مدخل إلى علم الوراثة الجزيئية *Molecular Genetics*

المصادر :

الشهيب ، محمد باقر واخرون ، مبادئ الوراثة الجزيئية (2013)وزارة التعليم العالي والبحث العلمي ، جامعة بابل ، كلية العلوم – العراق

الجنابي ، عباس عبد الله ، البايلوجي الجزيئي (2013)وزارة التعليم العالي والبحث العلمي ، الجامعة التكنولوجية ، قسم العلوم التطبيقية - العراق

يعد علم الوراثة احد فروع علوم الحياة المهمة ويمكن تقسيمه الى 4 فروع هي :

1- **علم الوراثة الكلاسيكية Classical Genetics** : ويصف كيفية انتقال الصفات (المورثات) من جيل الى اخر.
2- **علم الوراثة الجزيئية Molecular Genetics** : وهو دراسة البنية الفيزيائية والكيميائية للمادة الوراثية والبروتين.
3- **وراثة الجماعات (العشائر) Population Genetics** : ويعتمد بشكل كبير على الوراثة المندلية (وراثة الافراد ضمن الاسرة الواحدة) ويتم اسقاطها على التركيب الوراثي لمجموعات اكبر (توزيع تواتر الانماط الوراثية والاليلات ضمن المجتمع وتحديد المصير المحتمل لهذا التوزيع) .
4- **الوراثة الكمية Quantitative Genetics** : حقل رياضي الى حد كبير يدرس العلاقات الرياضية والاحصائية التي تحدث بين المورثات والصفات التي ترمز لها .

تعريف علم الوراثة الجزيئية Molecular Genetics :هو احد فروع علم الوراثة (مزيج من علوم الحياة والكيمياء) والذي يهتم بدراسة تكوين وتركيب ووظيفة الجزيئات الخلوية الكبيرة Macromolecules كالأحماض النووية والبروتينات ودورها في الفعاليات البايولوجية المهمة كالتضاعف الخلوي وتناقل المعلومات الوراثية.

نبذة تاريخية عن علم الوراثة الجزيئية:

على الرغم من مكانته البارزة بين العلوم الحيوية الا ان علم الوراثة الجزيئية هو علم حديث النشأة حيث ان بدايات نشوئه كانت في ثلاثينيات القرن التاسع عشر لكنه دخل حيز التطبيق المؤسساتي وبدأ العمل به في اواسط خمسينيات وبداية ستينيات القرن التاسع عشر. ان نشوء هذا العلم نتج من تقارب وتداخل واندماج علم الوراثة والفيزياء والكيمياء التركيبية وعلى الرغم من قوانين مندل الوراثية الا ان الية تضاعف المادة الوراثية وحدوث الطفرات والتعبير الجيني بقيت غير معروفه. ويمكن ايجازها بما يلي:

المرحلة الاولى: ما بين 1900-1950 واهم الاحداث فيها هي:

- وضعت (فرضية الجين كأساس للحياة) ودراسة تأثير الاشعة السينية كعامل مطفر من قبل عالم الوراثة الامريكي Hermann J. Muller وعمد لدراسة تركيب الجين كذلك استنتج هذا العالم من دراساته المتعددة ان عالم الوراثة يكون عديم الفائدة مالم يعمل كفريق مشترك مع عالم الفيزياء والكيمياء لدراسة الجزيئات الخلوية الكبيرة ((حصل هذا العالم على جائزة نوبل في الطب والفسلجة عام 1946 لدراسته تأثير الاشعة السينية كعامل مطفر)).

- تحديث(فرضية الجين" والتي تنص على ان الجين هو وحدة التوارث) من قبل عالم الاجنة الامريكي Thomas Hunt Morgan وكذلك استخدام ذبابة الفاكهة *Drosophila* كموديل لدراسة العلاقة بين الجين والكرموسوم في عملية التوارث ((حصل على جائزة نوبل في الطب والفسلجة عام 1933 لاكتشافه دور الكروموسومات في التوارث)).
- اكتشاف عاثيات البكتريا Phage من قبل علم الفيزياء الحيوية الالماني Max Delbrueckوعالم المايكروبايولوجي الايطالي Salvador Luria والامريكي Alfred Hershey عام 1945 ((حصلوا على جائزة نوبل في الطب والفسلجة عام 1969لاكتشافهم عاثيات البكتريا Phage.
- وضعت فرضية (جين واحد-انزيم واحد one gene-one enzyme hypothesis) من قبل الامريكيينGeorge Beadle و Edward Tatum في عام 1941 واللذين حصلا فيما بعد على جائزة نوبل في الطب والفسلجة عام 1958 نتيجة لهذه الفرضية).

