

# אירועים מולקולריים ותאיים המקשרים בין גרסאות ב- היסטון דמטילאז להפרעת הנכות KDM5C Claes-Jensen האינטלקטואלית

Hayden A. M. Hatch<sup>1</sup> and Julie Secombe<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA

<sup>2</sup> Department of Genetics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA

התקבל ב-16 בספטמבר 2021

הזמינות הרחבה של בדיקות גנטיות לאנשים עם הפרעות נירו-התפתחותיות הדגישה את חשיבותם של גנים רבים הדרושים להתפתחות תפקוד תפקודי של מערכת העצבים. גן אחד שנמצא כשינוי גנטי המקודד, KDM5C, הוא Claes-Jensen, תסמונת X, בהפרעת הנכות האינטלקטואלית הקשורה ל KDM5C דמטילאז היסטון המסדיר את התעתיק על ידי שינוי הכרומטין. בעוד שהקשר הגנטי בין מתפקד לשליטה על תוכניות תעתיק בתוך נירונים KDM5C ברור, כיצד (dys) לתפקוד הקוגניטיבי כדי להשפיע על צמיחתם ופעילותם נותר נושא המחקר המתמשך. כאן, אנו בוחנים את הידע הנוכחי ונדון בנתונים חדשים חשובים באמצעות אורגניזמים של מודלים Claes-Jensen שלנו על תסמונת בוויסות היבטים של התפתחות ותפקוד עצבי. מחקר מתמשך על KDM5C שחשפו את חשיבות צפוי לספק תובנות אטיולוגיות KDM5C הפעילויות המולקולריות והתאיים המווסתות על ידי קריטיות לגבי תסמונת קליינסן ולהדגיש יעדים פוטנציאליים לפיתוח טיפולים לשיפור איכות חייהם של הנפגעים.

## מובילים להפרעת הנכות KDM5C וריאנטים גנטיים בגן Claes-Jensen האינטלקטואלית

הן קבוצה של מצבים קשורים שמשנים את תפקוד המערכת (NDD) הפרעות נירו-התפתחותיות הפרעות בספקטרום האוטיזם, (ID) העצבית של אנשים מושפעים וכוללים נכות אינטלקטואלית גורמים סביבתיים כגון לחץ אמהי במהלך. (DD) הפרעות בתקשורת ועיכוב התפתחותי, (ASD) בנוסף, גרסאות גנטיות. NDD [1-3] -ההריון או לידה מוקדמת יכולים להגדיל את הסיכון ללקות ב באמצעות גישות רחבות הגנום כגון הכלאה גנומית NDD -רבות נקשרו מבחינה אטיולוגית ל יכולים לנוע בין שינויים בזוג DNA -ב NDD -השוואתית ורצף שלם) 4. (שינויים אלה הקשורים ל בסיס יחיד למחיקות גדולות ויכולים להציג פרופיל ירושה משפחתי או להתרחש דה נובו אצל אנשים וריאנטים רבים, NDDs -מושפעים. בעוד שגנים בעלי תפקידים במגוון תהליכים סולריים נקשרו ל משפיעים על רגולטורי תעתיק, מה שמדגים בבירור את החשיבות של ביטוי גנים מוסדר להתפתחותו שנמצא כשינוי, KDM5C, והתפקוד התקין של המוח [5,6]. [סקירה זו מתמקדת בווסת תעתיק אחד Claes-Jensen תסמונת מסוג X, קשורים ל NDD גנטי אצל אנשים עם מוגבלות שכלית אם כי, Claes-Jensen) איור 1 א; טבלה 1. (אנו נתייחס להפרעה זו כתסמונת (OMIM#300534) KDM5C-RD ו- CJ-XLID, MRXSCJ יש לציין כי היא נקראה גם [7-10].

המקודדים לחלבונים דומים, KDM5A-D, הוא אחד מארבעת הגנים הפאראלוגיים KDM5C מתבטאים במגוון רחב KDM5 מבחינה מבנית המתפקדים להסדרת התעתיק) איור 1 ב. (גנים של מתבטא ברמות גבוהות במוח, בהתאמה לכך שהוא ממלא KDM5C של רקמות, אם כי ראוי לציין כי מווסת את KDM5C תפקיד קריטי בתפקוד הקוגניטיבי [11]. [האמצעי המאופיין ביותר באמצעותו ביטוי הגנים הוא באמצעות פעילותו האנזימטית של דמטילאז. פונקציה זו מתווכת באמצעות תחומי מליזין trimethyl ו- di- המסירים באופן אנזימי, סימני, Jumonji C (JmjC) ו- Jumonji N (JmjN) KDM5C, (איור 1) [12-15]. [המטרה לדמטילציה של חלבון H3 (H3K4me2/3) של היסטון 4

