تنظیم همانندسازی *DNA*

هنوز چگونگی تنظیم همانندسازی *DNA* در سلول‌های مختلف معلوم نشده است. تا هنگامی که چگونگی القاء همانندسازی در سطح مولکولی مشخص نشود، جواب سوالات دیگر نیز امکان‌پذیر نخواهد بود و درک ما در همان حد ابتدایی باقی می‌ماند. امروزه بنظر می‌رسد که با شناخت چگونگی همانندسازی رشته رهبر میتوان به بعضی از سئوالات پاسخ گفت و ممکن است راههای کنترل همانندسازی *DNA* در مدت کوتاهی که سلول می‌تواند یک چرخه همانندسازی را انجام دهد معلوم شود. در یک چرخه همانندسازی تنها یک بار از نقطه شروع استفاده می‌گردد. ممکن است پروتئین خاصی که شبیه پروتئین *dnaA* کلی‌باسیل می‌باشد، بنحوی ساختمان *DNA* را تغییر دهد که نقطه شروع مجدداً نتواند برای همانند سازی مورد استفاده قرارگیرد و تا تغییرات فوق مجدد ا به حالت اولیه بازنگردند احتمال شروع همانندسازی وجود نخواهد داشت (تغییرات فوق می‌تواند شامل چرخه متیلاسیون – دمتیلاسیون باشد). هنوز دلایل کافی در مورد وجود مکانیسمی که سبب ماهیت شیمیایی نقطه شروع می‌شود به دست نیامده است.

بعضی از اطلاعات ما در این زمینه میتواند از چگونگی تنظیم همانندسازی پلاسمیدها به دست آید. همانندسازی *DNA* پلاسمید *ColE1* که در کلی‌باسیل وجود دارد از طریق بیوسنتز مولکول *RNA* تنظیم می‌شود. اگر *RNA* در جهت مخالف توالی *DNA* الگو ساخته شود (که معمولاً *RNA* پرایمر از روی آن ساخته می‌شود) از سنتز *DNA* به وسیله پرایمرهای *RNA* جلوگیری می‌گردد. به این نوع *RNA*ها که از جهت مخالف *DNA* رونویسی می‌گردند *Antisense RNA* گفته می‌شود. گفته شده که این *RNA* ها

با RNA های پرایمر پیوند هیدروژنی تشکیل می‌دهند و مانع شرکت آنها در بیوسنتز DNA مـــی‌شـــوند. هنوز مکانیسم عمل و نوع علامتی که سبب شروع عمل $Antisense\ \ RNA$ میگردد معلوم نشده است.

اطلاعات قابل توجهی از تنظیم همانندسازی را میتوان در مورد پلاسمیدهای یوکاریوت‌ها به دست آورد. DNA پلاسمید یوکاریوت‌ها در طول حیات سلول تنها یک بار همانندسازی می‌کند و طبعاً در ایـــن مورد باید مکانیسمی وجود داشته باشد که تنها نقطه شروع یک بار فعالیت داشته باشد. مطالعه چگونگی تنظیم همانندسازی ویروس پلاپیلومای گاوی (BPV) نیز در این مورد می‌تواند راهگشا باشـــد، چـــرا کـــه همانندسازی پلاسمید کنترل شده است و تعداد مولکول‌های DNA پلاسمید به طور هماهنگ بـــا تعـــداد کروموزوم‌های سلول میزبان تنظیم می‌شوند.

