ژنتیک

محمود عزتی

۱ پیدایش ژنتیک و زیست شناسی مولکولی

مندل. تولد ژنتیک. ژن ها، کروموزوم‌ها و مگس میوه. زندگی چیست؟

ژنتیک یا علم بررسی وراثت[۱] عبارت از فرآیندی است که در اثر آن صفات از والدین به فرزندان (نتاج) منتقل می‌شود، به طوریکه همه موجودات حتی انسان به اسلاف خود شباهت پیدا می‌کنند. مفهوم اساسی این است که وراثت به وسیله تعداد زیادی از عوامل به نام ژن که ذرات فیزیکی مستقل در همه موجودات زنده هستند کنترل می‌شود.

اولین دانشمندان تنها علاقمند بودند به اینکه چگونه ژنها در اثناء تولید مثل از والدین به نتاج منتقل می‌شوند و چگونه ژنهای مختلف با هم عمل می‌کنند تا صفات قابل تغییر نظیر قد و رنگ چشم را کنترل کنند. تغییر در این مساله در طول دهه ۱۹۳۰ (۱۹۳۰ تا ۳۹) رخ داد یعنی هنگامی‌که معلوم شد که اگر ژنها عوامل مستقل فیزیکی هستند، در این صورت باید مانند سایر اجزاء سلولی از مولکولهائی ساخته شده باشند و بنابراین باید مطالعه آنها با روشهای بیوفیزیکی و بیوشیمیائی امکان پذیر باشد. این امر منجر به ایجاد رشته جدیدی به‌نام زیست شناسی مولکولی[۲] گردید که یکی از اهداف اولیه آن تشخیص شیمیائی ژنها بود. این رهیافت جدید، به ایجاد مفاهیم جدیدی منجر شد و به زودی زیست شناسان این مساله را که ژنها فقط واحدهای وراثتی هستند کنار گذاشته و ژنها را به عنوان واحدهای اطلاعات زیست شناختی[۳] در نظر گرفتند، به طوریکه مجموعه کامل ژنها در یک موجود حاوی تمام اطلاعات لازم برای ساختن یک موجود زنده و فعال است. هدف دانشمندان و زیست شناسی مولکولی در ۴۰ سال گذشته درک روش ذخیره شدن اطلاعات زیستی در ژنها و نحوه در دسترس قرار گرفتن این اطلاعات برای سلول زنده بوده است.

ژنتیک و زیست شناسی مولکولی دو موضوع کاملا" مرتبط به هم هستند و اگرچه تفاوت هائی بین آنها موجود است ولی بهتر است که آنها را در یک قالب مطرح کرد. به این دلیل اصطلاح ژنتیک مولکولی امروزه اغلب برای تشریح شاخه ای از زیست شناسی به کار می‌رود که مربوط به مطالعه همه جنبه های یک ژن است. موضوع این کتاب درباره مولکولی است و لذا در برگیرنده بعضی کشفیات جالب و مسایل اعجاب انگیز علم امروزی است. در هر حال، پیش از شرح کشفیات و بررسی مسایل باید توجه خود را به نحوه توسعه و زیست‌شناسی مولکولی در اواخر قرن نوزدهم و اوایل قرن بیستم معطوف کنیم. این کار راه را برای فصل های آینده هموار خواهد کرد و آن از طریق ارائه مطالب تاریخی و علمی است که ایده آل های ما برای درک ژن به آنها وابسته است.

۱-۱ مندل و روش آزمایشی در علم ژنتیک

چنانکه می‌دانیم شروع ژنتیک توسط گرگورمندل[۴] و با مقاله‌ای بود که وی در ۱۸۶۶ در مجموعه مقالات انجمن جمعیت علوم طبیعی در برنو[۵] به چاپ رساند. مندل مانند بسیاری از دانشمندان قرن نوزدهم دارای کنجکاوی خارق العاده‌ای درباره جهان فیزیکی و طبیعت و خیلی علاقمند به درک تنوع در موجودات زنده بود. اگر خانواده مندل قادربه تامین هزینه تحصیلات در خور استعداد فرزند

1- heredity
2- molecular biology
3- biological information
4- Gregor Mendel
5- The Proceedings of the Society of Natural Sciences in Brno (=*Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brunn)*

خود بودند، در این صورت گرگور می‌توانست پروفسور برجسته ای در یکی از دانشگاههای بزرگ اروپا شود. متاسفانه خانواده او فقیر بودند و اگرچه مندل چهار ترم را در دانشگاه وین گذراند ولی تحصیلات او تدریجی و منقطع بود و آنچه کسب کرد بیشتر بخاطر پشتکار شخصی بود و نه بخاطر امتیاز اجتماعی.

کاملا" معلوم شده است که مندل به یک خلیفه گری در نزدیکی برنو که در آن زمان در اطریش و امروز در جمهوری چک قرار دارد ملحق و نهایتا" در ۱۸۶۸ کشیش شد. انتخاب این شغل نوعی خوشبختی بود زیرا به نظر می‌رسد که وظایف وی در سالهای ۱۸۵۶ تا ۱۸۶۴ آنچنان وقت گیر نبود که او را از انجام آزمایشهای طولانی درباره وراثت صفاتی نظیر قد، رنگ گل و شکل دانه در نخودفرنگی بازدارد. این آزمایشها در انجمن برنو[۱] طی مقالاتی که در ۸ فوریه و ۸ مارس ۱۸۶۵ توسط مندل خوانده شد ارائه و سال بعد در مجموعه مقالات انجمن چاپ شد.

