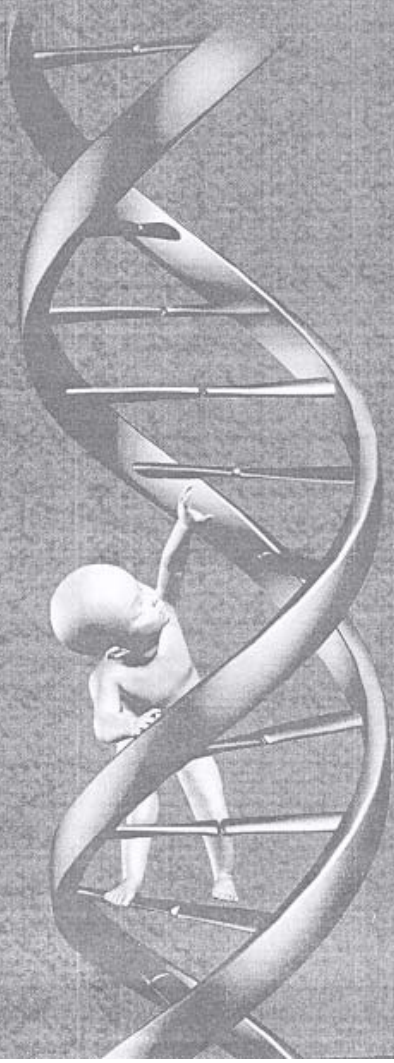
وزارت علوم، تحقیقات و فنّاوری

بنیاد دانشنامهٔ بزرگ فارسی

پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فنّاوری

دانشنامه

زیست فنّاوری و ژنتیک



جلد اوّل

وزارت علوم، تحقیقات و فنّاوری

بنیاد دانشنامهٔ بزرگ فارسی

پژوهشگاه ملّی مهندسی ژنتیک و زیست‌فنّاوری

*دانشنامهٔ زیست‌فنّاوری و ژنتیک

شورای علمی: دکتر محمدحسین صنعتی؛ دکتر علیرضا زمردی‌پور؛ دکتر عباس شجاع‌الساداتی؛ دکتر علی فرازمند؛ دکتر بهروز قابوسی؛ دکتر بهمن یزدی صمدی

دبیران طرح: دکتر کامبیز بنی‌هاشمی، دکتر فرهاد مهدی‌پور دستجردی

ویراستاران ادبی: اصغر اسمعیلی تازه‌کندی، شیده شهریاری

ویراستاران صوری: سعیده سلامت، سریر کریمی

نمونه‌خوانها: سعیده سلامت، نسترن گلریز

استخراج فهرست موضوعی و واژه‌نامه: سعیده سلامت

صفحه‌آرا و کارشناس دبیرخانه: ربابه ابوطالبی

واژه‌نگاران: نسترن حاجی‌زاده سابق، سهیلا شمس‌الله، گوهر نصرتی، فرشته اسدی جوزانی

ناشران: بنیاد دانشنامهٔ بزرگ فارسی، پژوهشگاه ملّی مهندسی ژنتیک و زیست‌فنّاوری

چاپخانه: آثار برتر چاپ

لیتوگرافی: شمیم

چاپ اول: ۱۳۸۷

شمارگان: ۳۰۰۰

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۵۵۱۵-۰۳۲ (۲ج.) ISBN: 978-964-5515-032 (2 vol.set)

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۵۵۱۵-۰۶۳ (ج.۱) ISBN: 978-964-5515-063 (vol.1)

بهای دوره دوجلدی: ۴۵۰٫۰۰۰ ریال

حق چاپ محفوظ است.

دانشنامهٔ زیست‌فنّاوری و ژنتیک/ شورای علمی محمدحسین صنعتی [و دیگران]؛ دبیران طرح کامبیز بنی‌هاشمی، فرهاد مهدی‌پور دستجردی.- تهران: بنیاد دانشنامهٔ بزرگ فارسی، پژوهشگاه ملّی مهندسی ژنتیک و زیست‌فنّاوری، ۱۳۸۷.
۲ج.: مصور، جدول، نمودار؛ ۲۲×۲۹ س‌م.
۴۵۰۰۰۰ ریال
شابک: (دوره) ۹۷۸-۹۶٤-۵۵۱۵-۰۳-۲
(ج.۲) ۹۷۸-۹۶٤-۵۵۱۵-۰۷-۰ و (ج.۱) ۹۷۸-۹۶٤-۵۵۱۵-۰۶-۳
فیپا
شورای علمی: محمدحسین صنعتی، علیرضا زمردی‌پور، عباس شجاع‌الساداتی، علی فرازمند، بهروز قابوسی، بهمن یزدی‌صمدی
پشت جلد به انگلیسی: Encyclopedia of Biotechnology and Genetics
نمایه.
واژه‌نامه.
۱. تکنولوژی زیستی- دایرةالمعارفها ۲. ژنتیک- دایرةالمعارفها
الف- صنعتی، محمدحسین، ۱۳۳۷- ب- بنی‌هاشمی، کامبیز، ۱۳٤۷-
ج. مهدی‌پور دستجردی، فرهاد، ۱۳٤۶- د- پژوهشگاه ملّی مهندسی ژنتیک و زیست‌فنّاوری
هـ. بنیاد دانشنامهٔ بزرگ فارسی
Tp۲٤۸/۱۶/د۲ ۶۶۰/۶۰۳ شماره کتابشناسی ملّی ۱۲۶۴۳۶۶

○ **بنیاد دانشنامهٔ بزرگ فارسی:** تهران، خیابان ولی‌عصر، سه‌راه زعفرانیه، ساختمان دکتر محمود افشار، شماره ۱۷۵۳، طبقه سوم

