



به نام خدا

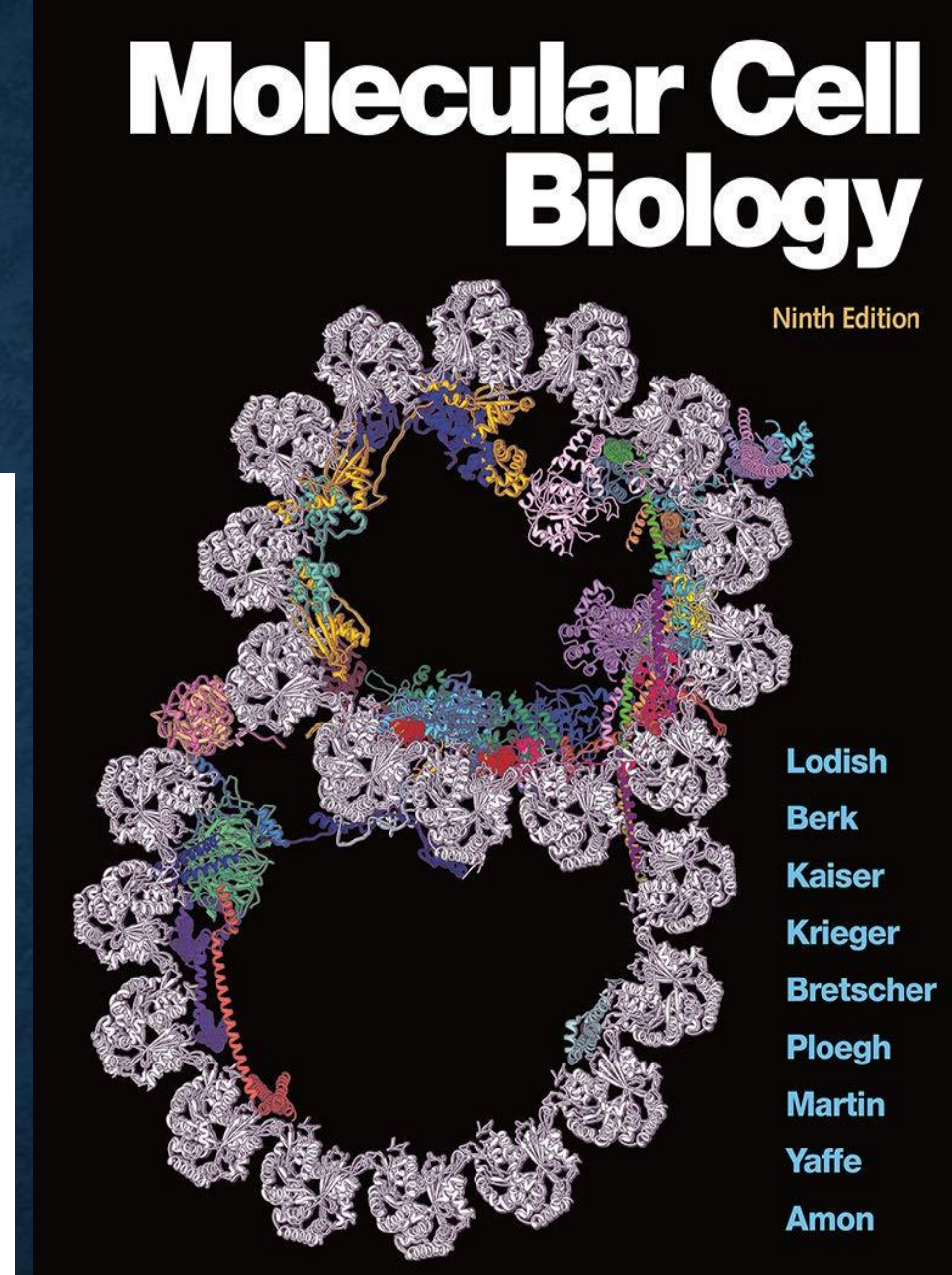
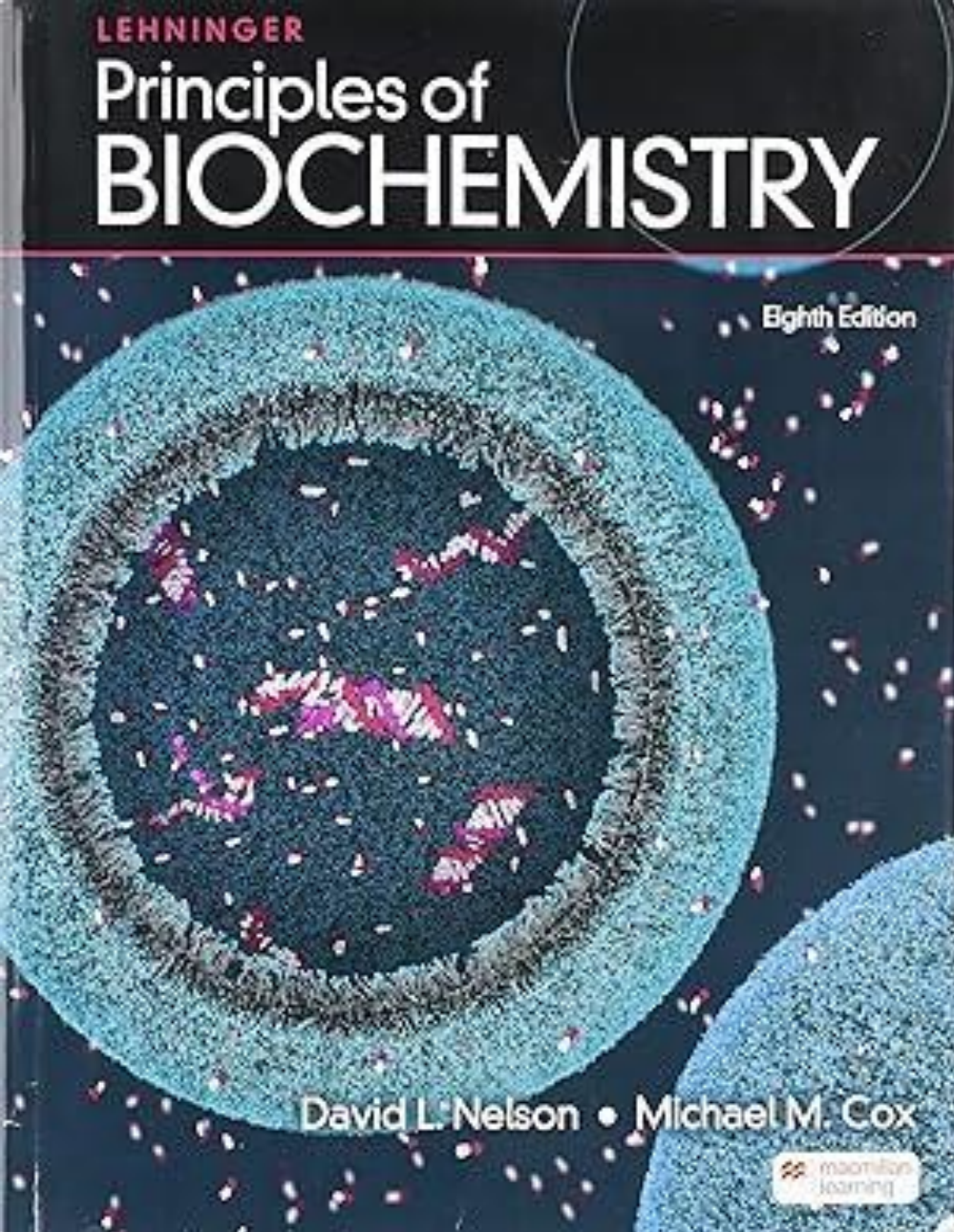
بیولوژی سلولی و مولکولی

