الأحماض النووية

NUCLEIC ACIDS

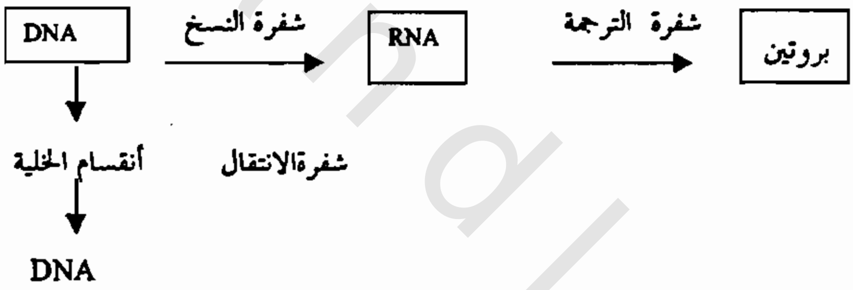
obeikandl.com

obeikandl.com

الأحماض النووية

تختص الأحماض النووية بحمل المعلومات أو التعليمات الضرورية للكائن الحى . المعلومات فى اللغة عبارة عن الشفرة الوراثية التى تتواجد فى تسلسل النيكلوتيدات بالجزئ . هذا التسلسل بالتالى يحدد تسلسل الأحماض الأمينية فى البروتين ويساهم فى ذلك الانزيمات التى تسيطر على عملية التمثيل الغذائى (الايض).

أن حامض النووى الديوكسى ريبوزى (DNA) يوجد فى كرموسومات (صبغيات) نواة الخلية ويعتبر القاعدة الأساسية التى تحفظ عليها المعلومات الوراثية حيث يتم بعد ذلك ارسالها . أما حامض RNA فإنه يقوم بتوصيل الشفرة الوراثية من ال DNA إلى الحامض الأمينى على تسلسل البروتينات.



obeikandl.com

التركيب العام للأحماض النووية

لقد تم فصل الأحماض النووية من نواة الخلية وهناك نوعان رئيسيان هما الحامض النووى الديوكسى ريبوزى (DNA) الذى يختص بصورة اساسية بنقل المعلومات الوراثية والحامض النووى الريبوزى (RNA) والذى يكون مسئولا عن التخليق الحيوى للبروتين . إن ال DNA يوجد عادة فى كروموسومات نواة الخلية اما ال RNA فإنه يوجد فى كل من الريبوسومات والسيتوبلازم.

إن الأحماض النووية عبارة عن جزيئات كبيرة فى شكل سلسلة. إن جزيئات الDNA لها اوزان جزيئية تصل إلى ١٠٠ مليون حيث ان الجزئ المفرد يمكن رؤيته بواسطة ميكروسكوب الكترونى. إن جزيئات RNA الريبوسومية (r RNA) ايضا كبيرة ولها أوزان جزيئية تصل إلى مليون. أما جزيئات RNA فى السيتوبلازم تكون اصغر وهكذا تذوب فى سائل الخلية (اوزانها الجزيئية تترواح بين ٢٠٠٠٠ إلى ٣٠٠٠٠).

- جزيئات أحماض نووية ريبوزية معينة (RNA) تعتبر وسائط لحمل المعلومات فى تخليق البروتين بينما جزيئات RNA اخرى تعتبر جزء من آلية تخليق البروتين

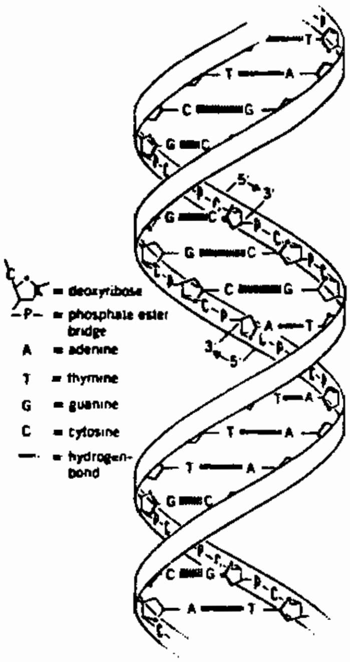
إن حاليا معظم DNA يوجد بالنواة بينما معظم ال RNA يوجد فى السيتوبلازم .

وجد ان ال RNA فى الجزء السيتوبلازمى موجود فى شكل جسيمات صغيرة مصاحبة مع بروتين هذه الجسيمات تتكون من RNA وبروتين وتعتبر مواضع تخليق البروتين وتسمى ريبوسومات.

تعريف الأحماض النووية

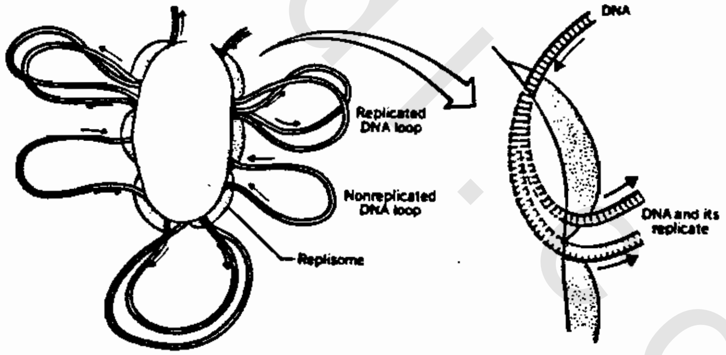
العمود الفقرى لجزئ الحامض النووى هو فوسفات - سكر - بولى استر . إن حامض الفوسفوريك يوجد به ثلاث مجموعات هيدروكسيل حامضية اثنتان منها تستخدم لإتمام روابط الاستر مع مجموعات هيدروكسيل وحدات السكر المجاورة.

يعتبر البوليمر حامضى ويكون املاح بتأثير مجموعة الهيدروكسيل الثالثة لحامض الفوسفوريك حيث تكون كجزء من تركيبه . يسمى ايضا حامض نووى لانه وجد اساسا فى نواة الخلية . إن البروتين النووى هو الذى يحتوى على احماض نووية (مركب معقد (متراكب) من الحامض النووى والبروتين)



رسم توضيحي للحلزون المزدوج للـ DNA

نموذج من مقطع صغير للحلزون المزدوج للـ DNA

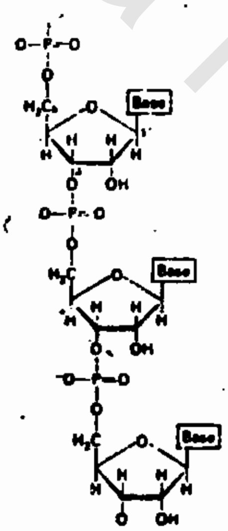


مواضع ثابتة تسمى ريبليسومات Replisomes تتصل بالقالب النووى. الحلزونات المزدوجة الجديدة للـ DNA تكون عقد حلقية Loops.

obeikandl.com

إن تحلل البروتين النووى ينقسم اولا إلى حامض نووى وبروتين ثم يتحلل الحامض النووى إلى وحدات تسمى نيكلوتيدات حيث تعتبر المكون الاساسى المتكرر لبوليمر الحامض النووى . إن النيكلوتيد يتكون من حامض فوسفوريك وسكر وقاعدة نيتروجين . إن تحلل رابطة استر حامض الفوسفوريك تعطى حامض فوسفوريك ونيكلوسيد . إن النيكوسيد يتكون من سكر وقاعدة نيتروجين

قطر الحلزون المزدوج يبلغ حوالى $20\ \mathring{A}^{o}$ وأن خيطا الحلزون المزدوج هما قطبية عكسية .



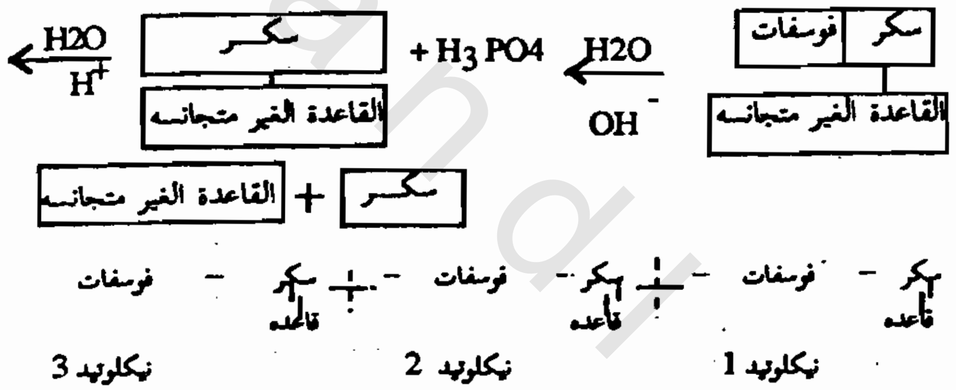
تركيب جزئ من سلسلة RNA

obeikandl.com

حامض نووى ← (H_2O / انزيم) نيكلوتيدات

تحلل النيكلوتيدات يتم عند المعاملة مع قاعدة مائية مخففة حيث تتحول إلى نيكلوسيدات وحامض فوسفوريك . إن زيادة تحلل النيكلوسيدات يعطى مكافئ واحد من كل من السكر والقاعدة الغير متجانسة .

من ذلك نستنج ان الحامض النووى عبارة عن جزئ كبير يحتوى على عمود فقرى من جزيئات السكرتتصل بروابط فوسفات مع سلسلة جانبية تتكون من القواعد الغير متحانسة المتصلة بالسكر كما فى الشكل



تمثيل توضيحى لتركيب الحامض النووى

obeikandl.com

، صورة بالميكروسكوب الالكترونى لل DNA عند تكبير كبير جدا (حوالى ٧ مليون التواء)

تركيب DNA

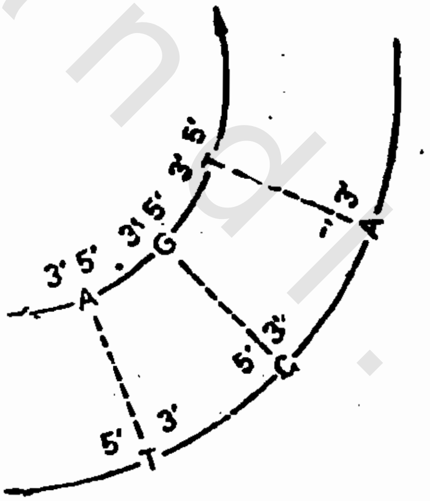
تم فصل الDNA من الخلايا ككتله ليفية عبارة عن تركيب ملتوى منتظم يتكون من سلسلة ملتوية من الفوسفات ووحدات السكر والقواعد النيتروجينية حول المحور الطويل للجزئ. إن السمة المميزة للDNA هى قابلية الجزئ للتضاعف أثناء عملية انقسام الخلية بحيث كل خلية جديدة تحتوى على نفس النسخه الأصلية حيث يحتفظ كل نيكلوتيد بمكانه.

قياسات الأشعة السينية اكدت ظاهره ازدواج القاعدة حيث أن الجزئ عبارة عن خيطين من البولى نيكلوتيدات ترتبطا فيهما القواعد معا بروابط هيدروجينية فى تركيب حلزونى مزدوج، إن السطح الخارجى للجزئ يتكون من سكر – فوسفات – سكر ، وأن السلسلتان تسيرا فى اتجاهين متعارضين.

إحدى هاتين السلستين ترتبط فيها وحدات الديوكسى ريبوز فى اتجاه
5`→3`→5` . بينما السلسلة المكلملة لها الصورة 3`→5`→3`

أزواج القواعد تنظم بدقة بين سلاسل الديوكسى ريبوز فوسفات والبيورين بالإتجاه نحو البيريميدين والعكس عبر المحور المركزى للحلزون وبذلك ترتب ازواج القواعد المتابعة فى السلسلة بتباعد 3.4 Å عن السلسلة الأخرى.

إنقسام سلسلة DNA يبدا بتحلل الحلزون المزدوج حيث أنه عندما ينكشف لب القواعد توجه النيكلوتيدات من سائل الخلية بأنزيم ليأخذ مكان تلك الموجودة فى الخيط المعاكس الأصلى ويحد تسلسلها بإزدواج القاعدة ثم تتكون بعد ذلك روابط فوسفات جديدة وتكون النتيجة سلسلتان جديدتان كل واحدة تحتوى على خيط اصلى.



سلسلتى الحلزون المزدوج غير متوازية ، احدهما تسير فى اتجاه
3` ← 5` .والأخرى فى اتجاه 5` ← 3`

obeikandl.com

نلاحظ أيضا انه عند تسخين محلول ملح DNA عند درجة حرارة تتراوح بين ٧٠ إلى ٨٠ درجة مئوية فإن المركب ينفصل إلى خيطين مفردين مع حدوث بعض التغيرات فى الخواص الطبيعية. (اللزوجة – إمتصاص الضوء – الدوران النوعى) ، عند تبريد المحلول ببطئ شديد فإن الجزيئات تعود تدريجيا إلى تكوين الحلزون المزدوج بينما عند التبريد السريع فإن الخيوط المفردة تظل منفصلة بدرجة كبيرة حيث أن تكسير الحلزون يمثل عملية الانصهار.

الحامض النووي الديوكسي ريبوزي DNA حامل للمعلومات الوراثية

· مبدأ تزاوج القاعدة والذى دعم بواسطة وأتسون وكريك له أهمية فى اثبات تركيب DNA .

الوظائف الرئيسية للDNA هى حمل المعلومات عن الصفات المتوارثة ونقل واستخدام هذه المعلومات ، إن المعلومات الوراثية توجد فى ال DNA على صورة تسلسل للقواعد. إن الأربع قواعد الأدينين والجوانين والسيتوسين والتيمين يرمز لها بالحروف A & G & C & T وطبقا لقانون تزاوج القاعدة فإن كل من هذه القواعد يعين بوضوح القاعدة المكملة لكل منها وبناء على ذلك فإن المعلومات الوراثية هكذا تنتقل وتنقل .

الأحماض النووية الديوكسي ريبوزية في المادة الوراثية

· المادة التى تصنع منها الجينات هى الحامض النووى الديوكسى ريبوزى. إن كل جين مفرد له مكافئ كيميائى عبارة عن مقطع مناسب من الDNA يميز بتسلسل قواعد محدد. إن المعلومات المحموله بواسطة الجين والتى يعبر عنها اخيرا كصفه مميزة تتكون فى تسلسل من القواعد. إن مثل هذا التسلسل من القواعد بدوره يعين التركيب الأولى للبروتينات اى تسلسل الأحماض الأمينية بالبروتين . هناك علاقة مباشرة بين مجموعة محددة من القواعد الثلاث فى الDNA التى تقابل الحامض الأمينى المميز بالبروتين النهائى. إن جزء من سلسلة الDNA تحمل كل المعلومات لبروتين واحد له سلسلة بولى بيتيد واحدة تسمى سيسترون cistron . إن السيسترون يتطابق مع وحده الوظيفة (تعبير الصفة) بالرغم من أن الطفرة ترتفع عند نقاط مختلفة داخل السيسترون cistron . إن مقدرة وفاعلية الDNA تحدث بمساعدة نموذج واتسون وكريك من خلال تزواج القواعد فإن كل من الخيط المفرد يعين الخيط الثانى المكمل. إن ميكانيكية التخليق الحيوى لل DNA تسير بنفس الخطى. إن DNA موجود باستمرار فى نواه الخلية

وخاصة فى الكروموسومات ويوجد أيضا كمية بسيطة منه فى الميتوكوندريا وقد تأكد ذلك من تفاعل فولجين Feulgen للصباغة النووية والمخصص لل DNA وصباغة الكروموسومات . إن الطرق الضوئية (قياسات امتصاص الفوق بنفسجى) أيضا عززت هذه الملاحظات. إن كمية الـDNA بكل خلية بالكائن هى ثابتة ولاتتغير دون الاعتبار لنوع الخلية. إن هذا ليس مزعج حيث ان الوضع الكروموسومى ومحتوى الجين هو نفسه لايتغير لكل خلية (ماعدا حالات تعدد الصفات Poly ploidy فقط خلية التوالد الذكرية أو الأنثيةGametes (Germ cells and egg cells) لهاالنصف أو اكثر من DNA الخلايا الجسدية Soma cells . إن خلية التوالد الذكرية أو الأنثية (مشيج) هى احادية الصبغيات وتحتوى فقط على مجموعة مفردة من الكروموسومات .

لقد أكتشف رغم ذلك ان كمية الـDNA بالنواة تعتبر اكبر من تلك المطلوبة لحمل المعلومات الوراثية .إن جزء زائد من الـDNA يوجد فى شكل تسلسلات متكررة ثلاثية. ليس واضحا بعد ما هى وظيفة هذا DNA الزائد redundant

تركيب الأحماض النووية الريبوزية (RNA) :-

جزيئات ال RNA هى خيوط مفردة ماعدا RNA بعض الفيروسات

الخلايا تحتوى ثلاثة أنواع من RNA : الريبوسومى والناقل والرسول

RNA الرسول(mRNA) هو قالب تخليق البروتين

النوع	الكمية النسبية (٠/٠)	عدد النيكلوتيدات
RNA الريبوسومى (r RNA)	٨٠	٣٧٠٠
RNA الناقل (t RNA)	١٥	٧٥
RNA الرسول (m RNA)	٥	

obeikandl.com

(١) الحامض النووى الرسول يجب ان يكون بولى نيكلوتيد .

(٢) تركيب القاعدة للرسول يجب ان تعكس تركيب القاعدة لل DNA الذى يعـيّنه (المحدد له) .

(٣) الحامض النووى الرسول يجب ان يكون غير متجانس فى الحجم لان الجينات (أو مجموعات الجينات) تختلف فى الطول. انها تفترض بشكل صحيح ان ثلاث نيكلوتيدات تشفر لحامض أمينى واحد وتحسب أن الوزن الجزيئى للرسول يجب ان يكون على الأقل نصف مليون.

(٤) الحامض النووى الرسول يجب ان ينتقل بمصاحبة الريبوسومات- مواضع تخليق البروتين.

(٥) الحامض النووى الرسول يجب ان يخلق ويتحلل بسرعة شديدة إن الريبوسومات هى تركيبات غير متخصصه تخلق عند وقت معطى محدد للبروتين المتكون بواسطة الرسول الموضوع عليها.

إن دراسات التهجين أثبتت ان الرسول مكمل لقالب DNA خاص به . تسلسل القاعدة لل mRNA تكون متممة لقالب RNA خاص به علاوة على ذلك فإنه يعتبر أداة قوية لتتبع انسياب المعلومات الوراثية فى الخلايا وتعيين أى من جزيئى الأحماض النووية الأخرى المماثلة يجب أن يتطور وينمو.

إن RNA الريبوسومي وRNAالناقل تخلق ايضا على قوالب DNA

هجين RNA- DNA متكون مع كل من r RNA (5S,16S,23S) -tRNA) يظهر أن التسلسلات المكمله لهذه الجزيئات من الRNA توجد فى جينوم (مجموعة العوامل الوراثية).E. coli genome

جميع RNA الخلايا تخلق بواسطة RNA بوليميريز

إن انزيم من E.coli يحتاج المكونات الآتية لتخليق RNA

(١) القالب : إن القالب المفضل هو DNA ذات الخيط المزدوج.

(٢) المكونات الأساسية الفعالة تتطلب وجود كل الأربع ريبونيكلوسيدات ثلاثية الفوسفات GTP& UTP & CTP & ATP.

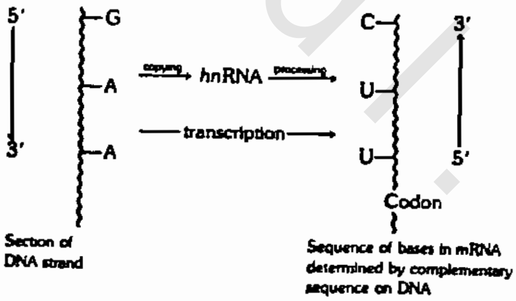
(٣) أيون المعدن الثنائي M^{2+} أو Mn^{2+} يكون مؤثر. إن الأنزيم الخلوى الذى يخلق RNA هو الDNA المعتمد على RNA بوليميريز. DNA dependent RNA polymerases

إن سلاسل RNA تخلق فى اتجاه `5 `3

إن نمو سلسلة RNA يكون فى أتجاه `5 ⟵ `3 كما فى تخليق DNA

. RNA بوليميريز على العكس من DNA بوليميريز لا يحرر سلسلة بولى نيكلوتيد الوليدة وهذا بدوره يجعل دقة الاستنساخ اقل بكثير من تلك الخاصة بالتكرار.

قالب DNA يحتوى على إشارات لوقف الاستنساخ.



obeikandl.com

التركيب الأولى للأحماض النووية

نلاحظ انه فى الأحماض النووية ترتبط النيكلوتيدات معا كإسترات فوسفات من خلال مجموعات الهيدروكسيل `3 & `5 بجزء السكر. إن كل من السكر والفوسفات يكون العمود الفقرى للسلسلة اما قواعد البيريميدين والبيورين تكون تسلسلات جانبية . فى حالة الDNA يمكن ان تتحلل كل قواعد البيورينات عن السلسلة الرئيسية (بواسطة حامض مخفف) تاركة DNAمع بيريميدينات C,T فقط او وحدات سكر غير مستبدلة .

إن كل الفوسفات المرتبطة فى DNA أو RNA تظل لها حامضية واحدة او بروتون ليس فى صورة إستر unesterified proton ولهذا اعطى اسم حامض نووى هذه البروتونات يمكن طبعا ان تتفكك عندما يكون الحامض النووى فى الخلية أو فى المحلول .

هناك فرق واحد هام بين العمود الفقرى ل RNA & DNA هو الغياب والحضور على التوالى لمجموعة هيدروكسيل `2 والذى له تأثير مميز على سهولة التحلل. إن DNA لايتحلل بواسطه قلوى مخفف بينما تسلسل RNA يمكن بسهولة أن يتحول بواسطة قاعدة مخففة إلى مخلوط من نيكلوسيد `2.`3 فوسفات .

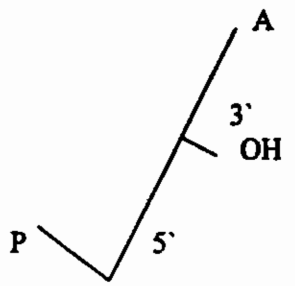
السبب فى هذا الاختلاف هو ان مجموعة هيدروكسيل 2 فى تسلسل الRNA تساعد فى تحلل روابط الفوسفات.

إن ناتج التفاعل المبدئى هو `2,`3 فوسفات حلقى والذى يتحلل اكثر الى مخلوط من `2 . `3 – فوسفات. إن مسار هذا التفاعل الكامل لايمكن ان يكون بالنسبة لل RNA الذى يفتقر إلى مجموعة هيدروكسيل `2 فى كل جزئ سكر .

obeikandl.com

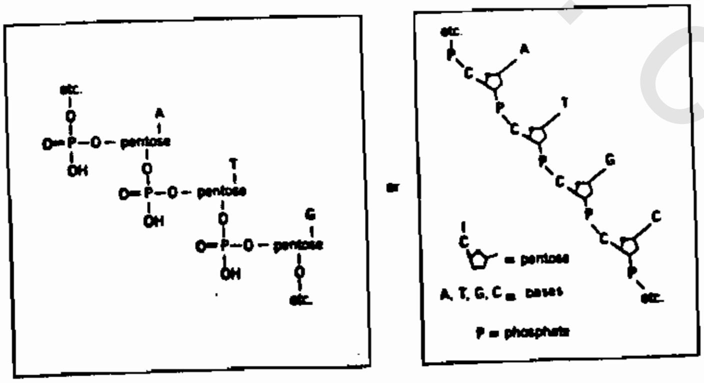
الطرق المختصرة لتمثيل النيكلوتيدات والأحماض النووية

الرمز



يستخدم لتمثيل النيكلوتيد أدينوسين `5 حمض فوسفوريك (AMP) . إن الخط الرأسى يحمل سكر الريبوز إن A ترجع إلى قاعدة الحلقه الغير متجانسة المميزة (فى هذه الحالة ادينين) &P هى مجموعة الفوسفات المتصلة بالموضع 5 بالسكر والموضع 3 الذى ليس به أسترة مع مجموعة هيدروكسيل OH .
باستخدام الاختصار فإن النيكلوتيد الرباعى مع واحد من كل الأربع قواعد RNA يمكن أن يكون كالتالى .

النهاية `5 تمثل كاستر فوسفات ولكن النهاية `3 لاتمثل كذلك. إن التركيب يمكن إختصاره أكثر إلى PAGCU إذا كان كلا النهايتين بالسلسلة بهما مجموعات فوسفات فإن الاختصار يمكن أن يكون PAGCUP . اما إذا كان كلا النهايتين ليس به مجموعات فوسفات فإن الاختصارات يمكن ان تكون AGCU
تسلسل القواعد يعطى بداية من نهاية `5 هيدروكسى ( مثل `5 ← `3) كما فى البيتيدات فإن التحويل يكون نهاية N ← نهاية C (N- terminal → C – terminal)



obeikandi.com

لتمثيل تسلسل DNA بالأوليجو نيكلوتيد يجب ان توضع له قبل الاختصار لتميزان السكر هو ديوكسى ريبوز (مثل dAGCT للنيكلوتيد الرباعى مع القواعد بنظام واضح يبدأ مع نهاية بمجموعة الهيدروكسيل `5).

تعيين التسلسل في الأحماض النووية

إن وصف تام للتركيب الأولى لكل من جزيئى DNA & RNA يتطلب معرفة محددة لتسلسل القواعد الحلقيه الغير متجانسة على طول سلسلة سكر فوسفات .

إن المشكلة تماثل تلك الخاصة بتركيب البروتين حيث أن المعرفة التامة لتسلسل الحامض الأمينى تكون مطلوبه إذن فإن طول السلسلة للحامض النووى يمكن ان تشمل العديد من الوحدات تصل إلى مليون بالجزئ. إن المشكله هى أعقد من تلك الخاصة بتركيب البروتين .

إن استراتيجية تعيين التسلسل بالاحماض النووية تماثل تلك المستخدمة بالبروتين . إن البوليمر (جزئ البتيد) يتحلل جزئيا عادة بمساعدة بعض الانزيمات . إن الأوليجو نيكلوتيدات الناتجة تفصل ويتم تعيين تسلسلاتها. الأجزاء الأصغر تفحص التراكب لاستنتاج تسلسل النيكلوتيدات فى الحامض النووى الأبوى.

obeikandl.com

تعيين التسلسل كان ناجح حتى الآن فقط مع جزيئات RNAs معينة ،حتى جزيئات DNA الأصغر والتى تحتوى على أقل من ٥٠٠٠ من وحدات النيكلوتيد لم يعين تسلسل القواعد بها . إن أكبر RNA تم تعين تسلسل القواعد به يحتوى على اكثر من ٢٠٠ وحده نيكلوتيد.

