

پوانفورماتیک دکتر فاطمه زارع

سجان احمدیان مقدم

۱ معرفی درس

یکی از افراد مهم و فعال در زمینه بیوانفورماتیک Pevsener است. علم بیوانفورماتیک را به سه شاخه تقسیم بندی می‌کند:

- the cell and the central dogma of molecular biology
- the organism
- the tree of life

۱.۱ کاربردهای علم بیوانفورماتیک

از کاربردهای علم بیوانفورماتیک به موارد زیر می‌توان اشاره کرد:

درمان مولکولی Molecular Medicine

- آنالیز داده‌های ژنوم
- هر بیماری چه ارثی باشد چه بازخورد بدن در برابر محیط اضطراب آور باشد باعث تغییر در ژنوم می‌شود.

ژن درمانی Gene therapy

- به وسیله مقایسه ژنومیک می‌توان عملکرد ژن‌ها را پیش‌بینی کرد.
- کلینیک‌های ژن درمانی برای بسیاری بیماری‌ها مانند سرطان راه‌اندازی شده.

ساخت دارو Drug development

از بین بردن زباله‌ها Waste clean up

مطالعه روی تغییرات آب و هوا Climate change studies

- می‌توان روی ژنوم میکروب‌هایی که کربن‌دی‌اکسید مصرف می‌کنند، تحقیق کرد.

۲.۱ موضوعات مهم حال حاضر علم بیوانفورماتیک

برخی از موضوعات که در حال حاضر در حال مطالعه است عبارتند از:

- سرطان
- هوش مصنوعی در بیوانفورماتیک
- یادگیری ماشین در بیوانفورماتیک
- طراحی دارو
- اختلالات عصبی (Neurological disorder)

٢٠١ لیست مجلات مهم در زمینه پو انجور ماتیک

- Nature Communications
- Scientific Reports
- PLoS Computational Biology
- Bioinformatics
- Briefings in Bioinformatics
- Briefings in Functional Genomics and Proteomics
- Journal of Computational Biology
- npj Systems Biology and Applications
- IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics
- Nucleic Acids Research (Web Server and DataBase Issues)
- Genome Research
- Molecular Systems Biology
- BMC Bioinformatics
- BMC Systems Biology

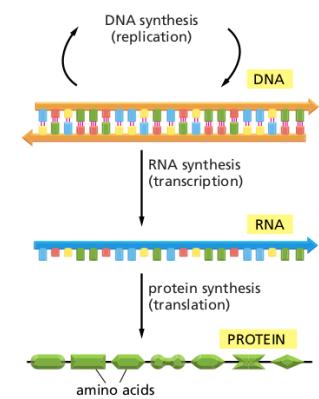
۲ پولوژی سلولی^۱

بلک اصلی سازنده تمام ارگان‌ها سلول^۲ است که در ادامه به جزئیات آن می‌پردازیم.
در واقع خود سلول یک ارگان^۳ است چرا که بسیاری از ارگانیسم‌ها، unicellular می‌توانند هزاران میلیون سلول داشته باشد.

همه سلول‌ها حاوی ماده ژنتیکی DNA هستند به طوریکه از روی بخش‌هایی از این ماده ژنتیکی در فرآیند رونویسی^۵ مولکول RNA ساخته می‌شود. در واقع کد ذخیره شده بر روی مولکول RNA به روی یک مولکول RNA کپی می‌شود. در ادامه نوع خاصی از این مولکول RNA به مولکول پروتئین ترجمه می‌شود. نام این فرایند، ترجمه^۶ است.

در فرآیند ساخت پروتئین از روی کد ژنتیکی، مولکول RNA به عنوان واسطه عمل می‌کند علت این امر آن است که ماده ژنتیکی حساس است و نباید در دسترس همه اندامک‌ها قرار گیرد. به علاوه برای ساخت پروتئین مولکول RNA وارد ریبوزوم می‌شود که این کار برای مولکول طویل DNA مقدور نیست چرا مشخص نیست که کدام قسمت آن باید ترجمه شود.

در جانداران چندسلولی ماده ژنتیکی یکسان است و فقط میزان رونویسی از روی ژن‌های متفاوت فرق دارد و همین بیان متفاوت ژن‌ها شخصیت سلول را شکل میدهد. در فرآیند فرق مانند کتاب آشیزی، که خود به تهابی کار خاصی را انجام نمی‌دهد و باید از روی آن غذا پخته شود، ماده ژنتیکی نیز خود کاری در سلول انجام نمی‌دهد بلکه باید از روی آن پروتئین ساخته شود.



شکل ۱: فرآیند رونویسی، ترجمه و مضاعف کردن

مولکول‌های پروتئین دارای شکل سه بعدی هستند. پروتئین‌ها کارهای مختلفی را انجام می‌دهند. علاوه بر ماده ژنتیکی، همه سلول‌ها دارای غشا و سیتوپلاسم هستند.

۱۰۲ تمام سلول‌ها از یک جد مشترک ثابت گرفته‌اند

همان طور که در تصویر ۱ مشاهده می‌شود مولکول DNA می‌تواند خود را مضاعف کند. سلول برای این که تکثیر پیدا کند ابتدا ماده ژنتیکی خود را مضاعف می‌کند و سپس به دو سلول دختری تقسیم می‌شود. در زمان مضاعف شدن ممکن است جهش‌هایی در ماده ژنتیکی تکثیر پیدا کرده ایجاد شود و به سلول دختری منتقل شود. این جهش‌ها به سه نوع تقسیم می‌شوند:

- خوب: تغییر در جهتی است که سازگاری جاندار را با محیط افزایش می‌دهد و قدرت زیست یا توانایی تولید مثل آن را بیشتر می‌کند.
- بد: تغییر باعث کاهش قدرت زیست یا تولید مثل جاندار می‌شود.
- خنثی: تغییری در قدرت زیست و تولید مثل ایجاد نمی‌شود.

تکامل فرآیندی است که طی آن گونه‌های با سازگاری کمتر تغییر کرده و گونه‌های با سازگاری بیشتر را به وجود می‌آورند و این گونه‌ها به دلیل داشتن ویژگی‌های زیستی سازگارتر حایگرین گونه قبلی می‌شوند. اساس تغییر در گونه‌ها از یک نسل به نسل بعد تغییر ماده ژنتیکی آن‌ها است که به آن جهش گفته می‌شود. این جهش‌ها در تولید مثل‌های جنسی پیچیدگی بیشتری دارند.

به طور کلی سلول‌ها به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند:

higher species^۴
transcription^۵
translation^۶

Cellular Biology^۱
cell^۲
organism^۳

• پروکاریوت‌ها^۱

• یوکاریوت‌ها^۲

۲۰۲ سلول پروکاریوتی^۳

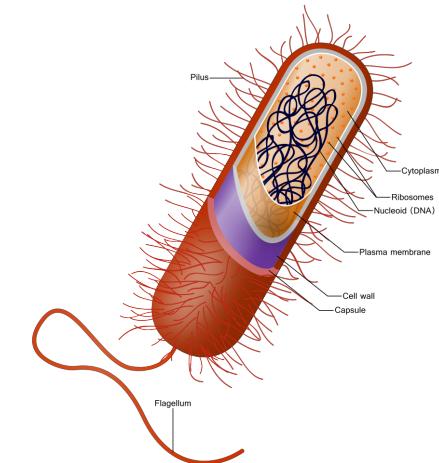
پروکاریوت به معنی پیش از هسته است و به این موضوع اشاره دارد که پروکاریوت‌ها فاقد هسته هستند و ماده ژنتیکی آن‌ها درون سیتوپلاسم حضور دارد. افراد این گونه عموماً تکسلولی هستند اما در مواردی به صورت زنجیره به هم پیوسته در کنار یکدیگر زندگی می‌کنند.

پروکاریوت‌ها شکل و ساختار ساده‌ای دارند با این حال از نظر شیمیابی متعددترین و خالق‌ترین گونه جانداران هستند به طوریکه در طیف وسیعی از زیستگاه‌ها قدرت زندگی دارند.

سلول پروکاریوتی در مدت زمان کمتر از ۲۰ دقیقه می‌تواند تکثیر شود، در نتیجه در حدود ۱۱ ساعت می‌تواند بیشتر از هشت میلیارد از خود تکثیر کند یعنی عددی بیشتر از تعداد انسان‌ها روی کره زمین!^۴ طبق سیستم سدهای^۵ پروکاریوت‌ها به دو دسته زیر تقسیم می‌شوند:

• باکتری (یوباکتری)^۶

• آرکنا (آرکی باکتری)^۷



- می‌توانند در جاهایی زندگی کنند که اکثر سلول‌ها قادر زندگی ندارد مثلاً چشم‌های اتشفشانی یا قطب جنوب.

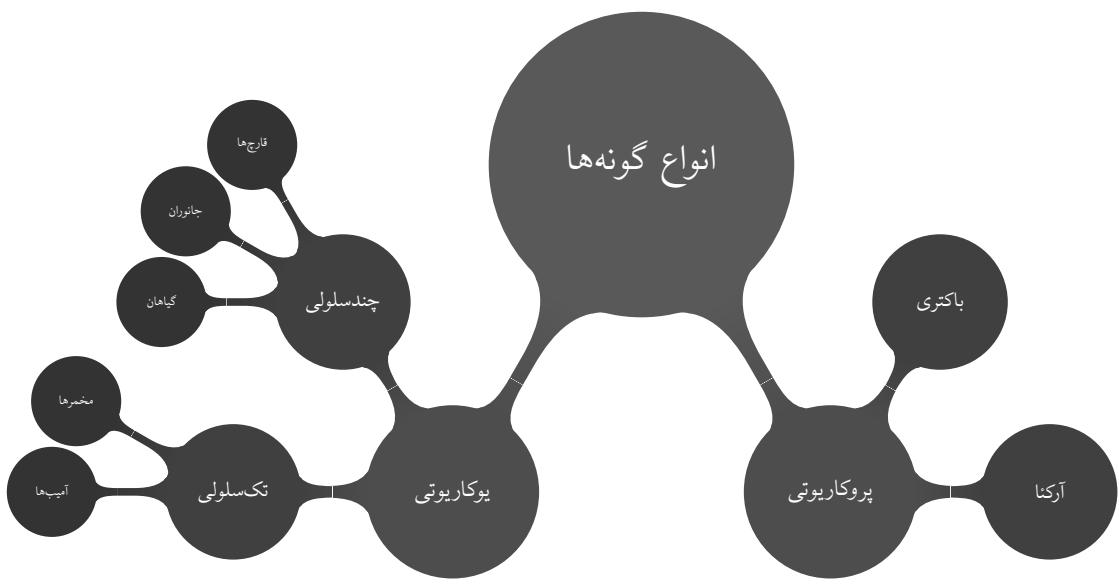
- به نظر می‌رسد که این گونه میل به زندگی در مناطقی را دارد که مشابه با شرایط اولیه کره زمین است.

۳۰۲ سلول یوکاریوتی^۸

یوکاریوت به معنی خوش‌هسته است و به این اشاره دارد که این نوع از سلول‌ها دارای هسته هستند. علاوه بر این سلول‌های یوکاریوتی دارای انداzek هستند سلول‌های یوکاریوتی عموماً بزرگ‌تر از سلول‌های پروکاریوتی هستند. همانطور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود جانداران یوکاریوتی به دو دسته چندسلولی و تکسلولی تقسیم می‌شوند.

Bacteria^۹
Archaea^۹
Eukaryotic cell^{۱۰}
Organelle^{۱۱}

Prokaryote^{۱۲}
Eukaryote^{۱۳}
Eukaryotic cell^{۱۴}
Three-domain system^{۱۵}



شکل ۲: تقسیم‌بندی انواع جانداران

۴۰۲ تفاوت بین سلول یوکاریوئی و پروکاریوئی

در جدول ۱ برخی از تفاوت‌ها بین سلول‌های یوکاریوئی و پروکاریوئی ذکر شده است:

سلول یوکاریوئی	سلول پروکاریوئی
اندازه سلول بزرگ است ($> 10\mu\text{m}$)	اندازه سلول کوچک است ($< 5\mu\text{m}$)
به صورت چند سلولی	به صورت تک سلولی
هسته و اندامک‌های غشاء دار دارند	بدون هسته هستند و اندامک غشاء‌داری مانند میتوکندری ندارند
DNA به صورت خطی است و به همراه پروتئین‌هایی ساختار کروماتین را می‌سازد	DNA به صورت حلقوی است و پروتئینی به همراه ندارد
ریبوزوم‌ها بزرگ هستند (80S)	ریبوزوم‌ها کوچک هستند (70S)
اسکلت سلولی دارند	اسکلت سلولی ندارند؟
تحرک توسط تازک یا مژک ^a انعطاف‌پذیر و سخت (ساخته شده از فلازلین ^b)	تحرک توسط تازک یا مژک ^a انعطاف‌پذیر و موج‌زن (ساخته شده از توبولین ^c)
تقسیم سلولی با میوز ^d یا میتوز ^e	تقسیم سلولی با شکافت دوتایی ^b
مضاعف شدن ^f همیشه به صورت غیر جنسی است	مضاعف شدن ^e همیشه به صورت جنسی است
مسیرهای متابولیک مشترک	نمود بسیار زیاد در مسیرهای متابولیک ^f

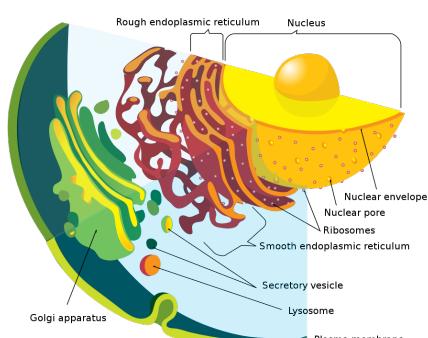
جدول ۱: تفاوت انواع سلول

flagellum^a
Flagellin)^b
Cilia^c
Tubulin^a
Binary fission^b
Meiosis^c
Mitosis^d
Reproduction^e
Metabolic pathway^f

۵۰۲ سیستم غشائی درونی

سلول‌های یوکاریوئی شامل تعدادی ساختار غشاء‌دار^۹ هستند که به مجموع این ساختارها، دستگاه غشائی درونی^{۱۰} می‌شود. در شکل ۳ اجزاء این دستگاه را مشاهده می‌کنیم. محفظه‌های^{۱۱} ساده مانند وزیکول^{۱۲} و واکوئل^{۱۳} می‌توانند با جوانه زدن بقیه غشاء‌ها به وجود بیانند.

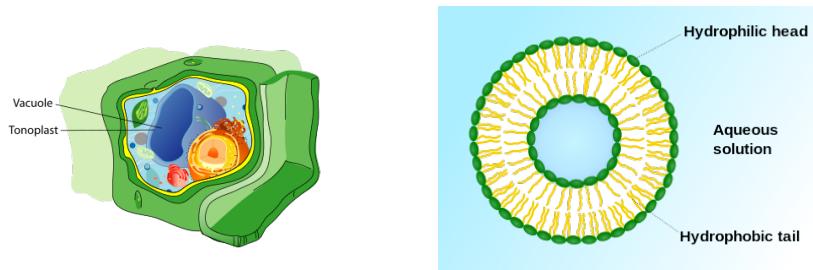
عمدتاً تغذیه سلول به وسیله فرآیند اندوسیتوز^{۱۴} انجام می‌شود. همان طور که در شکل ۴ ج مشاهده می‌کنید غذا توسط غشاء سلول بسته بندی و وارد سلول می‌شود. این بسته‌بندی به صورت وزیکول و یا واکوئل است. همچنین سلول‌ها می‌توانند موادی را که تولید می‌کنند با فرآیند آگزوسیتوز^{۱۵} به خارج از سلول ارسال کنند.



شکل ۳: سیستم غشائی درونی

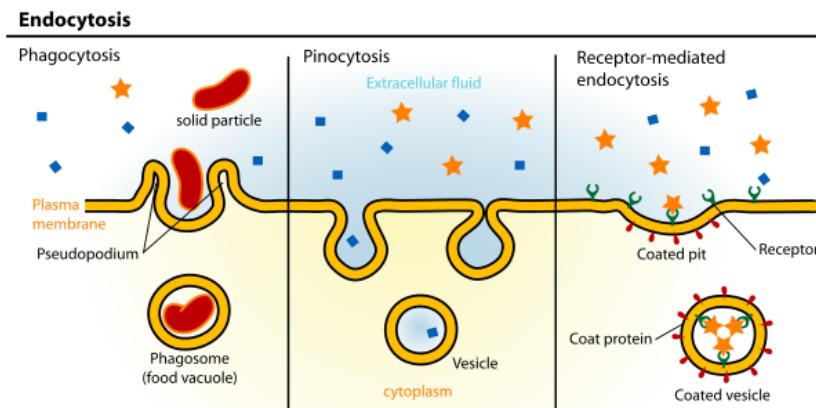
Vacuole^{۱۳}
Endocytosis^{۱۴}
Exocytosis^{۱۵}

Membrane-bound structure^۹
Endomembrane system^{۱۰}
Compartment^{۱۱}
Vesicle^{۱۲}



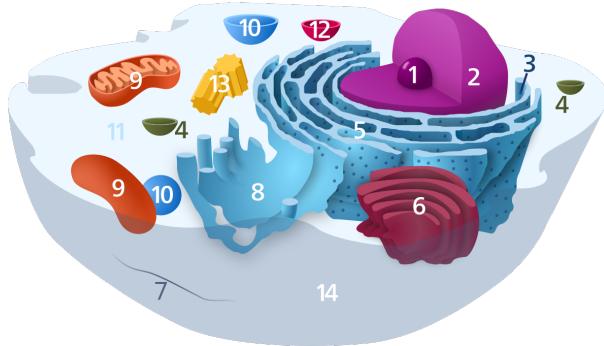
(ب) واكوئل

(ج) وزيكول



(ج) انواع اندوسیتوز

شكل ٤: سیستم غشائی درونی



شکل ۵: اندامک‌های یک سلول جانوری.
5.Rough endoplasmic reticulum 4.Vesicle 3.Ribosome 2.Nucleus 1.Nucleolus
11.Cytosol 10.Vacuole 9.Mitochondrion 8.Smooth endoplasmic reticulum 7.Cytoskeleton 6.Golgi apparatus
14.Cell membrane 13.Centrosome 12.Lysosome

۴.۲ اندامک‌ها

اندامک‌ها اجزائی هستند که وظایفی را به عهده دارند. در زیر بعضی از آنها به اختصار توضیح داده شده‌اند:

Golgi apparatus گلزی وظیفه ارسال پروتئین‌های جدید به جایگاه‌های مناسب را بر عهده دارد. شکل ۵ (۶)

Lysosome لیزوژوم مواد غیرلازم را تجزیه می‌کند. شکل ۵ (۱۲)

Cytosol مایعی که سایر اندامک‌ها در آن جای دارند. شکل ۵ (۱۱)

Cytoskeleton اسکلت سلولی مانند اسکلت بدن برای سلول است و اندامک‌ها را در جایگاه مناسب نگاه می‌دارد. اسکلت سلولی تنها از یک بخش تشکیل نشده و اجزاء مختلفی در کنار هم قرار گرفته‌اند تا آن را تشکیل دهند. شکل ۵ (۷)

اسکلت سلولی یوکاریوت‌ها از سه نوع فیلامین ^۲ اصلی تشکیل شده‌اند:

- میکروفیلامین یا ریزرشته‌ها ^۳ پلیمرهایی از پروتئین اکتین ^۴ هستند که باریک می‌باشند و هفت نانومتر قطر دارند.
- میکروتوپول یا ریزلوله‌ها ^۵ از پروتئین توبولین ^۶ ساخته شده‌اند و ۲۵ نانومتر قطر دارند.
- رشته‌های متوسط ^۷ از پروتئین‌های مختلفی ساخته شده‌اند و این بر حسب سلول مورد نظر متفاوت است.

نوع اسکلت سلولی	قطر به نانومتر	ماده‌سازنده
میکروفیلامین	۶	اکتین
فلامین متوسط	۱۰	با توجه به نوع سلول متفاوت
میکروتوپول	۲۳	توبولین آلفا و بتا

جدول ۲: انواع فیلامین‌های اسکلت سلولی

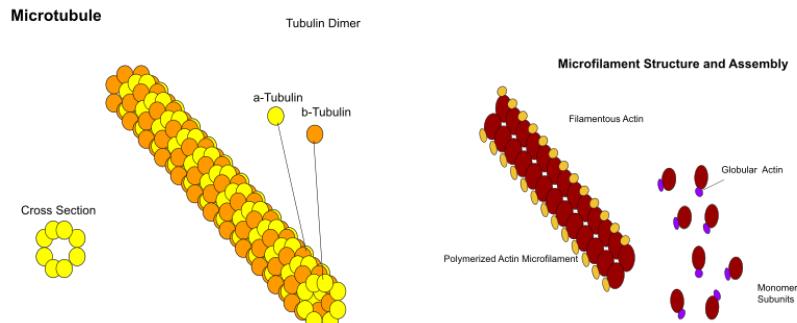
Nucleus هسته در سلول‌های یوکاریوتی یافت می‌شود. اغلب، سلول‌ها یک هسته دارند اما سلول‌های وجود دارند که هسته ندارند و یا بیش از یک هسته دارند. شکل ۵ (۲)

هسته را پوشش هسته ^۸ فرا گرفته است که این پوشش از دو لایه تشکیل شده است.

ماده ژنتیکی (DNA) درون هسته قرار دارد. در شرایط خاص به این ماده ژنتیکی کروموزوم ^۹، کروماتین ^{۱۰} و یا کروماتید ^{۱۱} گفته می‌شود.

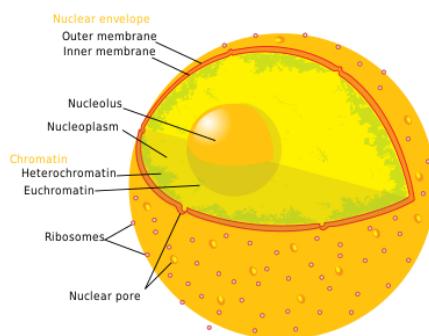
intermediate filament^۷
Nuclear envelop^۸
Chromosome^۹
Chromatin^{۱۰}
Chromatid^{۱۱}

Organelle^۱
Filament^۷
microfilament^{۱۰}
Actin^۴
microtubule^۵
tubulin^۶



(ب) ساختار میکروتوبول

(آ) ساختار میکروفلامین



وقتی که سلول در حال تقسیم نیست، nuclear DNA به همراه انواعی از پروتئین‌ها به صورت کروماتین شکل می‌گیرند. سپس هنگامی که سلول می‌خواهد تقسیم انجام دهد، کروماتین به صورت ساختار فشرده‌ی کروموزوم در می‌آید.

همانطور که در شکل ۷ مشاهده می‌کنید کروموزوم از دو قسمت P-arm و Q-arm ساخته شدند که اولی بازوی کوتاه و دومی بازوی بلند کروموزوم را تشکیل می‌دهند.

