ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/310613405

مدخل الى علم الوراثة

Book · January 2016

CITATIONS
0

READS
32,385

1 author:

Abbas Hussein Alrubaie
University of Babylon
22 PUBLICATIONS 1 CITATION

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:

Project parasitology View project

Project Genetics View project

All content following this page was uploaded by Abbas Hussein Alrubaie on 22 November 2016.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

مدخل الى

علم الوراثة

الدكتور

عباس حسين مغير الربيعي

استاذ الوراثة الخلوية المساعد

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿يَا أَيُّهَا الْإِنْسَانُ مَا غَرَّكَ بِرَبِّكَ الْكَرِيمِ (٦) الَّذِي
خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ (٧) فِي أَيِّ صُورَةٍ مَا شَاءَ
رَكَّبَكَ (٨)﴾

صدق الله العلي العظيم

الانفطار الآيات ٦–٨

الفهرس

المقدمة ١٢

الفصل الأول

أساسيات الوراثة

الوراثة المندلية ١٥

تجارب مندل ١٦

قانون مندل الأول ١٦

قانون مندل الثاني ١٩

بعض المصطلحات العلمية ٢١

الطراز المظهري ٢١

الطراز الوراثي ٢١

الأليل السائد والأليل المتنحي ٢٢

السيادة ٢٢

الفصل الثاني

الأساس الكيميائي للوراثة

بناء الـ DNA ٢٥

بناء الـ RNA ٣٢

تكرار الـ DNA ٣٤

تكرار الـ RNA ٣٧

الشفرة الوراثية ٣٨

الحامض النووي الرايبوسومي ٤١

الحامض النووي المرسال ٤٢

عملية تكوين الحامض النووي المرسال الناضج ٤٤

تركيب الحامض النووي الناقل وعملية تكوينه ٤٧

الفصل الثالث

مستويات تنظيم الـ DNA في الكروموسوم

المقدمة ٥٠

الصفات التركيبية لكروموسومات الخلايا حقيقية النواة ٥١

بروتينات الكروموسوم ٥١

الهستونات ٥١

اللاهستونات ٥٢

النيوكليوسومات ٥٢

الكروموميرات ٥٧

الحامض النووي DNA للكروموسوم ٥٨

المظهر الخارجي للكروموسومات وأنواعها ٦١

الكروموسومات البشرية ٦٤

الفص الرابع

المورثات (الجينات)

تعريف المورثات ٧١

توزيع الجينات في الكروموسومات ٧٣

أنواع الجينات ووظائفها ٧٤

اضطرابات الجينات وتأثيراتها في التشوهات والأمراض ٧٦

دراسة الجينات ومعالجة اضطراباتها ٧٧

استعمالات الجينات ٧٧

الفصل الخامس

الطفرات الوراثية

تعريف الطفرات ٨٠

الطفرات النقطية ٨١

العوامل المطفرة ٨٣
العوامل الفيزياوية ٨٣
العوامل الكيماوية ٨٤
المواد المسرطنة ٨٥
التلوث البيئي وزيادة معدل التطفير والتسرطن ٨٧
الطفرات الكروموسومية ٨٨
التغيرات النوعية ٨٩
النقص ٨٩
الاضافة ٩١
الانتقال ٩١
الانقلاب ٩٢
التغيرات الكمية ٩٤
احادي المجموعة الكروموسومية ٩٧
التعدد المجموعي ٩٨
التضاعف المجموعي غير الحقيقي ١٠٠
أهمية الحالة الثنائية الوراثية ١٠٠
دور الطفرات الجينية في ظهور الأمراض الوراثية ١٠١
الفصل السادس
الأمراض الوراثية
تعريف الأمراض الوراثية ١٠٥
أنواع الأمراض الوراثية ١٠٥
تشخيص الأمراض الوراثية ١٠٧
علاج الأمراض الوراثية ١١٠
الأمراض الوراثية المرتبطة بالخلل المايتوكوندري ١١١

الفصل السابع

الأمراض المرتبطة بالمورثات الجسمية

مرض فرط الكوليسترول العائلي ١١٣
مرض فقر الدم المنجلي ١١٥
مرض الثالاسيميا ١١٩
كيفية انتقال الثالاسيميا بالوراثة ١٢١
مرض السكري ١٢٢
مرض التليف الكيسي ١٢٧
مرض مارفان ١٢٨

الفصل الثامن

الأمراض المرتبطة بالكروموسوم الجنسي X

مرض الضمور العضلي الدوشيني ١٣٠
مرض أنيميا الباقلاء ١٣٢
علاقة مرض أنيميا الباقلاء بالملاريا ١٣٢
فعالية انزيم G6PD ١٣٣
متلازمة كروموسوم X الهش ١٣٦
مرض الكساح المقاوم لفيتامين D ١٣٧

الفصل التاسع

الأمراض المرتبطة بالمورثات الجسمية والجنسية

مرض السكريات المتعددة المخاطية ١٤٠
مرض العظم الهش ١٤٤
مرض الهيموفيليا ١٤٥
مرض عمى الألوان وتبقع الشبكية ١٤٨

الفصل العاشر

الأمراض المرتبطة بالطفرات الكروموسومية

المقدمة ١٥٤
الأمراض المرتبطة بالتغيرات في الكروموسومات الجسمية ١٥٥
متلازمة داون ١٥٥
متلازمة باتو ١٥٧
متلازمة ادوارد ١٥٩
متلازمة صراخ القطط ١٦٠
متلازمة وليام ١٦١
متلازمة برادر –ويلي ١٦٢
متلازمة انجلمان ١٦٣
الأمراض المرتبطة في التغيرات بالكروموسومات الجنسية ١٦٤
متلازمة تيرنر ١٦٤
متلازمة كلاينفلتر ١٦٦
متلازمة ثلاثي الكروموسوم الجنسي X (XXX) ١٦٧
متلازمة ثنائي الكروموسوم Y (XYY) ١٦٨
متلازمة الذكور XX ١٦٨
متلازمة وراثية المجاميع (3N) ١٦٨

الفصل الحادي عشر

السرطان

المقدمة ١٧٠
العوامل التي تساعد على الاصابة بالسرطان ١٧٠
نظريات نشوء السرطان ١٧١
النظرية الفيزيائية الكيميائية ١٧٢

النظرية الجرثومية ١٧٢
نظرية النكوص ١٧٣
نظرية المورثات السرطانية ١٧٤
المورثات السرطانية الإبتدائية والفايروسية ١٧٤
المورثات السرطانية ١٧٥
وظائف المورثات السرطانية الإبتدائية والفايروسية ١٧٦
المورثات المشفرة لبروتينات الكاينيز المفسفرة ١٧٦
المورثات المشفرة لعوامل النمو ١٧٧
المورثات المشفرة لمستقبلات عوامل النمو ١٧٧
المورثات المشفرة لبروتينات تآصر جزيئات GTP ١٧٨
المورثات المشفرة للبروتينات النووية ١٧٨
آليات تنشيط المورثات السرطانية الخلوية ١٧٩
الموت المبرمج للخلايا والسرطان ١٩٢
محفزات السرطان ١٩٤
العوامل الكيميائية ١٩٤
العوامل الفيزيائية ١٩٥
العوامل الاحيائية ١٩٦
آلية انتشار النقائل السرطانية ١٩٧

الفصل الثاني عشر

الاستنساخ

تعريف الاستنساخ ٢٠٢
استنساخ الجين ٢٠٢
الخطوات الاساسية في تقنية استنساخ الجينات ٢٠٣
استنساخ الخلايا ٢٠٣

استنساخ كائن حي كامل ٢٠٤
استنساخ النعجة دوللي ٢٠٥
الاستنساخ البشري ٢٠٧
مخاطر الاستنساخ البشري ٢٠٧
تصنيع الـ DNA المكمل ٢٠٨
تحضير قطع الـ DNA ٢١٠

الفصل الثالث عشر

تقنيات تفاعل البلمرة المتسلسل

المقدمة ٢١٤
اكتشاف تفاعل البلمرة المتسلسل ٢١٤
خطوات اجراء البلمرة ٢١٥
استخدامات تفاعل البلمرة المتسلسل ٢١٦
دراسة نواتج البلمرة ٢١٩
طريقة الكشف عن تتابع الجزيئات المكونة للـ DNA ٢٢١
طريقة فريدريك سانجر لتضاعف المادة الوراثية ٢٢٢
مميزات وعيوب تفاعل البلمرة المتسلسل ٢٢٥
تطبيقات تفاعل البلمرة المتسلسل ٢٢٦
البصمة الوراثية ٢٢٦
اليس جفري والبصمة الوراثية ٢٣١
مكتبة الجينوم ٢٣٤
مكتبة حامض الـ DNA المكمل ٢٣٥

الفصل الرابع عشر

العلاج الجيني

تعريف العلاج الجيني ٢٣٨

استخدامات العلاج الجيني ٢٣٩
مبدأ العلاج الجيني ٢٤٠
أساسيات العلاج الجيني ٢٤١
أنواع العلاج الجيني ٢٤٢
آلية العلاج الجيني ٢٤٤
النواقل الفايروسية ٢٤٦
النواقل غير الفايروسية ٢٤٧
محاذير العلاج الجيني ٢٤٧
الأمراض التي يمكن علاجها بالجينات ٢٤٨
مرض التليف الكيسي ٢٤٨
مرض نقص المناعة الوراثي ٢٤٨
مرض السرطان ٢٤٨
مرض الايدز ٢٤٨

الفصل الخامس عشر

الاستشارات الوراثية

المقدمة ٢٥٠
تعريف الاستشارة الوراثية ٢٥٢
صعوبات الاستشارة الوراثية ٢٥٣
حالات تتطلب الاستشارة الوراثية ٢٥٣

الفصل السادس عشر

الانقسام الخلوي

المقدمة ٢٥٧
الانقسام المباشر ٢٥٧
الانقسام الخيطي ٢٥٨

الدور التمهيدي ٢٥٩
الدور الاستوائي ٢٥٩
الدور الانفصالي ٢٦١
الدور النهائي ٢٦٣
انقسام السايتوبلازم ٢٦٣
الدور البيني ٢٦٣
الانقسام الاختزالي ٢٦٤
ادوار الانقسام الاختزالي ٢٦٥
الدور التمهيدي الاول ٢٦٧
الدور الاستوائي الاول ٢٧٥
الدور الانفصالي الاول ٢٧٥
الدور النهائي الاول ٢٧٥
الدور البيني ٢٧٦
الدور التمهيدي الثاني ٢٧٦
الدور الاستوائي الثاني ٢٧٦
الدور الانفصالي الثاني ٢٧٦
الدور النهائي الثاني ٢٧٦
دليل المصطلحات ٢٨٠
المراجع العربية ٢٩٩
المراجع الأجنبية ٣٠٠

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله الذي لم يبلغ مدحته القائلون ولم يحصي نعمائه العادون ولم يؤدي حقه المجتهدون والصلاة والسلام على سيد المرسلين نبينا الكريم محمد (ص) وعلى اله الطيبين الطاهرين واصحابه المنتجبين .

يجمع علم الوراثة الطبية بين الطب وعلم الوراثة اذ يتم من خلاله دراسة الطب على اسس متعلقة بعلم الوراثة ، وهو علم واسع له عدة فروع . ونظراً للأعداد المتزايدة من الأمراض الوراثية والتي لا يمكن ان تعالج اعتماداً على المعايير الطبية فحسب بل تستلزم الرجوع الى الاسس الوراثية المتعلقة بظهور هذه الأمراض ، لذلك بات من الضروري ان يلم الأطباء والدارسون للتخصصات الطبية بالوراثة الطبية وكيفية تحليل الأمراض وراثياً وهذا يشكل عاملاً اضافياً داعماً للفحوصات الطبية المختبرية وبالتالي يسهل عمل الأطباء في كشف أسباب الأمراض وبيان كيفية التعامل معها وعلاجها .

