NCMBJ
Review article

New Cell Mol Biotech
j.9/35 , 2019

Scan online to view this article

Chromatin Replication and Epigenome Maintenance

Fariba Dehghanian ,Majid Motovali bashi*, Atefe Akbari

Department of Genetics, Faculty of Science, University of Isfahan, Isfahan

Abstract

The eukaryotic replisome is a multi-component complex that drives DNA replication with a speed of approximately 2 to 3 kb per min. This implies that chromatin is disrupted at a rate of around 10 to 15 nucleosomes every minute a head of each active replisome. To reproduce a similar chromatin environment on new DNA, histones and other chromatin-bound factors are transferred from the parental strand to the daughter strands. In addition, new histones are incorporated to maintain nucleosome density, and their modification signature should be assimilated to nearby old histones in the local chromatin environment. In general interaction between the components of the replisome and chromatin proteins can help to understand the proper way of improving the replication fork and its relationship to chromatin. In this study, the regulatory mechanism of chromatin replication and epigenome maintenance are evaluated.

Keywords: nucleosome, nucleosome assembly and disassembly, chromatin proteins, replication fork

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]

Department of Genetics, Faculty of Science, University of Isfahan, Isfahan

mbashi@sci.ui.ac.ir

مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی مولکولی
دوره ۹ - شماره ۳۵ - تابستان ۱۳۹۸
مقاله مروری

همانندسازی کروماتین و حفظ اپی‌ژنوم

فریبا دهقانیان، مجید متولی‌باشی*، عاطفه اکبری

بخش ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان

برای مشاهده این مقاله به صورت آنلاین اسکن کنید

چکیده

رپلیزوم یوکاریوت‌ها یک کمپلکس چند جزئی بوده که همانندسازی DNA را با سرعت حدود Kb ۲-۳ در دقیقه انجام می‌دهد. این مسئله نشان می‌دهد که ساختار کروماتین به‌میزان ۱۵-۱۰ نوکلئوزوم در دقیقه و در جلوی هر رپلیزوم فعال متلاشی می‌شود. برای تشکیل یک الگوی کروماتینی مشابه بر روی DNA های تازه شکل گرفته، هیستون‌ها و یک‌سری از فاکتورهای متصل شونده به کروماتین، از روی رشته مادری به‌روی رشته‌های دختری انتقال داده می‌شوند. به‌علاوه، هیستون‌های جدید نیز برای ایجاد و حفظ تراکم نوکلئوزومی موردنظر تجمع یافته و اصلاحات هیستون‌های جدید نیز بر مبنای الگو گرفتن از هیستون‌های مادری و قدیمی انجام می گیرد. به‌طور کلی بررسی اینترکشن‌های میان اجزای رپلیزوم با پروتئین‌های کروماتین، به درک صحیح نحوه پیشرفت چنگال همانندسازی و ارتباط آن با کروماتین کمک می‌نماید. در این مطالعه به بررسی مکانیسم‌های تنظیمی در همانندسازی کروماتین و فرآیند حفظ اپی‌نوم پرداخته می‌شود.

واژه‌های کلیدی: نوکلئوزوم، تجمع و فروپاشی نوکلئوزوم، پروتئین‌های کروماتین، چنگال همانندسازی

مقدمه

پایداری و عملکرد ژنوم های یوکاریوتی به‌طور مستقیم وابسته به ساختار و سازماندهی کروماتین است. در طی تقسیم سلولی، باید همه ژنوم به‌دقت همانندسازی شده و الگوی کروماتین به-روی DNA تازه سنتز شده منتقل گردد. به‌طور کلی کروماتین و ساختار هسته زمانی‌که همانندسازی شروع می‌شود، تحت تأثیر قرار می‌گیرند. مکانیسم‌های اختصاصی هماهنگ با همانندسازی[1]، قادر به ایجاد ساختار کروماتینی بر روی DNAهای دختری تازه سنتز شده هستند، اما حفظ اپی‌ژنوم یک فرآیند ویژه بوده که در طی چرخه سلولی اتفاق می‌افتد. انتقال صحیح توالی‌های DNA و حفظ سازماندهی آن در ساختار کروماتینی طی تقسیم سلول، یک فرآیند بنیادین در ارتباط با صحت رشد و تکامل و هم‌چنین اختلال‌ها و بیماری‌های مختلف محسوب می‌شود. کروماتین به‌عنوان یک ساختار کلیدی برای عملکرد ژنوم و برنامه‌های رشد و تکامل اپی‌ژنتیکی سلول مطرح می‌گردد. در این-جا مسئله مهم و کلیدی این است که چه‌طور سلول‌ها DNA خود را همانندسازی نموده و سازماندهی صحیح آن را در کروماتین حفظ می‌نمایند. در طی همانندسازی، کروماتین در جلوی چنگال همانندسازی به‌هم ریخته و باید دوباره در پشت چنگال همانندسازی بر روی دو DNA دختری تازه سنتز شده، بازیابی گردد. تجمع نوکلئوروم‌ها، اولین مرحله در این فرآیند بوده که خود شامل بازآرایی نوکلئوزوم‌ها[2]، ترکیب واریانت‌های هیستونی هیستونی و بازیابی اصلاحات موجود بر روی DNA و هیستون ها است. بنابراین نکته مهم این است که چه طور سنتز DNA با تجمع نوکلئوزوم‌ها و مراحل اولیه بازیابی کروماتین هماهنگ می‌شود.

نویسنده مسئول:
بخش ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان
پست الکترونیکی: mbashi@sci.ui.ac.ir
تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۰/۱۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۵/۱

[1] Replication- coupled mechanisms

[2] Nucleosome remodeling

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]

متلاشی شدن ساختار کروماتین[3]

بسیاری از وقایع متابولیک DNA به تخریب گذرا و موقتی ساختار کروماتین نیاز دارند، اما در سیکل سلولی مسیرهای زیادی برای جلوگیری از تأثیر فروپاشی کروماتین‌ها وجود دارد. برخی از مسیرهای تجمع نوکلئوزومی در ارتباط با همانندسازی DNA، رونویسی، پیری سلولی و تکامل اولیه جنین هستند. به‌طور کلی، اکتامرهای نوکلئوزومی به‌عنوان سدها یا موانعی برای آنزیم‌های مرتبط با ساخت DNA یا RNA مطرح می شوند. هیستون‌ها در مهار عملکرد کروموزوم‌ها در سلول‌های تمایز یافته، بلوکه کردن عملکرد DNA و مهار سنتز RNA نقش دارند. حذف هیستون در هسته تیموس، سبب افزایش میزان سنتز mRNA می‌شود. مهار فعالیت RNA پلی‌مرازها توسط هیستون‌ها در پستانداران و سیستم‌های باکتریایی مشاهده شده است. هیستون‌ها می‌توانند طیف وسیعی از دیگر واکنش‌های آنزیمی را که به‌طور مستقیم در سنتز RNA دخالت ندارند، مهار کنند(۱). اصلاحات هیستونی نقش حیاتی در تنظیم زمان شلیک نقطه شروع همانندسازی دارند. زمان شروع همانندسازی منعکس‌کننده محیط کروماتینی یا موقعیت زیر هسته‌ای کروموزوم ها است (۱۷). مارکرهای اپی‌ژنتیکی و ساختار سه بعدی کروماتین‌ها نقش مهمی در شناسایی دمین-های همانندسازی و ترتیب فعال‌سازی آن‌ها دارد (۷). همه نقاط شروع فعال در سلول‌های یوکاریوتی با مناطق باز و آزاد نوکلئوزومی هم‌پوشانی[4] دارند، که از این نظر مشابه با پروموتورهای ژن‌های فعال هستند (۱۰). دسترسی به ژن‌های موجود در ساختار کروماتین از دو طریق فراهم می‌شود. اول، کمپلکس‌های بازآرایی نوکلئوزوم وابسته به ATP که می‌توانند نوکلئوزوم‌ها را تغییر دهند و دوم، اصلاحات پس‌از ترجمه هیستون‌ها که می‌توانند با تغییر دادن تراکم کروماتین‌ها فاکتورهای اضافی را به‌کار بگیرند (۱۵). تاکنون نقش‌های کلیدی چندین پروتئین در ارتباط با نوکلئوزوم‌ها شناسایی شده است. FACT فاکتوری است که همراه با آنزیم RNA پلی‌مراز II بر روی DNA حرکت کرده و با موانع نوکلئوزومی مقابله می‌نماید. بررسی‌ها نشان داده است که عملکرد FACT به‌طور مستقیم با همانندسازی DNA نیز در ارتباط است. در انسان، FACT به‌طور مستقیم با هلیکاز MCM 2-7 اینترکشن برقرار نموده و به باز شدن دو رشته DNA حاوی نوکلئوزوم کمک می‌کند. البته بررسی‌های بیش‌تر نشان داده است که پروتئین‌های دیگری نیز در ارتباط با نقش FACT عملکرد داشته و FACT به‌تنهایی قادر به انجام فرآیند فوق نیست. FACT یک کمپلکس پروتئینی شامل spt16 و ssRP1 است که به‌همراه فاکتورهای ادامه رونویسی (spt5 و spt6)، رونویسی RNA پلی‌مراز را در نوکلئوزوم‌ها امکان‌پذیر می‌کنند (۱۶،۲۶).

