جامعة الأنبار

كلية العلوم

قسم علوم الحياة

علم البايولوجي الجزيئي

المحاضرة السابعة : الفكرة المركزية للبايولوجي الجزيئي وعناصرها

المرحلة الرابعة

أستاذ المادة : أ. د. احمد محمد تركي

المحاضرة السابعة: الفكرة المركزية للبيولوجي الجزيئي وعناصرها Central Dogma of Molecular Biology

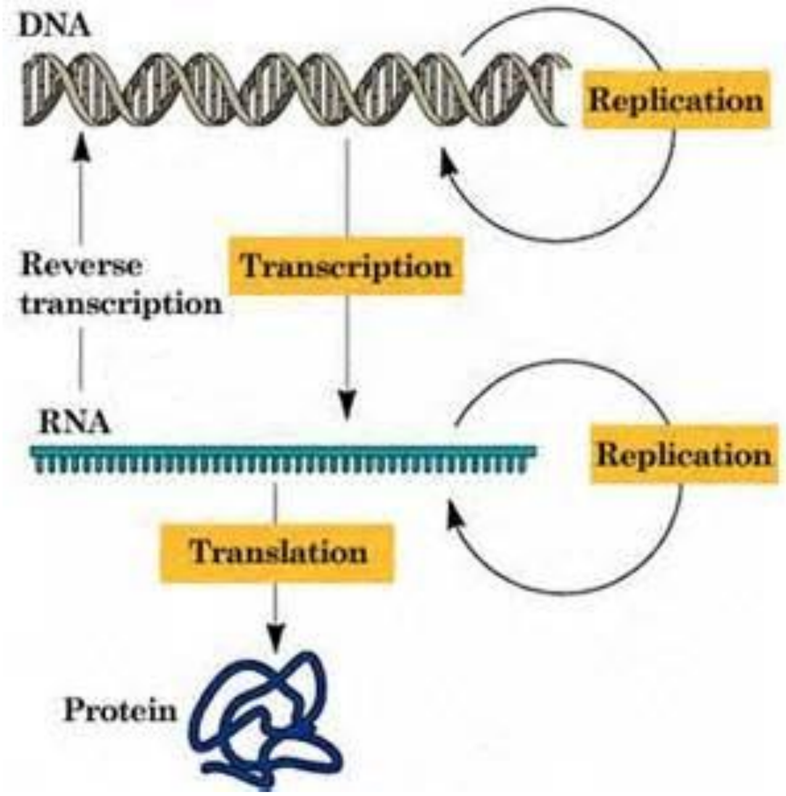
تعرف الـ Central dogma على أنها توضيح او تفسير لانسياب المعلومات الوراثية خلال الأنظمة الحياتية وتشمل:

١- عملية تضاعف الحمض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين DNA replication.

٢- عملية استنساخ الحمض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين DNA Transcription .

٣- عملية صنع البروتين Translation.

ويمكن توضح الــ Central dogma بالمخطط التالي:



وسنتطرق إلى هذه العلميات بالتفصيل وأولها عملية تضاعف الحمض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين DNA replication وقبل الشروع في شرح هذه عملية لابد لنا من التذكير بشكل هذا الحمض في بدائية وحقيقية النواة.

في حقيقية وبدائية النواة يكون الدنا DNA معبأ بشكل كروموسوم وهذا الكروموسوم يكون خطي Linear في حقيقية النواة وحلقي Circular في بدائية النواة وكروموسوم المايتوكوندريا الذي يرمز له اختصارا بـ mtDNA وهذا يؤدي بالنتيجة إلى بعض الاختلافات في كيفية حدوث التضاعف وكما سيتم تبيانه لاحقا.

اولا: تضاعف الحمض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين DNA replication في حقيقية النواة:

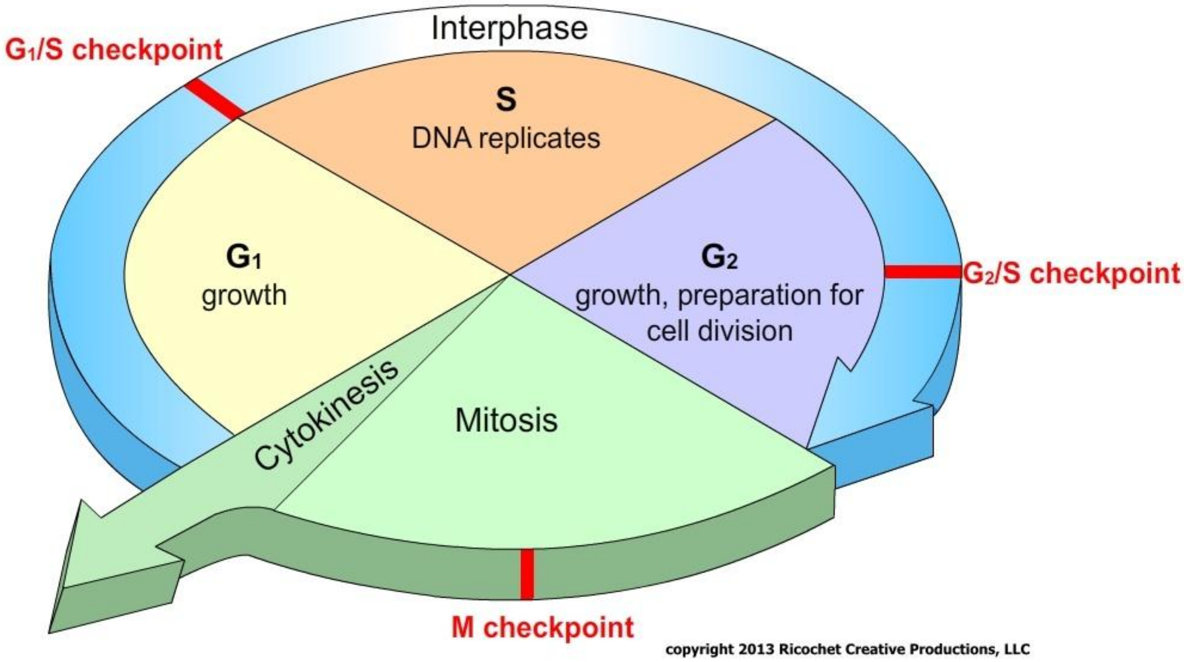
قبل البدء بالحديث عن هذه العملية يجب الإجابة على التساؤلات التالية:

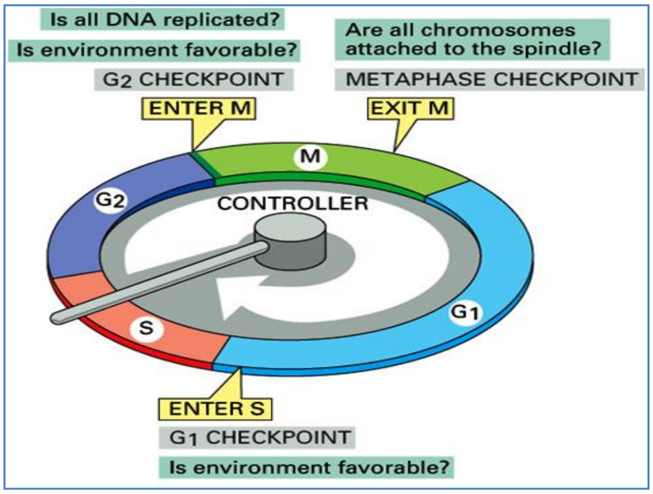
متى تحدث عملية التضاعف؟

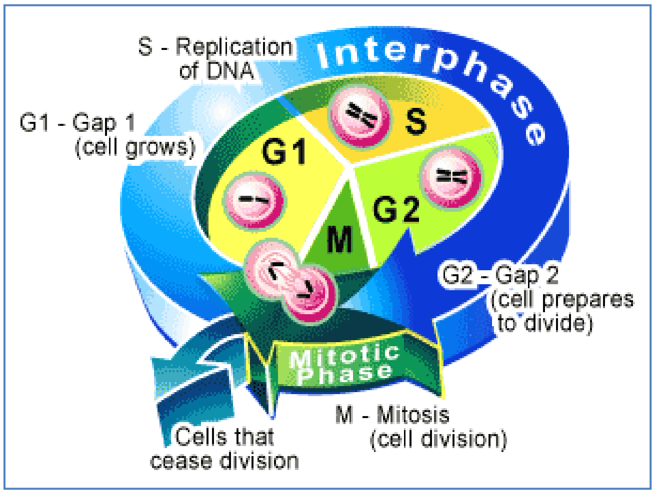
هل هي عملية عشوائية غير مسيطر عليها؟

أين تحدث هذه العملية؟

وللإجابة على هذه التساؤلات نقول: ان عملية التضاعف عملية منظمه تحدث بانتظام ودقة متناهيه . هنالك طورين أساسين لدورة حياة الخلية Cell cycle وهما الطور البيني Inter phase وطور الانقسام الخيطي Mitotic phase ولكل من هذين الطورين أطوار ثانوية والمهم هنا هو تبيان توقيت حدوث عملية تضاعف الدنا DNA حيث تحدث هذه العملية استعداد للانقسام الخلوي وتحدث في طور التصنيع Synthesis phase ويرمز له S phase وهو من الأطوار الثانوية للطور البيني وكما موضح بالمخططات ادناه:





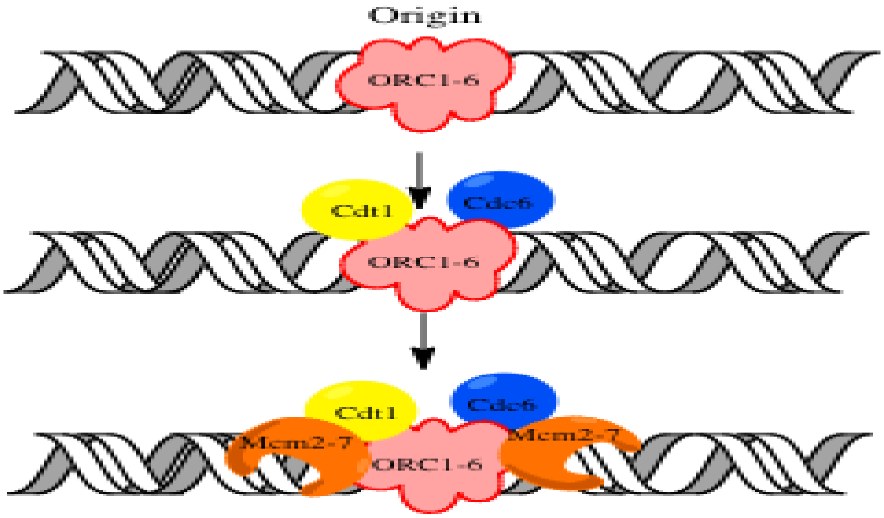


تحدث هذه العملية في النواة والمايتوكوندريا (في حقيقية النواة) وفي المنطقة النووية Nucleoid في بدائية النواة. ويمكن تلخيص خطوات عملية التضاعف بمايلي:

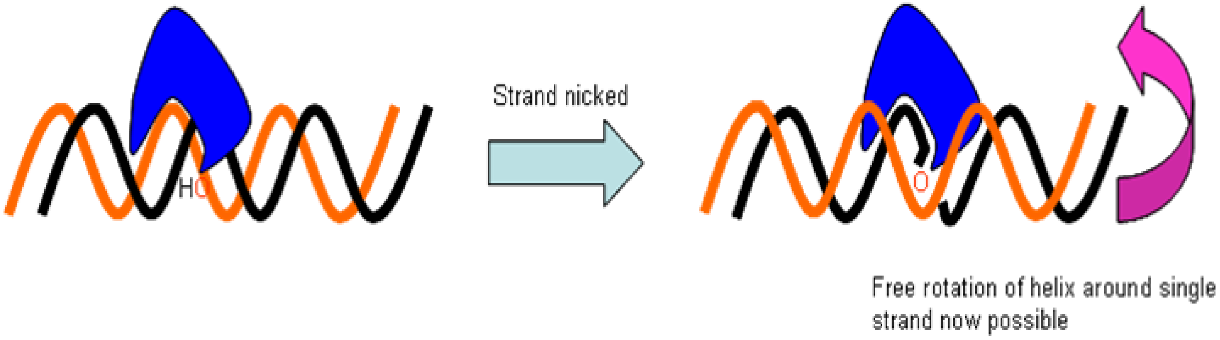
١- **تميز منشأ التضاعف** Origin of Replication Recognition:

تسمى المنطقة التي يبدا عندها التضاعف بـ Origin of Replication ويمز لها في الكروموسوم بـ OriC او اما في البلازميد فيرمز له بـ OriT حيث تميز هذه المنطقة من قبل معقد البدء Origin of Replication Complex ويرمز له ORC حيث يتكون هذا المعقد في حقيقية النواة من ستة وحدات هي ORC1, ORC2, ORC3,ORC4, ORC5, ORC6 وبعد ارتباط هذا المعقد ترتبط بروتينات اخرى مثل Cdc6 و Cdt1 و Mcm2-Mcm7 لتكون معقد البدء Initiator ويحدث هذا الارتباط في طور G1 بعد ذلك يطلب الإذن بالدخول الى طور S لبدء عملية التضاعف من خلال فسفرة معقد البدء Initiator وبعد هذه الخطوة تأتي خطوة الإرخاء relaxation.

