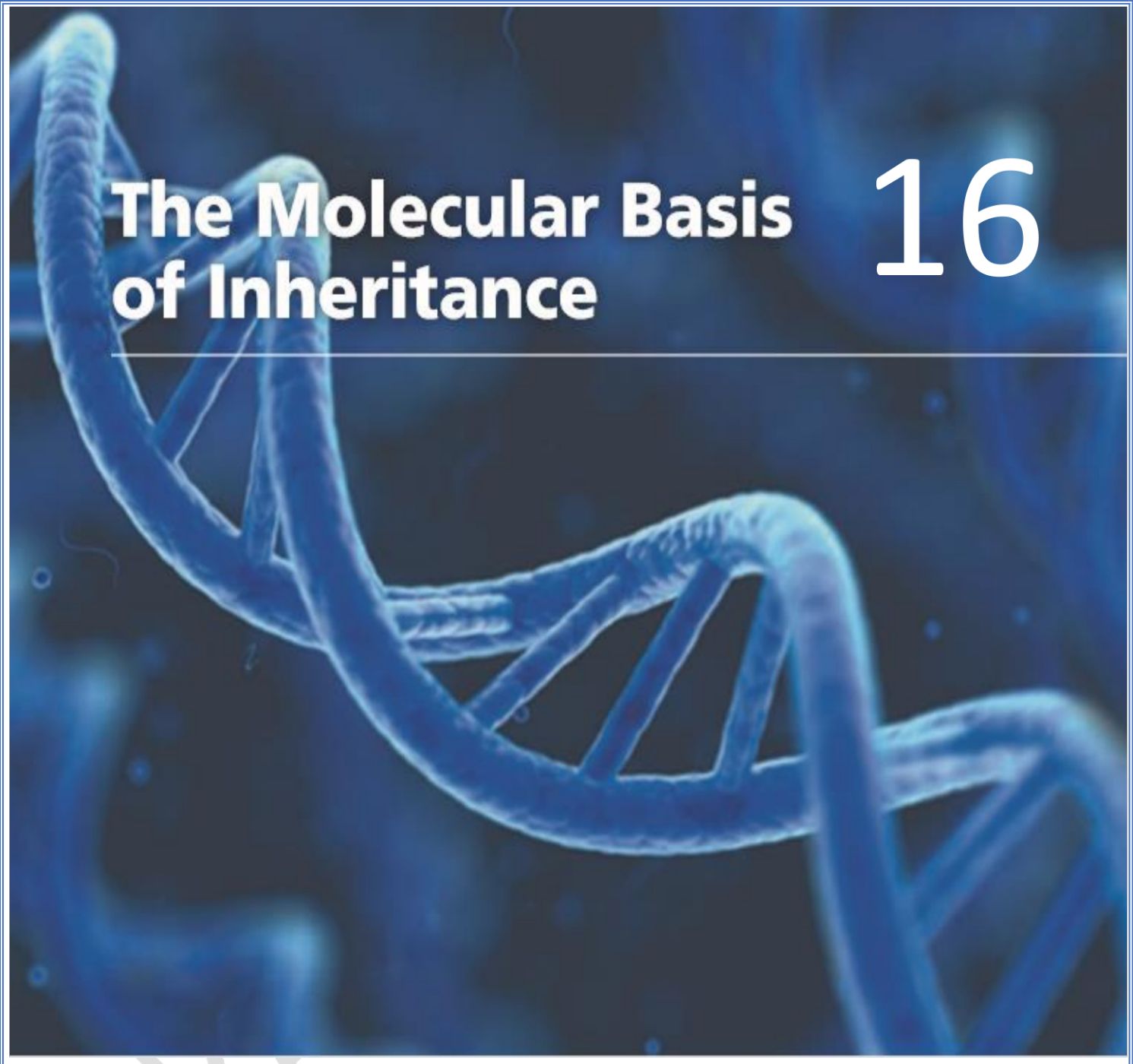


The Molecular Basis of Inheritance

16

KEY CONCEPTS

16.1 DNA is the genetic material

16.2 Many proteins work together in DNA replication and repair

16.3 A chromosome consists of a DNA molecule packed together with proteins

➢ *Concept 16.1: DNA is the genetic material*

- T. H. Morgan's group showed that genes exist as parts of chromosomes.

أظهرت مجموعة العالم مورغان أن الجينات تتواجد كأجزاء من الكروموسومات.

- Chromosomes are composed of a long DNA molecule and Proteins.

تتكون الكروموسومات من جزيء DNA واحد طويل و بروتينات.

- DNA and protein emerged as the leading candidates for the genetic material.
- Until the 1940s, the case for proteins seemed stronger: Biochemists had identified proteins as a class of macromolecules with great heterogeneity and specificity of function, essential requirements for the hereditary material. Moreover, little was known about nucleic acids, whose physical and chemical properties seemed far too uniform to account for the multitude of specific inherited traits exhibited by every organism.

ظن العلماء في البداية أن البروتينات هي المادة الوراثية في أجسام الكائنات الحية بعيث عرفت البروتينات على أنها جزيئات كبيرة متنوعة ولها وظائف محددة، وهذه الخصائص تمثل متطلبات أساسية للمادة الوراثية. لم يُعرف الكثير عن الأحماض النووية بحيث ظن العلماء أنها تمتلك خصائص كيميائية وفيزيائية غير متنوعة، الأمر الذي لا يفسر تعدد الصفات الموروثة المحددة لكل كائن حي.

• Evidence That DNA Can Transform Bacteria

- In 1928, Frederick Griffith was trying to develop a vaccine against pneumonia. He was studying Streptococcus pneumoniae, a bacterium that causes pneumonia in mammals.

في عام ١٩٢٨، حاول العالم فريدرك غرفث إيجاد لقاح لمرض ال Pneumonia وهو مرض تسببه بكتيريا Streptococcus pneumoniaeلدي الثدييات.

- Griffith had two strains (varieties of the bacterium, one pathogenic (disease-causing) and one nonpathogenic (harmless).

استخدم العالم غرفث سلسلتين من البكتيريا : إحداهما ممرضة (مسببة للمرض) والأخرى غير ممرضة.

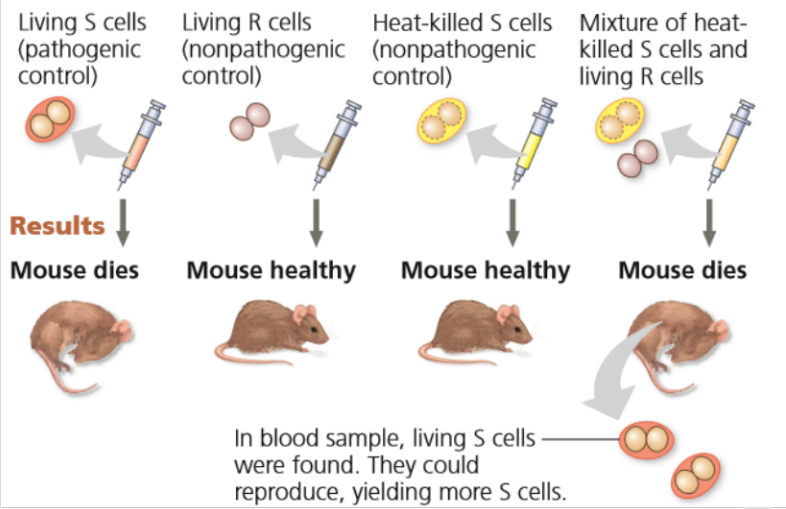
- The S (smooth) strain can cause pneumonia in mice; it is pathogenic because the cells have an outer capsule that protects them from an animal's immune system. Cells of the R (rough) strain lack a capsule and are nonpathogenic.

يطلق على السلالة الممرضة (S) وذلك بسبب امتلاكها لتركيب خارجي يحميها من الجهاز المناعي للكائن الحي .يطلق على السلالة غير الممرضة (R) حيث أنها لا تمتلك كبسول فيستطيع جهاز المناعة للكائن الحي مهاجمتها والتخلص منها .

RAMA ARBAD

➲ Griffith used 4 mice, he injected each mouse with a different strain:

استخدم العالم أربعة فئران وقام حقن كل فأر بنوع معين من الخلايا وملاحظة النتائج :



- ✓ الفأر الأول : تم حقنه بخلايا Smoothفمات.
- ✓ الفأر الثاني : تم حقنه بخلايا Roughفبقي حي.
- ✓ الفأر الثالث : تم حقنه بخلايا Smoothالمقتولة بالحرارة فبقي حي.
- ✓ الفأر الرابع : قام بخلط خلايا Roughمع Heat killed smoothفمات.

∝ He was surprised to find that when he killed the pathogenic bacteria with heat and then mixed the cell remains with living bacteria of the nonpathogenic strain, some of the living cells became pathogenic.

تفاجئ العالم غرفث بإنه عندما تقل خلايا S بالحرارة وخلطها مع خلايا R، أصبحت هذه الخلايا ممرضة.

∝ So some chemical component of the dead pathogenic cells caused this heritable change, although the identity of the substance was not known.

أي أن هناك مكون كيميائي من الخلايا الممرضة الميتة سبب هذا تغير مورث. هذا المكون لم تكن معروفة هويته (هل هو بروتين؟ هل هو حمض نووي؟)

✓ Griffith called the phenomenon **transformation.**

- Transformation: a change in genotype and phenotype due to the assimilation of external DNA by a Cell.

تعرف هذه الظاهرة بأنها تغير في الطرز الجينية والطرز الشكلية بسبب دخول DNA خارجي الى الخلية.

∝ Later work by Oswald Avery, Maclyn McCarty, and Colin MacLeod identified the transforming substance as DNA.

بعد ذلك ، أدى عمل مجموعة من العلماء إلى اكتشاف أن ال DNA هي المادة التي انتقلت وسببت هذه الظاهرة.

∝ Scientists remained skeptical, however, since many still viewed proteins as better candidates for the genetic material.

RANA ARBAD

ومع ذلك ، ظل العلماء متشككين ، حيث كان لا يزال الكثيرون ينظرون إلى البروتينات على أنها هي المادة الوراثية.

1) Many biologists were not convinced that bacterial genes would be similar in composition and function to those of more complex organisms.

لم يقتنع بعض علماء الأحياء بأن تركيب الجينات في البكتيريا مشابها لتركيبها ووظيفتها في الكائنات الأكثر تعقيدة.

2) So little was known about DNA.

كانت المعلومات المعروفة عن الحمض النووي قليلة.

Evidence That Viral DNA Can Program Cells

- Additional evidence that DNA was the genetic material came from studies of viruses that infect bacteria, these viruses are called bacteriophages (meaning "bacteria-eaters"), or phages for short.

جاءت الأدلة الإضافية التي تثبت أن الحمض النووي هو المادة الوراثية في الخلايا من خلال دراسة الفيروسات التي تهاجم البكتيريا والتي يطلق عليها آكلات البكتيريا.

- ✓ Viruses are much simpler than cells.

تمتلك الفيروسات تركيبة أبسط من تركيب الخلايا.

- ✓ A virus is little more than DNA (or sometimes RNA) enclosed by a protective coat, which is often simply protein.

الفبروس عبارة عن DNA أو RNA محاط بغشاء واقي والذي غالباً يكون عبارة عن بروتين.

- ✓ To produce more viruses, a virus must infect a cell and take over the cell's metabolic machinery so the cell becomes a virus producing factory.

لإنتاج عدة نسخ من الفيروس يجب أن يهاجم الفيروس خلية ويسيطر على آليات عمليات الأيض لتتحول الخلية إلى مصنع لإنتاج عدة نسخ من هذا الفيروس.

- Alfred Hershey and Martha Chase performed experiments showing that DNA is the genetic material of a phage known as T2.

قام العالم Hershey and Chase بإجراء تجربة لإثبات أن ال DNA هي المادة الوراثية من خلال استخدام أحد الفيروسات التي تهاجم البكتيريا والتي يطلق عليها T2.

- ✓ This is one of many phages that infect Escherichia coli (E. coli), a bacterium that normally lives in the intestines of mammals

RAMA ABADI

هذا الفيروس يستطيع مهاجمة خلايا البكتيريا الاشريكية وهي أحد أنواع البكتيريا التي تعيش بصورة طبيعية في أمعاء الثدييات.

- The virus T2:
  - ✓ Is composed of DNA and proteins.
  - ✓ Could quickly turn an E. coli cell into a T2-producing factory that released many copies of new phages when the cell ruptured.

يستطيع هذا الفيروس بسرعة تحويل خلايا البكتيريا الإشريكية إلى مصنع لإنتاج نسخ عديدة منه.

- Somehow, T2 could reprogram its host cell to produce viruses. But which viral component—protein or DNA—was responsible?

