مقاله پژوهشی

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی
دوره سوم شماره دوم. ص ۱۳۱-۱۱۸، ۱۳۹۵

بررسی و مقایسه روند تکاملی زیر واحد TERT تلومراز از گیاهان تا مهره داران با استفاده از روش‌های بیوانفورماتیکی و محاسباتی

مانوی نعیمی[۱]، آپتین راهنورد[۲]*

• دریافت مقاله: ۹۵/۵/۲۵ • پذیرش مقاله: ۹۵/۶/۱۸

مقدمه: تلومر، پایانه فیزیکی کروموزوم‌های خطی می‌باشد که از یک توالی غیر کد کننده تشکیل یافته و در حفاظت انتهای کروموزوم‌ها نقش دارد. بنابراین سیر تکاملی تلومراز، آنزیم سازنده تلومر و ساختار آن در گونه‌های مختلف جای بحث دارد. هدف این تحقیق جمع آوری توالی‌های خانواده ژنی تلومراز و مقایسه آن‌ها جهت یافتن موتیف‌های حفاظت شده و بررسی قرابت TERT سایر گونه‌ها با انسان می‌باشد. در این کار مطالعات بر روی ۳ سطح پروتئین، mRNA و DNA انجام می‌شود. با توجه به این که توالی‌های ترتیب‌گذاری شده موجودات افزایش یافته است، ترکیب اطلاعات گیاهان و جانوران یک چالش مورد توجه می‌باشد. همچنین کسب اطلاعات بیشتر در مورد ساختار بخش آنزیمی تلومراز، راه‌های نوینی برای سرکوب این آنزیم در سرطان‌ها باز می‌کند.

روش: این مطالعه از نوع بیوانفورماتیکی (Insilico) می‌باشد. گونه‌ها با حداقل ۳۵٪ شباهت تکاملی در طیف گیاه تا مهره‌دار انتخاب شدند. توالی‌ها با برنامه ClastalW همتراز سازی شدند. درخت تکاملی ارگانیسم‌ها با برنامه Mega نسخه ۵ رسم شد و از برنامه Scanprosite برای جستجوی موتیف پروتئینی استفاده شد.

نتایج: قرابت TERT انسانی با سایر گونه‌ها در بخش C-ترمینال عنوان شد. بخش‌های حفظ شده آمینواسیدی مشخص و دمین ترانسکریپتاز معکوس به عنوان موتیف حفاظت شده عملکردی تمام گونه‌ها در سطح پروتئین معرفی شد.

نتیجه‌گیری: حذف یا اختلال در دمین RT-POL ناکارآمدی آنزیم را در تمامی گونه‌ها در پی خواهد داشت. همچنین بخش N-ترمینال TERT هدف مناسبی برای مهار تلومراز در سرطان پستان، به دلیل حفظ شدگی بالا در پستانداران، عنوان شد.

کلید واژه‌ها: بیوانفورماتیک، فیلوژنتیک، تلومراز، سرطان

•**ارجاع:** نعیمی مانوی، راهنورد آپتین. بررسی و مقایسه روند تکاملی زیر واحد TERT تلومراز از گیاهان تا مهره داران با استفاده از روش‌های بیوانفورماتیکی و محاسباتی. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۳۹۵؛ ۳(۲): ۱۳۱-۱۱۸.

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی گرایش سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران.

۲. دکتری علوم گیاهان داروئی، استادیار و عضو هیئت‌علمی گروه مهندسی محیط‌زیست، دانشکده علوم زیستی، منابع طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران.

* **نویسنده مسئول:** مازندران، تنکابن، ولی‌آباد، دانشگاه آزاداسلامی ، دانشکده علوم زیستی

• **شماره تماس:** ۰۹۱۱۱۳۵۱۵۹۲

• **Email:** rahnavard_aptin@yahoo.com

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-07-05]

مقدمه

تلومر به صورت یک ساختمان حفاظتی انتهایی کروموزوم‌ها تعریف می‌شود که از واژه یونانی Telos به معنای پایان و Meros به معنی بخش گرفته شده است. این مجموعه نوکلوئوپروتئینی ویژه در انتهای فیزیکی کروموزوم‌های خطی یوکاریوت‌ها قرار دارد و متشکل از صدها و هزارها توالی تکراری پشت هم است [۱-۳].

تلومراز یک آنزیم RNA وابسته به DNA پلیمراز و سازنده تلومر می‌باشد (در برگیرنده پروتئین، زیر واحد TElomerase Reverse Transcriptase; TERT، Telomerase RNA; TR) که قالب RNA را برای ساخت DNA حمل می‌کند [۴]. بنابراین تلومراز یک ریبونوکلوئوپروتئین می‌باشد که به طویل سازی تلومر در سلول‌ها کمک می‌کند [۵]. زیر واحد TR ساخته شده از RNA می‌باشد و به عنوان الگو برای ساخت تلومر ضروری است. TR و TERT با هم کمپلکسی را تشکیل می‌دهند که منجر به سنتز تلومر می‌شود. زیر واحد TR در رنج بسیار متفاوتی از طول قرار دارد، به طور مثال از ۱۵۰N در مژکداران گرفته تا ۴۵۰N در مهره‌داران و ۱۳۰۰ N در مخمرها. با توجه به این موضوع بیان می‌شود که TR دو عنصر ساختاری حفاظت‌شده را دارا می‌باشد: گره کاذب الگوی کاتالیتیک هسته اصلی (Pseudoknot_Template Core) و یک استم لوپ نامیده شده با نام‌های CR4_CR5 در مهره‌داران، Helix IV در مژکداران، TWJ در مخمر و P6/P6 در قارچ‌ها [۶-۸]. این زیر واحد در حال حاضر در جانداران کثیری تعیین توالی نشده است و در برخی از گونه‌های انتخابی این تحقیق توالی مشخصی ندارد به همین علت در این مطالعه کنار گذاشته شد [۹].

TERT هلو آنزیم تلومراز می‌باشد که در انسان از ۴ زیر واحد اصلی تشکیل یافته است: ترانسکریپتاز معکوس (Reverse Transcriptase; RT)، دمین RNA بایندینگ (Telomerase RNA-Binding Domain; TRBD)، N- ترمینال (Telomerase Essential N-terminal Domain; TEN)، C- ترمینال (C-Terminal Extension; CTE). C- ترمینال و N- ترمینال دو دمین انتهایی در دو طرف توالی هستند اما ساختار ترکیبی آن‌ها در تلومراز موجب می‌شود تا هر دمین شبیه به یک حلقه به نظر آید. N- ترمینال بر خلاف C- ترمینال کمترین دمین را در گونه‌ها دارد. موتیف ترنسکریپتاز معکوس در ناحیه C-ترمینال و موتیف‌های حفاظت شده GQ، CP و QFP در N-ترمینال واقع شده‌اند [۱۰]. TRBD متشکل از منطقه‌ای است که برای تشخیص RNA اهمیت زیادی دارد، همچنین اتصالات وسیعی را در زیر واحد RNA تلومراز به وجود می‌آورد [۱۱]. آنزیم تلومراز در طول رشد جنین بیان می‌شود و در سلول‌های سوماتیک وجود ندارد، هرچند در درصد بالایی از سلول‌های توموری نیز بیان می‌شود [۱۲،۱۳].

تلومراز در گیاهان در مراحل رویانی و تکامل ابتدایی فعال است بنابراین در تکثیر و تولیدمثل فعال می‌شود. همچنین در بخش‌های گلده گیاهان اعم از نر یا ماده و همچنین رویان گیاه وجود دارد و قابل شناسایی است. در ادامه تلومراز در مراحل اولیه امبریونی و گامتوژنز محدود می‌شود، به این علت تلومر در طول تکامل امبریو کوتاه می‌شود. سطح فعالیت تلومراز در ریشه‌های اولیه گیاه ۳ روزه بالاترین حالت را نسبت به هر قسمتی از یک گیاه بالغ دارد [۱۴،۱۵]. اگرچه گیاهان در قیاس با جانوران فرم‌های انعطاف‌پذیری از تکامل دارند، برخلاف سلول‌های حیوانی، بسیاری از سلول‌های گیاه زایا هستند و سلول‌ها به طور جداگانه در حضور فیتو هورمون‌ها مانند اکسین می‌توانند تمایز را در گیاه بالغ ایجاد کنند [۱۶]. تفاوت دیگر در این زمینه رده زایا (Germ Line) آن‌ها می‌باشد. رده زایا تا مراحل پایانی تکامل در گیاهان از بین نمی‌روند به طور مثال اگر ۳ برگ رأسی گیاه را قطع کنیم دوباره تکثیر و تولید می‌شود و فعالیت خود را از سر می‌گیرد که این به دلیل ادامه حیات در طبیعت برای در امان ماندن از دست گیاه‌خواران ضروری می‌باشد. اگر تلومراز از لحاظ رشدی در گیاهان نیز مانند پستانداران در نظر گرفته شود، فعالیت آن می‌بایستی در بافت‌هایی از گیاه پتانسیل تکثیر در طولانی مدت را داشته باشد، مثلاً در ریشه و مریستم‌های جوانه، اما در بافت‌های بالغ گیاه غایب باشد مانند برگ‌ها. همان‌طور که مورد انتظار است تلومراز در عمده برگ‌ها یافت نشده است به جزء استثناهایی مانند برگ گوجه‌فرنگی. فعالیت تلومراز در قسمت‌های جوانه گل در گیاه گل کلم و فعالیت با میزان کمتر تلومراز در برگ‌های آن و همچنین در برگ‌های گوجه نشان داده است که فعالیت تلومراز در سبزیجات بیشتر می‌باشد. نکته جالب دیگری که در جوانه‌های گل در گل کلم پیدا شد توانایی تلومراز در آغاز سنتز DNA در غیاب بستر چینش جفت پرایمر در الگوی RNA تلومراز می‌باشد. در صورتی که تلومراز انسان باید پرایمری را با حداقل ۲ الی ۴ جفت مکمل در انتهای'۳ با RNA الگو داشته باشد تا افزایش طول را انجام دهد [۱۷،۱۸].

