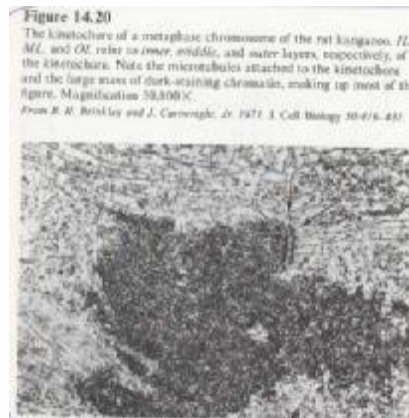


سانترومرها و تلومرها:

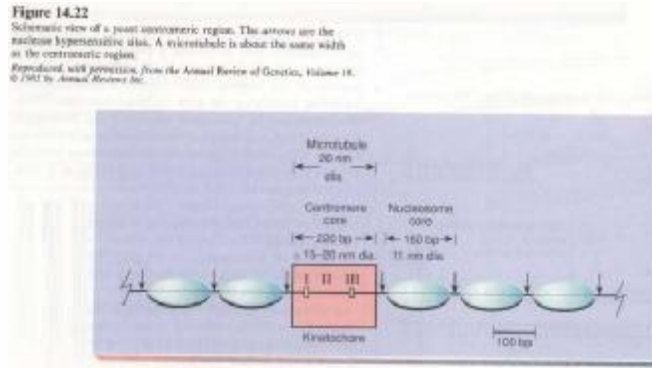
دو ناحیه از کروموزوم یوکاریوتی اعمال ویژه ای دارند. سانترومر و تلومر. سانترومر در حرکت کروموزوم در طی میتوز و میوز دخالت دارد و تلومر انتهای کروموزوم را مشخص می کند. کلمه *kinetochore* نیز که در کارهای ژنتیک به وفور از آن استفاده می شود از نقطه نظر تکنیکی تقابل سطح فشرده کروموزوم (سانترومر) با میکروتوبول های دوکی شکل است. *kinetochore* موجودات بزرگتر (مانند پستانداران) محتوی پروتئین و مقداری *DNA* می باشد. از دیدگاه میکروسکوپی یک ساختار سه تیغه است که از طریق لایه داخلی به کروماتین و از طریق لایه خارجی به میکروتوبول ها متصل است.

شکل



بیشتر دانش ما درباره ژنتیک سانترومر از کار بر روی مخمر (*saccharomyces cerevisiae*) بدست آمده است. اکثر پلازمیدهای مخمر مصنوعی بوسیله سلول حفظ نمی شوند زیرا در طی میتوز از دست می روند. هر چند می توان پلازمیدهایی جدا کرد که به طور عادی در طول تقسیم سلول همانند سازی می کنند.

شکل



از آنجا که کروموزوم های یوکاریوتی خطی هستند هر کدام دو انتها دارند که به هر انتها یک تلومر گفته می شود که نه تنها انتهای کروموزوم را مشخص می کند بلکه چندین عمل مخصوص نیز انجام می دهد.

شکل



تلومرها باید مانع از این شوند که انتهای کروموزومها مانند یک جسم چسبناک عمل کنند. و همچنین باید مانع از تخریب انتهای کروموزوم ها بوسیله اگزونوکلتاز گردند و نیز به انتهای کروموزوم اجازه دهند تا به

درستی همانند سازی گردند.

همه تلومرهایی که تا کنون جداسازی شده اند تکرارهایی از توالی های 5 الی 8 باز بوده اند.

در انسان توالی تلومری *TTAGGG* است که 1000 – 250 بار در انتهای هر کروموزوم تکرار شده

است تلومر انسان بوسیله *R.Moyzis* و دانشجویانش هنگامی که مشغول بررسی قطعات با تکرار بالا *DNA*

انسان بودند کشف شد. قطعات با تکرار بالا *(Highly repetitive DNA)* همانطور که از نامش بر می

آید از تعداد زیادی کپی یک توالی خاص تشکیل شده است که به دنبال هم قرار گرفته اند. هنگامی که بر روی

این توالی در کروموزوم انسان بررسی های انجام دادند دریافتند که این قطعات در نوک هر کروموزوم تقریباً به

اندازه یکسان قرار گرفته اند. این توالی ها توالی های شدت حفظ شده هستند که در همه

unicellular trypanosomes یافت شده اند.