هل يستطيع هذا الفيروس إعادة برمجة الخلية التي يهاجمها من خلال ال DNA أم من خلال البروتين ؟

∝ Scientists used radioactive sulfur isotope ^{35}S to tag the proteins of T2. T2 infected the bacterial cells. A mixture of infected bacterial cells was put in a blender to free phage parts outside the bacteria from the cells. A centrifuge was then used to separate the contents of the mixture based on density and size.

قام العالمان باستخدام نظير الكبريت المشع لتمييز (تعليم) بروتينات الفيروس ، بعد ذلك سمحا للفيروس بمهاجمة الخلايا البكتيريا ووضعا مزيج من هذه الخلايا المصابة في خلاط ثم في جهاز الطرد المركزي وهو جهاز يعمل على فصل مكونات المزيج حسب كثافتها وحجمها.

∝ After the mixture was centrifuged, the bacteria formed a pellet at the bottom of the test tube. Free phages and phage parts, which are lighter, remained suspended in the liquid (supernatant).

بعد استخدام جهاز الطرد المركزي لوحظ أن مكونات الخلية البكتيرية تواجدت في أسفل الأنبوب بسبب حجمها الكبير حيث تشكل مادة شبيهة بالمادة الراسبة (Pellet) بينما مكونات الفيروس تكون خفيفة بحيث تبقى عالقة في السائل(Supernatant).

➲ The labeled material appeared in the supernatant which means that it wasn't transmitted to infected bacterial cells.

عند إجراء التجربة، وجد أن المادة المشعة ظهرت في السائل أي في مكونات الفيروس وبالتالي لم يحدث أي انتقال للبروتينات من الفيروس إلى البكتيريا.

∝ The scientists did the same experiment again but this time they used radioactive phosphorus isotope ^{32}P to tag DNA.

تم إعادة نفس الخطوات الأولى لكن في هذه المرة تم استخدام نظير الفسفور المشع لتمميز (تعليم) DNA الفيروس.

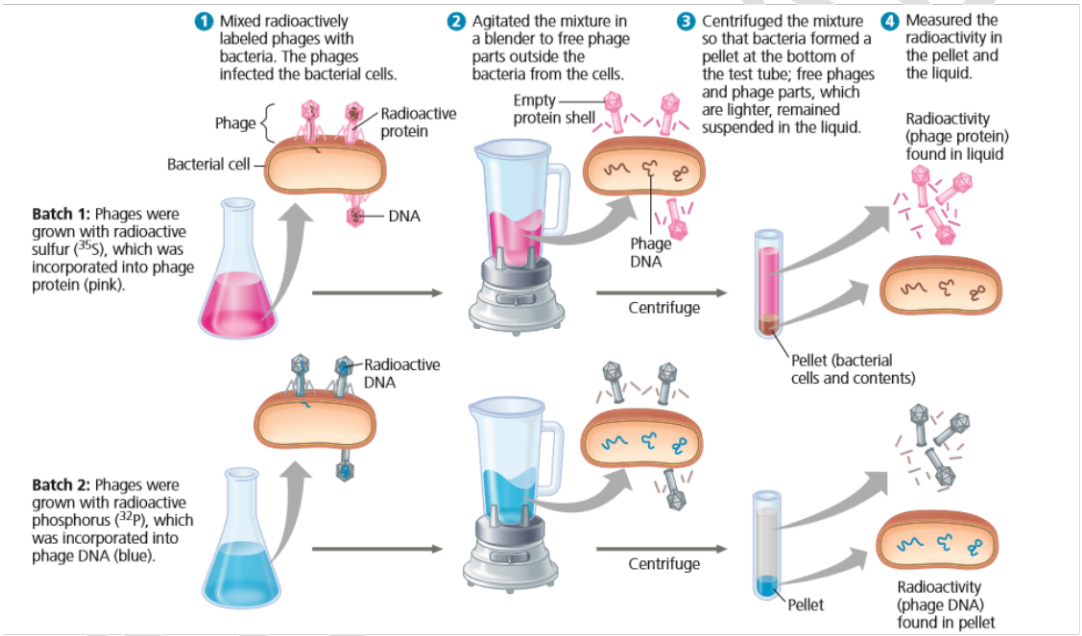
RAMA ABADI

➲ The labeled material (DNA) appeared in the pellet which means that it was transmitted from T2 to infected bacterial cells.

وجد أن المادة المشعة ظهرت في الراسب أي ضمن مكونات البكتيريا وبالتالي انتقل DNA الفيروس إلى البكتيريا المصابة.

✓ Because protein, but not DNA, contains sulfur, radioactive sulfur atoms were incorporated only into the protein of the phage. In a similar way, the atoms of radioactive phosphorus labeled only the DNA, not the protein, because nearly all the phage's phosphorus is in its DNA.

تم استخدام الكبريت العمل ليبل للبروتين لأن تركيب البروتين أصلا يحتوي على الكبريت وتم استخدام الفسفور لأن DNA الفيروس يحتوي على الفسفور.



✓ Hershey and Chase found that the phage DNA entered the host cells but the phage protein did not.

استطاع العالمان معرفة أن DNA الفيروس استطاع الدخول الى البكتيريا لكن البروتينات لم تفعل.

✓ They concluded that the DNA injected by the phage must be the molecule carrying the genetic information that makes the cells produce new viral DNA and proteins.

وبالتالي يجب أن يكون جزيء ال DNA الذي حقنه الفيروس في البكتيريا هو الجزيء الذي يحمل المعلومات الوراثية والتي تجعل الخلية قادرة على انتاج نسخ جديدة من DNA وبروتينات الفيروس.

✓ The Hershey-Chase experiment was a land mark study because it provided powerful evidence that nucleic acids, rather than proteins, are the hereditary material, at least for certain viruses.

كانت تجربة هذين العالمين علامة فارقة في هذا المجال وذلك لأنها أعطت أدلة قوية بأن الأحماض النووية هي المادة الوراثية وليس البروتينات، على الأقل في هذا النواع من الفيروسات.

• Additional Evidence That DNA

▪ Further evidence that DNA is the genetic material came from biochemist Erwin Chargaff.

جاءت أدلة إضافية أيضاً تثبت أن DNA هو المادة الوراثية من خلال العالم تشارجاف.

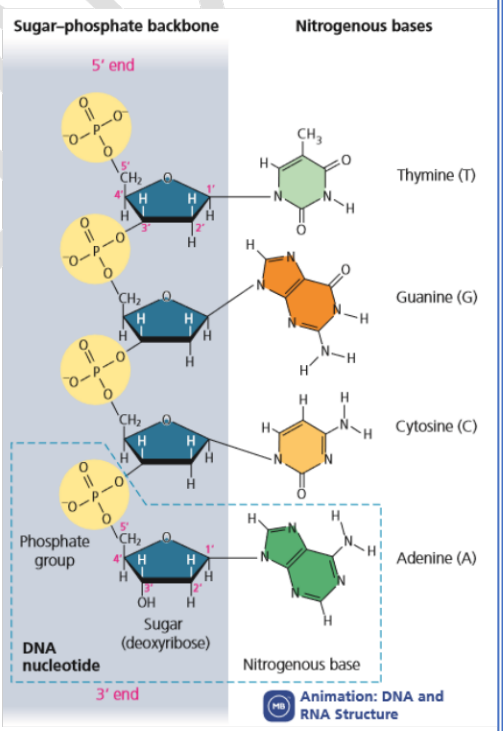
▪ DNA was known to be a polymer of nucleotides

✓ Each nucleotide is composed of a nitrogenous (nitrogen-containing) base, pentose sugar called deoxyribose and a phosphate group.

يتكون كل نيوكليوتيد من قاعدة نيتروجينية، سكر خماسي ومجموعة فوسفات.

✓ Types of nitrogenous bases: Adenine (A), thymine (T), guanine (G), or cytosine (C).

هنالك 4 أنواع من القواعد النيتروجينية.



▪ Chargaff analyzed the base composition of DNA from a number of different organisms. He concluded the following rules (Chargaff's rules):

قام العالم تشارجاف بتحليل التركيب الأساسي للحمض النووي لعدد من الكائنات الحية المختلفة ، وتوصل إلى القواعد الآتية :

a. The base composition of DNA varies from one species to another. For example, he found that 32.8% of sea urchin DNA nucleotides have the base A, whereas 30.4% of human DNA nucleotides have the base A and only 24.7% of the DNA nucleotides from the bacterium E. coli have the base A.

يختلف التركيب الأساسي للحمض النووي من نوع لنوع آخر من الكائنات الحية ، مثلا وجد أن نسبة الأدنين في قنفذ البحر Sea urchin تبلغ حوالي 32.8% بينما في الانسان Human تبلغ 30.4% , في حين ان نسبتها في البكتيريا الاشريكية E .coli تبلغ 24.7%.

b. He noticed a peculiar regularity in the ratios of nucleotide bases.

RANA ARBADI

لاحظ العالم تشارجاف وجود انتظام في نسب القواعد النيتروجينية المكونة للحمض النووي

- ✓ In the DNA of each species, the number of adenines approximately equaled the number of thymines, and the number of guanines approximately equaled the number of cytosines. In another words, the percentage of purines is equal to the percentage of pyrimidines.

في DNA النوع الواحد ، تتساوى نسبة الأدنين مع نسبة الثيامين كما تتساوى نسبة الجوانين مع نسبة السايتوسين .أي أن نسبة البيورين مساوية لنسبة البيريميدين.

- ∝ In sea urchin DNA, for example, Chargaff's analysis found the four bases in these percentages:

مثال ذلك ، في قنفذ البحر توصل العالم تشارجاف إلى أن:

A = 32.8% and T = 32.1%; G = 17.7% and C = 17.3%.

- ✓ The percentages are not exactly the same because of limitations in Chargaff's techniques.

النسب ليست متطابقة بسبب محدودية التقنيات التي استخدمها العالم.

- **Building a Structural Model of DNA: *Scientific Inquiry***

- Once most biologists were convinced that DNA was the genetic material, the challenge was to determine how the structure of DNA could account for its role in inheritance.

بعد أن اقتنع وتأكد معظم العلماء بان ال DNA هي المادة الوراثية ، بدأ التحدي الجديد وهو معرفة كيف يتناسب تركيب ال DNA في أداء وظيفته في الوراثة.

- Many researchers focused on discovering the three-dimensional structure of DNA. First to come up with the complete answer, however, were two scientists who were relatively unknown at the time—the American James Watson and the Englishman Francis Crick.

عمل العديد من العلماء لتحديد تركيب جزيء ال DNA لكن اول عالمين تمكنا من الوصول إلى الإجابة الصحيحة هما العالمانWatson and crick .

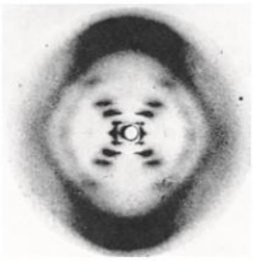
- Watson and crick discovered that the DNA is a double helix molecule.
- Their discovery was based on an x-ray diffraction image of DNA produced by Rosalind Franklin.

هذا الاكتشاف كان بالاعتماد على صورة حصلت عليها العالمة Rosalind franklin.

RAMA ABBADI

- The image was produced by X-rays that were diffracted (deflected) as they passed through aligned fibers of purified DNA.

◄ **Figure 16.6** **Rosalind Franklin and her X-ray diffraction photo of DNA.**



صدرت هذه الصورة نتيجة لحيود وانحراف الأشعة السينية عند مرورها عبر عينة نقية من الحمض النووي.

- Rosalind Franklin's arrangement was appealing because it put the negatively charged phosphate groups facing the aqueous surroundings, while the relatively hydrophobic nitrogenous bases were hidden in the interior.

كان نموذج روزاليند فرانكلين مقنعاً وذلك لأنها وضعت مجموعة الفوسفات ذوات الشحنة السالبة الى الخارج أي على اتصال مع المحلول المائي المحيط فيها بينما وضعت القواعد النيتروجينية الكارهة للماء إلى الداخل من الجزيء.

- **Notes about Watson and Crick model**

a. The two sugar-phosphate backbones are antiparallel—that is, their subunits run in opposite directions ladder to form a helix.

تجري سلسلتا ال DNA باتجاه معاكس.

b. Franklin's X-ray data indicated that the helix makes one full turn every 3.4 nm along its length.

