ساهره شهبازی، دکتر طاهره ناجی

گذری بر بیماری برنتافتن در برابر لاکتور(عدم تحمل لاکتوز یا کمبود لاکتاز)

بررسی مختصری از ساختار نوکلیوزوم

ساختمان واحد فرعی نوکلیوزوم کروماتین، کارایی های گونه گونی را نشان می دهد. ازاین میان مکانیسم مهمی را برای پسامد پایدار ژن ها و سایر فعالیت های وابسته به DNA را از راه محدود کردن پیوند فاکتورهای مبادله در پی DNA پیشاورد می کنند. در مقابل، آنها مشابه متا پایدار طراحی شده، از هم جدا می شوند و مجدد به یک شیوه آسان بهم متصل می شوند تا امکان دسترسی سریع به DNA در طول فرآیندهایی مثل نسخه برداری، تکثیر و ترمیم DNA فراهم شود.

نوکلیوزم ها، از ژنوم عوامل مخرب DNA محافظت می کنند و شبکه ای را روی آن ایجاد می کنند که هزاران سیگنال های اپی ژنتیک قرار دارند. بعلاوه، رشته گسترده ای از نوکلیوزم ها، چارچوبی را برای مونتاژ فیبر کروماتین و سازه های کروماتین مرتبه بالاتر فراهم می کنند. در نتیجه به منظور فراهم آوردن فونداسیون جهت درک این کاراییها، ما به بررسی عناصر اصلی ساختار نوکلیوزم از جمله ارتباط هیستون لینکر می پردازیم.

هسته نوکلیوزوم

نوکلیوزم ها، واحد فرعی تکرار کروماتین را تشکیل می دهند. هر نوکلیوزم، می تواند متشکل از هسته، لینکر DNA، و در بیشتر موارد هیستون لینکر است.

ساختار هسته نوکلیوزم، نسبت به ساختار متازون، نسبتا ثابت است و شامل ۱۷٤ قسمت DNA bp و دو نسخه از هر پروتیین هیستون ٤ هسته ای است. هیستون های هسته ای، ساختار قرقره ای شکل دارند که دور آن، هسته DNA حدود ۱۳٤ به سمت چپ می پیچد و ساختار دیسک مانندی را با طول ۵,۵ nm و به قطر ۱۱ nm شکل می دهد (شکل 1A). هسته DNA، ارتباط تنگاتنگی با هیستون های هسته ای، دارد و از هضم نوکلیاز حفظ می شود، در حالیکه لینکر DNA به سرعت هضم می شود. در حقیقت، اصطلاح ذرات هسته نوکلیوزم، ابتدا به صورت محصول هضم نوکلیاز میکروکوکال کروماتین مادری تعریف شد. (۱)

هیستون های هسته ای

هیستون های ٤ هسته ای، پروتیین های نسبتا کوچکی هستند که میان گونه های یوکاریوتی محافظت می شوند. حدود ۲۵ درصد جرم هر هیستون هسته ای، در داخل حوزه N ترمینالی قرار دارد که در صورت عدم وجود DNA یا سایر تعاملات ماکرومولکولی، بدون ساختار می مانند. بخش عمده حجم پروتیین هیستون، متشکل از دامنه C ترمینالی است که تعاملات هیستون- هیستون را برای تشکیل ساختار ستون مانند ۸ گانه ای فراهم می کند. روی این ساختار، DNA پیچیده شده است.

موتیف هیستونی متشکل از دامنه های بی شماری از C ترمینال است که در تمام هیستون های ٤ هسته ای، ساختار تقریبا مشابهی دارد.

لایه هیستون، رابطه گسترده ای از پروتیین- پروتیین را که به عنوان رابط دست دادن می نامند، شکل می دهند.

