# ژنتیک مولکولی

دکتر امیرارسلان کاویانی‌فرد

**امروز کتابخوانی و علم‌آموزی نه تنها یک وظیفه‌ی ملی، که یک واجب دینی است[1].**

**مقام معظم رهبری**

در عصر حاضر یکی از شاخصه‌های ارزیابی رشد، توسعه و پیشرفت فرهنگی هر کشوری میزان تولید کتاب، مطالعه و کتاب‌خوانی مردم آن مرز و بوم است. ایران اسلامی نیز از دیرباز تاکنون با داشتن تمدنی چندهزارساله و مراکز متعدد علمی، فرهنگی، کتابخانه‌های معتبر، علما و دانشمندان بزرگ با آثار ارزشمند تاریخی، سرآمد دولت‌ها و ملت‌های دیگر بوده و در عرصه فرهنگ و تمدن جهانی به‌سان خورشیدی تابناک همچنان می‌درخشد و با فرزندان نیک‌نهاد خویش هنرنمایی می‌کند. چه کسی است که در دنیا با دانشمندان فرزانه و نام‌آور ایرانی همچون ابوعلی سینا، ابوریحان بیرونی، فارابی، خوارزمی و ... همچنین شاعران برجسته‌ای نظیر فردوسی، سعدی، مولوی، حافظ و ... آشنا نباشد و در مقابل عظمت آنها سر تعظیم فرود نیاورد. تمامی این افتخارات ارزشمند، برگرفته از میزان عشق و علاقه فراوان ملت ما به فراگیری علم و دانش از طریق خواندن و مطالعه منابع و کتاب‌های گوناگون است. به شکرانه الهی، تاریخ و گذشته ما، همیشه درخشان و پربار است. ولی اکنون در این زمینه در چه جایگاهی قرار داریم؟ آمار و ارقام ارائه‌شده از سوی مجامع و سازمان‌های فرهنگی در مورد سرانه مطالعه هر ایرانی، برایمان چندان امیدوارکننده نمی‌باشد.

کتاب، دروازه‌ای به سوی گستره دانش و معرفت است و کتاب خوب، یکی از بهترین ابزارهای کمال بشری است. همه دستاوردهای بشر در سراسر عمر جهان، تا آنجا که قابل کتابت بوده است، در میان دست‌نوشته‌هایی است که انسان‌ها پدید آورده و می‌آورند. در این مجموعه بی‌نظیر، تعالیم الهی، درس‌های پیامبران به بشر، و همچنین علوم مختلفی است که سعادت بشر بدون آگاهی از آن‌ها امکان‌پذیر نیست. کسی که با دنیای زیبا و زندگی‌بخش کتاب ارتباط ندارد بی‌شک از مهم‌ترین دستاورد انسانی و نیز از بیشترین معارف الهی و بشری محروم است. با این دیدگاه، به‌روشنی می‌توان ارزش و مفهوم رمزی عمیق در این حقیقت تاریخی را دریافت که اولین خطاب خداوند متعال به پیامبر گرامی اسلام(ص) این است که »بخوان!« و در اولین سوره‌ای که بر آن فرستاده عظیم‌الشأن خداوند، فرود آمده، نام «قلم» به تجلیل یاد

1. https://farsi.khamenei.ir/message-content?id=2696

شده‌است: «إقْرَأ وَ رَبُّکَ الْاَکْرَمُ. اَلَّذی عَلَّمَ بِالْقَلَم» در اهمیت عنصر کتاب برای تکامل جامعه انسانی، همین بس که تمامی ادیان آسمانی و رجال بزرگ تاریخ بشری، از طریق کتاب جاودانه مانده‌اند.

دانشگاه پیام‌نور با گستره جغرافیایی ایران‌شمول خود با هدف آموزش برای همه، همه‌جا و همه‌وقت، به‌عنوان دانشگاهی کتاب‌محور در نظام آموزش عالی کشورمان، افتخار دارد جایگاه اندیشه‌سازی و خردورزی بخش عظیمی از جوانان جویای علم این مرز و بوم باشد. تلاش فراوانی در ایام طولانی فعالیت این دانشگاه انجام پذیرفته تا با بهره‌گیری از تجربه‌های گرانقدر استادان و صاحب‌نظران برجسته کشورمان، کتاب‌ها و منابع آموزشی درسی شاخص و خودآموز تولید شود. در آینده هم، این مهم با هدف ارتقای سطح علمی، روزآمدی و توجه بیشتر به نیازهای مخاطبان دانشگاه پیام‌نور با جدیت ادامه خواهد داشت. به‌طور قطع استفاده از نظرات استادان، صاحب‌نظران و دانشجویان محترم، ما را در انجام این وظیفه مهم و خطیر یاری‌رسان خواهد بود. پیشاپیش از تمامی عزیزانی که با نقد، تصحیح و پیشنهادهای خود ما را در انجام این وظیفه خطیر یاری می‌رسانند، سپاسگزاری می‌نماییم. لازم است از تمامی اندیشمندانی که تاکنون دانشگاه پیام‌نور را منزلگه اندیشه‌سازی خود دانسته و ما را در تولید کتاب و محتوای آموزشی درسی یاری نموده‌اند، صمیمانه قدردانی گردد. موفقیت و بهروزی تمامی دانشجویان و دانش‌پژوهان عزیز آرزوی همیشگی ما است.

