مدخل إلى علم البيولوجيا الجزيئية

Introduction of Molecular biology

يهتم علم البيولوجيا الجزيئية (Molecular biology) بدراسة الأحياء على المستوى الجزيئي، لذلك فهو يتداخل مع كل من علم الأحياء الدقيقة والكيمياء في عدة فروع ويتقاطع مع الكيمياء الحيوية وعلم الوراثة في عدة مناطق وتخصصات. تهتم البيولوجيا الجزيئية بدراسة مختلف العلاقات المتبادلة بين كافة الأنظمة الخلوية وبخاصة العلاقات بين الحمض النووي منقوص الأكسجين (حمض نووي ريبوزي منقوص الأكسجين) والحمض النووي الريبوزي(حمض نووي ريبوزي) وعملية الاصطناع البروتيني إضافة إلى آليات تنظيم هذه العملية وكافة العمليات الحيوية.

قبل عام **1970**، وجد علماء الوراثة صعوبات كبيرة لإجراء الأبحاث على الحمض الريبي النووي المنقوص الأكسجين الـ DNA، و في ذلك الوقت كانت معظم الأبحاث تجري على الحموض النووية الريبوزومية الـ RNAs وعلى البروتينات. ولكن خلال القرن العشرين توجهت الأبحاث نحو الدراسة على مستوى الخلايا والجزيئات، ولقد تم ظهور علم أكثر تطورا أطلق عليه علم البيولوجيا الجزيئية والتي تتمحور معظم أبحاثه حول دراسة تركيب و وظائف جزيئات الـ DNA عند معظم الكائنات الحية، ويتناول أيضا دراسة التغيرات الجزيئية التي تظهر على جزيئات الـ DNA و مدى انعكاساتها على وظائفها.

يمكن تعريف علم البيولوجيا الجزيئية بأنه العلم لذي يدرس الجزيئات الخلوية والآليات الوظيفية والتغيرات الجزيئية، وعلاقة ذلك بالتركيب والتفاعلات والنشاطات الكيميائية ـ الحيوية المختلفة في خلايا الكائن الحي.

ولابد من الإشارة إلى مساهمة العلوم الأخرى وتطورها واستخدام الأجهزة و التقانات الحديثة المكتشفة في تطوّر علم البيولوجيا الجزيئية، التي برزت في القرن العشرين مثل: علم الكيمياء الحيوية، علم الخلية، علم الوراثة الخلوية، علم الوراثة الجزيئية وغيرها... ونتيجة هذا التضافر والتكامل الوثيق لعلم البيولوجيا الجزيئية والتطور السريع والهائل لوسائل البحث العلمي و التقانات الحديثة، وصل هذا العلم إلى ما هو عليه من أهمية بالغة في العصر الحالي.

ومن أهم الاكتشافات التي قادت إلى اتساع وتطور علم البيولوجيا الجزيئية هو اكتشاف أنزيمات نوعية لها تأثير على الحموض النووية (أنزيمات الاقتطاع، أنزيمات الربط، أنزيمات النسخ). ومن التقانات الحديثة (الطرد المركزي المتدرج الكثافة، الرحلان الكهربائي، الـ PCR.....).

د. ظلال قطان 2017/2018

يرتبط علم البيولوجيا الجزيئية ارتباط وثيق مع كثير من العلوم الأخرى ومن بينها بيولوجيا الخلية، الإحصاء الحيوي، الكيمياء الحيوية، علم الوراثة الجزيئي. وبالتالي أصبح من السهل تجزيء الـ DNA الكامل إلى قطع صغيرة (مورثات) ودراسة كل مورثة على حدة. ولقد انبثق من علم البيولوجيا الجزيئية علم جديد أطلق عليه علم الهندسة الوراثية Genetic Engineering، الذي يعتمد على مجموعة من التقانات التي تؤدي إلى إضافة Addition أو حذف Deletion أو إصلاح Repair قطع من المادة الوراثية.

من أجل دراسة علم البيولوجيا الجزيئية يلزمنا في البداية معرفة بسيطة عن تطور و تاريخ بعض العلوم و التقانات التي ساهمت في تفسير الكثير من الظواهر و الآليات الجزيئية لفك كثير من الألغاز الحياتية.

- في عام **1938** أطلق المصطلح العلمي للبيولوجيا الجزيئية لأول مرة.
- في عام **1943** ظهرت نظرية فعل الجين "مورثة لكل إنزيم"، والتي ربطت الكيمياء الحيوية بعلم الوراثة.
- في عام **1944** أثبت كل من **Oswald Avery** و **Colin MacLeod** و ,**Maclyn McCarty** أن الجينات تتركب من الحمض النووي الريبي منقوص الأوكسجين DNA، كما تمكن إيفري ومساعديه من تشخيص الجزيئات الكبيرة الحاملة للمعلومات الوراثية في البكتريا.
- في عام **1952** برهن العالمان **Hershey and Chase** أن المادة الوراثية هي الـ DNA وليس البروتين كأساس للمادة الوراثية.
- في عام **1953** اكتشف تركيب الـ DNA من قبل Watson, Crick, Franklin, and Wilkins و وضعا أول نموذج له.
- في عام **1957** العالم **Arthur Kornberg** أول من عزل الأنزيم المسؤول عن نسخ الـ DNA.
- في عام **1961** وضع كلاً من العالمين **جاكوب ومونود** نموذج الاوبرون (operon) لتنظيم التعبير الجيني.
- في عام **1966** فك **جونيد خوران ومارشال نيرينبرج** رموز الشيفرة الوراثية.
- في عام **1977** تم عزل لأول مرة المورثة المسؤولة عن ترميز هرمون المخ الـ Somatostatin البشري وهو هرمون مكون من 14 حمض أميني، حيث أدخلت هذه المورثة في ناقل بلاسميدي قادر على التضاعف في الخلية الجرثومية *Escherichia Coli* (*E. Coli*) وبهذه الطريقة استطاع العلماء صنع أول خلية جرثومية معدلة وراثيا قادرة على تصنيع هرمون بشري.
- في عام **1983** صمم **كارى ميليس** جهازاً لمضاعفة المادة الوراثية في المخبر بتفاعل البوليميراز التسلسلي PCR.
- في العام **1997** تم استنساخ النعجة "دولي" من قبل **إيان ويلموت** .

ولقد شهدت السنوات الأخيرة من القرن العشرين تقدما واسعا في أبحاث الهندسة الوراثية و البيولوجيا الجزيئية وخاصة بعد اكتشاف وتطوير تقانة إعادة التشكيل الوراثي للـ DNA (تقانة تأشيب الـ DNA) (Recombinant DNA technology) على يد العالمين **Boyer** و **Cohen** وتعتمد هذه التقنية على ربط مورثات تابعة لكائنين

2017/2018

مختلفين و تصنيع DNA مؤشب. يدخل الـ DNA المؤشب و المجهز بهذه الطريقة داخل خلية مضيفة من أجل إنتاج منتجات مفيدة للبشرية وبكميات هائلة.

وتطورت التقانات بعدها إلى استخدام الخلايا حقيقة النواة كمصانع حيوية لتصنيع البروتينات البشرية. ومن أهمها الأنسولين, هرمون النمو، عوامل تخثر الدم، اللقاحات وغيرها من البروتينات البشرية التي تنتج بشكل طبيعي ولكن بكميات قليلة جدا. وترافق ذلك بظهور علم جديد أكثر تطورا أطلق عليه علم التقانة الحيوي الجزيئي و هو بدوره يتناول مجالات بحث عديدة و من أهمها الاستنساخ المورثي، المعالجة المورثية (أي تزويد المرضى الذين يحملون مورثات طافرة بمورثات سليمة).

كل هذه العلوم والتقانات الحديثة سهلت تطوير و إنتاج عدد كبير من الأدوية و الجزيئات الضرورية للاستخدام المخبري و البحثي.

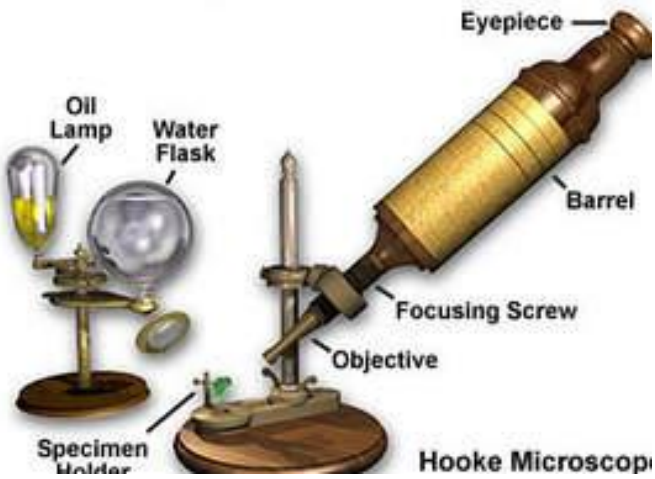
الخلية Cell

يتألف الجسم البشري من ملايين الخلايا، و الخلية هي أصغر شكل من أشكال التنظيم مهيأ للقيام بالأعمال الضرورية للحفاظ على الحالة الحية وأهمها الاستقلاب و النمو و التكاثر.

و في عام **1665** أدخل العالم **Robert Hooke** لأول مرة مفهوم الخلية ليصف فراغات الفلين التي تذكر ببنية قرص الشمع عند النحل، وذلك من خلال ملاحظة مقاطع من نسيج الفلين بواسطة المجهر الضوئي الذي صنعه بنفسه. وأطلق هوك مصطلح الخلية Cell الذي اشتق من اللاتينية Cellula على كل فراغ من الفراغات الموجودة في قطعة الفلين لكون تلك الفراغات تشبه الحجيرات التي يقطنها رهبان المعابد.

ومن خلال فحص البنية الداخلية لأنواع كثيرة من الخلايا تمكن علماء البيولوجيا من تقسيم الكائنات الحية ضمن مجموعتين تضم المجموعة الأولى الخلايا بدائيات النوى Prokaryotic cell أما المجموعة الثانية فتضم الخلايا حقيقيات النوى Eukaryotic cell وتتميز هاتان المجموعتان عن بعضهما البعض من حيث الحجم و من حيث البنى الداخلية (العضيات) التي تحويها.

د. ظلال قطان 2017/2018



يظهر على اليسار المجهر الذي صنعه Robert Hooke و على اليمين خلايا الفلين حسب مشاهدة العالم Robert

<u>هناك عدة فروقات أساسية بين خلايا حقيقيات النوى و خلايا بدائيات النوى:</u>

1- النواة في حقيقيات النوى محاطة بغشاء نووي مضاعف أما في طلائعيات النوى المادة الوراثية تتواجد في سيتوبلاسم الخلية في منطقة Nucleoid region.

2- تتم عملية الانتساخ و الترجمة في طلائعيات النوى في آن واحد بسبب عدم وجود نواة حقيقية فالـ DNA يتواجد في السيتوبلاسم، أما في حقيقيات النوى تكون العمليتان منفصلتان، يحدث الانتساخ في النواة و تحدث الترجمة في السيتوبلاسم.

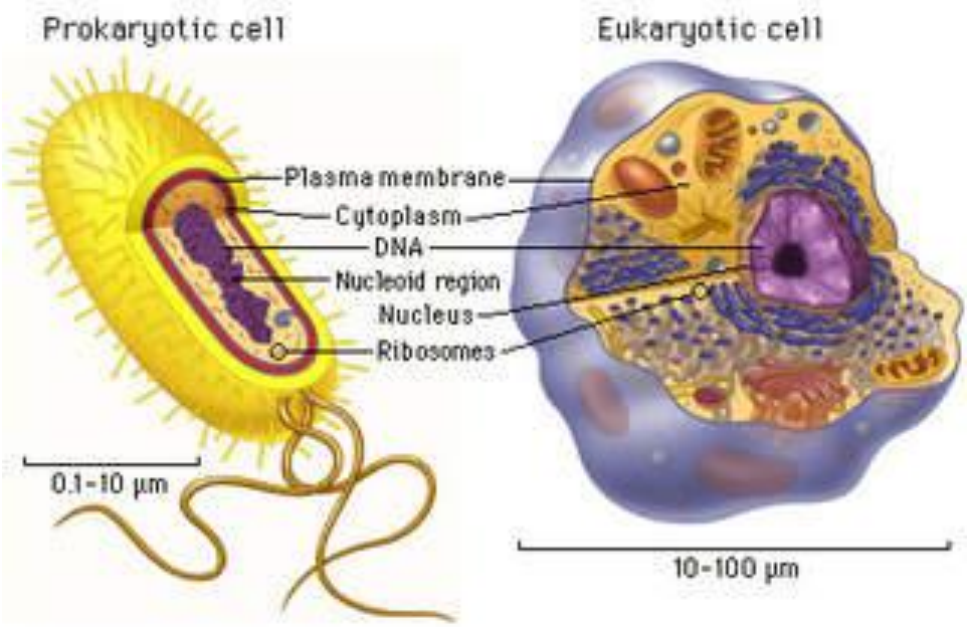
3- تتمثل بدائيات النوى بالفيروسات Viruses، الميكوبلازما Mycoplasma، البكتريا Bacteria، أما مجموعة حقيقيات النوى تمثلها الخمائر، الطحالب، الفطريات، وحيدات الخلية (الأوالي Protozoa) وكثيرات الخلايا الحيوانية و النباتية.

4- تمتاز حقيقيات النوى بكبر حجمها و تعقيد تركيبها الداخلي وتعقيد مادتها الوراثية، وتختلف حقيقيات النوى فيما بينها من حيث الحجم، الشكل، التركيب، الوظيفة.

5- معظم المادة الوراثية في طلائعيات النوى عبارة عن جزيء واحد حلقي الشكل يدعى الصبغي الجينومي بالإضافة إلى البلاسميدات الصغيرة المنتشرة في السيتوبلاسم، بينما في حقيقيات النوى تكون المادة الوراثية متوضعة في صبغيات خيطية ذات نهايات سائبة متواجدة داخل النواة.

لكننا لا نستطيع رؤية الصبغيات المنفردة داخل النواة في طور الراحة لكن عندما تدخل الخلية طور الانقسام تتكثف الصبغيات ويمكن رؤيتها حينئذ.

د. ظلال قطان 2017/2018



يظهر على اليمين خلية حقيقية النواة و على اليسار وخلية بدائية النواة

سنذكر من الخلايا بدائية النوى:

1- الفيروسات Viruses:

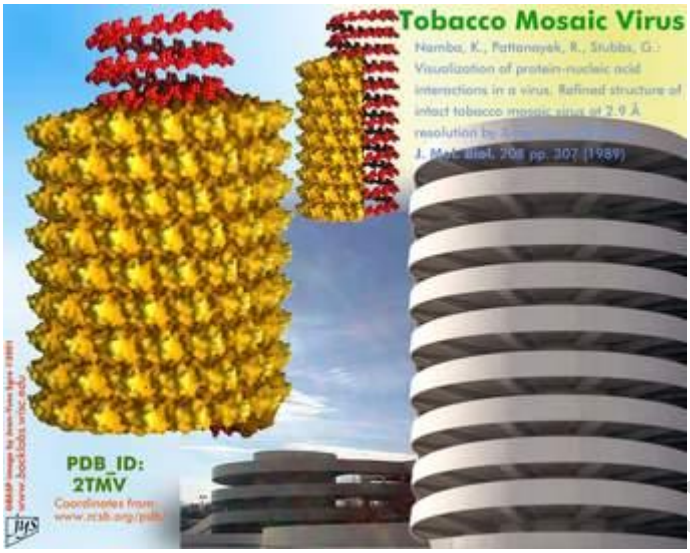
تعتبر الفيروسات من أصغر المخلوقات الحية من حيث الحجم حيث يتراوح حجمها ما بين **20 و 200 نانومتر**، لا ترى إلا بواسطة المجهر الالكتروني. لكي تتكاثر تحتاج إلى منابت حية (خلايا: نبات، إنسان، حيوان، جراثيم)، فهي لا تستطيع التكاثر على منابت (مزارع) اصطناعية.

تتصف بنظام خلوي أقل تعقيدا من الميكوبلازما و الجراثيم و طبعا من حقيقيات النوى، مادتها الوراثية تتألف من الـ DNA أو الـ RNA وبروتينات الغلاف الفيروسي.

يعود اكتشاف الفيروسات إلى العالم الروسي **Ivanowsky** عندما كان يبحث عن أسباب مرض تبرقش نبات التبغ فتبين أن سبب الإصابة يعود إلى كائنات دقيقة جداً تمر عبر المرشحات البكتيرية ...وهو أول من أطلق عليها اسم فيروس Virus والتي تعني السم وكان ذلك عام **1892م**.

يأخذ هذا الفيروس شكل أسطوانة صغيرة جوفاء، مؤلفة من غلاف بروتيني خارجي و من مادة وراثية تكون على شكل حمض نووي ريبي RNA. يكون هذا الأخير على شكل شريط حلقي أو حلزوني ملتف. الغلاف البروتيني، لا يشبه الغلاف البروتيني للفيروسات التي تملك الـ DNA كمادة وراثية، فهو يتألف من نوع واحد فقط من الوحدات البروتينية، التي تتحد مع بعضها البعض لتشكل الغلاف البروتيني الخارجي للفيروس.

د. ظلال قطان 2017/2018

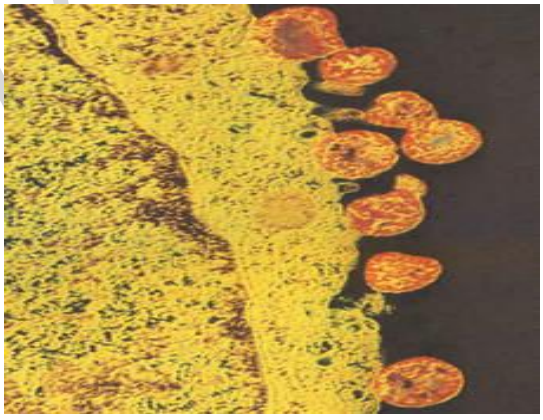


فيروس فسيفساء التبغ Tobacco mosaic virus (TMV)

2- الميكوبلازما Mycoplasma:

هي كائنات حية تصنف بين الفيروسات و الجراثيم. تم اكتشافها من قبل العالم **Doi** عام **1972** حيث عزلت من لحاء النباتات المصابة. تتميز بفقدانها للجدار الخلوي و تحاط فقط بغلاف بلاسمي الذي يتكون من 70% بروتينات و 30% ليبيدات ، وتحوي السيتوبلاسم على الريبوزومات ومنطقة تحوي على مادة وراثية على شكل سلسلتين من الـ DNA الحلقي.

تتميز الميكوبلازما بصغر حجمها (ما بين **0.2 و 0.3 ميكرومتر**). وهي من أصغر المتعضيات القادرة على التضاعف الذاتي، حيث تتضاعف بطريقة الانقسام البسيط أو التبرعم، و تستطيع العيش في مزارع صناعية بقدرتها على التضاعف فيها، وفي نفس الوقت تستطيع أن تنمو و تتكاثر في خلايا النبات، الحيوان، الحشرات مسببة لها تأثيرات مرضية.



المايكوبلازما الرئوية Mycoplasma Pneumonia

د. ظلال قطان 2017/2018

3- الجراثيم (البكتريا): Bacteria

كائنات حية متناهية في الصغر و قطر معظمها في **حدود الميكرومتر**، لا ترى بالعين المجردة بل تحتاج إلى مجهر ذي قوة تكبيرية عالية. تتألف الجراثيم من خلية واحدة ورغم ذلك تستطيع القيام بجميع العمليات الحيوية الأساسية للحياة (تتغذى، تتنفس، تنتج طاقة وتستهلكها لتنمو و تتكاثر).

نأخذ مثال جراثيم الـ ***Escherichia coli*** التي تسكن بشكل طبيعي في الأمعاء الغليظة للإنسان، وأيضا في علب الزرع الموجودة في المخابر، حيث أن وسط الزرع هو وسط غذائي بسيط مؤلف من الكربون و الهيدروجين و بعض الشوارد غير العضوية.

