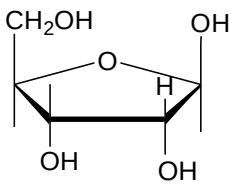
الفصل الســـادس

النيوكلوتيدات والأحماض النووية Nucleotides and Nucleic acid

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

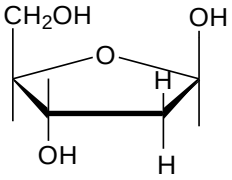
التركيب الكيميائي للنيوكلوتيدات:

1. حامض الفوسفوريك.
2. السكر (سكر الرايبوز أو سكر ديوكسي رايبوز (منقوص ذرة أوكسجين).



β-D- Ribose

β-D- Ribofuranose



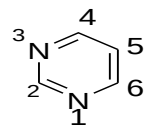
β-D-2-deoxyribose (2'-deoxyribose)

β-D-2-deoxyrifuranose

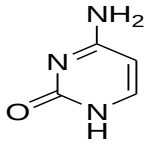
3. **القواعد النايتروجينية** : تشمل مجموعتين:-

المجموعة الأولى: القواعد النتروجينية البريمدنية Pyrimidine nitrogen bases

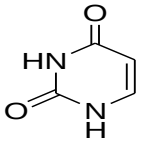
وتشمل السايتوسين Cytosine واليوراسيل Uracil والثايمين Thymine.



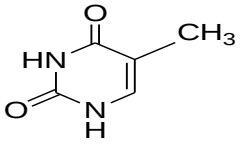
Pyrimidine base



Cytosine (C)



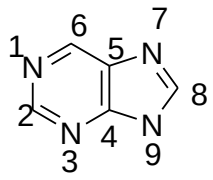
Uracil (U)



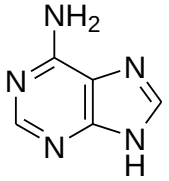
Thymine (T)

المجموعة الثانية: القواعد النايتروجينية البيورينية Purine nitrogen bases

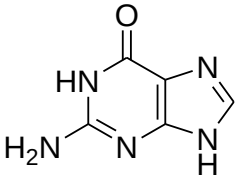
هي عبارة عن بريميدين مدمج مع حلقة ايميدازول وتشمل قواعد الأدنين Adnine والكوانين Guanine.



Purine base

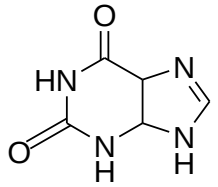


Adenine (A)

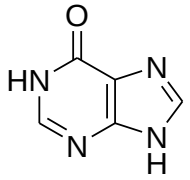


Guanine (G)

قواعد البيورين الأخرى هما الزانثين والهايبوزانثين وهي مركبات وسطية ناتجة من العمليات الأيضية للأدنين والكوانين.

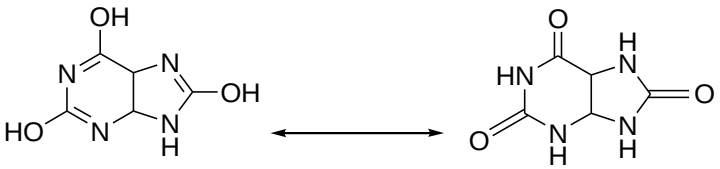


Xanthine

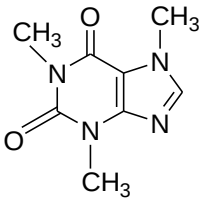


Hypoxanthine

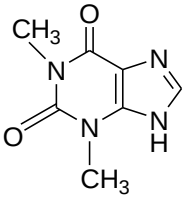
أما حامض اليوريك Uric acid فهو من البيورينات المهمة (غير موجود في الأحماض النووية) يمثل الناتج النهائي للعمليات الأيضية للبيورينات في الجسم ويطرح عادة مع الأدرار ونسبته في الدم (3-9 ملغم/100 مل) بالذكور و(2-7,5 ملغم/100 مل) بالأناث زيادته تسبب الأصابة بداء النقرس ، إذ إن حامض اليوريك و أملاحه مع الصوديوم أو البوتاسيوم قليلة الذوبان في الماء لذا يترسب على شكل أملاح الصوديوم أو البوتاسيوم في المفاصل مسبباً داء النقرس.



