الوراثة الجزيئية
Molecular Genetic

تعد الفترة الممتدة من عام 1884 (عام وفاة مندل) إلى بداية الحرب العالمية الأولى (1914) عصر وضع أساسيات الوراثة الجزيئية، إذ تم تحقيق العديد من الإنجازات في هذا المجال، منها:

- أثبت العلماء بأن DNA وليس البروتينات (كما كان يعتقد في نظرية التخليق) هو المادة التي تحمل المعلومات الوراثية من جيل لآخر.
- تكون المادة الوراثية (DNA) موجودة في النواة، ووضع العالمان ساتون وبوفري Sutton and Boveri عام 1903 نظرية الصبغيات ودورها في الوراثة. وقاما من خلال هذه النظرية بالتأكيد على أن جزيئات DNA تكون محمولة ضمن الصبغيات واضعين بذلك الأسس العملية لتفسير قوانين مندل الوراثية.
- تم خلال هذه الفترة التعرف إلى المراحل التفصيلية لكل من الإنقسام الخيطي (الميتوزي) والانقسام المنصف (الاختزالي، الميوزي)، ودورهما في نقل المعلومات الوراثية من خلية لأخرى، أو من جيل لآخر.
- توصل العالم مورجان Thomas Morgan إلى تحديد أماكن وجود المورثات ضمن DNA وكيفية ترتبها فيه، وذلك من خلال تجاربه التي أجراها على ذبابة الفاكهة (ذبابة الخل) *Drosophila melanogaster*. إذ تعد هذه الذبابة كائناً مثالياً لإجراء الأبحاث الوراثية وذلك بسبب حجمها الصغير، وسهولة تربيتها، وقصر دورة حياتها (7 ـ 9 أيام)، إضافة إلى إمكانية إحداث الطفرات فيها بسهولة.

تتألف الصبغيات ــ كما هو الحال مع جميع أجزاء الخلية الحية ـ من ذرات تتجمع في جزيئات. يعتقد بعض العلماء المرموقين في مجال الوراثة أننا إذا استطعنا التعرف إلى البنية الكيميائية الدقيقة لبنية الصبغيات، يمكن لنا عند ذلك أن نفهم كيف تعمل الصبغيات، وكيف يمكن لهذه الجزيئات أن تحمل المعلومات الوراثية. قادت هذه الأفكار والتحديات العلمية إلى فتح الباب واسعاً أمام اكتشافات ضمن مجال حديث نسميه اليوم بمجال الوراثة الجزيئية Molecular genetics.

بينت نتائج التحاليل الكيميائية الأولية للمادة الوراثية أن الصبغيات تتألف بنيوياً من مكونين هما DNA والبروتين. يوجد هذان المكونان بكميات متساوية ضمن التركيب الكيميائي لكل صبغي.

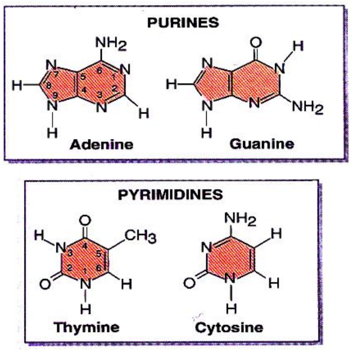
بنية جزيء DNA:

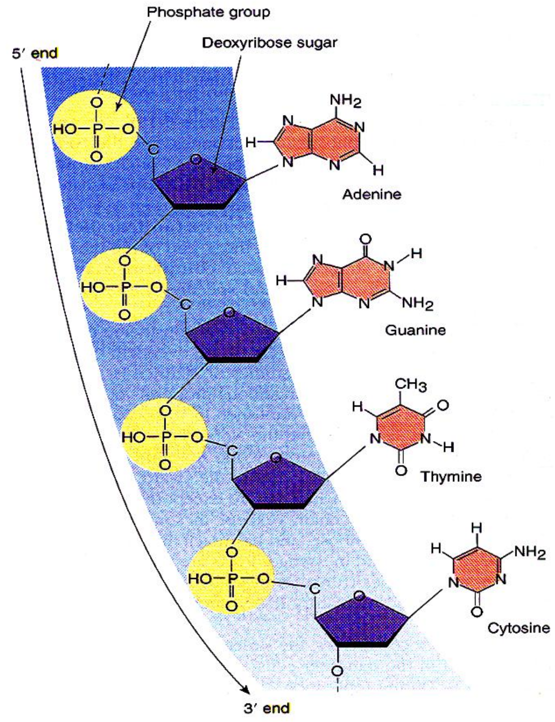
تم عزل DNA لأول مرة من قبل العالم الألماني فريدريك ميشـــــر Friedrich Miescher عام 1869. كانت المادة التي عزلها ميشر مادة سكرية بيضاء اللون حمضية قليلاً وتحتوي الفوسفور. ولأن وجودها اقتصر على النواة أطلق ميشر عليها تسمية نوكلين Nuclein. تم تغيير الاســـــم لاحقاً إلى الحمض النووي، ثم إلى الحمض النووي الريبي منقوص الأوكســـــــجين Deoxyribonucleic acid (DNA) تمييزاً لها عن مركب وراثي آخر موجود ضمن الخلية وهو الحمض النووي الريبي Ribonucleic acid (RNA).

أكد عالم ألماني آخر هو روبرت فولجن Robert Feulgen عام 1914 أن DNA موجود في جميع الخلايا، ويتركز بشكل رئيس ضمن الصبغيات.

