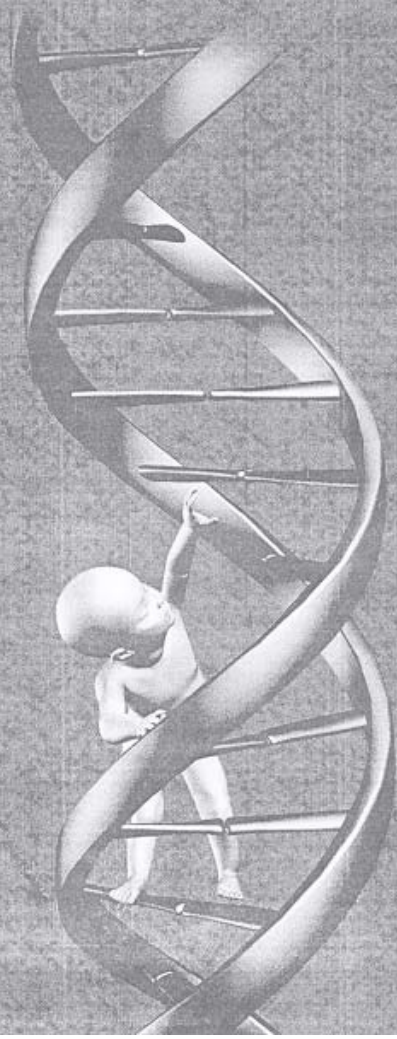
وزارت علوم، تحقیقات و فنّاوری

بنیاد دانشنامهٔ بزرگ فارسی

پژوهشگاه ملی مهندسی
ژنتیک و زیست‌فنّاوری

دانشنامه

زیست فنّاوری و ژنتیک



جلد دوم

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 (۲ ج.) 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، ۱۳٤٦- د- پژوهشگاه ملّی مهندسی ژنتیک و زیست‌فنّاوری
هـ. بنیاد دانشنامهٔ بزرگ فارسی
Tp۲٤۸/۱٦/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: ۱۰-۴۴۵۸۰۳۰۱ **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 شجاع‌السادائی، 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 حجارود، 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 شجاع‌السادائی، سیدعباس
دانشگاه تربیت مدرس

دکتر شریعت‌زاده، سیدمحمدعلی
دانشگاه اراک

دکتر شریفی تهرانی، عباس
دانشگاه تهران

نسخه‌برداری

اطلاعات ژنتیکی به صورت دی.ان.ا درون یاخته ذخیره می‌شوند. این اطلاعات از طریق نسخه‌برداری مولکول دی.ان.ا و تولید مولکولهای ریبونوکلئیک‌اسید (آر.ان.ا) مورد استفاده قرار می‌گیرند. نسخه‌برداری فرایند ساخت آر.ان.ا است که توسط آنزیمهای بزرگ به نام آر.ان.ا پلیمراز صورت می‌گیرد. این آنزیمها یک رشته از مولکول دی.ان.ا را به مثابه الگو استفاده کرده و نسخه‌های آر.ان.ا را تولید می‌کنند. بازهای نسخه آر.ان.ا، مکمل رشته الگو هستند و با رشته دیگر دی.ان.ا یکسان‌اند. آر.ان.ا پلیمرازها نسخه‌برداری را از جایگاه شروع ژنها که اغلب به صورت نوکلئوتید ۱+ مشخص می‌شوند، آغاز می‌کنند. توالیهای قبل از جایگاه شروع به عنوان بالادست درحالی‌که توالیهای بعد از جایگاه شروع به عنوان پایین‌دست در نظر گرفته می‌شوند. با شروع نسخه‌برداری از جایگاه ۱+، آر.ان.ا پلیمراز در طول ژن به طرف پایین‌دست حرکت کرده و نسخه آر.ان.ا را می‌سازد و پس از اینکه پلیمراز به جایگاه پایان می‌رسد نسخه از دی.ان.ا جدا و آزاد می‌شود. نواحی نسخه‌برداری فقط بخشی از مولکول دی.ان.ا را تشکیل می‌دهند. این نواحی توسط نواحی غیرنسخه‌برداری از یکدیگر جدا می‌شوند. نواحی غیرنسخه‌برداری آر.ان.ا را رمز نمی‌کنند. آنها اغلب پیامهای تنظیمی مهمی دارند که به آر.ان.ا پلیمرازها کمک می‌کنند تا نسخه‌برداری از جایگاههای شروع صورت گیرد. نواحی غیرنسخه‌برداری که در بالادست جایگاه شروع قرار دارند و جایگاه شروع نسخه‌برداری برای آر.ان.ا پلیمراز را تعیین می‌کنند به مثابه راه‌انداز شناخته شده‌اند. نواحی تنظیمی دیگری بر روی مولکول دی.ان.ا وجود دارند که قبل یا بعد از جایگاه شروع قرار گرفته‌اند و برخلاف راه‌اندازها قادرند از فاصله صدها تا هزاران نوکلئوتید دورتر از مکان نسخه‌برداری اثرات خود را اعمال کنند. این نواحی یا عمل نسخه‌برداری را افزایش می‌دهند که به افزاینده‌ها معروف‌اند یا اثر مهاری بر روی نسخه‌برداری دارند که خاموش‌کننده نامیده می‌شوند. خاموش‌کننده‌ها می‌توانند به طور همزمان نسخه‌برداری چند ژن را در طول کروموزوم مهار کنند و باعث خاموش شدن چند ژن می‌شوند، بدون نیاز به اینکه هر یک از آنها دارای جایگاههای اتصال برای مهارکننده‌های خاص باشند.

