بسم الله الرحمن الرحیم

دعای مطالعه

اَللهُمَ اَخرِجنی مِن ظُلُماتِ الوَهمِ وَاَکرِمنی بِنُورِ الفَهمِ
اَللهُمَ افتِح عَلَینا اَبوابَ رَحمَتِکَ وَ انشُر عَلَینا خَزائِنِ عُلُومِکَ
بِرَحمَتِکَ یا اَرحَمَ الرّاحِمینَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم
پروردگارا، بگشای بر ما درهای رحمتت را و بگستران گنج های دانشت را به امید رحمت
تو ای مهربان ترین مهربانان

ژنتیک و ژنومیک در پزشکی

(استراخان ۲۰۱۵)

مترجم و ویراستار علمی؛

دکتر آرزو صیاد

(استادیار گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

سایر مترجمین به ترتیب حروف الفبا؛

رومینا دستمالچی

(دانشجوی دکتری ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

شقایق صراف‌زاده– محمد طاهری– طاهره عظیمی

(کارشناسی ارشد ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

دکتر پگاه لرکی

(دانشجوی دکتری ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

رضوان نوروزی

(کارشناسی ارشد ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

زیرنظر؛

دکتر میرداود عمرانی

(استاد کامل گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

کتاب جامع □ □ IQB □ میانبر □

سرشناسنامه	: استرون، تی.، ۱۹۵۲- م. Strachan, T.
عنوان و نام پدیدآور	: ژنتیک و ژنومیک در پزشکی (استراخان ۲۰۱۵)/ [تی‌استرون، جودیت گودشیپ، پاتریک‌اف چینری]؛ مترجم و ویراستار علمی آرزو صیاد؛ سایر مترجمین به‌ترتیب حروف الفبا رومینا دستمالچی ... [و دیگران]؛ زیرنظر میرداود عمرانی
مشخصات نشر	: تهران: گروه تالیفی دکتر خلیلی، ۱۳۹۵.
مشخصات ظاهری	: ۶۵۱ ص. : مصور، جدول، نمودار.
شابک	: 978-600-422-094-1
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: عنوان اصلی: Genetics and genomics in medicine, 2015.
یادداشت	: سایر مترجمین به ترتیب حروف الفبا رومینا دستمالچی، شقایق صراف‌زاده، محمد طاهری، طاهره عظیمی، پگاه لرکی، رضوان نوروزی.
موضوع	: ژنتیک
موضوع	: Genetic
موضوع	: اختلالات ژنتیکی
موضوع	: Genetic disorders
موضوع	: ژنگان‌شناسی
موضوع	: Genomics
شناسه افزوده	: گودشیپ، جودیت
شناسه افزوده	: Goodship, J (Judith)
شناسه افزوده	: چینری، پاتریک اف.
شناسه افزوده	: Chinnery, Patrick F
شناسه افزوده	: صیاد، آرزو، ۱۳۶۲- ، مترجم ویراستار
شناسه افزوده	: دستمالچی، رومینا، ۱۳۶۰- ، مترجم
شناسه افزوده	: عمرانی، میرداود، ۱۳۴۴-
رده بندی کنگره	: ۱۳۹۵ ۹ژ۵الف/QH۴۳۰
رده بندی دیویی	: ۵۷۶/۵
شماره کتابشناسی ملی	: ۴۳۱۵۲۵۰

نام کتاب: ژنتیک و ژنومیک در پزشکی (استراخان ۲۰۱۵)

مترجمین: دکتر آرزو صیاد- رومینا دستمالچی- شقایق صراف‌زاده- محمد طاهری- طاهره عظیمی

دکتر پگاه لرکی- رضوان نوروزی

زیرنظر: دکتر میرداوود عمرانی

ناشر: گروه تألیفی دکتر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول . ۱۳۹۵

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ: کیمیای قلم - صحافی: فردوس

مدیر تولید: اقبال شرقی

ناظر فنی چاپ: فرهاد فراهانی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

طراحی و صفحه‌آرایی: آذرمهر خواجه‌ای

بهاء: گالینگور ۴۹۰۰۰ تومان/ شومیز ۳۵۰۰۰ تومان

Website: www.DKG.ir

Telegram.me/drkhaliligroup

آموزشگاه دکتر خلیلی (دفتر مرکزی): ۶۶۵۶۸۶۲۱-۰۲۱

فروشگاه: تهران –خیابان انقلاب-روبه‌روی درب اصلی دانشگاه تهران –پاساژ فروزنده –طبقه همکف –پلاک ۳۳۱

تلفن: ۶۶۴۸۹۳۷۵ – ۰۲۱ – ۶۶۴۸۹۳۴۹ - ۰۲۱

مرکز پخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب– جنب سینما پارس- مجتمع تجاری پارس – طبقه اول

مرکز فروش: ۶۶۵۶۹۲۱۶ – ۰۲۱

مدیر فروش: ۵۵۰۸۵۸۹ - ۰۹۱۲

مقدمه مؤلفین؛

امیدهای زیاد و پایداری وجود دارد که ژنتیک پزشکی را توسط مسائل فنی که در ابتدا به دوره‌های تکاملی محدود شده بود تغییر دهد. تا همین اواخر مشاهده ژنتیک‌دانان از ژنوم ما به مناطق مورد نظر کوچکی از ژنوم با محوریت ژن محدود بود. واژه ژنوم انسان و توسعه تکنولوژی مانند تکنولوژی ریزآرایه گسترده ژنومی و توالی‌یابی DNA در حد گسترده همه چیز را تغییر داد. امروزه چشم‌انداز ژنوم محور به‌دست آمده و موجب تغییر محورهای پژوهشی و کاربردهای درمانی شده است. در ژانویه ۲۰۱۴ با هزینه ۱۰۰۰ دلار ژنوم واقعیتی در گذشته شد، تشخیص و غربال‌گری در سطح ژنوم روتین می‌شود و پروژه‌های بزرگ توالی‌یابی برای رمزگشایی ژنوم بسیار بزرگ افراد مبتلا انجام می‌شود. آیا ممکن است به زودی در جوامعی زندگی کنیم که توالی‌یابی ژنوم شهروندان معمول شود؟ این یک دوره گذرا است: دوره ژنتیک پزشکی- با تمرکز بر اختلالات کروموزومی، تک‌ژنی و چندژنی- راهی را به دوره ژنومیک بالینی و سلامت عمومی می‌دهد. بررسی واریانت‌های ژنتیکی آغازگر ارتباط ژنوم با پدیده‌ها است. تکنولوژی‌های ژنومی و ژنتیکی موجود در رشته‌های پزشکی، به‌عنوان وضعیت‌هایی که برای توالی‌یابی معمول ژنوم نوزادان آغاز شده است، به ناچار پرسش‌های اخلاقی زیادی را به‌وجود می‌آورد.

در این کتاب سعی کرده‌ایم تا علوم مربوطه را خلاصه نماییم و اطلاعات درجه‌بندی شده درون فصول با موضوعاتی از قبیل تنوع ژنتیکی، اپی‌ژنتیک، ژنتیک جمعیت، ژنتیک تکامل، ایمونوژنتیک و فارماکوژنتیک قرار داده شده است. برای کمک به خوانندگان برای یافتن موضوعات گسترده‌ای که در دو یا چند فصل ممکن است با آن برخورد شود، ما یک نقشه راه درون پوششی نمودارهایی که در بین فصول مختلف توزیع شده‌اند فراهم کرده‌ایم. ما با ۳ فصل که جزئیات پایه را نشان می‌دهد آغاز کردیم. فصول ۱ و ۲، اصول DNA، کروموزوم چرخه سلولی، سازمان‌یابی ژنوم انسان و بیان ژن را پوشش می‌دهد. فصل ۳ شامل اساس ۳ رویکرد اصلی ژنتیک مولکولی در دست‌کاری DNA: تکثیر DNA (توسط کلونینگ یا PCR) هیبریداسیون اسیدنوکلئیک و توالی‌یابی DNA است. البته کاربرد این روش‌ها را با تأخیر در ادامه مطالب، هر کجا که کاربرد مستقیم این روش‌ها بود، ارائه دادیم. سه فصل آینده برخی اصول دیگر را در سطح بالاتر فراهم می‌کند. در فصل ۴ یک نگاه کلی به اصول تنوع ژنتیکی شامل مکانیسم‌های ترمیم DNA و برخی تنوعات عملکردی پرداخته می‌شود (اما این‌که چه‌طور تنوع ژنتیکی در بیماری نقش دارد را در فصول بعدی به‌ویژه فصول ۷، ۸ و ۱۰ می‌پردازیم). فصل ۵ به این مورد می‌پردازد که چگونه ژن‌ها در خانواده منتقل می‌شوند و در جمعیت فراوانی آللی به‌دست می‌آید. فصل ۶ از اصول بنیادی بیان ژن در فصل ۲ به توضیح این‌که ژن‌ها چگونه توسط گستره‌ای از پروتئین و RNAهای غیرکدشونده تنظیم می‌شوند، توالی تنظیمی هسته مرکزی در DNA و RNA می‌پردازد. هم‌چنین در این فصل ما اصول تغییر کروماتین و تنظیم اپی‌ژنتیک را بحث کرده‌ایم و توضیح داده‌ایم که چگونه ساختار کروماتینی نابه‌جا بسیاری از اختلالات تک‌ژنی را موجب می‌شود.