از جمله فاکتورهای دیگر ASF1 است که یک چپرون هیستونی بوده و در تجمع نوکلئوزوم‌ها به‌صورت جفت شده با همانندسازی و یا مستقل از همانندسازی دخیل است. ASF1 به‌تازگی به‌صورت کمپلکس با MCM 2-7 و هیستون‌های H3-H4 از سلول‌های انسانی استخراج شده است. H3-H4های متصل‌به ASF1 دارای هر دو نوع کدگذاری مربوط به H3-H4 های مادری و دختری هستند (۶) و این طور به‌نظر می‌رسد که ASF1 در حفظ H3-H4 مادری و همین‌طور در فراخواندن H3-H4های دختری در چنگال همانندسازی نقش دارد. حذف ASF1 در سلول‌های انسانی منجر به تجمع سلول‌ها در فاز S می‌شود، زیرا در عدم حضور این چپرون هیستونی کلیدی، کروماتین به‌صورت نابالغ و حساس به نوکلئاز تولید می‌شود. ASF1 با دمین B از زیر واحد P60 پروتئین CAF1 که به-طور دقیق در جایگاه متضادی نسبت به ناحیه متصل‌شونده به دیمر H3-H4 قرار گرفته است، اینترکشن برقرار می‌نماید. تشکیل کمپکس سه‌تایی (CAF1- ASF1- H3-H4) به‌عنوان یک کمپکس حد واسط نقش مهمی در قرارگیری هیستون‌های جدید بر روی DNA تازه سنتز شده ایفا می‌نماید (۲). زیرا در هنگام همانندسازی لازم است که هیستون‌ها برداشته شوند. آنالیز MCM 2-7 در سلول‌های زنده نیز پیشنهاد می‌کند که کروماتین در حال همانندسازی از فشردگی خارج شده و به‌طور

[3] Chromatin disruption
[4] overlap

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]

هماهنگ، افزودن cdc45 به‌صورت مصنوعی در یک جایگاه کروموزومی می‌تواند به میزان زیادی با کاهش فشردگی کروماتین همراه باشد. cdc۴۵ این عملکرد را مستقل از سنتز DNA انجام می‌دهد. cdc۴۵ به‌همراه MCM 2-7 و GINS کمپلکس CMG را تشکیل داده که به‌عنوان هلیکاز همانندساز مرکزی مطرح می‌شوند (۲۹). یک مکانیسم احتمالی برای توجیه این مسئله به این صورت است که کاهش فشردگی کروماتین در ابتدای همانندسازی می‌تواند به‌دلیل فسفریلاسیون هیستون رابط H1 توسط یک کنیاز فاز S به نام CyclinA-CDK2 باشد. فسفریلاسیون H1 منجر به افزایش تحرک H1 شده و کاهش فشردگی و ضخامت کروماتین را القا می نماید (۳) (شکل ۱).

در سلول‌های انسانی، CyclinA-CDK2 به جایگاه همانندسازی فرا خوانده شده و به‌طور مستقیم با PCNA و MCM7 اینترکشن برقرار می‌نماید. متلاشی شدن نوکلئوزوم‌ها به‌طور اساسی در نزدیکی چنگال همانندسازی به وقوع پیوسته و شاید این مسئله به‌دلیل برخورد هلیکازهای همانندسازی با نوکلئوزوم‌ها باشد. به‌نظر می‌رسد، فاکتورهای کمکی دیگری نیز برای انجام فرآیند فوق نیاز باشد که هنوز شناخته نشده‌اند. اما نکته کلیدی دیگر سوپرکویل‌های مثبت موجود در جلوی چنگال همانندسازی بوده که به متلاشی شدن نوکلئوزوم‌ها کمک می‌کنند (۲۳). یکی از اجزای ماشین همانندسازی یعنی هلیکاز MCM 2-7 در ارتباط با برداشتن نوکلئوزوم‌ها در جلوی ماشین همانندسازی نقش دارد. اما مطالعه‌ها نشان می‌دهد که برخی از کمپکس‌های بازآرایی کروماتین وابسته‌به ATP نیز در تسهیل حذف هیستون‌ها در جلوی چنگال همانندسازی نقش دارند. در حقیقت این کمپکس‌ها عملکرد دوگانه‌ای در ارتباط با نوکلئوزوم‌ها دارا هستند. از یک سو در برهم‌زدن ساختار نوکلئوزومی و یا حذف نوکلئوزوم‌ها در جلوی چنگال همانندسازی نقش داشته و از سوی دیگر در تجمع مجدد نوکلئوزوم‌ها و حفظ اپی‌ژنتیک در پشت‌سر چنگال همانندسازی و بر روی DNAهای دختری تازه سنتز شده عملکرد دارند (۱۳). به‌نظر می‌رسد که تجمع نوکلئوزومی همراه با همانندسازی یک فرآیند پیش‌فرض است که کروماتین خاموش را حفظ نموده و با فرآیندهای فعالی که نوکلئوزوم‌ها را ناپایدار می‌کند مقابله می‌نماید. پایداری نوکلئوزومی توسط ترکیبی از توالی‌های قرارگیری نوکلئوزوم، چپرون‌های هیستونی، کمپلکس‌های بازآرایی نوکلئوزوم وابسته‌به ATP، اصلاحات پس‌از ترجمه و واریانت‌های هیستونی تنظیم می‌شود. مطالعه‌های اخیر نشان می‌دهد که جنبش هیستون‌ها به پروتئین‌های متصل شونده به DNA کمک نموده تا دسترسی دائمی به DNA داشته باشند (۱۴، ۳۱). نوع هیستون‌های موجود در توالی‌های ژنومی از جمله تقویت کننده‌های فعال نیز نقش مهمی در حفظ هویت سلولی دارند. این عناصر بر اساس سطوح مختلفی از اصلاحات هیستونی شامل H3K4me1، H3K27ac، H3K36me3 طبقه‌بندی می‌شوند. فراوانی این اصلاحات هیستونی مثبت با بیان ژن‌های مرتبط و عملکرد سلولی سازگار بوده که باعث ایجاد و حفظ هویت سلولی می‌شود. تقویت کننده‌ها هم‌چنین می‌توانند بر اساس وجود یا عدم وجود H3K27me3 و H3K9me3، حفاظت، موقعیت ژنومی، سطوح بیان ژن‌های مرتبط و عملکرد پیش‌بینی شده ژن‌های مرتبط طبقه‌بندی شوند. بنابراین ترکیب‌های خاص اصلاحات هیستونی در تقویت کننده‌ها بر اساس عملکردهای سلولی مجزا است (۸). از جمله فاکتورهای دیگر در ارتباط با نوکلئوزوم‌ها ACF[5] بوده که اولین بار در دروزوفیلا شناسایی و کشف گردید. ACF یکی از کمپکس‌های بازآرایی کروماتینی وابسته به ATP است. یکی از زیر واحدهای ACF، ISWI بوده که یک پروتئین بازآرایی کروماتینی وابسته به ATP بوده و در کمپلکس‌های پروتئینی دیگری نیز وجود دارد. حذف زیر واحد دیگر ACF تحت عنوان ACF1 در دروزوفیلا منجر به افزایش سرعت پیشرفت فاز S شده و نواحی کروماتین اجباری را برهم می‌زند. در پستانداران، ACF1 برای همانندسازی نواحی هتروکروماتین پری‌سانترومری نیاز است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که ACF علاوه‌بر عملکردهای فوق در تجمع مجدد

[5] ATP-utilizing chromatin assembly and remodeling factor

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]

اکتامرهای نوکلئوزومی بر روی رشته‌های DNA تازه سنتز شده نیز نقش دارد. یکی دیگر از کمپکس‌های پروتئینی حاوی ISWI، WSF بوده که از طریق اینترکشن با PCNA به چنگال همانندسازی جذب می‌شود (۱۲ ، ۲۷).