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-07-05]

علاقه زیاد به تنظیم آنزیم‌ها با این نتایج همراه بود که اکثریت تومورها تلومراز را بیان می‌کنند (۸۵٪) و تمامی آدنو کارسینوماها، مانند سرطان پستان، از این جمله‌اند و تنها (۱۵٪) تومورها از طریق طویل‌سازی آلترناتیو تلومر خود را حفظ می‌کنند [۱۹]. در واقع سرطان زمانی اتفاق می‌افتد که تلومر بسیار کوتاه شده باشد ولی از مرحله مرگ نجات پیدا کند و این زمانی رخ می‌دهد که تلومراز، تلومر را از مرگ نجات دهد. در سلول‌های طبیعی بدن با هر بار تقسیم سلولی تلومرها کوتاه و کوتاه‌تر می‌شوند. زمانی که طول تلومرها تا یک حد بحرانی کوتاه شود، سلول دچار وقفه رشد و وارد مرحله خاموش می‌شود. اما سلول‌های نامیرا، مانند سلول‌های لایه‌زا، با کمک آنزیم تلومراز، تلومرهای خود را ۸۰ تا ۹۰ درصد محافظت می‌کنند. مهار تلومراز سلول‌های سرطانی، هدف امکان‌پذیری است [۲۰]. زیرا سلول‌های سرطانی برخلاف سلول‌های طبیعی مولد تلومراز، مانند سلول‌های لایه زایا، سلول‌های بافت تجدیدشونده و سلول‌های پیش ساز خونی، طول تلومر کوتاه‌تری دارند و علاوه بر این، تکثیر سلول‌های سرطانی مداوم است، اما سلول‌های بنیادین به صورت گذرا تکثیر می‌شوند [۲۱]. بنابراین به نظر می‌رسد که می‌توان از این راهکار بدون ایجاد عوارض جانبی بر سلول‌های بدن استفاده کرد. زیرا سلول‌های طبیعی تلومراز ندارند و آن دسته از سلول‌ها هم که تلومراز را بیان می‌کنند از لحاظ طول تلومر با سلول‌های سرطانی متفاوت‌اند و بنابراین با مهار تلومراز کمتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند. این فرضیه راه‌های جدید برای درمان سرطان بازخواهد کرد. جلوگیری از فعالیت و تکثیر این آنزیم از مکانیسم‌های کمکی در درمان سرطان می‌باشد [۲۲،۲۳]. هدف در این تحقیق جمع‌آوری توالی‌ها و مقایسه آن‌ها در جهت یافتن قسمت‌های حفظ‌شده خانواده ژنی تلومراز و بررسی قرابت سایر گونه‌ها با موتیف‌های تلومراز انسان و سیر تکاملی تلومراز با استفاده از ابزارهای بیو انفورماتیکی و روش‌های محاسباتی می‌باشد. یک نظر کلی و جامع بر روی سیر تکاملی تلومراز موجب برجسته کردن نقاط ضعف و قوت این آنزیم برای عملکرد آن می‌شود و دید وسیعی برای یافتن روش‌های بهتر و جدیدتر درمانی به محققان خواهد داد. در حال حاضر بررسی جامع و سلسله‌وار برای اجزاء سازنده تلومراز در گونه‌های مختلف انجام نگرفته و بیشتر مطالعات در این راستا مربوط به تلومراز انسانی بوده است. با توجه به این که توالی‌های ترتیب گذاری شده موجودات افزایش یافته است، ترکیب اطلاعات گیاهان و جانوران یک چالش مورد توجه می‌باشد و برای فهم روند تکامل تلومراز، عملکردهای اختصاصی و توزیع آن در بافت‌ها؛ یک چهارچوب جامع فیلوژنتیکی الزامی است. اگر آنزیمی در گونه‌های مختلف عملکرد و نقش بیولوژی مشابهی داشته باشد، آنالیزهای درخت فیلوژنتیکی و علم بیوانفورماتیک کمک شایانی برای گسترش شناخت از این آنزیم خواهد کرد [۲۴].

روش

نوع مطالعه در این تحقیق به صورت کامپیوتری (Insilico) می‌باشد که از طریق روش‌های بیوانفورماتیکی و محاسباتی صورت گرفته است. برای شروع توالی پروتئینی TERTتلومراز آرابیدوپسیس تالیانا (Arabidopsis Thaliana)، به عنوان جستار گیاهان و انسان به عنوان جستار مهره‌داران انتخاب شدند. علت قرار دادن توالی‌های پروتئینی برای انجام بلاست این است که از جهش‌های کاذب و نقطه‌ای که در سطوح mRNA و DNA، که به این ترتیب بیشتر رخ می‌دهد: (DNA>mRNA)، برای انتخاب گونه‌ها اجتناب شود و میزان خطا به حداقل برسد. این ۲ گونه به دلیل شناخته شده بودن کل ژنوم همچنین اهمیت بیشتر گونه انسان برای تحقیقات علمی بالینی و کاربرد بیشتر گیاه آرابیدوپسیس به نسبت سایر گیاهان در تحقیقات به عمل آمده طی سال‌های گذشته به عنوان جستار در نظر گرفته شدند. جستارها در مقابل تمام توالی‌های کامل ترتیب گذاری شده یوکاریوت‌ها در پایگاه داده‌ای NCBI، به منظور انتخاب نمونه با درصد تشابه بالای ۳۵٪ به عنوان حداقل تشابه، مورد جستجو بلاست قرار داده شدند. این جستجوی توسط برنامه آنلاین بلاست P در NCBI انجام شد [۲۵،۲۶]. گونه‌های آرابیدوپسیس تالیانا (Arabidopsis Thaliana)، گرمک (Cucumis melo)، صنوبر کالیفرنیایی (Populous trichocarpa)، کتان کش (Camelina sativa)، سویا (Glycine max)، درخت کاکائو (Theobroma cacao)، انسان (Homo sapience)، سگ (Canis lupus)، گاو (Bos Taurus)، شامپانزه کوتوله (Pan paniscus)، موش خانگی (Mus musculus)، موش صحرایی (Rattus norvegicus)، قورباغه پنجه‌دار غربی (Xenopus [siluna] tropicalis)، ماهی بادبزنی (Takifugu rubripes)، ماهی کولی (Orizias latipes) از نتیجه بلاست انتخاب شدند تا نمونه جامع از طیف گیاهان و مهره‌داران برای نمونه وجود داشته باشد. پس از استخراج توالی‌های پروتئینی، توالی گونه‌های

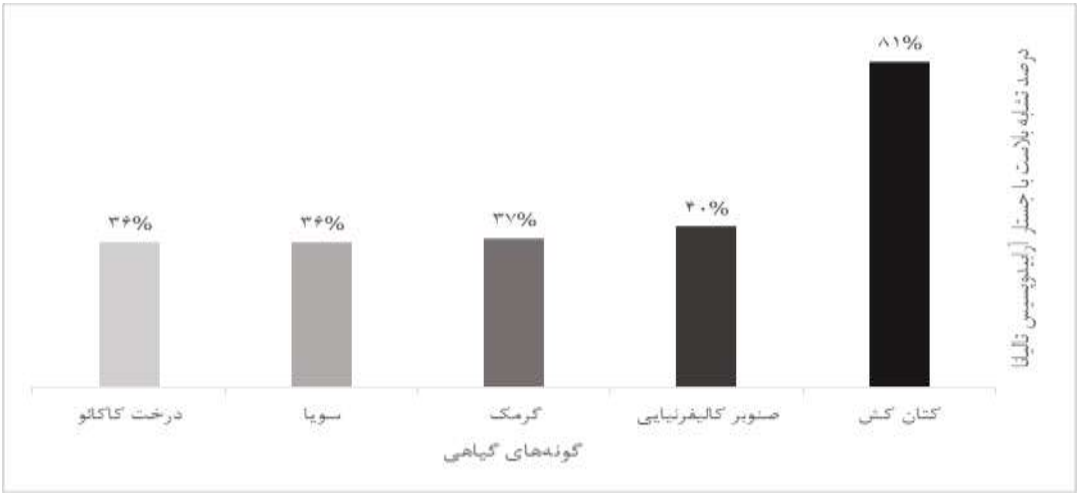
[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-07-05]