باقی‌مانده مباحث کتاب دربردارنده کاربردهای بالینی است. در فصل ۷ توضیح دادیم که چه‌طور اختلالات کروموزومی و پیامدهای آن به‌وجود می‌آید و چگونه جهش‌ها و تغییرات DNA در سطح گسترده می‌تواند

به‌طور مستقیم ایجاد بیماری کند. در فصل ۸ بررسی می‌کنیم که ژن‌ها چگونه اختلالات تک‌ژنی را به‌وجود می‌آورد و شناخته می‌شوند و چگونه تنوع ژنتیکی مستعدکننده بیماری‌های پیچیده است.
سپس راه‌هایی که در آن تنوع ژنتیکی، اختلال اپی‌ژنتیکی و فاکتورهای محیطی در ایجاد بیماری‌های پیچیده مهم است، بررسی می‌گردد.
فصل ۹ دیدگاه‌های درمانی را تحت پوشش قرار می‌دهد. از قبیل این‌که، چگونه آزمون‌ها با جزئیاتشان به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم در درمان بیماری کاربرد دارد. هم‌چنین در این فصل به اثر تنوع ژنتیکی در پاسخ به دارو پرداخته می‌شود. در فصل ۱۰ به ژنتیک و ژنومیک سرطان می‌پردازیم و توضیح داده شده که چه‌طور سرطان‌ها از ترکیبی از تنوعات ژنتیکی و اختلالات اپی‌ژنتیکی برخاسته‌اند. در نهایت فصل ۱۱ به کاربردهای تشخیصی (و کاربردهای گسترده فناوری ژنومی) نگاه می‌کند. علاوه بر این‌که ملاحظات اخلاقی را در تشخیص و ژن‌درمانی عنوان می‌نماید.
همان‌گونه که تکنولوژی‌های ژنتیکی و ژنومی اثر زیادی در مسیر پزشکی دارند و ژنوم تعداد زیادی از مردم برای دلایل پزشکی تعیین شده‌اند، در واقع وارد دوره جدیدی شده‌ایم. ما می‌توانیم در دوره تغییر پزشکی بر اساس تنوع ژنتیکی که بیماری خاصی را به‌وجود آورده، درمان پزشکی متفاوتی را برای هر بیماری به‌دست آوریم. ما تلاش کرده‌ایم که هیجان حرکت سریع تحقیقات در ژنتیک، ژنومیک و کاربردهای بالینی آن‌ها و این‌که چگونه این پیشرفت به‌دست آمده است را توضیح دهیم. راهی طولانی برای رفتن است، به‌خصوص در فهم کامل بیماری‌های پیچیده و در توسعه درمان‌های مؤثر برای بسیاری از اختلالات علی‌رغم پیشرفت‌های اخیر در ژن‌درمانی ولیکن باید گفت که توسعه تکنولوژی‌های جدید یک حس غیرقابل انکار از هیجان و خوش‌بینی را به‌وجود آورده است.

مقدمه مترجمین؛

در طی سال‌های گذشته، پیشرفت‌های خیره‌کننده‌ای در عرصه علم ژنتیک رخ داد و به نوعی حجم سنگینی از اطلاعات و یافته‌های جدید را ایجاد نمود که پررنگ‌تر شدن بیش از پیش پرسش‌هایی هم‌چون تأثیر واقعی این یافته‌ها در سلامت و بیماری، کاربرد بهینه و به‌جای روش‌های نوین کشف شده برای پیش‌برد اهداف سلامتی و ... در پی داشته است.

ژنتیک مولکولی یکی از اصلی‌ترین شاخه‌های علم ژنتیک می‌باشد که دهه اخیر به‌خصوص با کشف تکنیک‌های جدید، بسیار پراهمیت و تأثیرگذار جلوه می‌نماید. نویسنده این کتاب، همان استادی است که کتاب ژنتیک مولکولی انسانی را نگاشت و اکثر قریب به اتفاق مباحث کتاب قبلی به جنبه‌های مولکولی ژنتیک می‌پرداخت و چهار ویرایش از آن به بازار علم عرضه گشت. در سال ۲۰۱۵، ایشان کتاب حاضر را تألیف نمودند که هم‌چنان‌که در مقدمه خود نیز به آن اشاره می‌نمایند، سعی نموده‌اند که کاربرد این جنبه‌های مولکولی ژنتیک را در پزشکی مطرح نمایند و تأکید بیش‌تری بر بالینی شدن این مباحث شده است.

شاید یکی از قوی‌ترین و جامع‌ترین منابع ژنتیک مولکولی، کتاب ژن باشد که جدیدترین ویرایش آن (ژن ویرایش یازدهم، سال ۲۰۱۴) توسط همین انتشارات و تعدادی از مترجمین کتاب حاضر، به چاپ رسیده و لیکن اثر ژنتیک و ژنومیک در پزشکی کمبود و نقصی که بسیاری از کتاب‌های ژنتیک مولکولی دارند را تا حدودی مرتفع نموده است. به این صورت که به موضوعات کاربردی و بالینی در مباحثی هم‌چون تکنیک‌های نوین در جایگاه‌های مناسبی از متن پرداخته است. کتاب پیش رو، در سال‌های آتی می‌تواند به‌عنوان یکی از اصلی‌ترین و غنی‌ترین منابع ژنتیک پزشکی مورد استقبال دانش‌پژوهان محترم قرار گیرد و امید است این اثر مورد توجه اساتید، دانشجویان و پژوهش‌گران عزیز حوزه‌های مختلف علوم پایه و تخصصی پزشکی قرار گیرد.

هر چند که این ترجمه با دقت و دلسوزی بالایی مورد ترجمه و ویرایش علمی و ادبی توسط متخصصین این حوزه قرار گرفته است، ولیکن احتمال وجود نقایصی در آن می‌باشد که پیشاپیش با تشکر از تمامی مخاطبین ارجمند و بزرگوار، جهت ارائه هر چه بهتر کارهای بعدی، با ما از طریق آدرس الکترونیکی ar.sayad@yahoo.comm در ارتباط باشید.

با تشکر

گروه مترجمین

تابستان ۱۳۹۵

فهرست مطالب

فصل و عنوان **صفحه**

فصل اول: ساختار DNA، کروموزوم‌ها و سلول‌ها ۹

فصل دوم: اصول ساختار ژنی، بیان ژن و سازمان‌بندی ژنوم انسان ۳۴

فصل سوم: اصول اساسی تکنولوژی‌های DNA ۷۶

فصل چهارم: اصول تنوع ژنتیکی ۱۰۲

فصل پنجم: اختلالات تک‌ژنی: الگوهای توارث، تنوع فنوتیپی و فراوانی آلل‌ها ۱۴۶

فصل ششم: اصول تنظیم ژن و اپی‌ژنتیک ۱۸۳

فصل هفتم: تنوع ژنتیکی ایجادکننده‌ی بیماری- موجب اختلالاتی در DNA و کروموزوم‌ها می‌گردد ۲۳۰

فصل هشتم: شناسایی ژن‌های بیماری و استعداد ژنتیکی به بیماری‌های پیچیده ۳۰۰

فصل نهم: روش‌های ژنتیکی در درمان بیماری ۳۷۰

فصل دهم: ژنتیک و ژنومیک سرطان ۴۵۱

فصل یازدهم: آزمایش ژنتیکی از ژن‌ها تا ژنوم‌ها، و مسائل اخلاقی در آزمایش و درمان ژنتیکی ۵۳۰

واژه‌نامه ۶۰۵

واژه‌یاب ۶۳۰

Index ۶۴۰

فصل اول

ساختار DNA، کروموزوم‌ها و سلول‌ها

این کتاب با توصیف جنبه‌های مهم از سه ساختار اساسی در زندگی آغاز می‌شود که عبارت‌اند از: سلول‌ها، کروموزوم‌ها و نوکلئیک‌اسیدها. همه‌ی موجودات زنده از سلول تشکیل شده‌اند. سلول‌ها، مجموعه ساختارهای پایه‌ای DNA را دریافت کرده‌اند و باید این DNA را به نسل‌های پیاپی انتقال دهند و مولکول‌های DNA، در ساختارهای بزرگ‌تر که کروموزوم نام دارند، فعالیت می‌کنند.

