

Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας & Βιοτεχνολογίας (IMBB), Ίδρυμα Τεχνολογίας & Έρευνας (ΙΤΕ)
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΔΕΛΤΙΟ ΤΥΠΟΥ

Ηράκλειο, 23 Δεκεμβρίου 2022

Ερευνητές του IMBB αποκαλύπτουν ένα νέο μοριακό μηχανισμό που ρυθμίζει τη γήρανση και την αναπαραγωγή, συμβάλλοντας καθοριστικά στην προστασία και μακροπρόθεσμη διατήρηση της δομής και της λειτουργίας του πυρήνα του κυττάρου.

Πρόσφατη έρευνα στο Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (IMBB) του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΤΕ), τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύονται σήμερα στο έγκριτο διεθνές επιστημονικό περιοδικό [Nature Aging](#), ρίχνει για πρώτη φορά φως σε ένα θεμελιώδη μηχανισμό ελέγχου της γήρανσης και της αναπαραγωγικής γονιμότητας. Οι ερευνητές του IMBB, Δρ. **Μαργαρίτα Έλενα Παπανδρέου** και Δρ. **Γιώργος Κωνσταντινίδης**, με επικεφαλής τον Δρ. **Νεκτάριο Ταβερναράκη**, (Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης και Πρόεδρο του ΙΤΕ) αποκάλυψαν ένα νέο μοριακό μηχανισμό που λειτουργεί στα κύτταρα για τη διαφύλαξη της ακεραιότητας και της λειτουργίας του πυρήνα, και ρυθμίζει τη σωματική καθώς και την αναπαραγωγική γήρανση.

Ο πυρήνας είναι το κεντρικό οργανίδιο των ευκαρυωτικών κυττάρων, όπου βρίσκεται το γενετικό υλικό, ή αλλιώς, το DNA, το οποίο καθορίζει την κυτταρική ταυτότητα και λειτουργία σε όλους τους οργανισμούς. Η δομή και η αρχιτεκτονική του πυρήνα αλλάζουν δραματικά κατά τη γήρανση, αλλά και κατά την καρκινογένεση. Επιπρόσθετα, ένα κοινό χαρακτηριστικό της γήρανσης, των παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με αυτή, αλλά και των προγεροειδών συνδρόμων (π.χ., σύνδρομα Hutchinson–Gilford, Werner, Bloom, Cockayne, και άλλα), αποτελούν οι αλλοιώσεις που εντοπίζονται στον πυρηνίσκο του κυττάρου, μία δομή μέσα στον πυρήνα που ελέγχει την παραγωγή ριβοσωμάτων τα οποία λειτουργούν ως μηχανές σύνθεσης πρωτεϊνών των κυττάρων. **Αξίζει να σημειωθεί ότι η διατήρηση της ακεραιότητας του πυρήνα και του πυρηνίσκου έχει συσχετιστεί με τη μακροζωία, και με παρεμβάσεις που παρατείνουν τη ζωή σε πειραματόζωα.** Ωστόσο, οι μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί που επιτηρούν και διασφαλίζουν την δομή του πυρήνα και του πυρηνίσκου παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Δεν είναι, επίσης, γνωστό αν ο προοδευτικός εκφυλισμός της αρχιτεκτονικής του πυρήνα, που παρατηρείται κατά τη γήρανση, και σε ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία, αποτελεί επακόλουθο, ή απλή συνέπεια αυτών των καταστάσεων, ή συνεισφέρει καθοριστικά στη διαδικασία της γήρανσης και της παθογένεσης των προγεροειδών συνδρόμων.

