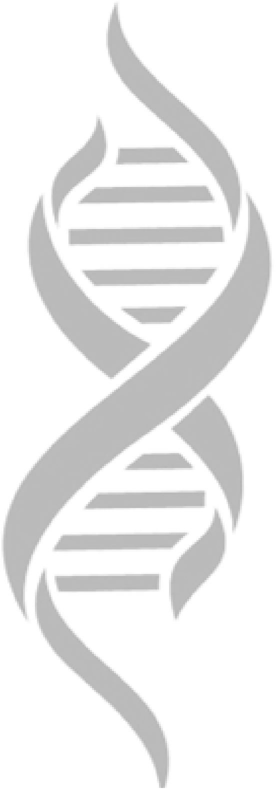
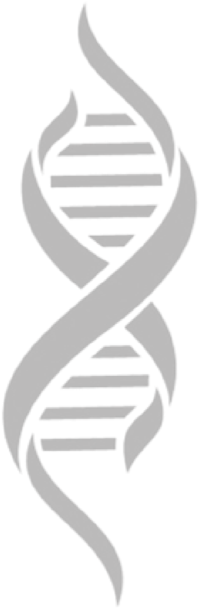
موسسه علمی آموزشی

کنکوران

جزوه ژنتیک پزشکی

ویژه داوطلبین دکتری ژنتیک پزشکی



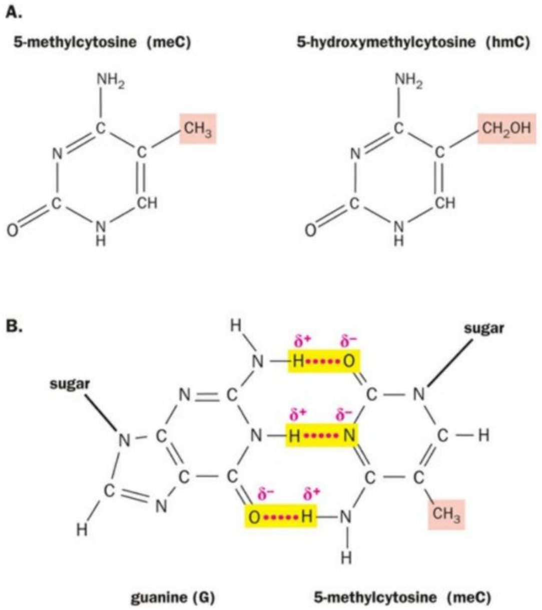


بخش ۱ و ۲

استراخان مولکولی ویرایش ۲۰۱۹

Basic principles of nucleic acid structure and gene expression

Fundamentals of cells and chromosomes



متیلاسیون DNA: DNA در باکتری ها در بازهای A و C در موقعیت های خاصی می تواند متیله شود اما در مهره داران در کربن 5′ برخی از نوکلئوتیدهای سیتوزین به صورت میتله یا گاهاً هیدروکسی متیله می شود. این تغییرات در اتصال یافتن این بازها به گوانین رشته مقابل هیچ تاثیری ندارند.

سیتوزین های هدف متیلاسیون DNA در مهره داران سیتوزین های موجود در دی نوکلئوتیدهای s می باشد اما تحقیقات اخیرا نشان داده است که سیتوزین هایی قرار گرفته در کنار بازهای دیگر به جز گوانین در 3′ خود نیز می توانند هدفی برای متیلاسیون باشند به خصوص در سلول های مغزی و سلول های پلوری پوتنت.

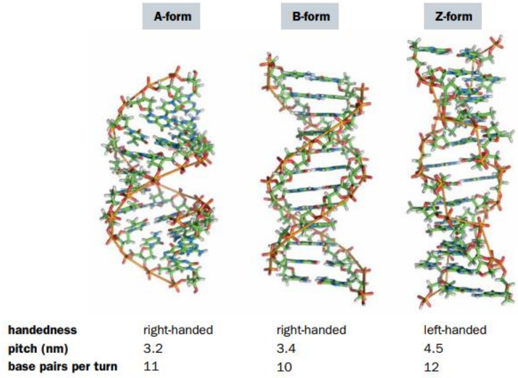
خصوصیات ساختار هایDNA:

توالی های DNA بر روی کانفورماسیون DNA تاثیر دارند برای مثال وجود جفت باز هایA-T می تواند باعث کوچکتر شدن minor groove بشود.

فاصله ای که توسط یک دورکامل در مارپیچ DNA اشغال می شود Pitch نامیده می شود که در ساختار B اندازه ی آن ۳/۶نانومتر می باشد. در شرایط فیزیولوژیک ساختار DNA از نوع B می باشد.

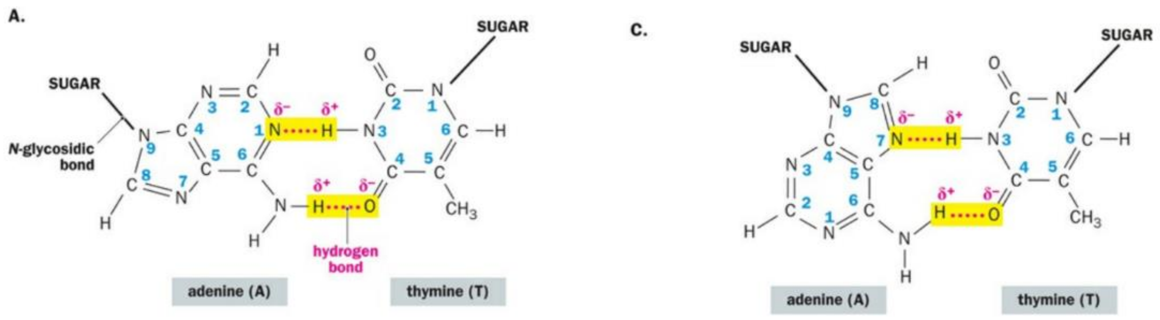
در حین تشکیل ساختارهای دو رشته ای RNA-RNA یا RNA-DNA به واسطه وجود 2′OH بر روی ریبوز RNA و ممانعت فضایی حاصل شده از این گروه احتمال ایجاد ساختار B کم بوده و اغلب مارپیچ A شکل می گیرد، امکان ایجاد ساختار A در شرایط فیزیولوژیک بدن در سایر موارد وجود ندارد.

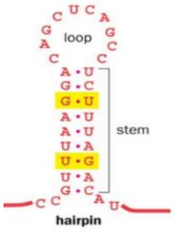
در حین ایجاد برهمکنش بین بازهای RNA درون زنجیره ای که در RNAهای غیر کدکننده و همچنین بخش هایUTR شایع هستند، عمده ترین ساختار

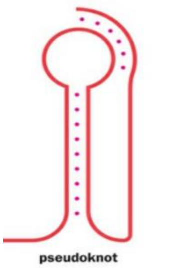


ساختارهای سنجاق سری می باشد، اما ساختارهای دیگری از جمله Pseudoknot نیز وجود دارد.

جفت بازهای هوگستین: هر گاه بازهای موجود در یک رشته از DNA دو رشته ای حول پیوند N-گلیکوزیدی موجود بین قند و باز ۱۸۰ درجه بچرخند، در این حالت کانفورماسیون DNA تغییر می کند اما در قوانین جفت شدن DNA تغییری ایجاد نمی شود. در شکل قسمت A جفت شدن واتسون-کریک و در قسمت C جفت شدن هوگستین نشان داده شده است.

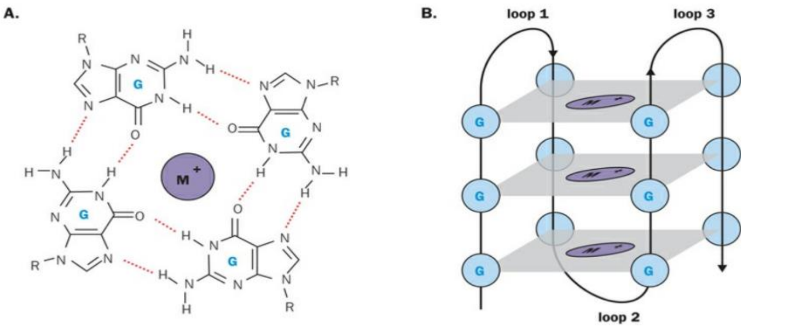




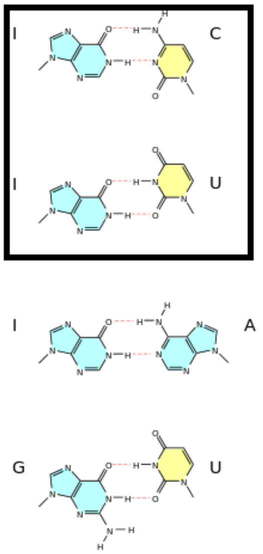


این بخش های DNA یا RNA که غنی از گوانین می باشند، می توانند ساختارهای چهار رشته ای یا کوادری پلکس ایجاد کنند، که در این ساختارها پیوندهای هوگستین بین چهار گوانین ایجاد می شود. این پیوند با کمک یک یون تک ظرفیتی انجام می شود و در صفحات کوادری پلکس چهار گوانین با هم در ارتباط قرار می گیرند.

برخی از توالی های DNA مثل نواحی مبدا همانندسازی DNA یوکاریوت، نواحی 5′UTR، جایگاه پیرایش و تلومرها غنی از ساختارهای کوادری پلکس هستند.



پدیده Wobble: در بخش های دو رشته ای RNA، در حالت عادی و طبق قوانین واتسون-کریک همیشه باز G با باز C و U با A جفت می شود. همچنین باز اینوزین(I) که ساختار شبیه به G دارد و خود حاصل دآمیناسیون گوانین می باشد نیز باید با C جفت شود. اما این قاعده کلی در برخی موارد بهم می‌ریزد، در زمانی که **باز G، I یا U در انتهای ´5 آنتی کدون** قرار می گیرد، در این حالت درصورت وجود **G و I** بجای تشکیل جفت باز با C، می توانند با **U** نیز تشکیل جفت باز دهند، یعنی حالت دوم و حالت چهارم در شکل مقابل.



همچنین اگر در انتهای ´5 آنتی کدون باز **U** قرار گیرد بجای جفت شدن با A، می تواند با **G** نیز جفت شود مثل حالت چهارم شکل مقابل. پس می توان گفت اگر بازهای گوانین، اینوزین یا یوراسیل در انتهای ´5 آنتی کدون قرار گیرند هرز می شوند و خارج از اصول واتسون-کریک ایجاد جفت باز می کنند. **نکته**: هرز بودن خاصیت انتها ´5 آنتی کدون tRNA می باشد.

نکته: در اثر پدیده وبل یا هرز بودن تعداد اسیدهای آمینه با تعداد tRNAها همخوانی پیدا می کند، زیرا با وجود ۶۱ کدون اسید آمینه در هسته سلول و ۶۰ کدون اسید آمینه در میتوکندری می باید به ترتیب ۶۱ و ۶۰ tRNA در هسته و میتوکندری مسئول ترجمه باشند در حالیکه برای مثال در میتوکندری ها فقط ۲۲ نوع tRNA وجود دارد. پس بر اساس همین پدیده و اینکه هر مولکول tRNA می تواند بیش از یک کدون را شناسایی کند این تعداد برای ترجمه همه کدون ها کافی می باشد.

نکته: در RNAها جفت باز G-U پایدارتر از A-U و G-C هستند.

در انتهای 3′ همه tRNAها یک توالی CCA وجود دارد که پس از رونویسی به آنها اضافه می شود به عبارتی این توالی در ژن های آن ها وجود ندارد، این عمل توسط نوکلئوتیدیل ترانسفراز انجام می شود و بعد از این مرحله tRNAها اجازه خروج از هسته را دارند.

قبل از اضافه شدن این توالی CCA هشت نوکلئوتید از انتهای 5′ و ۴ نوکلئوتید از انتهای 3′ tRNA بریده می شود.

اغلب RNA های غیر کدکننده به تنظیم بیان ژن کمک می کنند.

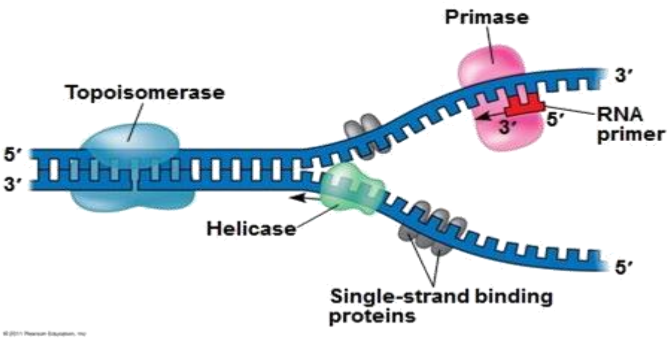
مزیت ذخیره اطلاعات ژنتیکی به صورت DNA نسبت به ذخیره به صورت RNA این است که DNA پایداری بیشتری داشته همچنین دقت بالاتری در انتقال اطلاعات به سلول های دختری دارد، به این علت که در موقعیت کربن 2′ بخش قندی فاقد OH می باشد، و همین باعث می شود میزان واکنش پذیری این مولکول با مولکول های محیطی کمتر باشد و همین باعث پایداری بالاتر مولکول های DNA نسبت به RNA می شود، پس میزان جهش کمتر خواهد بود.