من الجدير بالذكر ان هنالك العديد من OriC في حقيقة النواة على العكس من بدائية النواة التي تحتوي على OriC واحد فقط. من مميزات هذه المنطقه انها غنيه بالازواج القاعديه AT ؟

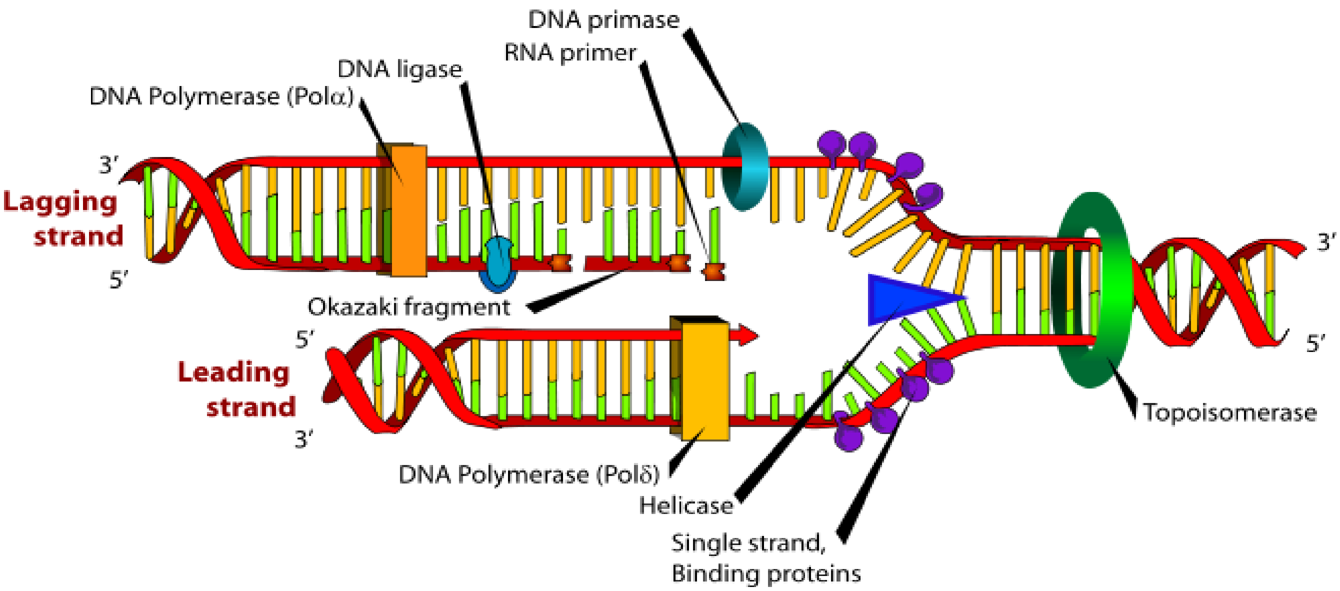


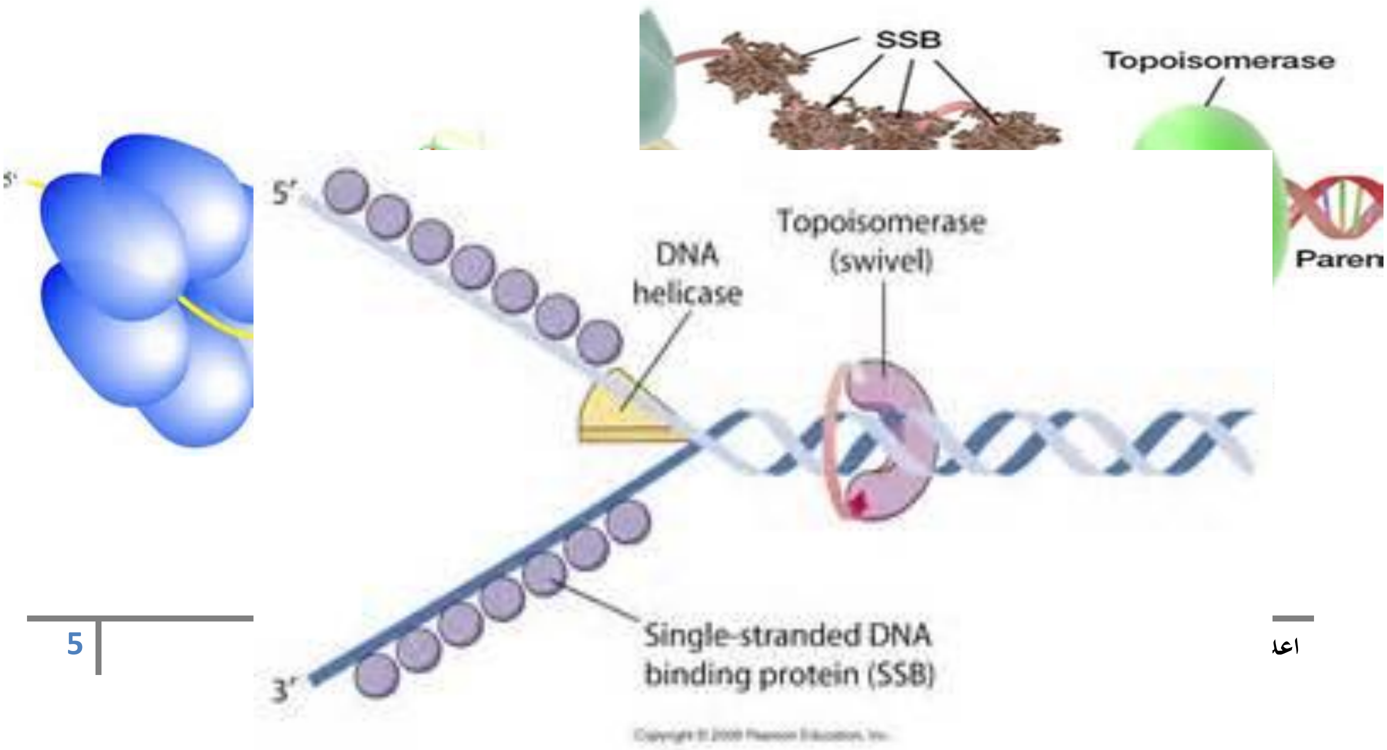
٢- **عملية الإرخاء Relaxation**: حيث تتضمن هذه الخطوة فك الالتفاف الفائق Supercoiling من خلال انزيم Topoisomerase وهنالك نوعين من هذا الإنزيم هما Topoisomerase I (الذي يقوم بقطع احد الشريطين ليدور حول الثاني ومن ثم اعادة لصق الشريط) والثاني هو II Topoisomerase(الذي يقوم الشريطين لتدور حول جزيئة الدنا المزدوجة الأخرى ومن ثم اعادة لصقهما). وهنالك نوعين لكل منهما Topoisomerase IA و Topoisomerase IB و Topoisomerase IIA و Topoisomerase IIB وفي السابق كان يعتقد ان Topoisomerase IA موجود في بدائية النواة ولذلك سمي بـ (Prokaryotic Topoisomerase) اما Topoisomerase IB فكان يعتقد انه موجود في حقيقة النواة ولذلك سمي بـ (Euokaryotic Topoisomerase) اما في الوقت الحاضر فوجد ان كلاهما موجود في حقيقية وبدائية النواة. يمتاز Topoisomerase IA بأنه قادر على إرخاء الالتفاف الفائق السالب فقط Negative supercoiling اما Topoisomerase IB فيكون قادرا على إرخاء الالتفاف الفائق الموجب فقط positive supercoiling. اما آلية عمل انزيم التوبوايزوميريز فيمكن تلخيصها كلاتي: يقوم الأنزيم بعمل قطف في الدنا (احد الشريطين او كلاهما) وبالتالي تحصل عملية الإرخاء Relaxation ثم يعد غلق Reseal الشريط او الشريطين المقطوعة وهذا يؤدي الى الحصول على الحلزون المزدوج الجاهز لعملية بدء التضاعف وكما موضح في الشكل الاتي :