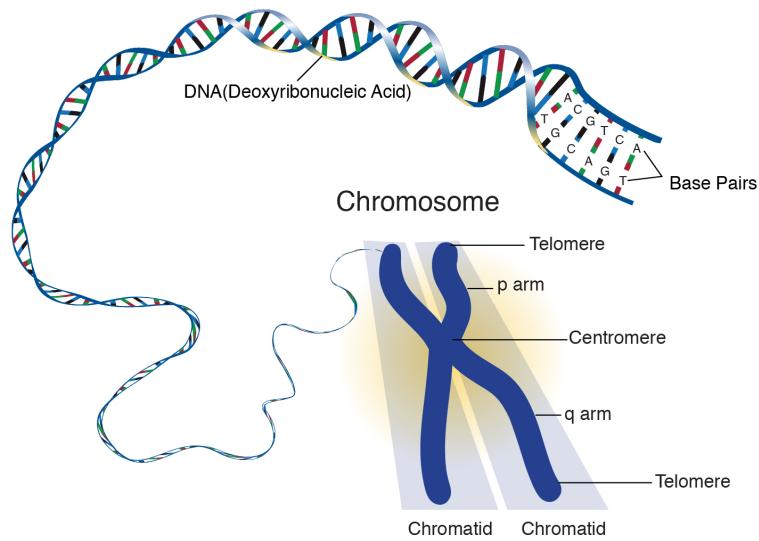
این اندامک خود دارای DNA است و دو لایه غشاء دارد. میتوکندری وظیفه تولید انرژی شیمیابی برای سلول را بر عهده دارد. طی این فرآیند میتوکندری قند یا چربی را اکسید می‌کند و ATP را به عنوان انرژی شیمیابی آزاد می‌کند. شکل ۵ (۹)

Chloroplast کلروپلاست در گیاهان وجود دارد. و سلول‌های گیاهی انرژی خود را از طریق این اندامک تامین می‌کنند. کلروپلاست دارای کلروفیل^۱ می‌باشد. کلروفیل نور خورشید را به دام می‌اندازد و آن را در ملکول‌های ATP و NADPH ذخیره می‌کند. در کنار این فرآیند اکسیژن آزاد می‌شود و در نتیجه میتوکندری می‌تواند از آن استفاده کند.

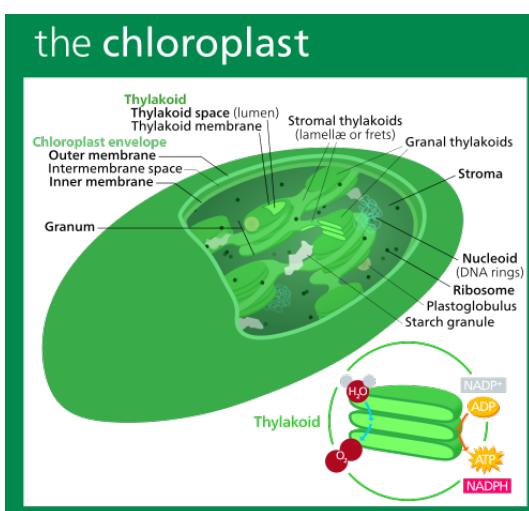
Endoplasmic reticulum شبکه آندوپلاسمی از دو قسمت نرم^۲ و سخت^۳ تشکیل شده است. شکل ۵ (۵ و ۸). بر روی شبکه آندوپلاسمی زبر تعدادی ریبوزوم وجود دارد که این ریبوزوم‌ها از روی RNA ها پروتئین می‌سازند. هنگامی که این پروتئین‌ها ساخته می‌شوند به وسیله شبکه آندوپلاسمی زبر به سمت گلزاری فرستاده می‌شوند. شبکه آندوپلاسمی نرم نیز محسوساتی مانند لپید و یا فسفولیپید تولید می‌کند.

Rough endoplasmic reticulum*

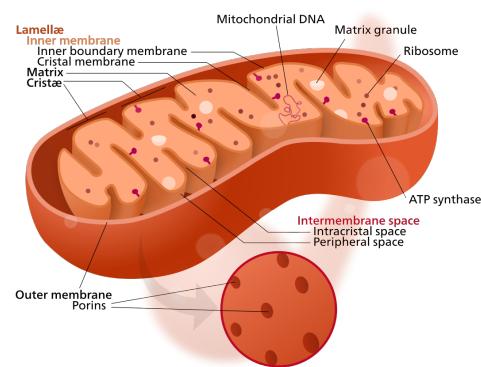
Chlorophyll[†]
Smooth endoplasmic reticulum*



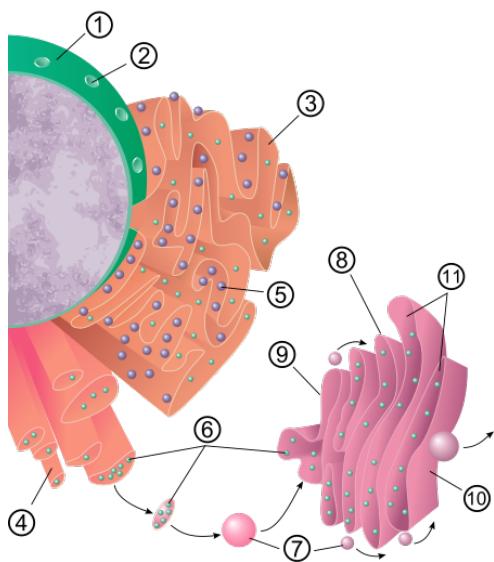
شكل ٧: ساختار كروموزوم



(ب) ساختار كلروپلاست



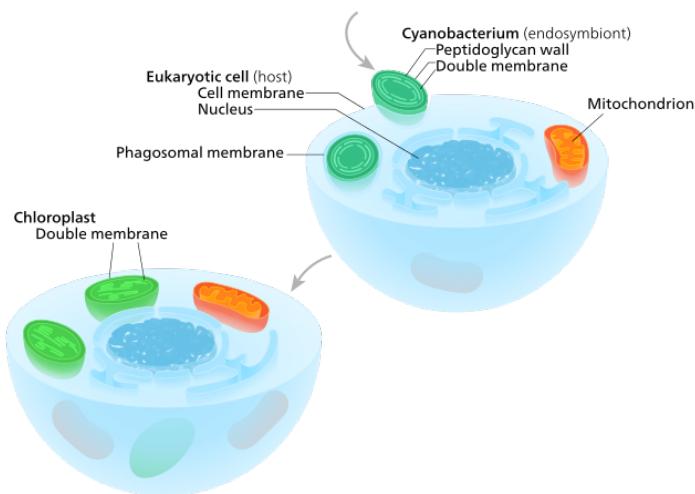
(ج) ساختار میتوکندری



- شکل ۹ : ۲
- 2.Nuclear pore 1.Nucleus
 - 3.Rough endoplasmic reticulum (RER)
 - 4.Smooth endoplasmic reticulum
 - 5.Ribosome on rough ER lum (SER)
 - 6.Proteins that are transported
 - 7.Golgi apparatus
 - 8.Trasport vesicle
 - 9.Cis face of Golgi apparatus
 - 10.Trans face of Golgi apparatus
 - 11.Cisternae of the Golgi apparatus

۷۰۲ کلروپلاست و میکوندری شباهت زیادی به باکتری دارند

همانطور که مشاهده شد این دو اندامک شباهت زیادی به باکتری‌ها دارند و نظریه‌ای وجود دارد که طی آن سلول یوکاریوتی این دو اندامک را به صورت غذا وارد خود ساخته و سپس با آن همزیست شده است. به شکل ۱۰ رجوع کنید.



شکل ۱۰ : A eukaryote with mitochondria engulfed a cyanobacterium in an event of serial primary endosymbiosis, creating a lineage of cells with both organelles.

۸۰۲ موجودات مدل

در زیست شناسی نمونه های خاصی وجود دارد که سایر گونه ها شباهت زیادی به آن ها دارند در نتیجه زیست شناسان ابتدا روی این گونه ها آزمایش می کنند. در زیر به مواردی اشاره شده است:

• ای کولی

• ساکارومایسیس

• آرابیدوبیسیس

• مگس

• کرم

• ماهی

• موش

• انسان

۹۰۲ نوکلئک اسید

در سال ۱۸۷۰ فردریک میشر از هسته سلول، ماده ای استخراج کرد که خاصیت اسیدی داشت به همین علت نام آن را نوکلئیک اسید^۱ به معنی اسید هسته‌ای گذاشت. بعد‌ها مشخص شد که نوکلئیک اسیدها دونوع هستند:

- ریبو نوکلئیک اسید یا RNA که در ساختار آن قند ریبوز^۲ به کار رفته است.

- دئوكسی ریبو نوکلئیک اسید یا DNA که در ساختار آن قند دئوكسی ریبوز^۳ به کار رفته است.

نوکلئیک اسیدها همانند پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌ها پلی مر هستند. واحد مونومری نوکلئیک اسیدها، نوکلئوتید^۴ است. همانطور که در شکل ۱۱ ب مشاهده می‌کنید، مولکول نوکلئوتید از سه بخش تشکیل شده است:

- یک تاسه گروه فسفات

- قند پنتوز که ریبوز در RNA و دئوكسی ریبوز در DNA است

- بازآلی نیتروژن‌دار

در تمام انواع این مولکول قسمت فسفات و قند یکسان است (با توجه به دی‌ان‌ای یا آر‌آن‌ای بودن) اما با توجه به نوع باز پنج نوع مولکول نوکلئوتید به وجود می‌آیند که در نوکلئیک اسیدها به کار رفته است:

- پورین‌ها با دو حلقه^۵

- آدنین^۶

- گوانین^۷

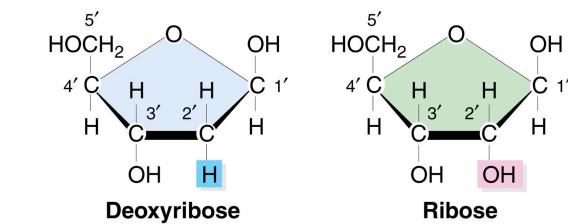
- پریمیدین‌ها با یک حلقه^۸

- سیتوزین^۹

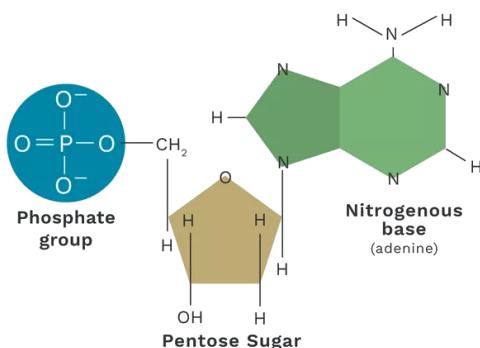
- تیمین^{۱۰} در دئوكسی ریبونوکلئیک اسید

- یوراسیل^{۱۱} در ریبونوکلئیک اسید

در شکل ۱۲ ساختار این بازها مشخص شده است.



(آ) قند ریبوز و دئوكسی ریبوز



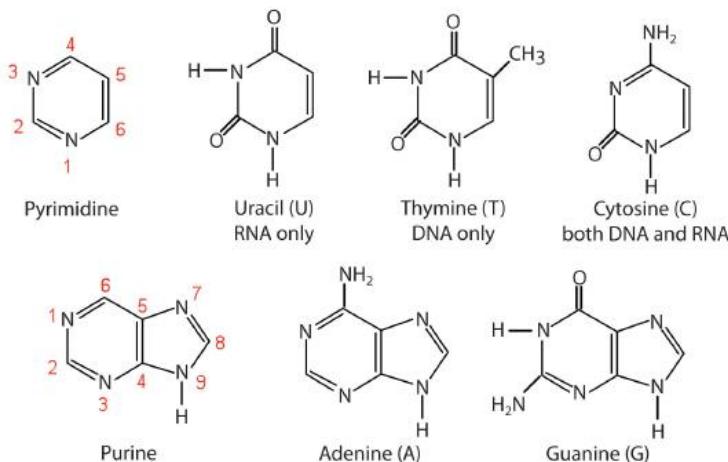
(ب) اجزاء ریز مولکول نوکلئوتید

از کنار هم قرار گرفتن مولکول‌های نوکلئوتید پلی مری خطی به وجود می‌آید. اتصال بین دو مولکول نوکلئوتید از طریق برقراری پیوند کووالانسی^{۱۲} بین گروه فسفات یک نوکلئوتید و قند نوکلئوتید بعدی است. نوکلئوتیدها به صورت آزاد سه گروه فسفات دارند اما هنگام برقراری اتصال با یکدیگر دو گروه فسفات خود را از دست می‌دهند و با یک گروه فسفات در رشته پلی نوکلئوتیدی قرار می‌گیرند. پیوند بین دو نوکلئوتید را پیوند فسفو دی استر^{۱۳} می‌نامند.

همانطور که در شکل ۱۳ مشاهده می‌شود در یک انتهای رشته پلی نوکلئوتیدی گروه فسفات وجود دارد حال آنکه در انتهای دیگر وجود ندارد به همین علت رشته پلی نوکلئوتیدی دارای قطیبت است.

Pyrimidine ^۸	Nucleic acid ^۱
Cytosine (C) ^۹	Ribose ^۲
Thymine (T) ^{۱۰}	Deoxyribose ^۳
Uracil (U) ^{۱۱}	Nucleotide ^۴
Covalent ^{۱۲}	Purine ^۵
Phosphodiester bound ^{۱۳}	Adenine (A) ^۶

Pyrimidine ^۸	Nucleic acid ^۱
Cytosine (C) ^۹	Ribose ^۲
Thymine (T) ^{۱۰}	Deoxyribose ^۳
Uracil (U) ^{۱۱}	Nucleotide ^۴
Covalent ^{۱۲}	Purine ^۵
Phosphodiester bound ^{۱۳}	Adenine (A) ^۶
	Guanine (G) ^۷

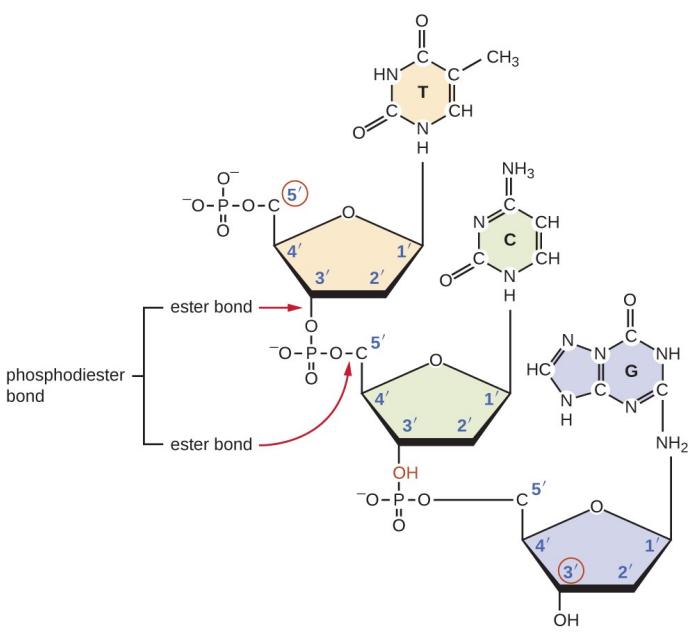


شکل ۱۲: انواع بازهایی که در مولکول DNA و RNA به کار رفته است.

همانطور که در شکل ۱۳ مشاهده می‌شود کربن ۵' نوکلئوتید اول و کربن ۳' نوکلئوتید آخر بیکار هستند به همین خاطر اصطلاحاً می‌گویند DNA از سمت ۵' به سمت ۳' شکل می‌گیرد.

دو رشته مولکول DNA به صورت آنتی پارالل^{۱۴} در مقابل یکدیگر قرار می‌گیرند. در واقع یک رشته در جهت ۵' به سمت ۳' است و دیگری در جهت ۳' به سمت ۵'. پیوند بین دو رشته از نوع هیدروژنی است. هر باز فقط با مکمل خود پیوند برقرار می‌کند به این صورت که آدنین مکمل تیمین است و سیتوزین مکمل گوانین. گاهی گوانین نیز با تیمین مکمل می‌شود اما این جفت یک پیوند هیدروژنی برقرار می‌کند و پایداری کمی دارد. بین آدنین و تیمین دو پیوند هیدروژنی شکل می‌گیرد و بین سیتوزین و گوانین سه پیوند. این نکته در کارهای محاسباتی اهمیت دارد. به یک جفت باز که با هم پیوند هیدروژنی تشکیل می‌دهند جفت باز^{۱۵} گفته می‌شود.

بازهایی که مکمل هم هستند هنگامی که کنار هم قرار می‌گیرند فاصله یکسانی را می‌سازند که این باعث استحام نردهان DNA می‌شود حال آنکه اگر دو باز که مکمل هم نیستند در کنار یکدیگر قرار بگیرند فاصله‌ای که می‌سازند با سایر جفت بازها متفاوت است و استحام مولکول DNA از بین می‌رود.



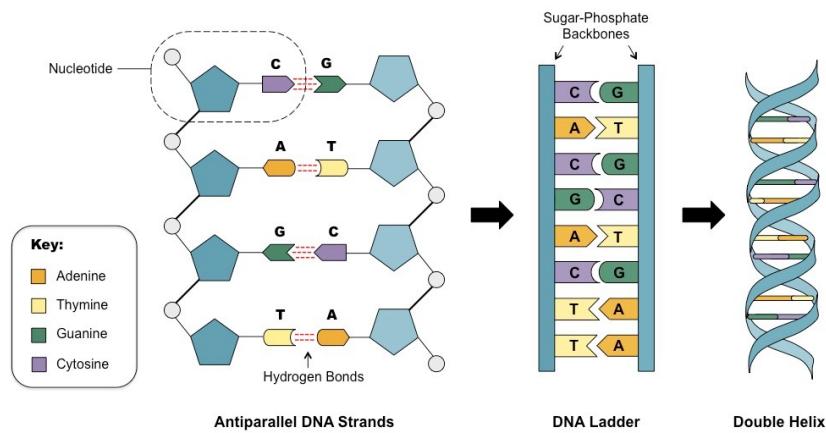
شکل ۱۳: پیوند فسفودی‌استری^a بین گروه فسفات متصل به کربن ۵' یک

نوکلئوتیلیم و گروه هیدروکسیل^b نوکلئوتیل اورید و الکترون تبادل می‌شود. هنگامی که در مولکول DNA جفت بازها کنار یکدیگر قرار می‌گیرند به هم 'Base pair'^{۱۶} گفته می‌شود.

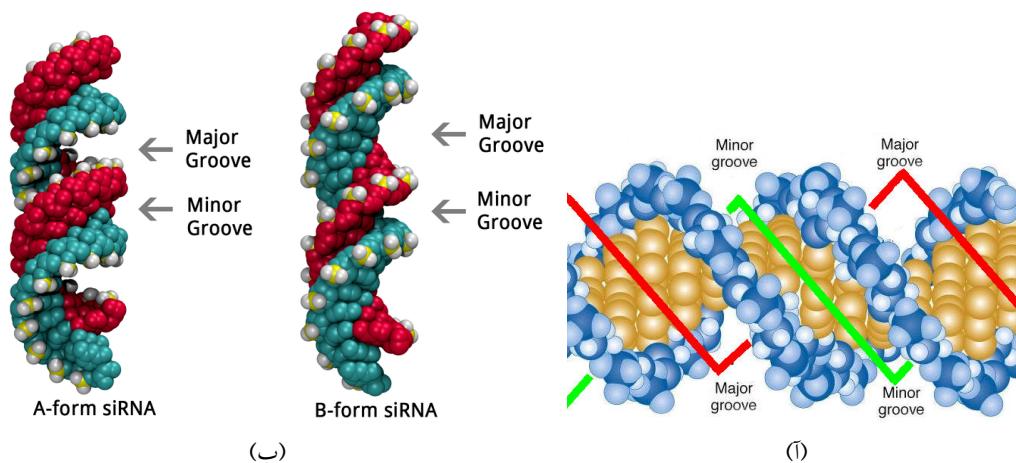
Phosphodiester^a
Hydroxyl^b

۱۰۹۰۲ مولکول دی ان ای

مولکول DNA به صورت دورشته‌ای^۱ است. به نظر می‌رسد که طبیعت برای این که از تغییر ماده‌ئنتیکی هنگام تولید مثل جلوگیری کند تصمیم گرفته است تا این مولکول به صورت دورشته‌ای باشد چرا که از روی یک رشته می‌توان رشته دیگر را ترمیم کرد.



ساختار مولکول DNA به صورت پیچشی است و پیچه‌های مولکول، اهمیت زیادی دارد و با توجه به نوع این پیچش‌ها مولکول فرم‌های متفاوتی پیدا می‌کند. همان‌طور که در شکل ۱۴ مشاهده می‌کنید ساختار پیچشی مولکول DNA شیارهایی را به وجود می‌آورد. این شیارها به دو دسته شیار اصلی^۲ و شیار فرعی^۳ تقسیم می‌شوند. اهمیت این شیارها در این است که احتمال ساخت پروتئین از روی آن‌ها بیشتر است و به اصطلاح Binding site به وجود می‌آورند.



شکل ۱۴: شیار اصلی و فرعی در مولکول DNA

فرض کنید که از روی توالی ATTA پروتئین خاصی ساخته می‌شود و ما می‌خواهیم توالی‌هایی از DNA که به این صورت است را پیدا کنیم. در چنین موقعی باید به این نکته توجه کنیم که توالی‌های بر روی شیار اصلی و فرعی مهم‌تر هستند و احتمال ساخت پروتئین از روی آنها بیشتر است در نتیجه باید به ساختار سه بعدی مولکول DNA نیز توجه کنیم. همچنین شیارهای اصلی در مقایسه با شیار فرعی بیشتر در معرض رونویسی هستند.

Minor groove*

Double stranded^{*}
Major groove^{*}

موکلول آر ان ای ۲۰۹۰۲

همانطور که قبلاً گفته شد RNA یک نوع nucleic acid و یا همان اسید هسته‌ای است که به علت داشتن قند ریبوز به آن گفته می‌شود. در گذشته تصور می‌شد تنها کاری که مولکول RNA انجام می‌دهد، رونویسی از مولکول DNA است اما امروزه میدانیم که RNA ها ساختار سه‌بعدی مهمی دارند و کارهای عملکردی انجام می‌دهند. در واقع RNA چیزی بین DNA و پروتئین است. یک تئوری برای آغاز حیات در دنیا این است که حیات با مولکول RNA آغاز شده است و بعد از آن این مولکول تصمیم گرفته است که DNA را به وجود آورد. به این تئوری RNA World گفته می‌شود.