تلفن: ۱۹ و ۲۲۷۱۷۱۱۷ **دورنگار:** ۲۲۷۱۱۳۱۱ **کد پستی:** ۱۹۶۱۷-۳۳۱۷۱

نشانی الکترونیکی: www.bdbf.org.ir

○ **پژوهشگاه ملّی مهندسی ژنتیک و زیست‌فنّاوری:** تهران، کیلومتر ۱۷ اتوبان تهران- کرج، شهرک پژوهش

تلفن: ۴۴۵۸۰۳۰۱-۱۰ **دورنگار:** ۴۴۵۸۰۳۹۹ **کد پستی:** ۴۷۹۸۱۱۰۸۷۲

صندوق پستی: ۱۴۹۶۵/۱۶۱ **نشانی الکترونیکی:** www.nigeb.ac.ir

اعضای شورای علمی

دکتر صنعتی، محمدحسین
مدیر طرح و عضو هیئت علمی پژوهشگاه ملّی مهندسی ژنتیک و زیست‌فنّاوری و ویراستار علمی بخش مهندسی ژنتیک و ژنتیک پزشکی

دکتر یزدی‌صمدی، بهمن
عضو هیئت علمی دانشگاه تهران و ویراستار علمی بخش زیست‌فنّاوری کشاورزی

دکتر قابوسی، بهروز
عضو هیئت علمی مؤسسه سرم‌سازی رازی و ویراستار علمی بخش مهندسی زیست‌فنّاوری دام و آبزیان

دکتر شجاع‌السادانی، سیدعباس
عضو هیئت علمی دانشگاه تربیت مدرس و ویراستار علمی بخش زیست‌فنّاوری صنعت و معدن و محیط زیست

دکتر فرازمند، علی
عضو هیئت علمی دانشگاه تهران و ویراستار علمی بخش ژنتیک انسانی و فنون زیست‌فنّاوری

دکتر زمردی‌پور، علیرضا
عضو هیئت علمی پژوهشگاه ملّی مهندسی ژنتیک و فنّاوری زیستی و ویراستار علمی بخش علوم پایه زیست‌فنّاوری

دکتر اربابی قهرودی، مهدی
عضو هیئت علمی پژوهشگاه ملّی مهندسی ژنتیک و زیست‌فنّاوری

مؤلفان و مترجمان

الف- اعضای هیئت علمی

دکتر ابراهیم‌زاده، حسن
دانشگاه تهران

دکتر احمدیان تهرانی، پریچهره
دانشگاه تهران

دکتر احمدیان، غلامرضا
پژوهشگاه ملّی مهندسی ژنتیک و زیست‌فنّاوری

دکتر اکبرزاده، عظیم
انستیتو پاستور ایران

دکتر بنی‌هاشمی، کامبیز
بنیاد دانشنامهٔ بزرگ فارسی

دکتر جلال، راضیه
دانشگاه فردوسی مشهد

دکتر جهانشاهی، محسن
دانشگاه مازندران

دکتر جوان نیکخواه، محمّد
دانشگاه تهران

دکتر حجاروه، قربانعلی
دانشگاه تهران

دکتر حیدری، علی‌احسان
بنیاد دانشنامهٔ بزرگ فارسی

دکتر خدابنده، مهوش
پژوهشگاه ملّی مهندسی ژنتیک و زیست‌فنّاوری

دکتر درخشنده‌پیکر، پوپک
دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر رحیم، گلاره
پژوهشگاه ملّی مهندسی ژنتیک و زیست‌فنّاوری

دکتر رحیمیان مشهدی، حمید
دانشگاه تهران

دکتر رضایی، عبدالمجید
دانشگاه صنعتی اصفهان

دکتر رضوان، حوری
سازمان انتقال خون ایران

دکتر زمردی‌پور، علیرضا
پژوهشگاه ملّی مهندسی ژنتیک و زیست‌فنّاوری

دکتر سرمد نبوی، محمد
دانشگاه پیام نور مشهد

دکتر سهیلی، زهرا- سهیلا
پژوهشگاه ملّی مهندسی ژنتیک و زیست‌فنّاوری

دکتر شجاع‌السادانی، سیدعباس
دانشگاه تربیت مدرس

دکتر شریعت‌زاده، سیدمحمدعلی
دانشگاه اراک

دکتر شریفی تهرانی، عباس
دانشگاه تهران

Swanson, C.P.; Merz, T; Yong, W.J. *Cytogenetics, The chromosome in division, inheritance and evolution*. London: Prentice-Hall Inc. 1981.
Verma, R.S. *The genome*. New York: VCH Publisher. 1990.
Walker, T.G. "Chromosomes and evolution; in prendoplites. In Sharma A (eds), Chromosomes in evolution of eukaryotic groups". *Boca Raton*. FL: CRC Press. 1989.
Wagner, R.P.; [et al]. *Chromosomes*. A synthesis: New York: Willey-Liss. 1993.
White, M.J.D. *Animal Cytology and Evolution*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press. 1973.
Zou, S.; Li, S.; Cai, W.; Zhan, J.; Yang, H. "Establishment of fertile tetraploid population of blunt snout bream (Megalobrama amlycephala)". *Aquaculture*.2004. 238. 155-164.

