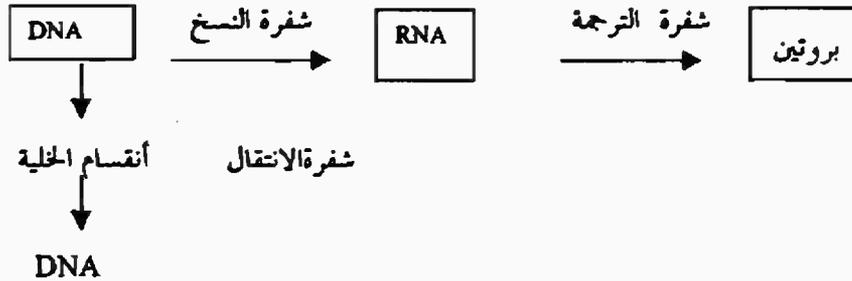


الأحماض النووية
NUCLEIC ACIDS

الأحماض النووية

تختص الأحماض النووية بحمل المعلومات أو التعليمات الضرورية للكائن الحي . المعلومات في اللغة عبارة عن الشفرة الوراثية التي تتواجد في تسلسل النيكلوتيدات بالجزئ . هذا التسلسل بالتالي يحدد تسلسل الأحماض الأمينية في البروتين ويساهم في ذلك الانزيمات التي تسيطر على عملية التمثيل الغذائي (الايض) .

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



التركيب العام للأحماض النووية

لقد تم فصل الأحماض النووية من نواة الخلية وهناك نوعان رئيسيان هما الحامض النووي

الديوكسي ريبوزي (DNA) الذي يختص بصورة اساسية بنقل المعلومات الوراثية والحامض النووي الريبوزي (RNA) والذي يكون مسئولاً عن التخليق الحيوي للبروتين . إن ال DNA يوجد عادة في كروموسومات نواة الخلية اما ال RNA فإنه يوجد في كل من الريبوسومات والسيتوبلازم .

إن الأحماض النووية عبارة عن جزيئات كبيرة في شكل سلسلة . إن جزيئات ال DNA لها أوزان جزيئية تصل إلى ١٠٠ مليون حيث ان الجزيئ المفرد يمكن رؤيته بواسطة ميكروسكوب الكتروني . إن جزيئات RNA الريبوسومية (rRNA) ايضا كبيرة ولها أوزان جزيئية تصل إلى مليون . أما جزيئات RNA السيتوبلازم تكون اصغر وهكذا تذوب في سائل الخلية (اوزانها الجزيئية تتراوح بين ٢٠٠٠٠ إلى

٣٠٠٠٠) .

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

إن حالياً معظم DNA يوجد بالنواة بينما معظم ال RNA يوجد في السيتوبلازم .

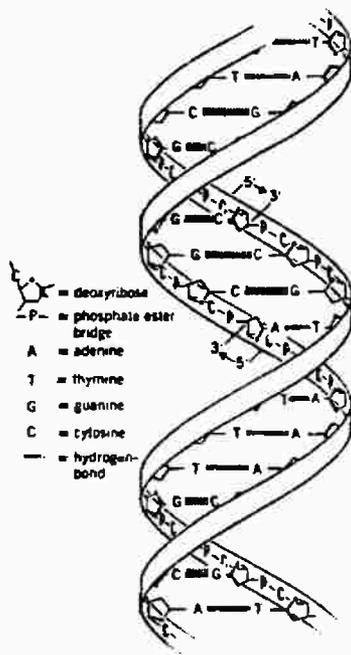
وجد ان ال RNA في الجزء السيتوبلازمي موجود في شكل جسيمات صغيرة مصاحبة مع بروتين هذه الجسيمات تتكون من RNA وبروتين وتعتبر مواضع تخليق البروتين وتسمى ريبوسومات .

تعريف الأحماض النووية

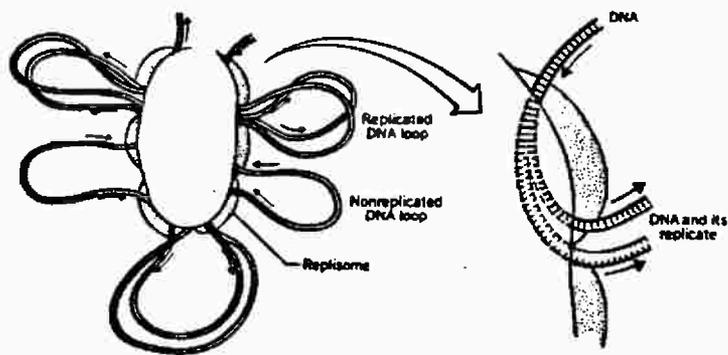
العمود الفقري لجزيئ الحامض النووي هو فوسفات - سكر - بولي استر . إن حامض الفوسفوريك يوجد به ثلاث مجموعات هيدروكسيل حامضية اثنان منها تستخدم لإتمام روابط الاستر مع مجموعات هيدروكسيل وحدات السكر المجاورة .

يعتبر البوليمر حامضي ويكون املاح بتأثير مجموعة الهيدروكسيل الثالثة لحامض الفوسفوريك حيث تكون كجزء من تركيبه . يسمى ايضا حامض نووي لانه وجد اساسا في نواة الخلية . إن البروتين النووي هو الذي يحتوي على احماض نووية (مركب معقد (متراكب) من الحامض النووي والبروتين)

رسم توضيحي للخلزون المزدوج للـ DNA



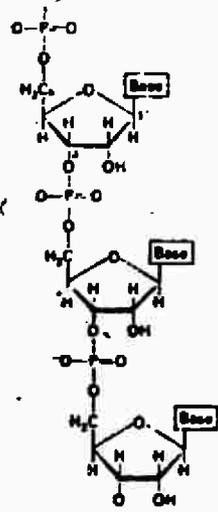
نموذج من مقطع صغير للخلزون المزدوج للـ DNA



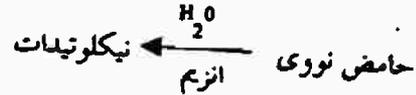
مواقع ثابتة تسمى ريبليسومات Replisomes تتصل بالقلب النووي. الخلزونات المزدوجة الجديدة للـ DNA تكون عقد حلقيّة Loops.

إن تحلل البروتين النووي ينقسم أولاً إلى حامض نووي وبروتين ثم يتحلل الحامض النووي إلى وحدات تسمى نيكلويديات حيث تعتبر المكون الأساسي المتكرر لبوليمر الحامض النووي . إن النيكلويد يتكون من حامض فوسفوريك وسكر وقاعدة نيتروجين . إن تحلل رابطة استر حامض الفوسفوريك تعطى حامض فوسفوريك ونيكلوسيد . إن النيكلوسيد يتكون من سكر وقاعدة نيتروجين

قطر الحلزون المزدوج يبلغ حوالي 20 \AA° وأن خيطا الحلزون المزدوج بهما قطبية عكسية .

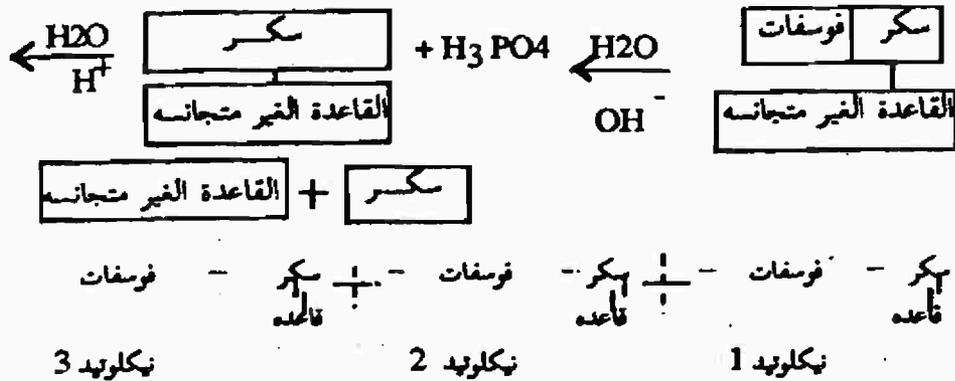


تركيب جزئى من سلسلة RNA

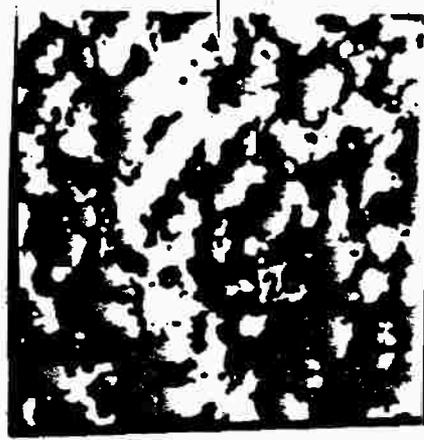


تحلل النيكلوتيدات يتم عند المعاملة مع قاعدة مائية مخففة حيث تتحول إلى نيكلوسيدات وحامض فوسفوريك . إن زيادة تحلل النيكلوسيدات يعطى مكافئ واحد من كل من السكر والقاعدة الغير متجانسة .

من ذلك نستنتج ان الحامض النووي عبارة عن جزئ كبير يتوى على عمود فقرى من جزينات السكر تتصل بروابط فوسفات مع سلسلة جانبية تتكون من القواعد الغير متجانسة المتصلة بالسكر كما في الشكل



تمثيل توضيحي لتركيب الحامض النووي



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

تركيب DNA

تم فصل ال DNA من الخلايا ككتله ليفية عبارة عن تركيب ملتوى منتظم يتكون من سلسلة ملتوية من الفوسفات ووحيدات السكر والقواعد النيتروجينية حول المحور الطويل للجزئ . إن السمة المميزة لل DNA هي قابلية الجزئ للتضاعف أثناء عملية انقسام الخلية بحيث كل خلية جديدة تحتوى على نفس النسخة الأصلية حيث يحتفظ كل نيكلوئيد بمكانه .

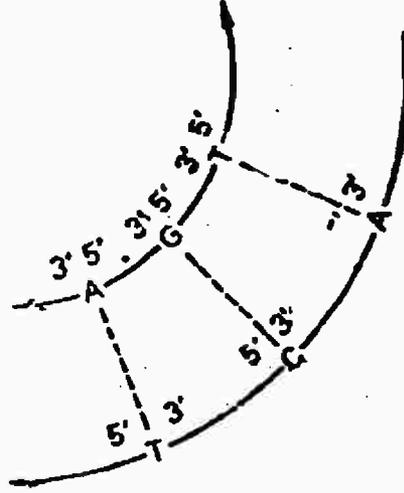
قياسات الأشعة السينية اكدت ظاهره ازدواج القاعدة حيث أن الجزئ عبارة عن خيطين من البولى نيكلوئيدات ترتبطا فيهما القواعد معا بروابط هيدروجينية في تركيب حلزونى مزدوج، إن السطح الخارجى للجزئ يتكون من سكر - فوسفات - سكر ، وأن السلسلتان تسيرا في اتجاهين متعارضين .

إحدى هاتين السلسلتين ترتبط فيها وحدات الديوكسي ريبوز في اتجاه

$5' \rightarrow 3'$. بينما السلسلة المكمل لها الصورة $3' \rightarrow 5'$

أزواج القواعد تنظم بدقة بين سلاسل الديوكسي ريبوز فوسفات والبيورين بالإتجاه نحو البيريميدين والعكس عبر المحور المركزي للحلزون وبذلك ترتب أزواج القواعد المتابعة في السلسلة بتباعد 3.4 \AA عن السلسلة الأخرى .

إنقسام سلسلة DNA يبدأ بتحليل الحلزون المزدوج حيث أنه عندما ينكشف لب القواعد توجه النيكلوتيدات من سائل الخلية بأنترزم ليأخذ مكان تلك الموجودة في الخيط المعاكس الأصلي ويحد تسلسلها بإزدواج القاعدة ثم تتكون بعد ذلك روابط فوسفات جديدة وتكون النتيجة سلسلتان جديدتان كل واحدة تحتوي على خيط أصلي .



سلسلتى الحلزون المزدوج غير متوازية ، احدهما تسمى في اتجاه

$5' \rightarrow 3'$. والأخرى في اتجاه $3' \rightarrow 5'$

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 في الخواص الطبيعية . (الزوجة - إمتصاص الضوء - الدوران النوعي) ، عند تبريد المحلول يبطئ 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 والذي دعم بواسطة وأتسون وكريك له أهمية في إثبات تركيب DNA .
• الوظائف الرئيسية للـ DNA هي حمل المعلومات عن الصفات المتوارثة ونقل واستخدام هذه المعلومات ،
• إن المعلومات الوراثية توجد في الـ DNA على صورة تسلسل للقواعد . إن الأربع قواعد الأدينين والجوانين والسيستوسين والتمين 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 التي تصنع منها الجينات هي الحامض النووي الديوكسي ريبوزي . إن كل جين مفرد له مكافئ كيميائي عبارة عن مقطع مناسب من الـ DNA يميز بتسلسل قواعد محدد . إن المعلومات المحمله بواسطة الجين والتي يعبر عنها اخيرا كصفه مميزة تتكون في تسلسل من القواعد . إن مثل هذا التسلسل من القواعد بدوره يعين التركيب الأولي للبروتينات اي تسلسل الأحماض الأمينية بالبروتين . هناك علاقة مباشرة بين مجموعة محددة من القواعد الثلاث في الـ DNA التي تقابل الحامض الأميني المميز بالبروتين النهائي . إن جزء من سلسلة الـ DNA تحمل كل المعلومات لبروتين واحد له سلسلة بولي بيتيد واحدة تسمى سيسترون cistron . إن السيسترون يتطابق مع وحدة الوظيفة (تعبير الصفة) بالرغم من أن الطفرة ترتفع عند نقاط مختلفة داخل السيسترون cistron . إن مقدرة وفاعلية الـ DNA تحدث بمساعدة نموذج واتسون وكريك من خلال تزاوج القواعد فإن كل من الخيط المفرد يعين الخيط الثاني المكمل . إن ميكانيكية التخليق الحيوي للـ DNA تسير بنفس الخطى . إن DNA موجود باستمرار في نواه الخلية

وخاصة في الكروموسومات ويوجد أيضا كمية بسيطة منه في الميتوكوندريا وقد تأكد ذلك من تفاعل فولجين Feulgen للصبغة النووية والمخصص لل DNA وصبغة الكروموسومات . إن الطرق الضوئية (قياسات امتصاص الفوق بنفسجي) أيضا عززت هذه الملاحظات . إن كمية ال DNA بكل خلية بالكائن هي ثابتة ولا تتغير دون الاعتبار لنوع الخلية . إن هذا ليس مزعج حيث ان الوضع الكروموسومي ومحتوى الجين هو نفسه لا يتغير لكل خلية (ماعدا حالات تعدد الصفات Poly ploidy فقط خلية التوالد الذكرية أو الأنثوية Gametes (Germ cells and egg cells) لها النصف أو اكثر من DNA الخلايا الجسدية Soma cells . إن خلية التوالد الذكرية أو الأنثوية (مشيج) هي احادية الصبغيات وتحتوي فقط على مجموعة مفردة من الكروموسومات .

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

تركيب الأحماض النووية الريبوزية (RNA) -

حزيمات ال RNA هي خيوط مفردة ماعدا RNA بعض الفيروسات
الخلايا تحتوي ثلاثة أنواع من RNA : الريبوسومي والناقل والرسول
RNA الرسول (mRNA) هو قالب تخليق البروتين

عدد النيكلوتيدات	الكمية النسبية (%)	النوع
٣٧٠٠	٨٠	RNA الريبوسومي (r RNA)
٧٥	١٥	RNA الناقل (t RNA)
	٥	RNA الرسول (m RNA)

- (١) الحامض النووي الرسول يجب ان يكون بولى نيكلويد .
 - (٢) تركيب القاعدة للرسول يجب ان تعكس تركيب القاعدة لل DNA الذى يعينه (المحدد له) .
 - (٣) الحامض النووي الرسول يجب ان يكون غير متجانس فى الحجم لان الجينات (أو مجموعات الجينات) تختلف فى الطول . انما تفترض بشكل صحيح ان ثلاث نيكلويدات تشفر للحامض أمينى واحد وتحسب أن الوزن الجزيئى للرسول يجب ان يكون على الأقل نصف مليون .
 - (٤) الحامض النووي الرسول يجب ان ينتقل بمصاحبة الريبوسومات - مواضع تخليق البروتين .
 - (٥) الحامض النووي الرسول يجب ان يخلق ويتحلل بسرعة شديدة إن الريبوسومات هى تركيبات غير متخصصة 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 الريبوسومى و RNA الناقل 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 ال RNA توجد فى جينوم (مجموعة العوامل الوراثية) E. coli genome.

صنع RNA الخلية تطلق 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 الأربعة ريبونوكلويسيدات ثلاثية الفوسفات
• GTP & UTP & CTP & ATP

(٣) أيون المعدن الثنائي M^{2+} أو Mn^{2+} يكون مؤثر . إن الأنزيم الخلوي الذي يخلق RNA هو الـ DNA

المعتمد على RNA بوليميريز . DNA dependent RNA polymerases

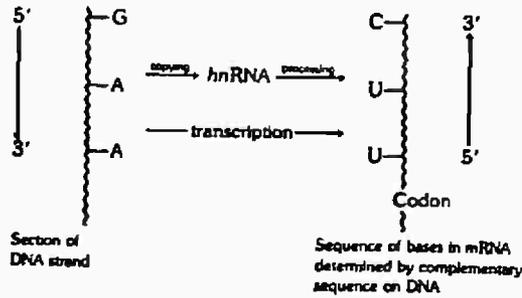
إن سلاسل RNA تخلق في اتجاه 5' 3'

إن نمو سلسلة RNA يكون في اتجاه 5' ← 3' كما في تخليق DNA

RNA بوليميريز على العكس من DNA بوليميريز لا يجرر سلسلة بولي

نيكلوتيد الوليدة وهذا بدوره يجعل دقة الاستنساخ اقل بكثير من تلك الخاصة بالتكرار .

قالب DNA يحتوي على إشارات لوقف الاستنساخ .



التركيب الأولي للأحماض النووية

نلاحظ انه في الأحماض النووية ترتبط النيكلوتيدات معا كإسترات فوسفات من خلال مجموعات الهيدروكسيل 3' & 5' بجزء السكر. إن كل من السكر والفوسفات يكون العمود الفقري للسلسلة اما قواعد البيريميدين والبيورين تكون نسلسلات جانبية . في حالة الDNA يمكن ان تحلل كل قواعد البيورينات عن السلسلة الرئيسية (بواسطة حامض مخفف) تاركة DNA مع بيريميدينات C,T فقط او وحدات سكر غير مستبدلة .

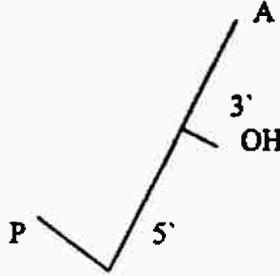
إن كل الفوسفات المرتبطة في DNA أو RNA تظل لها حامضية واحدة او بروتون ليس في صورة إستر unesterified proton ولهذا اعطى اسم حامض نووي هذه البروتونات يمكن طبعها ان تنفكك عندما يكون الحامض النووي في الخلية أو في المحلول .

• هناك فرق واحد هام بين العمود الفقري ل DNA & RNA هو الغياب والحضور على التوالي لمجموعة هيدروكسيل 2' والذي له تأثير مميز على سهولة التحلل . إن DNA لايتحلل بواسطة قلوبى مخفف بينما تسلسل RNA يمكن بسهولة أن يتحول بواسطة قاعدة مخففة إلى مخلوط من نيكلوسيد 2',3' فوسفات . السبب في هذا الاختلاف هو ان مجموعة هيدروكسيل 2' في تسلسل الRNA تساعد في تحلل روابط الفوسفات .

إن ناتج التفاعل المبدئي هو 2',3' فوسفات حلقي والذي يتحلل أكثر الى مخلوط من 2',3' - فوسفات . إن مسار هذا التفاعل الكامل لايمكن ان يكون بالنسبة لل RNA الذي يفتقر إلى مجموعة هيدروكسيل 2' في كل جزئ سكر .

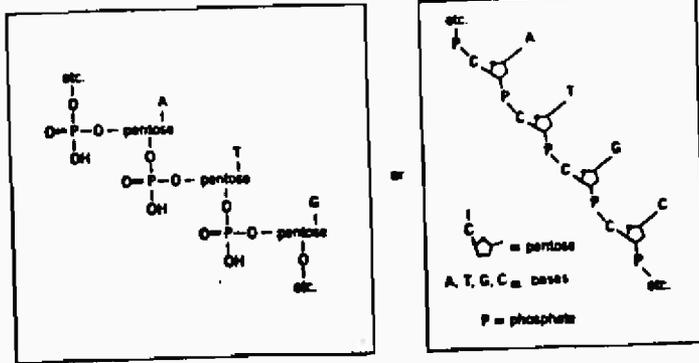
الطرق المختصرة لتمثيل النيكلوتيدات والأحماض النووية

الرمز



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

النهاية 5' تمثل كاسر فوسفات ولكن النهاية 3' لا تمثل كذلك . إن التركيب يمكن إختصاره أكثر إلى PAGCU إذا كان كلا النهايتين بالسلسلة بهما بمجموعات 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 في البيبتيدات فإن التحويل يكون نهاية N ← نهاية C (N-terminal → C-terminal)



لتمثيل تسلسل DNA بالأوليغو نيكلويد يجب ان توضع له قبل الاختصار لتمييزان السكر هو ديوكسي ريبوز (مثل dAGCT للنيكلويد الرباعي مع القواعد بنظام واضح يبدأ مع نهاية مجموعة الهيدروكسيل 5').