همانند سازی DNA:

آنزیم های دخیل:

پریماز ها: یکی از مشکلاتی که برای شروع همانند سازی DNA وجود دارد این است که، DNAپلیمرازها قدرت شروع اولیه سنتزDNA را ندارند، یعنی به یک انتهای 3′OH که در رشته قرار دارد، برای شروع سنتز رشته جدید DNA احتیاج دارند یا به عبارتی فقط می توانند، یک نوکلئوتید را به نوکلئوتید قبلی که خودش در رشته DNA یا RNA قرار داشته باشد متصل کنند، اما نمی توانند یک نوکلئوتید جدید را به یک نوکلئوتید آزاد متصل کنند. پریماز آنزیمی کاملا خاص می باشد که این مشکل را حل کرده و این قدرت را دارد که دو ریبونوکلئوتید (از جنسRNA) آزاد را بر روی یک رشته DNA بهم متصل کند، که پس از آن یک انتهای 3′OH برای عملکردDNA پلیمرازها ایجاد می شود و بعد از آن DNAپلیمرازها می توانند بقیه نوکلئوتیدها را به این انتها متصل کرده و سنتز رشته جدید DNAرا انجام دهند.

توپوایزومراز ها
- شکست یک رشته DNA (توپوایزومرازهای فعال در حین همانندسازی)
- از بین بردن سوپرکویل
- بستن شکاف ایجاد شده از طریق فعالیت لیگازی



SSBP: این پروتئین‌ها پایداری چنگال همانند سازی را حفظ کرده و DNA تک رشته ای را از حمله آنزیمی محافظت می کنند.

- RNAپلیمرازها برخلاف DNA پلیمرازها می توانند سنتز رشته جدید RNA را به صورت de-novo شروع کنند و احتیاجی به وجود OH۳′ به عنوان پرایمر ندارند.
- در سلول‌های پستانداران ۲۰ نوع DNA پلیمراز وجود دارد که از چهار خانواده A، B، X و Y هستند.
- DNA پلیمرازهای خانواده B که DNA پلیمرازهای کلاسیک نامیده می شوند، پلیمرازهای با دقت (Fidelity) بالا هستند و اکثرا خاصیت اگزونوکلئازی ′3<-′5 (Proof-reading) دارند.

DNAپلیمراز های اعضای خانواده B :

α <- فعالیت پریمازی –همانندسازی: در هر دو رشته DNA یعنی رشته های پیشرو (Leading) و پیرو (Lagging) این پلیمراز شروع کننده همانند سازی می باشد، زیرا فعالیت پریمازی دارد، این آنزیم توسط بخش پریمازی خود در ابتدای رشته پیشرو و همچنین در ابتدای همه قطعات اکازاکی رشته پیرو، پرایمرهای لازم برای سنتز DNA را می سازد و پس از آن نیز تا چندنوکلئوتید اول را سنتز می کند و بعد از آن بر روی رشته پیشرو ادامه سنز را به DNA پلیمراز ε می سپارد و بر روی رشته پیرو ادامه سنتز را به DNA پلیمراز δ می سپارد.

این آنزیم فاقد خاصیت Proofreading می باشد و خطاهای حاصل از عملکردش توسط DNAپلیمراز δ تصحیح می شود.

ε-> فعالیت همانندسازی-ترمیمی-نوترکیبی: پلیمراز اصلی مسئول سنتز رشته پیشرو می باشد.

δ-> فعالیت همانندسازی-ترمیمی-نوترکیبی: پلیمراز اصلی مسئول سنتز رشته پیرو می باشد.

DNAپلیمراز های اعضای خانواده A :

γ-> فعالیت همانندسازی-ترمیمی: این پلیمراز مسئول سنتز mtDNA می باشد، همچنین در استراخان بیان شده است که از طریق فعالیت اگزونوکلئازی ذاتی مسئول ترمیم mtDNA نیز می باشد.

ریورس ترانسکریپتاز ها (RT) یا DNA پلیمراز های وابسته به RNA:

در پستانداران دو دسته از این نوع پلیمرازها وجود دارند یکی از آن ها تواسط عناصر LINE-1 بیان می شوند و یکسری هم در ساختار تلومزار وجود دارد.

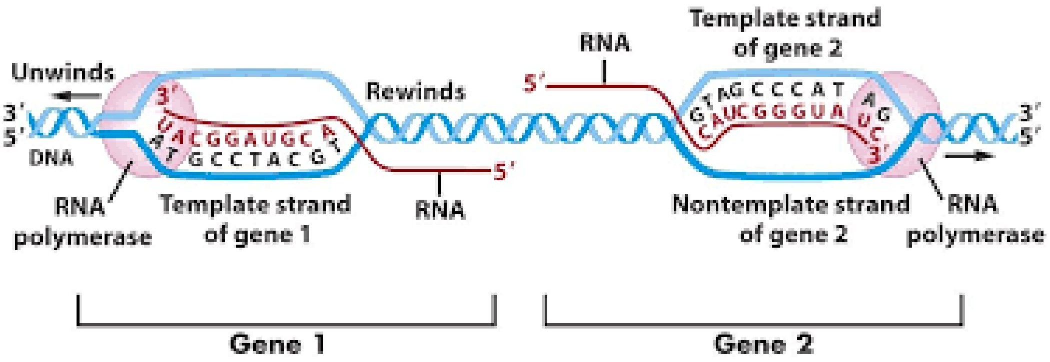
- ژنوم RNA پایداری کمتری در مقابل جهش ها نسبت به ژنوم DNA دارد، پس ویروس های RNA دار نرخ خطای بالاتری نسبت به ویروس ها و سایر ژنوم های حاوی DNA، دارند در نتیجه سازگاری آن ها با محیط سریعتر انجام می شود و تطابق سریعتری با تغییرات دارند.
- ویروس های RNA دار معمولاً در سیتوپلاسم و ویروس های DNA دار معمولاً در هسته همانند سازی می کنند.
- رترو ویروس ها استثناء قاعده گفته شده می باشند. ژنوم آن ها RNA می باشد ولی به واسطه این که همانند سازی ژنومشان از طریق یک حد واسط DNA ایی انجام می شود پس در هسته انجام می شود:

  ssRNA --virus RT-->ssDNA --Host DNA pol-->dsDNA--باکمک پروتئین های ویروسی-->قرار گیری در ژنوم میزبان

ویروس های با ژنوم RNA تک رشته ای که ژنومشان بتواند به صورت مستقیم ترجمه شود به عنوان ویروس های با ژنوم(+) شناخته می شوند و آن ها که RNA ژنومشان نتواند به صورت مستقیم ترجمه شود یا به اصطلاح رشته آنتی سنس باشد به عنوان ویروس های با ژنوم(-) شناخته می شوند.

رشته سنس و آنتی سنس:

به طور معمول و نه همیشه در یک بخش از DNA فقط یکی از دو رشته بیان شده و به RNA رونویسی می شود. در تمام منابع علمی و بانک های اطلاعات ژنومی برای گزارش یک ژن فقط توالی یکی از رشته ها گزارش می‌شود. این توالی مربوط به رشته ای می باشد که از روی آن رونویسی انجام نمی شود در واقع توالی مکمل (یا توالی رشته روبرویی) رشته ای می باشد که از روی آن رونویسی انجام شده است. این توالی به واسطه اینکه که مکمل رشته رونویسی شونده می باشد و بر اساس قوانین جفت شدن باز ها، توالی آن مطابق با توالی RNA رونویسی شده می باشد (جز اینکه بجای T در RNA، U قرار خواهد گرفت) به این رشته، رشته سنس یا رشته با معنا گفته می شود. و به رشته روبرو که از رونویسی از روی آن انجام شده است رشته آنتی سنس گفته می شود.



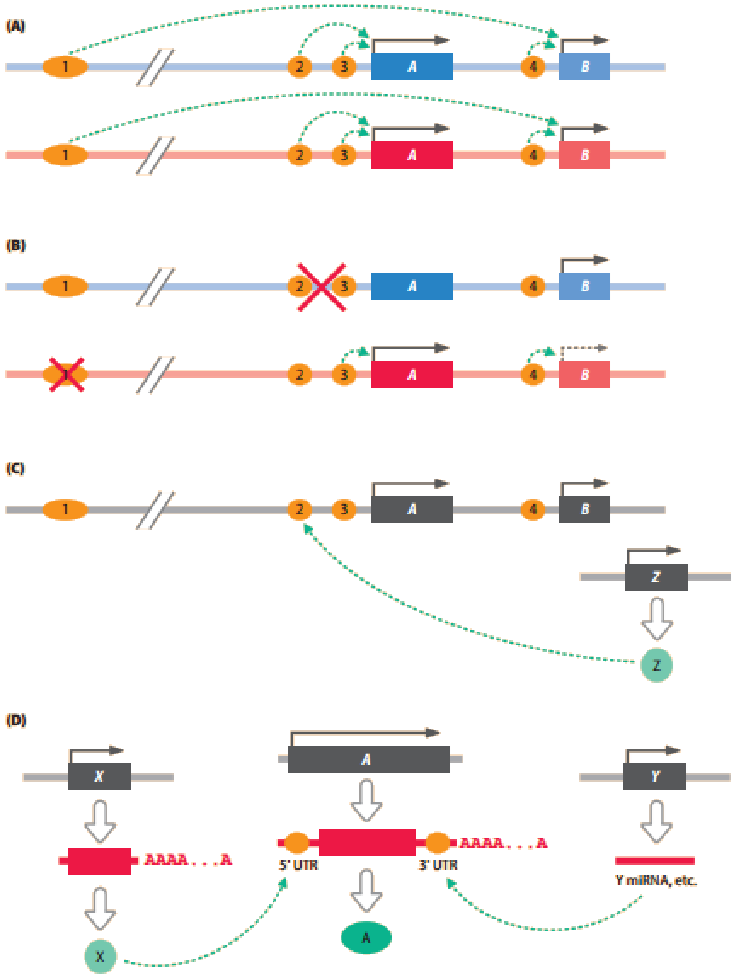
در یک ژنوم حاوی DNA دو رشته ای در ژن های متفاوت هر یک از دو رشته می توانند به عنوان الگو جهت رونویسی استفاده شوند، به این معنی که ممکن است در یک ژن برای مثال رشته ای رونویسی شود درحالیکه، در ژن مجاور رشته متقابل مورد رونویسی قرار گیرد. پس هر یک از دو رشته DNA می تواند به عنوان الگو برای رونویسی در ژن ها متفاوت مورد استفاده قرار گیرند. این حالت دقیقاً در تصویر نمایش داده شده است (رشته هایی که به عنوان الگوی رونویسی نمی باشند رشته های سنس می باشند).

بیان ژن:

عناصر عمل کننده سیس:

یک توالی تنظمی زمانی cis خوانده می شود که عملکرد آن محدود به یک مولکول DNA یا RNA نزدیک به آن محدود باشد. عناصر عمل کننده سیس (cis) در اغلب موارد عبارتند از **توالی های DNA** که در تنظیم بیان ژن نقش دارند، و به علت اینکه محدوده فعالیت آن ها کاملا تعریف شده است و قادر به عملکرد خارج از این محدوده نمی باشند یا به عبارتی قدرت جابجایی ندارند به آن ها سیس گفته می شود. برخی از این ها شامل پروموترها، Enhancerها و Silencer ها می باشند، محدوده عملکرد پروموترها از دو دسته دیگر کمتر می باشد.

نوعی از تنظیم cis که در آنها RNAهای تنظیمی غیرکد کننده نقش دارند؛ این عناصر بر روی DNA یا RNAهای **در حال تولید** که هنوز به DNA متصل باقی مانده متصل می شوند و به تنظیم آن ها می پردازند. این نوع از تنظیم کننده ها به خصوص در وقایع اپی ژنتیکی مانند غیرفعال شدن کروموزوم X یا نشانه گذاری (Imprinting) بسیار مهم هستند.



عناصر عمل کننده ترانس: تنظیم‌کننده‌های ترانس عبارتند از یک مولکول پروتئین یا RNA که آزادانه از طریق انتشار مهاجرت می‌کنند. بنابراین می‌توانند توالی‌های اسید نوکلئیک کوتاه هدف را شناسایی کرده و به آن متصل شوند که منجر به تنظیم **هر دو آلل** ژن‌هایی می شوند که در فواصل دور قرار دارند. از این جهت به آن ها ترانس گفته شده است که محدوده فعالیت تعریف شده ای ندارند. فاکتورهای رونویسی از جمله عوامل عمل کننده ترانس می باشند. این فاکتورها می توانند به صورت آزادانه جابجا شده و عمل کنند، یعنی هرجایی از ژنوم که توالی های مناسب جهت اتصال آنها و عمل کردنشان وجود داشته باشد متصل شده و به تنظیم بیان ژن می پردازند. قابل توجه اینکه با وجود محدوده بسیار بالای عملکرد برای توالی های Enhancer و Silencer، این توالی ها جز توالی های ترانس نمی باشد به این دلیل که به هرحال محدوده عملکردشان باوجود گسترده بودن، مشخص بوده و قابل افزایش نمی باشد.

پس:

عناصر تنظیمی cis: پروموتر، silencer،enhancer، UTRها و برخی از ncRNAs (در غیرفعال سازیX و تنظیم اپی‌ژنتیک...).