گرگور مندل: متولد ۱۸۲۲ در هاینزن دورف[۲]، سیلسیا[۳] (اکنون به نام هین سیس[۴] در جمهوری چک)، وفات ۱۸۸۴ در برون[۵] اطریش (اکنون برنو[۶] در جمهوری چک)

خلاصه زندگی مندل بخوبی مشخص است. او در یک دهکده کوچک متولد شد و تنها پسر یک خانواده زارع بود و هوش سرشاری در سنین کودکی داشت. مدیر مدرسه دهکده او محلی را برای او در ژیمنازیوم[۷] در تروپاو[۸] (امروز اوپاوا[۹]) تهیه کرد و یکی از سه خواهرش بخشی از سهمیه بودجه خود را برای ادامه تحصیل او در موسسه فلسفه الموتز[۱۰] اختصاص داد. او در ۱۸۴۳ وارد کلیسا و به صومعه آگوستینین[۱۱] در برون ملحق شد و موثرترین بخش تحصیلات خود را بین اکتبر ۱۸۵۱ و اگوست ۱۸۵۳ در دانشگاه وین طی کرد. او آزمایشهای دورگگیری خود را با نخود فرنگی در ۱۸۵۶ شروع کرد و نتایج کار خود را در ۱۸۶۵ منتشر نمود و کار خود را تا ۱۸۷۱ ادامه داد یعنی زمانی که وظیفه او به عنوان راهب به طور موثر مانع از انجام کارهای علمی او گردید. متاسفانه کار بعدی او با نوعی کاسنی (هیراسیوم[۱۲]) بود که خیلی نامطمئن تر از مطالعه نخود فرنگی بود.

علی رغم شناخت ما از زندگی مندل، اطلاعات ما از عقاید او در زمینه وراثت بیش از آنچه که در مقالاتش دیده می‌شود، نیست. علت آن بخشی به این خاطر است که مندل به عنوان یک قهرمان دانشمند در زمان خود شناخته نشد و عمدتا" به این خاطر که مقالات خصوصی وی پس از مرگش از بین رفت. هنوز میزان دقیق دورنگری علمی مندل مورد بحث است. مطالب کاملی از زندگی مندل و اثرات آن در کتاب پیدایش مندلیسم[۱۳] اثر آر. اولبی[۱۴] وجود دارد.

جزئیات آزمایشهای مندل و یافته های او فعلا" مورد نظر ما نیست و در فصل ۱۷ به آنها اشاره خواهیم کرد. آنچه که باید در ابتدا مورد توجه قرار گیرد این است که کارهای مندل نه تنها قوانین اصلی وراثت بلکه نمایشی بود از اینکه وراثت را می‌توان از طریق آزمایش بررسی نمود. قبل از مندل و در واقع برای ۳۵ سال باقیمانده از قرن نوزدهم، مفاهیم وراثت تقریبا" به طور کامل بر اساس مشاهدات ساده در جهان زنده استوار بود. این عقیده که وراثت را می‌توان به طور سیستماتیک از طریق آزمایشهای مشخص بررسی کرد

1- Brno society
2- Heinzendorf
3- Silesia
4- Hyncice
5- Brunn
6- Brno
7- Gymnasium
8- Troppau
9- Opava
11- Augustinian
12- Hawkweed *(Hieracium)*

۲ ژن‌ها از دی.ان.ا ساخته شده‌اند

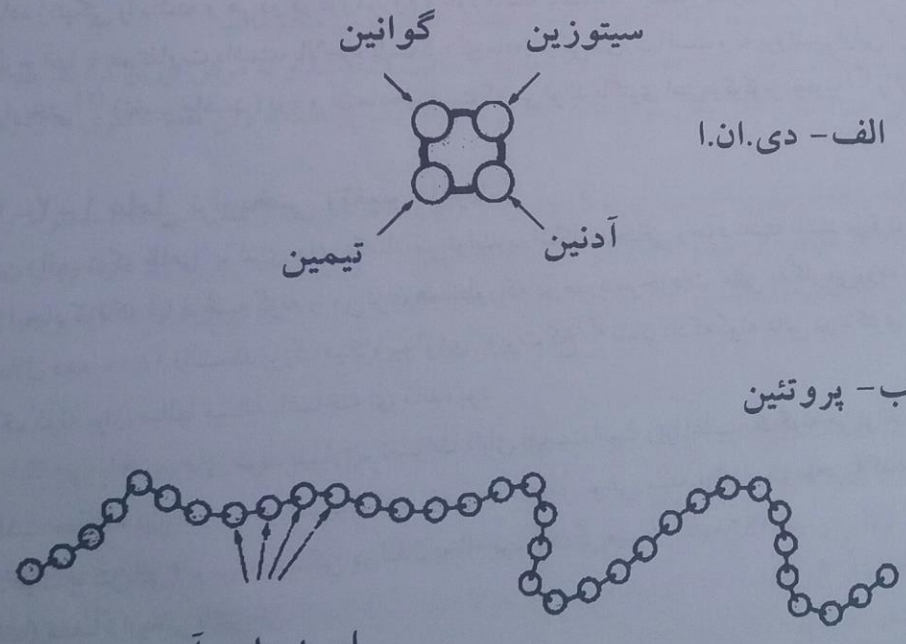
کروموزوم ها پروتئین بعلاوه دی ان ا هستند. اثبات اینکه ژن ها از دی ان ا ساخته شده اند - عامل تراریختی - ژن های باکتر یوفاژ

اولین سوالی که باید در نظر بگیریم یک سوال اساسی است و مهمترین سوال در ذهن متخصصین ژنتیک و زیست شناسی مولکولی برای پنجاه سال اول قرن حاضر بود. به زبان ساده سوال این است: "ژنها از چه ماده ای ساخته شده اند؟". به زبان فنی‌تر، اطلاعاتی راکه ما دنبال می‌کنیم ماهیت شیمیائی ماده ژنتیکی است.

