مروري بر ژنتيک مولکولي(زيست مولکولی)

فصل دهم

از سری کتب الکترونیکی پرتال بیوانفورماتیک ایرانیان

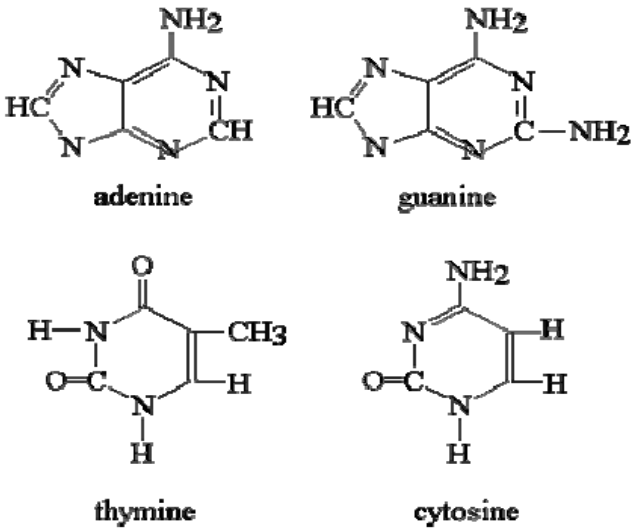
WWW.IBP.IR

نویسنده : نرجس خاتون حبیبی
سمینار درس هوش مصنوعی
دانشگاه صنعتی اصفهان
منبع اصلی مقاله
http://nhabibi.wordpress.com

۱۰-۱ اسيدهاي نوکلئيک، DNA و RNA

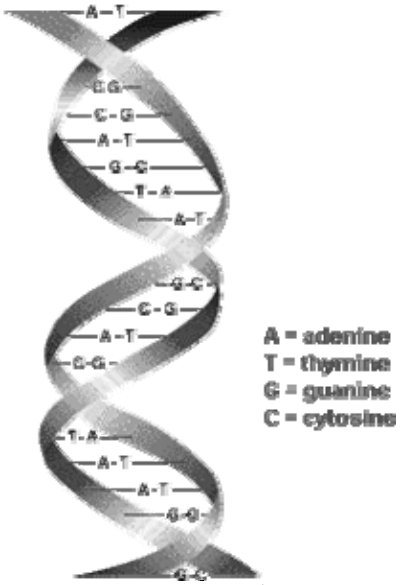
در هسته هر سلول مولکول‌هايي قرار دارند که اساسي‌ترين اطلاعات حيات را در خود ذخيره کرده‌اند. اين مولکول ها، دئوکسي ريبو نوکلئيک اسيد (DNA) نام دارند. DNA از چهار نوع مولکول ساخته شده که به آنها نوکلئوتيد گفته مي‌شود. اين چهار نوکلئوتيد عبارتند از: ادنين (A) ، گوانين (G) ، سيتوزين (C) و تيمين (T) (شکل ۱۰-۱). اين مولکول‌ها خود به دو زير گروه تقسيم مي‌شوند: ادنين و گوانين در گروه پيورين قرار مي‌گيرند و سيتوزين و تيمين در گروه پيريميدين جاي داده مي‌شوند.

هنگام سنتز مولکولDNA ، نوکلئوتيدها به اسيدهاي نوکلئيک تبديل مي‌شوند که با اتصال آنها به‌يکديگر رشته‌هاي DNA ساخته مي‌شو ند. DNA يک مارپيچ دوتايي است (شکل ۱۰-۲). نوکلئوتيدها حلقه‌هاي مسطحي دارند که اندازه آنها بين ۳ تا ٤ آنگستروم مي‌باشد. وقتي مارپيچ دوتايي تشکيل مي‌شود، مولکول‌هاي A با مولکول‌هاي T رشته مقابل و مولکول‌هاي G با مولکول C رشته روبه رو پيوند هيدروژني برقرار مي‌کنند و جفت‌هاي قلياي ايجاد مي‌شود. اين جفت‌هاي قلياي باعث مي‌شوند که مارپيچ پايدار باقي بماند. تصاويري که با استفاده از اشعه X از مولکولDNA گرفته شده است، نشان مي‌دهد که در هر دور از مارپيچ ۱۰ جفت قلياي وجود دارد.ساختمان سه‌بعدي



WWW.IBP.IR iranian bioinformatics portal

شکل ۱۰-۱) ساختار مولکولي چهار اسید نوکلئیک تشکیل دهنده DNA



شکل ۱۰-۲) DNA

WWW.IBP.IR iranian bioinformatics portal

DNA در سال ۱۹۵۳، تقريبا ۲۰ سال پس از كشف ماهيت شيميايي DNA به‌وسيله جميز واتسون و فرانسيس كريك كشف شد.

مدل مارپيچي مي‌تواند نحوه رونويسي از مولكول DNA در هنگام تقسيم سلول را نيز توجيه كند. جيمز واتسون وقتي اين مدل را ارائه كرد، آن را ((مدل خوش‌نما)) ناميد، زيرا معتقد بود كه هر كس اين مدل را ببيند مي‌تواند به‌راحتي نحوه رونويسي از آن را نيز دريابد. در هنگام تقسيم سلول، بايد نسخه مشابهي از DNA تهيه شود تا در سلول‌هاي جديد قرار گيرد. اين فرآيند اصطلاحا ((رونويسي)) ناميده مي‌شود. براي انجام اين كار، اتصالات هيدروژني بين نوكلئوتيدها باز شده و دو رشته مارپيچ از هم جدا مي‌گردند. سپس هر يک از اين رشته‌ها به عنوان پايه‌اي براي ساخت رشته مقابل استفاده مي‌شود. به اين ترتيب دو مارپيچ كاملا يكسان DNA ساخته مي‌شوند و هر كدام از آنها در يكي از دو سلول نوزاد قرار مي‌گيرد. چون در هر بار رونويسي، نيمي از مولكول DNA قبلي حفظ مي‌شود، گفته مي‌شود كه رونويسي DNA ، نيمه پايستار است. اگرچه DNA اطلاعات ژنتيكي جاندار زنده را در خود دارد، اما براي عملكرد موفق به وجود ريبونوكلئيک اسيد (RNA) نياز دارد. RNA هم مانند DNA از رشته هاي اسيد نوكلئيكي تشكيل شده كه با پيوندهاي مشابهي به هم متصل شده اند، اما دو تفاوت عمده با DNA دارد. اول اينكه در ساختار آن به جاي تيمين، از اوراسيل(U) استفاده شده است و دوم اينكه مارپيچي نيست و فقط از يک رشته تنها ساخته شده است. براي انجام بعضي كارها، DNA به رشته‌هاي RNA تبديل مي‌شود و سپس اين مولكول‌هايRNA ، پيغام‌هايي را به ريبوزوم (مركز پروتئين‌سازي سلول) مي‌برند. به همين دليل اين مولكول‌ها را mRNA (messenger RNA) يا RNA پيغام رسان مي‌نامند. در واقع DNA با فرستادنmRNA، فرآيند پروتئين‌سازي را هدايت مي‌كند.