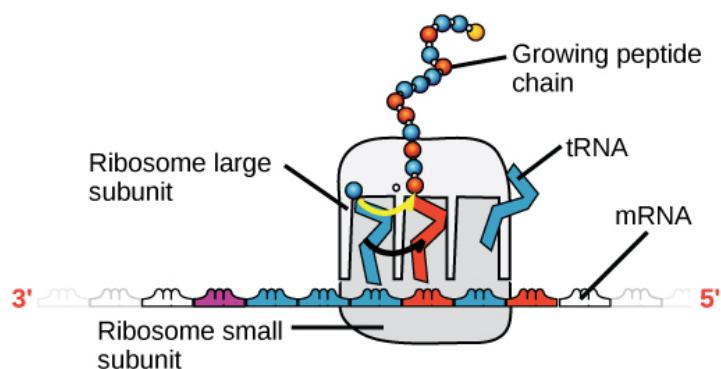
نکته‌ای که درمورد RNA وجود دارد این است که بر خلاف مولکول DNA اغلب به صورت تک Strand است. RNA در هسته سنتز می‌شود. بعد از سنتز^۱ بیشتر RNA ها به سیتوپلاسم مهاجرت می‌کنند. زیست‌شناسان برای آن که میزان بیان یک ژن را بسنجند میزان هایی که از روی آن ژن رونویسی شده است را اندازه می‌گیرند چرا که نمی‌توانند این کار را از روی پروتئین‌های مربوط به یک ژن انجام دهنند. پروتئین‌ها اندکی بعد از ساخته شدن و انجام وظیفه خود، نابود می‌شوند به همین علت نمی‌توان مقدار آن‌ها را به طور دقیق اندازه گیری کرد.

RNA	DNA
نوکلئوتیدها دارای قند ریبوz می‌باشند.	نوکلئوتیدها دارای قند دئوكسی ریبوz می‌باشند.
دارای نوکلئوتید تیامین می‌باشد.	دارای نوکلئوتید تیامین می‌باشد.
اغلب به صورت single strand است.	به صورت double strand است.
معمولًا ساختار پیچیده سه‌بعدی به خود می‌گیرد و عملکردهای متفاوتی دارند.	تنهای، منبع ذخیره ژن است.

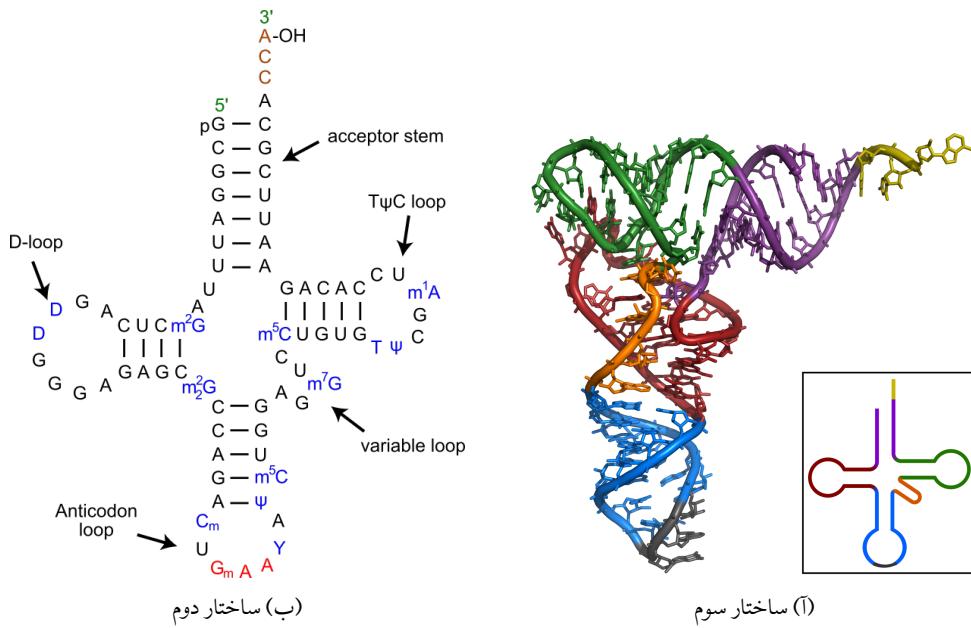
چهار نوع اصلی دارد:

- messenger RNA (mRNA)
- ribosomal RNA (rRNA)
- transfer RNA (tRNA)
- regulatory RNA

واسطه‌ای بین protein-coding gene و پروتئین هستند. هنگام رونویسی آنزیم RNA پلیمراز^۲ از روی یک mRNA تولید می‌کند. سپس این mRNA به یک ریبوzوم متصل می‌شود و از روی آن پروتئین ساخته می‌شود.



در ساختار ریبوزوم به کار می‌روند و کمک می‌کنند که mRNA در جایگاه مناسب قرار بگیرد. بعضی از rRNA ها به عنوان آنزیم عمل می‌کنند. RNA های که به عنوان آنزیم عمل می‌کنند به نام ribozymes شناخته می‌شوند. tRNA ساختار سه بعدی دارد که از یک سمت به آمینواسید^۱ متصل می‌شود. و در سمت دیگر آن سه نوکلئوتید به عنوان کد قرار می‌گیرند تا ریبوزوم با استفاده از آن از روی mRNA پلی‌پپتید درست را بسازد.

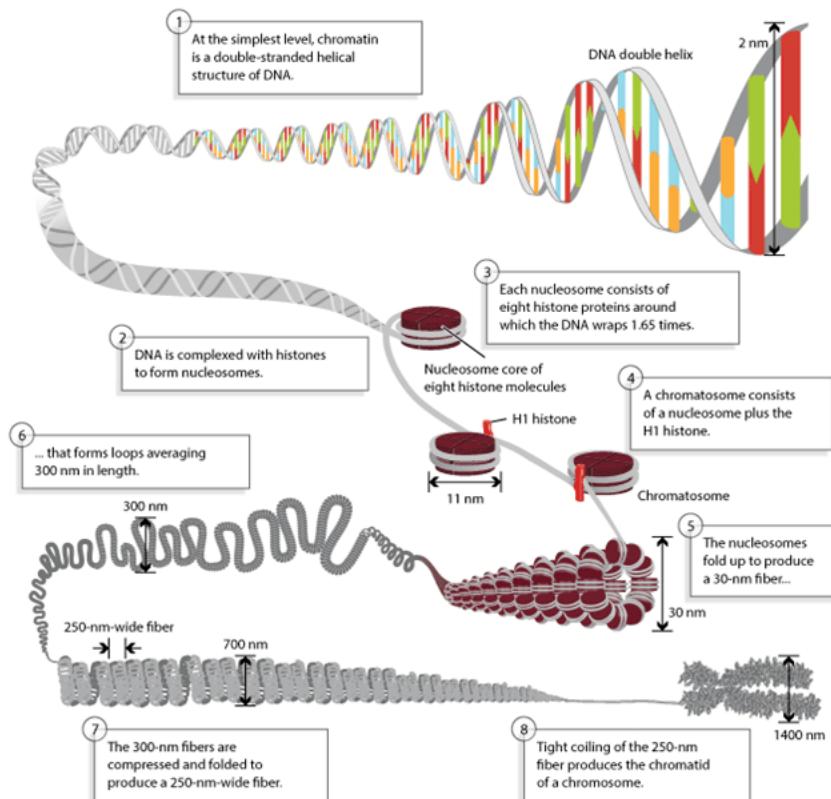


شکل ۱۵: مولکول tRNA

یکی از تفاوت‌های مولکول RNA با مولکول DNA در این است که در RNA به جای باز تیمین، باز یوراسیل قرار دارد. گفته می‌شود که یکی از دلایل این جایگزینی این است که باز یوراسیل استحکام کمی دارد و بعد از اینکه RNA به ساخت DNA می‌پردازد آن را با باز تیمین جایگزین می‌کند که استحکام بیشتری دارد. [؟]

۱۰۰۲ پکیج کردن مولکول دی ان ای در سلول های یوکاریوتی

مجموع طول ماده ژنتیکی هر سلول انسانی حدود دو متر است. حال به این می پردازیم که چگونه این موجودی دو متری داخل سلول پنج میکرومتری جا شده است به طوری که سلول، جایگاه زن های ضروری را می دارد.

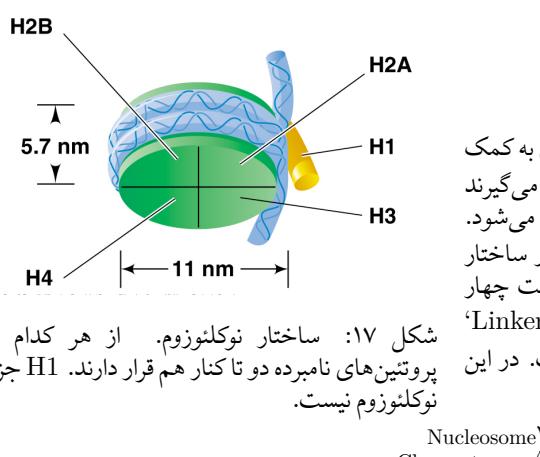


شکل ۱۶: پکیج کردن مولکول DNA

به طور کلی در پکیج کردن مولکول DNA دو نوع پروتئین به کار میرود:

- هیستونی^۲

- غیر هیستونی^۳



شکل ۱۷: ساختار نوکلئوزوم. از هر کدام از پروتئین های نامبرده دو تا کنار هم قرار دارند. H1 جزء نوکلئوزوم نیست.

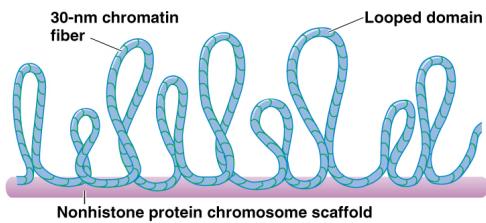
پروتئین های هیستونی بار مثبت دارند و ساختار پایه پکیج کردن یعنی نوکلئوزوم به کمک آن ها شکل می گیرد. در مرحله اول هشت مولکول پروتئین در کنار یکدیگر قرار می گیرند و سپس رشته DNA دور آن می پیچد به این ساختار یک نوکلئوزوم^۴ گفته می شود. نوکلئوزوم به همراه پروتئین H1 کروماتوزوم^۵ است. تمام پروتئین های که در ساختار کروماتوزوم به کار می رود هیستونی هستند. همان طور که در شکل ۱۶ قسمت چهار مشاهده می شود به قسمتی از مولکول DNA که بین دو نوکلئوزوم قرار می گیرد 'Linker' گفته می شود. به طور میانگین هر Linker از ۷۵ جفت باز تشکیل شده است. در این مرحله قطر ساختار به ۱۱ نانومتر میرسد.

DNA packaging^۱
Histones^۲
Nonhistones^۳

در مرحله بعد نوکلئوزوم‌ها به کمک پروتین H1 به هم نزدیک می‌شوند و قطر ساختار را به ۳۰ نانومتر می‌رسانند.

کروماتین ۳۰ نانومتری خم می‌شود و حلقه‌های با طول میانگین ۳۰۰ نانومتر را می‌سازند. این حلقه‌ها به یک پروتین غیر هیستونی (nonhistone protein scaffolding) می‌چسبند.

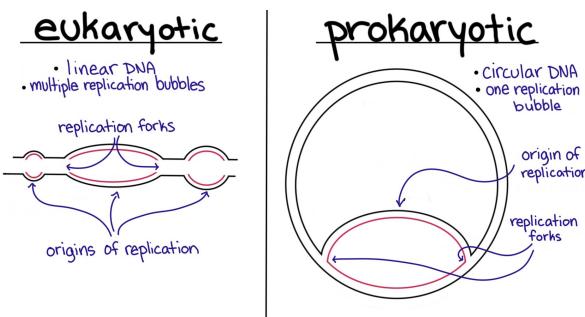
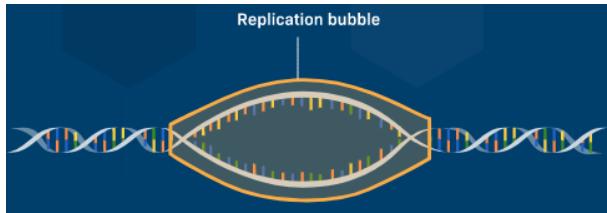
پروتین‌های غیر هیستونی عموماً بار منفی دارند و در نتیجه به سمت پروتین‌های هیستونی جذب می‌شوند و این در فرآیند پکیج کردن مولکول DNA مفید است. پروتین‌های هیستونی که در مراحل اولیه‌ی پکیج کردن به کار می‌روند دارای تنوع کمی هستند. این تنوع حتی در جانداران متفاوت نیز کم است و طبیعت سعی داشته است با کمترین تغییر آن‌ها را به نسل بعد منتقل کند. اما پروتین‌های غیر هیستونی که در مراحل انتهایی پکیج کردن به کار می‌روند دارای تنوع بسیار زیادی هستند. هم در جانداران متفاوت فرق دارند و هم در سلول‌های مختلف یک گونه. در واقع همین تفاوت در پروتین‌های غیر هیستونی است که تفاوت سلول‌ها را بیان می‌کند. همانطور که در شکل ۱۸ مشخص است نقاطی که در بالای حلقه قرار می‌گیرند احتمال بیشتری برای رونویسی دارند. اینکه کدام قسمت از حلقه در پایین و کدام قسمت در بالا قرار می‌گیرند را پروتین‌های هیستونی مشخص می‌کنند.



شکل ۱۸: حلقه‌های مولکول DNA به طول متوسط ۳۰۰ نانومتر

۱۱۰۲ همانندسازی دی ان ای

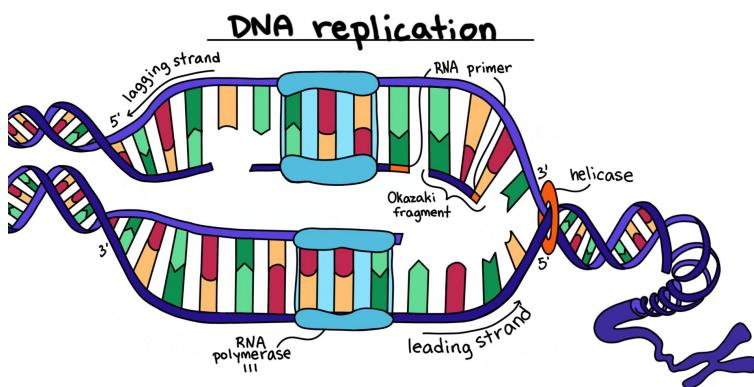
در طی تقسیم سلولی نیاز است که مقدار ماده ژنتیکی دو برابر شود و هر رشته DNA باید همانند خود را بسازد که به این فرآیند، همانندسازی DNA کفته می‌شود.



روی یکی از رشته‌ها که به آن leading strand گفته می‌شود، حرکت می‌کند. برای رشته مقابله‌یعنی از سمت lagging strand leading strand به صورت پیوسته است اما در DNA، lagging strand به صورت چهارچوبی در جهت^{5'} به^{3'} و اما نکته‌ای در جهت^{5'} به^{3'} است و دیگری در جهت^{3'} به^{5'}. و اما نکته‌ای که وجود دارد این است که آنزیم DNA پلیمراز تنها در جهت^{3'} به^{5'} می‌تواند حرکت کند چرا که ساخت پروتئین تنها در جهت^{5'} به^{3'} انجام می‌شود. شکل ۱۹ را مشاهده کنید. در نتیجه این آنزیم ابتدا پلیمراز III را بر روی نخ رشته قرار می‌دهد. اما در RNA leading strand یک RNA Primer ابتدا آنزیم Okazaki fragment را تهیی می‌کند. همانندسازی به این معنی که یکی در مراحله بعد به کمک آنزیم III پلیمراز DNA مکمل که درون غشا قرار دارند در مقابل نخ قرار می‌گیرند.

برای فهم کامل همانندسازی باید به ساختار مولکول DNA توجه کنیم. همانطور که قبله گفته شد دو رشته مولکول DNA به صورت antiparallel در مقابل همیگر قرار می‌گیرند که این معنی که یکی در جهت^{5'} به^{3'} است و دیگری در جهت^{3'} به^{5'}. و اما نکته‌ای که وجود دارد این است که آنزیم DNA پلیمراز تنها در جهت^{3'} به^{5'} می‌تواند حرکت کند چرا که ساخت پروتئین تنها در جهت^{5'} به^{3'} انجام می‌شود. شکل ۱۹ را مشاهده کنید. در نتیجه این آنزیم ابتدا

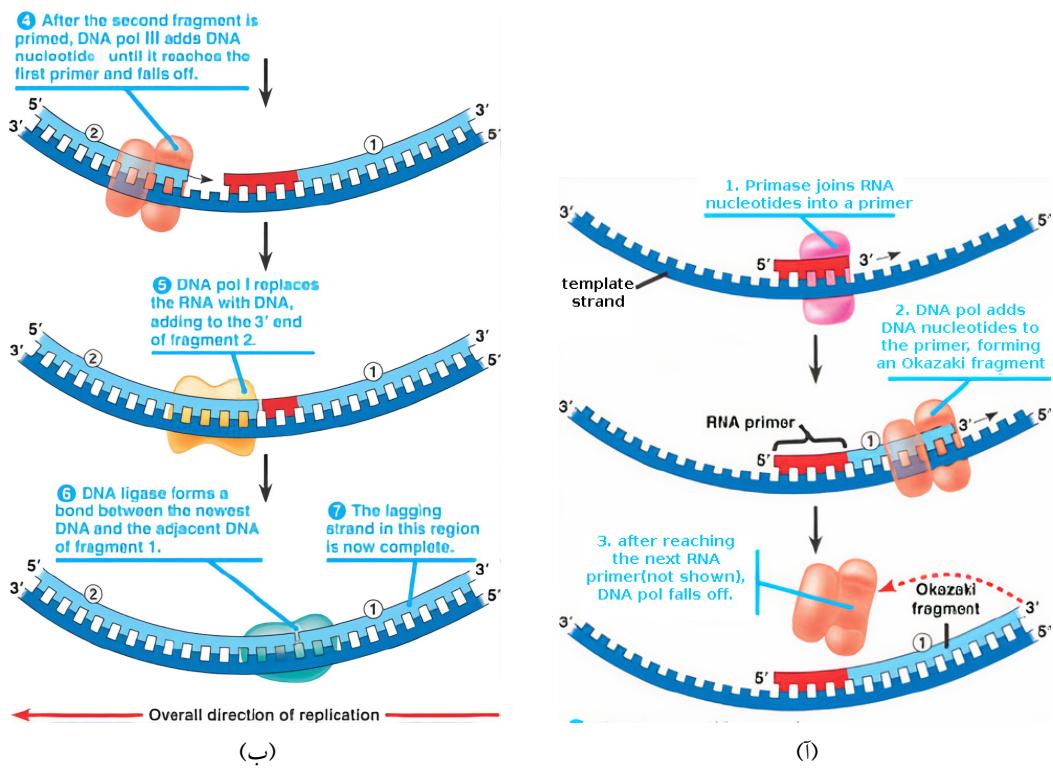
پس از باز شدن رشته توسط آنزیم هلیکاز، آنزیم پرایماز^۴ یک RNA به یک نخ از رشته DNA متصل می‌کند که به آن primer می‌گویند. علت این کار این است که بعد از وصل شد این قطعه به نخ رشته DNA سایر نوکلئوتیدها به سمت آن جذب می‌شوند. در مرحله بعد به کمک آنزیم III پلیمراز^۵ نوکلئوتیدهای مکمل



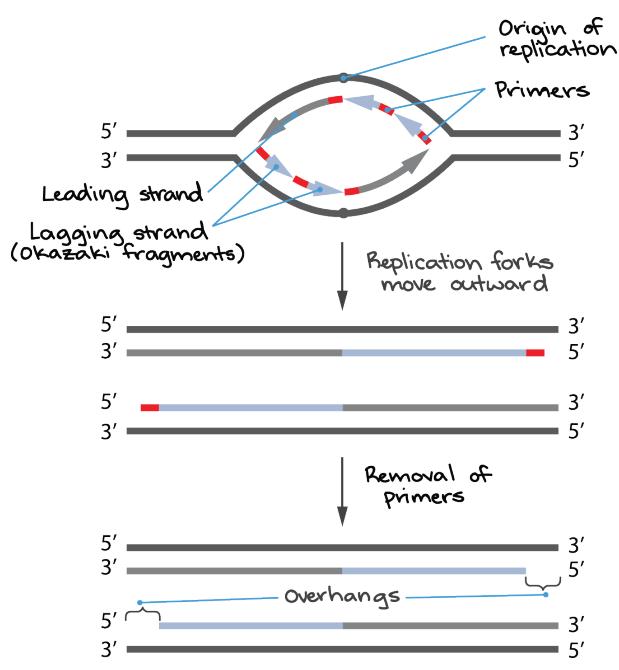
شکل ۱۹: همانندسازی DNA به کمک دو آنزیم هلیکاز و DNA پلیمراز در سلول یوکاریوتی

Primas^۴
DNA polymerase III^۵

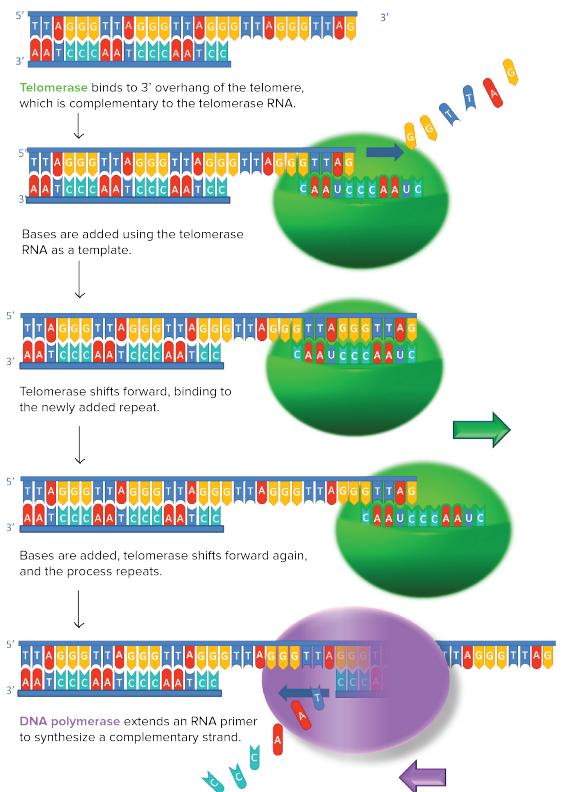
DNA replication^۱
Helicase^۲
Parallel^۳



شکل ۲۰: مراحل همانندسازی دی ان ای



بعد از انجام همانندسازی توسط DNA پلیمراز III نیاز است که RNA Primerها حذف شوند و جای آنها نخ DNA قرار گیرد. Okazaki fragment بعد از تمام شدن هر lagging strand در سلول های پروکاریوتی نیز با توجه به اینکه Okazaki fragment ای که مربوط به RNA primer باشد را با DNA چیزی است را با جایگزینی می کند. سپس آنزیم لیگاز^۱ پیوند بین دو تکه DNA را برقرار می کند. به شکل ۲۰ توجه کنید. در سلول های پروکاریوتی نیز با توجه به اینکه کروموزوم حلقوی دارند، بعد از اتمام همانندسازی در یک جهت DNA پلیمراز III به RNA primer می رسد و در نتیجه DNA پلیمراز III رشته را رها می کند و DNA پلیمراز I، RNA primer را با DNA جایگزین می کند. در سلول های یوکاریوتی جایگاه اولین پرایمائر در انتهای کروموزوم توسط DNA پلیمراز III تشخیص داده نمی شود در نتیجه این قسمت از DNA از بین می روید و در نتیجه در هر بار انجام همانندسازی مقدار کمی از دم کروموزوم از بین می روید. برای جلوگیری از بین رفتن ژن ها کروموزوم یوکاریوتی قسمتی به اسم تلومر^۲ دارد. در واقع تلومر در دو سر کروموزوم قرار دارد. تلومر از تکرار صدها یا هزاران بار یک دنباله کوتاه DNA تشکیل شده است. این دنباله در جانداران مختلف فرق دارد اما در انسان و سایر پستانداران به صورت ۳'-TTAGGG-5' است. تلومر عمر انسان را مشخص می کند چرا که با کوتاه شدن تلومر ژن های حساس نیز از بین می روند و عملکرد سلول مختل می شود. در واقع به همین خاطر است که سلول تعداد محدودی تقسیم انجام می دهد.



