النوكليوتيدات و الحموض النووية

الأهمية الكيميائية الحيوية:

النوويدات (النوكليوتيدات) Nucleotioles جزيئات داخل خلوية مهمة ، ذات وزن جزيئي منخفض ، تشترك في كثير من العمليات الحيوية أهمها :

١- بناء الحموض النووية RNA و DNA.

٢- تخزين الطاقة بشكل مركبات عالية الطاقة ATP و ADP.

٣- تعمل كإشارات تنظيمية في كثير من النسج مثل cAMP (AMP الحلقي).

٤- تشكل مركبات تمائمية Coenzymes مثل NAD ، FAD

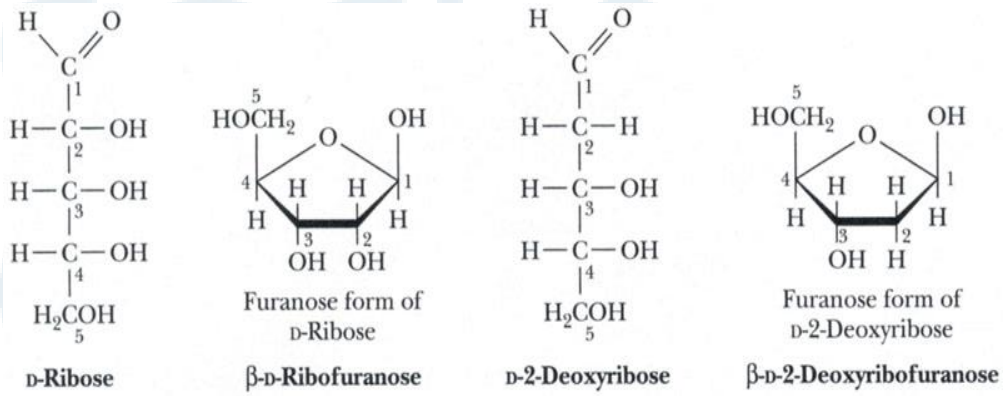
٥- تعمل كمركبات مانحة لزمرة المتيل مثل S – أدينوزيل الميتيونين.

بنية الحموض النووية:

يتألف النوكليوتيد من سكر خماسي مفسفر مرتبط بأساس نتروجيني ارتباطاً أوزيدياً.

السكر الخماسي:

يدخل β- D – الريبوز في تركيب الحمض الريبي النووي RNA و التمائم Coenzymes أما 2 – ديوكسي – β- D – الريبوز فيدخل في تركيب الحمض الريبي النووي منزوع الأكسجين DNA. يتأستر السكران السابقان بحمض الفوسفور عند ذرات الكربون 3 ، 5 بينما يتم الإرتباط مع الأساس النتروجيني عند ذرة الكربون 1.



الأسس النتروجينية :

تصنف الأسس النتروجينية الداخلة في تركيب النوكليوتيدات إلى:

١- البيريميدينات Pyrimidines

٢- البورينات Purines

١ – الأسس البيريميدينية :

البيريميدين حلقة سداسية تحوي ذرتي آزوت في المواضع 1 و 3 يشتق منها مركبات أهمها:

اليوراسيل Uracil

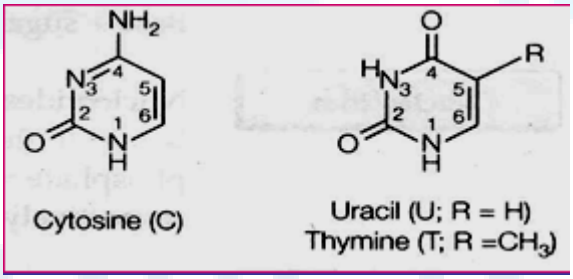
التيمين Thymine

السيتوزين Cytosine

إضافة إلى 5 – متيل السيتوزين و 5 – هيدروكسي متيل السيتوزين الأقل شيوعاً .

يدخل اليوراسيل في تركيب الـRNA بينما يدخل التيمين في تركيب الـDNA أما السيتوزين فيدخل في تركيب الـ RNA و الـDNA .

تبدي البيريميدينات خاصة التماكب لذلك يكون لكل منها شكلان متماكبان isomers أحدهما كيتوني على شكل لاكتام Lactam و الآخر اينولي على شكل لاكتيم Lactim .



تحدث عملية تقويض البيريميدينات بصورة رئيسية في الكبد و تؤدي هذه العملية إلى تشكيل مجموعة من النواتج النهائية الذوابة في الماء و يعد β – أمينوايزو حمض الزبد الناتج النهائي لتقويض التيمين .

٢ – الأسس البورينية :

البورين مركب ذو حلقتين : حلقة سداسية هي حلقة البيريميدين مرتبطة بحلقة خماسية هي حلقة الإيميدازول .

