الدكتور بوحوحو مولود

المدرسة العليا للأساتذة آسيا جبار قسنطينة
قسم العلوم الطبيعية

فصل 7:
الشفرة الوراثية وتخليق البروتين

مقدمة

I- الشفرة الوراثية (المعجم الوراثي) (Genetic code)

- خصائص المعجم الوراثي (Genetic code properties)

II- تصنيع البروتين (Protein synthesis)

1- عملية النسخ (Transcription)

أ- الانطلاق (البداية) (Initiation)

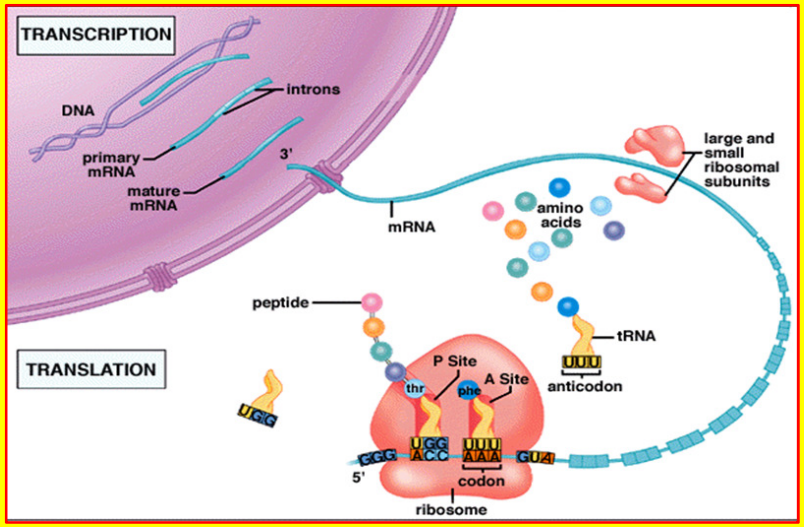
ب- الامتداد (الإطالة) (Elongation)

جـ - الانتهاء (Termination)

2- نقل وتعديل جزيئة الـ m-RNA

3- الترجمة (Translation)

***أنواع الحمض الريبي النووي (RNA)**



 bouhouhoumouloud@gmail.com

I- الشفرة الوراثية (المعجم الوراثي) (Genetic code):

تقوم الخلية بتخليق **أنواع مختلفة من البروتينات** ابتداءً من تسلسل معين و**عدد محدد من الأحماض الأمينية**.

وباعتبار أن الـDNA يتكون من **أربعة** أنواع من القواعد فقط تشفر **لعشرين حمضا أمينيا شائعا**، فإن :

- **العبارة (Codon) الأحادية** (المكونة من قاعدة واحدة) لا يمكنها أن تشفر لأكثر من أربعة أحماض أمينية،

- **والعبارة الثنائية** تشفر لـ16 أي (4^2) حمضا أمينيا.

- وعلى ذلك تكون **العبارة الثلاثية** (4^3) هي أصغر عبارة يمكنها أن تستوعب جميع الأحماض الأمينية.

- الإثبات التجريبي للعبارة الثلاثية في المعجم الوراثي كان عام 1961 من طرف كل من: Crick، Barnett، Brenner و Watts-Tobin.

حيث قاموا بإضافة **زوج واحد** من القواعد إلى الخيط الوراثي المزدوج للفيروس **T4**.

فإذا كانت **العبارات الستة الأولى** من سلسلة واحدة من الـ***DNA*** هي:

1	2	3	4	5	6
TCA	GGC	**TAA**	**AGT**	**CGG**	**TCG**

وبالاستمرار في إضافة القواعد في نفس المكان، فإن العبارات لا يمكن أن تعود إلى ترتيبها الأصلي إلا بعد إضافة ثلاث قواعد (أي عبارة كاملة):

1	2	3	4	5	6	7
TCA	GG***G***	***GG***C	**TAA**	**AGT**	**CGG**	**TCG**

ونفس الشيء يحدث عند إنقاص قاعدة ثم اثنتين ثم ثلاثة قواعد

كللت جهود العلماء بتشكل الصورة النهائية للمعجم الوراثي :

Le code génétique

Deuxième nucléotide

Premier nucléotide	U		C		A		G		Troisième nucléotide
U	UUU	phényl-alanine	UCU	sérine	UAU	tyrosine	UGU	cystéine	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	leucine	UCA		UAA	STOP	UGA	STOP	A
	UUG		UCG		UAG		UGG	tryptophane	G
C	CUU	leucine	CCU	proline	CAU	histidine	CGU	arginine	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	glutamine	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	isoleucine	ACU	thréonine	AAU	asparagine	AGU	sérine	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	lysine	AGA	arginine	A
	AUG	méthionine	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	valine	GCU	alanine	GAU	acide aspartique	GGU	glycine	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	acide glutamique	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

خصائص المعجم الوراثي *(Genetic code properties)*:

لخص **Crick** عام 1967 خصائص ومصطلحات المعجم الوراثي كالتالي:

1- تسمى **مجموعة القواعد** التي ترمز إلى **حمض أميني** معين بالعبارة (***Codon***).

2- تقسّم مجموع العبارات في المعجم الوراثي وعددها **64 عبارة** إلى:

أ- عبارات معنى (***Sens codons***): وهي التي تشفر لأحد الأحماض الأمينية العشرون.

ب- عبارات لا معنى (***Non sens codons***): وهي التي لا تشفر لأي حمض أميني، وهي في نفس الوقت العبارات التي توقف (***Stop***) عملية الترجمة.

3- إذا كانت أكثر من عبارة تشفر إلى حمض أميني واحد، فهذا يسمى **بمرونة** (***Degeneracy***) المعجم الوراثي، والعبارات في هذه الحالة تسمى عبارات متطابقة المعنى ***Synonymous***.

وبغض النظر عن **بعض الاستثناءات البسيطة** يعتبر المعجم الوراثي واحدا في جميع الكائنات الحية، وهذا ما يطلق عليه بعالمية (***Universal***) المعجم الوراثي.

II- تصنيع البروتين (*Protein synthesis*):

تمر العملية في الخلايا حقيقية النواة بـ **3** مراحل أساسية:

1- نسخ خيوط الـ ***DNA*** إلى ***mRNA***.

2- تعديل ونقل جزئية الـ ***mRNA*** من داخل **النواة** إلى **السيتوبلازم**.

3- ترجمة الشفرة الوراثية وتكوين السلسلة **متعددة الببتيد**.