**دانشگاه پیام‌نور**

# فهرست مطالب


| | |
|---|---|
| **پیشگفتار مؤلف** | **سیزده** |
| **فصل اول: DNA به‌عنوان مادهٔ ژنتیک** | **۱** |
| هدف کلی | ۱ |
| هدف‌های یادگیری | ۱ |
| ۱–۱ ساختار اسیدهای نوکلئیک | ۱ |
| ۱–۲ ساختمان اول اسیدهای نوکلئیک | ۳ |
| ۱–۳ ساختمان دوم اسیدهای نوکلئیک | ۴ |
| ۱–۴ ساختمان مولکولی DNA | ۵ |
| ۱–۵ انعطاف‌پذیری ساختمان DNA | ۸ |
| ۱–۶ شکل‌های مختلف DNA | ۹ |
| ۱–۷ دلایل تشکیل فرم‌های مختلف DNA | ۱۰ |
| ۱–۸ فرم A-DNA | ۱۱ |
| ۱–۹ فرم B-DNA | ۱۲ |
| ۱–۱۰ فرم C-DNA | ۱۳ |
| ۱–۱۱ فرم D-DNA | ۱۳ |
| ۱–۱۲ فرم E-DNA | ۱۳ |
| ۱–۱۳ فرم Z-DNA | ۱۴ |
| ۱–۱۴ DNAی سه‌رشته‌ای یا H-DNA | ۱۶ |
| ۱–۱۵ DNAی چهاررشته‌ای یا DNA-G | ۱۹ |
| ۱–۱۶ تعریف و ساختار ژن | ۲۰ |
| ۱–۱۷ انواع ژن‌ها (ژن‌های گسسته و ژن‌های پیوسته) | ۲۵ |
| خلاصهٔ فصل اول | ۲۶ |
| خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل اول | ۲۷ |
| **فصل دوم: ساختار ژنوم** | **۲۹** |
| هدف کلی | ۲۹ |
| هدف‌های یادگیری | ۲۹ |

۲-۱ ژنوم پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها ۲۹
۲-۲ ژنوم‌های پروکاریوتی ۳۱
۲-۳ ژنوم‌های یوکاریوتی ۳۲
۲-۴ دلیل تغییر اندازهٔ ژنوم ۳۴
۲-۵ توالی‌های تکراری در یوکاریوت‌ها ۳۵
۲-۵-۱ ساتلایت‌ها ۳۶
۲-۵-۲ مینی‌ساتلایت‌ها ۳۶
۲-۵-۳ میکروساتلایت‌ها ۳۶
۲-۵-۴ عناصر هسته‌ای پراکنده کوتاه (SINE) ۳۷
۲-۵-۵ عناصر هسته‌ای پراکنده بلند (LINE) ۳۸
۲-۶ خانواده‌های ژنی ۳۹
۲-۷ طبقه‌بندی خانواده‌های ژنی ۴۱
۲-۷-۱ خانواده‌های ژنی دارای محصولات یکسان ۴۱
۲-۷-۲ خانواده‌های ژنی دارای توالی‌هایی با همولوژی بالا ۴۱
۲-۷-۳ خانواده‌های ژنی دارای دُمین‌های حفاظت‌شده ۴۲
۲-۷-۴ خانواده‌های ژنی دارای موتیف‌های آمینو اسیدی کوچک ۴۲
۲-۷-۵ خانواده‌های ژنی خوشه‌ای ۴۳
۲-۷-۶ خانوادهٔ ژنی پراکنده ۴۳
۲-۷-۷ اَبَرخانواده‌های پراکنده و خوشه‌ای ۴۴
۲-۸ ژن‌های کاذب ۴۵
۲-۹ اندازه، ترکیب و تعداد ژن‌ها ۴۶
۲-۱۰ ژن‌های پارالوگ و ارتولوگ ۴۷
۲-۱۱ قطعات ژنی ۴۸
خلاصهٔ فصل دوم ۴۹
خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل دوم ۵۰

**فصل سوم: سازماندهی ژنوم هسته‌ای** **۵۳**
هدف کلی ۵۳
هدف‌های یادگیری ۵۳
۳-۱ کروماتین، کروموزوم‌ها و بسته‌بندی DNA ۵۳
۳-۲ بسته‌بندی DNA ۵۴
۳-۳ پروتئین‌های هیستونی و غیرهیستونی ۵۵
۳-۴ چگونگی بسته‌بندی DNA در سطح مولکولی ۵۸
۳-۵ گروه‌بندی نواحی هتروکروماتینی ۶۰
۳-۶ نوکلئوزوم‌ها، ساختارهای پویایی هستند ۶۲
۳-۷ تغییرات هیستونی و تأثیر آن بر بیان ژن‌ها ۶۳
۳-۸ سایر تغییرات هیستونی ۶۵
۳-۹ بازآرایی کروماتین ۶۵