المرحلة الثانية: ما بين 1950-2000 واهم الاحداث فيها هي:

- اكتشاف تركيب الجين من قبل المايكروبايولوجي الامريكي Alfred Day Hershey وعالم الوراثة الامريكي Martha Cowles Chase حيث اجروا تجارب مهمه على عاثيات البكتريا اثبت فيها ان الجينات تتكون من deoxyribonucleic acid (DNA) بدلا من البروتين عام 1952 وعرفت تجربتهم الشهيرة فيما بعد بـHershey-Chase experiment[6] .
- اكتشاف التركيب الحلزوني المزدوج للـ DNAمن قبل عالم البيولوجيا الانكليزي Francis Crick و الامريكي James Watson عام 1953 ((حصلوا على جائزة نوبل في الطب والفسلجة عام 1962 وذلك لاكتشافهم التركيب الحلزوني المزدوج للـ DNA)) وكذلك اكتشاف الشفرة الوراثية Genetic code ومن الجدير بالذكر ان الكيمياوي السويسريFriedrich Meischer هو اول من اكتشفت الـ DNA واسماه بـNuclein.
- اكتشاف طريقة تحديد تتابع الاحماض الامينية في البروتينات من قبل الكيمياوي الانكليزي Frederick Sanger في 1952 والذي اكتشف فيما بعد طريقة انهاء السلسلة لتحديد تتابع القواعد النيتروجينية في الاحماض النووية في 1977 والتي عرفت فيما بعد بـSanger sequencing ((ومن الجدير بالذكر انه حصل مرتين على جائزة نوبل في الطب والفسلجة عام 1958 وعام 1980)).
- اكتشاف الطريقة الكيمياوية لتحديد تتابع القواعد النيتروجينية في عام 1977من قبل الامريكيين Walter Gilbert و Allan Maxam وسميت الطريقة فيما بعد بـ Maxam-Gilbert sequencing[9].
- اكتشاف تقنية ال PCR من قبل الكيمياوي الامريكي Kary Banks Mullis عام 1983 والذي حصل فيما بعد على جائزة نوبل في الكيمياء عام 1993[10].
- في عام 1990 تم وضع مشروع الجينوم البشري Human Genome Project (HGP) والذي يهدف الى معرفة تتابع القواعد النيتروجينية لكل ال DNA المكون للجينوم البشري حيث اكتمل هذا المشروع في عام 2003 [11].

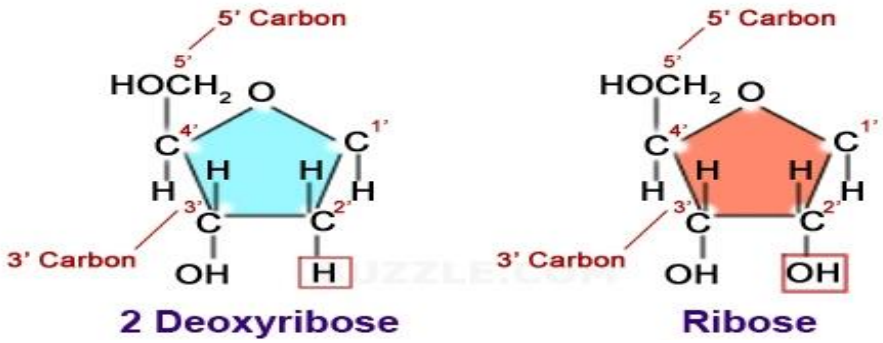
المرحلة الثالثة: ما بعد عام 2000 واهم الاحداث فيها هي:

- استخدام الـ STR للتحري عن الضحايا والجرائم الجنائية واختبار الابوة[12].

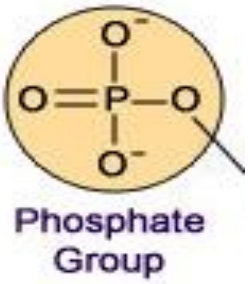
المادة الوراثية للأحياء بدائية النواة Genetic Material of Prokaryote

تعرف المادة الوراثية على أنها الجزيئات الحاملة للمعلومات والصفات الوراثية (Genotype) التي تشفر للصفات المظهرية (Phenotype) . بالنسبة للإحياء بدائية النواة (prokaryote) تكون المادة الوراثية إما حامض نووي رايبوزي منقوص الأوكسجين Deoxyribonucleic acid (DNA) او حامض نووي رايبوزي الأوكسجين Ribonucleic acid (RNA) . بصوره عامه تتكون هاتين الجريئتين من مجموعة فوسفات + سكر + قاعدة نيتروجينية وفيما يلي شرح مفصل لهاتين الجزيئتين:

1-كلاهما يحتوي على سكر الرايبوز (منقوص الأوكسجين في DNA) والرايبوز الاعتيادي (في RNA)

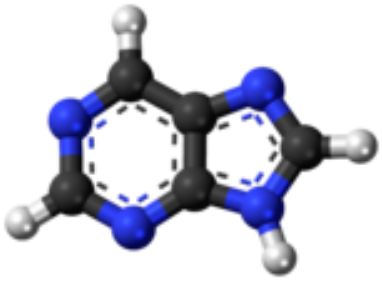


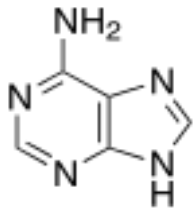
2- كلاهما يحتوي مجموعة الفوسفات والتي تكون بشكل (ثلاثي الفوسفات)



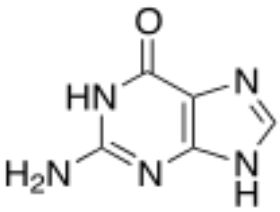
3- كلاهما يحتوي على القاعد النيتروجينية : هنالك مجموعتين من القواعد النيتروجينية وهي:

1- البيورينات Purines وهي مركبات ثنائية الحلقة وتشمل: Adenine and Guanine حيث ان كلتا القاعدتين تكون موجوده في DNA و RNA





