

الفصل الخامس

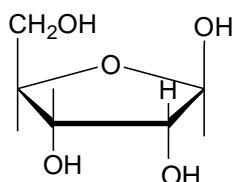
النيوكلوتيدات والأحماض النووية Nucleotides and Nucleic acid

النيوكلوتيدات جزيئات خلوية ذات وزن جزيئي قليل تعمل كوحدات تركيبية للأحماض النووية DNA و RNA وهي تشارك في آلية نقل المعلومات الوراثية ، كما أنها تعد مصدراً غنياً بالطاقة و غالباً بشكل أدينوسين تراي فوسفات ATP، كذلك تعمل كمؤشرات تنظيمية (رسلا كيميائية ثانوية) لعمليات أيضية مختلفة مثل النيوكلوتيد أدينوسين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP وكوانوسين أحادي الفوسفات الحلقي cGMP. تعمل كرافقات أنزيمية مثل NAD^+ و NADP^+ و FAD^+ للكاربوهيدرات مثل UTP والدهون المعقدة.

التركيب الكيميائي للنيوكلوتيدات:

1. حامض الفوسفوريك.

2. السكر (سكر الرايبوز أو سكر ديوкси رايبوز (منقوص ذرة أوكسجين).

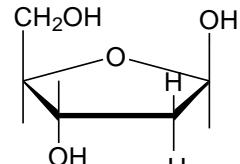


β -D- Ribose



β -D-2-deoxyribose (2'-deoxyribose)

β -D- Ribofuranose

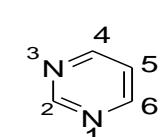


β -D-2-deoxyfuranose

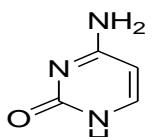
3. القواعد النياتروجينية : تشمل مجموعتين:-

المجموعة الأولى: القواعد النياتروجينية البريمدينية Pyrimidine nitrogen bases

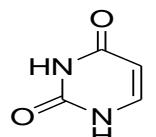
وتشمل السايتوسين Cytosine والبيوراسيل Uracil والثايمين Thymine.



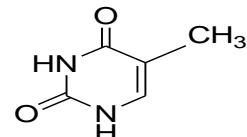
Pyrimidine base



Cytosine (C)



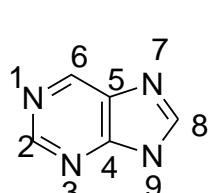
Uracil (U)



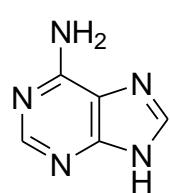
Thymine (T)

المجموعة الثانية: القواعد النياتروجينية البيورينية Purine nitrogen bases

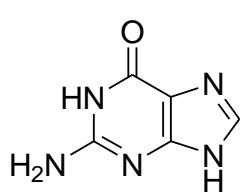
هي عبارة عن بريميدين مدمج مع حلقة ايميدازول وتشمل قواعد الأدينين Adnine والكوانين



Purine base



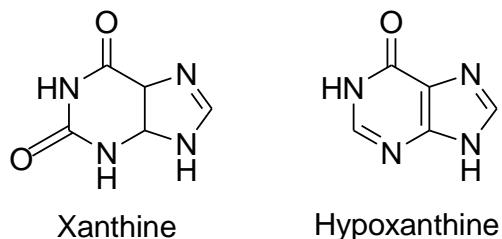
Adenine (A)



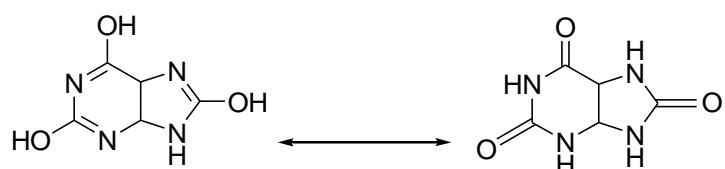
Guanine (G)

. Guanine

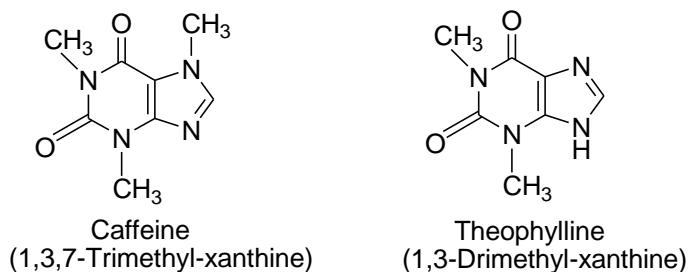
قواعد البيورين الأخرى هما الزانثين والهيبوكсанثين وهي مركبات وسطية ناتجة من العمليات الأيضية للأدينين والكوانين.



