مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۱، شماره ۲، تابستان ۹۰، صفحات ۷۱ تا ۸۱

Review Article

نقش خانواده کینازهای آرورا *(Aurora Kinases)* در تقسیم سلول و درمان سرطان

محمد رضا نوری دلویی[۱]، علی ذکری[۲]

[۱] استاد ژنتیک مولکولی پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۲] دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

چرخه سلولی در یوکاریوت‌ها و به ویژه انسان مجموعه‌ای منسجم از رخدادهای به هم پیوسته است که موجب رشد و تقسیم سلول می‌گردد. چرخه سلولی به مرحله‌های G1، S، G2 و M تقسیم می‌گردد که بخش میتوز، خود دارای پنج مرحله پروفاز، پرومتافاز، متافاز، آنافاز و تلوفاز است که در انتها نیز دو سلول دختری با سیتوکینز (تقسیم سیتوپلاسم) از هم جدا می‌شوند. تنظیم دقیق فرایندهای میتوزی تحت کنترل های پس ترجمه‌ای قرار دارد که توسط چندین پروتئین کیناز انجام می‌گردد. کینازهای دیگر مانند آرورا کینازها (Aurora Kinases)، Plk و NIMA نقش حیاتی در طول میتوز در چرخه سلولی دارند. بیان نامناسب این کینازها می‌تواند کارکرد این نقاط کنترلی را به ویژه در میتوز به هم زند که این امر به ناپایداری ژنتیکی منجر می‌شود که شروع تشکیل تومور می‌باشد. توجه به آرورا کینازها از زمانی بیشتر شد که آنها به مثابه انکوژن‌های احتمالی معرفی شدند. ژنوم پستانداران دارای سه ژن برای این کینازها است که به شکل Aurora-A,B,C نمایش داده می‌شود. شواهد مستدل فراوان مبنی بر ارتباط آرورا کینازها با بدخیمی‌ها موجب هدف‌گیری آنها به عنوان درمان‌های ضدسرطان شده است. اخیرا آرورا کینازها به عنوان اهداف جذابی برای داروهای ضدسرطان مطرح شده‌اند. افزایش دانسته‌های ما از تنظیم و کارکرد این کینازهای جادوی می‌تواند به تکوین داروهای موثر بر علیه سرطان منجر شود.

واژگان کلیدی: *کینازهای آرورا، تقسیم سلولی، سرطان.*

آرورا کینازها و چرخه سلولی

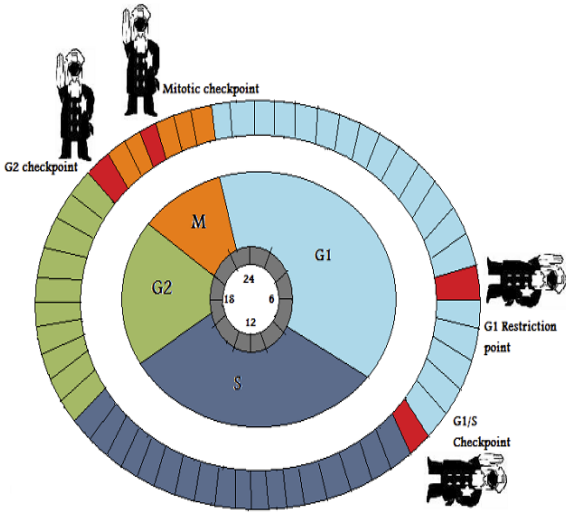
چرخه سلولی در یوکاریوت‌ها و به ویژه انسان، مجموعه‌ای منسجم از رخدادهای به هم پیوسته است که موجب رشد سلول و تقسیم آن به دو سلول دختری می‌گردد. تقسیم کاملا مساوی مواد ژنتیکی بین دو سلول دختری از نشانه‌های بارز تقسیم سلولی است. فرایند تقسیم سلولی باید با دقت و درستی بسیار انجام گردد تا محتوای دیپلوییدی سلول‌های دختری حفظ شود. میتوز آخرین مرحله انجام گرفته در چرخه سلولی است که در آن ژنوم 2n کروموزومی با جدایی فیزیکی بین دو سلول دختر حاصل تقسیم می‌شود. پیش از میتوز، سانتروزوم‌ها مضاعف شده در مرحله G2 بالغ می‌شوند.

چرخه سلولی به مرحله‌های G1، S، G2 و M تقسیم می‌گردد که بخش میتوز خود دارای پنج مرحله پروفاز، پرومتافاز، متافاز، آنافاز و تلوفاز است که در انتها نیز دو سلول دختری با سیتوکینز (تقسیم سیتوپلاسم) از یکدیگر جدا می‌شوند. به اختصار، پروفاز پس از G2 شروع شده و در این مرحله کروموزوم ها متراکم شده و غشای هسته نیز از هم می‌پاشد. در این مرحله همچنین سانتروزوم‌های بالغ شده از هم جدا شده و موجب افزایش سازمان‌دهی میکروتوبول‌ها می‌گردد. در مرحله متافاز، کینتوکور کروموزوم‌ها به میکروتوبول‌ها متصل و کروموزوم‌ها در مرکز سلول جمع می‌شوند تا صفحه متافازی را تشکیل بدهند. در این مرحله همچنین چندین تنظیم‌گر میتوزی مهم تجزیه می‌شوند که این تجزیه برای شروع آنافاز ضروری است. کروماتیدهای خواهری در آنافاز از هم جدا شده به سمت قطب‌های مخالف می‌روند. در تلوفاز، کروموزوم‌ها دوباره تراکم خود را از دست می‌دهند و پوشش هسته شکل

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دکتر محمد رضا نوری دلویی (email: nooridaloii@sina.tums.ac.ir)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۱۰/۱۲
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۰/۱/۲۷

می‌گیرد. در نهایت، شکافی در غشا ایجاد گردیده و سیتوکینز انجام می‌شود. در سیتوکینز، سیتوپلاسم بین دو سلول دختری تقسیم می‌شود. اختلال در طول تقسیم کروموزوم‌ها موجب ایجاد سلول‌های دختری با تعداد کروموزوم کمتر یا بیشتر از تعداد طبیعی می‌گردد که آنیوپلوییدی نامیده می‌شود. اختلال در سیتوکینز دقیق نیز می‌تواند به ایجاد سلول تتراپلوئید منجر گردد. این رخدادهای مولکولی بر اساس نظم منسجمی رخ می‌دهند که مسؤولیت برای تقسیم سلولی قابل اعتماد و ایجاد دو سلول دختری دقیقا مشابه والد خود را برعهده دارند. نقاط کنترلی که در چرخه سلولی وجود دارند عبور از مراحل گوناگون را تضمین می‌کنند. رخداد جهش و یا افزایش بیان در ژن‌های درگیر در این مراحل می‌تواند موجب سرطان شود که این ژن‌ها انکوژن نامیده می‌شوند. اولین نقطه کنترلی در انتهای مرحله G1 قرار دارد که Restriction Check point نیز نامیده می‌شود. قلمرو نقطه کنترلی در انتهای مرحله G2 و پیش از مرحله میتوز قرار دارد و G2 Checkpoint نامیده می‌شود. پس از این دو نقطه کنترلی، مرحله کنترلی دیگری در آنافاز وجود دارد که کنار هم قرارگیری کروموزوم‌های متافاز را کنترل می‌کند که باید توسط دستگاه دوک میتوزی از دو سوی کشیده شوند. نقاط کنترلی در چرخه سلولی درگیر سنتز، فعال سازی، تجزیه، فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون می‌باشند (شکل ۱). تنظیم دقیق فرایندهای میتوزی تحت کنترل‌های پس ترجمه‌ای قرار دارد که توسط چندین پروتئین‌کیناز انجام می‌گردد. Cyclin-b/Cdk-1 موجب شروع میتوز و پیشرفت درست آن می‌شود. کینازهای دیگر مانند آرورا کینازها (Aurora Kinases، Plk و NIMA) نقش حیاتی در خلال میتوزدارند (۱-۶).