٣- عملية فتح المزدوج Double Helix Denaturation وارتباط بروتين الشريط المنفرد Single Starnd Biondng Protein(SSBP) :

تحدث هذه العملية بكل من الاتجاهين لفتح المزدوج بواسطة انزيم Helicase وتتزامن معها ارتباط SSBP للشريط المزدوج . ان الغاية من ارتباط الـ SSBP هو لمنع اعادة ارتباط الشريطين وتكوين الحلزون المزدوج وكبح عملية التضاعف أي ان عمل الـ SSBP هو لضمان استقرار الشريطين المنفصلين لحين بدر تصنيع الشريط المتمم لكل منهما. وتسمى هذه المنطقة المفتوحة والمهيأة الى التضاعف بشوكة التضاعف Replication fork والتي تتجه بالاتجاهين . هنالك العديد من شوكة التضاعف تتكون في ان واحد في حقيقية النواة وشوكة تضاعف واحدة في بدائية النواة؟

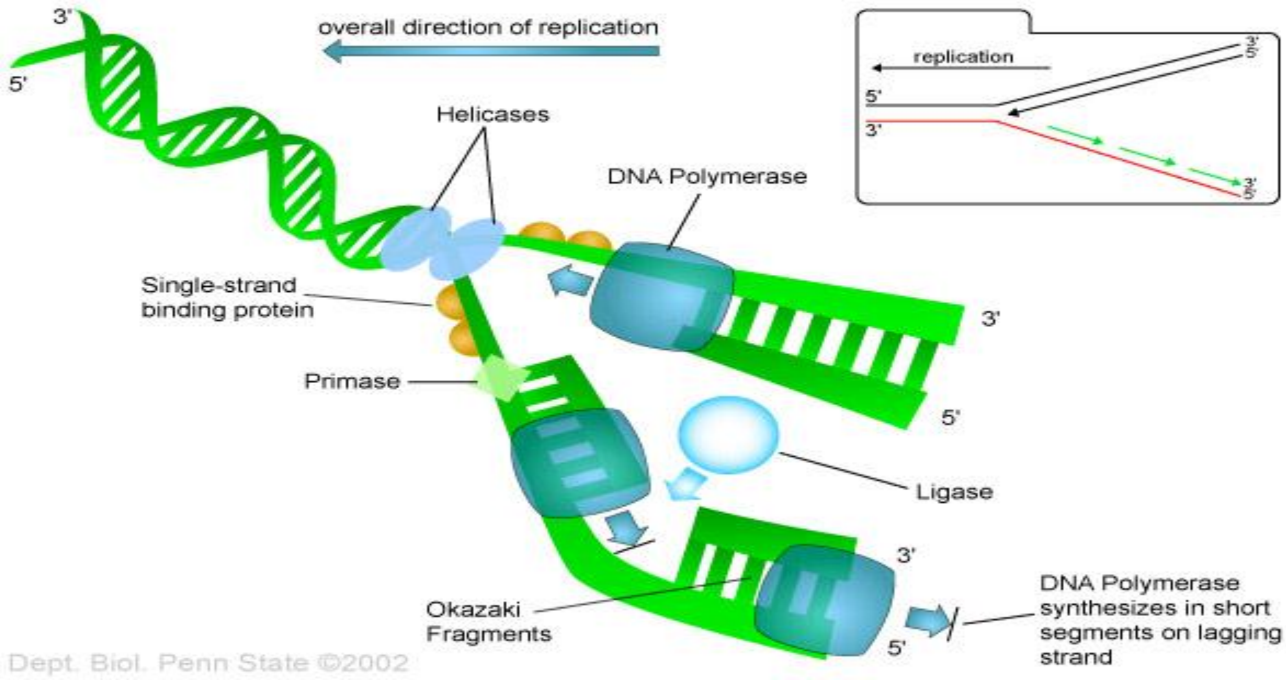




٤- ارتباط البادئ Primer Binding:

تعد خطوة ارتباط البادئ من الخطوات المهمة والأساسية في بدء عملية التضاعف وذلك لأنه يمثل الأساس لتصنيع الشريط المتمم الجديد. تنجز هذه الخطوة بواسطة انزيم Primase وهم احد أنواع انزيم RNA polymerase حيث يحفز هذا الأنزيم تصنيع قطعة صغيره من الرناRNA تسمى البادئ Primer ويزال هذا البادئ فيما بعد بواسطة احد أنواع انزيم تصنيع الدنا DNA polymerase .

