקרה 1 -  $I^A I^A \times I^A I^B$ :

- צאצאים:  $I^A I^A$  (A),  $I^A I^B$  (AB) ← רק A ו-AB

מקרה 2 -  $I^A i \times I^A I^B$ :

- צאצאים:  $I^A I^A$  (A),  $I^A I^B$  (AB),  $I^A i$  (A),  $I^B i$  (B)

- אפשרי: A, B, AB

לכן התשובה המקיפה ביותר: A, B, AB. שימו לב - O לא אפשרי כי הורה AB תמיד תורם  $I^A$  או  $I^B$  (לא i).

מקור: תרגיל 4 שאלה 1

**שאלה 94: שלילת הורשה - אוטוזומלית דומיננטית**

בעץ משפחה, שני הורים חולים וילד בריא. איזו צורת הורשה שללת?

- א. אוטוזומלית רצסיבית
- ב. אוטוזומלית דומיננטית עם חדירות מלאה
- ג. תאחיזה ל-X רצסיבית
- ד. לא ניתן לשלול אף אחת

פתרון  
התשובה הנכונה היא (4) - לא ניתן לשלול.

הסבר לכל אפשרות:

- **אוטוזומלית רצסיבית** - שני ההורים חולים (aa x aa) ← כל הילדים ← aa כולם חולים. ילד בריא שולל רצסיבית? לא בהכרח - אם אחד ההורים (חדירות שונה).
  - **אוטוזומלית דומיננטית** - aa x Aa ← 1/4 aa (בריא) ← מסתדר.
  - **X רצסיבית** - אם האם חולה (X<sup>d</sup>X<sup>d</sup>) ובן בריא ← שולל. אבל בת בריאה? ייתכן (X<sup>d</sup>X<sup>N</sup>, נשאית).
- בפועל, בשאלות מסוג זה, **דומיננטית עם חדירות מלאה** לא נשללת ישירות (Aa x Aa ייתן 25% aa). לכן צריך זהירות.
- טיפ: תמיד בדקו **חדירות** (Penetrance). דומיננטית עם חדירות חלקית מתנהגת אחרת.
- מקור: תרגיל 5 שאלה 1

**שאלה 95: זיהוי הורשה X-linked רצסיבית**

איזה דפוס בעץ משפחה מצביע על X-linked רצסיבי?

- א. כל הילדים של אב חולה חולים
- ב. רוב החולים גברים, אין העברה מאב לבן
- ג. רק נשים חולות
- ד. דילוג על דורות לא אפשרי

פתרון  
התשובה הנכונה היא (2).

סימנים ל-X-linked רצסיבי:

- **רוב החולים גברים** - כי hemizygous (X<sup>d</sup>Y), מספיק אלל אחד
  - **אין העברה מאב לבן** - אב נותן Y לבנים, לא X
  - **נשאיות** - אם נשאית (X<sup>d</sup>X<sup>N</sup>) ← 50% מהבנים חולים
  - **דילוג דורות** - "סבתא ← אם נשאית ← נכד חולה"
- למה (1) שגוי: אב חולה (X<sup>d</sup>Y) מעביר X<sup>d</sup> רק לבנות (שיהיו נשאיות), ו-Y לבנים (שיהיו בריאים!). זה ההפך.

מקור: תרגיל 5 שאלה 1 ושאלה 4	שענה 1. דפוס ההרשה
------------------------------	--------------------

**שאלה 96: ניתוח Bayesian - המופיליה**

סבתא חולה בהמופיליה (X-linked רצסיבי). הבת שלה - נשאית בוודאות (Obligate Carrier). הנכדה של הנשאית ילדה 4 בנים בריאים. מה ההסתברות שהנכדה נשאית?

- א. 50%
- ב. 25%
- ג. 2.94%
- ד. 0%

פתרון

התשובה הנכונה היא (3) - כ-2.94%.

**שלב 1 - Prior:**

הנכדה (אמא נשאית) ← סיכוי 1/2 נשאית, 1/2 לא.

**שלב 2 - Conditional (4 בניים בריאים):**

Joint	Conditional (4 בניים בריאים)	Prior	תרחיש
1/64	$1/2 \times (1/2)^4 = 1/32$	1/2	נשאית (X <sup>d</sup> X <sup>N</sup> ) עובר חולה
1/64	$1/2 \times (1/2)^4 = 1/32$	1/2	נשאית (X <sup>d</sup> X <sup>N</sup> ) עובר בריא
1/2	1	1/2	לא נשאית (X <sup>N</sup> X <sup>N</sup> )

**שלב 3 - Posterior:**

$$P(\text{Carrier}) = \frac{1/64}{1/64 + 1/64 + 1/2} = \frac{1/64}{1/32 + 1/2} = \frac{1/64}{17/32} = \frac{1}{34} \approx 0.0294$$

טיפ: Bayesian Analysis משלב מידע **א-פריורי** (לפני הבדיקה) עם **נתונים** (תוצאות ילדים) כדי לעדכן את ההסתברות.

מקור: תרגיל 5 שאלה 2

**שאלה 97: סיכון Tay-Sachs**

לרינה (אשכנזיה, שכיחות נשאות 1/30) יש ילד חולה ב-Tay-Sachs. בן הזוג אשכנזי ללא רקע משפחתי. מה הסיכון לילד חולה?

- א. 1/4
- ב. 1/120
- ג. 1/200
- ד. 1/30

פתרון

התשובה הנכונה היא (2) - 1/120.

רינה - **נשאית בוודאות** (כי ילדה ילד חולה, מחלה רצסיבית ← היא Aa).

בן הזוג: שכיחות נשאות באשכנזים ≈ 1/30.

$$P(\text{sick child}) = P(\text{Rina is Carrier}) \times P(\text{Father is Carrier}) \times P(aa) = 1 \times \frac{1}{30} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{120}$$

חשוב: רינה **בוודאות נשאית** (Prior = 1). אם לרינה לא היה ילד חולה אלא רק רקע משפחתי, הסיכוי שלה היה נמוך יותר.

מקור: תרגיל 3 שאלה 5 (מותאם)

**שאלה 98: PKU - סיכון לבני דודים**

תום ותמרה בני דודים מדרגה ראשונה. לדוד המשותף יש PKU (אוטוזומלית רצסיבית). מה הסיכון לילד חולה?

- א. 1/4
- ב. 1/16
- ג. 1/36
- ד. 1/9

פתרון  
 התשובה הנכונה היא (3) - 1/36.

**החישוב:**

הדוד חולה  $\leftarrow aa$ . שני ההורים שלו נשאים  $(Aa \times Aa)$ .

כל אח של הדוד: סיכוי 2/3 להיות נשא (מתוך הבריאים: AA או Aa, ביחס 1:2).

תום ותמרה - כל אחד ילד של אח  $\leftarrow$  סיכוי 1/2 שירש א' מוטנטי מההורה.

$$P(\text{Tom is Carrier}) = \frac{2}{3} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{3}$$

$$P(\text{Tamar is Carrier}) = \frac{2}{3} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{3}$$

$$P(\text{Sick Child}) = \frac{1}{3} \times \frac{1}{3} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{36}$$

מקור: תרגיל 3 שאלה 7 (PKU)	שיעור 4.
----------------------------	----------

**שאלה 99: X-linked - גנוטיפ האב**

אב חולה ב-X-linked רצסיבי  $(X^dY)$ . מה הגנוטיפ של כל בנותיו?

א.  $X^dX^d$  - חולות

ב.  $X^NX^N$  - בריאות

ג.  $X^dX^N$  - נשאיות (בהנחה שהאם  $X^NX^N$ )

ד.  $X^dY$  - לא רלוונטי לבנות

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

האב תורם  $X^d$  לכל בנותיו (הוא תמיד נותן X לבנות). אם האם בריאה ולא נשאית  $(X^NX^N)$ :

$$\text{Girls: } X^d(\text{Father}) + X^N(\text{Mother}) = X^dX^N - \text{Carriers}$$

$$\text{Boys: } Y(\text{Father}) + X^N(\text{Mother}) = X^NY - \text{Healthy}$$

חשוב: אב חולה X-linked רצסיבי  $\leftarrow$  אף בן לא חולה (כי לבנים הוא נותן Y), אבל כל בת נשאית.

מקרה שונה: אם האם נשאית  $(X^dX^N)$   $\leftarrow$  50% מהבנות  $X^dX^d$  (חולות!) ו-50% מהבנים  $X^dY$  (חולים).

מקור: תרגיל 5 שאלה 4	שיעור 1.
----------------------	----------

**שאלה 100: Tay-Sachs - סיכון עם שכיחות נשאות 1/50**

לרינה יש ילד חולה ב-TS ובן זוג חדש ממוצא אשכנזי (שכיחות נשאות 1/50).

א. 1/50

ב. 1/100

ג. 1/200

ד. 1/400

פתרון

התשובה הנכונה היא (3) - 1/200.

$$P = \frac{1}{2} \times \frac{1}{50} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{200}$$

הואדווב תיאשנ הניד      אשנ גזן      דלי aa

השוואה לשאלה 97: שם שכיחות הנשאות הייתה 1/30  $\leftarrow$  סיכון 1/120. כאן 1/50  $\leftarrow$  1/200. ככל ששכיחות הנשאות נמוכה יותר, הסיכון נמוך יותר.

חשוב: הסיכון של רינה עצמה להיות נשאית הוא 1 (ודאות) כי כבר ילדה ילד חולה. לכן רק שכיחות הנשאות של בן הזוג משפיעה.

מקור: תרגיל 3 שאלה 5	שיעור 4.
----------------------	----------

**טו 1 - שינויים כרומוזומליים (תרגול 2)**

**שאלה 101: אברציות מאוזנות לעומת לא מאוזנות**

לאישה בריאה נמצא קריוטיפ עם טרנסלוקציה רציפרוקלית מאוזנת. מדוע היא בריאה למרות השינוי המבני, ומה הסיכון העיקרי שלה?

א. כל החומר הגנטי קיים בסדר שונה - הסיכון הוא גמטות לא מאוזנות לצאצאים

ב. הגוף מתקן את הטרנסלוקציה במהלך המיטוזה - אין סיכון

ג. רק טרנסלוקציות באוטוזומים מסוכנות - אצלה זה בכרומוזומי מיין

ד. הטרנסלוקציה נמצאת רק בתאים סומטיים ולכן לא עוברת בתורשה

פתרון

התשובה הנכונה היא (1).

באברציה מאוזנת (balanced), סך כל החומר הגנטי קיים - רק הסידור שונה. לכן הנשאית בריאה.

הסיכון: במיזוזה, ארבעת הכרומוזומים המעורבים יוצרים קוודריולנט (quadrivalent). בהפרדה:

- **Alternate segregation**  $\leftarrow$  גמטות תקינות או מאוזנות (ויאבילות)

- **Adjacent-1 segregation**  $\leftarrow$  גמטות עם חסר/תוספת (לא מאוזנות, לרוב לא ויאבילות)

התוצאה: ~50% מהגמטות לא מאוזנות  $\leftarrow$  הפלות חוזרות, עקרות חלקית (semisterility), או צאצאים עם מומים.

כלל: מאוזן = כל החומר קיים, סדר שונה = נשא בריא, צאצאים בסיכון.

מקור: תרגיל 2, שקף 4-5 ו-49-50

**שאלה 102: Terminal Deletion לעומת Interstitial Deletion**

מה ההבדל המנגנוני בין Terminal Deletion ל-Interstitial Deletion?

א. ב-Terminal נדרשים שני שברים, ב-Interstitial שבר אחד

ב. ב-Terminal נדרש שבר אחד, ב-Interstitial נדרשים שני שברים

ג. שתיהן דורשות שבר אחד אך במקומות שונים

ד. שתיהן דורשות שלושה שברים

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

סוג Deletion	מספר שברים	מנגנון	תוצאה
Terminal	1	שבר יחיד בקצה הכרומוזום	אובדן הקצה הדיסטלי
Interstitial	2	שני שברים פנימיים	אובדן מקטע פנימי (acentric fragment)

ב-Interstitial Deletion, המקטע שנחתך הוא **acentric** (ללא צנטרומר)  $\leftarrow$  לא יימשך לאף קוטב  $\leftarrow$  יאבד.

דוגמה קלינית: חסר ב-13q בתאים סומטיים של חולי CLL ו-Non-Hodgkin's Lymphoma. חסר זה התרחש בתאים סומטיים ולכן אינו עובר בתורשה.

מקור: תרגיל 2, שקפים 7 ו-15

**שאלה 103: כרומוזום טבעתי (Ring Chromosome)**

כרומוזום טבעתי נוצר כתוצאה משני שברים בכרומוזום יחיד. מה קורה לשני המקטעים הדיסטליים שנותקו?

א. הם מתחברים לכרומוזומים אחרים

ב. הם נשארים כ-marker chromosomes

ג. הם אובדים כי הם acentric - חסרי צנטרומר

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

בכרומוזום טבעתי (Ring Chromosome):

א. שני שברים מתרחשים בשתי הזרועות

ב. הקצוות החופשיים מתחברים ויוצרים טבעת (ring)

ג. שני המקטעים הדיסטליים **חסרי צנטרומר** (acentric) ← לא נמשכים לקטבים ← **אובדים**

תופעה זו מדגימה את **חשיבות הטלומרים**: ללא טלומרים, קצוות DNA "דביקים" ומתחברים זה לזה.

דוגמה קלינית: עובר נקבה בשבוע 21 עם Ring Chromosome 4 - הראה מומים חמורים.

כלל: כדי שכרומוזום אברנטי ישרוד ויעבור בתורשה הוא חייב: **צנטרומר פונקציונלי אחד + שני טלומרים.**

מקור: תרגיל 2, שקפ 16-17

**שאלה 104: Cri du Chat - האזור הקריטי**

בתסמונת Cri du Chat, נקודת השבירה שונה בין חולים שונים. מהו האזור הקריטי (Critical Region) שחסר בכל המאובחנים?

א. 5q15

ב. 5p15

ג. 22q11

ד. 13q14

פתרון

התשובה הנכונה היא (2) - **5p15**.

תסמונת Cri du Chat נגרמת מ- **Deletion בזרוע הקצרה של כרומוזום 5 (5p-)**.

ממצאים מפתח:

- האזור הקריטי **5p15** חסר אצל כל המאובחנים

- **אזור 5p15.2** - גנים שחסרונם גורם לרוב הממצאים הקליניים

- **אזור 5p15.3** - בקורלציה ליללת החתול האופיינית

- **דרגת הפיגור השכלי** נמצאת בקורלציה לגודל החסר

רוב המקרים (~85-90%) **ספורדיים** (de novo). רק 10-15% הם צאצאים לנשאים עם טרנסלוקציה.

פנוטיפ: בכי דמוי חתול, מיקרופליה, hypertelorism, epicanthal folds, אוזניים נמוכות, micrognathia, מומי לב, פיגור שכלי.

מקור: תרגיל 2, שקפים 10-12

**שאלה 105: Contiguous Gene Syndromes - מנגנון**

מהו המנגנון העיקרי הגורם ל-Contiguous Gene Syndromes כמו DiGeorge?

א. מוטציה נקודתית בגן בודד

ב. Unequal crossing over בין רצפי DNA חוזרים

ג. Nondisjunction במיזוזה I

ד. חשיפה לקרינה מייננת

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**Contiguous Gene Syndromes** נגרמות מ-microdeletions-הכוללות מספר גנים סמוכים. המנגנון:

א. באזורים מסוימים בגנום יש **רצפי DNA חוזרים** (Low Copy Repeats)

ב. במיזוזה, כרומטידות אחיות או הומולוגים מתיישרים **באופן שגוי** (misalignment)

ג. **Unequal Crossing Over** בין הרצפים החוזרים

ד. תוצאה: כרומטידה אחת עם **deletion** ואחת עם **duplication**

דוגמה: **DiGeorge Syndrome** (22q11.2 deletion)

- Microdeletion של ~3Mb באזור 22q11.2

- שכיחות: 1:2000-4000 לידות

- הפנוטיפ מיוחס ל-**Haploinsufficiency** של הגנים באזור

- פנוטיפ: מומי לב, anomalies craniofacial, פיגור שכלי

נקודות השבר **דומות** בין חולים שונים ← מעידות על אזורים מועדים לשבירה בגנום.

