خلل في KLHL13 يسبب اضطرابات النمو العصبي، وتثبيط AURKB يحقق التعافي

تأليف
مدرس الدكتور محمد لوتي

فبراير 16, 2026

اقتبس من هذا المقال

مدرس الدكتور محمد لوتي (2026). خلل في *KLHL13* يسبب اضطرابات النمو العصبي، وتثبيط *AURKB* يحقق التعافي. عرب سايكلوجي. تم الاسترجاع من https://arabpsychology.com/?p=119027

ARABPSYCHOLOGY.COM

تخيل طفلاً يواجه صعوبات في تعلم الكلام أو المشي، أو يعاني من تأخر في النمو العقلي. هذه التحديات، التي تشكل جوهر الاضطرابات التنموية العصبية (NDDs)، تؤثر على حياة الملايين من الأطفال وأسرهم حول العالم. لطالما شكلت الأسباب الوراثية لهذه الاضطرابات لغزاً كبيراً للعلماء، ولكن بحثاً جديداً يقدم لنا خيطاً واعداً لحل هذا اللغز.

منهجية البحث

انطلق الباحثون في هذا العمل، الذي نُشر مؤخراً، في رحلة لفهم الأساس الجيني للاضطرابات التنموية العصبية. استخدموا تقنية تسلسل الإكسوم (Exome sequencing) - وهي عملية قراءة الشفرة الوراثية للجزء الذي ينتج البروتينات من الحمض النووي ـ لتحليل الحمض النووي لأفراد من أربع عائلات تظهر فيها هذه الاضطرابات بشكل متكرر، مع ملاحظة أن النمط الوراثي يشير إلى ارتباط بالكروموسوم الجنسي (X-linked). ركزت الدراسة على جين معين، وهو KLHL13، الذي ينتج بروتين Kelch-like protein 13، والذي يلعب دوراً هاماً في تنظيم دورة الخلية (cell cycle) - وهي العملية التي تنقسم بها الخلايا وتتكاثر.

لم يقتصر الباحثون على تحليل التسلسل الجيني فحسب، بل استخدموا أيضاً أدوات حاسوبية متطورة لنمذجة البروتين ثلاثي الأبعاد (in silico protein modeling). ساعدت هذه النماذج على التنبؤ بكيفية تأثير التغيرات الجينية المكتشفة على شكل ووظيفة بروتين KLHL13. وللتحقق من هذه التنبؤات، قاموا بإدخال نسخ من الجين المتحور في خلايا بشرية (HEK293T cells) لدراسة تأثيرها على دورة الخلية واستقرار الجينوم (genomic stability) - قدرة الخلايا على الحفاظ على سلامة مادتها الوراثية.

ولإجراء دراسة أكثر شمولية، استخدم الباحثون نموذجاً حيوياً بسيطاً ولكنه فعال، وهو سمك الزرد (zebrafish). قاموا بتقليل نشاط جين klhl13 في سمك الزرد لمراقبة تأثير ذلك على نموه وتطوره. ثم حاولوا "إنقاذ" هذه التشوهات باستخدام حقن mRNA (الحمض النووي الريبوزي المرسال) ـ وهو نسخة من الجين ـ إما نسخة سليمة من KLHL13 أو نسخة تحمل الطفرات المرتبطة بالاضطرابات التنموية العصبية. كما قاموا بتجربة استخدام مثبط انتقائي (selective inhibitor) لإنزيم Aurora Kinase B (AURKB)، وهو إنزيم يلعب دوراً في تنظيم دورة الخلية.

النتائج

اكتشف الباحثون أربعة أنواع من الطفرات في جين KLHL13 لدى الأفراد الذين يعانون من اضطرابات تنموية عصبية، بما في ذلك الإعاقة الذهنية (intellectual disability) وتضخم الرأس (macrocephaly). أظهرت النماذج الحاسوبية أن هذه الطفرات تؤدي إلى تغييرات في طريقة طي بروتين KLHL13، مما يؤثر على وظيفته. عندما قاموا بإدخال هذه الطفرات في الخلايا البشرية، لاحظوا اضطرابات كبيرة في دورة الخلية وزيادة في عدم استقرار الجينوم.

أظهرت التجارب على سمك الزرد أن فقدان وظيفة klhl13 يؤدي إلى تشوهات في النمو والتطور. ولكن، بشكل مثير للاهتمام، تمكنوا من "إنقاذ" هذه التشوهات عن طريق حقن mRNA من الجين السليم KLHL13، ولكن ليس عن طريق حقن mRNA الذي يحمل الطفرات المسببة للاضطرابات. الأمر الأكثر إثارة هو أن علاج سمك الزرد بمثبط AURKB، AZD1152-HQPA، أدى أيضاً إلى استعادة استقرار الجينوم وتقليل التشوهات العصبية السلوكية.

ARABPSYCHOLOGY.COM

الدلالات

تشير هذه النتائج إلى أن خللاً في وظيفة KLHL13، وتحديداً تأثيره على تنظيم إنزيم AURKB، يلعب دوراً مهماً في تطور الاضطرابات التنموية العصبية لدى البشر. يوضح هذا البحث آلية جزيئية جديدة يمكن أن تفسر بعض الحالات المعقدة لهذه الاضطرابات. الأهم من ذلك، يفتح الباب أمام إمكانية تطوير علاجات جديدة تستهدف إنزيم AURKB. فمن خلال تثبيط نشاط AURKB، قد يكون من الممكن تحسين نمو الدماغ ووظائفه لدى الأفراد الذين يعانون من هذه الاضطرابات.

على الرغم من أن هذه النتائج واعدة، إلا أن هناك حاجة إلى مزيد من البحث لتأكيد هذه النتائج في نماذج حيوانية أكثر تعقيداً، وفي النهاية، في التجارب السريرية على البشر. ومع ذلك، فإن هذا العمل يمثل خطوة مهمة إلى الأمام في فهمنا للاضطرابات التنموية العصبية، ويقدم أملاً جديداً للأطفال والأسر المتأثرة بهذه الحالات.

Reference

Akhter, T. (2026). *KLHL13 functional defects cause neurodevelopmental disorder in humans that can be rescued via inhibition of AURKB in cellular and animal models*. Genetics in Medicine.

DOI: 10.1016/j.gim.2025.101625

ARABPSYCHOLOGY.COM