۲-۱- کروموزوم ها از پروتئین و دی. ان. ا ساخته شده اند

پس از آنکه مشخص شد ژنها روی کروموزومها قرار دارند، معلوم شد که ماهیت شیمیائی ژنها را از طریق تعیین دقیق نوع مواد بیوشیمیائی موجود در کروموزومها می‌توان به دست آورد. روشهای آزمایشی چندی که مهمترین آنها **شیمی سلولی**[1] بود برای حل این مساله مورد توجه قرار گرفت و در ۱۹۲۰ روشن شد که کروموزومها دارای دو ماده زیست شناختی یکی **پروتئین** و دیگری **اسید نوکلئیکی** به نام دی اکسی ریبونوکلئیک اسید[2] یا دی. ان. ا[3] هستند. یکی از آنها (یا شاید ترکیبی از هر دو یعنی یک نوکلئوپروتئین) باید ماده ژنتیکی را تشکیل دهد.

برای تعیین اینکه کدام یک نامزد اصلی است، زیست شناسان خواص ژنها را بررسی و چگونگی ایجاد این خواص به وسیله پروتئین ها یا دی. ان. ا را مطالعه نمودند. اساسی ترین خاصیت لازم برای ماده ژنتیکی این است که باید بتواند به اشکال تقریبا" بینهایتی



شکل ۲-۱-
نظریه های دهه ۱۹۳۰در مورد ساختمان دی. ان. ا و پروتئین. الف- مدل نادرست چهار نوکلئوتیدی برای دی. ان. ا که در ۱۹۳۵ پیشنهاد شد؛ تصور می شد که همه مولکولهای دی. ان. ا عینا" مثل هم اند. ب- ساختمان درست پلی پپتیدی برای پروتئین ها؛ معلوم شده بود که پلی پپتیدها در انواع مختلفی وجود دارند که همه دارای توالی های متفاوتی از اسیدهای آمینه هستند.

1- cytochemistry
2- deoxyribonucleic acid
3- DNA

وجود داشته باشد: هر سلول دارای تعداد زیادی ژن است (چندین هزار در ساده ترین باکتری ها و ده ها هزار در موجودات عالی) که هر کدام یک صفت ارثی متفاوتی راکنترل می‌کند و هر کدام احتمالاً" ساختمانی تا حدودی متفاوت از سایر ژنهای موجود در سلول داشته باشد. برای برآوردن نیاز به این تغییر پذیری، ماده ژنتیکی باید قادر باشد که به همان اندازه ساختمان های شیمیایی متفاوتی به خود بگیرد.

این تصورات اگرچه صحیح بود، ولی متاسفانه زیست شناسان را وادار به این نتیجه گیری نمود که پروتئین و نه دی. ان. ا باید ماده ژنتیکی باشد و این اشتباهی بود که ایجاد شد، زیرا در آن زمان ساختمان دی. ان. ا به طور صحیح شناخته نشده بود. تصور می‌شد که دی. ان. ا. یک مولکول نسبتاً" کوچک غیر متغیر با وزن مولکولی ۱۲۲۷ باشد. همچنین تصور می‌شد که مولکولهای دی. ان. ا عیناً" مثل هم باشند (شکل ۲-۱- الف) به این معنی که دی. ان. ا فاقد تغییرات لازم به عنوان ماده ژنتیکی است. در مقابل، باور این بود که پروتئین ها به عنوان **مولکولهای بزرگ**[1] از **پلیمرهای طویل** اسیدهای آمینه ساخته شده‌اند که دارای بیست اسید آمینه متفاوت‌اند و هیچگونه محدودیتی در ترتیب قرارگرفتن آنها نسبت به هم وجود ندارد (شکل ۲-۱- ب). معلوم شده بود که تعداد تقریباً" بینهایتی از انواع مختلف پروتئین می‌تواند وجود داشته باشد به طوریکه تفاوت آنها نسبت به هم در ترتیب قرار گرفتن اسیدهای آمینه آنها باشد: بنابراین پروتئین ها دارای تغییر پذیری لازم به عنوان ماده ژنتیکی بودند. پس تعجب آور نیست که زیست شناسان در نیمه اول این قرن معتقد باشند که ژنها از پروتئین درست شده اند و جزء دی. ان. ای کروموزوم به عنوان یک ماده ساختمانی لازم برای نگهداشتن ژنهای پروتئینی با همدیگر به کار رود.

۲-۲-اثبات تجربی دی. ان. ا به عنوان ماده ژنتیکی

اگرچه فرضیه ساخته شدن ژن ها از پروتئین ها در نیمه اول این قرن خیلی رایج شده بود، ولی طرفداران این فرضیه آگاه بودند که هیچ شواهد قاطع آزمایشی برای تایید آن ندارند. لزوم یک تشخیص آزمایشی در مورد ماده ژنتیکی در اواخر دهه ۱۹۳۰ افزایش یافت، زیرا بتدریج معلوم شد که دی. ان. ا به جای اینکه یک مولکول ساده نامناسب به عنوان ماده ژنتیکی باشد، در واقع یک پلیمر طویل بوده و مانند پروتئین می‌تواند به تعداد تقریباً" بینهایت شکل متغیر وجود داشته باشد. اگر پروتئین و دی. ان. ا هر دو شرایط اساسی به عنوان ماده ژنتیکی را داشته و هر دو در کروموزوم وجود داشته باشند، در اینصورت ژن‌ها از کدام یک ساخته شده‌اند؟ دو آزمایش حساس که طرح آنها با هم تفاوت داشت، بالاخره ثابت کرد که ماده‌ژنتیکی دی. ان.ا است و نه پروتئین. اولین آزمایش در مورد ماهیت شیمیائی **عامل تراریختی**[2] (تغییر ماهیت) بود و آن ماده‌ای است که می‌تواند باکتری استرپتوکوکوس نومونیه[3] را از شکلی به شکل دیگر تغییر دهد.