إن مشكلة دراسة تركيب الDNA بالتفصيل مازالت واحده من أمور المستقبل. رغم ذلك فإن هولى ١٩٦٥ هو الأول الذى عين تسلسل النيكلوتيدات بالكامل للRNA به ٧٧ وحده نيكلوتيد . ومن ثم فإن تسلسلات ال RNA تحتوى على عدد أكبر من ٥٠ نيكلوتيد .

التركيب الثانوى لل DNA (الحلزونية المزدوجة)

رغم ان تسلسلات النيكلوتيد فى DNAs لم تعين بعد . فإن الكثير يعرف عن تركيب ال DNA ووظيفته.

جزيئات ال DNAs العديدة الطويلة يجب أن يكون لها شكل مميز. عند اجراء دراسات بأشعه اكس على خيط RNA اتضح انه نموذج متراص ومنظم متوالى الدورات . إن المشاهدة الرئيسيه التى أجريت عام ١٩٥٠ بواسطة شارجاف (جامعه كولومبيا) والذى لاحظ ان نسبة المول لكل من الأدينين إلى الثيمين أو الجوانين إلى السيتوسين تكون تقريبا 1.0 ودون الاعتبار للكميات المطلقه لكل منها فى عينه DNA معينة. حيث ان

$$G/C=1 \quad \& \quad A/T=1$$

حتى فى حالة عندما تكون (A+T) /(G+C) تختلف من كائن إلى آخر . على سبيل المثال النسبه بين A+T/ G+C هى 1.52 فى DNA الإنسان & 0.93 فى DNA بكتريا E.coli ولكن نسب A/T A/T & G/C هى 1.0 لكل انواع ال DNA . إن تفسير ذلك هو وجود تركيب حلـــزونى مزدوج لل DNA حيث أن هذه النسب هى نتيجة الازدواج التام للبيورين مع البـــيريميدين فى تركيـــب الحامض النووى وقد دعمت ذلك نتائج اشعه اكس.

إن نتائج شارجاف قد شجعت واتسون وكريك لفحص احتمالات الروابط الهيدروجينية بين ازواج قواعد البيريميدين – البيورين وخاصة بين الثيمين – الأدينين والسيتوسين – الجوانين. فى كل حاله فإن العلاقة التركيبه كانت متوافقة مع القواعد التى تبعد جانبا حوالى 2.9Å إن جزيئات السكر ايضا قد فصلت بمسافه 11 Å .

إن أزواج القاعدة تستقر برابطتين أو ثلاثة روابط هيدروجينية على التوالى إن واتسون وكريك قد اقترحوا أن جزئ DNAيتكون من التوائين متبادلين من تسلسلات ديوكسى ريوز – فوسفات .

التسلسلات تكون حلزونية يمينة الاتجاه وتسير فى إتجاهات متعارضة بالنسبة لنهاية `3& `5 فى كل منها. أن القاعده على كل وحده سكر بالخيط الواحد تتجه نحو مركز الحلزونية بينما هيدروجينها يرتبط مع القاعدة المقابلة من طرف الخيط الآخر.

إن A يرتبط دائما مع T اما G فهو دائما يرتبط مع C . إن مستويات القواعد تتعامد مع محور الحلزونيه. إن هناك 10 ازواج قواعد لكل التواء واحد 360° من السلسلة

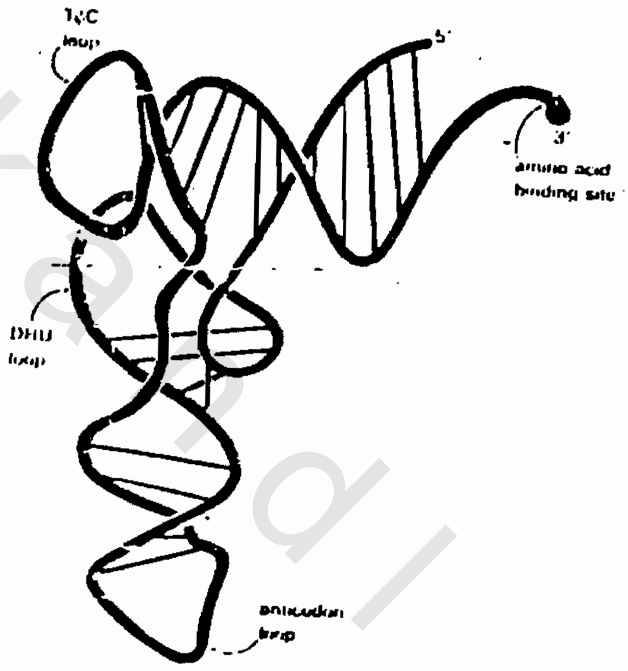
الظاهره الهامه للإزدواج الحلزونى لل DNA هى نوعية تزاوج القاعدة حيث فقط أزواج قاعدة البيورين – البيريميدين تناسب التركيب الحلزونى . إن هناك (مكان غير كافى) لايفى بالغرض لبيورينان إثنان ، وأن هناك (مكان كبير) لبيريميدينان اثنان (سيكونا بعيدين جانبا عن تكوين روابط هيدروجينيه). إن أزواج البيريميدين – البيورين لأنواع A-C أو G-T غير مسموحة لأنه يجب أن يكون هناك تناسب مع الفراغ المتاح حيث أنه فى هذه الحاله إحتمالية تكوين روابط هيدروجينية تكون غير مناسبة وبالتالى فإن أزواج كل نوع يتكون فقط من خيوط مفرده من الريبونيكلوسيدات ولكن عدد وحدات النيكلوتيد تختلف طبقا للوظيفة البيولوجية. ومن ثم ليس هناك إحتياج لأزواج قاعده . ليس هناك نسبه خاصه بين قواعد البيريميدين إلى البيورين فى الأحماض النووية .

إن الحامض النووى الرسول mRNA يشترك فى نقل الشفرة الوراثيه. إن تسلسل القاعدة فى الخيط الواحد من DNA يستخدم كقالب لتسلسل قاعدة الحامض النووى الرسول والذى بدوره يعمل كقالب لتخليق البروتين. إن هناك حامض نووى رسول mRNA مميز لكل بروتين يتم تخليقه فى الخلية.

الحامض النووى الرسول mRNA يحتوى فقط على الأربع قواعد الرئيسيه A,G,C and U حيث نلاحظ انه عند النهاية `3 فإن هناك عادة تسلسل خاص يحتوى على 200 وحده نيكلوتيد متتابعه مع نفس القاعده. إن الأدينين يلعب دور فى نقل الحامض النووى الرسول mRNA من نواة الخلية إلى الريبوسومات بموضع تخليق البروتين.

openkanaly.com

الحامض النووى الريبوسومى rRNA يعيد طباعه جزء كبير من الحامض النووى الريبوزى الخلوى الكلى total cellular RNA



رسم توضيحى لل tRNA لفينيل الانين الخميرة ، إن الجزئ هو على شكل L مع جزئ حلزون مزدوج

obeikandi.com

إن تسلسل القواعد فى بعض جزيئات rRNAS الصغيرة تم تعيينها ولكن الدور الدقيق للrRNA فى تخليق البروتين لم يعرف بعد .

الأحماض النووية الناقلة tRNA الحامله للأحماض الأمينيه تكون فى حاله نشاط دائب على الريبوسوم فى محاوله تكوين روابط ببتيد فى تسلسل يعين بواسطه قالب mRNA .
إنها كأحماض نووية تعتبر جزيئات صغيره نسبيا حيث تحتوى على حوالى ٧٤ إلى ٩٠ من وحدات النيكلوتيد (الأوزان الجزيئيه حوالى 25000) بجانب الأربع قواعد العامه فإن tRNAS يحتوى على مجموعة متنوعة من قواعد البيريميدينات أو البيورينات المعدله (المحورة).

التركيب ثلاثى الأبعاد لل tRNA قد إستنتج بمساعدة دراسات أشعة اكس على البلورات (شكل ١٤).

إن الجزيئات لها شكل حرف L بمقطعين يتعامد كل منها على الآخر . إن سلسلة النيكلوتيد به ترجع حول نفسها لتكون حلزونية مزدوجة.

حوالى نصف النيكلوتيدات تزدوج عند هذه الأجزاء الحلزونية من الجزئ . إن كل حامض نووى ريبوزى ناقل tRNA يحتوى على تسلسل قواعد C-C-A عند النهاية '3 هيدروكسيل. حيث يتصل الحامض الأمينى الذى يسلم لتخليق البروتين.

إن كل الtRNAS ايضا تحتوى حلقة مضاد الكودون والتى تتكون من سبع نيكلوتيدات . ثلاثة منها تقابل ثلاثه قواعد (كلمه الشفرة) على الحامض النووى الرسول mRNA اثناء عمليه تخليق البروتين.

ترسل المعلومات المخزنة فى تسلسل قواعد الRNA إلى DNA الخليه حيث ان الديوكسى ريبوز يكون خيط جديد من RNA . إن ريبونيكلوتيدات الجوانين والسيتوسين والأدينين واليوراسيل تزدوج مع قواعد مكملة A-U & G-C على خيط متحلل ومنفصل من DNA (منحل) ليكون خيط RNA . إن RNA هو بوليمر أصغر بكثير من DNA وليس له تركيب ثنائى الخيط على كل حال يمكن أن تنطوى سلسلة RNA لتكون حلقات حلزونية تثبت بروابط هيدروجينية بين أزواج القواعد المكملة . يتواجد

obeikandi.com

معظم RNA الخليه فى أجزاء دقيقه تدعى ريبوسومات تكون غنية بـ RNA الريبوسومى وهى مواقع تحضير البروتين. يلعب نوعان أساسيان من RNA أدوار رئيسية فى نقل الشفرة الوراثيه من سلسلة نيكلوتيد الـDNA إلى لغة الحامض الأمينى بالبروتينات هما RNA الرسول (mRNA) الذى يحمل الشفرة من جزئ DNA فى النواة إلى الريبوسوم. كما إن مجموعة من جزيئات الأحماض النووية الناقلة تقوم بترتيب الأحماض الأمينية المفردة.

إذن يتضح أهمية تخزين ونقل المعلومات الوراثية وطريقه التعبير عن هذه المعلومات فى تخليق بروتينات الخلية ومن ثم كل مكونات الخلية .

من هذا المنطلق فقد وحدت مقترنة فى الخلية مع أنواع مختلفة من الكاتيونات بالتبادل مع البروتينات القلوية مثل الهستونات أومع كيانات تشبه الهستونات أحيانا مع أوليجوامينات oligoamines عند قيمPH حول التعادل فإن كل من المجموعات النيتروجينية فى هذه المركبات تحمل وحدة شحنة موجبه مثل

كادافيرين CADAVERINE $H_2N(CH_2)_5\ NH_2$

والبيوترسين $H2N(\ CH2)4\ NH2$

والسبيرميدين SPERIMIDINE ، $NH\ (\ CH_2)_4\ NH(\ CH_2)_3\ NH_2\ H_2N\ (CH_2)_3$

والكاتيونات الأرضية القلوية وعلى وجه الخصوص MG^{2+} ، إن العديد من الطريق قد استخدمت لكسر الروابط القوية الكهروستاتيكية العديدة التى تربط البروتين الكاتيونى مع الحامض النووى الأنيونى. أحد هذه الطرق الهامة هى معاملة محلول منظم ثابت الأس الهيدوجينى عند التعادل مع محلول مائى من الفينول بصورة متكررة الحدوث فى وجود بروتين مضاف مغير للصفات الطبيعية DENATURANT مثل كبريتات دوديكيل (لوريل) الصوديوم SODIUM DODECYL (LAURYL) SULFATE أو سالسيلات الصوديوم. احيانا عند درجات حرارة مرتفعة (درجات حرارة مرتفعة فى حالة التحضير من المصادر الحيوانية لتأتى بـ DNA إلى المحلول).

إن البروتين المغير للصفات الطبيعية DENATURATED يستخلص مع طبقة الفينول. أما الحامض النووى يظل بعد ذلك فى الطبقة المائية والتى منها يمكن ان يترسب على البارد بإضافة من٢ إلى ٣ احجام من الايثانول.

وظيفيا فإن كل هذه RNA`s تظهر لتكون مشتركة فى حالـــة أو فى أخــرى فى تخليــق الـــبروتين . إن الريبوسومات تدعم الآلية بالوسائل التى بها الأحماض الأمينية تتبلمر إلى سلاسل بولى ببتيد. إن القالب بهذه العملية يزود بواسطة mRNA مخلق على ومكمل لأحد الخيطان من جزء DNA مناسب والذى فى آخـــر الأمر ينتقل ويتصل بالريبوسومات . إن الأحماض الأمينية بدورها تأتى وترتب على هذا القالب بوســـائل موجهـــة تدعـــم بواســـطة الأمينواســـيل t RNA المختلفـــة . إن قســـم آخـــر مـــنRNA يزود بواسطة بمجموعة من الفيروسات إن اربع أنواع مختلفة يمكن تمييزها: نبات كروى صغير. والفيروسات البكتيرية (مثل E. coli viruses f2 or Ms2 and turnip yellow viruses) لتنتج جزيئـــات RNAs ل $M = 1$ to $2 X10^6$.

وفيروسات تشبه القضيب صغيرة مثل فيروس الدخان المبرقش Tobacco mosaic virus مع RNA كبـير. إن ثلاث مجموعات تحتوى على RNA خيط مفرد . الرابع يحتوى RNA خيط مزدوج مثـل reoviruses للحيوانات وفيروسات جروح الاورام للنباتات.

RNA الريبوسومى (rRNA)

RNA الريبوسومى يسلك تغيرات فى عامل الترسيب ، والحجم الجزيئى معتمدا على الأبوى الخاص به إن القوة الأيونية وخاصة وجود ايونات معدن ثنائى التكافؤ مثل Mg^{2+} ومن ثم فإن عوامل الترسيب تكون حساسة للمعدن عند تركيز مرتفع.

RNA`s الفيروسى

يعتبر البكتريوفاج RNA`s الصغير ملائم لتجارب بناء تسلسلات نيكلوتيد كاملة مرتبط فيها حل رموز معلومات الرسالة كما عبر عنها فى تسلسل الحامض الامينى لثلاث بروتينات محددة. . إن الربط الريبوسومى ومواضع البداية (الثلاث حلقات تحتوى AUG الكودون البادئ) لثلاث بروتينات تم فصلها وتسلسلت بواسطه Steitz بينما هناك امتدادات كبيرة تقابل المركز وطرف نهايه كربون C– terminal لطبقة غلاف البروتين . إن فحص المشابهات فى فيروس QB صغير وغير مرتبط يؤدى إلى تعيين تسلسل أولى كامل لجزء من 150 نيكلوتيد عند النهاية `5 .

(البداية مع 3 Or $G(G)_2$ UC-PPP GAC_4 CU_3 AG_4) لبعض من 20 نيكلوتيد منتهية بالنهاية

3`- OH ($-GC_3$ UC_3 $UCUCUC_3A$- OH) .

والمنطقة حول البادئ لغلاف البروتين (-Py A_2 U_3 GAUCAUGGCAAAAA. UUGAGAC-).

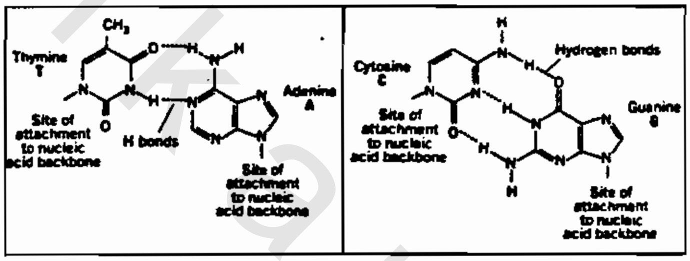
البوليمرات المتجانسة

البولى rA & البولى rC& البولى rU تكوّن تراكبات مزدوجة مفردة الخيط إلى حد ما ذو ثبات اكبر من مشابهات الديوكسى عند PH متعادل فى محاليل ذات قوة ايونية متوسطة. إن نظام ثبات الحلزون يكون rA > Rc >> rU, PolyU يسلك دليل للتركيب فقط عند درجة حرارة منخفضة . إن إتحادات القاعدة –القاعدة تنتج قوة دورانية ولكن تكون غير متعاونة – تنصهر على مدى واسع من درجات الحراره ولاتعتمد بشكل معقول على القوة الأيونية. إن الطاقة الحرة لتراص القاعدة قد قدر بحوالى 1 كيلوسعر / مول قواعد لل $(rA)_n$.

هيدروديناميكيا فإن التركيب يقترب إلى ملف عشوائى والجزيئات تعتبر كوحدة متزاوج فيها مناطق التراص المرتبه حلزونيا والقواعد المائله – القواعد تتناوب مع بعضها وتكون موجهة عشوائيا.

obeikandl.com

عندما ينخفض pH فإن البولى rA البولى rCتفترض تشكلات حلزونيه مزدوجة صلدة مع روابـــط هيدروجينيه فيما بين القواعد. • إن الخيوط المتبلوره يمكن الحصول عليها من هذه الجزيئات وتحليل اشـعة اكس كشف ابعاد التركيب والذى هو خيوط متوازية مع مستويات قاعدة تميل بالنسبة لمحاور الحلـــزون. البولى rG & البولى rI تسلك اتحادات قويه فيما بين الخيط عند pH متعادل .



(a) (b)

obeikandl.com

العوامل المتوارثة أو الجينات عرفت أولاً على أنها كيانات بيولوجية لها المقدرة على إدخال الصفـــات لتتبع إعادة تولد نواتج متطابقة . فى التجارب الوراثية تمت دراسة بعض الصفات المتوارثـــة المحـــددة (لون الجلد – علامات مميزة فى الشكل- وجود أو غياب بعض المواد أو الوظائف البنائية).

إن الجينات موضوعة على الكروموسومات وتورث طبقا لقوانين مندل . إن هناك بعض الظواهر المتوارثة ذات الأهمية (مثل الصفات السائدة والمتنحية) .

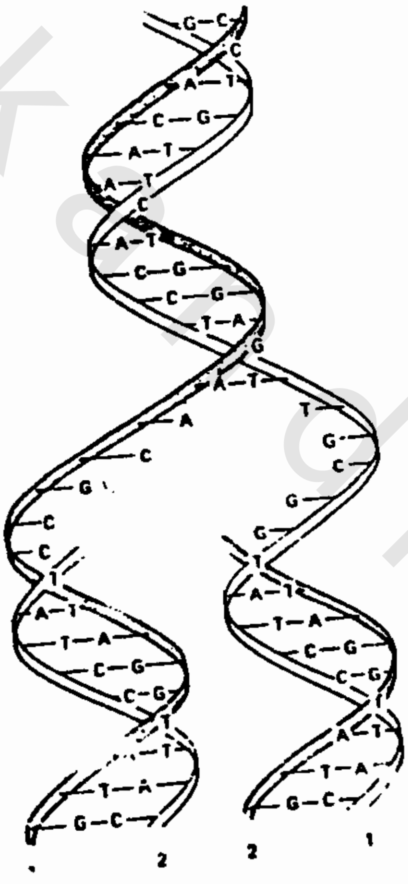
هناك دليل لمفهوم هو أن كل صفة هامة يمكن أن تعين بواسطة الجين أى أن معلومات هـــذه الصفة تحمل بواسطة الجين.

إن الحقيقة بأن الجين يمكن أن يتناول بدون تغيير من جيل لآخر وغالبا إلى عدة آلاف من النســـل وإلى الملايين من أجيال الخلايا يعزى إلى أن الجينات لها السعة لتكرار متطابق . يمكن للأنوية الوليـــدة أن تحتوى على نفس المخزون من الجينات بعد الإنقسام . نادراً جداً يمكن ملاحظة ظاهرة التغـــيرات الفجائية فى الصفات المتوارثة . إن الجين المتغير يمكن تناوله بنفس الطريقة كالجين الأصلى . إن مثـل هذا التبدل هو جزء من تطور الميكانيكية المحسوبة للآنتشار الأنواع .

إن تطبيق علم الميكروبيولوجى فى تقنية البيولوجيا الجزيئية على درجة كبيرة من الأهمية فى تحليـل بعض خواص الجينات وفى عملية الاستنتساخ فى الخلايا وانتقال المعلومات الوراثية. لقد اســـتخدمت كل من الفيروسات والبكتريا فى هذا الصدد. إن نقل صفة راقية الى البكتريا يتم بمســـاعدة بعـــض الانزيمات الموجودة فى البكتريا وهى انزيمات قاطعة. إن هذه الانزيمات استخدمت فى قطع االDNA بشكل دقيق ووفق الحاجة المطلوبة ثم أعيد ربط ولحم الأجزاء المقطوعة مع الـــDNA من كائن آخر حيث ينتج DNA جديد يسمى الDNA المتزاوج ويحمل الصفات الوراثية لكلا الكائنين وتدعـــى هذه التقنية بربط الجين. إن هذه المقصات (الانزيمات القاطعة) لاتقوم بقطـــع الDNA بطريقـــة عشوائية وإنما فى مواضع قطع خاصة بكل انزيم حيث أن هذه المواضع تميز بتسلسل خاص من القواعد النيتروجينية. إن الانزيم EcoRI المستخلص منE.coli يقوم بقطع التسلسل GAATTC علـــى خيط DNA حيث يكون التسلسل المزدوج معه هو GTTAAG إن هذا الانزيم متخصص بـــالقطع مابين القاعدتين G,A بحيث تبقى القواعد C,G متماسكه ومزدوجة. أما القواعد الأربع الباقية تفقد ازدواجها مع القواعد المكملة لها مثل هذه القواعد التى فقدت ازدواجها تعرف بالنهايات اللاصقة

لإنها تبحث عن قواعد مكملة لها لكي تزدوج معها وستظل تبحث عن قطعة أخرى من DNA لتلتصق معها. ثم إكتشاف الانزيمات اللاحمة والتي لها المقدرة على اصلاح الكسر فى DNA عن طريق ربط ولحم أى قطعتين . لقد تم اكتشاف عدد كبير من الإنزيمات القاطعة كل منها له امكانية قطع DNA فى موضع خاص به ومن ثم أمكن القطع فى أى موقع مطلوب بمجرد معرفة تسلسل القواعد النيتروجينية له .

تقنية هندسة الجينات تعتمد على استعمال الانزيمات القاطعة لكسر خيط ال DNA الطويل إلى أجزاء صغيرة فى هذه اللحظة يتم اختيار الناقل المناسب (بكتريوفاج أو بلازميد) الذى يحمل الجين المطلوب ونقله الى خلية أخرى مستقبله. يقطع الDNA الناقل بواسطة الانزيمات القاطعة ليفتح مكان يربط عليه الجين . ثم يخلط الجين المرغوب معه ويربط على الـ DNA الناقل بواسطة الانزيمات اللاحمة حيث تنتج قطع الDNA المتزاوجة.



الحلزون المزدوج DNA فى عملية التكرار

1 : الخيوط الأبوية . 2 : الخيوط المخلقة حديثا.

الخيوط المظللة تكون مكملة للخيوط البيضاء . يلاحظ أن تسلسلات الخيوط المظللة 1&2 تكون متطابقة . كما تكون تسلسلات القاعدة للخيوط البيضاء 1&2 .

obeikandl.com

الوظائف البيولوجية للأحماض النووية.

ناقش باختصار ميكانيكية إنتقال المعلومات الوراثية والتخليق الحيوى للبروتين حيث يعتبرا الوظيفتان البيولوجيتان الرئيسيتان للأحماض النووية.

تكرار الDNA (طبع الDNA).

إن الجينات تعرف مبدئياً على أنها "تعبيرالصفة" . العملية التى بها يعين الجين الصفة الموروثة . على العموم إن الجين معقد غير عادى خاصة من ناحية الصفات الشكلية وحتى الآن مازال بعيدا عن التحليل البيوكيميائى . إن هناك بعض الصفات المتوارثة والمخالفة للقواعد بيوكيميائيا أو من الأجناس المختلفة .

إن الشفرة الوراثية هى الميكانيكية الكيميائية التى تمر بها الصفات الوراثية من الوالدين إلى الأحفاد وتكمن فى كروموسومات نواة الخلية . إن الصفات االتركيبية والوظيفية للكائن تحدد بالجينات داخل الكروموسومات (الصبغيات). يجب الإشارة أيضاً أن الكروموسوم هو تجمع من جزيئات ال DNA

obeikandl.com

التكرار " التضاعف الذاتى " للDNA

إن نموذج الحلزون المزدوج للDNA يحمل معه طريقة لطبع الDNA وهكذا لنقل المعلومـــة الوراثية من جيل إلى آخر .

إن خيطا الحلزون المزدوج عبارة عن خيط مكمل جديد على كل خيط مفـــرد . يتـم ذلـك باستخدام نيكلوتيدات مناسبة فى الخلية .

إن كل خيط مفرد يعتبرقالب لتكوين نظير مماثل . إن تجربة ميسيلســون Meselson 1958 أثبتت صحة الاقتراح السابق حيث تم زرع بكتريا فى وسط غنى ب N^{15} (حيث N^{15}هو نظير ثقيـل للنيتروجين العادى N^{14}). ثم تم فصل الDNA حيث وجد أن القواعد بكل الخيوط غنيـــة بهـــذا النظير الثقيل ثم تم السماح بعد ذلك لهذا DNA (ثقيل – ثقيل) ليتكرر (يتضـــاعف ذاتيــا) فى وسط يحتوى على نيتروجين عادى N^{14} كمغذى . بعد عملية التوالد الأولى فإن الDNA الـــذى تم فصله كان فقط نوع وحيد من خيط ثقيل وخيط آخر خفيف ولكن بعد عملية التولد الثانية أمكن فصل كميات متساوية من النوعين من الDNA . أحدها كان مطابق N^{14} لـــ DNA للبكتريـــا النامية على مغذيات N^{14} والآخر هو مخلوط من نوع ثقيل – خفيف. إن انتاج ناجح أعطى تخفيـض أكثر وأكثر للخيوط الثقيلة وهذا يوافق استناجات الاقتراح السابق والذى يعرف باقتراح واتســـون وكريك .

لقد استنتج كل من واتسون وكريك فى عام 1953 . التركيب الثلاثى للDNA وميكانيكية التكرار حيث أدى هذا الاكتشاف الى فتح الطريق لفهم وظيفة الجين بالمصطلح الجزيئى وأثبت واتسون وكريك نموذج تركيب ال DNA إن النقاط الهامة المتضمنة فى هذا النموذج للDNA هى:

(١) إن سلسلتان حلزونيتان من البولى نيكلوتيدات تلف حول محور مشترك . إن السلاسل تسير فى اتجاهات متعارضة .