عناصر تنظیمی trans: مولکول‌های RNA یا پروتئین هستند که آزادانه از طریق انتشار مهاجرت کرده و به توالی‌های کوتاه اسید نوکلئیک متصل و منجر به تنظیم هر دو آلل ژن یا محصولات RNAیی آنها می‌شوند.

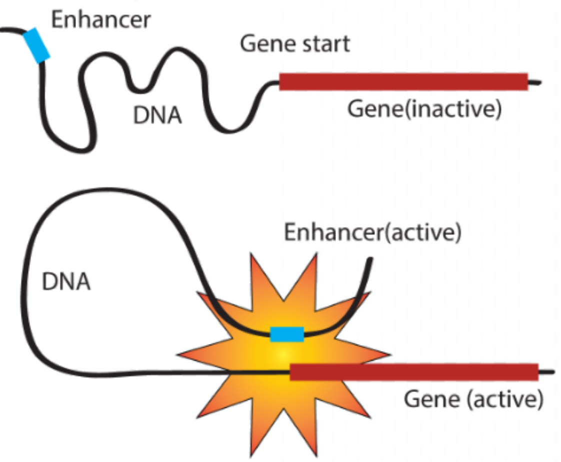
در پروموترها جهت و فاصله‌ی عناصر تنظیمی مهم است. برخی از **عناصر تنظیمی سیس رونویسی** را در مسیری که کاملا مستقل از جهت‌گیری آنهاست، تنظیم می‌کنند. این عناصر همان enhancer و silencer می باشند.

نکته: برخلاف RNA های تنظیم کننده ترانس، RNAهای تنظیم کننده سیس رها نیستند تا آزادانه انتشار یابند بلکه در داخل کروماتین باقی مانده و به یک رشته DNA که از روی آن رونویسی شده اند متصل باقی می مانند. همانند زمان هایی که مولکول های RNAی دخیل در تنظیمات اپی ژنتیک در غیرفعال سازی X همچنین تنظیمات ایمپرینتینگ مشاهده می شود.

تعریف فاکتورهای تنظیمی CIS: یک توالی تنظمی زمانی cis خوانده می شود که عملکرد آن محدود به یک مولکول DNA یا RNA نزدیک به آن محدود باشد.

برخلاف RNA های تنظیم کننده ترانس، RNAهای تنظیم کننده سیس رها نیستند تا آزادانه انتشار یابند بلکه در داخل کروماتین باقی مانده و به یک رشته DNA که از روی آن رونویسی شده اند متصل باقی می مانند. همانند زمان هایی که مولکول های RNAی دخیل در تنظیمات اپی ژنتیک در غیرفعال سازی X همچنین تنظیمات ایمپرینتینگ مشاهده می شود.

- در مورد ژن‌هایی که دارای اینترون هستند، عناصر تنظیمی cis اکثراً فقط در بالادست ژن یا درون اولین اینترون هستند.
- توالی‌های کوتاه DNA که به TFهای ا ختصاصی و عمومی متصل می‌شوند اکثراً 4-9bp طول دارند.



enhancer و silencer برای عملکرد می باید به محل پروموترها متصل شوند تا پروتئین های متصل شده به آنها بتوانند از طریق برهمکنش با پروموترها به تنظیم بیان ژن بپردازند به واسطه فاصله زیاد این عناصر از پروموترهای تحت کنترل و جهت اتصال به محل پروموتر، می‌بایست DNA مابین این عناصر و پروموترها به سمت خارج، حلقه شود در این حالت پروتئین‌های متصل شونده به enhancer یا silencer می‌توانند به صورت فیزیکی با پروتئین‌های متصل به پروموتر ژن هدف بر همکنش داشته باشند.

نکته: فعالیت عناصر دور دست مانند تقویت کننده‌ها نیاز به محدود شدن بر روی ژن هدفشان به طور صحیح دارد تا سیگنال‌های عناصر تنظیمی ژن‌های دیگر را تحت تاثیر قرار ندهد، پس دسته‌ی دیگر از عناصر تنظیمی لازمند تا مرزها و حدود را تعیین کنند:

عناصر مرزی (**boundary elements**): برخی از عناصر مرزی به عنوان سدی بین نواحی یوکروماتین و هتروکروماتین عمل می‌کنند.

دسته دیگر **عایق‌ها** (**insulator**) هستند که می‌توانند برهمکنش نادرست بین عناصر enhancer/silencer و پروموترهای غیرهدف را از طریق اتصال پروتئین‌های تنظیمی به ویژه تنظیم کننده CTCF بلوکه کنند.

نکته:

- یک جایگاه عمل کننده سیس می تواند توسط چند عنصر عمل کننده ترانس مورد تنظیم قرار گیرد.
- جهش در توالی تنظیمی سیس اغلب پیامدهایی روی یک الل از یک ژن یا ژن‌های اندک مجاور دارد. جهش در ژن‌های عوامل تنظیم کننده ترانس روی بیان چندین ژن که در ژنوم توزیع شده‌اند تاثیر می‌گذارد.
- در مورد ژن‌هایی که دارای اینترون هستند، عناصر تنظیمی cis اکثراً فقط در بالادست ژن یا درون اولین اینترون هستند.

RNAپلیمرازها به تنهایی قادر به شروع رونویسی نمی باشند و برای این عمل احتیاج به وجود و اتصال فاکتورهای رونویسی دارند. که همین الزام و احتیاج روشی است برای تنظیم بیان ژن.

میزان بالایی از ژن های یوکاریوتیک توسطRNA پلیمراز II بیان می شوند و در نهایت محصول آن ها پروتئین می باشد. معمولاً در پروموتر این ژن ها عناصر زیر وجود دارند:

TATA Box: توالی آن به صورت TATAAA می باشد.

۲۵ نوکلئوتید بالا دست محل شروع رونویسی یا در جایگاه 25- قرار دارد.

در پروموتر ژن هایی یافت می شود که تنها در یک مرحله خاص (مثل هیستون ها) یا در دسته خاصی از سلول ها (مثل بتا گلوبین) بیان می شوند.

جهش در این توالی باعث توقف رونویسی از ژن مورد نظر نمی شود، بلکه باعث شروع رونویسی از جایگاه نادرست می شود.

GC Box: توالی آن به صورت GGGCGG می باشد.

۹۰ نوکلئوتید بالادست محل شروع رونویسی قرار دارد.

اغلب در ژن هایی مشاهده می شود که TATA Box ندارند.

اغلب در ژن های خانه دار مشاهده می شود (ژن هایی که در همه سلول های بدن بیان می شوند و در همه سلول ها عملکرد مشابهی دارند، مثل، ژن های DNAپلیمراز، RNAپلیمراز، هیستون ها و ژن های پروتئین های ریبوزومی) ژن های دارای الگوی های پیچیده بیانی نیز تمایل به داشتن جزایر CpG دارند.

با اینکه توالی این جعبه به صورت غیر قرینه می باشد ولی در دو جهت عمل می‌کند، این حالت به این معنا است که این توالی می تواند باعث فعال شدن رونویسی در پروموترهای هر دوطرف خود بشود یا به عبارتی می تواند ژن های دو طرف خود را فعال کند. برای این خاصیت می باید توالی مورد نظر به صورت قرینه باشد.

CAAT Box: توالی آن به صورت CAAT می باشد.

۸۰ نوکلئوتید بالادست محل شروع رونویسی قرار دارد، در صورت وجود دو جعبه دیگر بین آن ها قرار می گیرد.

وجود یا عدم وجود آن مهمترین مشخصه تعیین کننده قدرت یک پروموتر می باشد.

همانند GC Box عملکرد دو طرفه دارد.

- هیستون ها هم TATA دارند هم GC Box.
- جعبه‌های CG و CAAT که به نوعی فعالیت رونویسی پایه را افزایش می دهند جزء Enhancer ها هستند.
- بتاگلوبین هم TATA دارد هم GC Box و هم CAAT Box.

The four classes of eukaryotic RNA polymerase

RNA polymerase	Location	RNA synthesized
I	Nucleolus	The bulk of the cytoplasmic ribosomal RNAs (28S, 18S, and 5.8S ribosomal RNAs)
II	Nucleoplasm	All mRNAs from nuclear genes plus many noncoding RNAs: snoRNAs, miRNAs, lncRNAs, and most snRNAs
III	Nucleoplasm	Various small noncoding RNAs: 5S ribosomal RNA, cytosolic tRNAs, U6 snRNA, and others
Mt	Mitochondria	All RNAs transcribed from mitochondrial DNA

- RNA pol II همه ژن‌های کدکننده پروتئین، ژن‌های long ncRNA و برخی از ژن‌های small RNA را کد می‌کند.
- جهت شروع رونویسی از یک ژن توسط RNAپلیمرازII ضروری است که ابتدا فاکتورهای رونویسی عمومی به صورت تجمعی کمپلکس پیش آغاز گر (Transcription preinitiation complex) را در محل پروموتور بر روی DNA تشکیل دهند(این ها شامل TFIIA, TFIIB, TFIID, TFIIE, TFIIF وTFIIH می باشند).
- TFIID از چند جزء تشکیل می شود که شامل پروتئین متصل شونده به TATA یا TBP (TATA Binding Protein) به همراه فاکتورهای وابسته به TBP یا TAF (TBP Associated Factors).
- TBP همراه با RNAپلیمراز های I و III نیز دیده می شود.
- برای شروع فعالیت RNAپلیمرازII می باید دستگاه رونویسی پایه یا Basal transcription Apparatus در محل پروموتور شکل بگیرد.

RNA polymerase + Transcription preinitiation complex => Basal transcription Apparatus

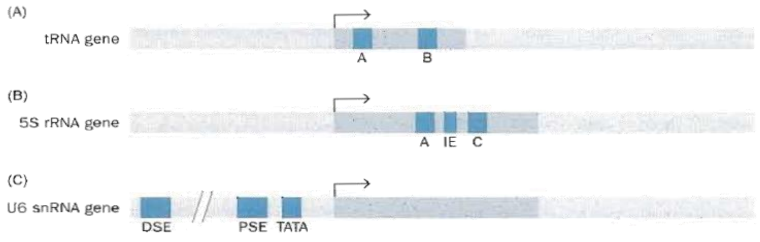
- دستگاه رونویسی پایه (فاکتورهای رونویسی عمومی) جهت بیان ژن در همه سلول‌ها ضروری و حیاتی هستند.
- Specific recognition elements: این‌ها شامل Enhancer وSilencer می باشند که توسط فاکتورهای رونویسی مختص (محدود) بافت شناسایی می شوند.
- بسیاری از ژن‌ها در بافت‌های خاص یا در مراحل خاصی از رشد و نمو بیان می‌شوند. تا حدودی به دلیل این که فعالیت پروموترها متکی به فاکتورهای رونویسی اختصاصی بافت پروموترها متکی به فاکتورهای رونویسی اختصاصی بافت یا مراحل خاصی از رشد و نمو می‌باشد که به عناصر غیرهسته‌ای پروموترها متصل می‌شوند.

سه دسته RNAپلیمراز یوکاریوتی:

RNAپلیمراز II: رونویسی از mRNA، miRNA (بیان مخصوص بافتی نشان می دهد) ، و اغلب snRNAها (به جز U6) و snoRNAها. رونوشت های تولید شده کلاهک‌گذاری و پلی آدنیلاسیون خواهند شد.

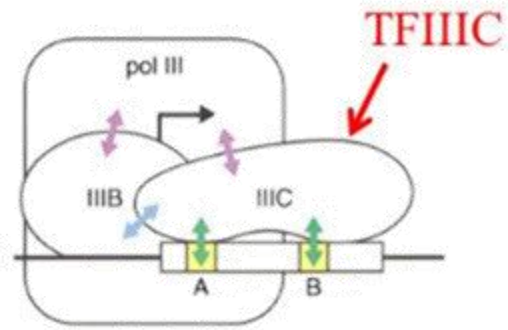
RNAپلیمراز I: رونویسی از.5.8, 18, 28S rRNA در هستک واقع شده است و در ابتدا یک 45S rRNA تولید می‌کند.

RNAپلیمراز III: tRNA, 5S rRNA, U6snRNA, 7SLRNA و سایر RNA های کوچک غیر رمز کننده.



- پروموتر ژن های 5S rRNA، 7SLRNA و tRNA در بخش های درونی ژن قرار دارد. بعد از قرارگیری دستگاه رونویسی پایه و آماده شدن برای شروع رونویسی، فاکتورهای رونویسی که به توالی های پایین دست در پروموتر متصل شده اند از روی رشته الگو برداشته می شوند تا RNAپلیمراز بتواند مسیر خود را ادامه دهد.
- RNAپلیمراز I کمترین کاربرد را دارد زیر فقط جهت تولید یک رونوشت منفرد به نام 45s-rRNAعمل می کند.
- miRNA ها بیان مخصوص بافتی نشان می دهند و وظیفه آن ها تنظیم بیان یک سری از ژن ها خاص می باشد.

