



جامعة الجزيرة الخاصة
ALJAZEERA PRIVATE UNIVERSITY

بيولوجيا حيوانية

المحاضرة النظرية العاشرة

أ.م. الدكتور غالية أبو الشامات

م. الدكتور مها شعبان

الفصل الأول 2018 - 2019

مفهوم المورثة والتعبير الجيني

ويقصد بالمورثة: هي الوحدة الوظيفية و الفيزيائية الأساسية للمعلومات الوراثية فهي قطعة من الـ DNA مؤلفة من تسلسل مرمز من الأسس بشكل شيفرة وراثية محددة لاصطناع أو نسخ جزيء RNA . يشمل هذا التعريف الوحدة الوظيفية بالكامل؛ التسلسل المرمز، والتسلسلات غير المرمزة .

التعبير الجيني Gene expression: هي العملية التي يقود فيها جزيء الـ DNA تركيب البروتين (أو في بعض الحالات تركيب جزيء RNA فقط).

المفهوم الكلاسيكي للمورثة

1- تحنل المورثات مكاناً معيناً على الصبغي يدعى locus

2- يحمل الصبغي الواحد العديد من المورثات.

3- إذا تغير موقع المورثة تتغير الصفة أو النمط الظاهري الذي ترمز له.

4- تورث المورثات من الآباء إلى الأبناء،

5- لكل مورثة اليدين alleles

6- يمكن أن تتعرض المورثات للطفور تحت تأثير عوامل وظروف معينة

يمكن تمييز نوعين من المورثات :

مورثات بنيوية structural: تتسخ إلى mRNA الذي يترجم إلى عديد ببتيد (أنزيم ، بروتين

بنيوي ، ناقل عصبي ، مستقبل ..)

مورثات لا بنيوية Nonstructural: تنسخ إلى RNA لكن لا تترجم إلى عديد ببتيد مثل

tRNA و rRNA

كما يمكن تصنيف المورثات تبعاً لوظيفة المنتج النهائي للمورثة إلى :

مورثات بنيوية structural: تنسخ إلى mRNA الذي يترجم إلى عديد ببتيد (أنزيم ، بروتين

بنيوي ، ناقل عصبي ، مستقبل ..)

مورثات تنظيمية regulatory: تنظم تعبير مورثة / مورثات بنيوية تنظيم انتاج البروتين من

خلال تنظم معدل الانتساخ المورثي

(ترمز إلى بروتينات تؤدي دوراً في تنظيم التعبير عن المورثات البنيوية) المثبطات أو المحفزات

بنية المورثة في حقيقيات النوى

تتميز المورثات لدى حقيقيات النوى بوجود مناطق مرمزة تدعى إكزونات (exons) تتخللها مناطق

غير مرمزة تدعى انترونات (introns). تُقرأ المورثة بالاتجاه 5' ← 3' لنسخ mRNA ، ترمز كل

ثلاثة نكليوتيدات لحمض أميني معين تدعى بالكودون (codon) أو الشيفرة الوراثية. تلاحظ

كودونات معينة توافق بداية ونهاية التسلسل المرمز؛ إذ تبدأ معظم السلاسل الببتيدية لدى

حقيقيات النوى بالحمض الأميني الميثيونين (methionine, MET) لذا فإن الكودون المرمز

للميثيونين وهو الـ ATG يشكل بداية التسلسل المرمز لأي بروتين، و يدعى بكودون البدء (start

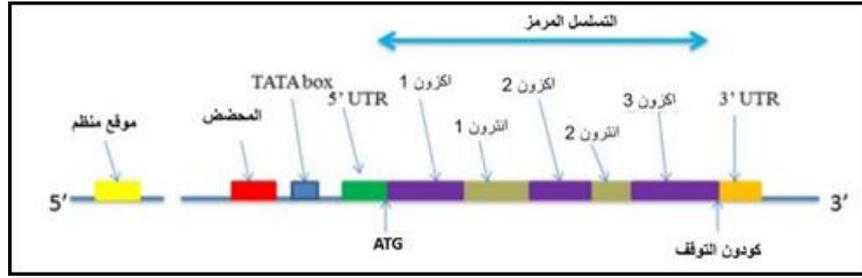
codon). ينتهي التسلسل المرمز بكودونات تدعى بكودونات التوقف (stop codons)، أو