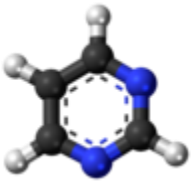
adenine

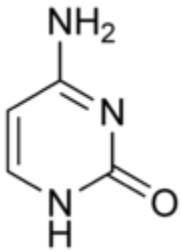


guanine

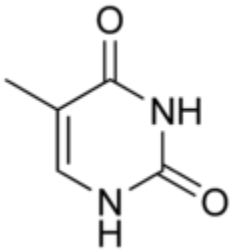
2- البرميدينات Pyrimidine : وهي احادية الحلقة وتشمل ثلاث قواعد هي

- الثايمين Thymine (موجود فقط في DNA ولا توجد في RNA)
- اليوراسيل Uracil(موجود فقط في RNA ولا توجد في DNA)
- السايتوسين Cytosine (موجود في RNA و في DNA)

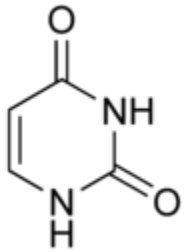




Cytosine



Thymine



Uracil

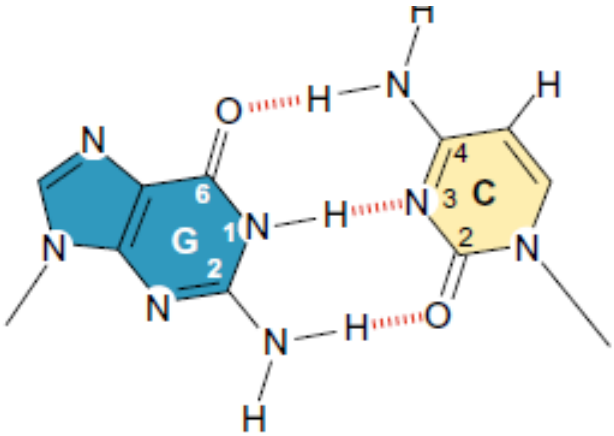
- تسمى الوحدة البنائية للحامض النووي بالنيوكليوتيدة Nucleotide
- تتكون النيوكليوتيدة من (سكر [الرايبوز الاعتيادي او منقوص الاوكسجين]+ مجموعة فوسفات +قاعده نيتروجينية
- النيوكليوتيدة الحرة تكون ثلاثية الفوسفات
- تسمى نيوكليوتيدات ال DNA بما يلي:

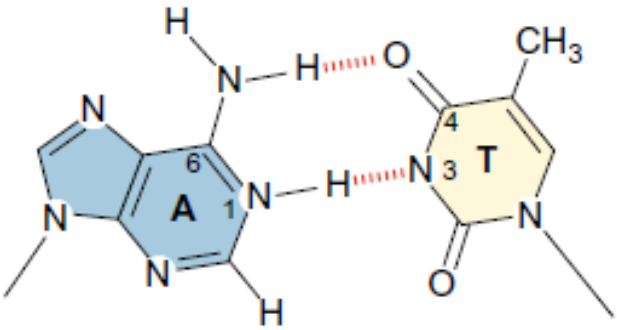
Deoxyadenosin triphosphate (dATP)
Deoxythymidine triphosphate (dTTP)
Deoxyguanidine triphosphate (dGTP)
Deoxycytosine triphosphate (dCTP)

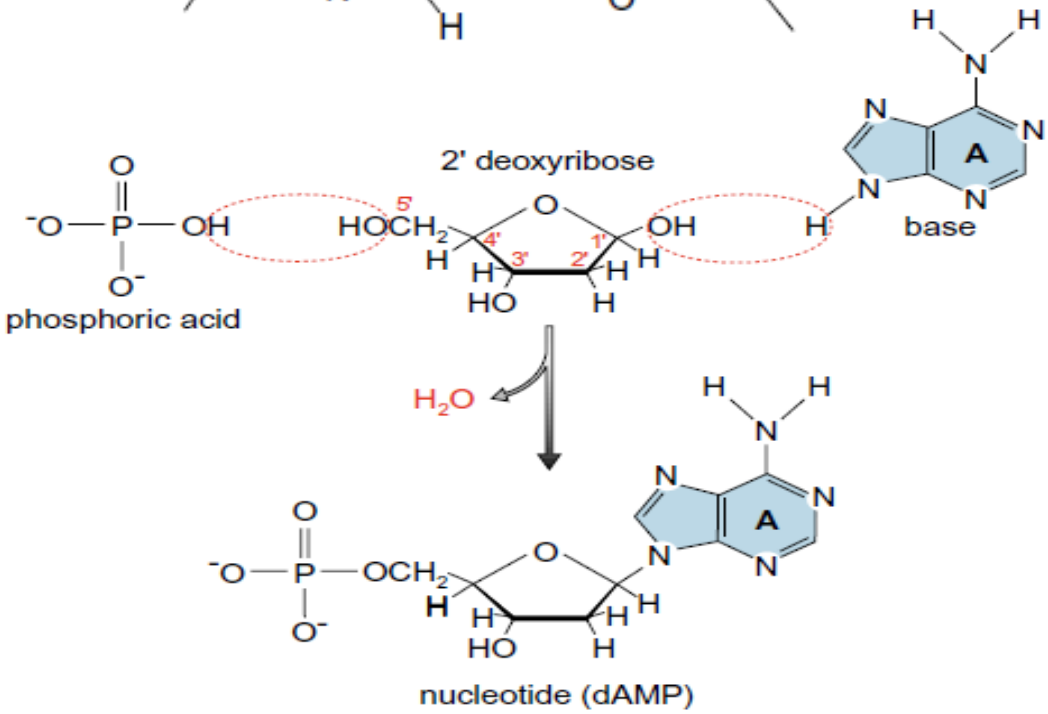
- تسمى نيوكليوتيدات ال RNA بما يلي:

Adenosin triphosphate (ATP)
Guanidine triphosphate (GTP)
Cytosine triphosphate (CTP)
Uracil triphosphate (UTP)

- عندما تسحب مجموعة الفوسفات من النيوكليوتايد تسمى نيوكليوسايد Nucleoside
- النيوكليوتيدة المرتبطة داخل شريط DNA او RNA تكون احادية الفوسفات (المجموعتين الاخرى للنيوكليوتيده الحرة تستهلك عند اضافة النيوكليوتيدة الى الشريط الجديد).
- ترتبط الكوانين بالسايتوسين بثلاث اواصر هيدروجينية . ولذلك يكون الزوج G+C اقوى ارتباطا واكثر استقرارا واثقل وزنا.
- ترتبط الادنين بالثايمين او اليوراسيل باصرتين هايدروجينية. ولذلك يكون الزوج A+T او A+U اضعف ارتباطا واقل استقرارا واخف وزنا.





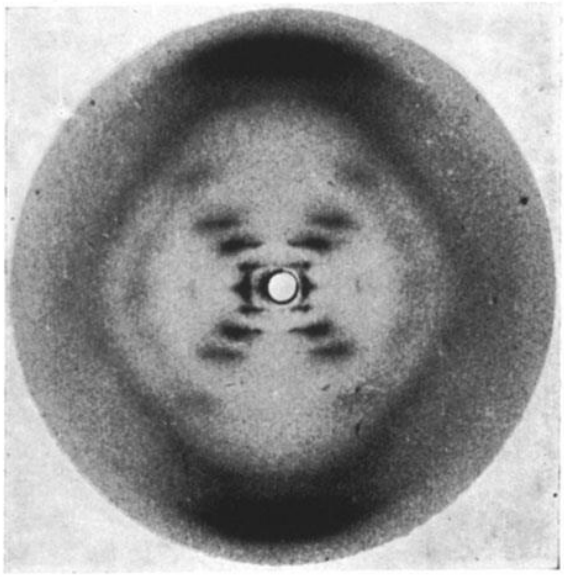


تركيب الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين DNA

تم عزل ال DNA من الخلايا القيحية WBCs لأول مره من قبل الطبيب السويسري Friedrich Meischer عام 1869والذي اسماه ب Nuclein لكنه لم يعرف على انه المادة الوراثية .

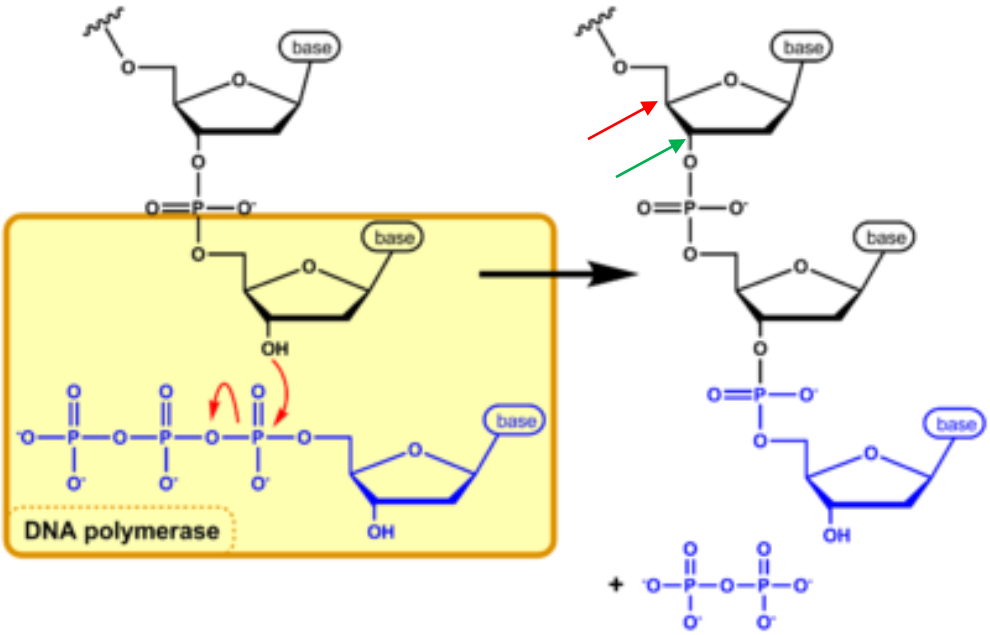
يتركب الDNA من النيوكليوتيدات ويكون ثنائي الشريط Double Strand ويسمى dsDNA (ماعدا بعض الفيروسات يكون في بعض الاحيان بشكل شريط منفرد Single strand ويسمى ssDNA) ومن مميزات جزيئة DNA :