۲-۱۰ پروتئين

رفتار سلولي و تمام فعاليت‌هايي كه در سلول انجام مي‌شود بر عهده پروتئين‌ها است. همه پروتئين‌ها با هم برهم‌كنش دارند و تقريباً مي‌توان گفت كه همه پروتئين‌ها اثر خود را با همكاري پروتئين‌هاي ديگر در سلول اعمال مي‌كنند و هيچ پروتئيني نيست كه در سلول به‌تنهايي عمل كند. پروتئين‌ها مواد مغذي اصلي هر سلول زنده هستند. در ساختمان آنها نه تنها كربن، هيدروژن و اكسيژن وجود دارد، بلكه ازت و گاهي گوگرد نيز موجود مي باشد. پروتئين‌ها مسئول انجام اعمال گوناگوني هستند. نقش

ماده انقباضي عضلات گرفته تا ساختن بعضي از هورمون‌ها، آنزيم‌ها و آنتي‌كورها، تبديل انرژي شيميايي به كار و انتقال اكسيژن و هيدروژن متنوع است.

پروتئين‌ها از زيرواحدهايي به‌نام اسيد آمينه ساخته شده‌اند. چون ترتيب‌هاي نامحدودي در توالي و طول زنجيره اسيد آمينه‌ها در توليد پروتئين‌ها وجود دارد، از اين رو انواع بي‌شماري از پروتئين‌ها نيز مي‌توانند وجود داشته باشند. هر موجود زنده توانايي ساخت تعداد زيادي پروتئين را دارد. به عنوان مثال، هر انسان بين ۳۰۰۰۰ تا ۵۰۰۰ پروتئين مختلف مي‌سازد.

يكي از مسائل مهمي كه موجب ايجاد انگيزه در دانشمندان براي شناخت پروتئين‌ها مي‌شود، توليد دارو است. در صورتي كه به درستي ساختار عوامل حمله كننده و اگر بتوانيم ساختاري متناسب با عامل مورد نظر پيدا كرده و توليد كنيم، خواهيم توانست با بسياري از بيماري‌ها به سادگي مبارزه كنيم. اين امر بسياري از شركت‌هاي داروسازي را بر آن داشته است كه به طراحي پروتئين‌ها به عنوان دارو پرداخته و سرمايه‌گذاري هنگفتي در اين رشته انجام دهند.

۳-۱۰ سنتز پروتئين

پروتئين‌ها از اتصال اسيدهاي آمينه به يكديگر از طريق پيوند پپتيدي بدست مي‌آيند. تشكيل پيوند پپتيدي و قرار گرفتن ترتيب اسيدهاي آمينه كه براي هر پروتئين اختصاصي است، به سادگي امكان پذير نيست. به همين دليل مي‌بايست در سلول مكانيسم ويژه‌اي وجود داشته باشد كه بتواند ويژگي پروتئين‌ها را حفظ كند. بيوسنتز پروتئين‌ها در واقع ترجمه ترتيب نوكلئوتيدي اسيد نوكلئيک DNAدر مولكول پروتئين است. انتقال اطلاعات از DNA به مولكول پروتئين بوسيله RNAها، بويژه mRNA امكانپذير است. بدين ترتيب براي هر پروتئين، mRNA اختصاصي آن پروتئين وجوددارد. به عبارت ديگر هر پروتئين در روي DNA، ژن اختصاصي دارد كه اطلاعات آن ژن در mRNA رونويسي و در مولكول ترجمه مي‌شود. در بيوسنتز پروتئين‌هايي كه در ساختارشان بيش از چند اسيد آمينه دارند، وجود يک مكانيسم سنتزي كه در آن تركيبات و عوامل بسياري دخالت مي‌كنند، الزامي است. اين مكانيسم به يک سيستم رمز ياب نياز دارد كه بطور خودكار واحد اسيد آمينه معيني را در موقعيت ويژه‌اي از زنجيره پروتئيني قرار مي‌دهد[۱۰].

