جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد



مقاله آموزشی

# سانترومر: بررسی ویژگی‌ها و نقش‌ها

مجید فصیح*، رضا معالی امیری، منصور امیدی

کرج، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی، دانشکده علوم و مهندسی کشاورزی، گروه زراعت و اصلاح نباتات

## چکیده

**سانترومر ناحیه‌ای خاص بر روی کروموزوم است که جدا شدن کروماتیدهای خواهری در جریان تقسیم سلولی را هدایت و تنظیم می‌کند. هویت سانترومر به صورت غیر ژنتیکی و با آرایش منحصر بفردی از کروماتین و همچنین با حضور پروتئین اختصاصی‌سانترومر،CenH3، تعیین می‌شود که فرم تغییر کرده‌ای ازهیستون معمول کروموزوم،H3، بوده و جایگزین این هیستون در سانترومر می‌شود. سانترومر در ناحیه کروماتینی حفاظت شده‌ای قرار گرفته و شامل دو بخش کروماتین حاوی CenH3 در مرکز و ناحیه هتروکروماتینی احاطه کننده آنست. کروماتین حاوی CenH3 مسئول شکل‌گیری در حالی که هتروکروماتین ناحیه پری‌سانتریک مسئول اتصال کروماتیدهای خواهری است. اتصال سانترومر به رشته‌های دوک توسط ساختاری سه لایه و متشکل از اجزاء پروتئینی زیاد شکل می‌گیرد. بسیاری از پروتئین‌های در بین گونههای مختلف یوکاریوتی حفاظت شده‌اند که نشان می‌دهد که بزرگ‌تر عالی که به چندین میکروتوبول متصل می‌شوند از تکرار زیر واحدهای ساختاری ثابت، معادل با کینتوکور ساده مخمر تشکیل شده‌اند. در این مقاله بطور مختصر با خواص این قسمت از ژنوم آشنا می شویم.**

**واژه‌های کلیدی: سانترومر؛ کروماتین حاوی CenH3 ؛هتروکروماتین؛ کینتوکور**

## مقدمه

یکی از اصلی‌ترین مراحل تقسیم هسته، تفرق یکسان کروماتیدهای خواهری در مرحله آنافاز یا به عبارت دیگر تفکیک کروزومی است که با اتصال رشته های میکروتوبولی دوک به سانترومرها[1] انجام می‌شود و بدین ترتیب پایداری ژنتیکی را ایجاد می‌کند. سانترومرها معمولا دارای رشته خاصی از DNA هستند که در یوکاریوت‌های ساده، توالی‌های نسبتا کوتاه و ساده و در یوکاریوت‌های آلی شامل تکرارهای بسیار زیاد و پشت سرهم یک توالی خاص به نام ماهواره[2] هستند (۱). DNA سانترومر از جمله DNAهای بسیار تغییر پذیر ژنوم می‌باشد اما با وجود این تکامل سریع، سانترومرها ساختمان و ماهیت حفاظت شده[3] دارند. در نتیجه هویت سانترومر توسط عوامل غیر ژنتیکی (تغییرات اپی‌ژنتیکی) و جدا از توالی DNA تعیین می‌شود (۲). در هنگام تقسیم هسته ساختاری ناپایدار به نام کینتوکور[4] بر روی سانترومر شکل می‌گیرد که نقش واسطه در اتصال رشته‌های دوک به سانترومر دارد. کینتوکور اجتماعی از پروتئین‌های گوناگون است که این

1. Centromere
2. Satellite DNA
3. Conserved
4. Kinetochore

* مجید فصیح، Bsc
کرج، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی، دانشکده علوم و مهندسی کشاورزی، گروه زراعت و اصلاح نباتات
تلفن: ۰۹۳۵۱۸۲۶۴۵۵ / E.mail:mfasih.1999@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۸۹/۴/۶ تاریخ پذیرش: ۸۹/۷/۱۰

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد



پروتئین‌ها علاوه بر نقش ساختاری در کینتوکور، تفکیک کروموزومی را نیز تنظیم می‌کنند (۴).

## DNA سانترومر

اعمال حفاظت شده سانترومرها مطالعات DNA سانترومری را در یافتن بعضی شباهت‌ها جالب می‌کند. این اعمال در گونه‌ها حفاظت شده هستند اما اجزاء DNA که درگیر در تشکیل کینتوکور می‌باشند حتی بین گونه‌های خیلی نزدیک متفاوت است. در گیاهان گلدار، سانترومرهای مختلف در یک ژنوم، معمولا شامل اجزاء یکسان DNA هستند که شامل ردیف‌های بزرگ تکرارهای ماهواره سانترومری و رترو ترانسپوزون‌های سانترومری است اما فراوانی و آرایش این تکرارها اساسا در داخل و بین گونه‌ها متفاوت است (۵). بنابراین توالیهای DNA اولیه سانترومرها بین موجودات مدل مختلف خیلی حفاظت شده نیستند و می‌توانند بطور معنی داری مابین گونه‌های خیلی نزدیک متغیر باشند (۶). در آرابیدوپسیس تالیانگ[5] ، ماهواره‌های bp۱۸۰ بعنوان اجزاء اولیه سانترومر از bp ۱۷۸ – ۱۶۴ در خویشاوندان آرابیدوپسیس گریفیتیانا[6] (2n=23) و bp ۱۷۸ – ۱۶۷ در A. pumila (2n=32) متغیر است (۶و۷و۸). تنوع نامشخص و تکامل سریع DNA سانترومری در دیگر گیاهان نیز دیده شده است. در برنج اندازه کلی CentO و CRR از ۶۰ کیلو باز تا دو میلیون باز در کروموزوم‌های مختلف تغییر می‌کند. CentO همچنین به دو زیر خانواده متمایز با طول های bp ۱۵۵ و bp۱۶۴ گروه بندی می‌شود که اساسا گروه دوم در نتیجه ورود bp ۱۰ در زیر خانواده اولی ایجاد می‌گردد. در هر زیر خانواده نیز انواع متعددی از تغییرات شامل تغییرات تک بازی، ورودها یا حذف‌ها می‌تواند اتفاق بیافتد (۶و۹). در یوکاریوت‌ها انواع مختلفی از سانترومر دیده می‌شود. گاهی سانترومر شامل توالی تقریبا ثابتی از DNA است و در ناحیه محدودی از کروموزوم دیده می‌شود. به عنوان مثال کلیه سانترومرهای ۱۶ کروموزوم مخمرساکارومیسس سروزیه[7] شامل یک توالی کوتاه و ساده با ۱۲۵ جفت باز می‌باشند و این جفت بازها به صورت سه عنصر[8] CDEI، CDEII و CDEIII قرارگرفته‌اند (۴-۱) (شکل۱). جهت گیری CDEIII نسبت به دوعنصر دیگر مهم‌تر است زیرا به کمپلکس پروتئینی خاصی متصل می‌شود و واژگونی آن باعث اختلال در عملکرد سانترومر می‌شود. برعکس، تغییر در آرایش دو عنصر دیگر تأثیر کمی بر عملکرد سانترومر دارد (۱). وجود این توالی‌های مشابه در سانترومرهای مخمرساکارومیسس سروزیه، نشان می‌دهد که توالی DNA عاملی ضروری در شکل‌گیری سانترومر است (۳). بیشتر یوکاریوت‌ها دارای نوع دیگری از سانترومر، با طول بیشتری از DNA هستند. این سانترومرهای ناحیه‌ای[9] اغلب در بخش‌های هتروکروماتینی قرار می‌گیرند و از پشت سرهم قرار گرفتن واحدهای یکسان DNA به نام ماهواره تشکیل شده‌اند و به دلیل تکراری بودن توالی آن کلون کردن یا تکثیر این ناحیه بسیار دشوار است (۱۰). در ساکارومیسس پومب[10] سانترومر دارای توالی kbp ۱۰۰-۴۰ است و شامل یک بخش مرکزی به طول kbp ۴ که از دو طرف توسط دو ناحیه هتروکروماتینی داخلی[11] و خارجی[12] احاطه شده است. درمگس سرکه[13] سانترومر شامل توالی kbp ۴۲۰ متشکل از توالی‌های پشت سرهم bp ۵ به همراه عناصر ترانسپوزومی بین آنهاست (۴و۱۱و۱۲)(شکل۱). سانترومرهای انسان به طور متوسط طولی برابر با Mb ۳ دارند و دارای نوع خاصی از واحدهای ۱۷۱ جفت بازی و غنی از نوکلئوتیدهای A و T به نام ماهواره آلفا[14] است که در حدود ۱۸۰۰۰ بار تکرار شده‌اند و این توالی‌های تکراری در تمام کروموزوم‌های انسان دیده می‌شود (۴و۱۰و۱۱و۱۲) (شکل۱).