بازیابی هیستون‌ها[6]

سازماندهی کروماتین در سراسر ژنوم در طی تکثیر DNA مختل می‌شود. بر روی DNA تکثیر شده، نوکلئوزوم‌ها از هیستون‌های تازه سنتز شده و هیستون‌های اصلاح شده قبلی تشکیل می‌شوند (۲۵). یک مدل پیشنهادی برای نحوه بازیابی هیستون‌ها در دو رشته DNA دختری ارائه شده است. به این صورت که تترامر ۲(H3-H4) به‌صورت تصادفی به روی یکی از رشته‌های دختری منتقل شده و با دیمرهای H2A-H2B قدیمی و یا جدید نوکلئوزوم مورد نظر بازیابی می‌شود. یک نکته مهم در ارتباط با این مدل، حفظ تترامر ۲(H3-H4) قدیمی در مجاورت جایگاه اصلی خود است، اما دیمرهای H2A-H2B رفتارهای دینامیک تری از خود نشان می‌دهند (۱۲). این‌که چه‌طور هیستون‌های قدیمی به روی DNA جدید منتقل می‌شود ناشناخته است، اما به‌نظر می‌رسد MCM 2-7 در این فرآیند نقش داشته باشد. چپرون هیستونی ASF1 از طریق دیمر H3-H4 با MCM 2-7 یک کمپلکس در سلول-های انسانی تشکیل می‌دهد (۶). اما در اینجا یک سوال کلیدی مطرح می‌شود. اگر MCM 2-7 به H3-H4 (دیمر یا تترامر) متصل می‌شود، چه مکانیسم‌هایی تضمین کننده انتقال این هیستون‌ها به DNA جدید است؟ هیستون‌های کمپلکس با ASF1 دارای اصلاحات یا کدگذاری‌هایی بوده که ویژه هیستون‌های جدید است، اما کدهای اختصاصی کروماتین مربوط به هیستون‌های مادری یا قدیمی، زمانی در ارتباط با ASF1 شناسایی می‌شوند که کد همانندسازی مختل شده باشد. یک احتمال به این صورت است که ASF1 هیستون‌های قدیمی را در چنگال همانندسازی نگه داشته و به این ترتیب H3-H4 به‌صورت دیمر منتقل می‌شوند (۳۲). اما احتمال دیگر به این صورت است که ASF1 زمانی به‌کار گرفته می‌شود که دینامیک هیستون‌ها در چنگال همانندسازی متوقف شده، مختل شده باشد. در حالی‌که فاکتورهای دیگری جداسازی تترامرهای هیستونی مادری را در طی یک همانندسازی نرمال طبیعی، تضمین می‌نمایند (۳). FACT [7] نیز یک چپرون هیستونی دیگر است که به چندین عضو رپلیزوم متصل شده و با چنگال همانندسازی حرکت می‌کند. FACT برای همانندسازی بسیاری از ارگانیسم‌ها نیاز بوده و سرعت چنگال همانندسازی در سلول‌های فاقد زیر واحد کوچک FACT (SSRP1) کاهش می‌یابد. این چپرون نیز با هیستون‌های ۲(H3-H4) و H2A-H2B از طرق مختلف اینترکشن برقرار نموده و در جدا کردن و تجمع نوکلئوزوم نقش دارد (۱۶).

تهیه یا فراهم آوردن هیستون‌های جدید

همانندسازی و مضاعف شدن کروماتین به یک منبع مناسب و کارآمد از هیستون‌های جدید نیاز دارد. به‌منظور دست‌یابی به میزان مناسب از هیستون‌ها در فاز S از چرخه سلولی، تولید این پروتئین‌ها در سطح رونویسی، پایداری mRNA و ترجمه به‌شدت کنترل می‌شود. در هر سیکل سلولی به مقادیر کافی از هیستون‌های اکتامر برای شکل‌گیری حدود ۲۰ میلیون نوکلئوزوم جدید بر روی رشته‌های دختری تازه سنتز شده نیاز است (۱۳). سنتز هیستون‌های نوکلئوزومی به میزان زیادی با فازهای مختلف سیکل سلولی هماهنگ است. مکانیسم‌های تنظیمی دقیقی در سطح رونویسی و پس از رونویسی برای اطمینان از تولید مقادیر کافی از هیستون‌ها در سلول وجود دارد. ناتوانی در تنظیم میزان هیستون‌ها نتایج مهمی بر روی پیشرفت سیکل سلوی و پایداری ژنوم خواهد داشت (۱۸). در سلول باید فرآیند همانندسازی با فرآیند سنتز حدود 10^8 میلیون مولکول از هر پروتئین هیستونی هماهنگ گردد. mRNA ژن‌های کد کننده این پروتئین‌ها به‌جای دُم polyA حاوی یک stem loop بوده که نقش تنظیمی کلیدی را ایفا می‌نماید. ساختار stem loop در mRNAهای هیستونی شامل

[6] Histone recycling

[7] Facilitates chromatin transcription

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]

۶ باز در ساقه و ۴ باز در لوپ است. در مجموع انتهای mRNAهای هیستونی شامل یک توالی حفاظت شده ۲۶-۲۵ نوکلئوتیدی است. پروتئین SLBP [8] به‌طور اختصاصی به این توالی ۲۶ نوکلئوتیدی متصل شده و در تمام حالت‌های متابولیسم این mRNAهای هیستونی نقش دارد. رونویسی ژن‌های هیستونی و فرآیندهای بلوغ mRNA آن‌ها در نزدیکی اجسام cajal اتفاق می‌افتد. علاوه‌بر این ژن‌های کدکننده هیستون‌ها نیز ساختار ویژه‌ای دارند، چند کپی از هر ژن کدکننده هیستون وجود داشته و این ژن‌ها فاقد اینترون هستند. بررسی‌ها نشان می‌دهد که ژن‌های هیستونی در یک جایگاه ویژه به‌نام جسم cajal در هسته متمرکز شده‌اند. اختصاص مکانیسم ویژه بلوغ mRNAهای هیستونی نیز به‌طور هدفمند در بیان هماهنگ هیستون‌ها با همانندسازی نقش دارد (۴) (شکل ۲).

در هنگام همانندسازی هیستون‌های H3 و H4 پس از سنتز شدن به‌سرعت دیمریزه شده و به هسته رفته تا بر روی فاکتور CAF1 [9] منتقل گردند. CAF1 یک کمپلکس هتروتریمر بوده که قرارگیری مجدد هیستون‌ها را با همانندسازی هماهنگ می‌نماید. CAF1 یک پروتئین سه زیر واحدی شامل زیرواحدهای P150، P60 و RbAp48 محافظت شده در طی تکامل بوده که در قرارگیری H3-H4 تازه سنتز شده در پشت چنگال همانندسازی در ارتباط با PCNA است. حذف CAF1 نیز اثرهای مشابهی با حذف ASF1 در سلول‌های انسانی نشان داده است. در سلول‌های انسانی، اینترکشن میان CAF1 و PCNA به فسفریلاسیون زیر واحد بزرگ CAF1 (P150) به‌وسیله کنیاز همانندساز cdc7-Dbf4 وابسته است (۱۲). در مسیر انتقال دیمرهای H3-H4 بر روی CAF1، یکسری از پروتئین‌های چپرونی شامل HSC70 [10]، HSP90 [11]، NASP [12]، RBAP46 [13]، HAT1، Importin 4 و ASF1 نقش دارند (۲۷،۱۲). دیمرهای هیستونی در طی این مسیر از یک کمپلکس چپرونی به کمپلکس دیگر منتقل شده تا به CAF1 برسند، در طی این مسیر اصلاحات پس از ترجمه‌ای نیز رخ می‌دهد. این اصلاحات که قبل از قرارگیری هیستون ها بر روی DNA همانندسازی شده صورت می‌گیرد، در تسهیل مراحل تجمع به‌صورت اختصاصی و تأثیر بر روی ساختار کروماتین نقش دارند. یکی از مهم‌ترین و محافظت شده‌ترین این اصلاحات دی استیلاسیون H4 در آمینواسیدهای K5 و K12 است (۲). کمپلکس هیستون استیل ترانسفراز RBAP46-HAT1 در ایجاد این کدگذاری‌های هیستونی قبل از قرارگیری بر روی DNA همانندسازی شده نقش دارد. این کدهای دی-استیلاسیون در بیش از ٪۹۵ هیستون‌های متصل‌به ASF1 یافت شده و منجر به تحریک انتقال کمپلکس H3-H4-ASF1 به هسته از طریق Importin 4 می‌گردد (۱۲). در هسته ارتباط ASF1 با هیستون استیلاز Rtt109 برای استیله کردن H3K56 لازم است زیرا این تغییر سبب انتقال دایمرهای H3-H4 از ASF1 به CAF1 می‌شود. دایمرهای H3.1-H4 در زمان همانندسازی از ASF1 به CAF1 انتقال داده می‌شوند و دایمرهای H3.3-H4 از ASF1 به HIRA در زمانی غیر از همانندسازی منتقل می‌شوند. استیلاسیون دایمرهای H3-H4 توسط Rtt109 باعث پیشرفت تجمع آن‌ها بر روی کروماتین می‌شود، زیرا سبب افزایش اینترکشن آن‌ها با چپرون‌های هیستونی شده که آن‌ها را بر روی DNA جدید سنتز شده قرار می‌دهند. هم‌چنین درون نوکلئوزوم، H3K56ac باعث سست کردن ارتباط بین DNA و نوکلئوزوم در جایگاه‌های ورود و خروج DNA شده که این باعث اتصال فاکتورهای بازآرایی کروماتین می‌شود. H3K56ac هم‌چنین به موقعیت‌یابی درست نوکلئوزوم‌ها روی DNA کمک نموده و بعد از قرارگیری H3-H4 بر روی DNA جدید سنتز شده، خیلی سریع حذف می‌شود. به‌نظر می‌رسد که دایمرهای H3-H4 قبل از قرارگیری بر DNA روی چپرون‌های Rtt106 و CAF1 به تترامر تبدیل شده و شاید مکانیسم انتقال تترامرها از چپرون‌های Rtt106 و CAF1 به DNA ناشی از تمایل بالای این تترامرها به DNA باشد(۲۴((شکل ۴). در هسته، ASF1 دیمر H3-H4 را از

[8] Stem-loop binding protein
[9] Chromatin assembly factor 1
[10] Heat shocked cognate 70 KDa Protein
[11] Heat shocked protein 90
[12] Nuclear auto-antigenic sperm protein
[13] Retinoblastoma binding protein 46

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]

طریق اتصال مستقیم با زیرواحد P60 پروتئین CAF1 بر روی DNA منتقل می‌نماید. مکانیسم دقیق قرارگیری هیستون‌ها به‌طور کامل شناخته نشده است، اما به‌نظر می‌رسد ASF1 از طریق اینترکشن با دیمرهای H3-H4 از تشکیل فرم تترامری جلوگیری می‌کند (۱۲، ۴،۲۴) (شکل ۳).