منتخب در سطوح mRNA و DNA نیز از NCBI استخراج شدند. توالی‌های پروتئینی، mRNA و DNA با استفاده از برنامه کلاستال W در بیوادیت، هر کدام به طور جداگانه همترازسازی چندگانه (Multiple Sequences Alignment) MSA و ویرایش شدند تا از الل‌های متغیر نابجا، جهش‌های نقطه‌ای و جابه‌جایی که موجب خطا در مطالعات می‌شود، جلوگیری شود [۲۷]. همتراز سازی در سطح پروتئین به عنوان نمونه به صورت دستی مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت و دمین‌های حفاظت شده انسان با بقیه گونه‌ها مقایسه شد [۲۸]. آنالیزهای تکاملی فیلوژنتیک و مولکولی با برنامه Mega نسخه ۵ انجام شد [۲۹]. درخت‌های فیلوژنتیک با متود NJ(Neighbor- Joining) رسم شد. پارامترهای تطابقی در این تحقیق برای گپ پنالتی (Penalties Gap) ۱- تا ۱۱- در نظر گرفته شده و حداکثر فاصله خوشه‌ای ۰/۸ می‌باشد [۳۰]. از مزیت‌های متود NJ شاخه‌های کوتاه و توپولوژی به صرفه آن می‌باشد که در مدت زمان کوتاهی قابل مطالعه و مشاهده می‌شود. برای تست صحت شاخه‌های رسم شده درخت از متود بوت استراپ (Bootstrap) با شماره تکثیر (No. Of Bootstrap Replications) ۱۰۰۰ در نرم‌افزار Mega استفاده شد. آنالیزهای تکاملی با در نظر گرفتن تمامی گونه‌های انتخابی انجام شد. درخت‌های رسم شده در این کار از نوع درخت‌های فیلوگرام می‌باشد زیرا هدف تحقیق تکاملی بررسی تغییرات می‌باشد و در درخت‌های فیلوگرام انشعابات نشان دهنده میزان تغییرات هستند [۳۱]. در آخرین مرحله جستجوی موتیف خودکار برای تمامی گونه‌ها با استفاده از برنامه اسکن پروسایت (Scanprosite Program) انجام شد (Swiss Institute of Bioinformatics, http://www.expasy.org/tools/scanprisite).

نتایج

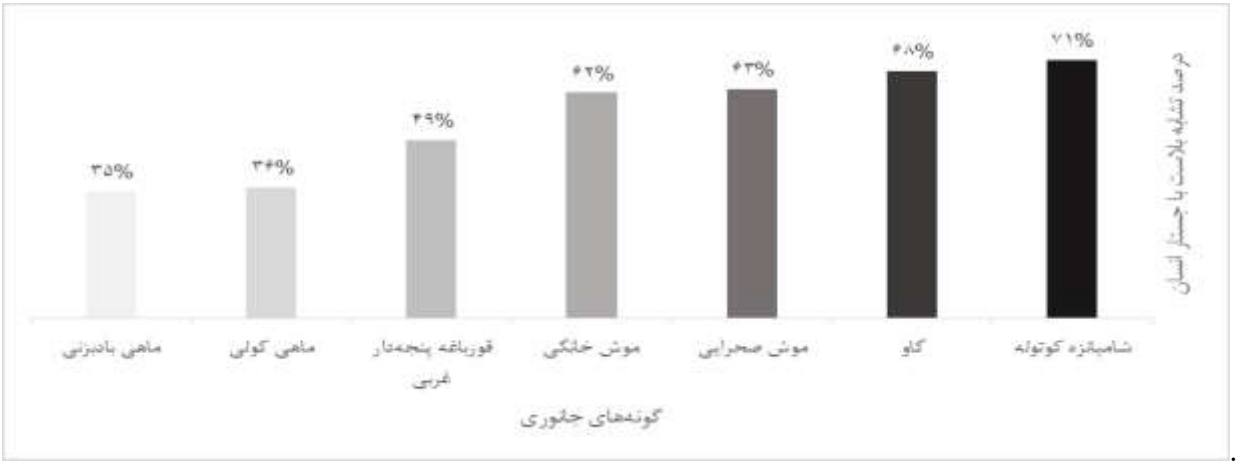
در سطح پروتئین برنامه بلاست به طور جداگانه برای گیاهان و مهره‌داران در NCBI- Blast انجام شد. با توجه به میزان تشابه گونه‌ها، با در نظر گرفتن طیف گونه‌های مهره‌داران اعم از پستانداران، دوزیستان و ماهی‌ها انتخاب شدند. معیار سنجش درستی بلاست انجام شده از E-value مقابل هر گونه قابل اثبات است. ایده آل‌ترین حالت آن صفر می‌باشد که در این جا نتیجه بلاست تمامی گونه‌ها E-value صفر (۰،۰) می‌باشد. در بلاست انجام شده با جستار انسان، گونه گیاهی آرابیدوپسیس تالیانا نیز در ۱۰۰ گونه ابتدایی نتیجه بلاست با درصد تشابه ۲۶٪ مشاهده شد. در بلاست پروتئین گیاهان با جستار آرابیدوپسیس توالی‌ها به ترتیب بیشترین تشابه به کمترین مرتب شدند و تمامی گونه‌ها دارای E-value صفر (۰،۰) می‌باشند. در این بلاست هم با توجه به درصد شباهت طیف متنوعی از گیاهان دولپه جهت بررسی دقیق و جامع انتخاب شدند.

از نتایجی که از انجام Blast به دست آمدن، ۱۵ توالی شامل مهره‌داران و گیاهان برگزیده شدند. معیار انتخاب گونه‌ها حداقل تشابه (Identity>٪ ۳۵) و گستردگی طیف در مهره داران و گیاهان لحاظ شد. نتایج میزان تشابه گونه‌های انتخابی در ۲ نمودار مجزا به ترتیب برای گیاهان و مهره‌داران نشان داده شده است (نمودار ۱ و نمودار ۲).



نمودار ۱: نمودار نتایج بلاست در گیاهان؛ درصد تشابه گونه‌های منتخب با پروتئین تلومراز آرابیدوپسیس تالیانا.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-07-05]



نمودار ۲: نمودار نتایج بلاست در مهره‌داران؛ درصد تشابه گونه‌های منتخب با پروتئین تلومراز انسان

پس از مشخص شدن گونه‌ها از طریق بلاست، تمامی توالی‌های آن‌ها در ۳ سطح پروتئین، mRNA و DNA از پایگاه داده NCBI استخراج شدند تا در ادامه تحقیق به طور جداگانه در برنامه ClastalW قرار بگیرند و نواحی همسان تمامی گونه‌ها مورد بررسی قرار بگیرد، این مکان مشابه بین ۲ یا چند توالی، می‌تواند نشانگر ارتباط عملکردی، ساختاری و یا تکاملی ما بین توالی‌ها باشد (جدول ۱). توالی‌های پروتئینی به عنوان مرجع اصل این مطالعه، به دلیل عملکرد آنزیم‌ها در فرم پروتئینی، مورد بررسی دقیق قرار گرفتند و تمامی نتایج حاصل از بررسی سطح پروتئینی در مقاله ذکر خواهد شد. به دلیل ساخته شدن پروتئین از روی mRNA و DNA بررسی‌ها در این ۲ سطح نیز انجام می‌شود تا نتایج حاصله با اطمینان بیشتری ارائه شوند و آزمون تأییدی و مقایسه‌ای بر دستاوردهای مطالعاتی سطح پروتئین باشند.

جدول ۱: Access Number گونه‌های منتخب در پایگاه NCBI

Species	DNA	mRNA	Protein
Homo sapience	NC-000005. 10	NM_198253.2	NP-937983.2
Pan paniscus	NC-027873. 1	XM-014344818. 1	XP-014200304
Canis lupus	NC-0066160. 3	NM-001031630.1	Q6A548.1
Bos Taurus	NC-000177. 1	NM-0010462442.1	Q27ID4.2
Rattus norvegicus	AC-005100. 4	NM-053423.1	Q673L6.1
Mus musculus	NC-000079. 6	NM-009354.1	O70372.1
Xenopus [siluana] tropicalis	NW-004668239. 1	XM-012965490.1	XP-012820944.1
Oryzias latipes	NC-019869. 1	NM-001104816.1	Q1PS67.2
Takifugu rubripes	NC-018901. 1	XM-011609051.1	Q4KTA7.1
Arabidopsis thaliana	NC-003076. 8	NM-121691.3	Q9SPU7.1
Camelina sativa	NC-025697. 1	XM-010455560.1	XP-010453862.1
Populous trichocorpa	NC-008469. 2	EU909207.1	ACH81294.1
Cucumis melo	NW-007546331. 1	XM-008463571.1	XP-008461793.1
Glycine max	NC-016102. 2	XM-006598199.2	XP-006598262.1
Theobroma cacao	NC-023616. 1	XM-007010674	EOY19546.1