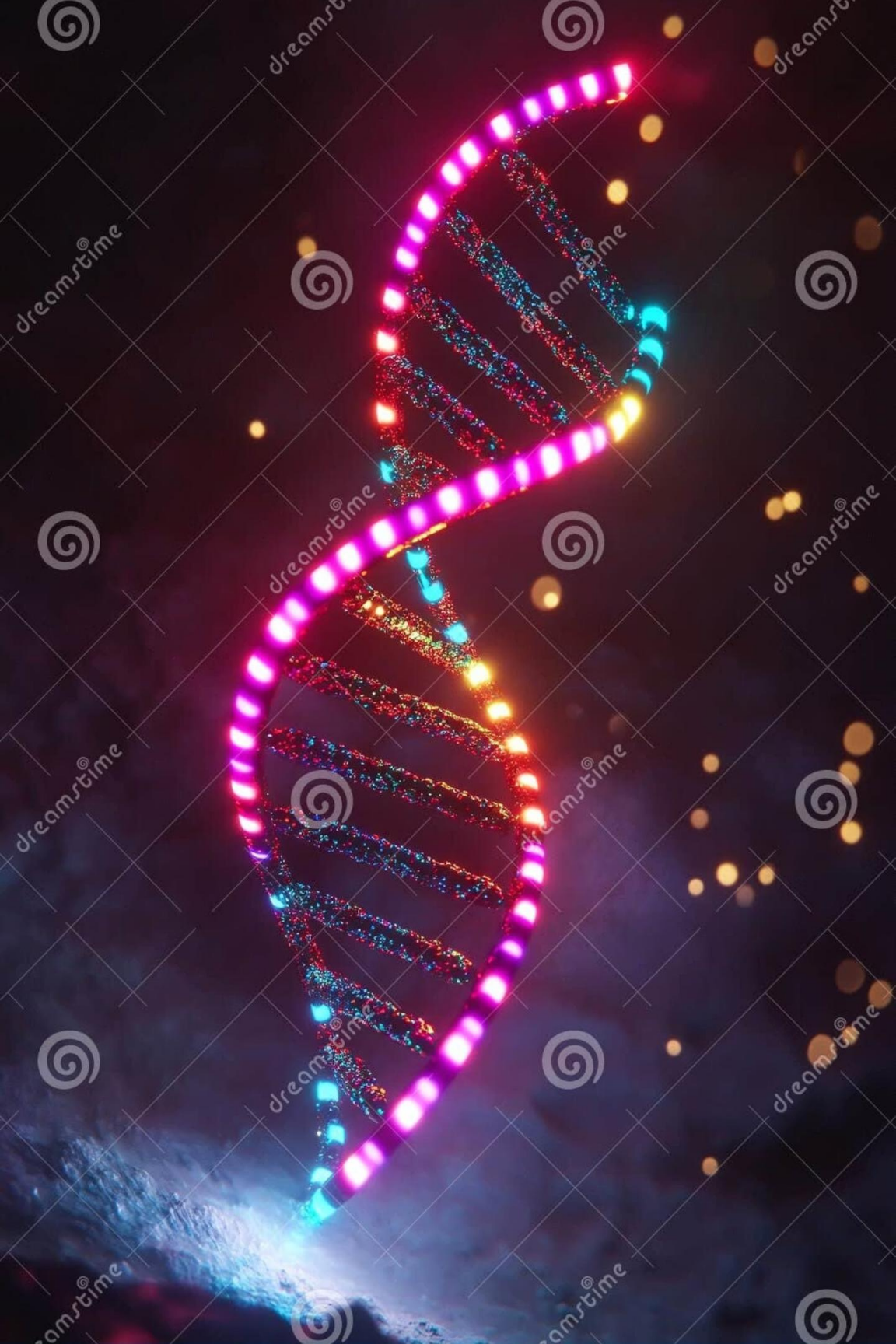
مقدمه‌ای بر بیولوژی سلولی و مولکولی

دکتر محمد درویش خادم

D.V.M., Ph.D. of Biochemistry

دانشکده دامپزشکی دانشگاه سمنان





حیات چیست؟

چگونه موجود زنده شکل می گیرد؟

پاسخ به این پرسش بنیادین در قلب بیولوژی سلولی و مولکولی نهفته است.

سفری از یک ارگانیسم کامل به یک سلول واحد و سپس به مولکول‌هایی که آن
سلول را می‌سازند و کنترل می‌کنند

دو بخش مکمل یک علم

بیولوژی مولکولی

مطالعه مولکول‌های کلیدی حیات DNA، RNA و پروتئین‌ها و نحوه تعامل آن‌ها

- رونویسی ژن‌ها و ترجمه پروتئین‌ها
- جهش‌های ژنتیکی
- تنظیم بیان ژن

بیولوژی سلولی

مطالعه سلول به عنوان واحد اصلی حیات
ساختار اندامک‌ها و ارتباط سلول‌ها با یکدیگر

- چرخه سلولی و تنظیم آن
- آپوپتوز
- میتوکندری و تولید انرژی

به پژوهشگران پزشکی این توانایی را می‌دهد که از سطح علائم عبور کرده و علت اصلی بیماری‌ها را در سطح مولکولی بررسی کنند.

این دو رشته در هم تنیده هستند و یک دیدگاه یکپارچه برای فهم حیات در بنیادی‌ترین سطح ارائه می‌دهند

انقلاب در درک بیماری‌ها

گذشته

پزشکی بر اساس علائم بالینی و مشاهدات ظاهری

امروز

درک بیماری‌ها به عنوان اختلالات در فرآیندهای سلولی و مولکولی

بسیاری از بیماری‌های مهم از سرطان تا بیماری‌های متابولیک، قلبی-عروقی و اختلالات نورودژنراتیو مانند آلزایمر و پارکینسون ریشه در نقص‌های مولکولی دارند.

سرطان اساساً یک بیماری سلولی است که در آن کنترل چرخه سلولی از دست می‌رود

به دلیل جهش در ژن‌های کلیدی مانند Ras و p53

درک این مسیرهای مولکولی به ما اجازه می‌دهد تا بفهمیم چرا و چگونه یک سلول سالم به یک سلول سرطانی تبدیل می‌شود و این دانش، پایه و اساس طراحی درمان‌های نوین است.