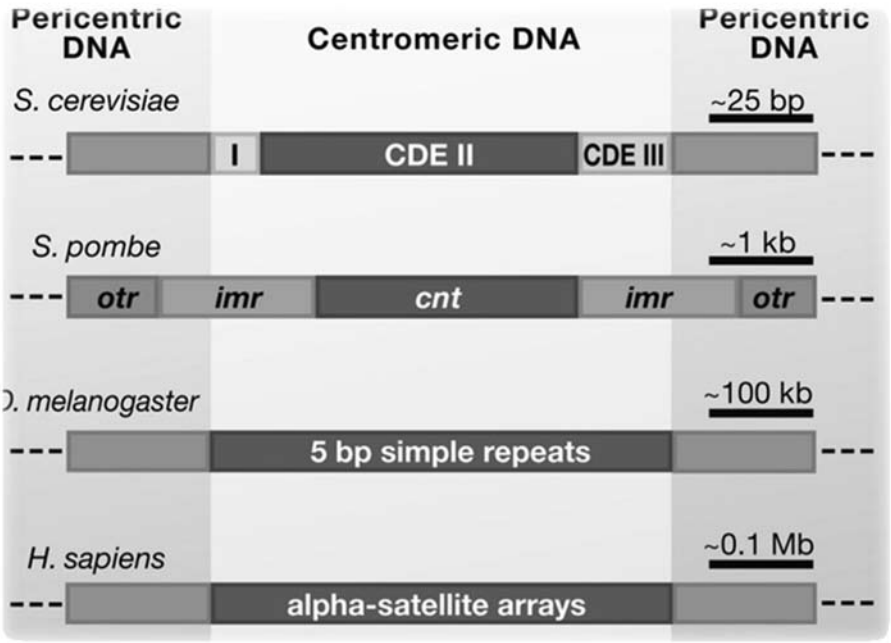
## هویت سانترومر

سانترومرها نقاط حفاظت شده کروموزوم بوده و مکانیسم‌های تفکیک حفاظت شده‌ای دارند اما DNA های سانترومری بسیار متفاوت از یکدیگرند و نسبت به بقیه DNAهای کروموزومی تغییرات سریع‌تری دارند و تا بحال توالی حفاظت شده‌ای از DNA در سانترومر پیدا نشده است (حتی در توالی های مخمر ساکارومیسس سروزیه) (۱۳و۱۴). شکل‌گیری نئوسانترومرها[15] که سانترومرهای ایجاد شده در نقاط غیر سانترومری و فاقد تکرارهای ماهواره آلفا هستند، نشان می‌دهد که در برخی شرایط DNAهای غیرسانترومری می‌توانند بعضی خواص سانترومری را نشان دهند (۱۳و۱۵). همچنین در کروموزوم‌های با دو سانترومر دیده شده که با وجود مشابه بودن توالی دو سانترومر فقط یکی از آنها فعال بوده و دیگری به دلیل عوامل غیرژنتیکی قادر به تشکیل کینتوکور نیست. تحقیقات نشان داده است که یک سانترومر غیرفعال در یک کروموزوم حلقوی، می‌تواند بدون تغییر در توالی ساختمان DNA به یک سانترومر فعال تبدیل شود (۱۲). این موارد نشان میدهد که علی رغم وجود همبستگی شدید بین مکان سانترومر و حضور توالی‌های ماهواره، هویت سانترومر در تمام یوکاریوت‌ها به صورت غیرژنتیکی تعیین می‌شود و توالی DNA عامل اصلی در تعیین هویت سانترومر و عملکرد آن نیست (۱۳و۱۶).

