

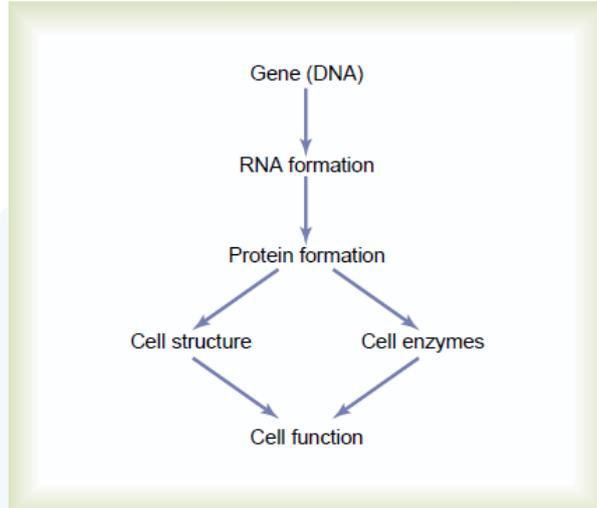
المحاضرة الثالثة والرابعة

التعبير الجيني Gene Expression

يعلم كل منا أن المورثات أو الجينات هي المسؤولة عن انتقال الصفات من الآباء إلى الأبناء، ولكن أغلبنا لا يعرف أن الجينات نفسها تتحكم بانقسام الخلية، وكذلك بفعاليات الخلية اليومية، ويتم هذا التحكم عن طريق تحديد المواد التي ستصنع في الخلية من إنزيمات، ومواد كيميائية، وبنى وعضيات.

يمثل الشكل (1) مخططاً لكيفية تحكم المورثة (الجين Gene) بوظائف الخلية بشكل عام. فكل جين، وهو قطعة من حمض نووي يدعى الحمض النووي الريبي منقوص (منزوع) الأكسجين الدنا (Deoxyribonucleic acid) DNA، يتحكم بشكل تلقائي بتشكيل حمض نووي آخر هو الحمض النووي الريبي الرنا (Ribonucleic acid) RNA الذي ينتشر في سيتوبلاسما الخلية ويتحكم بتشكيل بروتين نوعي ما.

بعض هذه البروتينات هي بروتينات بنيوية Structural proteins والتي تشكل بالاشتراك مع الدسم والسكريات المختلفة عضيات الخلية، أما القسم الأكبر من البروتينات فعبارة عن إنزيمات تحفز التفاعلات الكيميائية المختلفة في الخلية، فعلى سبيل المثال، هناك إنزيمات تعزز تفاعلات الأكسدة التي تزود الخلية بالطاقة، وإنزيمات تعزز صنع المواد الكيميائية المختلفة مثل الدسم، والجليكوجين، والأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP وغيرها من المواد.



الشكل (1): التحكم الجيني بوظيفة الخلية بشكل عام.

يوجد في كل خلية عادة زوج وحيد من الجينات مسؤول عن صنع بروتين خلوي وحيد دون غيره، ولقد ثبت أن خلايا جسم الإنسان تحتوي أكثر من 100,000 زوج جيني، وهذا يعني أن حوالي 100,000 نوع من البروتينات المختلفة يصنع ضمن خلايا الجسم، أي أنها لا تصنع جميعها في الخلية نفسها.

النواة

تعد النواة Nucleus مركز التحكم في الخلية، وبشكل مختصر تحوي النواة كميات كبيرة من الدنا DNA والتي تدعى بالمادة الوراثية (تظهر بالمجهر الضوئي أثناء الطور البيئي وهو الفترة الفاصلة بين انقسامين على شكل مادة داكنة اللون منتشرة في الهيولى النووية تدعى الكروماتين Chromatin material)، يختلف شكل النواة ومكان توضعها ضمن الخلية باختلاف الأنماط الخلوية، إلا أنه في معظم الخلايا تأخذ النواة الشكل الكروي أو البيضوي، الشكل (2).
تأخذ المادة الكروماتينية في أثناء الانقسام الخيطي Mitosis (المتساوي، الفتيلى) شكلاً سهلاً التمييز يدعى الصبغيات (الكروموسومات) Chromosomes وهي ترى بسهولة تحت المجهر الضوئي.
يُضبط الـ DNA (الجينوم Genome) خصائص الخلايا وسماتها، وينظم جميع فعاليتها ووظائفها الاستقلابية من نمو وانقسام وغيرها. تحتوي نواة كل خلية من خلايا الفرد الـ DNA نفسه بكافة جيناته.

الغلاف النووي

يدعى الغلاف النووي Nuclear envelope عادة الغشاء النووي Nuclear membrane، ومع ذلك فهو في الحقيقة عبارة عن غشاءان داخلي Inner وآخر خارجي Outer، تشبه بنيتهما بنية غشاء الخلية (يتألف كل منهما من طبقتين من الدسم الفوسفوري حاويتين على أنواع مختلفة من البروتينات)، ومنفصلان أحدهما عن الآخر، يستمر الغشاء الخارجي مع الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية (الباطنة) الخشنة، ويستمر الفراغ بين الغشاءين النوويين مع الحيز داخل الشبكة السيتوبلاسمية الباطنة، الشكل (2).

تتوضع تحت الغشاء النووي الداخلي بنية تعرف بالصفحة النووية Nuclear lamina وهي عبارة عن شبكة من البروتينات الليفية المنسوجة بدقة التي تؤمن دعماً بنيوياً للغلاف النووي وللنواة ككل. تنتمي هذه البروتينات الليفية لمجموعة الألياف المتوسطة Intermediate filaments وتشبه تلك التي تدخل في تركيب الهيكل الخلوي Cytoskeleton، الشكل (2).