۲-۲-۱ عامل تراریختی (تغییر ماهیت)

این واقعیت که ظاهراً" باکتری های یکسان می‌توانند به اشکال مختلفی وجود داشته باشند در قرن نوزدهم معلوم شد و این شک و تردید را ایجاد کرد که آیا فرضیه گونه را می‌توان همانطور که در مورد موجودات عالی به کار می‌رود، درباره باکتریها هم به کار برد یا نه؟ در خلال دهه ۱۸۸۰ دانشمند بزرگ میکروبیولوژی روبرت کخ[4] نشان داد که گونه هائی در باکتری ها وجود دارند، ولی تغییرات در داخل یک گونه برای سالها مساله ناشناخته ای مانده بود.

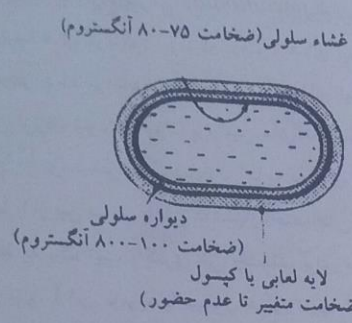
در باکتری های مولد بیماری، تغییرات دارای اهمیت است زیرا اغلب یک گونه می‌تواند دارای اشکال بیماری زا و غیر بیماری زا باشد. مطالعه این اشکال در استرپتوکوکوس نومونیه که عامل نوعی سینه پهلو است منجر به کشف **تراریختی باکتریائی**[5] (تبدیل یا تغییر ماهیت باکتریائی) بوسیله پزشکی در لندن به نام فردریک گریفیت[6] در ۱۹۲۸ شد.

الف) کشف تراریختی باکتریائی.

1- macromolecules
2- transforming principle
3- *Streptococcus pneumoniae*
4- Robert Koch
5- bacterial transformation
6- Frederick Griffith

مدتها بود که سه سروتیپ[1] (تیپ سرمی) از اس. نومونیه بنام تیپ III, II, I شناخته شده بود. باکتری های هر سروتیپ از وضعیت کپسول خود که یک غشاء لعابی است و هر سلول را احاطه کرده است شناخته می‌شوند(شکل ۲-۲). این کپسول یا پوشینه از پلی ساکاریدی به وجود آمده است که توسط باکتری ترشح می‌شود، به طوری که هر سروتیپ پلی ساکارید نسبتاً متفاوت و در نتیجه کپسول نسبتاً متفاوتی تولید می‌کند. این کپسول ظاهر صاف و براقی به کلنی های استرپتوکوکوس نومونیه می‌دهد. این شکل را سویه S (از کلمه صاف یا smooth) می‌گویند.

هر سروتیپ می‌تواند در شکل بی ضرر و غیر بیماری زا نیز وجود داشته باشد که در این صورت وجه تمایز آن از شکل بیماریزا نداشتن کپسول و تولید کلنی های زبر است.شکل غیر بیماریزا سویه R (از کلمه زبر یا rough) نامیده می‌شود. تغییر شکل یک سروتیپ به سروتیپ دیگر امکانپذیر است (برای مثال IS می‌تواند به IR تغییر کند) و این عمل در شرایط طبیعی یا در نتیجه تیمار آزمایشی مشاهده می‌شود. این تغییر شکل‌ها برای گریفیت جالب بود چرا که نتایج وی نشان داد که بیماران برخاسته از سینه پهلو اغلب حامل سویه غیر بیماریزای R در بزاق خود بودند. گریفیت پیشنهاد کرد که احتمالاً همین شکل عامل بیماری‌بوده و در اثر بهبودی فرد ازبیماری، باکتری به شکل بی‌ضرر و خفیف خود درآمده است. در هر حال، در ۱۹۲۸ گریفیت نتایج آزمایش‌های تکان دهنده خود را به چاپ رسانید که نشان می‌داد یک تاریخی مهمتر، یعنی تغییر از یک شکل به شکل دیگر (برای مثال از تیپ I به تیپ III) نیز می‌تواند رخ دهد؛ یعنی رویدادی که بیشتر می‌توانست ژنتیکی باشد تا فیزیولوژیکی.



شکل ۲-۲ یک سلول باکتریائی نمونه که لایه‌های سطحی از جمله کپسول را نشان می‌دهد

گریفیت چهار آزمایش مهم انجام داد (شکل ۲-۳) که بشرح زیرند:

۱- نمونه ای از باکتری صاف و بیماریزا از سروتیپ I (تیپ IS) به یک موش تزریق شد و همان طور که انتظار می‌رفت مبتلا به سینه پهلو شد.

۲- موش دیگری با نمونه غیر بیماریزا و زبر از سروتیپ II(IIR) تزریق شد، و مطابق انتظار موش سالم ماند.

۳- مجدداً نمونه ای از باکتری های تیپ IS در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد بمدت ۳ ساعت کشته شد و به موش تزریق گردید. باز هم جواب مورد انتظار به دست آمد یعنی حیوان سالم ماند. یعنی هر چند که باکتری های IS بیماریزا هستند ولی فقط باکتری های زنده می‌توانند ایجاد بیماری کنند.

۴- بالاخره، نمونه ای از باکتری ISکشته شده با حرارت، ناتوان برای ایجاد بیماری، با باکتری های غیر بیماریزای تیپ IIR مخلوط و به موش تزریق گردید. این بار نتیجه کاملاً غیر منتظره ای بدست آمد. یعنی بجای اینکه موش سالم باقی بماند به بیماری سینه پهلو مبتلا شد. بعلاوه از این حیوان تعداد زیادی باکتریهای تیپ IS زنده جدا شد، در حالی که تنها باکتری‌های زنده تزریقی از نوع IIR بودند.