[16] נמצאת בעיקר סביב אזורי האמרגן של גנים ומתואמת עם הפעלה של תעתיק H3K4me2/3, נקשר לגורמים רגולטוריים אלה לשינוי KDM5C, בהתאם ליכולתו לווסת את פעילותם של היזמים [7,8,17,18]. שעתוק

מאובחנים כמעט אוניברסלית KDM5C -מבחינה קלינית, גברים עם וריאנטים גנטיים פתוגניים ב אבחון של זיהוי מוגדר על ידי DSM-5 עם זיהוי 1) (על פי המהדורה העדכנית ביותר של של פחות מ-70 יחד עם ליקויים בשתי התנהגויות הסתגלות או יותר (IQ) כמות אינטליגנציה המשפיעות באופן משמעותי על התפקוד היומיומי עד גיל 18 [19]. [התנהגויות הסתגלות כוללות, מיומנויות מושגיות הקשורות לשפה ולפתרון בעיות, בנוסף ליכולות חברתיות בתקשורת בין אישית שיפוט חברתי ואמפתיה [19–21]. [כמו כן נחשב באבחון של תעודת זהות יכולתם של אנשים מושפעים לבצע באופן עצמאי משימות הנדרשות לטיפול עצמי, לשמור על תעסוקה ולהיות אחראיים מבחינה פסיקלית. מידת הזיהוי שנצפתה אצל גברים הסובלים מתסמונת קלאס-ג'נסן משתנה בין קלה לחמורה, כאשר ילדים לעיתים קרובות גם מופיעים ושכיחות מוגברת של אפילפסיה, אגרסיביות –ועיכובים מוטוריים. אנשים עשויים גם להציג מאפיינים פיזיים כגון קומה נמוכה ותכונות גולגולת [22–25]. של 50-70 ומתקשים בדיבור, קריאה וכתובה IQ בדרך כלל לבעלי תעודת זהות קלה יש. של IQ חשבון פשוט ו/או הסתגלות לנורמות חברתיות. לאנשים עם תעודת זהות בינונית וחמורה יש ו-40-20 בהתאמה, ומראים חסרים גדולים יותר להתנהגויות הסתגלות. הם עשויים בנוסף 50-35 לדרוש סיוע יומיומי במשימות הכוללות טיפול עצמי ואינטראקציה חברתית.

פתוגניות, ההצגה הקלינית של נקבות KDM5C שלא כמו זכרים בהמיזוגים עבור גרסאות הטרוזיגוטיות משתנה מאוד ורק כעת מתחילה להתאפיין בפירוט. בעוד שלעד 50% מהנקבות אין חסרונות גלויים, אחרות מראות נכות שכלית, עיכוב התפתחותי, קשיי למידה ודיבור, חוסר איזון הורמונאלי וחרדה [9,23,26,29]. [הבסיס לחדירת הסימפטומים הלא מלאה אינו ברור, אם כי שריר, הטיית אי-כרומוזום X כגון תסמונת X מסיבות גנטיות אחרות להפרעות קוגניטיביות מקושרות יכולה להשפיע על חומרת התסמינים אצל נשים [30,31]. [למרות שנחשבו בתחילה להימלט X הלא פעיל משתנה מאוד X -מתבטא מכרומוזום ה KDM5C נראה שהמידה שבה, [32] X מחיסול תורמת לחומרת המחלה אצל נשים KDM5C לכן סביר להניח שהשונות בחוסר פעילות [33,34]. [Claes-Jensen [26,28,35] הסובלות מתסמונת

## פתוגניות משנות את המבנה והתפקוד העצבי KDM5C גרסאות

מעט מאוד ספרות שפורסמה קיימת ומפרטת את השינויים האנטומיים והתפקודיים במוח קבוצת משנה של אנשים תועדה כבעלת. Claes-Jensen המתרחשים אצל אלו הסובלים מתסמונת גילתה צרבלום קטן באופן לא פרופורציונלי [27,36]; [עם MRI מיקרוצפליה, ובמקרה אחד, בדיקת זאת, נראה כי שינויים כלליים בגודל ובמבנה המוח אינם מאפיינים נפוצים של הפרעה זו. כדי להבין והתפתחות המוח, הופעלו מספר מערכות מודל גנטי רב KDM5C טוב יותר את הקשר בין תפקוד והתפתחות המוח, העכבר, *Drosophila melanogaster* זבוב החומץ *Mus musculus* עוצמה. אלה כוללים את מחקרים המשתמשים במודלים אלה של בעלי חיים. *Caenorhabditis elegans* ותולעת הנמטודות ממלא תפקידים חיוניים במספר היבטים שונים של התפתחות ותפקוד KDM5C -מצביעים על כך ש Claes-Jensen עצבי, כל אלה יכולים לתרום לביטויים הקליניים הנראים אצל אלו הסובלים מתסמונת Jensen.