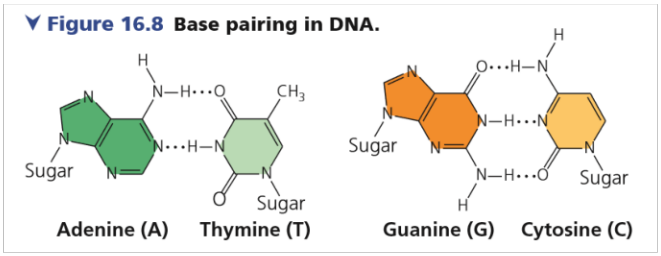
استنتج من الصورة التي اصدرت أن جزيء ال DNA يقوم بلفة كاملة كل 3.4 نانوميتر من طوله.

c. The bases stacked just 0.34 nm apart; there are ten layers of base pairs, or rungs of the ladder, in each full turn of the helix.

تبعد القواعد النيتروجينية عن بعضها مسافة 34. نانوميتر. كل لفة كاملة لجزيء ال DNA تتضمن على 10 طبقات (زوج) من القواعد نيتروجينية.

▼ **Figure 16.8** **Base pairing in DNA.**

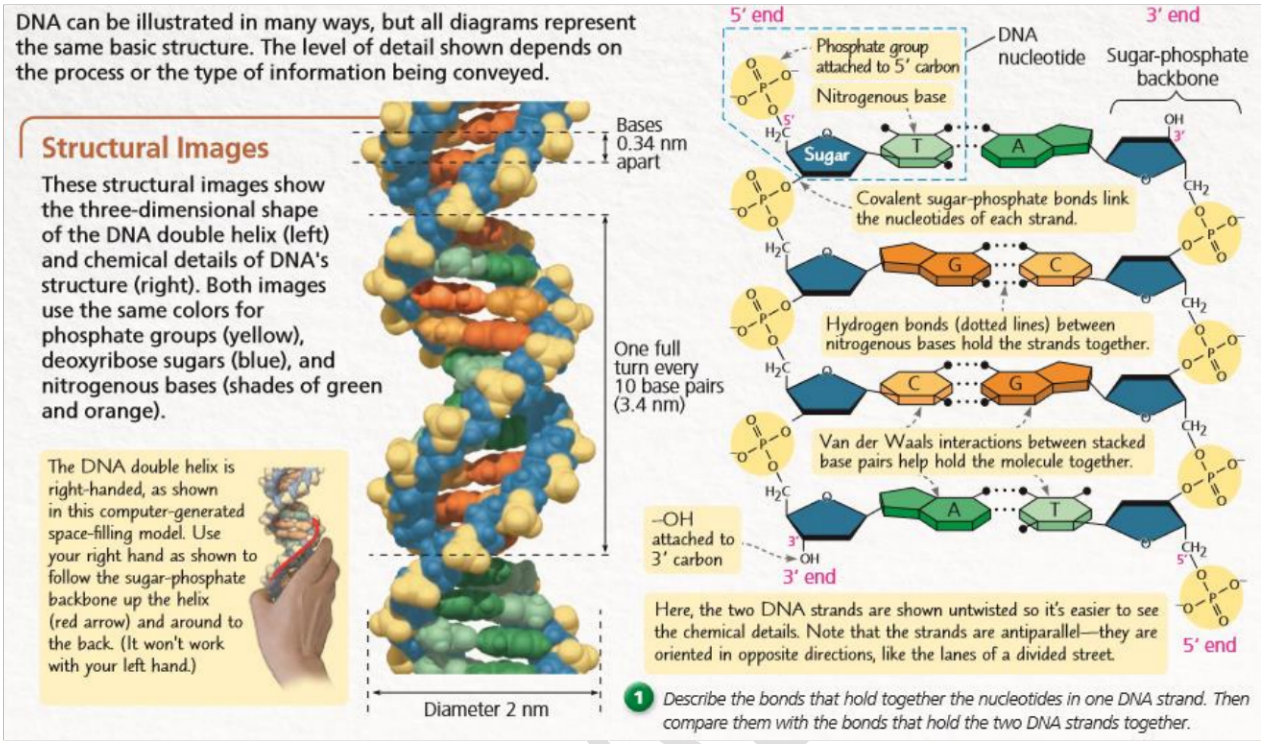
d. Adenine binds complementary to thymine by two hydrogen bonds, while guanine binds to cytosine by three.

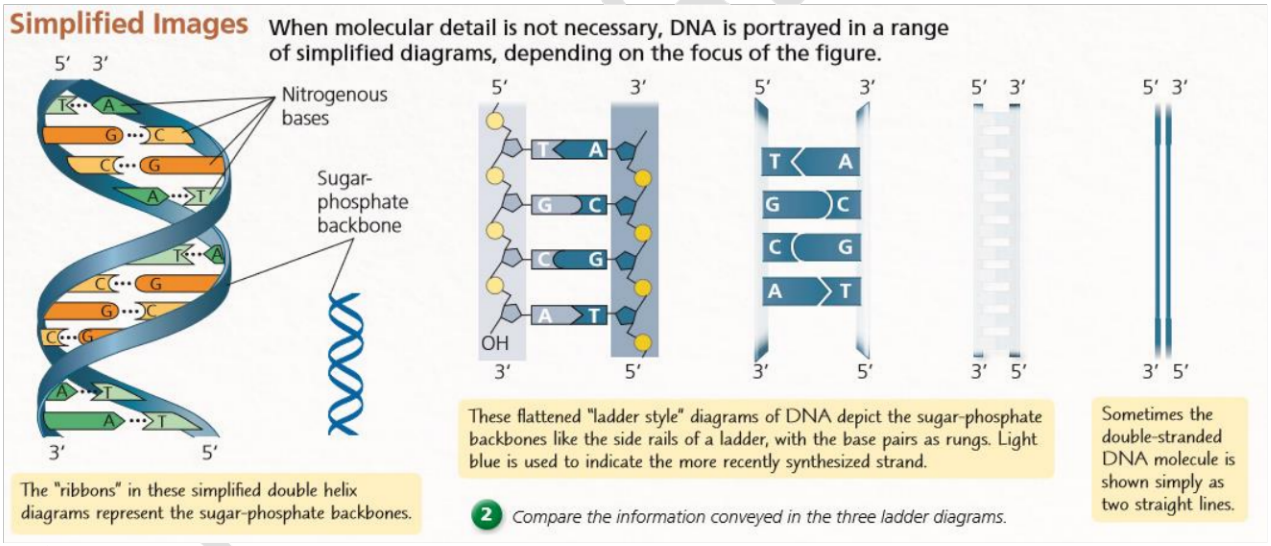


يرتبط الادنين بالثايمين برابطتين هيدروجينية بينما يرتبط الجوانين بالسيتوسين ب 3 روابط هيدروجينية.

RAMA ABBADI

e. A hydroxyl group is found at the 3’ end while a phosphate group is found at the 5’ end.





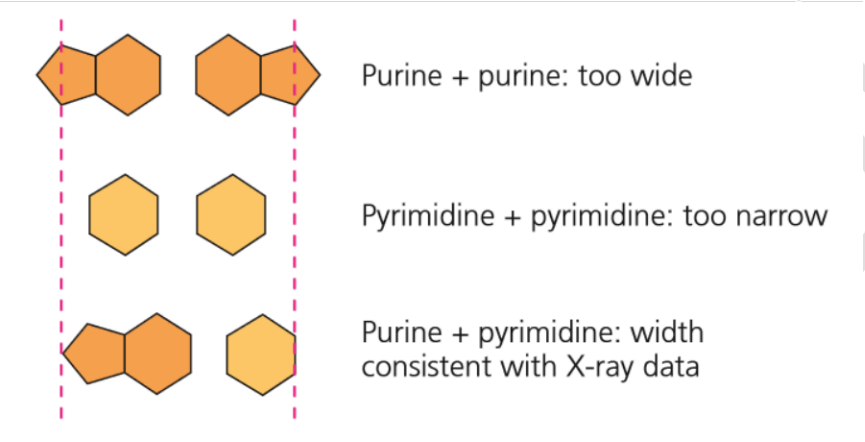
✓ The nitrogenous bases of the double helix are paired in specific combinations: adenine (A) with thymine (T), and guanine (G) with cytosine (C). It was mainly by trial and error that Watson and Crick arrived at this key feature of DNA.

توصل العالمان واتسون وكريك إلى هذا الارتباط بين القواعد النيتروجينية من خلال التجربة والخطأ.

✓ Adenine and guanine are purines, nitrogenous bases with two organic rings, while cytosine and thymine are nitrogenous bases called pyrimidines, which

have a single ring. Pairing a purine with a pyrimidine is the only combination that results in a uniform diameter for the double helix.

يعتبر كل من الأدنين والجوانين من البيورينات إذ يتكون كل منهما من حلقتين عضويتين، بينما يعتبر كل من السيتوسين والثايمين من البيريميدينات، يتكول كل منهما من حلقة عضوية واحد. ارتباط البيورين بالبيريميدين هو الارتباط الوحيد الذي ينتج قطراً موحداً للولب المزدوج.



- The Watson - Crick Model took into account Chargaff's ratios and ultimately explained them.

أخذ العالمان واتسون وكريك النسب التي وضعها العالم تشارجاف بعين الاعتبار واستطاعوا توضيحها في النهاية

- Wherever one strand of a DNA molecule has an A, the partner strand has a T. Similarly, a G in one strand is always paired with a C in the complementary strand. Therefore, in the DNA of any organism, the amount of adenine equals the amount of thymine, and the amount of guanine equals the amount of cytosine.

لو احتوت أحد سلاسل ال DNA على أدنين فإن السلسلة الأخرى ستحتوي على ثيامين وبالتالي بمقدار ما هنالك أدنين فإن هناك ثيامين، وينطبق نفس الشيء على الجوانين والسايتوسين لذلك تعتبر نسبة الأدنين مساوية للثيامين ونسبة الجوانين مساوية للسايتوسين في أي خلية.

- The beauty of the double helix model was that the structure of DNA suggested the basic mechanism of its replication.

اكتشاف التركيب اللولبي المزدوج لجزيء ال DNA أدى إلى اكتشاف طريقة تضاعفه.

➢ *Concept 16.2: Many proteins work together in DNA replication and repair*

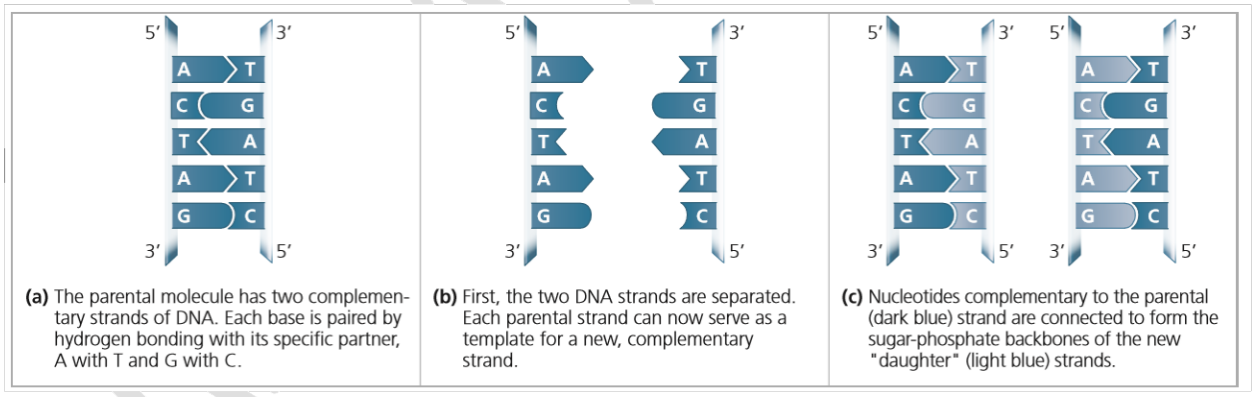
• The Basic Principle: Base Pairing to a Template Strand

- In a second paper, Watson and Crick stated their hypothesis for how DNA replicates

في الورقة الثانية التي نشرها واتسون وكريك حول أبحاثهما ، قاموا بنشر نظرية نفسر كيف يتضاعف جزيء الDNA

- The DNA molecule is composed of two chains that are complementary to each other. In order for DNA to replicate, these two chains must be separated by breaking the hydrogen bonds between them. After separating them, each chain will serve as a template chain for the formation on to itself of a new companion chain. Where there was one double-stranded DNA molecule at the beginning of the process, there are now two, each an exact replica of the "parental" molecule.

يتكون جزيء ال DNA من سلسلتين تتصلان بشكل مكمل مع بعضهما الآخر ، لحدوث عملية التضاعف يجب فصل السلستين عن بعضهما البعض من خلال كسر الروابط الهيدروجينية بينهما بحيث تسمى كل سلسلة منفصلة ب template chain ، بحيث سيتم استخدام كل سلسلة كقالب لصناعة سلسلة جديدة مكملة لها، لينتج في النهاية سلسلتين جديدتين طبق الأصل عن السلسلة الأصلية.



(a) The parental molecule has two complementary strands of DNA. Each base is paired by hydrogen bonding with its specific partner, A with T and G with C.

