

פרויקט גמר בקורס פייתון למתקדמים – Mice Protein Expression

מגישות: אליאנה הייטנר 209569730

שירה פסטרנק 211539838

מערכת העצבים המרכזית היא אחת המערכות המורכבות והחשובות בגוף האדם, והיא אחראית על עיבוד מידע, זיכרון, למידה ותפקודים קוגניטיביים רבים נוספים. בפרויקט זה נבחנה השפעתם של טיפולים תרופתיים על רמות הביטוי של חלבונים נוירולוגיים בשתי קבוצות עכברים – עכברים בריאים ועכברים המהווים מודל לחקר תסמונת דאון. הפרויקט מתמקד בשני חלבונים מרכזיים: **BDNF** חלבון הקשור לפלסטיות עצבית, ו**pCREB** חלבון המעורב בתהליכי שעתוק גנים בתגובה לאותות חיצוניים ופנימיים.

פירוט מערך הנתונים

מערך הנתונים ששימש אותנו במחקר הכיל נתונים שנאספו מ-72 עכברים משתי קבוצות: עכברי ביקורת בריאים (Control) ועכברים עם תסמונת דאון (Ts65Dn). מכל עכבר מדדו רמות של 77 חלבונים נוירולוגיים שונים כאשר מכל עכבר אספו 15 מדידות. כמו כן, במערך הנתונים צוין סוג הטיפול שקיבל העכבר-מלנטין או סליין(תמיסת מלח).

תהליך ניקוי הנתונים כלל הסרת עמודות עם יותר מ-50% ערכים חסרים, השלמת ערכים חסרים בתוך קבוצות באמצעות ממוצעים, והסרת ערכים חריגים באמצעות שיטת **IQR**. כך הובטח שהנתונים הנותרים יהיו מהימנים ומתאימים לניתוח סטטיסטי מדויק.

שאלת המחקר

השאלה שבחרנו לבדוק על פי המידע ממערך הנתונים היא, מהי ההשפעה של נטילת מלנטין ועל רמות חלבונים אצל עכברים בריאים מול עכברים בעלי תסמונת דאון. בחרנו להתמקד בשני חלבונים ספציפיים שהתעניינו בהם: **BDNF** הקשור לפלסטיות עצבית, וחלבון **pCREB** המעורב בתהליכים ביוכימיים של שעתוק גנים.

ממצאים עיקריים וניתוח נתונים

רמות הביטוי של BDNF

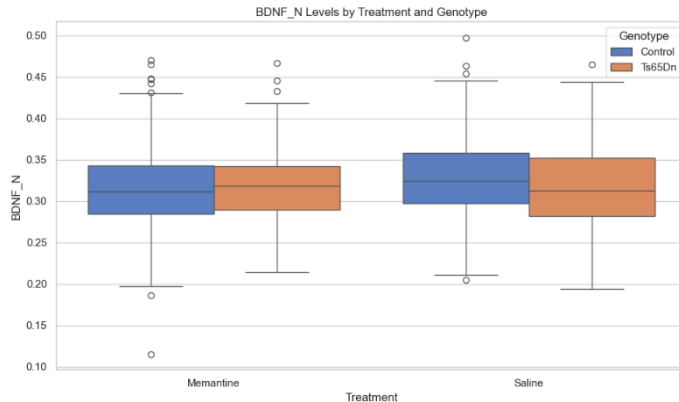
כדי לבחון את השפעת הטיפול התרופתי על רמות הביטוי של החלבון BDNF השתמשנו במבחן Welch's ANOVA שמיועד למצבים שבהם שונות הקבוצות אינה אחידה, וההתפלגות לא בדיוק נורמלית. תוצאות המבחן הראו שהטיפול במלנטין גרם לשינויים מובהקים ברמות הביטוי של החלבון BDNF ($F=4.8392$, $P=0.028$). משמעות התוצאות היא שהטיפול במלנטין משפיע באופן מובהק על רמות הביטוי של החלבון, עם הבדלים בולטים בין קבוצות הגנטיקה והטיפול.

