

الاساس الكيميائي للمادة الوراثية

صفات المادة الوراثية

هنالك بعض الصفات التي يجب ان تتصف بها المادة الوراثية لغرض القيام بنقل المعلومات الوراثية من جيل الى اخر وهي ضرورية لاستمرار صفات النوع :

- ١- القابلية على خزن المعلومات الوراثية التي تتضمن البقاء .
- ٢- ان تكون المادة الوراثية قابلة للتضاعف والاستنساخ (التكاثر) ويمكنها الانتقال الى الخلايا الجديدة الناتجة من الخلايا الاصلية يتضمن الاستمرارية من جيل الى اخر .
- ٣- يمكن للمادة الوراثية التعبير عن ما تحتويه من معلومات الخاصة بكل صفة من صفات الكائن والتي تتضمن آلية الشفرة وفك الشفرة عن طريق ترجمتها الى نواتج وجزئيات مهمة خلويًا وايضياً .
- ٤- القدرة على التغيير وهنالك مصدران مهمان يسببان التغيير في المادة الوراثية هما الطفرة Mutation والاتحادات الجديدة Recombination .

وان هذا التغيير يمكن ان يورث للأجيال اللاحقة من الاباء الى الابناء . وان هذا التغيير يعتبر حالة ضرورية في بعض الاحيان للتنوع واستمرارية البقاء والحفاظ على النوع عند مواجهة الظروف الصعبة .

التركيب الكيميائي الاساسي للأحماض النووية

تتركب الاحماض النووية سواء كانت DNA او RNA من وحدات اساسية تدعى النيوكليوتيدة nucleotide، وهي تتألف بصورة رئيسية من ثلاث عناصر هي :

- ١- سكر خماسي Ribose وهو يكون منقوص الاوكسجين Deoxy عند وجوده بالـDNA .
- ٢- مجموعة فوسفات PO₄ .
- ٣- قاعدة نيتروجينية Nitrogen base .

تكون القواعد النيتروجينية موجودة على شكلين هما :

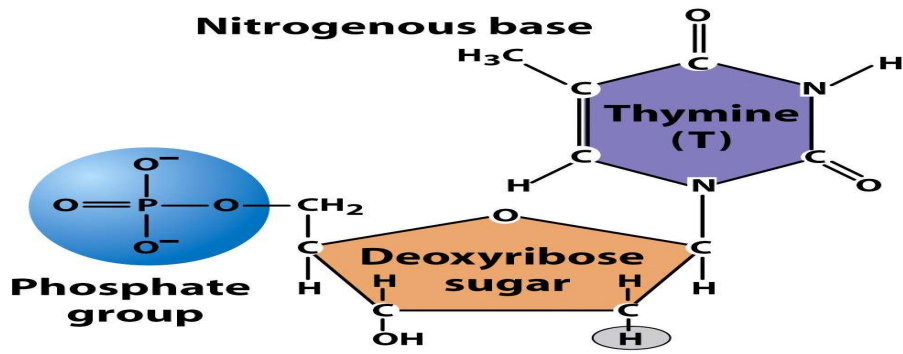
- مجموعة البيورينات Purines وتكون ذات حلقتين .
- مجموعة البايروميدينات Pyrimidins وتكون ذات حلقة واحدة

