



התקשרו עכשיו 1-800-63-55-55



חפש

אתרים ברשת

ראשי < מחשבים < מדע וטבע < מדעי החיים וגנטיקה



science מדע וטבע



כדור הארץ והחלל • מדעי החיים וגנטיקה • מדעי האדם: חברה ורוח • מדעים מדויקים • אקולוגיה ואיכות הסביבה • סינטיסיק אמריקן • מזדון גלילאו • גלילאו צעיר • מיוחדים במדע • צבי ינאי • בעלי-חיים

הגנום החלופי: מנגנון השחבור

דילוג על אקסונים הוא הסוג הנפוץ ביותר של שחבור חלופי ביונקים - והוא בעל השפעה עצומה על תכונותיה הגנטיות של האורגניזם. כתבה שניה בסדרה גיל אסט, סינטיסיק אמריקן

באורגניזמים מורכבים מעורבות שתי רמות של מנגנונים מולקולריים בשחבור תעתיקי הרנ"א הראשוניים. המנגנון הבסיסי, שנשמר היטב במהלך האבולוציה, קיים בכל יצור שהגנום שלו מכיל אינטרונים, החל בשמרים וכלה באדם. המנגנון מורכב מחמש מולקולות המכונות רנ"א גרעיני קטן (snRNA) ומסומנות U1, U2, U4, U5 ו-U6. מולקולות אלו נקשרות ל-150 חלבונים ויוצרות תצמיד הנקרא ספלייסוזום (spliceosome) שתפקידו להכיר את אתרי ההתחלה והסיום של האינטרונים, לחתוך אותם מתוך תעתיק הרנ"א הראשוני ולחבר את האקסונים ליצירת רנ"א-שליח.

ארבעה רצפי נוקליאוטידים קצרים בתוך האינטרונים משמשים כאותות המסמנים לספלייסוזום היכן לחתוך. אחד מאותות השחבור הללו נמצא בתחילת האינטרון ומכונה אתר שחבור 5'; האחרים, הממוקמים בקצה האינטרון נקראים אתר הסייף, רצף הפולי-פירימידינים, ולבסוף אתר שחבור 3'.

מערכת בקרה נפרדת מבקרת את תהליך השחבור באמצעות הכוונת המנגנון הבסיסי אל אתרי השחבור הללו. עד כה זוהו יותר מעשרה חלבוני בקרת שחבור (חלבוני SR) שונים. ייתכנו חלבוני SR שונים ברקמות שונות או בשלבי התפתחות שונים של אותה רקמה. חלבוני SR יכולים להיקשר לרצפי נוקליאוטידים קצרים באקסונים של תעתיק הרנ"א הראשוני.

אתרי קישור אלו מכונים זרזי שחבור אקסוניים (ESE) שכן כאשר חלבוני SR מתאים נקשר ל-ESE, הוא מגייס את מולקולות ה-snRNA של המנגנון הבסיסי אל אתרי השחבור הסמוכים לכל אחד מקצוות האקסון. אך חלבוני SR יכול גם להיקשר לרצף המשמש כמעכב שחבור אקסוני (ESS), דבר זה ידכא את יכולת המנגנון הבסיסי להיקשר לקצות האקסון ויגרום לכך שהאקסון יחתך מתוך תעתיק הרנ"א השליח הסופי.

השפעות דרמטיות

דילוג אפילו על אקסון אחד יכול לגרום להשפעות דרמטיות. בזבוב הפירות למשל, שחבור חלופי משמש לבקרה על מסלולי קביעת המין של הזבוב. כאשר גן המכונה Sex-lethal מבוטא, אפשר לדלג על אקסון זכרי במהלך השחבור, כך שיווצר חלבון Sex-lethal נקי. חלבון זה יכול כעת להיקשר לכל

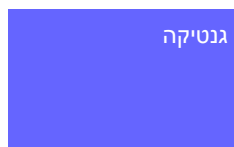
תעתיקי הרנ"א הראשוניים שיווצרו לאחר מכן מאותו הגן ולהבטיח שבכל אירועי השחבור הבאים יחתך האקסון הזכרי ויווצרו רק חלבונים נקביים. אם לעומת זאת האקסון הזכרי נשאר בתעתיק הרנ"א בסבב העריכה הראשון, נוצר רנ"א-שליח בלתי פעיל הגורם לתאי הזבוב להתפתח על-פי המסלול הזכרי.

