مجله دانشکده پزشکی اصفهان **مقاله مروری**
سال سی‌ام/شماره ۲۱۰/هفته چهارم آذرماه ۱۳۹۱
تاریخ دریافت: ۹۱/۶/۷ **تاریخ پذیرش:** ۹۱/۹/۵

ساختار تلومر و نقش آن در آسیب به DNA و بروز اختلالات ژنتیکی

دکتر مجید خیراللهی[۱]، **لیلا کولیوند**[۲]

چکیده

تلومرها ساختارهای ویژه‌ای در انتهای کروموزوم‌ها به خصوص در یوکاریوت‌ها می‌باشند که از توالی‌های تکراری DNA و پروتئین‌های غیر نوکلئوزومی تشکیل شده‌اند. ساختارهای DNA تکراری خاصی که در این نواحی وجود دارد، برای محافظت این نواحی از نوترکیبی و تخریب ضروری هستند. تلومرها مناطق فقیر از ژن هستند ولی به نواحی غنی از ژن نزدیک می‌باشند. پروتئین‌های متعددی به طور مستقیم و یا غیر مستقیم به توالی تلومری TTAGGG متصل شده‌اند که در پایداری تلومر و ترمیم DNA نقش دارند. نقص در سنتز این پروتئین‌ها می‌تواند سبب بروز نقص در حفظ تلومر و نیز ترمیم DNA و در نهایت بروز تعدادی از اختلالات و سندرم‌های ژنتیکی گردد.

واژگان کلیدی: ساختار تلومر، سندرم ژنتیکی، آسیب DNA

تلومر

از آن جایی که بیشتر پروکاریوت‌ها ژنوم حلقوی دارند، تلومر ندارند (۲-۱)؛ در حالی که کروموزم‌های یوکاریوت‌ها توسط ساختارهای نوکلئوپروتئینی به نام تلومر پوشیده شده‌اند، ساختارهای DNA تکراری خاصی که برای محافظت این نواحی نوترکیبی و تخریب ضروری هستند (۳-۱). نام تلومر از کلمه‌ی یونانی Telos به معنای انتها و Meros به معنای قسمت تشکیل شده است (۴). Blackburn و همکاران توالی‌های تکراری تلومر را در سال ۱۹۷۸ کشف کردند (۵).

تلومرها از توالی‌های تکراری DNA و پروتئین‌های غیر نوکلئوزومی تشکیل شده‌اند. تلومر مانند یک شمارنده، تعداد همانندسازی‌های سلول را ضبط می‌کند؛ از این رو به عنوان قلب ساعت بیولوژیکی عمر سلول در انسان نامیده می‌شود (۸-۶). بیشتر سلول‌های طبیعی انسان توانایی محدودی در همانندسازی در کشت سلولی دارند که آن را Hayflick-limit می‌نامند (۹). بسته به منشأ سلول و سن ارگانیسم، پس از تعداد قابل پیش‌بینی تقسیم، سلول تکثیر خود را متوقف می‌کند که پیری نامیده می‌شود (۱۰). پس از پیری همانندسازی سلول دچار توقف چرخه‌ی سلولی و یا آپوپتوز می‌شود (۸-۷).

به علت مشکل پایان همانندسازی، سلول‌ها قادر به همانندسازی انتهای خود توسط پلیمراز نیستند و در نتیجه در هر تقسیم، تکرارهای تلومری خود را به طور مداوم از دست می‌دهند که این اساس پیری سلول است. در حقیقت، این کوتاهی پیش‌رونده‌ی تلومری یک ساعت ملکولی را ایجاد می‌کند (۱۱، ۸). اگر این کوتاهی جبران نشود، باعث ناپایداری ژنومی می‌شود و انتهای آزاد کروموزم‌های بدون محافظ، از شکست‌های دو رشته‌ای DNA قابل تشخیص نیست.

[۱] استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان و گروه بیولوژی مولکولی و علوم تشریح، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
[۲] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیولوژی مولکولی و علوم تشریح، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مجید خیراللهی
Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir

به علاوه کروموزم‌ها در معرض واکنش‌های نوکلئولیتیک و اتصال انتها به انتها قرار می‌گیرند که پل کروموزمی را ایجاد می‌کند (۸-۷) و در نتیجه‌ی آن ناپایداری کاریوتایپی ایجاد می‌گردد و اغلب منجر به مرگ سلول می‌شود (۱۲).

به عنوان یک استثنا، بیان بالای تلومراز در رده‌ی زاینده و برخی سلول‌های سرطانی، باعث حفظ بقای سلول و کوتاه نشدن تلومر می‌شود (۱۱). خوشبختانه تلومراز مشکل تلومر را حل می‌کند. این آنزیم یک ریبونوکلئوپروتئین رونوشت‌بردار معکوس است که از زیر واحد RNA آنزیم به عنوان الگو استفاده می‌کند. سلول‌ها در مراحل پایانی تمایز بیان تلومراز را ندارند. در مقابل رده‌های سلولی زاینده و ۹۵ درصد از سرطان‌ها بیان تلومراز را دارند (۱۳).

DNA تلومری

در یوکاریوت‌ها به استثنای تعداد کمی‌از دوبالان، تلومرها از تکرارهای کوتاه غنی از گوانین (G) تشکیل شده‌اند (۱۶-۱۴). در انسان و دیگر پستانداران این تکرارها از توالی TTAGGG تشکیل شده است و این توالی‌ها منظم هستند؛ در حالی که در برخی از موجودات مانند مخمرها توالی‌های تلومر نامنظم هستند (جدول ۱). به عنوان مثال در مخمر، گوانین می‌تواند از ۱ تا ۳ عدد باشد (TG1-3). جهت توالی تلومر حفاظت شده است، یعنی همیشه رشته‌ی غنی از گوانین ´۳→´۵ می‌باشد (۱۷).

رشته‌ی آویزان (Overhang) ´۳ در امتداد انتهای رشته‌ی غنی از G تشکیل می‌شود که سوبسترای تلومراز می‌باشد. طول تلومر متغیر است. به طور مثال، مژه‌دار اوپلتوس کراسا دارای ۱۴ نوکلئوتید آویزان اضافه بر ۲۸ جفت باز می‌باشد (۱۸) در حالی که در Saccharomyces cerevisiae ۲۰۰ تا ۳۰۰ جفت باز می‌باشد و طول تلومر ناهمگن و بلندتر است. مخمرها یک رشته‌ی آویزان طویل دارند که فقط در فاز S دیده می‌شود (۱۹). در پستانداران طول تلومر بسیار متغیر است. به عنوان مثال در انسان کمتر از ۲۰ کیلو جفت باز طول دارد. در موش ۲۵ تا ۶۰ کیلو جفت باز است و به طور استثنایی طویل است (۱۷).

در پستانداران رشته‌ی آویزان بر خلاف مخمرها در تمام چرخه‌ی سلولی وجود دارد و نزدیک به ۱۵۰ نوکلئوتید طول دارد (۲۰). حلقه‌ی T از برگشت رشته‌ی آویزان به درون قسمت دو رشته‌ای تلومر ایجاد می‌شود (۲۳-۲۱) و در بسیاری از یوکاریوت‌ها دیده می‌شود. پیشنهاد می‌شود که حلقه‌ی T نقش محافظت از تلومر و تسهیل همانندسازی تلومر را به عهده دارد (۲۱). در گیاهان طول قسمت تلومری متغیر است و در اغلب گیاهان از توالی TTTAGGG تشکیل شده است (۲۴).