برخی از موجودات، تنها از یک سلول تشکیل شده‌اند که می‌توانند به سرعت تکثیر شوند. آن‌ها از نظر ژنتیکی تقریباً پایدار هستند، ولی با اعمال تغییرات در DNA خود، می‌توانند به سرعت خود را با تغییرات محیطی وفق دهند. سایر موجودات شامل انسان‌ها، حیوانات، گیاهان و برخی از انواع قارچ‌ها، موجودات پرسلولی هستند. پرسلولی بودن سبب اختصاصیت عملکردی و پیچیدگی می‌شود. سلول‌های مختلف انسان‌ها اعمال مختلفی انجام می‌دهند و سلول‌های متفاوتی نظیر سلول‌های ماهیچه‌ای، نورون‌ها و لنفوسیت‌ها را به‌وجود می‌آورند. همه‌ی سلول‌های مختلف یک فرد، در حقیقت از یک تک‌سلول منشاء گرفته‌اند و بنابراین تمامی سلول‌های هسته‌دار، توالی یکسانی از DNA را حمل می‌کنند. با این حال، در طی تکامل ساختار کروموزوم‌ها می‌تواند به طریق منحصربه‌فردی تغییر یابد و سبب تعیین هویت سلول شود.

رشد و شکل‌گیری بافت‌ها در حین تکامل، مستلزم تقسیم سلولی می‌باشد. هنگامی که یک سلول تقسیم می‌شود تا سلول‌های دختری را به‌وجود آورد، کروموزوم‌ها و توالی‌های DNA موجود در آن‌ها، باید متحمل مضاعف‌شدگی و سپس تقسیم هماهنگ شوند تا این ساختارها را به سلول‌های دختری انتقال دهند.

برخی از سلول‌های ما، DNA را به نسل بعد حمل می‌کنند. هنگامی که این اتفاق می‌افتد، کروموزوم‌ها و مولکول‌های DNA به تبادل قطعه می‌پردازند و متحمل تغییرات چشم‌گیری می‌شوند که سبب می‌شود ما از والدینمان و سایر افراد، متمایز شویم.

۱-۱. ساختار و عملکرد نوکلئیک‌اسیدها

مفاهیم اولیه: ماده ژنتیکی، ژنوم و ژن‌ها

نوکلئیک‌اسیدها ماده ژنتیکی سلول‌ها و ویروس‌ها را به‌وجود می‌آورند. آن‌ها دارای ساختارهایی هستند که سلول‌ها را قادر می‌سازند تا دارای عملکرد اختصاصی و قدرت تقسیم باشند که این عوامل سبب‌ساز رشد و باروری در موجودات زنده می‌شود. نوکلئیک‌اسیدها همچنین به کنترل عملکرد و همانندسازی ویروس‌ها می‌پردازند. همان گونه که بعدها توضیح داده خواهد شد، ویروس‌ها کارایی بالایی در داخل کردن ژن‌های خود به سلول‌های انسانی دارند و ویروس‌های اصلاح شده در ژن درمانی، کاربرد وسیعی دارند.

نوکلئیک‌اسیدها نسبت به تغییرات کوچک در ساختار خود حساس هستند. (جهش‌ها)، به‌ندرت، ساختار می‌تواند به گونه‌ای تغییر یابد که نوکلئیک‌اسید دستورالعمل یکسانی را حمل کند. تغییرات ژنتیکی حاصله، از طریق مکانیسم‌های بُرخوردن مواد ژنتیکی،[1] از یک نسل به نسل دیگر حاصل می‌شود و توضیح می‌دهد که چرا افراد مختلف از یک گونه با یکدیگر متفاوت هستند و تغییرات ژنتیکی سوبسترایی است که نیروهای تکاملی بر روی آن کار می‌کنند تا گونه‌های مختلف را به‌وجود آورند (به یاد داشته باشید که انواع مختلف سلول‌ها در یک موجود پرسلولی، نمی‌توانند توسط تغییرات ژنتیکی حاصل شوند. هر سلول دارای محتوای DNA یکسانی است و تفاوت در انواع سلول‌ها، از طریق مکانیسم‌های **اپی‌ژنتیکی**، به‌وجود می‌آیند).

در تمام سلول‌ها، ماده ژنتیکی از دو رشته DNA که ساختار دابل هلیکس (مارپیچ دوگانه) دارد، تشکیل شده است (ویروس‌ها متفاوت هستند. بسته به نوع ویروس، ماده ژنتیکی ممکن است DNA دو رشته‌ای، DNA تک‌رشته‌ای، RNA دو رشته‌ای و یا RNA تک‌رشته‌ای باشد). همان‌گونه که در زیر توضیح داده خواهد شد، DNA و RNA نوکلئیک‌اسیدهای بسیار مشابه به یکدیگر هستند. RNA از نظر عملکردی دارای انعطاف و تطابق بیش‌تر نسبت به DNA می‌باشد (RNA دارای این قابلیت است که خود همانندسازی انجام دهد و همچنین مستقیماً پروتئین‌ها را بسازد). به‌طور گسترده بر این باور اعتقاد است که RNA در مراحل تکاملی خیلی اولیه، به‌وجود آمده است و سپس DNA تکامل یافته و از آن‌جایی که از RNA پایدارتر است، برای بودن به‌عنوان مخزن اطلاعات ژنتیکی در سلول‌ها، انتخاب شده است.

ژنوم، به مجموعه‌ی همه‌ی انواع DNA متفاوت در یک سلول یا یک موجود اشاره دارد. در پروکاریوت‌ها، که موجودات ساده تک‌سلولی هستند، ژنوم معمولاً از یک نوع DNA دو رشته‌ای حلقوی تشکیل شده است که می‌تواند کاملاً بزرگ باشد و دارای مقدار کمی پروتئین متصل شده باشد. کمپلکس بسیار بزرگ DNA- پروتئین همانند این، قبلاً تحت عنوان کروموزوم نامیده می‌شد.

سلول‌های یوکاریوتی دارای پیچیدگی بیش‌تر و دسته‌بندی‌شده‌تر هستند (دارای اندامک‌های مختلف هستند که اعمال مختلفی را انجام می‌دهند) و دارای انواع متفاوتی از مولکول‌های DNA می‌باشند. همان‌گونه که در زیر خواهیم دید، به‌عنوان مثال، سلول‌های یک مذکر دارای ۲۵ نوع متفاوت از مولکول‌های DNA می‌باشد ولی سلول‌های یک انسان مؤنث دارای ژنومی هستند که از ۲۴ نوع متفاوت از مولکول‌های DNA تشکیل شده است.

در سلول‌های ما، و همه‌ی حیوانات و قارچ‌ها، ژنوم بین هسته و میتوکندری توزیع شده است.

مولکول‌های DNA متفاوت و طویل معمولاً در هسته یافت می‌شوند که مولکول‌های DNA خطی هستند که با مخلوطی از پروتئین‌های متفاوت و برخی از انواع RNA ترکیب شده‌اند تا کروموزوم‌های بسیار سازمان‌یافته را ایجاد کنند. با این حال، در

1. Shuffling Genetic Material

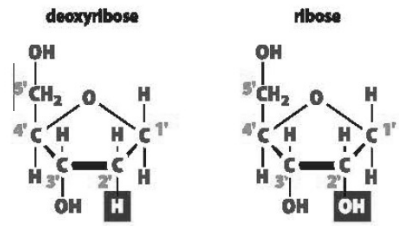
میتوکندری تنها یک مولکول DNA حلقوی کوچک که تقریباً عاری از پروتئین است وجود دارد. در سلول‌های گیاهی، کلروپلاست‌ها نیز دارای مولکول DNA کوچک حلقوی مختص به خود هستند.

ژن‌ها، توالی‌هایی از DNA هستند که اطلاعات ژنتیکی را حمل می‌کنند تا پروتئین‌ها یا مولکول‌های RNA عملکردی درون سلول‌ها ساخته شوند. حجم عظیمی از ژن‌ها در سلول‌های یوکاریوتی در کروموزوم‌های درون هسته قرار دارد، ژن‌های اندکی در مولکول DNA کوچک میتوکندری یا کلروپلاست یافته شده است.

اصول شیمیایی نوکلئیک‌اسیدها

هر رشته از نوکلئیک‌اسیدها، پلیمری است که از زنجیره تشکیل شده از واحدهای تکراری یکسان، به نام نوکلئوتید تشکیل یافته است. هر نوکلئوتید دارای یک مولکول قند که به یک باز نیتروژن‌دار متصل شده است و یک گروه فسفات، می‌باشد.