نحوه فعالیت RNAپلیمراز III:



۱- اتصال TFIIIC به جعبه های A , B در پروموتر داخلی

۲- TFIIIB به کمک TFIIIC به بالادست محل شروع رونویسی متصل می شود

۳- TFIIIC از DNA جدا می شود

۴- TFIIIB، RNA پلیمراز IIIرا جهت اتصال به محل صحیح شروع رونویسی هدایت می کند

۵- رونویسی شروع می شود

نکته: TFIIIB محل شناسایی شونده توسط RNA پلیمراز III را دارد، یعنی RNA پلیمراز III فقط می تواندTFIIIB را بشناسد و به محل شروع رونویسی متصل شود. اما خود TFIIIB توانایی شناسایی پروموتر داخلی را ندارند پس وظیفه TFIIIC شناسایی پروموتر داخلی و هدایت TFIIIB به این محل می باشد و TFIIIB هم RNA پلیمراز III را به محل شروع رونویسی می آورد.

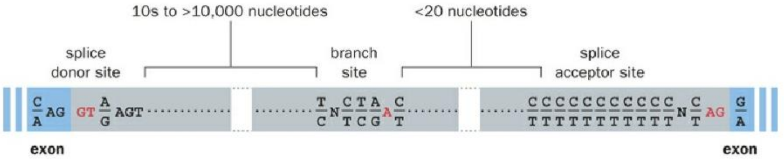
نکته:

- در مورد ژن های tRNAی انسانی، A-box در بازوی D و B-box معمولاً در بازوی TψC قرار دارد.

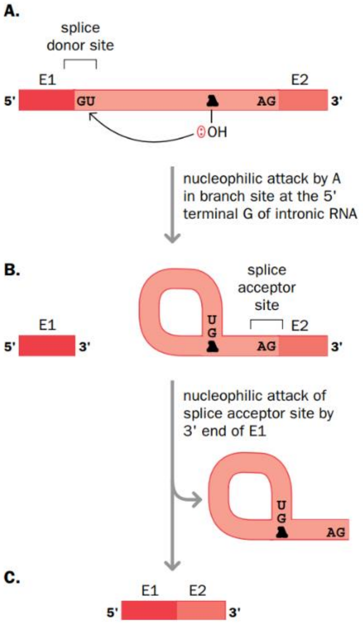
Table 1.4 Major classes of RNA processing events

RNA processing class	Examples
RNA cleavage	During RNA splicing
	Cleavage of transcripts after polyadenylation signal
	Cleavage of precursors to various types of noncoding RNAs, including rRNA, tRNA, miRNA
	Cleavage of large, multigenic mitochondrial RNA transcripts
Addition of specialized nucleotides at ends of RNA	Capping
	Polyadenylation
	CCA addition to 3′ end of tRNA
Chemical modification of nucleotides	Base modifications, sugar modifications, changes to glycosidic bond
Substitution of nucleotides	RNA editing (covered in Chapter 10)

پیرایش:



- اینترون ها با GU (splice donor) شروع می شوند و با AG (splice acceptor) ختم می شوند(بر روی RNA)(GU-AG Role).
- این دو توالی برای پیرایش اهیمت دارند اما کافی نیستند یعنی صرف بودن این ها تعیین کننده مرزهای اینترون ها نبوده و فقط وجود آن ها برای پیرایش کافی نیست، توالی های مجاور آنها و ناحیه شاخه مهم می باشند. جایگاه ناحیه شاخه بین ۲۰ تا ۴۰ نوکلئوتید بالادست AG انتهای اینترون می باشد.
- دی نوکلئوتید $3'AG$ در یک توالی بزرگ با یک گستره‌ی پلی‌پیریمیدنی قرار دارد و نوکلئوتید A در جایگاه شاخه مسئول آغاز عمل پیرایش است.
- برخی از توالی ها در بهبود پیرایش یا مهار پیرایش نقش دارند که به ترتیب توالی های Splice enhancer و Splice silencer خوانده می شوند.



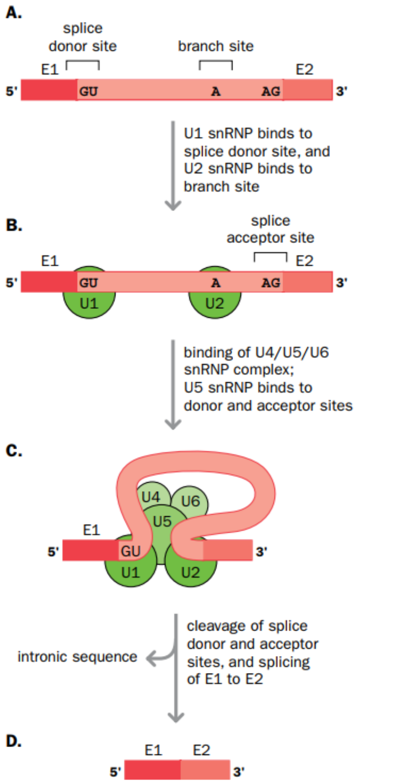
مراحل پیرایش:

۱- حمله A حفاظت شده در ناحیه شاخه به ابتدای اینترون در بخش دهنده اتصال.

۲- شکسته شدن اتصال بین اگزون و اینترون در ناحیه دهنده اتصال.

۳- حمله انتهای آزاد شده اگزون بالادست به ابتدای اگزون پایین دست محل پیرایش و همزمان جدا شدن اینترون به صورت یک کمان از محل پیرایش.

خلاصه عملکرد اسپلایسیزوم:



1 Role of small nuclear ribonucleoproteins (snRNPs)

در مورد ژن های هسته ای یوکاریوت ها پیرایش RNA از طریق عملکرد یک کمپلکس بزرگ RNA-پروتئین انجام می شود که اسپلایسئوزوم spliceosome نام دارد. این کمپلکس شامل پنج نوع snRNA و بیشتر از ۵۰ نوع پروتئین می باشد. snRNA به همراه پروتئین ها ریبونوکلئوپروتئین های هسته ای کوچک را ایجاد می کنند (snRNP یا "snurp"). نام این اجزا از نام snRNAهای موجود در آنها نشات می گیرد(,U1, U2 U4, U6, U5).

۱- U1 به محل دهنده اتصال، متصل می شود.

۲- U2 به محل شاخه در بالا دست محل گیرنده اتصال، متصل می شود.

۳- U4/U6 و U5 به این مجموعه می پیوندند تا کمپلکس اسپلایسئوزوم کامل تشکیل شود.

- U1 و U2 از طریق اتصال RNA-RNA به ترتیب به محل های دهنده پیرایش و محل شاخه متصل می شوند (پس مسئول اختصاصیت در عملکرد پیرایش می باشند) ، اما U4، U5 و U6 از طریق اتصالات پروتئین-پروتئین متصل می شوند تا اسپلایسئوزوم تشکیل شود.
- U5 به صورت همزمان هم به محل دهنده و هم به محل گیرنده اتصال، وصل می شود.
- در حین شناسایی محل های برش ابتدا محل دهنده اتصال توسط اسپلایسئوزوم شناسایی می شود و بعد از آن توالی اسکن می شود تا ناحیه گیرنده اتصال مشخص شود. در این مرحله ناحیه شاخه و توالی های مورد توافق آن اهمیت ویژه ای دارند به این دلیل که پس از اتصال و شناسایی محل دهنده توسط U1 ناحیه شاخه و بخش های حفاظت شده اطراف آن توسط U2 شناسایی می شوند و از آنجا که ناحیه شاخه در فاصله مشخصی در بالادست ناحیه گیرنده قرار دارد از همین طریق ناحیه گیرنده شناسایی می شود.

دونوع اسپلایسئوزوم وجود دارد:

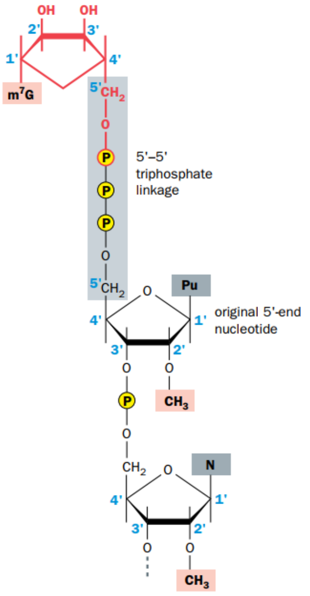
۱- اسپلایسئوزوم ماژور(GU-AG) رونوشت ها را متناسب با اینترون های GT-AG کلاسیک پردازش می کند که مشتمل بر ۵ نوع snRNA است. SnRNA های U1, U2, U4, U5 and U6 در این کمپلکس عمل می کنند.

۲- اسپلایسئوزوم مینور (AU-AC) رونوشت ها را متناسب با اینترون های نادرتر AU-AC پردازش می کنند، بجای U1,U2 از U11,U12 استفاده کرده و واریانت هایی از U4 و U6 دارند.

نکته:

- بیش از ۹۰ درصد ژن‌های کدکننده پروتئین در انسان متحمل انواع مختلف از پیرایش متناوب می‌شوند. گاهی اوقات بخشی از رونوشت‌ها، توالی‌های اینترونی رونویسی شده را حفظ می‌کنند.
- ۱۰٪ ژن‌های انسانی تک اگزونی بوده و تحت splicing قرار نمی‌گیرند همانند ژن‌های هیستون ها. اکثر ژن‌هایی که متحمل پیرایش می‌شوند از الگوهای Alternative splicing پیروی می‌کنند.
- به استثنای ژن‌های تک اگزونی، میانگین طول اگزون تنوع متعادلی را بین ژن‌های مختلف نشان می‌دهد. اما اینترون‌ها با افزایش اندازه ژن، میانگین طولشان شدیداً متنوع بوده و افزایش می‌یابد.
- سه توالی تنظیمی RNA splicing از جمله donor splice site، acceptor splice site و branch site از جمله عوامل تنظیمی سیس هستند.
- دو گروه دیگر از عناصر تنظیمی cis که در پیرایش RNA نقش دارند توالی‌های کوتاه معمولاً ۶ نوکلئوتیدی هستند: الف- تقویت کننده پیرایش: اتصال به پروتئین‌های SR (نامگذاری آنها به دلیل این است که دومین‌های دی‌پپتیدهای تکراری سرین - آرژنین دارند، این پروتئین‌ها به نگه داشتن اسپلایسئوزوم روی جایگاه پیرایش کمک می‌کنند)، ب- مهارکننده پیرایش: اتصال به پروتئین‌های hnRNP که اتصالات اسپلایسئوزوم را جدا می‌کند. این عوامل جزء عوامل تنظیمی cis محسوب می شوند.
- هر دو توالی تقویت کننده و مهار کننده پیرایش نزدیک splice junctionها وجود داشته و می توانند در اینترون‌ها و اگزون‌ها قرار گیرند.
- توالی‌های اطراف دی نوکلئوتیدهای ثابت GT و AG متغیر می‌باشند: اگر این توالی ها قوی باشند؛ این دی نوکلئوتیدها به وفور به عنوان مرزهای پیرایش استفاده می‌شوند و اگر ضعیف باشند؛ فقط گاهی استفاده می‌شوند.

کلاهک گذاری:



این فرایند مدت کوتاهی پس از شروع ساخت رونوشت اولیه (Primary transcript) انجام می شود.

اولین باز انتهای ´5 رونوشت اولیه که همیشه یک پورین است دارای سه گروه فسفات می باشد.

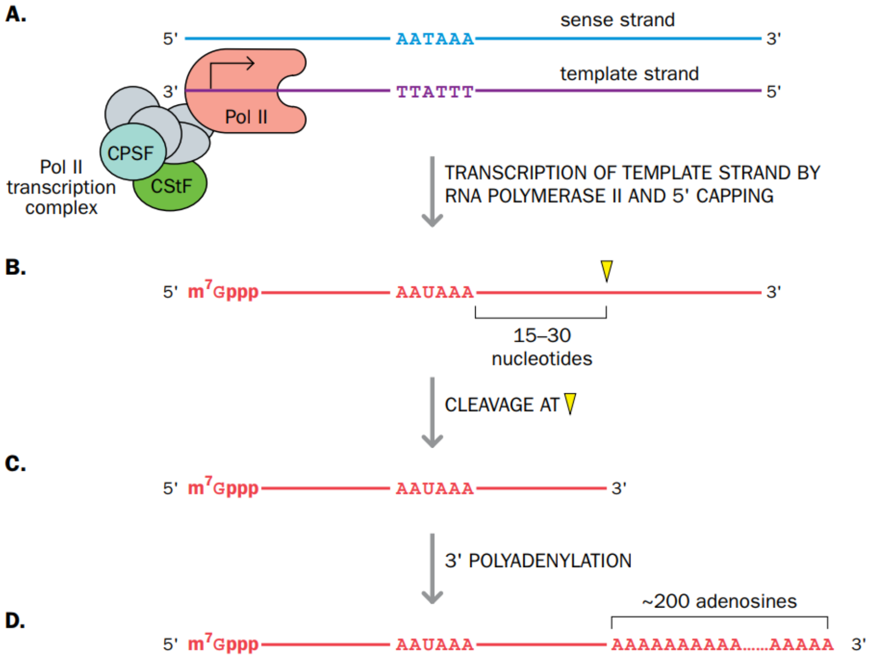
- خارجی ترین فسفات توسط فسفاتاز برداشته می شود.
- یک نوکلئوتید GMP(از GTP تولید شده است) با پیوند 5´-5´ triphosphate linkage به اولین باز رونوشت اولیه اضافه می شود.
- سپس یک گروه متیل به نیتروژن شماره۷ GMP متصل می شود.
- دوباز بعدی (بازهای اول و دوم رونوشت اولیه) در کربن 2’C متیله می شوند.
- کلاهک ها در رونوشت های snRNA دچار اصلاحات بعدی نیز می شود.

