(دکتر مریم اسلامی)

دانشمندان مکانیسم سلولی جدیدی را کشف کردند که پیری و باروری را تنظیم می کند

تحقیقات موسسه بیولوژی مولکولی و بیوتکنولوژی ((IMBBبنیاد تحقیقات و فناوری-Hellas (FORTH) که امروز در مجله Nature Aging منتشر شده است، یک مکانیسم اساسی کنترل کیفیت را نشان می دهد که در سلول ها برای محافظت از یکپارچگی و عملکرد سلول ها عمل می کند. هسته با حفظ هموستاز هسته ای، این مکانیسم مولکولی به افزایش طول عمر و باروری کمک می کند.

محققان IMBB، دکتر مارگاریتا-النا پاپاندرئو و دکتر جورجیوس کنستانتینیدیس، به سرپرستی دکتر نکتاریوس تاورناراکیس (استاد دانشکده پزشکی، دانشگاه کرت، و رئیس هیئت مدیره در FORTH)، کشف کردند که بازیافت اجزای هسته‌ای و هسته‌ای از طریق اتوفاژی پیری سلول های سوماتیک را به تاخیر می اندازد و جاودانگی سلول های زایا را که برای تولید مثل مورد نیاز هستند، حفظ می کند.

هسته اندامک مرکزی تمام سلول های یوکاریوتی است که حاوی ماده ژنتیکی ((DNAاست که هویت و عملکرد سلولی را تعیین می کند. در طول پیری و در سلول های سرطانی، فراساختار هسته به طور چشمگیری تغییر می کند. علاوه بر این، زوال پیشرونده و آشکار معماری هسته ای یک ویژگی مشترک و حفظ شده پروگریا و بسیاری از اختلالات دیگر مرتبط با پیری است.

علاوه بر این، سندرم‌های پروژروئید (به عنوان مثال، سندرم‌های هاچینسون-گیلفورد، ورنر، بلوم، و کاکاین، در میان دیگران)، و خود پیری، با بزرگ شدن شدید هسته - بزرگترین ساختار به خوبی تعریف شده در هسته - همراه هستند. مکانی برای تولید اجزای ریبوزوم، که ماشین سنتز پروتئین سلول است. قابل توجه است که اندازه هسته کوچک با طول عمر و مداخلات افزایش دهنده زندگی مرتبط است. با این حال، مکانیسم‌های مولکولی و سلولی که این تغییرات را ایجاد می‌کنند، مبهم مانده‌اند. همچنین مشخص نیست که آیا چنین تغییراتی صرفاً نتیجه فرآیند پیری و آسیب شناسی های مرتبط با افزایش سن هستند یا نقش مسببی در پروگریا و کاهش پیری دارند.

حفظ فراساختار هسته ای و بازیافت مواد هسته ای برای هموستاز سلولی و ارگانیسمی ضروری است. نگهداری از ساختار و عملکرد هسته ای مستلزم بازیافت مستمر و کاملاً منظم اجزای هسته ای معیوب یا آسیب دیده است. هدف‌گیری و تخریب اجزای هسته‌ای آسیب‌دیده توسط نوکلئوفاژی، یک نوع اتوفاژی انتخابی، که به عنوان مکانیزم کنترل کیفیت هسته‌ای عمل می‌کند، انجام می‌شود. در واقع، نوکلئوفاژی نابجا در طیف گسترده ای از آسیب شناسی ها، از جمله آسیب DNA، سرطان و تخریب عصبی نقش دارد.

با این وجود، دخالت مکانیسم های اتوفاژیک در حفظ ساختار و عملکرد هسته ای در طول پیری ناشناخته است. یک سوال مرتبط و حل نشده مربوط به مسیرهای سیگنالینگ و مداخلات، مانند سیگنال دهی انسولین/IGF1 و محدودیت های غذایی، که تعدیل کننده های مشخصی برای طول عمر، در موجودات مختلف از نماتد گرفته تا پستانداران است. اینکه آیا و چگونه، این مسیرها با فرآیندهای مولکولی که هسته را شکل

می‌دهند و اندازه و عملکرد هسته را در طول پیری تعیین می‌کنند، ارتباط برقرار می‌کنند، مشخص نیست.

محققان IMBB با استفاده از دو ارگانیسم آزمایشی، نماتد Caenorhabditis elegans و موش، تصمیم گرفتند به این سؤالات کلیدی بپردازند. در مطالعه منتشر شده در 23 دسامبر، آنها گزارش کردند که پوشش هسته ای غول پیکر، پروتئین لنگر، Nesprin-2 و ارتولوگ Caenorhabditis elegans آن ANC-1 تنظیم کننده های هسته ای ضروری هستند.