تشخیص دقیق با ابزارهای مولکولی

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)

شناسایی دقیق عوامل بیماری‌زا

توالی‌یابی نسل جدید (NGS)

تحلیل جامع ژنوم بیمار

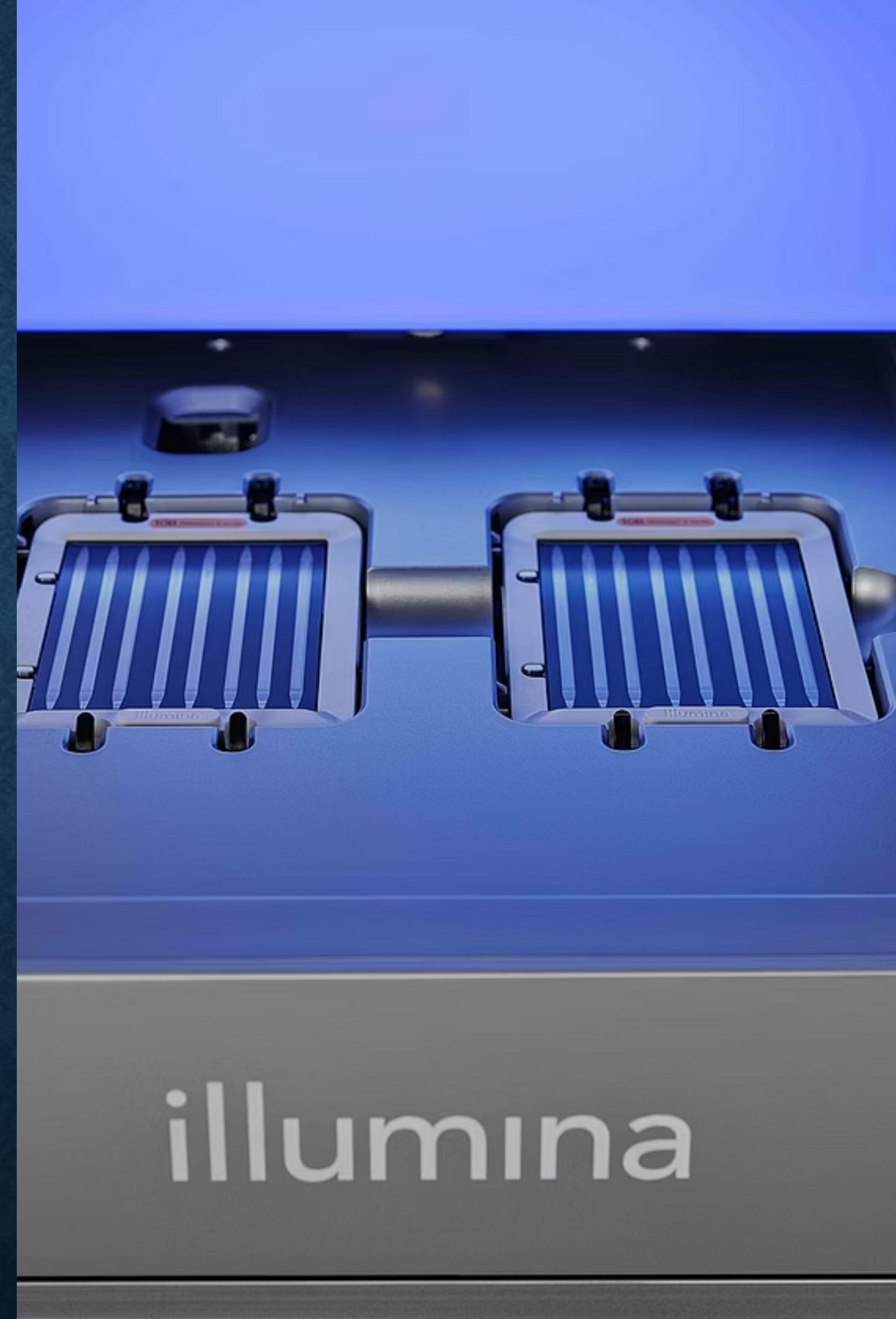
فناوری‌های Omics

ژنومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس

بیوپسی مایع

ردیابی DNA تومور در خون

این ابزارها امکان پیش‌بینی **استعداد ژنتیکی برای بیماری‌ها**، تشخیص زودهنگام و پایش دقیق درمان را فراهم می‌کنند.



از یک دارو برای همه تا پزشکی شخصی سازی شده

مهم‌ترین دستاورد بیولوژی سلولی و مولکولی در پزشکی، حرکت به سمت درمان بر اساس پروفایل ژنتیکی و مولکولی منحصر به فرد هر بیمار است.

۲

ژن درمانی و سلول درمانی
تحويل نسخه سالم ژن به سلول‌های بیمار و ویرایش ژنوم با

CRISPR-Cas9

ایمونوتراپی:
مهندسی سلول‌های CAR-T برای
حمله به سرطان

۱

درمان‌های هدفمند
داروهایی که به طور اختصاصی
پروتئین‌های جهش یافته را مهار
می‌کنند

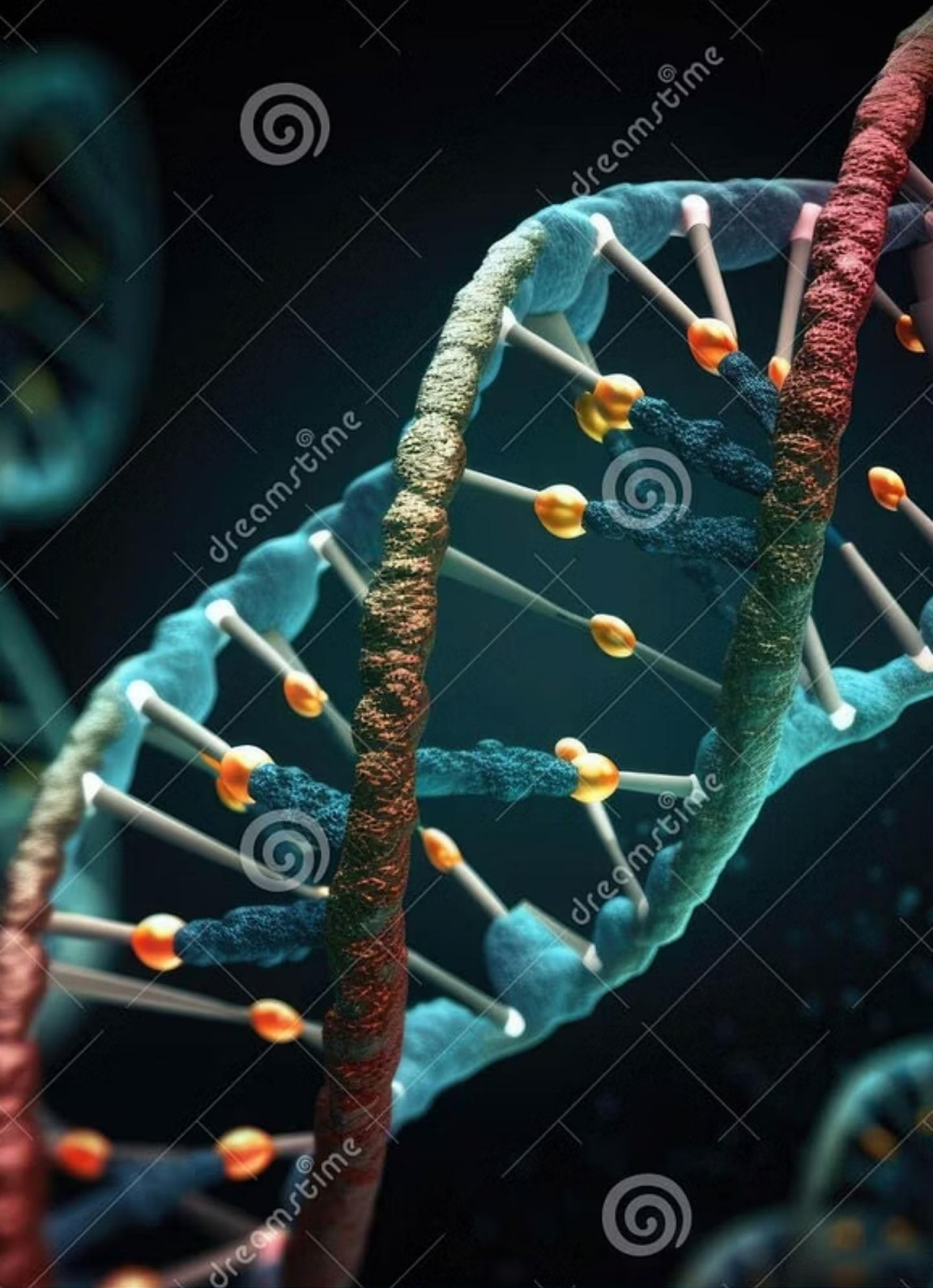
مثال: ایماتینیب (Gleevec) برای
لوسمی میلوئیدی مزمن