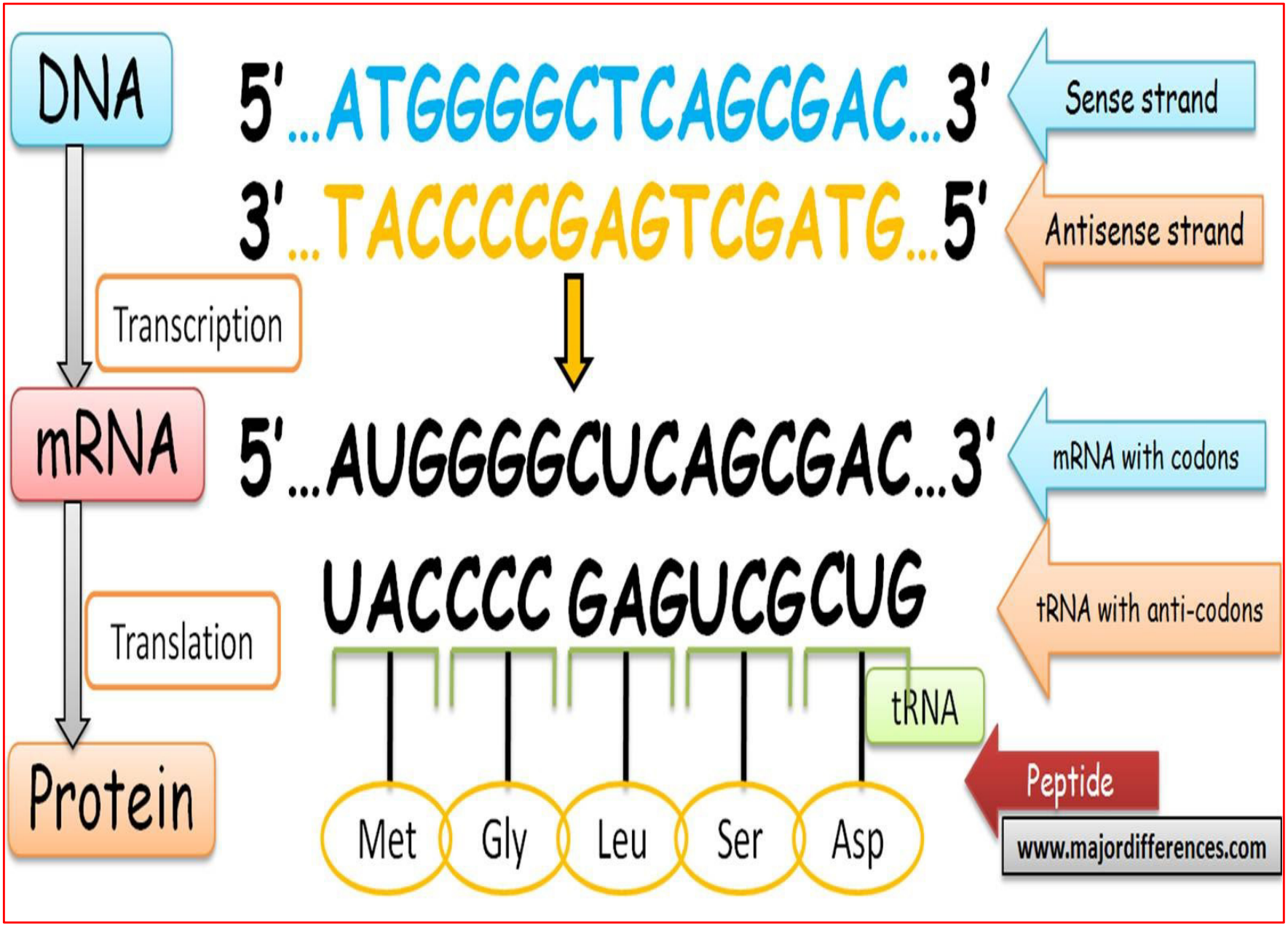
تفتقر الكائنات بدائية النواة إلى المرحلة الثانية لعدم وجود الغشاء النووي الذي يفصل محتويات النواة عن السيتوبلازم.

1- عملية النسخ (*Transcription*):

في سنة 1960 تمكن مجموعة من الباحثين **(مثل Weiss وStevens)** من عزل وتنقية الإنزيم المسؤول على عملية النسخ، ويسمى بالإنزيم المكثف للحمض الريبي النووي ***RNA- polymerase***.

ومن أهم وظائف هذا الإنزيم هي:

- **التعرف على منطقة المورثة المقصودة** على طول خيط الـ***DNA***،
- كما أنه يستطيع **التعرف على المناطق الفاصلة بين المورثات** والتي من خلالها يُنهي أو يبدأ عملية النسخ.
- وقد أمكن التعرف على 3 أنواع من الإنزيمات المكثفة للـ***RNA*** لدى **حقيقيات النواة** وتم الاصطلاح عليها بـ ***RNA - polymerase I, II, III***.
- أما الإنزيم المكثف للـ***RNA*** في بكتريا ***E. coli*** فيتكون من **خمسة وحدات بروتينية** مختلفة هي: **وحدتين α، β، β' و σ**. وعند ارتباط جميع هذه الوحدات يتكون الإنزيم الفعال المسمى الإنزيم الكامل (*Holoenzyme*) والذي يبلغ وزنه الجزيئي **495×10^3**.


DNA
5'...ATGGGGCTCAGCGAC...3'
Sense strand
3'...TACCCCGAGTCGATG...5'
Antisense strand
Transcription
mRNA
5'...AUGGGGCUCAGCGAC...3'
mRNA with codons
UACCCC GAGUCGCUG
tRNA with anti-codons
Translation
tRNA
Protein
Peptide
Met
Gly
Leu
Ser
Asp
www.majordifferences.com

تمر عملية النسخ بثلاثة مراحل:

أ- الانطلاق (البداية) (*Initiation*):

- في هذه المرحلة يتم التعرف على بداية المورثة المراد نسخها.
- في ***E.coli*** فإن الوحدة **σ** من الإنزيم المكثف والتي تكون مفصولة عن باقي الوحدات الأخرى هي التي تقوم بعملية التعرف، لترتبط بعد ذلك بالوحدات الأربعة الأخرى.

ومن المعروف أن الـ *DNA* مُكون من سلسلتين متكاملتين، غير أن سلسلة واحدة فقط هي التي تنسخ، وتسمى **السلسلة الدالة (Brin codant).**

- وفي الفيروسات مثل تلك التي تصيب بكتيريا *Bacillus subtillus* (مثل SP8) تنسخ جميع المورثات من سلسلة واحدة من الـ DNA المزدوج.
- أما في حالات أخرى مثل الفيروس T_4 تكون إحدى السلسلتين دالة بالنسبة لبعض المورثات والسلسلة الأخرى للمورثات الباقية.

ب- الامتداد (الإطالة) (*Elongation*):

- بمجرد أن تبدأ عملية النسخ فإنها تستمر بصورة منتظمة وبسرعة 40-50 نوكليوتيدة في الثانية (لدى بكتيريا ***E.coli*** عند درجة 37°م)،
- ويكون نمو سلسلة الـ***m-RNA*** دائما في الاتجاه **3'** → **5'**.

جـ - الانتهاء (*Termination*):

إن العلامة التي تمنع الإنزيم المكثف للـRNA من الاستمرار في عملية النسخ هو تتابع ذو ترتيب معين من القواعد على **السلسلة الدالة**.

- فقد وجد أن **منطقة الانتهاء** هذه مكونة من تتابعين متتاليين:

الأول غني بالتزاوج **C-G** و**الثاني** عني بالتزاوج **A-T**.

- **عندها ينفصل** الإنزيم المكثف عن خيط الـDNA، و**يتحرر** بذلك خيط الـ***m-RNA***، وتعود سلسلتا الـ***DNA*** **للالتفاف** حول بعضهما.

2- تعديل و نقل جزيئة الـm-RNA:

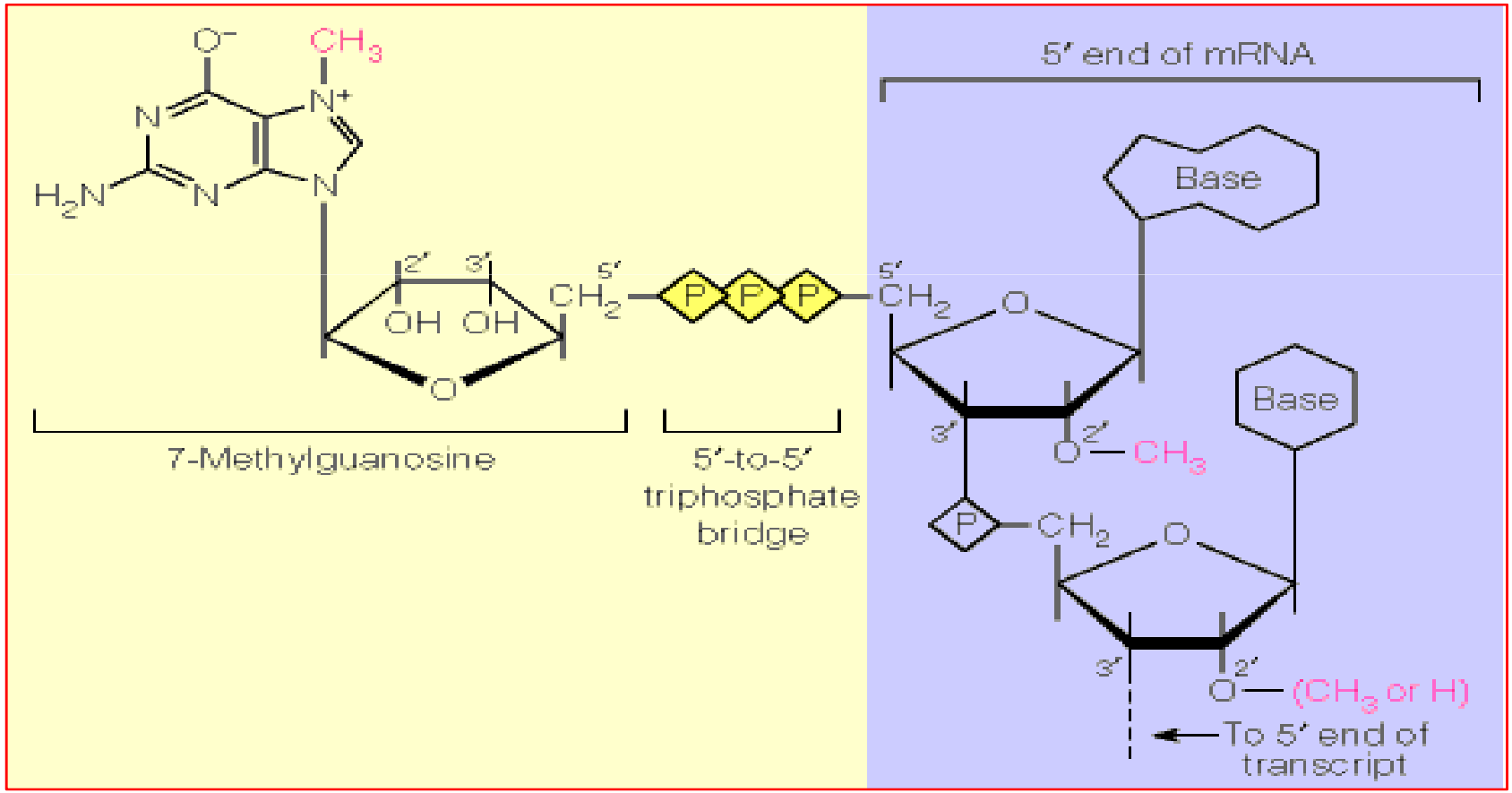
- لا يطرأ أي تعديل على m-RNA المنسوخ في البكتيريا، حيث أن جميع القواعد التي تنسخ تترجم على مستوى الريبوسوم.
- أما في حقيقيات النوى فإن m-RNA يعاني بعض التعديلات قبل مغادرته النواة.
- يختلف الـ m-RNA الموجود داخل النواة عن مثيله في السيتوبلازم، حيث أن حجم هذا الأخير أصغر بكثير من سابقه.

وفعلا تمّ الاستدلال على أن الـ m-RNA داخل النواة يحمل بالإضافة إلى تتابعات القواعد اللازمة لعملية الترجمة وتكوين السلسلة متعددة البيبتيد، عددا كبيرا من القواعد التي تنسخ لكنها لا تترجم.

- القواعد التي تنسخ وتبقى بعد عملية التعديل لتترجم تسمى مناطق Exons.
- أما القواعد التي تنسخ إلا أنها تنزع في النواة ولا تترجم تسمى مناطق (Introns) من كلمة (Intervening أي البينية).
- فمثلا تحتوي مورثة السلسة β (1660 زوج من القواعد) من بروتين الهيموغلوبين على منطقتين من نوع Intron
  - الأولى بطول 120 قاعدة والثانية بـ 550 قاعدة

ب- يضاف إلى النهاية 5' لسلسة الـ m-RNA نوكليوتيدة واحدة معدلة وهي 7-ميثيل جوانوزين : 7MG)،

ـ يتوسط ثلاثي الفوسفات (P-P-P-) بين 7MG وبين (العبارة) AUG (عبارة البداية).



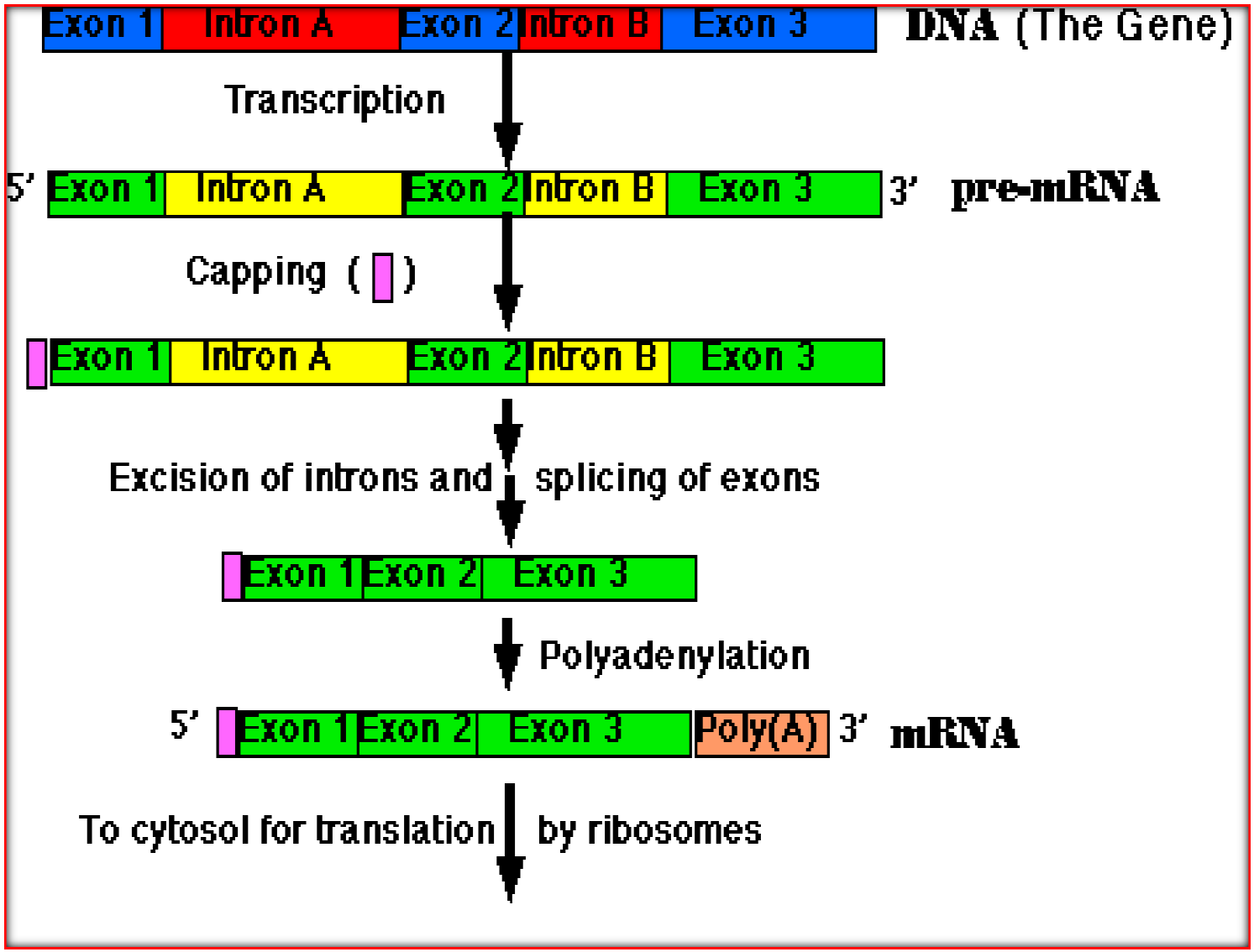
جـ - يحمل جزئي الـ ***m-RNA*** في حقيقيات النواة على النهاية **'3** تتابعا مكررا من **الأدينوزين** (يتراوح عددها بين **50 وإلى 200 قاعدة**)، وتسمى هذه السلسلة بمتعدد (عديد) الأدنين (***Polyadenine***).