خلاصهٔ فصل سوم ۶۷
خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل سوم ۶۸

**فصل چهارم: همانندسازی DNA** **۷۱**
هدف کلی ۷۱
هدف‌های یادگیری ۷۱
مقدمه ۷۱
۴-۱ مدل‌های همانندسازی ۷۲
۴-۲ همانندسازی دوطرفهٔ DNA ۷۵
۴-۳ مراحل همانندسازی DNA ۷۸
۴-۴ آنزیم‌ها و پروتئین‌های دخیل در فرایند همانندسازی DNA ۷۹
۴-۴-۱ آنزیم هلیکاز ۷۹
۴-۴-۲ آنزیم پریماز ۸۰
۴-۴-۳ پروتئین‌های متصل‌شونده به DNA تک‌رشته‌ای (SSBP) ۸۱
۴-۴-۴ DNA پلیمرازها ۸۱
۴-۵ DNA لیگاز ۸۵
۴-۶ توپوایزومرازها ۸۶
۴-۶-۱ انواع توپوایزومرازها ۸۷
۴-۷ آنزیم جیراز ۹۲
۴-۸ همانندسازی DNA در پروکاریوت‌ها ۹۳
۴-۸-۱ شروع همانندسازیDNA در پروکاریوت‌ها ۹۳
۴-۸-۲ مرحلهٔ طویل‌شدن در همانندسازی DNAی پروکاریوتی ۹۷
۴-۸-۳ مرحلهٔ خاتمهٔ همانندسازی DNA در پروکاریوت‌ها ۹۹
۴-۸-۴ همانندسازی به روش حلقهٔ چرخان ۱۰۱
۴-۹ همانندسازی DNA در یوکاریوت‌ها ۱۰۲
۴-۹-۱ آغاز همانندسازیDNA در یوکاریوت‌ها و تشکیل چنگال همانندسازی ۱۰۲
۴-۹-۲ مرحلهٔ طویل‌شدن در همانندسازی DNAی یوکاریوتی ۱۰۵
۴-۹-۳ خاتمهٔ همانندسازیDNA در یوکاریوت‌ها ۱۰۸
۴-۱۰ تلومر ۱۱۲
۴-۱۰-۱ تلومرها در موجودات مختلف ۱۱۳
خلاصهٔ فصل چهارم ۱۱۷
خودآزمایی چهار گزینه‌ای فصل چهارم ۱۱۸

**فصل پنجم: ژنوم برون‌هسته‌ای** **۱۱۹**
هدف کلی ۱۱۹
هدف‌های یادگیری ۱۱۹
مقدمه ۱۲۰
۵-۱ میتوکندری ۱۲۰
۵-۲ DNAی میتوکندریایی ۱۲۱

۵-۳ تکثیر DNAی میتوکندریایی ۱۲۳
۵-۴ آنزیم‌ها و ماشین‌آلات مسئول تکثیر mtDNA ۱۲۴
۵-۵ DNA-پلیمراز γ ۱۲۶
۵-۶ نقش و عملکرد DNA-هلیکاز TWINKLE ۱۲۷
۵-۷ پروتئین متصل‌شونده به DNA تک‌رشته‌ای میتوکندریایی (mtSSB) ۱۲۷
۵-۸ تکثیر mtDNA با روش جابه‌جایی رشته ۱۲۸
۵-۹ خاتمهٔ تکثیر mtDNA ۱۳۰
۵-۱۰ توپوایزومرازهای میتوکندریایی ۱۳۱
۵-۱۱ چگونگی تنظیم و بیان ژن‌های میتوکندریایی ۱۳۲
۵-۱۲ چگونگی توارث ژن‌های میتوکندری ۱۳۴
۵-۱۳ آسیب‌های میتوکندریایی و mtDNA ۱۳۵
۵-۱۴ ترمیم چین و چروک پوست و ریزش مو با احیای عملکرد میتوکندری ۱۳۷
۵-۱۵ بیماری‌های ژنتیکی ناشی از نقص در میتوکندری ۱۳۷
۵-۱۶ کلروپلاست ۱۳۸
۵-۱۷ اندازه و آرایش cpDNA ۱۴۰
۵-۱۸ ژن‌های موجود در ژنوم کلروپلاست ۱۴۲
۵-۱۹ انتقال و ادغام ژن از کلروپلاست‌ها به هستهٔ سلولی ۱۴۳
۵-۲۰ چگونگی توارث ژن‌های کلروپلاستی ۱۴۴
۵-۲۱ ماشین رونویسی کلروپلاست ۱۴۵
خلاصهٔ فصل پنجم ۱۴۷
خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل پنجم ۱۴۸

**فصل ششم: جهش** **۱۵۱**
هدف کلی ۱۵۱
هدف‌های یادگیری ۱۵۱
۶-۱ جهش ۱۵۱
۶-۲ انواع جهش از جنبه‌های مختلف ۱۵۲
۶-۳ عوامل جهش‌زا ۱۵۸
۶-۳-۱ عوامل جهش‌زای خودبه‌خودی ۱۵۸
۶-۴ جهش‌های القایی ۱۶۱
۶-۴-۱ عوامل فیزیکی ۱۶۱
۶-۴-۲ عوامل شیمیایی ۱۶۲
۶-۵ نقش لغزش در تغییر تکرارهای سه‌تایی ۱۶۵
۶-۶ سرعت جهش ۱۶۷
۶-۷ اهمیت جهش در تکامل ژنوم ۱۶۸
خلاصهٔ فصل ششم ۱۶۹
خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل ششم ۱۷۰

**فصل هفتم: ترمیم آسیب DNA** ۱۷۱
هدف کلی ۱۷۱
هدف‌های یادگیری ۱۷۱
۷–۱ انواع آسیب DNA ۱۷۱
۷–۲ مکانیزم‌های بروز آسیب‌های DNA ۱۷۳
۷–۳ مکانیزم‌های ترمیم DNA ۱۷۵
۷–۳–۱ ترمیم برگشت مستقیم ۱۷۵
۷–۳–۲ ترمیم برش بازی (BER) ۱۷۷
۷–۴ ترمیم برش نوکلئوتیدی (NER) ۱۷۹
۷–۵ سیستم ترمیم گلوبال ۱۸۱
۷–۶ سیستم ترمیم مرتبط با نسخه‌برداری ۱۸۲
۷–۷ ترمیم جفت‌شدن اشتباهی (MMR) ۱۸۴
۷–۷–۱ ترمیم جفت‌شدن اشتباهی در پروکاریوت‌ها ۱۸۴
۷–۸ ترمیم شکستگی تک‌رشته‌ای (SSBR) ۱۸۷
۷–۹ ترمیم شکستگی دورشته‌ای (DSBR) ۱۸۸
۷–۹–۱ ترمیم با استفاده از نوترکیبی همولوگ یا همسان (HR) ۱۸۸
۷–۹–۲ ترمیم با استفاده از اتصال انتهای غیرهمولوگ یا غیرهمسان (NHEJ) ۱۹۰
۷–۱۰ ترمیم DNA با استفاده از پاسخ SOS ۱۹۲
خلاصهٔ فصل هفتم ۱۹۵
خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل هفتم ۱۹۷

