

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

جابجایی DNA در کرم‌های گرد *C. elegans*، معمای تلومراز را با نوید بازسازی حل می‌کند.

یک تیم تحقیقاتی بین‌المللی به رهبری محققان مرکز تحقیقات دینامیک بیوسیستم‌های RIKEN (BDR) یک راز ژنتیکی را حل کرده و راهی ناشناخته را آشکار کرده‌اند که DNA می‌تواند عملکرد سلول‌ها را کنترل کند. این مطالعه که توسط دکتر هیروکی شیبویا رهبری می‌شود، نشان می‌دهد که در کرم‌های گرد *C. elegans*، RNA حیاتی مورد نیاز برای سالم نگه داشتن انتهای کروموزوم‌ها، ژن مخصوص به خود را ندارد. در عوض، درون ژن دیگری جابجا می‌شود. آنها پیشنهاد می‌کنند که جابجایی DNA می‌تواند یک استراتژی رایج در قلمرو حیوانات باشد و پیامدهایی برای درمان‌های ضد پیری و پزشکی ترمیمی در انسان دارد. این تیم یافته‌های این مطالعه را در مجله *Science*، در مقاله‌ای با عنوان "جابجایی RNA تلومراز نماد بر روی اینترون‌های ژن‌های تنظیم‌شده در رده زایا" گزارش کردند که در آن اظهار داشتند: "یافته‌های ما یک استراتژی بقای گونه‌ای را کشف کرد که در آن RNA تلومراز با جابجایی بر روی اینترون‌های ژن‌های بیان‌شده در رده زایا، تلومرها را برای نسل بعدی گسترش می‌دهد." تلومرها کلاهک‌های DNA هستند که از انتهای کروموزوم‌ها محافظت می‌کنند، دقیقاً مانند نوک‌های پلاستیکی بند کفش. با افزایش سن، سلول‌های بدن ما - به نام سلول‌های سوماتیک - وقتی به

بافت جدید نیاز داریم تقسیم می‌شوند و هر بار که این اتفاق می‌افتد، تلومرها مقداری از DNA خود را از دست می‌دهند. نویسندگان توضیح دادند: "DNA تلومری در انتهای کروموزوم با هر تقسیم سلولی کوتاه می‌شود و در نهایت باعث پیری سلولی می‌شود." برخی از علائم پیری به این فرآیند مربوط می‌شوند. برای مثال، سلول‌های پوستی با تلومرهای کوتاه‌تر، کلاژن کمتری تولید می‌کنند و پوست چروکیده می‌شود. وقتی تلومرها خیلی کوتاه باشند، سلول‌ها خود را تخریب می‌کنند. سلول‌های پیش‌ساز اسپرم و تخمک - که در مجموع سلول‌های زایا نامیده می‌شوند - از این قاعده مستثنی هستند. وقتی آنها تقسیم می‌شوند، آنزیمی به نام تلومراز، DNA جایگزین را به انتهای تلومرهای کوتاه‌شده اضافه می‌کند. به همین دلیل، طول تلومر با هر نسل کوتاه‌تر نمی‌شود و گونه‌ها منقرض نمی‌شوند. تلومراز حاوی یک الگوی RNA است که برای ساخت DNA جایگزین استفاده می‌شود. این تیم ادامه داد: «آنزیم اصلی تلومراز شامل یک ترانس کریپتاز معکوس کاتالیزوری و یک RNA الگو است.» در انسان و سایر پستانداران، این RNA از ژن TERC می‌آید. C. elegans دارای تلومراز فعال است، اما به نظر نمی‌رسد ژن TERC داشته باشد. این راز بیش از 20 سال است که دانشمندان را گیج کرده است و برخی فرض کرده‌اند که این ژن در طول تکامل از بین رفته است. این تیم اظهار داشت: «RNA تلومراز در نماتدها، از جمله C. elegans، یک ارگانیسم مدل کلاسیک که به طور گسترده در زمینه‌های تحقیقاتی مختلف، از جمله زیست‌شناسی تلومر، مورد مطالعه قرار گرفته است، ناشناخته مانده است.» در مطالعه جدید گزارش شده خود، تیم RIKEN BDR کشف کرد که چگونه C. elegans می‌تواند بدون ژن TERC مستقل وجود داشته باشد. از آنجا که سطح تلومراز معمولاً بسیار پایین است، محققان C. elegans را به صورت ژنتیکی مهندسی کردند تا FLAG-TRT-

