خلاصه

ژنتیک مولکولی انسانی

استراخان

مترجمین:

دکتر سعیده قیاسوند
هیئت علمی دانشگاه ملایر

عشرت بیرانوند
کارشناسی ارشد ژنتیک

دکتر فیروزه علویان
هیئت علمی دانشگاه فرهنگیان

دکتر ثریا قاسمی
هیئت علمی علوم پزشکی شهرکرد

دکتر محمدامین جاویدی

انتشارات برای فردا
۶۶۹۵۲۶۴۱-۲

نام کتاب: خلاصه ژنتیک مولکولی انسانی استراخان
ترجمه: دکتر سعیده قیاسوند ـ عشرت بیرانوند ـ دکتر فیروزه علویان ـ دکتر ثریا قاسمی ـ دکتر محمدامین جاویدی
ناشر: برای فردا
نوبت چاپ: اول ـ تابستان ۱۳۹۶
چاپ: کوروش
صحافی: بهاری
شمارگان: ۵۰۰
قیمت: ۳۱۰۰۰ تومان
شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۱۵۵-۰۹۲-۸
نشانی: تهران ـ میدان انقلاب ـ خ کارگر جنوبی ـ خ لبافی‌نژاد شرقی ـ پلاک ۱۹۷ ـ واحد ۷- تلفن: ۲-۶۶۹۵۲۶۴۱

هرگونه کپی‌برداری و برداشت از متن کتاب و باز تولید آن سرقت محسوب شده و بدون اجازه‌ی کتبی
از ناشر، از نظر اخلاقی بسیار ناپسند، شرعاً حرام و منع قانونی دارد.

به نام آن که جان را فکرت آموخت

برای دیدن برخی رنگ‌ها،

و فهمیدن بعضی حرف‌ها،

از نگریستن و اندیشیدن کاری ساخته نیست.

باید از آن‌جا که نشسته‌ایم،

برخیزیم،

قرارگاهمان را در جهان عوض کنیم.

دکتر علی شریعتی
دفترهای خاکستری ص ۷۳

آدرس سایت انتشارات برای فردا (بازدید و خرید آنلاین):

www.pubbarayefarda.ir

آدرس انتشارات برای فردا در کانال تلگرام:

@pubbarayefarda

فهرست

فصل ۱ ساختمان اسید نوکلئیک و بیان ژن ۹
فصل ۲ ساختار و عملکرد کروموزوم ۲۷
فصل ۳ ژن‌ها در شجره و جمعیت ۴۹
فصل ۴ سلول‌ها و ارتباط میان آن‌ها ۶۷
فصل ۵ اصول رشد ۹۱
فصل ۶ تکثیر DNA: کلونینگ DNA بر پایه سلول و روش PCR ۱۰۵
فصل ۷ هیبریداسیون اسید نوکلئیک: اصول و کاربردها ۱۲۷
فصل ۸ آنالیز ساختار و تظاهر ژن‌ها و ژنوم ۱۳۹
فصل ۹ سازمان‌بندی ژنوم انسان ۱۶۱
فصل ۱۰ موجودات مدل، ژنومیک مقایسه‌ای و روند تکامل ۱۷۹
فصل ۱۱ بیان ژن در انسان ۲۰۹
فصل ۱۲ مطالعه عملکرد ژن در عصر پس از ژنوم ۲۲۹
فصل ۱۳ تنوع ژنتیکی در انسان و پیامدهای آن ۲۴۱
فصل ۱۴ نقشه‌یابی ژنتیکی صفات مندلی ۲۶۱
فصل ۱۵ نقشه یابی ژنهای مستعد کننده ابتلا به بیماریهای پیچیده ۲۶۹
فصل ۱۶ تعیین ژنها و عوامل مستعد کننده بیماریهای انسانی ۲۸۱
فصل ۱۷ ژنتیک انسان ۲۹۵
فصل ۱۸ آزمایشات ژنتیکی ۳۱۳
فصل ۱۹ فارماکوژنتیک و فارماکوژنومیک ۳۲۳
فصل ۲۰ دستکاری ژنتیکی حیوانات، مدلسازی بیماری‌ها و مطالعه عملکرد ژن ۳۴۵
فصل ۲۱ تکنیک‌های ژنتیکی برای درمان بیماری‌ها ۳۵۹

مقدمه

ژنتیک مولکولی انسانی، یک کتاب درسی ثابت و تأیید شده‌ای برای دانش‌جویان سطح بالای دوره لیسانس یا فارغ‌التحصیل شده‌ای است که دیدگاه جامع و موثقی نسبت به جوانب مولکولی وراثت انسان دارند. چاپ چهارم این کتاب با حفظ ویژگی‌های بارز چاپ‌های پیشین، به روز درآمده است. این چاپ دارای مفاهیم کلیدی جدیدی در آغاز هر فصل می‌باشد، و در انتهای هر فصل نظریات بیشتری را شرح داده است تا در هدایت فراوانی اطلاعات مربوط به این مطلب، به خوانندگان کمک کند.

این متن مجدداً سازماندهی شده است، از این‌رو تکنولوژی‌های مربوط به ژنتیک بکلی یکپارچه شده‌اند، و شامل ترتیب دهی نسل بعد هم می‌باشد. آزمایش ژنتیک، جداسازی، شیوه‌های درمان، داروی شخصی، و نمونه‌های بیماری همگی در این بخش آمده است. در مورد پوشش زیست‌شناسی سلول از جمله سلول‌های بنیادی و درمان سلولی، مطالعه‌ی ساختار و عملکرد ژن، ژنتیک‌های تطبیقی، موجودات نمونه، RNAهای بدون کدگذاری و عملکرد آنها و تشکیل نطفه بطور مفصل شرح داده شده است.

این کتاب در چهار بخش سازماندهی شده است. بخش اول اطلاعات مربوط به ژنتیک، ساختار و عملکرد، ابزار ژنتیکی و تکنیک‌های تحلیل مولکولی را پوشش می‌دهد. بخش دوم اطلاعاتی در مورد علم طرح‌های سازماندهی و عواقب مربوط به حالت، تغییر و تکامل را برای خواننده فراهم می‌کند. بخش سوم با پوشش ترسیم ویژگی‌های مندل، شناسایی ژن، آسیب‌شناسی مولکولی، سرطان ژنتیکی و آزمایش ژنتیک، به عمق اختلالات پیچیده ژنتیکی و دارای ریشه مشترک می‌پردازد. بخش چهارم در مورد قطع حاشیه‌ی چالش‌های تحقیقی ژن هسته‌ای و استعمال دارو، از جمله مطالعه‌ی ژن‌های کارکردی، دستکاری ژنتیکی و درمان بیمار بحث می‌کند.

این کتاب دو فصل جدید مربوط به سلول‌ها و رشد و ژن‌های کارکردی، ژن‌های تحریک کننده‌ی پروتئین و بیوانفورماتیک‌ها را ترکیب کرده است. علاوه بر این، نسخه‌ی جدید موضوع بیماری‌های پیچیده و ابزارهای بکار رفته در مطالعه‌ی آزمایش‌های پیچیده را بهتر پوشش می‌دهد. کتاب مذکور بخش‌های مربوط به عملکرد ژن و کاربرد در علم ژنتیکی بیماری و جوانب اخلاقی اطلاعات ژنتیکی را بسیار خوب پوشش می‌دهد. موارد خاصی وجود دارند که بینش سریع و عمیقی نسبت

به موضوعاتی چون مسائل اخلاقی، قانونی و اجتماعی، آزمایش ژنتیک و تحقیق در راستای میکروب را ارائه می‌دهند.

محدوده‌ی توسعه‌ی اخیر شامل درمان بیماری، از جمله درمان‌های مبنی بر سلول، ساخت ژن‌های دارویی، و داروهای شخصی می‌باشد که بخوبی به آن اشاره شده است و اطلاعات اساسی به خواننده ارائه می‌دهد تا به دانش عمیق‌تر برسد. چاپ جدید موضوعات پیشرفت اخیر در این زمینه را پوشش می‌دهد، که شامل تکثیر قطعه‌ای و اختلالات مربوط به ژن، و RNA کوچک و نقش آنها در حالت ژن و تنظیم ژن می‌باشد. مفاهیم جدیدی چون سیستم‌های زیست‌شناسی اگرچه بطور کامل در این بخش‌ها توسعه نیافتند، اما در فصل مربوط به ژن‌های کارکردی و بیوانفورماتیک‌ها مشمول شده‌اند.

نشانه‌ها، فهرست‌های متنوعی از لغات، منابع منتخب و وب سایت‌های پیشنهاد شده، برای خوانندگان جهت شناسایی موضوعات ضروری بسیار مفید می‌باشند.کادرهای ارائه شده در هر فصل، شناسایی مفاهیم اصلی را آسان می‌سازند. اغلب این کادرها کمک می‌کنند تا تصورات غلط شناسایی و دیدگاه‌ها مقایسه شوند و اطلاعات ضروری را برای خواندن بیشتر متن استخراج می‌کنند.

به‌طور خلاصه، چاپ جدید کتاب علم ژنتیک مولکولی انسانی، آخرین اطلاعات مربوط به تحقیق ژن هسته‌ای را به‌خوبی جمع‌آوری کرده است. این کتاب همراه بسیار خوبی برای دانشجویان علم ژنتیک انسانی یا محققانی است که می‌خواهند پیش زمینه و دانشی در این حیطه بدست آورند. این کتاب فاصله‌ی بین دیگر کتاب‌های مربوط به علم ژنتیک و نوشته‌های تحقیقی اصلی را می‌پوشاند. مسلماً این بهترین کتاب برای معرفی جوانب مولکولی ژنتیک به دانشجویان و دانشمندان می‌باشد.

فصل ۱

ساختمان اسید نوکلئیک و بیان ژن

۱-۱ DNA، RNA و پلی پپتیدها

ژنتیک ملکولی عمدتاً به رابطه بین دو اسید نوکلئیک یعنی DNA و RNA و چگونگی استفاده از این دو اسید نوکلئیک در ساخت پلی پپتیدها که اجزا اصلی پروتئین‌ها هستند، می‌پردازد. در مراحل اولیه تکامل، RNA ماده وراثتی بوده است اما هم اکنون به استثنا برخی ویروس‌ها، ملکول RNA دیگر این نقش را ایفا نمی‌کند. در عوض اطلاعات ژنتیکی در ملکول‌های DNA که به لحاظ شیمیایی پایدارتر هستند ذخیره می‌گردد و می‌توانند به صحت بالایی کپی شده و به سلول‌های دختری منتقل گردند. نوکلئیک اسیدها در ابتدا از هسته گلبول‌های سفید جدا شدند اما در همه سلول‌ها یافت می‌شوند. در یوکاریوت‌ها، ملکول‌های DNA عمدتاً در کروموزوم‌های موجود در هسته یافت می‌شوند اما میتوکندری و همچنین کلروپلاست موجود در سلول‌های گیاهی نیز ملکول DNA کوچکی دارند.

یک **ژن** بخشی از ملکول DNA است که به‌عنوان الگویی برای ساخت یک ملکول RNA دارای عملکرد به کار می‌رود.

انواع مختلفی از ملکول RNA وجود دارد که به دو گروه بزرگ تقسیم بندی می‌شوند:

۱- RNAهای کد کننده: که هر ملکول RNA می‌تواند یک پلی پپتید متناظر را تولید کند. چون این گروه از RNAها اطلاعات ژنتیکی را از DNA به ماشین سنتز پروتئین حمل می‌کنند، RNA پیامبر (mRNA) گفته می‌شوند. mRNA ساخته شده در هسته لازم است که به منظور ساخت پروتئین به سیتوپلاسم منتقل گردد اما mRNA ساخته شده در میتوکندری و کلروپلاست از این اندامک‌ها خارج نمی‌گردد و در ریبوزوم‌های موجود در این دو اندامک ترجمه می‌گردد.