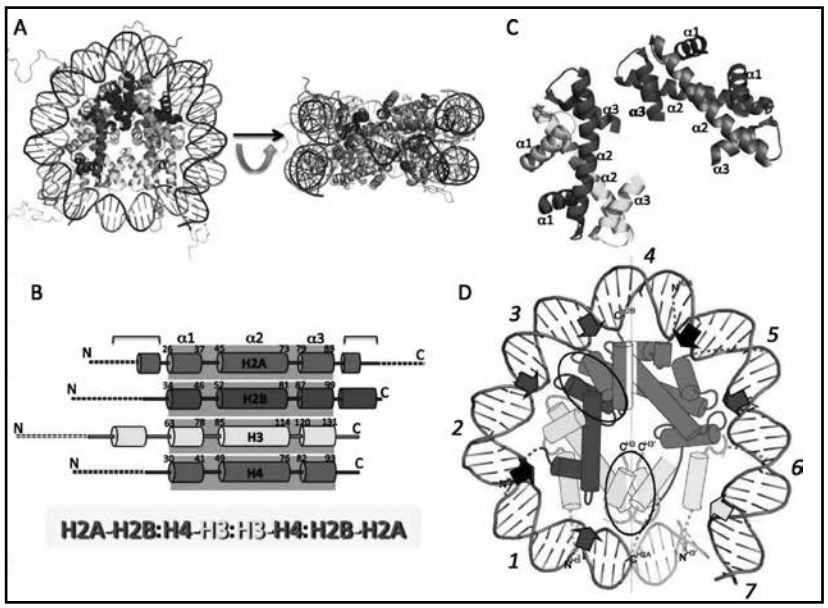
این لایه، هترو دیمرزسیون هیستون های H۲A را با H۲B و H۳ با H٤ را هدایت می کند.

دیمر تکی H۲A/H۲B با انتهای تترامر H٤/H۳:H۳/H٤ از طریق دسته ٤ مارپیچی متصل می شود و رشته متقارنی از ٤ تترامری را شکل می دهد که، سطح شیب دار مارپیچی را در محل های اتصال DNA ایجاد می کنند. البته توجه داشته باشید که، رابط H۲B:H٤ نسبت به رابط H۳:H۳ ثبات کمتری دارد، به نحوی که کل هیستون ۸ گانه، زمانی شکل می گیرد که از طریق DNA یا در محلول نمک به دلیل بار منفی بالای پروتیین ها، پیچیده شود. دیمرهای H۲A/H۲B و H۳/H٤، ساختار متقارن قوس مانندی را شکل می دهند که در آن، ۳ محل مشخص پیوند DNA، در امتداد لبه های منحنی بیرونی قرار می گیرند. (شکل۱D فلش های سیاه و آبی). هر یک از ۳ قطب های اتصال DNA، متشکل از عناصر ساختاری جفتی از هر دیمر است و شامل ۲ حلقه جفتی P است. هر جفت، با ستون اصلی DNA که روی آن پروتیین قرار دارد، متصل است. قطب های اتصال DNA، در نولکلیوزم در بخش ذیل بیشتر مورد بحث و بررسی قرار می گیرند. (۲و۳)

هسته نوکلیوزم DNA

DNA با هیستون ۸ گانه متصل است به نحوی که برخی محورهای زوج، از میان جفت تک پایه در مرکز ساختار عبور می کنند. مارپیچ DNA، در جفت های رابط H۳:H۳ با شکاف کم، از سطح هیستون، دور می شود. این وضعیت مرکزی، در مارپیچ های بالاتر DNA در کنار سایر مارپیچ ها در وضعیت ۰ تعیین می شود و در شیار بیرونی قرار می گیرد. این شیار، در هر یک از جهت مارپیچی پیوسته از محل مارپیچ بالایی، یافت می شود. با توجه به تقارن دو لایه ای در نوکلیوزم، موقعیت جفت پایه روی مولکول، حاکی از آن است که، عدد فرد جفت ها، باید به عنوان طول DNA در هسته نوکلیوزوم در نظر گرفته شوند. با این حال، مهم است به خاطر داشته باشیم که، قطع نوکلیاز میکروکویال ذرات هسته نوکلیوزم، از کروماتین، منجر به توزیع گسترده طول DNA به دلیل ارجحیت دنباله آنزیم می شود. (٤)