(b) First, the two DNA strands are separated. Each parental strand can now serve as a template for a new, complementary strand.

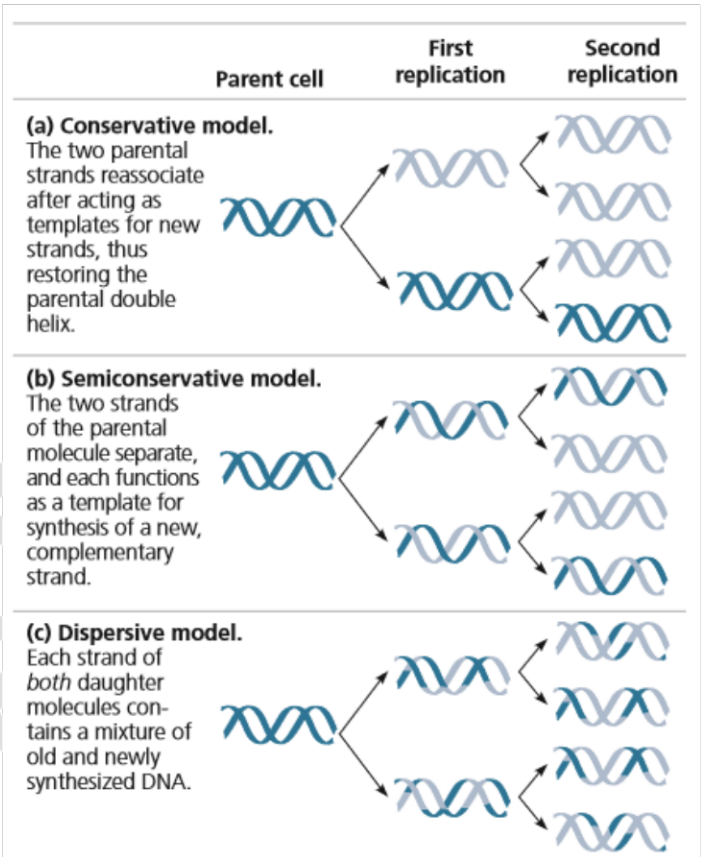
(c) Nucleotides complementary to the parental (dark blue) strand are connected to form the sugar-phosphate backbones of the new "daughter" (light blue) strands.

- The new strands are called "Daughter" strands while the old strands are called "Parent" strands.
- The two strands are complementary; each stores the information necessary to reconstruct the other
- There are three alternative models for DNA replication. Only one is correct.

- وضع العلماء ثلاثة نماذج لتفسير آلية تضاعف ال DNA .

1. The conservative model: in which the two parental strands somehow come back together after the process (that is, the parental molecule is conserved).

النموذج المحافظ: تعود في هذا النموذج السلسلتين الأصليتين للارتباط ببعضهما بعد انتهاء عملية التضاعف، يقترح هذا النموذج أنه يتم المحافظة على الجزيء الأصلي.



2. Semi-conservative mode: each of the two daughter molecules will have one old strand, from the parental molecule, and one newly made strand.

النموذج شبه المحافظ: ينتج من هذا التضاعف جزيئين يحوي كل منهما على سلسلة من الجزيء الأصلي وسلسلة أخرى جديدة مكملة لها.

3. Dispersive model: all four strands of DNA following replication have a mixture of old and new DNA

النموذج الهدام: تحتوي جميع السلاسل الناتجة من هذا التضاعف على خليط منDNA جديد وقديم .

✓ Watson and Crick's model predicts that when a double helix replicates, each of the two daughter molecules will have one old strand, from the parental molecule, and one newly made strand.

تنبأ نموذج واتس وكريك بأن النموذج شبه المحافظ هو المسؤول عن تضاعف ال DNA في خلايانا.

- Matthew Meselson and Franklin Stahl designed a clever experiment that distinguished between the three models:
- The bacterium used in their experiment is E. coli.

1) They cultured E. coli for several generations in a medium containing nucleotide precursor labeled with a heavy isotope of nitrogen, ^{15}N.

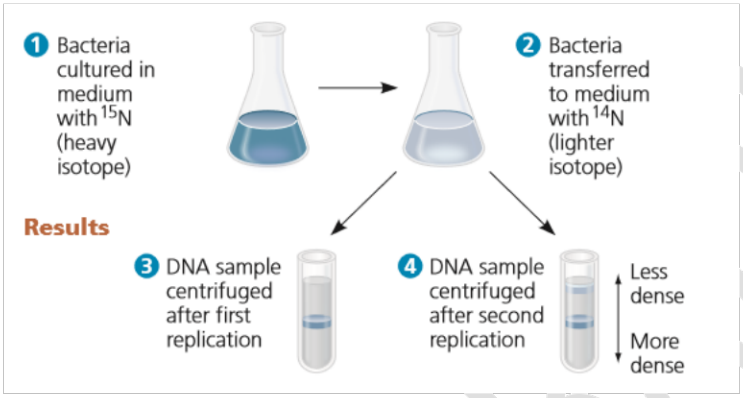
تم تنمية البكتيريا لعدة أجيال في وسط يحتوي نيوكليوتيدات تحمل "ليبل" من النيتروجين الثقيل.

2) They then transferred the bacteria to a medium with only ^{14}N a lighter isotope.

ثم تم نقلها إلى وسط يحتوي نظير أخف من النيتروجين وهو ^{14}N.

They took one sample after the first DNA replication and another after the second replication. They extracted DNA from the bacteria in the samples and then centrifuged each DNA sample to separate DNA of different densities.

بعد ذلك، أخذت عينة من DNA الجيل الأول و الجيل الثاني ثم عمل طرد مركزي لها لفصل مكوناته حسب الكثافة.



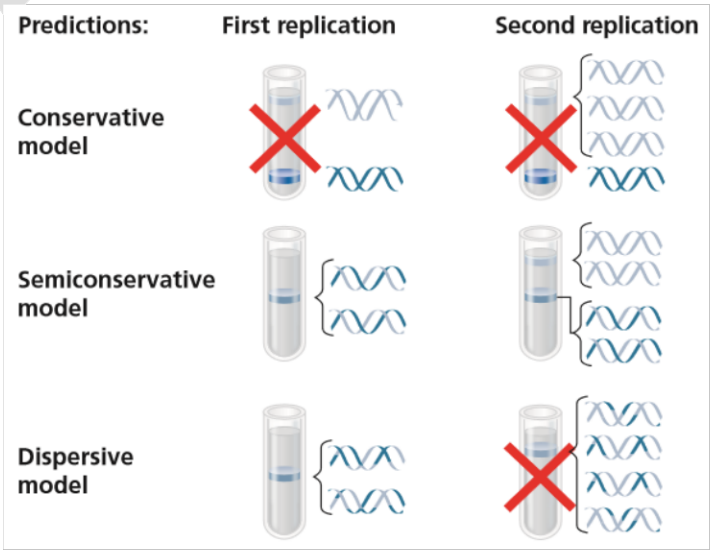
➲ Conclusion:

✓ The first replication in the ^{14}N medium produced a band of hybrid (^{15}N -^{14}N) DNA. This result eliminated the conservative model.

بعد التضاعف الأول، أظهرت النتائج جزيء DNA يشع ^{14}Nو ^{15}N. أدت هذه النتيجة إلى رفض النموذج المحافظ.

✓ The second replication produced both light and hybrid DNA, a result that refuted the dispersive model and supported the semiconservative model.

بعد التضاعف الثاني، نتجت جزيئات DNA تشع فقط ^{14}N وجزيئات أخرى تشع ^{14}Nو ^{15}N. دعمت هذه النتيجة النموذج شبه المحافظ وأدت إلى رفض النموذج الهدام.



- **DNA Replication: *A Closer Look***

▪ The bacterium E. coli has a single chromosome of about 4.6 million nucleotide pairs. In a favorable environment, an E. coli cell can copy this entire DNA and

divide to form two genetically identical daughter cells in considerably less than an hour.

تمتلك البكتيريا الإشريكية كرموسوم واحد يحتوي4.6 مليون زوج من النيوكليوتيدات ، حيث أنه في البيئة المناسبة لها تستطيع أن تنسخ كامل هذا ال DNAلإنتاج جزيئين متطابقين جينية خلال أقل من ساعة.

- Each of your somatic cells has 46 DNA molecules in its nucleus, one long double-helical molecule per chromosome. In all, that represents about 6 billion nucleotide pairs, or over 1,000 times more DNA than is found in most bacterial cells.

بينما في الإنسان، تحتوي كل خلية جسمية على 46 كروموسوم في نواتها، أي ما يقارب 6 بليون زوج من القواعد النيتروجية أي أكبر بحوالي ألف مرة من تلك الموجودة في الخلايا البكتيرية.

• *Getting Started*

- The replication of chromosomal DNA begins at particular sites called origins of replication.

يبدأ تضاعف ال DNA من مناطق محددة يطلق عليها اسم أصل التضاعف.

- Origin of replication: short stretches of DNA that has a specific sequence of nucleotides which the replication of DNA starts from it.

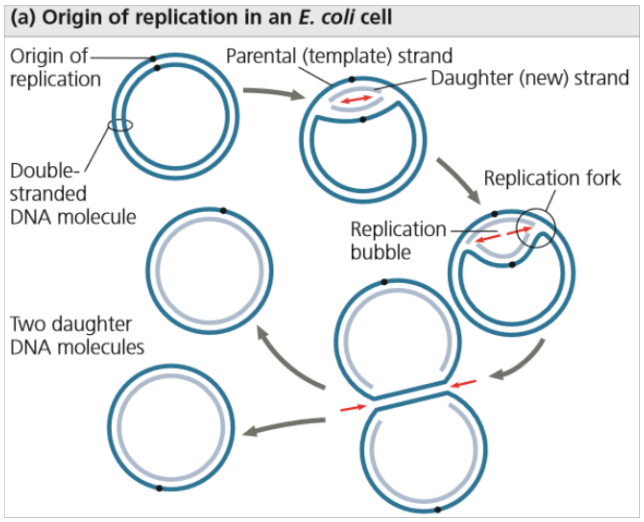
أصل التضاعف: قطعة صغيرة من ال DNA ذات تسلسل محدد من النيوكليوتيدات تبدأ عملية التضاعف عندها.

- The following figure shows the replication of bacterial DNA:

✓ The bacterial chromosome (Such as E. coli) is circular and has a single origin.

تمتلك الخلايا البكتيريا مثل البكتيريا الأشريكية كروموسوماً حلقية ذو منطقة أصل تضاعف واحدة.

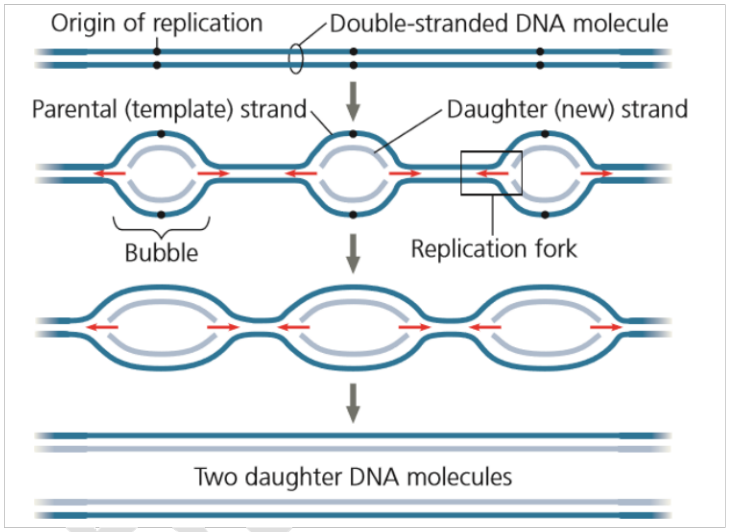
✓ Proteins that initiate DNA replication recognize this sequence and attach to the DNA, separating the two strands and opening up a replication "bubble" Replication of DNA then proceeds in both directions until the entire molecule is copied.



RAMABADI

تتعرف بروتينات معينة على منطقة أصل التضاعف وتتصل بها ، ثم تعمل على فصل السلسلتين عن بعضهما لإنشاء "فقاعة و تستمر عملية التضاعف في كلا الاتجاهين حتى يتضاعف الجزيء كاملا وينشأ اثنين DNA.

- The following figure shows the replication of eukaryotic DNA:



- ✓ A eukaryotic chromosome is linear and may have hundreds or even a few thousand replication origins.

تمتلك الخلايا حقيقية النوى كروموسومات خطية تمتلك المئات أو الالاف من منطقة أصل التضاعف.

- ✓ Proteins that initiate DNA replication recognize this sequence and attach to the DNA, separating the two strands and opening multiple replication bubbles which eventually fuse, thus speeding up the copying of the very long DNA molecules.

