زهرا محرابی، دکترناجی
دانشیارو مدیرگروه علوم پایه داروسازی، دانشگاه آزاد،تهران

سازماندهی کروماتین و تنظیم رونویسی

تنظیم رونویسی اختصاصی در هر سلول باید دارای هماهنگی باشد تا سرشت سلول درطول زندگی ارگانیسم حفظ شود. همچنین باید به میزان کافی انعطاف پذیر باشد تا امکان پاسخ به محرک های سلولی و خارج سلولی میسر شود. این تنظیم تنها به با فاکتورهای مولکولی انجام نمی شود(همانند فاکتورهای رونویسی اختصاصی در هر نوع سلول، تغییرات هیستونیDNA) و با کروماتین و سازماندهی ژنوم نیز امکان پذیر است. در این مقاله ما بر یافته های اخیر تمرکز می کنیم که باعث فهم ما ازساختار کروماتین در مرتبه های بالاتر و سازماندهی ژنوم می شود. ما به یافته های جدید درباره پویایی موقعیت ژن ها نسبت به محدوده کروماتین ولامینای هسته و چگونگی ارتباط موقعیت ژن ها با فعالیت رونویسی آنها خواهیم پرداخت.

اگرچه کروماتین برای اولین بار در ۱۳۰ سال قبل توصیف شد، سازماندهی و پویایی کروماتین در هسته فاز اینترفاز در محیط و نحوه ارتباط این سازماندهی با تنظیم رونویسی، هنوز به خوبی کشف نشده است. در اینجا ما به پیشرفت های اخیر در تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی و میکروسکوپ نوری و نیز در روش های زیست مولکولی و بیوشیمیایی خواهیم پرداخت که امید جدیدی برای پاسخ این سؤال مهم در زیست شناسی فراهم می کنند.

ساختار کروماتین در مرتبه های بالاتر

DNA در هسته سلول یوکاریوتی به صورت کمپلکسی با پروتئین های هیستونی وجود دارد. ۱٤۷ جفت باز از DNA به صورت ۱,۷ دور سوپرکویل با بارمنفی در اطراف هسته نوکلئوزمی متشکل از دو دیمر هستونی H۳-H٤ و دو دیمر H۲A-H۲B می پیچد. نوکلئوزم ها به وسیله یک لینکر (اتصال) ۸۰-۱۰ جفت بازی از DNA همراه با هیستون H۱ از یکدیگر جدا می شوند. این کمپلکس DNA- نوکلئوزم یک رشته با قطر ۱۰ nm را تشکیل می دهد که همانند دانه های تسبیح است. در محیط غیر زنده نشان داده شده است که رشته کروماتین ۱۰ nm یک رشته پیچشی با نظم بیشتر و قطرnm ۳۰ را تشکیل می دهد که دارای ۱۱-٦ نوکلئوزم به ازای هر پیچ است و پیشنهاد می شود که حتی فیبرهای کروماتین با نظم بیشتر در فاز اینترفاز و نیز ساختار کرونمای nm ۳۰۰-۲۰۰در کروموزم های میتوزی تولید می کند.