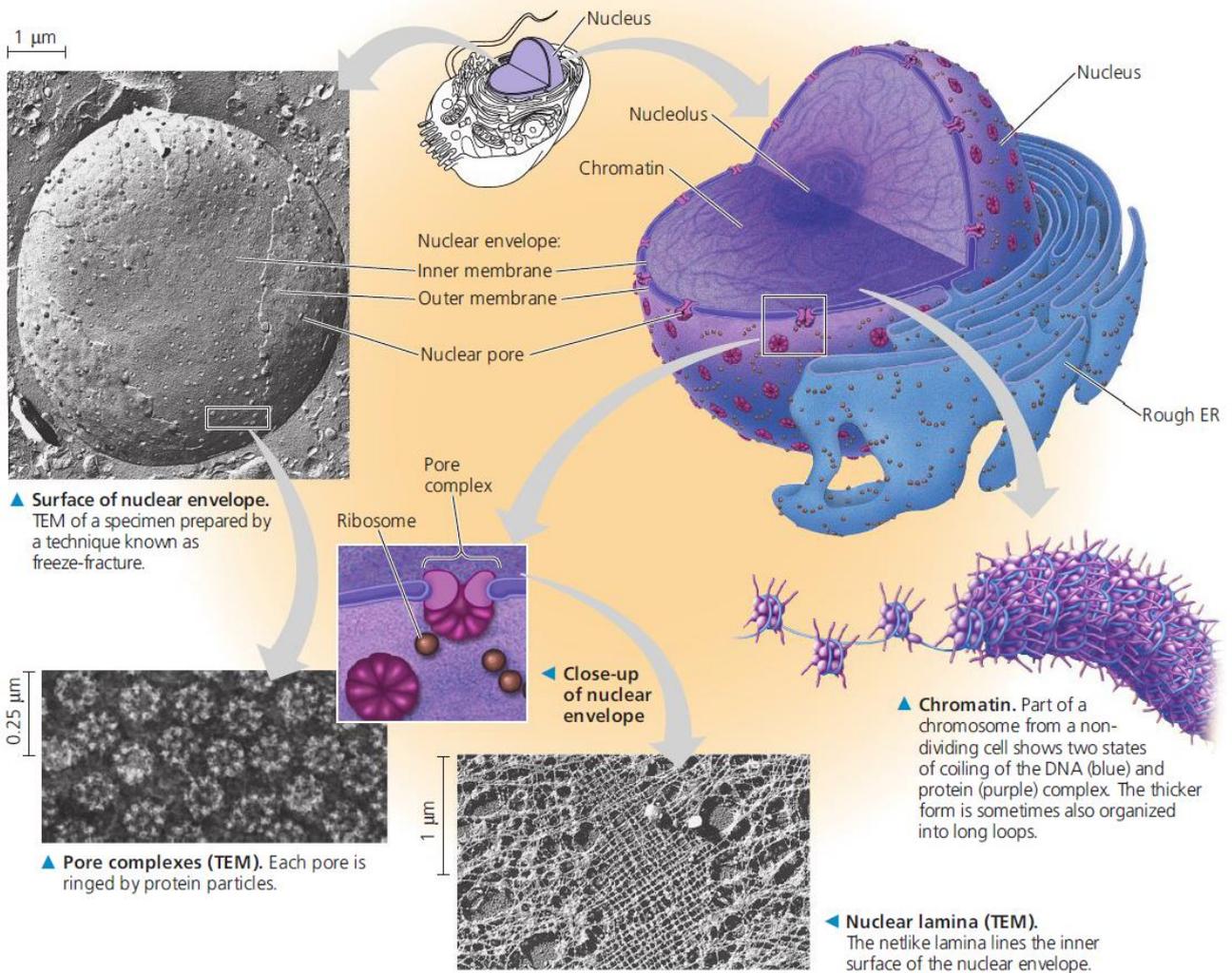
يخترق الغلاف النووي عدة آلاف من المسامات (الثقوب) النووية Nuclear pores وهي كبيرة جداً؛ إذ يبلغ قطرها تقريباً 100 إلى 120 نانومتر، يسمح هذا القطر بمرور وعبور البروتينات إلى النوية، وكذلك خروج وحيدات الجسيمات الريبية إلى السيتوبلازما.

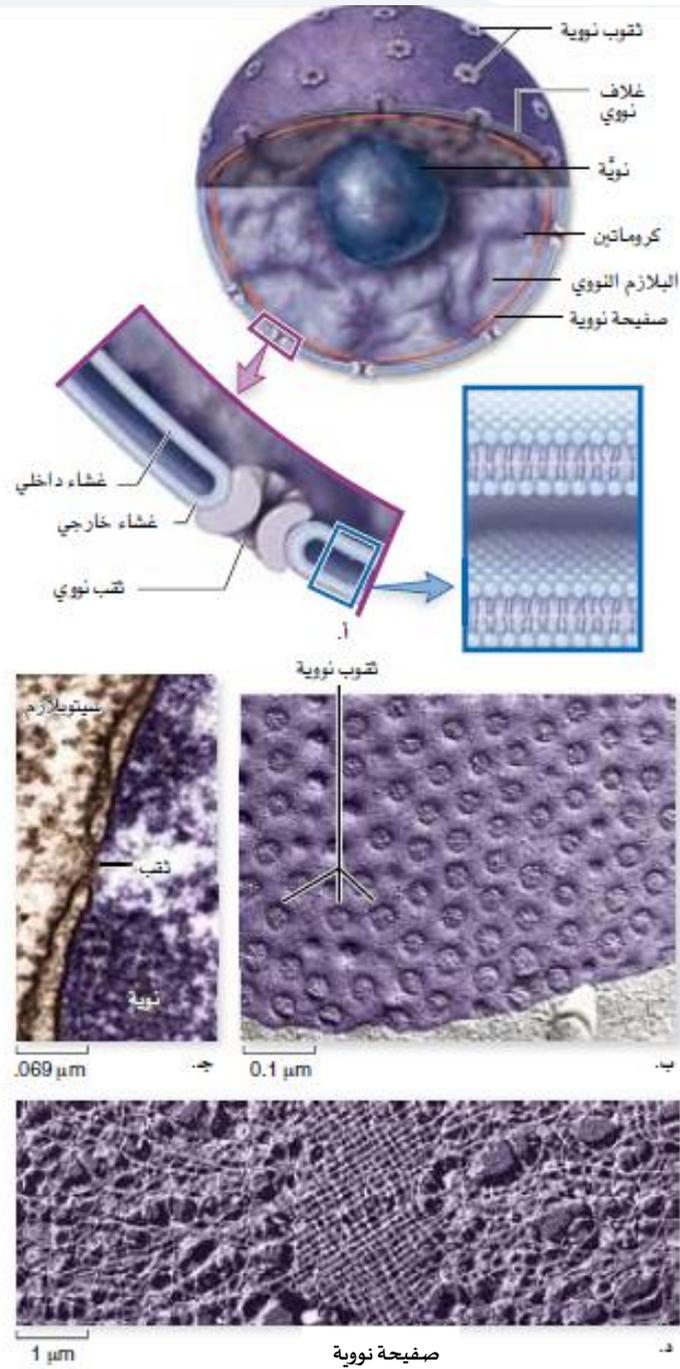
النوية

تحتوي النوى في معظم الخلايا بنية واحدة أو أكثر فاتحة اللون تدعى النوية Nucleolus الشكل (2)، وبشكل مختلف عن جميع العضيات التي درسناها فالنويات ليس لها غشاء محدد، فهي بنية أو كتلة كثيفة حبيبية مرتبطة مع جزء من الكروماتين. تتألف النوية من البروتينات (من الأنماط الموجودة في الجسيمات الريبية) وجزيئات من الرنا RNA مجتمعاً حول مناطق محددة من بعض خيوط الكروماتين الحاملة للجينات المرمزة للأحماض النووية الريبية rRNAs.

تصبح النويات كبيرة بشكل ملحوظ عندما تتركب الخلية البروتينات بفعالية (يختلف عدد النويات في النواة الواحدة بحسب النمط الخلوي والحالة الفيزيولوجية للخلية).

تنسخ جينات النوية الـ rRNAs وتعالجه وتجهزه ليتم جمعه مع البروتينات المنقولة من السيتوبلازما لتشكيل الوحدات (تحت الوحدات) Subunits الخاصة بالجسيمات الريبية وهي بدورها أي الوحدات تنتقل فيما بعد عبر مسامات الغشاء النووي إلى السيتوبلازما (الهيولى) حيث تتجمع مع بعضها لتشكيل الجسيمات الريبية الناضجة، والتي تلعب دوراً أساسياً في تكوين البروتينات سواء في العصارة الخلوية أو بالتعاون مع الشبكة الهيولية الباطنة.