שפותח לחקר המנגנונים המולקולריים והסולריים העומדים בבסיס תסמונת *in vivo* המודל הראשון Kdm5c השתמשו בעכברים. בדומה לבני אדם, עכברים מקודדים ארבעה גנים Claes-Jensen במאפיינים הדומים X -הקשורות ל Kdm5c (Kdm5cKO) -משותקים ונוקאאוט גנטי של תוצאות ה זכרים קטנים יותר מחבריהם הטריים Kdm5cKO לאלה שנצפו בחולים. לדוגמה, עכברי זכר ומראים ליקויים בלמידה ובזיכרון ובשליטה מוטורית תוך הצגת תוקפנות מוגברת ורגישות להתקפים, נקבות הטרוזיגוטיות יש פנוטיפים מתונים יותר מאשר זכרים המזיגיים Kdm5cKO לעכברי [7,8]. כשהם קטנים מעט מהצפוי ומגלים ליקויי למידה קלים [8]. [בעוד שהמוח מעכברים בוגרים לא הראה פגמים כלליים של ציטו -ארכיטקטורה, מחקרים סולריים גילו כי נורונים Kdm5cKO

פירמידליים מהאמיגדלה הבזולטרלית וההיפוקמפוס הגחון הראו פגמים בעמוד השדרה הדנדריטיים קוצים דנדריטים מקבלים אותות סינפטיים מהאקסונים של נוירונים סמוכים ויכולים [7,18]. נמצאו NDDs להשתנות בהתאם לחוזק הסינפטי [37]. יש לציין כי לאנשים עם מגוון רחב של שינויים במספר עמוד השדרה הדנדריטי והמורפולוגיה [40-38]. [בין אם השינויים במבנה הדנדריטים הם תוצאה של שידור סינפטי שונה או שמא פגמים מורפולוגיים Kdm5c הנראים בעכברי נוקאאוט כאלה מתרחשים בתת-סוגים עצביים אחרים נותרות שאלות חשובות ופתוחות.

מסדיר תוכניות ביטוי גנטיות הנחוצות לפעילות סינפטית נחקר באמצעות KDM5C הנושא האם מודל אחר של בעלי חיים, דרוזופילה. בניגוד לעכברים ולבני אדם, לדרוזופילה יש גנום קטן יותר מכל ארבעת הפרלוגים של היונקים KDM5 המקודד תחומים משומרים בודדים המכילים חלבון (מכיוון ש-70% מהגנים הגורמים למחלות אנושיים נשמרים בתסיסנית, הוא נמצא בשימוש תסיסנית פותחה. NDD [41-43] נרחב בכדי לספק תובנות בסיסיות להפרעות רבות, כולל נחוץ ללמידה וזיכרון KDM5 כאשר הוכח כי, Claes-Jensen, לאחרונה כמודל לתסמונת הוא סינפסה (NMJ) אסוציאטיבי בזבובים מבוגרים [44,45]. [צומת הנירו -שרירים הזחל דרוזופילה גלוטמטרית הדומה מבחינה תפקודית לחיבור סינפטי מעורר במוח האנושי [46]. [ניתוחים של חיות חיוני בנוירונים מוטוריים כדי לווסת את גודל ומספר הבוטונים KDM5 אפס גנטיות הראו כי כמו גם להעברת סינפטית תקינה [44]. [מכיוון שאותות גלוטמטרגיות משתנות NMJ -הסינפטיים ב של איתות סינפטי יכול לתרום KDM5C ויסות בתיווך, NDD [5,47] היו מעורבות במגוון של Claes-Jensen. לשינויים הקוגניטיביים הנראים בתסמונת

