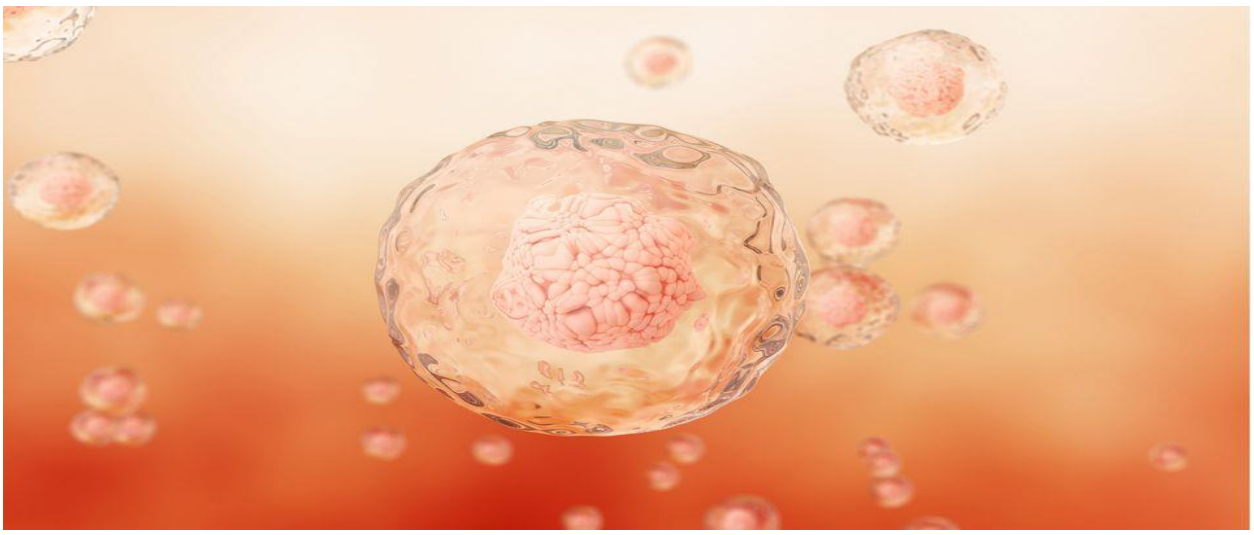
/چگونه علائم اپی ژنتیک بر عملکرد و سرنوشت سلول های بنیادی تأثیر می گذارد/

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک،فلوشیپ پزشکی بازساختی



چگونه علائم اپی ژنتیک بر عملکرد و سرنوشت سلول های بنیادی تأثیر می گذارد

تحقیقات نشان می دهد که تغییراتی در هیستون های خاصی، بیان ژن را تنظیم می کند و بر هویت و عملکرد سلول های بنیادی تأثیر می گذارد.

برای زنده ماندن و رشد هر موجودی، سلول های آن باید به شدت کنترل کنند که کدام ژن در زمان و مکان فعال هستند. تحقیقات جدید از گروه Noh EMBL هایدلبرگ و همکاران آنها از EMBL استرالیا، برخی از مکان‌های کنترل کلیدی را که این فرآیند را تنظیم می‌کنند، به ویژه با توجه به فعالیت توالی‌های ویروسی باستانی در ژنوم، روشن می‌کند.

ژنوم ما بسیار بزرگ است(یک سلول انسانی معمولی حاوی DNA با بیش از 6 میلیارد واحد اطلاعات است) با این حال، این گنجینه اطلاعات در مورد جستجوی اطلاعات مناسب در زمان مناسب برای انجام یک عملکرد خاص، چالشی را ایجاد می کند. اینجاست که امضاهای اپی ژنتیک وارد عمل می شوند.

اگر ژنوم را به عنوان یک کتاب تصور کنید، علائم اپی ژنتیک نقاط برجسته در صفحات آن و یادداشت ها در حاشیه آن هستند. اکنون، دانستن اینکه آیا این علائم «آموزنده» هستند، همیشه آسان نیست - یعنی آیا آنها به سلول می گویند «اینجا، این را بخوان» یا «این را نخوان»؟ یا اینکه آنها صرفاً علامت هایی هستند که توسط یک خواننده قبلی به جا مانده است که نشان می دهد آن قسمت از کتاب قبلاً بازدید شده است؟

این سوالی بود که Kyung-Min Noh ، رهبر گروه در EMBL هایدلبرگ تیمش را مورد توجه قرار داد. محققان تصمیم گرفتند بر روی مولکولی به نام H3.3تمرکز کنند که متعلق به دسته ای از پروتئین ها به نام هیستون ها است. هیستون ها محکم به DNA در سلول ها متصل می شوند و به شکل گیری ساختار عملکردی آن کمک می کنند.