أكد العالم ليفين Levene عام 1920 أنه من الممكن تجزئة DNA إلى ثلاث مكونات هي: جزيئة سكر (ريبوز منقوص الأوكسجين)، ومجموعة فوسفاتية، وأربع أسس نتروجينية اثنان منها من النمط البيوريني (أدينين A، وغوانين G) واثنان من النمط البيريميديني (تايمين T، وسايتوزين C). استناداً إلى هذه المعطيات توصل ليفين إلى الاستنتاج الآتي:

يرتبط كل أساس نتروجيني إلى جزيئة سكر التي ترتبط بدورها إلى مجموعة فوسفات، ليشكل الجميع سوية جزيئة تدعى بالنوكليوتيد Nucleotide.





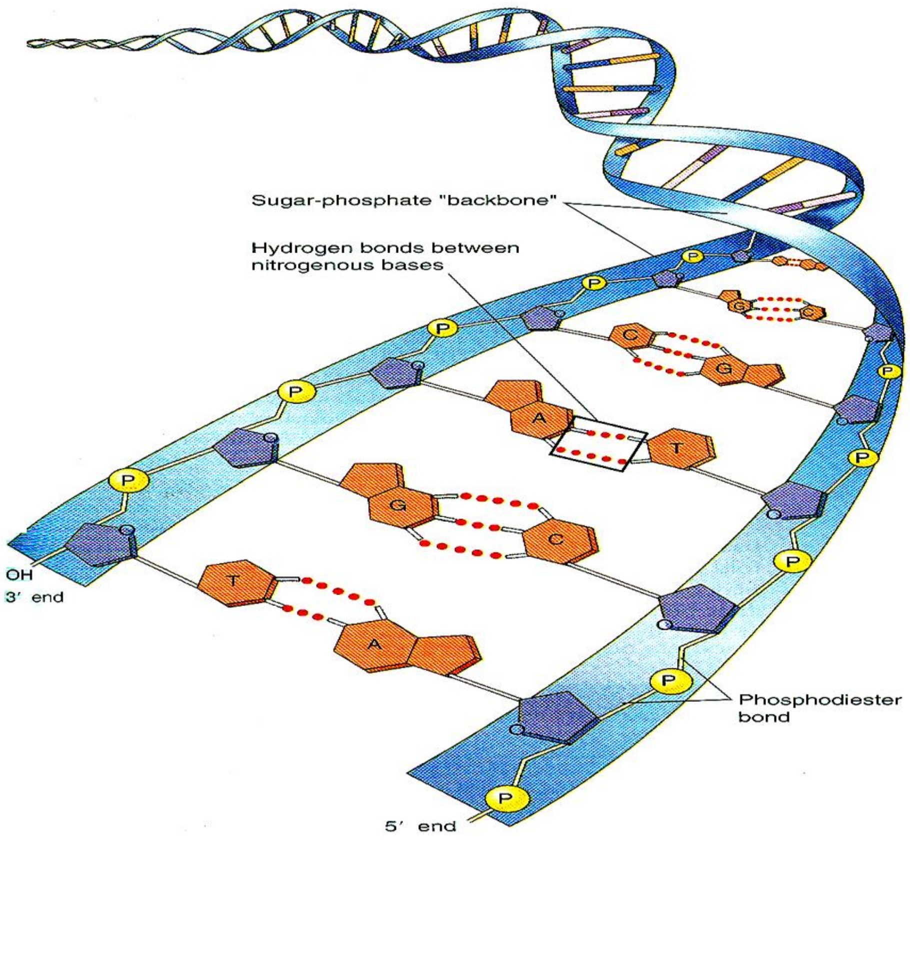
يعد التعرف إلى البنية الفراغية لجزيء DNA واحداً من أهم الاكتشافات في عالم الوراثة. إذ تبين أن جزيء DNA يتكون من سلسلتين متممتين لبعضهما متقابلتين ترتبطان ببعضهما عبر جسور أو روابط هيدروجينية تمتد بين الأسس النتروجينية. مع الإشارة إلى أن البيورينات ثنائية الحلقة في سلسلة ترتبط دوماً إلى البيريميدينات أحادية الحلقة في السلسلة المقابلة، ويكون عدد جزيئات الأدنين مساوياً تماماً لعدد جزيئات التايمين، وكذلك يكون عدد جزيئات الغوانين مساوياً تماماً لعدد جزيئات السايتوزين. إن هذه الحقيقة تؤكد على أن الأدينين يرتبط دوماً إلى التايمين عبر رابطتين هيدروجيتين (A=T)، وأن الغوانين يرتبط دوماً إلى السايتوزين عبر ثلاث روابط هيدروجينية (G≡C).