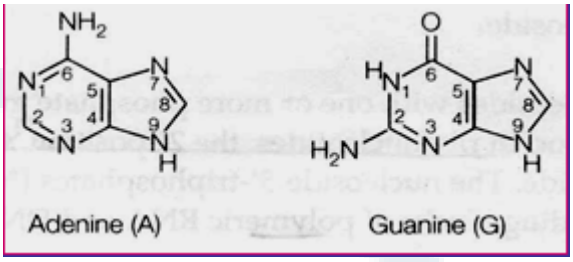
يشتق منها مركبات أهمها :

الأدنين Adenine

الغوانين Guanine

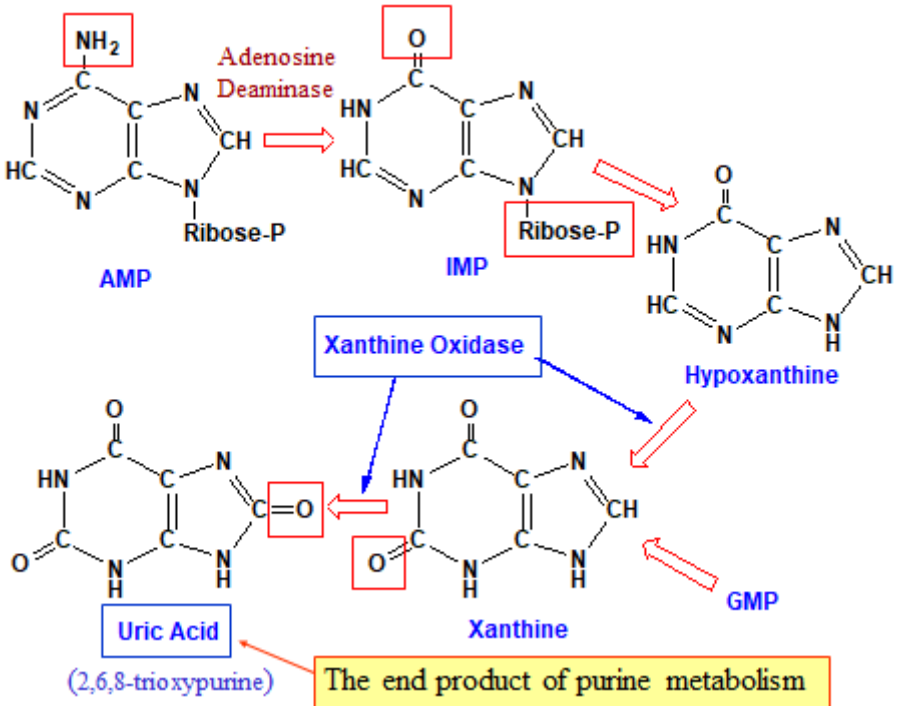
الكزانتين Xanthine

الهيبواكزانتين Hypoxanthine .



يدخل كل من الأدنين و الغوانين في تركيب الـRNA و الـDNA و يبديان خاصية التماكب كما هو الحال في البيريميدينات و يكون لكل منهما شكلان كيتوني (لاكتام) و اينولي (لاكتيم).

يؤدي تقويض الأسس البورينية إلى تشكيل حمض البول ، فمثلا يتحول الغوانين إلى الكزانتين Xanthine و هذا بدوره يتحول إلى حمض البول. أو يتحول الأدنين إلى اينوزين Inosine و هذا يتحول إلى الهيبوكزانتين Hypoxanthine الذي يعطي بدوره حمض البول الشكل الإطراحي للأسس البورينية في بول الإنسان.



يمكن لحمض البول أن يوجد بشكلين لاكتام (كيتوني) و لاكتيم (إينولي) و يعد من المركبات ضعيفة الانحلال في الماء ، حيث يتراكم أحياناً في بعض الأنسجة و بخاصة في مفصل ابهام القدم ليحدث آلاماً حادة (داء النقرس) gout .

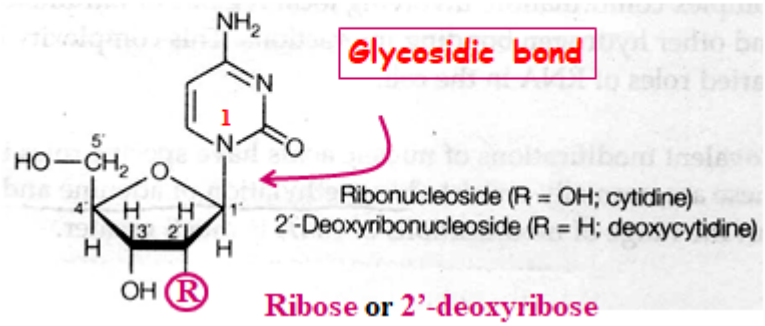
تحتاج عملية إنشاء الحلقة البورينية إلى مساهمة مركبات عديدة ، فالازوت المتوضع في الرقم واحد يأتي من أمين الأسبارتات Asp(D) و الازوت رقم ثلاثة مصدره أميد الغلوتامين Gln(Q) ، أما الآزوت رقم سبعة فمصدره الغليسين ، و تشتق ذرات الكربون من أماكن عدة فالكربون الثاني و الثامن مصدرهما الخلات (التي تتشكل من السيرين و الغليسين) ، و الكربون السادس مصدره C02 أما الكربونان الرابع و الخامس فمصدرهما الغليسين .

النوكليوزيدات Nucleosides :

يتركب النوكليوزيدNucleoside من أساس نتروجيني بوريني أو بيريميديني مرتبط مع الريبوز أو ديوكسي الريبوز ribose/deoxyribose برابط أوزيدي Glycosidic bond عبر N9 في البورين أو N1 في البيريميدين و ذلك في النوويدات الطبيعية ، و تسمى النوكليوزيدات باسم الأساس النتروجيني مضافاً إليه اللاحقة (أوز) قبل الحرفين الأخيرين (ين) في البورينات. و باسم الأساس النتروجيني منتهياً بـ(يدين) في البيريميدينات .