(٢) قواعد البيورين والبيريميدين تقع داخل الحلزون بينما وحدات الفوسفات والديوكسى ريبوز فى الخارج . إن مستويات القواعد تتعامد مع محور الحلزون بينما مستويات السكريات تتعامد مع تلك الخاصة بالقواعد.

(٣) إن قطر الحلزون هو20Å . القواعد المتجاورة تنفصل بحوالى 3.4Å على طول محور الحلزون وترتبط بزاوية دوران 36°C ومن ثم فإن التركيب الحلزونى يتكرر بعد مرور عشرة أطراف من كل سلسلة والتى تكون على فاصل 34Å .

(٤) السلسلتان يرتبطا معا بروابط هيدروجينية بين أزواج القواعد . الأدينين دائما يزدوج مع الثيمين والجوانين دائماً يزدوج مع السيتوسين .

(٥) إن تسلسل القواعد على طول سلسلة البولى نيكلوتيد ليس مقيدا بأى طريقة . إن التسلسل الدقيق للقواعد يحمل المعلومات الوراثية .

إن انتشار الأنواع يتطلب إعادة انتاج الجينـــات . إن عنـــاصر تعيـــين الصفـــات المتوارثـــة للكروموسوم تتطلب عدم التغير عند التضاعف ، أو مع فقط بعض الطفرات البسيطة .
إن الكروموسوم هو جزئ حمض نووى وأن الجينات هى تسلسلات من نيكلوتيدات بسيطة تكـــون المادة لتكرار جزيئات الحامض النووى.

فى ميكانيكية عملية التكرار فإن الحامض النووى يتحلل لينفصل الحلزون المزدوج إلى خيطـــين بالرغم من أن الخيطان مكملان لبعضهما أكثر منهما متطابقان فإن كل يحتـــوى علـــى المعلومـــات المطلوبة لبناء الآخر . إن كل من الخيوط الأصلية (القديمة)تعمل كقالب لبناء الخيط الجديد المكمـــل له . إن الإتحاد بين كل خيط قديم مع خيط مكمل جديد يعطى حلزون مزدوج.

لماذا الخيط المكمل يكون مناسب بالضبط ؟ إن خيط القالب القديم والخيط الجديد المكمل له يلتويـــان تلقائيا ليكونا الحلزون المزدوج مع نمو الخيط الجديد .إن النيكلوتيد الجديـــد يضـــاف الى السلســـلة المتنامية وهذا يتطلب تشكل جديد يناسب تركيب الحلزون المزدوج.

إن النيكلوتيد المكمل فقط للوحدة التالية بسلسلة القالب يعمل ذلك .
أولا: إذا كانت الوحدة التالية للقالب هى بيورين فإن الوحدة التالية المضافـــة إلى السلســـلة الناميـــة المكملة تكون بيريميدين . إن الأعمدة الفقرية لخيطى الحلزون المزدوج تنفصل بمسافة ثابتـــة10.85Å هذه المسافة تكون مساوية لطول البيورين بجانب البيريميدين . إن بيوريनان يكونـــا علـــى بعـــد وبيريميدينان أخريان يكونا على قرب وهكذا فإذا كانت الوحدةالتالية للقالب هى بيورين الجوانـــين . فإن االوحدة التالية للسلسلة المتنامية تكون ثيمين أو سيتوسين .

السيتوسين يفضل لأنه مثل الجوانين يكون ثلاث روابط هيدروجينية بينما الثيمين يكون رابطتـــان فقط.

بجانب تناسب الحلزون المزدوج فإن كل وحدة نيكلوتيد يجب أن تعوق حركة إنزيم DNA بوليميريز والذى يساعد على نموالسلسلة ، إن متطلبات الازدواجية تكون صعبة ولكن جزيئات قليلة وجـــدت أنها تشابه قاعدة النيتروجين العادية لتأخذ أداة من كل من القالب والإنزيم ، علـــى ســبيل المثـــال 2- أمينوبيورين والذى يمكن أن يشارك فى السلسلة ويدخل خطأ الطباعة مما يحدث طفرة .

ميكانيكية الحلزون المزدوج لتكرار الحامض النووى قد تم اختيارها بطريقتـــين . الأولى إن أحـــد خيوط الحلزون المزدوج الجديد تأتى من الكائن الأبوى والخيط الآخر يخلق من الوسط النامى حيـــث الوسط النامى المرقم مع نظير نيتروجين مرقم ينتج أول جيل حيث يكون كل جزئ حامض نـــووى نصفه مرقم ونصفه الآخر غير مرقم وهذا قد اختبر مع بكتريا E.coli . الاختبار الثانى هو افـــتراض استخدام حامض ديوكسى ادينيليك نيميديليك كمساعد للبوليمر وعند معاملة هذه المادة المخلقة مـــع مخلوط من كل الأربع نيكلوسيدات ثلاثى الفوسفات فى وجود DNA بوليمـــيريز فـــإن الـDNA الجديد يتكون فقط من وحدات مدمجة للادينوسين والثيميدين . إن النيكلوسيدات الأخرى لاتجـــارى القالب ويتم رفضها .

إن الجينات (المورثات) التى تشفر الأحماض النووية الناقلة تكون أصغر من تلك التى تشفر سلســـلة متعدد الببتيد حيث أن كل وحدة نيكلوتيد لحامض نووى ريبوزى تشفر بواسطة وحـــدة نيكلوتيـــد مفرد DNA .

obeikandl.com

تحتوى النواة على مادة تسمى الكروماتين وينتظم الكروماتين فى تركيبات شبيهة بالخيط تسمى الكروموسومات (الصبغيات) وتتكون الكروموسومات بصورة رئيسية من بروتينات وأحماض نووية

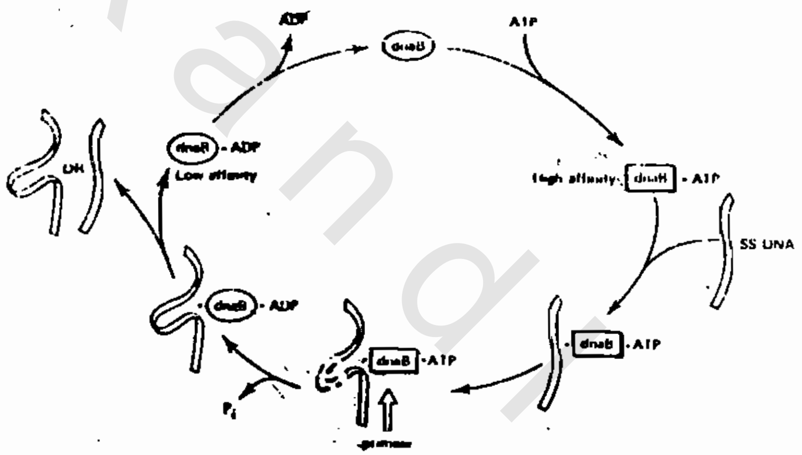
هذه الكروموسومات تحمل المادة الوراثية كما أنها توجد فى شكل أزواج فى جميع الخلايا حقيقية النواة باستثناء الخلايا الجرثومية حيث أن خلايا الإنسان تحتوى على ٢٣ زوج من الكروموسومات . إن خلايا الجسم تحتوى على اثنين من كل نوع من الكروموسومات حيث أن الأباء تنقل واحدة فقط من الوحدات المزدوجة لكل صفة مميزة إلى بناءها وتحتوى الخلايا الجرثومية على عضو واحد من كل زوج من أزواج الكروموسومات .

مواضع الربط لوحدات dnab الأخرى يحتاج لتكوين تركيب هكساميرى أصلى . الأسهم تنبعث من مواضع Rntp & dATP والتى تمثل التأثيرات الألوستيرية allosteric على المواضع التى منها ينحه . تخطيط مقترح لتكرار وفصل SV 40 DNA التكرار يبدأ على مونومير SV 40 DNA ثم بعد ذلك تنمو تركيبات متكررة بالتدريج من خلال تحرك مفرق ثنائى الاتجاه ليصل لنقطة عند 100- 200bp للـ DNA المتبقى الغير متكرر فى تسلسلات دمرة تتكون من دائرتين مفتوحتين . هذه بالتدريج يحدث لها طوبوايسومرية Topoisomerized (اسهم عمودية) بواسطة فاعلية النوع II . إن تخليق DNA (اسهم أفقية) تملأ الفجوات محولة شكل A تسلسل الدمرة ليكون B وبعد ذلك إلى جزيئات C وفى النهاية فإن خطوة تحفيز طوبوايسومريز TOPOISOMERASE تكون مونومرات منفصلة ملتفة بصورة مفرطة.

. مبدأ الوراثة الجزيئية ينص على أن المعلومات الوراثية تنتقل من DNA إلى RNA ثم البروتينات .

هناك ثلاثة مراحل أساسية للحفاظ وانتقال المعلومات الوراثية أولها: التكرار (التضـــاعف الذاتـــي) وهو انتاج صورة طبق الأصل لجزيئات شهط وليدة من الشهط الأصلى .
المرحلة الثانية هى الاستنساخ وهو نسخ الرسالة الوراثية فى الشهط بشكل شهو وحـــتى تحمـــل إلى الريبوسومات .

أما المرحلة الثالثة فهى عملية الترجمة تتضمن إزالة الشفرة من الرسالة الوراثية بتكوين البروتينـــات فى الريبوسومات لقد تم تأكيد هذا المبدأ حيث وجد أن تسلسل نيكلوتيدات الجين تتطابق مع تسلســـل الأحماض الأمينية بالبروتين .



. ميكانيكية التفاعل الموزع لــATP المتأثر للتغيرات المتشكلة لبروتين dnab والذى يثر علىDNA (منشأ التكرار) . بروتين dnab يهندس صور التركيبات الثانوية والتى تلائم ربط البريميز (البريماز) والتخليق المستنسخ للبادي.

obeikandi.com

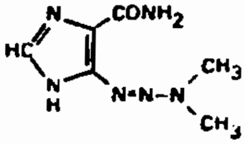
ان مرور المعلومات الوراثية يتطلب تكرار متطابق للDNA والذى يعنى تخليق جديد فى توافق دقيق مع وجود قالب إن نموذج واتسون وكريك يجعل التكرار المتطابق مدرك ومفهوم . إن كل خيط مفرد من الحلزون يصبح قالب لتثبيت القواعد على الخيط المكمل المتنامى . إن الافتراض هو أن كل جزئ DNA يتحلل ويتفكك إلى خيوط مفردة ذات امتداد قصير وأن النيكلوسيد ثلاثى الفوسفات مع القواعد المكملة تقع فوق مدى الخيوط المفردة . إن وظيفة الإنزيم هو تكوين روابط ثنائى استر فوسفات (مع إزالة البيروفوسفات) . إن خلاصة التكرار هو أن كل جزئ DNA يتكون من خيط واحد قديم وخيط واحد جديد (تكرار نصف محافظ).

المشاهدات البيولوجية لتكوين حمض نووى فيروسى فى الخلايا البكتيرية وتكرار الكروموسومات البكتيرية يعتبر أساسى يجسد هذه الميكانيكية بالرغم من وجود بعض المشاكل المنفردة التى تظل بدون حل .

التخليق الإنزيمى للـDNA :

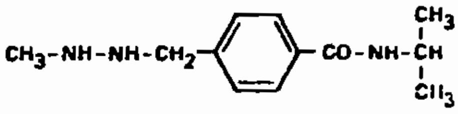
إن إنزيمات DNA المخلقة تسمى DNA بوليميريزات **DNA Polymerases** وتكون مطلوبة كمكونات اساسية ثلاثية الفوسفات لكل الأربع نيكلوسيدات مثل الديوكسى ادينوسين ثلاثى الفوسفات والديوكسى جوانوسين ثلاثى الفوسفات والديوكسى سيتيدين ثلاثى الفوسفات والثيميدين ثلاثى الفوسفات بالاضافة الى أن بعض جزيئات DNA تعمل كقوالب للتفاعل .

خطى مزدوج بواسطة X174 ϕ بواسطة إزاحة خيطه الفيروسى . رغم ذلك إن نقطـــة الاشـــتباك يمكن أن تحدث عند أى من النهايات . إن القطبية المفردة لفرع المحرة تبين ان الازاحة تتأثر من نهايـة واحدة فقط للمزدوج.



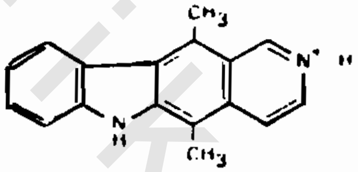
DTIC

Triazine

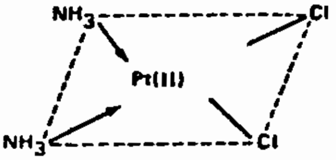


Procarbazine

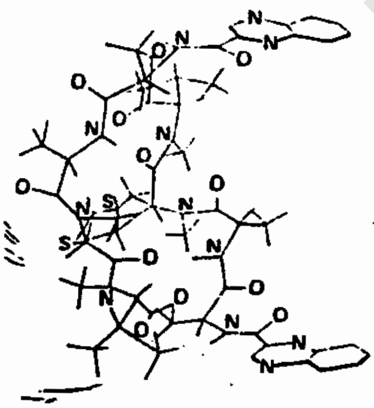
Hydrazine



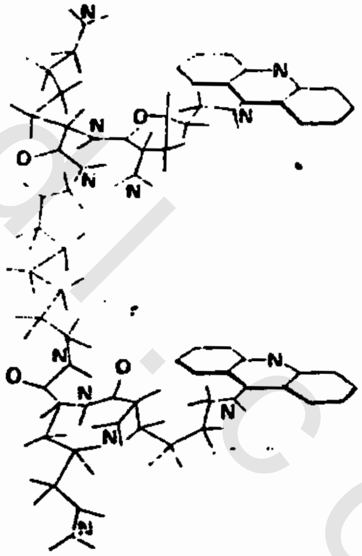
Ellipticine



cis Diammine dichloroplatinum (II)



Echinomycin



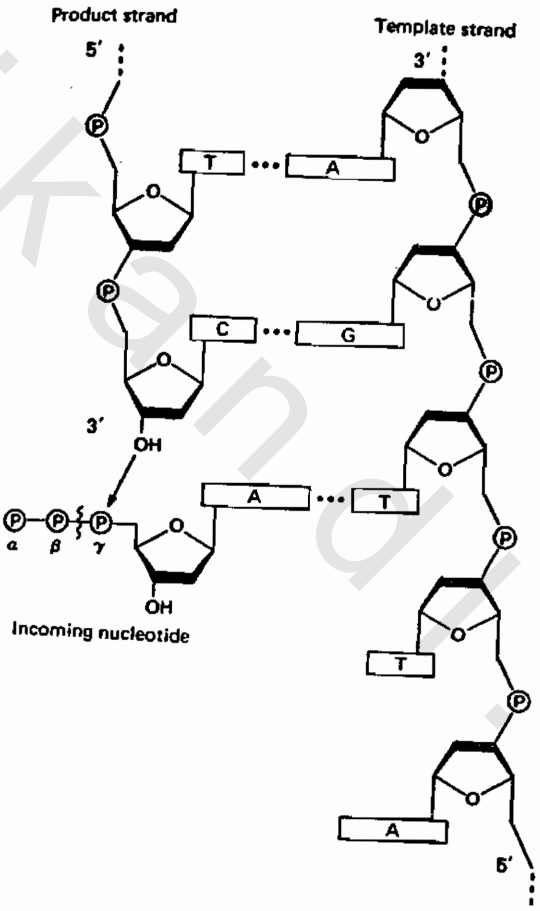
Bis(lys 1-ε-acridinyl-lys 1)-1,8-diamino-octane

موانع ربط DNA التساهمى والغير تساهمى .

obeikandl.com

فى معدل التخليق المتوقع فى الظروف التى بداخل الجسم in vivo conditions . ليس من الواضح أية ميكانيكية تؤثر على نمو السلسلة فى اتجاه مضاد القطبية . إن هناك دليل على أن الأجزاء المبدئية الصغيرة تخلق فى اتجاه القطبية وتلتحم معا على التوالى .

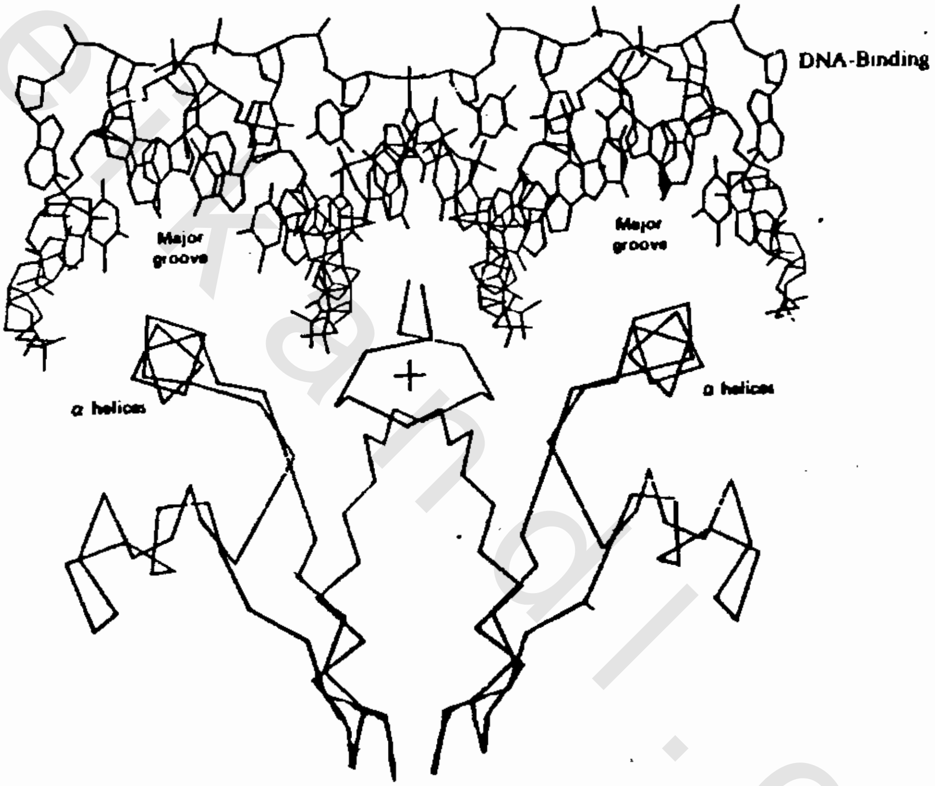
إن RNA المعتمد على DNA بوليميريز قد وجد فى مزرعة نسيج من الخلايا ملوثة بفيروسات سرطانية ، وقد وجد أن هذا الإنزيم يحفز تكوين قالب RNA من خيط مزدوج RNA -DNA والذى بدوره يعمل كقالب للتخليق الحيوى لحامض نووى فيروسى جديد .



Synthesis of a new strand of DNA.

obeikandi.com

إن الادينوسين أحادى الفوسفات الحلقى cAMP فى الخلايا حقيقية النواة تعمل على نقل وتجسيم الإشارات الكيميائية التى تصل عن طريق الدم من الهرمونات ٠



الإتحاد المفترض لمانع Cro مع DNA مونوميران Cro ترتبط مع محور التماثل الملتوى (الرمز+) يتحد مع DNA لكل زوج من حلزونيات α الملتوية تحتل ثقوب متتابعة من DNA وخيطان بولى ببتيد ممتدة تسير موازية للعمود الفقرى للDNA

السلاسل تعمل كقوالب لكل منها فى تكرار ال DNA

إذا كان الترتيب الحقيقى للقواعد على أحد السلاسل المعطاه فتكون الكتابة والطباعة أسفل الترتيب الدقيق للقواعد على التسلسل الآخر نتيجة للتزاوج المحدد . وهكذا فإن سلسلة واحدة تكون كما هى مكملة للأخرى وهذه الصورة تقترح كيف أن جزئ الحامض النووى الديوكسى ريبوزى يجب أن يضاعف نفسه .

إن مبدأ القالب أو قالب التشكيل يطبع صورة مطابقة له مباشرة أى أنه ينتج (السالب) والذى بدوره يعمل كقالب وينتج الأصلى (الموجب) مرة أخرى .

إن زوج من القوالب كل منها مكمل للآخر . نتصور أنه قبل التضاعف فإن الروابط الهيدروجينية تتكسر وأن السلسلتان الغير ملتويتان تنفصلا .

كل سلسلة بعد ذلك تعمل كقالب لتكون سلسلة داخلية جديدة على نفسها . ويتكون زوجان من السلاسل حيث لدينا زوج واحد من قبل . علاوة على ذلك فإن تسلسل أزواج القواعد سيتضاعف بدقة

تكرار ال DNA هو شبه محافظ

إقتراح واتسون وكريك بأن حد الخيوط بكل جزئ DNA وليد تكون مخلقه حديثا . بينما الخيط الأخر يشتق من جزئ DNA الأبوى . هذا التوزيع للذرات الأساسية يسمى شبه محافظ

DNA بوليميريز يأخذ التعليمات من القالب :

DNA بوليميريز يحفز تكوين رابطة الفوسفواستر الثنائية فقط إذا كانت قاعدة النيكلوتيد القادم مكملةمع قاعدة خيط القالب فإن هناك إحتمالية تكوين رابطة تساهمية ضعيفة إلا إذا كانت القاعدة القادمة تكون زوج قاعدة من نوع واتسون وكريك مع قاعدة خيط القالب .

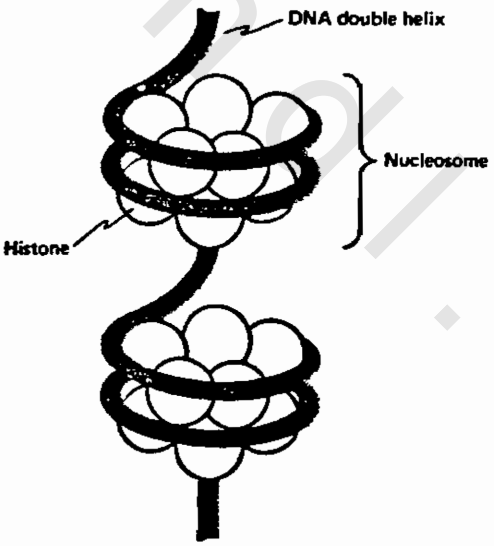
وهكذا فإن ال DNA بوليميريز هو القالب الموجه للإنزيم .

فى الحقيقة لقد كان هو الإنزيم الأول من هذا النوع الذى تم إكتشافه . من أنواع مختلفة من التجارب أثبتت أن DNA بوليميريز يأخذ التعليمات من القالب .

١- الدليل المبكر هو وجود DNA مخلق يحدث فقط فى حالة وجود كل الأربـــع ديوكســـى ريبونيكلوسيدات ثلاثى الفوسفات وقالب ال DNA .

٢- DNA بوليميريز يمكن أن يضم مشابهات قاعدة محددة على سبيل المثال اليوراســـيل & ٥- بروموبوراسيل يمكن ان يستبدل الثيمين . والهيبوكسانثين يمكن أن يستبدل الجوانــــين . إن نموذج الإستبدال هو محدد ونوعى بدرجة كبيرة . إن القاعدة هى أن نظير القاعدة يمكـــن أن يندمج فقط إذا أمكن تكوين زوج قاعدة من نوع واتسون وكريك مع القاعدة المكملة والتى تم إحلالها .

٣- إن تركيب القاعدة لل DNAمخلق جديد يعتمد على طبيعة القالب وليس علــــى نســـب الأربع نيكلوتيدات المكونة .إن DNA الناتج يكون له نفس تركيـــب القـــاعدة كقـــالب للحلزون المزدوج ل DNA . هذه النتيجة تشير أن كل من خيطـــى قـــالب DNA يتـــم تكراره بواسطة DNA بوليميريز .



. Model of nucleosome structure.

إن الدليل الأوضح يأتى من الحقيقة بأن Ø x 174 DNA يتكرر خارج الجسم بواسطة DNA بوليميريز I ويكون معدى وملوث ومن ثم فإن معدل الخطأ لهذا الإنزيم يكون منخفض جداً .

إن الـ DNA بوليميريز I يصحح الأخطاء فى DNA

هناك خاصية إنزايمية إضافية للـ DNA بوليميريز هىمقدرته على تحلل سلاسل DNA عند ظروف معينة . إن الـ DNA بوليميريز يمكن أن يحلل الـ DNA تدريجيا من نهاية 3– هيدروكسيل لسلسلة DNA . إن النواتج هى نيكلوتيدات احادية وهكذا فإن الـ DNA بوليميريز I هو `3 ---> `5 اكسونيو كلييز exonuclease .

إن النيكلوتيد الذى تتم إزالته يجب أن يكون به نهاية OH–`3 حرة . ويجب أن يكون جزء من الحلزون المزدوج أى إنه ليس جزء من الحلزون المزدوج . هل فاعلية الأكسونيو كلييز تعتبر ذات تأثير جانبى غير مرغوب من الأنزيم أو أنها تسهم فى التأثير البيولوجى للـ DNA بوليميريز . إن التجارب المستخدم فيها بولى نيكلوتيدات مخلقة كيميائيا مع طرف غير ملائم عند نهاية البادئ اشارت إلى أن فاعلية النيكلوييز `3 ← `5

لها وظيفة الطباعة فى البلمرة .

إن التجارب مع بوليميرات مخلقة متنوعة قد أثبتت أن DNA بوليمير يز I دائماً يزيل الأطراف الغير ملائمة عند نهاية البادئ قبل البدء فى عملية البلمرة.

إن DNA بولميريز I يمكن ايضا أن يحلل ال DNA بدءا النهاية `5 من السلسلة . إن فاعلية النيكلوييز من جهة `5 --->`3 تختلف عن جهة3---> 5 بفعل الاكسونيو كلييز exonuclease .

أولا :- إن الرابطة التى تكسرت تكون فى منطقة الحلزون المزدوج .

ثانيا :- التكسير يمكن أن يحدث عند النهاية من رابطة الفوسفو ثنائى الاستر أو عند رابطة تبعد عدة أطراف عن النهاية 5 والتى يمكن أن تحمل مجموعة هيدروكسيل حرة أو يحدث لها فوسفرة .

ثالثا :- إن فاعلية النيوكلييز `5 --- > `3 تدعم بواسطة تخليق الـ DNA المقترن (المتزاوج) .

