|  |  |
| --- | --- |
| **השנה** | 1991 |
| **התגלית** | גילוי תפקידה של מתילצית DNA, כגורם המשפיע על בקרת ביטוי של גנים. |
| **החוקרים המעורבים**  | פרופ' חיים סידר ופרופ' אהרון רזין |
| **תמונת החוקרים** | פרופ' אהרון רזין פרופ' חיים סידר[פרופ' אהרון רזין](http://www.emetprize.org/%D7%94%D7%96%D7%95%D7%9B%D7%99%D7%9D-%D7%91%D7%A4%D7%A8%D7%A1/%D7%9E%D7%93%D7%A2%D7%99-%D7%94%D7%97%D7%99%D7%99%D7%9D/%D7%97%D7%A7%D7%A8-%D7%94%D7%A1%D7%A8%D7%98%D7%9F/%D7%A4%D7%A8%D7%95%D7%A4-%D7%90%D7%94%D7%A8%D7%95%D7%9F-%D7%A8%D7%96%D7%99%D7%9F/) (מימין), [פרופ' חיים סידר](http://www.emetprize.org/%D7%94%D7%96%D7%95%D7%9B%D7%99%D7%9D-%D7%91%D7%A4%D7%A8%D7%A1/%D7%9E%D7%93%D7%A2%D7%99-%D7%94%D7%97%D7%99%D7%99%D7%9D/%D7%97%D7%A7%D7%A8-%D7%94%D7%A1%D7%A8%D7%98%D7%9F/%D7%A4%D7%A8%D7%95%D7%A4-%D7%97%D7%99%D7%99%D7%9D-%D7%A1%D7%99%D7%93%D7%A8/) (משמאל), התמונות מאתר פרס א.מ.ת  |
| **המוסד בו עובדים/ עבדו החוקרים** | האוניברסיטה העברית בירושלים, הפקולטה לרפואה, פרופ' רזין במחלקה לביוכימיה פרופ' סידר במחלקה לכימיה של התא וגנטיקת האדם. |
| **פרסים חשובים בהם זכו** | פרופ' סידר הוא חתן [פרס ישראל](https://he.wikipedia.org/wiki/%D7%A4%D7%A8%D7%A1_%D7%99%D7%A9%D7%A8%D7%90%D7%9C) לחקר הביולוגיה לשנת תשנ"ט ( [1999](https://he.wikipedia.org/wiki/2004))פרופ' רזין הוא חתן [פרס ישראל](https://he.wikipedia.org/wiki/%D7%A4%D7%A8%D7%A1_%D7%99%D7%A9%D7%A8%D7%90%D7%9C) לחקר הביוכימיה לשנת תשס"ד ( 2004)שניהם זכו בפרס וולף לשנת 2008שניהם זכו בפרס א.מ.ת לשנת 2009 בקטגוריה מדעי החיים בתחום חקר הסרטן.זכו בפרס גרדנר בשנת 2011 (פרס המוענק מידי שנה לחוקרים בעולם על תרומה יוצאת דופן למחקר רפואי) |
| **נושא בתכנית הלימודים שניתן לקשר את התגלית אליו** | **נושא ליבה:** התא – מבנה ופעילות מ-DNA לחלבון- כל הגנום נמצא בכל התאים בגוף, אך בכל תא באים לידי ביטוי רק חלק מן הגנים. קיימת בקרה על ביטוי הגן המתאים בעוצמה, במקום ובזמן, בהתאם לתנאי הסביבה.- בעת התמיינות ביצורים רב תאיים נקבעים תפקודים שונים של התא באמצעות תהליכי בקרה על פעילות הגנים (הפעלה, השתקה).**נושא העמקה:** בקרה על ביטוי גנים והנדסה גנטית -בכל תא באים לידי ביטוי רק חלק מן הגנים. קיימת בקרה על ביטוי גנים הקובעת היכן, מתי, ובאיזו רמה יתבטאו הגנים השונים. -בקרה על ביטוי גנים בתאים יכולה להתרחש בכל אחד מהשלבים הבאים: מבנה ה-DNA, תעתוק, שחבור, תרגום.-בקרה ברמת מבנה DNA (שיתוק כרומוזום X)- ביצורים רב תאיים בקרת ביטוי הגנים היא הבסיס להתמיינות במהלך ההתמיינות (דיפרנציאציה) מושתקים גנים מסוימים ומופעלים גנים אחרים. |