تعيين التسلسل في الأحماض النووية

إن وصف تام للتركيب الأولى لكل من جزئى DNA & RNA يتطلب معرفة محددة لتسلسل القواعد الحلقيه الغير متجانسة على طول سلسلة سكر فوسفات .
إن المشكلة مماثل تلك الخاصة بتركيب البروتين حيث أن المعرفة التامة لتسلسل الحامض الأميني تكون مطلوبة إذن فإن طول السلسلة للحامض النووي يمكن ان تشمل العديد من الوحدات تصل إلى مليون بالجزئ . إن المشكله هي أعقد من تلك الخاصة بتركيب البروتين .
إن استراتيجية تعيين التسلسل بالأحماض النووية مماثل تلك المستخدمة بالبروتين . إن البوليمر (جزئ البييد) يتحلل جزئيا عادة بمساعدة بعض الانزيمات . إن الأوليغو نيكلويدات الناتجة تفصل ويتم تعيين تسلسلاتها . الأجزاء الأصغر تفحص التراكم لاستنتاج تسلسل النيكلويدات في الحامض النووي الأبي .

تعيين التسلسل كان ناهج حتى الآن فقط مع جزيئات RNAs معينة ، حتى جزيئات DNA الأصغر والتي تحتوي على أقل من ٥٠٠٠ من وحدات النيكلوتيد لم يعين تسلسل القواعد بها . إن أكبر RNA تم تعيين تسلسل القواعد به يحتوي على أكثر من ٢٠٠ وحدة نيكلوتيد .
 إن مشكلة دراسة تركيب الـ DNA بالتفصيل مازالت واحدة من أمور المستقبل . رغم ذلك فإن هولي ١٩٦٥ هو الأول الذي عين تسلسل النيكلوتيدات بالكامل للـ RNA به ٧٧ وحدة نيكلوتيد . ومن ثم فإن تسلسلات الـ RNA تحتوي على عدد أكبر من ٥٠ نيكلوتيد .

التركيب الثانوي للـ DNA (الحلزونية المزدوجة)

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

جزيئات الـ 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 التي أجريت عام ١٩٥٠ بواسطة شارحاف (جامعه كولومبيا) والذي لاحظ ان نسبة المول لكل من الأدينين إلى الثيمين أو الجوانين إلى السيتوسين تكون تقريبا 1.0 ودون الاعتبار للكيمات المطلقه لكل منها في عينه DNA معينة . حيث ان

$$G/C=1 \text{ \& } A/T=1$$

حتى في حالة عندما تكون $(A+T)/(G+C)$ تختلف من كائن إلى آخر . على سبيل المثال النسبه بين $A+T/G+C$ هي 1.52 في DNA الإنسان و 0.93 في DNA بكتريا E.coli ولكن نسب $G/C \text{ \& } A/T$ هي 1.0 لكل انواع الـ DNA . إن تفسير ذلك هو وجود تركيب حلزوني مزدوج للـ DNA حيث أن هذه النسب هي نتيجة الازدواج التام للبيورين مع البيريميدين في تركيب الحامض النووي وقد دعمت ذلك نتائج اشعه اكس .

إن نتائج شارحاف قد شجعت واتسون وكريك لفحص احتمالات الروابط الهيدروجينية بين ازواج قواعد البيورين - البيورين وخاصة بين الثيمين - الأدينين والسيتوسين - الجوانين . في كل حاله فإن العلاقة التركيبيه كانت متوافقة مع القواعد التي تبعد جانبا حوالي 2.9Å إن جزيئات السكر ايضا قد فصلت بمسافه 11 Å .

إن أزواج القاعدة تستقر برابطتين أو ثلاثة روابط هيدروجينية على التوالي إن واتسون وكريك قد اقترحوا أن حمى DNA يتكون من التواتين متبادلين من تسلسلات ديوكسى ريبوز - فوسفات .

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

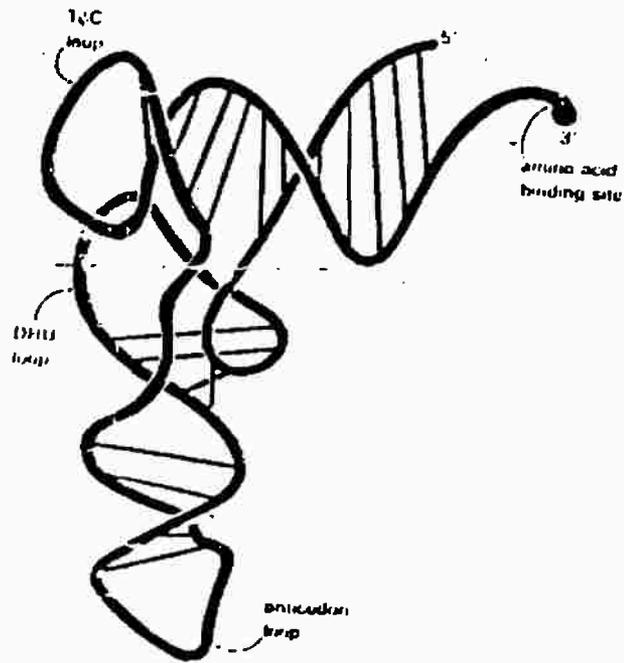
إن A يرتبط دائما مع T اما G فهو دائما يرتبط مع C . إن مستويات القواعد تتعامد مع محور الحلزونية . إن هناك 10 أزواج قواعد لكل التواء واحد 360° من السلسلة

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

إن الحامض النووى الرسول mRNA يشترك في نقل الشفرة الوراثية . إن تسلسل القاعدة في الخيط الواحد من DNA يستخدم كقالب لتسلسل قاعدة الحامض النووى الرسول والذي بدوره يعمل كقالب لتخليق البروتين . إن هناك حامض نووى رسول mRNA مميز لكل بروتين يتم تخليقه في 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 متابعه مع نفس القاعده . إن الأدينين يلعب دور في نقل الحامض النووى الرسول mRNA من نواة الخلية إلى الريبوسومات بموضع تخليق البروتين .

الحامض النووي الريبوسومي tRNA يعيد طباعه جزء كبير من الحامض النووي الريبوزي الخلوي

الكلي total cellular RNA



رسم توضيحي لل tRNA لفيتيل الاتين الخميرة . إن الجزء هو على شكل L مع جزء

حلزون مزدوج

إن تسلسل القواعد في بعض جزيئات tRNAs الصغيرة تم تعيينها ولكن الدور الدقيق لل-tRNA في تخليق البروتين لم يعرف بعد .

الأحماض النووية الناقلة tRNA الحاملة للأحماض الأمينية تكون في حالة نشاط دائم على الريبوسوم في محاولة تكوين روابط بيتيد في تسلسل يعين بواسطة قالب mRNA .
أما كالأحماض نووية تعتبر جزيئات صغيرة نسبيا حيث تحتوي على حوالي 74 إلى 90 من وحدات النيكلوتيد (الأوزان الجزيئية حوالي 25000) بجانب الأربع قواعد العامة فإن tRNAs تحتوي على مجموعة متنوعة من قواعد البيريميدينات أو اليورينات المعدلة (المحورة) .

التركيب ثلاثي 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 .

حوالي نصف النيكلوتيدات تزود عند هذه الأجزاء الحلزونية من الجزيء . إن كل حامض نووي ريبوزي ناقل tRNA يحتوي على تسلسل قواعد C-C-A عند النهاية 3' هيدروكسيل . حيث يتصل الحامض الأميني الذي يسلم لتخليق البروتين .

إن كل ال-tRNAs أيضا تحتوي حلقة مضاد الكودون والتي تتكون من سبع نيكلوتيدات . ثلاثة منها تقابل ثلاثة قواعد (كلمة الشفرة) على الحامض النووي الرسول mRNA أثناء عملية تخليق البروتين .

ترسل المعلومات المخزنة في تسلسل قواعد ال-RNA إلى DNA الخلية حيث ان الديوكسي ريبوز يكون خيط جديد من RNA . إن ريبونيكلوتيدات الجوانين والسيتوسين والأدينين واليوراسيل تزود مع قواعد مكاملة 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 ثنائي الخيط على كل حال يمكن أن تنطوي سلسلة RNA لتكون حلقات حلزونية تثبت بروابط هيدروجينية بين أزواج القواعد المكاملة . يتواجد

معظم RNA الخلية في أجزاء دقيقة تدعى ريبوسومات تكون غنية بـ RNA الريبوسومي وهي مواقع تخضير البروتين . يلعب نوعان أساسيان من RNA أدوار رئيسية في نقل الشفرة الوراثية من سلسلة نيكلوتيد الـDNA إلى لغة الحامض الأميني بالبروتينات هما RNA الرسول (mRNA) الذي يحمل الشفرة من جزئى DNA في 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 في تخليق بروتينات الخلية ومن ثم كل مكونات الخلية .

من هذا المنطلق فقد وجدت مقترنة في الخلية مع أنواع مختلفة من الكاتيونات بالتبادل مع البروتينات القلوية مثل المستونات أو مع كيانات تشبه المستونات أحيانا مع أوليجوامينات oligoamines عند قيم PH حول التعادل فإن كل من المجموعات النيتروجينية في هذه المركبات تحمل وحدة شحنة موجبه مثل



والكاتيونات الأرضية القلوية وعلى وجه الخصوص MG^{2+} . إن العديد من الطرق قد استخدمت لكسر الروابط القوية الكهروستاتيكية العديدة التي تربط البروتين الكاتيوني مع الحامض النووي الأنوي . أحد هذه الطرق الهامة هي معاملة محلول منظم ثابت الأس الهيدروجيني عند التعادل مع محلول مائي من الفينول بصورة متكررة الحدوث في وجود بروتين مضاف مغير للصفات الطبيعية DENATURANT مثل كبريتات دوديكيل (لوريل) الصوديوم SODIUM DODECYL (LAURYL) SULFATE أو ساليلات الصوديوم . أحيانا عند درجات حرارة مرتفعة (درجات حرارة مرتفعة في حالة التحضير من المصادر الحيوانية لتأتى بـ DNA إلى المحلول) .

إن البروتين المغير للصفات الطبيعية DENATURATED يستخلص مع طبقة الفينول . أما الحامض النووي يظل بعد ذلك في الطبقة المائية والتي يمكن ان يترسب على البارد بإضافة من ٢ إلى ٣ احجام من الايثانول .

وظيفيا فإن كل هذه RNA's تظهر لتكون مشتركة في حالة أو في أخرى في تخليق السيروتين . إن الريبوسومات تدعم الآلية بالوسائل التي بها الأحماض الأمينية تتبلر إلى سلاسل بولي بيتيد . إن القالب بهذه العملية يزود بواسطة mRNA مخلق على ومكمل لأحد الخيطان من جزء DNA مناسب والذي في آخر الأمر ينتقل ويتصل بالريبوسومات . إن الأحماض الأمينية بدورها تأتي وترتب على هذا القالب بوسائل موجهة تدعم بواسطة الأمينواسيل t RNA المختلفة . إن قسم آخر من RNA يزود بواسطة مجموعة من الفيروسات إن اربع أنواع مختلفة يمكن تمييزها: نبات كروي صغير . والفيروسات البكتيرية (مثل E. coli viruses f2 or Ms2 and turnip yellow viruses) لتنتج جزيئات RNAs ل

• $M=1 \text{ to } 2 \times 10^6$

وفيروسات تشبه القضيبي صغيرة مثل فيروس الدخان المبرقش Tobacco mosaic virus مع RNA كبير . إن ثلاث مجموعات تحتوي على RNA خيط مفرد . الرابع يحتوي RNA خيط مزدوج مثل reoviruses للحيوانات وفيروسات جروح الاورام للنباتات .

RNA الريبوسومي (rRNA)

RNA الريبوسومي يسلك تغيرات في عامل الترسيب ، والحجم الجزيئي معتمدا على الأيونات الخاص به إن القوة الأيونية وخاصة وجود ايونات معدن ثنائي التكافؤ مثل Mg^{2+} ومن ثم فإن عوامل الترسيب تكون حساسة للمعدن عند تركيز مرتفع .

RNA's الفيروسية

يعتبر البكتريوفاج RNA's الصغير ملائم لتجارب بناء تسلسلات نيكلوتيد كاملة مرتبط فيها حل رموز معلومات الرسالة كما غير عنها في تسلسل الحامض الاميني لثلاث بروتينات محددة . . إن الربط الريبوسومي ومواقع البداية (الثلاث حلقات تحتوي AUG الكودون البادئ) لثلاث بروتينات تم فصلها وتسلسلت بواسطة Steitz بينما هناك امتدادات كبيرة تقابل المركز وطرف نهايه كربون C-terminal لطبقة غلاف البروتين . إن فحص المشابكات في فيروس QB صغير وغير مرتبط يؤدي إلى تعيين تسلسل أولى كامل لجزء من 150 نيكلوتيد عند النهاية 5' .

(البداية مع 3' OH (G(G)₂ UC-PPP AG₄ CU₃ GAC₄) لبعض من 20 نيكلوتيد منتهية بالنهاية

OH⁻ 3' (-GC₃ UC₃ UCUCUC₃A-OH) .

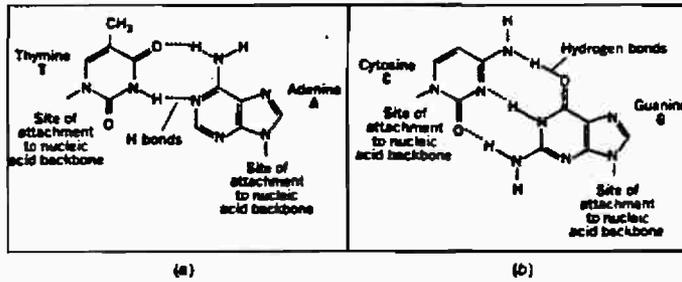
والمنطقة حول البادئ لغلاف البروتين (-Py A₂ U₃ GAUCAUGGCAAAAA. UUGAGAC-) .

العوامل المتجانسة

البولي rA & البولي rC & البولي rU تكون تراكمات مزدوجة مفردة الخيط إلى حد ما ذو ثبات أكبر من مشابكات الديوكسي عند PH متعادل في محاليل ذات قوة أيونية متوسطة . إن نظام ثبات الحلزون يكون: rU, PolyU >> rC >> rA يسلك دليل للتركيب فقط عند درجة حرارة منخفضة . إن إتجاهات القاعدة -القاعدة تنتج قوة دورانية ولكن تكون غير متعاونة - تنصهر على مدى واسع من درجات الحرارة ولا تعتمد بشكل معقول على القوة الأيونية . إن الطاقة الحرة لتراص القاعدة قد قدر بحوالي 1 كيلوسعر / مول قواعد لل (rA)_n .

هيدرو ديناميكا فإن التركيب يقترب إلى ملف عشوائي والجزئيات تعتبر كوحدة متزاوج فيها مناطق التراص المرتبة حلزونية والقواعد المائله - القواعد تتناوب مع بعضها وتكون موجهة عشوائيا .

عندما ينخفض pH فإن البولي rA البولي rC تفترض تشكيلات حلزونية مزدوجة صلبة مع روابط هيدروجينية فيما بين القواعد . إن الخيوط المتبلورة يمكن الحصول عليها من هذه الجزئيات وتحليل اشعة اكس كشف ابعاد التركيب والذي هو خيوط متوازية مع مستويات قاعدة تميل بالنسبة لمجاور الحلزون . البولي rG & البولي rI تسلك اتجاهات قوية فيما بين الخيط عند pH متعادل .



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

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

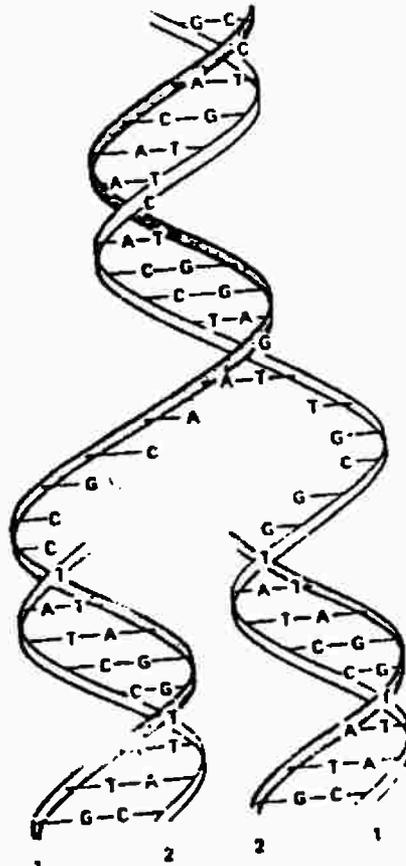
هناك دليل لمفهوم هو أن كل صفة هامة يمكن أن تعين بواسطة الجين أى أن معلومات هذه الصفة تحمل بواسطة الجين .

إن الحقيقة بأن الجين يمكن أن يتناول بدون تغيير من جيل لآخر وغالباً إلى عدة آلاف من النسل وإلى الملايين من أجيال الخلايا يعزى إلى أن الجينات لها السعة لتكرار متطابق . يمكن للأتوية الوليدة أن تحتوى على نفس المخزون من الجينات بعد الإنقسام . نادراً جداً يمكن ملاحظة ظاهرة التغيرات الفحائية في الصفات المتوارثة . إن الجين المتغير يمكن تناوله بنفس الطريقة كالجين الأصلي . إن مثل هذا التبدل هو جزء من تطور الميكانيكية المحسوبة للانتشار الأنواع .

إن تطبيق علم الميكروبيولوجى في تقنية البيولوجيا الجزيئية على درجة كبيرة من الأهمية في تحليل بعض خواص الجينات وفي عملية الاستنساخ في الخلايا وانتقال المعلومات الوراثية . لقد استخدمت كل من الفيروسات والبكتريا في هذا الصدد . إن نقل صفة راقية الى البكتريا يتم بمساعدة بعض الانزيمات الموجودة في البكتريا وهي انزيمات قاطعة . إن هذه الانزيمات استخدمت في قطع الـ DNA بشكل دقيق ووفق الحاجة المطلوبة ثم أعيد ربط ولحم الأجزاء المقطوعة مع الـ DNA من كائن آخر حيث ينتج DNA جديد يسمى الـ DNA المتزاوج ويحمل الصفات الوراثية لكلا الكائنين وتدعى هذه التقنية بربط الجين . إن هذه المقصات (الانزيمات القاطعة) لاتقوم بقطع الـ DNA بطريقة عشوائية وإنما في مواضع قطع خاصة بكل انزيم حيث أن هذه المواضع تميز بتسلسل خاص من القواعد النيتروجينية . إن الانزيم EcoRI المستخلص من E.coli يقوم بقطع التسلسل GAATTC على خيط DNA حيث يكون التسلسل المزدوج معه هو GTTAAG إن هذا الانزيم متخصص بالقطع ما بين القاعدتين G,A بحيث تبقى القواعد C,G متماسكة ومزدوجة . أما القواعد الأربع الباقية تفقد ازدواجها مع القواعد المكملة لها مثل هذه القواعد التي فقدت ازدواجها تعرف بالنهايات اللاصقة

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

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



للحلزون المزدوج DNA في عملية التكرار

1 : الخيوط الأبوية . 2 : الخيوط المخلقة حديثا .

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

الوظائف البيولوجية للأحماض النووية .

ناقش باختصار ميكانيكية إنتقال المعلومات الوراثية والتخليق الحيوي للبروتين حيث يعتبر
الوظيفتان البيولوجيتان الرئيسيتان للأحماض النووية .

تكرار ال DNA (طبع ال DNA) .

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

إن الشفرة الوراثية هي الميكانيكية الكيميائية التي تمر بها الصفات الوراثية من الوالدين إلى الأحفاد
وتكمن في كروموسومات نواة الخلية . إن الصفات التركيبية والوظيفية للكائن تحددها الجينات داخل
الكروموسومات (الصبغيات) . يجب الإشارة أيضاً أن الكروموسوم هو تجمع من جزيئات ال
DNA

التكرار " التضاعف الذاتي " للـ DNA
إن نموذج الخلزون المزدوج للـ DNA يحمل معه طريقة لطبع الـ DNA وهكذا لنقل المعلومة الوراثية من جيل إلى آخر .

إن خيطا الخلزون المزدوج عبارة عن خيط مكمل جديد على كل خيط مفرد . يتم ذلك باستخدام نيكلويدات مناسبة في الخلية .

إن كل خيط مفرد يعتبر قالب لتكوين نظير مماثل . إن تجربة ميسلسون Meselson 1958 أثبتت صحة الاقتراح السابق حيث تم زرع بكتريا في وسط غني بـ N^{15} (حيث N^{15} هو نظير ثقيل للنيتروجين العادي N^{14}) . ثم تم فصل الـ DNA حيث وجد أن القواعد بكل الخيوط غنية بهذا النظير الثقيل ثم تم السماح بعد ذلك لهذا DNA (ثقيل - ثقيل) ليتكرر (يتضاعف ذاتيا) في وسط يحتوي على نيتروجين عادي N^{14} كمغذى . بعد عملية التوالد الأولى فإن الـ DNA الذى تم فصله كان فقط نوع وحيد من خيط ثقيل وخيط آخر خفيف ولكن بعد عملية التولد الثانية أمكن فصل كميات متساوية من النوعين من الـ DNA . أحدها كان مطابق N^{14} لـ DNA للبكتريا النامية على مغذيات N^{14} والآخر هو مخلوط من نوع ثقيل - خفيف . إن إنتاج ناجح أعطى تخفيض أكثر وأكثر للخيوط الثقيلة وهذا يوافق استنتاجات الاقتراح السابق والذى يعرف باقتراح واتسون وكريك .