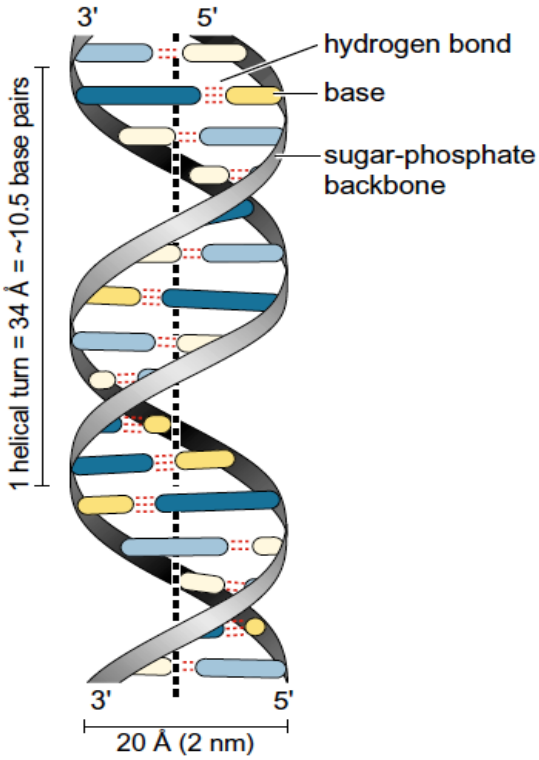
1- **Double helix** : إن أول من اكتشف تركيب الDNA بشكل Double helixهما العالمين واتسن وكرك عام 1953 (James Watson and Francis Crick) واللذين حصلا فيما بعد على جائزة نوبل في الطب والفسلجة عام 1962 لأجل هذا الاكتشاف . تم الحصول على هذه النتائج من خلال التجارب التي أجريت على DNA باستخدام الأشعة السينية حيث تم الاستدلال على هذا التركيب من خلال قراءة انحراف الاشعة السينية



تجربة انحراف الأشعة السينية التي أجريت من قبل روزلاند فرانكلين

2- **5'-3' direction** : ويقصد بها ان شريط DNA يبنى بالاتجاه **5'** ⟸ **3'** حيث تمثل 5' موقع ذرة الكاربون لسكر الرايبوز منقوص الاوكسجين التي ترتبط بها مجموعة الفوسفات بينما **3'**موقع ذرة الكاربون لسكر الرايبوز منقوص الاوكسجين التي تضاف عندها نيوكليوتيدة جديده وهذا يعني ان DNA يبنى بالاتجاه **5'** ← **3'**؟





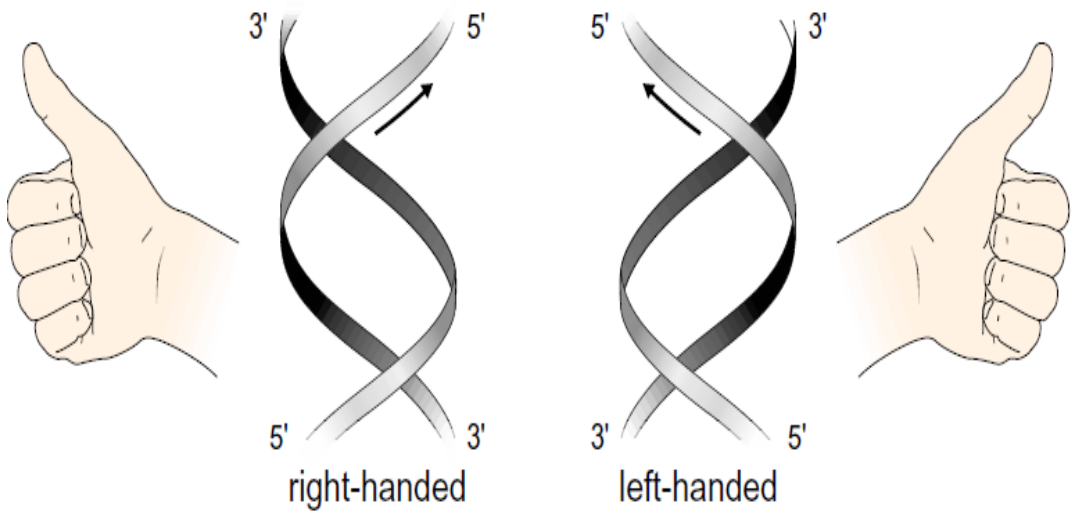
3- **Anti parallel** : التضاد ويقصد بها إن شريطي جزيئية DNA يلتفان حول بعضهما البعض باتجاهين متعاكسين .