מקור: תרגיל 2, שקפים 21-19

**שאלה 106: אינברסיה פאראצנטרית - תוצרי שחלוף**

בהטרוזיגוט לאינברסיה פאראצנטרית, אם מתרחש שחלוף (Crossing Over) בתוך הלולאה, מה התוצרים?

א. 2 כרומטידות תקינות + 2 עם דופליקציות

ב. כרומוזום נורמלי + כרומוזום אינברסיה + 2 עם deletions

ג. כרומוזום נורמלי + כרומוזום אינברסיה + acentric fragment + dicentric bridge

ד. 2 כרומטידות עם דופליקציות + 2 עם deletions

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

באינברסיה **פאראצנטרית** (הצנטרומר מחוץ ללולאה), שחלוף בתוך הלולאה מייצר:

תוצר	מאפיין	גורל
1. Normal	כל הגנים בסדר תקין	Viable
2. Inversion	כל הגנים קיימים (בסדר הפוך)	Viable
3. Dicentric	שני צנטרומרים ← anaphase bridge	נשבר ואובד
4. Acentric	ללא צנטרומר	אובד

ה-**Dicentric bridge** נוצר כי שני הצנטרומרים נמשכים לקטבים מנוגדים ← הגשר נשבר באקראי ← שני תוצרים עם deletions.

**תוצאה מעשית**: רק 2 מתוך 4 תוצרים viable ← ירידה דרסטית ב- RF (Recombination Frequency) שואף ל-0 לגנים בתחום האינברסיה.

**קלינית**: הסיכון שנשא אינברסיה פאראצנטרית יוליד ילד עם קריוטיפ לא תקין הוא **נמוך מאוד**.

מקור: תרגיל 2, שקפים 34-38

**שאלה 107: אינברסיה פריצנטרית - השוואה לפאראצנטרית**

מדוע הסיכון לצאצא לא מאוזן גבוה יותר בנשא אינברסיה פריצנטרית מאשר פאראצנטרית?

א. כי באינברסיה פריצנטרית יש יותר שברים ולכן יותר תוצרים לא תקינים

ב. כי תוצרי הרקומבינציה הם duplication/deletion (לא acentric/dicentric) ולכן יכולים לשרוד

ג. כי אינברסיה פריצנטרית תמיד לא מאוזנת ולכן יהיו יותר duplications ו-deletions

ד. כי באינברסיה פאראצנטרית אין שחלוף כלל ולכן התוצרים מסוג acentric/dicentric לא נוצרים

פריצנטרית	פאראצנטרית	
צנטרומר	מחוץ ללולאה	בתוך הלולאה
תוצרים לא תקינים	Dicentric + Acentric	Duplication/Deletion
גורל התוצרים הלא תקינים	אובדים תמיד	עלולים לשרוד!
סיכון לצאצא לא מאוזן	נמוך מאוד	5-15%

**בפאראצנטרית:** הכרומוזום ה-dicentric נשבר וה-acentric אובד ← צאצאים לא viable.

**בפריצנטרית:** התוצרים הלא תקינים הם כרומוזומים עם **duplication של זרוע אחת + deletion של זרוע שנייה**. כל תוצר יש לו צנטרומר אחד ושני טלומרים ← **עלול לשרוד ולגרום לפנוטיפ לא תקין**.

כלל: **אינברסיות פריצנטריות גדולות** נוטות יותר לייצר צאצאים viable עם קריוטיפ לא מאוזן.

מקור: תרגיל 2, שקפים 37-40

**שאלה 108: לולאת זיווג (Inversion Loop)**

מדוע הומולוגים הטרוזיגוטיים לאינברסיה יוצרים לולאה במיזוג ?I

א. כי הצנטרומר שלהם שונה בגודלו

ב. כדי לאפשר התאמה מקסימלית של רצפים הומולוגיים לאורך הכרומוזום

ג. כי אחד הכרומוזומים ארוך יותר

ד. כדי למנוע שחלוף

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

בפרופאזה I של המיזוג, כרומוזומים הומולוגיים **מזדווגים (synapsis)** לכל אורכם. הזיווג מתבצע לפי **הומולוגיה של הרצפים**.

כשכרומוזום אחד נושא אינברסיה:

- הסדר באזור ההפוך **שונה** בין ההומולוגים

- כדי להתאים רצפים הומולוגיים זה מול זה, אחד הכרומוזומים חייב ליצור **לולאה**

- הלולאה מאפשרת ש-A יזדווג מול A, B מול B וכו'

תופעה זו נצפית גם **בכרומוזומים פוליטנים** של בלוטת הרוק בדרוזופילה (שם רואים לולאות deletion ולולאות inversion).

**ללא שחלוף** בתוך הלולאה ← אין בעיה בהפרדת ההומולוגים. **עם שחלוף** בתוך הלולאה ← נוצרים תוצרים לא מאוזנים (כמתואר בשאלות 106-107).

מקור: תרגיל 2, שקפים 18 ו-33

**שאלה 109: Isochromosome**

מהו Isochromosome ומה המצב הגנטי של נשא שלו?

א. כרומוזום עם שתי זרועות זהות במראה מראה - הנשא מונוזומי לזרוע אחת וטריזומי לאחרת

ב. כרומוזום עם שני צנטרומרים - הנשא בסיכון ל-anaphase-bridge

ג. כרומוזום שאיבד את הצנטרומר - הנשא מונוזומי לזרוע אחת בלבד

ד. כרומוזום טבעתי - הנשא חסר טלומרים אבל יש לו צנטרומר

**Isochromosome** = כרומוזום שבו זרוע אחת חסרה והשנייה מוכפלת בתמונת מראה.

מאפיין	פירוט
מבנה	שתי זרועות זהות (mirror image)
מצב הנשא	Monosomic לזרוע החסרה + Trisomic לזרוע המוכפלת
סיווג	Unbalanced (יש חסר + תוספת)
שכיחות	נפוץ בגידולים סולידיים ובממאירויות המטולוגיות

דוגמה: isochromosome - i(17q) של הזרוע הארוכה של כרומוזום 17. הנשא יהיה מונוזומי ל-17q וטריזומי ל-17q.

מקור: תרגיל 2, שקף 28

**שאלה 110: Robertsonian Translocation - מספר כרומוזומים**

נשא של טרנסלוקציה רוברטסונית rob(14;21) הוא בריא. כמה כרומוזומים יש לו?

א. 46

ב. 47

ג. 45

ד. 44

פתרון

התשובה הנכונה היא (3) - **45 כרומוזומים**.

טרנסלוקציה רוברטסונית מתרחשת בין שני כרומוזומים **אקרוצנטריים** (13, 14, 15, 21, 22):

א. שבירה קרוב לצנטרומר

ב. מיזוג הזרועות הארוכות של שני הכרומוזומים

ג. **אובדן הזרועות הקצרות** (acentric fragments)

התוצאה: כרומוזום נגזר אחד (derivative) מחליף שניים מקוריים ← **45 כרומוזומים**.

למה הנשא בריא?

- הזרועות הקצרות של כרומוזומים אקרוצנטריים מכילות בעיקר **גני rRNA** שקיימים בעותקים רבים על כרומוזומים אקרוצנטריים אחרים

- אין אובדן חומר גנטי משמעותי** ← אברציה מאוזנת

שכיחות: 1:1000 אנשים בריאים - הנפוצה ביותר מבין הטרנסלוקציות.

מקור: תרגיל 2, שקפים 51-52

**שאלה 111: Robertsonian Translocation ותסמונת דאון**

אם נשאית rob(14;21) נישאת לגבר עם קריוטיפ תקין - מהן האפשרויות לצאצאים?

א. 1/2 תקינים, 1/2 דאון

ב. 1/3 תקינים, 1/3 נשאים מאוזנים, 1/3 דאון

ג. תקין, נשא מאוזן, דאון - מתוך 6 אפשרויות תיאורטיות (3 מהן הפלות)

ד. כל הצאצאים יהיו נשאים

הנשאית מייצרת 6 סוגי גמטות (3 אפשרויות הפרדה  $\times$  2 כיוונים), אך רק 3 מובילות לצאצאים viable:

מהנשאית	גמטה + תקינה	תוצאה	גורל
21 + 14	21 + 14	תקין (XX/XY, 46)	Viable
rob(14;21)	21 + 14	נשא מאוזן (rob(14;21), 45)	Viable
rob(14;21) + 21	21 + 14	דאון - טריזומיה 21 (rob(14;21), +21, 46)	Viable
14	21 + 14	מונוזומיה 21	הפלה
rob(14;21) + 14	21 + 14	טריזומיה 14	הפלה
21	21 + 14	מונוזומיה 14	הפלה

מתוך הצאצאים ה-1/3 viable: תקין, ~1/3 נשא, ~1/3 דאון.

חשוב: ~4% מחולי תסמונת דאון הם בעלי 46 כרומוזומים עם טרנסלוקציה רוברטסונית (לא טריזומיה חופשית 21+).

מקור: תרגיל 2, שקפים 37-55

**שאלה 112: Philadelphia Chromosome**

מהו כרומוזום פילדלפיה ומדוע הוא גורם לסרטן, למרות שהטרנסלוקציה מאוזנת?

- א. כי יש אובדן של tumor suppressor gene שגורם ל-CML
- ב. כי השבר מתרחש בתוך גנים וייצר גן היברידי BCR-ABL עם פעילות אונקוגנית
- ג. כי הטרנסלוקציה גורמת לאובדן כרומוזום שלם שכולל tumor suppressor gene
- ד. כי היא גורמת לאי-הפרדה בחלוקות הבאות שחיונית לתיקון הטרנסלוקציה

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

כרומוזום פילדלפיה - t(9;22)(q34;q11):

- טרנסלוקציה רציפוקלית בין כרומוזום 9 ו-22
- הטרנסלוקציה מאוזנת - לא אבד חומר גנטי
- אבל: השבר מתרחש בתוך גנים:
- הגן c-ABL מכרומוזום 9 מתמזג עם BCR מכרומוזום 22
- נוצר גן היברידי BCR-ABL
- הגן המאוחד מקודד לחלבון עם פעילות טירוזין קינאז מוגברת
- התמרה סרטנית  $\leftarrow$  CML (Chronic Myeloid Leukemia)

נקודות חשובות:

- זוהי מוטציה סומטית  $\leftarrow$  לא עוברת בתורשה
- פוגעת בתאי גזע של מח העצם
- נקודות השבירה דומות בין חולי CML שונים

מקור: תרגיל 2, שקף 46

**שאלה 113: Position Effect**

בדרוזופילה, אינברסיה שהעבירה את הגן w\* קרוב לצנטרומר גרמה ל-variegation (רב-גונית) בעין. מה ההסבר?

- א. האינברסיה שברה את הגן w\*
- ב. הגן הועבר לאזור מושתק אפיגנטית (הטרוכרומטין) - Position Effect
- ג. הגן הוכפל ויש לו מינון עודף
- ד. הגן עבר מוטציה נקודתית בזמן השבירה

התשובה הנכונה היא (2).

**Position Effect Variegation (PEV)**

הגן w\* (wild-type, צבע עין אדום) הועבר ע"י האינברסיה קרוב לצנטרומר - לאזור של הטרוכרומטין (chromatin מעובה ומושתק).

התוצאה:

- בחלק מהתאים, ההשתקה האפיגנטית "מתפשטת" ומשתיקה את w\*  $\leftarrow$  תאים ללא פיגמנט (לבן)
- בחלק מהתאים, ההשתקה לא מגיעה לגן  $\leftarrow$  תאים עם פיגמנט (אדום)
- עדות ברורה שתוצר הגן מתבטא רק בחלק מהתאים

עיקרון: מיקום הגן בגנום משפיע על רמת הביטוי שלו, גם אם רצף הגן עצמו לא השתנה.

באינברסיה, הפנוטיפ תלוי בנקודות החיתוך:

- חיתוך באמצע גן  $\leftarrow$  מוטציה בגן
- חיתוך בין גנים  $\leftarrow$  בד"כ פנוטיפ נורמלי
- שינוי מיקום הגן  $\leftarrow$  Position Effect

מקור: תרגיל 2, שקף 30

**שאלה 114: Quadrivalent** בטרנסלוקציה רציפוקלית

בהטרוזיגוט לטרנסלוקציה רציפוקלית, כמה כרומוזומים מעורבים בזיווג במיזוג I ומה הצורה שנוצרת?

- 2 כרומוזומים - bivalent בצורת X
- 3 כרומוזומים - trivalent בצורת Y
- 4 כרומוזומים - quadrivalent בצורת צלב
- 6 כרומוזומים - hexavalent בצורת כוכב

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

בהטרוזיגוט לטרנסלוקציה רציפוקלית יש 4 כרומוזומים מעורבים:

- N<sub>1</sub> ו-N<sub>2</sub> (הנורמליים)
- T<sub>1</sub> ו-T<sub>2</sub> (הטרנסלוקנטיים)

בפרופאזה I, כדי להתאים רצפים הומולוגיים, ארבעתם מזדווגים בצורת צלב (quadrivalent/cross-shaped).

שני דפוסי הפרדה עיקריים (adjacent ו-alternate) בשכיחות ~1:1:

הפרדה	לקוטב אחד	לקוטב שני	תוצאה
Alternate	T <sub>1</sub> + T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub> + N <sub>2</sub>	שתי גמטות viable (מאוזנות)
Adjacent-1	T <sub>1</sub> + N <sub>2</sub>	N <sub>1</sub> + T <sub>2</sub>	שתי גמטות לא מאוזנות

לכן: ~50% מהגמטות לא מאוזנות  $\leftarrow$  semisterility (~50% ירידה בחיוניות הגמטות).

מקור: תרגיל 2, שקפים 48-49

**שאלה 115: CMA** לעומת קריוטיפ

ילדה בת 4 עם עיכוב התפתחותי ומבנה פנים חריג - הקריוטיפ תקין. מהי הבדיקה המומלצת כצעד הבא?

- FISH בלבד
- חזרה על הקריוטיפ ממדגם חדש
- CMA
- בדיקת DNA מיטוכונדריאלי

CMA (Chromosomal Microarray Analysis) = Array CGH

פרמטר	קרייטיב	CMA
רזולוציה	Mb 5-10~	>3 Mb (עד kb)
סוג שינויים	שינויים מבניים גדולים	Microdeletions/Microduplications
מגבלה	לא מזהה שינויים סב-מיקרוסקופיים	לא מזהה טרנסלוקציות מאוזנות, מוזאיקה נמוכה

מדוע CMA ולא רק קרייטיב חוזר?

- הקרייטיב כבר תקין ← הבעיה כנראה סב-מיקרוסקופית
- CMA מזהה microdeletions שגורמות ל-contiguous gene syndromes
- דוגמה: DiGeorge (22q11.2 deletion), לרוב לא נראה בקרייטיב רגיל
- חריג חשוב:** בחשד לתסמונת טרנר (מוזאיקה), הקרייטיב עדיף כי CMA פחות רגיש למוזאיקה.
- מקור: תרגיל 2, שקפים 63-64

**שאלה 116: Marker Chromosome**

- מהו Marker Chromosome ומדוע הוא מהווה אתגר אבחנתי?
- כרומוזום גדול וקל לזיהוי שתמיד גורם למחלה, מקשה להעריך את חומרת המחלה
  - כרומוזום קטן מאוד ולא מזהה, לרוב בתוספת למערך התקין, קשה להערכת משמעות קלינית
  - כרומוזום שאיבד את הטלומרים שלו, לרוב עם פעילות גנטית מופחתת, גורם לסינדרום overgrowth
  - כרומוזום תקין שנצבע בצורה חריגה, לרוב עם פעילות גנטית מוגברת, גורם לסינדרום overgrowth

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

Marker Chromosome (כרומוזום סמן):

- כרומוזום קטן מאוד ולא מזהה (supernumerary)
- לרוב נמצא בתוספת למערך הכרומוזומי התקין
- לעיתים קרובות במצב מוזאיק
- שכיחות פרה-נטלית של 1:2500 ~ marker de novo

**למה אתגר אבחנתי?**

- קשה לזהות ממה הוא נוצר
  - הסיכון לפגיעה בעובר נע בין נמוך מאוד עד 100% - תלוי ב:
  - האם הוא מכיל אוכרומטין (חומר גנטי פעיל) או רק הטרוכרומטין
  - מאיזה כרומוזום הוא מקורי
  - כמה חומר גנטי הוא מכיל
- טכנולוגיות כמו FISH ו-CMA עוזרות לזהות את מקור ה-marker ולהעריך את המשמעות הקלינית.
- מקור: תרגיל 2, שקפים 26-27

**שאלה 117: Duplication - סוגי הכפלות**

- מהם שלושת סוגי ה-Duplication הכרומוזומליות?
- Terminal, Interstitial, Ring
  - Tandem, Reverse Tandem, Terminal Tandem
  - Pericentric, Paracentric, Centric
  - Deletion, Insertion, Inversion

התשובה הנכונה היא (2).