۳

پزشکی بازساخت (Regenerative Medicine)
استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs)
برای ترمیم بافت‌های آسیب دیده

امید تازه برای پارکینسون، دیابت و آسیب‌های نخاعی





ساختار کروموزوم و سازمان‌یابی DNA

مولکول‌های DNA دارای **ابعادی بسیار بزرگ** هستند که اندازه آنها معمولاً از اندازه سلول‌ها یا ذرات ویروسی که در آنها قرار دارند، بسیار فزاینده‌تر می‌رود.

این پرسش اساسی مطرح است که چگونه این مولکول‌ها در بسته‌های سلولی یا ویروسی جای می‌گیرند؟

معمای فشردگی DNA

- بررسی اجزای سازنده کروموزوم‌های ویروسی و سلولی
- بررسی توپولوژی DNA
- بررسی برهم‌کنش‌های پروتئین-DNA که منجر به تراکم کروموزوم‌ها می‌شود

برای پاسخ به پرسش معمای فشردگی DNA، باید **ساختار سوم DNA** که به فشردگی DNA در کروموزوم‌ها منجر می‌شود، را بررسی کنیم

تکامل مفهوم ژن

1 تعریف کلاسیک

بخشی از کروموزوم که یک ویژگی فنوتیپی قابل مشاهده مشخص (مانند رنگ چشم) را کنترل می‌کند.

یک ژن-یک آنزیم

در دهه ۱۹۴۰، جورج بیدل و ادوارد تیتوم نشان دادند که یک ژن، اطلاعات ساخت یک آنزیم را در بر دارد.

آنها نشان دادند که جهش‌های ایجادشده توسط اشعه X می‌تواند باعث از بین رفتن یک آنزیم خاص شود.

یک ژن-یک پلی‌پتید

از آنجا که بسیاری از پروتئین‌ها آنزیم نیستند یا از چندین زیرواحد پلی‌پتیدی تشکیل شده‌اند، این تعریف اصلاح شد.

تعریف امروزی

یک ژن شامل تمام توالی DNA کدکننده محصول نهایی و

همچنین توالی‌های تنظیمی مرتبط با آن است.

توالی‌های تنظیمی، سیگنال‌هایی برای آغاز یا پایان رونویسی،

کنترل بیان ژن و نقاط شروع همانندسازی را فراهم می‌کنند.

مقایسه سازمان‌یابی ژنوم در موجودات مختلف

یوکاریوت‌ها

ماده ژنتیکی بین چندین **کروموزوم خطی** در هسته تقسیم شده است. ژنوم انسان شامل ۲۲ جفت کروموزوم اتوزومی به علاوه کروموزوم‌های X و Y است. اگر DNA موجود در یک سلول انسانی به صورت خطی کنار هم قرار گیرد، طولی حدود ۲ متر خواهد داشت که نشان‌دهنده سطح فوق‌العاده بالایی از فشردگی است.



باکتری‌ها

کروموزوم اصلی باکتری E.coli، یک مولکول **DNA حلقوی دورشته‌ای** به طول ۱.۷ میلی‌متر است که حدود ۸۵۰ برابر طول خود سلول باکتری است. علاوه بر کروموزوم اصلی، بسیاری از باکتری‌ها دارای **پلاسمیدها** هستند که به طور **مستقل همانندسازی** می‌شوند و ژن‌های مفیدی مانند **مقاومت به آنتی‌بیوتیک** را حمل



ویروس‌ها

انگل‌های درون‌سلولی اجباری

ژنوم **DNA یا RNA**

تک‌رشته‌ای یا دورشته‌ای

خطی یا حلقوی

ژنوم رتروویروس HIV از RNA

باکتریوفاژ لامبدا دارای ژنوم DNA

DNA اندامکی در یوکاریوت‌ها

DNA میتوکندریایی (mtDNA)

میتوکندری‌ها در سلول‌های حیوانی دارای DNA مخصوص خود هستند که **دو رشته‌ای و حلقوی** است و در انسان حدود ۱۶.۶ هزار جفت باز است. این DNA تنها حدود ۱٪ ژنوم را شامل می‌شود و به **صورت مادری به ارث** می‌رسد، زیرا در هنگام تشکیل زیگوت منشأ همه میتوکندری‌ها از تخمک است.

DNA کلروپلاستی (cpDNA)

در سلول‌های گیاهی، مولکول‌های DNA حلقوی بزرگ‌تری (۱۲۰ تا ۱۶۰ هزار جفت باز) هستند که پروتئین‌ها و RNAهای مورد نیاز برای عملکرد کلروپلاست را کد می‌کند.

طبق نظریه درون‌همزیستی، این اندامک‌ها و DNA آن‌ها **بقایای باکتری‌های باستانی** هستند که وارد سلول‌های میزبان یوکاریوتی اولیه شده‌اند.

ساختار گسسته ژن‌ها: اینترون‌ها و اگزون‌ها

در بیشتر باکتری‌ها، هر ژن با توالی کدکننده‌اش ارتباط مستقیم دارد.

اما در یوکاریوت‌ها، ژن‌ها از قطعات کدکننده به نام اگزون (Exon) و توالی‌های مداخله‌گر غیر کدکننده به نام اینترون (Intron) تشکیل شده‌اند.

مثال: ژن آلبومین تخم‌مرغ شامل

۷ اینترون است که ۸۵٪ DNA ژن آن را تشکیل می‌دهند.

در مقابل، ژن‌های کدکننده پروتئین‌های

هیستونی فاقد اینترون هستند.

وجود ساختار اگزون-اینترون امکان
Alternative Splicing

یک ژن واحد می‌تواند با حذف و اتصال
متفاوت اگزون‌ها، چندین پروتئین مختلف
را تولید کند.

ژنوم انسان

تنها حدود ۱.۵ درصد از کل ژنوم به طور
مستقیم، پروتئین یا RNA عملکردی را کد
می‌کند.

بخش عمده باقی‌مانده شامل اینترون‌ها،
عناصر متحرک و توالی‌های تکراری است.

توالی‌های تکراری در ژنوم

بخش قابل توجهی از ژنوم یوکاریوتی از توالی‌های تکراری تشکیل شده است که بر اساس نحوه توزیع به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند:

توالی‌های تکراری پراکنده

به صورت **غیر منظم در سراسر ژنوم پخش** شده‌اند. بسیاری از این توالی‌ها **عناصر قابل جابجایی یا ترانسپوزون‌ها** هستند که می‌توانند موقعیت خود را در ژنوم تغییر دهند. این "انگل‌های مولکولی" **تقریباً نیمی از ژنوم انسان** را تشکیل می‌دهند و به دو گروه **LINES** و **SINES** تقسیم می‌شوند.