شکل ۲۱: انزیم تلومراز از کوتاه شدن DNA در سلولهای جنسی جلوگیری می‌کند.

نکته‌ای که وجود دارد این است که اگر این کوتاه شدن تلومراز در سلولهای جنسی نیز اتفاق بیافتد، نسل به نسل ماده رثتیک کوتاه می‌شود و در نتیجه گونه منقرض می‌شود. به همین علت آنزیمی به اسم تلومراز^۱ یک تکه اضافه به انتهای کروموزوم اضافه می‌کند. در شکل ۲۱ نحوه عملکرد این آنزیم نشان داده شده است.

در رشته جدید ایجاد شده یک از رشته قبلی گرفته شده و یک Strand توسط آنزیم DNA پلیمراز ساخته شده است به همین علت گفته می‌شود که همانندسازی DNA به صورت نیمه حفظ شده^۲ است. آنزیم DNA پلیمراز عمل دیگری نیز انجام می‌دهد که ویرایش^۳ نام دارد. طی ویرایش آنزیم روی رشته حرکت می‌کند و اگر نوکلئوتیدی به اشتیاه در رشته قرار گرفته باشد با نوکلئوتید درست جایگزین می‌کند.

proofreading*

Telomerase[†]
Semi conservative[†]

۱۲۰۲ آغاز هماندسازی دی ان ای در ای کولاوی

هماندسازی دی ان ای در ای کولاوی سه مرحله دارد:

- chain initiation
- chain extension
- chain termination

باکتری E. coli دارای یک کروموزوم حلقوی است. این کروموزوم حلقوی دارای دنباله‌ای کوتاه از نوکلئوتیدها است که replication origin (oriC) نام دارد. oriC مخفف origin of Chromosomal DNA است. دارای ۲۴۵ جفت باز است که نسبت به سایر باکتری‌ها به شدت محافظت می‌شود.

دارای چند نوع ناچیه مهم است که در شروع هماندسازی اهمیت دارند:

oriC دارای ۵ جایگاه R است که هر کدام از ۹ جفت نوکلئوتید تشکیل شده‌اند. این ۵ جایگاه یک binding site برای پروتئین DnaA می‌کنند.

آغاز کننده یعنی DnaA ایجاد می‌کنند.

I sites این جایگاه‌ها نیز میزبان DnaA هستند.

DNA unwinding element (DUE) دنباله‌ای از سه بار تکرار ۱۳ جفت باز است که حفظ بازهای A-T در آن زیاد است. با توجه به اینکه بین باز آدنین و تیمین دو پیوند هیدروژنی برقرار می‌شود و قدری ناچیه غنی از این جفت باز باشد نسبتاً سست‌تر است و آسان‌تر گستته می‌شود.

IHF binding site for the protein IHF (IHF مخفف عامل میزبان ادغام^۲ است.)

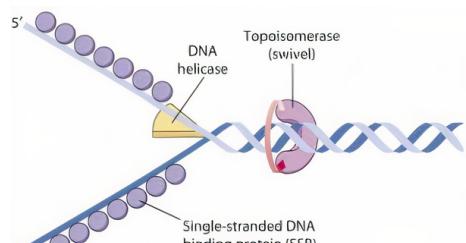
FIS binding site for the protein FIS (FIS مخفف عامل تحریک وارونگی^۳ است.)

GATC methylation sites جایگاه‌هایی برای گروه متیل



همانطور که در شکل ۲۲ مشخص است پروتئین DnaA به همراه چند پروتئین دیگر به DNA می‌چسبید و این باعث می‌شود تا AT-rich region باز شود سپس دو آنزیم هلیکاز به دو سمت این Replication bubble می‌چسبند و شروع به باز کردن بیشتر این ناحیه می‌کنند.

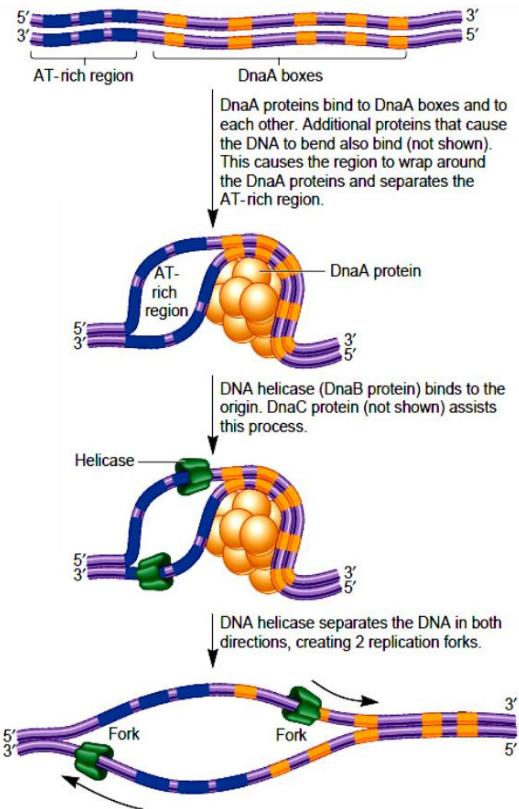
همانطور که در شکل ۲۳ مشاهده می‌کنید با حرکت هلیکاز به سمت جلو دو اتفاق می‌افتد اول اینکه ممکن است رشته پشت سر آن دوباره به هم بچسبد به همین خاطر پروتئین‌هایی به نام Single Stranded Binding Protein (SSBP) به دو نخ رشته DNA پیچسبند تا فرستت برای هماندسازی این قسمت فراهم شود. دوم اینکه با حرکت هلیکاز به سمت جلو رشته DNA در جلو آن فشرده می‌شود به همین خاطر Topoisomerase over winding از DNA را می‌چرخاند تا فشردگی آن کم شود یا به اصطلاح از جلوگیری می‌کند.



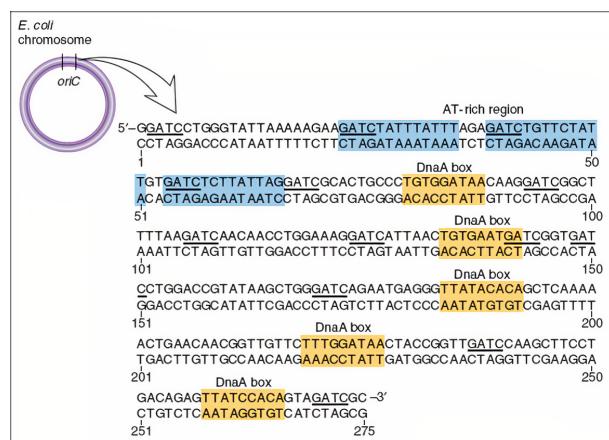
شکل ۲۳ Single stranded binding proteins and topoisomerase

factor for inversion stimulation*

E. coli integration host factor†



شکل ۲۲: آغاز همانندسازی در ای کولاوی



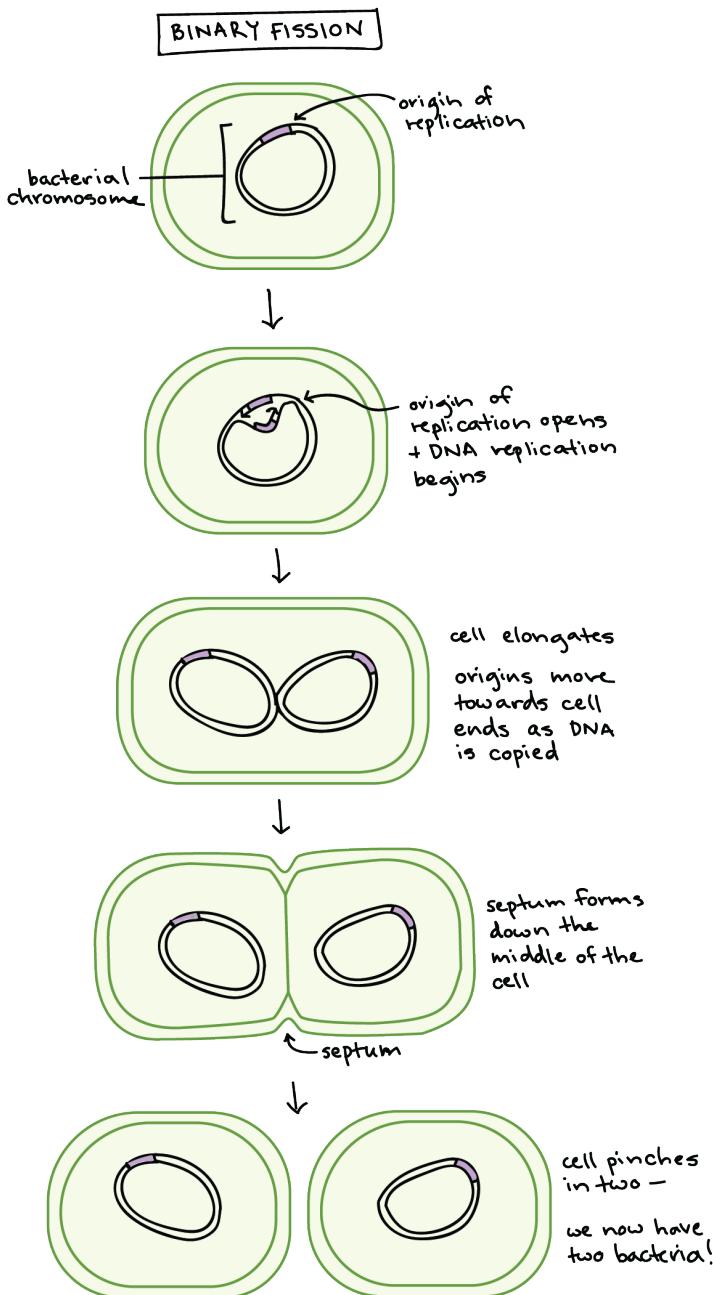
۱۳۰۲ تقسیم سلولی

۱۰۱۳۰۲ تقسیم دوتایی در باکتری ها

تقسیم سلولی در جاندارانی مثل باکتری ها ساده تر از تقسیم سلولی در یوکاریوت ها است. باکتری ها دارای DNA حلقوی هستند و به روش تقسیم دوتایی تکثیر پیدا می کنند. تنها علت برای تقسیم سلولی در باکتری ها تولید مثال است.

باکتری ها برخلاف سلول های یوکاریوتی اغلب تنها یک کروموزوم حلقوی دارند. و هیچگاه هسته ندارند با این حال کروموزوم آنها درون ناحیه ای به نام نوکلنوید^۲ قرار دارد.

تقسیم دوتایی با همانندسازی DNA آغاز می شود. در DNA حلقوی تنها یک origin point وجود دارد و همانندسازی انقدر ادامه پیدا می کند تا در نقطه مقابل به هم برسد. طی این همانندسازی origine point ها به سمت مخالف می روند و به همراه خود کروموزوم ها رانیز می کشند.



Nucleoid^۱

Binary fission^۱

۲۰۱۳۰۲ تقسیم سلولی میتوز

همه سلول‌های یوکاریوتی دارای یک چرخه زندگی^۱ هستند که طی آن رشد می‌کنند و سپس تقسیم می‌شوند و دو سلول دختری می‌سازند. چرخه زندگی سلول دارای دو بخش اصلی است:

- اینترفاز^۲ که طی آن سلول رشد می‌کند و آماده تقسیم می‌شود.
- میتوتیک فاز^۳ که طی آن سلول تقسیم می‌شود.

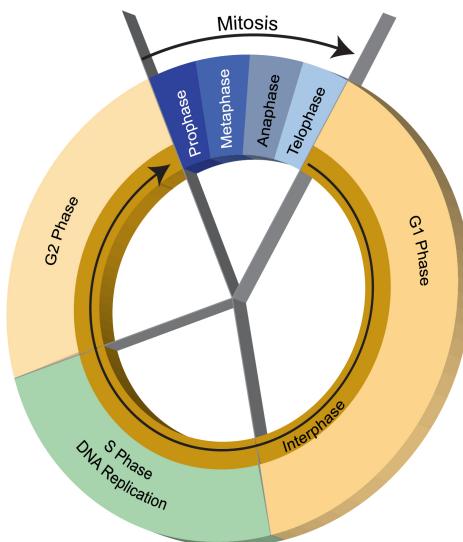
اینترفاز خود شامل سه مرحله است:

G₁ Phase طی این مرحله سلول رشد می‌کند و بزرگ می‌شود.
S Phase در این مرحله همانندسازی DNA رخ می‌دهد.

G₂ Phase طی این مرحله نیز سلول رشد می‌کند. همچنین اندامک‌های لازم همانندسازی می‌کنند و شرایط برای تقسیم سلولی مهیا می‌شود.

میتوتیک فاز نیز خود از دو مرحله تشکیل شده است:

- میتوز^۴
- سیتوکینز^۵



شکل ۲۴: چرخه زندگی سلول

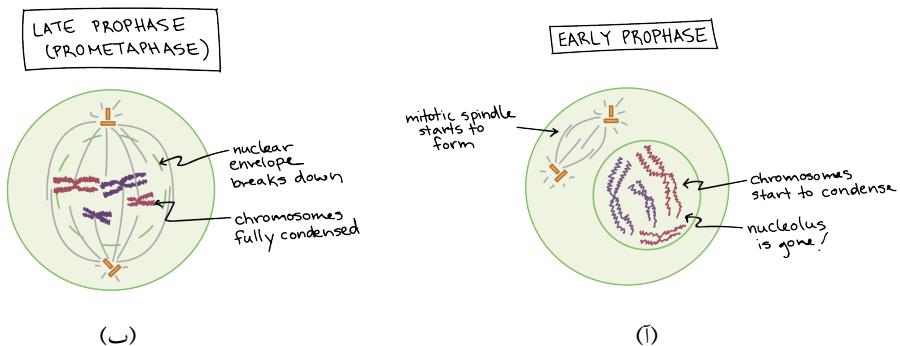
میتوز خود از چهار مرحله تشکیل شده است:



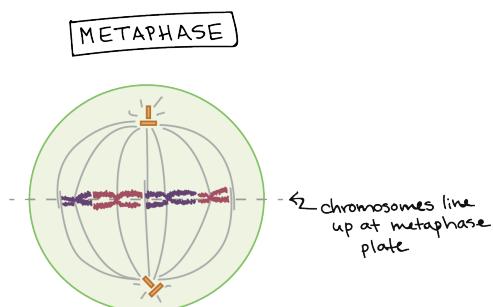
در این مرحله رشته‌های کروماتینی ضخیم، کوتاه و قابل رؤیت می‌شوند. پوشش هسته ناپدید می‌شود و با دور شدن سانتریول‌ها از یکدیگر دوک شکل می‌گیرد. **Prophase**

Mitosis^۴
Cytokinesis^۵

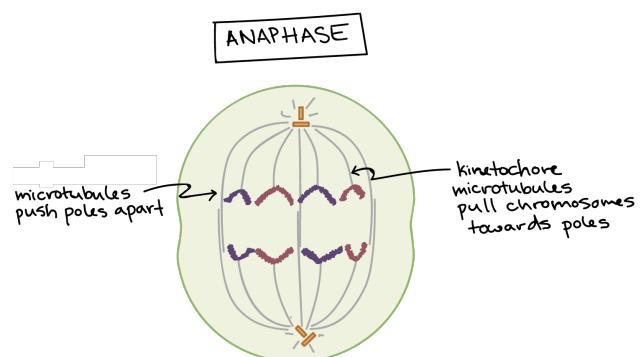
Cell cycle^۱
Interphase^۲
Mitotic (M) phase^۳



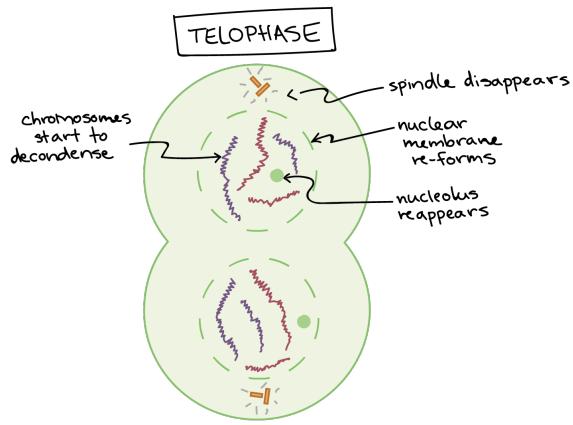
متا به معنی وسط است. در متافاز کروموزومها به سمت وسط سلول حرکت می‌کنند و در سطح استوایی سلول ردیف می‌شوند. در متافاز دو کروماتید هر کروموزوم حداکثر فشردگی را دارند.



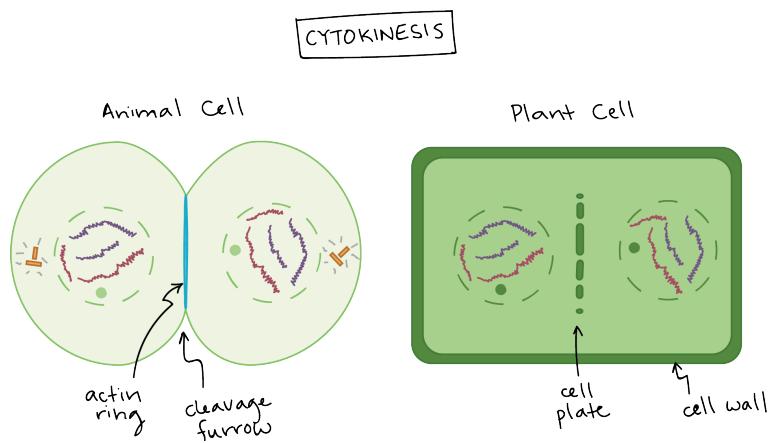
طی آنافاز کروماتیدهای خواهری از هم جدا می‌شوند و با کوتاه شدن رشته‌های دوک به سمت قطب کشیده می‌شوند.



در هر دو قطب پوشش هسته کروموزوم‌ها را احاطه می‌کند. کروموزوم‌ها به مرور از حالت فشردگی خارج می‌شوند. رشته دوک از بین می‌رود.



طی سیتوکینز غشا سلول مادری به دو قسمت تقسیم می‌شود و دو سلول دختری کامل می‌شوند. در سلول‌های جانوری و دیگر سلول‌هایی که دیواره ندارند، طی سیتوکینز، کمربندی از رشته‌های پروتئینی در میان سلول شکل می‌گیرد که با تنگ شدن آن سلول به دو نیمه تقسیم می‌شود. در سلول‌های گیاهی و زیکول‌هایی که توسط دستگاه گلزاری ساخته شده‌اند به میانه سلول حرکت می‌کنند و در آنجا به یک دیگر می‌پیوندند و صفحه‌ای را پدید می‌آورند. این صفحه در واقع دیواره‌ای است که با غشا احاطه شده است.



۳۰۱۳۰۲ تقسیم سلولی میوز

تقسیم میوز سلول‌های دختری ایجاد می‌کند که عیناً شبیه به سلول مادر هستند. این تقسیم استفاده‌های مختلفی دارد به عنوان مثال هنگام رشد یا ترمیم زخم. اما میوز تنها با یک هدف استفاده می‌شود و آن تولید گامت^۲ (سلول جنسی و یا اسپرم^۳ و تخمک^۴) است. با تقسیم میوز سلول‌های دختری به وجود می‌آید که دقیقاً نیمی از کروموزوم‌های مادری را دارند. در انسان، میوز، سلول دیپلوبلندی^۵ را به دو سلول هاپلوبلندی^۶ تقسیم می‌کند.

تقسیم میوز از بسیاری جهات همانند تقسیم میتوز است. با این حال تقسیم میوز پیچیده‌تر است چرا که علاوه براین که همانند تقسیم میتوز باید کروماتیدهای خواهری^۷ هر کروموزوم را جدا کند، میبایست کروموزوم‌های همتا (همولوگ)^۸ را نیز از هم جدا کند.

تقسیم سلولی میوز در دو مرحله انجام می‌گیرد:

- میوز I: جدا کردن کروموزوم‌های همتا

- میوز II: جدا کردن کروماتیدهای خواهری

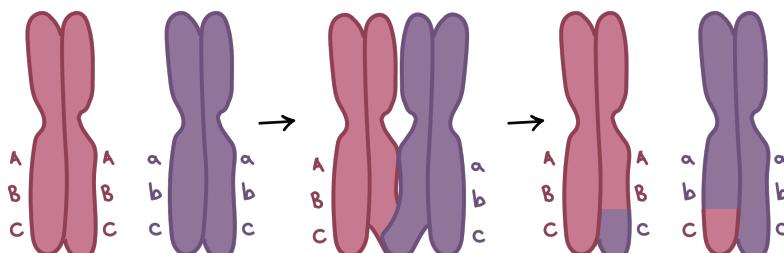
قبل از شروع تقسیم میوز همانند تقسیم میتوز، سلول وارد مرحله اینترفاز می‌شود. در مرحله G_1 سلول رشد می‌کند. در مرحله S کروموزوم‌ها همانندسازی می‌کنند. در مرحله G_2 شرایط لازم برای تقسیم فراهم می‌شود.

Prophase I

- کروموزوم‌های مضاعف شده فشرده و قابل رؤیت می‌شوند.

- غشای هسته تجزیه می‌شود.

- کروموزوم‌های همتا عمل Cross over را انجام می‌دهند.