סוג	סדר המקטע המוכפל	דוגמה (מקורי: A-B-C-D-E-F-G-H)
Tandem	באותו כיוון, צמוד	A-B-C-B-C-D-E-F-G-H
Reverse Tandem	בכיוון הפוך, צמוד	A-B-C-C-B-D-E-F-G-H
Terminal Tandem	באותו כיוון, בקצה	A, B, A-B-C-D-E-F-G-H (כש A, B מוכפלים בקצה)

מנגנון יצירה: בעיקר Unequal Crossing Over או הפרדה לא תקינה בנשא טרנסלוקציה רציפרוקלית.

**כלל חשוב:** דופליקציות גורמות בד"כ פחות נזק מדליציות (יש תוספת אך לא חסר), אך יש סינדרומים ידועים הנגרמים מדופליקציות (כמו Pallister-Killian מהכפלת 12p).

בהטרוזיגוט לדופליקציה: בזיווג הומולוגים נוצרת לולאה של האזור המוכפל (בדומה ללולאת deletion, אך הלולאה היא בכרומוזום עם הדופליקציה).

מקור: תרגיל 2, שקפים 22-24

**שאלה 118: Dicentric Chromosome**

מה קורה לכרומוזום Dicentric בשלב האנאפאזה?

- הוא מתחלק בצורה תקינה לשני תאי בת ← שני תאים עם כרומוזום תקין ← שני תאים עם כרומוזום Dicentric
- שני הצנטרומרים נמשכים לקטבים מנוגדים ← Anaphase Bridge ← הכרומוזום נשבר
- הוא אובד כי אין לו צנטרומר ← Acentric ← לא נמשך לקטבים
- הוא מוכפל ונוצרים שני כרומוזומים חדשים ← שני תאים עם כרומוזום תקין

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

Dicentric Chromosome = כרומוזום עם שני צנטרומרים.

מה קורה באנאפאזה:

- סיבי הציר נקשרים לשני הצנטרומרים
- כל צנטרומר נמשך לקוטב מנוגד
- נוצר גשר (Anaphase Bridge) בין שני הקטבים
- הכרומוזום נשבר באקראי לאורך הגשר
- כל תא בת מקבל קטע לא שלם ← חוסרים בשני התאים השוואה:

סוג	צנטרומרים	גורל
Acentric	0	אובד - לא נמשך לאף קוטב
Normal	1	נמשך תקין לקוטב אחד
Dicentric	2	נמשך לשני קטבים ← נשבר

כרומוזומים Dicentric נוצרים לעיתים כתוצר שחלוף באינברסיה פאראצנטרית (ראו שאלה 106).

מקור: תרגיל 2, שקפים 35-36

**שאלה 119: ספרמטוגנזה לעומת אאווגנזה - מספר תאים**

ספרמטוגנזה אחת מייצר 4 תאי זרע פונקציונליים. כמה ביציות פונקציונליות מייצר אאווגנזה אחת?

- א. 4
- ב. 2
- ג. 1
- ד. 0

פרמטר	ספרמטוגנזה	אאוגנזה
תאי בת פונקציונליים	4 תאי זרע	1 ביצית
תאים לא פונקציונליים	0	3 תאי קוטב (Polar Bodies)
מיקום	אשכים	שחלות
התחלה	גיל ההתבגרות	תקופה עוברית (עצירה עד ביוץ)
משך	כל החיים	עד גיל המעבר (מנופאוזה)
קצב	מיליוני תאי זרע ביום	ביצית אחת למחזור

חלוקה לא שווה של הציטופלזמה באאוגנזה מבטיחה שהביצית הבודדת תקבל מספיק מטען ציטופלזמי (מיטוכונדריות, mRNA, חלבונים) לתמיכה בהתפתחות מוקדמת של העובר.

הקשר לגיל האם: ביציות עוצרות ב-Late Prophase I לעשרות שנים ← סיכון גובר לאי-הפרדה עם הגיל.

מקור: תרגיל 2, שקף 65

**שאלה 120: שימור כרומוזום אברנטי - תנאים הכרחיים**

כדי שכרומוזום אברנטי יעבור לדורות הבאים, אילו מרכיבים הוא חייב להכיל?

- א. שני צנטרומרים ושני טלומרים
- ב. צנטרומר פונקציונלי אחד ושני טלומרים
- ג. צנטרומר פונקציונלי אחד וטלומר אחד
- ד. שני צנטרומרים וטלומר אחד

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**שלושת התנאים ההכרחיים:**

מרכיב	תפקיד	מה קורה בלעדיו
צנטרומר פונקציונלי אחד	חיבור לסיבי הציר (spindle fibers), הפרדה תקינה במיטוזה/מינוזה	Acentric ← אובד
שני טלומרים	הגנה על קצוות הכרומוזום, מניעת מיזוג קצוות	קצוות "דביקים" ← ring chromosome או מיזוג עם כרומוזומים אחרים

למה לא שני צנטרומרים?

- כרומוזום **Dicentric** (שני צנטרומרים) ← Anaphase Bridge → נשבר ← אובד

זה מסביר למה:

- **Ring chromosomes** שורדים (צנטרומר + אין טלומרים חופשיים כי הם מחוברים בטבעת)
- **Acentric fragments** אובדים
- **Dicentric chromosomes** נשברים ואובדים

מקור: תרגיל 2, שקף 4 ושאלה 3 של המטלה (שקף 62)

**טו ו - על בסיס תרגול 3**

נושאים:

- מבנה DNA: פורינים/פירימידינים, הבדלי DNA-RNA
- שכפול DNA: Topoisomerase, Leading/Lagging strand, SSB, Ligase
- שעתוק: Template strand, פרומוטר (TATA Box), עיבוד mRNA
- תרגום: סוגי RNA, מבנה tRNA, אתרי הריבזום (E/P/A), Start/Stop codons, Frameshift

- מנגנוני תורשה דומיננטית: Dominant Negative
- תסמונות: Cri du Chat, CTX
- חישובי סיכון: כלל ה-2/3, חישוב טל וטליה

**שאלה 101: פורינים ופירימידינים - זיהוי**

אילו מהבסיסים הבאים הם פורינים (Purines)?

- א. Cytosine ו-Thymine
- ב. Adenine ו-Guanine
- ג. Adenine ו-Cytosine
- ד. Uracil ו-Guanine

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**פורינים** (טבעת כפולה - 9 אטומי פחמן וחנקן):

• **Adenine (A)**

• **Guanine (G)**

**פירימידינים** (טבעת בודדת - 6 אטומי פחמן וחנקן):

• **Cytosine (C)**

• **Thymine (T)** - ב-DNA בלבד

• **Uracil (U)** - ב-RNA בלבד

טיפ לזכירה: **PURines = Pure As Gold (A, G)**. או: פורינים = שתי טבעות = המילה "פורין" ארוכה יותר = מולקולה גדולה יותר.

חשוב: זיווג בסיסים תמיד פורין-פירימידין (A-T/U, G-C) כדי לשמור על רוחב קבוע של הסליל הכפול.

מקור: תרגיל 3 שקף 2

**שאלה 102: הבדלים בין DNA ל-RNA**

מהו ההבדל המרכזי בסוכר בין DNA ל-RNA, ומה המשמעות הפונקציונלית שלו?

א. ב-DNA יש Ribose וב-RNA יש Deoxyribose - מה שהופך את ה-DNA לציב יותר

ב. ב-DNA יש Deoxyribose וב-RNA יש Ribose - קבוצת ה-OH ב-2' ב-RNA מאפשרת יצירת מבנים מורכבים

ג. אין הבדל בסוכר, ההבדל רק בבסיסים

ד. ב-DNA יש Glucose וב-RNA יש Fructose

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

תכונה	DNA	RNA
סוכר	Deoxyribose (חסר OH ב-2')	Ribose (יש OH ב-2')
גדילים	דו-גדילי	חד-גדילי (בדרך כלל)
בסיסים	A, T, G, C	A, U, G, C
יצירות	ציב מאוד	פחות יציב

קבוצת ה-OH ב-2' Ribose:

- מאפשרת ל-RNA ליצור מבנים תלת-ממדיים מורכבים (stem-loops)
- מאפשרת זיווג G-U (Wobble) שלא קיים ב-DNA
- הופכת את ה-RNA לפחות יציב (רגיש יותר להידרוליזה בסיסית)

מקור: תרגיל 3 שקף 9	שיעור 5 - DNA ו-RNA
---------------------	---------------------

**שאלה 103: Topoisomerase - תפקיד בשכפול**

מה תפקידו של Topoisomerase בשכפול DNA?

א. חיבור שברי Okazaki

ב. פתיחת הגדילים בנקודת השכפול

ג. שחרור מתח הפיתול (Supercoiling) שנוצר לפני מזלג השכפול

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

כאשר Helicase פותח את שני הגדילים, נוצר מתח טורסיוני (Supercoiling) לפני מזלג השכפול - כמו פיתול שנוצר כשמנסים לפתוח חבל שזור.

Topoisomerase (בפרוקריוטים: DNA Gyrase) חותך זמנית גדיל אחד או שניים, מאפשר סיבוב, ומחבר מחדש ← מפחית את המתח.

סיכום אנזימי שכפול:

תפקיד	אנזים
פותח את הגדילים	Helicase
משחרר מתח פיתול	Topoisomerase
מונע התחברות מחדש	SSB
מניח פריימר RNA	Primase
מאריך (סינתזה עיקרית)	DNA Pol III
מסיר פריימרים וממלא	DNA Pol I
מחבר שברים	Ligase

מקור: תרגיל 3 שקף 7	שיעור 5 - שכפול DNA
---------------------	---------------------

**שאלה 104: Leading Strand לעומת Lagging Strand**

מדוע הגדיל המפגר (Lagging Strand) מסוננת בצורה לא-רציפה (שברי Okazaki)?

א. כי DNA Polymerase III פועל לאט יותר על גדיל זה

ב. כי ה-Template של הגדיל המפגר רץ בכיוון 5' ← 3', ולכן הסינתזה (5' ← 3') מתרחקת ממזלג השכפול

ג. כי אין מספיק Primase לגדיל המפגר

ד. כי Ligase פועל רק על גדיל אחד

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

DNA Polymerase **תמיד** מסנתז בכיוון 5' ← 3'. מזלג השכפול נע בכיוון אחד:

• **Leading Strand**: ה-Template רץ 5' ← 3' הסינתזה (5' ← 3') מלווה את המזלג ← **רציפה**

• **Lagging Strand**: ה-Template רץ 5' ← 3' הסינתזה (5' ← 3') מתרחקת מהמזלג ← חייבים להתחיל פריימר חדש שוב ושוב ← **שברי Okazaki**

תהליך בגדיל המפגר:

א. **Primase** מניח פריימר RNA

ב. **DNA Pol III** מאריך עד שפוגש פריימר קודם

ג. **DNA Pol I** מסיר את הפריימר וממלא DNA במקומו

ד. **DNA Ligase** מחבר את השברים ← גדיל רציף

מקור: תרגיל 3 שקפים 5-6	שיעור 5 - שכפול DNA
-------------------------	---------------------

**שאלה 105: SSB Proteins**

מה תפקידם של חלבוני SSB (Single-Strand Binding) בשכפול DNA?

א. חיתוך גדילי ה-DNA לפתיחת מזלג השכפול

ב. סינתזת פריימרי RNA על הגדילים החשופים

ג. נקשרים לגדילים הבודדים ומונעים מהם להתחבר מחדש או להיפגע

ד. חיבור שברי Okazaki בגדיל המפגר

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

לאחר ש-Helicase פותח את הגדילים, הגדילים הבודדים עלולים:

- להתחבר מחדש (Re-annealing) בזיווג בסיסים
  - להיפגע על ידי נוקלאזות שמפרקות DNA חד-גדילי
- SSB Proteins נקשרים לגדילים החד-גדיליים ו:

- מייצבים אותם בצורה פתוחה
- מגינים מפני פירוק אנזימי
- לא חוסמים את DNA Polymerase מלעבוד

חשוב: SSB **לא פותחים** את הגדילים (זה Helicase) **ולא מסנתזים** שום דבר - הם רק מגנים ומייצבים.

מקור: תרגיל 3 שקף 7	שיעור 5 - שכפול DNA
---------------------	---------------------

**שאלה 106: DNA Ligase**

באיזה שלב של שכפול ה-DNA נדרש DNA Ligase, ומה בדיוק הוא עושה?

- בפתיחת מזלג השכפול - חותך את הגדילים
- באלונגציה של הגדיל המוביל - מוסיף נוקלאוטידים
- לאחר הסרת פריימרים בגדיל המפגר - מחבר את שברי ה-Phosphodiester בין שברי Okazaki
- בסיום השכפול - מפריד את שני מולקולות ה-DNA

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

לאחר ש-DNA Pol I מסיר את פריימרי ה-RNA וממלא DNA במקומם, נשארים **שברים (Nicks)** בשלד הסוכר-פוספט - חסר קשר פוספודיאסטר בין הקצוות.

**DNA Ligase** יוצר את הקשר הקוולנטי (Phosphodiester Bond) שמחבר את קצה ה-3'-OH של שבר אחד עם קצה ה-5'-Phosphate של השבר הבא.

ללא Ligase ← הגדיל המפגר נשאר מפוצל ← DNA לא שלם ← לא יציב.

שלבי הגדיל המפגר בקצרה: Primase → DNA Pol III → DNA Pol I → **Ligase**

מקור: תרגיל 3 שקפים 5-6	שיעור 5 - שכפול DNA
-------------------------	---------------------

**שאלה 107: Template Strand בשעתוק**

RNA Polymerase קורא את ה-Template Strand בכיוון 3' ← 5'. הרצף ב-Template הוא: 3'-TACGGA-5'

מהו רצף ה-mRNA שיווצר?

- 5'-AUGCCU-3'
- 5'-ATGCCT-3'
- 3'-AUGCCU-5'
- 5'-UACCGU-3'

- RNA Polymerase קורא את ה-Template בכיוון 5' ← 3'
- ה-mRNA נבנה בכיוון 5' ← 3' (כמו כל סינתזת חומצות גרעין)
- בזיווג: A ↔ U (לא T!), G ↔ C

Template: 3' - T A C G G A -5'  
mRNA: 5' - A U G C C U -3'

שים לב: ה-mRNA זהה ברצף ל-**Coding Strand** (Non-template), רק עם U במקום T.

גדיל	כיוון	רצף
Template (Antisense)	3' ← 5'	TACGGA
Coding (Sense)	5' ← 3'	ATGCCT
mRNA	5' ← 3'	AUGCCU

מקור: תרגיל 3 שקף 12	שיעור 5 - שעתוק
----------------------	-----------------

**שאלה 108: רכיבי הפרומטר באאוקריוטים**

באיזה מיקום יחסי נמצא ה-TATA Box ביחס לנקודת תחילת השעתוק (+1)?

- במיקום +25
- במיקום -25
- במיקום -100
- במיקום +100

התשובה הנכונה היא (2) - **במיקום -25**.

מבנה הפרומטר באאוקריוטים (מ-5' ל-3'):

אלמנט	מיקום	תפקיד
GC Box	~100	Proximal element, קישור TFs
CAAT Box	~80	Proximal element, קישור TFs
TATA Box	~25	Core promoter, קישור TBP (חלק מ-TFIID)
Inr	+1	נקודת תחילת השעתוק

ה-TATA Box הוא חלק מה-**Core Promoter** ומשמש לזיהוי המיקום המדויק של תחילת השעתוק. RNA Polymerase II נקשר באזור זה בעזרת **Transcription Factors** כלליים.

סימנים שליליים (-) = Upstream לנקודת ההתחלה. סימנים חיוביים (+) = Downstream (האזור המשועתק).

מקור: תרגיל 3 שקף 13	שיעור 5 - שעתוק
----------------------	-----------------

**שאלה 109: עיבוד mRNA - Poly(A) Tail**

מה התפקיד של זנב ה-Poly(A) שנוסף לקצה 3' של mRNA באוקריוטי?