آیا غشاء در همانندسازی DNA و جدا شدن آن نقش دارد؟

هنوز معلوم نشده است که چگونه در هنگام تقسیم سلولی در هر یک از سلول‌هـــای دختـــر یـــک نسخه از کروموزوم‌های مادری قرار می‌گیرد. ممکن است بین غشاءهای سلول و هسته و یکـــی از نقـــاط کروموزومی رابطه‌ای وجود داشته باشد ولی علیرغم تحقیقات زیـــاد هنـــوز شـــواهدی در مـــورد اتـــصال کروموزوم به غشاء وجود ندارد. برعکس شواهد موجود نشان می‌دهد کـــه در هـــیچ‌یـــک از فرآینـــدهای همانندسازی وجود غشاء سلولی الزامی نیست. ولی این بدان معنی نیست که اتصال اختصاصی غشاء در سلول و DNA به هیچ وجه وجود ندارد. تا کنون به علت دشواری جداسازی اجزاء غشاء سلولی از دیگـــر اجزاء سلولی بسیاری از سئوالات در این زمینه بی‌جواب مانده است.

در سلول‌های یوکاریوتی آنزیم‌های پلیمراز اختصاصی متعددی وجود دارند

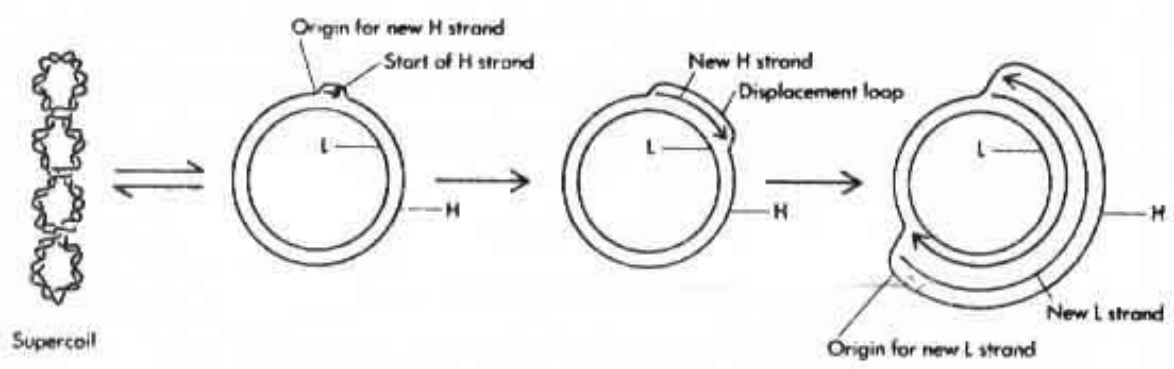
اخیراً تلاش گسترده‌ای برای شناخت جزئیات همانندسازی DNA یوکاریوتی بعمل آمده است. در کلیه سلول‌های فوق سه نوع آنزیم DNA پلیمراز (α، β و γ)وجود دارند (جدول).

جدول : DNA پلیمرازهای α و β و γ در سلول‌های یوکاریوت

	α	β	γ
جایگاه	هسته	هسته	میتوکندری
عمل	همانندسازی DNA	ترمیم	همانندسازی DNA میتوکندری
وزن مولکولی	۱۲۰ – ۲۲۰	۳۰ – ۵۰	۱۵۰ – ۳۰۰

آنزیم DNA پلیمراز آلفا که مسئولیت اصلی سنتز DNA را بعهده دارد مانند DNA پلیمراز III باکتریها عمل می‌کند. این آنزیم نیز مانند همتای خود در باکتری به صورت هولوآنزیمی می‌باشد که از چند پلی‌پپتید تشکیل شده است. وزن مولکول هولوآنزیم فوق ۲۲۰ کیلودالتون می‌باشد. بزرگترین پلی‌پپتید این مجموعه آنزیمی که وزن مولکولی آن ۱۵ کیلودالتون است دارای فعالیت پلیمرازی می‌باشد. هنوز همتای DNA پلیمراز I باکتری‌ها در سلول‌های یوکاریوتی یافت نشده است. بنظر می‌رسد که DNA پلیمراز دلتا (δ) که از سلول‌های تیموس گوساله تخلیص شده است دارای فعالیت شبه پلیمراز I باشد. اگر چه گمان می‌رود که DNA پلیمراز بتا در امر ترمیم DNA دخیل باشد ولی هنوز عمل آن معلوم نشده است. در مورد DNA پلیمراز گاما اطلاعات بیشتری در دست می‌باشد. این آنزیم در میتوکندری (و یا شاید کلروپلاست) وجود دارد و مسئول همانندسازی DNA آن است. نحوه عمل این آنزیم به این صورت می‌باشد که ابتدا یک رشته از مارپیچ مضاعف را همانندسازی می‌کند (رشته H شکل