توالی های مشابهی در سایر یوکاریوت ها یافت شده است.

شکل

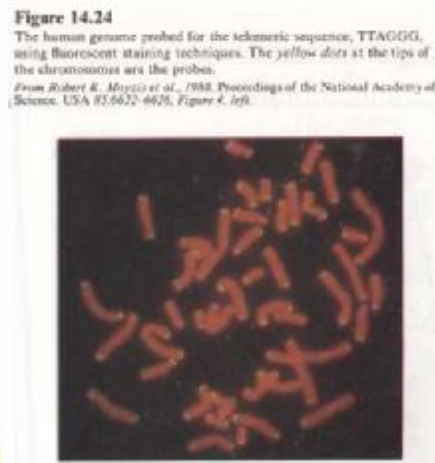


TABLE 14.4 Telomeric Sequences in Eukaryotes. The G-Rich Strand of the Double Helix Is Shown

Organism	Telomeric Repeat
Human beings, other mammals, birds, reptiles	TTAGGG
Trypanosomes	TTAGGG
Holotrichous ciliates (<i>Tetrahymena</i>)	GGGGTT
Hypotrichous ciliates (<i>Stylonychia</i>)	GGGGTTTT
Yeast	GT, GGT, and GGGT

Gall, Blackburn برای اولین بار در سال 1978 یکی از این توالی ها را جدا کردند. هنگامی که یک

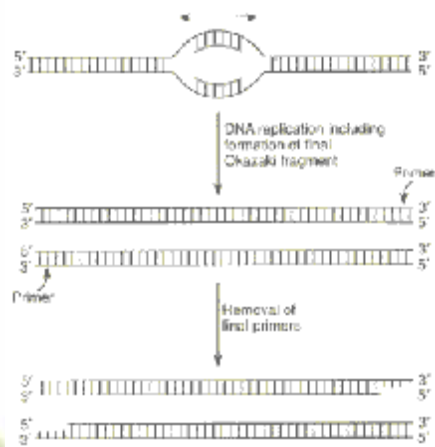
مولکول DNA خطی همانند سازی می شود رشته می تواند از $5' \rightarrow 3'$ تا به آخر همانند سازی شود رشته

$5' \rightarrow 3'$ که همانند سازی می شود سپس بوسیله RNA پلیماز می تواند تخریب شود و یک *gap* کوچک در

رشته حاصل باقی می گذارد.

شکل

Figure 14.25 Removal of final primers after the replication of linear DNA creates single-stranded ends.



همیشه رشته نخ‌ای از G مولکول DNA تلومری است که در انتهای تک رشته قرار می‌گیرد که یک $3' - overhang$ (متشکل از 12 الی 16 نوکلئوتید) را تشکیل می‌دهد. بنابراین فرآیند همانند سازی یک DNA خطی به طور معمول یک انتهای ناکامل بر جای می‌گذارد. لذا این شک بوجود می‌آید که یک مکانیسم یکتا برای همانند سازی تلومرها باید وجود داشته باشد.

به نظر می‌رسد توالی تلومری بدون کمک الگوی DNA و بوسیله آنزیمی به نام تلومراز که بوسیله $Blackburn$ و دانشجویانش کشف شد کامل گردد. این پدیده هنگامی دیده شد که تلومرهایی از یک گونه دیگر بوسیله مهندسی ژنتیک به مخمر انتقال داده شد. پس از یک چرخه سلول توالی تلومری مخمر به انتهای کروموزوم افزوده شده بود. به نظر می‌رسد که تعداد تکرار توالی تلومری متغیر است و در هر چرخه سلول قابل تغییر است. هر چند تعدادی مکانیسم ناشناخته تعداد این تکرارها را در محدوده خاصی نگاه می‌دارند.