- کروموزوم‌های همتا که هر یک دو کروماتیدی هستند از طول کنار یک دیگر قرار می‌گیرند و ساختاری را به وجود می‌آورند که تراد^۹ نام دارد. در واقع در Cross over نیز کروموزوم‌ها به همین صورت هستند اما در تصویر قبل برای سادگی این طور نمایش داده شده است. شکل ۲۶ را مشاهده کنید. بیش از یک Cross over هم اتفاق می‌افتد حتی تا ۲۵! نطاً که در آنها Cross over اتفاق می‌افتد کم و بیش تصادفی هستند.

Metaphase I

- ترادها به وسیله رشته‌های دوک در سطح استوایی سلول ردیف می‌شوند.

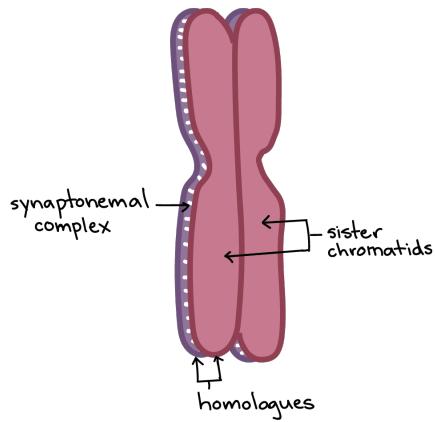
- ترتیب کروموزوم‌های همتا تصادفی است و به همین علت گامت‌هایی با اطلاعات ژنتیکی متفاوت ایجاد می‌شوند.

Anaphase I

- در این مرحله کروموزوم‌های همتا از یکدیگر جدا می‌شوند و هر یک به سمت قطب کشیده می‌شوند.

Haploid ^۹	Meiosis ^۱
Sister chromatids ^۷	Gamete ^۱
homologous chromosomes ^۸	Sperm ^۱
Tetrad ^۹	Egg ^۱

Diploid ^۸



شکل ۲۶: کروموزوم‌های همتاکه در مرحله پروفاز کنار هم قرار گرفته‌اند

Telophase I

- رشته‌های دوک از بین می‌روند.
- در بعضی از سلول‌ها کروموزوم‌ها را پوشش هسته احاطه می‌کند اما در بعضی دیگر این کار انجام نمی‌شود چرا که سلول وارد تقسیم بعدی می‌شود.
- در هر یک از هسته‌ها عدد جنسی نصف شده است چرا که از هر کروموزوم همتا فقط یکی وجود دارد.

میوز II همانند تقسیم میتوز است:

Prophase II

- غشای هسته تجزیه می‌شود.
- رشته‌های دوک تشکیل می‌شوند.

Metaphase II

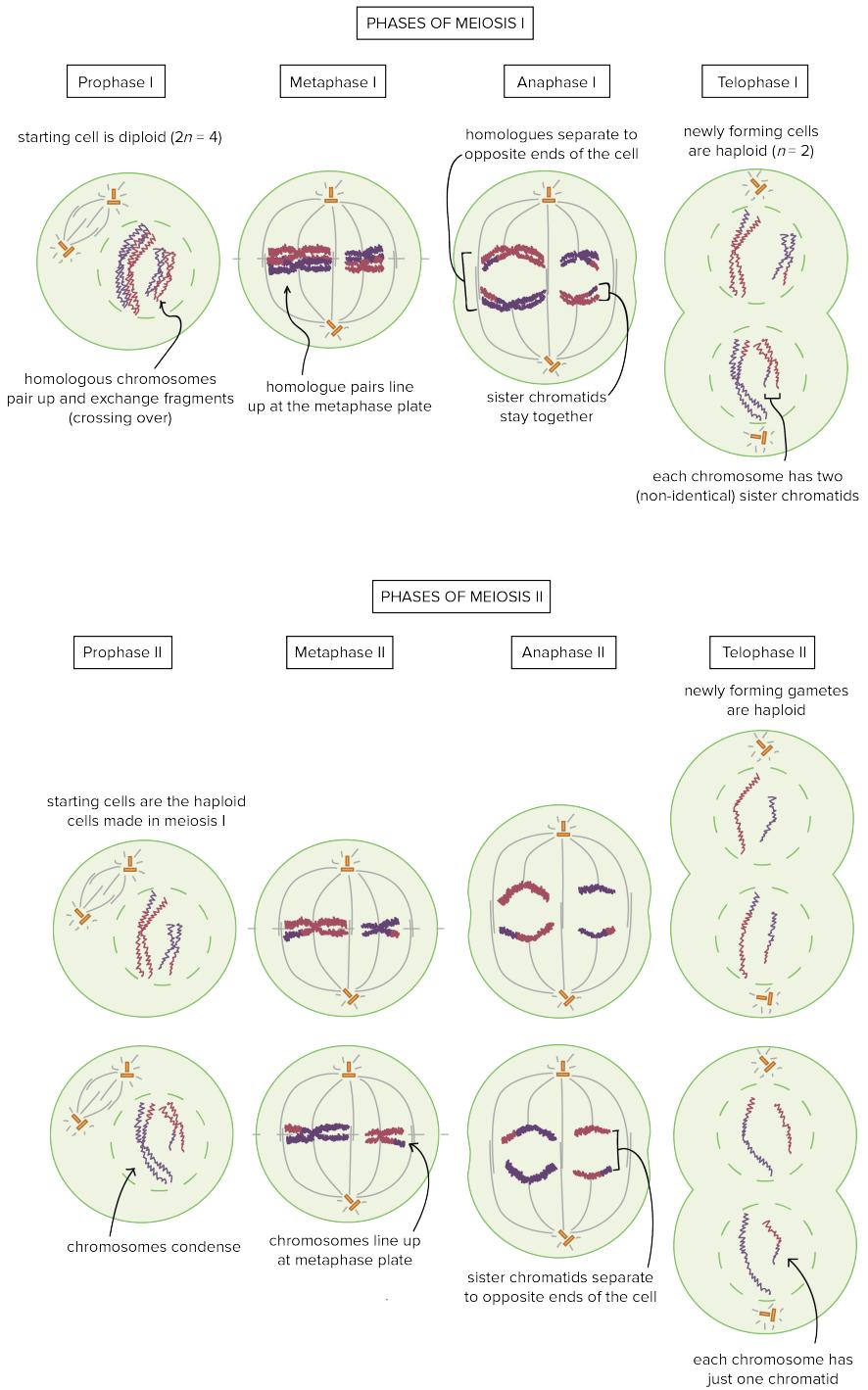
- کروموزوم‌ها به وسیله رشته‌های دوک در سطح استوایی سلول ردیف می‌شوند.

Anaphase II

- در این مرحله کروماتیدهای یک کروموزوم از یکدیگر جدا می‌شوند و هر یک به سمت قطب کشیده می‌شوند.
- در این مرحله برخلاف میتوز از هر کروموزوم همتا فقط یکی وجود دارد.

Telophase II

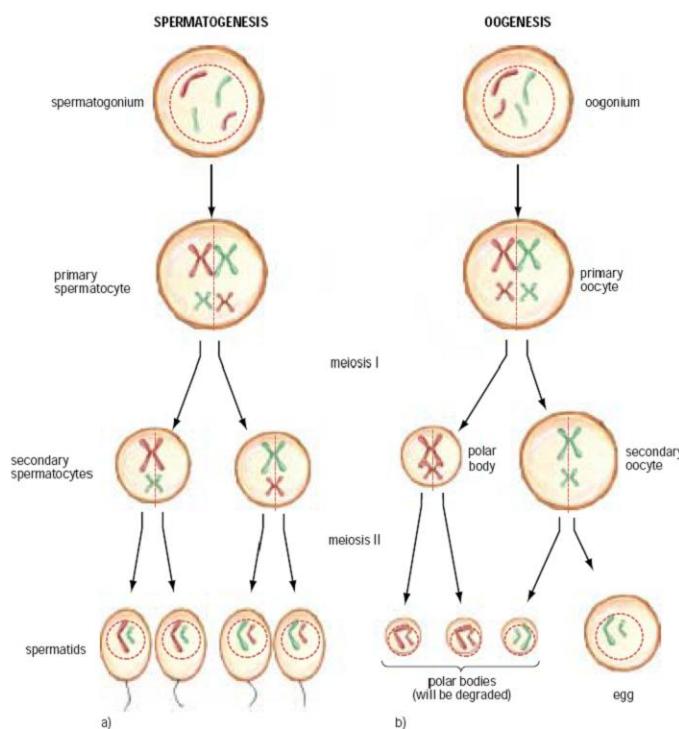
- رشته‌های دوک از بین می‌روند.
- کروموزوم‌ها را پوشش هسته احاطه می‌کند.



شكل ٢٧: ميوز I و ميوز II

۴۰۱۳۰۲ میوز در انسان

همان طور که در شکل ۲۸ مشاهده می‌کنید تقسیم میوز در جنس نر اسپرم‌های با اندازه مساوی ایجاد می‌کند اما در نوع ماده اینگونه نیست در واقع در هر دو مرحله از میوز تقریباً تمام سیتوپلاسم به یکی از دو سلول دختر منتقل می‌شود در نتیجه در انتهای این دو مرحله از میوز دختر به دلیل نداشتن سیتوپلاسم از بین می‌روند. سایر سلول‌های دختر از میوز نر اسپرم‌ها در تمام طول زندگی به وجود می‌آیند اما تخمک‌ها از بدبو تولد در تخمدان هستند و بعد از این دیگر تخمکی ایجاد نمی‌شود. این نکته تخمک‌ها از ابتدا در رحم هستند باعث می‌شود که با بالاتر رفتن سن در جنس ماده احتمال آسیب دیدن آنها نیز بیشتر شود.



شکل ۲۸: تولید اسپرم و تخمک

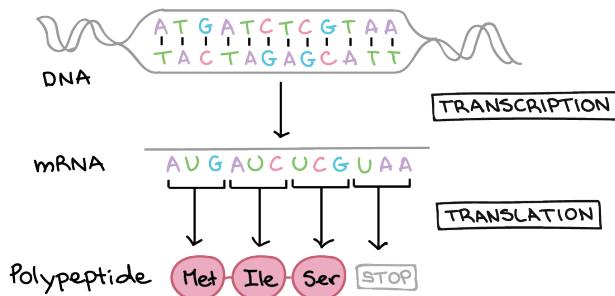
۵۰۱۳۰۲ کروموزوم‌های جنسی

در انسان ۲۳ جفت کروموزوم وجود دارد. از این ۲۳ جفت کروموزوم ۲۲ جفت غیر جنسی است که به آنها autosome می‌گویند و هر جفت از این ۲۲ جفت نسبت به هم Homologous هستند اما کروموزوم‌های جنسی^۱ ممکن است Homologous باشند یا نباشند. به عنوان مثال در انسان جنس نر دارای کروموزوم‌های جنسی X و Y است که نسبت به هم همولوگ نیستند اما در جنس ماده کروموزوم‌های جنسی هر دو X هستند که همولوگ می‌باشند. به جنس ماده Homogametic می‌گویند چرا که تنها یک نوع گامت از نظر کروموزوم جنسی تولید می‌کند و به جنس نر Heterogametic می‌گویند چرا که از نظر جنسی دونوع گامت تولید می‌کند.

sex chromosomes¹

۱۴۰۲ سنترال دوگما

THE CENTRAL DOGMA

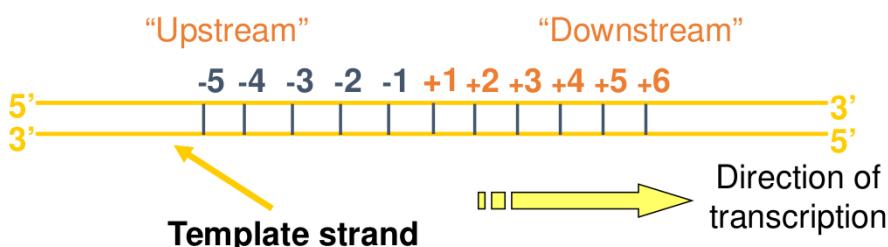


شکل ۲۹: فرایند Central dogma

هر سلولی چه از نوع بیوکاربیوتی باشد و چه از نوع پروکاربیوتی دارای فرآیند سنترال دوگما است که طی آن اطلاعات ژنتیکی به پروتئین تبدیل می‌شود. طی این فرآیند ابتدا از روی ماده ژنتیکی مولکول RNA ساخته می‌شود سپس این مولکول‌ها به ریبوزوم رفته و از روی آن‌ها پروتئین ساخته می‌شود. همان‌طور که در شکل ۲۹ مشاهده می‌شود این فرآیند شامل دو مرحله است.

۱۰۱۴۰۲ ژن

هر بخشی از DNA که از روی آن عمل رونویسی انجام بگیرد ژن نام دارد.



یک نکته که باید به آن توجه کرد این است که در شماره گذاری نوکلئوتیدهای یک ژن عدد صفر وجود ندارد. ژن دارای نواحی است که در رونویسی آن نقش ایفا می‌کنند از جمله:

- Promoter که در ناحیه بالا دستی ۳ ژن قرار دارد.
- Terminator که در ناحیه پایین دستی ۳ ژن قرار دارد.

یکی از کارهایی که محققان انجام می‌دهند این است که این نواحی مهم را پیشیبینی کنند. که در واقع با این کار ژن‌ها و عوکسرد سلول مشخص می‌شود.

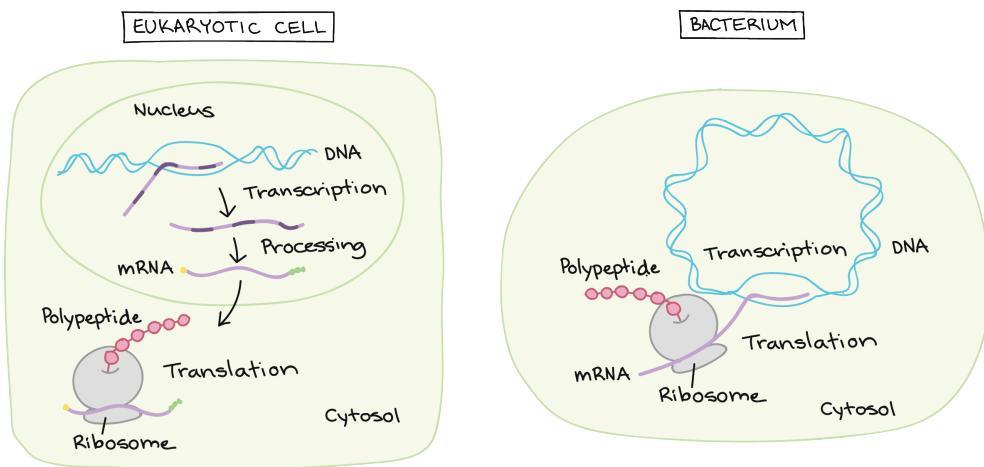
downstream*

Central dogma'
upstream'

۲۰۱۴۰۲ رونویسی

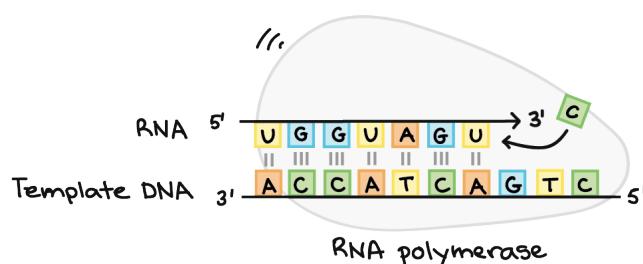
برای اینکه سلول بتواند از روی ژن‌های خود پروتئین سازد ابتدا نیاز است که به تولید mRNA پردازد. این کار مزایای بسیاری دارد. به عنوان مثال وقیعی که از روی یک ژن یک mRNA transcript می‌شود این mRNA transcript می‌تواند بارها مورد استفاده قرار گیرد و از روی آن پروتئین ساخته شود در نتیجه به افزایش سرعت بیان ژن کمک می‌شود. از طرفی در سلول‌های یوکاریوتی ماده‌ژنتیکی در هسته قرار دارد درحالی که ریبوزوم‌ها که کارخانه تولید پروتئین هستند درون سیتوزول قرار دارند در نتیجه سلول مجبور است که از یک مولکول واسطه یعنی mRNA استفاده کند.

به این عمل که طی آن از روی ژن mRNA ساخته می‌شود رونویسی گفته می‌شود. رونویسی در سلول یوکاریوتی پروکاریوتی متفاوت است چرا که در سلول یوکاریوتی اگر mRNA به صورت خام وارد سیتوزول شود توسط آنزیم‌ها تجزیه می‌شود. اما در سلول‌های پروکاریوتی پیش‌پردازشی انجام نمی‌شود چرا که ماده‌ژنتیکی در سیتوزول قرار دارد. توجه شود که در سلول‌های یوکاریوتی بعضی از پروتئین‌ها داخل هسته ساخته می‌شوند. این نکته در کارهای محاسباتی اهمیت دارد چرا که یکی از کارهای محاسباتی این است که از روی سیگنال تشخیص داده شود که پروتئین مریبوطه داخل هسته ساخته می‌شود و یا خارج از آن.



اصلی‌ترین آنزیم در رونویسی RNA polymerase است که نحوه عمل آن مانند DNA polymerase است با این تفاوت که RNA polymerase از روی mRNA template strand مولکول می‌سازد. mRNA، RNA polymerase، RNA template strand به 3' به 5' می‌سازد و هر نوکلئوتید را به سر 3' اضافه می‌کند.

RNA polymerase ها مولکول‌های بزرگی هستند که از چندین ریز‌عضو ۳' تشکیل شده‌اند. یوکاریوت‌ها دارای سه نوع RNA polymerase هستند: I، II و III. هر یک از این‌ها گروه خاصی از ژن‌ها را رونویسی می‌کنند. نوع I ژن‌های مریبوط به tRNA ها را رونویسی می‌کند. نوع II مریبوط به mRNA ها و بعضی snRNA ها است و نوع III ژن‌های مریبوط به tRNA ها، 5S RNA ها و snRNA ها را رونویسی می‌کند. گیاهان دو نوع RNA polymerase دیگر نیز دارند و آن نوع IV و V است که در سنتز انواع خاصی از RNA های کوچک کاربرد دارند. [؟]



subunit*

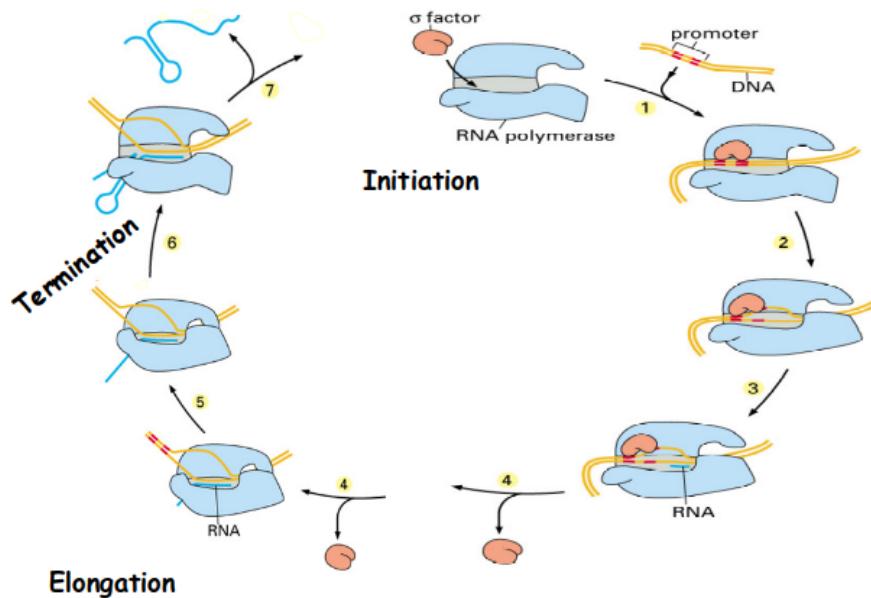
Transcription¹
messenger RNA¹

رونویسی شامل سه مرحله است:

۱ • آغاز

۲ • طویل شدن

۳ • پایان



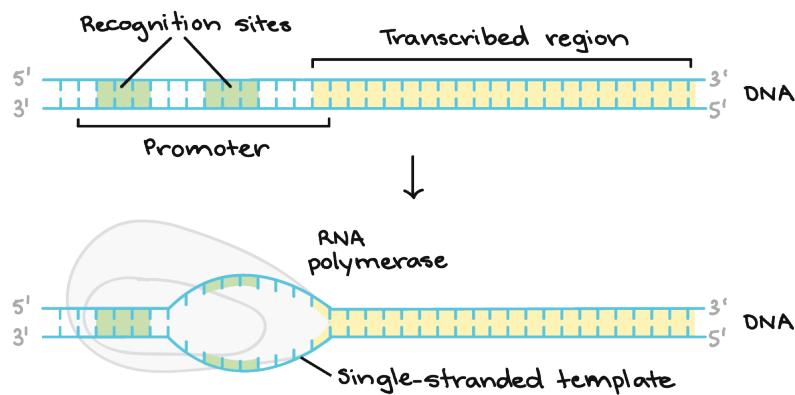
شکل ۳۰: رونویسی در باکتری

termination^{*}

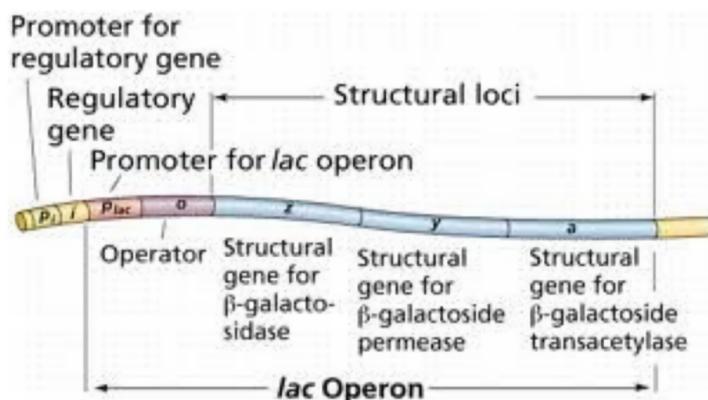
initiation^{*}
elongation^{*}

۳۰۱۴۰۲ آغاز رونویسی

برای شروع همانندسازی RNA باید به ژن متصل شود. این اتصال در ناحیه‌ای به نام promoter انجام می‌شود.



هر ژن (و یا گروهی از ژن‌ها که در باکتری با هم رونویسی می‌شوند) [؟] دارای promoter خاص خود هستند. باکتری‌ها می‌توانند ساختاری به نام operon داشته باشند که شامل چند ژن است که تنها یک ناحیه promoter دارند و همه این ژن‌ها همزمان بیان می‌شوند. بین از رونویسی mRNA تقسیم می‌شود و هر تکه مربوط به یک ژن است. یوکاریوت‌ها قادر چنین ساختاری هستند.



