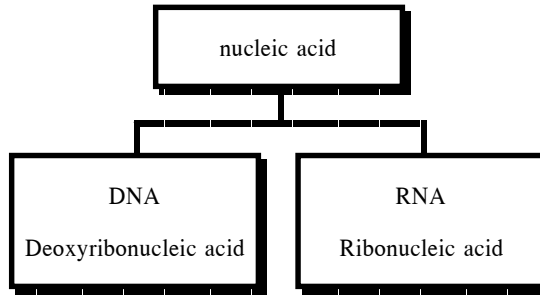


Concept 18-5

เนื้อหา: สารพันธุกรรม

- ก. การค้นพบว่า DNA คือ สารพันธุกรรม
- ข. การค้นพบโครงสร้างของ DNA



<p>พ.ศ. 2412 (เมมเดล-2408)</p>	<p>F. Meischer ค้นพบ nuclein (nucleic acid) ใน nucleus</p> <ul style="list-style-type: none"> • โมเลกุลขนาดใหญ่ • มีฟอสฟอรัสเป็นองค์ประกอบ • ไม่ใช่โปรตีน CBH หรือ ไขมัน
<p>พ.ศ. 2467</p>	<p>นักชีววิทยาค้นพบว่า ปริมาณ DNA ในเซลล์สืบพันธุ์ เป็นครึ่งหนึ่งของปริมาณ DNA ในเซลล์ร่างกายเสมอ → เริ่มชี้ให้เห็นถึงบทบาทของ DNA ต่อพันธุกรรม</p>
<p>พ.ศ. 2471</p>	<p>F. Griffith ทดลองแบคทีเรีย <i>Pneumococcus</i> ที่ทำให้เกิดโรคนิวโมเนียในหนู</p> <p>A. สายพันธุ์ R (rough) ⇒ มียีน R ⇒ ไม่ทำให้เกิดโรค, โคลินีขนาดเล็ก, ผิวไม่เรียบ, ไม่มีสารหุ้มเซลล์</p> <p>B. สายพันธุ์ S (smooth) ⇒ มียีน S ⇒ ทำให้เกิดโรค, โคลินีขนาดใหญ่, ผิวเรียบ (จิ้งเงา), มีสารหุ้มเซลล์</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ฉีด IIR → หนูไม่ตาย 2) ฉีด IIS → หนูตาย 3) ฉีด IIS ที่ฆ่าให้ตายด้วยความร้อน → หนูไม่ตาย 4) ฉีด IIR + IIS ที่ฆ่าให้ตายด้วยความร้อน → หนูตาย → ผ่าศพ พบว่ามี IIS จำนวนมากปะปนกับ IIR <ul style="list-style-type: none"> • แบคทีเรีย IIS ที่ถูกฆ่าตายแล้ว ยังคงมีองค์ประกอบทางเคมีที่ถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมได้ และ ไม่ถูกทำลายด้วยความร้อน เมื่อองค์ประกอบนี้ผ่านเข้าไปในเซลล์ของ IIR ก็สามารถถ่ายทอดลักษณะนำโรคให้ IIR ได้ เป็นการถ่ายทอดที่ถาวร (ลูกหลานในรุ่นต่อ ๆ มา สามารถนำโรคได้) ⇒ Transformation