هیستون H3 هم قبل از قرارگیری بر روی DNA استیله می‌شود، اما جایگاه‌های استلاسیون این هیستون در میان گونه‌های مختلف متفاوت است. در مخمر، کدهای هیستونی H3K56ac و H3K27ac بر روی دیمرهای هیستونی جدید مشاهده شده و منجر به تجمع نوکلئوروم وابسته‌به CAF1 می‌گردد. اما در انسان، H3K14ac و H3K18ac دو کدگذاری مرتبط با هیستون H3 قبل از قرارگیری روی DNA تازه سنتز شده هستند (۲۷،۱۲). در سلول‌های انسانی ٪۳۰ از هیستون‌های H3 تازه سنتز شده در لیزین ۹ مونومتیله هستند. این کدگذاری در ایجاد حالت repressive chromatin نقش داشته و استیلاسیون K14 و K18 نیز از متیله شدن K9 جلوگیری می‌کند (۱۳). بنابراین دو کد K9me و K14ac به‌طور هم‌زمان بر روی H3های متصل‌به ASF1 دیده نمی‌شود. فاکتور SETDB1[14] می‌تواند منجر به حفظ کد H3K9me بر روی H3 گردد. در چنگال همانندسازی برای حفظ حالت هتروکروماتین، SETDB1 با CAF1 اینترکشن برقرار کرده و به‌طور مستقیم کدهای H3K9me را در طی همانندسازی نواحی هتروکروماتینی حفظ می‌نماید. CAF1 هم‌چنین با اتصال به HP1 منجر به انتقال آن به ناحیه می‌شود. HP1 پس از ورود به این ناحیه ضمن اتصال به H3K9me موجود بر روی دیمرهای قدیمی H3-H4 منجر به فراخواندن آنزیم‌های SUV39H1/2 می‌شود. H3K9me موجود بر روی هیستون‌های جدید به‌وسیله SUV39H1/2 دی و تری متیله شده و ساختار هتروکروماتین به این ترتیب حفظ می‌گردد (۳).

همانند قرارگیری دیمرهای H3-H4 بر روی DNAهای تازه سنتز شده، گروهی از پروتئین‌های چپرونی در قرارگیری H2A-H2B بر روی DNAهای دختری نقش دارند. NAP1 چپرون کلیدی در انتقال H2A-H2B است. NAP1 که یک پروتئین در حال رفت و آمد میان هسته و سیتوپلاسم است، از طریق برقراری اینترکشن میان H2A-H2B و Kap 114 importin انتقال H2A-H2B را از سیتوبلاسم به هسته میانجی‌گری می‌کند. در مجموع NAP1 در انتقال و قرارگیری دیمرهای H2A-H2B بر روی DNA تازه سنتز شده نقش به‌سزایی دارد. پروتئین چپرونی FACT نیز در قرارگیری H2A-H2B بر روی DNAهای تازه سنتز شده نقش دارد. در حقیقت، بررسی دو زیرواحد Spt16 و SSRP1 مربوطبه FACT نشان می‌دهد که FACT در قرارگیری هر دو H3-H4 و H2A-H2B بر روی DNA تازه سنتز شده ایفای نقش می‌کند (۱۹،۱۸). FACT از طریق زیرواحد Spt16 با H2A-H2B اینترکشن برقرار نموده و از طریق زیر واحد SSRP1 نیز با H3-H4 میانکش می‌دهد (۲۸).

در چنگال همانندسازی

حلقه هتروتریمر PCNA، یک جزء مرکزی در چنگال همانندسازی بوده که سنتز DNA را با تجمع نوکلئوزوم‌ها و تشکیل چسبندگی کروماتیدهای خواهری هماهنگ می‌سازد. PCNA، با جذب CAF1 اولین مرحله از تجمع نوکلئوروم‌ها که شامل قرارگیری دیمرهای H3-H4 بر روی DNA است را پیش می‌برد. سپس دایمرهای H2A-H2B به‌سرعت برای تشکیل و تکمیل ساختار نوکلئوزوم به کمک پروتئین‌های چپرونی NAP1 [15] و FACT فرا خوانده می‌شوند. در رشته رهبر، ممکن است CAF1 به PCNA متصل شده و به‌طور هم‌زمان با Pol ε عمل نماید. اما در رشته پیرو، تشکیل نوکلئوزوم‌ها باید با بالغ سازی قطعه‌های اکازاکی به‌وسیله flap اندونوکلئازها FEN1 و DNA لیگاز I هماهنگ گردد. اگر عملکرد CAF1 در هر دو رشته یکسان باشد، این‌طور پیش‌بینی می‌شود که H3-H4 در هنگام تکثیر قطعه‌های اکازاکی و یا بلافاصله پس از اتمام ساخت آن‌ها بر روی DNA قرار می‌گیرند. در این مدل DNA پلی‌مراز δ می‌تواند بر روی

[14] SET-domain binding

[15] NCK-associated protein 1

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]

نوکلئوزوم تجمع یافته در قطعه اکازاکی قبلی قرار گرفته و سپس ختم همانندسازی، فرآیند flap اندونوکلئازها به‌وسیله FEN1 و فرآیند Ligation را هدف قرار دهد. در مخمر فاصله‌های میان قطعه‌های اکازاکی در نزدیکی نوکلئوزوم‌ها یافت شده و طول قطعه‌های اکازاکی در مخمرهایی که واجد نقص‌هایی در تجمع نوکلئوزومی هستند، بلندتر است. این مسئله پیشنهاد می‌کند که ارتباط نزدیکی میان دو فرآیند بالغ-سازی قطعه‌های اکازاکی و تجمع نوکلئوروم‌ها وجود دارد. در واقع FEN1 و DNA لیگاز I می‌توانند بر روی سوبستراهای نوکلئوزومی به‌طور کارآمد عمل نمایند. به‌طور جالبی، لیزین استیل ترانسفراز P300 بر روی PCNA جذب شده و می‌تواند هیستون‌ها و آنزیم‌هایی که در بالغ‌سازی قطعه‌های اکازاکی نقش دارند را استیله نماید. در نتیجه استیلاسیون FEN1 و DNA2-like هلیکاز (DNA2) که یک اندونوکلئاز جایگزین و اختصاصی برای flapهای بلندتر است، P300 می‌تواند طول قطعه دوباره سنتز شده را پس از حذف نواحی پرایمری قطعه-های اکازاکی کنترل نماید. P300 هم‌چنین می‌تواند H3 را در جایگاه‌های متعددی شامل K56 استیله نماید که انعطاف-پذیری را برای نوکلئووم‌های جدید به‌همراه خواهد داشت. نقش تجمع نوکلئوزوم‌ها و استیلاسیون هیستونی در تنظیم فرآیند بالغ‌سازی قطعه‌های اکازاکی به تحقیق‌های بیش‌تری نیاز دارد (۳). در واقع ۵۰ درصد از ژنوم به‌صورت ناپیوسته و قطعه‌های اکازاکی سنتز می‌شود (۲۳). قطعه‌های اکازاکی در یوکاریوت‌ها به‌طور کامل شناسایی نشده‌اند و به‌دلیل این‌که نوکلئوزوم‌ها پس از همانندسازی DNA به‌سرعت روی DNA تازه سنتز شده قرار می‌گیرند، فرآیند بالغ‌سازی قطعه‌های اکازاکی و تجمع نوکلئوزوم بر روی یکدیگر تأثیرگذار است (۱۲). در مطالعه‌ای نشان داده شده است که فاصله‌های اتصال میان قطعه‌های اکازاکی در نزدیکی نوکلئوزوم‌ها قرار داشته و کم‌تر در فاصله‌های بین نوکلئوزومی دیده می‌شوند. مختل شدن تجمع کروماتین و یا سنتز قطعه‌های اکازاکی هر دو بر روی سایز و توزیع قطعه‌های اکازاکی تأثیر می‌گذارد. این مسئله پیشنهاد می‌کند که کروماتین در حال شکل‌گیری که به‌سرعت و بلافاصله پس از سنتز DNA بر روی آن قرار می‌گیرد، در ختم سنتز قطعه‌های اکازاکی نقش دارند. در واقع تجمع کروماتین جایگاه‌های nick را دیکته می‌نماید. همانند تجمع نوکلئوزوم‌ها، تشکیل چسبندگی کروماتیدهای خواهری نیز در چنگال همانندسازی رخ داده و PCNA و استیلاسیون در آن نقش دارند (۱۱). یک کمپکس حلقه‌ای شکل کوهسین در فاز G1 بر روی DNA لود شده و چسبندگی ایجاد شده منجر به حرکت چنگال همانندسازی از میان حلقه‌ها می‌شود. استیلاسیون SMC3 [16] که یکی از اجزای کمپکس کوهسین است به‌وسیله استیل ترانسفراز Esco 1/2 [17] در طی همانندسازی انجام شده و منجر به پایداری حلقه بر روی DNA و تسهیل چسبندگی می‌گردد .Esco 1/2 از طریق اینترکشن با PCNA به چنگال همانندسازی جذب می‌شود. در سلول‌های انسانی، استیلاسیون SMC3 برای پیشرفت چنگال همانندسازی نیاز بوده و این مسئله پیشنهاد می‌کند که کمپکس چسبندگی به‌عنوان یک مانع در برابر رپلیزوم مطرح می‌شود. اما این که چه‌طور تجمع نوکلئوزومی و بالغ‌سازی کروماتین با شکل‌گیری حلقه چسبندگی هماهنگ می‌شود، به-طور کامل مشخص نشده است (۱۹، ۳) (شکل ۵).