أما حامض البيريك Uric acid فهو من البيورينات المهمة (غير موجود في الأحماض النووية) يمثل الناتج النهائي للعمليات الأيضية للبيورينات في الجسم ويطرح عادة مع الأدرار ونسبة في الدم (3-9 ملغم/100 مل) بالذكور (و2-7.5 ملغم/100 مل) بالإناث زيادته تسبب الأصابة بداء النقرس ، إذ إن حامض البيريك وأملاحه مع الصوديوم أو البوتاسيوم قليلة الذوبان في الماء لذا يتربس على شكل أملاح الصوديوم أو البوتاسيوم في المفاصل مسبباً داء النقرس.



كذلك توجد مجموعة من القواعد البيورينية التي تحتوي على مجموعات مثل methyl والعديد من هذه القواعد تمتلك خصائص عقاقيرية، مثل القهوة تمتلك القاعدة البيورينية الكافيين . Theophylline وفي الشاي يوجد ثيوفلافلين Caffeine

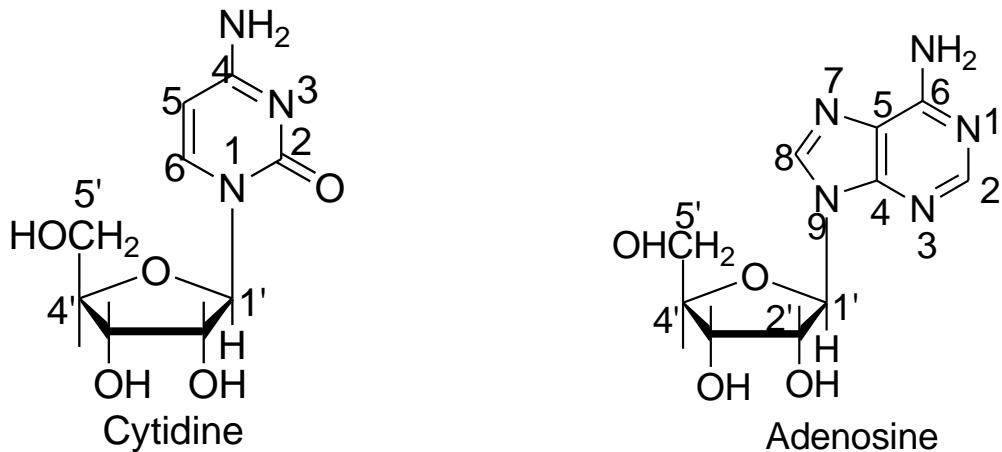


يحتوي الحامض النووي DNA القواعد النايتروجينية: أدينين، كوانين، سايتوسين، ثايمى من (T,C, G, A) وسكر الرايبوز منقوص الأوكسجين.

كما يحتوي الحامض النووي RNA القواعد النايتروجينية: أدينين، كوانين، سايتوسين، يوراسيل(U,C, G, A) وسكر الرايبوز.

النيوكليوسيدات Nucleosides

هي المركبات الناتجة من إرتباط القواعد النيايتروجينية (البيورينية والبريميدينية) مع سكر الرايبوز أو الديوكسي رايبوز إذ ترتبط ذرة N رقم 9 في حالة قواعد البيورينات وذرة N الأولى في القواعد البريميدينية مع ذرة الكاربون الأولى الأنوميرية مباشرةً بوساطة الأصارة β -N-glycosideic bond.



يشتق أسم النيوكليوسيد من القاعدة النيايتروجينية إذ ينتهي بالقطع (-idine) في حالة القواعد البريميدينية والمقطع (-osine) في حالة البيورينات وعليه تصبح أسماء النيوكليوسيدات كمالي: Adenine (A) - Adenosine, Guanine (G) - Guanosine, Cytosine (C) - Cytidine, Uracil (U) - Uridine, Thymine (T) - Deoxythymidine.

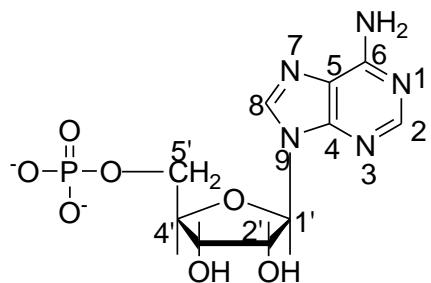
Base	(RNA)	(DNA)
Adenine (A)	Adenosine	Deoxyadenosine
Guanine (G)	Guanosine	Deoxyguanosine
Cytosine (C)	Cytidine	Deoxycytidine
Uracil (U)	Uridine	_____
Thymine (T)	_____	Deoxythymidine