لقد استنتج كل من واتسون وكريك في عام 1953 . التركيب الثلاثي للـ DNA وميكانيكية التكرار حيث أدى هذا الاكتشاف الى فتح الطريق لفهم وظيفة الجين بالمصطلح الجزيئى وأثبت واتسون وكريك نموذج تركيب الـ DNA إن النقاط الهامة المتضمنة في هذا النموذج للـ DNA هي:

- (١) إن سلسلتان حلزونيتان من البولي نيكلوثيريدات تلف حول محور مشترك . إن السلاسل تسير في اتجاهات متعارضة .
- (٢) قواعد البيورين والبيريميدين تقع داخل الحلزون بينما وحدات الفوسفات والديوكسى ريبوز في الخارج . إن مستويات القواعد تتعامد مع محور الحلزون بينما مستويات السكريات تتعامد مع تلك الخاصة بالقواعد .
- (٣) إن قطر الحلزون هو 20Å . القواعد المتجاورة تنفصل بحوالى 3.4Å على طول محور الحلزون وترتبط بزواوية دوران 36°C ومن ثم فإن التركيب الحلزوني يتكرر بعد مرور عشرة أطراف من كل سلسلة والتي تكون على فاصل 34Å .
- (٤) . السلسلتان يرتبطتا معا بروابط هيدروجينية بين أزواج القواعد . الأدينين دائما يزدوج مع الثيمين والجوانين دائما يزدوج مع السيتوسين .
- (٥) إن تسلسل القواعد على طول سلسلة البولي نيكلوثيريد ليس مقيدا بأي طريقة . إن التسلسل الدقيق للقواعد يحمل المعلومات الوراثية .

إن انتشار الأنواع يتطلب إعادة إنتاج الجينات . إن عناصر تعيين الصفات المتوارثة للكروموسوم تتطلب عدم التغير عند التضاعف ، أو مع فقط بعض الطفرات البسيطة . إن الكروموسوم هو جزئ حمض نووي وأن الجينات هي تسلسلات من نيكلوتيدات بسيطة تكون المادة لتكرار جزيئات الحامض النووي .

في ميكانيكية عملية التكرار فإن الحامض النووي يتحلل لينفصل الحلزون المزدوج إلى خيطين بالرغم من أن الخيطان مكملان لبعضهما أكثر منهما متطابقان فإن كل يحتوي على المعلومات المطلوبة لبناء الآخر . إن كل من الخيوط الأصلية (القديمة) تعمل كقالب لبناء الخيط الجديد المكمل له . إن الإتحاد بين كل خيط قدم مع خيط مكمل جديد يعطى حلزون مزدوج .

لماذا الخيط المكمل يكون مناسب بالضبط ؟ إن خيط القالب القديم والخيط الجديد المكمل له يلتويان تلقائيا ليكونا الحلزون المزدوج مع نمو الخيط الجديد . إن النيكلوتيد الجديد يضاف الى السلسلة 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 هي بيورين فإن الوحدة التالية المضافة إلى السلسلة النامية المكتملة تكون بيريميدين . إن الأعمدة الفقرية لخيوط الحلزون المزدوج تتفصل بمسافة ثابتة 10.85Å هذه المسافة تكون مساوية لطول البيورين بجانب البيريميدين . إن بيورينان يكونا على بعد بيريميدينان أخرينان يكونا على قرب وهكذا فإذا كانت الوحدة التالية للقالب هي بيورين الجوانين . فإن الوحدة التالية للسلسلة المتنامية تكون ثيمين أو سيتوسين .

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

بجانب تناسب الخلزون المزدوج فإن كل وحدة نيكلوئيد يجب أن تعوق حركة إنزيم DNA بوليميريز والذي يساعد على نمو السلسلة ، إن متطلبات الازدواجية تكون صعبة ولكن جزيئات قليلة وجدت أنها تشابه قاعدة النيتروجين العادية لتأخذ أداة من كل من القالب والإنزيم ، على سبيل المثال 2- أمينوبورين والذي يمكن أن يشارك في السلسلة ويدخل خطأ الطباعة مما يحدث طفرة .

ميكانيكية الخلزون المزدوج لتكرار الحامض النووي قد تم اختيارها بطريقتين . الأولى إن أحد خيوط الخلزون المزدوج الحديد تأتي من الكائن الأبوي والخيط الآخر يخلق من الوسط النامي حيث الوسط النامي المرقم مع نظير نيتروجين مرقم يتبع أول جيل حيث يكون كل جزيء حامض نووي نصفه مرقم ونصفه الآخر غير مرقم وهذا قد اختر مع بكتريا E.coli . الاختبار الثاني هو افتراض استخدام حامض ديوكسي ادينيليك نيميديليك كمساعد للبوليمر وعند معاملة هذه المادة المخلفة مع مخلوط من كل الأربيع نيكلوئيدات ثلاثي الفوسفات في وجود DNA بوليميريز فإن الـ DNA الجديد يتكون فقط من وحدات مدبجة للادينوسين والثيميدين . إن النيكلوئيدات الأخرى لا تجارى القالب ويتم رفضها .

إن الجينات (المورثات) التي تشفر الأحماض النووية الناقلة تكون أصغر من تلك التي تشفر سلسلة متعدد الببتيد حيث أن كل وحدة نيكلوئيد لحامض نووي ريبوزي تشفر بواسطة وحدة نيكلوئيد مفرد DNA .

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 .

مواقع الربط لوحدات dnab الأخرى يحتاج لتكوين تركيب هكساميرى أصلى . الأسهم تتبعث من مواقع Rntp & dATP والتي تمثل التأثيرات الألوستيرية allosteric على المواقع التى منها يتجه . تخطيط مقترح لتكرار وفصل SV 40 DNA التكرار يبدأ على مونومير SV 40 DNA ثم بعد ذلك تنمو تركيبات متكررة بالتدرج من خلال تحرك مفرق ثنائى الاتجاه ليصل لنقطة عند 100- 200bp للـ DNA المتبقى الغير متكرر فى تسلسلات ديمرة تتكون من دائرتين مفتوحتين .
هذه بالتدرج يحدث لها طوبوايسومرية Topoisomerized (اسهم عمودية) بواسطة فاعلية النوع II . إن تخليق DNA (اسهم أفقية) تملأ الفجوات بحولة شكل A تسلسل الديمرة ليكون B وبعد ذلك إلى جزيعات C وفى النهاية فإن خطوة تحفيز طوبوايسوميريز 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 (التضاعف الذاتى)

وهو انتاج صورة طبق الأصل لجزيئات شريط وليدة من الشريط الأسمى .

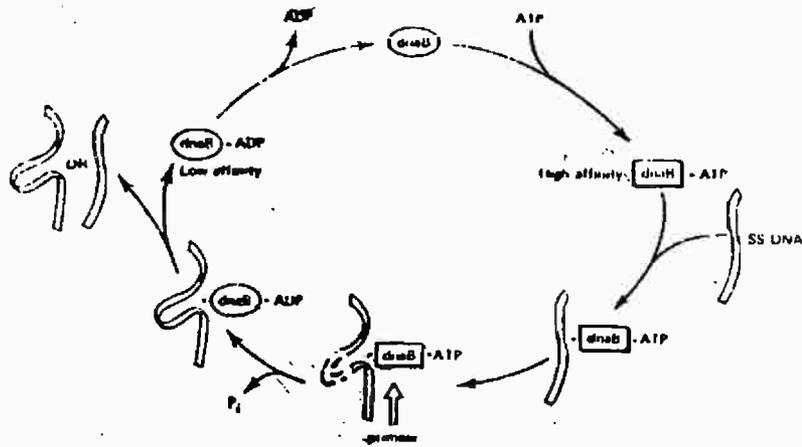
المرحلة الثانية هى الاستساخ وهو نسخ الرسالة الوراثية فى الشريط بشكل شبهو وحتى تحمل إلى

الريبوسومات .

أما المرحلة الثالثة فهى عملية الترجمة تتضمن إزالة الشفرة من الرسالة الوراثية بتكوين البروتينات فى

الريبوسومات لقد تم تأكيد هذا المبدأ حيث وجد أن تسلسل نيكلو تيدات الجين تتطابق مع تسلسل

الأحماض الأمينية بالبروتين .



ميكانيكية التفاعل الموزع لـ ATP المتأثر للتغيرات المشكلة لبروتين dnab والذي

يشتر على DNA (منشأ التكرار) • بروتين dnab يهندس صور التركيبات الثانوية والتي تلائم ربط

البريميز (الريماز) والتخليق المستسخ للباي .

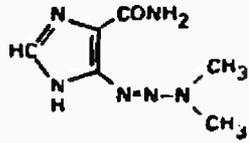
ا مرور المعلومات الوراثية يتطلب تكرار متطابق للـ DNA والذي يعني تخليق جديد في توافق دقيق مع وجود قالب إن نموذج واتسون وكريك يجعل التكرار المتطابق مدرك ومفهوم . إن كل خيط مفرد من الحلزون يصبح قالب لتثبيت القواعد على الخيط المكمل المتناسق . إن الافتراض هو أن كل جزئ DNA يتحلل ويتفكك إلى خيوط مفردة ذات امتداد قصير وأن النيكلوسيد ثلاثي الفوسفات مع القواعد المكملة تقع فوق مدى الخيوط المفردة . إن وظيفة الإنزيم هو تكوين روابط ثنائي 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 نووي فيروسي في الخلايا البكتيرية وتكرار الكروموسومات البكتيرية يعتبر أساسى يجسد هذه الميكانيكية بالرغم من وجود بعض المشاكل المفردة التي تظل بدون حل .

التخليق الإنزيمى للـ DNA :

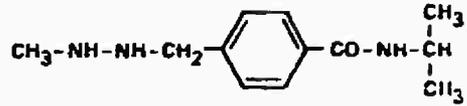
إن إنزيمات DNA المخلقة تسمى DNA بوليميرازات DNA Polymerases وتكون مطلوبة كمكونات اساسية ثلاثية الفوسفات لكل الأربع نيكلوسيدات مثل الديوكسى ادينوسين ثلاثى الفوسفات والديوكسى جواتوسين ثلاثى الفوسفات والديوكسى سيتيدىن ثلاثى الفوسفات والثيميدين ثلاثى الفوسفات بالاضافة الى أن بعض جزيئات DNA تعمل كقوالب للتفاعل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

خطى مزدوج بواسطة ϕ X174 بواسطة إزاحة خيطه الفيروسي . رغم ذلك إن نقطة الاشتباك يمكن أن تحدث عند أى من النهايات . إن القطبية المفردة لفرع المحرة تبين ان الإزاحة تتأثر من نهاية واحدة فقط للمزدوج .



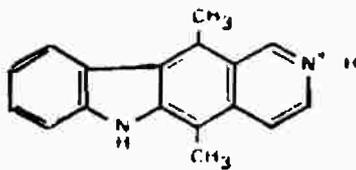
DTIC

Triazine

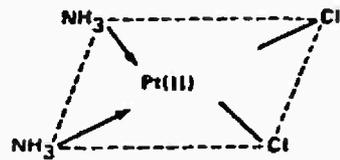


Procarbazine

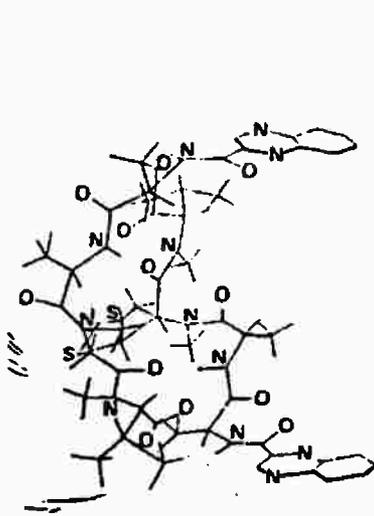
Hydrazine



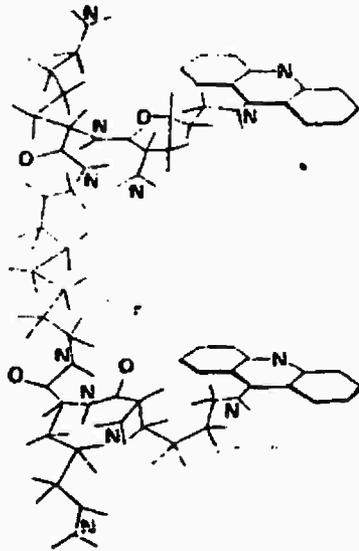
Echinomycin



cis Diammine dichloroplatinum (II)



Echinomycin

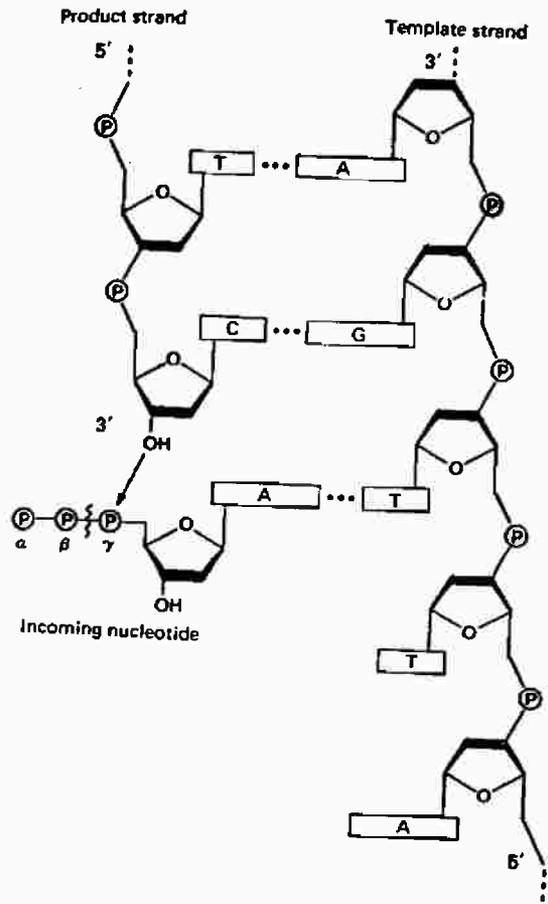


Bis(lys 1-acridinyl-lys 1)-1,8-diamino-octane

• موانع ربط DNA التساهمي والغير تساهمي

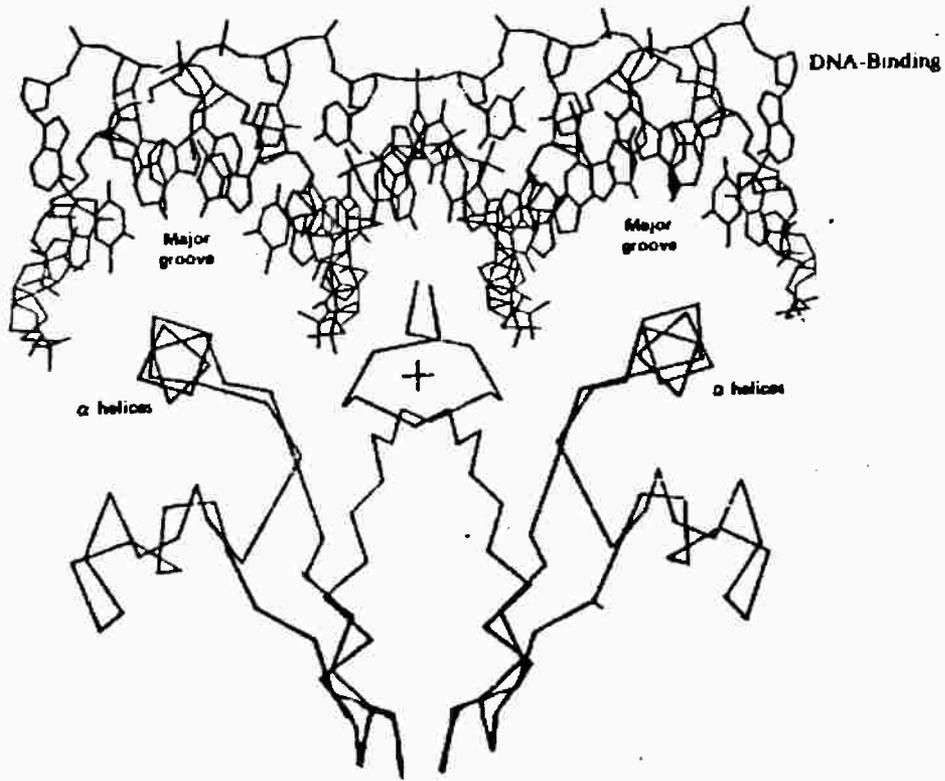
في معدل التخليق المتوقع في الظروف التي بداخل الجسم *in vivo conditions* . ليس من الواضح أية ميكانيكية تؤثر على نمو السلسلة في اتجاه مضاد القطبية . إن هناك دليل على أن الأجزاء المبدئية الصغيرة تتخلق في اتجاه القطبية وتتحمم معا على التوالي .

إن RNA المعتمد على DNA بوليميريز قد وجد في مزرعة نسيج من الخلايا ملوثة بفيروسات سرطانية ، وقد وجد أن هذا الإنزيم يحفز تكوين قالب RNA من خيط مزدوج DNA- RNA والذي بدوره يعمل كقالب للتخليق الحيوي لحمض نووي فيروسي جديد .



Synthesis of a new strand of DNA.

إن الاديوسين أحادى الفوسفات الحلقى cAMP في الخلايا حقيقية النواة تعمل على نقل وتجميع الإشارات الكيميائية التي تصل عن طريق الدم من الهرمونات .



الإتحاد المفترض لمنع Cro مع DNA مونومير Cro ترتبط مع محور التماثل المتوى (الرمز +) يتحد مع DNA لكل زوج من حلزونيات α المتتوية تحتل ثقب متتابعة من DNA وخطان بولي بيتيد ممتدة تسير موازية للعمود الفقري للـ DNA

السلاسل تعمل كقوالب لكل منها في تكرار ال DNA

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

إن مبدأ القالب أو قالب التشكيل يطبع صورة مطابقة له مباشرة أى أنه ينتج (السالب) والذي بدوره يعمل كقالب وينتج الأصيل (الموجب) مرة أخرى .
إن زوج من القوالب كل منها مكمل للآخر . تتصور أنه قبل التضاعف فإن الروابط الهيدروجينية تنكسر 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

إقترح واتسون وكريك بأن حد الخيوط بكل جزئى DNA وليد تكون علقه حديثا . بينما الخيط الآخر يشتق من جزئى DNA الأبوى . هذا التوزيع للذرات الأساسية يسمى شبه محافظ

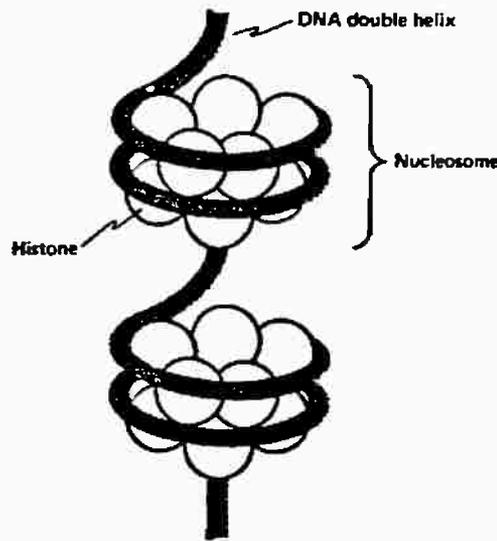
DNA بوليميريز يأخذ التعليمات من القالب :

DNA بوليميريز يحفز تكوين رابطة القوسفواستر الثنائية فقط إذا كانت قاعدة النيكلوتيد القدام مكمل مع قاعدة عيط القالب فإن هناك احتمالية تكوين رابطة تساهمية ضعيفة إلا إذا كانت القاعدة القادمة تكون زوج قاعدة من نوع واتسون وكريك مع قاعدة عيط القالب .

وهكذا فإن ال DNA بوليميريز هو القالب الموجه للإنزيم .

في 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 في حالة وجود كل الأربعة ديوكسى ريبونيكلويسيدات ثلاثى الفوسفات وقالب ال DNA .
- ٢- DNA بوليميريز يمكن أن يضم مشاهات قاعدة محددة على سبيل المثال اليوراسيل & ٥- برومويوراسيل يمكن ان يستبدل الثيمين . والهيوكسانثين يمكن أن يستبدل الجوانين . إن نموذج الإستبدال هو محدد ونوعى بدرجة كبيرة . إن القاعدة هى أن نظير القاعدة يمكن أن يندمج فقط إذا أمكن تكوين زوج قاعدة من نوع واتسون وكريك مع القاعدة المكملة والتي تم إحلالها .
- ٣- إن تركيب القاعدة لل DNA مخلق جديد يعتمد على طبيعة القالب وليس على نسب الأربعة نيكلويسيدات المكونة . إن DNA الناتج يكون له نفس تركيب القاعدة كقالب للحلزون المزدوج ل DNA . هذه النتيجة تشير أن كل من خيطى قالب DNA يتم تكراره بواسطة DNA بوليميريز .



• Model of nucleosome structure.

إن الدليل الأوضح يأتي من الحقيقة بأن DNA $\varnothing \times 174$ 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 في DNA

هناك خاصية إنزيمية إضافية للـ DNA بوليميريز هي قدرته على تحلل سلاسل DNA عند ظروف معينة . إن الـ DNA بوليميريز يمكن أن يحلل الـ DNA تدريجياً من نهاية 3- هيدروكسيل لسلسلة DNA . إن النواتج هي نيكلوئيدات احادية وهكذا فإن الـ DNA بوليميريز I هو $3' \leftarrow 5'$ اكسونيو كلييز exonuclease .