رابعا :- إن الموضع النشط لفاعلية النيوكلييز `5 --- > `3 يعتبر من المواضع النشطة للبلمرة وتحلل `3 --- > `5 . وهكذا فإن DNA بوليميريز I يحتوى على الأقل على إنزيمان مميزان فى سلسلة بولى ببتيد واحدة هى `5 --->`3 الأكسونيو كلييز والذى يكمل `5 --- > `3 الأكسونيوكلييز exonuclease يشارك فى إزالة ديمرة البيريميدين التى تتكون بتعريض الـ DNA للأشعة الفوق بنفسجية علاوة على ذلك فإن `3 --- >`5 الأكسونيوكلييز يلعب دور اساسى فى التكرار الذاتى لـ DNA .

DNA ليجيز LIGASE اللاحم يربط أجزاء DNA .

فى عام ١٩٦٧ أكتشفت الباحثون أن الـ DNA ليجيز – الأنزيم الذى يحفز تكوين رابطة فوسفو ثنائى الأستربين سلستين من الـ DNA . هذا الإنزيم يتطلب مجموعة OH حرة عند النهاية 3 من سلسلة DNA واحدة ومجموعة فوسفات عند النهاية `5 من الأخرى . إن تكون رابطة الفوسفو ثنائى الأستر بين هذه المجموعات هو تفاعل Endergonic ومن ثم فإن مصدر طاقة يكون مطلوب لأستمرار التفاعل .

obeikandl.com

)) قواعد غير متوافقة ومختلفة المواثمة

ومن ثم فإن مصدر طاقة يكون مطلوب لأستمرار التفاعل فى E.coli والبكتريا الأخرى NAD يشارك فى هذا النظام بينما فى خلال الحيوانات والبكتريوفاج فإن التفاعل يدار بواسطة ATP

إن سلاسل الـــ DNA المرتبطة لـــ DNA ليجيز اللاحم يجب أن تكون جزء من جزء DNA الحلزونى المزدوج • إن DNA ليجيز يسد التحريزات فى العمود الفقرى للحلزون المزدوج DNA • إن عملية الربط تكون اساسية للتخليق العادى للـــ DNA ولاصلاح DNA التالف وكذلك لوصل سلاسل DNA فى إعادة الإتحاد الوراثى .

$$\text{DNA خيط} \; \text{-3'-OH} \; + \; \text{O} - \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{P}}} - \text{O-5'-} \; \text{DNA خيط}$$

$$\Big\downarrow \; \text{DNA ليجيز} \;\; \text{ATP (OR NAD +)}$$

$$\text{DNA خيط} \; \text{-3'-O} - \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{P}}} - \text{O-5'-} \; \text{DNA خيط}$$

• تكرار DNA يبدأ عند منشأ مفرد (محدد) ويسير بتتابع فى إتجاهات متعارضة.

أثبتت التجارب بالنسبة لتكرار DNA فى E.coli الآتى

(1) التكرار يبدأ عند موضع مفرد (محدد) قرب جين ilv الموضوع عند 74 على الخريطة الوراثية القياسية .

obeikandl.com

(٢) عملية التكرار تسير تلقائيا فى الأتجاهين المعاكسين بنفس السرعة وبكلمات أخرى فإن هناك تشعبات للأستنساخ ، أحدهما يتحرك فى أتجاه عقارب الساعة والآخر عكس عقارب الساعة

(٣) إن مفرقى التكرار يتقابلا قربTrp ، النقطة القطرية عكس أصل التكرار

خيط واحد من الـ DNA بخلق بصورة متقطعة :-

إن اتجاه تخليق DNA يجب أن يكون `5 ---> `3 للخيط الوليد `3 ---> `5 للأخر ورغم ذلك فإن كل الـ DNA بوليميريزات المعروفة تخلق DNA فى أتجاه `5 ---> `3 وليس فى أتجاه `3 ---> `5 كيف إذن أن أحد خيوط DNA الوليدة عند انحلال بسيط تنمو فى أتجاه `3 ---> `5، لقد حل Reiji okazaki أوكازاكى هذه المشكلة حيث وجد أن نسبة كبيرة من الـ DNA المخلق حديثا (الجديد) يوجد فى قطع صغيرة ، هذه الوحدات حوالى 1000 نيكلوتيد (سميت قطع أوكازاكى Okazaki) ،

obeikandl.com

تخليق الـــ DNA يتكون مبدئيا (يبدأ) بواسطة الـــ RNA :-

كيف تبدأ عملية تخليق الـــ DNA ؟ إن كل DNA بوليميريز يتطلب بـــادئ تمهيدى (كبادئ) يوجد به مجموعة 3`-OH حرة لبداية تخليق DNA • إن الـــــ DNA الوليد يرتبط تساهميا كامتداد قصير للـــ RNA والذى يعمل فـــى الحقيقـــة كتمهيدى (كبادئ) وهكذا فإن الـــ RNA يعتبر أصلى وأساسى فى تخليق الــــ DNA •

إن تكرار DNA فى Ecoli تتم بواسطة هذه الطرق •

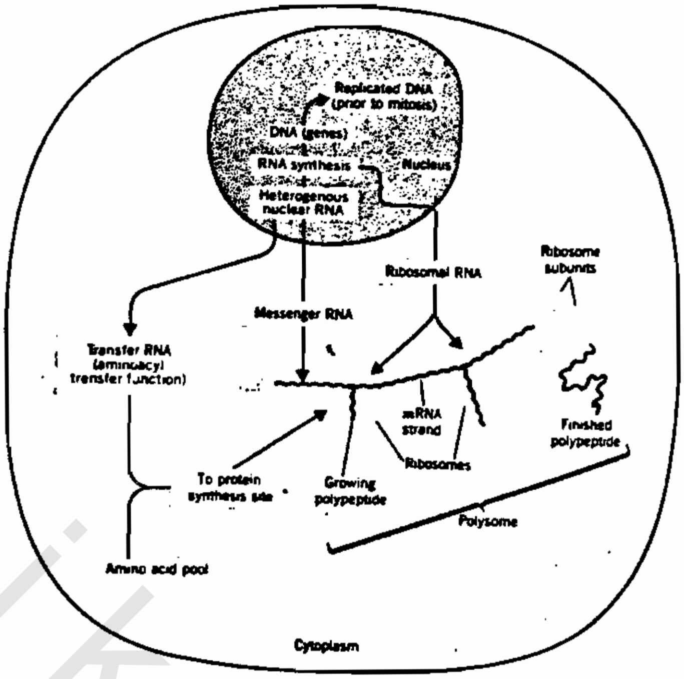
(١) RNA بوليميريز المميز (بريماز primase) يخلق امتداد قصير من RNA (10نيكلوتيدات)والتى تكتمل مع أحد خيوط قالب DNA البريميز (البريماز) Primase على العكس من DNA بوليميريز لا يتطلب بادئ تخليـــق البولـــى نيكلوتيد •

(٢) إن المجموعة 3` هيدروكسيل للريبونيكلوتيد النهائى بسلســـلة RNA تعمـــل كبادئ لتخليق DNA جديد بواسطة DNA بوليميريز III الإنزيم الفعـــال • معظم الـــ DNA الجديد يخلق بواسطة هذا المعقد من تحت الوحدات العديدة

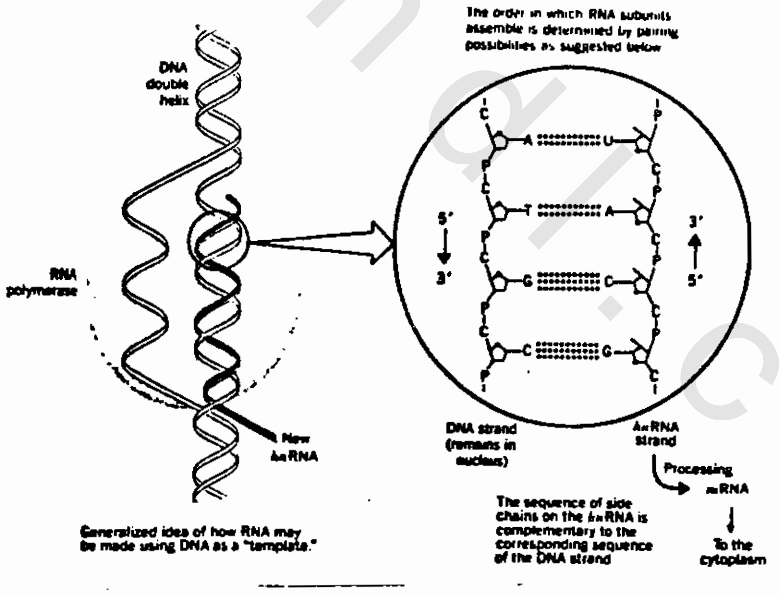
(٣) إن جزء من RNA من هجيـــن DNA - RNA يتحلـــل بواســـطة DNA بوليميريز I •

(٤) إزالة RNA من السلاسل الوليدة يترك فجوة أساسية بين قطع DNA . هذه الفجوات تملأ بواسطة DNA بوليميريز I والـــذى يناســـب تخليـــق DNA تجاويا وطبقا مع تعليمات قالب الخيط المفرد •

openkanz.com



علاقات الـ DNA النووى مع جزيئات RNAs مختلفة عند تخليق البولى ببتيدات.



الـ DNA يوجه تخليق الـ RNA النووى الغير متجانس (hn RNA) فى نواة الخلية للكائنات الراقية Higher organism.

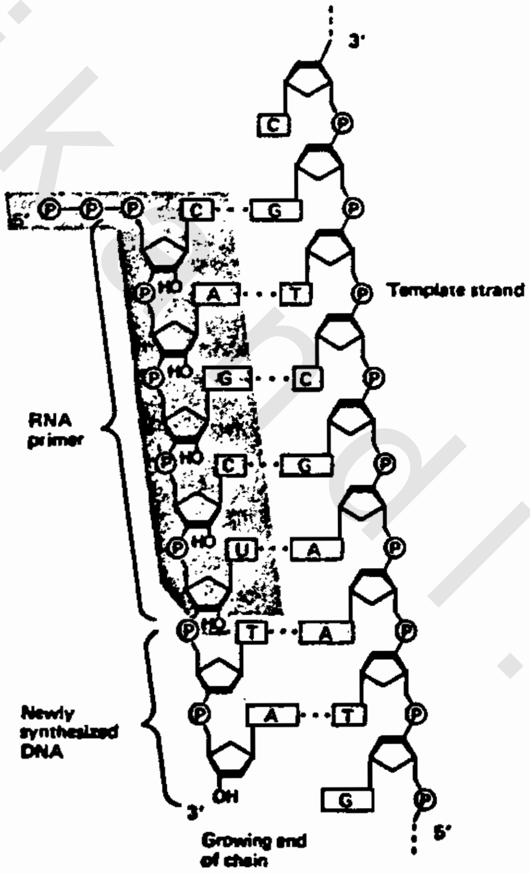
الدراسات الحديثة أثبتت أن فعل البريميز (البريماز)Primase يسبق بواسطة تكوين وسيط بدء التحضير والذى يتكون من خمس بروتينات أحدها بروتين dnab الذى الذى يدفع نفسه على طول DNA بواسطة تحلل ATP • إن بروتين dnab يعمل كإشارة تعرف تنشط البريميز (البريماز) Primase .

DNA جايريز Gyrase يدفع عدم الألتواء المتناهى السالب الى DNA الأبوى ليسمح بعدم الألتواء •

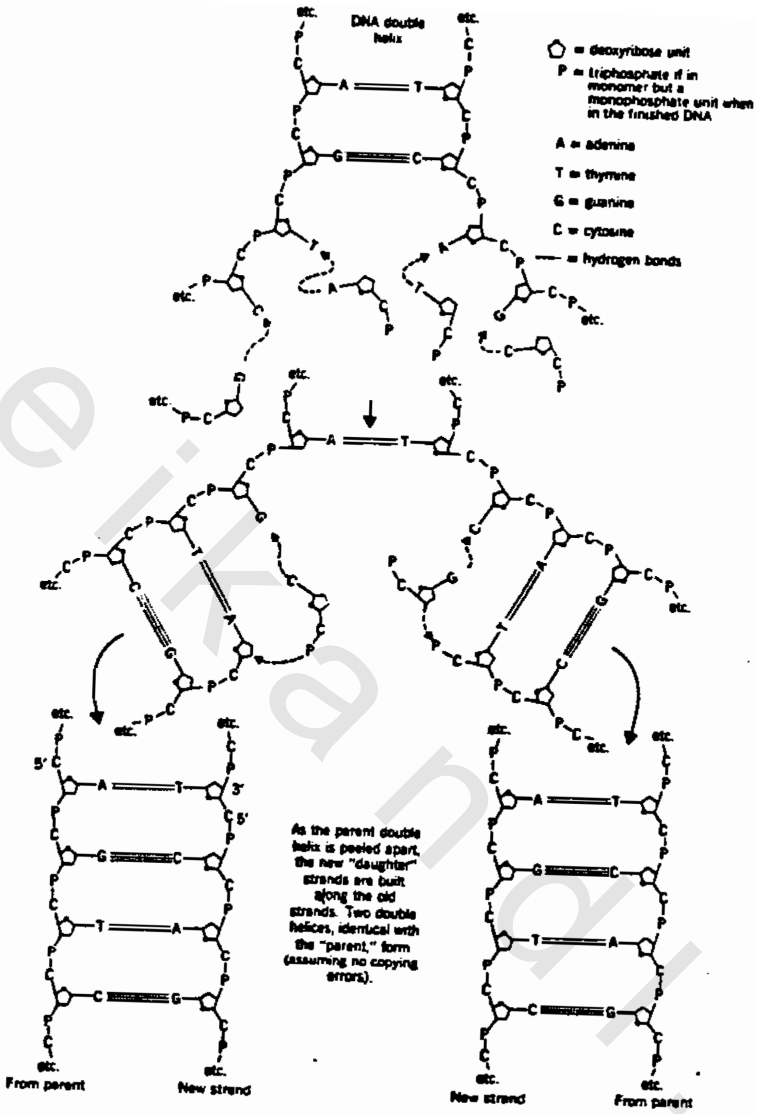
هناك مشكلة هندسية تزداد فى عدم التواء جزئ DNA الدائرى المغلق • خاصة عدم التواء الحلزون المزدوج والذى يؤدى إلى تكوين التواءات متناهية موجبه فىالجزء المغلق • إن الـ DNA الأبوى عند مفرق التكرار يدور بسرعة 100 دورة لكل ثانية والتى تكون أسرع أكثر من 100 مرة من دوران تسجيل الفوتوغراف إن الألتواءات الموجبة المتناهية المتكونة بواسطة هذا الدوران يجب أن تزال بتقدم عدم الألتواء •

بكلمات أخرى يكون هناك احتياج لدوران جزيئى وهذه الوظيفة تتم بواسطة DNA جايريز

نبدأ عملية تخليق الـ DNA بامتداد ذو دقة بسيطة للبولى نيكلوتيد ولكـــن يتـــم تمييزه مؤقتا بوضع الريبونيكلوتيدات فيه • هذه التسلســلات للـــ RNA الأصلـــى القصيرة بعد ذلك تستأصل بواسطة DNA بوليميريز I وتستبدل بتسلســل DNA ذو دقة عالية • التحاليل الوراثية أشارت أن معدل الخطأ حوالى 1 لكـــل 10^{10} أو 10^{9} أزواج من القواعد المطبوعة والمتكررة



.DNA synthesis is initiated by RNA primers.



الدقة فى تكرار الـــ DNA ترجع إلى قصر التزاوج بين القواعد ليكون فقط A مع T & G مع C . إن الخيطين الجديدين فى القاع هما تكرار للخيط الأبوى الأصلى الذى فى القمة.

الأستنساخ

obeikandl.com

obeikandl.com

إستنساخ الجينات لانتاج الاحماض النووية الريبوزية

إن المرحلة الاساسية الثانية من عملية انتقال المعلومات الوراثية هى عملية استنساخ . Transcription المعلومات الوراثية للـــ DNA فى شكل RNA وهذه المرحلـــة تخلق سلسلة RNAتحتوى على تسلسل من القواعد مكمل مع أحـــد سلســلتى الــــ DNA بفعل الانزيمات .

إن الاستنساخ يودى الى انتاج ثلاثة أنوع من الــ RNAهـــى الحــامض النــووى الريبوزى الرسول (mRNA) والحامض النووى الريبــوزى النــاقل (tRNA) والحامض النووى الريبوزى الربيوسومى (r RNA) .

إن الحامض النووى الرسول (mRNA) يتجه الى الريبوسوم بهدف تكوين تسلســـل الاحماض الامينية لسلسة أوعدة سلاسل متعددة الببتيد تتخصص بواسطة جين واحـــد أوطاقم من الجينات فى الكروموسومات .

هناك اختلاف واضح بين كل من التكرار (التضاعف الذاتــى) والاستنســاخ هــو أن التكرار يطبع نسخه طبق الاصل لكل الكروموسومات لينتج DNA وليد مطابق لـــــ DNA الابوى , أما فى حالة الاستنساخ فانه لاتوجد حاجة أن يستنسخ جميـع DNA الخلية بالضروة حيث عدة جينات مفردة أومجموعة من الجينات تستنسخ وهكذا يكـون الاستنساخ انتقائيا . استنساخ الحلزون المزدوج يوفر الحفاظ على الصفات الوراثيـــة حيث أن كل مراحل النمو والتصور تمد بالإنزيمات المتوفرة بالخلية . يقـــدم الجيـــن المعلومات المطلوبة لينتج أنزيما معينا ، ربما تحتوى خلية على ألـــف جيـــن وخليـــة أخرى على مليون جين . إن الجينات البشرية مقسمة بيـــن 46 كروموســـوم مفـــرد ويمكن أن تعاد عدة مرات بالإصطلاحات الكيميائية .

obeikandl.com

يتم عليه تكوين سلسلة mRNA خاصة بازدواج قاعدة الريبونيكلوتيدات والبلمـوة إن انسياب المعلومة الوراثية فى الخلايا العادية تكون منالــ DNA الى الــ RNA ثــم إلى البروتين . إن تخليق الــ RNA من قالب الــDNA يسمى استنساخ بينما تخليق البروتين من قالب RNA يسمى ترجمةإن جزيئات الــ RNA هذه هى خيوط مفـردة إن الــ RNA الناقل & الــ RNA الريبوسومى يحتويــا علــى منــاطق حلزونيــة مزدوجة مكثفة والتى ترفع التواء السلسلة إلى درجة حادة . إن أصغر جزيئات الــ RNAهو tRNAs والذى يحتوى على 75 نيكلوتيد بينما أكبرهــا هــو mRNAs والذى يحتوى على أكثر من 5000 نيكلوتيد . إن سلاسل RNA الطريقــة يمكــن معرفة تسلسلها بتكسيرها وفصل الاجزاء بواسطة الفصل الكهربى بالجيل .

إن كل الــ RNA الخلوى يخلق بواسطة RNA بوليميريز طبقــا لتعليمــات تعطــى بواسطة قالب DNA إن الوساعط الفعاله هى ريبونيكلوسيدات ثلاثية الفوســفات . إن إتجاه تخليق RNA هو 5` ــــــ 3` ويشبه فى ذلك تخليق الــDNA . وجود بــادئ تمهيدى Primer وليس له فعاليات النيوكليز . إن هناك فرق آخر هو أن قــالب DNA يصان تماما فى تخليق الــ RNA . إن الــ RNA بوليميريز من E. coli له تحــت وحدة تركيب $\alpha_2 BB\sigma$ وكتلة تساوى تقريبا نصف مليون دالتون • إن مركز الأنزيــم يتكون $\alpha_2 BB$ • أن تحت الوحدة) سيجما تدعم معدل ونوعية الأستنساخ بتمكين الــ RNA بوليميريز •على أن يتعرف على إشارات البدء على قالب الــــ DNA • إن ربط الــ RNA بوليميريز على هذه المناطق المعززة بالمادة الحفازة يؤدى إلى عــدم التواء موضعى قالب DNA والذى يثبت مرحلة تكوين رابطة فوسفوثنائى الاســتر . إن سلاسل RNA تبدأ . مع PPPA & PPPG . إن تحت الوحدة سيجما تتفكك

بالأنزيم الفعال تم تتبع بداية سلسلة جديدة . إن إنهاء الأستنساخ يتم التحكم فيه بدقـــة كما فى بدايته . إن قالب DNA يحتوى على إشارات " إيقاف " للإستنساخ بعضها يتم التعرف عليها بواسطة بروتين يسمة rho . إن الإستنساخ يمكن أن ينغلـــق ويتوقـف بواسطة موانع معينة . على ســـبيل المثـــال فـــإن المضـــاد الحيـــوى ريفامبيســـين rifampicin يمنع بداية تخليق الـــ RNA بينما اكتينوميسين D يوقف استطالة الـــ RNAs .

إن العديد من جزيئات الـــ sRNA تتكسر وتتحور كيميائيا على سبيل المثـــال (المثيلة methylated) بعد الأستنساخ فى أوليات النواه فإن جزيئات

rRNAs & tRNAs تهيا بصورة مكثفة بينما mRNAs يحدث لها تعديل بسيط .

فى حقيقيات النواه فإن كل الـــ RNA المنسوخ يكون محور "معدل" بصورة مكثفة .

لقد ثبت أنه بعد اكتشاف الريفامايسين rifamycin وبعض مشتقاته الخاصة بـــالربط . إنها توقف (تمنع) أنزيم RNA بوليميريز .

إن الريفامايسين يرتبط فقط مع البوليميريز البكتيرى bacterial polymerase أنـــه لا يمنع أنزيم امانيتين amanitine من المصادر الحيوانية ومن جهـــة أخـــرى فانـــه متخصص لمنع البوليميريز aminal polymerase .

إن مشتقات من قواعد البيورين والبيريميدين يمكن أن تمنع التخليق الحيوى للأحماض النووية داخل الجسم . إنها تمنع تكوين نيكلوتيدات البيورين والبيريميدين نتيجة توقـف تخليق الأحماض النووية عند نقص المكون الأساسى . إن مثل هذه المشتقات تندمـــج خطأ أحيانا مع الأحماض النووية مما يصعد من وجود طفرات .

إن تخليق البروتين علىالريبوسوم يثبط ويمنع البيورومايســـين puromycin والكلورومايستين chloromycetin وستربتومايسين streptomycin

obeikandi.com

وسيكلوهكساميد cyclohexamide وأخرى • إن البيوروMايسين له أهمية خاصـــــة لأنه يشابه مجموعة النهاية بالحامض النووى الناقل tRNA • أنه أيضا يحتوى علــى مجموعة أمينواسيل مرتبطة على النيكلوسيد ، ويمكن أن يتفاعل مع الببتيديـلى tRNA • إن السلسلة لا يمكن أن تمتد وتستطيل أكثر ورغم ذلك يتم ازالتها مع الريبوســـــوم على صورة ببتيديل بيوروMايسين حر Free peptidyl puromycin •

موانع الأستنساخ:-

الريفامايسين Rifamycin هومشتق من الستربتومايســـات streptomyces وهــو يمنع بطريقة محددة بداية تخليق RNAs •

اكتينومايسين D (Actinomycin D) يرتبط بقوة مع الحلـــزون المــزدوج للـــ DNA ومن ثم يمنعه من أن يكو ن قالب مؤثر لتخليق الــRNA •

عند تركيزات منخفضة فإن الإكتينومايسين D يمنع الأستنساخ بـــدون التـــأثير على تكسير وتحلل الـــ DNA • وأيضا فإن تخليق البروتين لا يمنع مباشرة بواسطة الأكتينومايسين D •

إن أكتينومايسين D يتعرف على تسلسل القاعدة GpC فى الـــ DNA .

الترجمـــــــــمة

obeikandl.com

obeikandl.com

تخليق البروتين

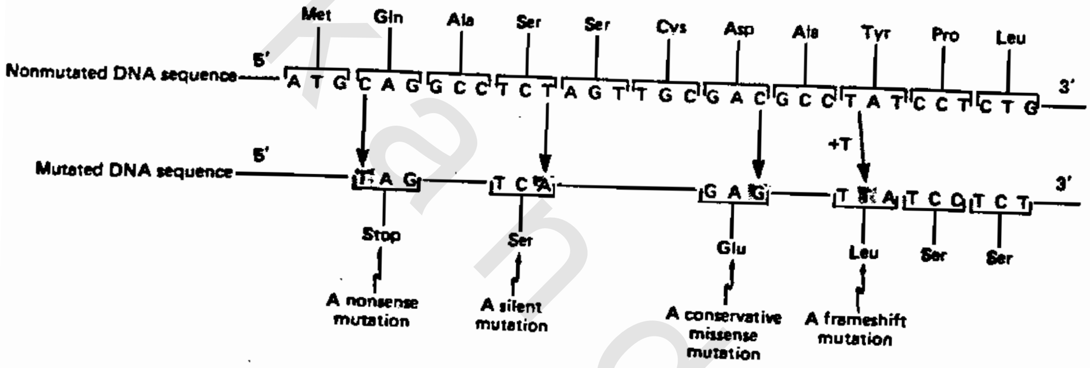
إن التخليق الحيوى للبروتينات المحددة يتطلب أن ترجمة لغة المـــادة الوراثيـــة (مثل تسلسلات القاعدة فىDNA) إلى تسلسلات أحماض أمينية مميزة فى الـــبروتين . إن ذلك يتم بطريقة غير مباشرة بعد أستنساخ DNA إلى mRNA .

إن الترجمة تحدث على الريبوسوم بأســتخدام الحــامض النــووى الرســول mRNA كقالب . إن الشفرة الوراثية يمكن أن تعرف من العلاقة بين تسلسل القـــاعدة فى mRNA • إن هناك فقط أربع قواعد فى RNA ولكن هناك 20 حـــامض أمينـــى عادى • إن الشفرة الوراثية تتضمن ترابط ثلاثى من القواعد حيث أن ثلاث قواعد فـــى التسلسل تقابل حامض أمينى واحد فى البروتين • إذن فإن هناك 64 احتمال لتكويـــن ترابط ثلاثى 4^3 • إن كل حامض أمينى يمكن أن يكون له أكثر من كـــودون واحـــد (الترابط الثلاثى للقواعد)

إن التجربة المبدئية والتى تسبب تصدع للشفرة الوراثية قد أجريـــت بواســـطة نيرينبرج (1961) حيث لاحظ أنه عند أضافة RNA مخلق متكون فقط من نيكلوتيـدات يوريدين متصلة (بولى يوريدين) إلى نظام من الريبوسومات الخلوية فان الحـــامض النووى الناقل والمغذيات يستهلكا كمية هائلة من الحامض الأمينى فينيل الانين لتخليـــق البروتين والبولى ببتيد ويتكون بولى فينيل الانين • يتضح أن تسلسل القـــاعدة UUU هو الكودون الوحيد فى البولى يوريدين الذى يجب أن يقابل الحامض الأمينى فينيـــل الانين • إن كورونا Khorona قد نجح فى تخليق العديد من تسلسلات قواعد متكـــررة معروفة ولكن مختلفة وهذا كان مفيد فى إتمام الشفرة الوراثية • الأحماض النوويـــة الناقلة tRNA هى أساسية للتخليق الحيوى للبروتين وهى تحتوى فـــى أحـــد حلقـــات تركيبها (مضاد كودون لحامض أمينى) – (ترابط ثلاثى للقواعد والتى تكون روابـــط هيدروجينية مع الكودون) •

إن جزئ آخر من tRNA يحمل الحامض الأمينى ويقابل كودون يوجـــد فـــى موضع محدد على الريبوسوم • إن كودون الأنين هوGCC وهذا يقرأ بواسطة مضـــاد كودون CGI (I أحيانا يستبدل بأحد هذه القواعد فى حل الشفرة) عندما يكون هنـــاك

جزيئات من الأحماض النووية الناقلة يكون مركب معقــد علــى الحــامض النــووى mRNA إن الشفرة فى الحامض النووى الرسول تقرأ من القاع للقمـــة . أن جزيئــى tRNA يتصلا بروابط هيدروجينية مع الحامض النووى الرســول (mRNA) أحدهــا يحمل سلسلة الببتيد النامية والآخر يحمل وحدة الفالين التى ستضاف كحامض أمينـــى تالى فى التسلسل .