با وجود برخی از تفاوت‌ها در DNA تلومری در موجودات مختلف، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که ساختار کلی در تلومر بسیار حفاظت شده است (۲۵). تلومرهای پستانداران دارای آرایه‌های نوکلئوزومی، با تغییرات خاص در هیستون‌ها هستند که ویژگی هتروکروماتین ثابت دارند. این نشان می‌دهد که یک پتانسیل سطح بالای کنترل برای طول تلومر وجود دارد و ممکن است در بیماری‌های انسانی بسیار مهم باشد (۲۷-۲۶). در موجودات مختلف، تکرارهای تلومری یک ساختار بسیار پایدار را در In vitro ایجاد می‌کند که در برخی شرایط در In vivo می‌توانند تشکیل شوند و آن را G_4-DNA یا G تتراد می‌نامند (۲۸).

جدول ۱. توالی‌های تلومری به روز شده و لیست شده در **Telomere DB website** (۱۶)

گروه	ارگانیسم	تکرار تلومر (`۳→`۵ازابتدا به انتها)
Vertebrates	Human, Mouse, Xenopus	TTAGGG
Filamentous fungi	Neurospora crassa	TTAGGG
Slime moulds	Physarum, Didymium	TTAGGG
	Dictyostelium	AG (1-8)
Kinetoplastid protozoa	Trypanosoma, Crithidia	TTAGGG
Ciliate protozoa	Tetrahymena, Glaucoma	TTGGGG
	Paramecium	TTGGG (T/C)
	Oxytricha, Styloychia, Euplotes	TTTTGGGG
Apicomplexan protozoa	Plasmodium	TTAGGG (T/C)
Higher plants	Arabidopsis thaliana	TTTAGGG
Green algae	Chlamydomonas	TTTTAGGG
Insects	Bombyx mori	TTAGG
Round worms	Ascaris lumbricoides	TTAGGC
Fission yeasts	Schizosaccharo myces pombe	TTAC (A) (C)G (1-8)
Budding yeast	Saccharomyces cerevisiae	TGTGGGTGTGGTG (from RNA template) Or G(۲-۳) (TG)(۱-۶) T (consensus)
	Saccharomyces castellii	TCTGGGTG
	Candida glabrata	GGGGTCTGGGTGCTG
	Candida albicans	GGTGTACGGATGTCTAACTTCTT
	Candida tropicalis	GGTGTA[C/A]GGATGTCACGATCATT
	Candida maltose	GGTGTACGGATGCAGACTCGCTT
	Candida uillermondii	GGTGTAC
	Candida pseudotropicalis	GGTGTACGGATTTGATTAGTTATGT
	Kluyveromyces lactis	GGTGTACGGATTTGATTAGGTATGT

پروتئین‌های تلومری و تنظیم‌های آن

تلومرها مناطق فقیر از ژن هستند که نزدیک نواحی غنی از ژن ساب تلومری قرار دارند. طول تلومر در انسان ۵ تا ۱۰ کیلو جفت باز است (۱۱، ۸). تلومراز انسانی از زیر واحد رونوشت‌بردار معکوس (Tert یا Telomerase reverse transcriptase)، زیر واحد RNA الگو (Telomerase RNA component یا Terc) و دیسکرین (DKC۱) تشکیل شده است (۲۹). تلومراز گروه هیدروکسیل انتهای رشته‌ی آویزان را شناسایی می‌کند و با استفاده از الگوی RNA که توسط ژن Terc کد می‌شود، رشته‌ی جدیدی سنتز می‌کند (De novo) (۱۱، ۸). فعال بودن تلومراز در سلول باعث بقای

کروموزوم‌ها و حیات سلول می‌شود.

پروتئین‌های تلومر به طور مستقیم یا غیر مستقیم به آن متصل شده‌اند. پروتئین‌هایی مانند TRF2 (Telomeric repeat binding factor) و TRF1 (پروتئین‌های دایمر کوچک، TERF2 و TERF1) به قسمت دو رشته‌ای متصل می‌شوند و توسط ژن‌های TERF1 و TERF2 به ترتیب کد می‌شوند. پروتئین‌هایی مانند POT1 (Protection of telomeres 1) به قسمت تک رشته‌ای DNA متصل می‌شوند که هم در پوشش و هم در طول تلومر نقش دارد (۳۴-۳۰). TERF1 و TERF2 به عنوان تنظیم کننده‌های منفی طول تلومر در نظر گرفته می‌شوند و در حلقه‌ی T دیده شده‌اند (۳۵، ۲۱).

TIN2 (فاکتور ۲ هسته‌ای واکنشگر با TRF1) و پلی‌آدنوزین دی فسفات- ریبوز پلیمراز (PARP یا Poly adenosine diphosphate-ribose polymerase)، تانکیراز ۱ (TANK1) و تانکیراز ۲ به عنوان تنظیم کننده‌های عملکرد TRF1 عمل می‌کنند (۳۸-۳۶). در نهایت TRF2 با POT1 واکنش می‌دهد. پیشنهاد می‌شود که این واکنش باعث انتقال اطلاعات از ناحیه‌ی دو رشته‌ای تلومر به تک رشته‌ای آویزان می‌شود (۳۴). علاوه بر این TPP1/POT1 (Tripeptidyl peptidase)، یک پروتئین واکنشگر POT1 می‌باشد که در تنظیم طول تلومر توسط کمپلکس TRF1 به طور آشکاری اهمیت دارد (۴۰-۳۹). تمام این یافته‌ها نشان می‌دهد یک کمپلکس چند پروتئینی توسط TRF1 شکل می‌گیرد که در کنترل طول تلومر درگیر است. این کمپلکس حداقل شامل TANK2، TANK1، TIN2، TRF1 و TPP1/POT1 می‌باشد. همچنین ممکن است شامل TRF2 از طریق واکنش با TIN2 نیز باشد. در حالی که TIN2 به طور جزیی در مهار وابسته به TRF2 برای علامت‌دهی ATM (Ataxia telangiectasia mutated) مشارکت می‌کند، نقش اصلی آن پایداری TPP1/POT1 روی DNA تک رشته‌ای تلومری است که از طریق اجازه‌ی خروج مؤثر RPA (Replication protein A) و مهار پیام‌رسانی ATR (Ataxia telangiectasia and Rad3 related) این کار را انجام می‌دهد (۴۱).

به نظر می‌رسد که TRF2 در مهار اتصال تلومری و نیز محافظت از رشته‌ی آویزان از تخریب نقش دارد (۳۱). همچنین TRF2 مسؤول فراخوانی یک سری پروتئین‌ها در تلومر می‌باشد که بسیاری از آن‌ها در ترمیم دخالت دارند، به خصوص کمپلکس نوترکیبی میوزی ۱۱ (Meiotic recombination 11 یا MRE11) شامل NBS1 (Nijmegen breakage syndrome 1)، MRA11 و RAD50 که توسط TRF2 به تلومر متصل می‌شود. این کمپلکس، ترکیب پایه‌ای و اساسی نوترکیبی هومولوگی (Homologous recombination یا HR) و اتصال انتها به انتهای غیر هومولوگی (Non-homologous end joining یا NHEJ) است که در ترمیم شکست دو رشته‌ای DNA دخالت دارد (۴۳-۴۲). علاوه بر این TRF2 به پروتئین‌های ترمیم مثل PARP-۲ (۴۲)، Ku (۴۴)، ورنر (۴۵) و کمپلکس ترمیم خروج باز XPF/ERCC1 (۴۶) متصل می‌شود. جالب این است که کمپلکس XPF/ERCC1 رشته‌ی آویزان تلومر را در غیاب TRF2 عملکردی، توسط فعالیت اگزونوکلئازی خود تخریب می‌کند (۴۶). علاوه بر این‌ها TRF2 به ATM باند می‌شود که می‌تواند نشان‌دهنده‌ی مهار فعالیت ATM در تلومر توسط TRF2 باشد (۴۷). در نهایت hRAP1 (هومولوگ RAP مخمر) که پروتئین سرکوبگر/ فعالگر ۱ نام دارد به

تلومر انسانی توسط TRF2 متصل می‌شود و بیان بالای آن باعث طویل شدن تلومر می‌شود (۴۹-۴۸).