Purines

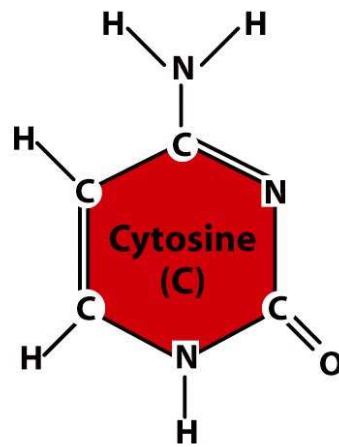
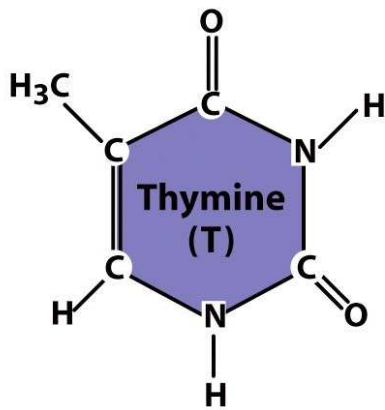
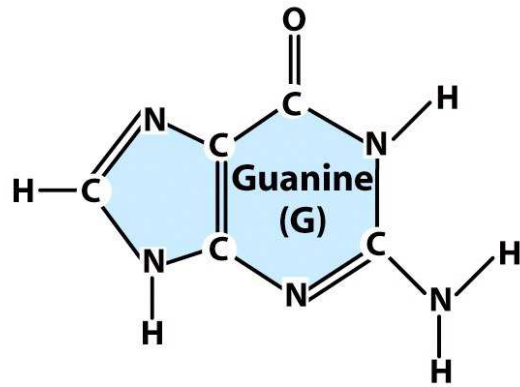
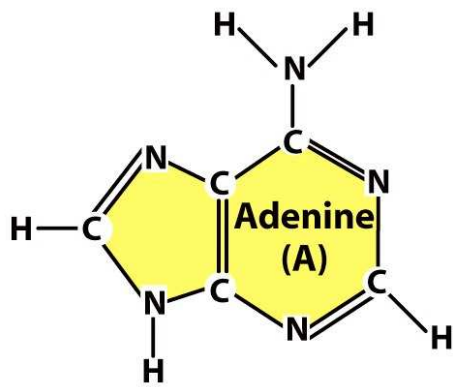
- الأدينين Adenine
- الكوانين Guanine