CONCEPT 18-5

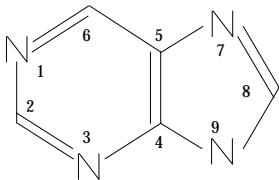
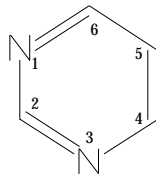
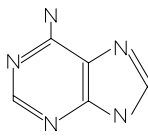
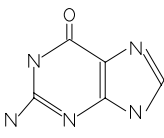
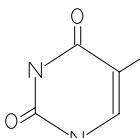
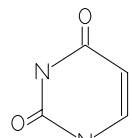
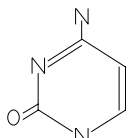
<p>พ.ศ. 2487</p>	<p>Avery, Macleod, McCarty แห่ง Rockefeller Institute ในสหรัฐอเมริกา</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) เพาะเลี้ยง IIR → พบโคโลนีของ IIR 2) เพาะเลี้ยง DNA ที่สกัดจาก IIR ที่ฆ่าให้ตายด้วยความร้อน → ไม่พบโคโลนีของ bac. 3) IIR + DNA ที่สกัดจาก IIR ที่ฆ่าให้ตายด้วยความร้อน —ระยะหนึ่ง— แยก IIR ออก เพาะเลี้ยงส่วนที่เหลือ → พบโคโลนีของ IIR <p>⇒ พิสูจน์อย่างชัดเจนว่า DNA คือ สารพันธุกรรมใน bac ชนิดนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> ● พิสูจน์ว่า ตัวแปรสภาพ (transforming factor) ในความหมายของ Griffith คือ DNA ● ทำให้การค้นคว้าเกี่ยวกับ nucleic acid รุดหน้าไปอย่างรวดเร็ว
<p>ไม่กี่ปีต่อมา</p>	<p>ยอมรับว่า</p> <ul style="list-style-type: none"> ● DNA คือ สารพันธุกรรมของสิ่งมีชีวิตส่วนใหญ่ นับตั้งแต่ไวรัสไปจนถึงมนุษย์ ● มีไวรัสบางชนิด ที่มี RNA เป็นสารพันธุกรรม เช่น ไวรัสโรคนิโคตในยาสูบ (tobacco mosaic virus : TMV) ไวรัสโรคไขหวัดใหญ่ โรคโปลิโอ และ ไวรัสที่ทำให้เกิดโรคเอดส์ โรคมะเร็งบางชนิด
<p>ต้น C20</p>	<p>A Kossel กับ A.T. Levene พบว่า</p> <ul style="list-style-type: none"> ● nucleic acid จากเซลล์สัตว์ มี N เป็นองค์ประกอบหลัก และมีสมบัติเป็นเบส เรียกว่า nucleotide base (nitrogenous base) หรือ base แบ่งเป็น purine (A,G) และ pyrimidine (T,U,C) ● DNA → A,T,G,C ● RNA → A,U,G,C ● nucleic acid แต่ละโมเลกุล ประกอบด้วย หน่วยย่อย nucleotide ● nucleotide <ul style="list-style-type: none"> ● pentose sugar (5C) <ul style="list-style-type: none"> ● ribose → RNA : ribonucleic acid ● deoxyribose → DNA : deoxyribonucleic acid ● มีหมู่ฟอสเฟต (มี P เป็นองค์ประกอบ) เชื่อมกับ C ตำแหน่งที่ 5 ของน้ำตาล ● มีเบส เชื่อมกับ C ตำแหน่งที่ 1 ของน้ำตาล ● พันธะระหว่าง หมู่ฟอสเฟตของ nucleotide หนึ่ง กับ C 3' ของ อีก nucleotide หนึ่ง <ul style="list-style-type: none"> ● เกิดเป็น polynucleotide ซึ่งปลายด้านหนึ่งเป็น C 5' และ อีกปลายหนึ่งเป็น C 3'
<p>พ.ศ. 2492</p>	<p>Erwin Chargaff</p> <p>Chargaff's rules ⇒ ใน DNA ของสิ่งมีชีวิตต่าง ๆ จะมีปริมาณ เบส A = T และ C = G เสมอ</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A = T ≈ 30% , G = C ≈ 20% ● $\frac{A+T}{G+C}$ ในสิ่งมีชีวิตต่าง ๆ มีค่าต่างกัน ● $\frac{A+G}{T+C} \approx 1$ ● ทำให้นักวิทยาศาสตร์คาดคะเนว่า การจัดเรียงตัวของ nucleotide ใน DNA จะต้องมีการที่แน่นอน

CONCEPT 18-5

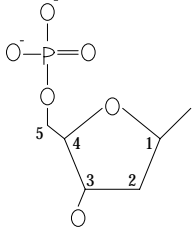
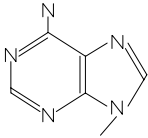
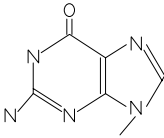
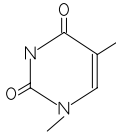
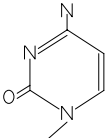
พ.ศ. 2493-2495	<p>นักฟิสิกส์ M.H.F. Wilkins และ Rosalind Franklin ศึกษาโครงสร้าง DNA ด้วย X-rays diffraction (ภาพถ่ายแสดงการหักเหของ X-ray ที่ฉายผ่านโมเลกุลของ DNA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNA มีลักษณะเป็นเกลียว (helix) • ประกอบด้วย สาย polynucleotide > 1 สาย • เกลียวแต่ละรอบจะมีระยะทางเท่ากัน
2495	<p>นักเคมี พบว่า</p> <ul style="list-style-type: none"> • nucleotide แต่ละหน่วย สามารถเชื่อมต่อ ๆ กันเป็นสาย polynucleotide ได้ • สาย polynucleotide แต่ละสาย จะแตกต่างกันที่จำนวน nucleotide และ การจัดเรียงลำดับเบส
พ.ศ. 2496	James D. Watson และ Francis Crick คิดค้นสูตร โครงสร้างของ DNA