السبب في ذلك هو قدرة هذه الجراثيم على تحويل المركبات العضوية البسيطة إلى مركبات معقدة لاحتوائها على جميع الأنزيمات اللازمة لذلك.

يمثل جرثومة العصية القولونية Escherichia coli (E.Coli)

د. ظلال قطان 2017

بنية الـ DNA

DNA Structure

تمتلك النباتات والحيوانات كمية ضخمة جدا من الـ DNA أضخم بكثير من DNA الجراثيم، مما يقع على عاتقها أن تحسن طي هذا الـ DNA من أجل أن يتسع في حجرته المخصصة له وهي النواة.

بالرغم من اكتشاف المجهر الالكتروني في بداية الأربعينات، لسوء الحظ لم يظهر أشكال الجينات بشكل دقيق. وبفضل طريقة عزل الصبغيات عن بعضها البعض، تبين أن الصبغيات تتألف بشكل أساسي من الحمض الريبي النووي المنقوص الأوكسجين Desoxyribonucleique Acid (DNA) ومن البروتينات المشحونة إيجابيا" التي تدعى الهيستونات. و منذ اكتشاف الـ DNA عام 1869 من قبل العالم فردريك ميشر، و باستخدام الملون الخاص للـDNA في عام 1920 من قبل العالم الكيميائي الألماني روبر فولجن سمح لنا برؤية الـ DNA داخل الصبغي.

الحموض النووية Nucleic Acids:

سميت بالنووية لأنها اكتشفت لأول مرة في النواة، وهي نوعان الـDNA (الحمض النووي منقوص الأوكسجين DNA) الذي يحمل المعلومات الوراثية والـRNA (الحمض النووي الريبي RNA) الحامل للشيفرات الوراثية من الـ DNA للمساهمة في عملية اصطناع البروتينات. تتألف الحموض النووية من وحدات يطلق عليها النكليوتيدات، التي تتألف من سكر خماسي وأساس آزوتي و مجموعة فوسفات. السكر الخماسي هو الريبوز في الـRNA والريبوز منقوص الأوكسجين في الـDNA.

بنية الـ DNA Structure DNA:

الـ DNA هو المادة الوراثية للخلايا الحية، والوحدة الأساسية لبناء الـ DNA هي النكليوتيد الذي يتألف من ثلاثة أجزاء أساسية:

1- سكر خماسي هو الريبوز المنقوص الأكسجين Deoxyribose يتميز بعدم احتوائه على جذر هيدروكسيل على ذرة الكربون ´2. وهناك الحمض النووي الريبي الـRNA الذي يحوي سكر الريبوز Ribose الذي يملك جذر هيدروكسيل على ذرة الكربون ´2.

2- مجموعة الفوسفات، التي تكون إما أحادية الفوسفات، أو ثنائية الفوسفات، أو ثلاثية الفوسفات.

3- أساس آزوتي، وهنك أربع أسس آزوتية تدخل في بنية الـ DNA وتكون ضمن مجموعتين وهما:

- ✓ مجموعة البيورينات Purines : التي تتكون من حلقتين مرتبطتين سداسية و خماسية وتضم الأساس الآزوتي الأدنين Adenine و يرمز له اختصارا بـ A ، و الأساس الآزوتي الغوانين Guanine و يرمز له اختصارا بـ G.

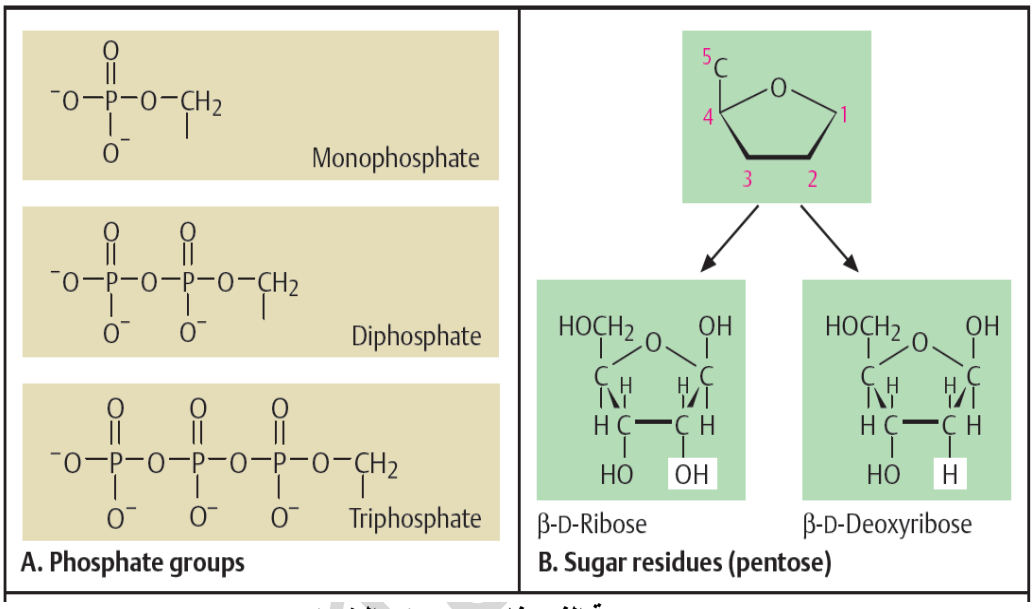
د. ظلال قطان 2017/2018

✓ مجموعة البيرميدينات Pyrimidines : التي تتكون من حلقة واحدة سداسية و تضم الأساس الآزوتي السيتوزين Cytosine و يرمز له اختصارا بـ C ، و الأساس الآزوتي الثايمين Thymine و يرمز له اختصارا بـ T.

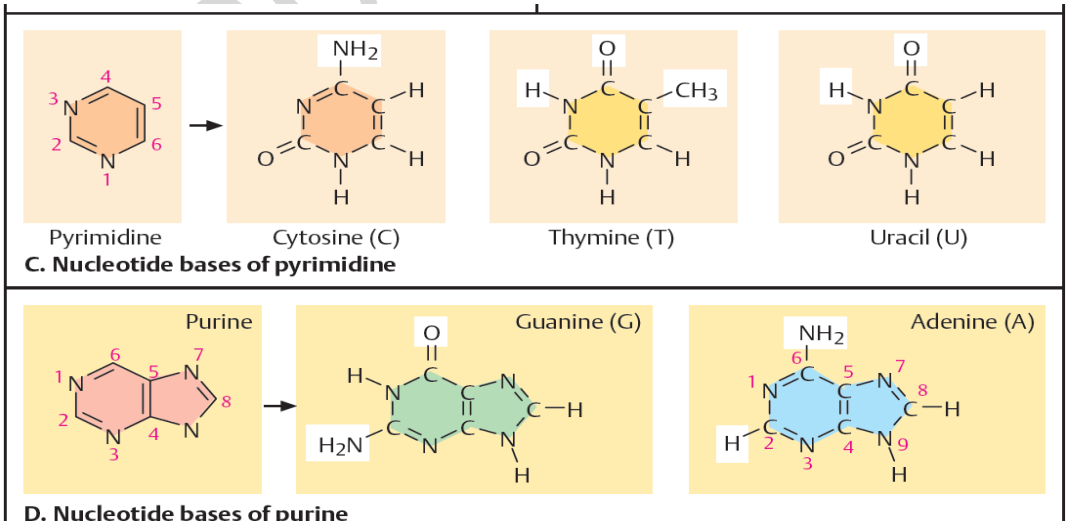
Nucleotide = ribose (or deoxyribose) + phosphate group(s) + one of the bases

هناك مصطلح آخر يدعى النكليوزيد و هو عبارة عن سكر خماسي مع أساس آزوتي (بيورين أو بيرميدين) و لا يحوي جذر الفوسفات.

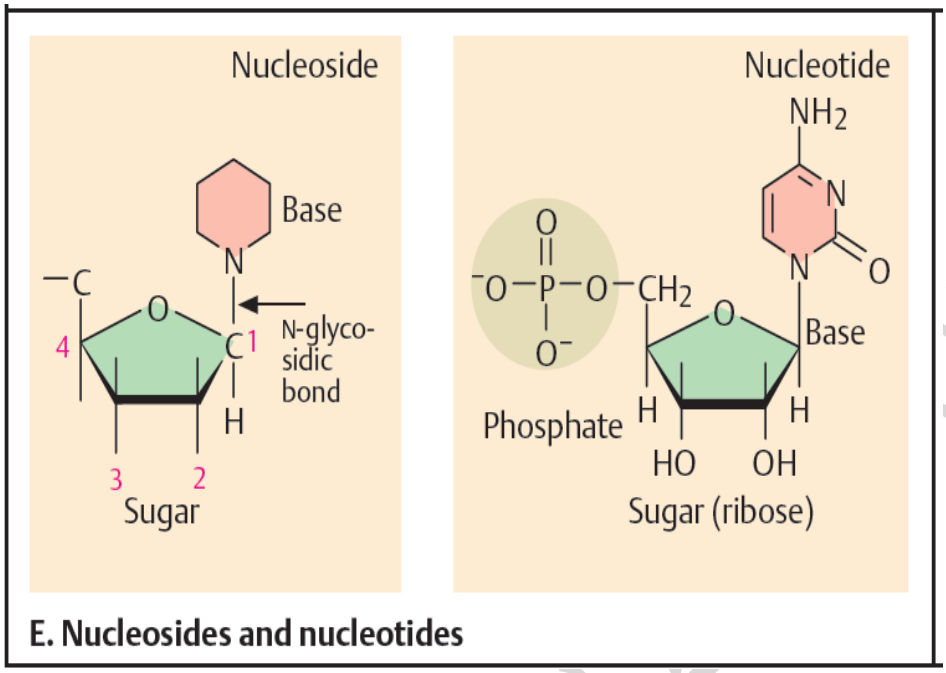
Nucleoside = ribose (or deoxyribose) + one of the bases



A- مجموعة الفوسفات. B- سكر البنتوز



C- البيرميدين، D- البيورين



E- النكليوزيد و النكليوتيد.

يعرف الـ DNA بأنه بوليمر طويل جدا مكون من تواتر متكرر من النكليوتيدات الأربعة السابقة الذكر، حيث يبلغ عرض سلسلة الـDNA من 22 إلى 26 انغستروم، و طول النكليوتيدة الواحدة 3.3 أنغستروم.

(**ملاحظة :** 1 انغستروم = 10^{-10} متر، وبتعبير آخر 1 متر = 10^{10} انغستروم).

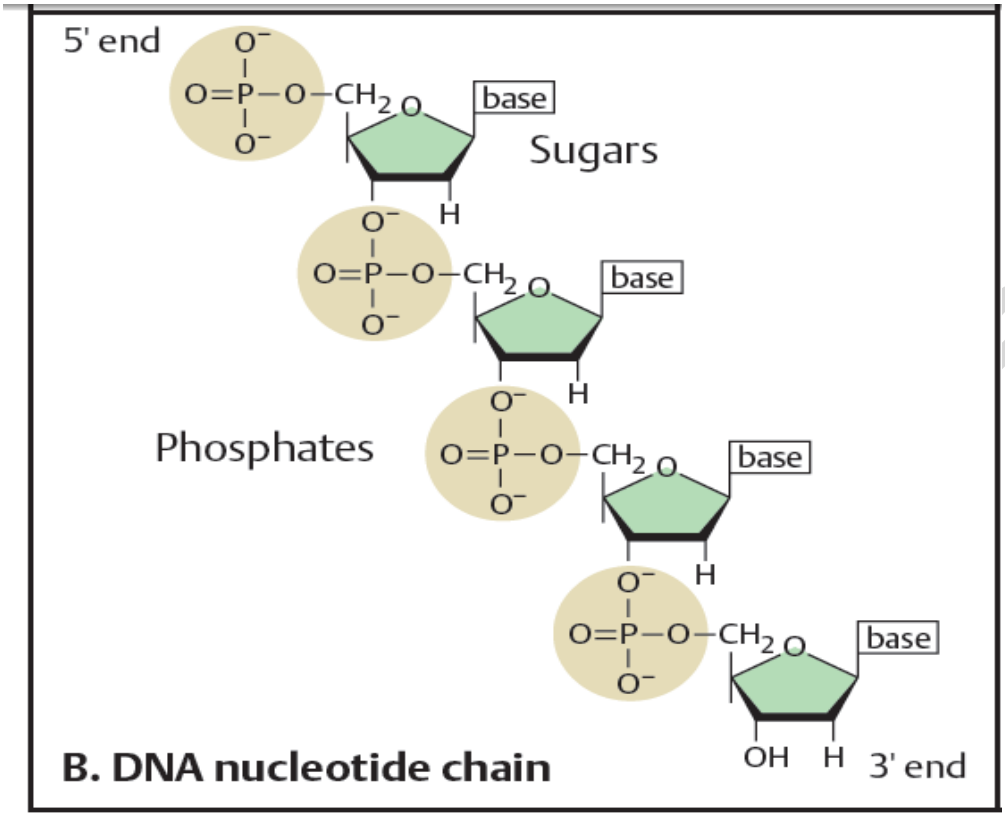
بنية سلسلة الـ DNA :

كما ذكر سابقا تتألف جزيئة الـ DNA من سلسلة متتابعة من النكليوتيدات، ترتبط هذه الأخيرة مع بعضها البعض لتشكل سلسلة من الـ DNA بواسطة أنزيم DNA Polymerase والذي يشكل رابطة فوسفو دي استر Phosphodiester Link وهي رابطة بين الهيدروكسيل المرتبط بذرة الكربون ´3 في سكر deoxyribose من النكليوتيد الأول مع مجموعة الفوسفات α المرتبطة بذرة الكربون ´5 من النكليوتيد التالي.

وبذلك ترتبط النكليوتيدات المتتالية برابطة Phosphodiester bond ´5-´3. و تشكل هذه الرابطة هيكل السكر-فوسفات لجزئ الـ DNA .

ونظرا لكون نهايتي سلسلة الـ DNA مختلفتين فيكون لها قطبية Polority و يعود ذلك أن النكليوتيد الأول من سلسلة الـDNA يكون الكربون ´5 من السلسلة و يحوي الطرف الآخر سكر deoxyribose ذو مجموعة هيدروكسيل حرة في الكربون ´3 ويدعى هذا الطرف بالنهاية ´3 لسلسلة الـDNA.

د. ظلال قطان 2017/2018



سلسلة الحمض النووي DNA

الـ DNA هو حلزون مضاعف :

يكون الـDNA عند بعض الفيروسات سلسلة مفردة واحدة، أما عند الكائنات الأخرى يتكون من سلسلتين من النكليوتيدات حيث يأخذ شكل حلزون مضاعف وذلك وفقا ما ذكره العالمان واطسن و كريك 1953 م

(James Watson and Francis Crick 1953)

"Watson-Crick mode 1953" : يتكون الـDNA من سلسلتين متعددتي البوليمرات تنتظمان على هيئة السلم الملتف twisted ladder. يتألف جانبي السلم اللولبي من تتالي سكاكر و جذور فوسفاتية مرتبطة مع بعضها البعض بروابط الفوسفو دي استر التي تم ذكرها مسبقا وتعتبر روابط تشاركيه بحاجة لطاقة كبيرة لفكها. ويرتبط عمودا السلم من الداخل مع بعضهما البعض بواسطة الأسس الآزوتية عبر روابط هيدروجينية Hydrogen bonds.

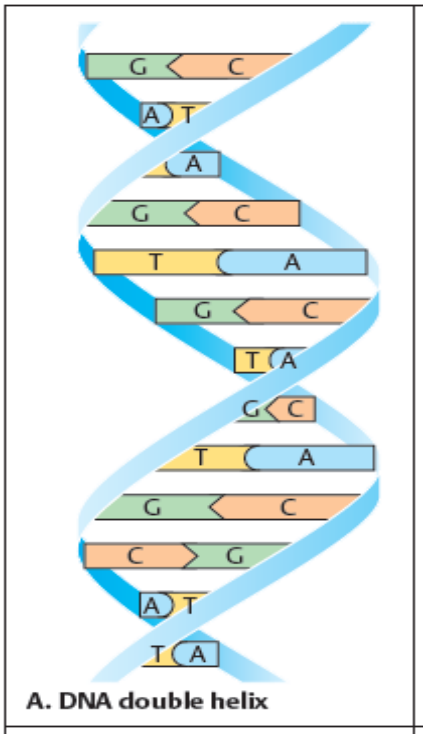
حيث ترتبط الأسس الآزوتية مع بعضها البعض بشكل منظم كالتالي:

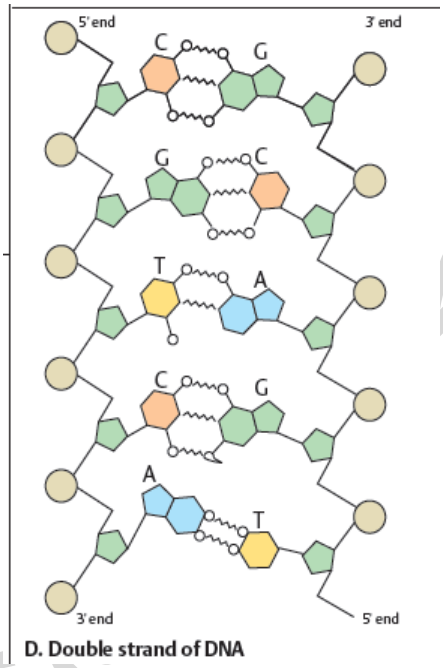
A يرتبط مع T برابطتين هيدروجينيتين.

G يرتبط مع C بثلاث روابط هيدروجينية.

2017/2018

وعلى هذا الأساس الخيط الغني بـ G و C يحتاج إلى طاقة أكبر من أجل فكه.





الحلزون المضاعف لجزيء الـDNA

توصف سلسلتي الـDNA بأنهما متوازيتان بالتعاكس anti-parallel حيث يكون:

- اتجاه أحد السلسلتين : مجموعة الهيدروكسيل ´3 ---------- ´5 مجموعة فوسفات
- اتجاه السلسلة المقابلة : مجموعة فوسفات ´5 ---------- ´3 مجموعة الهيدروكسيل

لذا فإن قراءة تسلسل إحدى سلسلتي الـDNA تمكننا بشكل تلقائي من معرفة تسلسل السلسلة المقابلة لأنهما متتامتان.

الحمض النووي RNA

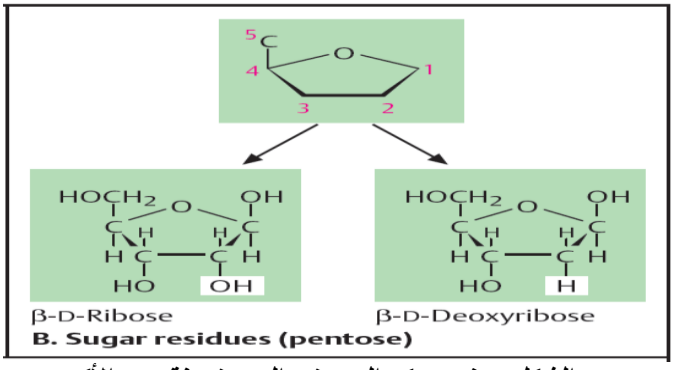
أولا- البنية الكيميائية للـ RNA:

يتألف الـRNA من تتالي نيكليوتيدات مرتبطة الواحدة بالأخرى بنفس الطريقة كما هي في الـDNA لتشكيل سلسلة متعددة الريبونيكلوتيدات Polyribonucleotides، يختلف الـ RNA عن الـ DNA بثلاثة مظاهر أساسية:

1 ـ السكر الخماسي في البنية هو الريبوز Ribose وليس الريبوز منقوص الأوكسجين.