بالكودونات عديمة المعنى (nonsense codons) وذلك لأنها لا ترمز لأي حمض أميني هذه

الكودونات هي TGA / TAA / TAG. ويدعى التسلسل النكليوتيدي المكون من كودون البداية

وكودون النهاية أو التوقف الذي يحصر سلسلة طويلة من الكودونات الثلاثية بإطار القراءة open

reading frame (ORF)، يقع قبل التسلسل المرمرز لأول حمض أميني، وبعد نهاية التسلسل المرمرز من المورثة في الاتجاهين 5' و 3' تسلسل من النكليوتيدات يدعى بالمنطقة (untranslated region, UTR) تتميز هذه المنطقة بأنها تُنسخ لكنها لا تترجم إلى حموض أمينية، فالترجمة تبدأ اعتباراً من كودون البداية وتنتهي عند كودون التوقف فقط. تمتلك جميع المورثات مواقع تنظيمية تتعرف عليها العناصر المشاركة في عملية النسخ منها المحضض (promoter) وهو تسلسل من الأسس يتوضع بالقرب من نقطة بداية النسخ بالاتجاه 5'، يرتبط إليه أنزيم الـ RNA بوليميراز وعناصر الانتساخ الأخرى من أجل استهلال عملية نسخ mRNA، غالباً ما يتميز بوجود تسلسلات مميزة ضمنه هي TATA-box أو CG box، أو CAAT box

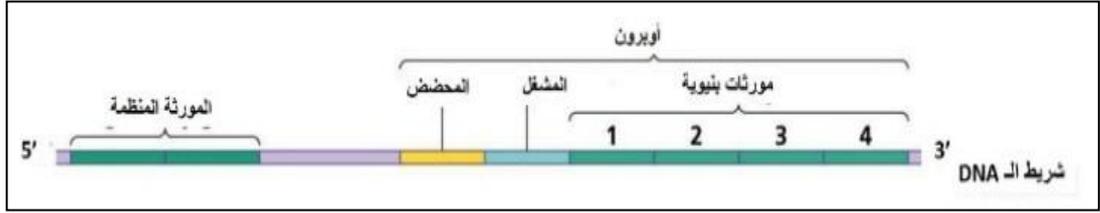


رسم توضيحي لبنية المورثة لدى الكائنات حقيقية النوى

بنية المورثة لدى طلائعيات النوى

تختلف بنية المورثة لدى الكائنات طلائعيات النوى عنها في حقيقية النوى، إذ تكون المورثات مجتمعة على شكل أوبيرونات operons و الأوبيرون : هو وحدة وظيفية من صبغي الجرثوم، يتألف من مجموعة من المورثات التي تكون مسؤولة عن الترميز للأنزيمات اللازمة لتأمين خط استقلابي معين، أو لمجموعة من البروتينات المترافقة. يشتمل الأوبيرون على محضض promoter (مكان ارتباط أنزيم الـ RNA بوليميراز)، ومشغل operator (مكان ارتباط البروتين

الكابح). ويتم التحكم بعملية التعبير المورثي من خلال مورثة تقع خارج الأوبيرون تدعى بالمورثة المنظمة regulatory gene تقوم بالترميز إلى بروتين يدعى بالبروتين الكابح (repressor protein) يرتبط هذا البروتين إلى المشغل، ويمنع بالتالي من عمل المحضض أي يتم إيقاف عملية النسخ ، وبذلك يتم التحكم بآلية عمل وتعبير الأوبيرون.



رسم تخطيطي لبنية المورثة لدى طلائعيات النوى

مثال:

الأوبيرون الخاص باستقلاب اللاكتوز lac operon

يتألف من 3 مورثات : lacZ ترمز إلى أنزيم بيتا غالاكتوزيداز . lacY ترمز إلى أنزيم غالاكتوزيداز بيريماز . lacA أنزيم غالاكتوزيداز ترانس أسيتيلاز . يسبق تلك المورثات منطقة تحكم تشمل المشغل O (مكان ارتباط البروتين الكابح) ، المحضض P (مكان ارتباط أنزيم الـ RNA بوليميراز)

عند توفر اللاكتوز يتم تشغيل عمل الأوبيرون، في حال غياب اللاكتوز يتم كبح عمل الأوبيرون من خلال ارتباط البروتين الكابح إلى المشغل، ويمنع عمل المحضض أي يتم إيقاف عملية النسخ