ب) عامل تاریخی ماده ژنتیکی است

آخرین آزمایش از آزمایش های چهارگانه گریفیت نشان داد که باکترهای زنده IIR و باکتری های کشته شده IS، هیچکدام به تنهائی بیماریزا نیستند ولی هنگامی‌که با هم مخلوط می‌شوند موجب سینه پهلو می‌گردند. مهمتر از آن اینکه باکتری های بیماریزای زنده در آخر آزمایش از تیپ IS بودند. توضیح مسئله نمی تواند این باشد که باکتری های IIR در مایه تلقیحی[2] اولیه مجدداً قابلیت ساختن کپسول پلی ساکاریدی را باز یافته اند. اگر چنین حادثه ای رخ می‌داد، در این صورت باکتری‌های حاصل، از تیپ IIS می‌شدند؛ حالی که باکتری های تیپ IIR به تیپ IS تغییر شکل پیدا کرده‌اند:

1 - serotype

2- inoculum

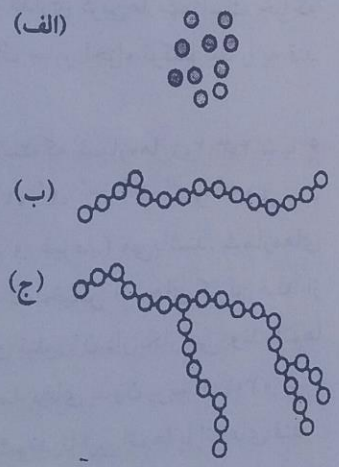
۳ ساختمان دی. ان. ا[۱]

DNA یک پلیمر است - نوکلئوتیدها - پلی نوکلئوتیدها - آر. ان. ا[۲]
مارپیچ دوگانه - جفت شدگی مکمل بازها - اشکال مختلف دی. ان. ا.

اکنون که معلوم شد ژن‌ها از دی. ان. ا ساخته شده‌اند، لازم است ساختمان دقیق دی. ان. ا را مورد بررسی قرار داده ارتباط آن را با ویژگی و ملزومات ماده ژنتیکی پیدا کنیم. پاره‌ای از دانشجویان ساختمان ملکولی را جنبه خسته کننده‌ای از زیست‌شناسی می‌پندارند، لکن در مورد دی. ان. ا باید تلاش کرد ساختمان ملکولی را درک کرده و آن را بخاطر سپرد، زیرا جواب فلسفه شرودینگر یعنی "زندگی چیست؟" در ملکول دی. ان. ا نهفته است.

۳-۱ دی. ان. ا یک پلیمر است

این واقعیت که دی. ان. ا یک ملکول پلیمر طویل است، ابتدا در اواخر دهه ۱۹۳۰ شناخته شد و منجر به این مساله شد که این ملکول هم، مانند پروتئین، توان تغییر پذیری دارد و می‌تواند ماده ژنتیکی[۳] باشد. یک پلیمر[۴] ملکول دراز زنجیر واری است که از واحدهائی بنام مونومر[۵]، متصل بهم تشکیل می‌یابد (شکل ۳-۱). بسیاری از ملکول‌های مهم از نظر زیست‌شناسی مانند پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک و همچنین پلی ساکاریدها و لیپیدها پلیمر هستند.