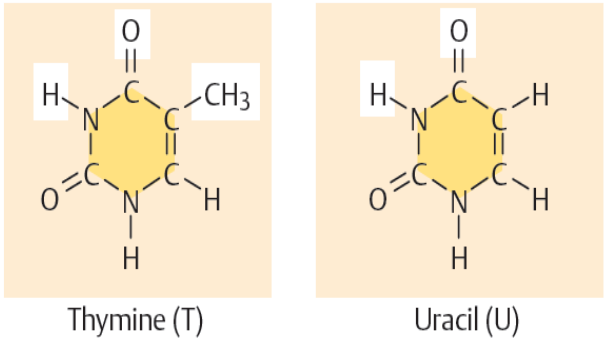
2017/2018

2 - يختلف في أحد الأسس الآزوتية الأربعة وهو اليوراسيل (U) الذي يحل محلّ الثايمين في الـ DNA، وبنية اليوراسيل قريبة من تلك للثايمين، لذا يستطيع اليوراسيل تماماً مثل الثايمين، أن يتحد بالآدنين بروابط هيدروجينية، والأُسس الثلاثة الباقية تتشابه بين الـ DNA والـRNA.



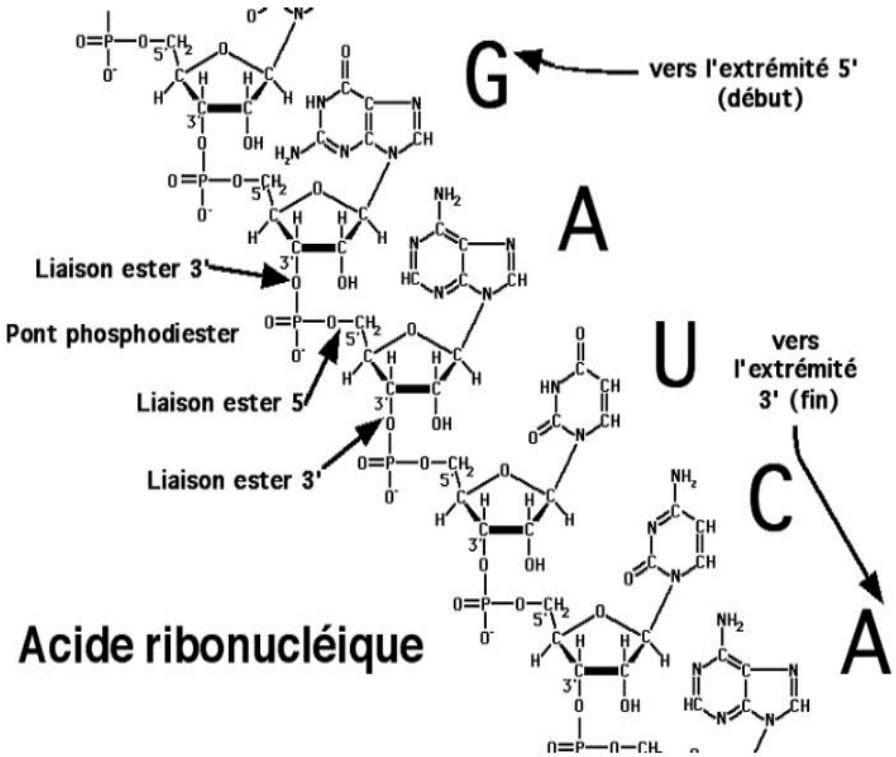
الشكل يوضح سكر الريبوز والريبوز منقوص الأكسجين

3 - يوجد الـ RNA طبيعياً بشكل سلسلة منفردة متعددة النيكلوتيدات، ونتيجة ذلك يستطيع الـ RNA اعتماد بنية ثلاثية Tertiaire. وفي حال وجود سلاسل متممة على نفس الذراع، تنثني السلسلة على نفسها بوساطة الروابط الهيدروجينية، حيث يلعب هذا المظهر في بعض أنواع الـ RNA دوراً هاماً (مثل عند الـ tRNA).



بنية اليوراسيل وبنية االثايمين

د. ظلال قطان 2017-2018



سلسلة الـ RNA

و النكليوتيدات الداخلة في تركيب الـ RNAهي :

adenosine -5´- triphosphate ATP

cytosine -5´- triphosphate CTP

guanine -5´- triphosphate GTP

uracil -5´- triphosphate UTP

الرابطة بين الريبونكليوتيدات هي phosphodiester link ، اتجاه سلسلة الـ RNA من **5´** إلى **3´** . فالكربون **5´** على الريبوز في النكليوتيد الأول يكون مفسفرا وحرا و تسمى هذه النهاية الطرف 5´ من سلسلة الـ RNA، و في النهاية الأخرى من السلسلة يكون الهيدروكسيل على ذرة الكربون 3´ من الريبوز حرا وتكون هذه النهاية هي الطرف **3´** لسلسلة الـ RNA.

نميّز ثلاث أنواع رئيسية من الـ RNA هي:

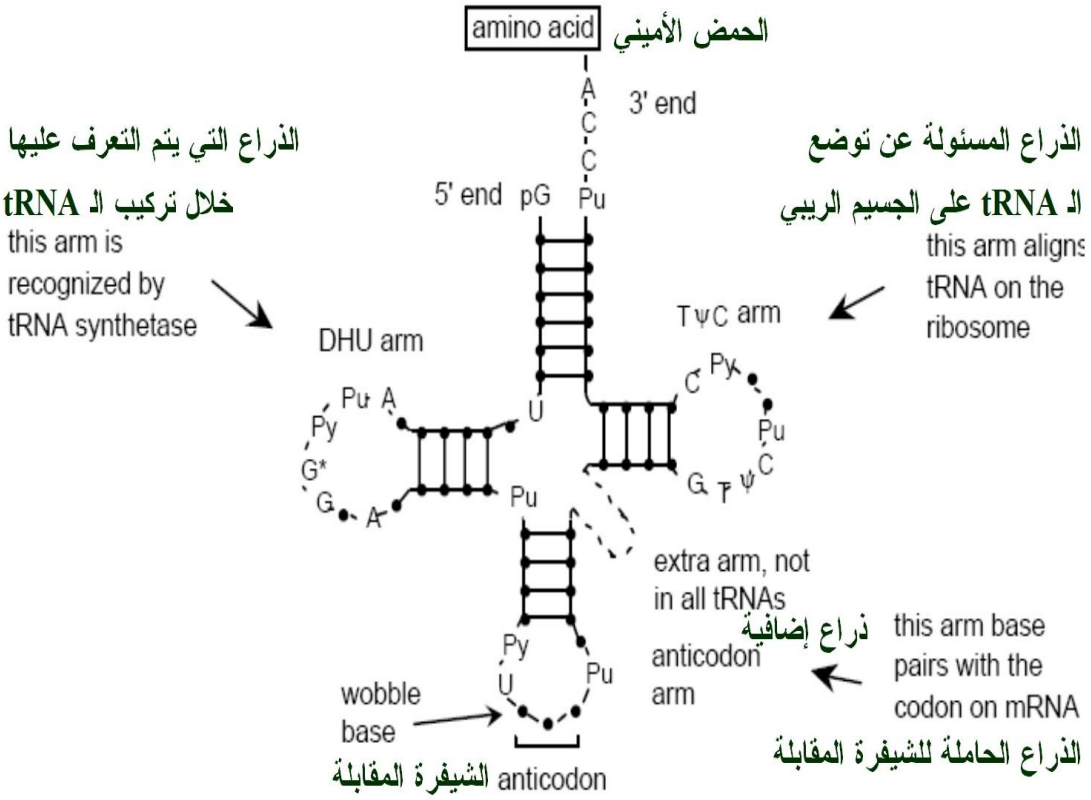
mRNA الرسول Messager، rRNA الريبوزومي Ribosomique، - tRNA الناقل transfer. حيث يلعب كل نوع منها دوراً خاصاً في تركيب البروتينات.

ثانيا- أنواع الـ RNA :

1. **الـRNA الرسول** (mRNA) **:** سلسلة مفردة، يتواجد في النواة ويشكل 5% من كمية الـRNA الموجودة في الخلية، وهو الحامل للمعلومات الوراثية من جزيء الـDNA في النواة إلى الجسيمات الريبية في السيتوبلاسم والذي يتحكم بالتالي بتسلسل الأحماض الأمينية في السلسلة الببتيدية المتشكلة. يستنسخ الـRNA الرسول بالاتجاه من ´5 إلى ´3. من مزايا الـRNA الرسول أنه يحمل على النهاية ´5 قبعة من الميثايل غوانوزيين، أما الطرف ´3 فيكون متعدد الأدينوزين AAA.
2. **الـRNA الناقل** (tRNA)**:** يوجد في السيتوبلاسما، ويشكل حوالي 15% من كمية الـRNA في الخلية، يتألف من سلسلة قصيرة منطوية حول نفسها مشكلةً عرى، تحوي 75-90 نيكليوتيدة ترتبط مع بعضها ارتباطات ثانوية مشكلةً تركيب يشبه ورقة البرسيم والذي يتميز بالخصائص التالية:

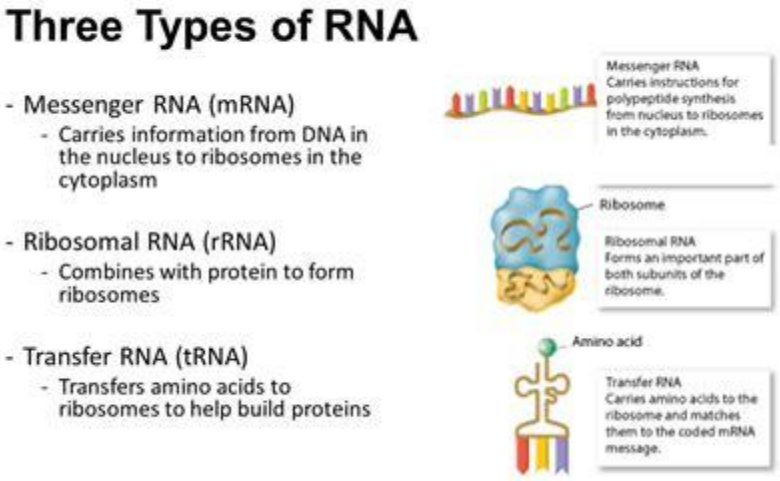
- تحمل النهاية ´3 في نهايتها التتالي C-C-A وهي مميزة لكل أنواع الـRNA الناقل.
- العروة I وتعرف بعروة ثنائي هيدرويوراسيل DHU.
- العروة II وهي عروة الشيفرة المقابلة Anticodon وهي ثلاثية تختلف حسب الحمض الأميني وتقابل الشيفرة المناسبة على الـRNA الرسول لصنع متعددات الببتيد.
- الذراع الإضافي III وهو غير موجود دائماً ويتغير من حمض أميني لآخر.
- العروة IV والتي تحوي على التيميدين–يوردين الكاذب-السيتوزين والتي تربط الـRNA الناقل على جسيمة الريبوزوم (الجسيم الريبي).

2017/2018



البنية ثنائية وثلاثية الأبعاد للـRNA الناقل

3. الـ RNA الريبوزومي (rRNA) **:** يشكل 75-80% من كمية الـRNA في الخلية ويمكن أن نميز منه ثلاثة أنماط خفيف ومتوسط وثقيل. يشارك في تشكيل الريبوزومات.



الأنواع الثلاثة للـ RNA

الخواص الفيزيائية والكيميائية للحموض النووية

أولاً: الخواص الكيميائية Chemical properties:

1. الحلمهة بواسطة الحموض:

يتحلمه الـ DNA بالحموض الضعيفة وذلك عند PH=4، حيث يحصل في المرحلة الأولى برتنة (دخول بروتون) للأسس الآزوتية البيورينية ومن ثم حلمهتها (دخول جزيئة ماء) بتحطيم الرابطة الغلوكوزيدية بين الأساس وسكر الريبوز منقوص الأوكسجين وقد تستمر الحلمهة بدخول جزيئة ماء ثانية لتحرير جذر الفوسفات.

2. الحلمهة بواسطة القلويات:

لا يتحلمه DNA في المحاليل القلوية كونه ثابت فيها، على عكس RNA الذي يملك زمرة هيدروكسيل في الموقع 2´ التي تجعله أكثر قابلية للحلمهة في مثل تلك المحاليل بسبب حلمهة رابطة الفوسفو دي استر التي تربط الفوسفات بسكر الريبوز.

3. الحلمهة بواسطة الأنزيمات:

هناك العديد من الأنزيمات التي تحلمه RNA وتسمى بمجموعة Ribonuclease Enzymes (أنزيمات الريبونكلياز)، أما مجموعة الأنزيمات التي تحلمه DNA فتسمى Deoxyribonulease Enzymes (أنزيمات الديوريبونكلياز).

4. إمكانية حدوث طفرات على الأسس:

كون الأسس معزولة داخل الحلزون الثنائي تعتبر ثابتة، ولكن من الممكن أن يحدث عليها تفاعلين:

الأول: تفاعل الـ Deamination (نزع الأمين) وفيه يتم نزع الأمين التأكسدي من مجموعات الأمين فيتحول السيتوزين إلى يوراسيل.

الثاني: تفاعل الـ Tautomerization وفيه يتحول الأمين إلى إيمين في السيتوزين والأدنين أو يتحول الكيتون إلى إينول في الغوانين والتيمين.

ثانياً: الخواص الفيزيائية Physical Properties:

من أهم الخواص الفيزيائية هو **التمسخ Denaturation:** وهو عملية فصل الحلزون الثنائي لشريطي DNA إلى شريطين أحاديين. أكثر العوامل التي تساعد على تمسخ DNA هو الحرارة التي تعمل على فك الروابط الهيدروجينية المتشكلة بين الأسس.

2017/2018 د. ظلال قطان

تعتمد ثباتية حلزون DNA الثنائي على عدة عوامل:

- **تركيب الـDNA من الأسس الآزوتية:** فالـDNA التي تحوي على الزوج A-T بشكل متكرر في بنيته ينفصل بشكلٍ أكبر، لأن هذا الزوج من الأسس أقل ثباتيةً تجاه الحرارة وينفصل بسرعة وسهولة أكثر، على عكس الزوج G-C. وذلك كون الزوج الأول يرتبط برابطتين هيدروجينيتين في حين يرتبط الثاني بثلاث روابط هيدروجينية.
- **تركيز الأملاح:** تحمل زمر الفوسفات شحنة سالبة وتقاربها من بعضها يؤدي إلى حدوث تنافر فيما بينها، ولكن تعدل هذه الشحنة من قبل شوارد الأملاح وبالتالي زيادة الثباتية.
- **تأثير درجة الحموضة:** كيميائياً لا يتأثر الـDNA بالقلويات وإنما بالحموض فقط، بينما فيزيائياً يتأثر الـDNA بشكل كبير بالقلويات لذلك تستعمل هذه الخاصية لفصل الحلزون الثنائي للـDNA في المخابر.

الجينات، الصبغيات

Chromosomes ،Genes

الجين (المورثة) Gene:

الجين هو تسلسل نكليوتيدات تعطي الخلية معلومات محددة لاصطناع بروتين معين أو لاصطناع جزيء RNA محدد. يبلغ طول الجينات عادة 1000- 4000 نكليوتيد، مع العلم أن العلماء استطاعوا إيجاد جينات أصغر أو أكبر من ذلك. ونتيجة تحكم الجينات باصطناع البروتينات فهي بالتالي تؤثر على التحكم بنشاط الخلية فتؤثر على مظهر الخلايا و النسج و الأعضاء و أيضا على سلوكنا و شكلنا.

الجينوم النووي Nuclear Genome:

يدعى مجمل جزيء الـDNA الموجود في نواة الخلية بالجينوم النووي، ويحوي الجينوم البشري حوالي 20 000 جين موزعة على حوالي 3 بليون زوج من أسس الـDNA.

يتكون جينوم بدائيات النوى من صبغي واحد أما جينوم حقيقيات النوى من عدة صبغيات وهو أكبر و لأكثر تعقيدا من جينوم بدائيات النوى.

لكن بملاحظة أحجام الجينوم بين الكائنات الحية، وجد أن جينوم نبات الزنبق على سبيل المثال أكبر بعشرات المرات من الجينوم البشري. هذا لا يعني أن جينوم الزنبق أكثر تطورا من الجينوم البشري، و لكن لوحظ أنه يحوي على تسلسلات كبيرة غير مرمزة Non-Coding للبروتينات أو لجزيئات RNAs.

أي جينوم حقيقيات النوى مقسم إلى مناطق جينية Genic Regions و نسبتها حوالي /5%/. و مناطق بين الجينية Intergenic Regions و نسبتها نحو /95%/ من الجينوم.

ظلال قطان 2017/2018

توضع جزيئات الـDNA داخل الصبغيات Chromosomes:

أوضحت الدراسات الوراثية أن المادة الوراثية تتواجد بشكل مضغوط (compact) في تراكيب خاصة تسمى الصبغيات، وتختلف الصبغيات في عددها من نوع إلى آخر من المتعضيات، فعند الجراثيم تكون على شكل صبغي واحد، و 8 صبغيات في ذبابة الخل، أما عند الإنسان 46 صبغي.

من الناحية الجزيئية تتركب الصبغيات من نوعين من الجزيئات العملاقة وهي البروتينات و الحمض النووي DNA ، ومن الناحية الوراثية يتألف كل صبغي من جزيئه فقط من الـDNA.

عند بدائيات النوى:

1- الفيروسات و آكلات الجراثيم : تختلف الفيروسات و الآكلات فيما بينها من حيث عدد الجينات الموجودة في حموضها النووية (RNA أو DNA). وبكل الحالات يكون مظهر المادة الوراثية للفيروسات بسيط و خالي من التعقيد، ويكون جينومها عبارة عن DNA وحيد أو مضاعف السلسلة و أحيانا RNA ، وتعتمد الفيروسات على الخلية المضيفة لتصنيع العديد من الفيروسات. تسمى الفيروسات التي تخمج البكتريا بـ Bacteriophage.

على سبيل المثال : آكل الجراثيم لامدا Lamda الذي يغزو جراثيم E.Coli يحتوي على صبغي مفرد واحد حلقي (أي كائن أحادي الصيغة الصبغية)، و يكون هذا الصبغي عار من البروتينات و يحوي على الحمض النووي DNA. و أكدت الدراسات أن قطر هذا الصبغي يبلغ 20 انغستروم و طوله 17 ميكرون و وزنه الجزيئي أعلى بقليل من 30 مليون دالتون ويتألف من حوالي 000 50 زوجا من النكليوتيدات ويحتوي ما بين 50 و 65 مورثة.

تفسر البنية الحلقية للصبغي لامدا كون احتواء إحدى نهايتي صبغي لامدا على سلسلة مفردة من الـDNA تتألف من نكليوتيدات التيميديل، الأدنيل، و السيتديل، أما النهاية الأخرى لهذا الصبغي تكون بشكل سلسلة مفردة من الـDNA مؤلفة من نكليوتيدات الأدنيل، التيميديل، و الغوانيل حيث أن النهاية الأولى مكملة للنهاية الثانية.

2- الخلايا الجرثومية : تحوي أغلبية الجراثيم على صبغي حلقي واحد فقط (كائنات أحادية الصيغة الصبغية)، و يكون هذا الصبغي على شكل سلسلتين ملتفتين من الحمض النووي الـDNA مقارنة بالفيروسات و آكلات الجراثيم.

فعلى سبيل المثال : الصبغي في جرثومة E.Coli جزيء وحيد دائري يحوي حوالي 9 مليون نكليوتيد و طول محيطه حوالي 1mm و موجود في خلية أبعادها 1Mm، وكما هو الحال عند حقيقيات النوى يكون هذا الصبغي ملتف و مكدس بشدة ضمن عرى loops في منطقة Nucleoid وكل واحدة من هذه العرى ملتفة لفا فائقا مثل شريط الهاتف و البروتينات تكون مشابهة للهيستونات في حقيقيات النوى.

عند حقيقيات النوى:

عند الخلايا البشرية تتوزع المادة الوراثية (Deoxyribonucleic acid) على ثلاثة و عشرين زوجا من الصبغيات، ويبلغ طول الحمض النووي الكلي مترين تقريبا ويتكدس في نواة لا يتجاوز قطرها /5-8/ ميكرومتر.