Χρησιμοποιώντας δύο πειραματικούς οργανισμούς, τον νηματώδη *Caenorhabditis elegans* και το ποντίκι, οι ερευνητές του IMBB-ΙΤΕ μελέτησαν αυτά τα βασικά ερωτήματα. **Η διατήρηση της πυρηνικής δομής και λειτουργίας απαιτεί τη συνεχή και αυστηρά ρυθμιζόμενη ανακύκλωση των ελαττωματικών ή κατεστραμμένων πυρηνικών συστατικών. Η στόχευση και η αποικοδόμηση των κατεστραμμένων πυρηνικών συστατικών πραγματοποιείται με έναν επιλεκτικό τύπο αυτοφαγίας, την πυρηνοφαγία,** η οποία χρησιμεύει ως μηχανισμός ελέγχου της πυρηνικής ομοιόστασης. Η διατήρηση της μορφολογίας του πυρήνα και η ανακύκλωση του πυρηνικού υλικού είναι απαραίτητες για τη λειτουργία του κυττάρου. Προβλήματα στη σωστή διεξαγωγή πυρηνοφαγίας έχουν ενοχοποιηθεί για ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων, όπως οι βλάβες στο DNA, ο καρκίνος και οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Παρέμενε όμως άγνωστο το πώς ρυθμίζεται η πυρηνοφαγία, καθώς και ποιες είναι οι επιπτώσεις που έχει η απορρύθμισή της στη γήρανση.

Η μελέτη που δημοσιεύεται σήμερα αποκαλύπτει έναν κομβικό μηχανισμό ρύθμισης της πυρηνοφαγίας. Συγκεκριμένα, η γιγαντιαία πρωτεΐνη αγκύρωσης του πυρηνικού περιβλήματος, **ANC-1** στον νηματώδη, και η αντίστοιχη **Nesprin 2** στα ποντίκια, λειτουργούν ως ειδικοί ρυθμιστές της πυρηνοφαγίας. Μάλιστα, είναι αξιοσημείωτο ότι τα επίπεδα των πρωτεϊνών αυτών διαμορφώνονται κατάλληλα μέσω της αυτοφαγίας. **Η πρωτεΐνη ANC-1/Nesprin 2 βρίσκεται στην εξωτερική μεμβράνη του πυρήνα όλων των κυττάρων, ενώ έχει βρεθεί ότι μεταλλάξεις της εμπλέκονται σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες, μυοκαρδιοπάθειες και καρκίνο, στον άνθρωπο.** Ελέγχοντας την επιλεκτική αποικοδόμηση συστατικών του πυρήνα και του πυρηνίσκου, η πρωτεΐνη ANC-1/Nesprin 2 εξασφαλίζει τη θωράκιση της ομοιόστασης των κυττάρων, την ανθεκτικότητα σε στρεσογόνους παράγοντες και τη σημαντική αύξηση του προσδόκιμου ζωής του οργανισμού. Επιπλέον, η πυρηνοφαγία, με τη μεσολάβηση της πρωτεΐνης ANC-1/Nesprin 2, συνεισφέρει ως

μηχανισμός ποιοτικού ελέγχου στην εκκαθάριση δυσλειτουργικών πρόδρομων γεννητικών κυττάρων, κατά τη διαφοροποίησή τους, στο αναπαραγωγικό σύστημα του νηματώδους. Η διαταραχή αυτής της διαδικασίας κάθαρσης προκαλεί τη δημιουργία όγκων στο γεννητικό σύστημα του *C. elegans*, και προοδευτική στειρότητα. Πρόκειται για ένα φαινόμενο θνητότητας της βλαστικής κυτταρικής σειράς που απαιτείται για την αναπαραγωγή όλων των ζωικών οργανισμών και είναι, κανονικά, αθάνατη. Παρομοίως, η **απενεργοποίηση της πρωτεΐνης Nesprin 2 σε θηλυκά ποντίκια προκαλεί καρκίνωμα των ωοθηκών, ενώ πολυμορφισμοί στην αντίστοιχη ανθρώπινη πρωτεΐνη, Syne2, έχουν συνδεθεί με στειρότητα στις γυναίκες.**