آرورا کینازها به طور عمده در چرخه سلولی مشارکت داشته و بیشتر کارکردهای خود را در میتوز نشان می‌دهند و در برخی از نقاط کنترلی مانند شکل‌گیری دستگاه دوک میتوز و کنارهم قرارگیری کروموزوم‌های متافازی دخیل می‌باشند. بیان نامناسب این کینازها می‌تواند کارکرد این نقاط کنترلی را به ویژه در میتوز به هم زند که این امر به ناپایداری ژنتیکی منجر می‌شود که شروع کننده تشکیل تومور می‌باشد. توجه به آرورا کینازها از زمانی بیشتر شد که آنها به مثابه انکوژن‌های احتمالی (Bona fida oncogenes) معرفی شدند (۲، ۳).

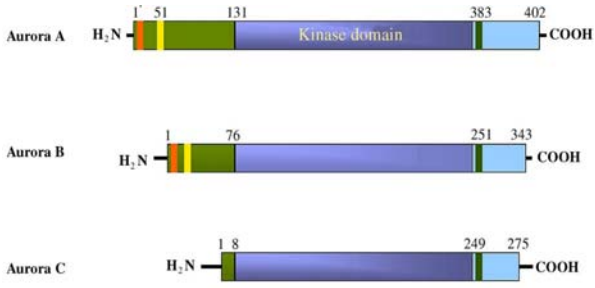


شکل ۱- نمایش طرحواره‌ای چرخه سلولی که شامل مرحله‌های G1، S، G2 و M می‌باشد. چهار نقطه کنترلی نیز نمایش داده شده‌اند که به منظور وارسی دقیق DNA و ترمیم آسیب‌های احتمالی، در هر کدام یک پلیس وظیفه شناس! مانع از حرکت چرخه خارج از کنترل می‌شود.

ساختار آروراکینازها

ژنوم پستانداران دارای سه ژن برای این کینازها است که به شکل Aurora-A,B,C نمایش داده می‌شود. این سه آنزیم از نوع سرین- ترئونین کیناز هستند که با هم دیگر متعلق به خانواده پروتئین‌کینازهای AGC (پروتئین‌کینازهای A و G و C) می‌باشند. عضو بنیان‌گذار آروراکینازها، آنزیم کشف شده در مگس سرکه است که در نتیجه جستجو برای ژن درگیر در کارکرد دوک‌های میتوزی شناسایی شد. قارچها تنها یک کیناز از این دسته دارند. برای نمونه در *ساکارومیسس سرویزیه* به نام Ipl1 و *ساکارومیسس پومپه* به نام Ark1 معروفند که از نظر کارکرد مشابه Aurora-B پستانداران می باشند. Aurora-A دارای ۴۰۳ اسید امینه و در 20q13.2 نقشه‌کشی شده، Aurora-B دارای ۳۴۳ اسید امینه در 17p13.1 نقشه کشی شده و Aurora-C دارای ۲۷۵ اسید امینه در 10q13 نقشه کشی شده است. آرورا کینازها دارای قلمروهای انتهای N و C و قلمرو کینازی هستند (شکل۲). Aurora-A,B دارای ۷۱ درصد تشابه در انتهای کاتالیتیک C ترمینال می‌باشند که خود از نقطه نظر ارتباط بین ویژگی این دو کیناز به سوبستراها و بازدارنده‌ها اهمیت دارند. مقایسه توالی پروتئینی اعضای گوناگون آرورا کینازها در بین مهره‌داران در مقایسه با بی‌مهره‌گان، درصد بالایی از تشابه (۰/۵±۰/۸۴) را نشان داده است که خود گویای اشتقاق اخیر این کینازها در مهره‌داران

است. مقایسه موتیف‌ها نشان می‌دهد اشتقاق زودهنگام Aurora-A از دو عضو دیگر این خانواده است (۱۰-۷).



شکل ۲- نمایش قلمروهای هر سه نوع آرورا کیناز. قلمروهای انتهای C و N اغلب نقش تنظیمی داشته و قلمرو میانی نقش کاتالیتیک دارد.

تنظیم آرورا کینازها با فعال‌سازی و مکان‌دهی آنها

آرورا کینازها از نظر ساختاری بسیار شبیه خانواده کینازهای AGC می‌باشند. در این خانواده کینازی، فعال شدن با برهمکنش درون مولکولی بین دو موتیف، مجزا و بسیار حفظ شده است. بدین صورت که آرایش توالی انتهای کربوکسیل در یک حفاظ هیدروفوب باید صورت گیرد که این حالت برای فعالیت حداکثری آنها لازم است. در ضمن، برخی از کینازهای خانواده AGC به فسفریلاسیون درون این پاکت برای فعال شدن نیاز دارند.گفتنی است هر چند که آرورا کینازها فاقد موتیف انتهای کربوکسیل هستند، اما با روش مولکولی مشابه فعال می‌شوند که البته برهمکنش با یک کمک عامل که دارای این موتیف می‌باشد کمک کننده است (۱۱). کارکرد این کینازها با سازوکارهای گوناگون، به ویژه در سطح رونویسی تنظیم می‌شود. بدین صورت که پروموتور کینازهای Aurora-A,B دارای توالی‌های خاصی به نام CHR/CDE می‌باشند که برای رونویسی در مرحله G2 ضروری است (۱۳،۱۲).

Aurora-A

بهترین کمک عامل برای این آرورا کیناز، TPX2 می‌باشد. در ابتدا این مولکول به عنوان یک پروتئین همراه میکروتوبول ضروری برای تجمع دوقطبی دوکها شناخته شد. در پی آن نشان داده شد که اتصال TPX2 به Aurora-A با مسیر پیام‌دهی Ran-GTP پیش می‌رود. در ضمن TPX2 از دفسفریله شدن یک فسفوترئونین حیاتی توسط فسفاتاز PP1 و غیر فعال شدن Aurora-A جلوگیری می‌کند. Aurora-A افزون بر اتصال به TPX2 به مولکول‌های دیگری نیز متصل می‌شود که از آن جمله می‌توان Ajuba فسفریله را نام برد که در سانتروزوم جاگیری می‌کند و برای اتوفسفریلاسیون Aurora-A لازم است. Ajuba برای شروع فعالیت Aurora-A بر روی سانتروزوم در اواخر مرحله G2 لازم می‌باشد که این کار را از طریق برهمکنش با انتهای آمین Aurora-A انجام می‌دهد (۱۴). Aurora-A همچنین با مولکول‌های دیگری مانند Bora و HEF1 (شناخته شده ترین پروتئین در Focal Adhesion) و بازدارنده فسفاتاز۱ بنام Inhibitor-2 برهمکنش دارد (۱۵).