الشكل (2): بنية النواة وغلافها.

تركيب الدنا DNA (الحمض النووي الريبي منقوص الأوكسجين Deoxyribonucleic Acid)

تتوضع المادة الوراثية (عند حقيقيات النوى) كما ذكرنا سابقاً على شكل خيوط طويلة جداً ملتفة ضمن النواة تدعى خيوط الكروماتين والتي تتألف كيميائياً من الحموض النووية (الـ DNA بشكل أساسي والقليل من الـ RNA) وبروتينات الهيستونات.

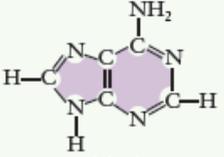
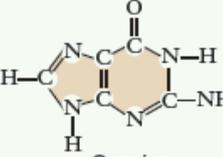
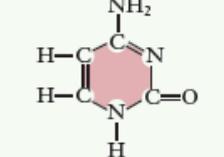
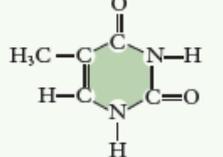
يتألف كل حمض نووي (سواء DNA أو RNA) بدوره من تتالي وحدات تدعى النكليوتيدات (النوويدات) Nucleotides، وكل نكليوتيد يتألف من نكليوزيد Nucleozide ومجموعة فوسفات Phosphate group، والنكليوزيد يتألف من سكر خماسي بسيط Pentose sugar وأساس آزوتي (قاعدة نتروجينية) Nitrogenous base، الشكل (3).



الشكل (3): تركيب النكليوتيد.

تقسم الأسس الأزوتية الداخلة في تركيب الحموض النووية إلى مجموعتين، الشكل (4):

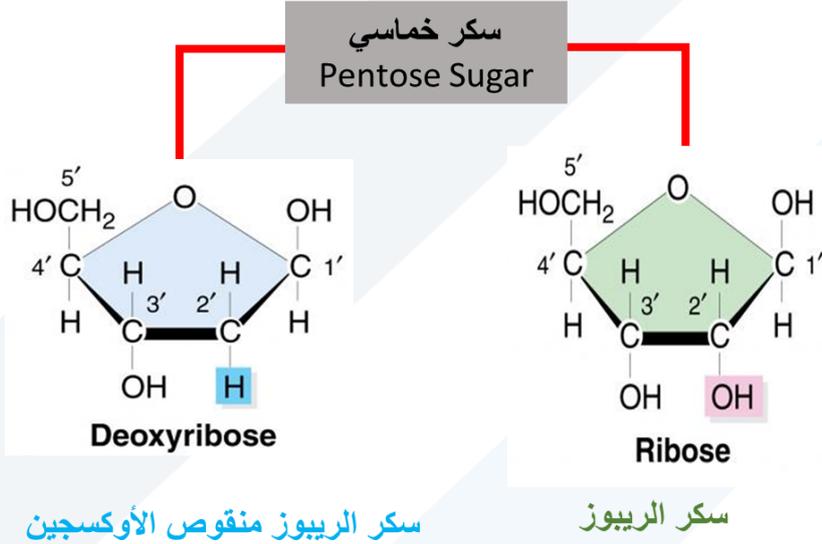
- بيريميدينات Pyrimidines: تضم كل من السيتوزين Cytosine، والتايمين Thymine (الخاص بالـ DNA فقط)، واليوراسيل Uracil (الخاص بالـ RNA فقط).
- بيورينات Purines: تضم كل من الغوانين Guanine، والأدينين Adenine.

Nitrogenous Base		
Purines	 Adenine	 Guanine
	 Cytosine (both DNA and RNA)	 Thymine (DNA only)

الشكل (4): الأسس الأزوتية الداخلة في تركيب الحموض النووية.

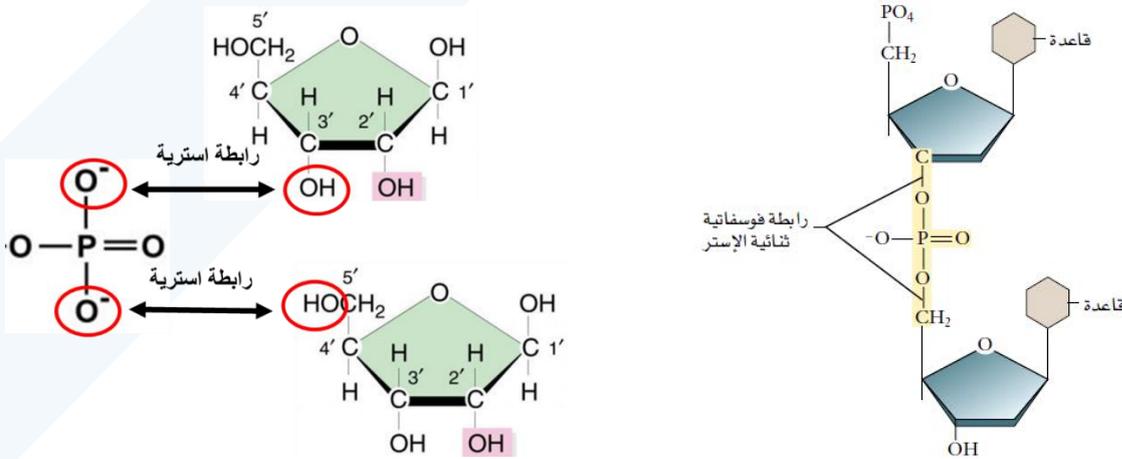
البنية الكيميائية للسكر الداخلى في تركيب الحموض النووية

يدخل سكر الريبوز الخماسي البسيط في تركيب الحموض النووية، ويعد الحجر الأساس في سلسلة الحمض النووي. يوجد سكر الريبوز Ribose في الحمض النووي الريبي RNA، أما سكر الريبوز منقوص الأوكسجين Deoxyribose فيوجد في الحمض النووي الريبي منقوص الأوكسجين DNA، الشكل (5).



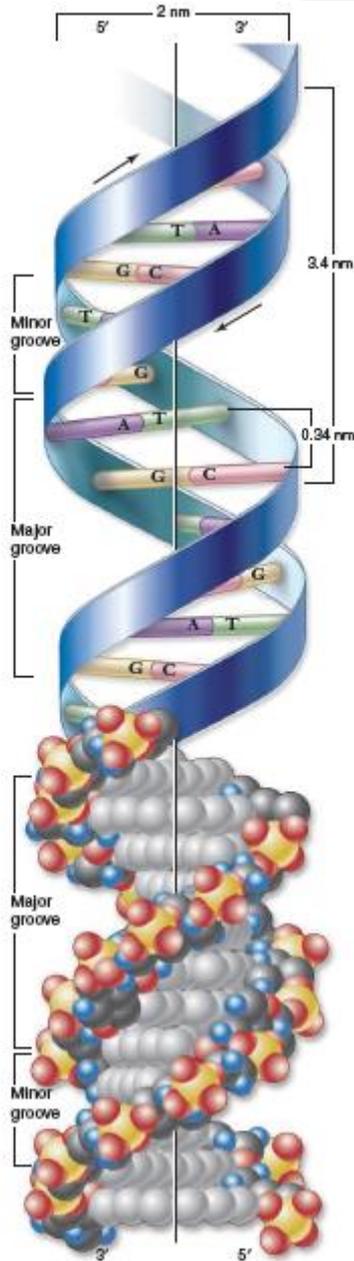
الشكل (5): الصيغة الكيميائية لنوعي سكر الريبوز.