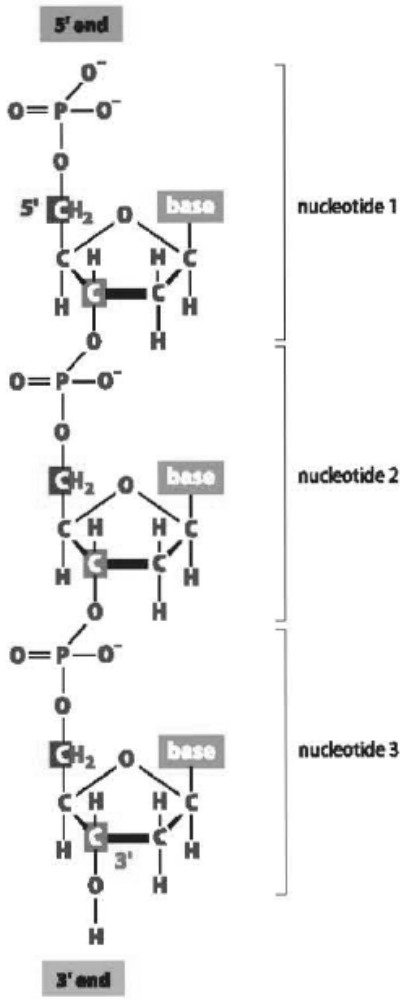
در DNA قند از نوع دئوکسی ریبوز بوده که دارای ۵ اتم کربن بوده که از ′1 تا ′5 نشان داده می‌شوند. این قند بسیار شبیه به ریبوز یعنی قند یافت شده در RNA می‌باشد و تنها تفاوت در گروه هیدروکسیل (OH) کربن شماره ۲ ریبوز می‌باشد که در دئوکسی ریبوز به هیدروژن (H)، جایگزین شده است (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱. ساختار دئوکسی ریبوز (در چپ) و ریبوز (در راست): ۵ اتم کربن از ′1 تا ′5 نشان داده شده‌اند. حاشور ارغوانی‌رنگ به منظور نشان دادن تنها تفاوت ساختاری بین دئوکسی ریبوز (قند یافت شده در DNA) و ریبوز (قند یافت شده در RNA می‌باشد، ریبوز دارای گروه OH در کربن ′2 و دئوکسی ریبوز دارای گروه H در کربن ′2 می‌باشد. نام دئوکسی ریبوز، به‌خاطر فاقد اکسیژن بودن (دئوکسی بودن) در کربن ′2 می‌باشد. ′2 - دئوکسی ریبوز.

نوکلئوتیدها از طریق گروه فسفات که گروه قند نوکلئوتیدهای مجاور را به هم متصل می‌کنند، به هم وصل هستند. در نتیجه، اسیدنوکلئیک دارای ستون قند- فسفات می‌باشد. حضور گروه‌های فسفات با بار منفی در نوکلئیک‌اسیدها بدین معنا است که اسیدنوکلئیک‌ها، پلی‌آنیون هستند.

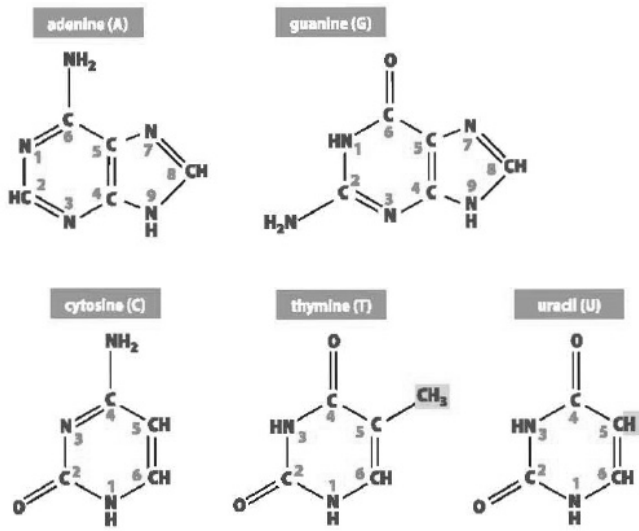
گروه قند- فسفات نامتقارن است: هر گروه فسفات، کربن ′3 یک قند را به کربن ′5 نوکلئوتید مجاور متصل می‌کند. نوکلئوتیدهای داخلی از طریق هر دو کربن ′5 و ′3 قند از دو طرف به نوکلئوتیدهای مجاور متصل هستند. با این حال، در نوکلئیک‌اسیدهای خطی، نوکلئوتیدهای انتهای رشته DNA یا RNA، دارای گروه‌های عملکردی متفاوت هستند. در یک انتها، انتهای ′5، نوکلئوتید دارای قند انتهایی با کربن ′5 است که به نوکلئوتید دیگری متصل نشده است و با یک گروه فسفات، پوشیده شده است. در انتهای دیگر، انتهای ′3، نوکلئوتید انتهایی دارای قند با کربن ′3ایی است که با یک گروه هیدروکسیل پوشیده شده است (شکل ۲-۱).



شکل ۲-۱. ساختار تکراری و نامتقارن انتهاهای ′5 و ′3 در اسیدنوکلئیک‌ها. همه رشته‌های اسیدنوکلئیک، پلیمرهای تشکیل شده از یک ساختار به نام نوکلئوتید هستند که نوکلئوتیدها از یک قند که به آن باز متصل شده است و یک گروه فسفات، تشکیل شده‌اند. ستون قند- فسفات نامتقارن است زیرا گروه‌های فسفات، کربن ′5 از یک قند را به کربن ′3 قند مجاور، متصل می‌کنند که سبب نواحی انتهایی نامتقارن می‌شود. انتهای ′5 جایی است که کربن ′5 تنها به یک گروه فسفات متصل شده است و انتهای ′3 جایی است که تنها به گروه هیدروکسیل متصل شده است.

برخلاف مولکول‌های قند، بازهای نیتروژن‌دار در ۴ نوع مختلف می‌باشند و توالی‌های مختلف بازی است که سبب شناسایی نوکلئیک‌اسیدها و عملکرد آن‌ها می‌شود. ۲ نوع از بازها بر اساس اتم‌های کربن و نیتروژن، تک‌حلقه‌ای هستند (پیریمیدین‌ها) و ۲ نوع دیگر بازها دارای ساختار ۲ حلقه‌ای می‌باشند. (پورین‌ها)، در DNA، آدنین و گوانین جزء پورین‌ها هستند و ۲ پیریمیدین،

سیتوزین (C) و (G) گوانین می‌باشند. بازهای RNA بسیار مشابه با DNA هستند و تنها تفاوت در محل تیمین است که به جای آن یک باز بسیار مشابه در RNA به نام یوراسیل (U) قرار می‌گیرد (شکل ۳-۱).

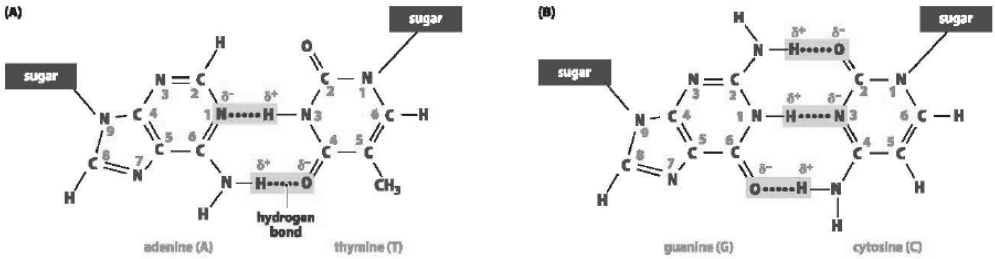


شکل ۳-۱. آدنین و گوانین جزو پورین‌ها هستند که دارای دو حلقه‌ی بازی مرتبط به هم بر روی اتم‌های نیتروژن و کربن خود هستند. (شماره‌ها از ۱ تا ۹ نمایش داده شده‌اند). سیتوزین و تیمین جزو پیریمیدین‌ها هستند که تک حلقه‌ای می‌باشند. آدنین، سیتوزین و گوانین هم در DNA و هم در RNA وجود دارند ولی باز چهارم در DNA تیمین و در RNA اوراسیل می‌باشد. (که بازهای کاملاً نزدیک به هم می‌باشند. اتم کربن شماره ۵ در تیمین، دارای یک گروه متیل اتصال یافته می‌باشد ولی در یوراسیل، گروه متیل با یک اتم هیدروژن، جایگزین شده است).

جفت شدن بازی و ساختار مارپیچ دوگانه

DNA سلولی در فرم دو رشته‌ای (دوپلکس) وجود دارد. مارپیچ دو رشته‌ای در اثر پیچ خوردن دو رشته‌ی بلند DNA به دور یکدیگر به‌وجود می‌آید. در هر مارپیچ دوگانه، هر باز از یک رشته DNA از طریق پیوند غیرکووالان (پیوند هیدروژنی) به باز مقابل از رشته DNA مقابل، متصل می‌شود و جفت باز (bp) را به‌وجود می‌آورد. با این حال، دو رشته DNA در صورتی کاملاً با یکدیگر تطابق می‌یابند که در برابر هر A موجود در یک رشته، در رشته مقابل T قرار بگیرد و در مقابل هر G، C قرار بگیرد.

تنها ۲ گونه جفت باز در ساختار دو رشته‌ای DNA، تحمل می‌شود: A-T و G-C. جفت بازهای G-C که توسط ۳ پیوند هیدروژنی به یکدیگر متصل نگه داشته می‌شوند، از جفت بازهای A-T که توسط دو پیوند هیدروژنی نگه داشته می‌شوند، قوی‌تر هستند (شکل ۴-۱).



شکل ۴-۱. ساختار جفت بازها، در جفت بازهای A-T که در قسمت (A) نمایش داده شده‌اند. آدنین به تیمین توسط دو پیوند هیدروژنی متصل شده است. در جفت بازهای G-C که در قسمت (B) نمایش داده شده‌اند، گوانین به سیتوزین توسط ۳ پیوند هیدروژنی متصل شده است. بنابر این جفت باز G-C نسبت به جفت باز A-T، قوی‌تر است. δ^+ . δ^- نمایانگر مقادیر جزئی بارهای مثبت و منفی هستند.