لذلك جاء هذا الكتاب المتواضع ليلقي الضوء على المضامين الأساسية لبعض الأمراض الوراثية من حيث بيان اسبابها والأعراض والملامح التي تلازم الأشخاص المصابين بها وكيفية انتقالها بين الآباء والأبناء ، تضمن الكتاب ستة عشر فصلاُ اشتملت الفصول الأول والثاني والثالث على أساسيات الوراثة والأساس الكيميائي لها وكيفية تنظيم المادة الوراثية في الكروموسومات بينما خصص الفصل الرابع للجينات وتركيبها وأنواعها واشتمل الفصل الخامس على الطفرات الوراثية وأنواعها واحتلت الأمراض الوراثية بأنواعها ومسبباتها الفصل السادس . أما الفصول من السابع الى العاشر فقد احتوت على بعض الأمراض المتعلقة بالمورثات الجسمية السائدة والمتنحية والمورثات المرتبطة بكروموسوم X فضلاً عن المتلازمات الحاصلة بفعل التغيرات الكروموسومية النوعية والعددية التي تحدث في الكروموسومات الجسمية والجنسية . وخصص الفصل الحادي عشر لدراسة السرطان وأسبابه ونظرياته والعوامل المحفزة على ظهوره كما تضمن الفصل الثاني عشر تقنية الاستنساخ والفصل الثالث عشر تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل وتطبيقاته كالبصمة الوراثية ونظراً لأهمية العلاج الجيني كتقنية جديدة نأمل بان تكون

سلاحاً للحد من الأمراض الوراثية فقد خصص الفصل الرابع عشر لدراسته بأنواعه وآلياته وفوائده ومحاذيره ، ولغرض تجنب الوقوع في المشاكل الوراثية وظهورها في الأبناء جاء الفصل الخامس عشر لدراسة الاستشارة الوراثية وقد اختتم الكتاب بالفصل السادس عشر الذي تضمن الانقسام الخلوي وأنواعه نظراً لما للانقسام وسلوك الكروموسومات خلاله من علاقة في ظهور بعض الأمراض الوراثية كالتغيرات الكروموسومية .

لقد تم الاعتماد في تأليف هذا الكتاب المصادر العلمية العربية والأجنبية وعزز بالعديد من الصور والأشكال والجداول والتي تم استنساخ القسم الأكبر منها من المصادر العلمية المدرجة في نهاية الكتاب ليسهل على القارئ الكريم معرفة أسرار هذا العلم ولكي يكون عوناً للدارسين ومحبي العلم ومصدراً عملياً يضاف للمكتبة العربية .

وأخيراً اقدم خالص الشكر والتقدير لكل من مد لي يد العون ومن شجعني لإنجاز هذا الكتاب ومن الله التوفيق .

أ.م.د. عباس حسين مغير الربيعي

٢٠١٣/٨/١٥

الفصل الاول

أساسيات الوراثة

الوراثة المندلية Mendelion genetics

يعد الراهب كريكور مندل Gregor Mendel المؤسس الاول لعلم الوراثة شكل رقم (١-١) . ولد عام ١٨٢٢ في اقليم زراعي بتشيكوسلوفاكيا ودخل الكنيسة (الدير) صبياً فقيراً، اهتم منذ صباه بدراسة علم الحياة وعلم الرياضيات، التحق عام ١٨٥١ في جامعة فينا لدراسة التاريخ الطبيعي، ثم عاد ١٨٥٤ ليعمل مدرساً للعلوم الطبيعية في مدينة بورن Burnn.

بدأ في سنة ١٨٥٧ بتنفيذ تجارب على نبات البزاليا *Pisum sativum* وبسلة الحدائق Garden-pea. فجمع اصناف من البزاليا التجارية وذلك لدراسة الاختلافات فيها، وبعد سبع سنوات من التجارب قدم نتائجه والتغيرات التي توصل اليها (قانونيه الشهيرين في كيفية توارث الصفات) في اجتماع لجمعية التاريخ الطبيعي في Burnn سنة ١٨٦٥، ونشرت تلك النتائج في مجلة الجمعية ١٨٦٦.

الا ان احداً لم يهتم بنتائجه المهمة لانشغال العلماء حين ذاك بآراء دارون في التطور والنشوء. وبقيت طي النسيان اكثر من ٣٤ عام الى ان اعيد اكتشافها عام ١٩٠٠ من قبل ثلاثة علماء كلا على انفراد وهم كارل كورنز Karl Correns (المانيا) و دي فرايز De Vries (هولندا) و فون تشيرماك Von Tschermak (النمسا)، ووجد كل منهم تقرير مندل اثناء مراجعته للمصادر المتعلقة بعمله وأشاروا الى التقرير في بحوثهم التي نشروها عام ١٩٠٠.

شكل رقم (١-١) : العالم كريكور مندل مؤسس علم الوراثة

تجارب مندل

اطلع مندل على تجارب تهجين النباتات التي قام بها الباحثون الذين سبقوه في تربية النباتات واستفاد من نتائجهم حيث لجأ منذ البداية على تثبيت الصفة الوراثية المدروسة، وذلك بالتأكيد على نقاوة الصفة من خلال السماح للنباتات بان تلقح نفسها بنفسها لعدة اجيال (جميع الأفراد متشابهة للأبوين) وبذلك يمكن الحصول على سلالة نقية.

ولقد اختار مندل في تجاربه نبات البزاليا *Pisum sativum* وكان لاختياره هذا النبات اسباب منها:-

١- تعدد الصفات المظهرية لهذا النبات.

٢- سهولة اجراء عملية زراعته.

٣- قصر دورة الحياة، البزاليا نبات حولي يكتمل نموه في اقل من عام.

٤- نظام الزهرة يضمن التلقيح الذاتي حيث تحتوي على اعضاء التذكير والتأنيث.

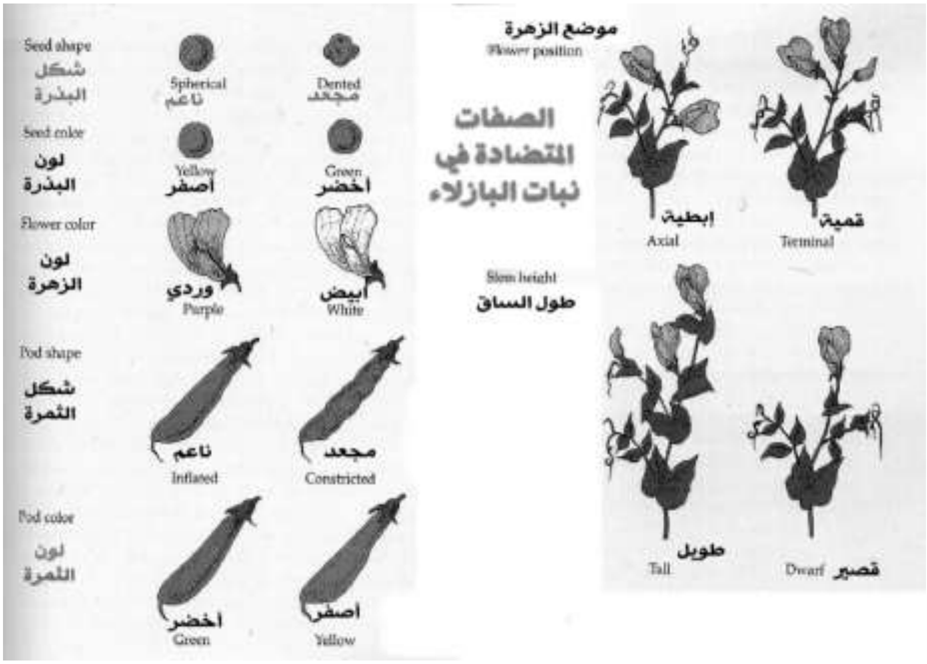
٥- سهولة اجراء عملية التلقيح الصناعي عند التهجين حيث يمكن بسهولة ازالة الاسدية من الزهرة قبل نضوج حبيبات اللقاح وتلقيحها بحبيبات لقاح من نبات اخر.

٦- هجن هذا النبات ذات خصوبة تامة.

قانون مندل الاول Mendelion First Law

اختار مندل سبعة ازواج من الصفات لنبات البزاليا شكل رقم (٢-١) . كما استعمل اعداداً كبيرة من العينات التجريبية، وحصل على اعداد كبيرة من افراد النسل خلافا لما سبقوه الذين استعملوا اعدادا قليلة من العينات، ركز في كل تجربة على صفة واحدة فقط، كما استعمل معلوماته الرياضية لتفسير نتائجه.

فقد قام مثلا بزراعة بذور البازلاء، لها الصفة النقية لطول الساق وبذور اخرى لها الصفة النقية لقصر الساق. عند تكوين الازهار قام بنشر لقاح من متك نبات طويل الساق على ميسم نبات قصير الساق. كما قام بعكس العملية أي نثر حبوب اللقاح من متك نبات قصير الى ميسم نبات طويل الساق.



شكل رقم (٢-١) : صفات نبات البزاليا التي اختارها مندل

وقد ضمن نجاح العملية بقطع اسدية النباتات المنقول اليها حبوب اللقاح، جمع البذور الناتجة من كل نبات ثم زرعها مرة ثانية فوجد ان جميع النباتات طويلة الساق تشبه احد الابوين فقط، ولا تبدي أي اثر لصفة الاب الاخر وهذه (هي صفة الجيل الاول F1)، كما ظهر لمندل ان هذه النتائج لا تعتمد على طبيعة الجنس ذكر ام انثى.

ترك مندل هذه النباتات لكي تتلقح ذاتيا، وضمن ذلك بان غطى الازهار قبل نضجها بأكياس من النايلون حتى لاتصل حبوب لقاح من نباتات اخرى وبعد نضوج ثمارها جمع البذور وزرعها مرة اخرى فوجد ان النباتات الناتجة بعضها قصير وبعضها الاخر طويل وكانت اعدادها ٧٨٧ سيقانها طويلة و٢٧٧ سيقانها قصيرة وهي نسبة تقرب من ٣:١(١:٢,٨٤) وهذه (صفة الجيل الثاني F2) .

كرر مندل الخطوات السابقة وعلى صفات اخرى لنبات البازلاء وهي ما حصل لجميع التزاوجات التي اختارها. وكانت النتائج ظهور صفة واحدة متماثلة لصفة احد الابوين فقط واختفاء الصفة الثانية في الجيل الاول F1 وحصل على نتائج متماثلة اطلق مندل على الصفة التي

تظهر في جميع افراد الجيل الاول بالصفة السائدة (المتغلبة) Dominant trait. اما الصفة الاخرى التي لم تظهر في الجيل الاول وظهرت بنسبة ٢٥% تقريبا من افراد الجيل الثاني هذه صفة بقيت كامنة في افراد الجيل الاول اطلق عليها اسم الصفة المتنحية Recessive trait، ومن حسن حظ مندل انه لم يلاحظ وجود أشكال وسطية بين الصفتين التي عمل بها تضريب في افراد الجيل الاول. في حين عند تهجين الجيل الاول مع بعضها للحصول على افراد الجيل الثاني ظهر لمندل افراد تحمل صفة احد الابوين المختفية.