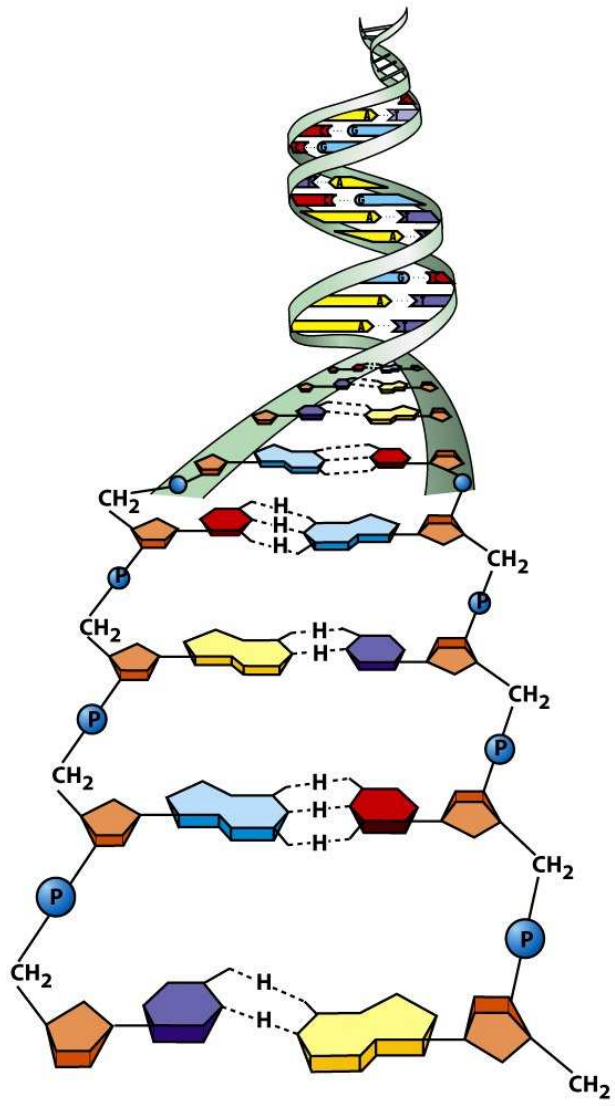
Pyrimidins

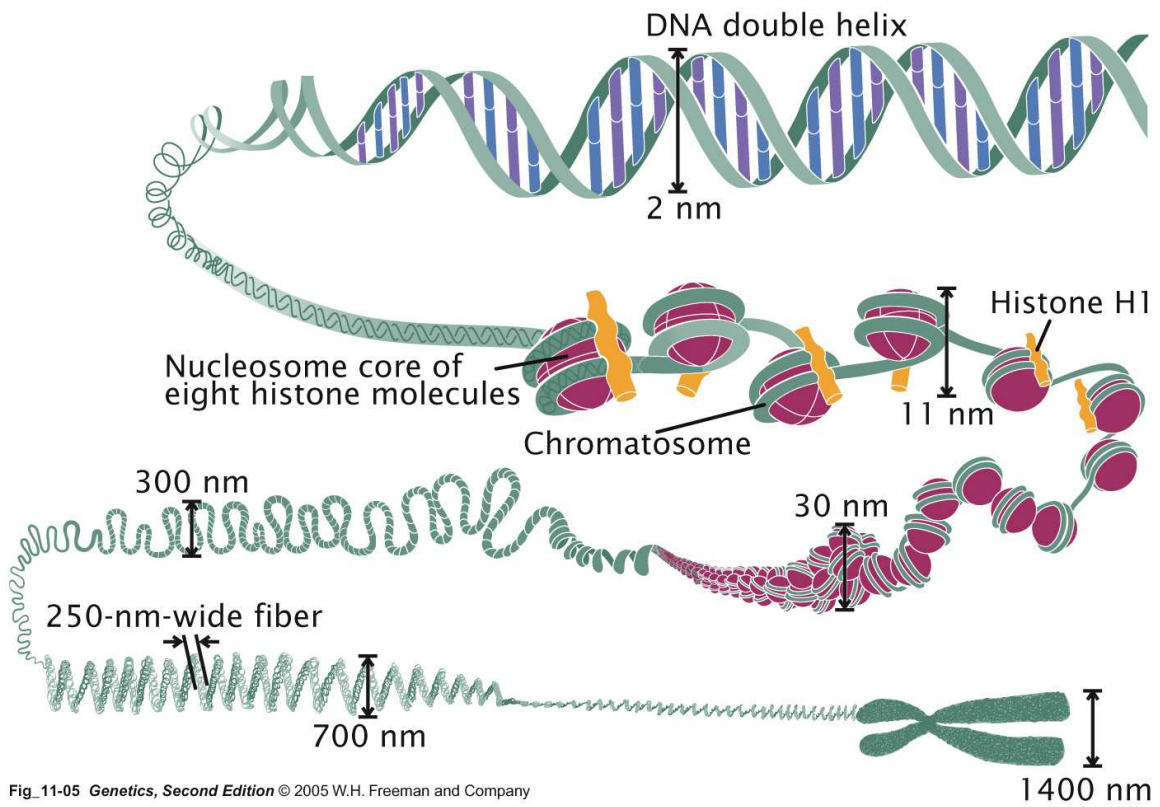
- الثايمين Thymine
- اليوراسيل Uracil
- السايروسين Cytosine