Nucleosides =ribose/deoxyribose + bases

•The bases are covalently attached to the 1' position of a pentose sugar ring, to form a nucleoside



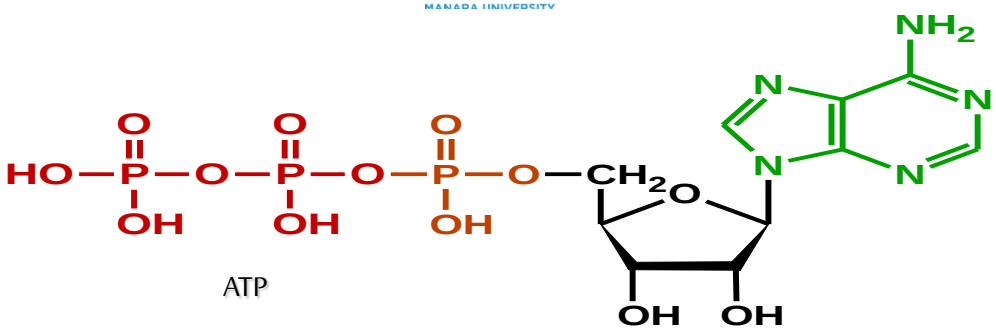
النوكليوتيدات Nucleotides :

هي نوكليزيدات مفسفرة في زمرة هيدروكسيلية أو أكثر من المجموعة السكرية و غالباً ما تتم الفسفرة في المواضع 3 و 5 من السكر الخماسي و نحصل على الحموض أحادية الفوسفات الموافقة.

Nucleotides = nucleoside + phosphate

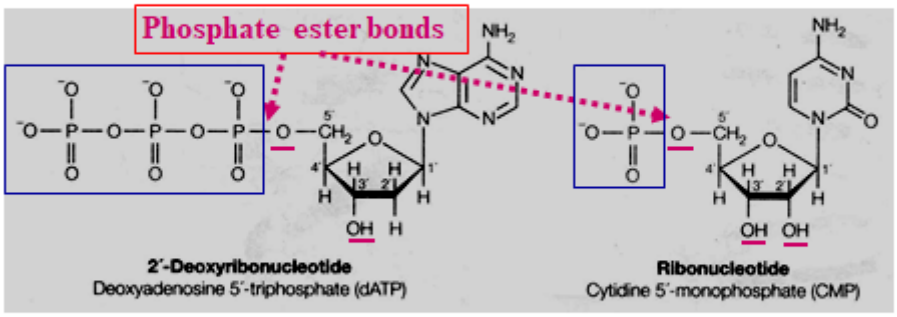
يمكن أن تتم فسفرة النوكليوزيد بثمالتين من حمض الفوسفور ليتشكل نووید ثنائي الفوسفات أو بثلاث ثمالات من حمض الفوسفور ليتشكل نووید ثلاثي الفوسفات.

مثال : أدينوزين ثنائي الفوسفات ADP ، أدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP



ATP

•A nucleotide is a nucleoside with one or more phosphate groups bound covalently to the 3'-, 5', or (in ribonucleotides only) the 2'-position. In the case of 5'-position, up to three phosphates may be attached.

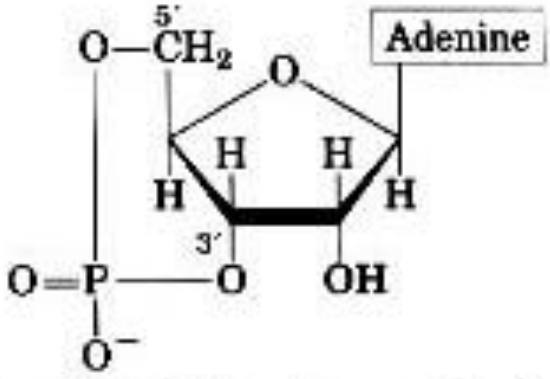


Deoxynucleotides
(containing deoxyribose)

Ribonucleotides
(containing ribose)

يعد الـ ATP حمالاً للطاقة في الخلية الحية . يحمل الطاقة في أربطته الفوسفورية و التي تؤدي حلمهتها إلى إطلاق الطاقة. كما تحملها النوويدات ثنائية الفوسفات الأخرى و ثلاثيتها إلا أن الـ ATP أكثرها فعالية.

يعد AMP الحلقي أو Camp و الذي يقرأ :3، 5 أدينوزين أحادي الفوسفات أحد أهم مشتقات الأدينوزين.



Adenosine 3′,5′-cyclic monophosphate
(cyclic AMP; cAMP)

ينشأ الـ Camp من الأدينوزين ثلاثي الفوسفات بتأثير أنظيم Adenylate Cyclase و يتحلمه إلى الأدينوزين أحادي الفوسفات بتأثير أنظيم فوسفو ثنائي الإستراز.

يقوم الـ Camp بنقل المعلومات من خارج الخلية إلى داخلها لكي يتم تنفيذها و قد دعي بحمال الرسالة الهرمونية أو المرسال الثاني للهرمونات.يشبهه في ذلك مركب cGMP الذي يقرأ بشكل 3 و 5 – غوانوزين أحادي الفوسفات و المكتشف حديثاً.

من مشتقات الأدينوزين المهمة الموجودة في الطبيعة S – أدينوزيل الميتيونين الذي يستخدم على نطاق واسع كمركب مانح لزمرة المتيل في كثير من تفاعلات المتيلة المختلفة.