اجرى مندل عد افراد التي حصل عليها في الجيل الثاني (F2) وكرر التجربة لبقية الصفات المدروسة السبعة فوجد انها تقترب من النسبة ٣:١ (٣ سائدة: ١متنحية) .

لقد اقترح مندل لتفسير نتائجه ان صفة طول الساق ناتجة عن مسبب سائد موجود في الوحدات التناسلية (الكميتات) اسماه العنصر السائد Dominant element او العامل السائد Dominant Factor رمز له بالحرف(T) الكبير. اما صفة النبات ذي السيقان القصيرة ناتجة عن عامل متنحي اسماه العنصر المتنحي Recessive element او العامل المتنحي Recessive Factor ورمز له حرف(t) الصغير والتي تشير الى مبدأ وحدة الصفات Principle of unit character فيما بعد استعيض عن كلمة element او العامل factor بكلمة الجين Gene وهي كلمة اغريقية تعني عرف او عنصر ومنها جاءت تسمية العلم الذي يهتم بدراسة كيفية انتقال الصفات الوراثية Genetics .

افترض مندل وجود زوج من العناصر (الجينات–المورثات) لكل صفة وراثية وذلك لان نبات الجيل الاول تحمل في ذاتها عاملا الصفة السائدة (طويل الساق) الى جانب قصر الساق، مما يدل على وجود زوج من الاليلات (الجينات) السائدة والمتنحية في هذا النبات (نباتات الجيل الاول). اذ لا يمكن ان تظهر الصفة السائدة ان لم تحوِ اليل السيادة، ولا يمكن ان ينتج عن تزاوجها نباتات ذات الصفة المتنحية ان لم تحوِ الاليل المتنحي. ان كل كميت يمثل جينا (اليل) واحد منها فقط. كعامل الطول وعامل القصر مثلا، اما البيضة المخصبة Zygote المتكونة من اتحاد الكميت الذكري والانثوي والتي تكون الجنين ثم الفرد فإنها تحتوي زوجا (اثنين) فقط.

فاذا كان النمط التركيبي الجيني Genotype هو (TT) فان كل كميت يحمل اليل واحد فقط (T)، اما اذا كان التركيب الوراثي الجيني (tt) فان كل كميت يحمل اليل واحد ايضا (t). واذا كان النمط الجيني بتركيب هجيني (Tt) فان نصف الكميتات تحمل تركيب وراثي (T) والنصف الاخر بصيغة (t).

نستنتج مما تقدم ان الأفراد التي تعود الى سلالة اصيلة التركيب الوراثي نقية تحمل نوعا واحدا من الكميتات وهي تنشأ عن اجتماع كميتات متماثلة لاليلات الصفة Alleles اثناء تكوين البضة المخصبة Zygote ولذلك تدعى متماثلة الاليلات Homozygous، اما الأفراد الهجينة التي تنتج نوعين مختلفين من الكميتات، وتنشأ في الاصل من اجتماع الكميتات المختلفة الاليلات المتقابلة فتدعى مختلفة الاليلات او الكميتات Heterozygous وينعزل الاليلان عن بعضهما كما في المثال السابق T,t عند تكوين الكميتات وهذا هو قانون مندل الاول الذي يدعى بقانون الانعزال Law of segregation او انعزال الجينات (الاليلات) والذي ينص على : **(فردا أي زوج من الجينات تنعزل عن بعضها عند تكوين الكميتات الذكرية والانثوية).**

ومن الجدير بالذكر ان المصادفة هي التي تلعب دورا هاما بالنسبة الى قانون الانعزال لهذا يمكن صياغة قانون مندل الاول بالشكل الاتي:-

(اذا تزاوج فردان يختلفان فيما بينهما لزوج من الصفات، فان افراد الجيل الاول (الهجين) تظهر عليهما الصفة السائدة فقط. وفي الجيل الثاني تنعزل الصفات السائدة عن المتنحية بنسبة ٣ سائد: ١متنحي).

قانون مندل الثاني Mendelion Second Law

يمكن الان دراسة صفتين وراثيتين مختلفتين (هجين ثنائي) او اكثر أي قانون مندل في الوراثة قانون التوزيع الحر Law of Independent Assortment الذي ينص على ان:-

(ازواج الجينات تستقل في انعزالها وتتوزع توزيعاً حراً عند تكوين الكميتات الذكرية والانثوية)

أي ان كل زوج من الصفات المختلفة يكون مستقلا في توارثه عن غيره من ازواج الصفات المختلفة. يتم الانعزال الحر للجينات في الجيل الثاني (للأفراد الهجينة التركيب الوراثي) وهذا يتم

عندما لا يكون هناك ارتباط وراثي بين العوامل الوراثية (الجينات)، واذا لم تتواجد عوامل اخرى تحول دون الانعزال الحر.

ومن التطبيقات على هذا القانون عن طريق التلقيح لهجائن ثنائية بين فردين من نباتات البازلاء: احدهما طويل الساق احمر الازهار نقي لهاتين الصفتين TTRR، والثاني قصير الساق ابيض الازهار نقي الصفتين (ttrr) فعند اتباع الخطوات التي اتبعها مندل. عن طريق جمع البذور الناتجة وزرعها كانت جميع الطرز المظهرية لأفراد الجيل الاول طويلة الساق حمراء الازهار وهذا يعني ان الصفة السائدة قد ظهرت في هذا الجيل. والسبب في ذلك ان الطرز الجينية لكميتات الابوين كانت (TR) و الاخر (tr). وكما قلنا طويلة الساق حمراء الازهار لوجود الصفة السائدة بين كل زوج من الجينات، وعند ترك افراد الجيل الاول لكي تتلقح ذاتيا واخذت البذور الناتجة عند زراعتها مرة اخرى وجدت الطرز المظهرية بالنسب الآتية: ٩ (طويلة الساق حمراء الازهار): ٣ (طويلة الساق بيضاء الازهار): ٣ (قصيرة الساق حمراء الازهار) : ١ (قصيرة الساق بيضاء الازهار) .

ويمكننا متابعة نتائج وراثة ثلاث صفات لنباتات البازلاء، بتلقيح نبات طويل الساق احمر الازهار املس البذور نقي لجميع هذه الصفات والذي يكون بالتركيب الوراثي (TTRRSS) مع نبات اخر قصير الساق ابيض الازهار مجعد البذور نقي لهذه الصفات والذي يكون بالتركيب الوراثي (ttrrss)، فأفراد الجيل الاول تحمل طرازا مظهرياً واحد (طويل الساق حمراء الازهار ملساء البذور) بتركيب جيني TtRrSs وعند ترك افراد الجيل الاول تلقح ذاتيا فإننا نتوقع طرز جينية مختلفة لكميتات هي trs, trs, tRs, tRS, Trs, TrS, TRs, TRS وعليه سيكون هنا ٦٤ احتمال لاتحاد هذه الكميتات .

ان النسبة المظهرية التقليدية الناتجة من التزاوج بين تركيبين وراثيين كلاهما هجين ثنائي هي ٩:٣:٣:١ وهذه النسبة تظهر طالما ان العلاقة بين الاليلات في كل موقع هي علاقة سيادة وتنحي، ويمكن ان تتحور هذه النسبة اذا كان احد الموقعين او كلاهما به اليلات ذات سيادة غير تامة او مشتركة او به اليلات مميتة ويمكن تلخيص هذه النسب المظهرية المحورة كما في الجدول رقم (١-١).

الجدول رقم (١-١) : يبين نسب الهجن الثنائية المحورة

النسب المظهرية المتوقعة في البالغين	العلاقات الاليلية في الآباء	
	الموقع الثاني	الموقع الاول
١:٢:١:٣:٦:٣	سيادة تعادلية	سيادة وتنحي
١:٢:١:٢:٤:٢:١:٢:١	سيادة تعادلية	سيادة تعادلية
٢:٦:١:٣	مميت متنحي	سيادة وتنحي
٢:٤:٢:١:٢:١	مميت متنحي	سيادة تعادلية
١:٢:٢:٤	مميت متنحي	مميت متنحي

بعض المصطلحات العلمية

١- الطرز الظاهري Phenotype

الطراز الظاهري هو أي صفة واضحة وقابلة للتقدير وموجودة في أي كائن. وقد تكون هذه الصفة واضحة للعين، مثل لون الزهرة او قوام الشعر، او قد تحتاج الى اختبارات خاصة لاظهارها فمثلاً لتعيين فصائل الدم يستعمل الاختبار السيرولوجي. فالطراز الظاهري هو محصلة نواتج الجين المعبر عنها في بيئة معينة.

٢- الطراز الوراثي Genotype

تشكل كل الجينات التي يحتويها أي فرد تركيبة الوراثي الذي يتضمن اليلات لموقع واحد:

أ- التركيب الاصيل :

ينتج من اتحاد كاميتين يحملان اليلات متطابقة لتركيب وراثي اصيل والفرد الاصيل ينتج نوعا واحدا من الكاميتات.

ب-النسيلة النقية :

مجموعة الأفراد التي لها اساس وراثي مماثل كما يرمز لها ايضاً بـ (سلالة او صنف او قطيع). وعادة ما ينتج الاخصاب الذاتي او التزاوج لأجيال عديدة بين افراد شديدة القرابة (التربية الداخلية) عشيرة اصيلة في معظم المواقع تقريبا كما ان التزاوج بين الأفراد الاصيلة التابعة لنسيلة نقية ينتج فقط نسلا اصيلا مثل الاباء. وعلى ذلك فإننا نقول ان النسيلة النقية صادقة التوالد.

ج- التركيب الخليط (الهجين) :

وهو التركيب الذي ينتج من اتحاد الكاميتات التي تحمل اليلات مختلفة كما تنتج عنه انواعاً مختلفة من الكاميتات .

٣- الاليل السائد والمتنحي Dominant and Recessive Allel

ان لكل عامل من عوامل الصفات صورتان تحتلان نفس الموقع على كروموسومين متماثلين ويسمى كل فرد من هذه الصور اليل ويسمى الاليل سائدا اذا امكنه التعبير عن نفسه مظهريا في الحالة الخليطة، كما في الحالة النقية اما الاليل الذي لا يظهر تعبيره المظهري الا في تركيب وراثي اصيل يسمى الاليل متنحيا.

٤- السيادة Dominance

هي قدرة احد الاليلات على اخفاء وجود الاليل الاخر لنفس الجين (الموروثة) في الحالة الخليطة Heterozygous وبذلك يظهر في الفرد المختلف العوامل الصفة التي يظهرها العامل السائد تماما كما في الفرد المتماثل العوامل السائدة أي ان قوة الاليل السائد في الفرد المختلف العوامل مساوية لقوة الاليلين السائدين، ولا يظهر أي تأثير للاليل المتنحي في الفرد الخليط، والسيادة وقد تكون:

أ- سيادة تامة Complete dominance

وهي الحالة التي يكون فيها الفرد المختلف العوامل والفرد المتماثل العوامل السائدة متساوية في اظهار الصفة فنحصل في الجيل الثاني على النسبة ٣ سائد: ١ متنحي في حالة زوج واحد من العوامل. اما في حالة زوجين من العوامل فتكون النسبة ٩:٣:٣:١.

ب- سيادة غير تامة Incomplete dominance

وهي الحالة التي يكون فيها اختلاف الفرد المختلف العوامل عن الفرد المتماثل العوامل من درجة بسيطة جدا الى درجة واضحة جدا وفيها تتحور النسبة المندلية من ٣:١ الى النسبة ١:٢:١ بسبب اختلاف التركيب الوراثي (مختلف العوامل الخليط) عن التركيب الوراثي متماثل العوامل السائدة في الشكل الظاهري.

