

## سانترومرها و تلومرها:

دو ناحیه از کروموزوم یوکاریوتی اعمال ویژه‌ای دارند. سانترومر و تلومر. سانترومر در حرکت کروموزوم در طی میتوز و میوز دخالت دارد و تلومر انتهای کروموزوم را مشخص می‌کند. کلمه *kintochore* نیز که در کارهای ژنتیک به وفور از آن استفاده می‌شود از نقطه نظر تکنیکی تقابل سطح فشرده کروموزوم (سانترومر) با میکروتوبول های دوکی شکل است. از *DNA* موجودات بزرگتر (مانند پستانداران) محتوى پروتئين 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.

شكل

Figure 14.20  
The kinetochore of a metaphase chromosome of the red kangaroo, *Macropus rufus*. The outer layer of the kinetochore is composed of microtubules attached to the kinetochore plate. Note the large mass of dark-staining chromatin, making up most of the figure. Magnification 30,000 $\times$ .  
From R. R. Brinkley Jr. 1971. J. Cell Biology 50:416-431.



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 می‌روند. هر چند می‌توان پلازمیدهایی جدا کرد که به طور عادی در طول تقسیم سلول همانند سازی می‌کنند.

احتمالاً آن سانترومراهایی دارند) (*CEN regions*) که به آن ها اجازه می دهد به طور همزمان با کروموزوم

میزبان همانند سازی کنند و جابجا شوند.

از طریق مهندسی ژنتیک این امکان بوجود آمده است که نواحی بسیار کوچکی جدا شدند که قادرند

به عنوان سانتروم عمل کنند. پس از تعیین توالی سانترومراهای ده کروموزوم مخمر این امکان بوجود آمد که

دریابیم که سانتروم در مخمر حدود 220 جفت باز طول و سه ناحیه مطابق دارد.

## شکل

Figure 14.21

Consensus sequence for the three regions (I–III) of ten yeast centromeres. Pu represents any purine, Py represents any pyrimidine, and X represents any base. The arrows are over inverted repeat sequences.

Source: Data from L. Clarke and J. Carbon, "The Structure and Function of Yeast Centromeres" in Annual Review of Genetics, 19:29–56, 1985.



قطر نواحی سانتروم کروموزوم مخمر در حدود  $200A^0$  –  $150A^0$  می باشد که چیزی در حدود قطر

میکروتوبول ها ( $200A^0$ ) است. و نشان می دهد که در سلول مخمر در طی میتوز یا میوز تنها یک

میکروتوبول به هر سانتروم متصل می شود.

یوکاریوت های بزرگتر در طی این فرآیندهای تقسیم میکروتوبول های متصل شده بیشتری دارند.

سانترومراهای مخمر در موارد دیگری نیز با سانترومراهای یوکاریوت های بزرگتر تفاوت دارد. بویژه اینکه هیچ

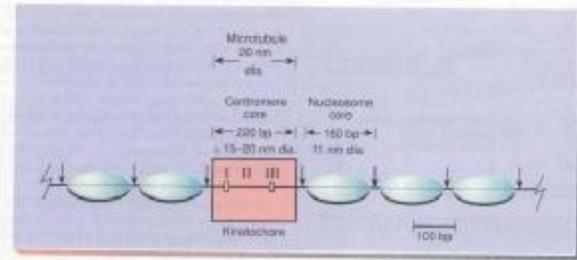
ناحیه منقبض شده سانترومی داشته باشد (DNA همراه). لذا تصویری که ما بر پایه مخمر از سازماندهی

سانتروم داریم مخمر فاقد نوکلئوزوم (جایگاه فوق حساس به نوکلئاز) باشند

## شکل

Figure 14.22

Schematic view of a yeast heterochromeric region. The arrows are the nucleosome hypersensitive sites. A telomere is about the same width as the centromeric region.  
Reproduced, with permission, from the Annual Review of Genetics, Volume 18, © 1987 by Annual Review Inc.

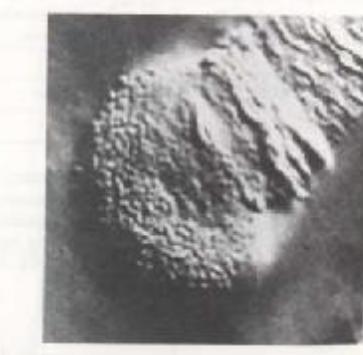


از آنجا که کروموزوم های یوکاریوتی خطی هستند هر کدام دو انتهای دارند که به هر انتهای یک تلومر گفته می شود که نه تنها انتهای کروموزوم را مشخص می کند بلکه چندین عمل مخصوص نیز انجام می دهد.