توالی‌های تکراری پشت سر هم (Tandem Repeats)

شامل واحدهای تکرار شونده‌ای هستند که به **صورت متوالی و پشت سر هم** قرار گرفته‌اند. این نوع DNA که به آن **DNA اقماری (Satellite DNA)** نیز گفته می‌شود، **معمولاً پروتئین** **کد نمی‌کند** اما در نواحی **ساختاری** مهم کروموزوم مانند **سانترومر و تلومر فراوان** بوده و نقش حیاتی ایفا می‌کند.

ساختار DNA، کروماتین و کروموزوم

کروماتین: سازماندهی ماده ژنتیکی

در سلول‌های یوکاریوتی، DNA به صورت ساختاری **رشته‌ای** و **دانه‌دار** در هسته سازمان یافته که به آن **کروماتین** می‌گویند.

۲۳ جفت کروموزوم
در سلول انسان

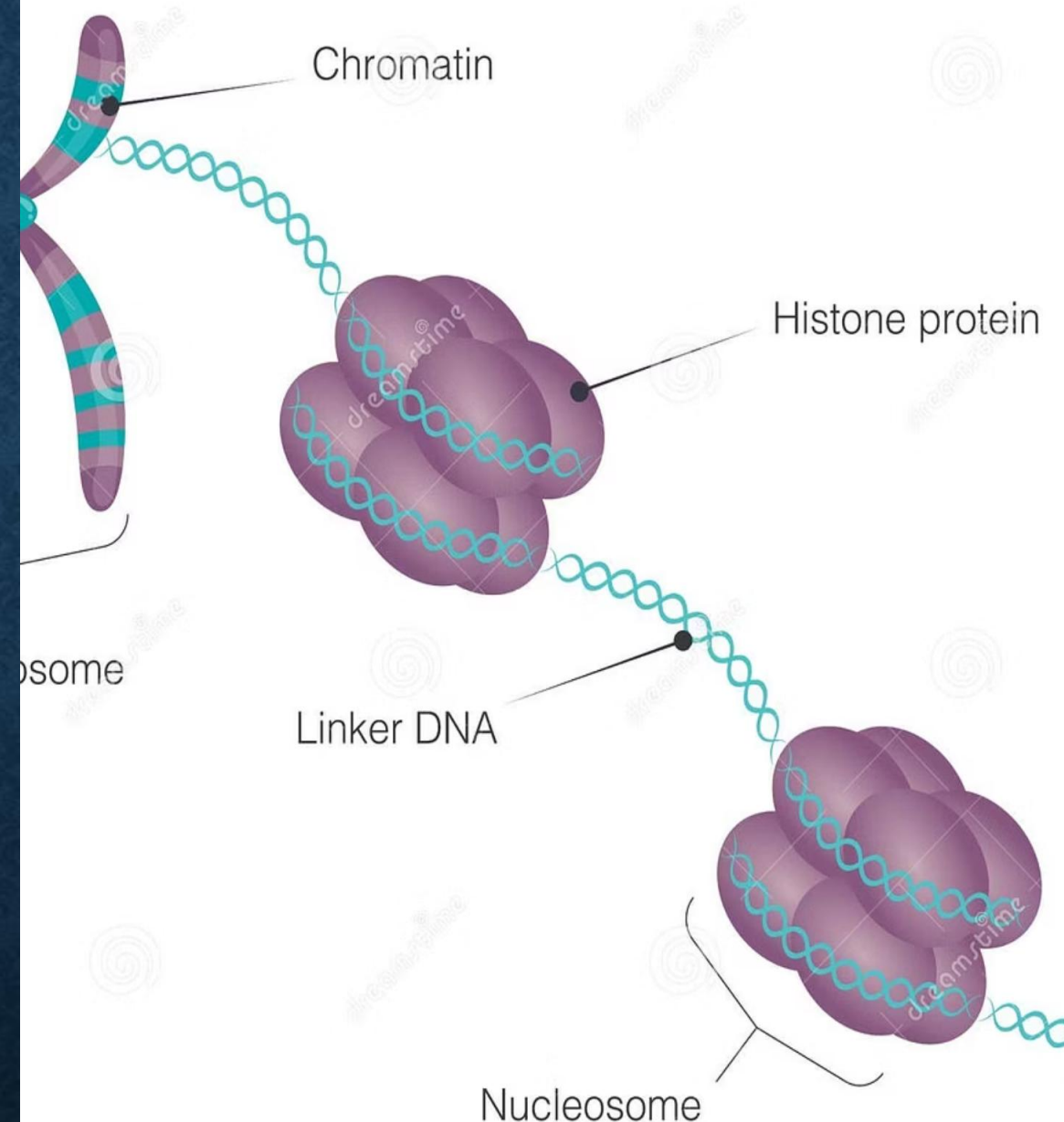
این ساختار از DNA **دو رشته‌ای** بسیار **طویل** تشکیل شده که به پروتئین‌های هیستونی و پروتئین‌های غیرهیستونی متصل است.

برای جایگیری مولکول DNA با طول ۲ متر در هسته‌ای با قطر چند میکرومتر،

DNA باید هزاران برابر متراکم شود

که پایه آن برهمکنش DNA با پروتئین‌های هیستونی است

Chromatin Histone Structure



هیستون‌ها: پروتئین‌های کلیدی کروماتین

هیستون‌ها پروتئین‌های **کروی و کوچک**

به دلیل فراوانی اسیدهای آمینه بازی مانند **آرژنین و لیزین** بار خالص **مثبت** دارند
با **فسفات DNA (بار منفی)** پیوند الکترواستاتیکی قوی برقرار و تشکیل یک کمپلکس به نام **نوکلئوپروتئین**.

H4

H3

H2B

H2A

واحد تکرارشونده و بنیادین کروماتین، **نوکلئوزوم** نام دارد. هر نوکلئوزوم از یک هسته پروتئینی متشکل از هشت مولکول هیستونی
(**دو نسخه از هر یک** از هیستون‌های H2A, H2B, H3 و H4) تشکیل شده که به آن **اکتامر هیستونی** می‌گویند.

H1

اتصال به DNA رابط و پایداری ساختار

نوکلئوزوم: واحد بنیادین کروماتین

اکتامر هیستونی

هسته پروتئینی متشکل از
۸ مولکول هیستونی (اکتامر)
۲ نسخه از
H4 و H2A, H2B, H3

پیچش DNA

حدود ۱۴۷ جفت باز DNA
(۱.۷۵ دور) به صورت ابرمارپیچ
چپ گرد به دور اکتامر هیستونی
می پیچد

DNA رابط (Linker DNA)