ج- فوق السيادة Over dominance

وهي الحالة التي فيها يسبب الفرد المختلف العوامل تعبيراً زائداً عن الصفة مقارنة بالأفراد المتماثلة العوامل السائدة او المتنحية. فمثلاً في ذبابة الفاكهة يسبب متباين الزيجة (الفرد الخليط) بالنسبة للون العين Ww زيادة في كميات الصفات التآلفية عن متماثل الزيجة ww او WW .

د- السيادة المشتركة (انعدام السيادة) Co-dominance

وهي الحالة التي يظهر فيها الشكل الظاهري للفرد الخليط تأثير كلا الاليلين وليست هناك أي علاقة سيادة بين الاليلين اذ يكون الشكل الظاهري للفرد الخليط حاوياً للمنتج الجيني لكلا الاليلين. فمثلاً في الانسان يكون الاليل I^A لمجموعة الدم A سائداً مشتركاً مع الاليل I^B لمجموعة الدم B وعليه يكون الفرد الخليط بينهما هو I^AI^B.

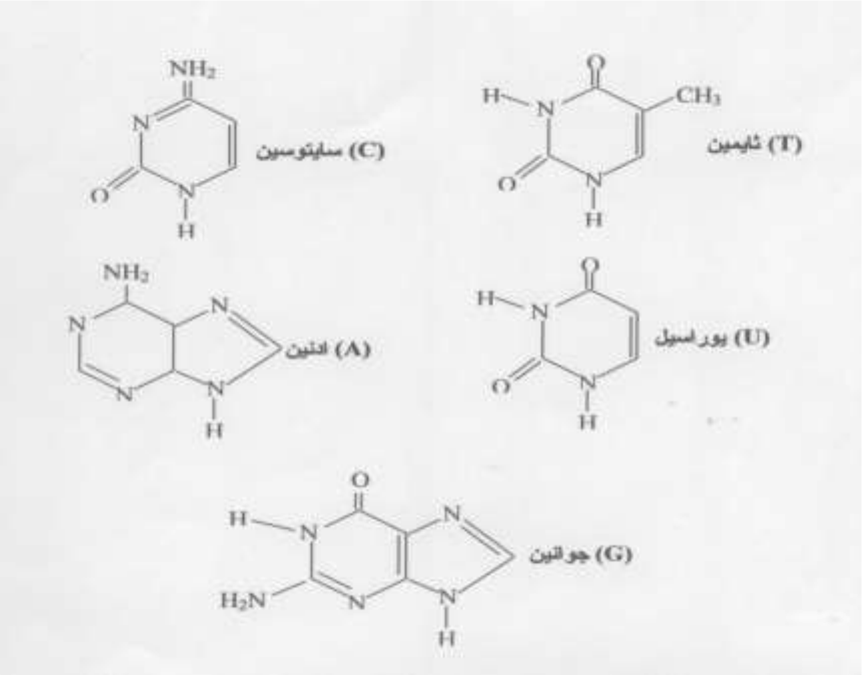
الفصل الثاني

الأساس الكيميائي للوراثة

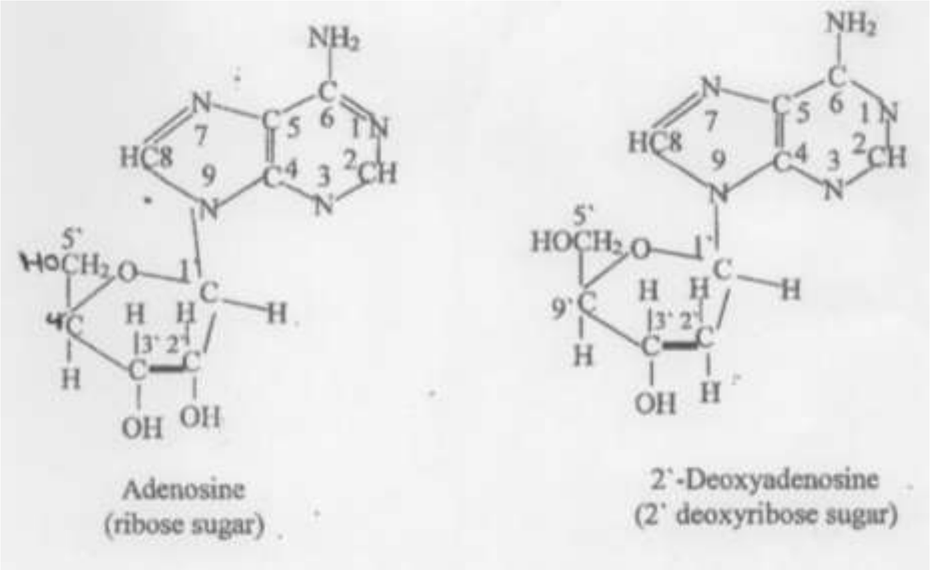
بناء الـ DNA   DNA structure

الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين يعرف بانه عبارة عن سلسلة طويلة من الوحدات البنائية التي تسمى بالنيوكليوتيدات (Nucleotides) يتكون كل نيوكليوتيد من سكر خماسي رايبوزي منقوص الاوكسجين (Deoxyribose) ومجموعة فوسفات وقاعدة نايتروجينية علماً بأن تسلسل القواعد النتروجينية في شريط الـ DNA هو الذي يحدد الطبيعة الوراثية المميزة لهذه الجزيئة. تعود القواعد النتروجينية التي تدخل في تركيب الاحماض النووية الى مجموعتين رئيسيتين هي: (١) البيورينات (Purines) وتشمل الادنين Adenine (A) والكوانين Guanine (G) (٢) البيريميدينات Pyrimidines : وتشمل السايتوسين Cytocin (C) والثايمين Thymin (T) وكذلك اليوراسيل Uracile (U) الذي يدخل في تركيب الحامض النووي الرايبوزي RNA بدلاً من الثايمين ويوضح الشكل (٢-١) الانواع الخمسة من القواعد النيتروجينية. ترتبط البيورينات والبيريميدينات مع السكر الخماسي عن طريق اواصر جلايكوسيلية تتكون بين ذرة الكاربون رقم (١) للسكر الخماسي وذرة النايتروجين رقم (١) للبايرميدينات او ذرة رقم (٩) للبيورينات وتدعى الجزيئة الناتجة عن هذا الارتباط بالنيوكليوسايد (Nucleosides) شكل (٢-٢) ولكي يمكن للنيوكليوسايد ان يكون جزءاً من الـ DNA او RNA فعليه ان يرتبط اولاً مع مجموعة الفوسفات ليكون الوحدة البنائية للاحماض النووية وهي النيوكليوتيد شكل (٢-٣) وتعتمد تسمية النيوكليوتايدات على انواع السكر الخماسي الموجود وعلى القاعدة النيتروجينية وهذه التسميات موضحة بالجدول (٢-١). ترتبط النيوكليوتيدات المكونة للحامض النووي عن طريق اواصر كيمياوية تتكون بين مجموعة الفوسفات المرتبطة مع ذرة الكربون للسكر الخماسي لاحد النيوكليوتيدات وبين ذرة الكربون للسكر الخماسي للنيوكليوتيد التالي وبهذا تتكون سلسلة من الاواصر القوية التي تدعى بالاواصر الفوسفاتية ثنائية الاستر phosphodiester bonds تحمل النيوكليوتيدات مع بعضها على طول شريط الـ DNA او الـ RNA شكل (٢-٤) ويكون السكر الخماسي ومجموعة الفوسفات العمود الفقري لسلسلة نيوكليوتيدات الـ DNA في حين تبرز القواعد النايتروجينية من هذا العمود الفقري ونظراً لكون جزيئاتها مسطحة فأنها تظهر مرتبة واحدة فوق الاخرى مثل مجموعة من القطع النقدية المرتبة فوق بعضها. ان طريقة ارتباط النيوكليوتيدات بواسطة الاواصر الفوسفاتية ثنائية الاستر تعطي سلسلة الـ DNA صفة القطبية

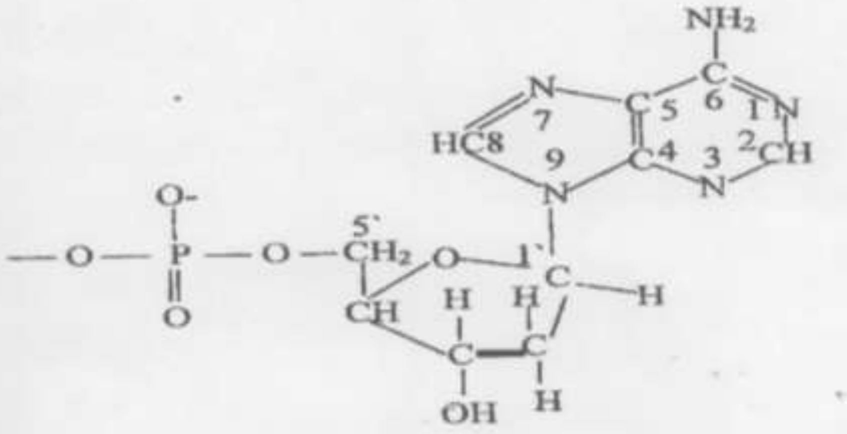
حيث يحمل احد طرفي السلسلة مجموعة الفوسفات مرتبطة بذرة الكربون ٥ (5-P) للسكر الخماسي. في حين يحمل الطرف الاخر مجموعة هيدروكسيل مرتبطة مع ذرة الكربون ٣ (3-OH) للسكر الخماسي كما يلاحظ في الشكل (٢–٤) وقد اوضح العالم واطسن Watson والعالم كريك Crick لاول مرة خلال عام ١٩٥٣ البنية الحلزونية المزدوجة للـ DNA الشكل رقم (٢–٥) ويعد هذا الانجاز الرائع واحداً من اهم الانجازات في تاريخ علوم الحياة حيث مهد الطريق لفهم وظائف الجين على المستوى الجزيئي فقد وجد هذان العالمان من خلال دراستهما ان الـ DNA يتكون من سلسلتين متكاملتين تلتفان حول بعضهما ليكونا حلزوناً مزدوجاً منتظماً يبلغ قطره ٢٠ انكستروماً وتشكل فيه وحدات السكر الخماسي ومجموعة الفوسفات الجزء الخارجي للحلزون في حين تبرز القواعد النتروجينية من العمود الفقري الى الداخل وبمستوى عمودي على محور الحلزون وتكون المسافة الفاصلة بين قاعدة واخرى ٣,٤ انكستروماً مما يعني ان كل سلسلة تحتوي على عشرة نيوكليوتيدات في كل لفة كاملة شكل (٢–٦) وترتبط سلسلتا الحلزون مع بعضهما بواسطة الاواصر الهيدروجينية المتكونة بين ازواج القواعد النيتروجينية حيث يزدوج الادنين دائماً مع الثايمين بواسطة اصرتين هايدروجنيتين والجوانين دائماً مع السايتوسين بواسطة ثلاثة اواصر هيدروجينية شكل (٢–٧) ان هذا النوع من الازدواج القاعدي هو الترتيب الممكن الوحيد.