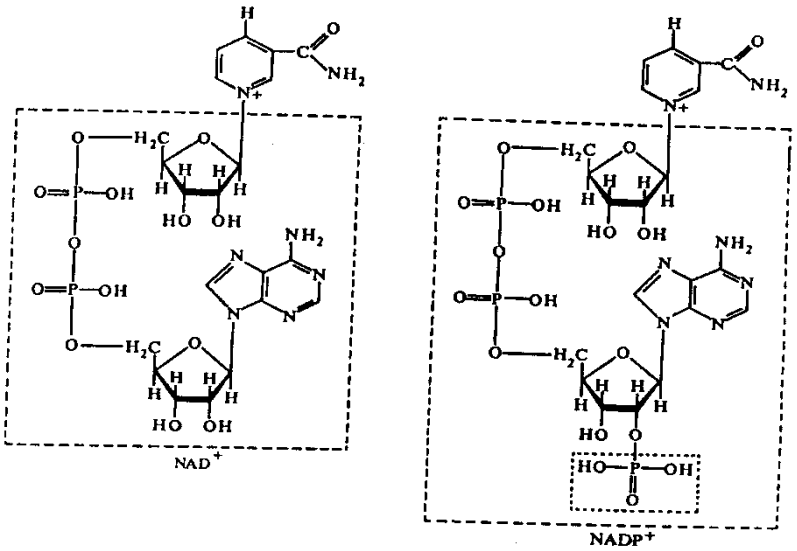
ونبين في الجدول التالي أنواع النوكليوتيدات المختلفة والأسس المشكلة لها:

BASES	NUCLEOSIDES	NUCLEOTIDES
Adenine (A)	Adenosine	Adenosine 5′-triphosphate (ATP)
	Deoxyadenosine	Deoxyadenosine 5′-triphosphate (dATP)
Guanine (G)	Guanosine	Guanosine 5′-triphosphate (GTP)
	Deoxyguanosine	Deoxy-guanosine 5′-triphosphate (dGTP)
Cytosine (C)	Cytidine	Cytidine 5′-triphosphate (CTP)
	Deoxycytidine	Deoxy-cytidine 5′-triphosphate (dCTP)
Uracil (U)	Uridine	Uridine 5′-triphosphate (UTP)
Thymine (T)	Thymidine/ Deoxythymidie	Thymidine/deoxythymidie 5′-triphosphate (dTTP)

النوويدات الفيتامينية :

تكون المجموعات الوظيفية لكثير من الأنظيمات نوويدات ذات بنية مشابهة للنوويدات البورينية و البيريميدينية و يدخل في تركيبها أحد الفيتامينات . و تصنف إلى:

١- نوويدات النياسين (النيكوتيناميد) Nicotinamide , niacin :

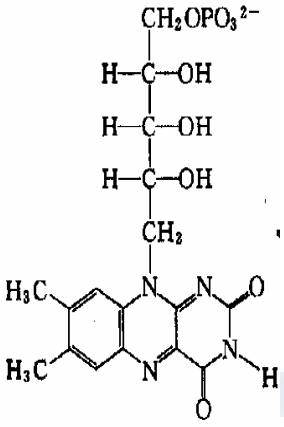


يوجد النياسين أحد الفيتامينات B في تميمين هما النيكوتين اميد أدنين ثنائي النوكليوتيد NAD^+ ، و النيكوتين اميد أدنين ثنائي نوكليوتيد الفوسفات $NADP^+$ و في كل من هاتين الحالتين يكون النيكوتين اميد ريبوز فوسفات مرتبطاً مع الأدينوزين أحادي الفوسفات عن طريق رابطة ثنائية الفوسفات .

تعمل نوويدات النياسين NAD^+ و $NADP^+$ كتمائم لعدد كبير من تفاعلات الأكسدة و الإرجاع العكوسية.

٢- نوويدات الفلافين Flavin :

يشكل الريبو فلافين Riboflavin (Vit B2) أحد مكونات النوويدات الفلافينية . فالفلافين أحادي النووين FMN يتشكل من فسفرة الريبوفلافين بوجود ATP كمصدر لمجموعة الفوسفات.



FMN

و يتشكل الفلافين أدنين ثنائي النووید FAD من ارتباط FMN مع AMP بجسر ثنائي الفوسفات .

يستخدم كل من FMN و FAD كزمر ملحقة لأنظيمات الأكسدة و الإرجاع المعروفة باسم الأنظيمات الفلافينية أو البروتينات الفلافينية.

٣ – التميم أ Coenzyme A :

يتشكل من ارتباط حمض البانتوتين Pantothenic acid (Vit B5) مع الأدينوزين 3 – فوسفات عبر مجموعة ثنائية الفوسفات من جهة و بمركب β- مركبتوالإيتانولامين من جهة ثانية.

يحوي التميم أ على الأدنين في أحد قطبيه و التيول (هيدروكبريت) في القطب المقابل للجزيء . تستطيع زمرة الهيدروكبريت الحرة أن تتفاعل مع زمرة الكربوكسيل لتشكل تيول – استر (تيواستر thioester) . تدخل هذه التيواسترات في العديد من تفاعلات النقل المستعملة لزمرة الأستيل بما في ذلك الأستيل و دسم الأستيل.

و هكذا نرى أن النوكليوزيدات و النوويدات البورينية و البيريميدينية تحقق الكثير من الوظائف المختلفة في الكائنات الحية إضافة إلى وجودها كوحدات أحادية القسيم monomer في هياكل الحموض النووية.

