

विभाग: बी.एससी जैव प्रौद्योगिकी

वर्ष²: वर्ष

पेपर: बुनियादी आणविक जीव विज्ञान

इकाई: 1 1.1 जीनोम संगठन

जीनोम क्या है?

- **जीन** : जीन डीएनए का एक विशिष्ट भाग होता है जो किसी विशेष प्रोटीन को बनाने के निर्देश देता है। यह किसी रसोई की किताब में दिए गए निर्देश या नुस्खे जैसा है।
- **जीनोम** : जीनोम किसी जीव में मौजूद सभी डीएनए (सभी जीन सहित) का पूरा समूह होता है। यह एक पूरी कुकबुक की तरह है जिसमें सभी व्यंजन विधियाँ होती हैं।
- **जीन** = एक निर्देश (डीएनए का भाग)
- **जीनोम** = सभी निर्देश (सभी डीएनए)

मानव जीनोम

- ~3.2 बिलियन बेस पेयर
- ~20,000–25,000 प्रोटीन-कोडिंग जीन
- केवल ~1.5% प्रोटीन के लिए कोड करता है
- शेष: नियामक अनुक्रम, इंद्राँ और गैर-कोडिंग डीएनए

यूकेरियोट्स में जीनोम संगठन

- डीएनए हिस्टोन प्रोटीन के चारों ओर लिपटा रहता है और क्रोमेटिन बनाता है।
- गैर-कोडिंग क्षेत्रों (इंद्राँ , इंटरजेनिक अनुक्रम) द्वारा अलग किया जाता है।
- एक्सॉन : कोडिंग अनुक्रम.
- इंद्राँ : जीन के भीतर गैर-कोडिंग अनुक्रम।
- डीएनए (डीऑक्सीराइबोन्यूक्लिक एसिड) एक द्वि-रज्जुकीय, कुंडलित अणु है जो सभी ज्ञात जीवों की वृद्धि, विकास, कार्यप्रणाली और प्रजनन में प्रयुक्त आनुवंशिक निर्देशों को वहन करता है।
- ए शर्करा-फॉस्फेट रीढ़ (डीऑक्सीराइबोज शर्करा + फॉस्फेट समूह)
- चार नाइट्रोजनी क्षार:
 - एडेनिन (A)
 - थाइमिन (T)
 - साइटोसिन (C)

- गुआनिन (G)

(1) A, T के साथ युग्म बनाता है (2 हाइड्रोजन बंधों के माध्यम से)

(2) C, G के साथ युग्म बनाता है (3 हाइड्रोजन बंधों के माध्यम से)

2. जीन (जीन)

परिभाषा

जीन डीएनए का एक छोटा सा भाग होता है जिसमें प्रोटीन या आरएनए बनाने के निर्देश होते हैं। यह आनुवंशिकता की मूल इकाई है।

प्रत्येक जीन गुणसूत्र पर स्थित होता है और आमतौर पर इसमें शामिल होते हैं:

- प्रमोटर (अभिव्यक्ति को नियंत्रित करता है)
- कोडिंग क्षेत्र (एक्सॉन और इंट्रॉन शामिल हैं)
- टर्मिनेटर (प्रतिलेखन के अंत का संकेत)

जीन निम्नलिखित माध्यम से अभिव्यक्त होते हैं:

- प्रतिलेखन (डीएनए → एमआरएनए)
- अनुवाद (mRNA → प्रोटीन)

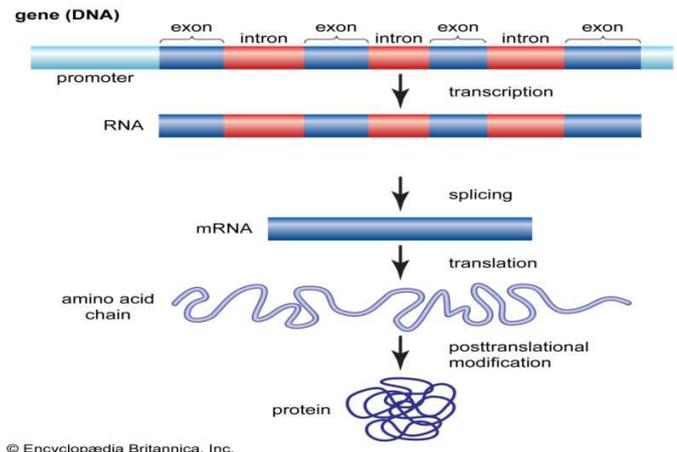
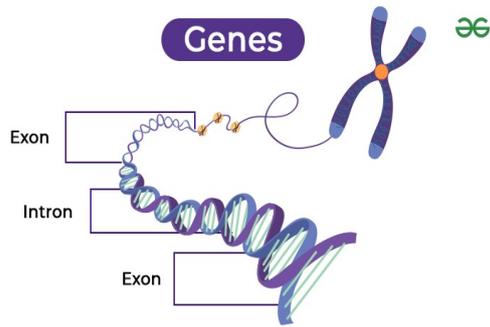
स्थान

- जीन कोशिका के केन्द्रक के अन्दर गुणसूत्रों पर पाए जाते हैं।
- मनुष्यों में लगभग 20,000 से 25,000 जीन होते हैं।

समारोह

- जीन किसी जीव के गुणों (जैसे आंखों का रंग, ऊंचाई) को नियंत्रित करते हैं।
- वे शरीर की वृद्धि, विकास और कार्यप्रणाली में मदद करते हैं।
- जीन माता-पिता से बच्चों में स्थानांतरित होते हैं।

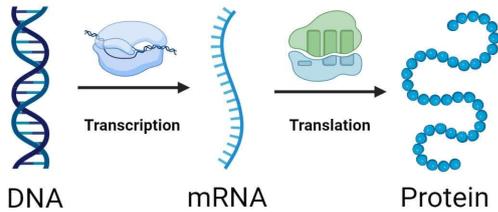
जीन की संरचना



© Encyclopædia Britannica, Inc.

- प्रमोटर : जीन को शुरू करता है
- एक्सॉन : कोडिंग भाग
- इंद्रॉन : गैर-कोडिंग भाग (केवल यूकेरियोट्स में)
- टर्मिनेटर : जीन को समाप्त करता है

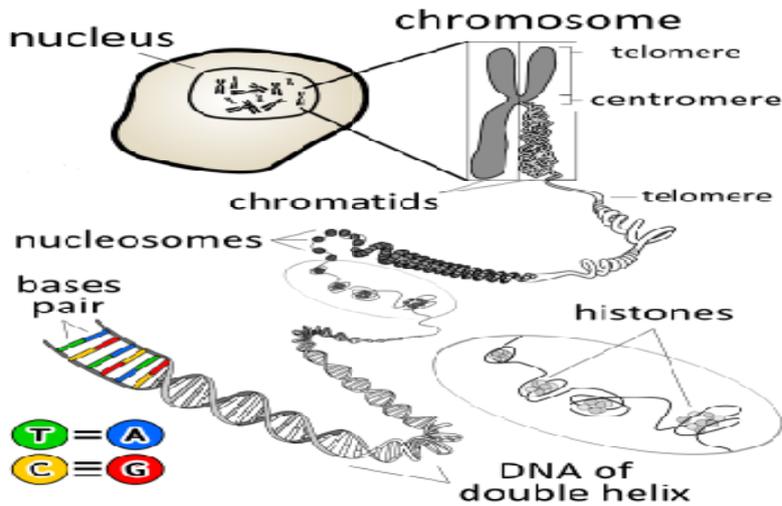
Gene Expression



1. प्रतिलेखन - डीएनए को mRNA में कॉपी किया जाता है
2. अनुवाद - mRNA का उपयोग प्रोटीन बनाने के लिए किया जाता है

जीन के प्रकार

- संरचनात्मक जीन - प्रोटीन बनाते हैं
 - नियामक जीन - अन्य जीनों को नियंत्रित करते हैं
 - गैर-कोडिंग जीन - आरएनए बनाते हैं, प्रोटीन नहीं
3. क्रोमोसोम (गुणसूत्र)



गुणसूत्र कोशिकाओं के केंद्रक में पाए जाने वाले धागे जैसी संरचनाएं हैं।

- डीएनए और प्रोटीन से बना है।
- जीन्स ले जाएं, जो प्रोटीन बनाने के लिए निर्देश हैं।
- मनुष्य में 46 गुणसूत्र (23 जोड़े) होते हैं।

गुणसूत्रों के कार्य

1. आनुवंशिक जानकारी ले जाना
 - गुणसूत्र वृद्धि और विकास के लिए आवश्यक सभी आनुवंशिक जानकारी संग्रहित करते हैं।
2. गुण आगे बढ़ाएँ
 - वे माता-पिता से संतानों में आनुवंशिक गुण स्थानांतरित करते हैं।
3. कोशिका विभाजन में सहायता
 - सुनिश्चित करें कि कोशिका विभाजन के दौरान डीएनए की सटीक प्रतिलिपि बनाई जाए और उसे विभाजित किया जाए।
4. नियंत्रण कक्ष गतिविधियाँ
 - जीन गतिविधि को नियंत्रित करके, गुणसूत्र कोशिका कार्यों को विनियमित करते हैं।

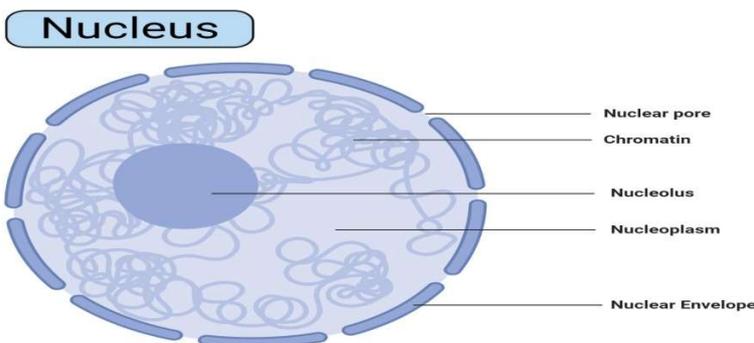
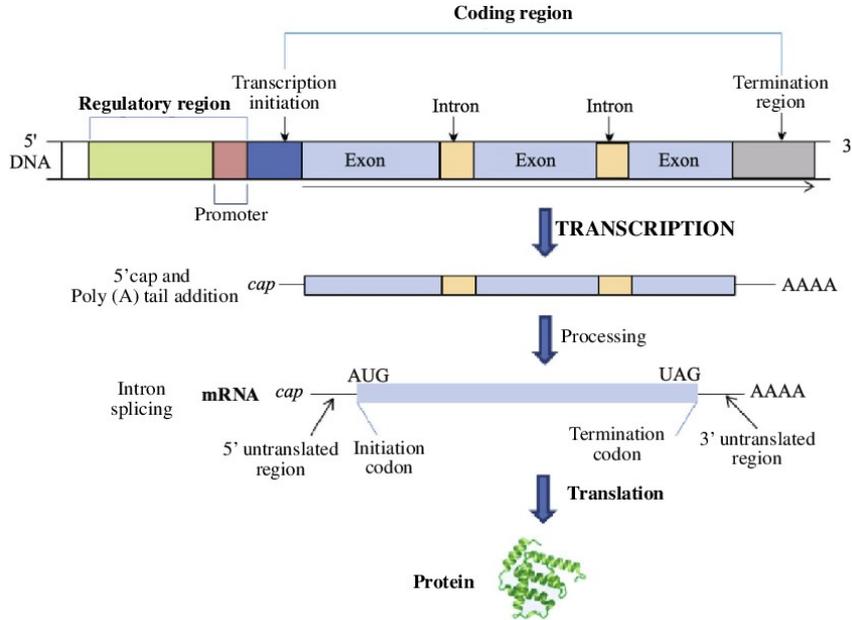


Figure: Nucleus, Image Copyright © Sagar Aryal, www.microbenotes.com

जीन की शारीरिक रचना

5' - [प्रमोटर] - [एक्सॉन1] - [इंट्रोन] - [एक्सॉन2] - [एक्सॉन3] - [टर्मिनेटर] - 3'



जीन की शारीरिक रचना

जीन क्या है?

जीन डीएनए का एक खंड है जिसमें एक विशिष्ट प्रोटीन या कार्यात्मक आरएनए बनाने के निर्देश होते हैं।

जीन की मूल संरचना / भाग

1. नियामक क्षेत्र

क. एन्हांसर और साइलेंसर

- जीन से पहले या बाद में पाया जाता है।
- प्रवर्धक जीन अभिव्यक्ति को बढ़ाते हैं।
- साइलेंसर जीन अभिव्यक्ति को कम करते हैं।
- वे नियंत्रित करते हैं कि जीन कब और कितना अभिव्यक्त होता है।

ख. प्रमोटर क्षेत्र

- जीन के आरंभ में पाया जाता है।

- वह स्थान जहाँ आरएनए पॉलीमरेज़ प्रतिलेखन प्रारंभ करने के लिए बंधता है।
- यूकेरियोट्स में अक्सर एक TATA बॉक्स होता है।

2. ट्रांसक्रिप्शन प्रारंभ स्थल (TSS)

- वह सटीक बिंदु जहाँ आरएनए पॉलीमरेज़ आरएनए बनाने के लिए डीएनए की प्रतिलिपि बनाना शुरू करता है।
- जीन की शुरुआत को चिह्नित करता है .

3. 5' अनूदित क्षेत्र (5' UTR)

- प्रमोटर और प्रारंभ कोडॉन के बीच का क्षेत्र .
- प्रोटीन में अनुवादित नहीं.
- mRNA स्थिरता और राइबोसोम बंधन में मदद करता है ।

4. कोडिंग क्षेत्र

क. प्रारंभ कोडॉन (AUG)

- पहला कोडॉन जो अनुवाद की शुरुआत का संकेत देता है ।
- मेथियोनीन (अधिकांश प्रोटीनों में प्रथम अमीनो एसिड) के लिए कोड ।

ख. एक्सॉन

- जीन के अनुक्रम को कोड करना ।
- अंतिम mRNA में बने रहें .
- प्रोटीन में अनुवादित.

सी. इंट्रॉन

- एक्सॉन के बीच गैर-कोडिंग अनुक्रम .
- आरएनए स्प्लिसिंग के दौरान हटाया गया .
- यूकेरियोटिक जीन में मौजूद है .

5. स्टॉप कोडॉन (UAA, UAG, UGA)

- अनुवाद के अंत का संकेत देता है .
- किसी भी अमीनो एसिड के लिए कोड नहीं करता है।

6. 3' अनूदित क्षेत्र (3' UTR)

- स्टॉप कोडॉन के बाद पाया गया .
- प्रोटीन में अनुवादित नहीं.
- mRNA स्थिरता , परिवहन और विनियमन के लिए महत्वपूर्ण है ।

7. टर्मिनेटर अनुक्रम

- आरएनए पॉलीमरेज़ को प्रतिलेखन रोकने के लिए कहता है।
- जीन के अंत को चिह्नित करता है।

सार तालिका

| जीन का हिस्सा | समारोह |
|------------------------------|---|
| एन्हांसर/साइलेंसर | जीन अभिव्यक्ति को विनियमित करें |
| प्रमोटर | प्रतिलेखन के लिए प्रारंभ साइट |
| प्रतिलेखन प्रारंभ स्थल (TSS) | आरएनए संश्लेषण कहाँ से शुरू होता है |
| 5' यूटीआर | प्रोटीन में कोडित नहीं, बल्कि अनुवाद को नियंत्रित करता है |
| प्रारंभ कोडॉन (AUG) | अनुवाद शुरू करता है, मेथियोनीन को कोड करता है |
| एक्सॉनों | कोडिंग क्षेत्र, प्रोटीन में अनुवादित |
| इंट्रोन्स | गैर-कोडिंग क्षेत्र, स्प्लिसिंग के दौरान हटा दिए गए |
| स्टॉप कोडॉन | प्रोटीन संश्लेषण समाप्त करता है |
| 3' यूटीआर | mRNA स्थिरता और विनियमन को प्रभावित करता है |
| टर्मिनेटर | प्रतिलेखन समाप्त |

परीक्षा के लिए मुख्य बिंदु

- जीन में कोडिंग (एक्सॉन) और नॉन-कोडिंग (इंट्रॉन , यूटीआर) दोनों भाग होते हैं।
- आरएनए पॉलीमरेज़ प्रमोटर से टर्मिनेटर तक जीन को पढ़ता है।
- जीन की संरचना सही प्रतिलेखन और अनुवाद सुनिश्चित करती है।
- यूकेरियोट्स में जीन इंट्रॉन और एक्सॉन के साथ अधिक जटिल होते हैं।
- जीन के किसी भी भाग में उत्परिवर्तन जीन अभिव्यक्ति या प्रोटीन कार्य को प्रभावित कर सकता है।

प्रोकैरियोट्स और यूकेरियोट्स की जीन संरचना

प्रोकैरियोट्स की जीन संरचना

1. प्रोकैरियोट्स का परिचय:

प्रोकैरियोट्स एककोशिकीय जीव होते हैं जिनमें झिल्ली से घिरे केंद्रक और कोशिकांग नहीं होते। इनका आनुवंशिक पदार्थ आमतौर पर न्यूक्लियोइड नामक क्षेत्र में स्थित होता है। उदाहरण: एस्चेरिचिया कोलाई (ई. कोलाई), बैसिलस सबटिलिस।

2. प्रोकैरियोटिक जीनोम की विशेषताएं:

| विशेषता | विवरण |
|-----------------|--|
| डीएनए आकार | वृत्ताकार द्वि-रज्जुक डीएनए |
| नाभिक | कोई वास्तविक नाभिक नहीं (न्यूक्लियोइड होता है) |
| हिस्टोन प्रोटीन | अनुपस्थित (अधिकांश बैक्टीरिया में) |
| इंट्रोन्स | दुर्लभ या अनुपस्थित |
| जीन घनत्व | उच्च (जीन कसकर पैक होते हैं) |
| नियामक अनुक्रम | यूकेरियोट्स की तुलना में छोटा और सरल |

3. प्रोकैरियोटिक जीन संरचना के प्रमुख घटक:

A. प्रमोटर क्षेत्र

- कार्य: प्रतिलेखन आरंभ करना।
 - सिग्मा फैक्टर की मदद से आरएनए पॉलीमरेज़ द्वारा पहचाना जाता है।
 - इसमें दो प्रमुख अनुक्रम शामिल हैं:
 - 10 क्षेत्र (प्रिन्नॉव बॉक्स) : TATAAT
 - 35 क्षेत्र : TTGACA
-

B. कोडिंग क्षेत्र (संरचनात्मक जीन)

- इसमें ओपन रीडिंग फ्रेम (ओआरएफ) होता है, जो प्रोटीन को एनकोड करता है।
- प्रारंभ कोडोन आमतौर पर AUG होता है।
- जीन अक्सर ऑपेरॉन (एक साथ प्रतिलेखित जीनों का समूह) में व्यवस्थित होते हैं।

C. टर्मिनेटर क्षेत्र

- प्रतिलेखन के अंत का संकेत देता है।
 - दो मुख्य प्रकार:
 - रो-स्वतंत्र टर्मिनेटर : एक हेयरपिन लूप बनाता है जिसके बाद U-समृद्ध अनुक्रम होता है।
 - Rho-आश्रित टर्मिनेटर : प्रतिलेखन को रोकने के लिए Rho प्रोटीन की आवश्यकता होती है।
-

4. ऑपेरॉन मॉडल - प्रोकैरियोट्स के लिए अद्वितीय

ऑपेरॉन क्या है ?

ऑपेरॉन डीएनए की एक कार्यात्मक इकाई है जिसमें एक एकल प्रमोटर के नियंत्रण में जीनों का एक समूह होता है। यह उन जीनों की समन्वित अभिव्यक्ति की अनुमति देता है जो संबंधित कार्यों वाले प्रोटीनों को एनकोड करते हैं।

उदाहरण: लैक ऑपेरॉन (ई. कोलाई)

| अवयव | समारोह |
|-----------------------|---|
| प्रमोटर | वह स्थान जहाँ आरएनए पोलीमरेज़ बंधता है |
| ऑपरेटर | नियामक क्षेत्र; एक दमनकर्ता द्वारा बाध्य किया जा सकता है |
| संरचनात्मक जीन | lacZ , lacY , lacA – लैक्टोज चयापचय में शामिल |
| रिप्रेसर जीन (lacI) | एक प्रोटीन उत्पन्न करता है जो प्रतिलेखन को बाधित कर सकता है |

लैक ऑपेरॉन प्रेरित है : यह लैक्टोज की उपस्थिति में चालू हो जाता है।

5. प्रोकैरियोट्स में जीन के प्रकार:

| प्रकार | विवरण |
|----------------|--|
| संरचनात्मक जीन | प्रोटीन/एंजाइम को एनकोड करें |
| नियामक जीन | संरचनात्मक जीन की अभिव्यक्ति को नियंत्रित करें |

प्रकार

विवरण

हाउसकीपिंग जीन हमेशा व्यक्त, अस्तित्व के लिए आवश्यक

विषाणु जीन रोगजनक बैक्टीरिया में पाया जाता है, रोग पैदा करने में मदद करता है

प्रतिरोधी जीन एंटीबायोटिक दवाओं के प्रति प्रतिरोध प्रदान करना (अक्सर प्लास्मिड पर)

6. प्लास्मिड - अतिरिक्त-गुणसूत्रीय डीएनए

- परिभाषा: छोटे, गोलाकार, दोहरे-रज्जुक वाले डीएनए अणु।
- गुणसूत्र डीएनए से स्वतंत्र प्रतिकृति।
- अक्सर एंटीबायोटिक प्रतिरोध जीन, विष जीन आदि होते हैं।
- आनुवंशिक इंजीनियरिंग (वेक्टर) में उपयोग किया जाता है।

7. प्रोकैरियोट्स में प्रतिलेखन और अनुवाद:

विशेषता

विवरण

युग्मित प्रक्रिया प्रतिलेखन और अनुवाद एक साथ होते हैं

mRNA प्रकार पॉलीसिस्ट्रॉनिक (एक mRNA अनेक प्रोटीनों के लिए कोड करता है)

mRNA प्रसंस्करण न्यूनतम या कोई नहीं (कोई स्प्लिसिंग नहीं, कोई 5' कैप नहीं, कोई पॉली-ए टेल नहीं)

8. सारांश चार्ट:

अवयव

प्रोकैरियोटिक विशेषता

जीनोम वृत्ताकार, सघन, अधिकतर कोडिंग

इंट्रोन्स अनुपस्थित या बहुत दुर्लभ

ऑपेरॉन वर्तमान (जैसे, लाख, टीआरपी ऑपेरॉन)

प्रमोटर -10 (प्रिन्नो बॉक्स), -35 अनुक्रम

प्रतिलेखन और अनुवाद कोशिकाद्रव्य में एक साथ पाए जाते हैं

अवयव

प्रोकैरियोटिक विशेषता

विनियमन

अधिकतर ट्रांस्क्रिप्शनल स्तर पर

यूकेरियोटिक की जीन संरचना

1. यूकेरियोटिक जीन का परिचय

यूकेरियोट्स में झिल्ली-बद्ध नाभिक वाले जीव शामिल हैं जैसे पौधे, जानवर, कवक और प्रोटिस्ट। उनके जीन नाभिक के अंदर रैखिक गुणसूत्रों पर स्थित होते हैं, और जीन अभिव्यक्ति जटिल और कड़ाई से विनियमित होती है।

2. यूकेरियोटिक जीन संरचना की मुख्य विशेषताएं

| विशेषता | विवरण |
|--------------------|--|
| गुणसूत्रों | रेखीय, डीएनए हिस्टोन प्रोटीन के चारों ओर लिपटा हुआ |
| हिस्टोन | न्यूक्लियोसोम (क्रोमेटिन संरचना) में पैकेज करने में सहायता करें |
| इंट्रॉन और एक्सॉन | जीन में कोडिंग (एक्सॉन) और नॉन-कोडिंग (इंट्रॉन) दोनों भाग होते हैं |
| मोनोसिट्रोनिक mRNA | एक mRNA आमतौर पर केवल एक प्रोटीन के लिए कोड करता है |
| आरएनए प्रसंस्करण | इसमें स्प्लिसिंग, 5' कैपिंग और 3' पॉलीएडेनिलेशन शामिल हैं |

3. यूकेरियोटिक जीन के महत्वपूर्ण घटक

A. नियामक अनुक्रम (प्रतिलेखन शुरू होने से पहले)

| अवयव | समारोह |
|----------------|---|
| प्रमोटर | वह स्थान जहाँ RNA पॉलीमरेज़ II बंधता है (TATA बॉक्स ~25 bp अपस्ट्रीम में होता है) |
| वर्धक | दूरस्थ डीएनए अनुक्रम जो प्रतिलेखन दर को बढ़ाते हैं |
| साइलेंसर डीएनए | क्षेत्र जो जीन अभिव्यक्ति को दबाते हैं |
| रोधक | पड़ोसी जीनों के प्रवर्धकों और प्रवर्तकों के बीच अंतःक्रिया को अवरुद्ध करें |

बी. कोडिंग क्षेत्र

- एक्सॉन (कोडिंग अनुक्रम) और इंट्रॉन (गैर-कोडिंग अनुक्रम) शामिल हैं।
 - प्री-एमआरएनए में लिप्यंतरित किया जाता है, जिसे बाद में परिपक्व एमआरएनए में संसाधित किया जाता है।
 - ओपन रीडिंग फ्रेम (ओआरएफ) एक स्टार्ट कोडॉन (एयूजी) से शुरू होता है और एक स्टॉप कोडॉन (यूएए, यूएजी, यूजीए) के साथ समाप्त होता है।
-

C. समाप्ति क्षेत्र

- प्रतिलेखन के अंत का संकेत .
 - इसमें अक्सर उचित mRNA विभाजन और पॉली-ए टेल के जोड़ के लिए पॉलीएडेनिलेशन सिग्नल (AAUAAA) होता है।
-

4. mRNA प्रसंस्करण (पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल संशोधन)

| कदम | विवरण |
|---------------------|---|
| 5' कैपिंग | 5' सिरे पर 7-मेथिलगुआनोसिन कैप जोड़ने से mRNA स्थिरता और राइबोसोम बंधन में मदद मिलती है |
| स्प्लिसिंग | स्प्लिसियोसोम द्वारा इंट्रॉन को हटाना और एक्सॉन को जोड़ना |
| वैकल्पिक स्प्लिसिंग | एक एकल जीन एक्सॉन को पुनर्व्यवस्थित करके कई प्रोटीन उत्पन्न कर सकता है |
| 3' पॉलीएडेनिलेशन | स्थिरता और परमाणु निर्यात के लिए पॉली-ए टेल (~100-250 ए) का जोड़ |

5. यूकेरियोटिक और प्रोकैरियोटिक जीन के बीच अंतर

| विशेषता | यूकैरियोसाइटों | प्रोकैरियोसाइटों |
|-------------|-----------------------|---------------------|
| डीएनए फॉर्म | रैखिक, क्रोमेटिन-बद्ध | परिपत्र |
| इंट्रोन्स | उपस्थित | दुर्लभ या अनुपस्थित |
| mRNA प्रकार | मोनोसिट्रोनिक | पॉलीसिट्रोनिक |

| विशेषता | यूकैरियोसाइटों | प्रोकैरियोसाइटों |
|---|---------------------|-----------------------|
| आरएनए प्रसंस्करण विस्तृत (स्प्लिसिंग, कैपिंग, टेलिंग) | न्यूनतम या कोई नहीं | |
| प्रतिलेखन स्थान | नाभिक | कोशिका द्रव्य |
| प्रतिलेखन/अनुवाद | अलग किए | युग्मित (एक साथ घटित) |

6. यूकेरियोटिक जीन के कार्यात्मक प्रकार

| जीन प्रकार | समारोह |
|-----------------------|---|
| प्रोटीन-कोडिंग जीन | प्रोटीन के लिए एनकोड करें |
| आरआरएनए / टीआरएनए जीन | अनुवाद में शामिल गैर-कोडिंग आरएनए |
| miRNA / siRNA जीन | जीन विनियमन (आरएनए हस्तक्षेप मार्ग) में शामिल |
| स्यूडोजेन्स | जीन के दोषपूर्ण या निष्क्रिय संस्करण |

7. इंट्रॉन और एक्सॉन का महत्व

- **एक्सॉन** : प्रोटीन संश्लेषण के लिए अमीनो एसिड को एनकोड करते हैं।
- **इंट्रॉन** : यद्यपि गैर-कोडिंग, वे:
 - वैकल्पिक स्प्लिसिंग की अनुमति दें
 - नियामक तत्व शामिल करें
 - विकासवादी अनुकूलन में शामिल हो सकता है

8. क्रोमेटिन संरचना और जीन विनियमन

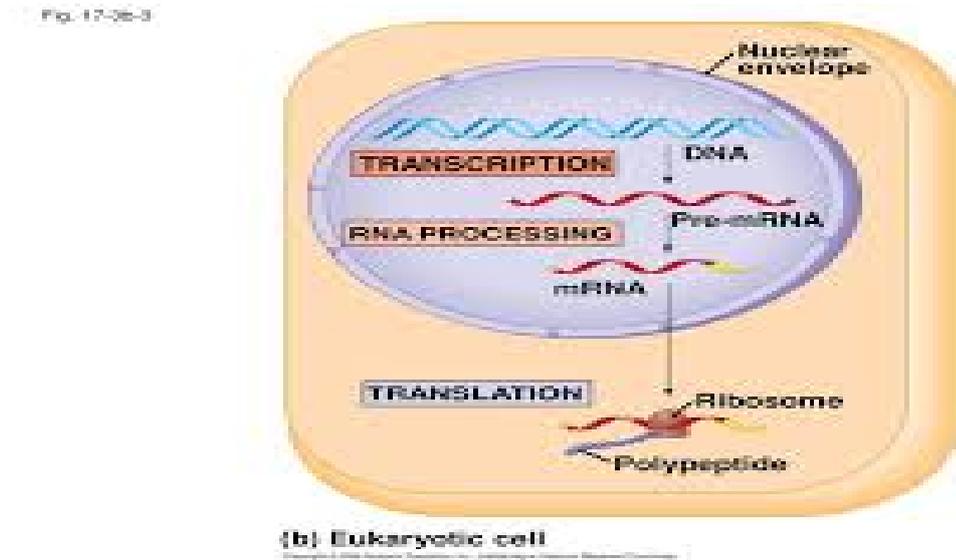
- डीएनए हिस्टोन → **न्यूक्लियोसोम** → क्रोमेटिन में पैक होकर लिपटा होता है
- दो रूप:
 - **यूक्रोमैटिन** : शिथिल रूप से पैक, सक्रिय रूप से प्रतिलेखित
 - **हेटेरोक्रोमैटिन**: सघन रूप से पैक, अधिकांशतः निष्क्रिय
- **एपिजेनेटिक विनियमन** : मिथाइलेशन और हिस्टोन संशोधन डीएनए अनुक्रम को बदले बिना जीन अभिव्यक्ति को प्रभावित करते हैं।

आनुवंशिक जानकारी का प्रवाह

आनुवंशिक सूचना का प्रवाह, जिसे अक्सर आणविक जीव विज्ञान के केंद्रीय सिद्धांत द्वारा वर्णित किया जाता है, यह रेखांकित करता है कि डीएनए में संग्रहीत आनुवंशिक निर्देश किस प्रकार कार्यात्मक उत्पादों, मुख्य रूप से प्रोटीन में परिवर्तित होते हैं।

इस प्रक्रिया में तीन मुख्य चरण शामिल हैं: प्रतिकृति, प्रतिलेखन और अनुवाद।

डीएनए प्रोटीन में कैसे बदलता है? केंद्रीय सिद्धांत



1. प्रतिकृति: डीएनए, वह अणु जो आनुवंशिक जानकारी का वहन करता है, अपनी प्रतिकृति बनाकर समान प्रतियाँ बनाता है। इससे यह सुनिश्चित होता है कि कोशिका विभाजन (माइटोसिस या मेयोसिस) के दौरान प्रत्येक नई कोशिका को आनुवंशिक निर्देशों का एक पूरा सेट प्राप्त हो।

2. प्रतिलेखन: डीएनए में कूटबद्ध आनुवंशिक जानकारी एक संदेशवाहक आरएनए (एमआरएनए) अणु में प्रतिलेखित होती है। इस प्रक्रिया में एक एंजाइम, आरएनए पॉलीमरेज़, शामिल होता है, जो डीएनए अनुक्रम को पढ़ता है और एक पूरक आरएनए प्रतिलिपि बनाता है। फिर एमआरएनए इस आनुवंशिक कोड को नाभिक (यूकैरियोटिक कोशिकाओं में) से बाहर निकालकर कोशिकाद्रव्य में ले जाता है।

3. अनुवाद: mRNA अणु राइबोसोम तक जाता है, जहाँ इसका आनुवंशिक कोड अमीनो अम्लों के एक विशिष्ट अनुक्रम में अनुवादित होता है। स्थानांतरण RNA (tRNA) अणु mRNA अनुक्रम के आधार पर उपयुक्त अमीनो अम्लों को राइबोसोम तक पहुँचाते हैं, और ये अमीनो अम्ल आपस में जुड़कर एक पॉलीपेप्टाइड श्रृंखला बनाते हैं, जो एक क्रियाशील प्रोटीन में बदल जाती है।

आणविक जीवविज्ञान का केंद्रीय सिद्धांत - GeeksforGeeks

संक्षेप में, डीएनए प्रतिकृति आनुवंशिक जानकारी की निरन्तरता सुनिश्चित करती है, जबकि अनुलेखन और अनुवाद, कोशिका के मुख्य कार्यकर्ता प्रोटीन बनाने के लिए उस जानकारी को व्यक्त करने में महत्वपूर्ण चरण हैं।

2. आणविक जीव विज्ञान का केंद्रीय सिद्धांत

गढ़ा गया: फ्रांसिस क्रिक

सूचना का प्रवाह:

डीएनए → आरएनए → प्रोटीन

प्रक्रिया

विवरण

प्रतिकृति समान डीएनए बनाने के लिए डीएनए की प्रतिलिपि बनाना

प्रतिलिपि डीएनए को mRNA में प्रतिलेखित किया जाता है

अनुवाद mRNA को प्रोटीन (अमीनो एसिड श्रृंखला) में अनुवादित किया जाता है

3. आनुवंशिक जानकारी के प्रवाह में चरण

A. डीएनए प्रतिकृति

- नाभिक में पाया जाता है (यूकेरियोट्स में)।
- , डीएनए पॉलीमरेज़ का उपयोग करके अपनी प्रतिलिपि बनाता है ।
- अर्ध-रूढ़िवादी: एक पुराना किनारा, एक नया किनारा।

बी. ट्रांसक्रिप्शन

- नाभिक में होता है .
- शामिल एंजाइम: आरएनए पॉलीमरेज़ II
- डीएनए → प्री-एमआरएनए → एमआरएनए में परिवर्तित करता है
- केवल एक डीएनए स्ट्रैंड (टेम्पलेट स्ट्रैंड) का प्रतिलेखन किया जाता है।
- प्रमोटर क्षेत्र नियंत्रित करते हैं कि प्रतिलेखन कहां से शुरू होता है।

C. आरएनए प्रसंस्करण (केवल यूकेरियोट्स)

प्रक्रिया

समारोह

प्रक्रिया

समारोह

5' कैपिंग mRNA की सुरक्षा करता है और राइबोसोम बंधन में मदद करता है

स्प्लिसिंग इंट्रॉन को हटाता है, एक्सॉन को जोड़ता है

3' पॉली-ए पूंछ mRNA की स्थिरता बढ़ाता है

डी. अनुवाद

- कोशिकाद्रव्य (राइबोसोम पर) में होता है ।
- mRNA → प्रोटीन
- राइबोसोम कोडॉन (न्यूक्लियोटाइड के त्रिक) को पढ़ता है।
- टीआरएनए अपने एंटीकोडॉन का उपयोग करके सही अमीनो एसिड लाता है ।
- स्टार्ट कोडॉन (AUG) से शुरू होता है और स्टॉप कोडॉन (UAA, UAG, UGA) पर समाप्त होता है ।

4. आनुवंशिक कोड

विशेषता

विवरण

ट्रिप्लेट कोड प्रत्येक अमीनो एसिड को 3 न्यूक्लियोटाइड्स (कोडन) द्वारा कोडित किया जाता है

सार्वभौमिक लगभग सभी जीवों में समान

पतित एक से अधिक कोडॉन एक ही अमीनो एसिड के लिए कोड कर सकते हैं

स्पष्ट प्रत्येक कोडॉन केवल एक अमीनो एसिड निर्दिष्ट करता है

5. केंद्रीय सिद्धांत के अपवाद

अपवाद प्रकार

विवरण

रिवर्स ट्रांसक्रिप्शन आरएनए → डीएनए (रेट्रोवायरस में रिवर्स ट्रांसक्रिप्टेज़ द्वारा)

आरएनए वायरस कुछ वायरस आनुवंशिक सामग्री के रूप में आरएनए का उपयोग करते हैं (उदाहरण के लिए, SARS-CoV-2)

6. सारांश फ्लोचार्ट

डीएनए

↓ (प्रतिकृति)

डीएनए

↓ (प्रतिलिपि)

प्री-एमआरएनए

↓ (आरएनए प्रसंस्करण - स्प्लिसिंग, कैपिंग, टेलिंग)

एमआरएनए

↓ (अनुवाद)

पॉलीपेप्टाइड → प्रोटीन

7. शामिल प्रमुख एंजाइम और अणु

अणु/एंजाइम

भूमिका

डीएनए पोलीमरेज़ डीएनए प्रतिकृति

आरएनए पोलीमरेज़ mRNA संश्लेषण (प्रतिलेखन)

स्प्लिसियोसोम प्री-एमआरएनए से इंट्रॉन हटाता है

राइबोसोम mRNA से प्रोटीन का संश्लेषण करता है

टीआरएनए अमीनो एसिड को राइबोसोम तक लाता है

लिगेज, हेलीकेस डीएनए प्रतिकृति में सहायता

कोशिका संकेतन : हार्मोन और उनके रिसेप्टर्स, द्वितीय संदेशवाहक, जी प्रोटीन युग्मित रिसेप्टर्स के माध्यम से संकेतन

1. सेल सिग्नलिंग क्या है ?

- कोशिका संकेतन वह प्रक्रिया है जिसके द्वारा कोशिकाएँ एक दूसरे से संवाद करती हैं और अपने पर्यावरण के प्रति प्रतिक्रिया करती हैं। कोशिका संकेतन विभिन्न जैविक कार्यों जैसे वृद्धि, चयापचय, प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया और कोशिका विभाजन को विनियमित करने के लिए बाह्य उत्तेजनाओं का उपयोग करती है।
- लक्ष्य कोशिकाओं पर/में रासायनिक संकेत (जैसे हार्मोन) और रिसेप्टर्स शामिल होते हैं।

- इन संकेतों को संसाधित किया जाता है और विशिष्ट कोशिकीय प्रतिक्रिया में परिवर्तित किया जाता है, जैसे जीन अभिव्यक्ति, एंजाइम सक्रियण, स्राव या कोशिका गति।

सेल सिग्नलिंग का महत्व:

- होमियोस्टेसिस (आंतरिक संतुलन) बनाए रखता है
- कोशिका वृद्धि और विभाजन को नियंत्रित करता है
- प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया में मदद करता है
- चयापचय को नियंत्रित करता है
- विकास के दौरान कोशिका विभेदन का मार्गदर्शन करता है

हार्मोन और उनके रिसेप्टर्स

1. हार्मोन क्या हैं?

- हार्मोन अंतःस्रावी ग्रंथियों द्वारा स्रावित रासायनिक संदेशवाहक होते हैं।
- वे रक्तप्रवाह के माध्यम से लक्ष्य अंगों या ऊतकों तक पहुंचते हैं, जहां वे विभिन्न शारीरिक प्रक्रियाओं को विनियमित करते हैं।

मुख्य कार्य:

- वृद्धि और विकास
- चयापचय
- प्रजनन
- मनोदशा और व्यवहार
- होमियोस्टेसिस (आंतरिक संतुलन)

2. हार्मोन के प्रकार (रासायनिक प्रकृति के आधार पर)

| प्रकार | उदाहरण | घुलनशीलता | रिसेप्टर स्थान |
|-------------------------------|---|-----------|---|
| पेप्टाइड इंसुलिन, ग्लूकागन | पानी में घुलनशील | | कोशिका झिल्ली पर |
| स्टेरॉयड कोर्टिसोल, एस्ट्रोजन | लिपिड-घुलनशील | | कोशिका के अंदर (कोशिकाद्रव्य या केन्द्रक) |
| अमाइन एड्रेनालाईन, थायरोक्सिन | कुछ जल में घुलनशील, कुछ लिपिड में घुलनशील | | झिल्ली या अंतःकोशिकीय |

3. हार्मोन रिसेप्टर्स

- रिसेप्टर्स प्रोटीन होते हैं जो विशेष रूप से हार्मोन से जुड़ते हैं और सेलुलर प्रतिक्रिया शुरू करते हैं।
 - कोशिका की सतह पर या कोशिका के अंदर पाया जाता है (हार्मोन के प्रकार पर निर्भर करता है)।
-

हार्मोन रिसेप्टर्स के प्रकार:

i. झिल्ली-बद्ध रिसेप्टर्स (जल में घुलनशील हार्मोन के लिए)

- कोशिका झिल्ली पर स्थित है .
- हार्मोन बांधता है → दूसरे संदेशवाहक प्रणालियों को सक्रिय करता है (जैसे, cAMP , IP₃)।
- तीव्र प्रतिक्रिया, लघु अवधि.

उदाहरण:

- इंसुलिन रिसेप्टर
- एड्रेनालाईन रिसेप्टर (GPCR)

ii. इंट्रासेल्युलर रिसेप्टर्स (लिपिड-घुलनशील हार्मोन के लिए)

- कोशिकाद्रव्य या केन्द्रक में स्थित होता है।
- हार्मोन कोशिका में प्रवेश करता है → रिसेप्टर को बांधता है → जीन अभिव्यक्ति को बदलता है।
- धीमी प्रतिक्रिया, लंबे समय तक चलने वाली।

उदाहरण:

- एस्ट्रोजन रिसेप्टर
 - थायराइड हार्मोन रिसेप्टर
-

4. हार्मोन क्रिया का तंत्र (अवलोकन)

1. हार्मोन अंतःस्रावी ग्रंथि द्वारा स्रावित होता है।
 2. यह रक्त के माध्यम से लक्ष्य कोशिका तक पहुंचता है।
 3. अपने विशिष्ट रिसेप्टर से जुड़ता है .
 4. यह बंधन एक संकेत पारगमन मार्ग को सक्रिय करता है।
 5. एक विशिष्ट कोशिकीय प्रतिक्रिया (जैसे, एंजाइम सक्रियण, जीन अभिव्यक्ति) की ओर ले जाता है।
-

5. हार्मोन-रिसेप्टर इंटरैक्शन के प्रमुख गुण

- **विशिष्टता** - प्रत्येक रिसेप्टर केवल अपने विशिष्ट हार्मोन को बांधता है।
- **आत्मीयता** - हार्मोन और रिसेप्टर के बीच मजबूत बंधन।
- **प्रतिवर्तीता** - बंधन स्थायी नहीं है; हार्मोन अनबाइंड हो सकता है।
- **संतुष्टि** - रिसेप्टर्स की सीमित संख्या; एक बार सभी बंध जाने पर , अधिकतम प्रभाव प्राप्त होता है।

6. हार्मोन-रिसेप्टर प्रणालियों के उदाहरण

| हार्मोन | रिसेप्टर प्रकार | समारोह |
|-------------|--------------------------|---|
| इंसुलिन | झिल्ली (टायरोसिन काइनेज) | रक्त शर्करा को कम करता है |
| एड्रेनालाईन | झिल्ली (GPCR) | हृदय गति, ऊर्जा बढ़ाता है |
| एस्ट्रोजन | intracellular | महिला प्रजनन प्रणाली को नियंत्रित करता है |
| कोर्टिसोल | intracellular | चयापचय, तनाव को नियंत्रित करता है |

द्वितीय संदेशवाहक - कोशिका संकेतन नोट्स

1. द्वितीय संदेशवाहक क्या हैं?

परिभाषा:

द्वितीय संदेशवाहक छोटे अंतःकोशिकीय संकेतन अणु होते हैं जो कोशिका सतह रिसेप्टर्स (जैसे हार्मोन रिसेप्टर्स) की सक्रियता के प्रत्युत्तर में उत्पन्न या मुक्त होते हैं ।

वे कोशिका की सतह पर रिसेप्टर से संकेत को कोशिका के अंदर लक्ष्य अणुओं तक पहुंचाने, बढ़ाने और वितरित करने में मदद करते हैं , जिससे एक विशिष्ट कोशिकीय प्रतिक्रिया होती है।

2. द्वितीय संदेशवाहकों की भूमिका

- कोशिका के अन्दर कार्य करते हैं (हार्मोन जैसे प्रथम संदेशवाहकों के विपरीत, जो बाहर कार्य करते हैं)।
 - संकेत को प्रवर्धित करें - एक सक्रिय रिसेप्टर कई द्वितीय संदेशवाहक अणु उत्पन्न कर सकता है।
 - विभिन्न कोशिकीय प्रतिक्रियाओं को ट्रिगर करें, जैसे:
 - एंजाइम सक्रियण
 - पित्रैक हाव भाव
 - आयन चैनल खोलना
 - हार्मोन रिलीज
-

3. सामान्य द्वितीय संदेशवाहक

a) चक्रीय AMP (cAMP)

- एडेनिलिल एंजाइम द्वारा एटीपी से निर्मित साइक्लेज़ .
- जी प्रोटीन-युग्मित रिसेप्टर्स (जीपीसीआर) द्वारा सक्रिय ।
- प्रोटीन काइनेज ए (पीकेए) को सक्रिय करता है ।

उदाहरण :

एड्रेनालाईन → जीपीसीआर → एडेनिलिल साइक्लेज़ → ↑ cAMP → PKA → ग्लाइकोजन विखंडन को सक्रिय करता है।

b) चक्रीय जीएमपी (सीजीएमपी)

- guanylyl द्वारा GTP से निर्मित साइक्लेज़ .
- प्रोटीन काइनेज जी (पीकेजी) को सक्रिय करता है ।
- वासोडिलेशन और दृष्टि में शामिल .

उदाहरण :

नाइट्रिक ऑक्साइड (NO) → गुआनिल को सक्रिय करता है साइक्लेज़ → ↑ cGMP → चिकनी मांसपेशी विश्राम।

c) इनोसिटोल ट्राइफॉस्फेट (IP₃)

- एंजाइम फॉस्फोलिपेज़ सी (पीएलसी) द्वारा पीआईपी₂ (एक झिल्ली लिपिड) के टूटने से बनता है ।
- IP₃ कोशिकाद्रव्य में विसरित हो जाता है और एंडोप्लाज़्मिक रेटिकुलम (ER) से Ca²⁺ मुक्त करता है ।

उदाहरण :

हार्मोन → GPCR → PLC को सक्रिय करता है → PIP_2 → $IP_3 + DAG$ → IP_3 Ca^{2+} जारी करता है।

d) डायसिलग्लिसरॉल (DAG)

- PIP_2 से IP_3 के साथ उत्पादित ।
- झिल्ली में रहता है.
- प्रोटीन काइनेज सी (पीकेसी) को सक्रिय करता है ।

उदाहरण :

हार्मोन → PLC को सक्रिय करता है → PIP_2 → $IP_3 + DAG$ → DAG PKC को सक्रिय करता है।

ई) कैल्शियम आयन (Ca^{2+})

- आंतरिक भंडार (जैसे ईआर) से मुक्त या कोशिका के बाहर से प्रवेश करता है।
- कैल्मोडुलिन जैसे प्रोटीन से बंधकर कार्य करता है ।
- मांसपेशी संकुचन , स्नायु और एंजाइम सक्रियण में शामिल ।

उदाहरण :

IP_3 Ca^{2+} को बढ़ाता है → Ca^{2+} कैल्मोडुलिन से बंधता है → एंजाइमों को सक्रिय करता है।

4. द्वितीय संदेशवाहक कैसे काम करते हैं - बुनियादी चरण

1. प्रथम संदेशवाहक (जैसे, हार्मोन) कोशिका झिल्ली पर एक रिसेप्टर से बंधता है।
 2. रिसेप्टर एक एंजाइम या प्रोटीन (जैसे, एडेनिलिल) को सक्रिय करता है साइक्लेज़ या फॉस्फोलिपेज़ सी)।
 3. एंजाइम द्वितीय संदेशवाहक (जैसे, cAMP , IP_3) उत्पन्न करता है।
 4. द्वितीय संदेशवाहक किनेसेस या अन्य लक्ष्य प्रोटीन को सक्रिय करते हैं ।
 5. इससे कोशिकीय प्रतिक्रिया उत्पन्न होती है (जैसे, जीन अभिव्यक्ति, चयापचय परिवर्तन)।
-

5. द्वितीय संदेशवाहकों का उपयोग करते हुए सिग्नलिंग पथों के उदाहरण

| हार्मोन | दूसरा संदेशवाहक | प्रतिक्रिया |
|-------------|-----------------|---------------------------------|
| एड्रेनालाईन | शिविर | ऊर्जा मुक्ति (ग्लाइकोजन विखंडन) |

| हार्मोन | दूसरा संदेशवाहक | प्रतिक्रिया |
|-----------------------|------------------------|--------------------------|
| वैसोप्रेसिन | IP ₃ और DAG | गुर्दे में जल पुनःअवशोषण |
| नाइट्रिक ऑक्साइड (NO) | सीजीएमपी | रक्त वाहिका विश्राम |
| acetylcholine | Ca ²⁺ | मांसपेशी में संकुचन |

जी प्रोटीन-युग्मित रिसेप्टर्स (जीपीसीआर) के माध्यम से सिग्नलिंग

1. परिचय

- जी प्रोटीन-युग्मित रिसेप्टर्स (जीपीसीआर) कोशिका सतह रिसेप्टर्स का एक बड़ा परिवार है जो हार्मोन, न्यूरोट्रांसमीटर और संवेदी उत्तेजनाओं (प्रकाश, गंध, स्वाद) जैसे बाहरी संकेतों पर प्रतिक्रिया करते हैं।
 - कोशिका संचार और संकेत पारगमन में केंद्रीय भूमिका निभाते हैं।
 - 7-ट्रांसमेम्ब्रेन रिसेप्टर्स के रूप में भी जाना जाता है।
-

2. जीपीसीआर की संरचना

- एकल पॉलीपेप्टाइड श्रृंखला से बना है जो प्लाज्मा झिल्ली को सात बार (7 α -हेलिक्स) फैलाता है।
 - बाह्यकोशिकीय डोमेन : लिगैंड (जैसे, हार्मोन) से बंधता है।
 - इंट्रासेल्युलर डोमेन : जी प्रोटीन के साथ अंतःक्रिया करता है।
-

3. जी प्रोटीन (गुआनिन न्यूक्लियोटाइड-बाइंडिंग प्रोटीन)

- जीपीसीआर हेटरोट्रिमेरिक जी प्रोटीन (तीन उप-इकाइयों से बने: α , β , और γ) के माध्यम से संकेत देते हैं।
 - निष्क्रिय रूप: α सबयूनिट जीडीपी को बांधता है।
 - सक्रिय रूप: α सबयूनिट GTP को बांधता है और $\beta\gamma$ कॉम्प्लेक्स से अलग हो जाता है।
-

4. जीपीसीआर सिग्नलिंग मार्ग में चरण

चरण-दर -चरण तंत्र:

1. लिगैंड बंधन
 - एक संकेत अणु (लिगैंड) (जैसे, एड्रेनालाईन, ग्लूकागन) कोशिका झिल्ली पर GPCR से बंधता है।
2. रिसेप्टर सक्रियण
 - जीपीसीआर में एक संरचनात्मक परिवर्तन होता है।
3. जी प्रोटीन सक्रियण
 - जीपीसीआर α सबयूनिट पर जीटीपी के लिए जीडीपी के आदान-प्रदान को सुगम बनाकर जी प्रोटीन को सक्रिय करता है।
 - GTP- बद्ध α सबयूनिट $\beta\gamma$ कॉम्प्लेक्स से अलग हो जाता है।
4. प्रभावक एंजाइम का सक्रियण
 - सक्रिय α सबयूनिट एक लक्ष्य एंजाइम (जैसे, एडेनिलिल) के साथ परस्पर क्रिया करता है साइक्लेज़ या फॉस्फोलिपेज़ सी), दूसरे संदेशवाहकों के उत्पादन को ट्रिगर करता है।
5. दूसरा मैसेंजर प्रोडक्शन
 - एंजाइम दूसरे संदेशवाहक उत्पन्न करते हैं जैसे:
 - एटीपी से सीएएमपी (एडेनिलिल द्वारा) साइक्लेज़)
 - PIP₂ से IP₃ और DAG (फॉस्फोलिपेज़ C द्वारा)
6. किनेसेस का सक्रियण
 - द्वितीय संदेशवाहक प्रोटीन काइनेज को सक्रिय करते हैं जैसे:
 - cAMP के लिए प्रोटीन काइनेज A (PKA)
 - डीएजी के लिए प्रोटीन किनेज़ सी (पीकेसी)।
 - Ca²⁺ के लिए कैल्शियम-निर्भर प्रोटीन
7. कोशिकीय प्रतिक्रिया
 - काइनेज विशिष्ट प्रोटीनों को फॉस्फोराइलेट करता है → जैविक प्रतिक्रिया को ट्रिगर करता है (जैसे, जीन अभिव्यक्ति, एंजाइम गतिविधि, आयन परिवहन)।
8. सिग्नल की समाप्ति
 - α सबयूनिट की GTPase गतिविधि द्वारा GDP में हाइड्रोलाइज्ड किया जाता है।
 - α सबयूनिट $\beta\gamma$ को पुनः बाँधता है → निष्क्रिय अवस्था में लौटता है।
 - रिसेप्टर विसंवेदीकरण फॉस्फोरिलीकरण के माध्यम से भी हो सकता है।

5. जी प्रोटीन के प्रकार और उनके प्रभाव

| जी प्रोटीन प्रकार | लक्ष्य एंजाइम | दूसरा संदेशवाहक | परिणाम |
|-------------------|-------------------------------|------------------------|---|
| जी | एडेनिलिल साइक्लेस | ↑ सीएएमपी | PKA को सक्रिय करता है |
| गी | एडेनिलिल को रोकता है साइक्लेस | ↓ सीएएमपी | पीकेए को रोकता है |
| जीक्यू | फॉस्फोलिपेज़ सी (पीएलसी) | IP ₃ और DAG | PKC को सक्रिय करता है, Ca ²⁺ मुक्त करता है |

6. GPCR सिग्नलिंग के उदाहरण

| लिगैंड | रिसेप्टर प्रकार | जी प्रोटीन | प्रतिक्रिया |
|-----------------|-------------------------------|---------------|---|
| एड्रेनालाईन | β -एड्रीनर्जिक रिसेप्टर | जी | \uparrow cAMP \rightarrow हृदय गति बढ़ जाती है |
| ग्लूकागन | ग्लूकागन रिसेप्टर | जी | \uparrow cAMP \rightarrow ग्लाइकोजन विखंडन |
| acetylcholine | मस्केरिनिक रिसेप्टर | जीक्यू | \uparrow IP ₃ और DAG \rightarrow चिकनी मांसपेशी संकुचन |
| प्रकाश (रेटिना) | रोडोप्सिन (GPCR) | ट्रांसड्यूसिन | दृश्य संकेत प्रसंस्करण |

7. जीपीसीआर सिग्नलिंग का महत्व

- हृदय गति, रक्तचाप, दृष्टि, गंध, स्वाद, प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया आदि को नियंत्रित करता है।
- मनुष्यों में 800 से अधिक GPCRs की पहचान की गई।
- प्रमुख औषधि लक्ष्य (जैसे, एंटीहिस्टामाइन, बीटा ब्लॉकर्स)।

कैंसर: ऑन्कोजीन, टैमर सप्रेसर जीन, कैंसर और कोशिका चक्र, एपोप्टोसिस, नेक्रोसिस

कैंसर : कैंसर एक गंभीर बीमारी है जिसमें कोशिकाएँ अनियंत्रित रूप से विभाजित होती हैं और शरीर के अन्य भागों में फैल सकती हैं। यह कोशिका चक्र के सामान्य संतुलन में व्यवधान और क्रमादेशित कोशिका मृत्यु के कारण होता है।

- कैंसर शरीर के किसी भी हिस्से में हो सकता है और इसके 200 से अधिक प्रकार हैं।
- कैंसर के कई कारण हो सकते हैं, जिनमें शामिल हैं:
 - **आनुवंशिक:**
कुछ लोगों में कैंसर होने का जोखिम आनुवंशिक रूप से अधिक होता है।
 - **जीवन शैली:**
धूम्रपान, शराब का सेवन और खराब आहार कैंसर के खतरे को बढ़ा सकते हैं।
 - **पर्यावरण:**
पर्यावरण में मौजूद कुछ रसायनों और विषाक्त पदार्थों के संपर्क में आने से भी कैंसर हो सकता है।
 - **वायरस:**
कुछ वायरस कैंसर का खतरा बढ़ा सकते हैं।
- **कैंसर के लक्षण:**
कैंसर के लक्षण उसके प्रकार और शरीर में उसके स्थान पर निर्भर करते हैं। कुछ सामान्य लक्षणों में शामिल हैं:
 - थकान

- त्वचा के नीचे एक गांठ या मोटापन महसूस किया जा सकता है
 - वजन में अप्रत्याशित परिवर्तन
 - त्वचा में परिवर्तन, जैसे पीलापन, कालापन या लालिमा
 - आंत्र या मूत्राशय की आदतों में परिवर्तन
 - लगातार खांसी या स्वर बैठना
 - अस्पष्टीकृत रक्तस्राव
 - बुखार
- कैंसर उपचार:

कैंसर का इलाज कैंसर के प्रकार, स्थान और अवस्था पर निर्भर करता है। कुछ सामान्य उपचार इस प्रकार हैं:

- **शल्य चिकित्सा:**
ट्यूमर को शल्य चिकित्सा द्वारा हटाया जा सकता है।
 - **कीमोथेरेपी:**
कैंसर कोशिकाओं को मारने के लिए रसायनों का उपयोग किया जाता है।
 - **विकिरण चिकित्सा:**
कैंसर कोशिकाओं को मारने के लिए विकिरण का उपयोग किया जाता है।
 - **इम्यूनोथेरेपी:**
शरीर की अपनी प्रतिरक्षा प्रणाली कैंसर से लड़ने के लिए उत्तेजित हो जाती है।
- कैंसर की रोकथाम:

कैंसर को रोकने के लिए कुछ उपाय किए जा सकते हैं, जैसे:

धूम्रपान और शराब का सेवन न करें, स्वस्थ आहार लें, नियमित व्यायाम करें, हानिकारक सूर्य किरणों से बचें, कैंसर के लक्षणों के प्रति सचेत रहें।

यदि आपको कैंसर के कोई भी लक्षण महसूस हों तो जल्द से जल्द डॉक्टर से परामर्श लें।

ऑन्कोजीन क्या हैं ?

- ऑन्कोजीन वे जीन हैं जिनमें कैंसर उत्पन्न करने की क्षमता होती है।
- सामान्य जीन के उत्परिवर्तित या अति-अभिव्यक्त संस्करण हैं, जिन्हें प्रोटो- ऑन्कोजीन कहा जाता है , जो कोशिका वृद्धि और विभाजन को नियंत्रित करते हैं।
- जब ये प्रोटो- ऑन्कोजीन उत्परिवर्तित हो जाते हैं या अति-अभिव्यक्त हो जाते हैं , तो वे अनियंत्रित कोशिका प्रसार को बढ़ावा दे सकते हैं, जिससे ट्यूमर का निर्माण हो सकता है।

प्रोटो- ऑन्कोजीन के उदाहरण : आरएएस और एमवाईसी

1. आरएएस जीन

- आरएएस कोशिका संकेतन मार्ग (विशेष रूप से एमएपीके मार्ग) में शामिल जीटीपीएज़ प्रोटीन को एनकोड करता है।
- यह एक आणविक स्विच के रूप में कार्य करता है, जो कोशिका प्रसार को विनियमित करने के लिए चालू और बंद होता है।

सामान्य आरएएस फ़ंक्शन:

- जब कोई वृद्धि कारक कोशिका झिल्ली पर एक रिसेप्टर से जुड़ता है, तो RAS, GTP से बंध कर सक्रिय हो जाता है (RAS-GTP = ON)।
- इसके बाद यह नियंत्रित कोशिका विभाजन के लिए संकेतों को नीचे की ओर प्रेषित करता है।
- आरएएस, जीटीपी को जीडीपी में हाइड्रोलाइज करके स्वयं को निष्क्रिय कर लेता है (आरएएस -जीडीपी = ऑफ)।

उत्परिवर्तित आरएएस (ऑन्कोजेनिक आरएएस):

- आरएएस में उत्परिवर्तन इसे जीटीपी को हाइड्रोलाइज करने से रोकता है → यह स्थायी रूप से ऑन अवस्था में रहता है।
- इससे वृद्धि कारकों के बिना भी कोशिका विभाजन के लिए निरंतर संकेत मिलता रहता है।
- परिणाम: अनियंत्रित कोशिका वृद्धि → कैंसर।

आरएएस उत्परिवर्तन से जुड़े कैंसर:

- कोलोरेक्टल कैंसर
- अग्न्याशय का कैंसर
- फेफड़े का कैंसर
- थायराइड कैंसर

2. एमवाईसी जीन

- एमवाईसी एक प्रतिलेखन कारक है - यह कोशिका चक्र प्रगति, चयापचय और प्रोटीन संश्लेषण में शामिल कई जीनों की अभिव्यक्ति को नियंत्रित करता है।
- यह प्रारंभिक कोशिका वृद्धि और विभेदन के दौरान महत्वपूर्ण है।

सामान्य MYC फ़ंक्शन:

- एम.वाई.सी. वृद्धि संकेतों की प्रतिक्रिया में व्यक्त होता है तथा कोशिका विभाजन के लिए आवश्यक जीन अभिव्यक्ति को अस्थायी रूप से बढ़ावा देता है।
- एक बार कोशिका विभाजित हो जाने पर, MYC का स्तर कम हो जाता है।

अति-अभिव्यक्त या उत्परिवर्तित MYC:

- एम.वाई.सी. लगातार सक्रिय हो जाता है, यहां तक कि विकास संकेतों के बिना भी।
- यह प्रसार में शामिल जीनों के तीव्र, अनियंत्रित प्रतिलेखन को बढ़ावा देता है।
- इससे अत्यधिक एवं अनियंत्रित कोशिका विभाजन होता है, जो ट्यूमर के विकास में योगदान देता है।

MYC अति अभिव्यक्ति से जुड़े कैंसर :

- बर्किट्स लिंफोमा
- लेकिमिया
- स्तन कैंसर
- फेफड़े का कैंसर
- न्यूरोब्लास्टोमा

ऑन्कोजीन कहां पाए जाते हैं ?

मानव शरीर की प्रत्येक कोशिका में जीन पाए जाते हैं। इनमें से कुछ प्रोटो- ऑन्कोजीन भी होते हैं। ये विशेष रूप से डीएनए में स्थित होते हैं।

➤ डीएनए कोशिका के केंद्रक में मौजूद होता है, जहां सभी आनुवंशिक जानकारी संग्रहीत होती है।

प्रोटो- ऑन्कोजीन उत्परिवर्तन, तनाव, विषाक्त पदार्थों, विकिरण या वायरल संक्रमण (ऑन्कोजेनिक वायरस) के कारण ऑन्कोजीन में परिवर्तित हो सकते हैं।

ऑन्कोजीन कैसे बनते हैं ?

- उत्परिवर्तन :
प्रोटो-ऑन्कोजीन में एक छोटा सा परिवर्तन उसे ऑन्कोजीन में परिवर्तित कर सकता है।
- जीन दोहराव :
जब किसी जीन की बार-बार प्रतिलिपि बनाई जाती है, तो यह कोशिका वृद्धि के लिए अत्यधिक संकेत भेज सकता है।
- गुणसूत्र स्थानांतरण :
जब दो अलग-अलग गुणसूत्रों के भाग स्थान बदलते हैं, तो एक नया और सक्रिय ऑन्कोजीन बन सकता है।
। उदाहरण: फिलाडेल्फिया गुणसूत्र, जिसमें BCR-ABL होता है ऑन्कोजीन।

ऑन्कोजीन किस प्रकार की कोशिकाओं में पाए जाते हैं?

ऑन्कोजीन मानव शरीर के विभिन्न ऊतकों में पाए जा सकते हैं, विशेष रूप से तीव्र वृद्धि वाली कोशिकाओं में:

- फेफड़े की कोशिकाएँ
- बृहदान्त्र (आंत) कोशिकाएं
- त्वचा कोशिकाएं
- स्तन कोशिकाएं
- रक्त कोशिकाएं (जैसा कि ल्यूकेमिया, लिम्फोमा आदि में देखा जाता है)

ऑन्कोजेनिक एजेंटों के प्रकार

ऑन्कोजेनिक कारक ऐसे पदार्थ या कारक होते हैं जो कैंसर का कारण बन सकते हैं या उसके विकास को बढ़ावा दे सकते हैं। इन्हें मोटे तौर पर वायरस, रसायन और भौतिक कारकों में वर्गीकृत किया जा सकता है। ये कारक [प्रोटो-ऑन्कोजीन में उत्परिवर्तन पैदा करके](#), उन्हें [ऑन्कोजीन में बदलकर](#) कैंसर का कारण बन सकते हैं जो अनियंत्रित कोशिका वृद्धि को बढ़ावा देते हैं।

1. ऑन्कोजेनिक वायरस:

- **परिभाषा:**

ऑन्कोजेनिक विषाणु कहलाते हैं।

- **तंत्र:**

कुछ ऑन्कोजेनिक वायरस अपनी आनुवंशिक सामग्री में ऑन्कोजीन रखते हैं, जो कोशिकाओं को सीधे रूपांतरित कर सकते हैं। अन्य अपने डीएनए को मेज़बान के जीनोम में एकीकृत कर सकते हैं, जिससे कोशिका वृद्धि को नियंत्रित करने वाले कोशिकीय जीन सक्रिय या बाधित हो सकते हैं।

- **उदाहरण:**

- [मानव पेपिलोमावायरस \(एचपीवी\)](#) : उच्च जोखिम वाले एचपीवी प्रकार गर्भाशय-ग्रीवा कैंसर और अन्य कैंसर से दृढ़तापूर्वक जुड़े हुए हैं।
- [हेपेटाइटिस बी और सी वायरस \(एचबीवी और एचसीवी\)](#) : ये वायरस यकृत कैंसर का कारण बन सकते हैं।
- [एपस्टीन-बार वायरस \(ईबीवी\)](#) : ईबीवी विभिन्न कैंसर से जुड़ा हुआ है, जिसमें [बर्किट्स लिम्फोमा](#) और [नासोफेरींजल कार्सिनोमा](#) शामिल हैं।
- [मानव टी-कोशिका लिम्फोट्रोपिक वायरस प्रकार 1 \(HTLV-1\)](#) : HTLV-1 [वयस्क टी-कोशिका ल्यूकेमिया/लिम्फोमा](#) से जुड़ा हुआ है।

2. रासायनिक कार्सिनोजन:

- **परिभाषा:** रासायनिक पदार्थ जो कैंसर का कारण बन सकते हैं।

- **क्रियाविधि:** वे डीएनए को नुकसान पहुंचा सकते हैं, जिससे उत्परिवर्तन हो सकता है जो ऑन्कोजीन को सक्रिय कर देता है या [ट्यूमर दमनकारी जीन को निष्क्रिय कर देता है](#)।

- **उदाहरण:**

- [एफ्लाटाॉक्सिन बी1](#) : एक फफूंद उपोत्पाद जो भोजन को संदूषित करता है और यकृत कैंसर का कारण बन सकता है।
- [बेंजीन](#) : ल्यूकेमिया से जुड़ा एक रासायनिक विलायक।
- [एस्बेस्टस](#) : एक खनिज फाइबर जो फेफड़ों के कैंसर और मेसोथेलियोमा का कारण बन सकता है।

- **तम्बाकू के धुएँ के कुछ घटक** : ये फेफड़ों के कैंसर सहित विभिन्न कैंसर का कारण बन सकते हैं।

3. भौतिक कैंसरजन:

- **परिभाषा:** भौतिक कारक जो कैंसर का कारण बन सकते हैं।
- **क्रियाविधि:** वे विभिन्न क्रियाविधि के माध्यम से डीएनए को क्षति पहुंचा सकते हैं, जिससे उत्परिवर्तन और अनियंत्रित कोशिका वृद्धि हो सकती है।
- **उदाहरण:**
 - **आयनकारी विकिरण (एक्स-रे, गामा किरणें, आदि):** डीएनए को नुकसान पहुंचा सकते हैं और उत्परिवर्तन पैदा कर सकते हैं।
 - **पराबैंगनी (यूवी) विकिरण (सूर्य के प्रकाश से):** डीएनए को नुकसान पहुंचा सकता है और त्वचा कैंसर का कारण बन सकता है।
 - **दीर्घकालिक सूजन:** यद्यपि यह प्रत्यक्ष शारीरिक कारक नहीं है, परन्तु दीर्घकालिक सूजन कैंसर के विकास को बढ़ावा दे सकती है।

4. अन्य ऑन्कोजेनिक कारक:

- **हार्मोन:** एस्ट्रोजन जैसे कुछ हार्मोन कुछ कैंसर को बढ़ावा दे सकते हैं।
- **आहार:** प्रसंस्कृत खाद्य पदार्थों, लाल मांस से भरपूर तथा फलों और सब्जियों से कम आहार से कैंसर का खतरा बढ़ सकता है।
- **मोटापा:** अधिक वजन या मोटापे से कई कैंसर का खतरा बढ़ जाता है।
- **शराब का सेवन:** अत्यधिक शराब का सेवन कई कैंसर का जोखिम कारक है।

संक्षेप में :

- ऑन्कोजीन मानव डीएनए में पाए जाते हैं।
- प्रत्येक कोशिका में उपस्थित प्रोटो-ऑन्कोजीन उत्परिवर्तन के कारण ऑन्कोजीन बन सकते हैं।
- वे मुख्यतः कोशिका के **केन्द्रक में स्थित होते हैं।**
- ये कैंसर के प्राथमिक कारणों में से हैं।

ऑन्कोजीन के उदाहरण :

| ऑन्कोजीन | विवरण |
|------------|--|
| रास | कोशिका विभाजन के लिए संकेत भेजता है; विभिन्न कैंसर में उत्परिवर्तन पाए जाते हैं। |
| माइक | एक प्रतिलेखन कारक जो कोशिका चक्र को नियंत्रित करता है। |
| HER2/ न्यू | स्तन कैंसर में अतिसक्रिय पाया गया। |
| BCR-एबीएल | ल्यूकेमिया जैसे रक्त कैंसर में पाया जाता है। |

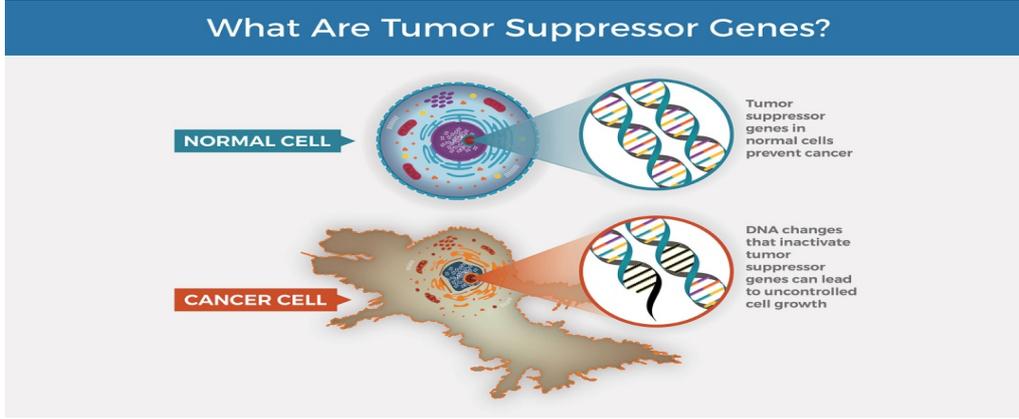
ऑन्कोजीन कैसे बनते हैं?