۲- RNAهای غیرکد کننده: چنین RNA به‌عنوان RNAهای سازنده پلی پپتید به کار نمی‌روند. در عوض، اغلب به بیان ژن‌های دیگر کمک می‌کنند.

اغلب اطلاعات ژنتیکی در توالی DNA ← RNA ← پلی پپتید جریان دارند

اصل مرکزی زیست شناسی ملکولی این است که اطلاعات ژنتیکی همواره یک مسیر یک طرفه دارند به این ترتیب که از روی DNA ملکولRNA رونویسی می‌شود و سپس RNA برای ساخت پلی پپتید مورد استفاده قرار می‌گیرد. اما سلول‌های یوکاریوتی از قبیل سلول‌های پستانداران شامل توالی‌های DNA کروموزومی غیر ویروسی هستند مانند اعضا خانواده DNA تکراری LINE-1 که در پستانداران وجود دارد آنزیم نسخه بردار معکوس را کد می‌کند و این آنزیم می‌تواند از روی الگوی RNA، توالی DNA سنتز کند. بنابراین، اصل مرکزیِ جریان یک طرفه اطلاعات ژنتیکی در سلول‌ها چندان معتبر نیست.

اسیدهای نوکلئیک و پلی پپتیدها توالی‌های خطی از واحدهای تکراری هستند

اسیدهای نوکلئیک: DNA و RNA دارای ساختار بسیار مشابهی هستند. هر دو پلیمرهای بزرگی با چهارچوب خطی طویل متشکل از واحدهای پشت سر همِ فسفات و قند پنج کربنه هستند. به هر واحد قند یک باز نیتروژنی متصل می‌شود. قند موجود در DNA و RNA متفاوت است. قند موجود در DNA دزوکسی ریبوز است که در موقعیت کربن ′2 دارای O می‌باشد و قند موجود در RNA ریبوز است که در موقعیت کربن ′2 دارای یک گروه OH می‌باشد. بازهای موجود در اسیدهای نوکلئیک بر خلاف قند و گروه فسفات دارای تنوع هستند. توالی این بازها عملکرد اسیدهای نوکلئیک را تعیین می‌کند. چهار نوع از این بازها در DNA یافت می‌شود که عبارتند از: آدنین (A)، سیتوزین (C)، گوانین(G) و تیمین(T) .RNA نیز دارای چهار نوع باز اصلی است. سه تا از این بازها (آدنین، سیتوزین و گوانین) همانند بازهای موجود در RNA است اما در RNA باز اوراسیل (U) جایگزین تیمین می‌شود.

بازها حاوی حلقه‌های هتروسیکلیک متشکل از اتم‌های کربن و نیتروژن هستند و به دو گروه تقسیم می‌شوند: پورین‌ها (آدنین و گوانین) که دو حلقه به هم پیوسته دارند و پیریمیدین‌ها (سیتوزین، تیمین و اوراسیل) که دارای یک حلقه منفرد می‌باشند. در اسیدهای نوکلئیک، هر باز به کربن ′1 قند متصل می‌شود. قندی که به یک باز متصل شده باشد نوکلئوزید گفته می‌شود. نوکلئوزید درای یک گروه فسفات متصل به کربن ′3 یا ′5 قند واحد پایه‌ای یک رشته DNA است که نوکلئوتید نامیده می‌شود.

پلی پپتیدها: پروتئین‌ها از یک یا ملکول پلی پپتید تشکیل شده‌اند که ممکن است با افزوده شدن زنجیره‌های جانبی کربوهیدرات یا سایر گروه‌های شیمیایی دستخوش تغییر گردند. همانند DNA و RNA ملکول‌های پلی پپتید، پلیمرهایی از توالی خطی متشکل از واحدهای تکراری هستند. واحد تکراری اصلی اسیدآمینه نامیده می‌شود. هر اسید آمینه متشکل از یک گروه آمینوی با بار مثبت (NH2-) و یک گروه کربوکسیل دارای بار منفی (COOH-) است. این دو گروه از طریق یک اتم کربن آلفا مرکزی که حاوی یک گروه جانبی شناسایی کننده است که ماهیت شیمیایی اسد آمینه را تعیین می‌کند. پلی پپتیدها از طریق یک واکنش به هم فشردگی بین گروه آمینو متعلق به یک اسید آمینه و گروه کربوکسیل متعلق به اسید آمینه بعدی به منظور تشکیل چارچوب تکراری تشکیل می‌شوند به طوری که زنجیره جانبی (گروه R نامیده می‌شود) می‌تواند از یک اسید آمینه به اسید آمینه دیگر متفاوت باشد.

اسیدهای آمینه بر طبق زنجیره‌های جانبی‌شان به ۲۰ گروه متفاوت تقسیم بندی می‌شوند:

اسیدهای آمینه بازی که در PH فیزیولوژیک دارای یک زنجیره جانبی با بار مثبت خالص هستند.

اسیدهای آمینه اسیدی که در PH فیزیولوژیک دارای یک زنجیره با بار منفی خالص هستند.
اسیدهای آمینه قطبی بدون بار که هرچند که زنجیره‌های جانبی آن‌ها حاوی گروه‌های الکتریکی قطبی با بارهای الکتریکی اندک است اما به لحاظ بار الکتریکی کلاً خنثی هستند.
اسیدهای آمینه غیر قطبی بدون بار که هیدروفوب (دفع کننده آب) هستند و اغلب با یکدیگر و با سایر گروه‌های هیدروفوب میانکنش می‌دهند.
به طور کلی اسیدهای آمینه قطبی هیدروفیل هستند و اسیدهای آمینه غیر قطبی هیدروفوب هستند.
گلیسین با زنجیره جانبی بسیار کوچکش و سیستئین (که گروه SH– آن به اندازه گروه OH– قطبی نیست) بر اساس معیار هیدروفیل - هیدروفوب دارای وضعیت بینابینی هستند.

انواع پیوندهای شیمیایی پایداری و عملکرد را تعیین می‌کنند

پایداری اسیدهای نوکلئیک و پلیمرهای پروتئین عمدتاً به پیوندهای کووالانسی قوی که بین اتم‌های تشکیل دهنده چهارچوب خطی‌شان وجود دارد وابسته است. علاوه بر پیوندهای کووالانسی، پیوندهای غیر کووالانسی ضعیفی که در داخل و بین اسیدهای نوکلئیک یا ملکول‌های پروتئین وجود دارد نیز دارای اهمیت می‌باشند. پیوندهای غیر کووالانسی منفرد بیش از ۱۰ برابر ضعیف‌تر از پیوندهای کووالان تکی هستند.
آب دارای ساختاری پیچیده است و نیروی اصلی در این ساختار پیوند هیدروژنی است که یک پیوند الکترواستاتیک ضعیف است که بین اتم‌های هیدروژن دارای بار مثبت جزئی و اتم‌های با بار منفی جزئی (در مورد آب، اتم‌های اکسیژن) تشکیل می‌شود.
ملکول‌های بار دار داری قابلیت حل شدن بالایی در آب می‌باشند. DNA و RNA نیز به دلیل وجود گروه‌های فسفات در نوکلئوتیدهایشان، پلی آنیون‌های دارای بار منفی محسوب می‌شوند. پروتئین‌ها بسته به ترکیب اسید آمینه‌ای شان ممکن است به لحاظ الکتریکی خنثی باشند و یا ممکن است حمل کننده با مثبت خالص (پروتئین‌های بازی) یا بار منفی (پروتئین‌های اسیدی) خالص باشند.
پیوندهای غیر کووالانسی هرچند که به صورت تکی ضعیف هستند اما به صورت چند گانه می‌توانند نقش مهمی در پایداری کانفورماسیون (ساختار) ملکول‌ها داشته باشند و برای مشخص کردن شکل یک ماکروملکول دارای اهمیت می‌باشند. پیوندهای کووالانسی نسبتاً پایدار هستند بنابراین مقدار زیادی انرژی برای شکستن آن‌ها نیاز است. هر چند که پیوندهای غیر کووالانسی در دماهای فیزیولوژیک دائماً در حال شکسته شدن و تشکیل مجدد هستند.

ساختار اسید نوکلئیک و همانند سازی DNA

ساختار DNA و RNA

ملکول‌های DNA و RNA دارای چهارچوب خطی متشکل از رزیدوهای قند و گروه‌های فسفات پشت سر هم هستند. رزیدوهای قند از طریق پیوندهای فسفودی استر ′5 و ′3 به یکدیگر متصل می‌گردند که در این پیوندیک گروه فسفات متصل به اتم کربن ′3 یک قند به اتم کربن ′5 قند بعدی در یک چهارچوب متشکل از قند – فسفات متصل می‌گردد.

هرچند که ژنوم برخی ویروس‌ها از DNA تک رشته‌ای تشکیل شده است، اما DNA سلولی بـه شـکل یـک مارپیچ دوگانه است: دو رشته DNA از طریق پیوندهای هیدروژنی بین دو رشته در کنار یکدیگر نگه داشته می‌شوند. پیوندهای هیدروژنی بین جفت بازهای مکمل که در دو رشته DNA مقابل یکدیگر قرار گرفته‌انـد تشکیل می‌شود. این جفت شدن بازها بر طبق قوانین واتسـون - کریـک شـکل مـی‌گیـرد: A بـا T جفـت می‌شود، در حالیکه G با C تشکیل جفت باز می‌دهد.

به خاطر جفت شدن بازها، ترکیب بازی DNA تصادفی نیست: مقدار A بـا T برابـر اسـت ومقـدار G بـا C. بنابراین ترکیب بازی DNA با شمارش درصد GC (درصد G+ درصد C) موجود در آن مشـخص مـی‌شـود. به‌عنوان مثال DNAایی با GC= 42% دارای ترکیب بازی زیر است: G, 21%، C, 21%، A, 29% و T,29%.

دو رشتهDNA به منظور ایجاد یک شیار بزرگ و یک شیار کوچک در مارپیچ دوگانه، به دور یکـدیگر پـیچ می‌خورند، به طوری که فاصله اشغال شده توسط یک پیچ کامل منفرد مـارپیچ، ۳/۶ نـانومتر اسـت. DNA می‌تواند اشکال مختلفی از ساختار مارپیچ را به خود بگیرد. تحت شرایط فیزیولوژیک، اغلـب DNA موجـود در سلول‌های باکتریایی یا سلول‌های یوکـاریوت بـه شـکل B اسـت کـه یـک مـارپیچ راسـتگرد مـی‌باشـد (مارپیچ‌های آن از دید مشاهده کننده در جهت حرکت عقربه‌های ساعت می‌چرخنـد) و در هـر پـیچ دارای ۱۰ جفت باز می‌باشد. اشکال نادر عبارتند از: A-DNA (مارپیچ راستگرد با ۱۱ جفت باز در هـر پـیچ) و Z-DNA (مارپیچ چپگرد با ۱۲ جفت باز در هر پیچ).