5. Arabidopsis thaliang
6. A.griffithiana
7. Saccharomyces cerevisiae
8. Centromere DNA elements
9. localized
10. Schizosaccharomyces pomb
11. Innermost repeats (IMR)
12. Outer repeats (OTR)
13. Drosophila
14. α-satellite
15. Neocentromeres

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد






**شکل ۱:** ساختار سانترومر یوکاریوت‌ها (برای توضیح به متن مراجعه شود)(۴).

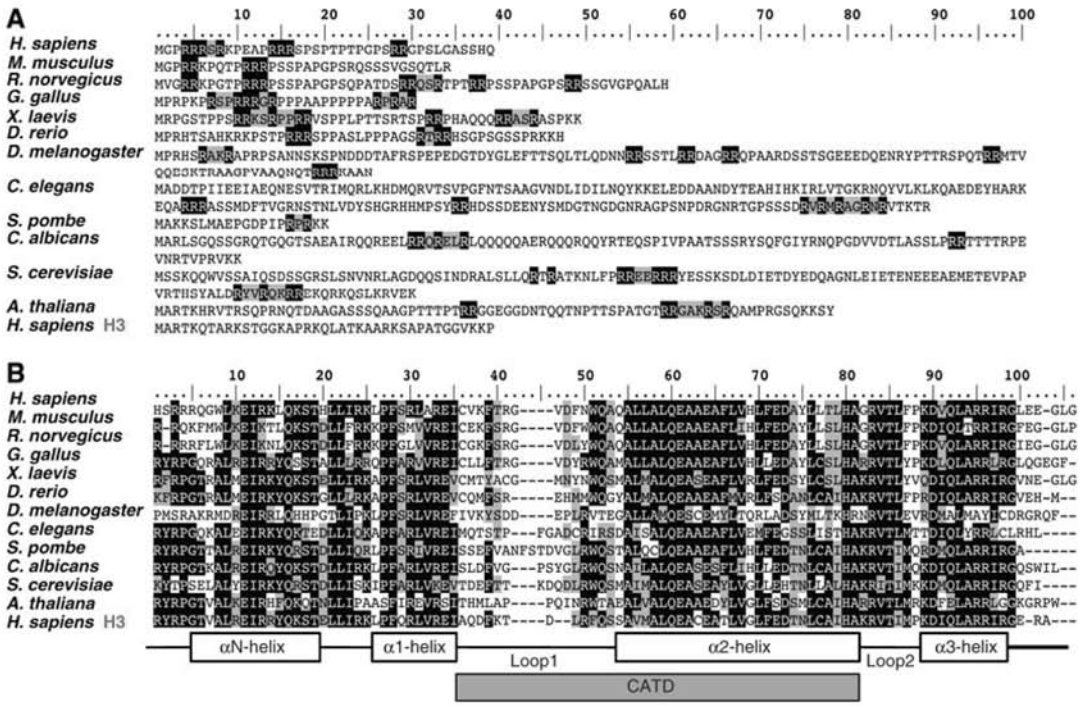
$CenH_3$

پروتئین CenH3 با وزن مولکولی 17 kDa تنها در ساختمان کروماتین سانترومر قراردارد. بارزترین ویژگی این پروتئین داشتن یک ناحیه آمین [16] انتهایی بسیار متفاوت از نظر اندازه و توالی آمینو اسیدی در یوکاریوت‌های مختلف است (۱۷). به عنوان مثال طول آن در ساکاروسیس سروزیه و مگس سرکه به ترتیب ۱۲۰، ۱۳۰ و در انسان از ۴۵ آمینواسید تشکیل شده و هیچ شباهتی با انتهای آمینی هیستون‌های معمول کروموزوم ندارد (۱۲و۱۸). در مقابل بخش دیگری به نام ناحیه تاخورده هیستونی[17] یا HFD در پایانه کربوکسیلی وجود دارد که تقریبا ۶۰ درصد با هیستون $H_3$ شباهت دارد اما به طور متوسط فقط دارای ۴۸ درصد همولوژی در یوکاریوت‌های مختلف است (۱۷). ناحیه HFD شامل سه مارپیچ آلفا[18] است که توسط دو حلقه از هم جدا شده‌اند (۱۶)(شکل۲). با توجه به عدم وجود همولوژی در ناحیه آمینی و همولوژی کم در ناحیه HFD در یوکاریوت‌ها، مشخص شده است که برخلاف ساختمان حفاظت شده هیستون $H_3$، هیستون سانترومر به سرعت تغییر می‌کند و این تغییرات مطابق با توالی ژنومی مرتبط با آن است زیرا هیستون سانترومر در ارتباط با توالی بسیار تغییرپذیرDNA سانترومر است اما هیستون معمول کروموزوم با سطوح مختلف ژنومی در ارتباط است و در نتیجه محدودیت‌های تکاملی بیشتری دارد (۱۷و۱۸). هیستون‌های سانترومری علی رغم تفاوت‌های زیاد چندین ویژگی حفاظت شده دارند. یکی از آنها حضور ۶-۲ اسیدآمینه در حلقه شماره یک بین دو مارپیچ $\alpha_1, \alpha_2$ است و دیگری وجود مقادیر زیاد اسید آمینه آرژنین در پایانه آمینی است (۱۲) (شکل۲). نوکلئوزوم‌های سانترومری دارای $CenH_3$ ، ساختمان محکم‌تری نسبت به سایر نوکلئوزوم‌های کروموزومی دارند که این استحکام به واکنش بین دو زیر واحد $CenH_3$ و $H_4$ در نوکلئوزوم نسبت داده می‌شود (۱۸و۱۶). در ناحیه HFD هیستون سانترومری، مارپیچ شماره دو آلفا ($2\alpha$) و حلقه یک، سطحی را بوجود می آورند که باعث ارتباط با زیر واحد $H_4$ می‌شود. به علاوه با قرار دادن این ناحیه در هیستون $H_3$ می‌توان این هیستون نوترکیب را به جای $CenH_3$ در سانترومر قرار دارد در نتیجه به آن ناحیه قرارگیری CenH3 یا CATD [19] می‌گویند (۱۷و۱۸) (شکل۱). حضور CATD برای قرارگیری هیستون CenH3 در سانترومر ضروری است. زیرا کمپلکس‌های کروماتینی تنها CATD را شناسایی می‌کنند و ازطریق آن به هیستون متصل می‌شوند (۱۲و۱۶).

