

هسته اندامکی شگفت

فریبا رضانی ویشکی

دانشجوی دکتری زیست‌شناسی سلولی تکوینی گیاهی
دبیر آموزش و پرورش منطقه ۸ شهر تهران

کلیدواژه‌ها: هسته، اسکلت هسته‌ای، لامین، شیرهی هسته، منفذ هسته.

مقدمه

هسته اندامکی پوشش دار، بزرگ و کروی در سلول‌های یوکاریوتی است که تنوع زیادی از نظر شکل و اندازه و موقعیت در انواع سلول‌ها دارد. تنوع در اندازه، ناشی از مقدار DNA و موقعیت فیزیولوژیک سلول است. جابه‌جایی هسته، فرایندی وابسته به ریزلوله‌های اسکلت سلولی و یکی از ویژگی‌های مهم سلول است. سلول‌ها به طور معمول یک هسته دارند، اما ریشه‌ی بسیاری از قارچ‌ها، سلول‌هایی مانند سلول‌های کبدی (در فعالیت شدید)، برخی از سلول‌های سرطانی و سلول‌های ماهیچه اسکلتی دارای چندین هسته‌اند و گلبول‌های قرمز خون پستانداران و سلول‌های غربالی گیاهان فاقد هسته‌اند. در این نوشته با نگاه اجمالی به ساختار هسته، کمپلکس منفذ هسته‌ای و نقش آن در عبور برخی مواد را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

ساختار هسته

یک هسته‌ی شاخص یوکاریوتی شامل پوشش هسته‌ای (شامل غشای خارجی، غشای داخلی، فضای بین دو غشا، منافذ هسته‌ای و اسکلت هسته‌ای)، شیرهی هسته، رشته‌های کروماتینی، هستک‌ها و اجسام هسته‌ای است. اجسام هسته‌ای شامل اجسام کاخال، ژم‌ها^۱ و توده‌های بین‌گرانولی بین کروماتینی^۳ (لکه‌ها) است. اجسام کاخال و ژم‌ها مکان‌هایی برای پیرایش و بالغ شدن RNAهای کوچک هسته‌ای، هستکی و اجتماع آن‌ها با پروتئین‌هاست و لکه‌ها نیز محل تجمع RNAهای کوچک بالغ است.

غشای هسته

در این غشا حدود ۲۵ تا ۳۰ درصد لیپید و ۷۰ تا ۷۵ درصد پروتئین وجود دارد. لیپیدهای غشای هسته تنوع زیادی دارند. در این پوشش فسفاتیدیل کولین‌ها، فسفاتیدیل اتانول آمین، فسفاتیدیل سرین، فسفاتیدیل اینوزیتول، اسفنگولیپید، کاردیولیپید و کلسترول وجود دارد، اما مقدار نسبی اسفنگومیلین و کلسترول آن نسبت به دیگر غشاهای سلولی، از جمله غشای پلاسمایی و غشای گلژی کم‌تر است.

پروتئین‌های موجود در غشای هسته در دو گروه پروتئین‌های ساختاری و آنزیمی قابل بررسی‌اند. پروتئین‌های

ساختاری شامل گیرنده‌ها، لامین‌ها و پروتئین‌های اتصال‌دهنده‌ی کروماتین به پوشش هسته‌اند و از پروتئین‌های آنزیمی می‌توان به آدنیل سیکلاز، فسفاتازهای قلیایی، نوکلئوتیدازها، سیتوکروم ردوکتازها، پروتئین کینازها، سیتوکروم اکسیدازها، آریل سولفاتازها، ATP آرها و NAD پیروفسفریلاز (از آنزیم‌های شاخص پوشش هسته‌ای) اشاره کرد.

اسکلت هسته‌ای

پروتئین‌های اسکلت سلولی از جمله؛ ریزلوله‌ها^۲، رشته‌های اکتینی و رشته‌های حد واسط از پروتئین‌های متصل به سطح خارجی پوشش هسته‌اند و در حفظ شکل هسته و جایگاه مناسب آن در سلول نقش دارند.