حسین مزدارانی

بیان ژن

کل فرایندی که به موجب آن اطلاعات موجود در یک ژن خاص به یک پروتئین خاص انتقال می‌یابد را بیان ژن گویند. یکی از اصول اساسی زیست‌شناسی یاخته‌ای مولکولی این است که اعمال و خواص هر یاخته از طریق پروتئینهای آن یاخته مشخص می‌شود. پروتئینها تقریباً در همهٔ فرایندهای زیستی نقشهای مهم دارند. آنها واکنشهای شیمیایی را کاتالیز می‌کنند، برای ساختمان و پایداری یاخته‌ها حیاتی هستند، جذب و ذخیره مولکولهای اساسی را تنظیم می‌کنند و مسئول فرایندهای رشد و تکامل‌اند. بنابراین ساخت پروتئینها اهمیت زیادی برای تمام یاخته‌ها دارد. ترکیب، ساختمان و همهٔ اعمال پروتئینهای یاخته‌ای از طریق اطلاعات ژنتیکی موجود در توالی بازهای دی.ان.ا مشخص می‌شود. دی.ان.ا به طور مستقیم به پروتئینها ترجمه نمی‌شود، بلکه در فرایند نسخه‌برداری یک مولکول آر.ان.ای پیک از دی.ان.ای ژنومیک نسخه‌برداری می‌شود. ریبورومها توالی نوکلئوتیدها در مولکول آر.ان.ای پیک را به توالی آمینواسیدها ترجمه و زنجیر پروتئینی را تولید می‌کنند. باید دانست بیان ژنها به وسیلهٔ یک شبکه منظم آبشاری کنترل می‌شوند. طبیعت مولکولی این شبکه تنظیمی به میزان زیادی ناشناخته است، ولی به نظر می‌رسد از ژنهایی تشکیل شده‌اند که محصولاتی تولید می‌کنند که بر ژنهای دیگر اثر می‌گذارند. رویدادهای تنظیمی به گونه‌ای با یکدیگر مرتبط هستند که خاموش یا روشن شدن یک ژن در یک مرحله، بیان ژنهای دیگر در مرحله بعد را کنترل می‌کند. آبشار بیان ژن در هسته‌داران پیچیده‌تر از شبه‌هسته‌داران است.

تنظیم بیان ژن یک فرایند پیچیده و شامل چندین مرحله است. مهم‌ترین نقاط کنترلی بیان ژن عبارت‌اند از: ۱. نوآرایی دی.ان.ا، که ممکن است باعث ایجاد ژنهای جدید شود که برای بیان در شرایط خاص ضروری هستند و یا منجر به switching expression از یک ژن از قبل تبدیل به ژن بعدی شود. فنوتیپ توسط یک نسخه ژن موجود در مراکز فعال مشخص می‌شود؛ ولی ژنوم یک نسخه خاموش دیگر دارد، که این نسخه خاموش می‌تواند از طریق نوآرایی توالیها فعال شود؛ ۲. تنظیم نسخه‌برداری؛ ۳. پردازش آر.ان.ا؛ ٤. پایداری آر.ان.ای پیک؛ ۵. کنترل ترجمه؛ ٦. کنترل پس از ترجمه.

به طور نظری تنظیم هر یک از مراحل مختلف در این فرایند می‌تواند منجر به بروز متفاوت ژن شود. روشهای تنظیم بیان ژن در شبه‌هسته‌داران و هسته‌داران قادری با یکدیگر اختلاف دارند؛ برای مثال، در یاخته‌های شبه‌هسته‌دار به دلیل عدم حضور اینترونها نقطه کنترلی پیرایش آر.ان.ا وجود ندارد.

گاهی اوقات بیان یک ژن تحت تأثیر جهشها قرار می‌گیرد. برخی از جهشها منجر به افزایش یا کاهش سطح بیان یک ژن می‌شوند و بعضی از آنها باعث می‌شوند که یک ژن کاملاً غیرفعال و یا محصول آن فاقد عملکرد شود، درحالی‌که برخی از جهشها منجر به فعال شدن یک ژن در مکان یا زمانی می‌شوند که به طور طبیعی در آن مکان یا زمان غیرفعال‌اند. بیان ژن در موقعیت غیرطبیعی را بیان نابجا می‌نامند. می‌توان یک ژن جهش‌یافته یا بخشی از آن را به عنوان نشانگر وراثتی در نظر گرفت. در روشهای کلاسیک ژنتیک، بیان قابل رؤیت یا فقدان بیان یک ژن، اساس تجزیه و تحلیل ژنتیکی است. در تجزیه و تحلیل نوین ژنتیکی هر اختلافی در توالی دی.ان.ا بین دو نفر را می‌توان به عنوان یک نشانگر وراثتی در نظر گرفت. نشانگرهای وراثتی که از طریق تجزیه و تحلیل مستقیم دی.ان.ا مشخص می‌شوند، به نشانگرهای دی.ان.ا معروف‌اند. نشانگرهای دی.ان.ا در ژنتیک مهم هستند، چون به صورت علائمی در طول مولکولهای دی.ان.ا عمل می‌کنند و امکان پیگیری اختلافات ژنتیکی بین افراد را فراهم می‌سازند. gene expression profiling که نشان‌دهنده ژنهای فعال در یک یاخته خاص یا گروهی از یاخته‌هاست، در افراد بیمار نسبت به افراد سالم تغییر می‌کند. تغییر در gene expression profiling را می‌توان به صورت یک نشانه مهم برای یک بیماری خاص در نظر گرفت. مقایسه gene expression profiling یافته‌های بیمار با یافته‌های سالم منجر به شناسایی نشانگرهای بیان ژن شده است که به صورت نشانگرهای اختصاصی جهت تشخیص یک بیماری خاص استفاده می‌شوند. تاکنون تعداد زیادی نشانگر بیان ژن برای برخی از سرطانها و بیماریها شناخته شده است.

بیان ژن در یاخته‌های شبه‌هسته‌دار

شبه‌هسته‌داران به سرعت به شرایط محیطی جدید از طریق القای فعالیت آنزیمهای مورد نیاز برای سوخت‌وساز مواد مغذی در دسترس، سازگار می‌شوند. در باکتریها کنترل بیان ژن به خدمت