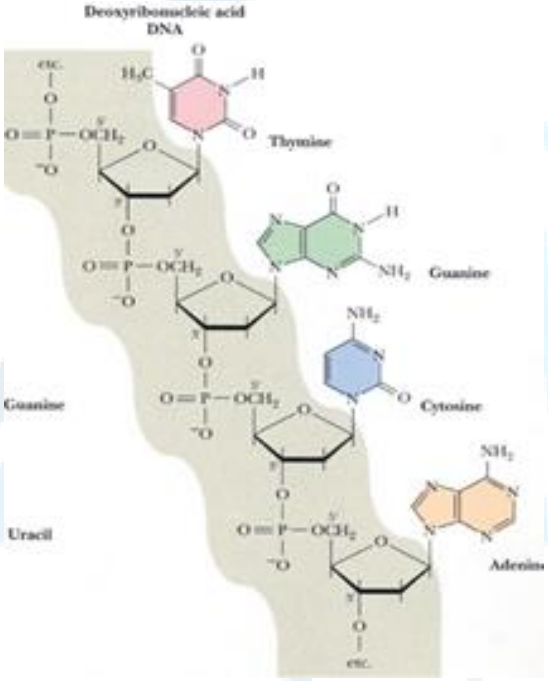
الدنا Deoxyribonucleic acid (DNA) :

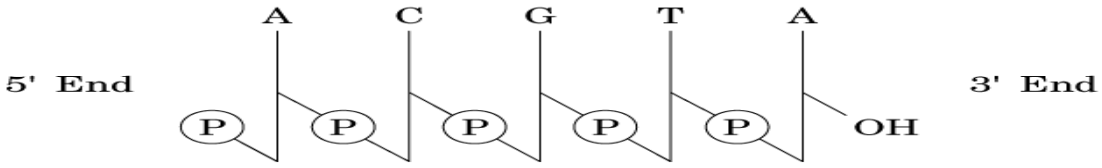
عديد نووید يتواجد في كل خلية حية ، يستقر في النواة و أحياناً في المتقدرات . كميته ثابتة في كل خلية حية من خلايا النوع الواحد مهما كان عمرها لأنه يتبع عدد الصبغيات و هو ثابت في النوع الواحد. و يعد الـ DNA أساس علم الوراثة. إذ يحمل المعلومات الوراثية على طول خيط تتابع فيه الأسس الأزوتية وفق نظام دقيق ، ثابت ، مميز لكل كائن حي و يختلف من كائن حي لآخر.

بنية الـ DNA :

١ – البنية الأولية :

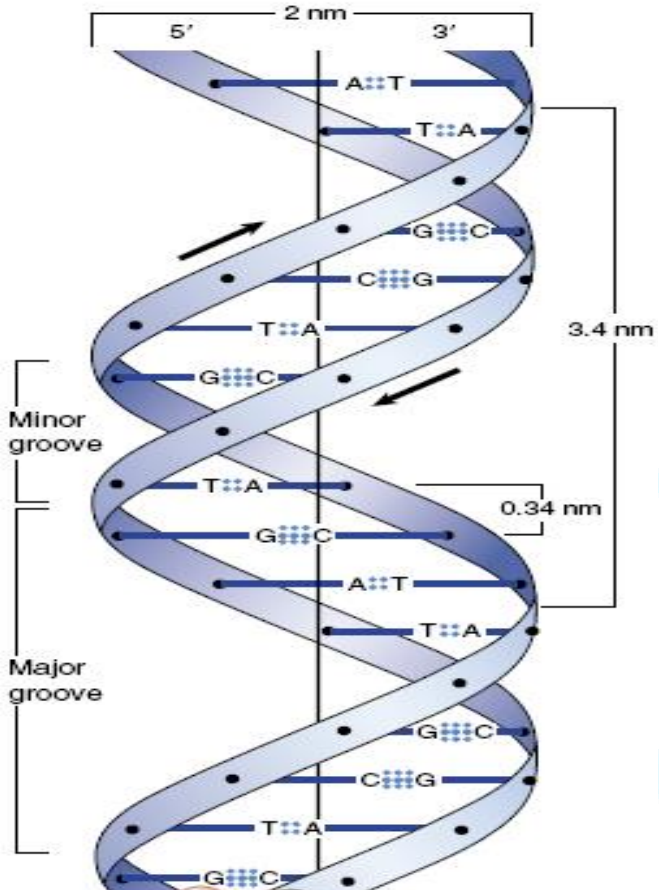
يتألف الـDNA من ترابط نوويدات عديدة ، سكرها هو الديوكسي ريبوز و أسسها هي الأدنين A و الغوانين G و الستوزين C و يتم الترابط ما بين النوويدات عن طريق ثمالة الفوسفات بحيث تؤستر ثمالة الفوسفات الديوكسي ريبوز الذي في نوويده في الموضع (C5) و الذي في النووید السابق في الموضع (C3) و بهذا يكون كل نووید ما عدا الأخير مؤستراً بفوسفوريلين اثنين كما في الشكلأدناه.





٢ – البنية الثانوية :

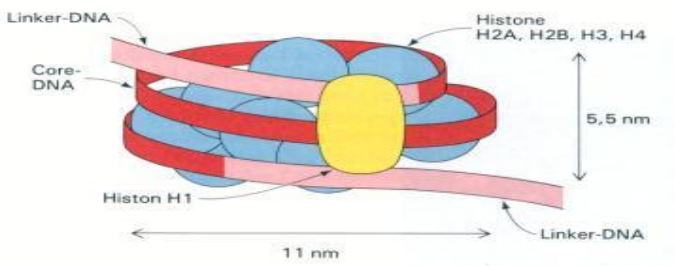
يتألف الـDNA من سلسلتين حلزونيتين تؤلفان حلزوناً مزدوجاً Double Helix يدور حول محور أوسط و يتألف كل حلزون من توالي ديوكسي ريبوز و فوسفوريل أما الأسس النتروجينية فتتوضع بشكل عمودي على السلسلة. و الحزونان متوازيان و يوجد مقابل كل أساس من أحد الحلزونين أساس متمم من الآخر بحيث يتمم A = T و يتمم C=G .



