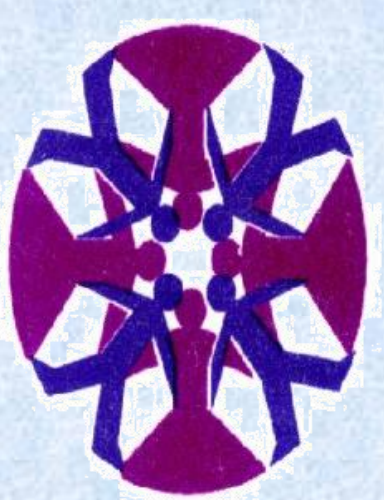




משרד הבריאות
המנהל הפדגוגי
האגף למחוננים ולמצטיינים

שינויים בהליך ביטוי הגנים בתא הסרטני

מודיפיקציות כרומטין בסביבת הגנים המקודדים ל-tRNA בתאי לוקמיה



מכון הנריטה סאלד
המכון הארצי למחקר במדעי ההתנהגות

חניך: מאור נאמן, חולון

מנחה-עמית: פרופ' צחי פלפל, מכון ויצמן למדע, רחובות



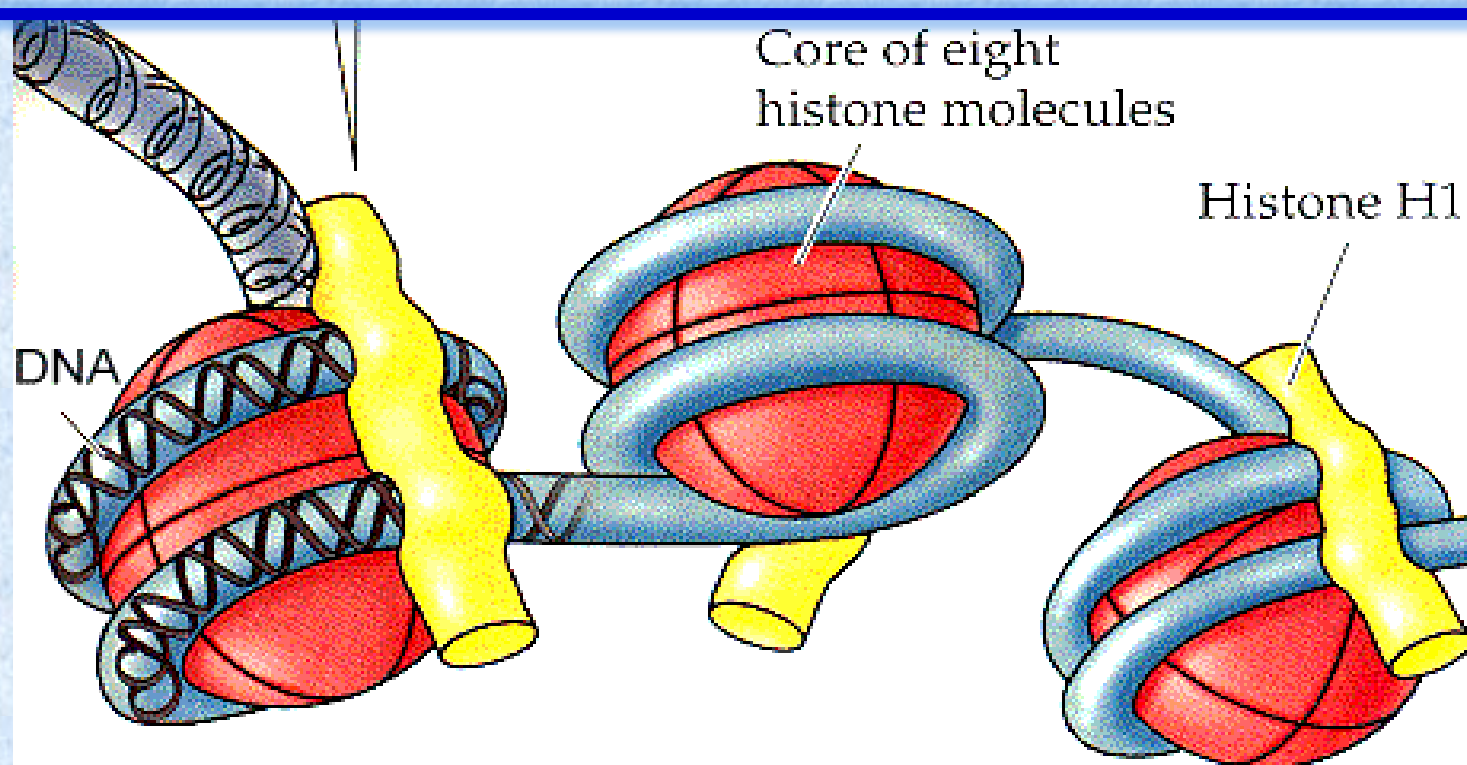
דיון מסכם ומסקנות

נוכחנו לדעת כי בבדיקה שלנו על תאי לוקמיה, SAP30 אשר מבצע פעילות מדכאת, אכן הראה באופן ברור היקשרות משמעותית יותר ל-tRNA המועדף במצב ההתמיינות התאית דווקא (תהליך ההתמיינות התאית מנוגד במובן מסוים לתהליך הרבייה התאית, אשר מוגבר במחלת הסרטן). כמו כן, היינו מעוניינים להרחיב את הבדיקה שלנו על אנזימים או גנים נוספים. בנוסף לכך, חשבנו על האפשרות לבצע "טיפול אפיגנטי" – יצירת שינויים במודיפיקציות הכרומטין בקרבת גנים מסויימים, במטרה לדכא או לעורר אותם, בהתאם לצורך. לדוגמא, המודיפיקציה H3K27ac (אצטיל בחומצת האמינו ליזין מס' 27 בחלבון כרומטין מס' 3) נחשבת למעוררת ביטוי של גנים, ואילו מודיפיקציה אחרת המתרחשת באותו האתר בדיוק – H3K27me3, אשר מוסיפה קבוצת טרי-מתיל נחשבת דווקא כמדכאת ביטוי של גנים. אנו היינו מעוניינים לחשוב על האפשרות ליצור שינויים מסוגים אלה בסביבת הגנים הפעילים בסרטן (כמו PRMT1, CPA4, MYC ואחרים) אותם מעוניינים לדכא או לחילופין לעורר גנים שפעילותם מדכאת סרטן.

שאלת החקר ושיטת המחקר

שאלת החקר שלנו הייתה האם במסגרת תהליך ההתמרה הסרטנית בתא, מתקיימות מודיפיקציות מעוררות בכרומטין סביב גנים של t-RNA המתאימים למצב חלוקת התא (Proliferation), שהרי קצב חלוקת התאים הסרטניים מוגבר, ומודיפיקציות מדכאות בכרומטין סביב גנים של t-RNA המתאימים למצב התמיינות התא (Cell Differentiation), שהוא מנוגד לתהליך הסרטני.

למטרה זו עשינו שימוש במסד נתונים שעובד מסריקה של הגנום בתאי לוקמיה מסוג K562, אשר בודקת את מידת ההיקשרות של האנזים SAP30, אשר מבצע פעילות מדכאת ביטוי של גנים. בחרנו דווקא באנזים זה כיוון שהוא הראה נטייה סטטיסטית להקשר לגנים באזורי הקדמים (Promoters), והוא קשור למצב חלוקת התא (Oren et Alon Goren, cell, 2014). באיור למטה ניתן לראות את הכרומטין ככדור האדום סביבו כרוך ה-DNA.