- ويعتقد أن إضافة عديد الأدنين إلى جزيئة الـ***m-RNA*** تتم بعد عملية النسخ مباشرة بواسطة إنزيم خاص يدعى ***Polyadenine polymerase***، ويبدو أن هذه القواعد **لا تترجم** و أن لها دور في عملية **عبور الـ *m-RNA*** من النواة إلى السيتوبلازم.

- و قد تكون عامل **لتمييز جزيئات الـ*m-RNA*** عن الـ***t-RNA*** و ***r-RNA***.

5' **7MG-PPP-AUG**- - - - - - - - - - - - - - - -UAG-**AAAAAAAAAA----AAA** 3'

و الشكل التالي يبين عملية نسخ مورثة ما و تعديل الـ m-RNA الناتج.



3- الترجمة (*Translation*):

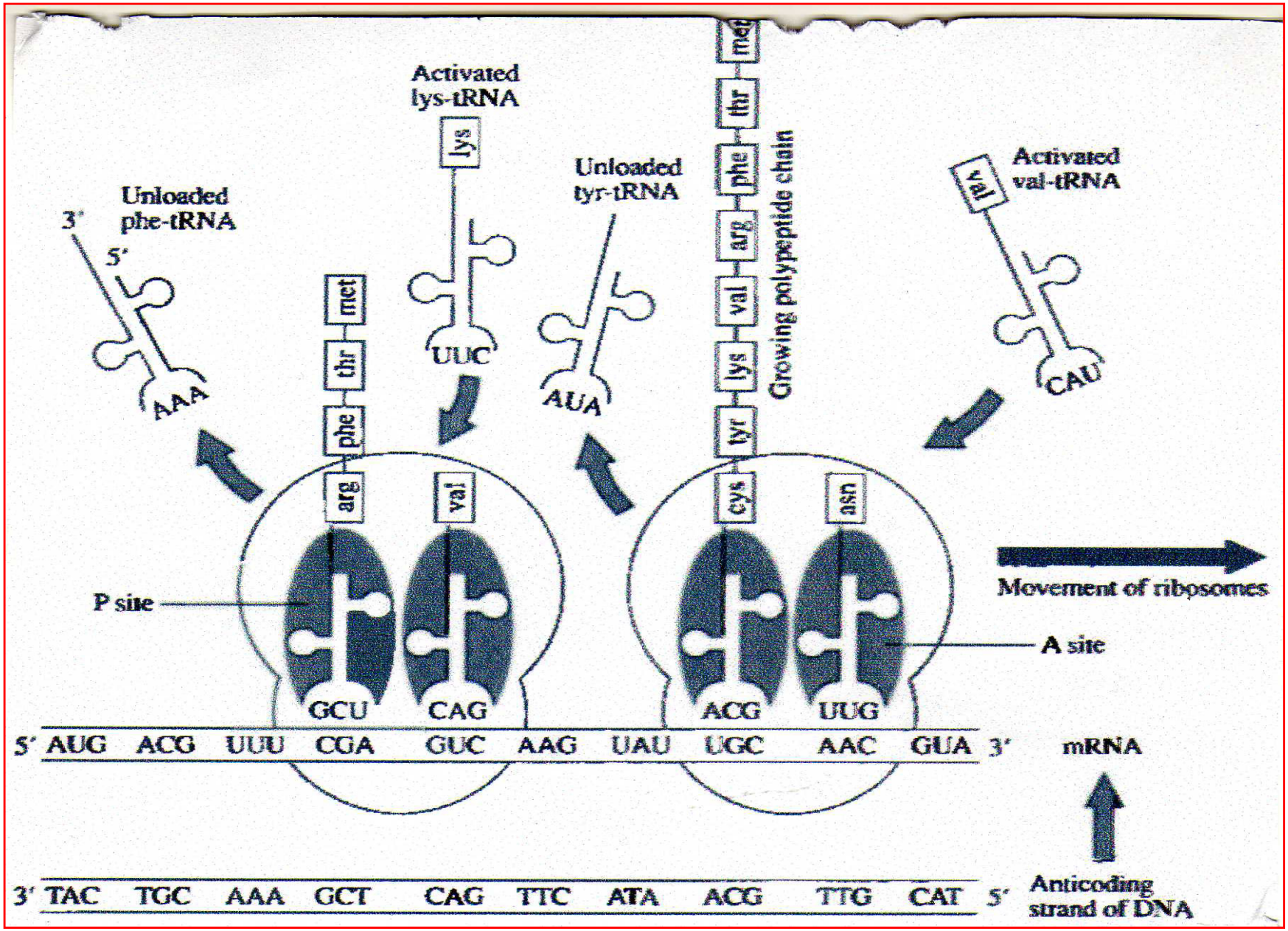
- تحتوي الخلية على **عدد كبير من الـ*t-RNA* في حالة نشطة**، وكل مجموعة منها مختصة في حمل ونقل حمض أميني معين يتناسب مع عكس العبارة الموجودة على ***t-RNA*** .
- حيث يتواجد **من 1 إلى 4 أنواع من *t-RNA* لكل حمض أميني.**

- أثناء عملية الترجمة ترتبط (***m-RNA*** + ***t-RNA*** + ***r-RNA***)

- يتكون الريبوسوم من وحدتين : (**30S** و **50S** في ***E.coli***).

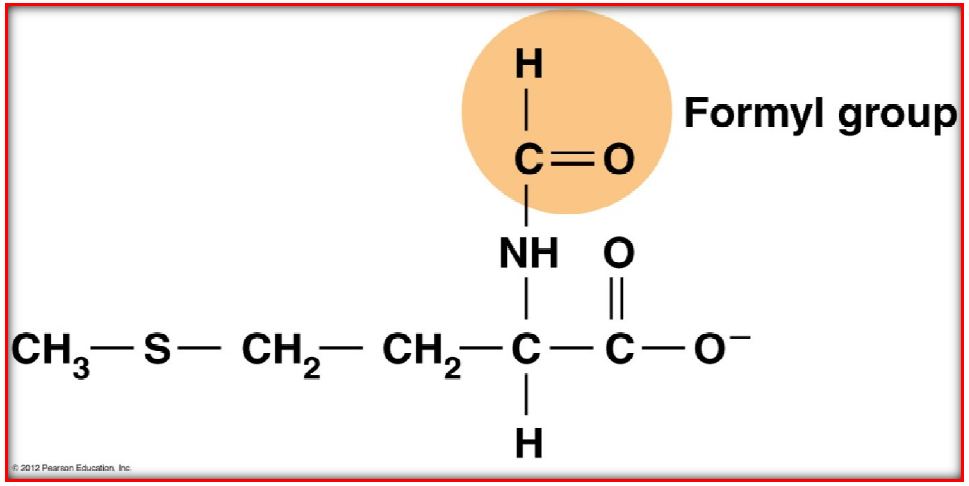
- ترتبط **الوحدة الصغيرة بالطرف 5' لسلسلة *m-RNA*** ، ثم ترتبط بعد ذلك الوحدة الكبيرة بالصغيرة لإعطاء الريبوسوم الكامل **(70S).**

