ایام فیاضی-دکتر طاهره ناجی

ارتباط سرطان با بیان ژن نوکلئوپورین

Nucleoporins and Links to Cancer

کمپلکس منفذ هسته(NPC) از کپی های زیادی از ۳۰ پروتئین مختلف به نام نوکلئوپورین ها ساخته شده که از طریق آن ها نقل وانتقال دوجهتی مواد بین هسته و سیتوپلاسم انجام می شود. با وجود عملکرد انتقالی آن ها، NPC می تواند به عنوان یک لنگر(docking site) برای کروماتین عمل کند و از این راه همراه با سایر فاکتورهای موجود درپوشش هسته در سازماندهی توپولوژی کلی کروموزوم ها نقش داشته باشد. پژوهش های تازه نشان داده که میانکنش های NPC با ژن، می تواند رونویسی را افزایش دهد و در تعیین مرزهای یوکروماتین – هتروکروماتین نقش داشته باشد. به طور خلاصه دانش کنونی ما در مورد ترانسلوکاسیون های Nup98 بیان می کند دو دسته مکانیسم اختلال در تنظیم سلولی وجود دارد که در هر دو مورد، پروسه رونویسی و انتقال هسته ای می تواند دچار مشکل شود.

انتقال نوکلئوسیتوپلاسمی که ذاتا با تنظیم بیان ژن در یوکاریوت ها مرتبط است، منحصرا از طریق کمپلکس منفذ هسته(NPC) صورت می گیرد. این مسیرهای ورود و خروج هسته ای از رسپتورهای انتقالی که عضوی از سوپر فامیلی ایمپورتین B هستند(کاریوفرین ها) استفاده می کنند و به یکGTPase کوچک Ran یا نوع دیگر ترانس پورترها که به کاریوفرین ها مرتبط نیستند(مانند اکسپورتر mRNA پستانداران TAP-p15/yeast Mex67-Mtr2) نیازمندند. NPCها مجموعه های ماکرومولکولیMDa40-60 با تقارن هشت وجهی هستند.

نوکلئوپورین ها در سه گروه اصلی طبقه بندی می شوند. نوکلئوپورین ها حاوی توالی های تکراری غنی از FG هستند که به طور ذاتی نامنظمند و کانال انتقال فعال را پر می کنند. رسپتور های انتقالی از طریق اینتراکشن موقتی و گذرا با تکرارهای FG از شبکه نوکلئوپورین های FG عبور می کنند.رده دوم از نوکلئوپورین ها، فاقد تکرار های FG هستند و تصور می شود که داربستی را برای ساختار NPC فراهم می کنند. تنها تعداد کمی از نوکلئوپورین ها دارای دومین ترانس ممبرن برای لنگر کردن NPC در پوشش هسته هستند درحالی که بیشتر نوکلئوپورین ها به صورت متقارن روی دو طرف غشاء هسته قرار گرفته اند، شمارکمی از آن ها به صورت نامتقارن در NPC توزیع شده اند. (برای نمونه در سبد هسته ای یا در فیلامنت های منفذ سیتوپلاسمی). آمد و شد از راه NPC بسیار انتخابی و تنظیم شده است، به همین دلیل NPC ابزار مهمی برای کنترل بیان ژن، شبکه های پیام رسانی و همئوستازی سلولی فراهم می کند. انتقال می تواند در چند سطح کنترل شود مثلا در سطح ماده انتقالی(cargo)، در سطح ترنس پورتر و در سطح خود NPC. شناسایی سیگنال های ورود(NLS) و خروج(NES) خاص توسط رسپتور انتخابی مربوطه به وسیله مکانیسم های پیچیده ای تنظیم می شود، شامل تغییرات پس از ترجمه و پوشاندن موتیف سیگنال. از این گذشته به نظر می رسد نوکلئوپورین ها ی خاصی مسیر های انتقالی ویژه ای را میانجی گری می کنند.