نسخه‌برداری در شبه‌هسته‌داران

تعیین توالی هزاران ژن از باکتریها نشان داده است که قسمت اعظم ژنهای باکتری دارای نواحی رمزه ناگسسته هستند. در باکتریها ژنهای رمزکننده آنزیمهای با اعمال مرتبط به هم، نزدیک یکدیگر قرار گرفته و یک واحد نسخه‌برداری به نام ورزه را تشکیل می‌دهند. نبودن جایگاه پایان نسخه‌برداری در یک ورزه (مثل ورزه تریپتوفان) اجازه می‌دهد که ژنها به طور مشترک تنظیم شوند. در صورت حضور جایگاه پایان نسخه‌برداری در داخل ورزه امکان کنترل نسخه‌برداری ژنهای آن به طور مستقل وجود دارد. نسخه‌برداری تمام ژنهای یاخته‌های شبه‌هسته‌دار توسط یک نوع آر.ان.ا پلیمراز صورت می‌گیرد. آر.ان.ا پلیمراز موجود در یاخته‌های شبه‌هسته‌دار ساختمان پیچیده‌ای دارد و شامل یک هسته مولکولی است که از چهار زیرواحد تشکیل شده است: دو زیرواحد بزرگ β' (۱۵۶ هزاردالتون) و β (۱۵۱ هزاردالتون) و دو زیرواحد کاملاً یکسان α (۳۷ هزاردالتون). این هسته چهار پلی‌پپتیدی همراه با یک عامل پروتئینی دیگر به نام δ (۷۰ هزاردالتون) مولکول آنزیمی کامل (هولوآنزیم) را می سازند. عامل سیگما نقش اساسی در شناسایی جایگاه شروع دارد و در صورت نبود آن ممکن است ساخت آر.ان.ا از هر جایگاهی از رشته دی.ان.ا آغاز شود. در آغاز نسخه‌برداری عامل سیگما توالی راه‌انداز را شناسایی می‌کند. طول راه‌انداز در شبه‌هسته‌داران حدود ۴۰ جفت باز است و دارای دو ردیف نوکلئوتیدی کاملاً حفاظت‌شده در فواصل ۳۵ (TGTTGACA) و ۱۰ (TATAAT) جفت باز قبل از جایگاه شروع است. در هنگام شروع ساخت آر.ان.ا ابتدا هولوآنزیم به کمک عامل سیگما به راه‌انداز متصل می‌شود. سپس درحالی‌که آنزیم آر.ان.ا پلیمراز، ساخت مولکول آر.ان.ا را از طرف انتهای $5'$ آغاز می‌کند عامل سیگما آزاد شده و طویل شدن مولکول آر.ان.ا از جهت $5'$ به $3'$ و به صورت موازی ناهمسو در رابطه با رشته الگوی دی.ان.ا توسط آنزیم ادامه می‌یابد. همزمان با پیشرفت مجموعه آر.ان.ا- هولوآنزیم در طول مولکول دی.ان.ا، پیچهای مارپیچ دوتایی دی.ان.ا باید باز شود تا نوکلئوتیدهای رشته رمزدهنده و جفت بازهای مناسب در دسترس قرار گیرند. پس از انجام نسخه‌برداری، رشته‌های دی.ان.ا پیچ می‌خورند و ساختمان مارپیچ دوتایی مولکول دی.ان.ا دوباره تشکیل می‌شود. به نظر می‌آید که آنزیم آر.ان.ا پلیمراز هر دو نوع فعالیت آنزیمی یعنی مارپیچ بازکن و مارپیچ‌ساز را دارد. برای پایان نسخه‌برداری دو سازوکار پیشنهاد شده است:

۱. نسخه‌برداری به کمک پروتئینی به نام Rho (عامل پایان نسخه‌برداری) خاتمه می‌یابد. عامل Rho پروتئینی با وزن مولکولی تقریبی ۴۶ هزاردالتون است که به صورت هگزامر یا شش‌یار فعال است. این پروتئین دارای فعالیت آدنوزین تری‌فسفاتازی وابسته به آر.ان.ا است که فعالیت آن نیازمند حضور یک پلی‌ریبونوکلئوتید غنی از سیتوزین و فقیر از گوانین با طول بیش از ۵۰ نوکلئوتید است. عامل Rho به زنجیر آر.ان.ای در حال ساخت در محل بالادست نقطه پایان متصل شده و سپس در طول آر.ان.ا حرکت می‌کند زمانی‌که به جایگاه پایان می‌رسد متوقف می‌شود. در این موقع با صرف انرژی (به

صورت آب‌کافی آدنوزین تری‌فسفات) هیبرید دی.ان.ا-آر.ان.ا باز می‌شود و آر.ان.ا پلیمراز، Rho و نسخه آر.ان.ا از الگو جدا می‌شوند. هسته آنزیم پلیمراز همراه با عامل سیگمای دیگر، راه‌انداز دیگری را شناسایی و ساخت مولکول دیگری از آر.ان.ا را آغاز می‌کند.