The form of the genetic code minimizes the effects of substitution mutations.

obeikandl.com

كل إنزيم أو بروتين مخلق يقابل جزء خاص بجزئ DNA . إن مثل هـــذه المنطقــة بجزئ الـــ DNA تسمى الجين . كل جين له نظام خاص أوتسلسل نيكلوتيد هو شــفرة تسلسل وحدات الحامض الاميني في البولي ببتيد الخاص .

ما هي الشفرة الوراثية وكيف أنها تترجم إلى بولي ببتيد فعلي . البروتينـــات تحتــوى على 20 من الاحماض الامينية المختلفة وأن DNA يحتوى فقط على أربع أنواع مــن قواعد النيتروجين . إن الكلمة أو (وحدة الشفرة) تسمى كودون وتتكون مـــن تسلســل ثلاث قواعد .الكودونات بهذا الطول تكون كافية لتشير إلى 64 من الاحماض الامينيـة المختلفة ولكن لدينا 20 حامض أميني فقط .

إن قراءة الكودونات وترجمتها إلى تسلسل أحماض أمينية لجزئ بولي ببتيد هي عمليــة معقدة وتتطلب ثلاثة أنواع مختلفة من الاحماض النووية الريبوزيةRNA .

إن الحامض النووى الرسول mRNA هو بولي ريبونيكلوتيدات لـــه نفــس القواعــد الموجودة في DNA مع الفارق بانه يحتوى على يوراسيل عندما يحتوى DNA علــى ثيمين . في تخليق mRNA فان الحلزون المزدوج DNA يحل موقتا أولا .

بينما أحد خيوطه تستنسخ كجزئ مكمل للحامض النووى الرسول .إن العملية تشبه إلى حد كبير تخليق خيط مكمل جديد من الـــ DNA فيما عدا ذلك فان اليوراسيل يســتخدم بجانب الثيمين بينما يتطلب أن يكمل بالادينين .

بالرغم من أن المعلومات يتم نسخها بلغة مختلفة فـــان – mRNA يعمــل كمصنــف تجميع بناء جزئ البولي ببتيد .

إن الريبوسومات هي جزيئات بروتين نووى . إن جزء الحامض النووى يعرف علــى أنه الـــ RNA الريبوسومات هي جزيئات بروتين نووى . إن جزء الحامض النــووى يعرف على أنه الـــ RNA الريبوسومى (rRNA) . إن الريبوسوم لا يحتوى علـــى أية معلومات وراثية أو صور لكودونات وأن تكوينـــه النيكلوتيــدى ثـــابت بالكائنـــات المختلفة . يمكن أيضا الاعتقاد بان الريبوسومات هي الالية التي تعمل تحـــت مســار RNA لاضافة وحدة الحامض الاميني المناسب عند مرور كل كودون .

الحامض النووى الناقل tRNA هو النوع الثالث من RNA الذى يشارك فـى عمليـة تخليق البولى ببتيد .كل جزئ tRN A له موضع إتصال بالحامض الأمينى ومقطـع يتكون من ثلاث نيكلوتيدات تكون مضاد الكودون أو الكودون المكمل للحامض الامينى إن مضاد الكودون يسمح للكودون عند كل موضع على طول مسار الـ mRNA أن يتعرف على النوع المميز له من الحامض الخاص به • وهكذا فإن هناك 20 حـامض أمينى مختلف وهناك أيضا 20 نوع مختلف من m. tRNA فى الخلايا كـل حـامض أمينى له نوع مميز له من مجموعة الأحماض الأمينية ومضاد الكـودون المقـابل • وهكذا فإن هناك glycyl tRN A & alanyl tRN A • إن تخليق البولى ببتيـد يحـدث عندما يتحرك الريبوسوم تحت مسار الـ mRNA ليلتقط مجموعة الحامض الأمينـى المناسبة من tRNA المرتبط هيدروجينيا على الكودون • إن الريبوسوم يستمر تحـت السلسلة بنفس الطريقة مضيفا الحامض الأمينى المناسب على كل كودون حتى فى آخر الأمر يأتى كودون إيقاف مثل UGA وهذا يجعل الريبوسوم وسلسلة البولى ببتيد تـترك سلسلة mRNA • إن آخر كودون قبل UGA يعين أى وحدة كربوكسيل نهائية سـتكون • إننا نتطرق إلى ريبوسوم مفرد وجزئ مفرد من البولى ببتيد المتنامى فعلاً يعتقد أنـه يوجد العديد من وحدات الريبوسوم تتحرك أسفل خط تجمع mRNA ومع الوقت فـإن ريبوسوم ثانى يصل إلى موضع معترض مع الأول ومن المحتمل أيضا أن جزيئـات tRNA المستنفذة تستبدل •

الريبوسومات تتحرك على مدى mRNA فى إتجاه `5 - `3 • إنـــها تقـوم بوظائفـها بإستقلالية كل منهما عن الآخر •والى على أساسها تم إفتراض مضاد الكودون الموسع حيث أن أهمية التعديل المقترح ليست بالضرورة تتعلق بالطبيعة الكيميائية للمجموعات الوظيفية بالنيكلوسيدات الموجودة بمضاد الكودون حيث تلعب هـذه المجموعـات دور هام فى التعرف على وإنتاج تشكلات قياسية أو ديناميكيات توجد فى عدد محدود مـــن التشكلات •

إن سلسلة الحقائق التى ينتج عنها البروتين تسمى عملية ترجمة • إن بساطة هذا المقطع لا يمثل بشكل كبير تعقيد العمليات التى تحتوى على الإتحاد الدقيق بين العديـــد من البروتينات والأحماض النووية • مثل تحضير البروتين علـــى الريبوســوم فــى البكتريا والذى يتضمن سلسلة معقدة من التفاعلات التى تشمل على أكثر من ١٥٠ مــن المكونات بالرغم من أن أهمية التأثير المتبادل لكل مكون من هذا النظام لم تعرف جيداً ولكن عموما فقد تم التعرف على أن جزيئين يلعبا دور أساسى للحامض النووى النـاقل (tRNA) ونيكلوتيداته الثلاث بمضاد الكودون والتـــى تتعـرف علــى نيكلوتيــدات الكودون الثالث من الحامض النووى الرسول (mRN) المبرمج على الريبوســـوم •

يجب أيضا الإشارة بأن عملية تغيير الموضع تتم بصورة متكررة حيـــث أن حـــامض الببتيديل النووى الناقل يوجد على الموضع P أما الموضع A فيوجد به كودون فــارغ آخر مستعد لإستقبال حامض أمينواسيل نووى ناقل جديد •

إن تسلسل الأحماض الأمينية فى البروتين يعين بواسطة تسلسل الكودونات فى mRNA والتى تقرأ بواسطة جزيئات tRNAs •

إن العملية تسمى الترجمة لأن اللغة تتكون من أربع حروف أزواج قواعد بالأحماض النووية تتحول لتشمل العشرون حرف من البروتينات • إن عملية الترجمة هى عملية معقدة جداً أكثر من عملية التكرار أو الإستنساخ للـ DNA حيث تحدث من خلال إطار عمل للغة أزواج القواعد العادية • فى الحقيقة أن عملية الترجمة تتطلب تأثير متبادل متناسق لأكثر من مائة نوع من الجزيئات الكبيرة • إن جزيئات tRNA وإنزيمات فعالة وعوامل مذابة و mRNA تكون مطلوبة بالإضافة إلى الريبوسومات

إن العملية الكلية لتخليق البروتين تعتبر بإختصار كما يلى :

إن البروتين يخلق فى إتجاه الأمينو إلى الكربوكسيل بالإضافة المتتابعة للأحماض الأمينية إلى نهاية الكربوكسيل بسلسلة الببتيد المتنامية • إن المكونات الأساسية الفعالة هى أمينواسيل tRNA حيث مجموعة الكربوكسيل بالحامض الأمينى ترتبط بنهاية `3 من tRNA • إن ربط الحامض الأمينى بـ tRNA المقابل الخاص به يحفز بواسطة أمينواسيل tRNA سينيستير • تفاعل التنشيط هذا والذى هو مشابه لتنشيط الأحماض الدهنية يدار بواسطة ATP• لكل حامض أمينى فإن هناك على الأقل نوع واحدمن tRNA وإنزيم فعال •

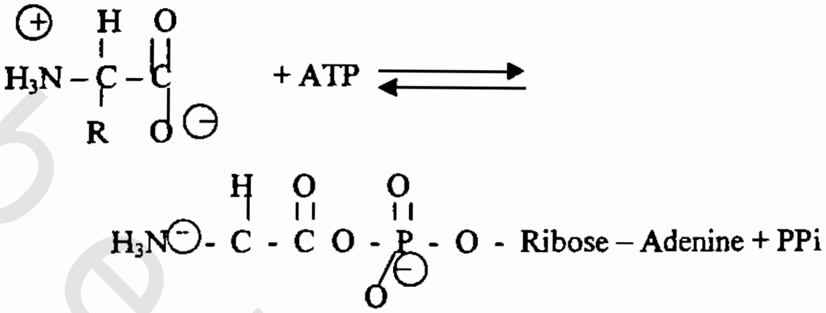
إن مرحلة البداية تنتج بربط tRNA البادئ مع إشارة بدء فى mRNA• إن tRNA البادئ يحتل الموضع P على الريبوسوم والذى هو واحد من موضعى الربط للـ tRNA • أما الإستطالة فتبدأ مع ربط الأمينواسيل tRNA على موضع آخر على الريبوسوم والذى يسمى الموضع A •

إن رابطة الببتيد تتكون بين مجموعة الأمينـو مـن أمينـو إسـيل tRNA القـادم ومجموعة الكربوكسيل من FMet والتى يحملها الـ tRNA الثـانى النـاتج ينقـل موضعة من الموضع A إلى الموضع P بينما جزئ tRNA الأخريترك الريبوسـوم . إن ربط الأمينواسيل tRNA وحركة الببتيديلtRNA من الموضع A الفـارغ لتبـدأ دورة أخرى من الإستطالة . إن المرحلة النهائية تحدث عندما تتم قراءة إشارة الإيقاف على mRNA بواسطة عامل إزالة البروتين والذى يؤدى إلى إزالة سلسلة البولى ببتيـد الكاملة من الريبوسوم ٠

عند تخليق البروتين فى E.coli نلاحظ إن تكوين رابطة الببتيد بيـن مجموعـة الأمينو لحامض أمينى واحد ومجموعة الكربوكسيل بآخر هى عملية ديناميكية حراريـة غير ملائمة ٠ هذا الحاجز الديناميكى الحرارى يتم التغلب عليـه بتنشـيط مجموعـة الكربوكسيل للأحماض الأمينية بالمكونـات الأساسـية ٠ إن مجموعـة الكربوكسـيل للحامض الأمينى ترتبط إما بـ `2 أو بـ `3 بمجموعـة الهيدروكسـيل لوحـدة الريبورعند النهاية `3بالـ tRNA ٠ إن مجموعة الأمينواسيل يمكن أن تهاجر بسـرعة بين مجموعات هيدروكسيل الموضعى `3&`2 ٠ إن هـذا الوسـيط الفعـال يسـمى أمينواسيل tRNA ٠ إن إتصال حامض أمينى بـ tRNA يعتبر هام ليس فقط لأن هـذا ينشط مجموعة الكربوكسيل به حتى يستطيع تكوين الببتيد ولكن أيضا لأن الأحمـاض الأمينية نفسها لا تستطيع أن تتعرف على كودونـات mRNA علـى أن الأحمـاض الأمينية تحمل إلى الريبوسومات بواسطة tRNAs معينة وتتعـرف علـى كودونـات mRNA وتعمل كجزيئات موجهة ٠

إكتشف كل من هوجلاند وزاميسنيك Paul Zamecnik & Mah – Hoagland عام1957 أن تنشيط الأحماض الأمينية وإرتباطها المتتابع على tRNAs يحفز بواسطة أمينواسيل tRNAs سينيستيزات المميزة والتى أيضا تسمى إنزيمات فعالة لبعـض سينسـتزات Synthetases فإن الخطوة الأولى هى تكوين أمينواسيل – ١- أدينيـلات aminoacyl adenylate من كل من الحامض الأمينى و ATP إن هذه الأنواع الفعالة هـى خليـط إنهيدريدات حيث أن مجموعة الكربوكسيل بالحـامض الأمينـى ترتبـط بمجموعـة

الفوسفوريل AMP • نلاحظ أنه بالنسبة لسينستيزات أخرى فإن التفاعل بين كل من ATP والحامض الأمينى tRNA يحدث بدون وسيط الدلالة (الدليل) أمينواسيل – أدينلات •



أمينواسيل – أدينلات (أمينواسيل – AMP)

إن الخطوة التالية هى نقل مجموعة الأمينواسيل بالأمينواسيل AMP إلى جزئ tRNA ليكون أمينواسيل tRNA الوسيط الفعال فى تخليق البروتين • بينما مجموعة الأمينواسيل تنتقل إلى مجموعة `2 هيدروكسيل أو `3 – هيدروكسيل بوحدة الريبوز عند نهاية `3 من tRNA ويعتمد على الأنواع المميزة• إن الحامض الأمينى الفعال يمكن أن يهاجر بسرعة شديدة بين مجموعات هيدروكسيل `2&`3

أمينواسيل AMP + tRNA ⇌ أمينواسيل tRNA + AMP

إن مجموعة خطوات التنشيط والإنتقال هى

حامض أمينى + tRNA + ATP ⇌ أمينواسيل - tRNA + AMP + PPi

إن ΔG^{o} لهذا التفاعل تقريبا 0 لأن الطاقة الحرة لتحلل رابطة الأستر بالأمينواسيل tRNA تكون مشابهه لتلك بمجموعة الفوسفوريل النهائية للـ ATP • ما الذى يقود تخليق أمينواسيل tRNA ؟ كما هو متوقع فإن التفاعل يكون مدار بتحلل البيروفوسفات مجموع هذه التفاعلات الثلاث تكون exergonic بدرجة عالية •

حامض أمينى + ATP + tRNA + H_2O ⇌ أمينواسيل - tRNA + AMP + 2Pi

obeikandi.com

وهكذا فإن رابطتان فوسفات ذو طاقة عالية يستهلكا فى تخليق أمينواسـيل tRNA • أحدهما يستهلك فى تكوين رابطة أستر بالأمينواسيل tRNA بينما الآخر يستهلك فـى قيادة مسار التفاعل إلى الأمام • إن مراحل التنشيط " الإنتقـال " للحـامض الأمينـى الخاص تحفز بواسطة نفس الأمينواسيل tRNA سينستيز •

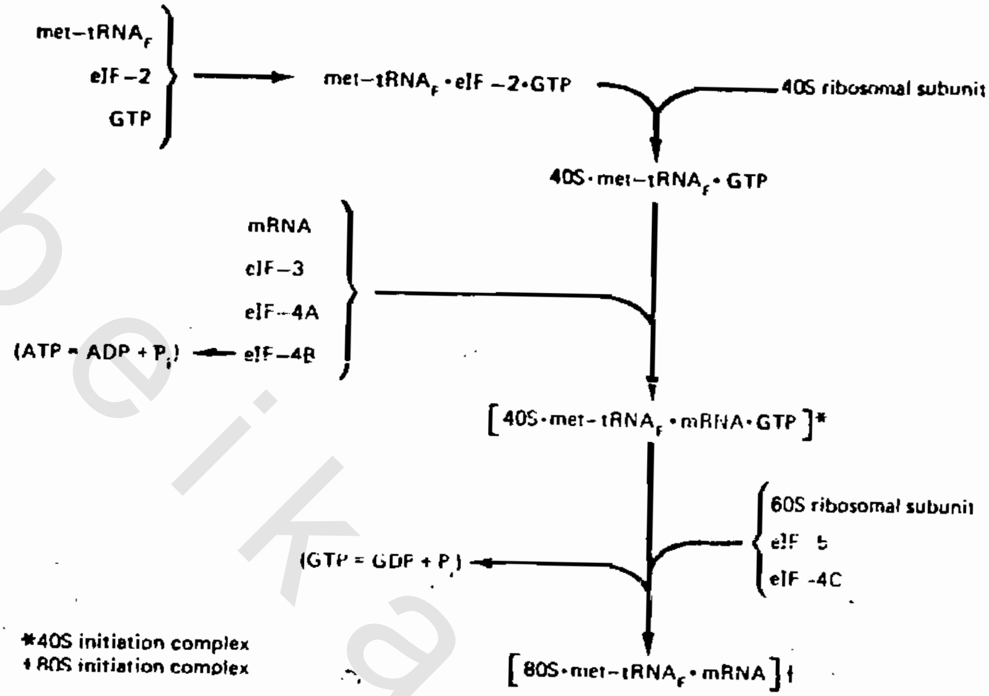
فى الحقيقة فإن وسيط الأمينواسيل AMP لا يتفكك من السينستيز • أنها مرتبطة بشـدة بالموضع النشط بالإنزيم بإتحادات غير تساهمية • إن أمينواسيل AMP يكـون عـادة وسيط إنتقال فى تخليق أمينواسيل tRNA ولكنه ثابت بما فيه الكفاية وينفصل مباشـرة إذا غاب الـ tRNA من مخلوط التفاعل • إن وسيط اسيل – أدينيلات يعمـل أيضـا على تنشيط الحامض الدهنى • يجب أن نشير أن بول بـيرج Paul Berg أول مـن إكتشف هذا الوسيط وتنشيط الحامض الدهنى وبعد ذلك تعرف على أنه يساهم أيضا فى تنشيط الحامض الأمينى • إن الفرق الرئسى بين هـذه التفـاعلات هـى أن القـابل لمجموعة الأسيل يكون CoA فى المتقدم و tRNA فى الأخـير • إن فعاليـة هـذه التخليقات الحيوية هى متشابهه جداً حيث أن كل منها تم عمله بشكل غير عكسى بتحلل البيروفوسفات • إن هناك على الأقل أمينواسيل tRNA سينستيز واحد لكل حـامض أمينى • إن هذه الإنزيمات تختلف فى الحجم ، تركيب تحت الوحدة وتركيب الحـامض الأمينى •

خواص بعض الأمينواسيل tRNA سينستيز

المصدر	الحامض الأميني المعين	الكتلة kdal	تركيب تحت الوحدة
E. Coli	هستيدين	85	α_2
E. Coli	أيسوليوسين	114	سلسلة واحدة
E. Coli	ليسين	104	α_2
E. Coli	جليسين	227	$\alpha_2 \beta_2$
الخميرة	ليسين	138	α_2
الخميرة	فينيل الأنين	270	$\alpha_2 \beta_2$
بنكرياس البقر	تربتوفان	108	α_2

إن دقة تخليق البروتين تعتمد على الخصوصية العالية لأمينواسيل tRNA سينستيز . إن الترجمة الصحيحة لرسالة وراثية تعتمد على الدرجة العالية من الخصوصية لأمينواسيل tRNA سينستيز . إن هذه الإنزيمات مختارة بدرجة عالية في تعرفها على الحامض الأمينى الذى ينشط tRNA القابل المحتمل والمتوقع . إن جزيئات tRNA التى تقبل أحماض أمينية مختلفة لها تسلسل قواعد مختلف و من ثم يتم مباشرة التعرف عليها بواسطة السينستيز . إن مهمة ملحة لهذه الإنزيمات هى التمييز بين الأحماض الأمينية المتشابهه على سبيل المثال الفرق الوحيد بين الأيسوليوسين والفالين هو أن الأيسوليوسين يحتوى على مجموعة ميثيلين إضافية . إن طاقة الربط الإضافية يتم إحتوائها بواسطة مجموعة CH_2 الخارجية . هناك توافق فى تنشيط الأيسوليوسين فوق الفالين . إن تركيز الفالين فى الجسم حوالى 5 مرات تركيز الأيسوليوسين ومن ثم فإن الفالين يمكن أن يندمج خطأ مكان الأيسوليوسين مرة كل ٤٠ مرة رغم ذلك فإن تردد الخطأ الملحوظ فى الجسم هو فقط مرة كل ٣٠٠٠ . وهذا يشير بأن هناك خطوة تالية تدعم الدقة .

إن النتائج الملفتة للنظر هى أن كل هذه التسلسلات يمكن أن تظهر فى شكل ورقة برسيم حيث نصف الأطراف هى أزواج قواعد .



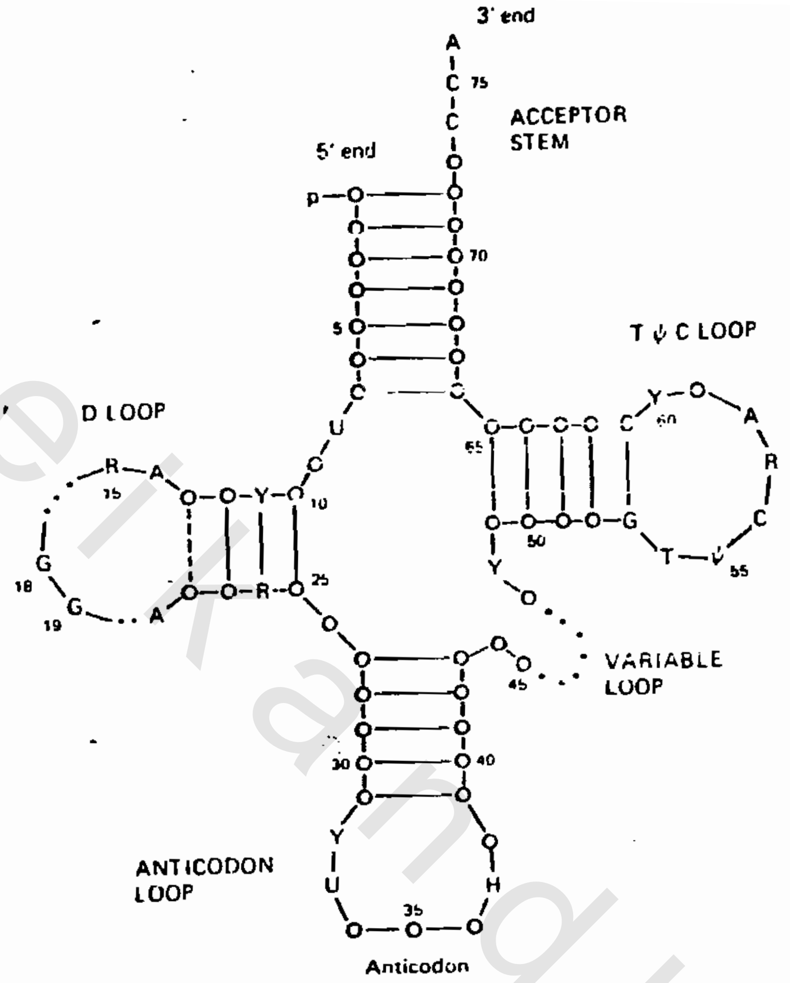
الوقائع والحقائق فى بداية الترجمة فى نظم الثدييات

لها العديد من الصور التركيب المشتركة إن هذه النتيجة هى غير متوقعة لأن كل جزيئات tRNA يجب أن تكون قادرة على الإتحاد بنفس الطريقة تقريباً مع الريبوسومات mRNAs . بالتحديد فإن كل جزيئات tRNA يجب أن تناسب مواضع P & A على الريبوسومات ويجب أن تتحد مع الإنزيم الذى يحفز تكوين رابطة الببتيد .

إن كل جزيئات الأحماض النووية الناقلة تشترك فى الظواهر التالية .

أنها عبارة عن سلاسل مفردة بين 73 & 93 ريبونيكلوتيد كل منها (حوالى 25 kdal)

أنها تحتوى على عدد من القواعد الغير عادية (المعدلة) تكون بين ٧ إلى ١٥ بكل جزئ . العديد من هذه القواعد الغير عادية (المعدلة) تكون ممثلة أو مشتقات ثنائيه من G &C&U&A والتى تتكون بالتعديل الإنزيمى لل tRNA المكون الأساسى .



تمثيل توضيحى للحامض النووى الناقل tRNA شكل ورقة البرسيم

إن مقاطع R هىنيكلوسيد البيورين

Y : نيكلوسيد البيريميدين A الذراع القابل

D : ذراع ثنائى هيدرويوريدين II ذراع مضاد الكودون III الذراع المتغير

IV ذراع T ψ C

.شكل ورقة البرسيم لجزئ الحامض النووى الناقل (tRNA) :-

فى عام ١٩٦٥ إكتشف هولى الشكل الأولى لجزئ $tRNA^{phe}$ وقد لاحظ أن هناك مقاطع بسلسلة النيكلوتيد العديد تظهر تكامل إذا انطوت السلسلة حول نفسها . أحد هذه الالتواءات يعطى أهمية أكثر

obeikandl.com

إلى شكل ورقة البرسيم . حيث أن الجزئ يمثل تسلسل من السيقان (المقاطع المستطيلة) والحلقات . إن السيقان تتكون من قواعد مكملة لبعضها البعض بواسطة روابط هيدروجينية من نوع واتسون وكريك شبيهه بتلك الموجودة بالحلزون المزدوج المألوف لل DNA . إن وجود التسلسلات الإضافية يوضح أن التواء ورقة البرسيم تعبير عن الطبيعة الأساسية الخاصة بالجزئ .