زیر) و موقعی که همانندسازی آن به نیمه رسید همانندسازی رشته دیگر (رشته L) آغاز می‌شود. همان‌گونه که انتظار می‌رود آنزیم توپوایزومراز وجود در میتوکندری با قطع و وصل مجدد مولکول DNA پیچهای زاید حاصل از همانندسازی را برطرف می‌کند و سبب جدا شدن رشته‌های دختر از یکدیگر می‌شود.



همانندسازی مولکول DNA میتوکندری. ابتدا همانندسازی رشته H آغاز می‌شود. زمانی که سنتز از روی رشته H به نیمه راه رسید همانندسازی از رشته L نیز آغاز می‌گردد.

ایجاد شرایط خارج سلولی جهت همانندسازی DNA ویروس $SV40$

برای مطالعه چگونگی همانندسازی سلول‌های یوکاریوتی و بررسی نقش آنزیم‌های مختلف در آن لازم است روشهایی که برای مطالعه همانندسازی DNA کلی‌باسیل مورد استفاده قرار می‌گیرند بکار گرفته شوند. پیشرفت اصلی شناسایی نحوه همانندسازی کلی‌باسیل با بکارگیری DNAهای ویروسی و پلاسمید کلی‌باسیل که خصوصیات شناخته شده‌ای دارند حاصل شد. برای مطالعه همانندسازی سلول‌های یوکاریوتی نیز بررسی آدنوویروسهای آنها کمک موثری می‌کند. اگر چه مکانیسم همانندسازی ویروس تنها جابجایی و همانندسازی مرحله‌ای است و با همانندسازی کروموزوم‌های یوکاریوتی که از

طریق ایجاد حباب صورت می‌گیرد متفاوت است معهذا میتوان از آنها به عنوان مدل استفاده کرد. در آدنوویروس‌ها آنتی‌ژن T ویروس $SV40$ که به وسیله ژن ویروسی بیان می‌شود برای همانندسازی لازم است بدین ترتیب که این آنتی‌ژن با اتصال به چند نقطه اطراف نقطه شروع عمل خود را انجام می‌دهد. مطالعه دقیق اجزاء سیستم فوق میتواند ترکیب کامل هولوآنزیم پلیمراز آلفا را مشخص کند. این آنزیم تقریباً سنتز تمامی DNA را بعهده دارد و در آینده انتظار می‌رود اطلاعات بیشتری در مورد چگونگی سنتز پرایمرهای RNA در رشته‌های رهبر و پیرو و نیز نقش توپوایزومرازها به دست آید. درک نقش انواع هیستونها در طول همانندسازی موضوع جالب دیگری است. اطلاعات موجود نشان می‌دهد که در حین همانندسازی آرایش نوکلئوزومی بهم نمی‌خورد. همان‌گونه که در فصول بعد خواهیم دید پروتئین‌های تشکیل‌دهنده نوکلئوزوم در حین همانندسازی تقسیم نمی‌شوند بلکه به یکی از زنجیره‌ها متصل باقی می‌مانند. در خاتمه با مطالعه عمل آنتی‌ژن T در القاء همانندسازی DNA ویروس $SV40$ چگونگی کنترل نقاط شروع متعدد کروموزوم‌های یوکاریوتی مورد بررسی قرار می‌گیرد. اگر چه درک مکانیسم‌های فوق براحتی ممکن نیست ولی این موضوع می‌تواند اطلاعاتی در مورد چگونگی تنظیم رشد سلولی به دست بدهد.