همچنین بسیاری از پروتئین‌های ترمیمی در تلومر می‌توانند علاوه بر فعالیت خود در ترمیم DNA، نقش مهمی در متابولیسم داشته باشند. DNA-PKcs (DNA-dependent protein kinase, catalytic subunit) زیر واحد کاتالیک یک پروتئین کیناز هسته‌ای سرین/ترئونین وابسته به DNA است که توسط ژن PRKDC کد می‌شود (۵۰). مطالعات روی موش‌های دارای نقص در Ku و DNA-PK نشان داد که این دو پروتئین برای محافظت از تلومر خیلی ضروری هستند (۵۲-۵۱).

حذف Ku86 باعث شروع زودرس پیری در موش می‌شود. مطالعات بیشتر مشخص کرد که وجود Ku در سلول‌های سوماتیک انسانی ضروری است و مهار عملکردی آلل‌های Ku ۸۶ در سلول پس از تعداد محدودی تقسیم سلولی باعث آپوپتوز می‌شود، همچنین مشخص شده است که لوکوس Ku86 در کشت سلولی بافت‌های سوماتیک انسانی ضروری است (۵۳). اتصال انتها به انتهای کروموزم‌ها نه تنها نتیجه‌ی کوتاهی تلومر تا کمتر از یک طول حداقل است، بلکه می‌تواند به علت از دست رفتن پوشش تلومر نیز باشد. علاوه بر این، مشاهده‌ی این که اتصالات به طور ترجیحی تلومرهای تولید شده توسط سنتز رشته‌ی رهبر را درگیر می‌کند، پیشنهادکننده‌ی یک نقش برای این پروتئین‌ها در پردازش پس از ترجمه‌ی تلومرهای رشته‌ی رهبر که رشته‌ی آویزان را ایجاد می‌کنند، است (۵۵-۵۴). Ku86 در گیاه و موش به عنوان یک تنظیم‌کننده‌ی منفی تلومر عمل می‌کند (۵۷-۵۶). نقص در Ku86 و DNA-PK باعث اتصال‌های تلومری می‌شود که با تکرارهای زیاد TTAGGG در نقطه‌ی اتصال مشخص می‌شوند (۶۱-۵۸، ۵۴). در مقابل سلول‌های انسانی با نقص در Ku86 تلومرهای کوتاه‌تر و قدرت حیات کمتر را نشان داده‌اند، بنابراین این امکان وجود دارد که تفاوت‌های مهمی‌در نقش Ku86 **در** انسان و موش وجود داشته باشد (۶۲، ۵۵). DNA-PK با تلومراز در پایداری طول تلومرها همکاری می‌کند و نسبت به از دست رفتن تلومر در موش‌های با نقص دو گانه، افزایش نشان می‌دهد (۶۳). Ku86 و DNA-PK علاوه بر نقش در پوشش و تنظیم طول تلومر، هم در پیام‌رسانی و هم در پردازش تلومرهای کوتاه شده تا اندازه‌ی بحرانی به عنوان DNA آسیب دیده، نقش دارند (۶۳، ۵۷).

هم نوترکیبی همولوگی و هم اتصال انتهای غیر همولوگی در بیولوژی تلومر نقش دارند، به خصوص پروتئین‌های ترمیم DNA به واسطه‌ی نوترکیبی همولوگی مثل Rad54 و Rad51D برای پوشش تلومر و تنظیم طول آن مهم هستند. بنابراین محتمل است که نوترکیبی همولوگی وظیفه‌ی مهمی‌در تلومرهای پستانداران داشته باشد (۶۵-۶۴).

خانواده‌ی پروتئین‌های هتروکروماتین ساختاری و HP1 (پروتئین هتروکروماتینی ۱ یا همولوگ کروموباکس یا CBX) شامل پروتئین‌های تنظیم کننده‌ی حفظ شده می‌باشد. این پروتئین‌ها عملکرد مهمی در هسته‌ی سلول‌ها دارند که شامل مهار ژن‌ها توسط ساختارهای هتروکروماتینی، فعال شدن رونویسی، تنظیم اتصال کمپلکس‌های متصل به سانترومر، مهار ژن‌ها به محیط هسته، توقف رونویسی، پایداری یکپارچگی هتروکروماتینی، مهار ژن در سطح یک تک نوکلئوزوم و مهار ژن توسط هتروکروماتینه شدن یوکروماتین است (۶۶).

متیلاسیون در تلومر

نواحی ژنومیک خاموش و غیر فعال از لحاظ رونویسی در DNA تکراری در تکرارهای قطاری تلومر و اطراف سانترومر دارای ایزوفرم‌های HP1α (CBX5)، HP1β و HPγ می‌باشند. آن‌ها همچنین دارای سطوح بالایی از هیستون‌های تری‌متیله در لیزین شماره‌ی ۹ هیستون شماره‌ی ۳ (H3-K9) و لیزین شماره‌ی ۲۰ هیستون ۴ (H4-K20) می‌باشند که توسط متیل ترنسفرازهای (Histone methyltransferases یا HMTase) SUV39H و SUV4-20H به ترتیب انجام می‌شوند (۶۸-۶۷، ۲۷-۲۶). HP1β با هیستون متیل ترانسفراز SUV39H واکنش می‌دهد که یک ترکیب خاص هتروکروماتین سانترومر و تلومر می‌باشد (۶۹). پروتئین‌های خانواده‌ی RB (Retinoblastoma protein) و پروتئین‌های شبه رتینوبلاستومای یک و دو (RBL2 و RBL1) برای تری‌متیلاسیون تلومر و سانترومر در H4-K20 ضروری هستند (۲۷). پروتئین‌های WRN و BLM (ژن‌های سندرم‌های ورنر و بلوم) هلیکازهایی هستند که G4 را باز می‌کنند و همچنین به باز شدن حلقه‌ی T کمک می‌کنند. TRF2 نه تنها برای تشکیل حلقه‌ی T، بلکه برای باز شدن آن نیز لازم است و دیگر پروتئین‌ها مثل POT1 و RPA ممکن است در باز شدن G4 توسط تحریک فعالیت WRM و BLM شرکت داشته باشند. باز شدن موضعی توسط پیشرفت چنگال همانندسازی به سمت انتهای تلومر باعث تجمع سوپرکویل‌های مثبت در DNA همانند سازی نشده می‌شود که به طور مؤثری توسط TRF2 همراه با Apollo و Top2α باز می‌شوند. TRF2 و FEN1 ممکن است ساختارهای شاخه‌ای را باز کنند (۷۰). سطوح بالای کنترل طول و عملکرد تلومر همراه با تغییر ساختار کروماتین تلومر، توسط پروتئین‌های مختلف انجام می‌شود. برای مثال کاهش در دی یا تری متیلاسیون H3-K9 و افزایش در مونومتیلاسیون H3-K9 و از دست رفتن HP1 در تلومر، که منطبق با طویل شدن ناهنجار تلومر و تغییر در اتصال TRF2 می‌باشد، در موش‌هایی که فاقد فعالیت هر دو HMTase هستند، مشاهده شده است (۷۱). به طور مشابهی نقص در پروتئین‌های خانواده‌ی RB در تلومر منجر به طویل شدن غیر طبیعی می‌شود (۷۱). این مشاهدات نشان می‌دهد که از دست رفتن وضعیت هتروکروماتین در تلومر می‌تواند منجر به کاهش حالت فشرده‌ی کروماتین شود که ممکن است باعث افزایش دسترسی تلومراز و فعالیت‌های طویل شدن تلومر شود.