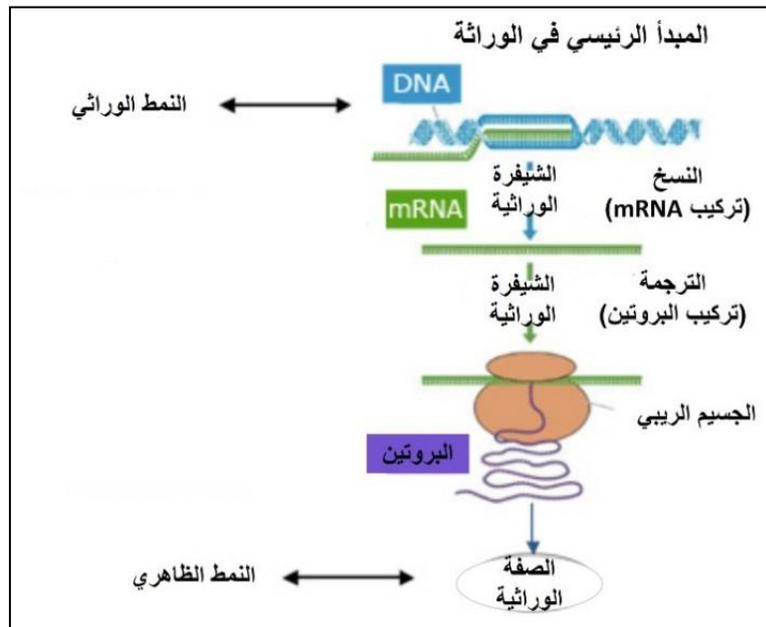
يعد أوبيرون اللاكتوز مثلاً عن مقدرة الجراثيم تنظيم عملية الاستقلاب حسب الظروف البيئية المحيطة

الرسالة من المورثة إلى البروتين (آلية تركيب البروتين)

يعدُّ جزيء الـ DNA المادة الوراثية في جميع الكائنات الحيّة (ما عدا بعض الكائنات كالفيروسات) و مخزناً للمعلومات الوراثية الضرورية لبناء عضوية من نوع أبويها وهو جوهر المبدأ الرئيسي (المُسلّمة المركزية) في الوراثة (central dogma) فوظيفته تخزين المعلومات الوراثية وتميرها من جيل لآخر ومن خلية لأخرى إذ يحوي المخطط (blueprint) لتركيب الببتيدات المتعددة من خلال ثلاث عمليات أساسية تتيح تدفق ونقل المعلومات الوراثية من الآباء إلى الأبناء، هذه العمليات الثلاث هي: التضاعف النسخ والترجمة

المعلومات والشفيرة الوراثية

تُعرف المعلومات الوراثية بأنها مجموع الرموز المختزنة في تسلسل الأسس داخل نواة البيضة الملقحة والتي تضم ملايين الرموز التي عندما تُقرأ خلال التنامي الجنيني تعطي فرداً كاملاً من نوع أبويه. هذا التسلسل أو ترتيب الأسس يرمز إلى تركيب أو اصطناع بروتين ما. تتوزع المعلومات الوراثية على المورثات بحيث تحمل كل مورثة رسالة وراثية معينة ضمن مفهوم الشفيرة الوراثية والتي هي: مجموع التعليمات التي تنقل المعلومة الوراثية المخزنة في جزيء الـ DNA إلى البروتين عن طريق آليتي النسخ والترجمة.



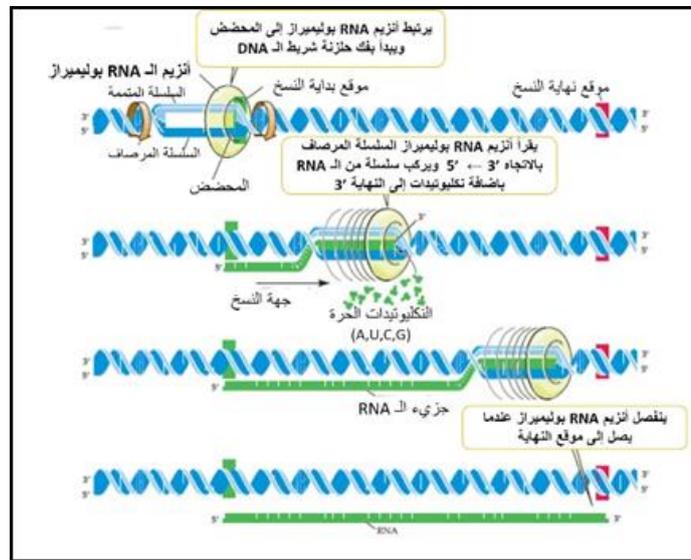
المبدأ الرئيسي في الوراثة central dogma ويوضح سيرورة العمليات الثلاث التي تؤمن نقل وتدقيق المعلومات الوراثية من جيل

لآخر.