النيوكلوتيدات Nucleotides

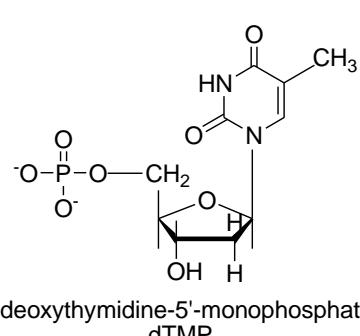
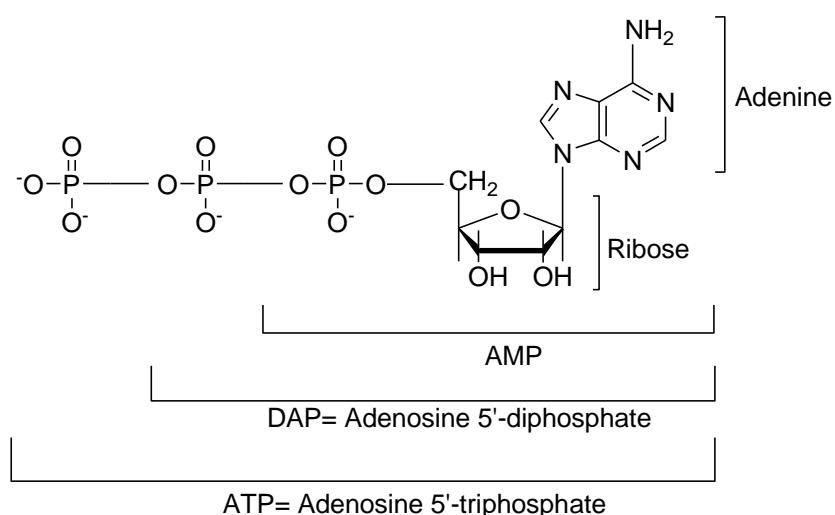
النيوكلوتيد Nucleotide

هو نيوكلوسيد مفسفر أي أن النيوكلوتيد يتكون من نيوكلوسيد + حامض الفوسفوريك أي أن النيوكلوسيد يرتبط مع حامض الفوسفوريك عند ذرة C5. في جزئية السكر بخلاف نوعيه، يسمى الارتباط بالأصارة الفوسفواستيرية وقد ترتبط مجاميع الفسفور مع C3 أو C2 من السكر.

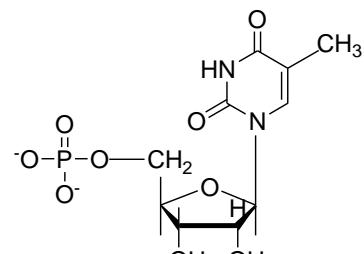
يوجد الكثير من النيوكلوتيدات تحتوي على أكثر من مجموعة فوسفات واحدة مرتبطة بالسلسلة
كما يأتي:



Adenosine-5'-monophosphate
(AMP)



deoxythymidine-5'-monophosphate
dTMP



Thymidine-5'-monophosphate
TMP

إن جميع النيوكليوتيدات المحتوية على فوسفات (حامض الفسفوريك) هي أحماض وذلك بسبب قابلية التأين لذرات الهيدروجين لمجموعة الفوسفات الموجودة.

ويعمل كلا من (AMP) Adenylic Monophosphate و (UMP) Uridylic Monophosphate مركيبات مهمة في العمليات الأيضية لكاربوهيدرات في العضلة.

كما يوجد العديد من النيوكليوتيدات ومشتقاتها بصورة حرة في الأنسجة وهي تشارك في العمليات الأيضية المختلفة. وأن ATP و ADP تدخل في مختلف العمليات الأيضية إذ يشارك في عمليات الفسفرة التأكسدية وبعد ATP مصدراً للطاقة فعند تحل الأصارة الفوسفاتية الثالثة في جزيئه ATP ويتحول إلى ADP تتحرر طاقة مقدارها 7000 سعرة. من مشتقات النيوكليوتيدات المهمة هو المركب (cAMP) Cyclic 5',3'-adenosine monophosphate ويكون من جزئه موجود أنزيم ATP :Mg⁺² adenylate cyclase



يقوم cAMP كمرسل أو كمخبر كيميائي يتحكم بسرعة التفاعلات الأنزيمية داخل الخلايا لعدد كبير من الأنسجة . وأن عدداً كبيراً من الهرمونات تتحرر وت تكون كنتيجة لتحفيز تخلق هذا المركب الحيوي ويتحطم cAMP في الأنسجة بوساطة تحوله إلى AMP وذلك بوجود أنزيم cAMP فوسفodiesterase وبلغ تركيز cAMP في الخلية 1μM تقريباً.

توجد في الخلية الحية نيوكلوتيدات أخرى تلعب دوراً مهماً في العمليات الأيضية المختلفة إذ تعمل مرافقات أنزيمية Coenzymes مثل:

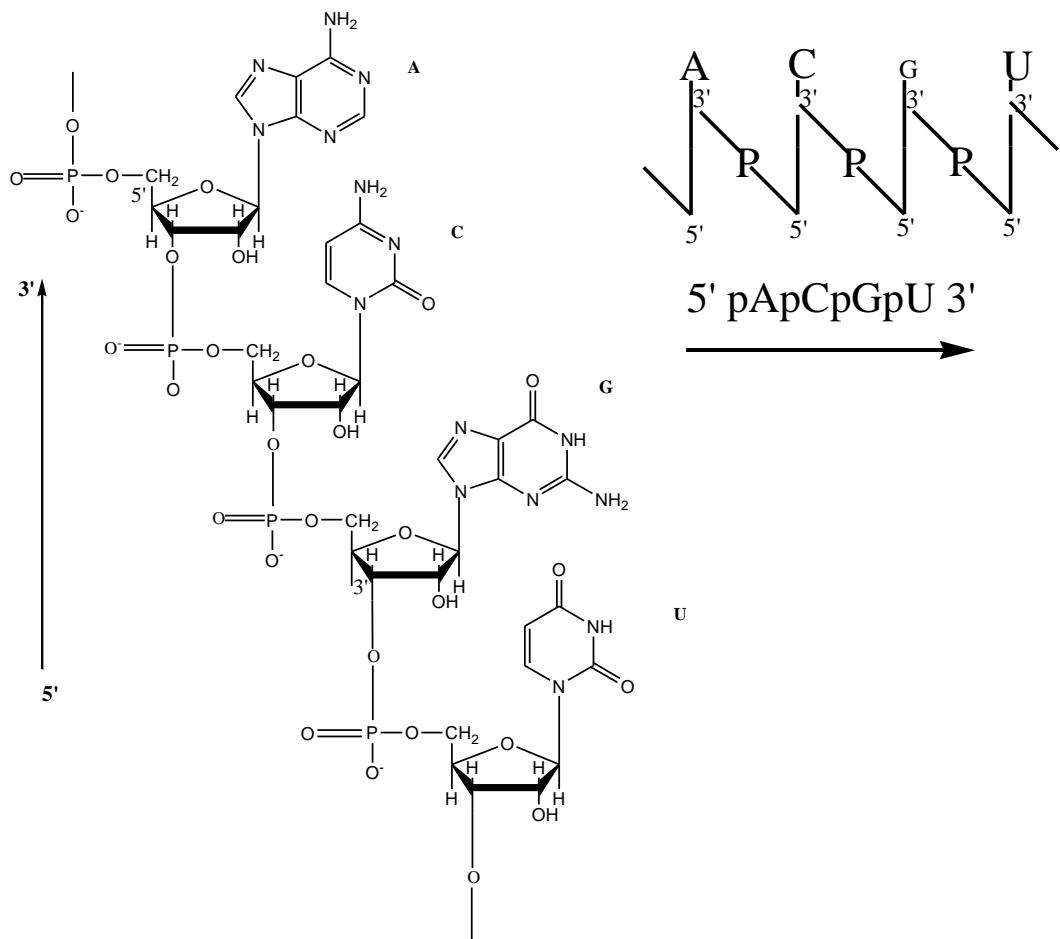
Flavin mononucleotide (FMN), Flavin adenine dinucleotide(FAD), Nicotinamide adinne dinucleotide(NAD).

الأحماض النووية Nucleic acid

النوع الرابع للجزئيات الحياتية الكبيرة الموجودة في الخلية. هي مركبات عضوية ذات أوزن جزيئية كبيرة تتكون من وحدات متكررة من النيوكليوتيدات المرتبطة مع بعضها بوساطة الأوصار 3'-5'-fosfodiester linkage . تمتد الأصارة الفوسفاتية ثنائية الأستر (أي الأصارة 3'-5'-الفوسفاتية ثنائية السكر المتسلسلة. تمت الأصارة الفوسفاتية ثنائية الأستر (أي الأصارة 3'-OH-5' للسكر في الأستر بين OH-3' في جزئ النيوكليوتيد الواحد وبين مجموعة الفوسفات في جزئ النيوكليوتيد الذي يليه. وهذا تتكون الأحماض النووية من عمود فقري من وحدات السكر والفوسفات المتعاقبة وتبرز منها القواعد النايتروجينية. والأحماض النووية نوعين هما:

1- Deoxy ribose nucleic acid (DNA)

2- Ribose nucleic acid (RNA)



ويمكن رسم مقطع من شريط DNA بالقواعد النايتروجينية الأربع (A, C, G, T) مع إزالة ذرة الأوكسجين من مجموعة (-OH) عند ذرة الكاربون الثانية من جزيئات سكر الرايبوز ليصبح Deoxyribose ويكتب اختصاراً بالشكل الآتي:

$5' \text{ pd A pd C pd G pd T } 3'$

Pd = polydinucleotide

ترتبط الأحماض النووية الموجودة في النواة أو السايتوبلازم مع بروتينات مثل الهستونات Protamines والبروتامينات Histones.

الحامض النووي Deoxy Ribonucleic Acid- DNA

يحتوي الحامض النووي DNA على كل المعلومات الوراثية للخلايا الحية وتميز بأنها بولимерات طويلة جداً تتألف من تعاقب الديوكسي نيكليوتيدات deoxy nucleotides والتي هي dAMP, dTMP, dGMP, dCMP وبالنالي يكون DNA ذو أوزان جزيئية عالية.