Nesprin-2/ANC-1 برای حفظ اندازه هسته ای کوچک، که مخرج مشترک رژیم های متنوع افزایش طول عمر است، عمل می کند. علاوه بر این، Nesprin-2/ANC-1 از ناهنجاری های شکل هسته ای و تجمع لامین، جزء ساختاری اصلی لایه هسته ای جلوگیری می کند. علاوه بر این، پاکسازی سلول‌های زایای ناهنجار C. elegans در طول تمایز آن‌ها، در سیستم تناسلی حیوان، غدد جنسی، نیاز به هسته‌وفاژی با واسطه ANC-1 دارد. به طور قابل‌توجهی، اختلال در این مسیر پاکسازی باعث ایجاد ساختارهای تومور مانند در رده زایا C. elegans و عقیمی پیشرونده در طی چندین نسل می‌شود که پدیده‌ای از مرگ و میر زایا است.

به طور مشابه، نابودی ژنتیکی نسپرین 2 در موش‌های ماده باعث سرطان تخمدان می‌شود، که نشان می‌دهد مسیرهای مولکولی مربوطه از

نظر تکاملی در سراسر فیلاهای دور حفظ شده‌اند. در واقع، پلی مورفیسم در همولوگ نسپرین انسانی، Syne2، با ناباروری تخمدان در زنان مرتبط است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اتوفاژی انتخابی مواد هسته‌ای یک عامل تعیین‌کننده مهم در پیری جسمی و جاودانگی مولفه‌ها در شرایط استرس است و می‌تواند برای درمان ناباروری در انسان‌ها مورد استفاده قرار گیرد.

ما همیشه شیفته دوگانگی بین دو پدیده بنیادی و کاملاً متضاد در زیست شناسی بوده ایم: مرگ و میر سوما و جاودانگی در رده ژرم. پروفسور Nektarios Tavernarakis گفت که ما سفری تحقیقاتی را برای مقابله با چنین سؤالاتی آغاز کنیم.

ما تصمیم گرفتیم روی مورفولوژی هسته‌ای در سلول‌های سوماتیک تمرکز کنیم، که در طول پیری بدتر می‌شود. در مقابل، ساختار کلی هسته در خط زایا حفظ می‌شود. فرضیه ما این بود که یک مکانیسم هموستاتیک به طور موثر ساختار هسته‌های سلول زایا را حفظ می‌کند، در حالی که آن را حفظ می‌کند. در حین پیری در سوما از کار می‌افتد. ما متعجب شدیم که متوجه شدیم بازیافت اتوفاژیک مواد هسته‌ای عامل مهمی است که معماری هسته‌ای را حفظ می‌کند و اندازه هسته را محدود می‌کند. جالب توجه است که نوکلئوفاژی با مسیرهای انتقال سیگنال گره‌ای و طول عمر ارتباط دارد و این پیچیده را برجسته می‌کند. بحث متقابل مکانیسم‌های مولکولی که بر پیری تأثیر می‌گذارند،

مطالعه جدید هسته‌وفاژی را به‌عنوان مکانیزم مولکولی آشکار می‌کند که توسط آن سیگنال‌های فیزیولوژیکی مختلف برای تأثیرگذاری بر معماری

هسته‌ای و هموستاز ادغام می‌شوند. علاوه بر این، نوکلئوفاژی را به عنوان یک عامل پایین دست سیگنال دهی انسولین/IGF1 کم و محدودیت رژیم غذایی در پیری جسمی شناسایی می کند. اعضای خانواده نسپرین به عنوان تنظیم کننده های کلیدی نوکلئوفاژی عمل می کنند. اختلال در بازیافت مواد هسته ای از طریق نوکلئوفاژی، مقاومت در برابر استرس را کاهش می دهد، طول عمر حیوانات را تضعیف می کند و باعث مرگ و میر پیشرونده مولد می شود.

بنابراین، نوکلئوفاژی یک مکانیسم ضروری برای ماندگاری سوما و جاودانگی مولفه است که با حفظ معماری هسته ای و جلوگیری از گسترش هسته، جوانی را تقویت می کند و پیری را در شرایط استرس به تاخیر می اندازد. حفاظت دقیق تکاملی و بیان همه‌جای عوامل نظارتی دخیل، نشان می‌دهد که مسیرهای مشابهی ممکن است پیری را در انسان کنترل کند.

https://phys-org.cdn.ampproject.org/c/s/phys.org/news/2022-12-scientists-uncover-cellular-mechanism-aging.amp