Aurora-B

فعال شدن این کیناز نیازمند اتوفسفریلاسیون و برهمکنش آن با INCENP است که پس از واکنش آن با INCENP و فسفریله کردن INCENP فعالیت آن کامل می‌شود. به نظر می‌رسد که فسفریلاسیون توسط Aurora-B متصل به یک INCENP بر روی INCENP موجود در کمپلکس مجاور (شامل INCENP و Aurora-B) تحقق می‌یابد و این رویکرد خود توضیحی بر این موضوع است که چگونه تراکم زیاد Aurora-B بر روی کروماتین می‌تواند سبب افزایش فعالیت کلی ذخیره Aurora-B می‌گردد (۱۶). Aurora-B افزون بر این در کمپلکس chromosomal passenger با سایر مولکول‌ها مانند Survivin و Borealin نقش دارد که برای جاگیری مناسب Aurora-B در میتوز لازم است. همچنین نشان داده شده است که Chk1 مستقیما Aurora-B را که برای فعال شدن آن لازم می‌باشد، فسفریله می‌کند. با توجه به همه این موارد به نظر می‌رسد که Aurora-B نیز مانند Aurora-A برای فعالیت و جاگیری مناسب در سلول و ویژگی آن نسبت به سوبستراها به شماری کمک عامل نیازمند است (۱۷).

Aurora-C

این کیناز همانند Aurora-B می‌تواند به INCENP متصل شود که به فعال شدن آن منجر می‌شود. تاکنون عامل‌های لازم برای فعالیت کامل این کیناز شناسایی نشده است و بنابراین درباره Aurora-C عرصه کاری گسترده‌ای پیش روی پژوهشگران قرار دارد. Aurora-C به طور عمده در سلول‌های تقسیم شونده میوزی بیان می‌شود و بیان آنها حداقل در

بخشی با عامل‌های اختصاصی رونویسی بیضه بنام (Testis zinc finger protein , Tzfp) تنظیم می‌شود (۱۸).

تنظیم با تجزیه

هر دو مولکول Aurora-A/B هدف یک یوبی‌کویئتین‌لیگاز E3 به نام Anaphase Promoting Complex/Cyclosome (APC/C) قرار می‌گیرند (۱۹). APC/C به همراه عامل اختصاصی خود به نام Cdh1 این پروتئین‌ها را در خلال خروج از میتوز هدف قرار می‌دهد تا اطمینان حاصل شود که در ابتدای مرحله G1 اثری از این پروتئین‌ها نمی‌باشد. دانشمندان نشان داده‌اند که Aurora-B مقاوم به تجزیه از طریق APC/C می‌تواند به Anchorage-independent growth منتهی شود. به نظر می‌رسد یوبی‌کویئتینه شدن موجب جدایی Aurora-B از کروموزوم‌های متافازی می‌شود (۲۰).

کارکردهای انواع آرورا کینازها

Aurora-A

مهمترین کارکردهای این کیناز را می‌توان به سه رده تقسیم کرد:

۱- بلوغ سانتروزوم (Centrosome maturation): در خلال مرحله G2 چندین پروتئین بر روی سانتروزوم تجمع کرده و موجب رشد ماده دور سانتریولی (PCM) و افزایش فعالیت سازمان‌دهی میکروتوبولی در سانتروزوم می‌شوند. این فرایندها به بلوغ سانتروزوم معروف هستند. کارکرد Aurora-A به طور عمده در رابطه با کارکرد سانتروزوم و گردهمایی دوک‌های دوقطبی می‌باشد. این کیناز در مرحله G2 و میتوز بر روی سانتروزم قرار گرفته و در میتوز همچنین بر روی دوک‌های دوقطبی نیز قرار می‌گیرد. برای این که این کیناز بتواند سانتروزوم را هدف قرار دهد، پروتئین‌کینازهای سانتروزومی مانند Pak-1، Plk-1 و Cdk-11 لازمند که از میان آنها Pak-1 مستقیما به Aurora-A متصل و آن را فسفریله می‌کند (۲۲، ۲۱).

۲- Centrosome separation and bipolar spindle assembly: سانتروم‌ها پس از بلوغ در اواخر مرحله G2 از هم دور شده تا دو قطب برای میکروتوبول‌های میتوزی تشکیل دهند که برای این عمل نیز به Aurora-A نیاز می‌باشد. مهار این کیناز موجب تشکیل دوک‌های تک قطبی در چندین الگوی سلولی می‌شود. Aurora-A همچنین حضور میکروتوبول‌های استری را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد. دوک‌های استری موجب اتصال سانتروزوم به کورتکس سلولی می‌شوند. هر چند شکل‌گیری دوک‌های دوقطبی در خلال میتوز توسط سازمان‌دهی میکروتوبول‌ها در سانتروزوم سازمان‌دهی می‌شود، اما کروموزوم‌ها نیز حتی در سلول‌های حاوی سانتروزوم در شکل گیری دوک‌های دوقطبی نقش دارند. در خلال میتوز، GTPase Ran در نزدیکی کروموزوم‌ها و با واسطه یک GEF به نام RCC1 که به کروموزوم‌ها متصل است، به Ran-GTP تبدیل می‌شود. بدین ترتیب یک شیب غلظت از Ran-GTP فعال در پیرامون کروموزوم‌های میتوزی ایجاد می‌گردد. Ran-GTP در مرحله بعد موجب رهایی عامل‌های مهم سازمان‌دهی میکروتوبول مانند Numa , TPX2 در نزدیکی کروموزوم‌ها می‌شود (۲۳).

۳- Mitotic entry and cell cycle regulation: مطالعات نشان داده است که Aurora-A پیش بردن ورود سلول‌ها به سمت میتوز را با کنترل شروع فعال سازی وابسته به سانتروزوم Cyclin-B/Cdk-1 انجام می‌دهد. نشان داده شده که Aurora-A فعال شدن Plk-1 در مرحله G2 را از طریق فسفریلاسیون مستقیم آن پیش می‌برد. Plk-1 فعال، فعالیت Cyclin-B/Cdk-1 را کنترل می‌کند (۲۴). در کنار این موضوع که سانتروزوم یک مرکز کنترلی مهم در چرخه سلولی و شکل گیری دوک‌های میتوزی می‌باشد، سانتروزوم می‌تواند القاکننده تشکیل زائده‌های دنباله مانند به نام مژه (Cilia) باشد که به عنوان یک حس‌گر عمل کرده و علایم محیطی را دریافت نموده و مسیرهای پیام‌رسانی سلولی را کنترل می‌کند. ناهنجاری این مژه‌ها در بسیاری از بیماری‌ها مشاهده شده است و همچنین در تکامل تومورها نیز می‌تواند نقش ایفا کنند. Aurora-A می‌تواند شکل گیری مژه‌ها را از طریق شروع واپاشی آنها در خلال پیشرفت چرخه سلولی تحت تاثیر قرار دهد (۲۵).

Aurora-B

مهمترین کارکردهای این آرورا را می توان به ۶ رده زیر تقسیم کرد:

۱- متراکم سازی کروموزومی (Chromosome condensation): تراکم کروموزوم‌ها در انسان توسط مجموعه Condensin انجام می‌شود که شامل Condensin I,II می‌باشد. Aurora-B از طریق فسفریلاسیون سه زیرواحد پروتئینی Non SMC در همراهی Condensin I با کروموزوم‌ها و متراکم شدن درست آنها نقش دارد. همچنین فسفریلاسیون هیستون H3 در سرین

۱۰ توسط Aurora-B در اواخر مرحله G2 نیز در متراکم شدن کروموزوم‌ها نقش دارد (۲۶).