## ترکیب و ساختمان کروماتین سانترومر

ناتوانی در شناسایی موتیف‌های قابل تشخیص بین توالی‌های سانترومری در گونه‌های مختلف پیشنهاد می‌کند که یکسانی و توارث سانترومر وابسته به ویژگی‌های منحصر بفرد کروماتین سانترومری است (۱۹). ساختمان و ترکیب کروماتین سانترومر در یوکاریوت‌ها از ساکارومیسس سروزیه تا انسان

16. N-terminal domain
17. Histon fold domain
18. α- Helix
19. Cenp-A Targeting domain




**شکل۲:** CenH3 نوع متفاوتی از هیستون H3 است که گوناگونی بسیار زیادی دارد و به سرعت تغییر می‌کند. مقایسه توالی ناحیه انتهایی آمینی (A) و ناحیه تاخورده هیستونی (B)(HFD) در پروتئین CenH3 گونه‌های مختلف، از مخمر ساکارومیسس سروزیه تا انسان، نشان داده شده است. برای مقایسه بهتر در پایین هر قسمت توالی هیستون H3 نشان داده شده است. موتیف‌های غنی ازR در قسمتA وساختار ثانویهHFD در قسمت B مشخص شده است. جایگاه CATD که باعث قرارگیری CenH3 در سانترومر شده و خواص ساختاری مشخصی را به نوکلئوزوم CenH3 می‌دهد، مشخص شده است (۱۲).

بسیار حفاظت شده است. کروماتین سانترومرهای یوکاریوتی دارای آرایش و ترکیبی متفاوت با کروماتین سایر نقاط کروموزوم می‌باشد و بوجود آمدن این ساختار به حضور هیستون CenH3 نسبت داده می‌شود (۲۰و۲۱). کروماتین سانترومر حاوی نوع متفاوتی از هیستون به نام CenH3 است که جایگزین هیستون معمول کروموزوم ($H_3$) می‌شود و در کلیه یوکاریوت‌ها این پروتئین هیستون با ایزوفرم‌های مختلف وجود دارد: در آرابیدوپسیس *HTR12* $CenH3^{Cse4}$ در ساکارومیس سروزیه، $CenH3^{CID}$ در مگس سرکه، $CenH3^{Cnp1}$ در ساکارومیس پومب و $CenH3^{CENP-A}$ در انسان و بعلت ارتباط ویژه آن با سانترومرهای فعال در همه موجودات، CenH3 بعنوان یک مارکر در شناسایی نواحی فعال استفاده شده است و با توالی‌های DNA سانترومری مرتبط است (۱۳و۱۸و۲۴-۲۱).

CenH3 در تمام سانترومرهای فعال و همچنین در نئوسانترومرها وجود دارند. با توجه به اینکه نئوسانترومرها فاقد تکرارهای آلفا هستند میتوان گفت که قرارگیری آنها مستقل از توالی DNA است (۱۶). حضور این پروتئین نه تنها از لحاظ ساختاری بلکه از لحاظ عملکردی نیز حائز اهمیت است و کینتوکور فقط بر روی کروماتین حاوی این نوع پروتئین شکل می‌گیرد و در نتیجه پروتئین هیستون CenH3 بعنوان فاکتور غیر ژنتیکی تعیین‌کننده هویت سانترومر شناخته شده است (۲۰و۲۱). CenH3 می‌تواند به هر قسمتی از ژنوم برود اما هنگامی که به مناطق غیرسانترومری متصل می‌شود، نوکلئوزوم بوجود آمده ناپایدارتر بوده و به راحتی جدا می‌شود. اما در مقابل، نوکلئوزوم‌های سانترومری پایدار بوده و به سانترومر متصل می‌شوند. براین اساس نئوسانترومرها اگر چه می‌توانند در همه جای DNA به وجود آیند اما هیچ شباهتی با DNA سانترومر ندارند (۱۲و۱۸).

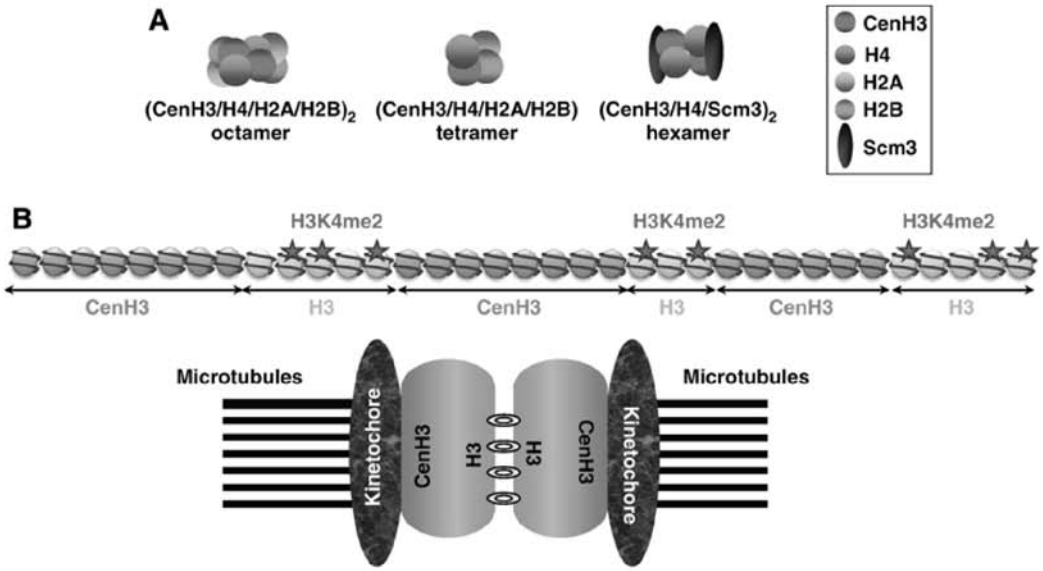
سانترومرها از دو بخش کروماتین حاوی $CenH_3$ در مرکز و نواحی هتروکروماتین تشکیل شده و این دو بخش از لحاظ عملکردی و ساختاری ناحیه‌ای متمایز را به عنوان سانترومر به وجود می‌آورند. کروماتین حاوی $CenH_3$ مسئول تشکیل کینتوکور است و هتروکروماتین اطراف آن باعث اتصال کروماتیدهای خواهری می‌شود (۱۰و۱۲). در بخش مرکزی سانترومر

واحدهای نوکلئوزوم $CenH_3$ در بین واحدهای نوکلئوزوم $H_3$ قرارمی‌گیرند (شکل۳). هیستون های $H_3$ بسیار حفاظت شده‌اند اما در پایانه سر خود دارای مکان هایی برای اعمال تغییرات پس ترجمه‌ای[20] هستند که این تغییرات با عملکرد آنها به خصوص در شکل‌گیری یا به هم ریختن کروماتین ارتباط دارد. [هیستون های متیله شده H3K9me و H3K4me2 دو نوع هیستون تغییر یافته‌اند که اولی هیستون دی متیله شده در لیزین شماره ۹ و مربوط به مناطق هتروکروماتین و خاموش کروموزوم می‌شود و دومی هیستون‌های دی متیله شده در لیزین شماره۴ و در مناطق باز و یوکروماتین کروموزوم قرار دارد (۱۰و۱۸)] در بخش مرکزی سانترومر واحدهای نوکلئوزوم $CenH_3$ قرار دارند و در بین آنها واحدهای پراکنده شده‌اند. هنگام میتوز واحدهای $H_3K_4me_2$ در زیر واحدهای $CenH_3$ در فضای بین دو کروماتید خواهری قرار می‌گیرند و بلوک های $CenH_3$ به طرف کینتوکور جهت‌گیری می‌کنند. این آرایش باعث می‌شود که رشته‌های دوک از دو طرف به کروموزوم بچسبند (۴و۱۲و۱۸) (شکل۳).