نموذج واطسون وكريك: قام العالمان واطسون وكريك Watson and Crickعام 1950 بإجراء مجموعة من التجارب على جزيئاتDNA، وخلصا بنتيجة ذلك إلى النموذج الآتي لتفسير الشكل الفراغي لجزيء DNA:

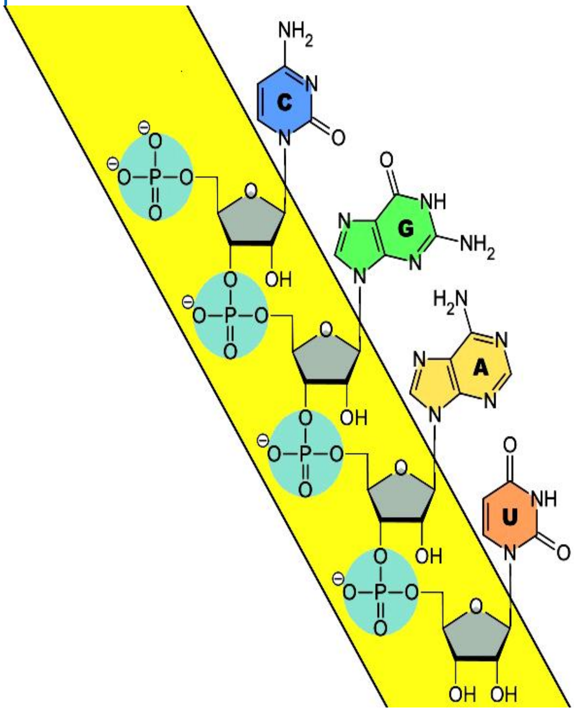
تتألف سلسلة DNA الواحدة من مجموعة من النيكليوتيدات التي ترتبط فيما بينها (الفوسفور من النيكليوتيد الأول مع السكر من النيكليوتيد التالي)، وتترتب سلسلتي DNA متقابلتين ومترابطتين فيما بينهما عبر الجسور الهيدروجينية. لقد تبين أن سلسلتي (جديلتي) DNA تترتبان فراغياً بشكل يشبه السلم. إذ تمثل

جزيئات السكر والفوسفور قائمتي السلم، بينما تمثل الجسور الهيدروجينية (A=T or G≡C) درجات السلم الأفقية. كما تبين أيضاً أن هذه البنية الفراغية السلمية تلتف بشكل حلزوني مزدوج بحيث تمثل كل 5 أزواج نيكليوتيدية لفة واحدة.

تسير سلسلتي DNA بشكل متعاكس فيما بينها، أي أن النهاية الطرفية '5 لأحدى السلستين تكون مقابلة للنهاية الطرفية '3 للسلسلة الأخرى. كما تكون سلسلتي DNA متممتين لبعضهما البعض، بمعنى إن ترتيب النكليوتيدات في إحدى السلسلتين يحدد ترتيب النيكليوتيدات في السلسلة المقابلة.



بنية جزيء RNA:



تشبه بنية جزيء الحمض النووي الريبي (RNA) بنية جزيء الحمض النووي الريبي منقوص الأوكسيجين (DNA) في طريقة ارتباط النوكليوتيدات ضمن السلسلة الخطية، إلا أنها تختلف عنها في ثلاث نقاط هي:

- يتألف جزيء RNA من سلسلة خطية مفردة، بدلاً من سلسلتين.
- يحتوي جزيء RNA على سكر الرايبوز، بدلاً من سكر الرايبوز منقوص الأوكسجين.
- يحتوي جزيء RNA على الأساس النتروجيني يوراسيل (U)، بدلاً من الأساس النتروجيني تايمين (T).

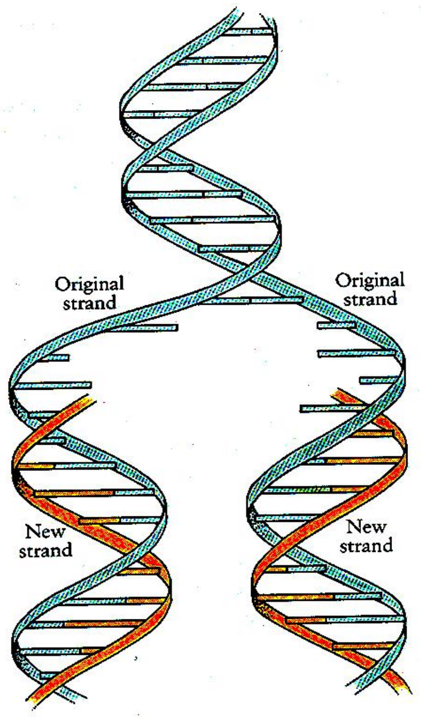
نسخ DNA:

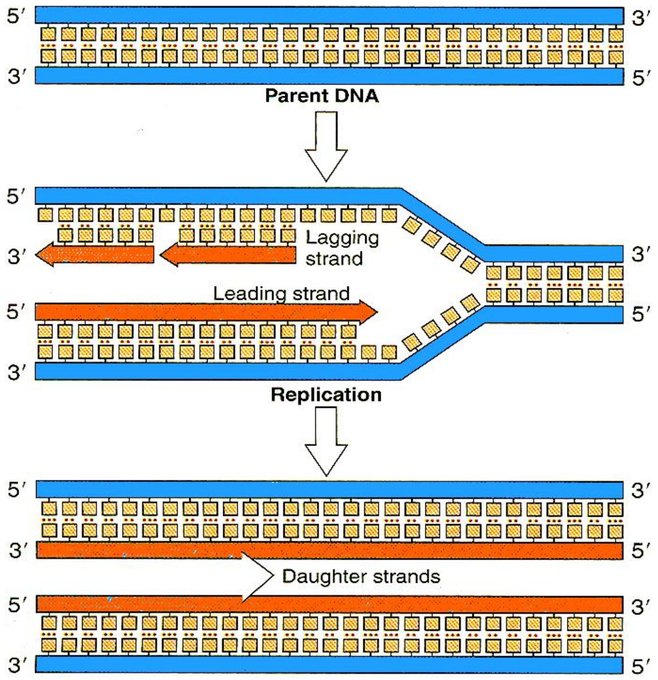
في كل مرة ومع انقسام الخلية الأم لابد من إجراء نسخ دقيق لكامل بنية DNA وإرسال هذه النسخة إلى كل من الخليتين البنتين.