تختلف الأحماض النووية منقوصة الأوكسجين (DNA) المعزولة من أنواع مختلفة من الكائنات في نسبة وتسلسل الوحدات الأربع من النيوكليوتيدات الأحادية. كذلك تختلف في أوزانها الجزيئية فمثلاً بكتيريا E.coli تحتوي على 4×10^6 زوج من القواعد النايتروجينية محملة على كروموسوم واحد دائري مغلق. في حين الخلايا البشرية (الجسمية) تحتوي 6×10^6 زوج من القواعد النايتروجينية موزعة على 23 زوج من الكروموسومات الخطية وبشكل حلزون مزدوج. يوجد كذلك في المايتوكوندريا DNA صغير مسؤول عن تكوين بروتينات المايتوكوندريا فقط.

لقد وجد العالم جاركaf Chargaff والعلمون معه عام 1950 :

1. أن مجموع نيوكلويوتيدات البيورين في DNA مساوية لمجموع نيوكلويوتيدات البريمدين.

$$T+C = A+G$$

2. إن كمية الأدنين في DNA مساوية لكمية الثايمين كذلك أن كمية الكوانين مساوية لكمية السايتوسين.

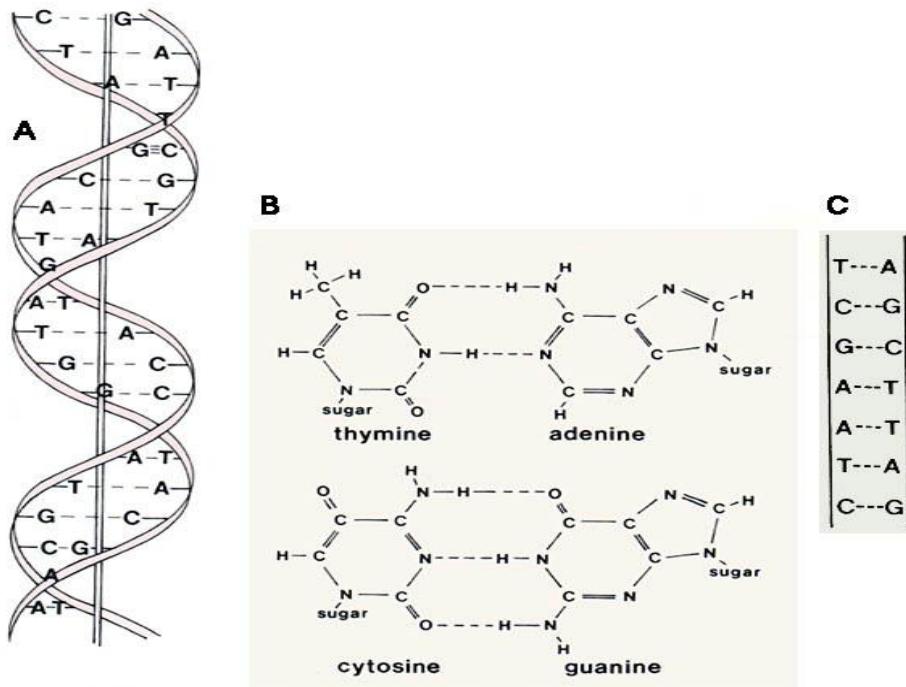
$$A=T, G=C$$

هذا التكافؤ في القواعد النايتروجينية أدى إلى الاقتراح بأن في جزئي DNA يقترن الأدنين مع الثايمين بواسطة أثنتين من الأواصر الهيدروجينية ، في حين يقترن السايتوسين والكوانين ببعض بوساطة ثلاثة أو أواصر هيدروجينية.

$$A=T, G \equiv C$$

أن نسبة A/T و G/C تساوي واحد .3

لقد أشارت نتائج التحليل لجزئي DNA باستخدام تقنية الحيود لأنشعة X إن طول النيوكليوتيد الواحد (أو زوج القواعد النايتروجينية المتقابلة) يساوي 3.4 \AA°



التآثر الهيدروجيني بين السلسلتين المتقابلتين لجزئي حامض DNA

نموذج واتسون – كريك لتركيب DNA

Watson- Crick Model of DNA Structure

إفترض العالمان واتسون وكريك عام 1953 نموذجاً ثلثي الأبعاد لتركيب DNA اعتماداً على المعلومات السابقة ونتائج التحليل بأشعة X إلى إن:

الحاد

ض النووي DNA يتكون من سلسلتين حلزونيتين من متعدد النيوكلوتيد ملتفتين حول محور واحد لتكوين حلزون مزدوج double helix بإتجاهين متعاكسين (غير متوازيين) anti parallel.

القواعد

النيتروجينية لكل سلسلة تكون مرتبة إلى الداخل من الحلزون المزدوج وأن مستوياتها توازي أحادها الأخرى. وأن قواعد السلسلة الأولى تقرن بالمستوى نفسه مع قواعد السلسلة الثانية. ويتم الأقتران بواسطة الأواصر الهيدروجينية ($A = T$) و ($C = G$) مما يعطي أعظم ثبات وأستقرار لجزئية DNA.

أظهرت

نتائج أشعة X أيضاً إن طول النيوكلوتيد هو 3.4 \AA وبما إن هناك عشر نيوكلوتيدات لكل لفة كاملة من الحلزون المزدوج، فإن المسافة أو طول اللفة الواحدة هو 34 \AA .