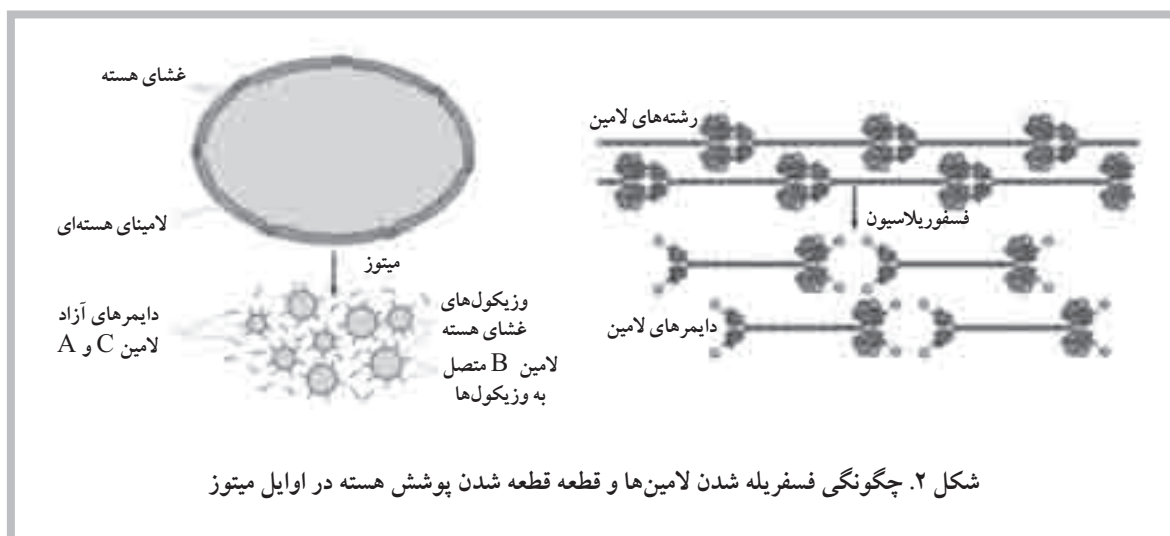
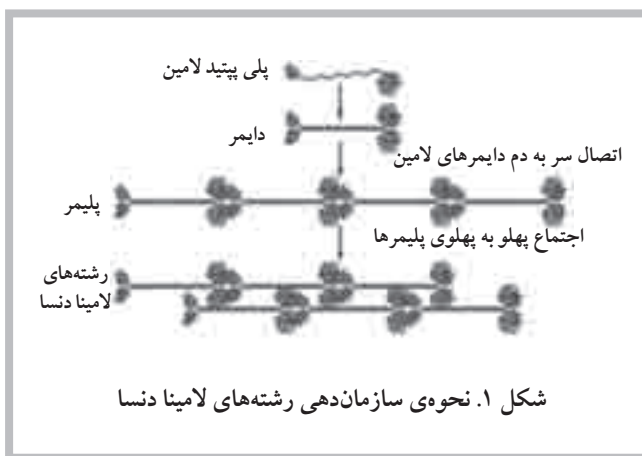
درون هسته پروتئین‌های مهم اسکلت هسته‌ای وجود دارند که از میان آن‌ها می‌توان به لامینا دنسا^۴ اشاره کرد. لامینای هسته‌ای از پروتئین‌های حدواسطی به نام لامین تشکیل شده‌اند. پروتئین‌های لامینایی در سه نوع A، B و C وجود دارند. لامین‌های A و C از ژن‌های مشابهی منشأ می‌گیرند و منشأ تکاملی مشترک دارند، اما حاصل RNAهایی هستند که پیرایش متفاوتی را طی می‌کند به همین علت لامین A دارای حدود ۱۰۰ آمینواسید اضافی در سرکربوکسیل خود نسبت به لامین C است.

نشان داده می‌شود؛ لامین‌ها در نتیجه‌ی فسفریله شدن اجتماع خود را از دست می‌دهند، با وجود این در سراسر میتوز، لامین‌های B اتصال خود را با وزیکول‌های پوشش هسته‌ای حفظ و به عنوان یک ردیاب هسته عمل می‌کنند که همگام با بازسازی غشاهای پوشش هسته‌ای، باعث اجتماع و اتصال صحیح و مجدد لامین‌های دیگر می‌شود.

به لامین B پس از ترجمه، یک ساختار لیپیدی (ایزوپرنی) اضافه می‌شود. همان‌گونه که در شکل ۳ دیده می‌شود، جزء لیپیدی در اتصال لامین B به غشای درونی هسته دخالت دارد. این لامین در انتهای کربوکسیل خود دارای یک توالی به نام جعبه CAAX، متشکل از چهار آمینواسید است.