بالغ‌سازی کروماتین در حال شکل‌گیری

سنتز DNA و مونتاژ کروماتین دو فرآیند مهم تقسیم سلول-های یوکاریوتی هستند که هماهنگی آن‌ها به‌شدت تنظیم می-شود. صحت ساختار کروماتین تازه سنتز شده نقش مهمی در حفظ هویت سلولی دارد. حفظ ساختار کروماتین ایجاد شده در هنگام رونویسی و همانندسازی برای حفظ برنامه‌های رونویسی و حافظه اپی‌ژنتیک ضروری است (۳۰). فرآیند بلوغ کروماتین از حالت حساس به نوکلئاز در حال شکل‌گیری به‌سمت ساختارهایی که نسبت‌به نوکلئازها به‌طور کامل مقاوم هستند، در حدود ۲۰-۱۰ دقیقه طول می‌کشد. با در نظر گرفتن سرعت همانندسازی، بلوغ کروماتین در حدود ۴۰Kb و یا ۲۰۰ نوکلئوزوم در پشت سر چنگال همانندسازی انجام می‌گردد. در طی این مدت زمان کوتاه و در واقع در حین بلوغ کروماتین

[16] Structural maintenance of chromosome protein 3
[17] Establishment of cohesion 1/2

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]

تمام حالت‌های اپی‌ژنتیکی بر روی کروماتین بازیابی نمی‌شود. اما به هر حال حذف و یا اضافه شدن اصلاحات پس از ترجمه-ای به‌خصوص بر روی هیستون‌ها، متیلاسیون DNA و بازآرایی نوکلئوزوم‌ها در کروماتین در حال شکل‌گیری اتفاق افتاده و این فرآیندها اغلب از طریق اینترکشن با ماشین همانندسازی هدایت می‌شوند. حلقه PCNA بسیاری از فعالیت‌های chromatin modulating را به سمت چنگال همانندسازی جذب نموده و به‌دلیل موقعیت مناسبی که دارد فرآیندهای تجمع کروماتین و بلوغ کروماتین را با همانندسازی هماهنگ می‌نماید. آنالیز PCNA در سلول‌های زنده نشان می‌دهد که PCNA پس از لود شدن بر روی DNA به‌شدت پایدار بوده و بیش از ۲۰ دقیقه بر روی DNA همانندسازی شده باقی می-ماند. بنابراین کروماتین در حال شکل‌گیری حاوی حلقه‌های PCNAای است که فرآیند بلوغ کروماتین را رهبری می‌نماید. کروماتین تازه شکل گرفته، به‌شدت استیله است. این حالت استیله شده کروماتین زمینه را برای فرآیندهای ترمیم DNA، اتصال فاکتورهای رونویسی و فعال‌سازی رونویسی فراهم نموده و DNA را در دسترس قرار می‌دهد. در سلول‌های انسانی، به-نظر می‌رسد که استیلاسیون کروماتین تازه شکل گرفته، قرارگیری H1 را تضعیف نموده و بنابراین با وارد شدن کروماتین به ضخامت‌های بالاتر مقابله می‌نماید. ناتوانی در حذف کدهای استیله از روی کروماتین، سازماندهی هتروکروماتین پری سانترومری و نواحی خاموش را به خطر انداخته و اختلال‌های شدیدی را در جدا شدن کروموزوم‌ها به-همراه خواهد داشت. نواحی هتروکروماتینی در سلول‌های یوکاریوتی بخش بزرگی از ژنوم را شامل می‌شوند که رونویسی و نوترکیبی در این نواحی مهار می‌شوند (۲۰). به‌علاوه، دِاستیلاسیون و بلوغ کروماتین برای پیشرفت و پایداری چنگال همانندسازی هم‌نیاز است. در سلول‌های انسانی، استفاده از مهار کننده هیستون دِاستیلاز می‌تواند سرعت چنگال همانندسازی را کاهش داده و کاهش بیان HDAC3 نیز این فنوتیپ را تشدید می‌نماید. به‌عنوان مثال تکرارهای rDNA مناطقی هستند که خاموشی کروماتین در آن‌ها توسط اصلاحات هیستونی متنوعی کنترل می‌شود. پروتئین‌های خاموش‌کننده از جمله SIR2 نیز نقش مهمی در مهار نوترکیبی درون کروموزومی میتوزی در تکرارهای rDNA دارند. پروتئین SIR2 یک هیستون داستیلاز وابسته‌به NAD کد نموده که نقش مهمی در ایجاد موقعیت خاموشی در تکرارهای rDNA دارد (۲۲،۲۱،۲۰). set1 نیز یک فاکتور دیگر برای متیلاسیون هیستون H3 است که خاموشی ژن‌های rDNA را در ساکارومایسزسرویزیه توسط مکانیسم غیروابسته به SIR2 تنظیم می‌کند (۲۰). در سلول‌های فیبروبلاست جنینی موش، knock out نمودن HDAC3 منجر به تجمع کدهای مربوط به هیستون‌های جدید بر روی کروماتین گشته و این مسئله با آسیب‌های DNA در فاز S، شکست‌های کروموزومی و... همراه است. این تأثیرهای چشم‌گیر به‌دلیل نقص در بلوغ کروماتین رخ می‌دهد. HDAC1، HDAC2 و HDAC3 بر روی کروماتین تازه شکل گرفته حضور داشته و آنها به‌طور مستقیم از طریق اینترکشن با PCNA جذب شده و یا به‌صورت جزئی از کمپکس‌های بزرگ مهار کننده عمل می-نماید. HDACها به این ترتیب فرآیند دِاستیلاسیون را با سایر مراحل بلوغ کروماتین هماهنگ می‌کنند (۱۵). سینتیک دِاستیلاسیون در نواحی یوکروماتین و هتروکروماتین متفاوت بوده و این مسئله با تجمع ترجیحی کروماتین مهاری بر روی DNA در اواخر فاز S (زمانی که نواحی هتروکروماتین همانندسازی می‌شوند) در ارتباط است. مکانیسم‌های بازیابی انواع منحصر به فردی از کدگذاری‌های کروماتینی به‌صورت هماهنگ با فرآیند همانندسازی به سطوح تنظیمی بالاتری نیاز دارد. برای مثال، UHRF1 که یک پروتئین چند دمینی بوده و به CpGهای همی متیله متصل می‌شود، DNA متیل ترانسفراز DNMT1 را فرا می خواند. اتصال PCNA غلظت موضعی DNMT1 را افزایش داده و شناسایی سریع جایگاه-های همی‌متیله را در ساختار باز کروماتین تازه شکل گرفته تسهیل می‌نماید. بنابراین به‌نظر می‌رسد، حذف DNMT1 وابسته‌به PCNA، متیلاسیون DNA را به‌طور چشم‌گیری کاهش نمی‌دهد، بلکه سرعت متیلاسیون در DNA تازه همانندسازی شده را کاهش می‌دهد. یک سوالی که در این‌جا مطرح می‌شود این است که چه اندازه از الگوهای متیلاسیون

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]

بلافاصله پس از همانندسازی در DNA تازه شکل گرفته کپی می‌شود و چگونه این فرآیند در تخصص سلول‌ها نقش دارد. اخیراً فاکتورهای TET 1, 2 ,3 شناسایی شده‌اند که در اکسیداسیون ۵ متیل سیتوزین (mc ۵) به ۵ هیدروکسی متیل سیتورین (hmc ۵) نقش دارند. پیشنهاد شده است که این فرآیند اکسیداسیون در حفظ الگوهای متیلاسیون نقش دارد (۳).