كذلك توجد مجموعة من القواعد البيورنية التي تحتوي على معوضات مثيل methyl والعديد من هذه القواعد تمتلك خصائص عقاقيرية، مثلاً القهوة تمتلك القاعدة البيورينية الكافيين Caffeine وفي الشاي يوجد ثيوفلاين Theophylline .



Caffeine
(1,3,7-Trimethyl-xanthine)



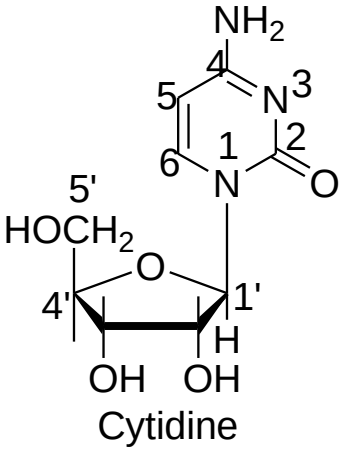
Theophylline
(1,3-Drimethyl-xanthine)

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

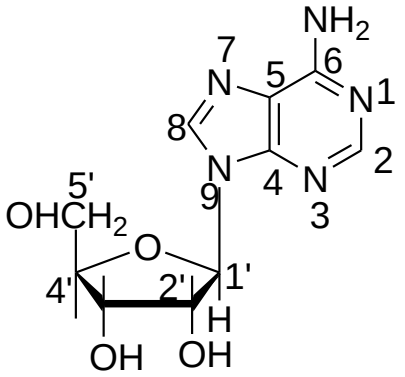
كما يحتوي الحامض النووي RNA القواعد النايتروجينية: أدنين، كوانين، سايتوسين، يوراسيل(U,C, G, A) وسكر الرايبوز.

النيوكليوسيدات Nucleosides

هي المركبات الناتجة من إرتباط القواعد النايتروجينية (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 مباشرة بوساطة الأصرة β-N- glycosideic bond .



Cytidine



Adenosine

يشتق أسم النيوكلوسيد من القاعدة النايتروجينية إذ ينتهي بالمقطع (-idine) في حالة القواعد البريميدينية والمقطع (-osine) في حالة البيورينات وعليه تصبح أسماء النيوكلوسيدات كمايلي:

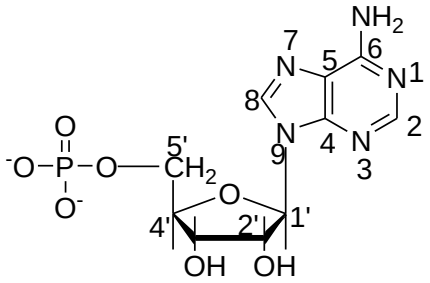
Base	(RNA)	(DNA)
Adenine (A)	Adenosine	Deoxyadenosine
Guanine (G)	Guanosine	Deoxyguanosine
Cytosine (C)	Cytidine	Deoxycytidine
Uracil (U)	Uridine	_____
Thymine (T)	_____	Deoxythymidine