يتضمن تركيب البروتينين مرحلتين رئيسيتين هما: **النسخ** وهي أولى مراحل التعبير الوراثي إذ يتم اصطناع تسلسلات معينة من الـ RNA الرسيل اعتباراً من جزيء الـ DNA الأصل وتلي عملية النسخ **الترجمة** إذ يتم تحويل المعلومات الوراثية المتضمنة ضمن تسلسلات أسس جزيء الـ RNA الرسيل إلى تسلسلات من الحموض الأمينية لتشكيل سلسلة عديد الببتيد.

مرحلة النسخ أو الاصطناع الحيوي للـ RNA

تبدأ عملية النسخ اعتباراً من المحضض حيث يوجه تسلسل المحضض أنزيم الـ RNA بوليميراز باتجاه نسخ أحد سلسلتي شريط الـ DNA التي تدعى بالمرصاف template . يرتبط أنزيم الـ RNA



بوليميراز إلى المحضض ويقوم بفتح شريطي الـ DNA عن بعضهما كاشفاً الأسس في مكان بداية استهلال النسخ، يبدأ الأنزيم عمله بقراءة تسلسل المرصاف وبناء سلسلة متممة لها من الـ RNA اعتباراً من النكليوتيدات الحرة الموجودة في الوسط، تبنى سلسلة الـ RNA بإضافة النكليوتيدات إلى النهاية 3' وتكون إضافة النكليوتيدات بالتتامية مع استبدال نكليوتيد اليوراسيل U بنكليوتيد الثايمين T. وفي أثناء سير الأنزيم تعاود شريطتي الـ DNA ارتباطهما معاً بفضل قوة الروابط الهيدروجينية بينها. وعندما يصل الأنزيم إلى نقطة النهاية ينفصل الأنزيم عن الـ DNA المرصاف و تتحرر سلسلة الـ RNA المرسل عنها.

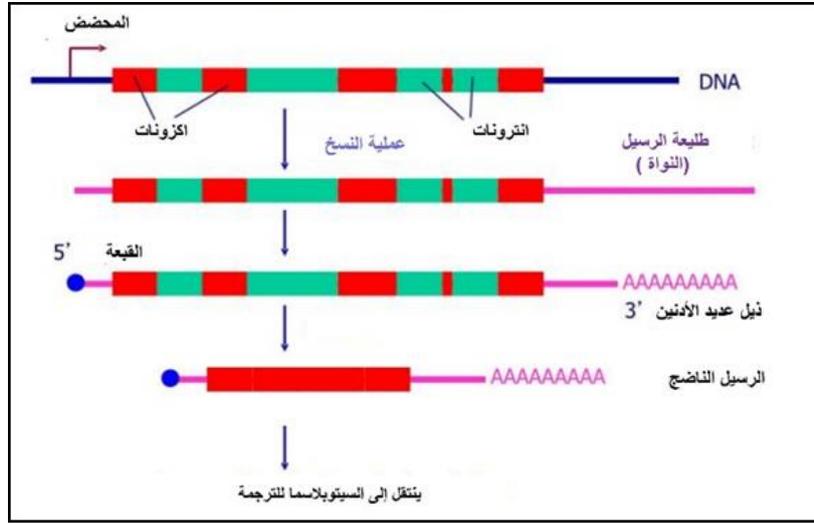
رسم تخطيطي لعملية نسخ جزيء الـ RNA المرسل لدى حقيقيات النوى

يتم نسخ المورثة كاملة لتعطي طليعة الـ mRNA الرسيل، ثم تخوض هذه الطليعة عملية نضج لتشكيل الرسيل الناضج و الجاهز للترجمة إلى عديد ببتيد. إذ يخضع جزيء الـ RNA المرسل (mRNA) لدى حقيقيات النوى إلى عمليات معالجة ضمن النواة وقبل مغادرته إلى السيتوبلازما تتضمن ما يلي:

1- إضافة نكليوتيد الغوانين G المعدل إلى النهاية 5' من جزيء الـ RNA المرسل والتي تعرف باسم القبة CAP تساعد هذه القبة في تثبيت الجزيء و تمنعه من الانحلال كما تساعد في تحديد مكان بداية الترجمة.

2- إضافة ذيل من متعدد نكليوتيدات الأدينين بطول 100-200 نكليوتيد إلى النهاية 3' من جزيء الـ RNA المرسل والذي يقوم بتثبيت الجزيء ويحول دون تفككه في أثناء عبوره الثقوب النووية إلى السيتوبلازما.