تمتد بين كل متمم و آخر أربطة هيدروجينية فهناك رباطان هيدروجينيان بين الـA و الـT و ثلاثة أربطة هيدروجينية بين الـC و الـG .

يبلغ ارتفاع كل لفة من لفات الحلزون 34 انفستروم و تضم عشرة أسس بحيث يكون ارتفاع النووید الواحد 3.4 انفستروماً.

يسير الحلزونان بشكل متوازٍ إلا أنهما متعاكسان في الاتجاه و تبدي البنية الثانوية للـDNA محور تناظر يدور حوله الحلزونان كما تبدي عنقين غير متساويين بين الحلزونين أحدهما واسع و الآخر ضيق و المركبات التي ترتبط بالـDNA من أنظيمات أو هستونات أو بروتامينات أو هرمونات أو صادات (Antibiotics) ترتبط بأحد العنقين ارتباطاً نوعياً .



خصائص الـDNA :

١- التناسخ replication :

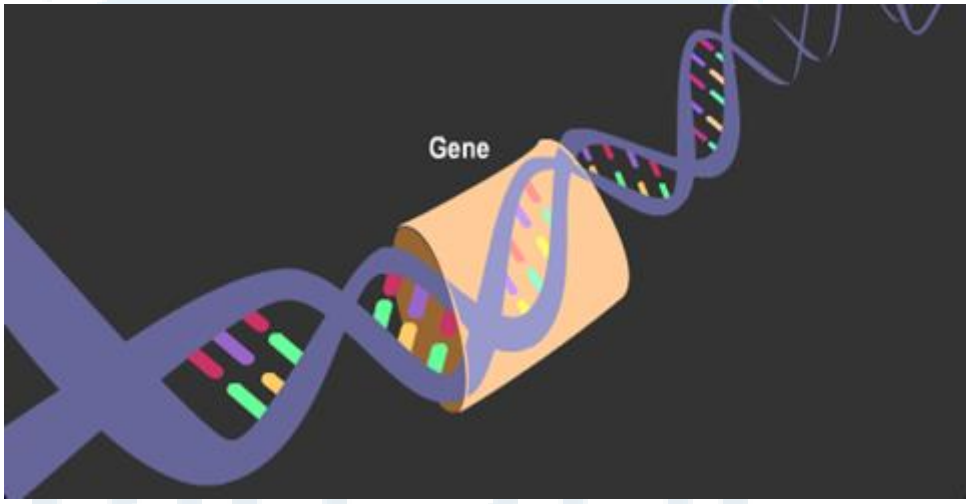
و هي قدرة الDNA على تشكيل نسخ عن نفسه بحيث تبقى كمية الـDNA ثابتة في الخلايا الناتجة عن الانقسام و في ذلك ضمان لاستمرارية النوع الحي .

٢- الثبات:

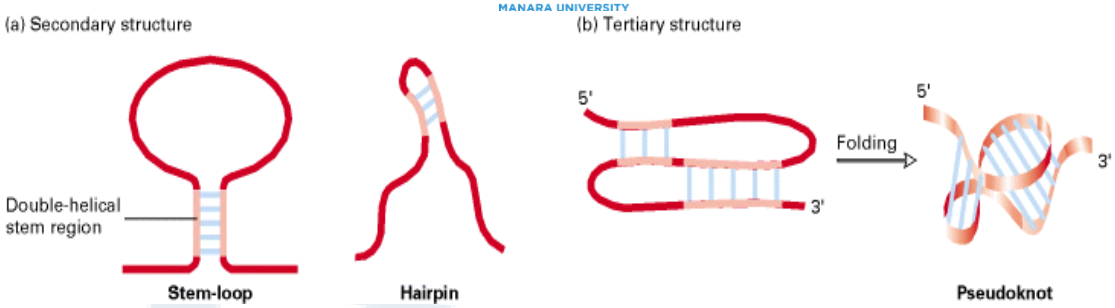
تصنَّع كل سلسلة بدقة متناهية بفضل آليات الضبط و التنظيم و التحكم التي يتمتع بها الـDNA و التي تسعى بمجموعها للحفاظ على النوع و على الفرد.

٣- حمل المعلومات الوراثية:

يتم حمل المعلومات الوراثية التي تحدد صفات الكائن الحي ضمن جزيء الـDNA بشكل ثلاثيات من الأسس الآزوتية التي تسمى الشيفرة أو الرامزة Code . و يشكل اجتماع عدد كبير من الروامز المورثة Gene . و من الجدير بالذكر أن كل رامزة مسؤولة عن نوع معين و موقع حمض أميني معين في السلسلة البروتينية المراد تكوينها.