"Ένα από τα πιο συναρπαστικά αινίγματα της σύγχρονης βιοϊατρικής έρευνας είναι η κατανόηση της μοριακής βάσης δύο εκ διαμέτρου αντίθετων, θεμελιωδών φαινομένων στη βιολογία: της θνητότητας του σώματος και της αθανασίας της λεγόμενης βλαστικής κυτταρικής σειράς, δηλαδή των κυττάρων του γεννητικού συστήματος που εξασφαλίζουν την αναπαραγωγή. Η προοπτική της αποκάλυψης του μηχανισμού που είναι υπεύθυνος για αυτό τον έντονα ιδιοσυγκρασιακό χαρακτήρα των κυτταρικών τύπων, μέσα στον ίδιο οργανισμό, αποτέλεσε για εμάς ισχυρό κίνητρο για να προσπαθήσουμε να δώσουμε απάντηση σ' αυτό το σημαντικό ερώτημα. Αποφασίσαμε να επικεντρωθούμε στη μορφολογία του πυρήνα, η οποία επιδεινώνεται στα σωματικά κύτταρα κατά τη γήρανση, ενώ, αντίθετα, παραμένει αναλλοίωτη στη βλαστική κυτταρική σειρά. Η υπόθεσή που κάναμε ήταν ότι ένας εξαιρετικά αποτελεσματικός ομοιοστατικός μηχανισμός διατηρεί τη δομή του πυρήνα των γεννητικών κυττάρων, ενώ αποτυγχάνει να κάνει το ίδιο στα σωματικά κύτταρα του οργανισμού, κατά τη γήρανση. Με έκπληξη διαπιστώσαμε ότι μια ειδική διαδικασία αυτοφαγίας, η πυρηνοφαγία, αποτελεί κεντρικό παράγοντα διατήρησης της αρχιτεκτονικής του πυρήνα, ανακυκλώνοντας πυρηνικό υλικό, ενώ δρα περιοριστικά στην αύξηση του μεγέθους του πυρηνίσκου, που παρατηρείται κατά τη γήρανση. Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι η ίδια η πυρηνοφαγία ρυθμίζεται από σηματοδοτικά μονοπάτια και παρεμβάσεις, όπως εκείνα της ινσουλίνης και του θερμιδικού περιορισμού, που καθορίζουν τη διάρκεια ζωής σε πολλούς, διαφορετικούς οργανισμούς, από τους νηματώδεις έως τα θηλαστικά. Αυτό αναδεικνύει την κομβική θέση της πυρηνοφαγίας, ως σημείου σύγκλισης των μοριακών και κυτταρικών διεργασιών που επηρεάζουν τη γήρανση", δήλωσε ο καθηγητής Νεκτάριος Ταβερναράκης.

Τα αποτελέσματα της έρευνας των επιστημόνων του IMBB-ITE αναδεικνύουν την πυρηνοφαγία ως έναν κεντρικό μοριακό μηχανισμό, μέσω του οποίου εξασφαλίζεται η μακροπρόθεσμη διατήρηση της πυρηνικής αρχιτεκτονικής και ομοιόστασης. Μέλη της οικογένειας πρωτεϊνών ANC-1/Nesprin έχουν ρόλο βασικού ρυθμιστή της πυρηνοφαγίας. Η ανακύκλωση πυρηνικού υλικού μέσω πυρηνοφαγίας συμβάλλει στη μακροζωία των σωματικών κυττάρων, ενώ διασφαλίζει την αθανασία της βλαστικής σειράς κυττάρων του γεννητικού συστήματος, και, κατ' επέκταση, την αναπαραγωγική υγεία. Το γεγονός ότι οι μοριακοί μηχανισμοί που ελέγχουν τη πυρηνοφαγία έχουν διατηρηθεί όμοιοι εξελικτικά, ανάμεσα σε πολύ διαφορετικούς οργανισμούς, υποδεικνύει ότι αντίστοιχες διαδικασίες διέπουν τη γήρανση και την αναπαραγωγή στον άνθρωπο. Τα ευρήματα αυτά αναμένεται ότι θα αξιοποιηθούν για την αντιμετώπιση νοσημάτων τα οποία χαρακτηρίζονται από κατάρρευση της αρχιτεκτονικής του πυρήνα, αλλά και της ανθρώπινης υπογονιμότητας.

Περισσότερες πληροφορίες: Καθ. **Νεκτάριος Ταβερναράκης**

Πρόεδρος, Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας (ITE)

Διευθυντής Ερευνών, IMBB-ITE

Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Email: tavernarakis@imbb.forth.gr | Τηλ.: +30 2810391069

Σχετικά links:

<https://www.nature.com/articles/s43587-022-00327-4>

<http://www.elegans.gr/>