- การสืบพันธุ์ของไวรัส bacteriophage (phage)
 - phage เกาะบนเซลล์ของ bac
 - หาง (tail) ของ phage แทะเข้าไปในผิวของ bac
 - DNA (มี P มักไม่พบ S) ของ phage เข้าสู่ bac ทั้ง protein coat (มี S) อยู่นอกเซลล์
 - DNA เพิ่มจำนวนในเซลล์ bac
 - DNA ที่เข้าไปใน bac มีความสามารถควบคุมการสังเคราะห์ส่วนประกอบต่าง ๆ ของ เฟจ ขึ้นมาใหม่ อีก จำนวนมากมาย ที่มีคุณสมบัติเหมือนกับ phage ตัวแรกที่เข้าไปทำลาย bac ทุกประการ
 - ⇒ DNA ทำหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมและถ่ายทอดลักษณะทางกรรมพันธุ์ ไม่ใช่ โปรตีน
 - phage เกิดใหม่ในเซลล์ bac
 - เซลล์ bac แตกสลาย ปล่อย phage ออกมา

base

	<p>Purine</p>  <p>วงแหวน 2 วง</p>		<p>Pyrimidine</p>  <p>วงแหวน 1 วง</p>		
	<p>Adenine</p>  <p>A</p> <p>6-aminopurine</p>	<p>Guanine</p>  <p>G</p> <p>2-amino-6oxypurine</p>	<p>Thymine</p>  <p>T</p> <p>2,6-oxy-5-methylpyrimidine (5-methyl uracil)</p>	<p>Uracil</p>  <p>U</p> <p>2,4-dioxypyrimidine</p>	<p>Cytosine</p>  <p>C</p> <p>6-amino-2-oxypyrimidine</p>

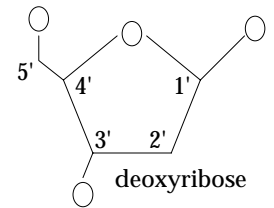
CONCEPT 18-5

					
nucleotide ใน DNA	deoxyadenylic acid dAMP	deoxyguanylic acid dGMP	deoxythymidylic acid TMP	-	deoxycytidylic acid cCMP
nucleotide ใน RNA	adenylic acid AMP	guanylic acid GMP	-	uridylic acid UMP	cytidylic acid CMP

DNA (Deoxyribonucleic acid)

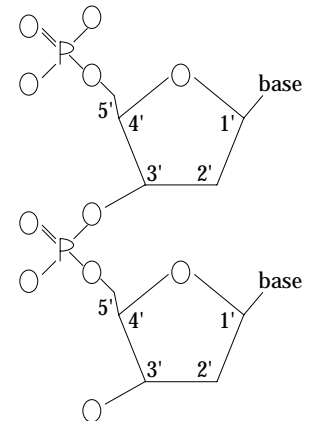
1. เป็น polymer

- monomer \Rightarrow nucleotide
- nucleotide ประกอบด้วย
 - น้ำตาล deoxyribose ($C_5H_{10}O_4$)
 - เบส 1 ตัว (A,G,C,T) เชื่อมกับ C ตำแหน่งที่ 1 ของน้ำตาล
 - กรดฟอสฟอริก 1 โมเลกุล เชื่อมกับ C ตำแหน่งที่ 5 ของน้ำตาล

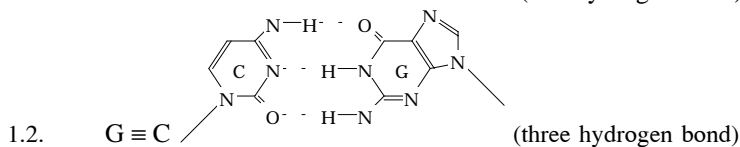
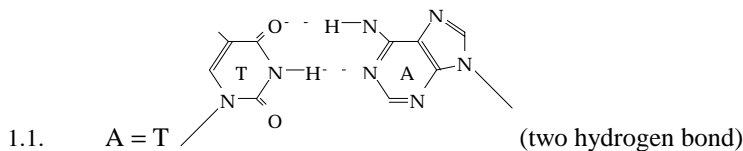


1. nucleotide เชื่อมต่อกันเป็นสายยาว ด้วยพันธะ phosphodiester bond เรียก polynucleotide มี ปลายด้านหนึ่งเป็น C ตำแหน่งที่ 5' และอีกปลายหนึ่งเป็น C ตำแหน่งที่ 3'

- มีการสร้างพันธะระหว่าง
 - หมู่ฟอสเฟตของ nucleotide หนึ่ง กับ
 - ตำแหน่ง 3' ของน้ำตาลของอีก nucleotide หนึ่ง



1. DNA โมเลกุลหนึ่ง ประกอบขึ้นจาก polynucleotide 2 สาย โดยสายทั้งสองนี้ ยึดกันด้วย H bond



2. polynucleotide 2 สาย ในโมเลกุลของ DNA (B DNA) แต่ละสายจะมีทิศทางจาก 5' \rightarrow 3' ขนานกันแบบตรงกันข้าม (antiparallel) และจะมีการพันรอบกันเป็นเกลียวเวียนขวา (ตามเข็มนาฬิกา) เรียก α -doublehelix โดย ในการบิด 1 รอบ จะเป็นระยะทาง 34 \AA ประกอบด้วยเบส 10 คู่

- Alexander Rich พบ Z DNA เป็นเกลียวคู่เวียนซ้าย
- DNA สายคู่บางชนิดไม่มีปลาย มีลักษณะเป็นวง (cyclic, duplex)
- DNA บางชนิดเป็นสายเดี่ยว (single stranded DNA)
 - cyclic, single stranded

CONCEPT 18-5

- single strand linear

3.