3- قطع واستبعاد الإنترونات (التسلسلات غير المرمزة) ومن ثم وصل الإكزونات (التسلسلات المرمزة) بعضها مع بعض.



رسم توضيحي يشير إلى عملية نسخ طليعة الـ mRNA الرسيل وعملية النضج التي تجري عليه في نواة الخلية و تحوله إلى جزيء مرسل ناضج جاهز لعملية الترجمة إلى بروتين

مرحلة الترجمة: 🧠

الترجمة هي المرحلة الثانية في التعبير المورثي تتم فيها قراءة جزيء الرسيل حسب الشيفرة الوراثية الحامل لها، وتتمثل أدواتها بما يلي :

- 1- جزيء الـ mRNA الذي يحمل الشيفرة الوراثية المرمزة للمعلومات الخاصة بسلسلة الحموض الأمينية من أجل تركيب بروتين معين.
- 2- الجسيمات الريبية والمكونة من تحت وحدتين منفصلتين هما: تحت الوحدة الكبيرة وتحت الوحدة الصغيرة، التي تشكل القالب الذي تتركب عليه الببتيدات ويمتلك الجسيم الريبى 3' مواقع مهمة هي: موقع ارتباط الـ mRNA وموقعين لارتباط جزيئات tRNA هما الموقع A (امينواسيتيل) والموقع P (ببتيديل).

3- ال RNA الناقل (tRNA) و يملك موقعين مهمين هما: ذراع الحمض الأميني الذي ينتهي بالنهاية '3 حيث يرتبط الحمض الأميني تحت تأثير الأنزيمات المناسبة. الموقع الثاني الأنتيكودون الذي يتعرف ويرتبط إلى الكودون الموجود على ال m-RNA ، إذ يتم الارتباط وفق مبدأ التتامية. يقوم ال RNA الناقل (tRNA) بقراءة الكود (الشفرة) ويحمل الحمض الأميني الموافق.

تمثل كل ثلاثة نكليوتيدات في جزيء ال mRNA كودون (شفرة) وكل كودون يحدد حمضاً أمينياً واحداً على الأقل. إن الشيفرة الوراثية واحدة لكل الكائنات الحية، وهي مؤلفة من 64 كودوناً أي: 4^3 (4) منها 61 كودوناً رمزاً. وباعتبار أنه يوجد 22 حمضاً أمينياً فقط يدخل في تركيب البروتينات المختلفة في الطبيعة بالتالي توجد بعض الكودونات التي ترمز لنفس الحمض الأميني.

يتم اصطناع سلسلة عديد الببتيد على الجسيمات الريبية الموجودة حرة في سيتوبلاسما الخلية أو المرتبطة إلى الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية الخشنة، وذلك بوصل الحموض الأمينية بعضها مع بعض ضمن تسلسل خطي معين تحدده الشيفرة الوراثية المحمولة على جزيء ال RNA الريبيل.

المراحل المختلفة لتركيب البروتين لدى الخلايا طلائعيات النوى

تقسم دورة الترجمة إلى ثلاث مراحل وهي:

1- مرحلة البدء أو استهلال الترجمة:

ترتبط بروتينات مساعدة تعرف بعوامل بدء التركيب وهي (IF_1 , IF_2 , IF_3) إلى تحت الوحدة الصغيرة من الجسيم الريبى (30s)، يلي ذلك ارتباط جزيء ال tRNA الحامل للحمض الأميني فورميل الميثيونين وجزيء ال mRNA إلى تحت الوحدة الصغيرة من الجسيم الريبى، ويؤدي ارتباط الريبيل مع موقع ارتباطه الخاص على تحت الوحدة الصغيرة إلى توضع كودون البداية AUG في الموقع P من الجسيم الريبى، و يمكن بالتالي الارتباط مع الأنتيكودون الموافق له لجزيء tRNA. يشكل المجموع معقد بداية الترجمة الذي يربط إليه تحت الوحدة الكبيرة من الجسيم الريبى (50s)، وتتحرر عوامل بدء التركيب الثلاثة، ويصبح الموقع A شاغراً لاستقبال أمينو أسيتل tRNA