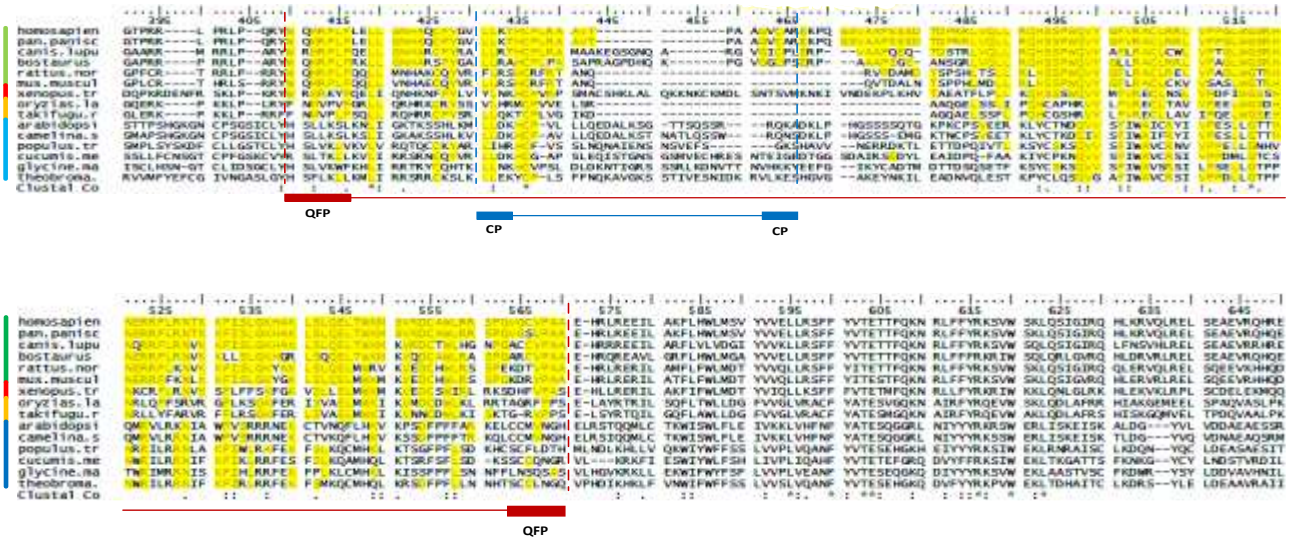
همترازسازی‌های زیر در شکل ۱، ۲ و ۳ توسط برنامه کلاستال W موجود در نرم‌افزار بیوادیت انجام گرفته‌اند، توالی‌های پروتئینی تمامی گونه‌ها همترازسازی و ویرایش شدند. برای بررسی دقیق‌تر نتیجه همتراز سازی در همتراز سازی پروتئین، موتیف‌های تلومراز انسان که از نقشه ژنی از پیش تعیین شده NCBI استخراج شد و با سایر گونه‌ها تطابق داده و بررسی شد. در شکل ۱ موتیف GQ در انسان با سایر گونه‌ها قیاس شده است. این ناحیه در پستانداران بیشترین حفظشدگی را دارد و هرچه در ستون گونه‌ها به گیاهان نزدیک شویم این حفظشدگی کاهش می‌یابد. استثنایی که در پستانداران دیده می‌شود مربوط به گونه شامپانزه کوتوله می‌باشد که به علت کوتاه بودن توالی‌اش در این آنزیم فاقد ناحیه مشابه با موتیف GQ است.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-07-05]

شکل ۱: مقایسه موتیف GQ انسان با سایر گونه‌ها

نواحی زرد رنگ اسید آمینه‌های همسانی هستند که در یک ستون قرار دارند. بازه موتیف GQ در انسان با خط قرمز نمایش داده شده است که در برگیرنده اسید آمینه‌های ۵۸ الی ۱۹۸ می‌باشد.

موتیف QFP، موتیف دیگری در تلومراز انسان است که در دل خود موتیف CP را نیز جا داده است.QFP بالاترین میزان تشابه را در بین مهره‌داران نشان می‌دهد اگرچه پستانداران پیشتاز این تشابه هستند. باید توجه داشت که این موتیف به نسبت موتیف GQ آمینو اسیدهای مشابه بیشتری با گیاهان به اشتراک می‌گذارد، به طور مثال ۲ ردیف اسید آمینه ۱۰۰٪ مشابه لوسین (L) وسیستئین (C) در شکل ۲ که با علامت (*) مشخص شده قابل مشاهده می‌باشد. موتیف CP که بخش کوچکی را در QFP شامل می‌شود در اکثر مهره‌داران دچار حذف نواحی عمده‌ای شده است اگر چه در دوزیست و گیاهان به طور کامل وجود دارد ولی شباهت چشم‌گیری در آن‌ها دیده نمی‌شود (شکل ۲).

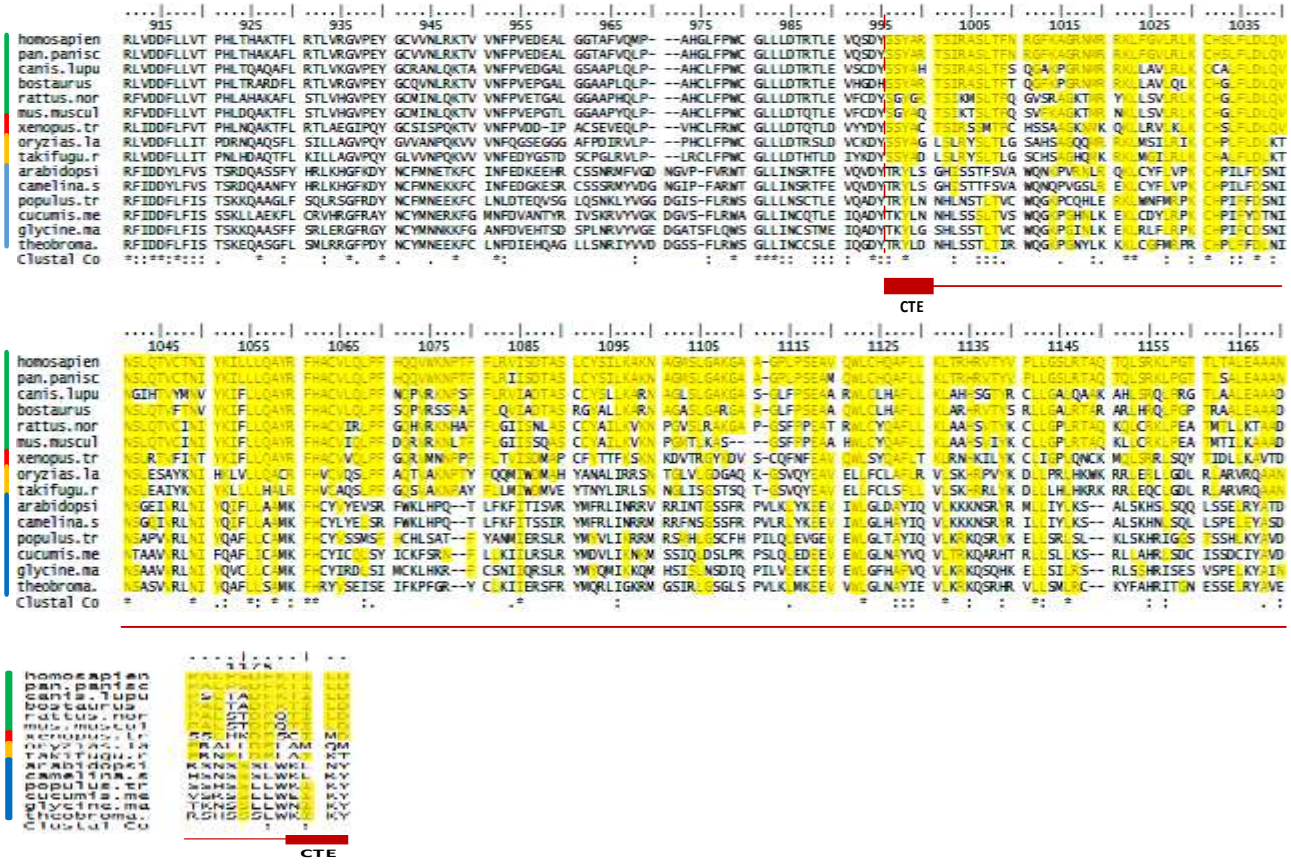


شکل ۲: مقایسه موتیف QFP و CP انسان با سایر گونه‌ها

بازه موتیف QFP با رنگ قرمز نشان داده شده و در بر گیرنده اسید آمینه‌های ۳۷۶ الی ۵۲۱ می‌باشد. بازه موتیف CP با رنگ آبی نشان داده شده و در بر گیرنده اسید آمینه‌های ۳۹۷ الی ۴۱۷ می‌باشد.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-07-05]

بخش انتهایی توالی پروتئین تلومراز که در انسان C- ترمینال نام‌گذاری شده است و شباهت بالایی در تمامی گونه‌ها نشان می‌دهد. این بخش به نسبت سایر بخش‌های مورد بررسی واقع شده حفظشدگی بالایی دارد. چنانچه این شباهت در مهره‌داران بیشتر از گیاهان هست. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت C-ترمینال منطقه مهمی برای فعالیت پروتئین تلومراز می‌باشد که در سیر تکامل در گونه‌ها حفظ شده است (شکل ۳). ۲ گونه انسان و شامپانزه کوتوله مشابه‌ترین C- ترمینال را دارند بااینکه شامپانزه کوتوله هیچ تشابهی را با انسان در بخش N-ترمینال، به دلیل کوتاه بودن توالی، به اشتراک نمی‌گذارد.