- يحتوي الريبوسوم الكامل على **موضعين** : **الموضع P**، و**الموضع A**

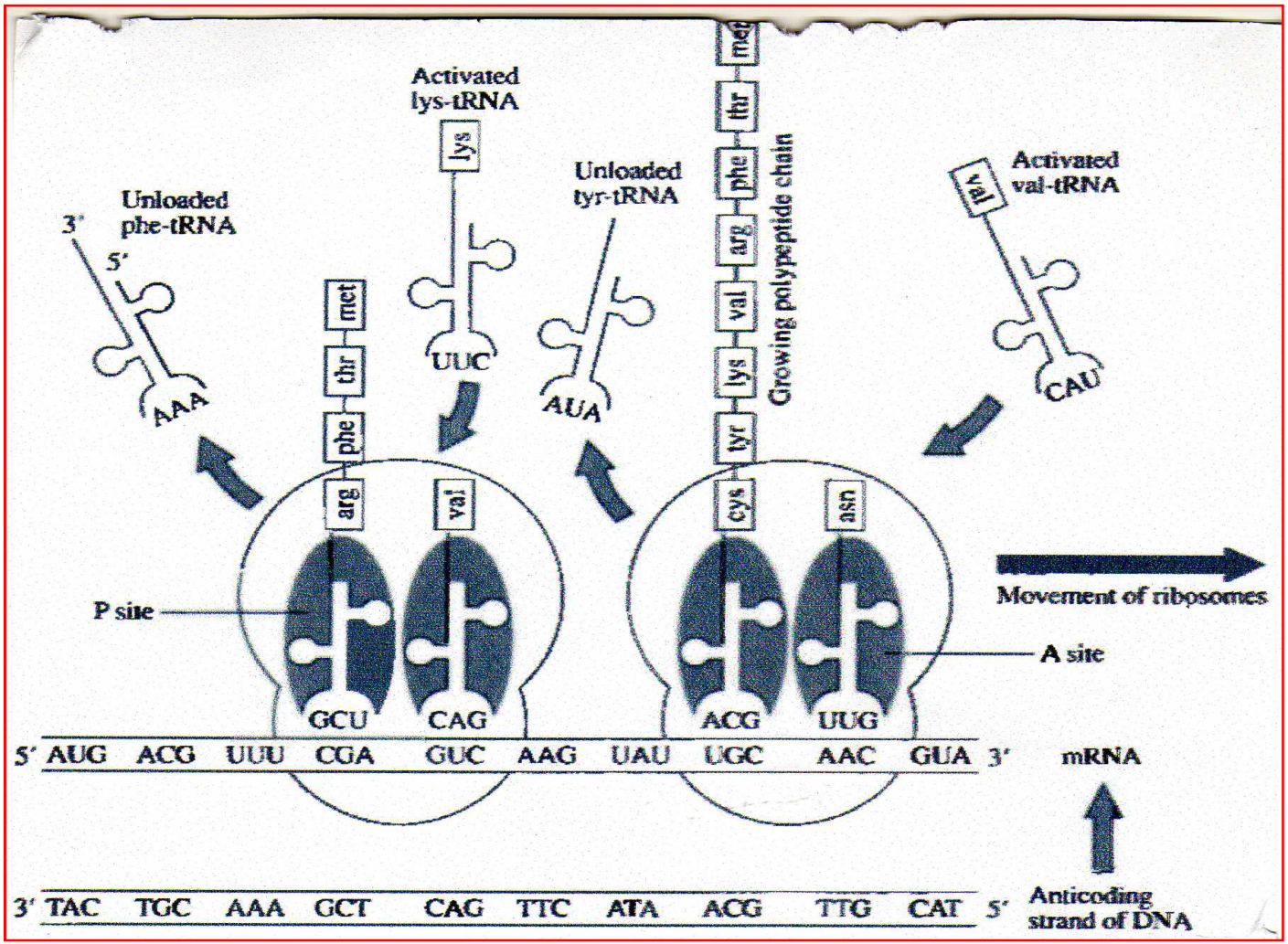

Unloaded
phe-tRNA
3'
5'
AAA
Activated
lys-tRNA
lys
UUC
Unloaded
tyr-tRNA
AUA
met
thr
phe
arg
val
lys
tyr
Growing polypeptide chain
Activated
val-tRNA
val
CAU
cys
asn
P site
A site
Movement of ribosomes
GCU
CAG
ACG
UUG
5' AUG ACG UUU CGA GUC AAG UAU UGC AAC GUA 3'
mRNA
3' TAC TGC AAA GCT CAG TTC ATA ACG TTG CAT 5'
Anticoding
strand of DNA

- المثيونين يكون دائما أول حمض أميني تبدأ به السلاسل متعددة الببيتيد، وذلك لأن أول عبارة في جميع أنواع m-RNA هي AUG.

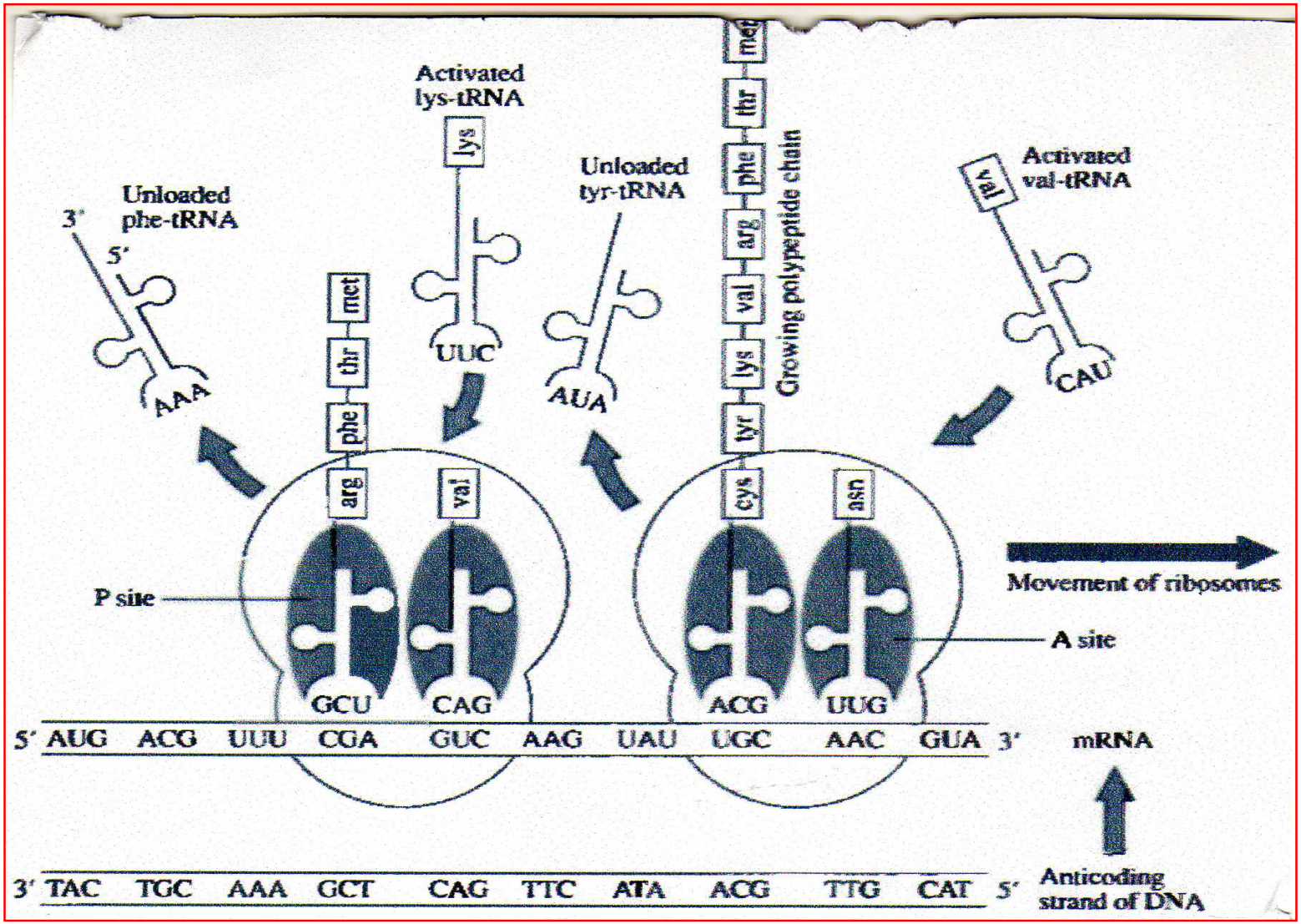
- يحمل المثيونين مجموعة فورمايل (Formyl) مرتبطة بمجموعة الأمين α ويرمز له بالرمز F-met.