تجري عملية نسخ جزيء DNA وفق المرحلتين الآتيتين:

- تتباعد سلسلتي DNA عن بعضهما بفعل أنزيم هيليكاز Helicase، وتختفي البنية ثنائية الحلزون الملتفة، وتصبح كل سلسلة بمثابة قالب يجري وفقاً لتسلسله النوكليوتيدي تصنيع شريط أو سلسلة جديدة.
- يقوم أنزيم DNA بوليميراز DNA polymerase بتصنيع الشريط الجديد وذلك عن طريق تجميع النوكليوتيدات وربطها ببعضها، بحيث تترتب بما يقابلها في السلسلة الأصلية أو القالب، أي يكون التايمين (T) في الشريط الجديد دوماً مقابلاً للأدنين (A) في الشريط القالب، والغوانين (G) في الشريط الجديد دوماً مقابلاً للسايتوزين (C) في الشريط القالب.

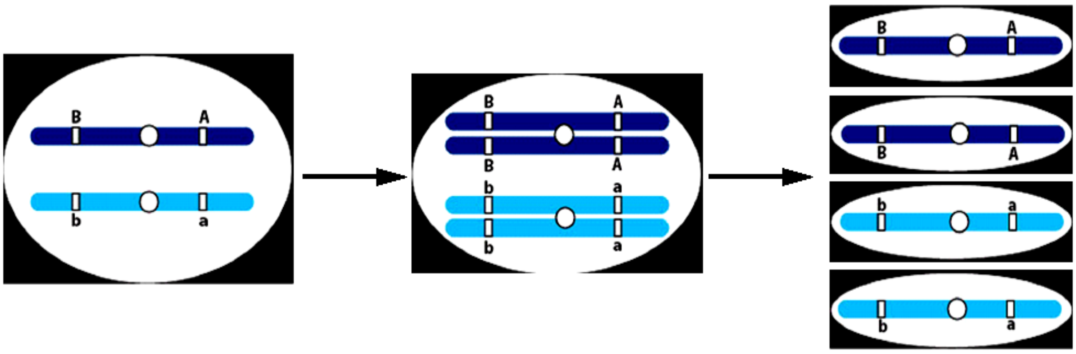
يقوم أنزيم DNA بوليميراز بتصنيع الشريط الجديد دوماً في الإتجاه من '5 إلى '3، ولكن جزيء DNA يتألف من شريطين (سلسلتين) يسيران باتجاه متعاكس (أحدهما '5 ـ '3 ، والآخر '3 ـ '5)، فإن هذا يعني أن يتم التصنيع على أحدهما بشكل مستمر دون انقطاع مشكلاً ما يسمى بالشريط الأول Leading strand ، بينما يتم تصنيع الشريط الآخر بشكل متقطع معطياً مايسمى بالشريط المتأخر Lagging strand .





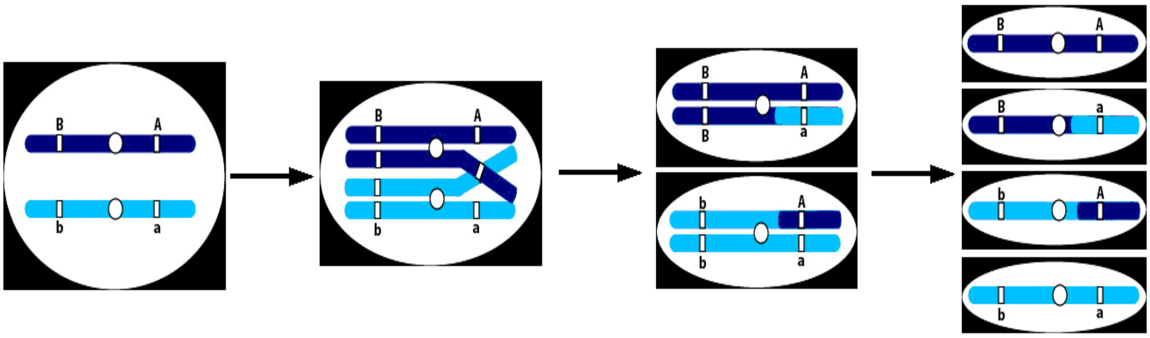
المورثات والصبغيات

المورثات المرتبطة: وهي تمثل مجموعة من المورثات التي توجد على ذات الصبغي. إذا كانت مورثتان مختلفان تقعان على ذات الصبغي، فهذا يعني بالضرورة أن هاتان المورثتان ستنتقلان معاً إلى ذات العروس أثناء الانقسام الاختزالي (المنصف) لأنهما مورثتين مرتبطتين.



Homologous pair of chromosomes with 2 genes — Homologous chromosomes after replication — Produced gametes after the second meiotic division

إعادة تركيب الصبغي: تحدث عمليات إعادة تركيب الصبغي أو إعادة الترتيب المورثي فيه عندما تحدث عمليات عبور بين الصبيغيين (كروماتيدين) من صبغيين (كروموزومين) قرينين. كما هو الحال في ذبابة الفاكهة بالنسبة لمورثات حجم الجناح، لون الجسم، لون العين. تكون معدلات العبور وبالتالي إعادة ترتيب الصبغي أقل حدوثاً في المورثات المتجاورة التي تكون قريبة جداً من بعضها.