شکل ۳: مقایسه ناحیه C- ترمینال انسان با سایر موجودات

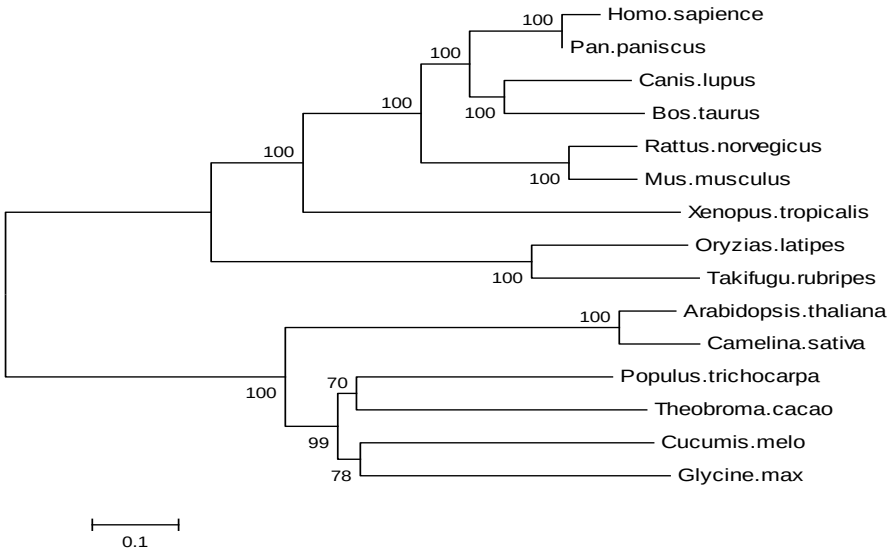
بازه ناحیه C- ترمینال با رنگ قرمز مشخص شده است و در بر گیرنده اسید آمینه‌های ۹۳۶ الی ۱،۱۳۲ می‌باشد.

همتراز سازی برای تمامی گونه‌ها در ۲ سطح mRNA و DNA نیز انجام شد. در نتایج مشاهده می‌شود که همانند توالی‌های پروتئینی، توالی‌های نوکلئوتیدی نیز هر چه به سمت انتهای توالی، C–ترمینال، پیش می‌روند ردیف‌های باز مشابه بیشتری دارند. انجام همتراز سازی به شناسایی بخش‌های مشابه و به دست آوردن نمایی کلی از بیشترین و کمترین تشابهات حفاظت شده گونه‌ای در این توالی‌ها کمک می‌کند. با شناخت بیشتر بر روی این توالی‌ها هنگام شناسایی موتیف، تفسیر و پیشنهادات در مورد چگونگی مختل کردن عملکرد این آنزیم یا بهبود بخشیدن آن با احتمال بالا و گسترده‌تر انجام می‌شود و همچنین برای رسم درخت و اشتقاق نیای مشتق شده تلومراز لازم است. بعد از انجام همتراز سازی برای بررسی قرابت اجدادی گونه‌ها به رسم درخت فیلوژنتیک می‌پردازیم. ۳ درخت کلی، در برگیرنده تمامی گونه‌ها، در ۳ سطح پروتئین، mRNA، DNA رسم شد و تست Bootstrap جهت تأیید میزان صحت بر روی درختچه‌ها اعمال شد.

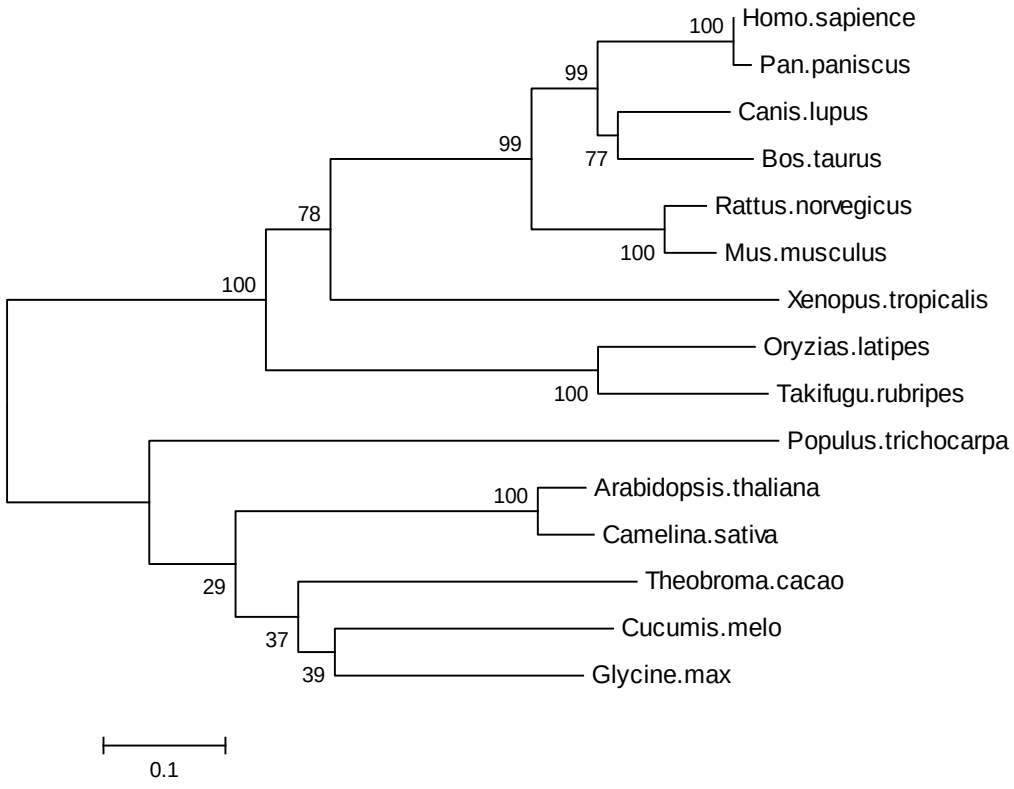
در درخت‌های رسم شده تلومراز مهره‌داران جابه‌جایی شاخه را نشان نمی‌دهد تنها در درخت مربوط به سطح DNA طول شاخه‌ها کوتاه و بلند شده است که در درخت‌های فیلوگرام نشانه تغییرات می‌باشد. با توجه به این که مهره داران در ۲ سطح دیگر این مسأله را نشان نمی‌دهند می‌توان نتیجه گرفت بخش‌های عمده‌ای از DNA تلومراز Bos.taurus

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-07-05]

(گاو)، Oryzias.rubripes (ماهی کولی) و Xenopus.tropicalis (قورباغه پنجه‌دار غربی) رونویسی و ترجمه نمی‌شوند. در گیاهان هم جابه‌جایی شاخه و هم‌تغییر در طول شاخه در هر ۳ سطح دیده می‌شود. با توجه به متفاوت بودن توالی در DNA، mRNA و پروتئین، شباهت هرگونه گیاهی به گونه‌های بالا دست خود کمتر و بیشتر می‌شود. به‌طور مثال Arabidopsis.thaliana (آرابیدوپسیس تالیانا) که در سطح پروتئین و DNA اولین شاخه نزدیک به جانوران است (شکل۴ و ۶)، در سطح mRNA جای خود را به Populus.trichocarpa (صنوبر کالیفرنیایی) داده است (شکل ۵).

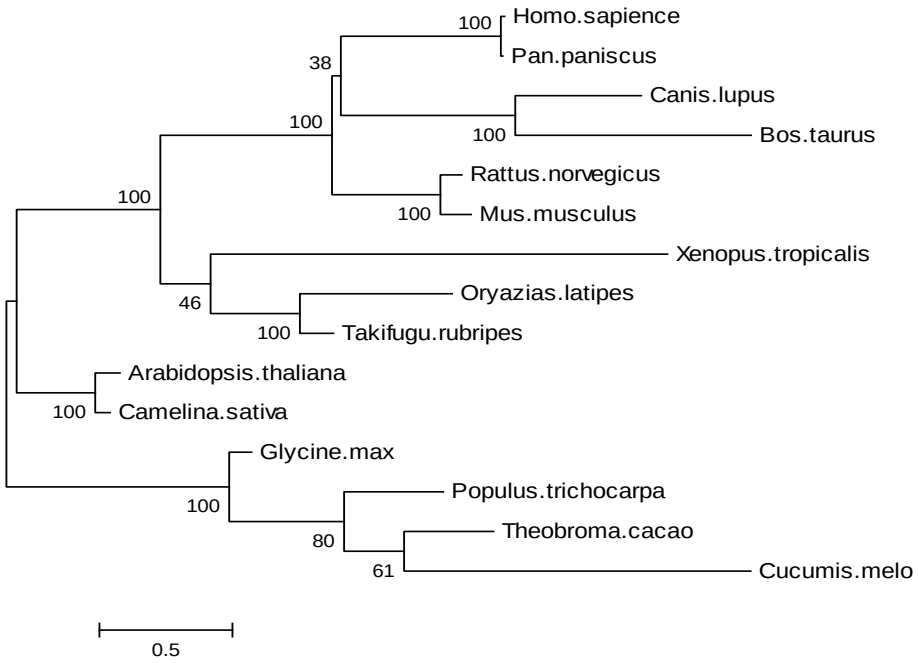


شکل ۴: درخت فیلوژنتیک سطح پروتئین



شکل ۵: درخت فیلوژنتیک سطح mRNA

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-07-05]