نقش های کلاهک:

- حفاظت از رونوشت در مقابل اگزونوکلئاز های ´3<-5´
- تسهیل پیرایش RNA
- تسهیل انتقال RNA به سیتوپلاسم
- تسهیل اتصال زیرواحد 40S ریبوزوم های سیتوپلاسمی به mRNA درحین ترجمه

پلی آدنیلاسیون:

رونویسی RNAپلیمراز های I و III پس از آنکه آنزیم جایگاه اختصاصی خاتمه رونویسی را شناسایی کرد خاتمه می یابد، اما انتهای مولکول mRNA توسط RNAپلیمرازII از طریق نوعی واکنش برش پس از رونویسی تعیین می شود. در حین رونویسی RNAپلیمرازII، دو کمپلکس چند پروتئینی را همراه با خود دارد: CPSF (برش و پلی آدنیلاسیون که احتمالا آنزیم پلی A پلیمراز هم که نقش پلیمریزه کردن A های دم را دارد بخشی از این کمپلکس می باشد) وCStF (برش و تحریک انجام پلی آدنیلاسیون). این ها سیگنال پلی آدنیلاسیون را شناسایی می کنند. این سیگنال به صورت AAUAAA می باشد اما در برخی از موارد هم به صورت AUUAAA می باشد. این توالی محل برش انتهای ´3 را مشخص می کند.



برش معمولاً ۱۵ تا ۳۰ نوکلئوتید در پایین دست این توالی انجام می شود. رونویسی از رونوشت اولیه ممکن است هزاران باز بعد از این توالی نیز ادامه داشته باشد که این بخش اضافه پس از برش جدا می شود.

- نکته: خاتمه رشته RNA از طریق توالی‌های ویژه UTR ´۳ که توسط تعداد زیادی از پروتئین‌های ویژه شناسایی می‌شوند، صورت می‌گیرد. این خاتمه بواسطهٔ تشکیل یک لوپ RNA که معمولا به یک دی نوکلئوتید CA منتهی می‌شود، انجام می‌شود.
- نکته: دم پلی A تعداد دفعاتی را که mRNA قرائت می شود با کوتاه شدن مداوم خود در طول ترجمه تنظیم می کند. این فرایند، دِآدنیلاسیون نام دارد و زمانیکه دم پلی A کاملاً ناپدید شود، تجزیه mRNA آغاز می شود.

نقش های دم پلی A:

- تسهیل انتقال mRNA به داخل سیتوپلاسم
- پایداری برخی از mRNAها در داخل سیتوپلاسم
- تسهیل شناسایی mRNA توسط ریبوزوم ها، زیرا دم پلیA توسط پروتئین های خاصی که به زیرواحد کوچک ریبوزوم متصل شده‌اند شناسایی شده و باعث شروع ترجمه می شود.

نکته مهم:

با وجود آنکه رونوشت های مربوط به پروتئین های هیستونی پلی آدنیله نمی شوند اما خاتمه رونویسی آنها نیز شامل برش انتهای ´3 رونوشت اولیه می باشد.

در سلول های انسانی حدود ۲۵۰ ژن کد کننده 5S rRNA وجود دارد که توسط RNAپلیمرازIII رونویسی می شوند که یک واحد رونویسی منفرد را تشکیل می دهند.

rRNAهای ۵/۸، ۱۸ و s۲۸ توسط ژن های متوالی در یک واحد رونویسی 13KB رمز می شوند. این واحدهای رونویسی با استفاده از یک توالی فاصله اندازه 27KB مجاورشان ۳۰ تا ۴۰ بار در نواحی سازمان دهنده هستکی بر روی بازوهای کوتاه کروموزوم های آکروسنتریک جای می گیرند که به این بخش ها rDNA گفته می شود.

علاوه بر تغییرات گفته شده در RNA تغییراتی نیز در سطوح نوکلئوتیدی رخ می دهد که می تواند به یکی از سه صورت تغییرات باز، تغییرات قند، و پیوند گلیکوزیدی باشد.

ترجمه

ریبوزوم ها 5´UTR را اسکن می کنند تا به یک توالی شدیداً حفاظت شده تحت عنوان توالی کوزاک (kozak sequence) برسند.

.(5´GCC**Pu**CC**AUGG**-3´)

-3 +4

این پورین اغلب A می باشد

در توالی نشان داده شده مهترین عوامل تعیین کننده نوکلئوتید G در موقعیت +4 دقیقا پس از توالی AUG یا همان کدون آغاز و همچنین پورین در جایگاه-3.

- 28S rRNA فعالیت آنزیمی دارد و پپتیدیل ترانسفراز می باشد.
- یک mRNA در آن واحد توسط چندین ریبوزوم می تواند ترجمه شود که یک حالت پلی زوم به وجود می آید که در آن چندین ریبوزوم بر روی یک رشته mRNA سوار هستند.

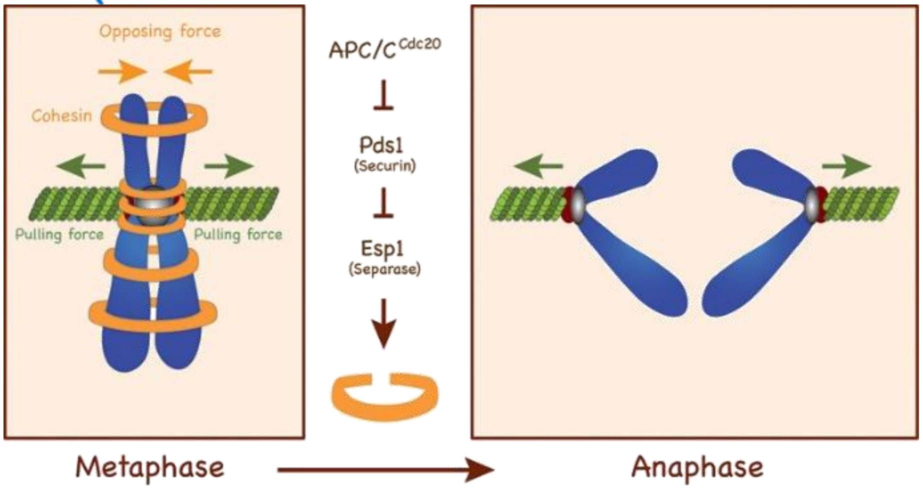
کدون	نقش هسته ای	نقش میتوکندریایی
(Opal)UGA	خاتمه(گاها رمز سلنوسیستئین)	تریپتوفان
(Amber)UAG	خاتمه(گاها رمزگلوتامین)	خاتمه
(Ocher)UAA	خاتمه	خاتمه
AGA	آرژنین	خاتمه
AGG	آرژنین	خاتمه
AUG	آغازگر- متیونین	آغازگر- متیونین
AUA	ایزولوسین	متیونین

- در میتوکندری ۴ کدون خاتمه و دو کدون برای میتونین وجود دارد.
- برای هر اسید آمینه تقریبا سه کدون وجود دارد.
- اسیدهای آمینه سرین، لوسین و آرژنین (**SaLaR**) هر کدام ۶ کدون دارند.
- برخی از مواقع توالی های اطراف کدون باعث تغییر در ترجمه کدون می شوند مثلا بعضی از توالی های اطراف باعث می شوند که کدون های خاتمه کد کننده اسید آمینه شوند(موارد اول و دوم جدول بالا).

- محتوای DNA یا DNA Content که با C نشان داده می شود عبارت است از میزان DNA موجود در سلول‌های هاپلوئید، که در سلول های انسانی برابر با ۳/۵ پیکوگرم می باشد.
- n یا عدد هاپلوئید برابر است با تعداد کروموزوم ها در یک سلول هاپلوئید که این عدد برای سلول های انسانی برابر است با n=23.
- در سلول های دیپلوئید سلول ها حاوی 2n کروموزوم و 2C محتوای DNA می باشند.
- در پایان فاز S از چرخه سلولی، سلول ها حاوی 2n کروموزوم می باشند اما محتوای DNA آنها برابر با 4C می باشد.
- در مرحله میتوز زمانی که کروموزوم ها از محل سانترومر ها جدا می شوند ولی هنوز به سلول های دختری جدید وارده نشده اند، در این حالت سلول ها حاوی 4n کروموزوم می باشند , محتوای DNA آنها برابر با 4C می باشد.
- برخی سلول های تخصص یافته انسان مانند اریتروسیت ها، پلاکت ها و کراتینوسیت های تمایز یافته نولی پلوئید (0C) هستند زیرا این سلول ها بدون هسته می باشد.
- برخی دیگر از سلول ها به طور طبیعی پلی پلوئیدی هستند یعنی بیش از 2C می باشند که این حالت پلی پلوئیدی به دو صورت ایجاد می شود:
  - DNA تحت رخداد چندین دور همانند سازی بدون تقسیم سلولی قرار می گیرد. **مگاکاریوسیت** های بزرگ موجود در خون با این مکانیسم شکل می گیرند (این ها بین ۱۶ تا ۶۴ نسخه از هر یک از کروموزوم ها را دارند).
  - الحاق چندسلول و شکل گیری یک سلول چند هسته ای مثل سلول های **رشته های عضلانی**.

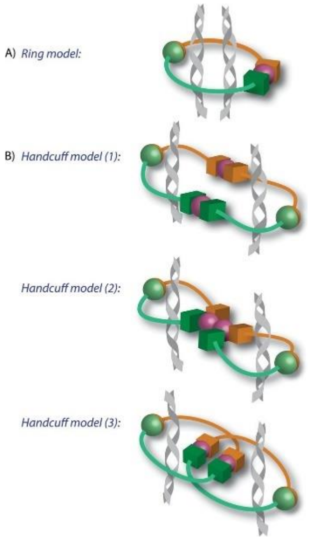
میتوز:

- در طول حیات یک انسان 10^{17} تقسیم میتوز انجام می شود.
- در ابتدای فاز S کروموزوم ها دارای یک مارپیچ DNA می باشند ولی پس از همانند سازی یعنی در پایان این مرحله هر کروموزوم دارای دو مارپیچ مضاعف می باشد. این مارپیچ های مضاعف در طول خود به وسیله کمپلکس های کوهزین Cohesin در کنار هم نگهداری می شوند.



کوهزین:

کوهزین ها از زیر واحدهای متفاوتی تشکیل شده اند و وظیفه آنها نگهداری کروموزوم ها در مراحل چرخه سلولی تا قبل از مرحله آنافاز می باشد.

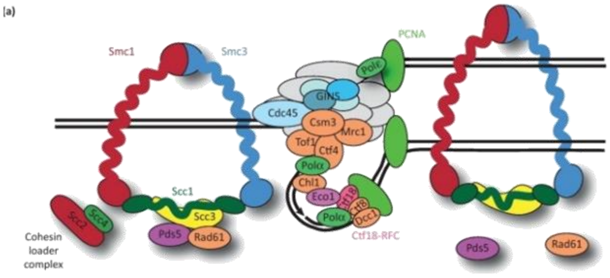


دو نظریه یا دومدل در مورد این نحوه عملکرد کوهزین ها وجود دارد. در یک مدل بیان می شود که زیرواحدهای کوهزین ها با اتصال بهم هر دو رشته DNA را در بر می گیرند و در نظریه دیگر بیان می شود که زیر واحدهای کوهزین ها در اطراف هر یک از رشته هایDNA به صورت مجزا تشکیل می شوند و در نهایت کوهزین های متفاوت در برگیرنده رشته های مجزا با یکدیگر اتصال برقرار کرده و به این صورت باعث نگه داشته شدن دو مارپیچ DNA در کنار هم می شوند.

میتوز:

قبل از ورود به میتوز: کروموزوم ها درون هسته به صورت پراکنده وجود دارند و هستک نیز مشخص می باشد.

سانتریول ها: در سلول هایی که از نظر تقسیم سلولی فعال نمی باشند یک سانتروزوم وجود دارد. هر سانتروزوم حاوی یک جفت سانتریول می باشد که به صورت یک مجموعه قرار گرفته اند. سانتریول ها استوانه هایی کوتاه هستند که شامل ریزلوله ها و پروتئین های مرتبط با آنها می باشند. دو سانتریول در کنار هم قرار دارند و زاویه آنها ۹۰درجه می باشد. در سلول های فعال از نظر تقسیم سلولی در مرحله G1 هر یک از سانتریول هایی که در یک مجموعه در کنار هم قرار دارند از هم جدا می شود و در مرحله S در قاعده هر یک از سانتریول ها، یک سانتریول جدید با زاویه ۹۰ درجه سنتز می شود. در مرحله G2 سنتز سانتریول های جدید در قاعده سانتریول مادری کامل شده و سلول ها حاوی دو سانتروزوم می باشند که در هر کدام از آن ها دو سانتریول وجود دارد. تا قبل از شروع مرحله M سانتروزوم ها درکنار یکدیگر قرار دارند.