۱۰-۳-۱ ترکیبات شرکت کننده در سنتز

mRNA

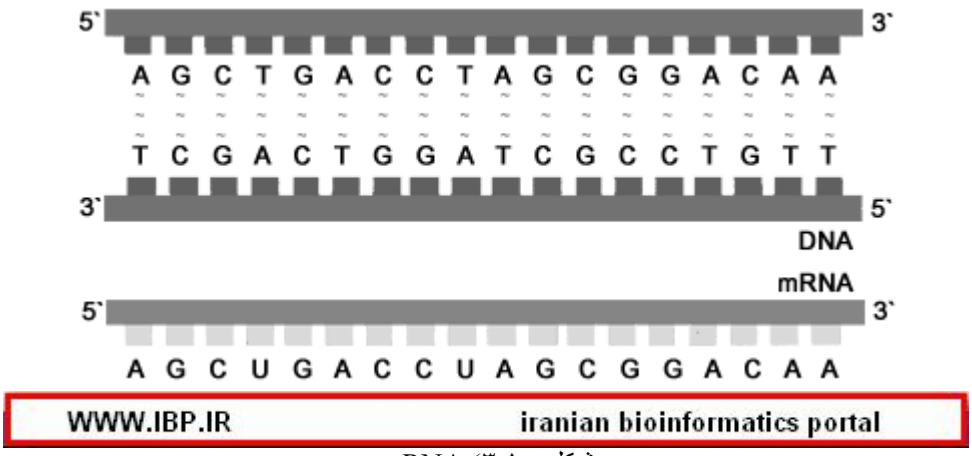
این RNA اطلاعات مربوط به پروتئین ویژه‌اي را از مولکول DNA مي‌گیرد و به ماشین سنتز کننده پروتئین (ریبوزوم) انتقال مي‌دهد. در ترتیب نوکلئوتیدهاي mRNA هر سه نوکلئوتید مجاور بیانگر رمز (کدون) یک اسید آمینه مشخص هستند و به همین جهت ترتیب نوکلئوتیدها در mRNA بیان‌کننده ترتیب اسیدهاي آمینه در پروتئین است. هر اسید آمینه رمز مشخصي دارد. متیونین و تریپتوفان فقط یک رمز دارند، در حالیکه سایر اسیدهاي آمینه واجد دو یا تعداد بیشتري رمز هستند. رمز میتونین همواره AUG است که آغاز سنتز را در همه پروتئین‌ها به عهده دارد. در سلول‌هاي پروکاریوت و یوکاریوت، پروتئین سازي با میتونین آغاز مي‌شود. سه رمز UGA و UAA و UAGبراي پروتئین رمزخواني نمي‌کنند، بلکه رمزهایي هستند که پایان سنتز زنجیره پروتئین را بیان مي‌کنند (شکل ۱۰-۳).

tRNA

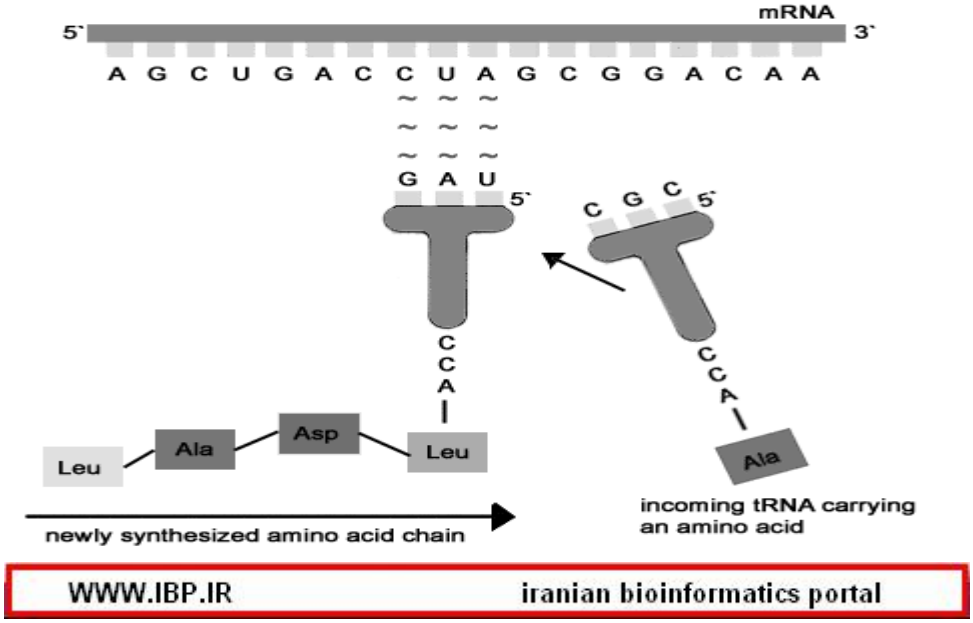
tRNA ساختار سه‌بعدي L شکل دارد که در آن دو ناحیه پذیرنده و آنتي‌کدون آزادند و بقیه مولکول تاب خورده است. آنتي‌کدون (پاد رمز) شامل سه نوکلئوتید است که مکمل رمز ویژه‌اي از mRNA است. tRNA از ناحیه پذیرنده یک اسید آمینه اختصاصي را به خود متصل مي‌کند. براي هر اسید آمینه حداقل یک tRNA اختصاصي وجود دارد (شکل ۱۰-٤).

ریبوزوم

ریبوزم‌ها که از اتصال RNA ریبوزومي با تعدادي پروتئین شکل مي‌گیرند، شامل دو زیر واحد هستند که از نظر اندازه و نوع پروتئین‌ها در یوکاریوت‌ها متفاوت هستند. دو زیر واحد در حالت عادي از یکدیگر جدا بوده و در سلول پراکنده‌اند. در حالي‌که با آغاز سنتز پروتئین، دو زیر واحد به هم متصل شده و یک مجموعه را تشکیل مي‌دهند. در روي ریبوزوم‌ها (هر دو زیر واحد) دو جایگاه وجود دارد. جایگاه آمینو اسیل که با A نمایش داده مي‌شود و جایگاه پپتیدیل که با P مشخص مي‌شود. هنگامي که دو زیر واحد به هم متصل مي‌شوند، جایگاه‌ها به نحوي قرار مي‌گیرند که کاملا بر همدیگر منطبق باشند.



شکل ۱۰-۳) mRNA



شکل ۱۰-۴) tRNA

۱۰-۳-۲ مراحل سنتز پروتئین

آغاز سنتز

عواملي كه در آغاز سنتز زنجيره پروتئين شركت دارند، عوامل آغازگر خوانده شده و با علامت اختصاصي IF نشان داده مي‌شوند. تا كنون سه نوع آغازگر IF_1 , IF_2 , IF_3 شناسايي و مطالعه شده‌اند. رمز آغازگر سنتز در روي mRNA هميشه مربوط به اسيد آمينه متيونين است. رمز متيونين سه نوكلئوتيد AUG است. در مرحله اول، عامل IF_3 به زيرواحد كوچك ريبوزوم متصل

سپس mRNA در روي آن طوري قرار مي‌گيرد كه رمز AUG در جايگاه P ريبوزوم واقع شود. پس از استقرار mRNA در جايگاه خود IF_3 آزاد مي‌گردد. در مرحله بعد عامل IF2 ، GTPبه tRNA فرميل متيونين (fMet) متصل شده و مجموعا بر روي زير واحد كوچك ريبوزوم كه حامل mRNA نيز هست، انتقال مي‌يابد. در اين حالت زير واحد بزرگ ريبوزوم به مجموعه فوق به نحوي متصل مي‌شود كه جايگاه P و A دو زير واحد به يكديگر منطبق شوند.