تتعرف البروتينات المسؤولة عن التضاعف على هذه المناطق فترتبط بها لتفصل السلسلتين عن بعضهما حتى تتكون "فقاعة" عند كل منطقة منها. تلتحم الفقاعات ببعضها البعض فتسرع عملية تضاعف جزيء ال DNAالطويل.

- ✓ DNA replication proceeds in both directions from each origin.

تستمر عملية التضاعف في كلا الاتجاهين من هذه الفقاعة.

- At each end of a replication bubble is a replication fork, a Y-shaped region where the parental strands of DNA are being unwound.

عند نهايتي كل فقاعة (الأطراف) هنالك منطقة على شكل حرف Y تسمى "شوكة التضاعف" وهي المنطقة التي يبدأ عندها انفصال ال DNA عند تشكل هذه الفقاعة.

- Enzymes involved in DNA replication الإنزيمات التي تدخل في عملية التضاعف :

A. Helicase: an enzyme that untwists the double helix at the replication forks, separating the two parental strands and making them available as template strands.

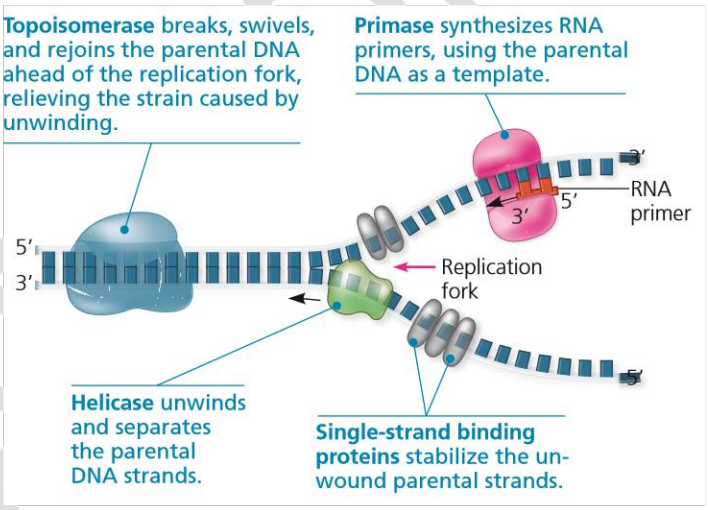
يعمل هذا الإنزيم على فصل سلسلتي ال DNA عن بعضهما البعض لتعمل كل منهما ك "قالب"لتصنيع سلسلة أخرى متممة لها.

B. Single-strand binding proteins: bind to the unpaired DNA strands, keeping them from re-pairing.

ترتبط هذه البروتينات بالسلسلتين المنفصلتين لتمنعهما من الارتباط مجدداً.

C. Topoisomerase: enzyme that helps relieves this strain by breaking, swiveling, and rejoining DNA strands ahead of replication fork.

يساعد هذا الانزيم في تخفيف الإجهاد الناتج ، من خلال فصل السلسلتين في المناطق التي تسبق ال replication fork ثم إعادة ربطهما ببعضهما.



D. Primase: an enzyme that synthesizes RNA primers, using the parental DNA as a template.

يعمل هذا الإنزيم على تصنيع قطعة صغيرة من ال RNA والتي يطلق عليها اسم "البرايمر" باستخدام أحد سلسلتي الDNA الأصليتين.

- The unwound sections of parental DNA strands are now available to serve as templates for the synthesis of new complementary DNA strands. However, the enzymes that synthesize DNA cannot initiate the synthesis of a polynucleotide; they can only add DNA nucleotides to the end of an already existing chain that is base-paired with the template strand.

يمكن استخدام السلسلتين المفصولتين الآن كقالب لتكوين سلاسل مكملة لها. الانزيم المسؤول عن صنع ال DNA لا يمكنه بدأ عملية التضاعف بنفسه، يمكنه فقط إضافة نيوكليوتيدات لسلسلة مرتبطة بالأصل بالسلسلة التي تعمل كقالب.

- The initial nucleotide chain that is produced during DNA synthesis is actually a short stretch of RNA, not DNA. This RNA chain is called a primer and is synthesized by the enzyme primase.

سلسلة النيوكليوتيدات التي تصنع بالبداية أثناء تضاعف ال DNA هي سلسلة RNA يطلق عليها اسم primer تصنع بفعل انزيم يسمى primase.

- Primase starts a complementary RNA chain with a single RNA nucleotide and adds RNA nucleotides one at a time, using the parental DNA strand as a template.

يقوم هذا الانزيم بصناعة سلسلة RNA مكملة ل template strand عن طريق اضافة نيوكليوتيد واحد تلو الآخر.

- The completed primer, generally 5–10 nucleotides long, is thus base-paired to the template strand. The new DNA strand will start from the 3’ end of the RNA primer.

يتكون ال primer من 5-10 نيوكليوتيدات. سيبدأ الانزيم المسؤول عن صنع ال DNA بإضافة النيوكليوتيدات من النهاية 3’ لل primer.

- Enzymes called DNA polymerases catalyze the synthesis of new DNA by adding nucleotides to the 3’ end of a preexisting chain. In E. coli, there are several DNA polymerases, but two appear to play the major roles in DNA replication: DNA polymerase III and DNA polymerase I. The situation in eukaryotes is more complicated, with at least 11 different DNA polymerases discovered so far.

يسمى الانزيم المسؤول عن صنع ال DNA ب DNA Polymerase. في البكتيريا، يوجد أكثر من نوع لهذا الانزيم ولكن نوعين لهم دور كبير في عملية تضاعف ال DNA وهم DNA polymerase III and DNA polymerase I. في الخلايا حقيقية النواة الأمر أكثر تعقيداً إذ اكتشف للآن 11 نوع من هذا الانزيم.

- The rate of elongation is about 500 nucleotides per second in bacteria and 50 per second in human cells.

يبلغ معدل إضافة النيوكليوتيدات حوالي 500 نيوكليوتيدة لكل ثانية في البكتيريا وحوالي 50 كل ثانية في الإنسان.

- Each nucleotide is composed of a deoxyribose, a nitrogenous base and three phosphate groups which is similar to the structure of ATP except that ATP is composed of a ribose not deoxyribose.
  - تتكون كل نيوكليوتيدم ستم إضافتها الى السلسلة من : سكر خماسي (الرايبوز منقوص الأكسجين)، قاعدة نيتروجينية ، وثلاثة مجموعة من الفوسفات حيث يشبه هذا التركيب تركيب جزيئات ATP باستثناء أن نوع السكر فيه الرايبوز.

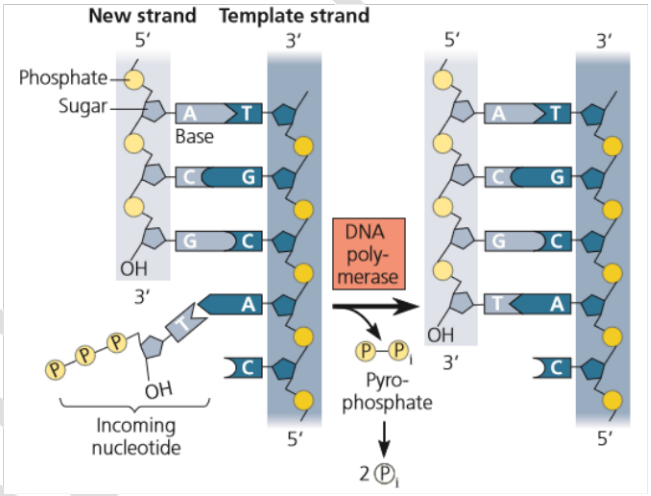
∝ ATP → Ribose.

∝ dATP → deoxyribose.

RAMA ABADI

- The nucleotides used for DNA synthesis are chemically reactive, partly because their triphosphate tails have an unstable cluster of negative charge.
- تكون النيوكليوتيدات المكونة لجزيء DNA نشطة كيميائية وذلك بسبب امتلاكها لثلاثة مجموعة فوسفات سالبة الشحنة.
- DNA polymerase catalyzes the addition of each monomer via a dehydration reaction. As each monomer is joined to the growing end of a DNA strand, two phosphate groups are lost as a molecule of pyrophosphate (P— Pi).

يقوم هذا الانزيم بإضافة كل نيوكليوتيد عن طريق dehydration reaction. يفقد النيوكليوتيد المضاف مجموعتي فوسفات على شكل جزيء pyrophosphate عند اضافته لسلسلة ال DNA.



- Subsequent hydrolysis of the pyrophosphate to two molecules of inorganic phosphate (Pi) is a coupled exergonic reaction that helps drive the polymerization reaction.

يستخدم جزيء ال pyrophosphate الناتج كمصدر للطاقة اللازمة لتفاعل البلمرة.

Antiparallel Elongation

- The two strands of DNA in a double helix are antiparallel, meaning that they are oriented in opposite directions to each other. Therefore, the two new strands formed during DNA replication must also be antiparallel to their template strands.
- DNA polymerases can add nucleotides only to the free 3′ end of a primer or growing DNA strand, never to the 5′ end.

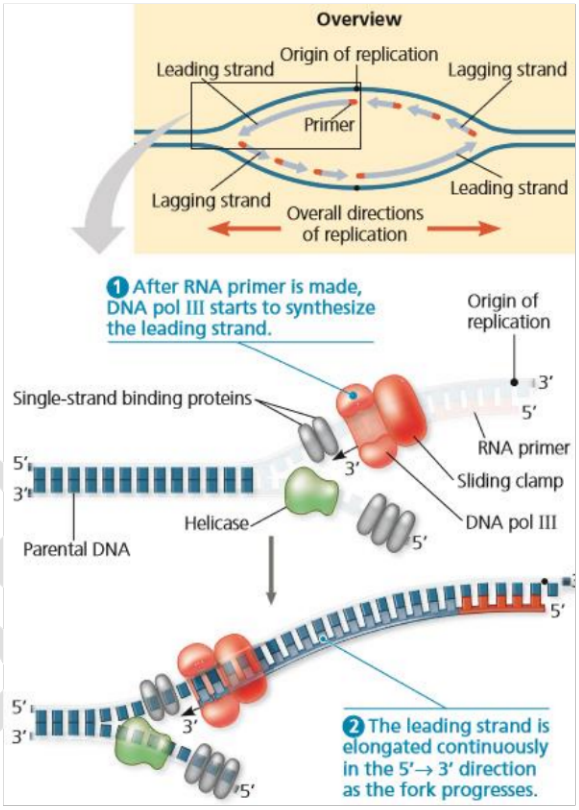
يمكن ل DNA polymerase اضافة نيوكليوتيدات على النهاية 3′ فقط ولا يمكنع الاضافة على النهاية 5′.

- A new DNA strand can elongate only in the 5′ → 3′ direction.

يمكن أن تصنع سلسلة ال DNA الجديدة بإتجاه من 5′ إلى 3 ′ فقط.

- Now let's discuss the steps of replication:
  - ✓ First! Helicase untwists the two strands of DNA in order for them to serve as template strands.

يقوم انزيم helicase بفصل سلسلتي ال DNA لتعمل كل سلسلة كقالب لصناعة سلسلة جديدة مكملة لها.



- ✓ Molecules of single strand binding protein stabilize the unwound template strands.

تقوم بروتينات بالارتباط بالسلاسل بعد انفصالها للمحافظة على استقرارها ومنعها من الارتباط مجدداً.

- ✓ Along one template strand, Primase adds only one primer.

يقوم انزيم primase باضافة primer واحد فقط لأحد السلسلتين.

- ∝ DNA polymerase III can synthesize a complementary strand continuously by elongating the new DNA in the mandatory 5′ → 3′ direction. DNA pol III remains in the replication fork on that template strand and continuously adds nucleotides to the new complementary strand as the fork progresses.

يقوم انزيم DNA polymerase 3 بصناعة سلسلة مكملة لهذه السلسلة بشكل متصل عن طريق اضافة نيوكليوتيدات باتجاه من 5′ الى 3′ (بإتجاه تقدم ال replication fork).

- ∝ The DNA strand made by this mechanism is called the leading strand. Only one primer is required for DNA pol III to synthesize the entire leading strand.

تسمى السلسلة المصنوعة بهذا الشكل ب leading strand. يلزم primer واحد فقط لصناعة السلسلة كاملة.

- ✓ Notice that there's a sliding clamp which moves DNA pol lll along the DNA template strand.