إن النيكلوئيد الذي تتم إزالته يجب أن يكون به نهاية $3'-OH$ حرة . ويجب أن يكون جزء من الحلزون المزدوج أى إنه ليس جزء من الحلزون المزدوج . هل فاعلية الاكسونيو كلييز تعتبر ذات تأثير جانبي غير مرغوب من الإنزيم أو أنها تسهم فى التأثير البيولوجى للـ DNA بوليميريز . إن التجارب المستخدم فيها بولى نيكلوئيدات مخلقة كيميائياً مع طرف غير ملائم عند نهاية البادئ اشارت إلى أن فاعلية النيكلويز $5' \leftarrow 3'$

لها وظيفة الطباعة فى البلمرة .

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

إن DNA بوليميريز I يمكن أيضاً أن يحلل الـ DNA بدءاً من النهاية $5'$ من السلسلة . إن فاعلية النيكلويز من جهة $5' \leftarrow 3'$ تختلف عن جهة $3' \leftarrow 5'$ بفعل الاكسونيو كلييز exonuclease .

أولاً :- إن الرابطة التي تكسرت تكون في منطقة الحلزون المزدوج .
ثانياً :- التكمير يمكن أن يحدث عند النهاية من رابطة الفوسفو ثنائي الأستر أو عند رابطة تبعد عدة أطراف عن النهاية 5' والتي يمكن أن تحمل مجموعة هيدروكسيل حرة أو يحدث لها فوسفرة .

ثالثاً :- إن فاعلية النيوكلييز 5' --- < 3' تدعم بواسطة تخليق الـ DNA المقترن (المتزاوج) .

رابعاً :- 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 في سلسلة بولي ببتيد واحدة هي 5' --- < 3' الأكسونيو كلييز والذي يكمل 5' --- < 3' الأكسونيو كلييز exonuclease يشارك في إزالة ديمرة البيريميدين التي تتكون بتعريض الـ DNA للأشعة فوق بنفسجية علاوة على ذلك فإن 3' --- < 5' الأكسونيو كلييز يلعب دور أساسى في التكرار الذاتى للـ DNA .

DNA ليجيز LIGASE اللاحم يربط أجزاء DNA .

فى عام ١٩٦٧ أكتشفت الباحثون أن الـ DNA ليجيز - الأنزيم الذى يحفز تكوين رابطة فوسفو ثنائي الأستربين سلمستين 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 ثنائي الأستر بين هذه المجموعات هو تفاعل Endergonic ومن ثم فإن مصدر طاقة يكون مطلوب لأستمرار التفاعل .

((قواعد غير متوافقة ومختلفة الموائمة

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

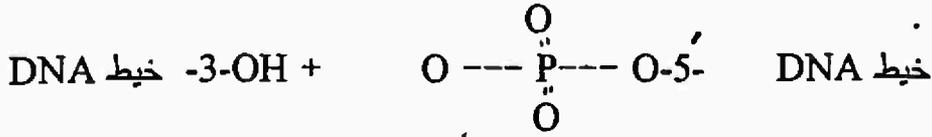
إن سلاسل الـ DNA المرتبطة لـ DNA ليجيز اللاحم يجب أن تكون جزء من

جزء DNA الحلزونى المزدوج • إن DNA ليجيز يسد التحريزات فى العمود

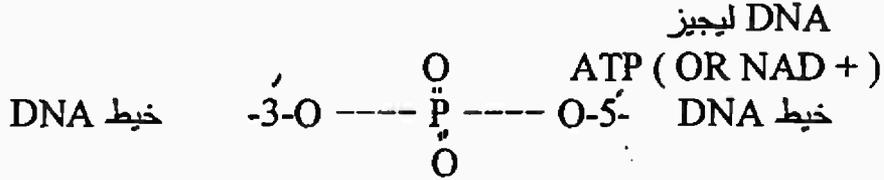
الفقرى للحلزون المزدوج DNA • إن عملية الربط تكون اساسية للتخليق العادى

للـ DNA ولإصلاح DNA التالف وكذلك لوصل سلاسل DNA فى إعادة الإتحاد

الوراثى .



↓



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

أثبتت التجارب بالنسبة لتكرار DNA فى E.coli الأتى

(1) التكرار يبدأ عند موضع مفرد (محدد) قرب جين ilv الموضوع عند 74 على

الخريطة الوراثية القياسية .

(٢) عملية التكرار تسير تلقائياً في الاتجاهين المعاكسين بنفس السرعة وبكلمات أخرى فإن هناك تشعبات للاستساخ . أحدهما يتحرك في اتجاه عقارب الساعة والآخر عكس عقارب الساعة

(٣) إن مفرق التكرار يتقابلاً قرب Trp ، النقطة القطرية عكس أصل التكرار

خيوط واحد من الـ DNA بخلق بصورة متقطعة :-

إن اتجاه تخليق DNA يجب أن يكون $5' \rightarrow 3'$ للخيط الوليد $3' \rightarrow 5'$ للأخر ورغم ذلك فإن كل الـ DNA بوليميريزات المعروفة تخلق DNA في اتجاه $5' \rightarrow 3'$ وليس في اتجاه $3' \rightarrow 5'$ كيف إن أن أحد خيوط DNA الوليدة عند انحلال بسيط تنمو في اتجاه $3' \rightarrow 5'$. لقد حل Reiji okazaki أوكازاكي هذه المشكلة حيث وجد أن نسبة كبيرة من الـ DNA المخلق حديثاً (الجديد) يوجد في قطع صغيرة . هذه الوحدات حوالي 1000 نيكلوئيد (سميت قطع أوكازاكي Okazaki) .

تخليق الـ DNA يتكون مبدئياً (يبدأ) بواسطة الـ RNA :-

كيف تبدأ عملية تخليق الـ DNA ؟ إن كل DNA بوليميريز يتطلب بادئ تمهيدى (كبادئ) يوجد به مجموعة $3'-OH$ حرة لبداية تخليق DNA . إن الـ DNA الوليد يرتبط تساهمياً كامتداد قصير للـ RNA والذي يعمل فى الحقيقة كتمهيدى (كبادئ) وهكذا فإن الـ RNA يعتبر أصلى وأساسى فى تخليق الـ DNA .

إن تكرار DNA فى Ecoli تتم بواسطة هذه الطرق .

(1) RNA بوليميريز المميز (بريماز primase) يخلق امتداد قصير من RNA (10 نيكلويتيدات) والتي تكتمل مع أحد خيوط قالب DNA البريميز (البريماز) Primase على العكس من DNA بوليميريز لا يتطلب بادئ تخليق البوليسى نيكلويتيد .

(2) إن المجموعة $3'$ هيدروكسيل للريبونيكلويتيد النهائى بسلسلة RNA تعمل

كبادئ لتخليق DNA جديد بواسطة DNA بوليميريز III الإنزيم الفعال .

معظم الـ DNA الجديد يخلق بواسطة هذا المعقد من تحت الوحدات العديدة

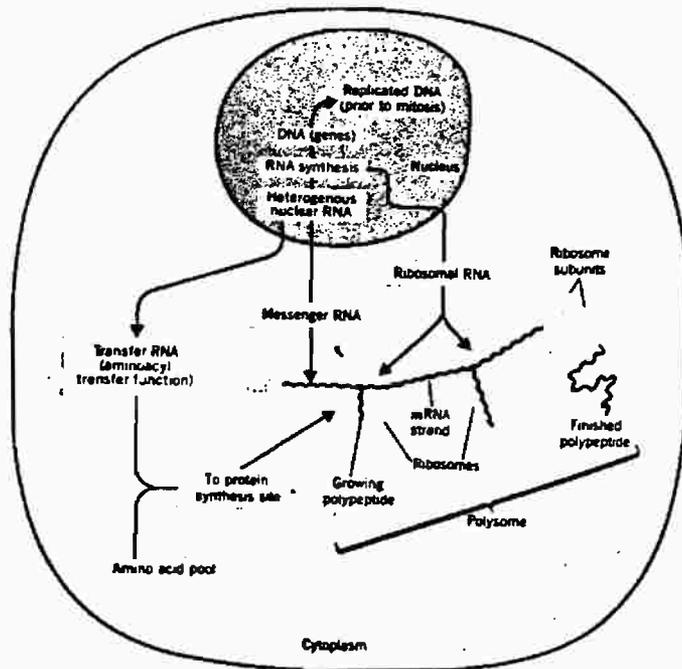
(3) إن جزء من RNA من هجين RNA - DNA يتحلل بواسطة DNA

بوليميريز I .

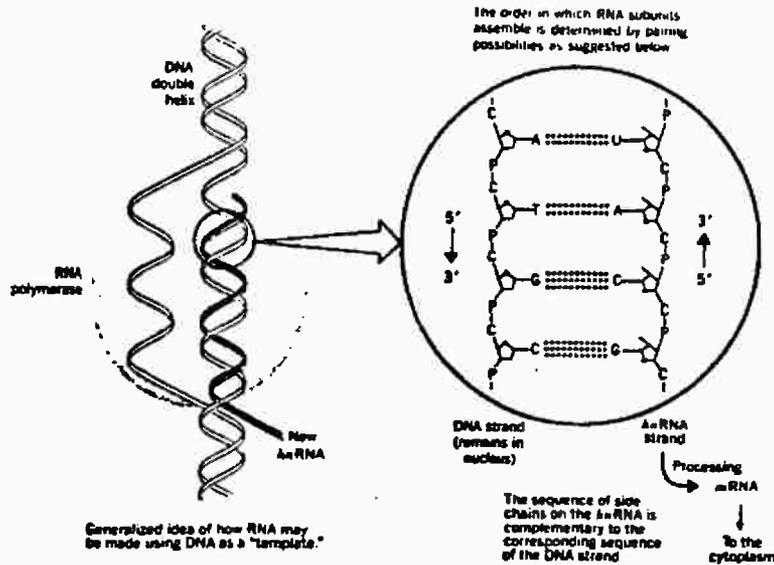
(4) إزالة RNA من السلاسل الوليدة يترك فجوة أساسية بين قطع DNA . هذه

الفجوات تملأ بواسطة DNA بوليميريز I والسدى يناسب تخليق DNA

تجاوبا وطبقا مع تعليمات قالب الخيط المفرد .



علاقات الـ DNA النووي مع جزيئات RNAs مختلفة عند تخليق البولي ببتيدات.



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

الدراسات الحديثة أثبتت أن فعل البريميز (البريماز) Primase يسبق بواسطة تكوين وسيط بدء التحضير والذي 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 .

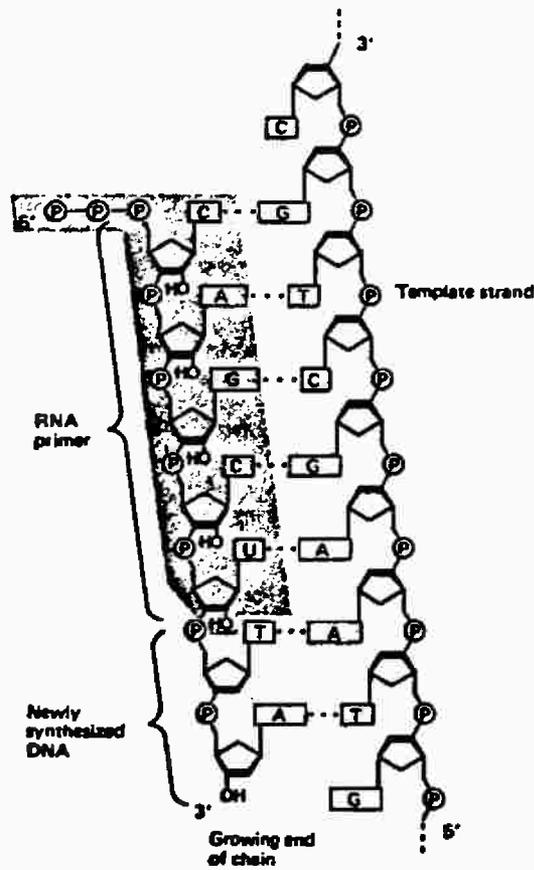
DNA جايريز Gyrase يدفع عدم الألتواء المتناهي السالب الى DNA الأبوى
ليسمح بعدم الألتواء .

هناك مشكلة هندسية تزداد فى عدم التواء جزئى DNA الدائرى المغلق . خاصة عدم التواء الحلزون المزدوج والذي يؤدي إلى تكوين التواءات متناهية موجبته فى الجزء المغلق . إن الـ DNA الأبوى عند مفرق التكرار يدور بسرعة 100 دورة لكل ثانية والتي تكون أسرع أكثر من 100 مرة من دوران تسجيل الفوتوغراف إن الألتواءات الموجبة المتناهية المتكونة بواسطة هذا الدوران يجب أن تزال بتقزم . عدم الألتواء .

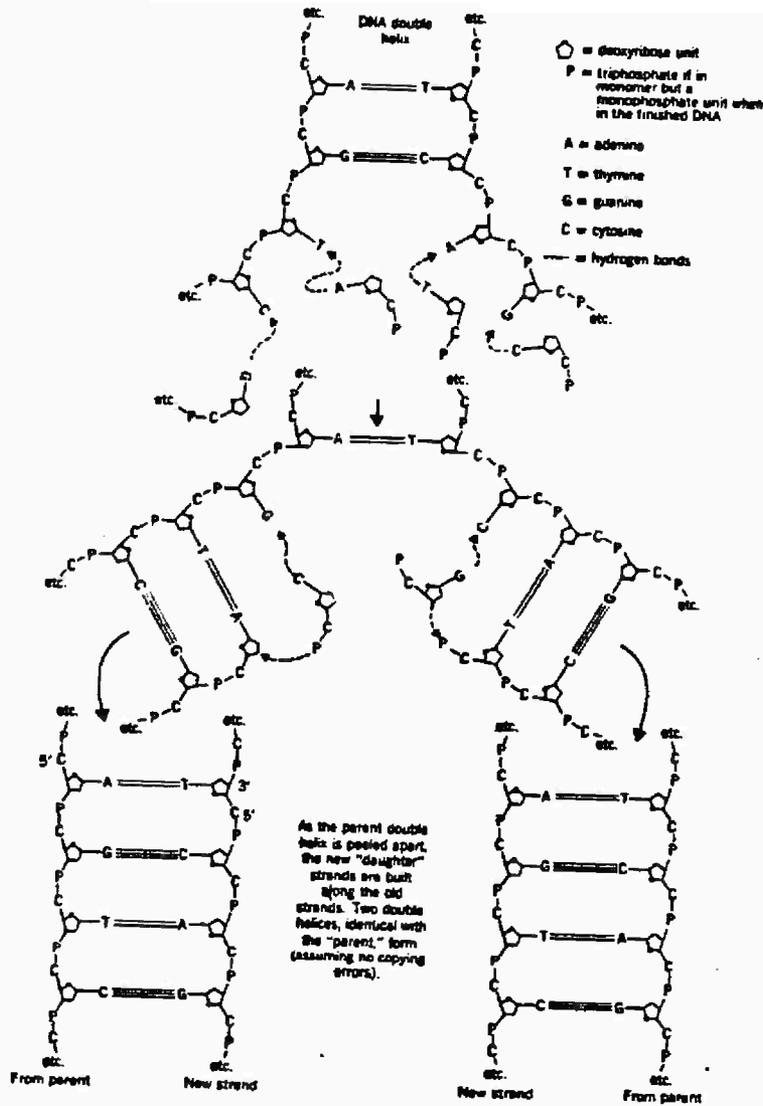
بكلمات أخرى يكون هناك احتياج لدوران جزئى وهذه الوظيفة تتم بواسطة

DNA جايريز

نبدأ عملية تخليق الـ DNA بامتداد نو دقة بسيطة للبولى نيكلو تيد ولكن يتم تمييزه مؤقتا بوضع الريبونيكلو تيدات فيه . هذه التسلسلات للـ RNA الاصلى القصيرة بعد ذلك تستأصل بواسطة DNA بوليميريز I وتستبدل بتسلسل DNA ذو دقة عالية . التحاليل الوراثية أشارت أن معدل الخطأ حوالى 1 لكل 10^{10} أو 10^9 أزواج من القواعد المطبوعة والمتكررة



. DNA synthesis is initiated by RNA primers.



الدقة في تكرار الـ DNA ترجع إلى قصر التزاوج بين القواعد ليكون فقط A مع G & T مع C . إن الخيطين الجديدين في القاع هما تكرار للخيط الأبوي الأصلي الذي في القمة.

الأستساح

إستتساخ الجينات لانتاج الاحماض النووية الريبوزية

إن المرحلة الأساسية الثانية من عملية انتقال المعلومات الوراثية هي عملية استتساخ .
Transcription المعلومات الوراثية للـ DNA فى شكل RNA وهذه المرحلة
تخلق سلسلة RNA تحتوى على تسلسل من القواعد مكمل مع أحد سلسلتى الـ
DNA بفعل الانزيمات .

إن الاستتساخ يودى الى انتاج ثلاثة أنواع من الـ RNA هى الحامض النووى
الريبوزى الرسول (mRNA) والحامض النووى الريبوزى الناقل (tRNA)
والحامض النووى الريبوزى الريبوسومى (rRNA) .

إن الحامض النووى الرسول (mRNA) يتجه الى الريبوسوم بهدف تكوين تسلسل
الاحماض الامينية لسلسلة أو عدة سلاسل متعددة الببتيد تخصص بواسطة جين واحد
أوطاقم من الجينات فى الكروموسومات .

هناك اختلاف واضح بين كل من التكرار (التضاعف الذاتى) والاستتساخ هو أن
التكرار يطبع نسخه طبق الاصل لكل الكروموسومات لينتج DNA وليد مطابق لـ
DNA الابوى , أما فى حالة الاستتساخ فانه لا توجد حاجة أن يستسخ جميع DNA
الخلية بالضرورة حيث عدة جينات مفردة أو مجموعة من الجينات تستسخ وهكذا يكون
الاستتساخ انتقائيا . استتساخ الطزون المزدوج يوفر الحفاظ على الصفات الوراثية
حيث أن كل مراحل النمو والتصور تمد بالإنزيمات المتوفرة بالخلية . يقدم الجين
المعلومات المطلوبة لينتج أنزيم معين , ربما تحتوى خلية على ألف جين وخلية
أخرى على مليون جين . إن الجينات البشرية مقسمة بين 46 كروموسوم مفرد
ويمكن أن تعاد عدة مرات بالإصطلاحات الكيميائية .

يتم عليه تكوين سلسلة mRNA خاصة بازواج قاعدة الريبونيكلوئيدات والبللموة إن انسياب المعلومة الوراثية فى الخلايا العادية تكون منالـ DNA الى الـ RNA ثم إلى البروتين . إن تخليق الـ RNA من قالب الـ DNA يسمى استنساخ بينما تخليق البروتين من قالب RNA يسمى ترجمة إن جزيئات الـ RNA هذه هى خيوط مفودة إن الـ RNA الناقل & الـ RNA الريبوسومى يحتويا على مناطق حلزونية مزدوجة مكثفة والتي ترفع التواء السلسلة إلى درجة حادة . إن أصغر جزيئات الـ RNA هو tRNAs والذي يحتوى على 75 نيكلوئيد بينما أكبرها هو mRNAs والذي يحتوى على أكثر من 5000 نيكلوئيد . إن سلاسل RNA الطريقة يمكن معرفة تسلسلها بتكسيورها وفصل الاجزاء بواسطة الفصل الكهربى بالجيل .

إن كل الـ RNA الخلوى يخلق بواسطة RNA بوليميريز طبقا لتعليمات تعطى بواسطة قالب DNA إن الوسائط الفعاله هى ريبونيكلوئيدات ثلاثية الفوسفات . إن إتجاه تخليق RNA هو 5' — 3' ويشبه فى ذلك تخليق الـ DNA . وجود بادئ تمهيدى Primer وليس له فعاليات النيوكلييز . إن هناك فرق آخر هو أن قالب DNA يصان تماما فى تخليق الـ RNA . إن الـ RNA بوليميريز من E. coli له تحت وحدة تركيب $\alpha_2\text{BB}\sigma$ وكتلة تساوى تقريبا نصف مليون دالتون . إن مركز الأنزيم يتكون $\alpha_2\text{BB}$. أن تحت الوحدة) سيجما تدعم معدل ونوعية الأستنساخ بتمكين الـ RNA بوليميريز . على أن يتعرف على إشارات البدء على قالب الـ DNA . إن ربط الـ RNA بوليميريز على هذه المناطق المعززة بالمادة الحفازة يؤدي إلى عدم التواء موضعى قالب DNA والذي يثبت مرحلة تكوين رابطة فوسفوثائى الاستر . إن سلاسل RNA تبدأ . مع PPPA & PPPG . إن تحت الوحدة سيجما تتفكك

بالأنزيم الفعال تم تتبع بداية سلسلة جديدة . إن إنهاء الاستنساخ يتم التحكم فيه بدقة كما في بدايته . إن قالب DNA يحتوى على إشارات " إيقاف " للإستنساخ بعضها يتم التعرف عليها بواسطة بروتين يسمه rho . إن الإستنساخ يمكن أن ينغلق ويتوقف بواسطة موانع معينة . على سبيل المثال فإن المضاد الحيوى ريفامبيسين rifampicin يمنع بداية تخليق الـ RNA بينما اكينوميسين D يوقف استطالة الـ RNAs .

إن العديد من جزيئات الـ sRNA تتكسر وتتحوّل كيميائياً على سبيل المثال (المثيلة methylated) بعد الاستنساخ فى أوليات النواه فإن جزيئات rRNAs & tRNAs تها بصورة مكثفة بينما mRNA يحدث لها تعديل بسيط . فى حقيقتيات النواه فإن كل الـ RNA المنسوخ يكون محور "معدل" بصورة مكثفة . لقد ثبت أنه بعد اكتشاف الريفامايسين rifamycin وبعض مشتقاته الخاصة بالربط . إنها توقف (تمنع) أنزيم RNA بوليميريز .