## نوکلئوزوم سانترومر

نوکلئوزوم‌های معمول کروموزوم که در مناطق غیرسانترومری قرار دارند دارای هسته‌های پروتئینی اکتامر با واحدهای $(H_2A، H_2B، H_3، H_4)_2$ می‌باشند. نوکلئوزوم‌های سانترومری حاوی دو نوع هسته پروتئینی هوموتیپیک[21] و هتروتیپیک[22] هستند. در هسته‌های هوموتیپیک دو واحد CenH3 جایگزین دو واحد $H_3$ شده است اما هسته‌های هتروتیپیک حاوی یک واحد CenH3 و یک واحد $H_3$ می‌باشد. نوکلئوزوم مگس سرکه تترامری هوموتیپیکی است و از واحدهای $(H_2A، H_2B، H_4، CenH3)$ تشکیل شده است. در شرایط *in vitro* در ساکارومیسس سروزیه پروتئین غیرهیستونی به نام Scm۳ جایگزین زیرواحدهای $H_2B$ و $H_2A$ می‌شود و درنتیجه نوکلئوزوم آن هگزامری از واحدهای $(H_4، Scm3 ، CenH3)_2$ است (۱۲و۱۴) (شکل۳).

در شرایط داخل بدن[23] مشخص شده که کروماتین سانترومری Cse4 و Scm3 هیستون $H_2B$ و $H_2A$ ندارند. احتمالا پروتئین Scm3




**شکل۳:** ساختمان کروماتین CenH3.(A) نوکلئوزوم CenH3 می تواند همچون نوکلئوزوم‌های معمول اکتامری باشد با آرایش $(CenH3/H4/H2A/H2B)_2$. در مگس سرکه شکل‌گیری «نوکلئوزوم نصف»، تترامری از (CenH3/H4/H2A/H2B) پیشنهاد شده است. در ساکارومیسس سروزیه گزارش شده که دایمرهای H2A/H2B با Scm3 جایگزین شده است و هگزامر غیرعادی $(CenH3/H4/Scm3)_2$ را بوجود می‌آورد.(B) در کروماتین سانترومری بلوک‌های نوکلئوزوم CenH3 در بین بلوک‌های نوکلئوزوم هیستون H3 قرار گرفته‌اند. واحدهای H3 یک الگوی اصلاح پس ترجمه‌ای هیستون را نشان می‌دهند و به صورت H3K4me2 در می‌آیند. در هنگام میتوز این بلوک‌ها تبدیل شدن کروماتین سانترومر به یک ساختار بالاتر را هدایت می‌کنند که در آن واحدهای H3 در فضای بین دو کروماتید خواهری قرار می‌گیرند و بلوک‌های CenH3 به طرف کینتوکور قرار گرفته واین آرایش باعث اتصال دو قطبی می‌شود (۱۲).

20. Post-translational modifications
21. Homotypic
22. Heterotypic
23. in vivo

جزء نوکلئوزوم در شرایط داخل بدن نمی‌باشد و در عوض Scm3 یک نوع چاپرون برای Cse4 تلقی می‌شود و تشکیل کمپلکسی با تترامر $Cse4:H_4$ در کروماتین سانترومری می‌دهد و برای همکاری یا ثبات Cse۴ در سانترومرها ضروری می‌باشد. در واقع، Scm3 قادر است که جایگزین $H_2A$ و$H_2B$ شود هنگامیکه با اکتامرهای دارنده $H_4$، $H_2B$، $H_2A$ و Cse4 ترکیب شود. هنوز مشخص نیست که آیا تترامرهای $Cse4:H_4$ ابتدا با تترامرهای $H_2B$ و $H_2A$ در چند نقطه در چرخه سلولی مرتبط می‌شوند و سپس بوسیله Scm3 جایگزین می‌شوند (۲۸-۲۵). به هرحال، پیشنهاد می‌کنند که کمپلکس کینتوکور $Scm3-Cse\ 4-H_4$ ممکن است برای سانترومرها در یوکاریوت‌های آلی نیز مناسب باشد اگرچه ارتولوگ‌های Scm3 تاکنون کشف نشده‌اند (۱۹و۲۶).

پیشنهاد می‌کند که نوکلئوزوم مرتبط با CenH3 یک ثبات کنفرماسیونی نسبت به کروماتین معمولی نشان می‌دهد که نتیجه وجود انتهای آمینی تغییرپذیر و جایگزینی تعدادی اسید آمینه مهم در مقایسه با H3 معمولی است. این کروماتین سانترومری مخصوص ساختمان متراکم تری دارد که بعنوان یک پلات فرم در تجمع کینتوکورها بکار می‌رود (۶).