چون پیوندهای فسفودی استر اتم‌های کربن شماره ′3 و ′5 رزیـدوهای قنـد متـوالی را بـه یکـدیگر متصـل می‌کنند، دو انتهای یک رشته DNA خطی متفاوت هستند. انتهای ′5 دارای یک رزیدوی قند انتهایی است که در آن اتم کربن شماره ′5 به رزیدوی قند دیگری متصل نمی‌شود. انتهـای ′3 دارای یـک رزیـدوی قنـد انتهایی است که کربن ′3 آن در تشکیل پیوند فسفودی استر شرکت نمـی‌کنـد. دو رشـته متعلـق بـه یـک DNA دو رشته‌ای به‌عنوان رشته‌های موازی ناهمسو[1] توصیف می‌شوند زیرا جهت ′3→′5 یکی از رشته‌های DNA بر طبق جفت شدن بازها در قانون واتسون - کریک در خلاف جهت رشته مقابل آن است.

اطلاعات ژنتیکی توسط توالی خطی بازها در رشته‌های DNA کد می‌شوند. دو رشته متعلق بـه یـک DNA دورشته‌ای دارای توالی‌های مکمل یکدیگر هستند، بنابراین توالی بازهای یـک رشـته DNA بـه سـادگی از روی توالی رشته دیگر به دست می‌آید. معمولاً توالی بازهای یک رشته DNA در جهـت ′3→′5کـه همـان جهت همانندسازی DNA یا RNA از روی یک رشته الگو است نوشته می‌شود.

برخلاف DNA، RNA به طور طبیعی تک رشته‌ای است به اسـتثناء ویـروس‌هـای خاصـی کـه دارای ژنـوم RNA دو رشته‌ای هستند. هرچند که به منظور انجام عملکردهای سلولی خاص ممکن است لازم باشد کـه دو ملکول RNA به منظور تشکیل جفت باز به طور موقت به هم بپیوندند و همچنین پیوندهای هیـدروژنی بین ملکولی نیز امکان تشکیل دورشته‌ای‌های RNA– DNA را فراهم می‌کند.

علاوه بر این، پیوند هیدروژنی می‌تواند در داخل یک ملکول تـک رشـته‌ای RNA (یـا DNA) نیـز تشـکیل گردد تا ساختارهایی از توالی دو رشته‌ای که به لحاظ ساختاری و عملکردی دارای اهمیت مـی‌باشـند را بـه وجود بیاورد.

در RNA دو رشته‌ای A به جای اینکه با T جفت شود با U جفت می‌گردد. هرچند که G معمولاً با C جفت

1. Anti- parallel

می‌شود، گاهی اوقات جفت بازهای G-U نیز تشکیل می‌شوند. جفت بازهای G-U پایدار نیستند و به طور قابل توجهی مارپیچ RNA-RNA را از حالت طبیعی خارج نمی‌کنند.

همانندسازی نیمه حفاظتی و نیمه منقطع است

برای اینکه سنتز (همانندسازی) DNA جدید آغاز گردد، لازم است که دو رشته DNA توسط آنزیم هلیکاز از یکدیگر جدا شوند. سپس دو رشته DNA از هم باز شده به‌عنوان الگویی برای DNA پلیمراز عمل می‌کند تا رشته‌های DNA مکمل را با استفاده از چهار دزوکسی نوکلئوتید سه فسفاته (dATP، dCTP، dGTP و dTTP) سنتز کند. دو ملکول DNA دو رشته‌ای دختری تشکیل می‌شود که هریک از آن‌ها شبیه رشته والدی است. هر DNA دو رشته‌ای دختری حاوی یک رشته والدی و یک رشته تازه سنتز شده است، بنابراین فرآیند همانند سازی نیمه حفاظتی[1] است.

همانندسازی DNA در نقاط خاصی شروع می‌شوند که منشا همانندسازی گفته می‌شوند، که چنگال‌های همانند سازی Yشکلی را ایجاد می‌کنند که در این نواحی DNA دو رشته‌ای والدی از هم باز می‌شود. رشته‌های DNA موازی ناهمسو والدی به‌عنوان الگویی برای سنتز رشته‌های دختری مکمل به کار می‌روند که در جهت مخالف امتداد می‌یابند.

جهت کلی رشد رشته برای یکی از رشته‌های دختری $5' \rightarrow 3'$ است که رشته پیشرو[2] گفته می‌شود اما برای رشته دختری دیگر $3' \rightarrow 5'$ است که رشته پیرو[3] گفته می‌شود. واکنشی که توسط DNA پلیمراز کاتالیز می‌شود شامل اضافه شدن دزوکسی نوکلئوتیدهای تک فسفاته به انتهای 3′-OH آزاد رشته در حال سنتز است. هرچند که تنها رشته پیرو همیشه دارای گروه 3′-OH آزاد است که اجازه طویل شدن پیوسته در جهت حرکت چنگال همانندسازی را فراهم می‌کند.

جهت سنتز رشته پیرو برخلاف جهت حرکت چنگال همانندسازی است. در نتیجه نیاز است که سنتز رشته به صورت مراحل پیشرونده پشت سرهم انجام شود و قطعات DNA با طول نوعی ۱۰۰۰- ۱۰۰ نوکلئوتید (قطعات اوکازاکی) را سنتز کند. در نهایت قطعات سنتز شده پشت سر هم توسط آنزیم DNA لیگاز به یکدیگر متصل می‌شوند تا دو ملکول DNA دو رشته‌ای دختری کامل را به وجود بیاورند. تنها رشته پیشرو به طور ممتد سنتز می‌گردد بنابراین سنتز DNA نیمه منقطع[4] است.

DNA پلیمرازها گاهی اوقات ترمیم DNA و نوترکیبی را انجام می‌دهند

ماشین همانندسازی DNA متکی بر پروتئین‌های گوناگون و پرایمرهای RNA است و در طی تکامل به شدت حفاظت شده هستند.

برخلاف RNA پلیمرازها، DNA پلیمرازها به طور طبیعی نیازمند انتهای 3′-OH رشته پرایمری که تشکیل جفت باز داده، به‌عنوان سوبسترا می‌باشند. بنابراین یک پرایمر RNA که توسط پرایماز سنتز می‌شود به منظور فراهم کردن گروه 3′-OH آزاد برای DNA پلیمراز برای شروع سنتز DNA لازم است.

---

1. Semiconservative
2. Leading strand
3. Lagging strand
4. Semi- discontionous

نزدیک به ۲۰ نوع مختلف DNA پلیمراز در سلول‌های پستانداران وجود دارد. اغلب آن‌ها از DNA به‌عنوان الگویی برای سنتز DNA استفاده می‌کنند و بر اساس مقایسه توالی به چهار خانواده A، B، X و Y گروه بندی می‌شوند.

اعضا خانواده B، DNA پلیمرازهای کلاسیک (با صحت بالا) هستند و شامل آنزیم‌هایی هستند که مختص همانند سازی DNA هسته می‌باشند. آن‌ها عمدتاً دارای فعالیت ′5→′3 اگزونوکلئازی هستند که در فرآیند تصحیح مهم است، اگر باز اشتباه در گروه ′3-OH رشتهDNA در حال سنتز وارد گردد، فعالیت ′5→′3 اگزونوکلئازی آن را بر می‌دارد. این فرآیند منجر به همانندسازی با صحت بالا می‌گردد زیرا خطاهای ناشی از قرار گرفتن بازهای اشتباه به شدت نادر هستند. DNA پلیمراز آلفا کمپلکسی از یک پلیمراز و یک پرایماز است وبه فرآیند شروع سنتز DNA و شروع ساخت قطعات اوکازاکی اختصاص دارد. DNA پلیمرازهای δ و ε بیشتر کار سنتز DNA را انجام می‌دهند و مختص به رشته هستند. بسیاری از DNA پلیمرازها در ترمیم یا همانند سازی DNA نقش دارند. آن‌ها شامل DNA پلیمرازهای کلاسیک با صحت بالا هستند که در همانند سازی درگیر هستند (DNA پلیمرازهای δ و ε) و همچنین برخی دیگر که مختص به ترمیم یا نوترکیبی می‌باشند. برخی از DNA پلیمرازهای متعلق به گروه دوم دارای صحت بالایی هستند اما بسیاری از آن‌ها مخصوصاً اعضا خانواده X و Y نسبتاً مستعد به قرار دادن باز اشتباه می‌باشند. به‌عنوان مثالDNA پلیمراز ι (یوتا) می‌تواند میزان خطایی ۲۰۰۰۰ برابر بیشتر از DNA پلیمراز ε داشته باشد.

میزان خطای بالا در برخی از DNA پلیمرازها قابل تحمل است زیرا در فرآیند ترمیم DNA درگیر هستند و بنابراین برای سنتز تنها بخش‌های کوچکی از DNA مورد استفاده قرار می‌گیرند. در سایر موارد، میزان خطای بالا مفید است. به‌عنوان مثال DNA پلیمرازهای با صحت پایین می‌توانند به سنتز رشته‌های DNA جدید در مقابل یک آسیب موجود در DNA الگو (سنتز با گذر از آسیب) ادامه دهند و می‌توانند به گوناگونی تنوع اینوگلوبین‌ها کمک کنند (به عنوان مثال از طریق عرضه تغییرات بازی بسیار زیاد در توالی‌های کد کننده) و بنابراین به شناسایی آنتی‌ژن‌های خارجی بسیار زیاد توسط سیستم ایمنی کمک می‌کنند.

بسیاری از ویروس‌ها دارای ژنومی از جنس RNA هستند

DNA ماده وراثتی در همه‌ی سلول‌ها امروزی است. هرچند که بسیاری از ویروس‌ها دارای ژنومی از جنس RNA هستند. این ملکول‌های RNA می‌توانند متحمل خود همانندسازی شوند علی رغم اینکه گروه ′2-OH موجود در رزیدوی ریبوز آن‌ها پیوندهای قند - فسفات را به لحاظ شیمیایی ناپایدارتر می‌کند. برخلاف RNA، در DNA، رزیدوی دزوکسی ریبوز تنها یک اتم اکسیژن را در موقعیت ′2 حمل می‌کند و باعث می‌شود که DNA، ناقل پایدارتری برای اطلاعات ژنتیکی باشد. چون همانند سازی RNA دارای میزان خطای بالاتری نسبت به همانند سازی DNA است، ژنوم RNA ویروسی دارای بار جهشی بیشتری نسبت به ژنوم DNA ایی است. علی رغم اینکه ژنوم‌های RNAیی بسیار کوچک هستند، نرخ جهش افزایش یافته امکان سازش پذیری سریعتر نسبت به تغییرات شرایط محیطی را فراهم می‌کند. RNA ویروس‌ها معمولاً در سیتوپلاسم و DNA ویروس‌ها معمولاً در هسته همانند سازی می‌کنند. رتروویروس‌ها

RNA ویروس‌های غیرمعمول هستند هم به خاطر اینکه در هسته همانند سازی می‌کنند و هم به خاطر اینکه RNA آن‌ها از طریق یک واسط DNA همانند سازی می‌کند. ژنوم RNAیی تک رشته‌ای از طریق یک آنزیم رونوشت بردار معکوس ویروسی به یک cDNA تک رشته‌ای تبدیل می‌شود. سپس این cDNA تک رشته‌ای توسط یک DNA پلیمراز متعلق به سلول میزبان به یک ملکول DNA دو رشته‌ای تبدیل می‌گردد. سپس سایر پروتئین‌های ویروسی به قرار گیری این ملکول DNA دو رشته‌ای در DNA کروموزمی سلول میزبان کمک می‌کنند. این DNA می‌تواند برای مدت زیادی در آنجا باقی بماند و یا اینکه ژنوم RNAیی ویروسی جدید را سنتز کند که به‌عنوان اجزا ویروسی جدید بسته بندی می‌شوند.