**فصل هشتم: نوترکیبی** ۱۹۹
هدف کلی ۱۹۹
هدف‌های یادگیری ۱۹۹
مقدمه ۱۹۹
۸–۱ نوترکیبی همساخت یا همولوگ ۲۰۰
۸–۲ نوترکیبی غیرهمساخت یا غیرهمولوگ ۲۰۲
۸–۳ ویژگی‌های نوترکیبی غیرهمساخت یا غیرهمولوگ ۲۰۳
۸–۴ نوترکیبی جایگاه ویژه ۲۰۴
۸–۵ انواع نوترکیبی جایگاه ویژه ۲۰۴
۸–۶ کاربردهای نوترکیبی جایگاه ویژه ۲۰۵
۸–۷ مراحل نوترکیبی جایگاه ویژه ۲۰۵
۸–۸ ترانسپوزون‌ها ۲۰۶
۸–۹ انواع ترانسپوزون‌ها در یوکاریوت‌ها ۲۰۷
۸–۱۰ انواع ترانسوپوزون‌ها در پروکاریوت‌ها ۲۱۰
۸–۱۱ انتقال افقی ژن در پروکاریوت‌ها ۲۱۲
۸–۱۱–۱ ترانسفورمیشن (انتقال بی‌واسطه یا انتقال برهنه) ۲۱۳
۸–۱۱–۲ ترانس‌داکشن (انتقال با واسطه) ۲۱۵

۸-۱۱-۳ کانجوگیشن (هم‌یوغی) ۲۱۷
۸-۱۲ اهمیت و کاربرد هم‌یوغی ۲۲۲
خلاصهٔ فصل هشتم ۲۲۲
خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل هشتم ۲۲۴

**فصل نهم: ژنتیک ویروس‌ها ۲۲۵**
هدف کلی ۲۲۵
هدف‌های یادگیری ۲۲۵
مقدمه ۲۲۵
۹-۱ ساختمان و عمل ویروس‌ها ۲۲۶
۹-۲ تکثیر ویروس‌ها ۲۲۷
۹-۳ آنزیم‌های ترنس‌کریتپاز ۲۲۸
۹-۴ تکثیر معکوس ۲۲۹
۹-۵ ژنوم ویروس‌ها ۲۳۰
۹-۶ گروه‌بندی ویروس‌ها بر اساس نوع ژنوم آن‌ها ۲۳۱
۹-۶-۱ گروه I: ویروس‌های دارای DNAی دورشته‌ای (dsDNA) ۲۳۲
۹-۶-۲ گروه II: ویروس‌های دارای DNAی تک‌رشته‌ای (ssDNA) (+) ۲۳۳
۹-۶-۳ گروه III: ویروس‌های دارای RNAی دورشته‌ای (dsRNA) ۲۳۵
۹-۶-۴ گروه IV: ویروس‌های دارای RNAی تک‌رشته‌ای (ssRNA) (+) دارای تکثیر با ... ۲۳۶
۹-۶-۵ گروه V: ویروس‌های دارای RNAی تک‌رشته‌ای (ssRNA) (-) ۲۳۶
۹-۶-۶ گروه VI: ویروس‌های دارای RNAی تک‌رشته‌ای (+) با واسطه DNA (-) ۲۳۷
۹-۶-۷ گروه VII: ویروس‌های دارای DNAی دارای شکاف (Gapped DNA) ۲۳۷
۹-۷ اندازهٔ ژنوم ویروس‌ها ۲۳۹
۹-۸ ساختار دوم و سوم ۲۳۹
۹-۹ تغییرات در انتهای ژنوم ویروس ۲۴۱
۹-۱۰ پروتئین‌های غیرکووالانسی مرتبط با ژنوم ویروس ۲۴۳
۹-۱۱ ژنوم‌های قطعه‌بندی‌شده ۲۴۴
۹-۱۲ توالی‌های تکراری ۲۴۴
خلاصهٔ فصل نهم ۲۴۶
خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل نهم ۲۴۷

**فصل دهم: مفاهیم ژنومیکس، پروتئومیکس و بیوانفورماتیک ۲۴۹**
هدف کلی ۲۴۹
هدف‌های یادگیری ۲۴۹
۱۰-۱ بیوانفورماتیک ۲۴۹
۱۰-۲ چگونگی پیدایش دانش بیوانفورماتیک ۲۵۱
۱۰-۳ اهداف بیوانفورماتیک ۲۵۲
۱۰-۴ کاربردهای بیوانفوماتیک ۲۵۳
۱۰-۵ ژنومیکس و پروتئومیکس ۲۵۴

۱۰-۵-۱ ژنومیکس ۲۵۵
۱۰-۵-۲ آنالیز ریزآرایه ۲۵۷
۱۰-۵-۳ پروتئومیکس ۲۵۹
۱۰-۶ تعیین ترکیب اسیدآمینه‌ای یک پروتئین ۲۶۲
۱۰-۷ تعیین توالی اسیدهای آمینه ۲۶۲
۱۰-۸ فارماکوژنومیکس ۲۶۴
خلاصهٔ فصل دهم ۲۶۵
خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل دهم ۲۶۶

**پاسخنامه** **۲۶۷**
**منابع** **۲۶۸**

## پیشگفتار مؤلف

دانش ژنتیک مولکولی که به مطالعهٔ ساختار و عملکرد ژن‌ها می‌پردازد؛ افق‌های جدیدی را در زمینه‌های پزشکی، کشاورزی و زیست‌شناسی مولکولی گشوده و به ما امکان داده است تا به‌سرعت به سؤالات بنیادی در این حوزه‌ها پاسخ دهیم.

