

پوانفورماتیک دکتر فاطمه زارع

سجاد 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 اضطراب‌آور 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)

لیست مجلات متم در زمینه بیو انفورماتیک

- 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 بیولوژی سلولی^۱

بلک اصلی سازنده تمام ارگان‌ها سلول^۲ است که در ادامه به جزئیات آن می‌پردازیم.

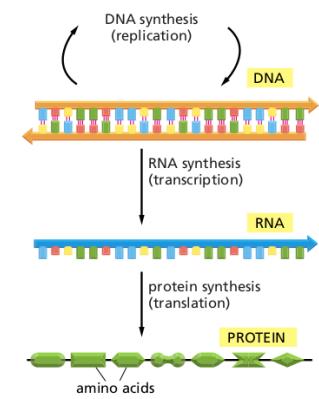
در واقع خود سلول یک ارگان^۳ است چرا که بسیاری از ارگانیسم‌ها، unicellular هستند. با این وجود یک ارگان در گونه‌های پیشرفته^۴ می‌تواند هزاران میلیون سلول داشته باشد.

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 تمام سلول‌ها یکسان است. در واقع در سلول‌ها 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 که رفتار سلول را کنترل می‌کنند. پروتئین‌ها کارهای مختلفی را انجام می‌دهند. علاوه بر ماده ژنتیکی، همه سلول‌ها دارای غشای سیتوپلاسم هستند.

۱.۲ تمام سلول‌ها از یک بد مشرک نشات کرند

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.
- خشن: 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 جایگزین 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^۷
transcription^۸
translation^۹

Cellular Biology^۱
cell^۲
organism^۳

• پروکاریوت‌ها^۱

• یوکاریوت‌ها^۲

۲.۲ سلول پروکاریوتی^۳

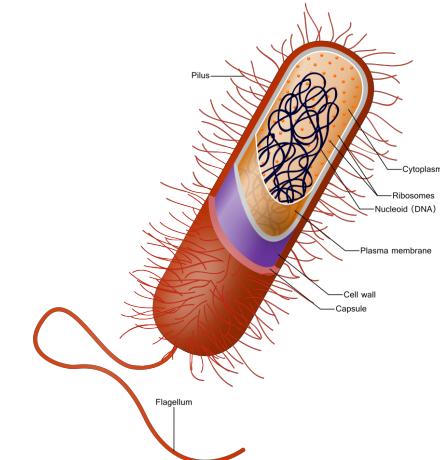
پروکاریوت به معنی پیش از هسته است و به این موضوع اشاره دارد که پروکاریوت‌ها فاقد هسته هستند و ماده ژنتیکی آن‌ها درون سیتوپلاسم حضور دارد. افراد این گونه عموماً تکسلولی هستند اما در مواردی به صورت زنجیره به هم پیوسته در کنار یکدیگر زندگی می‌کنند.

پروکاریوت‌ها شکل و ساختار ساده‌ای دارند با این حال از نظر شیمیایی متنوعترین و خلاقترین گونه جانداران هستند به طوریکه در طیف وسیعی از زیستگاه‌ها قادریت 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!
طبق سیستم سده دسته‌ای^۴ پروکاریوت‌ها به دو دسته زیر تقسیم می‌شوند:

• باکتری (یوباکتری)^۵

• آرکتا (آرکی باکتری)^۶



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

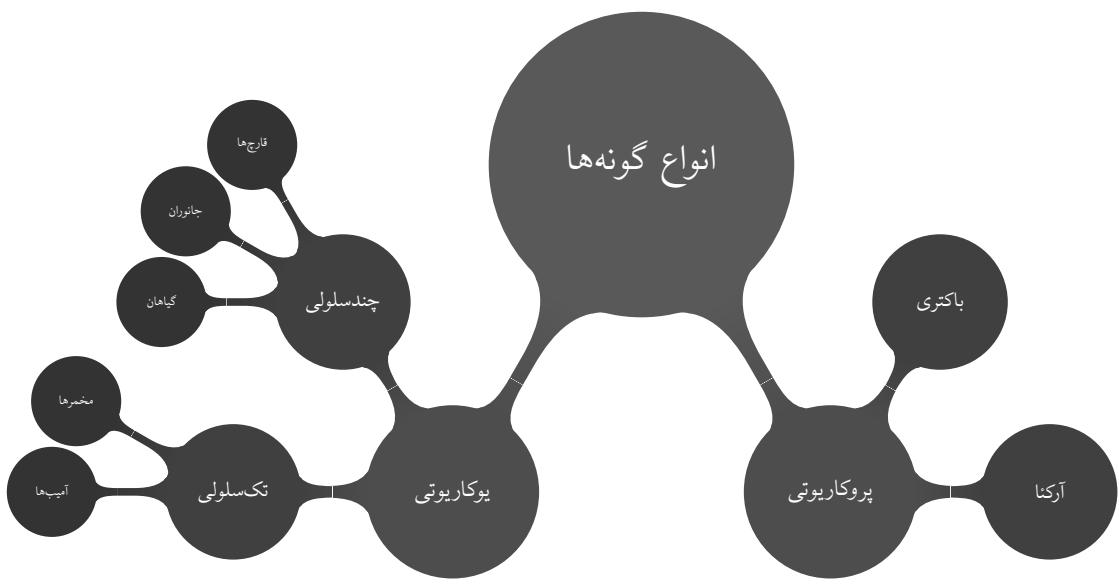
- به نظر می‌رسد که این گونه میل به زندگی در مناطقی را دارد که مشابه با شرایط اولیه کره زمین است.

۲.۲ سلول یوکاریوتی^۷

یوکاریوت به معنی خوش‌هسته است و به این اشاره دارد که این نوع از سلول‌ها دارای هسته هستند. علاوه بر این سلول‌های یوکاریوتی دارای اندامک^۸ 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^۱
Eukaryote^{۱۰}
Eukaryotic cell^{۱۰}
Three-domain system^{۱۱}



شکل ۲: تقسیم‌بندی انواع جانداران

۴.۲ 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 ($< 10\mu m$)	اندازه سلول کوچک است ($> 5\mu m$)
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 پروتئین‌های ساختار کروماتین را می‌سازد ریبوزوم‌ها بزرگ هستند (80S)	DNA به صورت حلقی است و پروتئینی به همراه ندارد ریبوزوم‌ها کوچک هستند (70S)
اسکلت سلولی دارند	اسکلت سلولی ندارند؟
تحرک توسط تازک یا مژک ^a انعطاف‌پذیر و موج‌زن (ساخته شده توسط توبولین ^a) تقسیم سلولی با میوز ^c یا میتوز ^d	تحرک توسط تازک ^a چرخان سفت و سخت (ساخته شده از فلازلین ^b) تقسیم سلولی با شکافت دوتایی ^b
مضاعف شدن به صورت جنسی یا غیرجنسی است مسیرهای متابولیک مشترک	مضاعف شدن ^e همیشه به صورت غیر جنسی است تنوع بسیار زیاد در مسیرهای متابولیکی ^f

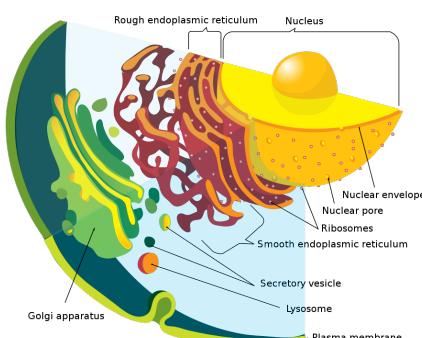
جدول ۱: تفاوت انواع سلول

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

۵.۲ سیستم غشائی درونی

سلول‌های یوکاریوئی شامل تعدادی ساختار غشاء‌دار^۹ هستند که به مجموع این ساختارها، دستگاه غشائی درونی^{۱۰} گفته 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 بیایند.

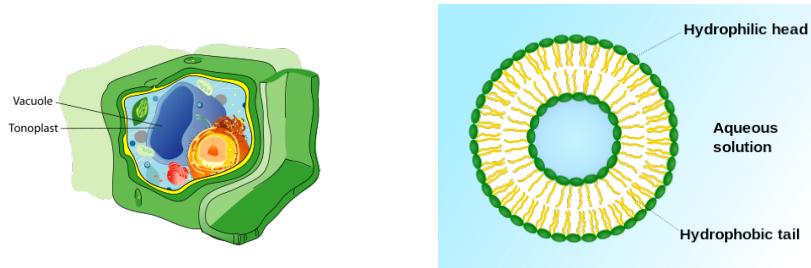
عدهتا تغذیه سلول به وسیله فرآیند اندوسیتوز^{۱۴} انجام می‌شود. همان طور که در شکل ۴ ج مشاهده می‌کنید غذا توسط غشاء سلول بسته بندی و وارد سلول می‌شود. این بسته‌بندی به صورت وزیکول و یا واکوئل است. همچنین سلول‌ها می‌توانند موادی را که تولید می‌کنند با فرآیند اکزوسیتوز^{۱۵} به خارج از سلول ارسال کنند.



شکل ۳: سیستم غشائی درونی

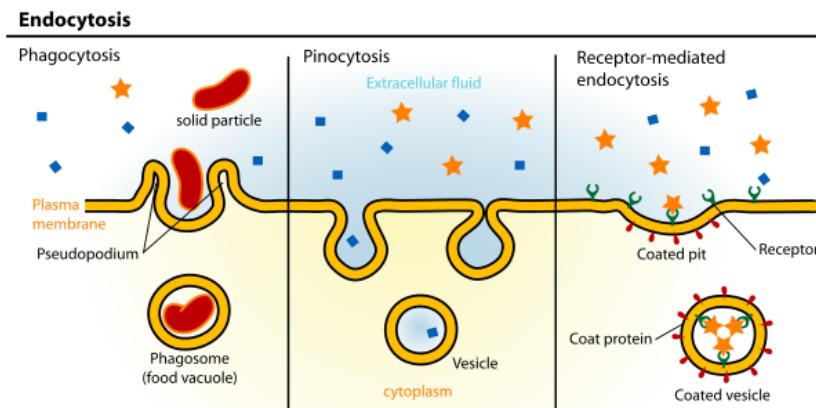
Vacuole^{۱۳}
Endocytosis^{۱۴}
Exocytosis^{۱۵}

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



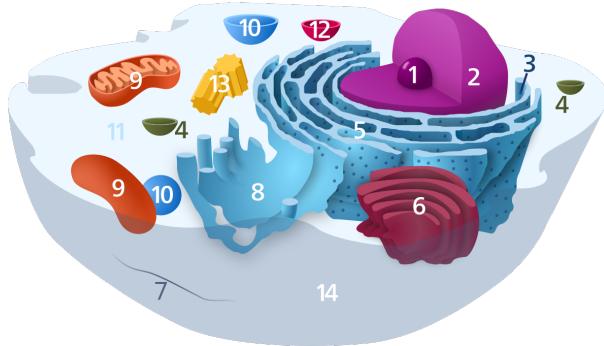
(ب) واكوئل

(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

۱۴.۲ 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 لیزوزوم مواد غیرلازم را تجزیه می‌کند. شکل ۵ (۱۲)

Cytosol مایعی که سایر اندامک‌ها در آن جای دارند. ۵ شکل (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.
- میکروتوبول 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
میکروتوبول	۲۳	توبولین آلفا و بتا

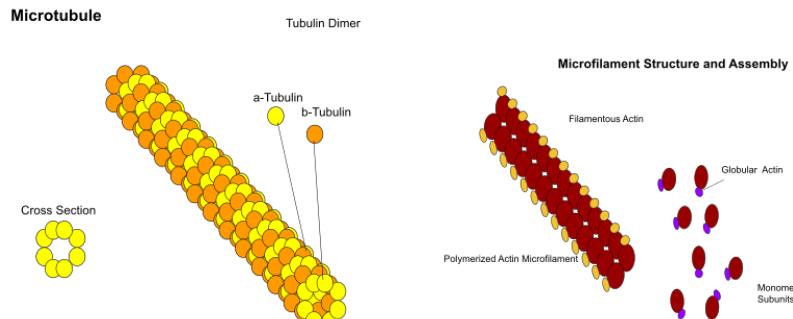
جدول ۲: انواع فیلامین‌های اسکلت سلولی

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.

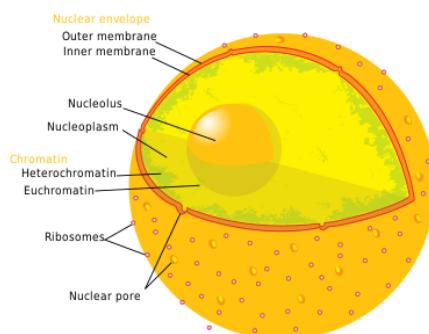
microtubule^۹
tubulin^۹
intermediate filament^۹
Nuclear envelop^۸

Organelle^۱
Filament^۹
microfilament^۹
Actin^۹



(ب) ساختار میکروتوبول

(آ) ساختار میکروفلامین



ماده ژنتیکی (DNA) درون هسته قرار دارد. در شرایط خاص به این ماده ژنتیکی کروموزوم^۹، کروماتین^{۱۰} و یا کروماتید^۱ گفته می‌شود. 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.

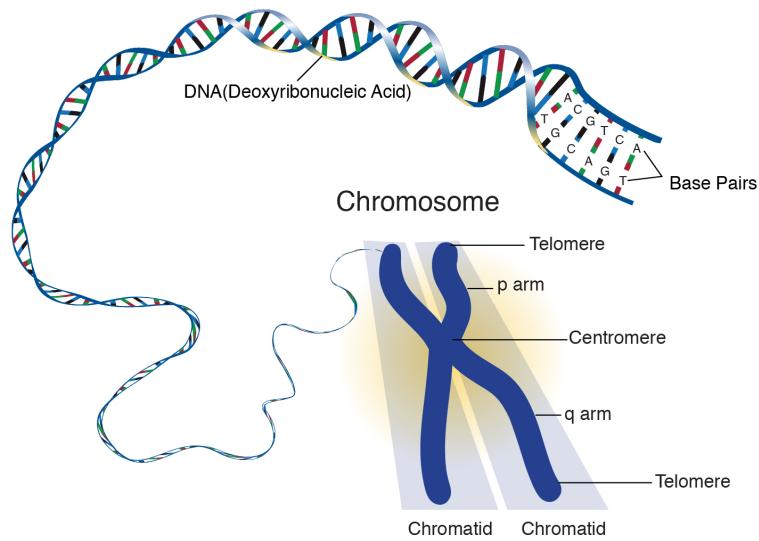
Mitochondria این اندامک خود دارای DNA است و دو لایه غشاء دارد. میتوکندری وظیفه تولید انرژی شیمیابی برای سلول را برعهده دارد. طی این فرآیند میتوکندری قند یا چربی را اکسید می‌کند و ATP را به عنوان انرژی شیمیابی آزاد می‌کند. شکل ۵ (۹)

Chloroplast کلروپلاست در گیاهان وجود دارد. و سلول‌های گیاهی انرژی خود را از طریق این اندامک تامین می‌کنند. کلروپلاست دارای کلروفیل^۲ 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.

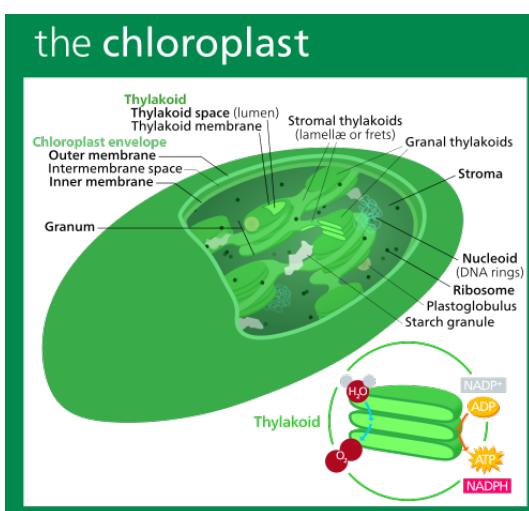
Endoplasmic reticulum شبکه آندوپلاسمی از دو قسمت نرم^۳ و سخت^۴ تشکیل شده است. شکل ۵ (۵ و ۸). بر روی شبکه آندوپلاسمی زبر تعدادی ریبوزوم وجود دارد که این ریبوزوم‌ها از روی RNA ها پروتئین می‌سازند. هنگامی که این پروتئین‌ها ساخته می‌شوند به وسیله شبکه آندوپلاسمی زبر به سمت گلزی فرستاده می‌شوند. شبکه آندوپلاسمی نرم نیز محصولاتی مانند لیپید و یا فسفولیپید تولید می‌کند.