إن الريفامايسين يرتبط فقط مع البوليميريز البكتيرى bacterial polymerase أنه لا يمنع أنزيم امانيتين amanitine من المصادر الحيوانية ومن جهة أخرى فإنه متخصص لمنع البوليميريز aminimal polymerase .

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

إن تخليق البروتين على الريبوسوم يثبط ويمنع البيورومايسين puromycin والكلورومايستين chloromycetin وستربتومايسين streptomycin

وسيكلوهكساميد cyclohexamide وأخرى . إن البيورومايسين له أهمية خاصة لأنه يشابه مجموعة النهاية بالحامض النووي الناقل tRNA . أنه أيضا يحتوى على مجموعة أمينواسيل مرتبطة على النيكلوسيد ، ويمكن أن يتفاعل مع الببتيديلي tRNA . إن السلسلة لا يمكن أن تمتد وتستطيل أكثر ورغم ذلك يتم ازلتها مع الريبوسوم على صورة ببتيديل بيورومايسين حر Free peptidyl puromycin .

موانع الأستساخ:-

الريفامايسين Rifamycin هو مشتق من الستربتومايسينات streptomycetes وهو يمنع بطريقة محددة بداية تخليق RNAs .
اكتينومايسين D (Actinomycin D) يرتبط بقوة مع الحلزون المزدوج للـ DNA ومن ثم يمنعه من أن يكون قالب مؤثر لتخليق الـ RNA .
عند تراكيزات منخفضة فإن الإكتينومايسين D يمنع الأستساخ بدون التأثير على تكسير وتحلل الـ DNA . وأيضا فإن تخليق البروتين لا يمنع مباشرة بواسطة الأكتينومايسين D .
إن لكتينومايسين D يتعرف على تسلسل القاعدة GpC فى الـ DNA .

الترجمة

تخليق البروتين

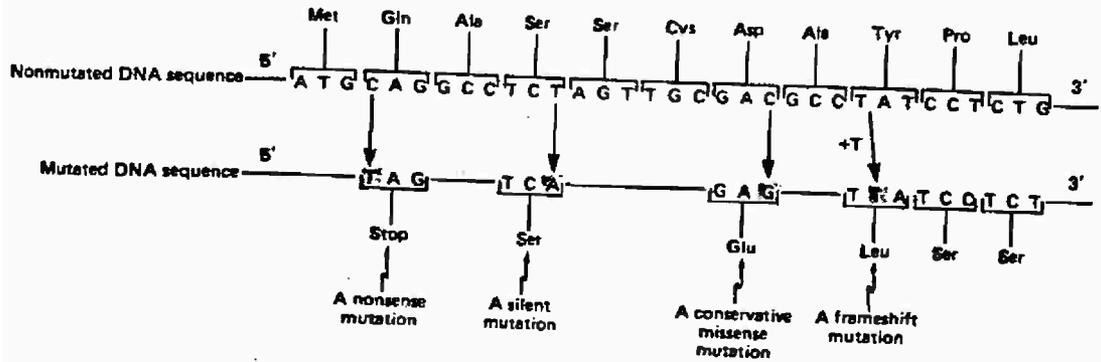
إن التخليق الحيوي للبروتينات المحددة يتطلب أن ترجمة لغة المادة الوراثية (مثل تسلسلات القاعدة في DNA) إلى تسلسلات أحماض أمينية مميزة في البروتين . إن ذلك يتم بطريقة غير مباشرة بعد أستساخ DNA إلى mRNA .

إن الترجمة تحدث على الريبوسوم باستخدام الحامض النووي الرسول mRNA كقالب . إن الشفرة الوراثية يمكن أن تعرف من العلاقة بين تسلسل القاعدة في mRNA . إن هناك فقط أربع قواعد في RNA ولكن هناك 20 حامض أميني عادي . إن الشفرة الوراثية تتضمن ترابط ثلاثي من القواعد حيث أن ثلاث قواعد في التسلسل تقابل حامض أميني واحد في البروتين . إن فن هناك 64 احتمال لتكوين ترابط ثلاثي 4^3 . إن كل حامض أميني يمكن أن يكون له أكثر من كودون واحد (الترابط الثلاثي للقواعد)

إن التجربة المبدئية والتي تسبب تصدع للشفرة الوراثية قد أجريت بواسطة نيرينبرج (1961) حيث لاحظ أنه عند إضافة RNA مخلوق متكون فقط من نيكلويتيدات يوريدين متصلة (بولي يوريدين) إلى نظام من الريبوسومات الخلوية فإن الحامض النووي الناقل والمغذيات يستهلكا كمية هائلة من الحامض الأميني فينيل الانين لتخليق البروتين والبولي ببتيد ويتكون بولي فينيل الانين . يتضح أن تسلسل القاعدة UUU هو الكودون الوحيد في البولي يوريدين الذي يجب أن يقابل الحامض الأميني فينيل الانين . إن كورونا Khorona قد نجح في تخليق العديد من تسلسلات قواعد متكررة معروفة ولكن مختلفة وهذا كان مفيد في إتمام الشفرة الوراثية " الأحماض النووية الناقلة tRNA هي أساسية للتخليق الحيوي للبروتين وهي تحتوي في أحد حلقات تركيبها (مضاد كودون لحامض أميني) - (ترابط ثلاثي للقواعد والتي تكون روابط هيدروجينية مع الكودون) .

إن جزء آخر من tRNA يحمل الحامض الأميني ويقابل كودون يوجد في موضع محدد على الريبوسوم . إن كودون الأئين هو GCC وهذا يقرأ بواسطة مضاد كودون CGI (I أحيانا يستبدل بأحد هذه القواعد في حل الشفرة) عندما يكون هناك

جزيئات من الأحماض النووية الناقلة يكون مركب معقد على الحامض النووي mRNA إن الشفرة في الحامض النووي الرسول تقرأ من القاع للقمة . أن جزيئي tRNA يتصلا بروابط هيدروجينية مع الحامض النووي الرسول (mRNA) أحدها يحمل سلسلة الببتيد النامية والآخر يحمل وحدة الفالين التي ستضاف كحامض أميني تالى فى التسلسل .



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

كل إنزيم أو بروتين مخلق يقابل جزء خاص بجزئ DNA . إن مثل هذه المنطقة بجزئ الـ DNA تسمى الجين . كل جين له نظام خاص أو تسلسل نيكلوئيد هو شفرة تسلسل وحدات الحامض الاميني في البولي ببتيد الخاص .

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

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

إن الحامض النووى الرسول mRNA هو بولي ريبونيكلوئيدات له نفس القواعد الموجودة في DNA مع الفارق بأنه يحتوى على يوراسيل عندما يحتوى DNA على ثيمين . فى تخليق mRNA فإن الحلازون المزوج DNA يحل مؤقتا أولا .

بينما أحد خيوطه تستسخ كجزئ مكمل للحامض النووى الرسول . إن العملية تشبه إلى حد كبير تخليق خيط مكمل جديد من الـ DNA فيما عدا ذلك فإن اليوراسيل يستخدم بجانب الثيمين بينما يتطلب أن يكمل بالادينين .

بالرغم من أن المعلومات يتم نسخها بلغة مختلفة فإن mRNA يعمل كمصنف لجميع بناء جزئ البولي ببتيد .

إن الريبوسومات هي جزيئات بروتين نووى . إن جزء الحامض النووى يعرف على أنه الـ RNA الريبوسومات هي جزيئات بروتين نووى . إن جزء الحامض النووى يعرف على أنه الـ RNA الريبوسومي (rRNA) . إن الريبوسوم لا يحتوى على أية معلومات وراثية أو صور لكودونات وأن تكوينه النيكلوئيدى ثابت بالكائنات المختلفة . يمكن أيضا الاعتقاد بأن الريبوسومات هي الآلية التي تعمل تحت مسار RNA لاضافة وحدة الحامض الاميني المناسب عند مرور كل كودون .

الحامض النووي الناقل tRNA هو النوع الثالث من RNA الذى يشارك فى عملية تخليق البولى ببتيد. كل جزئ tRNA له موضع إتصال بالحامض الأمينى ومقطع يتكون من ثلاث نيكوتيدات 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 حامض أمينى مختلف وهناك أيضا 20 نوع مختلف من tRNA. فى الخلايا كل حامض أمينى له نوع مميز له من مجموعة الأحماض الأمينية ومضاد الكودون المقابل . وهكذا فإن هناك glycyl tRNA & alanyl tRNA . إن تخليق البولى ببتيد يحدث عندما يتحرك الريبوسوم تحت مسار الـ mRNA ليلتقط مجموعة الحامض الأمينى المناسبة من tRNA المرتبط هيدروجينيا على الكودون . إن الريبوسوم يستمر تحت 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 تترك سلسلة mRNA . إن آخر كودون قبل UGA يعين أى وحدة كربوكسيل نهائية ستكون . إننا نتطرق إلى ريبوسوم مفرد وجزئ مفرد من البولى ببتيد المتتامى فعلا يعتقد أنه يوجد العديد من وحدات الريبوسوم تتحرك أسفل خط تجمع mRNA ومع الوقت فإن ريبوسوم ثانى يصل إلى موضع معترض مع الأول ومن المحتمل أيضا أن جزيئات tRNA المستنفذة تستبدل .

الريبوسومات تتحرك على مدى mRNA في إتجاه 5' - 3' . إنها تقوم بوظائفها باستقلالية 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 هذه المجموعات دور هام في التعرف على وإنتاج تشكيلات قياسية أو ديناميكيات توجد في عدد محدود من التشكيلات .

إن سلسلة الحقائق التي ينتج عنها البروتين تسمى عملية ترجمة . إن بساطة هذا المقطع لا يمثل بشكل كبير تعقيد العمليات التي تحتوى على الإتحاد الدقيق بين العديد من البروتينات والأحماض النووية . مثل تحضير البروتين على الريبوسوم فى البكتريا والذي يتضمن سلسلة معقدة من التفاعلات التي تشمل على أكثر من ١٥٠ من المكونات بالرغم من أن أهمية التأثير المتبادل لكل مكون من هذا النظام لم تعرف جيداً ولكن عموماً فقد تم التعرف على أن جزيئين يلعبان دور أساسى للحامض النووى الناقل (tRNA) ونيكلوتيداته الثلاث بمضاد الكودون والتي تتعرف على نيكلوتيدات الكودون الثالث من الحامض النووى الرسول (mRNA) المبرمج على الريبوسوم .

يجب أيضا الإشارة بأن عملية تغيير الموضع تتم بصورة متكررة حيث أن حامض البيبتيدىل النووى الناقل يوجد على الموضع P أما الموضع A فيوجد به كودون فارغ آخر مستعد لإستقبال حامض أمينواسيل نووى ناقل جديد .

إن تسلسل الأحماض الأمينية في البروتين يعين بواسطة تسلسل الكودونات في mRNA والتي 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 هي عملية معقدة جداً أكثر من عملية التكرار أو الإستسخار للـ DNA حيث تحدث من خلال إطار عمل للغة أزواج القواعد العادية . في 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 باختصار كما يلي :

إن البروتين يخلق في إتجاه الأمينو إلى الكربوكسيل بالإضافة المتتابعة للأحماض الأمينية إلى نهاية الكربوكسيل بسلسلة الببتيد المتنامية . إن المكونات الأساسية الفعالة هي أمينواسيل tRNA حيث مجموعة الكربوكسيل بالحامض الأميني ترتبط بنهاية 3' من tRNA . إن ربط الحامض الأميني بـ tRNA المقابل الخاص به يحفز بواسطة أمينواسيل tRNA سينيسيتير . تفاعل التنشيط هذا والذي هو مشابه لتنشيط الأحماض الدهنية يدار بواسطة ATP . لكل حامض أميني فإن هناك على الأقل نوع واحد من tRNA وإنزيم فعال .

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

إن رابطة الببتيد تتكون بين مجموعة الأمينو من أمينو أسيل tRNA القادم ومجموعة الكربوكسيل من FMet والتي يحملها الـ tRNA الثنائي الناتج ينقل موضوعة من الموضع A إلى الموضع P بينما جزئ tRNA الأخرى يرتك الريبوسوم .
إن ربط الأمينواسيل tRNA وحركة الببتيد tRNA من الموضع A الفارح لتبدأ دورة أخرى من الإستطالة . إن المرحلة النهائية تحدث عندما تتم قراءة إشارة الإيقاف على mRNA بواسطة عامل إزالة البروتين والذي يؤدي إلى إزالة سلسلة البولي ببتيد الكاملة من الريبوسوم .

عند تخليق البروتين في E.coli نلاحظ إن تكوين رابطة الببتيد بين مجموعة الأمينو لحمض أميني واحد ومجموعة الكربوكسيل بأخر هي عملية ديناميكية حرارية غير ملائمة . هذا الحاجز الديناميكي الحراري يتم التغلب عليه بتنشيط مجموعة الكربوكسيل للأحماض الأمينية بالمكونات الأساسية . إن مجموعة الكربوكسيل للحامض الأميني ترتبط إما بـ 2' أو بـ 3' بمجموعة الهيدروكسيل لوحدرة الريبور عند النهاية 3' الـ tRNA . إن مجموعة الأمينواسيل يمكن أن تهجر بسرعة بين مجموعات هيدروكسيل الموضعي 2' & 3' . إن هذا الوسيط الفعال يسمى أمينواسيل tRNA . إن إتصال حامض أميني بـ tRNA يعتبر هام ليس فقط لأن هذا ينشط مجموعة الكربوكسيل به حتى يستطيع تكوين الببتيد ولكن أيضا لأن الأحماض الأمينية نفسها لا تستطيع أن تتعرف على كودونات mRNA على أن الأحماض الأمينية تحمل إلى الريبوسومات بواسطة tRNAs معينة وتتعرف على كودونات mRNA وتعمل كجزئات موجهة .

إكتشف كل من هوجلاند وزاميسنيك Paul Zamecnik & Mah - Hoagland عام 1957 إن تنشيط الأحماض الأمينية وإرتباطها المتتابع على tRNAs يحفز بواسطة أمينواسيل tRNAs سينيستيزات المميزة والتي أيضا تسمى إنزيمات فعالة لبعض سينيستيزات Synthetases فإن الخطوة الأولى هي تكوين أمينواسيل - 1- أدنيلات aminoacyl adenylate من كل من الحامض الأميني و ATP إن هذه الأنواع الفعالة هي خليط إنهدريدات حيث أن مجموعة الكربوكسيل بالحامض الأميني ترتبط بمجموعة

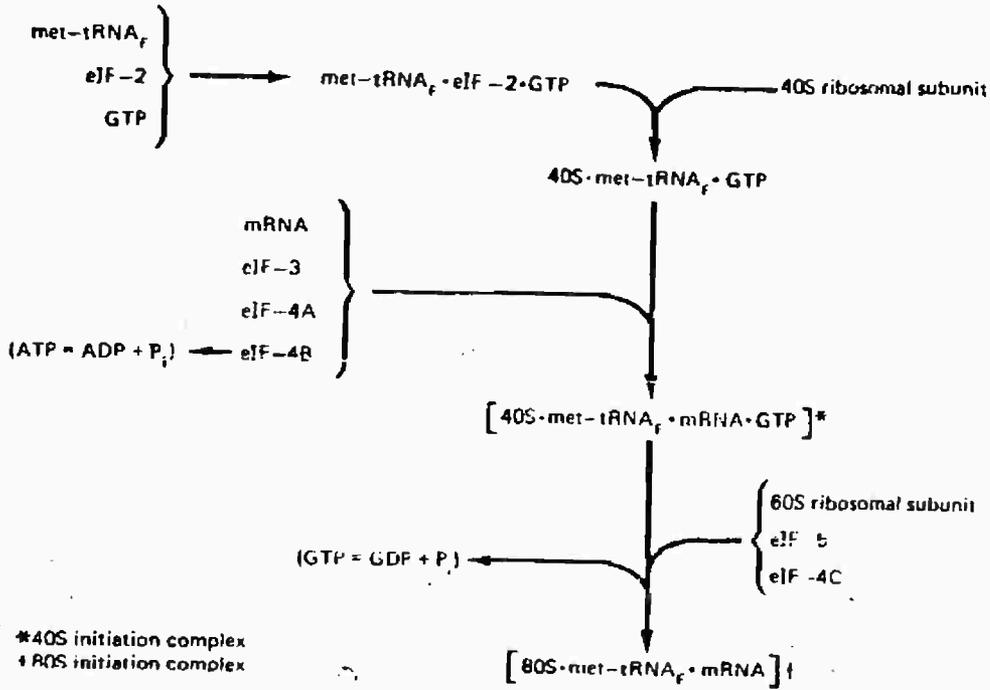
وهكذا فإن رابطتان فوسفات ذو طاقة عالية يستهلكا في تخليق أمينواسيل tRNA .
أحدهما يستهلك في تكوين رابطة أمتر بالأمينواسيل tRNA بينما الآخر يستهلك في
قيادة مسار التفاعل إلى الأمام . إن مراحل التنشيط " الإنتقال " للحامض الأميني
الخاص تحفز بواسطة نفس الأمينواسيل tRNA سينستيز .
في الحقيقة فإن وسيط الأمينواسيل AMP لا يتفكك من السينستيز . أنها مرتبطة بشدة
بالموضع النشط بالإنزيم بإتحادات غير تساهمية . إن أمينواسيل AMP يكون عادة
وسيط إنتقال في تخليق أمينواسيل tRNA ولكنه ثابت بما فيه الكفاية وينفصل مباشرة
إذا غاب الـ tRNA من مخلوط التفاعل . إن وسيط اسيل - أدنينيلات يعمل أيضا
على تنشيط الحامض الدهني . يجب أن نشير أن بول بيرج Paul Berg أول من
إكتشف هذا الوسيط وتنشيط الحامض الدهني وبعد ذلك تعرف على أنه يساهم أيضا في
تنشيط الحامض الأميني . إن الفرق الرئيسي بين هذه التفاعلات هي أن القابل
لمجموعة الأسيل يكون CoA في المتقدم و tRNA في الأخير . إن فعالية هذه
التخليقات الحيوية هي متشابهة جدا حيث أن كل منها تم عمله بشكل غير عكسي بتحلل
البيروفوسفات . إن هناك على الأقل أمينواسيل tRNA سينستيز واحد لكل حامض
أميني . إن هذه الإنزيمات تختلف في الحجم ، تركيب تحت الوحدة وتركيب الحامض
الأميني .

خواص بعض الأminoacيل 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 لأminoacيل tRNA سينستيز . إن الترجمة الصحيحة لرسالة وراثية تعتمد على الدرجة العالية من الخصوصية لأminoacيل tRNA سينستيز . إن هذه الإنزيمات مختارة بدرجة عالية فسي تعرفها على الحامض الأميني الذي ينشط tRNA القابل المحتمل والمتوقع . إن جزيئات tRNA التي تقبل أحماض أمينية مختلفة لها تسلسل قواعد مختلف و من ثم يتم مياشورة التعرف عليها بواسطة السينستيز . إن مهمة ملحة لهذه الإنزيمات هي التمييز بين الأحماض الأمينية المتشابهة على سبيل المثال الفرق الوحيد بين الأيسوليوسين والفالين هو أن الأيسوليوسين يحتوي على مجموعة ميثيلين إضافية . إن طاقة الربط الإضافية يتم إحتوائها بواسطة مجموعة CH_2 الخارجية . هناك توافق فسي تنشيط الأيسوليوسين فوق الفالين . إن تركيز الفالين في الجسم حوالي 5 مرات تركيز الأيسوليوسين ومن ثم فإن الفالين يمكن أن يندمج خطأ مكان الأيسوليوسين مرة كل 40 مرة رغم ذلك فإن تردد الخطأ الملحوظ في الجسم هو فقط مرة كل 3000 . وهذا يشير بأن هناك خطوة تالية تدعم الدقة .

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

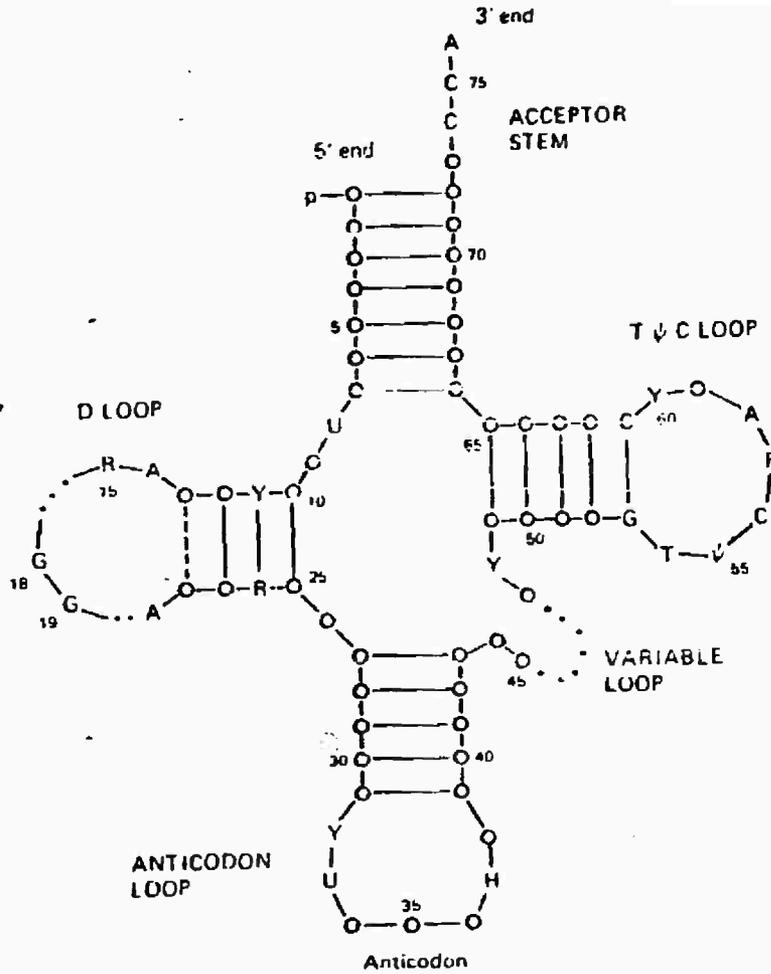


الوقائع والحقائق في بداية الترجمة في نظم الثدييات

لها العديد من الصور التركيب المشتركة إن هذه النتيجة هي 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 الذي يحفز تكوين رابطة الببتيد .