دراز شدن زنجيره

مرحله‌اي است كه طي آن اسيدهاي آمينه تشكيل دهنده زنجيره پروتئين مورد نظر، يكي يكي با سوار شدن بر روي tRNA ويژه خود، بر روي ريبوزوم انتقال مي‌يابند و بين آن‌ها پيوند پپتيدي ايجاد مي‌شود. در اين فرآيند عوامل دراز كننده زنجيره شركت دارند كه با EFG و EFT نشان داده مي‌شوند. ابتدا اسيد آمينه دوم بر روي tRNA خود سوار مي‌شود و عوامل GTP و EFG را به خود متصل مي‌كند و مجموعه حاصل به جايگاه A ريبوزوم منتقل مي‌شود. پس از اينكه tRNA كاملا در محل خود ثابت شد، EFT آزاد مي‌شود و GTP به GDP و Pi تبديل مي‌گردد.

در مرحله بعد بين دو اسيد آمينه كه يكي در جايگاه P و ديگري در جايگاه A قرار دارد، پيوند پپتيدي تشكيل مي‌شود. اين عمل بوسيله آنزيم پپتيديل ترانسفراز يا پپتيديل سنتتاز كاتاليز مي‌گردد. در اين حالت حركت ريبوزوم در روي mRNA به اندازه يک رمز، موجب مي‌شود كه tRNA موجود در جايگاه P (كه اسيد آمينه خود را رها كرده) و tRNA پپتيديل (كه اسيد آمينه را بر روي خود حمل مي‌كند) از جايگاه A به P انتقال يابد. اين مرحله جابجايي ناميده مي‌شود و انجام آن به عامل EFG نياز دارد. جايگاه A كه اكنون خالي شده، براي پذيرش اسيد آمينه سوم آماده مي‌شود. اتصال واحدهاي اسيد آمينه به همين ترتيب پيش مي‌رود تا اينكه ريبوزوم به انتهاي رمز مربوط در روي mRNA برسد.

پايان سنتز زنجيره

پايان سنتز زنجيره پروتئين هنگامي است كه ريبوزوم به رمزهاي انتهايي روي زنجيره mRNA مي‌رسد. در رويmRNA سه رمز پاياني UGA، UAG، UAAوجود دارند، كه پايان سنتز زنجيره را اعلام مي‌كنند. عواملي كه در اين مرحله شركت دارند به نام عوامل آزاد كننده R_3 و R_2 و R_1 معروف هستند. اتصال اين عوامل به رمزهاي پاياني مربوطه، باعث مي‌شود كه آنزيم پپتيديل

به انتهاي زنجيره انتقال دهد. در نتيجه

مولكول پروتئين تازه سنتز شده در انتها به عامل COOH پايان مي‌يابد و زنجيره آزاد مي‌گردد و بلافاصله mRNA و ساير عوامل آزاد شده و دو زير واحد ريبوزومها نيز از يكديگر جدا مي‌شوند. براي سنتز يک مولكول mRNA چندين ريبوزوم همزمان روي رشته قرار مي‌گيرند و در پروتئين سازي شركت مي‌كنند.

۱۰-٤ ساختار پروتئين

به صورت كلي پروتئين از تعدادي اسيد آمينه تشكيل شده است كه در يک رشته پشت سر يكديگر قرار گرفته‌اند. ترتيب و ماهيت اسيدهاي آمينه، ويژگي‌هاي هر پروتئين را تعيين مي‌كند. يك پروتئين با طول متوسط حدود ۱۰۰ اسيد آمينه دارد. تعداد كل اسيد آمينه‌هاي موجود در طبيعت ۲۰ عدد مي باشد كه هر كدام از تركيب‌هاي متفاوتي از اتم‌هاي پيوند خورده به وجود آمده‌اند و با توجه به تركيب و ترتيب اتم‌ها، هر اسيد آمينه خواص خاص خود را داراست. به رشته اسيد آمينه كه پروتئين از آن تشكيل شده ساختار اول يا توالي پروتئين مي‌گويند. تمامي اسيدهاي آمينه داراي يک قسمت شبيه به هم هستند كه اين قسمت‌هاي شبيه، به يكديگر متصل شده و ستون فقرات پروتئين را مي‌سازند. تفاوت اسيدهاي آمينه در باقي قسمت‌هاي آنهاست كه به آن زنجير جانبي مي‌گويند[۱۰].

۱۰-۴-۱ اسيدهاي آمينه

هر يک از اسيدهاي آمينه علاوه بر نام، داراي يک نام سه حرفي، يک كد يک حرفي و يک كد عددي هستند. نام اين اسيدها و كدهاي آنها در شكل ۱۰-۳ نشان داده شده است. همان‌طور كه گفته شد، اختلاف هر اسيد با ساير اسيدهاي آمينه، در زنجيره جانبي هر يک از اسيدهاي آمينه است. اسيدهاي آمينه در آغاز تشكيل زمين، به همراه ساير مواد آلي پيدا شدند. اسيدهاي آمينه‌اي كه در حضور پرتوهاي فرابنفش بوجود آمدند، گوناگوني بسيار داشته‌اند. اما به دلايلي ناشناخته، تنها بيست اسيد آمينه، آن هم از نوع L ، در سلول زنده كاربرد پيدا كرده‌اند.