DNA nucleotide







Fig_11-05 *Genetics, Second Edition* © 2005 W.H. Freeman and Company

الخصائص الكيماوية والفيزيائية للحامض DNA

- يوجد الحامض النووي DNA بشكل سلسلتين حلزونيتين مرتبطتين مع بعضهما عن طريق الاواصر الهيدروجينية التي تربط القواعد النيتروجينية لاجد الشريطين مع مثلتها بالشريط الاخر وتكون علاقة خاصة حيث يرتبط الادينين دائماً مع الثايمين بأصرتين هيدروجينية والسايونين مع الكوانين بثلاث اواصر هيدروجينية ، اي يكون الارتباط دائماً بين قاعدة بايرميدينية في احد الشريطين مع قاعدة بيورينية بالشريط المقابل وذلك للحصول على الشريط الحلزوني المستقر المتوازن فراغياً ، ويقال عن الشريطين بأنهما مكملان لبعضهما Complementary strands .
 - ترتبط ذرة الكربون رقم 3 في سكر الرايبوز منقوص الاوكسجين وذرة الكربون رقم 5 من نفس السكر مع مجموعة الفوسفات بالنيوكليوتيدة التي تحتها والتي فوقها على التوالي .ولذا يكون اتجاه احد الشريطين 5' / 3' في حين ان الشريط الذي يقابله يكون بالاتجاه المعاكس فيكون اتجاهه 3' / 5' . اذ ينتهي احد الشريطين بمجموعة هيدروكسيل حرة OH عند ذرة الكربون رقم 3 ومجموعة فوسفات P المرتبطة بذرة الكربون رقم 5 في النهاية الاخرى . ويقابلها العكس بالشريط الاخر حيث تقابل النهاية ذات مجموعة الهيدروكسيل OH بأحد الشريطين مجموعة الفوسفات P بالشريط المقابل والعكس صحيح ، ولذا يكون اتجاه احد الشريطين مقلوباً antiparalle للآخر ويقال بأن احد الشريطين 5' _ 3' والآخر 3' _ 5' .
 - يفصل بين كل نيوكليوتيدة واخرى مسافة 3.4 A انكرستوم ولهذا فإن المسافة التي تفصل بين عشر نيوكليوتيدات هي 34 A . كما يفصل بين الشريطين مسافة تقدر بـ 20 A (بين قاعدة البيورين في احد الشريطين وقاعدة البايريميدين بالشريط الاخر) .
 - نظراً لضعف الاصرة الهيدروجينية فإنه بالامكان فصل شريطي DNA عن بعضها عند تعريضهما لدرجات حرارية معينة (لا تتسبب بتلف الحامض نهائياً) وتدعى العملية Denaturation و يكون كسر الأصرتين الهيدروجينيتين بين A=T اسرع من كسر الاواصر الثلاث بين G≡C؟؟ وتعتمد سرعة انفكك شريطي DNA على مقدار ما يحتويه الشريطان من كمية A=T و الـ G≡C فكلما زادت كمية G≡C اكثر من A=T احتاج هذا الحامض الى وقت اكثر وحرارة اعلى والعكس صحيح اذا زادت كميته من A=T .
 - ويمكن ارجاع ارتباط الشريطين مع بعضهما عن طريق الاواصر الهيدروجينية بعد تقليل درجة الحرارة وهو ما يدعى بأعادة الالتحام Renaturation اي اعادة الحامض الى طبيعته الاولى.
- ويمكن الاستفادة من هذه الخاصية في تقنيات الهندسة الوراثية اذ يمكن تعريض شريطي DNA الى الانعزال عن بعضهما بالحرارة ثم اعادة دمج احد الشريطين مع شريط DNA من كائن آخر يمتلك نسبة من التماثل في تسلسل قواعد الهيدروجينية مع هذا الشريط ، وبهذا يمكن تكوين اشكال من الاتحادات الجديدة recombination بين كائنات مختلفة وبعيدة جداً عن بعضها لغرض تكوين اشربة DNA ذات مواصفات

معينة مرغوبة ، وتسمى هذه التقنية بتهجين Hybrid DNA-DNA او يكون اعادة الالتحام مع الـ RNA وتسمى Hybrid DNA-RNA .

التجارب التي بينت ماهية المادة الوراثية

التجارب الاساسية التي اثبتت ان حامض الـ DNA هو المسؤول عن وراثة الاحياء

١- تجربة التحول البكتيري Bacterial Transformation

والتي قام بها العالم فريدريك كرافت Griffith عام ١٩٢٨ على البكتريا المسببة لمرض التدرن الرئوي pneumonia في الفئران. توجد سلالتان من هذه البكتريا احدهما لا يحتوي على غلاف خارجي ويكون مستعمرات ناعمة smooth لذلك يسمى S ونوع آخر يسمى R لانه لا يحتوي على هذا الغلاف وتكوين مستعمراته خشنة rough ، يكون النوع S مرضي ويسبب مرض التهاب ذات الرئة للفئران وتسبب موتها ، اما النوع الاخر R فيكون غير مرضي ولا يسبب وفاة الفئران عند حقنها بها.