Chlorophyll^۲
Smooth endoplasmic reticulum^۳
Rough endoplasmic reticulum^۴

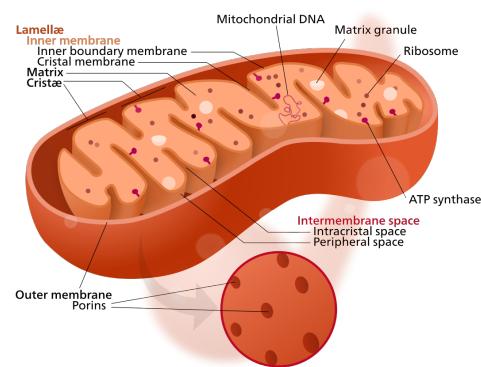
Chromosome^۴
Chromatin^{۱۰}
Chromatid^۱



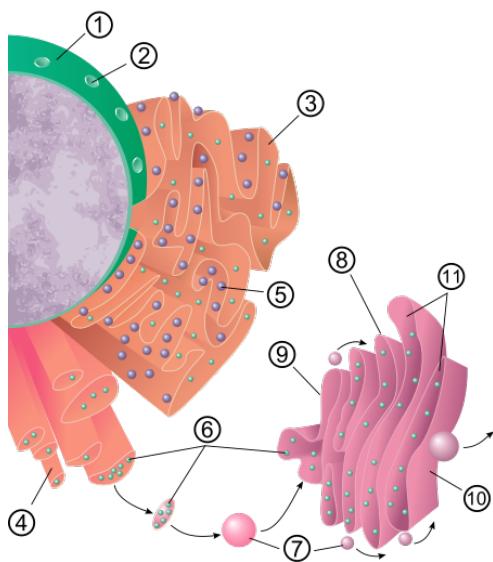
شكل ٧: ساختار كروموزوم



(ب) ساختار كلروپلاست



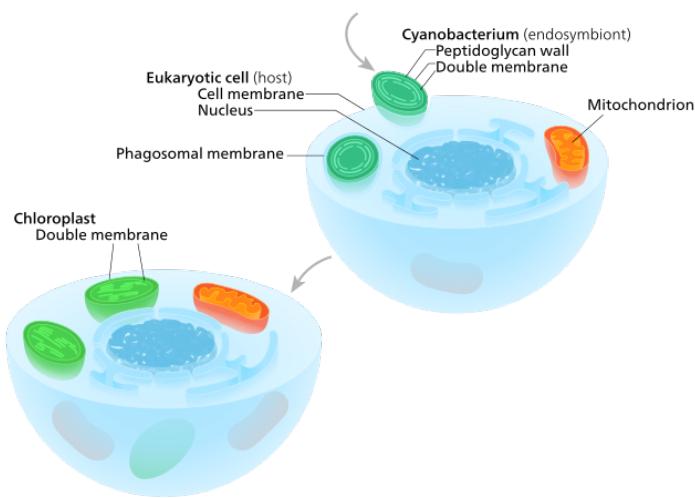
(ج) ساختار میتوکندری



- شکل ۹ : ۲.Nuclear pore ۱.Nucleus ۳.Rough endoplasmic reticulum (RER)
۴.Smooth endoplasmic reticulum ۵.Ribosome on rough ER lum (SER)
۶.Proteins that are transported ۷.Transport vesicle
۸.Golgi apparatus ۹.Cis face of Golgi apparatus
۱۰.Trans face of Golgi apparatus ۱۱.Cisternae of the Golgi apparatus

۷.۲ کروپلاست 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 غذای 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.

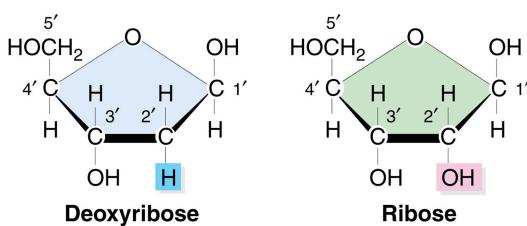
۸.۲ موجودات مل

در زیست‌شناسی نمونه‌های خاصی وجود دارد که سایر گونه‌ها شباهت زیادی به آن‌ها دارند در نتیجه زیست‌شناسان ابتدا روی این گونه‌ها آزمایش می‌کنند. در زیر به مواردی اشاره شده است:

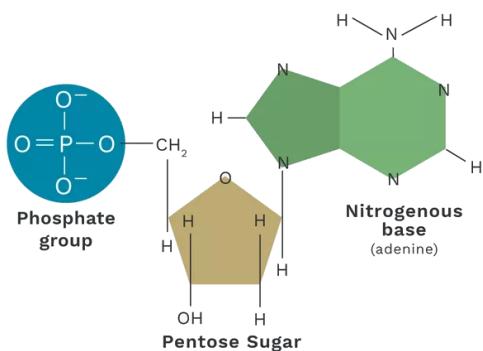
• ای کولی

• ساکارومایسیس
• آرابیدوبسیس
• مگس
• کرم
• ماهی
• موش
• انسان

۹۰۲ نوکلئیک اسید



(آ) قند ریبوز و دئوكسی ریبوز



(ب) اجزاء ریز مولکول نوکلئوتید

در سال ۱۸۷۰ فردریک میشر از هسته سلول، ماده‌ای 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 دو نوع هستند:

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

- دئوكسی ریبو نوکلئیک اسید یا DNA که در ساختار آن قند دئوكسی ریبو^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 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

- باز آکی 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

- پرمیدین‌ها با یک حلقه^۸

- سیتوزین^۹

- تیمین^{۱۰} در دئوكسی ریبونوکلئیک اسید

- یوراسیل^{۱۱} در ریبونوکلئیک اسید

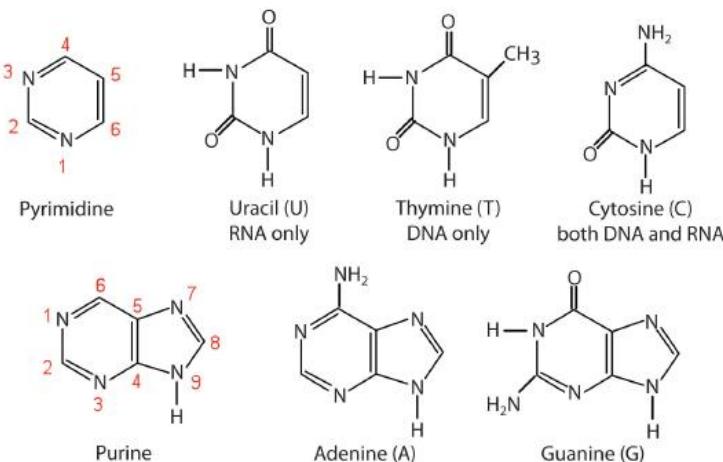
در شکل ۱۲ ساختار این بازها مشخص شده است.

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
Cytosine (C)^۹
Thymine (T)^{۱۰}
Uracil (U)^{۱۱}
Covalent^{۱۲}
Phosphodiester bound^{۱۳}

Nucleic acid^۱
Ribose^۲
Deoxyribose^۳
Nucleotide^۴
Purine^۵
Adenine (A)^۶
Guanine (G)^۷

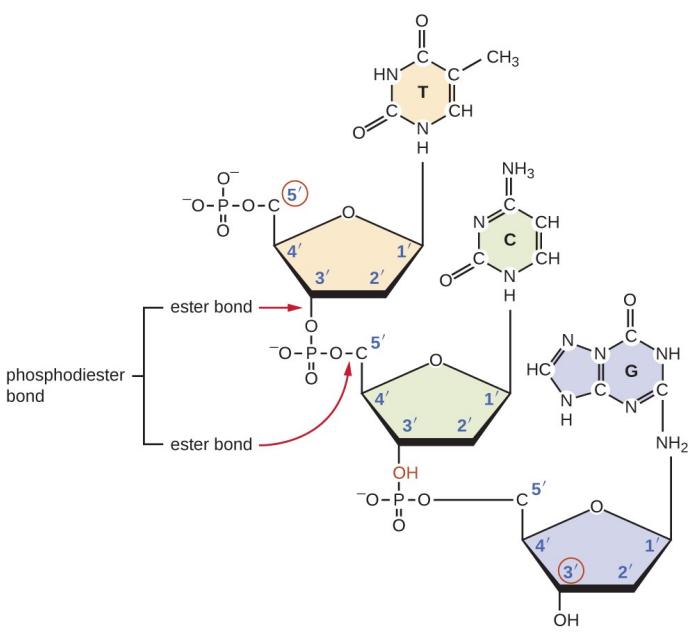


شکل ۱۲: انواع بازهایی که در مولکول DNA و RNA به کار رفته است.

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.



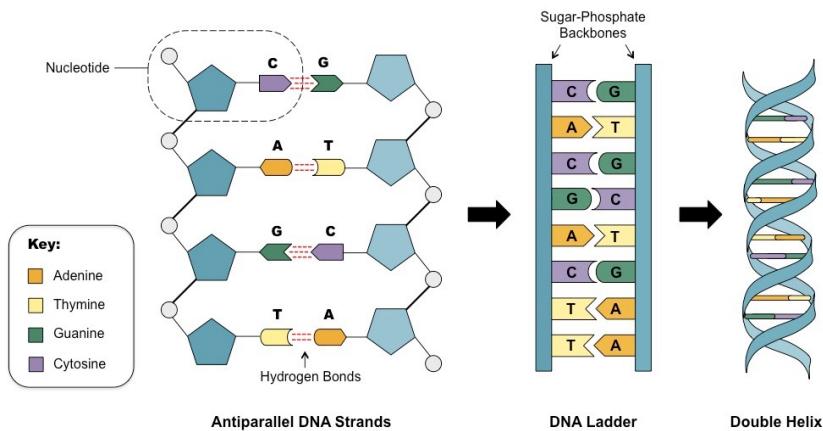
شکل ۱۳: پیوند فسفودی‌استری^a بین گروه فسفات متصل به کربن ۵' یک

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.

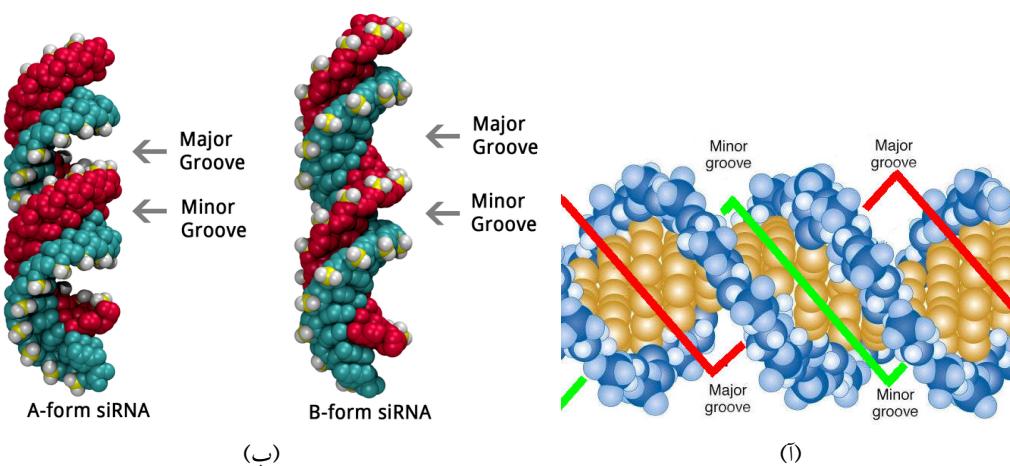
Phosphodiester^a
Hydroxyl^b

۱۰.۲ مولکول دی‌ان‌ای

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^۱
Major groove^۲

۲۰۹۰۲ مولکول آر ان ای

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 توری 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 توری RNA World گفته می‌شود.

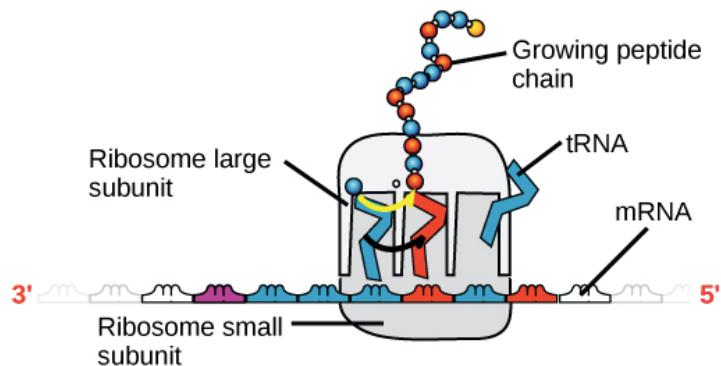
نکته‌ای که درمورد RNA وجود دارد این است که بر خلاف مولکول DNA اغلب به صورت تک Strand است. RNA در هسته سنتز می‌شود. بعد از سنتز^۱ بیشتر RNA ها به سیتوپلاسم مهاجرت می‌کنند. زیست‌شناسان برای آن که میزان بیان یک ژن را بستجند میزان RNA هایی که از روی آن ژن رونویسی شده است را اندازه می‌گیرند چرا که نمی‌توانند این کار را از روی پروتئین‌های مریبوط به یک ژن انجام دهند. 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 دئوکسی ریبوz می‌باشند.
دارای نوکلئوتید تیمین می‌باشد.	دارای نوکلئوتید پوراسیل می‌باشد.
اغلب به صورت single strand است.	به صورت double strand است.
معمولًا ساختار پیچیده سه‌بعدی به خود می‌گیرد و عملکردهای متفاوتی دارد.	تنها، منبع ذخیره ژن است.

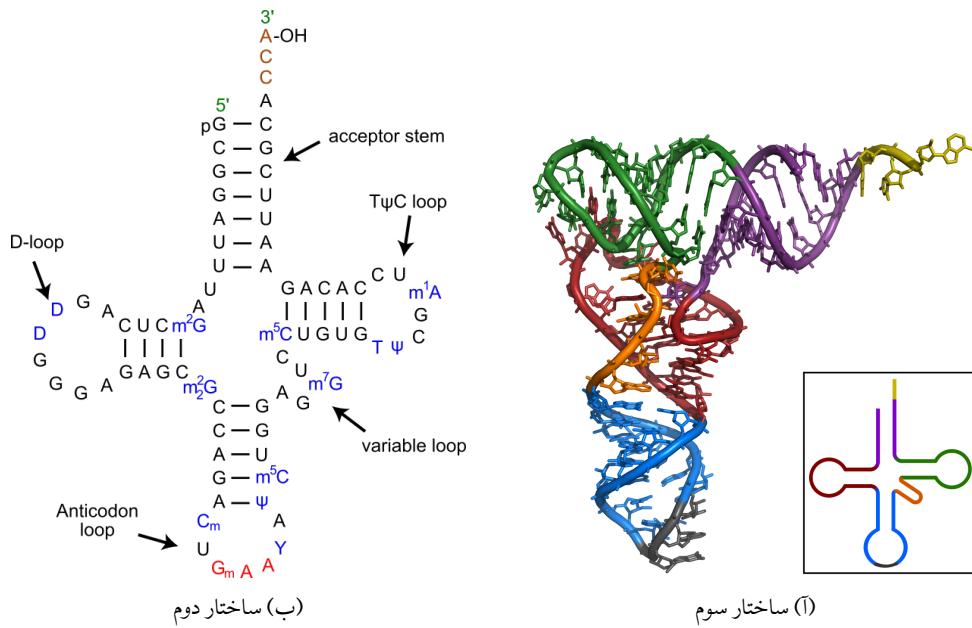
چهار نوع اصلی دارد:

- 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 ریبوzom متصل می‌شود و از روی آن پروتئین ساخته می‌شود.