ترتبط جزيئات السكر مع بعضها البعض في سلسلة الحمض النووي بواسطة مجموعة الفوسفات برابطة فوسفاتية ثنائية الأستر. حيث ترتبط مجموعة الفوسفات مع زمرة الهيدروكسيل لذرة الكربون رقم 3' (3 فتحة) من السكر الأول برابطة استرية وكذلك ترتبط هذه المجموعة مع زمرة الهيدروكسيل لذرة الكربون رقم 5' (5 فتحة) من السكر الثاني برابطة استرية أيضاً. لذلك تسمى الرابطة بين سكرين في سلسلة الحمض النووي برابطة فوسفاتية ثنائية الأستر (فسفو دي استر)، الشكل (6).

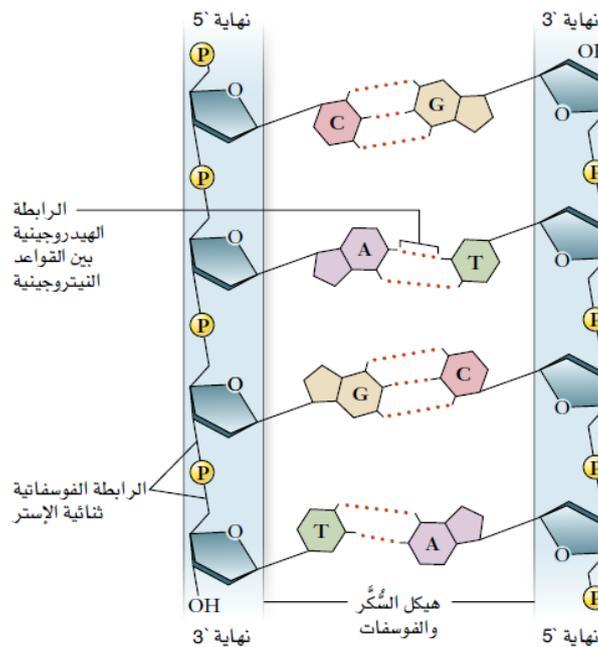


الشكل (6): الرابطة الفوسفاتية ثنائية الأستر.

بنية الـ DNA الفراغية



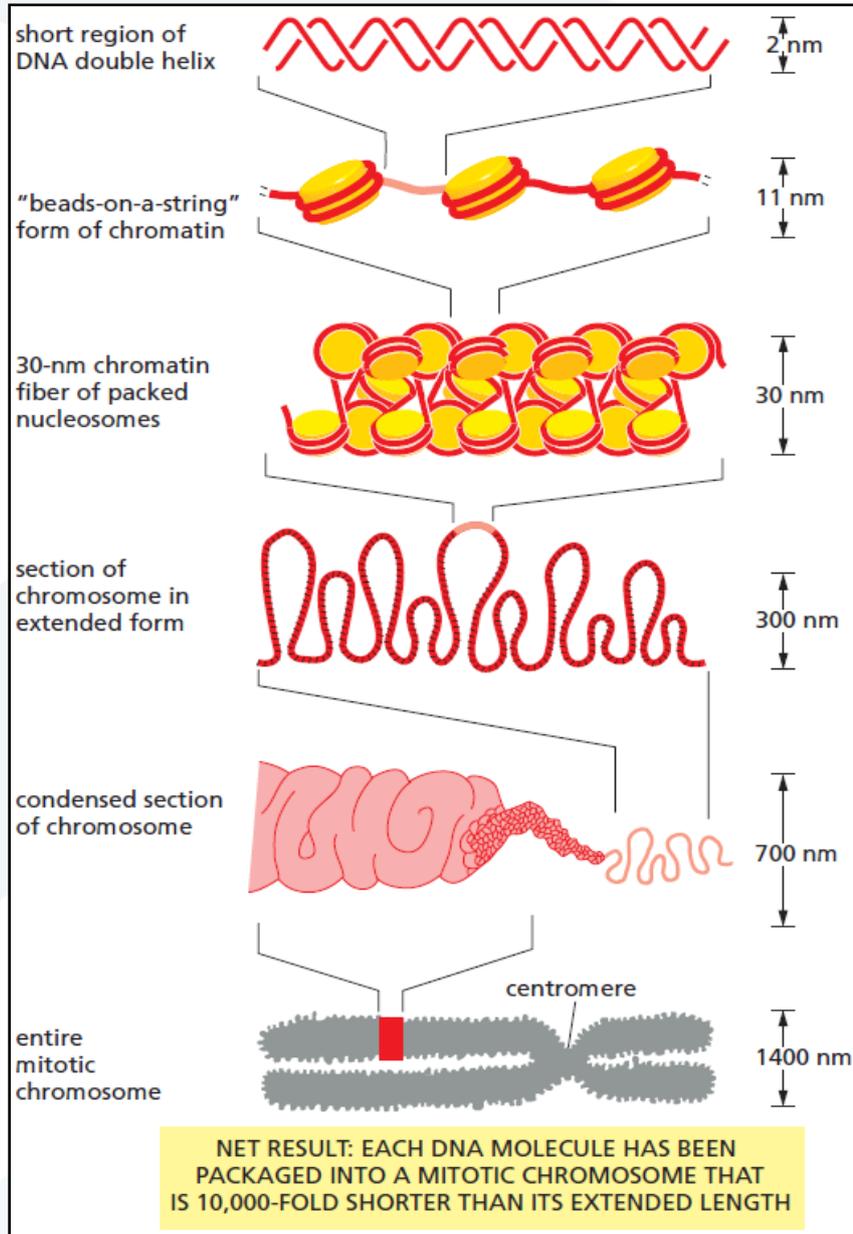
وضع كل من الباحثين James Watson و Francis Crick في عام 1953 الشكل المحتمل للدنا بالاعتماد على نتائج الباحثة روزاليندا فرانكلين حول انعراج (انحراف) الأشعة السينية X عند تسليطها على جزيء الدنا؛ حيث يأخذ شكل حلزوني ثنائي الطاق عكسي التوازي Antiparallel Double Stranded Helix. ترتبط السلسلتان معاً عن طريق القواعد النيتروجينية بواسطة روابط هيدروجينية؛ إذ يرتبط الأدينين مع الثيمين برباطتين هيدروجينيتين، ويرتبط الغوانين مع السيتوزين بثلاث روابط هيدروجينية، يتشكل نتيجة التفاف طاقى الدنا ما يسمى بالثلم الكبير Major Groove والثلم الصغير Minor Groove، الشكل (7).