Homologus pair of chromosomes with 2 genes — During prophase I, crossing over: one chromatid from each homologue — After segregation in meiosis I — Gametes after compliting of meiosis

الخريطة الصبغية: وهي تجسد مواقع المورثات على الصبغيات المختلفة. تختلف معدلات العبور والتبادل الوراثي بين نقطتين على الصبغيات، وذلك بحسب المسافة على الصبغي بين هاتين النقطتين. أي أنه كلما كانت مورثتان قريبتان من بعضهما على ذات الصبغي، كلما انخفضت معدلات العبور وبالتالي معدلات انفصالهما عن بعضهما. يحدث العبور الوراثي بشكل عشوائي، ولكن معدلاته تكون مرتفعة بين المورثات المتباعدة عن بعضها على الصبغي، وأقل بين المورثات القريبة من بعضها، وهذا هو المبدأ الذي يعتمد عليه أثناء تصميم الخرائط الوراثية.

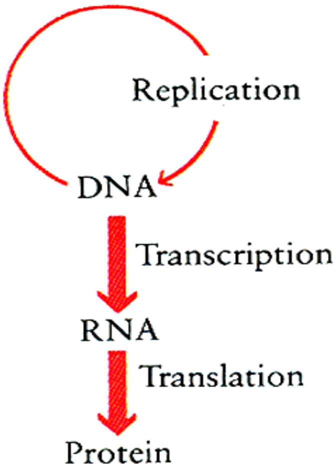
ولكي يتم التعبير عما تقدم رياضياً فإنه يمكن القول إن المسافة الوراثية بين نقطتين على نفس الصبغي تعادل متوسط عدد حالات العبور بين هاتين النقطتين، وفق الآتي:

1 مسافة وراثية = 1% معدل العبور

اصطناع البروتين:

يجري التعبير عن المورثات بعد أن تقوم هذه المورثات بالتحريض والاشراف على اصطناع بروتينات محددة، تعطي هذه البروتينات الصفات الظاهرية التي تعبر عن المورثة.

دور RNA: توجد المعلومات الوراثية في النواة محمولة على DNA. ويتم ترجمة هذه المعلومات الوراثية في سيتوبلاسم الخلية من خلال اصطناع البروتينات بدءً من أحماض أمينية يتم ربطها ببعضها وفق تسلسل محدد لإنتاج بروتين محدد يؤدي وظيفة محددة.



يقوم الحمض الريبي النووي الرسول messenger RNA (m–RNA) بنسخ تسلسل المعلومات الوراثية المحمولة على DNA ونقلها إلى السيتوبلاسم. يقوم شريط RNA بنسخ أو ترجمة المعلومات الوراثية المحمولة فقط على أحد شريطي (سلسلتي) DNA (الشريط القالب: الأول) وذلك بوساطة أنزيم النسخ Transcriptase. يعمل هذا الأنزيم بنفس طريقة عمل أنزيم البوليميراز أي أنه يعمل في الإتجاه من '3 إلى '5 على شريط DNA مؤدياً إلى تصنيع شريط نوكليوتيدي جديد هو في هذه المرة الحمض الريبي النووي الرسول (m–RNA). يمثل شريط m–RNA المتشكل نسخة معاكسة لشريط DNA القالب الذي تم النسخ وفقاً له. يمثل m–RNA النسخة العملية للمعلومات الوراثية المحمولة

في DNA، ويحدد وفقاً للترتيب الوراثي الذي ينقله تتابع الأحماض الأمينية في السلاسل البروتينية التي ستتشكل لاحقاً.

الشيفرة الوراثية: يجري اصطناع البروتينات بدءً من عشرين نوعاً من الأحماض الأمينية، ولكن كلاً من DNA وRNA يتكون من أربعة نيكليوتيدات مختلفة.

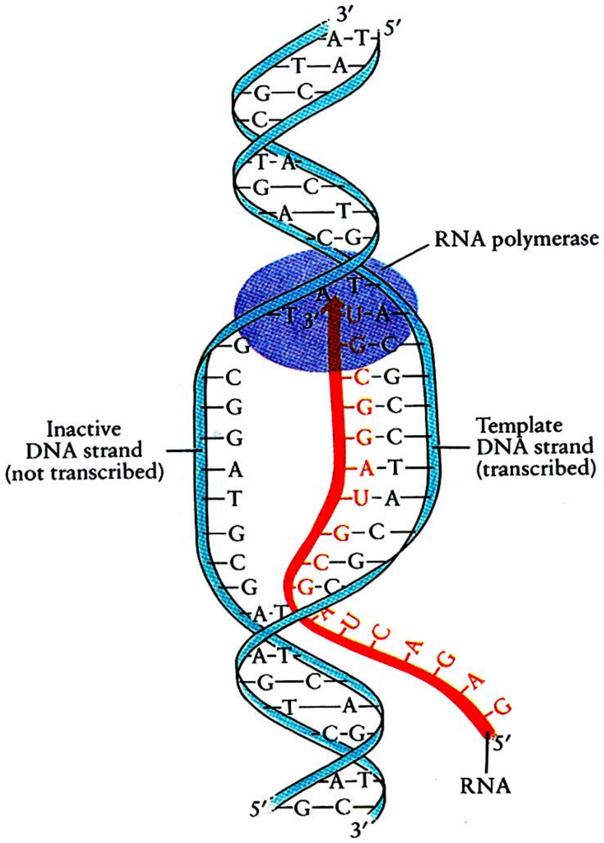
تحدد كل ثلاث نكليوتيدات وفق ترتيب محدد شيفرة وراثية تشفر اصطناع حمض أميني محدد، هذا يعني أنه يوجد لدينا 4 × 4 × 4 = 64 تركيباً أو ثلاثية أو شيفرة Codons. لكنه من هذه 64 شيفرة هناك 61 شيفرة تستخدم في تحديد الأحماض الأمينية وهناك ثلاث شيفرات تعد شيفرات طرفية أو نهائية. يوجد لدينا 20 حمضاً أمينياً هذا يعني أنه يوجد لكل حمض أميني أكثر من ثلاثية أو أكثر من شيفرة.