- **उत्परिवर्तन** - जीन अनुक्रम में परिवर्तन।
- **अतिअभिव्यक्ति** - जीन सामान्य से अधिक प्रोटीन उत्पन्न करता है।
- **जीन दोहराव** - जीन प्रतियों की संख्या में वृद्धि।

- जीन स्थानांतरण - जीन खंडों का गलत जुड़ाव।

ट्यूमर सप्रेसर जीन

ट्यूमर सप्रेसर जीन क्या हैं?



- ये जीन कोशिका विभाजन को रोकने , डीएनए क्षति की मरम्मत करने और एपोप्टोसिस (क्रमादेशित कोशिका मृत्यु) आरंभ करने में मदद करते हैं।
- उनका कार्य एक “ब्रेक” प्रणाली की तरह है , जो अनियंत्रित कोशिका वृद्धि को रोकता है
- यदि ये जीन निष्क्रिय हो जाएं तो कैंसर विकसित हो सकता है।

ट्यूमर सप्रेसर जीन के कार्य:

कोशिका विभाजन का विनियमन:

ट्यूमर दमनकारी जीन कोशिका विभाजन पर "ब्रेक" के रूप में कार्य करते हैं, तथा कोशिकाओं को बहुत तेजी से या अनियंत्रित रूप से विभाजित होने से रोकते हैं।

एपोप्टोसिस को बढ़ावा देना:

जब कोशिकाएं क्षतिग्रस्त या निष्क्रिय हो जाती हैं, तो वे क्रमादेशित कोशिका मृत्यु (एपोप्टोसिस) को सक्रिय कर देते हैं, तथा संभावित कैंसर कोशिकाओं को नष्ट कर देते हैं।

डीएनए क्षति की मरम्मत:

ट्यूमर दमनकारी जीन डीएनए मरम्मत तंत्र में भूमिका निभाते हैं, डीएनए प्रतिकृति में त्रुटियों को ठीक करने में मदद करते हैं और उन उत्परिवर्तनों के संचय को रोकते हैं जो कैंसर का कारण बन सकते हैं।

विरोधी ऑन्कोजीन :

ऑन्कोजीन के प्रभावों का प्रतिकार करते हैं, जो कोशिका वृद्धि और विभाजन को बढ़ावा देते हैं। उदाहरण के लिए, PTEN ट्यूमर सप्रेसर जीन, PIP3 को डीफॉस्फोराइलेट करता है, जिससे PI 3-काइनेज और Akt के प्रभावों का विरोध होता है, जो ऑन्कोजीन के रूप में कार्य कर सकते हैं।

ट्यूमर सप्रेसर जीन के उदाहरण :

- **टीपी53:** यह एक प्रसिद्ध ट्यूमर सप्रेसर जीन है जो p53 प्रोटीन को कोड करता है। विभिन्न कैंसर में टीपी53 में उत्परिवर्तन बहुत आम हैं। इसे "जीनोम का संरक्षक" कहा जाता है। यह डीएनए क्षति का पता लगाता है और कोशिका को मरम्मत या एपोप्टोसिस के लिए निर्देशित करता है।
- **आरबी1:** यह जीन कोशिका चक्र को विनियमित करने में महत्वपूर्ण भूमिका निभाता है, विशेष रूप से जी1/एस चेकपॉइंट पर।
- **BRCA1 और BRCA2:** ये जीन DNA की मरम्मत में शामिल होते हैं और स्तन और डिम्बग्रंथि के कैंसर के बढ़ते जोखिम से जुड़े होते हैं।
- **पीटीईएन:** यह जीन फॉस्फेटेस को एनकोड करता है जो कोशिका वृद्धि और उत्तरजीविता पथ को नियंत्रित करता है।
- **एपीसी:** यह जीन Wnt सिग्नलिंग मार्ग को विनियमित करने में शामिल है और पारिवारिक एडेनोमेटस से जुड़ा हुआ है पॉलीपोसिस (एफएपी), एक ऐसी स्थिति जो व्यक्तियों को कोलोरेक्टल कैंसर के लिए प्रवण बनाती है।

ट्यूमर सप्रेसर जीन उत्परिवर्तन के परिणाम:

कैंसर का खतरा बढ़ जाना:

ट्यूमर दमनकारी जीन में उत्परिवर्तन सामान्य कोशिका वृद्धि और विभाजन को बाधित कर सकता है, जिससे अनियंत्रित कोशिका प्रसार और ट्यूमर निर्माण हो सकता है।

पारिवारिक कैंसर सिंड्रोम:

ट्यूमर सप्रेसर जीन में वंशानुगत उत्परिवर्तन व्यक्तियों को कुछ प्रकार के कैंसर के लिए प्रवृत्त कर सकते हैं, जैसे ली-फ्रामेनी सिंड्रोम (टीपी53) और पारिवारिक एडेनोमेटस पॉलीपोसिस (एपीसी)।

कार्यक्षमता की हानि:

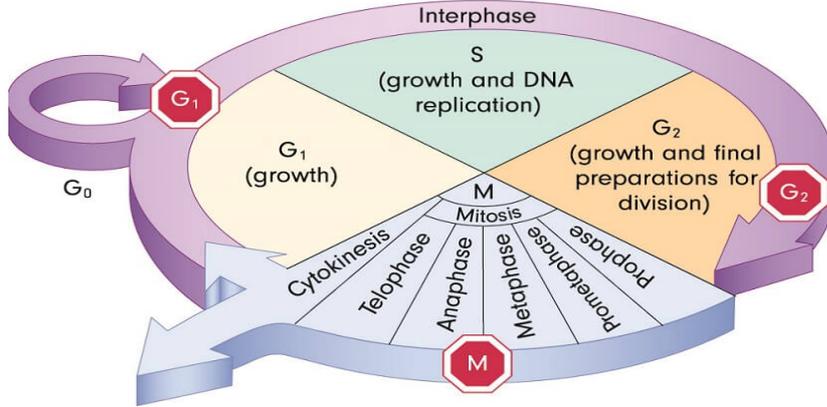
ट्यूमर सप्रेसर जीन अक्सर ऐसे प्रोटीन का उत्पादन करके कार्य करते हैं जो कोशिका वृद्धि और विभाजन को बाधित करते हैं। यदि किसी ट्यूमर सप्रेसर जीन में उत्परिवर्तन होता है, तो परिणामी प्रोटीन निष्क्रिय हो सकता है, जिससे इस निरोधात्मक प्रभाव का हास हो सकता है।

यदि ट्यूमर दबाने वाले जीन काम करना बंद कर दें तो क्या होगा?

- कोशिकाएं अनियंत्रित रूप से बढ़ने लगती हैं।
- डीएनए की क्षति की मरम्मत नहीं हो पाती।
- एपोप्टोसिस बंद हो गया है।
- परिणामस्वरूप, कैंसर विकसित हो सकता है।

कैंसर और कोशिका चक्र

1. कोशिका चक्र क्या है?



कोशिका चक्र वह प्रक्रिया है जिसके द्वारा एक कोशिका विभाजित होकर दो नई कोशिकाएँ बनाती है। यह प्रक्रिया कई चरणों में होती है:

- **G1 चरण** : कोशिका बढ़ती है और अपना सामान्य कार्य करती है।
- **एस चरण**: डीएनए प्रतिकृति होती है।
- **G2 चरण** : कोशिका विभाजन के लिए तैयार होती है।
- **एम चरण (माइटोसिस)**: कोशिका दो नई संतति कोशिकाओं में विभाजित हो जाती है।
- **G0 चरण** : कोशिका विश्राम अवस्था में प्रवेश कर जाती है या स्थायी रूप से विभाजन करना बंद कर देती है।

2. कोशिका चक्र का विनियमन

कोशिका चक्र को निम्नलिखित जांच बिंदुओं के माध्यम से कड़ाई से विनियमित और नियंत्रित किया जाता है :

- **G1/S चेकपॉइंट**: यह जांच करता है कि क्या डीएनए क्षतिग्रस्त नहीं है और प्रतिकृति के लिए उपयुक्त है।
- **G2/M चेकपॉइंट**: यह सुनिश्चित करता है कि डीएनए प्रतिकृति पूर्ण और सटीक है।
- **मेटाफेज़ चेकपॉइंट**: यह सत्यापित करता है कि सभी गुणसूत्र स्पिंडल फाइबर से ठीक से जुड़े हुए हैं।

साइक्लिन और सीडीके (साइक्लिन -आश्रित किनेसेस) जैसे विशेष प्रोटीनों द्वारा नियंत्रित किया जाता है, जो चक्र को आगे बढ़ाने या रोकने के लिए संकेत भेजते हैं।

3. कैंसर में कोशिका चक्र का क्या होता है?

- कैंसर में कोशिका चक्र विनियमन टूट जाता है ।

- जांच बिंदु ठीक से काम नहीं करते, इसलिए डीएनए क्षतिग्रस्त होने पर भी कोशिकाएं विभाजित होती रहती हैं।
- ऑन्कोजीन की अतिसक्रियता और ट्यूमर दमनकारी जीन की निष्क्रियता से अनियंत्रित वृद्धि होती है।
- कोशिकाएं असामान्य रूप से और तेजी से विभाजित होकर ट्यूमर बनाती हैं।

4. कोशिका चक्र व्यवधान के कारण:

- डीएनए उत्परिवर्तन
- चेकपॉइंट नियंत्रण की विफलता
- प्रोटीन का असामान्य सक्रियण (जैसे, साइक्लिन , सीडीके)
- दोषपूर्ण कोशिका संकेतन मार्ग

5. परिणाम:

- अनियंत्रित कोशिका प्रसार
- ट्यूमर का निर्माण
- कैंसर कोशिकाओं का आस-पास के ऊतकों में फैलना (मेटास्टेसिस)
- शरीर के सामान्य कार्यों में व्यवधान

सार तालिका:

| विषय | विवरण |
|-------------------|--|
| कोशिका चक्र | कोशिका विभाजन की एक नियंत्रित प्रक्रिया |
| चौकियों | कोशिका चक्र में गुणवत्ता नियंत्रण प्रणालियाँ |
| कैंसर में व्यवधान | चौकियों का टूटना और अनियंत्रित वृद्धि |
| मुख्य कारण | उत्परिवर्तन, ऑन्कोजीन , ट्यूमर दमनकारी जीन की हानि |

कोशिका चक्र उन घटनाओं की एक श्रृंखला है जिनसे एक कोशिका अपनी वृद्धि और विभाजन के दौरान गुजरती है। इसमें दो मुख्य चरण होते हैं: अंतरावस्था और समसूत्री (M) चरण। अंतरावस्था में कोशिका वृद्धि, डीएनए प्रतिकृति और विभाजन की तैयारी शामिल होती है। M चरण में समसूत्री विभाजन (केन्द्रक विभाजन) और कोशिकाद्रव्य विभाजन (कोशिका विभाजन) शामिल होते हैं।

अंतरावस्था :

- **जी1 चरण(अंतराल 1):** कोशिका बढ़ती है, प्रोटीन और कोशिकांगों का संश्लेषण करती है, तथा डीएनए प्रतिकृति के लिए आवश्यक पोषक तत्वों का संचय करती है।
- **एस चरण (संश्लेषण):** कोशिका अपने डीएनए की प्रतिकृति बनाती है, जिससे प्रत्येक गुणसूत्र की दो समान प्रतियां बनती हैं।
- **G2 चरण(अंतराल 2):** कोशिका बढ़ती रहती है, प्रोटीन और कोशिकांगों का संश्लेषण करती है, तथा समसूत्री विभाजन के लिए तैयार होती है।

एम चरण:

- **समसूत्री विभाजन:** दोहराए गए गुणसूत्र अलग हो जाते हैं और दो नए केंद्रकों में वितरित हो जाते हैं। इस चरण को आगे प्रोफ़ेज़, मेटाफ़ेज़, एनाफ़ेज़ और टेलोफ़ेज़ में विभाजित किया जाता है।
- **साइटोकाइनेसिस :** कोशिका का कोशिकाद्रव्य विभाजित होता है, जिसके परिणामस्वरूप दो समान संतति कोशिकाएं बनती हैं।

विनियमन:

उचित डीएनए प्रतिकृति और कोशिका विभाजन सुनिश्चित करने के लिए कोशिका चक्र को प्रोटीन और जांच बिंदुओं द्वारा कड़ाई से विनियमित किया जाता है।

कोशिकाएं G0 नामक विश्राम अवस्था में भी प्रवेश कर सकती हैं, जहां वे सक्रिय रूप से विभाजन की तैयारी नहीं कर रही होती हैं, लेकिन बाद में पुनः चक्र में प्रवेश कर सकती हैं।

कैंसर और कोशिका चक्र आपस में गहराई से जुड़े हुए हैं, क्योंकि कैंसर की मुख्य विशेषता अनियंत्रित कोशिका वृद्धि और विभाजन है, जो सामान्य कोशिका चक्र में व्यवधानों के कारण होता है। कोशिका चक्र, जो कोशिका वृद्धि और विभाजन को जन्म देने वाली घटनाओं की एक श्रृंखला है, जाँच बिंदुओं और नियामक प्रोटीनों द्वारा कड़ाई से नियंत्रित होता है। जब इन नियामक तंत्रों में गड़बड़ी होती है, तो कोशिकाएँ अनियंत्रित रूप से विभाजित हो सकती हैं, जिससे ट्यूमर बनने और कैंसर के विकास की संभावना बढ़ जाती है।

1. सामान्य कोशिका चक्र:

- कोशिका चक्र एक कड़ाई से विनियमित प्रक्रिया है जो यह सुनिश्चित करती है कि कोशिकाएं बढ़ें, अपने डीएनए की प्रतिकृति बनाएं और उचित रूप से विभाजित हों।
- इसमें कई चरण होते हैं: G1 (कोशिका वृद्धि), S (डीएनए प्रतिकृति), G2 (विभाजन की तैयारी), और M (माइटोसिस/कोशिका विभाजन)।
- G1, G2, और M चेकपॉइंट जैसे चेकपॉइंट कोशिका की प्रगति पर नज़र रखते हैं और त्रुटि पाए जाने पर विभाजन को रोक देते हैं।
- साइक्लिन और सीडीके (साइक्लिन -आश्रित किनेसेस) जैसे प्रोटीन कोशिका चक्र को विनियमित करने में महत्वपूर्ण भूमिका निभाते हैं।

- ट्यूमर दमनकारी जीन, जैसे p53, डीएनए क्षति का पता चलने पर विभाजन को रोककर कोशिका चक्र को नियंत्रित करने में भी मदद करते हैं।

2. कैंसर कोशिका चक्र को कैसे बाधित करता है:

- कैंसर कोशिकाओं में अक्सर कोशिका चक्र को नियंत्रित करने वाले जीन में उत्परिवर्तन होता है, जिससे इसका सामान्य नियमन बाधित हो जाता है।
- इन उत्परिवर्तनों के कारण निम्नलिखित हो सकते हैं:
 - अनियंत्रित कोशिका विभाजन: कैंसर कोशिकाएं जांच बिंदुओं को पार कर सकती हैं, जिससे वे तेजी से और बिना नियंत्रण के विभाजित हो सकती हैं।
 - दबा हुआ एपोप्टोसिस: कैंसर कोशिकाओं की क्रमादेशित कोशिका मृत्यु (एपोप्टोसिस) से गुजरने की क्षमता बाधित हो सकती है, जिससे क्षतिग्रस्त कोशिकाएं जीवित रह सकती हैं और बढ़ सकती हैं।
 - टेलोमेरेज़ की सक्रियता में वृद्धि: कैंसर कोशिकाएं टेलोमेरेज़ को पुनः सक्रिय कर सकती हैं, यह एक एंजाइम है जो टेलोमेरेज़ (गुणसूत्रों पर सुरक्षात्मक आवरण) को छोटा होने से रोकता है, जिससे वे अनिश्चित काल तक विभाजित हो सकते हैं।
- इन व्यवधानों के कारण ट्यूमर का निर्माण हो सकता है और कैंसर शरीर के अन्य भागों में फैल सकता है (मेटास्टेसिस)।

3. कैंसर चिकित्सा के लिए कोशिका चक्र को लक्षित करना:

- कैंसर उपचार विकसित करने के लिए कोशिका चक्र को समझना महत्वपूर्ण है।
 - कैंसर कोशिकाओं की वृद्धि को रोकने के लिए कोशिका चक्र में शामिल विशिष्ट प्रोटीनों, जैसे CDKs, को बाधित करने के लिए लक्षित उपचार विकसित किए जा रहे हैं।
 - ये उपचार या तो कोशिका विभाजन को रोक सकते हैं (कोशिका चक्र रुक सकता है) या कैंसर कोशिकाओं में एपोप्टोसिस को सक्रिय कर सकते हैं।
- संक्षेप में, कैंसर कोशिका चक्र के अनियंत्रण से उत्पन्न होता है, और इस अनियंत्रण को लक्ष्य बनाना कैंसर उपचार में एक प्रमुख रणनीति है।

4. एपोप्टोसिस - क्रमादेशित कोशिका मृत्यु

परिभाषा :

एपोप्टोसिस एक नियंत्रित और स्वच्छ प्रक्रिया है जिसमें क्षतिग्रस्त या अनावश्यक कोशिकाएं खुद को खत्म कर देती हैं।

एपोप्टोसिस की विशेषताएं:

- कोशिका सिकुड़ जाती है

- डीएनए खंडित है
- कोशिका मलबे को फागोसाइट्स द्वारा साफ किया जाता है
- कोई सूजन नहीं होती

यदि कैंसर में एपोप्टोसिस विफल हो जाता है, तो दोषपूर्ण कोशिकाएं जीवित रहती हैं और ट्यूमर का निर्माण हो सकता है।

एपोप्टोसिस क्या है?

एपोप्टोसिस एक प्राकृतिक और कड़ाई से नियंत्रित प्रक्रिया है जिसके माध्यम से कोशिकाएँ स्वयं नष्ट हो जाती हैं। इसे प्रोग्राम्ड सेल डेथ भी कहा जाता है। यह शरीर से अनावश्यक, क्षतिग्रस्त या हानिकारक कोशिकाओं को हटाने में मदद करता है।

एपोप्टोसिस की विशेषताएं:

- सक्रिय और विनियमित प्रक्रिया
- कोशिका धीरे-धीरे सिकुड़ती जाती है और छोटी होती जाती है
- डीएनए टुकड़ों में टूट जाता है
- कोशिका झिल्ली एपोप्टोटिक निकायों का निर्माण करती है
- ये अपोप्टोटिक निकाय फागोसाइट्स (श्वेत रक्त कोशिकाएं) द्वारा निगल लिए जाते हैं
- कोई सूजन नहीं होती

एपोप्टोसिस का महत्व:

- भ्रूण के विकास के दौरान अनावश्यक कोशिकाओं को हटाता है (जैसे, उंगलियों का अलग होना)
- कोशिका जनसंख्या को नियंत्रित करता है
- क्षतिग्रस्त या संक्रमित कोशिकाओं को नष्ट करता है
- दोषपूर्ण कोशिकाओं को नष्ट करके कैंसर को रोकता है

एपोप्टोसिस प्रक्रिया में प्रमुख चरण:

1. संकेत ग्रहण :
कोशिका बाह्य या आंतरिक संकेत (जैसे, डीएनए क्षति, हार्मोन) प्राप्त करती है।
2. आरंभ :
सिग्नल कैस्केड का सक्रियण, विशेष रूप से कैस्पेस नामक एंजाइम।
3. निष्पादन :
कैस्पेसेस कोशिकीय घटकों को तोड़ देते हैं, जिससे कोशिका सिकुड़ जाती है।
4. भक्षककोशिका (फेगोसाइटोसिस) :
एपोप्टोटिक निकायों को भक्षककोशिकाओं द्वारा साफ किया जाता है।

एपोप्टोसिस बनाम नेक्रोसिस तालिका:

| विशेषता | apoptosis | गल जाना |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------|
| प्रक्रिया | नियंत्रित, सक्रिय | अनियंत्रित, अचानक |
| कोशिका का आकार सिकुड़ती | | उभार और फटना |
| डीएनए क्षति | व्यवस्थित तरीके से खंडित | अनियंत्रित ब्रेकडाउन |
| सूजन | अनुपस्थित | उपस्थित |
| नतीजा | स्वस्थ ऊतकों को संरक्षित करता है | ऊतक क्षति और सूजन |

नेक्रोसिस - अनियंत्रित कोशिका मृत्यु

परिभाषा :

नेक्रोसिस एक हानिकारक और आकस्मिक प्रकार की कोशिका मृत्यु है जो चोट, संक्रमण या ऑक्सीजन की कमी के कारण होती है।

नेक्रोसिस की विशेषताएं:

- कोशिका विस्फोट
- आंतरिक सामग्री लीक हो जाती है
- सूजन और ऊतक क्षति का कारण बनता है
- शरीर में दर्द और प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया को ट्रिगर करता है

एपोप्टोसिस बनाम नेक्रोसिस तुलना तालिका:

| विशेषता | apoptosis | गल जाना |
|-------------------|-------------------------|------------------------------|
| प्रक्रिया | नियंत्रित | अनियंत्रित |
| सूजन | अनुपस्थित | उपस्थित |
| डीएनए क्षति खंडित | | अचानक टूटना |
| कारण | सामान्य विकास या दोष | चोट, विषाक्त पदार्थ, संक्रमण |
| प्रभाव | शरीर को कोई नुकसान नहीं | ऊतक क्षति और सूजन |

नेक्रोसिस क्या है?

नेक्रोसिस एक प्रकार की अनियंत्रित और आकस्मिक कोशिका मृत्यु है जो तब होती है जब कोई कोशिका या ऊतक आघात, संक्रमण, ऑक्सीजन की कमी (इस्किमिया), या विषाक्त पदार्थों के कारण गंभीर रूप से क्षतिग्रस्त हो जाता है। यह शरीर को नुकसान पहुँचाता है और आसपास के ऊतकों में सूजन पैदा करता है।

नेक्रोसिस की मुख्य विशेषताएं:

- अनियंत्रित और अचानक प्रक्रिया
- कोशिकाएं फट जाती हैं और उनकी आंतरिक सामग्री लीक हो जाती है
- आसपास के ऊतकों में सूजन का कारण बनता है
- दर्दनाक और हानिकारक प्रक्रिया
- प्रभावित क्षेत्र के विनाश की ओर ले जाता है

नेक्रोसिस के कारण:

- ऑक्सीजन की कमी (जैसे, दिल का दौरा, स्ट्रोक)
- शारीरिक आघात या दबाव
- रासायनिक विषाक्तता
- संक्रमण

नेक्रोसिस के प्रकार:

1. जमावट परिगलन :
हृदय या गुर्दे में आम; कोशिका संरचना संरक्षित रहती है लेकिन कोशिका मर जाती है।
2. (लिक्विफेक्टिव नेक्रोसिस) :
संक्रमण या क्षति के बाद मस्तिष्क में होता है; ऊतक द्रवीभूत हो जाता है।
3. केसियस नेक्रोसिस :
तपेदिक में देखा जाता है; ऊतक नरम और पनीर जैसा दिखाई देता है।
4. वसा परिगलन :
वसायुक्त ऊतकों में होता है, उदाहरण के लिए, अग्नाशयशोथ में।

एपोप्टोसिस और नेक्रोसिस के बीच अंतर:

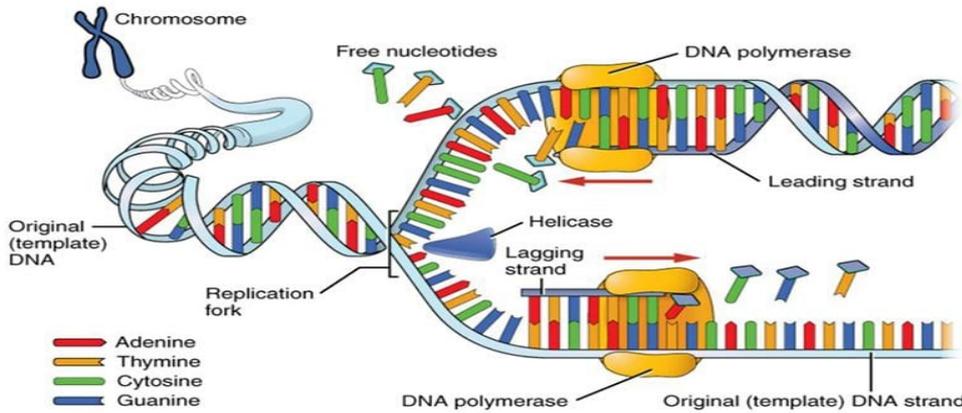
| विशेषता | गल जाना | apoptosis |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| प्रक्रिया | अनियंत्रित, अचानक | नियंत्रित, सक्रिय |
| कोशिका का आकार उभार और फटना | सूजन | सिकुड़न और टुकड़े |
| सूजन | उपस्थित | अनुपस्थित |
| नतीजा | ऊतक क्षति, दर्द | स्वस्थ ऊतक रखरखाव |

युनिट 2

2.1 प्रतिकृति

प्रोकैरियोटिक प्रतिकृति

प्रोकैरियोटिक डीएनए प्रतिकृति वह प्रक्रिया है जिसमें एक प्रोकैरियोटिक कोशिका अपने डीएनए की प्रतिलिपि बनाती है, जिससे दो समान प्रतिलिपियाँ बनती हैं जो संतति कोशिकाओं में स्थानांतरित हो जाती हैं। यह प्रक्रिया प्रतिकृति के उद्गम नामक एक विशिष्ट स्थान से शुरू होती है, जहाँ डीएनए का द्वि-कुंडलित भाग खुलता है और एक प्रतिकृति काँटा बनाता है। हेलिकेज़ और प्राइमेज़ जैसे एंजाइम, एसएसबी और डीएनए पॉलीमरेज़ जैसे प्रोटीनों के साथ, नए डीएनए धागों के खुलने, प्राइमर संश्लेषण और निरंतर वृद्धि को सुगम बनाने में महत्वपूर्ण भूमिका निभाते हैं।



1. दीक्षा:

- प्रतिकृतिकरण, प्रतिकृतिकरण के मूल (ओआरआईसी) से शुरू होता है, जो एक विशिष्ट डीएनए अनुक्रम है जहाँ आरंभकर्ता प्रोटीन बंधते हैं।
- डीएनए स्ट्रैंड अलग हो जाते हैं, जिससे दो प्रतिकृति कांटे के साथ एक प्रतिकृति बुलबुला बनता है।
- हेलिकेज़ डीएनए को खोलता है, तथा एकल-स्ट्रैंड बाइंडिंग प्रोटीन (एसएसबी) पृथक स्ट्रैंड को स्थिर करता है।
- प्राइमेज़ डीएनए संश्लेषण आरंभ करने के लिए लघु आरएनए प्राइमरों का संश्लेषण करता है।

2. बढ़ाव:

- प्रतिकृतिकरण के लिए मुख्य एंजाइम, डीएनए पॉलीमरेज़ III, प्राइमर के 3' छोर पर न्यूक्लियोटाइड जोड़ता है, जिससे नए डीएनए स्ट्रैंड का संश्लेषण होता है।
- एक स्ट्रैंड, अग्रणी स्ट्रैंड, 5' से 3' दिशा में लगातार संश्लेषित होता है।
- अन्य स्ट्रैंड, लैगिंग स्ट्रैंड, को छोटे टुकड़ों में असतत रूप से संश्लेषित किया जाता है, जिन्हें ओकाजाकी टुकड़े कहा जाता है।
- डीएनए पॉलीमरेज़ I आरएनए प्राइमरों को डीएनए न्यूक्लियोटाइडों से प्रतिस्थापित करता है।
- डीएनए लाइगेज ओकाजाकी टुकड़ों को एक साथ जोड़ता है।

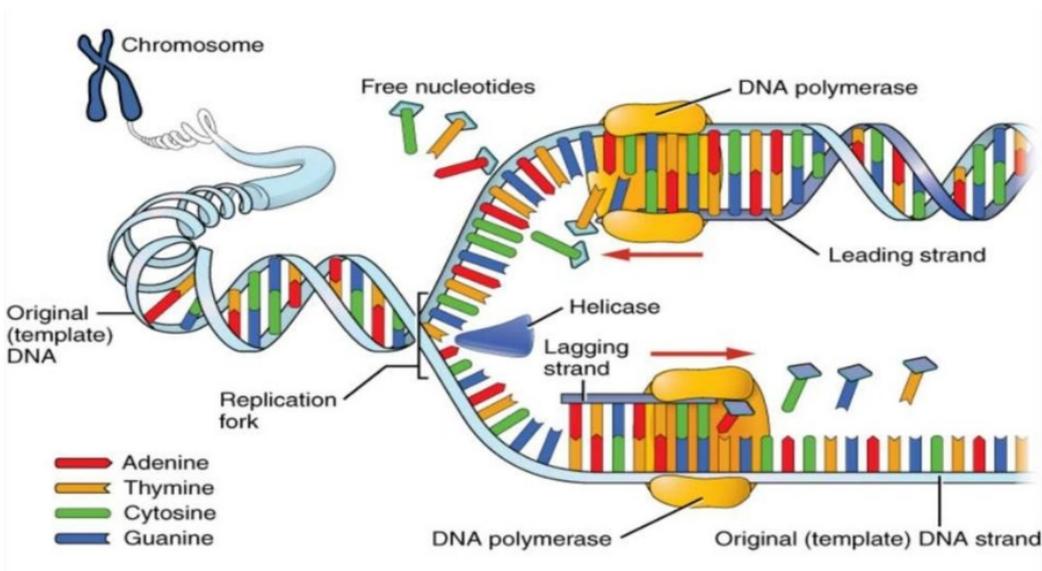
3. समाप्ति :

- प्रतिकृति काटे तब तक चलते रहते हैं जब तक वे मिल नहीं जाते, तथा प्रभावी रूप से सम्पूर्ण वृत्ताकार गुणसूत्र की प्रतिलिपि बना लेते हैं।
- गुणसूत्र पर समाप्ति स्थल प्रतिकृति के अंत का संकेत देते हैं।
- इस प्रक्रिया के परिणामस्वरूप दो समान डीएनए अणु बनते हैं।

प्रमुख एंजाइम और प्रोटीन:

- डीएनए पॉलीमरेज़: नए डीएनए स्ट्रैंड का संश्लेषण करता है।
- हेलीकेस : डीएनए डबल हेलिक्स को खोलता है।
- प्राइमरेज़ : आरएनए प्राइमरों का संश्लेषण करता है।
- एसएसबी प्रोटीन: एकल-रज्जुक डीएनए को स्थिर करते हैं।
- डीएनए लाइगेज : डीएनए टुकड़ों को जोड़ता है।
- टोपोआइसोमरेज़ : डीएनए के खुलने से उत्पन्न तनाव से राहत देता है।

यूकेरियोटिक डीएनए प्रतिकृति



1 परिचय

- डीएनए प्रतिकृति = एक मूल डीएनए अणु से डीएनए की दो समान प्रतियां बनाने की प्रक्रिया।
- कोशिका विभाजन (माइटोसिस और मेयोसिस) के लिए आवश्यक।
- अर्ध-संरक्षी : प्रत्येक नए डीएनए में एक पैतृक स्ट्रैंड + एक नया स्ट्रैंड होता है।

- यूकेरियोट्स में : बड़े जीनोम, एकाधिक गुणसूत्रों, क्रोमेटिन पैकेजिंग और कोशिका चक्र विनियमन के कारण प्रोकैरियोट्स की तुलना में अधिक जटिल।
-

2. मुख्य विशेषताएं

1. प्रतिकृति के बहुमूल (ओआरआई):
 - प्रत्येक यूकेरियोटिक गुणसूत्र में सैकड़ों-हजारों प्रतिकृति उत्पत्ति होती है।
 - बड़े डीएनए अणुओं की तीव्र प्रतिकृति सुनिश्चित करता है।
 2. द्विदिशात्मक प्रतिकृति:
 - प्रतिकृति कांटे प्रत्येक मूल से विपरीत दिशाओं में चलते हैं।
 3. कोशिका चक्र विनियमन:
 - कोशिका चक्र के एस-चरण के दौरान होता है।
 - पुनः प्रतिकृति से बचने के लिए कड़ाई से नियंत्रित किया गया।
-

3. यूकेरियोटिक डीएनए प्रतिकृति के प्रमुख चरण

(ए) दीक्षा

- मूल पहचान परिसर (ओआरसी):
 - एक प्रोटीन कॉम्प्लेक्स जो कोशिका चक्र के दौरान मूल से जुड़ा रहता है।
 - प्रतिकृति उत्पत्ति का लाइसेंस (पूर्व-प्रतिकृति परिसर, पूर्व-आरसी):
 - M से G1 चरण के अंत में होता है।
 - शामिल प्रोटीन: ORC, Cdc6, Cdt1, और MCM हेलिकेज़ (मिनीक्रोमोसोम रखरखाव कॉम्प्लेक्स)।
 - एस-चरण में सक्रियण:
 - साइक्लिन -आश्रित किनेसेस (सीडीके) और डीडीके (डीबीएफ4-आश्रित किनेसेस) प्री-आरसी को सक्रिय करते हैं → हेलिकेज़ डीएनए को खोलता है।
 - यह सुनिश्चित करता है कि प्रतिकृतिकरण प्रति चक्र केवल एक बार ही शुरू हो।
-

(बी) बढाव

- डीएनए खोलना:
 - हेलिकेज़ (एमसीएम कॉम्प्लेक्स) डीएनए को खोलता है।

- आरपीए (प्रतिकृति प्रोटीन ए): पुनः एनीलिंग को रोकने के लिए एकल-रज्जुक डीएनए को बांधता है।
- प्राइमर संश्लेषण:
 - डीएनए प्राइमेज़ (डीएनए पॉलीमेरेज़ α कॉम्प्लेक्स का हिस्सा) आरएनए प्राइमर + लघु डीएनए खंड बनाता है।
- डीएनए पॉलीमेरेज़:
 - पोल α : आरएनए प्राइमर + लघु डीएनए बनाता है।
 - Pol δ : लैगिंग स्ट्रैंड (ओकाजाकी टुकड़े) को बढ़ाता है।
 - Pol ϵ : अग्रणी स्ट्रैंड को बढ़ाता है।
- पीसीएनए (प्रोलिफेरेटिंग सेल न्यूक्लियर एंटीजन):
 - स्लाइडिंग क्लैप जो डीएनए पॉलीमेरेज़ की प्रक्रियाशीलता को बढ़ाता है।
- आरएफसी (प्रतिकृति कारक सी):
 - डीएनए पर पीसीएनए लोड करता है।
- टोपोआइसोमेरेज़ :
 - प्रतिकृति कांटा के आगे सुपरकोइलिंग से छुटकारा पाएं।
- ओकाजाकी टुकड़ा प्रसंस्करण (लैगिंग स्ट्रैंड):
 - आरएनए प्राइमरों को FEN1 (फ्लैप एंडोन्यूक्लियेज 1) और आरएनएसे एच द्वारा हटाया गया।
 - डीएनए पोल δ अंतराल को भरता है।
 - डीएनए लाइगेस I निक्स को सील कर देता है।

(सी) समाप्ति

- प्रतिकृति कांटे मिलते हैं और विलीन हो जाते हैं।
- शेष आरएनए प्राइमरों को हटा दिया गया और रिक्त स्थानों को भर दिया गया।
- निक्स को डीएनए लाइगेज द्वारा सील किया गया।

4. विशेष समस्या: गुणसूत्र सिरों की प्रतिकृति

- रैखिक गुणसूत्रों के सिरे (टेलोमेरेस) होते हैं → लैगिंग स्ट्रैंड संश्लेषण में समस्या।
- टेलोमेरेज़:
 - एक आरएनए-आश्रित डीएनए पॉलीमेरेज़ (रिवर्स ट्रांसक्रिप्टेज़)।
 - एंजाइम के भीतर आरएनए टेम्पलेट का उपयोग करके 3' छोर तक विस्तार किया जाता है।
 - गुणसूत्रों के क्रमिक लघुकरण को रोकता है।
 - रोगाणु कोशिकाओं, स्टेम कोशिकाओं, कैंसर कोशिकाओं (लेकिन अधिकांश दैहिक कोशिकाओं में नहीं) में सक्रिय।

5. प्रतिकृति का विनियमन

- कोशिका चक्र जांच बिंदुओं द्वारा नियंत्रित .
- जी1 चेकपॉइंट : यह सुनिश्चित करता है कि डीएनए प्रतिकृति के लिए तैयार है।
- एस-चरण चेकपॉइंट : पुनः प्रतिकृति को रोकता है।
- पी53 एवं एटीएम/एटीआर किनेसेस : डीएनए क्षति का पता लगाते हैं और प्रतिकृति को रोकते हैं।

6. प्रोकैरियोटिक और यूकेरियोटिक प्रतिकृति के बीच अंतर

| विशेषता | प्रोकैरियोसाइटों | यूकैरियोसाइटों |
|-----------------------------|----------------------|---|
| प्रतिकृति की उत्पत्ति अकेला | | विभिन्न |
| डीएनए पोलीमरेज़ | डीएनए पोल I, II, III | डीएनए पोल α , δ , ϵ , γ |
| जीनोम का आकार | छोटा, गोलाकार | बड़ा, रैखिक |
| जगह | कोशिका द्रव्य | नाभिक |
| टेलोमेयर | अनुपस्थित | उपस्थित (टेलोमेरेज़ की आवश्यकता) |
| हिस्टोन / क्रोमेटिन | अनुपस्थित | उपस्थित |

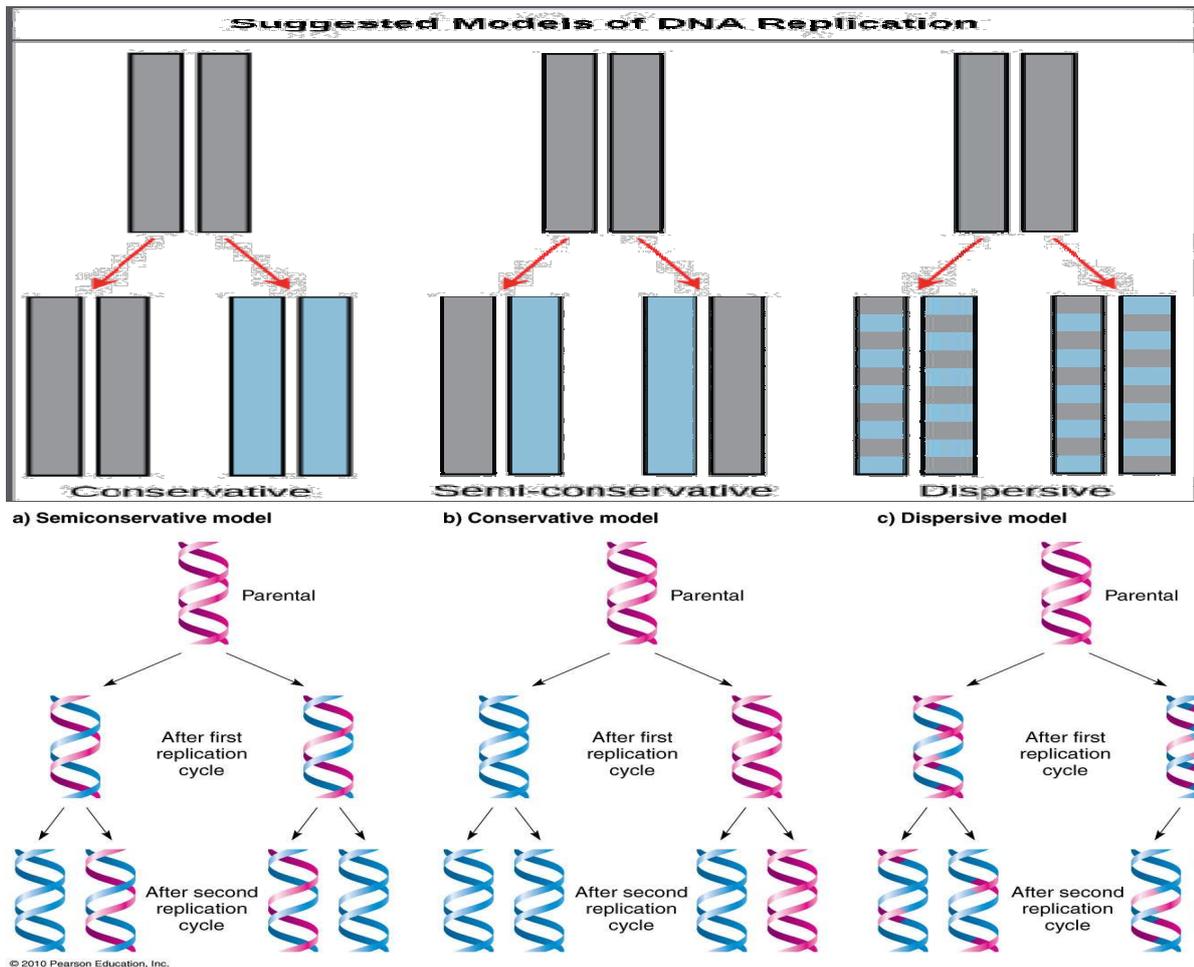
7. प्रमुख एंजाइम और प्रोटीन

- ORC → मूल पहचान.
- एमसीएम हेलिकेज → डीएनए खोलना।
- आरपीए → एसएसडीएनए स्थिरीकरण।
- प्राइमेज़-पोल α → प्राइमर संश्लेषण।
- Pol δ → लैगिंग स्ट्रैंड.
- Pol ϵ → अग्रणी स्ट्रैंड.
- PCNA → स्लाइडिंग क्लैप.
- आरएफसी → क्लैप लोडर.
- FEN1 और RNase H → प्राइमर हटाना।
- डीएनए लाइगेस I → निक सीलिंग.

- टेलोमेरेज़ → अंत प्रतिकृति समस्या.

प्रतिकृति के लिए मॉडल

डीएनए प्रतिकृति के लिए तीन प्रस्तावित मॉडल हैं: रूढ़िवादी, अर्ध-रूढ़िवादी और परिश्लेषक। अर्ध-रूढ़िवादी मॉडल वैज्ञानिक रूप से स्वीकृत क्रियाविधि है, जहाँ प्रत्येक मूल डीएनए स्ट्रैंड एक नए, पूरक स्ट्रैंड के संश्लेषण के लिए एक टेम्पलेट के रूप में कार्य करता है, जिसके परिणामस्वरूप दो डीएनए अणु बनते हैं, जिनमें से प्रत्येक में एक पुराना और एक नया स्ट्रैंड होता है।



तीन डीएनए प्रतिकृति मॉडल

रूढ़िवादी मॉडल:

इस मॉडल में, मूल द्वि-रज्जुक डीएनए अणु एक टेम्पलेट के रूप में कार्य करता है, लेकिन प्रतिकृतिकरण के बाद दोनों मूल रज्जुक एक साथ बने रहते हैं। एक बिल्कुल नया द्वि-रज्जुक डीएनए अणु संश्लेषित होता है। प्रतिकृतिकरण के बाद, एक डीएनए अणु पूरी तरह से "पुराना" (पैतृक) होगा, और दूसरा पूरी तरह से "नया" होगा।

एक "रूढ़िवादी मॉडल" दो अलग-अलग अवधारणाओं को संदर्भित कर सकता है: [जीव विज्ञान में](#), यह डीएनए प्रतिकृति का एक सैद्धांतिक मॉडल है जहां मूल डीएनए स्ट्रैंड एक साथ रहते हैं, जिससे एक पूरी तरह से पुराना और एक पूरी तरह से नया डबल हेलिक्स बनता है, जिसे गलत साबित किया गया है; [वित्त में](#), एक "रूढ़िवादी मॉडल" एक पोर्टफोलियो रणनीति है जो अक्सर अधिक स्थिर परिसंपत्तियों में निवेश करके कम जोखिम के साथ पूंजी संरक्षण पर केंद्रित होती है।

जीव विज्ञान में रूढ़िवादी मॉडल (अस्वीकृत)

- **अवधारणा :**

इस सैद्धांतिक डीएनए प्रतिकृति मॉडल में, मूल डीएनए अणु के दो मूल तंतु अक्षुण्ण रहते हैं। नए डीएनए के लिए टेम्पलेट के रूप में कार्य करने के बाद, वे पुनः जुड़कर एक पूर्णतः मूल द्वि-कुंडलितिका बनाते हैं, जबकि नव-संश्लेषित तंतु युग्मित होकर एक पूर्णतः नया द्वि-कुंडलितिका बनाते हैं।

- **नतीजा :**

यह मॉडल प्रतिकृतिकरण के एक चरण के बाद पूर्णतः पुराने स्ट्रैंड से बने एक डीएनए अणु तथा पूर्णतः नए स्ट्रैंड से बने एक अणु का उत्पादन करेगा।

- **स्थिति :**

यह मॉडल जीवित कोशिकाओं में कभी नहीं देखा गया था और 1958 में [मेसेल्सन -स्टाहल प्रयोग द्वारा इसे गलत साबित कर दिया गया था](#), जिससे पता चला कि डीएनए प्रतिकृति वास्तव में [अर्ध-संरक्षी है](#)।

- **अर्ध-रूढ़िवादी मॉडल :**

यह मॉडल प्रस्तावित करता है कि पैतृक डीएनए अणु के दो स्ट्रैंड अलग हो जाते हैं, और प्रत्येक एक नए, पूरक स्ट्रैंड के संश्लेषण के लिए एक टेम्पलेट के रूप में कार्य करता है। प्रतिकृति के बाद, दो संतति डीएनए अणुओं में से प्रत्येक में एक मूल (पैतृक) स्ट्रैंड और एक नव-संश्लेषित स्ट्रैंड होता है।

अर्ध-संरक्षी मॉडल वह प्रक्रिया है जिसमें डीएनए का एक द्वि-हेलिक्स खुलता है, और प्रत्येक मूल रज्जुक एक नए पूरक रज्जुक के संश्लेषण के लिए एक टेम्पलेट का काम करता है। परिणामस्वरूप दो नए डीएनए अणु बनते हैं, जिनमें से प्रत्येक में एक मूल पैतृक रज्जुक और एक नया संश्लेषित रज्जुक होता है। इस मॉडल को [मेसेल्सन -स्टाहल प्रयोग द्वारा प्रयोगात्मक रूप से समर्थित किया गया था](#) और यह सभी जीवों में डीएनए प्रतिकृति के लिए सार्वभौमिक रूप से स्वीकृत क्रियाविधि है। यह काम किस प्रकार करता है:

1. **पृथक्करण:**

पैतृक डीएनए का दोहरा हेलिक्स अलग होकर दो अलग-अलग धागों में विभाजित हो जाता है।

2. **टेम्पलेट क्रिया:**

इनमें से प्रत्येक पृथक पैतृक सूत्र एक टेम्पलेट के रूप में कार्य करता है।

3. **नए स्ट्रैंड संश्लेषण:**

[डीएनए पॉलीमरेज़](#) जैसे एंजाइमों द्वारा प्रत्येक टेम्पलेट स्ट्रैंड में नए पूरक न्यूक्लियोटाइड जोड़े जाते हैं।

4. **संतति अणुओं का निर्माण:**

इसके बाद प्रत्येक टेम्पलेट स्ट्रैंड, नए संश्लेषित स्ट्रैंड के साथ एक नया डबल हेलिक्स बनाता है, जिसके परिणामस्वरूप दो समान डीएनए अणु बनते हैं, जिनमें से प्रत्येक में एक पुराना और एक नया स्ट्रैंड होता है।

महत्व:

- यह मॉडल सटीक रूप से भविष्यवाणी करता है कि प्रत्येक संतति डीएनए अणु में आधा पुराना और आधा नया पदार्थ होगा, जिसकी पुष्टि [मेसेल्सन -स्टाहल प्रयोग द्वारा की गई थी](#)।
- यह मॉडल यह समझने के लिए मौलिक है कि आनुवंशिक जानकारी किस प्रकार विश्वसनीय ढंग से कॉपी की जाती है तथा कोशिकाओं की एक पीढ़ी से दूसरी पीढ़ी तक पहुंचाई जाती है।

- **फैलाव मॉडल :**

इस मॉडल में, पैतृक डीएनए को संतति डीएनए अणुओं के बीच बेतरतीब ढंग से वितरित किया जाता है। प्रत्येक नए डीएनए स्ट्रैंड में मूल पैतृक डीएनए और नव-संश्लेषित डीएनए, दोनों के खंड शामिल होंगे, जो स्ट्रैंड के साथ-साथ बिखरे हुए होंगे।

डीएनए प्रतिकृति का एक फैलाव मॉडल यह सुझाव देता है कि प्रत्येक प्रतिकृति के बाद, नए डीएनए के दोहरे हेलिक्स पैतृक डीएनए और नए डीएनए का एक मिश्रण होंगे, जिसमें पुराना पदार्थ खंडों में टूट जाएगा और सभी संतति अणुओं में नए खंडों के साथ मिल जाएगा। हालाँकि, इस मॉडल को [मेसेल्सन -स्टाहल प्रयोग द्वारा गलत साबित कर दिया गया](#), जिसने प्रदर्शित किया कि डीएनए प्रतिकृति वास्तव में [अर्ध-संरक्षी होती है](#), अर्थात् प्रत्येक नए डीएनए अणु में एक मूल (पैतृक) रज्जुक और एक नया संश्लेषित रज्जुक होता है।

फैलाव मॉडल को कैसे काम करना चाहिए था

- **माता-पिता का डीएनए टूटना:**

फैलाव मॉडल के अनुसार, मूल पैतृक डीएनए किस्में टुकड़ों में टूट जाएंगी।

- **खंडों का मिश्रण:**

इसके बाद नए डीएनए खंड इन टुकड़ों के बीच के रिक्त स्थान को भर देंगे, तथा पुराने और नए टुकड़े पुनः जुड़कर नए डीएनए अणु बनाएंगे।

- **परिणाम:**

प्रतिकृति के प्रत्येक चक्र में दो नए दोहरे कुंडल उत्पन्न होंगे, जिनमें से प्रत्येक कुंडल में मूल और नव-संश्लेषित DNA खंडों का मिश्रण होगा, जिससे एक "पैचवर्क" अणु का निर्माण होगा।

फैलाव मॉडल के खिलाफ सबूत

- **मेसेल्सन -स्टाहल प्रयोग (1958):**

नाइट्रोजन के समस्थानिकों का उपयोग करते हुए इस प्रयोग में फैलाव मॉडल का प्रत्यक्ष परीक्षण किया गया।

- **प्रयोग कैसे काम किया:**

- एस्चेरिचिया कोली बैक्टीरिया को भारी नाइट्रोजन समस्थानिक (^{15}N) में तब तक उगाया गया जब तक कि उनके सभी डीएनए को ^{15}N के साथ लेबल नहीं किया गया।
- इसके बाद उन्हें हल्के नाइट्रोजन समस्थानिक (^{14}N) युक्त माध्यम में स्थानांतरित कर दिया गया और कई पीढ़ियों तक प्रतिकृति बनाने की अनुमति दी गई।
- फिर प्रत्येक प्रतिकृति के बाद डीएनए का घनत्व मापा गया।

- **परिणाम:**

- पहली पीढ़ी में, सभी डीएनए अणु संकर थे, जिनमें ^{15}N और ^{14}N डीएनए का मिश्रण था।

- बाद की पीढ़ियों में, डीएनए का घनत्व धीरे-धीरे कम होता गया, लेकिन संकर डीएनए का एक विशिष्ट बैंड हमेशा मौजूद रहा, भले ही हल्के ^{14}N डीएनए में वृद्धि हुई।
- हल्के डीएनए की बढ़ती मात्रा के साथ मिश्रित एक सतत संकर बैंड का यह पैटर्न, फैलाव मॉडल की भविष्यवाणियों के साथ असंगत था, जिसके परिणामस्वरूप प्रत्येक पीढ़ी के साथ डीएनए का एक व्यापक, अधिक फैला हुआ बैंड बनता।
सही मॉडल: अर्ध-रूढ़िवादी प्रतिकृति
- मेसेल्सन -स्टाहल प्रयोग ने अर्ध-संरक्षी मॉडल के लिए मजबूत साक्ष्य प्रदान किया, जिसमें दो मूल किस्में अलग हो जाती हैं और प्रत्येक एक नई, पूरक किस्में के संश्लेषण के लिए एक टेम्पलेट के रूप में कार्य करती है।
- इस मॉडल में, प्रत्येक संतति डीएनए अणु में एक पुराना (पैतृक) स्ट्रैंड और एक नया स्ट्रैंड होता है।

प्रतिकृति की इकाई

डीएनए प्रतिकृति की इकाई को रेप्लिकॉन कहते हैं, जो डीएनए का एक खंड होता है जिसमें एक एकल प्रतिकृति उद्गम और प्रक्रिया के आरंभ और अंत के लिए आवश्यक नियामक अनुक्रम होते हैं। प्रत्येक रेप्लिकॉन अपने उद्गम से लेकर अंतिम स्थल तक दोहराया जाता है, और जीवों के बीच रेप्लिकॉन की संख्या में बहुत भिन्नता होती है, प्रोकैरियोट्स में एक से लेकर पौधों और जंतुओं में हजारों तक।

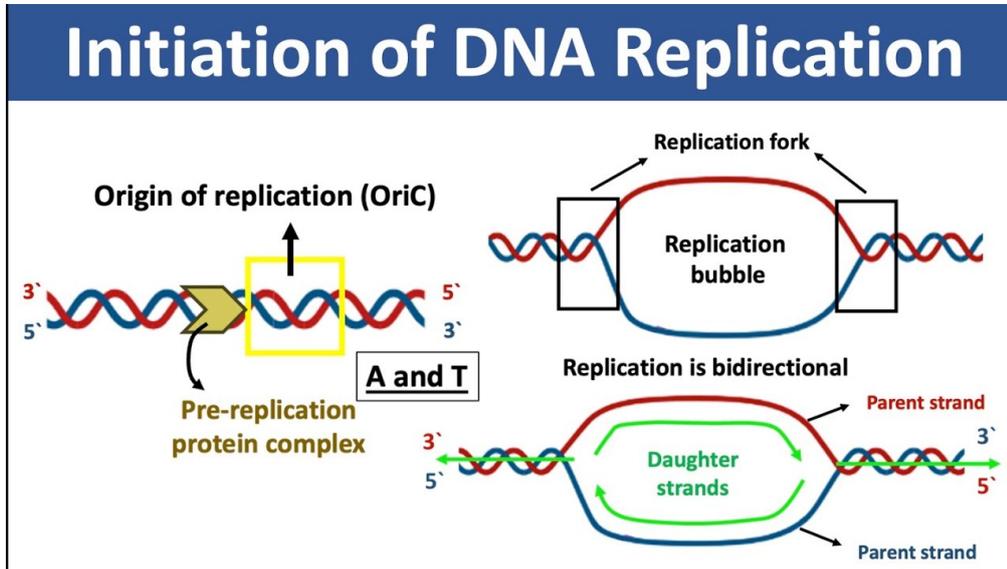
रेप्लिकॉन की प्रमुख विशेषताएँ

- **प्रतिकृति उत्पत्ति:**
एक रेप्लिकॉन को उसके प्रतिकृति मूल द्वारा परिभाषित किया जाता है, जो एक विशिष्ट डीएनए अनुक्रम है जहां प्रतिकृति प्रक्रिया शुरू होती है।
- **नियामक तत्व:**
इसमें प्रतिकृति के आरंभ और समाप्ति को विनियमित करने के लिए आवश्यक नियंत्रण इकाइयाँ शामिल हैं।
- **कार्यात्मक इकाई:**
रेप्लिकॉन कार्यात्मक डीएनए खंड का प्रतिनिधित्व करता है जो एकल मूल से उसके अंतिम बिंदु तक प्रतिकृतित होता है।

जीवों में अंतर

- **प्रोकैरियोट्स:** एक मूल के साथ एक एकल प्रतिकृति होती है, जैसे कि ई. कोलाई में [oriC](#) लोकस।
 - **यूकेरियोट्स:** इनके गुणसूत्रों पर कई रेप्लिकॉन होते हैं। इससे इनके बड़े जीनोम की प्रतिकृति अधिक कुशलता से बनती है। यह काम किस प्रकार करता है
1. **आरंभ:** एक आरंभक प्रोटीन मूल में डीएनए के एक छोटे से भाग को खोलता है।
 2. **खोलना:** इसके बाद हेलीकेज डीएनए स्ट्रैंड को अलग कर देता है, जिससे दो प्रतिकृति कांटे बनते हैं।
 3. **विस्तारण:** डीएनए पॉलीमरेज़ न्यूक्लियोटाइड्स को जोड़कर नए डीएनए स्ट्रैंड बनाता है, जिसमें प्राइमर्स एक प्रारंभिक बिंदु प्रदान करते हैं।
 4. **समाप्ति:** प्रतिकृतिकरण एक विशिष्ट टर्मिनल साइट पर समाप्त होता है, तथा अब संपूर्ण रेप्लिकॉन की प्रतिलिपि बन जाती है।

प्रतिकृति आरंभ :



प्रतिकृति आरंभ, डीएनए प्रतिकृति का पहला चरण है, जहाँ एक बहुप्रोटीन संकुल विशिष्ट डीएनए अनुक्रमों की पहचान करता है जिन्हें प्रतिकृति के मूल कहा जाता है। इस प्रक्रिया में आरंभक प्रोटीनों का बंधन शामिल होता है, जो अतिरिक्त प्रोटीनों को एकत्रित करके एक पूर्व-प्रतिकृति संकुल बनाते हैं। इसके बाद प्रमुख घटनाएँ घटती हैं: डीएनए हेलिक्स को हेलिकेज़ द्वारा स्थानीय रूप से खोल दिया जाता है, जिससे एक प्रतिकृति काँटा बनता है, और प्राइमेज़ एक छोटा आरएनए प्राइमर बनाता है, जो डीएनए पोलिमेरेज़ के लिए नए डीएनए रज्जुकों का संश्लेषण शुरू करने के लिए आवश्यक होता है।

1. मूल पहचान

- **प्रतिकृति की उत्पत्ति:**

प्रतिकृतिकरण बेतरतीब ढंग से शुरू नहीं होता। यह विशिष्ट डीएनए अनुक्रमों से शुरू होता है जिन्हें प्रतिकृतिकरण के मूल कहा जाता है, जिन्हें आरंभक प्रोटीन पहचानते हैं। ये मूल अक्सर एटी-समृद्ध क्षेत्र होते हैं।

- **आरंभक प्रोटीन:**

ये प्रोटीन (जैसे, बैक्टीरिया में डीएनए, यूकेरियोट्स में ओआरसी) मूल अनुक्रम से बंधते हैं।

यह वीडियो डीएनए प्रतिकृति में प्रतिकृति की उत्पत्ति और आरंभक प्रोटीन की भूमिका की व्याख्या करता है:

2. पूर्व-प्रतिकृति परिसर का संयोजन

- **भर्ती:**

इसके बाद बंधे हुए आरंभक प्रोटीन अन्य प्रोटीनों को भर्ती करते हैं, तथा एक जटिल संरचना बनाते हैं जिसे पूर्व-प्रतिकृति जटिल (प्री-आरसी) के रूप में जाना जाता है।

- **हेलीकेस लोडिंग:**

प्रतिकृति का लोडिंग है हेलिकेज़ नामक एंजाइम, डीएनए को खोलने के लिए जिम्मेदार होता है, जो मूल डीएनए पर लगाया जाता है।

3. डीएनए खोलना और प्रतिकृति कांटा गठन

- **हेलीकेस गतिविधि:**

हेलिकेज़ एटीपी का उपयोग करके आधार युग्मों के बीच हाइड्रोजन बंधों को तोड़ता है, तथा डीएनए डबल हेलिक्स को खोलता है।

- **प्रतिकृति कांटे:**

इस विघटन से दो Y-आकार की संरचनाएं बनती हैं, जिन्हें प्रतिकृति कांटे कहा जाता है, जो वे स्थान हैं जहां नया DNA संश्लेषण होगा।

आप यह वीडियो देख सकते हैं कि कैसे हेलिकेज़ डीएनए को खोलकर प्रतिकृति कांटे बनाता है:

4. डीएनए संश्लेषण की प्राइमिंग

- **प्राइमेज़ क्रिया:**

जैसे ही डीएनए स्ट्रैंड अलग होते हैं, एक अन्य एंजाइम, प्राइमेज़, लघु आरएनए प्राइमरों को संश्लेषित करता है।

- **डीएनए पॉलीमरेज़ के लिए प्रारंभिक बिंदु:**

ये आरएनए प्राइमर 3'-OH समूह प्रदान करते हैं, जो डीएनए पॉलीमरेज़ के लिए डीएनए न्यूक्लियोटाइड्स को जोड़ने और नए स्ट्रैंड को विस्तारित करने के लिए एक प्रारंभिक बिंदु के रूप में कार्य करता है।

दीक्षा की मुख्य विशेषताएं

- **विनियमन:**

यह सुनिश्चित करने के लिए कि डीएनए प्रतिकृति प्रति कोशिका चक्र में केवल एक बार ही हो, आरंभ को कड़ाई से विनियमित किया जाता है, जिससे पुनः प्रतिकृति को रोका जा सके।

- **डोमेन में जटिलता:**

जबकि सामान्य सिद्धांत बैक्टीरिया, आर्किया और यूकेरियोट्स में साझा किए जाते हैं, विशिष्ट प्रोटीन और तंत्र जटिलता में भिन्न होते हैं और विभिन्न प्रजातियों में विकसित हुए हैं। कुछ मामलों में स्वतंत्र रूप से।

विस्तार और समाप्ति

दीर्घाकरण प्रतिलेखन का वह चरण है जहाँ आरएनए पॉलीमरेज़ डीएनए टेम्पलेट के साथ-साथ गति करता है और पूरक राइबोन्यूक्लियोटाइड्स जोड़कर एक लंबे आरएनए अणु का संश्लेषण करता है। यह प्रक्रिया आरंभ के बाद शुरू होती है, जब पॉलीमरेज़ प्रमोटर क्षेत्र से अलग हो जाता है। समाप्ति अंतिम चरण है, जिसमें पॉलीमरेज़ के एक विशिष्ट अनुक्रम, एक टर्मिनेटर, पर पहुँचने पर प्रतिलेखन समाप्त हो जाता है, जो डीएनए से इसके अलग होने और नए संश्लेषित आरएनए के मुक्त होने को प्रेरित करता है। बैक्टीरिया में, यह प्रक्रिया अक्सर रो फैक्टर (एक प्रोटीन) या नवजात आरएनए में आंतरिक हेयरपिन संरचनाओं द्वारा मध्यस्थ होती है।

बढ़ाव

1. प्रमोटर क्लीयरेंस:

प्रमोटर से बंधने और प्रारंभिक आरएनए प्रतिलेख को संक्षेपित करने के बाद, आरएनए पॉलीमरेज़ सिग्मा फैक्टर (बैक्टीरिया में) को मुक्त करता है।

2. आरएनए संक्षेपण :

इसके बाद पॉलीमरेज़ डीएनए टेम्पलेट के साथ आगे बढ़ता है, खुले जटिल बुलबुले को आगे बढ़ाता है और बढ़ती आरएनए श्रृंखला में 5' से 3' दिशा में राइबोन्यूक्लियोटाइड जोड़ता है।

3. डीएनए टेम्पलेट पढ़ना:

पॉलीमरेज़ डीएनए टेम्पलेट स्ट्रैंड को पढ़ता है और पूरक आरएनए न्यूक्लियोटाइड्स (यू के साथ ए, सी के साथ जी) को शामिल करके नवजात आरएनए बनाता है।

4. बढ़ाव कारक:

आरएनए प्रतिलेख के नियामक कारक और संरचनात्मक विशेषताएं इस प्रक्रिया की दर और दक्षता को प्रभावित करती हैं।

समापन

ऑपेरॉन के अंत का संकेत देते हैं। बैक्टीरिया में समाप्ति के दो मुख्य प्रकार होते हैं:

• रो-स्वतंत्र समाप्ति (आंतरिक समाप्ति):

• हेयरपिन संरचना: टर्मिनेटर अनुक्रम में सीजी बेस युग्मों से समृद्ध एक क्षेत्र होता है, जो एक बार नवजात आरएनए में स्थानांतरित हो जाने पर, एक स्थिर हेयरपिन संरचना में बदल जाता है।

• पॉलीमरेज़ स्टॉलिंग: यह हेयरपिन आरएनए पॉलीमरेज़ को जीन के अंत में रुकने या रुकने का कारण बनता है।

• आरएनए रिलीज: स्थिर हेयरपिन और संबंधित प्रतिलेखन बुलबुला विरूपण त्रिगुण दीर्घीकरण परिसर (डीएनए, आरएनए और पॉलीमरेज़) के पृथक्करण को ट्रिगर करता है, जिससे आरएनए प्रतिलेख जारी होता है।

रो-आश्रित समाप्ति :

• रो फैक्टर बंधन: इस क्रियाविधि में, रो फैक्टर नामक जीवाणु प्रोटीन नव संक्षेपित आरएनए प्रतिलेख से बंध जाता है।

• पॉलीमरेज़ स्टॉलिंग: रो फैक्टर एक हेलिकेज़ के रूप में कार्य करता है और आरएनए के साथ स्टॉल किए गए पॉलीमरेज़ की ओर बढ़ता है।

• पृथक्करण: जब रो फैक्टर जीन के अंत के निकट एक विशिष्ट क्षेत्र (अक्सर जी न्यूक्लियोटाइड्स का एक खंड) में रुके हुए आरएनए पॉलीमरेज़ तक पहुंचता है, तो यह पॉलीमरेज़ को डीएनए टेम्पलेट से अलग कर देता है, जिससे आरएनए मुक्त हो जाता है।

प्रतिकृति अवरोधक

टोपोइज़ोमेरेज़ या हेलिकेज़ जैसे आवश्यक एंजाइमों को लक्षित करके या स्वयं डीएनए अणु को बाधित करके डीएनए या वायरल प्रतिकृति की प्रक्रिया को अवरुद्ध करते हैं। इन अवरोधकों का उपयोग विभिन्न चिकित्सा उपचारों में किया जाता

है, जिनमें जीवाणु संक्रमण के लिए एंटीबायोटिक्स, कैंसर के लिए कीमोथेरेपी और वायरल रोगों के लिए एंटीवायरल दवाएं शामिल हैं।

प्रतिकृति अवरोधक कैसे काम करते हैं

- **लक्ष्यीकरण एंजाइम:**

कई अवरोधक प्रतिकृति के लिए महत्वपूर्ण एंजाइमों में हस्तक्षेप करके काम करते हैं।

- **डीएनए पॉलीमरेज़ अवरोधक:** [साइटाराबिन](#) और [जेमिसिटैबिन](#) जैसी दवाएं डीएनए पॉलीमरेज़ से जुड़ती हैं या उसे बाधित करती हैं, जो नए डीएनए स्ट्रैंड के संश्लेषण के लिए जिम्मेदार एंजाइम है, इस प्रकार प्रतिकृति को रोकती है।
- **टोपोइज़ोमरेज़ अवरोधक:** [क्विनोलोन](#) और [फ्लोरोक्विनोलोन](#) बैक्टीरिया के टाइप II टोपोइज़ोमरेज़ (जैसे [डीएनए गाइरेज़](#)) को अवरुद्ध करते हैं, जो डीएनए को कुंडलित करने और फिर से सील करने के लिए आवश्यक एंजाइम हैं। यह डीएनए को विभाजित होने के बाद उसकी मरम्मत होने से रोकता है।
- **हेलीकेस अवरोधक:** कुछ एजेंट हेलीकेस को लक्ष्य करते हैं, जो डीएनए डबल हेलिक्स को खोलता है, जो प्रतिकृति के लिए एक आवश्यक चरण है।

- **डीएनए संरचना में हस्तक्षेप:**

कुछ अवरोधक सीधे डीएनए अणु से जुड़ जाते हैं।

- **एल्काइलेटिंग एजेंट:** ये एजेंट, जैसे [माइटोमाइसिन सी](#), डीएनए को नुकसान पहुंचा सकते हैं या उससे जुड़ सकते हैं, जिससे इसकी प्रतिकृति बनने में बाधा उत्पन्न होती है।
प्रकार और उदाहरण

- **एंटीबायोटिक्स:**

[क्विनोलोन](#) और [फ्लोरोक्विनोलोन](#) जैसे [सिप्रोफ्लोक्सासिन](#) और [लेवोफ्लोक्सासिन](#) एंटीबायोटिक हैं जो डीएनए गाइरेज़ को लक्षित करके बैक्टीरिया के डीएनए प्रतिकृति को अवरुद्ध करते हैं।

- **कैंसर रोधी दवाएं:**

- [एफिडिकोलिन](#) डीएनए पॉलीमरेज़ को अवरुद्ध करता है, तथा एस चरण में कोशिकाओं को रोक देता है।
- [5-फ्लूरोयूरेसिल \(5-एफयू\)](#) डीएनए के एक प्रमुख घटक थाइमिडीन के संश्लेषण को रोकता है।

- **एंटीवायरल दवाएं:**

- [हर्पीज](#) वायरस जैसे विषाणुओं के लिए पारंपरिक एंटीवायरल एजेंट, [HYPERLINK](#)
"https://www.google.com/search?sca_esv=53569ca3ec5332b8&q=herpesviruses&sa=X&ved=2ahUKEwj8rrqS4dKPaxUPUGcHHXxoKwAQxccNegUlvQEQAQ&mstk=AUtExfDQ6dS5bmZP2RVmuvUYXNkETKZ2cxZABS9-H-0_YEAhDvhM0TdcI9Pn6q3LhVpu8VTYKwP9tU-7_CHjinO24cOkZXTxapXIQsvJT-02gUtCZj7MpQ4x8Bae-2x48_ubEqg&csui=3" \t "_blank" विषाणु डीएनए प्रतिकृति के दौरान श्रृंखला समाप्ति का कारण बन सकते हैं।
- [नॉन-न्यूक्लियोसाइड रिवर्स ट्रांसक्रिप्टेज़ इनहिबिटर्स \(एनएनआरटीआई\) एचआईवी को](#) उसके आरएनए जीनोम को डीएनए में परिवर्तित करने से रोकते हैं।
प्रतिकृति का निषेध क्यों महत्वपूर्ण है

- **कैंसर चिकित्सा:**

डीएनए प्रतिकृति को रोकने से अनियंत्रित कोशिका प्रसार रुक जाता है, जिससे यह कैंसर के उपचार में एक महत्वपूर्ण रणनीति बन जाती है।

- **जीवाणुरोधी चिकित्सा:**

क्रिनोलोन जैसे एंटीबायोटिक्स के लिए एक प्रमुख तंत्र है, जिसके कारण कोशिका मृत्यु हो जाती है।

• एंटीवायरल थेरेपी:

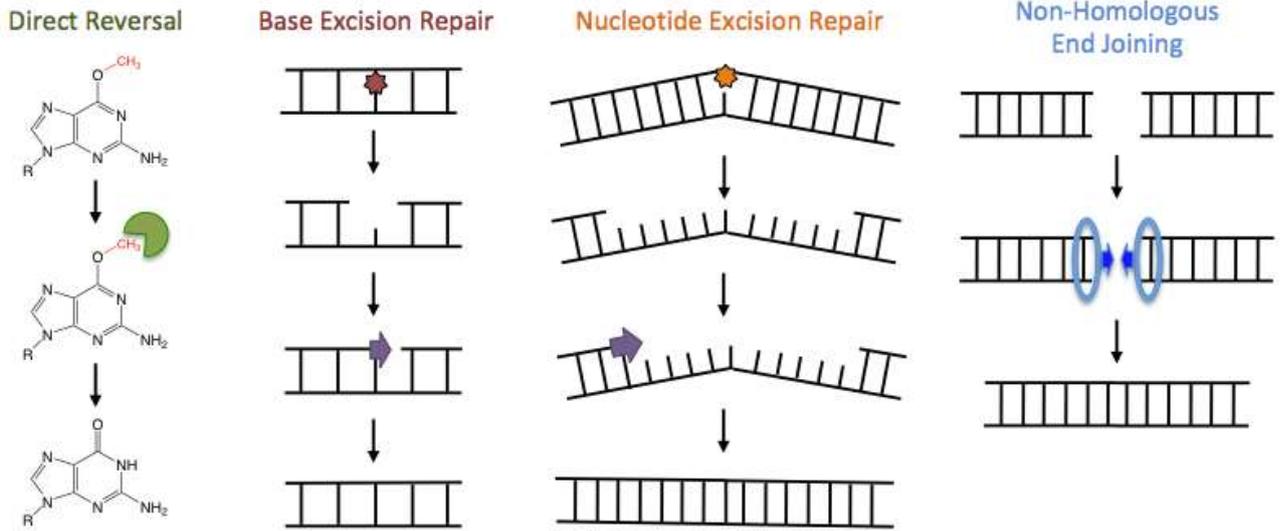
वायरल संक्रमण के प्रबंधन के लिए वायरल प्रतिकृति को रोकना महत्वपूर्ण है, क्योंकि इससे वायरस को बढ़ने और फैलने से रोका जा सकता है।

2.2 डीएनए मरम्मत

डीएनए मरम्मत वह प्रक्रिया है जिसके द्वारा कोशिकाएँ अपने डीएनए में हुई क्षति की पहचान करती हैं और उसे ठीक करती हैं, जिससे आनुवंशिक कोड की अखंडता सुनिश्चित होती है। यह प्रक्रिया जीवित रहने के लिए महत्वपूर्ण है, और कैंसर और अन्य बीमारियों का कारण बनने वाले उत्परिवर्तनों को रोकती है। आंतरिक चयापचय प्रक्रियाओं और पराबैंगनी विकिरण जैसे बाहरी कारकों से होने वाली क्षति को ठीक करने के लिए प्रत्यक्ष उत्क्रमण, बेस एक्सिशन रिपेयर, न्यूक्लियोटाइड एक्सिशन रिपेयर और डबल-स्ट्रैंड ब्रेक रिपेयर जैसी विभिन्न प्रणालियाँ मौजूद हैं।

डीएनए क्षति कैसे होती है?