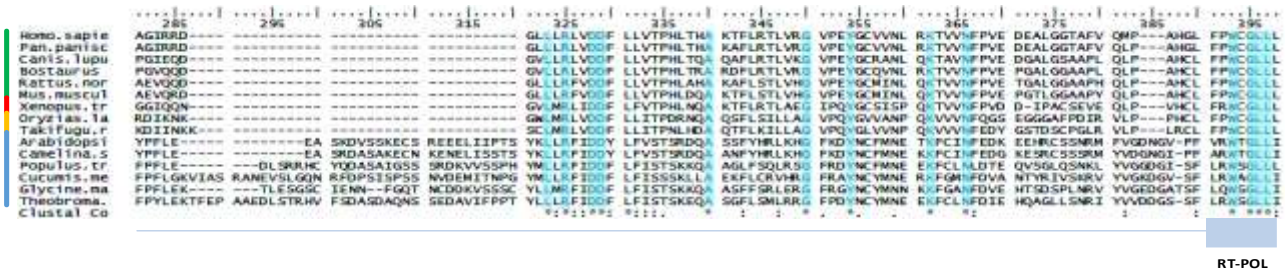
شکل ۶: درخت فیلوژنتیک سطح DNA

به طور کلی در یک درخت فیلوژنتیک هرچه به سمت پایین درخت متمایل شویم نیاهای مشتق شده فاصله تکاملی دورتری دارند. همان طور که مشاهده می‌شود معیار Bootstrap در درخت سطح پروتئین بالاتر می‌باشد و در شاخه‌های مربوط به گیاهان صحت پایین‌تری را نشان می‌دهد که این احتمال وجود دارد به علت تفاوت طول توالی و یا تفاوت در قسمت‌های حفاظت نشده ۲ کلاد مهره‌داران و گیاهان و همچنین جهش‌ها که در DNA، mRNA بیشتر رخ می‌دهد این مهم پیش‌آمده باشد.

در این تحقیق از توالی‌ها علاوه بر انجام همتراز سازی چندگانه و رسم درخت در عمل جستجوی موتیف نیز استفاده شد. همتراز سازی چندگانه به طور پراکنده و به صورت دستی مناطق مشابهی را برای ما مشخص کرد اما نرم‌افزار جستجوی موتیف به طور اتوماتیک و تک‌تک گونه‌ها را مورد بررسی قرار می‌دهد و مهم‌ترین بخش عملکردی در توالی را مشخص می‌کند. در مرحله پایانی برای مشخص کردن نواحی حفاظت‌شده به‌صورت توالی، توالی‌های پروتئین در نرم‌افزار جستجوی موتیف Scanprosite قرار داده شده و بررسی شدند. نتایج حاصله نشان می‌دهد تنها دمین حفاظت شده بین تمامی گونه‌ها در سطح پروتئین دمین ترانسکریپتاز معکوس (RT-POL) می‌باشد و همچنین ۳ بنیان منیزیم کاتالیتیک در این دمین در طول تکامل حفاظت شده می‌باشند.

بعد از انجام جستجوی موتیف و مشخص شدن دمینی که در تمامی گونه‌ها باقی‌مانده است آن را در نرم‌افزار بیوادیت قرار دادیم تا ستون‌های کاملاً مشابه مشخص شوند (شکل ۷). دمین ترانسکریپتار معکوس به عنوان بخش مهم عملکردی به دلیل حفظ‌شدگی در طول تکامل و اشتقاق گونه‌ها، نشان می‌دهد تلومراز برای فعالیتش در گونه‌های منتخب به این دمین نیاز دارد. قسمتی از دمین ترانسکریپتاز معکوس بخشی از C- ترمینال را در گونه‌ها در بر می‌گیرد بنابراین بقای بخش C- ترمینال در گونه‌ها قابل توجیه می‌باشد. جایگاه این دمین در هر گونه بسته به بلندی، کوتاهی، حذف و یا رخنه در توالی‌ها متغیر می‌باشد، جایگاه آن در گونه‌ها در جدول ۲ و جدول ۳ ذکر شده است.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-07-05]



شکل ۷: دمین ترانسکریپتاز معکوس. نواحی ۱۰۰٪ مشابه با ستون‌های آبی مشخص گردیده است.

جدول ۲: جایگاه قرارگیری دمین RT-POL

	جایگاه قرار گیری آمینو اسیدها								
	انسان	شامپانزه کوتوله	سگ	گاو	موش صحرایی	موش خانگی	قورباغه غربی	ماهی کولی	ماهی بادبزنی
دمین RT-pol	۶۰۵/۹۳۵	۲۳۴/۵۵۲	۵۹۵/۹۲۶	۵۹۸/۹۲۸	۵۹۵/۹۲۸	۵۹۵/۹۲۸	۷۰۲/۱۰۳۶	۵۶۹/۸۹۳	۵۵۲/۸۷۷
منیزیم‌های کاتالیتیک	۷۱۲	۳۴۱	۷۰۲	۷۰۵	۷۰۲	۷۰۲	۸۱۲	۶۶۶	۶۴۹
	۸۶۸	۴۸۵	۸۵۹	۸۶۱	۸۶۱	۸۶۱	۹۷۰	۸۲۶	۸۱۰
	۸۶۹	۴۸۶	۸۶۰	۸۶۲	۸۶۲	۸۶۲	۹۷۱	۸۲۷	۸۱۱

جدول ۳: جایگاه قرارگیری دمین RT-POL

	جایگاه قرارگیری آمینواسیدها					
	آرابیدوپسیس تالیانا	کتان کش	صنوبر کالیفرنیای	گرمک	سویا	درخت کاکائو
دمین RT-pol	۵۹۶/۹۲۹	۵۹۵/۹۲۸	۵۹۰/۹۳۴	۶۴۶/۱۰۱۷	۶۹۲/۱۰۶۳	۶۶۳/۱۰۴۵
منیزیم‌های کاتالیتیک	۶۹۱	۶۹۰	۶۸۸	۷۶۷	۸۱۷	۷۹۲
	۸۶۰	۸۵۹	۸۶۵	۹۴۸	۹۹۳	۹۷۶
	۸۶۱	۸۶۰	۸۶۶	۹۴۹	۹۹۴	۹۷۷

بحث و نتیجه‌گیری

ژن زیر واحد TERT در بسیاری از ارگانیسم‌ها با استفاده از تکنیک رونوشت برداری معکوس و توالی‌های موجود در بانک اطلاعاتی کلون شده است. تحقیقات در سیلیکو بیش از ۹۰ توالی کامل از ژن TERT در بانک‌های اطلاعاتی به وجود آورد که شامل توالی پارتیال، توالی cDNA و توالی کامل از ۶۳ گونه می‌باشد. امروزه در مورد TERT در گروه‌های متفاوت ارگانیسم‌ها شامل مهره‌داران، گیاهان، قارچ، مخمر، جلبک و حشرات اطلاعات تقریباً کاملی وجود دارد که این اطلاعات می‌تواند برای پیدا کردن TERT در جانوران دیگر نیز مورد استفاده قرار بگیرد. این اطلاعات می‌توانند پاسخی به این مسأله باشد که ارگانیسم‌ها چگونه تکامل یافتند، چه شباهت‌ها و چه تفاوت‌هایی دارند و چگونه این تفاوت‌ها بر روی آنزیم تأثیر می‌گذارند و چرا عملکرد تلومراز بر اساس مکانیسم بقای تلومر به صورت گسترده در سراسر یوکاریوت‌ها حفظ شده است. در تحقیق حاضر به بررسی مقایسه‌ای ژنی تلومراز پرداختیم. ۱۵ توالی پروتئینی و ۳۰ توالی نوکلئوتیدی مورد بررسی و آنالیز قرار گرفتند. این گونه‌ها با برنامه بلاست استخراج شدند. از گونه‌های مهره‌داران و گیاهان برای این تحقیق استفاده شده است تا از طریق برنامه همتراز سازی و رسم درخت‌های فیلوژنی توالی‌های حفظ شده در این موجودات و میزان قرابت گونه‌ای آن‌ها مشخص شود. انتخاب گونه‌ها به طوری صورت گرفته است تا بتوان این ژن را در طیف گسترده ای از موجودات مورد بررسی قرار داد. از طریق پیدا کردن توالی‌های حفظشده در توالی‌های پروتئینی و نوکلئوتیدی می‌توان دریافت که این توالی‌ها دارای نقش عملکردی مهمی هستند و طی تکامل عملکرد خود را از دست نداده‌اند. همچنین گونه‌های انتخاب‌شده در این مطالعه به نحوی گزینش شده که به جامع بودن و نوین بودن تحقیق کمک کند بدین صورت که از تمامی مهره‌داران و گیاهان نمونه در بر دارد که سابقاً این طیف برای بررسی ژن تلومراز انتخاب نشده بود. از طرفی با گسترش تکنولوژی و به دست آمدن روش‌ها و برنامه‌های جدید

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-07-05]

در بیوانفورماتیک، این مطالعه نسبت به تحقیقات مشابه انجام شده به روزتر می‌باشد. توالی‌های به دست آمده و برنامه‌های استفاده شده در این تحقیق منطبق با آخرین تغییرات پایگاه‌های اطلاعاتی پروتئین و نوکلئیک اسید می‌باشد. با بررسی انجام شده روی اعضای ژنی تلومراز در بین ۱۵ گونه از روش‌های ذکر شده در ۳ سطح پروتئین، mRNA، DNA نتیجه بدین صورت بود که تغییرات در سطح نوکلئوتید است و توالی‌های پروتئینی در بین گونه‌ها به مراتب دارای مناطق حفظ شده بیشتری نسبت به توالی‌های نوکلئوتیدی در بین گونه‌ها هستند. با استفاده از برنامه همترازسازی مشاهده شد که قسمت‌های انتهایی ژن تلومراز در هر ۳ سطح حفاظت شده می‌باشد و شباهت‌های بسیاری را در تمامی گونه‌ها به اشتراک گذاشته است. این شباهت‌ها به طور منطقی در توالی DNA کمتر جلب توجه می‌کند که به دلیل جهش‌های نقطه‌ای در گونه‌ها، بخش‌های رونویسی و ترجمه نشده و خط سیر تکاملی آن‌ها می‌باشد ولی همچنان نواحی پایانی و ابتدایی ژن درصد تشابه و پایداری نسبی نسبت به سایر منطقه‌های ژنی نشان دادند که همان نواحی N-ترمینال و C- ترمینال بخش TERTآنزیم تلومراز می‌باشند.