- קידוד חומצת אמינו ספציפית
- הגנה, סיוע בייצוא ותמיכה ביציבות
- זיהוי על ידי הריבוזום לתחילת תרגום
- חיבור ה-mRNA לגדיל ה-DNA

התשובה הנכונה היא (2).

Poly(A) Tail = כ-200 שיירי Adenosine שמוספים **לאחר השעתוק** על ידי **Poly(A) Polymerase** לקצה 3' של ה-mRNA.

תפקידים:

- **הגנה מפירוק** ע"י אקסונוקלאזות (מתקצר עם הזמן)
  - **סיוע בייצוא** מהגרעין לציטופלזמה
  - **ייצוב** ה-mRNA ← חיי מחצית ארוכים יותר
  - **תמיכה בתרגום** ← Poly(A)-Binding Proteins מקיימים אינטראקציה עם מנגנון התרגום
- חשוב: זיהוי על ידי הריבוזום נעשה דרך ה-5' (m<sup>7</sup>G) ← Cap תשובה 3 שגויה.

סיכום עיבוד mRNA:

- **5' (m<sup>7</sup>G) Cap** ← זיהוי לתרגום, הגנה
- **Splicing** ← הסרת אינטרונים
- **3' Poly(A)** ← הגנה, ייצוב

מקור: תרגיל 3 שקפים 13, 37	שיעור 5 - עיבוד mRNA
----------------------------	----------------------

**שאלה 110: סוגי RNA - תפקוד**

איזה סוג RNA מהווה את הרכיב המבני והקטליטי העיקרי של הריבוזום?

- mRNA
- tRNA
- rRNA
- snRNA

התשובה הנכונה היא (3) - **rRNA (Ribosomal RNA)**.

סוג RNA	תפקיד
mRNA	נושא את המידע הגנטי מה-DNA לריבוזום
tRNA	מביא חומצות אמינו לריבוזום בהתאם לקודונים
rRNA	<b>רכיב מבני וקטליטי</b> של הריבוזום - מזרז יצירת קשרי פפטיד
snRNA	מעורב ב-Splicing

rRNA הוא ה-RNA ה**שכיח ביותר** בתא (~80% מכלל ה-RNA).

הריבוזום מורכב משתי תת-יחידות:

- **תת-יחידה קטנה** - קוראת את ה-mRNA
- **תת-יחידה גדולה** - מכילה את אתר ה-Peptidyl Transferase (ריבוזים) שיוצר קשרי פפטיד

מקור: תרגיל 3 שקף 10	שיעור 5 - תרגום
----------------------	-----------------

**שאלה 111: מבנה tRNA - Anticodon**

ב-tRNA, ה-Anticodon הוא 3'-AGG-5' מזווג עם קודון על ה-mRNA. מהו הקודון?

- 5'-AGG-3'
- 5'-UCC-3'
- 5'-TCC-3'
- 3'-UCC-5'

התשובה הנכונה היא (2) - '5'-UCC-3'.

זיווג Anticodon-Codon הוא **אנטי-מקבילי** (Antiparallel):

• Anticodon: 3'-AGG-5'
• Codon: 5'-UCC-3'

הזיווג:  $A \leftrightarrow U, G \leftrightarrow C, G \leftrightarrow C$  ✓

• למה (1) שגוי: AGG היה מתאים ל-Anticodon שרץ בכיוון הפוך.

• למה (3) שגוי: T לא קיים ב-mRNA (רק ב-DNA). ב-RNA יש U.

• למה (4) שגוי: הכיוון הפוך - צריך 5' ← 3'.

חשוב לזכור: ה-Anticodon נמצא ב-Anticodon Loop של ה-tRNA, וחומצת האמינו מחוברת בקצה 3' (CCA) של ה-Acceptor Stem.

מקור: תרגיל 3 שקף 15	שיעור 5 - תרגום
----------------------	-----------------

**שאלה 112: Frameshift Mutation - הוספת נוקלאוטיד**

הרצף המקורי של mRNA הוא: **CGA-UCG-GAA-CCA-CGU-GAU-AAG-CAU-**

מה קורה אם מוסיפים Adenine (A) בתחילת הרצף?

- א. Silent Mutation - אין שינוי בחלבון
- ב. Missense Mutation - חומצת אמינו אחת משתנה
- ג. Frameshift Mutation - מסגרת הקריאה משתנה ונוצר חלבון שונה לחלוטין עם Stop מוקדם
- ד. הרצף נשאר זהה כי A הוא חלק מהקודון הראשון

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

**לפני ההוספה:**

CGA - UCG - GAA - CCA - CGU - GAU - AAG - CAU
Arg - Ser - Glu - Pro - Arg - Asp - Lys - His

**אחרי הוספת A בתחילה:**

[A]CG - AUC - GGA - ACC - ACG - UGA - UAA - GCA
Thr - Ile - Gly - Thr - Thr - Stop!

ההוספה גרמה ל:

- שינוי כל מסגרת הקריאה (כל הקודונים הזיזו)
  - כל חומצות האמינו שונות
  - **Stop Codon מוקדם** (UGA) ← חלבון מקוצר ולא פונקציונלי
- זוהי **Frameshift Mutation** - הוספה (Insertion) או מחיקה (Deletion) של נוקלאוטיד שמספרו אינו כפולה של 3.

מקור: תרגיל 3 שקף 17	שיעור 5 - מוטציות
----------------------	-------------------

**שאלה 113: מבנה mRNA בוגר באוקריוטים**

מהו הסדר הנכון של רכיבי mRNA בוגר (Mature) באוקריוטים מקצה 5' לקצה 3'?

- א. **Poly(A) → 3'UTR → Exons → 5'UTR → m<sup>7</sup>G Cap**
- ב. **m<sup>7</sup>G Cap → 5'UTR → AUG → Exons → Stop → 3'UTR → Poly(A)**
- ג. **m<sup>7</sup>G Cap → Introns → Exons → Poly(A)**
- ד. **5'UTR → m<sup>7</sup>G Cap → Exons → 3'UTR → Poly(A)**

התשובה הנכונה היא (2).

מבנה mRNA בוגר מ-5' ל-3':

m<sup>7</sup>G Cap - 5'UTR - AUG (Start) - [Coding Sequence / Exons] - Stop Codon - 3'UTR - AAAAAA (Poly-A Tail)

רכיב	מיקום	תפקיד
m <sup>7</sup> G Cap	5'	הגנה, זיהוי לתרגום
5' UTR	5'	אזור לא מתורגם, ויסות תרגום
AUG	-	קודון התחלה (Met)
Exons	אמצע	מקודד לחלבון
Stop (UAA/UAG/UGA)	-	סיום התרגום
3' UTR	3'	ויסות יציבות, לוקליזציה
Poly(A)	3'	הגנה, ייצוב

חשוב: ב-mRNA בוגר אין אינטרונים - הם הוסרו ב-Splicing! לכן (3) שגוי.

מקור: תרגיל 3 שקפים 13, 37	שיעור 5
----------------------------	---------

**שאלה 114: אתרי הריבוזום - E, P, A**

לריבוזום שלושה אתרים: E, P, A. באיזה אתר נכנס ה-tRNA החדש הטעון בחומצת אמינו?

- א. E Site (Exit)
- ב. P Site (Peptidyl)
- ג. A Site (Aminoacyl)
- ד. כל האתרים שווים בתפקוד

פתרון

התשובה הנכונה היא (3) **A Site**.

אתר	שם מלא	תפקיד
A	Aminoacyl	כניסת tRNA חדש עם חומצת אמינו
P	Peptidyl	מחזיק את ה-tRNA עם שרשרת הפפטיד הגדלה
E	Exit	יציאת tRNA ריק (ללא חומצת אמינו)

מחזור התרגום:

- א. tRNA טעון נכנס ל-A Site
- ב. קשר פפטידי נוצר בין חומצת האמינו ב-A לשרשרת ב-P
- ג. **Translocation** - הריבוזום זז קודון אחד:
  - tRNA מ-E ← P (ויוצא)
  - tRNA מ-P ← A
  - A Site מתפנה ל-tRNA חדש

כיוון התנועה: **A ← P ← E** (ה-tRNA "זז" מ-A דרך P ל-E)

מקור: תרגיל 3 שקף 16	שיעור 5 - תרגום
----------------------	-----------------

**שאלה 115: Start Codon ו-Stop Codons**

הקודון AUG מקודד ל-Methionine ומשמש כ-Start Codon. כמה Stop Codons קיימים ומה הם?

- א. אחד: UAA
- ב. שניים: UAA, UAG
- ג. שלושה: UAA, UAG, UGA
- ד. ארבעה: UAA, UAG, UGA, UGG

סוג	קודון	שם כינוי
Start	AUG	(גם Met)
Stop	UAA	Ochre
Stop	UAG	Amber
Stop	UGA	Opal/Umber

חשוב:

- AUG משמש גם כ-Start Codon וגם מקודד ל-Methionine בתוך הרצף
  - Stop Codons לא מקודדים לחומצת אמינו - במקום זאת, Release Factor נכנס לאתר A
  - UGG מקודד ל-Tryptophan, לא Stop! (לכן תשובה 4 שגויה)
- טיפ לזכירה: UAA, UAG, UGA - כולם מתחילים ב-U ואחריהם A כאות שנייה (חוץ מ-UGA).

מקור: תרגיל 3 שקפים 16-17	שיעור 5 - תרגום
---------------------------	-----------------

**שאלה 116: Dominant Negative**

מהו מנגנון Dominant Negative?

- עוֹתֵק אֶחָד שֶׁל גֵן לֹא מִסְפִּיק לִיּוֹצֵר מִסְפִּיק חִלְבוֹן
- אֵלֶּל מוֹטנְטִי מִיּוֹצֵר חִלְבוֹן שֶׁמְפָרֵעַ בְּאוֹפֵן אֶקְסִיבִי תִפְקוֹד הַחִלְבוֹן הַתְּקִין
- מוֹטנְטִיָּה שְׁנוֹתֶנֶת לַחִלְבוֹן תִּפְקוֹד חֲדָשׁ שֶׁלֹּא הִיא לֹו
- שְׁנֵי אֱלֵלִים פְּגוּמִים נִדְרָשִׁים לְבִיטוּי הַמַּחְלָה

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

שלושת מנגנוני התורשה הדומיננטית:

מנגנון	הסבר	דוגמה
Haploinsufficiency	עוֹתֵק אֶחָד לֹא מִיּוֹצֵר מִסְפִּיק חִלְבוֹן	DiGeorge (TBX1)
Dominant Negative	הַחִלְבוֹן הַפְּגוּם מְפָרֵעַ אֶקְסִיבִי תִתְקִין	Osteogenesis Imperfecta (Collagen)
Gain of Function	הַחִלְבוֹן מְקַבֵּל תִּפְקוֹד חֲדָשׁ/מוֹגְבֵר	Achondroplasia (FGFR3)

ב-Dominant Negative: החלבון המוטנטי יוצר קומפלקסים לא-פונקציונליים עם החלבון התקין ← התוצאה גרועה יותר מאשר חוסר מוחלט של אלל אחד.

דוגמה קלאסית: קולגן - טרימר של 3 שרשרות. אם שרשרת אחת מוטנטית, היא "מורידה" את כל הטרמר ← פגיעה ב-75% מהקולגן (לא רק 50%).

מקור: תרגיל 3 שקף 22	שיעור 5
----------------------	---------

**שאלה 117: Cri du Chat Syndrome**

Cri du Chat Syndrome נגרמת מדלציה גדולה. באיזה כרומוזום ובאיזה זרוע?

- זרוע ארוכה של כרומוזום 22
- זרוע קצרה של כרומוזום 5
- זרוע ארוכה של כרומוזום 5
- זרוע קצרה של כרומוזום 15

התשובה הנכונה היא (2) - זרוע קצרה (p) של כרומוזום 5.

Cri du Chat = "בכי החתול" בצרפתית - על שם הבכי האופייני שמזכיר יללת חתול.

תכונה	פירוט
מיקום	5p (Short arm of chr. 5)
סוג	Deletion גדולה
בכי	בכי שמזכיר יללת חתול (בגלל בעיה בגרון)
התפתחות	פיגור שכלי
פנים	Microcephaly, Hypertelorism, Epicanthal folds
לב	מומי לב
תוחלת חיים	בדרך כלל תקינה

להשוואה:

- DiGeorge = דלציה ב-3Mb (~11.2q22)
- Cri du Chat = דלציה ב-5p

מקור: תרגיל 3 שקף 24	שיעור 5 - דלציות כרומוזומליות
----------------------	-------------------------------

**שאלה 118: CTX - Cerebrotendinous Xanthomatosis**

ב-CTX, מהו האנזים החסר ומהי צורת התורשה?

- Sterol 27-hydroxylase, אוטוזומלית דומיננטית
- Phenylalanine Hydroxylase, אוטוזומלית רצסיבית
- Sterol 27-hydroxylase, אוטוזומלית רצסיבית
- BCKD, מיטוכונדראלית

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

CTX (Cerebrotendinous Xanthomatosis):

פרמטר	פירוט
גן	CYP27A1
אנזים	Sterol 27-hydroxylase (מיטוכונדראלית)
תורשה	אוטוזומלית רצסיבית
פתוגנה	הצטברות Cholesterol ברקמות
מיקומי פגיעה	מוח, גידים, עיניים, מעיים

ביטויים קליניים לאורך החיים:

- ניאונטלי: Cholestasis (עצירת מרה)
- ילדות: שלשולים כרוניים
- מתבגרים: קטרקט דו-צדדי
- בוגרים: Tendon Xanthomas (שקיעות שומן בגידים)
- מתקדם: הידרדרות נוירולוגית

מקור: תרגיל 3 שקפים 27-29

**שאלה 119: חישוב סיכון - 2/3 לנשאות**

לזוג הורים נשאים (Aa x Aa) נולד ילד בריא. מה ההסתברות שהילד הבריא הוא נשא (Aa)?

- 1/4
- 1/2
- 2/3
- 3/4

התשובה הנכונה היא (3) - 2/3.

Aa × Aa נותן:

• AA 1/4

• Aa 2/4 (נשאים)

• aa 1/4 (חולה)

אם ידוע שהילד בריא ← שוללים aa ← נשארים רק AA ו-Aa:

$$P(\text{Carrier}|\text{Healthy}) = \frac{P(Aa)}{P(AA) + P(Aa)} = \frac{2/4}{1/4 + 2/4} = \frac{2}{3}$$

כלל חשוב: כשידוע שהאדם בריא וההורים נשאים, ההסתברות לנשאות היא 2/3 (לא 1/2!).

זהו עיקרון קריטי בייעוץ גנטי ובחישובי סיכון:

- ילד חולה מוכיח שההורים נשאים ← Prior = 1
- ילד בריא של נשאים ← סיכוי לנשאות = 2/3

מקור: תרגיל 3 שקפים 34, 36	שיעור 4 - ייעוץ גנטי
----------------------------	----------------------

**שאלה 120: חישוב סיכון - טל וטליה (Tay-Sachs)**

לטל יש 2 אחים בריאים ואחות חולה ב-Tay-Sachs. לטליה היה אח שנפטר מ-TS ועוד אח בריא. ההורים של שני הצדדים קרובי משפחה מדרגה ראשונה (הסבים אחים). מהו הסיכון לילד חולה?

- 1/4
- 1/9
- 1/16
- 1/36

פתרון

התשובה הנכונה היא (2) - 1/9.

**טל:** יש לו אחות חולה ← ההורים שלו נשאים בוודאות (Aa × Aa). טל בריא ← הסתברות שהוא נשא = 2/3

**טליה:** היה לה אח חולה ← ההורים שלה נשאים בוודאות (Aa × Aa). טליה בריאה ← הסתברות שהיא נשאית = 2/3

$$P(\text{Sick Child}) = P(\text{Tal Carrier}) \times P(\text{Talia Carrier}) \times P(aa) = \frac{2}{3} \times \frac{2}{3} \times \frac{1}{4} = \frac{4}{36} = \frac{1}{9}$$

שים לב: למרות שהסבים קרובי משפחה, זה לא משנה את החישוב כאן - כי כבר ידוע שלשני הצדדים יש ילד חולה, מה שמוכיח שכל ההורים נשאים. קרבת המשפחה רק מסבירה איך שני הצדדים נשאים.