الرنا Ribo nucleic acid RNA :



تتطلب عملية اصطناع البروتين ثلاثة أنماط من الـRNA على الأقل و هي :

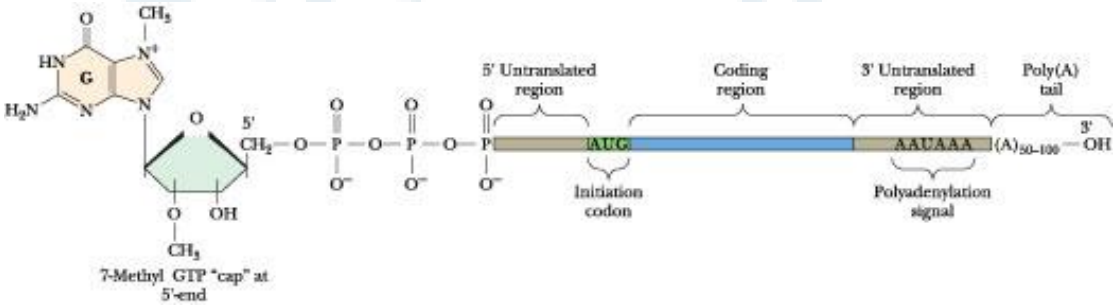
الـRNA المرسال Messenger RNA أو (mRNA) الذي يفعل كنسخة إعلامية للجين الذي سيتم تعبيره بينما يكوّن الـRNA النقال Transfer RNA أو (tRNA) صفاً لجزيئات ملتئمة Adaptor molecules تعمل على جر الحموض الأمينية إلى مقر الاصطناع البروتيني و تقرأ رسالة روامز codon ال mRNA . أما الـRNA الريباسي Ribosomal RNA أو rRNA فيشكل جزءاً من بنية الجسيم الريباسي و التي هي تشييد كبير لبروتين مع RNA تحفّز عملية موثرة (بلمرة) حموض أمينية مختارة.

يتم استنساخ جميع الصفوف الثلاثة للـRNA من الـDNA بوساطة أنظيم RNA بوليميراز و بوجود النوويدات التي تحوي سكر الريبوز و أسسها هي الأدنين A و الغوانين G و السيتوزين C و اليوراسيل U و تشكل الـRNA سلسلة وحيدة قد تحوي بعض مناطق ازدواجية إلا أنها محدودة.

١- RNA المرسال mRNA :

سلسلة وحيدة من عديد النووید یصطنع داخل النواة بالإستنساخ على قطعة من إحدى سلسلتي الـDNA تدعى المرصاف templete و بوجود أنظيم RNA بوليميراز ثم يغادر إلى الهيولى حيث الجسيمات الريبية لكي تتم ترجمة المعلومات التي يحملها بشكل تسلسل من النوويدات تملي البنية الأولية للبروتين.

يشكل الـmRNA تقريباً 3 % من مجموع الـRNA و ينتهي عمله بانتهاء اصطناع البروتين ليتفكك من جديد إلى نوويداته.



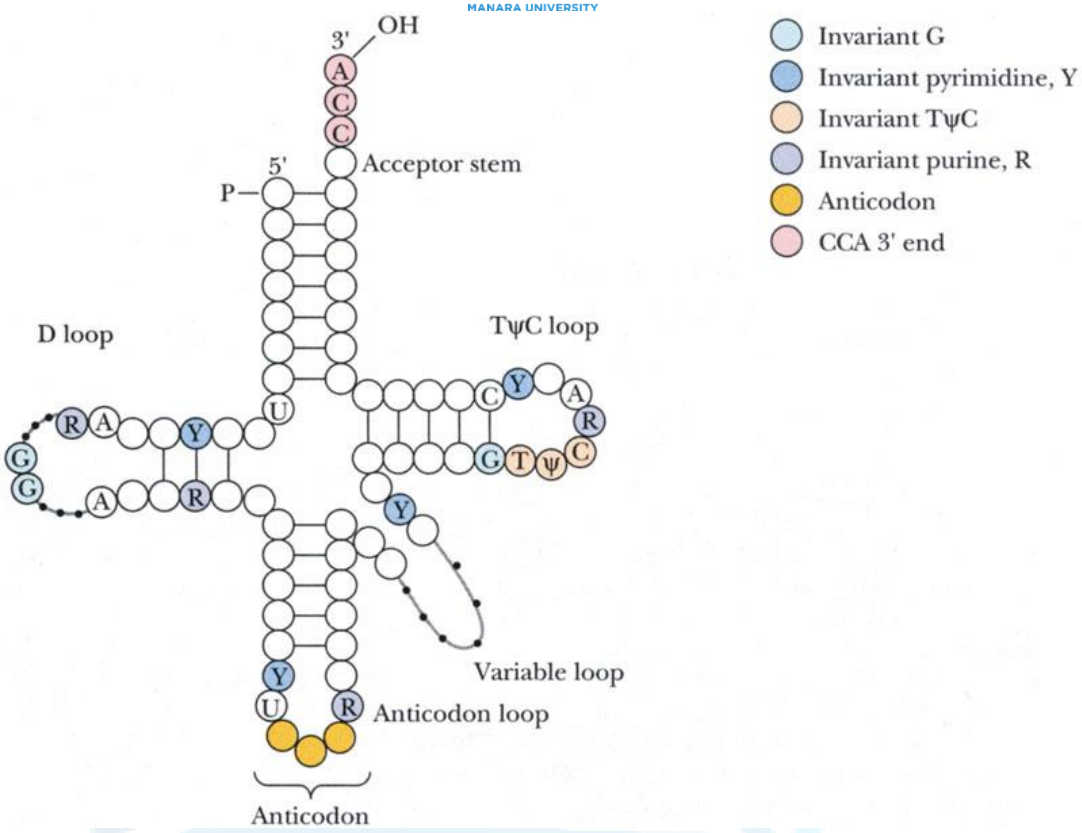
٢- RNA الناقل (tRNA):

يحوي كل نوع من الـ **tRNA** تسلسلاً من النوويدات تملي البنية الأولية للبروتين إلا أن الـ mRNA غير قادر على اختيار الحموض الأمينية التي ستنجبل في السلسلة عديدة الببتيد و نظراً لأن الحموض الأمينية صغيرة جداً لاتتمكن من التماس مع جميع الأسس الثلاثة للرامزة لذا يجب على جزيء آخر أن يفعل كمحلل لرامز السلسلة. تتم هذه الوظيفة بوساطة tRNA . و في الواقع تحوي كل خلية على أكثر من 50 نوعاً مختلفاً لل **tRNA** يمكن لكل واحد منها أن يقرأ واحداً أو أكثر من الروامز في الـ mRNA .