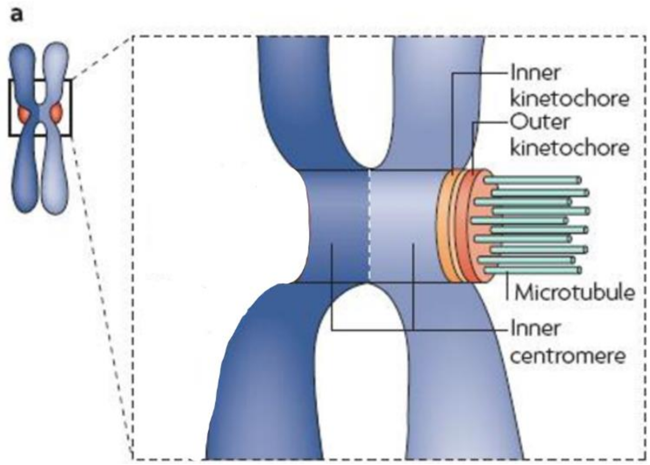


پروفاز: سانتریول ها شروع به جدا شدن از یکدیگر می کنند و به قطب های سلول می روند.

پرومتافاز: پوشش هسته تجزیه شده و کروموزوم ها از بخش سانترومری خود به ریزلوله های در حال شکل گیری از دوک میتوزی متصل می شوند. خود دوک میتوزی در اطراف سانترویول های در حال جدا شدن از یکدیگر در حال تشکیل می باشد.

متافاز: در این مرحله کروموزوم ها که بیشترین فشردگی را پیدا کرده اند و حالت تیپیک، حاوی دوکروماتید خواهری را نمایش می دهند دقیقا در صفحه استوایی سلول ردیف می شوند.

آنافاز: در این مرحله کروماتیدهای خواهری با شکسته شدن کوهزین های باقی مانده در محل سانترومرها از یک دیگر جدا می شوند. این کروماتیدها با واسطه کششی که از طریق ریزلوله هایی که یک انتهایشان به سانترومر کروماتیدها متصل می باشد و یک انتهایشان به دوک، از همه جدا شده به سمت دو قطب



مخالف سلول کشیده می شوند. این فشار از دو طریق حاصل می شود اول از طریق کوتاه شدن ریزلوله ها و دوم به واسطه دور شدن دو دوک قرار گرفته در قطب های سلول.

تلوفاز: در این مرحله پوشش هسته ای مجددا در اطراف هسته های دختری جدید شکل گرفته ایجاد می شود و کروموزوم ها فشردگی خود را از دست می دهند.

سیتوکینز: در این مرحله رشته های موجود در زیر غشای سلولی باعث وارد شدن فشار به سیتوپلاسم می شوند و از این طریق با تقسیم سیتوپلاسم در نهایت دو سلول دختری جدید حاصل می شود.

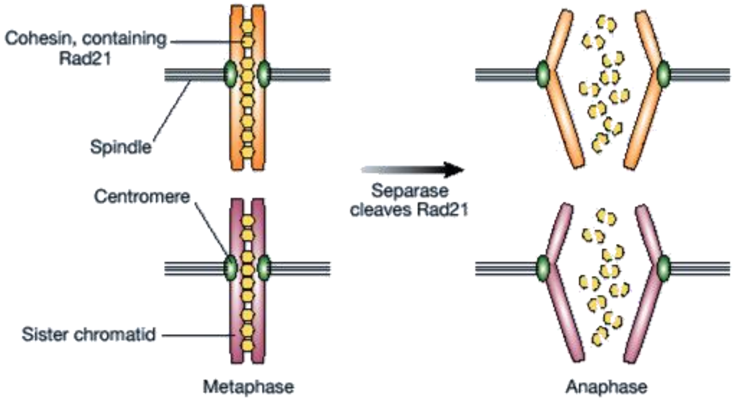
کینتوکور

در اواخر مرحله پروفاز در هر سانترومر بر روی هر کروماتید خواهری یک دستگاه سرهم بندی و تجزیه ریزلوله ها به نام کینتوکور تشکیل می شود. وظیفه این دستگاه اتصال هر یک از کروماتیدهای خواهری از طریق سانترومر به ریزلوله هایی می باشد که خود از سمت دیگر به دوک های قطبی متصل می باشند. از طریق ایجاد این اتصال قدرت کشیده شدن سانترومرهای کروماتیدهای خواهری به قطب های مقابل فراهم می شود.

- در مرحله آنافاز کوهزین های موجود در سانترومرها نیز از بین می روند تا اینکه دو کروماتید خواهری از یک دیگر جدا شوند.

ریزلوله ها:

دوک میتوزی از ریزلوله های حاوی هترودیمرهای آلفا و بتاتوبولین و پروتئین های همراه یا MAP(microtubule associated proteins) ها تشکیل شده اند.ریز لوله ها قادر به رشد می باشند، این رشد از طریق افزوده شدن مونومرهای جدید به ریزلوله حاصل می شود، انتهایی که ریزلوله از آن سمت رشد می کند انتهای مثبت می باشد.



سه نوع ریز لوله در دوک میتوزی وجود دارد:

ریزلوله های قطبی: در مرحله پروفاز تشکیل شده و از دوک ها که در دو قطب قرار دارند به میان سلول کشیده می شوند.

ریزولوله های کینتوکوری: در مرحله پرومتافاز تشکیل شده و از یک سمت به دوک های قطبی و از طرف دیگر به کینتوکورها متصلند.

ریزلوله های ستاره ای: در اطراف سانتروزوم های موجود در دوک ها وجود دارند و به پیرامون سلول کشیده شده اند.

میوز

اسپرماتوگونی و اووگونی: سلول های زایشی جنینی که دیپلوئید می باشند پس از وارد شدن به دورن غدد جنسی تعداد زیادی تقسیم میتوز انجام می دهند و در جنس مذکر به اسپرماتوگونی و در جنس مونث به اووگونی تبدیل می شوند.

فرایند تقسیم هسته به منظور تشکیل گامت شامل دو مرحله است که در مرحله اول تعداد کروموزوم ها به نصف کاهش می‌یابد (تقسیم کاهشی-reductional). در میوز I کروموزوم های هومولوگ جفت می‌شوند و نوترکیبی برای هر جفت حداقل یک بار رخ می‌دهد (برخلاف میتوز).

مراحل میوز:

میوز I:

پروفاز I

متافاز I

آنافاز I

تلوفاز I

میوز II

وقایع مرحله پروفاز I

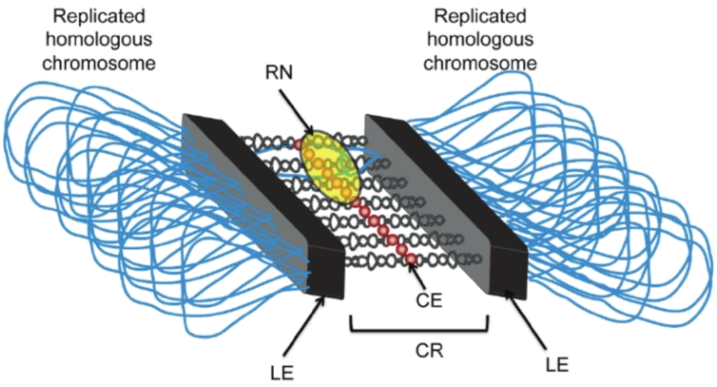
کروموزوم های هومولوگ با هم جفت می‌شوند.

کروموزم های X و Y از نوک بازوهای کوتاه خود یا نوک هر دو بازو با هم جفت می‌شوند.

کراسینگ اور (نو ترکیبی) رخ می‌دهد.

به ۵ مرحله تقسیم می‌شود:

لپتوتن، زیگوتن ، پاکی‌تن، دیپلوتن، دیاکینز



وقایع مرحله لپتوتن

آغاز فشردگی کروموزوم ها

- تشکیل بخش‌های کناری کمپلکس سیناپتونمال
- کروموزوم ها در این مرحله هنوز از هم جدا می باشند

**** کمپلکس سیناپتونمال: ساختارهای رشته‌ای که تبادلات کروموزومی را تسهیل می‌نمایند.***

در ساختار سایناپتونمال در بخش مرکزی در فواصل مشخصی کمپلکس های بزرگ پروتئنی وجود دارد به نام گره های نوترکیبی Recombinant Nodules که وظیفه آن ها تسهیل فرایند نوترکیبی می باشد.

وقایع مرحله زیگوتن

جفت شدن کروموزوم های هومولوگ (فرایند سیناپس).

کامل شدن کمپلکس سیناپتونمال که برای فرایند نوترکیبی ضروری است.

وقایع مرحله پاکی‌تن

کامل شدن ساختار تتراد یا همان بی والان ها.

رخداد کراسینگ اور.

وقایع مرحله دیپلوتن

آغاز جدا شدن کروموزم های نوترکیب هومولوگ

متصل باقی ماندن نقاط کراسینگ اور به نام کیاسماتا به تعداد ۱، ۲ و ۳ عدد به ترتیب در کروموزوم های کوچک، متوسط و بزرگ.

- کیاسماتا در نوترکیبی و جدا شدن صحیح کروموزوم ها در میوز I نقش دارد.
- کیاسماتا موجب رخداد ۵۵ نوترکیبی در هر میوز و در هر گامت می‌شود(این عدد در میوز ماده تا۵۰درصد بیشتر می باشد).

- ساینایپتونمال کمپلکس تشکیل شده در مرحله لپتوتن وظیفه اصلی اش همتراز کردن کروموزوم های هومولوگ در کنار یک دیگر می باشد، این کمپلکس توانایی نگه داشتن کروموزوم های هومولوگ در کنار هم برای مدت زمان طولانی ندارد. چون در مرحله میوز I برخلاف روند میتوز کروموزوم های هومولوگ به هم متصل می باشند پس در اینجا برخلاف تقسیم میتوز و میوزII کوهزین های سانترومری نقشی برای این در کنار هم قرار گرفتن ندارند، و این وظیفه توسط کیاسماتا انجام می شود. زیرا در مرحله پاکی تن در بین هر جفت هومولوگ حداقل یک کراس اور رخ داده است و در طول هر کروموزوم حداقل یک کیاسما وجود دارد. پس این کیاسماتا وظیفه در کنار هم نگهداری هومولوگ ها را تا قبل از آنافاز بر عهده دارند. پس در صورتیکه تشکیل کیاسماتا با مشکل روبرو شود ممکن است خطاهای عددی در تقسیم میوز رخ دهد.کودکان دارای تعداد غیر صحیح کروموزوم اغلب از گامت هایی به وجود می آیند که در آن ها یک تتراد فاقد کیاسما بوده است.

وقایع مرحله دیاکینز

جدا شدن جفت کروموزوم های همولوگ به موازات کسب حداکثر فشردگی و حرکت کیاسماتا به سمت انتهای کروموزوم ها (انتها گرایی) Terminalization .

وقایع مراحل متافاز I، آنافاز I و تلوفاز I

متافاز I:

مانند متافاز میتوز است.

آنافاز I:

دو عضو هر بی والان یا کروماتیدهای خواهری از هم جدا می‌شوند (قانون سوم مندل یا به عبارتی اصل جورشدگی مستقل).

پر خطاترین مرحله میوز است. تنوع بیش از $۲^{۲۳}$ یا ۱ در ۸ میلیون در گامت ها ایجاد می‌شود.

تلوفاز I:

جدا شدن هر دست از کروموزوم های هاپلوئید به طور کامل و حرکت به سمت پایانه های مخالف سلول و تشکیل هسته های جدید.

تشکیل دو گامت دختری به نام اسپرماتوسیت ها و یا اووسیت های ثانویه.

وقایع مرحله میوز II

کاملا شبیه به تقسیم میتوز است. منجر به ایجاد دو گامت دختری جدید به نام اسپرماتیدها و یا تخمک ها می‌گردد.

- برخلاف میتوز در میوزII دو کروماتید مربوط به یک کروموزوم که وارد تقسیم شده اند از نظر ژنتیکی کاملا شبیه به هم نمی باشند چون این ها در مرحله پاکی تن از میوز I دچار نوترکیبی شده اند.

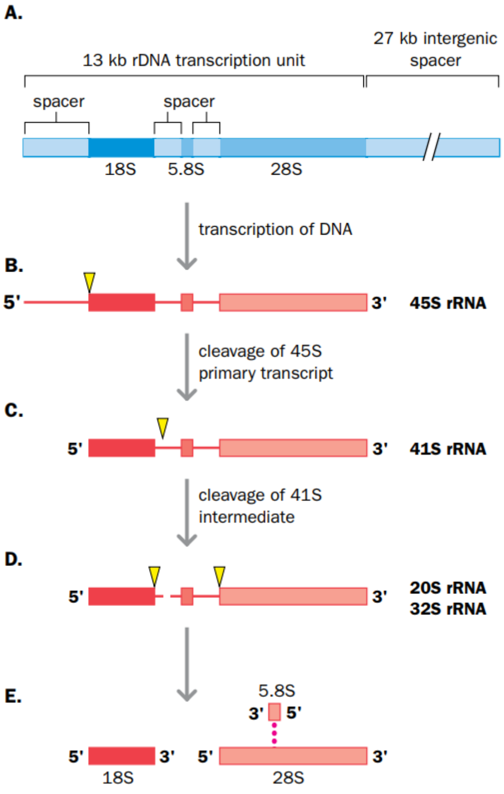
نتایج میوز

هر فرزند نصف کروموزوم های خود را از هر یکی از والدین دریافت می‌کند.

توانایی ایجاد گوناگونی ژنتیکی فوق العاده‌ای را فراهم می‌آورد.