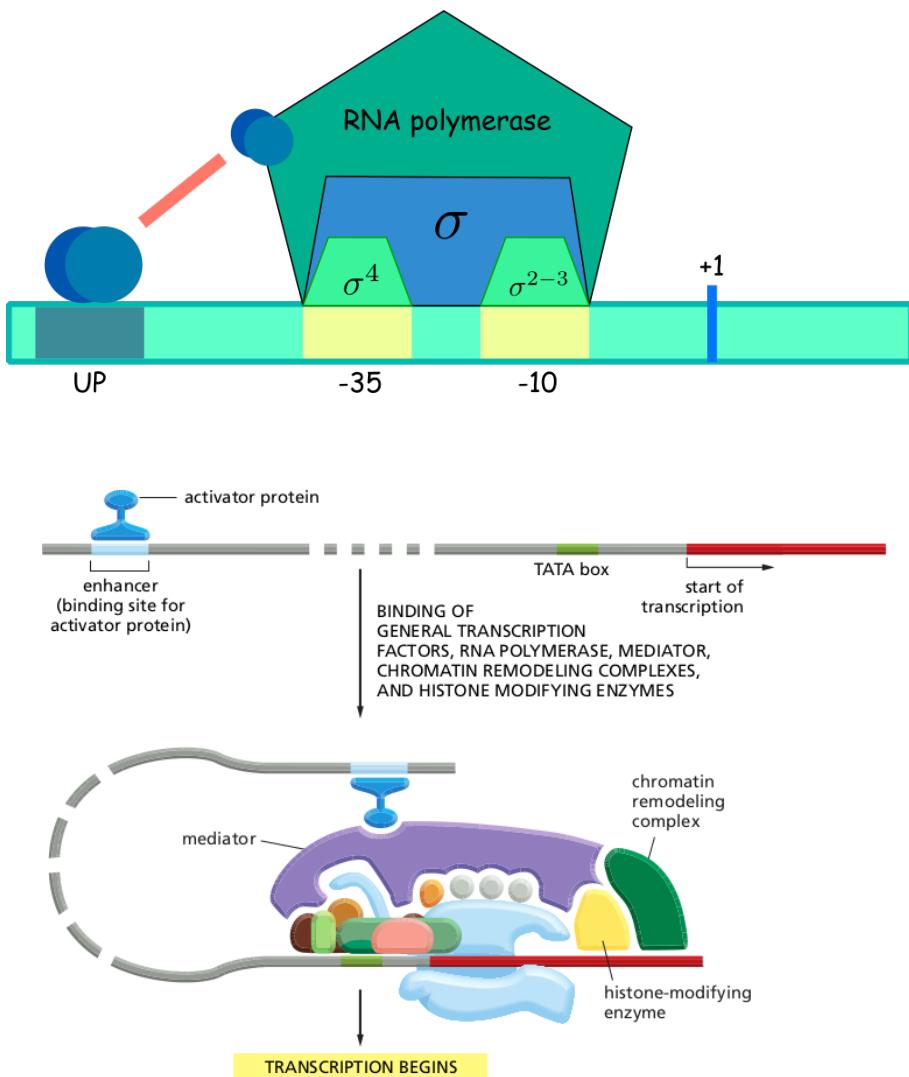
به طور کلی دو دسته promoter داریم:

، rRNA، tRNA این promoter ها مخصوص ژن‌هایی هستند که همیشه بیان می‌شوند به عنوان مثال ژن‌های مربوط به RNA polymerase و ribosomal proteins

مربوط به ژن‌هایی هستند که در شرایط خاصی بیان می‌شوند. اکثر ژن‌ها دارای این نوع promoter هستند.

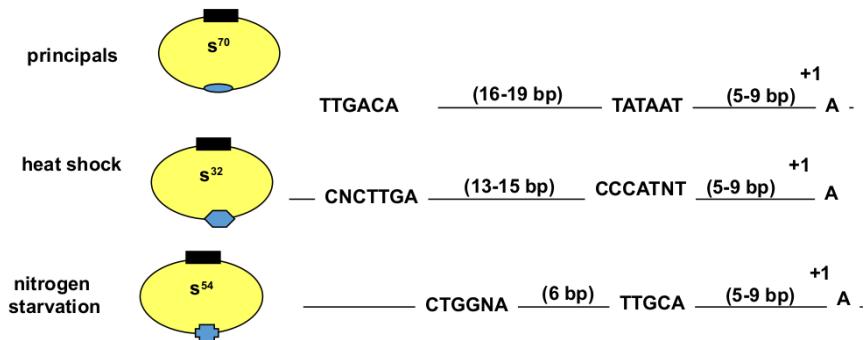
transcription factor RNA polymerase روی پرومتر کمک می‌کنند. به عنوان مثال اکثر ژن‌های باکتری با کمک زیرواحد σ^{70} می‌توانند شروع به رونویسی کنند. و چون σ^{70} همیشه در سلول وجود دارد، این ژن‌ها زیاد بیان می‌شوند. حال اگر ژنی از نوع inducible باشد از زیرواحدهای دیگری مانند σ^{54} کمک می‌کیرند.

علاوه بر TF ها پروتئین های دیگری به نام activator وجود دارند که در منطقه بالادستی ژن می نشینند و برای RNA polymerase کشش ایجاد می کنند. سلول از این پروتئین ها برای افزایش بیان ژن استفاده می کند.



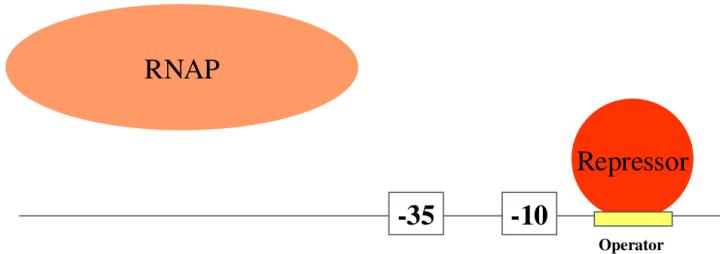
شکل ۳۱: Transcription initiation by RNA polymerase II in a eukaryotic cell

در شکل ۳۱ مشاهده می شود که یک activator می تواند در منطقه بسیار بالاتر از ژن بنشیند. در این حالت ساختار سه بعدی DNA در جذب کردن RNA polymerase دخیل است. همانطور که در شکل ۳۲ مشاهده می کنید در شرایط گوناگون باکتری TF های متفاوتی تولید می کند که این به نوبه خود باعث فعال شدن ژن های متفاوتی می شود که محصولات متناسب با محیط تولید می کنند. نکته دیگر اینکه به عنوان مثال هر چقدر ناحیه ۱۰-۱۱ TTGACA شیبه تر باشد کشش آن برای فاکتور σ بیشتر می شود. گاهی اوقات ممکن است جهش هایی در این منطقه ایجاد شود که موجب کاهش کشش شوند. به عنوان مثال ممکن است جهش های ایجاد شده در ژنوم فردی او را مجبور کند تا مقدار زیادی مواد ویتامینی بخورد تا ویتامین ها به سمت یک ناحیه کشش پیدا کنند.

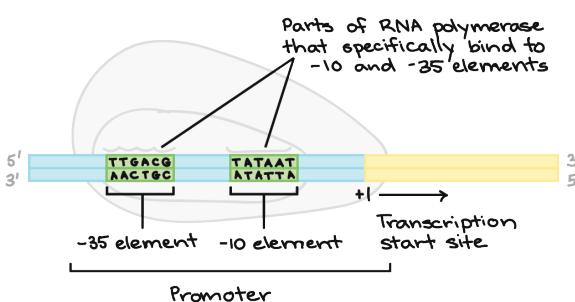


شکل ۳۲: n به معنای هر نوکلئوتیدی است. توالی های نشان داده شده همیشه به این صورت نیستند و ممکن است در یک گونه جهش هایی صورت گرفته باشد.

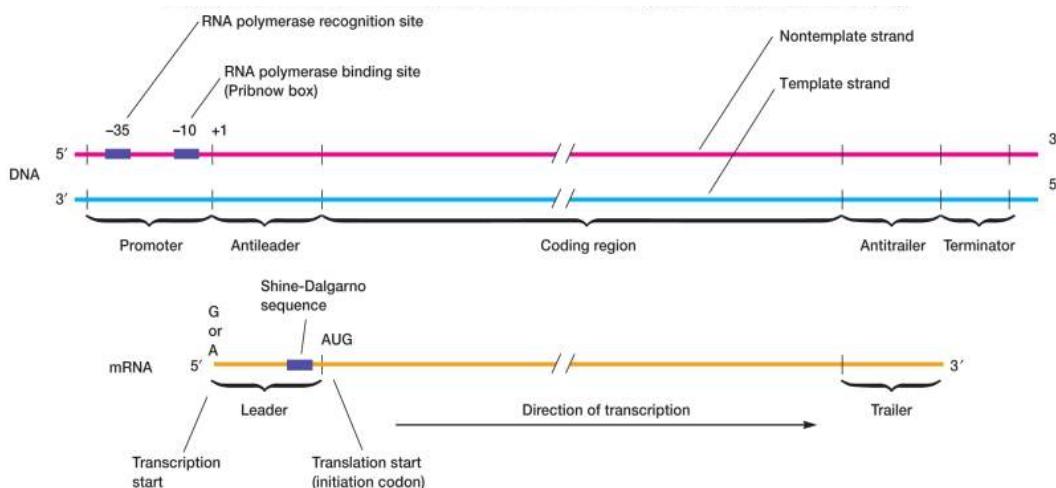
سلول علاوه بر اینکه می تواند با تولید activator میزان بیان یک ژن را افزایش دهد، همچنین می تواند با تولید پروتئین هایی به نام repressor میزان بیان یک ژن را کاهش دهد. repressor ها مانع از نشتن RNA polymerase در promotor می شوند.



۴۰۱۴۰۲ پرموتر در باکتری



یکی از promoter های typical در باکتری دارای DNA sequence مهم است که عنصر -10 و -35 نام دارند. این نامگذاری به این علت است که این ناحیه ها به ترتیب 10 و 35 نوکلوتید از نقطه شروع رونویسی عقب تر هستند. این دنباله ها کمک می کنند که RNA polymerase در نقطه شروع رونویسی قرار گیرد و نیز جهت آن را تنظیم می کنند. بعد از آنکه RNA polymerase به رشته متصل شد، می تواند رشته DNA را از هم باز کند. این باز کردن در ناحیه عنصر 10 - صورت میگیرد. عنصر 10 - یک ناحیه AT rich است و در نتیجه به آسانی باز می شود. [؟]

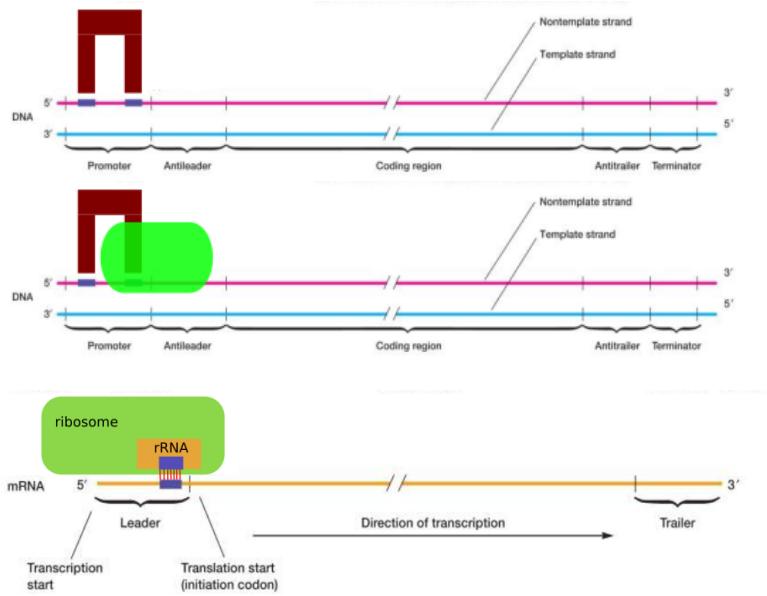


شکل ۳۳: ژن باکتری

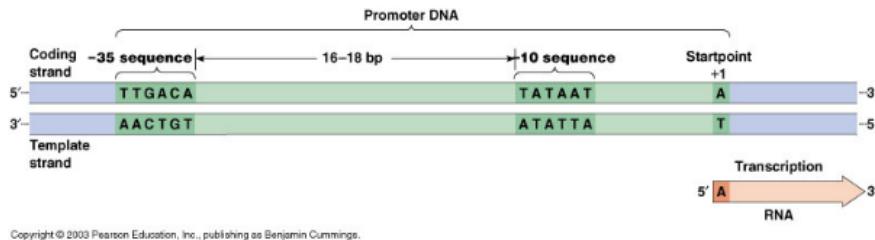
برای آنکه RNA polymerase بتواند سریعتر به ناحیه پرموتر متصل شود پروتئین های کوچکتری به نام transcription factor را شناسایی می کنند سپس این فاکتورها RNA polymerase را به سمت خود می کشند. زیرا واحدی که می تواند روی پرموتر باکتری بشیند زیرا واحد سیگما نام دارد.

همانطور که در شکل ۳۳ مشاهده می کنید، coding region ناحیه است که دقیقاً پروتئین از روی آن ساخته می شود. اما همانطور که مشاهده می کنید قبل و بعد از این ناحیه توالی هایی وجود دارد که آنها هم رونویسی می شوند در حالی که ترجمه نمی شوند. با توجه به اینکه سلول پروکاریوتی هسته ندارد بعد از رونویسی، آن زیم ها به mRNA حمله می کنند. Antileader و Antitrailer ناحیه هایی هستند که از روی آنها توالی های Leader و Trailer در mRNA شکل می گیرند. البته در انتهای Leader و Trailer در mRNA شدن mRNA جلوگیری می کنند. البته در انتهای Leader mRNA degradat می شود اما این ساختارها برای مولکول زمان می خرند. توجه کنید که از روی coding region ترجمه انجام می شود و این قسمت نمی تواند به خود شکل بگیرد. برای محافظت از coding region تعدادی پروتئین به آن می چسبند.

نکته دیگری که در شکل ۳۳ مشخص شده است این است که در ابتدای mRNA (نه از ابتدای coding region) معمولاً نوکلوتید A یا G قرار دارد. توالی مهم دیگری که در ناحیه Leader قرار دارد، Shine-Dalgarno است. این توالی با توالی خاصی در rRNA که در ساختار Ribozym به کار می رود، مکمل می شود. اولین نقطه ای از mRNA که به Ribozym متصل می شود همین توالی است.



سه نوکلئوتید اول در AUG، coding region هستند. بین ناحیه 10 و -35، 16 تا 18 نوکلئوتید فاصله وجود دارد. اگر این فاصله کم یا زیاد شود زیر واحد سیگما نمی‌تواند در این منطقه بنشیند و در نتیجه رونویسی با مشکل مواجه می‌شود.



(a) Strong *E. coli* promoters



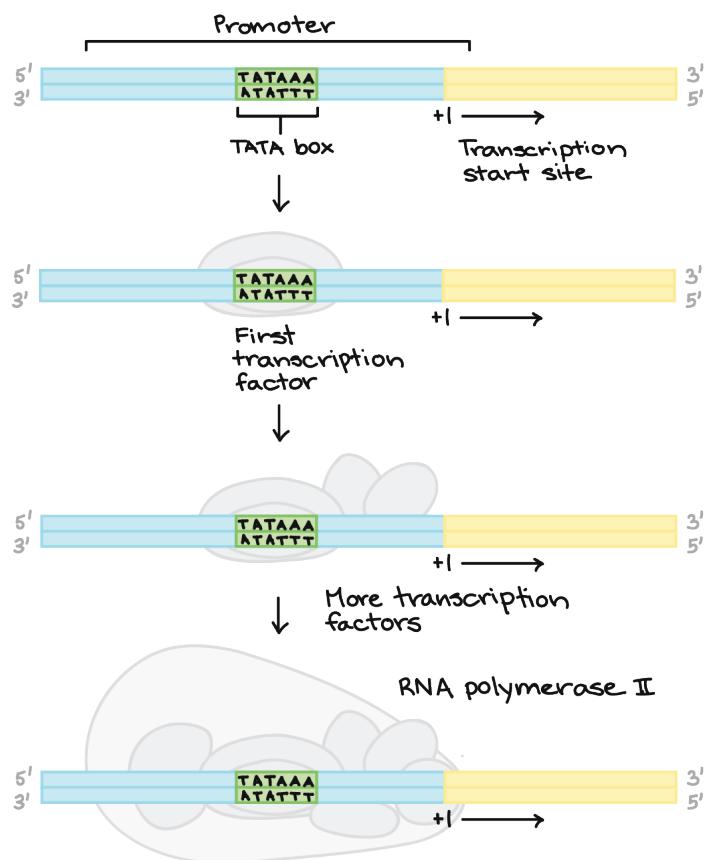
شکل ۳۴: در این تصویر ژن‌ها متفاوت *E. coli* با هم مقایسه شده‌اند.

۵.۱۴.۲ پرомуتر در یوکاریوت

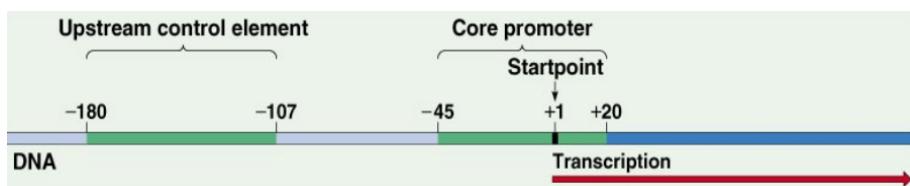
در یوکاریوت‌ها مانند انسان RNA polymerase اصلی به صورت مستقیم به رشتہ DNA متصل نمی‌شود. ابتدا پروتئین‌های کمکی به نام promoter متعلق به basal (general) transcription factors می‌شوند و سپس این فاکتورها RNA polymerase را به سمت خود می‌کشند.

بسیاری از promoter های یوکاریوتی دنباله‌ای به اسم TATA box دارند که مانند عنصر 10 – در باکتری یک ناحیه AT rich است. TATA box general transcription factor می‌شود. بعد از اتصال، این فاکتور باعث می‌شود تا سایر فاکتورها و در نتیجه RNA polymerase به promoter متصل شوند. همانطور که قبلا در بخش رونویسی گفته شد در یوکاریوت‌ها سه نوع RNA polymerase وجود دارد. که هر کدام از اینها سیگنال‌های خاصی را در قسمت promotor ژن شناسایی می‌کنند.

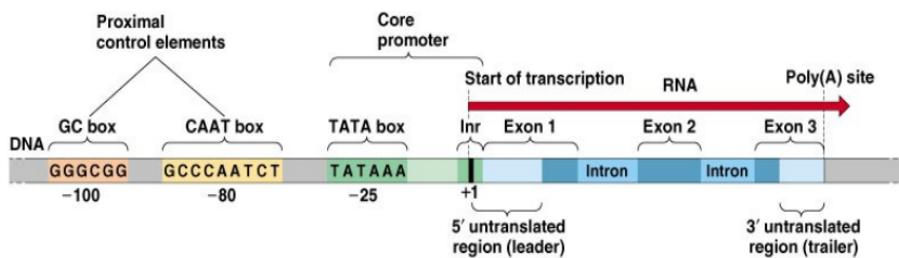
یکی از مسئله‌های مطرح در Bioinformatics شناسایی سیگنال‌های general transcription factor ha برای هر یک از این RNA polymerase علاوه بر factor general transcription factor ha دیگری به نام specific transcription factor می‌کند. GTF ها فاکتورهایی هستند که در اکثر ژن‌های یوکاریوتی گیرنده دارند اما ژن علاوه بر آنها به تعدادی STF نیز نیاز دارد تا بتواند RNA polymerase را به سمت خود هدایت کند. این STF بسته به ژن‌ها متفاوت هستند و این راهی است که سلول به وسیله آن میزان بیان ژن‌های خود را تنظیم می‌کند. بعضی از ژن‌ها هم‌بیان^۱ هستند به این معنی که همزمان بیان می‌شوند. علت این امر این است که این ژن‌ها دارای جایگاه Yicksani هستند.



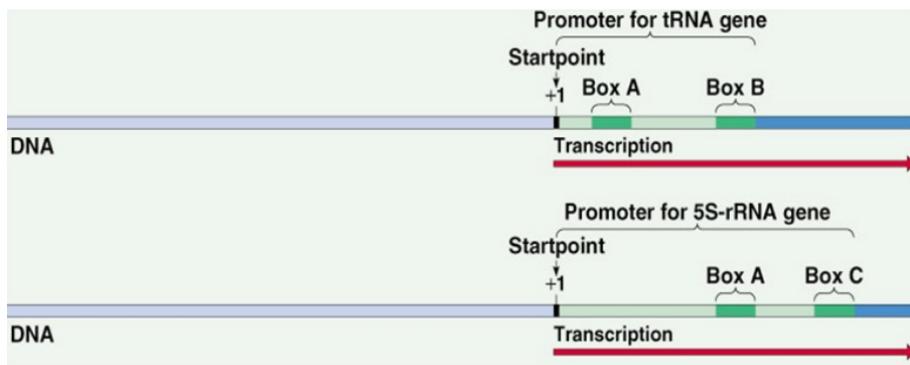
شکل :۳۵



شکل :۳۶: پرومتر مربوط به RNA polymerase I

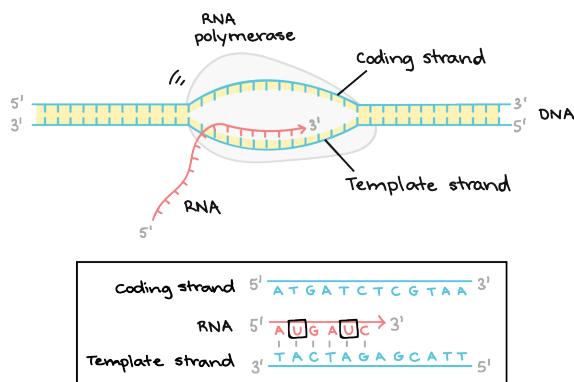


شکل :۳۷: یک ژن که توسط RNA polymerase II رونویسی می شود.

