مقاله آموزشی

بخش پنجم: ژنتیک مولکولی (Molecular Genetics)

* محمدحسن کریمی‌نژاد

دپارتمان پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی نژاد-نجم آبادی

بخش پنجم: در این بخش ساختار نوکلئوتید، کدهای ژنتیک، ساختار DNA و RNA، ساختار ژن، ساخت پروتئین، جهش (موتاسیون) و انواع آن، اصول مهندسی ژنتیک خیلی مختصر یاد آوری شده است.

ژن را به عنوان عامل انتقال ارث و صفات شناختیم. حال می‌خواهیم بدانیم که ژنها به چه طریق صفات را تعیین می‌کنند و سلسله اتفاقاتی را که از ژن به محصول نهایی می‌رسد دنبال کنیم. بسیار مختصر فقط مبانی بنیادی آن ذکر شده است.

اسید نوکلئیک‌ها (Nucleic Acids)

از طریق آزمایشات گوناگون به این نتیجه رسیدند که عامل اساسی توارث اسید نوکلئیک‌ها هستندکه درون هسته سلول قرار دارند. اسید نوکلئیک‌ها از زنجیره‌های طولانی مولکول‌هایی به نام نوکلئوتید تشکیل یافته‌اند و بر دو نوع هستند: DNA و RNA. هر نوکلئوتید شامل یک باز نیتروژنی، یک مولکول قند و مولکول فسفات است که وسیله باندهای فسفوردی استر به صورت زنجیره‌های پلی نوکلئوتید در می‌آیند. در DNA بازها: آدنین A، گوانین G از نوع پورین (Purine) و سیتوزین C و تایمین T از نوع پیریمیدین (Pyrimidine) هستند. تفاوت عمده بین DNA و RNA در نوع قند می‌باشد که در اولی دی اکسی ریبوز و در دومی ریبوز است. ضمناً در RNA باز اوراسیل U به جای تایمین T می‌نشیند. بعلاوه DNA از دو زنجیره تشکیل شده و RNA فقط یک زنجیره دارد.

* محمدحسن کریمی‌نژاد،
استاد پاتولوژی و ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی تهران
رئیس انجمن نوروژنتیک ایران
تهران، شهرک غرب، میدان صنعت، شماره ۱۱۴۳
کد پستی: ۱۴۶۶۷۱۳۷۱۳ • تلفن: ۸۸۳۶۳۹۵۵ ـ ۰۲۱
تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۴/۱۳ • تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۵/۲۷

مولکول DNA یک مارپیچ دوگانه است (Watson Crick Double Helix). دو زنجیره DNA در خلاف جهت یکدیگر Anti-Parallel قرار دارند به طوری که در انتهای یک زنجیره گروه هیدروکسیل ۳′ قرار دارد و در انتهای زنجیره مقابل فسفات ۵′ قرار می‌گیرد و زنجیره در جهت ۳′ ⟵ ۵′ رشد می‌یابد.

دو زنجیره DNA در محور طولی در جهت عقربه‌های ساعت بدور خود پیچیده سپس بر اطراف هسته‌های پروتئینی، هیستونها می‌تابند و نوکلئوزوم را تشکیل می‌دهند. نوکلئوزوم‌ها به اطراف می‌پیچند و فیبرهای کروماتین را می‌سازند و به شکل حلقه (Loop) فشرده می‌شوند و نهایتا در نتیجه تابیدگی بیشتر (Twisting) کروموزوم را به آن صورتی که در زیر میکروسکوپ مشاهده می‌شود در می‌آورد.

ترتیب قرار گرفتن نوکلئوتیدها در قسمت‌های رمز بندی DNA ترادف اسید آمینه‌های پروتئین را تعیین می‌کند. بدین ترتیب که برای هر اسید آمینه ۳ باز بر روی DNA درکنار هم قرار دارد که به آن کدون (Codon) می‌گویند. هر کدون مخصوص یک اسید آمینه است. در کل ۴۳ (۴ = تعداد باز، ۳= حالت ترکیب) یا ۶۴ کدون وجود دارد که بغیر از ۳ کدون پایانی (UAA,UAG,UGA) بقیه حاوی رمز ۲۰ اسید آمینه می‌باشند.

فعالیت اولیه ژنها ساختن پروتئین است.

برای ساخت لازم است نقشه سازه را داشته باشد. مراحل زیر به ترتیب انجام می‌شود:

- رونویسی (Transcription): از روی قسمتهای اصلی ژن که در داخل DNA موجود است رونویسی انجام و RNA پیامبر (Messenger

Archive of SID

www.SID.ir

RNA) بدست می‌آید.

- ترجمه (Translation): در سیتوپلاسم سلول ریبوزومها مسئول خواندن و ترجمه رموز mRNA می‌باشند.