عملکرد تلومر در سندرم‌های ژنتیکی

از دست رفتن تلومر می‌تواند باعث اتصال شود که توسط اتصال انتهای غیر همولوگی انجام می‌شود و می‌تواند باعث پیوند شکست‌های دو رشته‌ای در محل‌های غیر تلومری شود (۶۳، ۵۷). ترمیم کروموزم در این مرحله مداخله می‌کند و می‌تواند باعث جابجایی (Translocation) شود (۷۲). بر پایه‌ی این یافته‌ها، سلول‌هایی که دارای کوتاهی تلومر در حد بحرانی یا فاقد فعالیت تلومراز هستند، نسبت به اشعه‌های یونیزان و عوامل ژنوتوکسیک افزایش حساسیت دارند (۷۲). برخی پروتئین‌های ترمیمی که نقش مستقیم در تنظیم طول و محافظت تلومر دارند در تلومرها حضور دارند (۷۶-۷۳، ۶۵-۶۳، ۵۹-۵۷، ۵۴) و بنابراین نشان‌دهنده‌ی ارتباط و هم‌پوشانی ترمیم DNA و عملکرد تلومر می‌باشند (جدول ۲). علاوه بر این، ترمیم آسیب DNA در نواحی غیر تلومری می‌تواند تحت تأثیر پروتئین‌های متصل به تلومر و طول تلومر واقع شود (۷۷).

جدول ۲. پروتئین‌های متصل به تلومر و پروتئین‌های درگیر در پایداری تلومر و پاسخ به آسیب **DNA** در مدل‌های موش و انسان

پروتئین متصل به تلومر	انسان	عملکردها و ملاحظات	مدل موشی	مرجع
TRF1	+	تنظیم تلومر، Shelterin، متصل به تک رشته‌ی DNA	مرگ جنینی	(۷۸)
TRF2	+	تنظیم تلومر، Shelterin، متصل به تک رشته‌ی DNA، ترمیم DNA	-	(۷۸-۸۰)
POT1	+	تنظیم تلومر، Shelterin، متصل به تک رشته‌ی DNA، ترمیم DNA	-	(۸۱)
TIN2	+	تنظیم تلومر، Shelterin، هتروکروماتین	مرگ جنینی	(۷۹ ،۸۱)
TANK1	+	تنظیم تلومر، Shelterin، انسجام کروماتید	-	(۳۷)
RAP1	+	تنظیم تلومر، Shelterin واکنش با TRF2	-	(۷۹ ،۸۲)
پروتیئن‌های ترمیم DNA				
ATM	+	پاسخ به آسیب DNA، ALT، پایداری طول تلومر، DDR، کیناز مرتبط با کیناز-۳ فسفواینوزید	+	(۸۳)
BRCA1	+	پاسخ به آسیب DNA، HR، ALT، پایداری طول تلومر	+	(۸۴)
P53	+	پاسخ به آسیب DNA، مسیر ALT	+	(۷۹ ،۸۵)
BLM	+	تنظیم تلومر، هلیکاز شبه RecQ، ترمیم DSB	+	(۸۰-۸۱ ،۸۶)
Ku	+	NHEJ	+	(۵۵ ،۵۸ ،۶۲ ،۸۷)
DNA-PK_{CS}	+	NHEJ	+	(۸۸)
Rad54	+	HR	+	(۶۴)
Rad51D	+	مسیر HR,ALR، رفع اتصالات هالیدی	+	(۸۹)
NBS1	+	ترمیم DSB	+	(۹۰)
PARP2	+	ترمیم DSB، BER، پلی (ADP-ریبوز) پلیمراز	+	(۴۲)
ERCC1	+	تنظیم تلومر، NER	+	(۴۶)
XPF	+	تنظیم تلومر، NER، مسیر ALT	+	(۴۶)
WRN	+	تنظیم تلومر، ترمیم DSB، هلیکاز شبه RecQ	+	(۴۵ ،۹۱-۹۲)
Ku 70/86	+	تنظیم تلومر، ترمیم DNA	+	(۳۶)
MRE11	+	تنظیم تلومر، ترمیم DNA، HR، زیر واحد کمپلکس MRE11	+	(۴۳ ،۷۹ ،۹۳)
NBS1	+	تنظیم تلومر، ترمیم HR، زیر واحد کمپلکس MRE11	مرگ جنین (موش)	(۴۳ ،۷۹ ،۹۳)
Rad50	+	تنظیم تلومر، ترمیم HR، زیر واحد کمپلکس MRE11	مرگ جنین (موش)	(۴۳ ،۷۹ ،۹۳-۹۴)
ERCC1	+	تنظیم تلومر، NER، مسیر ALT	مرگ جنین (موش)	(۴۶)
XPF	+	تنظیم تلومر، NER، مسیر ALT	مرگ نوزاد	(۴۶)
XRCC3	+	رفع اتصالات هالیدی، مسیر ALR، HR	-	(۹۵)
FANC genes	+	مسیر ALT، تنظیم تلومر، ترمیم DSB	+	(۹۶-۹۷)
Ku80	+	پاسخ به آسیب DNA، پایداری طول تلومر	+	(۵۸)

TRF: Telomeric repeat binding factor, POT: Protection of telomeres, TIN: TRF1-interacting nuclear factor, TANK: Tankyrase 1, RAP: Repressor/activator protein, ATM: Ataxia telangiectasia Mutated, BLM: Blooms syndrome gene, DNA-PK_{CS}: DNA-dependent protein kinase, catalytic subunit, NBS: Nijmegen breakage syndrome, PARP: Poly adenosine diphosphate-ribose polymerase, ERCC: Excision repair cross–complementing, WRN: Werner syndrome gene, MRE: Meiotic recombination, FANC: Fanconi anemia, ALT: Alternative lengthening of telomeres, DDR: DNA Damage Response, NHEJ: Nonhomologous end-joining, HR: Homologous recombination, BER: Base excision repair, NER: Nucleotide excision repair, TR: Telomere regulation, TLM: Telomere length maintenance, DSBR: Ds DNA break repair, PIKK: Phosphoinositide 3-kinase related kinase, SS: Single strand

کمپلکس TRF2 با محافظت رشته‌ی آویزان از تخریب و فعالیت‌های ترمیمی، مانع اتصال کروموزمی می‌شود (۹۸). برخی پروتئین‌های درگیر در چند مسیر ترمیمی در تلومر حضور دارند (۹۸، ۷۶، ۶۵-۶۴، ۵۹-۵۸، ۴۶-۴۵، ۴۲) و تعدادی از آن‌ها به طور مستقیم با TRF2 واکنش می‌دهند (۹۸).

Ku80 توسط ژن XRCC ۵ در انسان کد می‌شود و با Ku70 ایجاد هتروداپمر می‌کند. این هتروداپمر تمایل به اتصال به شکست دو رشته‌ای دارد و برای مسیر اتصال انتهای غیر همولوگی لازم است. این کمپلکس همچنین برای ماندگاری طول تلومر و خاموشی ژن‌های ساب تلومری لازم است (۹۹).

MRE11 برای اتصال انتهای غیر همولوگی و ترمیم شکست دو رشته‌ای و نوترکیبی میوتیک و پایداری تلومری و فعال شدن نقاط کنترلی چرخه‌ی سلولی مورد نیاز است. خاموشی ژن Rad50 در موش کشنده است. این مسأله پیشنهاد کننده‌ی ضرورت وجود این ژن برای رشد و حیات سلول می‌باشد (۹۳، ۷۹).

هفت ژن Rad51، Rad51L3/D، Rad51L1/B، DMC1/Lim15، XRCC2، XRCC3 و Rad51L2/C که شبیه Rec-A هستند، در پستانداران مشخص شده‌اند (۱۰۰، ۸۹).

Rad51 یک ژن انسانی است که به ترمیم شکست دو رشته‌ای کمک می‌کند. Rad51 با Rad54B (۱۰۱)، ATM (۱۰۲)، BRCA2 (۱۰۳، ۸۹)، BRCA1 (۱۰۳)، Rad52 (۱۰۲)، P53 (۱۰۴-۱۰۳) و BLM (۱۰۴) واکنش می‌دهد. Rad54، یک پروتئین کلیدی لازم در نوترکیبی همولوگی است و در ترمیم DNA در موجودات بسیاری نقش دارد و عدم عملکرد Rad54 در پیشرفت تومور خیلی محتمل است (۶۴).