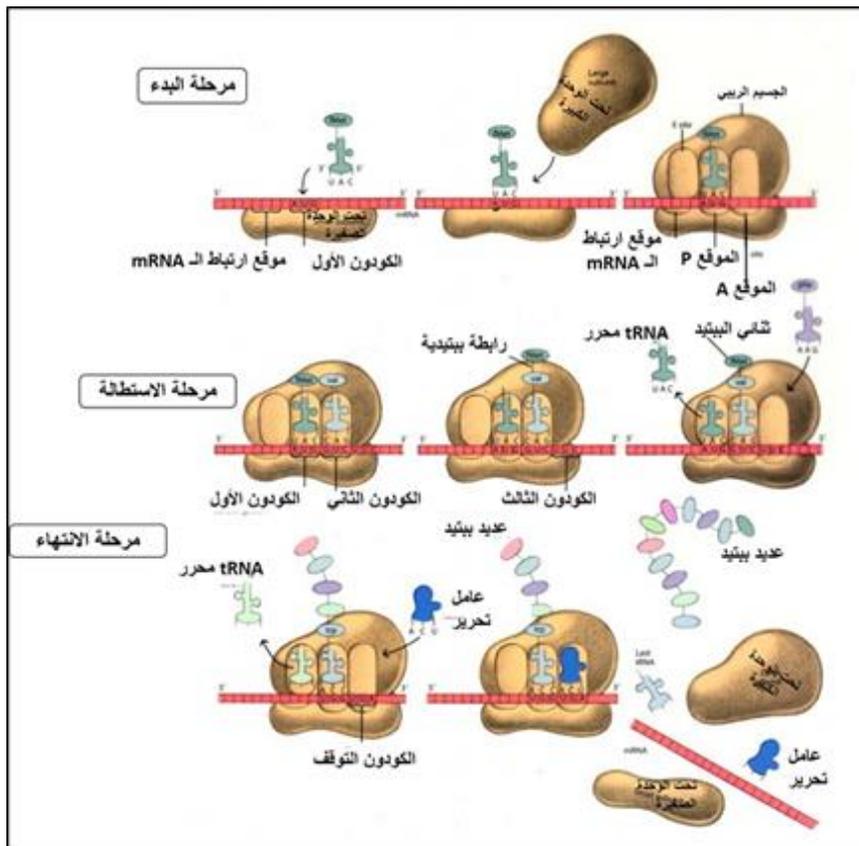
2- مرحلة الاستطالة:

تبدأ الاستطالة عندما يتوضع أمينو أسيتل tRNA (والذي يملك أنتيكودون متتام مع الكودون الثاني) في الموقع A ، ويتطلب ارتباطه وجود عوامل بروتينية مساعدة تدعى عوامل الاستطالة elongation factor ، تتشكل رابطة ببتيدية بين الزمرة الأمينية للحمض الأميني المرتبط في الموقع A والزمرة الكربوكسيلية التي يرتبط بواسطتها الحمض الأميني البدئي مع tRNA المتوضع في الموقع P ويسبب تشكل هذه الرابطة نقل سلسلة متعدد الببتيد الآخذة بالنمو من الموقع P إلى الموقع A

وعندها يصبح الموقع P فارغاً ويكون الموقع A حاوياً بببتيد الـ tRNA عندها يتقدم الـ mRNA ثلاث نكليوتيدات بحيث يجلب الكودون التالي إلى الموقع الموافق للترجمة وينتقل tRNA من الموقع A إلى الموقع P وهكذا يدخل كودون جديد إلى الجسم الريبي ويجذب tRNA حمضاً أمينياً جديداً. وهكذا تستطيل السلسلة الببتيدية وفقاً لتتابع تسلسل ترجمة الكودونات واحداً بعد الآخر.

3- مرحلة الانتهاء:

تستمر عملية الاستطالة بإضافة الحموض الأمينية الواحد تلو الآخر حتى تصل إلى إحدى كودونات التوقف (UAA, UGA, UAG) إلى الموقع A ، إذ لا يوجد لها جزيئات من الـ tRNA فتهاجم من قبل عوامل التحرير release factor منهيّة عملية الترجمة بتحرير سلسلة عديد الببتيد المتشكلة وانفصال وحيدات الجسم الريبي عن بعضها بعضاً



