بیولوژی مولکولی

Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com

Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com

پیشگفتار

سپاس فراوان از خداوند متعال، که این فرصت را به ما داد تا اندوخته هایمان را در اختیار شما قرار دهیم.

در ارائه این مجموعه عزیزان زیادی نقش داشتند که از همه این عزیزان سپاسگزاری می نماییم.

هر چند که در ارائه این مجموعه سعی شده است که مجموعه کامل و بی نقصی ارائه شود، اما از تمام دانشجویان گرامی تقاضا می کنیم ما را از انتقادها و پیشنهادهای خود بی بهره نسازند.

تقدیم به تمام پویندگان راه علم و دانش

Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com
Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com

فهرست

فصل اول: کلیات مولکولی چیست؟ ٦

بخش ١ :زیست شناسی مولکولی چیست؟ ٧

بخش ٢ : ژن ها و کروموزوم های یوکاریوتی ١٦

اینترون ها و اگزون ها در ژن های یوکاریوتی ١٦

بخش ٣ : سازمان یابی ژن ها در کروموزوم ٢٢

بخش ٤ : کروموزوم ها ٤٦

بخش ٥ :انواع ژن‌ها ٥٠

بخش ٦ : انواع RNA ٥١

بخش ٧ : عناصر قابل انتقال (متحرک) DNA ٥٤

بخش ٨ : DNA هاي اندامكي ٦٥

بخش ٩ : کروموزوم هاي غير معمول ٧١

فصل دوم: همانندسازی DNA ٩٤

بخش ١ : مقدمه ٩٥

بخش ٢ : همانندسازی پروکاریوت ها ٩٦

بخش ٣ : همانندسازی در یوکاریوت ها ١٠٨

بخش ۴ : همانندسازی در ویروس ها ١١٣

بخش ۵ :همانند سازي در مخمر ساكارومايسيس سرويزيه ١١٧

بخش ۶ : همانند سازي DNA ميتوكندري ١١٨

فصل سوم: جهش ، ترمیم و نوترکیبی ١٣٧

بخش ١ :جهش ١٣٨

بخش ٢ : ترمیم DNA ١٤٤

بخش ٣ : نوترکیبی ١٥٥

Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com
Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com

فصل چهارم: رونویسی ۱۷۲
بخش ۱: ساختمان RNA ۱۷۳
بخش ۲: رونويسي در پروكاريوتها: ۱۷۵
بخش ۳: رونویسی در یوکاریوت ها ۱۷۹
بخش ۴: رونویسی ژنوم اندامکی ۱۸٤
بخش ۵: خال های هسته ای (Nuclear speckles) ۱۸۵
بخش ٦:مهارکننده های رونویسی ۱۸۵
بخش ۷: ترمیم DNA ضمن رونویسی ژن ها ۱۸٦
فصل پنجم:تغییرات پس از رونویسی ۲۰۳
بخش ۱: پردازش ۲۰٤
بخش ۲: تلومراز ۲۱۱
بخش ۳: تخریب mRNA ۲۱۲
فصل ششم: پروتئین سازی ۲۲۳
بخش ۱: مقدمه ۲۲٤
بخش ۲: tRNA ۲۲۵
بخش ۳:ریبوزوم ۲۲۸
بخش ٤: چرخه زندگي mRNA ۲۳۰
بخش ۵: ترجمه در پروکاریوت ها ۲۳۳
بخش ٦: ترجمه در یوکاریوت ها ۲۳۹
بخش۷: ترجمه در میتوکندری ها و کلروپلاست ها ۲٤۸
بخش۸: تغییرات پس از ترجمه (Post Translation Modifications) ۲٤۹
بخش ۹: تا خوردن پروتئین ها (Protein Folding) ۲۵۲
بخش ۱۰: تجزیه (Degradation) و مسیر (Ubiquitination) ۲۵۳
بخش ۱۱: مهار کننده های پروتئین سازي ۲۵۵

Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com

فصل هفتم: تنظيم بيان ژن ۲۸۲
بخش ۱ : مقدمه..... ۲۸۳
بخش۲ : تنظيم بيان ژن در پروكاريوتها..... ۲۸۳
بخش ۳: تنظيم بيان ژن در يوكاريوتها..... ۲۸۵
فصل هشتم: تكنيك هاي مولكولي و مهندسي ژنتيك ۳۰۳
بخش ۱ : تاريخچه و تعاريف..... ۳۰٤
بخش ۲ : مهندسی ژنتیک..... ۳۰۵
بخش ۳: تعيين توالي بازهاي DNA ۳۲٤
بخش ۴: تکنیک های سلولی..... ۳۳۱
بخش ۵: ژن درماني..... ۳۵٦
بخش ۶: سلول بنیادی (Stem cell)..... ۳٦۵
بخش ۷: همسانه سازی پستانداران..... ۳٦۸
بخش ۸: حيوانات ترانس ژنيك..... ۳۷۰
بخش ۹: كلون سازي..... ۳۸۰
منابع..... ٤۱۰