الشكل (7): الحلزون المزدوج للدنا، والروابط الهيدروجينية بين القواعد النيتروجينية (الأسس الأزوتية).

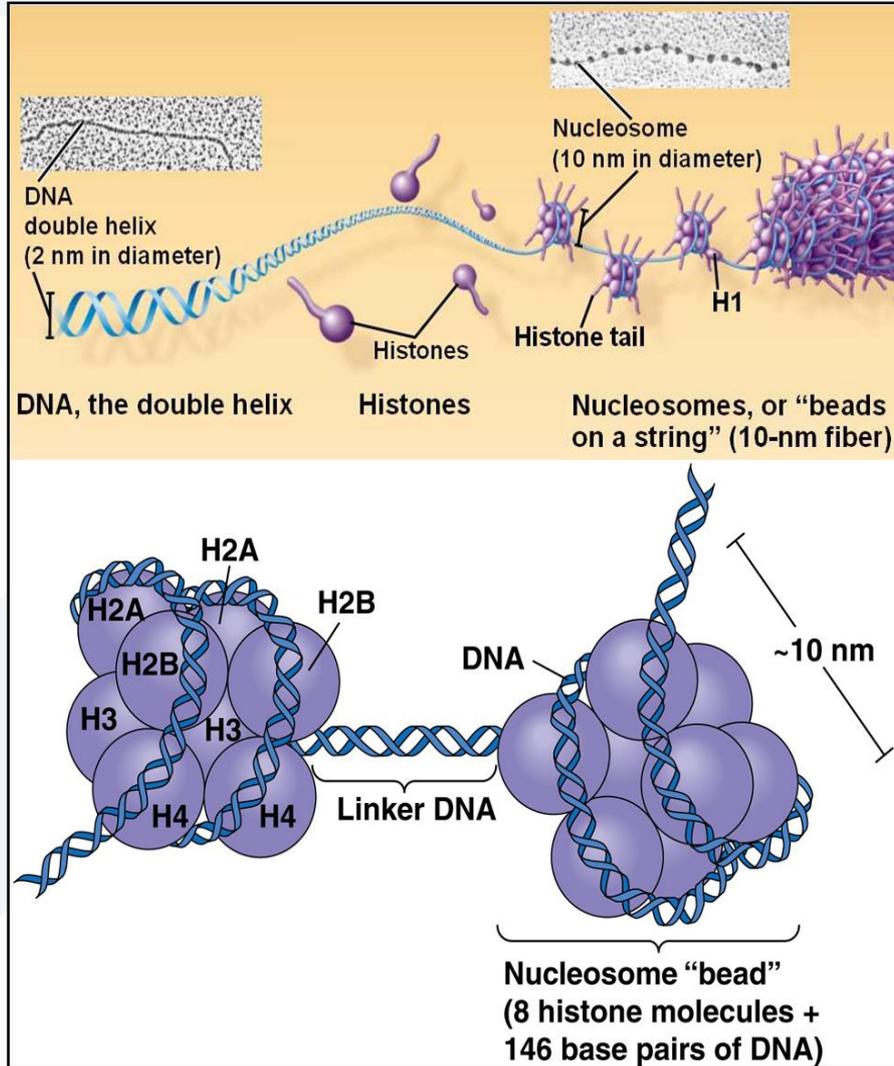
الجينوم النووي

يشكل الجينوم (المجين) Genome البشري بنية عالية الانضغاط والتنظيم يساعده في ذلك العديد من البروتينات. هذه البنية العالية الانضغاط هي الكروماتين Chromatin (معدن DNA - بروتين). تشترك مجموعة من البروتينات في رزم (تعبئة) Packaging خيوط الدنا الطويلة ضمن النواة؛ إذ تسهم في طي الخيوط في بنى مدمجة على عدة مستويات، الشكل (8).



الشكل (8): تمثيل لمستويات رزم الدنا المختلفة، بدءاً من الحلزون المزدوج وحتى الصبغي.

تعد الهيستونات Histones المكون الرئيس للكروماتين، ولها خمسة أنماط: H1, H2A, H2B, H3, H4. يشكل خيط الدنا الملتف على لب بروتيني مكون من ثمانية بروتينات هبستونية (جزئيتين من كل من H2A, H2B, H3, H4) ما يسمى بالجسيم النووي (النكليوسوم) Nucleosome الذي يعد الوحدة الأساسية المؤدية لانضغاط المجين. بينما يرتبط الهيستون الخامس H1 على خيط الدنا من خارج الجسيم النووي مثبتاً إياه على اللب الهبستوني. تتدلى نهايات أمينية وتمتد من الهيستونات مشكلة ما يسمى بالذيول الهبستونية Histones tails، الشكل (9).



الشكل (9): بنية الجسيمات النووية، وتوضع الهيستون H1، وكذلك الذبول الهيستونية.

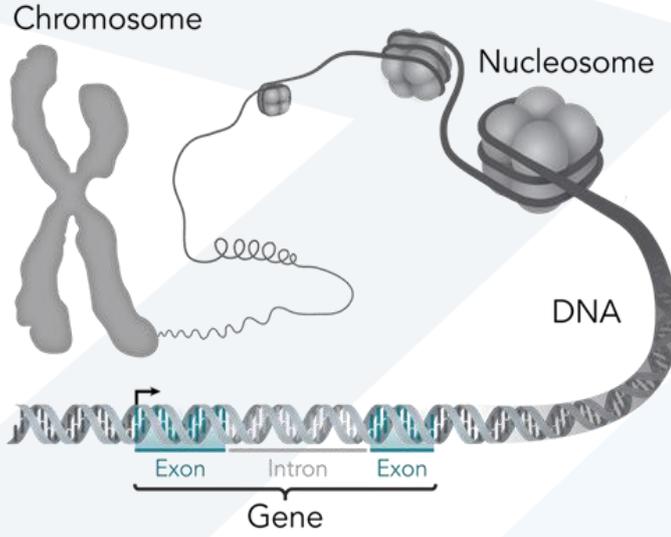
المورثات (الجينات)

تعرف الجين أو المورثة Gene على المستوى الجزيئي بأنها قطعة من إحدى سلسلي الدنا تنتسخ لتعطي منتجاً وظيفياً، يمكن أن يكون إما عديد ببتيد Polypeptide وإما جزيئات من RNA_s (الناقل، أو الريبوزومي، أو الصغير).

تختلف المورثات عن بعضها البعض من خلال:

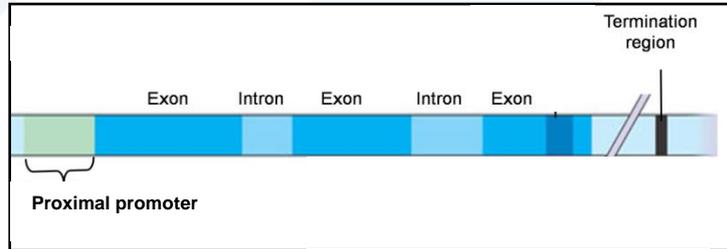
- عدد النكليوتيدات الداخلة في تركيبها.
- نوع النكليوتيدات.
- ترتيب النكليوتيدات.