ژن XRCC3 در انسان یک پروتئین ترمیمی را کد می‌کند که یکی از اعضای خانواده‌ی پروتئین‌های مرتبط با RecA/Rad51 می‌باشد. این پروتئین در نوترکیبی همولوگی شرکت می‌کند و باعث بقای پایداری کروموزمی و ترمیم آسیب DNA می‌شود. XRCC3 با Rad51D نیز واکنش می‌دهد. علاوه بر این XRCC4، دیگر پروتئین ترمیمی DNA است که همراه با لیگاز IV و پروتئین کیناز وابسته به DNA در ترمیم شکست دو رشته‌ای توسط مسیر اتصال انتهاهای غیر همولوگ نقش دارد (۱۰۵).

جهش‌های پروتئین ATM در انسان مسؤول سندرم آتاکسی- تلانژکتازی، که یک بیماری ناپایداری کروموزومی است، می‌باشد. از مشخصات این اختلال، حساسیت به پرتوها، پیری زودرس و افزایش بروز سرطان می‌باشد. پاسخ به آسیب DNA با از دست رفتن پوشش تلومر شروع می‌شود که می‌تواند به علت فقدان عملکرد TRF2 و یا کوتاهی تلومر تا حد بحرانی باشد. این همان آبشار پیام‌دهی است که توسط شکست‌های دو رشته‌ای DNA فعال می‌شود و شامل چندین مرحله مانند فسفریلاسیون ATM و H2AXγ، پایداری P53 مرتبط با ترانسفورماسیون و اتصال پروتئین ۱ باند شونده به P53 می‌باشد (۱۰۸-۱۰۶).

در انسان، سندرم‌های پیری زودرس با ناپایداری کروموزومی همراه هستند و بسیاری از پروتئین‌های تلومری که با TRF2 واکنش می‌دهند، جهش یافته‌اند. افزایش استعداد به سرطان و کوتاهی تلومر تا زیر حد بحرانی از دیگر ویژگی‌های این سندرم‌ها است. مشخص شده است که وجود تلومرهای کوتاه‌شده، یک ویژگی پاتوبیولوژیکی مهم بیماری‌های پیری

زودرس است. این بیماری‌ها ممکن است به علت کوتاهی تلومر باشد که با نقص ترمیم DNA همراه شده است. دو ژن BLM و WRN که به ترتیب در سندرم‌های انسانی بلوم و ورنر جهش یافته‌اند، در ارتباط با ترمیم می‌باشند. به طور مشابهی جهش در دو ترکیب کمپلکس MRE11 و جهش در ژن NBS1 (نیبرین یا NBN)، که یک ترکیب MRN است، به ترتیب سبب اختلال شبیه آتاکسی- تلانژکتازی و سندرم شکست نیجرمن می‌شود (۱۰۹-۹۰). در سندرم انسانی گزرودرما پیگمانتوزا، جهش در نوکلئاز XPF/ERCC1 وجود دارد. این ژن در مسیر ترمیم خروج نوکلئوتید که آسیب‌های ناشی از اشعه‌ی ماورای بنفش را ترمیم می‌کند، درگیر است (۱۱۰).

اختلال عملکرد تلومر و تومورزایی

بعضی از پروتئین‌های ترمیم DNA، مثل پروتئین‌های درگیر در ترمیم جفت‌نشدگی (Mismatch repair یا MMR)، به نام‌های HR و NHEJ در حفاظت تلومر و تنظیم طول تلومر مؤثر هستند. این پروتئین‌ها در تومورهای انسانی دچار جهش می‌شوند (۱۱۲-۱۱۱، ۷۳).

همان طور که پیش از این ذکر شد، بعضی پروتئین‌ها مانند کمپلکس‌های TRF2 و TRF2، به توالی تکراری تلومری متصل می‌شوند و عملکرد و طول تلومر را تنظیم می‌کنند (۳). TRF1 یک کمپلکس مولتی‌پروتئینی شامل پلی (ADP)- ریبوزیلازها، TIN2، TANK1، TANK2، POT1، RAP1 (TERF2IP)، پروتئین‌های سازمان‌دهنده‌ی POT1 و TIN2 (PTOP) که همچنین به عنوان همولوگ دیس‌پلازی آدرنوکورتیکال شناخته می‌شود) و TRF2 را به واسطه‌ی بر هم‌کنش با TIN2 تشکیل می‌دهد. TIN2، پلی (ADP)- ریبوزیلاسیون TRF1 وابسته به TANK1 (که اتصال TRF1 را به تکرارهای TTAGGG تغییر می‌دهد و این رخداد باعث تنظیم طول تلومر به وسیله تنظیم دسترسی تلومراز به تلومر میشود) را تنظیم می‌کند (۹۸). لازم به ذکر است که TANK1 اتصال TRF1 را به تکرارهای TTAGGG تغییر می‌دهد و این رخداد باعث تنظیم طول تلومر به وسیله‌ی تنظیم دسترسی تلومراز به تلومر می‌شود. علاوه بر این، افزایش بیان TRF2 در بعضی از تومورهای انسانی مانند ریه، کبد و سرطان معده، نقش TRF2 را در ایجاد این تومورها نشان می‌دهد (۱۱۵-۱۱۳) (جدول ۲).

نتیجه‌گیری

از آن جایی که تلومر دارای نقش مهمی در بروز اختلالات ژنتیکی به خصوص در سندرم‌های مربوط به پیری زودرس و شکست‌های کروموزومی می‌باشد، بررسی و تعیین ساختار دقیق آن می‌تواند بسیار مهم و ارزشمند باشد.

همچنین بررسی میزان بیان پروتئین‌های درگیر در شکل‌گیری و تنظیم عملکرد تلومر و همچنین بیان و عملکرد آنزیم تلومراز، در این دسته از اختلالات، می‌تواند از جنبه‌ی تحقیقاتی ارزشمند باشد و نیز پایه‌ی بروز این بیماری‌ها را مشخص کند.