| **"סיפורה של תגלית"** התגלית והעבודה המדעית של החוקרים | בכל תא בגוף שלנו יש DNA ובו מידע זהה שהגיע מההורים שלנו, אשר כתוב ב"שפה" בת ארבע נוקלאוטידים בלבד. יחד עם זאת, כשמתבוננים בתאים מרקמות שונות, למשל תא של כבד, תא דם, תא מקשתית העין שלושתם מכילים בדיוק אותו מידע גנטי שהגיע מההורים, אבל הם נראים שונים, ובעיקר מתפקדים בצורה שונה לגמרי. פרופ' סידר ופרופ' רזין רצו לחקור איך נוצרים הבדלים אלו בין התאים? איך בכל תא בא לידי ביטוי רק חלק מהמידע התורשתי ומהו המנגנון אשר מבקר זאת?בעבודתם המשותפת גילו פרופ' רזין ופרופ' סידר מנגנון ביוכימי ייחודי, היוצר "סימון" מקומי של אזורים ב-DNA ומשנה בכך את רמת הביטוי של הגנים ה"מסומנים". ה"סימון" נעשה בעזרת מולקולה קטנה בשם מֵתיל (אטום פחמן אחד שקשורים אליו שלושה אטומי מימן), הנקשרת אל ה-DNA. קשירת מתיל במקום מסוים ב-DNA גורם להשתקת הגן הרלוונטי. התגלית, המכונה "מתילציה של DNA", היא זו שעומדת ביסוד מערכת הבקרה של ביטוי הגנים. הם גילו שתהליכי ההוספה של קבוצות מתיל ל-DNA והסרתן ממנו מתרחשים באופן משולב בשלב מוקדם של ההתפתחות העוברית והם משפיעים על האופן שבו רקמות הגוף השונות מבטאות חלקים מהמטען הגנטי בהתאם לצורך, לתנאי הסביבה ולזיכרונות הביולוגיים שהתקבלו מהדורות הקודמים. המתילציה היא לא שינוי ברצף הגנטי עצמו, אך היא גורמת להפעלה או השתקה של אזורים מסוימים בDNA. היא כמו מתגי הפעלה או כיבוי או הערות השוליים.בקשתית של העין, לדוגמה, מיוצר חלבון שקובע את צבע הקשתית. אין שום תא אחר בגוף שמייצר את הצבע הזה (לדוגמה חום-ירוק). המידע הגנטי שקובע את צבע העין נמצא אמנם בכל התאים, אבל בכל המקומות מלבד הקשתית הגן לחלבון זה עבר מתילציה (כלומר, לDNA נצמדה קבוצת מתיל, שמנעה את ביטוי החלבון), ואילו בקשתית העין הגן הזה לא עבר מתילציה, ולכן התאים שבקשתית מבטאים את החלבון המקודד על יד גן זה. ניסיונותיהם המוקדמים של פרופ' סידר ופרופ' רזין סייעו לקבוע את תבניות מתילצית הדנ"א בתאים ובאורגניזם השלם ואת המתאם שלהן לדיכוי הביטוי של הגנים.  