מקור: תרגיל 3 שקפים 35-36

**שאלות בנושאי מוטציות ומנגנוני תיקון (תרגול 7)**

**שאלה 121: גורמי מוטציות**

מהו הגורם השכיח ביותר למוטציות בתאים נורמליים?

- חשיפה לקרינת UV שגורמת לדימרים של תימין ולעיוותים מבניים ב-DNA
- חשיפה לחומרים כימיים מסרטנים הפוגעים ברצף הבסיסים
- טעויות אקראיות בשכפול DNA בעת חלוקת תא
- קרינה מייננת שגורמת לשברים חד-גדיליים ודו-גדיליים

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

מוטציות מתרחשות בתאים נורמליים כל העת. הגורם השכיח ביותר הוא טעויות אקראיות בשכפול ה-DNA. למרות ש-DNA Polymerase מדויק מאוד (שגיאה אחת לכל ~10<sup>9</sup> בסיסים לאחר Proofreading), עדיין מצטברות מוטציות לאורך החיים.

גורמים נוספים (פחות שכיחים אך משמעותיים): קרינת UV, קרינה מייננת, חומרים כימיים.

מקור: תרגיל 7 שקף 3

**שאלה 122: סוגי מוטציות נקודתיות**

הקודון CAU (היסטידין) עבר מוטציה נקודתית והפך ל-CAC. מהו סוג המוטציה?

- Missense - שינוי לחומצת אמינו אחרת
- Nonsense - יצירת Stop Codon מוקדם
- Silent - אותה חומצת אמינו נשמרת
- Readthrough - הרס של Stop Codon קיים

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

סוג מוטציה	מה קורה	דוגמה (mRNA)
Silent	אותה חומצת אמינו	CAU → CAC (His → His)
Missense	חומצת אמינו שונה	CAU → CAA (His → Gln)
Nonsense	Stop Codon נוצר	UAC → UAA (Tyr → Stop)
Readthrough	Stop Codon נהרס	UAA → UUA (Stop → Leu)

מוטציה שקטה אפשרית בגלל ניוון הקוד הגנטי (Degeneracy) - מספר קודונים מקודדים לאותה חומצת אמינו, בעיקר בשינוי בבסיס השלישי (Wobble Position).

מקור: תרגיל 7 שקפים 4, 7

**שאלה 123: Nonsense לעומת Readthrough**

קודון ה-Stop הטבעי UAA עבר מוטציה והפך ל-UAC (טירוזין). מהו סוג המוטציה?

- Silent - אין שינוי בחלבון הסופי
- Missense - החלפת חומצת אמינו באחרת
- Nonsense - יצירת Stop חדש במקום חומצת אמינו
- Readthrough - המשך תרגום מעבר לסיום

פתרון

התשובה הנכונה היא (4).

• **Readthrough:** Stop Codon קיים הופך לקודון שמקודד לחומצת אמינו. דוגמה: UAA (Stop) → UAC (Tyr) ← החלבון ממשיך להתארך מעבר לנקודה הרגילה.

• **Nonsense:** הוא ההפך: קודון שמקודד לחומצת אמינו הופך ל-Stop. דוגמה: UAC (Tyr) → UAA (Stop) ← חלבון מקוצר.

שתיהן מוטציות חמורות: Nonsense נותנת חלבון קטוע, Readthrough נותנת חלבון ארוך מדי.

מקור: תרגיל 7 שקפים 4, 7

**שאלה 124: Frameshift Mutation**

ברצף mRNA: AUG-CAU-GCA-UGC, נמחק בסיס U מהקודון השני. מה התוצאה?

- החלבון יתארך עם חומצות אמינו נוספות בסופו
- רק חומצת האמינו השנייה תשתנה, השאר זהות
- כל הקודונים מנקודת המחיקה ישתנו (Frameshift)
- המוטציה תהיה שקטה כי מדובר בבסיס אחד

התשובה הנכונה היא (3).

מחיקה (Deletion) של בסיס בודד גורמת ל- **Frameshift** - כל הקודונים מנקודת המחיקה ועד הסוף משתנים.

דוגמה מהמצגת:

• מקורי: AUG-[CAU]-GCA-UGC

• אחרי מחיקת U: AUG-[CAG]-CAU-GC ...

כל חומצות האמינו משתנות, ולרוב נוצר Stop Codon מוקדם ← חלבון קצר ולא-פונקציונלי.

חשוב: הוספה/מחיקה של **3 בסיסים** (כפולה של 3) לא תגרום ל-Frameshift.

מקור: תרגיל 7 שקף 5

**שאלה 125: Loss of Function לעומת Gain of Function**

מוטציית Gain of Function בגן תיצור בדרך כלל:

- א. אלל רצסיבי, כי העותק השני מפצה על הפגם
- ב. אלל דומיננטי, כי נוצרת פעילות חדשה/מוגברת
- ג. אלל קו-דומיננטי, כי שני האללים מתבטאים בשווה
- ד. אלל רצסיבי, כי GOF תמיד דורש הומוזיגוטיות

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

סוג מוטציה	אלל שנוצר	הסבר
Loss of Function (LOF)	רצסיבי	העותק השני מפצה
Gain of Function (GOF)	דומיננטי	פעילות חדשה/מוגברת

ב-GOF: החלבון המוטנטי עושה משהו חדש או מוגזם, ואלל אחד מספיק ← **דומיננטי**. GOF הרבה יותר נדיר מ-LOF.

ב-LOF: הגן הפגום לא מתבטא, אך אלל תקין אחד מספיק לרוב ← **רצסיבי**.

חריג: Haploinsufficiency הוא LOF שמתנהג כדומיננטי כי עותק אחד לא מספיק.

מקור: תרגיל 7 שקפים 6, 8

**שאלה 126: מוטציה סומטית לעומת מוטציה בתאי נבט**

מה נכון לגבי מוטציה שמתרחשת בתא סומטי?

- א. היא עוברת לכל תאי הצאצא בדור הבא
- ב. היא משפיעה על התא ותאים שנגזרים ממנו בלבד
- ג. היא תמיד גורמת להתפתחות סרטנית מיידית
- ד. היא חמורה יותר ממוטציה ב-Germline בכל מקרה

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

מאפיין	סומטית	תא נבט (Germline)
עוברת לצאצאים?	לא	כן
היכן הנזק?	תא + תאים שנגזרו ממנו	כל תאי הצאצא
קשר לסרטן	עלול לגרום לגידול מקומי	מעלה סיכון תורשתי

מוטציה סומטית: נזק נקודתי, לא עובר לדור הבא. מוטציה ב-Germline: נמצאת בביצית/זרעון ← כל תאי הצאצא נושאים אותה.

מקור: תרגיל 7 שקף 8

**שאלה 127: סיווג מנגנוני תיקון DNA**

כמה קטגוריות עיקריות של מנגנוני תיקון DNA קיימות?

- א. שתיים: חד-גדילי ודו-גדילי בלבד
- ב. ארבע: BER, NER ו-NHEJ
- ג. שלוש: הופכי מידי, חד-גדילי, דו-גדילי

ד. אחת: Excision Repair על כל תת-סוגיו

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

**1. תיקון הופכי מידי (Direct Reversal)**

- חד-שלבי, פשוט ביותר
- דוגמה: Photolyase (לא בבני אדם)

**2. תיקון נזק חד-גדילי:**

- BER (Base Excision Repair)
- NER (Nucleotide Excision Repair)
- MMR (Mismatch Repair)

**3. תיקון שבר דו-גדילי:**

- NHEJ (Non-Homologous End Joining)
- רקומבינציה הומולוגית (Homologous Recombination)

מקור: תרגיל 7 שקף 10

**שאלה 128: Photolyase ותיקון הופכי מידי**

מה נכון לגבי אנזים Photolyase?

- א. מתקן דימרים של T באור; לא קיים בבני אדם
- ב. מתקן שברים דו-גדיליים ע"י רקומבינציה הומולוגית
- ג. מזהה אי-התאמות בסיסים כחלק ממנגנון MMR באדם
- ד. חותך בסיסים פגומים כשלב ראשון של תיקון BER באדם

פתרון

התשובה הנכונה היא (1).

Photolyase הוא אנזים שמבצע **תיקון הופכי מידי** (Direct Reversal):

- פועל באור נראה (Photoreactivation)
  - פותח דימרים של Thymine שנוצרו ע"י קרינת UV
  - תהליך **חד-שלבי** - פשוט ומהיר
  - **לא קיים בבני אדם** ← אצלנו דימרים מתוקנים ע"י NER
- בבני אדם, היעדר Photolyase מחייב הסתמכות על NER. פגם ב-NER גורם ל-XP.

מקור: תרגיל 7 שקפים 12-13

**שאלה 129: Base Excision Repair - שלב ראשון**

מהו האנזים שמתחיל את תהליך ה-BER?

- א. DNA Ligase - מחבר קצוות גדילי DNA שבורים
- ב. Endonuclease - חותך בתוך שלד הסוכר-פוספט
- ג. DNA Polymerase - מסנתז רצף DNA חדש
- ד. DNA Glycosylase - מזהה ומוציא בסיס פגום

פתרון

התשובה הנכונה היא (4).

שלבי BER (Base Excision Repair):

- א. DNA Glycosylase ← מזהה ומוציא בסיס פגום בודד (חותך קשר בסיס-סוכר)
  - ב. Nuclease (AP Endonuclease / Apex1) ← חותך את שלד הסוכר-פוספט
  - ג. DNA Polymerase ← מסנתז בסיס חדש תוך
  - ד. DNA Ligase ← מחבר את הגדיל
- BER מטפל בנזקים **קטנים**: בסיס בודד פגום, חמצון, דה-אמינציה (למשל Uracil שנוצר ב-DNA).

מקור: תרגיל 7 שקף 16

**שאלה 130: NER - גודל התיקון**

כמה בסיסים בערך מוסר מנגנון NER באוקריוטים?

- א. בסיס בודד בלבד
- ב. 3-5 בסיסים סביב הנזק

- ג. 24-32 בסיסים  
 ד. מאות עד אלפי בסיסים  
 פתרון  
 התשובה הנכונה היא (3).  
 השוואה בין BER ל-NER:

מאפיין	BER	NER
גודל הנזק	בסיס בודד	24-32 בסיסים
מורכבות	פשוט יחסית	מורכב, יותר אנזימים
סוג נזק	בסיס פגום/שגוי	עיוות מבני (דימרים, adducts)

ב-NER: E. coli מסיר ~12 נוקלאוטידים (ע"י UvrA, UvrB, UvrC).  
 באאוקריוטים: NER מסיר ~24-32 נוקלאוטידים (ע"י חלבוני XP).  
 מקור: תרגיל 7 שקפים 17-19

### שאלה 131: Xeroderma Pigmentosum

מהי צורת התורשה של Xeroderma Pigmentosum (XP)?

- אוטוזומלית דומיננטית עם חדירות מלאה
- X-linked רצסיבית, שכיחה יותר בגברים
- אוטוזומלית רצסיבית, פגם ב-NER
- מיטוכונדראלית, עוברת רק מהאם

פתרון  
 התשובה הנכונה היא (3).

Xeroderma Pigmentosum (XP):

- תורשה אוטוזומלית רצסיבית
- פגם בגנים של מנגנון NER (XPA-XPG)
- לא מסוגלים לתקן דימרים של Thymine מקרינת UV
- רגישות קיצונית לאור שמש
- סיכון מוגבר פי 2000 לסרטן עור
- דורשים הגנה מלאה מ-UV

מקור: תרגיל 7 שקפים 24, 31

### שאלה 132: MMR - הבחנה בין גדילים

כיצד מנגנון MMR מבחין בין הגדיל החדש לגדיל המקורי ב-E. coli?

- הגדיל החדש ארוך יותר כי טרם עבר קיצוץ
- הגדיל המקורי ממותל והחדש עדיין לא
- הגדיל החדש מכיל Uracil במקום Thymine
- הגדיל המקורי מסומן בקבוצות אצטיל

פתרון  
 התשובה הנכונה היא (2).

ב-E. coli: רצפי GATC בגדיל המקורי ממותלים (קבוצת מתיל על Adenine). הגדיל החדש טרם עבר מתילציה ← המערכת מתקנת את הגדיל הלא-ממותל (החדש).

שלבי MMR:

- MutS מזהה את אי-ההתאמה
- MutL מגויס ומתחבר
- MutH חותך את הגדיל הלא-ממותל ליד רצף GATC
- Exonuclease מסירה את הקטע הפגום
- DNA Pol III מסנתז מחדש
- Ligase מחבר

מתילציה של הגדיל החדש מתרחשת רק לאחר התיקון.

מקור: תרגיל 7 שקפים 20-22

### שאלה 133: Lynch Syndrome (HNPCC)

Lynch Syndrome נגרמת מפגם ב:

- NER - תיקון נוקלאוטידים באכסיזיה

- NHEJ - חיבור קצוות לא הומולוגי
  - MMR - תיקון אי-התאמה
  - BER - תיקון בסיסים באכסיזיה
- פתרון  
 התשובה הנכונה היא (3).

Lynch Syndrome (= HNPCC = Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer)

- פגם ב-Mismatch Repair (MMR)
  - גנים מעורבים: MSH2 (~40%), MSH6, PMS2, MLH1 (~50%)
  - תורשה אוטוזומלית דומיננטית
  - סיכון מוגבר לסרטן מעי גס וסוגי סרטן נוספים
- למה דווקא המעי? תאי המעי מתחלקים במהירות גבוהה ← שכפול רב ← יותר טעויות.  
 מקור: תרגיל 7 שקפים 33-36

### שאלה 134: תיקון שבר דו-גדילי

מהן שתי הדרכים העיקריות לתיקון שבר דו-גדילי?

- BER ו-NER - מנגנוני אכסיזיה שונים
- MMR ו-Direct Reversal בשילוב
- NHEJ ורקומבינציה הומולוגית
- Photolyase ו-DNA Glycosylase

פתרון  
 התשובה הנכונה היא (3).

מנגנון	NHEJ	רקומבינציה הומולוגית
מת?	התא לא בחלוקה	התא בחלוקה
דיוק	פחות מדויק	מדויק מאוד
חלבון מפתח	Ku70/80	RecA / RAD51, BRCA1/2
תבנית	אין - חיבור ישיר	כרומטידה אחות

BER, NER, MMR הם מנגנונים לתיקון חד-גדילי בלבד.

מקור: תרגיל 7 שקפים 26-29

### שאלה 135: NHEJ - חלבון מרכזי

מהו החלבון המרכזי במנגנון NHEJ?

- MutS - מזהה אי-התאמות בשכפול
- XPA - מזהה עיוותים מבניים ב-DNA
- Ku70/80 - נקשר לקצוות שבורים
- RecA - מבצע חיפוש רצף הומולוגי

פתרון  
 התשובה הנכונה היא (3).

Ku70/80 (הטרודימר) הוא החלבון המרכזי ב-NHEJ:

- נקשר לקצוות השבורים של ה-DNA
  - מגייס DNA-PKcs ו-Ligase IV/XRCC4
  - מחבר את הקצוות ישירות ללא צורך בתבנית
- חסרון: NHEJ עלול לגרום לאובדן בסיסים באתר השבר ← מוטציות קטנות. אבל עדיף משבר דו-גדילי לא מתוקן שעלול לגרום לטרנסלוקציות.  
 מקור: תרגיל 7 שקפים 29-30

### שאלה 136: רקומבינציה הומולוגית - מתי?

מתי מתרחשת רקומבינציה הומולוגית לתיקון שבר דו-גדילי?

- רק כשהנזק נגרם מקרינת UV בלבד
- כשהתא בחלוקה וכרומטידה אחות זמינה
- כשהתא במצב G0 ולא מתחלק כלל
- רק כשהנזק הוא בסיס בודד פגום

התשובה הנכונה היא (2).

רקומבינציה הומולוגית דורשת **תבנית הומולוגית** - בדרך כלל הכרומוטידה האחות. לכן היא מתרחשת כאשר:

- התא עבר שלב S (שכפול DNA)
- קיימת **כרומוטידה אחות** זהה כתבנית

התהליך: D-loop ← Strand Invasion ← סינתזה ← חיבור מחדש. זהו תיקון **מדויק** ללא אובדן מידע.

כשאינו כרומוטידה אחות (התא לא בחלוקה) ← NHEJ.

מקור: תרגיל 7 שקפים 27-28

### שאלה 137: PARP Inhibitors

מדוע מעכבי PARP הורגים תאי סרטן עם מוטציית BRCA אך לא תאים בריאים?