إن كل جزيئات الأحماض النووية الناقلة تشترك في الظواهر التالية .

أنها عبارة عن سلاسل مفردة بين 73 & 93 ريبونوكلوئيد كل منها (حوالي 25 kdal) أنها تحتوي على عدد من القواعد الغير عادية (المعقدة) تكون بين 7 إلى 15 بكل جزيئ . العديد من هذه القواعد الغير عادية (المعقدة) تكون ممثلة أو مشتقات ثنائية من G & C & U & A والتي تتكون بالتعديل الإنزيمي لل tRNA المكون الأساسي .



تمثيل توضيحي للحامض النووي الناقل tRNA شكل ورقة البرسيم

إن مقاطع R هي نيكلوسيد البيورين

Y : نيكلوسيد البيرييميدين A الذراع القابل

D : ذراع ثنائي هيدروبيورينين II ذراع مضاد الكودون III الذراع المتغير

IV ذراع TψC

• شكل ورقة البرسيم لجزء الحامض النووي الناقل (tRNA) :-

في عام ١٩٦٥ إكتشف هولي الشكل الأولى لجزء tRNA^{phc} وقد لاحظ أن هناك مقاطع بسلسلة النيكلوئيد العديد تظهر تكامل إذا انطوت المسلسلة حول نفسها . أحد هذه الالتواءات يعطى أهمية أكثر

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

إن جزيئات الأحماض النووية الناقلة تنقسم إلى نوعين :

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

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

إن نهاية 5' بـ tRNAs هي مفوسفرة وأن طرف نهاية 3' عادة PG

٣- إن تسلسل القواعد عند نهاية 3' بال tRNAs هي CCA وإن الحامض النووي الفعال يتصل بمجموعة هيدوكسيل 3' من الأدينوسين الطرفي .

٤- حوالي نصف النيكلوتيدات في tRNAs هي أزواج قواعد تكون حلزونيات مزدوجة . خمس

مجموعات للقواعد لا تكون أزواج قاعدة . إن CCA-3' هي منطقة طرفية وإن حلقة C ψ T

والذي اشتق اسمها من تسلسل ريبونيميدين - سيدويوراسيل - سيتوسين أن الذراع الزائدة تحتوى

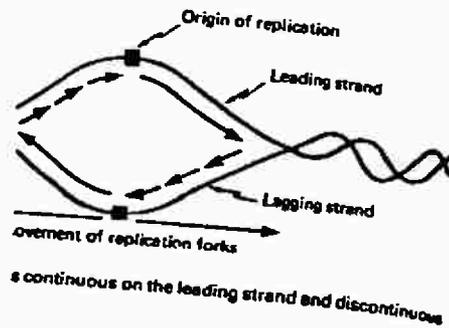
على عدد متغير من الأطراف . إن حلقة DHU تحتوى على أطراف ثنائي هيدرويوراسيل مختلفة

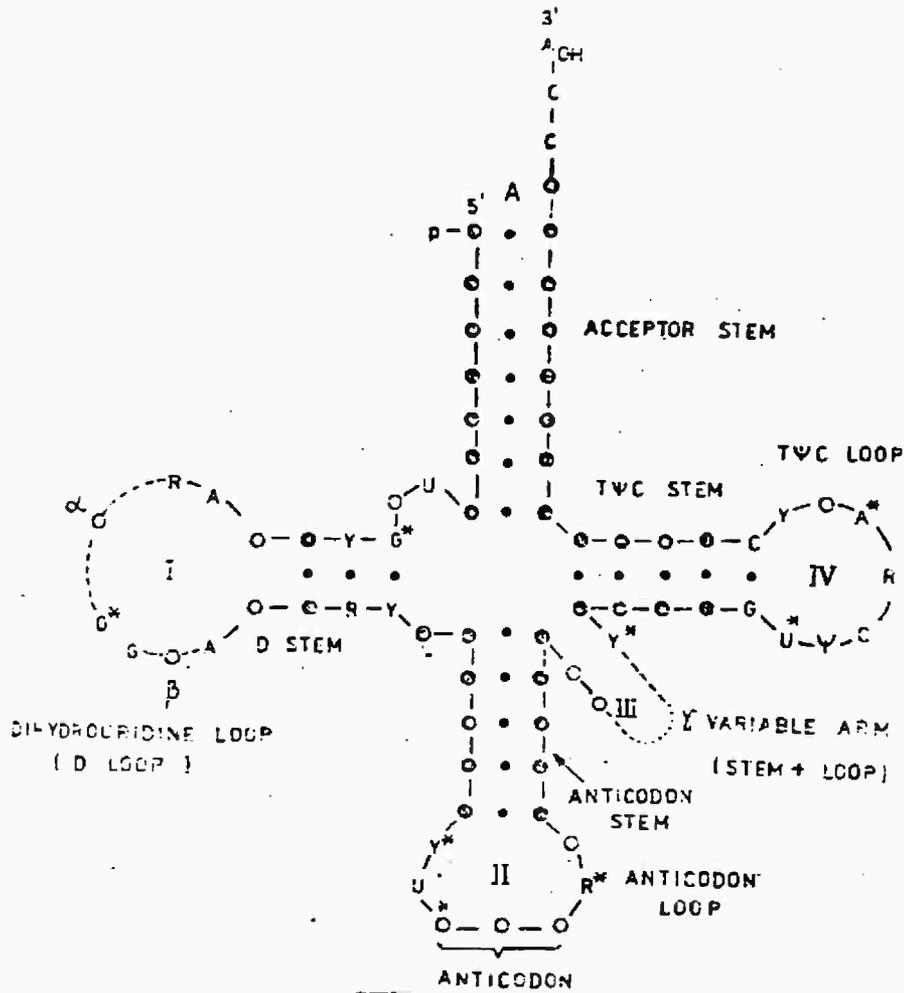
وأخيراً حلقة مضاد الكودون

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

5' - pyrimidine - pyrimidine - X - Y - Z - modified - variable
purine base

مضاد الكودون



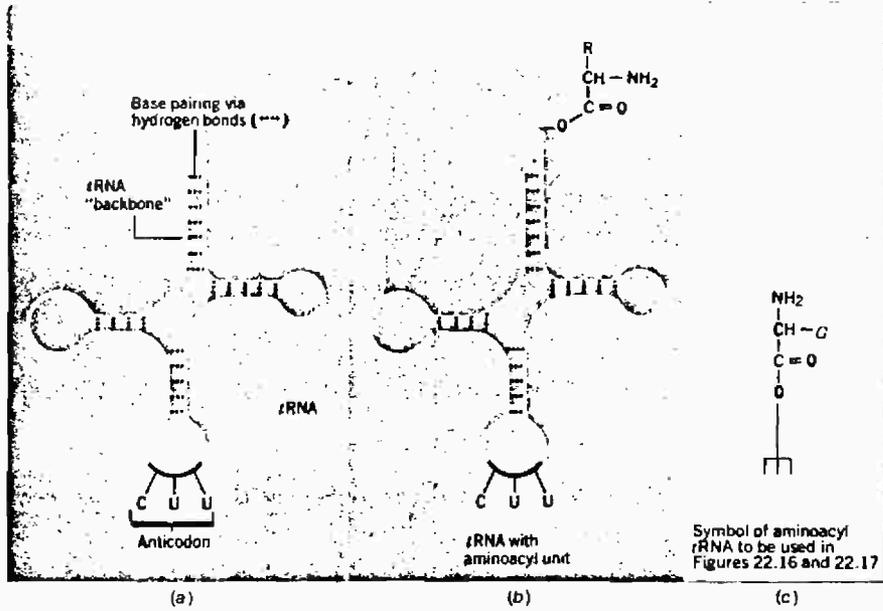


يتبين التواء العمود الفقري لفوسفات ريبوز $tRNA^{Phe}$ بالخميرة كأنبوبية ملتفة الترقيم بالنسبة لأطراف النيكلوتيد بالتسلسل . اتحادات الروابط الهيدروجينية بين القواعد تظهر كخطوط عرضية . الاتحادات الثلاثية بين القواعد مجسمة بالسواد . القواعد الغير مشاركة في الروابط الهيدروجينية مع القواعد الأخرى تمثل كأذرع قصيرة متصلة بالعمود الفقري .

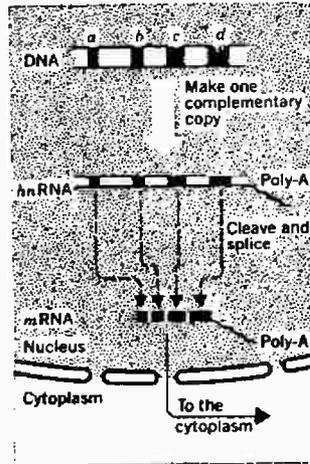
هذه الاتحادات الهيدروفوبية (الكارهه للماء) في الحلقات الأروماتية المتجاورة تلعب دور رئيسي في ثبات بناء الجزيء .

٦- إن النهاية CCA تحوى على موضع اتصال الحامض الأميني مع طرف واحدة من L . إن الطرف الآخر من L هو حلقة مضاد الكودون . وهكذا فإن الحامض الأميني في أمينواسيل tRNA يكون بعيد عن مضاد الكودون (حوالي 80 \AA) إن حلقات C & DHV & T تكون ركن L .

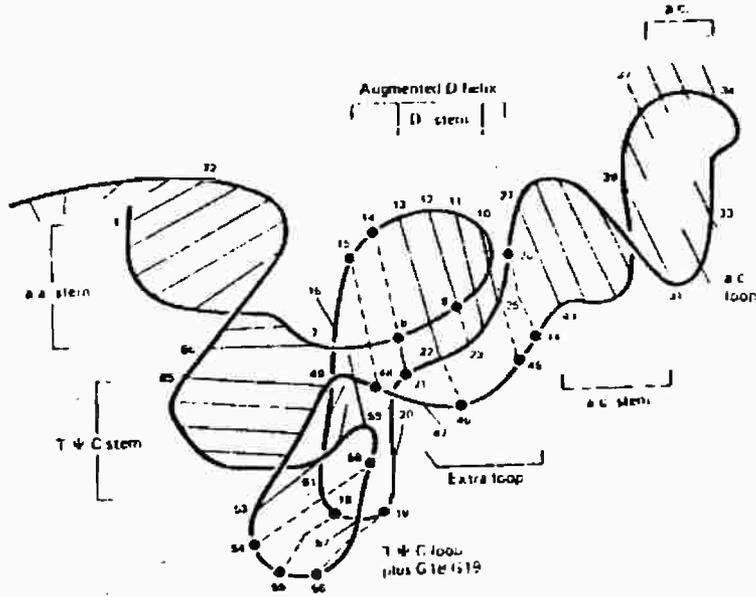
٧- إن النهاية CCA- والمنطقة الحلزونية المتجاورة لا تتحد بقوة مع بقية الجزيء . هذا الجزء من الجزيء يمكن أن يغير التشكيل أثناء تنشيط الحامض الأميني وخلال البروتين على الريبوسوم أن تعيين التركيب الثلاثي الأبعاد لل tRNA يعتبر مرحلة هامة نحو تأكيد عملية الترجمة بالمصطلحات الدقيقة . إن الأفكار ومجهودات الفاحصين في هذا المجال تدور الآن حول أكثر الأهداف المطلوبة . مثل ربط tRNA على mRNA والبروتينات الريبوسومية .



الحامض النووي 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 النووي الغير متجانس الـ 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
 للخطوط القصيرة المتصلة تشير إلى تناسق الربط
 للخطوط المنقطعة - للروابط الهيدروجينية

التركيب الثلاثي للحامض النووي الناقل :

لقد اكتشف 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 الناقله عند 3.5 \AA & 3 \AA وجد أن جزيء $tRNA^{Phe}$ له شكل L حيث تكوّن السيقان القابل و T ψ C رجل أما السيقان D ومضاد الكودون فإنها تكوّن الرجل الأخرى .

لن هناك صورة أخرى مميزة لتركيب $tRNA$ هي تكوين قطع طويلة بواسطة الأتحادات . الهيدروفوبية بين القواعد الغير متجانسة والذي يسمى تراس . لن الجزء الأفقى يحتوى كل من السيقان (المقاطع المستطيلة) القابل و T ψ C ومكملة بقاعدتين من حلقة D وكل قواعد حلقة T ψ C

تشكل حلقة مضاد الكودون

إن ساق مضاد الكودون بالحامض النووي الناقل له شكل حلزوني 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 الحلزوني يكون أضيق عندما يوجد به من ٧ إلى ٨ أطراف مع اللفة وبالأحرى من ١٠ إلى ١١ . إن الطرف الثابت U33 يلعب دور هام في الحفاظ على تشكل الحلقة من خلال الرابطة الهيدروجينية بين N3 مع مجموعة الفوسفات P36 بالموضع ٣٦ .
إن هناك تشابه كبير بين تشكل سلسلة النيكلويتيد بمنطقة حلقة T ψ C والتشكل بحلقة مضاد الكودون . يجب التنويه بأن في كل مناطق الحامض النووي الناقل فإن سلسلة البولي نيكلويتيد تكون كوع واضح وأن طرف اليوريدين U33 أو U55 يلعب دور أساسى في ثبات هذا الكوع من خلال تكوين رابطة هيدروجينية مع طرف الفوسفات بالأخرى من الحلقة .

إن هذا التركيب المألوف لسلسلة البولي نيكلويتيد يسمى (دوران اليوريدين) حيث تلاحظ أنه في كلتا الحالتين فإن التراص الهيدروفوبيكى لطرف اليوريدين ينتهى بمجموعة فوسفات ويكون على إتصال من نوع فان دير وولر Van der waals مع حلقة اليوراسيل وهذا يدعم احتمالية 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 .

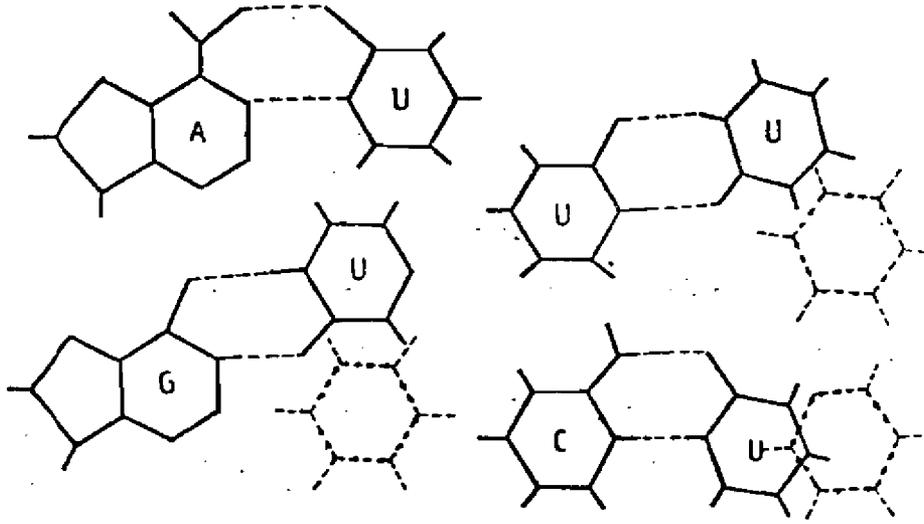
إن ذرة N3 بالسيوسين ليست بها بروتون لذا فإن احتمال تكون رابطة هيدروجينية بين طرف قاعدة ٣٣ وفوسفات ٣٦ من ذلك النوع الملحوظ لل tRNA بالخميرة لا يمكن وجوده . رغم وجود سيوسين بالموضع ٣٣ فإن الرابطة الهيدروجينية المحتملة بين ريبوز ٣٣ وفوسفات ٣٦ والتي اقترحت بالحامض النووي الناقل البادئ Ecoli tRNA يمكن أيضاً أن تتكون . إن الأحماض النووية الناقلة (tRNA's) تتحرك من موضع A إلى موضع P على الريبوسوم . إن فرق التشكل بحلقة مضاد الكودون والتي لاحظناها بين السلسلة المستطيلة بالحامض النووي الناقل RNA^{phe} بالخميرة والبادئ Ecoli tRNA^{Met} يمكن أن يزحزح التشكل الذي يحدث عندما يتحرك tRNA من موضع إلى آخر . إن السلسلة المستطيلة بالحامض النووي 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 تشكيلاتها إلى الأخرى أثناء الحركة الدورانية ليوراسيل ٣٣ وهكذا فإن اليوراسيل ٣٣ الخارجى الاتجاه يمكن أن يلعب دور تركيبى عندما يحتل الـ Tma الموضع P علاوة على ذلك فإن إفتراض دوران اليوريدين يسمح بوضع الأحماض النووية الناقلة بمواضع A & P حيث أن قواعد مضاد الكودون تكون روابط هيدروجينية مع النيكلوتيد الثلاثى المجاور على الحامض النووى الرسول وأن نهايات CCA لكلا الجزئين 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 تشكيلات مختلفة تناسب وظيفة Tma المتخصصة . إن تغير التشكلات فى الأحماض النووية الناقلة . بحث ويدعم بواسطة الجزء السكرى بكل من الأحماض النووية الناقلة الأمينواسيل والبيبتيديل وكذلك عامل الأستطالة : GTP - Tu وكودون الحامض النسوى الرسول . إن تكوين مركب معقد بين مضاد الكودون والحامض النووى الرسول ليس فقط يؤثر على شكل منطقة الكودون ولكن أيضاً يزحزح تركيب حلقة TψC حوالى 5 nm بعيداً .

إن GGAA النيكلوتيد الرباعى والذي يعتبر مكمل لتسلسل TψC 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 عليه 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 عليه بالطريقة التالية :

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

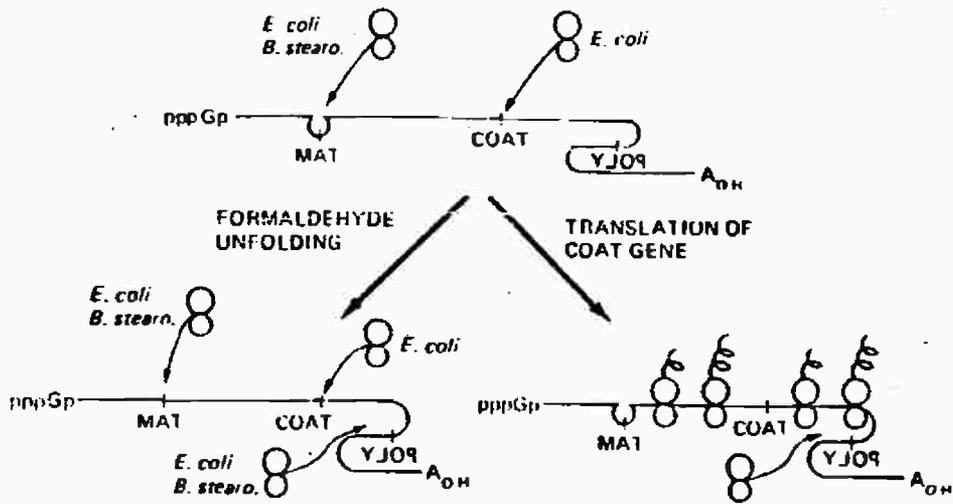


تزاوج القاعدة المحتمل ل U مع A & G & U
الخطوط المتقطعة : روابط هيدروجينية
خطوط المنقطة : موضع U فى زوج A-U

وهكذا فإن هجين أمينواسيل _ tRNA يتم إنتاجه حيث به الاوانين يتصل تساهمياً مع tRNA المخصص للسيستين . هل هذا tRNA الهجين يتعرف على كودون للألانين أو للسيستين . إن الإجابة قد دعمت باستخدام هذا tRNA المهجن فى الجهاز التخليقى للبروتين الخلوى . إن القالب يعتبر بوليمر مقترن عشوائى من كل من G & U بنسبة 5 : 1 . والذى عادة ما يؤدي إلى دمج سيستين (UGU) وليس الاتين (GCX) . رغم ذلك فإن الاوانين يتم دمجهم إلى البولى ببتويد عندما يضاف Ala - tRNA⁶⁹⁵ للمخلوط الحاضن . بكلمات أخرى فإن الاوانين 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 tRNA⁶⁹⁵ - alanyl - tRNA¹⁴ C يستخدم أمينواسيل tRNA الهجين . إن الببتيد tryptic المشع الوحيد (المحتوى ¹⁴C-alanine) كان واحد والذى يحتوى عادة سيستين وليس الاوانين . من جهة أخرى لم يوجد نشاط إشعاعى فى أى من الببتيدات والتي عادة ما تحتوى الاتين وليس سيستين . إن التجربة السابقة تنال بصورة حاسمة إن الحامض الأمينى فى أمينواسيل - tRNA لا يلعب دور فى إختيار الكودون .

جزء tRNA الناقل يمكن أن يتعرف على أكثر من كودون واحد بسبب التماثل .