هر اسيد آمينه، از يک كربن نامتقارن به نام كربن آلفا تشكيل شده كه با چهار گروه مختلف كربوكسيل (COOH) اتم هيدروژن، گروه آمينه بازي (-NH2) و يک زنجيره غير جانبي (-R) پيوند برقرار مي‌كند. R ممكن است يک زنجيره كربني و يا يک حلقه كربني باشد. عوامل ديگري مانند

الكل، آمين، كربوكسيل و نيز گوگرد مي‌توانند در ساختمان ريشه R شركت كنند. زنجيره جانبي خود چندين اتم كربن دارد و آنها را به ترتيبي كه از كربن آلفا فاصله مي‌گيرند، با حروف بتا (β) ، گاما (γ) و دلتا (δ) نشان مي‌دهند. اگر در حالي كه عامل COOH روي كربن آلفا قرار داد عامل NH2 روي كربن‌هاي غيرآلفا قرار گيرد، نوع اسيد آمينه به β، γ يا δ تغيير خواهد كرد. اسيدهاي آمينه آزاد، به مقدار بسيار ناچيز در سلول‌ها وجود دارند. بيشتر اسيدهاي آمينه آلفا در سنتز پروتئين شركت مي‌كنند، در صورتي كه اسيدهاي آمينه بتا، گاما و دلتا واسطه‌هاي شيميايي هستند. شكل ۱۰-۶ ساختمان مولكولي اسيدهاي آمينه را به تصوير مي‌كشد.

۱۰-۴-۲ ساختار سه‌بعدي پروتئين

هنگامي‌كه پروتئين در دماي معمول و در حالت عادي در محيط آبي قرار بگيرد، به شكل يک رشته در محلول قرار نمي‌گيرد، بلكه در فضاي سه بعدي تا شده و با حفظ ترتيب اوليه اسيدهاي آمينه، هر كدام در مكاني از فضا قرار مي‌گيرند. به اين ترتيب از پروتئين شكلي سه بعدي به دست مي‌آيد كه در قسمتي از بدن قرار گرفته و وظيفه خاص خود را انجام مي دهد. به اين شكل سه بعدي پروتئين ساختار سوم و يا به اختصار ساختار پروتئين مي‌گويند (شكل ۱۰-۷).

پيوندهاي بين اتم‌هاي پروتئين بسيار پايدار هستند و تقريبا در شرايط مختلف تغييري نمي‌كنند. تنها چيزي كه در پروتئين‌ها قابليت انعطاف و در نتيجه قابليت تا شدن ايجاد مي‌كند، چرخش محور پيوندها به دور خودشان مي‌باشد. تاشدن پروتئين از عواملي اثر مي‌گيرد. از جمله اين عوامل نيروهاي بين اسيدهاي آمينه پروتئين است. زيرا هر دو اسيد آمينه با توجه به خواص فيزيكي-شيميايي، تراكنش‌هايي با يكديگر دارند كه در شكل تاشده پروتئين اثرگذار است. با توجه به خواص اتم‌هاي اسيد آمينه، از آنجايي كه پروتئين در محيط طبيعي در آب قرار دارد، يكي ديگر از عوامل موثر در تاشدگي، آبدوستي و يا آبگريزي اسيدهاي آمينه است. در نهايت پروتئين به شكلي تا خواهد شد كه اسيدهاي آمينه آب‌دوست در سطح خارجي پروتئين قرار گيرند و اسيدهاي آمينه آب‌گريز به دور هم جمع شده و هسته آبگريز را تشكيل دهند.

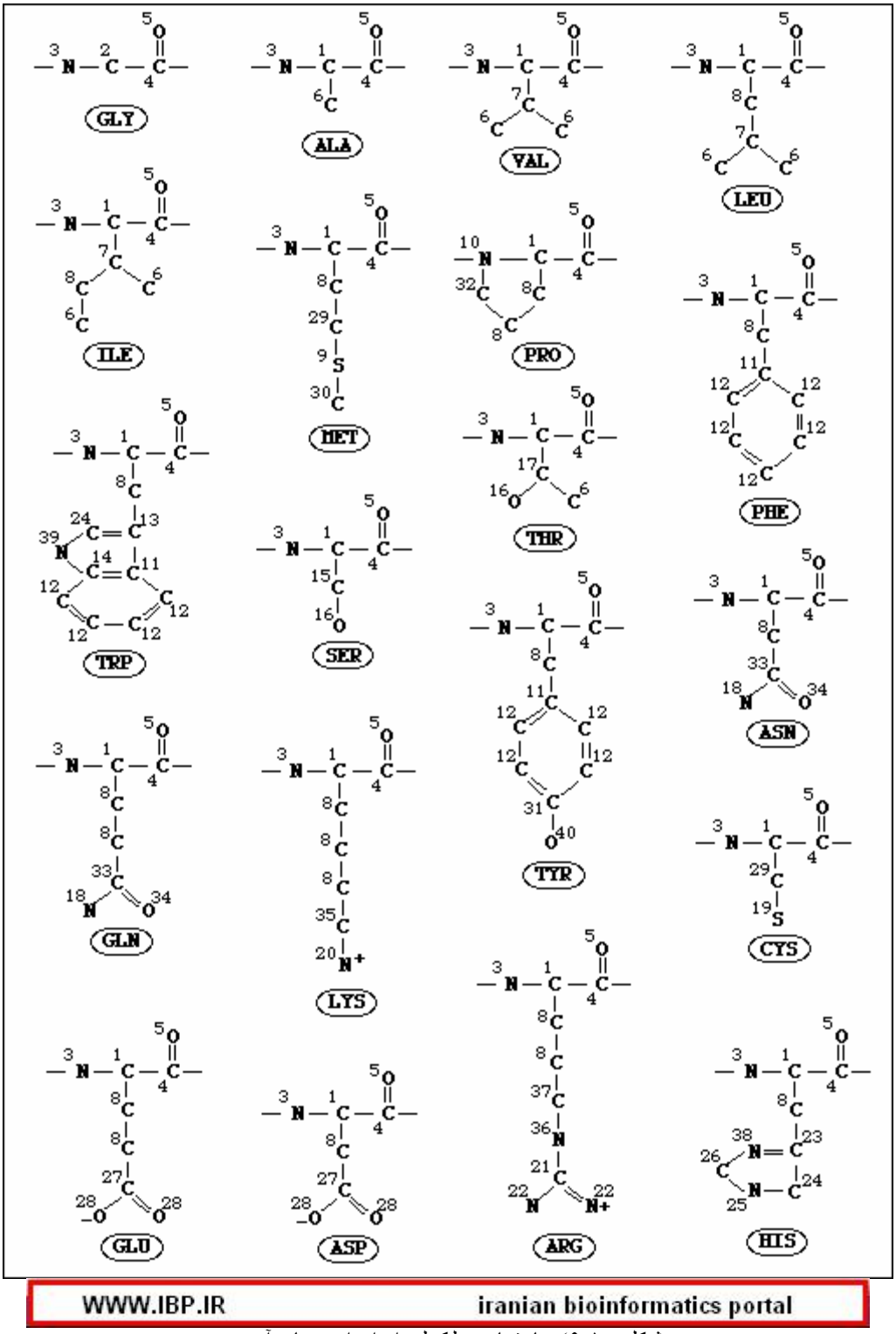
از آنجايي كه پروتئين در حالت سه بعدي داراي پيچيدگي‌هاي زيادي است، به‌منظور راحتي كار، مدل‌هاي ساده شده‌اي از پروتئين ارائه شده كه بسياري از مسائل بر روي آن مدل‌ها حل و يا آزمايش مي شوند. يكي از مدل‌هاي ساده