هدف از تألیف این اثر، فراهم‌آوردن یک منبع جامع و قابل‌فهم برای دانشجویان، پژوهشگران و هر علاقمند به علم ژنتیک است. این کتاب بر اساس سرفصل‌های مصوب وزارت علوم تهیه و تألیف‌شده و برای کلیه گرایش‌های کارشناسی زیست‌شناسی و پزشکی قابل استفاده می‌باشد. در تمام نوشتار کتاب سعی‌شده مفاهیم پیچیده، با زبانی ساده و توضیحات کاربردی بیان شوند تا درک عمیق‌تری از آن‌ها برای خوانندگان فراهم شود.

در این کتاب به مواردی از این دست پرداخته شده است: آشنایی با مباحث ژنتیک مولکولی از قبیل ساختار اسیدهای نوکلئیک، فرم‌های مختلف DNA، تعریف و ساختار ژن‌ها، انواع ژن‌های گسسته و پیوسته، ژن‌های پارالوگ و ارتولوگ، ساختار ژنوم، مقایسه ژنوم پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها، سازماندهی ژنوم هسته‌ای، ژنوم برون‌هسته‌ای، همانندسازی DNA با جزئیات، انواع جهش و دلایل بروز آن و نیز پیامدهای آن‌ها، انواع آسیب‌های وارده یه DNA و مکانیزم‌های ترمیم و اصلاح آن‌ها، نوترکیبی و کارایی آن برای سلول؛ ژنتیک ویروس‌ها و مفاهیم ژنومیکس، پروتئومیکس، بیوانفورماتیک و ...

گرچه تلاش بر آن بود تا کتابی مناسب تهیه و تألیف شود، اما قطعاً این اثر خالی از کاستی نیست. بدین‌روی از همهٔ اساتید، دانشجویان و خوانندگان گران‌قدر درخواست دارد تا با پیشنهادات خود، اینجانب را در بهبود کیفیت این اثر یاری رسانند. پیشاپیش مراتب سپاسگزاری خود را از نظرات ارزشمند سروران اعلام می‌نمایم.

امیدوارم این اثر بتواند ابزارهای لازم برای تفکر نقادانه و پژوهش در این حوزه را برای خوانندگان فراهم آورد و الهام‌بخش نسل جدیدی از دانشمندان و پژوهشگران باشد و به‌عنوان یک منبع ارزشمند، در راستای گسترش علم و دانش در حوزه ژنتیک مولکولی مورد استفاده قرار گیرد. با آرزوی پیروزی و سربلندی برای همه پژوهشگران جوان، امیدوارم که علم ژنتیک بتواند به حل چالش‌های مهم جهانی کمک کند.

**با نهایت فروتنی: مولف**

# فصل اول

# DNA به‌عنوان مادهٔ ژنتیک

**هدف کلی**

آشنایی با ساختار DNA، تعریف ژن و انواع آن

**هدف‌های یادگیری**

آنچه در این فصل خواهیم آموخت:

۱. آشنایی با ساختار DNA به‌عنوان مادهٔ ژنتیک

۲. فرم‌های مختلف DNA (B, Z, A)

۳. اندازه و ترکیب ژنوم و تعداد ژن‌ها

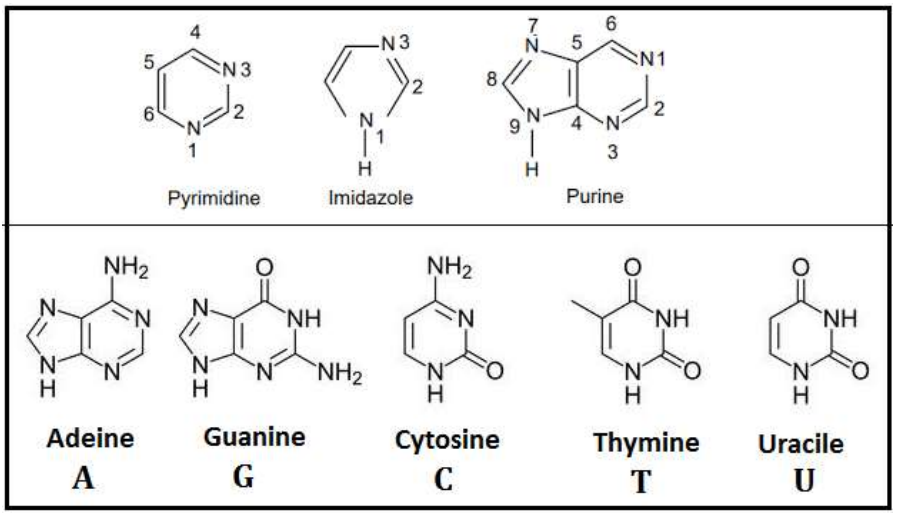
۴. تعریف و ساختار ژن

۵. انواع ژن‌ها (ژن‌های گسسته و ژن‌های پیوسته).