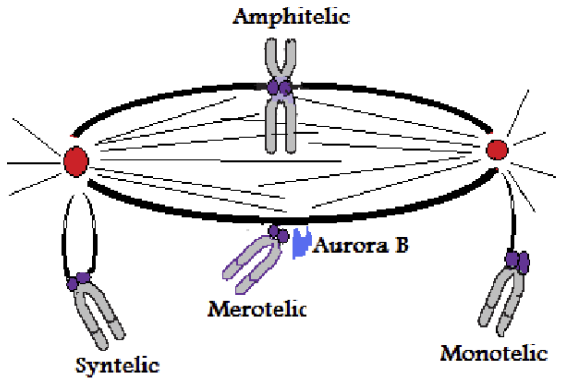
۲- چسبندگی کروماتیدی خواهری (Sister chromatid cohesion): Aurora-B همچنین در اتصال کروماتیدهای خواهری به هم نیز نقش دارد. این چسبیدن کروماتیدی از طریق کمپلکسهای شبه حلقوی Cohesin انجام می‌گیرد که وابسته و منسوب به Condensin می‌باشند. پروتئین‌های Cohesin تا زمان گذر از متافاز به آنافاز حضور دارند. حذف این پروتئین‌ها از کروموزوم‌ها در متافاز حاصل کارکرد مشترک Aurora-B و Plk-1 می‌باشد که به مسیر پروفازی معروف می‌باشد. Aurora-B نقش خود در این مسیر را از طریق کنترل پروتئین‌های سانترومری به نام خانواده Shugoshin ایفا می‌کند (۲۷).

۳- گردهمایی دوک‌های میتوزی (Mitotic spindle assembly): در سال ۲۰۰۶ گزارش شده که Aurora-B می‌تواند در تشکیل دوک با واسطه کروماتین در مسیری موازی با Ran کارکرد داشته باشد. Aurora-B بر روی کروماتین فعال می‌شود و غیر فعال شدن آن می‌تواند ناهنجاری در تشکیل دوک را مختل کند. دو سوبسترای متفاوت این کیناز در این مسیر نقش دارند که شامل MCAK (کیناز دپلیمراز کننده میکروتوبول) و Stahtmin/Op18 (پروتئین ناپایدار کننده میکروتوبول) می‌باشند (۲۸).

۴- اتصال‌های کروموزومی سین تلیک (Syntelic chromosome attachments): در این نوع اتصال (syntelic) هر دو کینوتوکور موجود در یک کروموزوم به دوک‌های میتوزی حاصل از یک قطب سلولی متصل می‌شوند. Aurora-B می‌تواند این نوع اتصال را ناپایدار و اتصالات را جدا کند و اکنون این کینوتوکور آزاد می‌تواند وارد چرخه دیگر اتصال شود و بدین طریق تصحیح می‌شود. دو عامل که از طریق فسفریله شدن با Aurora-B در این عمل وارد می‌شوند، شامل عامل‌های متصل کننده میکروتوبول به کینوتوکور به نام‌های Ncd80 و کمپلکس Dam-1 هستند (۲۹). حالت دیگری از اتصال میکروتوبول به کینوتوکور وجود دارد که در آن یک کینوتوکور به دوک‌های منشا گرفته از دو قطب سلولی متصل می‌شود که به اتصال Merotelic معروف است و اغلب در مراحل ابتدای میتوز رخ می‌دهد و در صورت عدم تصحیح می‌تواند Anaphase Lag را القا کند که در نهایت به آنیوپلوییدی منجر می‌شود. اغلب این اتصالات مروتلیک در پرومتافاز تصحیح می‌شوند و مطالعات اخیر نشان داده است که Aurora-B در تصحیح این نوع اختلال نیز درگیر می‌باشد.

Aurora-B در سانترومروهایی که به شکل مروتلیک به دوک‌های میتوزی متصل هستند تجمع کرده و فرایند تصحیح را با میانجیگری MCAK پیش می‌برد (شکل ۳) (۳۰).

۵- نقطه کنترلی گردهمایی دوک (The spindle assembly checkpoint=SAC): نقطه کنترلی SAC را که به عنوان نقطه کنترلی میتوز نیز می‌شناسند، مسؤول حفاظت از گذرگاه متافاز به آنافاز می‌باشد. این نقطه کنترلی مانع خروج از میتوز در حالت جدایی‌های کروموزومی ناجور می‌شود. تنها یک کینوتوکور نامتصل کافی است تا پیشرفت میتوز را متوقف کند و از جدایی کروماتیدها در تمام کروموزوم‌ها در آنافاز جلوگیری کند. این نقطه کنترلی شامل پروتئین‌های Mps1، Mad1-3 و Bub1-3 می‌باشند. SAC فعالیت کمپلکس APC/C را کنترل می‌کند. SAC با مهار Cdc20 از طریق Mad2,3/BubR1,3 مانع از فعالیت APC/C^{cdc20} می‌گردد (۳۱).



شکل ۳- نمایشی از سانتروزوم و دوک‌های میتوزی و انواع گوناگون اتصال‌های دوک میتوز به کروموزوم‌ها. در اتصال مونوتلیک تنها یک کینتوکور از دو کینتوکور کروموزوم به دوک‌های آمده از یک قطب متصل می‌شود. در اتصال مروتلیک یک کینتوکور به دوک‌های آمده از هر دو قطب متصل می‌شود. در اتصال سینتلیک هر دو کینتوکور یک کروموزوم به دوک‌های آمده از یک قطب متصل می‌شوند.

۶- آنافاز و سیتوکینز (Anaphase and cytokinesis): APC/C^{cdc20} با تخریب پروتئین‌های Securin و Cyclin-B موجب شروع آنافاز می‌شود که علت آن کاهش فعالیت Cdk-1 وابسته به Cyclin-B می‌باشد که خود به جدایی کروماتیدهای خواهری منجر می‌گردد (۳۲). در خلال سیتوکینز، سیتوپلاسم به دو سلول دختری مساوی تقسیم می‌شود. شکاف لازم برای سیتوکینز از طریق حلقه اکتینو میوزین ایجاد می‌شود که همه خط استوای سلول را احاطه می‌کند. تاکید می‌شود که این شکاف پس از جدایی کروموزوم‌ها رخ دهد و دقیقا در فاصله

مساوی از دو هسته قرار می‌گیرد. تنظیم کننده اساسی در تشکیل این شکاف از طریق GTPase RhoA انجام می‌شود که خود چندین واکنش زیردستی را کنترل می‌کند. RhoA خود نیز با واسطه Centralspindlin انجام می‌شود که این کمپلکس شامل پروتئین فعال کننده GTPase (MgcRacGAP/Cyk4) و کاینزین (Kinesin) می‌باشد. کارکرد درست و مکان‌یابی Centralspindlin وابسته به فعالیت Aurora-B می‌باشد. Aurora-B چندین پروتئین را در رابطه با سیتوکینز فسفریله می‌کند که از آن جمله می‌توان Vimentin، Myosin II و Desmin را نام برد (۳۴،۳۳).

Aurora-C

این کیناز که کمتر از همه بررسی شده است، در طول آنافاز و تلوفاز بر روی سانتروزوم قرار می‌گیرد. مطالعات اخیر نشان داده که این کیناز در طول تقسیم سلولی الگوی جاگیری مشابه Aurora-B دارد و همچنین با INCENP نیز برهمکنش دارد. درابتدا عنوان شد که این کیناز به طور عمده در بیضه بیان می‌شود. سپس مشخص شد که در برخی از رده‌های سلولی سرطانی و برخی از بافت‌های افراد بالغ (به مقدار ناچیز) نیز بیان می شود (۳۳). پروتئین Aurora-C در سلول‌های جنسی بیضه یافت شده است، اما در سایر بافت‌های افراد بالغ و رده‌های سلولی سرطانی پروتئینی برای Aurora-C مشاهده نشده است. Aurora-C برای اسپرماتوژنز و باروری موش ضروری است. جهش‌های هوموزیگوت Aurora-C در گروهی از مردان نابارور دیده شده است. اسپرماتوزوا در این مردان پلی‌پلوئید می‌باشد که نقش این کیناز در حفظ تمامیت و یکپارچگی ژنوم در کاریوتیپ میوز مردان را نشان می‌دهد (۳۴).