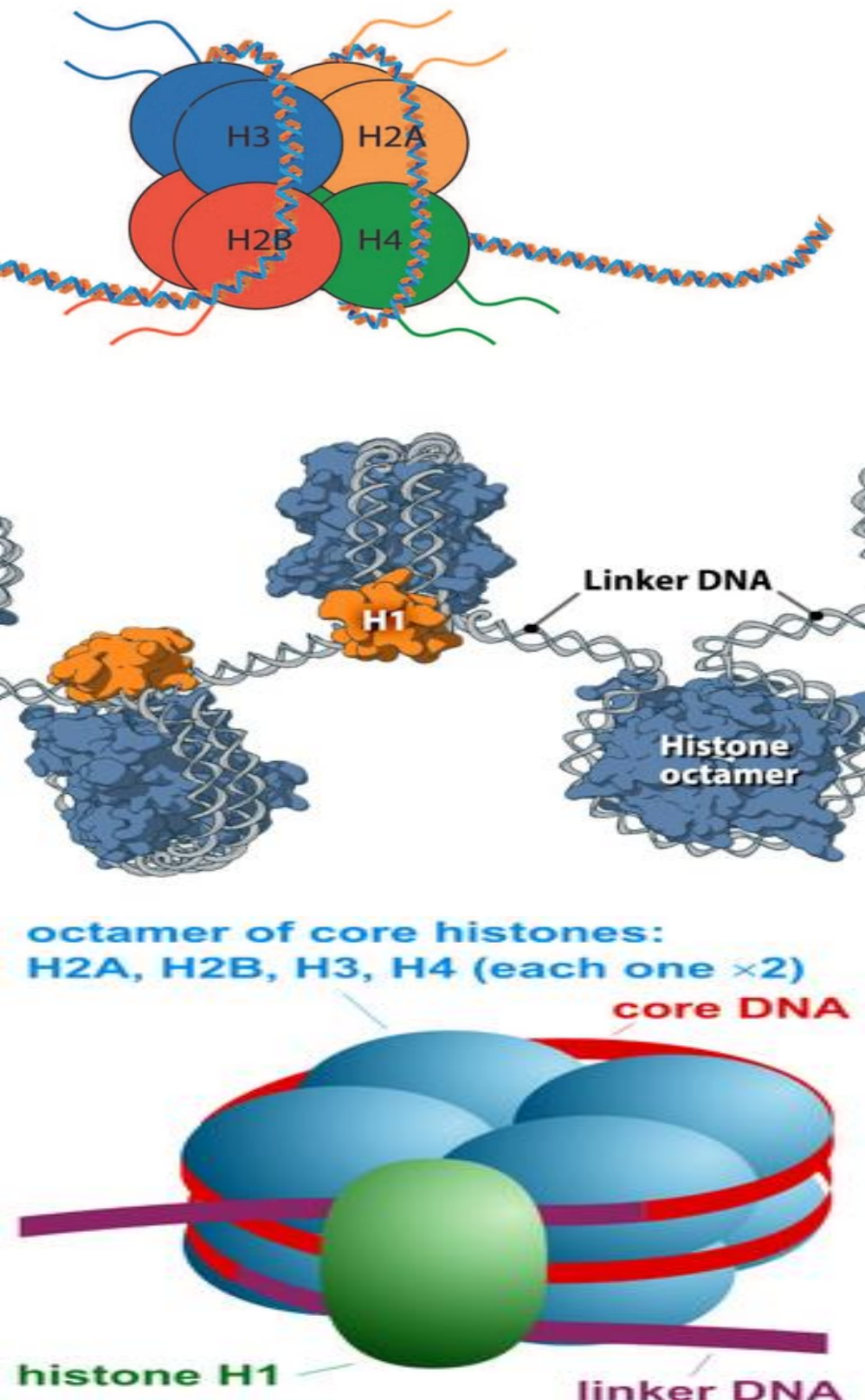
قطعات DNA که نوکلئوزومها را به یکدیگر متصل می کنند

هیستون H1 به این ناحیه DNA رابط و همچنین به DNA پیچیده شده به دور اکتامر متصل می شود و کمک به پایداری و به فشردگی بیشتر ساختار

هیستونهای مرکزی با شیار کوچک DNA برهمکنش دارند و

شیار بزرگ را برای اتصال پروتئینهای تنظیم کننده بیان ژن آزاد می گذارند.

کروماتوزوم: مجموعه یک نوکلئوزوم + DNA رابط + هیستون H1



کد هیستونی: تنظیم کننده بیان ژن

دم‌های آمینواسیدی هیستون‌ها (Histone tail) می‌توانند دستخوش تغییرات کووالانسی متنوعی شوند که نقش حیاتی در تنظیم ساختار کروماتین و عملکرد ژن‌ها دارند.

استیلاسیون

فسفریلاسیون

متیلاسیون

یوبی کوئیتیناسیون

افزودن گروه استیل به لیزین‌ها

آنزیم هیستون استیل ترانسفراز (HAT) گروه استیل را از مولکول استیل کوآنزیم A (Acetyl-CoA) جدا می‌کند. سپس همان گروه استیل را به نیتروژن جانبی لیزین منتقل می‌کند.

– باز شدن کروماتین و فعال‌سازی رونویسی

کد هیستونی: تنظیم کننده بیان ژن

استیلایسیون

فسفریلاسیون

متیلاسیون

یوبی کوئیتیناسیون

اضافه شدن گروه فسفات

به ویژه بر روی هیستون H1

– فشردگی کروموزوم‌ها در میتوز

کد هیستونی: تنظیم کننده بیان ژن

استیلاسیون

فسفریلاسیون

متیلاسیون

یوبی کوئیتیناسیون

افزودن گروه متیل به لیزین یا آرژنین
- فعال سازی یا سرکوب رونویسی

کد هیستونی: تنظیم کننده بیان ژن

دم‌های آمینواسیدی هیستون‌ها (Histone tail) می‌توانند دستخوش تغییرات کووالانسی متنوعی شوند که نقش حیاتی در تنظیم ساختار کروماتین و عملکرد ژن‌ها دارند.