## چرخه سلولی و سانترومر

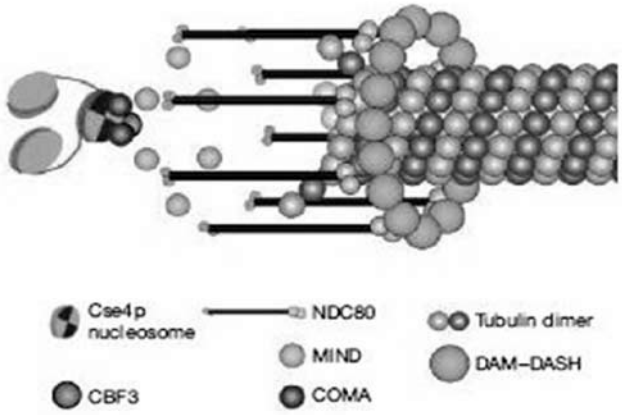
نوکلئوزوم‌های $H_3$ کروموزوم مادری، در فاز سنتز[24] به صورت تصادفی بین دو رشته دختری پخش می‌شوند و در نتیجه فواصلی[25] در رشته‌های دختری بوجود می‌آید. منطبق با همانندسازی DNA این فاصله‌ها در همان فاز سنتز توسط نوکلئوزوم تازه ساخته شده پر می‌شود. برخلاف نوکلئوزوم‌های ۳H تجمع نوکلئوزوم‌های سانترومری مستقل از همانندسازی DNA است. هنگام همانندسازی DNA در فاز s نوکلئوزوم‌های رشته مادری به طور مساوی بین دو رشته دختری توزیع می‌شوند اما فاصله‌های بوجود آمده یا به سرعت توسط نوکلئوزوم‌های $H_3$ پر شده و یا اینکه تا تولید مجدد نوکلئوزوم‌های سانترومری جدید باقی خواهند ماند. زمان پرشدن دوباره این فاصله‌ها در یوکاریوت‌های مختلف متفاوت است. به عنوان مثال در انسان هنگام میتوز در اواخر مرحله تلوفاز و اوایل $G_1$ درحالی که در جنین‌های مگس سرکه که مرحله $G_1/G_2$ ندارند، این عمل در مرحله آنافاز انجام می‌شود. پر شدن دوباره نوکلئوزوم‌های سانترومری در آنافاز و تلوفاز نشان می‌دهد که کمپلکس کینتوکور بر روی کروماتین‌های حاوی نصف میزان معمول CenH۳ شکل می‌گیرد که علت آن هنوز مشخص نشده است. تقسیم شدن برابر نوکلئوزوم‌های سانترومری در مرحله s بین دو رشته دختری با توجه به پایداری بالای نوکلئوزوم‌های $CenH_3$ بیانگر مکانیسمی ساده برای ادامه وراثت $CenH_3$ و سانترومر از نسلی به نسل دیگر است (۱۴و۱۸و۲۹).

## کینتوکور

اتصال رشته‌های دوک به کروموزوم با واسطه ساختاری به نام کینتوکور صورت می‌گیرد. کینتوکورها کمپلکس‌های بزرگ پروتئینی هستند که با شروع تقسیم هسته (میتوز یا میوز) بر روی سانترومرها شکل می‌گیرند و سکویی برای اتصال رشته‌های میکروتوبولی دوک بوجود می‌آورند. ساختمان کینتوکور شامل سه لایه است : لایه داخلی در ارتباط مستقیم با کروماتین سانترومراست و دو لایه میانی و بیرونی باعث اتصال رشته‌های میکروتوبولی می‌شوند. پروتئین‌های لایه‌ی بیرونی ناپایدار بوده و فقط هنگام آنافاز شکل می‌گیرند (۳۰و۳۱). کینتوکور از مجموع واحدهای بسیار زیاد پروتئینی ساخته شده که این واحدها در غالب چندین کمپلکس پروتئینی قرار گرفته‌اند. در ساکارومیسس سروزیه اتصال هیستون‌های سانتروری به کینتوکور توسط پروتئین کینتوکوری خاصی به نام COMA صورت می‌گیرد (۳۲). در پایانه آمینی هیستون سانترومری ساکارومیسس سروزیه – $CenH3^{Cse4}$ – موتیفی[26] با ۳۳ آمینواسید به نام END یافت شده که با کمپلکس COMA در ارتباط است و COMA نیز خود با سایر کمپلکس‌های کینتوکور ارتباط دارد. دو کمپلکس $NDC_{80}$ و MIND در اتصال کینتوکور به رشته‌های میکروتوبولی نقش دارند و شبکه DAM/DASH حرکات کروموزومی را تنظیم می‌کنند (۱۲و۳۳) (شکل۴). در لایه داخلی کینه توکور، پروتئینی متصل به DNA به نام CBF3 وجود دارد که برای قرار گرفتن سایر اجزاء کینتوکور ضروری است (شکل۴). کمپلکس CBF۳ در مخمر دارای Skp1،Ctf13،Cep3، Ndc10 فاکتورهای تجمع کروماتینی CAF-1 پروتئین‌های Hir، پروتئین‌های هتروکروماتین Sir1، پروتئین تنظیم‌کننده کروماتین Spt4، پروتئین متصل به سانترومر Mis6 و پروتئولیز وابسته به یوبیکوئیتین می‌باشد (۳۹و۳۴). همچنین حضور هیستون سانترومر برای شکل‌گیری کینتوکور ضروری است (۳۲و۳۳). CenH۳ به عنوان سکویی برای قرار گرفتن اجزاء پروتئینی کینتوکور عمل می‌کند. حضور هیستون‌های سانترومری همچنین در سلول‌های جانوری برای شکل‌گیری کینتوکور ضروری است اما هنوز مشخص نیست که آیا پروتئین متصل شونده به DNA همچون CBF3 در این سلول‌ها وجود دارند یا نه (۳۰و۳۳). در سلول‌های پستانداران، حداقل دو پروتئین ضروری برای لود شدن $CenH_3$ وجود دارد : Mis18 و HsKNL2 و عدم وجود این دو پروتئین سبب حذف $CenH_3$ از سانترومر می‌گردد (۶و۴۰). سانترومر ساکارومیسس سروزیه تنها به یک میکروتوبول متصل می‌شود اما برعکس، سانترومرهای ناحیه‌ای که ساختمان پیچیده‌ای دارند به میکروتوبول‌های زیادی متصل می‌شوند (تقریبا ۲۵-۲۰ در انسان). شمارش

24. S-phase
25. Gaps
26. Motif

تعداد کمپلکس‌های پروتئینی هسته مرکز کینتوکورهای ساکارومیسس پومب و کاندیدا آلبیکنز[27] نشان داده است که تعداد کمپلکس‌های پروتئینی مرتبط با یک میکروتوبول در این کینتوکورهای پیچیده تقریباً برابر با تعداد آن در ساکارومیسس سروزیه است که نشان می‌دهد کینتوکورهای پیچیده بسته به تعداد رشته‌های دوک متصل، از تعداد زیر واحدهای حفاظت شده برابر تشکیل شده‌اند که هر ساختار مسئول اتصال به یک رشته میکروتوبول می‌باشد. در نتیجه کینتوکورهای پیچیده از تکرار زیر واحدهای ساختاری ثابت تشکیل شده‌اند و ساختار این زیر واحدها در بین یوکاریوت‌های مختلف از ساکارومیسس سروزیه تا انسان حفاظت شده است (۳۲و۳۳). با این وجود بعضی پروتئین‌های کینتوکور مخصوصا پروتئین‌های بیرونی بوسیله همولوژی توالی‌ها به سختی کشف می‌شوند حتی وقتی که حیوانات با حیوانات مقایسه می‌شوند. در واقع پروتئین‌های کینتوکور، خیلی سریع نسبت به اجزاء ساختارهای سلولی دیگر تکامل می‌یابند (۴۱). همچنین تحقیقات جدید نشان داده است که تعداد نوکلئوزوم‌های CenH3 در ساختمان سانترومر منعکس کننده تعداد زیر واحدهای ثابت کینتوکور و همچنین تعداد رشته‌های میکروتوبول متصل به کروموزوم می‌باشد (۳۳).