شکل



به نظر می‌رسد جنبه دیگر عملکرد تلومری در ساختار دوم آن‌ها نهفته شده باشد. آن چنان که

بوسیله چندین روش آنالیز *DNA*، از جمله *non - denaturing polyarylamide - gal* دیده شده است به نظر می رسد کونفیگراسیون *Hairpin* یک بخش منظم از ساختارهای تلومری باشد. این ساختارهای *Hairpin* نوظهور هستند.

زیرا در آن ها $G - G$ دیده می شود که یک کونفیگراسیون غیر واتسون - کریک ای می باشد. شکست های تک رشته ای نیز به نظر می رسد بخشی از ساختار تلومر باشد.

هنگامی که تلومراز بوسیله *Blackburn* و دانشجویانش جدا شد آن ها کشف کردند که قطعه ای از *RNA* با 160 جفت - باز یک بخش داخلی از این آنزیم می باشد. در شرایط طبیعی *RNA* ناحیه ای دارد که با ناحیه غنی از *G* توالی تلومری گونه های مکمل است.

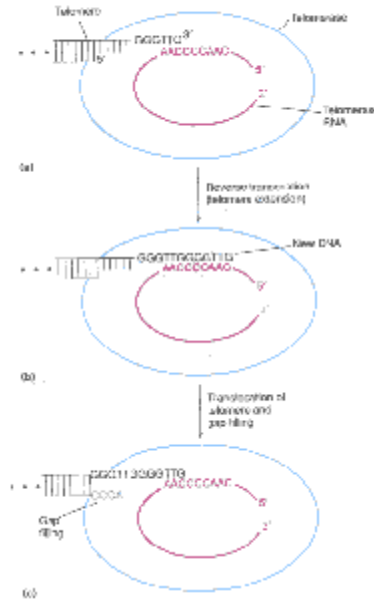
پس از انجام آزمایش های دقیق شامل اصلاح ژن برای *RNA* تلومراز، *Blackburn* و دانشجویان نشان دادند که تلومراز *RNA* به عنوان یک الگو استفاده می کند تا تکرارهای تلومری را به انتهای کروموزوم بیفزاید. بنابراین تلومراز یک *reverse transcriptase* می باشد که از نوکلئوتیدهای *RNA* به عنوان یک الگو برای ایجاد *DNA* استفاده می کند.

در یک مدل ابتدایی، *Blackburn* و دانشجویانش پیشنهاد کردند که اولین مرحله از گسترش تلومر هیبرید شدن انتهای 3' تلومر با جز *RNA* ای تلومراز می باشد.

شکل



Figure 14.26
Telomeric repeats enhance using telomeric RNA as a template.
Cloned by DNA polymerase I and ligase complete the DNA
telomere.
Science, 2003, 299:102-105



سپس انتهای 3' تلومر با الگوی RNA تلومر گسترش می یابد و در نهایت یک مرحله انتقال روی می دهد و مکان RNA تغییر می کند و با پر شدن فضای خالی ایجاد شده به کونفیگوراسیون اولیه باز می گردد و این عمل تکرار می شود. تک رشته غنی از C بوسیله DNA پلی مرز DNA I لیگاز سنتز می شود. به این روش تلومر انسان تا حدود 10kb (10000 جفت باز) گسترش می یابد.

طول تلومر به طور ساده ممکن است نتیجه یک میانگین بین فرآیند سنتز (که طول آن را افزایش می دهد) و فرآیند اگزونوکلیز (که طول آن را کاهش می دهد) باشد. اخیراً، دانشمندان بدنبال نقش تلومر در فرآیند پیر شدن (aging) سلول ها و تشکیل تومور می باشند. شاید طول تلومر یک نشانگر طول عمر سلول باشد و با کلیدی باشد به فرآیند پیر شدن عمومی. هرچند این اندیشه در حال حاضر در ابتدای راه است.