د. ظلال قطان 2017/2018

وتعرف الصبغيات Chromosomes بأنها أجسام خطية غير حلقية (أو ألياف) دقيقة متشابكة مع بعضها البعض و متواجدة في النواة، ويحوي كل صبغي جزيئة DNA خطية واحدة فقط ملتفة على نفسها عدة مرات، و تتألف هذه الجزيئة من سلسلتي من متعددات النكليوتيدات الريبية المنقوصة الأكسجين.

ولقد أثبت الباحثون أن الكروموزومات أو الصبغيات تكون غير مرئية حتى بعد تلوين الأنسجة أو الخلايا بملون Feulgen أو Gieamsa. لكن أثناء الانقسام الخيطي أو المنصف تتعرض الصبغيات إلى عمليات تكثيف فتصبح مرئية حتى بالمجهر الضوئي، و بالتالي يمكن التعرف على عددها و شكلها و حجمها.

يتواجد الـDNA داخل الخلية الغير منقسمة بشكل خيوط مرتبطة مع بروتينات تسمى الهيستونات Histones بعملية تسمى التفاف الـDNA (DNA Coiling) مشكلة بنية خيطية تدعى كروماتين Chromatin، يوجد في خلايا حقيقيات النوى خمسة أنماط من الهيستونات و هي : H4 ,H3 ,H2B ,H2A ,H1 و تعد الهيستونات مسؤولة عن المستوى الأول من رزم DNA أي المستوى الأول من تعبئة الـ DNA ضمن النواة (Packaging)، أي يعرف المعقد (Histone-DNA) بالكروماتين (Chromatin).

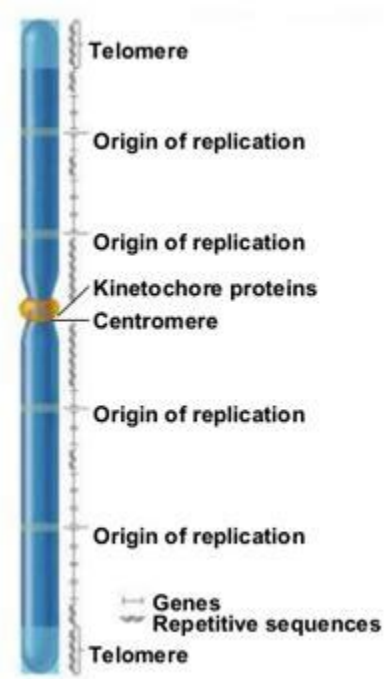
لكن عند دخول الخلية طور الانقسام تلتف خيوط الكروماتين و تتكاثف بشكل كبير على بعضها البعض لتشكل الصبغيات (الكروموزومات Chromosomes) وهي تكون فيها الهيستونات و الـDNA ملتفة و متكدسة بشكل كبير بعملية تدعى الالتفاف الفائق DNA Super Coiling.

عندما تخرج الخلية من طور الانقسام، تبدأ الصبغيات المتكاثفة بفك التفافها لتعود و تأخذ البنية الكروماتينية الليفية، لكن بعض أجزاء الصبغيات تبقى متكاثفة و تبدي مناطق عاتمة بعد تلوينها، و تعرف **بالكروماتين الغيري** (Heterochromatin) الذي يتوضع في محيط النواة و تحت الغشاء النووي الداخلي مباشرة و هو منطقة قليلة الجينات و كون بنيته مرزومة بشدة فإن جميع جيناته غير فعالة لعدم وصول أنزيمات الانتساخ إليها، بينما المناطق الأقل تكثفا و الأقل تلونا تعرف **بالكروماتين الحقيقي** (Euchromatin) الذي يتم ضمنه معظم حادثات الانتساخ.

يتكون الصبغي من عناصر أساسية موجودة في كل الصبغيات و هي:

- القسيم المركزي Centromere: هو المكان الذي يلتصق عليه معقد بروتيني يدعى Kinetochore و الذي ترتبط عليه ألياف مغزل الانقسام التي تقوم بسحب الصبغيات بعد تضاعف الـ DNA إلى نواتي الخليتين البنتين.
- القسيم الطرفي Telomere : تسلسلات تكرارية من DNA على نهاتي الصبغي، و عند إزالة القسيم الطرفي يفقد الصبغي ثباته و ينتج عنه أمراض وراثية و له دور أيضا في تحديد عدد الانقسامات التي ستخضع لها الخلية.
- ذراعي الصبغي.
- عشرات إلى مئات الملايين من النكليوتيدات.
- عدة مناطق لمنشأ تضاعف الـ DNA(Origin of Replication).
- مئات إلى آلاف من الجينات مفصولة عن بعض بعدد كبير من التسلسلات المتتالية و المباعدة.

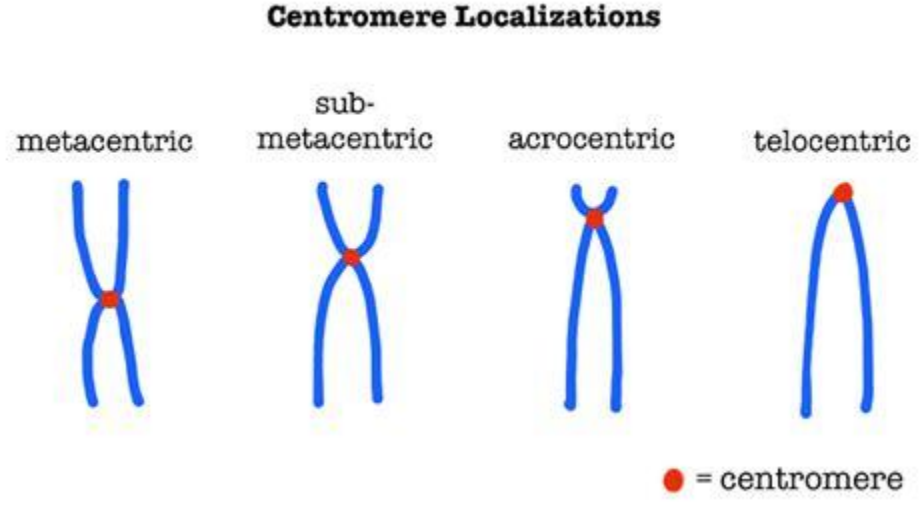
د. طلال قطان 2017/2018



بنية الصبغي

<u>تصنف الصبغيات حسب توضع القسيم المركزي إلى:</u>

- Metacentric: القسيم المركزي في وسط الصبغي.
- Submetacentric: القسيم المركزي قريب من وسط الصبغي.
- Acrocentric: القسيم المركزي قريب من الطرف.
- Telocentric: القسيم المركزي في طرف الصبغي.



تصنيف الصبغيات حسب توضع القسيم المركزي

د. ظلال قطان 2018

مراحل تشكل الصبغي:

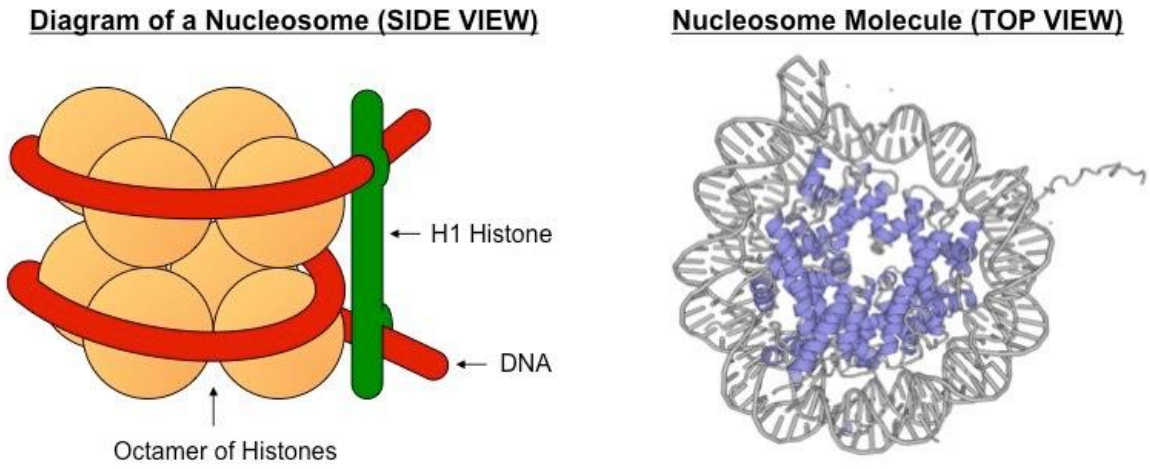
يمر الصبغي بعدة مراحل ابتداء من الحلزون المضاعف الذي بشكل البنية الأساسية حتى يصل للمرحلة فائقة التكثف Supercoiling و التي تمثل الصيغي في طور الانقسام Mitotic Chromosome.

1- الحلزون المضاعف: خيط قطره 2nm.

2- مرحلة الجسيمات النووية Nucleosomes: في هذه المرحلة يلتف الحلزون على بروتينات لها شكل بكرات (بمقدار 1.7 لفة على كل كرة بروتينية) يشبه النموذج المسيحة أو عقد اللؤلؤ و يبلغ قطره 11nm.

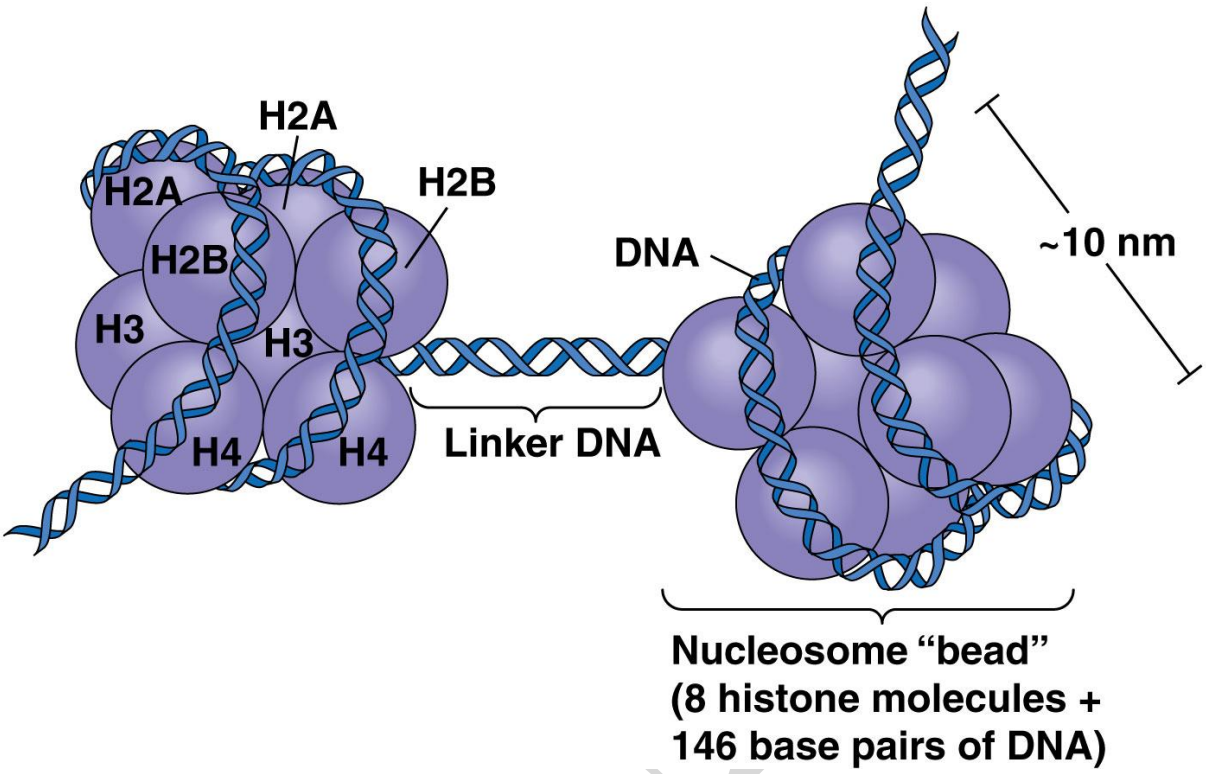
(كل 1.7 لفة من خيط الـ DNA حول الجسيم النووي تتألف من 200 نكليوتيد تقريبا).

ملاحظة: يتألف الجسيم النووي من وحدة مركزية مكونة من 8 جزيئات بروتينية هستونية (نسختين من كل من H2A, H2B, H3, H4) أما البروتين الذي يثبت خيط الـ DNA على هذه الهيستونات هو H1.



بنية الجسيمات النووية

يصل بين كل جسيمين نووين DNA واصل Linker DNA يختلف في طوله من عدة أشفاع من الأسس إلى نحو 80 شفع.



الذيول الهيستونية و Linker DNA الواصل بين الجسيمات النووية

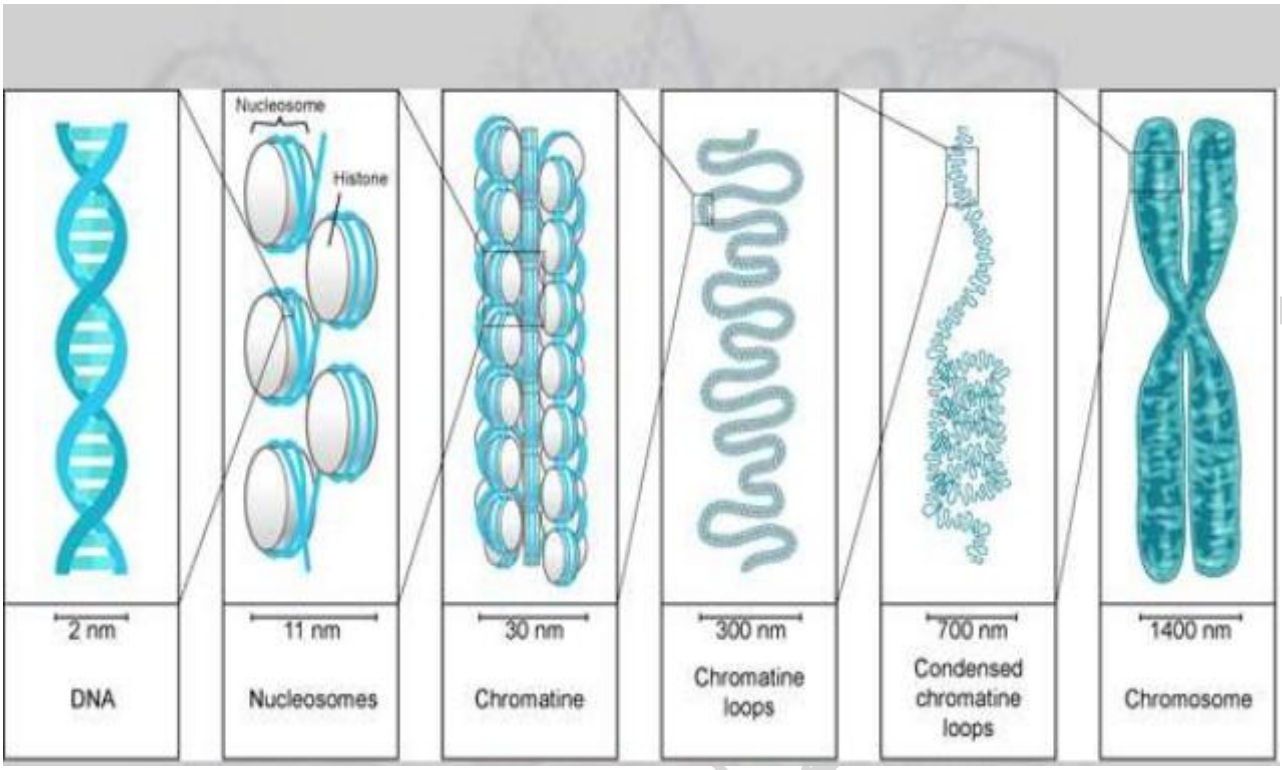
هذه الهيستونات لها أذيال مؤلفة من أحماض أمينية تلعب دورا هاما بالتعبير الجيني. أهم هذه الأحماض الأمينية هو حمض الليزين و يرمز له بـ K، تكمن أهميته باحتوائه سلسلته الجانبية على زمرة NH2 التي تخضع لعملية أستلة فينتج عنها انتفاخ البنية الفراغية للكروماتين مما يسهل عملية التعبير الجيني عن الـ DNA.

3- مرحلة Solenoid: يلتف الخيط السابق كسبحة ملتفة على نفسها حول محوره فينتج اسطوانة يتألف محيطها من جسيمات نووية متجاورة. و عند عمل مقطع عرضي ببنية Solenoid ينتج لدينا مقطع اسطواني محيطه عبارة عن جسيمات نووية، يبلغ قطر الاسطوانة 30nm.

4- يتكثف خيط الـ Solenoid بشكل عرى و تربطه بروتينات نووية تدعى Scaffold.يبلغ قطر هذه المرحلة 300nm.

5- تلتف البنية السابقة و تتكاثف مشكلة أحد ذراعي الصبغي و الذي يبلغ قطره 700nm، و قد أعطى العلماء نماذج models و خاصة لهذه المرحلة لتوضيحها و لم يتأكد منها بعد.

2017/2018



تمثيل لمستويات رزم DNA بدءا من الحلزون المزدوج إلى صبغي الطور التالي

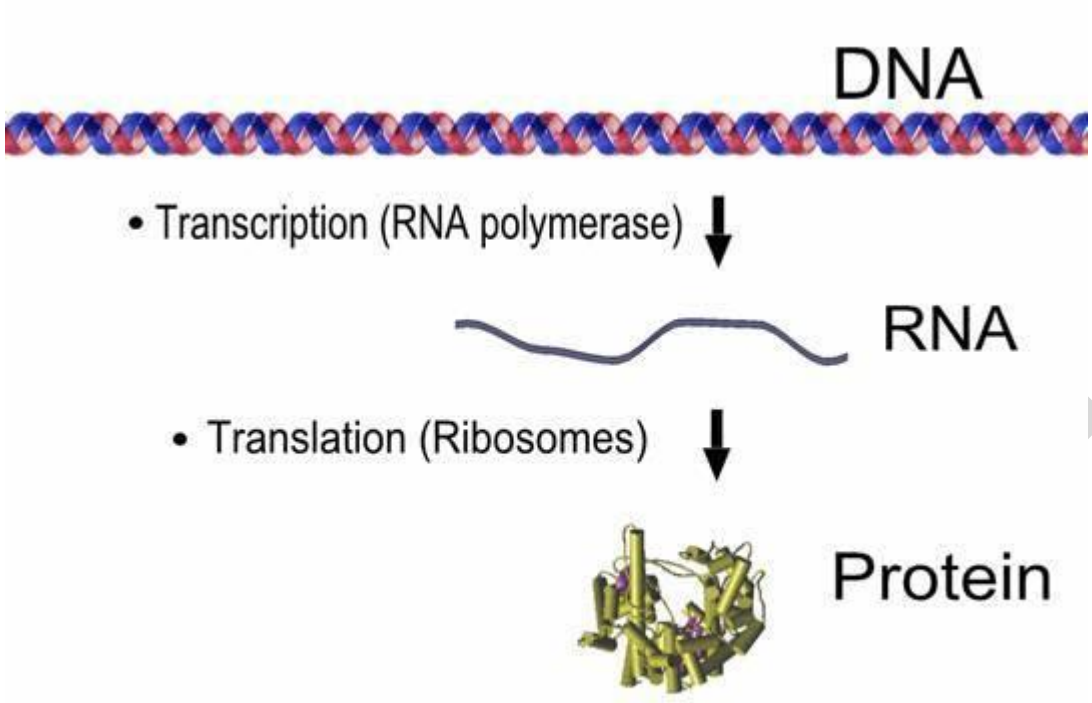
أنواع الجينات :

الجينات هي تسلسلات من الـ DNA تنتسخ لتعطي منتج وظيفي إما عديد بروتين أو بروتين و إما جزيئات منRNAs كجزيئات tRNA و rRNA و الأنماط المختلفة من من RNA الصغيرة.