لماذا يجب إزالة البادئ ؟



٥- البلمرة وإطالة الشريط Polymerization and Strand Extension :

تتم هذه العملية بواسطة انزيم DNA polymerase بالاتجاه '3→'5 حيث يقوم باضافة النيوكليوتيدات ثلاثية الفوسفات الى مجموعة الهيدروكسيل الحره للنيوكليوتيده السابقه ونحصل على الطاقة اللازمة من مجموعتي الفوسفات التي كانت في النيوكليوتيده الحره.

مانوع النيوكليوتيده الحره هل هي ثلاثية الفوسفات ام احادية الفوسفات؟

مانوع النيوكليوتيده المرتبطة هل هي ثلاثية الفوسفات ام احادية الفوسفات؟

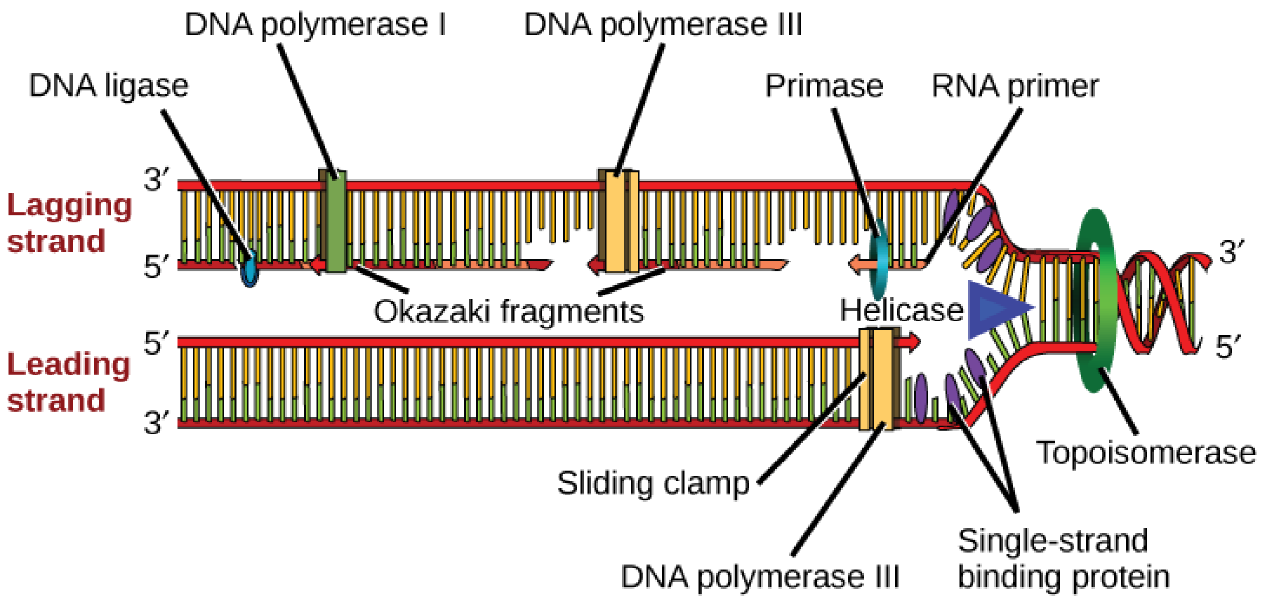
في الشريط الجديد الذي يكون الشريط القالب (الاصلي الابوي) له بالاتجاه'5→'3 يبنى هذا الشريط باستمرار ويحتاج الى قطعة برايمر واحده فقط ويسمى بالشريط القائد Leading Strand اما الذي يكون بالعكس فانه يحتاج الى عدة قطع من البرايمرات ويبنى بشكل منقطع غير مستمر ويسمى بالشريط المتأخر Lagging Strand وتسمى القطع الصغيرة بقطع اوكازاكي Okazaki Fragment.

في حقيقة النواة هنالك عدة انواع من انزيم بلمرة الدنا DNA polymerase كل منها ينجز مهمه خاصه وكما يلي:

١- **بوليميريز الفا Pol α:** يعمل هذا الأنزيم على إضافة عدة نيوكليوتيدات الى البادئ (البرايمر) في كلا من الشريطين المتقدم Leading والمتأخر Lagging. ويقابله في بدائية النواة الانزيم Pol I (كذلك هذا الانزيم يقوم بازالة البوادئ الموجوده في قطع اوكازاكي).

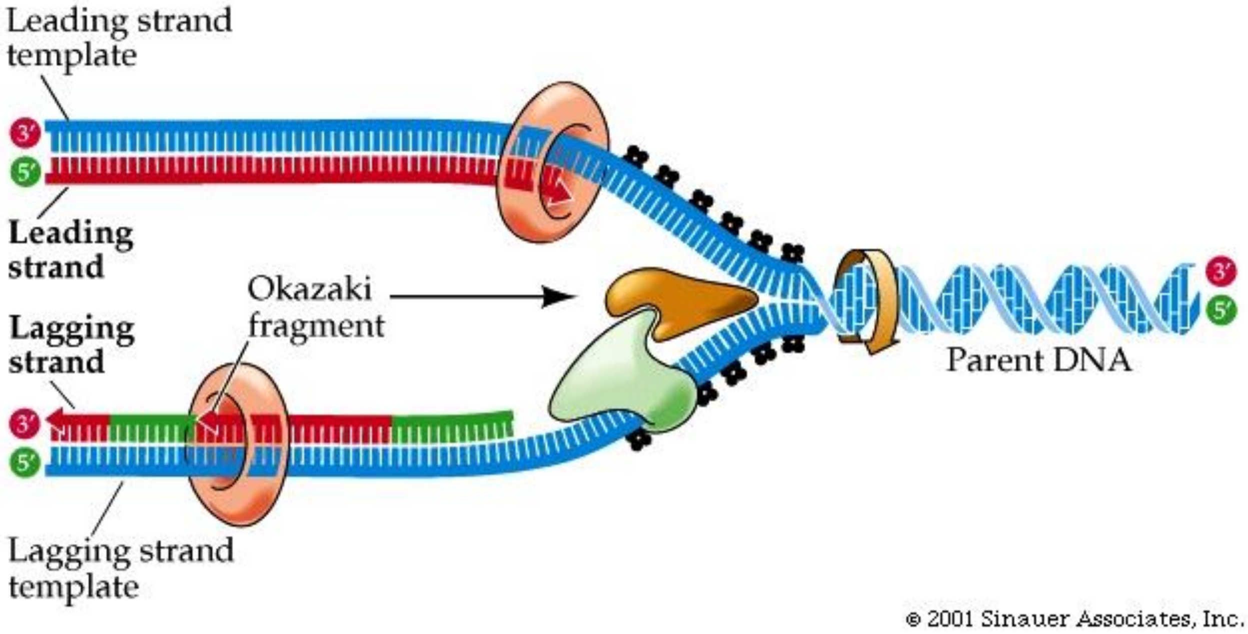
٢- **بوليميريز ايبسلون Pol ε:** يعمل على اطالة الشريط المتقدم Leading بعد النيوكليوتيدات التي اضافها بوليميريز الفا (Pol α). ويقابله في بدائية النواة الانزيم Pol III