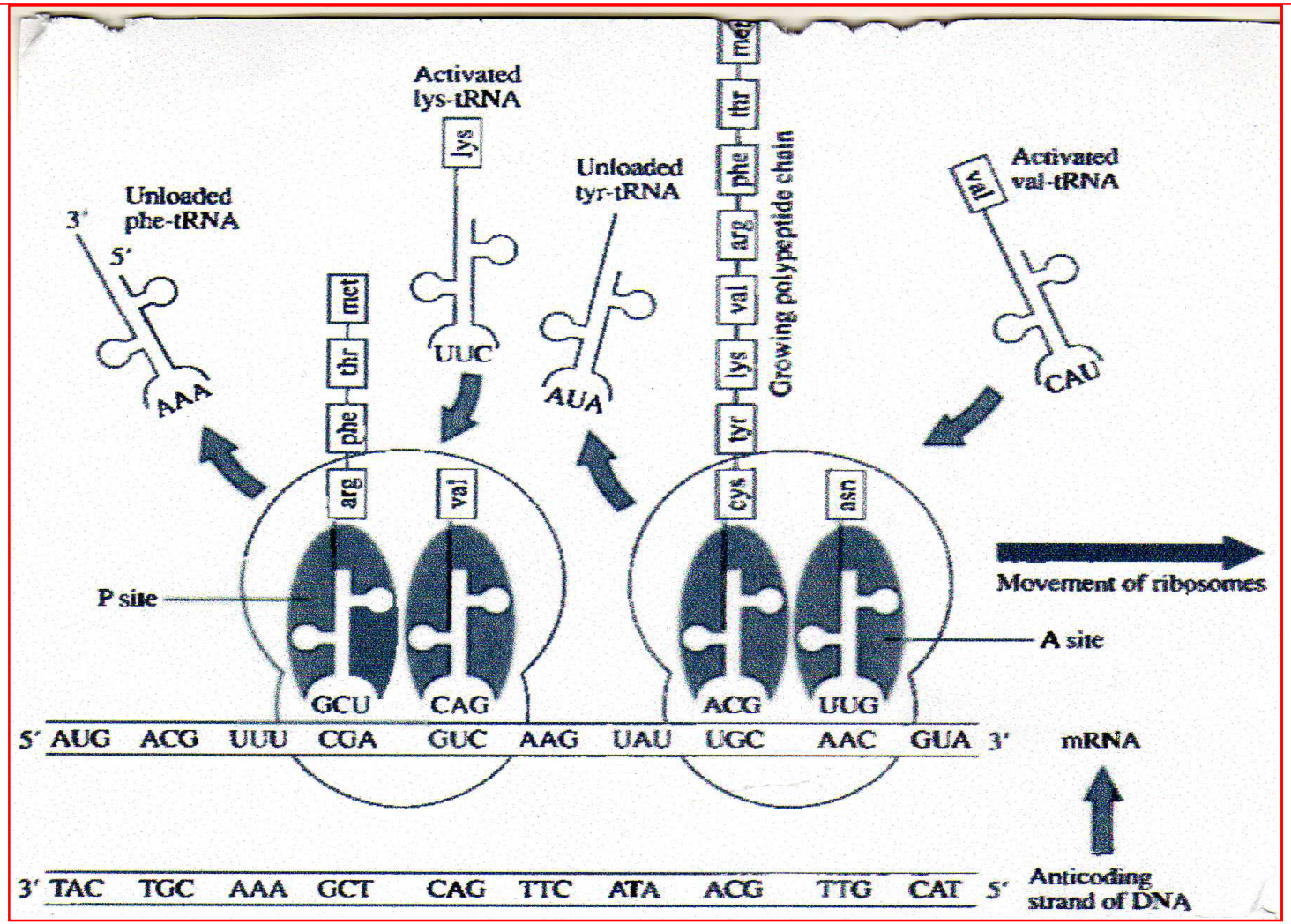
- وبعد ارتباط الـ t-RNA الحامل لـ F-met في الموضع P يكون الموضع A شاغرا.
- بما أن العبارة الثانية هي ACG ترمز للحمض الأميني thr، فإن الـt-RNA المحمّل بهذا الحمض سيرتبط بالموضع A.



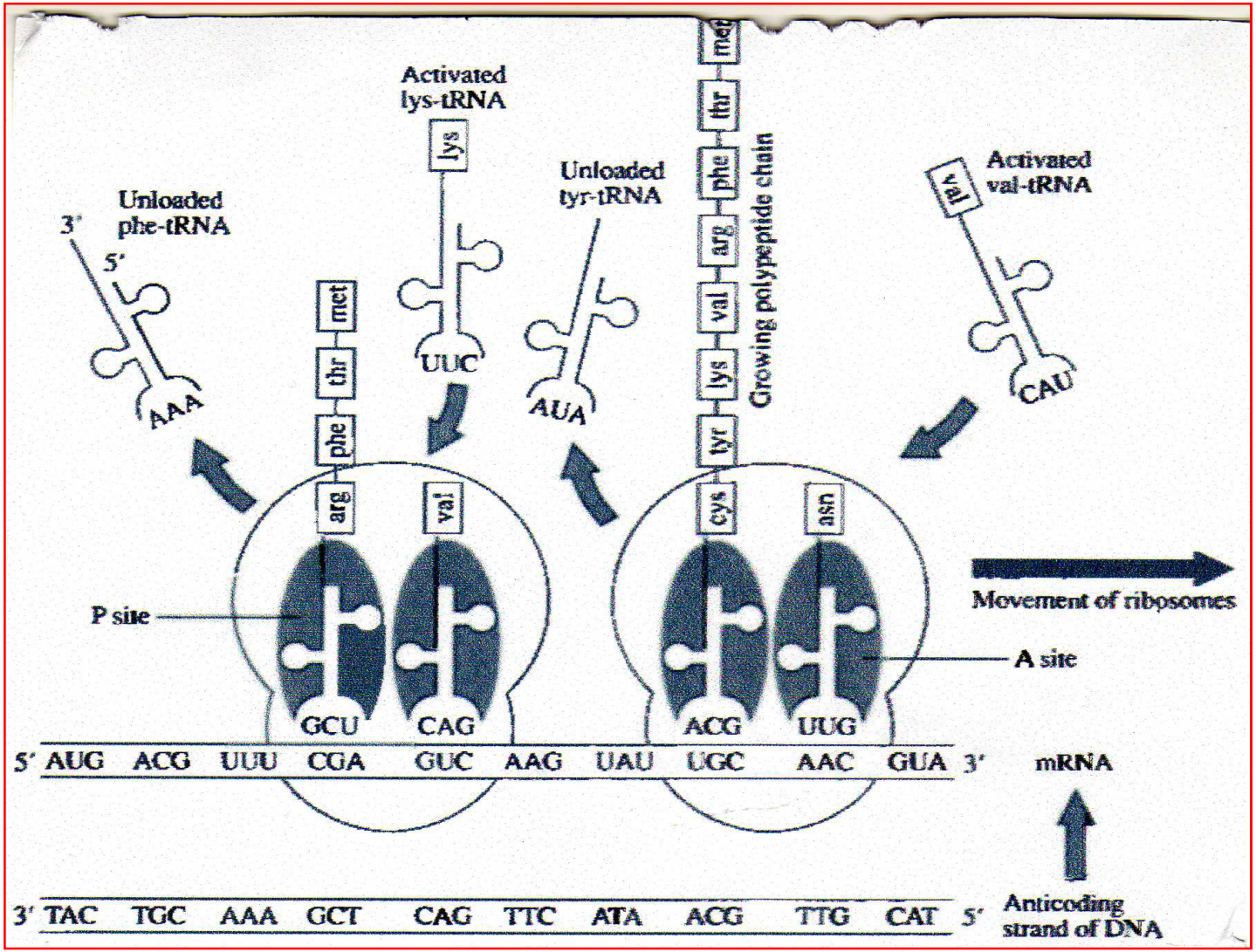
ـ تتكون أول رابطة ببيتيدية بين F-meth وthr وذلك بانتقال F-met من الموضع P إلى الموضع A لترتبط بـthr بمساعدة إنزيم (Peptidyl transferase).