محدودیت دیگری برای این‌که ۲ رشته منفرد اسیدنوکلئیک، باهم تشکیل یک اسیدنوکلئیک دو رشته‌ای را بدهند وجود دارد. علاوه بر میزان مناسب جفت شدن بازها، برای تشکیل یک دوپلکس، دو تک‌رشته باید با یکدیگر موازی ناهمسو[1] باشند و جهت $3' \rightarrow 5'$ یک رشته، مخالف جهت $3' \rightarrow 5'$ رشته مقابل باشد.

دو رشته اسیدنوکلئیکی تک‌رشته که مارپیچ دوگانه را با درجه بالایی از تطابق بازها به‌وجود می‌آورند (بر اساس قوانین جفت بازها که در بالا گفته شد)، رشته‌های مکمل می‌باشند. بر اساس قوانین جفت بازها، توالی یک رشته از DNA در مارپیچ دوگانه می‌تواند سبب پیش‌بینی سریع توالی بازی رشته مکمل شود (کادر ۱-۱ را ببینید).

کادر ۱-۱. شیوع جفت شدن بازی، مکمل بودن توالی‌ها و نشان‌گذاری توالی‌ها برای اسیدنوکلئیک‌ها

DNA سلول‌ها- و ویروس‌هایی که ژنوم DNA دو رشته‌ای دارند- به‌طور طبیعی به شکل مارپیچ دو رشته‌ای وجود دارند که در آن‌ها جفت شدن بازها محدود به جفت بازهای A-T و G-C می‌باشد.

RNAهای دو رشته‌ای نیز به‌طور طبیعی در ژنوم و هم‌چنین برخی از انواع RNA ویروس‌ها وجود دارند. علی‌رغم این‌که RNA سلولی معمولاً به‌صورت تک‌رشته‌ای است، می‌تواند در تشکیل جفت بازی به روش‌های مختلفی شرکت کند. برخی از RNAهای تک‌رشته‌ای دارای توالی‌هایی هستند که سبب ایجاد جفت باز درون مولکولی می‌شود- RNA بر روی رشته خود تا شده تا تشکیل نواحی دو رشته‌ای برای ایجاد ساختار پایدار یا به دلایل عملکردی باعث ایجاد این نوع ساختار شود. مولکول‌های RNA مختلف می‌توانند به‌صورت گذرا نیز با یکدیگر در نواحی کوتاه یا نسبتاً بلند، تشکیل جفت باز بدهند که منجر به برهم‌کنش‌های مختلف از لحاظ عملکردی می‌شود (نظیر ایجاد جفت باز بین RNA پیام‌بر و RNA انتقالی در حین فرآیند ترجمه، بخش ۲-۱ را ملاحظه کنید). جفت باز G-U در فرآیند تشکیل جفت باز بین دو RNA، مجاز است، علاوه بر جفت بازهای استاندارد A-U و G-C.

هیبریدهای RNA-DNA به‌صورت گذرا در برخی از شرایط به‌وجود می‌آیند. هنگامی که یک رشته DNA رونویسی می‌شود تا یک رونوشت RNA را ایجاد کند و هم‌چنین زمانی که یک RNA به‌وسیله‌ی آنزیم نسخه‌بردار معکوس، رونویسی می‌شود تا یکی کپی DNA را ایجاد کند، این حالت به‌وجود می‌آید.

مکمل بودن توالی‌ها

دو رشته‌های مارپیچ DNA درون سلول‌ها، تطابق بازی کامل را به‌صورت طویل نشان می‌دهند و دو رشته‌ی DNA درون یک مارپیچ دوگانه دارای مکمل بودن بازی کامل و توالی‌های مکمل هستند. به خاطر قوانین سفت و سخت جفت شدن بازها، دانستن توالی تنها یک رشته DNA برای حدس سریع رشته مکمل، کفایت می‌کند.

1 Anti-Parallel

نشان‌گذاری توالی

به‌خاطر خواص زیستی بازهای موجود در توالی‌ها، مرسوم است که برای نشان دادن نوکلئیک‌اسیدها از توالی بازی آن‌ها استفاده می‌کنیم که همیشه در جهت $5' \rightarrow 3'$ نوشته می‌شوند. توالی اولیگونوکلئوتید تک‌رشته ممکن است به‌صورت صحیح به‌صورت

$$5'\ P-C-P-G-P-A-P-C-P-C-P-A-T-OH\ 3'$$

نوشته شود که P نشان‌دهنده‌ی فسفات می‌باشد ولی راحت‌تر است که این توالی را به‌صورت CGACCAT بنویسیم.

برای یک DNA دو رشته‌ای، نوشتن توالی یکی از دو رشته کفایت می‌کند، توالی رشته مکمل می‌تواند به سرعت با استفاده از قوانین جفت بازی، پیش‌بینی شود. اگر رشته DNA داده شده دارای توالی CGACCAT باشد، توالی رشته مکمل به‌صورت ATGGTCG پیش‌بینی می‌شود (در جهت $5' \rightarrow 3'$ همان‌گونه که در زیر نشان داده شده است، جفت بازهای A-T به رنگ سبز و جفت بازهای C-G به رنگ آبی نمایش داده شده‌اند)

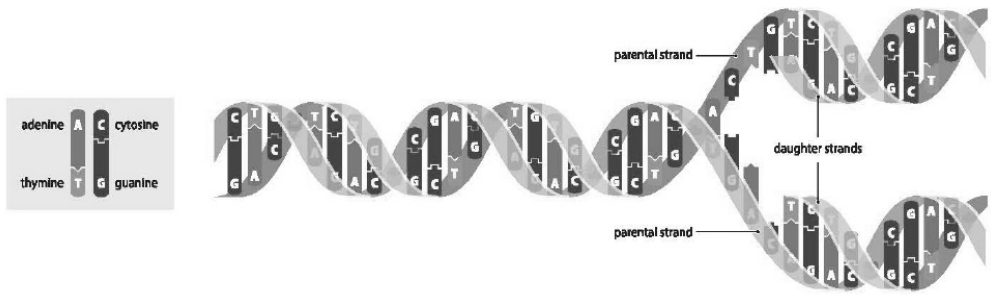
Given DNA strand: 5′ CGACCAT 3′

→ Complementary strand: 3′ GCTGGTA 5′

توجه داشته باشید که جفت شدن بازها در RNA نیز اتفاق می‌افتد، وقتی یک رشته RNA در جفت شدن بازها شرکت می‌کند، قوانین جفت شدن بازها، راحت‌تر و آسان‌تر است.

همانندسازی DNA و DNA پلی‌مرازها

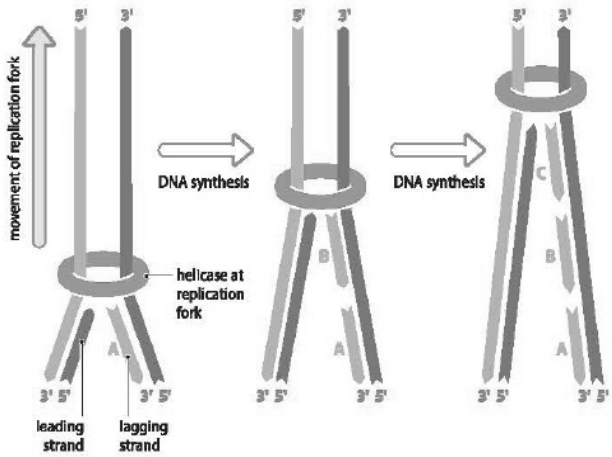
قوانین جفت شدن بازها همچنین مکانیسم همانندسازی DNA را نیز توضیح می‌دهد. قبل از تقسیم سلولی برای آماده شدن جهت ساخته شدن DNA جدید، هر مارپیچ دوگانه DNA باید توسط هلیکاز باز شود. در طی پروسه باز شدن دو رشته، هر دو رشته منفرد DNA به‌عنوان رشته الگو در نظر گرفته می‌شوند و رشته مکمل در جهت $5' \rightarrow 3'$ ساخته می‌شود (شکل ۵-۱).



شکل ۵-۱. همانندسازی DNA. DNA دو رشته‌ای والدی دارای دو رشته DNA مکمل است که از یکدیگر باز شده‌اند تا هر کدام به‌عنوان رشته‌ی الگو برای ساخت رشته‌های مکمل جدید، ایفای نقش کنند. هر دو رشته‌ای از DNA دختری تکمیل شده، شامل یک رشته DNA والدی و یک رشته DNA تازه سنتز شده می‌باشد و دقیقاً با دو رشته DNA والدی، یکسان می‌باشد.