**شکل٤:** معماری احتمالی اتصال کینتوکور-میکروتوبول در متافاز (۳۳).

## سانترومر گیاهی

اگرچه گیاهان به عنوان نمونه‌های انتخابی در بسیاری از مطالعات سانترومر حضور داشته‌اند اما سانترومرهای گیاهی همواره از اهمیت کمتری نسبت به مدل‌های جانوری برخوردار بوده است. در چندین سال اخیر مطالعات اختصاصی زیادی در زمینه سانترومر گیاهان صورت گرفته است (۴۲,۴۳). DNA سانترومر گیاهان همچون جانوران شامل واحدهای تکراری ماهواره است که به صورت رشته‌هایی به طول چندین مگا باز در سانترومر امتداد یافته‌اند. طول این ماهواره‌ها در گونه‌های مختلف و حتی در ژنوم‌های مختلف یک گونه ثابت نیز با هم متفاوت است که نشاندهنده تغییر و تکامل سریع آنهاست. DNA سانترومری گیاهان علاوه بر تکرارهای ماهواره دارای عنصر دیگری به نام رتروترانسپوزون[28] هاست (۴۳و۴۴). رتروترانسپوزون‌ها عناصر متحرک ژنتیکی هستند که بواسطه RNA حد واسط منتقل می‌شوند. این عناصر ژنتیکی متحرک به طور فراوان در ژنوم گیاهان وجود دارند و نقش مهمی در تکامل ژنوم آنها دارد تا حدی که یکی از اجزاء اصلی ژنوم گیاهی محسوب می‌شوند. مثلا در گندم نان، ۹۰ درصد ژنوم و در ذرت ۸۰-۵۰ درصد ژنوم از رتروترانسپوزون‌ها تشکیل شده است. رتروترانسپوزون‌های گیاهی از نظر ساختمانی و عملکرد، شبیه سایر یوکاریوت‌ها هستند اگر چه تفاوت‌های نیز از نظر الگوهای توزیع در کروموزوم و همچنین میزان آن در ژنوم وجود دارد (۴۵). فراوانی رتروترانسپوزون‌ها در سانترومر نسبت به بقیه مکان‌های ژنوم کمتر است. در سانترومر کروموزوم X انسان نواحی مرکزی دارای توالی‌های ماهواره بیشتر و فاقد عناصر رتروترانسپوزونی است و بر عکس نواحی اطراف دارای مقادیر متفاوت ماهواره و میزان بیشتری از رتروترانسپوزون‌هاست. اما در سانترومر گیاهان، چندین خانواده رتروترانسپوزونی به صورت گسترده قرار گرفته‌اند. CR [29] یکی از این خانواده‌هاست که در گیاهان علفی دیده می‌شود و بر عکس سایر خانواده‌های رتروترانسپوزونی که تغییرات وسیعی دارند خانواده CR حفاظت شده و در سانترومر تمام گونه‌های علفی وجود دارد (۴۳). تکرارهای ماهواره‌ای و رتروترانسپوزون‌های سانترومری (CR) دو جزء اصلی سازنده DNA سانترومرهای گیاهی هستند. به عنوان مثال سانترومر ذرت ترکیبی از عناصر رتروترانسپوزونی CRM [30] و همچنین ماهواره سانترومری خاصی با ۱۵۶ bp به نام Centc که به طول ۲۰۰ کیلو باز تا ۲ مگاباز در ناحیه‌ی مرکزی سانترومر قرار گرفته‌اند (۴۵).

همچنین عناصر رتروترانسپوزونی CRR [31] به همراه ماهواره Cento با ۱۵۵ bp دو جزء اصلی سانترومر برنج می‌باشند (۴۶). عناصر CRM و CRR در کروماتین‌های حاوی هیستون CenH3 بسیار فراوانند که نشان می‌دهد این عناصر رتروترانسپوزونی نقش اساسی در عملکرد سانترومر دارند. به علاوه در سانترومر گیاهان همچون سایر مدل‌های سانترومری، توالی اولیه DNA به تنهایی در تعیین سانترومر نقش نداشته و هویت سانترومر توسط عوامل غیرژنتیکی تعیین می‌شود (۴۳و۴۴).

27. Candida albican
28. Retrotransposons
29. Centromeric retrotransposon
30. Maize centromeric retrotransposon
31. Rice centromeric retrotransposon

