



שחבור חלופי באלסטין כפתח להבנת התפתחות אוטיזם

אפיון, הבנת הקשר והתפקיד של גנים העוברים שחבור חליפי שונה בפרטים על הקשת האוטיסטית

מסקנות

על מנת להבין את משמעות התוצאות, חזרנו לפרט הנחקר ומצאנו כי האירוע שהתרחש אצלו היה הכללת יתר של אקסון 6 במולקולת ה-RNA הבוגרת.

בעקבות זאת הגענו למסקנה שבעת החדרת הגן התקין של WBP4, הצלחנו להחזיר את הגן המוטנטי לאירוע תקין של שחבור חלופי בגן ELN, ולהחזיר את הגן ELN לביטוי הנורמלי שלו.

מכאן ניתן להסיק כי תת החלבון הספלייסוזומלי האחראי על השחבור החלופי בגן ELN הוא אכן WBP4, מה שעולה בקנה אחד עם סקירת הספרות.

מסקנה נוספת אליה הגענו היא כי המוטציה אכן באה לידי ביטוי רק בפרט הומוזיגוטי. בהטרוזיגוט ככל הנראה קיימים מספיק צברים תקינים של טרופואלסטין לתפקוד תקין של מערכת העצבים.

חשיבות המחקר ומחקרי המשך

לסיכום, המחקר מהווה ביסוס ראשוני לטענה כי לחלבון אלסטין ולגן ELN יש קשר ישיר להתפתחות מקרים מסויימים של אוטיזם.

המחקר מאפשר לעזור לילד ולמשפחה הנחקרת באופן פרטני, בין אם באמצעות אבחוני טרום השרשתי (PGD) לעוברים עתידיים של אותם ההורים או בעזרת בחינה נוספת של הפנוטיפ המוצג בילד, ושימוש בטכנולוגיה ביולוגית כדי לשאוף ולשפר את חייו בכל הניתן.

בנוסף לכך, המחקר פורץ דרך בתחום חקר ה-ASD ומהווה אבן דרך נוספת בהבנת התסמונות. על מנת לבסס יותר את תוקף המסקנות, כדאי לבחון את ביטוי הגן גם ברמת החלבון.

במחקרי המשך יש צורך לבחון את ההשפעות ההתנהגותיות של השינוי באירועי השחבור החלופי ב-ELN ולנסות להבין מכך את ההשפעה של האירוע על המוח.

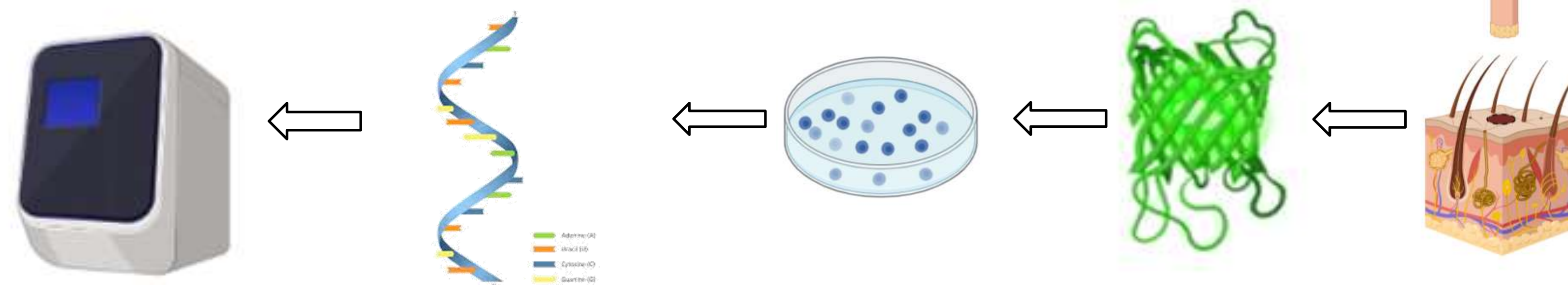
41 הגנים המשמעותיים הנוספים כרגע נמצאים בשלבי בדיקה שונים במעבדה, ובעזרתם נוכל להצביע על התמונה הגדולה יותר ולהבין מה גרם לפנוטיפ המוצג בפרט הנחקר.