در واقع لامین B، طی عملی به نام پرنیلایسیون (که فارنسیلایسیون نیز نامیده می‌شود) و یا ژرانیل ژرانیلایسیون یا یک گروه پرنیل (ایزوپرنی متشکل از پانزده کربن) یا گروه ژرانیل ژرانیل (ایزوپرنی متشکل از بیست کربن) را دریافت می‌کند. مطابق شکل ۳، این روند طی سه

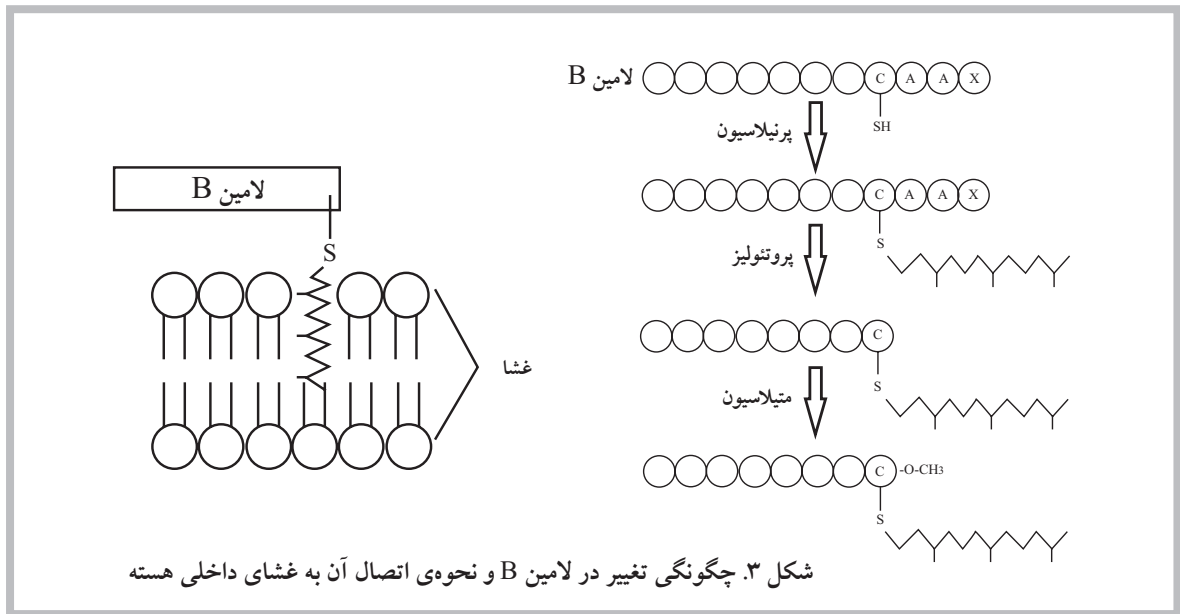
لامین‌های A و C دارای سه قلمرو سر (انتهای N)، میانی (دارای ساختار ماریپیچ آلفا) و گویچه‌ای (انتهای C) هستند. مطابق شکل ۱، اولین مرحله‌ی اجتماع لامین‌ها، برهم‌کنش دو لامین A و C و پیچش آن‌ها از ناحیه‌ی میانی به دور هم و تشکیل دایمر لامین است. سپس n دایمر به صورت خطی به



مرحله صورت می‌گیرد. در اولین مرحله، گروه پرنیل یا ژرانیل ژرانیل به سیستمین موجود در جعبه CAAX (که با علامت C نشان داده شده است) با پیوند تیواستری اضافه می‌شود. در

هم پیوسته و در نهایت از اجتماع پهلوی به پهلوی آن‌ها، ساختار سه بعدی و شبکه‌ای لامینا دنسا تشکیل می‌شود. لامین B توسط ژنی متفاوت نسبت به لامین‌های دیگر رمز می‌شود و تنها لامینی است که به‌طور مستقیم به غشای درونی هسته متصل می‌شود. لامین‌های دیگر با اتصال به آن، به‌طور غیرمستقیم به غشای داخلی هسته متصل می‌شوند. لامین‌ها هم‌چون چسبی کروماتین را به غشای درونی پوشش هسته می‌چسبانند. طی میتوز، مطابق آنچه در شکل ۲،

پروتئین‌های موجود در غشای هسته در دو گروه پروتئین‌های ساختاری و آنزیمی قابل بررسی‌اند



کمپلکس منفذ هسته‌ای^۶ قطر خارجی ۱۲۰ نانومتر و قطر داخلی ۸۰ نانومتر دارد و از منفذ میانی آن ذراتی که حداکثر قطری حدود ۵۰ تا ۶۰ نانومتر دارند، عبور می‌کنند. تعداد این منافذ با توجه به وضعیت سلول، متفاوت است. و با افزایش فعالیت سلول مثل رونویسی، به میزان زیادی افزایش می‌یابد.