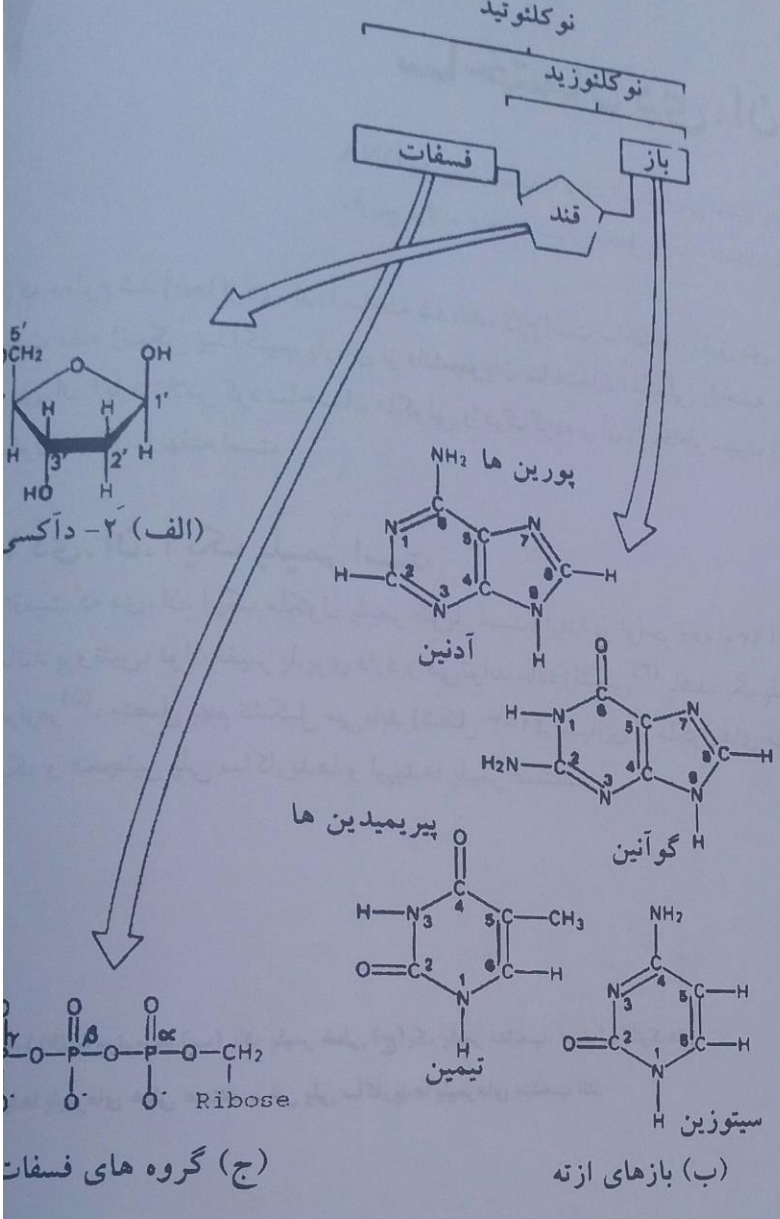


شکل ۳-۱ (الف) مونومرها.(ب) یک پلیمر خطی.(ج)یک پلیمر منشعب. اسید نوکلئیک‌ها و پلی پپتیدها پلیمرهای خطی هستند. برخی پلی ساکاریدها پلیمرهای منشعب اند.

۳-۱-۱ نوکلئوتیدها - مونومرهای DNA

واحد اصلی ملکول DNA را نوکلئوتید[۶] تشکیل می‌دهد. نوکلئوتیدها در داخل سلول به عنوان جزئی از اسیدنوکلئیک‌ها یا به عنوان ملکول‌های منفرد یافت میشوند که در حالت اخیر می‌توانند نقش‌های متفاوتی در سلول ایفا کنند. برای مثال، نوکلئوتیدهائی که ملکول‌های آر. ان. ا را می‌سازند(بخش ۳-۱-۳)، در داخل سلول از لحاظ حمل انرژی لازم برای بسیاری از واکنش‌های آنزیمی نیز اهمیت دارند. خود نوکلئوتید یک ملکول کاملا" پیچیده بشمار می‌رود و از سه جزء مشخص: یک قند، یک بازازته و اسید فسفریک تشکیل می‌شود (شکل ۳-۲).

1- DNA
2- RNA
3- genetic material
4- polymer
5- monomer
6- nucleotide



شکل ۳-۲ اجزاء یک دآکسی ریبونوکلئوتید.

الف) قند نوکلئوتید.

در ساختمان دی. ان. ا یک پنتوز[1] (واجد پنج اتم کربن) موسوم به ′۲- دآکسی ریبوز[2] موجود است (شکل ۳-۲ الف). قند پنتوز می‌تواند در دو شکل وجود داشته باشد: به صورت خطی(یا ساختار فیشر[3]) و به صورت حلقوی (یا ساختار هاورت[4]). شکل حلقوی ′۲- دآکسی ریبوز در نوکلئوتید یافت می‌شود(شکل ۳-۳).

نام ′۲- دآکسی ریبوز نشان می‌دهد که ساختار ریبوز معمولی تخریب شده و به جای گروه هیدروکسیل (OH-) در کربن شماره ′۲، یک گروه هیدروژن (H-) نشسته است. اتم‌های کربن در تند ریبوز همیشه از کربن واجد گروه کربونیل[5] (-C=O) شماره گذاری می‌شوند. این کربن شماره ′۱ را دریافت می‌کند و بقیه با ′۲، ′۳، ′۴ و ′۵ شماره گذاری می‌شوند. بخاطر سپردن شماره گذاری کربن‌ها مهم است چرا که وضعیت اتصال سایر اجزاء نوکلئوتید را به قند نشان می‌دهد.

باید توجه داشت که شماره‌ها ۱، ۲، ۳، ۴، ۵ یا ۶ نیستند بلکه ′۱، ′۲، ′۳، ′۴، ′۵ و ′۶ (بترتیب ۱پریم، ۲پریم و غیره...) می‌باشند. شماره‌های پریم دار برای تشخیص اتم‌های کربن قند از اتم‌های بازهای نیتروژن دار بکار می‌روند. اتم‌ها در بازها، با شماره‌های بدون پریم ۱، ۲، ۳ و غیره نشان داده می‌شوند تا این اتم‌ها با اتم‌های قند اشتباه گرفته نشوند.

ب) بازهای ازته.

این بازها ساختارهای تک حلقه‌ای یا دوحلقه‌ای دارند که به کربن ′۱ قند وصل شده‌اند. در ملکول دی. ان. ا هر کدام از چهار متفاوت به این موقعیت می‌چسبند. این بازها عبارتند از آدنین(A) و گوانین (G) که به پورین‌های دو حلقه‌ای متعلق اند، و تیمین سیتوزین (C) که به پیریمیدین‌های یک حلقه‌ای تعلق دارند. ساختمان این بازها در شکل ۳-۲ (ب) نشان داده شده است.

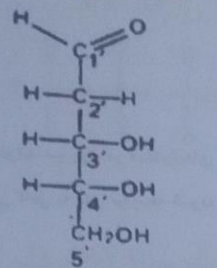
3- Fischer structure

2- 2′-deoxyribose

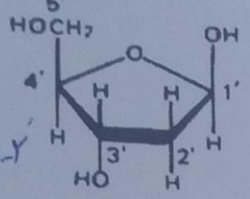
5- carbonyl

ج) اسید فسفریک.

یک ملکول واجد یک قند متصل به یک باز ازته نوکلئوزید[۱] نامیده می‌شود. اگر یک گروه اسید فسفریک به کربن ′۵ قند وصل شود یک نوکلئوتید به دست می‌آید (شکل ۳-۲ ج). تا سه گروه فسفات ممکن است به شکل سری (پشت سر هم) به یک نوکلئوزید وصل شوند و یک نوکلئوزید مونوفسفات (NMP[۲])، نوکلئوزیددی فسفات (NDP[۳]) یا نوکلئوزیدتری فسفات (NTP[۴]) به دست آید. گروه‌های فسفات به طور منفرد با نمادهای α ، β ، γ نشان داده می‌شوند. α فسفات به طور مستقیم به قند وصل شده است.