- आंतरिक (अंतर्जात) स्रोत: कोशिका के भीतर सामान्य चयापचय गतिविधियाँ डीएनए क्षति का कारण बन सकती हैं।
- बाह्य (बहिर्जात) स्रोत: पर्यावरणीय कारक, जिनमें यूवी प्रकाश, आयनकारी विकिरण और कुछ रसायन शामिल हैं, भी डीएनए को नुकसान पहुंचा सकते हैं।



प्रत्यक्ष उत्क्रमण डीएनए मरम्मत तंत्र

प्रत्यक्ष उत्क्रमण डीएनए मरम्मत तंत्र क्षतिग्रस्त डीएनए बेस को बिना किसी न्यूक्लियोटाइड को हटाए या बदले, और मरम्मत के लिए किसी टेम्पलेट की आवश्यकता के बिना, सीधे उनकी मूल स्थिति में पुनर्स्थापित करता है। प्रमुख उदाहरणों

में फोटोलाइज़ शामिल है, जो यूवी-प्रेरित पाइरीमिडीन को स्थिर करता है। दृश्य प्रकाश का उपयोग करके डाइमर, और O6-मिथाइलगुआनिन-डीएनए मेथिलट्रांसफेरेज़ (MGMT), जो ग्वानिन क्षारों से मिथाइल समूहों को हटाता है। एक अन्य क्रियाविधि N-एल्किलेटेड क्षारक अभिवाही को उलटने के लिए AikB परिवार के डाइऑक्सीजिनेज का उपयोग करती है।

प्रत्यक्ष उत्क्रमण कैसे काम करता है

- **कोई चीरा लगाने की आवश्यकता नहीं:**

अन्य मरम्मत मार्गों के विपरीत, प्रत्यक्ष उत्क्रमण में डीएनए स्ट्रैंड के क्षतिग्रस्त भागों को काटना शामिल नहीं है।

- **टेम्पलेट स्वतंत्र:**

क्षति एकल आधार को हुई है, इसलिए इसे ठीक करने के लिए पूरक स्ट्रैंड की टेम्पलेट के रूप में आवश्यकता नहीं है।

- **कुशल ऊर्जा:**

यह एक बहुत ही कुशल प्रक्रिया है क्योंकि इसमें डीएनए को सीधे ठीक करने के लिए न्यूनतम ऊर्जा का उपयोग होता है।

विशिष्ट उदाहरण

- **फोटोरिएक्टिवेशन (फोटोलाइज़):**

- **क्षति:** यूवी प्रकाश दो आसन्न पिरिमिडीन क्षारों (जैसे थाइमिन) के बीच असामान्य सहसंयोजक बंध बनाता है, जिससे [पिरिमिडीन बनता है डिमर्स](#)।

- **मरम्मत:** एंजाइम फोटोलाइज़ इन असामान्य बंधों को तोड़ने के लिए दृश्य प्रकाश (300-500 एनएम) से ऊर्जा का उपयोग करता है, तथा डीएनए को उसकी मूल स्थिति में पुनर्स्थापित करता है।

- **नोट:** यह प्रक्रिया बैक्टीरिया, कवक और अधिकांश जानवरों में पाई जाती है, लेकिन मनुष्य अन्य तंत्रों पर निर्भर करते हैं, जैसे न्यूक्लियोटाइड एक्सिशन रिपेयर।

- **[O6-मेथिलगुआनिन-डीएनए मेथिलट्रांसफेरेज़ \(एमजीएमटी\) :](#)**

- **हानि:** एल्काइलेटिंग एजेंट ग्वानिन बेस में मिथाइल समूह जोड़ सकते हैं।

- **मरम्मत:** एमजीएमटी सीधे ग्वानिन बेस से मिथाइल समूह को हटा देता है।

- **नोट:** यह एक बार उपयोग की जाने वाली प्रक्रिया है, जिसका अर्थ है कि प्रत्येक MGMT अणु केवल एक बार ही यह मरम्मत कर सकता है, जिससे यह एक बेकार लेकिन प्रभावी तंत्र बन जाता है।

- **[AikB परिवार डाइऑक्सीजिनेज :](#)**

- **क्षति:** अन्य एल्काइलेटिंग एजेंट क्षारों में विभिन्न प्रकार के एल्काइल समूह जोड़ सकते हैं।

- **मरम्मत करना:** AikB- संबंधित एंजाइम N-एल्काइलेटेटेड बेस की क्षति को उलट देते हैं, जिससे यह एक अलग प्रत्यक्ष मरम्मत मार्ग बन जाता है।

एक्सिशन रिपेयर (बीईआर)

एक्सिशन रिपेयर तंत्र में क्षतिग्रस्त डीएनए खंडों की पहचान, निष्कासन (हटाना) और प्रतिस्थापन शामिल है। इसके दो मुख्य प्रकार हैं: बेस एक्सिशन रिपेयर (बीईआर), जो एकल क्षतिग्रस्त बेस को हटाकर प्रतिस्थापित करता है, और न्यूक्लियोटाइड एक्सिशन रिपेयर (एनईआर), जो कई न्यूक्लियोटाइड वाले डीएनए के बड़े, भारी खंडों को हटाता है। दोनों ही प्रक्रियाएँ एक समान क्रम का उपयोग करती हैं: डीएनए क्षति की पहचान, क्षतिग्रस्त भाग को हटाना, अक्षतिग्रस्त स्ट्रैंड

को टेम्पलेट के रूप में उपयोग करके डीएनए संश्लेषण द्वारा अंतराल को भरना, और अंत में, डीएनए बैकबोन को सील करना।

1. बेस एक्सिशन रिपेयर (बीईआर)

बेस एक्सिशन रिपेयर (बीईआर) एक महत्वपूर्ण कोशिकीय मार्ग है जो छोटे, गैर-हेलिक्स-विकृत डीएनए घावों की मरम्मत करता है, मुख्यतः ऑक्सीडेटिव, एल्किलेशन और डीएमीनेशन क्षति से। यह प्रक्रिया एक डीएनए ग्लाइकोसिलेज़ से शुरू होती है जो क्षतिग्रस्त बेस को हटाकर एक एबेसिक (एपी) साइट बनाता है। इसके बाद एक [एपी एंडोन्यूक्लिऐज़](#) डीएनए स्ट्रैंड में एक निशान बनाता है, और फिर एक डीएनए पॉलीमरेज़ उस जगह को भरता है, जिसके बाद एक डीएनए लाइगेज़ उसे सील कर देता है, जिससे डीएनए की अखंडता बहाल होती है और उत्परिवर्तन, कैंसर, और समय से पहले बुढ़ापा और न्यूरोडीजेनेरेशन जैसी अन्य बीमारियों को रोका जाता है।

बीईआर पाथवे स्टेप्स

1. डीएनए ग्लाइकोसिलेज़ द्वारा आरंभ :

एक विशिष्ट डीएनए ग्लाइकोसिलेस क्षतिग्रस्त बेस, जैसे ऑक्सीकृत या एल्काइलेटेड बेस को पहचानता है और बेस को डीएनए बैकबोन से जोड़ने वाले [एन- ग्लाइकोसिडिक बंधन को](#) तोड़कर हटा देता है।

2. एबेसिक (एपी) साइट का गठन :

क्षतिग्रस्त आधार को हटाने से एक आधारहीन स्थल बच जाता है, जिसे एपुरीनिक या एपिरिमिडिनिक (एपी) स्थल भी कहा जाता है।

3. एपी एंडोन्यूक्लिऐस द्वारा स्ट्रैंड चीरा :

एपी एंडोन्यूक्लिऐस एपी स्थल पर डीएनए रीड को चीर देता है, जिससे एकल-स्ट्रैंड ब्रेक बनता है।

4. डीएनए पॉलीमरेज़ द्वारा अंतराल भरना :

डीएनए पॉलीमरेज़, जैसे [डीएनए पॉलीमरेज़ \$\beta\$ \(Pol \$\beta\$ \)](#), सही न्यूक्लियोटाइड के साथ डीएनए स्ट्रैंड में अंतराल को भरता है, और क्षतिग्रस्त स्ट्रैंड को टेम्पलेट के रूप में उपयोग करता है।

5. डीएनए लाइगेस द्वारा बंधाव :

अंत में, डीएनए लाइगेज़ डीएनए स्ट्रैंड में खरोच को बंद कर देता है, जिससे मरम्मत की प्रक्रिया पूरी हो जाती है और डीएनए की अखंडता बहाल हो जाती है।

बीईआर के प्रकार

• [शॉर्ट-पैच बीईआर](#) :

Pol β , [XRCC1](#) और [DNA लाइगेज़ III जैसे प्रोटीन](#) का उपयोग करके एकल न्यूक्लियोटाइड अंतराल की मरम्मत करता है।

• [लॉन्ग-पैच बीईआर](#) :

इस मार्ग का उपयोग अधिक व्यापक क्षति के लिए किया जाता है, जिससे कई न्यूक्लियोटाइडों का प्रतिस्थापन होता है, और इसमें विभिन्न डीएनए पॉलीमरेज़ और कारक शामिल होते हैं।

बीईआर का महत्व

• जीनोम स्थिरता बनाए रखना :

बीईआर उत्परिवर्तन को रोकने और कोशिका चक्र के दौरान जीनोम की स्थिरता बनाए रखने के लिए आवश्यक है।

- **रोग की रोकथाम :**

न्यूरोडीजेनेरेशन जैसी बीमारियां बढ़ सकती हैं।

- **सेलुलर सुरक्षा :**

यह कोशिकाओं को विभिन्न प्रकार की डीएनए क्षति से बचाता है, जिसमें प्रतिक्रियाशील ऑक्सीजन प्रजातियों (आरओएस), एल्काइलेटिंग एजेंटों और स्वतः डीएनए क्षरण से होने वाली ऑक्सीडेटिव क्षति शामिल है।

न्यूक्लियोटाइड एक्सिशन रिपेयर (NER)

न्यूक्लियोटाइड एक्सिशन रिपेयर (NER) एक मूलभूत डीएनए मरम्मत प्रक्रिया है जो जीनोमिक अखंडता बनाए रखने के लिए बड़े डीएनए घावों, जैसे कि पराबैंगनी विकिरण और कुछ रासायनिक उत्परिवर्तनों के कारण होने वाले घावों को हटाती है। इसमें क्षति की पहचान करना, क्षतिग्रस्त डीएनए खंड को हटाना, और अक्षतिग्रस्त स्ट्रैंड को एक टेम्पलेट के रूप में उपयोग करके प्रतिस्थापन संश्लेषित करना शामिल है, जो प्रभावी रूप से "कट-एंड-पेस्ट" प्रक्रिया को अंजाम देता है। NER मार्ग में कमियाँ गंभीर मानव रोगों से जुड़ी हैं, जिनमें कैंसर-प्रवण विकार [ज़ेरोडर्मा भी शामिल है। पिगमेंटोसम \(एक्सपी\)](#), और न्यूरोडेवलपमेंटल विकार जैसे [कॉकेन सिंड्रोम \(सीएस\)](#) और [ट्राइकोथियोडिस्ट्रॉफी \(टीटीडी\)](#)।

एनईआर कैसे काम करता है

एनईआर मार्ग एक बहु-चरणीय प्रक्रिया के माध्यम से संचालित होता है जिसमें अनेक प्रोटीन शामिल होते हैं:

1. **क्षति पहचान :**

विशिष्ट प्रोटीन कॉम्प्लेक्स, जैसे [UV-DDB](#), बड़े घावों के कारण डीएनए हेलिक्स में विकृतियों का पता लगाते हैं।

2. **हेलीकेस गतिविधि :**

TFIID कॉम्प्लेक्स क्षतिग्रस्त स्थान के आसपास के डीएनए को खोल देता है, जिससे एक "मरम्मत बुलबुला" बनता है।

3. **चीरा :**

न्यूक्लियेस घाव के दोनों ओर क्षतिग्रस्त स्ट्रैंड में चीरा लगाते हैं।

4. **छांटना :**

स्तनधारियों में लगभग 24-32 न्यूक्लियोटाइड का एक ऑलिगोन्यूक्लियोटाइड) के खंड को हटा दिया जाता है।

5. **संश्लेषण :**

डीएनए पॉलीमरेज़, क्षतिग्रस्त न हूए स्ट्रैंड को टेम्पलेट के रूप में उपयोग करते हुए, नए डीएनए का संश्लेषण करके इस अंतराल को भरते हैं।

6. **बंधाव :**

डीएनए लाइगेज शेष निशान को सील कर देता है, तथा अक्षुण्ण डबल हेलिक्स को पुनः स्थापित कर देता है।

दो मुख्य मार्ग

एनईआर दो उप-मार्गों के माध्यम से कार्य करता है:

- **ग्लोबल जीनोम रिपेयर (जीजी-एनईआर)**: मरम्मत शुरू करने के लिए डीएनए क्षति के लिए पूरे जीनोम को स्कैन करता है।
- **ट्रांसक्रिप्शन-युग्मित मरम्मत (टीसी-एनईआर)**: सक्रिय रूप से ट्रांसक्राइब किए गए जीन में ट्रांसक्रिप्शन के दौरान आरएनए पॉलीमरेज़ को अवरुद्ध करने वाले घावों की सीधे मरम्मत करता है, इस प्रकार आवश्यक जीन की मरम्मत को प्राथमिकता देता है।
संबद्ध मानव रोग

एनईआर मार्ग में दोष गंभीर आनुवंशिक विकारों को जन्म देते हैं:

- **ज़ेरोडर्मा पिगमेंटोसम (एक्सपी)**: एक ऐसी स्थिति जिसमें सूर्य के प्रति अत्यधिक संवेदनशीलता, त्वचा कैंसर का जोखिम नाटकीय रूप से बढ़ जाता है, तथा अन्य समस्याएं होती हैं।
- **कॉकिन सिंड्रोम (सीएस)**: एक विकार जिसमें विकासात्मक असामान्यताएं, तंत्रिका संबंधी समस्याएं और सूर्य के प्रकाश के प्रति संवेदनशीलता शामिल है।
- **ट्राइकोथियोडिस्ट्रॉफी (टीटीडी)**: भंगुर बाल, प्रकाश संवेदनशीलता और बौद्धिक हानि का कारण बनता है। ये स्थितियां डीएनए क्षति को जमा होने और बीमारी पैदा करने से रोकने में एनईआर की महत्वपूर्ण भूमिका को उजागर करती हैं, तथा समग्र स्वास्थ्य और जीनोमिक स्थिरता के लिए इस डीएनए मरम्मत प्रणाली के महत्व को रेखांकित करती हैं।

बेमेल मरम्मत (एमएमआर)

बेमेल मरम्मत (एमएमआर) एक महत्वपूर्ण कोशिकीय तंत्र है जो डीएनए प्रतिकृति और अन्य प्रक्रियाओं के दौरान होने वाली त्रुटियों, जैसे कि गलत या अनुपस्थित डीएनए बेस, को ठीक करता है। यह अत्यधिक संरक्षित प्रणाली प्रोटीन के एक समूह का उपयोग करके त्रुटि की पहचान करती है, नए स्ट्रैंड से दोषपूर्ण डीएनए खंड को हटाती है, और फिर रिक्त स्थान को सही न्यूक्लियोटाइड से भरती है, जिससे जीनोमिक स्थिरता सुनिश्चित होती है और उत्परिवर्तनों को रोका जाता है।

बेमेल मरम्मत कैसे काम करती है

1. पता लगाना:

एमएमआर प्रोटीन का एक समूह नव संक्षेपित डीएनए को त्रुटियों के लिए स्कैन करता है, जैसे कि बेमेल आधार युग्म (उदाहरण के लिए, साइटोसिन के साथ एडेनिन युग्मित) या छोटे सम्मिलन या विलोपन।

2. स्ट्रैंड पहचान:

मिथाइलेशन चिह्नों को पहचान कर मूल, मूल स्ट्रैंड की पहचान करती है, जो मूल स्ट्रैंड पर तो मौजूद होते हैं, लेकिन नव संक्षेपित संतति स्ट्रैंड पर नहीं होते।

3. छांटना:

त्रुटि युक्त नए स्ट्रैंड की पहचान करने के बाद, एमएमआर प्रोटीन बेमेल या सम्मिलन/विलोपन लूप वाले डीएनए के एक हिस्से को हटा देते हैं।

4. मरम्मत करना:

डीएनए पॉलीमरेज़ मूल स्ट्रैंड को टेम्पलेट के रूप में उपयोग करते हुए, सही बेस के साथ रिक्त स्थान को भरता है।

5. बंधाव:

अंत में, डीएनए लाइगेज मरम्मत किए गए पैच को सील कर देता है, जिससे प्रक्रिया पूरी हो जाती है और सही डीएनए अनुक्रम बहाल हो जाता है।

बेमेल मरम्मत का महत्व

- **जीनोमिक स्थिरता:**

एमएमआर प्रतिकृति त्रुटियों को ठीक करके जीनोम की स्थिरता बनाए रखने में महत्वपूर्ण भूमिका निभाता है, जिससे होने वाले उत्परिवर्तनों को न्यूनतम किया जा सकता है।

- **कैंसर की रोकथाम:**

एमएमआर में दोष विभिन्न आनुवंशिक कैंसर से जुड़े होते हैं, जैसे [लिंच सिंड्रोम](#) (एक प्रकार का आनुवंशिक नॉनपोलिपोसिस कोलन कैंसर) और अन्य छिटपुट कैंसर।

- **प्रतिकृति से परे:**

प्रतिकृति त्रुटियों को ठीक करने के अलावा, एमएमआर [इम्यूनोग्लोबुलिन विविधता को बनाए रखने में भी मदद करता है](#) और उत्परिवर्तनों से सक्रिय रूप से प्रतिलेखित जीन की सुरक्षा करता है।

ट्रांसलेसन संश्लेषण (TLS)

ट्रांसलेसन संश्लेषण (टीएलएस) एक कोशिकीय डीएनए मरम्मत तंत्र है जो डीएनए प्रतिकृति को उन घावों से आगे बढ़ने में सक्षम बनाता है जो अन्यथा प्रतिकृति कांटे को रोक देते। इसमें विशिष्ट, कम-विश्वसनीयता वाले टीएलएस डीएनए पोलीमरेज़ शामिल होते हैं जो क्षतिग्रस्त स्थान पर न्यूक्लियोटाइड डालने के लिए सामान्य प्रतिकृति पोलीमरेज़ की जगह लेते हैं। यद्यपि टीएलएस कोशिका मृत्यु को रोकने के लिए महत्वपूर्ण है, यह अक्सर उत्परिवर्तन उत्पन्न करता है, जिससे एक उत्परिवर्तजन क्षति सहनशीलता मार्ग बनता है। यह प्रक्रिया सामान्य कोशिका कार्य में महत्वपूर्ण है, लेकिन कैंसर में [रसायन प्रतिरोध में भी योगदान देती है](#), जिससे टीएलएस पोलीमरेज़ नए कैंसर उपचारों के लिए एक लक्ष्य बन जाता है।

ट्रांसलेसन संश्लेषण कैसे काम करता है

1. **प्रतिकृति कांटा स्टालों:**

जब एक प्रतिकृति डीएनए पॉलीमरेज़ किसी डीएनए घाव (क्षतिग्रस्त या असामान्य स्थान) का सामना करता है, तो वह आगे नहीं बढ़ पाता, जिसके कारण प्रतिकृति कांटा रुक जाता है।

2. **टीएलएस पॉलीमरेज़ भर्ती:**

रुके हुए प्रतिकृति कांटे को पहचान लिया जाता है, और टीएलएस पॉलीमरेज़ को, जो अक्सर पीसीएनए (प्रोलिफेरेंटिंग सेल न्यूक्लियर एंटीजन) और रेव1 जैसे प्रोटीनों द्वारा संगठित होते हैं, उस स्थान पर भर्ती कर लिया जाता है।

3. **घाव बाईपास:**

रेप्लिकेटिव पॉलीमरेज़ का स्थान लेता है और डीएनए घाव में न्यूक्लियोटाइड्स को प्रविष्ट करता है।

4. **उत्परिवर्तजन या त्रुटि-रहित परिणाम:**

सम्मिलित न्यूक्लियोटाइड सही पूरक क्षार नहीं हो सकते हैं, जिससे उत्परिवर्तन हो सकते हैं। हालाँकि, कुछ मामलों में, विशिष्ट पॉलीमरेज़ और घाव के आधार पर, TLS त्रुटि-रहित भी हो सकता है।

5. **प्रतिकृतिकरण फिर से शुरू:**

एक बार घाव को बाईपास कर दिया जाए, तो टीएलएस पॉलीमरेज़ अलग हो सकता है, और सामान्य प्रतिकृति पॉलीमरेज़ अपनी गतिविधि फिर से शुरू कर सकता है।

टीएलएस की मुख्य विशेषताएं

- **त्रुटि-प्रवण प्रकृति:**

टीएलएस पॉलीमरेज़ आमतौर पर कम-विश्वसनीयता वाले होते हैं, जिसका अर्थ है कि घाव में डीएनए का संश्लेषण करते समय उनमें गलत न्यूक्लियोटाइड डालने की प्रवृत्ति अधिक होती है।

- **विशिष्ट पॉलीमरेज़:**

टीएलएस विशिष्ट डीएनए पॉलीमरेज़ के एक सेट पर निर्भर करता है, जो अक्सर वाई-परिवार से संबंधित होते हैं, जिनमें से प्रत्येक में अलग-अलग घाव बाईपास क्षमताएं होती हैं।

- **क्षति सहनशीलता:**

टीएलएस की प्राथमिक भूमिका घावों का सामना करने पर डीएनए की प्रतिकृति बनाने के लिए मार्ग प्रदान करना, प्रतिकृति कांटा के पतन को रोकना और कोशिका के अस्तित्व को बढ़ावा देना है।

नैदानिक प्रासंगिकता

- **कैंसर चिकित्सा:**

जीनोटॉक्सिक कीमोथेरेपी एजेंटों के संपर्क में आने से बचाकर उनमें महत्वपूर्ण भूमिका निभाता है। कैंसर कोशिकाएं अक्सर जीवित रहने के लिए टीएलएस पर अपनी निर्भरता बढ़ा देती हैं और इन दवाओं के प्रति प्रतिरोध विकसित कर लेती हैं।

- **चिकित्सीय लक्ष्य:**

टीएलएस को रोकना कैंसर चिकित्सा के लिए एक आशाजनक रणनीति है, क्योंकि यह कैंसर कोशिकाओं को मौजूदा कीमोथेरेपी दवाओं के प्रति अधिक संवेदनशील बना सकता है। टीएलएस मार्ग को बाधित करने और कैंसर कोशिकाओं को डीएनए क्षति की मरम्मत करने से रोकने के लिए टीएलएस अवरोधक विकसित किए जा रहे हैं।

पुनर्संयोजन मरम्मत

पुनर्योजन मरम्मत, विशेष रूप से [समजातीय पुनर्योजन \(HR\)](#), एक महत्वपूर्ण डीएनए मरम्मत मार्ग है जो सही आनुवंशिक जानकारी को पुनर्स्थापित करने के लिए एक अक्षुण्ण समजातीय डीएनए अणु को टेम्पलेट के रूप में उपयोग करके द्वि-रज्जुक विखंडन (DSBs) और अन्य जटिल डीएनए क्षति को ठीक करता है। इस प्रक्रिया में जैव रासायनिक प्रतिक्रियाओं की एक श्रृंखला के माध्यम से डीएनए रज्जुकों को तोड़ना और फिर से जोड़ना शामिल है, जैसे कि अंत उच्छेदन, Rad51-मध्यस्थ रज्जुक आक्रमण, और हॉलिडे जंक्शनों का निर्माण, जो मरम्मत को पूरा करने और जीनोम स्थिरता सुनिश्चित करने के लिए हल किए जाते हैं।

पुनर्संयोजन मरम्मत कैसे काम करती है

पुनर्संयोजन मरम्मत एक बहु-चरणीय प्रक्रिया के माध्यम से संचालित होती है, जिसमें स्वस्थ, समजातीय टेम्पलेट का उपयोग करके क्षतिग्रस्त डीएनए अणुओं को सुधारा जाता है:

1. **अंतिम उच्छेदन:**

विशिष्ट न्यूक्लियेस टूटे हुए डीएनए स्ट्रैंड के 5' सिरों को चबाते हैं, जिससे एकल-स्ट्रैंडेड डीएनए (एसएसडीएनए) ओवरहैंग्स बनते हैं।

2. **Rad51 फिलामेंट गठन :**

Rad51 जैसे प्रोटीन इन ssDNA ओवरहैंग्स से बंध जाते हैं, तथा एक तंतु बनाते हैं जो होमोलॉजी और DNA स्ट्रैंड आक्रमण की खोज में मदद करता है।

3. **स्ट्रैंड आक्रमण :**

रेड51-लेपित एकल स्ट्रैंड, क्षतिग्रस्त न हुए समजातीय डीएनए अणु पर आक्रमण करता है और एक पूरक अनुक्रम की खोज करता है।

4. **डीएनए विस्तार और स्ट्रैंड एक्सचेंज:**

मरम्मत डीएनए पॉलीमरेज़, नए डीएनए को संश्लेषित करने के लिए, आक्रमणकारी स्ट्रैंड को लंबा करने के लिए, अक्षतिग्रस्त टेम्पलेट का उपयोग करता है।

5. **हॉलिडे जंक्शन संकल्प:**

इस प्रक्रिया में हॉलिडे जंक्शन का निर्माण शामिल हो सकता है, जो दो डीएनए अणुओं के बीच एक क्रॉसओवर संरचना है, जिसे फिर मरम्मत को पूरा करने के लिए एंडोन्यूक्लियेस द्वारा हल किया जाता है।

पुनर्संयोजन मरम्मत का महत्व

• **जीनोम स्थिरता:**

यह मार्ग उत्परिवर्तनों के संचयन और बड़े पैमाने पर गुणसूत्र पुनर्व्यवस्था को रोककर जीनोम स्थिरता बनाए रखने के लिए आवश्यक है।

• **प्रतिकृति कांटा पुनर्प्राप्ति:**

यह रुके हुए या टूटे हुए प्रतिकृति कांटों को पुनः प्राप्त करके डीएनए प्रतिकृति के लिए महत्वपूर्ण सहायता प्रदान करता है, जिससे कोशिकाओं को कोशिका विभाजन पूरा करने में सहायता मिलती है।

• **कैंसर की रोकथाम :**

समजातीय पुनर्संयोजन में दोष जीनोमिक अस्थिरता का कारण बन सकते हैं और कैंसर, विशेष रूप से स्तन और डिम्बग्रंथि के कैंसर के बढ़ते जोखिम से जुड़े हैं।

• **आनुवंशिक विविधता:**

अर्धसूत्रीविभाजन में, समजातीय पुनर्संयोजन गुणसूत्रीय क्रॉसओवर को भी सुगम बनाता है, जो जीनों के नए संयोजनों को उत्पन्न करता है, जो आनुवंशिक विविधता और विकासवादी लाभ में योगदान देता है।

एसओएस मरम्मत

एसओएस मरम्मत एक डीएनए मरम्मत प्रणाली है जो बैक्टीरिया कोशिकाओं में तब सक्रिय होती है जब उन्हें यूवी विकिरण या कुछ एंटीबायोटिक दवाओं से गंभीर डीएनए क्षति होती है। इसमें [आरईसीए प्रोटीन शामिल होता है](#), जो क्षतिग्रस्त डीएनए से जुड़ता है और बदले में, [लेक्सए रिप्रेसर प्रोटीन को विभाजित करता है](#), जिससे डीएनए मरम्मत और अन्य अनुकूली प्रतिक्रियाओं के लिए जिम्मेदार कई एसओएस जीन सक्रिय हो जाते हैं। हालाँकि यह त्रुटि-प्रवण मरम्मत

प्रतिकृति को जारी रखने की अनुमति देकर कोशिका को जीवित रहने में मदद करती है, लेकिन यह डीएनए में त्रुटियाँ भी पैदा कर सकती है।

एसओएस मरम्मत कैसे काम करती है

1. **डीएनए क्षति का पता लगाना:** जब महत्वपूर्ण डीएनए क्षति होती है, तो यह RecA प्रोटीन को सक्रिय करता है।
2. **RecA सक्रियण:** RecA एकल-रज्जुक डीएनए से बंध कर एक तंतु बनाता है।
3. **लेक्सए विभाजन:** यह आरईसीए -डीएनए फिलामेंट तब लेक्सए रिप्रेसर प्रोटीन को विभाजित करने के लिए प्रेरित करता है, तथा इसे प्रोटीएज में परिवर्तित कर देता है।
4. **जीन सक्रियण:** लेक्सए का विभाजन एसओएस जीन के दमन को दूर करता है, तथा उन्हें सक्रिय करता है।
5. **डीएनए मरम्मत और अन्य प्रक्रियाएं:** सक्रिय एसओएस जीन विभिन्न प्रोटीन उत्पन्न करते हैं जो:
 - [न्यूक्लियोटाइड एक्सिशन रिपेयर](#) और त्रुटि-प्रवण तंत्र ([ट्रांसलेसन संश्लेषण](#)) दोनों का उपयोग करके डीएनए की मरम्मत करें।
 - एंटीबायोटिक दवाओं के प्रति सहनशीलता को सक्रिय करें और जीवित रहने को बढ़ावा दें।
 - क्षैतिज जीन स्थानांतरण और बायोफिल्म निर्माण जैसी अन्य प्रक्रियाओं को प्रेरित करना।
6. **सिस्टम निष्क्रियण:** एक बार जब डीएनए क्षति की मरम्मत हो जाती है और डीएनए की प्रतिकृति बन जाती है, तो RecA प्रोटीन अपनी प्रोटीएज गतिविधि खो देता है, और LexA पुनः SOS जीन को दबा सकता है।

ज़रूरी भाग

- **RecA प्रोटीन :**

मुख्य नियामक के रूप में कार्य करता है, क्षतिग्रस्त डीएनए से जुड़ता है और लेक्सए रिप्रेसर के विभाजन को बढ़ावा देता है।

- **लेक्सा प्रोटीन :**

एक दमनकारी प्रोटीन जो सामान्यतः SOS जीन को निष्क्रिय रखता है। SOS प्रणाली को चालू करने के लिए इसका स्व-विभाजन आवश्यक है।

- **एसओएस जीन :**

जीनों का एक बड़ा समूह, जो सक्रिय होने पर डीएनए की मरम्मत और अन्य कार्यों के लिए प्रोटीन उत्पन्न करता है।

महत्व

- **कोशिका का अस्तित्व:** एसओएस मरम्मत कोशिकाओं को व्यापक डीएनए क्षति से बचने में मदद करती है, जिससे वे प्रतिकृति जारी रख पाती हैं, यद्यपि कभी-कभी यह त्रुटिपूर्ण भी हो जाती है।
- **एंटीबायोटिक प्रतिरोध:** यह जीवाणु एंटीबायोटिक प्रतिरोध और सहनशीलता का एक प्रमुख कारक है।
- **क्षैतिज जीन स्थानांतरण:** एसओएस प्रतिक्रिया क्षैतिज जीन स्थानांतरण से भी जुड़ी हुई है, जिससे बैक्टीरिया के बीच जीन का प्रसार संभव होता है।

2.3 डीएनए पुनर्संयोजन

पुनर्संयोजन के लिए मॉडल

पुनर्संयोजन के मॉडल बताते हैं कि डीएनए अणु आनुवंशिक पदार्थ का आदान-प्रदान कैसे करते हैं, जिसमें समजातीय पुनर्संयोजन के प्रमुख मॉडल हॉलिडे मॉडल, मेसेल्सन-रैडिंग मॉडल, और डबल-स्ट्रैंड ब्रेक (डीएसबी) मरम्मत मॉडल (जैसे [संश्लेषण-निर्भर स्ट्रैंड एनीलिंग \(एसडीएसए\)](#)) और डबल हॉलिडे जंक्शन मॉडल) शामिल हैं। ये मॉडल स्ट्रैंड आक्रमण और हॉलिडे जंक्शनों के निर्माण और वियोजन जैसे तंत्रों की व्याख्या करते हैं, जो अंततः क्रॉसओवर (सीओ) या नॉन-क्रॉसओवर (एनसीओ) उत्पादों की ओर ले जाते हैं, जिसके परिणामस्वरूप आनुवंशिक विविधता होती है।

यहां कुछ मुख्य मॉडल और अवधारणाएं दी गई हैं:

1. हॉलिडे मॉडल

- **प्रक्रिया :**
दो समजातीय डीएनए डबल हेलिक्स संरेखित होते हैं, और एकल-स्ट्रैंड निक्स को संबंधित स्थानों पर पेश किया जाता है।
- **स्ट्रैंड आक्रमण :**
एक कटा हुआ स्ट्रैंड दूसरे डुप्लेक्स पर आक्रमण करता है, जिससे एक चार-तरफा डीएनए संरचना बनती है जिसे [हॉलिडे जंक्शन](#) कहा जाता है।
- **शाखा स्थानांतरण :**
हॉलिडे जंक्शन डीएनए के साथ-साथ आगे बढ़ सकता है, तथा अधिक डीएनए खंडों का आदान-प्रदान कर सकता है।
- **संकल्प :**
जंक्शन को दो तरीकों में से एक में विभाजित किया जाता है, जिससे या तो क्रॉसओवर (CO) या नॉन-क्रॉसओवर (NCO) उत्पाद प्राप्त होता है।

2. मेसेल्सन-रैडिंग मॉडल

- **असममित विषमद्विभाजन :** यह मॉडल असममित (एकल- क्रोमेटिड) विषमद्विभाजन डीएनए के निर्माण की व्याख्या करने के लिए विकसित किया गया था , जहाँ नया डीएनए आंशिक रूप से एक जनक के आनुवंशिक पदार्थ से बना होता है। इसमें एक स्ट्रैंड विस्थापन और आक्रमण तंत्र शामिल होता है।

3. डबल-स्ट्रैंड ब्रेक (डीएसबी) मरम्मत मॉडल

- **दीक्षा :**
कई पुनर्संयोजन घटनाएं एक डीएनए अणु में दोहरे स्ट्रैंड के टूटने से शुरू होती हैं।
- **स्ट्रैंड आक्रमण :**
टूटे हुए सिरों को संसाधित किया जाता है, तथा अक्षुण्ण समजातीय डुप्लेक्स से एक रेशा मरम्मत के लिए टेम्पलेट के रूप में कार्य करने के लिए आक्रमण करता है।
- **क्रॉसओवर (सीओ) बनाम नॉन-क्रॉसओवर (एनसीओ) :**
3. डबल हॉलिडे जंक्शन (डीएचजे) मॉडल
क्रॉसओवर उत्पादों की व्याख्या करता है, जहां दो हॉलिडे जंक्शन बनते हैं और विलीन होते हैं, जिससे फ्लैकिंग डीएनए का आदान-प्रदान होता है।
- **संश्लेषण-आश्रित स्ट्रैंड एनीलिंग (SDSA) मॉडल :** मुख्य रूप से गैर-क्रॉसओवर उत्पादों की व्याख्या करता है। इसमें डबल हॉलिडे जंक्शन बनाए बिना मरम्मत संश्लेषण शामिल है।
पुनर्संयोजन के प्रकार

ये मॉडल आमतौर पर समजातीय (सामान्य) पुनर्संयोजन पर लागू होते हैं, जहाँ समान अनुक्रमों के बीच आदान-प्रदान होता है। अन्य प्रकारों में शामिल हैं:

- गैर-समजातीय (अवैध) पुनर्संयोजन: यह डीएनए अणुओं के बीच होता है जो आवश्यक रूप से समान नहीं होते हैं।
- स्थल-विशिष्ट पुनर्संयोजन: विशेष, लघु, विशिष्ट अनुक्रमों पर होता है।

पुनर्संयोजन में शामिल एंजाइम और प्रोटीन

पुनर्संयोजन में शामिल एंजाइम

पुनर्संयोजन के लिए डीएनए को काटने, खोलने, प्रसंस्करण, स्ट्रैंड आक्रमण, शाखा स्थानांतरण और जंक्शन वियोजन के लिए एंजाइमी गतिविधियों की आवश्यकता होती है। ये एंजाइम प्रोकैरियोटिक और यूकेरियोटिक दोनों प्रणालियों में काम करते हैं।

I. प्रोकैरियोटिक एंजाइम (ई. कोलाई मॉडल)

1. RecBCD एंजाइम कॉम्प्लेक्स

- संरचना : RecB , RecC , RecD (हेलिकेज़ + न्यूक्लियेस गतिविधियाँ)।
- कार्य :
 - डीएनए डबल-स्ट्रैंड ब्रेक (डीएसबी) को पहचानता है।
 - हेलिकेस गतिविधि : डीएनए को खोलती है।
 - न्यूक्लियेस गतिविधि : डीएनए को तब तक विघटित करती है जब तक कि वह ची साइट से न मिल जाए।
 - पुनर्संयोजन के लिए 3' ssDNA ओवरहैंग उत्पन्न करता है।
 - RecA को ssDNA पर लोड करने में मदद करता है।

2. RecA (रीकॉम्बिनेज एंजाइम)

- एटीपी-निर्भर एंजाइम.
- एसएसडीएनए को बांधता है और न्यूक्लियोप्रोटीन फिलामेंट बनाता है।
- समजातीय द्वैध डीएनए में होमोलॉजी खोज और स्ट्रैंड आक्रमण को बढ़ावा देता है।
- यूकेरियोट्स में कार्यात्मक समरूप = Rad51 .

3. रुवएबीसी कॉम्प्लेक्स

- रुवा : हॉलीडे जंक्शन से जुड़ता है।
 - रुवबी : एटीपी-आश्रित हेलिकेज़ ; शाखा प्रवास को संचालित करता है ।
 - आरयूवीसी : एंडोन्यूक्लियेस (रिसोल्वेज); पुनर्संयोजन को पूरा करने के लिए हॉलीडे जंक्शनों को विभाजित करता है।
-

4. डीएनए पोलीमरेज़ I

- स्ट्रैंड एक्सचेंज और डीएनए संश्लेषण के बाद अंतराल को भरता है।

5. डीएनए लाइगेस

- पुनर्संयोजन के बाद डीएनए रीढ़ में निशानों को सील करता है।
-

II. यूकेरियोटिक एंजाइम

1. स्पो11

- टोपोआइसोमरेज़ जैसा एंजाइम .
 - अर्धसूत्री विभाजन के दौरान क्रमादेशित डबल-स्ट्रैंड ब्रेक बनाता है।
 - डीएनए सिरों के साथ सहसंयोजक बंध बनाता है।
-

2. एमआरएन कॉम्प्लेक्स (एमआरई 11-रेड50-एनबीएस1)

- एंडोन्यूक्लियेस + एक्सोन्यूक्लियेस + हेलिकेज़ के रूप में कार्य करता है ।
 - डीएनए के अंत को संसाधित करता है (अंत उच्छेदन)।
 - एसएसडीएनए पूंछ उत्पन्न करके स्ट्रैंड आक्रमण के लिए डीएनए तैयार करता है ।
-

3. रेड51 (होमोलॉगस रिकॉम्बिनेज)

- RecA का यूकेरियोटिक होमोलॉग .
 - एटीपी-निर्भर एंजाइम.
 - स्ट्रैंड आक्रमण और होमोलॉजी युग्मन को उत्प्रेरित करता है।
-

4. डीएमसी1

- अर्धसूत्रीविभाजन-विशिष्ट पुनर्संयोजन .
 - Rad51 के समान, यह समजातीय गुणसूत्रों के बीच क्रॉसओवर सुनिश्चित करता है।
-

5. रिज़ॉल्वेज़

- हॉलिडे जंक्शनों को हल करने वाले एंजाइम:
 - GEN1 → क्लासिकल रिज़ॉल्वेज़ .
 - MUS81-EME1 → एंडोन्यूक्लियेस जो जंक्शनों को विभाजित करता है।
 - SLX1-SLX4 कॉम्प्लेक्स → विशिष्ट न्यूक्लियेस.
-

6. डीएनए पॉलीमरेज़

- स्ट्रैंड एक्सचेंज के बाद लुप्त न्यूक्लियोटाइड्स को भरें।

7. डीएनए लाइगेस I / III

- पुनर्संयोजन पूरा होने के बाद डीएनए में सील निक्स।

III. साइट-विशिष्ट पुनर्संयोजन एंजाइम

- इंटीग्रेज (λ बैक्टीरियोफेज λ में इंटीग्रेज) → फेज डीएनए के सम्मिलन/निष्कासन को उत्प्रेरित करता है।
 - रचनात्मक रिकॉम्बिनेज (loxP साइटों को पहचानता है)।
 - प्रलप रिकॉम्बिनेज (एफआरटी साइटों को पहचानता है)।
 - XerC / XerD (बैक्टीरिया में) → गुणसूत्र डिमर्स को हल करें ।
-

IV. गैर-समजातीय अंत संयोजन (NHEJ) एंजाइम

- डीएनए- पीकेसीएस (डीएनए-आश्रित प्रोटीन काइनेज) → मरम्मत कारकों को भर्ती करता है।
 - आर्टेमिस (एंडोन्यूक्लियेस) → डीएनए के सिरों को काटता है।
 - डीएनए लाइगेस IV (XRCC4 और XLF के साथ) → सील टूट जाती है।
-

पुनर्संयोजन में शामिल प्रोटीन

पुनर्योजन (विशेष रूप से समजातीय पुनर्योजन) एक प्रोटीन-चालित प्रक्रिया है जिसमें डीएनए अणु आनुवंशिक सूचनाओं का आदान-प्रदान करते हैं। प्रोटीन डीएनए विखंडनों को पहचानते हैं, डीएनए सिरों को संसाधित करते हैं, स्ट्रैंड आक्रमण को बढ़ावा देते हैं , मध्यवर्ती को स्थिर करते हैं, और जंक्शनों को हल करते हैं।

I. प्रोकैरियोटिक प्रोटीन (ई. कोलाई मॉडल)

1. आरईसीए

- पुनर्संयोजन में केन्द्रीय प्रोटीन .
 - एकल-रज्जुक डीएनए (एसएसडीएनए) से जुड़ता है और न्यूक्लियोप्रोटीन फिलामेंट बनाता है।
 - होमोलॉजी खोज और स्ट्रैंड आक्रमण को बढ़ावा देता है ।
 - इसमें ATPase गतिविधि होती है (ATP बंधन/हाइड्रोलिसिस फिलामेंट गतिशीलता को नियंत्रित करता है)।
 - यूकेरियोट्स में Rad51 का कार्यात्मक समतुल्य ।
-

2. RecBCD कॉम्प्लेक्स

- हेलीकेज + न्यूक्लियेस गतिविधि वाला हेटरोट्रिमरिक एंजाइम ।
 - डबल-स्ट्रैंड ब्रेक (डीएसबी) से जुड़ता है और डीएनए को खोलता है।
 - 3' एकल-रज्जुक डीएनए पूंछ का उत्पादन करता है ।
 - डीएनए पर RecA लोड करने में मदद करता है ।
 - ची साइटों (क्रॉसओवर हॉटस्पॉट उत्प्रेरक) को पहचानता है → पुनर्संयोजन को नियंत्रित करता है।
-

3. सिंगल-स्ट्रैंड बाइंडिंग प्रोटीन (एसएसबी)

- कोट उजागर ssDNA .
 - द्वितीयक संरचना निर्माण को रोकता है।
 - RecA फिलामेंट निर्माण से पहले DNA को स्थिर करता है ।
-

4. रुव प्रोटीन्स

- रुवा : हॉलीडे जंक्शनों को पहचानता है और बांधता है ।
 - आरयूवीबी : एटीपी-चालित हेलिकेज़ जो हॉलीडे जंक्शनों के शाखा प्रवास को बढ़ावा देता है।
 - आरयूवीसी : एंडोन्यूक्लियेस जो क्लीवेज द्वारा हॉलीडे जंक्शनों को हल करता है।
-

5. RecFOR पाथवे प्रोटीन

- ssDNA पर RecA लोड करने के लिए RecBCD का विकल्प ।
 - प्रतिकृति के दौरान छोड़े गए अंतराल की मरम्मत में महत्वपूर्ण।
 - RecF , RecO , RecR → RecA लोडिंग की मध्यस्थता करें।
-

II. यूकेरियोटिक प्रोटीन (यीस्ट, मनुष्य)

1. स्पो11

- अर्धसूत्री पुनर्संयोजन आरंभ करता है।
 - प्रोग्राम्ड डबल-स्ट्रैंड ब्रेक बनाता है .
 - एंडोन्यूक्लियेस द्वारा हटाए जाने से पहले यह सहसंयोजक रूप से डीएनए से जुड़ जाता है ।
-

2. एमआरएन कॉम्प्लेक्स (एमआरई 11-रेड50-एनबीएस1/एक्सआरएस2)

- टूटे हुए डीएनए की प्रक्रिया समाप्त होती है।
- कार्य: अंत उच्छेदन (एसएसडीएनए का उत्पादन) + डीएनए क्षति का पता लगाना।
- डीएनए क्षति संकेतन में एटीएम काइनेज के साथ अंतःक्रिया करता है।

3. रेड51

- कुंजी रिकॉम्बिनेज़ , RecA का होमोलॉग .
 - एसएसडीएनए को बांधता है और समजातीय डुप्लेक्स डीएनए में स्ट्रैंड आक्रमण को बढ़ावा देता है।
 - न्यूक्लियोप्रोटीन तंतु बनाता है।
 - एटीपी-निर्भर.
 - फिलामेंट निर्माण के लिए मध्यस्थ प्रोटीन द्वारा समर्थित ।
-

4. डीएमसी1

- अर्धसूत्रीविभाजन-विशिष्ट पुनर्संयोजन .
 - समजातीय गुणसूत्र युग्मन के लिए विशिष्ट है ।
-

5. BRCA1 और BRCA2

- BRCA2 Rad51 को ssDNA पर लोड करने में मदद करता है ।
 - BRCA1 उच्छेदन और मरम्मत मार्ग के चयन को नियंत्रित करता है।
 - उत्परिवर्तन → दोषपूर्ण पुनर्संयोजन → कैंसर संवेदनशीलता।
-

6. आरपीए (प्रतिकृति प्रोटीन ए)

- एसएसबी का यूकेरियोटिक एनालॉग।
 - एसएसडीएनए को बांधता है और द्वितीयक संरचना निर्माण को रोकता है।
 - डीएनए को तब तक स्थिर रखता है जब तक कि Rad51 उसे प्रतिस्थापित नहीं कर देता।
-

7. रेड52

- मध्यस्थ प्रोटीन.
- ssDNA पर RPA को प्रतिस्थापित करने में मदद करता है ।
- पूरक ssDNA स्ट्रैंड्स के एनीलिंग को बढ़ावा देता है।

8. रेड54

- एटीपी-निर्भर मोटर प्रोटीन.
 - क्रोमेटिन को पुनःमॉडल करके स्ट्रैंड आक्रमण को उत्तेजित करता है।
 - Rad51-मध्यस्थ स्ट्रैंड एक्सचेंज को बढ़ाता है।
-

9. रिज़ॉल्वेज़

- यूकेरियोट्स में हॉलिडे जंक्शन को हल करने वाले एंजाइम:
 - GEN1 (क्लासिकल रिज़ॉल्वेज़)
 - MUS81-EME1 कॉम्प्लेक्स
 - SLX1-SLX4 कॉम्प्लेक्स
 - पुनः संयोजित गुणसूत्रों को अलग करने के लिए डीएनए को काटें।
-

10. अन्य सहायक प्रोटीन

- हेलीकेस (बीएलएम, डब्लूआरएन) : डीएनए को खोलना, क्रॉसओवर गठन को विनियमित करना।
 - बेमेल मरम्मत प्रोटीन (एमएसएच , एमएलएच , पीएमएस) : हेटेरोडुप्लेक्स डीएनए में बेमेल को ठीक करना।
 - डीएनए लाइगेस और पॉलीमरेज़ : पुनर्संयोजन के बाद रिक्त स्थानों को भरें और खरोँचों को सील करें।
-

साइट-विशिष्ट पुनर्संयोजन

- साइट-विशिष्ट पुनर्संयोजन, साइट-विशिष्ट पुनर्संयोजन (एसएसआर) द्वारा मध्यस्थता वाले परिभाषित, लघु डीएनए अनुक्रमों के बीच डीएनए खंडों का एक सटीक आदान-प्रदान है।
- इस प्रक्रिया के परिणामस्वरूप जीन एकीकरण, निष्कासन या व्युत्क्रमण हो सकता है और इसके लिए नए डीएनए संश्लेषण की आवश्यकता नहीं होती है।
- एसएसआर, जिन्हें टायरोसिन और सेरीन रिऑम्बिनेज परिवारों में वर्गीकृत किया गया है, विशिष्ट डीएनए स्थलों को बांधते हैं, रीढ़ को चीरते हैं, स्ट्रैंड का आदान-प्रदान करते हैं, और फिर वांछित जीनोमिक पुनर्व्यवस्था को प्राप्त करने के लिए उन्हें फिर से जोड़ते हैं।
- यह अत्यधिक लक्षित तंत्र प्राकृतिक जैविक प्रक्रियाओं में महत्वपूर्ण है और कोशिका वंशों पर नज़र रखने और जीन हेरफेर जैसे अनुप्रयोगों के लिए जीनोम इंजीनियरिंग में एक शक्तिशाली उपकरण के रूप में कार्य करता है।

मुख्य विशेषताएँ

- **विशिष्ट साइटें :**

[समजातीय पुनर्योजन](#) के विपरीत , स्थल-विशिष्ट पुनर्योजन छोटे, विशिष्ट डीएनए अनुक्रमों के बीच होता है, न कि किसी समजातीय क्षेत्र के बीच।

- **एंजाइम-मध्यस्थता :**

रिकॉम्बिनेज एंजाइम विशिष्ट डीएनए स्थलों को पहचानने, डीएनए आधार को तोड़ने तथा नए सिरे को जोड़ने के लिए आवश्यक हैं।

- **कोई डीएनए संश्लेषण नहीं :**

इस प्रक्रिया में डीएनए स्ट्रैंड को तोड़ना और फिर से जोड़ना शामिल है, लेकिन इसमें नए डीएनए संश्लेषण या उच्च ऊर्जा सहायकों की आवश्यकता नहीं होती है, जिससे यह एक तेज और कुशल प्रक्रिया बन जाती है।

- **परिणाम :**

स्थान-विशिष्ट पुनर्योजन से डीएनए खंड का एकीकरण, खंड का निष्कासन, या डीएनए अनुक्रम का व्युत्क्रमण हो सकता है।

रीकॉम्बिनेज परिवारों की क्रियाविधि

- **टायरोसिन रिकॉम्बिनेज :**

Cre और Flp जैसे एंजाइम , टायरोसिन अवशेष के माध्यम से डीएनए स्ट्रैंड के साथ एक क्षणिक सहसंयोजक बंधन बनाते हैं। ये आमतौर पर स्ट्रैंड एक्सचेंज और रिजॉल्यूशन से पहले दो विपरीत डीएनए स्ट्रैंड को चीरकर एक [हॉलिडे जंक्शन इंटरमीडिएट बनाते हैं।](#)

- **सेरीन रिकॉम्बिनेज :**

इसके विपरीत, सेरीन रिकॉम्बिनेज अभिक्रिया की शुरुआत में ही चारों डीएनए रज्जुओं को एक साथ विभाजित कर देते हैं। इस प्रक्रिया में रज्जुक विनिमय और बंधन के मध्यवर्ती चरणों के दौरान एक फॉस्फोसेरीन बंध का निर्माण शामिल होता है।

जैविक महत्व और अनुप्रयोग

- **जीवाणु प्रक्रियाएं :**

जीवाणु जीनोम प्रतिकृति, रोगजनन, और मोबाइल आनुवंशिक तत्वों की गति में पाया जाता है।

- **वायरल एकीकरण :**

इंटेग्रेस, वायरल डीएनए को मेज़बान जीनोम में एकीकृत करने में महत्वपूर्ण भूमिका निभाते हैं।

- **जीनोम इंजीनियरिंग :**

साइट-विशिष्ट पुनर्योजन प्रणालियाँ जीनोम में हेरफेर करने के लिए अमूल्य उपकरण हैं:

- **जीन नॉकआउट और एब्लेशन :** विशिष्ट जीन को सटीक रूप से हटाने या निष्क्रिय करने के लिए उपयोग किया जाता है।

- **कोशिका वंश अनुरेखण :** विकास के दौरान कोशिकाओं के वंश का पता लगाने में अनुप्रयोग।

- **जीन अभिव्यक्ति नियंत्रण :** विशिष्ट समय पर जीन अभिव्यक्ति को प्रेरित या दमन करना।

पेपर: बेसिक मॉलिक्यूलर बायोलॉजी

वर्ष: दूसरा वर्ष

इकाई: 3

प्रतिलिपि

ट्रांसक्रिप्शन क्या है?

ट्रांसक्रिप्शन जीन एक्सप्रेशन का पहला बड़ा स्टेप है।

यह वह प्रोसेस है जिससे एक सेल DNA के एक हिस्से को RNA में कॉपी करता है, जो आमतौर पर मैसेंजर RNA (mRNA) होता है, जो बाद में प्रोटीन में ट्रांसलेट हो जाता है।

ट्रांसक्रिप्शन यूकेरियोटिक सेल्स के न्यूक्लियस में और प्रोकैरियोट्स के साइटोप्लाज्म में होता है।

ट्रांसक्रिप्शन क्यों ज़रूरी है?

- यह स्टेबल, स्टोर किए गए जेनेटिक कोड (DNA) को इस्तेमाल करने लायक, टेम्परेरी मैसेज (RNA) में बदल देता है।
 - यह कंट्रोल करता है कि कौन से जीन चालू या बंद हों।
 - यह तय करता है कि सेल कितना प्रोटीन बनाएगा।
-

ट्रांसक्रिप्शन के तीन मुख्य चरण

1. दीक्षा

यह “शुरुआती” चरण है।

➤ क. प्रमोटर मान्यता

- एंजाइम RNA पॉलीमरेज़ एक खास DNA सीक्वेंस से जुड़ता है जिसे प्रमोटर कहते हैं।
- प्रमोटर में विशेष रूपांकन होते हैं (जैसे, यूकेरियोट्स में TATA बॉक्स) जो RNA पॉलीमरेज़ को बताते हैं: “यहां से शुरू करें!”

➤ b. डीएनए अनवाइंडिंग

RNA पॉलीमरेज़, DNA के एक छोटे से हिस्से (~17 बेस पेयर) को खोलकर टेम्पलेट स्ट्रैंड को दिखाता है।

➤ c. ट्रांसक्रिप्शन बबल फॉर्म

एक अस्थायी खुला क्षेत्र जहां:

- एक DNA स्ट्रैंड टेम्पलेट का काम करता है।
 - दूसरा नॉन-टेम्पलेट (कोडिंग) स्ट्रैंड है।
-

2. बढ़ाव

RNA पॉलीमरेज़ DNA में नीचे की ओर जाता है और RNA बनाता है।

मुख्य विवरण:

- RNA 5' → 3' दिशा में बना होता है।
- RNA पॉलीमरेज़, DNA टेम्पलेट के कॉम्प्लिमेंट्री राइबोन्यूक्लियोटाइड्स (A, U, C, G) जोड़ता है।
 - A ↔ U (RNA में यूरेसिल, थाइमिन की जगह लेता है)
 - सी ↔ जी

बढ़ाव की विशेषताएं:

- DNA रेप्लिकेशन जितनी सख्त प्रूफरीडिंग नहीं → गलती बर्दाश्त करने वाला।
 - DNA के रिवाइंड होने पर RNA स्ट्रैंड RNA पॉलीमरेज़ के पीछे बढ़ता है।
-

3. समाप्ति

ट्रांसक्रिप्शन तब खत्म होता है जब RNA पॉलीमरेज़ को टर्मिनेशन सिग्नल मिलता है।

प्रोकैरियोट्स में:

- Rho-डिपेंडेंट टर्मिनेशन: Rho प्रोटीन RNA को DNA से अलग करता है।
- Rho-इंडिपेंडेंट टर्मिनेशन: RNA में हेयरपिन लूप स्ट्रक्चर टर्मिनेशन का कारण बनता है।

यूकेरियोट्स में:

- RNA पॉलीमरेज़ स्टॉप सिग्नल से आगे ट्रांसक्राइब करता है, फिर एंजाइम RNA को काटकर छोड़ देते हैं।
-

पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल मॉडिफिकेशन (सिर्फ यूकेरियोट्स में)

ट्रांसक्रिप्शन के बाद, शुरुआती RNA (जिसे **प्री-mRNA** कहा जाता है) की प्रोसेसिंग होती है:

1. 5' कैपिंग

5' सिरे पर एक खास मॉडिफाइड ग्वानिन मिलाया जाता है।

- खराब होने से बचाता है।
- ट्रांसलेशन के दौरान राइबोसोम को बांधने में मदद करता है।

2. पॉलीएडेनिलेशन (पॉली-ए टेल)

~200 एडेनिन न्यूक्लियोटाइड्स को 3' सिरे पर जोड़ा गया।

- mRNA को स्थिर करता है।
- न्यूक्लियस से mRNA एक्सपोर्ट करने में मदद करता है।

3. आरएनए स्प्लिसिंग

इंट्रॉन = नॉनकोडिंग क्षेत्र

एक्सॉन = कोडिंग क्षेत्र

स्प्लिसियोसोम :

- इंट्रॉन हटाता है।
- एक्सॉन को एक साथ जोड़ता है।

इससे **अल्टरनेटिव स्प्लिसिंग** की सुविधा मिलती है , जहाँ एक जीन → कई प्रोटीन।

ट्रांसक्रिप्शन के दौरान DNA और RNA के बीच मुख्य अंतर

| विशेषता | डीएनए | शाही सेना |
|---------|----------------------|----------------------------|
| चीनी | डीऑक्सीराइबोज राइबोज | |
| अड्डों | ए, टी, जी, सी | ए, यू, जी, सी |
| संरचना | दोहरी मुसीबत | सिंगल स्ट्रैंडेड |
| स्थिरता | अत्यधिक स्थिर | कम स्थिर |
| समारोह | भंडारण | सूचना का स्थानांतरण/अनुवाद |

प्रोकैरियोटिक ट्रांसक्रिप्शन

I. RNA पॉलीमरेज़ की संरचना और कार्य

प्रोकैरियोट्स सभी ट्रांसक्रिप्शन के लिए एक RNA पॉलीमरेज़ का इस्तेमाल करते हैं। इसमें ये होते हैं:

A. कोर एंजाइम ($\alpha_2\beta\beta'\omega$)

- **β और β' सबयूनिट्स** : एक्टिव साइट बनाते हैं
 - β राइबोन्यूक्लियोटाइड्स को बांधता है
 - β' डीएनए टेम्पलेट को बांधता है
- **α सबयूनिट्स (α और α_2)** :
 - एंजाइम की असेंबली
 - ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर के साथ इंटरैक्ट करें
 - UP-तत्वों को बांधें (-35 से ऊपरAT-समृद्ध क्षेत्र)
- **ω (ओमेगा)** :
 - β' को स्थिर करता है
 - एंजाइम की संरचना बनाए रखने में मदद करता है

B. सिग्मा फैक्टर (σ)

सिग्मा कोर → होलोएंजाइम को प्रमोटर पहचानने में सक्षम बनाता है।

कार्य:

- -35 और -10 प्रमोटर अनुक्रमों को पहचानता है
 - कोर एंजाइम को सही जगह पर रखता है
 - -10 क्षेत्र में DNA पिघलने में सहायता करता है
 - प्रमोटर की मंजूरी के बाद जारी किया जाता है
-

II. प्रमोटर आर्किटेक्चर

एक मज़बूत प्रोकैरियोटिक प्रमोटर में होता है:

1. -35 क्षेत्र (TTGACA)

- σ फैक्टर रीजन 4 द्वारा पहचाना गया
- RNA पॉलीमरेज़ को मज़बूती से बांधने में मदद करता है

2. -10 क्षेत्र / प्रिन्नो बॉक्स (TATAAT)

- σ फैक्टर रीजन 2 द्वारा पहचाना गया
- AT-रिच → आराम करने में आसान

3. स्पेसर (17 ± 1 बीपी)

-35 और -10 के बीच की दूरी सबसे अच्छी होनी चाहिए।

4. यूपी-एलिमेंट (अपस्ट्रीम प्रमोटर एलिमेंट)

कुछ प्रमोटर (rRNA जीन्स) में पाया जाता है।

- α CTD (अल्फा सबयूनिट सी-टर्मिनल डोमेन) से बंधा हुआ
- प्रतिलेखन को बहुत बढ़ाता है

5. ट्रांसक्रिप्शन स्टार्ट साइट (+1)

आमतौर पर एक प्यूरिन (A या G)

III. शुरुआत: बहुत डिटेल्ड स्टेप्स

1. क्लोज्ड कॉम्प्लेक्स फॉर्मेशन (R_{Pc})

- होलोएंजाइम प्रमोटर को डबल-स्ट्रैंडेड DNA के साथ बरकरार बांधता है।
- बाइंडिंग एफिनिटी -35 रीजन पर निर्भर करती है।

2. ओपन कॉम्प्लेक्स फॉर्मेशन (R_{Po})

- DNA -11 से +3 तक पिघलता है।
- सिग्मा फैक्टर रीजन 2 एरोमैटिक रेसिड्यू डालता है जो पिघले हुए बुलबुले को स्टेबल करता है।
- बबल ~14 बेस पेयर।

3. इनिशियल ट्रांसक्राइबिंग कॉम्प्लेक्स (ITC)

RNA पॉलीमरेज़ RNA सिंथेसिस शुरू करता है लेकिन अभी भी प्रमोटर पर कसकर पकड़ा हुआ होता है।

4. असफल दीक्षा

- छोटे RNA टुकड़े (2–9 nt) बार-बार सिंथेसाइज़ और रिलीज़ किए गए।
- ऐसा इसलिए होता है क्योंकि:
 - आरएनए पॉलीमरेज़ अपने अंदर डीएनए को सिकोड़ता है
 - आंतरिक तनाव पैदा करता है
- पॉलीमरेज़ के प्रमोटर से बचने से पहले ज़रूरी

5. प्रमोटर एस्केप

जब RNA ~10 nt तक पहुँच जाता है:

- तनाव दूर होता है
- पॉलीमरेज़ -35/-10 तत्वों के साथ अंतःक्रिया को तोड़ता है
- सिग्मा फैक्टर अलग हो जाता है (σ^{70} कभी-कभी आंशिक रूप से बना रहता है)
- कोर एंजाइम का विस्तार शुरू होता है

IV. बढ़ाव: आणविक तंत्र

प्रमुख विशेषताएँ

- आरएनए पॉलीमरेज़ ~40–50 एनटी/सेकंड की गति से चलता है
- DNA आगे खुलता है और पीछे घूमता है
- एक ट्रांसक्रिप्शन बबल (~17 nt खुला) हमेशा मेंटन किया जाता है

उत्प्रेरक रसायन विज्ञान

- आने वाला NTP एक्टिव साइट में प्रवेश करता है
- टेम्पलेट बेस के साथ पेयरिंग
- बढ़ते RNA का 3'-OH, NTP के α -फॉस्फेट पर हमला करता है
- पायरोफॉस्फेट (PPi) का उत्सर्जन

पीछे हटना और रुकना

RNA पॉलीमरेज़ हो सकता है:

- विशिष्ट अनुक्रमों पर विराम
- RNA 3' सिरे को पीछे ले जाएं और सेकेंडरी चैनल में बाहर निकालें
- GreA/GreB फैक्टर का इस्तेमाल करके गलत तरीके से शामिल किए गए न्यूक्लियोटाइड को अलग करें

इससे प्रूफरीडिंग की क्षमता सीमित हो जाती है।

V. टर्मिनेशन मैकेनिज्म की पूरी जानकारी

A. रो-स्वतंत्र (आंतरिक) समाप्ति

RNA में दो फीचर्स की ज़रूरत होती है:

1. GC-रिच इनवर्टेड रिपीट्स

→ एक स्थिर हेयरपिन लूप संरचना बनाएं:

- हेयरपिन RNA पॉलीमरेज़ के खिलाफ़ पुश करता है
- पॉलीमरेज़ को रोक देता है

2. पॉली-यू टेल

- कमज़ोर A-U बेस पेयर आसानी से टूट जाते हैं
- आरएनए-डीएनए संकर को बाधित करें
- आरएनए जारी किया जाता है

हेयरपिन क्यों बनता है?