فرآیند بازآرایی نوکلئوزوم‌ها نیز در بلوغ کروماتین نقش به‌سزایی دارد. دو کمپلکس SMARCAD1 و WSTF-SNF2 انسانی از طریق اینترکشن با PCNA بر روی کروماتین تازه همانندسازی شده جذب شده و دو نقش متضاد را ایفا می‌نمایند. کمپلکس WSTF-SNF2 که از خانواده آنزیم‌های ISWI remodelling است، در طی فاز S بر روی جایگاه‌های همانندسازی جذب شده و با شکل‌گیری هتروکروماتین به‌صورت نابه‌جا مقابله می‌نماید. کمپلکس SMARCAD1 نیز که یک فاکتور SWI/SNF-like remodelling است، در بازیابی نواحی هتروکروماتین از طریق تسهیل دِاستیلاسیون هیستون‌ها و هم‌چنین ایجاد کد H3K9me نقش دارد. این‌که چگونه فرآیند بازآرایی، کروماتین را برای دِاستیلاسیون آماده می‌کند هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است، اما SMARCAD1 جزئی از یک کمپلکس مهار کننده بزرگ بوده که شامل HDAC1، HDAC2، H3K9 متیل ترانسفراز G9A و فاکتور هتروکروماتینی KAP1 است که این کمپلکس در دِاستیلاسیون و مونومتیلاسیون H3K9 نقش دارد. آنالیزهای اسپکترومتری نشان می‌دهد که تغییرهایی پس از ترجمه‌ای موجود بر روی هیستون‌های جدید و قدیمی در فازهای مختلف سیکل سلولی متفاوت بوده و H3K9me1 و در بخشی از هیستون‌های جدید فاز S یافت می‌شوند. بررسی‌ها نشان می‌دهد که برای شکل‌گیری دو کد مهارکننده H3K9me3 و H3K27me3 که یک نقش کلیدی در تشکیل هتروکروماتین‌های ساختاری و تنظیم بیان ژن‌ها در طی تکامل دارند، مکانیسم چند مرحله‌ای وجود دارد. G9A و SETDB1 مسئول کد هستند. G9A با DNMT1 و SMARCAD1 اینترکشن برقرار نموده، در حالی‌که SETDB1 به‌صورت کمپلکس با CAF1 عمل نموده و کدهای H3K9me1 را در دمین‌های هتروکروماتین شکل می‌دهند. در انسان آنزیم‌های دخیل در ایجاد کدهای H3K27me1 ناشناخته هستند (۳) (شکل ۶). متیلاسیون H3 در لیزین ۴ و ۷۹ (به‌جز لیزین ۳۶) توسط اصلاحات هیستونی دیگر همانند یوبی کوئیتینه شدن هیستون H2B تنظیم می‌شود (۵).

نتیجه‌گیری

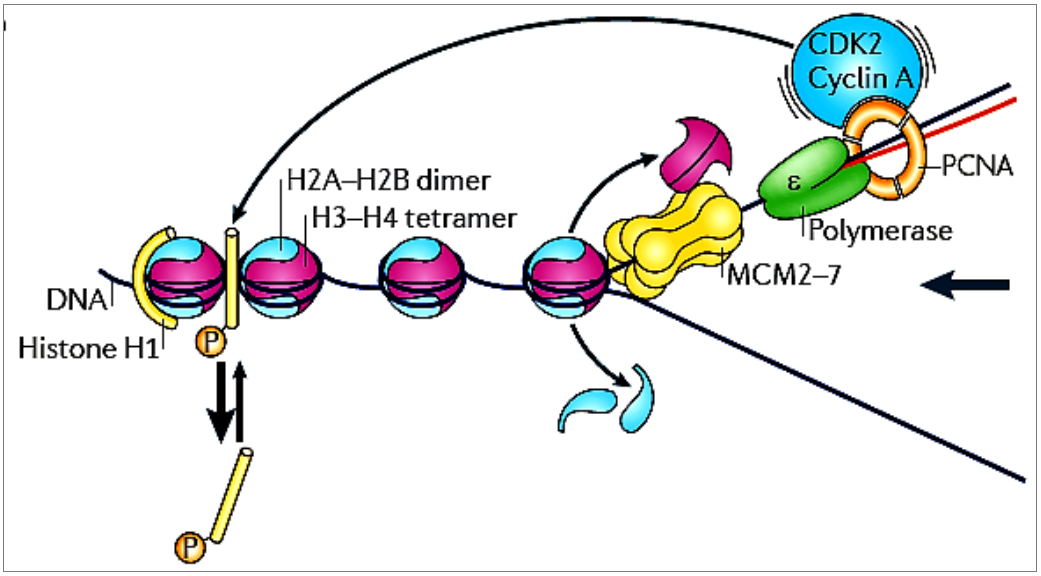
اختلال در تجمع نوکلئوزوم‌ها منجر به متلاشی شدن چنگال همانندسازی، آسیب DNA، افزایش نوترکیبی و نوآرایی‌های کروموزومی می‌شود. مطالعه‌های زیادی نشان داده است که جهش در فاکتورهای دخیل در تجمع نوکلئوزوم‌ها و کدگذاری هیستون‌ها با نقص در پایداری ژنوم و بیان ژن‌ها همراه است. برای مثال تغییر بیان چپرون‌های هیستونی در بسیاری از سرطان‌ها گزارش شده است. تغییرهای بیان ASF1 در افراد مبتلا به متاستاز سرطان پستان و تغییرهای بیان CAF1 در افراد مبتلا به سرطان کلیه، اندومترو رحم گزارش شده است. به‌علاوه بررسی‌ها نشان می‌دهد که استرس‌های همانندسازی به‌عنوان منبع ناپایداری‌های ژنومی در طی سرطان‌زایی مطرح می‌شوند. لذا بدیهی است که در سلول، فروپاشی وتجمع دوباره نوکلئوزوم‌ها با حساسیت و دقت بسیاری انجام شود. مکانیسم‌های تنظیمی متعددی در ارتباط با همانندسازی کروماتین و حفظ اپی‌ژنوم شناسایی شده است اما هنوز ناشناخته‌های زیادی نیز در ارتباط با این فرآیند زیستی وجود دارد.

سپاسگزاری

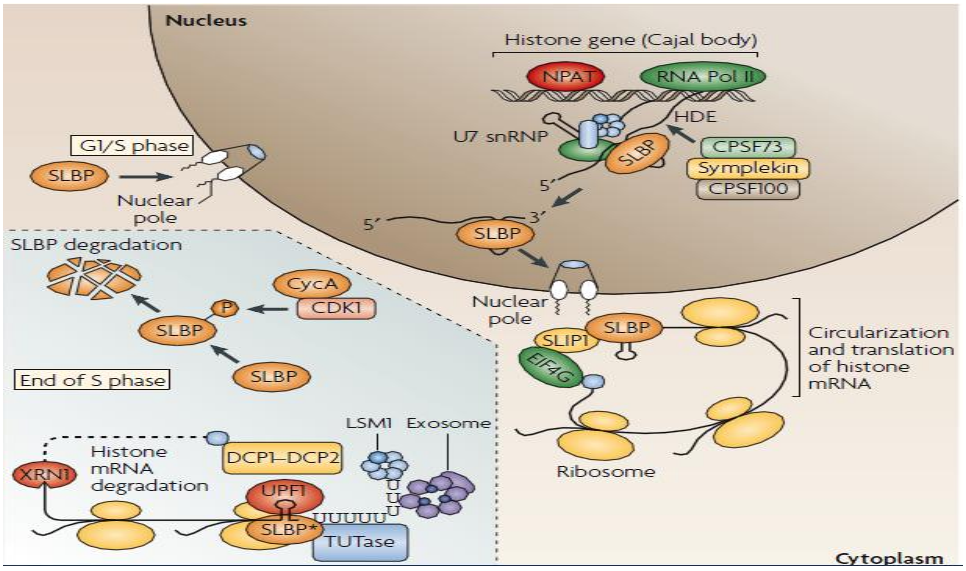
از مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز برای حمایت اجرای این پروژه تشکر و قدردانی می‌شود.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]



شکل ۱- فسفریلاسیون هیستون رابط H1 توسط یک کنیاز فاز S به نام CyclinA-CDK2. این کیناز از طریق PCNA و MCM2-7 در چنگال همانندسازی به‌کار گرفته شده و سبب فسفریلاسیون هیستون H1 می‌شود. نوکلئوزوم‌ها در جلوی ماشین همانندسازی برداشته شده و برای حفظ اپی‌ژنتیک هیستون‌های برداشته شده توسط چپرون ها نگهداری می‌شوند (۳).