اجرى هذا العالم تجربة يمكن تلخيصها بالمخطط الاتي :

الفئران تموت بذات الرئة \longrightarrow (S حية) + فئران

الفئران لا تموت \longrightarrow (R حية) + فئران

فئران حية (S لاتسبب المرض) \longrightarrow فئران + (S مقتولة بالحرارة)

فئران ميتة \longrightarrow فئران + (S مقتولة بالحرارة) + (R حية)

وكان تفسير هذه الحالة بأن الفئران المحقونة بـ S المقتولة بالحرارة و R الحية قد حدث بينهما تناقل بالمورثات بطريقة ما مما ادى الى تكوين S حية وبالتالي مرض وموت الفئران، وقد سميت هذه الظاهرة بظاهرة او تأثير كرفت Griffith effect او التحول البكتيري.

. Bacterial Transformation

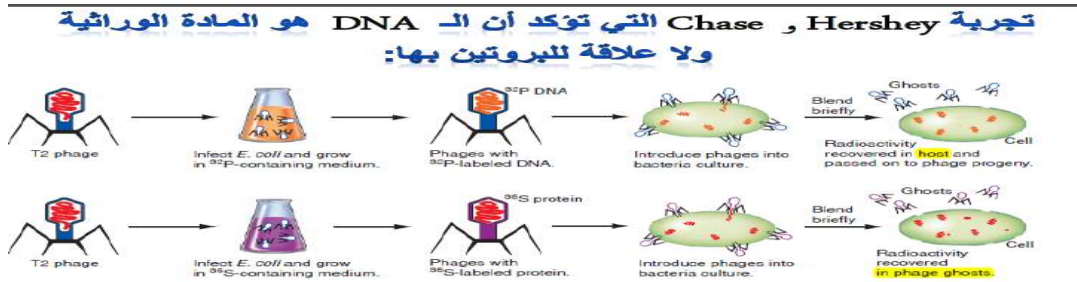
٢- تجربة ايفري ومكلويد ومكارثي Every , Macloid & Mackerthy

وهي استكمال لما بدأه العالم كرفت حيث عمدوا الى خلط خلايا البكتريا الخشنة R مع الحامض النووي المستخلص من الخلايا الملساء S من ضرب معين يسمى SIII في انبوبة اختبار ثم قاموا بزرع الخليط على طبق بتري فوجدوا عددا من مستعمرات SIII وعند معاملة الحامض النووي DNA بالانزيم المحلل للـ DNA والمسمى DNAase لم تحدث عملية التحول . وقد فسرت النتائج بطريقتين احدهما ان الحامض النووي DNA للبكتريا S يوجه المادة الوراثية للخلايا R لتكوين طفرة تحولها الى ملساء S . اما النظرية الثانية فتقول ان DNA للخلايا الـ S المقتولة تنتقل الى الخلايا الحية غير المرضية R وينتج عنها تزاوجات لاعادة اتحادات جديدة .

٣ - تجارب هيرشى و جيس Hershy & Chase

اثبتت تجارب هذان العالمان على ان الـ DNA هو المادة الوراثية وليس البروتين وذلك عن طريق تجربتهما على الفايروس T2 وتدعى بالملتهمات البكتيرية bacteriophages لانها تدخل الى داخل البكتيريا وتتكاثر داخلها وتحللها . استند العالمان في تجربتهما الى حقيقة ان الحامض النووي DNA يحتوي على الفسفور P ولا يحتوي على الكبريت S في حين ان البروتينات تحتوي على الكبريت S ولا تحتوي على الفسفور P ولهذا قاما بتنمية البكتريا *E. coli* على وسط غذائي يحتوي على الفسفور المشع P (النظير المشع) او الكبريت المشع S ثم تركت هذه المزارع لتصاب بالفايروس T2 ولذا اصبحت الفايروسات الناتجة تحمل الفسفور المشع والكبريت المشع ، ثم استعملت هذه الفايروسات المشعة لأصابة بكتريا اعتيادية غير مشعة و تم الحصول على النتائج التالية :-

عند اصابة البكتريا بفايروس يحتوي على فسفور مشع فقد وجد أن معظمه قد دخل الى البكتريا وظهر في فايروس النسل الناتج بعد تحلل البكتريا وعند اصابة البكتريا بفيروسات تحتوي على بروتين ذو كبريت مشع ظهرت كمية قليلة جداً من الكبريت المشع داخل البكتريا او في نسل الفيروسات الناتجة وذلك لان اغلب الكبريت المشع قد بقي خارج البكتريا .