آرورا کینازها و سرطان

از ویژگی‌های مطرح تومورهای بدخیم، تکثیر نامناسب آنها می‌باشد که این رفتار ناهنجار آنها با تهاجم به بافت‌های همسایه و متاستاز به بافت‌های دورتر همراه می شود. فنوتیپ سلول توموری برآیند و نتیجه‌ای از ناپایداری ژنتیکی بالاست که با آسیب‌های ناشی از جهش و محیط همراه می‌شود که خود موجب مزیت‌های رشدی به سلول شروع کننده می‌شود.

سازوکار فعالیت عامل‌های شیمی‌درمانی جدید بر مبنای هدف قراردادن چرخه سلولی در سلول‌های توموری است تا آنها را از بین ببرد. این مرگ انتخابی می‌تواند ناشی از مداخله در تکثیر و سنتز DNA (با استفاده از عامل‌های مانند فلئوروپیریمیدین یا مهارگرهای توپوایزومراز) و یا با آسیب رساندن برگشت ناپذیر به DNA سلول‌های تکثیرشونده (مانند آنالوگ پلاتینیوم و سیکلوفسفامید) و یا با تخریب میکروتوبول‌های اسکلت سلولی لازم برای تقسیم سلولی (مانند تاگزون(Taxanes) و الکالوییدهای وینکا (Vinca alkaloids)) باشد. با توجه به این که برخی از سلول‌های طبیعی و مهم نیز در بافت‌های افراد بالغ (مانند مغز استخوان) تکثیر می‌شوند، این سلول‌ها نیز می‌توانند آسیب ببینند و بنابراین استفاده از این عامل‌ها شیمیایی می‌تواند جذاب نباشد. داده‌ها واطلاعاتی که در دهه اخیر از ژنتیک سلول‌های توموری حاصل شده است، بسیار کمک کننده بوده و در ساخت داروهای انتخابی که فقط پروتئین‌های موجود در سلول‌های توموری را هدف قرار می‌دهند، موثر واقع شده است. بدین ترتیب هدف‌گیری اختصاصی این پروتئین‌ها می‌تواند به تولید نسل جدیدی از داروهای فعال منتهی شود که کمترین اثر جانبی را بر روی سلول‌های سالم دارد (۱۱). در واقع، پروتئین‌هایی که منحصرا در تنظیم چرخه سلولی عمل می‌کنند، به ویژه آنزیم‌های کینازی وابسته به چرخه سلولی، به عنوان هدف‌های دارویی جدید برای درمان سرطان مطرح می‌باشند (۳۳-۳۱).

آرورا کینازها در حین میتوز نقش مهمی ایفا می‌کنند و بنابراین بیان نابجای آنها می‌تواند به تراریختی سلولی و در نتیجه سرطان منتهی شود.در بسیاری از بافت‌ها بیان بالای آرورا کینازها به ناپایداری ژنتیکی (آنیوپلوییدی) و در نتیجه سرطان منتهی می‌شود. آنیوپلوییدی وضعیتی است که در آن محتوای DNA سلول دچار تغییر می‌شود که علت آنها خطاهای میتوزی مانند مضاعف‌سازی سانتروزوم و جداشدن سانتروزوم‌ها و سیتوکینز و هم چنین اشتباهات ناشی از جهت‌گیری دوسویه کروموزوم‌ها (Chromosomal bi-orientioan errors) می‌باشد که در همه این فرایندها آرورا کینازها درگیر می اشند و به این علت این کینازهای نوظهور را Bona fida Oncogenes می‌نامند.

ژن Aurora-A در ابتدا BTAK (Breast tumer Activated Kinase) نامیده می‌شد، زیرا در تومورهای سرطان پستان دچار افزایش بیان شده و در تراریختی سلول‌های توموری نقش حیاتی ایفا می‌کند و به این صورت تقویت و فزون سازی ناحیه 20q13 در سرطان پستان دارای پیش‌آگهی ضعیف می‌باشد (۳۵). دو گروه از دانشمندان به طور جداگانه گزارش دادند که افزایش بیان نابجای Aurora-A (Ectopic) می‌تواند رده‌های سلولی NIHT3 و rat1 را تراریخت کرده و در موش Nude تومور ایجاد کند. در پی این گزارش، آرورا کینازها مورد توجه قرار گرفتند. همچنین چندشکلی‌های (Phe 31 Ile) این کینازها همراهی قوی را با

سرطان‌های کولون و ریه نشان دادند. جدول ۱ افزایش بیان این کینازها در تومورهای گوناگون را نشان می‌دهد (۳۶).

جدول ۱- افزایش بیان آرورا کینازها در گستره وسیعی از تومورها.

سرطان پستان	آرورا کیناز A
گلیومای انسانی	آرورا کیناز A
سرطان تخمدان	آرورا کیناز A
سرطان پرستات	آرورا کیناز A
سرطان پانکراس	آرورا کیناز A
سرطان کولون	آرورا کیناز A
سرطان سرویکس	آرورا کیناز A
سرطان پستان	آرورا کیناز B
سرطان تیروئید	آرورا کیناز B
سرطان کولون	آرورا کیناز B
سرطان پستان	آرورا کیناز C
سرطان کبد	آرورا کیناز C

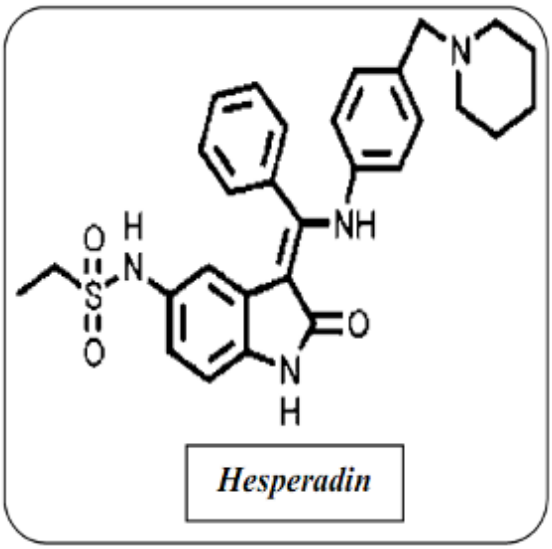
بیان نابجای Aurora-B می تواند تشکیل تومور را القا کند. این رویکرد با توجه به نقش این کیناز در بسیاری از فرایندهای میتوز دور از ذهن نیست و به این ترتیب منطقی به نظر می‌رسد که این کیناز را انکوژن نامید. Katayama و همکاران با انجام آزمون‌هایی مانند دو رگه‌سازی درجا و بلات‌های نورترن و وسترن بر روی نمونه‌های جداشده از تومورهای کولون نشان دادند که افزایش بیان Aurora-B با پیشرفت بیماری همراهی دارد. این پژوهش‌ها موجب جلب توجه به این کیناز نوظهور شد که خود موجب طراحی و ساخت داروهای جدید برعلیه آن شد (۳۷).