Hrdličková و همکاران TERT تلومراز پلاتی پوس را با TERT مهره‌داران از جمله پستانداران، ماهی‌ها و پرندگان مقایسه و مناطق حفظ شده آن را مشخص کردند، در این کار تلومراز انسان و آرابیدوپسیس تالیانا با گونه‌های جانوری و گیاهی قیاس شدند و مناطق حفظ شده آن‌ها مشخص شد. [۳۲]. Peng و همکاران [۳۳] در مطالعه خود بر روی آنزیم تلومراز در HIV-1، مشاهده کردند در همتراز سازی ارگانیسم‌های مشتق شده در قیاس TERT انسان با HIV-1، دمین C– ترمینال به خوبی حفاظت شده نیست و شباهت‌های کمی را با هم به اشتراک می‌گذارند. Huard و همکاران ۵ نمونه از توالی TERT تلومراز مهره‌داران را همراه با توالی TERT آرابیدوپسیس تالیانا همتراز سازی و مقایسه کردند و با نتایج انجام شده در این مطالعه همسو بوده و اعلام کرد C– ترمینال بلوک های حفاظت شده زیادی در این گونه‌ها دارد. بنابراین مطالعه بیشتر بر روی تلومراز ویروس‌ها و تک سلولی‌ها و مقایسه آن با تلومراز یوکاریوت‌ها پیشنهاد می‌شود. برای نشان دادن اهمیت حفظشدگی C- ترمینال، Huard و همکاران حذف‌های نقطه‌ای و چندتایی بر این ناحیه اعمال کرد که هر دو با نقص عملکردی تلومراز مواجه شدند. با این که N- ترمینال حفظشدگی کمتری نسبت به C- ترمینال در طی همتراز سازی نشان داد اما Huard و همکاران اظهار داشتند که یک جهش موتانت در N– ترمینال TERT انسان موجب کاهش توانایی به کارگیری تلومر در این آنزیم می‌شود [۳۴]. همچنین Armbruster و همکاران [۳۵] ناحیه DAT (Dissociates Activities of Telomerase) را در N– ترمینال کشف کردند که این ناحیه برای ابقاء تلومراز ضروری می‌باشد و احتمال را بر این قرار داد که برای از سرگیری اتصال تلومراز به تلومر لازم باشد. همان گونه که در نتایج این کار مشاهده می‌شود N –ترمینال در گونه‌های انتخابی این مطالعه به جزء در پستانداران حفظ شدگی کمی را نشان داد.

در مرحله بعدی یعنی جستجوی موتیف حقایق بیشتر و دقیق تری آشکار شد. در این مطالعه با یافتن دمین RT-POL، مسأله‌ای که دور از انتظار نبود، مشخص شد که تلومراز، DNA پلیمرازی است که در تمامی گونه ها فعالیت تعریف شده ترانسکریپتاز معکوس دارد. Ramlee و همکاران در گونه‌های Euplotes aediculatus و ciliated protozoan، RT-POL را که همچنین در همولوگ مخمر نیز به صورت کوتاه شده وجود داشت، شناسایی کردند [۷].

در تمامی گونه‌های انتخابی مشاهده شد و علاوه بر این جایگاه آمینو اسید آغازی و پایانی این دمین مشخص گردید. با مطالعه مقایسه‌ای که صورت گرفت طول آمینو اسیدی این پروتئین‌ها تقریباً هم اندازه بودند و جایگاه RT-POL در قسمت انتهایی توالی گونه‌ها می‌باشند به نحوی که قسمتی از C- ترمینال را نیز در بر می‌گیرند. از آنجایی که فعالیت ترانسکریپتاز معکوس برای موجودیت این آنزیم ضروری می‌باشد به همین علت است که نواحی RT-POL و C- ترمینال در طول تکامل حفاظت شده می‌باشند. با توجه به اینکه تلومراز یک هدف درمانی جذاب به علت بیان شدن بالا در سلول‌های سرطانی و بیان شدن کم در سلول‌های عادی می‌باشد. دمین RT-POL در تلومراز ملزوم جهت فعالیت می‌باشد، ایجاد اختلال در عملکرد آن موجب غیر فعال شدن آن می‌شود و کاربرد درمانی خواهد داشت. ایجاد جهش و حذف آسید آمینه‌های اساسی، اسیدآمینه‌های حفظشده در تمامی گونه‌ها در سیر تکاملی، موجب ازکارافتادگی این آنزیم خواهد شد [۳۶].

در رابطه با فعالیت تلومراز و ارتباط آن با سرطان مطالعات متفاوتی انجام شده است. Horikawa و همکاران [۳۷] ناحیه ۲۰۰ bp در ابتدای TERT تلومراز انسان را به عنوان پروموتر آن مشخص کردند. این پروموتر TERT که غنی از GC می باشد را بزرگ‌ترین قسمتی که مسئولیت مکانیسم تنظیمی

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-07-05]

ترنسکریپشن در زیر واحد TERT دارد اعلام کردند و C-myc به این ناحیه متصل می‌شود. بنابراین ایجاد اختلال در این ناحیه که همان N–ترمینال می‌باشد باعث اختلال در عملکرد تلومراز و از کار افتادگی آن می‌شود. با توجه به این تحقیق، N–ترمینال TERT در تمام گونه‌های انتخاب شده به طور کامل حفاظت شده نیست، اگر چه در پستانداران حفظشدگی بالاتری را نشان می‌دهد، تغییراتی را در بین گونه‌ها متحمل شده است. حفظشدگی این ناحیه در پستانداران، آن را هدف مناسبی برای مهار سرطان پستان قرار می‌دهد. فعالیت آنزیم تلومراز در ۹۵٪ سرطان‌های پستان پیشرفته مشاهده شد، فعالیت دوباره تلومراز در سلول‌های اپیتلیالی نقش بالقوه‌ای در تبدیل سلول‌های نرمال به سرطانی دارد [۳۸]. فعالیت تلومراز در سرطان پستان سگ‌سانان، گاو، موش و انسان مورد مطالعه قرار گرفت و ارزیابی شد که تمامی نتایج مبنی بر فعالیت آن، مثبت اعلام شد. در تمامی گونه‌ها در مراحل اولیه تومور فعالیت کم و با رشد تومور فعالیت آن زیادتر می‌شود [۳۹،۴۰]. بنابراین مشخص کردن ناحیه مؤثر برای حذف نه تنها در انسان بلکه در حیوانات نیز ثمربخش می‌باشد.

باید به این نکته توجه داشت که درمان سرطان از طریق متوقف کردن فعالیت تلومراز به تنهایی، مخصوصاً در مراحل پیشرفته، تأثیر شگرفی نخواهد داشت زیرا باید منتظر روند کوتاه شدن طبیعی تلومر سلول و در نهایت نابودی بود که این مهم به طول خواهد انجامید و حتی امکان فعال شدن مسیر طویل سازی آلترناتیو با توقف عملکرد تلومراز وجود دارد با این حال این که مهار تلومراز هدف بالقوه‌ای در کمک به درمان سرطان به خصوص در مراحل اولیه می‌باشد را نمی‌توان منکر شد [۳۷].

باید به این نکته توجه داشت که در تمامی گونه‌ها به اندازه انسان سرطان شیوع ندارد که عوامل محیطی و شرایط زندگی انسان در این مهم بی‌تأثیر نیست. عوامل محیطی در فاکتورهای ایجاد کننده سرطان که از جمله آن‌ها تلومراز می‌باشد، تأثیرگذار است. Peterson و همکاران [۴۱] فعالیت تلومراز را در برابر استرس‌های محیطی، بر روی تلومراز سلول‌های ماهیچه‌ای ماهی بررسی کردند و در نتیجه آن ۲ برابر شدن فعالیت تلومراز در برابر کمبود غذا و اکسیژن مشاهده شد. اینکه آیا عوامل محیطی بیشتر تأثیر بر تغییر و تکامل آنزیم تلومراز در بین گونه‌ها دارند یا عوامل ژنتیکی، مانند جهش و غیره، مطالعه‌ای یافت نشد. ولی مسلماً هر دو عامل دخیل در تغییرات بین گونه‌ها می‌باشند. مطالعات بیشتر در مورد عوامل محیطی که موجب فعالیت بیشتر تلومراز در انسان می‌شود می‌تواند افق‌های جدیدی برای پیشگیری از ابتلا به سرطان باز کند.

References

1. Artandi SE, DePinho RA. Telomeres and telomerase in cancer. Carcinogenesis. 2010;31(1):9-18.

2. Witzany G. The viral origins of telomeres and telomerases and their important role in eukaryogenesis and genome maintenance. Biosemiotics. 2008; 1(2):191-206.