رونویسی RNA و بیان ژن

علاوه بر دارا بودن نقش‌های کلی در ذخیره و انتقال اطلاعات ژنتیکی و حمایت از عملکردهای کروموزوم، DNA می‌تواند عملکردهای مختص سلول داشته باشد زیرا حاوی توالی‌هایی است که می‌توانند برای ساخت RNA و پلی پپتید به کار رود و این عملکرد از سلولی به سلول دیگر متفاوت است. ژن‌ها قطعات مجزایی از DNA هستند که در فواصل منظمی در طول توالی DNA قرار گرفته‌اند و به‌عنوان الگویی برای سنتز توالی‌های RNA مکمل (رونویسی) به کار می‌روند. سپس رونوشت RNA اولیه باید متحمل یک سری از مراحل بلوغ گردد که نهایتاً منجر به تشکیل یک RNA بالغ غیر کننده عملکردی یا یک RNA پیامبر می‌شود که به نوبه خود به‌عنوان الگویی برای سنتز پلی پپتید به کار می‌رود. ترکیب DNA انواع مختلف سلول در یک موجود چند سلولی ضرورتاً یکسان است. تفاوت بین انواع سلول‌ها به دلیل تفاوت در بیان ژن عمدتاً در سطح رونویسی است: در سلول‌های مختلف ژن‌های مختلف بر طبق نیازهای سلول رونویسی می‌شوند. برخی ژن‌ها که به ژن‌های خانه پای[1] معروف هستند نیاز است که ضرورتاً در همه‌ی سلول‌ها بیان شوند، اما سایر ژن‌ها، بیان ژن مختص بافت نشان می‌دهند یا اینکه ممکن است در زمان‌های خاصی (به عنوان مثال در مراحل خاصی از تکوین یا مراحل خاصی از چرخه سلولی) بیان شوند.

به طور طبیعی تنها یکی از دو رشته DNA در یک DNA دو رشته‌ای به‌عنوان الگویی برای سنتز RNA به کار می‌رود. در طی رونویسی RNA پلیمراز به DNA دو رشته‌ای متصل می‌شود. سپس DNA از هم باز می‌شود، رشته DNA را قادر می‌سازد تا به‌عنوان الگویی برای سنتز RNA عمل کند و همزمان با رشد رشته RNA هیبرید دو رشته‌ای موقت DNA –RNA تشکیل می‌شود.

رونوشت RNA مکمل رشته الگوی DNA است و دارای جهت ′5→′3 و توالی بازی (به استثنا اینکه U جایگزین T می‌شود) درست مانند رشته DNA غیر الگو است. رشته غیر الگو معمولاً رشته سنس نامیده می‌شود و رشته الگو اغلب رشته آنتی‌سنس گفته می‌شود.

در سندیت دادن توالی‌های ژن، مرسوم است که تنها توالی DNA رشته سنس نشان داده شود. جهت توالی‌های مرتبط با یک ژن به طور طبیعی به رشته سنس اشاره دارد. به‌عنوان مثال انتهای ′5 یک ژن به توالی انتهای ′5 رشته سنس اشاره دارد و توالی‌های بالا دست و پایین دست ژن را انتهاهای ′5 یا ′3 با رفرنسی برای رشته سنس آن در بر گرفته‌اند. برای اینکه رونویسی به طور موثر پیش رود، پروتئین‌های گوناگون (فاکتورهای رونویسی) باید به توالی‌های DNA خاصی (به طور کلی یک پروموتور نامیده می‌شود)

1. Housekeeping genes

که اغلب نزدیک به بالا دست یک ژن قرار دارند متصل گردند. فاکتورهای رونویسی متصل شده به‌عنوان جایگاهی برای هدایت RNA پلیمراز عمل می‌کنند.

RNA پلیمرازها RNA را از چهار پیش ساز نوکلئوتیدیِ ATP، CTP، GTP و UTP سنتز می‌کنند. طویل سازی شامل اضافه شدن رزیدوهای ریبونوکلئوزید تک فسفاته (AMP, CMP, GMP, UMP) به گروه 3′-OH آزاد در انتهای ′3 رشته RNA در حال سنتز است.

اغلب ژن‌ها به منظور تولید پلی پپتیدها بیان می‌شوند

اغلب ژن‌های یوکاریوتی برای تولید پلی پپتیدها با استفاده از RNA پلیمراز II که یکی از سه RNA پلیمراز موجود می‌باشد بیان می‌شوند. هیچ یک از این سه RNA پلیمراز نمی‌توانند به تنهایی رونویسی را شروع کنند بلکه نیازمند فاکتورهای تنظیمی هستند. یک عنصر تنظیمی مهم پروموتور[1] است، که مجموعه‌ای از توالی‌های DNA کوتاه نزدیک به یکدیگر دقیقاً در مجاورت یک ژن هستند. فاکتورهای رونویسی پروموتور را شناسایی می‌کنند و به آن متصل می‌گردند سپسRNA پلیمراز را هدایت کرده و باعث فعال سازی آن می‌شوند. گفته می‌شود که فاکتورهای رونویسی عمل کننده از نوع ترانس[2] زیرا توسط ژن‌هایی در دوردست سنتز می‌گردند و نیاز است که به جایگاه عملشان مهاجرت کنند. بر عکس، توالی‌های پروموتور عمل کننده از نوع سیس[3] زیرا در همان ملکول DNAایی قرار گرفته‌اند که ژن‌هایش تنظیم می‌شوند.

پروموتورهایی که توسط RNA پلیمراز II تشخیص داده می‌شوند اغلب دارای عناصر زیر است:

• جعبه TATA: اغلب به صورت TATAAA یا یک توالی متغیر است، این عنصر معمولاً در در ۲۵ جفت باز بالادست جایگاه شروع رونویسی یافت می‌شود. این توالی معمولاً در ژن‌هایی وجود دارد که فعالانه توسط RNA پلیمرازII تنها در یک مرحله خاص در چرخه سلولی (به عنوان مثال ژن‌های هیستون) یا در انواع خاصی از سلول‌ها (به عنوان مثال ژن بتاگلوبین) رونویسی می‌شوند. جهش در جعبه TATA از شروع رونویسی جلوگیری نمی‌کند اما باعث می‌شود رونویسی از یک جایگاه اشتباه شروع شود.

• جعبه GC: معمولاً واریانتی از توالی GGGCGG است جعبه GC در طیف وسیعی از ژن‌ها که فاقد جعبه TATA هستند وجود دارد. این موضوع در مورد ژن‌های خانه پای که دارای عملکرد یکسانی در همه سلول‌ها هستند (مانند ژن‌های کد کننده DNA و RNA پلیمراز، هیستون‌ها یا پروتئین‌های ریبوزومی) صادق است. هرچند که توالی جعبه GC نامتقارن است، به نظر می‌رسد که در هر دو جهت کار می‌کند.

• جعبه CAAT: اغلب در موقعیت 80- قرار دارد. معمولاً قویترین عامل تعیین کننده کارآرایی پروموتور است. مانند جعبه GC در هر دو جهت کار می‌کند.

برای ژنی که توسط RNA پلیمراز II رونویسی می‌شود، ابتدا DNA باید به فاکتورهای رونویسی عمومی متصل گردد تا یک کمپلکس پیش آغازی را تشکیل دهد. فکتورهای رونویسی عمومی مورد نیاز توسط RNA پلیمراز II شامل TFIIA، TFIIB، TFIID، TFIIE، TFIIF و TFIIH می‌باشند. هریک از این فاکتورهای رونویسی ممکن است خود متشکل از چند جزء باشند. به‌عنوان مثال TFIID شامل پروتئین متصل شونده به جعبه TATA (TBP، در ارتباط با RNA پلیمرازهای I و II نیز یافت می‌شود) و همچنین

1. Promoter
2. Trans-acting
3. Cis-acting

فاکتورهای گوناگون مرتبط با TBP (پروتئین‌های TAF) می‌باشد. کمپلکسی که برای شروع رونویسی توسط یک RNAپلیمراز مورد نیاز است دستگاه رونویسی پایه[1] نامیده می‌شود و شامل پلیمراز و همه‌ی فاکتورهای رونویسی عمومی مرتبط است.

علاوه بر فاکتورهای رونویسی عمومی مورد نیاز برای RNA پلیمراز II عناصر شناسایی خاص توسط فاکتورهای رونویسی خاص تشخیص داده می‌شوند. به‌عنوان مثال یک تشدید کننده[2] خوشه‌ای از عناصر توالی کوتاه با عملکرد سیس است که می‌تواند فعالیت رونویسی یک ژن یوکاریوتی خاص را افزایش دهد. برخلاف پروموتور که یک جایگاه نسبتاً ثابت نسبت به جایگاه شروع رونویسی دارد، تشدید کننده‌ها در موقعیت‌های گوناگون دور از جایگاه شروع رونویسی‌شان قرار دارند. بنابراین عملکردشان مستقل از جهت شان است. تشدید کننده‌ها همچنین از طریق اتصال به پروتئین‌های تنظیمی عمل می‌کنند. DNA بین پروموتور و جایگاه‌های تشدید کننده به صورت لوپ درمی‌آید که دو توالی متفاوت DNA را در کنار یکدیگر قرار می‌دهد و اجازه می‌دهد که پروتئین‌های متصل به تشدید کننده با پروتئین‌های متصل به پروموتور یا با RNA پلیمراز واکنش دهد.

یک خاموش کننده[3] پروتئین‌های شبیه به تشدید کننده دارد اما به جای تحریک فعالیت رونویسی ژن‌های خاص، مهار کننده فعالیت رونویسی است.

مجموعه متفاوتی از ژن‌های RNA توسط سه RNA پلیمراز یوکاریوتی رونویسی می‌گردند

ژن‌های کد کننده پلی پپتید همیشه توسط RNA پلیمراز II رونویسی می‌شوند. هر چند که ژن‌های RNA (ژن‌هایی که RNA غیر کد کننده تولید می‌کنند) بسته به نوع RNA ممکن است توسط هر یک از RNA پلیمرازهای I، II یا III رونویسی شوند. RNA پلیمراز I غیر عادی است زیرا مختص به رونویسی RNA از یک واحد رونویسی منفرد است و یک رونوشت بزرگ را تولید می‌کند که سپس به منظور تولید سه نوع RNA ریبوزومی پردازش می‌یابد.

RNA پلیمراز II علاوه بر mRNA انواع گوناگونی از RNAهای غیر کد کننده را نیز سنتز می‌کند. آن‌ها شامل انواع گوناگونی از RNAهای هسته‌ای کوچک (snRNA) و RNAهای کوچک هستکی (snoRNA) هستند که در وقایع پردازش RNA گوناگون ایفای نقش می‌کنند. علاوه بر این بسیاری از microRNAها (miRNAs) را نیز سنتز می‌کند که بیان بافتی خاص نشان می‌دهند و نوعاً و بیان مجموعه متمایزی از ژن‌های هدف را تنظیم می‌کنند.

RNAپلیمراز III طیفی از RNAهای غیر کد کننده کوچک را رونویسی می‌کند که نوعاً در همه سلول‌ها بیان می‌شوند، این RNAها شامل انواع tRNA، RNA ریبوزومی 5s و برخی snRNAها می‌باشد. ژن‌های tRNA و rRNA 5s غیر عادی هستند زیرا پروموتور به جای اینکه در بالادست توالی که قرار است رونویسی شود قرار داشته باشد، در داخل توالی است.