References

1. Lundblad V. Molecular biology. Telomeres keep on rappin'. Science 2000; 288(5474): 2141-2.
2. Ferreira MG, Cooper JP. Two modes of DNA double-strand break repair are reciprocally regulated through the fission yeast cell cycle. Genes Dev 2004; 18(18): 2249-54.
3. de Long T. Protection of mammalian telomeres. Oncogene 2002; 21(4): 532-40.
4. Gall JG. Beginning of the end: origins of the telomere concept. In Blackburn EH, Greider LW, editors. Telomeres. New York, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1995.
5. Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. The nobel prize in physiology or medicine 2009. [Online]. 2009. [cited 2012 Dec 12]; Available from: URL: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2009/press.html.
6. Harley CB, Vaziri H, Counter CM, Allsopp RC. The telomere hypothesis of cellular aging. Exp Gerontol 1992; 27(4): 375-82.
7. Oulton R, Harrington L. Telomeres, telomerase, and cancer: life on the edge of genomic stability. Curr Opin Oncol 2000; 12(1): 74-81.
8. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. Cell 2001; 106(6): 661-73.
9. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp Cell Res 1961; 25: 585-621.
10. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. Nature 1990; 345(6274): 458-60.
11. Collins K, Mitchell JR. Telomerase in the human organism. Oncogene 2002; 21(4): 564-79.
12. Greider CW, Blackburn EH. Telomeres, telomerase and cancer. Sci Am 1996; 274(2): 92-7.
13. Stewart SA, Weinberg RA. Telomerase and human tumorigenesis. Semin Cancer Biol 2000; 10(6): 399-406.
14. Greider CW. Telomeres. Curr Opin Cell Biol 1991; 3(3): 444-51.
15. Nakamura TM, Cech TR. Reversing time: origin of telomerase. Cell 1998; 92(5): 587-90.
16. Chen JJL. Telomere sequences. [Online] 2010. [cited 2012 Dec 12]; Available from: URL: http://telomerase.asu.edu/sequences_telomere.html.
17. Greider CW. Telomere length regulation. Annu Rev Biochem 1996; 65: 337-65.
18. Klobutcher LA, Swanton MT, Donini P, Prescott DM. All gene-sized DNA molecules in four species of hypotrichs have the same terminal sequence and an unusual 3' terminus. Proc Natl Acad Sci U S A 1981; 78(5): 3015-9.
19. Wellinger RJ, Ethier K, Labrecque P, Zakian VA. Evidence for a new step in telomere maintenance. Cell 1996; 85(3): 423-33.
20. Makarov VL, Hirose Y, Langmore JP. Long G tails at both ends of human chromosomes suggest a C strand degradation mechanism for telomere shortening. Cell 1997; 88(5): 657-66.
21. Griffith JD, Comeau L, Rosenfield S, Stansel RM, Bianchi A, Moss H, et al. Mammalian telomeres end in a large duplex loop. Cell 1999; 97(4): 503-14.
22. Murti KG, Prescott DM. Telomeres of polytene chromosomes in a ciliated protozoan terminate in duplex DNA loops. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96(25): 14436-9.
23. Munoz-Jordan JL, Cross GA, de Lange T, Griffith JD. t-loops at trypanosome telomeres. EMBO J 2001; 20(3): 579-88.
24. Richards EJ, Ausubel FM. Isolation of a higher eukaryotic telomere from Arabidopsis thaliana. Cell 1988; 53(1): 127-36.
25. Riha K, Shippen DE. Telomere structure, function and maintenance in Arabidopsis. Chromosome Res 2003; 11(3): 263-75.
26. Garcia-Cao M, O'Sullivan R, Peters AH, Jenuwein T, Blasco MA. Epigenetic regulation of telomere length in mammalian cells by the Suv39h1 and Suv39h2 histone methyltransferases. Nat Genet 2004; 36(1): 94-9.
27. Gonzalo S, Garcia-Cao M, Fraga MF, Schotta G, Peters AH, Cotter SE, et al. Role of the RB1 family in stabilizing histone methylation at constitutive heterochromatin. Nat Cell Biol 2005; 7(4): 420-8.
28. Paeschke K, Simonsson T, Postberg J, Rhodes D, Lipps HJ. Telomere end-binding proteins control the formation of G-quadruplex DNA structures in vivo. Nat Struct Mol Biol 2005; 12(10): 847-54.
29. Cohen SB, Graham ME, Lovrecz GO, Bache N, Robinson PJ, Reddel RR. Protein composition of catalytically active human telomerase from immortal cells. Science 2007; 315(5820): 1850-3.
30. Chong L, van Steensel B, Broccoli D, Erdjument-Bromage H, Hanish J, Tempst P, et al. A human telomeric protein. Science 1995; 270(5242): 1663-7.
31. van Steensel B, Smogorzewska A, de Lange T. TRF2 protects human telomeres from end-to-end fusions. Cell 1998; 92(3): 401-13.
32. (32) Bilaud T, Brun C, Ancelin K, Koering CE, Laroche T, Gilson E. Telomeric localization of TRF2, a novel human telobox protein. Nat Genet 1997; 17(2): 236-9.
33. Broccoli D, Smogorzewska A, Chong L, de Lange T. Human telomeres contain two distinct Myb-related proteins, TRF1 and TRF2. Nat Genet 1997; 17(2): 231-5.

34. Loayza D, de Lange T. POT1 as a terminal transducer of TRF1 telomere length control. Nature 2003; 423(6943): 1013-8.
35. Smogorzewska A, van Steensel B, Bianchi A, Oelmann S, Schaefer MR, Schnapp G, et al. Control of human telomere length by TRF1 and TRF2. Mol Cell Biol 2000; 20(5): 1659-68.
36. Smith S, Giriat I, Schmitt A, de Lange T. Tankyrase, a poly(ADP-ribose) polymerase at human telomeres. Science 1998; 282(5393): 1484-7.
37. Kim SH, Kaminker P, Campisi J. TIN2, a new regulator of telomere length in human cells. Nat Genet 1999; 23(4): 405-12.
38. Kaminker PG, Kim SH, Taylor RD, Zebarjadian Y, Funk WD, Morin GB, et al. TANK2, a new TRF1-associated poly(ADP-ribose) polymerase, causes rapid induction of cell death upon overexpression. J Biol Chem 2001; 276(38): 35891-9.
39. Liu D, Safari A, O'Connor MS, Chan DW, Laegeler A, Qin J, et al. PTOP interacts with POT1 and regulates its localization to telomeres. Nat Cell Biol 2004; 6(7): 673-80.
40. Ye JZ, Hockemeyer D, Krutchinsky AN, Loayza D, Hooper SM, Chait BT, et al. POT1-interacting protein PIP1: a telomere length regulator that recruits POT1 to the TIN2/TRF1 complex. Genes Dev 2004; 18(14): 1649-54.
41. Takai KK, Kibe T, Donigian JR, Frescas D, de Lange T. Telomere protection by TPP1/POT1 requires tethering to TIN2. Mol Cell 2011; 44(4): 647-59.
42. Dantzer F, Giraud-Panis MJ, Jaco I, Ame JC, Schultz I, Blasco M, et al. Functional interaction between poly(ADP-Ribose) polymerase 2 (PARP-2) and TRF2: PARP activity negatively regulates TRF2. Mol Cell Biol 2004; 24(4): 1595-607.
43. Zhu XD, Kuster B, Mann M, Petrini JH, de Lange T. Cell-cycle-regulated association of RAD50/MRE11/NBS1 with TRF2 and human telomeres. Nat Genet 2000; 25(3): 347-52.
44. Song K, Jung D, Jung Y, Lee SG, Lee I. Interaction of human Ku70 with TRF2. FEBS Lett 2000; 481(1): 81-5.
45. Opresko PL, Otterlei M, Graakjaer J, Bruheim P, Dawut L, Kolvraa S, et al. The Werner syndrome helicase and exonuclease cooperate to resolve telomeric D loops in a manner regulated by TRF1 and TRF2. Mol Cell 2004; 14(6): 763-74.
46. Zhu XD, Niedernhofer L, Kuster B, Mann M, Hoeijmakers JH, de Lange T. ERCC1/XPF removes the 3' overhang from uncapped telomeres and represses formation of telomeric DNA-containing double minute chromosomes. Mol Cell 2003; 12(6): 1489-98.
47. Karlseder J, Hoke K, Mirzoeva OK, Bakkenist C, Kastan MB, Petrini JH, et al. The telomeric protein TRF2 binds the ATM kinase and can inhibit the ATM-dependent DNA damage response. PLoS Biol 2004; 2(8): E240.
48. Li B, de Lange T. Rap1 affects the length and heterogeneity of human telomeres. Mol Biol Cell 2003; 14(12): 5060-8.
49. Li B, Oestreich S, de Lange T. Identification of human Rap1: implications for telomere evolution. Cell 2000; 101(5): 471-83.
50. Sipley JD, Menninger JC, Hartley KO, Ward DC, Jackson SP, Anderson CW. Gene for the catalytic subunit of the human DNA-activated protein kinase maps to the site of the XRCC7 gene on chromosome 8. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92(16): 7515-9.
51. Goytisolo FA, Blasco MA. Many ways to telomere dysfunction: in vivo studies using mouse models. Oncogene 2002; 21(4): 584-91.
52. Smith GC, Jackson SP. The DNA-dependent protein kinase. Genes Dev 1999; 13(8): 916-34.
53. Li G, Nelsen C, Hendrickson EA. Ku86 is essential in human somatic cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99(2): 832-7.
54. Bailey SM, Cornforth MN, Kurimasa A, Chen DJ, Goodwin EH. Strand-specific postreplicative processing of mammalian telomeres. Science 2001; 293(5539): 2462-5.
55. Jaco I, Munoz P, Blasco MA. Role of human Ku86 in telomere length maintenance and telomere capping. Cancer Res 2004; 64(20): 7271-8.
56. Riha K, Watson JM, Parkey J, Shippen DE. Telomere length deregulation and enhanced sensitivity to genotoxic stress in Arabidopsis mutants deficient in Ku70. EMBO J 2002; 21(11): 2819-26.
57. Espejel S, Franco S, Rodriguez-Perales S, Bouffler SD, Cigudosa JC, Blasco MA. Mammalian Ku86 mediates chromosomal fusions and apoptosis caused by critically short telomeres. EMBO J 2002; 21(9): 2207-19.
58. Samper E, Goytisolo FA, Slijepcevic P, van Buul PP, Blasco MA. Mammalian Ku86 protein prevents telomeric fusions independently of the length of TTAGGG repeats and the G-strand overhang. EMBO Rep 2000; 1(3): 244-52.
59. Goytisolo FA, Samper E, Edmonson S, Taccioli GE, Blasco MA. The absence of the dna-dependent protein kinase catalytic subunit in mice results in anaphase bridges and in increased telomeric fusions with normal telomere length and G-strand overhang. Mol Cell Biol 2001; 21(11): 3642-51.
60. Bailey SM, Meyne J, Chen DJ, Kurimasa A, Li GC, Lehnert BE, et al. DNA double-strand break repair proteins are required to cap the ends of mammalian chromosomes. Proc Natl Acad Sci U