میانکنش کروماتین در سطح ژنوم

گسترش تسخیر کونفورماسیون کروموزم (۳C) و تکنیک های در سطح ژنوم وابسته به ۳C (تسخیر کونفورماسیون کروموزم حلقوی (٤C)، تسخیر کونفورماسیون کروموزم تکثیر کربنی (Hi-C ، (٥C) به ما اطلاعاتی را درباره ساختار و میان کنشهای دور-برد کروماتین در سطح مولکولی و درون بدن زنده می دهد. در مخمر، آنالیز ۳Cی کروماتین فعال از نظر رونویسی نشان دهنده تغییرات موضعی در فشردگی کروماتین است و از حضور یک فیبر nm ۳۰ حمایت نمی کند. یک مطالعه ابتدایی توسط دکر و همکارانش مدلی را برای محیط کروماتین موضعی در لمفوسیت های طبیعی انسانی و در مقیاس مگا باز همانند یک گلبول فراکتال فراهم کرد که در آن تقسیم بندی کروماتین در نواحی مجاور با حداقل درهم ریختگی، مطابق با ویژگی های اتصال و انتشاری بود که به وسیله تجمع مولکولی پروتئین های متصل به کروماتین ایجاد می شد. گلبول های فراکتال سرانجام در سطح کروموزمی تلفیق می شدند تا قلمروهای کروموزمی را تشکیل دهند که در هسته های اینترفازی با استفاده از روش های تصویربرداری میکروسکوپ نوری قابل مشاهده است. علاوه براین، مدل گلبول فراکتال نشان دهنده مکانیسمی برای میانکنش جایگاه های ژنومی ای است که در فواصل دور از یک کروموزم و یا در کروموزم های مختلف قرار دارند و ممکن است منجر به جابجایی کروموزمی در سرطان شود. جالب اینکه، ساختار سه بعدی کروماتین که به وسیله آزمایشات Hi-C کشف شد، مستقیماً با باز ترتیبی کروموزمی و تغییرات تعداد کپی کروموزم های سوماتیک گزارش شده در سلول های سرطان انسان مرتبط است. به طور مشابه، فراوانی جابجایی جایگاه Igh و Myc که بر کروموزم های مختلفی در لمفوسیت-های موش قرار دارند، مستقیماً با فراوانی برخورد آن ها در آزمایش ٤C-seq ارتباط دارد. همچنین، فراوانی جابجایی واقعی درون کروموزمی و بین کروموزمی نشان داده شده است که با احتمال برخورد در یک آزمایشHi-C در سلول¬های pro-B موشی متوقف شده در فاز G۱ مرتبط است.

موقعیت ژنی در ارتباط با قلمروهای کروموزمی

از مرتبه بالاتر ساختار گلبول فراکتال، کروماتین بیشتر درون قلمروهای کروموزمی سازماندهی می شود که در آن هر کروموزم، به جای اینکه درهم تنیده شود، جایگاه مجزای مخصوص خود را در هسته اشغال می کند. به منظور مطالعه برخوردها و درهم تنیدن های قلمروهای کروموزمی، بیکمر و همکارانش با استفاده از پروب های تسخیر- توالی دارای نشان های فلوروسانس نشان دادند که اگزون های کروموزم ۲ موشی غالباً در سطح قلمروهای کروموزمی قرار گرفته است. این مطابق با لوپ های ژنی است که از قلمرو کروموزمی خود خارج شده اند و میانکنش با مناطق کروموزم های دیگر را ممکن می سازند. آزمایشات نشانه گذاری- پالس آشکار کرد که تنها ۱٪ از کروماتین مربوط به کروموزم های مختلف در سلول های اینترفاز باهم قرار می گیرد. بنابراین محتمل است که این میانکنش های بین کروموزمی به طور موقت رخ دهند و یا رخدادهایی کمیاب باشند، همان طور که توسط نقشه یابی میانکنش کروموزم ها در سطح ژنوم نیز پیشنهاد شده است. اهمیت میانکنش ها بین کروموزمی در تنظیم ژنی، هنوزباید کشف شود ولی این پیشنهاد شده است که برخی از ژن ها دارای تنظیم هماهنگ می توانند باهم در گرانول های درون کروماتینی با کارخانه های رونویسی قرارگیرند. به هر حال هنوز باید توضیح داده شود که خارج شدن لوپ از یک قلمرو کروموزمی فرآیندی فعال پس از رونویسی است، یا نتیجه ای از فعالسازی ژنی است. تیمار با مهارکننده داستیلاز هیستونی همانند TSA باعث افزایش تحرک کروماتین و افزایشی در جایابی هماهنگ درون کروموزمی می شود که نشان می دهد فعالسازی ژنی ممکن است نتیجه ای از حرکت و جایابی هماهنگ ژنی نبوده و اینکه دو فرآیند ممکن است در واقع مستقل از یکدیگر باشند.