النيوكلوتيدات Nucleotides

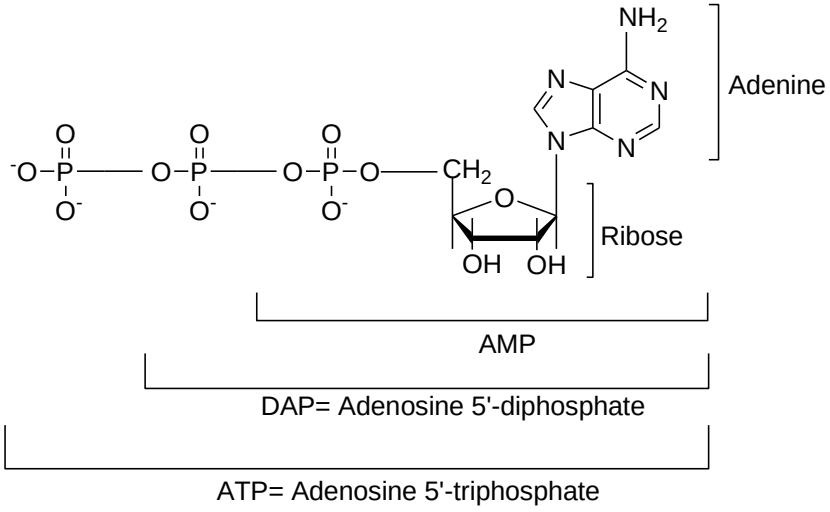
النيوكلوتيد Nucleotide

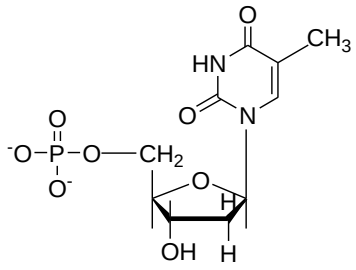
هو نيوكلوسيد مفسفر أي أن النيوكلوتيد يتألف من نيوكلوسيد + حامض الفوسفوريك أي أن النيوكلوسيد يرتبط مع حامض الفوسفوريك عند ذرة C5`. في جزئية السكر بكلا نوعيه، يسمى الأرتباط بالأصرة الفوسفوأسترية وقد ترتبط مجاميع الفسفور مع C3` أو C2` من السكر.

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

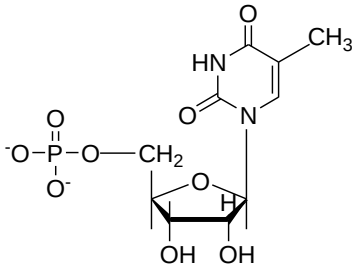


Adenosine-5'-monophosphate
(AMP)





deoxythymidine-5'-monophosphate
dTMP



Thymidine-5'-monophosphate
TMP

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

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

كما يوجد العديد من النيوكلوتيدات ومشتقاتها بصورة حرة في الأنسجة وهي تشارك في العمليات الأيضية المختلفة. وأن ATP وADP تدخل في مختلف العمليات الأيضية إذ يشارك في عمليات الفسفرة التأكسدية ويعد ATP مصدراً للطاقة فعند تحلل الأصرة الفوسفاتية الثالثة في جزيئة ATP ويتحول الى ADP تتحرر طاقة مقدارها 7000 سعرة. من مشتقات النيوكلوتيدات المهمة هو المركب Cyclic 5`,3`-adenosine monophosphate (cAMP) ويتكون من جزيئة ATP بوجود أنزيم adenylate cyclase و Mg^{+2}:

$$ATP \xrightarrow{\text{Adenylate cyclase/}Mg^{+2}} cAMP$$

يقوم cAMP كمرسل أو كمخبر كيمياوي يتحكم بسرعة التفاعلات الأنزيمية داخال الخلايا لعدد كبير من الأنسجة . وأن عدداً كبيراً من الهورمونات تتحرر وتتكون كنتيجة لتحفيز تخليق هذا المركب الحيوي ويتحطم cAMP في الأنسجة بوساطة تحوله الى AMP وذلك بوجود أنزيم cAMP فوسفو داي إستريز cAMP Phosphodiestrase ويبلغ 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:

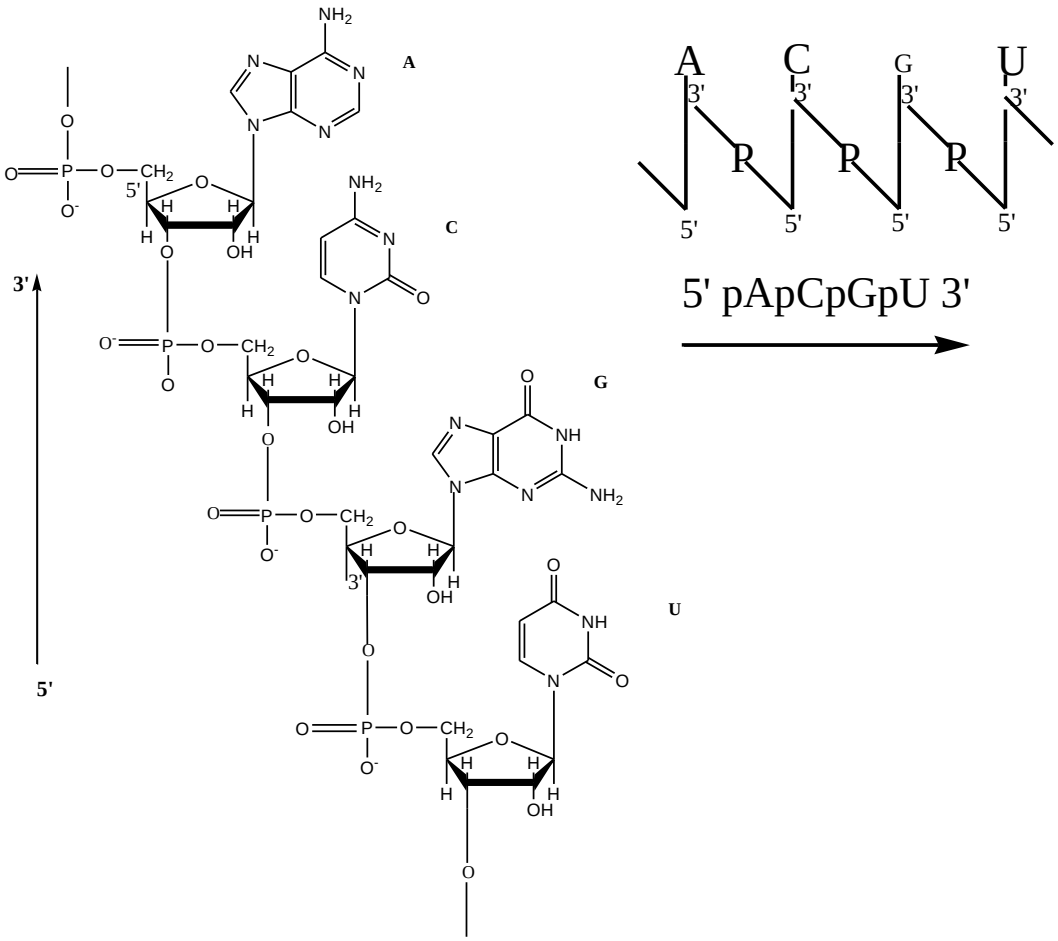
Flavin mononucleotide (FMN), Flavin adenine dinucleotide(FAD), Nicotinamide adinne dinucleotide(NAD).

الأحماض النووية Nucleic acid

النوع الرابع للجزئيات الحياتية الكبيرة الموجودة في الخلية. هي مركبات عضوية ذات أوزن جزيئية كبيرة تتكون من وحدات متكررة من النيوكلوتيدات المرتبطة مع بعضها بوساطة الأواصر 3`-5`- فوسفات ثنائية الأستر (phosphodiester linkage-5`-3`)بين جزئيات السكر المتسلسلة. تمتد الأصرة الفوسفاتية ثنائية الأستر (أي الأصرة 3`-5`-الفوسفاتية ثنائية الأستر بين 3`-OH في جزئ النيوكلوتيد الواحد وبين مجموعة الفوسفات في 5`-OH للسكر في جزئ النيوكلوتيد الذي يليه. وهكذا 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 الأربعة (A, C, G, T) مع إزالة ذرة الأوكسجين من مجموعة (OH-) عند ذرة الكاربون الثانية من جزئيات سكر الرايبوز ليصبح Deoxyribose ويكتب إختصاراً بالشكل الأتي:

5` pd A pd C pd G pd T 3`

Pd= polydinucleotide

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

الحامض النووي Deoxy Ribonuclic Acid- DNA

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

تختلف الأحماض النووية منقوصة الأوكسجين (DNA) المعزولة من أنواع مختلفة من الكائنات في نسبة وتسلسل الوحدات الأربعة من النيوكلوتيدات الأحادية. كذلك تختلف في أوزانها الجزئية فمثلاً بكتريا E.coli تحتوي على $4x10^6$ زوج من القواعد النايتروجينية ومحملة على

كروموسوم واحد دائري مغلق. في حين الخلايا البشرية (الجسمية) تحتوي $6x10^6$ 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 جاركاف Chargaff والعاملون معه عام 1950 :