كما ذكر سابقا تشكل الجينات 5% من مجمل الجينوم، و هناك نوعان من الجينات في بدائيات النوى و حقيقيات النوى:

<u>النوع الأول</u> : تدعى السيسترونات Cistrons (أو مورثات البينية) التي تملك النسبة الأكبر من مورثات أو جينات الخلية و تقدر بـ 85 % من جينات الخلية، و ذلك لكونها تنتسخ إلى حمو ض ريبية رسولية (mRNAs) و هذه الأخيرة هي الوحيدة التي تترجم في السيتوبلاسم إلى بروتينات لذلك تدعى بالجينات المرمزة للبروتين Protin Coding Genes.

2017/2018



مسار تشكل البروتين من مورثات الـ DNA

<u>النوع الثاني</u> : يمثل عدد محدد من الجينات و تتراوح نسبتها 15% من مورثات الخلية، و تنتسخ هذه المورثات إلى حمو ض ريبية وظيفية و منها : الحموض الريبية الناقلة tRNAs، الحموض الريبية الريبوزمية rRNAs، الحموض الريبية الصغيرة الحجم RNAsn و RNAsc.

و تدعى بجينات الـ RNA فقط RNA Only Genes وهذه الأخيرة تلاحظ فقط في حقيقيات النوى.

(ملاحظة : "الحموض الريبية الوظيفية لا تترجم أبدا إلى بروتينات").

الحموض الريبية الوظيفية الصغيرة الحجم :

1- RNAsn (small nuclear RNA) : تتواجد بشكل قليل في نواة جميع خلايا حقيقيات النواة، و لها وظيفة إنضاج جميع أنواع الـ RNA (mRNA، tRNA، rRNA)، حيث تعمل على قطع الانترونات ولحم الاكسونات مع بعضها البعض (سنتكلم عنها في فقرة بنية الجينات).

2- RNAsc (small cytoplasmic RNA) : يتواجد في السيتوبلاسم و يكثر في الخلايا المنتجة و المفرزة للأنزيمات و الهرمونات. تكمن وظيفتها في توجيه الـmRNA المشفر للبروتينات التي سوف تفرز خارج الخلايا (مثل الهرمونات و الأنزيمات الهاضمة) لأن يترجم من قبل الريبوزومات الموجودة على أغشية الشبكة البلاسمية

2017/2018

الداخلية الخشنة، و بعد الانتهاء من عملية الترجمة، تفرز هذه البروتينات مباشرة خارج الخلية و تنقل عبر الدم إلى الخلايا المستقبلة.

بنية الجينات Genes Structure :

على الرغم من أن مورثات الخلايا بدائية النوى و حقيقيات النوى تختلف فيما بينها من حيث الطول و الوظيفة، إلا أن جميع المورثات تشترك فينا بينها ببعض الخصائص البنيوية.

بتعريف آخر للجين Gene (المورثة) هي تسلسل معين من النكليوتيدات يؤدي وظيفة معينة أو أكثر، و يمكن للمورثة أن تشفر لأكثر من بروتين و ذلك عن طريق عملية التضفير البديل alternative splicing.

هناك جينات مرمزة للبروتينات التي تنتسخ لـ RNAm و جينات مرمزة لجزيئات الـ RNAs الأخرى.

و تتألف المورثة بشكل عام من وحدتين من الـ DNA: وحدة الانتساخ Transcription Unit و وحدة منظمة Regulatory Unit.

1- **وحدة الانتساخ Transcription Unit:** تنتسخ إلى RNA، و تتألف وحدة الانتساخ للجينات المرمزة للبروتينات عند حقيقيات النوى من عدة قطع من تسلسلات مرمزة و تسمى بالاكسونات Exons، تتخللها بشكل متعاقب قطع من تسلسلات غير مرمزة تسمى بالانترونات Introns.

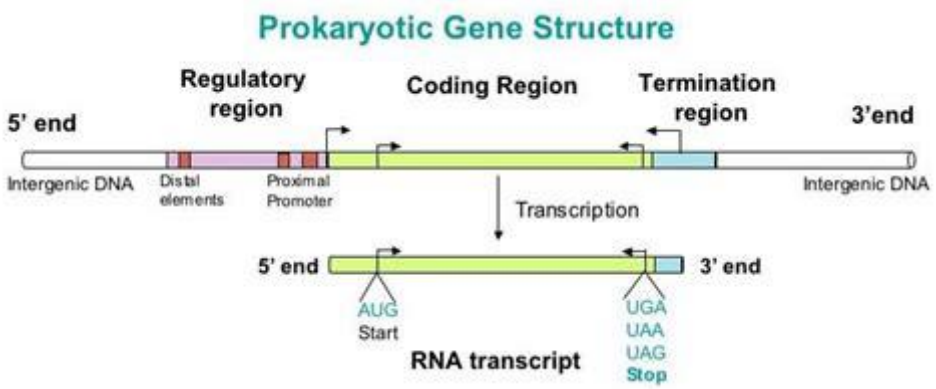
عند بدائيات النوى تتكون وحدة الانتساخ ليها من الاكسونات فقط.

2- **وحدة منظمة Regulatory Unit:** تتوضع قبل وحدة الانتساخ صعدا Upstream و لها وظيفة هامة بتنظيم آلية الانتساخ بشكل عام. و تقسم بدورها لجزأين:

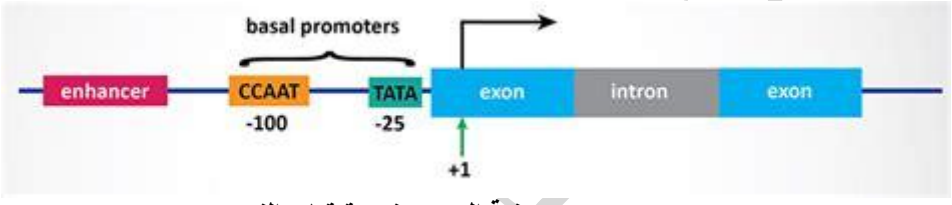
<u>الجزء الأول</u> **Amplificatory** (المضخم) الذي يكون متنوع من جين لأخر، وله دور تنظيمي على المورثة و غالبا إيجابيا. أي هو الجزء المنظم الذي يضم مجموعة من التسلسلات التي تؤدي أدوارا إيجابية في انتساخ الجين أي تزيد معدل الانتساخ و تعرف بالمعززات Enhancers و مجموعة تسلسلات أخرى تؤدي أدوارا سلبية أي تخفض معدل الانتساخ أو توقفه تماما و تعرف بالمسكتات Silencers.

3- <u>الجزء الثاني</u> Promoter (المحضض أو المحفز) يقع بعد المضخم و ملاصق مباشرة لوحدة الانتساخ، و يتكون من تسلسلات نكليوتيدية خاصة ضرورية للتحكم بعملية انتساخ هذه المورثات إلى حموض ريبية، حيث ترتبط به أنزيمات الـ RNA Polymerase و تحفز انتساخ الـ mRNA من منطقة مجاورة يطلق عليها **1**(+)أو نقطة بداية الانتساخ، و عن طريق المحضض يحدد أي شريطة من شريطتي وحدة الانتساخ ستكون الشريطة القالب التي ستنتسخ إلى جزيء من RNA.

د. ظلال قطان 2017/2018



بنية الجين عند بدائيات النوى

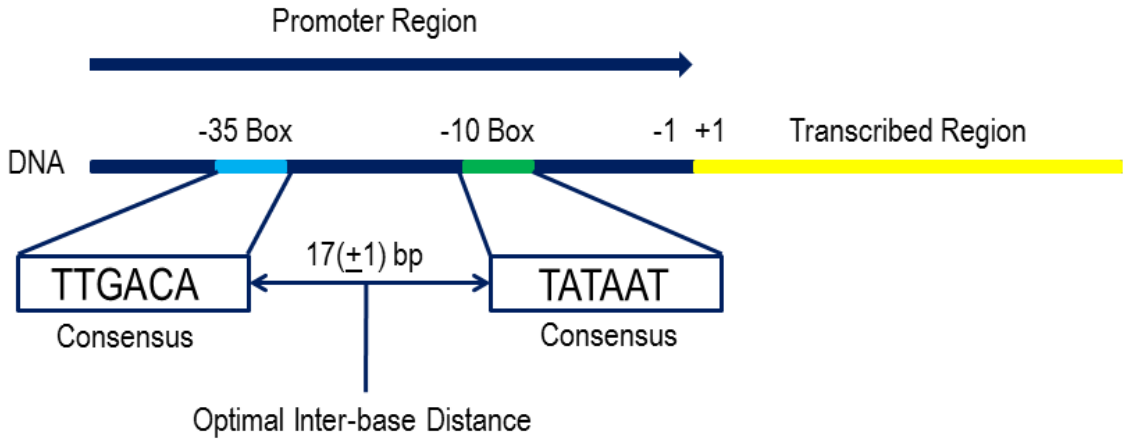


بنية الجين عند حقيقيات النوى

مكونات المحضض Promotor: أجريت دراسات مخبرية على 13 مورثة مختلفة من جرثومة *E. Coli* على النهاية 5 قبل نقطة بداية الانتساخ **1+** أي في منطقة المحضض و لوحظ أن هذه المنطقة تحتوي على منطقتين تنظيميتين، التسلسل التنظيمي الأول يقع على بعد 10 أزواج من النكليوتيدات من نقطة بداية الانتساخ **1+** و يتألف من 6 أزواج من النكليوتيدات. أما التسلسل الثاني يقع على بعد 35 زوج من النكليوتيدات من نقطة بداية النسخ **1+** و يتألف من 6 أزواج من النكليوتيدات.

يتميز هذان التسلسلان بأنهما غنيان بنكليوتيدات الأدنين A و التيمين T اللذان يرتبطان مع بعضهما البعض بروابط هيدروجينية ضعيفة، مما يسهل على أنزيم RNA Polymerase التعرف على هذا المحضض (المحفز) و الارتباط به و فصل خيطي الـ DNA عن بعضهما البعض و الشروع فيبدء عملية النسخ عند النقطة **1+**. و يطلق مصطلح صندوق تاتا على المحفز TATA Box أو صندوق برنبو Brinbow Box.

د. ظلال قطان 2017/2018



مكونات المحضض

خلال عملية انتساخ الـ DNA إلى الـ RNA يتم **<u>في المرحلة الأولى</u>** انتساخ هذه التسلسلات (الاكسونات-الانترونات) إلى mRNA، أي يتم انتساخ كامل المورثة (الاكسونات و الانترونات معا)، و تدعى سلسلة mRNA الناتجة بطليعة الـmRNA الغير ناضجة (precursor mRNA أو pre-mRNA).

<u>في المرحلة الثانية</u> يتم إزالة الانترونات من طليعة mRNA و يتم وصل الاكسونات بعملية تعرف RNA Splicing (تقطيع و وصل الـRNA)، ويساعد في إزالة الانترونات معقدات تدعى Spliceosomes ويتم ذلك داخل النواة، و عندما تنتهي هذه العملية تصبح جزيئة mRNA ناضجة mature وجاهزة للخروج إلى السيتوبلاسم.

<u>ملاحظة :</u> تتمتع الـ introns (الانترونات) بدور تنظيمي كبير.

أما عند بدائيات النوى مثل البكتريا، معظمها يملك الاكسونات فقط، و هناك بعض جينات حقيقيات النوى تملك صفات جينات البكتريا باحتوائها فقط على الاكسونات مثل الجين المشفر لمستقبلات الأدرنالين. وهذا ما جعل الباحثون يعتقدون بوجود سلف مشترك لبكتريا أو فيروسات اندمجت داخل جينوم حقيقيات النوى خلال عملية التطور.

الترجمة و اصطناع البروتين

Translation & Protein Synthesis

الترجمة هي العملية التي تتم فيها ترجمة معلومات RNA إلى بروتين بوساطو الريبوزوم، و تتطلب هذه العملية عناصر أساسية: الجين، أنواع RNA، الريبوزومات، طاقة، أنزيمات و عوامل أخرى.

2017/2018

الريبوزومات Ribosomes:

تتألف الريبوزومات من الـ RNA الريبوزومي وعدد كبير من البروتينات.

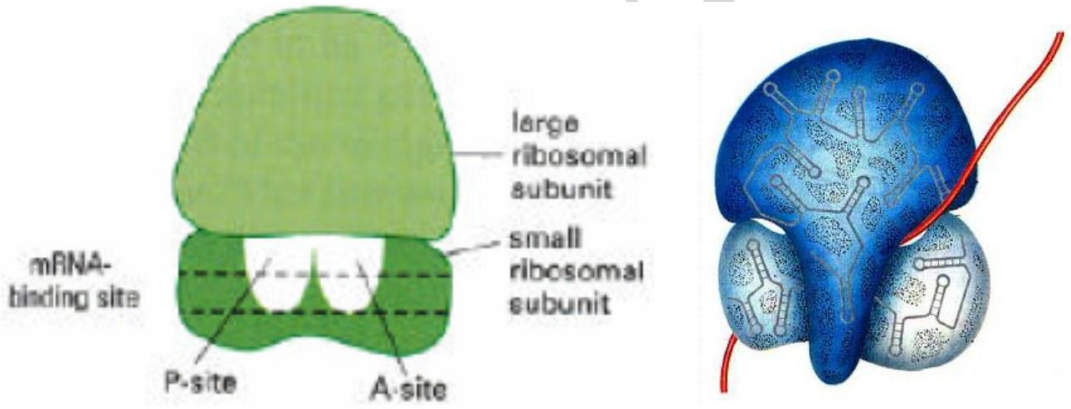
يتكون الريبوزوم في بدائيات النوى من تحت وحدتين ثانويتين لهما الوزن الجزيئي 70S = (30S & 50S).

فالتحت وحدة الكبيرة 50S بينما الصغيرة 30S .

أما الريبوزومات في حقيقيات النوى فتتكون من تحت وحدتين ثانويتين لهما الوزن الجزيئي 80S= (40S & 60S) فالتحت وحدة الكبيرة 60S بينما الصغيرة 40S .

اعتمد في تسمية تحت الوحدات اعتمادا على معيار محدد يسمى Svedberg unit (سفيدبرغ) و هو عبارة عن سرعة تثفيل مركب معين أو حجم الرسابة التي تتشكل بعد التثفيل. لا تتركب التحت وحدتين الكبيرة و الصغيرة إلا أثناء تصنيع البروتين.

يمثل الجسيم الريبي مكان فك الشيفرة والربط الببتيدي، حيث يمتلك الجسيم الريبي الوظيفي الموضع A لربط الـ tRNA الحامل للأحماض الأمينية والموضع P لإتمام الرابطة الببتيدية والموضع E الذي ينفصل عنه tRNA .



الجسيم الريبي

تختلف الريبوزومات الموجودة في بدائيات النوى و الخلايا النباتية و المتقدرات فهي أصغر حجما و أقل عددا.

تتكون الريبوزومات من أربعة أنماط من RNA الريبي و من نحو 80 بروتين ريبوزومي مختلف، يتم تصنيع جزيئات الـ RNA الريبوزومي لكل من وحيدتي الريبوزومات في النوية Nucleolus في حقيقيات النوى بينما تصطنع البروتينات الريبوزومية في السيتوبلازما، تهاجر للنواة و خاصة للنوية و ترتبط من rRNA.

تتكون الوحيدة الكبيرة من 3 جزيئات من rRNA و نحو 45 نوع مختلف من البروتينات الريبوزومية النووية، بينما تتكون الوحيدة الصغيرة من جزيئة واحدة من rRNA و نحو 33 نوع مختلف من البروتينات الريبوزومية النووية. و بعد أن تتشكل التحت وحدتين في النواة تغادر النواة لتدخل إلى السيتوبلاسما.

تكون الوحيدة الصغيرة متطاولة و ذات طرفين منتفخين، و تتوضع ضمن تقعر الوحيدة الكبيرة، و تحوي الوحيدة الصغيرة موضع ارتباط لـ mRNA و بذلك تكون مسئوولة عن تثبيت mRMA أثناء الترجمة، أما الوحيدة الكبيرة تحتوي على ثلاثة مواضع لارتباط tRNA.

ترتبط الوحيدتان مع بعضهما فقط في السيتوبلازما خلال عملية الترجمة، و عند انتهاء العملية تنفك الوحيدتان و تتحرران في العصارة الخلوية ليعاد استخدامهما من جديد في تصنيع بروتينات أخرى.

يوجد ريبوزومات حرة في العصارة الخلوية، و ريبوزومات متعددة أو تسمى جسيمات متعددة Polysomes على شكل عناقيد في العصارة الخلوية، و ريبوزومات على الشبكة البلاسمية الخشنة.

الشيفرة الوراثية :

الشيفرة الوراثية : هي مجموعة التعليمات التي تحدد للخلية الحموض الأمينية التي سترتبط مع بعضها البعض لتكون البروتين.

تتألف الشيفرة من تتالي الأسس الآزوتية على سلسلة الـmRNA ، وتعد كل ثلاثة أسس متتالية كودوناً codon (شيفرة) ويرمز إلى إحدى الحموض الأمينية، ولبعض الحموض الأمينية أكثرمن كودون.

هناك 20 حمض أميني، و يوجد فقط أربعة أسس في الـ DNA وهي (A، T، C، G). كل 3 أسس= كودون.

(4*4*4) = 64 شيفرة (كودون).

من بين الـ64 شيفرة، هناك ثلاث شيفرات تدعى شيفرات التوقف stop signal توقف اصطناع البروتين، و 61 شيفرة تقوم بتشفير الحموض الأمينية العشرين.

فمثلا : الحمض الأميني المثيونين methionine و التريبتوفان tryptophan لهما شيفرة واحدة فقط. أما الحموض الأمينية الـ 18 الباقية تشفر إما بـ 2 أو 3 أو 4 أو 6 codons.

بافتراض أن هناك 20 شيفرة لـ 20 حمض أميني، أي شيفرة واحدة فقط لكل حمض، في هذه الحالة يبقى 44 شيفرة بدون عمل، في هذه الحالة سوف تسبب الطفرات خللا" في اصطناع البروتين و يؤدي إلى توقف الاصطناع.

- يسمى كودون AUG : كودون البدء start codon وهو يحدد أول حمض أميني يضاف للسلسلة الببتيدية وهو حمض الميثيونين Met (في حقيقيات النوى)، و الميثيونين المعدل و المسمى فورميل الميثيونين (في بدائيات النوى).

- كودونات التوقف : stop codon وهي تحدد نهاية اصطناع البروتين وهي ثلاثة كودونات (UAA، UGA، UAG).

د. ظلال قطان 2017/2018

Amino acid	Three letter code	One letter code
alanine	ala	A
arginine	arg	R
asparagine	asn	N
aspartic acid	asp	D
asparagine or aspartic acid	asx	B
cysteine	cys	C
glutamic acid	glu	E
glutamine	gln	Q
glutamine or glutamic acid	glx	Z
glycine	gly	G
histidine	his	H
isoleucine	ile	I
leucine	leu	L
lysine	lys	K
methionine	met	M
phenylalanine	phe	F
proline	pro	P
serine	ser	S
threonine	thr	T
tryptophan	try	W
tyrosine	tyr	Y
valine	val	V

الحموض الأمينية

مراحل تركيب البروتين:

1- الانتساخ DNA transcription

الانتساخ و هو مرحلة يتم فيه اصطناع الـ mRNA ، و تعمل سلسلة واحدة فقط من سلسلتي الـ DNA كسلسلة قالب template strand لانتساخ الـ RNA ، فالذراع ´5-´3 من الـ DNA هو الذي يقوم باصطناع الـRNA الرسول الذي يصطنع بالاتجاه ´3-´5.

و بتعبير آخر الانتساخ هو العملية التي يتم فيها نقل المعلومات الموجودة في الـ DNA إلى الـ RNA. يمتلك الـ RNA تماماً مثل الـ DNA جانبياً، تسلسلاً من الأسس الآزوتية قابلة للاقتران بروابط هيدروجينية مع تتالٍ متمم، وبما أن اليوراسيل يُظهر كما الثايمين نفس خصائص الاقتران مع الأدينين، لذا يصبح ممكناً التهجين بين الـ DNA و الـ RNA. تسمى الجينات المشفرة للـ mRNA بالجينات المشفرة للبروتين protein-coding genes و عندما تنتقل المعلومات الوراثية لجين محدد إلى الـ mRNA ومن ثم إلى بروتين نقول أن التعبير الجيني قد تم.