موقعیت ژنی در ارتباط با محیط هسته

موقعیت ژنی در ارتباط با محیط هسته ورای سازماندهی کروماتین در قلمروهای کروموزم، موقعیت جانبی ژن ها در هسته نشان دهنده تنظیم ژن-هاست. به طور ویژه، این نشان می دهد که فعالیت پایین رونویسی از هتروکروماتین اطراف هسته نتیجه خاموش سازی ژنی وابسته به لامینای هسته ای است. لامینای هسته ای که شامل شبکه ای از پروتئین های فیلامنت حدواسط نوع V (لامین) و دیگر پروتئین های همراه است، سطحی را بین غشای داخلی هسته، کمپلکس منافذ هسته و کروماتین مجاور فراهم می سازد. تجمع نواحی بزرگی از کروماتین، / به نام دومین های همراه لامین (LADs) با لامینای هسته ای معمولاً با مهار رونویسی مرتبط است، هرچند قرارگیری در محیط هسته همیشه برای خاموش کردن ژنی کافی و یا حتی ضروری نیست، زیرا بسیاری جایگاه های غیرفعال در داخل نوکلئوپلاسم و دور از محیط هسته قرار گرفته اند. با این حال تجمع و عدم تجمع جایگاه ژنی با لامینای هسته و تغییرات مربوطه در وضعیت رونویسی، برای مثال طی تمایز سلول های بنیادی جنینی، حاکی از نقش هسته در تنظیم بیان ژن هاست.

جابجایی ژنی وابسته به رونویسی

هنگامی که به جایابی ژنی، نسبت به دومین های مرتبط توپولوژیک، قلمروهای ژنی، یا یک ساختار هسته ای نظیر لامینا توجه می کنیم، یک موضوع مهم این است که آیا تغییرات در موقعیت ژنی قبل از تغییرات در بیان ژنی رخ می دهد یا بعد از آن برای نمونه، کلاستر ژنی HOX در پستانداران هنگام تمایز از یک دومین تنهای نشاندار شده با H3K27me3 به یک دومین دوتایی تغییر میکند، که ژن های فعال Hox یک ناحیه جدای غنی از H3K4me3 مجزا شده از نواحی غیرفعال را اشغال میکند. هرچند هنوز روشن نیست که آیا تغییرات ساختاری همراه با فعالسازی ژنی برای وقوع رونویسی لازم هستند، یا آن ها رخدادی ثانویه برای پایدارسازی برنامه بیان ژنی در سلول ها است. اخیراً نشان داده شده است که در مراحل اولیه جنین زایی دو آلل از لوکوس Kcnq1 نشانه گذاری شده در جایگاه های دارای مقادیر بالای RNA پلیمراز II تجمع می یابند. این پیشنهاد دهنده نقش رونویسی ژنی در جفت شدن است، هرچند و علت و اثر آن باز هنوز ناشناخته است. به طور مشابه، RNAهای غیرکد کننده بلند TUG1 و MALAT1/NEAT2 در جابجایی ژن های کنترل رشد بین اجسام پلی کامپ و کلاسترهای گرانول درون کروموزمی دخالت دارند. میانکنش های کروموزمی دور برد بین ژن سیتوکاین ifrrg و ژن های گیرنده آن ifrrgR1 و ifrrgR2 نیز با بیان ژنی مرتبط است.

منابع:

1. Flemming W: Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung. Leipzig: F. C. Vogel; 1882. Chromatin organization and transcriptional regulation Hu¨ bner, Eckersley-Maslin and Spector 93 www.sciencedirect.com Current Opinion in Genetics & Development 2013, 23:89–95

2 . Felsenfeld G, Groudine M: Controlling the double helix. Nature.453-421:448 ,2003

3 . Olins AL, Olins DE: Spheroid chromatin units (v bodies). Science.332-183:330 ,1974

4. Woodcock CF: Ultrastructure of inactive chromatin. J Cell Biol 59:368 ,1973a.