---

1. Basal transcription apparatus
2. Enhancer
3. Silencer

وجود پروموتورهای داخلی امکان پذیر است زیرا کار پروموتور جذب فاکتورهای رونویسی است که RNA پلیمراز را به جایگاه شروع رونویسی صحیح هدایت می‌کند. تا زمانیکه پلیمرازها در موقعیت قرار دارند و آماده شروع رونویسی هستند، هر فاکتور رونویسی که قبلاً به پایین دست عناصر پروموتوری متصل شده باشد، از رشته الگو برداشته خواهد شد. به‌عنوان مثال، رونویسی از یک ژن tRNA با توالی زیر شروع می‌شود:

- TFIIIC (فاکتور رونویسی برای پلیمراز IIIC) به جعبه‌های A و B متعلق به پروموتور داخلی یک ژن tRNA متصل می‌گردد.
- TFIIIC متصل شده اتصال فاکتور رونویسی دیگر، TFIIIB، را به جایگاهی در بالادست جایگاه شروع رونویسی هدایت می‌کند؛ TFIIIC دیگر نیاز نیست و هر TFIIIC متصل شده از پروموتور داخلی برداشته می‌شود.
- TFIIIB RNA پلیمراز III را برای اتصال به جایگاه شروع رونیسی هدایت می‌کند.

پردازش[1] RNA

رونوشت RNA اغلب ژن‌های یوکایوتی به منظور تولید یک mRNA بالغ یا RNA غیر کد کننده متحمل یک سری از واکنش‌های پردازشی می‌شود.

پیرایش RNA توالی‌های ناخواسته را از رونوشت اولیه برمی‌دارد

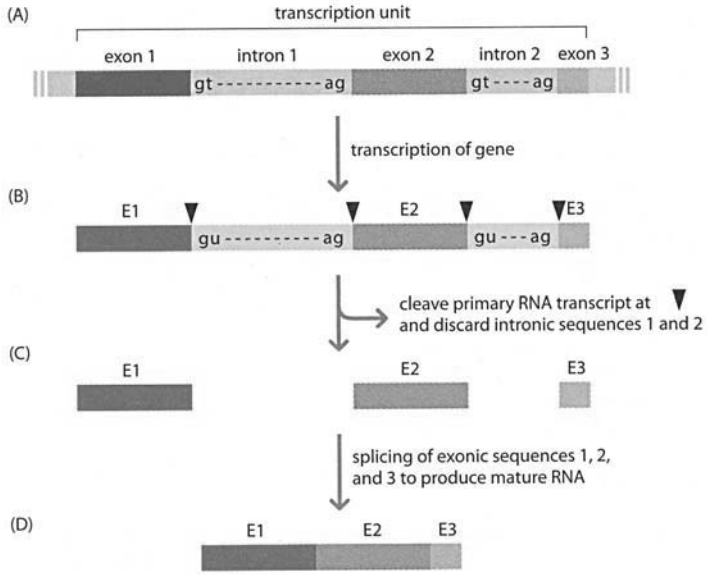
برای اغلب ژن‌های مهره داران- تقریباً همه‌ی ژن‌های کد کننده و برخی از ژن‌های RNA – تنها بخش کوچکی از توالی زن در نهایت به محصول نهایی رمزگشایی می‌شود. در این موارد دستور ژنتیکی برای ساخت یک mRNA یا RNA غیرکدکننده بالغ در توالی‌های اگزون[2] رخ می‌دهد که توسط توالی‌های مداخله کننده اینترون[3] که به اطلاعات ژنتیکی موجود در محصول نهایی همکاری نمی‌کنند، از یکدیگر جدا می‌گردند.

رونویسی از یک ژن در ابتدا یک RNA رونوشت اولیه را به وجود می‌آورد که مکمل طول کامل ژن است یعنی هم شامل اگرون‌ها است و هم اینترون‌ها. سپس این رونوشت اولیه متحمل پیرایش[4] RNA می‌گردد که شامل مجموعه واکنش‌هایی است که از طریق آن‌ها قطعات اینترونی RNA برداشته و بیرون انداخته می‌شونددر حالیکه قطعات اگزونی RNA انتها به انتها به یکدیگر متصل شده و یک محصول RNA کوتاهتر ایجاد می‌شود (شکل ۱-۱).

پردازش RNA نیازمند شناسایی توالی‌های نوکلئوتیدی در مرزهای اگزون‌های و اینترون‌های رونویسی شده (جایگاه‌های پیرایش) هستند است. توالی‌های دو نوکلئوتیدی در انتهاهای اینترون به شدت حفاظت شده هستند. اغلب اینترون‌ها با GT (در RNA اینترونی به شکل GU است) شروع می‌شوند و با AG (قانون GT-AG) خاتمه می‌یابند.

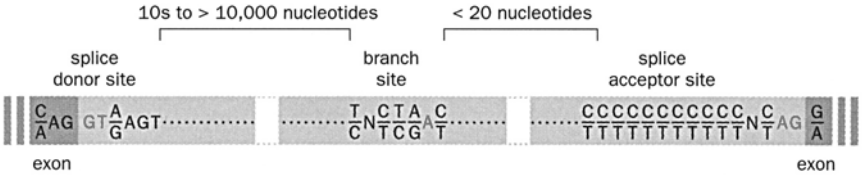
---

1. Processing
2. Exon
3. Intron
4. RNA Splicing



شکل ۱-۱ فرآیند پیرایش RNA. (A) در این مثال، ژن حاوی سه اگزون و دو اینترون است. (B) رونوشت اولیه RNA یک کپی RNA پیوسته از ژن است و حاوی توالی‌های رونویسی شده از روی اگزون‌ها (E1, E2 & E3) و اینترون‌ها است. (C) رونوشت اولیه در نواحی که متناظر با مرزهای اگزون - اینترون (جایگاه‌های اتصال) است برش می‌خورد. بخش‌هایی از RNA که کپی اینترون‌ها هستند بریده و دور انداخته می‌شوند. (D) بخش‌هایی از RNA که کپی اگزون‌ها هستند باقی می‌مانند و سپس با همان توالی خطی که در توالی DNA ژنومی وجود دارند به هم متصل می‌گردند.

هر چند که نوکلئوتیدهای GT و AG برای پیرایش مهم هستند اما برای مشخص کردن مرزهای یک اینترون کافی نیستند. توالی‌های نوکلئوتیدی که دقیقاً در مجاورت آن‌ها قرار گرفته‌اند نیز به شدت حفاظت شده می‌باشند و توالی‌های مورد توافق جایگاه اتصال پیرایش را تشکیل می‌دهند (شکل ۲-۱). سومین توالی حفاظت شده اینترونی که برای پیرایش مهم است جایگاه انشعاب است و نوعاً در ناحیه‌ای در بالادست انتهای ′5 اینترون قرار دارد که این فاصله بیش از ۴۰ نوکلئوتید نیست. سایر توالی‌های اگزونی و اینترونی می‌توانند باعث پیشبرد عملکرد پیرایش (توالی‌های افزاینده پیرایش) یا مهار آن (توالی‌های خاموش کننده پیرایش) شوند و جهش در این توالی‌ها می‌تواند باعث بیماری شوند.

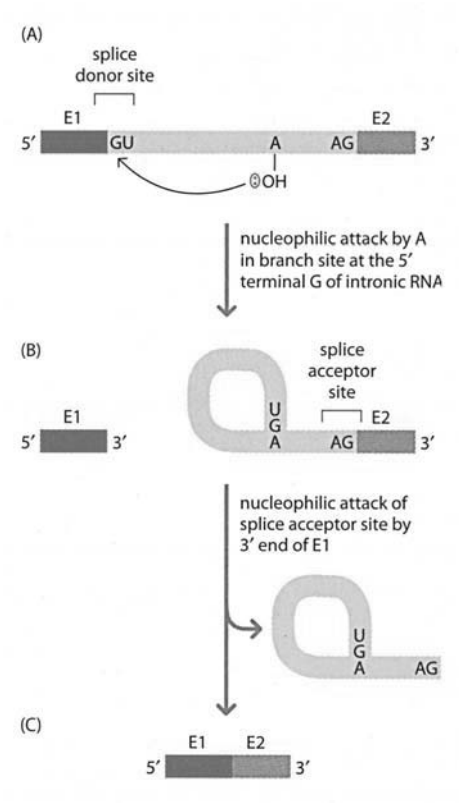


شکل ۲-۱ سه توالی DNAیی مورد توافق در اینترون‌های یوکاریوت‌های پیچیده. اغلب اینترون‌ها در ژن‌های یوکاریوتی حاوی توالی‌های حفاظت شده‌ای هستند که متناظر با سخ ناحیه مهم عملکردی می‌باشند. دو تا از این نواحی جایگاه‌های دهنده و پذیرنده پیرایش می‌باشند که در مرزهای ′5 و ′3 اینترون قرار دارند. جایگاه انشعاب یک ناحیه مهم اضافه است که نوعاً در فاصله‌ای کمتر از ۲۰ نوکلئوتید در بالا دست جایگاه پذیرنده پیرایش وجود دارد. نوکلئوتیدهایی که به رنگ قرمز در این سه ناحیه مورد توافق نشان داده شده‌اند تقریباً ثابت هستند. نوکلئوتیدهای دیگر در اگزون و اینترون آنهایی هستند که معمولاً در هر جایگاه یافت می‌شوند. در برخی موارد، ممکن است دو نوکلئوتید به طور برابررایج باشند مانند C و T نزدیک به انتهای ′3 اینترون. جاییکه N وجود دارد یعنی ممکن است هر یک از چهار نوکلئوتید وجود داشته باشند.

مراحل اساسی در پیرایش به شرح زیر می‌باشند:

- حمله نوکلئوفیلی نوکلئوتید A ثابت موجود در توالی مورد توافق جایگاه انشعاب به نوکلئوتید G انتهای ′5 اینترون که یک ساختار کمند شکل را به وجود می‌آورد.

• شکافتن جایگاه اتصال اگزون / اینترون در جایگاه دهنده پیرایش
• حمله نوکلئوفیلی انتهای 3′ اگزون بالادست جایگاه پذیرنده پیرایش که منجر به شکافتن و آزاد شدن RNA اینترونی به شکل یک کمند و پیرایش دو قطعه اگزونی می‌گردد (شکل ۳-۱).



شکل ۳-۱ مکانیسم پیرایش RNA. (A) رونوشت اولیه RNA پردازش نشده با RNA اینترونی که جدا کننده توالی‌های E1 و E2 می‌باشند که متناظر با اگزون‌های موجود در DNA می‌باشند. مکانیسم پیرایش شامل یک حمله نوکلئوفیلی به Gموجود در دی نوکلئوتید 5′GU است. این حمله نوکلئوفیلی از طریق گروه 2′OH در A محافظت شده‌ی جایگاه انشعاب انجام می‌شود و منجر به تشکیل یک ساختار کمند شکل و (B) برش جایگاه دهنده پیرایش می‌گردد. 3′OH و انتهای 3′ توالی E1 یک حمله نوکلئوفیلی را به جایگاه پذیرنده پیرایش انجام می‌دهد و باعث آزاد شدن RNA اینترونی و (C) اتصال (پیرایش) اگزون‌های E1 و E2 می‌شود.