بنابراین، همانندسازی DNA از یک مارپیچ دوگانه DNA برای ساخت دو مارپیچ دوگانه استفاده می‌کند که هر کدام شامل یک رشته از مارپیچ دوگانه والدی و یک رشته تازه ساخت می‌باشد **(همانندسازی نیمه‌حفاظتی DNA)**[1]. از آن‌جایی که ساخت DNA تنها در جهت $5' \rightarrow 3'$ اتفاق می‌افتد، رشته رهبر می‌تواند به‌صورت پیوسته سنتز شود و رشته دیگر (رشته پیرو)، باید به‌صورت قطعه‌ای، تحت عنوان قطعات اوکازاکی سنتز شود (شکل ۶-۱).

1. Semi Conservative Replication



شکل ۶-۱. همانندسازی نیمه منقطع DNA. آنزیم DNA هلیکاز یک چنگال همانندسازی را به‌وجود می‌آورد، جایی‌که ساخت رشته DNA دختری می‌تواند آغاز شود. جهت حرکت چنگال همانندسازی، در رشته رهبر، به سمت $5' \rightarrow 3'$ و به‌صورت پیوسته می‌باشد. همانندسازی رشته پیرو، به‌صورت نیمه منقطع می‌باشد زیرا جهت همانندسازی برعکس می‌باشد و به‌صورت قطعه‌ای ساخته می‌شود. (قطعات اوکازاکی، که در این‌جا به‌صورت قطعات A، B و C نشان داده شده‌اند) و سپس توسط آنزیم DNA لیگاز، به یکدیگر متصل می‌شوند.

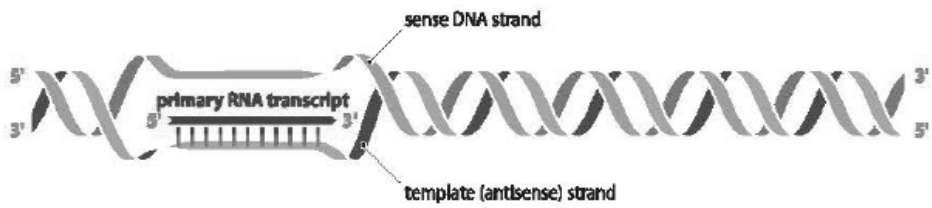
سلول‌های پستانداران، دارای تعداد زیادی از انواع مختلف از DNA پلی‌مرازها هستند که اعمال مختلفی از جمله آغاز همانندسازی DNA، ساخت رشته‌های رهبر و پیرو انجام می‌دهند و همچنین همان‌گونه که در بخش ۲-۴ توضیح داده می‌شود، در تعمیر DNA نیز نقش دارند. سلول‌های ما همچنین دارای DNA پلی‌مرازهای اختصاصی هستند که از RNA به‌عنوان الگو استفاده می‌کند تا رشته DNA مکمل بسازد (جدول ۱-۱).

جدول ۱-۱

DNA پلی‌مرازها	نقش آن‌ها
DNA پلی‌مرازهای وابسته به DNA کلاسیک	
α (alpha)	سبب آغاز سنتز DNA می‌شود (در مبدأ همانندسازی و پرایمرگذاری قطعات اوکازاکی در رشته پیرو)
δ (delta) , ε (epsilon)	DNA پلی‌مراز اصلی هسته‌ای می‌باشد و دارای نقش‌های چندگانه در ترمیم DNA می‌باشد.
β (beta)	در ترمیم BER دخالت دارد.
γ (gamma)	به سنتز DNA در میتوکندری اختصاص دارد و در ترمیم DNA میتوکندریایی نیز دارای نقش است.
DNA پلی‌مرازهای وابسته به RNA	
نسخه‌بردار معکوس رتروترانسپوزون	سبب تبدیل mRNA به رشته‌های مکمل آن از نوع DNA می‌شود که می‌تواند در هر جایی از ژنوم ادغام شود. می‌تواند منجر به ایجاد ژن‌های جدید و اگزون‌های جدید شود.
TERT (نسخه‌بردار معکوس تلومراز)	سبب همانندسازی DNA در نواحی انتهایی کروموزوم‌های خطی با استفاده از الگوی RNA می‌شود.

ژن‌ها، رونویسی و اصل قانون زیست‌شناسی مولکولی[1]

به‌عنوان مخزن اطلاعات ژنتیک، DNA باید به‌طور پایدار از سلول مادری به سلول‌های دختری و از افراد به فرزندانشان انتقال یابد. همانندسازی DNA مکانیسم لازم را فراهم می‌آورد. ولی در زمینه سلول‌های فردی، اطلاعات ژنتیکی باید تفسیر شوند تا نشان دهند که سلول‌ها باید چگونه کار کنند. ژن‌ها، توالی‌های منفرد از DNA هستند که توالی‌های آن‌ها بدین منظور انتخاب شده است و بیان ژن، مکانیسمی است که توسط آن برای ساخت ۲ نوع محصول، یعنی RNA و پروتئین انجام می‌شوند. اولین گام در بیان ژن، استفاده از یکی از دو رشته DNA به‌عنوان الگو برای ساخت یک کپی از RNA می‌باشد که توالی آن، مکمل رشته الگوی DNA انتخابی می‌باشد. این فرآیند، رونویسی نام دارد و رونوشت RNA اولیه، تحت عنوان رونوشت اولیه، شناخته می‌شود (شکل ۷-۱).



شکل ۷-۱. رونویسی. رونویسی سبب ساخت یک رونوشت RNA در جهت $5' \rightarrow 3'$ می‌شود. توالی نوکلئوتیدی رونوشت RNA اولیه، مکمل رشته الگو می‌باشد و بنابر این با رشته سنس، دقیقاً یکسان می‌باشد و تنها به‌جای T، U قرار می‌گیرد.

در ادامه، رونوشت اولیه متحمل فرآیندهای مختلفی می‌شود که سرانجام منجر به ایجاد یک RNA بالغ که به یکی از ۲ کلاس عمده RNA تعلق دارد، می‌شود:

- ۱. RNA کدکننده: RNAهای قرار گرفته در این کلاس، شامل توالی کدکننده هستند که برای ساخت مستقیم پلی‌پپتیدها (اجرای اصلی سازنده پروتئین‌ها) استفاده می‌شوند، که این فرآیند، ترجمه نام دارد. این نوع RNA از قدیم RNA پیامبر (mRNA) نامیده می‌شد، زیرا می‌بایست اطلاعات ژنتیکی را منتقل می‌کرد تا توسط ماشین ساخت پروتئین، رمزگشایی شود.
- ۲. RNA غیرکدکننده: همه‌ی دیگر انواع RNAهای عملکردی بالغ، در این کلاس قرار می‌گیرند و در این‌جا RNAها، نه پروتئین‌ها، نقطه‌ی آخر علمکردی بیان ژن هستند. RNAهای غیرکدکننده، دارای نقش‌های متفاوت در سلول هستند که در فصل ۲ پیرامون آن‌ها صحبت می‌شود.

در همه‌ی اشکال زندگی، اطلاعات ژنتیکی به گونه‌ای تفسیر می‌شوند که از ابتدا به نظر می‌رسید یک‌طرفه باشد: DNA ← RNA ← پروتئین. این اصل پایه، تحت عنوان اصل کلی قانون زیست‌شناسی مولکولی، شناخته می‌شود. با این حال، DNA پلی‌مرازهای خاص که تحت عنوان رونوشت بردارهای معکوس شناخته می‌شوند، در برخی از انواع خاص ویروس‌ها یافت

1. Central Dogma

شده‌اند و همان‌طور که از نام آن‌ها پیداست، آن‌ها جهت جریان اطلاعات ژنتیکی را با ساخت کپی DNA از روی مولکول RNA، برعکس می‌کنند. همچنین سلول‌ها نیز، دارای ترانس‌کریپتازهای معکوس هستند (جدول ۱-۱ را ببینید). همچنین، گاهی اوقات نیز، RNA می‌تواند به‌عنوان الگو برای ساخت رونوشت RNA مکمل قرار گیرد. با این حال، علی‌رغم این‌که اطلاعات ژنتیکی در سلول‌ها در جهت DNA به RNA و سپس به پروتئین می‌باشد، اصل کلی قانون زیست‌شناسی مولکولی دیگر مؤکداً وجود ندارد.

در مورد جزئیات بیان ژن (که شامل ساخت پروتئین‌ها نیز می‌باشد) در فصل ۲ صحبت خواهد شد و در فصل ۶ در مورد تنظیمات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی بیان ژن، صحبت خواهد شد.

۲-۱. ساختار و عملکرد کروموزوم‌ها

در این بخش راجع‌به جنبه‌های عمومی ساختاری و عملکردی کروموزوم‌های انسان که معمولاً توسط کروموزوم‌های سایر موجودات پیچیده پرسلولی نیز به اشتراک گذاشته می‌شود، صحبت می‌شود.