עשוי גם לשנות את KDM5C -מצביעים על כך ש *C. elegans* ו- *Drosophila* מחקרים של הזחל של תסיסנית NMJ הקישוריות העצבית באמצעות ויסות הצמיחה וההנחיה האקסונלית. בעוד היא מערכת מצוינת לבחינת מורפולוגיה ותפקוד סינפטי, גוף הפטרייה, מבנה למידה וזיכרון מרכזי kdm5 במוח הבוגר, הוא מודל מבוסס ללימוד צמיחה והדרכה אקסונלית [46]. [בעלי חיים חסרי הגן מראים ליקויים מבניים משמעותיים הנגרמים על ידי כישלון של הנוירונים המרכיבים את גוף הפטרייה (תאי קניון (להקרין כראוי את האקסונים שלהם) [48]. [פנוטיפ דומה תואר בתולעים עם מוטציות בגן שם מציגים האקסונים של אינטר-ומוטונורונים מסלול שונה [49]. [נותר לקבוע, (rbr-2) יחיד kdm5 את רפרטואר הנוירונים המושפעים מליקויי גדילה והנחיה אלה במערכות הזבובים והתולעים, וכך גם מסדיר תהליך זה במוח היונקים. יחד, נתונים אלה אכן מספקים הוכחות KDM5C המידה שבה שולט ביותר מהיבט אחד של התפתחות עצבית על פני סוגי תאים KDM5C -משכנעות לכך ש (מרובים ושלבי התפתחות) איור 2

## משנות תוכניות תעתיק בנוירונים KDM5C גרסאות

מסדירים את ביטוי הגנים, שינויים בתוכניות תעתיק קריטיות KDM5 מכיוון שחלבונים ממשפחת Claes-Jensen צפויים לשמש בלב המאפיינים הקליניים הנראים אצל אנשים הסובלים מתסמונת פועלים בעיקר כמאפיינים של ביטוי גנים, כאשר אובדן מוביל KDM5 בכל המינים, חלבוני משפחת לשינויים צנועים) לרוב פי 2 (בביטוי של גני מטרה במורד הזרם) [44,45,17-56]. [תצפית זו נובעים מההשפעה המשולבת של KDM5C מצביעה על כך שהפנוטיפים הנגרמים על ידי אללים של עשויות לתרום KDM5C -שינויים רבים, קטנים יחסית, בביטוי הגנים. לכן גרסאות פתוגניות ב על ידי השפעה על תוכניות Claes-Jensen למאפיינים הנוירו-התפתחותיים הנראים בתסמונת של *in vivo* תעתיק מרכזיות מרובות. זה יכול להפוך אותו למאתגר להגדיר את מטרות התמלול במיוחד כאשר משווים דגימות אנושיות שיכולות להיות הטרוגניות גנטית. אתגר זה, KDM5C, מכיוון שהמוח [11] Claes-Jensen מודגש על ידי מחקר שהשתמש בתאים של חולים עם תסמונת תאים לימבלובלסטואידים שהופכו, KDM5C האנושי אינו מתאים למבחנים ישירים להגדרת תפקודי שימשו לניתוחי תעתיק שכולו גנום. למרות שהדבר KDM5C מחולים המטופלים באללים מסוג הוביל לזיהוי של קומץ גנים שהיו מפוקחים על פני כל שורות התאים שמקורם בחולה, זה לא הוביל יכולות להשפיע על הקוגניציה וההתנהגות KDM5C -למודלים הניתנים לבדיקה כיצד גרסאות ב, למרות שקל לגשת ולתרבות, השימוש בתאים לימפואידים עלול לסבך את הפרשנות של נתונים אלה. במוח KDM5C מכיוון שהם עשויים לסכם רק באופן חלקי את כל הפעולות הרגולטוריות של הגן של

ובקורות יכולים Claes-Jensen בנוסף, הבדלים ברקע הגנטי בין אנשים הסובלים מתסמונת להקשות על גילוי שינויים קטנים בביטוי הגנים. כמו כן, ראוי לציין ששינויים תמלוליים מרכזיים צפויים להתרחש במהלך הפיתוח, ולכן הם עלולים לפספס על ידי מחקרים באמצעות סוגי תאים בוגרים שנאספו מחולים.