- התרופה מגיעה רק לתאי הגידול דרך קולטנים ייעודיים שלהם
- תאים בריאים כלל לא זקוקים ל-PARP ואינם מושפעים ממנו
- תאים בריאים מתקנים שברים דו-גדיליים ב-HR; תאי הגידול לא
- תאים סרטניים רגישים יותר לכל תרופה בגלל חלוקה מהירה

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

מנגנון **Synthetic Lethality**:

- PARP מתקן שברים **חד-גדיליים** (BER pathway)
  - מעכב PARP ← שברים חד-גדיליים לא מתוקנים
  - בשכפול, שברים חד-גדיליים הופכים ל**דו-גדיליים**
  - תאים בריאים**: BRCA1/2 תקין ← HR מתקן ← **שורדים**
  - תאי גידול**: BRCA פגום ← לא יכולים לתקן ← **מתים**
- זו דוגמה לרפואה מותאמת אישית המנצלת חולשה גנטית ייחודית של הגידול.

מקור: תרגיל 7 שקפים 38-41

### שאלה 138: תיקון דימרים של Thymine בבני אדם

באיזה מנגנון מתוקנים דימרים של Thymine בבני אדם?

- Direct Reversal ע"י אנזים Photolyase
- Nucleotide Excision Repair - NER
- Mismatch Repair - MMR
- NHEJ - חיבור קצוות לא הומולוגי

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

דימרים של Thymine = קשר קוולנטי בין שני בסיסי T סמוכים על **אותו גדיל**, שגורם לעיוות מבני.

**בבני אדם**: Photolyase **לא קיים** ← נזקי UV מתוקנים ע"י NER.

שלבי NER באאוקריוטים:

- זיהוי העיוות המבני ע"י XPC/XPE
- פתיחת הגדילים ע"י XPD/XPB (הליקאזות)
- חיתוך משני צידי הנזק ע"י XPG ו-XPF
- סינתזה ע"י DNA Polymerase
- חיבור ע"י Ligase

פגם ב-Xeroderma Pigmentosum ← NER.

מקור: תרגיל 7 שקפים 11-13, 17, 31

### שאלה 139: BER לעומת NER

מה ההבדל העיקרי בין BER ל-NER?

- BER פועל רק בפרוקריוטים; NER רק באאוקריוטים
- BER מתקן שברים דו-גדיליים; NER חד-גדיליים בלבד
- BER מסיר בסיס בודד; NER מסיר עשרות בסיסים

ד. BER דורש הרבה יותר אנזימים בהשוואה ל-NER

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

מאפיין	BER	NER
גודל	בסיס בודד	24-32 בסיסים
סוג נזק	בסיס פגום/מחומצן	עיוות מבני (דימרים, adducts)
אנזים ראשון	DNA Glycosylase	XPC/XPE (זיהוי)
מורכבות	פשוט יחסית	<b>מורכב יותר</b>
קיום	פרוקריוטים + אאוקריוטים	בעיקר אאוקריוטים
מחלה	סיכון מוגבר לסרטן	XP, Trichothiodystrophy

שניהם מנגנוני תיקון **חד-גדילי** - משתמשים בגדיל המשלים כתבנית.

מקור: תרגיל 7 שקפים 16-19

### שאלה 140: הומולוגים של E. coli באדם

מהם ההומולוגים האנושיים של MutS ו-MutL?

- XPA ו-XPB - חלבוני זיהוי ב-NER
- MSH2 ו-MLH1 - חלבוני MMR
- Ku70 ו-Ku80 - חלבוני NHEJ
- RecA ו-RAD51 - חלבוני רקומבינציה

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

חיידיקים (E. coli)	אדם (הומולוג)	תפקיד
MutS	MSH2 (+ MSH6)	זיהוי אי-התאמת בסיסים
MutL	MLH1 (+ PMS2)	תיאום ועיבוד התיקון
MutH	אין הומולוג ישיר	חיתוך הגדיל הלא-ממותל

ב-(Lynch Syndrome) HNPCC:

- **MLH1** אחראי ל-~50% מהמקרים
- **MSH2** אחראי ל-~40% מהמקרים

מקור: תרגיל 7 שקפים 23-24, 35

### שאלות בנושאי הנדסה גנטית (תרגול 12)

נושאים:

- DNA רקומביננטי
- שלבי שיבוט
- סלקציה כחול/לבן
- עכברי KO
- Cre-lox
- וקטורים (ליפוזומים, רטרווירוס, לנטיווירוס, AAV)
- CRISPR/Cas9
- תיקון DSB
- יישומים בסרטן
- שיבוט אורגניזם
- אתיקה
- אינסולין מהונדס גנטית

### שאלה 141: הגדרת הנדסה גנטית

מהי הנדסה גנטית?

- שינוי מלאכותי בגנים הכולל לרוב העברת גנים בין אורגניזמים
- תהליך טבעי של מוטציות המתרחש במהלך שכפול DNA

ג. בחירה סלקטיבית של זנים בעלי תכונות רצויות ללא שינוי ב-DNA

ד. שכפול DNA במבחנה באמצעות PCR

פתרון

התשובה הנכונה היא (1).

הנדסה גנטית היא תהליך של שינוי בגנים באופן מלאכותי (על ידי האדם) ובכך שינוי תכונותיהם. התהליך לרוב כולל העברת גנים בין אורגניזמים.

התוצאות האפשריות:

- ביטוי גן שלא היה פעיל או קיים
- חוסר בביטוי גן שהיה קיים
- שינוי ברמת הביטוי של גן קיים (יותר או פחות)
- (2) מתאר מוטציות ספונטניות, לא הנדסה.
- (3) מתאר ברירה מלאכותית (Selective Breeding).
- (4) מתאר טכניקת מעבדה, לא הנדסה גנטית בפני עצמה.

מקור: תרגול 12 שקף 2

#### שאלה 142: מדוע הנדסה גנטית אפשרית בין אורגניזמים שונים?

מה מאפשר העברת גנים בין צמחים, חיידקים ובעלי חיים?

א. לכל האורגניזמים יש פלסמידים זהים

ב. מבנה ה-DNA זהה והקוד הגנטי אוניברסלי

ג. כל האורגניזמים משתמשים באותם פרומוטורים

ד. חיידקים יכולים לתרגם כל סוג mRNA ללא הגבלה

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

שני עקרונות מאפשרים הנדסה גנטית בין אורגניזמים:

- המבנה הבסיסי של ה-DNA זהה בכל היצורים החיים
- הקוד הגנטי אוניברסלי - זהה כמעט לחלוטין בכל האורגניזמים

לכן, גן אנושי שמוכנס לחיידק יתורגם לאותו חלבון.

- (1) שגוי - פלסמידים קיימים בעיקר בחיידקים.
- (3) שגוי - פרומוטורים שונים בין אורגניזמים.
- (4) שגוי - נדרשים התאמות כמו הסרת אינטרונים.

מקור: תרגול 12 שקף 9

#### שאלה 143: DNA רקומביננטי

מהו DNA רקומביננטי?

א. DNA שעבר מוטציה ספונטנית בזמן שכפול ומשמש למחקר

ב. DNA שנוצר מרקומבינציה הומולוגית במיזוג

ג. מקטע DNA המוחדר באופן לא טבעי ל-DNA מיצור אחר

ד. DNA מעגלי טבעי הקיים בחיידקים שמוחדר ליצורים אחרים

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

DNA רקומביננטי נוצר כאשר מקטע DNA מוחדר באופן לא טבעי ל-DNA מיצור אחר. לדוגמה: מקטע DNA אנושי בתוך פלסמיד חיידקי.

ה-DNA הרקומביננטי הראשון נוצר ב-1972: החדרת DNA מוירוס SV40 לפאג' למבדא.

(2) מתאר תהליך טבעי של רקומבינציה, לא הנדסה. (4) מתאר פלסמיד טבעי.

מקור: תרגול 12 שקף 8

#### שאלה 144: שלבי שיבוט גן

מהו הסדר הנכון של שלבי שיבוט גן?

א. בידוד מקטע ווקטור ← חיתוך ← איחוי ← שכפול וביטוי ← החדרה לחיידקים

ב. בידוד מקטע ווקטור ← חיתוך ← איחוי ← החדרה לחיידקים ← שכפול וביטוי

ג. שכפול ← חיתוך ← בידוד ← איחוי ← החדרה

ד. איחוי ← חיתוך ← בידוד ← החדרה ← שכפול

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

שלבי השיבוט בסדר הנכון:

א. בידוד המקטע הרצוי והוקטור (מסגרת לביטוי)

ב. חיתוך המקטע הרצוי וחיתוך הוקטור (באנזימי רסטרקציה)

ג. איחוי המקטע הרצוי והוקטור (ליגציה)

ד. החדרה לחיידקים (טרנספורמציה)

ה. שכפול וביטוי גנים בחיידק

מקור: תרגול 12 שקף 11

#### שאלה 145: סלקציה בשיבוט גנים

לאחר החדרת פלסמיד רקומביננטי לחיידקים, כיצד מבחינים בין חיידקים שקלטו את הפלסמיד עם המחדר לבין אלו שלא?

א. בודקים כל מושבה ב-PCR בלבד

ב. גידול על מצע עם אנטיביוטיקה וסלקציה בצבע (כחול/לבן)

ג. צביעת DNA ישירה של כל מושבה

ד. בדיקת גודל החיידקים במיקרוסקופ

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

הפלסמיד מכיל גן עמידות לאנטיביוטיקה (למשל אמפיצילין) - רק חיידקים שקלטו פלסמיד ישרדו על מצע עם אנטיביוטיקה.

בנוסף, המחדר מוכנס לתוך גן lacZ. חיידקים עם פלסמיד ללא מחדר ← lacZ תקין ← מושבות כחולות. חיידקים עם פלסמיד + מחדר ← lacZ מופרע ← מושבות לבנות (הרצויות).

מקור: תרגול 12 שקף 11

#### שאלה 146: יצירת עכבר KO

מהו השלב הראשון ביצירת עכבר Knock-Out?

א. הכלאת שני עכברים הטרוזיגוטים

ב. הזרקת תאים מהונדסים לרחם אם פונדקאית

ג. החדרת מקטע DNA עם גן עמידות

ד. חיתוך הגן הרצוי באמצעות CRISPR

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

שלבי יצירת עכבר KO:

א. מחדירים בשוק השמלי (electroporation) לתא עוברי מקטע DNA המכיל גן עמיד לאנטיביוטיקה במקום הגן הנחקר

ב. אם מתרחשת רקומבינציה הומולוגית - הגן התקין מוחלף בעמידות לאנטיביוטיקה

ג. סלקציה על מצע עם אנטיביוטיקה

ד. החדרה בחזרה לעובר ← עכבר כימרי

ה. הכלאת לקבלת הטרוזיגוט ואז הומוזיגוט

מקור: תרגול 12 שקפים 14-15

#### שאלה 147: עכבר כימרי

מהו עכבר כימרי בהקשר של עכברי KO?

א. עכבר הומוזיגוט למוטציה בכל תאיו

ב. עכבר שחלק מתאיו מקוריים וחלק מהונדסים

ג. עכבר שעבר עריכה גנומית ב-CRISPR בכל תאיו

ד. עכבר שנולד משיבוט אורגניזם

עכבר כימרי נוצר כאשר תאים עובריים מהונדסים (עם הגן המושבת) מוחדרים לעובר מתפתח. התוצאה: עכבר שחלק מתאיו נושאים את השינוי הגנטי וחלק תקינים.

רק אם תאי המין של הכימרי נושאים את החסר - ייווצר דור ראשון הטרוזיגוטי. נדרשות הכלאות נוספות לקבלת הומוזיגוט.

מקור: תרגול 12 שקפים 14-15

### שאלה 148: מערכת Cre-lox

מהי מטרת מערכת Cre-lox?

- להשתיק גנים באופן זמני באמצעות RNA
- ליצור Knock-Out ספציפי לרקמה מסוימת
- להכניס גנים זרים לכל תאי האורגניזם
- לתקן מוטציות נקודתיות בגן ספציפי

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

מערכת Cre-lox מאפשרת Tissue-Specific Knockout - השבתת גן ברקמה ספציפית בלבד.

העיקרון: מכליאים שני עכברים:

- עכבר עם אנזים Cre תחת פרומוטור ספציפי לרקמה (למשל Albumin לכבד)

- עכבר עם הגן הרצוי מוקף באתרי loxP ("floxed")

בצאצא: Cre פועל רק ברקמה הספציפית ← חותך את הגן בין אתרי loxP ← KO מותנה.

מקור: תרגול 12 שקף 16

### שאלה 149: ריפוי גני - תאי מטרה

איזה סוג תאים לטיפול בריפוי גני יגרום לכך שהשינוי יעבור לדורות הבאים?

- תאים סומטיים של רקמה ספציפית
- תאי גזע ממוח עצם
- תאי מין (זרע או ביצית) או זיגוטה
- תאי T מהדם

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

סוגי תאי מטרה בריפוי גני:

- תאים סומטיים - השפעה על המטופל בלבד, לא עוברת לצאצאים
- תאי גזע - יכולים להתמייין לסוגי תאים שונים, אך לא עוברים לדור הבא
- תאי מין/זיגוטה - השינוי יופיע בכל תאי הצאצא ויעבור לדורות הבאים

עריכה בתאי מין מעוררת דילמות אתיות חמורות ואסורה ברוב המדינות.

מקור: תרגול 12 שקפים 20-21

### שאלה 150: אתיקה של עריכה גנטית בתאי גוף

מדוע עריכה גנומית בתאי גוף נחשבת מקובלת יותר אתית מעריכה בתאי מין?

- כי עריכה בתאי גוף זולה יותר ונגישה
- כי היא אינה עוברת לדורות הבאים
- כי תאי גוף קלים יותר לעריכה טכנית
- כי אין סיכון לתופעות לוואי בתאי גוף

התשובה הנכונה היא (2).

עריכה בתאי גוף מקובלת יותר משתי סיבות עיקריות:

- משפיעה רק על המטופל ואינה עוברת לדורות הבאים
- נעשית באדם בוגר היכול לתת הסכמה מדעת

עריכה בתאי מין/עובר ← שינויים תורשתיים המשפיעים על צאצאים עתידיים ללא יכולת הסכמה שלהם.

(4) שגוי - יש סיכון לתופעות לוואי גם בתאי גוף.

מקור: תרגול 12 שקף 21

### שאלה 151: ליפוזומים כווקטורים

מהו החיסרון המרכזי של שימוש בליפוזומים כווקטורים בריפוי גני?

- הם מכילים מידע ויראלי שעלול לגרום לזיהום
- הם חודרים ל-DNA ופוגעים בגנים קיימים
- קושי להבטיח ביטוי בתא לאורך זמן
- אינם יכולים לעבור דרך ממברנת התא

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

יתרונות ליפוזומים: עוברים דרך ממברנת התא, אינם חודרים ל-DNA (לא פוגעים בגנים קיימים), ואינם מכילים מידע ויראלי.

חיסרון מרכזי: קושי להבטיח ביטוי בתא לאורך זמן - מכיוון שה-DNA לא משתלב בגנום, הוא עלול להידלל עם חלוקות תא.

(1) ו-(4) הם בדיוק ההפך - אלו היתרונות של ליפוזומים.

מקור: תרגול 12 שקף 23

### שאלה 152: רטרווירוס כווקטור

מהו היתרון המרכזי של רטרווירוס כווקטור בריפוי גני?

- אינו גורם לתגובה חיסונית
- ביטוי DNA לאורך זמן הודות לאינטגרציה בגנום
- יכול לשאת כמות גדולה של DNA
- מדביק רק את התאים הרצויים

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

רטרווירוס מכניס את מקטע ה-DNA שלו אל תוך רצף ה-DNA של המאכסן באופן קבוע באמצעות Reverse Transcriptase ← ביטוי לאורך זמן.

חיסרון: אין שליטה על אתר החדירה - עלול לשבש גנים חיוניים או להפעיל אונקוגנים.

- (1) מתאר יותר את AAV.
- (3) שגוי - רטרווירוס מוגבל בגודל המחדר.

מקור: תרגול 12 שקף 25

### שאלה 153: לנטיורוס לעומת רטרווירוס פשוט

מה היתרון של לנטיורוס על פני רטרווירוס פשוט?