گرفته می‌شود تا یاخته‌ها به تغییرات در محیط مغذی خود عادت کنند و رشد و تقسیم آنها بهینه شود. ورزه lac باکتری *اشریشیا کولی* یکی از اولین نمونه‌هایی است که جزئیات مولکولی نحوهٔ کنترل بیان ژنهای آن به‌خوبی شناخته شده است. ورزه lac دو ژن Z ، Y که برای سوخت‌وساز لاکتوز ضروری است و یک ژن سوم A دارد. ژن *lacY* آنزیم لاکتوز پرمئاز را رمز می‌کند که لاکتوز را به داخل یاخته پمپ می‌کند. ژن *lacZ* آنزیم بتاگالاکتوزیداز را رمز می‌کند که باعث شکست دی‌ساکارید لاکتوز به گلوکز و گالاکتوز می‌شود. ژن *lacA* آنزیم تیوگالاکتوزید ترانس استیلاز را رمز می‌کند که عمل فیزیولوژیک آن به خوبی شناخته نشده است. یاخته‌های *اشریشیا کولی* در محیط حاوی گلوکز به صورت تنها منبع کربن و انرژی مقادیر خیلی کمی از فعالیت بتاگالاکتوزیداز و لاکتوز پرمئاز را دارند. مطالعات اولیه نشان داده است که ساخت سه آنزیم مذکور در ظرف چند دقیقه پس از انتقال باکتریها از محیط گلوکز به محیط لاکتوز شروع می‌شود و وقتی یاخته‌ها به محیط بدون لاکتوز منتقل می‌شوند ساخت آنها مهار می‌شود. بنابراین هر سه ژن ورزه lac به طور هماهنگ تنظیم می‌شوند. پروتئین مهارکننده که توسط ژن *lacI* واقع در سمت چپ ژن *lacZ* رمز می‌شود به گرداننده یعنی جایگاهی بر روی ژنوم *اشریشیا کولی* که محل شروع نسخه‌برداری ورزه lac است، متصل می‌شود و نسخه‌برداری ورزه lac را مهار می‌کند. در محیط حاوی لاکتوز، لاکتوز به مهارکنندهٔ lac متصل و باعث کاهش میل ترکیبی مهار کننده برای اتصال به گرداننده می‌شود. در نتیجه نسخه‌برداری از ورزه lac صورت می‌گیرد و آنزیمهای بتاگالاکتوزیداز، لاکتوز پرمئاز و تیوگالاکتوزید ترانس استیلاز ساخته می‌شوند. توالی مهم دیگر برای تنظیم طبیعی بیان ورزه lac ناحیه راه‌انداز است که بین *lacI* و گرداننده قرار دارد و آر.ان.ا پلیمراز به این ناحیه متصل می‌شود. برخی از مولکولهای با شباهت ساختمانی لاکتوز می‌توانند بیان ژنهای ورزه lac را القا کنند حتی اگر توسط بتاگالاکتوزیداز آب‌کافت نشوند. چنین مولکولهای کوچکی یعنی کوچک‌تر از پروتئینها باعث القای بیان ژن شده و به القاکننده‌ها معروف‌اند. یکی از این مولکولها، ایزوپروپیل- بتا- د- تیوگالاکتوزید است که در مطالعات ژنتیکی به‌ویژه در مطالعه ورزه lac استفاده می‌شود؛ چون می‌تواند به داخل یاخته نفوذ کند و سوخت‌وساز نشود، در نتیجه غلظت آن در طی یک آزمایش ثابت می‌ماند.

مواد جهش‌زای شیمیایی می‌توانند باعث بیان جهش در یاخته‌های *اشریشیا کولی* شوند، در برخی از این یاخته‌های جهش‌یافته تمام ژنهای ورزه lac به میزان خیلی زیاد و دائی بیان می‌شوند. چنین جهش‌یافته‌هایی به جهش‌یافته‌های ذائی معروف هستند، احتمالاً پروتئینهای مهارکننده در این یاخته‌ها نقص دارند به طوری که قادر به مهار بیان ورزه lac در غیاب لاکتوز نیستند.

پروتئینهای تنظیمی و از جمله مهارکننده‌ها و فعال‌کننده‌ها و آر.ان.ا پلیمراز *اشریشیا کولی* با یکدیگر شروع نسخه‌برداری از راه‌انداز باکتری را تنظیم می‌کنند. کنترل نسخه‌برداری در ورزه lac مثال خوبی برای کنترل نسخه‌برداری در باکتری است. ناحیه‌ای از ورزه lac که گرداننده و راه‌انداز دارد به ناحیهٔ کنترلی معروف است. آزمایشهای جایانگاری نشان داده است که ناحیهٔ کنترلی، جایگاههای اتصال برای سه پروتئین دارد: ۱. آر.ان.ا پلیمراز؛ ۲. مهارکنندهٔ lac و ۳. پروتئین فعال‌کننده کاتابولیت، یا پروتئین گیرنده آدنوزین منوفسفات حلقوی. تاکنون، توالیهای نوکلئوتیدی راه‌اندازهای مجاور نقاط شروع صدها ورزه *اشریشیا کولی* مشخص شده است. راه‌اندازها را می‌توان براساس قدرت، یعنی فرکانس نسبی شروع نسخه‌برداری در هر دقیقه طبقه‌بندی کرد. آر.ان.ا پلیمراز نسخه‌برداری از راه‌اندازهای قوی را با فرکانس بالا و راه‌اندازهای ضعیف را با فرکانس پایین شروع می‌کند. جایگاههای اتصال آر.ان.ا پلیمراز و مهارکننده lac در ناحیه کنترلی ورزه lac بین ۵- و ۳۰+ با یکدیگر همپوشانی دارند. در نتیجه زمانی که مهارکننده lac به گرداننده lac متصل می‌شود، آر.ان. ا پلیمراز نمی‌تواند با دی.ان.ا در موقعیت ۱+ که برای شروع نسخه‌برداری لازم است میانکنش دهد. نشان داده شده است که مجموعهٔ پروتئین فعال‌کنندهٔ کاتابولیت- آدنوزین منوفسفات حلقوی به توالی خاصی از ناحیه کنترلی ورزه lac به نام جایگاه پروتئین فعال‌کننده کاتابولیت متصل می‌شود. این جایگاه در بالادست جایگاه اتصال آر.ان.ا پلیمراز قرار دارد. اتصال مهارکننده lac به گرداننده باعث مهار نسخه‌برداری یعنی کنترل منفی می‌شود، درحالی‌که اتصال cAMP-CAP به جایگاه CAP باعث فعال شدن نسخه‌برداری یعنی کنترل مثبت می‌شود. زمانی که cAMP-CAP و آر.ان.ا پلیمراز به طور همزمان به ناحیهٔ کنترلی lac متصل می‌شوند، اتصال یکدیگر را به دی.ان.ا تقویت می‌کنند، این پدیده به صورت اتصال متعاون معروف است. cAMP -CAP نه تنها به دی.ان.ا متصل می‌شود بلکه با پلیمراز میانکنش می‌دهد و به اتصال پلیمراز به راه‌انداز کمک می‌کند این سازوکار اغلب به‌کارگیری ژن نامیده می‌شود که مثالی از اتصال متعاون پروتئین‌هاست. میانکنش cAMP-CAP و آر.ان.ا پلیمراز تشکیل مجموعهٔ باز و سایر مراحل شروع نسخه‌برداری پس از اتصال پلیمراز را تحریک می‌کند. هرچند این اصول برای بیشتر راه‌اندازهای *اشریشیا کولی* قابل استفاده است ولی بررسی بر روی بیش از ۱۰۰ راه‌انداز مختلف نشان داده است که تنظیم نسخه‌برداری برای هر راه‌انداز جوانب خاص خود را دارد.