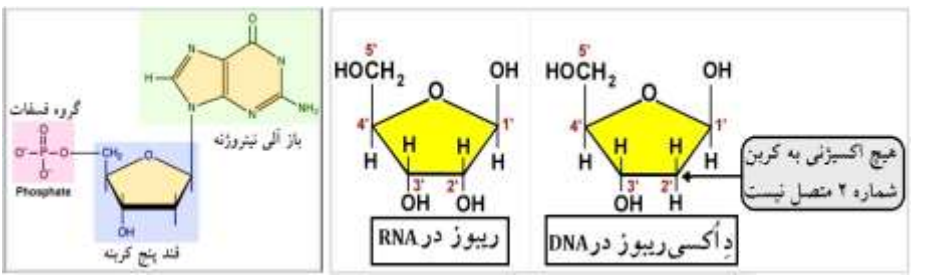
## ۱-۱ ساختار اسیدهای نوکلئیک

مولکول‌های DNA و RNA از زیرواحدهایی به‌نام نوکلئوتید ساخته شده است. نوکلئوتیدها، مولکول‌های آلی هستند که از سه زیر واحد مولکولی تشکیل شده‌اند: یک باز آلیِ نیتروژنه، یک قند پنج‌کربنه و یک گروه فسفات. چهار باز آمینه در نوکلئوتیدهای DNA عبارت‌اند از گوانین(G)، آدنین (A)، سیتوزین (C) و تیمین (T). یادآور می‌شود در ساختار RNA، اوراسیل (U) به‌جای تیمین قرار می‌گیرد. بازهای تشکیل‌دهندهٔ نوکلئوتیدها می‌توانند از یک حلقهٔ شش‌تایی پیریمیدینی (مانند سیتوزین، تیمین یا اوراسیل) و یا از دو حلقهٔ

شش‌تایی و پنج‌تایی پیریمیدین و ایمیدازول به‌نام پورین (آدنین و گوانین) تشکیل شده باشند (شکل ۱–۱). قسمت قند در ساختمان RNA از یک حلقهٔ پنج‌تایی ریبوز و در ساختمان DNA، از دی‌اُکسی ریبوز ساخته می‌شود. جزء فسفات به‌صورت اسیدفسفریک استری شده است (شکل ۱–۲). نوکلئوتیدهای حاصل از بازها را به‌صورت آدنوزین مونوفسفات، گوانوزین مونوفسفات، اوریدین مونوفسفات و ... نشان می‌دهند.




**شکل ۱–۱.** ساختار شیمیایی بازهای تشکیل دهندهٔ نوکلئوتیدها




**شکل ۱–۲.** شمای کلی یک نوکلئوتید و تفاوت ساختار قند آن در DNA و RNA.

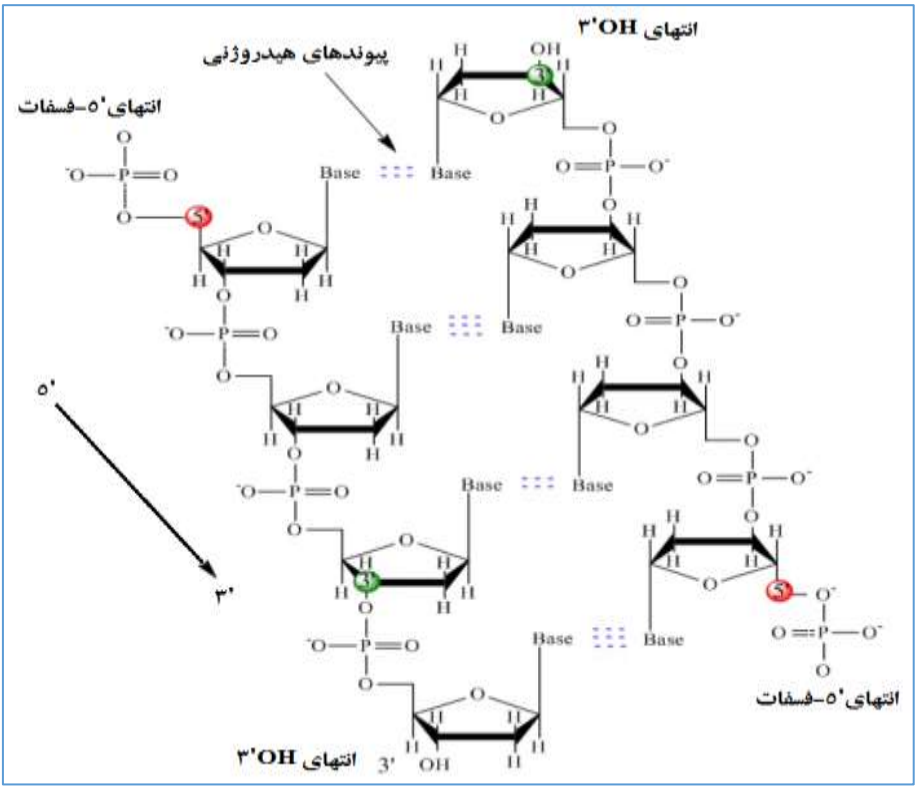
**نکته:** در ساختار قند پنج کربنهٔ DNA و در موقعیت کربن شماره ۲ آن، اتم اکسیژن وجود ندارد. نبود اکسیژن در این موقعیت، این امکان را به رشتهٔ DNA می‌دهد که بتواند به‌راحتی چرخش فضایی داشته و بنابراین به فرم مارپیچ درآید. دورشته‌ای‌بودن و امکان پیچش DNA، باعث پایداری بسیار بیشتر این ماکرومولکول در مقایسه با RNA شده و به‌همین‌دلیل از نظر تکاملی؛ مولکول DNA به‌عنوان عامل وراثت پایدار در موجودات مختلف و به‌خصوص در موجودات عالی می‌باشد.

## ۱-۲ ساختمان اول اسیدهای نوکلئیک

برای تشکیل یک رشتهٔ DNA یا RNA، نوکلئوتیدها به یکدیگر متصل و گروه‌های فسفات و قند به شکل متناوب در چهارچوب DNA تکرار می‌شوند. چگونگی توالی[1] (ترتیب یا ترداف) نوکلئوتیدها در یک زنجیرهٔ پُلی‌نوکلئوتیدی را ساختار اول می‌نامند. ترتیب این بازها تعیین می‌کند که چه کُدهای ژنتیکی در یک رشته DNA وجود دارند. به‌عنوان مثال، دستورالعمل‌های موجود در DNAی ژنوم انسان شامل حدود ۳ میلیارد باز و حدود ۲۰.۰۰۰ ژن است که بر روی ۲۳ جفت کروموزوم قرار گرفته‌اند.