نقش نوکلئوپورین ها در بیان ژن و سازماندهی کروماتین

هسته یوکاریوتی کاملا قسمت بندی شده و دینامیک است. پژوهش های در مدل موجودات مختلف نشان داد که جایگاه ژن نسبت به پیرامون هسته (مثلا غشاء داخلی هسته)،ژن های دیگرو اجزاء مختلف هسته، می تواند فعالسازی یا سرکوب رونویسی را امکان پذیر کند. ما در بخش های بعدی، NPC را به عنوان یک شئ ساختاری در نظر می گیریم که رونویسی، قسمت بندی ژنوم و پایداری ژنوم را تنظیم می کند و به تعمیر DNA آسیب دیده کمک می کند.

تا مدتی پیش مشخص نبود که آیا NPC های سلول های انسان در تنظیم بیان ژن شرکت دارند یا نه؟ در سال ۲۰۰۸، Brown نشان داد که ژنوم انسان، اینتراکشن های خاصی را با NPC نشان می دهد. هنگام بررسی اینتراکشن های

وسیع ژنوم را با نوکلئوپروتئین مرکزی Nup۹۳، به گونه‌ی چشمگیری، Nup۹۳ بیشتر با نواحی هتروکروماتینی هسته هایHela میانکنش می کند. اگرچه استیله شدن سرتاسری هیستون، که به وسیله مهارکننده هیستون داستیلاز القا می شود، باعث می شود Nup۹۳ با نواحی یوکروماتینی همراه شود. این اطلاعات نشان می دهد که NPC ها می توانند هم با کروماتین فعال و هم با کروماتین غیرفعال میانکنش دهند. سازماندهی دوباره کروماتین در NPC در پاسخ به تغییر در الگوهای استیلاسیون هیستون روی می دهد.

ارتباط نوکلئوپورین ها با سرطان

Blobel و همکارانش در سال ۱۹۹٤ نشان دادند که پروتئین CAN که یک انکوژن بالقوه است و در leukemogenesis درگیر است در واقع یک پروتئین منفذ هسته ای (Nuclear pore) است یعنی Nup۲۱٤. این یافته غیر منتظره یک راه جدید برای فهم مولکولی لوکمیا و سرطان زایی باز کرد. در پی آن نوکلئوپورین های دیگر مانند Nup98,Nup358.Tpr معرفی شدند که با پروتئین های دیگر سلولی، پروتئین کایمرا تولید می کنند، که نتیجه ترانس لوکاسیون های کروموزومی در سلول های سرطانی است. به علاوه بعضی از نوکلئوپورین ها مانند Nup88 یافت شدند که در تومورها نمود بالایی دارند. امروزه یک تئوری منسجم وجود ندارد که توضیح دهد اجزاء NPC چگونه می توانند موجب سرطان شود. در حقیقت نوکلئوپورین های مختلف به طور متفاوتی عمل می کنند و در اغلب موارد نتیجه تاثیر ارتباطات آن ها نامشخص است.