רמות הביטוי של pCREB

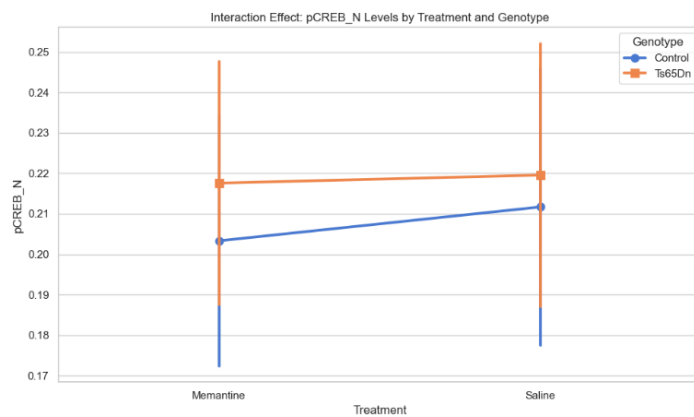
לצורך ניתוח רמות הביטוי של החלבון pCREB השתמשנו במבחן Two-Way ANOVA שבדק את ההשפעות של הטיפול התרופתי והגנטיקה. התוצאות הראו שגם הטיפול התרופתי ($P = 0.006$) וגם הגנטיקה ($P < 0.001$) משפיעים באופן מובהק על רמות הביטוי של החלבון. עם זאת, אינטראקציה בין המשתנים לא נמצאה מובהקת ($P = 0.1016$) כלומר כל משתנה השפיע באופן עצמאי. ממצאים אלו מדגישים את השפעתם הבלתי תלויה של הטיפול והגנטיקה.

המחשה חזותית

כדי להמחיש את התוצאות בצורה חזותית, צירפנו את הגרפים הבאים.
הגרף הראשון מציג את ההבדלים ברמות הביטוי של החלבון BDNF בין הקבוצות הגנטיות, תוך השוואה בין הטיפול במלנטין לטיפול בסליין:



הגרף השני מציג את ההשפעה של הטיפול התרופתי ושל הגנטיקה על רמות הביטוי של החלבון pCREB תוך הדגשת ההשפעה העצמאית של כל משתנה:



פרשנות התוצאות

ניתן לראות מהגרף הראשון כי הטיפול במלנטין משפיע באופן מובהק על רמות BDNF במיוחד בקבוצת ה-Ts65Dn-הבדלים אלו יכולים להעיד על השפעה טיפולית פוטנציאלית לשיפור תפקודים נוירולוגיים במודלים של תסמונת דאון. לעומת זאת, מהגרף השני ניתן להסיק שהשפעת הטיפול על pCREB אינה תלויה בגנטיקה, אלא היא השפעה עצמאית. יחד עם זאת, רמות הביטוי בקבוצת ה-Ts65Dn גבוהות יותר, מה שמרמז על תגובה ביולוגית שונה בין קבוצות הגנטיקה.

מסקנות

הפרויקט הראה שטיפולים תרופתיים משפיעים על רמות הביטוי של חלבונים נוירולוגיים, אך ההשפעות משתנות בהתאם לסוג החלבון ולמשתנים נוספים. עבור BDNF נמצא כי הטיפול במלנטין השפיע באופן מובהק, בעוד שעבור pCREB השפעת הטיפול הייתה עצמאית מהגנטיקה. מסקנות אלו מדגישות את המורכבות של מערכת העצבים המרכזית ואת החשיבות של חקר טיפולים תרופתיים בהקשרים גנטיים שונים.

מגבלות

אחת המגבלות המרכזיות במחקר הייתה חוסר התפלגות נורמלית של הנתונים בחלק מהקבוצות, מה שהצריך שימוש במבחנים שאינם מניחים נורמליות. כמו כן, כל הדתא הייתה מאוד נרחבת, כך שנאלצנו למקד את שאלת המחקר שלנו לשתי שאלות נפרדות על מנת להגיע לתוצאות מהמנות.