در ایجاد ساختار اول، پیوندهای فسفو دی‌استر نقش دارند. برای ایجاد این ساختار، نوکلئوتیدهای شرکت‌کننده باید به‌صورت تری‌فسفاته (NTP یا dNTP) باشند. در ساختمان اول، گروه هیدروکسیل ' C۳ نوکلئوتید اول؛ به فسفات 'C۵ نوکلئوتید بعدی متصل می‌شود و یک پل فسفات، بین دو نوکلئوتید ایجاد می‌گردد. زنجیرهٔ به‌وجودآمده در این حالت قطبی است و دارای یک انتهای '۵-فسفات و یک انتهای OH-'۳ آزاد است (شکل ۱-۳).

1. Sequnce




**شکل ۱-۳.** قطبیت اسیدهای نوکلیئک و گروه هیدروکسیل ' C۳ فسفات ' C۵ آن.

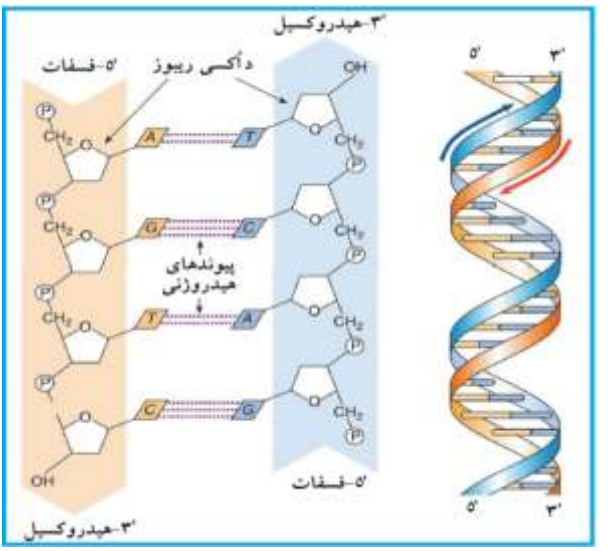
آنزیم‌های اگزونوکلئازی و اندونوکلئازی می‌توانند با شکستن پیوندهای فسفودی‌استری DNA و RNAهای تک‌رشته‌ای و دورشته‌ای را تجزیه کنند. در محیط‌های قلیایی، پیوندهای فسفودی‌استریِ RNA، ناپایدار است و به‌سرعت تجزیه می‌شود؛ درحالی‌که DNA در محدودهٔ گسترده‌ای از pH پایدار باقی می‌ماند.

## ۱-۳ ساختمان دوم اسیدهای نوکلئیک

منظور از ساختمان دوم، جفت‌شدن زنجیره‌های مکملِ DNA یا RNA و تشکیل پیوند هیدروژنی بین بازهای آلی یک رشته با رشتهٔ دوم است. برای تشکیل ساختمان دوم، دو زنجیره باید به‌صورت **موازی و ناهمسو**[1] (موازی-معکوس) قرار گیرند تا حداکثر پیوند

1. Antiparallel

هیدروژنی، بین گروه‌های دهنده و گیرنده در بازهای مکمل ایجاد شود. در مورد DNA و در حالت دو رشته‌ای؛ DNA به‌صورت یک ساختار مارپیچی دو رشته‌ای است که حول یک محور فرضی به‌صورت راست‌گرد یا چپگرد، می‌چرخد. DNAی راست‌گرد خلاف جهت عقربه‌های ساعت پیچش دارد، درحالی‌که DNAی چپ‌گرد در جهت عقربه‌های ساعت می‌چرخد (شکل ۱-۴).




**شکل ۱-۴.** ساختمان دوم اسیدهای نوکلئیک و طرح موازی- معکوس آن‌ها.

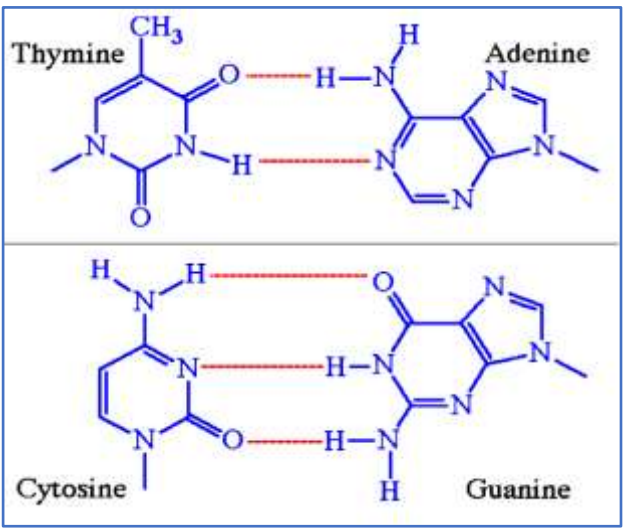
## ۱-۴ ساختمان مولکولی DNA

در آلمان و در سال ۱۸۶۹ میلادی یک دانشمند سوئیسی به‌نام جان فردریک میشر[1]، موفق به جداسازی و شناسایی مولکول DNA شد. بعدها و در سال ۱۹۵۳ نیز دو دانشمند امریکایی به‌نام واتسون و کریک[2] برای نخستین بار، ساختمان مولکولی DNA را مشخص و برای آن یک الگو پیشنهادکردند. الگوی ساختاری که این دو دانشمند موفق به کشف آن‌شدند، مدل کنونی DNA یا همان مدل مارپیچ دو رشته‌ای اسید نوکلئیک یا مارپیچ مضاعف[3] بود که در آن؛ جفت‌بازهایی از اسیدهای نوکلئیک، تشکیل یک دو رشتهٔ مارپیچ را می‌دهند. البته در

1. Johannes Friedrich Miescher
2. James Watson and Francis Crick
3. Nucleic acid double helix

سال‌های اخیر DNAی سه و چهار رشته‌ای نیز در سلول‌ها شناخته شده‌اند که در بخش‌های بعدی در مورد آن‌ها به اختصار صحبت خواهد شد.