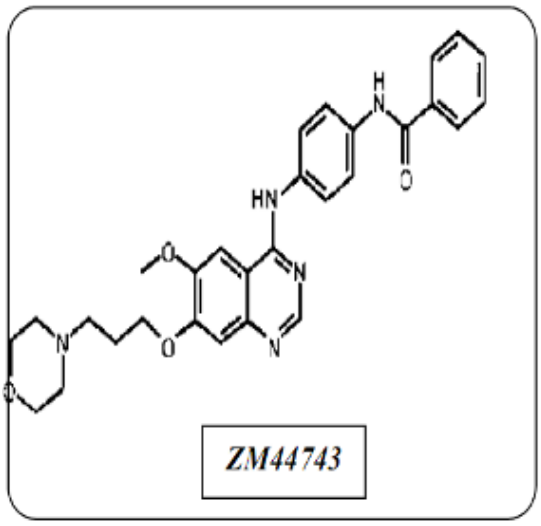
افزایش بیان Aurora-C در برخی از رده‌های سلولی سرطانی نشان داده شده، اما همراهی آن با سرطان هنوز نامشخص است و کارهای پژوهشی فراوانی در رابطه با این کیناز در دست انجام است. بر خلاف دیگر انکوژن‌ها که در تومورهای خاصی افزایش بیان نشان می‌دهند، این کینازها در اکثریت تومورها افزایش بیان دارند و بنابراین طراحی و ساخت بازدارندگان اختصاصی بر علیه آنها می‌تواند گستره وسیعی از تومورها را هدف قرار دهد. این بازدارندگان، نوید دهنده تیمار بر علیه گستره وسیعی از سرطان‌ها هستند. برخی از این بازدارندگان تولید شده‌اند و حتی برخی وارد مراحل پیش‌بالینی و بالینی درجه I و II نیز شده‌اند (۳۸).

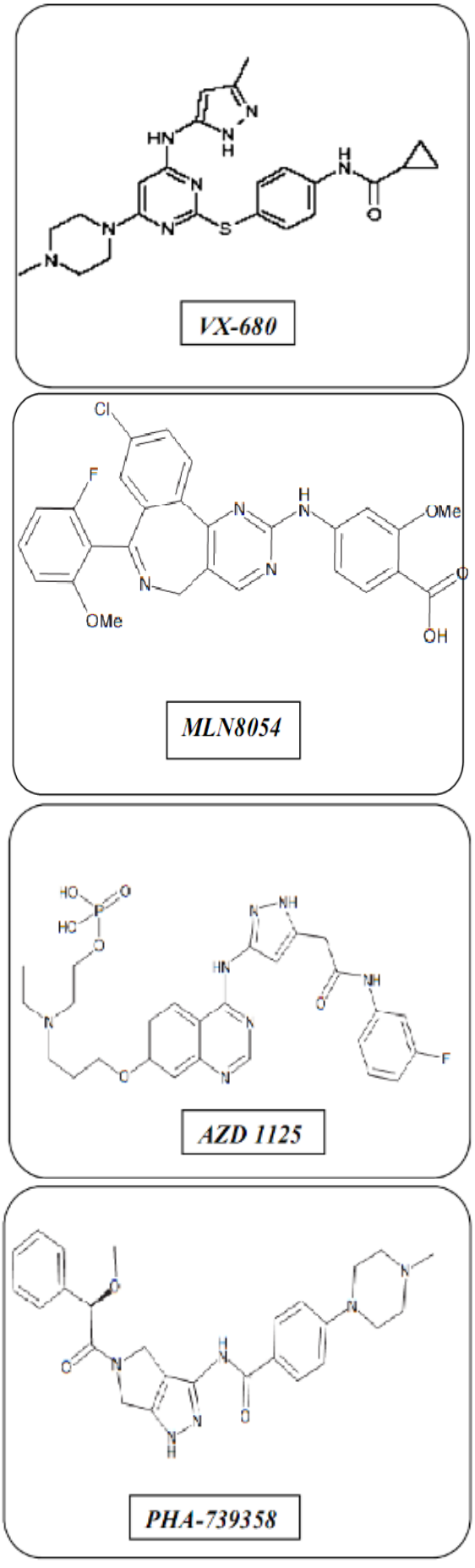
طراحی و ساخت Aurora kinase Inhibitors

شواهد مستدل فراوانی مبنی بر ارتباط آرورا کینازها با بدخیمی‌ها موجب هدف‌گیری آنها به عنوان درمان‌های ضدسرطان شده است و در نتیجه مولکول‌های شیمیایی کمک کنترلی به نام بازدارنده بر علیه Aurora-A/B ساخته شده‌اند. اولین نسل از این ترکیبات شامل Hesperadin، ZM447439 و MK 0457(VX-680) می‌باشند. نسل بعدی این ترکیبات شامل AZD1152 (اختصاصی برای Aurora-B) و MLN8054 (اختصاصی برای Aurora-A و مصرف از طریق دهانی) و یک بازدارنده کلی به نام PHA-739358 می‌باشند(شکل۴).

Hesperadin: یک ترکیب ایندولینون (Indolinone) با حالت اختصاصی برای Aurora-B می‌باشد که مانع از فسفریلاسیون H3 می‌شود و IC_{50} = 250 nM می‌باشد. این دارو اولین بازدارنده اختصاصی Aurora-B می‌باشد و موجب القای پلی‌پلوییدی در سلول‌های Hela می‌شود. این ترکیب موجب کاهش فسفریلاسیون هیستون H3 شده و موجب افزایش اتصالات سین تلیک میکروتوبول به کینه‌توکور می‌شود (۳۹).







شکل ۴- ساختار شیمیایی برخی از مهم‌ترین بازدارندگان آرورا کینازها.

ZM447439: بازدارنده رقابتی ATP برای Aurora-A/B با IC_{50} =110 nM می‌باشد که نقاط کنترلی میتوزی و تقسیم سلولی را در رده‌های سلولی مانند A549، MCF-7 و HeLa درگیر می‌کند. پژوهش‌ها نشان داده سلول‌هایی که P53 آنها سالم باشد، به این دارو حساس‌تر می‌باشند. همچنین مشخص شده این دارو برای بدخیمی‌های خونی شامل Ph(+) ALL, AML و ALL نیز مناسب هستند. این ترکیب موجب کاهش فسفریلاسیون هیستون H3 شده و با اندورداپلیکاسیون (Endoreduplication) و توقف بعدی سنتز موجب شکل گیری سلولی با محتوای 4N/8N DNA می‌شود (۴۰).

MK 0457(VX-680): یک بازدارنده کلی برای هر سه آرورا کیناز می‌باشد که از نوع بازدارنده رقابتی برای ATP می‌باشد. مطالعات *In vitro* نشان داده که این ترکیب موجب القای مضاعف سازی درونی در سلول‌های سرطانی می‌شود، فنوتیپی که در اثر بازدارش اختصاصی Aurora-B با RNAi ایجاد می‌شود. پژوهش‌های متعدد نشان داده‌اند که این دارو برای افراد مبتلا به CML با مقاومت به Imatinib و ALL دارای جهش I-BCR/ABL T 315 موثر می‌باشد (۴۱).

AZD 1125: این دارو در پلاسما به حالت فعال خود تبدیل می‌شود و بازدارنده اختصاصی Aurora-B با IC_{50}= 0.37 nM می‌باشد. همچنین این بازدارنده دارای فعالیت بسیار کم بر علیه ۵۰ سرین-ترئونین کیناز و تیروزین‌کینازهایی مانند JAK2، ABL و FLT3 می‌باشد. مطالعات پیش‌بالینی نشان داده است که این دارو بر علیه انواعی از تومورهای جامد مانند سرطان‌هایکولون، سینه و ریه و چند نوع لوکمیا موثر است. این مطالعات نشان داده‌اند که هیستون H3 فسفریله بیومارکری برای بازدارش آرورا می‌باشد (۴۲).