شكل (٢-١) القواعد النايتروجينية في الاحماض النووية



الشكل رقم (٢-٢) يبين نوعين من جزيئات النيوكليوسايد تحتوي احدهما على سكر الرايبوز والاخرى على سكر الرايبوز منقوص الاوكسجين

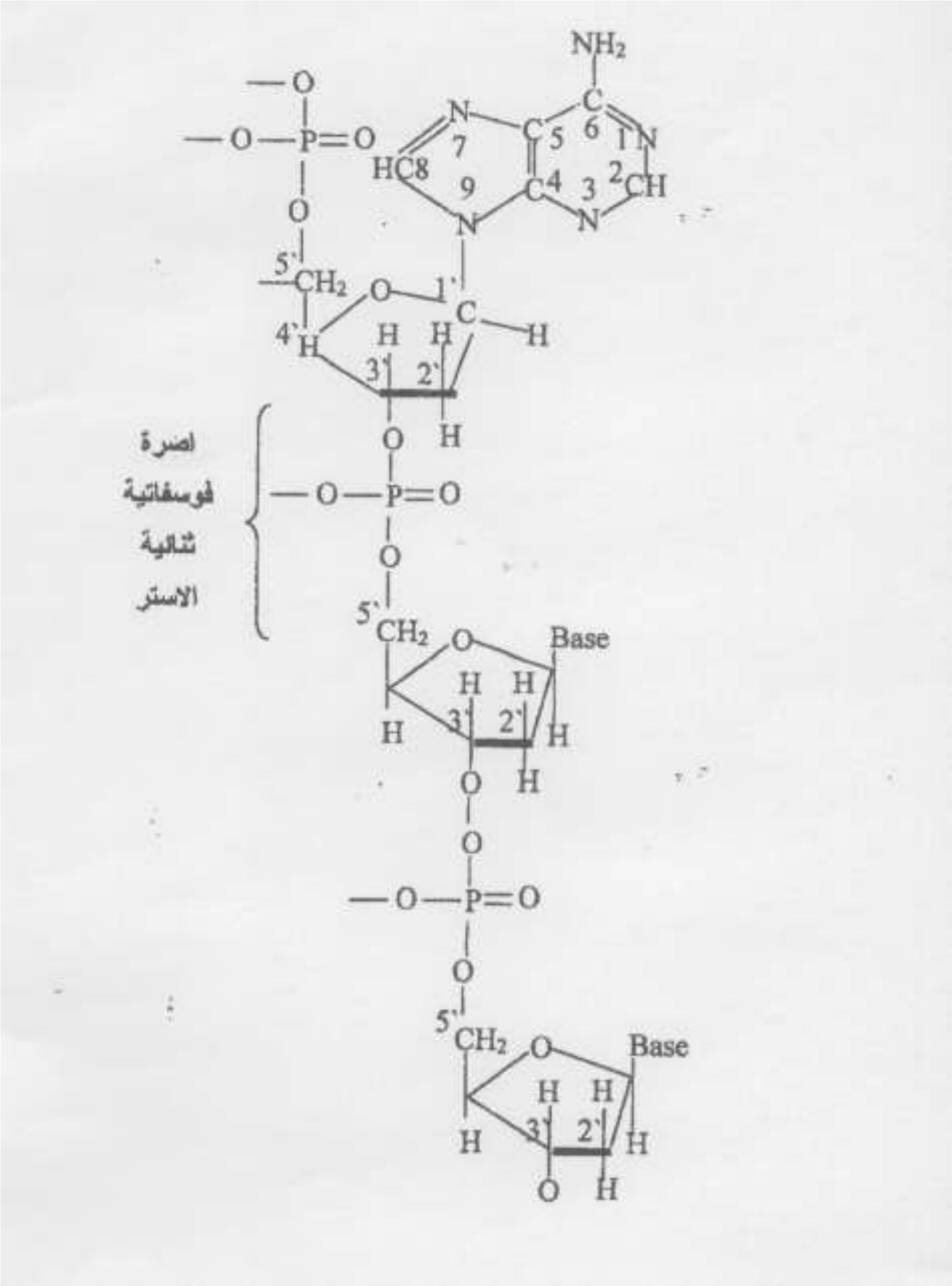


Deoxyadenosine 5`-monophasphat
(deoxyadenylic acid; dAMP)

الشكل رقم (٢-٣) يبين التركيب الكيميائي لجزيئة النيوكليوتايد

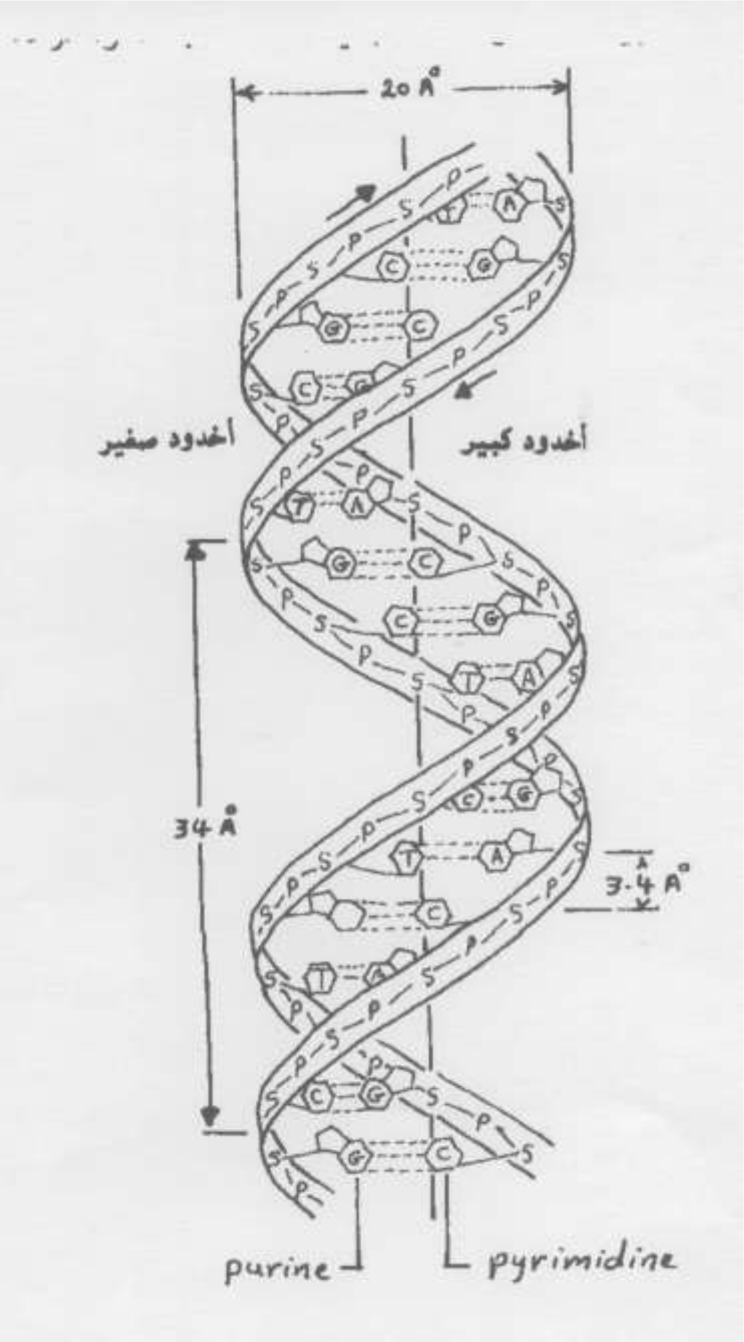
الجدول رقم (٢-١) تسمية مركبات الاحماض النووية

السكر	القواعد النتروجينية	نيوكليوسايد قاعدة+سكر	النيوكلوتيد
Ribose	Adenine	Adenosine	Adenosine 5`-monophosphate (AMP) (or adenylic acid)
Ribose	Guanine	Guanosine	Guanosin 5`-monophosphate (GMP) (or gunylic acid)
Ribose	Cytosine	Cytidine	Cytidine 5`-monophosphate (CMP) (or cytidylic acid)
Ribose	Uracil	Uridine	Uridine 5`-monophosphate (UMP) (or uridylic acid)
Deoxyribose	Adenine	Deoxyadenosine	Deoxyadenosine 5`-monophosphate (dAMP) (or deoxyadenylic acid)
Deoxyribose	Guanine	dexyguanosine	deoxyguanosin 5`-monophosphate (dGMP) (or deoxy gunylic acid)
Deoxyribose	Cytosine	deoxycytidine	deoxycytidine 5`-monophosphate (dCMP) (or deoxy cytidylic acid)
Deoxyribose	Thymine	Deoxy-thimidime	Deoxythytnidine 5`-monophosphate (dTMP) (or deoxythymidylic acid)

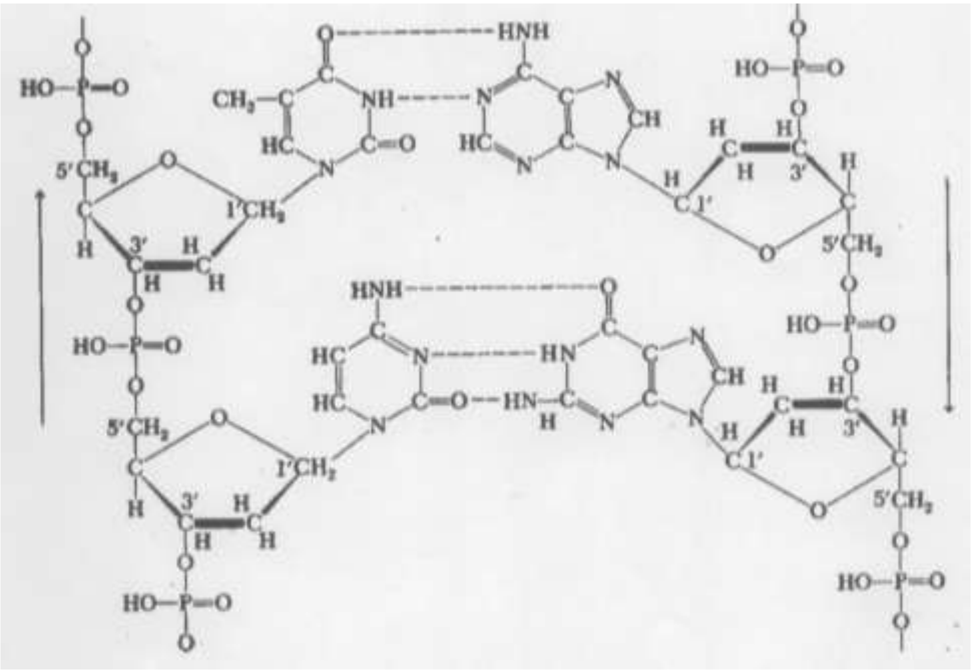


الشكل رقم (٢-٤) يبين الاواصر الفوسفاتية ثنائية الاستر التي تربط النيوكليوتيدات في شريط الـ DNA

الشكل رقم (٢-٥) يبين العالم واطسون في اليسار والعالم كريك في اليمين مع تصميم للحلزون المزدوج



الشكل رقم (٢-٦) رسماً تخطيطياً للحلزون المزدوج لواطسون وكريك



الشكل رقم (٢-٧) يبين الاواصر الهيدروجينية المتكونة بين القواعد المتقابلة في الحلزون المزدوج

بناء الـ RNA RNA- structure

ان بناء RNA يشابه بصورة عامة بناء الحامض النووي الـ DNA عدا بعض الفروقات وهي:

١-ان السكر الخماسي الذي يدخل في بناء سلسلة الـ RNA هو سكر رايبوز.

٢-يدخل اليوراسيل في تركيب النيوكليوتيدات بدلاً عن الثايمين.

٣-تكون جزيئة الـ RNA بصورة عامة على شكل خيوط مفردة.