دانشجوی محترم، بخش های ۵ و ۶ و ۷ و ۸ و ۹ این فصل برای افزایش تسلط شما و کمک به درک بهتر شما از کاربردهای علم مهندسی ژنتیک، آورده شده است لذا این بخش ها کمتر مورد توجه طراحان کنکور وزارت علوم قرار دارد.

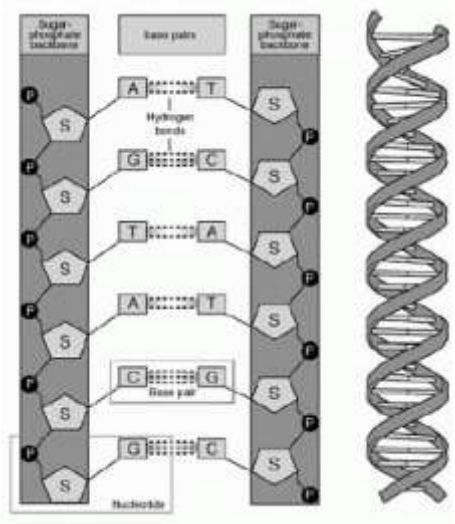
Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com
Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com

Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com

Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com

فصل اول: کلیات مولکولی چیست؟

بخش ۱: زیست شناسی مولکولی چیست؟



اولین دانشمندان تنها علاقمند بودند به اینکه چگونه ژنها در اثناء تولید مثل از والدین به نتاج منتقل می شوند و چگونه ژنهای مختلف با هم عمل می کنند تا صفات قابل تغییر نظیر قد و رنگ چشم را کنترل کنند.تغییر در این مساله در طول دهه ۱۹۳۰ رخ داد یعنی هنگامی که معلوم شد که اگر ژنها عوامل مستقل فیزیکی هستند، در این صورت باید مانند سایر اجزاء سلولی از مولکولهایی ساخته شده باشند و بنابراین باید مطالعه آنها با روشهای بیوفیزیکی و بیوشیمیائی امکان پذیر باشد.این امر منجر به ایجاد رشته جدیدی به نام زیست شناسی مولکولی گردید که یکی از اهداف اولیه آن تشخیص شیمیائی ژنها بود.این رهیافت جدید،به ایجاد مفاهیم جدیدی منجر شد و به زودی زیست شناسان این مساله را که ژنها فقط واحدهای وراثتی هستند کنار گذاشته و ژنها را به عنوان واحدهای اطلاعات زیست شناختی در نظر گرفتند، به طوریکه مجموعه کامل ژنها در یک موجود حاوی تمام اطلاعات لازم برای ساختن یک موجود زنده و فعال است.هدف دانشمندان و زیست شناسی مولکولی در ۴۰ سال گذشته درک روش ذخیره شدن اطلاعات زیستی در ژنها و نحوه در دسترس قرار گرفتن این اطلاعات برای سلول زنده بود.

۱) شروع علم ژنتیک توسط گرگور مندل بود که آزمایشات بسیاری روی گیاه نخود فرنگی انجام داد.

کارهای مندل نه تنها قوانین اصلی وراثت بلکه نمایشی بود از اینکه وراثت را می توان از طریق آزمایش بررسی نمود روشها و نتایج کار مندل وضعیت روشنی از نحوه حل مسائل وراثت از طریق روشهای آزمایشگاهی را ارائه داد.متاسفانه مندل تنها فردی بود که تا دم مرگ به درک و اهمیت واقعی کار خود پی برد.حقیقت این است که تا سال ۱۹۰۰ طول کشید تا سطح افکار زیست شناختی به نقطه ای برسد که سایر زیست شناسان بتوانند اهمیت کار مندل را درک کنند.در سال ۱۹۰۰ سه گیاه شناس هر یک با انجام آزمایش های مشابه به نتایج مندل رسیدند.سرانجام علم پس از رکودی طولانی تولدی دوباره یافت.