شکل۱ جزییات ساختاری هسته نوکلیوزم. مدل هسته نوکلیوزم، محور افقی و مارپیچی را با زاویه ۹۰ درجه نشان می



شکل۱

دهد. سبز H۲A ، H۲B آبی، H۳ زرد، H٤ قرمز. پروتیین ها، در نیمه پایینی نوکلیوزم ها، به صورت رنگی مشخص هستند. این شکل، ساختار ثانوی از هسته پروتئین های هیستون را نشان می دهد. خط های این شکل، دامنه پسماند را نشان می دهد. جعبه های سایه دار، دامنه های هیستون ۳ مارپیچی را در هر پروتیین نشان می دهد. مارپیچ های دیگر خارج از دامنه هیستون، با براکت ها مشخص شده اند. بازنمود خطی قطب های تماس میان هسته پروتیین های هیستون، نشان داده شده اند. جفت های دیمرزسیون هسته هیستون، با خط تیره از هم جدا شده اند.

DNA کاملا از طریق اتصال هسته های نوکلیوزم کنترل می شود. ابتدا، DNA که طول پایداری در حدود ۱۵۰ دارد، می بایست در سمت چپ، حدود ۸۰ bp خم شود و پیچ بخورد. این خم شدن تا حد زیادی، از طریق پیچش شیارهای اصلی و جزیی انجام می شود. این شیارها به سوی سطح ۸ گانه هیستون متمایل می شوند. مارپیچ DNA نوکلیوزم، نسبتا صاف و افزایشی در حدود ۳۰ تا ۸۰ bp دارد، هر چند انحنا با بیشترین خم در حدود ۱ و ٤ دور از مرکز نوکلیوزم رخ می دهد، اما یکنواخت و یکدست نیست. جالب توجه است که، افزایش مارپیچ، عمدتا از طریق صفحه لغزنده ای رخ می دهد که عمدتا در مکان های دوره ای هستند، جاییکه شیارهای اصلی و جزیی، با هیستون ۸ گانه مواجه اند. با این حال، مهم است توجه داشته باشیم که، پیچش DNA، از طریق اتصالات DNA-

هیستون، محدود می شود و موقعیت اصلی DNA را روبه روی DNA دیگر قرار می دهد، در نتیجه پیچش کلی میان نقاط اتصال ممکن است به خاطر بخش های جفت انتگرال، متفاوت باشد. در حقیقت، تجزیه تحلیل ساختار بلوری هسته نوکلیوزم با رزولوشن بالا، دارای ۱٤٦ جفت DNA است که وضع نامتقارن جفت های ۷۲ و ۷۳ را در هر دو نیمه ساختار نشان می دهد. این مسیله منجر به پیچش ناقصی می شود که در آن، DNA، از طریق جفت باز میان نقاط اتصال، بیش از اندازه پیچیده می شود. تجزیه تحلیل بیشتر نشان داد که، محل پیچش بیش از اندازه، در هسته نوکلیوزوم، کاملا در هم ریخته بود و چنین پیچش ناقصی ممکن است ویژگی مشترک بیشتر نوکلیوزم ها باشد. این مسیله حاکی از مکانیسمی است که به موجب آن، DNA ممکن است با توجه به هیستون ۸ گانه، بدون نیاز برای اختلال در تمام فعل و انفعلات DNA – هیستون، از طریق انتشار مناطق پیچش بیش از حد در تمام نوکلیوزم، حرکت کند.(۱و٤)