أن

سلسلتي متعدد النيوكلوتيد للحزون المزدوج في DNA تكون غير متماثلة بالنسبة لسلسل القواعد ولكن تكون مكملة Complementary إداتها للأخرى، فإذا كان تتبع القواعد النيتروجينية في أحد الشريطين هو G-C-T-G-A-A-C فأن C-G-A-T-T-G يعد الشريط المكمل له.

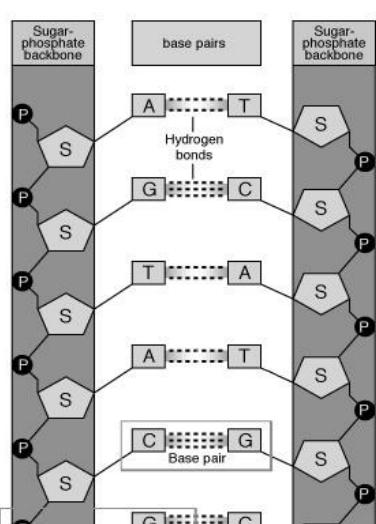
وجود

أحاديد grooves كبيرة وصغيرة بشكل متتالي.

DNA

الحزون المزدوج يبني الف (الدوران).

إن مجاميع الفوسفات القطبية تكون نحو الخارج وأن ذرات الأوكسجين المشحونة ترتبط مع جزيئات الماء أو مع البروتينات القاعدية ، أما القواعد النيتروجينية فتكون نحو الداخل. يكون الجزء الأكبر من DNA في نواة الخلية وجزء قليل في المايتوكوندريا. إن القواعد النيتروجينية في DNA تحمل المعلومات الوراثية ، في حين نجد أن السكر والفوسفات تلعب دور الهيكل للDNA ومن أهم فعاليات DNA البايولوجية:



.1. كمخزن للبيانات أو المعلومات للجينات.

.2. على التركيب الحيائي للبروتينات داخل الخلية.

الطفرة Mutation

هو تغير في تسلسل موقع أو شكل النيوكلوتيدات في DNA نتيجة حدوث تغيرات كيميائية أو فيزياوية لـ DNA توارثها الأجيال وقد تستطيع الخلايا تعديل الطفرة أو لاتستطيع.

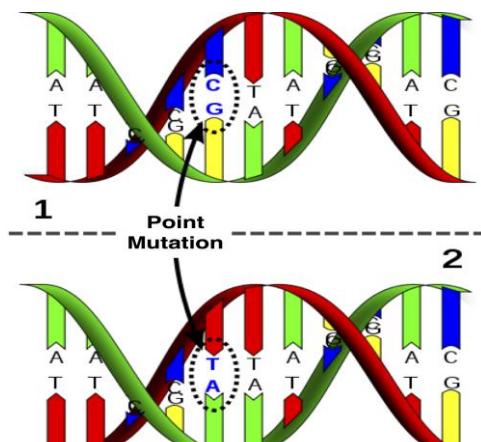
تنتج الطفرات الوراثية بروتينات تختلف عن البروتين الأصلي native protein إذ يكون تسلسل الأحماض الأمينية متغيراً، غالباً ما تكون هذه البروتينات المعيبة تقصصها الفعالية الحيوية الطبيعية ، وقد تؤدي هذه التغيرات الحاصلة الى موت الكائن الحي، من أكثر الأمثلة المتعارف عليها الهيموغلوبين غير الطبيعي.

كما يمكن أن تحدث الطفرات أيضاً بوساطة الطاقات الأشعاعية على شكل X-ray أو الأشعة فوق البنفسجية UV أو أشعة كاما أو بوساطة عوامل كيميائية مثل حامض النتروز HNO_2 الذي يحول مجموعة أمين القاعدة النتiroجينية إلى مجموعة هيدروكسيل. كما أن بعض العوامل المسببة للطفرات الوراثية القدرة على حذف أو إدخال قواعد.

مثال : إحلال قاعدة بيورين (A بدل من G أو G بدل من A) أو قاعدة بيورين بدلاً من قاعدة بريميدين أو بالعكس.

في بعض الأحيان تحدف عدة نيوكلوتيدات فتسبب الطفرة أو تحشر نيوكلوتيدات إضافية بين أزواج القواعد النتiroجينية في DNA.

وقد تحدث الطفرات بسبب تكسر الأواصر الهيدروجينية بين الشريطين وتكوين أواصر هيدروجينية بين النيوكلوتيدات المتعاكبة أو المجاورة كما في حالة Thymine dimerization.



الطفرة الوراثية

الحامض النووي الرايبوزي (RNA)

يتتألف جزئ حامض RNA من سلسلة طويلة واحدة من النيوكلوتيدات التي تشمل U, C, A, G والمرتبطة مع السكر الرايبوزي بوساطة الأصرة الفوسفاتية ثنائية الأستر.