אורגניזמים מודליים מספקים מערכות מבוקרות גנטית המתאימות למחקרים שמטרתם להבין כיצד מסדיר את ביטוי הגנים בסוגי תאים עצביים. ואכן, ניתוחי תעתיק של עכברים זבובים KDM5C בהתאם. Claes-Jensen חשפו תובנות מעניינות לגבי מנגנונים אפשריים התורמים לתסמונת בעכברים או Kdm5c למגוון הפונקציות העצביות שנמצאו משתנות פנוטיפית על ידי אובדן של יכול להסדיר תוכניות תעתיק שונות KDM5C, *C. elegans*, האורתולוגים שלה בדרוזופילה וג מתאימים לציפיות KDM5C בהקשרים מסוימים, נראה כי שינויי ביטוי הגנים הנראים עם אובדן המבוססות על החסרונות במערכת העצבים שנצפו. לדוגמה, בהתאם לתפקידו במבנה הסינפטי מסדיר את ביטוי הגנים המעורבים בפלסטיות הסינפטית KDM5C, ובתפקודו בעכברים זבובים, ובשחרור הניורטרנסמיטר [7,44,57]. [באופן דומה, נמצאו רגולטורים ידועים של צמיחה אקסונלית והווסת התעתיק פרוספרו, כמתווכים מרכזיים של Wasp-1 כגון חלבון מחזיק האסטין של צרעת [48,49]. ליקויי ההנחיה העצבית שנצפו בתולעים זבובים

היו מפתיעים יותר. לדוגמה, שינויים KDM5C שינויים אחרים בתוכניות ביטוי גנים המוסדרים על ידי חשפו את הדיכאון של מספר משמעותי של גנים Kdm5cKO בביטוי הגנים בהיפוקמפוס של עכברי שהביטוי שלהם בדרך כלל מוגבל לקו החידק [8]. [לחתימה זו של ביטוי גנים יש פוטנציאל להיות משמעותי עבור הניורופתולוגיה של תסמונת קלייס-ג'נסן, שכן נמצא כי גנים מועשרים בחיידקים [58-60] אחרים כגון תסמונת קלפטרה ותסמונת רט NDD יורדים במודלים של עכברים של תהליך סלולרי נוסף שנחשף באמצעות ניתוחים של זן דרוזופילה המכיל וריאציה הקשורה לחולה היה ויסות גנים של חלבון ריבוזומלי [55]. שליטה נכונה בתרגום KDM5C באורתולוג הזבובים של היא קריטית לתפקוד העצבי, כאשר ליקויים בתהליך זה נצפים אצל אנשים עם צורות לקויות ומחלת אלצהיימר [61-70]. [זה מצביע ASD, שביר X קוגניטיביות תורשתיות אחרות, כולל תסמונת על כך שתרגום משתנה עשוי להיות מנגנון פתוגני נפוץ של קבוצת משנה של הפרעות קוגניטיביות בהתאם לאפשרות שוויסות התרגום עשוי להישמר בבעלי חיים. Claes-Jensen הכוללת תסמונת נקשר לאזור KDM5C בעלי חוליות, נתוני שבב מניורונים קליפת המוח העכבר העוברי מראים כי האמרגן של רוב גני החלבון הריבוזומליים [7]. [הן לביטוי הבלתי הולם של גנים של גרעין והן לשינוי הביטוי של גנים של חלבון ריבוזומלי יש פוטנציאל להפריע למבנה העצבי ולתפקודו, ובכך לתרום Claes-Jensen לשינויים הקוגניטיביים הנראים אצל אלו הסובלים מתסמונת

## **KDM5C מינוף אורגניזמים של מודלים לחשוף מנגנוני רגולציה Claes-Jensen משובשים בתסמונת**

היא האמצעי העיקרי שבו הוא מווסת את KDM5C בדרך כלל ההנחה היא שפעילות ההיסטון דמתילאז של ביטוי הגנים וכי אובדן פעילות זו מוביל לפגיעה קוגניטיבית. השערה זו מושכת כיוון שהיא מצביעה על אמצעים הנתונים המשכנעים ביותר. Claes-Jensen פוטנציאליים לטיפוליים ממוקדים לאנשים הסובלים מתסמונת Kdm5cKO התומכים במודל זה מגיעים ממחקר שהראה כי הפנוטיפים של הלמידה והזיכרון של עכברי H3K4me3 נחלשים על ידי הפחתה גנטית של רמות אחד האנזימים המפקידים את סימן hemizygous Claes-Jensen. עדויות מאששות מגיעות ממחקרים באמצעות מודל תסיסנית של תסמונת. [18] KMT2A, היסטון דמתילאז גילו שתפקוד אנזימטי זה חיוני הן לתפקוד KDM5 ניתוחים של זן זבוב חסר במיוחד פעילות הזחל והן ללמידה וזיכרון אצל מבוגרים [44,45,55]. [באופן דומה, ליקויי ההנחיה NMJ-סינפטי תקין ב חשוב לציין. [49] KDM5 נגרמים על ידי אובדן הפעילות הקטליטי של *C. elegans* -האקסונליים הנצפים ב, הוא קריטי במוח H3K4me3 נתונים אלה תואמים את התצפית הכללית כי נראה כי ויסות הדוק של רמות, [71] NDD שכן מוטציות במוסותים אחרים של סימן הכרומטין הזה נצפות גם אצל אנשים עם