يبدأ انتساخ الجينات المرمزة للبروتينات بارتباط أنزيم RNA Polymerase II بالمحضض و تعرفه على شريطتي وحدة الانتساخ، الشريطة التي تجري عليها عملية الانتساخ تدعى: Non-codimg أو Antisense أو Templete، أما الشريطة المتممة للشريطة المنتسخة و التي تكون مماثلة للـ mRNA المنتسخ (باستبدال T بـ U) و تدعى: codimg أو non-template او sense .

2017/2018

ملاحظة: لا يوجد بشكل دائم خيط coding و آخر non-coding، إنما يمكن لنفس الخيط يمكن أن يكون coding لمورثة معينة و non-coding لمورثة أخرى.

عند بدائيات النوى:

تحوي البكتريا أنزيما واحدا من نمط RNA Pplymerase يقوم بانتساخ كل الجينات البكترية، و الجين لديها يحوي على الاكسون فقط.

يبدأ الانتساخ لديها بارتباط تحت الوحدة سيغما لـ RNA Polymerase يالمحضض بدون الحاجة إلى أي عامل مساعد، و تجري عمليتا الارتباط و الانتساخ بالتزامن، حيث يتم انتساخ 6-7 نكليوتيدات أثناء ارتباط تحت الوحدة سيغما بالمحضض ثم ينفصل الرنا بوليمراز عن الوحدة سيغما و يتقدم للأمام.

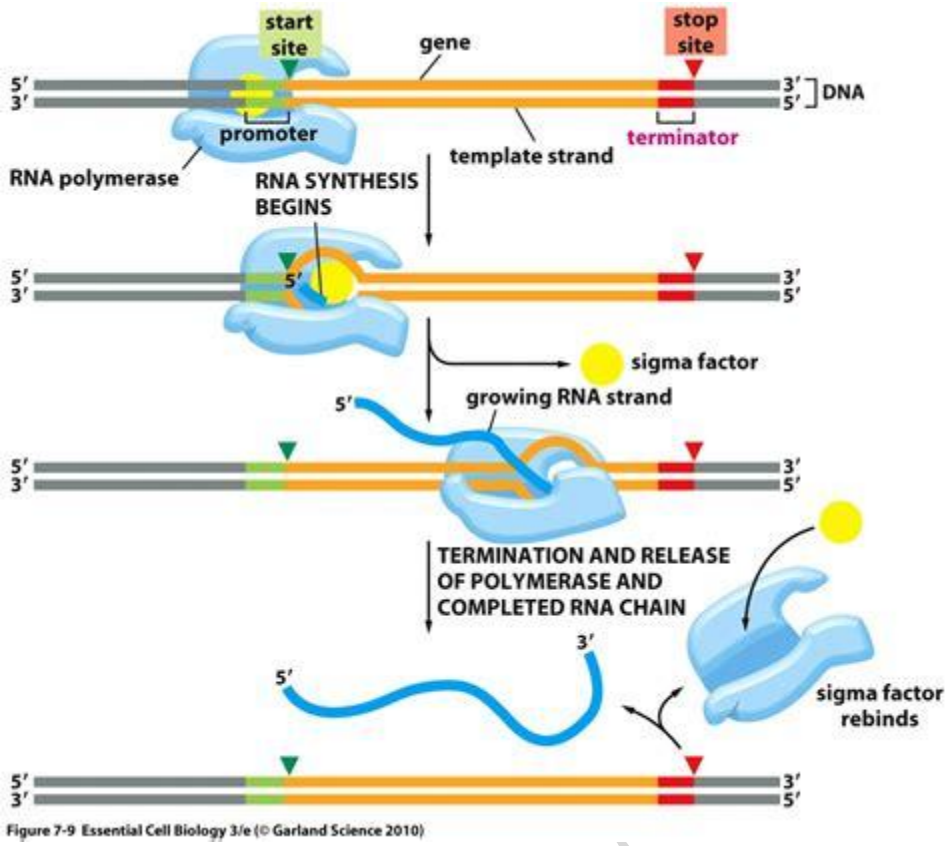
حيث يقوم الرنا بوليمراز بفتح الارتباط بين خطي DNA في منطقة TATA box حيث تكثر الروابط A وT التي هي روابط هيدروجينية ثنائية مضاعفة و ضعيفة لذلك يسهل فك ارتباطها، و بسبب هذا الانتفاخ يحدث أنزيم RNA Polymerase خللا في التراص الفائق للـ DNA على طرفي الانتفاخ فيحتاج لأنزيمات مساعدة تقوم بإصلاح الخلل، فيقوم أنزيم DNA gryase أمامه بتخفيف الضغط عن طريق التخفيف من التراص أما أنزيم Topoisomerase يكون خلفه ليعيد التراص إلى ما كان عليه. ,و يستمر الرنا بوليمراز على طول سلسلة الـDNA بعد فك الحلزون الثنائي دون الحاجة إلى طاقة، و يحفز على تشكيل روابط phosphodiester links بين الريبونكليوتيدات المتتالية التي ستشكل سلسلة الـ RNA الجديدة حتى وصول هذا الأنزيم إلى تسلسل خاص يسمى Terminator (التسلسل المنهي للانتساخ)، وذلك إما بتدخل أو عدم تدخل عامل بروتيني خاص لهذه المنطقة يدعى العامل البروتيني ρ. ثم ينفصل أنزيم RNA Polymerase عن القالب وكذلك سلسلة الـRNA المنسوخة.حيث يتوقف عنده الأنزيم عن إضافة النكليوتيدات و يترك جزيء DNA محررا جزيء RNA المنتسخ.

المعقد الأنزيمي RNA Polymerase يتكون من خمس تحت وحدات:

- تحت الوحدة سيغما **σ** التي تتعرف على promoter.
- تحت الوحدتين **β ´β** اللتان تقومان بعملية تحفيز تفاعل توليد سلسلة الـ RNA الجديدة، و أيضا تحت الوحدة **β** تتولى الدور الرئيس في تركيب شريط الـ RNA.
- تحت الوحدتين ألفا و لهما أدوار عديدة في تركيب شريط الـ RNA.

و لهذا الأنزيم أخدودان أحدهما لدخول شريط DNA (الـ Templet) و الثاني لدخول شريط الـ RNA الجديد الناتج عن الانتساخ.

د. ظلال قطان 2017/2018



الانتساخ عند بدائيات النوى

عند حقيقيات النوى:

تحوي نوى حقيقيات النوى ثلاثة أنماط من RNA Polymerase

- RNA Polymerase I: يقوم بنسخ معظم الجينات المرمزة لجزيئات RNAs.
- RNA Polymerase II: يقوم بنسخ الجينات المرمزة للبروتينات.
- RNA PolymeraseIII: يقوم بنسخ الجينات المرمزة لجزيئات tRNA و الكثير من جينات snRNA.

2017/2018

RNA POLYMERASES IN EUKARYOTES

Form	Product	Location
I	rRNA	Nucleolus
II	mRNA, snRNA	Nucleoplasm
III	5S rRNA, tRNA	Nucleoplasm

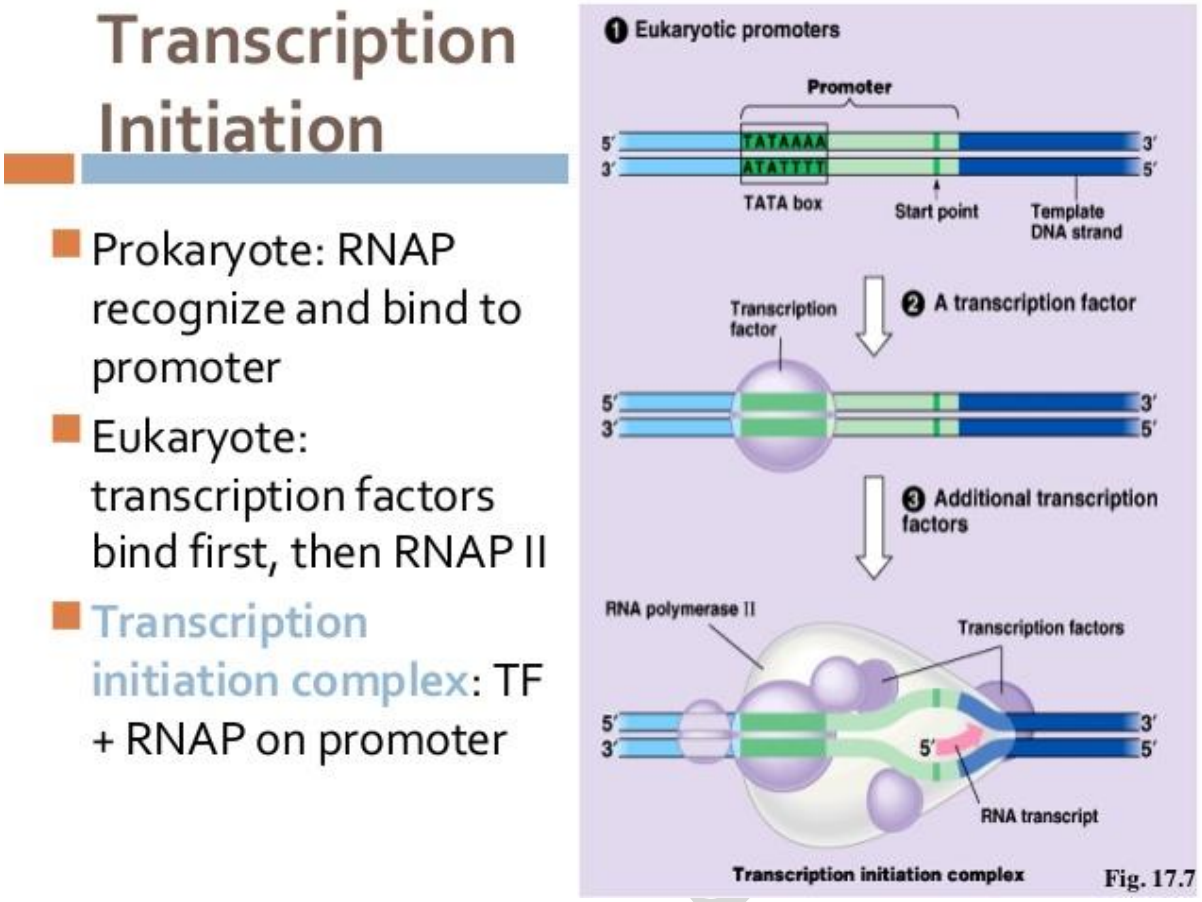
أنماط الـ RNA Polymerase عند حقيقيات النوى

عند حقيقيات النوى تكون كثافة الجينات أقل بكثير من الطلائعيات بسبب كثرة المناطق التي لا تشفر بروتينات عند الحقيقيات، لذلك لكي يجد أنزيم RNA Polymerase هدفه يحتاج إلى عوامل مساعدة تدعى عوامل الانتساخ العامة General Transcription Factors(GTFs) يرمز لها بأرقام و التي ترتبط بتسلسلات معينة على الـ Promotor ثم يرتبط بها RNA Polymerase.

أي يتطلب بدء انتساخ الجينات المرمزة للبروتينات الـ RNA Polymerase من النمط II بالإضافة خمسة من عوامل الانتساخ TFII، تبدأ العملية بارتباط عامل الانتساخ TFIID باحد عناصر المحضض و هو صندوق TATA box يحفز هذا الارتباط على ارتباط عامل الانتساخ TFIIB الذي يشكل هذا الأخير نقطة تثبيت أنزيم الرنا بوليمراز من النمط II و من ثم يرتبط بهم عامل الانتساخ TFIIF و من ثم العاملان TFIIE وTFIIH ، فيتشكل معقد نهائي من ارتباط عوامل الانتساخ الخمسة و أنزيم الرنا بوليمراز من النمط II و المحضض يدعى Transcription Initiation Complex عندها يبدأ الانتساخ من Upstream و يستمر نزلا Downstream دون التوقف عند الـ Terminator بل يستمر إلى أن ينسخ هذا الأنزيم تسلسل إشاري Signal Sequence مؤلف من ستة نكليوتيدات (AAUAAA) يعرف بتسلسل إضافة عديد الأدنيل Polyadenylation، حيث يشطر الـ RNA المنسوخ الغير الناضج بعد هذا التسلسل بنحو /10/ إلى /35/ نكليوتيد بوساطة أنزيم من نمط نكلياز، فتتحرر طليعة الرنا Pre-mRNA (سلسلة الـ RNA الغير ناضجة)، بينما يتابع أنزيم الرنا بوليمراز انتساخ عدة مئات من النكليوتيدات قبل أن يتوقف بشكل كامل.

ملاحظة: عند انتهاء الانتساخ و انتاج النسخ المطلوبة تنفك عوامل الانتساخ GTFs عن خيط DNA.

د. ظلال قطان 2017/2018



تشكيل معقد بدء الانتساخ عند حقيقيات النوى

<u>معالجة الـ RNA (RNA processing) عند حقيقيات النوى</u>

قبل بدء شرح عملية المعالجة، كما ذكرنا سابقا أن جينات خلايا حقيقيات النوى تحتوي على مناطق مشفرة تدعى إكسونات exons ومناطق غير مشفرة تدعى إنترونات introns . في المرحلة الأولى من الانتساخ يتم انتساخ سلسلة RNA تحتوي على تسلسلات الإكسونات و الإنترونات و تدعى بطليعة الـ RNA الرسول وتتميز بعدم نضجها (pre-mRNA or precursor mRNA). لكن قبل أن يغادر الـ RNA الرسول المنسوخ النواة باتجاه السيتوبلاسم ليخضع لعملية الترجمة البروتينية، تطرأ عليه سلسلة من التغيرات بغية إعطائه شكله النهائي.

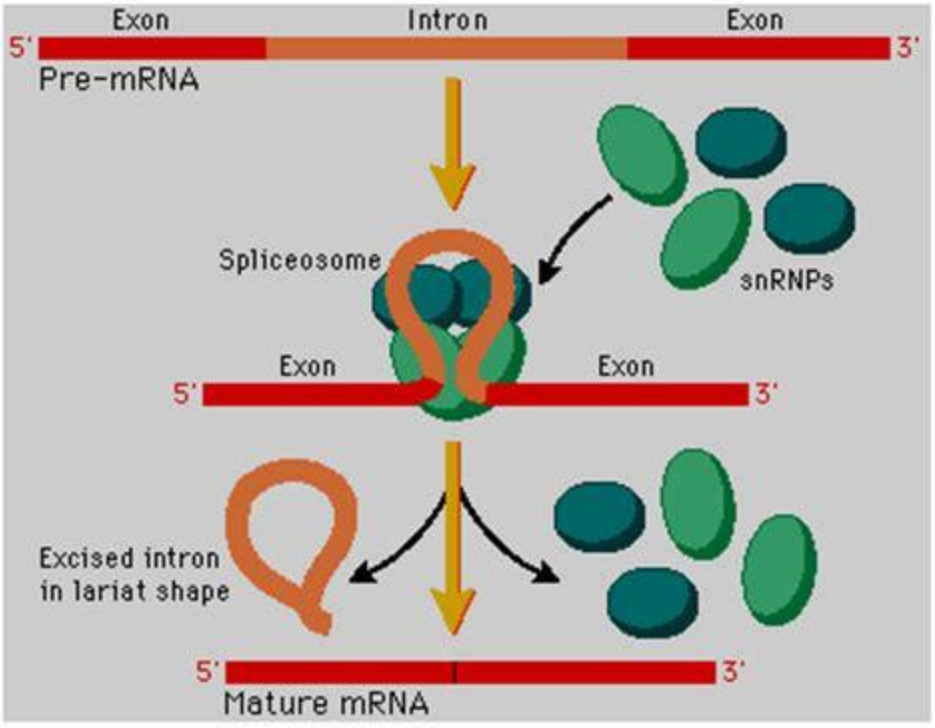
و عملية المعالجة تضم عدة مراحل تسبق عملية الترجمة :

1- التضفير Splicing: و هي عملية حذف الانترونات و وصل الاكسونات.
2- إضافة القبعة capping للنهاية **5´** من الـ RNA.
3- غضافة ذيل متعدد الأدنين poly A tail (يتكرر فيه الأدنين 200 مرة) للنهاية **3´**.

2017/2018

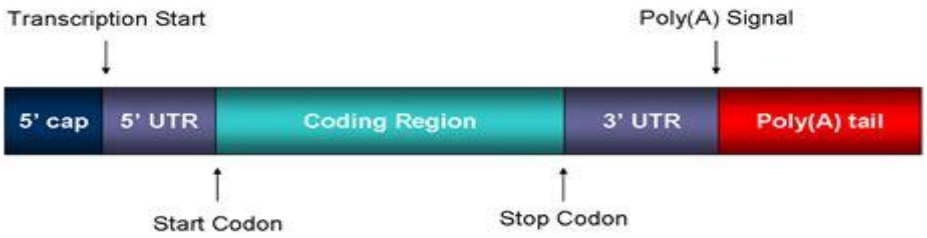
تبدأ عملية المعالجة عند انتهاء الـ mRNA من الانتساخ و كانت تدعى فيما سبق تعديلات ما بعد الانتساخ Post Transcription Modification، أما الآن تدعى التعديلات المرافقة للانتساخ Cotranscription Modification.

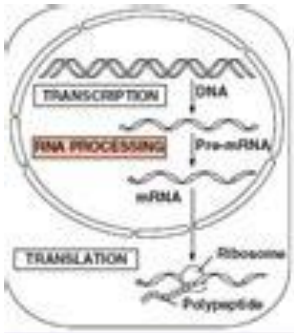
- تشمل عملية التضفير Splicing إزالة الإنترونات ووصل الإكسونات فيتحول الـmRNA الغير ناضج إلى ناضج. و يشترك في عملية التضفير snRNA (Short nuclear-RNA) و بروتينات نووية Nuclear Proteins. يجتمع المكونان السابقان لسيشكلان snRNPs (Short RiboNuclear proteins nuclear) و تشكل بدورها جسيمات التضفير Spliceosome. تنظم حادثة التضفير عبور RNA الرسول من النواة إلى السيتوبلاسما.

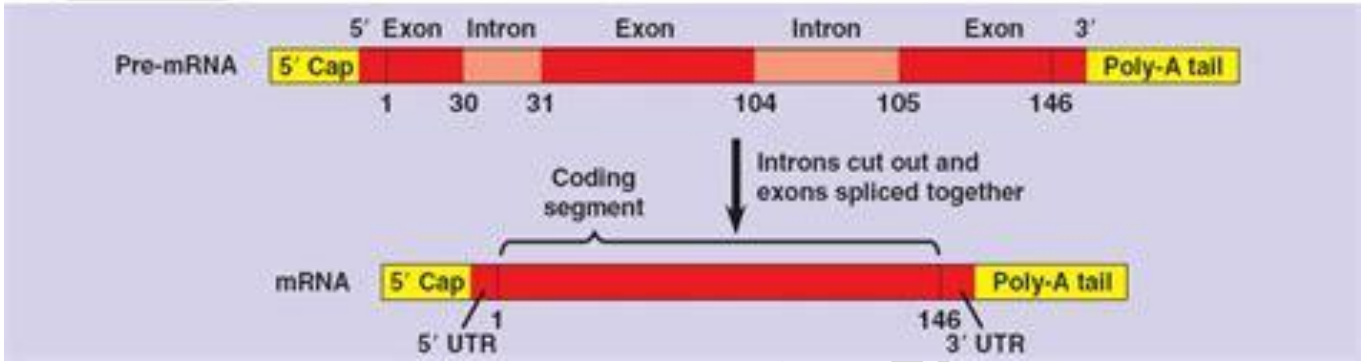


عملية التضفير عند حقيقيات النوى

- إضافة قبعة من الغوانين المعدل إلى النهاية /5′/ للمنتسخ البدئي، و إضافة ما بين /50/ إلى /250/ نكليوتيد من الآدنين إلنهاية /3′/ يعرف عندها التسلسل بذيل عديد الأدنيل poly A tail. و لهذه التعديلات على النهايتين /5′/ و /3′/ عدة أدوار منها: تسهل خروج RNA الرسول من النواة عبر معقدات الثقوب النووية، و تساعد في حماية RNA الرسول من أنزيمات الحالة الـ Ribonuclrase، و أيضا تسهم بشكل مباشر في عملية الترجمة خاصة النهاية /5′/ حيث تتعرف عليها الريبوزومات و ترتبط إليها لبدء عملية الترجمة.