क्योंकि RNA सिंगल-स्ट्रैंडेड होता है और खुद पर वापस मुड़ जाता है।

A-U पेयर क्यों मायने रखते हैं?

इनमें सिर्फ़ 2 H-बॉन्ड होते हैं (G-C में 3 के मुकाबले), इसलिए डुप्लेक्स ज़्यादा आसानी से टूट जाता है।

B. रो-आश्रित समाप्ति

Rho फैक्टर, एक ATP-डिपेंडेंट हेलिकेज़ का इस्तेमाल करता है।

चरण:

1. Rho रट साइट को बांधता है (C में ज़्यादा, G में कम)
2. Rho, ATP हाइड्रोलिसिस का इस्तेमाल करके RNA के साथ 5' → 3' चलता है
3. RNA पॉलीमरेज़ एक टर्मिनेशन सीक्वेंस पर रुकता है
4. रो पॉलीमरेज़ को पकड़ता है
5. रो का हेलिकेज़ RNA-DNA हाइब्रिड को खोलता है
6. RNA रिलीज़ होता है → ट्रांसक्रिप्शन खत्म होता है

Rho टर्मिनेशन के लिए नेकेड , प्रोटीन-फ्री RNA की जरूरत होती है।
अगर राइबोसोम एक्टिवली ट्रांसलेट कर रहे हैं, तो Rho बाइंड नहीं कर सकता।

VI. प्रोकैरियोटिक ट्रांसक्रिप्शन का उन्नत विनियमन

1. ऑपेरॉन

मिलते-जुलते काम वाले जीन एक साथ ऑर्गनाइज होते हैं, और ऑपैलीसिट्रोनिम mRNA के तौर पर ट्रांसक्राइब होते हैं।

उदाहरण:

- लैक ऑपेरॉन
 - टीआरपी ऑपेरॉन
 - आरा ऑपेरॉन
-

2. नकारात्मक विनियमन

- रिप्रेसर ऑपरेटर अनुक्रमों को बांधते हैं
 - RNA पॉलीमरेज़ बाइंडिंग या मूवमेंट को रोकें
- उदाहरण: lac repressor lacZYA ट्रांसक्रिप्शन को ब्लॉक करता है।
-

3. सकारात्मक विनियमन

- उत्प्रेरक आरएनए पॉलीमरेज़ को भर्ती करते हैं
- उदाहरण: सीआरपी-सीएएमपी आरएनए पॉलीमरेज़ को लैक प्रमोटर से बांधने में मदद करता है।
-

4. क्षीणन

ट्रांसक्रिप्शन RNA हेयरपिन (टर्मिनेशन हेयरपिन नहीं) के बनने से रेगुलेट होता है।
trp ऑपेरॉन में देखा गया।

ट्रांसलेशन की स्पीड ट्रांसक्रिप्शन पर असर डालती है:

- हाई ट्रिप्टोफैन → फास्ट ट्रांसलेशन → टर्मिनेटर हेयरपिन फॉर्म
- कम ट्रिप्टोफैन → धीमा ट्रांसलेशन → एंटी-टर्मिनेटर फॉर्म → ट्रांसक्रिप्शन जारी है

5. सिग्मा फैक्टर स्विचिंग

एनवायरनमेंट में बदलाव के कारण सेल्स अलग-अलग सिग्मा फैक्टर्स का इस्तेमाल करते हैं:

- $\sigma 70$ → हाउसकीपिंग
- $\sigma 32$ → हीट शॉक
- $\sigma 54$ → नाइट्रोजन भुखमरी
- $\sigma 28$ → फ्लैगेलर जीन

हर एक अलग प्रमोटर सीक्वेंस को पहचानता है → सेल को रीप्रोग्राम करता है।

VII. यूकेरियोट्स (एडवांस्ड) से मुख्य अंतर

| विशेषता | प्रोकैरियोसाइटों |
|-------------------|-----------------------------|
| आरएनए पॉलीमरेज़ 1 | |
| जगह | कोशिका द्रव्य |
| युग्मन | प्रतिलेखन और अनुवाद युग्मित |
| प्रमोटर | -35 और -10 क्षेत्र |
| वर्धक | दुर्लभ |
| क्रोमेटिन | कोई नहीं |
| आरएनए प्रसंस्करण | बहुत न्यूनतम |
| mRNA जीवनकाल | अल्पकालिक (मिनटों में) |
| जीन संरचना | पॉलीसिस्ट्रॉनिक |

यूकेरियोटिक ट्रांसक्रिप्शन

यूकेरियोटिक ट्रांसक्रिप्शन एक मुश्किल, कई स्टेप वाला प्रोसेस है जिससे DNA को न्यूक्लियस के अंदर RNA में ट्रांसक्राइब किया जाता है। इसमें तीन खास RNA पॉलीमरेज़, दर्जनों ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर, क्रोमेटिन रिमॉडलिंग और बहुत ज्यादा RNA प्रोसेसिंग शामिल है। ट्रांसक्रिप्शन को बहुत अच्छे से कंट्रोल किया जाता है और यह यूकेरियोट्स में जीन रेगुलेशन का एक बड़ा लेवल है।

I. यूकेरियोट्स में RNA पॉलीमरेज़

यूकेरियोट्स तीन मुख्य RNA पॉलीमरेज़ का इस्तेमाल करते हैं, जिनमें से हर एक जीन के एक खास क्लास को ट्रांसक्राइब करता है:

1. आरएनए पॉलीमरेज़ I (Pol I)

- rRNA (28S, 18S, 5.8S) संश्लेषित करता है
- न्यूक्लियोलस में होता है
- बहुत ज्यादा एक्टिव → कुल सेलुलर RNA का ~80% बनाता है
- प्रमोटर में UCE (अपस्ट्रीम कंट्रोल एलिमेंट) और कोर एलिमेंट शामिल हैं

2. आरएनए पॉलीमरेज़ II (Pol II)

- संश्लेषित करता है:
 - एमआरएनए
 - एसएनआरएनए
 - मिर्ना
- सबसे जटिल पॉलीमरेज़
- हेप्टापेप्टाइड रिपीट के साथ एक खास CTD (C-टर्मिनल डोमेन) होता है :
YSPTSPS (इंसानों में अक्सर 52 रिपीट होते हैं)
- CTD फॉस्फोराइलेशन ट्रांसक्रिप्शन स्टेज में ट्रांज़िशन को कंट्रोल करता है।

3. आरएनए पॉलीमरेज़ III (Pol III)

- tRNA, 5S rRNA, कुछ snRNAs को संश्लेषित करता है
- प्रमोटर अक्सर अंदरूनी होते हैं, जो जीन के अंदर ही मौजूद होते हैं।

II. क्रोमेटिन स्ट्रक्चर और DNA तक पहुंच

यूकेरियोटिक ट्रांसक्रिप्शन क्रोमेटिन स्टेट से रेगुलेट होता है।

1. न्यूक्लियोसोम

DNA हिस्टोन ऑक्टाмер (H2A, H2B, H3, H4) के चारों ओर लिपटा होता है।

RNA पॉलीमरेज़ एक्सेस को ब्लॉक करता है।

2. क्रोमेटिन रिमॉडलिंग कॉम्प्लेक्स

- SWI/SNF, ISWI, INO80
- प्रमोटर को दिखाने के लिए न्यूक्लियोसोम को स्लाइड करें या बाहर निकालें

3. हिस्टोन संशोधन

- एसिटिलेशन (HATs) → क्रोमेटिन को ढीला करता है → ट्रांसक्रिप्शन बढ़ाता है
- डीएसिटिलेशन (HDACs) → क्रोमेटिन को कॉम्पैक्ट करता है → दबाता है
- मिथाइलेशन : कॉन्टेक्ट-डिपेंडेंट (H3K4me3 = एक्टिव; H3K9me3 = रिप्रेसिव)

4. डीएनए मिथाइलेशन

- CpG मिथाइलेशन → जीन साइलेंसिंग
- MeCP2 जैसे प्रोटीन को आकर्षित करता है → HDACs को आकर्षित करता है → हेटरोक्रोमैटिन

III. mRNA जीन की प्रमोटर संरचना (Pol II प्रमोटर)

आम यूकेरियोटिक प्रमोटर में ये होते हैं:

A. कोर प्रमोटर तत्व

1. टाटा बॉक्स (~ -25 bp):
 - टीबीपी (टाटा-बाइंडिंग प्रोटीन) द्वारा बंधे
2. Inr (आरंभकर्ता तत्व) +1 स्थान पर
3. BRE (TFIIB मान्यता तत्व) टाटा के अपस्ट्रीम/डाउनस्ट्रीम
4. डीपीई (डाउनस्ट्रीम प्रमोटर एलिमेंट)

सभी प्रमोटरों में सभी तत्व नहीं होते; कुछ में TATA नहीं होता।

बी. प्रॉक्सिमल प्रमोटर तत्व

- सीएएटी बॉक्स, जीसी बॉक्स
- NF-Y, SP1 जैसे ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर को बांधें

सी. डिस्टल एन्हांसर और साइलेंसर

- हजारों बेस पेयर दूर स्थित
- उत्प्रेरकों/दमनकर्ताओं से बंधा हुआ
- DNA लूपिंग के ज़रिए प्रमोटर के साथ इंटरैक्ट करें

IV. Pol II ट्रांसक्रिप्शन के स्टेप्स

यूकेरियोटिक ट्रांसक्रिप्शन में चार मुख्य स्टेज होते हैं।

1. प्री-इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स (PIC) असेंबली

जनरल ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर्स (GTFs) की सीक्वेंशियल बाइंडिंग से शुरू होता है, जिससे PIC बनता है।

असेंबली का क्रम:

1. **TFIID** प्रमोटर को बांधता है
 - TBP युक्त (TATA से जुड़ता है)
 - TAFs (TBP-एसोसिएटेड फैक्टर्स) PIC को स्टेबल करते हैं
2. **TFIIA** TBP-DNA कॉम्प्लेक्स को स्थिर करता है
3. **TFIIB** अगला कदम
 - TATA बॉक्स और स्टार्ट साइट के बीच की दूरी सेट करता है
 - RNA Pol II की भर्ती करता है
4. आरएनए पॉलीमरेज़ II + TFIIF बंधन
 - TFIIF गैर-विशिष्ट DNA बंधन को रोकता है
5. **TFIIE** बाइंड्स
 - TFIIH में भर्ती
6. **TFIIH** (मल्टी-सबयूनिट कॉम्प्लेक्स)
 - हेलीकेस एक्टिविटी → प्रमोटर पर DNA को खोलती है
 - काइनेज एक्टिविटी → CTD (Ser5) को फॉस्फोराइलेट करता है

एक बार जब TFIIH CTD (Ser5-P) को फॉस्फोराइलेट करता है, तो ट्रांसक्रिप्शन शुरू हो जाता है।

2. दीक्षा

मुख्य घटनाएँ:

- ट्रांसक्रिप्शन स्टार्ट साइट के आसपास DNA पिघल जाता है (~15 bp)
- पहले राइबोन्यूक्लियोटाइड जोड़े गए
- पॉलीमरेज़ प्रमोटर से बंधे रहते हुए भी छोटे असफल ट्रांसक्रिप्ट बनाता है
- CTD का आगे फॉस्फोराइलेशन प्रमोटर से Pol II रिलीज़ करता है

जब प्रमोटर क्लीयरेंस होता है, तो ज़्यादातर GTFs प्रमोटर पर ही रहते हैं, जिससे तेज़ी से दोबारा शुरू हो जाता है।

3. बढ़ाव

एक बार जब Pol II प्रमोटर से बच निकला:

सीटीडी फॉस्फोराइलेशन स्विच

- Ser5-P → कैपिंग एंजाइम को रिक्रूट करता है
- Ser2-P → लंबाई बढ़ाता है और स्प्लिसिंग/पॉली-A मशीनरी को बढ़ाता है

बढ़ाव कारक

- Spt4/Spt5 (DSIF) : बढ़ाव को नियंत्रित करें
- NELF : प्रमोटर-प्रॉक्सिमल पॉज़िंग का कारण बनता है
- P-TEFb (CDK9/Cyclin T) : NELF और DSIF को फॉस्फोराइलेट करता है, जिससे रुकावट से राहत मिलती है

mRNA प्रसंस्करण कारक

बढ़ाव इनसे जुड़ा हुआ है:

- कैपिंग (5' कैप जोड़ा गया)
- स्प्लिसिंग (इंट्रॉन हटाए गए)
- पॉलीएडेनिलीकरण

क्रोमेटिन प्रबंधन

- FACT कॉम्प्लेक्स न्यूक्लियोसोम को पुनर्गठित करता है
- हिस्टोन चैपरोन पॉलीमरेज़ के पीछे हिस्टोन को फिर से जमा करते हैं

4. समाप्ति

Pol II में ट्रांसक्रिप्शन टर्मिनेशन के लिए दो मुख्य मॉडल हैं:

A. टॉरपीडो मॉडल

1. पॉली-ए सिग्नल (AAUAAA) के ट्रांसक्रिप्शन के बाद, mRNA को अलग किया जाता है।
2. Rat1/Xrn2 एक्सोन्यूक्लियोज़, Pol II से जुड़े बचे हुए RNA को खराब कर देता है।
3. जब एक्सोन्यूक्लियोज़ पॉलीमरेज़ को पकड़ता है, तो वह उसे हटा देता है → टर्मिनेशन।

B. एलोस्टेरिक मॉडल

- पॉली-ए सिग्नल पोल II में बनावट में बदलाव लाता है
- पॉलीमरेज़ प्रोसेसिविटी खो देता है और आखिरकार अलग हो जाता है

दोनों मॉडल एक साथ काम कर सकते हैं।

V. पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल मॉडिफिकेशन (यूकेरियोट्स के लिए खास)

ये बदलाव फंक्शनल mRNA बनाने के लिए ज़रूरी हैं।

1. 5' कैपिंग

प्रारंभ के तुरंत बाद होता है (~20–40 nt संक्षेपित)।

चरण:

1. 5' सिरे से γ -फॉस्फेट हटाएँ
2. 5'-5' ट्राइफॉस्फेट लिंकेज में GMP जोड़ें
3. मिलाए गए ग्वानिन का मिथाइलेशन (m^7G कैप)

कार्य:

- एक्सोन्यूक्लियेस से RNA की रक्षा करता है
 - परमाणु निर्यात के लिए आवश्यक
 - अनुवाद शुरू करने के लिए ज़रूरी
-

2. स्प्लिसिंग

इंट्रॉन हटा दिए गए; एक्सॉन स्प्लिसियोसोम द्वारा जुड़ गए।

स्प्लिसियोसोम घटक:

- एसएनआरएनपी (यू1, यू2, यू4, यू5, यू6)
- स्प्लिसिंग कारक

स्प्लिसिंग सिग्नल:

- 5' स्प्लिस साइट (GU)

- शाखा बिंदु A
- 3' स्प्लिस साइट (AG)

प्रतिक्रिया:

दो ट्रांसएस्टरीफिकेशन रिएक्शन एक लैरिएट इंटरमीडिएट बनाते हैं।

3. पॉलीएडेनिलेशन

AAUAAA सिग्नल से ट्रिगर हुआ।

चरण:

1. CPSF और CstF बंधते हैं
2. mRNA नीचे की ओर विभाजित होता है
3. पॉली-ए पॉलीमरेज़ ~200 एडेनिन जोड़ता है

कार्य:

- mRNA स्थिरता बढ़ाता है
 - एक्सपोर्ट और ट्रांसलेशन के लिए ज़रूरी
-

4. RNA एडिटिंग (कुछ जीन)

उदाहरण:

- ApoB mRNA C→U संपादन
 - मस्तिष्क में ADAR-मध्यस्थ A→I संपादन
-

VI. यूकेरियोटिक ट्रांसक्रिप्शन का रेगुलेशन

1. एक्टिवेटर्स और रिप्रेसर्स

बाइंड एन्हांसर/साइलेंसर।

एक्टिवेटर्स भर्ती करते हैं:

- सहसक्रियक
- मध्यस्थ परिसर
- क्रोमेटिन रीमॉडेलर
- पोल II

रिप्रेसर्स HDACs और मिथाइलट्रांसफेरेज़ को रिक्रूट करते हैं।

2. मध्यस्थ परिसर

जोड़ने वाला एक बड़ा मल्टी-प्रोटीन कॉम्प्लेक्स → Pol II .

एनहांसर-बाउंड प्रोटीन को कोर प्रमोटर मशीनरी से जोड़ने के लिए ज़रूरी।

3. एनहांसर और DNA लूपिंग

एनहांसर हो सकते हैं:

- किलोबेस दूर
 - अपस्ट्रीम, डाउनस्ट्रीम या इनट्रोनिक्स लूपिंग उन्हें कोहेसिन और सीटीसीएफ का उपयोग करके प्रमोटरों के करीब लाता है।
-

4. एपिजेनेटिक विनियमन

- DNA मिथाइलेशन → स्टेबल जीन साइलेंसिंग
 - हिस्टोन चिह्न → "हिस्टोन कोड"
 - न्यूक्लियोसोम की पोजीशनिंग एक्सेसिबिलिटी को प्रभावित करती है
-

5. हार्मोन रिसेप्टर विनियमन

उदाहरण के लिए, एस्ट्रोजन रिसेप्टर लिगैंड को बांधता है → नाभिक में प्रवेश करता है → हार्मोन प्रतिक्रिया तत्वों को बांधता है।

VII. प्रोकैरियोटिक और यूकेरियोटिक ट्रांसक्रिप्शन के बीच अंतर

विशेषता

यूकैरियोसाइटों

| विशेषता | यूकैरियोसाइटों |
|------------------------------|----------------------------|
| पोलिमेरासिज़ | 3 (पोल I, II, III) |
| जगह | नाभिक |
| क्रोमेटिन | अभी; इसे फिर से बनाना होगा |
| प्रमोटरो | जटिल, बहुविध तत्व |
| सामान्य TFs | आवश्यक (TFIIIX परिवार) |
| वर्धक | सामान्य, लंबी दूरी |
| mRNA प्रसंस्करण | कैपिंग, स्प्लिसिंग, पॉली-ए |
| एमआरएनए अनुवाद के साथ युग्मन | मोनोसिट्रोनिक् नहीं |

आरएनए पॉलीमेरेज़

RNA पॉलीमेरेज़ (RNAPs) मल्टी-सबयूनिट एंजाइम होते हैं जो ट्रांसक्रिप्शन के दौरान DNA टेम्पलेट से RNA के सिंथेसिस को कैटलाइज़ करते हैं। वे टेम्पलेट रिक्विज़िशन, चैन इनिशिएशन, एलॉन्गेशन और टर्मिनेशन करते हैं। प्रोकैरियोट्स और यूकैरियोट्स दोनों में, RNA पॉलीमेरेज़ जीन एक्सप्रेसन रेगुलेशन के लिए सेंट्रल होते हैं।

I. RNA पॉलीमेरेज़ की सामान्य विशेषताएँ

1. संश्लेषण की दिशा

- 5' → 3' दिशा में बनता है।
- आरएनएपी डीएनए टेम्पलेट 3' → 5' पढ़ता है।

2. प्राइमर की ज़रूरत नहीं

DNA पॉलीमेरेज़ के विपरीत, RNAP नए सिरे से RNA सिंथेसिस शुरू कर सकता है।

3. उत्प्रेरक तंत्र

- NTPs (ATP, GTP, UTP, CTP) का उपयोग करता है।
- एक्टिव साइट में Mg^{2+} आयन होते हैं।
- α -फॉस्फेट → PPi पर 3'-OH द्वारा न्यूक्लियोफिलिक अटैक को कैटलाइज़ करता है।

4. प्रक्रियात्मकता

हाई प्रोसेसिविटी; बिना डिसोसिएशन के लंबे ट्रांसक्रिप्ट को सिंथेसाइज़ करता है।

5. प्रूफरीडिंग

- लिमिटेड प्रूफरीडिंग (बैकट्रैकिंग + क्लीवेज)।
- नहीं 3' → 5' एक्सोन्यूक्लियेस एक्टिविटी → DNA रेप्लिकेशन की तुलना में ज्यादा एरर रेट।

II. प्रोकैरियोट्स में RNA पॉलीमरेज़ (विवरण)

प्रोकैरियोट्स में एक RNA पॉलीमरेज़ होता है जो सभी तरह के जीन को ट्रांसक्राइब करता है।

A. प्रोकैरियोटिक RNA पॉलीमरेज़ की संरचना

1. कोर एंजाइम (α , β , β' , ω)

- α (अल्फा) : एंजाइम असेंबली + प्रमोटर बाइंडिंग (α CTD के ज़रिए)
- β (बीटा) : उत्प्रेरक गतिविधि, NTP बंधन
- β' (बीटा प्राइम) : DNA बाइंडिंग और क्लैप क्षेत्र
- ω (ओमेगा) : β' को स्थिर करता है और एंजाइम फोल्डिंग में मदद करता है

कोर एंजाइम अकेले ट्रांसक्रिप्शन शुरू नहीं कर सकता।

2. होलोएंजाइम = कोर + सिग्मा फैक्टर (σ)

- सिग्मा फैक्टर एंजाइम को **प्रमोटर सीक्वेंस** (-35 और -10) को पहचानने में मदद करता है।
- कई सिग्मा फैक्टर मौजूद हैं:
 - σ^{70} → हाउसकीपिंग जीन
 - σ^{32} → ताप आघात
 - σ^{54} → नाइट्रोजन भुखमरी

सिग्मा प्रमोटर स्पेसिफिसिटी देता है।

3. प्रोकैरियोटिक RNA पॉलीमरेज़ के फंक्शनल स्टेज

क. दीक्षा

- होलोएंजाइम प्रमोटर (बंद कॉम्प्लेक्स) से जुड़ता है।
- DNA -10 रीजन (ओपन कॉम्प्लेक्स) पर खुलता है।
- अबॉर्टिव इनिशिएशन साइकिल होते हैं।
- सिग्मा फैक्टर निकल जाता है → लंबाई बढ़ना शुरू हो जाती है।

ख. विस्तार

- पॉलीमरेज़ टेम्पलेट के साथ चलता है; RNA बनाता है।
- ट्रांसक्रिप्शन बबल (~17 bp) बना रहा।
- पॉलीमरेज़ रुकना/पीछे हटना दिखाता है।

ग. समाप्ति

दो तंत्र:

- रो-स्वतंत्र (हेयरपिन + पॉली-यू)
- रो-आश्रित (रो हेलिकेज़ पॉलीमरेज़ को पकड़ता है)

III. यूकेरियोटिक आरएनए पॉलीमरेज़

यूकेरियोट्स में तीन मुख्य न्यूक्लियर RNA पॉलीमरेज़ होते हैं, जिनमें से हर एक में खास सबयूनिट, प्रमोटर की ज़रूरतें और ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर होते हैं।

1. RNA पॉलीमरेज़ I (Pol I)

स्थान: न्यूक्लियोलस

उत्पाद:

- 45S प्री-rRNA → 28S, 18S, 5.8S rRNAs

पोल I प्रमोटर

- यूसीई (अपस्ट्रीम कंट्रोल एलिमेंट)
- कोर प्रमोटर

प्रतिलेखन के कारक

- SL1 (TBP + TAFI प्रोटीन युक्त)

- यूबीएफ (अपस्ट्रीम बाइंडिंग फैक्टर)

प्रमुख विशेषताएँ

- अत्यधिक प्रक्रियात्मक
 - कुल सेलुलर RNA के >60% के लिए जिम्मेदार
 - टेंडम रिपीट में व्यवस्थित rRNA जीन को ट्रांसक्राइब करता है
-

2. RNA पॉलीमरेज़ II (Pol II)

स्थान: न्यूक्लियोप्लाज्म

उत्पाद:

- एमआरएनए
- एसएनआरएनए
- मिर्ना
- लंबे गैर-कोडिंग आरएनए (एलएनसीआरएनए)

खास फ्रीचर: CTD (C-टर्मिनल डोमेन)

दोहराए जाने वाला क्रम: **YSPTSPS**

- ~52 रिपीट (मानव)
- डिफरेंशियल फॉस्फोराइलेशन रेगुलेट करता है:
 - दीक्षा (Ser5-P)
 - बढ़ाव (Ser2-P)
 - 5' कैपिंग
 - स्प्लिसिंग
 - पॉलीएडेनिलीकरण
 - समापन

प्रमोटरोँ

- टाटा बॉक्स
- इनर (आरंभकर्ता)
- बीआरई
- डीपीई
- एन्हांसर (डिस्टल)

प्रतिलेखन कारक (GTFs)

- **TFIID** (TBP + TAFs)

- टीएफआईआईबी
- टीएफआईआईए
- टीएफआईआईएफ
- टीएफआईआईई
- TFIIH → हेलीकेस + काइनेज

PIC असेंबली (मुख्य परीक्षा बिंदु)

1. TFIIID ने टाटा को बांधा
2. TFIIA, TFIIIB की भर्ती
3. पोल II-TFIIIF शामिल होता है
4. TFIIIE और TFIIH जुड़ते हैं
5. TFIIH CTD को फॉस्फोराइलेट करता है → ट्रांसक्रिप्शन शुरू होता है

3. RNA पॉलीमरेज़ III (Pol III)

स्थान: न्यूक्लियोप्लाज्म
उत्पाद:

- टीआरएनए
- 5एस आरआरएनए
- U6 एसएनआरएनए
- छोटे आरएनए जीन

अद्वितीय प्रमोटर प्रकार

- टाइप I: 5S rRNA प्रमोटर (इंटरनल कंट्रोल रीजन, ICR)
- टाइप II: tRNA जीन (A बॉक्स, B बॉक्स इंटरनल प्रमोटर)
- टाइप III: U6 और अन्य (Pol II के समान अपस्ट्रीम प्रमोटर)

आवश्यक प्रतिलेखन कारक

- TFIIIA (केवल 5S)
- TFIIIB (TBP युक्त)
- टीएफआईआईआईसी

IV. अन्य RNA पॉलीमरेज़

1. माइटोकॉन्ड्रियल आरएनए पॉलीमरेज़ (एमटीआरएनएपी)

- सिंगल सबयूनिट , बैक्टीरियोफेज T7 पॉलीमरेज़ के समान
- माइटोकॉन्ड्रियल ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर्स (TFAM, TFB2M) की ज़रूरत होती है

2. क्लोरोप्लास्ट आरएनए पॉलीमरेज़

- पीईपी (प्लास्टिड-एन्कोडेड पॉलीमरेज़)
- एनईपी (न्यूक्लियस-एन्कोडेड पॉलीमरेज़)

V. यूकेरियोटिक POL II की संरचनात्मक और कार्यात्मक विशेषताएं (परीक्षाओं के लिए विवरण)

पोल II वास्तुकला

सबयूनिट्स:

- Rpb1 (सबसे बड़ा; इसमें CTD है)
- आरपीबी2 (उत्प्रेरक)
- आरपीबी4/7 डंठल
- Rpb9 (प्रूफरीडिंग)

सक्रिय साइट

- इसमें Mg^{2+} है
- न्यूक्लियोटाइड जोड़ने के लिए त्रिज हेलिक्स और ट्रिगर लूप का इस्तेमाल करता है
- क्लैप डोमेन प्रक्रियात्मकता सुनिश्चित करता है

प्रतिलेखन बुलबुला

- चैनल के अंदर रखा गया ssDNA टेम्पलेट
- आरएनए-डीएनए हाइब्रिड लंबाई ~8-9 न्यूक्लियोटाइड

बढ़ाव कारक

- डीएसआईएफ (एसपीटी4/एसपीटी5)
- NELF (विराम का कारण बनता है)
- P-TEFb (विराम हटाता है)
- TFIIS (बैकट्रैकिंग के दौरान दरार)

VI. RNA पॉलीमरेज़ का रेगुलेशन

1. क्रोमेटिन रीमॉडलिंग

- एसडब्ल्यूआई/एसएनएफ
- आईएसडब्ल्यूआई
- FACT कॉम्प्लेक्स, एलॉन्गेशन के दौरान न्यूक्लियोसोम को रीऑर्गेनाइज़ करता है।

2. एपिजेनेटिक निशान

- H3K4me3 → सक्रिय प्रतिलेखन
- H3K27me3 → दमन
- CpG मिथाइलेशन → साइलेंसिंग

3. एन्हांसर और मीडिएटर कॉम्प्लेक्स

- उत्प्रेरक संवर्धकों को बांधते हैं
- मध्यस्थ POL II को संकेत भेजता है
- कोहेसिन DNA लूप को स्थिर करता है

4. दमनकारी

- HDAC → डीएसिटिलेशन → हेटरोक्रोमेटिन
- पॉलीकॉम्ब प्रोटीन (PRC1, PRC2)

VII. प्रोकैरियोटिक बनाम यूकेरियोटिक RNA पॉलीमरेज़ की तुलना

| विशेषता | प्रोकैरियोसाइटों | यूकैरियोसाइटों |
|----------------|---------------------------|---------------------------------------|
| प्रकार | एक आरएनएपी | पोल I, II, III |
| डीएनए तक पहुंच | आसान (कोई क्रोमेटिन नहीं) | प्रतिबंधित (क्रोमेटिन) |
| सिग्मा कारक | हाँ | नहीं |
| जीटीएफ | जरूरत नहीं | ज़रूरी (TFII...) |
| उत्पादन | एमआरएनए, आरआरएनए, एनएनए | प्रत्येक पॉलीमरेज़ विशेषज्ञता रखता है |

सामान्य और विशिष्ट प्रतिलेखन कारक

I. परिचय

यूकेरियोट्स में ट्रांसक्रिप्शन एक मल्टी-स्टेप, बहुत ज़्यादा रेगुलेटेड प्रोसेस है जिसके लिए दो तरह के प्रोटीन की ज़रूरत होती है:

सामान्य प्रतिलेखन कारक (GTFs)

- बेसल ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर भी कहा जाता है
- हर Pol II जीन के ट्रांसक्रिप्शन के लिए ज़रूरी
- ट्रांसक्रिप्शन शुरू करने के लिए कोर प्रमोटर पर इकट्ठा हों

विशिष्ट प्रतिलेखन कारक (एसटीएफ)

- रेगुलेटरी ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर्स भी कहा जाता है
- सिग्नल के जवाब में खास जीन के ट्रांसक्रिप्शन को कंट्रोल करें
- एन्हांसर, साइलेंसर, हार्मोन-रिस्पॉन्स एलिमेंट वगैरह से जुड़ते हैं।

साथ मिलकर, GTFs + STFs + मीडिएटर + RNA Pol II यूकेरियोटिक ट्रांसक्रिप्शनल रेगुलेटरी नेटवर्क बनाते हैं।

II. जनरल ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर्स (GTFs) — डीप मैकेनिस्टिक एक्सप्लेनेशन

जनरल TFs छह मल्टी-सबयूनिट कॉम्प्लेक्स हैं जो RNA Pol II शुरू करने के लिए ज़रूरी हैं।

प्री-इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स (PIC) बनाते हैं।

✓ 1. टीएफआईआईडी

पहला और सबसे ज़रूरी बेसल फैक्टर।

संघटन

- टीबीपी (टाटा-बाइंडिंग प्रोटीन)
- टीएएफ (टीबीपी-संबद्ध कारक) – ~12–15 सबयूनिट
- TATA-लेस प्रमोटेर्स में: TAFs Inr, DPE, MTE एलिमेंट्स को पहचानते हैं।

कार्य

- TBP DNA को बांधता और मोड़ता है $\sim 80^\circ$ → दूसरे GTFs के लिए जगहें दिखाता है
- पूरे PIC को एंकर करता है
- ट्रांसक्रिप्शन शुरू करने की जगह तय करता है

परीक्षा बिंदु

TBP तीनों पॉलीमरेज़ के लिए ज़रूरी है:

- पोल I (SL1 कॉम्प्लेक्स का हिस्सा)
 - पोल III (TFIIIB कॉम्प्लेक्स का हिस्सा)
 - पोल II (TFIID के भाग के रूप में)
-

✓ 2. टीएफआईआईए

- टीबीपी-डीएनए अंतःक्रिया को स्थिर करता है
 - नेगेटिव रेगुलेटरी प्रोटीन को TBP को हटाने से रोकता है
 - TFIID को दबाने वाले क्रोमेटिन स्ट्रक्चर का विरोध करने में मदद करता है
-

✓ 3. टीएफआईआईबी

- टीबीपी-डीएनए कॉम्प्लेक्स को बांधता है
- RNA Pol II के लिए एकपुल प्रदान करता है
- TATA और -1 साइट के बीच की दूरी तय करता है
- ट्रांसक्रिप्शन शुरू करने की जगह चुनने में हिस्सा लेता है
- DNA पिघलने को बढ़ावा देता है

संरचनात्मक नोट

इसमें एक "बी-रीडर" लूप होता है जो शुरू करने वाले RNA से संपर्क करता है।

✓ 4. टीएफआईआईएफ

- RNA Pol II से जुड़ता है और इसे प्रमोटर तक ले जाता है
- गैर-विशिष्ट DNA बंधन को कम करता है
- ओपन कॉम्प्लेक्स बनाने में मदद करता है
- PIC में POL II को स्थिर करता है

अतिरिक्त कार्य

TFIIF शुरुआती एलॉन्गेशन में रुकावट को दबाता है।

✓ 5. टीएफआईआईई

- TFIIH में भर्ती
 - हेलिकेज़ गतिविधि को नियंत्रित करता है
 - शुरुआत के लिए खुले DNA क्षेत्र को बनाए रखने में मदद करता है
-

✓ 6. TFIIH — सबसे जटिल

इसमें >10 सबयूनिट्स हैं; ये काम करते हैं:

(ए) डीएनए हेलिकेस (एक्सपीबी/एक्सपीडी सबयूनिट्स)

- ट्रांसक्रिप्शन बबल बनाने के लिए DNA को +1 के आसपास खोलता है।

(बी) सीटीडी काइनेज (सीटीके7-साइक्लिन एच-एमएटी1)

- Pol II CTD के सेरीन-5 को फॉस्फोराइलेट करता है
- प्रमोटर को भागने की अनुमति देता है
- कैपिंग एंजाइमों की भर्ती

(सी) डीएनए मरम्मत (एनईआर मार्ग)

- म्यूटेशन के कारण ज़ेरोडर्मा पिगमेंटोसिस , ट्राइकोथियोडिस्ट्रॉफी होती है ।
-

III. प्री-इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स की असेंबली (डीप सीक्वेंस)

स्टेप 1: TFIID कोर प्रमोटर को बांधता है

↓

स्टेप 2: TFIIA, TFIID को स्टेबल करता है

↓

स्टेप 3: TFIIIB डाउनस्ट्रीम में जुड़ता है और RNA Pol II को रिक्रूट करता है

↓

स्टेप 4: RNA Pol II + TFIIF डॉक

↓

स्टेप 5: TFIIIE, TFIIH को जोड़ता है और रिक्रूट करता है

↓

स्टेप 6: TFIIH DNA + CTD फॉस्फोराइलेशन को खोलता है

↓

स्टेप 7: प्रमोटर क्लियरेंस → एलॉन्गेशन शुरू होता है

GTF के बिना, ट्रांसक्रिप्शन बिल्कुल शुरू नहीं हो सकता।

IV. स्पेसिफिक (रेगुलेटरी) ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर्स — अल्ट्रा डीप एक्सप्लेनेशन

खास TFs यह तय करते हैं कि कौन से जीन ON और OFF हैं, कितनी मज़बूती से और कब।

वे जवाब देते हैं:

- हार्मोन
- वृद्धि कारक
- विकासात्मक संकेत
- तनाव संकेत
- कोशिका-प्रकार की पहचान

खास TFs के स्ट्रक्चरल फीचर्स (बहुत ज़रूरी)

ज़्यादातर STF में मॉड्यूलर डोमेन होते हैं :

✓ 1. DNA-बाइंडिंग डोमेन (DBD)

खास DNA मोटिफ को पहचानता है।

आम प्रकार:

(ए) ज़िंक फिंगर्स

- C2H2 प्रकार (उदाहरणार्थ, TFIIIA)
- परमाणु रिसेप्टर्स (ईआरजीआर, एआर)

(B) बेसिक ल्यूसीन जिपर (bZIP)

- एपी-1 (फॉस/जून)

(C) हेलिक्स-टर्न-हेलिक्स

- होमोडोमेन प्रोटीन (हॉक्स जीन)

(डी) हेलिक्स-लूप-हेलिक्स (एचएलएफ़बीएचएलएच)

- मायोडी
 - ई प्रोटीन
-

✓ 2. एक्टिवेशन डोमेन

कोएक्टिवेटर्स के साथ इंटरैक्ट करें।

प्रकार:

- अम्लीय डोमेन (Gal4)
- प्रोलाइन-समृद्ध (जून)
- ग्लूटामाइन-समृद्ध (Sp1)

ये भर्ती करने की क्षमता तय करते हैं:

- मध्यस्थ
 - क्रोमेटिन रीमॉडेलर
 - हिस्टोन एसिटाइलट्रांसफेरेज़ (HATs)
-

✓ 3. डाइमराइजेशन डोमेन

बाइंडिंग स्पेसिफिसिटी और रेगुलेटरी डाइवर्सिटी बढ़ाएं।

TFs इस तरह काम कर सकते हैं:

- होमोडिमर्स
 - हेटेरोडिमर
-

खास ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर्स (रेगुलेटरी DNA एलिमेंट्स) की बाइंडिंग साइट्स

खास TFs कोर प्रमोटर से नहीं जुड़ते हैं।

वे बांधते हैं:

✓ बढ़ाने वाले

- 1 bp से 1 मिलियन bp दूर हो सकता है
- सीआईएस में कार्य करें
- अभिविन्यास स्वतंत्र

✓ साइलेंसर

ट्रांसक्रिप्शन कम करें।

✓ हॉर्मोन रिस्पॉन्स एलिमेंट्स

जैसे, GRE, ERE

✓ अपस्ट्रीम एक्टिवेशन सीक्वेंस (UAS)

उदाहरण के लिए, खमीर में

✓ इंसुलेटर

- ब्लॉक एन्हांसर गतिविधि
- CTCF-निर्भर

खास TFs के काम करने का तरीका

1. क्रोमेटिन रीमॉडलिंग

वे भर्ती करते हैं:

- एसडब्ल्यूआई/एसएनएफ
 - आईएसडब्ल्यूआई
 - CHD कॉम्प्लेक्स
- ये न्यूक्लियोसोम को स्लाइड/इजेक्ट करते हैं → प्रमोटर खोलते हैं।

2. हिस्टोन संशोधन

STFs भर्ती कर सकते हैं:

HATs (हिस्टोन एसिटाइलट्रांसफेरेज़)

- एसिटिलेशन → ओपन क्रोमेटिन → ट्रांसक्रिप्शन ↑

एचडीएसी (डीएसिटाइलेस)

- डीएसिटिलेशन → क्लोज्ड क्रोमेटिन → ट्रांसक्रिप्शन ↓

एचएमटी (मिथाइलट्रांसफेरेज़)

- H3K4me3 → सक्रिय
- H3K27me3 → दमित

डीमेथिलेज़ेस

रिवर्स मॉडिफिकेशन।

3. मीडिएटर कॉम्प्लेक्स के साथ इंटरैक्शन

मीडिएटर एक **30+ सबयूनिट मॉलिक्यूलर ब्रिज** है जो जोड़ता है:

- एन्हांसर-बाउंड एक्टिवेटर्स → Pol II + GTFs

यह इसके लिए ज़रूरी है:

- PIC स्थिरता
 - सीटीडी फॉस्फोराइलेशन
 - आरएनए पोल II जुड़ाव
-

4. डीएनए लूपिंग

एन्हांसर और प्रमोटर इस तरह इंटरैक्ट करते हैं:

- कोहेसिन
- सीटीसीएफ

लूपिंग से दूर मौजूद STFs को PIC से संपर्क करने में मदद मिलती है।

5. कोएक्टिवेटर्स और कोरप्रेसर्स की भर्ती

- सहसक्रियक (p300/CBP, SRC1)
 - कोरप्रेसर्स (एनसीओआर, एसएमआरटी)
-

V. खास ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर्स के प्रकार

✓ 1. एक्टिवेटर्स

- प्रतिलेखन बढ़ाएँ
- भर्ती मध्यस्थ और HATs
- उदाहरण: CREB, NF-κB, MyoD

✓ 2. दमनकारी

- GTF की ब्लॉक भर्ती
- HDAC या पॉलीकॉम्ब कॉम्प्लेक्स की भर्ती करें
- उदाहरण: REST, Snail, Mad1

✓ 3. पायनियर फैक्टर्स

- मूक क्रोमेटिन को बांध सकता है
 - अन्य TFs के लिए ओपन क्रोमेटिन
 - उदाहरण: FoxA, GATA4
-

VI. जनरल स्पेसिफिक TF फंक्शन का इंटीग्रेशन

ट्रांसक्रिप्शन तीन लेयर्स से कंट्रोल होता है :

परत 1—सामान्य TFs (PIC)

→ ट्रांसक्रिप्शन शुरू करने के लिए बेसिक मशीनरी।

परत 2—विशिष्ट TFs

→ टिशू-स्पेसिफिक कंट्रोल और एनवायर्नमेंटल रिस्पॉन्स।

परत 3—क्रोमेटिन वास्तुकला

→ एक्सेसिबिलिटी तय करता है।

STFs यह कंट्रोल करते हैं कि GTFs प्रमोटर से जुड़ सकते हैं या नहीं।

GTFs यह कंट्रोल करते हैं कि Pol II ट्रांसक्रिप्शन शुरू कर सकता है या नहीं।

पूरे जीन एक्सप्रेशन के लिए दोनों ज़रूरी हैं।

VII. पूरी तुलना टेबल (एग्जाम के जवाबों के लिए)

| विशेषता | सामान्य TFs | विशिष्ट TFs |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| इसे भी कहा जाता है बेसल TFs | | नियामक TFs |
| के लिए आवश्यक | सभी Pol II जीन | विशेष जीन |
| करने के लिए बाध्य | कोर प्रमोटर | एन्हांसर, साइलेंसर |
| डीएनए रूपांकनों | टाटा, रुपये | प्रतिक्रिया तत्व (HRE, GRE, ERE) |
| भूमिका | पीआईसी असेंबली | विनियमन (↑ या ↓ प्रतिलेखन) |
| जीन नियंत्रण | बेसल स्तर | उच्च-स्तरीय और संकेत-प्रेरित |
| क्रोमेटिन क्षमता | क्रोमेटिन नहीं खोला जा सकता | क्रोमेटिन को फिर से बना सकते हैं |
| दूरी | स्थानीय (+1 के निकट) | दूर से काम कर सकते हैं |
| डोमेन | कोई डीबीडी नहीं | DBD + सक्रियण डोमेन |

प्रमोटरों

I. प्रमोटर क्या है? (डीप डेफ़िनिशन)

प्रमोटर एक *सिस-एक्टिंग DNA रेगुलेटरी रीजन* है जो जीन के ठीक ऊपर होता है, जिसका काम है :

- आरएनए पॉलीमरेज़ को +1 ट्रांसक्रिप्शन स्टार्ट साइट (TSS) पर सटीक रूप से रखें
- प्रतिलेखन की दिशा निर्धारित करें
- सामान्य ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर और विशिष्ट ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर के बंधन को एकीकृत करना
- क्रोमेटिन वातावरण और एपिजेनेटिक संकेतों पर प्रतिक्रिया करें
- एन्हांसर और साइलेंसर के साथ लंबी दूरी की अंतःक्रियाओं का समन्वय करें

प्रमोटर सिर्फ "बाइंडिंग साइट्स" नहीं हैं - वे विनियामक केंद्रों के रूप में कार्य करते हैं जो अनुक्रम जानकारी + क्रोमेटिन स्थिति + प्रोटीन इंटरैक्शन को जोड़ते हैं → प्रतिलेखन की अनुमति देने या प्रतिबंधित करने के लिए।

II. प्रमोटरों के फिजिकल गुण

✓ 1. हाई GC कंटेंट (कई यूकेरियोटिक प्रमोटरों में)

→ डीनेचुरेशन के प्रति प्रतिरोधी

→ अक्सर ओवरलैप होने वाले "CpG आइलैंड्स"

✓ 2. न्यूक्लियोसोम-डिप्लीटेड रीजन (NDR)

प्रमोटरों में एक ओपन क्रोमेटिन विंडो (~150 bp) होती है, जिसके दोनों ओर ये होते हैं:

- अपस्ट्रीम -1 न्यूक्लियोसोम
- डाउनस्ट्रीम +1 न्यूक्लियोसोम (TSS के ठीक बाद स्थित)

यह NDR ट्रांसक्रिप्शन शुरू करने के लिए ज़रूरी है।

✓ 3. DNA का कर्वेचर और बेंडेबिलिटी

TBP, TATA बॉक्स DNA को ~80° तक मोड़ता है, जिससे PIC असेंबली आसान हो जाती है।

✓ 4. हिस्टोन वैरिएंट एनरिचमेंट

प्रमोटर अक्सर ये चीज़ें दिखाते हैं:

- H2A.Z (ट्रांसक्रिप्शन के लिए हटाना आसान)
 - सक्रिय प्रमोटरों में H3.3
-

III. प्रोकैरियोटिक प्रमोटरों — डीप मैकेनिस्टिक डिटेल्स

एक प्रोकेरियोटिक प्रमोटर को सीधे RNA पॉलीमरेज़ होलोएंजाइम (कोर + सिग्मा फैक्टर) द्वारा पहचाना जाता है।

✓ A. कैनोनिकल σ^{70} प्रमोटर स्ट्रक्चर

-35 क्षेत्र ----- स्पेसर ----- -10 क्षेत्र ----- +1 साइट
टीटीजीएसीए 17 बीपी टाटा ए/जी

1. -35 तत्व

- सिग्मा फैक्टर रीजन 4 के साथ इंटरैक्ट करता है
- पॉलीमरेज़ आत्मीयता का प्रमुख निर्धारक

2. -10 एलिमेंट (प्रिन्नो बॉक्स)

- AT-रिच → आसानी से पिघलता है
- सिग्मा क्षेत्र 2 के साथ इंटरैक्ट करता है
- ओपन कॉम्प्लेक्स बनने के दौरान DNA स्ट्रैंड के अलग होने के लिए ज़िम्मेदार

3. विस्तारित -10 तत्व

यदि -35 कमजोर है, तो बैक्टीरिया एकविस्तारित -10 मूल भाव (TGnTATAAT) का उपयोग करते हैं।

4. डिस्क्रिमिनेटर सीक्वेंस (+1 और -10 के बीच)

प्रमोटर स्टेबिलिटी और सिग्मा रिलीज़ को कंट्रोल करता है।

5. यूपी-एलिमेंट

α -सबयूनिट CTD द्वारा पहचाना गया → प्रमोटर को बहुत मज़बूत बनाता है (जैसे, rRNA जीन)।

IV. यूकेरियोटिक प्रमोटर — बहुत डिटेल्ड एनालिसिस

यूकेरियोटिक प्रमोटर स्ट्रक्चरल रूप से अलग-अलग होते हैं और इनमें कई एलिमेंट, क्रोमेटिन मॉडिफिकेशन और लंबी दूरी के इंटरैक्शन शामिल होते हैं।

A. कोर प्रमोटर एलिमेंट्स (-40 से +40 bp के अंदर)

✓ 1. टाटा बॉक्स (-25 से -31)

- आम सहमति: टाटाबार

- TBP को बाइंड करता है → PIC असेंबली शुरू करता है
 - ~10–20% ह्यूमन प्रमोटरों में पाया जाता है
 - केंद्रित पहल को बढ़ावा देता है
-

✓ 2. इनिशिएटर एलिमेंट (INR)

- आम सहमति: **YYANWYY**
 - सटीक +1 साइट को परिभाषित करता है
 - >50% Pol II प्रमोटरों में मौजूद
 - TATA बॉक्स के साथ या उसके बिना काम करता है
-

✓ 3. BRE एलिमेंट्स (TFIIB रिकग्निशन एलिमेंट)

- **BREu** (अपस्ट्रीम)
 - **BREd** (डाउनस्ट्रीम)
फ़ंक्शन:
 - TFIIB बाइंडिंग को फाइन-ट्यून करें
 - स्टार्ट-साइट फ़िडेलिटी को प्रभावित करें
-

✓ 4. डाउनस्ट्रीम प्रमोटर एलिमेंट (DPE)

- स्थान: +28 से +32
 - टाटा-रहित प्रमोटरों में आम
 - TAF6/TAF9 द्वारा मान्यता प्राप्त
-

✓ 5. मोटिफ टेन एलिमेंट (MTE)

- स्थान: +17 से +27
 - TFIID को स्थिर करने के लिए DPE के साथ काम करता है
 - टाटा की कमी की भरपाई में मदद करता है
-

कोर प्रमोटर = "बारकोड" जो Pol II को बताता है कि वास्तव में कहाँ इकट्ठा होना है।

B. प्रॉक्सिमल प्रमोटर एलिमेंट्स (-40 से -200 bp)

खास ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर्स को बांधें।

✓ जीसी-बॉक्स

- Sp1 को बांधता है
- हाउसकीपिंग जीन में आम
- अक्सर CpG द्वीपों में

✓ CAAT-बॉक्स

- NF-Y, C/EBP को बांधता है
- प्रमोटर शक्ति को नियंत्रित करता है

✓ ऑक्टेमर मोटिफ

- अक्टूबर-1/अक्टूबर-2 तक बाध्य
- इम्यून-स्पेसिफिक जीन एक्सप्रेशन में महत्वपूर्ण

प्रॉक्सिमल प्रमोटर ट्रांसक्रिप्शन की ज़रूरत नहीं, बल्कि एफिशिएंसी बढ़ाते हैं।

C. CpG ISLAND PROMOTERS (एडवांस्ड टॉपिक)

विशेषताएँ:

- उच्च GC सामग्री
- 60-70% मानव प्रमोटरों में पाया जाता है
- अनमेथिलेटेड CpGs → एक्टिव ट्रांसक्रिप्शन
- मिथाइलेटेड CpGs → ट्रांसक्रिप्शन साइलेंस

CpG आइलैंड आमतौर पर इनसे जुड़े होते हैं:

- हाउसकीपिंग जीन
- विकासात्मक जीन

इन प्रमोटरों के पास अक्सर TATA बॉक्स नहीं होता और वे इसका इस्तेमाल करते हैं:

- रुपये
 - डीपीई
 - कई कमज़ोर ट्रांसक्रिप्शन शुरू करने वाली जगहें
→ “ब्रॉड” ट्रांसक्रिप्शन
-

V. प्रमोटर आर्किटेक्चर और न्यूक्लियोसोम पोजिशनिंग

✓ एक्टिव प्रमोटर:

- TSS पर न्यूक्लियोसोम-मुक्त क्षेत्र
- +1 न्यूक्लियोसोम से घिरा हुआ, जो 40–60 bp नीचे की ओर सटीक रूप से स्थित है
- H3K4me3 (सक्रिय मार्कर) से भरपूर

✓ इनएक्टिव प्रमोटर:

- घना न्यूक्लियोसोम कवरेज
- H3K27me3 (पॉलीकॉम्ब दमन)
- CpG द्वीपों पर DNA मिथाइलेशन

प्रमोटर एक्सेसिबिलिटी को इनके द्वारा कंट्रोल किया जाता है:

- SWI/SNF परिसरों
 - ISWI परिसरों
 - सीएचडी रीमॉडेलर
-

VI. प्रमोटरों का एपिजेनेटिक रेगुलेशन (एग्जाम के लिए बहुत ज़रूरी)

✓ 1. DNA मिथाइलेशन (CpG मिथाइलेशन)

- प्रमोटर CpGs का मिथाइलेशन → ट्रांसक्रिप्शन बंद
- रिप्रेसर कॉम्प्लेक्स (MeCP2 / MBD प्रोटीन) को रिक्रूट करता है

✓ 2. हिस्टोन मॉडिफिकेशन

प्रमोटर एक्टिवेशन के लिए ज़रूरी है:

- H3K4me3 (एक्टिव प्रमोटरों की मज़बूत पहचान)
- H3K9Ac, H3K27Ac (एसिटाइल मार्क्स → ओपन क्रोमेटिन)

प्रमोटर रिप्रेशन में शामिल हैं:

- H3K27me3 (पॉलीकॉम्ब PRC2)
- H3K9me3 (हेटेरोक्रोमैटिन)

✓ 3. क्रोमेटिन रीमॉडलिंग

प्रमोटर ओपनिंग के लिए ATP-डिपेंडेंट रीमॉडलर की जरूरत होती है:

- SWI/SNF → न्यूक्लियोसोम को बाहर निकालता/स्लाइड करता है
- INO80 → +1 न्यूक्लियोसोम की स्थिति

VII. प्रमोटर के प्रकार (डीप क्लासिफिकेशन)

A. प्रतिलेखन आरंभ पैटर्न के आधार पर

✓ 1. फोकस्ड प्रमोटर

- एकल प्रमुख TSS
- टाटा-युक्त प्रमोटर
- अत्यधिक विनियमित विकासात्मक जीन

✓ 2. बिखरे हुए प्रमोटर

- 50-100 बीपी से अधिक कई टीएसएस
- CpG-समृद्ध प्रमोटर
- हाउसकीपिंग जीन

B. कार्य के आधार पर

✓ संविधान प्रवर्तक

हमेशा एक्टिव (फंडामेंटल सेलुलर जीन)।

✓ प्रेरित प्रमोटर

एक्टिवेट किया गया:

- तनाव (हीट-शॉक प्रमोटर)
 - हार्मोन (स्टेरॉयड हार्मोन प्रतिक्रिया तत्व)
 - प्रतिरक्षा संकेत (NF-κB-आश्रित प्रमोटर)
-

C. विनियामक जटिलता के आधार पर

✓ सरल प्रमोटर

कुछ नियामक तत्व
मुख्य रूप से हाउसकीपिंग जीन

✓ कॉम्प्लेक्स प्रमोटर

कई एन्हांसर और रिप्रेसरसेल
-टाइप स्पेसिफिकडेवलपमेंटल जीन

VIII. प्रमोटर जीन एक्सप्रेसन को कैसे कंट्रोल करते हैं (डीप मैकेनिज्म)

✓ 1. ट्रांसक्रिप्शन मशीनरी की भर्ती

- TFIID, TATA/Inr/DPE से जुड़ता है
- TFIIA + TFIIB स्थिरीकरण
- Pol II + TFIIF दर्ज करें
- TFIIE + TFIIH पूरा PIC

✓ 2. एन्हांसर-प्रमोटर लूपिंग

एन्हांसर प्रमोटर के साथ फिजिकली कॉन्टैक्ट करते हैं:

- मध्यस्थ
- कोहेसिन
- सीटीसीएफ

यह लॉन्ग-रेंज कम्युनिकेशन प्रमोटर एक्टिविटी को एक्टिवेट या सप्रेस करता है।

✓ 3. रिप्रेसर के साथ इंटरैक्शन

- कोरप्रेसर्स HDACs को रिक्रूट करते हैं → डीएसिटाइलेट हिस्टोन्स → क्रोमेटिन क्लोज्स

- DNA मिथाइलेशन ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर बाइंडिंग को ब्लॉक करता है

IX. प्रमोटर म्यूटेशन और बीमारी (एडवांस्ड टॉपिक)

प्रमोटर में म्यूटेशन से ये हो सकता है:

✓ कम ट्रांसक्रिप्शन

→ β -ग्लोबिन प्रमोटर म्यूटेशन के कारण थैलेसीमिया

✓ असामान्य सक्रियण

→ प्रोटो-ऑन्कोजीन एक्टिवेशन

→ कैंसर में MYC और TERT प्रमोटर म्यूटेशन

✓ ऊतक विशिष्टता का नुकसान

→ विकासात्मक असामान्यताएं

इसलिए प्रमोटर मेडिकली ज़रूरी रेगुलेटरी एलिमेंट हैं।

रोधक

इंसुलेटर **सिस-एक्टिंग DNA रेगुलेटरी एलिमेंट** होते हैं जो जीनोम के अंदर

बाउंड्री की तरह काम करते हैं। वे एन्हांसर और प्रमोटर के बीच गलत इंटरैक्शन को रोकते हैं और क्रोमेटिन के 3D स्ट्रक्चर को ऑर्गनाइज़ करने में मदद करते हैं।

जीन रेगुलेशन, क्रोमेटिन आर्किटेक्चर और एपिजेनेटिक्स में सेंट्रल रोल निभाते हैं।

I. परिभाषा

इंसुलेटर एक DNA सीक्वेंस है जो ट्रांसक्रिप्शन को रेगुलेट करने के लिए जीनोमिक बाउंड्री एलिमेंट के तौर पर काम करता है :

1. एन्हांसर-प्रमोटर अंतःक्रियाओं को अवरुद्ध करना
2. हेटरोक्रोमैटिन के प्रसार को रोकना
3. क्रोमेटिन को फंक्शनल डोमेन (TADs) में व्यवस्थित करना

इंसुलेटर सीधे ट्रांसक्रिप्शन को एक्टिवेट या दबाते नहीं हैं; वे दूसरे रेगुलेटरी एलिमेंट्स के असर को कंट्रोल करते हैं।

II. इंसुलेटर क्यों ज़रूरी हैं?

यूकेरियोटिक जीनोम - विशेष रूप से स्तनधारी - में शामिल हैं:

- हजारों एन्हांसर
- एकाधिक प्रमोटर
- लंबी दूरी का संचार (मेगाबेस तक)

बिना इंसुलेटर के:

- एनहांसर गलत प्रमोटर को एक्टिवेट कर सकते हैं
- दबाने वाला क्रोमेटिन एक्टिव जीन में फैल सकता है
- जीन एक्सप्रेसन पैटर्न अस्त-व्यस्त हो जाएंगे
- विकास और भेदभाव विफल हो जाएगा

इंसुलेटर रेगुलेटरी इंडिपेंडेंस बनाते हैं ।

III. इंसुलेटर के प्रकार (दो मुख्य वर्ग)

✓ 1. एन्हांसर-ब्लॉकिंग इंसुलेटर

एन्हांसर और प्रमोटर के बीच रखे जाने पर , वे एन्हांसर को प्रमोटर को एक्टिवेट करने से रोकते हैं।

मैकेनिज्म: वे फिजिकली एन्हांसर-प्रमोटर लूपिंग को ब्लॉक करते हैं।

✓ 2. बैरियर इंसुलेटर

हेटरोक्रोमेटिन (दबाने वाला क्रोमेटिन) को यूक्रोमेटिन में फैलने से रोकें ।

मैकेनिज्म: वे हिस्टोन मॉडिफायर या रीमॉडलर को रिक्रूट करते हैं जो ओपन क्रोमेटिन स्टेट बनाए रखते हैं।

कई इंसुलेटर , कॉन्टेक्ट के आधार पर, दोनों काम करते हैं।

IV. इंसुलेटर फंक्शन में शामिल मुख्य प्रोटीन

ए. सीटीसीएफ (सीसीसीटीसी-बाइंडिंग फैक्टर)

➤ **रीढ़ वाले जानवरों में सबसे ज़रूरी इंसुलेटर प्रोटीन।**

- जिंक फिंगर DNA-बाइंडिंग प्रोटीन (11 जिंक फिंगर्स)
- पूरे जीनोम में हज़ारों जगहों को जोड़ता है
- एन्हांसर ब्लॉकिंग और क्रोमेटिन लूपिंग में मध्यस्थता करता है
- **कोहेसिन** के साथ मिलकर लंबी दूरी के क्रोमेटिन लूप बनाता है

सीटीसीएफ को अक्सर “**जीनोम का मास्टर आयोजक**” कहा जाता है।

बी. कोहेसिन कॉम्प्लेक्स

कोहेसिन एक रिंग के आकार का प्रोटीन कॉम्प्लेक्स है जो:

- क्रोमेटिन को घेरता है
 - लूप एक्सटेंज़न को सुविधाजनक बनाता है
 - क्रोमेटिन लूप और बाउंड्री बनाने के लिए CTCF के साथ काम करता है
-

C. ड्रोसोफिला इंसुलेटर प्रोटीन (क्लासिक उदाहरण)

ड्रोसोफिला में कई इंसुलेटर प्रोटीन होते हैं:

- सु(Hw)
- बीएएफ-32
- CTCF (फ्लाइ में भी)
- जीएएफ
- जेडडब्ल्यू5

ये अलग-अलग इंसुलेटर एलिमेंट्स को बांधते हैं।

D. संबद्ध प्रोटीन (“इन्सुलेटर बाँडीज़”)

- सीपी190
- मॉड(एमडीजी4)
- dCTCF-अंतःक्रियाशील प्रोटीन

ये प्रोटीन **इंसुलेटर को क्लस्टर करने** और बाउंड्री को स्टेबल करने में मदद करते हैं।

V. इंसुलेटर के काम करने का तरीका

तीन मुख्य तरीकों से जीन एक्सप्रेशन को रेगुलेट करते हैं :

1. एन्हांसर-प्रमोटर ब्लॉकिंग

तंत्र:

- CTCF एक एन्हांसर और प्रमोटर के बीच एक इंसुलेटर साइट को बांधता है
- कोहेसिन लूप को तब तक एक्सट्रूड करता है जब तक वह CTCF से नहीं टकराता
- एन्हांसर प्रमोटर से फिजिकली कॉन्टैक्ट नहीं कर सकता
- पास में मौजूद एन्हांसर के बावजूद प्रमोटर इनएक्टिव रहता है

नतीजा: एन्हांसर सिर्फ सही टारगेट पर काम करता है।

यह इन मामलों में जरूरी है:

- β -ग्लोबिन लोकस
 - हॉक्स क्लस्टर
 - अंकित क्षेत्र
-

2. हेटेरोक्रोमैटिन के खिलाफ बैरियर फंक्शन

हेटेरोक्रोमैटिन इस तरह फैलता है:

- एच3के9एमई3
- HP1 बाइंडिंग
- डीएनए मिथाइलेशन

बैरियर इंसुलेटर इसे इस तरह रोकते हैं:

- HATs (p300, Gcn5) को भर्ती करना \rightarrow एसिटिलेशन = ओपन क्रोमेटिन
- क्रोमेटिन रिमॉडलर्स की भर्ती \rightarrow NDR बनाए रखें
- रिक्टींग ट्रांसक्रिप्शन मशीनरी \rightarrow लोकस को एक्टिव रखती है

इससे जीन प्रमोटर को शांत होने से बचाया जा सकता है ।

उदाहरण:

- tRNA जीन बैरियर इंसुलेटर के रूप में कार्य करते हैं

- यीस्ट HMR-E सीमा तत्व
-

3. जीनोम को TADs (टोपोलॉजिकली एसोसिएटिंग डोमेन) में ऑर्गनाइज़ करना

इंसुलेटर TADs की बाउंड्री बनाते हैं।

TAD विशेषताएँ:

- TAD के अंदर के क्षेत्र अक्सर इंटरैक्ट करते हैं
- TAD सीमाओं के पार बातचीत सीमित है
- एन्हांसर आमतौर पर केवल एक ही TAD के भीतर ही काम करते हैं

CTCF + कोहेसिन इन सीमाओं को परिभाषित करते हैं।

रुकावट से ये होता है:

- गलत अभिव्यक्ति
 - विकासात्मक दोष
 - कैंसर
-

VI. CTCF-कोहेसिन लूप के मॉलिक्यूलर डिटेल्स (एडवांस्ड)

✓ लूप एक्सट्रूज़न मॉडल

1. कोहेसिन क्रोमेटिन पर लोड होता है
2. यह लूप में DNA को बाहर निकालता है
3. एक्सट्रूज़न तब तक जारी रहता है जब तक कि यह CTCF मॉलिक्यूलस से न मिल जाए
4. कन्वर्जेंट ओरिएंटेशन में बांधता है
5. लूप स्थिर → सीमा स्थापित

बाउंड्री बनाने के लिए CTCF ओरिएंटेशन बहुत ज़रूरी है।

VII. इंसुलेटर के उदाहरण

✓ 1. β -ग्लोबिन लोकस कंट्रोल रीजन (LCR)

- HS5 पर CTCF-बाउंड इंसुलेटर

- यह पक्का करता है कि एन्हांसर सिर्फ β -ग्लोबिन जीन को एक्टिवेट करे
- पड़ोसी जीन के एक्टिवेशन को रोकता है

✓ 2. होक्स जीन्स

इंसुलेटर सबडोमेन को अलग करते हैं → सेगमेंट-स्पेसिफिक एक्सप्रेशन को सही पक्का करते हैं।

✓ 3. इंप्रिंटेड रीजन (जैसे, IGF2/H19)

- CTCF इंसुलेटर पैरेंटल ओरिजिन एक्सप्रेशन तय करता है
- मिथाइलेशन-संवेदनशील
- एन्हांसर-ब्लॉकिंग का क्लासिक उदाहरण

✓ 4. ड्रोसोफिला जिप्सी इंसुलेटर

Su(Hw) प्रोटीन से बंधा हुआ,

एन्हांसर-ब्लॉकिंग और बैरियर फंक्शन दोनों दिखाता है।

VIII. इंसुलेटर का एपिजेनेटिक रेगुलेशन

✓ 1. डीएनए मिथाइलेशन

जब इसकी साइट मिथाइलेटेड होती है तो CTCF बाइंड नहीं कर सकता।

उदाहरण:

→ IGF2/H19 इंप्रिंटिंग मिथाइलेशन-सेंसिटिव CTCF बाइंडिंग पर निर्भर करता है।

✓ 2. हिस्टोन मॉडिफिकेशन

CTCF-बाउंड इंसुलेटर इनसे जुड़े होते हैं:

- एच3के4एमई1
- सीमाओं पर H3K27ac
- H2A.Z वेरिएंट न्यूक्लियोसोम
→ अलग बाउंड्री क्रोमेटिन सिग्नल

✓ 3. जीनोम टोपोलॉजी

TAD सीमाओं को बेहतर बनाया गया:

- सीटीसीएफ
 - कोहेसिन (RAD21, SMC1A, SMC3)
 - कुछ संदर्भों में YY1
-

IX. इंसुलेटर का महत्व

✓ 1. जीन एक्सप्रेशन फ़िडेलिटी बनाए रखें

एन्हांसर की गलत वायरिंग को रोकें।

✓ 2. एक्टिव जीन को हेटरोक्रोमैटिन से बचाएं

गलत जीन साइलेंसिंग को रोकता है।

✓ 3. क्रोमेटिन डोमेन (TADs) को परिभाषित करें

जीनोम को 3D में व्यवस्थित करें।

✓ 4. विकास के लिए ज़रूरी

म्यूटेशन के कारण:

- अंग विकृतियाँ
- कैंसर
- तंत्रिका-विकास संबंधी विकार

✓ 5. इंप्रिंटेड जीन्स को रेगुलेट करें

CTCF-डिपेंडेंट इंप्रिंटिंग एम्ब्रियोजेनेसिस में बहुत ज़रूरी है।

X. बीमारी में इंसुलेटर

✓ 1. कैंसर

CTCF बाउंड्री लॉस → एन्हांसर हाइजैकिंग

उदाहरण:

- MYC सक्रियण
- TAL1 सक्रियण

✓ 2. जन्मजात असामान्यताएं

TAD बाउंड्री डिसरप्शन → डेवलपमेंटल जीन्स का मिसएक्सप्रेशन।

✓ 3. न्यूरोलॉजिकल डिसऑर्डर

CTCF म्यूटेशन → क्रोमेटिन आर्किटेक्चर डिफेक्ट।

✓ 4. इम्प्रिंटिंग डिसऑर्डर

H19/IGF2 इन्सुलेटर हानि → बेकविथ-विडमेन सिंड्रोम।

ट्रांसक्रिप्शनल रिप्रेसर्स

रिप्रेसर एक प्रोटीन या रेगुलेटरी फैक्टर है जो ट्रांसक्रिप्शन में दखल देकर जीन एक्सप्रेशन को कम या ब्लॉक करता है। एक्टिवेटर्स के उलट, जो ट्रांसक्रिप्शन को बढ़ाते हैं, रिप्रेसर जीन के स्पेशल, टेम्पोरल और कंडीशनल रेगुलेशन के लिए जरूरी हैं। वे प्रोकैरियोट्स और यूकेरियोट्स में सिंपल DNA बाइंडिंग से लेकर कॉम्प्लेक्स क्रोमेटिन रिमॉडलिंग और एपिजेनेटिक साइलेंसिंग तक, अलग-अलग मैकेनिज्म के ज़रिए काम करते हैं।

I. परिभाषा (सटीक)

ट्रांसक्रिप्शनल रिप्रेसर एक प्रोटीन है जो:

- ऑपरेटर अनुक्रमों, साइलेंसर, या प्रमोटर-निकटतम तत्वों पर डीएनए को बांधता है
- आरएनए पॉलीमरेज़ भर्ती या उत्प्रेरक बंधन को रोकता है
- सह-दमनकर्ता, क्रोमेटिन रिमॉडलर, या हिस्टोन-संशोधन एंजाइमों को भर्ती करता है
- अस्थायी या स्थायी रूप से दमित अवस्था में बनाए रखता है

मुख्य सिद्धांत: रिप्रेसर्स हमेशा अकेले काम नहीं करते - वे जीन विनियामक नेटवर्क का हिस्सा हैं।

II. रिप्रेसर्स की संरचना

ज्यादातर रिप्रेसर **मॉड्यूलर प्रोटीन** होते हैं जिनके तीन मुख्य डोमेन होते हैं:

| कार्यक्षेत्र | समारोह | उदाहरण |
|-------------------------------|--|---|
| डीएनए-बाइंडिंग डोमेन (डीबीडी) | ऑपरेटर या साइलेंसर में खास DNA मोटिफ को पहचानता है | Lacl (हेलिक्स-टर्न-हेलिक्स), REST (ज़िंक फिंगर्स) |

| कार्यक्षेत्र | समारोह | उदाहरण |
|-------------------------------|---|--------------------------------|
| दमन डोमेन | को-रिप्रेसर या क्रोमेटिन मॉडिफायर के साथ इंटरैक्ट करता है | मैड (Sin3A-बाइंडिंग डोमेन) |
| द्विगुणन/ओलिगोमेराइजेशन डोमेन | कोऑपरेटिव बाइंडिंग के लिए होमो- या हेटेरोडिमेर बनाता है | bHLH रिप्रेसर्स, LacI टेट्रामर |

कुछ रिप्रेसर में **लिगैंड-बाइंडिंग डोमेन भी होते हैं** जो मेटाबोलाइट्स या सिग्नलिंग मॉलिक्यूल के जवाब में एक्टिविटी को रेगुलेट करते हैं।

III. रिप्रेसर के प्रकार

A. प्रोकैरियोटिक रिप्रेसर्स

- **सिंपल रिप्रेसर** : ऑपरेटर को बांधते हैं, RNA पॉलीमरेज़ को ब्लॉक करते हैं
- **इंड्यूसिबल रिप्रेसर्स** : लिगैंड बाइंडिंग पर DNA रिलीज़ करते हैं
 - उदाहरण: LacI → एलोलैक्टोज़ दबाव को दूर करता है
- **कोरप्रेसर्स** : DNA बाइंडिंग को स्थिर करने के लिए बाइंड रिप्रेसर
 - उदाहरण: TrpR + ट्रिप्टोफैन

तंत्र:

1. स्टेरिक बाधा → पॉलीमरेज़ बाइंडिंग को ब्लॉक करती है
2. DNA लूपिंग → प्रमोटर एक्सेस को रोकता है
3. एंटी-एक्टिवेटर → एक्टिवेटर बाइंडिंग को रोकता है

बी. यूकेरियोटिक रिप्रेसर्स

क्रोमेटिन कॉन्टेक्ट के कारण यूकेरियोटिक रिप्रेसर **ज़्यादा कॉम्प्लेक्स होते हैं।**

1. डीएनए-बाइंडिंग रिप्रेसर्स

- साइलेंसर एलिमेंट या नेगेटिव रिस्पॉन्स एलिमेंट को बांधें
- एक्टिवेटर्स या RNA Pol II के साथ मुकाबला करें
- उदाहरण: नॉन-न्यूरोनल सेल्स में न्यूरोनल जीन्स को दबाने वाला REST/NRSF

2. दमनकर्ता सहदमनकर्ताओं की भर्ती कर रहे हैं

- Sin3A, NCoR, SMRT जैसे रिक्लूट कॉम्प्लेक्स
- को-रिप्रेसर HDACs को रिक्लूट करते हैं → हिस्टोन डीएसिटिलेशन → क्रोमेटिन कॉम्पैक्शन
- उदाहरण: Mad/Max ने Sin3A को भर्ती किया

3. क्रोमेटिन रीमॉडलिंग रिप्रेसर्स

- ATP-डिपेंडेंट कॉम्प्लेक्स (NuRD, ISWI, SWI/SNF वेरिअंट) को रिक्लूट करें
- न्यूक्लियोसोम को स्लाइड या बाहर निकालें → एक्टिवेटर एक्सेस ब्लॉक करें

4. डायरेक्ट मशीनरी-इंटरैक्टिंग रिप्रेसर

- POL II, मीडिएटर, या GTFs को बांधें → PIC असेंबली को रोकें
- उदाहरण: पॉलीकॉम्ब-एसोसिएटेड रिप्रेसन में YY1

5. प्रतिस्पर्धा दमनकारी

- ओवरलैपिंग सीक्वेंस को एक्टिवेटर्स के साथ बाइंड करें
- एक्टिवेटर रिक्लूटमेंट या ट्रांसक्रिप्शन इनिशिएशन को रोकें

IV. रिप्रेसर एक्शन के तरीके (डिटेल् मैकेनिस्टिक व्यू)

| तंत्र | विवरण | उदाहरण |
|----------------------------|--|------------------------------|
| स्थैतिक बाधा | RNA Pol II या एक्टिवेटर बाइंडिंग को ब्लॉक करता है | लैकआई, टीआरपीआर |
| प्रतियोगिता | बाइंडिंग साइट के लिए एक्टिवेटर्स के साथ मुकाबला करता है | Hes1 बनाम एक्टिवेटर्स |
| सह-दमनकारी भर्ती | HDACs, Sin3A, NCoR रिक्लूट → डीएसिटिलेशन → रिप्रेसन | पागल, आराम करो |
| क्रोमेटिन रीमॉडलिंग | रिक्लूट्स NuRD/ISWI → न्यूक्लियोसोम स्लाइडिंग → जीन साइलेंसिंग | पॉलीकॉम्ब समूह प्रोटीन |
| प्रत्यक्ष मशीनरी हस्तक्षेप | ब्लॉक PIC असेंबली या Pol II फ्रंक्शन | YY1, यूचो |
| लूपिंग-मध्यस्थ दमन | प्रमोटर को अलग करने के लिए DNA लूप बनाता है | लैक ऑपेरॉन में लैक। टेट्रामर |

V. रिप्रेसर-DNA इंटरैक्शन

- खास DNA मोटिफ्स को पहचानें : ऑपरेटर्स, साइलेंसर्स, या नेगेटिव रिस्पॉन्स एलिमेंट्स
- DNA-बाइंडिंग डोमेन में शामिल हैं: हेलिक्स-टर्न-हेलिक्स, जिक फिंगर, bHLH, होम्योडोमेन, ल्यूसीन जिपर
- अक्सर कोऑपरेटिव बाइंडिंग के लिए डाइमर या टेट्रामर के रूप में बंधते हैं
- कम या लंबी दूरी पर काम कर सकता है , खासकर क्रोमेटिन रीमॉडलर के साथ इंटरैक्ट करते समय

VI. रिप्रेसर-क्रोमेटिन इंटरैक्शन

यूकेरियोटिक रिप्रेसर अक्सर क्रोमेटिन मॉडिफिकेशन के ज़रिए इनडायरेक्टली ट्रांसक्रिप्शन को दबाते हैं :

1. **HDAC रिक्लूटमेंट** → एसिटाइल ग्रुप्स को हटाता है → क्रोमेटिन को कॉम्पैक्ट करता है → जीन OFF
2. **हिस्टोन मिथाइलेशन** → H3K9me3, H3K27me3 → हेटरोक्रोमेटिन निर्माण
3. **ATP-डिपेंडेंट रीमॉडलिंग** → न्यूक्लियोसोम स्लाइडिंग या इविकशन → प्रमोटर इनएक्सेसिबल
4. **पॉलीकॉम्ब रिप्रेसिव कॉम्प्लेक्स (PRC1/2)** → लंबे समय तक साइलेंसिंग बनाए रखते हैं

एपिजेनेटिक मेमोरी बना सकते हैं, जिससे सेल डिवीज़न के दौरान जीन्स OFF रहते हैं।

VII. सिग्नल-डिपेंडेंट और कंडीशनल रिप्रेसर

- कई रिप्रेसर लिगैंड-सेंसिटिव होते हैं :
 - **TrpR** (ट्रिप्टोफैन), **LacI** (एलोलैक्टोज)
 - न्यूक्लियर हार्मोन रिसेप्टर रिप्रेसर्स: हार्मोन की गैर-मौजूदगी में DNA को बांधते हैं, को-रिप्रेसर्स को रिक्लूट करते हैं
- पोस्ट-ट्रांसलेशनल मॉडिफिकेशन एक्टिविटी को रेगुलेट करते हैं:
 - **फॉस्फोरिलेशन** → न्यूक्लियर लोकलाइज़ेशन या DNA-बाइंडिंग
 - **एसिटिलेशन/मेथिलेशन** → को-रिप्रेसर इंटरैक्शन को मॉड्यूलेट करता है
 - **यूबिक्विटिनेशन** → टर्नओवर या गिरावट
- **विकासात्मक, पर्यावरणीय, या मेटाबोलिक संकेतों** पर प्रतिक्रिया दें

VIII. रिप्रेसर के उदाहरण

| दमनकारी | जीव | तंत्र | लक्ष्य जीन |
|-------------------------|---------|----------------------------|----------------|
| लैकी | ई कोलाई | स्टेरिक बाधा, DNA लूपिंग | लैक ऑपेरॉन |
| टीआरपीआर | ई कोलाई | लिगैंड-निर्भर ऑपरेटर बंधन | टीआरपी ऑपेरॉन |
| REST/NRSF | रीढ़ | सह-दमनकारी भर्ती, HDACs | न्यूरोनल जीन |
| बड़ा पागल | रीढ़ | Sin3A भर्ती | Myc लक्ष्य जीन |
| घोंघा | रीढ़ | क्रोमेटिन रीमॉडलिंग, HDACs | ई cadherin |
| पॉलीकॉम्ब समूह (PRC1/2) | रीढ़ | क्रोमेटिन संघनन, H3K27me3 | विकासात्मक जीन |
| वर्ष 1 | रीढ़ | पीआईसी निषेध | अनेक जीन |

IX. विकास और बीमारी में रिप्रेसर

विकास:

- रिप्रेसर कोशिका-प्रकार विशिष्टता बनाए रखते हैं
- वंश-अनुचित जीन को चुप कराएँ
- जीन अभिव्यक्ति को अस्थायी रूप से विनियमित करें

बीमारी:

- काम न कर पाना → गलत अभिव्यक्ति → कैंसर, विकास संबंधी दोष
- गेन-ऑफ़फ़ंक्शन → बहुत ज़्यादा साइलेंसिंग → न्यूरोडेवलपमेंटल डिसऑर्डर
- उदाहरण:
 - पॉलीकॉम्ब मिसरेगुलेशन → HOX मिसएक्सप्रेशन → लिम्ब मैलफॉर्मेशन
 - मैड/मैक्स डिसफ़ंक्शन → माइक ओवरएक्सप्रेशन → ट्यूमरजेनेसिस

X. एक्टिवेटर्स के साथ तुलना

| विशेषता | उत्प्रेरक | दमनकारी |
|---------------------|--|--|
| प्रतिलेखन पर प्रभाव | वृद्धि | कम हो जाती है |
| डीएनए बंधन | बढ़ाने वाले, प्रवर्तक | ऑपरेटर, साइलेंसर, नेगेटिव रिस्पॉन्स एलिमेंट |
| तंत्र | रिक्रूट पोल II, को-एक्टिवेटर्स, क्रोमेटिन ओपनिंग | Pol II को ब्लॉक करें, को-रिप्रेसर को रिक्रूट करें, क्रोमेटिन कॉम्पैक्शन करें |
| एपिजेनेटिक प्रभाव | HATs, H3K4me3 | एचडीएसी, H3K9me3/H3K27me3 |
| लौकिक गतिशीलता | अक्सर प्रेरित करने योग्य | यह संविधानिक या प्रेरित करने योग्य हो सकता है |

वर्धक

एन्हांसर एक **सिस-एक्टिंग DNA रेगुलेटरी एलिमेंट** है जो प्रमोटर के मुकाबले किसी टारगेट जीन की पोज़िशन और ओरिएंटेशन से अलग उसके ट्रांसक्रिप्शन को बढ़ाता है। एन्हांसर अपने टारगेट जीन से **अपस्ट्रीम, डाउनस्ट्रीम, या इंट्रॉन के अंदर और लंबी दूरी (1 Mb तक) पर काम कर सकते हैं।**

सेल-टाइप स्पेसिफिसिटी, टेम्पोरल रेगुलेशन और डेवलपमेंटल प्रोग्राम के लिए सेंट्रल हैं।

I. परिभाषा

एन्हांसर एक DNA सीक्वेंस है जो :

1. विशिष्ट ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर (एक्टिवेटर) को बांधता है
2. प्रमोटर में जनरल ट्रांसक्रिप्शन मशीनरी की भर्ती को आसान बनाता है
3. ओरिएंटेशन और दूरी से अलग काम कर सकता है
4. ट्रांसक्रिप्शनल आउटपुट को रेगुलेट करने के लिए कई सिग्नलिंग इनपुट को इंटीग्रेट करता है

खास बात: प्रमोटर के उलट, एन्हांसर खुद ट्रांसक्रिप्शन शुरू नहीं करते , हालांकि कई एन्हांसर RNAs (eRNAs) में ट्रांसक्राइब हो जाते हैं ।

II. एनहांसर की स्ट्रक्चरल विशेषताएं

1. ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर बाइंडिंग साइट्स (TFBS)
 - एक्टिवेटर्स और कभी-कभी रिप्रेसर्स के लिए क्लस्टर बाइंडिंग मोटिफ्स
 - TFBS डेंसिटी अक्सर एन्हांसर स्ट्रेंथ तय करती है
2. खुला क्रोमेटिन
 - न्यूक्लियोसोम-रहित क्षेत्र (~150–200 बीपी)
 - अच्छी तरह से स्थित न्यूक्लियोसोम से घिरा हुआ
 - हिस्टोन बेरिएंट (H3.3, H2A.Z) द्वारा चिह्नित
3. हिस्टोन संशोधन
 - सक्रिय एन्हांसर: H3K4me1, H3K27ac
 - पोइज़्ड एनहांसर: H3K4me1, H3K27me3
 - इनएक्टिव एनहांसर: बिना बदले या दबाने वाले निशान
4. एन्हांसर आरएनए (ईआरएनए)
 - द्विदिश, गैर-कोडिंग प्रतिलेख
 - एन्हांसर एक्टिविटी के साथ सहसंबंधित करें
 - लूप स्टेबिलाइजेशन या ट्रांसक्रिप्शन एक्टिवेशन में मदद कर सकता है

III. एन्हांसर बनाम प्रमोटर

| विशेषता | बढ़ाने | प्रमोटर |
|-------------------|--------------------------------------|----------------------|
| समारोह | लक्ष्य जीन के प्रतिलेखन में वृद्धि | प्रतिलेखन आरंभ करें |
| TSS से दूरी | किलोबेस से मेगाबेस तक दूर हो सकता है | TSS के ठीक ऊपर |
| अभिविन्यास | किसी भी ओरिएंटेशन में काम कर सकता है | आमतौर पर दिशात्मक |
| क्रोमेटिन चिह्नों | H3K4me1, H3K27ac | H3K4me3, H3K27ac |
| प्रतिलिपि | eRNA का उत्पादन कर सकते हैं | mRNA उत्पन्न करता है |

IV. एन्हांसर के प्रकार

1. गतिविधि के आधार पर

- **एक्टिव एन्हांसर:** एक्टिवेटर से बंधे, H3K27ac मार्क, eRNA ट्रांसक्राइब्ड
- **तैयार एन्हांसर:** H3K4me1 पॉजिटिव, H3K27me3 मार्क, एक्टिवेट करने के लिए तैयार
- **इनएक्टिव एन्हांसर:** साइलेंट, कोई TF बाइंडिंग नहीं, बाद में एक्टिवेट किया जा सकता है

2. विशिष्टता के आधार पर

- **सेल-टाइप स्पेसिफिक एन्हांसर:** सिर्फ स्पेसिफिक सेल्स में एक्टिव (जैसे, एल्ब्यूमिन जीन के लिए लिवर एन्हांसर)
- **हाउसकीपिंग एन्हांसर:** सभी तरह की कोशिकाओं में लगातार एक्टिव रहते हैं

3. सुपर-एन्हांसर्स

- एन्हांसर के बड़े क्लस्टर **मुख्य जीन के हाई एक्सप्रेशन को बढ़ावा देते हैं**
- मीडिएटर, BRD4, H3K27ac से भरपूर
- अक्सर डेवलपमेंटल या ऑन्कोजेनिक जीन को रेगुलेट करते हैं

V. क्रियाविधि

एन्हांसर मुख्य रूप से लूपिंग और ट्रांसक्रिप्शन मशीनरी की भर्ती के ज़रिए ट्रांसक्रिप्शन को रेगुलेट करते हैं:

1. ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर बाइंडिंग

- एक्टिवेटर्स एन्हांसर में खास TFBS को पहचानते हैं
- सह-सक्रियकर्ताओं की भर्ती करें (मध्यस्थ, पृष्ठ 300/CBP)
- क्रोमेटिन रिमॉडेलर्स की भर्ती करें → क्रोमेटिन खोलें

2. एन्हांसर-प्रमोटर लूपिंग

- 3D क्रोमेटिन लूपिंग के ज़रिए टारगेट प्रमोटर के साथ फिजिकल कॉन्टैक्ट
- कई मामलों में **कोहेसिन और CTCF** द्वारा मध्यस्थता की जाती है
- प्रमोटर पर **प्री-इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स (PIC) बनने को स्थिर करता है**

3. को-एक्टिवेटर भर्ती

- **मीडिएटर कॉम्प्लेक्स:** एन्हांसर-बाउंड एक्टिवेटर्स और Pol II को जोड़ता है
- **हिस्टोन एसिट्टाइलट्रांसफेरेज़ (p300/CBP):** एसिटिलेट H3K27, ओपन क्रोमेटिन
- **क्रोमेटिन रिमॉडेलर:** न्यूक्लियोसोम-मुक्त क्षेत्रों को बनाए रखते हैं

4. एन्हांसर RNA (eRNA) फ़ंक्शन

- लूपिंग को आसान बना सकता है या अतिरिक्त फैक्टर्स को शामिल कर सकता है

- एन्हांसर स्ट्रैंथ से संबंधित
-

VI. एन्हांसर का एपिजेनेटिक रेगुलेशन

- सक्रिय एन्हांसर: H3K27ac, H3K4me1
 - पॉइज़्ड एन्हांसर: H3K4me1, H3K27me3 (दबाया हुआ लेकिन तैयार)
 - DNA मिथाइलेशन: आमतौर पर एन्हांसर एक्टिविटी को रोकता है
 - क्रोमेटिन एक्सेसिबिलिटी: TF बाइंडिंग के लिए ओपन क्रोमेटिन ज़रूरी है
 - हिस्टोन बेरिएंट: H3.3 और H2A.Z न्यूक्लियोसोम डायनामिक्स को बढ़ाते हैं
-

VII. एन्हांसर क्लस्टर और सुपर-एन्हांसर

- सुपर-एन्हांसर: सेल की पहचान के लिए ज़रूरी जीन को कंट्रोल करने वाले अलग-अलग एन्हांसर के क्लस्टर
 - इसमें बहुत ज्यादा मात्रा है:
 - टीएफ
 - सहसक्रियक (मध्यस्थ, BRD4)
 - एच3के27एसी
 - रुकावट के प्रति संवेदनशील → कैंसर से जुड़ा ऑन्कोजीन रेगुलेशन
-

VIII. दूरी-स्वतंत्रता और अभिविन्यास-स्वतंत्रता

- एन्हांसर अपस्ट्रीम, डाउनस्ट्रीम या इंट्रोनिनिक तरीके से काम कर सकते हैं
 - उल्टा होने पर भी काम कर सकता है
 - कुछ एन्हांसर क्रोमेटिन लूपिंग के कारण मेगाबेस दूरी पर काम करते हैं
 - एन्हांसर-प्रमोटर स्पेसिफिसिटी इंसुलेटर, TAD बाउंड्री और CTCF लूप से गाइड होती है
-

IX. विकास और बीमारी में सुधार

1. विकास

- सेल-टाइप और स्टेज-स्पेसिफिक जीन एक्सप्रेशन का पता लगाना
- म्यूटेशन → जन्मजात दोष
- उदाहरण: Shh जीन के लिए लिंब एन्हांसर

2. कैंसर

- एन्हांसर हाइड्रोजेन के माध्यम से ऑन्कोजीन सक्रियण
- उदाहरण: ल्यूकेमिया में MYC सुपर-एनहांसर

3. अन्य बीमारियाँ

- एन्हांसर में SNPs TF बाइंडिंग को बदल सकते हैं, जिससे ऑटोइम्यून बीमारियाँ, डायबिटीज और न्यूरोलॉजिकल डिसऑर्डर हो सकते हैं।

X. एनहांसर के उदाहरण

| बढ़ाने | जीन | जीव | नोट्स |
|---------------------------|-----------------|-----------|--|
| ZRS (Shh अंग वर्धक) | शश | चूहा/मानव | उत्परिवर्तन → अंग विकृति |
| β -ग्लोबिन एलसीआर | एचबीबी क्लस्टर | इंसान | β -ग्लोबिन जीन अभिव्यक्ति को बढ़ाता है |
| MYC सुपर-एनहांसर | एमवाईसी | इंसान | कैंसर-विशिष्ट सक्रियण |
| तंत्रिका-विशिष्ट प्रवर्धक | REST लक्ष्य जीन | रीढ़ | कोशिका-प्रकार विशिष्ट सक्रियण |

इकाई: 4

अनुवाद

ट्रांसलेशन, राइबोसोम, tRNA और अमीनो एसिड का इस्तेमाल करके mRNA से प्रोटीन बनाने का प्रोसेस है। यह जीन एक्सप्रेसन का आखिरी स्टेप है, जो जेनेटिक कोड को फंक्शनल प्रोटीन में बदलता है। ट्रांसलेशन सभी जीवित सेल्स (प्रोकैरियोट्स और यूकेरियोट्स) में कंजर्व्ड मैकेनिज्म के साथ होता है।

I. परिभाषा

ट्रांसलेशन, राइबोसोम से होने वाला mRNA कोडॉन का अमीनो एसिड के एक खास सीक्वेंस में डिकोडिंग है, जिससे एक पॉलीपेप्टाइड चेन बनती है।

मुख्य विचार: ट्रांसलेशन mRNA पर 5' → 3' दिशा में जेनेटिक कोड पढ़ता है और अमीनो एसिड को उसी क्रम में इकट्ठा करता है।

II. अनुवाद के घटक

1. एमआरएनए (मैसेंजर आरएनए)

- DNA से राइबोसोम तक जेनेटिक जानकारी ले जाता है
- रोकना:
 - **5' अनट्रांसलेटेड रीजन (5' UTR)** – राइबोसोम बाइंडिंग साइट (प्रोकैरियोट्स में शाइन-डाल्गार्नो, यूकेरियोट्स में कोज़ाक सीक्वेंस)
 - **कोडिंग अनुक्रम (सीडीएस)** - अमीनो एसिड को निर्दिष्ट करने वाले कोडॉन की श्रृंखला
 - **3' अनट्रांसलेटेड रीजन (3' UTR)** – रेगुलेटरी एलिमेंट्स
- 2. **टीआरएनए (स्थानांतरण आरएनए)**
 - एंटीकोडन वाला एडेप्टर मॉलिक्यूल जो mRNA कोडॉन के साथ बेस-पेयर करता है
 - संबंधित अमीनो एसिड ले जाता है
 - एमिनोएसिल-टीआरएनए सिंथेटेस द्वारा आवेशित
- 3. **राइबोसोम**
 - आणविक मशीन जो प्रोटीन संश्लेषित करती है
 - rRNA और प्रोटीन से बना
 - दो सबयूनिट:
 - प्रोकैरियोट्स: 50S + 30S → 70S
 - यूकेरियोट्स: 60S + 40S → 80S
 - इसमें **A (एमिनोएसिल), P (पेप्टाइडिल), E (एग्जिट) साइट्स हैं**
- 4. **अनुवाद कारक**
 - **इनिशिएशन फैक्टर्स (IFs/eIFs)** → mRNA पर राइबोसोम असेंबल करें
 - **एलॉन्गेशन फैक्टर्स (EFs/eEFs)** → tRNA एंट्री और ट्रांसलोकेशन को आसान बनाते हैं
 - **टर्मिनेशन फैक्टर (RFs/eRFs)** → स्टॉप कोडॉन पर पॉलीपेप्टाइड रिलीज़ करें
- 5. **अमीनो अम्ल**
 - प्रोटीन के निर्माण खंड

III. अनुवाद के चरण

अनुवाद तीन मुख्य चरणों में होता है : प्रारंभ, विस्तार, समाप्ति , साथ ही राइबोसोम पुनर्चक्रण ।

1. दीक्षा

लक्ष्य: स्टार्ट कोडॉन (AUG) पर mRNA पर राइबोसोम को असेंबल करना।

प्रक्रिया:

प्रोकैरियोट्स:

1. **30S सबयूनिट** mRNA को शाइन-डाल्गार्नो सीक्वेंस (AUG के अपस्ट्रीम) के ज़रिए बांधता है
2. **fMet-tRNA^{fMet}** स्टार्ट कोडॉन से जुड़ता है

3. **IF1, IF2, IF3** सहायक असेंबली
4. **50S** सबयूनिट जुड़ता है → 70S इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स

यूकेरियोट्स:

1. **40S** सबयूनिट + eIFs + Met-tRNAi mRNA के 5' कैप से जुड़ते हैं
2. कोज़ाक सीक्वेंस में AUG का पता लगाने के लिए mRNA के साथ **स्कैनिंग**
3. 60S सबयूनिट जुड़ता है → 80S इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स

शुरुआत **रेट-लिमिटिंग स्टेप** है और बहुत ज़्यादा रेगुलेटेड है।

2. बढ़ाव

लक्ष्य: बढ़ते पॉलीपेप्टाइड में अमीनो एसिड को एक के बाद एक जोड़ना।

चरण:

1. **एमिनोएसिल-tRNA A साइट में प्रवेश करता है** (EF-Tu/eEF1A द्वारा मध्यस्थता)
2. **पेप्टाइड बॉन्ड बनना** (23S/28S rRNA की पेप्टाइडाइल ट्रांसफ़ेरेज़ एक्टिविटी से होता है)
3. **ट्रांसलोकेशन**: राइबोसोम 3 न्यूक्लियोटाइड्स को मूव करता है → tRNA A → P → E साइट से मूव करता है (EF-G/eEF2 द्वारा मीडिएटेड)
4. हर कोडॉन के लिए स्टॉप कोडॉन तक दोहराएं

मुख्य बात: राइबोसोम यह सुनिश्चित करता है कि **रीडिंग फ्रेम बना रहे**।

3. समाप्ति

लक्ष्य: पूरा पॉलीपेप्टाइड रिलीज़ करना।

प्रक्रिया:

1. राइबोसोम **स्टॉप कोडॉन (UAA, UAG, UGA)** से मिलता है
 2. **रिलीज़ फैक्टर** (प्रोकैरियोट्स में RF1/RF2, यूकेरियोट्स में eRF1) जुड़ते हैं
 3. **पेप्टाइडिल-टीआरएनए बॉन्ड हाइड्रोलॉजिस होता है**, जिससे पॉलीपेप्टाइड निकलता है
 4. राइबोसोम सबयूनिट्स अलग हो जाते हैं → नए ट्रांसलेशन राउंड के लिए रीसायकल किए जाते हैं
-

IV. ट्रांसलेशन की सटीकता और रेगुलेशन

1. निष्ठा

- कोडॉन-एंटीकोडॉन बेस पेयरिंग द्वारा सही tRNA चयन
- एमिनोएसिल-टीआरएनए सिंथेटेस द्वारा प्रूफरीडिंग

2. विनियमन

- ग्लोबल रेगुलेशन: eIF2 फॉस्फोराइलेशन → स्ट्रेस में शुरुआत को कम करता है
- mRNA-स्पेसिफिक रेगुलेशन: अपस्ट्रीम ORFs, miRNAs, RNA-बाइंडिंग प्रोटीन
- फीडबैक अवरोध: उदाहरण के लिए, प्रोकैरियोटिक ऑपेरोन (Trp ऑपेरोन) में क्षीणन

3. पॉलीराइबोसोम (पॉलीसोम)

- एक ही mRNA को ट्रांसलेट करने वाले कई राइबोसोम → प्रोटीन यील्ड बढ़ाते हैं

V. अनुवाद के विशेष प्रकार

1. आंतरिक राइबोसोम प्रवेश स्थल (आईआरईएस)

- राइबोसोम mRNA में अंदरूनी तौर पर जुड़ता है (वायरल mRNA में आम)

2. कैप-स्वतंत्र अनुवाद

- स्ट्रेस या वायरल इन्फेक्शन eIF-इंडिपेंडेंट इनिशिएशन का इस्तेमाल करता है

3. सह-अनुवादात्मक प्रोटीन लक्ष्यीकरण

- सिग्नल पेप्टाइड्स नए प्रोटीन को ER (सेक्रेटरी/मेम्ब्रेन प्रोटीन) की ओर भेजते हैं।

VI. अनुवाद के बाद की घटनाएँ

- फोल्डिंग: सही तरीके से फोल्डिंग में मदद के लिए साथी
- क्लीवेज: सिग्नल पेप्टाइड्स हटा दिए गए
- संशोधन: फॉस्फोरिलेशन, ग्लाइकोसिलेशन, यूबिक्विटिनेशन, एसिटिलेशन

ट्रांसलेशन से सेलुलर रोल के लिए तैयार फंक्शनल प्रोटीन बनता है।

VII. प्रोकैरियोट्स बनाम यूकेरियोट्स में ट्रांसलेशन

| विशेषता | प्रोकैरियोसाइटों | यूकैरियोसाइटों |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| राइबोसोम का आकार | 70एस (50एस+30एस) | 80एस (60एस+40एस) |
| दीक्षा | शाइन-डाल्मार्नो अनुक्रम | 5' कैप, कोज़ाक अनुक्रम |
| प्रारंभ कोडॉन | एफएमईटी | मिले |
| युग्मित प्रतिलेखन-अनुवाद | हाँ | नहीं (नाभिकीय प्रतिलेखन) |
| पॉली(ए) टेल | दुर्लभ | सामान्य, mRNA को स्थिर करता है |

| विशेषता | प्रोकैरियोसाइटों | यूकैरियोसाइटों |
|---------------|------------------|------------------------|
| mRNA संशोधनों | कोई नहीं | 5' कैप, 3' पॉली(ए) टेल |

VIII. ट्रांसलेशन रेगुलेशन के उदाहरण

1. प्रोकैरियोटिक क्षीणन – ट्रिप ऑपेरॉन
2. आयरन-रिस्पॉन्सिव एलिमेंट (IRE) – IRP द्वारा रेगुलेट किया गया फेरिटिन mRNA ट्रांसलेशन
3. वायरल mRNA ट्रांसलेशन – IRES कैप-डिपेंडेंट इनिशिएशन को बायपास करता है

IX. क्लिनिकल प्रासंगिकता

- एंटीबायोटिक्स टारगेटिंग ट्रांसलेशन :
 - क्लोरैम्फेनिकॉल → पेप्टाइडिल ट्रांसफ़ेरेज़ (प्रोकैरियोटिक 50S) को रोकता है
 - टेट्रासाइक्लिन → ब्लॉक A साइट
 - एमिनोग्लाइकोसाइड्स → गलत रीडिंग का कारण बनते हैं
- जेनेटिक बीमारियाँ : tRNA सिंथेटेस में म्यूटेशन → प्रोटीन सिंथेसिस में खराबी
- कैंसर : अनियमित अनुवाद आरंभ (eIF4E ओवरएक्सप्रेशन) → ऑन्कोजीन एक्सप्रेशन में वृद्धि

प्रोकैरियोटिक अनुवाद

प्रोकैरियोटिक ट्रांसलेशन एक बहुत ज़्यादा कोऑर्डिनेटेड, मल्टीस्टेप प्रोसेस है जो जेनेटिक कोड डिकोडिंग को पॉलीपेप्टाइड सिंथेसिस के साथ जोड़ता है, जिससे हाई एफिशिएंसी और फिडेलिटी पक्की होती है। यूकैरियोट्स के उलट, ट्रांसलेशन साइटोप्लाज्म में ट्रांसक्रिप्शन के साथ-साथ होता है।

I. विस्तृत घटक

1. एमआरएनए

- आमतौर पर प्रोकैरियोट्स में पॉलीसिट्रोनिक (प्रति mRNA कई जीन)
- 5' अनट्रांसलेटेड रीजन (5' UTR) : इसमें शाइन-डाल्गार्नो सीक्वेंस (AUG से लगभग 6–10 nt ऊपर) होता है जो राइबोसोम को सही जगह पर रखने के लिए 16S rRNA के साथ बेस-पेयर करता है।
- कोडिंग सीक्वेंस (CDS) : अमीनो एसिड को बताने वाले कोडॉन की सीरीज़
- स्टॉप कोडॉन : UAA, UAG, UGA

2. टीआरएनए

- हर tRNA में उसके एंटीकोडॉन के हिसाब से एक **खास अमीनो एसिड होता है।**
- **एमिनोएसिल-tRNA सिंथेटेस** से चार्ज (20 तरह के, हर एमिनो एसिड में एक)
- **फॉर्मिलमेथियोनिन tRNA (fMet-tRNA^{fMet})** AUG स्टार्ट कोडॉन पर ट्रांसलेशन शुरू करता है

3. राइबोसोम

- **70S राइबोसोम** : 30S + 50S
- **30S सबयूनिट** :
 - SD अनुक्रम पर mRNA को बांधता है
 - सही स्टार्ट कोडॉन सिलेक्शन पक्का करता है
- **50S सबयूनिट** :
 - **23S rRNA की पेप्टाइडोइल ट्रांसफेरेज़ एक्टिविटी** के ज़रिए पेप्टाइड बॉन्ड बनने को कैटलाइज़ करता है
- **राइबोसोम साइटें** :
 - **A साइट** : एमिनोएसिल-tRNA एंटी
 - **P साइट** : पेप्टाइडोइल-tRNA
 - **E साइट** : अनचार्ज्ड tRNA के लिए एग्जिट साइट

4. अनुवाद कारक

| कारक | समारोह |
|-------------|--|
| आईएफ1 | 30S सबयूनिट को स्थिर करता है, शुरुआत के दौरान tRNA को A साइट से जुड़ने से रोकता है |
| आईएफ2 | GTP-डिपेंडेंट, p साइट पर fMet-tRNA लाता है |
| आईएफ3 | समय से पहले 50S बाइंडिंग को रोकता है, फ़िडेलिटी सुनिश्चित करता है |
| एफई-टू | GTP-बाउंड, A साइट पर एमिनोएसिल-tRNA पहुंचाता है |
| ईएफ-टीएस | EF-Tu-GTP को पुनर्जीवित करता है |
| ईएफ-जी | mRNA के साथ राइबोसोम ट्रांसलोकेशन की मध्यस्थता करता है |
| आरएफ1/आरएफ2 | स्टॉप कोडॉन को पहचानें, पेप्टाइड रिलीज़ को ट्रिगर करें |
| आरएफ3 | GTPase, RF1/RF2 फ़ंक्शन में मदद करता है |

II. इनिशिएशन — स्टेप-बाय-स्टेप मैकेनिज्म

1. **30S सबयूनिट mRNA को** शाइन-डाल्गानो सीक्वेंस (16S rRNA के साथ बेस-पेयर) के ज़रिए बांधता है
2. **IF3** समय से पहले 50S बाइंडिंग को रोकता है
3. **fMet-tRNA^{fMet} को IF2-GTP** द्वारा स्टार्ट कोडॉन तक पहुंचाया गया
4. **IF1** कॉम्प्लेक्स को स्थिर करता है
5. **50S सबयूनिट जुड़ता है**, GTP हाइड्रोलाइज़ होता है → IFs रिलीज़ होता है → 70S इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स बनता है

उच्च-उपज बिंदु: कोडन चयन शुरू करें और एसडी अनुक्रम-16 एस आरआरएनए इंटरैक्शन रीडिंग फ्रेम निर्धारित करें।

III. एलॉन्शन — डिटेल्ड मैकेनिज्म

1. एमिनोएसिल-tRNA A साइट में प्रवेश करता है :
 - EF-Tu-GTP द्वारा डिलीवर किया गया
 - कोडॉन-एंटीकोडॉन बेस पेयरिंग फिडेलिटी सुनिश्चित करता है
 - बेमेल tRNAs को काइनेटिक प्रूफरीडिंग के ज़रिए रिजेक्ट किया जाता है
 2. पेप्टाइड बॉन्ड निर्माण :
 - 50S rRNA पेप्टाइडिल ट्रांसफ़ेरेज़ द्वारा उत्प्रेरित
 - P-साइट tRNA से A-साइट एमिनोएसिल-tRNA में ट्रांसफ़र करता है
 3. स्थानांतरण :
 - EF-G-GTP राइबोसोम 3 न्यूक्लियोटाइड को mRNA के साथ ले जाता है
 - tRNAs चलते हैं: A → P → E
 - बिना चार्ज वाला tRNA E साइट से बाहर निकलता है
 4. हर कोडॉन के लिए तब तक दोहराएं जब तक स्टॉप कोडॉन न आ जाए
-

IV. टर्मिनेशन और राइबोसोम रीसाइक्लिंग

1. राइबोसोम स्टॉप कोडॉन से मिलता है
 2. RF1/RF2 स्टॉप कोडॉन को पहचानते हैं → पेप्टाइडिल-tRNA बॉन्ड के हाइड्रोलिसिस को ट्रिगर करते हैं
 3. पॉलीपेप्टाइड जारी किया गया
 4. RF3-GTP राइबोसोम के 30S और 50S सबयूनिट में विघटन को बढ़ावा देता है
 5. नए ट्रांसलेशन की शुरुआत के लिए राइबोसोमल सबयूनिट्स को रीसायकल किया जाता है
-

V. युग्मित प्रतिलेखन-अनुवाद

- बैक्टीरिया में, राइबोसोम mRNA का ट्रांसलेशन शुरू कर देते हैं, जबकि RNA पॉलीमरेज़ अभी भी इसे सिंथेसाइज़ कर रहा होता है।
- लाभ :
 - तीव्र प्रोटीन संश्लेषण
 - mRNA का कुशल उपयोग
 - ऑपेरॉन रेगुलेशन (एटैन्यूएशन) की अनुमति देता है
- पॉलीराइबोसोम (पॉलीसोम) :
 - कई राइबोसोम एक ही mRNA को एक साथ ट्रांसलेट करते हैं

- प्रति mRNA प्रोटीन आउटपुट बढ़ाएँ

VI. प्रोकैरियोटिक ट्रांसलेशन का रेगुलेशन

1. ऑपेरॉन विनियमन (उदाहरण के लिए, ट्रिप ऑपेरॉन)
 - लीडर पेप्टाइड पर राइबोसोम का रुकना → ट्रांसक्रिप्शन एटें्यूएशन
2. mRNA द्वितीयक संरचना
 - स्टेम-लूप SD सीक्वेंस को छिपा सकते हैं → ट्रांसलेशन को रोक सकते हैं
3. छोटे आरएनए (एसआरएनए)
 - mRNA के साथ बेस-पेयर → राइबोसोम बाइंडिंग को ब्लॉक करता है
4. प्रतिसाद अवरोध
 - अमीनो एसिड की कमी से शुरुआत और विस्तार धीमा हो जाता है

VII. सटीकता और प्रूफरीडिंग

- कोडॉन-एंटीकोडॉन मिलान अमीनो एसिड विशिष्टता सुनिश्चित करता है
- EF-Tu सिर्फ सही तरीके से जोड़े गए tRNA को ही बढ़ावा देता है
- tRNA चार्जिंग के दौरान एमिनोएसिल-tRNA सिंथेटेस को प्रूफरीड किया जाता है
- कुल त्रुटि दर: 10,000 अमीनो एसिड में ~1

VIII. प्रोकैरियोटिक बनाम यूकेरियोटिक अनुवाद

| विशेषता | प्रोकैरियोसाइटों | यूकैरियोसाइटों |
|--------------------------|------------------|------------------------|
| राइबोसोम | 70एस (50एस+30एस) | 80एस (60एस+40एस) |
| प्रारंभ कोडॉन | एफएमईटी | मिले |
| दीक्षा | शाइन-डाल्गार्नो | 5' कैप, कोज़ाक अनुक्रम |
| पॉलीसिस्ट्रॉनिक mRNA | सामान्य | दुर्लभ |
| युग्मित प्रतिलेखन-अनुवाद | हाँ | नहीं |

IX. प्रोकैरियोटिक ट्रांसलेशन को टारगेट करने वाले एंटीबायोटिक्स

| एंटीबायोटिक दवाओं | लक्ष्य | प्रभाव |
|-------------------|------------------------------|----------------------------------|
| chloramphenicol | 50S पेप्टाइडिल ट्रांसफ़ेरेज़ | पेप्टाइड बंध निर्माण को रोकता है |

| एंटीबायोटिक दवाओं | लक्ष्य | प्रभाव |
|-------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| टेट्रासाइक्लिन | एक साइट | एमिनोएसिल-टीआरएनए बंधन को रोकता है |
| स्ट्रेप्टोमाइसिन | 30एस | mRNA की गलत रीडिंग का कारण |
| इरीथ्रोमाइसीन | 50S निकास सुरंग | ब्लॉकों का विस्तार |
| puromycin | एमिनोएसिल-टीआरएनए की नकल करता है | समयपूर्व श्रृंखला समाप्ति |

X. उदाहरण और खास फीचर्स

1. **पॉलीसिट्रोनिन ट्रांसलेशन** : प्रति mRNA कई ORFs
2. **लीडर पेप्टाइड्स और एटैन्यूएशन** : रेगुलेटरी ट्रांसलेशन (Trp ऑपेरॉन)
3. **राइबोसोम का रुकना और बचाव** : tmRNA (ट्रांस-ट्रांसलेशन) रुके हुए राइबोसोम को बचाता है
4. **स्ट्रेस रिस्पॉन्स** : ppGpp पोषक तत्वों की कमी के दौरान ट्रांसलेशन को धीमा कर देता है

यूकेरियोटिक अनुवाद

यूकेरियोटिक ट्रांसलेशन, 80S राइबोसोम, tRNA और अमीनो एसिड का इस्तेमाल करके साइटोप्लाज्म में मैच्योर mRNA से प्रोटीन बनाने का प्रोसेस है। प्रोकैरियोट्स के उलट, यूकेरियोट्स में ट्रांसलेशन ट्रांसक्रिप्शन के साथ नहीं होता है क्योंकि ट्रांसक्रिप्शन न्यूक्लियस में होता है और ट्रांसलेशन साइटोप्लाज्म में होता है।

I. यूकेरियोटिक ट्रांसलेशन के कंपोनेंट्स

1. **एमआरएनए**
 - मैच्योर, प्रोसेस्ड mRNA जिसमें:
 - **5' कैप (7-मेथिलगुआनोसिन)** : राइबोसोम पहचान के लिए ज़रूरी
 - **5' UTR** : इसमें रेगुलेटरी सीक्वेंस होते हैं (जैसे, अपस्ट्रीम ORFs)
 - **कोडिंग सीक्वेंस (CDS)** : अमीनो एसिड को बताने वाले कोडॉन
 - **3' UTR** : रेगुलेटरी सीक्वेंस, mRNA को स्टेबल करता है, इसमें **पॉली(A) टेल** होता है
2. **टीआरएनए**
 - mRNA कोडॉन के पूरक एंटीकोडॉन वाला एडेप्टर अणु
 - एमिनोएसिल-टीआरएनए सिंथेटेस द्वारा आवेशित
 - इनिशिएटर tRNA (**Met-tRNAⁱMet**) स्टार्ट कोडॉन (AUG) को पहचानता है
3. **राइबोसोम**
 - **80S राइबोसोम** : 40S + 60S
 - **40S सबयूनिट** : mRNA को बांधता है, स्टार्ट कोडॉन के लिए स्कैन करता है
 - **60S सबयूनिट** : पेप्टाइड बॉन्ड बनने को उत्प्रेरित करता है
 - राइबोसोम साइटेंटें:

- A साइट : एमिनोएसिल-tRNA एंट्री
 - P साइट : पेप्टाइडाइल-tRNA
 - ई साइट : निकास स्थल
4. अनुवाद कारक
- यूकेरियोटिक आरंभ कारक (eIFs) : eIF1, eIF1A, eIF2, eIF3, eIF4 (eIF4E, eIF4G, eIF4A), eIF5, eIF5B
 - बढ़ाव कारक (eEF1A, eEF1B, eEF2)
 - रिलीज़ कारक (eRF1, eRF3)
5. अमीनो अम्ल
- पॉलीपेप्टाइड्स के निर्माण खंड

II. यूकेरियोटिक ट्रांसलेशन के चरण

अनुवाद तीन मुख्य चरणों में होता है : प्रारंभ, विस्तार, समाप्ति , उसके बाद राइबोसोम पुनर्चक्रण ।

1. दीक्षा

लक्ष्य: राइबोसोम को स्टार्ट कोडॉन पर इकट्ठा करें और इनिशिएटर tRNA को रखें।

चरण:

1. 43S प्री-इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स (PIC) का गठन
 - 40S सबयूनिट Met-tRNA^{iMet} (आरंभकर्ता) को eIF2-GTP के साथ बांधता है
 - eIF1, eIF1A, eIF3, eIF5 कॉम्प्लेक्स को स्थिर करते हैं
2. mRNA भर्ती
 - eIF4F कॉम्प्लेक्स द्वारा 5' कैप के ज़रिए mRNA की पहचान :
 - eIF4E: 5' कैप को बांधता है
 - eIF4G: स्कैफोल्डिंग प्रोटीन, eIF4E और PIC को जोड़ता है
 - eIF4A: RNA हेलिकेज़, 5' UTR सेकेंडरी स्ट्रक्चर को खोलता है
 - PABP बाइंडिंग पॉली(A) टेल द्वारा सुगम सर्कुलराइजेशन
3. स्कैनिंग
 - 43S PIC 5' → 3' तक स्कैन करता है जब तक कि कोज़ाक सीक्वेंस (GCCRCCAUGG) में AUG कोडॉन नहीं मिल जाता
4. कोडॉन पहचान शुरू करें
 - eIF2-GTP हाइड्रोलाइज्ड → इनिशिएशन फैक्टर्स रिलीज हुए
 - 60S सबयूनिट जुड़ता है → 80S इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स बनता है

हाई-यील्ड पॉइंट: शुरुआत रेट-लिमिटिंग और बहुत ज़्यादा रेगुलेटेड होती है (जैसे, स्ट्रेस में eIF2 फॉस्फोराइलेशन)।

2. बढ़ाव

लक्ष्य: बढ़ती पॉलीपेप्टाइड चेन में अमीनो एसिड को एक के बाद एक जोड़ना।

चरण:

1. एमिनोएसिल-टीआरएनए वितरण
 - A साइट पर एमिनोएसिल-tRNA पहुंचाता है
 - कोडॉन-एंटीकोडॉन युग्मन निष्ठा सुनिश्चित करता है
2. पेप्टाइड बंध निर्माण
 - 28S rRNA (60S सबयूनिट) की पेप्टाइडाइल ट्रांसफ़ेरेज़ एक्टिविटी द्वारा कैटलाइज़्ड
 - P-साइट tRNA से A-साइट अमीनो एसिड में ट्रांसफर करता है
3. अनुवादन
 - eEF2-GTP राइबोसोम 3 न्यूक्लियोटाइड को mRNA के साथ ले जाता है
 - tRNAs शिफ्ट: A → P → E
 - खाली tRNA E साइट से बाहर निकलता है
4. दोहराना
 - स्टॉप कोडॉन तक पहुंचने तक कोडॉन दर कोडॉन विस्तार जारी रहता है

3. समाप्ति

लक्ष्य: पूरा पॉलीपेप्टाइड रिलीज़ करना।

चरण:

1. राइबोसोम स्टॉप कोडॉन (UAA, UAG, UGA) से मिलता है
2. eRF1 स्टॉप कोडॉन को पहचानता है; eRF3-GTP पेप्टाइडिल-tRNA बॉन्ड को हाइड्रोलाइज़ करता है
3. पॉलीपेप्टाइड जारी किया गया
4. राइबोसोमल सबयूनिट्स अलग हो जाती हैं → नए ट्रांसलेशन के लिए रीसायकल होती हैं

III. पॉलीसोम्स (पॉलीराइबोसोम्स)

- एक ही mRNA को एक साथ ट्रांसलेट करने वाले कई राइबोसोम
 - प्रति mRNA प्रोटीन यील्ड बढ़ाता है
 - तेज़ी से बढ़ने वाली यूकेरियोटिक कोशिकाओं में आम
-

IV. यूकेरियोटिक ट्रांसलेशन की खास बातें

1. कैप-डिपेंडेंट इनिशिएशन : ज्यादातर mRNAs को राइबोसोम रिक्रूटमेंट के लिए 5' कैप की जरूरत होती है
2. इंटरनल राइबोसोम एंट्री साइट्स (IRES) : स्ट्रेस या वायरल इन्फेक्शन के दौरान कैप-इंडिपेंडेंट ट्रांसलेशन की अनुमति देते हैं
3. अपस्ट्रीम ORFs (uORFs) : मुख्य CDS की ट्रांसलेशन एफिशिएंसी को रेगुलेट कर सकते हैं
4. को-ट्रांसलेशनल टारगेटिंग : सिग्नल रिकग्निशन पार्टिकल (SRP) सेक्रेटरी/मेम्ब्रेन प्रोटीन के लिए प्रोटीन को ER की ओर डायरेक्ट करता है

V. यूकेरियोटिक ट्रांसलेशन का रेगुलेशन

1. वैश्विक विनियमन
 - eIF2 α फॉस्फोराइलेशन \rightarrow सामान्य शुरुआत (स्ट्रेस रिस्पॉन्स) को कम करता है
 - mTOR पाथवे \rightarrow ग्रोथ से जुड़े प्रोटीन के ट्रांसलेशन को स्टिमुलेट करता है
2. mRNA-विशिष्ट विनियमन
 - miRNAs \rightarrow 3' UTR से जुड़ते हैं \rightarrow अनुवाद को रोकते हैं
 - RNA-बाइंडिंग प्रोटीन \rightarrow mRNA को स्थिर या दबाते हैं
3. अनुवादोत्तर विनियमन
 - चैपरोन के माध्यम से प्रोटीन फोल्डिंग
 - संशोधन: ग्लाइकोसिलेशन, फॉस्फोराइलेशन, एसिटिलेशन

VI. प्रोटीन टारगेटिंग

- साइटोसोलिक प्रोटीन: साइटोप्लाज्म में आसानी से ट्रांसलेट होते हैं
- सेक्रेटरी/मेम्ब्रेन प्रोटीन: SRP द्वारा ट्रांसलेशन रोका गया \rightarrow राइबोसोम ER पर डॉक करता है \rightarrow को-ट्रांसलेशनल ट्रांसलोकेशन

VII. प्रोकैरियोटिक ट्रांसलेशन से तुलना

| विशेषता | यूकैरियोसाइटों | प्रोकैरियोसाइटों |
|-------------------------|---|-------------------------------|
| राइबोसोम | 80एस (60एस+40एस) | 70एस (50एस+30एस) |
| दीक्षा | 5' कैप और कोज़ाक सीक्वेंस, मेट | शाइन-डाल्गार्नो अनुक्रम, fMet |
| पॉलीसिस्ट्रॉनिक mRNA | दुर्लभ | सामान्य |
| प्रतिलेखन-अनुवाद युग्मन | नहीं | हाँ |
| विनियमन | कॉम्प्लेक्स: eIFs, miRNAs, mTOR ऑपेरॉन, SD एक्सेसिबिलिटी, sRNAs | |

VIII. क्लिनिकल प्रासंगिकता

1. रोग

- eIF2 α म्यूटेशन → न्यूरोडीजेनरेशन, स्ट्रेस रिस्पॉन्स डिफेक्ट
- राइबोसोमोपैथीज़ → डिफेक्टिव राइबोसोम बायोजेनेसिस → एनीमिया, कैंसर

2. एंटीवायरल और एंटीकैंसर रणनीतियाँ

- eIF4E को रोकें → कैंसर में कैप-डिपेंडेंट ट्रांसलेशन को ब्लॉक करें
- टारगेट mTOR → ग्लोबल ट्रांसलेशन को रोकें

3. एंटीबायोटिक प्रतिरोध

- कुछ दवाएं खास तौर पर यूकेरियोटिक 80S को प्रभावित किए बिना प्रोकैरियोटिक 70S राइबोसोम को टारगेट करती हैं

अनुवाद मशीनरी

ट्रांसलेशन मशीनरी एक कॉम्प्लेक्स मॉलिक्यूलर असेंबली है जो हाई फिडेलिटी, एफिशिएंसी और रेगुलेशन के साथ प्रोटीन सिंथेसाइज़ करती है। यह राइबोसोम, mRNA, tRNAs, एमिनोएसिल-tRNA सिंथेटेस, ट्रांसलेशन फैक्टर्स, चैपरोन्स और रेगुलेटरी प्रोटीन को एक फंक्शनल नेटवर्क में इंटीग्रेट करती है।

I. राइबोसोम - संरचना और कार्य

1. रचना

- राइबोसोम राइबोन्यूक्लियोप्रोटीन कॉम्प्लेक्स (rRNA + प्रोटीन) होते हैं।

| अवयव | प्रोकैरियोसाइटों | यूकैरियोसाइटों | समारोह |
|-------------|------------------|------------------------|--|
| छोटी उपइकाई | 30एस | 40 | mRNA डिकोडिंग, tRNA पोजिशनिंग |
| बड़ी उपइकाई | 50 के दशक | 60 | पेप्टाइडिल ट्रांसफ़ेरेज़, पेप्टाइड बॉन्ड निर्माण |
| आरआरएनए | 16एस, 23एस, 5एस | 18एस, 28एस, 5.8एस, 5एस | उत्प्रेरक गतिविधि, मचान |
| प्रोटीन | ~55 | ~80 | संरचनात्मक स्थिरता, फाइन-ट्यून फंक्शन |

2. कार्यात्मक स्थल

- **A (एमिनोएसिल) साइट:** आने वाले एमिनोएसिल-tRNA को बांधता है
- **P (पेप्टाइडिल) साइट:** बढ़ती पेप्टाइड चेन के साथ tRNA को होल्ड करती है
- **E (एग्जिट) साइट:** डीएसाइलेटेड tRNA रिलीज़ करता है
- **पेप्टाइडिल ट्रांसफ़ेरेज़ सेंटर (PTC):** पेप्टाइड बॉन्ड बनने को बढ़ावा देता है (rRNA-बेस्ड)
- **डिकोडिंग सेंटर:** सही कोडॉन-एंटीकोडन पेयरिंग सुनिश्चित करता है

3. गतिशील व्यवहार

- राइबोसोम बढ़ने के दौरान **रैचेटिंग मूवमेंट से गुज़रता है** : छोटी और बड़ी सबयूनिट एक दूसरे के रिलेटिव घूमती हैं।
 - **एलॉन्गेशन फैक्टर्स द्वारा GTP हाइड्रोलिसिस से चलने वाले कंफर्मेशनल बदलाव** ।
-

II. mRNA — संरचना और भूमिका

- अनुवाद के लिए टेम्पलेट
 - विशेषताएँ:
 1. **5' कैप** (यूकेरियोट्स) → राइबोसोम को रिक्रूट करता है
 2. **शाइन-डाल्गार्नो सीक्वेंस** (प्रोकैरियोट्स) → राइबोसोम को स्टार्ट कोडॉन के साथ अलाइन करता है
 3. **5' UTR और सेकेंडरी स्ट्रक्चर** → इनिशिएशन एफिशिएंसी को रेगुलेट करते हैं
 4. **कोडिंग सीक्वेंस (CDS)** → कोडॉन अमीनो एसिड बताते हैं
 5. **3' UTR और पॉली(A) टेल** → स्टेबिलिटी, सर्कुलराइज़ेशन, ट्रांसलेशन एफिशिएंसी को बढ़ाते हैं
 - **पॉलीसिस्ट्रोनिक बनाम मोनोसिस्ट्रोनिक**:
 - प्रोकैरियोट्स: अक्सर पॉलीसिस्ट्रोनिक (प्रति mRNA कई जीन)
 - यूकेरियोट्स: ज़्यादातर मोनोसिस्ट्रोनिक
-

III. tRNA — स्ट्रक्चर, चार्जिंग, और फिडेलिटी

1. संरचना

- क्लोवरलीफ़ की सेकेंडरी संरचना: स्वीकर्टा स्टेम, डी-लूप, एंटीकोडन लूप, टीΨसी लूप
- 3' CCA सिरा अमीनो एसिड को बांधता है

2. चार्जिंग

- **एमिनोएसिल-tRNA सिंथेटेस** tRNA से सही एमिनो एसिड जोड़ते हैं:
 - **एक्टिवेशन**: एमिनो एसिड + ATP → एमिनोएसिल-AMP
 - **स्थानांतरण**: एमिनोएसिल-AMP + tRNA → एमिनोएसिल-tRNA + AMP
- **प्रूफरीडिंग**: यह पक्का करता है कि tRNA में सही अमीनो एसिड लगा हो

3. आरंभक tRNA

- प्रोकैरियोट्स: fMet-tRNA^{fMet}
- यूकेरियोट्स: Met-tRNA^{iMet}

IV. अनुवाद कारक

1. आरंभिक कारक

| कारक | समारोह |
|--|---|
| आईएफ1 / ईआईएफ राइबोसोम को स्थिर करें, गलत tRNA को ब्लॉक करें | |
| आईएफ2 / ईआईएफ आरंभक tRNA की GTP-निर्भर डिलीवरी | |
| आईएफ3 / ईआईएफ समय से पहले सबयूनिट जुड़ने से रोकें | |
| eIF4F (ई/जी/ए) | 5' कैप को बांधें, 5' UTR सेकेंडरी स्ट्रक्चर को खोलें |
| eIF5, eIF5B | कोडॉन पहचान और सबयूनिट जॉइनिंग शुरू करने में मदद करें |

- **एनर्जी सोर्स:** GTP हाइड्रोलिसिस डायरेक्शनैलिटी और फिडेलिटी सुनिश्चित करता है

2. बढ़ाव कारक

| कारक | समारोह |
|----------------|--|
| EF-Tu / eEF1A | GTP-बाउंड, A साइट पर एमिनोएसिल-tRNA पहुंचाता है |
| EF-Ts / eEF1B | EF-Tu/eEF1A-GDP → GTP रीसायकल करता है |
| ईएफ-जी / ईईएफ2 | mRNA के साथ राइबोसोम ट्रांसलोकेशन की मध्यस्थता करता है |

- **कोडॉन-एंटीकोडन निष्ठा और सुचारू प्रगति** सुनिश्चित करता है

3. समाप्ति कारक

| कारक | समारोह |
|-------------------------|--|
| RF1/RF2 (प्रोकैरियोट्स) | स्टॉप कोडॉन को पहचानें, पेप्टाइड रिलीज़ को ट्रिगर करें |
| RF3 (प्रोकैरियोट्स) | GTPase, राइबोसोम रीसाइक्लिंग में मदद करता है |
| eRF1/eRF3 (यूकेरियोट्स) | स्टॉप कोडॉन को पहचानें और पेप्टाइडिल-टीआरएनए बॉन्ड को हाइड्रोलैज़ करें |

V. ऊर्जा की ज़रूरतें

- **इनिशिएशन:** हर इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स बनने पर 1 GTP
- **बढ़ाव:**
 - 1 GTP प्रति एमिनोएसिल-tRNA डिलीवरी (EF-Tu/eEF1A)
 - प्रति स्थानांतरण 1 GTP (EF-G/eEF2)
- **टर्मिनेशन:** 1 GTP प्रति रिलीज़ फ़ैक्टर फ़ंक्शन

- एमिनोएसाइलेशन: 1 ATP प्रति tRNA चार्ज

ट्रांसलेशन में एनर्जी लगती है लेकिन प्रोटीन सिंथेसिस के लिए यह बहुत एफिशिएंट है।

VI. पॉलीसोम्स

- सिंगल mRNA पर कई राइबोसोम → ट्रांसलेशन एफिशिएंसी बढ़ाता है
 - सेक्रेटरी/मेम्ब्रेन प्रोटीन के लिए साइटोसोल या ER में बनता है
 - राइबोसोम स्पेसिंग ट्रांसलेशन स्पीड और इनिशिएशन रेट पर निर्भर करती है
-

VII. अनुवाद मशीनरी का विनियमन

1. वैश्विक विनियमन
 - eIF2 α फॉस्फोराइलेशन → शुरुआत को रोकता है (स्ट्रेस रिस्पॉन्स)
 - mTOR पथवे → ट्रांसलेशन (न्यूट्रिएंट/ग्रोथ सिग्नलिंग) को स्टिमुलेट करता है
 2. mRNA-विशिष्ट विनियमन
 - miRNAs → 3' UTR से जुड़े → ब्लॉक इनिशिएशन/एलॉन्गेशन
 - अपस्ट्रीम ORFs (uORFs) → मुख्य CDS ट्रांसलेशन को रेगुलेट करें
 - RNA-बाइंडिंग प्रोटीन → mRNAs को स्थिर/दवाना
 3. सह-अनुवादात्मक विनियमन
 - चैपरोन तह करने में सहायता करते हैं
 - सिग्नल रिकग्निशन पार्टिकल (SRP) नए पेप्टाइड्स को ER तक पहुंचाता है
-

VIII. फिडेलिटी और क्वालिटी कंट्रोल

- कोडॉन-एंटीकोडन पहचान → सही अमीनो एसिड सुनिश्चित करता है
 - एमिनोएसिल-टीआरएनए सिंथेटेस प्रूफरीडिंग → मिसचार्जिंग को रोकता है
 - राइबोसोम प्रूफरीडिंग → पेप्टाइड बॉन्ड बनने से पहले बेमेल tRNAs को रिजेक्ट करता है
 - राइबोसोम रेस्क्यू सिस्टम (tmRNA, Dom34/Hbs1) रुके हुए राइबोसोम को साफ करते हैं
-

IX. क्लिनिकल और फार्माकोलॉजिकल प्रासंगिकता

1. प्रोकैरियोटिक ट्रांसलेशन मशीनरी को लक्षित करने वाले एंटीबायोटिक्स
 - क्लोरैम्फेनिकॉल: 50S पेप्टाइडिल ट्रांसफेरेज़ को रोकता है

- टेट्रासाइक्लिन: A साइट को ब्लॉक करता है
- एमिनोग्लाइकोसाइड्स: mRNA की गलत रीडिंग
- 2. **कैंसर**
 - eIF4E ओवरएक्सप्रेशन → ऑन्कोजीन का बढ़ा हुआ ट्रांसलेशन
 - mTOR इन्हिबिटर्स → हाइपरएक्टिव प्रोटीन सिंथेसिस को ब्लॉक करते हैं
- 3. **आनुवंशिक विकार**
 - tRNA सिंथेसिस में म्यूटेशन → न्यूरोडीजेनरेशन, माइटोकॉन्ड्रियल बीमारियां
 - राइबोसोमोपैथीज़ → डिफेक्टिव राइबोसोम असेंबली → एनीमिया, ग्रोथ डिफेक्ट्स

प्रोटीन सिंथेसिस तीन मुख्य स्टेज में होता है :

1. **आरंभ** - राइबोसोम को इकट्ठा करना और पहला कोडॉन शुरू करना
2. **विस्तार** - एकएक करके अमीनो एसिड जोड़ना
3. **समाप्ति** - स्टॉप कोडॉन पर रुकना और तैयार प्रोटीन को रिलीज़ करना

दीक्षा:

1. प्रोकैरियोटिक आरंभ (बैक्टीरिया)

प्रोकैरियोटिक प्रारंभ तेज , सरल और स्टार्ट कोडॉन के ऊपर के अनुक्रम पर अत्यधिक निर्भर है जिसे **शाइन-डेलगानो (एसडी) अनुक्रम** कहा जाता है।

A. मुख्य घटक

- 30S छोटी राइबोसोमल सबयूनिट
- 50S बड़ी सबयूनिट
- आरंभक tRNA: fMet-tRNA^{fMet} (फॉर्मिल-मेथियोनीन)
- आरंभिक कारक: IF1, IF2, IF3
- शाइन-डालगानो अनुक्रम के साथ mRNA

B. स्टेप-बाय-स्टेप मैकेनिज्म

स्टेप 1: 30S सबयूनिट तैयारी — IF3 की भूमिका

- IF3, 30S सबयूनिट से जुड़ता है
- समय से पहले 50S बाइंडिंग को रोकता है
- राइबोसोमल फ़िडेलिटी पक्का करता है: 30S सबयूनिट mRNA पर सही स्टार्ट साइट खोजता है
- गलत इनिशिएटर tRNA इंटरैक्शन को अस्थिर करता है

IF3 के बिना → गलत स्टार्ट कोडॉन और गलत ORFs का ट्रांसलेशन होगा।

स्टेप 2: IF1 A-साइट को बाइंड करता है

- IF1, 30S सबयूनिट के A-साइट से जुड़ता है
 - अमीनोएसिल-tRNAs को समय से पहले प्रवेश करने से रोकता है
 - IF2 और इनिशिएटर tRNA को P-साइट में ओरिएंट करने में मदद करता है
-

स्टेप 3: इनिशिएटर tRNA (IF2-GTP) की बाइंडिंग

- IF2 एक GTPase है
- यह बांधता है:
 - जीटीपी
 - **fMet-tRNA^{fMet}**
- IF2-GTP इनिशिएटर tRNA को सीधे P-साइट में पहुंचाता है

बाकी सभी tRNA A-साइट से अंदर जाते हैं — सिर्फ इनिशिएटर tRNA को ही सीधे P-साइट में जाने दिया जाता है।

स्टेप 4: mRNA बाइंडिंग — शाइन-डाल्गार्नो अलाइनमेंट

mRNA 30S सबयूनिट से इस तरह जुड़ता है:

- SD अनुक्रम (AGGAGGU) 16S rRNA एंटी-SD अनुक्रम के साथ युग्मित होता है
- स्टार्ट कोडॉन (AUG) को ठीक P-साइट पर रखता है

यह वह मुख्य तत्व है जो प्रोकैरियोटिक शुरुआत को तेज़ और सटीक बनाता है।

चरण 5: 50S सबयूनिट जॉइन

- सही स्टार्ट कोडॉन-टीआरएनए पेयरिंग ट्रिगर
- IF2, GTP → GDP को हाइड्रोलाइज़ करता है, जिससे होता है:
 - IF2 का विमोचन
 - IF1 और IF3 का विमोचन
 - **70S इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स** बनाता है

C. प्रोकैरियोटिक इनिशिएशन का सारांश

- 3 इनिशिएशन फैक्टर्स (IF1, IF2, IF3) का इस्तेमाल करता है
- आरंभक अमीनो अम्ल **फॉर्मिल-मेथियोनीन** है
- **शाइन-डाल्गार्नो** राइबोसोम को स्टार्ट कोडॉन तक ले जाता है
- तेज़ (ट्रांसलेशन ट्रांसक्रिप्शन खत्म होने से पहले ही शुरू हो जाता है)

2. यूकेरियोटिक दीक्षा

यूकेरियोटिक इनिशिएशन **कहीं ज़्यादा कॉम्प्लेक्स है**, टाइटली रेगुलेटेड है, और 'कैप' से mRNA स्कैनिंग पर निर्भर करता है।

A. मुख्य घटक

- 40S छोटी सबयूनिट
- 60S बड़ी सबयूनिट → 80S राइबोसोम
- आरंभक tRNA: Met-tRNA_i (नॉन-फॉर्मिलेटेड)
- कई इनिशिएशन फैक्टर (~12-15): eIF1, eIF1A, eIF2, eIF3, eIF4, eIF5, eIF5B...
- 5' कैप (m⁷GpppN)
- पॉली-ए टेल + पीएबीपी
- mRNA परिपत्रीकरण

B. स्टेप-बाय-स्टेप मैकेनिज्म

स्टेप 1: 43S प्री-इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स का बनना

एक के बाद एक जोड़े गए फैक्टर:

1. **eIF1 + eIF1A:**
 - 40S सबयूनिट तैयार करें
 - स्टार्ट कोडॉन फ़िडेलिटी बनाए रखें
 - स्कैनिंग के लिए mRNA चैनल खुला रखें
2. **ईआईएफ3:**
 - समय से पहले 60S जुड़ने से रोकता है
 - दूसरे फैक्टर के लिए एक स्कैफ़ोल्ड का काम करता है

- एक साथ कई इनिशिएशन फैक्टर्स को जोड़ता है
- 3. **eIF2-GTP, Met-tRNA_i** से जुड़ता है और टर्नरी कॉम्प्लेक्स बनाता है :
eIF2-GTP + Met-tRNA_i
 - आरंभक tRNA को P-साइट तक पहुंचाता है

ये सभी 43S प्री-इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स में इकट्ठा होते हैं।

स्टेप 2: 5' कैप (eIF4 कॉम्प्लेक्स) पर mRNA एक्टिवेशन

eIF4F कॉम्प्लेक्स mRNA कैप को बांधता है:

- **eIF4E** — 5' कैप को बांधता है
- **eIF4G** — सब कुछ एक साथ जोड़ने वाला स्कैफोल्डिंग प्रोटीन
- **eIF4A** — RNA हेलिकेज़ (ATP का इस्तेमाल करके mRNA के सेकेंडरी स्ट्रक्चर को खोलता है)

eIF4G पॉली-A बाइंडिंग प्रोटीन (PABP) से भी जुड़ता है

→ यह एक mRNA सर्कल (क्लोज्ड-लूप मॉडल) बनाता है:

5' कैप — eIF4G — PABP — पॉली-A टेल

इससे ये बढ़ता है:

- mRNA स्थिरता
 - अनुवाद दक्षता
 - राइबोसोम पुनर्चक्रण
-

स्टेप 3: 43S कॉम्प्लेक्स mRNA से जुड़ता है → 48S इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स

43S कॉम्प्लेक्स mRNA को इस तरह बांधता है:

- eIF3 ↔ eIF4G इंटरैक्शन
 - इससे 48S कॉम्प्लेक्स बनता है
-

चरण 4: mRNA को स्कैन करना

48S कॉम्प्लेक्स mRNA के साथ 5' → 3' तक चलता है जब तक उसे कोई सही AUG नहीं मिल जाता।

इस स्कैनिंग के लिए ज़रूरी है:

- एटीपी (ईआईएएए हेलिकेज़)
- स्कैनिंग कन्फर्मेशन बनाए रखने के लिए eIF1 और eIF1A

कोडॉन पहचान शुरू करें (कोज़ाक अनुक्रम)

स्टार्ट कोडॉन सिलेक्शन सबसे ज़्यादा कुशल है:

gccRccAUGG

(R = प्यूरीन)

Met-tRNA_i की AUG के साथ सही जोड़ी एकसख्त कोडॉन-एंटीकोडॉन इंटरैक्शन बनाती है।

स्टेप 5: कमिटमेंट — eIF5 GTP हाइड्रोलिसिस

- eIF5, eIF2 पर GTP हाइड्रोलिसिस को ट्रिगर करता है
 - स्टार्ट कोडॉन पर 48S कॉम्प्लेक्स को लॉक करता है
 - अधिकांश आरंभिक कारक अलग हो जाते हैं
-

स्टेप 6: 60S सबयूनिट जॉइनिंग — eIF5B-GTP

- eIF5B (बैक्टीरियल IF2 का होमोलॉग) 60S जॉइनिंग को बढ़ावा देता है
 - eIF5B पर GTP हाइड्रोलिसिस से बचे हुए eIFs निकल जाते हैं
 - 80S इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स बनाता है
-

C. यूकेरियोटिक दीक्षा का सारांश

- कई शुरुआती फैक्टर्स की ज़रूरत होती है
 - 5' कैप रिक्विज़िशन और स्कैनिंग मैकेनिज्म का इस्तेमाल करता है
 - स्टार्ट कोडॉन आमतौर पर कोज़ाक सीक्वेंस में पाया जाता है
 - स्कैनिंग और हेलिकेज़ एक्टिविटी के लिए ATP की ज़रूरत होती है
 - ट्रांसलेशन को सख्ती से रेगुलेट किया जाता है (eIF2 फॉस्फोराइलेशन, mTOR, वगैरह)
-

प्रोकैरियोटिक बनाम यूकेरियोटिक इनिशिएशन: मुख्य अंतर

| विशेषता | प्रोकैरियोसाइटों | यूकैरियोसाइटों |
|------------------------|---------------------------|------------------------------|
| राइबोसोम | 30एस + 50एस = 70एस | 40एस + 60एस = 80एस |
| आरंभकर्ता tRNA | fMet-tRNA ^{fMet} | मेट-टीआरएनए; |
| कुंजी पहचान | शाइन-डाल्गार्नो अनुक्रम | 5' कैप + स्कैनिंग |
| कोडोन चयन प्रारंभ करें | एसडी संरेखण | कोज़ाक अनुक्रम |
| कारकों की संख्या | 3 (आईएफ़, आईएफ़, आईएफ़) | >12 (कईeIF) |
| ऊर्जा उपयोग | 1 जीटीपी | एकाधिक जीटीपी + एटीपी |
| mRNA संरचना | पॉलीसिस्ट्रोनिन | मोनोसिस्ट्रोनिन (आमतौर पर) |
| राइबोसोम बंधन | SD से सीधा बंधन | कैप के साथ eIF4F कॉम्प्लेक्स |
| 5' और 3' छोर | स्वतंत्र | परिपत्रित mRNA |

अनुवाद में विस्तार (प्रोकैरियोट्स बनाम यूकेरियोट्स)

एलॉन्गेशन वह स्टेज है जहाँ अमीनो एसिड बढ़ते हुए पॉलीपेप्टाइड चेन में एक के बाद एक जुड़ते हैं। यह प्रोकैरियोट्स और यूकेरियोट्स के बीच बहुत ज्यादा कंजर्व्ड है लेकिन एलॉन्गेशन फैक्टर्स के अलग-अलग सेट का इस्तेमाल करता है।

I. प्रोकैरियोटिक दीर्घीकरण (बैक्टीरिया)

प्रोकैरियोट्स में लंबाई बढ़ाने वाले कारक

1. **EF-Tu (GTPase)** – अमीनोएसिल-tRNA को A-साइट तक पहुंचाता है
2. **EF-Ts** – EF-Tu-GTP को पुनर्जीवित करता है
3. **EF-G (GTPase)** – राइबोसोमल ट्रांसलोकेशन की मध्यस्थता करता है
4. **पेप्टिडिल ट्रांसफ़ेरेज़ — 23S rRNA** (राइबोज़ाइम) की एंजाइमेटिक एक्टिविटी

चरण-दर-चरण प्रोकैरियोटिक बढ़ाव

चरण 1 — एमिनोएसाइल-टीआरएनए की ए-साइट (ईएफटीयू-जीटीपी) तक डिलीवरी

- EF-Tu, GTP + एक एमिनोएसिल-tRNA से जुड़ता है
- कॉम्प्लेक्स राइबोसोमल A-साइट में प्रवेश करता है
- राइबोसोम कोडॉन-एंटीकोडॉन युग्मन की जाँच करता है
- सही कोडॉन पेयरिंग GTP हाइड्रोलिसिस को स्टिम्युलेट करती है

➤ प्रूफरीडिंग

दो चेकपॉइंट हैं:

1. **GTP हाइड्रोलिसिस से पहले** — बेमेल tRNAs अलग हो जाते हैं
2. **GTP हाइड्रोलिसिस के बाद** — पेप्टाइड बॉन्ड बनने से पहले गलत tRNAs रिलीज़ होते हैं

यह बहुत हाई फिडेलिटी (एरर रेट ~10,000 में 1) पक्का करता है।

चरण 2 — पेप्टाइड बॉन्ड निर्माण (पेप्टाइडिल ट्रांसफ़ेरेज़)

- **50S सबयूनिट में होता है, 23S rRNA से कैटलाइज़ होता है**
(rRNA राइबोज़ाइम की तरह काम करता है, प्रोटीन की तरह नहीं!)