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

$$T+C = A+G$$

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

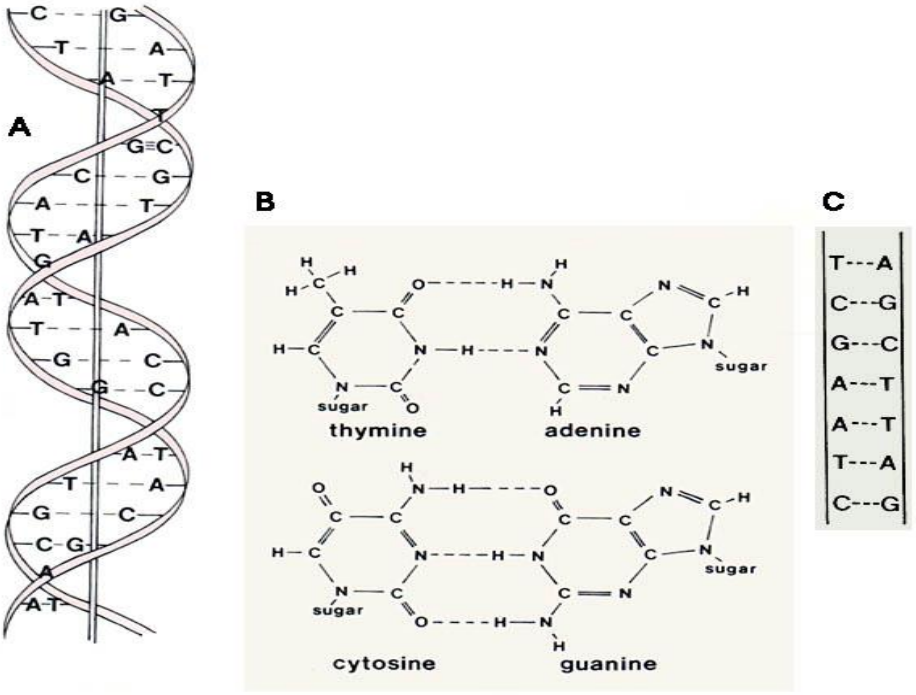
$$A= T \ , \quad G=C$$

هذا التكافؤ في القواعد النايتروجينية أدى الى الأقتراح بأن في جزئ DNA يقترن الأدنين مع الثايمين بوساطة أثنين من الأواصر الهيدروجينية ، في حين يقترن السايتوسين والكوانين مع بعض بوساطة ثلاث أواصر هايدروجينية.

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

3. أن نسبة A/T وG/C تساوي واحد.

لقد أشارت نتائج التحليل لجزئ DNA بأستخدام تقنية الحيود لأشعة X إن طول النيوكلوتيد الواحد (أو زوج القواعد النايتروجينية المتقابلة) يساوي 3.4 A°.



التآصر الهيدروجيني بين السلسلتين المتقابلتين لجزئ حامض DNA

نموذج واتسون – كريك لتركيب DNA

Watson- Crick Model of DNA Structure

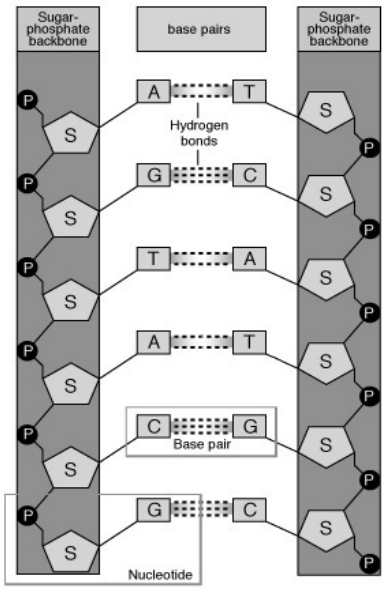
إفترض العالمان واتسون وكريك عام 1953 نموذجاً ثلاثي الأبعاد لتركيب DNA إعتماداً على المعلومات السابقة ونتائج التحليل بأشعة X الى إن:

1. الحامض النووي DNA يتكون من سلسلتين حلزونيتين من متعدد النيوكلوتيد ملتفين حول محور واحد لتكوين حلزون مزودج double helix بإتجاهين متعاكسين (غير متوازيين)unti parallel.
2. القواعد النيتروجينية لكل سلسلة تكون مرتبة الى الداخل من الحلزون المزدوج وأن مستوياتها توازي أحداها الأخرى. وأن قواعد السلسلة الأولى تقترن بالمستوى نفسه مع قواعد السلسلة الثانية. ويتم الأقتران بوســاطة الأواصر الهيدروجينية (A = T) و (G≡C) مما يعطي أعظم ثبات و أستقرارلجزيئة DNA.
3. أظهرت نتائج أشعة X أيضاً إن طول النيوكلوتيد هو 3.4 A° وبما إن هناك عشر نيوكلوتيدات لكل لفة كاملة من الحلزون المزدوج، فأن المسافة أو طول اللفة الواحدة هو 34 A°.
4. أن سلسلستي متعدد النيوكلوتيد للحزون المزدوج في DNA تكون غير متماثلة بالنسبة لتسلسل القواعد ولكن تكون مكملة Complementary إحداهما للأخرى، فأذا كان تتابع القواعد النيتروجينية في أحد الشريطين هو G-C-T-G-A-A-C فأن C-G-A-T-T-G يعد الشريط المكمل له.
5. وجود أخاديد grooves كبيرة وصغيرة بشكل متتالي.
6. DNA الحزون المزدوج يميني اللف (الدوران).

إن مجاميع الفوسفات القطبية تكون نحو الخارج وأن ذرات الأوكسجين المشحونة ترتبط مع جزيئات الماء أو مع البروتينات القاعدية ، أما القواعد النتروجينية فتكون نحو الداخل.

يكون الجزء الأكبر من DNA في نواة الخلية وجزء قليل في المايتوكوندريا. إن القواعد النتيروجينية في DNA تحمل المعلومات الوراثية ، في حين نجد أن السكر والفوسفات تلعب دور الهيكل للـDNA ومن أهم فعاليات DNA البايولوجية:

1. يسيطر كمخزن للبيانات أو المعلومات للجينات.
2. يسيطر على التركيب الحياتي للبروتينات داخل الخلية.



تركيب الحلزون المزدوج للـDNA وتعني P فوسفات ثنائية الأستر . S .دي أوكسي رايبوز. T=A هو اقتران الادنين مع الثايمين و C=G هو اقتران الكوانين مع السايتوسين.

الطفرة Mutation

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

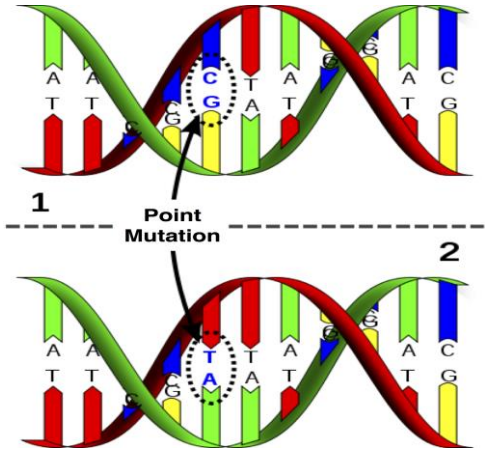
تنتج الطفرات الوراثية بروتينات تختلف عن البروتين الأصلي native protein إذ يكون تسلسل الأحماض الأمينية متغيراً، وغالباً ماتكون هذه البروتينات المعابة تنقصها الفعالية الحيوية الطبيعية ، وقد تؤدي هذه التغيرات الحاصلة الى موت الكائن الحي، من أكثر الأمثلة المتعارف عليها الهيموغلوبين غير الطبيعي.

كما يمكن أن تحدث الطفرات أيضاً بوساطة الطاقات الأشعاعية على شكل X-ray أو الأشعة فوق البنفسجية UV أو أشعة كاما أو بوساطة عوامل كيمياوية مثل حامض النتروز HNO_2 الذي يحول مجموعة أمين القاعدة النتيروجينية الى مجموعة هيدروكسيل. كما أن لبعض 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 تحذف عدة نيوكلوتيدات فتسبب الطفرة أو تحشر نيوكلوتيدات إضافية بين أزواج القواعد النتروجينية في DNA.

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



الطفرة الوراثية

الحامض النووي الرايبوزي Ribonucleic Acid(RNA)

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

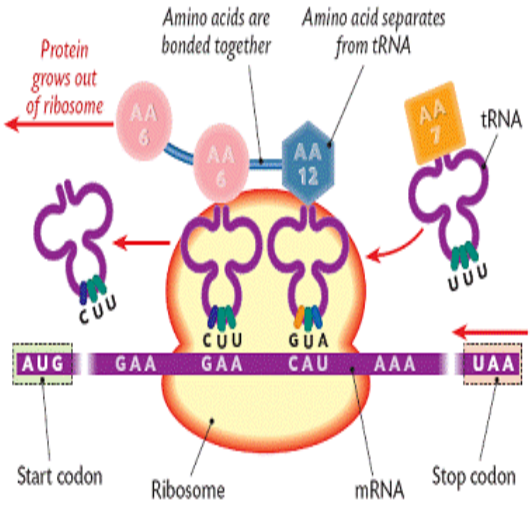
توجد جزيئات الحامض النووي الرايبوزي RNA في الخلية على ثلاثة أنواع رئيسة هي:

1. الحامض النووي الرايبوزي الرسول Messenger RNA (mRNA).
2. الحامض النووي الناقل Transfer RNA (tRNA).
3. الحامض النووي الرايبوسومي Ribosomal RNA (rRNA).

في خلايا بكتريا E.Coli يكون RNA معظمه موجوداً في السايتوبلازم وفي الخلايا حقيقة النواة يكون RNA منتشراً في النواة والرايبوسومات والمايتوكوندريا وكذلك في السايتوبلازم . يزداد تركيز RNA بزيادة معدل تخليق البروتين.

الحامض النووي الرايبوزي الرسول Messenger RNA (mRNA)

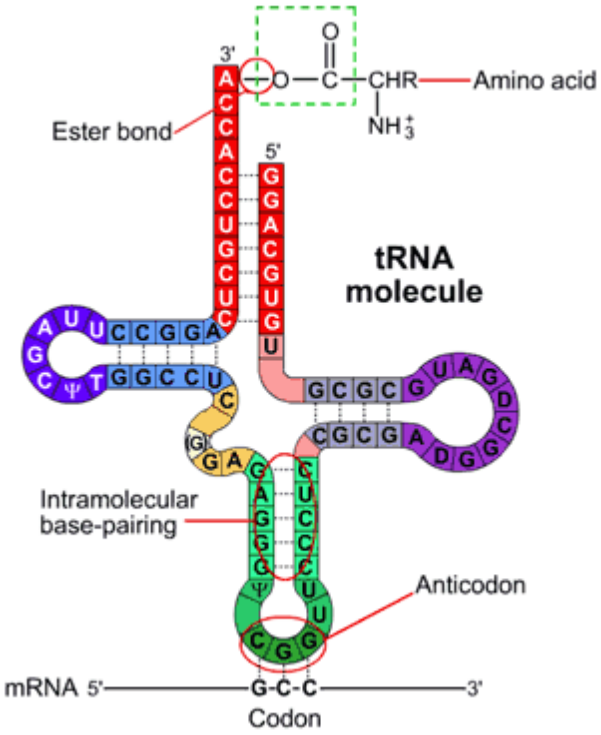
يؤلف 3-5% من RNA الخلية. يعد القالب Template المستخدم من قبل الرايبوسومات لترجمة المعلومات الوراثية الى تسلسل من الأحماض الأمينية لبناء جزئ البروتين.
يتكون mRNA داخل النواة بعملية الأستنساخ Transcription بحيث يكون تسلسل القواعد النتروجينية مكملاً لتسلسل القواعد النتروجينية في DNA (ماعدا قاعدة الثايامينT فأنها تستبدل باليوراسيلU في RNA ثم ينتقل mRNA الى خارج النواة ليرتبط بالرايبوسومات (مواقع تكوين البروتينات) مكوناً البولي سوماتPolysomes.
أن كل جزئ 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 فأن mRNA الخاص به يجب أن يحتوي على 900 نيوكلوتيد (كل حامض أميني يشفربـ 3 نيوكلوتيدات).



جزئ mRNA يحمل الشفرات الوراثية

الحامض النووي الناقل Transfer RNA (tRNA)

يشكل 10-15% من RNA الكلي للخلية ويوجد في السايتوبلازم . يعمل على نقل الأحماض الأمينية الى مراكز بناء البروتين. ويتخصص جزئ tRNA واحد على الأقل لكل حامض أميني . يترواح طول السلسلة النيوكلوتيدية المكونة لجزئ tRNA من 70-90% وحدة نيوكلوتيدية . ولجزئ tRNA تركيب ثالثي يتضمن مناطق معينة حلزونية والتفافات وتركيب tRNA يشبه شكل ورقة البرسيم والذي يعطي ثبات وأستقرار عالي لجزئ tRNA بسبب إحتوائه على أعلى درجة من التآصر الهيدروجيني بين القواعد النتروجينية للسلسلة.