تنظیم بیشتر ژنها در اولین مرحلهٔ بیان ژن یعنی شروع نسخه‌برداری اتفاق می‌افتد. زمانی که نسخه‌برداری یک ژن آغاز می‌شود، لازم است که آر.ان.ا پلیمراز کل واحد نسخه‌برداری را نسخه‌برداری کند. بنابراین علاوه بر تنظیم شروع نسخه‌برداری، سایر مراحل ساخت آر.ان.ا سطوح دیگری از کنترل بیان ژن را

فراهم می‌سازند. نواحی رمزکننده پروتئین در ژنوم ریبوسازواره‌ها نزدیک یکدیگر قرار گرفته‌اند، کنترل مستقل ژنهای همسایه زمانی امکان‌پذیر است که جایگاه پایان در بین آنها وجود داشته باشد. نبود حضور جایگاههای پایان در یک ورزه باعث می‌شود که تمام ژنهای آن ورزه به طور هماهنگ تنظیم شوند. دو سازوکار پایان نسخه‌برداری به نامهای تضعیف و ضد پایان در *اشریشیا کولی* مشخص شده است. یک سازوکار باعث پایان نابهنگام و دیگر سازوکار مانع از پایان نابهنگام می‌شود. بنابراین علاوه بر تنظیم شروع نسخه‌برداری، کنترل پایان نسخه‌برداری می‌تواند در بعضی موارد دومین سطح تنظیم بیان ژن باکتریایی باشد. یک موضوع قابل توجه در تنظیم بیان ژن یاخته‌های شبه‌هسته‌دار خودالقایی است. خودالقاها ترکیباتی با جرم مولکولی کوچک هستند که با یک سرعت ثابت در هر یاخته ساخته و ترشح می‌شوند. این مولکولها با پروتئینهای تنظیم بیان ژن یاخته تولیدکننده و یاخته‌های مجاور میانکنش می‌دهند و برای تأثیرگذاری باید به غلظت حیاتی برسند. کنترل نسخه‌برداری توسط خودالقاها در گونه‌های بیماری‌زای باکتری مشخص شده است. مثلاً در عامل بیماری‌زای گیاهی *اروینیا کارانوورا* خودالقاها بیان ژنهای رمزکننده عوامل سمی و سایر ژنهای درگیر در تولید پاتوژنی را کنترل می‌کنند. با وجود اینکه بیان ژن به طور بسیار متداول از طریق کنترل شروع نسخه‌برداری، تنظیم می‌شود ولیکن سازوکارهای تنظیمی دیگری وجود دارند که از آن جمله می‌توان سازوکارهای کنترلی پس از نسخه‌برداری، شروع ترجمه و پس از ترجمه را نام برد. قرارگیری ریبوزوم بر روی آر.ان.ای پیک در توالی جایگاه اتصال ریبوزوم برای سازوکارهای کنترلی شروع ترجمه و پس از ترجمه حیاتی است و بر ترجمه اثر می‌گذارد. مهار عمل یک جایگاه اتصال ریبوزوم می‌تواند از طریق اتصال پروتئین یا آر.ان.ا به آن جایگاه یا در مجاورت آن صورت گیرد. در بعضی موارد به نظر می‌رسد که ساختمان سه‌بعدی ناحیهٔ جایگاه اتصال ریبوزوم در اثر اتصال مولکول تنظیمی تغییر می‌یابد و در نتیجه توانایی شناسایی آن جایگاه توسط ریبوزوم کاهش پیدا می‌کند. تأثیرات سیس پپتیدهای در حال ترجمه مفهوم جدیدی از کنترل ترجمه است که در این حالت پپتید در حال ساخت با تشکیل پیوند پپتیدی تداخل پیدا می‌کند.

بیان ژن در یاخته‌های هسته‌دار

بیان ژن در یاخته‌های هسته‌دار در چند مرحله تنظیم می‌شود و تاکنون هشت نقطهٔ کلیدی تنظیم بیان ژن مشخص شده است: ۱. شروع نسخه‌برداری؛ ۲. افزایش طول نسخه‌برداری؛ ۳. پردازش آر.ان.ا مثل پیرایش پلی‌آدنیله شدن؛ ٤. انتقال آر.ان.ا از هسته به سیتوپلاسم؛ ۵. پایداری آر.ان.ا؛ ٦. ترجمه آر.ان.ای پیک به پروتئین؛ ۷. تجزیه پروتئینها و ۸. تغییرات پس از ترجمه.