وبذلك اتضح أن المحفظة البروتينية في الفيروسات تعمل كحامل لنقل DNA الفيروس.

ان هذه التجربة اوضحت ان حامض الـ DNA والبروتين في الفايروس ينفصلان عند حدوث الاصابة ، وان الـ DNA وحده هو الذي يدخل البكتريا وهو الذي يعمل كمادة وراثية و بالتالي يعمل على تكوين الفيروسات الجديدة ونقل الصفات من الالباء الى الاجيال اللاحقة عن طريق التضاعف والتكاثر

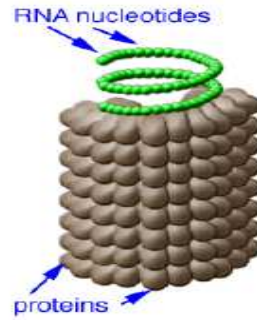
- تجربة تثبت ان RNA هو المادة الوراثية في بعض الفايروسات

وجد ان بعض الفايروسات تحتوي على الحامض RNA بدلاً من الـ DNA ومنها فايروس موزائيك التبغ (TMV) Tobacco mosaic virus والذي يسبب مرض التبغ في التبغ. يتكون هذا الفايروس من ساق مركزية core مكونة من حامض الـ RNA وتحاط بمجموعة من الدقائق او اللفائف البروتينية بنسق معين . وقد وجد انه عند عزل

الـ RNA الفايروس وحده وتعرضه لنبات التبغ يمكن ان يسبب الاصابة وتكوين دقائق فيروسية جديدة تحتوي RNA وبروتين في ورقة التبغ في حين ان عزل الدق البروتينية فقط وتعرض التبغ لها لا يسبب الاصابة . وعند خلط RNA تابع لأحد انواع الفايروس (الفايروس B) مع بروتين تابع لسلسلة ثانية تدعى A . فإنه تتكون دقائق فيروسية جديدة هجينة لها القدرة على احداث الاصابة بالتبغ الا انها تنتج الـ RNA من النوع B والبروتين الخاص بها من النوع B ايضاً وليس النوع A . وهذا يشير الى ان الـ RNA في هذا الفايروس هو الذي يحمل المعلومات الوراثية الخاصة لتكوين النسل الجديد الذي يتكون من ساق الـ RNA والبروتين الخاص له والمحيط به . في حين ان دوره في خلايا الكائنات حقيقية النواة والتي يكون بها الـ DNA هو المادة الوراثية ، يقتصر على نقل المعلومات من الـ DNA الى الساييتوبلازم حيث يتم تصنيع البروتين بأنواعه المختلفة .



Tobacco mosaic virus (T.M.V)



الاختلافات الرئيسية بين الحامضين DNA و RNA

RNA	DNA
يوجد بشكل شريط منفرد	يوجد بشكل حلزون مزدوج
يحتوي على القواعد النايروجينية ويوجد اليوراسيل بدلاً من الثايمين	يحتوي على القواعد النايروجينية ويوجد الثايمين ولا يوجد اليوراسيل
يكون بثلاث انواع tRNA الناقل، mRNA المرسل، rRNA الرايبوسومي	يكون بشكل واحد
يوجد بعضه بالنواة وغالباً بالساييتوبلازم	يوجد بالنواة فقط

التنظيم الدقيق للمادة الوراثية (مستويات تنظيم المادة الوراثية)

تضاعف الـ DNA Replication

يتم استنساخ الـ DNA او التضاعف بطريقة تسمى شبه المحافظ Semi conservative وذلك لان احد الشريطين بالحلزون الجديد المتكون حديثاً يكون قديماً والآخر جديداً . اذ يتم فك شريطي الحلزون المزدوج ثم يجري استنساخ احدهما بدلالة الآخر وفق قاعدة التكمال complement principle اذ يكون احد الشريطين القديمين بمثابة قالب template لتكوين الشريط الجديد المقابل والمتم له حسب القاعدة : ان كل قاعدة G يقابلها C و A يقابلها T والعكس صحيح وهكذا

ومن اهم مميزات عمليات تضاعف الـ DNA ما يلي :

١- يجري استنساخ احد الشريطين باتجاه 3 → 5 في حين يجري استنساخ الشريط المقابل له (والذي يكون معاكساً له بالاتجاه) 5 → 3 .