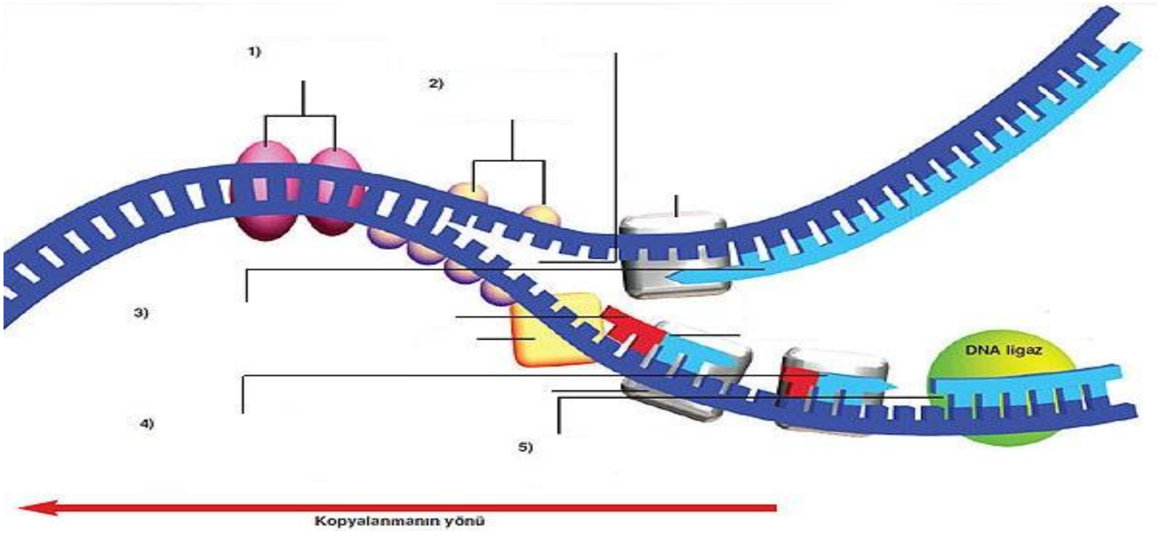
٣- **بوليميريز دلتا Pol δ:** يعمل على اطالة الشريط المتأخر Lagging بعد النيوكليوتيدات التي اضافها بوليميريز الفا (Pol α) وكذلك يقوم بازالة البوادئ الموجوده في قطع اوكازاكي. ويقابله في بدائية النواة الانزيم Pol I



٦- عملية إزالة البرايمر وغلق القطع Primer removing and Nick sealing :

تعد من العمليات المهمة لإزالة البرايمر من الشريط الجديد وتتم بواسطة نوع خاص من انزيم الدنا DNA polymerase اما عملية غلق او لصق القطع الناتج فتتم بواسطة انزيم اللصق DNA Ligase.





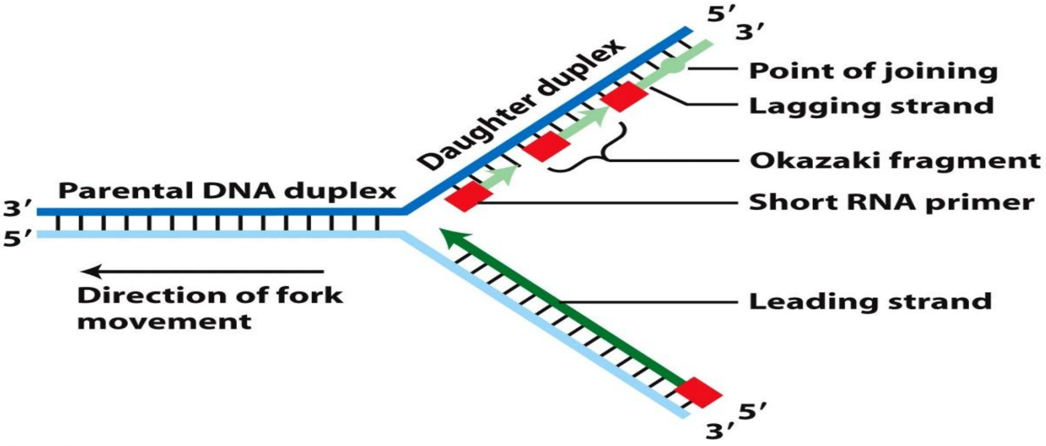
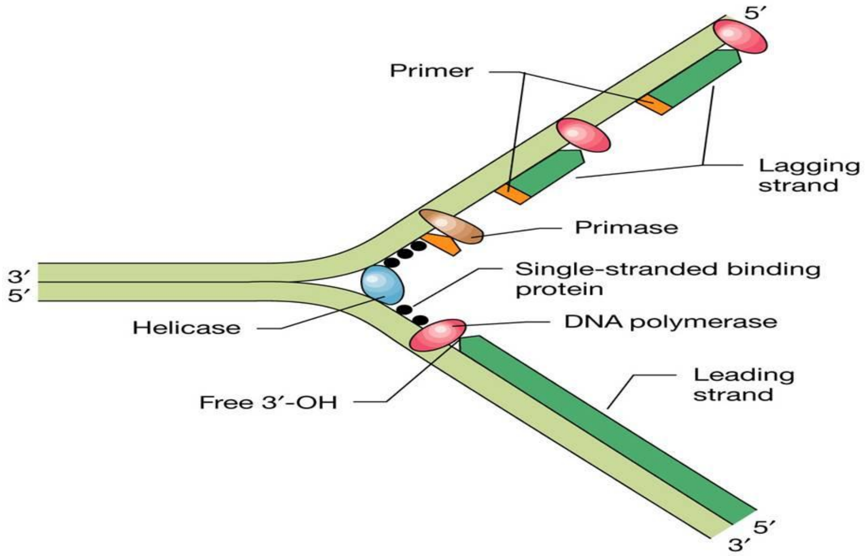
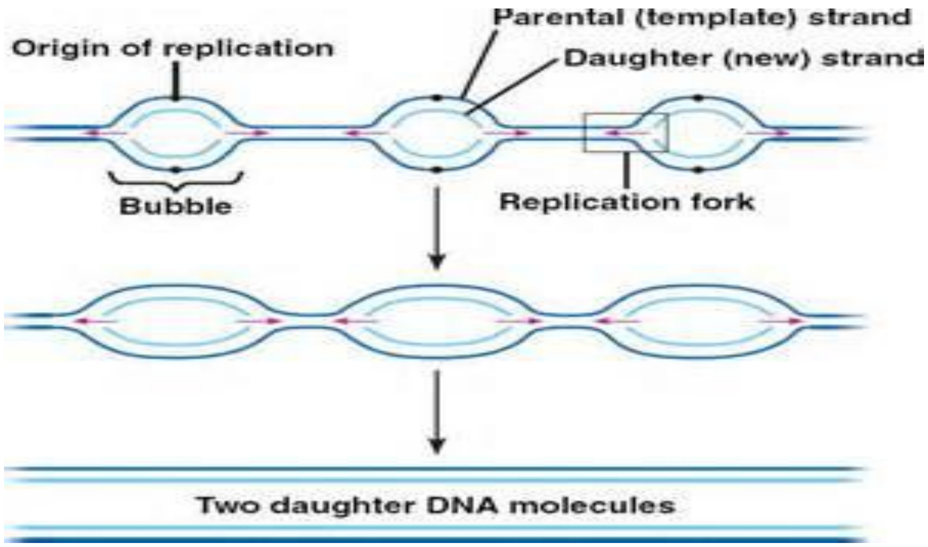