ساختار فیشر
(ساختمان شیمیائی خطی)



ساختار هاوورت
(ساختمان شیمیائی حلقوی)

شکل ۳-۳ دو ساختمان متفاوت از ′۲- دآکسی ریبوز

د) نامگذاری نوکلئوتیدها

تعداد چهار نوکلئوتید مختلف که پلیمر می‌شوند تا دی. ان. ا را تشکیل دهند، در شکل ۳-۴ دیده می‌شوند. نام کامل آنها به شرح زیر است:

′۲- دآکسی آدنوزین ′۵-تری فسفات = dATP

′۲- دآکسی گوانوزین ′۵-تری فسفات = dGTP

′۲- دآکسی سیتیدین ′۵-تری فسفات = dCTP

′۲- دآکسی تیمیدین ′۵-تری فسفات = dTTP

معمولاً بجای نام کامل آنها، این نوکلئوتیدها با مخففهای مربوط یا فقط با A، G، C و T، بویژه هنگامی‌که تعیین توالی یک ملکول دی. ان. ا مطرح باشد، نمایش داده می‌شوند و مجموعه آنها را با dNTP نشان می‌دهند.

۳-۱-۲ پلی نوکلئوتیدها:

برای ایجاد یک مولکول DNA نوکلئوتیدها بهم وصل می‌شوند تا یک پلیمر تشکیل دهند. این پلیمر را **پلی نوکلئوتید**[۵] می‌گویند که از اتصال یک نوکلئوتید به نوکلئوتید دیگر از طریق گروه فسفات ایجاد می‌شود.

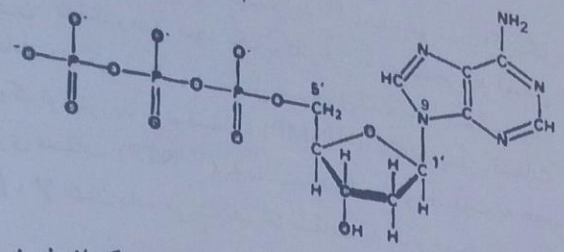
الف) نوکلئوتیدها بوسیله پیوندهای فسفو دی استر[۶] بهم وصل می‌شوند

شکل ۳-۵ ساختمان یک‌تری نوکلئوتید یا یک مولکول دی. ان. اکوچک مشتمل بر ۳ نوکلئوتید را نشان می‌دهد. نوکلئوتیدهای منفرد(منومرها) از طریق پیوند گروه α فسفات متصل به کربن ′۵ یک نوکلئوتید به کربن ′۳ نوکلئوتید دیگر در زنجیره با هم ارتباط برقرار می‌کنند. معمولاً یک پلی نوکلئوتید از زیر واحدهای نوکلئوزیدتری فسفات ساخته می‌شود و بهنگام پلیمریزه شدن فسفاتهای β و γشکسته و جدا می‌شوند. گروه هیدروکسیل متصل به کربن ′۳ از نوکلئوتید دوم نیز از بین می‌رود.

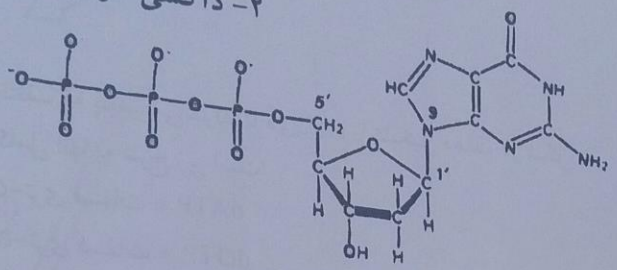
اتصال بین نوکلئوتیدها در یک پلی نوکلئوتید **پیوند فسفودی استر** نامیده می‌شود که کلمه فسفو به خاطر وجود یک اتم فسفر و دی استر بخاطر دو پیوند استری (C-O-P) در هر اتصال است. در واقع برای رفع ابهام در مورد اینکه کدام اتم در کربن‌های قند در این پیوند مشارکت دارند، این پیوند را به طور دقیقتر پیوند فسفودی استری ′۳-′۵ می‌نامند.

1- nucleoside
2- nucleoside monophosphate
3- nucleoside diphosphate
5- polynucleotide
6- phosphodiester bonds