3. Zvereva MI, Shcherbakova DM, Dontsova OA. Telomerase: structure, functions, and activity regulation. Biochemistry (Mosc). 2010;75(13):1563-83.

4. Lewis KA, Wuttke DS. Telomerase and telomere-associated proteins: structural insights into mechanism and evolution. Structure. 2012;20(1):28-39.

5. Blackburn EH. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions. FEBS Lett. 2005;579(4):859-62.

6. Collins K. Forms and functions of telomerase RNA. Springer; 2009.p. 285-301.

7. Ramlee MK, Wang J, Toh WX, Li S. Transcription Regulation of the Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) Gene. Genes (Basel). 2016;7(8).

8. Zhang Q, Kim NK, Feigon J. Architecture of human telomerase RNA. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(51):20325-32.

9. Theimer CA, Feigon J. Structure and function of telomerase RNA. Curr Opin Struct Biol. 2006;16(3):307-18.

10. Sandin S, Rhodes D. Telomerase structure. Curr Opin Struct Biol. 2014; 25(100): 104–10.

11. Egan ED, Collins K. Biogenesis of telomerase ribonucleoproteins. RNA. 2012;18(10):1747-59.

12. Kulić A, Plavetić ND, Gamulin S, Jakić-Razumović J, Vrbanec D, Sirotković-Skerlev M. Telomerase activity in breast cancer patients: association with poor prognosis and more aggressive phenotype. Med Oncol. 2016;33(3):23.

13. Lansdorp PM. Telomeres, stem cells, and hematology. Blood. 2008;111(4):1759-66.

14. Nelson AD, Shippen DE. Surprises from the chromosome front: lessons from Arabidopsis on telomeres and telomerase. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2012;77:7-15.

15. Fitzgerald MS, McKnight TD, Shippen DE. Characterization and developmental patterns of telomerase expression in plants. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(25):14422-7.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-07-05]

16. Watson JM, Riha K. Telomeres, aging, and plants: from weeds to Methuselah-a mini-review. Gerontology. 2011;57(2):129-36.
17. Fulnečková J, Hasíková T, Fajkus J, Lukešová A, Eliáš M, Sýkorová E. Dynamic evolution of telomeric sequences in the green algal order Chlamydomonadales. Genome Biol Evol. 2012;4(3):248-64.
18. Cong YS, Wright WE, Shay JW. Human telomerase and its regulation. Microbiol Mol Biol Rev. 2002;66(3):407-25.
19. Herbert BS, Wright WE, Shay JW. Telomerase and breast cancer. Breast Cancer Res. 2001; 3(3): 146–9.
20. Kyo S, Inoue M. Complex regulatory mechanisms of telomerase activity in normal and cancer cells: how can we apply them for cancer therapy? Oncogene. 2002;21(4):688-97.
21. Gorbunova V, Seluanov A. Coevolution of telomerase activity and body mass in mammals: from mice to beavers. Mech Ageing Dev. 2009;130(1-2):3-9.
22. Holysz H, Lipinska N, Paszel-Jaworska A, Rubis B. Telomerase as a useful target in cancer fighting-the breast cancer case. Tumour Biol. 2013;34(3):1371-80.
23. Shay JW, Zou Y, Hiyama E, Wright WE. Telomerase and cancer. Human Mol Gen. 2001;10 (7):677-685.
24. Luscombe NM, Greenbaum D, Gerstein M. What is bioinformatics? A proposed definition and overview of the field. Methods Inf Med. 2001;40(4):346-58.
25. Donkor ES, Dayie NT, Adiku TK. Bioinformatics with basic local alignment search tool (blast) and fast alignment (fasta). Journal of Bioinformatics and Sequence Analysis. 2014; 6(1): 1-6.
26. Syngai GG, Barman P, Bharali R, Dey S. BLAST: An introductory tool for students to Bioinformatics Applications. Keanean Journal of Science. 2013; 67-76.
27. Hall TA. Bioedit: a user-friendlybiological sequence alignmnteditor and analysisprogram for windows 95/98NT. Nucleic Acid Symp. 1999; 41: 95-98.
28. Auterrieth F, Isralewitz B, Lutheyschulten Z, Sethi A, Pogorelov T. Bioinformatics and sequence alignment. University of Illinois at Urbana-Champaign; 2005. p. 1-29.
29. Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipski A, Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. Mol Biol Evol. 2013;30(12):2725-9.
30. Saitou N, Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. Mol Biol Evol. 1987;4(4):406-25.
31. Badr GH, Al-Turaiki I, Mathkur H. Classification and assessment tools for structural motif discovery algorithms. BMC Bioinformatics. 2013; 14(Suppl 9): S4.
32. Hrdličková R, Nehyba J, Lim SL, Grützner F, Bose HR. Insights into the evolution of mammalian telomerase: platypus TERT shares similarities with genes of birds and other reptiles and localizes on sex chromosomes. BMC Genomics. 2012;13:216.
33. Pang S, Kang MK, Kung S, Yu D, Lee A, Poon B, et al. Anticancer effect of a lentiviral vector capable of expressing HIV-1 Vpr. Clin Cancer Res. 2001;7(11):3567-73.
34. Huard S, Moriarty TJ, Autexier C.. The C terminus of the human telomerase reverse transcriptase is a determinant of enzyme processivity. Nucleic Acids Res. 2003;31(14):4059-70.
35. Armbruster BN, Banik SS, Guo C, Smith AC, Counter CM. N-terminal domains of the human telomerase catalytic subunit required for enzyme activity in vivo. Mol Cell Biol. 2001;21(22):7775-86.
36. Maida Y, Masutomi K. Telomerase reverse transcriptase moonlights: Therapeutic targets beyond telomerase.. Cancer Sci. 2015;106(11):1486-92.
37. Horikawa I, Cable PL, Afshari C, Barrett JC. Cloning and characterization of the promoter region of human telomerase reverse transcriptase gene. Cancer Res. 1999;59(4):826-30.
38. Kirkpatrick KL, Clark G, Ghilchick M, Newbold RF, Mokbel K. hTERT mRNA expression correlates with telomerase activity in human breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2003;29(4):321-6.
39. Argyle DJ, Nasir L. Telomerase: a potential diagnostic and therapeutic tool in canine oncology. Vet Pathol. 2003;40(1):1-7.
40. Montgomery RK, Carlone DL, Richmond CA, Farilla L, Kranendonk ME, Henderson DE, et al. Mouse telomerase reverse transcriptase (mTert) expression marks slowly cycling intestinal stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(1):179-84.
41. Peterson DR, Mok HO, Au DW. Modulation of telomerase activity in fish muscle by biological and environmental factors. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2015;178:51-9.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-07-05]

Original Article

Journal of Health and Biomedical Informatics
Medical Informatics Research Center
2016; 3(2): 118-131

Comparison of the Evolutionary Process of the TERT Subunits of Telomerase between Plants and Vertebrates Using Bioinformatics and Computational Methods

Naeimi Manevey[1], Rahnavard Aptin[2]*

• **Received:** 16 Aug, 2015 • **Accepted:** 9 Sep, 2015

Introduction: Telomere is the physical terminal of linear chromosomes composed of a non-coding sequence that protects the ends of chromosomes. Therefore, evolutionary process of telomerase, as the synthase enzyme of telomere, and its structure in various species should be discussed. The aim of this study was to collect the sequences of telomerase gene family and compare them in order to find motifs protected by this gene family and investigate the proximity of human TERT with other species using bioinformatics and computational methods. This study was performed on the 3 levels of protein, mRNA, and DNA. As the sequences of organisms have been increased, combining plants' and animals' data is a challenge. Also, more information about the structure of telomerase can help to find new ways to inhibit this enzyme in cancer.

Method: In this in silico study, species had at least 35% evolution similarity were selected from plants and vertebrates. Sequences were aligned using ClastalW program. Organisms' evolutionary tree was drawn using MEGA5 software and protein motifs were detected using ScanProsite software.

Results: Proximity of human TERT with other spices was observed in C-terminal region. Amino acid parts preserved were detected and the reverse transcriptase domain was introduced as conserved functional motifs of all species at protein level.

Conclusion: Any removal or disturbance in RT-POL domain lead to enzyme deficiencies in all species. Also, the N-terminal region of TERT because of its high preservation in mammals, was introduced as an attractive target for inhibition of telomerase in breast cancer.

Keywords: Bioinformatics, Phylogenetics, Telomerase, Cancer

• **Citation:** Naeimi M, Rahnavard A. Comparison of the Evolutionary Process of the TERT Subunits of Telomerase between Plants and Vertebrates Using Bioinformatics and Computational Methods. Journal of Health and Biomedical Informatics 2016; 3(2): 118-131.

1. M.Sc.in Student in Molecular and Cellular Biology, School of Biological Sciences, Islamic Azad University, Tonekabon Branch, Tonekabon, Iran.
2. Ph.D. in Pharmaceutic Plants, Assistance Professor Environment Engineering Dept., Pharmaceutic Plants & Environment Source, Islamic Azad University, Tonekabon Branch, Tonekabon, Iran
***Correspondence**: School of Biology Sciences, Islamic Azad University, Valiabad, Tonekabon, Mazandaran.
• **Tel:** 09111351592 • **Email:** rahnavard_aptin@yahoo.com

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-07-05]