ساختار کمپلکس منفذ هسته‌ای

هر منفذ، مجموعه‌ای از هشت ساختار ستونی شعاعی - حلقه‌ای^۷ تشکیل شده است که به غشای منفذ تکیه می‌کند. مطابق شکل ۴، در محل غشای منفذ دو لایه‌ی لیپیدی غشای خارجی و داخلی با هم در آمیخته‌اند. یک کانال مرکزی با ساختار استوانه‌ای توسط مجموعه‌ی ستونی شعاعی - حلقه‌ای ایجاد شده است. زیر واحدهای ستونی^۸ از سمت بیرون حلقه‌ی سیتوپلاسمی^۹ به سمت درون حلقه‌ی نوکلئوپلاسمی^{۱۰} را ایجاد کرده است. در واقع بخش‌های ستونی میانی از یک طرف به حلقه‌ی سیتوپلاسمی و از طرف دیگر به حلقه‌ی نوکلئوپلاسمی متصل است. به علت وجود هشت ساختار میله‌ای ستونی، حلقه‌ی سیتوپلاسمی و حلقه‌ی نوکلئوپلاسمی هر کدام از هشت ساختار کروی یا گرانولی تشکیل شده است. به هر بخش ستونی به سمت داخل یک بخش شعاعی متصل است که به سمت داخل منفذ امتداد می‌یابد و ساختار حلقه‌ی داخلی را می‌سازند که کانال انتقال دهنده‌ی مرکزی را احاطه می‌کند. زیر واحدهای دیگری که در کمپلکس منفذ هسته‌ای دخالت دارد، زیر واحدهای لومینال^{۱۱} یا تکیه‌گاهی^{۱۲} است که به سمت فضای بین دو غشای هسته به زیرواحدهای ستونی متصل است. اتصال این زیرواحدها در فضای پیرامون هسته حلقه‌ی

مرحله‌ی دوم، سه آمینواسید انتهایی (AAX) حذف می‌شوند و فقط سیستئین باقی می‌ماند و در مرحله‌ی سوم، گروه متیل به کربوکسیل بنیان سیستئین اضافه می‌شود. این گروه‌های ایزوپروپنوییدی آب‌گریز، اتصال لامین B را به غشای داخلی هسته تسهیل می‌کند. لامین B به لامین‌های A و C متصل و سپس این مجموعه به کروماتین متصل می‌شود. می‌توان گفت لامینای هسته‌ای علاوه بر ایجاد استحکام ساختاری برای هسته، جایگاه اتصال کروماتین نیز هست.

شیره‌ی هسته

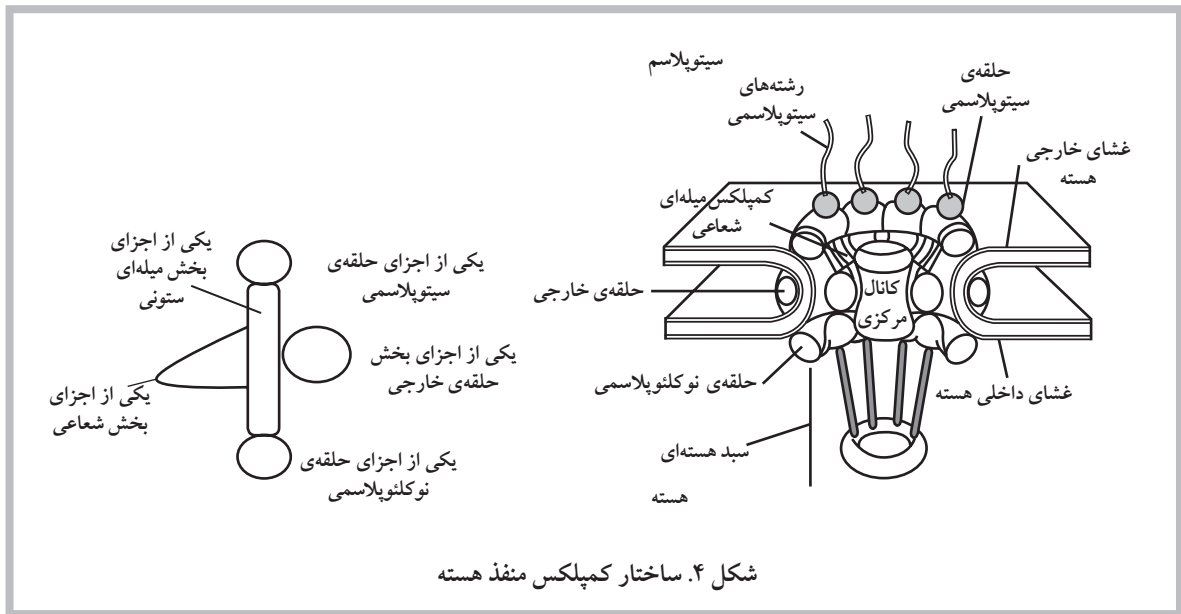
شیره‌ی هسته بی‌شکل و دارای مواد سیال است که به‌طور عمده از آب تشکیل شده است. در این شیره مخلوطی از ملکول‌های کوچک (کوآنزیم‌ها، یون‌ها، نوکلئوتیدها)؛ پروتئین‌ها