Second letter

First letter (5′ end)	U	C	A	G	Third letter (3′ end)
U	UUU, UUC: phe UUA, UUG: leu	UCU, UCC, UCA, UCG: ser	UAU, UAC: tyr UAA stop UAG stop	UGU, UGC: cys UGA stop UGG trp	U C A G
C	CUU, CUC, CUA, CUG: leu	CCU, CCC, CCA, CCG: pro	CAU, CAC: his CAA, CAG: gln	CGU, CGC, CGA, CGG: arg	U C A G
A	AUU, AUC, AUA: ile AUG met	ACU, ACC, ACA, ACG: thr	AAU, AAC: asn AAA, AAG: lys	AGU, AGC: ser AGA, AGG: arg	U C A G
G	GUU, GUC, GUA, GUG: val	GCU, GCC, GCA, GCG: ala	GAU, GAC: asp GAA, GAG: glu	GGU, GGC, GGA, GGG: gly	U C A G

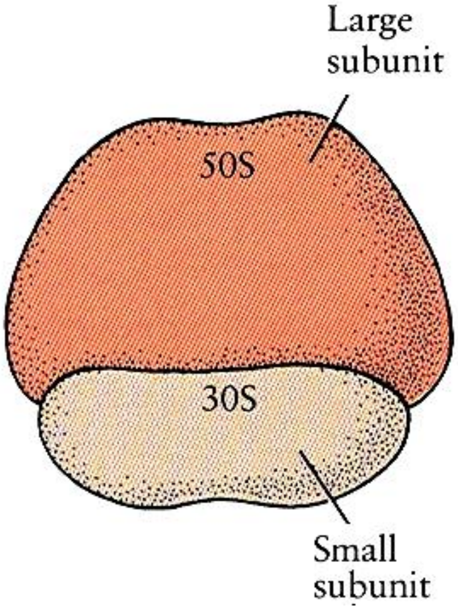
مراحل اصطناع البروتين:

أ. مرحلة تصنيع الأحماض الريبية النووية المختلفة: يجري ضمن النواة تصنيع نسخة من الحمض الريبي النووي الرسول m–RNA بما يقابل التسلسل النوكليوتيدي على أحد شـريطي DNA أي (**G**–C, **C**–G, **T**–A, **A**–U) مع ملاحظة أن اليوراسيل يحل في شريط RNA مقابلاً للأدينين بدلاً من التايمين. يتألف شريط m–RNA من حوالي 500 ـ 10000 نوكليوتيد، ويمثل النسخة العملية للمعلومات الوراثية التي سيتم اصطناع البروتينات وفقها.

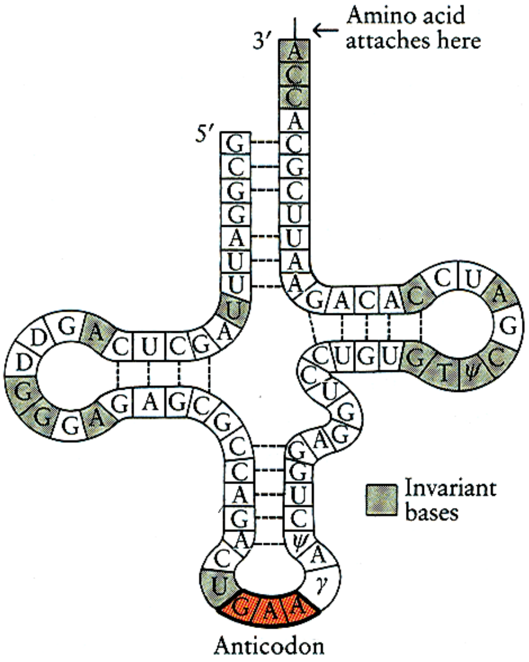


يحتاج اصطناع البروتين أيضاً إلى تصنيع كل من الحمض الريبي النووي الرايبوزومي r–RNA والحمض الريبي النووي الناقل t–RNA .

يرتبط r–RNA ضمن السيتوبلاسم إلى بعض البروتينات مساهماً في اصطناع الرايبوزومات Ribosomes التي تعد الأدوات التي يتم من خلالها ربط الأحماض الأمينية ببعضها لإعطاء السلسلة البروتينية. يتألف كل رايبوزوم من وحدتين بنيويتين: صغيرة (30 S) يجري ارتباط m–RNA القادم من النواة إليها، وكبيرة (50 S) يجري ارتباط الحمض الريبي النووي الناقل (t–RNA) إليها في موقعين مختلفين (P, A).