آزمایشات مندل و دیگر زیست شناسان نشان داد که فرایند وراثت از اصول قابل پیش بینی پیروی می کند و آنها را می توان به صورت انتقال عوامل فیزیکی که هر کدام یک صفت ارثی را کنترل می کند از والدین به فرزندان تعبیر کرد.برای این عوامل اسامی مختلفی پیشنهاد شد.تا اینکه در سال ۱۹۰۹ *دبلیو یوهانسن* کلمه ژن را پیشنهاد کرد که بعدها مورد پذیرش عام قرار

Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com
Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com

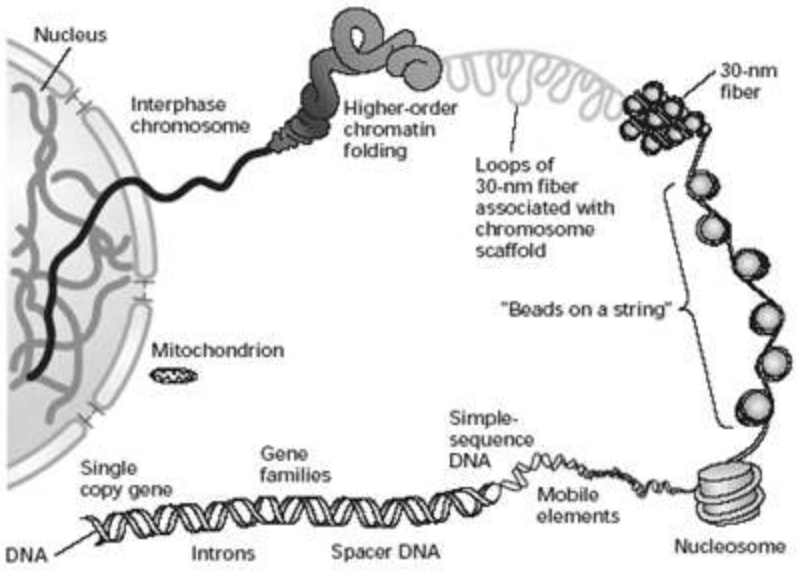
گرفت.در آن زمان معلوم شد که ژنها توسط کروموزوم های موجودات عالی حمل می شوند چرا که انتقال کروموزوم ها در تقسیم سلولی و تولید مثل دقیقا" با رفتار ژن ها در اثنای این وقایع مطابقت داشت.

مورگان و همکاران با انجام آزمایشهای بسیار روی مگس سرکه (دروزوفیلا ملانوگاستر) چگونگی ترکیبات مختلف ژن ها برای کنترل وراثت یک صفت را تعیین کردند.بعدها *مارک دلبروک* با مطالعه مطالبی از *بوهر* درباره باکتریوفاژها تصمیم گرفت که چرخه بیماریزایی آنها را به عنوان یک نظام آزمایشی برای بررسی این سوال که ژن ها چه هستند و چگونه فعالیت می کنند به کار ببرد.وی با ایجاد *گروه فاژ* که یک انجمن غیررسمی از فیزیکدانان ، زیست شناسان و شیمیدانها بود گروه مشترکی را تشکیل داد که در آزمایشات مختلف با علاقه مشترک در مورد ژن کار می کردند.تشکیل این گروه موجب ایجاد زیست شناسی مولکولی به عنوان یک زمینه اصیل شد که در عرض بیست سال سبب درک ماهیت شیمیائی ژن گردید.

ژن ها از DNA ساخته شده اند:

مهم ترین سوال در ذهن متخصصین ژنتیک و زیست مولکولی برای ۵۰ سال آن بود که " ژن ها از چه ماده ای ساخته شده اند" و ماهیت شیمیائی ماده ژنتیکی چیست؟

کروموزوم ها از پروتئین وDNA ساخته شده اند:



از آنکه مشخص شد ژنها روی کروموزوم ها قرار دارند معلوم شد که ماهیت شیمیائی ژن ها را می توان از طریق تعیین دقیق نوع مواد شیمیائی موجود در کروموزوم ها به دست آورد.در سال ۱۹۲۰ روشن شد که کروموزوم ها دارای دو ماده زیست شناختی یکی پروتئین و دیگری اسید نوکلئیک به نام داکسی ریبو نوکلئیک اسید یا DNA هستند ، در ابتدا به دلیل آنکه ماهیت DNA خوب شناخته نشده بود ، پروتئین به عنوان ماده ژنتیکی در نظر گرفته شد و تا اواسط قرن بیستم مسیر تفکر درست دانشمندان را منحرف ساخت.طرفداران این فرضیه آگاه بودند که هیچ شواهد قاطع آزمایشی برای تایید آن ندارند.با کشف ماهیت پلیمری DNA و اینکه می تواند به تعداد تقریبا" بینهایت شکل متغییر وجود داشته باشد، احتمال آنکه DNA نیز ماده ژنتیکی باشد قوت یافت.بعد از آن دو آزمایش حساس انجام شد و در نهایت ثابت کرد که ماده ژنتیکی DNA است.

Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com

Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com

آزمایش اول -عامل تراریختی (تغییر ماهیت) :

در باکتری های مولد بیماری ، تغییرات دارای اهمیت است. زیرا اغلب یک گونه می تواند دارای اشکال بیماریزا و غیر بیماریزا باشد.مطالعه این اشکال در *استرپتوکوکوس نومونیه* که عامل نوعی سینه پهلو ست منجر به کشف تراریختی باکتریایی (bacterial trandformation) توسط گریفیت در سال ۱۹۲۸ شد .باکتری استرپتوکوکوس نومونیا دارای دو سویه اصلی است که با S و R نشان می دهند.نوع R به دلیل نداشتن کپسول تشکیل کلنی های زبر می دهد که حرف R از Rough (خشن) گرفته شده است و نوع S تشکیل کلنی های صاف (Smooth)می دهد.نوع S بیماریزا و نوع R غیربیماریزا است.جالب آنکه این دو قابل تبدیل به یکدیگرند .این تغییر در شرایط طبیعی یا در نتیجه تیمار آزمایشی مشاهده می شود .گریفیت چهار آزمایش ترتیب داد.

- نمونه ای از باکتری صاف و بیماریزا (S) را به یک گروه موش تزریق کرد← مبتلا به سینه پهلو شدند.
- موش های دیگری با نمونه غیربیماریزا و زبر (R) تزریق شدند ← موش ها سالم ماندند.
- نمونه باکتری های S حرارت داده شدند و به موشها تزریق شدند ← حیوان سالم ماند.
- نمونه ای از باکتری های S کشته شده با حرارت با باکتری های غیر بیماریزا مخلوط و به موش تزریق شدند ← نتیجه غیر منتظره بود و موش ها به بیماری سینه پهلو مبتلا شدند.از این حیوان تعداد زیادی باکتری های تیپ S جدا شد.در حالی که تنها باکتری های زنده تزریقی از نوع R بودند.

نکته: نتیجه گیری کلی آزمایش های گریفیت نشان داد که باکتری های R به طریقی صفت ساختن کپسول پلی ساکاریدی از فرم S را پیدا کرده اند.بنابراین عامل تراریختی بایستی ماده ژنتیکی باشد.

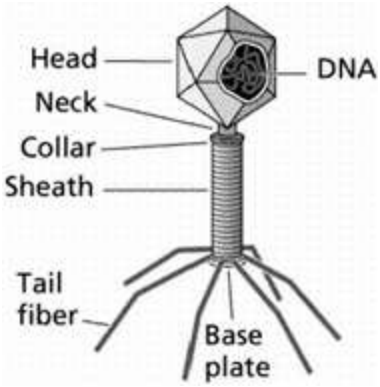
آزمایشهای تکمیلی با آنزیم های پروتئاز و نوکلئاز انجام شد و نشان داد که تیمار با پروتئاز اثری روی تبدیل سلول های R به S ندارند. تیمار با ریبونوکلئازها هم همینطور ولی هضم DNA با داکسی ریبونوکلئاز قابلیت تراریختی را از بین برد و نشان داد که عامل تغییر ماهیت DNA است.این نتایج دانشمندان آن دوران را قانع نساخت و نیاز به دلایل محکمتری داشت.

باکتریوفاژ T4 دارای DNA دو رشته ای و باکتریوفاژ M13 که وکتور است دارای DNA تک رشته ای حلقوی است.