مقایسه تقسیم میوز و میتوز در انسان		
	میتوز	**میوز**
علت وقوع	رشد بدن و تمایز	به وجود آمدن گامت‌ها
نتیجه	دو سلول همانند سلول اول	چهار سلول با کاهش کروموزوم‌ها به نصف
تعداد مراحل	یک	دو
در سلول های	سوماتیک و به ندرت زایا (در خلال اولین تقسیمات سلولی در تشکیل گامت)	رده زایا (germinal)
زمان وقوع	در تمام طول چرخه زندگی	پس از بلوغ جنسی کامل می‌شود.

- تقسیمات میوزی در جنس نر به صورت متقارن انجام می شود یعنی سیتوپلاسم بین محصولات تقسیم به میزان مساوی تقسیم می شود اما در جنس ماده سیتوپلاسم به صورت نامتقارن بعد از میوزا و میوزاا تقسیم می شود و پس از میوزا یکی از اووسیت ها به نام اووسیت ثانویه بیشترین میزان سیتوپلاسم را دریافت کرده و جسم قطبی اول که میزان بسیار کمی از سیتوپلاسم را دریافت کرده از بین می رود، همچنین پس از میوز II اووسیت نهایی بیشترین میزان سیتوپلاسم را دریافت کرده و جسم قطبی دوم نیز به واسطه دریافت کردن میزان اندکی از سیتوپلاسم از بین می رود.
- در تقسیم میتوز خوشه‌های چندمگابازی (۴۰-۳۰ تکرار از توالی‌های (45kb از rDNA روی کروموزوم‌های مختلف می‌توانند قطعاتشان را با همدیگر جفت کرده و مبادله کنند ⇐ نوترکیبی بین کروموزومی.

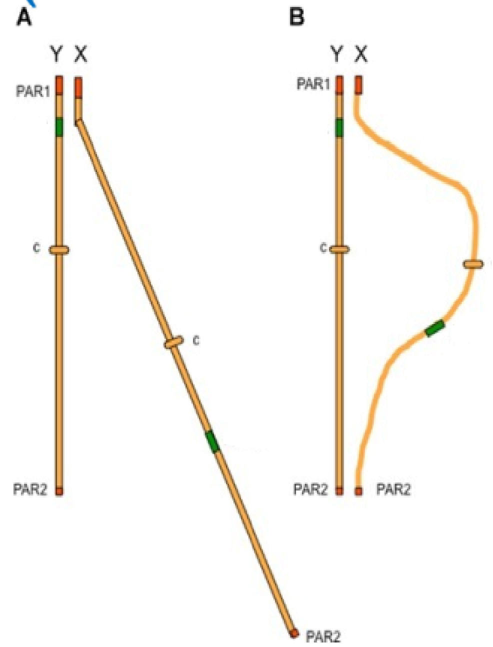


جفت شدن XY:

در هنگام تشکیل تتراد در اسپرماتوسیت های اولیه به واسطه اینکه کروموزوم های جنسی با هم متفاوت می باشند جفت شدن آنها خاص می باشد. کروموزم هایX و Y توالی های مشابهی نداشته همچنین اندازه بسیار متفاوتی دارند. جفت شدن این کروموزوم ها در یک یا دو انتهای آن ها رخ می دهد، این بخش های انتهای بخش های شبه اتوزومی نامیده می شوند چون توارث آن ها و توالی های موجود در آن ها به صورت اتوزومی می باشد اما بر روی کروموزوم های جنسی قرار دارند.

در بین کروموزوم X و Y جفت شدگی در بخش شبه اتوزومی۱ یا PAR1 (با اندازه ۲/۶ مگاباز) که در انتهای بازوهای کوتاه این کروموزوم ها وجود دارد همیشه رخ می دهد اما جفت شدگی در بخش شبه اتوزومی۲ یا PAR2 (۰/۳۲ مگاباز) گاها رخ می دهد. همانطور که قبلا نیز گفته شدن این جفت شدگی ها حتما می باید از طریق تشکیل کیاسما یا به عبارتی نوترکیبی انجام شود پس نوترکیبی در PAR1 الزامی بوده و در PAR2گاها رخ می دهد.

- ژن های موجود در بخش های PAR1 و PAR2 به صورت کپی های هومولوگ بر روی X و Y قرار دارند.
- در افراد مونث اغلب نسخه ها این ژن ها بر روی X غیر فعال تحت تاثیر فرایند X-inactivation قرار نمی گیرند.



- الگوی توارث این ژن ها کاملا شبیه به الگوی توارث اتوزومی می باشد.

ساختار و عملکرد کروموزوم ها:

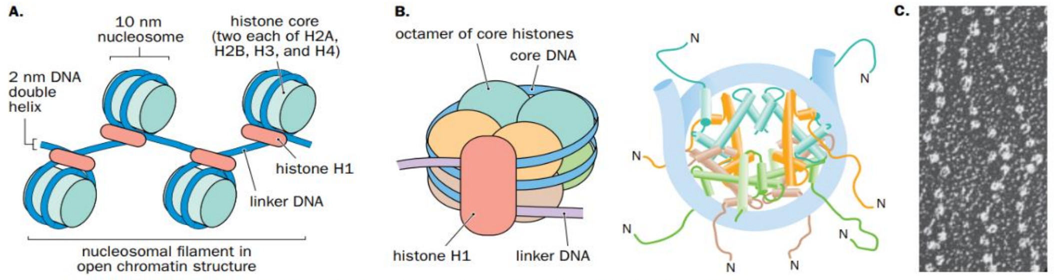
- ژن ها در هنگامی که کروموزوم در حالت فشرده خود می باشند مثل کروموزوم های مرحله متافاز، قدرت بیان ندارند.
- برای همانندسازی و انتقال کروموزوم ها به سلول های دختری سه عنصر ضروری و کافی می باشد: سانترومر، مبدا های همانندسازی، و تلومرها.
- در مرحله تقسیم سلولی کروماتین تحت تاثیر سلسله هایی از پیچش ساختاری بسیار فشرده دارد.
- کروماتین حتی در سلول های کاملا فعال از نظر رونویسی و در گسترده ترین حالت خود حداقل تحت تاثیر دو سطح از پیچ خوردگی می باشد (مگر در بخش هایی که در حال بیان می باشند).

سطح اول پیچ خوردگی 2nM → 10nM

سطح دوم پیچ خوردگی 10nM→30nM

نوکلئوزوم:

- واحد پایه ای بسته بندی DNA.
- ۱۴۷ جفت باز در ساختار آن وجود دارد که کمتر از ۲ بار به دور هسته اصلی شامل هیستون های H2A, H2B, H3, H4 می چرخد. در مرکز نوکلئوزوم از هر کدام از هیستون های دو عدد وجود دارد.
- بین نوکلئوزوم ها ۸ تا ۱۱۴ جفت باز DNA قرار دارد که نوکلئوزوم های مجاور را به یکدیگر متصل می کنند(spacer).
- دنبال N از هیستون های مرکزی به خارج از نوکلئوزوم ها کشیده شده است، که اسیدهای آمینه موجود در آن ها می توانند در معرض انواع گوناگون تغییرات مثل اسیتله شدن، فسفریله شدن، و متیله شدن قرار بگیرند. از این طریق تنظیم میزان فشردگی ژنوم مشخص می شود.
- پروتئین های تنظیمی می توانند از دو روش از طریق هیستون ها بر روی ساختمان و عملکرد کروماتین اثر بگذارند، از طریق برهمکنش ها با انتهای N بیرون زده هیستون های موجود در هسته نوکلئوزوم، و از طریق استیلاسیون، متیلاسیون و فسفریلاسیون ریشه های اسیدآمینه های خاص موجود در نوکلئوزوم ها.



Nucleosome organization as a key step in compacting DNA in eukaryotic cells.

گونه های خاص هیستون ها

هیستون اصلی	گونه جایگزین	عملکرد یا بخش دخیل
H3	Cen-H3. در انسان CENP-A نام دارد	در محل سانترومر ها جایگزین می شود
H2A	H2AX	در زمنیه ترمیم و نوترکیبی دخیل است
H2A	H2AZ	در زمنیه ترمیم و نوترکیبی دخیل است

- هیستون H1 در تبدیل شدن سطح یک پیچ خوردگی به سطح دو پیچ خوردگی نقش دارد یعنی باعث می شود کروماتین با قطر ۱۰ نانومتر یعنی همان ساختار نوکلئوزوم ها به کروماتین با قطر ۳۰ نانومتر(سلنوئیدی) تبدیل شود. به ساختار ۳۰ نانومتری ساختار سلنوئید گفته می شود که از پیچ خوردگی ساختار ۱۰ نانومتری ایجاد می شود. برای این پیچ خوردگی وجود H1 الزامی است که به رشته DNA در خارج از نوکلئوزوم ها به ازای هر نوکلئوزوم یک H1 متصل می شود. سپس با بهم پیوستگی همین H1 ها ساختار ۱۰ نانومتری پیچ خوردگی پیدا کرده ساختار ۳۰ نانومتری حاصل می شود.
- در هر پیچش از ساختار سلنوئیدی ۶ تا ۸ نوکلئوزوم و به همین میزان H1 وجود دارد. در این ساختار فشردگی DNA حداقل ۵۰ برابر می شود چون در هر بخش از این ساختار تقریبا ۵۰ لایه DNA وجود دارد.

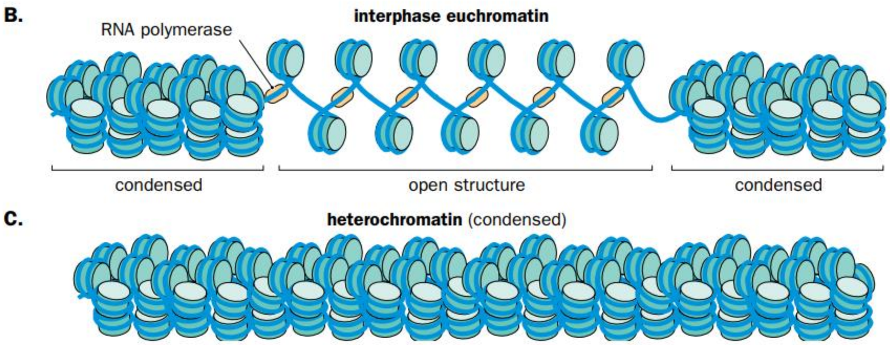
- در کروموزوم های متافازی میزان فشردگی DNA تا ده هزار برابر می باشد، در داربست یک کروموزوم متافازی **کاندنسین** ها و **توپوایزومرازاII** وجود دارد که در افزایش تراکم نقش بسیار مهمی دارند.
- هیستون ها پروتئین های بازی می باشند در حالیکه سایر پروتئین های داربست کروموزومی اسیدی می باشند.

کروماتین:
- ٪۹۰ یوکروماتین (رنگ آمیزی پراکنده و روشن تر، پیوند ضعیف با H1، استیل دارشدگی بالای هیستون های هسته ای نوکلئوزوم)
- ٪۱۰ هتروکروماتین (رنگ آمیزی تیره، پیوند محکم با H1)

هتروکروماتین ساختاری:
- سانترومرها
- تلومرها
- بخش اعظم کروموزوم Y
- بازوی بلندکروموزوم های ۱، ۹، ۱۶
- بازوی کوتاه کروموزوم های آکروسنتریک

هتروکروماتین اختیاری:
- Barr body
- XY body

- **XY body**: عبارت است از یک بخش منحصر به فرد از هسته اسپرماتوسیت پستانداران که در آن کروموزوم های X و Y به مدت ۱۵ روز در آن جا به صورت هتروکروماتین قرار میگیرند. احتمال این پدیده در نشان دار کردن کروموزوم X پدری نقش داشته باشد. هر کروموزوم در هسته اینترفازی دارای دومین یا قلمروی مخصوص به خود می باشد.



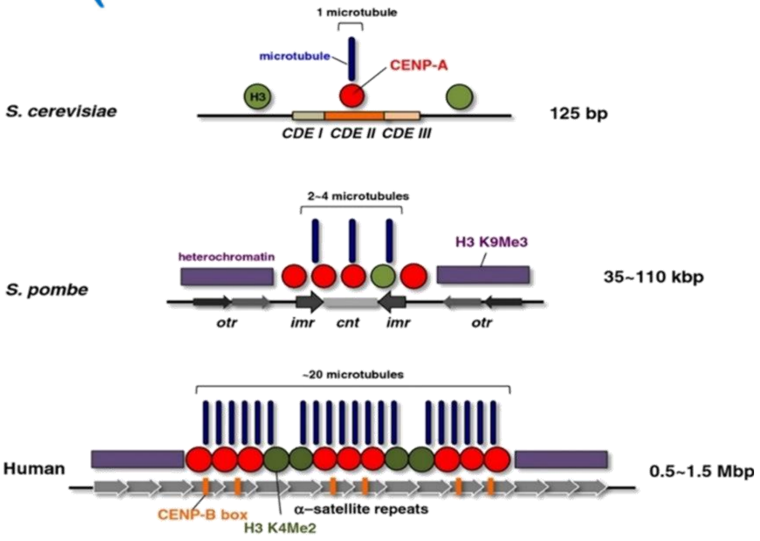
- سانترومرهای کروموزوم های اینترفازی انسانی نسبت به سایر جانداران میزان نظم و همترازی کمتری دارند.
- سانترومرها در مرحله G1 در پیرامون هسته سلول تشکیل خوشه می دهند و در مرحله S پراکنده می شوند.
- قلمروی سلول ها در مرحله اینترفازی با هم تداخل نداشته و همپوشان نمی باشند.
- کروموزوم های با میزان بالاتری از چگالی ژنی در بخش های مرکزی تر هسته قرار گرفته و کروموزوم های با چگالی پایین ژنی در پیرامون هسته می باشند.
- نحوه قرارگیری کروموزوم ها در قلمروهای تعیین شده از طریق مهار حرکت کروموزوم ها از طریق اتصال تلومر به پوشش هسته ای همچنین برهمکنش با ساختارهای درونی مثل هستک (در مورد rDNA ها) می باشد.