پروتئین H3.3 دارای چند نقطه در دم خود است. به نام‌های K9 و K27 (که اغلب از نظر شیمیایی اصلاح می‌شوند.) فرض بر این است که این تغییرات علائم اپی ژنتیکی برای کمک به سلول در تصمیم گیری بیان ژن هستند.

محققان تصمیم گرفتند به صورت آزمایشی این مکان ها را جهش دهند، بنابراین نسخه ای از H3.3 را ایجاد کردند که نمی توان آن را از نظر شیمیایی در این نقاط اصلاح کرد. با در نظر گرفتن قیاس کتاب در بالا، این یک صفحه محافظت شده

ایجاد کرد که نمی‌توان آن را برجسته یا علامت‌گذاری کرد و به دانشمندان اجازه داد مستقیماً عواقب از دست دادن چنین علائمی را بررسی کنند.

علاوه بر این، این سیستم به محققان این امکان را می‌دهد که صفحه محافظت شده را تغییر دهند و به آنها امکان مقایسه بین از دست دادن تغییرات در یک یا آن سایت کنترل، را می‌دهد.

دانشمندان دریافتند که جهش در این مکان ها در سلول های بنیادی موش نه تنها منجر به نقص در تمایز سلولی، رشد و بقا می شود، بلکه باعث فعال شدن کاذب ژن ها در سراسر ژنوم می شود. این شامل ژن هایی می شود که نباید در سلول های بنیادی بیان شوند، مانند ژن های خاص سیستم ایمنی.

این نشان می‌دهد که عملکرد طبیعی این مکان‌ها این است که آن ژن‌ها را در حالت غیرفعال یا «سرکوب شده» نگه دارند و به سلول‌های بنیادی اجازه می‌دهند سلول‌های بنیادی باقی بمانند. این اثرات همچنین برای دو محل کنترل مورد مطالعه متفاوت بود و نشان داد که هر یک از آنها نقش مشخصی در تنظیم ژن ایفا می کنند.

پس از تجزیه و تحلیل بیشتر، محققان دریافتند که برخی از این مناطق، که معمولاً سرکوب می‌شوند اما با جهش مکان‌های هیستون فعال می‌شوند، بقایای باستانی ویروس‌هایی هستند که در ژنوم ما ادغام شده‌اند.

Matteo Trovato، نویسنده اول این مطالعه، دانشجوی سابق دکترا در گروه Noh، و در حال حاضر یک فوق دکترا درIFOM ، توضیح داد: این مناطق رتروویروس‌های درون‌زا (ERVs) نیز نامیده می‌شوند. در طول تکامل، آنها توسط ژنوم میزبان برای اعمال عملکردهای تنظیمی انتخاب شده اند. به عنوان مثال، در سلول های ایمنی، 30 درصد از تقویت کننده ها ، نوع خاصی از عنصر تنظیم کننده DNA از ERV ها مشتق می شوند.

محققان دریافتند که با اصلاح سایت K9 در سلول‌های بنیادی، بسیاری از تقویت‌کننده‌های (مناطق تنظیم‌کننده DNA که به طور معمول خاموش هستند) فعال شدند.

Nohمی گوید: «سرکوب این مناطق ژنومی منحصر به فرد برای حفظ تعادل برنامه بیان ژن سلولی حیاتی است. فعال‌سازی تقویت‌کننده‌های مرموز باعث ایجاد سیم‌کشی مجدد گسترده در شبکه تنظیم‌کننده ژن می‌شود که در نهایت بر هویت و عملکرد سلول‌های بنیادی تأثیر می‌گذارد.

این مطالعه با همکاری گروه Chen Davidovich در EMBL استرالیا، آزمایشگاه Benjamin Garcia در دانشگاه واشنگتن در سنت لوئیس و تیم Judith Zauggدر EMBL Heidelberg انجام شد. نتایج اخیراً در مجله Nature Communicationsمنتشر شده است.

Noh می گوید: این یکی از اولین مطالعات انجام شده در یک سیستم پستانداران است که نشان می دهد این بقایای هیستون نقشی در تنظیم ژن ایفا می کنند. درک این فرآیند می‌تواند پیامدهای گسترده‌تری برای تحقیقات زیست‌شناسی رشد و بیماری‌ها، به ویژه در سرطان و اختلالات عصبی، که در آن تنظیم ژن نقش اساسی دارد، داشته باشد.

https://www.technologynetworks.com/tn/news/how-epigenetic-marks-influence-stem-cell-function-and-fate-391122