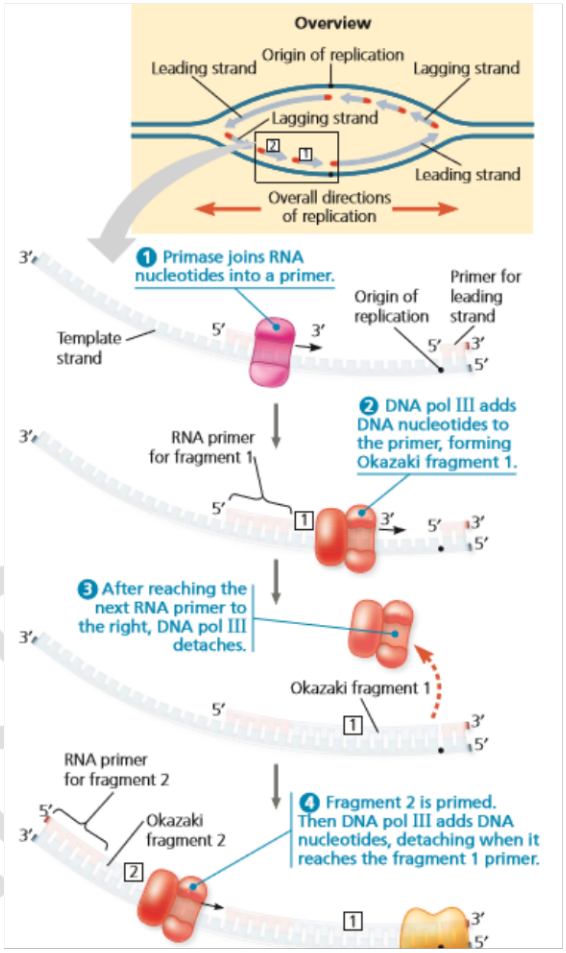
لاحظ وجود Sliding clamp الذي يساعد DNA polymerase III على الحركة على طول السلسلة.

- ✓ Along the other template strand, Primase adds more than one primer:

RAMA ABD

∝ To elongate the other new strand of DNA in the mandatory 5′ S 3′ direction, DNA pol III must work along the other template strand in the direction away from the replication fork.

حتى يستطيع الانزيم صناعة السلسلة الأخرى باتجاه من 5′ الى 3′، يجب على الانزيم صناعة السلسلة بعكس اتجاه تقدم ال replication fork.



∝ The DNA strand elongating in this direction is called the lagging strand.

السلسلة المصنوعة بهذا الاتجاه تسمى lagging strand.

∝ In contrast to the leading strand, which elongates continuously, the lagging strand is synthesized discontinuously, as a series of segments.

يقوم الانزيم بصناعة هذه السلسلة بشكل متقطع ، كسلسلة من القطع.

∝ These segments of the lagging strand are called Okazaki fragments, after Reiji Okazaki, the Japanese scientist who discovered them.

تسمى هذه القطع ب okazaki fragments نسبة للعالم الذي اكتشفها.

∝ The fragments are about 1,000–2,000 nucleotides long in E. coli and 100–200 nucleotides long in eukaryotes.

يتراوح طولها في البكتيريا من 1000 الى 2000 نيوكليوتيد وفي الخلايا حقيقية النواة من 100 الى 200 نيوكليوتيد.

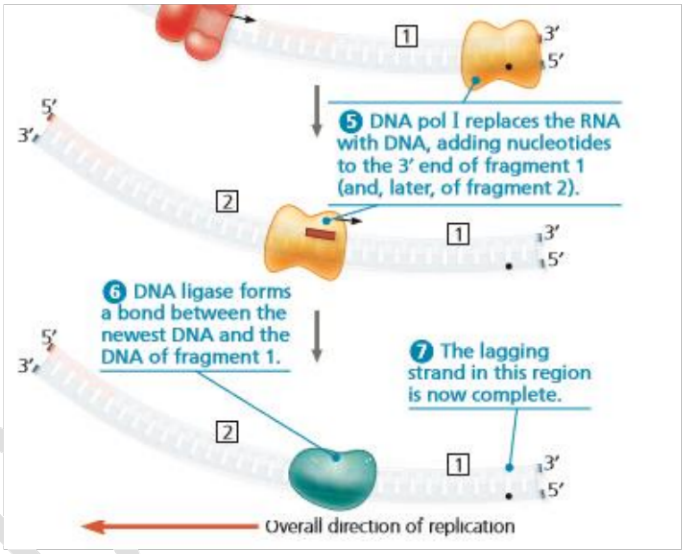
∝ Each Okazaki fragment requires a primer.

تتطلب صناعة كل قطعة primer خاص بها.

✓ After DNA polymerase III is done, another DNA polymerase, DNA pol I, replaces the RNA nucleotides of the adjacent primer with DNA nucleotides one at a time.

بعد ان يكمل DNA polymerase III عمله، يقوم DNA polymerase I بتبديل قطع ال primer المصنوعة من RNA بقطع DNA.

✓ DNA pol I cannot join the final nucleotide of this replacement DNA segment to the first DNA nucleotide of the adjacent Okazaki fragment. Another enzyme, DNA ligase, accomplishes this task, joining the sugar-phosphate backbones of all the Okazaki fragments into a continuous DNA strand.

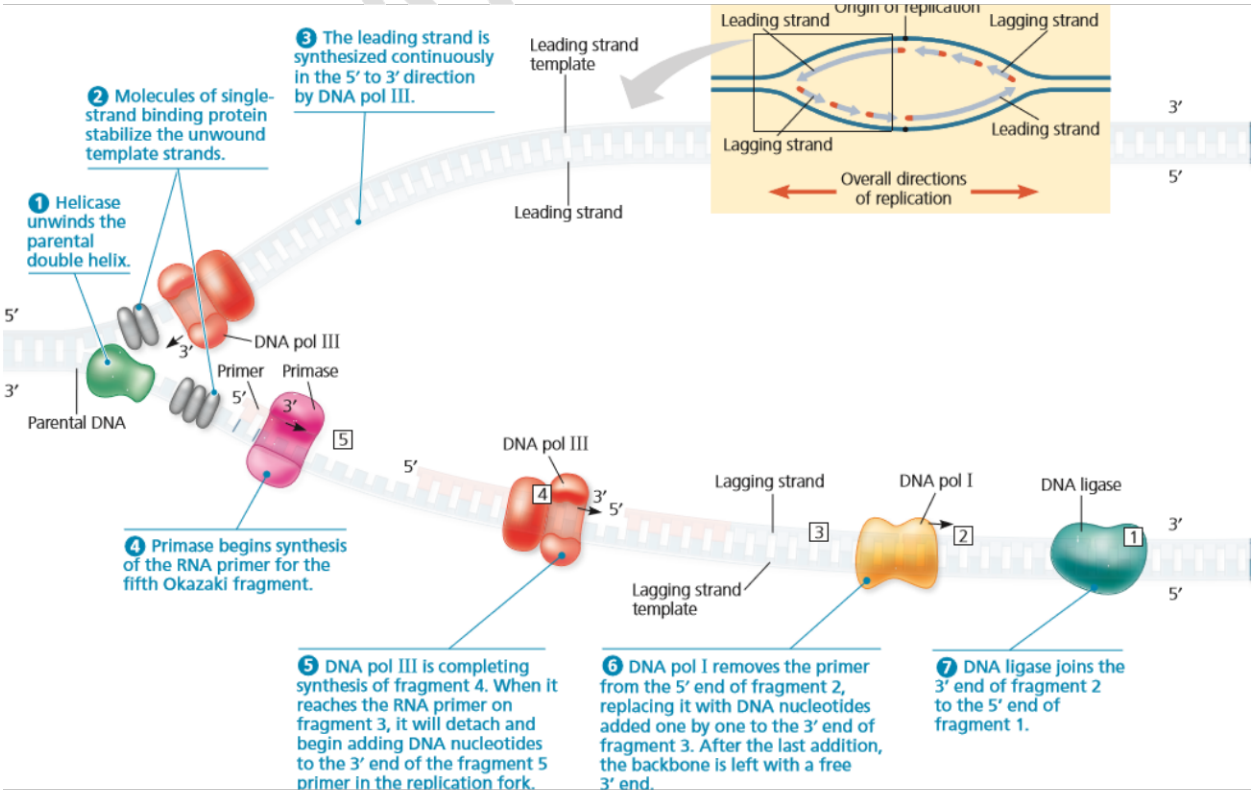


لا يستطيع هذا الانزيم الربط بين آخر نيوكليوتيد مضاف بدلاً من البرايمر وأول نيوكليوتيد بقطعة ال okazaki المجاورة له. يقوم بهذه الوظيفة انزيم آخر يسمى DNA ligase والذي يربط بين sugar-phosphate backbone لكل القطع ليكون سلسلة DNAواحدة متصلة.

∝ Note! Synthesis of the leading strand and synthesis of the lagging strand occur concurrently and at the same rate.

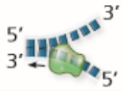
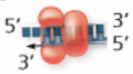
تتم صناعة كلتا السلسلتين (lagging and leading) بنفس المعدل وبنفس الوقت.

- Summary of bacterial DNA replication:



- Bacterial DNA Replication Proteins and Their functions (Important):

Table 16.1 Bacterial DNA Replication Proteins and Their Functions

Protein	Function
Helicase 	Unwinds parental double helix at replication forks
Single-strand binding protein	Binds to and stabilizes single-stranded DNA until it is used as a template
Topoisomerase	Relieves overwinding strain ahead of replication forks by breaking, swiveling, and rejoining DNA strands
Primase	Synthesizes an RNA primer at 5′ end of leading strand and at 5′ end of each Okazaki fragment of lagging strand
DNA pol III 	Using parental DNA as a template, synthesizes new DNA strand by adding nucleotides to an RNA primer or a pre-existing DNA strand
DNA pol I	Removes RNA nucleotides of primer from 5′ end and replaces them with DNA nucleotides added to 3′ end of adjacent fragment
DNA ligase	Joins Okazaki fragments of lagging strand; on leading strand, joins 3′ end of DNA that replaces primer to rest of leading strand DNA

- The DNA Replication Complex
  - It is traditional—and convenient—to represent DNA polymerase molecules as locomotives moving along a DNA railroad track, but such a model is inaccurate in two important ways.

قد تصورنا أن انزيم DNA polymerase يتحرك على طول جزيء ال DNA لكن هذا الافتراض لا يكون دقيق تماما Inaccurate من ناحيتين:

(1) The various proteins that participate in DNA replication actually form a single large complex, a “DNA replication machine."

فعلياً ، تتجمع جميع البروتينات التي تساهم في عملية التضاعف على شكل مركب واحد كبير يطلق عليه اسم DNA replication machine .

- ∝ Many protein-protein interactions facilitate the efficiency of this complex. For example, by interacting with other proteins at the fork, primase apparently acts as a molecular brake, slowing progress of the replication fork

and coordinating the placement of primers and the rates of replication on the leading and lagging strands.

تساهم العديد من التفاعلات البروتينية مع بعضها في فعالية هذا المركب ، مثال ذلك: يعمل انزيم Primaseمن خلال تفاعله مع بروتينات أخرى في منطقة ال Fork ک "بريك جزيئي" ، حيث يعمل على ابطاء عملية التضاعف وتنسيق مواقع البرايمر ومعدل عملية التضاعف.

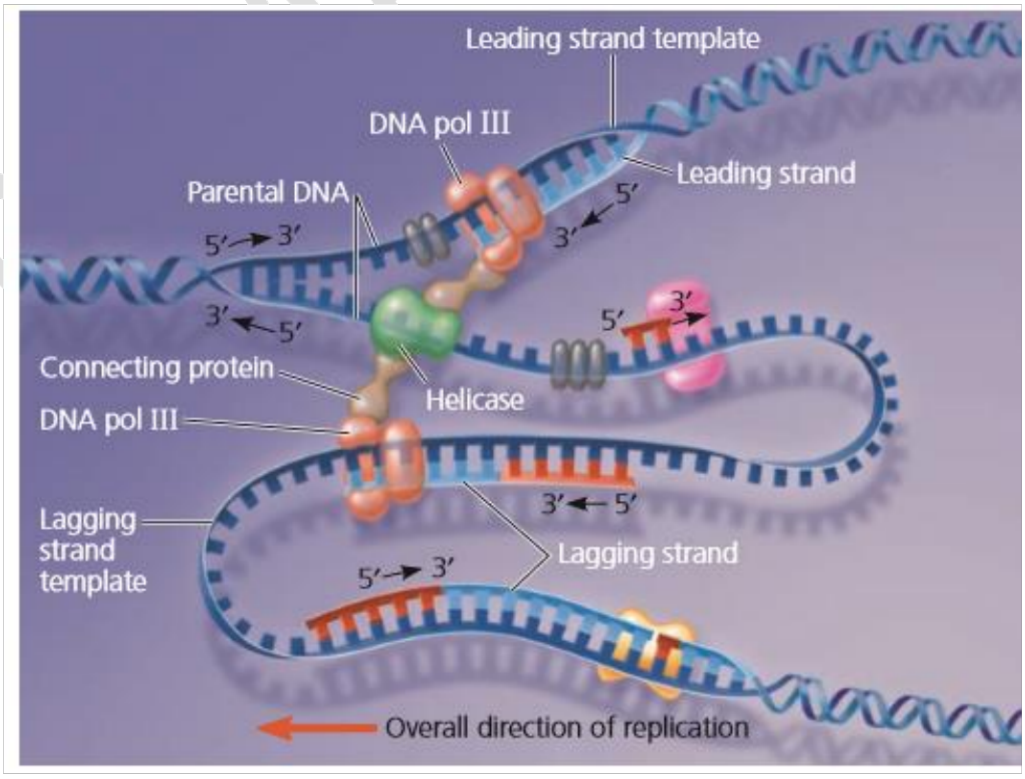
(2) The DNA replication complex may not move along the DNA; rather, the DNA may move through the complex during the replication process.