تتألف المورثة عند حقيقيات النوى من وحدتين: وحدة الانتساخ أو الوحدة المنتسخة Transcription unit ووحدة منظمة Regulatory unit، تتألف وحدة الانتساخ من تتالي مناطق بنيوية تدعى الإكسونات Exons (تتاليات نكليوتيدية وظيفية مرمزة لبروتينات)، تتخللها الإنترونات Introns (تتاليات نكليوتيدية غير مرمزة)، الشكل (10).



الشكل (10): وحدة الانتساخ في المورثة المؤلفة من الإكسونات والإنترونات.

أما الوحدة المنظمة فتضم تسلسل ملاصق مباشرة لوحدة الانتساخ يعرف بالمحرض القريب Proximal promoter، الذي يحدد موقعه أي شريطة من شريطي وحدة الانتساخ ستكون الشريطة القالب Template التي ستنتسخ إلى جزيء من mRNA. لتنتهي المورثة بمنطقة الإنهاء (التسلسل المنهي) Termination region، الشكل (11).



الشكل (11): الوحدة المنظمة أو المحرض القريب Promoter.

التعبير الجيني وتركيب البروتين

تتضمن العملية الخلوية التي تؤدي إلى تركيب البروتين مرحلتين أساسيتين:

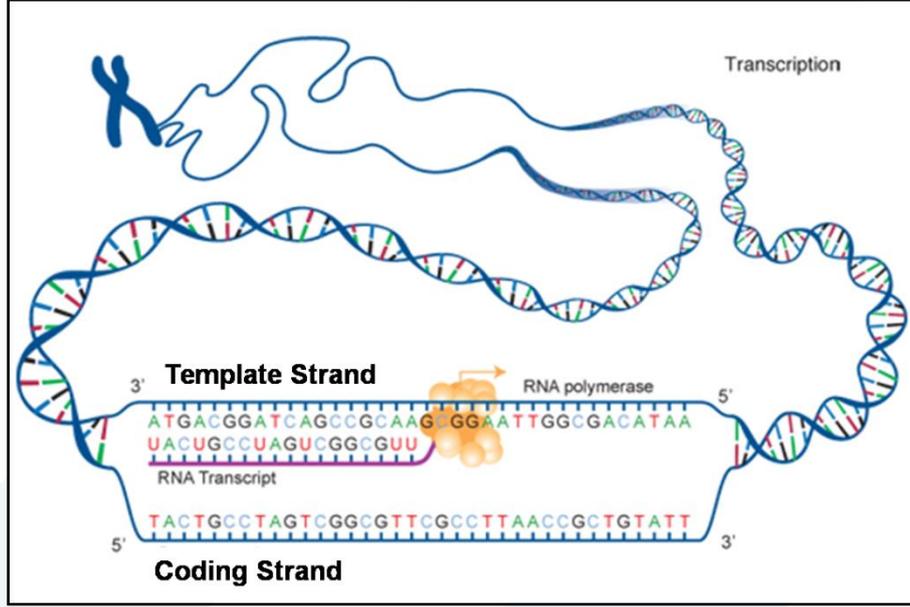
- الأولى وتسمى الانتساخ Transcription.
- الثانية وتسمى الترجمة Translation.

وتُستعمل خلال هذه العملية بروتينات وإنزيمات مختلفة تقوم بفصل شريطي الدنا المضاعف واستخلاص المعلومات التي تحويها الجينات وترجمتها، لتعطي المنتج النهائي.

أولاً: الانتساخ

تُوجه عملية الانتساخ من قبل الدنا الموجود في نواة الخلية، ويتم نسخ الجين على هيئة شريطة Strand مفردة من الـ mRNA (الحمض النووي الريبي أحادي السلسلة). يبدأ انتساخ الجين بعد أن ترتبط بروتينات (إنزيمات) تسمى عوامل الانتساخ العامة General transcription factors بالمحرض القريب Proximal promoter الموجود في الشريطة

ال قالب، وهذا الارتباط يسمح لإنزيم بوليمراز الرنا RNA polymerase بانتساخ نكليوتيدات الجين، لإعطاء رنا مرسال بدئي (أولي، فتي، غير ناضج) Primary mRNA (Pre- mRNA) الشكل (12).

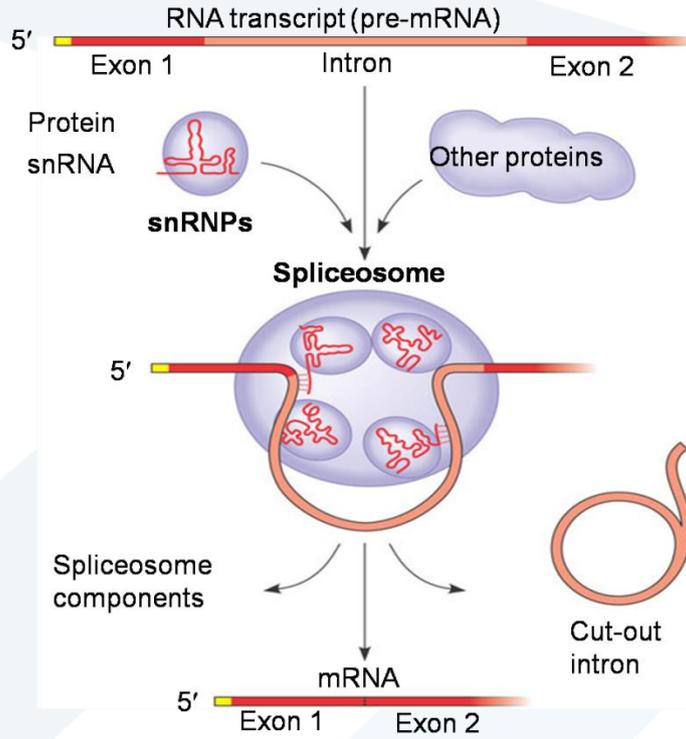


الشكل (12): مرحلة الانتساخ.