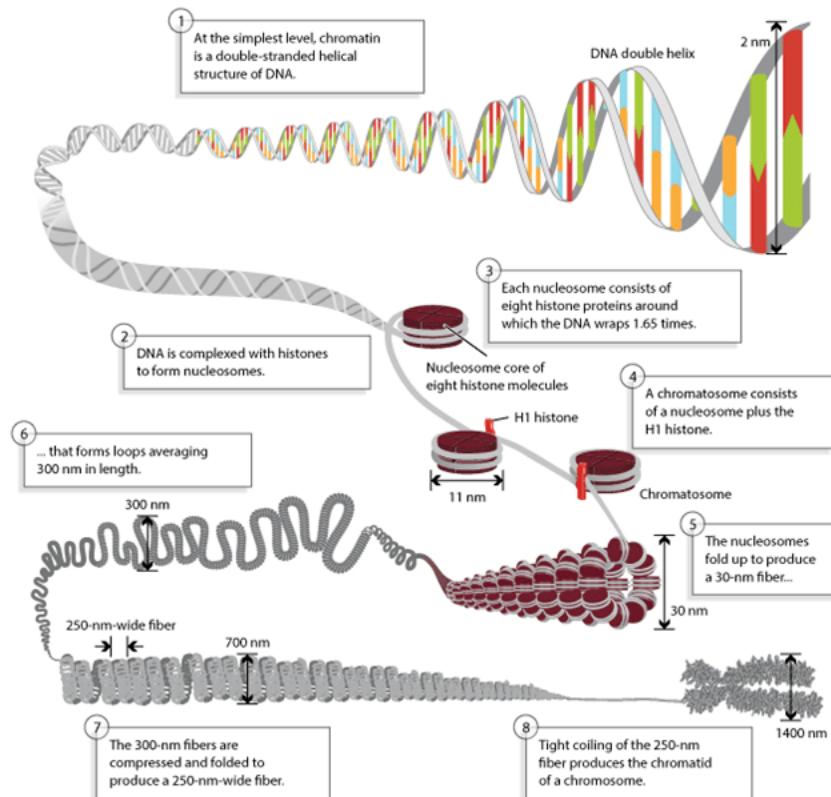


در ساختار ریبوزوم به کار می‌روند و کمک می‌کنند که mRNA در جایگاه مناسب قرار بگیرد. بعضی از rRNA ها به عنوان آنزیم عمل می‌کنند. RNA های که به عنوان آنزیم عمل می‌کنند به نام ribozymes شناخته می‌شوند. tRNA ساختار سه بعدی دارد که از یک سمت به آمینواسید^۱ متصل می‌شود. و در سمت دیگر آن سه نوکلئوتید به عنوان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



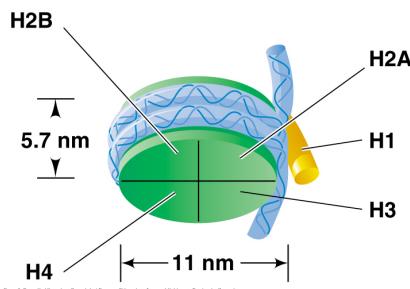
۱۰.۲ پکیج کردن مولکول دی‌ان‌ای در سلول‌های یوکاریوتی^۱

مجموع طول ماده ژنتیکی هر سلول انسانی حدود دو متر است. حال به این می‌پردازیم که چگونه این موجودی دو متری داخل سلول پنج میکرومتری جا شده است به طوری که سلول، جایگاه ژن‌های ضروری را می‌داند.



شکل ۱۶: پکیج کردن مولکول DNA

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



شکل ۱۷: ساختار نوکلتوزوم. از هر کدام از پروتئین‌های نامبرده دو تا کنار هم قرار دارند. H1 جزو نوکلتوزوم نیست.

• هیستونی^۲

• غیر هیستونی^۳

پروتئین‌های هیستونی بار مثبت دارند و ساختار پایه پکیج کردن یعنی نوکلتوزوم به کمک آن‌ها شکل می‌گیرد. در مرحله اول هشت مولکول پروتئین در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند و سپس رشته DNA دور آن می‌پیچد به این ساختار یک نوکلتوزوم^۴ گفته می‌شود. نوکلتوزوم به همراه پروتئین H1 کروماتوزوم^۵ است. تمام پروتئین‌های که در ساختار کروماتوزوم به کار می‌روند هیستونی هستند. همان‌طور که در شکل ۱۶ قسمت چهار مشاهده می‌شود به قسمتی از مولکول DNA که بین دو نوکلتوزوم قرار می‌گیرد 'Linker' گفته می‌شود. به طور میانگین هر Linker از ۷۵ جفت باز تشکیل شده است. در این مرحله قطر ساختار به ۱۱ نانومتر میرسد.

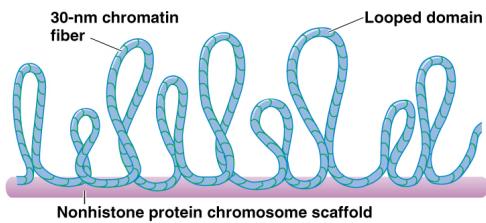
Nucleosome^۶
Chromatosome^۷

DNA packaging^۸
Histones^۹
Nonhistones^{۱۰}

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.

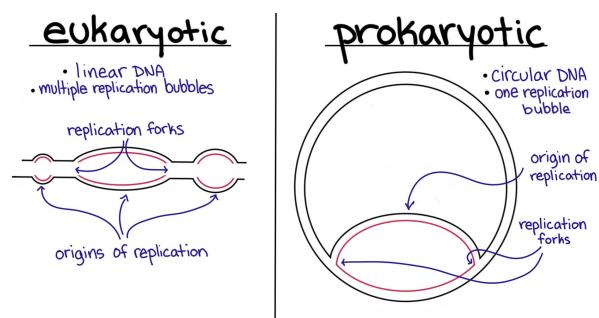
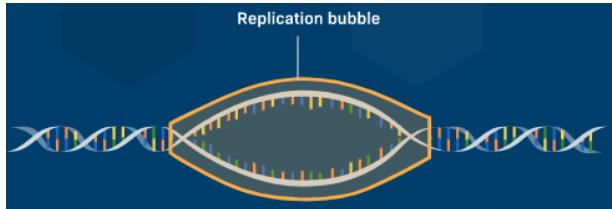
پروتین‌های غیر هیستونی عموماً بار منفی دارند و در نتیجه به سمت پروتین‌های هیستونی جذب می‌شوند و این در فرآیند پکیج کردن مولکول DNA مفید است. پروتین‌های هیستونی که در مراحل اولیه‌ی پکیج کردن به کار می‌روند دارای تنوع کمی هستند. این تنوع حتی در جانداران متفاوت نیز کم است و طبیعت سعی داشته است با کمترین 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.



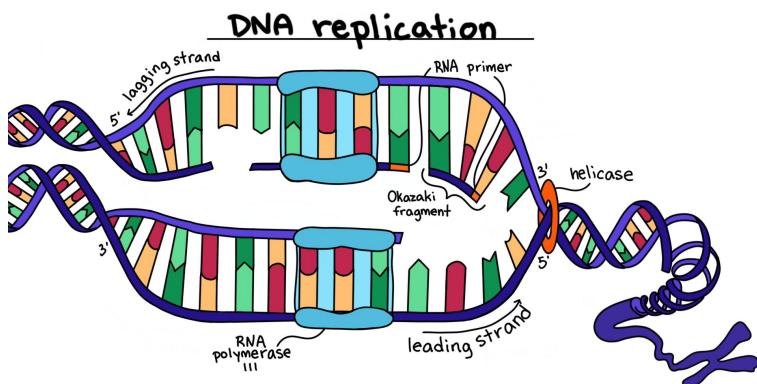
شکل ۱۸: حلقه‌های مولکول DNA به طول متوسط ۳۰۰ نانومتر

۱۰.۲ همانندسازی دی ان ای

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



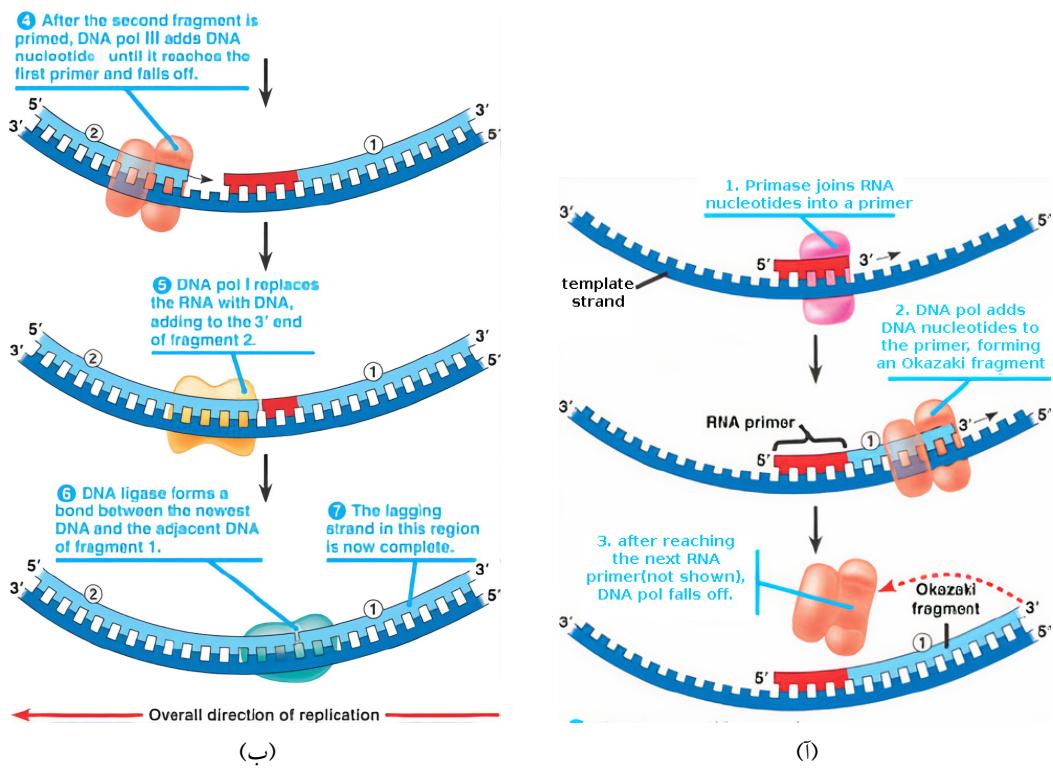
روی یکی از رشته‌ها که به آن گفته می‌شود، حرکت می‌کند. برای رشته مقابله‌یlagging strand یعنی از سمت fork به سمت origin point حرکت می‌کند. همانندسازی leading strand به صورت پیوسته است اما در Okazaki fragment انجام دهد. توجه کنید که در lagging strand به ازای هر RNA Primase یک Okazaki fragment بر روی نخ رشته قرار می‌دهد. اما در RNA Polymerase III ابتدا آنزیم Okazaki fragment ایجاد می‌شود. شکل ۱۹ را مشاهده کنید. در نتیجه این آنزیم ابتدا کافی است.



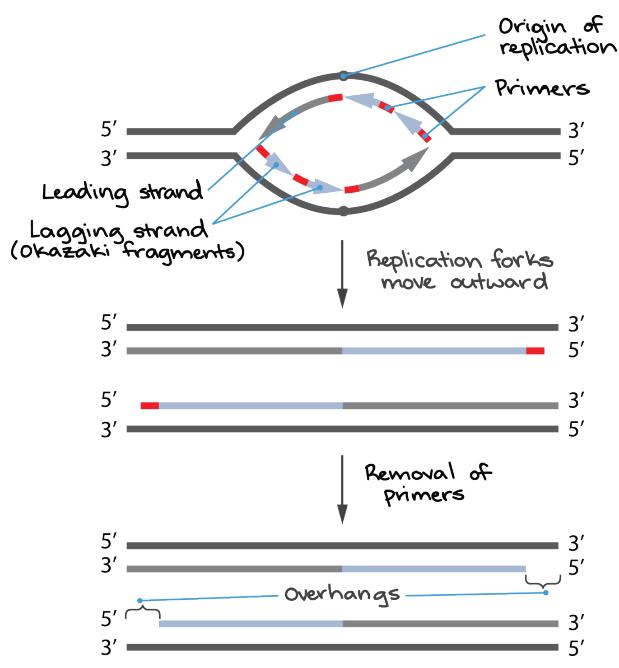
شکل ۱۹: همانندسازی DNA به کمک دو آنزیم هلیکاز و DNA پلیمراز در سلول یوکاریوتی

Primas[‡]
DNA polymerase III[§]

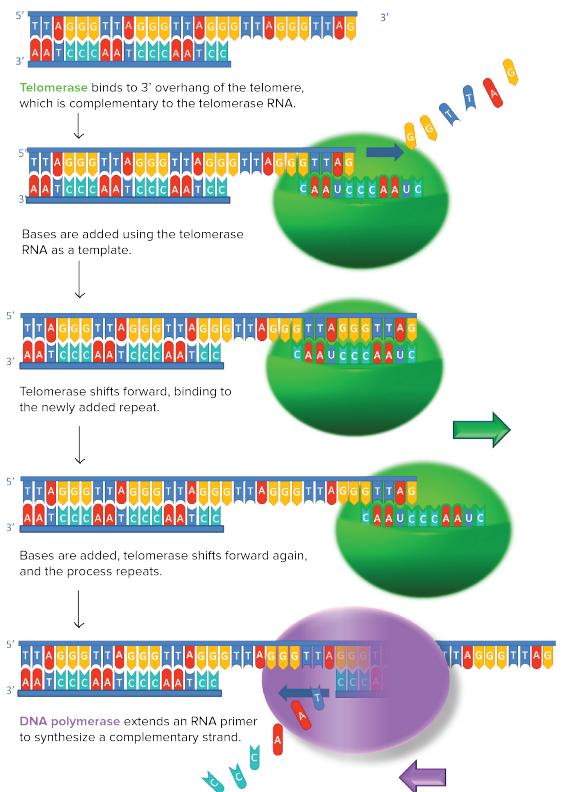
DNA replication[¶]
Helicase[¶]
Parallel[¶]



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 پرایماز در انتهای کروموزوم توسط DNA پلیمراز III تشخیص داده نمی شود در نتیجه این قسمت از DNA از بین می رود و در نتیجه در هر بار انجام همانندسازی مقدار کمی از دم کروموزوم از بین می رود. 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[†]

۱۲.۲ آغازهندسازی دی ان ای در ای کولای^۱

همانندسازی دی ان ای در ای کولای 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. oriC ۲۴۵ جفت‌باز است که نسبت به سایر باکتری‌ها به شدت محافظت می‌شود.

oriC دارای چند نوع ناحیه مهم است که در شروع همانندسازی 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 را تشکیل می‌کنند.

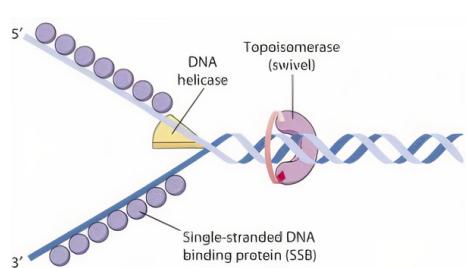
این جایگاه‌ها نیز میزبان DnaA هستند.

DNA unwinding element (DUE) دنباله‌ای از سه بار تکرار ۱۳ جفت‌باز است که جفت‌بازهای T-A در آن زیاد است. با توجه به اینکه بین باز آدنین و تیمین دو پیوند هیدروژنی برقرار می‌شود وقتی ناحیه غنی از این جفت‌باز باشد نسبتاً مستقر است و آسان‌تر گستره 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)



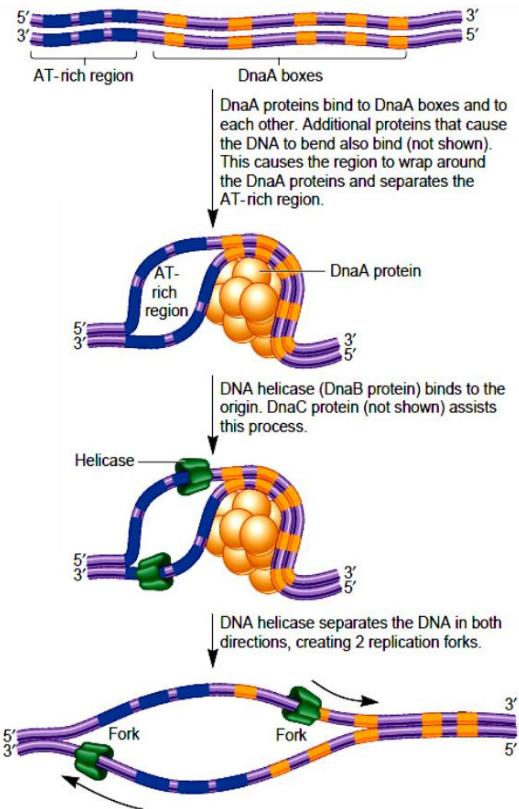
شکل ۲۳: Single stranded binding proteins and topoisomerase

همانطور که در شکل ۲۲ مشخص است پروتئین DnaA به همراه چند پروتئین دیگر به DNA ها میچسبد 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.