רקע תיאורטי

הליך תרגום הגנים לחלבונים בתא הוא אחד מהתהליכים הביולוגיים החשובים והמשמעותיים ביותר המתרחשים בו. במחלת הסרטן, מתקיימים בתהליך זה שינויים רבים, דבר הגורם לשיבוש של הביטוי הגנטי ברמותיו השונות. בעבודתנו התייחסנו לקשר בין שני סוגים עיקריים של שינויים מסוג זה: הראשון הוא מנגנון הוספה והשמטה של קבוצות פונקציונאליות לאגד חלבונים הנקרא כרומטין, סביבו כרוך ה-DNA. באופן כללי, אותן קבוצות פונקציונאליות (מולקולות קטנות) נושאות מידע המשפיע על עירורו או דיכוי של ביטוי הגן. הסוג השני הוא שינויים בריכוז מולקולת ה-tRNA בתא, אשר לה תפקיד רב משמעות בתהליך סינתזת החלבונים, הם תוצרי הגנים.

כמו כן, נמצא כי קיים הבדל בין ריכוז המולקולות הללו בתאים שנמצאים במצב של חלוקת תאית, ובתאים סרטניים בפרט, או בתאים נורמליים אשר נמצאים במצב של התמיינות תאית.

תוצאות המחקר

שני הגרפים העליונים מראים את מידת ההיקשרות של SAP30 סביב הגנים המקודדים ל-tRNA משני סוגים שונים, כאשר הציר האופקי מייצג את המרחק בנוקליאוטידים מנקודת ההתחלה של הגן.

על פי אנליזה של הילה גינגולד ממכון ויצמן אשר בדקה את השינוי בריכוז ה-tRNA בתאי לימפומה ביחס לתאים בריאים, נמצא כי ה-tRNA מסוג Tyr GUA הוא זה אשר ריכוזו קטן בצורה המרבית ביותר, ואילו בריכוז של ה-tRNA מסוג Lys CUU נמצאה העלייה המשמעותית ביותר.

ניתן לראות כי SAP30, אשר מבצע מודיפיקציה של דה-אצטילציה (השמטת קבוצת אצטיל), אשר נחשבת כמדכאת ביטוי של גנים, נקשר יותר לכרומטין בקרבת ה-tRNA אשר ביטויו אכן קטן, בהשוואה ל-tRNA אשר ביטויו גדל.

בגרף הימני התחתון כל נקודה מייצגת גן אחד של אנזים מעצב כרומטין. SAP30 מיוצג ע"י הכוכב הגדול במרכז. המיקום ביחס לצירים מראה את מידת המתאם של הגן ביחס למצבי הרבייה או החלוקה התאית. הגרף השמאלי מראה את אותה אנליזה בדיוק, עבור 18,000 גנים אנושיים, ומהווה אנליזת בקרה.