لامین B توسط ژنی متفاوت نسبت به لامین‌های دیگر رمز می‌شود و تنها لامینی است که به‌طور مستقیم به غشای درونی هسته متصل می‌شود

(پلی‌مرازهای همانندسازی و رونویسی، پروتئین‌های تنظیمی و آنزیم‌های لازم برای سنتز نوکلئوتیدها)؛ ملکول‌های RNA در اندازه و انواع مختلف و... وجود دارد.

کمپلکس منفذ هسته‌ای (NPC)

از ویژگی‌های بارز پوشش هسته‌ای، وجود تعدادی منافذ تخصص یافته در پوشش هسته‌ای همه‌ی یوکاریوت‌هاست.



شکل ۴. ساختار کمپلکس منفذ هسته

هسته بسیار بزرگ‌تر از ذرات طلاست، می‌توان نتیجه گرفت که کمپلکس منفذ هسته دارای ریزکانال‌هایی به‌طور میجرا در فضاهای بین ساختارهای شعاعی کمپلکس هسته‌ای (۸ عدد) و نیز یک ریز کانال در میان انتقال‌دهنده‌ی مرکزی است (یعنی ۸+۱ ریزکانال) که از طریق آن‌ها ذرات و مولکول‌های کوچک آزادانه جابه‌جا می‌شوند. قطر هر کدام از این ریزکانال‌ها ۹ نانومتر است.

۲. کانال‌های انتقال غیرفعال

بسیاری از پروتئین‌هایی که در بسته‌بندی، همانندسازی و رونویسی دخالت دارند، از کانال‌هایی با قطر ۹ نانومتر عبور می‌کنند. با وجود این، پروتئین‌های بزرگ‌تری نیز وجود دارند که نمی‌توانند از این ریزکانال‌ها وارد هسته شوند. شواهد نشانگر وجود نوعی انتقال فعال در عرض غشای هسته است.

شدت ورود ذرات به درون هسته با قطر آن‌ها نسبت عکس دارد و ذراتی که قطر بیش‌تر از ده نانومتر دارند، به این شیوه قادر به ورود به هسته نیستند

انتقال انتخابی مولکول‌های بزرگ و پیچیده از عرض پوشش هسته، از طریق کمپلکس نافذ هسته‌ای به واسطه‌ی گیرنده‌هایی امکان‌پذیر است. بررسی‌ها با استفاده از پروتئین نوکلئوپلاسمین (که در هسته

خارجی^{۱۳} را ایجاد می‌کند. از هر بخش حلقه‌ی سیتوپلاسمی رشته‌ای پروتئینی به سمت سیتوپلاسم امتداد یافته است و از هر بخش حلقه‌ی نوکلئوپلاسمی نیز، رشته‌های نوکلئوپلاسمی به سمت درون هسته امتداد یافته است. سرهای این رشته‌ها، به هم‌دیگر ملحق می‌شوند و ساختاری به نام سبد هسته‌ای^{۱۴} ایجاد می‌کند. الحاق این پروتئین‌ها، حلقه‌ی درون نوکلئوپلاسمی را ایجاد می‌کند که ممکن است رشته‌های پروتئینی ویژه‌ای به سمت شیره‌ی هسته، به این حلقه متصل شوند که در پایداری این ساختار نقش دارد.