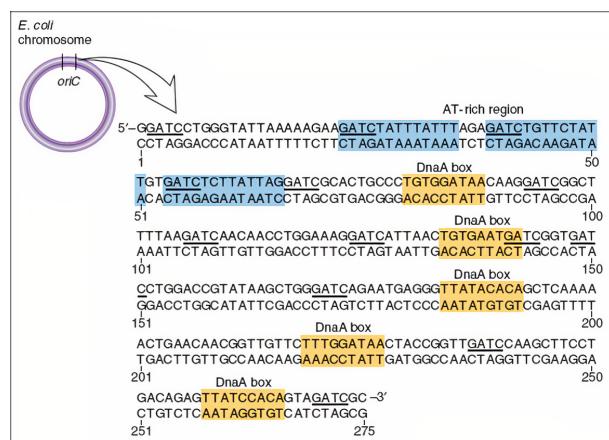
همانطور که در شکل ۲۳ مشاهده می‌کنید با حرکت هلیکاز به سمت جلو دو اتفاق می‌افتد اول اینکه ممکن است رشته پشت سر آن دوباره به هم بچسبد به همین خاطر پروتئین‌هایی به نام Single Stranded Binding Protein به دو نخ رشته DNA پیچسبند تا فرصت برای همانندسازی این قسمت فراهم شود. دوم اینکه با حرکت هلیکاز به سمت جلو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

^۱ factor for inversion stimulation

^۲ E. coli integration host factor



شکل ۲۲: آغاز همانندسازی در ای کولای



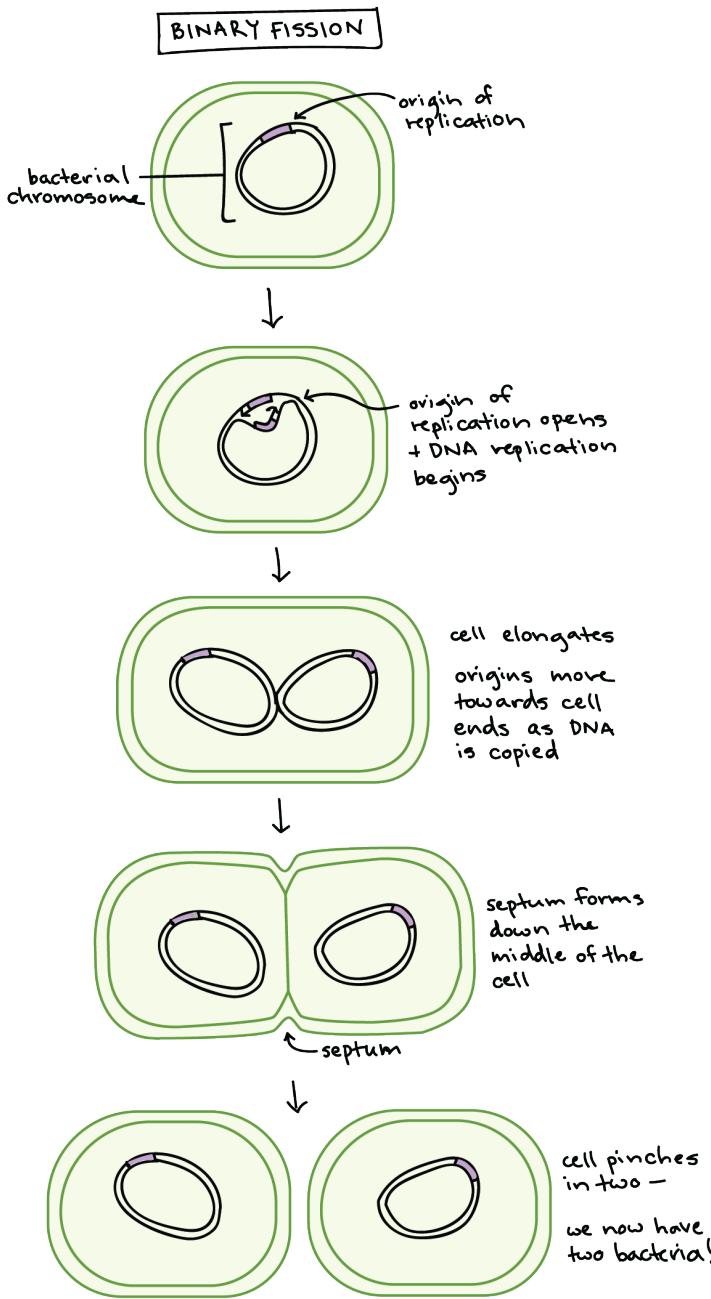
۱۳۰۲ تقسیم سلولی

۱۰۳۰۲ تقسیم دوتایی در باکتری‌ها

تقسیم سلولی در جاندارانی مثل باکتری‌ها ساده‌تر از تقسیم سلولی در یوکاریوت‌ها است. باکتری‌ها دارای DNA حلقوی هستند و به روش تقسیم دوتایی تکثیر پیدا می‌کنند. تنها علت برای تقسیم سلولی در باکتری‌ها تولید مثل است.

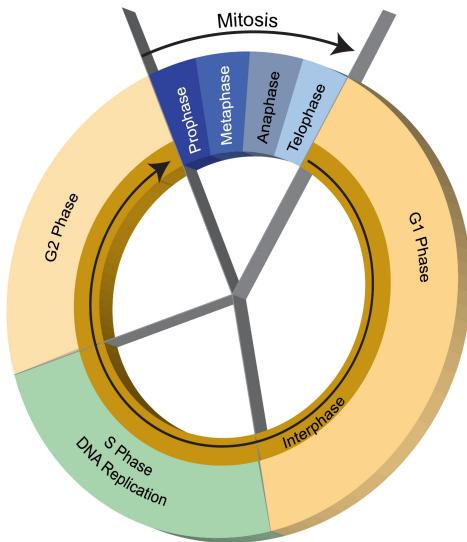
باکتری‌ها برخلاف سلول‌های یوکاریوتی اغلب تنها یک کروموزوم حلقوی دارند. و هیچگاه هسته ندارند با این حال کروموزوم آنها درون ناحیه‌ای به نام نوکلنوید^۲ قرار دارد.

تقسیم دوتایی با همانندسازی DNA آغاز می‌شود. در DNA حلقوی تنها یک origin point وجود دارد و همانندسازی انقدر ادامه پیدا می‌کند تا در نقطه مقابل به هم برسد. طی این همانندسازی origin point‌ها به سمت مخالف می‌روند و به همراه خود کروموزوم‌ها را نیز می‌کشند.



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:



- ایترفاز^۲ که طی آن سلول رشد می‌کند و آماده تقسیم می‌شود.

- میتوکیک فاز^۳ که طی آن سلول تقسیم می‌شود.

ایترفاز 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.

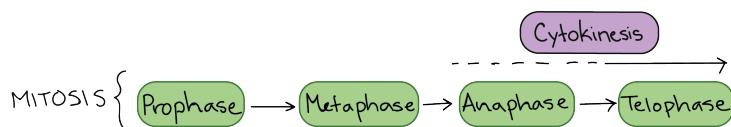
میتوکیک فاز نیز خود از دو مرحله تشکیل شده است:

- میتوز^۴

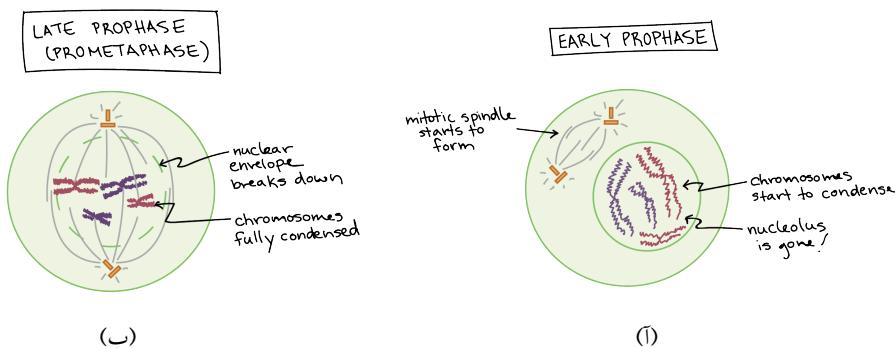
- سیتوکینز^۵

شکل ۲۴: چرخه زندگی سلول

میتوز خود از چهار مرحله تشکیل شده است:



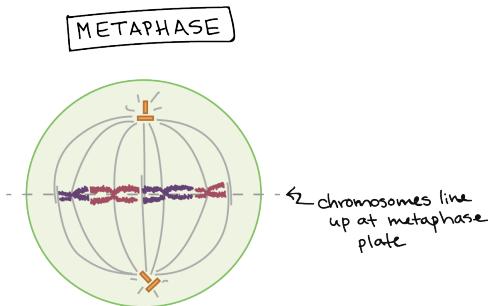
در این مرحله رشته‌های کروماتینی ضخیم، کوتاه و قابل رؤیت می‌شوند. پوشش هسته ناپدید می‌شود و با دور شدن سانتریول‌ها از یکدیگر دوک شکل می‌گیرد. **Prophase**



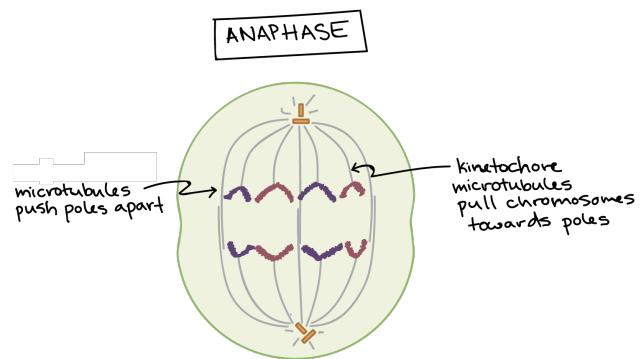
Mitosis^۶
Cytokinesis^۷

Cell cycle^۸
Interphase^۹
Mitotic (M) phase^{۱۰}

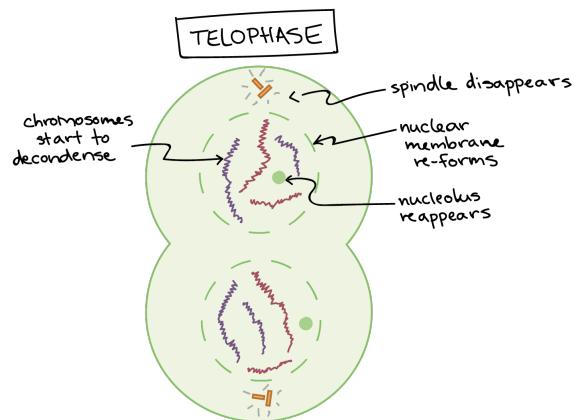
Metaphase متابه معنی وسط است. در متافاز کروموزوم‌ها به سمت وسط سلول حرکت می‌کنند و در سطح استوایی سلول ردیف می‌شوند. در متافاز دو کروماتید هر کروموزوم حداکثر فشردگی را دارند.



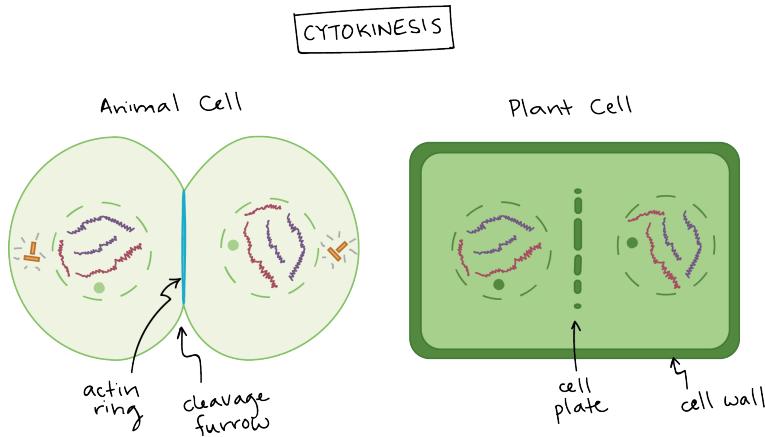
Anaphase طی آنافاز کروماتیدهای خواهری از هم جدا می‌شوند و با کوتاه شدن رشته‌های دوک به سمت قطب کشیده می‌شوند.



Telophase در هر دو قطب پوشش هسته 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 پیدید می‌آورند. این صفحه در واقع دیواره‌ای است که با غشا احاطه شده است.



۳.۱۳.۲ تقسیم سلولی میوز

تقسیم میتوز 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 دیپلولوئیدی^۵ را به دو سلول هاپلولوئیدی^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:

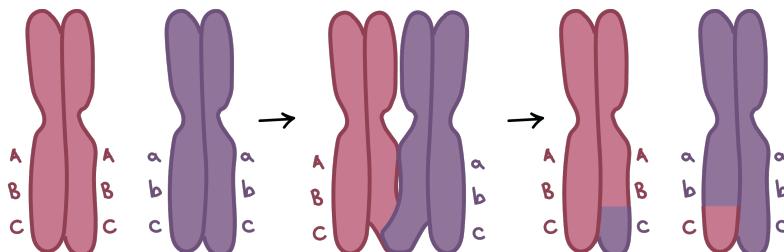
- میوز I: جدا کردن کروموزوم‌های همتا

- 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 تتراد^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! نتایجی که در آن‌ها اتفاق می‌افتد کم و بیش تصادفی هستند.

Metaphase I

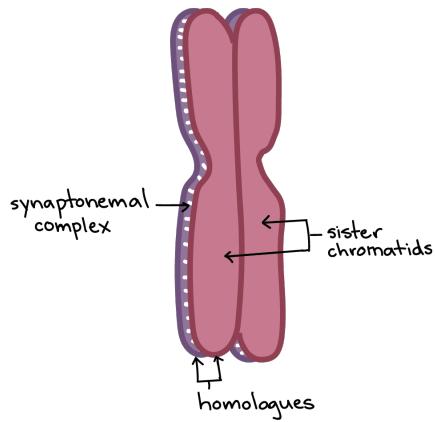
- تترادها به وسیله رشته‌های دوک در سطح استوایی سلول ردیف می‌شوند.
- ترتیب کروموزوم‌های همتا تصادفی است و به همین علت گامت‌هایی با اطلاعات ژنتیکی متفاوت ایجاد می‌شوند.

Anaphase I

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

Haploid ^۶	Meiosis ^۱
Sister chromatids ^۷	Gamete ^۲
homologous chromosomes ^۸	Sperm ^۳
Tetrad ^۹	Egg ^۴

Diploid ^۵	Meiosis ^۱
Gamete ^۲	Gamete ^۱
Sperm ^۳	Sperm ^۲
Egg ^۴	Egg ^۳
Diploid ^۵	Diploid ^۶



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

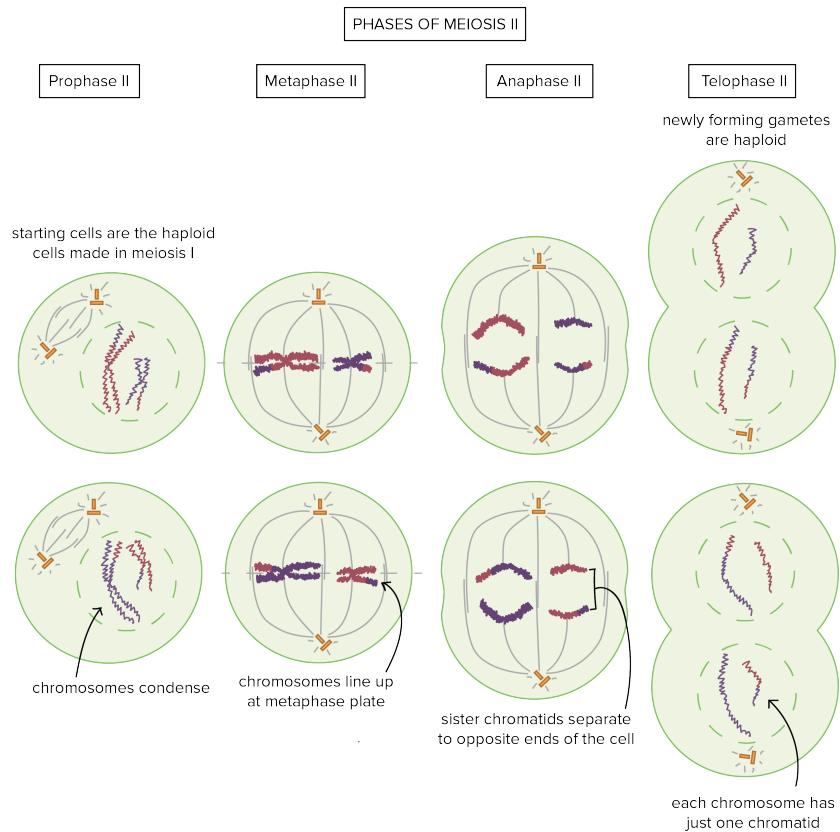
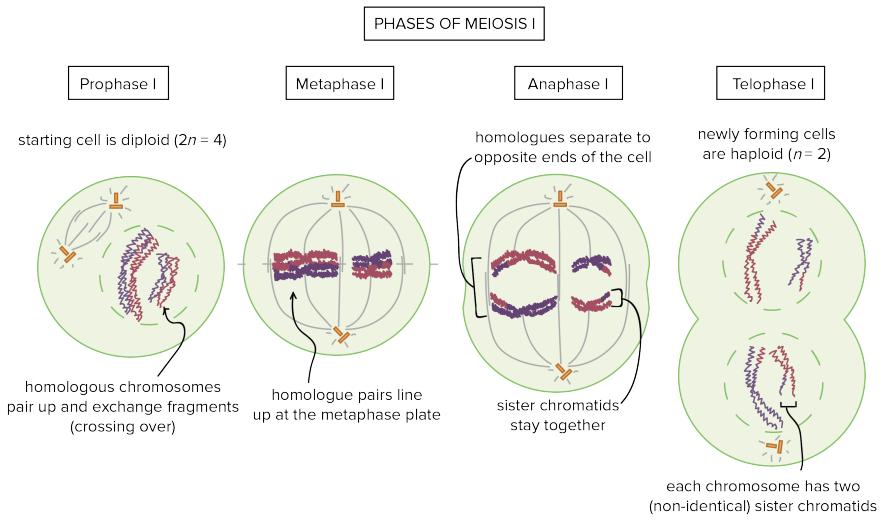
- کروموزوم‌ها به وسیله رشته‌های دوک در سطح استوایی سلول ردیف می‌شوند.