דילוג על אקסונים הוא הסוג הנפוץ ביותר של שחבור חלופי ביונקים. אך זהו מספר סוגי שחבור חלופי נוספים, אחד מהם גורם לאינטרונים להישאר ברנ"א השליח הסופי. סוג זה נפוץ במיוחד בצמחים וביצורים רב-תאיים מפותחים פחות. השארת אינטרונים היא כנראה הגרסה האבולוציונית הקדומה ביותר של שחבור חלופי. אפילו היום מנגנון השחבור של יצורים חד-תאיים כמו שמר, פועל באמצעות זיהוי אינטרונים, בניגוד למערכת חלבוני ה-SR של יצורים מפותחים יותר, הפועלת באמצעות הגדרת אקסונים עבור מנגנון השחבור הבסיסי.

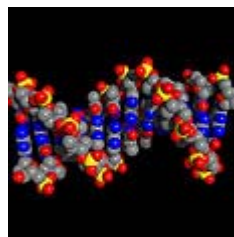
במערכת החד-תאית, מנגנון השחבור יכול להכיר רק רצפים אינטרוניים המכילים פחות מ-500 נוקליאוטידים. לשמר אין בעיה עם מגבלה זו מכיוון שיש לו מעט מאוד אינטרונים שאורכם הממוצע הוא רק 270 נוקליאוטידים. אך ככל שהגנומים התרחבו במהלך האבולוציה, רצפי האינטרונים שלהם הלכו והתארכו, והדעת נונתת שמנגנון השחבור התאי נאלץ להשתנות ממערכת שהכירה רצפים אינטרוניים קצרים בתוך אקסונים למערכת המכירה אקסונים קצרים בתוך ים אינטרוניים. לדוגמה, האורך הממוצע של גן אנושי המקודד חלבון הוא 28,000 נוקליאוטידים, ובו 8.8 אקסונים המופרדים באמצעות 7.8 אינטרונים. האקסונים קצרים יחסית, בדרך כלל כ-120 נוקליאוטידים, ואילו אורך האינטרונים נע מ-100 ועד 100,000 נוקליאוטידים.

סוגיות מעניינות נוספות

לעומת כל יצור אחר, מספר האינטרונים בכל גן בגנום האנושי הוא הגבוה ביותר, ולכן אורכם וכמותם מעלים סוגיה



זבובים. שחבור חיוני לשינויים צילום: גטי אימג' בנק ישראל



תהליכים גנטיים

- דעות
- לכלה
- דכנות
- פורט
- רבות
- דיאות+
- חשבים
- ב
- דירות
- כל
- עות
- יקלופדיה
- הילות
- ינדקס
- ח
- ביות

מעניינת נוספת. עלות שימור האינטרונים גבוהה. חלק ניכר מהאנרגיה שאנו צורכים מדי יום מוקדש לתחזוקה ולתיקון של אינטרונים בדנ"א, לשעתוק הרנ"א הראשוני ולהסרת האינטרונים, ואפילו לפירוק האינטרונים בסיום תהליך השחבור. יתר על כן, מערכת זו עלולה לגרום לטעויות שמחירן גבוה. כל טעות בחיתוך ובהדבקה של הרנ"א הראשוני מובילה לשינוי ברצף המקודד חלבון וייתכן אף לייצור חלבון פגום.

לדוגמה, מחלה תורשתית שאני חוקר, דיסאוטונומיה משפחתית, נגרמת ממוטציה בנוקליאוטיד אחד בגן המכונה IKBKAP הגורמת לו לעבור שחבור חלופי במערכת העצבים. בשל כך נוצר פחות חלבון IKBKAP רגיל, והדבר גורם להתפתחות לקויה של מערכת העצבים. כמחצית מהחולים במחלה זו מתים לפני גיל 30.

לפחות 15% מהמוטציות הגורמות למחלות גנטיות (וכנראה גם לסוגי סרטן מסוימים) משפיעות של שחבור רנ"א ראשוני. מדוע אם כן שימרה האבולוציה מערכת מורכבת כל כך המסוגלת לגרום למחלות? אולי משום שהיתרונות עולים על החסרונות.

גיל אסט הוא מרצה בכיר בחוג לתורשת האדם ולרפואה מולקולרית בבית הספר לרפואה באוניברסיטת תל אביב. מחקרו מתמקד במנגנון המולקולרי של שחבור רנ"א ראשוני, באבולוציה ובפקרה של שחבור חלופי ובפגמים בשחבור הקשורים בסרטן ובמחלות תורשתיות. בזמן האחרון הוא שיתף פעולה עם מדענים בחברת קומפיוג'ן הישראלית כדי לפתח מערכת ביואינפורמטיקה לניבוי אירועי שחבור חלופי כדי לזהות גרסאות חדשות של חלבונים.

(01:19, 27.10.05)