اگرچه تنظیم در هر یک از این مراحل مهم است ولی به نظر می‌رسد که شروع نسخه‌برداری یعنی اولین مرحله در بیان ژن مهم‌ترین نقطهٔ کنترل در تعیین بیان یا عدم بیان بیشتر ژنها، میزان آر.ان.ای پیک و در نتیجه میزان پروتئینهاست. در یاخته‌های هسته‌دار، ژنها در هسته پس از تغییر ساختمان کروماتین به پیش‌ساز آر.ان.ای پیک نسخه‌برداری می‌شوند. فشردگی دی.ان.ا در کروماتین، میانکنش آن با طیفی از پروتئینها از جمله هیستونها و مجموعه‌های Enhanceosome، ساختمان سه‌بعدی و متیله شدن دی.ان.ا سطح دیگری از پیچیدگی تنظیم بیان ژن است که مشخص می‌کند یک ژن کجا، چه وقت و با چه شدتی بیان می‌شود. ژنها نه تنها توالی پیش‌ساز آر.ان.ای پیک را رمز می‌کنند بلکه عناصر تنظیمی مانند توالیهای راه‌انداز دارند که عوامل نسخه‌برداری پایه به آنها متصل می‌شوند. همچنین توالیهای افزاینده یا مهارکننده نیز دارند که عوامل نسخه‌برداری قابل القا به آنها متصل و باعث بیان قابل القا ژنها می‌شوند. عوامل نسخه‌برداری پایه، پروتئینهایی هستند که به همراه آر.ان.ا پلیمراز مجموعه آغاز را در محل راه‌انداز تشکیل می‌دهند. عوامل نسخه‌برداری قابل القا به توالیهای کوتاه دی.ان.ا متصل و باعث افزایش یا مهار تشکیل مجموعهٔ آغاز نسخه‌برداری می‌شوند. چندین سازوکار برای فعال‌سازی عوامل نسخه‌برداری قابل القا مشخص شده‌اند که از آن جمله می‌توان فسفریله شدن عوامل نسخه‌برداری توسط پروتئین کیناز، اتصال عوامل فعال‌کننده یا برداشت عوامل مهارکننده و ساخت مجدد پروتئین را نام برد.

بیان بیشتر ژنها در مرحلهٔ اول ساخت آر.ان.ای پیک از طریق کنترل فرکانس شروع نسخه‌برداری توسط آر.ان.ا پلیمراز کنترل می‌شود. در بعضی از ژنها، طویل شدن نسخه‌برداری پس از شروع نسخه‌برداری توسط سازوکارهای مختلفی کنترل می‌شود که یا به پایان نابهنگام نسخه‌برداری منجر می‌شوند و یا از آن ممانعت می‌کنند. مطالعات بیشتری لازم است تا عاملهای تنظیم‌کننده مرحله افزایش طول نسخه‌برداری مشخص شود. پیش‌سازهای آر.ان.ای پیک در اثر نسخه‌برداری ژنهای رمزکننده پروتئینها تولید و پس از پردازش به آر.ان.اهای پیک بالغ تبدیل می‌شوند. بنابراین فرصتهای دیگری برای کنترل بیان ژن علاوه بر سازوکارهای کنترل شروع و افزایش طول نسخه‌برداری وجود دارد. در یاخته‌های هسته‌دار، قبل از اینکه نسخه‌برداری کامل شود پیش‌ساز آر.ان.ای پیک در حال ساخت با مجموعه‌ای از پروتئینها، ریبونوکلئوپروتئین ناهمگن هسته‌ای را تشکیل می‌دهد. این پروتئینهای متصل‌شونده به آر.ان.ا چندین عمل انجام می‌دهند، از جمله اینکه آنها احتمالاً به تشکیل ساختمانهایی کمک می‌کنند که این ساختمانها توسط عوامل پردازش آر.ان.ا شناسایی می‌شوند. برخی از پروتئینهای متصل‌شونده به آر.ان.ا در انتقال آر.ان.اهای پیک به سیتوپلاسم نقش دارند. انتهای ۳′ آر.ان.ای پیک یاخته‌های هسته‌دار زمانی تشکیل می‌شود که چند