پیوند DNA– هیستون درون هسته نوکلیوزم

شیار در عناصر مارپیچی در حوزه هیستون، و ستون اصلی DNA، به سوی سطح پروتیینی متمایل هستند. این اتصلات به DNA، شامل تعامل میان بسمامد فسفات و لیزین و نیز زنجیره های جانبی آرژنین به علاوه زنجیره اصلی آمینه نیتروژن است. نکته مهم این است که، در هر ۱٤ نقطه اتصال ستون اصلی، هسته نوکلیوزم DNA، با یک شیار متصل می شود تا DNA بتواند به راحتی خم شود و شکل مارپیچی را ایجاد کند. بیشتر این آرژنین ها، به صورت شیار کوچک وارد می شوند و پیوندهای هیدروژنی و تعاملات غیر قطبی را با دی اکسی تشکیل می دهند. ۸ تا از این آرژنین ها، (H۳ R۸۳, H٤ R٤٥, H۲A R٤۲ and H۲A R۷۷) از عناصر حلقه جفتی نشات می گیرند و میان ساختارهای بلوری هسته نوکلیوزم و در اتصال با پروتیین قرار می گیرند. (۵)

حوزه های دم دار هیستون هسته ای

فراتر از مناطق ساختاری که ساختار قرقره مانندی را در DNA پیچیده شده، شکل می دهد، ۲۵ تا ۳۰ درصد جرم هیستون های هسته ای، شامل حوزه های دم دار تعریف نشده، اما به صورت تکاملی است. این حوزه ها، در بخش N ترمینالی ٤ پروتیین هیستون هسته ای قرار دارند. هیستون H۲A c ترمینالی و هیستون N ترمینالی از طریق حساسیتشان به پروتیازرها تعریف شدند که این مسیله حاکی از در معرض قرار گرفتن اشان در برابر حلال و ماهیت پویا نسبت به حوزه های ساختاری است. ساختارهای بلوری ذرات هسته نوکلیوزوم، نشان می دهند که، این حوزه، شیارهای DNA را در خارج نوکلیوزم دنبال می کنند. دم های هیستون H۳ و H۲B در خارج از هسته نوکلیوزم میان مارپیچ های مجاور DNA خارج می شوند.

حوزه های دم دار، اغلب به عنوان بخش های بدون ساختار هیستون های هسته ای، عنوان می شوند. در حقیقت، این مناطق، شکل های حلقه ای را اتخاذ می کنند، آن هم زمانیکه پروتیین ها، در محلول آزاد هستند و با DNA ارتباطی ندارند یا از محل های پیوند نوکلیوزوم های خود در محلول های نمک آزاد می شوند. حوزه های دم دار هیستون هسته ای، دارای آرژنین ها و لیزین های سنگین با مقدار قابل توجه ای از گلیسین، آلانین، تریونین هستند. در حقیقت، تجزیه تحلیل دنباله، این حوزه ها را در چارچوب رده پپیدهای مختل قرار می دهد.

در نتیجه، حساسیت پروتیاز و تحرک گزارش شده در مورد مقیاس زمانی NMR، به احتمال زیاد تا ~۲-۴٪ در سطح نوکلیوزوم است. این مسیله در مورد شکل های حلقه ای در شرایط نمک فیزیولوژی هم گزارش شده است. بعلاوه شواهد در زمینه محدوده کروماتین حاکی از ان است که، حوزه های دم دار، ساختارهای تعریف شده ای را اتخاذ می کنند و تعامل ویژه ای را در چارچوب فیبر کروماتین شکل می دهند. بعلاوه، اندازه گیری های هسته نوکلیوزوم فاقد دم و با دم، حاکی از آن است که، حوزه های دم دار، مقدار قابل توجه ای از ترکیب مارپیچی را در نمک های فیزیولوژی اتخاذ می کنند. جالب اینجا است که، حوزه های دم دار، در افزایش زمینه مارپیچی دم دار، نقش دارند.(٦)

دم ها، برای آنزیم هایی قابل دسترس هستند که، تغییرات مهم را برای سیگنال های اپی ژنتیک، حمل می کنند. بعلاوه، این حوزه ها در تماس با تعاملات در ساختارهای کروماتینی قرار دارند و در حقیقت، نقش مهمی را در سازماندهی کروماتینی با مرتبه بالاتر ایفا می کنند. این حوزه های دم دار، برای تراکم قرار گیری نوکلیوزوم ها در ساختارهای کروماتینی ثانوی و سومی