إن جزيئات الأحماض النووية الناقلة تنقسم إلى نوعين :

١-النوع الأول يتميز بوجود حلقة الذراع الإضافية الصغيرة والتى تتكون من 3-5 نيكلوتيد

٢-النوع الثاني يتميز بوجود حلقة الذراع الإضافية الكبيرة والتى تتكون من 13-21 نيكلوتيد

إن نهاية `5 بـ tRNAs هى مفوسفرة وأن طرف نهاية `5 عادة PG

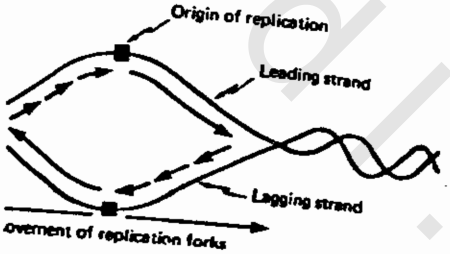
٣-إن تسلسل القواعد عند نهاية `3 بال tRNAs هى CCA وإن الحامض النووى الفعال يتصل بمجموعة هيدوكسيل `3 من الأدينوسين الطرفى .

٤-حوالى نصف النيكلوتيدات فى tRNAs هى أزواج قواعد تكوّن حلزونيات مزدوجة . خمس مجموعات للقواعد لا تكون أزواج قاعدة . إن CCA-`٣ هى منطقة طرفية وإن حلقة T ψ C والذى اشتق اسمها من تسلسل ريبوثيميدين – سيدويوراسيل – سيتوسين أن الذراع الزائدة تحتوى على عدد متغير من الأطراف . إن حلقة D H U تحتوى على أطراف ثنائى هيدرويوراسيل مختلفة وأخيراً حلقة مضاد الكودون

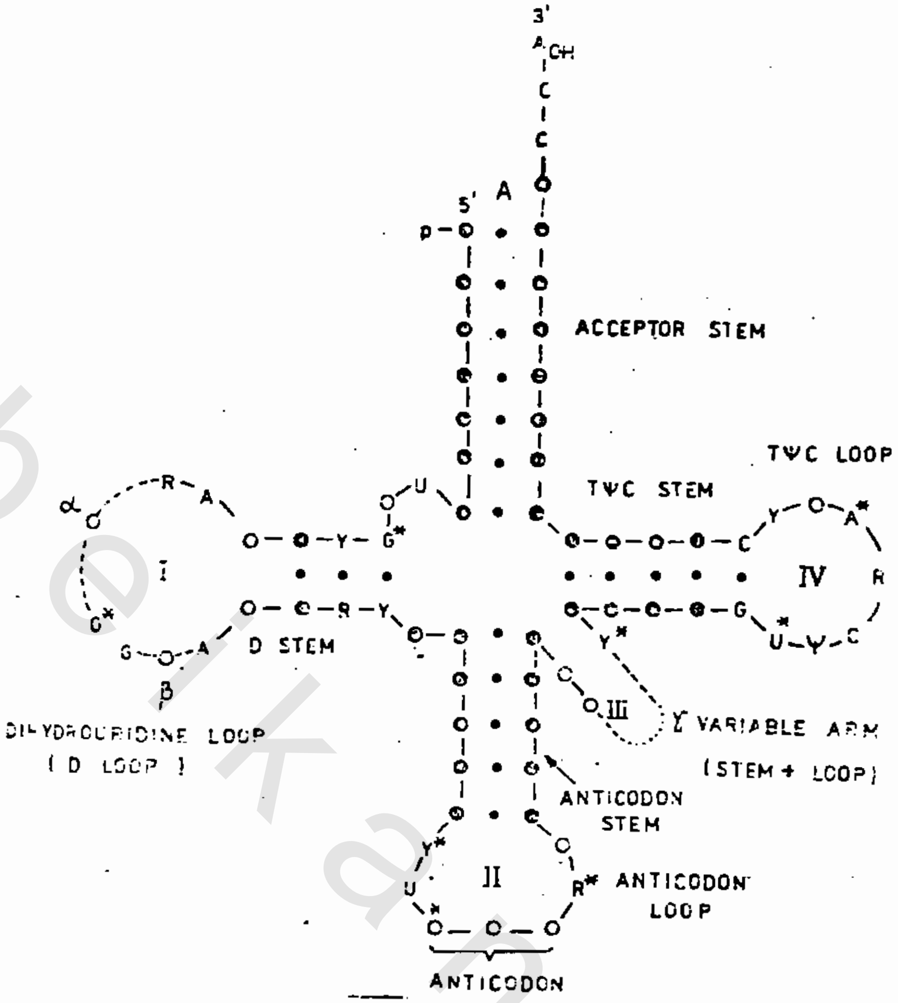
٥- إن حلقة مضاد الكودون تتكون من سبع قواعد بالتتابع الآتى

5` - pyrimidine – pyrimidine – X – Y – Z – modified – variable
purine base

مضاد الكودون



s continuous on the leading strand and discontinuous



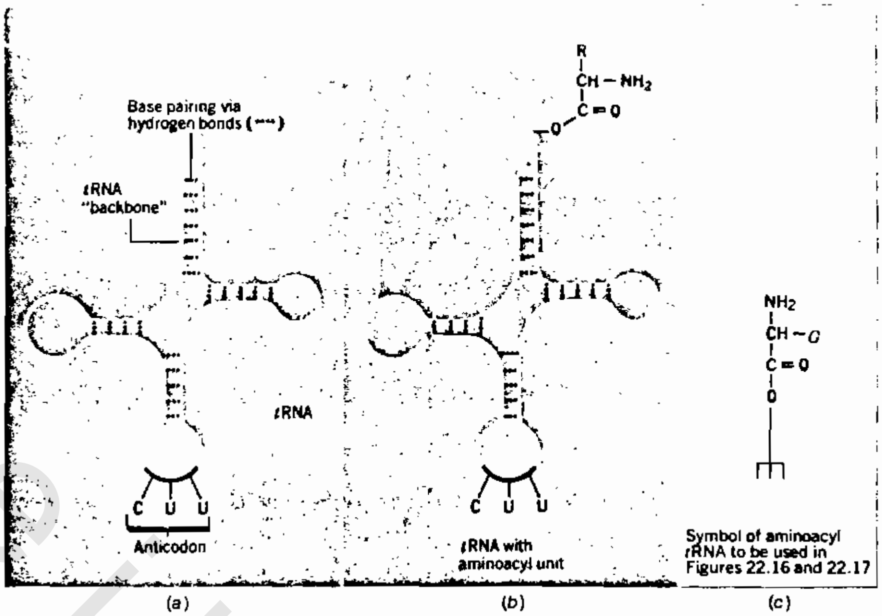
يتبين التواء العمود الفقرى لفوسفات ريبوز $tRNA^{phe}$ بالخميرة كأنبوبة ملتفة الترقيم بالنسبة لأطراف النيكلوتيد بالتسلسل . أتحادات الروابط الهيدروجينية بين القواعد تظهر كخطـوط عرضيـة . الأتحادات الثلاثية بين القواعد مجسمة بالسواد . القواعد الغير مشاركة فى الروابط الهيدروجينية مـع القواعد الأخرى تمثل كأذرع قصيرة متصلة بالعمود الفقرى .

هذه الإتحادات الهيدروفوبيكية (الكارهه للماء) فى الحلقات الأروماتية المتجاورة تلعب دور رئيسـى فى ثبات بناء الجزئ .

٦–أن النهاية CCA تحتوى على موضع اتصال الحامض الأمينى مع طرف واحدة من L . إن الطرف الآخر من L هو حلقة مضاد الكودون . وهكذا فإن الحامض الأمينى فى أمينواسيل tRNA يكون بعيـد عن مضاد الكودون (حوالى $80\ A^0$) إن حلقات $T\psi C$ & DHV تكوّن ركن L .

٧–إن النهاية CCA– والمنطقة الحلزونية المتجاوره لا تتحد بقوة مع بقية الجزئ . هذا الجـزء مـن الجزئ يمكن أن يغير التشكيل أثناء تنشيط الحامض الأمينى وخلال البروتين على الريبوسوم أن تعييـن التركيب الثلاثى الأبعاد لل tRNA يعتبر مرحلة هامة نحو تأكيد عملية الترجمة بالمصطلحات الدقيقة . أن الأفكار ومجهودات الفاحصين فى هذا المجال تدور الآن حول أكثر الأهداف المطلوبة . مثل ربـط tRNA على mRNA والبروتينات الريبوسومية .

obeikandl.com

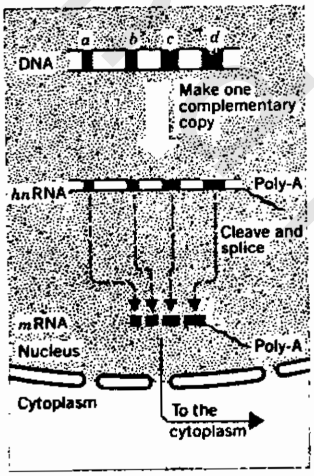


الحامض النووى الناقل (tRNA) تثبت فيه العقد الحلقية Loops بواسطة روابط هيدروجينية

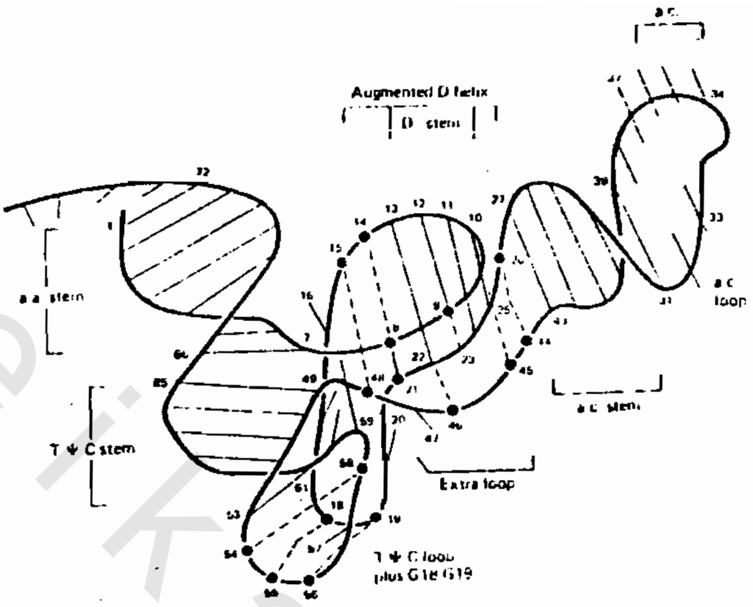
(a) جزئ tRNA بدون مجموعة أمينواسيل.

(b) مجموعة الأمينواسيل متصلة بإحدى نهايات tRNA.

(c) رمز وحدة أمينواسيل tRNA.



الـ RNA المصنع مباشرة على خيط الـ DNA هو الـ RNA النووى الغير متجانس hn RNA. المقاطع تصنع فقط على المواضع a, b, c, d أما الأكسونات فتحمل الرسالة الوراثية إلى السيتوبلازم.



أربع مراكز لربط Mg^{2+} مع $tRNA^{phe}$ بالخميرة
الخطوط القصيرة المتصلة تشير إلى تناسق الربط
الخطوط المنقطة – الروابط الهيدرجينية

التركيب الثلاثي للحامض النووي الناقل :

لقد إكتشف في عام ١٩٧١ إن إضافة السبيرمين إلى $tRNA^{phe}$ بالخميرة تنتج بلورات معينة مستقيمة . سبيرمين يعمل على ثبات $tRNA^{phe}$ بالخميرة والتي تبين أنها عبارة عن بلورة أحادية الميل منظمة . عند تحليل البلورات المعينه للأحماض النووية الناقلة عند $3.5\ A^0$ & $3\ A^0$ وجد أن جزئ $tRNA^{phe}$ له شكل L حيث تكوّن السيقان القابل و T ψ C رجل أما السيقان D ومضاد الكودون فإنها تكوّن الرجل الأخرى .

إن هناك صورة أخرى مميزة لتركيب tRNA هي تكوين قطع طويلة بواسطة الأتحادات . الهيدروفوبيكية بين القواعد الغير متجانسة والذى يسمى تراص . إن الجزء الأفقي يحتوى كل من السيقان (المقاطع المستطيلة) القابل و T ψ C ومكملة بقاعدتين من حلقة D وكل قواعد حلقة T ψ C

obeikandl.com

تشكل حلقة مضاد الكودون

إن ساق مضاد الكودون بالحامض النووى الناقل له شكل حلزونى يحتوى على حوالى ١١ طرف مع اللفة . إن تشكل القواعد بحلقة مضاد الكودون يشابه إلى حد ما ذلك التشكل المقترح من فولر وهودجسون . حيث أن ثلاث قواعد بمضاد الكودون توجد بنهاية جهة `3 من الحلقة .

إن المجدول الحلزونى يكون أضيق عندما يوجد به من ٧ إلى ٨ أطراف مع اللفة وبالأحرى من ١٠ إلى ١١ . إن الطرف الثابت U33 يلعب دور هام فى الحفاظ على تشكل الحلقة من خلال الرابطة الهيدروجينية بين N3 مع مجموعة الفوسفات P36 بالموضع ٣٦ .
إن هناك تشابه كبير بين تشكل سلسلة النيكلوتيد بمنطقة حلقة T ψ C والتشكل بحلقة مضاد الكودون . يجب التنويه بأن فى كل مناطق الحامض النووى الناقل فإن سلسلة البولى نيكلوتيد تكون كوع واضح وأن طرف اليوريدين U33 أو U55 يلعب دور أساسى فى ثبات هذا الكوع من خلال تكوين رابطة هيدروجينية مع طرف الفوسفات بالأخرى من الخلقة .

إن هذا التركيب المألوف لسلسلة البولى نيكلوتيد يسمى (دوران اليوريدين) حيث تلاحظ أنه فى كلتا الحالتين فإن التراص الهيدروفوبيكى لطرف اليوريدين ينتهى بمجموعة فوسفات ويكون على إتصال من نوع فان ديروولر Van der waals مع حلقة اليوراسيل وهذا يدعم إحتمالية حدوث ثبات إضافى نتيجة إتحاد أنيونى مستحث ثنائى القطبية anion induced dipole interaction .

إن مركز القاعدة لمضاد الكودون يمكن أن يشغل ببيورين أو سيتوسين . إن هناك فقط زحزحة بسيطة تظهر بوضوح لأوكسجين `2 لريبوز ٣٣ .

obeikandl.com

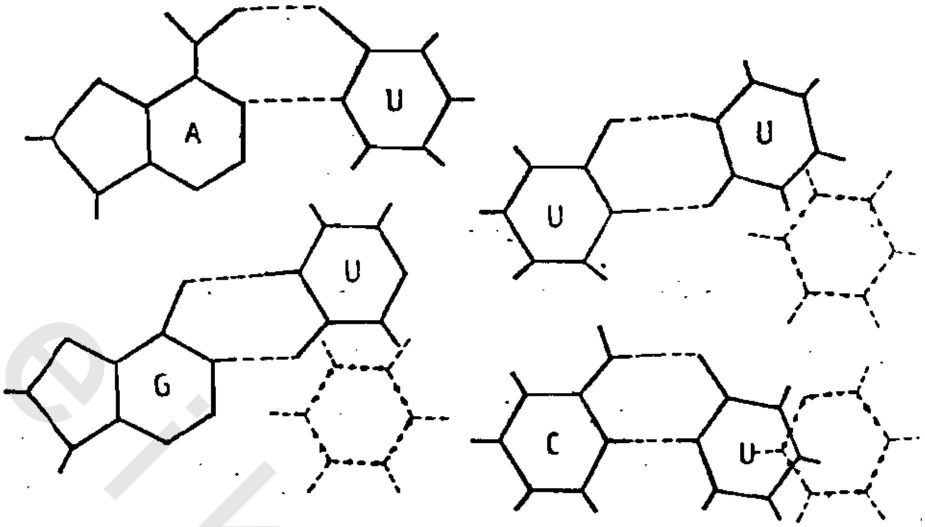
إن ذرة N3 بالسيتوسين ليست بها بروتون لذا فإن إحتمال تكوّن رابطة هيدروجينية بين طرف قاعدة ٣٣ وفوسفات ٣٦ من ذلك النوع الملحوظ لل tRNAبالخميرة لا يمكن وجوده . رغم وجود سيتوسين بالموضع ٣٣ فإن الرابطة الهيدروجينية المحتملة بين ريبوز ٣٣ وفوسفات ٣٦ والتى إقترحت بالحامض النووى الناقل البادئ Ecoli tRNA يمكن أيضاً أن تتكون . إن الأحماض النووية الناقلة (tRNA's) تتحرك من موضع A إلى موضع P على الريبسوم . إن فرق التشكل بحلقة مضاد الكودون والتى لاحظناها بين السلسلة المستطيلة بالحامض النووى الناقل $tRNA^{phe}$بالخميرة والبادئ Ecoli $tRNA^{Met}$ يمكن أن يزحزح التشكل الذى يحدث عندما يتحرك tRNA من موضع إلى آخر . إن السلسلة المستطيلة بالحامض النووى الناقل tRNA تتحرك من الموضع A إلى الموضع P ويمكن أن تتحد مع عنصر من عناصر آلية الريبوسوم حيث ينكز (ينقر) حلقة مضاد الكودون من أحد تشكلاتها إلى الأخرى أثناء الحركة الدورانية ليوراسيل ٣٣ وهكذا فإن اليوراسيل ٣٣ الخارجى الأتجاه يمكن أن يلعب دور تركيبى عندما يحتل الـ Trna الموضع P علاوة على ذلك فإن إفتراض دوران اليوريدين يسمح بوضع الأحماض النووية الناقلة بمواضع P & A حيث أن قواعد مضاد الكودون تكوّن روابط هيدروجينية مع النيكلوتيد الثلاثى المجاور على الحامض النووى الرسول وأن نهايات CCA لكلا الجزيئين تكون قريبة بما فيه الكفاية لكى تساعد على نقل سلسلة البولى ببتيد الوليدة . إن هناك عدد متزايد من التأكيدات تبين عدم إستاتيكية تركيب الحامض النووى الناقل الوظيفى فى العملية البيوكيميائية ولكن هذه التأكيدات تدعم وجود تشكلات مختلفة تناسب وظيفة Trna المتخصصة . إن تغير التشكلات فى الأحماض النووية الناقلة، بحث ويدعم بواسطة الجزء السكرى بكل من الأحماض النووية الناقله الأمينواسيل والببتيديل وكذلك عامل الأستطالة : Tu – GTP وكودون الحامض النووى الرسول . إن تكوين مركب معقد بين مضاد الكودون والحامض النووى الرسول ليس فقط يؤثر على تشكل منطقة الكودون ولكن أيضاً يزحزح تركيب حلقة $T\psi C$ حوالى 5 nm بعيداً .

إن GGAA النيكلوتيد الرباعى والذى يعتبر مكمل لتسلسل $T\psi C$ فى كل من $tRNA^{lys}$,
$tRNA^{phe}$ المرتبطة فقط فى المعقد كودون – الحامض النووى الناقل وليس الموجود فى صورة الحامض النووى الناقل tRNA الحر .

إن الكودون يتم التعرف علية بواسطة مضاد الكودون بجانب الحامض الأمينى الفعال .

لقد تمت الإشارة إلى أن مضاد الكودون tRNA هو موضع التعرف على الكودون mRNA إن التعرف يحدث بتزاوج القاعدة . هل الحامض الأمينى المتصل ب mRNA يلعب دور فى عملية التعرف هذه ؟ إن السؤال تمت الإجابة علية بالطريقة التالية :

أولاً : السيستين المتصل ب tRNA المدرك الخاص به (يعرف بأنه $tRNA^{cys}$) إن وحدة السيستين المتصلة بعد ذلك بالالانين عن طريق تفاعل $cys - tRNA^{cys}$ مع Raney nickel يزيل ذرة الكبريت من طرف السيستين الفعال بدون التأثير على إرتباطها ب tRNA .



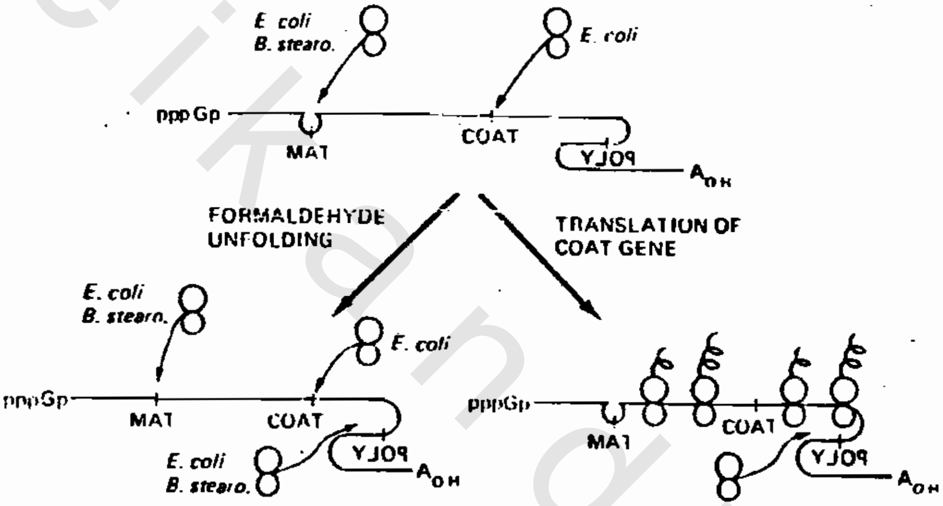
تزاوج القاعدة المحتمل ل U مع C & U & G & A
الخطوط المتقطعة : روابط هيدروجينية
خطوط المنقطة : موضع Uفى زوج A – U

وهكذا فإن هجين أمينواسيل _ tRNA يتم إنتاجه حيث بـــه الالانيــن يتصـــل تســـاهمياً مـــع tRNA المخصص للسيستين . هل هذا tRNA الهجين يتعرف على كودون للألانين أو للسيستين . إن الإجابة قد دعمت بإستخدام هذا tRNA المهجن فى الجهاز التخليقى للبروتين الخلوى . إن القالب يعتبر بوليمو مقترن عشوائى من كل من G & U بنسبة ٥ : ١ . والذى عادة ما يؤدى إلى دمج سيستين (UGU) وليس الانين (GCX) . رغم ذلك فإن الالانين يتم دمجه إلى البولى ببتيد عندما يضاف $Ala – tRNA^{cys}$ للمخلوط الحاضن . بكلمات أخرى فإن الالانين قد أدمج كأنه سيستين لأنه يتصل مع tRNA خاص بالسيستين . من ثم فإن تعرف الكودون لا يعتمد على الحامض الأمينى الذى يتصل ب tRNA . إن نفس النتيجة تم الحصول عليها عندما يعمل mRNA الهيموجلوبين كقالب . فإن ^{14}C alanyl - $tRNA^{cys}$ يستخدم أمينواسيل tRNA الهجين . إن الببتيد tryptic المشع الوحيد (المحتوى ^{14}C-alanine) كان واحد والذى يحتوى عادة سيستين وليس الالانين ٠ من جهة أخرى لم يوجد نشاط إشعاعى فى أى من الببتيدات والتى عادة ما تحتوى الانين وليس سيستين . إن التجربة السابقة تدلل بصورة حاسمة إن الحامض الأمينى فى أمينواسيل – tRNA لا يلعب دور فى إختيار الكودون .

obeikandi.com

جزئ tRNA الناقل يمكن أن يتعرف على أكثر من كودون واحد بسبب التمايل .

ما هى المبادئ التى تتحكم فى التعرف على الكودون بواسطة مضاد الكودون بـ tRNA . إن الافتراض بسيط حيث ينص بأن كل قواعد الكودون تكوّن رابطة من نوع واتسون - كريك من تزاوج قاعدة مكملة من مضاد الكودون .



ترجمة RNA للعائى البكتيرى F2 (F2 phage)
موضع البداية لسيسترون البوليميريز (ريبليكيز) يكون ليس فى المتناول للريبوسومات نتيجة التركيب الثانوى والثلاثى القوى
إذا كان RNA غير ملتوى بالمعاملة بالفورمالدهيد . فإن موضع البداية يصبح سهل المنال وفى المتناول . الريبوسومات تتحرك فى مدى جزئ RNA . ترجمة Coat Cistron تسبب عدم إلتواء RNA ويجعله محتمل للريبوسومات لتتصل بموضع بداية البوليميريز .

إن الكودون ومضاد الكودون يمكن أن يرتبطا فى طراز غير متوازى. فإن البادئ يعـرف القـاعدة المكملة . وهكذا X & X` أما أن تكون U & A أو (A & U) أو C & G أو (G & C) إن الإستنتاج المميز لهذا النموذج هو أن مضاد الكودون المميز يمكن أن يتعرف فقط على كودون واحـد . إن الحقائق هى أن بعض جزيئات tRNAs النقية يمكن أن تتعرف على أكثر من كودون واحـد علـى سبيل المثال tRNA الخميرة الذى تمت دراسته بواسطة هولى يرتبط بالكودونات الثلاث GCA , GCC , GCU . إن القاعدتين الأولتين من هذه الكودونات هى نفسها بينما القاعدة الثالثة تختلف حيث يمكـن التعرف على القاعدة الثالثة من الكودون فأحيانا تكون أقل تمييزا من الإثنتان الأخرتيـن . إن نمـوذج تحلل الشفرة الوراثية يشير إلى أن هذا يجعل XYC & XYU دائما تشفر لنفس الحامض الأمينى بينمـا XUG & XYA عادة تشفر كذلك .

إن كريك قد إستنتج من هذه النتائج أن المعيار الفراغى Steric criteria لتزاوج القاعدة الثالثة يمكـن أن يكون أقل شدة من الإثنين الأخرتين .
النماذج من أزواج قواعد مختلفة قد بنيت لتعين عـن هـى التـى تكـون مشـابهة لأزواج القـاعدة G – C & A – U القياسية مع وضع المسافة والزاوية بين الروابط الجليكوسيدية فـى الإعتبـار . إن الأينوسين يشارك فى هذه الدراسة لأنه يظهر فى مضادات كودون مختلفة . بإفتراض بعض الحريـة الفراغية (التمايل wobble) فى تزاوج القاعدة الثالثة من الكودون فإن إتحادات إفتراض التمـايل " الكودون بجزيئات الأحماض النووية الناقلة (tRNAs) لتسلسل معروف مرتبط مع الكودونـات يتـم إستنتاجها من هذا الإفتراض " على سبيل المثال مضاد الكودون tRNA الانين الخميرة هـو IGC. إن هذا tRNA يتعرف على كودونات GCU , GCC , GCA

مضاد الكودون
3` — C — G — I — 5`
5` — G — C — A — 3`
كودون

مضاد الكودون
3` — C — G — I — 5`
5` — G — C — U — 3`
كودون

مضاد الكودون
3` — C — G — I — 5`
5` — G — C — U — 3`
كودون

وهكذا تم إستنتاج أن I يتزاوج مع U , C أو A
إن tRNA فينيل الانين والذى به مضاد الكودون GAA يتعرف علـى كودونـات UUC & UUU وليس UG & UUA.