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

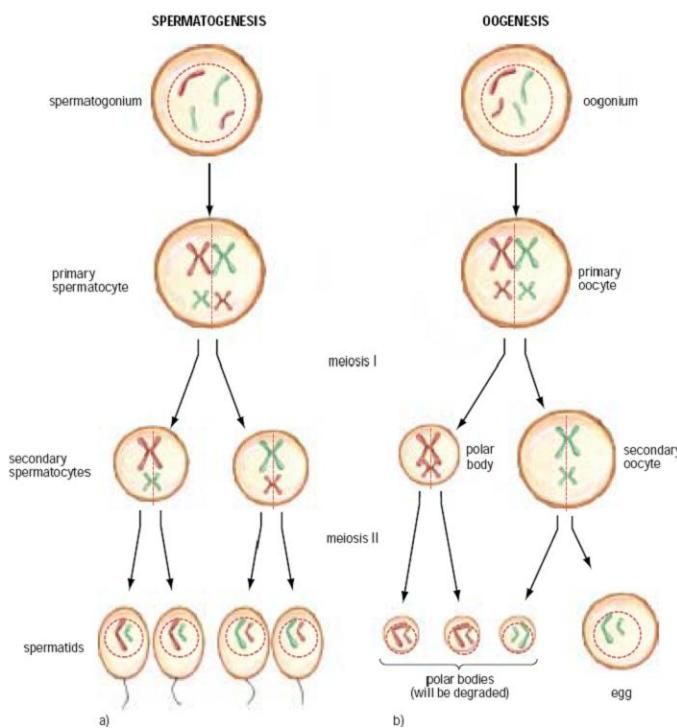
- رشته‌های دوک از بین می‌روند.
- کروموزوم‌ها را پوشش هسته احاطه می‌کند.



شكل ٢٧: ميوز I و ميوز II

۴.۱۳.۲ 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 دختر به دلیل نداشتن سیتوپلاسم از بین می‌روند. سایر سلول‌های دختر به دلیل نداشتن سیتوپلاسم از بین می‌شود. نکته دیگر در مورد انسان این است که در جنس نر اسپرم‌ها در تمام طول زندگی به وجود می‌آیند اما تخمرک‌ها از بدء تولد در تخمدان هستند و بعد از این دیگر تخمرکی ایجاد نمی‌شود. این نکته تخمرک‌ها از ابتدا در رحم هستند باعث می‌شود که با بالاتر رفتن سن در جنس ماده احتمال آسیب دیدن آنها نیز بیشتر شود.



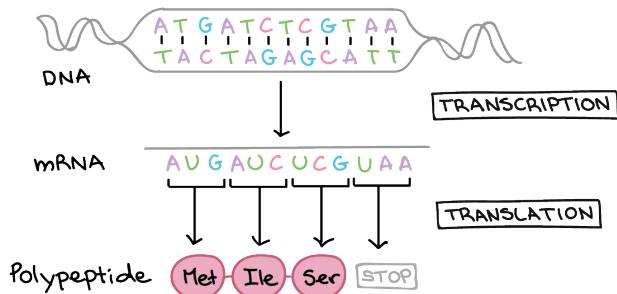
شکل ۲۸: تولید اسپرم و تخمرک

۵.۱۳.۲ کروموزوم‌های جنسی

در انسان ۲۳ جفت کروموزوم وجود دارد. از این ۲۳ جفت 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

THE CENTRAL DOGMA

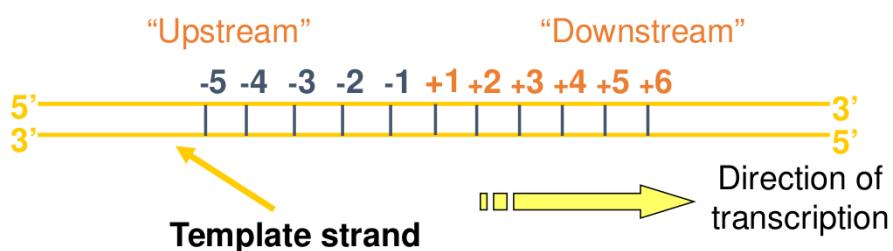


شکل ۲۹: فرایند ۲۹

هر سلولی چه از نوع یوکاریوتی باشد و چه از نوع پروکاریوتی دارای فرایند سنترال دوگما است که طی آن اطلاعات ژنتیکی به پروتئین تبدیل می‌شود. طی این فرایند ابتدا از روی ماده ژنتیکی مولکول RNA ساخته می‌شود سپس این مولکول‌ها به ریوزوم رفته و از روی آن‌ها پروتئین ساخته می‌شود. همان طور که در شکل ۲۹ مشاهده می‌شود این فرایند 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 بالادستی ^۲ ژن قرار دارد.

- Terminator • که در ناحیه پایین‌دستی ^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 عدمکرد سلول مشخص می‌شود.

downstream*

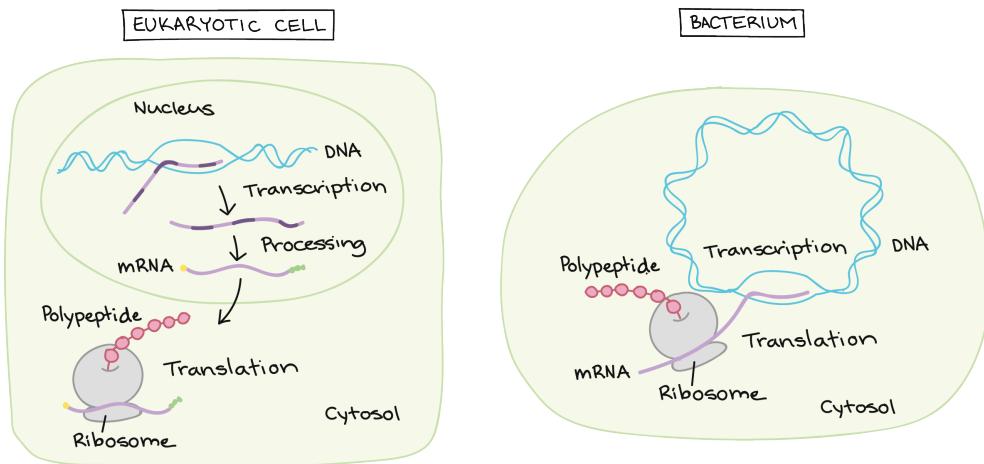
Central dogma'
upstream'

۲۰۱۴۰۲ رونویسی

برای اینکه سلول بتواند از روی ژن‌های خود پروتئین بسازد ابتدا نیاز است که به تولید mRNA پردازد. این کار مزایای بسیاری دارد. به عنوان مثال وقته که از روی یک ژن یک mRNA transcript ساخته می‌شود این mRNA استفاده در 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 در حالی 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.

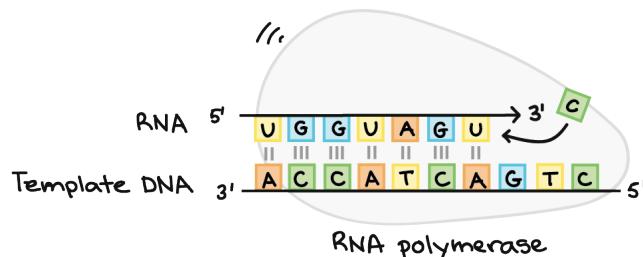
به این عمل که طی آن از روی ژن mRNA ساخته می‌شود رونویسی گفته می‌شود. رونویسی در سلول یوکاریوتی و پروکاریوتی متفاوت است چرا که در سلول یوکاریوتی اگر mRNA به صورت خام وارد سیتوزول شود توسط آنزیم‌ها تجزیه می‌شود. اما در سلول‌های پروکاریوتی پیش‌پردازشی انجام نمی‌شود چرا که ماده‌ژنتیکی در سیتوزول قرار دارد.

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 RNA polymerase template strand مولکول mRNA می‌سازد. RNA polymerase از روی ۵' به ۳' می‌سازد و هر نوکلئوتید را به سر ۳' 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 rRNA ها را رونویسی می‌کند. نوع II مریبوط به mRNA ها و بعضی snRNA ها است و نوع III ژن‌های مریبوط به tRNA، 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. [۲]



subunit^{*}

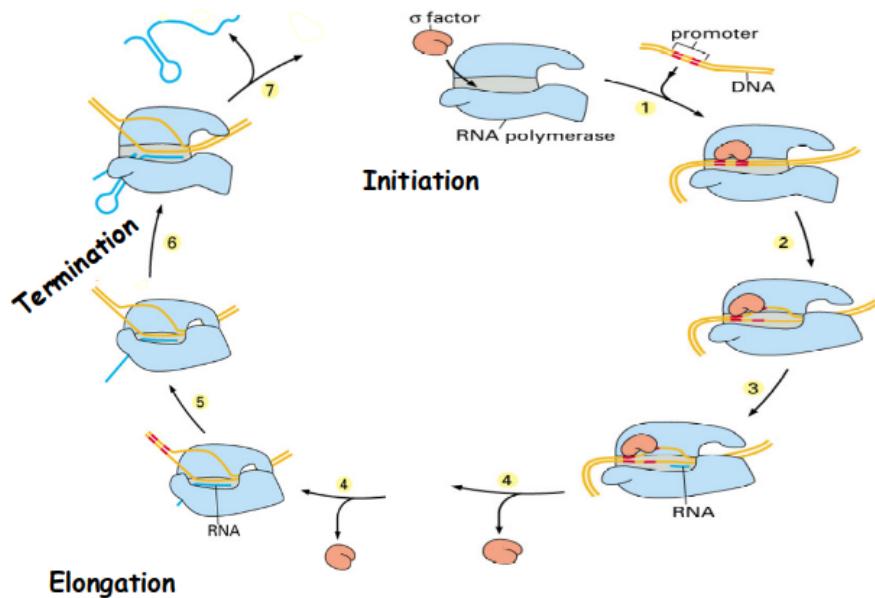
Transcription^{*}
messenger RNA^{*}

رونویسی شامل سه مرحله است:

۱ • آغاز

۲ • طویل شدن

۳ • پایان



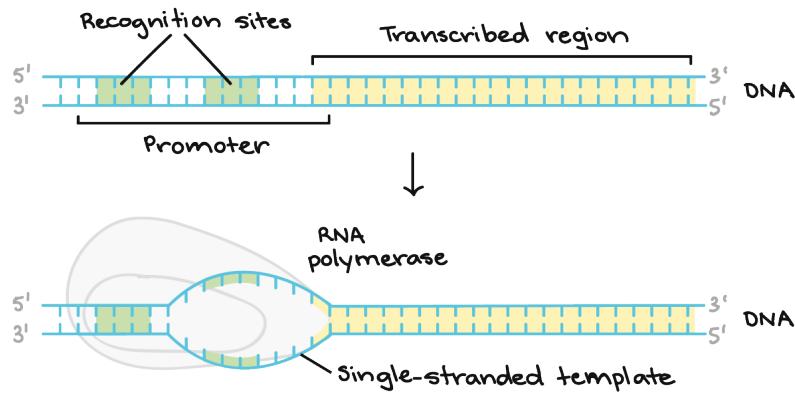
شکل ۳۰: رونویسی در باکتری

termination^{*}

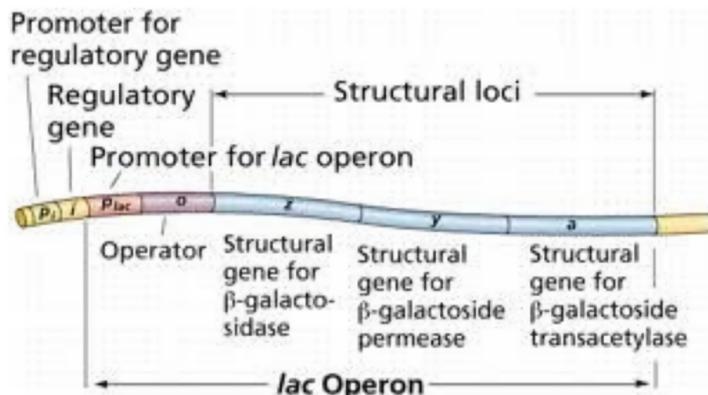
initiation^{*}
elongation^{*}

۳.۱۴.۲ آغاز رونویسی^۱

برای شروع همانندسازی RNA polymerase 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) [۲] 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. بوکاریوت‌ها قادر چنین ساختاری هستند.



به طور کلی دو دسته promoter داریم:

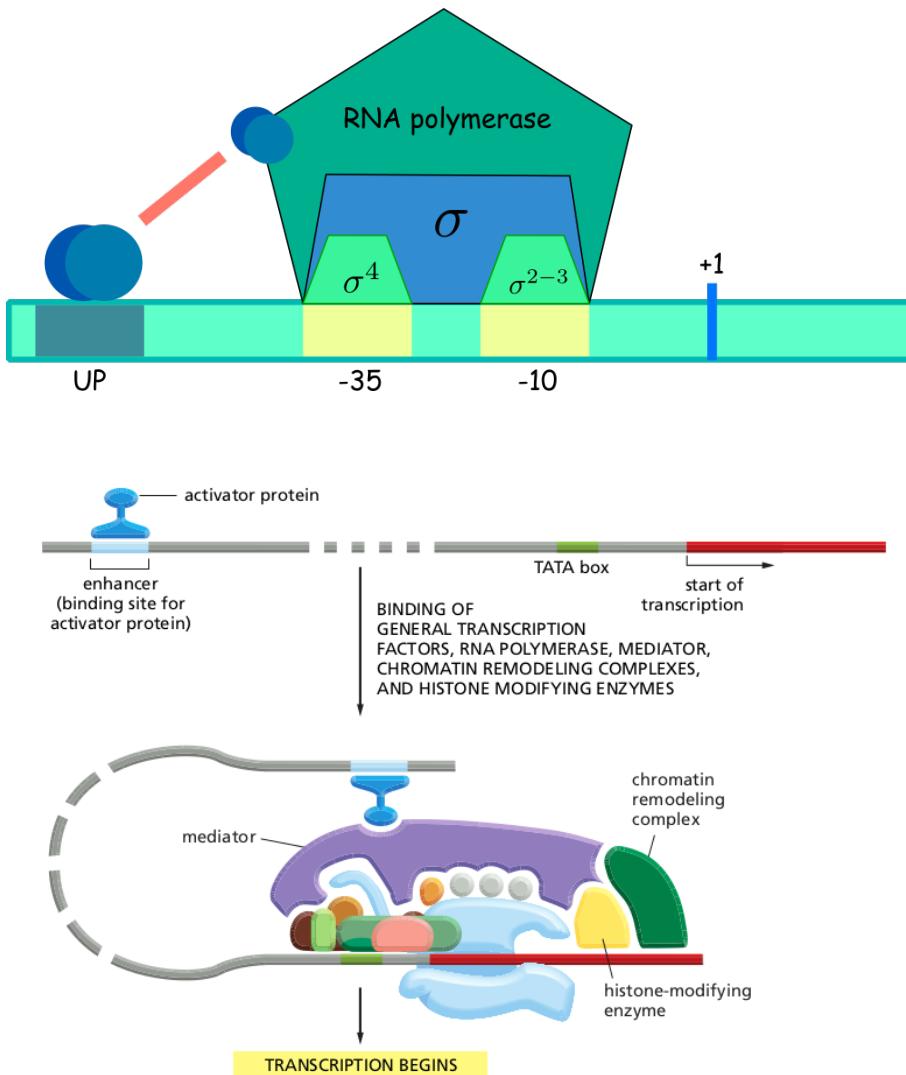
، rRNA ، tRNA این promoter ها مخصوص ژن‌هایی هستند که همیشه بیان می‌شوند به عنوان مثال ژن‌های مربوط به RNA polymerase و ribosomal proteins دارای این نوع promoter هستند.

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

transcription factor ها عناصری هستند که به نشستن 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 می‌گیرند.