Amino Acid Lookup Table

Code	Integer	Abbreviation	Name	Codons
A	1	Ala	Alanine	GCU GCC GCA GCG
R	2	Arg	Arginine	CGU CGC CGA CGG AGA AGG
N	3	Asn	Asparagine	AAU AAC
D	4	Asp	Aspartic acid (Aspartate)	GAU GAC
C	5	Cys	Cysteine	UGU UGC
Q	6	Gln	Glutamine	CAA CAG
E	7	Glu	Glutamic acid (Glutamate)	GAA GAG
G	8	Gly	Glycine	GGU GGC GGA GGG
H	9	His	Histidine	CAU CAC
I	10	Ile	Isoleucine	AUU AUC AUA
L	11	Leu	Leucine	UUA UUG CUU CUC CUA CUG
K	12	Lys	Lysine	AAA AAG
M	13	Met	Methionine	AUG
F	14	Phe	Phenylalanine	UUU UUC
P	15	Pro	Proline	CCU CCC CCA CCG
S	16	Ser	Serine	UCU UCC UCA UCG AGU AGC
T	17	Thr	Threonine	ACU ACC ACA ACG
W	18	Trp	Tryptophan	UGG
Y	19	Tyr	Tyrosine	UAU UAC
V	20	Val	Valine	GUU GUC GUA GUG
B	21	Asx	Aspartic acid or Asparagine	AAU AAC GAU GAC
Z	22	Glx	Glutamic acid or Glutamine	CAA CAG GAA GAG
X	23	Xaa	Any amino acid	All codons
*	24	END	Termination (translation stop)	UAA UAG UGA
-	25	GAP	Gap of unknown length	- - -
?	0	???	Unknown amino acid	

WWW.IBP.IR iranian bioinformatics portal

شکل ۱۰-۵) لیست کدهاي داده شده به اسیدهاي آمینه



شكل ۱۰-۶) ساختمان مولكولي انواع اسيد هاي آمينه

شده، تنها در نظر گرفتن ستون فقرات پروتئين و صرف نظر كردن از زنجيره جانبي است. در اين مدل كليه نيروها و يا خواصي كه بر اثر زنجيره جانبي وجود دارد، ميانگين گرفته شده و به ستون فقرات پروتئين نسبت داده مي‌شود. پاولينگ و كوري پس از شناسايي ساختار مارپيچ درپروتئين‌ها،

راه ديگر فشردگي زنجيره‌هاي پلي پپتيدي را كشف كردند و آن را صفحات بتا ناميدند. اين ساختار پيوندهاي هيدروژني فراواني داشته و در نماي جانبي، ظاهري زيگ زاگ مانند دارد. رشته ها در اين ساختار مي‌توانند به صورت موازي، غيرموازي و مختلط قرار گيرند. صفحات بتا به ميزان متفاوتي در رشته هاي پلي پپتيدي پروتئين‌هاي كروي مثل ليزوزوم و كربوكسي پپتيداز ديده مي شود، اما درپروتئين‌هاي رشته‌اي مانند ابريشم وكراتين بوفور يافت مي‌شود.

WWW.IBP.IR iranian bioinformatics portal

شكل ۱۰-۷) ساختار سوم پروتئين

۱۰-۴-۳ دسته بندي پروتئين‌ها

پروتئين‌ها را مي‌توان به سه دسته اصلي تقسيم كرد: كروي، رشته‌اي[1] و غشائي[2]. تقريبا تمامي پروتئين‌هاي كروي حل‌پذيرند و بسياري از آن ها آنزيم هستند. پروتئين‌هاي رشته‌اي، ساختاري‌اند. پروتئين‌هاي غشائي به‌عنوان پذيرنده عمل مي‌كنند و كانال‌هايي فراهم مي‌سازند تا مولكول‌هاي قطبي يا باردار از ميان غشاي سلول عبور كنند.

۱۰-۴-۴ چند تعريف

در ادامه چند اصطلاح رايج در زمينه پروتئين شرح داده شده است.

ستون فقرات (backbone) و باقي‌مانده (residue): پروتئين‌ها تركيب خطي ۲۰ ساید آمينه هستند. اسيد آمينه‌ها ويژگي‌هاي ساختاري مشتركي دارند، از جمله وجود يک كربن آلفا كه يک گروه آمينو، يک گروه كربكسيل و يک زنجيره جانبي متغير به آن متصل اند. هنگامي‌كه اسيد آمينه‌ها به‌هم متصل

[1] Fibrous

[2] Membrence

مي شوند و زنجيره پروتئين را تشكيل مي‌دهند، به هر يک از آن‌ها يک باقي‌مانده و به سري متصل اتم‌هاي كربن، نيتروژن و اكسيژن زنجيره اصلي يا ستون فقرات پروتئين گفته مي شود.

ساختار اول (primary structure): به توالي اسيد آمينه‌ها ساختار اول پروتئين گفته مي شود.

ساختار دوم (secondary structure): ساختارهاي محلي تكراري كه توسط پيوندهاي ئيدروژني پايدار مي شوند. رايج ترين آن ها، مارپيچ آلفا و صفحه بتا است.