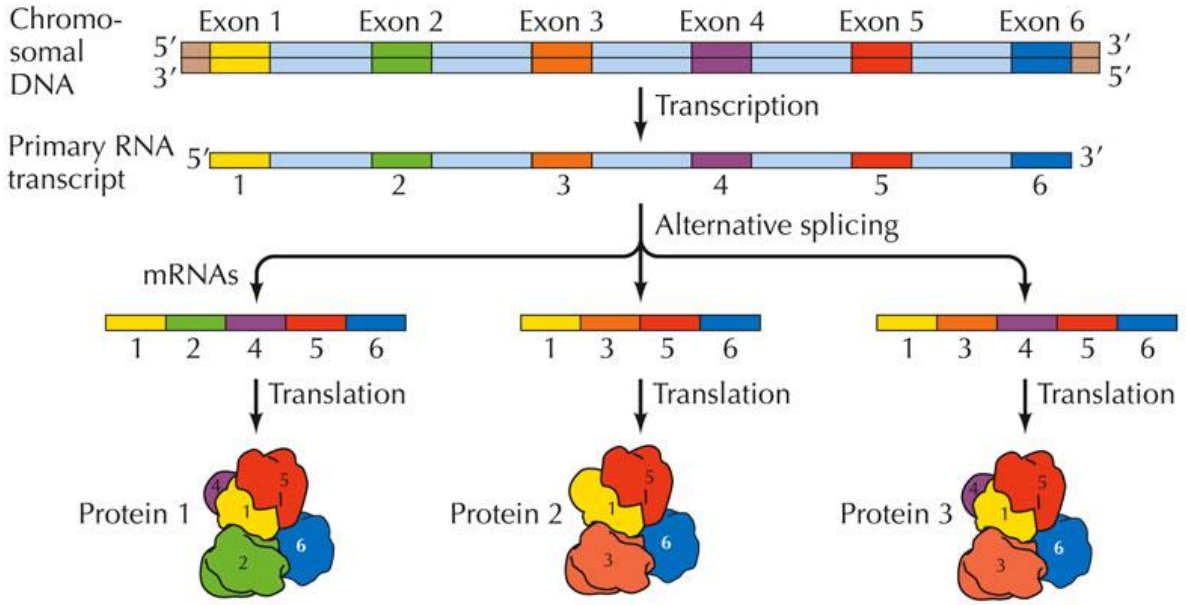
التضفير البديل Alternative splicing

أي يمكن لمورثة واحدة أن تعطي أكثر من جزيْ مختلف من mRNA و هذه الجزيئات من الرنا الرسول تعطي بدورها بروتينات مختلفة ذات وظائف مختلفة باختلاف الخلية.

تفسير آلية التضفير البديل، تقوم إحدى آليات التضفير البديل على إزالة الاكسونات أثناء إزالو الانترونات مما ينتج في كل مرة يزال اكسون أو أكثر بروتين جديد.

ملاحظة: سبب آلية التضفير البديل هو احتواء خلايا حقيقيات النوى على عدد من البروتينات يفوق بكثير عدد جيناتها المرمزة للبروتينات.

2017/2018 قطان



التضفير البديل

2- الترجمة Translation

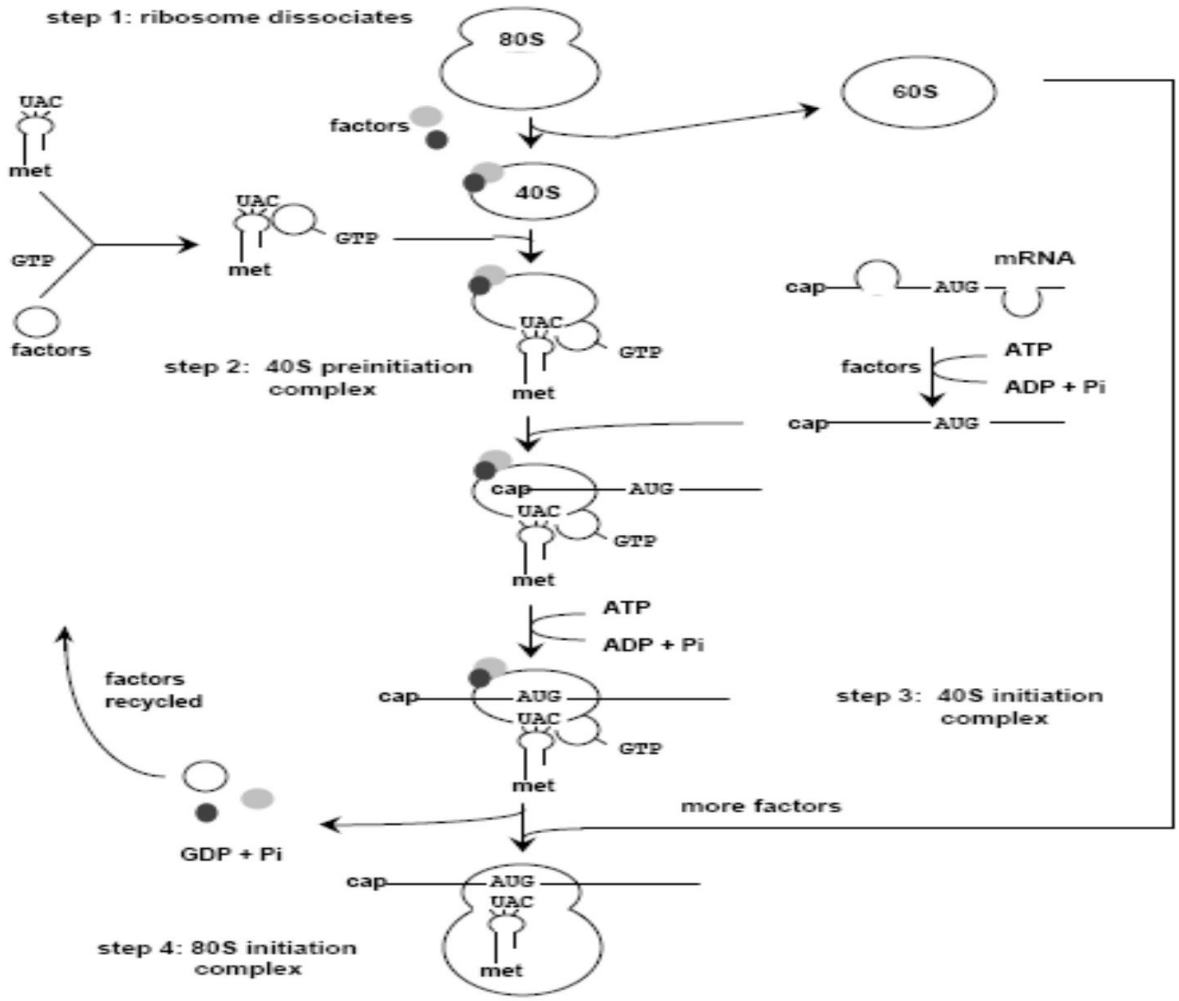
وهي ترجمة الشيفرات الوراثية إلى الحموض الأمينية و تتضمن عدة مراحل:

أ- مرحلة تنشيط الحموض الأمينية: يتم خلالها تنشيط الحموض الأمينية وتشكل مركبات الـAminoacyl-AMP في سوية البلاسما الشفيفة بإضافة جزيئة AMP قادمة من تفكك جزيئة ATP إلى الطرف الحاوي على الزمرة الكربوكسيلية من الحمض الأميني، بواسطة أنزيم Aminoacyl-RNAt Synthetase يرتبط المعقد السابق (Aminoacyl-AMP) إلى زمرة الهيروكسيل لجزيئة السكر في الموقع 3́ لجزيئة الـ tRNA لتشكيل الـ Aminoacyl-tRNA(الـ tRNA حامل لحمض أميني)

ب- مرحلة بدء إنشاء سلسلة عديد الببتيد: في حقيقيات النوى

يرتبط الـRNA الناقل البادئ initiator RNAt الحامل للحمض الأميني الميثيونين مع تحت الوحدة الصغيرة **(40s)**، وبشكلٍ موازٍ يرتبط RNA الرسول mRNA مع تحت الوحدة الصغيرة **(40s)** للجسيم الريبي، والتي تنزلق على سلسلة الـRNA الرسول حتى تصل إلى كودون البدء AUG والتي يرتبط بها الـRNA الناقل البادئ initiator RNAt الحامل للحمض الأميني الميثيونين ثم ترتبط تحت الوحدة الصغيرة إلى تحت الوحدة الكبيرة والذي يؤدي بالتالي تشكل جسيم ريبي وظيفي وذلك بمساعدة شوارد المغنيزيوم Mg^{++} وعوامل البدء البروتينية وأيضا" GTP.

د. ظلال قطان 2017/2018



بدء عملية تكوين السلاسل الببتيدية على الجسيمات الريبية

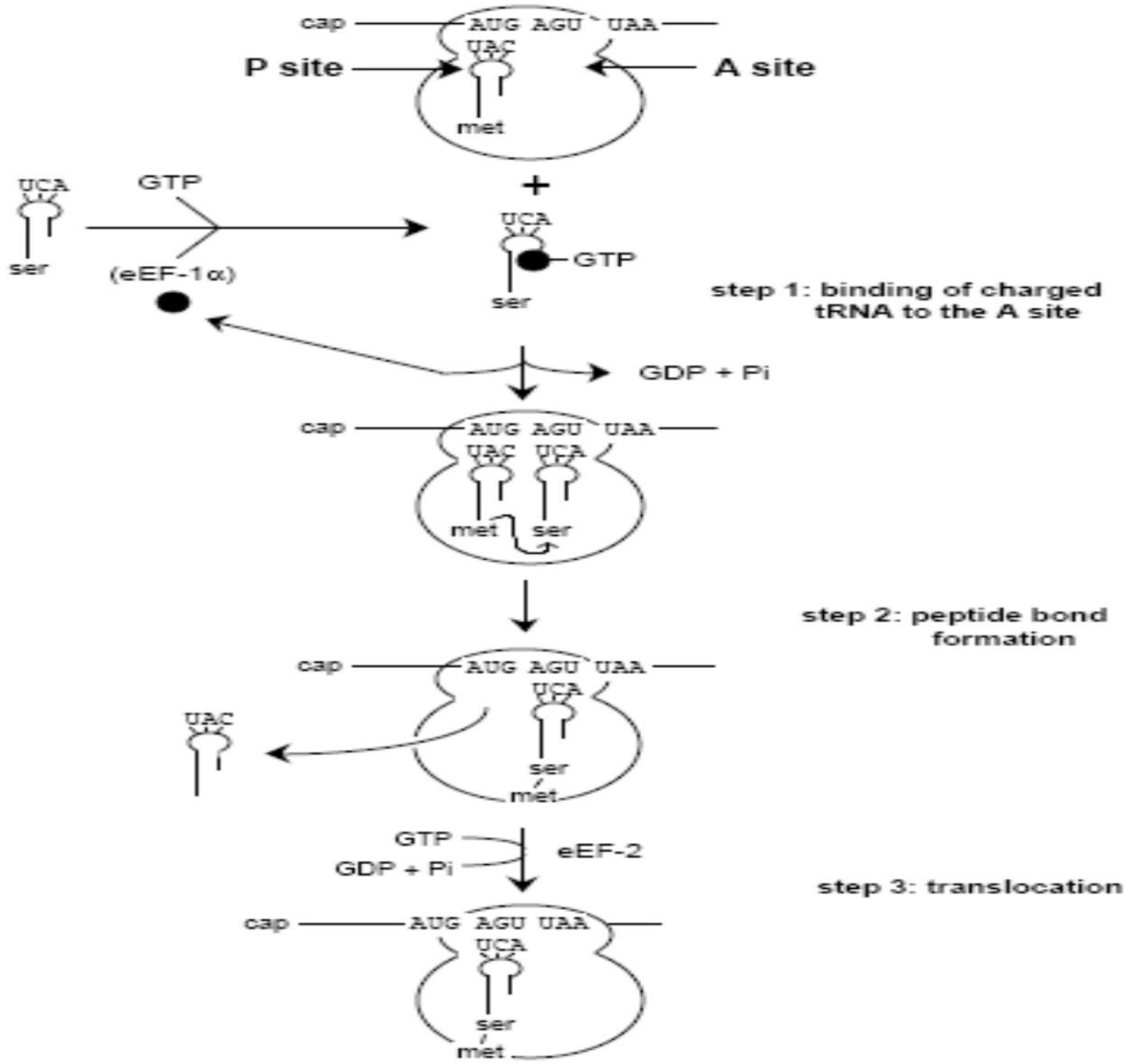
ج- مرحلة إطالة السلسلة الببتيدية Elongation of Polypeptide Chain: تتم إطالة السلسلة الببتيدية بإضافة وعلى التوالي حمض أميني إلى النهاية الكربوكسيلية للسلسلة حتى نحصل على البروتين المكون له. أي أن التفاعل الأساسي هو تشكيل الرابطة الببتيدية بين الزمرة الكربوكسيلية للحمض الأميني السابق والزمرة الأمينية للحمض الأميني القادم.

يتم اختيار كل حمض أميني ينضم إلى سلسلة متعدد الببتيد وفق قاعدة تزاوج الأسس بين الرامز Codon في جزيئة الـRNA الرسول والرامزة المقابلة Anticodon المتمم له على معقد الـ Aminoacyl-RNAt. وتتضمن آلية الترجمة Translation الخطوات التالية:

- الـRNA الناقل الحامل لحمض الميثيونين يرتبط بموقع الارتباط P على الجسيم الريبي الوظيفي.

- يكون الريبوزوم (الجسيم الريبي) موجها بحيث يتحرك على طول سلسلة الـ RNA الرسول في الاتجاه ´5 على ´3.
- ارتباط RNA ناقل حامل لحمض أميني ثاني إلى الموقع A في الريبوزوم، تتوافق شيفرته المقابلة (Anticodon) مع الكودون أو الرامز الجديد على الـRNA الرسول.
- تشكيل الرابطة الببتيدية بين الحمضين الأمينيين المتوضعيين في الوقع A و الموقع P ويسمى المعقد (الـ Peptidyl-RNAt)، أي بين الميثيونين و الحمض الأميني الثاني وذلك بواسطة أنزيم الـ peptidyl transferase، فيصبح هذان الحمضان ثنائي الببتيد مرتبطين بالموقع A وتتحرر جزيئة الـRNA الناقل المستهلكة الكائنة في الموقع P (الذي كان حاملا للميثيونين) وتخرج من الموقع E فاسحةً المجال لجزيئة Aminoacyl-RNAt الجديدة بالدخول.
- انزياح سلسلة الـ mRNA ضمن الوحدة الصغيرة للريبوزوم بمسافة رامزة واحدة (ثلاث نيكليوتيدات) إلى الأمام ساحبةً معها جزيئة الـ Peptidyl-RNAt من الموقع A إلى الموقع P بحيث يصبح الموقع A شاغراً لجزيئة Aminoacyl-RNAt جديدة.
- و تتكرر في هذه المرحلة الخطوات السابقة عددا من المرات يتوافق و طول المورثة.