برای ژن‌های موجود در هسته‌های یوکاریوتی،پیرایش RNA توسط یک کمپلکس بزرگ متشکل از RNA-پروتئین که اسپلایسوزوم نام دارد، میانجی گری می‌شود. اسپلاسیوزوم دارای پنج نوع snRNA (RNA کوچک هسته‌ای[1]) و بیش از ۵۰ پروتئین است. ملکول‌های snRNA با پروتئین‌هایی در ارتباط هستند تا ذرات ریبونوکلئوپروتئین‌های کوچک هسته‌ای (snRNP or snurp) را تشکیل دهند. اختصاصی بودن واکنش پیرایش از طریق جفت شدن بازی RNA-RNA بین رونوشت RNAایی که قرار است پیرایش شود و ملکول‌های snRNA موجود در اسپلایسوزوم تثبیت می‌شود.

دو نوع اسپلایسوزوم وجود دارد:

• اسپلایسوزوم اصلی (GU-AG) که رونوشت‌ها را بر طبق اینترون‌های کلاسیک GT-AG پردازش می‌کند. این نوع کمپلکس شامل پنج نوع snRNA می‌باشد. snRNAهای U1 و U2 جایگاه دهنده پیرایش و نقطه انشعاب را شناسایی می‌کنند و به آن‌ها متصل می‌گردند. سپس snRNAهای U4، U5 و U6 متصل

1. small nuclear RNA

می‌شوند و RNA اینترونی به شکل لوپی بیرون می‌زند.

• اسپلایسوزوم مینور (AU-AC) رونوشت‌ها را بر طبق اینترون‌های نادر AU-AC پردازش می‌کند. این نوع اسپلایسوزوم نیز دارای پنج snRNA است اما از U11 و U12 به جای U1 و U2 استفاده می‌کند و دارای واریانت‌هایی از snRNAهای U4 و U6 می‌باشد.

به محض اینکه یک جایگاه دهنده پیرایش به وسیله اسپلایسوزوم تشخیص داده می‌شود، توالی RNA را اسکن می‌کند تا به جایگاه پذیرنده پیرایش بعدی برسد.

نوکلئوتیدهای خاصی به انتهاهای اغلب RNAهای رونویسی شده توسط RNA پلیمراز II افزوده می‌شوند

علاوه بر پیرایش RNA انتهاهای رونوشت‌های حاصل از RNA پلیمراز II متحمل تغییراتی می‌گردند: انتهای ′5 از طریق اضافه شدن نوعی گوانین با استفاده از یک پیوند فسفودی استر غیر عادی کلاهک دار می‌شود و توالی بلندی از بازهای آدنین به انتهای ′3 اضافه می‌شود. این تغییرات علاوه بر اینکه باعث محافظت از حملات اگزونوکلئازی می‌شوند ممکن است به عملکرد صحیح رونوشت RNA نیز کمک کنند.

کلاهک گذاری انتهای ′5

اندکی پس از سنتز رونوشت RNA اولیه که به mRNA تبدیل خواهد شد، یک نوکلئوتید متیله (۷- متیل گوانوزین یا m^7G) از طریق پیوند ′5-5′ به اولین نوکلئوتید انتهای ′5 متصل می‌شود. این فرآیند تحت عنوان کلاهک گذاری انتهای ′5 رونوشت توصیف می‌شود. کلاهک‌های مربوط به رونوشت‌های ژن snRNA ممکن است متحمل تغییرات اضافه‌تری گردند. کلاهک ′5 ممکن است دارای چندین عملکرد باشد:

• محافظت رونوشت از حمله نوکلئازی ′5←′3 (ملکول‌هایmRNA فاقد کلاهک به سرعت تجزیه می‌شوند)؛
• تسهیل انتقال mRNA از هسته به سیتوپلاسم؛
• تسهیل پیرایش RNA؛ و
• تسهیل اتصال زیرواحد 40S ریبوزوم‌های سیتوپلاسمی به mRNA در طی ترجمه.

پلی آدنیلاسیون انتهای ′3

رونویسی توسط RNA پلیمراز II و RNA پلیمراز III پس از اینکه آنزیم یک جایگاه پایان رونویسی خاصی را شناسایی کند متوقف می‌شود. هرچند که انتهاهای ′3 ملکول‌های mRNA توسط یک واکنش برشی پس از رونویسی تعیین می‌شوند. توالی AAUAAA (گاهی اوقات توالی AUUAAA) برش انتهای ′3 را برای اکثر رونوشت‌های حاصل از RNA پلیمراز II سیگنال دهی می‌کند.

برش در یک جایگاه خاص که ۱۵ تا ۳۰ نوکلئوتید پایین دست توالی AAUAAA است رخ می‌دهد، هر چند که رونوشت اولیه ممکن است صدها یا حتی هزاران نوکلئوتید پس از جایگاه برش ادامه یابد. پس از اینکه برش اتفاق افتاد، آنزیم پلی A پلیمراز به طور متوالی بنیان‌های آدنیلات (AMP) را به انتهای ′3 اضافه می‌کند (در مورد mRNA پستانداران حدود ۲۰۰ نوکلئوتید). این واکنش پلی آدنیلاسیون یک دم پلیA را تولید می‌کند که عقیده بر این است که دارای نقش‌های زیرمی‌باشد:

- کمک به انتقال mRNA به سیتوپلاسم
- پایدار کردن حداقل برخی از ملکول‌های mRNA در سیتوپلاسم
- افزایش شناسایی mRNA توسط ماشین ریبوزومی

ژن‌های هیستونی به خاطر تولید mRNAهایی که پلی آدنیله نمی‌شوند خاص هستند؛ با این وجود پایان رونویسی این ژن‌ها نیز مستلزم برش انتهای ′3 رونوشت اولیه است.

رونوشت‌های rRNA و tRNA متحمل پردازش وسیعتری است

چهار گروه اصلی از rRNAهای یوکاریوتی شناسایی شده‌اند: 28s، 18s، 5.8s و 5s (s ضریب سود برگ است، مقیاسی از اینکه ساختارهای ملکولی در سانتریفیوژ با چه سرعتی ته نشین می‌شوند که متناظر با شکل و اندازه آن‌ها است). 18s rRNA در زیرواحد کوچک ریبوزوم یافت می‌شود؛ سه rRNA دیگر اجزاء زیرواحد بزرگ هستند. سلول به منظور تولید پروتئین به مقادیر خیلی زیادی از rRNA نیاز دارد، بنابراین بسیاری از ژن‌ها به سنتز rRNA در هستک‌ها - که بخش‌های قابل مشاهده مجزا در هسته هستند- اختصاص داده شده‌اند.

در سلول‌های انسانی خوشه‌ای از تقریباً ۲۵۰ ژن، rRNA 5s را توسط RNA پلیمراز III که برخی دیگر از انوع RNAهای کوچک را رونویسی می‌کند سنتز می‌کند. rRNAهای ریبوزومی 28s، 18s و 5.8s توسط ژن‌های متوالی در یک واحد رونویسی ۱۳ کیلوبازی کد می‌شوند که به وسیله RNA پلیمراز I رونویسی می‌گردند. واحدهای ترکیبی که متشکل از یک واحد رونویسی ۱۳ کیلوبازی و ناحیه فاصله انداز غیر رونویسی شونده ۲۳ کیلوبازی است به صورت پشت سر هم ۳۰ تا ۴۰ بار در نواحی سازمان دهنده هستکی در بازوی کوتاه هر یک از کروموزوم‌های آکروسانتریک انسان (۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱ و ۲۲) تکرار می‌شوند. این پنج خوشه از ژن‌های rRNA که هریک ۱/۵ میلیون باز (Mb) طول دارند، گاهی تحت عنوان DNA ریبوزومی گفته می‌شوند (rDNA).

علاوه بر توالی واکنش‌های برشی، رونوشت اولیه rRNA متحمل یک سری از تغییرات بازی خاصی نیز می‌شود. این پردازش RNA وسیع توسط بسیاری از RNAهای هستکی کوچک که به وسیله‌ی حدوداً ۲۰۰ ژن مختلف در ژنوم انسان کد می‌شوند، انجام می‌گیرد.

ملکول‌های tRNA بالغ نیز متحمل تغییرات بازی وسیعی می‌گردند، و حدود ۱۰٪ بازها در هر ملکول tRNA کپی‌های تغییر یافته‌ای از بازهای A، C، G یا U هستند. مثال‌های رایجی از نوکلئوتیدهای تغییر یافته شامل دی هیدرواوریدین می‌باشد که دارای هیدروژن‌های اضافه در کربن‌های ۵ و ۶ است و همچنین ایزومر اوریدین، اینوزین (گوانوزین دآمینه شده)؛ و N، N′ دی متیل گوانوزین می‌باشند.

ترجمه و پردازش پس از ترجمه

mRNA رونویسی شده در هسته به منظور ترجمه به سیتوپلاسم مهاجرت می‌کند و توسط ریبوزوم‌های موجود در هسته ترجمه می‌گردد اما mRNAهای رونویسی شده در میتوکندری و کلروپلاست به سیتوپلاسم مهاجرت نمی‌کنند و توسط ریبوزوم‌های موجود در این اندامک‌ها ترجمه می‌گردند.

تنها بخش مرکزی mRNAهای یوکاریوتی است که به پلی پپتید ترجمه می‌گردد. نواحی ترجمه نشدنی

مجاور (5′UTR & 3′UTR) از توالی‌های اگزونی موجود در انتهای ′5 و ′3 ژن رونویسی می‌شوند. در اتصال و پایدارکردن mRNA بر روی ریبوزوم و بهبود کارایی ترجمه نقش دارند. ریبوزوم‌ها ساختارهای بزرگ متشکل از RNA - پروتئین هستند که دارای دو زیرواحد می‌باشند. در یوکاریوت‌ها، ریبوزوم‌های سیتوپلاسمی دارای یک زیرواحد بزرگ 60S و زیرواحد کوچکتر 40S هستند. زیرواحد 60S حاوی سه نوع ملکول rRNA است: 28S rRNA، 5.8S rRNA و 5S rRNA و همچنین حدود ۵۰ پروتئین ریبوزومی دارد. زیر واحد 40s حاوی تنها یک 18S rRNA و بیش از ۳۰ پروتئین ریبوزومی می‌باشد. ریبوزوم‌ها قالب‌های ساختاری را برای سنتز پلی پپتید فراهم می‌کنند. اجزاء RNAیی عمدتاً مسئول عملکردهای کاتالیتیک ریبوزوم هستند؛ عقیده بر این است که اجزاء پروتئینی عملکرد ملکول‌های rRNA را افزایش می‌دهند هر چند که به نظر نمی‌رسد که بسیاری از آن‌ها برای عملکرد ریبوزوم ضروری باشند.

mRNA برای تعیین پلی پپتیدها رمز گشایی می‌شود

سازماندهی یک پلی پپتید جدید از اسیدهای آمینه سازنده آن توسط کدهای ژنتیکی سه حرفی کنترل می‌شود. در داخل یک mRNA توالی نوکلئوتیدی مرکزی که برای سنتز پلی پپتید مورد استفاده قرار می‌گیرد از انتهای ′5 به ′3 در ریبوزوم در گروه‌های سه نوکلئوتیدی (کدون‌ها[1]) اسکن می‌شود. هر کدون مشخص کننده یک اسیدآمینه است و فرآیند رمز گشایی از مجموعه‌ای از ملکول‌های tRNA مختلف استفاده می‌کند که هر کدام به نوع خاصی از اسیدهای آمینه متصل می‌شود. یک کمپلکس اسید آمینه - tRNA، آمینواسیل tRNA گفته می‌شود و هنگامی تشکیل می‌شود که یک آمینواسیل tRNA سنتتاز اختصاصی بین اسیدآمینه مورد نیاز و آدنوزین انتهایی در توالی سه نوکلئوتیدی CCA محافظت شده موجود در انتهای ′3 tRNA اتصال برقرار می‌کند.