سانترومرها:

خصوصیات سانترومر در مخمر نان *S. cerevisiae*:

سانترومرهای این جانداران به دو دلیل خاص می باشد: ۱- سانترومرها شامل توالی ها بسیار کوچکی می باشند، ۱۲۰ جفت باز ۲- سازماندهی سانترومرهای در این جانداران فقط بر اساس توالی می باشد، به این صورت که اگر این توالی ها به هر بخش از کروموزوم های مخمر نان منتقل شوند در جایگاه جدید نیز نقش سانترومر را ایفا خواهند کرد که در سایر موجودات چنین حالتی وجود ندارد.

- عنصر سانترومری (CEN) این جاندار فقط ۱۲۰ (۱۲۵ و ۱۰۰ تا ۱۱۰نیز گزارش شده است) جفت باز طول دارد، و تقریبا به اندازه توالی دور زده به دور یک نوکلئوزوم می باشد.



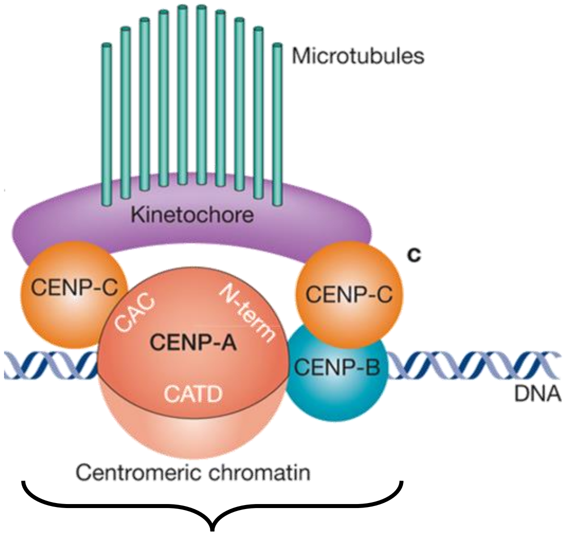
- CEN شامل۳ بخش مرکزی یا CDE (Centromere Determining Element) می باشد که مهمترین آنها CDEII می باشد.
- جابجایی CEN های کروموزوم های متفاوت این جاندار اختلالی در عملکرد کروموزوم ها ایجاد نمی کند.
- CDEII نقش مهمی در اتصال یافتن ریزلوله ها به کینتوکورها ایفا می کند.
- اجزای سانترومرهای این موجود در هیچ موجود دیگری همتا ندارد.

سایر موجودات

- اندازه سانترومر در طی تکامل یوکاریوت ها افزایش یافته است.
- در ارگانیسم های پیچیده تر سانترومر ها غنی از توالی های تکراری شده اند.
- به علت سرعت بالای تکامل در موجودات پیچیده توالی های سانترومرها و پروتئین های مرتبط با آنها کاملا گونه ویژه شده اند یا به عبارتی خصوصیات سانترومر در گونه های مختلف با یکدیگر تفاوت های فاحش دارد.
- این تفاوت های شدید باعث از بین رفتن امکان آمیزش و ایجاد تخم بارور حاصل از آمیزش حتی بین گونه های بسیار نزدیک به هم شده است.
- با وجود تمام تفاوت های زیاد بین توالی ها و پروتئین های همراه با سانترومر ها در بین یوکاریوت ها، وجود یک گونه از هیستون های وابسته به سانترومر از خانواده H3 (Cen-H3.در انسان CENP-A نام دارد) یک مشخصه عمومی همه سانترومرهای یوکاریوت ها می باشد. در سانترومرها اکثراً H3 وجود ندارد و به جای آن Cen-H3/ CENP-A وجود دارد.
- وجود Cen-H3/ CENP-A برای ایجاد اتصال با ریزلوله ها لازم و ضروری می باشد

سانترومرهای پستاندارن چند مگاباز طول داشته و شامل دو بخش می باشد، بخش های مخصوص کروموزوم ها (در هرکروموزوم خاص خود می باشد)، و بخش های حاوی DNA تکراری. بخش اصلی DNA سانترومری در انسان αساتلایت ها می باشد. این ها شامل دوتوالی تکی با طول ۱۷۱ جفت باز می باشد که تفاوت اندکی دارند و به تعداد زیاد این دو توالی پشت سرهم تکرار شده اند. در این توالی ها یک بخش ها کوچک به نام CENP-B Box وجود دارد که محل اتصال پروتئین سانترومری CENP-B می باشد.

در برخی از مواقع در یکی از این دو توالی تکراری ممکن است تفاوت هایی حاصل شود که همین تفاوت ها باعث ایجاد ساختار های تکراری با مرتبه بالاتر شود، به این معنا که مثلا ممکن است تفاوت ایجاد شده باعث ایجاد تکرار هایی از سه یا بیشتر از سه توالی تکراری متفاوت پشت سرهم بشود که به میزان زیادی تکرار شده اند.



α-Satellite sequence

توالی های αساتلایت می توانند به نوکلئوزوم های حاوی CENP-A متصل شوند و همچنین پروتئین های CENP-B می توانند به این توالی ها متصل شوند.

برخلاف مخمر نان در انسان و سایر یوکاریوت ها توالی ها نقش کافی برای تعیین کنندگی ساختار سانترومری ندارند. نه توالی های خاص مثل αساتلایت ها نه پروتئین های خاص مثل CENP-B برای تشکیل سانترومر کافی نمی باشند.

سازمان بندی سانترومر در برخی موجودات

- در مخمر نان سانترومر از نوع سانترومر نقطه ای می باشد، در این نوع سانترومر تنها یک کینتوکور موجود است که به یک ریزلوله دوکی متصل می شود.
- در شیزوساکارومایسس پومبه سانترومر شامل چند اتصال ریز لوله ای بوده که در ناحیه ای به اندازه ۳۵ تا ۱۱۰ هزار جفت باز خوشه بندی شده است. این بخش به صورت غیر تکراری می باشد. این نوع سانترومر از نوع منطقه ای یا Regional می باشد.
- سانترومر در انسان در ناحیه حدود ۴ مگابازی قرار می گیرد. نوع سانترومر از نوع منطقه ای یا Regional می باشد.
- سانترومر در کرم سی الگانس از نوع هولوسانتریک می باشد به این معنی در که ناحیه وسیعی از کروموزوم پراکنده شده است.

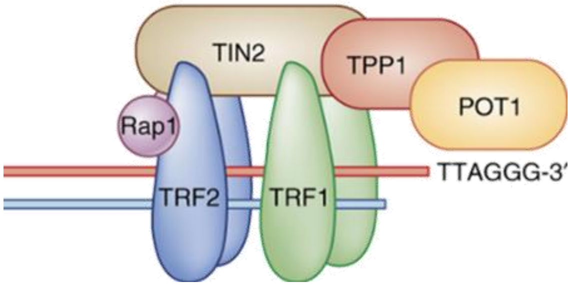
عنصر توالی همانندسازی کننده به صورت خودمختار (ARS- autonomously replicating sequence)

بخش های مشتق شده از مبداهای همانندسازی در ژنوم مخمرها می باشند.

- طول آن ها برابر با ۵۰ جفت باز می باشد.
- ناحیه ای غنی از AT دارند، که در آن یک توالی حفظ شده به طول ۱۱ جفت باز به همراه کپی هایی ناقص از آن وجود دارد.
- در این عناصر یک جایگاه اتصال برای یک فاکتور رونویسی و همچنین یک توالی برای اتصال origin recognition complex (ORC) یا کمپلکس شناسایی کننده مبدا همانندسازی وجود دارد. این کمپلکس شامل ۶ پروتئین می باشد که وظیفه آن شناسایی و اتصال به مبدا همانند سازی می باشد.

میزان سرعت چنگال های همانندسازی در کروموزوم های انسان مشخص کننده محل های شروع همانندسازی می باشد، این محل های شروع همانندسازی بخش هایی هستند که به داربست پروتئینی در ساختار کروماتین متصل می شوند. پس میزان سرعت چنگال های همانند سازی هم مشخص کننده محل های شروع همانندسازی هم طول قلمروهای کروماتینی می باشد.

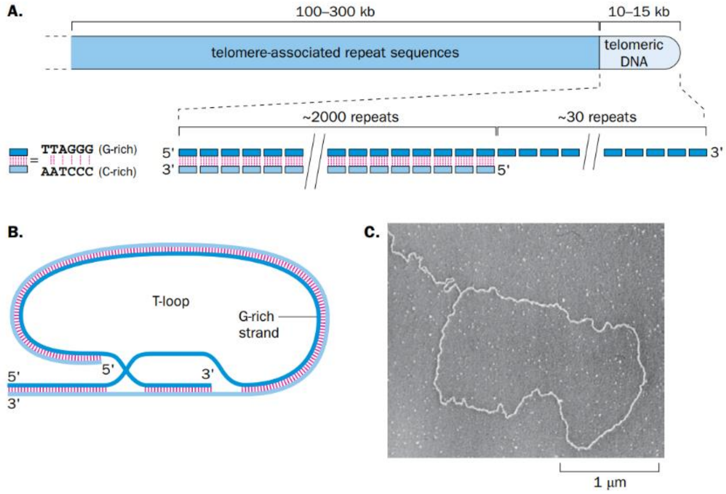
تلومر و تلومراز



تلومر بخش انتهایی در کروموزوم های یوکاریوتیک می باشد که کمپلکسی از پروتئین و هتروکروماتین می باشد. تلومر وظیفه حفظ ساختارهای درونی تر را برعهده دارد. و در هر تقسیم سلولی بخشی از آن از بین می رود. نقش حفاظتی تلومر به واسطه امکان ایجاد یک حلقه به سمت توالی های داخلی تر در این بخش می باشد.

نوکلئوزوم های موجود در بخش تلومر حاوی هیستون های اصلاح شده می باشند. این هیستون ها در تشکیل هتروکروماتین ساختاری تلومرها نقش دارند. تلومر در تمام مهره داران شامل توالی های تکراری TTAGGGG می باشد.

شلترین یا تلوزوم یک کمپلکس بزرگ پروتئینی می باشند که قدرت تشخیص و اتصال به توالی های تلومری را دارند. این ها شامل چند پروتئین مهم می باشند، پروتئین های TRF1,TRF2 که به توالی های TTAGGGG در بخش دورشته ای تلومر متصل می شوند و پروتئین POT1 که به همین توالی در بخش های تک رشته ای متصل می شود.



طول تلومر در انسان برابر با ۱۰ تا ۱۵ کیلوباز (شامل ۱۷۰۰ تا ۲۵۰۰ تکرار هگزانوکلئوتیدی) می باشد. در بخش مجاور تلومر به سمت بخش های داخلی کروموزوم ۱۰۰ تا ۳۰۰ کیلوباز توالی های ساب تلومریک تکراری وجود دارد که نقش شناخته شده ای نداشته و حفاظت شدگی کمتری در مقایسه با توالی تلومری دارند.

نتایج حذف تلومر از انتهای کروموزوم

۱) اتصال با سایر کروموزوم های دارای شکستگی
۲) شرکت در فرایند های نوترکیبی
۳) تجزیه شدن به علت فعالیت آنزیم های نوکلئازی

- مگس سرکه تنها یوکاریوتی است که تلومر در آن متشکل از واحدهای تکراری طویل تری از DNA می باشد.

در تلومرها به واسطه اینکه توانایی سنتز DNA در آخرین قطعه از رشته پیرو وجود ندارد پس یک بیرون زدگی از رشته پیشرو به صورت بیرون زدگی انتهای ´3 وجود دارد. این بیرون زدگی بین ۱۵۰ تا ۲۰۰ جفت باز (شامل ۳۰ تکرار هگزانوکلئوتیدی) می باشد و به سمت داخل چین خورده و ایجاد یک حلقه به نام T-loop می کند.

تلومراز:

یک DNAپلیمراز وابسته به RNA می باشد که در ساختمان آن دو بخش مهم وجود دارد:

Telomerase RNA-Component:TERC این جز دارای یک واحد تکراری از توالی می باشد که در بخش ´5 آن یک توالی مکمل هگزانوکلئوتید تلومری وجود دارد.

Telomerase Reverse Transcriptase:TERT بخش DNA پلیمراز وابسته به RNAی تلومراز می باشد.

- در اکثر سلول های بزرگسالان تلومراز غیر فعال می باشد پس در طی تقسیمات متوالی به ترتیب طول تلومر کاهش می یابد که این باعث روند پیری سلول ها می شود، سلول های زیر استثنا می باشند:
  - سلول های لاین زایشی
  - سلول های خونی
  - سلول های پوستی
  - سلول های روده ای
  - سلول های سرطانی (سلول های سرطانی با استراتژی های خاصی تلومراز را فعال می کنند)...