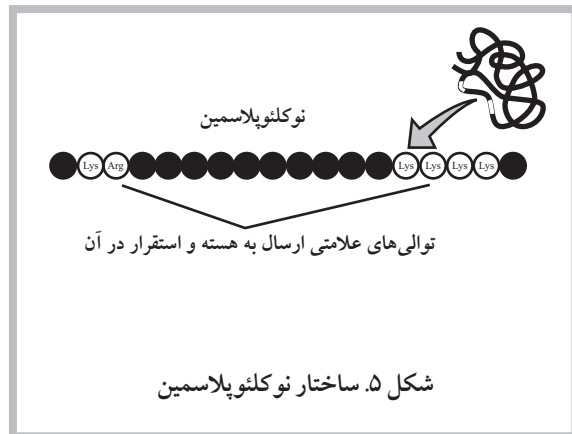
تبادلات بین سیتوپلاسم و هسته

بسیاری از مواد از جمله یون‌ها، مولکول‌های کوچکی چون نوکلئوتیدها، ماکرومولکول‌هایی مانند پروتئین‌های هسته‌ای و ذراتی از جنس ریونوکلئوپروتئین‌ها باید از پوشش هسته‌ای عبور کنند و وارد هسته یا سیتوپلاسم شوند. بسیاری از مواد می‌توانند از طریق منافذ پوشش هسته‌ای تردد کنند. کمپلکس منفذ هسته‌ای در فرایندهای انتقالی مواد به دو شیوه دخالت می‌کند.

۱. کانال‌های انتقال غیرفعال

در مسیر انتقال غیرفعال، بررسی با تزریق ذرات کلونیدی طلا با اندازه‌های مختلف انجام شد و مدت کوتاهی بعد از تزریق، تجمع این ذرات در هسته مشاهده شد. بررسی‌ها نشان داد که شدت ورود ذرات به درون هسته با قطر آن‌ها نسبت عکس دارد و ذراتی که قطر بیش‌تر از ده نانومتر دارند، به این شیوه قادر به ورود به هسته نیستند. از آن‌جا که قطر کلی منفذ

ویژه‌ای موسوم به توالی علامت ارسال به هسته^{۱۵} (NLS) برای اتصال به گیرنده‌ی موجود در کمپلکس منفذ هسته لازم است. توالی علامتی ارسال به هسته در پروتئین‌های مختلف متفاوت است. توالی علامتی در نوکلئوپلاسمین مطابق آن‌چه در شکل ۵، مشاهده می‌شود، از دو بخش تشکیل شده است. یک بخش که از دو آمینواسید لیزین و آرژنین تشکیل شده و یک بخش متشکل از چهار آمینواسید لیزین که این بخش ده آمینواسید پایین‌تر از بخش اول قرار گرفته است. هر دو بخش برای راهیابی این پروتئین به درون هسته مورد نیازند، اما جهش در ده آمینواسید بین آن‌ها تأثیری بر ارسال نوکلئوپلاسمین به هسته و استقرار در هسته ندارد.



برای خروج برخی پروتئین‌ها از هسته به سیتوپلاسم نیز توالی‌های ارسال از هسته^{۱۶} (NES) لازم است.

تردد ماکرومولکول‌ها از عرض غشای هسته

بررسی‌ها نشان داده است که علاوه بر وجود سیگنال‌های ویژه برای انتقال ماکرومولکول‌ها بین هسته و سیتوپلاسم به یک خانواده‌ی پروتئینی به نام کارئوپورین‌ها نیز نیاز دارند که به عنوان گیرنده‌ی ناقل عمل می‌کند و سبب جابه‌جایی ماکرومولکول‌ها در عرض غشای هسته می‌شوند. در گروه کارئوپورین‌ها دو گروه ایمپورتین و اکسپورتین وجود دارد که ایمپورتین سبب انتقال مواد از سیتوپلاسم به هسته می‌شود و از دو زیر واحد آلفا و بتا تشکیل شده است و اکسپورتین به انتقال ماکرومولکول‌ها در جهت عکس کمک می‌کند. فرایند عبور پروتئین‌ها از طریق منافذ هسته‌ای در چندین مرحله صورت می‌گیرد. در مرحله‌ی اول پروتئین‌های NLS دار به کمپلکس منفذ هسته متصل می‌شوند، اما از منفذ عبور نمی‌کنند. در شکل ۶، می‌توان دید که NLS توسط پروتئین گیرنده‌ی سیتوسولی یعنی ایمپورتین آلفا شناسایی و به آن متصل می‌شود. سپس ایمپورتین بتا نیز از یک طرف به ایمپورتین آلفا و از طرف دیگر به رشته‌های سیتوپلاسمی منفذ هسته متصل می‌شود و مقدمات راهیابی پروتئین را به منفذ هسته فراهم می‌کند و کمپلکس ایمپورتین - پروتئین NLS دار به درون منفذ انتقال می‌یابد. در این مرحله پروتئین با انرژی حاصل از هیدرولیز GTP، به هسته منتقل می‌شود.