तंत्र:

- **P-साइट में पेप्टाइड चेन, A-साइट में एमिनोएसिल-tRNA के एमिनो ग्रुप में ट्रांसफ़र हो जाती है।**
 - एक नया **पेप्टाइड बॉन्ड बनाता है।**
 - P-साइट tRNA **डीएसाइलेटेड (खाली)** हो जाता है।
 - A-साइट tRNA **बढ़ती हुई पॉलीपेप्टाइड चेन को ले जाता है।**
-

चरण 3 — स्थानांतरण (EF-G-GTP)

EF-G, A-साइट में बंधता है → GTP को हाइड्रोलैज़ करता है → कन्फ़र्मेशनल शिफ़्ट को प्रेरित करता है।

प्रभाव:

- राइबोसोम **एक कोडॉन को आगे ले जाता है**
- ए-साइट → पी-साइट
- पी-साइट → ई-साइट
- E-साइट tRNA **बाहर निकल जाता है**

यह अगले साइकिल के लिए राइबोसोम को रीसेट करता है।

प्रोकैरियोटिक इलॉन्गेशन की एनर्जेटिक्स

हर अमीनो एसिड जोड़ने के लिए ज़रूरी है:

- 2 जीटीपी (ईएफटीयू + ईएफजी)
- 1 एटीपी (एमिनोएसिल-टीआरएनए सिंथेटेस)

कुल = प्रति अमीनो एसिड 3 हाई-एनर्जी बॉन्ड

एग्जाम में बताने वाले खास कॉन्सेप्ट

- 23S rRNA = पेप्टाइडोइल ट्रांसफ़ेरेज़
 - EF-Tu निष्ठा सुनिश्चित करता है
 - EF-G राइबोसोम की गति में मध्यस्थता करता है
 - बढ़ाव दोहराव ~15–20 aa/sec
 - बैक्टीरिया में ट्रांसलेशन, ट्रांसक्रिप्शन से जुड़ा होता है
-

II. यूकेरियोटिक विस्तार

यूकेरियोटिक एलॉन्गेशन मैकेनिस्टिकली प्रोकैरियोट्स जैसा ही है, लेकिन इसमें अलग प्रोटीन फैक्टर्स का इस्तेमाल होता है और यह ज्यादा सख्ती से रेगुलेट होता है।

यूकेरियोट्स में लंबाई बढ़ाने वाले कारक

1. **eEF1A (GTPase)** – A-साइट पर एमिनोएसिल-tRNA पहुंचाता है
 2. **eEF1B** – eEF1A-GTP (EF-Ts की तरह) को फिर से बनाता है
 3. **eEF2 (GTPase)** – राइबोसोमल ट्रांसलोकेशन (EF-G की तरह) में मदद करता है
 4. **60S पेप्टाइडिल ट्रांसफ़ेरेज़ केंद्र** – **28S rRNA** (राइबोज़ाइम)
-

चरण-दर-चरण यूकेरियोटिक बढ़ाव

चरण 1 – एमिनोएसिल-टीआरएनए (eEF1A-GTP) की डिलीवरी

- eEF1A-GTP एमिनोएसिल-tRNA को बांधता है
- कॉम्प्लेक्स A-साइट में प्रवेश करता है
- सही कोडॉन-एंटीकोडन जोड़ी → GTP हाइड्रोलिसिस
- eEF1A-जीडीपी पत्तियां

➤ प्रूफरीडिंग

बिल्कुल EF-Tu की तरह:

- GTP हाइड्रोलिसिस से पहले
 - GTP हाइड्रोलिसिस के बाद गलत tRNAs रिजेक्ट हो जाते हैं।
-

चरण 2 — पेप्टाइड बॉन्ड निर्माण

- 60S सबयूनिट में 28S rRNA द्वारा उत्प्रेरित
 - पेप्टाइडिल ग्रुप P-साइट tRNA → A-साइट tRNA से ट्रांसफर होता है
 - A-साइट में अब बढ़ता हुआ पॉलीपेप्टाइड है
-

चरण 3 — स्थानांतरण (eEF2-GTP)

- eEF2 राइबोसोम से जुड़ता है
- GTP हाइड्रोलिसिस राइबोसोम को एक कोडॉन में बदल देता है
- A→P, P→E संक्रमण होते हैं
- डीएसाइलेटेड tRNA E-साइट से बाहर निकलता है

eEF2 डिप्थीरिया टॉक्सिन और सूडोमोनास एक्सोटॉक्सिन A का टारगेट है, जो ADP-राइबोसाइलेट eEF2 → ट्रांसलेशन ब्लॉक करता है → सेल डेथ।

(परीक्षा के लिए ज़रूरी बातें)

यूकेरियोटिक इलॉन्गेशन की ऊर्जा

हर अमीनो एसिड मिलाने पर इस्तेमाल होता है:

- 2 जीटीपी (ईईएफ2 + ईईएफ2)
- tRNA चार्जिंग के लिए 1 ATP

कुल = हर अमीनो एसिड में 3 हाई-एनर्जी बॉन्ड।
प्रोकैरियोट्स जैसा ही।

यूकेरियोटिक एलॉन्शन की खास बातें

- अनुवाद धीमा है (~2–5 aa/sec)
- राइबोसोम बड़े और अधिक जटिल होते हैं
- ट्रांसलेशन, ट्रांसक्रिप्शन से जुड़ा नहीं है
- कई रेगुलेटरी मैकेनिज्म एलॉन्शन को प्रभावित करते हैं:
 - eEF2 फॉस्फोराइलेशन
 - तनाव प्रतिक्रिया मार्ग
 - राइबोसोम गुणवत्ता नियंत्रण (RQC)

III. प्रोकैरियोटिक बनाम यूकेरियोटिक एलॉन्शन – मुख्य अंतर

| विशेषता | प्रोकैरियोसाइटों | यूकैरियोसाइटों |
|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| राइबोसोम | 70एस (50एस+ 30एस) | 80एस (60एस+ 40एस) |
| मुख्य वितरण कारक | एफई-डू | ईईएफ1ए |
| जीटीपी पुनर्जनन कारक | ईएफ-टीएस | ईईएफ1बी |
| स्थानांतरण कारक | ईएफ-जी | ईईएफ2 |
| पेप्टिडिल ट्रांसफेरेज़ | 23एस आरआरएनए | 28एस आरआरएनए |
| रफ़्तार | बहुत तेज़ (15–20 aa/sec) | धीमा (2–5 aa/sec) |
| विष संवेदनशीलता | कई एंटीबायोटिक दवाओं का लक्ष्य | डिप्थीरिया टॉक्सिन द्वारा लक्षित eEF2 |
| ट्रांसक्रिप्शन से जुड़ा हुआ? हाँ | हाँ | नहीं |
| जीव का प्रकार | जीवाणु | यूकैरियोसाइटों |

अनुवाद समाप्ति (प्रोकैरियोट्स बनाम यूकेरियोट्स)

टर्मिनेशन ट्रांसलेशन का आखिरी स्टेज है, जहाँ:

- एक स्टॉप कोडॉन राइबोसोमल A-साइट पर पहुँचता है
- कोई भी tRNA स्टॉप कोडॉन (UAA, UAG, UGA) को नहीं पहचानता है।
- विशिष्ट रिलीज़ कारक (RFs) बंधते हैं
- पूरा पॉलीपेप्टाइड रिलीज़ हो जाता है
- राइबोसोम को अलग करके रीसायकल किया जाता है

I. प्रोकैरियोटिक टर्मिनेशन (बैक्टीरिया)

मुख्य विशेषताएं

- स्टॉप कोडॉन: **UAA, UAG, UGA**
 - कोई भी tRNA स्टॉप कोडॉन से नहीं जुड़ता
 - प्रोटीन रिलीज़ फैक्टर (RFs) स्टॉप कोडॉन को पहचानते हैं
-

A. प्रोकैरियोट्स में रिलीज़ फैक्टर्स

1. आरएफ़

- मान्यता: **UAA, UAG**

2. आरएफ़

- मान्यता: **UAA, UGA**

3. आरएफ़(जीटीपीएस)

- स्टॉप कोडॉन को नहीं पहचानता
 - RF1 / RF2 के रिलीज़ को उत्तेजित करता है
 - फैक्टर डिसोसिएशन को बढ़ावा देने के लिए **GTP हाइड्रोलिसिस** का इस्तेमाल करता है
-

B. स्टेप-बाय-स्टेप मैकेनिज्म

चरण 1 — स्टॉप कोडॉन A-साइट में प्रवेश करता है

- A-साइट सामान्यतः एमिनोएसिल-tRNAs को स्वीकार करता है
- लेकिन कोई भी tRNA स्टॉप कोडॉन से नहीं जुड़ता
- इसके बजाय, RF1 या RF2 कोडॉन के आधार पर जुड़ता है

उदाहरण:

- अगर कोडॉन UAG है → **RF1** जुड़ता है
 - अगर कोडॉन UGA है → **RF2** जुड़ता है
-

स्टेप 2 — RF1/RF2 tRNA जैसे तरीके से जुड़ते हैं

RF1 और RF2 आकार में tRNA जैसे होते हैं:

- वे **A-साइट पर कब्ज़ा करते हैं**
 - लेकिन अमीनो एसिड के बजाय, उनमें **पेप्टाइड-रिलीज़ मोटिफ़ होते हैं**
 - संरक्षित अमीनो एसिड मोटिफ़: **GGQ मोटिफ़**
 - पेप्टाइडिल-टीआरएनए बॉन्ड के हाइड्रोलिसिस को उत्प्रेरित करता है
-

चरण 3 — पेप्टाइडिल-टीआरएनए हाइड्रोलिसिस

राइबोसोम का **23S rRNA** (पेप्टाइडाल ट्रांसफ़ेरेंस सेंटर) रिएक्शन को कैटलाइज़ करता है:

- पानी का मॉलिक्यूल पॉलीपेप्टाइड और tRNA के बीच एस्टर बॉन्ड पर हमला करता है
- पूरा पॉलीपेप्टाइड P-साइट tRNA से रिलीज़ होता है

यह **हाइड्रोलिसिस है**, पेप्टाइड बॉन्ड बनना नहीं।

स्टेप 4 — RF3-GTP, RF1/RF2 को हटाता है

- RF3-GDP शुरू में जुड़ता है
 - RF3-GTP में एक्सचेंज से कॉन्फ़ॉर्मेशनल शिफ़्ट होता है
 - RF1/RF2 जारी किए गए हैं
 - GTP हाइड्रोलिसिस RF3 को अलग करता है
-

चरण 5 — राइबोसोम रीसाइक्लिंग

दो फैक्टर इस्तेमाल किए जाते हैं:

आरआरएफ (राइबोसोम रीसाइक्लिंग फैक्टर)

- tRNA की नकल करता है
- A-साइट में बंधता है

ईएफ-जी-जीटीपी

- जीटीपी को हाइड्रोलैज़ करता है
- राइबोसोम को 30S + 50S में विभाजित करता है
- mRNA और डीएसएलेटेड tRNA रिलीज़ करता है

IF3 द्वारा नए राउंड के लिए रीसेट किया जाता है।

प्रोकैरियोटिक टर्मिनेशन सारांश

- RF1 और RF2 स्टॉप कोडॉन को डिकोड करते हैं
 - RF3 कारक रिलीज को उत्तेजित करता है
 - GTP हाइड्रोलिसिस अंतिम चरणों को संचालित करता है
 - RRF + EF-G राइबोसोम को रीसायकल करते हैं
-

II. यूकेरियोटिक समाप्ति

यूकेरियोटिक टर्मिनेशन फैक्टर नंबर के मामले में आसान है लेकिन ज़्यादा सख्ती से रेगुलेटेड है।

A. यूकेरियोट्स में रिलीज़ फैक्टर्स

1. ईआरएफ़

- सभी स्टॉप कोडॉन (UAA, UAG, UGA) को पहचानता है
- संरचनात्मक रूप से tRNA की नकल करता है
- इसमें कैटेलिटिक GGQ मोटिफ़ है

2. eRF3 (GTPase)

- eRF1 के साथ काम करता है
 - GTP हाइड्रोलिसिस क्लीवेज और फैक्टर रिलीज को बढ़ाता है
-

B. स्टेप-बाय-स्टेप मैकेनिज्म

चरण 1 — ए-साइट में स्टॉप कोडॉन

- जब राइबोसोम स्टॉप कोडॉन तक पहुंचता है, तो कोई tRNA नहीं जुड़ता
 - eRF1 इसके बजाय A-साइट में प्रवेश करता है
-

स्टेप 2 — eRF1, tRNA की तरह A-साइट में फिट हो जाता है

- eRF1 संरचनात्मक रूप से tRNA जैसा दिखता है
 - तीन अलग-अलग डोमेन का इस्तेमाल करके तीनों स्टॉप कोडॉन को पहचानता है
 - 60S सबयूनिट के राइबोसोमल **28S rRNA** के साथ **इंटरैक्ट** करता है
-

चरण 3 — eRF3-GTP बाइंड्स

- eRF3-GTP, eRF1 को राइबोसोम तक लाता है
 - eRF1 को सही जगह पर रखने में मदद करता है
 - eRF3 द्वारा GTP हाइड्रोलिसिस से संरचना में बदलाव आते हैं
-

चरण 4 — पेप्टाइड रिलीज़

GGQ मोटिफ + 28S rRNA के पेप्टाइडाइल ट्रांसफ़ेरेस द्वारा कैटलाइज़्ड :

- पानी एस्टर बॉन्ड पर हमला करता है
 - नई सिंथेसाइज़्ड **पॉलीपेप्टाइड चेन** रिलीज़ होती है
-

चरण 5 — राइबोसोम रीसाइक्लिंग

यूकेरियोट्स अलग-अलग मॉलिक्यूलस का इस्तेमाल करते हैं:

ABCE1 (ATPase)

- राइबोसोम को 40S और 60S में विभाजित करने के लिए ATP का उपयोग करता है
 - eRF1 और बचे हुए डीएसाइलेटेड tRNA को हटाता है
 - नई शुरुआत के लिए राइबोसोमल सबयूनिट्स तैयार करता है
-

यूकेरियोटिक टर्मिनेशन सारांश

- eRF1 सभी स्टॉप कोडॉन को पहचानता है
- eRF3 (GTPase) हाइड्रोलिसिस को बढ़ावा देता है
- ABCE1 राइबोसोम को विभाजित करता है

- रीसाइक्लिंग ATP पर निर्भर है

III. तुलना तालिका — प्रोकैरियोटिक बनाम यूकेरियोटिक समाप्ति

| विशेषता | प्रोकैरियोसाइटों | यूकैरियोसाइटों |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------|
| स्टॉप कोडॉन | यूएए, यूएजी, यूजीए | यूएए, यूएजी, यूजीए |
| रिलीज़ कारक | आरएफ1, आरएफ़, आरएफ़ | ईआरएफ1, ईआरएफ़ |
| मान्यता | RF1/2 विशिष्ट कोडॉन पढ़ता है | eRF1 सभी 3 कोडॉन को पढ़ता है |
| GTPase गतिविधि | आरएफ3 (जीटीपीएएस) | eRF3 (GTPase) |
| पेप्टाइड हाइड्रोलिसिस | 23एस आरआरएनए | 28एस आरआरएनए |
| राइबोसोम पुनर्चक्रण | आरआरएफ + ईएफजी + आईएफ़ | ABCE1 + अन्य कारक |
| राइबोसोम | 70एस | 80 के दशक |
| ऊर्जा उपयोग | जीटीपी | जीटीपी + एटीपी |
| जटिलता | मध्यम | अधिक जटिल और विनियमित |

अनुवादात्मक अवरोधक

ट्रांसलेशनल इनहिबिटर ऐसी चीज़ें (एंटीबायोटिक्स, टॉक्सिन, केमिकल) हैं जो ट्रांसलेशन के अलग-अलग स्टेप्स में दखल देकर प्रोटीन सिंथेसिस को ब्लॉक करते हैं :

- दीक्षा
- बढ़ाव
- समापन
- राइबोसोम स्थानांतरण
- टीआरएनए बंधन
- पेप्टिडिल ट्रांसफ़ेरेज़ गतिविधि

वे इसलिए काम करते हैं क्योंकि प्रोकैरियोटिक राइबोसोम (70S) यूकेरियोटिक राइबोसोम (80S) से अलग होते हैं।

इस तरह, कई एंटीबायोटिक्स इंसानों को नुकसान पहुँचाए बिना बैक्टीरिया को चुनिंदा रूप से रोकते हैं।

I. प्रोकैरियोटिक राइबोसोम के अनुवाद अवरोधक (70S)

ये मुख्य रूप से बैक्टीरियल 30S या 50S सबयूनिट्स को टारगेट करते हैं।

A. 30S सबयूनिट अवरोधक

1 टेट्रासाइक्लिन

उदाहरण: टेट्रासाइक्लिन, डॉक्सीसाइक्लिन, मिनोसाइक्लिन
मैकेनिज्म:

- 30S A-साइट से जुड़े
- A-साइट में एमिनोएसिल-tRNA के प्रवेश को रोकें
- कोडॉन-एंटीकोडन मिलान को रोकें

असर:

लंबाई बढ़ना रोकता है → कोई नया अमीनो एसिड नहीं मिलाता।

उपयोग: ब्रॉड-स्पेक्ट्रम एंटीबायोटिक।

2 एमिनोग्लाइकोसाइड्स

उदाहरण: स्ट्रेप्टोमाइसिन, जेंटामाइसिन, नियोमाइसिन, केनामाइसिन
मैकेनिज्म:

- डिक्डिंग साइट के पास 30S सबयूनिट से जुड़े
- mRNA की गलत रीडिंग का कारण
- गलत अमीनो एसिड को शामिल करने के लिए प्रेरित करें
- इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स बनने को भी रोकता है

असर:

गलत तरीके से मुड़े हुए प्रोटीन → बैक्टीरिया को मारता है
शुरुआत को रोकता है

3 स्पेक्टिनोमाइसिन

- 30S सबयूनिट को बांधता है
 - ब्लॉक स्थानांतरण
 - गोनोरिया के इलाज में एक विकल्प के रूप में इस्तेमाल किया जाता है
-

4 ट्राइगोसाइक्लिन

- अर्ध-सिंथेटिक टेट्रासाइक्लिन
 - 30S से जुड़ता है → tRNA की एंट्री रोकता है
 - बहुऔषधि प्रतिरोधी बैक्टीरिया के विरुद्ध सक्रिय
-

बी. 50S सबयूनिट अवरोधक

1 क्लोरैम्फेनिकॉल

तंत्र:

- 23S rRNA की पेप्टाइडिल ट्रांसफ़ेरेज़ गतिविधि को रोकता है
- पेप्टाइड बॉन्ड बनने से रोकता है

असर:

लंबाई पूरी तरह बंद हो जाती है।

नोट: माइटोकॉन्ड्रियल राइबोसोम को रोक सकता है → बोन मैरो सप्रेसन (एग्जाम पॉइंट!)।

2 मैक्रोलाइड्स

उदाहरण: एरिथ्रोमाइसिन, एज़िथ्रोमाइसिन, क्लैरिथ्रोमाइसिन

मैकेनिज्म:

- बाइंड 50S एग्जिट टनल(ई-साइट)
- ब्लॉक स्थानांतरण
- पेप्टाइड आगे नहीं बढ़ सकता

असर:

कुछ अमीनो एसिड के बाद पॉलीपेप्टाइड सिंथेसिस रुक जाता है।

3 लिंकोसामाइड्स

उदाहरण: क्लिंडामाइसिन, लिनकोमाइसिन

मैकेनिज्म:

- 23S rRNA से जुड़ते हैं, मैक्रोलाइड्स जैसी ही साइट पर
- पेप्टाइडिल ट्रांसफ़ेरेज़ को रोकना
- पेप्टाइड श्रृंखला विस्तार को रोकें

4 ट्रेप्टोग्रामिन

उदाहरण: क्विनुप्रिस्टिन-डाल्फोप्रिस्टिन

मैकेनिज्म:

- 50S पर अलग-अलग साइट्स को बांधें, सिनर्जिस्टिक एक्शन
- पेप्टाइडिल ट्रांसफेरेज़ + ट्रांसलोकेशन का मज़बूत अवरोध

5 ऑक्साज़ोलिडिनोन

उदाहरण: लाइनज़ोलिड

मैकेनिज्म:

- A-साइट के पास 50S बांधता है
- इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स के बनने को रोकता है

क्लिनिकल उपयोग: MRSA, VRE.

C. अन्य प्रोकैरियोटिक अवरोधक

1 न्यूसिडिक एसिड

- EF-G को रोकता है
- राइबोसोमल स्थानांतरण को रोकता है

2 थ्यूरोमाइसिन

- एमिनोएसिल-टीआरएनए का संरचनात्मक एनालॉग
- A-साइट में प्रवेश करता है, बढ़ते पेप्टाइड को स्वीकार करता है
- समय से पहले चेन खत्म होने का कारण बनता है

परीक्षा के लिए ज़रूरी बात:

प्रोकैरियोटिक और यूकेरियोटिक राइबोसोम दोनों पर काम करता है।

II. यूकेरियोटिक राइबोसोम के ट्रांसलेशनल इनहिबिटर (80S)

कुछ टॉक्सिन और ड्रग्स खास तौर पर यूकेरियोटिक ट्रांसलेशन को टारगेट करते हैं, जो अक्सर जानलेवा होते हैं।

A. डिप्थीरिया टॉक्सिन (बहुत ज़रूरी)

तंत्र:

- एडीपी-राइबोसाइलेट्स ईईएफ2
- यूकेरियोटिक राइबोसोम में स्थानांतरण को रोकता है
- प्रोटीन संश्लेषण को पूरी तरह से रोक देता है

नतीजा: सेल डेथ

प्रोड्यूसर: कोरिनेबैक्टीरियम डिप्थीरिया

बी. रिकिन (शक्तिशाली पौधा विष)

तंत्र:

- एक खास एडेनिन पर 28S rRNA को तोड़ता है
- eEF2 बाइंडिंग के लिए ज़रूरी न्यूक्लियोटाइड को हटाता है
- राइबोसोम स्थायी रूप से निष्क्रिय हो जाता है

असर: कुछ ही मिनटों में → प्रोटीन बनना बंद हो जाता है → बड़े पैमाने पर सेल की मौत।

C. साइक्लोहेक्सीमाइड

तंत्र:

- 60S सबयूनिट पर पेप्टाइडिल ट्रांसफ़ेरेज़ को रोकता है
- पेप्टाइड बॉन्ड निर्माण को रोकता है

इस्तेमाल: लैब रिसर्च; टॉक्सिसिटी के कारण क्लिनिकली इस्तेमाल नहीं किया गया।

डी. α -एमानिटिन (डेथ-कैप मशरूम से)

मुख्य रूप से RNA पॉलीमरेज़ II को रोकता है, इसलिए mRNA सिंथेसिस को रोककर इनडायरेक्टली ट्रांसलेशन को ब्लॉक करता है।

ई. पैक्टामाइसिन

- 40S सबयूनिट को बांधता है
 - आरंभिक कोडॉन चयन को ब्लॉक करता है
 - इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स का बनना रोकता है
-

III. माइटोकॉन्ड्रियल राइबोसोम इनहिबिटर (महत्वपूर्ण स्पेशल केस)

माइटोकॉन्ड्रियल राइबोसोम (55S) बैक्टीरियल राइबोसोम से मिलते जुलते हैं → कुछ बैक्टीरियल एंटीबायोटिक दवाओं के प्रति संवेदनशील।

उदाहरण:

- chloramphenicol
- टेट्रासाइक्लिन
- इरीथ्रोमाइसीन

क्लिनिकल महत्व:

माइटोकॉन्ड्रियल रुकावट के कारण बोन मैरो सप्रेसन या हेपेटोटॉक्सिसिटी जैसे साइड इफेक्ट होते हैं।

IV. अनुवाद के स्टेप के आधार पर कैटेगरीकरण

1. आरंभ के अवरोधक

- लाइनज़ोलिड (50S)
 - प्यूरोमाइसिन (चेन टर्मिनेशन का कारण बनता है)
 - पैक्टामाइसिन (40S)
 - एमिनोग्लाइकोसाइड्स (30S इनिशिएशन कॉम्प्लेक्स में हस्तक्षेप करते हैं)
-

2. tRNA बाइंडिंग के अवरोधक

- टेट्रासाइक्लिन (ब्लॉक ए-साइट)
 - टाइगेसाइक्लिन
-

3. पेप्टाइड बॉन्ड निर्माण के अवरोधक

- chloramphenicol
 - लिकोसामाइड्स
 - लिनेज़ोलिड
 - साइक्लोहेक्सीमाइड (यूकेरियोट्स)
-

4 स्थानांतरण अवरोधक

- मैक्रोलाइड्स (एरिथ्रोमाइसिन)
 - कीटोलाइड्स
 - clindamycin
 - EF-G ब्लॉकर्स: फ्यूसिडिक एसिड
 - EF2 अवरोधक: डिप्थीरिया टॉक्सिन (यूकेरियोट्स)
-

5 समय से पहले गर्भपात का कारण बनने वाले अवरोधक

- प्यूरोमाइसिन (दोनों सिस्टम पर काम करता है)

प्रोकैरियोट्स में अनुवाद का विनियमन

प्रोकैरियोटिक ट्रांसलेशन को पर्यावरण में होने वाले बदलावों पर तेज़ी से रिस्पॉन्ड करना चाहिए। क्योंकि बैक्टीरिया में न्यूक्लियस नहीं होता, इसलिए ट्रांसक्रिप्शन और ट्रांसलेशन एक साथ होते हैं, जिससे RNA लेवल पर तेज़ी से रेगुलेशन होता है।

प्रोकैरियोट्स मुख्य रूप से ट्रांसलेशन को रेगुलेट करते हैं:

1. mRNA संरचना (सबसे महत्वपूर्ण)
2. आरएनए-बाध्यकारी प्रोटीन
3. छोटे RNA (sRNA) + Hfq चैपरोन
4. राइबोस्विच
5. कठोर प्रतिक्रिया (ppGpp मार्ग)
6. अनुवाद कारक विनियमन
7. mRNA स्थिरता/गिरावट

आइए हर एक को गहराई से समझाते हैं।

I. mRNA स्ट्रक्चरल रेगुलेशन

प्रोकैरियोटिक mRNA में 5' कैप और पॉली(A) टेल नहीं होती, इसलिए उनके **UTR स्ट्रक्चर** मेजर रेगुलेटरी रोल निभाते हैं।

1 **शाइन-डाल्गार्नो (SD) मार्किंग / अनमार्किंग (सबसे ज़रूरी)**

राइबोसोम 16S rRNA के साथ बेस पेयरिंग के ज़रिए शाइन-डाल्गार्नो सीक्वेंस से जुड़ते हैं।

यदि यह क्षेत्र हेयरपिन में छिपा हुआ है, तो राइबोसोम ट्रांसलेशन शुरू नहीं कर सकता है।

SD को छिपाने वाले तरीके:

- मजबूत स्टेम-लूप संरचनाएं
- प्रोबूजेन निबंध
- sRNA बंधन
- राइबोस्विच संरचनात्मक परिवर्तन

उदाहरण:

hsp mRNAs (हीट शॉक प्रोटीन)

कम तापमान पर → SD सीक्वेंस हेयरपिन में फंस जाता है। ज्यादा तापमान पर → हेयरपिन पिघल जाता है → ट्रांसलेशन ON हो जाता है।

2 **RNA थर्मामीटर (तापमान-नियंत्रित अनुवाद)**

5' UTR में RNA सीक्वेंस कम तापमान पर ऐसे स्ट्रक्चर में बदल जाते हैं जो इनिशिएशन को रोकते हैं।

जब तापमान बढ़ता है:

- आरएनए पिघलता है
- एसडी उजागर हो जाता है
- अनुवाद शुरू होता है

उदाहरण:

लिस्टेरिया मोनोसाइटोजेन्स का PrfA जीन

इंसान के शरीर के तापमान (37°C) में एक्टिवेट होता है।

3 **झीडर पेप्टाइड्स और एटेन्यूएटर्स**

कुछ ऑपेरॉन ट्रांसक्रिप्शन-ट्रांसलेशन कपलिंग के ज़रिए अप्रत्यक्ष रूप से ट्रांसलेशन को नियंत्रित करते हैं।

उदाहरण: trp ऑपेरॉन

जब ट्रिप्टोफैन प्रचुर मात्रा में होता है:

- लीडर पेप्टाइड का जल्दी से अनुवाद किया जाता है
- क्षीणन हेयरपिन का कारण बनता है
- प्रतिलेखन की समयपूर्व समाप्ति
- कम mRNA → कम अनुवाद

अमीनो एसिड लेवल के अनुसार एंजाइम सिंथेसिस को रेगुलेट करता है।

II. राइबोस्विच (लिगैंड-बाइंडिंग mRNA एलिमेंट्स)

राइबोस्विच 5' UTR में स्ट्रक्चर्ड RNA एलिमेंट होते हैं जो मेटाबोलाइट्स को बांधते हैं।

भाग:

- **एप्टामर डोमेन** : लिगैंड (TPP, FMN, ग्वानिन) को बांधता है
- **एक्सप्रेसन प्लेटफॉर्म** : स्ट्रक्चर बदलता है और ट्रांसलेशन पर असर डालता है

अनुवाद पर प्रभाव:

- SD अनुक्रम छिपाना
- ट्रांसक्रिप्शन टर्मिनेटर हेयरपिन बनाना
- RNase विभाजन को बढ़ावा देना
- अनुवाद-अवरोधक संरचनाओं को स्थिर करना

उदाहरण:

- **TPP राइबोस्विच** थायमिन बायोसिंथेसिस जीन को नियंत्रित करता है
- **RibB FMN राइबोस्विच** राइबोफ्लेविन मार्ग को नियंत्रित करता है

राइबोस्विच बिना प्रोटीन के सीधे मेटाबोलाइट-सेंसिटिव ट्रांसलेशन कंट्रोल को मुमकिन बनाते हैं।

III. प्रोटीन-मध्यस्थ विनियमन

1 ऑटोजेनस कंट्रोल (फीडबैक रेगुलेशन)

कई राइबोसोमल प्रोटीन (RPs) अपने ऑपेरॉन के ट्रांसलेशन को रेगुलेट करते हैं।

तर्क:

- राइबोसोमल असेंबली के दौरान RPs, rRNA से जुड़ते हैं
- जब ज्यादा RPs जमा हो जाते हैं → तो वे अपने mRNA से जुड़ जाते हैं
- SD रीजन पर या उसके पास बाइंडिंग → इनिशिएशन को ब्लॉक करता है

उदाहरण:

- **S15, S7, S8, L10, L1** राइबोसोमल प्रोटीन
- उनके ऑपेरॉन का नियंत्रण अनुवाद

इससे rRNA और राइबोसोमल प्रोटीन का सही बैलेंस बना रहता है।

2 ट्रांसलेशनल रिप्रेसर्स

प्रोटीन ट्रांसलेशन को रोकने के लिए खास mRNAs से जुड़ते हैं।

तंत्र:

- ब्लॉक SD अनुक्रम
- राइबोसोमल स्कैनिंग को रोकें
- mRNA की द्वितीयक संरचना में परिवर्तन
- mRNA क्षरण को बढ़ाएँ

उदाहरण:

फर प्रोटीन आयरन स्टोरेज प्रोटीन को दबा देता है।

IV. छोटे RNAs (sRNAs) + Hfq चैपरोन

sRNAs, 50–200 nt रेगुलेटरी RNAs होते हैं जो mRNA के साथ बेस-पेयर करते हैं।

उन्हें Hfq की जरूरत होती है, जो एक चैपरोन है जो पेयरिंग को स्टेबल करता है।

sRNA तंत्र:

1 ड्रमन

- sRNA SD रीजन से जुड़ता है → इनिशिएशन को ब्लॉक करता है
- sRNA, RNase E को भर्ती करता है → mRNA का क्षरण

उदाहरण: जब आयरन कम होता है तो

RyhB sRNA आयरन इस्तेमाल करने वाले एंजाइम को दबा देता है।

2 सक्रियण

कुछ sRNAs, SD रीजन के पास इनहिबिटरी हेयरपिन खोलते हैं।

उदाहरण:

DsrA sRNA, *rpoS* (स्ट्रेस सिग्मा फैक्टर) के ट्रांसलेशन को एक्टिवेट करता है।

sRNAs बहुत तेज़, रिवर्सिबल ट्रांसलेशन रिस्पॉन्स देते हैं।

V. स्ट्रिंजेंट रिस्पॉन्स (ppGpp-मीडिएटेड ग्लोबल इनहिबिशन)

जब बैक्टीरिया में **अमीनो एसिड की कमी होती है**, तो अनचाहर्ड tRNAs जमा हो जाते हैं।

चरण:

1. अनावेशित tRNA राइबोसोमल A-साइट में प्रवेश करता है
2. **RelA** एंजाइम को सक्रिय करता है
3. RelA, GTP → **ppGpp** (अलामॉन) को बदलता है
4. ppGpp RNA पोलीमरेज़ को बांधता है
5. rRNA, tRNA सिंथेसिस को रोकता है → कम राइबोसोम
6. वैश्विक अनुवाद धीमा हो गया है

ppGpp प्रोटीन सिंथेसिस को न्यूट्रिएंट्स की उपलब्धता के साथ रीअलाइन करता है।

इसके लिए महत्वपूर्ण:

- भुखमरी में जीवित रहना
- तनाव प्रतिक्रिया
- बायोफिल्म निर्माण

VI. ट्रांसलेशन फैक्टर्स का रेगुलेशन

बैक्टीरियल ट्रांसलेशन फैक्टर्स को खुद रेगुलेट किया जा सकता है।

1 EF-Tu का फॉस्फोरिलीकरण

EF-Tu, एमिनोएसिल-tRNA को A-साइट तक पहुंचाता है।

फॉस्फोरिलेशन → EF-Tu इनएक्टिव हो जाता है → एलॉन्गेशन रुक जाता है।

इस्तेमाल के दौरान:

- तनाव
- पोषक तत्वों की कमी
- जीवाणु प्रसुप्ति

2 EF-G विनियमन

EF-G ट्रांसलोकेशन को कैटलाइज़ करता है।

भूखे रहने के दौरान, EF-G एक्टिविटी कम हो जाती है → ट्रांसलेशन धीमा हो जाता है।

VII. mRNA डिग्रेडेशन और स्टेबिलिटी कंट्रोल

यूकेरियोट्स के विपरीत, बैक्टीरियल mRNAs कम समय तक जीवित रहते हैं (कुछ मिनट)।

मुख्य एंजाइम:

- **RNase E** : प्रमुख एंडोन्यूक्लियेज़
- **RNase III** : dsRNA क्षेत्रों को विभाजित करता है
- **पॉलीन्यूक्लियोटाइड फॉस्फोराइलेज़ (PNPase)** : 3'→5' गिरावट
- **पॉली(A) पॉलीमरेज़** : डिग्रेडेशन को बढ़ावा देने के लिए पॉली(A) टेलस जोड़ता है (यूकेरियोट्स के विपरीत)

विनियमन:

स्टेबल mRNA → ज्यादा प्रोटीन

अनस्टेबल mRNA → कम प्रोटीन

UTRs में सेकेंडरी स्ट्रक्चर mRNAs को RNases से बचाते हैं।

VIII. रेगुलेशन के लिए ट्रांसक्रिप्शन के साथ ट्रांसलेशन

प्रोकैरियोट्स में:

- राइबोसोम RNA पॉलीमरेज़ के पीछे चलता है
- अनुवाद दर प्रतिलेखन विस्तार को प्रभावित करती है
- इससे एटैन्यूएशन जैसे तेज़ रेगुलेशन की सुविधा मिलती है

उदाहरण:

trp ऑपेरेॉन एटैन्यूएशन, राइबोसोम स्पीड को ट्रांसक्रिप्शन टर्मिनेशन के साथ जोड़ता है।

यूकेरियोट्स में अनुवाद का विनियमन

यूकेरियोट्स में ट्रांसलेशन रेगुलेशन प्रोकैरियोट्स की तुलना में ज़्यादा मुश्किल होता है, क्योंकि:

- ट्रांसक्रिप्शन (न्यूक्लियस) और ट्रांसलेशन (साइटोप्लाज़्म) का पृथक्करण
- कैप स्ट्रक्चर, पॉली(A) टेल, और स्लैबे 5' और 3' UTRs की मौजूदगी
- मल्टीपल इनिशिएशन फैक्टर्स (eIFs) और एलॉन्गेशन फैक्टर्स (eEFs)
- miRNAs, RNA-बाइंडिंग प्रोटीन और सिग्नलिंग पाथवे द्वारा रेगुलेशन

विनियमन का उद्देश्य:

- स्ट्रेस, न्यूट्रिएंट्स की उपलब्धता और डेवलपमेंटल संकेतों पर रिस्पॉन्ड करें
- ऊर्जा और संसाधनों का संरक्षण करें
- कोशिका प्रसार, विभेदन और कोशिका मृत्यु को नियंत्रित करें
- स्थानिक और लौकिक प्रोटीन अभिव्यक्ति को ठीक करें

I. शुरुआत में रेगुलेशन (मुख्य कंट्रोल पॉइंट)

इनिशिएशन रेट-लिमिटिंग है और रेगुलेशन का मुख्य टारगेट है।

1. eIF2-टर्नरी कॉम्प्लेक्स रेगुलेशन (ग्लोबल कंट्रोल)

सामान्य कार्य:

- eIF2-GTP, 40S राइबोसोम तक इनिशिएटर Met-tRNA_i पहुंचाता है।

तनाव प्रतिक्रिया:

- eIF2 α फॉस्फोराइलेशन eIF2-GDP को eIF2-GTP में रीसाइकिल होने से रोकता है
- टर्नरी कॉम्प्लेक्स फॉर्मेशन ब्लॉक हो गया है
- ज्यादातर mRNAs का ट्रांसलेशन दुनिया भर में रुका हुआ है
- अपस्ट्रीम ORFs (uORFs) के साथ स्ट्रेस-रिस्पॉन्स mRNAs के सेलेक्टिव ट्रांसलेशन की अनुमति है

eIF2 α को फॉस्फोराइलेट करने वाले किनेसेस:

| काइनेज | द्वारा सक्रिय | उदाहरण mRNA अनुवादित |
|----------|---------------------------|----------------------|
| उबाल आना | आपातकालीन कक्ष तनाव | एटीएफ4 |
| पीकेआर | वायरल संक्रमण (डीएसआरएनए) | तनाव-प्रतिक्रिया जीन |
| जीसीएन2 | अमीनो एसिड भुखमरी | एटीएफ4 |
| एचआरआई | हीम की कमी | ग्लोबिन संश्लेषण |

असर: एनर्जी बचाता है और सेलेक्टिव स्ट्रेस अडैप्टेशन की सुविधा देता है।

2. eIF4E (कैप-बाइंडिंग प्रोटीन) रेगुलेशन

eIF4E, 5'-मेथिलगुआनोसिन कैप से जुड़ता है और शुरू करने के लिए eIF4G को शामिल करता है।

- पोषक तत्वों की कमी या तनाव में: 4E-BP, eIF4E से जुड़ता है, जिससे बीमारी शुरू होने से रोकता है
- ग्रोथ सिग्नल मिलने पर: mTOR 4E-BP को फॉस्फोराइलेट करता है → eIF4E रिलीज करता है → ट्रांसलेशन फिर से शुरू होता है

क्लिनिकल महत्व: डिसरेगुलेटेड eIF4E → अनकंट्रोल्ड सेल प्रोलिफरेशन → कैंसर।

3. पॉली(A) टेल रेगुलेशन

- पॉली(A) टेल PABP के साथ इंटरैक्ट करता है → क्लोज्ड-लूप mRNA बनाता है → कुशल शुरुआत
- लघु पॉली(A) टेल → अनुवाद अवरोधित
- उदाहरण: अंडाणु का मैच्योर होना।
छोटे पॉली(A) टेल वाले स्टोर किए गए मैटरनल mRNAs डॉर्मेंट होते हैं। पॉलीएडेनिलेशन सही डेवलपमेंटल स्टेज पर ट्रांसलेशन को एक्टिवेट करता है।

4. uORFs (अपस्ट्रीम ओपन रीडिंग फ्रेम्स)

- 5' UTR में uORFs का पहले अनुवाद किया जाता है
- राइबोसोम मुख्य ORF से पहले अलग हो सकते हैं → मुख्य ट्रांसलेशन को दबा सकते हैं
- स्ट्रेस (eIF2 α फॉस्फोराइलेशन) में, राइबोसोम uORFs को बायपास करते हैं → मेन ORF के ट्रांसलेशन की अनुमति देते हैं

उदाहरण: ATF4 , CHOP तनाव-प्रतिक्रिया जीन

5 इंटरनल राइबोसोम एंट्री साइट्स (IRES)

- कुछ mRNA में IRES होता है जो 5' कैप के बिना राइबोसोम बाइंडिंग की अनुमति देता है
 - स्ट्रेस के दौरान क्रिटिकल जब कैप-डिपेंडेंट ट्रांसलेशन ब्लॉक हो जाता है
 - उदाहरण: वायरल mRNAs , कुछ सेलुलर mRNAs जैसे c-Myc, HIF-1 α
-

II. लंबाई बढ़ाने के दौरान रेगुलेशन

1 eEF2 फॉस्फोराइलेशन

- eEF2 mRNA के साथ राइबोसोम ट्रांसलोकेशन को उत्प्रेरित करता है
- eEF2 काइनेज eEF2 को फॉस्फोराइलेट करता है → ट्रांसलोकेशन को रोकता है → एलॉन्गेशन धीमा हो जाता है
- एनर्जी की कमी, स्ट्रेस या न्यूट्रिएंट्स की कमी से शुरू होता है

2 कोडॉन का उपयोग और tRNA की उपलब्धता

- ऑप्टिमल कोडॉन → तेज़ लंबाई
 - दुर्लभ कोडॉन → धीमा अनुवाद
 - प्रोटीन फोल्डिंग और एक्सप्रेसन टाइमिंग को रेगुलेट करने में मदद करता है
-

III. टर्मिनेशन पर रेगुलेशन

- कम आम लेकिन क्वालिटी कंट्रोल में ज़रूरी
 - eRF1/eRF3 की उपलब्धता टर्मिनेशन एफिशिएंसी को प्रभावित करती है
 - कुछ mRNAs में प्रोग्राम्ड स्टॉप कोडॉन रीडथ्रू हो सकता है
 - नॉनसेंस-मीडिएटेड डिके (NMD) समय से पहले स्टॉप कोडॉन वाले mRNAs को खत्म करता है → छोटे प्रोटीन सिंथेसिस को रोकता है
-

IV. mRNA स्टेबिलिटी और डिके (इनडायरेक्ट ट्रांसलेशन कंट्रोल)

mRNA स्टेबिलिटी सीधे ट्रांसलेशन एफिशिएंसी पर असर डालती है।

1. 3' UTR में AU-समृद्ध तत्व (AREs)

- प्रोटीन mRNA को स्थिर या अस्थिर करने के लिए AREs से जुड़ते हैं
- उदाहरण:
 - HuR → mRNA को स्थिर करता है → ज्यादा ट्रांसलेशन
 - TTP, KSRP → क्षय को बढ़ावा देना → कम अनुवाद

2. डेडेनिलेशन और डिकैपिंग

- डेडेनिलेज कॉम्प्लेक्स पॉली(A) टेल को छोटा कर देते हैं → mRNA अनस्टेबल हो जाता है
- DCP1/2 5' कैप हटाता है → mRNA 5'→3' को Xrn1 द्वारा डिग्रेड करता है
- एक्सोसोम 3'→5' का क्षरण करता है

3. मी-पिंड

- साइटोप्लाज्मिक कणिकाएँ जहाँ mRNAs स्टोर या डिग्रेड होते हैं
- अनुवाद कुछ समय के लिए रोका गया या खत्म किया गया

V. माइक्रोआरएनए (miRNA) मीडिएटेड रेगुलेशन

- miRNAs (~22 nt) RISC कॉम्प्लेक्स को mRNAs के 3' UTR से जुड़ने के लिए गाइड करते हैं
- प्रभाव:
 1. ब्लॉक इनिशिएशन (eIF4E बाइंडिंग को रोकें)
 2. स्टॉल बढ़ाव
 3. डेडेनिलेशन को बढ़ावा देना
 4. mRNA क्षरण को ट्रिगर करें
- miRNAs मानव mRNAs का लगभग 30% नियंत्रित करते हैं
- विकास, भेदभाव, इम्यून रिस्पॉन्स और कैंसर के लिए ज़रूरी

VI. ग्लोबल स्ट्रेस रिस्पॉन्स

यूकेरियोटिक कोशिकाएँ तनाव के तहत दुनिया भर में ट्रांसलेशन को एडजस्ट करती हैं:

तनाव का प्रकार

प्रतिक्रिया

| तनाव का प्रकार | प्रतिक्रिया |
|---------------------|---|
| हीट शोक | सामान्य ट्रांसलेशन को रोकें; चुनिंदा HSPs को ट्रांसलेट करें |
| आपातकालीन कक्ष तनाव | PERK eIF2 α को फॉस्फोराइलेट करता है → ग्लोबल ट्रांसलेशन इनहिबिशन |
| विषाणुजनित संक्रमण | PKR eIF2 α को फॉस्फोराइलेट करता है → वायरल mRNA ट्रांसलेशन को रोकता है |
| हाइपोक्सिया | उत्तरजीविता प्रोटीन के लिए IRES-मध्यस्थ अनुवाद |
| पोषक तत्वों की कमी | mTOR पाथवे eIF4E को रोकता है → प्रोटीन सिंथेसिस को कम करता है |

VII. अनुवाद का स्थानिक विनियमन

- लोकलाइज़्ड ट्रांसलेशन **न्यूरॉन्स, एम्ब्रियो और पोलराइज़्ड सेल्स में होता है**
- **RNP ग्रैन्यूल्स** में साइटोप्लाज्मिक जगहों पर ले जाया जाता है
- ट्रांसलेशन सिर्फ़ ज़रूरत पड़ने पर एक्टिवेट होता है (सिनैप्स, ओसाइट मैचुरेशन)

इकाई: 5

5.1 प्रोकैरियोट्स में जीन एक्सप्रेशन का कंट्रोल:

प्रोकैरियोटिक सेल्स को **एनवायरनमेंटल बदलावों के हिसाब से तेज़ी से ढलना होता है**, एनर्जी बचानी होती है, और न्यूट्रिएंट्स की अवेलेबिलिटी के हिसाब से प्रोटीन सिंथेसिस को कोऑर्डिनेट करना होता है।

जीन एक्सप्रेशन का कंट्रोल मुख्य रूप से तीन लेवल पर होता है:

1. **ट्रांसक्रिप्शनल नियंत्रण** (सबसे आम)
2. **अनुवाद नियंत्रण**
3. **अनुवादोत्तर नियंत्रण**

इसके अलावा, **mRNA स्टेबिलिटी और ऑपेरॉन ऑर्गनाइज़ेशन** भी ज़रूरी भूमिका निभाते हैं।

I. ट्रांसक्रिप्शनल कंट्रोल (प्राइमरी लेवल)

प्रोकैरियोट्स में, **ट्रांसक्रिप्शनल रेगुलेशन मुख्य मैकेनिज्म है** क्योंकि यह गैर-ज़रूरी mRNA सिंथेसिस को रोकता है और एनर्जी बचाता है।

प्रमुख विशेषताएँ:

- जीन अक्सर **ऑपेरॉन** (एक प्रमोटर के नीचे जीन का समूह) में व्यवस्थित होते हैं।
- ऑपेरॉन कई जीनों के समन्वित विनियमन की अनुमति देते हैं
- रेगुलेटर: रिप्रेसर, एक्टिवेटर, सिग्मा फैक्टर

1 नेगेटिव कंट्रोल – दमन

एक रिप्रेसर प्रोटीन RNA पॉलीमरेज़ को ब्लॉक करने के लिए ऑपेरॉन के ऑपरेटर रीजन को बांधता है।

तंत्र:

- रिप्रेसर ऑपरेटर को बांधता है → RNA पॉलीमरेज़ बाइंडिंग या प्रोग्रेस को रोकता है → कोई ट्रांसक्रिप्शन नहीं
- प्रेरित या सहदबाया जा सकता है

उदाहरण:

| प्रकार | प्रेरण/दमन | ऑपेरॉन उदाहरण | तंत्र |
|----------------|--|---------------|--|
| प्रेरित ऑपेरॉन | डिफ़ॉल्ट रूप से बंद, इंड्यूसर की मौजूदगी में चालू हो जाता है | लैक ऑपेरॉन | एलोलैक्टोज लैक रिप्रेसर से जुड़ता है → ऑपरेटर रिलीज़ करता है → ट्रांसक्रिप्शन शुरू होता है |
| दमनीय ऑपेरॉन | डिफ़ॉल्ट रूप से ऑन, कोरप्रेसर की मौजूदगी में ऑफ | टीआरपी ऑपेरॉन | ट्रिप्टोफैन रिप्रेसर से जुड़ता है → ऑपरेटर से जुड़ता है → ट्रांसक्रिप्शन रुक जाता है |

- नेगेटिव कंट्रोल **एनर्जी-एफिशिएंट है**: जीन सिर्फ़ जरूरत पड़ने पर ही एक्सप्रेस होते हैं।

2 पॉजिटिव कंट्रोल – एक्टिवेशन

एक एक्टिवेटर प्रोटीन प्रमोटर के ऊपर से जुड़ता है और प्रमोटर से RNA पॉलीमरेज़ बाइंडिंग को बढ़ाता है, जिससे ट्रांसक्रिप्शन बढ़ता है।

तंत्र:

- एक्टिवेटर + इफ़ेक्टर मॉलिक्यूल → DNA को जोड़ता है → RNA पॉलीमरेज़ को रिक्रूट/स्टेबलाइज़ करता है → ट्रांसक्रिप्शन ON

उदाहरण:

- लैक ऑपेरॉन में **CAP-cAMP प्रणाली**
 - ग्लूकोज़ कम → cAMP बढ़ता है → CAP-cAMP प्रमोटर से जुड़ता है → RNA पॉलीमरेज़ बनता है → ट्रांसक्रिप्शन बढ़ता है
- अरेबिनोज़ ऑपेरॉन में **AraC एक्टिवेटर**
 - अरेबिनोज़ मौजूद → AraC बनावट बदलता है → प्रमोटर से जुड़ता है → ट्रांसक्रिप्शन चालू

3. सिग्मा फैक्टर रेगुलेशन

सिग्मा (σ) फैक्टर RNA पॉलीमरेज़ को खास प्रमोटर तक पहुंचाते हैं।

प्रकार:

- $\sigma 70$ → हाउसकीपिंग जीन
- $\sigma 32$ → हीट शॉक जीन
- $\sigma 54, \sigma 38$ → नाइट्रोजन सीमा, स्थिर चरण

मैकेनिज्म: σ फैक्टर को बदलने से ट्रांसक्राइब किए गए जीन का सेट बदल जाता है, जिससे स्ट्रेस के जवाब में ग्लोबल रेगुलेशन हो पाता है।

4. एटैन्यूएशन – अमीनो एसिड ऑपेरॉन में फ़ाइन-ट्यूनिंग

- अमीनो एसिड बायोसिंथेसिस के लिए ऑपेरॉन में होता है (जैसे, **trp, his ऑपेरॉन**)
 - ट्रांसक्रिप्शन और ट्रांसलेशन के कपलिंग पर निर्भर करता है
 - लीडर पेप्टाइड में अमीनो एसिड के लिए कोडॉन होते हैं
 - तंत्र:
 1. राइबोसोम लीडर पेप्टाइड का अनुवाद करता है
 2. हाई अमीनो एसिड → राइबोसोम तेज़ी से चलता है → टर्मिनेटर हेयरपिन बनाता है → ट्रांसक्रिप्शन जल्दी खत्म हो जाता है
 3. कम अमीनो एसिड → राइबोसोम स्टॉल → एंटी-टर्मिनेटर हेयरपिन फॉर्म → ट्रांसक्रिप्शन जारी है
 - एटैन्यूएशन से अमीनो एसिड लेवल में सेंसिटिव और तेज़ी से एडजस्टमेंट होता है।
-

II. ट्रांसलेशनल कंट्रोल

ट्रांसलेशन रेगुलेशन तेज़ और रिवर्सिबल है, जो तेज़ी से रिस्पॉन्स के लिए उपयोगी है।

तंत्र:

1. mRNA संरचना और शाइन-डाल्गानो मास्किंग
 - सेकेंडरी स्ट्रक्चर राइबोसोम बाइंडिंग साइट को छुपाता है → इनिशिएशन को रोकता है
 - उदाहरण: RNA थर्मामीटर, राइबोस्विच
2. नियामक प्रोटीन
 - mRNA से राइबोसोम बाइंडिंग को दबाना (जैसे, फेरिटिन रेगुलेशन)

3. sRNAs + Hfq चैपरोन

- mRNA के साथ बेस-पेयर → SD सीक्वेंस को ब्लॉक करें या RNases को रिक्रूट करें → ट्रांसलेशन को रोकें या mRNA को डीग्रेड करें

- उदाहरण: **RyhB sRNA** आयरन का इस्तेमाल करने वाले एंजाइम को दबाता है

4. राइबोस्विच

- मेटाबोलाइट-बाइंडिंग RNA स्ट्रक्चर → SD छिपाएँ → ट्रांसलेशन OFF
- उदाहरण: थायमिन बायोसिंथेसिस को कंट्रोल करने वाला TPP राइबोस्विच

5. कठोर प्रतिक्रिया (ppGpp)

- अमीनो एसिड की कमी → अनचार्ज्ड tRNA → RelA ppGpp बनाता है → rRNA सिंथेसिस कम करता है → कम राइबोसोम → ट्रांसलेशन कम होता है

6. mRNA स्थिरता

- कम समय तक चलने वाले mRNAs → तेज़ी से खराब होने से तुरंत जवाब मिलता है
- स्थिर mRNA → अधिक प्रोटीन

III. अनुवाद के बाद का नियंत्रण

हालांकि कम एनर्जी-एफिशिएंट, पोस्ट-ट्रांसलेशनल रेगुलेशन प्रोटीन फंक्शन पर **तुरंत कंट्रोल देता है**।

तंत्र:

1. सहसंयोजक संशोधन

- फॉस्फोरिलेशन, मिथाइलेशन, एसिटिलेशन → एंजाइम को एक्टिवेट/इनहिबिट करें

2. प्रोटियोलिसिस संबंधी दरार

- निष्क्रिय प्रीकर्सर (ज़ाइमोजेन) सक्रिय प्रोटीन से जुड़ जाते हैं

3. प्रोटीन का क्षरण

- प्रोटीएज़ द्वारा गैर-ज़रूरी या गलत तरीके से मुड़े हुए प्रोटीन को तेज़ी से हटाना

4. एलोस्टेरिक विनियमन

- मेटाबोलाइट्स एंजाइम से जुड़ते हैं → एक्टिविटी बदलते हैं

उदाहरण: β-गैलेक्टोसिडेस को इंड्यूसर एलोलैक्टोज द्वारा पोस्ट-ट्रांसलेशनली रेगुलेट किया जा सकता है।

IV. ऑपेरॉन ऑर्गनाइज़ेशन – एक यूनिट फ़ीचर

ऑपेरॉन एक सिंगल प्रमोटर के नीचे जीन के क्लस्टर होते हैं, जो कोऑर्डिनेटेड एक्सप्रेशन की अनुमति देते हैं।

- **पॉलीसिट्रोनिक् mRNA** → एक ट्रांसक्रिप्ट से कई प्रोटीन
- मेटाबोलिक पाथवे में एंजाइम का **स्टोइकियोमेट्रिक प्रोडक्शन** सुनिश्चित करता है
- उदाहरण: lac, trp, ara ऑपेरॉन

रेगुलेशन में शामिल हैं:

- प्रमोटर शक्ति
 - ऑपरेटर की उपस्थिति
 - उत्प्रेरक/दमनकारी बंधन
 - क्षीणन
 - सिग्मा कारक विशिष्टता
-

V. ग्लोबल रेगुलेशन और सिग्नल इंटीग्रेशन

1. कैटाबोलाइट रिप्रेशन (ग्लूकोज इफ़ेक्ट)

- कम ग्लूकोज → cAMP बढ़ता है → CAP-cAMP वैकल्पिक शुगर के लिए ऑपेरॉन को एक्टिवेट करता है
- एनर्जी-एफिशिएंट जीन एक्सप्रेशन के लिए न्यूट्रिएंट सिग्नल को इंटीग्रेट करता है

2. हीट शॉक और स्ट्रेस रिस्पॉन्स

- σ^{32} हीट शॉक जीन (चैपरोन, प्रोटीएज़) को एक्टिवेट करता है
- नए mRNA सिंथेसिस के बिना स्ट्रेस के लिए तेज़ी से अडैप्टेशन

3. क्रोम सेंसिंग

- ऑटोइंड्यूसर के ज़रिए जनसंख्या घनत्व का पता लगाया गया
- बायोफिल्म बनने वाले जीन, विरुलेंस फैक्टर एक्टिवेट हुए

डीएनए-बाइंडिंग प्रोटीन (डीबीपी)

DNA-बाइंडिंग प्रोटीन सभी जीवों में सेंट्रल रेगुलेटर होते हैं, जो जीन एक्सप्रेशन, DNA रेप्लिकेशन, रिपेयर, रीकॉम्बिनेशन और क्रोमेटिन आर्किटेक्चर को कंट्रोल करते हैं। उनका काम DNA सीक्वेंस या स्ट्रक्चरल मोटिफ की खास पहचान पर निर्भर करता है।

I. स्ट्रक्चरल फीचर्स की गहराई

1. DNA-बाइंडिंग डोमेन (DBDs)

- ज्यादातर DBPs में DNA इंटरैक्शन के लिए **मॉड्यूलर डोमेन होते हैं**
- प्रमुख विशेषताएँ:
 1. **रिकग्निशन हेलिक्स** → मेजर ग्रूव में बेस के साथ इंटरैक्ट करता है।
 2. **सपोर्ट/स्ट्रक्चरल हेलिक्स** → DNA-बाइंडिंग डोमेन को स्थिर करता है।

3. फ्लेक्सिबल लिंक्स/लूप्स → DNA बेंडिंग और कंफर्मेशनल अडैप्टेशन की अनुमति देते हैं।

2 डीएनए इंटरैक्शन सतहें

- मेजर ग्रूव बाइंडिंग → सीक्वेंस-स्पेसिफिक पहचान की अनुमति देता है।
- माइनर ग्रूव बाइंडिंग → अक्सर नॉनस्पेसिफिक, शेप/कर्वचर का पता लगाता है।
- इलेक्ट्रोस्टैटिक इंटरैक्शन → फॉस्फेट बैकबोन बाइंडिंग को स्टेबल करता है।
- हाइड्रोजन बॉन्ड और वैन डेर वाल्स कॉन्टैक्ट → DNA “कोड” पढ़ें।

3 डाइमराइजेशन और ओलिगोमेराइजेशन

- कई DBPs डाइमर, टेट्रामर या मल्टीमर के रूप में काम करते हैं।
- कोऑपरेटिव बाइंडिंग से स्पेसिफिसिटी और एफिनिटी बढ़ती है।
- उदाहरण: लैक रिप्रेसर ऑपरेटर्स से टेट्रामर के रूप में जुड़ता है।

II. DNA-बाइंडिंग मोटिफ्स – स्ट्रक्चरल मैकेनिज्म

आइए मोटिफ्स को और गहराई से देखें :

1 हेलिक्स-टर्न-हेलिक्स (HTH)

- दो α -हेलिक्स एक छोटे “टर्न” से जुड़े हुए हैं।
- रिकग्निशन हेलिक्स मेजर ग्रूव में डाला जाता है।
- मैकेनिज्म: खास बेस पेयर वाले हाइड्रोजन बॉन्ड खासियत तय करते हैं।
- उदाहरण: लैक रिप्रेसर, λ फेज cI रिप्रेसर।
- अतिरिक्त जानकारी: कुछ HTH प्रोटीन कोऑपरेटिव रेगुलेशन को आसान बनाने के लिए DNA बेंडिंग ($\sim 30-50^\circ$) को प्रेरित करते हैं।

2 ज़िंक फिंगर

- β -शीट + α -हेलिक्स के फोल्ड को स्टेबल करता है।
- Cys/His रेसिड्यूज़ ज़िंक को कोऑर्डिनेट करते हैं।
- हर उंगली में 3-4 बेस पेयर पहचानता है; कई उंगलियां → एक्सटेंडेड स्पेसिफिसिटी।
- उदाहरण: TFIIIA, स्टेरॉयड हार्मोन रिसेप्टर्स।
- एडवांस्ड नोट: ज़िंक फिंगर्स प्रोटीन-प्रोटीन इंटरैक्शन और न्यूक्लियोसोम रिकग्निशन में भी मदद कर सकती हैं।

3. ल्यूसीन जिपर (bZIP)

- ल्यूसीन हर 7वें रेसिड्यू → कॉइल्ड-कॉइल डाइमराइजेशन
- आस-पास का बेसिक रीजन मेजर ग्लू को बांधता है।
- कार्य: डाइमराइजेशन स्पेसिफिसिटी और स्टेबिलिटी को बढ़ाता है।
- उदाहरण: सी-फॉस/सी-जून हेटेरोडिमेर।
- मैकेनिज्म डिटेल: बेसिक रीजन और फॉस्फेट बैकबोन के बीच इलेक्ट्रोस्टैटिक इंटरैक्शन बाइंडिंग को स्टेबल करते हैं।

4. हेलिक्स-लूप-हेलिक्स (bHLH)

- एक लचीले लूप से जुड़े दो हेलिक्स → डाइमेर बनने देते हैं।
- बेसिक रीजन मेजर ग्लू DNA को बांधता है।
- सेल डिफरेंशिएशन, प्रोलिफरेशन को रेगुलेट करता है।
- उदाहरण: MyoD (मांसपेशी विभेदन), E2A.