4- قطر جزيئة DNA هو 20 انكستروم في حين ان اللفة الواحدة طولها 34 انكستروم

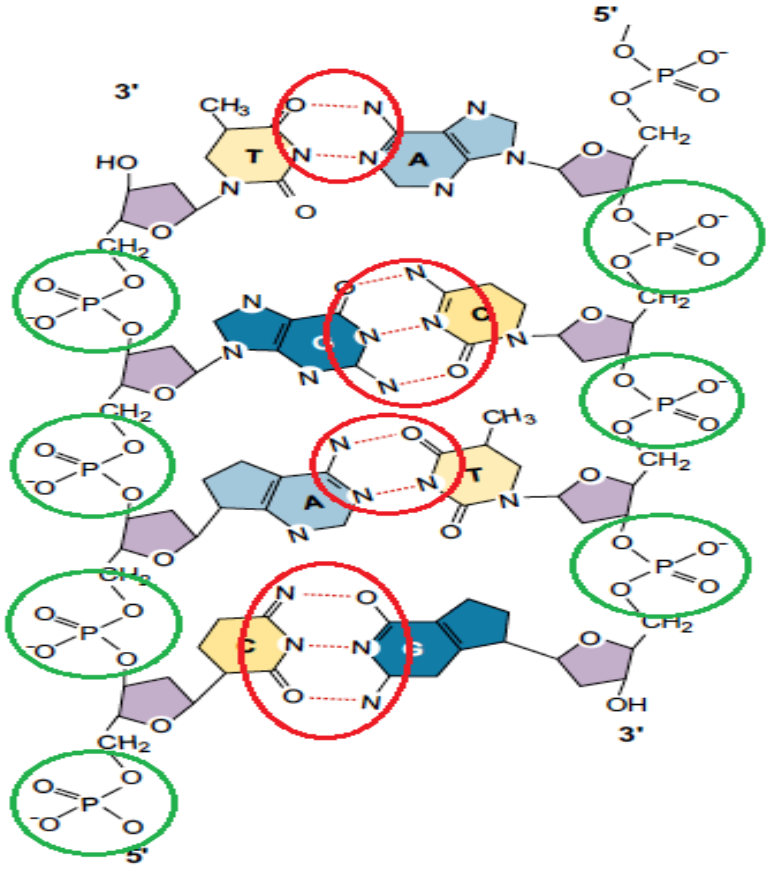
5- تتكون اللفة الواحدة من DNA من 10.5 زوج قاعدي وبذلك يكون طول القاعدة الواحدة او الزوج القاعدي حوالي 3.3 انكستروم .