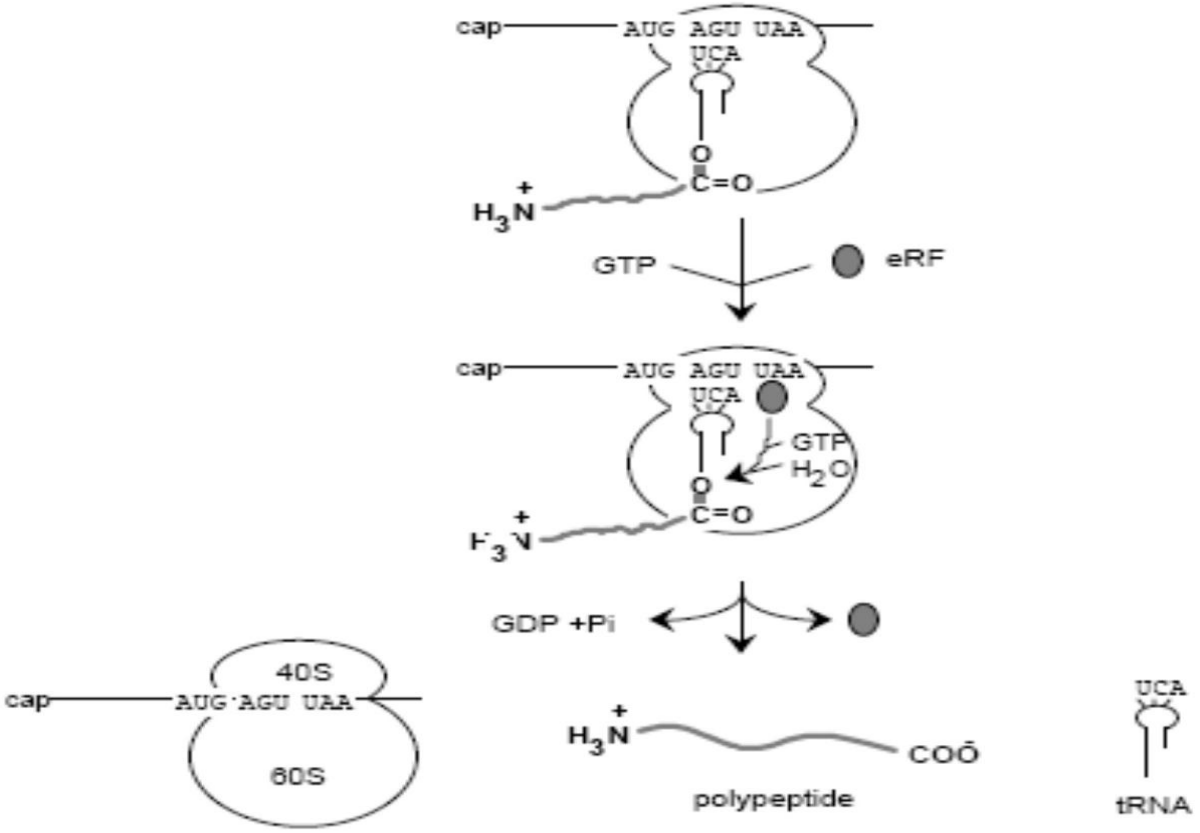
د. ظلال قطان 2017/2018



تكرار إضافة الأحماض الأمينية لتطويل السلسلة الببتيدية

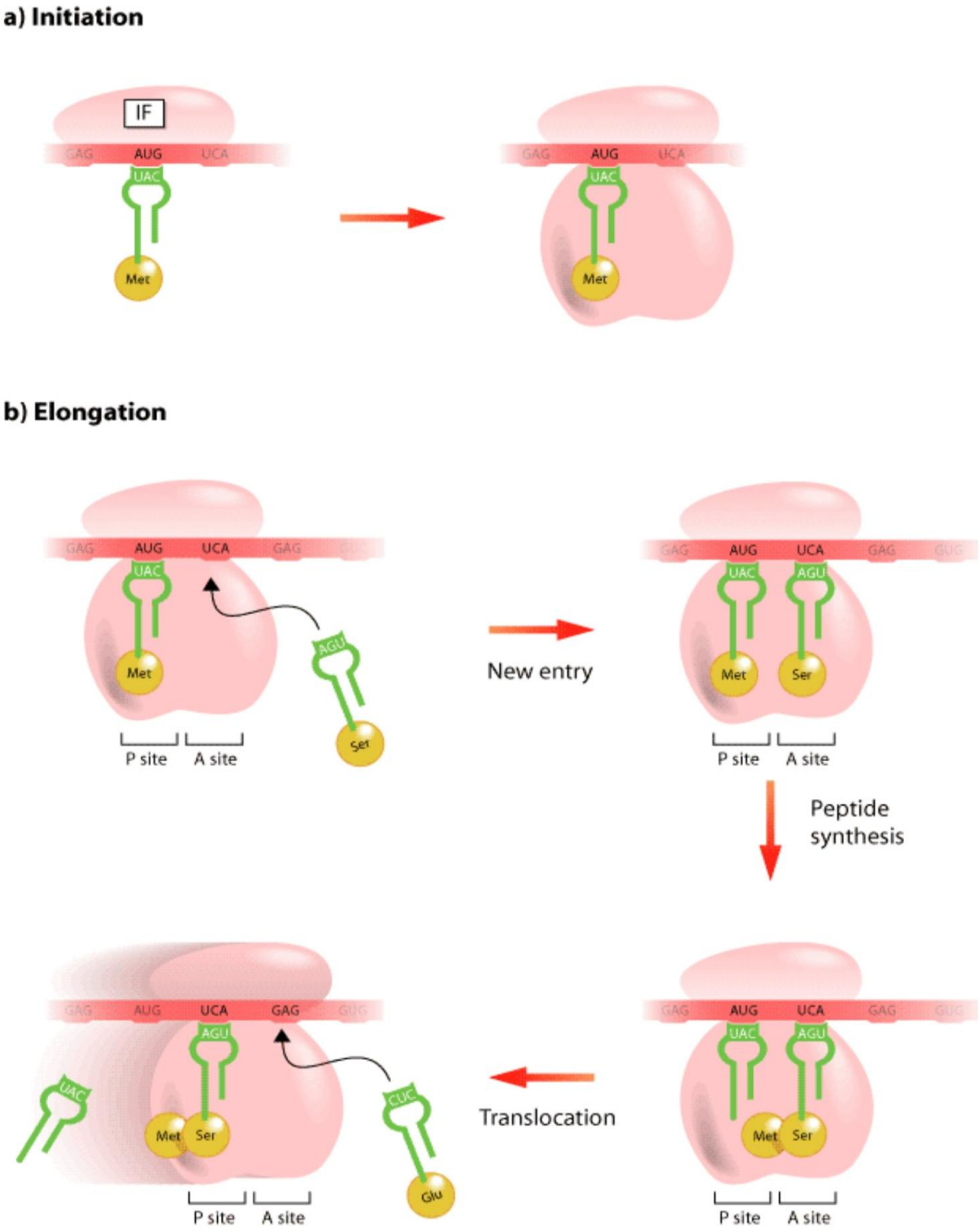
د- مرحلة الانتهاء Termination Phase: ويتم فيها قطع السلسلة الببتيدية المتشكلة مع الوصول إلى كودون الانتهاء، هذه الروامز لا تتعرف عليها جزيئات الـ tRNA وبالتالي لا توجد حموض أمينية خاصة بهم. بدل أن يرتبط tRNA مع أحد هذه الكودونات عنما تصل على الموقع A ترتبط معها بروتينات تسمى العوامل المحررة للسلسلة، و تملك حقيقيات النوى عاملين محررين هما eRF1 و eRF3. وفي خطوة لاحقة يتحرر الحمض الأميني البادئ الميثيونيين (الأول في السلسلة) من السلسلة بواسطة أنزيمات خاصة، وتنفصل السلسلة عن الريبوزوم وتتحرر إلى السيتوبلاسم وتبدأ بالتحول إلى بنيتها الثانوية والثالثية وقد ترتبط مع سلاسل ببتيدية أو زمر وظيفية أو

مركبات أخرى لتشكيل البروتينات الوظيفية. يحرر الريبوزوم بعد ذلك جزيئة الـRNA الرسول وتنفصل الوحدتين عن بعضهما لتعود وتجتمع من جديد مع جزيئة RNA رسول جديدة ليباشر اصطناع بروتين جديد وهكذا.



المرحلة الانتهائية في نشوء السلاسل الببتيدية

2017/20



المجريات المتلاحقة لتشكل ونمو السلاسل الببتيدية على الجسيمات الريبية

التعبير الجيني Gene Expression:

التعبير ا لجيني هو الانتقال من النمط الجيني إلى النمط الظاهري، و بتعريف آخر هو الحادثة التي يوجه فيها الـ DNA عملية اصطناع البروتينات.

تنظيم التعبير الجيني Regulation of gene expression

تنظيم التعبير الجيني هو سمه أساسيه في حفظ التكامل الوظيفي للخلية. وعملية التنظيم هذه تحدث بطرق مختلفة منها تنظيم موجب وآخر تنظيم سالب .

في بدائيات النوى غالبا ما يحدث التنظيم عند بدء اتنساخ mRNA. أما في **حقيقيات النوى** اتنساخ mRNAيكون أكثر تعقيدا وعليه توجد أكثر من ميكانيكيه لعملية التنظيم. تنظيم الاتنساخ في حقيقيات وبدائيات النوى يحدث من خلال ارتباط بروتينات مع تسلسل معين على شريط DNA ينتج إما زياده أو نقصان في معدل الاتنساخ.

تنظيم عملية اتنساخ mRNA في بدائيات النوى

تحدث عملية تنظيم التعبير الجيني في البكتريا من خلال تنظيم عملية بدأ الاتنساخ ومثال على ذلك هو السيطرة الموجبة والسالبة لمشغل نظام الاكتوز lac operon في بكتريا *E.coli*.

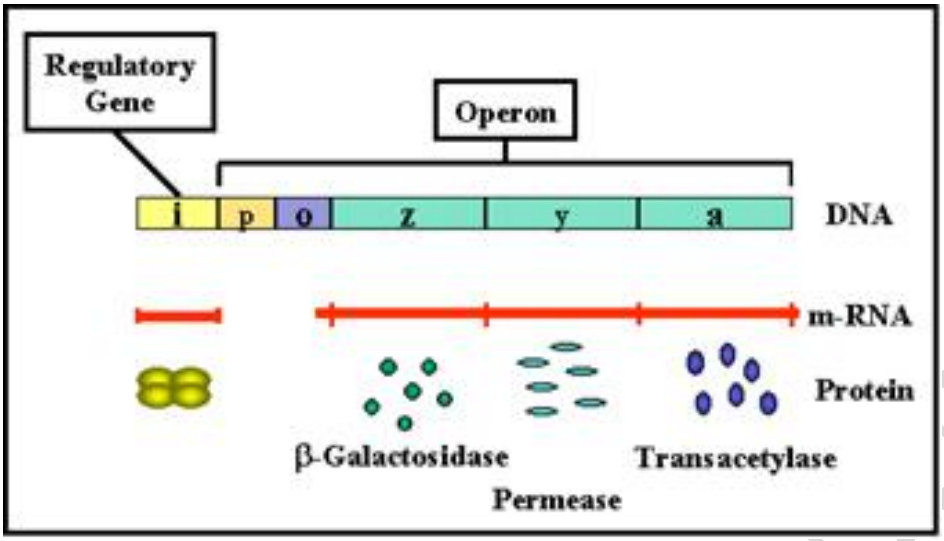
أ- **مفهوم المشغل (operon concept)**

يوجد هذا النظام في بدائيات النوى فقط، وهو مجموعه من الجينات التركيبية (.genes structural) بالإضافة إلى منطقة منظمه (regulator region) تنظم عمل تلك الجينات. الجينات التركيبية تشفر البروتينات أو أنزيمات خاصة بوظيفة أيضية معينه. يكون موقع المنطقة المنظمة في أعلى تلك الجينات / □ **5** / وتكون هي المسيطرة على عملية التعبير الجيني.

ب- **مشغل نظام الاكتوز lac operon**

يتألف هذا النظام من ثلاث جينات تركيبيه وهي (Z,Y,A) هذه الجينات تشفر لمجموعه من الأنزيمات الضرورية في أيض الاكتوز وهي حسب التسلسل (galactosidase, permease, transacetylase). في حين تشفر المنطقة المنظمة (i) لبروتين يدعى بالكابح Repressor الذي بدوره يرتبط مع تسلسل معين من القواعد النتروجينة على شريط DNA والذي يدعى operator والذي يكون موقعه مجاور للجينات التركيبية. أما أنزيم بلمرة RNA (RNA polymerase) الذي يشرع في عملية الانتساخ بالإرتباط بـ promoter.

د. ظلال قطان 2017/2018



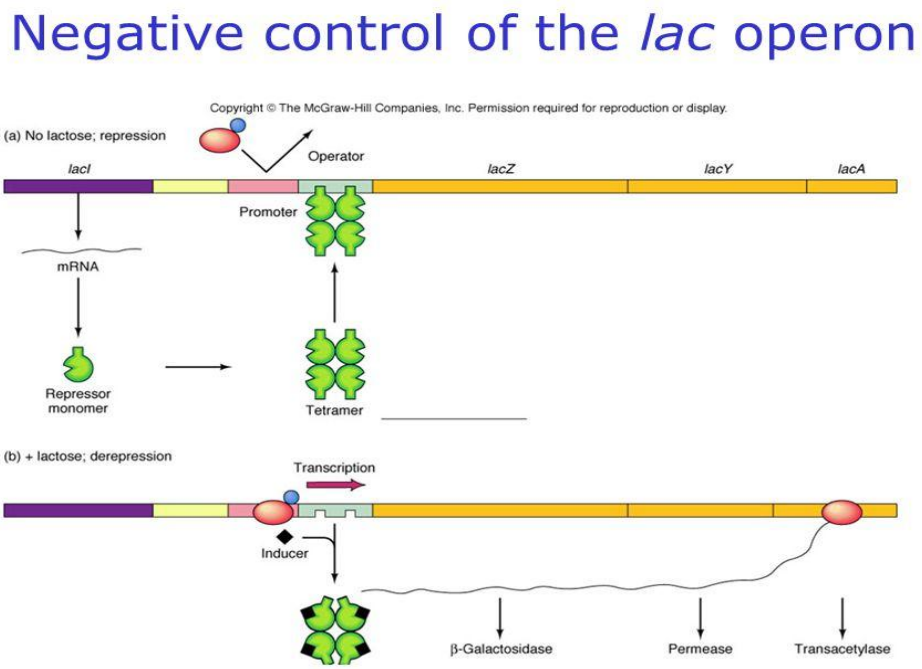
مشغل نظام الاكتوز

ج- التنظيم السالب لمشغل الاكتوز Negative regulation of the lac operon

وهذا يتضمن حالتين :

الحالة الأولى، في حالة غياب سكر الاكتوز في الوسط، يرتبط بروتين الكابح بـ operator ويمنع ارتباط أنزيم بلمرة الرنا بـ promoter لعمل شريط الرنا الرسول.

أما الحالة الثانية، هي وجود سكر الاكتوز وفيه يتحول الاكتوز إلى 1,6 allolactose الذي يرتبط بالكابح ويمنع ارتباطه بـ operator. حينها يتم انتساخ الجينات التركيبية بواسطة أنزيم بلمرة الرنا .

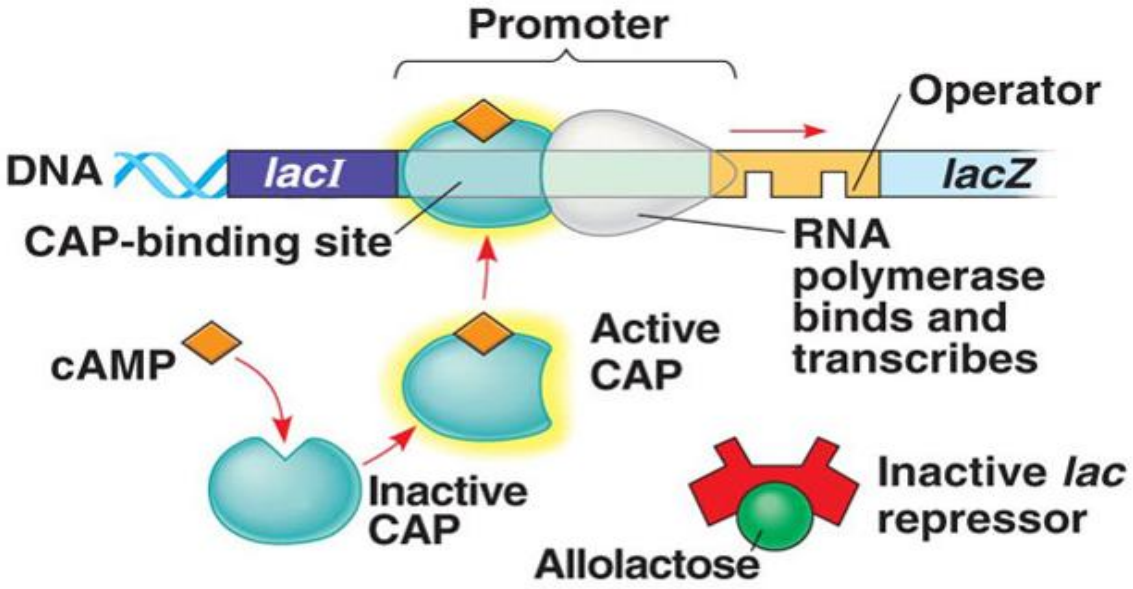


التنظيم السالب لمشغل الاكتوز

د- التنظيم الموجب لمشغل نظام الاكتوز Positive regulation of the lac operon

عندما يكون هنالك تركيز كافي من سكري الاكتوز أو الغلوكوز في الوسط لا تكون هنالك حاجه لتشغيل النظام أما في حالة وجود تركيز منخفض من سكر الغلوكوز يتم تنشيط المشغل من خلال الآلية التالية:

يرتبط cAMP مع بروتين يدعى CAP لتكوين معقد (CAP - cAMP) و هو بدوره يرتبط معpromoter الذي يحفز أنزيم RNA Polymerase على الارتباط بالمحضض و من ثم انتساخ الجينات التركيبية بواسطة أنزيم بلمرة الرنا.



التنظيم الموجب لمشغل نظام الاكتوز

ه - مشغل نظام التريبتوفان Tryptophan operon

يحتوي اوبرون التريبتوفان على خمس جينات تركيبيه **(**Trp A, Trp B, Trp C, Trp D, TrpE**)** تشترك هذه الجينات الخمس في إنتاج ثلاث أنزيمات تحول مركب الـ Chorismate إلى تريبتوفان.

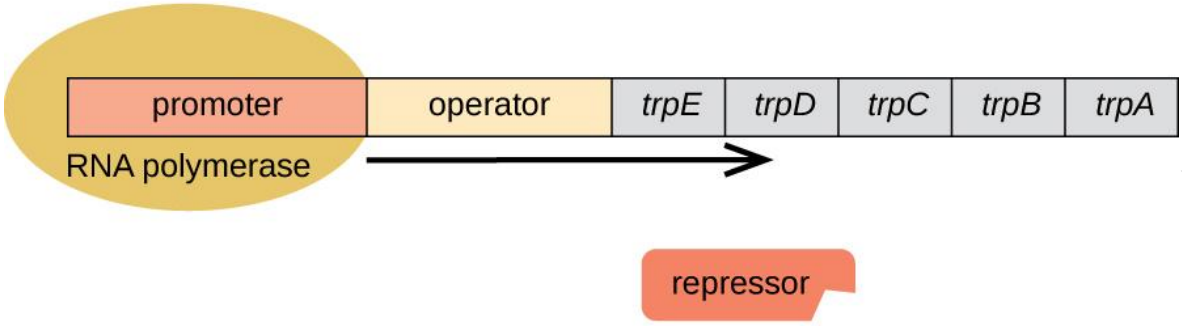
يقع المحفز في promoter، يقع الجين التنظيمي Trp R المشفر لبروتين الكابح repressor على مسافة بعيده عن operator . ويتم تنظيم التعبير الجيني في هذا المشغل من خلال الآلية التالية :

أولا. في حالة غياب التريبتوفان، يكون الكابح غير فعال وبذلك يرتبط أنزيم بلمرة الرنا بموقع المحفز لنسخ الجينات التركيبة والتي يتم ترجمتها إلى أنزيمات تحول الـ Chorismate إلى تريبتوفان.

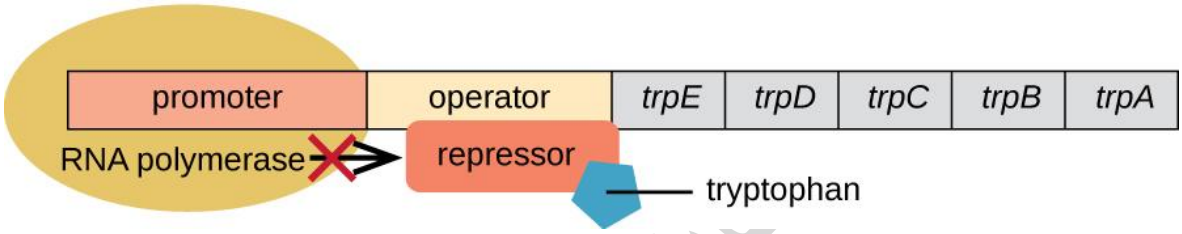
ثانيا. في حالة التريبتوفان في الوسط، عندها يرتبط التريبتوفان بالكابح وينشطه وبذلك يرتبط بـ operator وبذلك يتوقف الانتساخ.

2017/2018

In the absence of tryptophan, the *trp* repressor dissociates from the operator, and RNA synthesis proceeds.



When tryptophan is present, the *trp* repressor binds the operator, and RNA synthesis is blocked.



مشغل نظام التريبتوفان Tryptophan operon

تنظيم عملية استنساخmRNA في حقيقية النواة

تكون عملية تنظيم التعبير الجيني في حقيقيات النوى أكثر تعقيدا مما عليه في بدائية النواة وتشمل:

1- تنظيم عملية بدأ الاستنساخ
2- معالجة RNA المنتسخ
3- تنظيم عملية بدء الترجمة

1- تنظيم عملية بدأ الاستنساخ Regulation of the initiation of transcription

في حقيقيات النوى هنالك عوامل انتساخ (Transcription Factors) تساهم في تكوين معقد البدء من خلال ارتباطها بالمحضض والذي يسمح بارتباط أنزيم بلمرة الرنا RNA polymerase II، ولكن هناك عوامل انتساخ متخصصة (Specific Transcription Factors) لها القدرة على الارتباط بتسلسلات منظمه على شريط DNA تدعى Enhancer أو Silencer والتي تعمل على تحوير في تكوين معقد البدء وهكذا تنظم معدل الانتساخ.

2- معالجة RNA المنتسخ: أي تحويل من طليعة RNA إلى RNA ناضج.

2017/2018

3- تنظيم عملية بدأ الترجمه Regulation of the initiation of translation

آلية ترجمة المعلومات الوراثيه إلى بروتين تنظم من خلال السيطرة على عملية بدء الترجمة والمسؤول عنها بروتينات منظمه لها القدرة على الارتباط بتسلسلات معينه على شريط mRNA، مثال على ذلك بروتين يدعى IR- binding protein الذي يرتبط بتسلسلات IR (**5**') الموجودة على Ferretin mRNA وتمنع من تكوين بروتين ferretin، أما في حالة ارتفاع تركيز الحديد يرتبط الحديد مع IR- binding protein ويغير من هيئته ويصبح غير قادر على الارتباط بتسلسل IR وبذلك يتم ترجمة الرنا الرسول إلى بروتين Ferretin.

ويحدث التنظيم أيضا من خلال السيطرة على ثبوتية شريط mRNA وعدم تحلله مما يؤدي إلى زيادة معدل تصنيع البروتين، فهناك تسلسلات موجودة بالقرب من النهايه (**3**') تقلل من ثبوتيته، وبالمقابل توجد بروتينات تعمل ضد تلك التسلسلات وبالتالي يزداد معدل صنع البروتين.

د. ظلال قطان 2017/2018