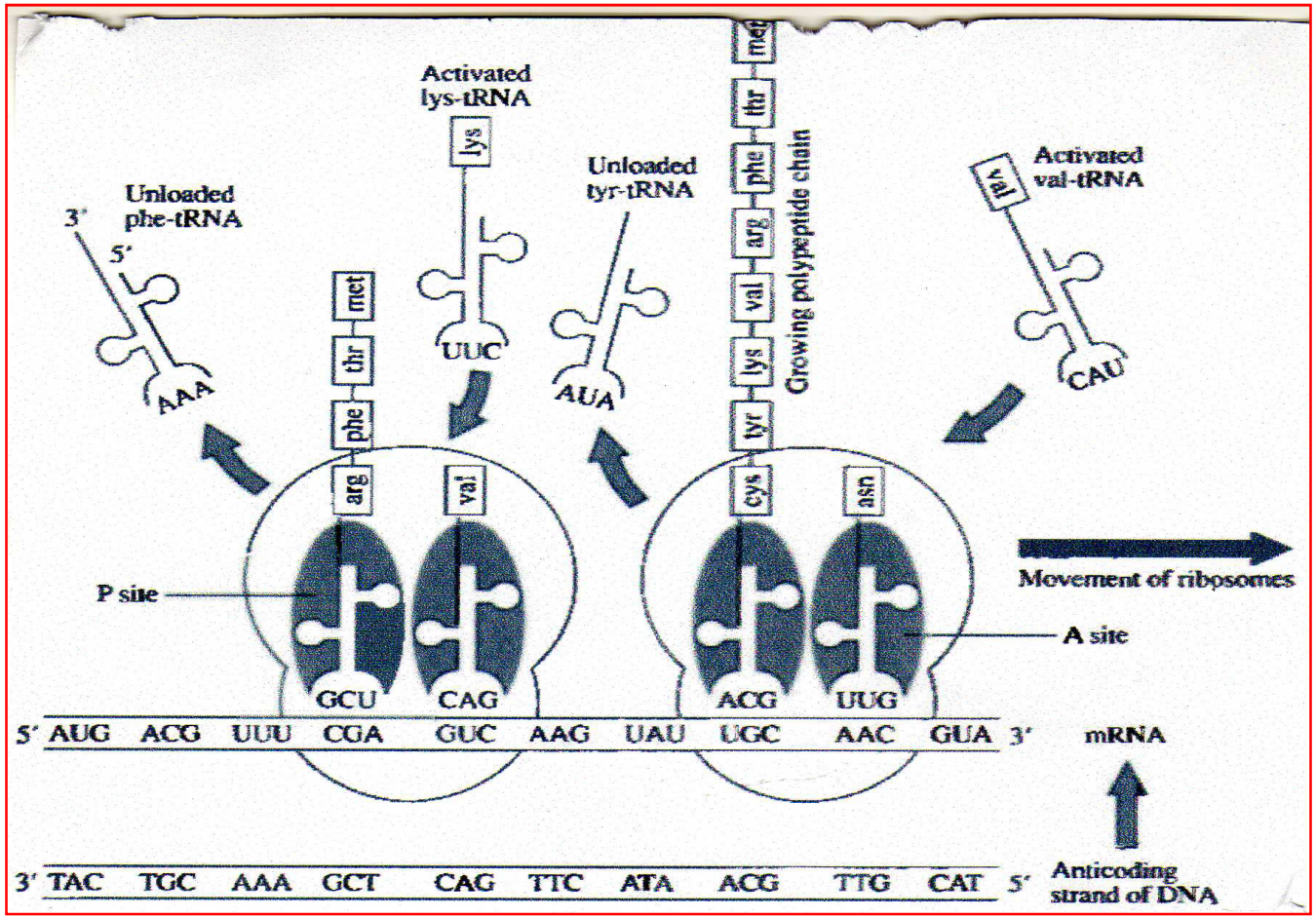
- يغادر (يتحرر) الـ t-RNA الخاص بالـF-met الموضع P، ويتحرك الريبوسوم بأكمله إلى العبارة الموالية (UUU) التي تصبح في الموضع A، ويكون الموضع P مشغولا بالـ t-RNA الحامل لكل من F-met وthr.



- يأتي الـt-RNA الحامل للحمض الأميني phe ليرتبط بالموضع A لأن العبارة هي (UUU) .



- ثم تنتقل السلسلة ثنائية الببتيد من الموضع P لترتبط بالـ Phe وتصبح بذلك ثلاثية الببتيد ليغادر (يتحرر) الـ ***t-RNA*** الخاص بـ thr الموضع P ويتحرك الريبوسوم بأكمله إلى العبارة الموالية (CGA) التي تصبح في الموضع A، ويكون الموضع P مشغولا عندها بالـ ***t-RNA*** الحامل لكل من F-meth، Thr وPhe.



- ويستمر الريبوسوم في هذه العملية على طول سلسلة الـm-RNA حتى يصل إلى عبارة ليس لها ما يقابلها من الأحماض الأمينية (عبارة لا معنى) وهي إحدى عبارات التوقف التالية:

UAA، UGA، UAG،

- عند ذلك يرتبط بروتين التوقف (الانتهاء) (Release factor) بالموضع A مسببا انفصال وحدتي الريبوسوم عن بعضهما وتتحرر السلسلة متعددة الببتيد، وتنتهي عملية الترجمة.

- جزيئة الـm-RNA يمكن أن تترجم عدة مرات قبل أن تتحلل،

- كما أنها يمكن أن تبقى في صورة فعالة (قابلة للترجمة) داخل الخلية لعدة ساعات أو حتى عدة أيام.