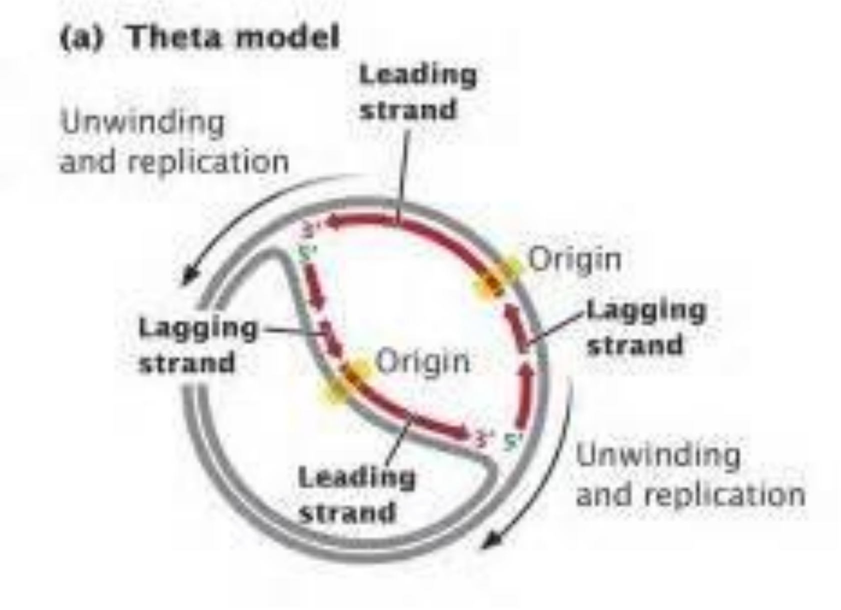
Figure 4-30
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company



بما انه هنالك أكثر من شوكة للتضاعف على طول جزيئة الدنا DNA في حقيقية النواة لذلك سيتكون أشبه بالفقاعات Bubbles التي تقترب من بعضها البعض وتلتقي لتكوين جزيئة الدنا الجديدة. اما في بدائية النواة فهنالك شوكة تضاعف واحده ؟ تبدأ في مكان معين وتمتد على طول الدنا الكرموسومي الحلقي لتلتقي مرة اخرى .



في كل من بدائية وحقيقية النواة يكون اتجاه التضاعف ثنائي Bidirectional ماعدا تضاعف البلازميدات يكون أحادي الاتجاه Unidirectional .



٧- عملية الإنهاء Termination:

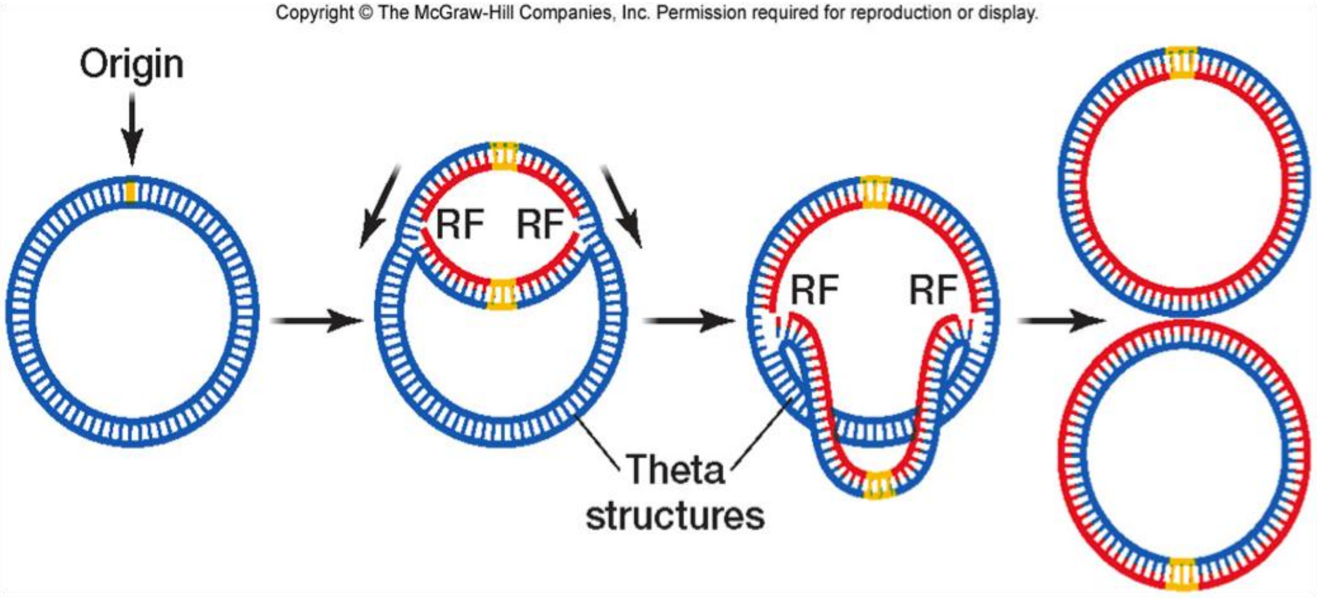
تحدث هذه العملية عند مناطق تسمى مناطق الإنهاء وتحدث عملية إنهاء التضاعف نتيجة لارتباط بروتينات الإنهاء بهذه المناطق. من الجدير بالذكر ان بدائية النواة فيها منطقة إنهاء واحده وبالتالي منطقة متبلمر واحده Replicon (وهي المنطقة المحصورة بين منطقة البدء والإنهاء) في حين هنالك عدة مناطق إنهاء وعدة متبلمرات في حقيقية النواة؟؟