- tRNA (Transfer RNA) در داخل سیتوپلاسم سلول حامل رمزهای سه تایی به نام آنتی کدون می‌باشد. اسید آمینه‌ای را که کدون آن با رمز tRNA مطابقت دارد حمل نموده و به ترتیب تحویل mRNA در جهت '۵ به '۳می‌دهد. این عمل تا زمانی که به یکی از سه کدون توقف (Stop) برسد، ادامه می‌یابد. در این صورت پروتئین از ریبوزوم کنده شده و آزاد می‌شود.

ساختار ژن: مقدار کمی از DNA انسان در کار سازندگی پروتئین دخالت دارد. در طول ژن قسمتهایی از DNA بنام اینترون در هنگام پردازش mRNA از اگزون که مسئول ساخت پروتئین است، جدا می‌شود و دو اگزون به هم می‌چسبند که مجموعه این دو پدیده را Splicing می‌نامند.

علاوه بر آنچه گفته شد قسمتهای دیگری نیز وجود دارد که اعمال فوق را کنترل و تنظیم می‌نماید. معمولا ژن از دو قسمت سازندگی و کنترل تشکیل شده‌اند که مجموعا ۱۰٪ DNA داخل هسته را در بر می‌گیرد.

جهش (موتاسیون)

هر گونه تغییری در ساختار و توالی کدون‌ها یک جهش محسوب می‌شود. سه مکانیسم اصلی عبارت است از:

۱- جایگزینی (Substitution): تعویض یک حرف از سه حرف کدون موجب تغییر کدون برای اسید آمینه دیگر می‌شود مانند آنچه در مورد کم خونی داسی شکل گفته شد.

۲- حذف: از دست دادن قسمتی از یک ژن به علت حذف قسمتی از یک کروموزوم ممکن است بزرگ یا خیلی ریز (Microdeletion) موجب بیماری خواهد شد.

۳- جا زدن (Insertion): اضافه شدن یک یا چند نوکلئوتید اضافی به داخل ژن و ایجاد تغییر کلی در ساختار ژن و پروتئین حاصل از آن می‌باشد.

مهندسی ژنتیک: شامل مجموع اطلاعات و روش‌های آزمایشگاهی است که بوسیله ژن‌ها می‌توان تناوب و ساختار DNA را تعیین نمود و در صورت لزوم تغییراتی در آن ایجاد و آثار باور نکردنی روز را پدید آورد.

PCR چیست و چگونگی عمل و کاربرد آن:

(PCR) Polymerase Chain Reaction

تکنیک PCR توسط کری مکبس مولیس در سال ۱۹۸۳ مطرح و در اکتبر ۱۹۸۵ بصورت یک پروژه علمی از طرف کمپانی سئوس در یک همایش بین المللی به جامعه پزشکی معرفی و منجر به حل بسیاری از مشکلات پزشکی یعنی همانند سازی قطعه‌ای از ژنوم گردید و در سال ۱۹۹۳ جایزه نوبل و جوایز بسیار دیگری را دریافت کرد. بی‌شک کشف PCR یکی از بزرگترین اتفاقات سده بیستم است.

روش کار: تکثیر یک قطعه از DNA و نمونه‌ای از الگوبرداری ساده از تکثیر ژنوم در داخل سلول است. برای جدا کردن دو رشته DNA از حرارت استفاده می‌شود. سپس پرایمر به محیط اضافه می‌نمایند و با افزودن DNA پلی مراز Polymerase عمل همانند سازی شروع می‌شود.

در سلول این مرحله پایان می‌پذیرد ولی در آزمایشگاه این چرخه ۲۰ تا ۳۰ بار تکرار و در نتیجه می‌توان میلیون‌ها نسخه از قطعه DNA مورد نظر را تهیه نمود و در نهایت قطعات DNA حاصل را با استفاده از الکتروفورز بر روی ژل آگارز می‌گذارند و با استفاده از نور فلورسنت قطعات را مشخص و افزایش یا کمبود قطعه مورد نظر (ژن) شناسایی می‌نمایند.

موارد استفاده از PCR در بیماریهای عفونی، بیماریهای تک ژنی، تعیین توالی ژنوم، شناسایی جهش‌های مختلف، همسانه سازی، ردیابی DNA در جرم شناسی و باستان شناسی از راه Restriction Fragment Length Polymorphisms (RFLP) کاربرد بسیاری دارد. ۵-۳

منابع/ References

1. Wikipedia the free Encyclopedia Molecular Genetics Main pages http: //en.wikipedia org/Molecular_Genet classical_Gen Therapy, Jan 2012
2. Kariminejad MH, Kariminejad R: The Alphabbet of Medical Genetics Navid-Shiraz Puab Chap 4 PP: 47-62, 2001
3. Mullis KB, Faloona FA, Scharf S, Saiki Rk, Hom G., Erlich HA, Gold Spring Harbor Symposia on quantitative Biology 1986, 230: 1350-4
4. Mullis BK, Fallon FA: Specific Synthesis of DNA in urtro via a Polymerase-Catalyzed Chain reaction. Method Enzymol 1987; 155
5. Ghaderi-Shohi S, and Moussavi-Nejad G: About PCR Genetics in the 3rd Millennium 3: 4 PP: 653-658, 2005

Archive of SID

www.SID.ir