پروتئین به پیام پلی‌آدنیله شدن موجود در پیش‌ساز آر.ان.ای پیک متصل شود و آر.ان.ا شکسته و انتهای ۳′ حاصله به صورت پلی‌آدنیله درآید. این مرحله به ندرت ولی گاهی اوقات تنظیم شده است. بیشتر پیش‌سازهای آر.ان.ای پیک در سازواره‌های چندپاخته‌ای پیرایش و اینترونها برداشته می‌شوند. پیرایش شامل دو واکنش ترانس استری شدن است که توسط ریبونوکلئوپروتئینهای کوچک هسته‌ای متصل‌شده به توالیهای مشترک موجود در جایگاههای پیرایش ۵′ و ۳′ کاتالیز می‌شود. با توجه به اینکه پروتئینهای زیادی در پیرایش پیش‌ساز آر.ان.ای پیک درگیر هستند، کنترل این پردازش شبیه شروع نسخه‌برداری و ترجمهٔ پیچیده است. اینترونهای خودپیرایش در برخی از پیش‌سازهای آر.ان.ا وجود دارند که می‌توانند در غیاب پروتئینها پیرایش شوند. خود مولکول پیش‌ساز آر.ان.ای پیک این واکنشهای پیرایشی را کاتالیز می‌کند. در برخی از واحدهای نسخه‌برداری در یاخته‌های هسته‌دار برتر پیرایش چندگزینه‌ای اتفاق می‌افتد و اگزونهای متفاوتی از پیش‌ساز آر.ان.ای پیک در نوع بالغ مشاهده می‌شود. پیرایش چندگزینه‌ای باعث افزایش تنوع پروتئینهایی می‌شود که می‌توانند از یک واحد نسخه‌برداری تولید شوند. آنها معمولاً به گونه‌ای تنظیم شده‌اند که برخی از مسیرهای پیرایش در بعضی از یاخته‌ها، و بعضی از مسیرهای دیگر پیرایش در یاخته‌های دیگر اتفاق می‌افتند و بنابراین در یاخته‌های مختلف تغییر در بیان ژن صورت می‌گیرد. در برخی موارد مشاهده شده است که پروتئینهای متصل‌شونده به توالی خاصی در نزدیکی جایگاههای پیرایش آر.ان.ا باعث مهار یا فعال شدن پیرایش جایگاه مجاور می‌شوند. پیش‌سازهای آر.ان.ای ریبوزومی و پیش‌سازهای آر.ان.ای ناقل به میزان زیادی از طریق شکست و تغییر توکلئوتیدها پردازش می‌شوند. برخی از پیش‌سازهای آر.ان.ای ناقل اینترونهای کوتاه در حلقه‌های بادرمزه خود دارند. این اینترونها با سازوکاری متفاوت از پیرایش پیش‌ساز آر.ان.ای پیک و اینترونهای خودپیرایش، پیرایش می‌شوند. اتصال پیش‌سازهای آر.ان.ای پیک به اسپلایسزوم مانع از انتقال آنها از منافذ هسته‌ای می‌شود. آر.ان.اهای پیکی که به طور کامل پردازش شده‌اند در اتصال با پروتئینها به صورت ریبونوکلئوپروتئینهای پیک از ساختمانهای منافذ هسته خارج می‌شوند. برخی از آر.ان.اهای پیک از طریق نواحی غیرقابل ترجمهٔ ۳′ به مکانهای خاصی در سیتوپلاسم متصل هستند، این قرارگیری نیازمند اجزای سیتوپلاسمی است. قسمت اعظم آر.ان.اهای پیک با اجزای اسکلت یاخته از طریق دمهای پلی‌آدنین خود با پروتئینهای سیتوپلاسمی متصل‌شونده به پلی‌آدنین در تماس هستند. بیشتر آر.ان.اهای پیک نسبتاً پایدار هستند و نیمه عمر چندین ساعت دارند. ولی برخی از آر.ان.اهای پیک یاخته‌های هسته‌دار و تقریباً تمام آنها باکتری خیلی ناپایدار هستند که باعث کاهش سریع پروتئین مربوطه پس از مهار نسخه‌برداری می‌شوند. آر.ان.اهای پیک ناپایدار یاخته‌های هسته‌دار اغلب توالیهای غنی از AU در نواحی غیرقابل ترجمهٔ ۳′ دارند. پایداری برخی از آر.ان.اهای پیک یاخته‌های هسته‌دار تنظیم شده است که اثری انگیزشی در مقدار پروتئین ساخته‌شده دارند. ویرایش آر.ان.ا، فرایندی است که توالیهای آر.ان.ا را پس از تشکیل تغییر می‌دهد. دو نمونه ویرایش آر.ان.ا مشاهده شده است که بازهای خاصی در آر.ان.ای پیک تغییر می‌کنند و درنتیجه عمل پروتئینهای رمزکننده تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

در تمام یاخته‌ها اطلاعات ژنتیکی در دی.ان.ا به شکل رمزهای سه کلمه‌ای ذخیره می‌شوند. توالیهای سه نوکلئوتیدی در دی.ان.ا یا آر.ان.ای پیک که یک آمینواسید خاصی را در طی ساخت پروتئین مشخص می‌کنند به رمز سه‌تایی یا رمزه معروف‌اند. هر توالی دی.ان.ا را می‌توان به صورت سه چارچوب قرائت خواند. چارچوب قرائتی که با رمز شروع AUG شروع و پس از تعدادی رمزهای سه‌گانه به یک رمزه پایان ختم می‌شود که در واقع قابل ترجمه است چارچوب قرائت آزاد نامیده می‌شود. چارچوب قرائتی که به خاطر حضور رمزهای پایانی به پروتئین ترجمه نمی‌شود به چارچوب قرائت بسته معروف است. اگر یک توالی در هر سه حالت چارچوب قرائت غیرفعال شده باشد آن توالی قابل ترجمه به پروتئین نیست. آر.ان.ای پیک، آر.ان.ای ریبوزومی و آر.ان.ای ناقل عناصر کلیدی در ماشین ساخت پروتئین هستند که پیامهای ژنتیکی را ترجمه می‌کنند و پروتئینهای جدید را می‌سازند. آر.ان.اهای ریبوزومی توسط یک آمینواسید بارددار و به ریبوزوم منتقل می‌شوند و در آنجا با رمز موجود در آر.ان.ای پیک جفت می‌شوند. پلی‌پپتید جدید از طریق اتصال آمینواسیدها رشد و ریبوزوم به رمز بعدی حرکت می‌کند. این چرخه تکرار می‌شود تا پروتئین کامل تولید شود. در حین ساخت پروتئین چند فرایند ویرایش و پروف‌ریدینگ به کار گرفته می‌شود تا از ترجمه صحیح اطلاعات ژنتیکی اطمینان حاصل شود. پروتئینهای خارج‌شده از ریبوزوم باید در قالبی سه‌بعدی تا بخورند تا ساختمان سه‌بعدی که برای اعمال وظایف خود لازم دارند را به دست آورند. حفظ ساختمان و عمل پروتئین بستگی به چیرونهای مولکولی و پروتئازها دارد. چیرونهای مولکولی تاخوردگی صحیح پروتئینها را تحریک می‌کنند و مانع از تجمع آنها می‌شوند درحالی‌که پروتئازها پروتئینهای خراب را به طور برگشت‌ناپذیر حذف می‌کنند. تغییرات پس از ترجمه نیز نقش اساسی در تنظیم فعالیت، موقعیت داخل یا خارج یاخته‌ای، عمل فیزیولوژیکی و تجزیه یا پردازش طیف وسیعی از پروتئینها دارند. پروتئینها پس از ساخت بر روی ریبوزوم به طرق مختلف تغییر می‌یابند. آنها ممکن است شکسته شوند و در این حال توالیهای نشانه، پروپپتیدها و متیونینهای آغازی از آنها حذف شود و یا بدانها گروههای

شیمیایی ساده متنوع در رویدادهایی مانند استیله شدن، متیله شدن یا فسفریله شدن افزوده شود و یا با مولکولهای پیچیده مثل قندها و چربیها پیرایش شوند. برخی از پروتئینها از طریق پیوندهای دی‌سولفیدی یا لیزیلوزرولوسین به صورت داخلی یا خارجی به هم متصل می‌شوند. باید دانست بیش از ۵۰ تا ۹۰٪ پروتئینها در بدن انسان تحت تغییرات پس از ترجمه قرار می‌گیرند.