هر tRNA آنتی کدون[2] خاص خودش را دارد، آنتی کدون یک توالی سه نوکلئوتیدی در مرکز بازوی آنتی کدون است که اختصاصیت مورد نیاز برای تفسیر کد ژنتیکی را فراهم می‌کند. برای اینکه یک اسیدآمینه به پلی پپتید در حال رشد اضافه شود، کدون مربوطه از mRNA باید توسط جفت شدن بازی با یک آنتی کدون مکمل در ملکول آمینواسیل tRNA مناسب تشخیص داده شود. این فرآیند در ریبوزوم اتفاق می‌افتد. زیرواحد کوچک ریبوزوم به mRNA متصل می‌شود، و زیرواحد بزرگ دارای دو جایگاه برای اتصال آمینواسیل tRNA می‌باشد که جایگاه P (پپتیدیل) و جایگاه A (آمینواسیل) گفته می‌شوند. کلاهک انتهای ′5 نقش مهمی در شروع ترجمه دارد. در شروع ترجمه وابسته به کلاهک، ریبوزوم ′5UTR ملکول mRNA را در جهت ′5→′3 اسکن می‌کند تا یک کدون آغازی مناسب را پیدا کند، کدون آغازی معمولاً AUG است که در داخل توالی مورد توافق Kozak، ′5-GCC**Pu**CC**AUGG**-′3 قرار دارد (Pu نشاندهنده یک باز پورینی است). مهمترین عوامل تعیین کننده G موجود در موقعیت 4+ (بلافاصله پس از کدون آغازی AUG) و یک باز پورینی (ترجیحاً A) در موقعیت 3- (سه نوکلئوتید بالادست کدون AUG) می‌باشند.

هنگامیکه یک کدون آغازی مناسب شناسایی می‌شود، یک آمینواسیل tRNA که حاوی متیونین است به جایگاه p در زیرواحد بزرگ ربوزوم متصل می‌شود به طوریکه آنتی کدون آن با توالی کدون موجود در

1. Codons
2. Anticodon

mRNA جفت باز تشکیل می‌دهد. به محض اینکه این اتفاق افتاد، چهارچوب خواندن رونویسی شده تثبیت می‌شود و کدون‌ها به‌عنوان گروه‌های متوالی از نوکلئوتیدهای سه تایی که در جهت $5'\rightarrow3'$ در پایین دست کدون آغازی AUG وجود دارند ادامه می‌یابند. یک آمینواسیل tRNA برای کدون دوم به جایگاه A در زیرواحد بزرگ متصل می‌شود.

به محض اینکه جایگاه‌های P و A توسط آمینواسیل tRNAها اشغال شوند، بزرگترین rRNA در زیرواحد بزرگ ریبوزوم به‌عنوان یک پپتیدیل ترانسفراز عمل می‌کند و تشکیل پیوند پپتیدی را از طریق یک واکنش متراکم سازی بین گروه آمینو متعلق به اسیدآمینه‌ای که در جایگاه A است و گروه کربوکسیل اسیدآمینه متیونین را که در جایگاه P است کاتالیز می‌کند. نتیجه این واکنش خالی شدن جایگاه P از tRNA و اتصال آن به اسیدآمینه دوم است. در مرحله بعد از جایگاه p خارج می‌شود و این جایگاه توسط tRNA ایی که به دو اسیدآمینه متصل است اشغال می‌گردد، جایگاه A آزاد شده توسط یک آمینواسیل tRNA دیگر که آنتی کدون مکما با کدون سوم موجود بر روی mRNA را دارد اشغال می‌گردد و یک تری پپتید تشکیل می‌گردد.

وقتی یک ریبوزوم ترجمه یک ملکول mRNA را آغاز می‌کند و و سپس در طول mRNA حرکت می‌کند، ریبوزوم‌های دیگر می‌توانند به همان ملکول mRNA متصل شوند. نتیجه تشکیل ساختارهای پلی ریبوزوم یا پلی زوم است که چندین کپی از یک پلی پپتید را از یک ملکول mRNA سنتز می‌کنند. طویل شده زنجیره پلی پپتیدی در حال سنتز تا رسیدن به یک کدون خاتمه ادامه می‌یابد. برای mRNA رونویسی شده از روی ژن‌های هسته‌ای سه کدون خاتمه وجود دارد که عبارتند از: UAA (ocher)، UAG (amber) و UGA (opal)، اما تفاوت‌هایی بین mRNA میتوکندریایی وجود دارد که در زیر توصیف می‌شوند.

در پاسخ به یک کدون خاتمه، به جای آمینواسیل tRNA یک فاکتور رها سازی وارد جایگاه A می‌گردد و پلی پپتید باید از ریبوزوم جدا گردد. سپس پلی پپتید کامل شده متحمل پردازش می‌گردد که می‌تواند شامل برش و تغییر زنجیره جانبی باشد. ساختار زنجیره پلی پپتیدی دارای یک انتهای آمینو آزاد و یک انتهای کربوکسیل آزاد خواهد بود.

کد ژنتیکی دژنره است و کاملاً عمومی نیست

کد ژنتیکی یک کد سه حرفی است و چهار باز احتمالی برای قرار گیری در هر یک از سه موقعیت یک کدون وجود دارد. بنابراین $4^3 = 64$ کدون احتمالی وجود خواهد داشت که بیش از ۲۰ نوع اسید آمینه اصلی خواهد بود. کد ژنتیکی دژنره است زیرا به طور میانگین هر اسید آمینه توسط حدوداً سه کدون مختلف شناسایی می‌شوند. برخی اسیدهای آمینه مانند از قبیل لوسین، سرین و آرژنین دارای شش کدون هستند. دژنره بودن کدون‌ها اغلب باز سوم کدون را در بر می‌گیرد.

هرچند که ۶۰ کدون برای اسیدهای آمینه وجود دارد اما تعداد tRNAهای سیتوپلاسمی کمتر است و همچنین ۲۲ tRNA میتوکندریایی وجود دارد. کدون‌های خاتمه در میتوکندری با کدون‌های خاتمه هسته متفاوت هستند که عبارتند: UAA، UAG، AGG و AGA.

معنی یک کدون ممکن است بر اساس توالی که در آن قرار گرفته است متفاوت باشد. بسته به توالی‌های مجاور، برخی از کدون‌ها در تعدادی از انواع mRNAهای هسته‌ای می‌توانند به طریقی تفسیر گردند که با

حالت نرمال متفاوت است. به عنون مثال، در بسیاری از سلول‌ها، کدون خاتمه UGA در برخی از mRNAهای هسته‌ای به‌عنوان سلنوسیستئین تفسیر می‌شود و UAG نیز گاهی به‌عنوان گلوتامین کد می‌گردد.

تغییرات پس از ترجمه: تغییر شیمیایی اسیدهای آمینه و برش پلی پپتید

محصولات اولیه ترجمه متحمل یک سری تغییرات پس از ترجمه قرار می‌گیرند که عبارتند از:

- اضافه شدن گروه‌های کربوهیدرات از قبیل الیگوساکاریدها و پلی ساکاریدها که به طور کووالانسی به زنجیره جانبی اسیدهای آمینه خاصی متصل می‌گردند.
- اضافه شدن گروه‌های لیپیدی که مخصوصاً به پروتئین‌های غشایی اضافه می‌گردند.
- برش پس از ترجمه که در محصول اولیه برای تبدیل شدن به یک پروتئین بالغ انجام می‌شود. مانند سنتز انسولین که شامل چند برش پس از ترجمه می‌باشد.

فصل ۲

ساختار و عملکرد کروموزوم

در سلول‌های یوکاریوت، ملکول‌های DNA در هسته با طیفی از پروتئین‌های ساختاری و تنظیمی در ارتباط هستند. DNA موجود در میتوکندری متفاوت است: ملکول‌های DNA موجود در میتوکندری، ملکول‌های نسبتاً کوچکی هستند که تعداد اندکی پروتئین به آن‌ها متصل شده و همچنین به صورت حلقوی نیز می‌باشند.

این فصل چرخه سلولی در سلول‌های یوکاریوت را توضیح می‌دهد. چرخه سلولی فرآیندی است که در آن کروموزوم‌ها و ملکول‌های DNA سازنده آن‌ها نسخه‌های کاملی از خود را و سپس از طریق تقسیم سلولی، این کپی‌ها را به سلول‌های دختری منتقل می‌کنند. فرآیند تقسیم سلولی بخش کوچکی از چرخه سلولی است. دو نوع تقسیم سلولی وجود دارد؛ تقسیم معمولی سلول (میتوز) و تقسیم تخصصی که به تشکیل اسپرم و تخمک (میوز) منجر می‌گردد. خصوصیت مشترک هر دو نوع تقسیم سلولی که برای سلول مهم می‌باشد، فرآیند متراکم سازی کروموزوم‌هاست. این امر بر روی بیان اطلاعات کد شده در DNA تاثیر گذاشته و باعث می‌شود که رشته‌های بلند و شکننده DNA به شکست‌هایی که در طی بازآرایی‌های شدیدی که در تقسیم سلولی اتفاق می‌افتد حساس باشند. رنگ‌هایی که برای رنگ‌آمیزی کروموزوم‌های متراکم شده وجود دارد الگوهای آن‌ها را آشکار ساخته و می‌توانند به‌عنوان ابزاری برای تمایز بین آن‌ها مورد استفاده قرار گیرد.

۲-۱ پلوئیدی و چرخه سلولی

محتوای کروموزومی و DNAیی سلول‌ها از طریق تعداد (n) کروموزوم‌های مختلف موجود در سلول که مجموعه کروموزومی نیز گفته می‌شود و همچنین از طریق محتوای DNA مربوط به آن (C) تعریف

می‌گردد. برای سلول‌های انسانی n=23 و C نیز حدود ۳/۵ پیکوگرم (3.5×10^{-12}g) می‌باشد. پلوئیدی[1] عبارتست از تعداد نسخه‌های هر مجموعه کروموزمیِ موجود در یک سلول، و سلول‌های موجود در بدن یک اورگانیسم ممکن است به لحاظ عدد پلوئیدی با یکدیگر متفاوت باشند. تخمک و اسپرم هر کدام، حاوی یک مجموعه کروموزومی هستند و گفته می‌شود که هاپلوئید[2] می‌باشند (دارای n کروموزوم و محتوای DNA ایی C می‌باشند). اغلب سلول‌های انسان و سایر پستانداران دارای دو نسخه از مجموعه کروموزمی می‌باشند و به اصطلاح گفته می‌شود که دیپلوئید[3] هستند (دارای 2n کروموزوم و محتوای DNA ایی 2C می‌باشند). هرچند که در چند گونه از جانوران پستاندار، سلول‌های تشکیل دهنده بدن جانور دیپلوئید نیستند بلکه هاپلوئید یا پلی پلوئید می‌باشند. در مورد حالیت اخیر، برخی تتراپلوئید (4n) هستند و برخی دیگر نیز دارای حالتی پلوئیدی بیشتر از 4n هستند، اما تریپلوئیدی (3n) در حیوانات کمتر شایع است زیرا می‌تواند باعث مشکلاتی در تولید تخمک و اسپرم گردد.