قد لا يكون هذا المركب هو الذي يتحرك على طول جزيء ال DNA، بل من الممكن أن يكون جزيء ال DNAهو المتحرك.

- In eukaryotic cells, multiple copies of the complex, perhaps grouped into "factories," may be anchored to the nuclear matrix.

في الخلايا حقيقية النواة ، تتجمع العديد من هذه المركبات على شكل "مصانع" تثبت في الحشوة النووية.

- Experimental evidence in some type of cells supports a model in which two DNA polymerase molecules, one on each template strand, "reel in" the parental DNA and extrude newly made daughter DNA molecules (Trombone model).
- In this so-called trombone model, the lagging strand is also looped back through the DNA.



• Proofreading and Repairing DNA

- Initial pairing errors between incoming nucleotides and those in the template strand occur at a rate of one in 105 nucleotides. However, errors in the completed DNA molecule amount to only one in 1010 (10 billion) nucleotides, an error rate that is 100,000 times lower, why?

أثناء تضاعف ال DNA قد يصل معدل الأخطاء إلى خطأ واحد من بين كل 10^5 نيوكليوتيدات مضافة، وعند مقارنتها بمعدل الأخطاء في جزيء ال DNA المكتمل نلاحظ أنها تقل لتصل إلى خطأ واحد من بين كل 10 بلايين نيوكليوتيدات تضاف أي أقل بحوالي 000 10مرة ، ما السبب ؟

✓ This is because during DNA replication, many DNA polymerases proofread each nucleotide against its template as soon as it is covalently bonded to the growing strand. Upon finding an incorrectly paired nucleotide, the polymerase removes the nucleotide and then resumes synthesis.

وذلك بسبب أن انزيم DNA polymerase يعمل على إعادة قراء وتدقيق كل نيوكليوتيدة عند ربطها بالسلسلة الجديدة ، وعند إيجاد نيوكليوتيدة غير صحيحة فإنه يعمل على إزالتها ليستكمل عملية البناء.

✓ Mismatched nucleotides sometimes evade proofreading by a DNA polymerase. In mismatch repair, other enzymes remove and replace incorrectly paired nucleotides that have resulted from replication errors.

قد يظهر نظام آخر للتدقيق يطلق عليه اسم Mismatch repair والذي يعمل على تصحيح الأخطاء التي لم تصحح بفعل انزيم Polymerase حيث تعمل انزيمات أخرى على ازالة واستبدال النيوكليوتيدات الخاطئة التي تنشأ بسبب أخطاء أثناء التضاعف.

∝ Researchers highlighted the importance of such repair enzymes when they found that a hereditary defect in one of them is associated with a form of colon cancer. Apparently, this defect allows cancer-causing errors to accumulate in the DNA faster than normal.

أبدا العلماء اهتمامهم بهذه الانزيمات عندما وجدوا أن خلل وراثي في أحد هذه الانزيمات مرتبط بحدوث سرطان الكولون. هذا الخلل أدى الى تراكم الاخطاء المؤدية الى السرطان في ال DNA بمعدل أعلى من المعدل الطبيعي.

- Incorrectly paired or altered nucleotides can also arise after replication.

يمكن أن تظهر أخطاء في ال DNA -كنيوكليوتيدات غير المتطابقة أو نيوكليوتيدات معدلة- بعد انتهاء عملية التضاعف.

RAYA ABBAD

- ✓ DNA molecules are constantly subjected to potentially harmful chemical and physical agents, such as X-rays.

اذ ان جزيئات ال DNA معرضة باستمرار لعوامل كيميائية وفيزيائية مثل الأشعة السينية.

- DNA bases may undergo spontaneous chemical changes under normal cellular conditions.

قد يتعرض جزيء ال DNA لتغيرات كيميائية تلقائية في البيئة الطبيعية للخلية.

- However, these changes in DNA are usually corrected before they become permanent changes—mutations—perpetuated through successive replications.

يجب أن يتم إصلاح هذه التغيرات وإعادتها إلى وضعها الطبيعي قبل أن تصبح تغيرات دائمة يطلق عليها اسم (الطفرات) والتي قد تنتقل إلى الجيل القادم الناتج من عملية التضاعف.

- Each cell continuously monitors and repairs its genetic material. Because repair of damaged DNA is so important to the survival of an organism, it is no surprise that many different DNA repair enzymes have evolved. Almost 100 are known in E. coli, and about 170 have been identified so far in humans.

تقوم كل خلية بمراقبة وتصحيح الأخطاء في المادة الوراثية. تصليح الأخطاء في ال DNA أمر مهم لبقاء الكائنات الحية على قيد الحياة، لذلك فقد تطور في البكتيريا E. coli حوالي 100 انزيم وفي الانسان 170 انزيم مسؤول عن ذلك.

- One DNA repair system is called nucleotide excision repair:

أحد أنظمة إصلاح ال DNA:

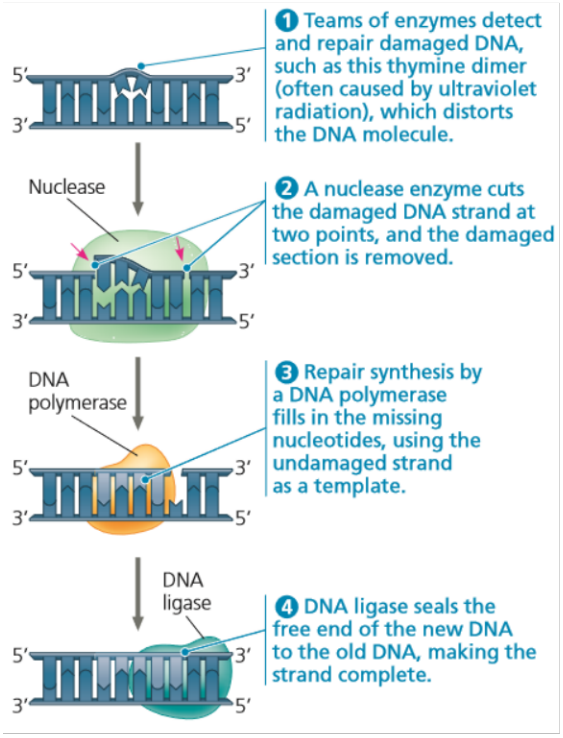
- ✓ An important function of the DNA repair enzymes in our skin cells is to repair genetic damage caused by the ultraviolet rays of sunlight.

أحد مهام هذا النظام هو اصلاح الخلل الناتج من الأشعة فوق البنفسجة لأشعة الشمس.

- ✓ One type of damage is the covalent linking of thymine bases that are adjacent on a DNA strand. Such thymine dimers cause the DNA to buckle and interfere with DNA replication.

من الأمثلة على المشاكل التي تصلح بهذه الطريقةThymine dimer والذي ينتج نتيجة ارتباط القواعد النيتروجينية ثايمين المجاورة برابطة تساهمية.

RANA ABBADI



- ✓ تعمل مجموعة من الإنزيمات على الكشف عن الضرر الذي أصاب ال DNA مثل Thymine dimerالذي ينتج بفعل التعرض للأشعة فوق البنفسجية .
- ✓ يعمل انزيم Nuclease على ازالة وقطع المنطقة المتضررة.
- ✓ يعمل انزيم DNA poly على إضافة نيوكليوتيدات جديدة مكان القطعة التي أزيلت وذلك باستخدام القطعة السليمة كTemplate .
- ✓ يعمل إنزيم Ligase على وصل القطعة الجديدة التي تم تصنيعها بالقطعة الأصلية.

- ∝ The importance of repairing this kind of damage is underscored by a disorder called xeroderma pigmentosum (XP), which in most cases is caused by an inherited defect in a nucleotide excision repair enzyme.
- ∝ Individuals with XP are hypersensitive to sunlight; mutations in their skin cells caused by ultraviolet light are left uncorrected, often resulting in skin cancer.

إن الأشخاص المصابون بخلل جيني وراثي في نظام Nucleotide excision repair يعانون من الحساسية الزائدة لأشعة الشمس حيث أن الأخطاء في خلايا الجلد لا تتصلح فتتطور إلى سرطان.

- ∝ The effects are extreme: Without sun protection, children who have XP can develop skin cancer by age 10.

كون لهذه الحالة آثارة خطيرة : عندما لا تتوفر الحماية ضد الشمس فإن الشخص قد يتعرض لسرطان الجلد عند عمر عشرة سنوات .

➢ *Concept 16.3: A chromosome consists of a DNA molecule packed together with proteins*

- How DNA is packaged into chromosomes?

RANA ABBADI

- Bacterial chromosome → one double-stranded, circular DNA molecule that is associated with a small amount of protein.

الكروموسوم البكتيري : كروموسوم حلقي ذو سلسلتين ، يرتبط مع كمية قليلة من البروتينات.

- Eukaryotic chromosome → one linear DNA molecule associated with a large amount of protein

الكرموسوم للخلايا حقيقية النواة : جزيء طويل واحد من ال DNA مرتبط بكمية كبيرة من البروتينات.

- Stretched out, the DNA of an E. coli cell would measure about a millimeter in length, which is 500 times longer than the cell. Within a bacterium, however, certain proteins cause the chromosome to coil and "supercoil," densely packing it so that it fills only part of the cell.

عندما يكون ال DNA في بكتيريا ال E . coli منفرداً فإن طوله يبلغ حوالي ميلي متر واحد أي ٥٠٠ ضعف طول الخلية ، لذلك لتقليل - طوله يرتبط ال DNAمع مجموعة من البروتينات لينطوي الجزيء ويلتف ليأخذ حيزا صغيراً في الخلية.

- In bacterial cells, the DNA is located within a dense region called the nucleoid, which is not bounded by membrane.

يتواجد ال DNA في الخلية البكتيرية في منطقة غير محاطة بغشاء تسمى nucleoid.

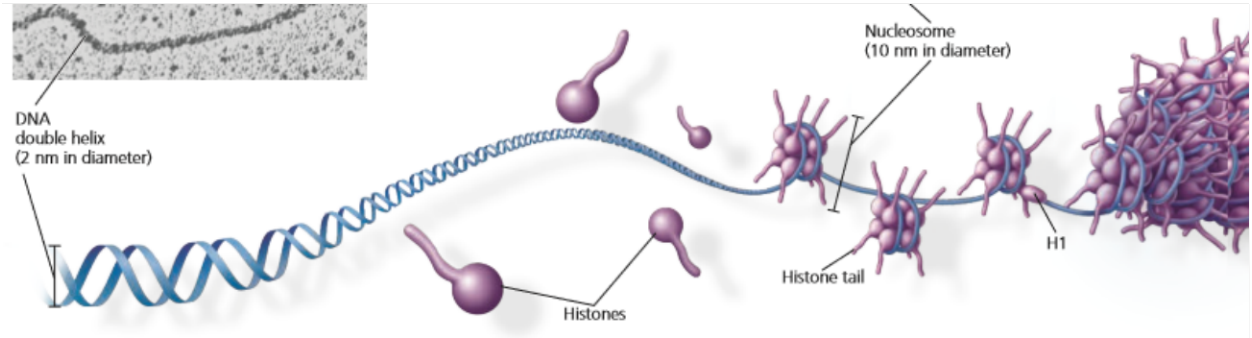
- Each eukaryotic chromosome contains a single linear DNA double helix that, in humans, averages about $1.5 * 10^8$ nucleotide pairs. This is an enormous amount of DNA relative to a chromosome's condensed length. If completely stretched out, such a DNA molecule would be about 4 cm long, thousands of times the diameter of a cell nucleus—and that's not even considering the DNA of the other 45 human chromosomes!