S A 1999; 96(26): 14899-904.
61. Hsu HL, Gilley D, Galande SA, Hande MP, Allen B, Kim SH, et al. Ku acts in a unique way at the mammalian telomere to prevent end joining. Genes Dev 2000; 14(22): 2807-12.
62. Myung K, Ghosh G, Fattah FJ, Li G, Kim H, Dutia A, et al. Regulation of telomere length and suppression of genomic instability in human somatic cells by Ku86. Mol Cell Biol 2004; 24(11): 5050-9.
63. Espejel S, Franco S, Sgura A, Gae D, Bailey SM, Taccioli GE, et al. Functional interaction between DNA-PKcs and telomerase in telomere length maintenance. EMBO J 2002; 21(22): 6275-87.
64. Jaco I, Munoz P, Goytisolo F, Wesoly J, Bailey S, Taccioli G, et al. Role of mammalian Rad54 in telomere length maintenance. Mol Cell Biol 2003; 23(16): 5572-80.
65. Tarsounas M, Munoz P, Claas A, Smiraldo PG, Pittman DL, Blasco MA, et al. Telomere maintenance requires the RAD51D recombination/repair protein. Cell 2004; 117(3): 337-47.
66. Eissenberg JC, James TC, Foster-Hartnett DM, Hartnett T, Ngan V, Elgin SC. Mutation in a heterochromatin-specific chromosomal protein is associated with suppression of position-effect variegation in Drosophila melanogaster. Proc Natl Acad Sci U S A 1990; 87(24): 9923-7.
67. Peters AH, O'Carroll D, Scherthan H, Mechtler K, Sauer S, Schofer C, et al. Loss of the Suv39h histone methyltransferases impairs mammalian heterochromatin and genome stability. Cell 2001; 107(3): 323-37.
68. Schotta G, Lachner M, Sarma K, Ebert A, Sengupta R, Reuter G, et al. A silencing pathway to induce H3-K9 and H4-K20 trimethylation at constitutive heterochromatin. Genes Dev 2004; 18(11): 1251-62.
69. Sharma GG, Hwang KK, Pandita RK, Gupta A, Dhar S, Parenteau J, et al. Human heterochromatin protein 1 isoforms HP1(Hsalpha) and HP1(Hsbeta) interfere with hTERT-telomere interactions and correlate with changes in cell growth and response to ionizing radiation. Mol Cell Biol 2003; 23(22): 8363-76.
70. Sampathi S, Chai W. Telomere replication: poised but puzzling. J Cell Mol Med 2011; 15(1): 3-13.
71. Garcia-Cao M, Gonzalo S, Dean D, Blasco MA. A role for the Rb family of proteins in controlling telomere length. Nat Genet 2002; 32(3): 415-9.
72. Goytisolo FA, Samper E, Martin-Caballero J, Finnon P, Herrera E, Flores JM, et al. Short telomeres result in organismal hypersensitivity to ionizing radiation in mammals. J Exp Med 2000; 192(11): 1625-36.
73. Bechter OE, Zou Y, Walker W, Wright WE, Shay JW. Telomeric recombination in mismatch repair deficient human colon cancer cells after telomerase inhibition. Cancer Res 2004; 64(10): 3444-51.
74. Crabbe L, Verdun RE, Haggblom CI, Karlseder J. Defective telomere lagging strand synthesis in cells lacking WRN helicase activity. Science 2004; 306(5703): 1951-3.
75. Espejel S, Martin M, Klatt P, Martin-Caballero J, Flores JM, Blasco MA. Shorter telomeres, accelerated ageing and increased lymphoma in DNA-PKcs-deficient mice. EMBO Rep 2004; 5(5): 503-9.
76. Wang RC, Smogorzewska A, de Lange T. Homologous recombination generates T-loop-sized deletions at human telomeres. Cell 2004; 119(3): 355-68.
77. Bradshaw PS, Stavropoulos DJ, Meyn MS. Human telomeric protein TRF2 associates with genomic double-strand breaks as an early response to DNA damage. Nat Genet 2005; 37(2): 193-7.
78. Yeager TR, Neumann AA, Englezou A, Huschtscha LI, Noble JR, Reddel RR. Telomerase-negative immortalized human cells contain a novel type of promyelocytic leukemia (PML) body. Cancer Res 1999; 59(17): 4175-9.
79. Jiang WQ, Zhong ZH, Henson JD, Reddel RR. Identification of candidate alternative lengthening of telomeres genes by methionine restriction and RNA interference. Oncogene 2007; 26(32): 4635-47.
80. Bhattacharyya S, Keirsey J, Russell B, Kavecansky J, Lillard-Wetherell K, Tahmaseb K, et al. Telomerase-associated protein 1, HSP90, and topoisomerase IIalpha associate directly with the BLM helicase in immortalized cells using ALT and modulate its helicase activity using telomeric DNA substrates. J Biol Chem 2009; 284(22): 14966-77.
81. Temime-Smaali N, Guittat L, Wenner T, Bayart E, Douarre C, Gomez D, et al. Topoisomerase IIIalpha is required for normal proliferation and telomere stability in alternative lengthening of telomeres. EMBO J 2008; 27(10): 1513-24.
82. Wu G, Jiang X, Lee WH, Chen PL. Assembly of functional ALT-associated promyelocytic leukemia bodies requires Nijmegen Breakage Syndrome 1. Cancer Res 2003; 63(10): 2589-95.
83. Hande MP, Balajee AS, Tchirkov A, Wynshaw-Boris A, Lansdorp PM. Extra-chromosomal telomeric DNA in cells from Atm(-/-) mice and patients with ataxia-telangiectasia. Hum Mol Genet 2001; 10(5): 519-28.
84. Cabuy E, Newton C, Joksic G, Woodbine L, Koller B, Jeggo PA, et al. Accelerated telomere