أنواع الحمض الريبي النووي (RNA)

1- الحمض الريبي النووي الريبوسومي (Ribosomal-RNA):

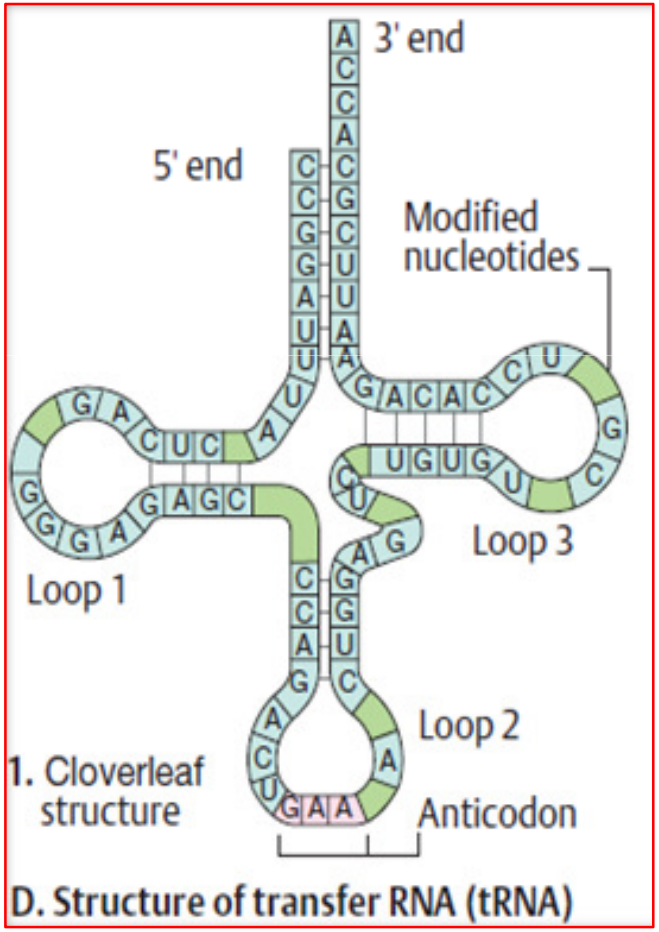
- عرفت الريبوسومات كحبيبات صغيرة ملتصقة بالشبكة البلازمية الداخلية للخلية.
- في E. coli يتكون الريبوسوم من وحدتين؛ الأولى صغيرة 30 S والثانية كبيرة 50 S.
- عند ارتباط الوحدتين مع بعضهما، ويعتمد ذلك على تركيز أيونات المغنسيوم وعوامل أخرى، فإن ثابت ترسب الريبوسوم الكامل يساوي 70 S.
- في حقيقيات النواة يكون الريبوسوم أكبر حجما (40 S للوحدة الصغيرة و 60 S للكبرى، أما الريبوسوم الكامل فيكون 80 S).
- أما نسبة مكوناتها فهي 60% RNA و40% بروتين.

2- الحمض الريبي النووي الرسول (Messenger-RNA):

- يمثل 1-2% من مجموع الـRNA الخلوي،
- يصل طول جزيئته إلى أكثر من 2000 قاعدة.
- وظيفته تتمثل في نقل المعلومات الوراثية من الـDNA داخل النواة إلى مكان تصنيع البروتين في السيتوبلازم حيث يترجم إلى سلاسل متعددة الببتيد.

3- الحمض الريبي النووي الناقل (Transfer-RNA):

- يوجد على الأقل 40 نوعا من الـRNA الناقل في بكتيريا *E. coli*.
- أما في حقيقيات النواة فقد تم التعرف على حوالي 64 نوعا .
- يتكون من سلسلة نوكليوتيدية بطول 75-85 قاعدة،
- بفضل وجود مناطق متكاملة يأخذ الحمض شكل ثلاثي الحلقات في صورته النهائية (شكل ورقة البرسيم Trèfle).



- تحمل الحلقة الوسطى تتابعا من 3 قواعد تسمى عكس العبارة (Anticodon)، وهذا التسلسل الثلاثي هو الذي يقابل العبارة (Codon) على الـ m-RNA أثناء عملية الترجمة.

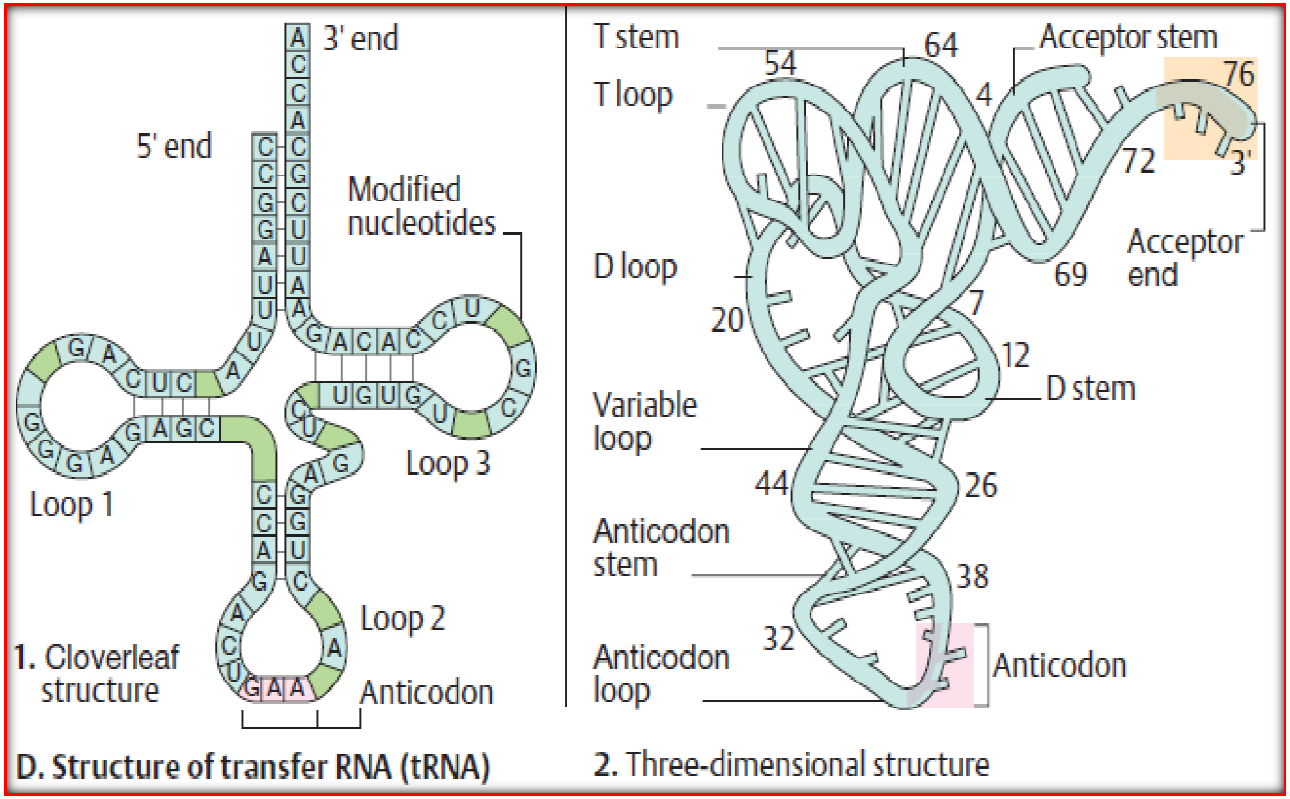
- ينتهي الطرف (القطب) 3' في كل أنواع الـ RNA الناقل بالتسلسل ACC، وهو المكان الذي يرتبط به الحمض الأميني الذي يناسب عكس العبارة لجزئية الـt-RNA.

Robert William Holley

(American biochemist)

(1922 –1993)

- وقد كان R.W. Holley أول من أثبت شكل ورقة البرسيم (Clover leaf) سنة 1965 لجزيء t-RNA الخاص بالـ Alanine والمأخوذ من خلايا الخميرة.
- وحاز جراء اكتشافه جائزة نوبل في الفسيولوجيا والطب سنة 1968.



فصل 7: الشفرة الوراثية وتخليق البروتين

من الامتحانات السابقة ...

تمرين 3:

أكتب كل جزيئات الـ *RNAm* (مع تحديد النهايتين 3' و 5') التي يمكن أن تنتج لنا عديد الببتيد الموالي (مع تحديد نهايتيه الأمينية والكربوكسيلية) :

…..Tyr-Trp-Met-His-Trp-Met…..

UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys
UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	term	UGA	term
UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	term	UGG	Trp
CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg
CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg
CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gin	CGA	Arg
CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gin	CGG	Arg
AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser
AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser
AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg
AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg
GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly
GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly
GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly
GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....