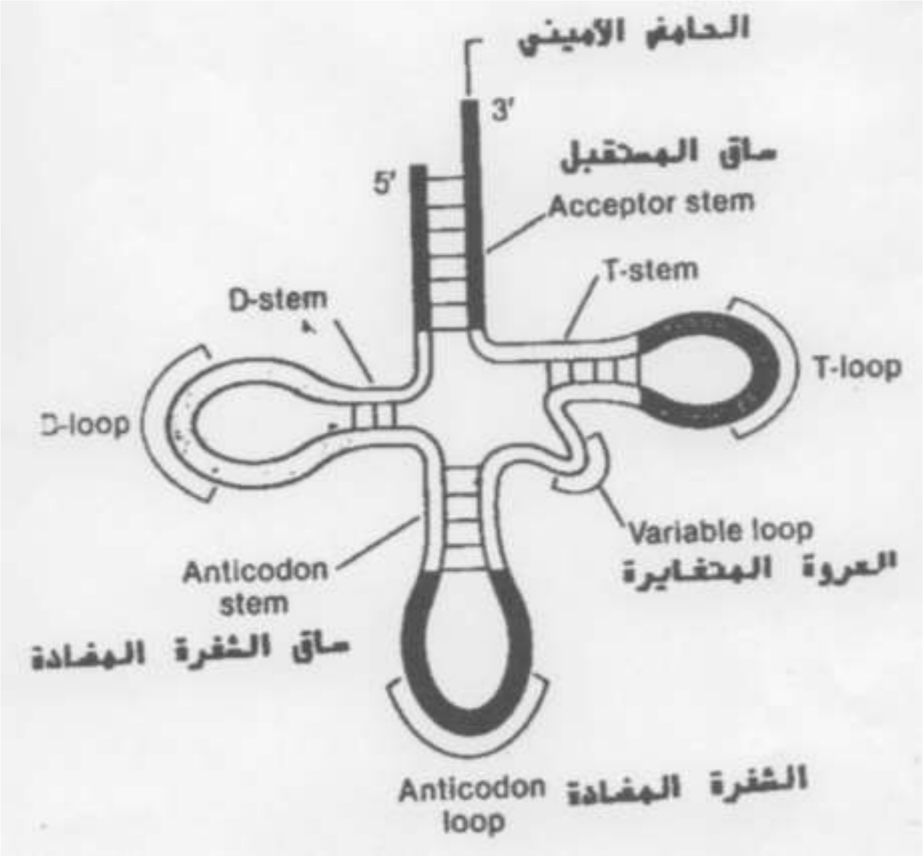
٤- يتواجد الـ RNA على ثلاث انواع وهذه الانواع هي:

أ- Messenger RNA mRNA

تكونه الخلية بواسطة الاستنساخ عن DNA ويتركب من جزيئات مختلفة الاحجام ويكون مكملاً لجزيئة DNA المستنسخ عنها ووظيفة mRNA هي حمل المعلومات الوراثية من جزيئة DNA في النواة الى الرايبوسومات في السايتوبلازم.

ب- Transfer RNA tRNA

ينتج ايضاً بواسطة عملية الاستنساخ من الـ DNA ويتواجد في السايتوبلازم ومهمته هي نقل الاحماض الامينية المنشطة الى الرايبوسوم في عملية بناء البروتين وتكون جزيئة هذا الحامض قصيرة تتكون من ٧٥-٨٥ نيوكليوتيدة وتشبه ورقة البرسيم وله خمس اذرع. الشكل (٢-٨).



الشكل رقم (٢-٨) يبين تركيب الـ tRNA

ج- Ribosomal RNA :rRNA

ينتج أيضاً بواسطة عملية الاستنساخ عن الـ DNA ويشترك في بناء الرايبوسومات والتي تعتبر مراكز تصنيع البروتينات في الخلية ويعرف بانه عبارة عن جزيئة طويلة مرنة.

تكرار الـ DNA   DNA-Replication

يعد من أهم العمليات الحيوية الخلوية، فلولا تضاعف الـ DNA لماتت معظم الخلايا، فهي وسيلة للتطور والتجديد والنمو. تنتهي العملية ببناء جزيئي الـ DNA مطابقان لجزيء الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين الرئيسي، وتكون عملية تضاعف الـ DNA على ثلاث انواع :

١. التضاعف المحافظ Conservative Replication .

٢. التضاعف شبه المحافظ Semiconservative Replication .

٣. التضاعف المنتشر Dispersive Replication .

ويكون التضاعف شبه المحافظ هو الأكثر شيوعاً في الكائنات الحية . ويستخدم في هذه العملية عدة أنزيمات مثل DNA polymerase و RNA polymerase و Helicase و Primase و Ligase و Unwindding protein .

تبدأ العملية عند قيام إنزيم Helicase بفك سلسلتي الـ DNA عن بعضهما ليفسح المجال لكل سلسلة من الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين ببناء سلسلة متممة ومكملة لها باعتماد قاعدة الازدواج القاعدي Base pairing، بعدها ترتبط البروتينات الرابطة Unwindding proteins بسلسلتي الـ DNA المنفصلتين لمنع اعادة ارتباطهما ببعض.

بعد قيام إنزيم الـ Helicase بفك السلسلتين تنشأ نقاط بدأ التضاعف Origin في السلسلتين ليتكون موقع التضاعف الذي يعرف بشوكة التضاعف Replication Fork ويكون شكلها قريب من شكل الحرف Y.

يقوم DNA polymerase وهو على ثلاثة أنواع بتصنيع سلاسل الـ DNA الجديدة، اذ يتم بناء السلسلتين الجديدتين باتجاه واحد وهو من ٥' إلى ٣' وذلك لقدرة DNA polymerase على إضافة نيوكليوتيدات جديدة الى مجموعة الهايدروكسيل (OH) المرتبطة مع ذرة الكربون رقم ٣ فقط.

يكون بناء احدى السلسلتين الجديدتين بشكل مستمر وسريع، لذك تسمى هذه السلسلة بالسلسلة المتقدمة Leading strand وتتخذ من سلسلة الحامض النووي الرايبوزي منقوص

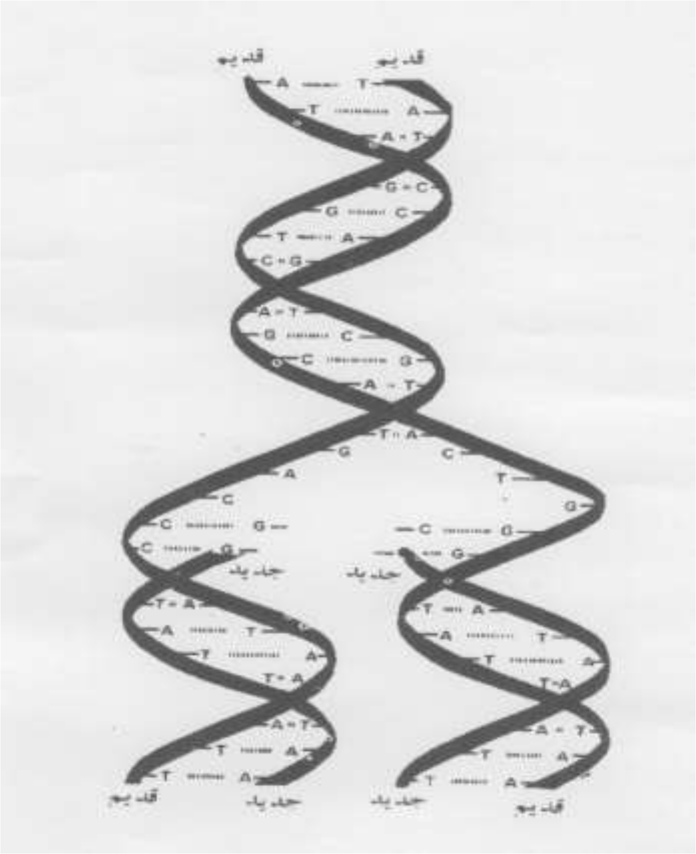
الأوكسجين الأصلية ذات الإتجاه ٥'-٣' قالباً Template لها والسبب لسرعة بناء السلسلة هو وجود مجموعة الهايدروكسيل متاحة Available مما يسهل عمل الـ DNA polymerase.

أما السلسلة المقابلة فيكون بناؤها بطيء نسبياً مقارنة بالسلسلة المتقدمة، وتسمى هذه السلسلة بالسلسلة المتأخرة Lagging strand وتتخذ من السلسلة الأصلية للحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين ذات الإتجاه ٣'-٥' قالباً لها. اذ يتم تصنيع هذه السلسلة بشكل أكثر تعقيداً مقارنة بالسلسلة المتقدمة. ولغرض ان يقوم الـ DNA polymerase بعمله لابد ان يقوم انزيم آخر وهو Primase ببناء قطع من الـ RNA تسمى Primer لذلك نجد قطعة واحدة من الـ Primer في السلسلة المتقدمة وعدة قطع في السلسلة المتأخرة بعدها يتم ازالة قطع الـ RNA واستبدالها بنيوكليوتيدات الـ DNA وبفعل نوع من انزيم الـ DNA polymerase . بعدها يتم ربط النيوكليوتيدات بالتي تسبقها بواسطة الانزيم اللاحم Ligase وذلك عن طريق تكوين الآصرة الفوسفاتية ثنائية الستر بين ذرتي الكاربون الثالثة والخامسة.

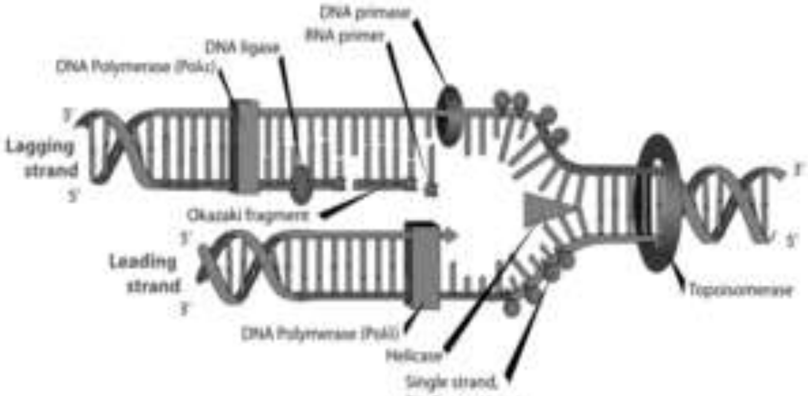
في السلسلة المتأخرة يتم بناء السلسلة الجديدة على شكل قطع غير متصلة، كل قطعة تحتوي ما بين ١٠٠-١٠٠٠ نيوكليوتيد، وتسمى هذه القطع بقطع أوكازاكي Okazaki fragments ويتم وصل هذه القطع لاحقاً بواسطة الإنزيم اللاحم Ligase.

تكون عملية تضاعف الكروموسوم في الخلايا حقيقية النواة Eukaryotic Cells أكثر تعقيداً مما هو عليه في الخلايا بدائية النواة Prokaryotic Cells والفايروسات وقد يعود السبب الى طول الكروموسوم ووجود البروتينات المرتبطة مع الـ DNA ورغم ذلك فان اوجه التشابه في تضاعف كروموسوم كلا النوعين من الخلايا هي :

١. يكون تضاعف شبه محافظ .
٢. يحدث التضاعف باتجاهين .
٣. يتكون البادئ Primer في كلاهما .
٤. يتكون هناك سلسلة متقدمة Leading وسلسلة متأخرة Lagging في كليهما .
٥. يكون اتجاه البناء في كليهما من٥'-٣' والشكلان (٢-٩) و (٢-١٠) يبينان طريقة التضاعف شبه المحافظ لـ DNA .