انتقال mRNA از هسته به سیتوپلاسم

در سلول‌های یوکاریوتی مهره‌داران، پروتئینی به نام ارسال‌گر mRNA^{۱۷} شناسایی شده است که در انتقال mRNA از هسته به سیتوپلاسم از طریق منافذ هسته‌ای دخالت دارد. مطابق شکل ۷،

در اجتماع کروماتین نقش دارد) که پتتامری با وزن مولکولی ۱۶۵ کیلو دالتون است انجام شده است. ملاحظه شده است که زمانی که نوکلئوپلاسمین خالص به درون سیتوسل تزریق می‌شود، این ماده در غلظت بالایی در هسته انباشته شده است. این پدیده را نمی‌توان با انتشار ساده توجیه کرد. در واقع این پروتئین با مکانیسم جذب انتخابی در هسته تجمع می‌یابد. ردیابی نوکلئوپلاسمین‌هایی که با ذرات طلا پوشش داده

سلول‌هایی که متابولیک فعال‌تر دارند، تعداد منافذ هسته‌ای بیش‌تری دارند

شده‌اند با میکروسکوپ الکترونی نشان می‌دهد که این ماده بعد از تزریق به سیتوپلاسم، بعد از مدت کوتاهی در کمپلکس منافذ هسته‌ای و سپس درون هسته تجمع می‌یابد. این امر نشان دهنده‌ی نقش کمپلکس منافذ هسته‌ای در انتقال مواد در عرض پوشش هسته‌ای است.

به نظر می‌آید توالی‌های ویژه‌ای در پروتئین‌ها امکان انتقال آن‌ها را فراهم می‌کند و حذف یا اختلال در این توالی‌ها مانع از ورود این مواد به درون هسته می‌شود.

بررسی نوکلئوپلاسمین نشان داده که حذف ناحیه‌ی کربوکسیل این پروتئین مانع از ورود آن به هسته و تجمع نوکلئوپلاسمین در سیتوپلاسم شده است. جالب توجه آن که زمانی که سرهای جدا شده‌ی کربوکسیل این پروتئین به سیتوسل تزریق می‌شود، بعد از مدتی تجمع آن‌ها را در هسته خواهیم دید.

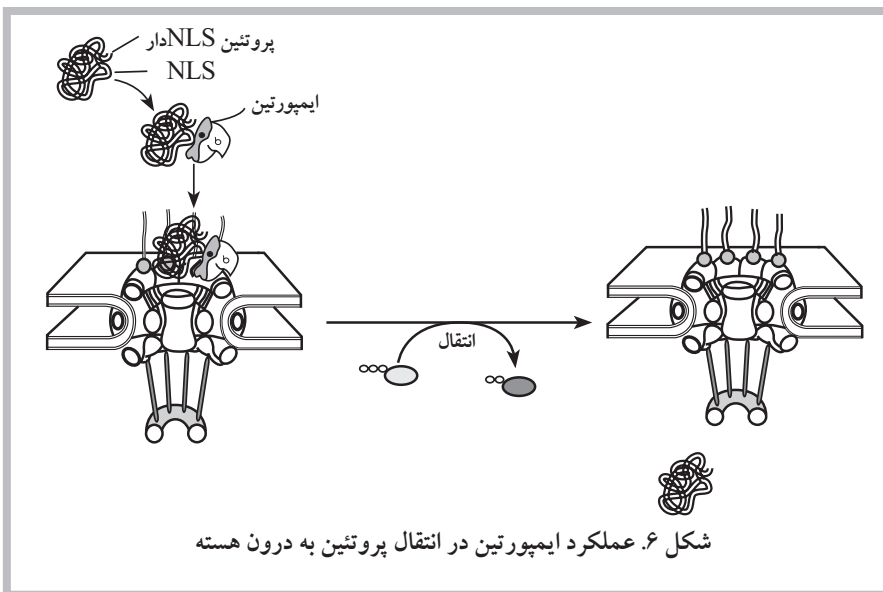
این مطالعات نشان‌گر آن است که سیگنال‌های علامتی