עשוי להשפיע על תוכניות תעתיק קריטיות להתפתחות KDM5C -עם זאת, יש הוכחות מצטברות לכך ש אנושי מחלישות KDM5C -ב misense ותפקוד עצבי תקין באמצעים לא אנזימטיים. אמנם כמה מוטציות של

במידה מסוימת את פעילותו האנזימטית במבחנה, אך הדבר אינו נכון באופן אוניברסלי, שכן שתי מוטציות הקשורות למטופל אינן גורמות להפחתת תפקוד הדמתילאז (טבלה 1) [14,15,35]. [מעניין לציין כי גרסאות המתרחשות בשני אזורים שונים של KDM5C שאינן משפיעות על פעילות הממטילאז במבחנה של missense A/T (ARID) - של תחום האינטראקציה העשירה ב N-terminal נמצאת בקצה D87G החלבון. הגרסה במבחנה [72,73]. [למרות ששינוי זה עשוי לשנות את C/G ו- A/T - עשירים ב DNA שיכולה לקשור גם רצפי לגייס כמה גני מטרה, מחקרי דוגמנות מבניים מצביעים על כך שסבירות זו אינה KDM5C יכולתו של במקום זאת, שינוי זה עשוי להשפיע על אינטראקציות בין [74]. ARID בתיווך DNA -משפיעה על קישור ה R115H, להסדרת הביטוי של גני המטרה שלו. הגרסה השנייה KDM5C -חלבון לחלבון הדרושות ל שינוי זה עשוי, D87G -בדומה ל KDM5C של C מתרחשת באזור של פונקציה לא ידועה לקראת מסוף לשנות אינטראקציות קריטיות בין חלבון לחלבון. עדויות נוספות התומכות בתפקידי לא אנזימטיים נובעות בתאי קניון מתרחש ללא תלות בפעילות KDM5 מדרוזופילה, שם ויסות הצמיחה וההנחה האקסוגנית של מווסתים את ביטוי הגן העצבי באמצעות KDM5 הדמתילאז שלה [48]. [עדיין לא ברור כיצד חלבוני משפחת בשולות KDM5C מנגנונים לא אנזימטיים. עם זאת, מעורבותם של מנגנונים נוספים של ויסות גנים על ידי עצביות אינה מפתיעה בהתחשב באופי הרב -תחומי של משפחת חלבונים זו] איור 1. (אכן, כיום ישנן עדויות יכולים לווסת את ביטוי הגנים על ידי מנגנונים מרובים, כגון על KDM5 ניכרות לכך שכל החלבונים ממשפחת ליזין ושיפוצני כרומטין [49,75,76]. [נתונים אלה מדגישים את האופי deacetylases ידי אינטראקציה עם מוציעים כי ייתכן שיש יותר מדרך אחת שמוטציות בגנים של KDM5 המורכב של ביטוי גנים המווסתים על ידי יכולות להוביל לפנוטיפים קוגניטיביים KDM5 משפחת