توجد جزيئات الحامض النووي الريبيوزي RNA في الخلية على ثلاثة أنواع رئيسة هي:

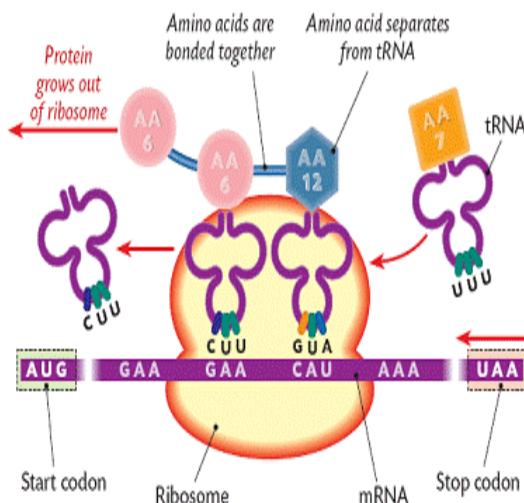
- .Messenger RNA (mRNA)
- .Transfer RNA (tRNA)
- .Ribosomal RNA (rRNA)

في خلايا بكتيريا E.Coli يكون RNA عظممه موجوداً في السايتوبلازم وفي الخلايا حقيقة النواة يكون RNA منتشرأ في النواة والريبيوسومات والميتوكوندريا وكذلك في السايتوبلازم . يزداد تركيز RNA بزيادة معدل تخلق البروتين.

الحامض النووي الريبيوزي الرسول (mRNA)

يؤلف 3-5% من RNA الخلية. يعد القالب Template المستخدم من قبل الريبيوسومات لترجمة المعلومات الوراثية الى تسلسل من الأحماض الأمينية لبناء جزء البروتين. يتكون mRNA داخل النواة بعملية الاستنساخ Transcription بحيث يكون تسلسل القواعد التتروجينية مكملاً لتسلسل القواعد التتروجينية في DNA (ماعدا قاعدة الثيامين T فأنها تستبدل باليوراسيL U في RNA ثم ينتقل mRNA الى خارج النواة ليرتبط بالريبيوسومات (موقع تكوين البروتينات) مكوناً البولي سومات Polysomes

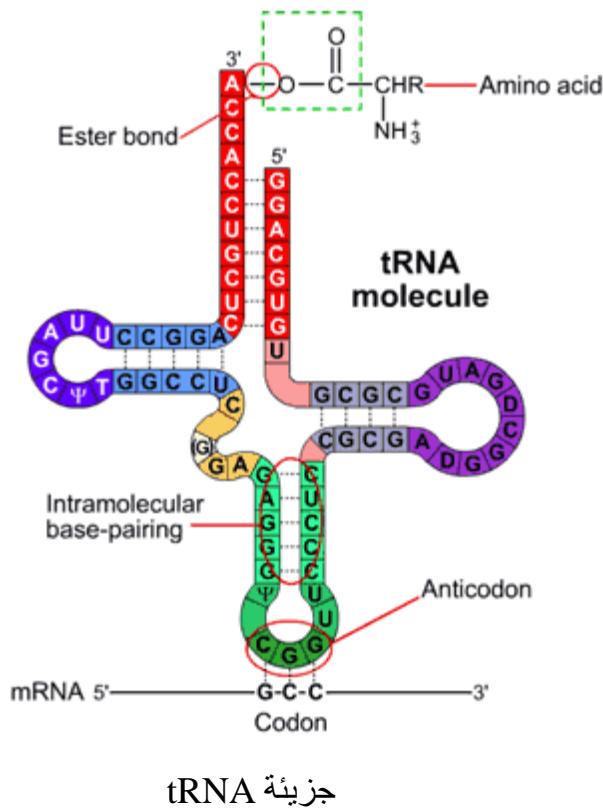
أن كل جزء mRNA يحمل الشفرات (Codones) الوراثية لتكوين نوع واحد من البروتين، حيث أن كل 3 نيوكلوتيدات تعد Codone واحد فمثلاً تكوين بروتين مؤلف من 300 حامض أميني فإن mRNA الخاص به يجب أن يحتوي على 900 نيوكلوتيد (كل حامض أميني يشفر 3 نيوكلوتيدات).



جزء mRNA يحمل الشفرات الوراثية

الحامض النووي الناقل (tRNA)

يشكل 10-15% من RNA الكلي للخلية ويوجد في السايتوبلازم . يعمل على نقل الأحماض الأمينية إلى مراكز بناء البروتين. ويتخصص جزء tRNA واحد على الأقل لكل حامض أميني . يتراوح طول السلسلة النيوكروتيدية المكونة لجزء tRNA من 70-90% وحدة نيوكروتيدية . ولجزء tRNA تركيب ثلاثي يتضمن مناطق معينة حلزونية والتcafات وتركيب tRNA يشبه شكل ورقة البرسيم والذي يعطي ثبات وأستقرار عالي لجزء tRNA بسبب إحتوائه على أعلى درجة من التأثر الهيدروجيني بين القواعد التتروجينية للسلسلة.