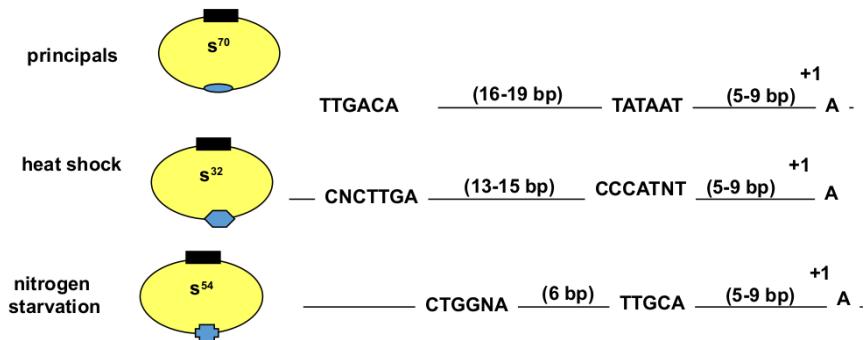
¹ Transcription initiation

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.



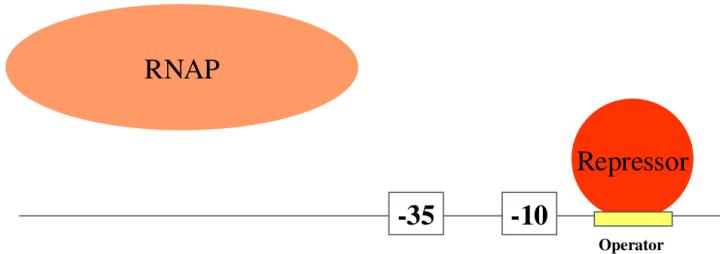
شکل ۳۱: Transcription initiation by RNA polymerase II in a eukaryotic cell

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 ۱۰-۱۰ به TTGACA شبیه 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.



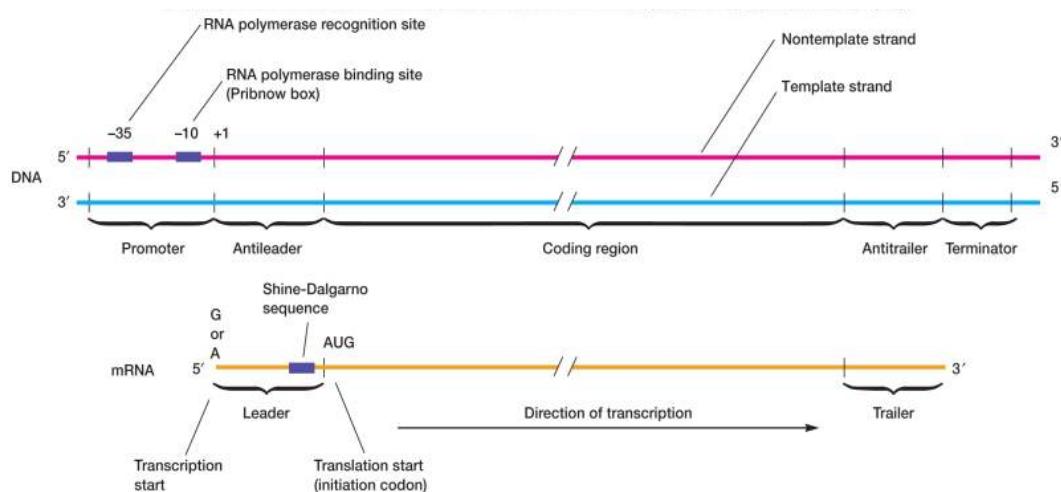
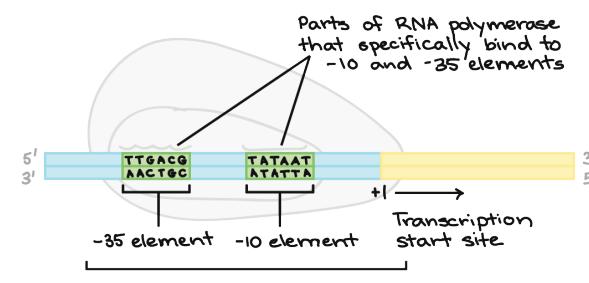
شکل ۳۲: n به معنای هر نوکلئوتیدی است. توالی های نشان داده شده همیشه به این صورت نیستند و ممکن است در یک گونه جهش هایی صورت گرفته باشد.

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 یک ژن را کاهش دهد. repressor ها مانع از نشتن promotor RNA polymerase در در می شوند.



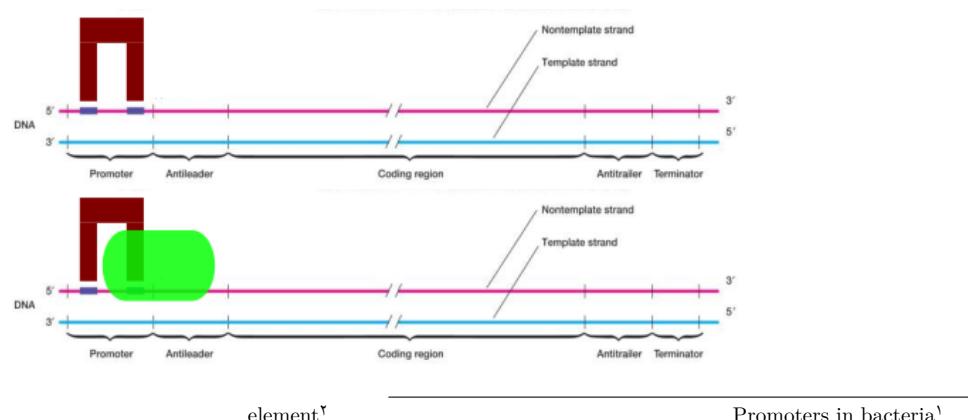
۴.۱۴.۲ پُر مُتَرَدِّيَّاتِرِیٰ

یکی از پُر مُتَرَدِّيَّاتِرِیٰ های typical promoter 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 نوکلئوتید از نقطه شروع رونویسی عقب تر هستند. این دنباله ها کمک می کنند که RNA polymerase در نقطه شروع RNA polymerase قرار گیرد و نیز جهت آن را تنظیم می کنند. بعد از آنکه RNA polymerase به رشته DNA 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. [۲]



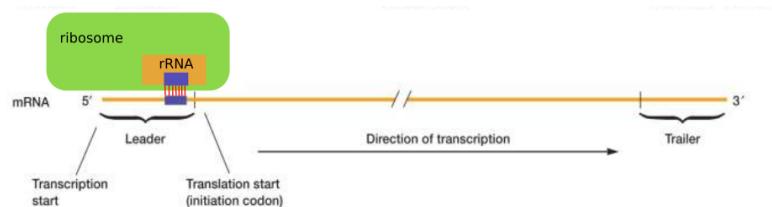
شکل ۳۳: ژن باکتری

برای آنکه RNA polymerase بتواند سریعتر به ناحیه پروموتر 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 پروموتر باکتری بشیند زیرا واحد سیگما نام دارد.

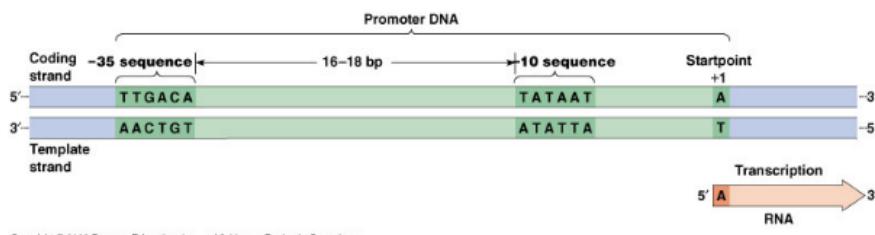


همانطور که در شکل ۳۳ مشاهده می‌کنید، coding region ناحیه است که دقیقاً پروتئین از روی آن ساخته می‌شود. اما همانطور که مشاهده می‌کنید قبل و بعد از این ناحیه توالی‌های وجود دارد که آنها هم رونویسی می‌شوند در حالی که ترجمه نمی‌شوند. با توجه به اینکه سلول پروکاریوتی هسته ندارد بعد از رونویسی، آنژیم‌ها به mRNA Antitrailer و Antileader حمله می‌کنند. Leader و Trailer ناحیه‌های هستند که از روی آنها توالی‌های Leader و Trailer در mRNA شکل می‌گیرند. Leader و Trailer در mRNA شدن degradat، mRNA می‌شود اما این ساختارها برای مولکول زمان می‌خرند. توجه کنید که از روی coding region ترجمه انجام می‌شود و این قسمت نمی‌تواند به خود شکل بگیرد. برای محافظت از coding region تعدادی پروتئین به آن می‌چسبند.

نکته‌ی 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 ریبوزوم به کار می‌رود، مکمل می‌شود. اولین نقطه‌ای از mRNA که به ریبوزوم متصل می‌شود همین توالی است.



سه نوکلوتید اول در coding region AUG هستند. بین ناحیه ۱۰ و ۳۵، ۱۶ تا ۱۸ نوکلوتید 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

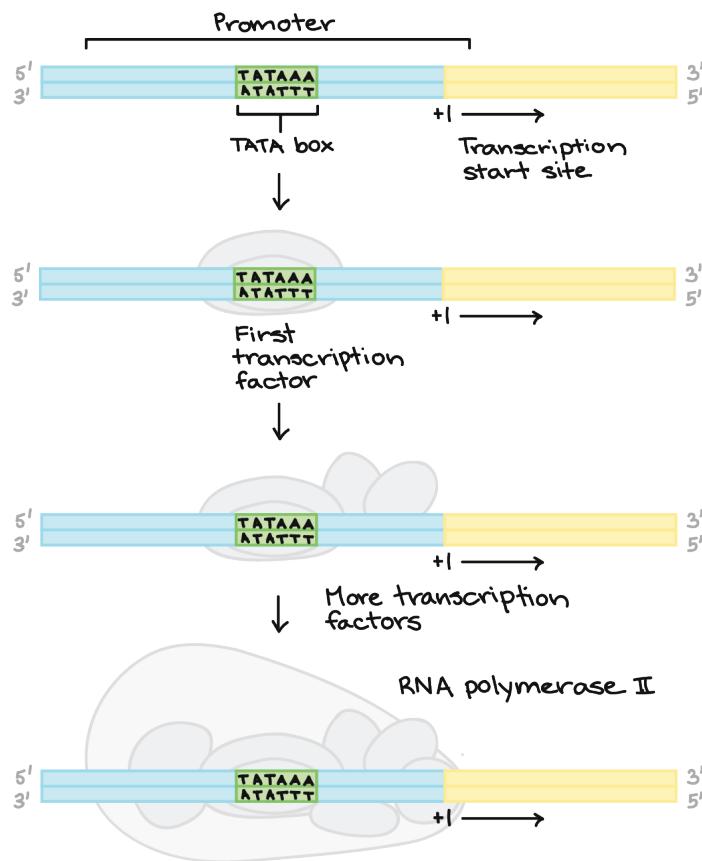
		TACAGCGGCG						
tRNA	TCTAACGTAAAC	TTTACAGCGGCG	•	C GT CATT TG A T G C • G C C C C G C T T C C G A T A A G G G				
rrn D1	GATCAAAAAAAATC	TTTGCAAAAAAA	•	TTGGGATCCCTATAATGCCCTCGTTGAGACGACAAGC				
rrn X1	ATGCATTTTCGCG	TTGTCTTCTGA	•	GGCGACTCCCATAATGCCCTCCATCGACACGGCGGAT				
rrn (DXE) ₂	CCTGAAATTCAAGG	TTGACTCTGAA	•	GAGGAAGCGTAATATACGCCACCTCGCAGACGTGAGC				
rrn E1	CTGCAATTTCCTA	TTTCGCGCTCGG	•	GAGAACTCCCATAATGCCCTCCATCGACACGGCGGAT				
rrn A1	TTTTAAATTTCCTC	TTGTCAAGGCGG	•	AATAACTCCCATAATGCCCACCACTGACACCGGAACAA				
rrn A2	GCAAAATAAAATG	TTGACTCTGTAG	•	CGGAAAGGGTATTATGC•ACACCCGGCGCCGCTGAGAA				
λ P _R	TAACACCGTGC	TTGACTATTTA	•	CCTCTGGCGGTATAATGG•TTGCATGTACTAAGGAGGT				
λ P _L	TATCTCTGGCGT	TTGACATAAATA	•	CCACTGCGGTGATACTGA•GCACATCAGCAGGACGAC				
T7 A3	GTGAACAAAACGG	TTGACAACATGA	•	AGTAACACCGTACGATGT•ACCACATGAAACGACAGTGA				
T7 A1	TATCAAAGAGTA	TTGACTAAAGT	•	CTAACCTATAGGATACCTA•CAGCCATCGAGAGGGACACG				
T7 A2	ACGAAACACAGGT	TTGACACATGAAGTAACATGCAGTAAGATAC	•	AAATCGCTAGGTAAACTAG				
fd VIII	GATACAAATCTCG	TTGTACTTTG	•	TCGCCTTGATAATCG•CTGGGGTCAAAGATGAGTG				
		TTGTT	•					
				-35	-10	+1		

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

۵.۱۴.۲ پرموتر در یوکاریوت‌ها

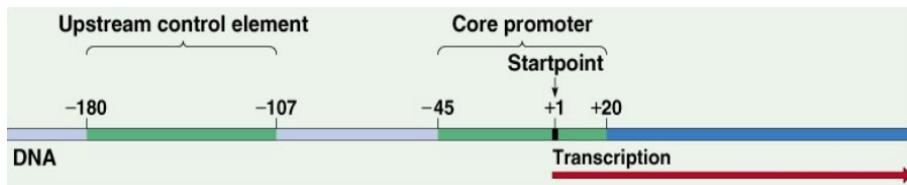
در یوکاریوت‌ها مانند انسان RNA polymerase اصلی به صورت مستقیم به رشته DNA متصل نمی‌شود. ابتدا پروتئین‌های کمکی به نام promoter می‌شوند و سپس این فاکتورها RNA polymerase را به سمت خود می‌کشند.

بسیاری از promoter های یوکاریوتی دنباله‌ای به اسم TATA box دارند که مانند عنصر 10– در باکتری یک ناحیه AT rich است. general transcription factor توسط یکی از TATA box ها شناسایی می‌شود. بعد از اتصال، این فاکتور باعث می‌شود تا سایر فاکتورها و در نتیجه RNA polymerase به promoter متصل شوند.

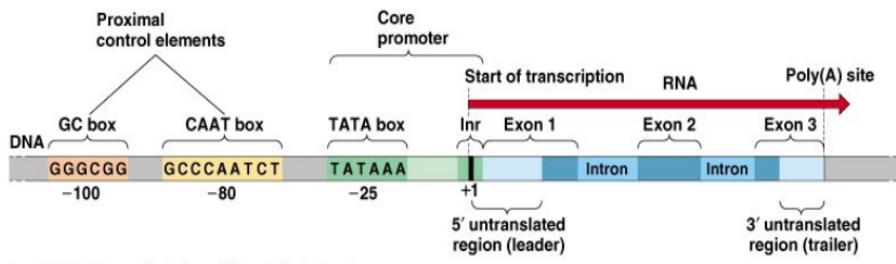


شکل ۳۵: TATA box

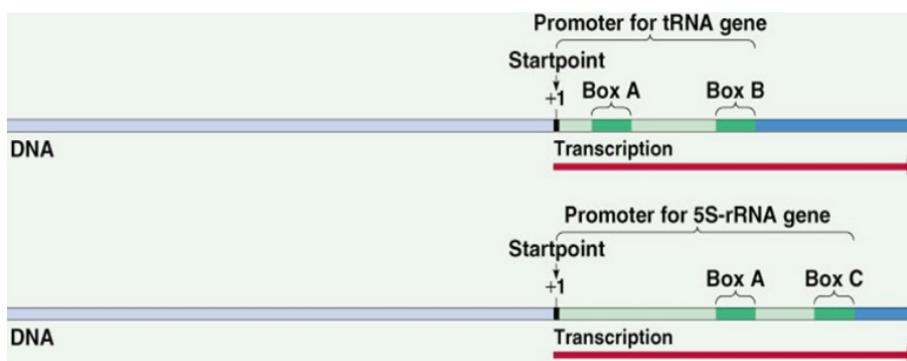
همانطور که قبلا در بخش رونویسی گفته شد در یوکاریوت‌ها سه نوع RNA polymerase وجود دارد. که هر کدام از اینها سیگنال‌های خاصی را در قسمت promotor ژن شناسایی می‌کنند. یکی از مسئله‌های مطرح در Bioinformatics شناسایی سیگنال‌های promotor برای هر یک از این RNA polymerase ها است. علاوه بر factor general transcription factor های دیگری به نام specific transcription factor ها در بیان ژن کمک RNA می‌کنند. GTF ها فاکتورهایی هستند که در اکثر ژن‌های یوکاریوتی گیرنده دارند اما ژن علاوه بر آنها به تعدادی STF نیاز دارد تا بتواند 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 همیان^۲ هستند به این معنی که همزمان بیان می‌شوند. علت این امر این است که این ژن‌ها دارای جایگاه یکسانی هستند.