מטרות המחקר

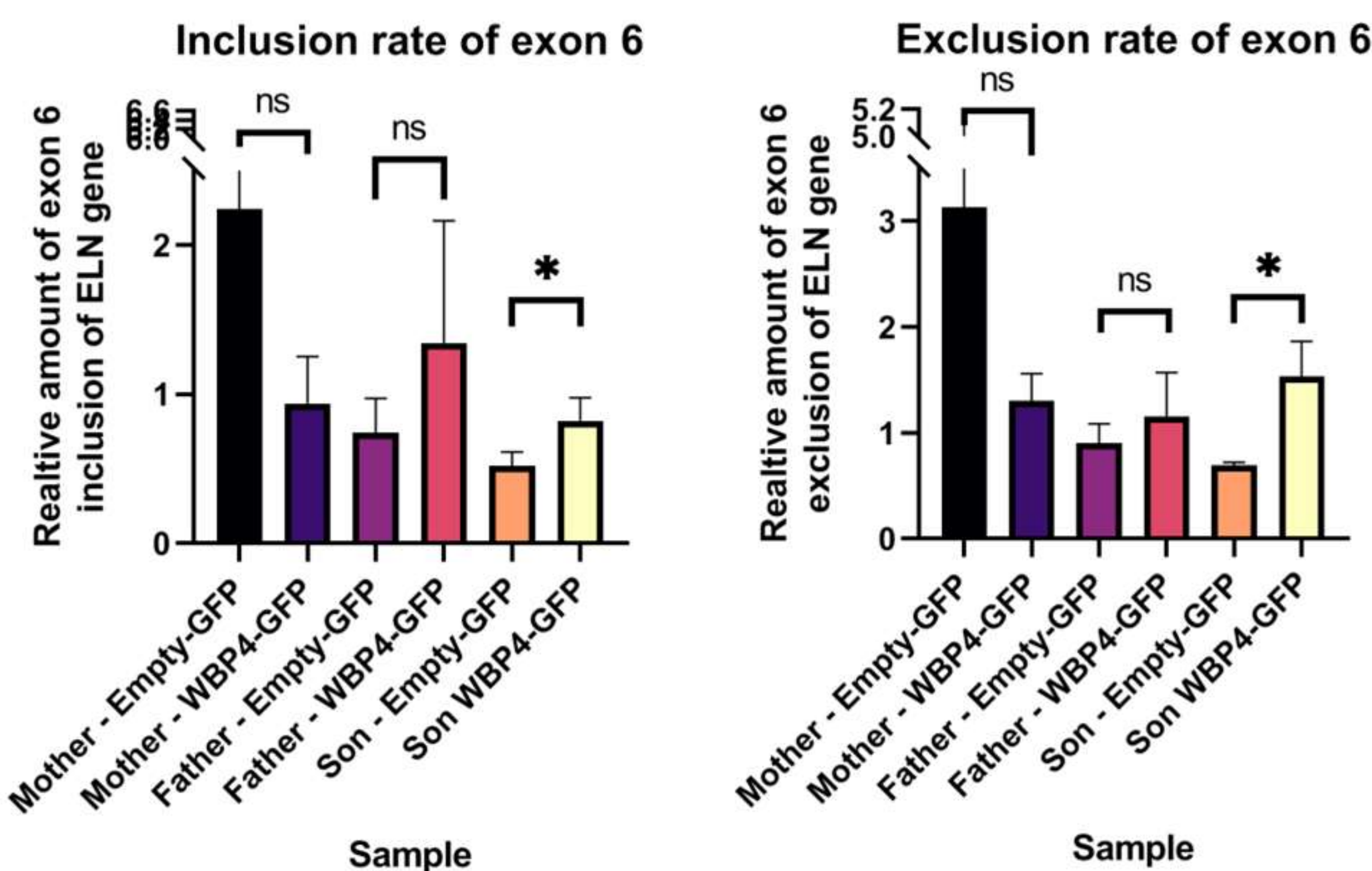
□ הבנת הקשר בין הפגיעה בספלייסוזום לבין הביטוי הפגום של החלבון אלסטין ברמת ה-RNA.

□ השערת המחקר הייתה כי בעת החדרת הגן התקין של WBP4 לשורות התאים, נוכל להבחין בשינוי כלשהו בביטוי הגן ELN ברמת ה-RNA. בעקבות זאת, נוכל להבחין כי תהליך השחבור החלופי בגן ELN יחזור למצבו הרגיל.

מהלך המחקר



איור 2: שלבי המחקר (משמאל לימין): ביופסיית תאי עור מההורים והילד הנחקר, החדרת הגן התקין של WBP4 מצומד ל-GFP-גן מדווח, גידול התאים המוטנטיים, הפקת רנ"א, ביצוע q-PCR לבדיקת כמות התעתיקים השונים של ELN בטיפולים השונים וניתוח נתונים. מקור התמונות: Biorender



גרף 2: שיעור ההכללה של אקסון 6
גרף 1: שיעור ההשמטה של אקסון 6
ציר X בגרפים - שלוש דגימות ביופסיות העור השונות: של האב, האם והילד, כאשר לכל אחת מהם יש שתי שורות תאים: אחת ללא החדרה של הגן התקין (Empty-GFP) לצורך בקרה ואחת עם החדרת הגן התקין של WBP4.