تعد الحموض النووية الناقلة مكاثير قصيرة يتراوح طولها ما بين 75 – 85 نووبد و لكل نوع من الـ **tRNA** بنية أولية مختلفة (أي أن تسلسل النوكليوتيدات في كل نوع من الـ tRNA مختلف عن النوع الآخر) إلا أنها جميعها تنطوي على بنية ثانوية عامة ذات شكل يشبه ورقة البرسيم Cloveleaf يتم ترسيخها بأزواج (G=C ، A=U)

و إضافة إلى النوويدات الأساسية الأربعة (A ، G ، C ، U) تحوي tRNA على عدد كبير من النوويدات الشاذة المتوضعة في فقرات مميزة في الجزيء .

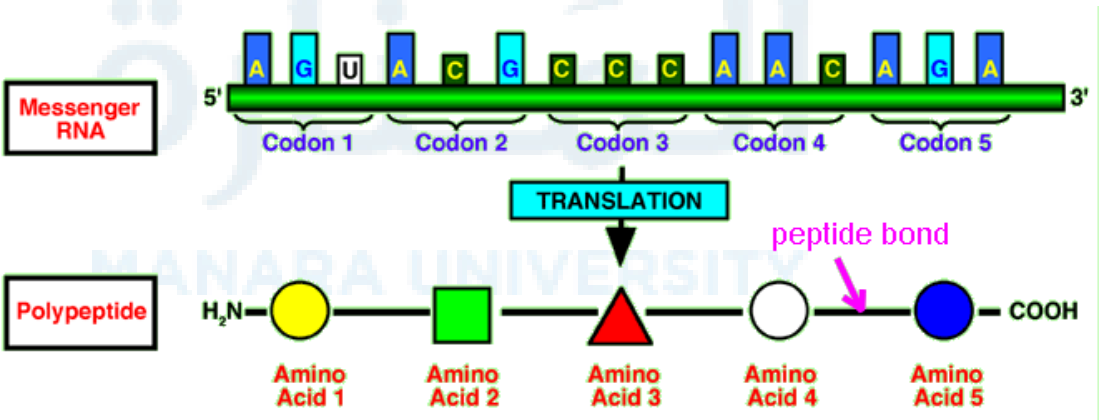
تحوي جميع الـ tRNA على التسلسل CCA في النهاية 3 حيث يرتكز الحمض الأميني و يتصل كل نوع من الـ tRNA نوعياً مع نوع واحد فقط من الحموض الأمينية العشرين الشائعة التي تدخل في تركيب بروتينات الكائن الحي. كذلك تحوي الـ tRNA على عروة Loop متشكلة من قبل نوويدات متوضعة في وسط التسلسل الأولي. تحوي هذه العروة على ثلاثية من النوويدات تعرف باسم مقابلة الرامزة **Anti codon** . التي يمكنها أن تزدوج أسسياً مع رامزة codon في الـ mRNA . فخلال اصطناع البروتين تُقرأ كل رامزة على الـ mRNA عن طريق مقابلة الرامزة على الـ tRNA التي يمكنها بصورة نوعية أن تزدوج أسسياً معها و عندما يتم الإزدواج الأسسي يضع الـ tRNA حمضه الأميني بغية اندماجه في السلسلة عديدة الببتيد المتنامية.



٣- RNA الريباسي rRNA :

تجرى عملية اصطناع البروتين على سطح تشييد كبير للبروتينات و الـRNA يعرف باسم الريباسة Ribosome أو الجسيم الريباسي حيث تحوي كل ريباسة عدداً قليلاً من الـRNA . تساعد الريباسات على التآثر بين الـ tRNA و mRNA و تؤمن أيضاً أنظيماً يحفز تشكل الرابطة الببتيدية ، هذا و لا تلعب الريباسات دوراً إعلامياً في اصطناع البروتين.

اصطناع البروتين :



يعد اصطناع البروتين عملية معقدة تتطلب أكثر من 100 مركب مختلف و خلال هذه العملية تتم ترجمة كل واحد من الـ mRNA لتتشكل سلسلة عديدة الببتيد. تتطلب هذه العملية اشتراك عدد كبير من البروتينات و الـ RNAs بما فيها الـ tRNAs ، الأنظيمات الصانعة لأمينو أسيل – tRNA ، الريباسات و عوامل بروتينية و فيما يلي نوجز خطوات عملية اصطناع البروتينات:

1. **Charging of tRNA**
   aminoacyl-tRNA synthetase
2. **Initiation**
   SD sequence, IF-1, IF-2, IF-3, 30s and 50s ribosomal subunit, fMet-tRNA^{fMet} , 70s initiation complex, GTP
3. **Elongation**
   a. fMet-tRNA in P site. New amino-acyl tRNA to A site, EF-Tu and EF-Ts. GTP.
   b. Peptidyltranferase: forms a peptide bond
   c. Translocation
4. **Termination**
   Stop codons, RF-1, RF-2, RF-3 .
5. **Polysome**

IF-1:**initiation factor**

EF:**elongation factor**

RF:**releasing factor**