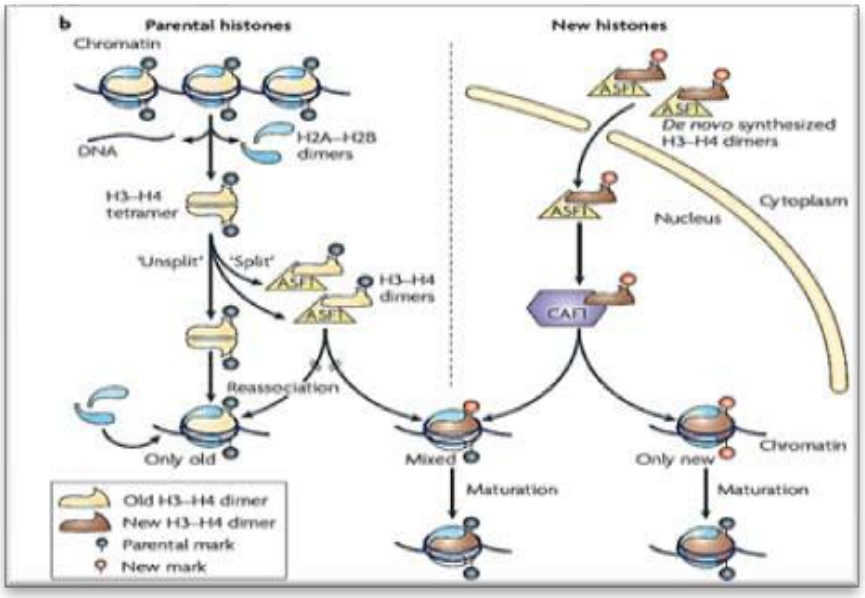


شکل ۲- رونویسی ژن‌های هیستونی و فرآیندهای بلوغ mRNA آن‌ها. U7 snRNP، SLBP و یک کمپکس برشی مسئول بریدن pre-mRNA ساخته شده از روی DNA و تشکیل mRNA بالغ هیستونی هستند. SLBP پس از ایجاد mRNA هیستونی بالغ هم‌چنان به mRNA متصل باقی‌مانده و پس از عبور از منافذ هسته‌ای وارد سیتوبلاسم می‌شود. در سیتوبلاسم، mRNA از طریق یک کمپکس پروتئینی شامل SLBP، SLIPI [۱۸] و EIF4G به‌صورت حلقوی در می آید به این ترتیب مقادیر زیادی از پروتئین‌های مورد نظر ترجمه می‌شود. در پایان فاز S یک دم کوتاه U به انتهای ۳′ mRNA هیستونی اضافه می‌شود. در این حالت حلقه LSM1 توالی کوتاه U را شناسایی نموده و کمپکس decapping و اگزوروم را به‌منظور تجزیه mRNA هیستونی فرا می‌خواند. به‌علاوه cyclinA-CDK1 نیز با فسفریله نمودن SLBP آن را مورد هدف تجزیه پروتئوتیکی قرار می‌دهد (۴).

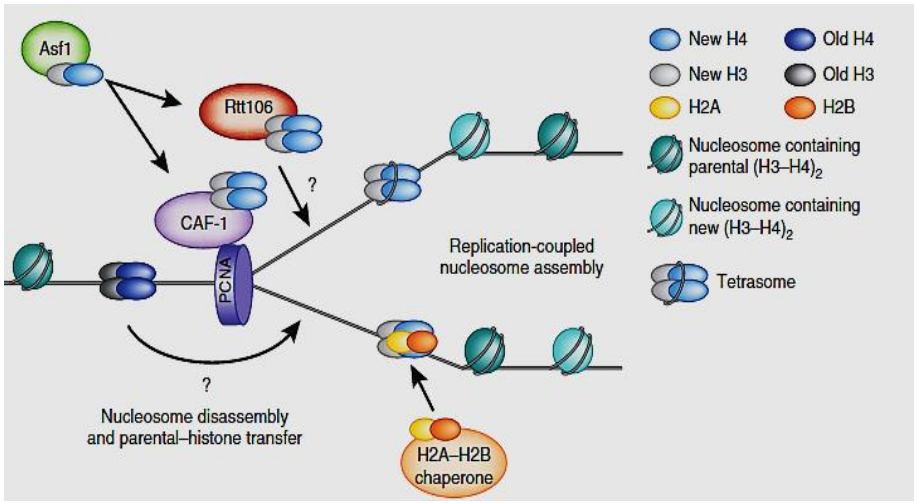
[18] SLBP-interacting protein 1

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]



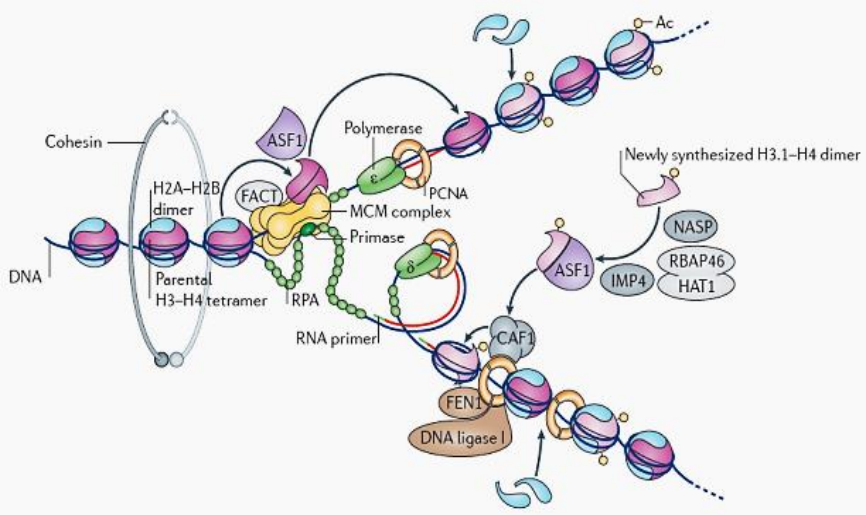
شکل ۳- نحوه قرار گیری دیمرهای H3-H4 قدیمی و جدید در نوکلئوزوم. تترامرهای H3-H4 مادری با علامت های هیستونی محافظت می‌شوند و یا با اینترکشن با چپرون ASF1 به‌صورت دایمر در می‌آیند. نوکلئوزوم های دارای تترامرهای H3-H4 قدیمی زمانی تشکیل می‌شوند که تترامرهای مادری به‌طور مستقیم به رشته‌های دختری انتقال داده می‌شوند و یا دایمرهای مادری دوباره به‌هم متصل می‌شوند. دایمرهای H3-H4 جدید سنتز شده با علامت های مخصوص خود با چپرون‌های ASF1 و CAF1 کمپلکس تشکیل می‌دهند. تترامرهای H3-H4 ممکن است از دو دایمر جدید ساخته شوند و یا تنها یکی از دایمرها جدید باشد. نوکلئوزوم‌های حاوی مخلوط هیستون‌های جدید بعد از تشکیل بالغ می‌شوند (۹).



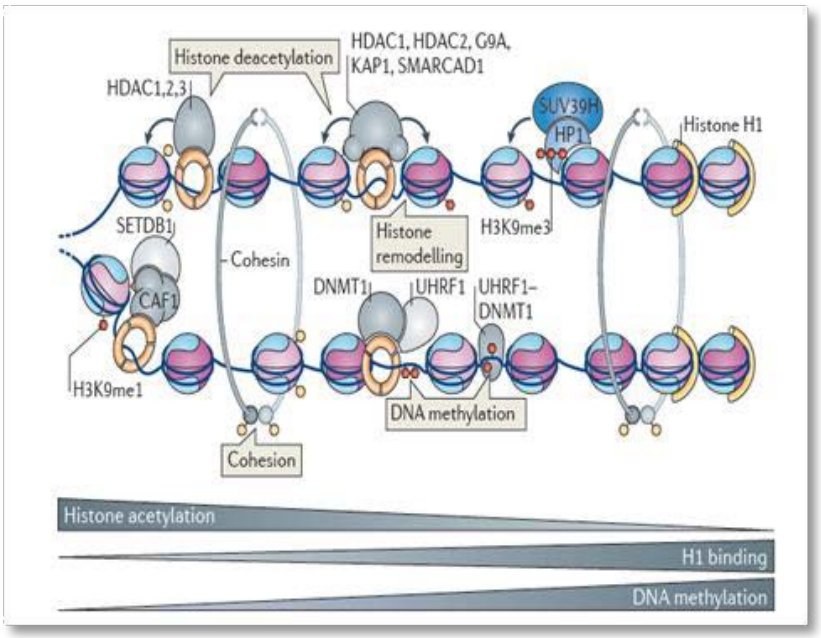
شکل ۴- نقش چپرون حد واسط Rtt106 در انتقال هیستون‌های جدید به چنگال همانندسازی. وقتی که هیستون‌های H3-H4 جدید سنتز شده وارد هسته می شوند، H3-H4های جدید از کمپلکس ASF1- H3-H4 به CAF1 و Rtt106 منتقل شده تا تترامرهای (H3-H4)2 تشکیل شده و بر رشته‌های DNA جدید سنتز شده قرار بگیرند. جایگذاری روی DNA تکثیر شده به اینترکشن بین CAF1 و PCNA بستگی دارد. هیستون‌های مادری نیز یک منبع از هیستون‌ها برای تجمع نوکلئوزومی به‌هنگام همانندسازی هستند (۲۴).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]