مهم می باشند و با چندین پروتیین و DNA در کروماتین، تعامل دارند. برای مثال، همان طور که در ساختار بلوری هسته نوکلیوزوم مشاهده شد، (۷)

هیستون لینکر(H۱)

هیستون های اتصال دهنده که جزء اصلی نوکلیوزوم ها در یوکاریوت های عالی تر هستند و در نتیجه باید شامل هر بحثی از ساختار نوکلیوزوم پایه شود. خانواده پروتیینی هیستون های لینکر بین گونه ها نسبت به هیستون های هسته کمتر محافظت می شوند، در هردو همولوژی توالی و تعداد واریانت های غیرآللی ها در سراسر یوکاریوت ها متفاوت هستند. هیستون های لینکر با فراوانی حدود ۱ در هر نوکلیوزوم در داخل بدن شناخته میشوند و اتصال استیوکیومتری و خاص به نوکلیوزوم ها در شرایط آزمایشگاهی را نشان می دهند. هیستون های لینکر وظایف متعددی از جمله پایدار کردن DNA پوشش دار در سراسر نوکلیوزوم را انجام می دهند،فولدینگ و گردهمایی درجه بالاتر ساختارهای کروماتین)ساختارهای اول ,دوم,و... (را ترویج می دهند. بر روی فاصله نوکلیوزوم روی DNA اثر می گذارند ، بیان ژن خاصی را تنظیم می کنند،و سرکوب رونویسی عناصر DNAقابل حمل تکرارشونده را بصورت مناطق هتروکروماتین بسته بندی می کند. علاوه بر این،تغییرات پس ترجمه هیستون های لینکر با فرایندهای سلولی متعددی از جمله زمان همانندسازی و تقسیم میتوز در ارتباط است.هیستون های لینکر به سطح خارجی نوکلیوزوم متصل می شوند و می توانند از کروماتین مادری با غلظت پایین نمک نسبت به مقدار مورد نیاز برای از بین بردن پروتیین های هسته هیستونی استخراج شوند .سازگاری با اتصال ضعیف آن ها می باشد ،هیستون های لینکر تحرک بسیار بیشتری در حوالی هسته نسبت به هیستون های مرکزی نشان می دهند، (۸)

[1] van Holde, K.E. (1989) Chromatin, Springer Verlag, New York.

[2] Luger, K., Mader, A.W., Richmond, R.K., Sargent, D.F. and Richmond, T.J. (1997)
Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 A resolution. Nature389, 251–260.

[3] Arents, G. and Moudrianakis, E.N. (1993) Topography of the histone octamer surface: repeating structural motifs utilized in the docking of nucleosomalDNA. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90, 10489–10493.

[4] Richmond, T.J. and Davey, C.A. (2003) The structure of DNA in the nucleosome core. Nature 423, 145–150.

[5] Neumann, H. et al. (2009) A method for genetically installing site-specific acetylation in recombinant histones defines the effects of H3 K56 acetylation. Mol. Cell 36, 153–163.

[6] Wang, X., Moore, S.C., Laszckzak, M. and Ausio, J. (2000) Acetylation increases the alpha-helical content of the histone tails of the nucleosome. J. Biol. Chem. 275, 35013–35020.

[7] Garcia-Ramirez, M., Rocchini, C. and Ausio, J. (1995) Modulation of chromatin folding by histone acetylation. J. Biol. Chem. 270, 17923–17928.

[8] Happel, N. and Doenecke, D. (2009) Histone H1 and its isoforms: contribution to chromatin structure and function. Gene 431, 1–12.

از هم اکنون به کانال تلگرامی و اینستاگرام
ماهنامه تشخیص آزمایشگاهی بپیوندید
@Tashkhis_Magazine

@Tashkhis_Magazine