يتكون الكروموسوم في الخلايا حقيقية النواة من جزيء DNA واحد خطي يتكون من $1.5 * 10^8$ زوج من النيوكليوتيدات. حجم جزيء ال DNA أكبر بكثير من طول الكروموسوم. في حال فرد جزيء الDNA سنجد أن طوله يبلغ 4 سم، أي ألف ضعف قطر نواة الخلية وعلينا ألا ننسى أنه يوجد في الخلية الواحدة 46 كروموسوم.

- In the cell, eukaryotic DNA is precisely combined with a large amount of protein. Together, this complex of DNA and protein, called chromatin, fits into the nucleus through an elaborate, multilevel system of packing.

RAMA ABBADI

لذلك في الخلايا حقيقية النواة، يرتبط ال DNA بمجموعة من البروتينات لتكوين مركب يسمى الكروماتين.



DNA, the double helix

Shown above is a ribbon model of DNA, with each ribbon representing one of the polynucleotide strands. Recall that each phosphate group along the backbone contributes a negative charge along the outside of each strand. The TEM shows a molecule of naked (protein-free) DNA; the double helix alone is 2 nm across.

Histones

Proteins called **histones** are responsible for the first level of DNA packing in chromatin. Although each histone is small—containing only about 100 amino acids—the total mass of histone in chromatin roughly equals the mass of DNA. More than a fifth of a histone's amino acids are positively charged (lysine or arginine) and therefore bind tightly to the negatively charged DNA.

Four types of histones are most common in chromatin. The histones are very similar among eukaryotes; for example, histones of the same type in cows and pea plants differ by only two amino acids. The apparent conservation of histone genes during evolution probably reflects the important role of histones in organizing DNA within cells.

These four types of histones are critical to the next level of DNA packing. (A fifth type of histone is involved in a further stage of packing.)

Nucleosomes, or "beads on a string" (10-nm fiber)

In electron micrographs, unfolded chromatin is 10 nm in diameter (the *10-nm fiber*). Such chromatin resembles beads on a string (see the TEM). Each "bead" is a **nucleosome**, the basic unit of DNA packing; the "string" between beads is called *linker* DNA.

A nucleosome consists of DNA wound twice around a protein core of eight histones, two each of the main histone types. The amino end (N-terminus) of each histone (the *histone tail*) extends outward from the nucleosome.

In the cell cycle, the histones leave the DNA only briefly during DNA replication. Generally, they do the same during the process of transcription, which also requires access to the DNA by the cell's molecular machinery. Nucleosomes, and in particular their histone tails, are involved in the regulation of gene expression.

يظهر أعلاه نموذجًا لشريط الحمض النووي ، حيث يمثل كل شريط أحد سلاسل النيوكليوتيد .تذكر أن كل مجموعة فوسفات على طول العمود تسهم في شحنة سالبة على طول الجزء الخارجي لكل سلسلة.

يبلغ طول الكروماتين 10 نانومتر. يشبه الكروماتين الخرز على الخيط. تمثل كل "حبة" نيوكليوزوم ،وهو الوحدة الأساسية لتعبئة الحمض النووي.وتسمى "السلسلة" بين كل نيوكليوزوم ب رابط DNA.

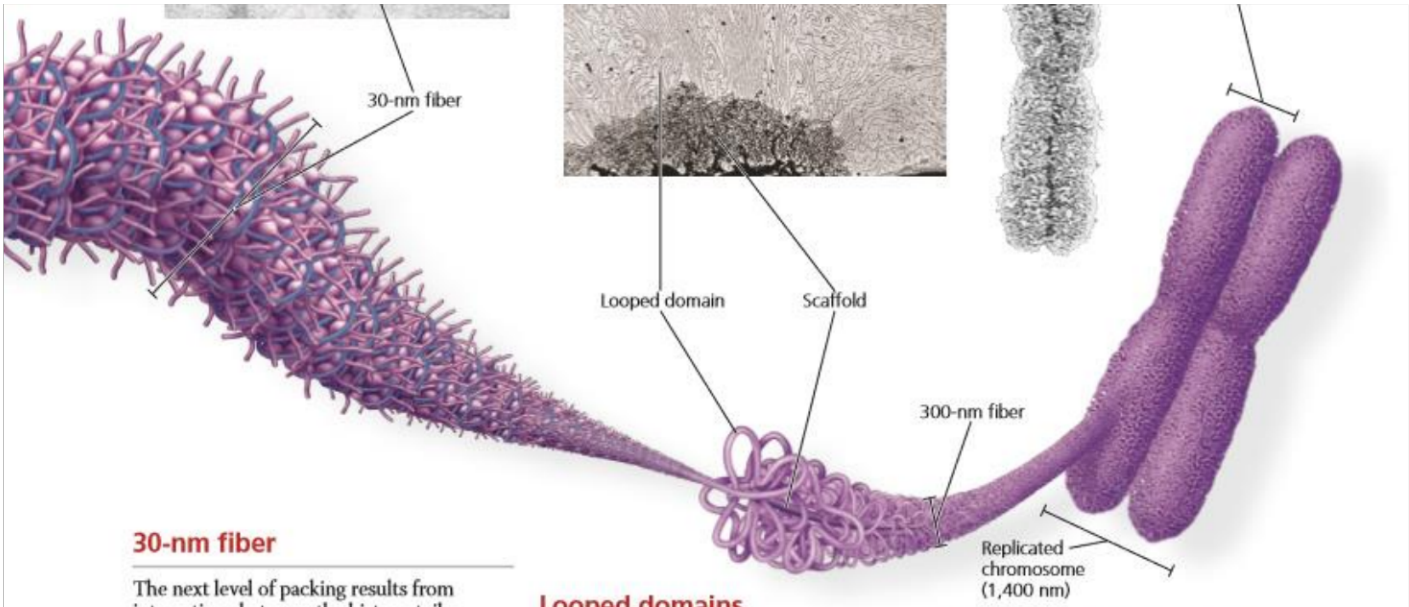
يتكون النوكليوزوم من DNAملتف مرتين حول نواة البروتينات المكونة من ثمانية هيستونات ، اثنين من كل نوع من أنواع الهيستونات الرئيسية .تمتد النهاية الأمينية لكل هيستون (ذيل هيستون) إلى الخارج من النواة .في دورة الخلية ، يفك الارتباط بين الهستونات و الحمض النووي لفترة وجيزة فقط أثناء تكاثر الحمض النووي .بشكل عام ، يحدث الأمر نفسه أثناء عملية النسخ ، الأمر الذي يتطلب أيضًا الوصول إلى الحمض النووي بواسطة الآلية الجزيئية للخلية . تشارك النيوكليوزومات ، ولا سيما ذيول الهيستون ، في تنظيم التعبير الجيني.

البروتين هيستون هو المسؤول عن المستوى الأول من تشكيل الحمض النووي في الكروماتين .على الرغم من أن الهيستون صغير - يحتوي فقط على حوالي 100 من الأحماض الأمينية - فإن الكتلة الكلية للهيستون في الكروماتين تساوي كتلة الحمض النووي تقريبًا .أكثر من خُمس الأحماض الأمينية المكونة للهيستون مشحونة بشحنة موجبة (ليسين أو أرجينين) وبالتالي ترتبط ارتباطًا وثيقًا بالحمض النووي المشحون بشحنة سالبة.

هنالك أربعة أنواع من الهيستون شائعة في الكروماتين .هذه الأنواع متشابهة جداً بين حقيقيات النوى .على سبيل المثال ، تختلف الهيستونات من نفس النوع في الأبقار ونباتات البازلاء باختلاف اثنين فقط من الأحماض الأمينية .ربما يعكس الحفظ الواضح لجينات الهيستون أثناء التطور الدور الهام للهيستون في تنظيم الحمض النووي داخل الخلايا.

لهذه الأنواع الأربعة أمر بالغ الأهمية للمستوى التالي من تشكيل الحمض النووي. يدخل نوع خامس من الهيستون في المرحلة الأخرى.

RANA



30-nm fiber

The next level of packing results from interactions between the histone tails of one nucleosome and the linker DNA and nucleosomes on either side. The fifth type of histone is involved at this level. These interactions cause the extended 10-nm fiber to coil or fold, forming a chromatin fiber roughly 30 nm in thickness, the *30-nm fiber*. Although the 30-nm fiber is quite prevalent in the interphase nucleus, the packing arrangement of nucleosomes in this form of chromatin is still a matter of some debate.

ينتج المستوى التالي من التفاعلات بين ذيول الهيستون للنيوكليوزوم الواحد والحمض النووي للرابط DNA والنيوكلوزومات على كلا الجانبين .النوع الخامس من الهيستون يدخل في هذا المستوى . تتسبب هذه التفاعلات في لف أو تمديد الألياف التي يبلغ طولها 10 نانومتر ، مما يشكل أليافًا كروماتينًا سمكها 30 نانومتر ، تسمى ألياف 30 نانومتر.

Looped domains (300-nm fiber)

The 30-nm fiber, in turn, forms loops called *looped* domains attached to a chromosome scaffold composed of proteins, thus making up a *300-nm fiber*. The scaffold is rich in one type of topoisomerase.

وتشكل الألياف التي يبلغ طولها 30 نانومتر ، بدورها ، حلقات تسمى looped domains المرتبطة ب scaffold chromosome مكون من بروتينات ، فتشكل ألياف 300 نانومتر. Scaffold chromosome غني في نوع واحد منtopoisomerase .

Metaphase chromosome

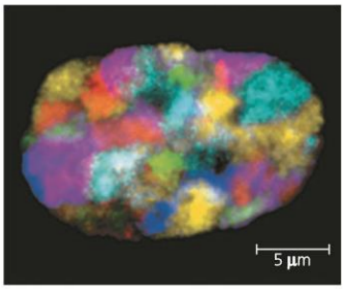
In a mitotic chromosome, the looped domains themselves coil and fold in a manner not yet fully understood, further compacting all the chromatin to produce the characteristic metaphase chromosome (also shown in the micrograph above). The width of one chromatid is 700 nm. Particular genes always end up located at the same places in metaphase chromosomes, indicating that the packing steps are highly specific and precise.

عند انقسام الكروموسوم ، تدحرج ال looped domains نفسها وتُطوى بطريقة غير مفهومة تمامًا ، مما يزيد من ضغط كل الكروماتين لإنتاج كروموسوم الطور المميز (كما هو موضح في الرسم المجهر أعلاه) . عرض الكروماتيد الواحد هو 700 نانومتر .توجد جينات معينة دائمًا في نفس الأماكن في الكروموسومات الطورية ، مما يشير إلى أن هذه خطوات محددة ودقيقة للغاية.

- Chromatin undergoes striking changes in its degree of packing during the course of the cell cycle.

يغير الكروماتين من درجة التفافه وكثافته خلال دورة حياة الخلية.

- ✓ In interphase cells, the chromatin usually appears as a diffuse mass within the nucleus, suggesting that the chromatin is highly extended. This type of chromatin is called heterochromatin.

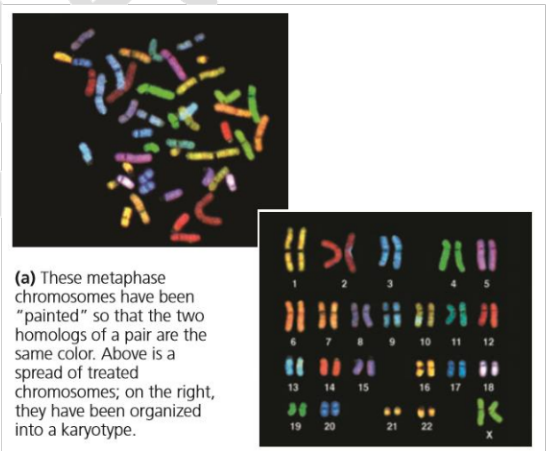


(b) The ability to visually distinguish among chromosomes makes it possible to see how the chromosomes are arranged in the interphase nucleus. Each chromosome appears to occupy a specific territory during interphase. In general, the two homologs of a pair are not located together.

مثلاً : خلال مرحلة Interphase يظهر الكروماتين ممتداً في أنوية الخلايا الحقيقية . يسمى هذا النوع من الكروماتين ب heterochromatin.

- ✓ As a cell prepares for mitosis, its chromatin coils and folds up (condenses), eventually forming a characteristic number of short, thick metaphase chromosomes that are distinguishable from each other with the light microscope. This type of chromatin is called euchromatin.

عندما تتجهز الخلية للنقسام، يتكثف الكروماتين ليشكل كرموسومات سميكة وقصيرة ، أي أننا يمكن مشاهدة الكروموسومات في مرحلة Metaphase من مراحل الخلية .يسمى هذا النوع من الكروماتين ب euchromatin.



(a) These metaphase chromosomes have been "painted" so that the two homologs of a pair are the same color. Above is a spread of treated chromosomes; on the right, they have been organized into a karyotype.

RAMA ABBADI