تتألف جزيئة الحمض الريبي النووي الناقل (t–RNA) من حوالي 75 ـ 85 نيكليوتيداً. ويوجد في سيتوبلاسم الخلية حوالي 20 نوعاً منه، أي أنه يوجد على الأقل



لكل حمض أميني حمض نووي ناقل. تأخذ الأحماض النووية الريبية الناقلة شكل ورقة البرسيم. ويحتوي كل حمض ريبي نووي ناقل على مكاني ارتباط (شيفرتين)، ترتبط عن طريق الشيفرة الأولى جزيئة الحمض الناقل إلى الشيفرة (الثلاثية) المقابلة من شريط m–RNA. بينما يرتبط إلى المكان الثاني على جزيئة الحمض الناقل الحمض الأميني المناسب. ومنه يمكن القول إن t–RNA يمثل صلة الوصل بين تسلسل الأحماض النووية (لغة النوكليوتيدات) وتسلسل البروتينات (لغة الأحماض الأمينية)، اللتان تمثلان لغتي الخلايا الحية.

ب . مرحلة ربط الحمض الأميني بالحمض الريبي الناقل: ينتقل الحمض الريبي النووي (t–RNA) ضمن السيتوبلاسم باحثاً عن الحمض الأميني المناسب، ليقوم بربطه إلى أحد مكاني الارتباط (الجزء الطرفي من جزيئة الحمض النووي الناقل) بوساطة أنزيم أمينوأسيل ــ t–RNA سينتيتاز متخصص لكل نوع من الأحماض الأمينية، ويتطلب التفاعل استهلاك طاقة حيوية (ATP).

ينقل الحمض الريبي الناقل المرتبط إلى الحمض الأميني المناسب ضمن السيتوبلاسم باحثاً عن المكان المناسب على الرايبوزومات حيث توجد ثلاثية m–RNA المقابلة لثلاثيته ليجلب الحمض الأميني الذي يحمله إلى المكان المناسب في سلسلة البروتين التي يتم تصنيعها. يتحرر بعدها الحمض الريبي النووي الناقل ليبحث من جديد ضمن السيتوبلاسم عن جزيئة جديدة من الحمض الأميني ويجلبها إلى الرايبوزومات حيث يجري تصنيع سلسلة البروتين.

ج . مرحلة الترجمة: يشار إلى مرحلة ربط الأحماض الأمينية ببعضها وإنتاج البروتين بمرحلة الترجمة لأنه يجري خلالها نقل المعلومات من لغة النوكليوتيدات إلى لغة الأحماض الأمينية، وهي تجري عبر ثلاثة أطوار:

1) **طور البداية:** يبدأ هذا الطور مع ارتباط شريط الحمض الريبي النووي الرسول (m–RNA) القادم من النواة إلى الوحدة الرايبوزومية الصغيرة، ليقوم m–RNA بإبراز ثلاثيته الأولى (شيفرته الأولى) في

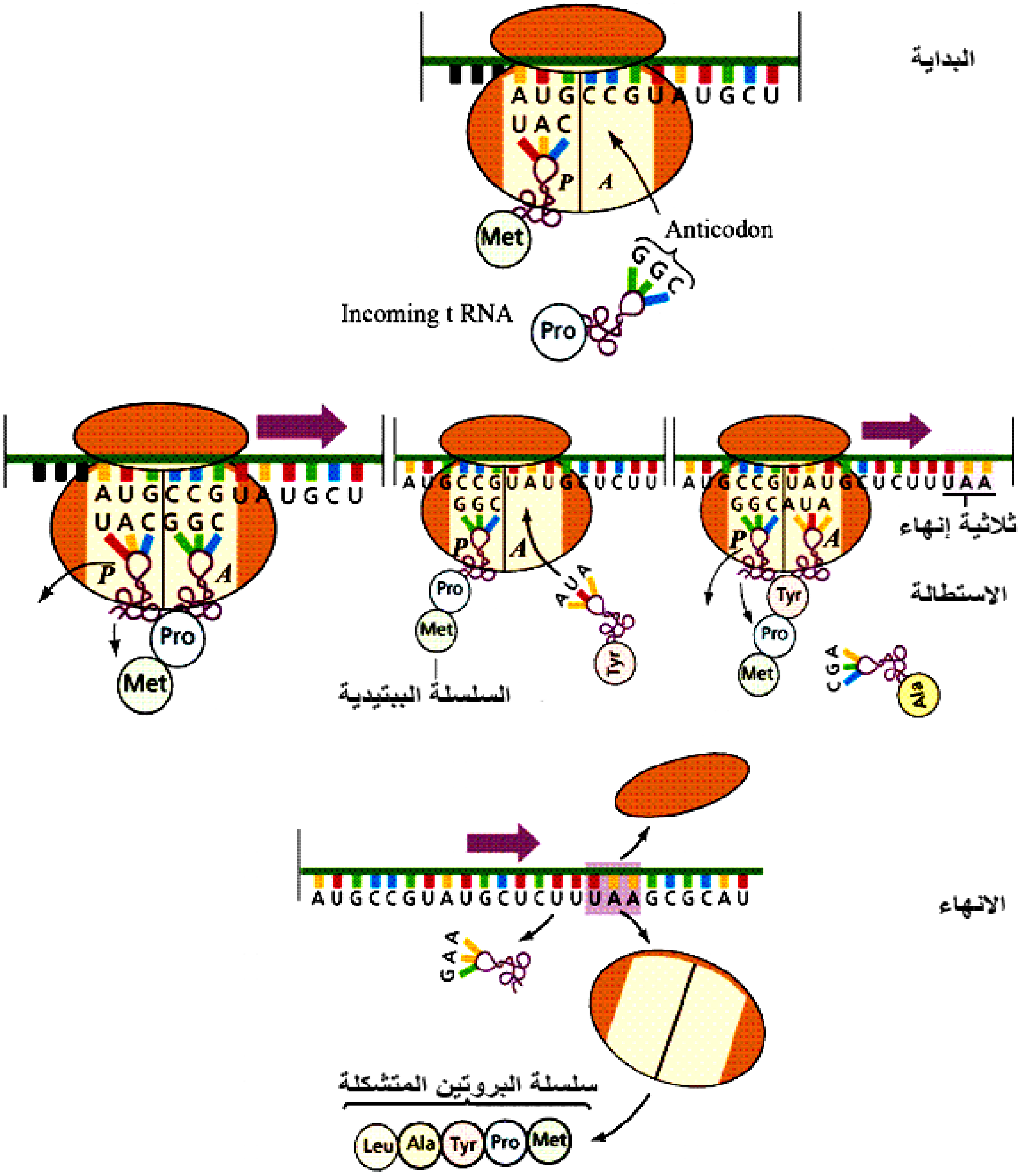
الموقع الأول من الرايبوزوم، الموقع (P) على الوحدة الرايبوزومية الكبيرة. يأتي أول حمض ريبي نووي ناقل (t–RNA) ويرتبط بواسطة شيفرته المقابلة إلى الشيفرة الأولى لـ m–RNA. تمثل الشيفرة الأولى على m–RNA الثلاثية (AUG) التي ترتبط إليها ثلاثية الحمض النووي الناقل المناسب الذي يحمل الثلاثية المقابلة (UAC). ينقل هذا الحمض النووي الناقل الذي يحمل هذه الثلاثية دوماً الحمض الأميني ميتونين لذا يُشار إليه (fMet)، لذا يكون دوماً الحمض الأميني ميتونين أولاً خلال تصنيع البروتينات، الذي يمكن لاحقاً أن يتم فصله من السلسلة البروتينية. تحتاج عملية ربط الحمض الأميني الأول (ميتونين) إلى الرايبوزوم طاقة يجري الحصول عليها من جزيئات الغوانين ثلاثي الفوسفات (GTP).