תוצאות

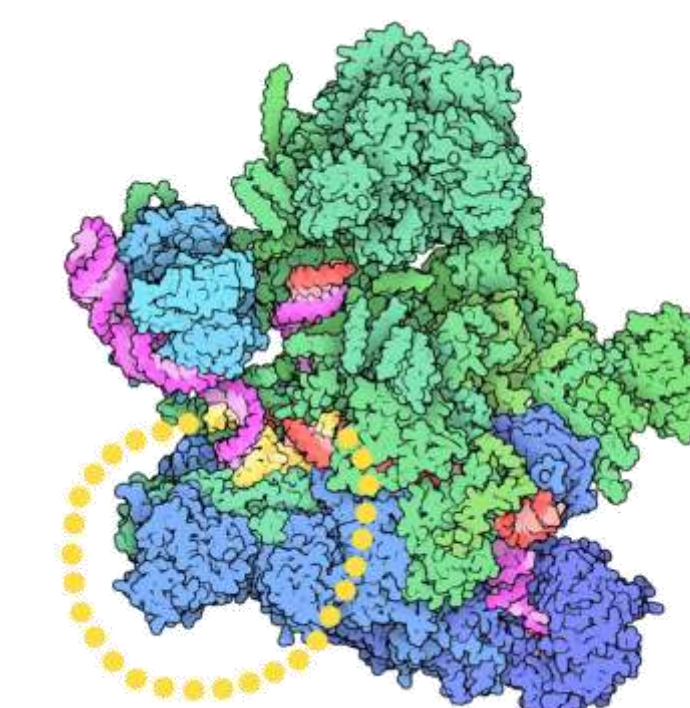
למרות המגמות הדומות, ניתן לראות כי השינוי בשיעור ההשמטה של אקסון 6 (גרף 1) גדול משיעור ההכללה של אקסון 6 (גרף 2). למרות ששני השינויים מובהקים, ניתן להבחין כי השינוי בשיעור ההשמטה גדול מהשינוי בשיעור ההכללה. לכן, נסיק כי השינוי המשמעותי שהתרחש בביטוי אקסון 6 בגן ELN בעת החדרת הגן התקין הוא אירוע ההחסרה.

במבחן T לבדיקת מובהקות סטטיסטית
ns = non significant
* = p<0.05

רקע למחקר

שחבור חלופי?

שחבור חלופי (Alternative Splicing) הוא תהליך שמתרחש במהלך ביטוי גנים, בו גן בודד יכול לקודד למספר חלבונים שונים על ידי הכללה או החסרה של מקטעים (אקסונים) מתעתיק ה-RNA הראשוני. תהליך זה מתבצע באמצעות קומפלקס חלבוני הנקרא ספלייסוזום, והוא קריטי ליצירת מגוון החלבונים הדרוש בתאים שונים.



איור 1: המבנה המרחבי המשוער של קומפלקס הספלייסוזום. לספלייסוזום מבנה דינמי ולכן אין מודל קבוע ומדוייק למבנה המרחבי. source: pdb-101- Molecule of the Month: Spliceosomes

תסמונת הקשת האוטיסטית

תסמונות הקשת האוטיסטית (ASD) הן הפרעות נוירו-התפתחותיות מורכבות, המשפיעות על תקשורת והתנהגות. מחקרים טוענים כי ההשפעות ההתנהגותיות של ASD נובעות מהשינוי בחייוט של אזורים שונים במוח והחיבור השונה בין האזורים.

אוטיזם, ספלייסוזום ואלסטין - מה הקשר?

באדם שאובחן עם ASD בתפקוד נמוך נמצאה מוטציה בגן WBP4 המקודד לחלבון קישור באחד מקצוות הספלייסוזום. מוטציה זו גרמה לשחבור חלופי לקוי של 2851 גנים שונים, ביניהם הכללת יתר של אקסון 6 בגן ELN המקודד לחלבון המבני אלסטין, האחראי על האלסטיות של הרקמות והמטריצה החוץ תאית, כולל במערכת העצבים ובמוח בפרט. מחקרים הראו קשר בין בעיות בביטוי הגן ELN לבין רקמות מחברות פגומות ומחלות שונות, ביניהן תסמונת ויליאמס (WS).