MLN8054: این دارو از طریق دهان مصرف می‌شود و بازدارنده قوی و اختصاصی Aurora-A می‌باشد. تیمار سلول با غلظت‌های کم این ماده می‌تواند القاگر شکل‌گیری ناجور دوک‌های میتوزی و آرایش کروموزومی ناجور شود که از مشخصات بازدارش Aurora-A می‌باشد. کاهش هیستون H3 فسفریله در اثر تیمار با غلظت‌های بالای این دارو نشان دهنده بازدارش Aurora-B می‌باشد. این دارو از سال ۲۰۰۷ وارد مرحله کارآزمایی برای بیمارانی با تومورهای جامد پیشرفته شده است (۴۰).

PHA-739358: این دارو بازدارنده کلی آرورا کینازها می‌باشد و هم اکنون در کارآزمایی‌های بالینی بر روی بیماران مبتلا به سرطان‌های جامد و بدخیمی‌های خونی مانند CML مقاوم به Imatinib ارزیابی می‌شود. فعالیت این بازدارندگان به خوبی

قابل تحمل بوده و مزایای بالینی نیز در بردارد. مطالعات پیش بالینی نشان داده است که بازدارش این کینازها می‌تواند سلول‌های بدخیم را از طریق دپلیمریزاسیون توبول‌ها به آپوپتوز حساس کند (۴۴).

نتیجه‌گیری

دانشمندان در حال بررسی اثر استفاده از اولیگونوکلوتیدهای آنتی‌سنس برعلیه AURKA,B در سلول‌های سرطانی پانکراس می‌باشند. پژوهش‌ها نشان داده که هدف قرار دادن AURKA مفیدتر از AURKB می‌باشد، زیرا موجب توقف زودتر میتوز و القای آپوپتوز می‌شود. از سوی دیگر مطالعات بر روی سلول‌های سرطانی کولون نشان داده که AURKB هدف بهتری می‌باشد. پرسشی که مطرح می‌شود این است که آیا واقعا بازدارندگان آرورا کینازها، اختصاصی سلول‌های سرطانی هستند؟ مسلما این کینازها از تنظیم‌کنندگان بسیار مهم چرخه سلولی می‌باشند. در واقع نوتروپنی از عوارض جانبی اولیه در مرحله I بیشتر مطالعات می‌باشد که خود پیشنهاد می‌کند که این داروها اثرات سمی ضدتکثیری بر روی مغز استخوان دارد. همچنین نشان داده شده که این داروها می‌توانند القاگر پلی‌پلوییدی در سلول‌های طبیعی پستان باشند. با وجود تمام این موارد، تحمل بالینی این داروها خوب گزارش شده است. با کمک بازدارندگان آرورا کینازها، داروهای ترکیبی امیدبخش جدیدی در حال ظهور می‌باشند. برای نمونه Hata و همکاران در سال ۲۰۰۵ نشان دادند که اثر تاکزان (Taxane) در حالت سینرژیستیک با RNA interference برای Aurora A در سلول‌های پانکراسی افزایش می‌یابد (۴۵).

فرایند تکثیر کروموزومی و تقسیم سلولی از اهمیت بسیار حیاتی برخوردار است. در این فرایند، هر نسخه از کروموزوم‌های تکثیر یافته وارد یک سلول می‌شود. بنابر اطمینان از درستی این فرایندها در چرخه سلولی، بسیاری از پروتئین‌ها به شکل منسجمی درگیر تنظیم نقاط کنترلی گوناگون در چرخه سلولی می‌باشند. رخداد جهش و یا افزایش بیان این پروتئین‌های درگیر در چرخه سلولی به ایجاد تومور منتهی می‌شود. در سال‌های اخیر، اهمیت تکاملی حفظ شده آرورا کینازها در تنظیم مراحل میتوز بسیار مورد توجه قرار گرفته است. این کینازها در پویایی میکروتوبول‌ها و جدایی کروموزوم‌ها و سیتوکینز درگیر می‌باشند و در تومورهای گوناگونی افزایش بیان و ناپایداری ژنومیک را نشان داده‌اند. اخیرا آرورا کینازها به عنوان اهداف جذابی برای داروهای ضدسرطان مطرح شده‌اند و برخی از این داروها بسیار موثر بوده‌اند. افزایش دانسته‌های عمیق ما از تنظیم و کارکرد این کینازهای جادویی می‌تواند به تکوین داروهای موثر بر علیه سرطان منجر شود.

REFERENCES

1. Pines J, Rieder CL. Re-staging mitosis: a contemporary view of mitotic progression. Nat Cell Biol 2001; 3; 3-6.
2. van de Weerdt BC, Medema RH. Polo-like kinases: a team in control of the division. Cell Cycle 2006; 5: 853-64.
3. O'Connell MJ, Krien MJ, Hunter T. Never say never. The NIMA-related protein kinases in mitotic control. Trends Cell Biol 2003; 13: 221-28.
4. Noori-Daloii MR, Nikpour B. Gene therapy in cancer and its development. Journal of Razi 1999; 10: 9-28. [In Persian]
5. Noori-Daloii MR, ed. Molecular medical genetics in 3rd millennium. 1st edition. Tehran: Samer and Nashre Akhar Publications; 2009.
6. Turnperry P, Ellard S, eds. Emery's elements of medical genetics. Noori-Daloii MR, translator. 5th edition. Tehran: Jamee Negar and Salemi Publication; 2008.
7. Bischo JR, Anderson L, Zhu Y, Mossie K, Ng L, Souza B, et al. A homologue of *Drosophila* aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers. EMBO J 1998; 17: 3052-65.
8. Kimura M, Matsuda Y, Yoshioka T, Sumi N, Okano Y. Identifi cation and characterization of STK12/Aik2: a human gene related to aurora of *Drosophila* and yeast IPL1. Cytogenet Cell Genet 1998; 82: 147-52.
9. Bernard M, Sanseau P, Henry C, Couturier A, Prigent C. Cloning of STK13, a third human protein kinase related to Drosophila au- rora and budding yeast Ipl1 that maps on chromosome 19q13.3-ter. Genomics 1998; 53: 406–409.
10. Kitzen JJEM, de Jonge MJA, Verweij J. Aurora kinase inhibitors. Crit Rev Oncol Hematol 2010; 73: 99–110.
11. Kimura M, Kotani S, HattoriT, Sumi N, Yoshioka T, TodokoroK, et al. Cell cycle-dependent expression and spindle pole localization of a novel human protein kinase, Aik, related to Aurora o f Drosophila and yeast Ipl1. J Biol Chem 1997; 272: 13766-71.

12. Tanaka M, Ueda A, Kanamori H, Ideguchi H, Yang J, Kitajima S, et al. Cell-cycle-dependent regulation of human Aurora A transcription is mediated by periodic repression of E4TF1. J Biol Chem 2002; 277: 10719-26.

13. Kimura M, Uchida C, Takano Y, Kitagawa M, Okano Y. Cell cycle-depe ndent regulation of the human Aurora B promoter. Biochem Biophys Res Commun 2004; 316: 930–36.

14. Hirota T, Kunitoku N, SasayamaT, MarumotoT, Zhang D, Nitta M, et al. Aurora-A and an interacting activator, the LIM protein Ajuba, are required for mitotic commitment in human cells. Cell 2003; 114: 585-98.