לאחר מכן הם קישרו את התבניות האלה לשינויים בהיסטונים (שבכרומוזומים), הקשורים להשתקת גנים. תרומה חשובה נוספת הייתה שהם הדגימו כיצד תבנית המתילציה של הדנ"א נקבעת, נמחקת ונוצרת מחדש בתאי זרע, בביצית ובהתפתחות עוברית מוקדמת. את המנגנון הזה גילו פרופ' סידר ופרופ' רזין במחקר רב שנים, ושנים ארוכות הם עמלו לשכנע את הקהילה המדעית בחשיבות מחקר זה. הממצאים שלהם שינו את המחקר בתחום הגנטיקה, והייתה להם השפעה רבה בתחומי הביולוגיה ההתפתחותית, בקרת ביטוי גנים, אפיגנטיקה וחקר הסרטן.לאחר שהתגלית זכתה להכרה מלאה, והם אף מוזכרים מידי פעם כמועמדים לפרס נובל, יש הבנה לפוטנציאל הרב הטמון בתגלית זו. היום נעשים מחקרים שמתמקדים בפיתוח תרופות לסרטן המבוססות על מנגנון המתילציה. מתברר כי רוב השינויים שעובר תא סרטני אינם בDNA, אלא במתילציה שלו.  |
| **פעילויות לתלמידים, כתבות וסרטונים**  | [**דף עבודה: מתילציה של DNA**](http://www.motnet.proj.ac.il/wp-content/uploads/2017/03/%D7%9E%D7%AA%D7%99%D7%9C%D7%A6%D7%99%D7%94-%D7%94%D7%A4%D7%A0%D7%99%D7%99%D7%94-%D7%9C%D7%A4%D7%A2%D7%99%D7%9C%D7%95%D7%AA.docx) (2015) ענת כהן, אילנה צריקר, אירנה קושלביץ'. דף עבודה בנושא אפיגנטיקה מבוסס על הכתבה: [זרקור: אפיגנטיקה – תורשה לא רק בגנים](https://www.hayadan.org.il/haim-sider-interview-260412) (2012) מאת דורית פרנס, כתבה באתר הידען. [**דף עבודה: אפיגנטיקה – בשירות בקרה על ביטוי גנים.**](http://www.motnet.proj.ac.il/wp-content/uploads/2017/08/%D7%90%D7%A4%D7%99%D7%92%D7%A0%D7%98%D7%99%D7%A7%D7%94-%D7%91%D7%A9%D7%99%D7%A8%D7%95%D7%AA-%D7%94%D7%91%D7%A7%D7%A8%D7%94-%D7%A2%D7%9C-%D7%91%D7%99%D7%98%D7%95%D7%99-%D7%92%D7%A0%D7%99%D7%9D.doc) (2015) רווית לוקייר[**יחידת הוראה בנושא אפיגנטיקה** (2017)](https://www.bioteach.org.il/%D7%AA%D7%95%D7%9B%D7%9F-%D7%A2%D7%99%D7%95%D7%A0%D7%99/%D7%A0%D7%95%D7%A9%D7%90%D7%99-%D7%9C%D7%99%D7%91%D7%94/%D7%94%D7%AA%D7%90-%D7%9E%D7%91%D7%A0%D7%94-%D7%95%D7%A4%D7%A2%D7%99%D7%9C%D7%95%D7%AA/%D7%A8%D7%A6%D7%A4%D7%99-%D7%94%D7%95%D7%A8%D7%90%D7%94-%D7%95%D7%9E%D7%A2%D7%A8%D7%9B%D7%99-%D7%A9%D7%99%D7%A2%D7%95%D7%A8-23/3909-%D7%90%D7%A4%D7%99%D7%92%D7%A0%D7%98%D7%99%D7%A7%D7%94-2017-1) דבורה שפירא ביחידה מצורפים קישורים רבים בנושא של אפיגנטיקה.[**דף עבודה: אפיגנטיקה**](https://www.bioteach.org.il/%D7%AA%D7%95%D7%9B%D7%9F-%D7%A2%D7%99%D7%95%D7%A0%D7%99/%D7%A0%D7%95%D7%A9%D7%90%D7%99-%D7%94%D7%A2%D7%9E%D7%A7%D7%94/%D7%91%D7%A7%D7%A8%D7%94-%D7%A2%D7%9C-%D7%91%D7%99%D7%98%D7%95%D7%99-%D7%92%D7%A0%D7%99%D7%9D-%D7%95%D7%94%D7%A0%D7%93%D7%A1%D7%94-%D7%92%D7%A0%D7%98%D7%99%D7%AA/%D7%93%D7%A4%D7%99-%D7%A2%D7%91%D7%95%D7%93%D7%94-20/4044-%D7%90%D7%A4%D7%99%D7%92%D7%A0%D7%98%D7%99%D7%A7%D7%94-%D7%93%D7%A3-%D7%A2%D7%91%D7%95%D7%93%D7%94-2018-1) (2018) מיכל מנדלוביץ[ריאיון אישי עם פרופ' אהרון רזין ופרופ' חיים סידר עם זכייתם בפרס א.