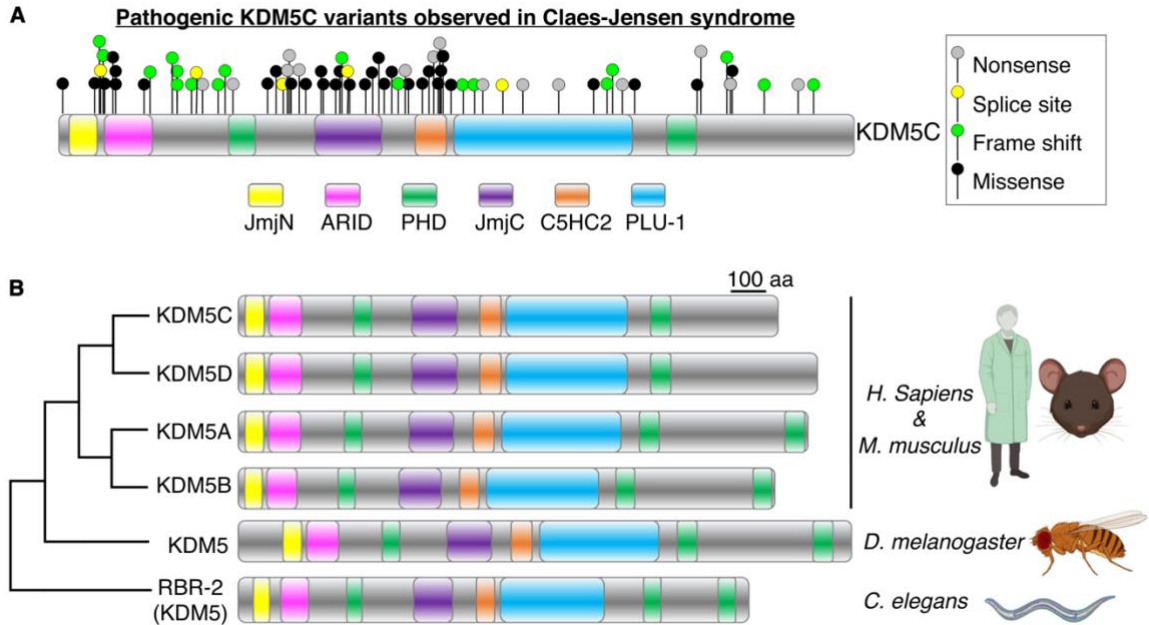
## מסקנות ונקודות מבט

בחולים עם זיהוי בשנת 2005 [10], [זוהו אללים KDM5C מאז הזיהוי המולקולרי הראשון של גרסאות KDM5 לאחרונה, התברר גם כי מאפיין כללי יותר של מצלמות NDD פתוגניים רבים נוספים באנשים עם NDD נצפו לאחרונה באנשים עם KDM5B -עשוי להיות ויסות תפקודים עצביים קריטיים. בעיקר, וריאציות ב Claes-Jensen [5,77–81] ויכולות לגרום לתכונות קליניות החופפות לאלה שנצפו אצל אנשים עם תסמונת לקוגניציה, עדיין יש לנו הרבה מה ללמוד על האופן שבו חלבונים KDM5 למרות הקשר הברור בין חלבוני אלה מתפקדים מולקולרית לתזמור תוכניות ביטוי גנטיות הדרושות להתפתחות המוח. לדוגמה, עדיין אין לנו למקדמי המטרה שלהם, בנוסף לאילו חלבונים הם מקיימים KDM5 הבנה בסיסית של אופן גיוס חלבוני פועל באמצעים שאינם KDM5C -אינטראקציה המאפשרים את תפקודי הרגולציה שלהם. ייתכן גם ש מתעתקים כדי להשפיע על התפתחות ותפקוד עצבי. המפתח לתגליות יסודיות אלה יהיה השימוש במערכות מודלים של בעלי חיים. בנוסף, ישנה התרגשות רבה לגבי התפתחותם של מודלים אורגנואידים הנוצרים מתאי גזע פלורופוטנטים המושרשים על ידי בני אדם. אורגנואידים במוח משחזרים כמה מההיבטים המבניים לכן [82–87] NDD והמולקולריים של התפתחות המוח ומשתמשים יותר ויותר כדי להבין את הבסיס של ניתוחי אורגנואידים צפויים להשלים מחקרים באורגניזמים של מודלים על מנת לספק הבנה מלאה יותר של ההשפעות של אללים ספציפיים לחולה על התפתחות ותפקוד עצבי. ידע בסיסי זה יוביל בתורו לפיתוח Claes-Jensen טיפולים ממוקדים שיעזרו לאנשים הסובלים מתסמונת

## הכרות

נתמכת על ידי מכוני JS. על דיונים מועילים ומשוב על סקירה זו Secombe או מודים לחברי מעבדת בנוסף לפרס הקריירה P50HD105352 ו- R01AG053269, R01GM112783 (NIH) הבריאות הלאומיים פרס שירות המחקר הלאומי NIH Ruth L. Kirschstein נתמך על ידי HAMH -של אירמה טי הירשל, ו F31NS110278.