1، زیر واحد کاتالیزوری پروتئین تلومراز، را بیش از حد تولید کنند، که این امر امکان جمع‌آوری مقادیر زیادی از کل کمپلکس تلومراز، از جمله الگوی RNA را فراهم کرد. آنها اظهار داشتند: «برای جستجوی RNA تلومراز نماتد که مدت‌ها دست نیافتنی بود، ما یک سویه *C. elegans* تولید کردیم که FLAG-TRT-1، زیر واحد کاتالیزوری تلومراز، را بیش از حد بیان می‌کند.» دانشمندان سپس از تمام RNA الگوی جمع‌آوری‌شده برای جستجوی ژنوم جهت یافتن DNA منطبق استفاده کردند. آنها به جای قرار گرفتن در ژن خودش، که در پستانداران رایج است، آن را در داخل اینترون ژن دیگری یافتند. معمولاً از دستورالعمل‌های موجود در DNA درون ژن‌ها برای ساخت پروتئین‌ها استفاده می‌شود. اما برخی از بخش‌های ژن‌ها، به نام اینترون‌ها، برای ساخت پروتئین‌ها استفاده نمی‌شوند و معمولاً پس از ساخت پروتئین ژن، حذف و دور انداخته می‌شوند. نویسندگان در ادامه توضیح دادند: «خالص‌سازی بیوشیمیایی RNAهای مرتبط با FLAG-TRT-1 با استفاده از اتصال متقاطع افزایش‌یافته و رسوب ایمنی (eCLIP)، یک RNA غیرکدکننده طویل اینترونی (lncRNA) به نام *terc-1* (جزء 1 RNA تلومراز) را در داخل اینترون 2 از *nmy-2* شناسایی کرد، یک ژن ژرم‌لاین که میوزین II غیرعضلانی را کد می‌کند و افزایش بیان دارد.» شیبویا ادامه داد: «کشف این موضوع که RNA کلیدی - که ما آن را *terc-1* نامگذاری کرده‌ایم - درون اینترونی از ژنی به نام *nmy-2* پنهان شده است، که فقط در سلول‌های زایا بیان می‌شود، جای تعجب داشت. در واقع، کشف اینکه RNA ضروری تلومراز درون یک اینترون پنهان شده است، کاملاً غیرمنتظره بود.» آزمایش‌ها نشان داد که در کرم‌های الگانس فاقد *terc-1*، تلومرها در هر نسل کوتاه‌تر می‌شوند و طی 15 نسل، این حیوانات منقرض می‌شوند. محققان اظهار داشتند: «جهش‌ها در *terc-1* باعث کوتاه شدن تدریجی تلومر و عقیمی

در طول نسل‌ها شد و *terc-1* را به عنوان اولین RNA تلومراز عملکردی که به عنوان یک lncRNA اینترونی بیان می‌شود، تثبیت کرد.» قرار دادن *terc-1* در داخل اینترون‌های سایر ژن‌هایی که در سلول‌های زایا بیان می‌شوند، کرم‌های گردی ایجاد کرد که تلومرهای طبیعی داشتند و منقرض نشدند. در مقابل، وقتی *terc-1* در اینترون‌های ژن‌هایی قرار گرفت که فقط در سلول‌های سوماتیک فعال می‌شوند، حیوانات منقرض شدند. محققان در ادامه خاطرنشان کردند: «پیوند مصنوعی اینترون *nmy-2* به اینترون‌های ژن‌های بیان‌شده در سلول‌های زایا، اما نه ژن‌های بیان‌نشده در سلول‌های زایا، جاودانگی سلول‌های زایا را بازیابی کرد و اهمیت زمینه ژنومی را برجسته کرد.» بنابراین، با اتصال به ژن‌های فعال‌شده در سلول‌های زایا، *terc-1* در جایی که مورد نیاز است - سلول‌های زایا - تولید می‌شود. در آنجا، به اطمینان از اینکه نسل‌های آینده تلومرهای کوتاه‌شده دریافت نمی‌کنند، کمک می‌کند و در نتیجه از بقای گونه حمایت می‌کند. محققان پیشنهاد کردند: «این مکانیسم تنظیمی غیرمنتظره، که «هیست‌هکینگ اینترونی» نامیده می‌شود، بر سازگاری تکاملی RNA تلومراز تأکید می‌کند و ممکن است منعکس‌کننده یک استراتژی گسترده‌تر باشد که توسط سایر RNA‌های غیرکدکننده دخیل در توسعه سلول‌های زایا و انتقال صفات ارثی استفاده می‌شود.» آیا این یک نمونه منحصر به فرد از یک RNA عملکردی است که در یک اینترون قرار دارد و توسط ژن میزبان تنظیم می‌شود؟ محققان چنین فکر نمی‌کنند. شیبویا گفت: «اگرچه ما این استراتژی مهاجرت اینترونی را در کرم الگانس کشف کردیم، اما احتمالاً مکانیسم‌های مشابهی توسط سایر RNA‌های غیرکدکننده استفاده می‌شوند یا در گونه‌های مختلف وجود دارند. این روش جاسازی RNA‌ها به گونه‌ای که زمان و مکان بیان آنها به طور خودکار توسط ژن میزبان کنترل شود، به یک اصل گسترده‌تر در

زیست‌شناسی اشاره دارد. فراتر از اهمیت تکاملی آن، این کشف به ما کمک می‌کند تا نحوه تنظیم تلومراز در سلول‌های سالم را بهتر درک کنیم و می‌تواند رویکردهای مربوط به پیری، باروری و پزشکی ترمیمی را متحول کند.» این تیم در مقاله خود نتیجه گرفت: «کشف RNA تلومراز که به عنوان یک lncRNA اینترونی بیان می‌شود، بی‌سابقه است... کشف ما از *terc-1* که مدت‌ها دست‌نیافتنی بود، بینش‌های اساسی در مورد مکانیسم‌های جاودانگی سلول‌های زایا و بقای گونه‌ها ارائه می‌دهد و در عین حال نمایانگر یک شاخه تکاملی متمایز از RNAهای تلومراز متازوآ نیز می‌باشد.»

<https://api.link.agorapulse.com/redirect/waezzo2mbn>