5. पंखों वाला हेलिक्स

- HTH के समान, अतिरिक्त β -शीट "पंखों" के साथ।
- DNA सीक्वेंस और आकार को पहचानता है।
- उदाहरण: फोर्कहेड ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर।

6. एचएमजी प्रोटीन

- DNA के बेंड/किंक से नॉन-सीक्वेंस-खास तौर पर जुड़ें।
- क्रोमेटिन रिमॉडलिंग और ट्रांसक्रिप्शनल एक्टिवेशन को आसान बनाना।
- उदाहरण: HMG1, HMG2.
- मैकेनिज्म: माइनर ग्लू में इंटरकेलेट करें → DNA बेंडिंग को इंड्यूस करें → दूसरे प्रोटीन को रिक्रूट करें।

III. खास DNA पहचान के तरीके

DBPs इन तरीकों से सीक्वेंस में अंतर करते हैं:

1. प्रत्यक्ष रीडआउट

- हाइड्रोजन, मेजर ग्रूव में बेस पेयर के साथ बॉन्ड बनाता है।
 - सीक्वेंस-स्पेसिफिक इंटरैक्शन स्पेसिफिसिटी तय करते हैं।
2. **अप्रत्यक्ष रीडआउट**
 - DNA के आकार, लचीलेपन और छोटे खांचे की चौड़ाई का पता लगाएं।
 - उदाहरण: TATA-बाइंडिंग प्रोटीन (TBP) TATA बॉक्स के खराब छोटे खांचे को बांधता है।
 3. **एलोस्टेरिक मॉड्यूलेशन**
 - लिगैंड या कोफैक्टर्स की बाइंडिंग DBP कंफ़र्मेशन को बदल देती है → DNA एफिनिटी को बदल देती है।
 - उदाहरण: लैक रिप्रेसर → एलोलैक्टोज बाइंडिंग → DNA रिलीज़ करता है।
 4. **सहकारी बंधन**
 - कई DBPs आसपास की जगहों से जुड़ते हैं → एक दूसरे को स्थिर करते हैं।
 - उदाहरण: λ फेज cI रिप्रेसर → टेट्रामर बनाता है → DNA को लूप करता है → ट्रांसक्रिप्शन को दबाता है।

IV. DNA-बाइंडिंग प्रोटीन की फंक्शनल भूमिकाएँ

1. प्रतिलेखन विनियमन

- एक्टिवेटर्स RNA पॉलीमरेज़ या क्रोमेटिन रीमॉडेलर्स को रिक्रूट करते हैं।
- रिप्रेसर्स RNA पॉलीमरेज़ बाइंडिंग या एलॉन्गेशन को ब्लॉक करते हैं।
- उदाहरण:
 - प्रोकैरियोट्स: लैक रिप्रेसर, CAP
 - यूकेरियोट्स: p53, NF- κ B, स्टेरॉयड हार्मोन रिसेप्टर्स

2. डीएनए प्रतिकृति

- इनिशिएटर प्रोटीन रेप्लीकेशन की शुरुआत को पहचानते हैं।
- उदाहरण: DnaA, E. coli में oriC से जुड़ता है → DNA को खोलता है।

3. डीएनए की मरम्मत

- खराब बेस, मिसमैच या स्ट्रैंड ब्रेक को पहचानें।
- उदाहरण: RecA, MutS, MutL.

4. क्रोमेटिन संगठन

- हिस्टोन न्यूक्लियोसोम → कॉम्पैक्ट DNA बनाते हैं।
- HMG प्रोटीन जैसे नॉन-हिस्टोन DBPs, DNA को मोड़ते हैं → ट्रांसक्रिप्शन और रीकॉम्बिनेशन में मदद करते हैं।

5. एपिजेनेटिक विनियमन

- कुछ DBPs मिथाइलेटेड DNA के साथ इंटरैक्ट करते हैं।

- उदाहरण: MeCP2 मिथाइल-CpG से जुड़ता है → रिप्रेसर को रिक्रूट करता है → जीन साइलेंसिंग।

V. DNA-बाइंडिंग प्रोटीन के उदाहरण

| प्रोटीन | जीव | समारोह | मूल भाव |
|-----------------------|----------------|--|---|
| लाख दमनकारी | ई कोलाई | प्रतिलेखन दमन | एचटीएच |
| सीएपी/सीआरपी | ई कोलाई | प्रतिलेखन सक्रियण | एचटीएच |
| डीएनए | ई कोलाई | डीएनए प्रतिकृति आरंभ | एचटीएच |
| पृष्ठ53 | इंसान | ट्यूमर सप्रेसर, ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर | अनुक्रम-विशिष्ट डीएनए-बाइंडिंग वाला टेट्राмер |
| एनएफ-κबी | इंसान | रोग प्रतिरोधक क्षमता का पता लगाना | रिल होमोलॉजी डोमेन |
| टीएफआईआईआईए | जेनोपस | 5S rRNA प्रतिलेखन | जिंक फिंगर |
| टीबीपी | यूकैरियोसाइटों | TATA बॉक्स को मोड़कर ट्रांसक्रिप्शन शुरू करता है | β-शीट वेज (लघु नाली) |
| हिस्टोन H2A/H2B/H3/H4 | यूकैरियोसाइटों | क्रोमेटिन पैकेजिंग | गैर-विशिष्ट बंधन |
| एचएमजी1/2 | यूकैरियोसाइटों | डीएनए बेंडिंग, क्रोमेटिन रिमांडलिंग | गैर-विशिष्ट, मामूली नाली बंधन |

VI. DNA-बाइंडिंग प्रोटीन का रेगुलेशन

1. **एलोस्टेरिक इफेक्टर्स** → लिगैंड बाइंडिंग DNA एफिनिटी को बदलता है।
 - लैक रिप्रेसर → एलोलैक्टोज
 - स्टेरॉयड रिसेप्टर्स → हार्मोन बाइंडिंग
2. **अनुवादोत्तर संशोधन**
 - फॉस्फोरिलेशन, एसिटिलेशन, मिथाइलेशन → माॅड्यूलेट एक्टिविटी
 - उदाहरण: p53 फॉस्फोराइलेशन → स्ट्रेस के दौरान DNA बाइंडिंग को बढ़ाता है
3. **द्विगुणन या ओलिगोमेराइजेशन**
 - बंधन विशिष्टता और सहकारिता बढ़ाता है
 - उदाहरण: bZIP और MTH प्रोटीन
4. **प्रतियोगिता**
 - एक्टिवेटर्स और रिप्रेसर्स ओवरलैपिंग बाइंडिंग साइट्स के लिए मुकाबला कर सकते हैं
5. **क्रोमेटिन संदर्भ (यूकेरियोट्स)**
 - DNA की सुलभता बंधन को प्रभावित करती है
 - हिस्टोन माॅडिफिकेशन और क्रोमेटिन रिमांडलिंग DBP एक्टिविटी को रेगुलेट कर सकते हैं

जीन अभिव्यक्ति का पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल नियंत्रण

पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल कंट्रोल का मतलब है mRNA के बनने के बाद लेकिन प्रोटीन में ट्रांसलेट होने से पहले जीन एक्सप्रेशन का रेगुलेशन ।

यह सेल्स को प्रोटीन लेवल को तेज़ी से ठीक करने , एनवायरनमेंटल या डेवलपमेंटल सिग्नल पर रिस्पॉन्ड करने , औस्टेम्पोरल और स्पेशल जीन एक्सप्रेशन को कंट्रोल करने में मदद करता है ।

I. पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल कंट्रोल के चरण

पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल रेगुलेशन कई लेवल पर होता है:

1. mRNA प्रसंस्करण
 - कैपिंग, स्प्लिसिंग और पॉलीएडेनिलेशन
2. mRNA परिवहन
 - परमाणु निर्यात और स्थानीयकरण
3. mRNA स्थिरता
 - अपघटन दर और अर्ध-आयु
4. mRNA अनुवाद
 - अनुवाद दक्षता
5. आरएनए हस्तक्षेप
 - miRNAs, siRNAs, और गैर-कोडिंग RNAs

II. पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल कंट्रोल के मैकेनिज्म

1. **कैल्सिक RNA स्प्लिसिंग**

- इंट्रॉन हटा दिए जाते हैं, एक्सॉन **अलग-अलग कॉम्बिनेशन में जुड़ जाते हैं** → एक ही जीन से कई प्रोटीन आइसोफॉर्म।
- **रेगुलेट होता है:** स्प्लिसिंग फैक्टर्स (SR प्रोटीन, hnRNPs)
- **असर:** जीनोम का साइज़ बढ़ाए बिना प्रोटीन डाइवर्सिटी।
- **उदाहरण:**
 - **फाइब्रोनेक्टिन** → ऊतकविशिष्ट आइसोफॉर्म
 - **ट्रोपोमायोसिन** → मांसपेशी बनाम गैर-मांसपेशी आइसोफॉर्म
- **एडवांस्ड पॉइंट:** अलग-अलग स्प्लिसिंग से बीमारी हो सकती है (जैसे, स्पाइनल मस्कुलर एट्रोफी, बीटा-थैलेसीमिया)

2. **कैप और पॉली(ए) टेल रेगुलेशन**

5' कैप (m7G कैप)

- mRNA को एक्सोन्यूक्लियेस से बचाता है
- राइबोसोम बंधन के लिए आवश्यक
- विनियमन:
 - डीकैपिंग एंजाइम (DCP1/DCP2) कैप हटाते हैं → mRNA डिग्रेडेशन

3' पॉली(ए) टेल

- लंबाई स्टेबिलिटी और ट्रांसलेशनल एफिशिएंसी को प्रभावित करती है
- साइटोप्लाज्मिक पॉलीएडेनिलेशन: शॉर्ट टेल → mRNA डॉर्मेंट; लॉन्ग टेल → ट्रांसलेशन एक्टिवेटेड
- उदाहरण: अंडाणु परिपक्वता → पॉलीएडेनिलेशन द्वारा सक्रिय संग्रहित मातृ mRNAs

3 mRNA एडिटिंग

- A→I (एडेनोसिन से इनोसिन) या C→U परिवर्तन
- कोडॉन, स्प्लिस साइट या स्थिरता को बदलता है
- उदाहरण: ApoB mRNA एडिटिंग → लिवर/आंत में ApoB48 बनाम ApoB100

4 mRNA ट्रांसपोर्टेशन और लोकलाइज़ेशन

- न्यूक्लियस से साइटोप्लाज्म में एक्सपोर्ट किए गए mRNAs
- कुछ खास हिस्सों (न्यूरॉन्स, ऊसाइट्स) में मौजूद होते हैं।
- तंत्र:
 - RNA-बाइंडिंग प्रोटीन (RBPs) लोकलाइज़ेशन सिग्नल को पहचानते हैं
 - RNP ग्रैनुल्स बनाएं → साइटोस्केलेटन के साथ ट्रांसपोर्ट किया जाता है
- उद्देश्य: प्रोटीन संश्लेषण का स्थानिक विनियमन
- उदाहरण: माइग्रेट करने वाली सेल्स में आगे के किनारे पर मौजूद β-एक्टिन mRNA

5' mRNA स्थिरता और गिरावट

- हाफ-लाइफ तय करता है → प्रोटीन लेवल पर असर डालता है
- तंत्र:
 1. 3' UTR में AU-रिच एलिमेंट्स (AREs) → स्टेबिलिटी बढ़ाने/घटाने के लिए RBPs से बंधे होते हैं
 - स्थिरीकरण: HuR
 - अस्थिर करना: TTP, KSRP

2. डेडेनिलेशन और डिक्वैपिंग → 5'→3' या 3'→5' एक्सोन्यूक्लियेस डिग्रेडेशन
 3. एक्सोसोम कॉम्प्लेक्स → 3'→5' गिरावट
 4. नॉनसेंस-मीडिएटेड डिके (NMD) → समय से पहले स्टॉप कोडॉन वाले mRNAs को खत्म करता है
- उदाहरण: साइटोकाइन mRNAs की हाफ-लाइफ अक्सर कम होती है → तेज़ रिस्पॉन्स
-

6 अनुवाद नियंत्रण

- यहां तक कि स्थिर mRNAs भी अस्थायी रूप से अनट्रांसलेटेड हो सकते हैं
 - तंत्र:
 1. अपस्ट्रीम ओपन रीडिंग फ्रेम (uORFs)
 - राइबोसोम uORFs से शुरू होते हैं → मुख्य ORF ट्रांसलेशन को कम करते हैं
 - उदाहरण: तनाव के दौरान ATF4 mRNA
 2. आरएनए द्वितीयक संरचनाएं
 - 5' UTR में हेयरपिन राइबोसोम स्कैनिंग को रोकते हैं
 3. माइक्रोआरएनए (miRNAs)
 - ~22 एनटी गैर-कोडिंग आरएनए
 - बाइंड 3' UTR → ट्रांसलेशनल रिप्रेशन या mRNA डिग्रेडेशन
 - उदाहरण: miR-21 एपोप्टोसिस को रेगुलेट करता है
 4. आरएनए-बाइंडिंग प्रोटीन (आरबीपी)
 - राइबोसोम बंधन को अवरुद्ध करें या अनुवाद को बढ़ावा दें
 - उदाहरण: IRP (आयरन रेगुलेटरी प्रोटीन) द्वारा रेगुलेट किया गया फेरिटिन mRNA
-

7 आरएनए हस्तक्षेप (आरएनएआई)

- miRNA और siRNA मार्ग
 - miRNAs: आंशिक रूप से पूरक → ट्रांसलेशन को दबाते हैं या क्षय को बढ़ावा देते हैं
 - siRNAs: पूरी तरह से पूरक → mRNA दरार
 - मैकेनिज्म: RISC कॉम्प्लेक्स बाइंडिंग और रिप्रेशन में मदद करता है
 - उदाहरण: let-7 miRNA, C. elegans में डेवलपमेंटल टाइमिंग को रेगुलेट करता है
-

8 राइबोस्विच

- प्रोकैरियोट्स और कुछ यूकेरियोटिक mRNAs में पाया जाता है
- मेटाबोलाइट 5' UTR से जुड़ता है → RNA का स्ट्रक्चर बदलता है → राइबोसोम बाइंडिंग को ब्लॉक करता है या समय से पहले खत्म होने का कारण बनता है

- उदाहरण: थायमिन पायरोफॉस्फेट (TPP) राइबोस्विच → थायमिन बायोसिंथेसिस जीन को रेगुलेट करता है

छोटे RNA के ज़रिए पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल जीन साइलेंसिंग

- जर्म सेल्स में piRNAs → जीनोम को ट्रांसपोजेसोन से बचाते हैं
- siRNAs → वायरल RNA से बचाव करते हैं

III. सेलुलर सिग्नलिंग के साथ कोऑर्डिनेशन

पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल रेगुलेशन अक्सर पर्यावरण या विकास के संकेतों पर निर्भर करता है :

- स्ट्रेस → eIF2 α फॉस्फोराइलेशन → दुनिया भर में ट्रांसलेशन को कम करता है, लेकिन चुनिंदा mRNAs ट्रांसलेटेड होते हैं
- आयरन → IRP फेरिटिन/TF mRNA से जुड़ता है → आयरन स्टोरेज/अपटेक को कंट्रोल करता है
- हॉर्मोन → RBPs टारगेट टिशू में mRNA स्टेबिलिटी/ट्रांसलेशन को मॉड्यूलेट करते हैं

IV. पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल रेगुलेशन के उदाहरण

| तंत्र | उदाहरण | जीव/संदर्भ |
|---------------------|--|-----------------------------------|
| वैकल्पिक स्प्लिसिंग | फाइब्रोनेक्टिन आइसोफॉर्म | स्तनधारियों |
| mRNA स्थिरता | साइटोकाइन mRNAs (TNF- α , IL-6) | रोग प्रतिरोधक क्षमता का पता लगाना |
| अनुवाद नियंत्रण | एटीएफ4 एमआरएनए यूओआरएफ | तनाव प्रतिक्रिया |
| miRNA विनियमन | जाने-7 | सी. एलिगेंस में विकास |
| आरएनए संपादन | एपोबी एमआरएनए | यकृत/आंत |
| राइबोस्विच | टीपीपी राइबोस्विच | प्रोकैरियोसाइटों |

V. पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल कंट्रोल के फायदे

1. तेज़ प्रतिक्रिया → ट्रांसक्रिप्शनल कंट्रोल से तेज़
2. प्रोटीन लेवल की फ़ाइन-ट्यूनिंग → ट्रांसक्रिप्शन से स्वतंत्र
3. स्थानिक विनियमन → स्थानीयकृत प्रोटीन संश्लेषण
4. सिग्नलिंग पाथवे के साथ इंटीग्रेशन → स्ट्रेस, न्यूट्रिएंट्स, डेवलपमेंटल संकेत
5. प्रोटीन डाइवर्सिटी → अल्टरनेटिव स्प्लिसिंग या एडिटिंग के ज़रिए

बैक्टीरिया (प्रोकैरियोट्स) में जीन रेगुलेशन

बैक्टीरिया लगातार बदलते माहौल में रहते हैं। अच्छे से ज़िंदा रहने के लिए, उन्हें जीन एक्सप्रेशन को रेगुलेट करना होता है ताकि सही समय पर सिर्फ़ ज़रूरी जीन ही एक्सप्रेस हों।

प्रमुख बिंदु:

- रेगुलेशन मुख्य रूप से ट्रांसक्रिप्शनल लेवल पर होता है (एनर्जी-एफिशिएंट)
- अन्य स्तर: पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल, ट्रांसलेशनल और पोस्ट-ट्रांसलेशनल
- जीन अक्सर कोऑर्डिनेटेड एक्सप्रेशन के लिए ऑपेरॉन में ऑर्गनाइज़ होते हैं

I. जीन रेगुलेशन के लेवल

| स्तर | तंत्र | नोट्स |
|-----------------------|--|--|
| ट्रांसक्रिप्शनल | रिप्रेसर, एक्टिवेटर, सिग्मा फैक्टर, एटैन्यूएशन | सबसे ज़्यादा एनर्जी-एफिशिएंट, गैर-ज़रूरी mRNA सिंथेसिस को रोकता है |
| पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल | mRNA प्रोसेसिंग, डिग्रेडेशन, राइबोस्विच | mRNA स्थिरता या अनुवाद को संशोधित करता है |
| अनुवादकीय | sRNAs, राइबोसोम बंधन विनियमन | नए ट्रांसक्रिप्शन के बिना तेज़ प्रतिक्रिया |
| अनुवादोत्तर | सहसंयोजक संशोधन, प्रोटियोलिसिस, एलोस्टेरिक विनियमन | प्रोटीन गतिविधि का तत्काल नियंत्रण |

II. ऑपेरॉन कॉन्सेप्ट – कोऑर्डिनेटेड जीन एक्सप्रेशन

- ऑपेरॉन: जीन का क्लस्टर जो एक सिंगल प्रमोटर से पॉलीसिट्रोनिक् mRNA में ट्रांसक्राइब होता है
- इसमें शामिल हैं: प्रमोटर, ऑपरेटर, स्ट्रक्चरल जीन, रेगुलेटर जीन
- फायदे: कोऑर्डिनेटेड एक्सप्रेशन, एनर्जी-एफिशिएंट, स्टोइकियोमेट्रिक एंजाइम प्रोडक्शन

उदाहरण:

- लैक ऑपेरॉन → लैक्टोज मेटाबोलिज्म
- ट्रिप्टोफैन बायोसिंथेसिस

III. बैक्टीरिया में ट्रांसक्रिप्शनल कंट्रोल

1. नैगेटिव रेगुलेशन (दमन)

- एक रिप्रेसर प्रोटीन RNA पॉलीमरेज़ को ब्लॉक करने के लिए ऑपरेटर से जुड़ता है
 - इंड्यूसिबल ऑपेरॉन: डिफ़ॉल्ट रूप से बंद, इंड्यूसर द्वारा चालू
 - उदाहरण: लैक ऑपेरॉन
 - दबाने वाले ऑपेरॉन: डिफ़ॉल्ट रूप से चालू, कोरप्रेसर द्वारा बंद
 - उदाहरण: trp ऑपेरॉन
-

2. प्रोजेक्टिव रेगुलेशन (एक्टिवेशन)

- एक्टिवेटर प्रोटीन प्रमोटर के पास DNA को बांधते हैं → RNA पॉलीमरेज़ को बांधने में मदद करते हैं → ट्रांसक्रिप्शन चालू
 - उदाहरण: लैक ऑपेरॉन में CAP-cAMP सिस्टम
 - कम ग्लूकोज़ → cAMP बढ़ता है → CAP प्रमोटर से जुड़ता है → ट्रांसक्रिप्शन को बढ़ाता है
 - एनवायर्नमेंटल सिग्नल को इंटीग्रेट करता है (ग्लूकोज बनाम लैक्टोज)
-

3. सिग्मा फैक्टर रेगुलेशन

- सिग्मा (σ) फैक्टर RNA पॉलीमरेज़ को खास प्रमोटर तक पहुंचाते हैं
 - प्रकार:
 - $\sigma 70$ → हाउसकीपिंग जीन
 - $\sigma 32$ → हीट शॉक जीन
 - $\sigma 38$ → स्थिर चरण, तनाव प्रतिक्रिया
 - तनाव के जवाब में ग्लोबल रेगुलेशन की अनुमति देता है
-

4. एटैन्यूएशन (ऑपेरॉन की फाइन-ट्यूनिंग)

- अमीनो एसिड बायोसिंथेसिस ऑपेरॉन (trp, his) को रेगुलेट करता है
- ट्रांसक्रिप्शन और ट्रांसलेशन के बीच कपलिंग:
 - लीडर पेप्टाइड में अमीनो एसिड के लिए कोडॉन होते हैं
 - हाई अमीनो एसिड → राइबोसोम तेज़ी से चलता है → टर्मिनेटर बनता है → ट्रांसक्रिप्शन रुक जाता है
 - कम अमीनो एसिड → राइबोसोम स्टॉल → एंटी-टर्मिनेटर फॉर्म → ट्रांसक्रिप्शन जारी है

मैकेनिज्म: अमीनो एसिड की उपलब्धता के सेंसर के रूप में RNA सेकेंडरी स्ट्रक्चर का उपयोग करता है

5. कैटाबोलाइट रिप्रेसन (ग्लूकोज इफ़ेक्ट)

- अन्य शर्कराओं की तुलना में ग्लूकोज का अधिमानतः उपयोग
 - कम ग्लूकोज → cAMP बढ़ता है → CAP-cAMP वैकल्पिक शुगर के लिए ऑपेरॉन को एक्टिवेट करता है
 - उदाहरण: लैक ऑपेरॉन को लैक्टोज की मौजूदगी (इंड्यूसर) और कम ग्लूकोज (cAMP) दोनों की ज़रूरत होती है।
-

IV. बैक्टीरिया में पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल कंट्रोल

1. **mRNA स्टेबिलिटी** : कम हाफ-लाइफ तेजी से एडैप्शन की सुविधा देती है
 2. **sRNAs** : छोटे RNAs टारगेट mRNA से जुड़ते हैं → राइबोसोम को ब्लॉक करते हैं या RNases को रिक्रूट करते हैं
 - उदाहरण: **RyhB** आयरन का इस्तेमाल करने वाले एंजाइम को दबाता है
 3. **राइबोस्विच** : मेटाबोलाइट 5' UTR से जुड़ता है → mRNA स्ट्रक्चर बदलता है → ट्रांसलेशन को ब्लॉक करता है या ट्रांसक्रिप्शन को खत्म करता है
 - उदाहरण: थायमिन पायरोफॉस्फेट (TPP) राइबोस्विच
-

V. अनुवाद नियंत्रण

- राइबोसोम बंधन पर विनियमन
 - तंत्र:
 1. शाइन-डाल्गार्नो अनुक्रम मार्किंग
 2. राइबोसोम बंधन को रोकने वाली आरएनए द्वितीयक संरचनाएं
 3. राइबोसोमल प्रोटीन प्रतिक्रिया अवरोध
 - उदाहरण: राइबोसोमल प्रोटीन ऑपेरॉन का ऑटोजेनस रेगुलेशन
-

VI. अनुवाद-पश्चात नियंत्रण

- प्रोटीन गतिविधि को सीधे संशोधित करता है
 - तंत्र:
 - सहसंयोजक संशोधन (फॉस्फोरिलीकरण, एसिटिलीकरण)
 - एलोस्टेरिक विनियमन (प्रतिक्रिया अवरोध)
 - प्रोटियोलिसिस (अनावश्यक प्रोटीन को हटाना)
 - उदाहरण: बायोसिंथेटिक एंजाइम का एलोस्टेरिक इनहिबिशन
-

VII. ग्लोबल रेगुलेशन और सिग्नल इंटीग्रेशन

1. तनाव प्रतिक्रिया
 - σ^{32} → हीट शॉक जीन

- σ^{38} → स्थिर चरण जीन
- 2. कोरम संवेदन
 - ऑटोइंड्यूसर जनसंख्या-घनत्व पर निर्भर जीन को नियंत्रित करते हैं
 - उदाहरण: बायोफिल्म निर्माण, विरुलेंस फैक्टर एक्सप्रेशन
- 3. चयापचय संकेतों का एकीकरण
 - कैटबोलाइट रिप्रेशन न्यूट्रिएंट अवेलेबिलिटी (ग्लूकोज बनाम लैक्टोज) को इंटीग्रेट करता है
 - राइबोस्विच मेटाबोलाइट लेवल को पहचानते हैं

VIII. बैक्टीरियल जीन रेगुलेशन के उदाहरण

| प्रणाली | तंत्र | प्रमुख विशेषताएँ |
|---|---|---------------------------------|
| लैक ऑपेरॉन | नकारात्मक + सकारात्मक | प्रेरित, ग्लूकोज/लैक्टोज एकीकरण |
| ट्रिप ऑपेरॉन | ऋणात्मक + क्षीणन | दमनकारी, प्रतिक्रिया अवरोध |
| हीट शॉक जीन | सिग्मा कारक (σ^{32}) | तीव्र तनाव प्रतिक्रिया |
| राइबोसोमल प्रोटीन अनुवाद संबंधी प्रतिक्रिया | अनुवाद संबंधी प्रतिक्रिया | स्वजनित विनियमन |
| टीपीपी राइबोस्विच मेटाबोलाइट संवेदन | अनुवाद संबंधी प्रतिक्रिया | पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल नियंत्रण |
| RyhB sRNA | अनुवादात्मक/एमआरएनए स्थिरता लौह-उत्तरदायी विनियमन | पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल नियंत्रण |

IX. बैक्टीरियल जीन रेगुलेशन के फायदे

1. एनर्जी-एफिशिएंट → जीन सिर्फ जरूरत पड़ने पर ही एक्सप्रेस होते हैं
2. तेज़ी से ढलना → पर्यावरण में होने वाले बदलावों पर तेज़ी से प्रतिक्रिया करना
3. कोऑर्डिनेटेड एक्सप्रेशन → ऑपेरॉन के ज़रिए
4. फाइन-ट्यून्ड रेगुलेशन → एटैन्यूएशन, राइबोस्विच, sRNAs
5. ग्लोबल रिस्पॉन्स क्षमता → सिग्मा फैक्टर, कैटबोलाइट रिप्रेशन, कोरम सेंसिंग

जीन साइलेंसिंग

जीन साइलेंसिंग का मतलब है DNA सीक्वेंस में बदलाव किए बिना ट्रांसक्रिप्शनल या पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल लेवल पर जीन एक्सप्रेशन को कम करना या पूरी तरह से रोकना।

यह एक नेचुरल मैकेनिज्म है :

- जीन अभिव्यक्ति को नियंत्रित करना
- जीनोम अखंडता की रक्षा
- विकास और विभेदन को विनियमित करना

जीन साइलेंसिंग के प्रकार:

1. ट्रांसक्रिप्शनल जीन साइलेंसिंग (TGS) → mRNA सिंथेसिस को रोकता है
2. पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल जीन साइलेंसिंग (PTGS) → mRNA को कमजोर या रोकता है

जीन साइलेंसिंग मुख्य रूप से नॉन-कोडिंग RNAs, क्रोमेटिन मॉडिफिकेशन और एपिजेनेटिक मैकेनिज्म से होती है।

I. जीन साइलेंसिंग के मैकेनिज्म

1. ट्रांसक्रिप्शनल जीन साइलेंसिंग (TGS)

- DNA/क्रोमैटिन लेवल पर होता है
- इसमें हेटरोक्रोमैटिन बनना, DNA मिथाइलेशन और हिस्टोन में बदलाव शामिल हैं
- RNA पॉलीमरेज़ बाइंडिंग को रोकता है → कोई ट्रांसक्रिप्शन नहीं

तंत्र:

a) डीएनए मिथाइलेशन

- CpG आइलैंड्स में साइटोसिन रेसिड्यू में मिथाइल ग्रुप्स का जुड़ना
- मिथाइल-बाइंडिंग प्रोटीन को रिक्रूट करता है → क्रोमेटिन कॉम्पैक्शन → ट्रांसक्रिप्शन ब्लॉक हो जाता है
- उदाहरण: स्तनधारियों में X-क्रोमोसोम निष्क्रियता, इम्प्रिंटिंग

b) हिस्टोन संशोधन

- हिस्टोन डीएसिटिलेशन (HDACs) → क्रोमेटिन कंडेंसेशन → जीन साइलेंसिंग
- H3K9 या H3K27 पर हिस्टोन मिथाइलेशन → साइलेंसिंग कॉम्प्लेक्स को रिक्रूट करता है
- उदाहरण: डेवलपमेंटल जीन में पॉलीकॉम्ब ग्रुप प्रोटीन

c) हेटरोक्रोमैटिन निर्माण

- कसकर पैक किया गया क्रोमेटिन ट्रांसक्रिप्शनली इनएक्टिव होता है
 - पौधों में RNA-डायरेक्टेड DNA मिथाइलेशन (RdDM) इसका एक उदाहरण है।
-

2. पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल जीन साइलेंसिंग (PTGS)

- ट्रांसक्रिप्शन के बाद RNA लेवल पर होता है

- इसमें mRNA डिग्रेडेशन, ट्रांसलेशनल रिप्रेशन, या RNA इंटरफेरेंस (RNAi) शामिल है।

तंत्र:

क) आरएनए हस्तक्षेप (आरएनएआई)

- छोटे RNA, RNA-इंड्यूस्ड साइलेंसिंग कॉम्प्लेक्स (RISC) को mRNA को टारगेट करने के लिए गाइड करते हैं।
- परिणाम:
 1. mRNA विभाजन → क्षरण
 2. ट्रांसलेशनल रिप्रेशन → प्रोटीन सिंथेसिस ब्लॉक हो गया
- छोटे RNA के प्रकार:
 - siRNA (स्मॉल इंटरफेरिंग RNA) → परफेक्ट कॉम्प्लिमेंटैरिटी → mRNA क्लीवेज
 - miRNA (माइक्रोRNA) → आंशिक पूरकता → अनुवाद दमन
 - piRNA (PIWI-इंटरैक्टिंग RNA) → जर्म सेल्स में ट्रांसपोजोन को साइलेंस करता है

ब) एंटीसेंस आरएनए

- mRNA का कॉम्प्लिमेंटरी RNA जुड़ता है → ट्रांसलेशन को रोकता है
- उदाहरण: एंटीसेंस RNA द्वारा प्लास्मिड कॉपी नंबर का रेगुलेशन

क) राइबोजाइम

- उत्प्रेरक RNA जो विशिष्ट mRNA को विभाजित करते हैं
- उदाहरण: जीन साइलेंसिंग के लिए एक्सपेरिमेंट में इस्तेमाल किया गया हैमरहेड राइबोजाइम

3 क्रोमेटिन-मध्यस्थ मौन

- RNA मॉलिक्यूल या प्रोटीन कॉम्प्लेक्स क्रोमेटिन मॉडिफायर को रिक्रूट कर सकते हैं
- हेटरोक्रोमैटिन फैलने से TGS होता है
- उदाहरण: मादा स्तनधारियों में X-क्रोमोसोम निष्क्रियता में Xist RNA

II. जीन साइलेंसिंग का बायोलॉजिकल महत्व

1. वायरस और ट्रांसपोजॉन से बचाव
 - RNAi वायरल RNA को नष्ट करता है
 - piRNAs जर्म सेल्स में ट्रांसपोजोन एक्टिविटी को दबाते हैं
2. विकास का विनियमन

- miRNAs कोशिका विभेदन और अंग विकास को नियंत्रित करते हैं
 - पॉलीकोम्ब कॉम्प्लेक्स वंश-विशिष्ट जीन को शांत करते हैं
3. **खुराक मुआवजा**
 - मादा स्तनधारियों में X-गुणसूत्र निष्क्रियता (Xist RNA)
 4. **एपिजेनेटिक विरासत**
 - DNA मिथाइलेशन पैटर्न बनाए रखा गया → हेरिटेबल जीन साइलेंसिंग
 5. **चयापचय और तनाव प्रतिक्रियाओं का विनियमन**
 - पौधे: RdDM एनवायरनमेंटल स्ट्रेस के जवाब में जीन को साइलेंट करता है
 - बैक्टीरिया: CRISPR-Cas सिस्टम हमलावर फेज DNA को शांत करते हैं

III. जीन साइलेंसिंग के उदाहरण

| प्रणाली | प्रकार | तंत्र | जैविक भूमिका |
|----------------------------------|-----------------|---------------------------------|---------------------------|
| X-गुणसूत्र निष्क्रियता | टीजीएस | Xist RNA + हिस्टोन संशोधन | खुराक मुआवजा |
| सी. एलिंग्स में आरएनएआई पीटीजीएस | पीटीजीएस | siRNA-मध्यस्थ RISC | प्रायोगिक जीन नाँकडाउन |
| miRNA विनियमन | पीटीजीएस | अनुवादात्मक दमन | विकास, विभेदीकरण |
| ट्रांसपोसोन साइलेंसिंग | पीटीजीएस/टीजीएस | piRNA, क्रोमेटिन संशोधन | जीनोम स्थिरता |
| प्लांट आरडीडीएम | टीजीएस | siRNA-निर्देशित डीएनए मिथाइलेशन | रक्षा और तनाव प्रतिक्रिया |
| लैक ऑपेरॉन रिप्रेसर | प्रतिलेखन दमन | प्रोटीन बंधन ऑपरेटर | चयापचय विनियमन |

IV. जीन साइलेंसिंग में मॉलिक्यूलर प्लेयर्स

1. **छोटे आरएनए**
 - miRNAs, siRNAs, piRNAs
 - RISC कॉम्प्लेक्स को टारगेट RNAs तक गाइड करें
2. **आरएनए-प्रेरित साइलेंसिंग कॉम्प्लेक्स (आरआईएससी)**
 - कोर प्रोटीन: **अर्गोनॉट**
 - लक्ष्य mRNA को विभाजित या दबाता है
3. **क्रोमेटिन संशोधक**
 - डीएनए मिथाइलट्रांसफेरेज़ (डीएनएमटी)
 - हिस्टोन मेथिलट्रांसफेरेज़ (HMTs)
 - हिस्टोन डीएसिटाइलेस (एचडीएसी)

4. लंबे गैर-कोडिंग आरएनए (एलएनसीआरएनएएस)
 - जिस्ट, हॉटएयर
 - क्रोमेटिन-संशोधन परिसरों की भर्ती करें
5. राइबोजाइम और एंटीसेंस आरएनए
 - mRNA ट्रांसलेशन को सीधे काटें या ब्लॉक करें

V. जीन साइलेंसिंग के प्रायोगिक अनुप्रयोग

1. आरएनएआई तकनीक
 - जीन नॉकडाउन अध्ययन
 - रोग जीनों की चिकित्सीय चुप्पी
2. CRISPR हस्तक्षेप (CRISPRi)
 - dCas9 + गाइड RNA → DNA क्लीवेज के बिना ट्रांसक्रिप्शन को ब्लॉक करता है
3. एंटीसेंस ऑलिगोन्यूक्लियोटाइड्स
 - खास mRNAs को बांधें → ट्रांसलेशन रोकें
 - जेनेटिक बीमारियों के इलाज में इस्तेमाल होता है

राइबोजाइम तकनीक

राइबोजाइम कैटेलिटिक एक्टिविटी वाले RNA मॉलिक्यूल होते हैं, जो खास RNA सीक्वेंस को तोड़ने या जोड़ने में सक्षम होते हैं। ज्यादातर एंजाइम के उलट, वे प्रोटीन से नहीं, बल्कि RNA से बने होते हैं, जिससे पता चलता है कि RNA जेनेटिक मटीरियल और कैटेलिस्ट दोनों के तौर पर काम कर सकता है।

राइबोजाइम टेक्नोलॉजी इन गुणों का इस्तेमाल जीन रेगुलेशन, इलाज और मॉलिक्यूलर बायोलॉजी एप्लीकेशन के लिए करती है।

I. राइबोजाइम के प्रकार

ओरिजिन और मैकेनिज्म के आधार पर बांटा जाता है :

1 प्राकृतिक राइबोजाइम

- कोशिकाओं और वायरस में पाया जाता है
- उदाहरण:
 1. हैमरहेड राइबोजाइम – खास RNA सीक्वेंस को तोड़ते हैं; प्लांट वायरोइड्स में पाए जाते हैं
 2. हेयरपिन राइबोजाइम – सैटेलाइट RNAs में खुद से टूटने वाला RNA
 3. हेपेटाइटिस डेल्टा वायरस (HDV) राइबोजाइम – वायरल रेप्लीकेशन में सेल्फ-क्लीवेज
 4. गुप I और इंट्रॉन – बैक्टीरिया, माइटोकॉन्ड्रिया और क्लोरोप्लास्ट में RNA स्प्लिसिंग को कैटलाइज़ करते हैं
 5. RNase P RNA – tRNA प्रीकर्सर प्रोसेसिंग को उत्प्रेरित करता है

2 इंजीनियर्ड या सिंथेटिक राइबोजाइम

- खास mRNAs को टारगेट करने के लिए डिज़ाइन किया गया
- प्रकार:
 1. हैमरहेड राइबोजाइम - छोटे, इन विट्रो या इन विवो में विशिष्ट अनुक्रमों को तोड़ने के लिए डिज़ाइन किए गए
 2. हेयरपिन राइबोजाइम - जीन साइलेंसिंग के लिए इंजीनियर्ड
 3. राइबोजाइम-एंटीबॉडी संयुग्म - लक्षित डिलीवरी

II. स्ट्रक्चर और मैकेनिज्म

1 संरचना

- राइबोजाइम के दो मुख्य भाग होते हैं:
 1. कैटेलिटिक कोर → कैटेलिसिस के लिए जिम्मेदार कंजर्व्ड न्यूक्लियोटाइड
 2. रिकग्निशन आर्म्स → कॉम्प्लिमेंट्री सीक्वेंस टारगेट RNA से जुड़ते हैं (जैसे "गाइड" रीजन)
- 3D फोल्डिंग बहुत ज़रूरी है; कैटेलिटिक एक्टिविटी सही RNA सेकेंडरी और टर्शियरी स्ट्रक्चर पर निर्भर करती है।

2 उत्प्रेरक तंत्र

- RNA क्लीवेज रिएक्शन में फॉस्फोडाइएस्टर बॉन्ड पर न्यूक्लियोफिलिक अटैक होता है :
 - अक्सर राइबोज के 2'-OH के आस्पास के फॉस्फेट पर हमला करने से होता है
- प्रतिक्रियाएं:
 1. लक्ष्य आरएनए का साइट-विशिष्ट विभाजन
 2. बंधन (कुछ राइबोजाइम में)
सीक्वेंस स्पेसिफिसिटी रिकग्निशन आर्म्स और टारगेट RNA के बीच बेस-पेयरिंग से तय होती है।

III. राइबोजाइम टेक्नोलॉजी के फायदे

1. उच्च विशिष्टता
 - रिकग्निशन आर्म्स खास mRNA सीक्वेंस को टारगेट कर सकते हैं
2. बहुमुखी तंत्र
 - RNA को विभाजित या लिगेट कर सकता है
3. जीन विनियमन
 - DNA को प्रभावित किए बिना हानिकारक जीन के एक्सप्रेशन को कम करता है
4. चिकित्सीय क्षमता
 - वायरल RNAs (HIV, HCV) या ऑन्कोजीन को रोक सकता है
5. अनुसंधान उपकरण
 - जीन अभिव्यक्ति के कार्यात्मक अध्ययन

- mRNA का सशर्त नॉकआउट

IV. राइबोजाइम टेक्नोलॉजी के एप्लीकेशन

1 चिकित्सीय अनुप्रयोग

- एंटीवायरल थेरेपी
 - हैमरहेड राइबोजाइम HIV RNA को टारगेट करते हैं → रेप्लिकेशन को ब्लॉक करते हैं
 - HCV, इन्फ्लूएंजा, SARS-CoV-2 RNA को लक्षित करें
- कैंसर चिकित्सा
 - राइबोजाइम ऑन्कोजीन (जैसे, c-myc, ras) के mRNAs को काटते हैं → ट्यूमर की ग्रोथ को रोकते हैं
- आनुवंशिक रोग चिकित्सा
 - जेनेटिक बीमारियों (जैसे, β -थैलेसीमिया) में म्यूटेड एलील को टारगेट करें

2 आणविक जीव विज्ञान और अनुसंधान उपकरण

- जीन फ्रंक्शन के अध्ययन के लिए जीन साइलेंसिंग
- कोशिकाओं में प्रोटीन अभिव्यक्ति का सशर्त विनियमन
- आरएनए संरचनाओं का कार्यात्मक मानचित्रण

3 अंशेषित जीव विज्ञान

- इंजीनियर्ड राइबोजाइम RNA स्विच या सेंसर के रूप में काम करते हैं
- उदाहरण: जेनेटिक सर्किट के रूप में लिगैंड-डिपेंडेंट राइबोजाइम

4 नैदानिक अनुप्रयोग

- RNA का पता लगाने के लिए रिपोर्टर के साथ राइबोजाइम का जोड़ा जाना
- वायरल आरएनए का अत्यधिक संवेदनशील पता लगाना

V. सिंथेटिक राइबोजाइम का डिज़ाइन

मुख्य चरण:

1. लक्ष्य चयन
 - mRNA का एक्सेसिबल, सिंगल-स्ट्रैंडेड रीजन चुनें
2. मान्यता हथियार
 - लक्ष्य आरएनए के पूरक 6–12 न्यूक्लियोटाइड
3. उत्प्रेरक कोर
 - दरार गतिविधि के लिए संरक्षित अनुक्रम बनाए रखता है

4. वितरण विधियाँ

- प्लास्मिड वेक्टर, वायरल वेक्टर, नैनोपार्टिकल, या डायरेक्ट RNA ट्रांसफेक्शन

उदाहरण: HIV टैट/रेव mRNA को टारगेट करने वाला हैमरहेड राइबोजाइम

VI. सीमाएं और चुनौतियां

1. आरएनए अस्थिरता
 - RNases राइबोजाइम को खराब करते हैं → इन विवो में एफिशिएंसी कम करते हैं
 2. डिलीवरी संबंधी समस्याएं
 - कुशल इंट्रासेल्युलर डिलीवरी चुनौतीपूर्ण है
 3. लक्ष्य से हटकर प्रभाव
 - नॉन-स्पेसिफिक बाइंडिंग से अनचाहा क्लीवेज हो सकता है
 4. रोग प्रतिरोधक क्षमता का पता लगना
 - RNA मॉलिक्यूल जन्मजात इम्यूनिटी को ट्रिगर कर सकते हैं
 5. उत्प्रेरक दक्षता
 - सिंथेटिक राइबोजाइम अक्सर प्रोटीन एंजाइम से कम एक्टिव होते हैं
 6. सेलुलर आरएनए के साथ प्रतिस्पर्धा
 - एंडोजेनस RNA और RNA-बाइंडिंग प्रोटीन राइबोजाइम एक्टिविटी को रोक सकते हैं
-

VII. राइबोजाइम की क्षमता को बेहतर बनाने की रणनीतियाँ

1. रासायनिक संशोधन
 - 2'-O-मिथाइल, फॉस्फोरोथियोएट लिंकेज → स्टेबिलिटी बढ़ाते हैं
 2. वेक्टर-आधारित अभिव्यक्ति
 - कोशिकाओं में लगातार राइबोजाइम उत्पादन के लिए प्लास्मिड या वायरल वेक्टर
 3. अनुकूलित तह
 - कैटेलिटिक एक्टिविटी को बेहतर बनाने के लिए RNA सेकेंडरी स्ट्रक्चर को डिज़ाइन करना
 4. लक्ष्य पहुंच मानचित्रण
 - mRNA के सेकेंडरी स्ट्रक्चर से मुक्त क्षेत्रों का चयन करें
-

VIII. रिसर्च और थेरेपी में राइबोजाइम के इस्तेमाल के उदाहरण

| लक्ष्य | राइबोजाइम प्रकार | आवेदन | परिणाम |
|---------------------------------------|------------------|---|--------|
| एचआईवी टैट/रेव एमआरएनए हथौड़ा का सिरा | | एंटीवायरल थेरेपी वायरल प्रतिकृति का निषेध | |
| एचसीवी आरएनए | हथौड़ा का सिरा | एंटीवायरल थेरेपी वायरल प्रोटीन संश्लेषण में कमी | |

| लक्ष्य | राइबोजाइम प्रकार | आवेदन | परिणाम |
|------------------------------------|-------------------|----------------|-----------------------|
| सी-माइक एमआरएनए | बाल के लिये कांटा | कैंसर चिकित्सा | ट्यूमर वृद्धि अवरोध |
| β -ग्लोबिन उत्पारिवर्ती mRNA | हथौड़ा का सिरा | आनुवंशिक रोग | लक्षित एलील नॉकडाउन |
| सिंथेटिक आरएनए सेंसर | हैमरहेड राइबोजाइम | बायोसेंसर | लिगेंड-निर्भर सक्रियण |

5.2 यूकेरियोट्स में जीन एक्सप्रेशन का कंट्रोल:

जीन एक्सप्रेशन एक बहुत ज़्यादा रेगुलेटेड, मल्टी-लेवल प्रोसेस है। प्रोकैरियोट्स के उलट, यूकेरियोटिक जीन रेगुलेशन ज़्यादा कॉम्प्लेक्स होता है क्योंकि:

- न्यूक्लियस की मौजूदगी (ट्रांसक्रिप्शन और ट्रांसलेशन का स्थानिक अलगाव)
- क्रोमेटिन संरचना (हिस्टोन के चारों ओर लिपटा हुआ DNA)
- विनियमन के कई स्तर : ट्रांसक्रिप्शनल, पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल, ट्रांसलेशनल और पोस्ट-ट्रांसलेशनल

महत्व:

- कोशिका-प्रकार विशिष्ट अभिव्यक्ति सुनिश्चित करता है
- पर्यावरण के संकेतों पर प्रतिक्रिया करने की अनुमति देता है
- विकास, विभेदन और मेटाबोलिज्म को नियंत्रित करता है

I. जीन एक्सप्रेशन कंट्रोल के लेवल

1. ट्रांसक्रिप्शनल कंट्रोल – सबसे ज़्यादा एनर्जी-एफ़िशिएंट
2. पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल कंट्रोल – mRNA प्रोसेसिंग, स्प्लिसिंग, स्टेबिलिटी
3. ट्रांसलेशनल कंट्रोल – राइबोसोम भर्ती या दक्षता का विनियमन
4. अनुवादोत्तर नियंत्रण – प्रोटीन संशोधन, स्थानीयकरण, या विघटन

II. ट्रांसक्रिप्शनल कंट्रोल

1 क्रोमेटिन रीमॉडलिंग

- यूकेरियोट्स में DNA हिस्टोन के चारों ओर लिपटा होता है और न्यूक्लियोसोम बनाता है → एक्सेसिबिलिटी को रेगुलेट करता है
- तंत्र:
 1. हिस्टोन एसिटिलेशन (HATs) → क्रोमेटिन को ढीला करता है → ट्रांसक्रिप्शन एक्टिवेट होता है
 2. हिस्टोन डीएसिटिलेशन (HDACs) → क्रोमेटिन को कंडेंस करता है → ट्रांसक्रिप्शन दबा दिया जाता है

3. हिस्टोन मिथाइलेशन → कॉन्टेक्ट-डिपेंडेंट एक्टिवेशन या रिप्रेसन
 4. ATP-डिपेंडेंट क्रोमेटिन रीमॉडलिंग कॉम्प्लेक्स (SWI/SNF, ISWI) → न्यूक्लियोसोम को रिपोज़िशन करें
- उदाहरण: हीट शॉक जीन के एक्टिवेशन में प्रमोटर पर न्यूक्लियोसोम डिस्प्लेसमेंट शामिल होता है
-

2 डीएनए मिथाइलेशन

- साइटोसिन में मिथाइल ग्रुप का जुड़ना → ट्रांसक्रिप्शन रिप्रेसन
 - भूमिकाएँ:
 - एक्स-गुणसूत्र निष्क्रियता (खुराक क्षतिपूर्ति)
 - जीनोमिक छाप
 - ट्रांसपोज़ेबल तत्वों का साइलेंसिंग
-

3 प्रमोटर और एन्हांसर विनियमन

- कोर प्रमोटर : RNA पॉलीमरेज़ II बाइंडिंग साइट (TATA बॉक्स, Inr)
- प्रॉक्सिमल प्रमोटर एलिमेंट्स : खास ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर्स (Sp1, NF-κB) के लिए बाइंडिंग साइट्स
- एन्हांसर/साइलेंसर : डिस्टल हो सकते हैं ; एक्टिवेटर या रिप्रेसर को बांध सकते हैं → ट्रांसक्रिप्शन को मॉड्यूलेट कर सकते हैं
- मीडिएटर कॉम्प्लेक्स : एक्टिवेटर/रिप्रेसर और RNA पॉलीमरेज़ II को जोड़ता है

उदाहरण: β-ग्लोबिन जीन एन्हांसर एरिथ्रोइड सेल्स में टिशू-स्पेसिफिक एक्सप्रेशन को रेगुलेट करता है

4 प्रतिलेखन कारक (TFs)

- प्रोटीन जो DNA को बांधकर ट्रांसक्रिप्शन को एक्टिवेट या दबाते हैं
 - प्रकार:
 1. सामान्य TFs → सभी ट्रांसक्रिप्शन के लिए ज़रूरी (TFIID, TFIIB, TFIIF)
 2. खास TFs → सिग्नल के जवाब में खास जीन को रेगुलेट करते हैं (p53, NF-κB, HIF-1)
 - एक्टिवेटर (ट्रांसक्रिप्शन को बेहतर बनाना) या रिप्रेसर (ट्रांसक्रिप्शन को शांत करना) हो सकते हैं
-

5 एपिजेनेटिक विनियमन

- DNA अनुक्रम को बदले बिना जीन अभिव्यक्ति में वंशानुगत परिवर्तन
- मैकेनिज्म: DNA मिथाइलेशन, हिस्टोन मॉडिफिकेशन, क्रोमेटिन रीमॉडलिंग
- उदाहरण: X-क्रोमोसोम इनएक्टिवेशन, इम्प्रिंटिंग, डेवलपमेंटल जीन्स की लॉन्ग-टर्म साइलेंसिंग

III. पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल कंट्रोल

1. आरएनए प्रसंस्करण
 - 5' कैपिंग → mRNA की सुरक्षा करता है और राइबोसोम बाइंडिंग में मदद करता है
 - 3' पॉलीएडेनिलेशन → mRNA स्थिरता बढ़ाता है
 - स्प्लिसिंग → अल्टरनेटिव स्प्लिसिंग से कई प्रोटीन आइसोफॉर्म बनते हैं
2. mRNA परिवहन और स्थानीयकरण
 - न्यूक्लियस से एक्सपोर्ट किया गया mRNA → साइटोप्लाज्म
 - लोकलाइज़ेशन खास जगहों (न्यूरोनल डेंड्राइट्स, ऊसाइट्स) पर प्रोटीन सिंथेसिस पक्का करता है।
3. mRNA स्थिरता
 - 3' UTR में AU-रिच एलिमेंट्स (AREs) द्वारा निर्धारित
 - डिग्रेडेशन के रास्ते: एक्सोसोम-मीडिएटेड 3'→5' डिके, डिक्पिंग/5'→3' डिके, नॉनसेंस-मीडिएटेड डिके (NMD)
4. आरएनए संपादन
 - mRNA के न्यूक्लियोटाइड सीक्वेंस को बदलता है → कोडॉन या स्प्लिसिंग को बदलता है
 - उदाहरण: ApoB mRNA एडिटिंग → ApoB48 बनाम ApoB100 प्रोटीन आइसोफॉर्म
5. आरएनए हस्तक्षेप (आरएनएआई)
 - miRNAs कॉम्प्लिमेंट्री mRNAs से जुड़ते हैं → ट्रांसलेशनल रिप्रेशन या डिग्रेडेशन
 - siRNAs → पूरी तरह से पूरक → mRNA दरार

IV. अनुवाद नियंत्रण

- प्रोटीन संश्लेषण की दक्षता को नियंत्रित करता है
- तंत्र:
 1. 5' UTR संरचनाएं → राइबोसोम स्कैनिंग को रोकती हैं
 2. अपस्ट्रीम ORFs (uORFs) → स्ट्रेस में ट्रांसलेशन को रेगुलेट करते हैं (जैसे, ATF4 mRNA)
 3. miRNA बाइंडिंग → ट्रांसलेशन को रोकता है
 4. eIF2α फॉस्फोराइलेशन → तनाव के दौरान ग्लोबल ट्रांसलेशनल रिप्रेशन

V. अनुवाद-पश्चात नियंत्रण

- प्रोटीन एक्टिविटी, लोकलाइज़ेशन या स्टेबिलिटी को रेगुलेट करता है
- तंत्र:
 1. सहसंयोजक संशोधन: फॉस्फोरिलेशन, एसिटिलेशन, यूबिक्विटिनेशन, सुमोयलेशन
 2. प्रोटियोलिटिक क्लीवेज: प्रीकर्सर प्रोटीन का एक्टिवेशन या डिग्रेडेशन
 3. प्रोटीन फोल्डिंग और असेंबली: चैपरोन सही बनावट सुनिश्चित करते हैं

4. **सबसेल्युलर लोकलाइज़ेशन:** न्यूक्लियस, माइटोकॉन्ड्रिया, ER, या प्लाज़्मा मेम्ब्रेन को टारगेट करना

उदाहरण:

- DNA डैमेज के तहत फॉस्फोराइलेशन द्वारा p53 को स्टेबल किया गया
- सेल साइकिल रेगुलेशन के लिए यूबिक्विटिन-प्रोटियासोम पाथवे के ज़रिए साइक्लिन का विघटन

VI. कोऑर्डिनेटेड और ग्लोबल रेगुलेशन

1. **सिग्नल ट्रांसडक्शन मार्ग**

- एनवायरनमेंटल या हार्मोनल सिग्नल → TFs को एक्टिवेट करते हैं → जीन एक्सप्रेशन में बदलाव
- उदाहरण: इंसुलिन सिग्नलिंग → ग्लूकोज लेने वाले जीन को एक्टिवेट करता है

2. **विकासात्मक विनियमन**

- जीन का क्रमिक सक्रियण/दमन → विभेदन
- उदाहरण: Hox जीन क्लस्टर → एंटीरियर-पोस्टीरियर बॉडी पैटर्निंग

3. **तनाव प्रतिक्रिया**

- हीट शॉक, हाइपोक्सिया, पोषक तत्वों की कमी → सेलेक्टिव जीन एक्सप्रेशन
- उदाहरण: HIF-1 कम ऑक्सीजन में एंजियोजेनेसिस के लिए जीन को एक्टिवेट करता है

VII. यूकेरियोट्स में जीन रेगुलेशन के उदाहरण

| जीन/प्रणाली | विनियमन स्तर | तंत्र | नोट्स |
|---------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|
| β ग्लोबिन | ट्रांसक्रिप्शनल | एन्हांसर-प्रमोटर, TFs | ऊतक-विशिष्ट, विकासात्मक |
| एक्स गुणसूत्र | एपिजेनेटिक | Xist RNA, DNA मिथाइलेशन | खुराक मुआवजा |
| हीट शॉक प्रोटीन | ट्रांसक्रिप्शनल | HSF1 का HSE से बंधन | तीव्र तनाव प्रतिक्रिया |
| फेरिटिन mRNA | अनुवादकीय | IRP, IRE को बांधता है | लौह-निर्भर विनियमन |
| miRNA-मध्यस्थता मौन | पोस्ट-ट्रांसक्रिप्शनल | miRNA 3' UTR से जुड़ता है | विकास, तनाव, मेटाबॉलिज्म |

एन्हांसर

एन्हांसर सिस-एक्टिंग DNA सीक्वेंस होते हैं जो खास जीन के ट्रांसक्रिप्शन को बढ़ाते हैं। प्रमोटर के उलट, वे जीन के रिलेटिव अपने ओरिएंटेशन, दूरी या पोजीशन से अलग होकर काम कर सकते हैं, जिसमें अपस्ट्रीम, डाउनस्ट्रीम या इंट्रॉन के अंदर भी शामिल है।

प्रमुख विशेषताएँ:

- ट्रांसक्रिप्शनल दक्षता बढ़ाएँ
- ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर (TFs) और कोफैक्टर की बाइंडिंग के जरिए काम करते हैं
- एक ही जीनोमिक नेबरहुड में कई जीन को रेगुलेट कर सकता है
- अक्सर टिशू-स्पेसिफिक या डेवलपमेंटल रेगुलेशन में शामिल होता है

I. एनहांसर की संरचनात्मक विशेषताएं

1. डीएनए अनुक्रम
 - आमतौर पर 50–1500 बीपी लंबा
 - ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर बाइंडिंग साइट्स (TFBS) के क्लस्टर होते हैं
 - ज़रूरी जीन के लिए अक्सर अलग-अलग प्रजातियों में बहुत ज़्यादा संरक्षित
2. स्थिति और अभिविन्यास
 - अपस्ट्रीम, डाउनस्ट्रीम या इंद्रॉन के अंदर काम कर सकता है
 - ओरिएंटेशन-इंडिपेंडेंट → उल्टा होने पर भी काम कर सकता है
3. मॉड्यूलर प्रकृति
 - कई एनहांसर (मॉड्यूल) टेम्पोरल, स्पेशल या कंडीशनल एक्सप्रेसन को रेगुलेट करते हैं
 - उदाहरण: β -ग्लोबिन जीन क्लस्टर में एम्ब्रियोनिक, फीटल और एडल्ट एक्सप्रेसन के लिए अलग-अलग एनहांसर होते हैं

II. एनहांसर फंक्शन का मॉलिक्यूलर मैकेनिज्म

एनहांसर प्रमोटर पर ट्रांसक्रिप्शन मशीनरी की असेंबली को आसान बनाकर ट्रांसक्रिप्शन को बढ़ाते हैं।

चरणबद्ध तंत्र:

1. प्रतिलेखन कारक बंधन
 - स्पेसिफिक एक्टिवेटर्स एनहांसर पर TFBS को बांधते हैं
 - उदाहरण: NF- κ B, SP1, HNF, OCT
2. कोएक्टिवेटर भर्ती
 - एनहांसर-बाउंड TFs कोएक्टिवेटर्स को रिक्रूट करते हैं (जैसे, मीडिएटर कॉम्प्लेक्स, CBP/p300)
 - कोएक्टिवेटर्स ब्रिज एनहांसर और प्रमोटर-बाउंड RNA पॉलीमरेज़ II
3. क्रोमेटिन रीमॉडलिंग
 - कोएक्टिवेटर्स में अक्सर हिस्टोन एसिटाइलट्रांसफेरेज़ (HAT) एक्टिविटी होती है
 - हिस्टोन एसिटिलेशन → ओपन क्रोमेटिन → ट्रांसक्रिप्शन-रेडी स्टेट की ओर ले जाता है
4. डीएनए लूपिंग
 - क्रोमेटिन लूप बनाता है, जिससे एनहांसर प्रमोटर के पास आ जाते हैं।
 - कोहेसिन, CTCF, और मीडिएटर द्वारा मध्यस्थता
5. प्रतिलेखन आरंभ

- RNA पॉलीमरेज़ II और जनरल ट्रांसक्रिप्शन फ़ैक्टर प्रमोटर पर इकट्ठा होते हैं
 - एन्हांसर ट्रांसक्रिप्शन शुरू करने की फ्रीक्वेंसी बढ़ाता है
-

III. एनहांसर के प्रकार

1. **संविधानिक (हाउसकीपिंग) संवर्धक**
 - अधिकांश कोशिकाओं में व्यक्त जीन पर कार्य करें
 - ट्रांसक्रिप्शन का बेसल लेवल दें
 2. **ऊतक-विशिष्ट प्रवर्धक**
 - केवल विशेष ऊतकों में सक्रिय
 - उदाहरण: लिवर में एक्टिव एल्ब्यूमिन एन्हांसर
 - अक्सर विकास के लिए ज़रूरी जीन को रेगुलेट करते हैं
 3. **विकासात्मक या अस्थायी संवर्धक**
 - विकास के विशिष्ट चरणों में सक्रिय
 - उदाहरण: β -ग्लोबिन लोकस कंट्रोल रीजन (LCR) फीटल बनाम एडल्ट ग्लोबिन को रेगुलेट करता है
 4. **सुपर-एन्हांसर्स**
 - बहुत ज़्यादा ट्रांसक्रिप्शनल एक्टिविटी वाले एन्हांसर के क्लस्टर
 - कोशिका पहचान जीन को विनियमित करें
 - उदाहरण: प्लुरिपोटेंसी जीन को कंट्रोल करने वाले सुपर-एनहांसर (Oct4, Sox2, Nanog)
 5. **साइलेंसर जैसे एनहांसर**
 - कुछ एन्हांसर कुछ खास कॉन्टेक्ट में ट्रांसक्रिप्शन को दबा सकते हैं ("कॉन्टेक्ट-डिपेंडेंट")
-

IV. एन्हांसर-प्रमोटर इंटरैक्शन

- एनहांसर DNA लूपिंग के ज़रिए प्रमोटर के साथ इंटरैक्ट करते हैं
 - कोहेसिन, मीडिएटर कॉम्प्लेक्स और क्रोमेटिन आर्किटेक्चरल प्रोटीन से लूपिंग आसान हो जाती है
 - एन्हांसर फंक्शन **मॉड्यूलर है** : कई एन्हांसर एक प्रमोटर को मिलकर रेगुलेट कर सकते हैं
 - एन्हांसर एक्टिविटी एपिजेनेटिक मार्क्स से प्रभावित हो सकती है :
 - H3K27ac \rightarrow सक्रिय एन्हांसर
 - H3K4me1 \rightarrow तैयार या तैयार एन्हांसर
 - DNA मिथाइलेशन \rightarrow निष्क्रिय एन्हांसर
-

V. एन्हांसर रेगुलेशन

1. **प्रतिलेखन के कारक**
 - बाइंड एनहांसर \rightarrow रिक्लूट कोएक्टिवेटर्स

- उदाहरण: MyoD मांसपेशियों के लिए खास एनहांसर को बांधता है
- 2. **क्रोमेटिन संशोधन**
 - हिस्टोन एसिटिलेशन → एक्टिव एनहांसर
 - हिस्टोन मिथाइलेशन → एक्टिवेशन या रिप्रेसन, कॉन्टेक्ट पर निर्भर करता है
- 3. **गैर-कोडिंग आरएनए (eRNAs)**
 - एनहांसर अक्सर **एनहांसर RNAs (eRNAs)** में ट्रांसक्राइब हो जाते हैं
 - eRNAs **एनहांसर-प्रमोटर लूपिंग को आसान बना सकते हैं** या ट्रांसक्रिप्शन कॉम्प्लेक्स को स्थिर कर सकते हैं
- 4. **सिग्नल-निर्भर विनियमन**
 - एनहांसर हॉर्मोन, ग्रोथ फैक्टर या स्ट्रेस पर रिस्पॉन्ड करते हैं
 - उदाहरण: ग्लूकोकॉर्टिकॉइड रिसेप्टर ग्लूकोकॉर्टिकॉइड रिस्पॉन्स एलिमेंट्स (एनहांसर) को बांधता है → टारगेट जीन को एक्टिवेट करता है

VI. एनहांसर का अध्ययन करने के तरीके

1. **रिपोर्टर परख**
 - मिनिमल प्रमोटर और रिपोर्टर जीन (जैसे, ल्यूसिफेरेज़) के अपस्ट्रीम क्लोन एनहांसर
2. **क्रोमेटिन इम्यूनोप्रीसिपिटेशन (ChIP)**
 - एनहांसर क्षेत्रों में TF या हिस्टोन मॉडिफिकेशन बाइंडिंग का पता लगाएं
3. **3C/Hi-C और संबंधित विधियाँ**
 - क्रोमेटिन लूपिंग और एनहांसर-प्रमोटर इंटरैक्शन का पता लगाएं
4. **CRISPR-आधारित स्क्रीन**
 - फंक्शन को टेस्ट करने के लिए एनहांसर को हटाना या बदलना
5. **ईआरएनए प्रोफाइलिंग**
 - एनहांसर RNA ट्रांसक्रिप्शन के ज़रिए एक्टिव एनहांसर का पता लगाएं

VII. जैविक महत्व

1. **ऊतक-विशिष्ट जीन अभिव्यक्ति**
 - एनहांसर यह तय करते हैं कि **जीन कहाँ और कब एक्सप्रेस होता है**
2. **विकास और विभेदीकरण**
 - विकासात्मक जीन की स्थानिक और लौकिक अभिव्यक्ति को नियंत्रित करें
3. **बाहरी संकेतों पर प्रतिक्रिया**
 - हार्मोन, तनाव या ग्रोथ फैक्टर एनहांसर एक्टिविटी को प्रभावित करते हैं
4. **रोग संघ**
 - एनहांसर में म्यूटेशन → जीन का गलत एक्सप्रेसन → बीमारी
 - उदाहरण:
 - अंगों की खराबी → सोनिक हेजहॉग (SHH) एनहांसर में म्यूटेशन

- कैंसर → सुपर-एनहांसर एम्प्लीफिकेशन ऑन्कोजीन ओवरएक्सप्रेशन को बढ़ाता है

VIII. एनहांसर के उदाहरण

| जीन/प्रणाली | एनहांसर प्रकार | समारोह |
|-----------------------|------------------------|---|
| β -ग्लोबिन लोकस | विकासात्मक/ऊतक विशिष्ट | भ्रूण/वयस्क ग्लोबिन अभिव्यक्ति को नियंत्रित करता है |
| एल्बुमिन जीन | जिगर विशेष | ऊतक-विशिष्ट जीन अभिव्यक्ति |
| Oct4, Sox2, Nanog | सुपर-एनहांसर | स्टेम कोशिकाओं में बहुलता बनाए रखता है |
| श | अंग-विशिष्ट वर्धक | अंग विकास को नियंत्रित करता है |
| मायोडी | मांसपेशी-विशिष्ट वर्धक | मांसपेशी जीन अभिव्यक्ति को सक्रिय करता है |

क्रोमेटिन रीमॉडलिंग

क्रोमेटिन रीमॉडलिंग का मतलब है क्रोमेटिन स्ट्रक्चर में डायनामिक बदलाव, ताकि DNA की ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर्स और ट्रांसक्रिप्शनल मशीनरी तक पहुंच को रेगुलेट किया जा सके।

यूकेरियोट्स में, DNA हिस्टोन प्रोटीन के चारों ओर लिपटा होता है जिससे न्यूक्लियोसोम बनते हैं, जो DNA तक पहुंच को रोक सकते हैं। क्रोमेटिन रीमॉडलिंग न्यूक्लियोसोम की पोजिशनिंग या हिस्टोन कंपोजिशन को बदलकर जीन एक्टिवेशन या रिप्रेशन को मुमकिन बनाता है।

महत्वपूर्ण कार्यों:

- जीन अभिव्यक्ति को नियंत्रित करता है
- DNA प्रतिकृति और मरम्मत को नियंत्रित करता है
- सेल साइकिल के दौरान क्रोमेटिन कंडेंसेशन और डीकंडेंसेशन को आसान बनाता है
- डेवलपमेंट, डिफरेंशिएशन और एनवायरनमेंटल सिग्नल पर रिस्पॉन्स में भूमिका निभाता है

I. क्रोमेटिन की संरचना

1. न्यूक्लियोसोम : DNA (~147 bp) हिस्टोन ऑक्टेमर (2 × H2A, H2B, H3, H4) के चारों ओर लिपटा हुआ
2. लिंकर DNA : न्यूक्लियोसोम के बीच छोटा DNA, जो H1 हिस्टोन से बंधा होता है
3. क्रोमेटिन स्टेट्स :
 - यूक्रोमेटिन : खुला, ट्रांसक्रिप्शनल रूप से सक्रिय
 - हेटेरोक्रोमेटिन : संघनित, ट्रांसक्रिप्शनल रूप से मौन