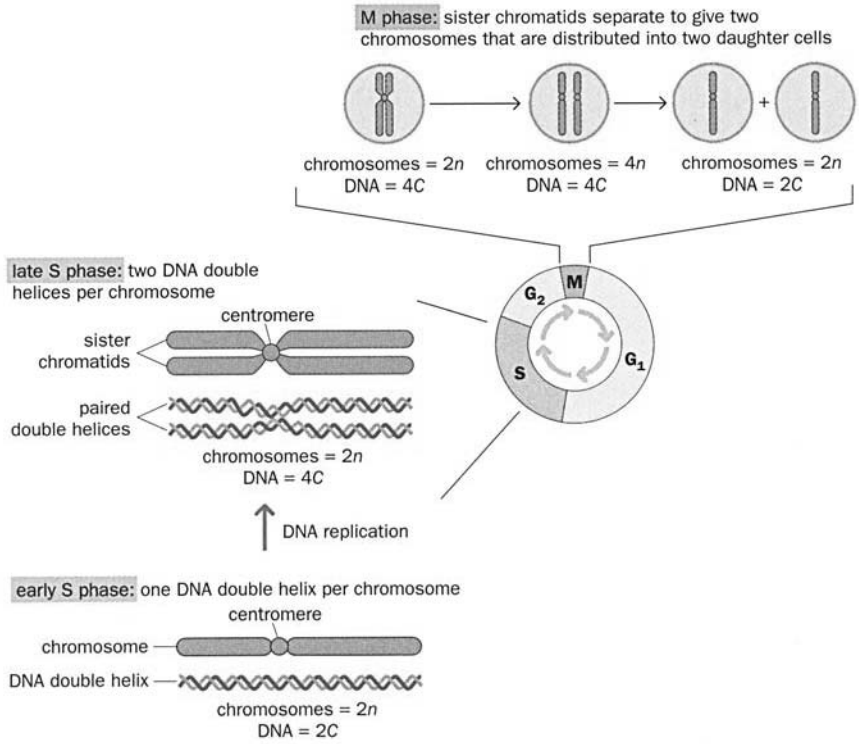
همه‌ی سلول‌های بدن ما از یک سلول دیپلوئید واحد منشاء می‌گیرند که تخم[4] نام دارد و خود این سلول نیز در اثر لقاح تخمک با اسپرم به وجود می‌آید. این سلول تخم تقسیمات متوالی را انجام می‌دهد تا به یک موجود تبدیل گردد. هر دور تقسیم سلولی یک چرخه سلولی[5] است و شامل مرحله کوتاه M که در طی آن تقسیم سلولی رخ می‌دهد و همچنین مرحله خیلی طولانی‌تر اینترفاز[6] می‌باشد که خود شامل سه بخش است که عبارتند از: مرحله S(در طی این مرحله سنتز DNA رخ می‌دهد)، مرحله G_1 (فاصله بین مرحله M و مرحله S) و مرحله G_2 (فاصله بین مرحله S و مرحله M). در طی هر مرحله از چرخه سلولی، کروموزوم‌ها متحمل تغییراتی در ساختار، تعداد و توزیعشان در سلول می‌گردند. از آخر مرحله M تا شروع سنتز DNA، هر سلول حاوی یک مارپیچ دوگانه DNA منفرد است یعنی کروموزوم‌ها تک کروماتیدی هستند و محتوای کل 2C DNA می‌باشد (شکل ۱-۲ رابببنید).

حالت طبیعی سلول مرحله G_1 است و حالت نهایی طولانی مدت سلول‌های غیر تقسیم شونده محسوب می‌شود. سلول‌ها تنها هنگامی وارد مرحله S می‌شوند که متعهد به انجام میتوز باشند. سلول‌های غیر تقسیم شونده در مرحله G_1 تخصص یافته‌ای موسوم به G_0 باقی می‌مانند.

زیر مجموعه کوچکی از سلول‌های پیکره دیپلوئید، سلول‌های لایه زاینده[7] را تشکیل می‌دهند که باعث تشکیل گامت‌ها[8] (سلول‌های اسپرم و تخمک) می‌شوند. در سلول‌های انسانی که n=23 می‌باشد، هر گامت شامل یک کروموزوم جنسی و ۲۲ کروموزوم غیر جنسی (اتوزوم[9]) است. در تخمک، کروموزوم جنسی X است و در اسپرم یا X یا Y می‌باشد. پس از لقاح، سلول تخمی که به وجود می‌آید به صورت 46, XX (ماده) یا 46, XY (نر) می‌باشد. بقیه سلول‌ها غیر از سلول‌های لایه زاینده، سلول‌های سوماتیک[10] گفته

1 . Ploidy
2. Haploid
3. Diploid
4. Zygote
5. Cell cycle
6. Interphase
7. Germ line
8. Gametes
9. Autosome
10. Somatic cells

می‌شوند و در مورد انسان این سلول‌ها دیپلوئید می‌باشند. برخی از سلول‌های غیر تقسیم شونده فاقد هسته و هر گونه کروموزوم هستند و نولی پلوئید گفته می‌شوند. برخی از سلول‌های دیگر چندین مجموعه کروموزومی داشته؛ این سلول‌ها در نتیجه چندین دور همانندسازی DNA بدون تقسیم سلولی به وجود می‌آیند و به اصطلاح پلی پلوئید گفته می‌شوند.



شکل ۱-۲ تغییر در تعداد کروموزوم‌ها و محتوای DNA در طی چرخه سلولی. چرخه سلولی در سمت راست نشان داده شده است که شامل مرحله کوتاه M است که کروموزوم‌ها در این مرحله جهت آماده شدن برای تقسیم هسته و تقسیم سلولی متراکم می‌شوند. پس از آن سلول وارد یک مرحله طولانی به نام اینترفاز می‌شود که در طی این مرحله کروموزوم‌ها به شدت از هم باز شده و بیان ژن انجام می‌شود. اینترفاز خود به سه مرحله تقسیم می‌شود که عبارتند از: G_1، S و G2. از انتهای M تا اوایل S کروموزوم‌ها دارای یک ملکول DNA دو رشته‌ای هستند. در فاز S، DNA همانندسازی می‌کند و دو ملکول DNA دو رشته‌ای توسط پروتئین کوهزین در سرتاسر طولشان تا مرحله M در کنار یکدیگر نگه داشته می‌شوند. همچنانکه کروموزوم در مرحله M فشرده‌تر می‌شود، هر کروموزوم حاوی دو کروماتید خواهری است که هر کروماتید خود یک DNA دو رشته‌ای است و کروماتیدهای خواهری در محل سانترومر به هم متصل می‌شوند. در طی فاز M دو کروماتید خواهری از هم جدا شده و هر کروماتید به یک قطب می‌رود و سپس به طور مساوی بین دو سلول دختری توزیع می‌شوند.

۲-۲ میتوز و میوز

میتوز و میوز هر دو فرآیندهای تقسیم سلولی هستند که شامل همانندسازی کروموزوم و تقسیم سلول می‌باشند. اما تفاوت‌هایی با یکدیگر دارند؛ در تقسم میتوز حالت پلوئیدی حفظ می‌شود در حالیکه در تقسیم میوز عدد پلوئیدی به نصف کاهش می‌یابد. علاوه بر این، در تقسیم میتوز سلول‌های دختری که به وجود می‌آیند به لحاظ ژنتیکی یکسان هستند اما در تقسیم میوز تنوع ژنتیکی حاصل می‌گردد تا این اطمینان حاصل گردد که فرزندان به لحاظ ژنتیکی با والدین خود فرق دارند.

میتوز شکل طبیعی تقسیم سلولی است

همچنانکه یک رویان به مرحله جنینی، نوزادی و کودکی تا بزرگسالی تکوین می‌یابد، برای تولید تعداد سلول‌های مورد نیاز، چرخه‌های سلولی زیادی لازم هستند. چون سلول‌ها دارای طول عمر کوتاه می‌باشند، لازم است که سلول‌های جدید حتی در یک موجود بزرگسال به طور پیوسته تولید شوند. همه‌ی این تقسیمات سلولی از طریق میتوز انجام می‌شوند که فرآیند طبیعی تقسیم سلولی در سرتاسر چرخه حیات انسان است. یک سلول واحد از طریق تقسیم میتوز به دو سلول دختری تبدیل می‌شود که هر یک از این سلول‌ها به لحاظ ژنتیکی مانند سلول والدی است. در طی حیات یک انسان ممکن است $۱۰^{۱۷}$ تقسیم میتوز رخ دهد. مرحله M چرخه سلولی شامل مراحل مختلف تقسیم هسته (پروفاز، پرومتافاز، متافاز، آنافاز و تلوفاز) و همچنین تقسیم سلولی (سیتوکینز[1]) می‌شود که مرحله نهایی میتوز است. هنگام آماده شدن برای برای تقسیم سلولی کروموزوم‌ها متراکم می‌شوند به طوری که در زیر میکروسکوپ قابل مشاهده هستند.

کروموزوم‌هایی که در اوایل مرحله S هستند دارای یک مارپیچ دورشته‌ای DNA می‌باشند اما پس از همانندسازی دو مارپیچ دورشته‌ای DNA تولید می‌شود و از طریق کمپلکس پروتئینی موسوم به کوهزین[2] در امتداد طولشان در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند.

در مراحل بعدی که کروموزوم‌ها برای تقسیم سلولی شروع به متراکم شدن می‌کنند، کوهزین از همه‌ی بخش‌های کروموزوم به جزء سانترومرها برداشته می‌شوند. در نتیجه در مرحله پرومتافاز که کروموزوم‌ها در زیر میکروسکوپ نوری قابل مشاهده هستند، می‌توان مشاهده کرد که کروموزوم‌ها حاوی دو کروماتید خواهری[3] هستند که توسط کمپلکس کوهزین باقیمانده در محل سانترومر به هم چسبیده‌اند.در شروع مرحله آنافاز کوهزینی که کروماتیدهای خواهری را در محل سانترومر در کنار یکدیگر نگه می‌دارد برداشته می‌شود. بدین ترتیب دو کروماتید خواهری به دو کروموزوم مستقل تبدیل شده که می‌توانند به قطب‌های مخالف سلول مهاجرت کنند و به طور کاملاً برابر بین دو سلول دختری توزیع شوند. برای انجام این فرآیند برهمکنش بین دوک‌های میتوز و سانترومر ضروری است.

میوز یک نوع تقسیم سلولی کاهشی تخصصی است که منجر به تولید اسپرم و تخمک می‌گردد:

سلول‌های زایای پریموردیال دیپلوئید به گنادهای رویانی مهاجرت می‌کنند و در چرخه‌های تکراری میتوز شرکت می‌کنند تا اسپرماتوگونی و اووگونی را به ترتیب در جنس نر و ماده به وجود بیاورند. رشد وتمایز بیشتر منجر به تولید اسپرماتوسیت اولیه در جنس نر و اووسیت اولیه در جنس ماده می‌گردد. این فرآیند در جنس نر نسبت به جنس ماده نیازمند تعداد بسیار بیشتری تقسیم میتوز است و احتمالاً به تفاوت‌هایی که در میزان جهش بین دو جنس وجود دارد کمک می‌کند. اسپرماتوسیت و اووسیت اولیه دیپلوئید هستند، وارد فرآیند میوز شده که در نهایت منجر به تولید گامت‌های هاپلوئید می‌گردد. تقسیم میوز یک تقسیم کاهشی است زیرا شامل دو تقسیم سلولی متوالی است (موسوم به میوز I و میوز II) اما فقط یک بار همانندسازی DNA اتفاق می‌افتد. در نتیجه چهار سلول هاپلوئید تولید می‌شود. در جنس نر، دو تقسیم میوزی به صورت متقارن رخ می‌دهد در نتیجه چهار سلول اسپرماتوزوائی که تولید می‌شوند به لحاظ

1. Cytokinesis
2. Cohesins
3. Sister chromatids