شکل ۳۶: پرومتر مربوط به RNA polymerase I



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

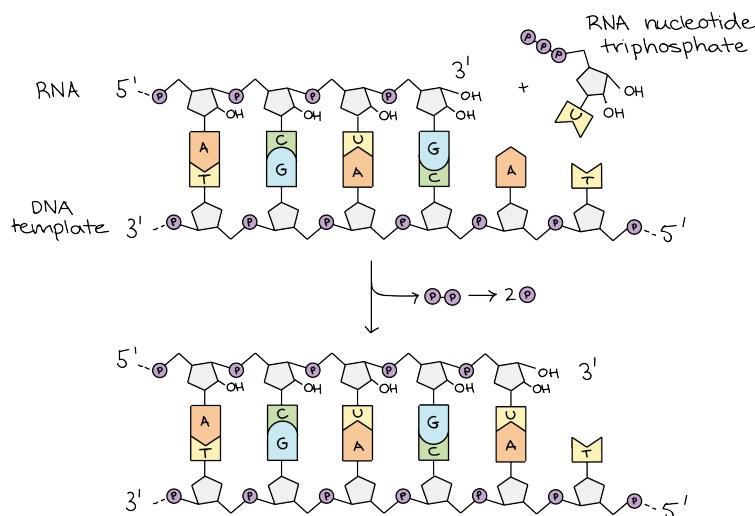
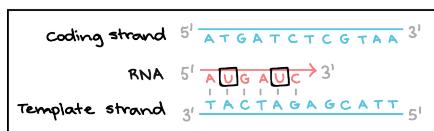
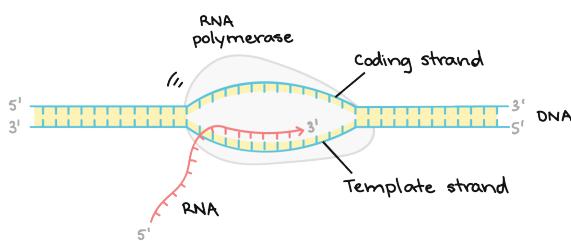


شکل ۳۸: دو نوع پرومتر مربوط به RNA polymerase III

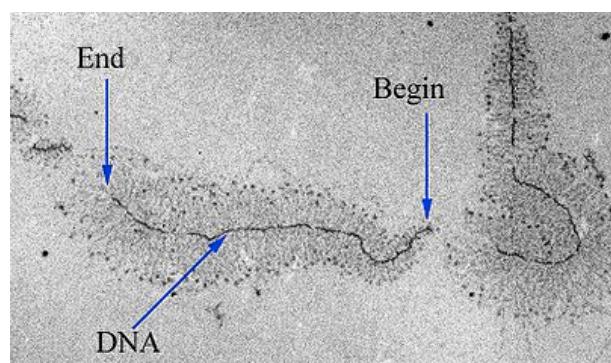
۱۴.۲ طویل شدن^۱

بعد از اتصال RNA به رشته DNA نوبت به ساخت mRNA می‌رسد. در مرحله elongation mRNA مولکول طویل (long) می‌شود.

ساخت mRNA transcript از روی strand template mRNA شیوه به strand mRNA non-template strand دیگر یعنی با این تفاوت که به جای نوکلئوتید T، نوکلئوتید U قرار می‌گیرد.



شکل ۳۹: واکنش شیمیایی که طی طویل شدن اتفاق می‌افتد.

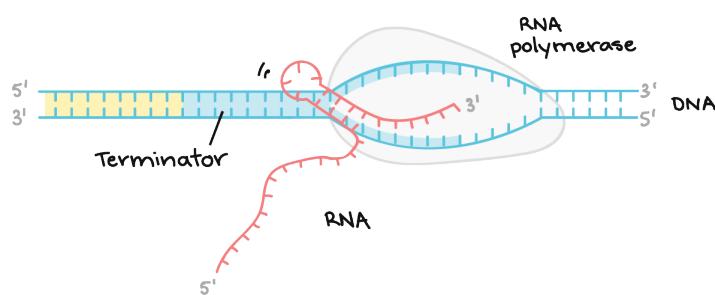
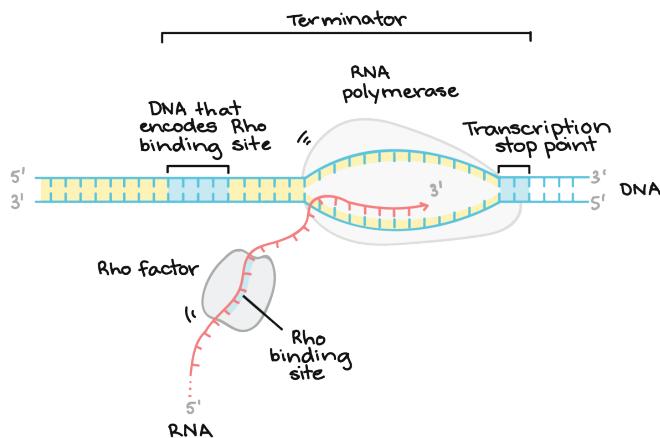


شکل ۴۰: همانطور که در شکل فوق مشاهده می‌کنید یک ژن همزمان توسط چندین RNA polymerase مورد رونویسی قرار می‌گیرد. در ابتدای ژن mRNA ها کوتاه هستند اما با نزدیک شدن به انتهای ژن طویل می‌شوند.

elongation^۱

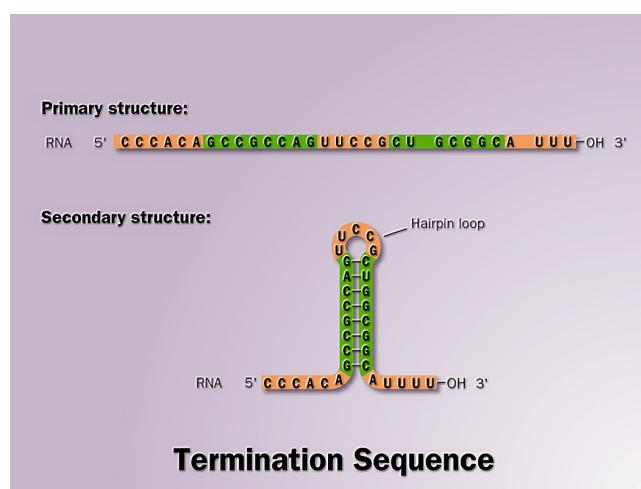
۷.۱۴.۲ ممان رونویسی در باکتری^۱

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



در Rho-independent termination توالی خاصی در انتهای ژن وجود دارد که غنی از نوکلئوتیدهای C و G است. ای از mRNA 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 ژن‌هایی که نوع پایان آن‌ها متفاوت است کارایی خاصی دارند و از مسیر تکاملی متفاوتی نمود پیدا کرده‌اند. سپس در یک موجود گرد هم آمدند.



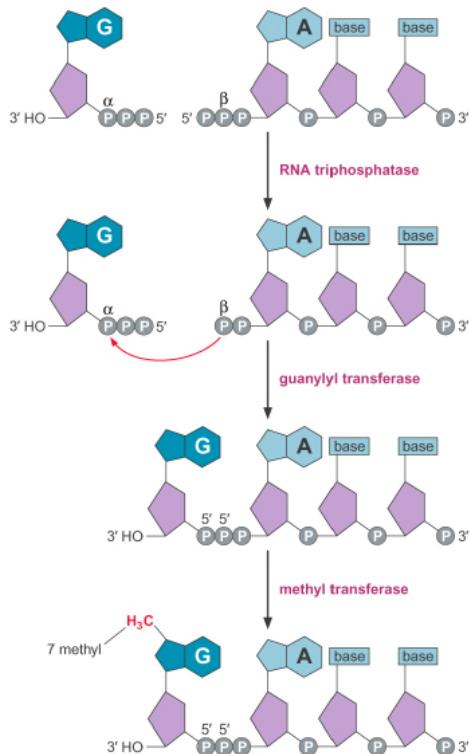
hairpin^۱

Termination in bacteria^۱

۸.۱۴.۲ محافظت ۱

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

- محافظت
- پیوند



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

کلاه 5' 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.



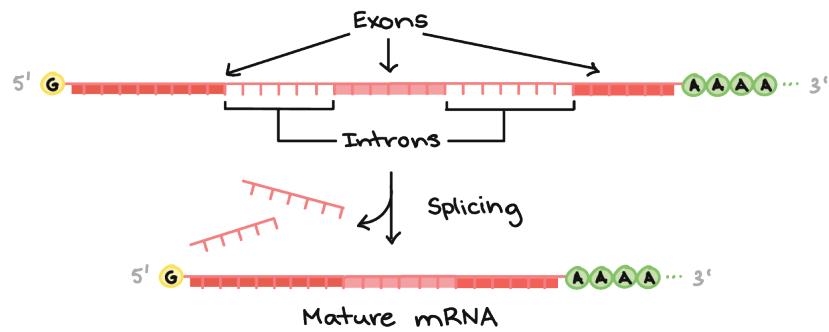
اگر poly-A tail بیش از حد طولانی شود ممکن است موجب بیماری شود چرا که تجزیه این mRNA به تعویق می‌افتد و در نتیجه از روی آن بارها پروتئین ساخته می‌شود در حالی که ممکن است بدن به این حجم از این پروتئین نیاز نداشته باشد و خود باعث بروز مشکلات شود.

5' cap[†]

Protection[†]

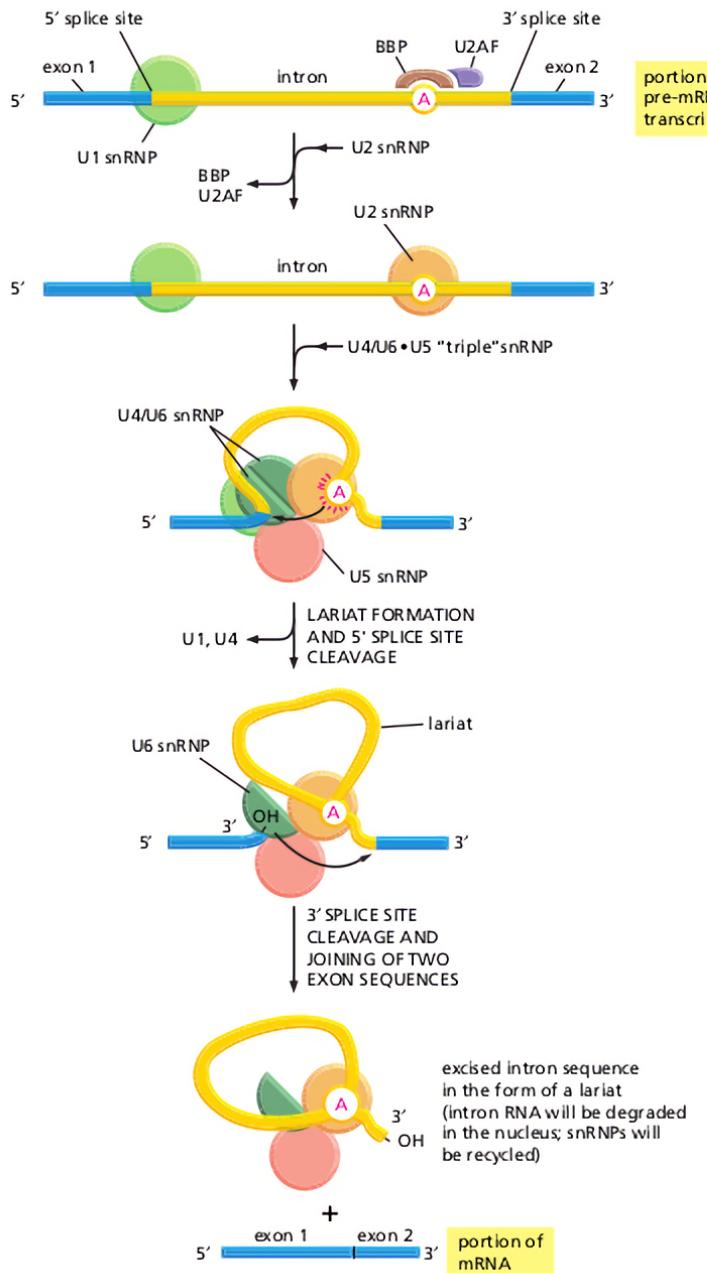
۹.۱۴.۲ پیوند

هدف از splicing حذف کردن intron ها است. RNA هستند که قادر اطلاعات درمورد ساخت پروتئین هستند. علت وجود intron ها به خاطر این است که احتمال جهش روی بخش اصلی ژن کاهش پیدا کند. حذف intron ها به وسیله یک spliceosome مکان intron ها را شناسایی می کند سپس آنها را از رشته mRNA می کند و در نهایت تکه های جدا شده mRNA را به هم می چسباند. قسمت هایی از mRNA که حذف نمی شوند exon ها را تشکیل می دهند. بعضی به ای که شامل intron هاست pre-mRNA گویند. و به ای که بعد از splicing به وجود می آید mature mRNA یا گویند.



جالب است که intron ها قبل از باکتری ها در آرکنا وجود داشته است اما هنگام مشتق شدن در باکتری از بین رفته اما در یوکاریوت ها باقی مانده است.

¹ splicing



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.

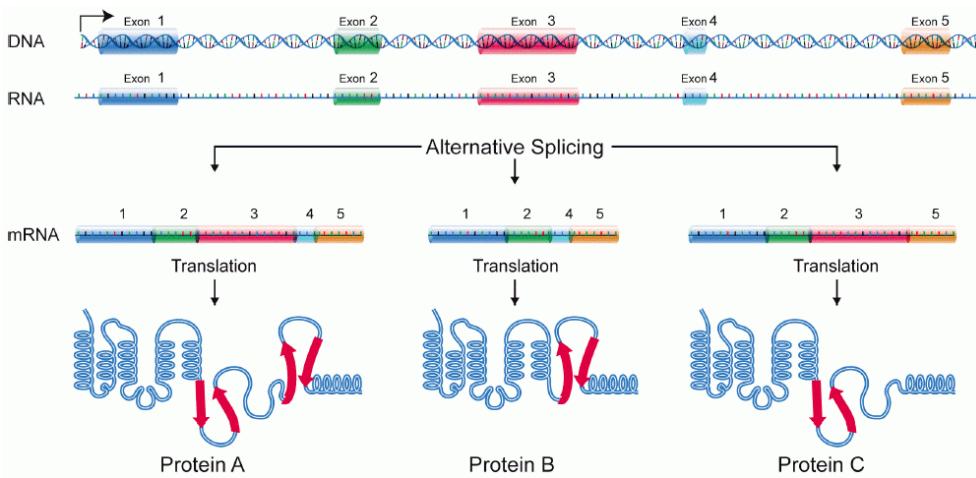
Several more RNA–RNA rearrangements occur that break apart the U4/U6 base pairs and allow the U6 snRNP to displace U1 at the 5' splice junction (see Figure 6–30A) to form the active site for the second phosphoryl-transferase reaction, which completes the splice.

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.

۱۰.۱۴.۲ پیوند جایگزین^۱

داشتن intron ها فایده 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 آیند بعضی از اگزون ها نیز حذف می شوند و در با توجه به توالی باقیمانده پروتئین های متفاوتی ایجاد می شود:



شکل ۴۲ : Alternative splicing.

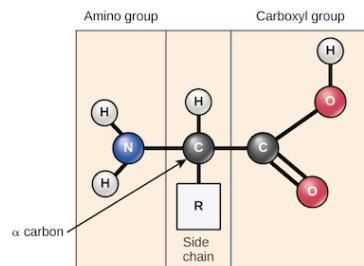
پروتئین ها دارای قسمت هایی به نام domain هستند. پروتئین از طریق interaction domain می تواند ایجاد کند. بررسی ها نشان می دهد که بسیاری از exon ها معادل با یک domain در پروتئین هستند و در واقع قسمت معناداری را ایجاد می کنند. با این سیستم سلول می تواند با استفاده از یک ژن تعداد بیشتری پروتئین ایجاد کند 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, exon ها شباهت بیشتری به سایر exon های alternative exon ها دارند.