क्रोमेटिन रिमाँडलिंग क्रोमेटिन को एक्टिव और इनएक्टिव स्टेट के बीच बदलता है।

II. क्रोमेटिन रिमाँडलिंग के तरीके

क्रोमेटिन रिमाँडलिंग दो मुख्य तरीकों से होती है :

1. ATP-निर्भर क्रोमेटिन रिमाँडलिंग

- न्यूक्लियोसोम को फिर से लगाने, बाहर निकालने या फिर से बनाने के लिए **ATP हाइड्रोलिसिस** का इस्तेमाल करता है
- **मुख्य रिमाँडलिंग कॉम्प्लेक्स :**
 1. **SWI/SNF** फ़ैमिली – न्यूक्लियोसोम को स्लाइड या बाहर निकालता है, ट्रांसक्रिप्शन शुरू करने में मदद करता है
 2. **ISWI** फ़ैमिली – न्यूक्लियोसोम स्पेसिंग बनाए रखती है, जो रिप्रेशन या एक्टिवेशन में शामिल होती है
 3. **CHD** फ़ैमिली – हिस्टोन मॉडिफिकेशन को पहचानता है, ट्रांसक्रिप्शन को रेगुलेट करता है
 4. **INO80** फ़ैमिली – हिस्टोन वेरिएंट का एक्सचेंज, DNA रिपेयर, ट्रांसक्रिप्शन

तंत्र:

- **न्यूक्लियोसोम स्लाइडिंग** → DNA के साथ न्यूक्लियोसोम को शिफ्ट करता है → प्रमोटर/एनहांसर को एक्सपोज़ करता है
- **न्यूक्लियोसोम इजेक्शन** → न्यूक्लियोसोम को हटाता है → रेगुलेटरी सीक्वेंस को दिखाता है
- **हिस्टोन वेरिएंट एक्सचेंज** → स्टैंडर्ड हिस्टोन को वेरिएंट से बदल देता है (जैसे, H2A.Z) → ट्रांसक्रिप्शन पर असर डालता है

2. अहसंयोजक हिस्टोन संशोधन

हिस्टोन पोस्ट-ट्रांसलेशनल मॉडिफिकेशन (PTMs) क्रोमेटिन एक्सेसिबिलिटी को बदलते हैं:

| परिवर्तन | एनजाइम | क्रोमेटिन पर प्रभाव |
|-------------------------------|--------------------------------------|---|
| एसिटिलीकरण (H3/H4) | HATs (हिस्टोन एसिट्टाइलट्रांसफेरेज़) | पॉजिटिव चार्ज को न्यूट्रलाइज़ करता है → क्रोमेटिन रिलैक्स होता है → ट्रांसक्रिप्शन एक्टिवेट होता है |
| deacetylation | एचडीएसी | क्रोमेटिन कंडेंसेशन → ट्रांसक्रिप्शन रिप्रेसड |
| मिथाइलेशन (H3K4, H3K27, H3K9) | एचएमटी (हिस्टोन मिथाइलट्रांसफेरेज़) | H3K4me → एक्टिवेशन; H3K9/H3K27me → रिप्रेशन |
| फास्फारिलीकरण | किनेसेस | DNA रिपेयर या कंडेंसेशन के दौरान क्रोमेटिन रिमाँडलिंग में शामिल |
| यूबिक्विटिनेशन | E3 लाइगेस | न्यूक्लियोसोम की स्टेबिलिटी को बदलता है; ट्रांसक्रिप्शन को एक्टिवेट या दबा सकता है |
| sumoylation | सूमो लिगेज | आमतौर पर ट्रांसक्रिप्शन को दबा देता है |

- ये संशोधन "हिस्टोन कोड" के रूप में कार्य करते हैं, क्रोमेटिन को फिर से तैयार करने के लिए विशिष्ट प्रभावक प्रोटीन (पाठकों) की भर्ती करते हैं।

III. क्रोमेटिन रीमॉडलिंग कॉम्प्लेक्स

1. **SWI/SNF कॉम्प्लेक्स**
 - बड़ा मल्टीप्रोटीन एटीपी-निर्भर परिसर
 - प्रमोटर/एन्हांसर पर न्यूक्लियोसोम को स्लाइड या बाहर निकालता है
 - उदाहरण: यीस्ट में HO और GAL जीन को एक्टिवेट करता है
2. **आईएसडब्ल्यूआई कॉम्प्लेक्स**
 - न्यूक्लियोसोम रिक्ति बनाए रखता है
 - रेप्लिकेशन के बाद क्रोमेटिन असेंबली में मदद करता है
3. **सीएचडी परिवार**
 - क्रोमोडोमेन्स के माध्यम से मिथाइलेटेड हिस्टोन्स को पहचानता है
 - जीन दमन और सक्रियण में शामिल
4. **INO80 और SWR1**
 - हिस्टोन वैरिएंट एक्सचेंज (उदाहरण के लिए, H2A.Z)
 - डीएनए की मरम्मत और प्रतिलेखन विनियमन

IV. फंक्शनल नतीजे

1. **जीन सक्रियण**
 - रीमॉडलिंग से प्रमोटर और एन्हांसर सामने आते हैं → RNA पॉलीमरेज़ II और TFs जुड़ते हैं
 - हिस्टोन एसिटिलेशन और न्यूक्लियोसोम निष्कासन ट्रांसक्रिप्शन को बढ़ाते हैं
2. **जीन दमन**
 - क्रोमेटिन कॉम्पैक्शन और डीएसिटिलेशन → इनएक्सेसिबल DNA → ट्रांसक्रिप्शन साइलेंस
3. **डीएनए प्रतिकृति और मरम्मत**
 - रीमॉडलर्स क्रोमेटिन खोलते हैं → रेप्लिकेशन मशीनरी और रिपेयर एंजाइम DNA तक पहुँचते हैं
4. **विकास और विभेदीकरण**
 - कोशिका-विशिष्ट रीमॉडलिंग → ऊतकविशिष्ट जीन अभिव्यक्ति
5. **पर्यावरणीय उत्तेजनाओं की प्रतिक्रिया**
 - स्ट्रेस, हार्मोन, या सिग्नलिंग मॉलिक्यूल → तेज़ी से ट्रांसक्रिप्शनल बदलावों के लिए क्रोमेटिन को रीमॉडल करें

V. ट्रांसक्रिप्शनल रेगुलेशन में क्रोमेटिन रीमॉडलिंग

ट्रांसक्रिप्शनल रेगुलेशन के चरण:

1. सिग्नल रिसेप्शन (हार्मोन, ग्रोथ फैक्टर, स्ट्रेस)
2. TFs और कोएक्टिवेटर्स को एन्हांसर/प्रमोटर में भर्ती करना
3. क्रोमेटिन रीमॉडलिंग कॉम्प्लेक्स (SWI/SNF, HATs) की भर्ती
4. हिस्टोन संशोधन (एसिटिलीकरण, मिथाइलीकरण)
5. न्यूक्लियोसोम रीपोजिशनिंग → प्रमोटर/एनहांसर एक्सपोज्ड
6. आरएनए पॉलीमरेज़ II भर्ती और प्रतिलेखन आरंभ

उदाहरण: हीट शॉक जीन के एक्टिवेशन में प्रमोटर पर **SWI/SNF-मीडिएटेड न्यूक्लियोसोम डिस्प्लेसमेंट** शामिल होता है।

VI. बीमारी में क्रोमेटिन रीमॉडलिंग

1. कैंसर
 - SWI/SNF सबयूनिट्स (BRG1, BRM) में म्यूटेशन → ट्यूमर सप्रेसर जीन का गलत रेगुलेशन
 - असामान्य हिस्टोन मॉडिफिकेशन → ऑन्कोजीन एक्टिवेशन
2. विकासात्मक विकार
 - CHD7 म्यूटेशन → चार्ज सिंड्रोम
3. तंत्रिका संबंधी विकार
 - HDAC मिसरेगुलेशन → कॉग्निटिव डिफेक्ट, न्यूरोडीजेनरेशन
4. चिकित्सीय लक्ष्यीकरण
 - कैंसर थेरेपी में इस्तेमाल होने वाले HDAC इन्हिबिटर (वोरिनोस्टैट)
 - ब्रोमोडोमेन इनहिबिटर (BET इनहिबिटर) एसिटाइल-लाइसिन रिडर्स को ब्लॉक करते हैं

VII. क्रोमेटिन रीमॉडलिंग की स्टडी करने के तरीके

1. DNase I हाइपरसेंसिटिविटी एसे → खुले क्रोमेटिन क्षेत्रों की पहचान करता है
2. ATAC-seq → एक्सेसिबल क्रोमेटिन की जीनोम-वाइड मैपिंग
3. CHIP-seq → हिस्टोन मॉडिफिकेशन और रीमॉडलर बाइंडिंग का पता लगाता है
4. MNase-seq → न्यूक्लियोसोम पोजिशनिंग को मैप करता है
5. लाइव-सेल इमेजिंग → क्रोमेटिन डायनामिक्स को देखता है

5.3 उत्परिवर्तन

उत्परिवर्तन

म्यूटेशन किसी जीव के DNA सीक्वेंस में एक परमानेंट बदलाव है। म्यूटेशन अपने आप हो सकते हैं या एनवायरनमेंटल फैक्टर्स से हो सकते हैं, और वे जेनेटिक वेरिएशन का आखिरी सोर्स हैं।

महत्व:

- विकास को गति देता है
- आनुवंशिक रोग पैदा कर सकता है
- जीन फ़ंक्शन और प्रोटीन स्ट्रक्चर को प्रभावित करता है

1. म्यूटेशन के प्रकार

उनके नेचर, साइज़ और असर के आधार पर कई तरह से बांटा जा सकता है।

1. आणविक प्रकृति पर आधारित

| प्रकार | विवरण | उदाहरण |
|------------------|-------------------------------------|--|
| प्वाइंट म्यूटेशन | एकल न्यूक्लियोटाइड का परिवर्तन | सिकल सेल एनीमिया (β -ग्लोबिन में GAG \rightarrow GTG) |
| प्रविष्टि | एक या अधिक न्यूक्लियोटाइड का योग | फ्रेमशिफ्ट उत्परिवर्तन |
| विलोपन | एक या अधिक न्यूक्लियोटाइड का नुकसान | ड्यूप्लिकेशन पेशी अपविकास |
| प्रतिस्थापन | एक बेस को दूसरे से बदलना | गलत अर्थ या बकवास उत्परिवर्तन |
| प्रतिलिपि | DNA का खंड दोहराया जाता है | चारकोट-मैरी-टूथ रोग |
| उलट देना | DNA का खंड उल्टा है | कुछ गुणसूत्र संबंधी विकार |
| अनुवादन | खंड दूसरे गुणसूत्र पर चला जाता है | क्रोनिक माइलॉयड ल्यूकेमिया (बीसीआर-एबीएल फ्यूजन) |

2. प्रोटीन पर प्रभाव के आधार पर

| प्रकार | विवरण | उदाहरण |
|---------------------|--|-------------------------------------|
| मौन उत्परिवर्तन | अमीनो एसिड में कोई परिवर्तन नहीं | पर्यायवाची कोडॉन |
| मिसेंस उत्परिवर्तन | एक अमीनो एसिड बदलता है | सिकल सेल एनीमिया (ग्लू के बजाय वैल) |
| बकवास उत्परिवर्तन | स्टॉप कोडॉन \rightarrow ट्रिप्टोफेन प्रोटीन का परिचय देता है | β -थैलेसीमिया |
| फ्रेम शिफ्ट मुतसिओन | प्रविष्टियाँ/विलोपन पठन फ्रेम को स्थानांतरित करते हैं | टे-सैक्स रोग |

3. झूल के आधार पर

1. सहज उत्परिवर्तन
 - DNA रेप्लिकेशन या रिपेयर के दौरान **नैचुरली** होता है
 - कारण: टॉटोमेरिक शिफ्ट, डीएमनेशन, डिप्यूरिनेशन
2. प्रेरित उत्परिवर्तन
 - उत्परिवर्तनों के कारण
 - केमिकल म्यूटाजेन: एल्काइलेटिंग एजेंट, बेस एनालॉग

- फिजिकल म्यूटाजेन: UV लाइट, X-रे, गामा किरणें
 - बायोलॉजिकल म्यूटेजन: ट्रांसपोसोन, वायरस
-

II. म्यूटेशन के मैकेनिज्म

1. डीएनए प्रतिकृति में त्रुटियाँ
 - DNA पॉलीमरेज़ गलत न्यूक्लियोटाइड को शामिल करता है
 - उदाहरण: टॉटोमेरिक शिफ्ट → बेस मिसपेयरिंग
 2. स्वतःस्फूर्त रासायनिक परिवर्तन
 - डिएमिनेशन : साइटोसिन → यूरेसिल → C:G → T:A
 - डिप्यूरिनेशन : प्यूरिन बेस का नुकसान → एबेसिक साइट
 3. उत्परिवर्तनों द्वारा डीएनए क्षति
 - UV रेडिएशन → थाइमिन डाइमर्स → रेप्लिकेशन एरर्स
 - एल्काइलेटिंग एजेंट → रेप्लिकेशन के दौरान मिसपेयरिंग
 - रिएक्टिव ऑक्सीजन स्पीशीज़ → बेस ऑक्सीडेशन (8-ऑक्सोगुआनिन)
 4. ट्रांसपोजेबल तत्व
 - मोबाइल DNA एलिमेंट जीन में घुस जाते हैं → कोडिंग सीक्वेंस को बिगाड़ देते हैं
 - उदाहरण: L1 रेट्रोट्रांसपोसोन इंसर्शन
 5. गुणसूत्र संबंधी असामान्यताएं
 - जीन की मात्रा या व्यवस्था को प्रभावित करने वाले बड़े पैमाने पर उत्परिवर्तन
 - उदाहरण: विलोपन, दोहराव, व्युत्क्रमण, स्थानांतरण
-

III. म्यूटेशन का पता लगाने के तरीके

1. फेनोटाइपिक पहचान
 - जीवों में बदले हुए लक्षणों को देखें
 - उदाहरण: ड्रोसोफिला आई कलर म्यूटेंट
 2. आणविक पहचान
 - डीएनए अनुक्रमण (सेंजर, एनजीएस)
 - पीसीआर-आधारित परख (एलील-विशिष्ट पीसीआर, क्यूपीसीआर)
 - प्रतिबंध खंड लंबाई बहुरूपता (RFLP)
 3. साइटोजेनेटिक विधियाँ
 - कैरियोटाइपिंग, FISH → क्रोमोसोमल म्यूटेशन का पता लगाना
 4. सूक्ष्मजीवों में रिपोर्टर परख
 - एम्स टेस्ट → केमिकल्स की म्यूटेजेनिसिटी का पता लगाता है
-

IV. म्यूटेशन के नतीजे

1. तटस्थ उत्परिवर्तन
 - फीनोटाइप पर कोई असर नहीं; जेनेटिक बदलाव के तौर पर जमा हो सकता है
 2. लाभकारी उत्परिवर्तन
 - फिटनेस बढ़ाता है; विकास को बढ़ावा देता है
 - उदाहरण: इंसानों में लैक्टोज़ परसिस्टेंस
 3. हानिकारक उत्परिवर्तन
 - जेनेटिक बीमारियाँ या कम फिटनेस का कारण बनता है
 - उदाहरण: सिस्टिक फाइब्रोसिस, सिकल सेल एनीमिया
 4. घातक उत्परिवर्तन
 - जीवित रहने या प्रजनन को रोकता है
 - उदाहरण: समयुग्मीय टे-सैक्स एलील
 5. सशर्त उत्परिवर्तन
 - खास हालात में एक्सप्रेस होता है (टेम्परेचर-सेंसिटिव म्यूटेंट)
-

V. म्यूटेशन रेट को प्रभावित करने वाले फैक्टर्स

1. आंतरिक कारक
 - DNA सीक्वेंस कॉन्टेक्ट (रिपीट, CpG आइलैंड्स)
 - प्रतिकृति निष्ठा
 - डीएनए मरम्मत दक्षता
 2. बाह्य कारक
 - विकिरण (यूवी, एक्स-रे, गामा)
 - रसायन (उत्परिवर्तजन, कार्सिनोजेन)
 - जैविक एजेंट (वायरस, ट्रांसपोसोन)
-

VI. म्यूटेशन को ठीक करने के लिए DNA रिपेयर मैकेनिज्म

1. प्रत्यक्ष मरम्मत
 - फोटोलाइज़ थाइमिन डिमर्स की मरम्मत करता है
 - एल्काइलट्रांसफेरेज़ एल्काइलेशन को उलट देते हैं
2. बेस एक्सिशन रिपेयर (BER)
 - छोटे, नॉन-हेलिक्स-डिस्टॉर्टिंग घावों (डीमिनेटेड या ऑक्सिडाइज्ड बेस) को ठीक करता है
3. न्यूक्लियोटाइड एक्सिशन रिपेयर (NER)
 - बड़े DNA घावों (UV-इंड्यूस्ड थाइमिन डाइमर्स) को हटाता है
4. बेस मरम्मत (एमएमआर)
 - रेप्लिकेशन एरर (बेस मिसमैच) को ठीक करता है
5. डबल-स्ट्रैंड ब्रेक मरम्मत

- समजातीय पुनर्संयोजन (सटीक)
- गैर-समरूप अंत संयोजन (त्रुटि-प्रवण)

VII. म्यूटेशन और इंसानी बीमारियाँ

| बीमारी | उत्परिवर्तन प्रकार | तंत्र |
|---|---|---|
| दरांती कोशिका अरक्तता बिंदु उत्परिवर्तन (मिससेंस) | | ग्लूटामेट → β -ग्लोबिन में Val |
| पुटीय तंतुशोथ | विलोपन ($\Delta F508$) | गलत तरीके से मुड़ा हुआ CFTR प्रोटीन |
| हंटिंगटन रोग | ट्राइन्यूक्लियोटाइड पुनरावृत्ति विस्तार | पॉलीग्लूटामाइन एकत्रीकरण |
| ऊचैन पेशी अपविकास | विलोपन | फ्रेमशिफ्ट → डिस्ट्रोफिन लॉस |
| कैंसर | विभिन्न उत्परिवर्तन | ऑन्कोजीन सक्रियण या ट्यूमर सप्रेसर हानि |

VIII. विकास में भूमिका

- उत्परिवर्तन आनुवंशिक विविधता प्रदान करते हैं
- फायदेमंद म्यूटेशन नेचुरल सिलेक्शन से चुने जाते हैं
- अनुकूलन, प्रजातिकरण और विविधता को बढ़ावा दें

उदाहरण: बैक्टीरिया में एंटीबायोटिक रेजिस्टेंस, टारगेट जीन में पॉइंट म्यूटेशन या म्यूटेटेड जीन के मिलने की वजह से होता है।

उत्परिवर्तन के प्रकार

म्यूटेशन DNA सीक्वेंस में एक परमानेंट बदलाव है। म्यूटेशन को इन आधारों पर बांटा जा सकता है:

1. आणविक प्रकृति (डीएनए अनुक्रम स्तर)
2. प्रोटीन पर प्रभाव
3. गुणसूत्र परिवर्तन
4. मूल

हर टाइप के खास मैकेनिज्म, उदाहरण और बायोलॉजिकल नतीजे होते हैं।

I. मॉलिक्यूलर (बेस-लेवल) म्यूटेशन

इनमें DNA लेवल पर न्यूक्लियोटाइड में बदलाव शामिल हैं।

1. पॉइंट म्यूटेशन

- **परिभाषा:** सिंगल न्यूक्लियोटाइड का बदलाव
- **प्रकार:**
 1. **ट्रांज़िशन:** प्यूरिन → प्यूरिन (A ↔ G) या पाइरीमिडीन → पाइरीमिडीन (C ↔ T)
 2. **ट्रांसवर्सन:** प्यूरिन ↔ पाइरीमिडीन (A/G ↔ C/T)
- **उदाहरण:**
 - सिकल सेल एनीमिया: β-ग्लोबिन जीन में A → T (Glu → Val)

2. प्रविष्टियाँ

- एक या अधिक न्यूक्लियोटाइड का योग
- **नतीजे:** अगर तीन के मल्टीपल में न हो तो अक्सर **फ्रेमशिफ्ट होता है**
- **उदाहरण:** CFTR ΔF508 म्यूटेशन (असल में 3-bp डिलीशन, लेकिन बड़े इंसरशन के लिए भी यही सिद्धांत लागू होता है)

3. विलोपन

- न्यूक्लियोटाइड की हानि
- **नतीजे:** फ्रेमशिफ्ट या रेगुलेटरी सीक्वेंस का नुकसान
- **उदाहरण:** ड्यूशन मस्कुलर डिस्ट्रॉफी (डिस्ट्रोफिन में एक्सॉन डिलीशन)

4. प्रतिस्थापन

- एक बेस को दूसरे से बदला गया
- **समानार्थी (मौन), गलत अर्थ, या बकवास** हो सकता है
- **उदाहरण:** नॉनसेंस म्यूटेशन के कारण होने वाला β-थैलेसीमिया

5. दोहराव

- DNA सेगमेंट कॉपी किया जाता है → जीन डोज़ बढ़ाता है
- **उदाहरण:** चारकोट-मैरी-टूथ बीमारी (PMP22 डुप्लीकेशन)

6. उलटा

- क्रोमोसोम के अंदर DNA का सेगमेंट पलटा जाता है
- आमतौर पर **जेनेटिक मटीरियल नहीं खोता**, लेकिन जीन्स में रुकावट डाल सकता है
- **उदाहरण:** हीमोफीलिया A (F8 जीन का उलटा होना)

7. स्थानांतरण

- खंड एक गैर-समरूप गुणसूत्र पर चला जाता है
 - **उदाहरण:** क्रोनिक माइलॉयड ल्यूकेमिया (BCR-ABL फ्यूजन, t(9;22))
-

II. प्रोटीन पर फंक्शनल असर

1. साइलेंट (समानार्थी) म्यूटेशन

- कोडॉन डिजनरेंसी के कारण अमीनो एसिड में कोई बदलाव नहीं होता है
- आमतौर पर तटस्थ
- उदाहरण: GAA → GAG (दोनों Glu के लिए कोड हैं)

2. मिसेंस म्यूटेशन

- एक अमीनो एसिड बदलता है → प्रोटीन फंक्शन बदल सकता है
- उदाहरण: सिकल सेल एनीमिया (β-ग्लोबिन में Glu → Val)

3. स्टॉप कोड उत्परिवर्तन

- एक स्टॉप कोडॉन पेश करता है → छोटा, नॉनफंक्शनल प्रोटीन
- उदाहरण: कुछ β-थैलेसीमिया एलील्स

4. फ्रेमशिफ्ट म्यूटेशन

- 3 के मल्टीपल में इंसर्शन या डिलीशन नहीं → रीडिंग फ्रेम बदलता है
- अक्सर गैर-कार्यात्मक प्रोटीन उत्पन्न करता है
- उदाहरण: टे-सैक्स रोग

III. क्रोमोसोमल म्यूटेशन

ये बड़े पैमाने पर होने वाले बदलाव हैं जो क्रोमोसोम के कुछ हिस्से या पूरे हिस्से पर असर डालते हैं।

| प्रकार | विवरण | परिणाम | उदाहरण |
|--------------|-----------------------------------|---|------------------------------|
| विलोपन | गुणसूत्र खंड की हानि | हेप्लोइन्सफिशिएंसी, घातक | Cri-du-chat (5p विलोपन) |
| प्रतिलिपि | खंड की अतिरिक्त प्रतिलिपि | जीन खुराक प्रभाव | चारकोट-मैरी-टूथ (PMP22) |
| उलट देना | खंड उलट गया | जीन को बाधित कर सकता है | हीमोफीलिया ए |
| अनुवादन | खंड दूसरे गुणसूत्र पर चला जाता है | जीन संलयन, कैंसर | सीएमएल (बीसीआर-एबीएल) |
| एन्वूप्लॉइडी | पूरे गुणसूत्र का लाभ/हानि | विकासात्मक विकार | डाउन सिंड्रोम (ट्राइसोमी 21) |
| बहुगुणता | गुणसूत्रों के पूरे सेट का लाभ | मनुष्यों में दुर्लभ, पौधों में आम त्रिगुणता | |

IV. मूल-आधारित वर्गीकरण

1. स्वतःस्फूर्त उत्परिवर्तन

- DNA रेप्लिकेशन या रिपेयर के दौरान नैचुरली होता है
- कारण: टॉटोमेरिक शिफ्ट, डीएमिनेशन, डिप्यूरिनेशन
- उदाहरण: साइटोसिन → यूरेसिल डीएमिनेशन

2. प्रेरित उत्परिवर्तन

- बाहरी उत्परिवर्तजनों के कारण
- केमिकल म्यूटाजेन: एल्काइलेटिंग एजेंट, बेस एनालाॅग, इंटरकैलेटिंग एजेंट
- फिजिकल म्यूटाजेन: UV लाइट, X-रे, गामा किरणें
- बायोलॉजिकल म्यूटाजेन: ट्रांसपोसोन, वायरस

V. म्यूटेशन के खास तरह

1. सशर्त उत्परिवर्तन
 - फेनोटाइप केवल कुछ स्थितियों में ही व्यक्त होता है
 - उदाहरण: यीस्ट में टेम्परेचर-सेंसिटिव म्यूटेंट
2. घातक उत्परिवर्तन
 - समयुग्मीय होने पर मृत्यु का कारण बनता है
 - उदाहरण: समयुग्मीय टे-सैक्स एलील
3. तटस्थ उत्परिवर्तन
 - फेनोटाइप पर कोई प्रभाव नहीं
 - आनुवंशिक भिन्नता में योगदान दे सकता है
4. लाभकारी उत्परिवर्तन
 - विकासवादी लाभ प्रदान करता है
 - उदाहरण: इंसानों में लैक्टोज़ परसिस्टेंस
5. ट्रिपलेट दोहराव विस्तार
 - ट्राइन्यूक्लियोटाइड रिपीट्स का विस्तार → टॉक्सिक प्रोटीन या RNA
 - उदाहरण: हंटिंगटन रोग (CAG रिपीट)

VI. म्यूटेशन के नतीजे

- तटस्थ : आनुवंशिक भिन्नता
- हानिकारक : बीमारी, कमज़ोर सेहत
- लाभकारी : अनुकूलन, विकास
- घातक : मृत्यु या अजीवित

म्यूटेशन के कारण

म्यूटेशन DNA सीक्वेंस में एक परमानेंट बदलाव है। म्यूटेशन DNA रेप्लिकेशन के दौरान होने वाली गलतियों, अपने आप होने वाले केमिकल बदलावों, एनवायरनमेंटल म्यूटेजन या बायोलॉजिकल एजेंट्स की वजह से होते हैं। इसके कारणों को समझना बहुत जरूरी है क्योंकि ये जेनेटिक बीमारियों, इवोल्यूशन और कैंसर का कारण बनते हैं।

म्यूटेशन के कारणों को मोटे तौर पर इस तरह बांटा जा सकता है:

1. सहज (अंतर्जात) कारण
2. प्रेरित (बहिर्जात) कारण

I. म्यूटेशन के अपने आप होने वाले कारण

अपने आप होने वाले म्यूटेशन बिना किसी बाहरी असर के, अक्सर DNA रेप्लिकेशन या रिपेयर के दौरान, नैचुरली होते हैं।

1. रेप्लिकेशन एरर

- DNA पॉलीमरेज़ गलतियाँ कर सकता है, खासकर बार-बार होने वाले सीक्वेंस में
- बेमेल: गलत बेस पेयरिंग
- उदाहरण: टॉटोमेरिक शिफ्ट के कारण मिसपेयरिंग
- नॉर्मली मिसमैच रिपेयर (MMR) से ठीक किया गया; अनकरेक्टेड एरर → म्यूटेशन

2. स्वतःस्फूर्त रासायनिक परिवर्तन

| प्रकार | तंत्र | प्रभाव |
|------------------|---|---|
| विशुद्धिकरण | प्यूरिन (A या G) की कमी → abasic site | रेप्लिकेशन के दौरान इंसर्शन/डिलीशन हो सकता है |
| डिएमिनेशन | साइटोसिन → यूरेसिल; 5-मिथाइलसाइटोसिन → थाइमिन | C:G → T:A संक्रमण उत्परिवर्तन |
| ऑक्सिडेटिव क्षति | रिएक्टिव ऑक्सीजन स्पीशीज़ → 8-ऑक्सोगुआनिन | मिसपेयर्ड बेस → G:C → T:A ट्रांसवर्सन |

3. स्वतःस्फूर्त टॉटोमेरिक बदलाव

- बेस अस्थायी रूप से दुर्लभ टॉटोमेरिक रूप अपनाते हैं
- नॉन-वॉटसन-क्रिक पेयरिंग का कारण बनता है → पॉइंट म्यूटेशन
- उदाहरण: कीटो → थाइमिन में एनोल शिफ्ट → A के बजाय G के साथ पेयर करता है

4. मेयोसिस या रीकॉम्बिनेशन के दौरान होने वाली गलतियाँ

- असमान क्रॉसिंग-ओवर्स → डुप्लीकेशन या डिलीशन
- नॉन-डिसजंक्शन → एन्यूप्लॉइडी (ट्राइसोमी, मोनोसोमी)

- उदाहरण: डाउन सिंड्रोम (ट्राइसोमी 21)

II. म्यूटेशन के प्रेरित कारण

इंड्यूस्ड म्यूटेशन बाहरी म्यूटेजन्स के कारण होते हैं जो DNA को केमिकल या फिजिकली बदल देते हैं।

1. भौतिक उत्परिवर्तन

- UV लाइट → थाइमिन डाइमर्स → रेप्लिकेशन एरर्स
- एक्स-रे / गामा किरणें → DNA स्ट्रैंड का टूटना, क्रोमोसोमल रीअरेंजमेंट
- उदाहरण: UV-इंड्यूस्ड पाइरीमिडीन डाइमर्स से स्किन कैंसर

2. रासायनिक उत्परिवर्तन

- एल्काइलेटिंग एजेंट (EMS, मस्टर्ड गैस) → बेस में एल्काइल ग्रुप जोड़ना → मिसपेयरिंग
- बेस एनालॉग्स (5-ब्रोमोरासिल, 2-एमिनोप्यूरिन) → DNA में शामिल → मिसपेयरिंग
- इंटरकैलेटिंग एजेंट (एथिडियम ब्रोमाइड, एक्रिडीन ऑरेंज) → बेस पेयर के बीच डालें → फ्रेमशिफ्ट
- रिएक्टिव केमिकल्स (ROS, नाइट्रस एसिड) → बेस मॉडिफिकेशन

3. Biologica l mutagens

- ट्रांसपोसोन (जंपिंग जीन) → जीन में डालना → काम में रुकावट डालना
- वायरस → होस्ट जीनोम में इंटीग्रेट हो जाते हैं → ट्यूमर सप्रेसर्स को इनएक्टिवेट कर देते हैं या ऑन्कोजीन को एक्टिवेट कर देते हैं
- उदाहरण: HPV E6/E7 → p53 और Rb का इनएक्टिवेशन

III. म्यूटेशन में योगदान देने वाले अन्य कारक

1. प्रतिकृति तनाव
 - रुके हुए रेप्लिकेशन फोर्क्स → DNA ब्रेक्स → एरर-प्रोन रिपेयर
2. दोषपूर्ण डीएनए मरम्मत तंत्र
 - मिसमैच रिपेयर की कमी → माइक्रोसैटेलाइट अस्थिरता (MSI)
 - न्यूक्लियोटाइड एक्सिशन रिपेयर की कमी → जेरोडर्मा पिगमेंटोसम (UV-सेंसिटिव)
3. पर्यावरण और जीवनशैली कारक
 - धूम्रपान → बेंज़ो[ए]पाइरीन → DNA एडक्ट्स → फेफड़ों का कैंसर
 - डाइट → एफ्लाटॉक्सिन B1 → लिवर कैंसर
4. बुढ़ापा

- ऑक्सीडेटिव DNA डैमेज और रिपेयर एरर का जमा होना

IV. अलग-अलग एजेंट से होने वाले म्यूटेशन के प्रकार

| कारण | उत्परिवर्तन प्रकार | उदाहरण |
|---------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| सहज डिएमिनेशन | बिंदु उत्परिवर्तन (संक्रमण) सी → टी | |
| विशुद्धिकरण | विलोपन | फ्रेमशिफ्ट |
| यूवी प्रकाश | थाइमिन डिमर्स | त्वचा कैंसर |
| एक्स-रे / गामा किरण | गुणसूत्र टूटना | स्थानांतरण, विलोपन |
| एल्काइलेटिंग एजेंट | आधार प्रतिस्थापन | जी:सी → ए:टी |
| आधार एनालॉग | प्वाइंट म्यूटेशन | 5-ब्रोमोरासिल मिसपेयरिंग |
| इंटरकैलेटिंग एजेंट | सम्मिलन/विलोपन | फ्रेमशिफ्ट |
| ट्रांसपोज़न | सम्मिलन उत्परिवर्तन | जीन का विघटन |
| वायरस एकीकरण | जीन व्यवधान | ओन्कोजीन सक्रियण |

V. म्यूटेशन के कारणों के बायोलॉजिकल नतीजे

- न्यूट्रल : विकास के लिए जेनेटिक बदलाव
- फायदेमंद : एडैप्शन (जैसे, बैक्टीरिया में एंटीबायोटिक रेजिस्टेंस)
- नुकसानदायक / बीमारी पैदा करने वाले : कैंसर, वंशानुगत बीमारियाँ
- घातक : अजीवित भ्रूण या कोशिकाएँ

घातक उत्परिवर्तन

जानलेवा म्यूटेशन एक जेनेटिक बदलाव है जिससे किसी जीव, सेल या भ्रूण की मौत हो जाती है। ये म्यूटेशन ज़रूरी जीन या विकास के रास्तों में रुकावट डालते हैं, जिससे ज़िंदा रहना नामुमकिन हो जाता है।

प्रमुख बिंदु:

- प्रमुख या अप्रभावी हो सकता है
- डेवलपमेंट के किसी भी स्टेज पर काम कर सकता है (ज़ाइगोट, एम्ब्रियो, एडल्ट)
- अक्सर संतान में अपेक्षित मेंडेलियन अनुपात से विचलन द्वारा पहचाना जाता है

महत्व:

- ज़रूरी जीन्स की स्टडी करने में मदद करता है
- डेवलपमेंटल बायोलॉजी और जीन फंक्शन के बारे में जानकारी देता है

I. जानलेवा म्यूटेशन का क्लासिफिकेशन

1. अभिव्यक्ति के आधार पर

| प्रकार | विवरण | उदाहरण |
|---------------------------|--|--|
| प्रमुख घातक उत्परिवर्तन | एक एलील में म्यूटेशन से मौत होती है | हंटिंगटन रोग (दर से शुरू) |
| अप्रभावी घातक उत्परिवर्तन | मौत के लिए दोनों एलील में म्यूटेशन ज़रूरी है | मैक्स बिल्लियाँ (बिना पूंछ वाले जीन के लिए होमोज़ीगस, गर्भ में ही मर जाती हैं) |

2. प्रभाव के समय के आधार पर

| प्रकार | विवरण | उदाहरण |
|----------------|--|---|
| प्रारंभिक घातक | भ्रूणजनन या शुरुआती विकास के दौरान मौत का कारण बनता है | ज़रूरी डेवलपमेंटल जीन्स का होमोज़ाइगस नॉकआउट (जैसे, चूहों में Oct4) |
| दर से घातक | जन्म के बाद या वयस्कता में मृत्यु का कारण बनता है | हंटिंगटन रोग, टे-सैक्स (दर से शुरू होने वाले रूप) |

3. जीव पर प्रभाव के आधार पर

| प्रकार | विवरण | उदाहरण |
|---------------|---|---|
| सशर्त घातक | केवल विशिष्ट परिस्थितियों में ही मृत्यु का कारण बनता है | ट्रोसोफिला या ई. कोलाई में तापमान-संवेदनशील म्यूटेंट |
| सिंथेटिक घातक | मौत तब होती है जब दो नॉन-लीथल म्यूटेशन मिलते हैं | यीस्ट जीन रिडंडेंट पाथवे में; दोनों जीन के म्यूटेशन से जानलेवा बीमारी होती है |

II. जानलेवा म्यूटेशन का मैकेनिज्म

जानलेवा म्यूटेशन ज़रूरी सेलुलर या डेवलपमेंटल कामों में रुकावट डालते हैं :

- आवश्यक एंजाइम या प्रोटीन की हानि**
 - ज़रूरी मेटाबोलिक या सिग्नलिंग रास्तों को ब्लॉक करता है
 - उदाहरण: हेक्सोकाइनेज में म्यूटेशन → ग्लूकोज को मेटाबोलाइज करने में असमर्थता
- संरचनात्मक प्रोटीन का विघटन**
 - संरचनात्मक विफलता से मृत्यु होती है
 - उदाहरण: डिस्ट्रोफिन में होमोजाइगस म्यूटेशन → मस्क्युलर डिजनरेशन (गंभीर DMD रूपों में)
- विकासात्मक जीन व्यवधान**
 - भ्रूण का विकास रुक जाता है
 - उदाहरण: चूहों में होमोबॉक्स जीन (Hox) का नॉकआउट → भ्रूण की शुरुआती मौत
- कोशिका चक्र या DNA की मरम्मत में व्यवधान**

- DNA डैमेज का जमा होना → एपोप्टोसिस
- उदाहरण: p53 म्यूटेशन दूसरे ट्यूमर सप्रेसर म्यूटेशन के साथ → सिंथेटिक लीथैलिटी

III. जानलेवा म्यूटेशन के उदाहरण

1. प्रभावी घातक

- हंटिंगटन रोग : HTT जीन में CAG रिपीट का बढ़ना; देर से शुरू होने वाला न्यूरोडीजनरेशन

2. अप्रभावी घातक

- मैक्स बिल्ली में बिना पूंछ वाला म्यूटेशन : होमोजाइगस एम्ब्रियो गर्भ में ही मर जाते हैं; हेटेरोजाइगोट बिना पूंछ के ज़िंदा रहते हैं

3. अशर्त घातक

- टेम्परेचर-सेंसिटिव E. coli म्यूटेंट : परमिसिव टेम्परेचर पर बढ़ते हैं, रिस्ट्रिक्टिव टेम्परेचर पर मर जाते हैं

4. सिंथेटिक घातक

- यीस्ट: एक DNA रिपेयर जीन में म्यूटेशन जानलेवा नहीं है, एक फालतू रिपेयर जीन में म्यूटेशन जानलेवा है

IV. जानलेवा म्यूटेशन के जेनेटिक सिग्नेचर

- संतान में विकृत मेंडेलियन अनुपात
 - उदाहरण: अप्रभावी घातक "aa" → अपेक्षित 1:2:1 अनुपात 2:1 में बदल जाता है (AA:Aa)
- अक्सर ड्रोसोफिला, यीस्ट, चूहों जैसे मॉडल जीवों का इस्तेमाल करके इसका अध्ययन किया जाता है

उदाहरण कैलकुलेशन:

- क्रॉस Aa × Aa (A = सामान्य, a = अप्रभावी घातक)
- घातकता के बिना अपेक्षित जीनोटाइप: AA:Aa:aa = 1:2:1
- "aa" मर जाता है → अपेक्षित अनुपात = 1 AA : 2 Aa

V. जानलेवा म्यूटेशन का मॉलिक्यूलर आधार

1. जीन विलोपन या निरर्थक उत्परिवर्तन

- समय से पहले स्टॉप कोडॉन → नॉनफंक्शनल एसेंशियल प्रोटीन
- 2. फ्रेम शिफ्ट मुतसिओन
 - पूरा रीडिंग फ्रेम बाधित → नॉनफंक्शनल प्रोटीन
- 3. विनियामक अनुक्रमों को प्रभावित करने वाले उत्परिवर्तन
 - प्रमोटर/एनहांसर म्यूटेशन → ज़रूरी जीन का कोई एक्सप्रेशन नहीं
- 4. गुणसूत्र संबंधी असामान्यताएं
 - एन्यूप्लॉइडी या बड़े डिलीशन जानलेवा हो सकते हैं
 - उदाहरण: ज़्यादातर ह्यूमन ऑटोसोम के लिए मोनोसॉमी → एम्ब्रियोनिक लीथैलिटी

VI. जैविक महत्व

1. कार्यात्मक जीनोमिक्स
 - विकास और मेटाबॉलिज्म में ज़रूरी जीन की पहचान करता है
2. विकासवादी भूमिका
 - हानिकारक एलील्स के प्रसार को रोकता है
3. चिकित्सा प्रासंगिकता
 - डोमिनेंट/रिसेसिव लीथल को समझना → जेनेटिक काउंसलिंग
 - कंडीशनल लीथल → पैथोजेनिस में ड्रग टारगेट्स (कैंसर थेरेपी में सिंथेटिक लीथैलिटी)

उत्परिवर्ती प्रकार

म्यूटेंट एक जीव, सेल या जीन होता है जिसके DNA सीक्वेंस में जेनेटिक बदलाव आया हो। म्यूटेंट को फीनोटाइप, मॉलिक्यूलर असर या एनवायरनमेंटल डिपेंडेंस के आधार पर बांटा जाता है।

यहां हम सशर्त उत्परिवर्ती, जैव रासायनिक उत्परिवर्ती, हानि-कार्य उत्परिवर्ती और लाभ-कार्य उत्परिवर्ती पर चर्चा करते हैं।

कंडीशनल म्यूटेंट – परिभाषा

कंडीशनल म्यूटेंट वे म्यूटेंट होते हैं जिनका फेनोटाइप सिर्फ खास एनवायरनमेंटल कंडीशन में ही दिखता है, जबकि दूसरी कंडीशन (परमिसिव कंडीशन) में म्यूटेंट नॉर्मल दिखता है।

- वे खास तौर पर ज़रूरी जीन्स की स्टडी के लिए उपयोगी हैं, जहाँ उनका पूरी तरह से काम करना बंद कर देना जानलेवा हो सकता है।
- वे रिसर्चर्स को यह कंट्रोल करने देते हैं कि म्यूटेशन किसी जीव पर कब और कैसे असर डालता है।

I. कंडीशनल म्यूटेंट की मुख्य विशेषताएं

1. पर्यावरण-निर्भर अभिव्यक्ति:
 - म्यूटेंट फीनोटाइप तापमान, न्यूट्रिएंट्स या दूसरे एनवायरनमेंटल फैक्टर्स पर निर्भर करता है।

2. अनुमति देने वाली बनाम रोक लगाने वाली शर्तें:
 - परमिसिव कंडीशन: म्यूटेंट वाइल्ड टाइप की तरह बिहेव करता है; जीन/प्रोटीन नॉर्मल तरीके से काम करता है।
 - रोक लगाने वाली स्थिति: म्यूटेंट फीनोटाइप एक्सप्रेस हो गया है; जीन/प्रोटीन खराब है या काम नहीं कर रहा है।
3. ज्यादातर रिसेसिव म्यूटेशन:
 - कंडीशनल म्यूटेंट अक्सर रिसेसिव होते हैं, हालांकि डोमिनेंट मामले भी मौजूद हैं।
4. ज़रूरी जीन के लिए उपयोगी:
 - यह सही हालात में ज़िंदा रहने की इजाज़त देता है, जबकि यह रोक वाली स्थितियों में जीन के काम करने के तरीके की स्टडी करने की इजाज़त देता है।

II. कंडीशनल म्यूटेंट के प्रकार

1. तापमान-संवेदनशील (ts) म्यूटेंट

- परिभाषा: अनुमेय तापमान पर कार्यात्मक, प्रतिबंधात्मक तापमान पर अकार्यात्मक।
- मैकेनिज्म: म्यूटेशन प्रोटीन फोल्डिंग या स्टेबिलिटी पर असर डालता है, जिससे यह हाई टेम्परेचर पर मिसफोल्ड हो जाता है।
- उदाहरण:
 - **यीस्ट DNA पॉलीमरेज़ ts म्यूटेंट:** 25°C पर नॉर्मल रेप्लिकेशन; 37°C पर खराब।
 - **ई. कोलाई RNA पॉलीमरेज़ ts म्यूटेंट:** 30°C पर काम करता है; 42°C पर खराब।
- महत्व: जीव को मारे बिना ज़रूरी प्रोटीन की स्टडी करने की सुविधा देता है।

2. पोषक तत्व पर निर्भर म्यूटेंट (ऑक्सोट्रोफ़्स)

- परिभाषा: ज़रूरी मेटाबोलाइट को सिंथेसाइज़ नहीं कर सकता; सिर्फ़ तभी ज़िंदा रहता है जब उसे बाहर से सप्लाई किया जाए।
- मैकेनिज्म: बायोसिंथेटिक पाथवे जीन में म्यूटेशन।
- उदाहरण:
 - **E. coli trp⁻ म्यूटेंट:** ट्रिप्टोफैन नहीं बना सकता; सिर्फ़ ट्रिप्टोफैन वाले मीडियम पर ही बढ़ता है।
 - बैक्टीरिया/यीस्ट में ल्यू- या हिस्- म्यूटेंट।
- महत्व:
 - चयापचय मार्गों का मानचित्रण
 - आनुवंशिक प्रयोगों में चयन

3. अशर्त घातक उत्परिवर्ती

- परिभाषा: रोक वाली स्थितियों में मौत का कारण बनना, लेकिन सही स्थितियों में ज़िंदा रहने देना।

- उदाहरण: झोसोफिला या यीस्ट कोशिका चक्र जीन में तापमान-संवेदनशील घातक उत्परिवर्तन ।

4 अन्य कंडीशनल म्यूटेंट

- **pH-संवेदनशील म्यूटेंट:** न्यूट्रल pH पर नॉर्मल काम करते हैं; एसिडिक या एल्कलाइन pH पर खराब होते हैं।
- **ऑस्मोटिक-संवेदनशील म्यूटेंट:** नॉर्मल ऑस्मोटिक प्रेशर में ज़िंदा रहते हैं; हाई/लो ऑस्मोलैरिटी में मर जाते हैं।

III. कंडीशनल म्यूटेशन एक्सप्रेसन का मैकेनिज्म

1. **प्रोटीन अस्थिरता:**
 - म्यूटेशन प्रोटीन की बनावट बदल देता है → परमिसिव टेम्परेचर पर फंक्शनल, रिस्ट्रिक्टिव टेम्परेचर पर मिसफोल्डेड।
2. **मेटाबोलिक पाथवे ब्लॉक:**
 - बायोसिंथेटिक एंजाइम में म्यूटेशन → ज़रूरी मेटाबोलाइट जो रोक वाली स्थितियों में नहीं बनता।
3. **विनियामक दोष:**
 - म्यूटेशन कुछ खास एनवायरनमेंटल कंडीशन (जैसे, न्यूट्रिएंट्स की अवेलेबिलिटी) में जीन रेगुलेशन पर असर डालता है।

IV. कंडीशनल म्यूटेंट्स का महत्व

1. **ज़रूरी जीन का अध्ययन:**
 - कुछ जीन पूरी तरह से खत्म हो जाएं तो जानलेवा हो सकते हैं; कंडीशनल म्यूटेंट से कंट्रोल्ड स्टडी की जा सकती है।
2. **प्रोटीन का फंक्शनल एनालिसिस:**
 - टेम्परेचर-संवेदनशील म्यूटेंट का इस्तेमाल करके प्रोटीन फंक्शन का टेम्पोरल कंट्रोल।
3. **मेटाबोलिक पाथवे एनालिसिस:**
 - ऑक्सोट्रोफिक म्यूटेंट जीन-एंजाइम संबंधों और पाथवे डिपेंडेंसी को दिखाते हैं।
4. **जेनेटिक स्क्रीन और मैपिंग:**
 - कंडीशनल म्यूटेंट का इस्तेमाल सिंथेटिक लीथल्स और इंटरैक्शन नेटवर्क की पहचान करने के लिए किया जाता है ।

V. कंडीशनल म्यूटेंट के उदाहरण

| उत्परिवर्ती प्रकार | जीव | स्थिति | फेनोटाइप |
|--------------------|-------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| तापमान-संवेदनशील | यीस्ट | 25°C (अनुमेय) / 37°C (प्रतिबंधात्मक) | सामान्य वृद्धि / प्रतिकृति गिरफ्तारी |

| उत्परिवर्ती प्रकार | जीव | स्थिति | फेनोटाइप |
|--------------------------------|------------|----------------------------------|--|
| ऑक्सोट्रोफ़ | ई कोलाई | न्यूनतम माध्यम ± पोषक तत्व | ट्रिप्टोफैन के बिना विकास नहीं हो सकता |
| सशर्त घातक | ड्रोसोफिला | अनुमेय बनाम प्रतिबंधात्मक तापमान | जीवित रहता है / मर जाता है |
| पीएच के प्रति संवेदनशील जीवाणु | | तटस्थ बनाम अम्लीय पीएच | सामान्य / दोषपूर्ण वृद्धि |

बायोकेमिकल म्यूटेंट – परिभाषा

बायोकेमिकल म्यूटेंट ऐसे म्यूटेंट होते हैं जिनमें खास बायोकेमिकल पाथवे या एंजाइम एक्टिविटी में डिफेक्ट होते हैं। ये म्यूटेशन मेटाबोलाइट्स, एंजाइम, या दूसरे सेलुलर कंपोनेंट्स के सिंथेसिस या फंक्शन को बदल देते हैं, बिना पूरी वायविलिटी पर असर डाले (खास कंडीशन को छोड़कर)।

महत्व:

- इनका इस्तेमाल बड़े पैमाने पर मेटाबोलिक पाथवे को मैप करने, जीन-एंजाइम रिश्तों की स्टडी करने और बायोकेमिकल लेवल पर जीन फंक्शन को समझने के लिए किया जाता है।
- तेज़ी से बढ़ने और आसानी से चुने जाने की वजह से अक्सर **E. coli** और **यीस्ट** जैसे माइक्रोऑर्गेनिज़्म में इसकी स्टडी की जाती है।

I. बायोकेमिकल म्यूटेंट की मुख्य विशेषताएं

- विशिष्टता:**
 - किसी खास एंजाइम या मेटाबोलिक स्टेप पर असर डालना।
 - आमतौर पर दूसरे अलग रास्तों पर असर नहीं पड़ता।
- व्यवहार्यता:**
 - कई नॉन-लीथल होते हैं, लेकिन कुछ कंडीशनल लीथल हो सकते हैं अगर ब्लॉक किया गया मेटाबोलाइट ज़रूरी हो।
- ग्रोथ की ज़रूरतों से पता लगाया जा सकता है:**
 - मीडियम में गायब मेटाबोलाइट की सप्लाई करके ग्रोथ को ठीक किया जा सकता है।
 - उदाहरण: बैक्टीरिया और यीस्ट में ऑक्सोट्रोफ़्स।
- प्रकृति में अप्रभावी:**
 - अक्सर रिसेसिव, क्योंकि एक सिंगल फंक्शनल एलील एंजाइम फंक्शन को बनाए रख सकता है।

II. बायोकेमिकल म्यूटेंट के प्रकार

1. ऑक्सोट्रोफिक म्यूटेंट

- परिभाषा:** ज़रूरी मेटाबोलाइट (अमीनो एसिड, न्यूक्लियोटाइड, विटामिन) को सिंथेसाइज़ नहीं कर सकता।
- मैकेनिज़्म:** बायोसिंथेटिक पाथवे के एंजाइम या रेगुलेटरी जीन में म्यूटेशन।

- उदाहरण:
 - **E. coli trp⁻** → ट्रिप्टोफैन को संश्लेषित नहीं कर सकता
 - बैक्टीरिया/यीस्ट में **His⁻, Leu⁻, Met⁻ म्यूटेंट**
- प्रायोगिक महत्व:
 - जेनेटिक मैपिंग और कॉम्प्लिमेंटेशन टेस्ट में इस्तेमाल होता है।

2. एंजाइम-कमी वाले म्यूटेंट

- परिभाषा: म्यूटेशन के कारण खास एंजाइम एक्टिविटी का पार्शियल या पूरा नुकसान होता है।
- तंत्र:
 - मिसेंस म्यूटेशन → इनएक्टिव या अनस्टेबल प्रोटीन
 - बकवास म्यूटेशन → कटा हुआ एंजाइम
 - फ्रेमशिफ्ट म्यूटेशन → नॉनफंक्शनल एंजाइम
- उदाहरण:
 - इंसानों में फेनिलकेटोनुरिया (PKU) → खराब फेनिलएलनिन हाइड्रॉक्सिलेस → फेनिलएलनिन का जमा होना
 - गैलेक्टोसीमिया → गैलेक्टोज-1-फॉस्फेट यूरिडाइलट्रांसफेरेज की कमी

3. अशर्त जैव रासायनिक उत्परिवर्ती

- परिभाषा: बायोकेमिकल दोष केवल कुछ पर्यावरण स्थितियों के तहत व्यक्त किया जाता है।
- उदाहरण:
 - टेम्परेचर-सेंसिटिव एंजाइम म्यूटेंट → परमिसिव टेम्परेचर पर फंक्शनल, रिस्ट्रिक्टिव टेम्परेचर पर खराब
 - पोषक तत्वों पर निर्भर म्यूटेंट (ऑक्सोट्रोफ़स) → मेटाबोलाइट सप्लीमेंटेशन के बिना बढ़ नहीं सकते

III. बायोकेमिकल म्यूटेंट इफ़ेक्ट का मैकेनिज़म

1. एंजाइम के काम करने का तरीका खराब होना → सब्सट्रेट का जमा होना या प्रोडक्ट की कमी।
2. मेटाबोलिक रास्ते में रुकावट → आगे की प्रतिक्रियाएं नहीं हो सकतीं।
3. बदला हुआ रेगुलेटरी प्रोटीन → एंजाइम एक्सप्रेशन गलत तरीके से रेगुलेट हुआ।
4. कंडीशनल एक्सप्रेशन → एंजाइम सिर्फ कुछ खास कंडीशन में खराब होता है।

IV. बायोकेमिकल म्यूटेंट के उदाहरण

| प्रकार | जीव | उत्परिवर्तन | फेनोटाइप |
|--------|-----|-------------|----------|
|--------|-----|-------------|----------|

| प्रकार | जीव | उत्परिवर्तन | फेनोटाइप |
|---------------------|----------------|---|---|
| ऑक्सोट्रोफ़ | ई कोलाई टीआरपी | | ट्रिप्टोफेन के बिना विकास नहीं हो सकता |
| एंजाइम-कमी | इंसानों | फेनिलएलनिन हाइड्रॉक्सिलेस उत्परिवर्तन | पीकेयू, फेनिलएलनिन संचय |
| सशर्त | यीस्ट | एंजाइम जीन में तापमान-संवेदनशील उत्परिवर्ती | एंजाइम 25°C पर एक्टिव, 37°C पर इनएक्टिव |
| विटामिन की आवश्यकता | ई कोलाई पैन | | पैंटोथेनेट संश्लेषित नहीं किया जा सकता |

V. प्रायोगिक और चिकित्सा महत्व

1. चयापचय मार्गों का मानचित्रण
 - ऑक्सोट्रोफ़स का इस्तेमाल एंजाइमेटिक स्टेप्स के ऑर्डर को पहचानने के लिए किया जाता है।
2. पूरक परीक्षण
 - बायोकेमिकल म्यूटेंट यह पहचानने में मदद करते हैं कि म्यूटेशन एक ही जीन में हैं या अलग-अलग जीन में।
3. मानव रोगों को समझना
 - कई वंशानुगत मेटाबोलिक विकार बायोकेमिकल म्यूटेंट होते हैं।
 - उदाहरण: PKU, एल्विनिज्म (टायरोसिनेस दोष), गैलेक्टोसीमिया।
4. सूक्ष्मजीव आनुवंशिकी
 - सिलेक्शन एक्सपेरिमेंट, सिंथेटिक बायोलॉजी और मेटाबोलिक इंजीनियरिंग में इस्तेमाल होता है।

लॉस-ऑफ़ंक्शन (LOF) म्यूटेंट

लॉस-ऑफ़ंक्शन म्यूटेंट ऐसे म्यूटेशन होते हैं जिनमें एक जीन अपनी नॉर्मल एक्टिविटी या फंक्शन को पूरी तरह या थोड़ा खो देता है।

- ये म्यूटेशन एनकोडेड प्रोटीन के काम को कम या खत्म कर देते हैं।
- वे प्रायः अप्रभावी होते हैं, क्योंकि एक कार्यात्मक एलील सामान्य गतिविधि को बनाए रख सकता है, लेकिन कभी-कभी हैप्लोइन्सुफिशिएंसी के मामलों में प्रमुख प्रभाव दिखा सकता है।

महत्व:

- ज़रूरी जीन फंक्शन को समझने में मदद करें।
- जेनेटिक, डेवलपमेंटल और फंक्शनल स्टडीज़ में बड़े पैमाने पर इस्तेमाल किया जाता है।

I. LOF म्यूटेंट्स की मुख्य विशेषताएं

1. जीन गतिविधि में कमी या उन्मूलन
 - यह पूरा (नल) या पार्शियल (हाइपोमॉर्फिक) हो सकता है।
2. आमतौर पर अप्रभावी
 - हेटेरोज़ायगोट्स में अक्सर वाइल्ड-टाइप फेनोटाइप दिखाने के लिए काफ़ी प्रोटीन फंक्शन रहता है।

3. किसी भी जीन फ़ंक्शन को प्रभावित कर सकता है
 - एंजाइमेटिक एक्टिविटी, स्ट्रक्चरल प्रोटीन, ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर, सिग्नलिंग पाथवे।
4. सशर्त हो सकता है
 - कुछ LOF म्यूटेशन सिर्फ़ खास हालात (टेम्परेचर-सेंसिटिव, न्यूट्रिएंट-डिपेंडेंट) में ही दिखते हैं।

II. लॉस-ऑफ़फ़ंक्शन म्यूटेंट के प्रकार

1. शून्य (अरूपी) उत्परिवर्ती

- परिभाषा: जीन के काम करने का तरीका पूरी तरह खत्म हो जाना; जीन प्रोडक्ट न होना या पूरी तरह से काम न करना।
- तंत्र:
 - नॉनसेंस म्यूटेशन → प्रीमैच्योर स्टॉप कोडॉन
 - जीन या महत्वपूर्ण क्षेत्र का विलोपन
 - फ्रेमशिफ्ट म्यूटेशन → ट्रंकेटेड, नॉनफ़ंक्शनल प्रोटीन
- उदाहरण: चूहों में **p53** ट्यूमर सप्रेसर जीन का नॉकआउट → DNA डैमेज रिस्पॉन्स का नुकसान

2. हाइपोमॉर्फिक (आंशिक रूप से काम न करने वाले) म्यूटेंट

- परिभाषा: जीन के काम करने के तरीके में थोड़ी कमी; जीन प्रोडक्ट की एक्टिविटी में कमी।
- तंत्र:
 - मिसेंस म्यूटेशन → प्रोटीन कम स्टेबल या थोड़ा एक्टिव
 - रेगुलेटरी रीजन म्यूटेशन → कम एक्सप्रेशन
- उदाहरण: हल्के सिस्टिक फाइब्रोसिस ($\Delta F508$ एलील) में **CFTR** प्रोटीन की कम एक्टिविटी

3. सशर्त हानि-कार्य उत्परिवर्ती

- परिभाषा: जीन फ़ंक्शन सिर्फ़ रोक लगाने वाले एनवायरनमेंटल हालात में ही खत्म होता है, जबकि सही हालात में नॉर्मल होता है।
- उदाहरण:
 - टेम्परेचर-सेंसिटिव म्यूटेंट: ज़रूरी जीन 25°C पर काम करता है (परमिसिव), 37°C पर इनएक्टिव (रिस्ट्रिक्टिव)।
 - न्यूट्रिएंट पर निर्भर म्यूटेंट (ऑक्सोट्रोफ़): जब तक बाहर से न दिया जाए, मेटाबोलाइट नहीं बना सकते।

III. LOF म्यूटेशन के असर के तरीके

1. प्रोटीन में स्ट्रक्चरल बदलाव → एंजाइमेटिक या फंक्शनल एक्टिविटी का नुकसान
2. रेगुलेटरी सीक्वेंस का नुकसान → कम या गायब ट्रांसक्रिप्शन
3. प्रोटीन अस्थिरता या गिरावट → अपर्याप्त कार्यात्मक प्रोटीन
4. रास्ते में रुकावट → सबस्ट्रेट का जमा होना या प्रोडक्ट का नुकसान

IV. LOF म्यूटेंट के उदाहरण

| प्रकार | जीव | जीन उत्परिवर्तन | फेनोटाइप |
|--------------|-----------------|----------------------------------|--|
| व्यर्थ | चूहा | p53 नॉकआउट | DNA डैमेज रिस्पॉन्स में फेलियर, कैंसर का खतरा |
| हाइपोमॉर्फिक | इंसान | सीएफटीआर $\Delta F508$ | हल्के सिस्टिक फाइब्रोसिस |
| सशर्त | यीस्ट | तापमान-संवेदनशील डीएनए पोलीमरेज़ | 25°C पर नॉर्मल ग्रोथ, 37°C पर रेप्लीकेशन रुकना |
| ऑक्सोट्रोफ़ | ई कोलाई टीआरपी- | | ट्रिप्टोफैन के बिना विकास नहीं हो सकता |

V. जेनेटिक विशेषताएं

1. ज्यादातर मामलों में रिसेसिव
 - हेटेरोज़ायगोट्स वाइल्ड-टाइप फेनोटाइप दिखाते हैं।
2. अगुणित अपर्याप्तता अपवाद
 - एक फंक्शनल कॉपी काफी नहीं है → डोमिनेंट LOF फेनोटाइप।
 - उदाहरण: कुछ ह्यूमन डेवलपमेंटल डिसऑर्डर (जैसे, कुछ ट्रांसक्रिप्शन फैक्टर म्यूटेशन)।
3. एपिस्टासिस और पाथवे एनालिसिस में उपयोगी
 - मेटाबोलिक या सिग्नलिंग पाथवे में जीन ऑर्डर और फंक्शन को मैप करने में मदद करता है।

VI. प्रायोगिक और चिकित्सा महत्व

1. फंक्शनल जीनोमिक्स: जरूरी जीन और पाथवे की पहचान करें।
2. डेवलपमेंटल बायोलॉजी: एम्ब्रियो या टिशू डेवलपमेंट में जीन फंक्शन की स्टडी करें।
3. मानव रोग मॉडलिंग:
 - LOF म्यूटेशन इंसानों की जेनेटिक बीमारियों (जैसे, CFTR, p53, β -ग्लोबिन) की नकल करते हैं।
4. ड्रग टारगेटिंग: पैथोजेन्स में LOF से कमज़ोरियों का पता चल सकता है।

गेन-ऑफ़फंक्शन (GOF) म्यूटेंट

गेन-ऑफ़फंक्शन म्यूटेंट ऐसे म्यूटेशन होते हैं जिनमें एक जीन एक नया फंक्शन हासिल करता है या अपने नॉर्मल फंक्शन को बढ़ा हुआ, एक्टोपिक, या गलत तरीके से दिखाता है।

- लॉस-ऑफ़कशन म्यूटेंट के विपरीत, GOF म्यूटेंट आमतौर पर एकनए फेनोटाइप का परिणाम देते हैं, जो अक्सर प्रकृति में प्रमुख होते हैं।
- GOF म्यूटेशन से ओवरएक्टिव प्रोटीन, गलत तरीके से एक्सप्रेसन, या नई बायोकेमिकल एक्टिविटी हो सकती हैं।

महत्व:

- जीन रेगुलेशन, सिग्नलिंग पाथवे और डेवलपमेंटल प्रोसेस को समझने में मदद।
- ऑन्कोजीन, डेवलपमेंटल म्यूटेंट और प्रोटीन इंजीनियरिंग की स्टडी में ज़रूरी।

I. GOF म्यूटेंट्स की मुख्य विशेषताएं

1. नई एक्टिविटी का अधिग्रहण:
 - प्रोटीन एक नया एंजाइमेटिक काम कर सकता है या ऐसे रास्तों को एक्टिवेट कर सकता है जो वह आम तौर पर नहीं करता।
2. ओवरएक्सप्रेसन या हाइपरएक्टिविटी:
 - प्रोटीन नॉर्मल से ज़्यादा लेवल पर एक्सप्रेस होता है या कॉन्स्टिट्यूटिवली एक्टिव होता है।
3. प्रमुख फेनोटाइप:
 - असर पैदा करने के लिए आमतौर पर एक म्यूटेंट एलील काफी होता है।
4. बदली हुई टेम्पोरल या स्पेशल एक्सप्रेसन:
 - जीन का गलत समय पर या गलत टिशू में एक्सप्रेस होना (एक्टोपिक एक्सप्रेसन)।

II. GOF म्यूटेंट के प्रकार

1. हाइपरमॉर्फिक म्यूटेंट

- परिभाषा: ज़्यादा एक्टिव या ओवरएक्सप्रेस्ड प्रोटीन बनाना, जिससे नॉर्मल काम बेहतर हो।
- तंत्र:
 - प्रमोटर या एन्हांसर म्यूटेशन → बढ़ा हुआ ट्रांसक्रिप्शन
 - जीन दोहराव → बढ़ा हुआ जीन उत्पाद
 - स्टेबलाइजिंग म्यूटेशन → ज़्यादा स्टेबल प्रोटीन
- उदाहरण: ग्रोथ फैक्टर्स या रिसेप्टर्स का ओवरएक्सप्रेसन → एबनॉर्मल प्रोलिफरेशन

2. नियोमॉर्फिक म्यूटेंट

- परिभाषा: प्रोटीन नया काम करता है, एक ऐसा काम करता है जो आम तौर पर वाइल्ड-टाइप प्रोटीन नहीं करता।
- तंत्र:
 - अमीनो एसिड सब्स्टिट्यूशन → नई एंजाइमेटिक एक्टिविटी या बाइंडिंग स्पेसिफिसिटी

- फ्यूजन प्रोटीन → नए सिग्नलिंग गुण
- उदाहरण: ड्रोसोफिला में एंटेनापीडिया म्यूटेशन → एंटीना की जगह पैर विकसित होते हैं

3 संवैधानिक रूप से सक्रिय म्यूटेंट

- परिभाषा: प्रोटीन हमेशा एक्टिव रहता है, नॉर्मल रेगुलेटरी कंट्रोल से अलग।
- तंत्र:
 - रेगुलेटरी डोमेन में म्यूटेशन → लगातार सिग्नलिंग
 - इन्हिबिटरी डोमेन का नुकसान → अनकंट्रोल एक्टिविटी
- उदाहरण: रास ऑन्कोजीन म्यूटेशन → कॉन्स्टिट्यूटिव एक्टिवेशन → अनकंट्रोल सेल प्रोलिफरेशन

III. GOF म्यूटेशन के असर का तरीका

1. प्रोटीन का स्ट्रक्चरल बदलाव → नई एंजाइमेटिक या बाइंडिंग एक्टिविटी
2. रेगुलेटरी म्यूटेशन → जीन का गलत टिथू या समय में एक्सप्रेस होना
3. प्रोटीन ओवरएक्सप्रेसन या स्टेबिलाइजेशन → बढी हुई नॉर्मल एक्टिविटी
4. डोमिनेंट-नेगेटिव इफेक्ट (कुछ GOFs में कम) → म्यूटेंट प्रोटीन नॉर्मल प्रोटीन से मुकाबला करता है या उसे ओवरराइड करता है

IV. GOF म्यूटेंट के उदाहरण

| प्रकार | जीव | जीन उत्परिवर्तन | फेनोटाइप |
|-------------------------|------------|-----------------------|------------------------------------|
| हाइपरमॉर्फिक | इंसानों | HER2 अतिअभिव्यक्ति | स्तन कैंसर (बढी हुई वृद्धि संकेतन) |
| नियोमॉर्फिक | ड्रोसोफिला | एंटेनापीडिया | एंटीना की जगह पैर विकसित होते हैं |
| संवैधानिक रूप से सक्रिय | इंसानों | रास G12V उत्परिवर्तन | अनियंत्रित कोशिका वृद्धि → कैंसर |
| अति अभिव्यक्ति | यीस्ट | GAL जीन अतिअभिव्यक्ति | संवैधानिक गैलेक्टोज चयापचय |

V. जेनेटिक विशेषताएं

1. आमतौर पर प्रमुख
 - एक एलील फीनोटाइप बनाने के लिए काफी है।
2. एक्टोपिक अभिव्यक्ति संभव है
 - यह उन टिथू या स्टेज में फीनोटाइप पैदा कर सकता है जहां जीन आमतौर पर साइलेंट होता है।
3. मार्ग विश्लेषण में उपयोगी
 - एक्टिवेटेड सिग्नलिंग प्रोटीन के डाउनस्ट्रीम असर का पता चलता है।

VI. प्रायोगिक और चिकित्सा महत्व

1. **कैंसर अनुसन्धान:**
 - कई ऑन्कोजीन GOF म्यूटेंट (Ras, Myc, HER2) हैं।
 2. **विकासात्मक अनुदान:**
 - जीन रेगुलेशन और माॅर्फोजेनेसिस (जैसे, ड्रोसोफिला में होमोटिक जीन) की स्टडी में मदद करता है।
 3. **सिंथेटिक बायोलॉजी और बायोटेक्नोलॉजी:**
 - GOF म्यूटेशन का इस्तेमाल नई या बेहतर एक्टिविटी वाले प्रोटीन बनाने के लिए किया जाता है।
 4. **कार्यात्मक जीनोमिक्स:**
 - एक्टोपिक एक्सप्रेशन या कॉन्स्ट्रूटिव एक्टिविटी के ज़रिए जीन की नई भूमिकाओं की पहचान करें।
-