## References


1. Andy Choo KH. The centromere. 1th ed. Newyork. Oxford University Press:1997. P.12-20.
2. Camahort B, Li B Florens L, Swanson SK, et al. Scm3 is essential to recruit the histone H3 variant cse4 to centromeres and to maintain a functional kinetochore. Molecular Cell 2007;26:853-65.
3. Pidoux AL, Allshire RC. Centromeres: getting a grip of chromosomes. Curr Opin Cell Biol Science 2000;12:308-319.
4. Morris CR, Moazed D. Centromere Assembly and Propagation. Cell 2007;128: 647-50.
5. Ma J, Wing RA, Bennetzen JL, et al. Evolutionary history and positional shift of a rice centromere. Genetics 2007;177:1217-20.
6. Wang G, Zhang X, Jin W. An overview of plant centromers. J Genet Genomics 2009;36:5298-537.
7. Heslop-Harrison JS, Murata M, Ogura Y, et al. Polymorphisms and genomic organization of repetitive DNA from centromeric regions of Arabidopsis chromosomes. Plant Cell 1999;11:31-42.
8. Heslop-Harrison JS, Brandes A, Schwarzacher T. Tandemly repeated DNA sequences and centromeric chromosomal regions of Arabidopsis species. Chromosome Res 2003;11:241-53.
9. Cheng Z, Dong F, Langdon T, et al. Functional rice centromeres are marked by a satellite repeat and a centromere-specific retrotransposon. Plant Cell 2002;14:1691-1704.
10. Maran L. Centromere DNA [monograph on the Internet]. Sandwalk [Cited 26 May 2008]. Available from: http://sandwalk.blogspot.com/2008/05/centromere-dna.html.
11. Choo KHA. Domain organization at the centromere and neocentromere. Developmental Cell 2001;1:165-77.
12. Llort MT, Moreno OM, AzorínF. Focus on the centre: the role of chromatin on the regulation of centromere identity and function. The EMBO Journal 2009;28:2337–48.
13. Vagnarelli P, Ribeiro SA, Earnshaw WC. Centromeres: Old tales and new tools. FEBS Letters 2008;582:1950-9.
14. Dalal Y, Furuyama T, Vermaak D, et al. Structure, dynamics, and evolution of centromeric nucleosomes. PNAS 2007;104:15974-81.
15. Saffery R, Wong LH, Irvine DV, et al. Construction of neocentromere-based human minichromosomes by telomere-associated chromosomal truncation. PNAS 2001;98:5705-10.
16. Blak BE, Brock MA, Bedard S, et al. An epigenetic mark generated by the incorporation of CENP-A into centromeric nucleosomes. PNAS 2007;104:5008-13.
17. Bernad R, Sánchez P, Losada A. Epigenetic specification of centromeres by CENP-A. Experimental cell research 2009;315:3233–41.
18. Allshire AC، Karpen GH. Epigenetic regulation of centromeric chromatin: old dogs, new tricks? Nature Reviews Genetics 2008;9:923-37.
19. Black BE, Bassett EA. The histone variant CENP-A and centromere specification. Curr Opin Cell Biol 2008;20:91-100.
20. Blower MD, Sullivan BA, Karpen GH. Conserved Organization of Centromeric Chromatin in flies and humans. Developmental Cell 2002;2: 319.
21. Sullivan BA, Karpen GH. Centromeric chromatin exhibits a histone modification pattern that is distinct from both euchromatin and heterochromatin. Nature Structural & Molecular Biology 2004;11:1076-83.
22. Stoler S, Keith KC, Curnick KE, et al. A mutation in CSE4, an essential gene encoding a novel chromatin-associated protein in yeast, causes chromosome nondisjunction and cell cycle arrest at mitosis. Genes Dev 1995;5:573-86.
23. Henikoff S, Ahmad K, Platero JS, et al. Heterochromatic deposition of centromeric histone H3-like proteins. PNA S 2000; 97: 716-21.
24. Talbert PB, Masuelli R, Tyagi AP, et al. Centromeric localization and adaptive evolution of an Arabidopsis histone H3 variant. Plant Cell 2002;14: 1053-66.
25. Zhang W, Mellone BG, Karpen GH. A specialized nucleosome has a “point” to make. Cell 2007;129:1047-9.
26. Mizuguchi G, Xiao H, Wisniewski J, et al. Nonhistone Scm3 and histones CenH3-H4 assemble the core of centromere-specific nucleosomes. Cell 2007;129:1153-64.

27. Camahort R, Li B, Florens L, et al. Scm3 is essential to recruit the histone H3 variant cse4 to centromeres and to maintain a functional kinetochore. Mol Cell 2007;26:853-65.
28. Williams JS, Hayashi T, Yanagida M, et al. Fission yeast Scm3 mediates stable assembly of Cnp1/CENP-A into centromeric chromatin. Mol Cell 2009; 33: 287-98.
29. Martin C, Zhang Y. Mechanisms of epigenetic inheritance. Current Opinion in Cell Biology 2007;9:266–72.
30. Welburn JPI, Cheeseman1 IM. Toward a molecular structure of the eukaryotic kore. Developmental Cell 2008;15:645-55.
31. Gassmann R, Kline SL, Carvalho A, et al. Analysis of kinetochore assembly and function in Caenorhabditis elegans embryos and human cells. Methods 2007;41:177–89.
32. Joglekar AP, Bouck DC, Molk JN, et al. Molecular architecture of a kinetochore–microtubule attachment site. Nat Cell Biol 2006;8(6):581-5.
33. Joglekar AP, Bouck D, Finley K, et al. Molecular architecture of the kinetochore-microtubule attachment site is conserved between point and regional centromeres. J Cell Biol 2008;181(4):587-94.
34. Bouck D, Bloom K. The role of centromere-binding factor 3 (CBF3) in spindle stability, cytokinesis, and kinetochore attachment. Biochem. Cell Biol. 2005;83:696-702.
35. Sharp JA, Franco AA, Osley MA, et al. Chromatin assembly factor I and Hir proteins contribute to building functional kinetochores in S. cerevisiae. Genes Dev 2005;16:85-100.
36. Sharp JA, Krawitz DC, Gardner KA, et al. The budding yeast silencing protein Sir1 is a functional component of centromeric chromatin. Genes Dev 2003;17:2356-61.
37. Takahashi K, Takayama Y, Masuda F, et al. Two distinct pathways responsible for the loading of CENP-A to centromeres in the fission yeast cell cycle. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2005;360:595-606.
38. Collins KA, Furuyama S, Biggins S. Proteolysis contributes to the exclusive centromere localization of the yeast Cse4/CENP-A histone H3 variant. Curr Biol 2004;14:1968-72.
39. Crotti LB, Basrai MA. Functional roles for evolutionarily conserved Spt4p at centromeres and heterochromatin in Saccharomyces cerevisiae. EMBO J 2004;23:1804-14.
40. Fujita Y, Hayashi T, Kiyomitsu T, et al. Priming of centromere for CENP-A recruitment by human hMis18alpha, hMis18beta, and M18BP1. Dev Cell 2007;12:17-30.
41. Meraldi P, McAinsh AD, Rheinbay E, et al. Phylogenetic and structural analysis of centromeric DNA and kinetochore proteins. Genome Biol 2006;7:R23.
42. Kinetochore Organization. Available from: www.mcb.ucdavis.edu/faculty-labs/kaplan/project/Assembly/assemblytext.htm
43. Jiang J, Birchler JA, Parrott WA, et al. A molecular view of plant centromeres. The Plants 2003;8:570-5.
44. Hall AE, Keith KC, Hall SE, et al. The rapidly evolving field of plant centromeres. Current Opinion in Plant Biology 2004; 7:108–114.
45. Kumar A، Bennetzen JL. Plant retrotransposons. Annual Review of Genetics 1999;33:479-532.
46. Jin W, Melo GR, Nagaki K, et al. Centromeres: organization and functional adaptation in the genetic background of oat. The Plant Cell 2004;16:571-81.