۲. فرایند نسخه‌برداری بدون نیاز به اجزای پروتئینی (به‌جز آر.ان.ا پلیمراز) پایان می‌یابد. توالیهایی از دی.ان.ا که آر.ان.ا پلیمراز می‌تواند بدون کمک Rho نسخه‌برداری را خاتمه دهد به جایگاههای پایان مستقل از Rho معروف‌اند. این جایگاهها دارای دو شکل مشخص هستند: تعدادی نوکلئوتید تیمن و یک ناحیه خود مکمل غنی از GC (مانند 5′-CCCACTNNNNAGTGG-3′) که قبل از نوکلئوتیدهای تیمن قرار دارد. در انتهای ′3 نسخه آر.ان.ا تعدادی نوکلئوتید اوراسیل پس از توالی خودمکمل غنی از GC وجود دارد. وقتی چنین ناحیه خودمکملی بر روی مولکول آر.ان.ای در حال رشد ساخته می‌شود، توالیهای مکمل با یکدیگر جفت باز تشکیل می‌دهند ساختمان ریشه- حلقه را تشکیل می‌دهند. ساختمان ریشه- حلقه آر.ان.ا با سطح آر.ان.ا پلیمراز میانکنش داده و باعث مکث در طی فرایند نسخه‌برداری می‌شود. جفت بازهای rU-dA تشکیل‌شده بین انتهای ′3 زنجیر آر.ان.ای جدید و رشته الگوی دی.ان.ا در مقایسه با جفت بازهای واتسون-کریک بسیار ناپایدارند؛ بنابراین ناحیه هیبرید (rU)n-(dA)n در زمان مکث پلیمراز ذوب شده و در نتیجه زنجیر آر.ان.ا از مجموعه نسخه‌برداری آزاد می‌شود.

در باکتریها تعداد زیادی پروتئینهای تنظیم‌کننده وجود دارد که بیشتر آنها پروتئینهای متصل‌شونده به دی.ان.ا هستند که یا به عنوان فعال‌کننده و یا به عنوان مهارکننده عمل می‌کنند. فعالیت این پروتئینها می‌تواند توسط سازوکارهای مختلف کنترل شود؛ برای مثال فعالیت برخی از عوامل نسخه‌برداری باکتریها از طریق اتصال لیگاندهای کوچک تنظیم می‌شود. ورزه lac یکی از مثالهای خوب نحوه تنظیم بیان ژن در باکتری است. ورزه lac دارای سه ژن *lacY* (ژن رمزکننده لاکتوز پرمئاز)، ژن *lacZ* (ژن رمزکننده بتاگالاکتوزیداز) و ژن *lacA* (ژن رمزکننده تیوگالاکتوزید ترانس استیلاز) است. دو ژن Z و Y برای سوخت‌وساز لاکتوز ضروری هستند. مشخص شده است که تنظیم هر سه ژن ورزه lac با هم صورت می‌گیرد. در بالادست ژن *lacZ* ناحیه‌ای به نام lacI وجود دارد که مهارکننده lac را رمز می‌کند. مهارکننده lac به ناحیه‌ای از ژنوم *اشریشیا کولی* که در نزدیک جایگاه شروع نسخه‌برداری ورزه lac قرار دارد متصل شده و مانع از نسخه‌برداری آن می‌شود. این ناحیه به گرداننده lac معروف است. توالی دیگری از دی.ان.ا که برای تنظیم بیان ورزه lac ضروری است، ناحیه بین lacI و گرداننده lac است که به راه‌انداز معروف است و آر.ان.اپلیمراز ابتدا به این ناحیه متصل می‌شود. پیشنهاد شده است که در محیط حاوی گلوکز، مهارکننده lac به گرداننده متصل می‌شود و مانع از حرکت آر.ان.ا پلیمراز موجود در ناحیه راه‌انداز می‌شود و در نتیجه آر.ان.ا پلیمراز نمی‌تواند نسخه‌برداری ورزه lac را آغاز کند. زمانی‌که لاکتوز در محیط وجود دارد لاکتوز به گرداننده lac متصل شده و باعث کاهش میل ترکیبی مهارکننده به گرداننده می‌شود که در نتیجه آر.ان.ا پلیمراز می‌تواند نسخه‌برداری ورزه lac را آغاز کند؛ بنابراین لاکتوز از طریق مهار سرکوب نسخه‌برداری ورزه lac باعث القای نسخه‌برداری و افزایش تولید آر.ان.ا پیک lac می‌شود. برخی از مولکولهایی که از نظر ساختمانی شبیه لاکتوز هستند قادر به القای بیان ژنهای ورزه lac هستند. چنین مولکولهایی به القاکننده‌ها معروف‌اند، از این مولکولها می‌توان ایزوپروپیل- بتا- د- تیوگالاکتوزید را نام برد.

نسخه‌برداری در هسته‌داران

در هسته یاخته‌های هسته‌دار سه نوع آر.ان.ا پلیمراز وجود دارد. آر.ان.ا پلیمراز I باعث ساخت آر.ان.اهای ریبوزومی (rRNA) بزرگ می‌شود و آر.ان.ا پلیمراز II مولکولهای آر.ان.ای پیک (mRNA) و بیشتر آر.ان.اهای کوچک هسته‌ای را می‌سازند. آر.ان.ا پلیمراز III مولکولهای آر.ان.ای پایدار کوچک مانند آر.ان.ای ناقل و آر.ان.ای ریبوزومی 5S را می‌سازند. آر.ان.ا پلیمرازها به تنهایی قادر به شناسایی ژنها نیستند. توالیهایی از دی.ان.ا که نسخه‌برداری ژن در هسته‌داران را کنترل نمی‌کنند نه تنها توسط آر.ان.ا پلیمرازها بلکه توسط پروتئین تنظیمی شناسایی می‌شوند. این پروتئینهای تنظیمی به عوامل نسخه‌برداری معروف هستند که عموماً باعث تحریک نسخه‌برداری می‌شوند البته پروتئینهای تنظیمی وجود دارد که نسخه‌برداری را سرکوب می‌کند. تاکنون تقریب ۲٫۰۰۰-۳٫۰۰۰ عامل نسخه‌برداری شناخته شده است. تمام عوامل نسخه‌برداری توانایی اتصال به دی.ان.ا را ندارند ولی بیشتر عوامل مناطقی دارند که باعث اتصال انتخابی و محکم آنها به نواحی کوتاهی از دی.ان.ا می‌شود. غالباً عاملها مقداری انعطاف در شناسایی توالی دی.ان.ا از خود نشان می‌دهند ولی برخی از نوکلئوتیدهای خاص برای اتصال عوامل به دی.ان.ا مورد نظر حیاتی هستند. عوامل نسخه‌برداری از مناطق مجزا یا عملکرد متفاوت تشکیل شده‌اند، آنها منطقه اتصال به دی.ان.ا دارند که با توالیهای خاصی از دی.ان.ا میانکنش می‌دهند و همچنین دارای منطقه فعال‌کننده هستند که با سایر پروتئینها میانکنش می‌دهد. از عوامل نسخه‌برداری می‌توان خانواده Ets، AP-1، STAT و Brm را نام برد. خانواده عامل نسخه‌برداری Ets (E-Twenty-Six) به عنوان بخشی از ژنوم رتروویروس *avian E26* شناخته شدند. آنها دارای یک منطقه حفاظت‌شده اتصال به دی.ان.ا به نام قلمرو ETS هستند که درون موتیف مرکزی با توالی 5′-GGA(A/T)-3′ را شناسایی می‌کند، این توالی به توالی اتصال به ETS (EBS)

معروف است. عوامل ETS در تنظیم خون‌سازی، تکامل دستگاه عصبی، استخوان و غضروف نقش دارند. مجموعه AP-1 دوپاری از عوامل نسخه‌برداری متشکل از fos (v-fos, c-fos, fosB, Fra-1, Fra-2) یا خانواده‌های عوامل (junD, jun B, c-jun,v-jun) jun نسخه‌برداری فعال‌کننده است. مجموعه AP-1 توسط تعدادی محرکهای خارج یاخته‌ای و از طریق آبشار MAPK تحریک می‌شود. مجموعه AP-1 فعال‌شده به توالی پالیندرومی 3' - TGACGTCA- در نواحی تنظیم‌کننده ژنهای هدف متصل می‌شود. دوتاییهای متفاوت AP-1 که به عناصر تنظیمی ژنهای هدف متصل شده‌اند دارای اثرات متفاوتی بر روی رشد، تکثیر و بقای یاخته‌اند. STATها خانواده‌ای از عوامل نسخه‌برداری هستند که در پاسخ به محرکهای خارج یاخته‌ای فعال شده و تعدادی از نیروزینهای موجود در آنها فسفریله می‌شوند. یک شکل غیرعادی این عوامل این است که آنها مستقیماً در غشای پلاسمایی فعال می‌شوند. شکل فسفریله STAT ها از غشای پلاسمایی جدا شده و وارد هسته می‌شوند و تعدادی از ژنهای هدف را تنظیم می‌کنند. این عوامل توسط ۷ ژن رمز می‌شوند و پیرایش متفاوتی بر روی آنها صورت می‌گیرد، حداقل ۱۲ پلی‌پپتید از ۷ ژن *STAT* تولید می‌شود. STATهای پستانداران دارای طول ۷۵۰-۸۵۰ آمینواسید با یک منطقه مرکزی اتصال به دی.ان.ا، یک منطقه SH2 و یک منطقه فعال‌کننده انتهای کربنی است. پروتئینهای دارای POU براساس شباهت توالی به پنج گروه تقسیم می‌شوند: POU-I, POU-II, POU-III, POU-IV, POU-V. محصولات ژن *POU-III*، در سازماندهی اولیه مغز در حال تکامل و همچنین در مغز تکامل‌یافته مشاهده شده است. از این خانواده می توان Brn-2 و Brn-1 را نام برد که از عوامل نسخه‌برداری عصبی هستند و در تکامل و عملکرد مغز نقش حیاتی دارند.