- לנטיורוס זול יותר לייצור
- לנטיורוס יכול להיכנס לתאים שאינם מתחלקים
- לנטיורוס אינו משתלב בגנום
- לנטיורוס נושא יותר DNA

לנטיבירוס הוא סוג של רטרווירוסים אשר יכול להיכנס אל תאים לא-מתחלקים - יתרון קריטי לטיפול בתאים כמו נוירונים.

רטרווירוס פשוט יכול להשתלב בגנום רק בתאים מתחלקים כי הוא צריך שמעטפת הגרעין תיפרק במהלך מיטוזה.

(3) שגוי - לנטיבירוס כן משתלב בגנום.

מקור: תרגול 12 שקף 25

### שאלה 154: AAV כווקטור

מהו חיסרון של AAV (Adeno-Associated Virus) כווקטור?

א. גורם לתגובה אימונית חזקה

ב. יכול לשאת מעט DNA יחסית

ג. מדביק רק תאים מתחלקים

ד. משתלב באופן אקראי ומסוכן בגנום

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

AAV:

• מדביק תאים מתחלקים ולא-מתחלקים ✓

• אינו גורם לתגובה אימונית חזקה ✓

• חיסרון: יכול לשאת מעט DNA יחסית (~4.7 kb)

(1) ההפך - AAV בולט בכך שהתגובה החיסונית שהוא מעורר חלשה. (3) שגוי - מדביק שני סוגי התאים.

מקור: תרגול 12 שקף 25

### שאלה 155: רכיבי CRISPR/Cas9

מהם שלושת הרכיבים של מערכת CRISPR/Cas9?

א. DNA Polymerase, Primase, Ligase

ב. Cas9, Tracr RNA, crRNA

ג. Cas9, Restriction Enzyme, Ligase

ד. Guide RNA, Helicase, Exonuclease

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

שלושת הרכיבים:

א. Cas9 - חלבון שנקשר ל-DNA, פותח את הגדילים וחותך אותם (לא ספציפי לרצף בעצמו)

ב. Tracr RNA - רצף RNA הנחוץ לפעילות Cas9

ג. crRNA (CRISPR RNA) - נקרא גם "guide" כי הוא מוביל את

Cas9 אל רצף המטרה הספציפי

במחקר, מתכננים crRNA המכוון לגן רצוי ומכניסים אותו יחד עם Cas9 לתא.

מקור: תרגול 12 שקף 33

### שאלה 156: מקור מערכת CRISPR

מהו המקור הטבעי של מערכת CRISPR/Cas?

א. מנגנון תיקון DNA באאוקריוטים

ב. מערכת חיסון טבעית של חיידקים נגד וירוסים

ג. מנגנון ויסות ביטוי גנים בתאי יונקים

ד. אנזים המבודד מוירוסים עצמים

CRISPR/Cas היא מערכת חיסון טבעית בחיידקים (prokaryotic immune system):

א. Acquisition - החיידק שומר "זיכרון" של DNA ויראלי בגנום שלו

ב. Expression - מייצר crRNA מהרצפים השמורים

ג. Interference - אם DNA זר תואם נכנס שוב, קומפלקס

Cas9+crRNA חותך אותו

המדענים אימצו מנגנון זה ככלי לעריכה גנומית ממוקדת.

מקור: תרגול 12 שקפים 31-32

### שאלה 157: תיקון לאחר חיתוך CRISPR

לאחר שמערכת CRISPR חותכת את ה-DNA, באיזה מנגנון טבעי התא מתקן את השבר?

א. BER ו-NER

ב. MMR

ג. NHEJ או רקומבינציה הומולוגית (HR)

ד. Direct Reversal על ידי Photolyase

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

CRISPR/Cas9 יוצר שבר דו-גדילי (DSB). התא מתקן אותו באחד משני מנגנונים:

• NHEJ - חיבור לא מדויק ← עלול לגרום להחסרה/הוספה ← השתקת הגן (Gene Silencing)

• HR - אם מספקים תבנית DNA תקינה, התא מבצע תיקון מדויק ← עריכת הגן (Gene Editing)

BER, NER, MMR מטפלים בנזקים חד-גדיליים ולא רלוונטיים לשבר דו-גדילי.

מקור: תרגול 12 שקף 34

### שאלה 158: CRISPR בתאי עצב

האם ניתן להשתמש ב-CRISPR לעריכת גנים בתאי עצב?

א. לא, כי CRISPR פועל רק בחיידקים

ב. כן, אך ניתן רק לפגוע בגן ולא להכניס רצף חדש

ג. כן, ללא כל מגבלה, זהה לתאים מתחלקים

ד. לא, כי Cas9 אינו יכול להיכנס לגרעין תאי עצב

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

תאי עצב אינם מתחלקים ← אין כרומוסידה אחת ← מנגנון HR לא זמין.

לכן:

• פגיעה בגן (Gene Silencing) - אפשרית דרך NHEJ ✓

• הכנסת רצף חדש (Gene Editing) - מוגבלת מאוד כי HR דורש תאים בחלוקה X

(1) שגוי - CRISPR עובד בכל סוגי תאים. (3) שגוי - יש מגבלה משמעותית.

מקור: תרגול 12 שקף 35

### שאלה 159: אתרי מטרה ב-CRISPR נגד סרטן

איזו אסטרטגיה תשמש CRISPR כדי לטפל באונקוגן פעיל בתאי סרטן?

א. תיקון/הפעלה של האונקוגן

ב. Knock-Out/השבתה של האונקוגן

ג. הגברת ביטוי האונקוגן

ד. העברת האונקוגן לתאים בריאים

אתרי מטרה בשינוי גנומי לטיפול בסרטן:

- **אונקוגנים** (EGFR, FAK וכו') ← **Knock-Out/השבתה**
  - **גני מדכאי גידולים** (GOT1, KEAP1 וכו') ← **תיקון/הפעלה**
  - **גני עמידות לתרופות** ← **הגברת רגישות לתרופה**
  - **תאי T** (PD1, PDL1) ← **שחזור חסינות**
- אונקוגן הוא גן שמעודד צמיחת גידול - לכן הטיפול הוא **השבתתו**.

מקור: תרגול 12 שקף 38

#### שאלה 160: שיבוט אורגניזם - סדר שלבים

מהו הסדר הנכון של שלבי שיבוט אורגניזם (כמו הכבשה דולי)?

- א. הוצאת גרעין מביצית ← הוספת גרעין סומטי ← החזרה לרחם ← שוק חשמלי
- ב. הוצאת גרעין מביצית ← הוספת גרעין סומטי ← שוק חשמלי ← החזרה לרחם
- ג. הוספת גרעין סומטי ← הוצאת גרעין ← שוק חשמלי ← החזרה לרחם
- ד. הוצאת גרעין מביצית ← שוק חשמלי ← הוספת גרעין סומטי ← החזרה לרחם

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

שלבי שיבוט אורגניזם:

- א. **הוצאת גרעין** מתא ביצית (Enucleation)
- ב. **הוספת גרעין** מתא סומטי (Nuclear Transfer)
- ג. **שוק חשמלי** להפעלת התא
- ד. לאחר מספר חלוקות - **החזרה לרחם**

התוצאה: אורגניזם זהה גנטית לתורם הגרעין הסומטי.

מקור: תרגול 12 שקף 39

#### שאלה 161: Cas9 - מאפיינים

מה נכון לגבי חלבון Cas9?

- א. הוא ספציפי לרצף DNA מסוים ללא צורך ב-RNA מנחה
- ב. הוא חותך DNA אך אינו ספציפי לרצף - הספציפיות מגיעה מה-crRNA
- ג. הוא חותך RNA בלבד ולא DNA
- ד. הוא מבצע רק חיתוך חד-גדילי

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

Cas9 הוא חלבון ש:

- נקשר לרצף DNA וחותך את שני הגדילים (שבר דו-גדילי)
- **לא ספציפי לרצף** בעצמו - הספציפיות מגיעה מה-crRNA (guide RNA) שמזהה את רצף המטרה

זו הסיבה שניתן לכוון את CRISPR **לכל גן רצוי** - פשוט מתכננים crRNA מתאים.

מקור: תרגול 12 שקף 33

#### שאלה 162: יישום הנדסה גנטית ברומא

מהו היתרון העיקרי של ייצור אינסולין בהנדסה גנטית לעומת מיצוי מבעלי חיים?

- א. האינסולין המהונדס פועל מהר יותר
- ב. האינסולין המהונדס זול ונקי יותר
- ג. אינסולין מבעלי חיים אינו פונקציונלי באדם
- ד. הנדסה גנטית מאפשרת ייצור בכמויות קטנות בלבד

התשובה הנכונה היא (2).

ההורמון המופק בהנדסה גנטית **זול יותר** (פי 600) ו**נקי יותר** מזה המופק מבעלי חיים.

(3) שגוי - אינסולין מחזיר הוא פונקציונלי באדם, אך עלול לעורר תגובה אלרגית. (4) שגוי - ההפך, הנדסה גנטית מאפשרת ייצור המוני.

מקור: תרגול 12 שקף 5

#### שאלות בנושאי גנטיקה של אוכלוסיות והורשה מורכבת (תרגול 11)

##### שאלה 163: הגדרת גנטיקה של אוכלוסיות

מהי המטרה העיקרית של גנטיקה של אוכלוסיות?

- א. ניתוח עצי משפחה וחישוב הסתברויות ברמת הפרט
- ב. חקירת ההשפעה של שינויים גנטיים ודגמי הורשה על אוכלוסיות שלמות
- ג. מיפוי גנים על כרומוזומים באמצעות Linkage Analysis
- ד. זיהוי מוטציות ספציפיות באמצעות ריצוף DNA

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

גנטיקה של אוכלוסיות עוסקת בשאלה **מה ההשפעה שיש לשינויים גנטיים ולדגמי הורשה על אוכלוסיות שלמות** - למשל, האם בכל אוכלוסיה בעולם קיים סיכוי זהה לחלות במחלה גנטית מסוימת.

(1) מתאר גנטיקה קלינית/משפחתית. (3) מתאר גנטיקה של תאחיזה. (4) מתאר גנומיקה.

מקור: תרגול 11 שקף 2

##### שאלה 164: משוואות הארדי-ויינברג - שכיחות אללית

באוכלוסייה בשיווי משקל הארדי-ויינברג, שכיחות האלל A היא 0.6. מהי שכיחות האלל a?

- א. 0.36
- ב. 0.4
- ג. 0.6
- ד. 0.16

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

לפי המשוואה הראשונה:  $p + q = 1$

אם  $p(A) = 0.6$ , אזי:  $q(a) = 1 - 0.6 = 0.4$

(1) הוא  $p^2$  (שכיחות AA), לא שכיחות האלל. (3) זהה ל-(4). הוא  $q^2$  (שכיחות aa).

מקור: תרגול 11 שקף 3

##### שאלה 165: הנחות היסוד של הארדי-ויינברג

איזו מהבאות **אינה** הנחת יסוד לשיווי משקל הארדי-ויינברג?

- א. אין מוטציות חדשות
- ב. הזיווגים אקראיים
- ג. האוכלוסייה מציגה תורשה פוליגנית
- ד. אין הגירה אל האוכלוסייה וממנה

התשובה הנכונה היא (3).

חמש הנחות היסוד של הארדי-ויינברג הן:

- מספר הפרטים באוכלוסיה גדול (אינסופי)
- הזיווגים אקראיים (Random mating)
- אין הגירה (No migration)
- אין מוטציות חדשות (No mutations)
- ברירה טבעית לא פועלת על האללים הנבדקים (No Natural selection)

**תורשה פוליגנית אינה חלק מהנחות היסוד** – שיווי משקל הארדי-ויינברג מתייחס לגן בודד עם שני אללים.

מקור: תרגול 11 שקף 4

#### שאלה 166: חישוב שכיחות אללים מתוך מדגם

באוכלוסיית פרחי Mirabilis נדגמו 200 פרטים: 98 סגולים (A1A1), 84 ורודים (A1A2), 18 לבנים (A2A2). מהי שכיחות האלל A2?

- 0.09
- 0.30
- 0.42
- 0.70

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

סה"כ אללים =  $2 \times 200 = 400$

אללי A2:

- מפרטי A1A2:  $84 \times 1 = 84$
- מפרטי A2A2:  $18 \times 2 = 36$
- סה"כ = 120

$$q(A2) = 120/400 = 0.30$$

(1) הוא  $q^2 = 0.09$  (שכיחות הומוזיגוט A2A2). (3) הוא  $2pq$  (שכיחות הטרוזיגוטים). (4) הוא  $p$  (שכיחות A1).

מקור: תרגול 11 שקפים 6-7

#### שאלה 167: חישוב שכיחות גנוטיפית

אם שכיחות האלל A1 היא  $p=0.7$  ושכיחות האלל A2 היא  $q=0.3$ , מהי שכיחות הטרוזיגוטים (A1A2) הצפויה?

- 0.21
- 0.42
- 0.49
- 0.09

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

שכיחות הטרוזיגוטים =  $2pq = 2 \times 0.7 \times 0.3 = 0.42$  (42%)

המכפלה ב-2 נובעת מכך שיש שתי דרכים ליצור הטרוזיגוט: A1 מהאם ו-A2 מהאב, או להפך.

(1) הוא  $pq$  (רק חצי מהחישוב). (3) הוא  $p^2$  (שכיחות A1A1). (4) הוא  $q^2$  (שכיחות A2A2).

מקור: תרגול 11 שקפים 9-10

#### שאלה 168: דומיננטיות חלקית

בפרחי Mirabilis, הגנוטיפ A1A2 מבטא צבע ורוד. כיצד נקרא דפוס תורשה זה?

- קו-דומיננטיות
- דומיננטיות מלאה
- דומיננטיות חלקית (חצי דומיננט)
- אפיסטזיס

התשובה הנכונה היא (3).

כאשר ההטרוזיגוט מציג פנוטיפ ביניים בין שני ההומוזיגוטים (סגול ולבן ← ורוד), מדובר בדומיננטיות חלקית (חצי דומיננט).

- (1) קו-דומיננטיות – שני האללים מתבטאים במלואם זה לצד זה (כמו סוגי דם AB).
- (2) דומיננטיות מלאה – ההטרוזיגוט זהה לאחד ההומוזיגוטים.
- (4) אפיסטזיס – אינטראקציה בין גנים שונים.

מקור: תרגול 11 שקף 5

#### שאלה 169: חישוב שכיחות אלל דומיננטי

באוכלוסיית שועלים, 80 פרטים נדגמו: BB, 40 Bb, 8 bb. מהי שכיחות האלל B?

- 0.35
- 0.40
- 0.50
- 0.65

פתרון

התשובה הנכונה היא (4).

סה"כ אללים =  $2 \times 80 = 160$

אללי B:

- מפרטי BB:  $32 \times 2 = 64$
- מפרטי Bb:  $40 \times 1 = 40$
- סה"כ = 104

$$p(B) = 104/160 = 0.65$$

(1) הוא שכיחות האלל (2) b. (3) אינם מתאימים לנתונים.

מקור: תרגול 11 שקף 12

#### שאלה 170: בדיקת התאמה לשיווי משקל

באוכלוסיית השועלים ( $p=0.65$ ,  $q=0.35$ ), שכיחות הטרוזיגוטים הצפויה לפי הארדי-ויינברג היא 0.455 (45.5%), אך הנצפית היא 0.50 (50%). מה ניתן להסיק?

- האוכלוסייה בהכרח לא נמצאת בשיווי משקל
- ההבדל סביר לאור גודל המדגם ולכן מתאים לשיווי משקל
- יש בהכרח ברירה טבעית נגד הומוזיגוטים
- חייבת להתרחש הגירה לאוכלוסייה

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

ההפרש בין הנצפה (50%) לצפוי (45.5%) הוא קטן יחסית. בהתחשב בגודל המדגם (80 פרטים בלבד), הגיוני שתהיה סטייה קלה. לכן, התוצאות דומות למצופה תחת שיווי משקל.

(1) ו-(3) ו-(4) קופצים למסקנות חזקות מדי – הפרש קטן אינו מוכיח הפרה של תנאי השיווי.

מקור: תרגול 11 שקף 14

#### שאלה 171: מחלה רצסיבית צמודת X – חישוב שכיחות בנשים

מתוך 1200 גברים ביישוב מבודד, 18 חולים במחלה רצסיבית צמודת X. מה אחוז הנשים החולות?

- 1.5%
- 0.015%
- 0.0225%
- 2.96%

התשובה הנכונה היא (3).