الشكل رقم (٢-٩) يبين التكرار شبه المحافظ للـ DNA



شكل (٢-١٠) يبين طريقة التضاعف شبه المحافظ للـ DNA

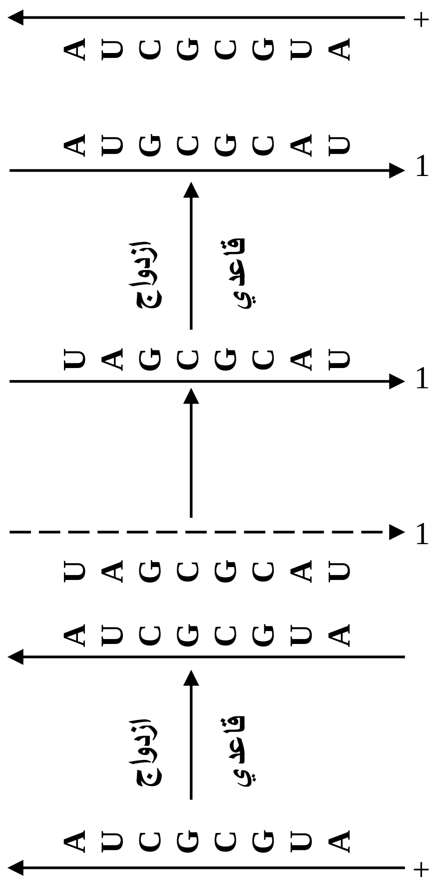
تكرار الـ RNA   RNA-Replication

تسمى الانزيمات التي تدمج النيوكليوتيدات في شكل بوليميرات انزيمات بوليميريز الحامض النووي nucleic acid polymerases وتسمى تلك التي تدمج النيوكليوتيدات الحاوية على الرايبوز انزيمات بوليميريز الحامض الرايبوزي RNA Polymerase مثلا يستطيع انزيم RNA بوليميريز معزولاً من بكتريا القولون *E. coli* ربط نيوكليوتيدات تحتوي على رايبوز وتكون القاعدة في كل منهما الادنين (A) لتكون بوليمراً يسمى متعدد A (Poly A).

وفي هذه الحالة لا يتطلب بناء الـ RNA وجود احماض نووية اخرى ويكون الـ RNA المتكون جديداً ويوصف بانه بني من جديد Denovo ومع ذلك فأن جزءاً صغيراً من مجموع RNA الكائن يبني من جديد. يتكرر RNA بانزيمات RNA بوليميريز التي تستعمل شرائط RNA الموجودة طرازاً او قوالب لبناء شرائط متممة

تتطلب انزيمات RNA بوليميريز وجود شرائط RNA كي تبنى RNA جديد وتستعمل مثل هذه الانزيمات شرائط RNA طرازاً او قالباً تجذب النيوكليوتيدات المتممة الحرة وتقترن قاعدياً بها الشكل رقم (٢-١١). واذا استخدم الشريط الجديد بعد ذلك قالباً لبناء شريط متمم مضاد التوازي فان المتممة المتكونة ستكون نسخة مماثلة للشريط الاصلي وبذلك قد تحققت تضاعف الشريط الاصلي .

وعلى ذلك نرى بان تكرار شريط RNA يتطلب عمليتي بناء متتاليتين وانزيمات RNA بوليميريز التي تتطلب قالباً . ان عملية بناء الشريط المتمم لاتبدأ عند اية نقطة عشوائية على الشريط القالب بل لابد ان يتعرف كل انزيم بوليميريز على تسلسل قواعد محدد قبل ان يستطيع البدء بالعمل ويختلف تسلسل التعرف Recognition sequence هذا لانزيمات بوليميريز المختلفة ففي انزيم ريبليكيز OQB مثلاً يوجد تسلسل التعرف قرب اطراف الشريط الموجب (+) وكذلك الحالة بالنسبة للشريط الاخر لها نفس التسلسل ليتمكن انزيم Replicase من التعرف عليها وهذه النيوكليوتيدات لا تعمل على تشفير البروتين.



الشكل رقم (٢-١١) يبين تكرار الـ RNA

الشفرة الوراثية The Genetic Code

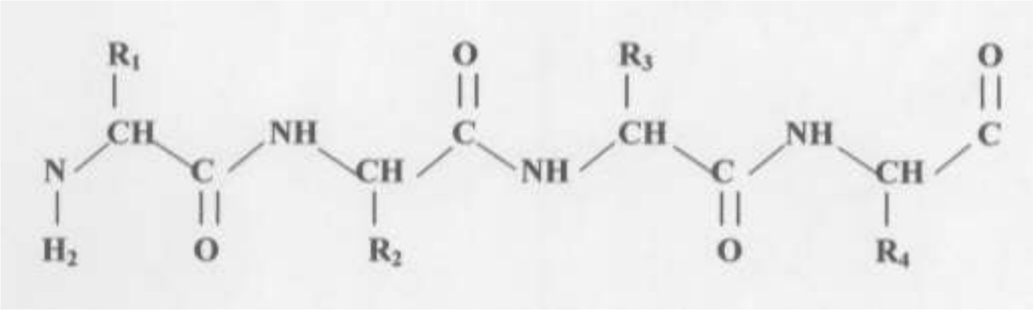
تمثل الشفرة الوراثية العلاقة ما بين التسلسل النيوكليوتيدي للجين وتسلسل الحوامض الامينية Amino acids لجزيئة البروتين المتخصص بهما هذا الجين وهنا لابد من التساؤل كيف يستطيع تسلسل نيوكليوتيدي من ان يمثل تسلسلاً من الحوامض الامنية لقد عرف ٢٠ نوعاً شائعاً من الحوامض الامينية في البروتينات كما مبين في الجدول (٢-٢) وترتبط الحوامض الامنية ببعضها بواسطة اواصر ببتيدية Peptide bonds تتكون عن طريق تكثيف مجموعة الامين (NH_2) في الحامض الاميني بمجموعة الكاربوكسيل للحامض الاميني التالي في السلسلة

كما مبين في الشكل (٢-١٢). من المتعارف عليه بان السلاسل البروتينية تكتب بشكل منتظم مبتدئين من حامض امين حر المجموعة الامينية (NH_2) وتسمى هذه النهاية الحرة بنهاية (N) (n-terminus) وتنتهي السلسلة البروتينة بحامض اميني حر المجموعة الكاربوكسيلية (COOH) وتسمى هذه النهاية الحرة بالنهاية (C) او (C-terminus). يجب ان يحتوي التسلسل النيوكليوتيدي وحدات شفرية كافية لتحل الانواع العشرين من الحوامض الامينة غير ان هناك اربعة قواعد نتروجينية تدخل في تركيب الحامض النووي (DNA) وهذا يعني ان النسبة الشفرية (Coding Ratio) يجب ان تكون اكبر من قاعدة نتروجينية واحدة وهذا يعني بان هذه النسبة تحتاج الى اكثر من قاعدة نايتروجينية واحدة لتعيين كل حامض اميني واذا احتوت الشفرة الوراثية على قاعدتين نايتروجنيتين فان الـ DNA يعين ١٦ حامض اميني وهذا العدد اقل من عدد انواع الحوامض الامينية لذلك يجب ان تكون النسبة الشفرية مساوية للعدد (٣) أي ان الشفرة الوراثية الواحدة تكون مؤلفة من ثلاث قواعد نايتروجينية متتالية. وفي حالة كون الشفرة ثلاثية القواعد النايتروجينية متتالية يجب ان تمثل الانواع العشرين من الحوامض الامينية وحيث ان هنالك (٦٤) او ($٤^٣$) شفرة ثلاثية محتملة لذلك فان عدد من الشفرات الوراثية تعين الحوامض الامينية وان بعض الحوامض الامينية تتعين باكثر من نوع واحد من الشفرات الوراثية الجدول رقم (٢-٣) ويقرأ تسلسل الشفرات باستمرار من نقطة ابتداء ثابتة عند احدى نهايتي الجين وتنتهي عند نقطة الانتهاء عند النهاية الثانية للجين. ان كتابة التسلسل النيوكليوتيدي بالاتجاه المعروف (٥-٣) يتطابق مع تسلسل الحوامض الامينية للبروتين والذي يكتب ابتداء من النهاية (N) الى النهاية (C) وفيما يخص تشابه الشفرات الوراثية في الكائنات الحية المختلفة فقد اشارت الابحاث في هذا المجال الى ان الشفرات الوراثية المستعملة في الحامض النووي (mRNA) وفي احد الانواع يجب ان تمتلك نفس المعنى للرايبوسومات والحوامض النووية (tRNA) لانواع اخرى وبالتالي فان الشفرة الوراثية لا يتغير معناها باختلاف الانواع المختلفة من الكائنات الحية. قد يستثنى من ذلك بعض الشفرات الوراثية في (mRNA) المنتج او المستنسخ من الـ (DNA) الموجود فيها فمثلاً الشفرة الوراثية (UGA) هي شفرة ختامية في (mRNA) المستنسخ من (DNA) النواة بينما لها نفس المعنى للشفرة الوراثية (UGG) التي تعني الحامض الاميني

تربتوفان Tryptophan بالنسبة للحامض النووي (mRNA) المستنسخ من (DNA) المايتوكوندريا ويمكن ان يعزى سبب قدرة المايتوكوندريا على احداث تغييرات في الشفرة الوراثية الى كون مهمات الشفرة الوراثية للمايتوكوندريا مبسطه (قياساً بالشفرة الوراثية العامة) واحد الادلة هو ان هذه الحالة تمثل شكلاً اكثر بدائياً عما هو بالنسبة للشفرات النووية وكما هو معروف ان نظام بناء البروتين في المايتوكوندريا ربما يتعامل مع انتاج عدد قليل جداً من البروتينات (حوالي ١٠ انواع) لذلك فان مشكلة الفوضى والارباك بسبب التغيرات في معنى الشفرات الوراثية اقل خطورة.

الجدول رقم (٢-٢) يبين الحوامض الامينية ومختصراتها

الاختصارات	الحامض الاميني	الاختصارات	الحامض الاميني
Ala	Alanine	Met	Methionine
Arg	Arginine	Phe	Phenyl alanine
Asn	Asparagine	Pro	Proline
Asp	Aspatic acid	Ser	Serine
Cys	Cysteine	Thr	Threonine
Gln	Glutamine	Trp	Trptophan
Clu	Glutamic acid	Tyr	Tyrosine
Gly	Glycine	Val	Valine
His	Histidine	Lys	Lysine
Ile	Isoleucine	Leu	Leucine



الشكل رقم (٢-١٢) يبين تركيب السلسلة الببتيدية

الحامض النووي RNA الرايبوسومي: Ribosomal-RNA

يمكن ان نلاحظ نوعية الحامض النووي RNA في كل وحدة بناء حيث يوجد (rRNA) في الوحدة الثانوية الكبيرة والوحدة الثانوية الصغيرة للرايبوسوم وقد عرف بانه (٦٠%) من الحامض النووي rRNA يكون بشكل حلزوني ثنائي السلسلة وتعزى المناطق الثنائية السلسلة الى وجود عروات دبوس الشعر Hairpin Loops في هذه المناطق تختلف الحوامض النووية rRNA المختلفة المنشأ من حيث ما تحتويه من قواعد نايتروجينية ولا تتبع قانون الازدواج القاعدي المميز لموديل واطسون Watson وكريك Crick الخاص بالحامض النووي DNA ومن القواعد المتوفرة بكثرة في الـ rRNA هي جوانين وادنين يحتوي الحامض النووي (rRNA) من نوع (28S) و (18S) على عدد مميز من مجاميع المثيل methyl groups.