استیلاسیون

فسفریلاسیون

متیلاسیون

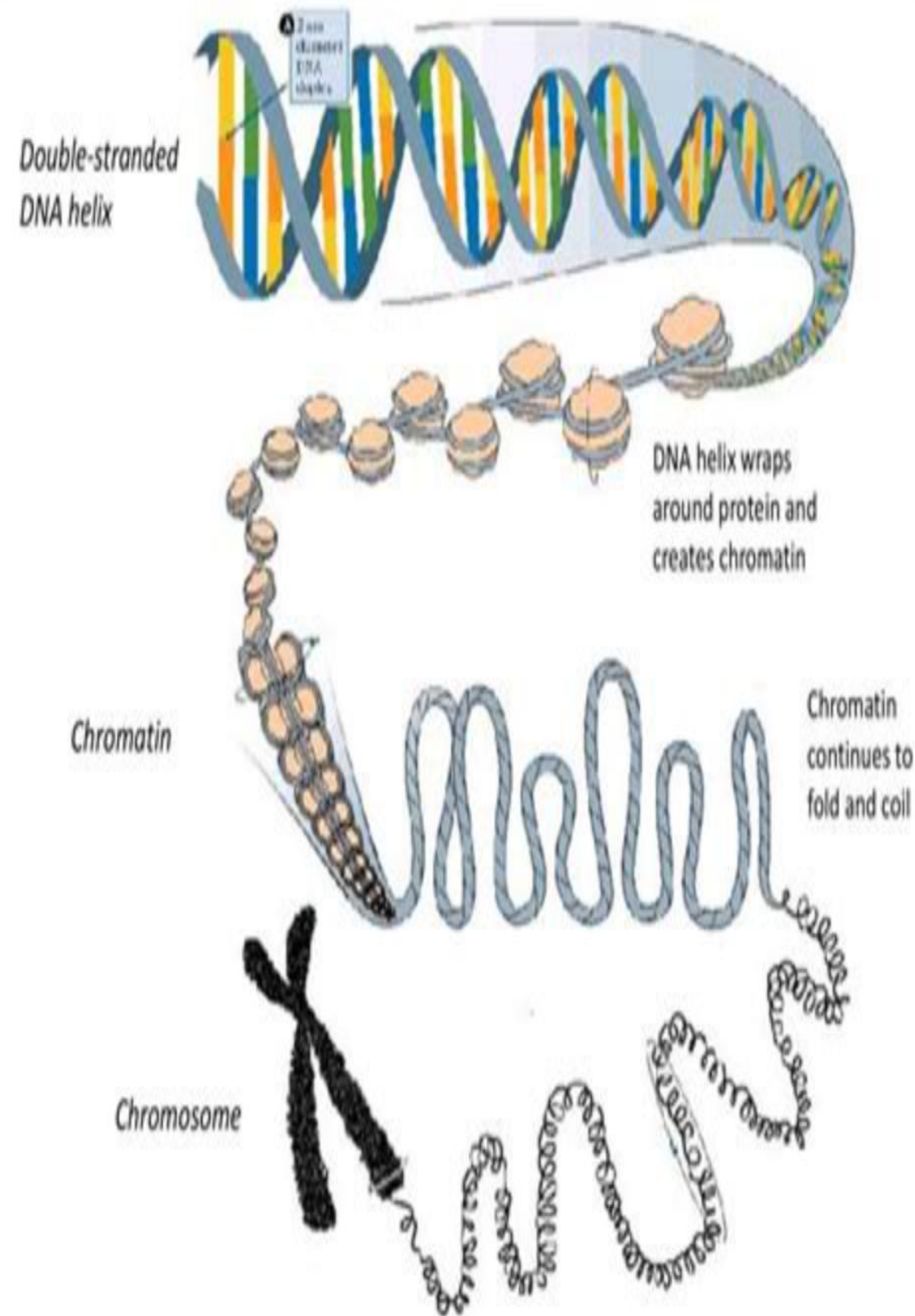
یوبی کوئیناسیون

اتصال پروتئین یوبی کوئیتین
-تنظیم بیان ژن و خاموش سازی

این تغییرات که به کد هیستونی معروف هستند، زبان مولکولی پیچیده‌ای را تشکیل می‌دهند که سلول از طریق آن بیان ژن‌های خود را کنترل می‌کند.

سازماندهی و ساختار DNA در سلول‌های یوکاریوتی

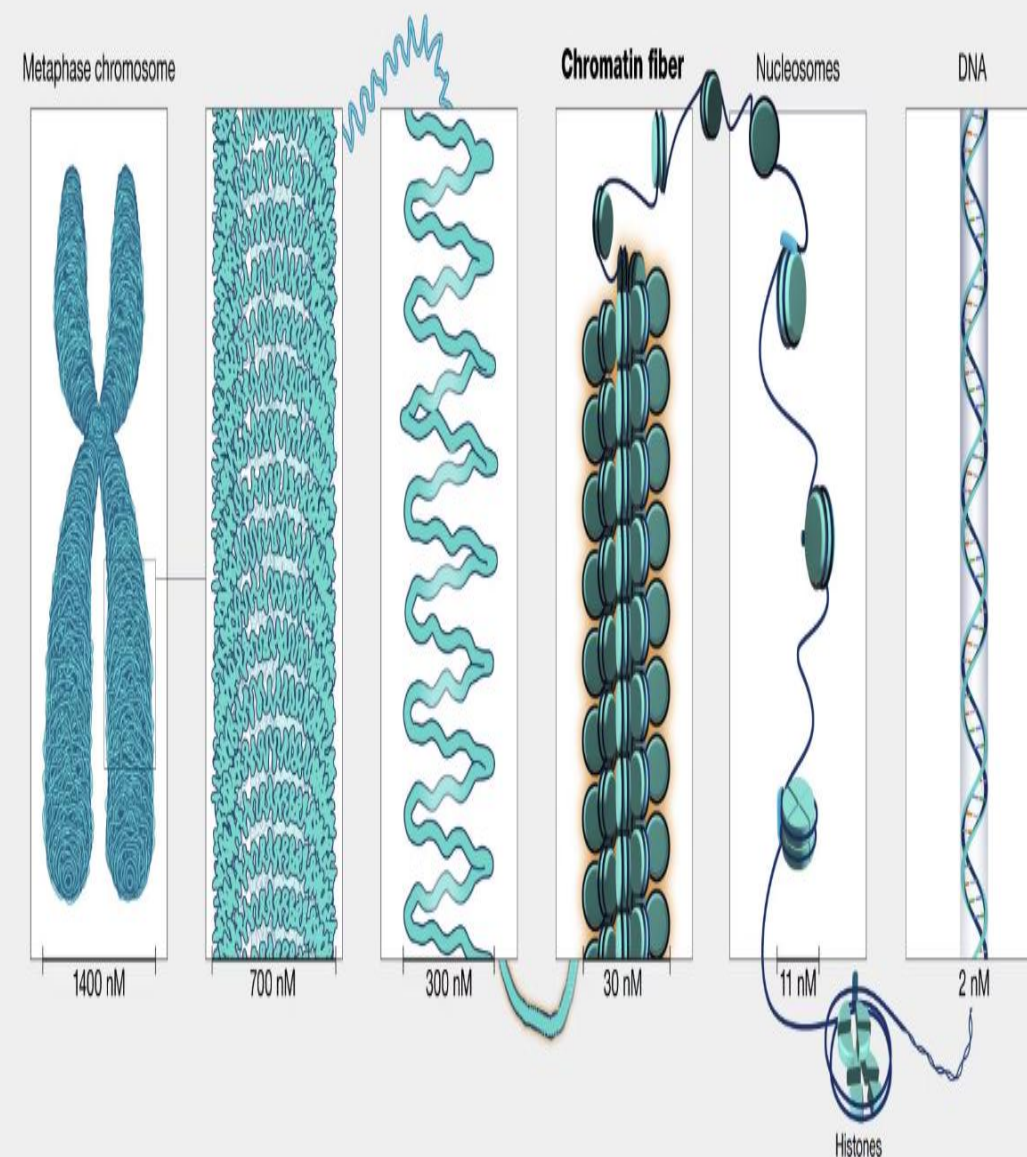
DNA در سلول‌های یوکاریوتی به صورت ساختارهای پیچیده و سازمان‌یافته قرار دارد. از رشته ۱۰ نانومتری تا کروموزوم‌های فشرده، این مولکول حیاتی سطوح مختلفی از بسته‌بندی را طی می‌کند تا در فضای محدود هسته سلولی جای گیرد.



از کروماتین تا کروموزوم

رشته ۱۰ نانومتری DNA که به دور هیستون‌ها پیچیده شده، می‌تواند بیشتر فشرده شود و ساختارهای متراکم‌تری تشکیل دهد. در نهایت، زمانی که سلول برای تقسیم آماده می‌شود، این فیبرهای کروماتینی به متراکم‌ترین حالت خود یعنی کروموزوم در می‌آیند که قطری حدود ۴۰۰ نانومتر دارد.

این سطوح مختلف فشردگی به سلول اجازه می‌دهد تا DNA خود را به صورت کارآمد مدیریت کند و در عین حال دسترسی به ژن‌های مورد نیاز را حفظ نماید.



یوکروماتین

نواحی بازتر و کمتر فشرده که در میکروسکوپ روشن دیده می‌شوند. از نظر ژنتیکی فعال بوده و ژن‌های آنها به طور فعال رونویسی می‌شوند.