مضاد الكودون
3` — A — A — G — 5`
5` — U — U — U — 3`
كودون

مضاد الكودون
3` — A — A — G — 5`
5` — U — U — U — 3`
كودون

obeikandi.com

وهكذا فإن G يتزاوج مع أى من U أو C فى الموضع الثالث من الكودون كما إستنتج مـــن إفـــتراض التمايل . إن هناك عموميتان (قاعدتان) تشمل إتحاد الكودون – مضاد الكودون يمكن أن تتم هما .

١- إن القاعدتين الأولتين من زواج الكودون فى الطريقة القياسية تؤدى بالتعرف أن يكـــون محكـم ودقيق . ومن ثم فإن الكودونات التى تختلف فى أى من قواعدها الإثنتان الأولتان يجب التعرف عليـــها بواسطة tRNAs مختلفة . على سبيل المثال : كل من CUA & UUA يشفر لليوسين ولكن يتم قرائتها بواسطة tRNAs مختلفة .

٢- إن القاعدة الأولى من مضاد الكودون تعين أى من جزئ tRNA المميز يقرأ واحـــد أو إثنـــان أو ثلاثة أنواع من الكودونات C أو A (كودون واحد) U أو G (٢ كودون) أو I (٣ كودونـات) ومن ثم فإن جزء من تحلل الشفرة الوراثية يرفع من أحكام التمايل فى تــزاوج القـــاعدة الثالثـــة مـــن الكودون . إن هذا هو السبب الرئيسى فى الظهور المتكرر الحدوث للاينوسين أحد النيكلوسيدات الغـــير عادية فى مضادات الكودون . إن الاينوسين يزيد عدد الكودونات التى يمكن قرائتـــها بجـــزئ tRNA مميز .

قاموس الشفرة الوراثية

الحرف الأول	الحرف الثانى				الحرف الثالث
	U	C	A	G	
U	phe	Ser	Tyr	Cys	U
	phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	(CT)	(CT)	A
	Leu	Ser	(CT)	Trp	G
C	Leu	pro	Hs	Arg	U
	Leu	pro	His	Arg	C
	Leu	pro	Gln	Arg	A
	Leu	pro	Gln	Arg	G
A	ILeu	Thr	Asn	ser	U
	ILeu	Thr	Asn	ser	C
	ILeu	Thr	Lys	Arg	A
	Met (CI)	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Gln	Gly	A
	Val (CI)	Ala	Gln	Gly	G

بداية السلسلة = (CI)
نهاية السلسلة = (CT)

إن تأثير تسلسل قواعد النيتروجين فى تخليق "mRNA " بولى ببتيدات قد أدت إلى القاموس الآتى :
إبتداءاً من الحرف الأول فإنه على سبيل المثال إذا كان الكودون هو UGU فإن الحرف الأول U يخبرنا بأن ننظر إلى الربع الأعلى من الجدول .
إن الحقيقة بأن الرمز الثانى G يخبرنا بصورة محددة المعنى المحتمل يتجه إلى الثلاثة بالجزء السفلى من الجدول .
إن الحرف الثالث U يخبرنا بأن الإجابة سيستين Cys نلاحظ أن بعض الأحماض الأمينية تمثل بأكثر من كودون واحد . ومن ثم فإن كل الكودونات UCU , UCC , UCA , UCG , AGU , AGC تمثل سيرين SERINE إن بعض الإتحادات تكون العلامات الدقيقة والمميزة . على سبيل المثال GUG تعنى (أبدأ سلسلة جديدة مع نهاية – N– فالين) وأن UGA تعنى (قف هذه هى نهاية كربوكسيل)

<u>الريبوسومات أجهزة تخليق البروتين تتكوّن من تحت وحدات كبيرة وصغيرة :</u>

إن ميكانيكية تخليق البروتين تلك العملية المعقدة تحدث على الريبوسومات حيث يمكن إعتبارها أجهزة تخليق البروتين والتى تشابه الميتوكوندريا والتى تعتبر أجهزة للفوسفرة المؤكسده . إن الريبوسوم متخصص بدرجة عالية وله تركيب معقد – قطره تقريباً 200. أن أفضل الريبوسومات المميزة هى تلك الخاصة بـ E . coli . إن ريبوسوم E . coli له كتلة kdal 2. 500 ومعامل ترسيب لـ S 70 إنه يمكن أن يتفكك إلى تحت وحدة كبيرة (S 50) وتحت وحدة صغيرة (S 30) . إن هذه تحت الوحدات يمكن أن تتشطر أكثر إلى مكوناتها من البروتينات RNAs . إن تحت الوحدة 30 S يحتوى إحدى وعشرون بروتيناً وجزئ ١٦ S RNA إن تحت الوحة 50 S تحتوى على حوالى أربعة وثلاثون بروتيناً وجزيئات RNA من نوع 23 S ونوع 5 S . حوالى ثلثى كتلة ريبوسوم E . coli هى RNAs بينما الثلث الآخر هو بروتين .
إن الريبوسومات فى سيتوبلازم حقيقات النواة تكون إلى حد ما أكبر من تلك التى بالبكتريا . إن ريبوسوم حقيقيات النواة الغير منقوص له معامل ترسيب لـ 80S مثل ريبوسوم البكتريا فإنه ينقسم إلى تحت وحدة كبيرة (60S) وتحت وحدة صغيرة (40.S) . إن تحت الوحدة الصغيرة تحتوى على جزئ 18 S RNA مفرد بينما تحت الوحدة الكبيرة تحتوى ثلاث جزئيات (28 S & 7 S & 5 S) .
إن الريبوسومات فى الميتوكوندريا والبلاستيدات الخضراء تكون مختلفة عن تلك بسيتوبلازم حقيقات النواة . إنها أكثر شبها بجسيمات 70 S من 80 S فى الحقيقة إن هناك العديد من التشابهات بين تخليق البروتين فى الميتوكوندريا والبلاستيدات الخضراء والبكتريا .

الريبوسومات يمكن إعادة بنائها من مكونات من البروتين وجزيئات RNA .

إن تحت الوحدة الريبوسومية 30 S يمكن إعادة تكوينها من مخلوط 16 S RNA الإحدى والعشرون مكون من البروتينات . إن التشابه التلقائي لهذه المكونات لتكوين تحت وحدة 30 S وظيفية كاملة قد تم أولاً بواسطة نوميورا (١٩٦٨) إن تحت الوحدة 50 S أعيد تكوينها عدة سنين مضت . إن المعنى لهذه التجارب هو تضاعف الإزدواج . أولاً هو نوضيح أن كل المعلومات المطلوبة للتجمع الصحيح لهذا الجهاز محتوية فى تركيب مكوناتها .

إن هناك عوامل غير ريبوسومية ليست مطلوبة . وهكذا فإن تكوين الريبوسوم خارج الجسم هى عملية تجمع ذاتى . ثانياً : إعادة التكوين يمكن أن يستخدم لتأكيد هل المكون المميز يكون أساس لتجمع الريبوسوم أو لوظيفته النوعية على سبيل المثال إن المكون المسئول عن الحساسية للمضاد الحيوى ستربتومايسين قد عرف بهذه الطريقة .

إن الإستنتاجات التالية قد ظهرت من دراسات إعادة تكوين الوحدة 30 S .

١-إن 16 S RNA يكون أساس لتجمعة ووظيفته . إن المتطلب يكون محدد تماما لأن 16 S RNAمنن الخميرة لا يمكن أن يستدل ب 16 S RNAمن E .coli إن دور جزيئات RNA الريبوسوميةهى محل تساؤل .

٢-إعادة التكوين يتم مع حذف بروتين واحد عند وقت محدد لنرى أى حسيم 30 S يكون مصاب وغير منقوص ويمكن أن يتكون من البروتينات العشرون الأخرى بالإضافة إلى 16 S RNA

إن هناك على الأقل ست بروتينات وجدت لتكون أساسية لتجمع حسيم 30.S

٣- إن معظم البروتينات الواحدة والعشرون تكون مطلوبة بالإضافة إلى 16 S لإعادة تجميع جسيم 30 Sالوظيفى الفعال وهكذا تحت الوحدة 30 S عبارة عن كيان وظيفى متعاون .

البروتينات تخلق فى إتجاه الأمينو إلى الكربوسيل .

أحد الأسئلة الأولى التى سألت عن ميكانيكية تخليق البروتين كانت لماذا البروتينات تخلق فى إتجاه الأمينو إلى الكربوكسيل أو الإتجاه العكسى . فى الحقيقة فإنه هناك تدرج فى زيادة النشاط الإشعاعى من الأمينو إلى الكربوكسيل بكل سلسلة .

إن نهاية الكربوكسيل كانت معلمة بصورة واضحة حيث أمكن تخليقها أخيراً . إتجاه نمو السلسلة من الأمينو إلى نهاية الكربوكسيل RNA الرسول يترجم فى إتجاه `5 ——→ `3

إن إتجاه قراءة mRNAتم تعيينه بإستخدام بولى نيكلوتيد مخلق كقالب فى الجهاز التخليقى للبروتين الخلوى .

$$A-A-A-A-(A-A-A)_n-A-A-C$$

إن AAA يشفر لليسين بينما AAC يشفر للأسFاراجين . البولى ببتيد الناتج

$$H_3N^+-Lys-(Lys)_n-Asn-COO$$

لأن الإسبارجين هو طرف نهاية الكربوكسيل . فإن الكودون AAC هو الأخير الذى تتم قرائته ومن ثم فإن إتجاه الترجمة `5 ——→ `3 يستدعى أن تتذكر أن mRNA يكون أيضاً مخلق فى إتجاه `5 ——→ `3 إن هذا يعنى أن mRNA يمكن أن يترجم بعد أن يتم

تخليقه فى الحقيقة فى E. coli فإن النهاية `5 من mRNA تتحد مع الريبسومات بسرعة شديدة بعد أن يكون قد خلق وهكذا فإن الترجمة تزدوج تقريباً مع النسخ .

الريبوسومات العديدة تترجم تلقائياً جزئ RNA الرسول

إن العديد من الريبوسومات يمكن أن تترجم تلقائياً جزئ mRNA . إن هذا يزيد من كفاءة إستخدام mRNA . إن مجموعة الريبوسومات المرتبطة بجزئ mRNA تسمى البولى ريبوسوم أو البوليسوم . إن الريبوسومات فى هذه الوحدة تشتغل بطريقة مستقلة حيث أن كل منها يخلق سلسلة بولى ببتيد كاملة. إن الكثافة القصوى للريبوسومات على mRNA تكون حوالى ريبوسوم واحد لكل ٨٠ نيكلوتيد . إن البولى ريبوسومات المخلقة للهيموجلوبين والتى تحتوى حوالى ١٤٥ من الأحماض الأمينية لكل سلسلة أو ٥٠٠ نيكلوتيد لكل mRNA
بالتحديد تتكون من خمس ريبوسومات الريبوسومات الأقرب من طرف `5 من رسول له الأقصر سلاسل بوبى ببتيد بينما تلك الأقرب من نهاية `3 لها غالباً سلاسل منتهية . الريبوسومات تتفكك إلى تحت وحدات 50 S & 30 S بعد إزالة ناتج البولى ببتيد .
تخليق البروتين فى البكتيريا يبدأ بواسطة فورميل ميثيونين RNA الناقل .
كيف يبدأ تخليق البروتين ؟ إن الإحتمال البسيط الأولى هو أن Mrna الداخل تتم ترجمتة بدون إشارة بدء خاصة رغم ذلك فإن حقيقة التجارب هى أن الترجمة لا تبدأ فى الحال عند النهاية `5 من Mrna . إن الكودون الأول المترجم يكون تقريباً على بعد أكثر من ٢٥ نيكلوتيد من النهاية `5 علاوة على ذلك فإن العديد من جزيئات Mrna فى بدائيات النواةهى بولى سيسترونات تشفر لإثنين أو أكثرمن سلاسل البولى ببتيدات . على سبيل المثال جزئ Mrna المفرد طوله حوالى ٧٠٠٠ نيكلوتيد ومتخصص لخمس إنزيمات فى المسار الحيوى التخليقى للتربتوفان فى E.coli . إن كل من هذه الخمس بروتينات لها إشارات البدء والإيقاف على mRNA . فى الحقيقة فإن كل جزيئات mRNA البكتيرية المعروفة تحتوى إشارات تعرف البداية والنهاية لكل سلسلة بولى ببتيد تم شفرها .
تقريباً نصف أطراف نهاية الأمينو بالبروتينات فى E.coli تكون ميثيونين methionine لعل هذا الحامض الأمينى هو غير شائع عند مواضع أخرى من سلسلة البولى ببتيد . علاوة على ذلك فإن نهاية الأمينو للبروتينات الوليدة تكون عادة معدلة وتفترض أن مشتق الميثيونين يشارك فى عملية البداية . فى الحقيقة أن تخليق البروتين فى البكتريا يبدأ مع الفورميل ميثيونين (f Met) . إن هناك tRNA خاص يحمل الفورميل ميثيونين إلى الريبوسوم لتبدأ عملية تخليق البروتين إن tRNA البادئ (tRNA) يختلف عن الأخر الذى يدرج فى مواضع داخلية (tRNAm) . إن الرمز السفلى f يشير إلى أن الميثيونين المتصل ب tRNA البادئ يمكن أن يحدث له فورميله Formylated بينما لا يمكن أن يحدث له فورميله عندما يكون متصل ب tRNAm .
الميثيونين يتصل بهذين النوعين من tRNAs بواسطة نفس الأمينواسيل tRNA سينستيز . إن الإنزيم المتخصص بعد ذلك يعمل فورميلة لمجموعة الأمينو بالميثيونين التى تتصل ب $tRNA_f$. إن مانح الفورميل الفعال فى هذا التفاعل هو N^{10} formyl tetrahydrofolate أنه ذات دلالة أن الميثيونين الحر والميثيونيل tRNAm ليست مكونات أساسية لهذا transformylase الترانسفورميلاز .

اشارة البدء هى AUG (أو GUG) المسبق بواسطة قواعد مختلفة والذى يمكن أن يزدوج مع 16S rRNA

ماذا تكون الأساسيات التركيبية للتمييز بين كودونات AUG ؟
إن الخطوة الأولى نحو الإجابة على هذا السؤال هى فصل مناطق البدء من عدد من mRNAs . لقد تم هذا بواسطة معقدات mRNA – ribosome الهاضمة (تكونت تحت ظروف عند مرحلة بداية السلسلة ولكن ليست عند الإستطالة) مع ريبونيكلوييز البنكرياس . فى كل حالة فإن تسلسل مكون من ثلاثة نيكلوتيدات تتم حمايته من الهضم . كما هو متوقع كل من مناطق البداية هذه تظهر كودونات AUG أو GUG .
بالإضافة إلى ذلك فإن كل منطقة بدء تحتوى تسلسل بيورين غنى يجمع فى المركز حوالى عشر نيكلوتيدات على جهة `5 من الكودون البادئ . إن دور المنطقة الغنية بالبيورين تصبح دليل عندما يتم تأكيد التسلسل 16S RNA .
إن الطرف `3 من هذا RNA الريبوسومى يحتوى على تسلسل من قواعد عديدة تكون مكملة للمنطقة الغنية بالبيورين فى مواضع البدء من mRNA . فى الحقيقة فإن معقد طرف `3 من 16S RNA ومنطقة البادئ للـ Mrna أمكن فصلها من الهضم الإنزيمى لمعقد البداية .
إن التسلسلات لأكثر من سبعين من مواضع البداية المعروفة قد وضحت أن عدد أزواج القاعدة بين 16S rRNA & mRNA تتراوح ما بين ثلاثة إلى تسعة أن الإحتمال الهام هو أن كفاءة البداية لتشكل هذا الإتحاد تكون بقوة . وهكذا فإن نوعان من التفاعلات تعين من أين يبدأ تخليق البروتين . وازدواج قواعد mRNA مع الطرف `3 من 16S rRNA ومعtRNA الفورميل ميثيونين البادئ .

تكوين معقد البداية 70 S يصنع الفورميل ميثيونين tRNA على الموضع P .

يبدأ تخليق البروتين مع مصاحبة mRNA . إن تحت الوحدة الريبوسومية 30 S والفورميل ميثيونين tRNAf تكون مقعد البداية 30 S .
إن تكوين هذا المقعد يتطلب GTP وثلاث عوامل بروتين تسمى IF – 1 , IF – 2 and IF – 3 .
أحد عوامل البداية هذه هو IF – 3 الذى يتوسط ربط mRNA على معقد تحت الوحدة 30 S وكذلك IF-3أيضاً يمنع تحت وحدات 50S & 30S من أن يأتوا معاً ليكونا طرف ميت من مقعد 70S خال (مجرد) من mRNA .
إن IF-1 , IF-2 تدعم ربط tRNA البادئ مع مقعد تحت الوحدة mRNA – 30 S .
إن تحت الوحدة الريبوسوميةS 50 بعد ذلك تتصل مع معقد البداية 30 S ليكونا معقد البداية 70 S إن GTP المربوط يتحلل فى هذه الخطوة . إن معقد البداية 70 S يكون مستعد للإستطالة فى تخليق البروتين . إن جزئ Fmet – tRNAf يمثل الموضع p (الببتيديل) على الريبوسوم بينما الموضع الآخر لجزئ tRNA على الريبوسوم . إن الموضع A (أمينواسيل) يكون فارغ . إن وجود مواضع P&A المميزة يستدل عليها من دراسات البيورمايسين المضاد الحيوى إن النقطة الهامة الآن هى F-Met-tRNAf يوضع بحيث أن أزواج مضاد الكودون الخاص بها مع الكودون البادئ أو AUG (أو GUG) على mRNA . وهكذا فإن إطار القراءة يعرف بواسطة إتحادات معينة للريبوسوم F-Met-tRNAf مع mRNA على وجه الخصوص يمكن القول بأن المنطقة الغنية بالبيورين على جهة `5 من أزواج قاعدة الكودون البادئ مع طرف `3 من16S RNA هى تحت الوحدة 30,S إن تحديد خط المسار للموضع المحتمل بـ tRNA يتطلب تساؤل هام ومثير هو كيف إن البولى U والبولى ببتيدات

تخليق البروتين يتحدد بواسطة عوامل الإزالة :

إن الأمينواسيل tRNA لايرتبط عادة بالموضع A بالريبوسوم إذا كان الكودون هو UGA & UAA أو UAG . إن الخلايا العادية لا تحتوى على tRNAs بها مضادات كودون مكمله لإشارات الإيقاف فإن إشارات الإيقاف هذه يتم التعرف عليها بواسطة عوامل الإزالة والتى هى بروتينات . أحد عوامل الإزالة هذه هو RF1 والذى يتعرف على UAA أو UAG إن عامل إزالة آخر هو RF2 يتعرف على UAA أو UGA . وهكذا فإن البروتينات يمكن أن تتعرف على تسلسلات نيكلوتيد ثلاثية ذات خصوصية عالية .

إن ربط عامل إزالة بكودون الإنهاء فى الموضع A يزيد من فعالية الببتيديل ترانسفيريز حتى أنه يحلل الرابطة بين البولى ببتيد و tRNA فى الموضع P . إن خصوصية الببتيديل ترانسفيريز تتغير بواسطة عامل إزالة حتى أن الماء بجانب مجموعة الأمينو يكونا القابل لجزئ الببتيديل النشط .

إن سلسلة البولى ببتيد بعد ذلك تترك الريبوسوم كما أن الريبوسوم 70S بعد ذلك يتفكك إلى تحت وحدات 50S & 30S لتبدأ المشاركة فى تخليق جزئ بروتين آخر .

بروتينات عديدة تكون معدلة وتتبع الترجمة :

العديد من البولى ببتيدات المتكونة بواسطة ترجمة mRNA لا تكون النواتج النهائية . البروتينات يمكن بالتالى أن تعدل بعدة طرق مختلفة .

١-إن مجموعة الفورميل عند نهاية الأمينو بالبروتينات البكتيرية تتحلل بواسطة الديفورميلاز . نلاحظ أن واحد أو أكثر من أطراف نهاية الأمينو يمكن إزالتها بواسطة الأمينو ببتيدازات amino peptidases فى كل من بدائيات النواة وحقيقيات النواة فإن الميثيونين الطرفى يتحلل أحياناً بينما بقية سلسلة البولى ببتيد تخلق .

٢-روابط ثنائى الكبريتيد يمكن أن تتكون بأكسدة طرفى سيستين Cysteine.

٣-أن سلسلات جانبية محدده بالأحماض الأمينية يمكن أن تكون معدلة . على سبيل المثال بعض أطراف البرولين Proline الليسين Lysine فى الكولاجين يحدث لها هيدروكسلة . إن الجليكوبروتين يتكون عن طريق إتصال سكريات مع التسلسلات الجانبية من الإسبراجين والسيرين والثيريونين . إن بعض البروتينات تكون مفوسفرة . إن مجموعات الصدارة Prothetic مثل Lipoate تتصل تساهمياً مع بعض الإنزيمات .

٤-إن سلسلات البولى ببتيد يمكن أن تتكسر بطريقة محددة كما فى تحويل البروكولاجين Procollagen إلى كولاجين Collagen والبروانسولين إلى أنسولين Insulin.

إن ترجمة mRNA من فيروس شلل الأطفال Polio ينتج سلسلة بولى ببتيد طويلة جداً تتحلل لتكون بروتينات مختلفة

أن الناتج يكون ببتيد متصل تساهمياً بطرف البيورمايسين على نهاية الكوربوكسيلية . أن الببتيديل بيوروميسين بعد ذلك يتفكك من الريبوسوم . أن بيوروميسين يستخدم ليؤكد الحالة الوظيفية للريبوسومات . فى الحقيقة فإن مبدأ مواضع P & A تنتج من إستخدام بيوروميسين ليؤكد وضع الببتيديل tRNA عندما يكون الببتيدل tRNA فى الموضع A (قبل عملية تغير الموضع) لا يمكن أن يتفاعل مع بيوروميسين .

<u>بعض الببتيدات القصيرة لا تخلق بواسطة الريبوسومات :</u>

تتحول الآن إلى ميكانيكات مختلفة لتكوين رابطة الببتيد في الأنظمة البيولوجية كمثال دعنـــا نعتبر التخليق الحيوى للجراميسيدينات gramicidins السيكلوببتيد المضاد الحيوى المصنع من إثنان من الببتيدات الخماسية المتطابقة تتصل رأس – ذيل هذا المضاد الحيوى ينتج بواســطة بعـض ســلالات Bacillus brevis والبوغ spore المكون البكتيرى .

أن التخليق الحيوى للجراميسيدين S لا يعتمد على وجود الريبوسومات أو mRNA . أن المطلوب هـــو جهاز تخليق أكثر تبسيطاً يكون فقط من إنزيمات EII & EI بينما الأحماض الأمينية الأربعة الأخـــرى من وحدة الببتيد الخماسية تنشط (تزداد فاعليتها) بواسطة (180kdal) كلا الإنزيمين يشاركا أيضـــاً في تكوين رابطة الببتيد .

في هذا النظام فإن الأحماض الأمينية تنشط بواسطة تكوين إنزيم – مرتبط ثيواســـترات .، أن الحامض الأميني الفعال يكون متصل بمجموعة سلفهيدريل فـــى EII & EI وأيضـــا مـــع مجموعـــة الهيدروكسيل الطرفية `3 لل tRNA .

$$\text{Amino Acid} + \text{ATP} \longrightarrow \text{aminoacyl} - \text{AMP} + \text{PPL}$$

$$\text{Aminoacyl} - \text{AMP} + \text{E-SH} \longrightarrow \text{E-S-}\underset{\underset{\text{O}}{\|}}{\text{C}}\text{-N}\overset{+}{\text{H}}_3 + \text{AMP}$$

<u>إن الستربتومايسين يمنع البداية ويسبب خطأ في القراءة للحامض النووى الرسول .</u>

إننا نعتبر المضادات الحيوية أدوات مفيدة جدا في الكيمياء الحيوية لأن العديد منها متخصص بدرجـــة كافية من ناحية التأثير والفاعلية . على سبيل المثال . الريفامبيسين rifampicen هو مانع فعال لبـــدء تخليق RNA . العديد من أنواع المضادات الحيوية في تخليق البروتين معروفة وقد تم تعيين ميكانيكية عمل وتأثير بعضها . الستربتومايسين streptomycin هو سكاريد ثلاثى قلوى بدرجة عالية يتداخـــل مع ربط الفورميل ميثونيل tRNA على الريبوسومات وهكذا تمنع البداية الصحيحة لتخليق البروتين

obeikandi.com

مواقع المضادات الحيوية لتخليق البروتين .

المضاد الحيوى	التأثيـــــــــــر
ستربتومايسين (Streptomycin)	يمنع البداية ويسبب خطأ فى قراءة mRNA (أوليات النواة)
تتراسيلكين (Tetracycline)	يربط على تحت الوحدة 50S ويمنع ربط أمينواسيل tRNAs (أوليات النواة)
كلوامفينيكول (Chloramphenicol)	يمنع فاعلية البيبتيديل ترانفيريز لتحت الوحدة الريبوسومية 50S (أوليات النواة)
سيكلوهكيسيميد (Cycloheximide)	يمنع فاعلية البيبتيديل ترانسفيريز لتحت الوحدة الريبوسومية (أوليات النواة)
أريثرومايسين (Erythromycin)	يربط مع تحت الوحدة 50S ويمنع تغيير الموضع (أوليات النواة)
بيورومايسين (Puromycin)	يسبب إنهاء سابق للأوان للسلسلة بالعمل كنظير للأمينواسيل tRNA (أوليات النواة وحقيقيات النواة)

الستربتومايسين يؤدى أيضاً إلى خطأ فى قراءة mRNA إذا كان البولى U (poly U) هو القالب فـإن (UUU) أيسوليوسين Isoleucine يكـون مدمـج بالإضافـة إلـى (UUU) فينيـل الانيـن Phenyl alanine. إن موضع عمل وتأثير الستربتومايسن فى الريبوسوم قد تم تعيينه بإعادة تكوين بناء المكونات الريبوسومية من ستربتومايسن الحساس وستربتومايسين المقاوم للبكتيريا . إن هذه السـلالات من البكتيريا مرتبطة بالطفرة فى الجين المفرد .