שכיחות האלל הרצסיבי בגברים (שלהם כרומוזום X אחד):  $q = 18/1200 = 0.015$

כדי שאישה תהיה חולה, עליה להיות הומוזיגוטית לאלל הרצסיבי:  $q^2 = (0.015)^2 = 0.000225 = 0.0225\%$

(1) הוא שכיחות האלל (q), לא שכיחות נשים חולות. (2) חישוב שגוי. (4) הוא שכיחות הנשים הנשאיות (2pq).

מקור: תרגול 11 שקף 15

### שאלה 172: נשים נשאיות במחלה צמודת X

באותו יישוב ( $q=0.015$ ), מה אחוז הנשים הנשאיות?

א. 0.0225%

ב. 1.5%

ג. כ-2.96%

ד. 98.5%

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

$$p = 1 - 0.015 = 0.985$$

שכיחות נשים נשאיות (הטרוזיגוטיות):  $2pq = 2 \times 0.985 \times 0.015 = 0.02955 \approx 2.96\%$

(1) הוא  $q^2$  – שכיחות נשים חולות. (2) הוא q – שכיחות האלל בגברים. (4) הוא p – שכיחות האלל הדומיננטי.

מקור: תרגול 11 שקף 16

### שאלה 173: זוגות עם 50% סיכוי לבן חולה

באותו יישוב, מה אחוז הזוגות שבהם יש 50% סיכוי לצאצא זכר חולה?

א. 0.0225% – כשכיחות הנשים החולות

ב. 1.5% – כשכיחות הגברים החולים

ג. כ-2.96% – כשכיחות הנשים הנשאיות

ד. כ-5.92% – כפול שכיחות הנשאיות

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

מצב של 50% סיכוי לבן חולה מתקבל כאשר האם נשאית (Carrier):  $50\% \leftarrow X^A X^a \times X^A Y$  מהבנים יהיו חולים.

שכיחות נשים נשאיות = 2.96%, ולכן כ-2.96% מהזוגות יהיו במצב זה (ללא תלות בגנוטיפ האב לגבי גן זה).

(1) מבלבל עם נשים חולות. (2) מבלבל עם שכיחות בגברים. (4) הכפלה מיותרת.

מקור: תרגול 11 שקף 17

### שאלה 174: קו-דומיננטיות וחישוב שכיחות אלל

באורגניזם עם סוגי דם M ו-N (קו-דומיננטים), ל-49% מהאוכלוסייה יש פנוטיפ M. מהי שכיחות האלל M?

א. 0.49

ב. 0.51

ג. 0.70

ד. 0.30

התשובה הנכונה היא (3).

בקו-דומיננטיות, כל גנוטיפ מציג פנוטיפ ייחודי. לכן פנוטיפ M = גנוטיפ MM (הומוזיגוטים).

$$MM = p^2 = 0.49$$

$$p = \sqrt{0.49} = 0.7$$

(1) הוא  $p^2$  עצמו – לא שכיחות האלל. (2) ו-(4) אינם מתאימים.

מקור: תרגול 11 שקף 18

### שאלה 175: הכלאת MN × NN

זוג שבו האם MN והאב NN. מה ההסתברות שצאצאם יהיה בעל פנוטיפ M?

א. 50%

ב. 25%

ג. 0%

ד. 75%

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

MN × NN:

• MN 50%

• NN 50%

פנוטיפ M דורש גנוטיפ MM – לא ניתן לקבל MM מהכלאה זו כי האב תורם רק אלל N.

ההסתברות = 0%

(1) מתאים לפנוטיפ (2) MN ו-(4) אינם רלוונטיים.

מקור: תרגול 11 שקף 20

### שאלה 176: הגדרת תכונות מורכבות

מהם המאפיינים של תכונה מורכבת?

א. נגרמת מגן יחיד ואינה מושפעת מהסביבה

ב. פוליגנית ומושפעת מגורמים סביבתיים

ג. עוברת בתורשה מנדלית פשוטה עם יחס 3:1

ד. תמיד מתבטאת בפנוטיפי זהה אצל תאומים

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

תכונות מורכבות מאופיינות בשני מרכיבים:

• פוליגניות – מושפעות ממספר גנים

• השפעת סביבה – גורמים כמו תזונה, פעילות גופנית וסטרט

חלקן יוצרות מנעד פנוטיפים (תכונות כמותיות).

(1) מתאר תכונה מונוגנית. (3) תורשה מנדלית אופיינית לגן יחיד.

(4) אילו היתה גנטית בלבד, כך היה – אך השפעת הסביבה מונעת זהות מלאה.

מקור: תרגול 11 שקף 21

### שאלה 177: דוגמאות למחלות מורכבות

איזו מחלה היא דוגמה למחלה מורכבת (פוליגנית + סביבתית)?

א. אנמיה חרמשית

ב. סיסטיק פיברוזיס

ג. סוכרת

ד. מחלת טיי-זקס

**סוכרת** היא מחלה מורכבת – מושפעת מגנים רבים ומגורמי סביבה כמו תזונה ופעילות גופנית. דוגמאות נוספות: מחלות לב, סרטן, אסטמה, מחלות פסיכיאטריות.

(1) אנמיה חרמשית, (2) סיסטיק פיברוזיס, ו-(4) טיי-זקס – כולן מחלות **מונוגניות** (Single gene disease), נגרמות ממוטציה בגן יחיד.

מקור: תרגול 11 שקפים 21-22, 25

### שאלה 178: מדד התורשתיות (Heritability)

מדד התורשתיות  $H^2$  שווה ל-1. מה המשמעות?

- התכונה מושפעת רק מגורמים סביבתיים
- הפנוטיפי זהה אצל כל הפרטים באוכלוסייה
- השונויות בתכונה נובעת כולה מגורמים גנטיים
- התכונה בהכרח מונוגנית

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

$H^2 =$  שונות גנטית / שונות פנוטיפית

כאשר  $H^2 = 1$ , כל השונות בתכונה נובעת מהבדלים גנטיים – אין תרומה סביבתית לשונות.

(1) הפוך –  $H^2 = 0$  אומר רק סביבה. (2) אין קשר לאחידות פנוטיפית. (4)  $H^2$  מודד את חלק הגנטיקה בשונות, לא את מספר הגנים.

מקור: תרגול 11 שקף 27

### שאלה 179: מחקרי תאומים וקונקורדנס

בטבלת קונקורדנס, לתכונת סוגי דם נמצא 100% בתאומים זהים (MZ) ו-66% בתאומים לא זהים (DZ). מה ניתן להסיק?

- סוגי דם נקבעים רק על ידי הסביבה
- סוגי דם נקבעים כמעט לחלוטין על ידי גנטיקה
- אין קשר בין גנטיקה לסוגי דם
- תאומים זהים תמיד חולקים סוגי דם עם תאומים לא זהים

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

**קונקורדנס 100% בתאומים זהים** מעיד שהתכונה גנטית לחלוטין – תאומים MZ חולקים 100% מה-DNA שלהם, ולכן סוגי הדם שלהם תמיד זהים.

הקונקורדנס הנמוך יותר ב-DZ מתאים – תאומים DZ חולקים רק כ-50% מהאללים.

(1) ו-(3) סותרים את הנתונים. (4) אינו הגיוני.

מקור: תרגול 11 שקף 28

### שאלה 180: זיהוי תכונה גנטית לעומת סביבתית

איזה ממצא ירמז שלתכונה יש מרכיב גנטי משמעותי?

- קונקורדנס זהה בתאומים זהים (MZ) ולא זהים (DZ)
- קונקורדנס גבוה ב-MZ וקונקורדנס נמוך ב-DZ
- קונקורדנס נמוך הן ב-MZ והן ב-DZ
- קונקורדנס 100% ב-DZ בלבד

התשובה הנכונה היא (2).

כאשר הקונקורדנס גבוה יותר בתאומים זהים מאשר בלא זהים, המשמעות שלגנטיקה יש תרומה חשובה – כי MZ חולקים 100% מגנום, בעוד DZ רק כ-50%.

(1) קונקורדנס זהה ב-MZ וב-DZ מרמז על השפעה סביבתית בעיקר. (3) קונקורדנס נמוך בשניהם מרמז על תרומה גנטית נמוכה. (4) אינו הגיוני – DZ לא יכולים להיות יותר דומים מ-MZ מסיבות גנטיות.

מקור: תרגול 11 שקף 29

### שאלה 181: GWAS

מהו מחקר GWAS?

- ריצוף מלא של כל גנום הנבדק
- השוואת SNPs ורצפים גנטיים לפנוטיפים באוכלוסייה לצורך מציאת קורלציות
- בדיקת רצף גן בודד שחשוד כגורם למחלה
- מחקר תאומים להערכת מדד תורשתיות

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

GWAS (Genome Wide Association Studies) הוא מחקר המשווה SNPs ורצפים גנטיים בין קבוצות (חולים מול בריאים) כדי למצוא קורלציות בין וריאנטים גנטיים לפנוטיפים.

בעקבות מחקרי GWAS הגיעו לכ-2,000 לוקוסים באדם שיש להם השפעה על למעלה מ-300 מחלות.

(1) מתאר (3) WGS. מתאר מחקר גן מועמד (Candidate gene). (4) מתאר Twin Study.

מקור: תרגול 11 שקפים 32, 34

### שאלה 182: פרויקט 1000 הגנומים

מהי המטרה העיקרית של פרויקט 1000 הגנומים?

- ריצוף גנום אחד של אדם בודד
- פיתוח תרופות גנטיות לכל מחלה מונוגנית
- בניית מפה מפורטת לשונות גנטית נורמלית באדם
- יצירת אורגניזמים מהונדסים גנטית

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

מטרות הפרויקט:

- לבנות את המפה המפורטת ביותר לשונות גנטית (Genetic variation) נורמלית באדם
  - לתרום לזיהוי מוטציות שמחוללות מחלות
  - לאפשר הבנה טובה יותר של ההיסטוריה האנושית
- (1) מתאר את פרויקט הגנום האנושי המקורי. (2) ו-(4) אינם מטרות הפרויקט.

מקור: תרגול 11 שקף 33

### שאלה 183: וריאנט בגן FTO והשמנה

וריאנט בגן FTO מופיע ב-40% מהאנשים עם השמנת יתר וב-15% מהאנשים במשקל תקין. מה המסקנה?

- הוריאנט הוא הגורם היחיד להשמנה
- אין קשר בין הוריאנט להשמנה
- הוריאנט מהווה גורם סיכון אך אינו גורם יחיד
- כל נשאי הוריאנט יפתחו השמנה

התשובה הנכונה היא (3).

הוריאנט מופיע פי 2.67 יותר בקרב אנשים עם השמנה (40% לעומת 15%), מה שמצביע על קשר – אך הוא מופיע גם באנשים ללא השמנה, כלומר אינו גורם יחיד.

בתכונות מורכבות, כל וריאנט תורם תרומה קטנה לסיכון, יחד עם גורמים סביבתיים.

(1) ו-(4) מתארים דטרמיניזם שאינו קיים בתכונות מורכבות. (2) מתעלם מההבדל המשמעותי בשכיחות.

מקור: תרגול 11 שקפים 35, 37

#### שאלה 184: דיכאון כתכונה מורכבת

איזה ממצא תומך בכך שדיכאון קליני (MDD) הוא תכונה מורכבת ולא מונוגנית?

א. מעל 80 גנים קשורים בדיכאון

ב. הסיכון עולה בקרב תאומים זהים אך אין 100% זהות

ג. סיכון גובר כשיש היסטוריה משפחתית

ד. כל התשובות נכונות

פתרון

התשובה הנכונה היא (4).

כל שלושת הממצאים תומכים בדיכאון כתכונה מורכבת:

• (1) מעל 80 גנים ← פוליגנית

• (2) תאומים זהים אינם 100% קונקורדנטיים ← יש השפעה

סביבתית

• (3) היסטוריה משפחתית ← יש מרכיב גנטי

השילוב של כל הממצאים מצביע על תכונה שהיא גם גנטית וגם סביבתית – ההגדרה של תכונה מורכבת.

מקור: תרגול 11 שקף 36

#### שאלה 185: ציון סיכון פוליגני (PRS)

מהו Polygenic Risk Score (PRS)?

א. בדיקת גן בודד לאבחון מחלה

ב. שילוב מידע ממאות או אלפי וריאנטים גנטיים לחישוב סיכון כולל

ג. בדיקת קרויטיפ למציאת אנומליות כרומוזומליות

ד. ריצוף סנגר של אזורי קידוד בלבד

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

PRS הוא ציון המשלב מידע ממאות או אלפי וריאנטים גנטיים שכל אחד מהם תורם תרומה קטנה לסיכון למחלה. זהו כלי חשוב ברפואה מותאמת אישית.

(1) מתאר בדיקה מונוגנית. (3) מתאר ציטוגנטיקה. (4) מתאר ריצוף ממוקד.

מקור: תרגול 11 שקפים 38-39, 41

#### שאלה 186: GWAS ומטרות תרופתיות

כיצד תורמים ממצאי GWAS לפיתוח תרופות?

א. מאפשרים ריצוף מלא של DNA המטופל

ב. מזהים גנים הקשורים למחלה, שמשמשים כמטרות תרופתיות

ג. מחליפים את הצורך במחקרים קליניים

ד. מבטלים השפעות סביבתיות על מחלות

התשובה הנכונה היא (2).

גנים שזוהו ב-GWAS משמשים כמטרות תרופתיות. דוגמאות:

• HMGR ← סטטינים (כולסטרול)

• IL23A / IL12B ← תרופות ביולוגיות (פסוריאזיס)

• SLC30A8 / KCNJ11 ← ויסות הפרשת אינסולין (סוכרת סוג 2)

גם וריאנטים בעלי אפקט קטן יכולים להוביל להבנה ביולוגית משמעותית.

(1) GWAS אינו ריצוף מלא. (3) GWAS אינו מחליף ניסויים קליניים. (4) GWAS אינו מבטל השפעות סביבה.

מקור: תרגול 11 שקף 40

#### שאלה 187: תכונות כמותיות והתפלגות נורמלית

תכונות כמותיות (כמו גובה) מתוארות באמצעות:

א. יחסים מנדליים של 9:3:3:1

ב. עץ משפחה עם תורשה דומיננטית

ג. ממוצע, שונות, סטיית תקן והתפלגות נורמלית

ד. טבלת פאנט פשוטה

פתרון

התשובה הנכונה היא (3).

תכונות כמותיות יוצרות מנעד פנוטיפים רציף (לא קטגוריות בדידות). הן מתוארות באמצעות כלים סטטיסטיים: ממוצע, שונות, סטיית תקן והתפלגות נורמלית (עקומת פעמון).

(1) יחסים מנדליים מתאימים לגנים בידיים. (2) עצי משפחה מתאימים למחלות מונוגניות. (4) טבלת פאנט מתאימה לגנים בודדים.

מקור: תרגול 11 שקף 26

#### שאלה 188: רפואה מותאמת אישית

מדוע מחלות פוליגניות מדגישות את הצורך ברפואה מותאמת אישית?

א. כי יש לכולן טיפול תרופתי זהה

ב. כי הסיכון נובע מצירוף גורמים ייחודי לכל אדם

ג. כי הן נגרמות ממוטציה יחידה שניתן לתקן

ד. כי הסביבה אינה משפיעה עליהן כלל

פתרון

התשובה הנכונה היא (2).

במחלות פוליגניות, אין "חולה ממוצע" – הסיכון נובע מפרופיל גנטי ייחודי בשילוב עם גורמים סביבתיים. לכן נדרשת רפואה מותאמת אישית שתזהה אנשים בסיכון גבוה ותתאים המלצות מניעה וטיפול לכל אדם.

(1) שגוי – הטיפול צריך להיות מותאם. (3) מתאר מחלה מונוגנית. (4) הסביבה היא מרכיב מרכזי.

מקור: תרגול 11 שקף 39

#### שאלה 189: גורמים המפרים שיווי משקל הארדי-ויינברג

חוקרת מצאה שבאוכלוסייה מסוימת שכיחויות הגנוטיפים אינן תואמות את הצפוי לפי הארדי-ויינברג. איזה גורם לא יכול להסביר זאת?

א. האוכלוסייה קטנה מאוד (סחיפה גנטית)

ב. קיימת ברירה טבעית נגד הומוזיגוטים

ג. מספר הפרטים באוכלוסייה גדול מאוד

ד. קיימת הגירה משמעותית לאוכלוסייה