shortening and telomere abnormalities in radiosensitive cell lines. Radiat Res 2005; 164(1): 53-62.
85. Stagno DM, Mendez-Bermudez A, Foxon JL, Royle NJ, Salomoni P. Lack of TRF2 in ALT cells causes PML-dependent p53 activation and loss of telomeric DNA. J Cell Biol 2007; 179(5): 855-67.
86. Yankiwski V, Marciniak RA, Guarente L, Neff NF. Nuclear structure in normal and Bloom syndrome cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97(10): 5214-9.
87. d'Adda di FF, Hande MP, Tong WM, Roth D, Lansdorp PM, Wang ZQ, et al. Effects of DNA nonhomologous end-joining factors on telomere length and chromosomal stability in mammalian cells. Curr Biol 2001; 11(15): 1192-6.
88. Hande P, Slijepcevic P, Silver A, Bouffler S, van Buul P, Bryant P, et al. Elongated telomeres in scid mice. Genomics 1999; 56(2): 221-3.
89. Tarsounas M, Davies AA, West SC. RAD51 localization and activation following DNA damage. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2004; 359(1441): 87-93.
90. Ranganathan V, Heine WF, Ciccone DN, Rudolph KL, Wu X, Chang S, et al. Rescue of a telomere length defect of Nijmegen breakage syndrome cells requires NBS and telomerase catalytic subunit. Curr Biol 2001; 11(12): 962-6.
91. Kruk PA, Rampino NJ, Bohr VA. DNA damage and repair in telomeres: relation to aging. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92(1): 258-62.
92. Johnson FB, Marciniak RA, McVey M, Stewart SA, Hahn WC, Guarente L. The Saccharomyces cerevisiae WRN homolog Sgs1p participates in telomere maintenance in cells lacking telomerase. EMBO J 2001; 20(4): 905-13.
93. Zhong ZH, Jiang WQ, Cesare AJ, Neumann AA, Wadhwa R, Reddel RR. Disruption of telomere maintenance by depletion of the MRE11/RAD50/NBS1 complex in cells that use alternative lengthening of telomeres. J Biol Chem 2007; 282(40): 29314-22.
94. Bender CF, Sikes ML, Sullivan R, Huye LE, Le Beau MM, Roth DB, et al. Cancer predisposition and hematopoietic failure in Rad50(S/S) mice. Genes Dev 2002; 16(17): 2237-51.
95. Compton SA, Choi JH, Cesare AJ, Ozgur S, Griffith JD. Xrcc3 and Nbs1 are required for the production of extrachromosomal telomeric circles in human alternative lengthening of telomere cells. Cancer Res 2007; 67(4): 1513-9.
96. Dejardin J, Kingston RE. Purification of proteins associated with specific genomic Loci. Cell 2009; 136(1): 175-86.
97. Fan Q, Zhang F, Barrett B, Ren K, Andreassen PR. A role for monoubiquitinated FANCD2 at telomeres in ALT cells. Nucleic Acids Res 2009; 37(6): 1740-54.
98. Smogorzewska A, de Lange T. Regulation of telomerase by telomeric proteins. Annu Rev Biochem 2004; 73: 177-208.
99. Boulton SJ, Jackson SP. Components of the Ku-dependent non-homologous end-joining pathway are involved in telomeric length maintenance and telomeric silencing. EMBO J 1998; 17(6): 1819-28.
100. Kawabata M, Kawabata T, Nishibori M. Role of recA/RAD51 family proteins in mammals. Acta Med Okayama 2005; 59(1): 1-9.
101. Tanaka K, Hiramoto T, Fukuda T, Miyagawa K. A novel human rad54 homologue, Rad54B, associates with Rad51. J Biol Chem 2000; 275(34): 26316-21.
102. Chen G, Yuan SS, Liu W, Xu Y, Trujillo K, Song B, et al. Radiation-induced assembly of Rad51 and Rad52 recombination complex requires ATM and c-Abl. J Biol Chem 1999; 274(18): 12748-52.
103. Dong Y, Hakimi MA, Chen X, Kumaraswamy E, Cooch NS, Godwin AK, et al. Regulation of BRCC, a holoenzyme complex containing BRCA1 and BRCA2, by a signalosome-like subunit and its role in DNA repair. Mol Cell 2003; 12(5): 1087-99.
104. Wu L, Davies SL, Levitt NC, Hickson ID. Potential role for the BLM helicase in recombinational repair via a conserved interaction with RAD51. J Biol Chem 2001; 276(22): 19375-81.
105. Hussain S, Wilson JB, Medhurst AL, Hejna J, Witt E, Ananth S, et al. Direct interaction of FANCD2 with BRCA2 in DNA damage response pathways. Hum Mol Genet 2004; 13(12): 1241-8.
106. d'Adda di FF, Reaper PM, Clay-Farrace L, Fiegler H, Carr P, Von ZT, et al. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. Nature 2003; 426(6963): 194-8.
107. Lustig AJ. Clues to catastrophic telomere loss in mammals from yeast telomere rapid deletion. Nat Rev Genet 2003; 4(11): 916-23.
108. Takai H, Smogorzewska A, de Lange T. DNA damage foci at dysfunctional telomeres. Curr Biol 2003; 13(17): 1549-56.
109. Wyllie FS, Jones CJ, Skinner JW, Haughton MF, Wallis C, Wynford-Thomas D, et al. Telomerase prevents the accelerated cell ageing of Werner syndrome fibroblasts. Nat Genet 2000; 24(1): 16-7.
110. de Boer J, Hoeijmakers JH. Nucleotide excision repair and human syndromes. Carcinogenesis 2000; 21(3): 453-60.
111. Gonzalez R, Silva JM, Dominguez G, Garcia JM, Martinez G, Vargas J, et al. Detection of loss of heterozygosity at RAD51, RAD52, RAD54 and BRCA1 and BRCA2 loci in breast cancer:

pathological correlations. Br J Cancer 1999; 81(3): 503-9.

112. Holgersson A, Erdal H, Nilsson A, Lewensohn R, Kanter L. Expression of DNA-PKcs and Ku86, but not Ku70, differs between lymphoid malignancies. Exp Mol Pathol 2004; 77(1): 1-6.

113. Matsutani N, Yokozaki H, Tahara E, Tahara H, Kuniyasu H, Haruma K, et al. Expression of telomeric repeat binding factor 1 and 2 and TRF1-interacting nuclear protein 2 in human gastric carcinomas. Int J Oncol 2001; 19(3): 507-12.

114. Miyachi K, Fujita M, Tanaka N, Sasaki K, Sunagawa M. Correlation between telomerase activity and telomeric-repeat binding factors in gastric cancer. J Exp Clin Cancer Res 2002; 21(2): 269-75.

115. Oh BK, Kim YJ, Park C, Park YN. Up-regulation of telomere-binding proteins, TRF1, TRF2, and TIN2 is related to telomere shortening during human multistep hepatocarcinogenesis. Am J Pathol 2005; 166(1): 73-80.

Journal of Isfahan Medical School Review Article

Vol. 30. No. 210 4th week. December 2012 Received: 28.8.2012 Accepted: 25.11.2012

Telomere Structure and Its Role in DNA Damage and Genetic Disorders

Majid Kheirollahi PhD[1], Leila Koulivand[2]

Abstract

Telomeres are special structures at the ends of chromosomes, especially in eukaryotes, that include repetitive sequences of deoxyribonucleic acid (DNA) and non-nucleosomal proteins. These structures are essential to protect chromosomes from recombination and degradation. Telomeres are gene-poor repetitive sequences, but they are close to the more gene-rich subtelomeric regions. Proteins associated with telomeres are able to interact directly with the TTAGGG repeats and also can bind to other factors to form large protein complexes. These proteins are involved in DNA repair and telomere stability. Therefore, defects in the synthesis of these proteins could induce imperfections in telomere maintenance and DNA repair; and accordingly, should cause a number of genetic syndromes.

Keywords: Telomere, DNA damage, Genetic diseases

[1] Assistant Professor, Pediatric Inherited Diseases Research Center AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
[2] MSc Student, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Majid Kheirollahi PhD, Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir