

فصل ۲۶ - سنتز، پردازش و تغییرات RNA	۵۰۵	فصل ۴۸ - بیوشیمی بالینی	۷۵۲
فصل ۲۷ - سنتز پروتئین و رمز ژنتیکی	۵۲۲	بخش ۱۰ - مباحث ویژه (ب)	۷۷۰
فصل ۲۸ - تنظیم بیان ژن	۵۵۲	فصل ۲۹ - نقل و انتقال داخل سلولی و دسته‌بندی پروتئین‌ها	۷۷۰
فصل ۳۹ - ژنتیک مولکولی، DNA نوترکیب و فن‌آوری ژنومیک	۵۸۳	فصل ۵۰ - ماتریکس خارج سلولی	۷۹۶
بخش ۸ - بیوشیمی ارتباطات خارج سلولی و داخل سلولی	۶۱۴	فصل ۵۱ - عضله و اسکلت سلولی	۸۲۲
فصل ۴۰ - غشاها: ساختار و عملکرد	۶۱۴	فصل ۵۲ - پروتئین‌های پلازما و ایمونوگلوبولین‌ها	۸۴۳
فصل ۴۱ - تنوع سیستم اندوکراین	۶۴۲	فصل ۵۳ - سلول‌های قرمز خون	۸۶۸
فصل ۴۲ - عمل هورمون‌ها و انتقال پیام	۶۶۸	فصل ۵۴ - سلول‌های سفید خون	۸۸۳
بخش ۹ - مباحث ویژه (الف)	۶۹۳	بخش ۱۱ - مباحث ویژه (ج)	۸۹۹
فصل ۴۳ - تغذیه، هضم و جذب	۶۹۳	فصل ۵۵ - هموستاز و ترومبوز	۸۹۹
فصل ۴۴ - ریزمغذی‌ها: ویتامین‌ها و مواد معدنی	۷۰۴	فصل ۵۶ - سرطان: یک مرور کلی	۹۱۵
فصل ۴۵ - رادیکال‌های آزاد و ترکیبات غذایی آنتی‌اکسیدانی	۷۲۴	فصل ۵۷ - بیوشیمی پیری	۹۵۴
فصل ۲۶ - کلیکوپروتئین‌ها	۷۳۱	فصل ۵۸ - شرح حال بیماران از دیدگاه بیوشیمی	۹۶۹
فصل ۲۷ - متابولیسم مواد گزنوبیوتیک	۷۴۶	واژه‌یاب	۹۹۲

ژنتیک مولکولی، DNA نو ترکیب و فن آوری ژنومیک

P. Anthony Weil, PhD

اهداف

پس از مطالعه این فصل شما
باید قادر باشید:

- روش‌ها و روندهای اصلی دخیل در تکنولوژی DNA نو ترکیب و مهندسی ژنتیک را توضیح دهید.
- پیشینه منطقی روش‌های مورد استفاده در سنتز، آنالیز و تعیین توالی DNA و RNA را درک کنید.
- توضیح دهید که چگونه پروتئین‌های منحصر به فرد مشابه پروتئین‌های متصل‌شونده به توالی‌های خاص DNA یا RNA ژنومی، به صورت کمی و کیفی شناسایی می‌شوند.

اهمیت زیست‌پزشکی^(۱)

توسعه تکنیک‌های DNA نو ترکیب، ریزآرایه‌های DNA^(۲) با چگالی بالا، روش‌های غربالگری با کارایی بالا، آنالیزهای کم‌هزینه DNA و RNA در سطح ژنوم، شناسایی و توالی‌یابی پروتئین براساس اسپکترومتری جرمی با حساسیت بالا، تعیین توالی DNA و سایر روش‌های ژنتیک مولکولی، دانش زیست‌شناسی را متحول کرده است. در مجموع این تکنولوژی‌های قدرتمند جدید تأثیر فزاینده‌ای بر پزشکی بالینی دارند. اطلاعات زیادی درباره بیماری‌های ژنتیکی انسان از طریق تحلیل شجره‌نامه و مطالعه پروتئین‌های تحت تأثیر قرار گرفته به دست آمده است، ولی در بسیاری از موارد که نقص ژنتیکی اختصاصی نامشخص است، نمی‌توان از این روش‌ها استفاده کرد. فن‌آوری‌های جدید چون برای کسب اطلاعات مستقیماً به سراغ مولکول DNA و RNA می‌روند، بر این محدودیت‌ها غلبه کرده‌اند. دست‌کاری توالی‌های DNA و ساخت مولکول‌های کابری^(۳) که اصطلاحاً مهندسی ژنتیک نامیده می‌شود، روشی برای مطالعه چگونگی کنترل عملکرد سلولی توسط یک قطعه

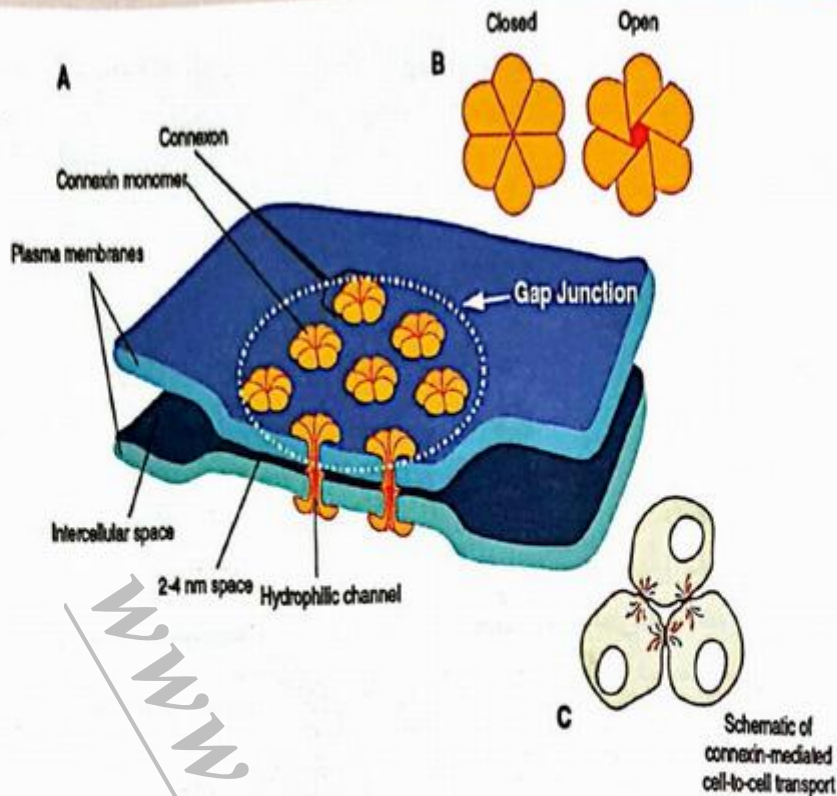
خاص از DNA است. ابزارهای جدید بیوشیمی و ژنتیک مولکولی به محققان امکان می‌دهند که توالی‌های ژنومی را مورد دست‌کاری و تحقیق قرار داده و از طرف دیگر کل RNA سلولی، الگوی پروتئین‌ها و وضعیت PTM پروتئین‌ها را در سطح مولکولی و حتی در یک سلول واحد مطالعه کنند.

درک فن‌آوری ژنتیک مولکولی از چندین جهت حائز اهمیت است: (۱) ارائه یک رویکرد منطقی برای درک اساس مولکولی تعدادی از بیماری‌ها مثل هیپرکلسترولمی خانوادگی، بیماری سلول داسی‌شکل، تالاسمی‌ها، فیبروز کیستیک، دیستروفی عضلانی و بسیاری از بیماری‌های چند فاکتوری پیچیده‌تر مانند بیماری‌های قلبی و عضلانی، بیماری آلزایمر، سرطان و دیابت. (۲) می‌توان پروتئین‌های انسانی را به مقدار زیاد برای اهداف درمانی تولید کرد (مثل انسولین، هورمون رشد، فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی). (۳) می‌توان به پروتئین‌های مورد نیاز برای واکنش‌ها (مانند هپاتیت B یا COVID-19) و آزمایشات

۱. واژه‌نامه را در آخر این فصل ملاحظه کنید.

2- DNA microarrays

3- Chimeric



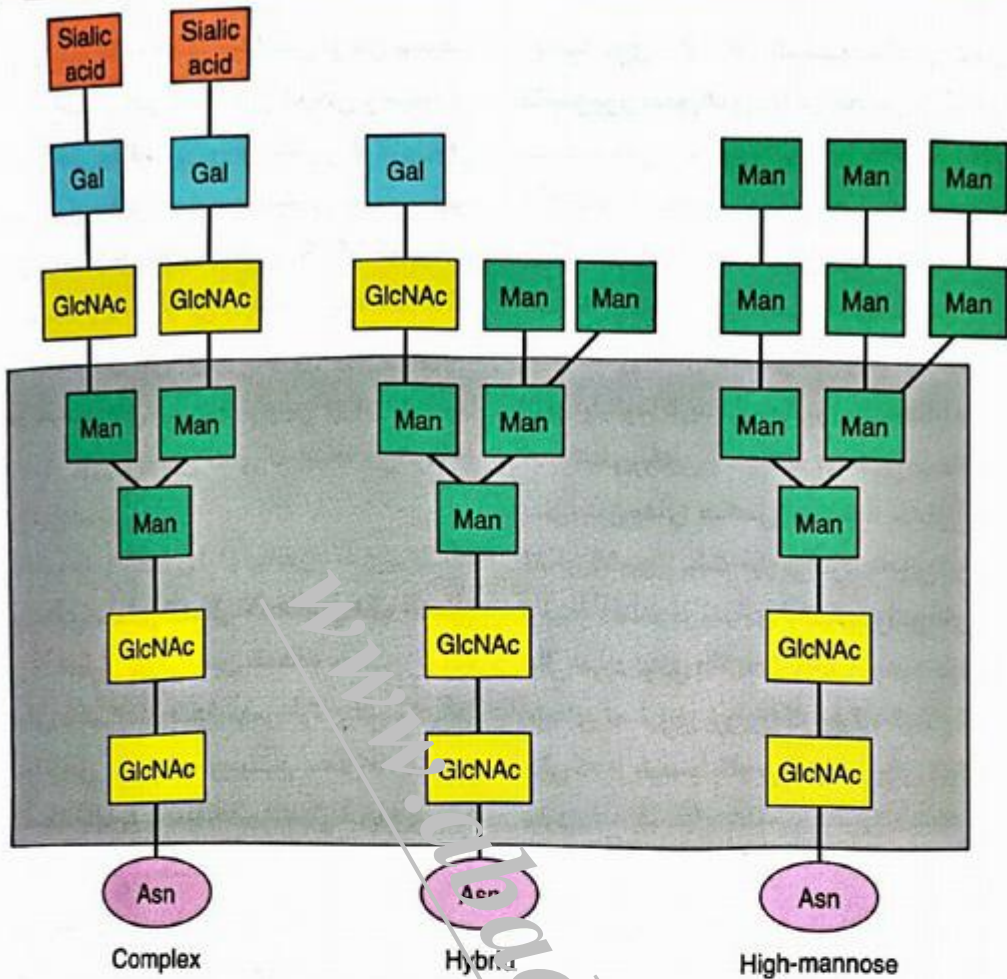
شکل ۲۲-۴۰. نمای ترسیمی از یک اتصال شکافی. نمای شماتیک: (A) رابطه بین سول‌های حاوی کانکسین (B) کانال‌های کانکسین کامل باز و بسته و (C) جریان مولکول‌ها (پیکان‌های آبی، قرمز) بین گروهی از سه سلول. یک کانکسون از دو همی‌کانکسون تشکیل شده است. هر همی‌کانکسون از شش مولکول کانکسین تشکیل شده است. مواد محلول کوچک می‌توانند از وسط کانال عبور کنند و یک مکانیسم مستقیم را برای ارتباط سلول - سلول فراهم آورند. توجه کنید کانکسین‌ها سبب اتصال در سلول‌هایی می‌شوند که فاصله شان ۲-۸nm باشد.

انواع شکافدار باعث عبور مستقیم مولکول‌ها از یک سلول به دیگری می‌شوند

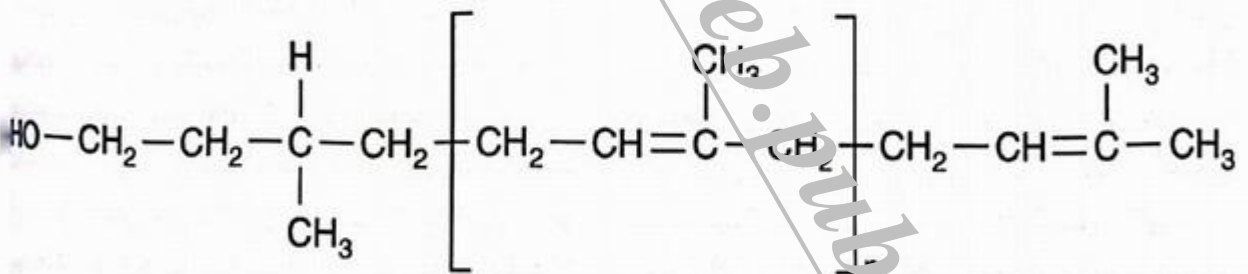
انواع شکافدار^(۱) ساختارهایی هستند که اجازه عبور مولکول‌های کوچک (تا ۱۲۰۰ Da) را از یک سلول به سلول دیگر می‌دهند. آنها از یک خانواده پروتئینی که کانکسون نامیده می‌شوند و دو ساختار ۶ وجهی شامل ۱۲ تا از این پروتئین‌ها را تشکیل می‌دهند ساخته شده‌اند. شش کانکسین یک نیمه کانال کانکسین را تشکیل می‌دهند و به یک ساختار مشابه در سلول هم‌جانب متصل می‌شوند تا یک کانال کانکسون^(۳) کامل و پل زنده در غشاء را تشکیل دهند (شکل ۲۲-۴۰). یک اتصال شکافدار حاوی چندین کانکسون است. کانکسین‌های مختلفی در انواع مختلف یافت می‌شوند. جهش در ژن‌های کدکننده کانکسین‌ها با تعدادی از عوارض همراه است که شامل بیماری‌های قلبی و عروقی، یک نوع از کری و ناشنوایی و یک بیماری وابسته به X به نام چارکوت - ماری - توت^(۴) (اختلال نفس‌دپیانه‌شونده) می‌باشد.

1- Gap junction
3- Connexon

2- Connexin
4- Charcot-Marie-Tooth



شکل ۲-۴۶. ساختمان انواع اصلی الیگوساکاریدهای متصل به آسپاراژین. ناحیه داخل کادر هسته پنتاساکاریدی مشترک در تمام گلیکوپروتئین‌های متصل به N را نشان می‌دهد.



شکل ۳-۴۶. ساختمان دولیکول. گروه داخل کروشه یک واحد ایزوپرن است (n برابر است با ۱۷ تا ۲۰ واحد ایزوپرنونید).

است؛ اتصال کالکسین مانع تجمع گلیکوپروتئین می‌شود. کالکسین یک لکتین است که توالی‌های کربوهیدراتی خاص را در زنجیره گلیکان گلیکوپروتئین شناسایی می‌کند. گلیکوپروتئین‌هایی که بد چین خورده‌اند مستعد دگلیکوزیلاسیون جزئی شده و برای انتقال از شبکه اندوپلاسمی به سیتوزول برای کاتابولیسم، هدف‌گیری می‌شوند.

هیبرید از طریق پردازش جزئی ساخته می‌شوند و در یک طرف آنها زنجیره‌های پیچیده و در طرف دیگر واحدهای مانوز به وجود می‌آید.

کالکسین و گلیکوپروتئین‌ها، تا خوردگی صحیح پروتئین‌ها در شبکه اندوپلاسمی را تضمین می‌کنند.

کالکسین^(۱) یک پروتئین چاپرون در غشای شبکه اندوپلاسمی