هتروکروماتین

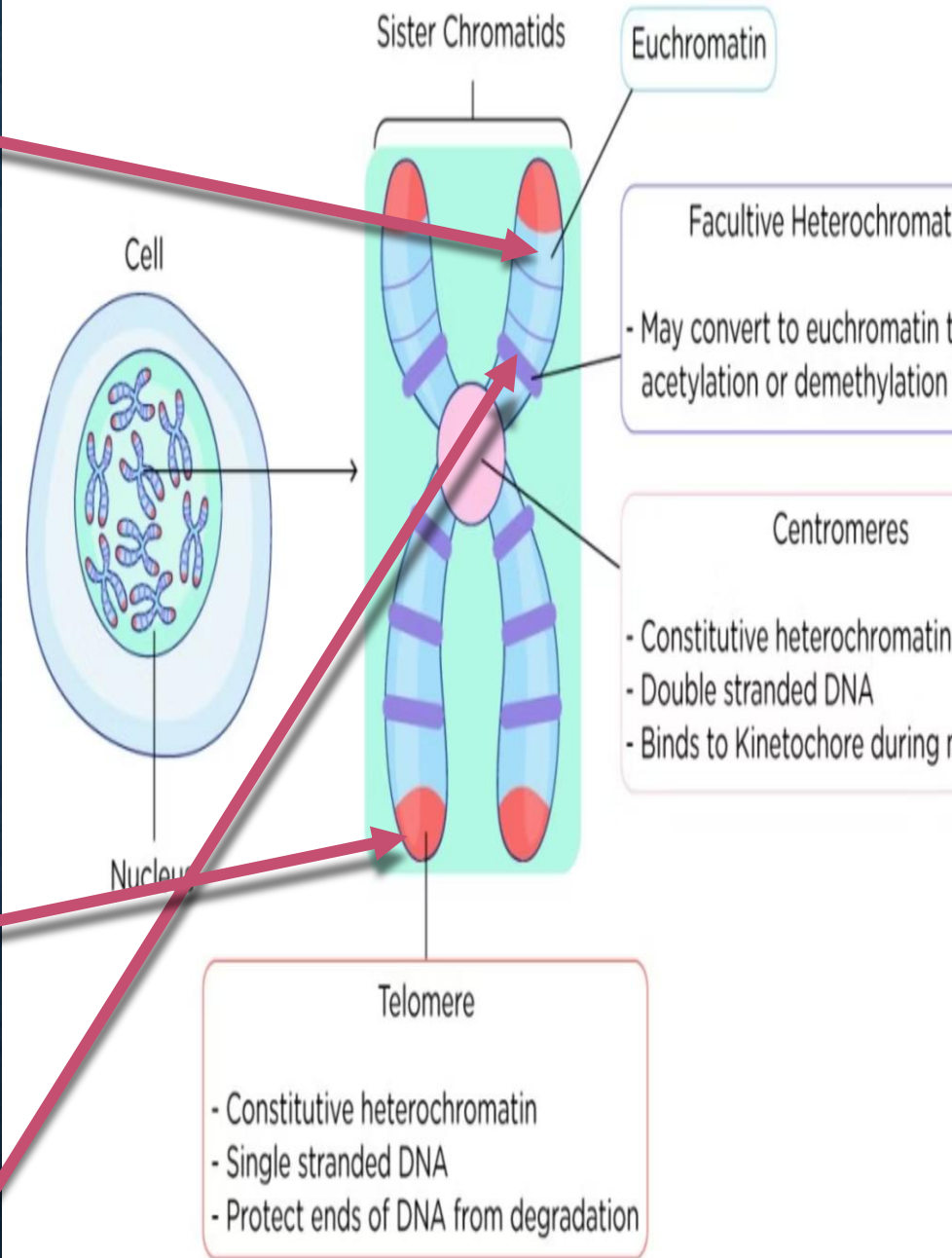
نواحی بسیار فشرده که در میکروسکوپ تیره به نظر می‌رسند. از نظر رونویسی غیرفعال یا خاموش هستند و نقش ساختاری دارند.

هتروکروماتین ناپایدار

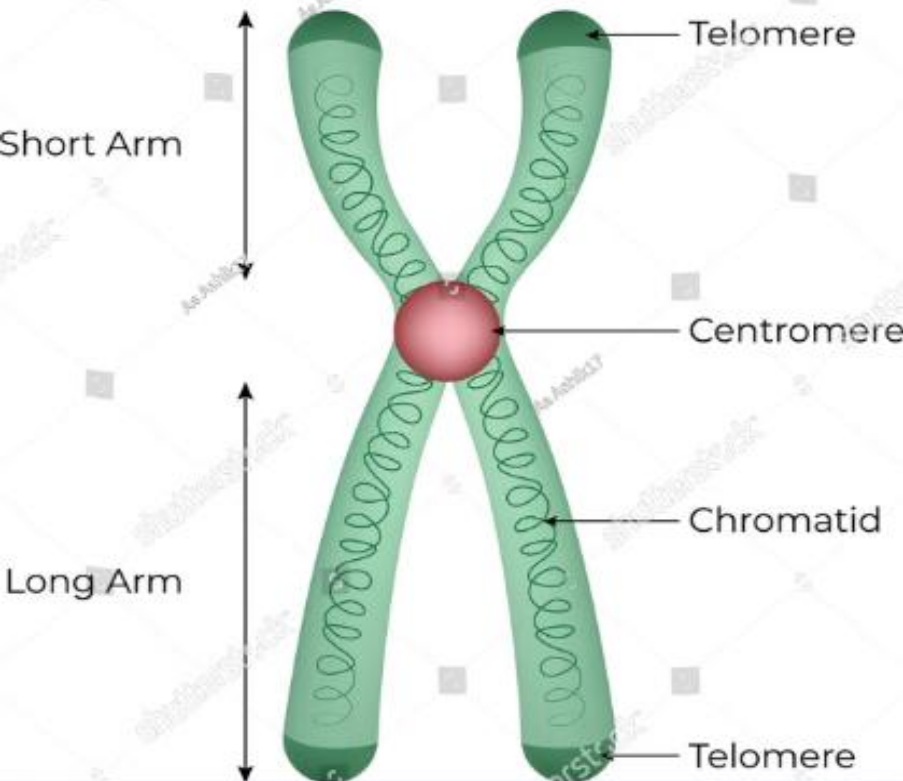
در برخی سلول‌ها یا مراحل خاص می‌تواند از حالت فشرده خارج شده و فعال شود.
مثال: غیرفعال شدن یکی از دو کروموزوم X در پستانداران ماده.

هتروکروماتین پایدار

همواره در حالت فشرده و غیرفعال قرار دارد. معمولاً در نواحی ساختاری کروموزوم مانند سانترومر و تلومر یافت می‌شود.



Chromosome



ساختارهای تخصصی کروموزوم

سانترومر

ناحیه بسیار فشرده که نقش مهمی در اتصال کروماتیدهای خواهری و قرارگیری کروموزوم روی دوک تقسیم دارد.

تلومر

ساختارهای هتروکروماتینی در دو انتهای کروموزوم‌های خطی.

از توالی‌های تکراری TTAGGG تشکیل شده و محافظت از انتهای کروموزوم‌ها در برابر تجزیه و جلوگیری از اتصال آن‌ها به یکدیگر

یکدیگر

تلومراز

آنزیم ترانس کریپتاز معکوس حاوی RNA که مسئول حفظ طول تلومرها در سلول‌های بنیادی و زایا است. کوتاه شدن تلومرها با پیری سلولی مرتبط می‌باشد.

اصطلاح DNA غیرکدکننده به معنی DNA بدون عملکرد نیست. هرچند این نواحی پروتئین رمز نمی‌کنند، اما در تنظیم بیان ژن، کنترل ساختار کروموزوم، حفظ پایداری ژنومی و سیر تکاملی نقش حیاتی دارند.

شاد و پیروز باشید...