جزيئة tRNA

الحامض النووي الرايبوسومي Ribodsomal RNA (rRNA)

يؤلف نسبة 80% من تركيب الرايبوسومات (الرايبوسومات تمثل مواقع بناء البروتينات تتكون 60% بروتين و40% RNA).
يحتوي rRNA في الغالب على القواعد النتروجينية كوانين والسايتوسين بنسبة 50-60% من تركيبه الكلي، وللـ rRNA تركيب ثالثي ويحتوي في تركيبه مناطق لحلزون مزدوج وآخر منفرد ، كما أن rRNA يكون أغلب سطح الرايبوسومات ليسهل تداخله مع مكونات RNA الأخرى اللازمة لعملية تكوين البروتينات.

الكروموسوم: هي جسيمات حاملة للصفات الوراثية توجد في مناطق مختلفة من الخلية (النواة والمايتوكوندريا والكلوروبلاست). تحتوي الخلية الجسمية للأنسان على 46 كروموسوم في حين تحتوي كل من البيضة والنطفة على نصف العدد. يتألف الكروموسوم من DNA وبروتين قاعدي الذي يكون غنياً بالآرجنين واللايسين.

الجين: هو جزء من الكروموسوم حامل لصفة وراثية معينة.

الشفرة الوراثية(Codone): وهي التي تجهز المعلومات لتعاقب القواعـد النتروجينية أثناء بـناء السلسلة الببتيدية إذ إن كل حامض أميني له شفـرة خاصة به.

إن العلاقة بين الشفرة والأحماض الأمينية العشرين تسمى الشفرة الوارثية Genetic code وأن الشفرة الثلاثية Triple code للـDNA تستخدم أربع قواعد نيتروجينية (C, G, T,A) لذا يمكن أستنساخ 64 تشكيلة من القواعد النتيروجينية الأربعة بشكل شفرات وراثية.

$4^3 = 64$ Code

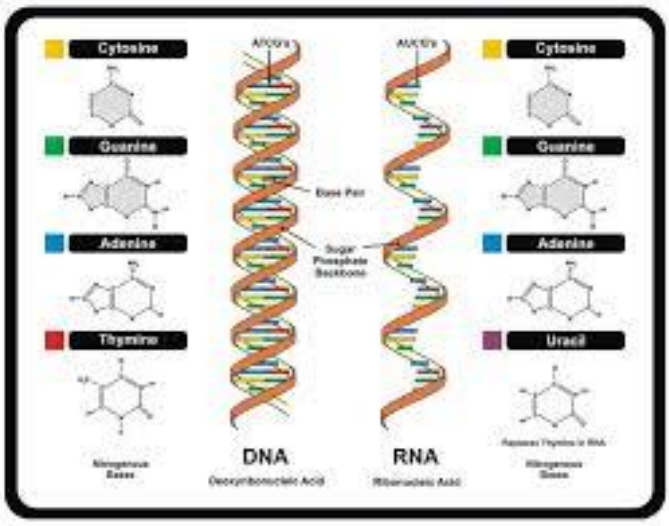
إذ إن :

4= القواعد النتيروجينية الأربعة
3=عدد القواعد في كل شفرة

لذا 64 شفرة تستخدم لشفر العشرين حامض أميني ، وهناك ثلاث شفرات تدعى العابثـة non sense وظيفتها إعطاء إشارات لأنهاء بناء سلسلة متعدـــد الببتـــيد (إيقاف تخليق البروتين).

المقارنة بين الحامضين DNA و RNA

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



المقارنة بين شريطي DNA و RNA

<u>الخطوات الأساسية التي تسبق عملية التخليق الحيوي للبروتين</u>

1. **المضاعفة أو التكرار DNA Replication**

عندما يحدث الأنقسام الخلوي تتضاعف النواة وينفتح الحلزون المزدوج لشريطي DNA ويعمل كل شريط كقالب لتكوين الشريط الجديد.

2. **الأستنساخ Transcription**

وفيها يتم بناء جميع RNA بأنواعه الثلاثة mRNA, rRNA, tRNA في النواة بوساطة أنزيمات Polymerase I, II, III على التوالي.

3. **الترجمة Translation**

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