מ.ת](http://www.emetprize.org/%D7%94%D7%96%D7%95%D7%9B%D7%99%D7%9D-%D7%91%D7%A4%D7%A8%D7%A1/%D7%9E%D7%93%D7%A2%D7%99-%D7%94%D7%97%D7%99%D7%99%D7%9D/%D7%97%D7%A7%D7%A8-%D7%94%D7%A1%D7%A8%D7%98%D7%9F/%D7%A4%D7%A8%D7%95%D7%A4-%D7%90%D7%94%D7%A8%D7%95%D7%9F-%D7%A8%D7%96%D7%99%D7%9F/). סרטון קצר על שיתוף פעולה מדעי פורה שהוביל לתגליות פורצות דרך [אפיגנטיקה והשתקת כרומוזום X](http://davidson.weizmann.ac.il/online/maagarmada/life_sci/%D7%90%D7%A4%D7%99%D7%92%D7%A0%D7%98%D7%99%D7%A7%D7%94-%D7%95%D7%94%D7%A9%D7%AA%D7%A7%D7%AA-%D7%9B%D7%A8%D7%95%D7%9E%D7%95%D7%96%D7%95%D7%9D-x) (2012) חגי כספי, כתבה וסרטון מעולה באתר דוידסון. |
| **מקורות מידע** | [אפיגנטיקה בשירות הבקרה על ביטוי גנים](https://www.academy.ac.il/SystemFiles/21413.pdf) (2010) כתבה בעתון האקדמיה הישראלית למדעים.[זרקור: אפיגנטיקה – תורשה לא רק בגנים](https://www.hayadan.org.il/haim-sider-interview-260412) (2012), דורית פרנס כתבה באתר הידען. [**אפיגנטיקה – הרצאה מתוקשבת למורי ביולוגיה**](http://ecat.education.gov.il/%D7%90%D7%A4%D7%99%D7%92%D7%A0%D7%98%D7%99%D7%A7%D7%94) (2015) מאת פרופ' יוסי סידר. בקטלוג החינוכי של משרד החינוך>תוכן לימודי>חומרי הוראה.[בדרך לנובל? – פרס יוקרתי לחלוצי האפיגנטיקה הישראלים](https://davidson.weizmann.ac.il/online/sciencepanorama/%D7%91%D7%93%D7%A8%D7%9A-%D7%9C%D7%A0%D7%95%D7%91%D7%9C-%D7%A4%D7%A8%D7%A1-%D7%99%D7%95%D7%A7%D7%A8%D7%AA%D7%99-%D7%9C%D7%97%D7%9C%D7%95%D7%A6%D7%99-%D7%94%D7%90%D7%A4%D7%99%D7%92%D7%A0%D7%98%D7%99%D7%A7%D7%94-%D7%94%D7%99%D7%A9%D7%A8%D7%90%D7%9C%D7%99%D7%9D)(2016), ד"ר אילן סמיש באתר דוידסון. Frank D, Keshet I, Shani M, Levine A, Razin A, Cedar H. (1991) [Demethylation of CpG islands in embryonic cells.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2041571) Nature; 351(6323):239-41.Razin A, Cedar H. (1991) [DNA methylation and gene expression.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1943996) Microbiol Rev.; 55(3):451-8. Review |