Claes-Jensen פתוגניות שנצפו בתסמונת KDM5C איור 1 וריאציות



מקודד חלבון Claes-Jensen המשתנה גנטית אצל אנשים הסובלים מתסמונת KDM5C איור 1. הגן סוגי השינוי הגנטי מסומנים על Claes-Jensen משומר). א. (וריאנטים גנטיים שנצפו באנשים עם תסמונת בצהוב, וריאציות שטויות splice בשחור, שינוי מסגרת בירוק, אתר missense ידע עיגולים צבעוניים, עם באפור. פרטים על כל גרסה ניתן למצוא בטבלה 1). ב. (הקשר הפילוגנטי בין ארבעת החלבונים המשפחתיים בבני אדם לבין האורתולוגים היחידים בזבובים ובתולעים. הדומיינים מוצגים על ידי תיבות KDM5 של Biorender.com. תמונות בעלי חיים שנוצרו באמצעות

סוג וריאנטים ושינוי מקביל לחלבון. Claes-Jensen. שנצפו באנשים עם תסמונת KDM5C טבלה 1. גרסאות עבור גרסאות מיסנס, מציינים תחומים. Claes-Jensen. המקודד שנצפה אצל גברים ו/או נקבות עם תסמונת (חזות) (המושפעים מהשינוי בחומצת האמינו. ההשפעות לפעילות במבחנה של דמטילאז מסומנות גם הן במידת האפשר. סמל "-" - "מציין לא ידוע נקבע).

Missense variants	NDD	KDM5C domain	Enzymatic activity	Frameshift variants	NDD
M1T [28]	ID	-	-	A50Rfs*23 [26]	ID
W52C [26]	ID	JmjN	-	R68fs*7 [10]	ID
A77T [22]	ID	ARID	-	G170Efs*64 [88]	ID/DD
Y85F [89]	ID/DD	ARID	-	L197fs*23 [26]	ID/DD
D87G [26,90] (2 families)	ID	ARID	No defect [91]	R211fs*23 [88]	ID/DD
Y164N [92]	ID	ARID	-	R211fs*22 [88]	ID/DD
A388P [10]	ID	PHD/JmjC	Reduced [14]	L257Afs*4 [93]	ID
D402Y [10]	ID	PHD/JmjC	Reduced [91,94]	T270fs*2 [95]	ID
S451R [96]	ID	PHD/JmjC	-	W534Gfs*15 [92]	ID
P480L [97]	ID	PHD/JmjC	Reduced [94]	A683fs*81 [25]	ID
Y503C [89]	ID/DD	JmjC	-	R795fs*5 [26]	ID
V504 M [22]	ID	JmjC	-	E810Cfs*5 [98]	NDD
S522F [23]	ID	JmjC	-	V1075fs*2 [94]	ID
K532N [99]	ID	JmjC	-	K1087fs*43 [24]	ID
P554T [24]	ID	JmjC	Reduced [24]	A1292Qfs*7 [27]	ID
R599C [26,89]	ID/DD	JmjC	-	L1336Pfs*11 [100]	ID
E613K [26]	ID	JmjC	-	R1481Gfs*9 [22]	ID
W622C [26]	ID	JmjC	-	Nonsense variants	NDD
C640Y [101]	ID	JmjC	-	Q237* [102]	ID
F642L [90]	ID	JmjC/C5HC2	Reduced [14]	R322* [90]	ID
E698K [10]	ID	C5HC2	-	E424* [103]	ID
T713M [104]	ID	C5HC2	-	E433* [105]	ID
A718P [105]	ID	C5HC2	-	E467* [89]	ID/DD
L731F [10,106]	ID	C5HC2	Reduced [14]	R694* [10]	ID
R750W [90]	ID	C5HC2	-	C724* [36]	ID
Y751C [90]	ID	C5HC2	Reduced [14]	R828* [107]	ID
R766W [108]	ID/ASD	C5HC2/PLU-1	-	Q970* [92]	ID
E1024D [109]	ID	PLU-1	-	C1095* [90]	ID
R1115H [35]	ID/ASD	-	No defect [35]	W1288* [10]	ID
A1277T [89]	ID/DD	-	-	E1299* [110]	ID
D1300V [80,111]	ASD	-	-	E1468* [99]	ID
				Splice site variants	NDD
				c.160G > T [112]	ID
				c.1243-2A > G [26]	ID
				c.658-1G > T [113]	ID/DD
				c.1583 + 5G > A [22]	ID
				c.2243 + 2T > C [92]	ID
				c.2622 + 2dupT [26]	ID

Claes-Jensen שיכולות לתרום לתסמונת KDM5C אזור 2. פונקציות עצביות של KDM5C הוא וסת תעתיק הנדרש למספר היבטים מובחנים של התפתחות ותפקוד עצבי המבוסס על מחקרים במודלים של Biorender.com בעלי חיים) עכברים, זבובים ותולעים. (עיין בטקסט לפרטים. דגם שנוצר באמצעות