يتم استنساخ الشريط ذي الاتجاه 3 → 5 بصورة مستمرة ويسمى بالشريط القائد Leading strand او الشريط المستمر continuous strand . اما الشريط الثاني بالاتجاه 5 → 3 فإنه يكون متقطعاً discontinuous strand ويسمى بالشريط المتكأ lagging strand .

٢- تحتاج عملية التضاعف الى وجود نيوكليوتيدات ثلاثية الفوسفات حرة للانواع الاربعة T,A,G,C وانزيم البوليميريز الخاص بـ DNA ase II وانزيم لفك التفاف الحلزون المزدوج انزيم DNA gyrase وانزيم DNA helicase بالاضافة الى انزيم لربط النيوكليوتيدات مع بعضها وهو انزيم اللايجيز ligase ومجموعة من البروتينات والمواد المساعدة الاخرى وايونات المغنيسيوم $MgCl_2$.

تجري علمية تضاعف الـ DNA من نقطة محددة تسمى Intiation point حيث تنفصل السلسلتان عن بعضهما وقد يجري التضاعف باتجاه واحد Unidirectional replication او باتجاهين bidirectional replication حيث يتم البناء باتجاه 3 → 5 في احد الشريطين و 5 → 3 بالشريط المقابل وعند نمو السلاسل الجديدة تتكون ما يشبه الشوكة وتدعى هذه الاشكال بشوكة الاستنساخ .Replication fork

اهم مميزات الـ I,II,III DNA Polymerase

- توجد عدة انواع من الانزيم DNA Polymerase وكل نوع يتخصص بوظيفة محددة عند تكوين الـ DNA الجديد الا انه وجد ان الانزيم III DNA Polymerase هو الانزيم

الخاص بتضاعف DNA في حين ان DNA Polymerase I يمتلك مهام تصحيحية بالدرجة الاولى حيث يقوم بتصحيح الاخطاء التي عثرت اثناء التضاعف ، وبالتالي فإنه يقلل الى حد كبير من حدوث الطفرات mutations ، يقوم الانزيم ببناء الـ DNA الجديد بالاتجاه . 3 → 5 فقط ولا يمكن البناء بالاتجاه المعاكس .

- يحتاج انزيم DNA Poly الى قطعة بادئة **Primer** لبدء بناء السلسلة الجديدة والمتممة للشريط الاصلي ، حيث انه لا يمكنه البدء من الصفر (يحتاج الى نهاية حرة تحمل OH حر في النهاية 5) في بناء سلسلة الـ DNA اذ يقوم الانزيم RNA Poly ببناء السلسلة الجديدة حوالي (50-100) نيوكليوتيدة . في بداية الشريط (له القدرة على ذلك على عكس DNA Poly) وهو عدد قصير من القطع المتممة من شريط الـ RNA ، وبعد ابتداء عملية بناء الـ DNA يتم تحليل قطعة الـ RNA البادئة واستبدالها بقطعة من قواعد الـ DNA المتممة .

- للانزيم DNA Poly القدرة على تصحيح الاخطاء عن طريق امتلاكه خاصية تحليل النيوكليوتيدات بالاتجاه 5 → 3 اذا وجدت اخطاء فيها ثم اعادة بناء القاعدة الصحيحة وهذه الخاصية يتميز بها الانزيم DNA Poly بالدرجة الاولى .

ملاحظة : نظراً لكون انزيم DNA Poly لا يستطيع بناء الـ DNA بالاتجاه 5 → 3 ولكنه يبني بالاتجاه 3 → 5 فقط ، فقد وجد ان الشريط ذي الاتجاه 5 → 3 عند بناءه فإنه يتم بناءه بشكل قطع صغيرة منفصلة تبنى بالاتجاه 3 → 5 سميت هذه القطع اعتماداً على مكتشفها بقطع اوكازاكي Ogazaki fragments وسمي هذا الشريط بالشريط المتكأ كما مر ذكره سابقاً . وبعد اكتمال بناء هذه القطع يتم لصقها مع بعضها عن طريق انزيم DNA ligase وهكذا يتم بناء الشريط المتمم بالاتجاه العام 5 → 3 .