^۱alternative splicing^۱

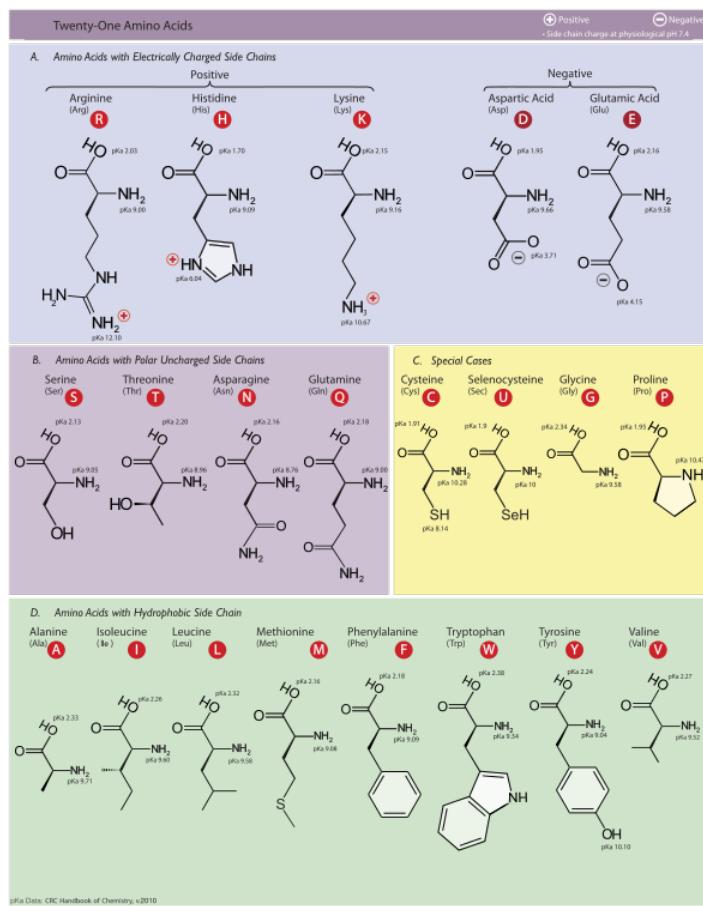
پروتئین^۱ ۱۱.۱۴۰۲

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



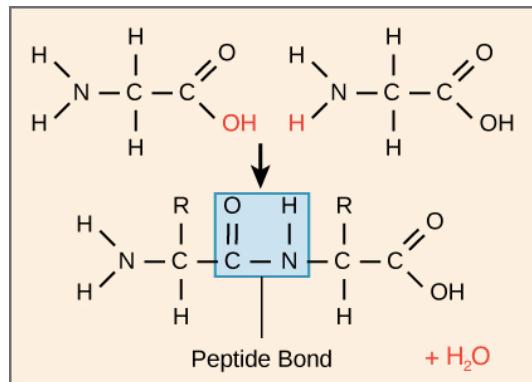
- این ماکرومولکول از چند نوع ریزمولکول تشکیل شده؟ بیست نوع آمینواسید رایج داریم.



amino acid^۱

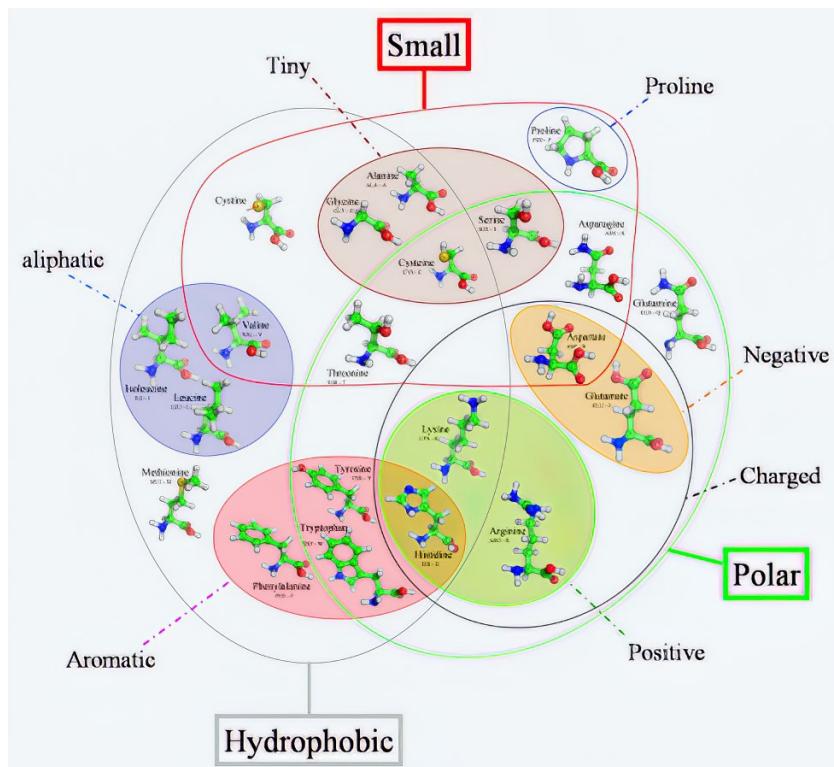
Protein^۱

- 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 ریز مولکول 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.

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 نیاز است. به هر سه نوکلئوتید متواالی در mRNA که یک آمینواسید را کد می‌کنند، کدون ۲ گفته می‌شود. متواالی 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 UCC 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	Third letter
	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 متواالی 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 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 در واقع تنها سیگنالی برای آغاز است.

AUGCCACAGGUACUA

AUG CCA CAG GUA CUA

A UGC CAC AGG UAC UA

AU GCC ACA GGU ACU A

شکل ۴۳: یک متواالی RNA در سه فریم می‌تواند به پروتئین ترجمه شود و لیکن از آن‌ها علاوه‌رخ می‌دهد

ممکن است کدون‌های در گونه‌های مختلف به آمینواسیدهای متفاوتی ترجمه شوند. این موضوع می‌تواند علت تاثیر بیماری بر بعضی گونه‌ها و عدم تاثیر بر

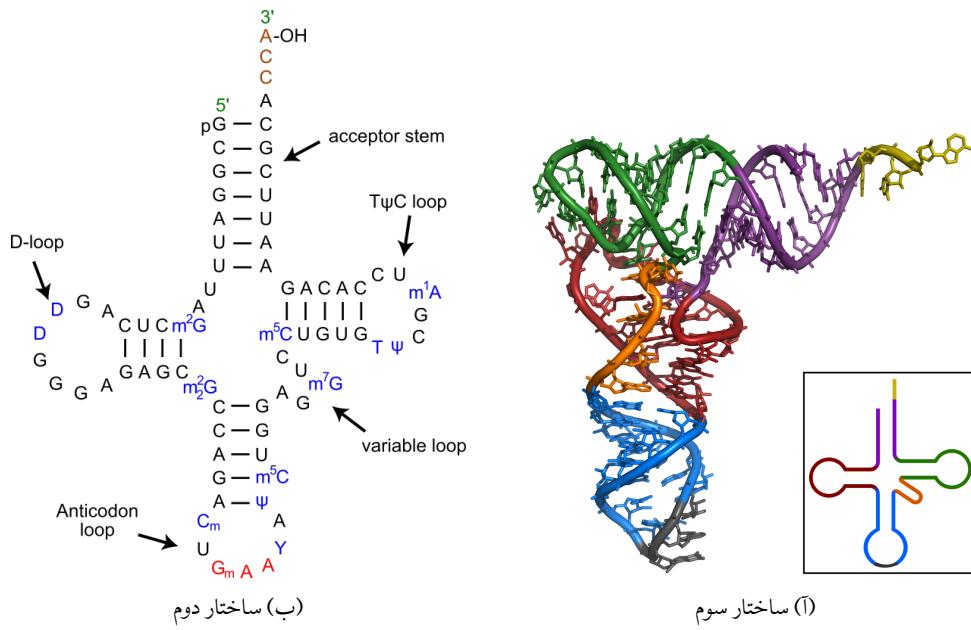
بعضی دیگر را پاسخ دهد به همین علت محققان بیوانفورماتیک به این موضوع

علاوه دارند. در واقع از اولین موضوعاتی که زیستشناسان در مورد بیماری

واگیردار بررسی می‌کنند همین است.

۱۳.۱۴.۲ مولکول تی ار ان ای

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

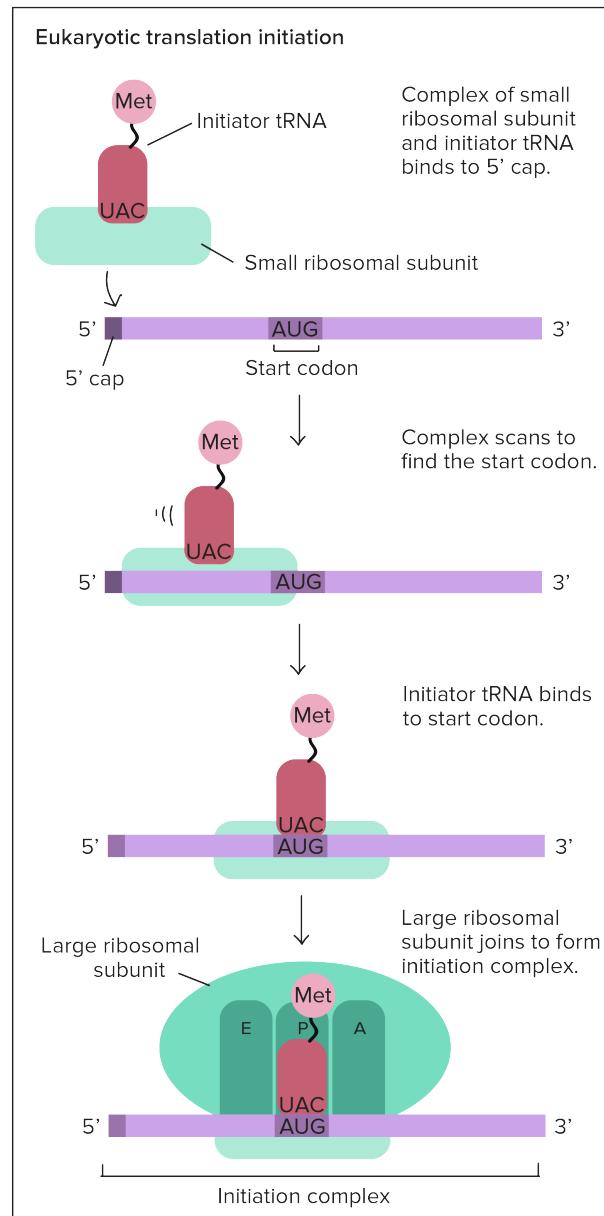


شکل ۴۴: مولکول tRNA

amino acid^۱

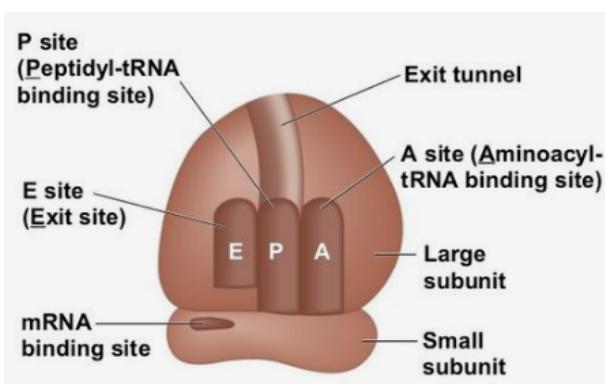
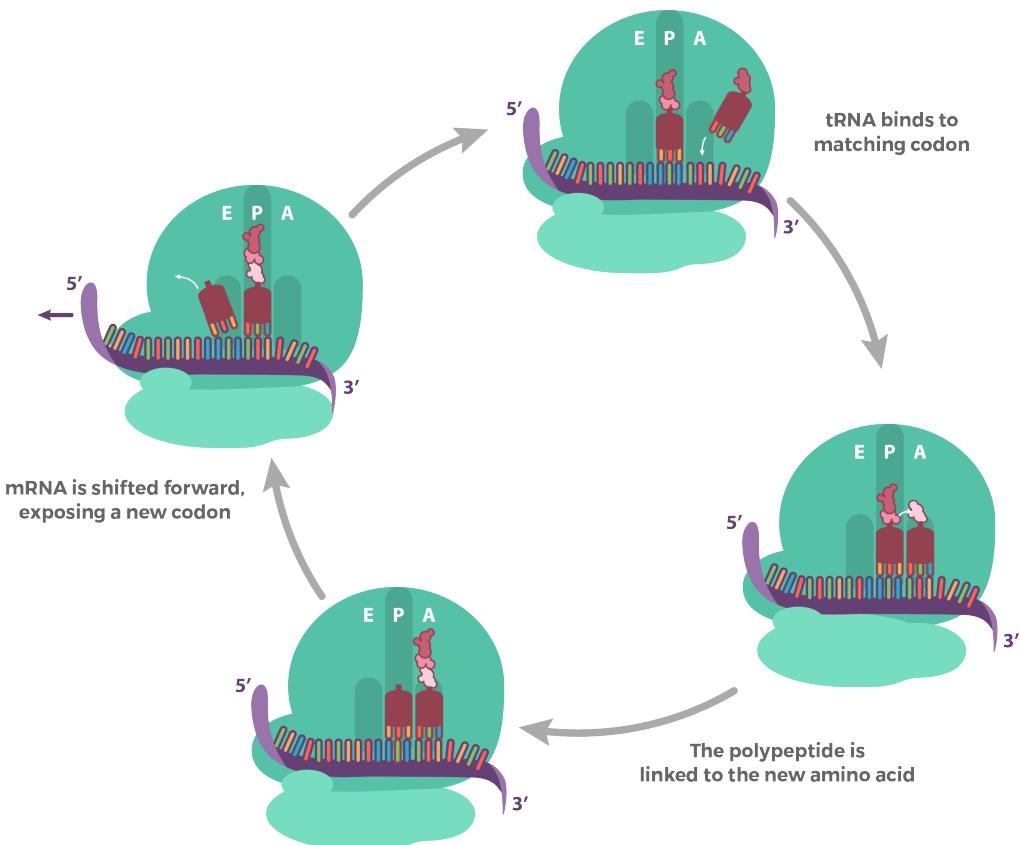
۱۴.۱۴.۲ آغاز ترجمه

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



۱۵.۱۴.۲ طول شدن در ترجمه

در این مرحله مطابق شکل زیر زنجیره آمینواسیدی شکل می‌گیرد.

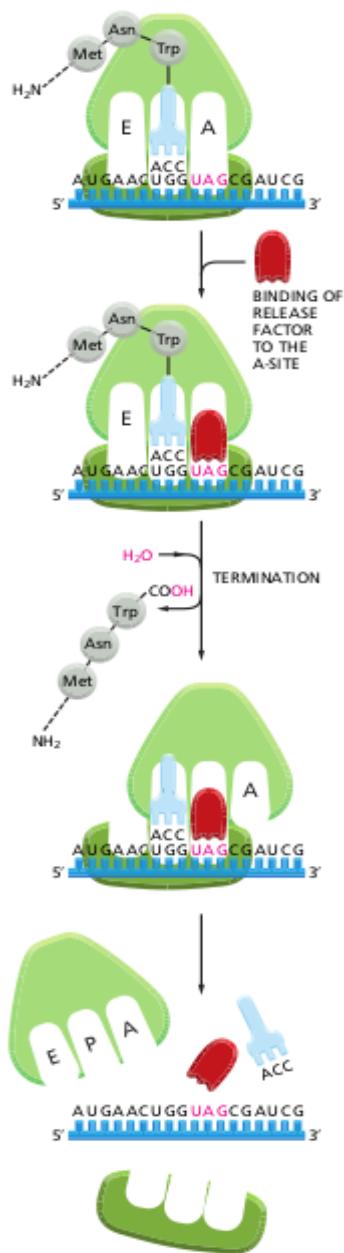


همانطور که در شکل ۴۵ مشاهده می‌کنید ریبوزوم دارای سه جایگاه است که به ترتیب جایگاه ورود tRNA حایگاه قرار گیری رشته پلی‌پپتید و جایگاه خروج tRNA هستند.

شکل ۴۵: ریبوزوم

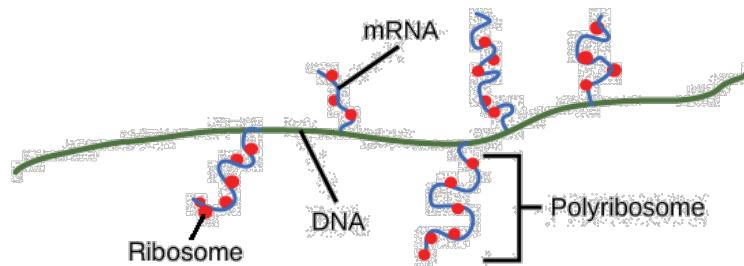
۱۶.۱۴.۲ نامان ترجمه پیش

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



۱۷.۱۴.۲ ترجمه همزمان بارونویسی در سلول های پروکاریوتی

در باکتری ها با توجه به اینکه ماده انتیکی درون سیتوزول قرار دارد ترجمه می تواند 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 ریبوزوم های متصل به آن گفته می شود.



٣ تراز کردن دنباله‌های میکو^۱

سلام

^۱ sequence alignment

٤ پیشینی ژن و مروج آن^۱

^۱ gene and promoter prediction^۱

۵ فیلوجنیک مولکولی^۱

ع بیانفورماتیک ساختاری^۱

٧ ژنومیک و پروتئومیکس^۱

سیستم‌های زیستی^۱

۸

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>. Stages [٢]