## شکل

Figure 14.23

Telomeres of polytene chromosome from the salivary gland of *Chironomus thummi*, using the technique of laser-scanning differential contrast imaging. Chromatin structure, possibly looping, is visible.  
From: Gisella J. Alitalo-Jäättilä, Michel Robert Niclouad, Stephen J. Katsimbras, Thomas M. Jovin, "Fluorescence Digital Imaging Microscopy in Cell Biology," Science (1985) 239:247-258 fig. 7C, pg. 253. Copyright 1985 by the AAAS.



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 اگزونوکلئاز گردند و نیز به انتهای کروموزوم اجازه دهنده باشد

درستی همانند سازی گردند.

همه تلومرها یکی 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 بروی 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 های شدت حفظ شده هستند که در همه توالي های مشابهی در سایر یوکاریوت ها یافت شده اند.

توالی های *unicellular trypanosomes* یافت شده اند.

شکل

**Figure 14.24**  
The human genome probed for the telomeric sequence, TTAGGG, using fluorescent staining techniques. The yellow dots at the tips of the chromosomes are the probes.  
*From Robert K. Moyzis et al., 1988. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 85:6622–6626, Figure 4, left.*



## جدول

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> )	GGGGTTT
Hypotrichous ciliates ( <i>Stylonychia</i> )	GGGGTTTT
Yeast	GT, GGT, and GGGT

برای اولین بار در سال 1978 یکی از این توالی‌ها را جدا کردند. هنگامی که یک

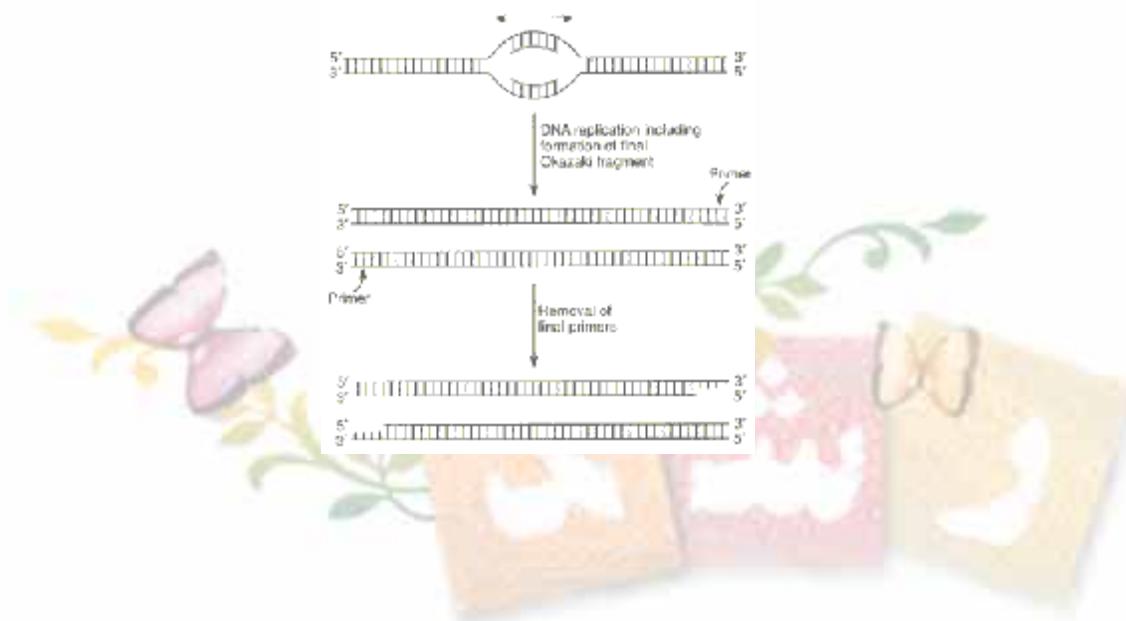
مولکول DNA خطی همانند سازی می‌شود رشته می‌تواند از  $5' \rightarrow 3'$  تا به آخر همانند سازی شود رشته

$5' \rightarrow 3'$  که همانند سازی می‌شود سپس بوسیله RNA پلیمراز می‌تواند تخریب شود و یک gap کوچک در

رشته حاصل باقی می‌گذارد.

## شكل

Figure 14.25  
Removal of Okazaki fragments after the replication of linear DNA creates single-stranded ends.