به هم ریختن مرزهای ژنی در هنگام پیوند شدن Nup98 به فاکتورهای کروماتین

Nup98 از نظر تکاملی برای ساختار و عملکرد NPC ضروری است. به خاطر پیرایش تمایزی Nup98 می تواند به دو صورت سنتز شود. ۱)Nup98 به یک C – ترمینال tail کوتاه متصل شده باشد. ۲) یا به عنوان فیوژن پروتئین Nup98-Nup96 ساخته شود. Nup98 یک فعالیت اتوپروتئولیتیک ذاتی دارد که هر دو نوع واریانت را برش می دهد تا یا Nup98 منفرد را تولید کند(به علاوه یک Tail ۸ کیلو دالتونی) یا Nup96 و Nup98 را تولید کند. Nup۹۸ دارای تعداد از تکرارهای GLFG است که در انتقال انتخابی مواد از طریق NPC نقش دارد. در invivo، Nup98 همراه با Rae1 (که interacting فاکتور Nup98 است) در خروج RNA از هسته نقش دارد. احتمال رابطه بین Nup98 و سرطان وقتی شکل گرفت که Nup98 در ترانسلوکاسیون های کروموزومی در لوکمیا میلوئید مزمن پیدا شد. بزرگ ترین گروه ترانلوکاسیون های Nup98 یک ژن فیوژن بین تکرار های GLFG، Nup98 و فاکتور رونویسی هومئودومین ایجاد می کند. در مورد ترانسلوکاسیون Nup98-HoxA9که تحت کنترل پروموتر Nup98 است این کایمر حاوی کل GLFG دومین پروتئین و محل اتصالRae1 است که به هومئودومین متصل شونده به DNA و فاکتور رونویسی HoxA9 پیوسته شده است.پروتئین فیوژن Nup98-HoxA9 ازNPC جدا شده و در کانون نوکلئوپلاسمی مستقر می شود. پروتئین های هومئودومین فاکتورهای رونویسی و تنظیم کننده های اصلی تکوین و تمایزهستند. ژنوم انسان حاوی چندین خوشه از ژن های هومئوباکس است. (HoxA9). بسیاری از ژن های Hox در سلول های بنیادی خون ساز بیان می شود اما در طی تمایز سلول های خونی به نوع بالغ باید بیان این ژن ها کم شود و سایر ژن های هومئوباکس مانند Pbx1 و Meis1 به عنوان کوفاکتورهای Hox در خونسازی عمل کنند. علاوه برترانسلوکاسیون Nup98-HoxA9، Nup98 در ترانسلوکاسیون های کروموزومی با دیگر ژن ها نیز شناسایی شده است. در همه این موارد، پروتئین های کایمر، دومین GLFG در Nup98 را با طول متفاوت دارند که به فاکتورهای دیگر شامل توپوایزومراز، هیستون متیل ترانسفراز کمک کننده رونویسی، RNA هلیکاز و چندین پروتئین دیگر که عملکرد نامشخص دارند متصل شده است.

مارکر سرطانی Nup88 در تومورهای High–Grade، بیان اضافی دارند. Nup88 از نوکلئوپورین های فاقد تکرار FG است که در سمت سیتوپلاسمی NPC قرار گرفته است.88 Nup، کمپلکسی را با نوکلئوپورین Nup214 که دارای تکرار FG است، تشکیل می دهد اما بیشتر با Nup358 میانکنش می کند. کمپلکس Nup214-Nup88 آداپتوری برای لنگرانداختن کمپلکس های مهم هسته است اما نقش مهم آن در خروج از هسته به وابسته Crm1 است. بر این اساس، کمپلکس Nup214-Nup88،

Crm1 را در سمت سیتوپلاسمی NPC هدف قرار می دهد. پیشنهاد شده در مخمرکمپلکس Nup159-Nup82-Nsp1 که در خروج mRNA از هسته ضروری است، نقشی مشابه با Nup214-Nup88 در پستانداران دارد. اگرچه Nup88 یک جزء کلیدی در ساختار NPC است، ولی در درزوفیلا، بیان آن به روش مختص بافت است. آنتی بادی در کاندیدا آلبیکانس تولید شد که علیه Nup۸۸ انسانی عکس العمل نشان می داد. این آنتی بادی منجر به این کشف شد که بیان اضافی Nup88(over expression) در انواع مختلفی از تومورهای بدخیم وجود دارد. دزNup88 با بیان اضافی پیوسته Nup214 که زوج میانکنش کننده با آن است، همبستگی ندارد. رنگ آمیزی Nup88 در بافت های توموری نشان می دهد که به طورواضحی در سیتوپلاسم است و اغلب به عنوان نقاط گرانولار ظاهر می شود. درجه بیان اضافی Nup88، به طور کلی به grade تومور بستگی دارد و بیش تر در تومورهای پیشرفته و هجوم آن ها رسما بیان می شود.