بالتالي يتبادر للذهن الاتي اذا كانت عملية التضاعف في بدائية النواة وحقيقية النواه متشابه تقريبا فأين يكمن الاختلاف ؟ في البداية لابد من التعرف على كيفية تضاعف الدنا في بدائية النواة.

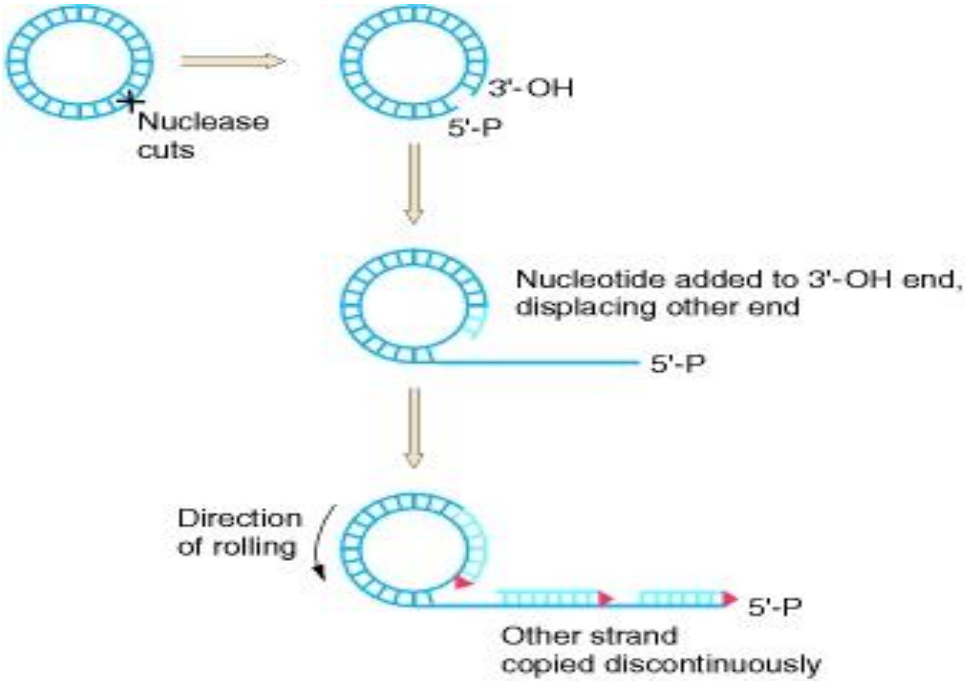
ثانيا: تضاعف الحمض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين DNA replication في بدائية النواة:

كما أسلفنا سابقا هو مشابه لما في حقيقية النواة مع بعض الاختلافات. وهنالك نوعين من التضاعف في بدائية النواة وهي :

١- **التضاعف ثيتا Theta Shape replication:** وهذا يحدث في الكروموسوم الحلقي لبدائية النواة وكما موضح بالشكل ادناه :



٢- تضاعف الحلقة المتدحرجه Rolling Circle Replication : يحدث هذا النوع من التضاعف في البلازميدات وكما موضح بالشكل ادناه:



ويمكن تلخيص الفروقات بين عملية تضاعف دنا DNA حقيقية النواة وبدائية النواة في الجدول الاتي:

ت	الصفة	حقيقية النواة	بدائية النواة
١-	عدد الـ OriC او OriT	متعدد ولايوجد OriT	واحد فقط
٢-	اتجاه شوكة التضاعف	ثنائي Bidirectional	ثنائي Bidirectional في الكروموسوم أحادي Unidirectional في البلازميد
٣-	عدد مناطق الإنهاء	متعددة	واحدة
٤-	عدد الـ Replicon	متعددة	واحدة
٥-	مكان حدوث التضاعف	النواة	المنطقة النووية
٦-	الطور الذي يحدث فيه	S phase	بداية التضاعف
٧-	انزيم الدنا DNA polymerase	Pol α Pol ε Pol δ	Pol I Pol II Pol III

المراجع

1-Wilkins, Maurice (2003), *The Third Man of the Double Helix: The Autobiography of Maurice Wilkins*, New York: Oxford University Press.

2-Muller, Hermann J. ([1926] 1929), “The Gene as the Basis of Life”, Proceedings of the International Congress of Plant Science, 1: 897–921.

3-Morgan, Thomas H. (1926), The Theory of the Gene, New Haven: Yale University Press.

4- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1969". Nobel Foundation.Archived from the original on June 25, 2013.Retrieved June 25, 2013.

5- Beadle GW, Tatum EL (15 November 1941). "Genetic Control of Biochemical Reactions in Neurospora". PNAS 27 (11): 499–506.

6- Hershey, A. D. and Martha Chase. "Independent Functions of Viral Protein and Nucleic Acid in Growth of Bacteriophage." J. Gen. Physiol., 36 (1): 39-56. September 20, 1952.

7-Watson, J. D., & Crick, F. H. C.A structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 171, 737–738 (1953).

8- Sanger, F. (1980), Nobel lecture: Determination of nucleotide sequences in DNA, Nobelprize.org, retrieved 18 October 2010.

9-Maxam AM, Gilbert W (February 1977). "A new method for sequencing DNA". Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 74 (2): 560–4.

10-Shampo, M. A.; Kyle, R. A. (2002)."Kary B. Mullis — Nobel Laureate for procedure to replicate DNA". Proceedings (Mayo Clinic) 77 (7): 606.

11- Barnhart, Benjamin J. (1989). "DOE Human Genome Program". Human Genome Quarterly 1: 1. Retrieved 2011-05-02.

12- National Commission on the Future of DNA Evidence (July 2002). "Using DNA to Solve Cold Cases" (pdf). U.S. Department of Justice. Retrieved 2006-08-08