همیشه رشته نخی از *G* مولکول *DNA* تلومری است که در انتهای تک رشته قرار می گیرد که یک *3'-overhang* ( متشكل از 12 الی 16 نوکلئوتید ) را تشکیل می دهد. بنابراین فرآیند همانند سازی یک *DNA* خطی به طور معمول یک انتهای ناکامل بر جای می گذارد. لذا این شک بوجود می آید که یک مکانیسم یکتا برای همانند سازی تلومرها باید وجود داشته باشد.

به نظر می رسد توالي تلومری بدون کمک الگوی *DNA* و بوسیله آنزیمی به نام *Tlomerasz* که بوسیله *Black burn* و دانشجویانش کشف شد کامل گردد. این پدیده هنگامی دیده شد که تلومرهاي از یک گونه دیگر بوسیله مهندسي ژنتيك به مخمر انتقال داده شد. پس از یک چرخه سلول توالي تلومری مخمر به انتهای کروموزوم افزوده شده بود. به نظر می رسد که تعداد تکرار توالي تلومری متغير است و در هر چرخه سلول قابل تغيير است. هر چند تعدادي مکانیسم ناشناخته تعداد اين تكرارها را در محدوده خاصی نگاه می دارند.

شکل



Elizabeth H. Blackburn (1948- )  
Courtesy of Dr. Elizabeth H. Blackburn.

به نظر می رسد جنبه دیگر عملکرد تلومری در ساختار دوم آن ها نهفته شده باشد. آن چنان که

بوسیله چندین روش آنالیز *DNA*, از جمله *non-denaturing polyarylamide-gel* دیده شده است

به نظر می رسد کونفیگراسيون *Hairpin* یک بخش منظم از ساختارهای تلومری باشد. اين ساختارهای

*Hairpin* نوظهور هستند.

زیرا در آن ها *G* - *G* دیده می شود که یک کونفیگراسيون 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* *Blackburn*، تلومراز 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

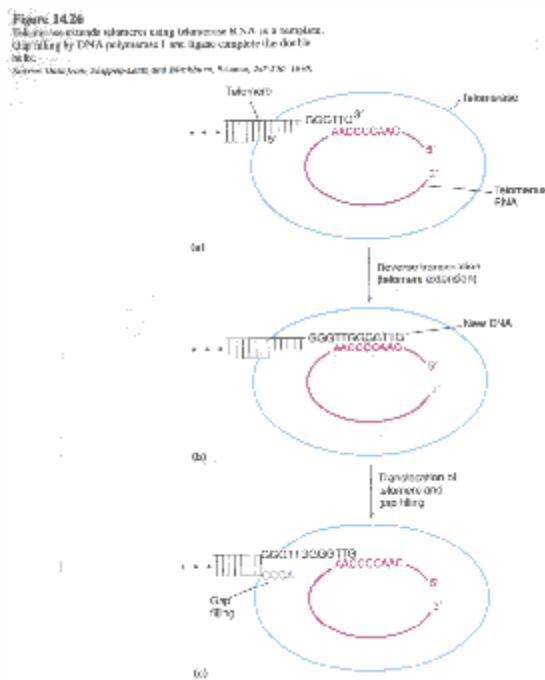
الگو برای ایجاد *DNA* استفاده می کند.

در یک مدل ابتدایی، *Blackburn* و دانشجویانش پیشنهاد کردند که اولین مرحله از گسترش تلومر

هیپرید شدن انتهای<sup>3'</sup> تلومر با جز *RNA* ای تلومراز می باشد.

شكل





سپس انتهای' 3' تلومراز با الگوی *RNA* تلومراز گسترش می یابد و در نهایت یک مرحله انتقال روی می دهد و مکان *RNA* تغییر می کند و با پرشدن فضای خالی ایجاد شده به کونفیگوراسیون اولیه باز می گردد و این عمل تکرار می شود. تک رشته غنی از *C* بوسیله *DNA*, پلی مراز *I* لیگاز سنتز می شود. به این روش تلومر انسان تا حدود 10000 (10kb 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 اگزونوکلئاز (که طول آن را کاهش می دهد) باشد. اخیراً، دانشمندان بدنبال نقش تلومراز در فرآیند پیر شدن (aging) سلول ها و تشکیل تومور می باشند. شاید طول تلومر یک نشانگر طول عمر سلول باشد و یا کلیدی باشد به فرآیند پیر شدن عمومی. هر چند این اندیشه در حال حاضر در ابتدای راه است.