ما هي المبادئ التي تتحكم في التعرف على الكودون بواسطة مضاد الكودون بـ tRNA . إن الافتراض بسيط حيث ينص بأن كل قواعد الكودون تكون رابطة من نوع واتسون - كريك من تزاوج قاعدة مكملة من مضاد الكودون .



ترجمة RNA للعائى البكتيرى F2 (F2 phage)

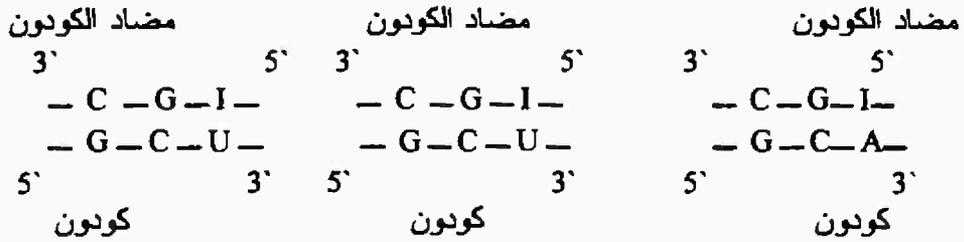
موضع البداية لسيسترون البوليميريز (ريبليكييز) يكون ليس فى المتناول للريبوسومات نتيجة التركيب الثانوى والثلاثى القوى

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 إتواء RNA ويجعله محتمل للريبوسومات لتتصل بموضع بداية البوليميريز .

إن الكودون ومضاد الكودون يمكن أن يرتبطا في طراز غير متوازي . فإن البادئ يعرف القاعدة 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 واحد . إن الحقائق هي أن بعض جزيئات tRNAs النقية يمكن أن تتعرف على أكثر من كودون واحد على سبيل المثال tRNA الخميرة الذي تمت دراسته بواسطة هولبي يرتبط بالكودونات الثلاث GCA , GCC , GCU . إن القاعدتين الأولتين من هذه الكودونات هي نفسها بينما القاعدة الثالثة تختلف حيث يمكن التعرف على القاعدة الثالثة من الكودون فأحيانا تكون أقل تمييزاً من الإثنان الأخرتين . إن نموذج تحلل الشفرة الوراثية يشير إلى أن هذا يجعل XYC & XYU دائما تشفر لنفس الحامض الأميني بينما XUG & XYA عادة تشفر كذلك .

إن كريك قد إستنتج من هذه النتائج أن المعيار الفراغي Steric criteria لتزاوج القاعدة الثالثة يمكن أن يكون أقل شدة من الإثنين الأخرتين .

النماذج من أزواج قواعد مختلفة قد بنيت لتعين من هي التي تكون مشابهة لأزواج القاعدة G - C & A - U القياسية مع وضع المسافة والزاوية بين الروابط الجليكوسيدية في الإعتبار . إن الأينوسين يشارك في هذه الدراسة لأنه يظهر في مضادات كودون مختلفة . بإفتراض بعض الحرية الفراغية (التمايل wobble) في تزاوج القاعدة الثالثة من الكودون فإن إتحدات إفتراض التمايل " للكودون بجزيئات الأحماض النووية الناقلة (tRNAs) لتسلسل معروف مرتبط مع الكودونات يتم إستنتاجها من هذا الإفتراض " على سبيل المثال مضاد الكودون tRNA الاثني الخميرة هو IGC . إن هذا tRNA يتعرف على كودونات GCA , GCC , GCU



وهكذا تم إستنتاج أن I يتزاوج مع U , C أو A
 إن tRNA فينيل الاثني والذي به مضاد الكودون GAA يتعرف على كودونات UUC & UUU وليس UG & UUA .



وهكذا فإن G يتزاوج مع أى من U أو C فى الموضع الثالث من الكودون كما إستنتج من إفتراض التمايل . إن هناك عموميتان (قاعدتان) تشمل إتحاد الكودون - مضاد الكودون يمكن أن تتم هما .
 ١- إن القاعدتين الأولتين من زواج الكودون فى الطريقة القياسية تؤدي بالتعرف أن يكون محكم ودقيق . ومن ثم فإن الكودونات التى تختلف فى أى من قواعد الإثنان الأولتان يجب التعرف عليهما 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 واحد أو إثنان له ثلاثة أنواع من الكودونات C أو A (كودون واحد) U أو G (٢ كودون) أو I (٣ كودونات) ومن ثم فإن جزء من تحلل الشفرة الوراثية يرفع من أحكام التمايل فى تزواج القاعدة الثالثة من الكودون . إن هذا هو السبب الرئيسى فى الظهور المتكرر للحدوث للأينوسين أحد النيكلوسيدات الغير عادية فى مضادات الكودون . إن الأينوسين يزيد عدد الكودونات التى يمكن قرائتها بجزئ RNA مميز .

قاموس الشفرة الوراثية

الحرف الثالث	الحرف الثانى	الحرف الأول			
	G	A	C	U	
U	Cys	Tyr	Ser	phe	
	C	Tyr	Ser	phe	
	A	(CT)	Ser	Leu	
	G	Trp	Ser	Leu	
	U	Arg	pro	Leu	
C	C	Arg	pro	Leu	
	A	Arg	pro	Leu	
	G	Arg	pro	Leu	
	U	ser	Thr	lLeu	
A	C	ser	Thr	lLeu	
	A	Arg	Thr	lLeu	
	G	Arg	Thr	Met(CI)	
	U	Gly	Ala	Val	
G	C	Gly	Ala	Val	
	A	Gly	Ala	Val	
	G	Gly	Ala	Val(CI)	

(CI) = بداية السلسلة

(CT) = نهاية السلسلة

إن تأثير تسلسل قواعد النيتروجين في تخليق " mRNA " بولى بيتيدات قد أدت إلى القاموس الآتى :

ابتداءً من الحرف الأول فإنه على سبيل المثال إذا كان الكودون هو UGU فإن الحرف الأول U

بخبرنا بأن ننظر إلى الربع الأعلى من الجدول .

إن الحقيقة بأن الرمز الثانى G بخبرنا 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 AGC , AGU , UCG , UCA , UCC , UCU تمثل سيرين SERINE إن بعض الإتحادات تكون العلامات الدقيقة والمميزة . على سبيل المثال GUG

تعنى (أبدا سلسلة جديدة مع نهاية -N فالين) وأن UGA تعنى (ف هـ هي نهاية كربوكسيل)

الريبوسومات أجهزة تخليق البروتين تتكون من تحت وحدات كبيرة وصغيرة :

إن ميكانيكية تخليق البروتين تلك العملية المعقدة تحدث على الريبوسومات حيث يمكن إعتبارها أجهزة تخليق البروتين والتي تشابه الميتوكوندريا والتي تعتبر أجهزة للفوسفرة المؤكسدة . إن الريبوسوم متخصص بدرجة عالية وله تركيب معقد - قطره تقريبا 200. أن أفضل الريبوسومات المميزة هي تلك الخاصة بـ E. coli . إن ريبوسوم E. coli له كتلة 2.500 kdal ومعامل ترسيب لـ 70 S إنه يمكن أن يتفكك إلى تحت وحدة كبيرة (50 S) وتحت وحدة صغيرة (30 S) . إن هذه تحت الوحدات يمكن أن تتشطر أكثر إلى مكوناتها من البروتينات RNAs . إن تحت الوحدة 30 S يحتوى إحدى وعشرون بروتينا وجزئ RNA 16 S إن تحت الوحدة 50 S تحتوى على حوالى أربعة وثلاثون بروتينا وجزئيات RNA من نوع 23 S ونوع 5 S . حوالى ثلثي كتلة ريبوسوم E. coli هي RNAs بينما الثلث الآخر هو بروتين .

إن الريبوسومات فى سيتوبلازم حقيقيات النواة تكون إلى حد ما أكبر من تلك التى بالبكتيريا . إن ريبوسوم حقيقيات النواة الغير منقوص له معامل ترسيب لـ 80 S مثل ريبوسوم البكتريا فإنه ينقسم إلى تحت وحدة كبيرة (60S) وتحت وحدة صغيرة (40.S) . إن تحت الوحدة الصغيرة تحتوى على جزئ RNA 18 S مفرد بينما تحت الوحدة الكبيرة تحتوى ثلاث جزئيات (28 S & 7 S & 5 S) .

إن الريبوسومات فى الميتوكوندريا والبلاستيدات الخضراء تكون مختلفة عن تلك بميتوبلازم حقيقيات 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 RNA 16 S الإحدى والعشرون مكون من البروتينات . إن التشابه التلقائي لهذه المكونات لتكوين تحت وحدة 30 S وظيفية كاملة قد تم أولاً بواسطة نومورا (١٩٦٨) إن تحت الوحدة 50 S أعيد تكوينها عدة سنين مضت . إن المعنى لهذه التجارب هو تضاعف الأزواج . أولاً هو توضيح أن كل المعلومات المطلوبة للتجمع الصحيح لهذا الجهاز محتوية في تركيب مكوناتها .

إن هناك عوامل غير ريبوسومية ليست مطلوبة . وهكذا فإن تكوين الريبوسوم خارج الجسم هي عملية تجمع ذاتي . 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 RNA 16 S يكون أساس لتجمعة ووظيفته . إن المتطلب يكون محدد تماماً لأن RNA 16 S من الخميرة لا يمكن أن يستغل ب RNA 16 S من E. coli إن دور جزيئات RNA الريبوسومية هي محل تساؤل .

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

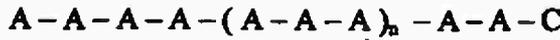
إن هناك على الأقل ست بروتينات وجدت لتكون أساسية لتجمع حسيم 30.S

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

البروتينات تخلق في إتجاه الأمينو إلى الكربوسيل .

أحد الأسئلة الأولى التي سألت عن ميكانيكية تخليق البروتين كانت لماذا البروتينات تخلق في إتجاه الأمينو إلى الكربوكسيل أو الإتجاه العكسي . في الحقيقة فإنه هناك تدرج في زيادة النشاط الإشعاعي من الأمينو إلى الكربوكسيل بكل سلسلة .

إن نهاية الكربوكسيل كانت مطعمة بصورة واضحة حيث أمكن تخليقها أخيراً . إتجاه نمو السلسلة من الأمينو إلى نهاية الكربوكسيل RNA الرسول يترجم في إتجاه 5' ← 3' إن إتجاه قراءة mRNA تم تعيينه باستخدام بولي نيكلوئيد مخلق كقالب في الجهاز التخليقي للبروتين الخلوي .



إن AAA يشفر لليسين بينما AAC يشفر للأسF لارجين . البولي ببئيد الناتج



لأن الإمبرجين هو طرف نهاية الكربوكسيل . فإن الكودون AAC هو الأخير الذي تتم قرائته

ومن ثم فإن إتجاه الترجمة 5' ← 3' يستدعي أن تتذكر أن mRNA

يكون أيضاً مخلق في إتجاه 5' ← 3' إن هذا يعنى أن mRNA يمكن أن يترجم بعد أن يتم

تخليقه في الحقيقة في *E. coli* فإن النهاية 5' من mRNA تتحد مع الريبوسومات بسرعة شديدة بعد أن يكون قد خلق وهكذا فإن الترجمة تزود تقريباً مع النسخ .

الريبوسومات العديدة تترجم تلقائياً جزء RNA الرسول

إن العديد من الريبوسومات يمكن أن تترجم تلقائياً جزيء mRNA . إن هذا يزيد من كفاءة استخدام mRNA . إن مجموعة الريبوسومات المرتبطة بجزيء mRNA تسمى البولي ريبوسوم أو البوليوسوم . إن الريبوسومات في هذه الوحدة تشغل بطريقة مستقلة حيث أن كل منها يخلق سلسلة بولي ببتيد كاملة . إن الكثافة القصوى للريبوسومات على mRNA تكون حوالي ريبوسوم واحد لكل 80 نيكلو تيد . إن البولي ريبوسومات المخلفة للهيموجلوبين والتي تحتوي حوالي 145 من الأحماض الأمينية لكل سلسلة أو 500 نيكلو تيد لكل mRNA

بالتحديد تتكون من خمس ريبوسومات الريبوسومات الأقرب من طرف 5' من رسول له الأقصر سلاسل بولي ببتيد بينما تلك الأقرب من نهاية 3' لها غالباً سلاسل منتهية . الريبوسومات تتفكك إلى تحت وحدات 30 S & 50 S بعد إزالة ناتج البولي ببتيد .

تخليق البروتين في البكتيريا يبدأ بواسطة فورميل ميثيونين RNA الناقل . كيف يبدأ تخليق البروتين ؟ إن الإحتمال البسيط الأولى هو أن Mrna الداخل تتم ترجمته بدون إشارة بدء خاصة رغم ذلك فإن حقيقة التجارب هي أن الترجمة لا تبدأ في الحال عند النهاية 5' من Mrna . إن الكودون الأول المترجم يكون تقريباً على بعد أكثر من 25 نيكلو تيد من النهاية 5' علاوة على ذلك فإن العديد من جزيئات Mrna في بدائيات النواة هي بولي سيسترونات تشفر لإثنين أو أكثر من سلاسل البولي ببتيدات . على سبيل المثال جزيء Mrna المفرد طوله حوالي 7000 نيكلو تيد ومخصص لخمس إنزيمات في المسار الحيوي التخليقي للتربيتوفان في *E. coli* . إن كل من هذه الخمس بروتينات لها إشارات البدء والإيقاف على mRNA . في الحقيقة فإن كل جزيئات mRNA البكتيرية المعروفة تحتوي إشارات تعرف البداية والنهاية لكل سلسلة بولي ببتيد تم شفرها .

تقريباً نصف أطراف نهاية الأمينو بالبروتينات في *E. coli* تتكون ميثيونين methionine لعل هذا الحامض الأميني هو غير شائع عند مواضع أخرى من سلسلة البولي ببتيد . علاوة على ذلك فإن نهاية الأمينو للبروتينات الوليدة تكون عادة معدلة وتفترض أن مشتق الميثيونين يشارك في عملية البداية . في الحقيقة أن تخليق البروتين في البكتيريا يبدأ مع الفورميل ميثيونين (fMet) . إن هناك tRNA خاص يحمل الفورميل ميثيونين إلى الريبوسوم لتبدأ عملية تخليق البروتين إن tRNA البادئ (tRNA) يختلف عن الآخر الذي يدرج في مواضع داخلية (tRNA_m) . إن الرمز السفلي f يشير إلى أن الميثيونين المتصل ب tRNA البادئ يمكن أن يحدث له فورمله Formylated بينما لا يمكن أن يحدث له فورمله عندما يكون متصل ب tRNA_m .

الميثيونين يتصل بهذين النوعين من tRNAs بواسطة نفس الأمينواسيل tRNA سينسيتيز . إن الإنزيم المخصص بعد ذلك يعمل فورميلة لمجموعة الأمينو بالميثيونين التي تتصل ب tRNA_f . إن مانع الفورميل الفعال في هذا التفاعل هو N¹⁰ formyl tetrahydrofolate أنه ذات دلالة أن الميثيونين الحر والميثيونيل tRNA_m ليست مكونات أساسية لهذا transformylase الترانسفورملاز .

أشارة البدء هي AUG (أو GUG) المسبق بواسطة قواعد مختلفة والذي يمكن أن يزدوج مع
16S rRNA

ماذا تكون الأساسيات التركيبية للتمييز بين كودونات AUG ؟

إن الخطوة الأولى نحو الإجابة على هذا السؤال هي 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 ريبونيكولوييز البنكرياس . في كل حالة فإن تسلسل مكون من ثلاثة نيكلويتيدات تتم حمايته من الهضم . كما هو متوقع كل من مناطق البداية هذه تظهر كودونات AUG أو GUG .

بالإضافة إلى ذلك فإن كل منطقة بدء تحتوي تسلسل بيورين غنى يجمع في المركز حوالى عشر نيكلويتيدات 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 الريبوسومي يحتوي على تسلسل من قواعد عديدة تكون مكملة للمنطقة الغنية بالبيورين في مواضع البدء من mRNA . في الحقيقة فإن معقد طرف 3' من 16S RNA ومنطقة البادئ للـ Mma أمكن فصلها من الهضم الإنزيمي 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 . وإزدواج قواعد mRNA مع الطرف 3' من 16S rRNA ومع tRNA الفورميل ميثونين البادئ .

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

يبدأ تخليق البروتين مع مصاحبة mRNA . إن تحت الوحدة الريبوسومية 30 S والفورميل ميثونين tRNA تكون معقد البداية 30 S .

إن تكوين هذا المعقد يتطلب GTP وثلاث عوامل بروتين تسمى IF - 1 , IF - 2 and IF - 3 . أحد عوامل البداية هذه هو IF - 3 الذي يتوسط ربط mRNA على معقد تحت الوحدة 30 S وكذلك IF-3 أيضاً يمنع تحت وحدات 30S & 50S من أن يأتوا معاً ليكونا طرف ميت من معقد 70S خال (مجرد) من mRNA .

إن IF-1 , IF-2 , IF-3 تدعم ربط tRNA البادئ مع معقد تحت الوحدة mRNA - 30 S . إن تحت الوحدة الريبوسومية 50 S بعد ذلك تتصل مع معقد البداية 30 S ليكونا معقد البداية 70 S إن GTP المربوط يتحلل في هذه الخطوة . إن معقد البداية 70 S يكون مستعد للإستطالة في تخليق البروتين . إن جزئ Fmet - tRNA_f يمثل الموضع p (البيبتيديل) على الريبوسوم بينما الموضع الآخر لجزئ tRNA على الريبوسوم . إن الموضع A (أمينواسيل) يكون فارغ . إن وجود مواضع P&A المميزة يستل عليها من دراسات البيورمايسين المضاد الحيوى إن النقطة الهامة الآن هي F-Met-tRNA_f يوضع بحيث أن أزواج مضاد الكودون الخاص بها مع الكودون البادئ أو AUG (أو GUG) على mRNA . وهكذا فإن إطار القراءة يعرف بواسطة إتحدات معينة للريبوسوم F-Met-tRNA_f مع mRNA على وجه الخصوص يمكن القول بأن المنطقة الغنية بالبيورين على جهة 5' من أزواج قاعدة الكودون البادئ مع طرف 3' من 16S RNA هي تحت الوحدة 30S إن تحديد خط المسار للموضع المحتمل بـ tRNA يتطلب تساؤل هام ومثير هو كيف إن البولى U والبولى بيتيدات

تخليق البروتين يتحدد بواسطة عوامل الإزالة :

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

إن ربط عامل إزالة بكودون الإنهاء في الموضع A يزيد من فعالية الببتيد ترانسفيريز حتى أنه يحل الرابطة بين البولي ببتيد و tRNA في الموضع P . إن خصوصية الببتيد ترانسفيريز تتغير بواسطة عامل إزالة حتى أن الماء بجانب مجموعة الأمينو يكونا القابل لجزئ الببتيد النشط .
إن سلسلة البولي ببتيد بعد ذلك تترك الريبوسوم كما أن الريبوسوم 70S بعد ذلك يتفكك إلى تحت وحدات 50S & 30S لتبدأ المشاركة في تخليق جزئ بروتين آخر .

بروتينات عديدة تكون معدلة وتتبع الترجمة :

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

١- إن مجموعة الفورميل عند نهاية الأمينو بالبروتينات البكتيرية تتحلل بواسطة الديفورملاز . نلاحظ أن واحد أو أكثر من أطراف نهاية الأمينو يمكن إزالتها بواسطة الأمينو ببتيدازات amino peptidases في كل من بدائيات النواة وحقيقيات النواة فإن الميثيونين الطرفي يتحلل أحيانا بينما بقية سلسلة البولي ببتيد تخلق .

٢- روابط ثنائي الكبريتيد يمكن أن تتكون بأكسدة طرفي سيستين Cysteine .

٣- أن سلسلات جانبية محده بالأحماض الأمينية يمكن أن تكون معدلة . على سبيل المثال بعض أطراف البرولين Proline الليسين Lysine في الكولاجين يحدث لها هيدروكسلة . إن الجليكوبروتين يتكون عن طريق إتصال سكريات مع التسلسلات الجانبية من الإسباراجين والسيرين والثريونين . إن بعض البروتينات تكون مفوسفرة . إن مجموعات الصدارة Prothetic مثل Lipocate تتصل تساهميا مع بعض الإنزيمات .

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

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

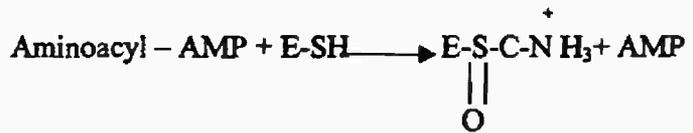
أن الناتج يكون ببتيد متصل تساهميا بطرف البيورمايسين على نهاية الكوربوكسيلية . أن الببتيد البيورومايسين بعد ذلك يتفكك من الريبوسوم . أن بيورومايسين يستخدم ليؤكد الحالة الوظيفية للريبوسومات . في الحقيقة فإن مبدأ مواضع P & A تنتج من استخدام بيورومايسين ليؤكد وضع الببتيد tRNA عندما يكون الببتيد tRNA في الموضع A (قبل عملية تغير الموضع) لا يمكن أن يتفاعل مع بيورومايسين .

بعض البيبتيدات القصيرة لا تخلق بواسطة الريبوسومات :

تتحول الآن إلى ميكانيكات مختلفة لتكوين رابطة البيبتيد في الأنظمة البيولوجية كمثال دعنا نعتبر التخليق الحيوي للجراميسيدينات gramicidins الميكلوببتيد المضاد الحيوي المصنع من إثنان من البيبتيدات الخماسية المتطابقة تتصل رأس - ذيل هذا المضاد الحيوي ينتج بواسطة بعض سلالات *Bacillus brevis* والبوغ spore المكون البكتيري .