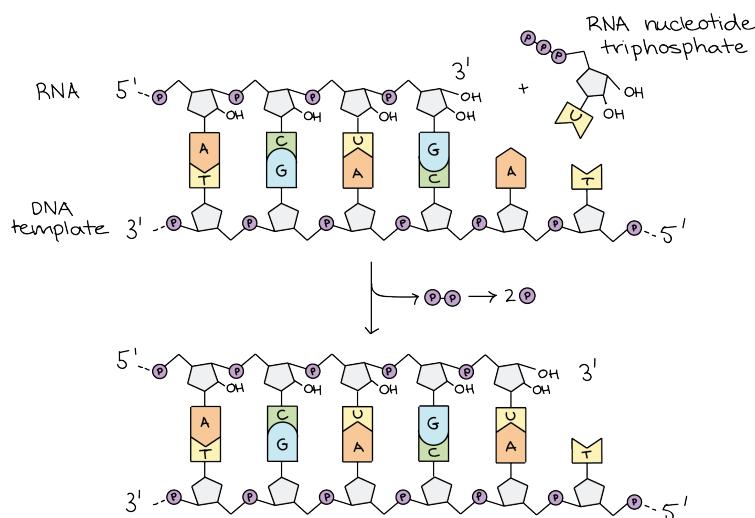


شکل ۳۸: دو نوع پرومتر مربوط به RNA polymerase III

۱۴۰۲ طویل شدن

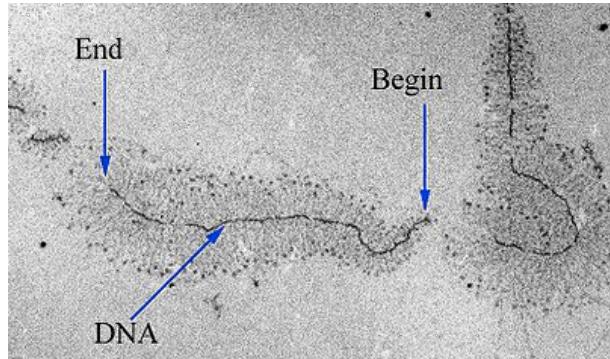


بعد از اتصال RNA polymerase به رشتہ DNA نوبت به ساخت mRNA می رسد. در مرحلہ elongation مولکول mRNA طویل (long) ساخت mRNA از روی template strand انجام می شود. به لحاظ توالی نوکلئوتیدها، mRNA شیبیه به mRNA transcript است. دیگر یعنی non-template strand با این تفاوت که به جای نوکلئوتید T، نوکلئوتید U قرار می گیرد.



شکل ۳۹: واکنش شیمیایی که طی طویل شدن اتفاق می افتد.

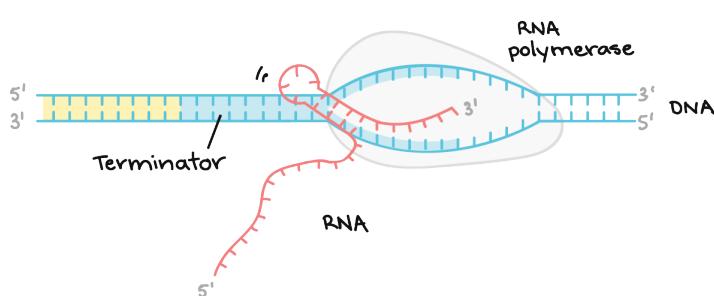
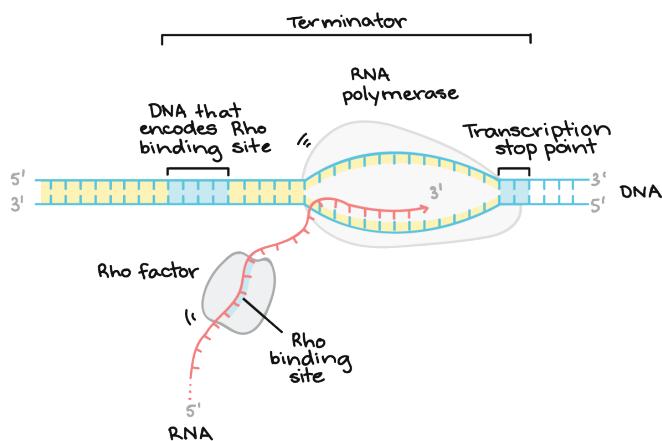
elongation¹



شکل ۴۰: همانطور که در شکل فوق مشاهده می‌کنید یک ژن هم‌مان توسط چندین RNA polymerase مورد رونویسی قرار می‌گیرد. در ابتدای ژن mRNA ها کوتاه هستند اما با نزدیک شدن به انتهای ژن طویل می‌شوند.

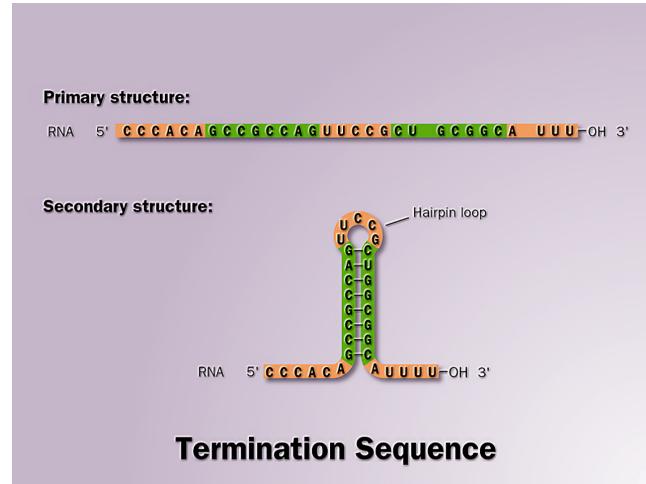
۷۰۱۴۰۲ پیام رونویسی در بacterی

دونوع termination اصلی در بacterی وجود دارد: Rho-independent و Rho-dependent. Rho-independent termination در سیگنال Rho-dependenttermination خاصی در انتهای ژن وجود دارد که توالی خاصی mRNA به وجود می‌آورد. این توالی یک binding site را به وجود می‌آورد که Rho factor را به وجود می‌آورد. بعد از Rho factor به آن متصل می‌شود. اتصال به mRNA به سمت RNA polymerase حرکت می‌کند و بعد از رسیدن به آن باعث جدا شدن می‌شود.



Rho-independent termination در توالی خاصی در انتهای ژن وجود دارد که غنی از نوکلئوتیدهای C و G است. mRNA ای که از روی این ناحیه رونویسی می‌شود بر روی خود خم می‌شود و ساختاری شبیه به گیره‌ی مو^۲ به وجود می‌آورد. در terminator بعد از سیگنال گیره‌ی مو ناحیه غنی از نوکلئوتید A وجود دارد که با نوکلئوتید U در mRNA مج می‌شوند در نتیجه ناحیه‌ای با پیوند سست به وجود می‌آورند که با وجود ساختار گیره باعث جدا شدن mRNA می‌شوند. اما چرا سیستم پایان یافتن رونویسی به روش‌های متفاوتی انجام می‌شود؟ یکی از علت‌های آن می‌تواند این باشد که ژن‌های که نوع پایان آن‌ها

متفاوت است کارایی خاصی دارند و از مسیر تکاملی متفاوتی نمودار کرده‌اند. سپس در یک موجود گرد هم آمدند.



٨٠١٤٠٢ محافظت

در سلول‌های پروکاریوئی مولکول mRNA بعد از رونویسی می‌تواند مورد ترجمه قرار بگیرد اما در سلول‌های یوکاریوئی نیاز است که تعدادی پیش‌پردازش صورت بگیرد. این پیش‌پردازش‌ها دو نوع هستند:

- محافظت
 - پیوند

اگر مولکول mRNA بدون محافظت از هسته خارج شود ممکن است در معرض degradation قرار گیرد. با توجه به اینکه degradation مولکول انجام می‌شود، سلول رشته mRNA را از سر 5' یک دو سمت 5' و 3' محافظت می‌کند. سر 5' یک نوکلوتید G با سر 5' رشته mRNA وصل می‌شود که به آن کلاه 5' گفته می‌شود. با این کار سر 5' رشته mRNA مخفی می‌شود. به سر 3' رشته mRNA تعداد زیادی نوکلوتید A وصل می‌شود که به آن poly-A tail گفته می‌شود. این کلاه 5' و 3' poly-A tail سلول را از خطر آنزیم‌های exonucleases محافظت می‌کنند. RNA هایی که سر 5' آشکار دارند از جمله هدف‌های این آنزیم‌ها هستند.

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings

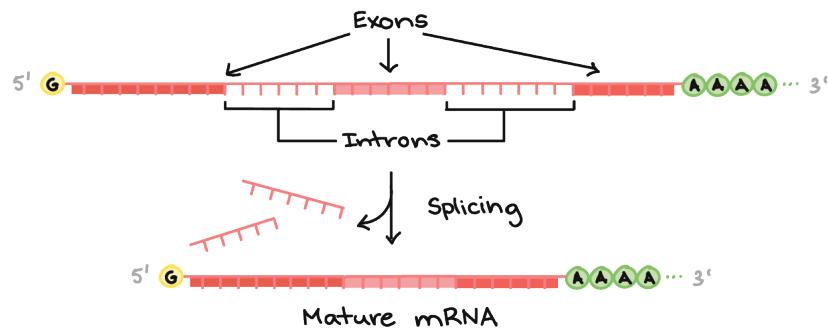
کلاه ۵' به اتصال mRNA به ریبوزوم نیز کمک می‌کند. توجه شود که ساختار Leader و Trailer در یوکاریوت‌ها نیز وجود دارد و این محافظت‌ها علاوه بر آن است.



اگر poly-A tail پیش از حد طولانی شود ممکن است موجب بیماری شود چرا که تجزیه این mRNA به تعویق می‌افتد و در نتیجه از روی آن بازها پروتئین ساخته می‌شود در حالی که ممکن است بدن به این حجم از این پروتئین نیاز نداشته باشد و خود باعث بروز مشکلات شود.

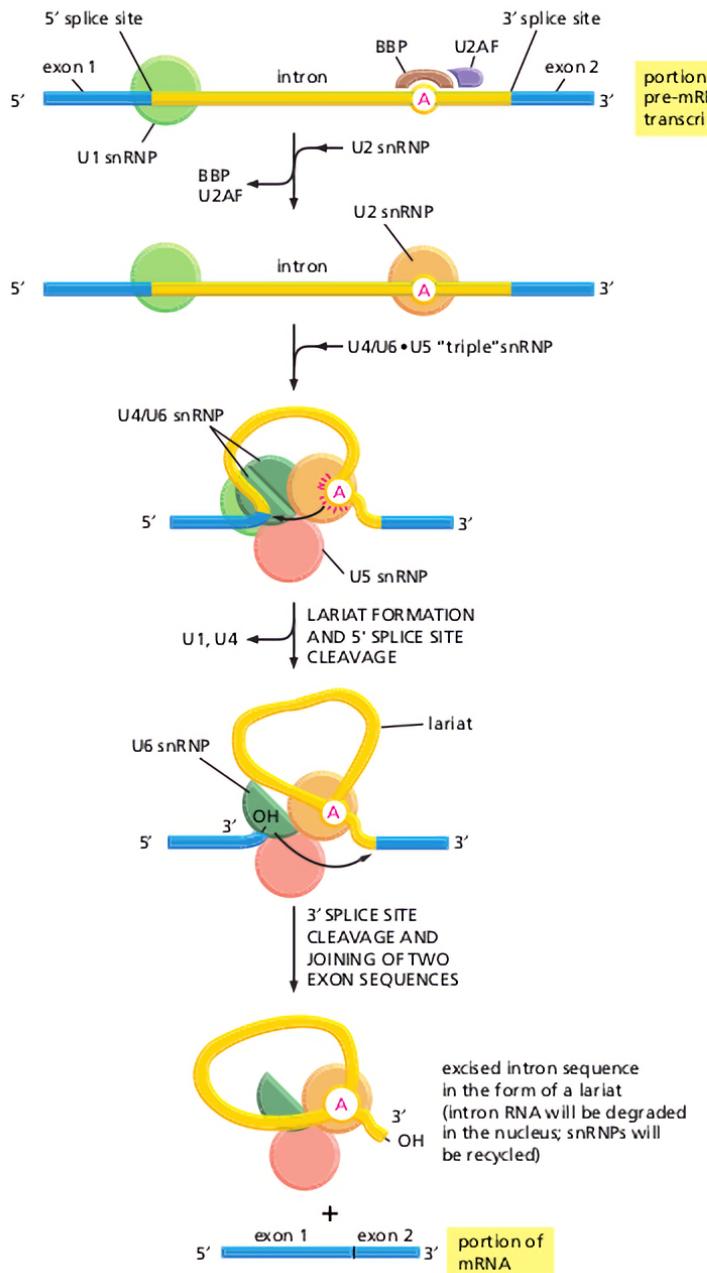
۹۰۱۴۰۲ پیش‌پوند

هدف از splicing حذف کردن intron‌ها است. هستد که قادر اطلاعات درمورد ساخت پروتئین هستند. علت وجود intron‌ها به خاطر این است که احتمال جهش روی بخش اصلی زن کاهش پیدا کند. حذف intron‌ها به وسیله یک complex از آنزیم‌ها به نام spliceosome مکان intron‌ها را شناسایی می‌کند سپس آنها را از رشته mRNA جدا می‌کند و در نهایت تکه‌های جدا شده mRNA را به هم می‌چسباند. قسمت‌هایی از mRNA که حذف نمی‌شوند exon‌ها را تشکیل می‌دهند. بعضی به ای که شامل intron است mRNA pre-mRNA گویند. و به ای که بعد از splicing به وجود می‌آید mRNA و یا mature mRNA می‌گویند.



جالب است که intron‌ها قبل از باکتری‌ها در آرکنا وجود داشته است اما هنگام مشتق شدن در باکتری از بین رفته اما در یوکاریوت‌ها باقی مانده است.

splicing^۱



The U1 snRNP forms base pairs with the 5' splice junction (see Figure 6–30A) and the BBP (branch-point binding protein) and U2AF (U2 auxiliary factor) recognize the branch-point site.

The U2 snRNP displaces BBP and U2AF and forms base pairs with the branch-point site consensus sequence (see Figure 6–30B).

The U4/U6•U5 "triple" snRNP enters the reaction. In this triple snRNP, the U4 and U6 snRNAs are held firmly together by base-pair interactions. Subsequent rearrangements create the active site of the spliceosome and position the appropriate portions of the pre-mRNA substrate for the first phosphoryl-transferase reaction.

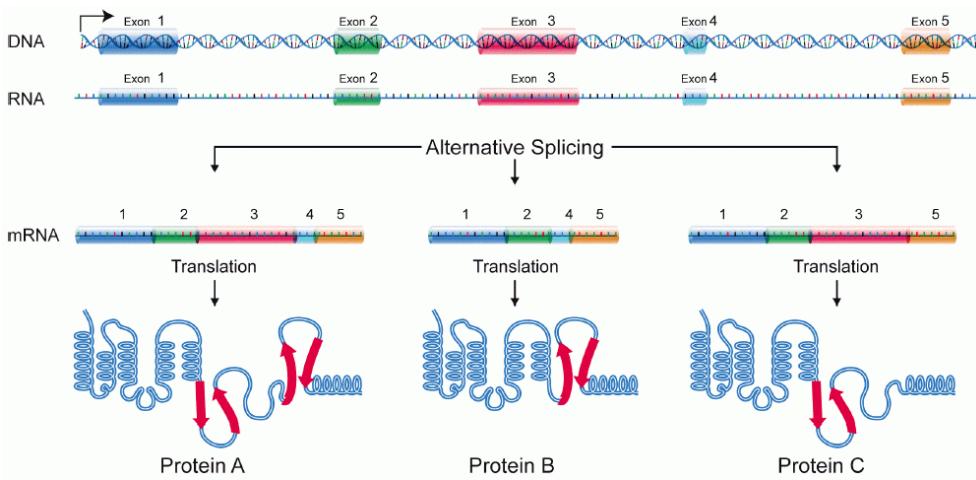
Several more RNA–RNA rearrangements occur that break apart the U4/U6 base pairs and allow the U6 snRNP to displace U1 at the 5' splice junction (see Figure 6–30A) to form the active site for the second phosphoryl-transferase reaction, which completes the splice.

Figure 6–29 The pre-mRNA splicing mechanism. RNA splicing is catalyzed by an assembly of snRNPs (shown as colored circles) plus other proteins (most of which are not shown), which together constitute the spliceosome. The spliceosome recognizes the splicing signals on a pre-mRNA molecule, brings the two ends of the intron together, and provides the enzymatic activity for the two reaction steps (see Figure 6–26).

شکل ۶-۲۹: همان snRNA هستند که تعدادی پروتئین به آنها چسبیده است. یک نکته که در این شکل وجود دارد این است که U1 snRNP بیشتر در سمت inttron قرار دارد چرا که سایر ژن ها نیز از همین کمپلکس استفاده می کنند و اگر قرار بود سیگنال گیرنده آن در سمت exon داشته باشد تتوع نوکلئوتیدها در بخش اصلی mRNA کاهش پیدا می کرد.

۱۰۱۴۰۲ پسند جاکلزین

داشتن intron ها فایله دیگری نیز دارد و به سلول اجازه می دهد تا از روی یک ژن چندین نوع پروتئین بسازد. این عمل با alternative splicing ممکن است. طی این فرآیند بعضی از اگزون های حذف می شوند و در با توجه به توالی باقیمانده پروتئین های متفاوتی ایجاد می شود:



شکل ۴۲ Alternative splicing.

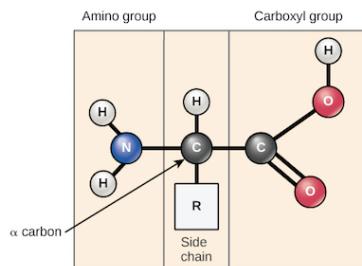
پروتئین ها دارای قسمت هایی به نام domain هستند. پروتئین از طریق interaction domain می تواند ایجاد کند. بررسی ها نشان می دهد که بسیاری از exon ها معادل با یک domain در پروتئین هستند و در واقع قسمت معناداری را ایجاد می کنند. با این سیستم سلول می تواند با استفاده از یک ژن تعداد بیشتری پروتئین ایجاد کند که در موقع خاص مورد نیاز هستند. اما نکته که باید توجه کرد این است که همه exon ها نمی توانند حذف شوند چرا که بدنه اصلی پروتئین را تشکیل می دهند. به exon هایی که قابل حذف شدن هستند، alternative exon گفته می شود. طبق تحقیقات دکتر زارع, alternative exon نسبت به سایر exon ها شباهت بیشتری به intron ها دارند.

^۱alternative splicing

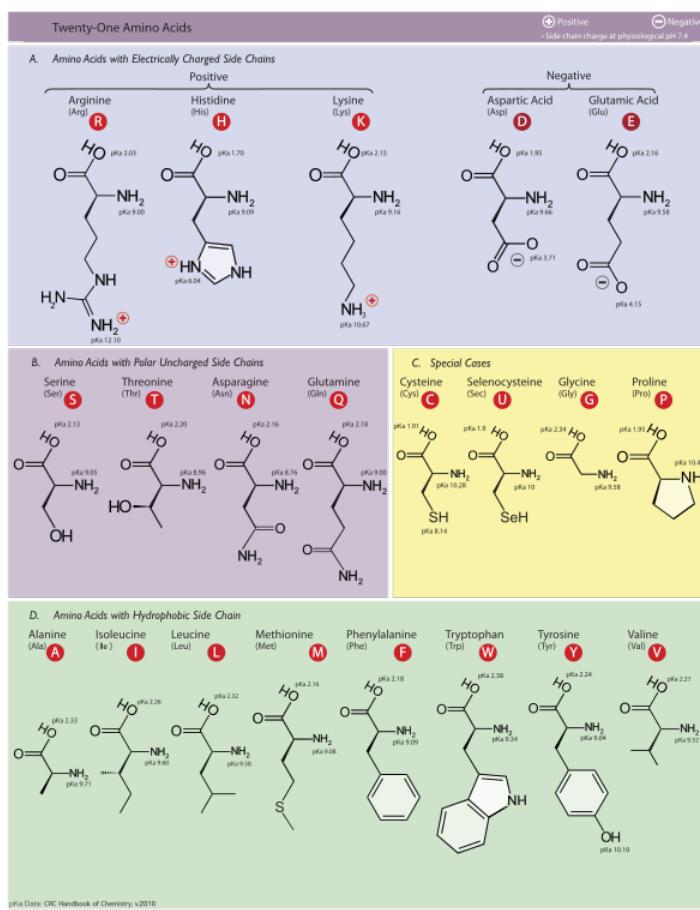
۱۱۰۱۴۰۲ پروتئین

پروتئین یک ماکرومولکول است. هر گاه در مورد یک ماکرومولکول صحبت می‌کنیم باید ۵ مورد را برای آن بررسی کنیم؟

- این ماکرومولکول از چه ریزمولکولی ساخته شده است؟ آمینواسید^۲



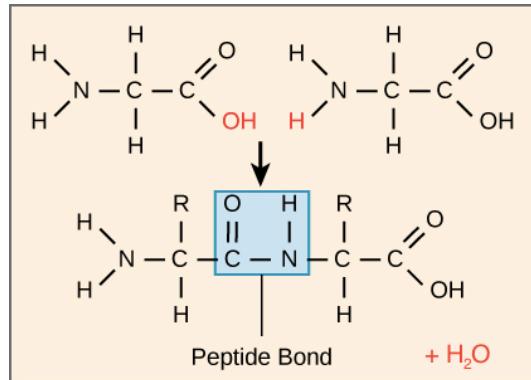
- این ماکرومولکول از چند نوع ریزمولکول تشکیل شده؟ بیست نوع آمینواسید را باید داریم.



amino acid^۱

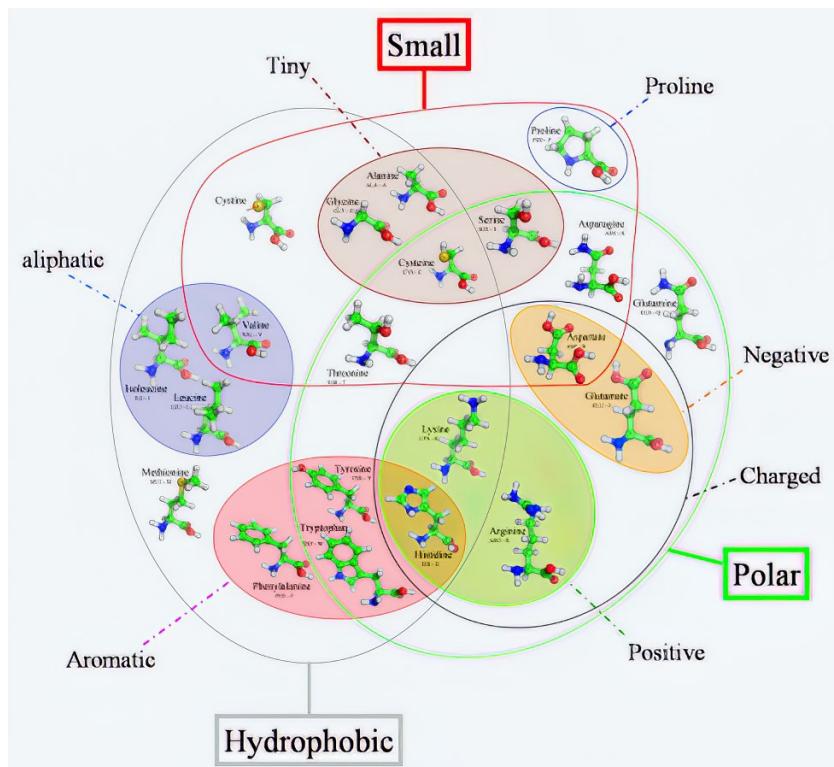
Protein^۱

- این ریزمولکول‌ها با چه ساختاری کنار هم قرار می‌گیرند؟ به صورت پلیمر خطی هستند اما ساختار دوم و سوم آنها نیز اهمیت دارد.^۱
- این ریزمولکول‌ها چه نوع پیوندی با هم تشکیل می‌دهند؟ پیوند پپتیدی^۲



- چه تعداد ریزمولکول کارهمند تا یک ماکرومولکول را بسازند؟ به طور متوسط پروتئین‌ها شامل دویست آمینواسید هستند. اما می‌توانند تا هزاران آمینواسید نیز داشته باشند. اگر تعداد آمینواسیدها ۲ تا باشد اصطلاحاً گفته می‌شود دیپپتید تشکیل می‌شود و اگر بیشتر از دو تا باشد پلیپپتید.