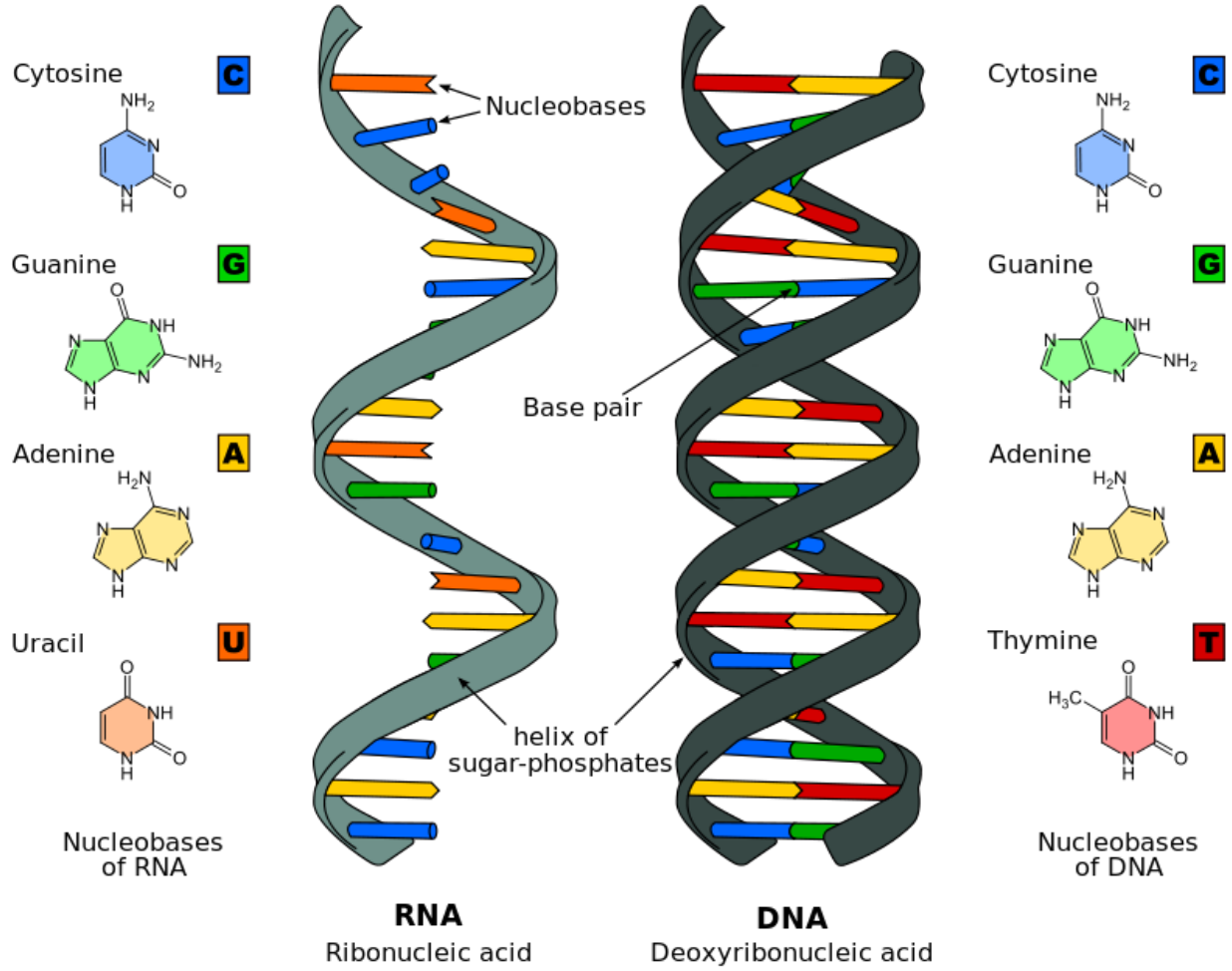
6- وزن الزوج القاعدي هو 660 دالتون

7- يكون اتجاه اللفة اما لليمين وتسمى right handed او لليسار وتسمى left handed



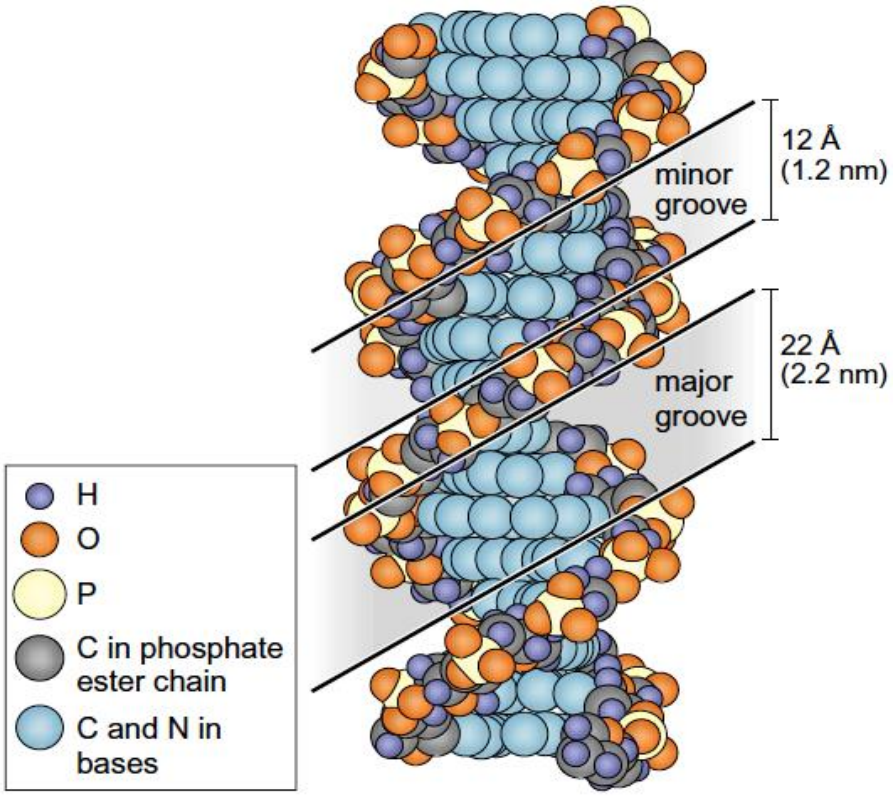
8- **Inter and intra strand bonds**: هنالك نوعين من الاواصر في جزيئة DNA المزدوجة وهي الأصرة الهيدروجينية ما بين نيوكليوتيدات شريطي DNA والأصرة ثنائية الفوسفات التساهمية التي تربط بين نيوكليوتيدات الشريط الواحد وكما موضح ادناه:





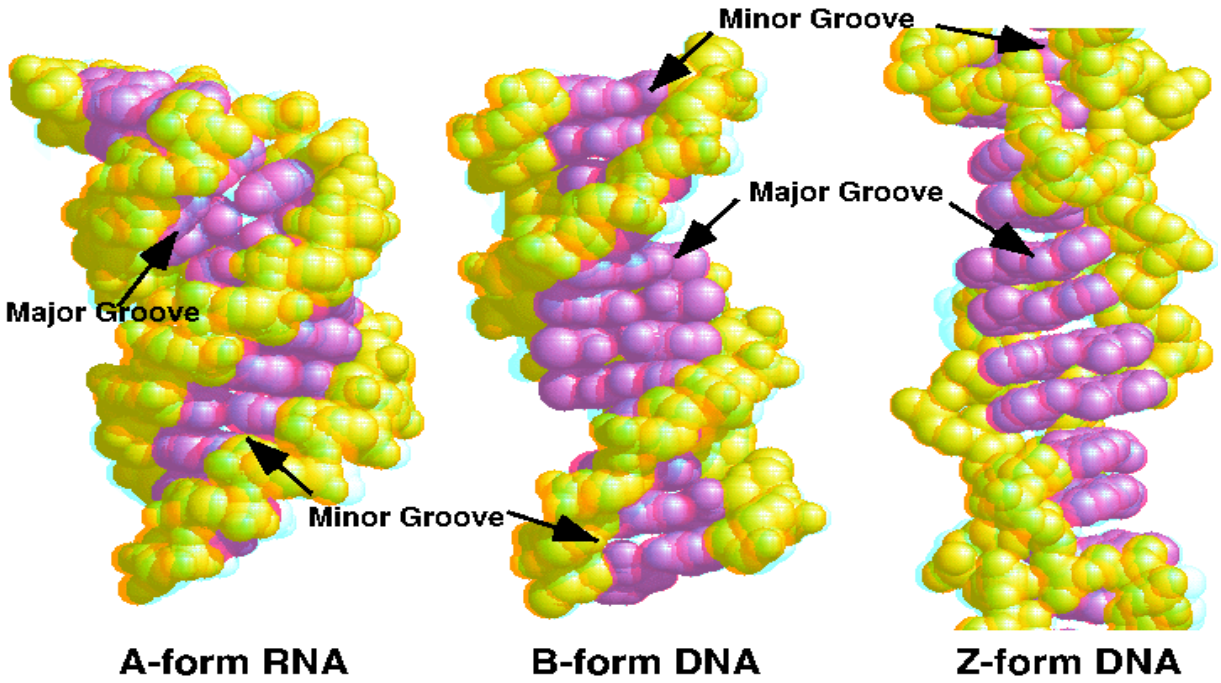
9- **الأخدود الأساسي Major groove والأخدود الثانوي Minor groove :** تتكون هذه الأخاديد نتيجة للشكل المزدوج المتضاد Anti-parallel double helix لجزئية الدنا وللتركيب الفراغي للقواعد النيتروجينية. وتكون هذه الأخاديد غير متساوية بالحجم. أن كل زوج قاعدي يلتوي او ينحرف عن مسار الزوج القاعدي الذي يسبقه بحوالي 36 درجه وبالتالي يصبح من السهل علينا معرفة عدد الأزواج القاعدية في اللفة الواحدة من خلال معرفة ان اللفة الواحدة تعني التواء او استدارة بمقدار 360 درجه وبالتالي هنالك تقريبا عشرة ازواج قاعديه في اللفة الواحدة.