آزمایش دوم - بررسی چرخه آلودگی باکتریوفاژها:

کار روی جزئیات چرخه آلودگی باکتریوفاژ ها دلایل محکمی برای تعیین ماهیت شیمیایی ماده ژنتیکی فراهم ساخت.*باکتریوفاژها* یا به طور متداول *فاژها* ویروس هایی هستند که به طور اختصاصی به باکتریها حمله می کنند. مثلا" فاژ T_2 مختص کولی باسیل (E.coli) است. که با وارد شدن به محیط کشت این باکتری ، سلول ها آلوده می شوند و تولید تعداد زیادی فاژ جدید می کنند.مشخص بود که چون فاژها قادر به تکثیر خودبه خودی نیستند ذرات جدید فاژ باید توسط باکتری ساخته شوند، بعدها هرشی و چپس آزمایشی ترتیب داد ند که در آن نمونه رادیواکتیو فاژ T_2 را تهیه نمودند، پروتئین آن را با S ۳۵ و DNA آن را با P ۳۲ نشانه گذاری کردند.دقت کنید اسید آمینه سازنده پروتئین ها می توانند حاوی گوگرد باشند (متیونین و سیستئین) و DNA فاقد گوگرد است.از طرفی DNA فسفات دارد که می تواند نشاندار شود.و پروتئین فاقد فسفر است.فاژها نشاندار شده برای آلوده سازی یک کشت جدید غیر رادیواکتیو باکتری به کار رفت.در این کشت اجازه آلودگی کامل داده نشد و چند دقیقه پس از آلوده سازی محیط کشت سلول ها در ته لوله سانتریفیوژ جمع گردید و ذرات توخالی فاژ به صورت معلق در آمدند.این دو دانشمند با بررسی دقیق دریافتند که ته نشست ها تنها حاوی فسفر است و بنابراین این DNA

است که توسط فاژها به باکتری ها تزریق شده و نه پروتئین ← "بنابراین ثابت گردید که ماده ژنتیکی فاژ DNA است و نه پروتئین "



به هر حال از سال ۱۹۵۳ به بعد، DNA به طور وسیع به عنوان ماده ژنتیکی پذیرفته شده بود. دلیل این پذیرش گذشته از مطالعاتی که ذکر آن رفت ، کشف ساختار مارپیچ دو گانه به وسیله *واتسون و کریک* بود و اینکه ساختار مذکور با شرایط ماده ژنتیکی کاملا" هماهنگ و سازگار می نمود.

در قسمت قبل مسیر علمی را که منجر به پذیرش DNA به عنوان ماده ژنتیکی شد را ارائه دادیم. تلاش های بعدی واتسون و کریک تمامی اطلاعات شناخته شده تا آن زمان را با هم جمع کرده و در نهایت ساختار DNA به صورت دو زنجیر که در هم می پیچند تا مارپیچ دوگانه را تشکیل دهند پیشنهاد و اثبات شد.

ماکرومولوکولهای سلولی

در اکثر سلولها، بیش از ۹۰ درصد وزن سلول (بجزآب) توسط مولکولهای بسیار درشتی که ماکرومولکول نامیده می شوند و دارای اندازه های متفاوتی بین صدها تا میلیونها دالتون می باشند تشکیل شده است. ماکرومولکولها در چهارگروه عمده طبقه بندی می گردند که عبارتند از : پروتئینها، پلی ساکاریدها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک. ساختمان پروتئینها، پلی ساکاریدها در مباحث بیوشیمی به تفصیل مورد بررسی قرار خواهند گرفت. در اینجا ما به ذکر اطلاعات در مورد اسیدهای نوکلئیک که اجزای سازنده ی ژنوم تمام موجودات را تشکیل دهند، می پردازیم.

نوکلئوتیدها:

- هر نوکلئوتید در DNA از ۳ جزء ساخته شده است.
- قند : در ساختمان قند پنج کربنه ۲' دزوکسی ریبوز OH– متصل به کربن ۲ با H جانشین شده است.
- باز آلی نیتروژن دار :بازهای آلی نیتروژن دار آدنین (A) ، گوانین (G) ، سیتوزین (C) و تیمین (T) در ساختمان DNA و انواع آدنین ، گوانین ، سیتوزین و اوراسیل (U) در ساختمان RNA شرکت می کنند. RNA به جای باز تیمین واجد باز اوراسیل است. بازهای آلی نیتروژن دار گوانین و آدنین مشتق پورینی و دوحلقه ای و انواع سیتوزین و تیمین و اوراسیل مشتق پیریمیدینی و تک حلقه ای می باشند. این بازها به قند ۵ کربنه متصل می شوند.پیوند قند و باز را β - N گلیکوزیدی می گویند.این اتصال از طریق کربن شماره ۱' قند پنتوز با نیتروژن شماره ۱ پیریمیدین ها و نیتروژن شماره ۹ پورین ها حاصل می شود.

Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com
Site: www.phdpezeshki.com - TEL: 88915839 - Email:info@phdpezeshki.com