اینترون‌ها و اتصال آگزون‌ها و افزوده شدن دم پلی A به انتهای ۳' و کلاهک (Cap) به انتهای ۵'، در اتصال با پروتئین‌ها به شکل mRNP در اندازه‌ای بسیار بزرگ‌تر، از طریق منافذ هسته خارج می‌شود.

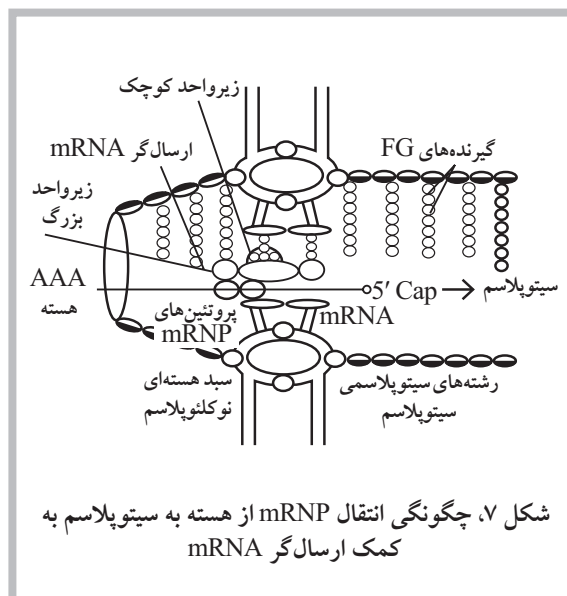
نتیجه

انتقال مولکول‌ها از سیتوپلاسم به هسته و بالعکس به شیوه‌های متفاوتی صورت می‌گیرد. سلول‌هایی

که متابولیک فعال‌تر دارند، تعداد منافذ هسته‌ای بیش‌تری دارند. غشای خارجی هسته در ارتباط با شبکه‌ی آندوپلاسمی و غشای داخلی در تماس با لامینا دنساست. اسکلت سلولی در سیتوپلاسم و لامینا دنسا در هسته به پوشش هسته‌ای استحکام می‌بخشند.



ارسال‌گر mRNA دارای دو زیر واحد کوچک و بزرگ است. زیر واحد بزرگ خود از سه دُمین میانی (M)، دُمین کربوکسیلی (C) و دُمین آمینی (N)، تشکیل شده است. دُمین‌های M و C به گیرنده‌های آبگریز نوکلئوپورین‌ها (FG) (از پروتئین‌های منفذ هسته) متصل می‌شوند. دُمین M از طرف دیگر اتصال سستی با RNA برقرار می‌کند. زیر واحد کوچک با اتصال به دُمین میانی زیر واحد بزرگ، به اتصال آن به نوکلئوپورین کمک می‌کند. دُمین کربوکسیلی زیر واحد بزرگ نیز، قادر به برهم‌کنش با واحدهای FG می‌باشد. مولکول mRNA پس از بلوغ (حذف



پی‌نوشت

1. Cajal Bodies
2. Gemes
3. Interchromatin Granule Clusters
4. Microtubules
5. Lamina Densa
6. Nuclear Pore Complex
7. Spoke- Ring Assembly
8. Columnar Subunits
9. Cytoplasmic Ring
10. Nucleoplasmic Ring
11. Luminal subunits
12. Anchoring
13. Outer Ring
14. Nuclear Basket
15. Nuclear Localization Signal
16. Nuclear Export Signal
17. mRNA export

منابع

1. Passive and Facilitated Transport in Nuclear Pore Complexes Is Largely Uncoupled. Nalm. B. et. al. Journal of Biology chemistry. V. 282, N. 6, 2007.
2. Simple Fold Composition and Modular Architecture of The Nuclear Pore Complex. Devos. D. et. al. PNAS. V. 103, N. 2006.
3. The Nuclear Pore Complex. Adam. S. Genome Biology. V. 2, N. 9, 2001.
4. The Nuclear Pore Complex. Heese. A. et. al. Plant Molecular Biology. 38, 145-162, 1998.