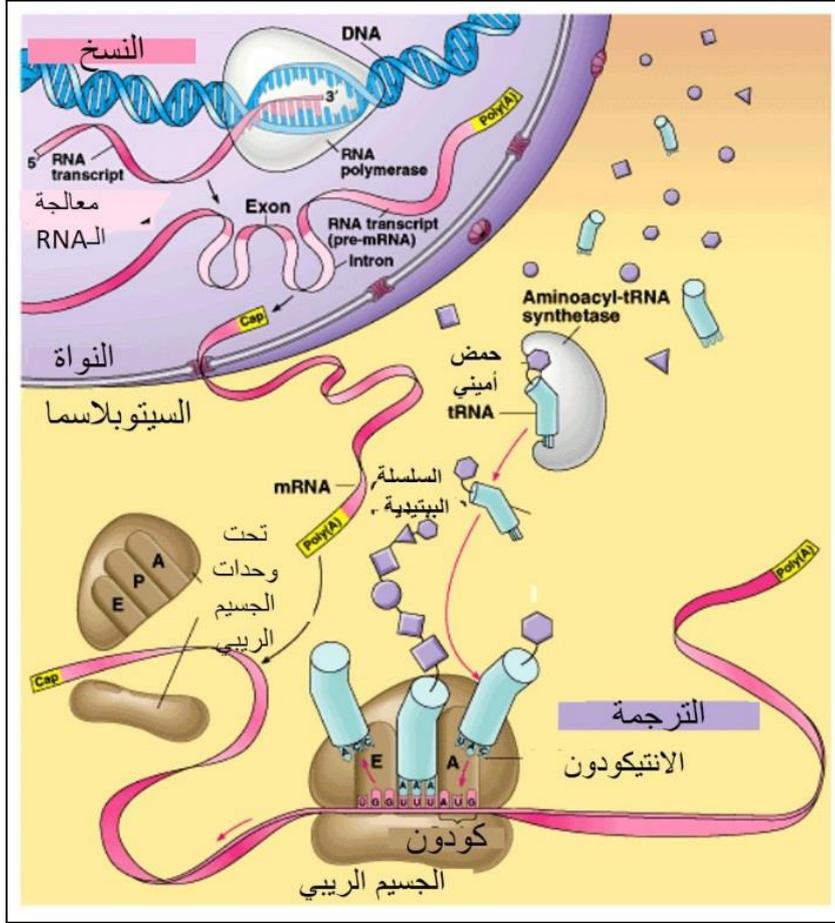
مقارنة عمليتي النسخ والترجمة بين الكائنات حقيقية وطلائعيات النوى

لدى **حقيقيات النوى** يتم انتساخ نسخة طليعة من الـ mRNA تعالج هذه النسخة في النواة حيث يضاف إليها ذيل عديد الأدينين وقبعة من الغوانين وكذلك يتم قطع الإنترونات وإزالتها ووصل الإكزونات، هذه العمليات تساهم في تنظيم مستويات إنتاج البروتين وبالتالي تساهم في تعديل التعبير الوراثي. تعبر بعدها نسخة الرسيل الناضجة عبر الثقوب النووية إلى السيتوبلاسما حيث يتم ترجمتها إلى بروتين.

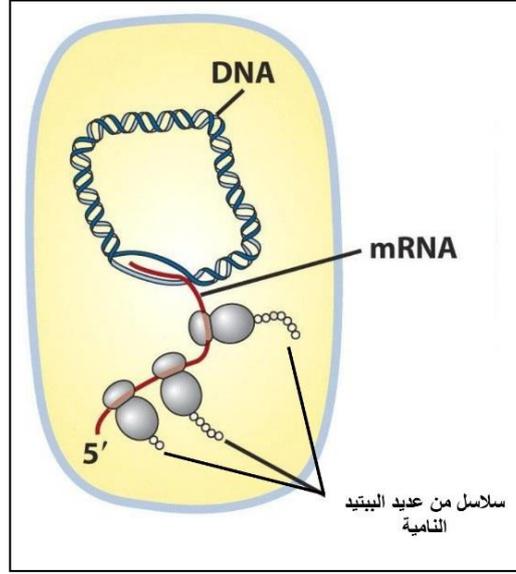
أما لدى **طلائعيات النوى** فالأمر أقل تعقيداً إذ يُنسخ الرسيل ويترجم في آن معاً وفي مكان واحد (تحدث عمليتي النسخ والترجمة بآن معاً) لعدم وجود الإنترونات، وتبدأ الترجمة في النهاية 5' من الـ mRNA بينما ماتزال النهاية 3' مرتبطة بجزء الـ DNA

تكون عملية الترجمة تقريباً متشابهة إلا أنّ الاختلاف يكون في العوامل البروتينية المساعدة المستخدمة في كل من مراحل الترجمة الثلاث. وكذلك فإنّ الـ RNA الناقل الأول أو البدئي يكون حاملاً للحمض الأميني الميثيونين عند حقيقيات النوى وبالتالي فإن بداية السلسلة الببتيدية عند حقيقيات النوى تكون بالحمض الأميني الميثيونين، بينما يكون الـ RNA الناقل البدئي في طلائعيات النوى حامل للحمض الأميني فورميل الميثيونين. وتختلف حجوم الجسيمات الريبية والتي تشكل القالب الذي تبني عليه سلسلة متعدد الببتيد بين الكائنات حقيقية النوى وطلائعيات النوى، إذ تكون 70S في طلائعيات النوى و 80S عند الكائنات حقيقية النوى.