أن التخليق الحيوي للجراميسيدين S لا يعتمد على وجود الريبوسومات أو mRNA . أن المطلوب هو جهاز تخليق أكثر تبسيطاً يكون فقط من إنزيمات EI & EII بينما الأحماض الأمينية الأربعة الأخرى من وحدة البيبتيد للخماسية تنشط (تزداد فاعليتها) بواسطة (180kdal) كلا الإنزيمين يشاركا أيضاً في تكوين رابطة البيبتيد .

في هذا النظام فإن الأحماض الأمينية تنشط بواسطة تكوين إنزيم - مرتبط ثيواسترات ، أن الحامض الأميني الفعال يكون متصل بمجموعة سلفهيدريل في EI & EII وأيضاً مع مجموعة الهيدروكسيل الطرفية 3' لل tRNA .



إن الستربتومايسين يمنع البداية ويسبب خطأ في القراءة للحامض النووي الرسول .

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

المواقع المضادات الحيوية لتخليق البروتين .

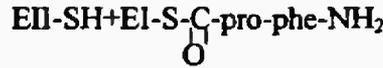
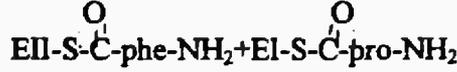
التأثير	المضاد الحيوى
يمنع البداية ويسبب خطأ قراءة mRNA (أوليات النواة) يربط على تحت الوحدة 50S ويمنع ربط أمينواسيل tRNAs (أوليات النواة)	ستربتومايسين (Streptomycin) تتراسيلكين (Tetracycline) كلوأمفينيكول (Chloramphenicol)
يمنع فاعلية الببتيديل ترانسفيريز لتحت الوحدة الريبوسومية 50S (أوليات النواة)	سيكلوهكسيميد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

الستربتومايسين يؤدي أيضاً إلى خطأ في قراءة mRNA إذا كان البولي U (poly U) هو القالب فإن (UUU) إيسوليوسين Isoleucine يكون مدمج بالإضافة إلى (UUU) فينيل الانين Phenyl alanine. إن موضع عمل وتأثير الستربتومايسين في الريبوسوم قد تم تعيينه بإعادة تكوين بناء المكونات الريبوسومية من ستربتومايسين الحساس وستربتومايسين المقاوم للبكتيريا . إن هذه السلالات من البكتيريا مرتبطة بالطفرة في الجين المفرد .

كيف أن ريبوسوماتها تختلف ؟ لأن الريبوسومات يمكن أن تتفكك وتتجمع خارج الجسم فإنه 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 وحدات 30S من البكتيريا الحساسة والتي وجدت لتكون حساسة بينما الريبوسومات التي تحضر من الارتباط العكسي تكون مقاومة . هذه التجربة بينت أن المحدد لحساسية الستربتومايسين يكون موضع عند تحت الوحدة 30S بجانب جزئ 16S RNA الخاص به والمخصص لحساسية الستربتومايسين . أخيراً فإن مجموعة من التجارب المكثفة أظهرت أن البروتين المفرد في تحت الوحدة 30S والمسمى S12 هو المحدد لحساسية ستربتومايسين . إن البيورومايسين يسبب إنهاء سابق للأوان للسلسلة لأنه يقلد الأمينواسيل RNA الناقل الخاص به .

إن المضاد الحيوى بيورومايسين يمنع تخليق البروتين بإزالة سلاميل البولي ببتييد الوليدة قبل إتمام تخليقها . إن بيورومايسين هو مشابه لجزئ الأمينواسيل أدينوسين الطرفى للأمينواسيل tRNA أنه يربط على الموضع A على الريبوسوم ويمنع دخول الأمينواسيل tRNA علوة على ذلك فإن بيورومايسين يحتوى على مجموعة ألفا أمينو . مجموعة الأمينوا هذه تشبه تلك على الأمينواسيل tRNA وتكون رابطة ببتييد مع مجموعة الكربوكسيل بسلسلة الببتيد المتنامية في تفاعل يحفز بواسطة الببتيديل ترانسفيريز .

إن L-leucine , L-ornithine , L-valine , L-proline يكون روابط ثيواستر مع سلفهيدريلات Sulfhydryls معينة ب EI عندما تحض incubated في وجود ATP بالمثل D-فينيل الانين D phenylanine يكون رابطة ثيواستر مع EII في وجود ATP . إن تخليق البيبتيد في هذا النظام يبدأ بإتحاد EI & EII أن طرف D-فينيل الانين على EII ينتقل إلى مجموعة الأمينو amino بالطرف L-برولين على EI ليكون ثنائي بيبتيد .



ثنائي البيبتيد الفعال Activated dipeptide

إن التفاعلات التالية فقط EI أن مجموعة الكربونيل النشطة لطرف prolyl برولين في ثنائي البيبتيد تتفاعل مع مجموعة الأمينو لطرف الفالين على نفس الإنزيم لينتج بيبتيد ثلاثي . هذه العملية تحدث مرة أخرى مع أورنيثين وبعد ذلك مع ليوسين لتعطي إنزيم مرتبط بالبيبتيد الخماسي أن البيبتيد المتنامي ينتقل إلى سلفهيدريل sulfhydryl مختلف كل مرة تتكون فيها رابطة بيبتيد . في النهاية فإن البيبتيدات الخماسية الفعالة المتصلة بجزئتين EI مختلفين تتفاعل مع كل منها لتكون الجراميسيديتات الحلقية Cyclic gramicidins إن هناك ظاهرتان لمسار التخليق الحيوي هما :

1- أن تسلسل الحامض الأميني للجراميسيدين S يتعين بواسطة الترتيبات الفضائية وخصوصية الإنزيمات في EI & EII . أن هناك على الأقل تحت وحدة بروتين لكل رابطة بيبتيد مكون ومن ثم هذا السلوك للتخليق هو غير إقتصادي مقارنة مع الميكانيكية الريبوسومية وبالتالي فإن بيبتيد يحتوى على أطراف أكثر من خمسة عشر لا يخلق بهذه الميكانيكية .

2- إن تخليق الجراميسيدين S يشبه تخليق الحامض الدهني لأن الوسائط الفعالة في كل العمليات هي ثيواسترات . علاوة على ذلك فإن EI يحتوى على طرف فوسفو بانتينين متصل تساهمياً . يحتمل أن هذا الثيول يحمل سلسلة البيبتيد المتنامية من موضع واحد إلى آخر في EI. فرتز ليبمان Fritz lipmann قد اقترح إن تخليق مضاد حيوي من البولي بيبتيد يمكن أن يبقى بميكانيكية بدائية لتخليق البروتين قد استخدمت مبكراً في النشوء .

إن تخليق البروتين الريبوسومي يمكن أن يتطور وينبعث من تخليق الحامض الدهني . من خلال ما سبق يمكن القول بأن تخليق البروتين (عملية الترجمة) تتطلب تأثير متبادل متناسق لأكثر من مائة من الجزيئات الكبيرة . والتي تشمل على mRNA & tRNAs إنزيمات فعالة وعوامل بروتين ويقود تنشيط الأحماض الأمينية بواسطة أمينواسيل tRNA سيمستز (إنزيمات فعالة) والتي ترتبط مجموعة الكربوكسيل بالحامض الأميني مع مجموعة الهيدروكسيل 2' أو 3' بوحدة الأدينوسين عند الطرف 3' tRNA

الأخرى المخلفة والتي بدون إشارات تترجم في دراسات تؤدي إلى تأكيد الشفرة الوراثية . إن الإجابة هي أن بداية غير محددة لحسن الخط تحدث لأن تركيز Mg^{2+} في مخلوط التفاعل كان أعلى منه في الجسم .

عامل الإستطالة Tu يسلم أمينواسيل tRNAs إلى الموضع A من الريبوسوم .

إن دورة الإستطالة في تخليق البروتين تتكون من ثلاث مراحل .

(١) ربط أمينواسيل tRNA (التعرف على الكودون)

(٢) تكوين رابطة ببتيد

(٣) تغيير الموضع (الإنتقال)

إن الدورة تبدأ بإدخال ودرج أمينواسيل - tRNA إلى الموضع A الفارغ على الريبوسوم . إن الأنواع الخاصة المدرجة تعتمد على كودون mRNA والذي 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 والذي يوضع بدقة على الريبوسوم . إن GDP يظل مقترن بشدة مع وحدة Ef-Tu حتى يزاح بواسطة E_T - T_s عامل إستطالة آخر . إن المعقد الناتج من Ts & Tu بعد ذلك ينشط بواسطة ربط GTP ليعطي معقد Tu-GTP والذي 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_T Ts لا يتحد مع tRNA^f Met - F . ومن ثم فإن هذا tRNA البادئ يسلم إلى الموضع A على العكس فإن tRNA^m Met - 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

إننا 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 الببتيد ترانسفيريز . إن الإنزيم هو جزء متكامل من تحت الوحدة S 50 إن وحدة الفورميل ميثيونين الفعالة لل F Met - tRNA^f (في الموضع P) تنتقل إلى مجموعة أمينواسيل بالأمينواسيل - tRNA (في الموضع A) لتكوين ثنائي الببتيد tRNA (dipeptidyl - tRNA) إن ال tRNA الغير مشارك يحتل الموضع P بينما ثنائي الببتيد tRNA - يحتل الموضع A . ثم يتبع ذلك تكوين رابطة ببتيد . إن الحالة التالية من دورة الإستطالة هي إنتقال الموضع . ثلاث حركات تحدث . إن tRNA الغير مشارك يترك الموضع P . mRNA يتحرك مسافة ثلاث نيكلويدات . إن النتيجة هي أن الكودون التالي يوجه ويتم قراة بواسطة الأمينواسيل - tRNA القادم . إن إنتقال الموضع يتطلب عامل إستطالة ثالث . E_T -G يسمى المغير للموضع Translocase . إن GTP المربوط على EF-G يتحلل أثناء إنتقال الموضع .

إن تحلل GTP يسهل إزالة EF-G من الريبوسوم ويمكن أن تتم حفزياً ويعتبر هذا مثال آخر للحركة الموجهة التي تتأثر بتحلل نيكلوسيدات ثلاثي 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 لها تصميم تركيبى عام ، إنها سلاسل RNA مفردة لحوالى ٨٦ نيكلوتيد تحتوى بعض المشتقات المعدلة (مثل المثيلة) للقواعد العادية . إن تسلسلات القواعد لكل tRNA المعروفة يمكن أن يوضح فى شكل ورقة برسيم والتي نصف النيكلوتيدات بها هي أزواج قاعدة . إن دراسات أشعة أكس قد بينت أن tRNA له شكل L . إن الموضع المتصل به الحامض الأميني عند النهاية CCA - 3' تكون فى طرف واحد من L بينما مضاد الكودون يكون 80A° بعيد عن الطرف الآخر . إن RNA الرسول يتعرف على مضاد الكودون من tRNA بجانب الحامض الأميني المتصل . إن كودون على mRNA يكون أزواج قاعدة مع مضاد الكودون على tRNA . إن بعض tRNAs تتعرف على أكثر من كودون لأن تزاوج القاعدة الثالثة من الكودون تكون أقل تمييزاً من الإثنين الآخرين (افتراض التمايل)

إن تخليق البروتين يحدث على الريبوسومات والتي تتكون من تحت وحدات كبيرة وصغيرة حوالى التلى RNA والتلى بروتين بالوزن (عند المقارنة بالوزن) فى E coli فإن ريبوسوم (70S 2,55 kdal) قد عمل من تحت وحدات 30S & 50S . إن هناك ثلاث حالات لتخليق البروتين . البداية والإستطالة - النهاية . إن RNA الرسول فورميل ميثيونيل - tRNA^f وتحت الوحدة الريبوسومية 30S يأتوا معاً ليكونا معقد بداية 30S إن إشارة البداية على mRNA هي AUG (أو) GUG مسبقه بواسطة تسلسل غنى بالبيورينات والذي يستطيع أن يكون أزواج قاعدة مع 16 S tRNA

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

UAG & UGA , UAA

وتؤدى إلى تحلل الرابطة بين البولى ببتيد و tRNA . إن GTP يتحلل عند تكوين معقد البداية 70S فى ربط الأمينواسيل - tRNA بالريبوسوم وفى خطوة إنتقال الموضع . إن خطوات مختلفة فى تخليق البروتين تمنع نوعياً بواسطة السموم والمضادات الحيوية . إن المضادات الحيوية من البيبتيدات والبولى ببتيدات القصيرة تخلق بواسطة المسار الغير ريبوسومى والذي يشابه تخليق الحامض الدهنى . إن فاعلية العديد من البروتينات تنظم بواسطة العديد من الميكانيات مثل تنشيط تحلل البروتين proteolytic ولتحاد الألوستيري allosteric والتعديل التساهمى . إن عملية التحكم فى معدل تخليق الجين تنظم مبدئياً على مستوى الإستساخ بجانب الترجمة سوف نركز الإنتباه على أوبرونات اللاكتوز وتربوفان لى E. coli . على المظاهر المنظمة للبكتريوفاج Lambda لأن الكثير معروف بناء على الأسس الجزيئية للتحكم فى هذه الأنظمة . علاوة على ذلك فإن دراسات مكثفة لهذه الأنظمة أظهرت بعض المبادئ العامة لتنظيم الجين فى أوليات النواة والفيروسات . إن تعبير الجين فى حقيقيات النواة يتم التحكم فيه بعدة طرق مختلفة .

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

إن AMP الحلقى ينشط (يحفز) بداية الإستسناخ للعديد من الأوبرونات المتأثرة .
إن AMP ينشط الإستسناخ بواسطة ربط مواضع المحفز promoter المحددة .
إن تتاسب جزيئات RNA بوليميريز والتي تسيطر بموضع وهن (ضعيف) تزيد كلما أصبح التريتوفان قليل الوجود .

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

لأكثر تمييزاً فإن البيبتيد القائد أو الدليل من أوبرون الهستيدين يحتوى على سبع أطراف من الهستيدين فى صف بوضوح هذه mRNA الدلائل المرشدة تكون مميزة الإدراك لمستوى الفينيل الاثين والهستيدين . إذا كان tRNA المقابل المشارك نادر وقليل الوجود فإن ترجمة الدليل المرشد توقف .
إن الخلايا تنظم كميات البروتينات التي تخلق بالعديد من الطرق فى E. coli فإن تعبير الجين ينظم مبدئياً على مستوى الإستسناخ بجانب الترجمة .

إن العديد من الجينات تنظم إلى أوبرونات والتي تكون وحدات متناسقة التعبير الوراثى .
إن الأوبرون يتكون من مواضع محكمة (تحت الأحكام) المشغل Operator والمحفز ومجموعة من الجينات التركيبية . خارج الأوبرون 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 لأن المشغل . إن RNA بوليميريز يمكن بعد ذلك أن يتحرك من خلال مشغل لينسخ أوبرون Lac . إن أوبرون تريتوفان يتم منعه بواسطة التريتوفان والذى يرتبط مع مانع معين وهكذا يمكنه أن يتحد مع المشغل . إن التأثير هو فتح الإستسناخ للجينات والتي تعطى شفرة للتخليق الحيوى للتريتوفان .

إن العديد من أوبرونات التخليق الحيوى للأحماض الأمينية تشمل أوبرون Trp والذى يكون أيضاً متحكم بواسطة مواضع وهن . إن الإستسناخ يتحدد عند هذا الموضع إذا كان الحامض الأميني 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 لعند مختلف من الأوبرونات المحرصة وينشط بداية الإستسناخ . إن مستوى AMP الحلقى يكون عالى فقط إذا كان الجلوكوز نادر وهكذا فإن الجلوكوز يمنع بطريقة غير مباشرة تخليق العديد من إنزيمات الهدم .

الترتيبات الفراغية للمركبات المعقدة لأحماض الأمينواسيل والستيدل النووية الناقلة والأحماض النووية الرسول (mRNA - tRNAs)

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

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

إن هناك افتراضين هما :

١- أن أي من الموضع A أو الموضع P الخاص بالأحماض النووية الناقلة tRNAs موضوع عن قرب من نتوء مسطح يتحت الوحدة (الوحدة الفرعية) 30S (30S subunit) وإنتفاخ عن يسار ملتقى السطحين L1 من تحت الوحدة 50S (L1 ridge) .

إن هذين الموضعين موجودان على الجهة الأخرى في التجويف المتكون من حافة مقعرة جهة اليمين من تحت الوحدة 30S وقضيب على شكل زائدة ملحقة (جذع L7/L12) من تحت وحدة 50S إن 70S ريبوسوم كما في الشكل وإن الإقتراح الثالث له قاعدة أشمل . إن تحاليل أشعة أكس لجزيئات الأحماض النووية الناقلة tRNA قد بينت أن حلقة مضاد الكودون لها قطر 20 وأكبر مرتين من كودون الحامض النووي الرسول 10 ومن ثم فإن هذا الإثبات دليل تناقض ظاهري للجدل الذي يستتق الإتياء الموازي لجزيئي tRNA المرتبطان مع النيكلوتيد السداسي للحامض النووي الرسول mRNA

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

يمكن أن توضع بطريقة ما بحيث تكون المستويات المحتوية على فروع الجزيء زاوية فيما بينها بينما قم كلا الفرعين على سبيل المثال نهايات مضاد الكودون والقابل تصل إلى تقارب مباشر . في هذا النموذج فإن الموضع P للحامض النووي الناقل tRNA يتزحزح إلى أسفل بالنسبة للموضع A على طول الخط الذي يصل نهايات مضاد الكودون والقابل . إن الحامض النووي الرسول mRNA يجب أن يفصل (ينقطع) بعد أول كودون ويتطلب ذلك من وجهة النظر الهندسية وجود إتواء بين الكودونات بكلمات أخرى فإن كل من المركبان المعقدان من الكودون ومضاد الكودون لا يمكن أن يكونا متحدى المحور . إن الدوران يتم حول الرابطة النيكلوتيدية الداخلية الواصلة بين الكودونات في المدى ما بين 40° إلى 320° .

إن هناك افتراضات عديدة ليقم هذه الزاوية والتي عينت بناء على نتائج تجارب غير مباشرة فمثلاً طبقاً لإعتبارات زاوية ريش Rich بين مواضع A & P والتي كانت 90° عندما حسبت في إتجاه عقارب الساعة من الموضع A إلى P .

على العكس من ذلك فإن ساندارلينجان sundarlingan وجد زوايا مناظرة في المدى ما بين 240° إلى 300° عند حسابها في إتجاه عقارب الساعة .

إن نتائج أوفينجانند Ofengand توافق وضع عكس عقارب الساعة لموضع p بالنسبة لموضع A حديثاً فإن سبيرين Spirin سجل حقائق مقنعة تؤيد إتجاه الزاوية في عقارب الساعة . إن الطوف المهاجم من الحامض الأميني بالحامض النووي الأمينوسيل الناقل (موضع A) يجب أن يوضع بالنسبة لمجموعة الإستر المهاجمة من قبل الحامض النووي البيبتيد الناقل (الموضع P) بطريقة يكون فيها التوجيه الحلزوني ألفا لمجموعتي كربوكسيل البيبتيد النهائية يؤدي إلى إنتقال البيبتيد . إن الحلزونية ألفا α المتكونة في مركز البيبتيد ترانسفيرير تقع تقريباً على الخط الموصل بين مضاد الكودون مع نهايات القابل . بما أن التشكل الحلزوني ألفا يميني الدوران فإن تكونه يمكن تصوره فقط في إتجاه تبادل يميني الدوران من مواضع A & P ويفترض في هذه الحالة أن يكون في إتجاه عقارب الساعة بزاوية 100° .

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

قبل إكتشاف التركيب الثلاثي للحامض النووي الناقل tRNA وعلى أساس تحاليل أشعة أكس فإن كل من فولر وهجسون إقترح نموذج لإتحاد الكودون مع مضاد الكودون بناء على تشكل تراس 3' بحلقة مضاد الكودون .

أما دراسات نموذج كوري بولنج كوتلون Corey pauling kotlun فقد إفترضت أن هذا التشكل يتناسب مع هذا الإتحاد الذي يؤدي إلى التزاوج بين كل من الكودون ومضاد الكودون حيث يتكون التركيب الحلزوني 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 الثلاثي - الثلاثي البسيط أضعف من أن يأخذ في الحسبان في ميكانيكية إختبار tRNA أثناء تخليق البروتين . إن إختبار الريبوسوم لجزئ tRNA من بين الأنواع المختلفة المتنافسة هي عملية المحاولات والأخطاء حيث يكون 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 والتي تقترح ديناميكية عمليات رفض التعرف بين كودون mRNA وجزئ tRNA الغير مدرك . إن الخطوة الأساسية في النموذج الأول هي تغير التشكل للحامض النووي الناقل والذي 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 على تجت الوحدة 30S من الريبوسوم يصاحبه كشف " تعري " للموضع A حيث يتم ربطه بنترامسير 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 اللوستيري allosteric ويحدث على تكون تشكيلات متنوعة على مواضع مختلفة من الريبوسوم .

المؤلف

الأستاذ الدكتور / أحمد فتحي سير 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 في الكيمياء عام ١٩٧٩م ثم نقل إلى جامعة الزقازيق. بعد ذلك سافر إلى بولندا في بعثة دراسية حيث حصل على درجة الدكتوراه عام ١٩٨٧م وعين مباشرة مدرساً بكلية العلوم - جامعة الزقازيق. وفي الفترة من عام ١٩٨٩م حتى عام ١٩٩٥م عمل بالتدريس في كلية العلوم الهندسية والتقنية ببراك الشاطئ بالجماهيرية 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 مؤلفي الكتب العلمية باللغة العربية على مستوى الوطن العربي، فقد قام سيادته بتأليف الكتب العلمية الآتية قبل هذا الكتاب:

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