10- **التركيب الأولى والثانوي للـ DNA:** يتكون التركيب الأولي من الشريط المنفرد الذي يتألف من سلسلة من النيوكليوتيدات التي تبنى بالاتجاه '5 ← '3 وتمتاز بوجود أصره تساهمية فقط (Phosphodiester bond) اما التركيب الثانوي فيتألف من شريطي الدنا التي تمتاز بأنها Anti parallel double helix وتحتوي على الأصرة الهيدروجينية التساهمية في تركيبها.



11- أشكال الـ DNA: بصوره أساسيه هنالك ثلاثة أشكال للـ DNA يكمن إيجازها بالجدول التالي:

Characteristics	A-form	B-form	Z-form
Helix sense(اتجاه الحلزون)	Right handed	Right handed	Left handed
Rotation degree **التواء الحلزون لكل زوج قاعدي**	33.6°	35.9°	60/2°
Mean bp/turn **معدل ازواج القواعد لكل لفه**	10.7	10.0	12
Diameter(القطر)	26A	20	18 A
Medium **طبيعة الوسط الذي يتواجد فيه**	Found in dehydrated medium	Found in hydrated medium	Found in dehydrated medium
Commonalty **العمومية**	Less common than B and Z form	More commonly found in cell that A and z form	Rarely found in cell



12- في بدائية النواة تكون جزيئة الدنا مزدوجة الشريط Double strand (dsDNA) كما في البكتريا وبعض الفيروسات وقد تكون مفردة الشريط Single strand (ssDNA) كما في بعض الفيروسات مثل Parvovirus B19.

13- يسمى الشريط ذو الاتجاه '5←'3 بـ sense (الحساس او القائد)اما ذو الاتجاه'3← '5 فيسمى بـ anti-sense (المتأخر).

14- يمكن فك ارتباط (denaturation) الشريط المزدوج للـ DNA بتعريضها لما يلي:

- High temperature (about 95 ˚C)
- High PH solution
- High salt concentration

ثانيا: تركيب الحامض النووي الرايبوزي RNA

يشابه في تركيبه للـDNA مع بعض الاستثناءات وكما يلي:

1- يكون مفرد الشريط عادة Single strand (ssRNA) مع بعض الاستثناءات حيث يكون مزدوج الشريط Double strand (dsRNA) كما في الحامض النووي الرايبوزي الناقل tRNA وكذلك في بعض الفيروسات مثل Rotavirus.

2- يحتوي في تركيبه على الرايبوز بدلا من الرايبوز منقوص الاوكسجين.

3- لا يحتوي في تركيبه على القاعدة النيتروجينية الثايمين thymine بل يحتوي بدلا عنها على اليوراسيل Uracil (لماذا ؟).

4- هنالك عدة أنواع من الـ RNA تختلف في وظائفها البيولوجية وهي:

mRNA=messenger RNA**(carry genetic information encoding for protein)**

tRNA=transfer RNA **(transfer amino acid during translation)**

rRNA=ribosomal RNA **(one component of ribosomes)**

snRNA=small nuclear RNA (**one component of spliceosomes)**

exRNA= Extracellular RNA (also known as exosomal RNA) found in body fluid like blood, saliva, breast milk, urine, semen, menstrual blood, and vaginal fluid (**syntrophy**)

piRNA= Piwi-interacting RNA (gene silencing)

snoRNA= small nucleolar RNA (required for rRNA maturation)

miRNA=micro RNA (halt translation or degrade mRNA)

siRNA=small interfering RNA (halt translation or degrade mRNA)