بر اساس مدل پیشنهادی واتسون–کریک، DNA همانند نردبانی مارپیچی است که از دو رشتهٔ پلی‌نوکئوتیدی تشکیل شده است. این دو رشته، مکمل و ناهمسو می‌باشند که حول یک محورِ فرضیِ طولی؛ پیچیده‌اند. به این مدل، مارپیچ دورشته‌ای (دوگانه) نیز می‌گویند، که در هرستون یا رشتهٔ این نردبان، قند و فسفاتِ نوکلئوتیدها با پیوند فسفودی‌استر به هم متصل‌اند و پله‌های آن؛ بازهای آلی نیتروژن‌دار هستند که با پیوند هیدروژنی به هم متصل می‌شوند. در شبکهٔ ساختمانی که دو رشتهٔ DNA را به هم متصل می‌کند، بازهای آدنین و تیمین با دو پیوند هیدروژنی؛ و بازهای گوانین و سیتوزین با سه پیوند هیدروژنی باهم ارتباط دارند (شکل ۱–۵). پیوندهای هیدروژنی بین بازهای آدنین– تیمین و گوانین– سیتوزین را به‌نام شبکهٔ پیوند هیدروژنی واتسون– کریک می‌خوانند.




**شکل ۱–۵.** ساختار هندسی بازهای آلی چهارگانه که در اسیدهای نوکلئیک وجود دارند.

انرژی لازم جهت پایداری ساختمان دو رشته‌ای DNA، عمدتاً از تشکیل پیوندهای هیدروژنی بین بازها و از تأثیر متقابل بازها بر یکدیگر؛ که در هر رشته از DNA قرار دارند تأمین می‌شود. شکسته‌شدن پیوندهای هیدروژنی بین بازها سبب ناپایداری و ذوب DNA

می‌شود و این پدیده را **غیر طبیعی‌شدن (دناتوره)**[1] می‌نامند. افزایش درجه حرارت و یا واکنش برخی از مواد شیمیایی با بازهای DNA، می‌توانند سبب ناپایداری و ذوب DNA شوند. انرژی لازم جهت شکستن پیوندهای هیدروژنی بین آدنین- تیمین (AT)، برابر با ۵ کیلو کالری بر مول و برای شکستن پیوندهای گوانین- سیتوزین (CG) برابر با ۱۹ کیلو کالری بر مول تخمین زده شده است.

تفاوت پایداری انرژی بین بازهای CG و AT اهمیت پیوندهای هیدروژنی سه‌گانه را بین CG آشکار می‌سازد. هرچه میزان درصد بازهای CG در DNA بیشتر باشد، ساختمان DNA از پایداری بیشتری (شامل نقطه ذوب) برخوردار می‌شود و یکی از تفاوت‌های DNA در موجودات زنده؛ در مقدار درصد بازهای گوانین- سیتوزین یا آدنین- تیمین است.

در اثر افزایش درجهٔ حرارت، ابتدا ناحیه‌ای که AT در آن قرار دارند و دارای دو پیوند هیدروژنی هستند، ازهم گسیخته می‌شوند. اگر DNA از نظر بازهای آدنین- تیمین غنی باشد؛ این گسستگی در نواحی مختلف ساختمان دورشته‌ای رخ می‌دهد. در این ناحیه، DNA به‌طور ناقص از هم باز می‌شود و با سردکردن می‌توان DNA را به حالت اصلی خود برگرداند. این عمل را که در آن از دو DNAی تک‌رشته، یک DNAی دورشته‌ای حاصل می‌شود؛ **طبیعی شدن**[2] می‌نامند. پس از ذوب کامل بازهای AT، بازهای CG شروع به ذوب‌شدن می‌کنند و در پایان؛ دو رشتهٔ DNA به‌طور کامل از هم جدا می‌شوند و تشکیل حلقه‌های نامنظمی می‌دهند و هررشته در داخل خود ایجاد پیوندهای هیدروژنی می‌نماید. در این حالت با سردکردن DNA، نمی‌توان ساختمان دورشته‌ای را دوباره به‌دست آورد زیرا با ذوب کامل، DNA کاملاً دناتوره شده است.

پیوندهای گلیکوزیدی که باعث اتصال جفت‌بازهای آلی به قندهای مربوط به آن‌ها می‌شوند، دقیقا و صد در صد در مقابل هم قرار ندارند (دو پیوند در امتداد یک خط فرضی نیستند)، درنتیجه اسکلت‌های قند- فسفات دو زنجیره؛ در دو سوی مارپیچ به‌گونه‌ای قرار می‌گیرند که دو **شیار**[3] نامساوی (از نظر بزرگی و گودی) بین آن‌ها تشکیل می شود (شکل ۱-۶) کف **شیار بزرگ**[4] را، اتم‌های نیتروژن و اکسیژن موجود در نوک بازهای آلی (منظور از نوک، اتم‌هایی هستند که در دورترین فاصله از پیوند گلیکوزیدی قرار دارند) پوشانده‌اند.

1. Denaturation
2. Naturation
3. Groove
4. Major groove