2) **طور الاستطالة:** مع بداية هذا الطور تكون الشيفرة (الثلاثية) الثانية لشريط m–RNA مترتبة في الموقع الثاني من الوحدة الرايبوزومية الكبيرة (الموقع A). يأتي الحمض الريبي الناقل الثاني حاملاً حمضه الأميني ويرتبط في الموقع A إلى شريط RNA بواسطة شيفرته المقابلة. لقد أصبح الآن الموقعين (P, A) مشغولين، عند ذلك ينشط أنزيم ببتيديل ترانس فراز ويشكل رابطة ببتيدية بين الحمضين الأمينيين في الموقعين، ويتحرر t–RNA الأول، وينزلق الرايبوزوم بمعدل ثلاثية واحدة على شريط m–RNA، وبالنتيجة ينزلق الحمض الأميني الثاني من الموقع A إلى الموقع P، ويكون مرتبطاً من أحد طرفيه إلى الحمض الأميني الأول (الميتيونين) وحراً من الطرف الآخر.

يقوم حمض نووي ناقل ثالث حاملاً حمضاً أمينياً ثالثاً بالارتباط إلى الموقع A الذي أضحى فارغاً عن طريق ثلاثيته التي تقابل الثلاثية الجديدة لشريط m–RNA في هذا الموقع، وبانزلاق الرايبوزوم بمعدل ثلاثية يستقبل الموقع P الحمض الناقل والحمض الأميني المرتبط إليه ليتم ربط الحمض الأميني إلى الحمض الأميني الثاني ضمن السلسلة الببتيدية التي تأخذ بالاستطالة، وليتحرر t–RNA الثالث، وهكذا تتكرر العملية. يُشار إلى جزء شريط m–RNA الذي بدأ عملية الاصطناع البروتيني بالجزء البادىء Initiator portion، يمكن لهذا الجزء البادىء مع انزلاق الرايبوزوم على طول شريط m–RNA أن ينفصل عن الرايبوزوم ويرتبط إلى رايبوزوم جديد ويتابع ربط الأحماض النووية الناقلة بما تحمله من أحماض أمينية. تدعى مجموعة الرايبوزومات التي تقرأ نفس شريط m–RNA بالبوليزوم Polysome.

3) **الطور النهائي:** مع الوصول إلى نهاية شريط m–RNA الذي تجري ترجمته توجد ثلاثية أو شيفرة في نهاية الشريط تدعى بثلاثية الإنهاء Termination codon. توجد ثلاثة أنواع لثلاثيات الإنهاء، وهي (UAG, UAA, UGA) ولا يوجد أي حمض نووي ناقل (t–RNA) يقابل بثلاثيته أي من هذه الثلاثيات الثلاث، هذا يعني أنه لن يدخل أي t–RNA إلى الموقع A على الرايبوزوم.

عند الوصول إلى ثلاثية الإنهاء على طول شريط m–RNA تتوقف عملية الترجمة، وتتحرر السلسلة الببتيدية وتتشطر وحدتي الرايبوزوم متباعدتين عن بعضهما البعض.



إضافات مدرس المقرر