يمكن أن تنتج عدة سلاسل ببتيدية عند طلائعيات النوى اعتباراً من جزيء رسيل واحد (أي يمكن أن يحمل الرسيل رسالة للترميز لأكثر من بروتين في آن معاً)، إذ يمكن أن يحوي جزيء الـ mRNA على عدة مواقع بدء وانتهاء. أما في حقيقيات النوى فجزيء الرسيل يملك موقع بدء واحد وبالتالي يوجه لتشكيل سلسلة ببتيدية واحدة فقط

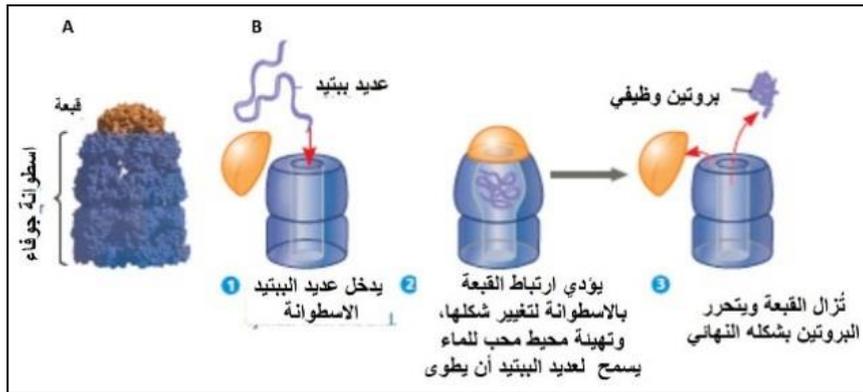


رسم تخطيطي يُلخص عمليتي النسخ والترجمة لدى حقيقيات النوى. يوضح الشكل الرسالة من المورثة حتى سلسلة عديد ببتيد.



رسم تخطيطي يوضح عمليتي النسخ والترجمة لدى طلائعيات النوى.

تحدد الشيفرة الوراثية البنية الخطية الأولية للسلسلة الببتيدية ولكن هذه السيورة لا تعتبر كافية لتركيب البروتين الوظيفي الذي يتطلب بنية فراغية ثلاثية الأبعاد بمراكز فعالة وظيفياً تعرف باسم البنى الثنائية والثلاثية، إذ تلتف السلسلة الخطية وتتطوي لتشكل الجزيء الوظيفي ثلاثي الأبعاد وقد تتضمن سلسلتان أو أكثر لتشكل البنية الرباعية الوظيفية. وتساهم بعض البروتينات المتخصصة والتي يطلق عليها اسم البروتينات المساعدة أو الوصيفات (**chaperons**) في إعطاء البروتين شكله النهائي



آلية عمل البروتينات المساعدة؛ الوصيفات A: رسم حاسوبي لأحد البروتينات الوصيفة يظهر البنى الرئيسية المكون منها. B: رسم تخطيطي لآلية عمل البروتين المساعد

وبعد أن درسنا تركيب البروتين والمراحل التي يمر بها حتى نصل إلى البروتين الوظيفي يبرز السؤال الآتي: من الذي يحدد أي بروتين يجب تركيبه في الخلية وبأي كمية و متى و أين؟

يؤدي التعبير التفاضلي للمورثات المختلفة إلى أداء الخلايا المختلفة لوظائف محددة خاصة بها، وإنّ تنظيم التعبير التفاضلي للمورثات يسمح لبعض المورثات بالتعبير عن نفسها في الزمان والمكان المحدد ويمنع غيرها. فمثلاً، وعلى الرغم من أنّ جميع الخلايا تحوي نفس المورثات لكنها تعطي أو تنتج بروتينات مختلفة والتي تحدد وظيفتها فخلايا β في البنكرياس تفرز الأنسولين ، بينما الخلايا خارجية الإفراز في البنكرياس نفسه تفرز العصارات المعثلية الهاضمة.