در یاخته‌های هسته‌دار ناحیه آغازکننده (Inr) غنی از پیریمیدین است و می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای متغیر باشد. توالی همگانی آغازکننده عبارت است از YYANa/tYY (Y پیریمیدین و N هر باری) که بین ناحیه ۳- و ۵+ قرار دارد و نسخه‌برداری از A موجود در این توالی شروع می‌شود. ساده‌ترین راه‌انداز فقط دارای آغازکننده است که توسط آر.ان.ا پلیمراز II قابل تشخیص است. بیشتر راه‌اندازها در ناحیه ۲۵ جفت باز در بالادست جایگاه شروع دارای توالی جعبه TATA یا توالی همگانی TATAa/tAa/t هستند، حروف بزرگ بازهای محفوظ‌شده و حروف کوچک متغیرهای کمتر ثابت را نشان می‌دهند. آغازکننده و جعبه TATA دو عنصر مرکزی پایه هستند که برای شروع دقیق نسخه‌برداری در خارج از بدن موجود زنده لازم و کافی هستند. راه‌اندازها براساس مخلوط و منطبق بودن منظم می‌شوند. عناصر متفاوتی می‌توانند به عنوان راه‌انداز عمل کنند. تعداد، موقعیت و جهت این عناصر در راه‌اندازهای مختلف متفاوت است. اکثامر یا هشت‌پار، جعبه CAAT و جعبه GC سه‌عنصری هستند که در ناحیه راه‌انداز برخی از ژنها وجود دارند. توالی جعبه CAAT اغلب در ناحیه ۸۰- قرار گرفته است ولی می‌تواند در فواصلی که به طور قابل ملاحظه‌ای از جایگاه شروع فاصله دارند و در هر جهتی نیز عمل کند. پیشنهاد شده است که جعبه CAAT نقش مهمی در قدرت بازدهی راه‌انداز دارد. عنصر جعبه CAAT می‌توانند با عوامل CP1، CP2، C/EBP و ACF میانکنش دهند. این عنصر در راه‌اندازهای مختلف توسط عوامل متفاوتی شناسایی می‌شوند. عنصر جعبه GC در موقعیت ۹۰- قرار دارد و دارای توالی GGGCGG است، غالباً چندین نسخه از این توالی در راه‌انداز وجود دارد که در هر جهتی می‌تواند قرار گیرد. عنصر جعبه GC توسط عامل SP1 شناسایی می‌شود. توالی هشت‌پار (ATGCAAAT) در راه‌انداز تمام ایمونوگلوبولینها و در افزاینده بیشتر ایمونوگلوبولینها مشاهده شده است. عوامل نسخه‌برداری Oct-1 و Oct-2 توالی هشت‌پار را شناسایی کرده و به آن متصل می‌شوند. عامل Oct-1 در بیشتر یاخته‌ها بیان می‌شود درحالی‌که عامل Oct-2 فقط در یاخته‌های B وجود دارد. بررسی توالیهای راه‌اندازهای چندین ژن منجر به شناسایی عنصر CRE یا عنصر پاسخ به آدنوزین منوفسفات حلقوی یا توالی همگانی TGACGTCA شده است. این عنصر می‌تواند پاسخ نسخه‌برداری به تغییرات داخل یاخته‌ای آدنوزین منوفسفات حلقوی را وساطت کند. یکی از عواملی که به توالی CRE متصل می شود عامل پروتئین متصل شونده به CRE است.

آر.ان.ا پلیمراز II به تنهایی نمی‌تواند نسخه‌برداری را آغاز کند و به عوامل نسخه‌برداری کمکی وابسته است. آنزیمها با این عوامل دستگاه نسخه‌برداری پایه را تشکیل می‌دهند که برای نسخه‌برداری از هر راه‌انداز ضروری است. عوامل نسخه‌برداری به صورت TFIIX نشان داده می‌شوند که X یک کلمه نشان‌دهنده هر عامل خاص است. در اولین مرحله تشکیل مجموعه آغازی، عامل TFIID به ناحیه‌ای در بالادست توالی TATA متصل می‌شود. عامل TFIID دو نوع جزء دارد: پروتئین متصل‌شونده به TATA (TBP) و چند زیرواحد به نام TAF. TFIID یا TAFهای مختلف راه‌اندازهای متفاوتی را شناسایی می‌کنند. TBP به شیار کوچک دی.ان.ا متصل می‌شود و باعث خمیدگی دی.ان.ا به میزان ۸۰ درجه می‌شود که در نتیجه عوامل نسخه‌برداری کمکی و آر.ان.ا پلیمراز نزدیک‌تر به هم نسبت به دی.ان.ای خطی قرار می‌گیرند. عامل TFIIA مستقیماً به TBP متصل شده و باعث پایداری میانکنش آن با دی.ان.ا می‌شود؛ بنابراین سطح نسخه‌برداری را افزایش می‌دهد. TFIIB به ناحیه پایین‌دست جعبه TATA متصل شده و با ناحیه بالادست توالی TATA نیز میانکنش می‌دهد. TFIIB برای نسخه‌برداری پلیمراز II ضروری است و به میزان زیادی بین گونه‌های مختلف حیوانی محفوظ

شده است. پلیمراز II حتی در غیاب دی.ان.ا با یک عامل پایه به نام TFIIF همراه است، این عامل به ناحیه انتهای آمینی TFIIB متصل می‌شود. در واقع، TFIIF مانع از میانکنشهای نامناسب بین پلیمراز II و توالی راندوم دی.ان.ا می‌شود. این عامل علاوه بر نقش اصلی در تجمع مجموعه پیش‌آغازی نقش مهمی در تحریک مرحله طویل‌سازی نسخه‌برداری دارد. قبل از آغاز نسخه‌برداری باید دو عامل پایه دیگر یعنی TFIIE و TFIIH به کار گرفته شود. TFIIE مستقیماً به پلیمراز II متصل می‌شود و اتصال TFIIH را وساطت می‌کند. TFIIH که به میزان زیادی در طی تکامل محفوظ مانده است از چندین زیرواحد تشکیل شده است. دو زیرواحد آن دارای خاصیت هلیکازی هستند که هر کدام از یک جهت می‌توانند دی.ان.ا را باز کنند. TFIIH همچنین دارای دو زیرواحد سیکلین H و کیناز وابسته به سیکلین است که پلی‌پپتید تنظیم‌کننده فعالیت کیناز فعال‌کننده cdk (CAK) را تشکیل می‌دهند. TFIIB و TFIID تنها اعضای مجموعه هستند که بازهای خاصی را شناسایی می‌کنند، عوامل دیگر تماسهای مستقل از توالی با دی.ان.ا دارند و میانکنشهای پروتئین- پروتئین باعث پایداری مجموعه پیش‌آغاز می‌شود. به محض تشکیل مجموعه پیش‌آغاز نسخه‌برداری می‌تواند آغاز شود که شامل سه مرحله متوالی است:

۱. باز شدن راه‌انداز. دو رشته دی.ان.ا در اطراف جایگاه شروع از یکدیگر جدا شده و اجازه می‌دهد تا بازهای رشته الگو در دسترس پلیمراز قرار گیرد. این عمل توسط TFIIE و TFIIH کاتالیز می‌شود. TFIIE باعث مهار فعالیت هلیکازی TFIIH در مجموعه پیش‌آغاز می‌شود. درحالی‌که TFIIE فعالیت کیناز TFIIH را تحریک کرده و باعث فسفریله شدن منطقه انتهای کربنی (CTD) پلیمراز II می‌شود. فسفریله شدن CTD باعث القای تغییرات ساختمان سه‌بعدی می‌شود و TFIIE را از پلیمراز II و TFIIH آزاد می‌کند. با آزاد شدن TFIIE، هلیکاز TFIIH فعال شده و می‌تواند الگوی دی.ان.ا را باز کرده و ساخت آر.ان.ا آغاز شود.

۲. شروع نسخه‌برداری. اولین پیوند فسفودی‌استری در مولکول آر.ان.ای جدید تشکیل می‌شود.