معالجة الرنا المرسال البدئي Primary mRNA (Pre- mRNA)

تعرف المرحلة في معالجة الرنا المرسال البدئي بالتضفير Splicing التي يتم خلالها إزالة التسلسلات غير المرمزة (الإنترونات) وتضفير (جدل) التسلسلات المرمزة (الإكسونات)، لإعطاء رنا مرسال نهائي (ناضج) حاوٍ على الإكسونات فقط؛ حيث تترجم فيما بعد إلى تسلسل من الأحماض الأمينية. تتم حادثة التضفير من خلال جسيم التضفير Spliceosome؛ حيث يتأثر جسيم التضفير مع مواقع معينة على طول الإنترون مؤدياً إلى قطع وإزالة هذا الإنترون وجدل (وصل) الإكسونين المحيطين به معاً، الشكل (13). يتألف جسيم التضفير من:

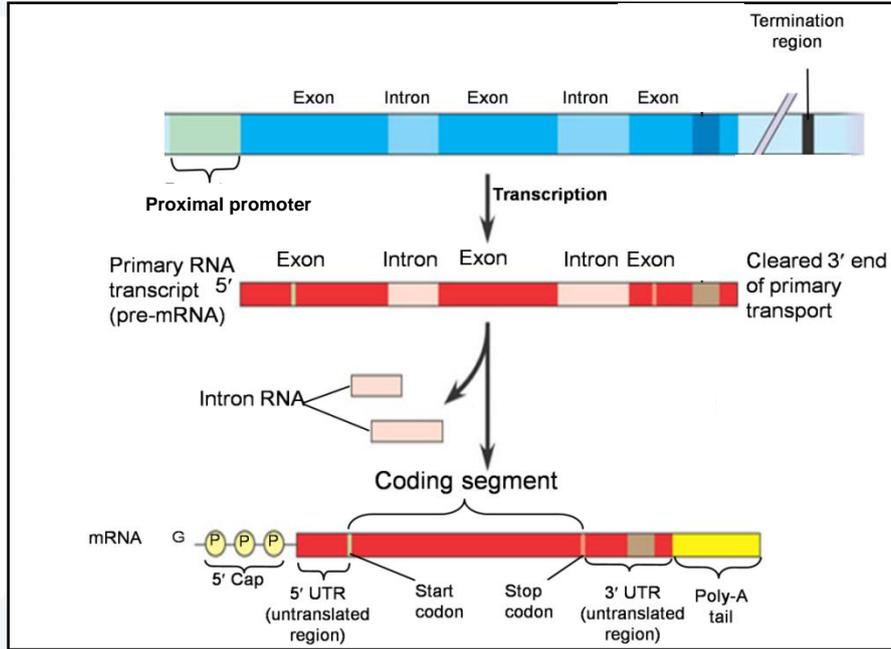
1. جزيئات نووية صغيرة من الريبونوكليوبروتينات يرمز لها snRNPs (اختصاراً لـ Small Nuclear Ribonucleoproteins) وهي معقدات مؤلفة من مجموعة من البروتينات بالإضافة إلى جزيء من الرنا صغير snRNA لا يتجاوز طوله 150 نكليوتيد.
2. مجموعة أخرى من البروتينات.



الشكل (13): تمثيل لحادثة تضفير الرنا المرسل البدئي.

لاحظ تجمع الأجزاء المختلفة من جسيم التضفير على الإنترون ومن ثم قطع وإزالة الإنترون وربط الإكسونين المتجاورين.

كما يعالج الرنا المرسل البدئي بإضافة القبعة أو قلنسوة Cap من الغوانين المعدل إلى النهاية 5'، وإضافة ما بين 50 إلى 250 نكليوتيد من الأدنين إلى النهاية 3' وتشكيل ما يسمى الذيل متعدد الأدنين Poly-A Tail. لاحظ أن الجزء المترجم من الرنا المرسل النهائي أو ما يعرف بالقطعة المُرْمَزة Coding Segment محصورة بين رامزة البدء Start Codon ورامزة التوقف Stop Codon. المنطقة قبل رامزة البدء لا تترجم وتُعرف بالمنطقة غير المترجمة Untranslated Region من النهاية 5' واختصاراً 5'UTR، كذلك الحال، المنطقة بعد رامزة التوقف لا تترجم وتُعرف اختصاراً بـ3'UTR، الشكل (14).



الشكل (14): معالجة الرنا المرسل البدئي لإعطاء الرنا المرسل النهائي.

ثانياً: الترجمة

يخرج الرنا المرسل النهائي من النواة عبر أحد الثقوب النووية إلى السيتوبلاسما ليوّجه عملية الترجمة، ويقوم الجسم الريبي (الريبوزوم) بتحويل التعليمات التي يحملها الرنا المرسل إلى البروتينات التي تُبنى منها أجسام الكائنات الحية.

إن الرنا المرسل محمي عند أطرافه بتتالي من النكليوتيدات (الذيل والقبعة) لضمان حماية روامز البدء والتوقف (الانتهاء) من أي تدوّك (تخرّب) قد يصيبها في أثناء انتقالها عبر سيتوبلاسما الخلية. وعند وصول الرنا المرسل إلى الريبوزومات تبدأ عملية صنع البروتين في داخلها، حيث يتم صنع شريط من الحموض الأمينية، يحكم تسلسلها سلسلة

الروامز Codons التي يحملها

الرنا المرسل؛ حيث تدعى كل

ثلاثة نكليوتيدات من الرنا

المرسل برامز Codon، وعددها

الكلي 64 رامز، نميّز منها رامز

البدء AUG وروامز التوقف

(UAA، أو UAG، أو UGA)

الجدول (1).

الحرف الثاني

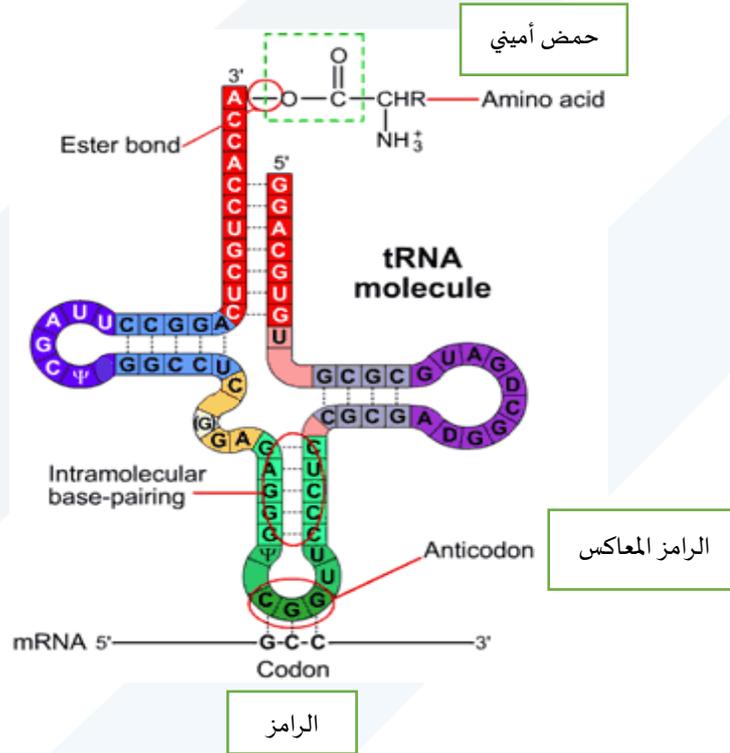
	U	C	A	G	
U	UUU فنيل ألنين (Phe) UUC UUA لوسين (Leu) UUG	UCU سيرين (Ser) UCC UCA UCG	UAU تيروزين (Tyr) UAC UAA UAG توقف	UGU سيسيتين (Cys) UGC UGA توقف UGG تريبتوفان (Try)	U C A G
C	CUU لوسين (Leu) CUC CUA CUG	CCU بروتين (Pro) CCC CCA CCG	CAU هيستيدين (His) CAC CAA غلوتامين (Gln) CAG	CGU أرجينين (Arg) CGC CGA CGG	U C A G
A	AUU إيزولوسين (Ile) AUC AUA AUG ميثيونين (Met)	ACU تريونين (Thr) ACC ACA ACG	AAU أسبارجين (Asn) AAC AAA ليزين (Lys) AAG	AGU سيرين (Ser) AGC AGA أرجينين (Arg) AGG	U C A G
G	GUU فالين (Val) GUC GUA GUG	GCU ألانين (Ala) GCC GCA GCG	GAU حمض أسبارتيك (Asp) GAC GAA حمض غلوتاميك (Glu) GAG	GGU غليسين (Gly) GGC GGA GGG	U C A G

الجدول (1): الروامز الـ 64 الخاصة بـ

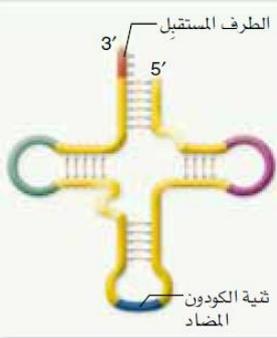
mRNA والحمض الأميني المقابل لكل

منها.