كيف أن ريبوسوماتها تختلف ؟ لأن الريبوسومات يمكن أن تتفكك وتتجمع خارج الجسم فإنـه من الواضح تعيين أى من المحدد لحساسية الستربتومايسين القائم تحت وحدة ريبوسومية 50S أو 30S الريبوسومات المهجنة تتكون من تحت وحدات 50S من البكتيريا المقاومة وتحت وحـدات 30S مـن البكتيريا الحساسة والتى وجدت لتكون حساسة بينما الريبوسومات التى تحضر من الإرتباط العكسـى تكون مقاومة . هذه التجربة بينت أن المحدد لحساسية الستربتومايسين يكون موضع عند تحت الوحـدة 30S بجانب جزئ 16S RNA الخاص به والمخصص لحساسـية الستربتومايسـين . أخـيراً فـإن مجموعة من التجارب المكثفة أظهرت أن البروتين المفرد فى تحت الوحدة 30Sوالمسـمى S12 هـو المحدد لحساسية ستربتومايسين • إن البيورومايسين يسبب إنهاء سابق للأوان للسلسـلة لأنـة يقلـد الأمينواسيل RNA الناقل الخاص به .

إن المضاد الحيوى بيورومايسين يمنع تخليق البروتين بإزالة سلاسل البولى ببتيد الوليـدة قبـل إتمـام تخليقها . إن بورومايسين هو مشابة لجزئ الأمينواسيل أدينوسين الطرفى للأمينواسيل tRNA أنه يربط على الموضع A على الريبوسوم ويمنع دخول الأمينواسيل tRNAعلاوة على ذلك فإن بيورومايسـين يحتوى على مجموعة ألفا أمينو . مجموعة الأمينوا هذه تشبه تلك على الأمينواسـيل tRNA وتكـوّن رابطة ببتيد مع مجموعة الكربوكسيل بسلسلة الببتيد المتنامية فى تفـاعل يحفـز بواسـطة البيتيديـل ترانسفيريز .

obeikandi.com

إن L-leucine , L-ornithine , L-valine , L-proline يكون روابـــط ثيواســـتر مـــع ســـلفهيدريلات Sulfhydryls معينة ب EI عندما تحض incubated في وجود ATP بالمثل D- فينيل الانيـــــن D phenylanine يكون رابطة ثيواستر مع EII في وجود ATP . إن تخليق الببتيد في هذا النظـــام يبـــدأ بإتحاد EII & EI أن طرف D- فينيل الانين على EII ينتقل إلى مجموعة الأمينو Iminoبالطرف L- برولين على EI ليكون ثنائي ببتيد .

$$\text{EII-S-}\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{-phe-NH}_2\text{+EI-S-}\overset{\text{O}}{\overset{\|}{\text{C}}}\text{-pro-NH}_2$$

$$\text{EII-SH+EI-S-}\underset{\text{O}}{\underset{\|}{\text{C}}}\text{-pro-phe-NH}_2$$

<u>ثنائي الببتيد الفعال Activated dipeptide</u>

إن التفاعلات التالية فقط EI أن مجموعة الكربونيل النشطة لطرف prolyl برولیل في ثنـــائي الببتيد تتفاعل مع مجموعة الأمينو لطرف الفالين على نفس الإنزيم لينتج ببتيد ثلاثي .

هذه العملية تحدث مرة أخرى مع أورنيثين وبعد ذلك مع ليوسين لتعطى إنزيم مرتبط بالببتيد الخماســـي أن الببتيد المتنامي ينتقل إلى سلفهيدريل sulfhydryl مختلف كل مرة تتكون فيها رابطة ببتيد .

في النهاية فإن الببتيدات الخماسية الفعالة المتصلة بجزيئين EI مختلفين تتفاعل مع كـــل منـــها لتكـــون الجراميسيدنيات الحلقية Cyclic gramicidins

إن هناك ظاهرتان لمسار التخليق الحيوي هما :

١-أن تسلسل الحامض الأميني للجراميسيدين S يتعين بواســـطة الترتيبـــات الفضائيـــة وخصوصيـــة الإنزيمات في EII & EI . أن هناك على الأقل تحت وحدة بروتين لكل رابطة ببتيد متكون ومن ثـــم هذا السلوك للتخليق هو غير إقتصادي مقارنة مع الميكانيكية الريبوسومية وبالتالي فإن ببتيد يحتـــوي على أطراف أكثر من خمسة عشر لا يخلق بهذه الميكانيكية .

٢- إن تخليق الجراميسيدين S يشبه تخليق الحامض الدهني لأن الوسائط الفعالة في كل العمليات هـــي ثيواسترات . علاوة على ذلك فإن EI يحتوي على طرف فوسفو بانتيثين متصل تساهميا . يحتمـــل أن هذا الثيول يحمل سلسلة الببتيد المتنامية من موضع واحد إلى آخر في EI. فرتز ليبمان Fritz lipmann قد إقترح إن تخليق مضاد حيوي من البولي ببتيد يمكن أن يبقى بميكانيكية بدائيـــة لتخليق البروتين قد إستخدمت مبكرا في النشوء .

إن تخليق البروتين الريبوسومي يمكن أن يتطور وينبعث من تخليق الحامض الدهني . من خـــلال مـــا سبق يمكن القول بأن تخليق البروتين (عملية الترجمة) تتطلب تأثير متبادل متناسق لأكثر من مائة من الجزيئات الكبيرة . والتي تشتمل علىtRNAs & mRNA إنزيمات فعالة وعوامل بروتين ويقود تنشـــيط الأحماض الأمينية بواسطة أمينواسيل tRNA سينتيز (أنزيمات فعالة) والتـــي تربـــط مجموعـــة الكربوكسيل بالحامض الأميني مع مجموعة الهيدروكسيل `2 أو `3 بوحدة الأدينوسين عند الطـــرف `3 .tRNA

obeikandl.com

الأخرى المخلقة والتى بدون إشارات تترجم فى دراسات تؤدى إلى تأكيد الشفرة الوراثية . إن الإجابة هى أن بداية غير محددة لحسن الخط تحدث لأن تركيز Mg^{2+} فى مخلوط التفاعل كان أعلى منه فى الجسم .

<u>عامل الإستطالة Tu يسلم أمينواسيل tRNAs إلى الموضع A من الريبوسوم .</u>

إن دورة الإستطالة فى تخليق البروتين تتكون من ثلاث مراحل .

(١)ربط أمينواسيل tRNA (التعرف على الكودون)

(٢) تكوين رابطة ببتيد

(٣) تغير الموضع (الإنتقال)

إن الدورة تبدأ بإدخال ودرج أمينواسيل – tRNA إلى الموضع A الفارغ على الريبوسوم . إن الأنواع الخاصة المدرجة تعتمد على كودون mRNA والذى يوضع على جهة A . إن الأمينواسيل – tRNA المكمل يسلم إلى الموضع A بواسطة عامل زيادة الطول (الإستطالة) للبروتين Ef- Tu إن GTP المربوط على Ef-Tu يتحلل إلى أمينواسيل – tRNA والذى يوضع بدقة على الريبوسوم . إن GDP يظل مقترن بشدة مع وحدة Ef-Tu حتى يزاح بواسطة E_f - T_s عامل إستطالة آخر . إن المعقد الناتج من Ts &Tu بعد ذلك ينشطر بواسطة ربط GTP ليعطى معقد Tu-GTP والذى يكون مستعد لدورة أخرى من تخليق البروتين إن دورة الإقتران والإزالة للبروتينات تزداد سرعتها بواسطة تحلل GTP .

إنه من تامهم أن نسجل أن Ef-Tu حتى يزاح بواسطة E_f-Ts لا يتحد مع F Met – tRNAf ومن ثم فإن هذا tRNA البادئ يسلم إلى الموضع A على العكس فإن Met – tRNAm مثل كل الأمينواسيل– tRNAs الأخرى يرتبط على Ef-Tu إن هذه النتائج تحسب من الحقيقة بأن كودونات AUG الداخلية لا يتم قرائتها بواسطة tRNA البادئ .

تكوين رابطة ببتيد يتبع بواسطة تغيير الموضع

أننا الآن لدينا معقد به أمينواسيل – tRNA يحتل الموضع A. F Met – tRNA يحتل الموضع P . إن المرحلة ترتب وتثبت بتكوين رابطة ببتيد .

إن التفاعل يحفز بواسطة الببتيديل ترانسفيريز . إن الإنزيم هو جزء متكامل من تحت الوحدة 50 S إن وحدة الفورميل ميثيونين الفعالة لل F Met – tRNAf (فى الموضع P تنتقل إلى مجموعة أمينو بالأمينواسيل – tRNA(فى الموضع A) لتكوين ثنائى الببتيديل tRNA (dipeptidyl – tRNA) إن ال tRNA الغير مشارك يحتل الموضع P بينما ثنائى الببتيديل – tRNA يحتل الموضع A . ثم يتبع ذلك تكوين رابطة ببتيد . إن الحالة التالية من دورة الإستطالة هى إنتقال الموضع . ثلاث حركات تحدث . إن tRNA الغير مشارك يترك الموضع P . . mRNA يتحرك مسافة ثلاث نيكلوتيدات . أن النتيجة هى أن الكودون التالى يوجه ويتم قراءته بواسطة الأمينواسيل – tRNA القادم . إن إنتقال الموضع يتطلب عامل إستطالة ثالث E_F-G. يسمى المغير للموضع Translocase . إن GTP المربوط على EF-G يتحل أثناء إنتقال الموضع .

إن تحلل GTP يسهل إزالة EF-G من الريبوسوم ويمكن أن تتم حفزياً ويعتبر هذا مثال آخر للحركة الموجهة التى تتأثر بتحلل نيكلوسيدات ثلاثى الفوسفات بعد عملية إنتقال الموضع فإن الموضع A يكون فارغ ومستعد لأن يرتبط بأمينواسيل tRNA ليبدأ دورة أخرى من الإستطالة .

إن هناك على الأقل إنزيم فعال محدد لكل حامض أميني . إن tRNAs بنوعيات مختلفة لـــها تصميـم تركيبي عام ، إنها سلاسل RNA مفردة لحوالى ٨٦ نيكلوتيد تحتوى بعض المشتقات المعدلة (مثـــل المثيلة) للقواعد العادية . إن تسلسلات القواعد لكل tRNA المعروفة يمكن أن يوضح فى شكل ورقة برسيم والتى نصف النيكلوتيدات بها هى أزواج قاعدة . إن دراسات أشعة أكس قد بينت أن tRNA لـــه شكل L . إن الموضع المتصل به الحامض الأمينى عند النهاية CCA - `3 تكون فى طرف واحد من L بينما مضاد الكودون .يكون 80A° بعيد عن الطرف الآخر . إن RNAالرسول يتعرف علـــى مضـــاد الكودون من tRNA بجانب الحامض الأمينى المتصل . إن كودون على mRNA يكون أزواج قـــاعدة مع مضاد الكودون على tRNA . إن بعض tRNAs تتعرف على أكثر من كودون لأن تزاوج القـــاعدة الثالثة من الكودون تكون أقل تميزاً من الإثنين الآخرين(إفتراض التمايل)

إن تخليق البروتين يحدث على الريبوسومات والتىتتكون من تحت وحدات كبيرة وصغيرة حوالـــى الثلثى RNA والثلث بروتين بـــالوزن (عنـــد المقارنـــة بـــالوزن) فـــى E coli فـــإن ريبوســـوم (2,55 kdal 70S) قد عمل من تحت وحدات 30S & 50S . إن هناك ثلاث حالات لتخليق البروتين . البداية والإستطالة – النهايـــة . إن RNA الرســـول فورميـــل ميثيونيـــل – tRNAf وتحـــت الوحـــدة الريبوسومية 30S يأتوا معاً ليكونا معقد بداية 30S إن إشارة البداية على mRNA هـــى AUG(أو) GUG مسبقه بواسطة تسلسل غنى بالبيورينات والذى يستطيع أن يكون أزواج قاعدة مـــع 16 S rRNA

إن تحت الوحدة الريبوسومية 50S بعد ذلك تتصل بهذا المعقد لتكون معقد البدايـــة 70S والـــذى يكون مستعد للحالة التالية . إن دورة الإستطالة تتكون من ربط أمينواسيل tRNA (تعرف الكـــودون) لتكوين رابطة ببتيد وتغيير الموضع . إن إتجاه نمو السلسلة يكون من الأمينو إلى نهاية الكربوكســـيل . إن تخليق البروتين يتحدد بواسطة عوامل الإزالة والتى تتعرف على كودونات الإنهاء .

UAG & UGA , UAA

وتؤدى إلى تحلل الرابطة بين البولى ببتيد و tRNA . إن GTP يتحلل عند تكوين معقـــد البدايـــة 70S فى ربط الأمينواسيل – tRNA بالريبوسوم وفى خطوة إنتقال الموضع . إن خطوات مختلفة فـــى تخليق البروتين تمنع نوعيا بواسطة السموم والمضادات الحيوية . إن المضادات الحيوية من الببتيـــدات والبولى ببتيدات القصيرة تخلق بواسطة المسار الغير ريبوسومى والذى يشابه تخليق الحامض الدهنى . إن فاعلية العديد من البروتينات تنظم بواسطة العديد من الميكانيـــات مثـــل تنشـــيط تحلـــل البـــروتين proteolytic ولتحاد الألوستيرى allosteric والتعديل التساهمى . إن عملية التحكم فى معـــدل تخليـــق البروتين والذى يعتبر أيضا حرج Critical عند تعيين نموذج العمليات الخلوية فى البكتريا فإن فاعليـــة الجين تنظم مبدئياً على مستوى الإستنساخ بجانب الترجمة سوف نركز الإنتباه على أوبرونات اللاكتوز وتربتوفان الـ E . coli وعلى المظاهر المنظمة للبكتريوفاج lambda لأن الكثير معروف بنـــاء علـــى الأسس الجزيئية للتحكم فى هذه الأنظمة .علاوة على ذلك فإن دراسات مكثفة لهذه الأنظمة أظـــهرت بعض المبادئ العامة لتنظيم الجين فى أوليات النواة والفيروسات . إن تعبير الجين فى حقيقيات النـــواة يتم التحكم فيه بعدة طرق مختلفة .

إن جزئ mRNA الذى يعطى شفرة لعدد أكثر من بروتين يعرف بأنه إستنساخ بولى سيســـترونى أو بولى جينى .

إن AMP الحلقى ينشط (يحفز) بداية الإستنساخ للعديد من الأوبرونات المتأثرة .
إن AMP ينشط الإستنساخ بواسطة ربط مواضع المحفز promoter المحددة .
إن تناسب جزيئات RNA بوليميريز والتى تسير بموضع وهن (ضعيف) تزيد كلما أصبح التربتوفان قليل الوجود .

إن أوبرون الفينيل الانين وأوبرون الهستيدين تشابه أوبرون تربتوفان يحتوى على مواضع نهاية منظمة تسبق الجين الأول للإنزيم . مرة أخرى فإن منطقة القائد Leader قبل موضع الإنتهاء تتم ترجمتها . إن تسلسل الحامض الأمينى للببتيد القائد أو المرشد من أوبرون الفينيل الانين يكون ملفت للنظر . إن سبعة من خمسة عشرة طرف عبارة عن فينيل الانين .

لأكثر تمييزاً فإن الببتيد القائد أو الدليل من أوبرون الهستيدين يحتوى على سبع أطراف من الهستيدين فى صف بوضوح هذه mRNA الدلائل المرشدة تكون مميزة الإدراك لمستوى الفينيل الانين والهستيدين . إذا كان tRNA المقابل المشارك نادر وقليل الوجود فإن ترجمة الدليل المرشد توقف .

إن الخلايا تنظم كميات البروتينات التى تخلق بالعديد من الطرق فى E. coli فإن تعبير الجين ينظم مبدئياً على مستوى الإستنساخ بجانب الترجمة .
إن العديد من الجينات تنظم إلى أوبرونات والتى تكون وحدات متناسقة التعبير الوراثى .
إن الأوبرون يتكون من مواضع متحكمة (تحت الإحكام) المشغل Operator والمحفز ومجموعة من الجينات التركيبية . خارج الأبرون فإن هناك جين منظم يعطى شفرة للبروتين الذى يمكن أن يتحد مع الموضع المشغل . إن مشغل الاكتوز له تسلسل قاعدة متماثل . على العموم فإن التماثل يلعب دور مركزى فى التعرف على مواضع محددة على DNA بواسطة البروتينات . إن أوبرون lac يحرض بواسطة بيتا جلاكتوسيدات مثل اللولاكتور allolactose و IPTG

إن ربط محرض على المانع (Lac repressor Iac) ينتج إزاحة لان المشغل . إن RNA بوليميريز يمكن بعد ذلك أن يتحرك من خلال مشغل لينسخ أوبرون Lac . إن أوبرون تربتوفان يتم منعه بواسطة التربتوفان والذى يرتبط مع مانع معين وهكذا يمكنه أن يتحد مع المشغل . إن التأثير هو فتح الإستنساخ للجينات والتىتعطى شفرة للتخليق الحيوى للتربتوفان .
إن العديد من أوبرونات التخليق الحيوى للأحماض الأمينية تشمل أوبرون Trp والذى يكون أيضاً متحكم بواسطة مواضع وهن . إن الإستنساخ يتحدد عند هذا الموضع إذا كان الحامض الأمينى الناتج وافر . إن التقليل أو التخفيف يكون متوسط بواسطة ترجمة mRNA المرشد أو الدليل . إن التحكم الواسع يكون قد بذل بواسطة AMP الحلقى والذى يرتبط مع بروتين معين (CAP) .

إن المعقد يتحد مع المواضع المحفزة لعدد مختلف من الأبرونات المحرضة وينشط بداية الإستنساخ . إن مستوى AMP الحلقى يكون عالى فقط إذا كان الجلوكوز نادر وهكذا فإن الجلوكوز يمنع بطريقة غير مباشرة تخليق العديد من إنزيمات الهدم .

<u>الترتيبات الفراغية للمركبات المعقدة لأحماض الأمينواسيل والببتيديل النووية الناقلة والأحماض النووية الرسول (mRNA – tRNAs)</u>

كما نوقش سابقاً فإن أول خطوة فى عملية زيادة طول سلسلة الببتيد هى ربط الحامض النووى الناقل على الموضع A بالريبوسوم المحتوى على كودون فارغ . إن الببتيديل tRNA يكون موضوع (موجود) فى هذه اللحظة على الموضع A . أن الموضع A بالريبوسوم الفارغ هو الذى يستقر أولاً

بينما الموضع A يمكن شغلة فقط بثبات بعد شغل الموضع P . إن حقائق غير راسخة معاكسة لنمـوذج موضعى الربط على الريبوسوم مازال سؤال مفتوح .

إن هناك افتراضين هما :

١-أن أى من الموضع A أو الموضع P الخاص بالأحماض النووية الناقلة tRNAs موضـــوع عــن قرب من نتوء مسطح بتحت الوحدة (الوحدة الفرعية) 30S (30S subunit) وإنتفاخ عن يسار ملتقـى السطحين L1 من تحت الوحدة 50S (L1 ridge) .

إن هذين الموضعين موجودان على الجهة الأخرى فى التجويف المتكون من حافة مقعرة جهة اليميــن من تحت الوحدة الوحدة 30S وقضيب على شكل زائدة ملحقة (جذع L7/L12) من تحت وحـدة 50S إن 70S ريبوسوم كما فى الشكل وإن الإقتراح الثالث له قاعدة أشمل . إن تحاليل أشعة أكس لجزيئـات الأحماض النووية الناقلة tRNA قد بينت أن حلقة مضاد الكودون لها قطر 20 واكبر مرتيــن مــن كودون الحامض النووى الرسول 10 ومن ثم فإن هذا الإثبات دليل تناقض ظاهرى للجــدل الــذى يستثنى الإتجاه الموازى لجزيئى tRNA المرتبطان مع النيكلوتيد السداسى للحامض النــووى الرســول mRNA

إن جزيئات tRNAs فى شكل L (كما إتضح بتحليل أشعة أكس)

يمكن أن توضع بطريقة ما بحيث تكون المستويات المحتوية على فروع الجزئ زاوية فيما بينها بينمــا قمم كلا الفرعين على سبيل المثال نهايات مضاد الكودون والقابل تصل إلى تقارب مباشر . فى هــذا النموذج فإن الموضع P للحامض النووى الناقل tRNA يتزحزح إلى أسفل بالنسبة للموضــع A علــى طول الخط الذى يصل نهايات مضاد الكودون والقابل . إن الحامض النووى الرسول mRNA يجــب أن ينفصل (ينقطع) بعد أول كودون ويتطلب ذلك من وجهة النظر الهندســية وجـود إلتــواء بيـن الكودونات بكلمات أخرى فإن كل من المركبان المعقدان من الكودون ومضاد الكــودون لا يمكــن أن يكونا متحدى المحور . إن الدوران يتم حول الرابطة النيكلوتيدية الداخلية الواصلة بين الكودونات فــى المدى ما بين 40^0 إلى 320^0 .

إن هناك إفتراضات عديدة ليقيم هذه الزاوية والتى عينت بناء على نتائج تجارب غير مباشـرة فمثلاً طبقاً لإعتبارات زاوية ريش Rich بين مواضع P & A والتى كانت ٩٠° عندما حسبت فى إتجاه عقارب الساعة من الموضع A إلى P .

على العكس من ذلك فإن ساندارلينجان sundarlingan وجد زوايا مناظرة فى المدى ما بيــن ٢٤٠ إلى ٣٠٠° عند حسابها فى إتجاه عقارب الساعة .

إن نتائج أوفينجاند Ofengand توافق وضع عكس عقارب الساعة لموضع p بالنسبة لموضــع A حديثا فإن سبيرين Spirin سجل حقائق مقنعة تؤيد إتجاه الزاوية فى عقارب الساعة . إن الطـرف المهاجم من الحامض الأمينى بالحامض النووى الأمينواسيل الناقل (موضــع A) يجـب أن يوضـع بالنسبة لمجموعة الإستر المهاجمة من قبل الحامض النووى الببتيديل الناقل (الموضــع P) بطريقـة يكون فيها التوجيه الحلزونىالفا لمجموعتى كربوكسيل الببتيد النهائية يؤدى إلى إنتقال الببتـدة . إن الحلزونية ألفا α المتكونة فى مركز الببتيديل ترانسفيرير تقع تقريباً على الخط الموصل بيــن مضـاد الكودون مع نهايات القابل . بما أن التشكل الحلزونى الفاα يمينى الدوران فإن تكونه يمكن تصوره فقط فى إتجاه تبادلى يمينى الدوران من مواضع P & A ويفترض فى هذه الحالة أن يكون فى إتجاه عقارب الساعة بزاوية 100^0 .

حقائق وإفتراضات تعرف كودون (mRNA) على مضاد كودون (tRNA)

قبل إكتشاف التركيب الثلاثى للحامض النووى الناقل tRNA وعلى أساس تحاليل أشعة أكس فإن كل من فولر وهدجسون إقترح نموذج لإتحاد الكودون مع مضاد الكودون بناء على تشكل تراص `3 بحلقة مضاد الكودون .

أما دراسات نموذج كورى بولنج كوتلون Corey pauling kotlun فقد إفترضت أن هذا التشكل يتناسب مع هذا الإتحاد الذى يؤدى إلى التزاوج بين كل من الكودون ومضاد الكودون حيث يتكون التركيب الحلزونى المزدوج وقد تم تأكيد هذا الإفتراض حديثاً بواسطة دراسات NMR للمركب المعقد بين $tRNA^{phe}$ وكودون UUC وكذلك أشعة أكس البلورية لديمر $tRNA^{Asp}$ بالخميرة .

إن الإتحاد الثلاثى البسيط – الثلاثى أضعف من أن يأخذ فى الحسبان فى ميكانيكية إختبار tRNA أثناء تخليق البروتين . إن إختبار الريبوسوم لجزئ tRNA من بين الأنواع المختلفة المتنافسة هى عملية المحاولات والأخطاء حيث يتكون العديد من الإتحادات الغير متجانسة العقيمة .

إن هناك نموذجين من المراجعة والتصحيح " تصحيح القراءة " proof reading

أ- نموذج الوقت المتأخر Time delay model

ب- حركة المراجعة والتصحيح " تصحيح القراءة " kinetic proof reading والتىتقترح ديناميكية عمليات رفض التعرف بين كودون mRNA وجزئ tRNA الغير مدرك . إن الخطوة الأساسية فى النموذج الأول هى تغير التشكل للحامض النووى الناقل والذى يحدث نتيجة للإتحاد بين كل من الكودون ومضاد الكودون .

إن مرونة تشكل كل من tRNA والريبوسوم تفترض وجود حالات ربط وسيطة على الطريق إلى الموضع الأخير ل tRNA على الريبوسوم لقد وجد جاسن Gassen أن ربط aa – tRNA علىتحت الوحدة 30S من الريبوسوم يصاحبه كشف " تعرى " للموضع A حيث يتم ربطه بتترامير GGAA . أن هذا التسلسل يكمل بجزء من حلقة T ψ C وهكذا فإن هناك مواضع ربط إضافية (بجانب مضاد الكودون) على tRNA حيث يمكن أن تكون محجبة . أما إذا كان tRNA ليس مربوط على الريبوسوم وطبقاً لهذا النموذج فإن الكودون يمكن أن يوظف على أنه مؤثر اللوستيرى allosteric ويحث على تكون تشكلات متنوعة على مواضع مختلفة من الريبوسوم .

المؤلف

الأستاذ الدكتور / أحمد فتحي سيد أحمد

تخرج من كلية العلوم جامعة القاهرة عام ١٩٧٥م بتقدير عام جيد جداً ثم عين معيداً بكلية العلوم بجامعة أسيوط – فرع أسوان – حيث حصل على درجة الماجستير فى الكيمياء عام ١٩٧٩م ثم نقل إلى جامعة الزقازيق. بعد ذلك سافر إلى بولندا فى بعثة دراسية حيث حصل على درجة الدكتوراه عام ١٩٨٧م وعين مباشرة مدرساً بكلية العلوم – جامعة الزقازيق. وفى الفترة من عام ١٩٨٩م حتى عام ١٩٩٥م عمل بالتدريس فى كلية العلوم الهندسية والتقنية ببراك الشاطئ بالجماهرية الليبية وحصل أيضاً على درجة أستاذ مساعد عام ١٩٩٢م وعلى درجة الأستاذية عام ١٩٩٩م .

يعمل حالياً أستاذاً بكلية العلوم – جامعة الزقازيق بجمهورية مصر العربية. ويعتبر من أكثر مؤلفى الكتب العلمية باللغة العربية على مستوى الوطن العربى، فقد قام سيادته بتأليف الكتب العلمية الآتية قبل هذا الكتاب:

١. الكيمياء العملية.
٢. الكيمياء.
٣. الكيمياء العضوية.
٤. البيولوجيا الجزيئية.

obeikandi.com