شکل ۵- تجمع نوکلئوزوم‌ها در چنگال همانندسازی. تجمع مجدد نوکلئوزوم‌ها توسط هیستون‌های مادری و هیستون‌های جدید سنتز شده صورت می‌گیرد. تترامرهای (H3-H4)2 مادری به‌صورت تصادفی بر رشته‌های دختری DNA توزیع می‌یابند. اگرچه انتقال H3-H4 مادری به‌صورت دایمر یا تترامر معلوم نیست اما کمپلکس MCM2-7 به‌همراه چپرون‌های هیستونی همانند ASF1 و FACT نقش دارند. هیستون‌های جدید H4 که دارای اصلاحات دی‌استیلاسیون در K5 و K12 هستند به CAF1 منتقل می‌شوند. این هیستون‌ها توسط ASF1 از طریق NASP، RBAP46، HAT1 و IMP4 انتقال داده می‌شوند. CAF1 توسط حلقه PCNA در رشته‌های رهبر و پیرو به کار گرفته می‌شود. بعد از تجمع تترامرهای (H3-H4)2، دایمرهای H2A-H2B به کمپلکس نوکلئوزومی اضافه می‌شوند (۳).



شکل ۶- فرآیند بلوغ کروماتین. کروماتین تازه شکل گرفته به‌شدت استیله می‌شود و به‌سرعت باید برای فشردگی بیش‌تر توسط اصلاحات کروماتینی و فعالیت‌های بازآرایی پردازش شود. این فرآیندها، به‌طور عمده شامل دی‌استیلاسیون H4K5K12 توسط هیستون داستیلازهای HDAC1، HDAC2 و HDAC3، ترمیم متیلاسیون DNA توسط DNA متیل ترانسفراز VHRF1-(DNMT1)، بازآرایی‌های نوکلئوزومی و اتصال هیستون H1 است. آنزیم‌های اختصاصی برای دمین‌های خاص نیز در انواعی از کروماتین‌های جدید سنتز شده به‌کار گرفته می‌شوند. برای مثال، در هتروکروماتین دائمی متیل ترانسفراز SETDB1، هیستون H3 را در K9 متیله می‌کند سپس HP1 و SUV39H به هیستون‌های مادری دارای H3K9me3 متصل می‌شوند. علاوه‌بر این یک فاکتور بازآرایی کروماتین (SMARCAD1) به‌همراه HDAC1، HDAC2، KAP1، G_9A، یک کمپلکس بزرگ تشکیل داده و سبب دی‌استیلاسیون و متیلاسیون H3K9 می‌شوند. تعدادی از فاکتورهای بلوغ کروماتین شامل HDAC1، DNMT1 و SMARCAD1 برای عملکرد خود از حلقه PCNA استفاده می‌کنند (۳).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]

منابع

1. Allfrey V, Faulkner R, Mirsky AJPotNAoS. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis. 1964;51(5):786-94.
2. Alvarez F, Muñoz F, Schilcher P, Imhof A, Almouzni G, Loyola AJJoBC. Sequential establishment of marks on soluble histones H3 and H4. 2011;286(20):17714-21.
3. Alabert C, Groth AJNrMcb. Chromatin replication and epigenome maintenance. 2012;13(3):153.
4. Briggs SD, Xiao T, Sun Z-W, Caldwell JA, Shabanowitz J, Hunt DF, et al. Gene silencing: trans-histone regulatory pathway in chromatin. 2002;418(6897):498.
5. Burgess RJ, Zhang ZJNs, biology m. Histone chaperones in nucleosome assembly and human disease. 2013;20(1):14.
6. Campos EI, Fillingham J, Li G, Zheng H, Voigt P, Kuo W-HW, et al. The program for processing newly synthesized histones H3. 1 and H4. 2010;17(11):1343.
7. Cornacchia D, Dileep V, Quivy JP, Foti R, Tili F, Santarella- Mellwig R, et al. Mouse Rif1 is a key regulator of the replication- timing programme in mammalian cells. 2012;31(18):3678-90.
8. Dennehey BK, Tyler J. Histone chaperones in the assembly and disassembly of chromatin. Fundamentals of Chromatin: Springer; 2014. p. 29-67.
9. Fragkos M, Ganier O, Coulombe P, Méchali MJNRMCB. DNA replication origin activation in space and time. 2015;16(6):360.
10. Fragkos M, Ganier O, Coulombe P, Méchali MJNRMCB. DNA replication origin activation in space and time. 2015;16(6):360.
11. Guillou E, Ibarra A, Coulon V, Casado-Vela J, Rico D, Casal I, et al. Cohesin organizes chromatin loops at DNA replication factories. 2010;24(24):2812-22.
12. Hammond CM, Strømme CB, Huang H, Patel DJ, Groth AJNRMCB. Histone chaperone networks shaping chromatin function. 2017;18(3):141.
13. Henikoff S, McKittrick E, Ahmad K, editors. Epigenetics, histone H3 variants, and the inheritance of chromatin states. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology; 2004: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
14. Henikoff SJNRG. Nucleosome destabilization in the epigenetic regulation of gene expression. 2008;9(1):15.
15. Keogh M-C, Kurdistani SK, Morris SA, Ahn SH, Podolny V, Collins SR, et al. Cotranscriptional set2 methylation of histone H3 lysine 36 recruits a repressive Rpd3 complex. 2005;123(4):593-605.
16. Kim HJ, Seol JH, Han JW, Youn HD, Cho EJJTEj. Histone chaperones regulate histone exchange during transcription. 2007;26(21):4467-74.
17. Knott SR, Peace JM, Ostrow AZ, Gan Y, Rex AE, Viggiani CJ, et al. Forkhead transcription factors establish origin timing and long-range clustering in S. cerevisiae. 2012;148(1-2):99-111.
18. Marzluff WF, Wagner EJ, Duronio RJJNRG. Metabolism and regulation of canonical histone mRNAs: life without a poly (A) tail. 2008;9(11):843.
19. Motovali-Bashi M, Hojati Z, Walmsley RJIJoB. Initiation of ageing process by meiotic and mitotic recombination within the ribosomal DNA genes in Saccharomyces cerevisiae. 2003;1(4):218.
20. Motovali-Bashi M, Hojati Z, Walmsley RJMRGT, Mutagenesis E. Unequal sister chromatid exchange in the rDNA array of Saccharomyces cerevisiae. 2004;564(2):129-37.
21. Motovali-Bashi M, Hojati Z, Walmsley RJMRGT, Mutagenesis E. Homologous Recombination Repair Within the rDNA Array in Saccharomyces cerevisiae. Journal of Biological Sciences. 2007;7(7):1092-101.
22. Motavali-bashi M, Kei M. Advanced molecular genetics (DNA structure and replication). Isfahan University. 2014.
23. Motavali-bashi M, Hojati Z, Habibi E. Advanced molecular genetics (DNA structure and replication). Isfahan University. 2008.
24. Probst AV, Dunleavy E, Almouzni GJNrMcb. Epigenetic inheritance during the cell cycle. 2009;10(3):192.
25. Reverón-Gómez N, González-Aguilera C, Stewart-Morgan KR, Petryk N, Flury V, Graziano S, et al. Accurate recycling of parental histones reproduces the histone modification landscape during DNA replication. 2018;72(2):239-49. e5.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]

26. Saunders A, Werner J, Andrulis ED, Nakayama T, Hirose S, Reinberg D, et al. Tracking FACT and the RNA polymerase II elongation complex through chromatin in vivo. 2003;301(5636):1094-6.
27. Xu M, Long C, Chen X, Huang C, Chen S, Zhu BJS. Partitioning of histone H3-H4 tetramers during DNA replication–dependent chromatin assembly. 2010;328(5974):94-8.
28. Yang J, Zhang X, Feng J, Leng H, Li S, Xiao J, et al. The histone chaperone FACT contributes to DNA replication-coupled nucleosome assembly. 2016;14(5):1128-41.
29. Yekezare M, Gómez-González B, Diffley JFJJCS. Controlling DNA replication origins in response to DNA damage–inhibit globally, activate locally. 2013;126(6):1297-306.
30. Yildirim O, Kingston REJCpimb. Molecular Dissection of Chromatin Maturation via Click Chemistry. 2016;114(1):21.33. 1-21.33. 11.
31. Zentner GE, Tesar PJ, Scacheri PCJGr. Epigenetic signatures distinguish multiple classes of enhancers with distinct cellular functions. 2011;21(8):1273-83.
32. Zentner GE, Henikoff SJNs, biology m. Regulation of nucleosome dynamics by histone modifications. 2013;20(3):259.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.9.35.7.9]
[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-06-19]