ساختار سوم (tertiary structure) يا فولد (fold): شكل كلي يک مولكول پروتئين. در واقع ساختار سوم، موقعيت فضائي ساختارهاي دوم نسبت به‌هم است. ساختار سوم توسط تعاملات غير محلي و تشكيل هسته آب‌گريز [3]، پل‌هاي نمكي، پيوندهاي دي‌سولفاتي و تغييرات پس از ترجمه ايجاد مي شود.

ساختار چهارم (quaternary structure): شكلي كه از تعاملات چند مولكول پروتئين حاصل مي شود. ساختار چهارم به عنوان بخشي از كمپلكس پروتئيني [4] عمل مي‌كند.

خط سير تا شدن (folding pathway): به توالي وقايعي كه براي تا شدن پروتئين طي مي شود، اطلاق مي‌گردد.

صورت‌بندي (conformation) و تغييرات صورت‌بندي (conformational changes): پروتئين‌ها مولكول‌هاي انعطاف‌پذيري هستند و هنگام انجام وظيفه بيولوژيكي، ممكن است ميان چندين ساختار تغيير شكل دهند. به اين ساختارها صورت‌بندي و به انتقال ميان اين حالات تغييرات صورت‌بندي گفته مي شود.

۱۰-۵ پروتئوميک

پروتئوميک دانش بررسي ساختار و عملكرد پروتئين‌ها در مقياس بزرگ است. اين واژه را به قياس ژنوميک (به معني دانش بررسي ژن‌ها) ساخته‌اند. با تكميل پروژه ژنوم انسان مشخص شد كه مكانيسم مولكولي رفتار سلول‌ها در شرايط مختلف را نمي‌توان از روي توالي ژن‌هاي آنها پيشگويي كرد. رفتار سلولي و تمام فعاليت‌هايي كه در سلول انجام مي‌شود، بر عهده پروتئين‌ها است. در واقع براي ارتباط ژنوم با رفتار سلول‌ها، بايد پروتئين‌هاي سلول‌ها را شناخت. به كليه پروتئين‌هايي كه در يک سلول در يک زمان مشخص بيان مي‌شود، پروتئوم آن سلول گفته مي‌شود و اين پروتئوم است كه

[3] Hydrophobic

[4] Protein complex

مولكولي رفتار سلولي را پر مي‌كند. برخلاف ژنوم، براي هر اورگانيسم نمي‌توان يک پروتئوم واحد تعريف كرد. پروتئوم سلول‌هاي مختلف با يكديگر متفاوت‌اند. يعني سلول‌ها علاوه بر پروتئين‌هاي ضروري كه در همه انواع سلول‌ها بيان مي‌شوند، داراي يک‌سري پروتئين‌هاي اختصاصي نيز هستند. از اين رو بهتر است پروتئوم را براي هريک از انواع سلول‌ها تعريف نمود. با اين حال پروتئوم يک نوع سلول نيز هميشه ثابت نيست. سلول در برابر شرايط مختلف محيطي و پيام‌هايي كه از سلول‌هاي اطراف دريافت مي‌كند، پروتئين‌هاي مختلفي را بيان مي‌كند. به‌عبارت ديگر هر سلول تحت شرايط مختلف، پروتئوم‌هاي متفاوتي دارد. بنابراين براي شناسايي مكانيسم‌هاي مولكولي رفتار سلولي و واكنش‌هاي زيستي، لازم است پروتئين‌هايي كه در يک سلول بيان مي‌شود، تغييرات آنها در شرايط مختلف، عملكرد آنها و همچنين برهمكنش‌هاي بين پروتئين‌هاي مختلف در يک سلول، بررسي شود. به مجموعه اين بررسي‌ها، نقشه‌برداري پروتئوم يا پروتئوميک، گفته مي‌شود.

مطالعه پروتئوم به سادگي مطالعه ژنوم نيست. زيرا پروتئين‌ها را نمي‌توان همانند DNA تكثير كرد. همچنين توالي‌هاي پلي‌پپتيدي نمي‌توانند به توالي‌هاي اسيد آمينه‌اي مكمل خود متصل شوند. بنابراين براي مطالعه پروتئوم بايد از ابزار و روش‌هاي ويژه‌اي استفاده كرد. در پروتئوميک نه‌تنها كليه پروتئين‌هايي كه در يک سلول در يک شرايط مشخص بيان مي‌شوند مورد بررسي قرار مي‌گيرند، بلكه عملكرد و رفتار پروتئين‌ها، برهمكنش‌هاي بين پروتئين‌هاي مختلف، آرايش‌هايي كه پس از ترجمه بر روي پروتئين‌ها ايجاد مي‌شود و نيمه عمر آنها در سلول نيز مورد بررسي قرار مي‌گيرد. در واقع پروتئوميک از سه بخش تشكيل شده است:

۱- مشخص كردن كليه پروتئين‌هايي كه در سلول بيان مي‌شود: در اين بخش، كليه پروتئين‌هايي كه در سلول تحت يک شرايط معين (مانند حالت استراحت، رشد، تمايز، بيماري، تأثير دارو و...) مشخص مي‌شود. به اين ترتيب مي‌توان پروتئين‌هايي كه در شرايط مختلف بيان مي‌شوند يا ميزان بيان آنها تغيير مي‌كند را شناسايي كرد و به عملكرد آنها پي برد. شناسايي اين پروتئين‌ها در تشخيص بيماري و بررسي روند پيشرفت يا بهبودي آنها و همچنين شناسايي داروهاي جديد، مفيد مي‌باشد.

۲- نقشه برداري برهمكنش‌هاي بين پروتئيني: پروتئين‌ها در سلول به‌صورت منفرد عمل نمي‌كنند و اغلب تأثير خود را با همكاري پروتئين‌هاي ديگر و برهمكنش با آنها اعمال مي‌نمايند. نمونه بارز برهمكنش‌هاي پروتئيني، در مسيرهاي انتقال پيام و مسيرهاي بيوسنتزي مشاهده مي‌شود. با شناسايي اين برهمكنش‌ها، بطور كارآمدتري مي‌توان عملكرد و رفتار پروتئينها را مشخص كرد.