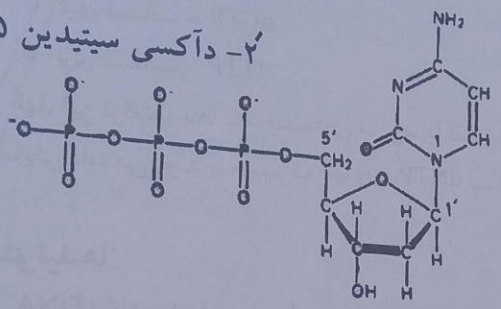
۲′- دآکسی آدنوزین ۵-تری فسفات



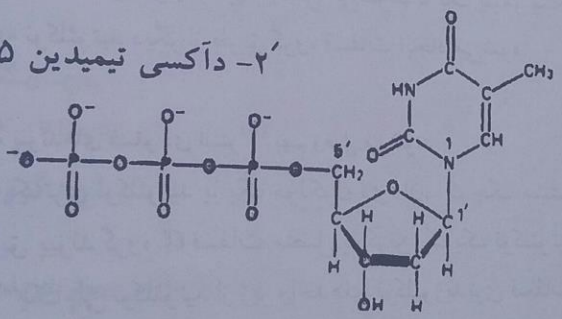
۲′- دآکسی گوانوزین ۵- تری فسفات



۲′- دآکسی سیتیدین ۵- تری فسفات



۲′- دآکسی تیمیدین ۵- تری فسفات



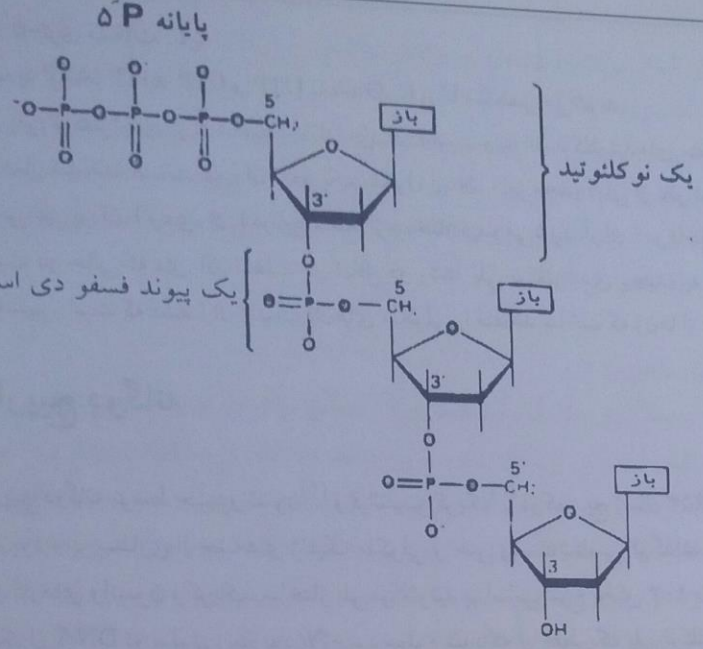
شکل ۳-۴ چهار نوکلئوتید موجود در ملکول‌های DNA (برای اسامی کامل به متن مراجعه شود، مترجمین)

ب) پلی نوکلئوتیدها دارای پایانه‌های شیمیائی متمایز هستند

کی از جنبه‌های مهم پلی نوکلئوتیدها این است که در یک پلی نوکلئوتید دو انتهای ملکول مشابه نیستند. این امر در شکل ۳-۵ به وشنی دیده می‌شود. قسمت فوقانی نوکلئوتید انتهائی دارد که در آن یک گروه سه فسفاته به کربن ′۵ وصل است، این انتها در پیوند سفودی استر مشارکت ندارد و فسفاتهای β و γ در جای خود باقی مانده‌اند. این انتها پایانه ′۵(۱) یا ′۵P نامیده می‌شود. در انتهای دیگر کول گروه آزاد ′۳ هیدروکسیل قرار دارد و آن را پایانه ′۳(۲) یا ′۳OH می‌گویند. این موضوع نشان می‌دهد که پلی نوکلئوتیدها دارای ت جهت هستند که به صورت ′۳ ← ′۵ (رو به پائین در شکل ۳-۵) یا ′۵ ← ′۳ (رو به بالا در شکل ۳-۵) مشخص می‌شود. همان ر که در فصول بعد ملاحظه خواهد شد، جهت پلی نوکلئوتید در ژنتیک ملکولی اهمیت بسزائی دارد.

1- 5′ terminus

2- 3′ terminus



شکل ۳-۵ ساختمان یک پلی نوکلئوتید کوتاه

ج) پلی نوکلئوتیدها می‌توانند هر نوع طول و توالی داشته باشند

ظاهراً هیچ محدودیتی در مورد تعداد نوکلئوتیدهائی که بهم وصل می‌شوند تا یک پلی نوکلئوتید دی. ان. ا را به وجود آورند نیست. ملکول‌های دارای چندین هزار نوکلئوتید در آزمایشگاه مورد دستکاری قرار می‌گیرند و ملکول‌های دی. ان. ا در کروموزوم‌ها خیلی طویلترند و ممکن است چندین میلیون نوکلئوتید داشته باشند. بعلاوه، محدودیت شیمیائی در مورد ترتیب وصل شدن نوکلئوتیدها وجود ندارد. در هرنقطه از زنجیر، یکی از چهار نوکلئوتید A ، G ، C یا T می‌تواند قرار گیرد. چنانچه یک پلی نوکلئوتید به طول ۱۰ نوکلئوتید را در نظر بگیریم، این پلی نوکلئوتید می‌تواند یکی از $۴^{۱۰}$ (=۱۰۴۸۵۷۶) حالت از توالی‌های مختلف را داشته باشد (شکل ۳-۶). حال می‌توان تعداد توالی‌های ممکن در ملکول‌های با طول هزار یا میلیون بازرا تجسم کرد. همین مساله است که تغییر پذیری دی. ان. ا را موجب می‌شود و باعث می‌گردد که ماده ژنتیکی در حالات بینهایت زیاد یافت شود.

۳-۱-۳ آر. ان. ا نیز یک پلی نوکلئوتید است

دی. ان. ا تنها اسید نوکلئیک موجود در سلول‌های زنده نیست. آر. ان. ا، یک ماده نزدیک به آن، نیز اسید نوکلئیکی است که ساختار پلی نوکلئوتیدی دارد و مانند اسید نوکلئیک دیگر یعنی دی. ان. ا نقش بنیادی در ژنتیک ملکولی دارد.

۱- قند آر. ان. ا ریبوز است و نه داکسی ریبوز (شکل ۳-۷ الف)

۲- به جای T دارای باز اوراسیل (U[۱]) است. سه باز نیتروژنی، A ، G و C هم در دی. ان. ا و هم در آر. ان. ا یافت می‌شوند. ولی چهارمی در دی. ان. ا. تیمین و در آر. ان. ا اوراسیل می‌باشد (شکل ۳-۷ ب).

اسامی چهار نوکلئوتید تشکیل دهنده آر. ان. ا عبارتند از:

- آدنوزین ´۵-تری فسفات A
- گوانوزین ´۵-تری فسفات G
- سیتیدین ´۵-تری فسفات C