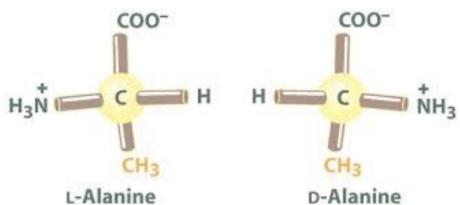
برای آمینواسیدهای توجه به ویژگی‌هایی که دارند، دسته‌بندی‌های متفاوتی وجود دارد. به عنوان مثال دسته‌بندی بر اساس خواص شیمیایی و یا بار را می‌توان نام برد.



peptide bound^۱

linear polymer^۱

تنوع پروتئین‌ها بسیار بیشتر از نوکلئیک اسیدها است چرا که علاوه بر نوع در ریزمولکول‌ها ساختار نیز اهمیت دارد. حتی چرخش آمینواسیدها نیز برای ما اهمیت دارد.



در بدن ما غالباً آمینواسیدها به صورت D قرار دارند اما آمینواسید Alanine به صورت L نیز یافت می‌شود.

۱۲۰۱۴۰۲ ترجمه

در فرآیند ترجمه باید از روی mRNA پروتئین ساخته شود اما با توجه به اینکه mRNA تنها ۴ نوع ریزمولکول دارد و پروتئین ۲۰ نوع، نمی‌توان از یک نوکلئوتید برای کد کردن یک آمینواسید استفاده کرد. در واقع دونوکلئوتید نیز تنها می‌توانند ۱۶ آمینواسید را کد کنند. در نتیجه برای کد کردن یک آمینواسید سه نوکلئوتید متوالی در mRNA که یک آمینواسید را کد می‌کنند، کدون^۲ گفته می‌شود. توالی سه نوکلئوتید می‌تواند ۶۴ نوع کدون مختلف بسازد. از طرفی تنها ۲۰ نوع آمینواسید داریم در نتیجه بعضی از آمینواسیدها با بیش از یک کدون کد می‌شوند.

		Second letter					
		U	C	A	G		
First letter	U	UUU } Phe UUC UUA } Leu UUG }	UCU } Ser UCC UCA UCG }	UAU } Tyr UAC UAA Stop UAG Stop }	UGU } Cys UGC UGA Stop UGG Trp }	U C A G	
	C	CUU } Leu CUC CUA CUG }	CCU } Pro CCC CCA CCG }	CAU } His CAC CAA } Gln CAG }	CGU } Arg CGC CGA CGG }	U C A G	
	A	AUU } Ile AUC AUA } Met AUG }	ACU } Thr ACC ACA ACG }	AAU } Asn AAC AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC AGA } Arg AGG }	U C A G	
	G	GUU } Val GUC GUA GUG }	GCU } Ala GCC GCA GCG }	GAU } Asp GAC GAA } Glu GAG }	GGU } Gly GGC GGA GGG }	U C A G	

همانطور که در شکل قبل قابل مشاهده است در کدون‌های مربوط به یک آمینواسید اکثراً دو نوکلئوتید اول یکسان است به همین خواطر گفته می‌شود که نوکلئوتید سوم تاثیر زیادی در تایین نوع آمینواسید ندارد.

همانطور که در شکل ۴۳ قابل مشاهده است یک توالی mRNA با توجه

به اینکه از کدام نوکلئوتید شروع به ترجمه شود در سه frame قابل ترجمه است.

اگر ژن مربوط به یک پروتئین داده شود این ژن در شش فریم قابل ترجمه است

چرا که ممکن است ترجمه از هر کدام از strand‌ها صورت بگیرد. توجه شود

که در عمل تنها یکی از این ۶ frame‌ها انجام می‌شود.

می‌دانیم که سیگنال شروع ترجمه AUG است که به آمینواسید Met ترجمه می‌شود. اما این آمینواسید در ادامه در بیشتر موارد از پروتئین جدا می‌شود

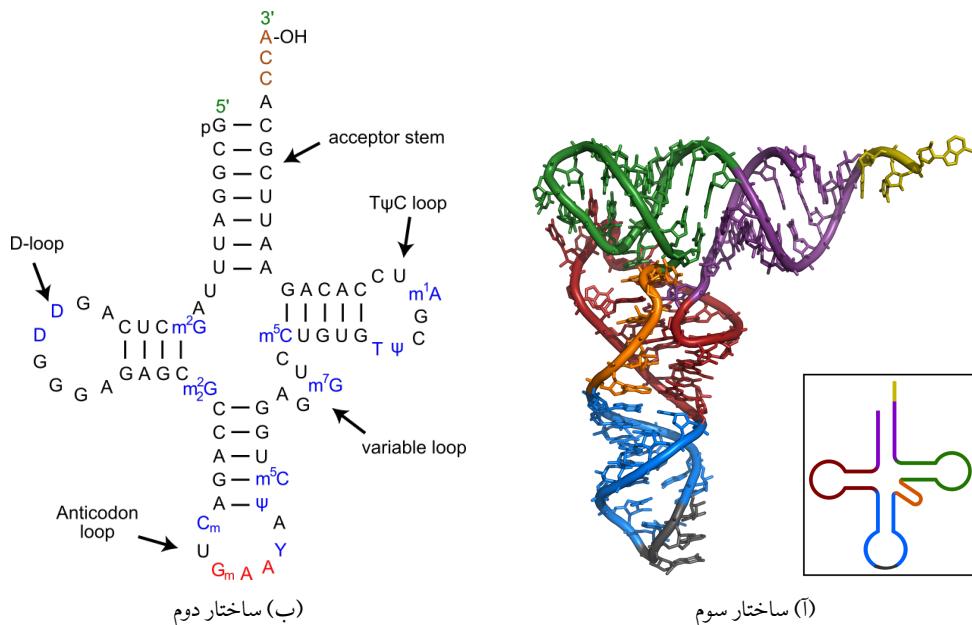
و درواقع تنها سیگنالی برای آغاز است.

ممکن است کدون‌ها در گونه‌های مختلف به آمینواسیدهای متفاوتی ترجمه شوند. این موضوع می‌تواند علت تاثیر بیماری بر بعضی گونه‌ها و عدم تاثیر بر بعضی دیگر را پاسخ دهد به همین علت محققان بیانفورماتیک به این موضوع علاقه دارند. در واقع از اولین موضوعاتی که زیستشناسان در مورد بیماری واگیردار بررسی می‌کنند همین است.

شکل ۴۳: یک توالی RNA درسه فریم می‌تواند به پروتئین ترجمه شود ولی یکی از آن‌ها عمل رخداد دهد

۱۳۰۱۴۰۲ مولکولی اران ای

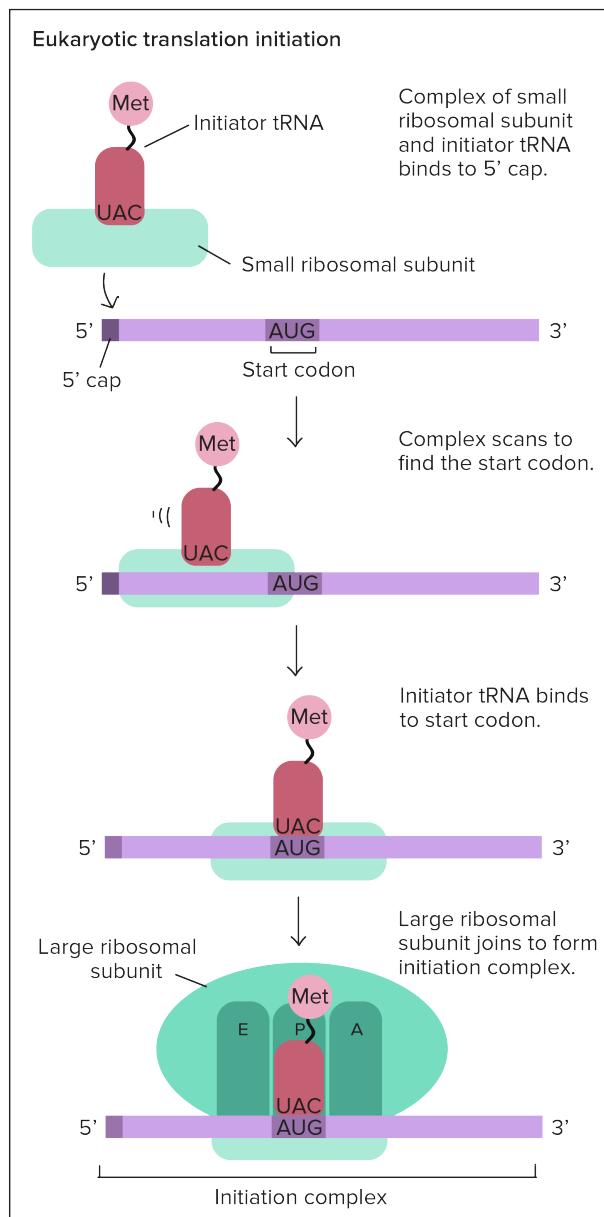
tRNA ساختار سه بعدی دارد که از یک سمت به آمینواسید^۱ متصل می‌شود. و در سمت دیگر آن سه نوکلئوتید به عنوان کد قرار می‌گیرند تا ریبوزوم با استفاده از آن از روی mRNA پلی‌پپتید درست را بسازد.



amino acid^۱

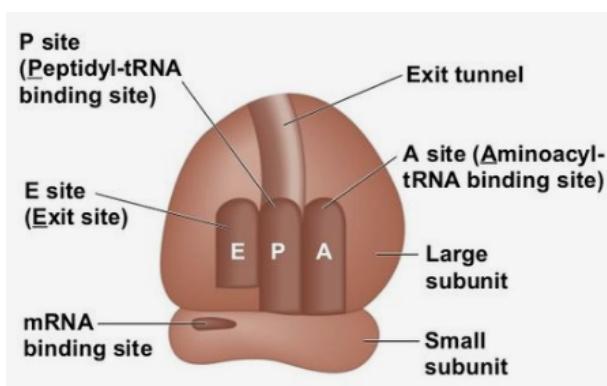
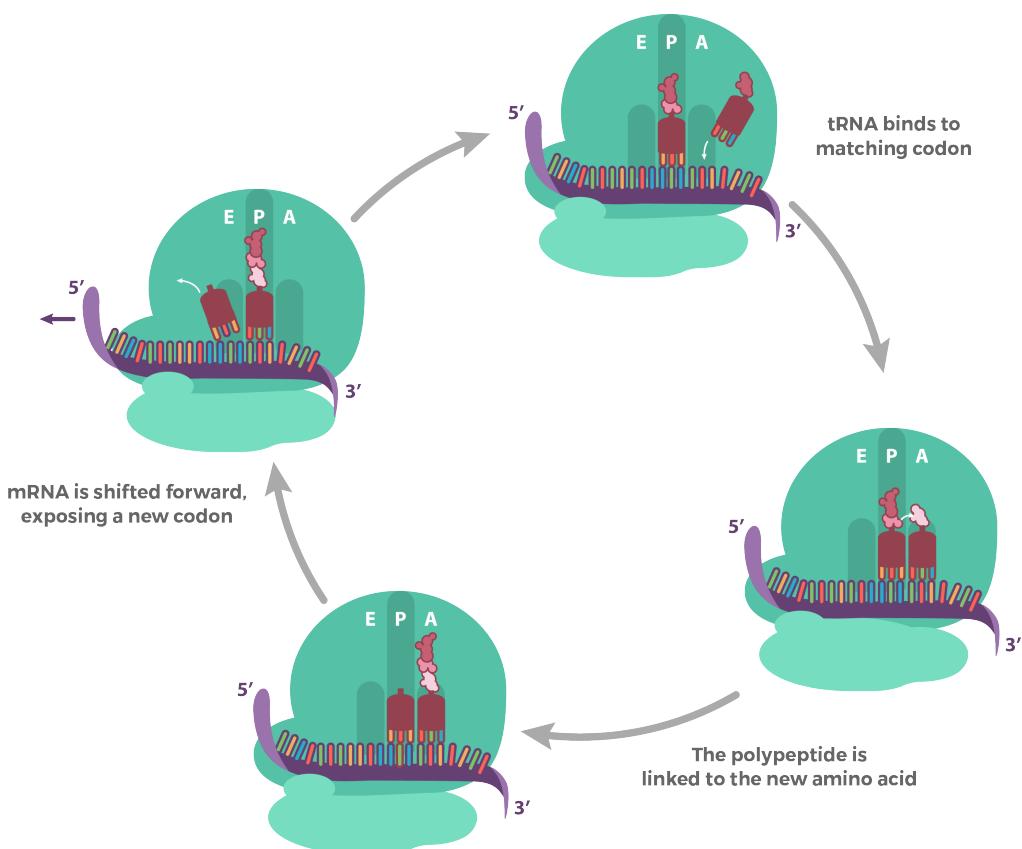
۱۴۰۱۴۰۲ آغاز ترجمه

در این مرحله ابتدا ریز جزء 30S از ریبوزوم به منطقه Shine-Dalgarno متصل می شود سپس دو قسمت ریبوزوم به هم متصل می شود.



۱۵.۱۴۰۲ طویل شدن در ترجمه

در این مرحله مطابق شکل زیر زنجیره آمینواسیدی شکل می‌گیرد.

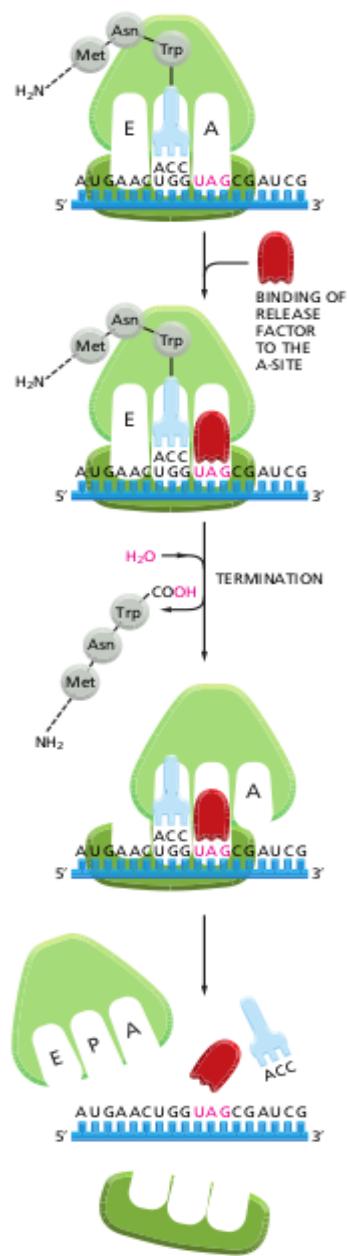


همانطور که در شکل ۴۵ مشاهده می‌کنید ریبوزوم دارای سه جایگاه است که به ترتیب جایگاه ورود tRNA حایگاه قرار گیری رشته پلی‌پتید و جایگاه خروج tRNA هستند.

شکل ۴۵: ریبوزوم

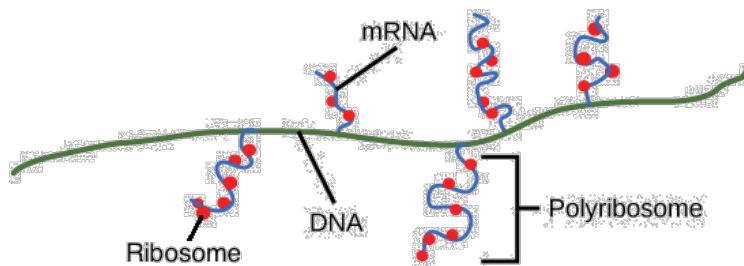
۱۶.۱۴۰۲ پیان ترجمه

با رسیدن یکی از کدون‌های پایان رونویسی زنجیره پلی‌پتیدی جدا شده و کامپلکس ریبوزوم فرومی‌پاشد.



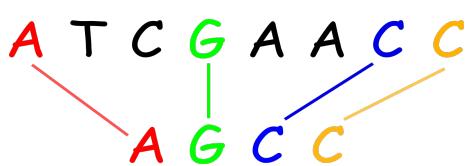
۱۷.۱۴.۲ ترجمه همزمان بارونویسی در سلول های پروکاریوتی

در باکتری‌ها با توجه به اینکه ماده‌ئنتیکی درون سیتوزول قرار دارد ترجمه می‌تواند همزمان با رونویسی اتفاق بیافتد. یک mRNA که هنوز در حال رونویسی است ممکن است توسط چندین ریبوزوم مورد ترجمه قرار گیرد. به این mRNA و ریبوزوم‌های متصل به آن polyribosome گفته می‌شود.



۳ تراز کردن دنباله‌های مشترک

مسئله بلندترین زیردنباله مشترک



شکل ۴۶: بلندترین زیردنباله مشترک

همانطور که در شکل ۴۶ مشاهده می‌کنید می‌خواهیم بلندترین زیردنباله از دو دنباله را پیدا کنیم. فرض کنید که Z یک زیر دنباله از دنباله X باشد. حال می‌گوییم که Z زیردنباله مشترک^۳ و A و B است اگر Z هم زیردنباله A باشد و هم زیردنباله B . حال مسئله را به صورت زیر بیان می‌کنیم:

- ورودی: دنباله‌های A و B

- خروجی: بلندترین زیردنباله مشترک A و B

دنباله $X = n_1 n_2 \dots n_m$ را درنظر بگیرید یک Prefix از X را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$X_i = n_1 n_2 \dots n_m \quad 1 \leq i \leq m$$

دو دنباله $X = x_1 x_2 \dots x_m$ و $Y = y_1 y_2 \dots y_n$ را در نظر بگیرید. حال فرض کنید که $Z = z_1 z_2 \dots z_k$ بزرگترین زیردنباله از X و Y باشد. می‌خواهیم حالت‌های ممکن برای Z را با توجه به کاراکترهای آخر X و Y بررسی کنیم:

۱. در نتیجه x_{m-1} بلندترین زیردنباله مشترک برای X_{m-1} و Y_{n-1} است.

• اثبات: اگر $x_m = y_n$ می‌توان نتیجه گرفت: $z_k = x_m = y_n$ چرا که در غیر اینصورت z_k کاراکتری مشترک از X و Y است که قبل از x_m و y_n انتخاب شده است. در اینصورت می‌توان $x_m = y_n$ به انتهای Z اضافه کرد و این با بلندترین دنباله بودن Z در تناقض است. در نتیجه Z_{k-1} بلندترین زیردنباله مشترک برای X_{m-1} و Y_{n-1} است.

$$X = X_{m-1} x_m$$

$$Z = Z_{k-1} z_k$$

$$Y = Y_{n-1} y_n$$

۲. در نتیجه Z بلندترین زیردنباله مشترک Y_n و X_{m-1} است.

۳. در نتیجه Z بلندترین زیردنباله مشترک Y_{n-1} و X_m است.

توجه شود که از مورد ۲ و ۳ ممکن است یک کدام و یا هر دو اتفاق بیافتد. حال به رابطه بازگشتی زیر می‌رسیم:

$$C_{i,j} = \begin{cases} 0 & i = 0 \text{ or } j = 0 \\ C_{i-1,j-1} + 1 & i, j > 0, x_i = y_j \\ \max \{C_{i-1,j}, C_{i,j-1}\} & i, j > 0, x_i \neq y_j \end{cases}$$

در نتیجه برای پیدا کردن $C_{i,j}$ تنها کافی است که عضو بالایی، سمت چپ و چپ-بالا را داشته باشیم. حال با استفاده از DP ردیف به ردیف از سمت چپ به راست، $C_{i,j}$ ها را محاسبه می‌کنیم.

common subsequence^{*}

sequence alignment[†]
Subsequence(LCS) Common Longest[‡]

Algorithm 1 Longest Common Subsequence of X and Y

Require: X and Y, two strings

```
m = X.length  
n = Y.length  
Initialize B[1..m, 1..n] and C[0..m, 0..n]  
for each i in 0, ..., m do  
    Ci,0 = 0  
end for  
for each j in 0, ..., n do  
    C0,j = 0  
end for  
for each i in 1, ..., m do  
    for each j in 1, ..., n do  
        if xi = yj then  
            Ci,j = Ci-1,j-1 + 1  
            Bi,j = '↖'  
        else if Ci-1,j ≥ Ci,j-1 then  
            Ci,j = Ci-1,j  
            Bi,j = '←'  
        else  
            Ci,j = Ci,j-1  
            Bi,j = '↑'  
        end if  
    end for  
end for  
return B and C
```

Algorithm 2 Print Longest Common Subsequence

Require: X, B, i, j

```
if i = 0 or j = 0 then  
    return  
else if Bi,j = '↖' then  
    repeat algorithm for X, B, i-1, j-1  
    print Xi  
else if Bi,j = '↑' then  
    repeat algorithm for X, B, i-1, j  
else if Bi,j = '←' then  
    repeat algorithm for X, B, i, j-1  
end if
```

مرتبه الگوریتم ۱ از $O(n \times m)$ است.

i	j	0	1	2	3	4	5	6
	y_j	B	D	C	A	B	A	
0	x_i	0	0	0	0	0	0	0
1	A	0	0	0	0	1	-1	1
2	B	0	1	-1	-1	1	2	-2
3	C	0	1	1	2	-2	2	2
4	B	0	1	1	2	2	3	-3
5	D	0	1	2	2	2	3	3
6	A	0	1	2	2	3	3	4
7	B	0	1	2	2	3	4	4

٤ پیشینی ژن و مروج آن^۱

^۱gene and promoter prediction^۱

۵ فیلوجنیک مولکولی

٤ پو انفورماتک ساختاری

ژنومیک و پروتئومیکس

سیستم‌های زیستی^۱

system biology^۱

٩ مراجع و منابع

مراجع

<https://www.khanacademy.org/science/ap-biology/gene-expression-and-rna-of-structure> Molecular [١]
regulation/transcription-and-rna-processing/v/molecular-structure-of-rna.

<https://www.khanacademy.org/science/biology/gene-expression-central-dogma/transcription-of-dna-into-rna/a/stages-of-transcription>. [٢]