الحامض النووي الريابوسومي (rRNA)

يؤلف نسبة 80% من تركيب الريابوسومات (الريابوسومات تمثل مواقع بناء البروتينات تتكون 60% بروتين و 40% RNA).

يحتوي rRNA في الغالب على القواعد التتروجينية كوانين والسايتوسين بنسبة 50-60% من تركيبه الكلي، ولـ rRNA تركيب ثلاثي ويحتوي في تركيبه مناطق لحلزون مزدوج آخر منفرد ، كما أن rRNA يكون أغلب سطح الريابوسومات ليسهل تداخله مع مكونات RNA الأخرى اللازمة لعملية تكوين البروتينات.

الكروموسوم: هي جسيمات حاملة للصفات الوراثية توجد في مناطق مختلفة من الخلية (النواة والميتوكوندريا والكلوروبلاست). تحتوي الخلية الجسمية للأنسان

على 46 كروموسوم في حين تحتوي كل من البلاستة والنطفة على نصف العدد. يتكون الكروموسوم من DNA وبروتين قاعدي الذي يكون غنياً بالأرجينين واللاليسين.

الجين: هو جزء من الكروموسوم حامل لصفة وراثية معينة.

الشفرة الوراثية (Codon): وهي التي تجهز المعلومات لتعاقب القواعد النتروجينية أثناء بناء السلسلة البيانية إذ إن كل حامض أميني له شفرة خاصة به.

إن العلاقة بين الشفرة والأحماض الأمينية العشرين تسمى الشفرة الوراثية Genetic code وأن الشفرة الثلاثية Triple code تستخدم أربع قواعد نيتروجينية (C, G, T, A) لـDNA لذا يمكن استنساخ 64 تشكيلة من القواعد النيتروجينية الأربع بشكل شفرات وراثية.

$$4^3 = 64 \text{ Code}$$

إذ إن :

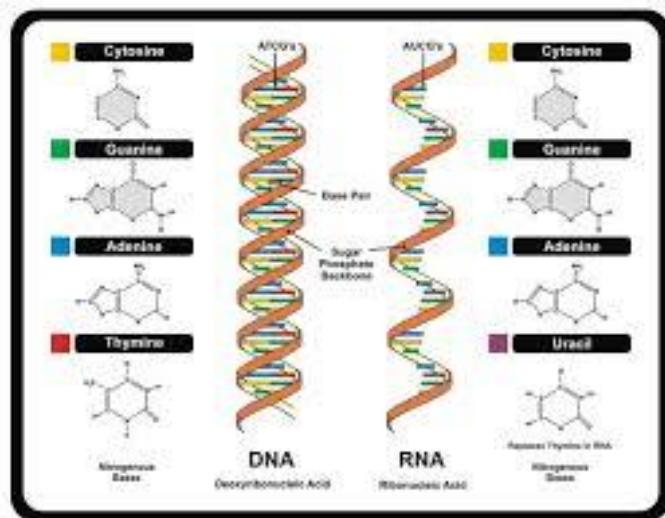
= القواعد النيتروجينية الأربع

= عدد القواعد في كل شفرة

لذا 64 شفرة تستخدم لشفر العشرين حامض أميني ، وهناك ثلاثة شفرات تدعى العابثة non sense وظيفتها إعطاء إشارات لأنهاء بناء سلسلة متعددة الببتيد (إيقاف تخلق البروتين).

المقارنة بين الحامضين RNA و DNA

RNA	DNA	
يوجد في السايتوبلازم والنواة وجزء قليل منه في المايتوكوندريا	يوجد في نواة الخلية بصورة رئيسية وجزء قليل منه في المايتوكوندريا	.1
يحتوي على القواعد النتروجينية A,G,C,U	يحتوي على القواعد النتروجينية G,C,T,A	.2
يحتوي على سكر الرايبوز منقوص الأوكسجين	يحتوي على سكر الرايبوز منقوص الأوكسجين	.3
يتكون من سلسلة واحدة وتكون قصيرة	يتكون من سلسلتين على شكل لولب مزدوج helix وتكون سلسلته طويلة	.4
وزنه الجزيئي أقل من DNA	وزنه الجزيئي كبير	.5
وسيط في نقل المعلومات الوراثية التي يعطيها DNA	يحمل المعلومات الوراثية	.6



المقارنة بين شريطي RNA و DNA

الخطوات الأساسية التي تسقى عملية التخليق الحيوي للبروتين

1. المضاعفة أو التكرار DNA Replication

عندما يحدث الانقسام الخلوي تتضاعف النواة وينفتح الحزون المزدوج لشريطي DNA ويعمل كل شريط ك قالب لتكوين الشريط الجديد.

2. الاستنساخ Transcription

و فيها يتم بناء جميع RNA بأنواعه الثلاثة tRNA, rRNA, mRNA بوساطة أنزيمات Polymerase I, II, III على التوالي.

3. الترجمة Translation

و فيها يتم حل شفرة mRNA وبوجود tRNA الذي ينقل الحامض الأميني المطلوب ووضعه في الموقع المحدد له من السلسلة الбитية المتكونة.