۳- نقشه‌برداري آرايش‌هاي پروتئيني: اغلب پروتئين‌ها پس از ترجمه متحمل آرايش‌هاي مختلفي مانندگليكوزيله شدن، متيله شدن،استيله شدن، فسفريله شدن و... مي‌شوند. اين آرايش‌ها بر فعاليت و عملكرد پروتئين‌ها، همچنين ساختار فضايي، پايداري و نيمه عمر آنها تأثير مي‌گذارد. بسياري از داروها گروه‌هاي الكتروفيلي دارند كه از طريق آنها به پروتئين هدف متصل شده و اثر خود را اعمال مي‌كنند. شناسايي اين آرايش‌ها، تأثير آنها بر عمكرد پروتئين‌ها و شرايطي كه منجر به اين آرايش‌ها مي‌شود، به شناسايي رفتار و عملكرد پروتئين‌ها كمک مي‌كند.

منابع:

گزارش سمينار كارشناسي ارشد هوش مصنوعي نرجس خاتون حبيبي

[1] Luscombe M., Greenbaum D., Gerstein M., "*What is Bioinformatics? A Proposed Definition and Overview of the Field*", Method Inform Med, Vol. 4, pp. 346-358, 2001.

[2] Eisen M., Brown P., "DNA *Arrays for Analysis of Gene Expression*", Methods Enzymol, Vol. 303, pp. 179-205, 1999.

[3] Cheung V., et al, "*Making and Reading Microarrays"*, Nat Genet, 1999.

[4] Duggan D., et al, "*Expression Profiling Using cDNA Microaarays*", Nat Genet, 1999.

[5] Lipshutz R., et al, "*High Density Synthetic Oligonucleotide Arrays*", Nat Genet, 1999.

[6] Velculescu V., et al, "*Analysis of Gene Expression*", Detailed Protocol, 1999.

[7] Kaneshia M, Goto S, "*KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*", Nucleic Acids Res., pp. 27-30, 2000.

[8] Zang M., "*Promoter Analysis of Co-regulated Genes in the Yeast Genome*", Comput Chem, 1999.

[9] Boguski M., "*Biosequence Exegesis*", Science, 1999.

[10] Wikipedia Encyclopedia: http://en.wikipedia.org/wiki/Protein

[11] Vendruscolo M., Kussel E., Domany E., "*Recovery of Protein Structure from Contact Maps*", Fold Des, Vol. 2, pp. 295-306.

[12] Lund O., Frimand K., Gorodkin J., Bohr H., Bohr J., Hansen J., Brunak S. "*Protein Distance Constraints Predicted by Neural Networks and Probability Density Functions*", Protein Eng, Vol 10, pp. 1241–1248, 1997.

[13] Fariselli P., Olmea O., Valencia A., Casadio R., "*Prediction of Contact Maps with Neural Networks and Correlated Mutations*", Protein Eng, Vol 14, pp. 835–843, 2001.

[14] Fariselli P., Casadio R, "*A Neural Network Based Predictor of Residue Contacts in Proteins*", Protein Eng, Vol 12, pp 15–21, 1999.

[15] Berrera M., Molinari H., Fogolari F., "*Amino Acid Empirical Contact Energy Definitions for Fold Recognition in the Space of Contact Maps*", BMCBioinformatics, pp. 4-8, 2003.

[16] Zhao Y., Karypis G., "Prediction *of Contact Maps Using Support Vector Machines*", *BIBE 2003*, Bethesda MD., IEEE Computer Society, pp. 26–36, 2003.

[17] Zaki M., Shan J., Bystroff C., "*Mining Residue Contacts in Proteins Using Local Structure Predictions*", Proceedings IEEE International Symposium on Bio-Informatics and Biomedical Engineering, Arlington, VA., 2003.

[18] Singer M., Vriend G., Bywater R., "*Prediction of Protein Residue Contacts with a PDB-derived Likelihood Matrix*", Protein Eng, VOL 15, pp. 721– 725, 2002.

[19] Park K., Vendruscolo M., Domany E., "*Toward an Energy Function for the Contact Map Representation of Proteins*", Proteins Vol 40, pp. 237–248, 2000.

۱.ابزارهای بیوانفورماتیک نویسندگان: فاطمه هنری و حبیب اسلام زاده

2. A practical guide to: bioinformatics by:mohammad ali malboobi & tahmineh lohrasebi

۳.مطالب موجود در سایت پرتال بیوانفورماتیک ایرانیان از نوشته های بابک باباعباسی

****

****

****

دوست ارجمند این مطلب آموزشی به منظور آشنایی هر چه بیشتر ایرانیان با علم بیوانفورماتیک تهیه شده است خواهشمند است از هر گونه سو استفاده از این مطالب بپرهیزید زیرا که این مطالب تحت حمایت قانون کپی رایت میباشند

این مطالب به این دلیل به صورت کتابهای الکترونیکی تهیه شده اند تا هرکس، در هرجا ، در هر زمان و به صورت رایگان بتواند به این مطالب دست رسی داشته باشد پس اگر چنانچه تمایل به استفاده از این مطالب در سایت یا وبلاگ خود را دارید این کار با ذکر منبع بلامانع میباشد.

هیچ شخص حقیقی یا حقوقی حق ندارد تا از مطالب کتب الکترونیکی این پرتال به منظور چاپ و نشر کتاب استفاده کند چاپ و نشر کتاب کاری مقدس میباشد ولی فروش علم جزء ناشایسته

ترین کارهاست که متاسفانه برخی با استفاده از نا آشنایی مردم با منبع سرشار اینترنت دست به چاپ کتب میزنند و آن را به قیمت بسیار بالایی به فروش میرسانند

حرف این است اگر عاشق علم هستید دانش خود را به صورت رایگان در اختیار همگان قرار دهید و بهترین راه آن توسط اینترنت میباشد.

به امید روزی که هیچ کتابی چاپ نشود و تمام مطالب به صورت رایگان در اینترنت قابل دست رسی باشند تا حد اقل در بخش استفاده از منابع علمی نامی از غنی و فقیر برده نشود .

****

****

www.ibp.irپرتال بیوانفورماتیک ایرانیان

بابک باباعباسی