- **بناء الـ DNA في الكائنات بدائية النواة :** مثال بكتريا القولون :-

وجد ان بناء الـ DNA يتم عند نقطة واحدة للأبتداء ثم يستمر البناء بالشريطين الجديدين باتجاهين مختلفين مكوناً ما يشبه العين او شكل الحرف اللاتيني ثيتا ⊖

- **تضاعف الـ DNA في حقيقيات النواة :**

وهي مشابهة لما يحدث بالكائنات بدائية النواة الا انه وجد ان هنالك عدة مناطق للابتداء على طول الكروموسوم في آن واحد ، ثم يستمر باتجاهين وتسمى كل منطقة يحدث فيها هذا النمو (وحدة التكرار او التضاعف Replicon) وتكون بشكل فقاعة bubble ، ثم تلتقي سلاسل الـ DNA المتكونة حديثاً في كل وحدة تكرار لتكوين سلسلة واحدة مستمرة مكونة بالنهاية الحلزون الجديد (الشريطين الجديدين لكل شريطين قديمين) .

- تصنيع الحامض النووي RNA Transcription

لا يستطيع الحامض RNA تكوين نفسه وانما يتم استنساخه من قطع الـ DNA وتحت اشراف الحامض DNA وحسب حاجة الخلية ، اذ يتم انفكاك شريط الحلزون DNA عند نقاط معينة ثم يقوم الانزيم RNA Polymerase ببناء السلسلة الجديدة من الـ RNA (بأضافة قواعد الـ RNA المتممة لشريط الـ DNA الاصلي) ثم يفصل الشريط المفرد والذي يمثل الـ RNA وحسب نوعه (mRNA , tRNA , rRNA) .

في بعض الفايروسات التي تكون المادة الوراثية فيها الـ RNA بدلاً من DNA ، يرتبط فيها الحامض النووي RNA المفرد الشريط مع الرايبوسومات لخلية العائل؟ (مثل البكتريا *E coli*) ويبدأ تصنيع البروتين وكذلك انزيم يسمى RNA Synthetase ، ثم يرتبط هذا الانزيم مع شريط الـ RNA الفايروسي ويبدأ بتضاعفه وهكذا يتم تكوين بروتينات والمادة الوراثية الـ RNA لدقائق الفايروسات الجديدة وكل واحدة تحتوي على البروتين وجزيئة الـ RNA الخاصة بها ثم تتحرر منه خلية العائل وتكون قادرة على اصابة خلايا جديدة من البكتريا وهكذا ، اما في انواع اخرى من الفايروسات المعروف عنها انها مسببة للاورام ' فتوجد آلية اخرى لمضاعفة المادة الوراثية RNA لهذه الفايروسات ، اذ يقوم الفايروس بأدخال الحامض RNA المفرد الشريط ونوع خاص من انزيم DNA Poly. الى خلية العائل حيث يتم تصنيع الحامض النووي DNA بأستعمال قالب الـ RNA الفايروسي وتسمى هذه العملية بالاستنساخ العكسي Reverse transcriptase ، وبعد تصنيع الـ DNA الفايروسي يستنسخ عنه الـ RNA الفايروسي وتتكون دقائق فايروسية جديدة تحتوي على هذا الـ RNA والتي تتحرر لأصابة خلايا جديدة .

ان اكتشاف عملية صناعة الحامض DNA التي تعتمد على الـ RNA (الاستنساخ العكسي) فتحت طريقاً مهماً للاستدلال حول آلية فعل فيروسات الاورام السرطانية وتوسيع معرفة آلية عمل ودور الجينات في التضاعف والتمايز الحيوي .

اذ ان الـ RNA تمثل حلقة وصل بين الـ DNA و التعبير الجيني gene expretion وقد وجد ان هنالك ثلاث انواع من الـ RNA (mRNA , tRNA , rRNA) ولكل نوع وظيفة خاصة يقوم بها في عملية صناعة البروتين ونقل المعلومات الوراثية من الـ DNA .