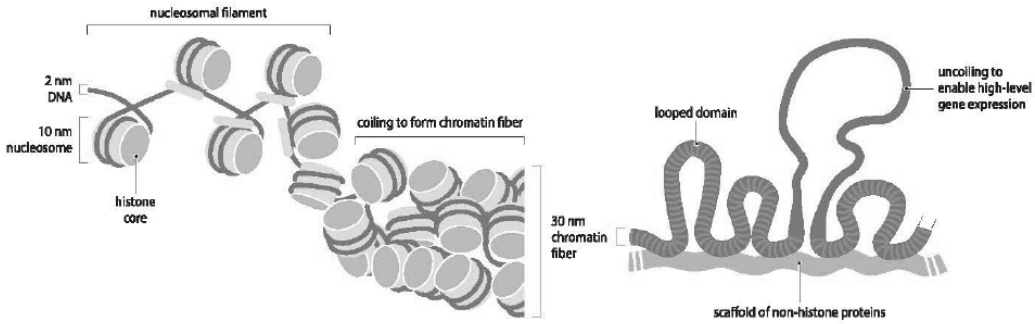
هنگامی که در فصل ۲ اصول نواربندی کروموزوم‌های انسانی را معرفی می‌کنیم، راجع‌به کروموزوم‌های انسانی نیز بیش‌تر صحبت خواهیم کرد. در فصل ۷، راجع‌به ناهنجاری‌های کروموزومی مسبب بیماری صحبت خواهیم کرد. در کادر ۴-۷، راجع‌به انواع متد و اصطلاحات نواربندی‌ها صحبت خواهد شد و بررسی تشخیصی کروموزوم‌ها نیز در فصل ۱۱ صحبت خواهد شد.

چرا به شدت به کروموزوم‌های ساختاربندی شده نیاز است، و چگونه آن‌ها سازمان‌بندی شده‌اند.

قبل از همانندسازی، هر کروموزوم در سلول‌های موجودات پیچیده پرسلولی معمولاً به‌صورت یک DNA بلند به‌صورت مارپیچ دوگانه می‌باشد. برای مثال، سایز متوسط کروموزومی انسان که شامل یک DNA مارپیچ دوگانه منفرد است در حدود طول ۴/۸ سانتی‌متر با ۱۴۰ میلیون نوکلئوتید در هر رشته می‌باشد، یعنی ۱۴۰ میلیون جفت باز (bp)، یا ۱۴۰ مگاباز از DNA).

برای فهمیدن مشکل بودن جای دادن این مولکول‌های طویل در یک سلول با اندازه‌ای در حدود ۱۰ میکرومتر، یک مدل سلول انسانی را با اندازه ۱ متر در نظر بگیرید. حال در نظر بگیرید که در این سلول یک متری. ۴۶ مارپیچ دوگانه DNA که هر کدام ۰/۲ میلی‌متر ضخامت دارند ولی دارای طول 4.8 کیلومتری هستند را باید جای دهید. چالش بعدی، چالش همانندسازی مولکول‌های DNA و سازمان‌دهی تقسیم سلولی به گونه‌ای است که مولکول‌های DNA همانندسازی شده به‌طور یکسان بین سلول‌های دختری تفکیک یابند. همه این فرآیندها باید به گونه‌ای انجام شود که از در هم شدن مولکول‌های طویل DNA جلوگیری شود.

برای سازمان دادن به مولکول‌های DNA هسته‌ای به‌طور کارآمد و اجتناب از هر گونه درهم‌وبرهم شدن و پیچیدگی، رشته‌های DNA با انواع مختلفی از پروتئین‌ها و گاهی اوقات RNA برای تشکیل کروماتین ترکیب شده‌اند که متحمل درجات مختلفی از فشردگی می‌شوند تا کروموزوم‌ها را تشکیل دهند. در اینترفاز- مراحل چرخه سلولی بعد از میتوز (بخش ۳-۱ را ببینید)- مولکول‌های DNA هسته‌ای در شکل بسیار کشیده هستند و معمولاً کروموزوم‌های بلند و باریک اینترفازی در زیر میکروسکوپ نوری، نامعلوم و غیرقابل تشخیص هستند. ولی حتی در سلول‌های اینترفازی، مارپیچ دوگانه با ضخامت ۲nm، هدف برای ایجاد ۲ مرحله فشردگی است. اول، مارپیچ دوگانه به‌صورت دوره‌ای به دور یک مجموعه خاص از پروتئین‌های هیستونی با بار مثبت می‌پیچد تا رشته‌های نوکلئوزومی ۱۰nm را به‌وجود آورد. سپس رشته ۱۰ نانومتری، فشرده شده و رشته کروماتین ۳۰ نانومتری را به‌وجود می‌آورد که متحمل لوپ شدن شده است و توسط یک داربست از پروتئین‌های غیرهیستونی حمایت می‌شود (شکل ۸-۱).



شکل ۸-۱. تشکیل مارپیچ دوگانه DNA در کروماتین اینترفازی. اتصال پروتئین‌های هیستونی بازی سبب می‌شود تا مارپیچ دوگانه DNA ۲ نانومتری، متحمل پیچش شود و اولین رشته ۱۰ نانومتری پیچیده شده به دور نوکلئوزوم‌ها را به‌وجود آورد که خود سپس مجدداً مارپیچی شده و رشته‌های کروماتین ۳۰ نانومتری را به‌وجود می‌آورد. در اینترفاز، رشته‌های کروماتینی در دومین‌های لوپ شده، سازمان‌دهی یافته‌اند که هر لوپ شامل ۲۰۰-۵۰ کیلوباز از DNA می‌باشد که به یک داربست مرکزی از پروتئین‌های غیرهیستونی اتصال یافته‌اند. سطوح بالا از بیان ژن نیازمند باز شدن پیچش همه محلی از رشته کروماتینی است که رشته‌های نوکلئوزومی ۱۰ نانومتری را به‌وجود آورند. دیاگرام، RNAهای ساختاری که در کروماتین حائز اهمیت هستند را نشان نداده است.

در طی اینترفاز، کروماتین اکثراً به‌صورت کشیده وجود دارد (یوکروماتین) که در هسته پراکنده شده‌اند. یوکروماتین به‌صورت یکنواخت و یکسان نیست، و برخی از مناطق یوکروماتینی از سایر مناطق متراکم‌تر هستند و ژن‌ها یا ممکن است بیان شوند یا ممکن است بیان نشوند که بستگی به نوع سلول و ضروریات عملکردی آن دارد. برخی از کروماتین‌ها، در طی چرخه سلول بسیار متراکم باقی می‌مانند و معمولاً از نظر ژنتیکی غیرفعال هستند (هتروکروماتین).

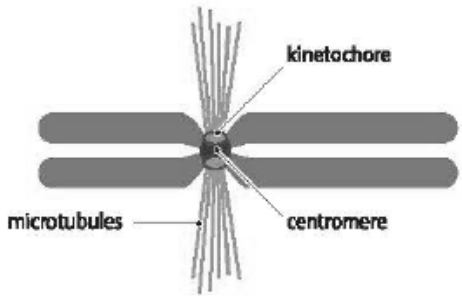
هنگامی که سلول‌ها برای تقسیم آماده می‌شوند، کروموزوم‌ها نیاز به فشرده شدن بیش‌تر دارند تا شانس جفت شدن صحیح و تقسیم صحیح کروموزوم‌ها بین سلول‌های دختری، به حداکثر برسد. فشرده شدن DNA به‌صورت ساختارهای نوکلئوزومی و سپس به‌صورت رشته‌های کروماتینی ۳۰nm، سبب متراکم شدن تقریباً ۵۰ برابری DNA می‌شود. در طی فاز میتوز (M)، فشردگی بیش‌تر اتفاق می‌افتد (شکل ۸-۱ را ببینید)، بنابراین، کروموزوم‌های انسانی در فاز متافاز، به اندازه‌ی $\frac{۱}{۱۰۰۰۰}$ طول خود در حالت کشیده هستند. در نتیجه کروموزوم‌های متافازی متراکم و کوتاه در زیر میکروسکوپ نوری کاملاً قابل مشاهده هستند.

عملکرد کروموزوم: مبداءهای همانندسازی، سانترومرها و تلومرها

DNA درون کروموزوم‌ها شامل ژن‌هایی می‌باشد که بر اساس نیازهای سلول بیان می‌شوند. همچنین شامل توالی‌های خاصی هستند که برای عملکرد کروموزوم‌ها مورد نیازند که ۳ کلاس اصلی آن‌ها در زیر توضیح داده می‌شوند.

سانترومرها

در طی تقسیم سلولی، کروموزوم‌ها باید به‌طور صحیح تفکیک شوند. این امر نیازمند سانترومر است، محلی که کمپلکس‌های بزرگ پروتئینی که کینه‌توکور نامیده می‌شوند به آن قبل از آماده‌سازی برای تقسیم سلول، متصل می‌شوند (شکل ۹-۱).



شکل ۹-۱. عملکرد سانترومر متکی بر تشکیل کینه تومورها و میکروتوبول‌های اتصال یافته است.

سانترومرها می‌توانند در طی متافاز در «انقباض اولیه» که بازوی کوتاه و بلند را از هم جدا می‌کند، مشاهده شوند. میکروتوبول‌های اتصال یافته به هر کینه‌توکور، مسئول جهت‌گیری صحیح کروموزوم‌ها در متافاز هستند و سپس هر کروموزوم جدا شده را به قطب‌های مخالف از دوک میتوزی، می‌کشند.