15. Satinover DL, Leach CA, Stukenberg PT, Brautigan DL. Activation of Aurora-A kinase by protein phosphatase inhibitor-2, a bifunctional signaling protein. Proc Natl Acad Sci U.S.A 2004; 101: 8625–30.

16. Kelly AE, Sampath SC, Maniar TA, Woo EM, Chait BT, Funabiki H. Chromosomal enrichment and activation of the Aurora B pathway are coupled to spatially regulate spindle assembly. Dev Cell 2007; 12: 31–43.

17. Zachos G, Black EJ, Walker M, Scott MT, Vagnarelli P, Earnshaw WC, et al. Chk1 is required for spindle checkpoint function. Dev Cell 2007; 12: 247–60.

18. Tang CJ, Chuang CK, Hu HM, Tang TK. The zinc finger domain of Tzfp binds to the tbs motif located at the upstream flanking region of the Aie1 (Aurora-C) kinase gene. J Biol Chem 2001; 276: 19631–39.

19. Taguchi S, Honda K, Sugiura K, Yamaguchi A, Furukawa K, Urano T. Degradation of human Aurora-A protein kinase is mediated by hCdh1. FEBS Lett 2002; 519: 59–65.

20. Nguyen HG, Chinnappan D, Urano T, Ravid K. Mechanism of Aurora-B degradation and its dependency on intact KEN and A-boxes: identification of an aneuploidy-promoting property. Mol Cell Biol 2005; 25: 4977–92.

21. Petretti C, Savoian M, Montembault E, Glover DM, Prigent C, Giet R. The PITSLRE/CDK11p58 protein kinase promote s centrosome maturation and bipolar spindle formation. EMBO Rep 2006; 7: 418–24.

22. Carazo-Salas RE, Guarguaglini G, Gruss OJ, Segref A, Karsenti E, Mattaj IW. Generation of GT P-bound Ran by RCC1 is required for chromatin-induced mitotic spindle formation. Nature 1999; 400: 178–81.

23. van Vugt MA, Bras A, Medema RH. Polo-like kinase-1 controls recovery from a G2 DNA damage-induced arrest in mammalian cells. Mol Cell 2004; 15: 799–811.

24. Pugacheva EN, Golemis EA. HEF1 –Aurora A interactions: points of dialog between the cell cycle and cell attachment signaling networks. Cell Cycle 2006; 5: 384–91.

25. Adams RR, Maiato H, Earnshaw WC, Carmena M. Essential roles of *Drosophila* inner centromere protein (INCENP) and Aurora B i n histone H3 phosphorylation, metaphase chromosome alignment, kinetochore disjunction, and chromosome segregation. J Cell Biol 2001; 153: 865–80.

26. Kerrebrock AW, Moore DP, Wu JS, Orr-Weaver TL. Mei-S332, a *Drosophila* protein required for sister-chromatid Cohesion can localize to meiotic centromere regions. Cell 1995; 83: 247–56.

27. Gadea BB, Ruderman JV. Aurora B is required for mitotic chromatin-induced phosphorylation of Op18/Stathmin. Proc Natl Acad Sci U. S. A 2006; 103: 4493–98.

28. Cimini D, Howell B, Maddox P, Khodjakov A, Degrassi F, Salmon ED. Merotelic kinetochore orientation is a major mechanism of an euploidy in mitotic mammalian tissue cells. J Cell Biol 2001; 153: 517–27.

29. Lan W, Zhang X, Kline-Smith SL, Rosasco SE, Barrett-Wilt GA, Shabanowitz J, et al. Aurora B phosphorylates centromeric MCAK and regulates its localization and microtubule depolymerization activity. Curr Biol 2004; 14: 273–86.

30. Sudakin V, Chan GK, Yen TJ. Checkpoint inhibition of the APC/C in HeLa cells is mediated by a complex o f BUBR1, BUB3, CDC20, and MAD2. J Cell Biol 201; 154: 925–36.

31. Shirayama M, Toth A, Galova M, Nasmyth K. APC(Cdc20) promotes exit from mitosis by destroying the anaphase inhibitor Pds1 and cyclin Clb5. Nature 1999; 402: 203–207.

32. Goto H, Yasui Y, Kawajiri A, Nigg EA, Terada Y, Tatsuka M, et al. Aurora-B regulates the cleavage furrow-specific vimentin phosphoryla- tion in the cytokinetic process. J Biol Chem 2003; 278: 8526–530.

33. Yan X, Cao L, Li Q, Wu Y, Zhang H, Saiyin H, et al. Aurora C is directly associated with Survivin and required for cytokinesis. Genes Cells 2005; 10: 617–26.

34. Bernard M, Sanseau P, Henry C, Couturier A, Prigent C. Cloning of STK13, a third human protein kinase related to Drosophila aurora and budding yeast Ipl1 that maps on chromosome 19q13.3-ter. Genomics 1998; 53: 406–409.

35. Sen S, Zhou H, White RA. A putative serine/threonine kinase encoding gene BTAK on chromosome 20q13 is amplified and overexpressed in human breast cancer cell lines. Oncogene 1997; 14: 2195–200.

36. Tchatchou S, Wirtenberger M, Hemminki K, Sutter C, Meindl A, Wappenschmidt B, et al. Aurora kinases A and B and familial breast cancer risk. Cancer Lett 2007; 247: 266-72.

37. پ, et al. Aurora-B overexpression and its correlation with cell proliferation and metastasis in oral cancer. Springer 2007; 450(3): 297-302.

38. Kimura M, Matsuda Y, Yoshioka T, Okano Y. Cell cycle-dependent expression and centrosome localization of a third human Aurora/ Ipl1-related protein kinase, AIK3. J Biochem 1999; 274: 7334-40.

39. Cheung CHA, Coumar MS, Hsieh HP, Chang JY. Aurora kinase inhibitors in preclinical and clinical testing. Expert Opin Investig Drugs 2009; 18: 379-98.

40. Morrow CJ, Tighe A, Johnson VL, Scott MI, Ditchfield C, Taylor SS. Bub1 and aurora B cooperate to maintain BubR1-mediated inhibition of APC/CCdc20. J Cell Sci 2005; 118: 3639–52.

41. Harrington EA, Bebbington D, Moore J, Rasmussen RK, Ajose- Adeogun AQ, Nakayama T, et al. VX-680, a potent and selective small-molecule inhibitor of the Aurora kinases, suppresses tumor growth *in vivo*. Nat Med 2004; 10: 262–67.

42. Mortlock AA, Foote KM, Heron NM, Jung FH, Pasquet G, Lohmann JJ, et al. Discovery, synthesis, and in vivo activity of a new class of pyrazoloquinazolines as selective inhibitors of aurora B kinase. J Med Chem 2007; 50: 2213–24.

43. Manfredi MJ, Ecsedy JA, Meetze KA, Balani SK, Burenkova O, Chen W, et al. Antitumor activity of MLN8054, an orally active small-molecule inhibitor of Aurora A kinase. Proc Natl Acad Sci U.S.A 2007; 104: 4106–11.

44. Fancelli D, Moll J, Varasi M, Bravo R, Artico R, Berta D, et al. 1,4,5,6-Tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazoles: identification of a potent aurora kinase inhibitor with a favorable antitumor kinase inhibition profile. J Med Chem 2006; 49: 7247–51.

45. Gautschi O, Heighway J, Mack PC, Purnell PR, Lara PN Jr, Gandara DR. Aurora kinases as anticancer drug targets. Clin Cancer Res 2008; 14: 1639-48.