۳. پاک‌سازی راه‌انداز. پلیمراز II از عوامل نسخه‌برداری تجمع‌یافته در راه‌انداز جدا می‌شود. در ابتدا ناحیه ذوب‌شده دی.ان.ا (حباب نسخه‌برداری) بزرگ‌تر می‌شود، سپس در حین حرکت پلیمراز به طرف پایین‌دست، ناحیه باز در جایگاه شروع مجدداً مارپیچ دوتایی را تشکیل می‌دهد. بیشتر عوامل نسخه‌برداری کمکی (TFII) قبل از اینکه آر.ان.ا پلیمراز II راه‌انداز را ترک کند، آزاد می‌شوند. CTD غیرفسفریله به TBP متصل است درحالی‌که فسفریله شدن آن توسط TFIIH باعث آزاد شدن این میانکنش و رها شدن پلیمراز و حرکت در طول ژن می‌شود. پاک‌سازی راه انداز همراه با آزاد شدن TFIIB، TFIIE، TFIIF و TFIIH همراه است. TFIIF می‌تواند به پلیمراز II در حال نسخه‌برداری متصل شود و به مرحله طویل شدن نسخه‌برداری کمک کند. بسیاری از ژنهای رمزکننده پروتئینهای خیلی بزرگی هستند که زمان نسخه‌برداری آنها قابل ملاحظه است. مولکولهای آر.ان.ای طویل به ندرت به طور کامل نسخه‌برداری می‌شوند. معمولاً پلیمراز II از الگو جدا و یا متوقف می‌شود. تعدادی عوامل طویل‌کننده شناخته شده است که باعث تسریع ساخت نسخه می‌شوند. از این عوامل می‌توان TFIIF، Elongin (SIII)، ELL و TFIIS (SII) را نام برد. سه عامل TFIIF، Elongin (SIII) و ELL باعث تحریک ساخت آر.ان.ا پیک از طریق اتصال به پلیمراز II و مهار مکث گذرای آر.ان.ا پلیمراز می‌شوند، درحالی‌که SII به پلیمراز II متصل شده و باعث تحریک فعالیت ذاتی اندوریبونوکلئازی پلیمراز II شده و نوکلئوتیدهایی از نسخه در حال ساخت که از جایگاه فعال آنزیم دور هستند، جدا کرده و انتهای کربنی ۳′ جدیدی را بر روی مولکول آر.ان.ا تولید می‌کند که به طور صحیح قرار گرفته و عمل نسخه‌برداری انجام می‌شود. انتهای بیشتر آر.ان.اهای پیک توسط توالی AAUAAA مشخص می‌شود که تکراری از اوراسیلها کمی پایین‌تر از آن قرار دارد و پلیمراز II نسخه‌برداری را تا بعد از این ناحیه ادامه می‌دهد. در مرحله پایان نسخه‌برداری چندین پردازش بر روی آر.ان.ای در حال ساخت صورت می‌گیرد. توالی AAUAAA به عامل اختصاصی شکست و پلی‌آدنیله شدن (CPSF) و ناحیه غنی از اوراسیل به عامل محرک شکست (CstF) متصل می‌شود. پس از اتصال دو عامل شکست (CFI, II) و پلی‌آدنین پلیمراز (PAP)، نسخه آر.ان.ای در ناحیه‌ای بین توالی AAUAAA و ناحیه غنی از اوراسیل شکسته می‌شود. پس از شکست، بخش بالادست آر.ان.ای پلی‌آدنیله می‌شود درحالی‌که بخش پایین‌دست تجزیه می‌شود. ابتدا یک دم حاوی ۱۰ آدنین به انتهای ۳′ آر.ان.ای پیک اضافه می‌شود، سپس پروتئین متصل‌شونده به پلی‌آدنین II (PABII) افزوده شده و عمل بسپارش تسریع می‌شود. پس از اینکه طول دم پلی‌آدنین تقریب ۲۵۰ نوکلئوتید در پستانداران و ۸۰ نوکلئوتید در مخمر رسید، بسپارش متوقف می‌شود.

زیرواحد سیگما (σ۷۰) می‌تواند در مرحله اولیه طویل‌سازی نسخه‌برداری از طریق اتصال زیرواحد سیگما به دومین نسخه از توالی همگانی ۱۰- (در فاصله ۲۰ جفت بازی در پایین‌دست محل توالی همگانی ۱۰- راه‌انداز) بر روی آر.ان.ا پلیمراز عمل کند. آدنین موجود در موقعیت ۲+ و تیمیدین موجود در موقعیت ۶+ توالی مکث به میزان زیادی با آدنین و تیمین توالی ۱۰- (5′-TATAAT-3′) مطابقت دارد. عناصر مهم دیگری از توالیهای القای مکث وجود دارند که بخشی از توالی ۱۰- نیستند از جمله یک قطعه غنی از GC که پس از شیمن نهایی آمده است. اگر زیرواحد σ۷۰ بتواند با توالی القای مکث اتصال برقرار کند

مرحله طویل‌سازی به هم می‌خورد. مشخص شده است که زیرواحد ۵۷۰ می‌تواند نوکلئوتیدهای خاصی را بر روی تک رشته غیرالگو دی.ان.ا هم در مجموعه باز راه‌انداز و هم در مجموعه مکث شناسایی کند. توالیهای القای مکث معمولاً ساختمانهای ثانوی سنجاق‌سر را تشکیل می‌دهند که به ساختمانهای مکث نسخه‌برداری معروف‌اند.

در یک دی.ان.ای دورشته‌ای، توالیهای مکمل بر روی هر رشته می‌توانند در صورت جدا شدن دو رشته از یکدیگر جفت باز و در نتیجه ساختمان سنجاق‌سری را تشکیل دهند. تشکیل دو ساختمان سنجاق‌سر متضاد، شکل صلیب را به وجود می‌آورد، مارپیچ اصلی در هر طرف صلیب وجود دارد. شرایطی که تحت آن ساختمان شکل صلیب در بدن موجود زنده ممکن است تشکیل شود بحث‌برانگیز است. به نظر می‌رسد که این ساختمانها به طور طبیعی در یاخته‌ها تشکیل نمی‌شود.

(← پروتئین‌سازی)

کتاب‌شناسی:

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

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

Locker, J. *Transcription Factors*. BIOS Scientific Publishers Ltd, 2001.

Ring, Brain Z.; Yamell, William S.; and Roberts, Jeffrey W., " Function of E.coli RNA polymerase δ factor δ70 in promoter-proximal pausing". *Cell*, 86, 1996, pp.485-493.

White, Robert J. *Gene Transcription Mechanisms and Control*. BlackWell Science, 2001.