چگونه بیان اضافی Nup88 می تواند احتمالا روی تومورزایی اثر بگذارد؟ یک عملکرد اصلی Nup88 در سلول های نرمال لنگر اندازی Nup214 به NPC و فراخواندن Crm1 به فیلامنت های سیتوپلاسمی Pore است که برگشت Crm۱ به سمت هسته برای یک چرخه خروج دیگر را فراهم می کند. این مکانیسم ممکن است در نهایت، خروج از هسته وابسته به NES را تسهیل کند و بدین وسیله، مسیرهای سیگنالی را تغییر دهد. برای مثال در پستانداران و ماهیان نشان داده شده که Nup88 برای انتقال نوکلئوپلاسمی NF–KB لازم است (NF–KB یک فاکتور رونویسی حاضر در پاسخ های ایمنی، آپوپتوزو سرطان است). به علاوه بیان اضافی کمپلکس Nup214-Nup88، Crm1 و-Rel pro tein را در کانون های سیتوپلاسمی محبوس و خروج پروتئین و فعال شدن پاسخ ایمنی را مهار می کند. در پژوهش های دیگری، نشان داده شده که Nup88 در بیان ژن های osmoprotective شرکت دارد که از طریق تنظیم انتقال فاکتورهای رونویسی خاص از هسته به سیتوپلاسم است. در گیاهان، Nup88 برای تجمع تنظیم کننده های دفاعی لازم است و بدن وسیله نقش مهمی در ایمنی ذاتی گیاه بازی می کند. در کل بیان اضافی Nup88 در سلول های سرطانی می تواند منجر به استقرار اشتباه Nup214 شود که در مقابل به کاهش غلظت Crm1 در NPC می انجامد و باعث محبوس شدن آن در کانون های سیتوپلاسمی می شود. به دلیل اینکه بسیاری از مسیرهای سیگنالی تکوینی به ترانسلوکاسیون انتخابی وابسته به Crm1 در تنظیم کننده های رونویسی تکیه دارند، بیان اضافی Nup88 ممکن است نهایتا باعث سرطان زایی شود که از طریق آشفتگی در تنظیم مناسب مسیرهای سیگنالی است.

نتیجه گیری

سهم عملکرد اشتباه نوکلئوپورین در ایجاد سرطان، فرصت مناسبی برای درک مکانیسم بیماری و عملکرد خاص نوکلئوپورین های مشخص است. به طور خاص، درک رو به رشد از NPC به عنوان یک تنظیم کننده رونویسی و سازمان دهنده کروماتین می تواند راه را برای درک عمیق تر از اینکه چگونه transcriptomes سرطان اختلال ایجاد می کند، هموار کند. این خط تحقیق احتمالا با آنالیز اینکه چگونه موقعیت فضایی ژن ها در سلول های سرطانی مختل می شود، تقاطع دارد. چالش بزرگی در تحقیقات NPC هست، که نیازمند روش های جامع و یکپارچه ای برای درک پیچیدگی های nuclear pore است، که عملکردی ماوراء عمل انتقال دهنده بودن آن ها را اثبات کند.

همچنین نشان داده شده که نوکلئوپورین ها ارتباط نزدیکی با طیف گسترده و گیج کننده ای از بیماری ها همانند : نارسایی های neurological، neuroendocrine مانند سندرم triple A و نارسایی cardiac و شماری از بیماری های autoimmune. رویهمرفته این بیماری ها می توانند سیستم مدلی ارزشمندی برای پژوهش های آینده NPC ارائه دهند.

منابع

1-Agudo, D., Go mez–Esquer, F., Marti nez–Arribas, F., Nu n ez–Villar, M.J., Polla n, M., and Schneider, J. (۲۰۰٤). Nup۸۸ mRNA overexpression is associated with high aggressiveness of breast cancer. Int. J. Cancer۱۰۹, ۷۱۷–۷۲۰. Akhtar, A., and Gasser, S.M. (۲۰۰۷). The nuclear envelope and transcriptional control. Nat. Rev. Genet.۸, ۵۰۷–۵۱۷.

2-Andres–Hernando, A., Lanaspa, M.A., Rivard, C.J., and Berl, T. (۲۰۰۸).

3-Nucleoporin ۸۸ (Nup۸۸) is regulated by hypertonic stress in kidney cells to۲۸۳ retain the transcription factor tonicity enhancer–binding protein (TonEBP) in the nucleus. J. Biol. Chem, ۲۵۰۸۲–۲۵۰۹۰

4- Argiropoulos, B., and Humphries, R.K. (۲۰۰۷). Hox genes in hematopoiesis and leukemogenesis. Oncogene ۲٦٦۷٦٦–٦۷۷٦.