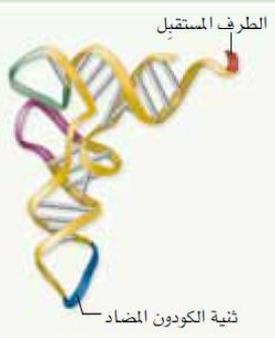
يتطلب نقل الحموض الأمينية وتفعيلها وجود الرنا الناقل tRNA، وهو حمض نووي قصير يلتف على نفسه ليشكل بنية تتكون من ثلاثة رؤوس (يشبه ورقة البرسيم)، يحمل أحدهما رامن معاكس (مضاد) Anticodon (خاص بحمض أميني معين) يتعرف رامن محدد Codon على الرنا المرسل تُرَمِّز هذا الحمض الأميني الذي يرتبط على الذراع المقابل لهذا الرأس، وبهذا يوجد لكل حمض أميني من الحموض الأمينية العشرين رنا ناقل خاص به، الشكل (15).



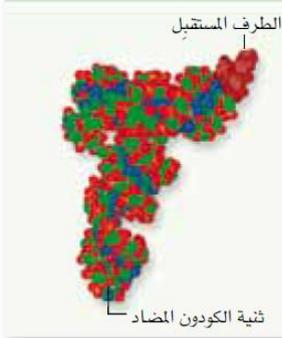
نموذج ثنائي الأبعاد "لورقة البرسيم"



نموذج ثلاثي الأبعاد يشبه الشريط



نموذج الفراغ المملوء ثلاثي الأبعاد



أيقونة



الشكل (15): بنية جزيء الرنا الناقل tRNA.

ومن المحتمل أن يساعد الشكل الخاص للناقل الريبوزوم على التحرك على شريط الرنا المرسال بشكل قفزات بحيث تساوي القفزة الواحدة ثلاثة نكليوتيدات. وإن أي إزاحة خاطئة بنكليوتيد واحد أو نكليوتيدين ستؤدي إلى تغيير كامل المعلومات الموجودة على هذا الشريط.

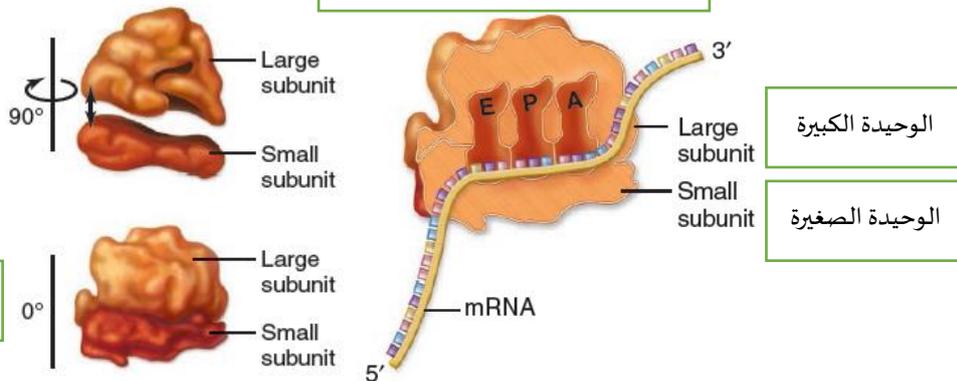
يتشكل الريبوزوم النشط نتيجة ارتباط الوحيدتين الكبيرة والصغيرة، اللتين تكونان مفصولتين بعضهما عن بعض قبل وصول الرنا المرسال الذي بمجرد وصوله تنجذب الوحيدة الصغيرة إلى مقدمته، ثم يرتبط به أول رنا ناقل tRNA الحامل لأول حمض أميني وهو الميثيونين (Met)، وتضاف بعدها الوحيدة الكبيرة لتتحركا عليه كوحدة واحدة، الشكل (16).

فكرتم أجب:

ما هو الرامز المعاكس (المضاد) Anticodon الخاص بالرنا الناقل الأول؟

تحتوي الوحيدة الكبيرة للجسيم الربي (الريبوزوم) على ثلاثة مواقع (تجاويف) هي E، P، وA، ويتسع كل تجويف لرنا ناقل واحد فقط مع ما يحمل من حمض أميني. ويستخدم الموقع (P) لإدخال أول رنا ناقل بعد أن يتطابق رامزه المعاكس مع رامز الرنا المرسال التي تقع أسفل التجويف. ثم يدخل الرنا الناقل الثاني إلى الموقع (A) وأيضاً بعد أن يتطابق رامزه المعاكس مع رامز الرنا المرسال، وبعدها يتم فصل الحمض الأميني عن الرنا الناقل الأول وربطه برابطة بيتيدية مع الحمض الأميني للرنا الناقل الثاني، ثم يقوم الريبوزوم بدفع الرنا الناقل الأول (بعد أن تم تجريده من الحمض الأميني الذي يحمله) إلى الموقع الثالث (E) ليخرج منه إلى خارج الريبوزوم، كما يدفع الريبوزوم الرنا الناقل الثاني ليصبح في الموقع (P) أي مكان الرنا الناقل الأول سابقاً، ويصبح بذلك الموقع (A) شاغراً لاستقبال رنا ناقل ثالث جديد. وهكذا تتكرر هذه العملية إلى أن يصل الريبوزوم إلى إحدى روامز التوقف؛ إذ لا يوجد أي رنا ناقل يمتلك رامز معاكس لأي من روامز التوقف الثلاثة، وبذلك تتوقف عملية تصنيع البروتين، وينتهي الريبوزوم من ربط جميع الحموض الأمينية بحسب الترتيب الموجود على الرنا المرسال، ومن ثم يقوم بتحرير سلسلة الحموض الأمينية (عديد الببتيد) التي قام بتصنيعها بوساطة بروتين مخصص يدعى عامل التحرير، لتنفصل بعدها الوحيدة الكبيرة عن الوحيدة الصغيرة. الشكل (16).

الجسيم الربي (الريبوزوم) النشط



ارتباط الوحيدة الكبيرة والصغيرة

الوحيدة الكبيرة

الوحيدة الصغيرة