راضیه جلال؛ زهرا- سهیلا سهیلی؛ شهرام سمیعی

نسخه‌برداری دی.ان.ا

نسخه‌برداری از ژنهای رمزکنندهٔ پروتئینها به وسیلهٔ آر.ان.ا پلیمراز II، یکی از گروههای متعدد آر.ان.ا پلیمراز، از ناحیه بالادستی اولین توالی رمزدار در جایگاه شروع نسخه‌برداری، نقطهٔ مسئول انتهای ′۵ محصول نهایی آر.ان.ا شروع می‌شود. ساخت نسخهٔ اولیه آر.ان.ا در جهت ′۵ به ′۳ و در جهت ′۳ به ′۵ رشته ژنی که در حال نسخه‌برداری است، صورت می‌گیرد؛ زیرا آر.ان.ای ساخته‌شده هم از جهت قطبیت و هم از نظر توالی بازها (با جانشینی اوراسیل به جای تیمین) با رشته ′۵ به ′۳ دی.ان.ا مطابقت دارد. رشته‌ای از دی.ان.ا که از روی آن نسخه‌برداری نمی‌شود (رشته ′۵ به ′۳) را گاهی اوقات رشته دی.ان.ای رمزدار یا معنی‌دار می‌گویند؛ بنابراین رشته نسخه‌برداری‌شده یا رشته ′۳ به ′۵ را رشتهٔ دی.ان.ا فاقد رمز یا ضد معنی می‌گویند.

نسخه‌برداری از قسمتهای اینترون و اگزون ژن ادامه می‌یابد و از ورای قسمتی از کروموزوم که در نهایت مطابق با انتهای ′۳ آر.ان.ای پیک بالغ است می‌گذرد. اینکه آیا نقطه ختم نسخه‌برداری از پیش در انتهای ′۳ معلوم شده است یا نه، مشخص نیست.

نسخه اولیه با اضافه شدن یک ساختمان کلاهک به انتهای ′۵ آر.ان.ا و قطع انتهای ′۳ در یک محل خاص در قسمت پایین‌دستی انتهای اطلاعات رمزدار تکمیل‌تر می‌شود. این قطع با اضافه شدن یک دنباله پلی‌آدنین به انتهای ′۳ ادامه می‌یابد؛ دنباله پلی‌آدنین به نظر می‌رسد، باعث افزایش پایداری رشتهٔ آر.ان.ای پلی‌آدنیله‌شده می‌شود. موقعیت ناحیهٔ پلی‌آدنیله‌شده با توالی AAUAAA (یا یک رقم از این توالی) مشخص می‌شود، که معمولاً این توالی در انتهای ′۳ نسخه آر.ان.ا یافت می‌شود که مورد ترجمه قرار نمی‌گیرد. این اصلاحات بعد از نسخه‌برداری و همین‌طور فرایند پیوند در هسته رخ می‌دهد. آر.ان.ای کاملاً فرایندشده که در این حال آر.ان.ای پیک نامیده می‌شود، به سیتوپلاسم یعنی مکانی که ترجمه صورت می‌گیرد، منتقل می‌شود.

ترجمه و رمز ژنتیکی

در سیتوپلاسم، آر.ان.ای پیک، با عمل مولکول آر.ان.ای ناقل، که هریک مخصوص آمینواسید خاصی هستند، به پروتئین ترجمه می‌شود. این مولکولهای استثنایی، هر یک تنها ۶۰ تا ۱۰۰ نوکلئوتید طول دارند و مسئول انتقال درست آمینواسیدها از سیتوپلاسم به جایگاه صحیح آنها در طول رشتهٔ آر.ان.ای پیک که باید به رشتهٔ پلی‌پپتیدی در حال رشد اضافه شوند. ساخت پروتئین در ریبوزومها رخ می‌دهد. ریبوزومها درشت‌مولکولهای پیچیده‌ای شامل آر.ان.ای ریبوزومی که به وسیلهٔ ژنهای آر.ان.ای ریبوزومی ۱۸S و ۲۸S رمز می‌شوند و پروتئینهای ریبوزومی متعدد هستند. کلید ترجمه رمزی است که آمینواسیدهای ویژه هر ترکیب سه‌تایی بازی مجاور هم در آر.ان.ای پیک را معین می‌کند. هر دسته باز سه‌تایی یک رمزه است که برای یک آمینواسید خاص اختصاصی است. به لحاظ نظری، ترتیب بازها در طول هر زنجیره چندنوکلئوتیدی به اشکال فوق‌العاده زیادی امکان‌پذیر است. برای هر جایگاه چهار احتمال وجود دارد (آدنین، تیمین، سیتوزین یا گوانین)؛ بنابراین "٤ ترکیب احتمالی در توالی n باز وجود دارد. برای ۳ باز، ٤٣ یا ٦٤ ترکیب سه‌تایی احتمالی وجود دارد. این ٦٤ رمزه رمز ژنتیکی را تشکیل می‌دهند.

از آنجا که تنها ۲۰ آمینواسید و ٦٤ رمزه ممکن وجود دارد، بیشتر آمینواسیدها با بیش از یک رمزه مشخص می‌شوند؛ از این رو گفته می‌شود که رمزهای ژنتیکی استحاله‌ای هستند؛ برای مثال، باز موجود در جایگاه سوم یک رمزه می‌تواند یکی از دو