در افراد یا خصیصه غالب کروموزوم غیرجنسی همردیف طبیعی و همردیف غیرطبیعی وجود دارد. خصیصه‌های غالب کروموزوم غیرجنسی بسیار متنوع بیان می‌شوند؛ برای مثال ژن همردیف غالب *P* در انسان، پرانگشتی را ایجاد می‌کند و خصیصه آن انگشت اضافی در دست یا پا است. بیان این خصیصه به صورتهای مختلف، از انگشت اضافی تا زایده شبه زگیل متغیر است. تغییر در بیان همردیف زمانی‌که همردیف ناقل است را میزان بیان می‌نامند.

Enhancer trap (تله افزاینده) یک عنصر راه‌انداز پایه دارد که به یک ژن گزارشگر غیرفعال متصل شده است. زمانی‌که این ساختمان نزدیک افزاینده‌ای قرار گیرد، ژن گزارشگر بیان می‌شود. با توجه به اینکه بیشتر افزاینده‌ها باعث هدایت بیان ژن در یک بافت خاص می‌شوند ورود Enhancer trap نزدیک یک افزاینده معمولاً باعث بیان ژن گزارشگر درون بافت خاص یا گروهی از بافتهایی می‌شود که افزاینده عمل می‌کنند و این سامانه‌ای قوی برای مطالعه افزاینده‌ها و ژنهایی است که در یک بافت خاص بیان می‌شوند.

باید توجه داشت ژن تغییردهنده یا دگرگون‌کننده ژن ثانوی مسئول تعدیل بروز یک جهش خاص است و می‌تواند مستقل از ژن اولیه مسئول آسیب‌شناسی بیماری باشد.

(← ژن؛ ورژه: بیان ژن در هسته‌داران)

کتاب‌شناسی:

Hartl, D.; and Jones, Elizabeth W. *Genetics: Analysis of Genes and Genomes*. Jones and Bartlett, 2001.

Lewin, Bejamin. *Genes VII*. New York: Oxford University Press, 2000.

Lodish, H., et al. *Molecular Cell Biology*. New York: Oxford, 1996.

Lorkowski, S.; and Cullen, P. *Analysing Gene Expression*. Wiley-VCH, 2003.

راضیه جلال

بیان ژن در باکتریها

همهٔ مراحلی را که در طول آن اطلاعات ذخیره‌شده در یک ژن به ساختار کارآیی همانند یک پروتئین یا مولکول آر.ان.ا تبدیل می‌شود که قادر به شرکت در مسیرهای فیزیولوژیکی و یاخته‌ای است، بیان ژن گویند.

در بیان ژن دو مرحله اصلی انرژی‌گیر وجود دارد: در ابتدا باید توالی دی.ان.ا به صورت یک رشته آر.ان.ا نسخه‌برداری شود، سپس آر.ان.اهای پیک به صورت الگویی برای مرحله دوم یعنی ترجمه مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این مرحله اطلاعات ذخیره‌شده در توالی نوکلئوتیدهای آر.ان.ا به ردیفی از آمینواسیدهای یک پروتئین تبدیل می‌شود.

انواع دیگری از آر.ان.ا، غیر از آر.ان.اهای پیک، نیز در طول نسخه‌برداری حاصل می‌شوند که در ساختار دستگاه ترجمه یعنی ریبوزوم، نقش ساختمانی دارند. مولکولهای آر.ان.ای ریبوزومی ۵S، ۱۶S و ۲۳S داربستی را می‌سازند که سایر زیرواحدهای ریبوزومی روی آن قرار می‌گیرند.

آر.ان.اهای ناقل در تبدیل رمزهای آر.ان.ا به توالی پلی‌پپتیدی نقش دارند، سایر آر.ان.اهای کوچک ساختاری و تنظیمی نیز در طول نسخه‌برداری ساخته می‌شوند. مسیر انتقال اطلاعات ژنتیکی در طول فرایند بیان ژن در باکتریها، همواره به صورت زیر است:

دی.ان.ا ← (نسخه‌برداری) آر.ان.ا ← (ترجمه) پروتئین

با وجود این به نظر می‌رسد که در باکتریها آنزیمهای نسخه‌برداری معکوس که مسئول تبدیل اطلاعات از آر.ان.ا به دی.ان.ا هستند نیز وجود دارند ولی نقش دقیق آنها هنوز شناخته نشده است.

قسمت عمدهٔ یافته‌های علمی از مراحل پیچیده بیان ژن در شبه‌هسته‌داران، از مطالعه بر روی باکتری گرم منفی دگریسرور *اشریشیا کولی* به دست آمده است. طول کروموزوم حلقوی این موجود تقریباً چهارمیلیون جفت باز و دارای ۲،۵۰۰ ژن است. برخلاف هسته‌داران، در شبه‌هسته‌داران، دی.ان.ا توسط غشای هسته از سیتوپلاسم جدا نمی‌شود و کلیه مراحل بیان ژن در محیط سیتوپلاسم رخ می‌دهد؛ به این معنی که ترجمه آر.ان.ای پیک باکتریایی می‌تواند پیش از کامل شدن فرایند نسخه‌برداری آن آغاز شود.

غیر از چند مورد نادر، در شبه‌هسته‌داران اینترون یافت نمی‌شود و در نتیجه نیازی به مراحل برش و اتصال مجدد آر.ان.ای پیک پیش از ترجمه نیست. سایر مراحل که در مورد