توالی‌های DNA در محل سانترومر، در موجودات مختلف، بسیار متفاوت هستند. در کروموزوم‌های پستانداران، DNA سانترومری یک ناحیه هتروکروماتینی تشکیل شده از توالی‌های DNA به شدت تکراری است که معمولاً چند مگاباز از DNA را تشکیل می‌دهند.

مبداءهای همانندسازی

برای این‌که یک کروموزوم، همانندسازی شود، نیاز به یک یا چند مبداء همانندسازی دارد- توالی‌ای از DNA که فاکتورهای پروتئینی به آن متصل شده تا همانندسازی DNA بتواند آغاز گردد.- کروموزوم‌های مخمر جوانه‌زن می‌توانند با استفاده از توالی‌های بسیار کوتاه شناخته شده از DNA، همانندسازی شوند، ولی در سلول‌های موجودات پیچیده، مانند پستانداران، DNA از چندین محل شروع همانندسازی در طول هر کروموزوم همانندسازی می‌شود. مبداءهای همانندسازی، کاملاً طویل بوده و دارای توالی بازی مشترک نمی‌باشند.

تلومرها

تلومرها ساختارهای تخصصی در انتهای کروموزوم‌ها هستند که برای حفظ تمامیت کروموزومی، ضروری هستند (اگر یک تلومر، در طی شکست کروموزومی از بین برود، انتهای کروموزوم حاصله ناپایدار می‌شود و تمایل دارد تا با انتهای سایر کروموزوم‌های شکسته، پیوند برقرار کند، یا درگیر وقایع نوترکیبی می‌شود، یا تجزیه می‌شود).

برخلاف DNA سانترومری، DNA تلومری در طول تکامل به‌خوبی حفظ شده است. در مهره‌داران، DNA تلومرها شامل کپی‌های پشت هم‌توالی TTAGGG هستند تا پروتئین‌های تلومری خاص بتوانند متصل شوند. رشته غنی از G (TTAGGG)، دارای یک انتهای آویزان تک‌رشته‌ای در انتهای ′3 خود بوده که به عقب برگشته و با رشته غنی از C تکرارهای (CCCTAA)، جفت باز مکمل تشکیل می‌دهد. حلقه‌ی T (T-loop) حاصله، به نظر می‌رسد که از DNA تلومری در برابر اگزوتوکلئازهای طبیعی سلولی که شکست دو رشته‌ای DNA را ترمیم می‌کنند، محافظت می‌کند (شکل ۱۰-۱).

کتاب جامع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

تألیف سوالات مشابه کنکور

میانبر

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

IQB
Iran Question Bank

جمع‌آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی،
کارشناسی ارشد و دکتری به‌صورت فصل‌بندی شده

دریافت نمونه‌ی کتاب به‌صورت رایگان

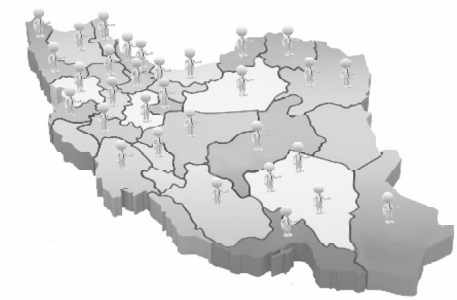
FREE
DOWNLOAD

www.DKG.ir

شماره تماس با نمایندگی‌های فعال و رسمی
گروه تألیفی دکتر خلیلی

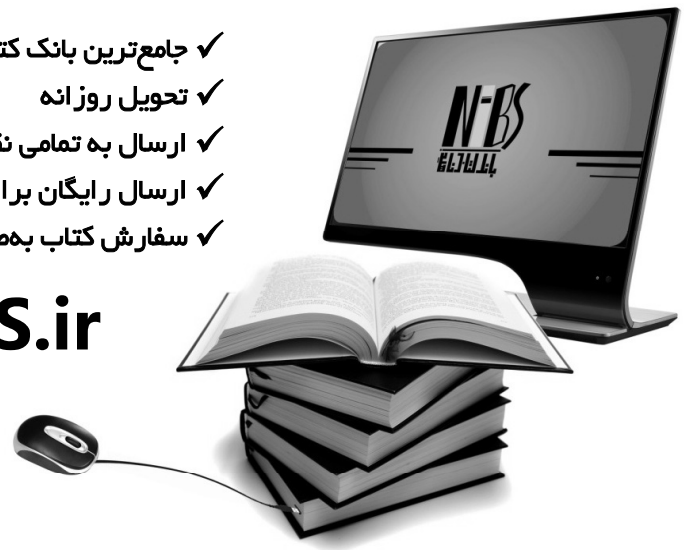
تبریز (خانم عاصمی‌زاده) ۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۷
کرمانشاه (آقای ابراهیمی) ۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸
قزوین (خانم پورامین) ۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۹
اصفهان (آقای کیانی) ۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۰
کرمان (آقای رجعتی) ۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۱
شیراز (آقای فروردین ــ خانم هوشمندی) ۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۲
رشت (خانم دکتر خدایاری) ۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۳
اهواز (آقای رضازاده) ۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴
همدان (آقای سوری) ۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۵
مشهد (آقای محرری ــ آقای عتباتی) ۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۶
جیرفت (خانم محمدی) ۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۰
ارومیه (آقای محمدی) ۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۱
سنندج (آقای محمدی) ۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۲
یزد (خانم آزاد) ۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۳
زاهدان (سراوانی) ۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۵
گرگان (آقای مختاری) ۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۷
اردبیل (خانم عاصمی‌زاده) ۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۸
شهرکرد (خانم تقی‌پور) ۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۹
ساری (آقای دکتر اکبری) ۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۴
قم (خانم امینی) ۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۵
کرج (آقای دکتر علیرضاپور) ۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۷
زنجان (خانم هوشیار) ۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۱
شاهرود (آقای شریعتی) ۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۲
اراک (خانم وکیل) ۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۳
بم (خانم محمدی) ۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۷
خرم آباد (آقای دریکوندی) ۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۸
آبادان (آقای قوام‌پور) ۰۹۱۹۶۲۶۱۲۴۹
سبزوار (آقای اسلامی) ۰۹۱۹۶۳۶۴۶۰۴

بجنورد (آقای دکتر نظری) ۰۹۱۹۶۳۲۱۸۵۲
ایذه (خانم داودی) ۰۹۱۹۶۸۵۳۴۰۵
دزفول (آقای بقامفرد)..... ۰۹۱۹۶۲۸۷۱۶۸
بروجرد (آقای پیرهادی) ۰۹۱۹۶۸۵۳۱۱۶
رفسنجان (خانم استادحسنی) ۰۹۱۹۶۸۲۹۲۸۰
کازرون (آقای صادق‌زاده) ۰۹۱۹۵۳۷۱۹۶۰
شیروان – قوچان (آقای حسین‌زاده) ۰۹۱۹۵۳۷۱۸۹۰
یاسوج (آقای بهنام مقدم) ۰۹۱۹۶۳۵۱۸۵۳
پیشوا «ورامین» (آقای حمید خلیلی) ۰۹۱۹۷۲۸۱۹۶۵
بندرعباس (آقای علی کریمی) ۰۹۱۹۷۲۸۱۹۵۲
سیرجان (خانم صادقی) ۰۹۱۹۵۳۹۶۰۸۲
نیشابور (خانم برزنونی) ۰۹۱۹۶۳۵۰۷۶۸
دامغان (آقای رحمتی) ۰۹۱۹۸۸۲۷۸۸۱
سقز (خانم غفوری) ۰۹۱۹۵۳۲۷۳۷۱
کاشان (آقای صادقی) ۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۸
جهرم (آقای یاعلی‌جهرمی) ۰۹۱۷۷۹۱۱۶۶۲
بیرجند (آقای بهروان) ۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۳
الشتر (خانم ندری) ۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۶
سمنان (آقای رحمتی) ۰۹۱۹۸۸۲۷۸۸۱



بانک کتاب ناهید

«هر کتابی، از هر انتشاراتی را از ما بخواهید»



- ✓ جامع‌ترین بانک کتاب
- ✓ تحویل روزانه
- ✓ ارسال به تمامی نقاط کشور
- ✓ ارسال رایگان برای خرید بیش از ۷۰۰۰۰۰ ریال
- ✓ سفارش کتاب به‌صورت تلفنی و آنلاین

www.NIBS.ir

کتب دانشگاهی، فنی‌و مهندسی، علوم پزشکی، علوم انسانی، عمومی،
ادبی، مذهبی، کمک آموزشی، کودک و نوجوان و کتب نفیس

فروشگاه: تهران – خیابان انقلاب- روبه‌روی درب اصلی دانشگاه تهران
پاساژ فروزنده – طبقه همکف – پلاک ۳۳۱
تلفن: ٦٦٤٨٩٣٧٥ – ۰۲۱ – ٦٦٤٨٩٣٤٩ – ۰۲۱