الجدول رقم (٢-٣) يبين الشفرات الوراثية

	النيوكلوتيد الثاني				
	U	C	A	G	
U	UUU_{phe}	UCU	UAU	UGU	U
	UUUc	UCC	UAC^{Tyr}	UGC^{Cys}	C
	UUA	UCA^{Ser}	UAA	UGA^{stop}	A
	UUG^{Leu}	UCG	UAG^{stop}	UGGtrp	G
C	CUU	CCU	CAU	CGU	U
	CUC	CCC^{pro}	CAC^{His}	CGC	C
	CUA^{Leu}	CCA	CAA	CGA^{Arg}	A
	CUG	CCG	CAG^{Gln}	CGG	G
A	AUU	ACU	AAU	AGU	U
	AUC^{Ile}	ACC	AAC^{Asn}	AGC^{Ser}	C
	AUA	ACA^{Thr}	AAA	AGAArg	A
	AUGMet	ACG	AAG^{Lys}	AGG	G
G	GUU	GCU	GAU	GGU	U
	GUC	GCC	GAC^{Asp}	GGC	C
	GUA^{Val}	GCA^{Ala}	GAA	GGA^{Gly}	A
	GUG	GCG	GAG^{Glu}	GGG	G

الحامض النووي المرسال (mRNA) Messenger RNA

لقد ذكر بان الحامض النووي mRNA هو عبارة عن سلسلة مفردة مستقيمة من النيوكليوتيدات المتعددة polynucleotide وتؤلف كل ثلاث نيوكليوتيدات متتالية شفرة وراثية واهم الصفات المميزة للحامض النووي RNA التي يختلف بها عن الحامض النووي (DNA) كما اشرنا سابقاً وهي: ١- يدخل في تركيبه اربعة قواعد نايتروجينية هي ادنين، جوانين، سايتوسين، ويوارسيل وان القاعدة الاخيرة (اليوراسيل) غير موجود في الحامض النووي (DNA) الذي يحتوي بدلاً عنها القاعدة النايتروجينية ثايمين و (٢) يدخل في تركيبه سكر خماسي من نوع الرايبوز (Ribose) في حين يكون السكر الداخل في تركيب الـ DNA من نوع الرايبوز منقوص الاوكجسين (Deoxyribose) و (٣) يكون الحامض النووي RNA مؤلفاً من سلسلة متعددة النيوكليوتيدات مفردة بينما تكون جزيئة الـ DNA مؤلفة من سلسلتين من النيوكليوتيدات المتعددة ولقد اشارت ابحاث عديدة الى ان الطول الكلي النموذجي لجزيئات الحامض النووي mRNA المعزولة من سايتوسول خلايا حقيقية النواة (Eukaryotic cells) يبلغ حوالي (١٥٠٠) نيوكليوتيدة مؤلفة من مناطق شفراتها لاتترجم الى حوامض امينية وفي مناطق شفراتنا تترجم وحيث ان mRNA بهذا الحجم يحمل غالباً شفرات لبناء سلسلة متعدد الببتيد (polypeptide) طولها حوالي (٥٠٠) حامض اميني فان الحامض النووي (mRNA) في كائنات حقيقة النواة يكون في الغالب احادي السيسترون Monocistronic او احادي الجين (Monogenic) أي ان الحامض النوووي (mRNA) يحتوي على تسلسل من الشفرات لاتزيد على سلسلة واحدة من الببتيدات المتعددة التي تقابل جزيئة بروتين واحدة وعند المقارنة مع بدائية النواة (prokaryotes) فان الـ (mRNA) لخلايا هذه الكائنات يكون واضح الاختلاف في الطول لان بعض الـ mRNA تستنسخ من اكثر من جين واحد ويصطلح على مثل هذه الحوامض النووية mRNA بمتعددة السيسترونات Polycistronic او متعددة الجينات Polygenic فمثلاً وجد في خلايا البكتريا (*E. coli*) خمسة انزيمات تساهم في المسار البنائي المؤدي الى بناء الحامض الاميني التريتوفان (Trp) (Tryptophane) وتكون شفرات هذه الانزيمات الخمسة مجموعة من شريط (mRNA) متعدد السيسترونات ينتج عن طريق استنساخ خمسة جينات مرتبطة بقوه ببعضها (في هذه الحالة يحتوي mRNA اكثر من ٢٠٠٠ نيوكليوتيدة) تمتلك جزيئة (mRNA)

نهاية مؤلفة من (3-OH) ونهاية ثانية مؤلفة من (5-P) وتتشابه جميع انواع (mRNA) في هاتين النهايتين. تحتوي النهاية (٥) لسلسلة m^7G PPP Nm Nmp (او يسمى M٧ Gppp او 7-Methylguanosine Triphosphate) ويشار اليها بالقلنسوة (Cap) كما مبين في الشكل (٢-١٣) وتحتوي النهاية (٣) للحامض النووي (mRNA) على سلسلة (Poly –A) وهذه النهاية طولها (٢٠) الى (٢٥٠) نيوكليوتيدة ويتألف عليها الذنب (Tail) وان هاتين المنطقتين القلنسوة والذنب لاتترجمان اثناء بناء البروتين كما ان هنالك مناطق اخرى في (mRNA) لا تترجم ايضاً وهذه المناطق هي القطعة او المنطقة القائدة Leader Segment والقطعة النهائية او الختامية Trailer Segment بعد منطقة القلنسوة مباشرة أي بجانب النهاية (٥) لشفرة البداية مباشرة. تحتوي خلايا بدائية النواة مثل (*E. coli*) كروموسوم مفرد طوله ٣٠٠٠٠٠٠ زوج من النيوكليوتيدات ان طول هذا الكروموسوم كافياً لحمل شفرات وراثية لحوالي (٣٠٠٠) بروتين وهذا العدد مناسب جداً لعدد البروتينات المختلفة والتي يعتقد وجودها في هذه الخلية البكتيرية. أما الخلايا الحقيقية النواة فانها تحتوي كميات كبيرة جداً من الحامض النووي (DNA) فعلى سبيل المثال يعتقد ان جينوم (الجينوم هو المحتوى الجنيني للخلية الحية) الانسان يحتوي على ما يزيد على ٤٠٠٠٠٠٠٠٠٠ زوج من النيوكليوتيدات موزعة على (٤٦) من الكروموسومات الموجودة في كل خلية من خلاياه ان هذا الـ (DNA) كافياً لحمل شفرات وراثية لما يزيد على مليون من السلاسل الببتيدية وان هذا العدد اكبر بكثير مما يعتقد وجوده في خلايا الانسان ومن المحتمل جداً ان العدد الحقيقي من الببتيدات المتعددة المختلفة يتراوح بين ٣٠٠٠٠ الى حوالي ١٥٠٠٠٠ . يمكن ان يعزى سبب التباين بين كمية جينات الـ DNA التركيبية التي يجب ان تكون موجودة في خلايا الانسان والكمية الموجودة فعلاً الى انه ليس جميع الـ RNA المنتج عن طريق استنساخ الجين التركيبي يؤدي الى تكوين (mRNA) المراد ترجمته. حيث يوجد في الجين التركيبي (او في الـ DNA) تسلسلات لا تدخل في تركيب (mRNA) الناضج ولكنها توجد في نوع من الـ RNA يسمى بـ mRNA المتباين النووي Heterogenous nuclear RNA وللاختصار يكتب hnRNA وهذه التسلسلات تسمى انترونات Introns اما التسلسلات الموجودة في الجين التركيبي والتي تبقى في (mRNA) الناضج والتي تمثل الشفرات

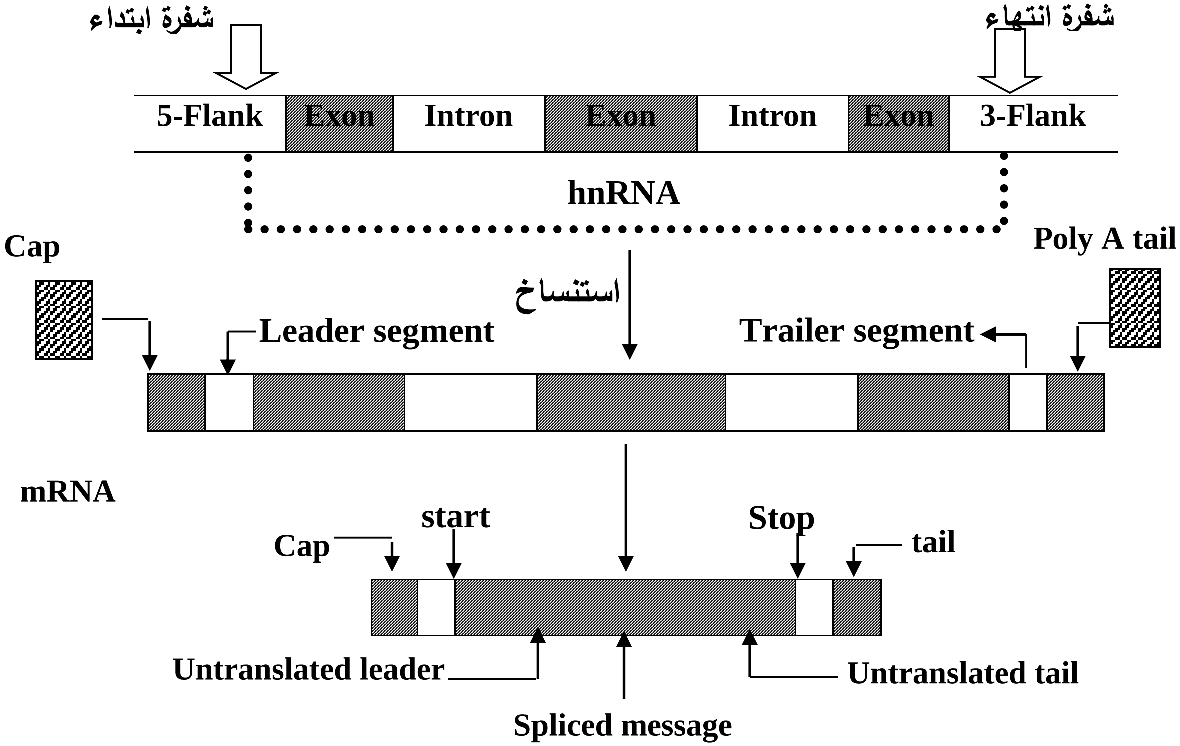
الوراثية فتسمى ايكسونات Exons فمثلاً الجين المسؤول عن البروتين Ovalbomin في الدجاج يتألف من ثمانية ايكسونات تنفصل الواحدة عن الاخرى بأنترون مفرد ولتبدأ من موقع الجين الذي يبدأ بشفرة للنهاية (٥) من جزيئة (mRNA) وتنتهي بالتي نهايتها (٥) فان الجين يحتوي على (٧٧٠٠) زوج من النيوكليوتيدات ان هذا الطول هو اربعة اضعاف طول mRNA الناضج والذي يبلغ طوله ٨٧٢ نيوكليوتيدة فقط فاذا اهملنا القلنسوة والقطعة (القائدة) غير المترجمة والذنب (Poly. A) عندئذ يكون الجين سبعة مرات اطول من جزء الرسالة التي تترجم الى ببتيد متعدد (أي الى بروتين) اما في حالة جينات الفقريات فقد وجد بانها تحتوي على ما يزيد عن (٥٠) انترون وبعض الجينات لاتحوي الانترونات تماماً فعلى سبيل المثال الجينات المسؤولة عن الهستونات ((بروتينات توجد عادة في تركيب الكروموسوم)) لا تمتلك القلنسوة ولا تمتلك انترونات ومثال اخر هو الجين المسؤول عن الانترفيرون Interferon . لقد اقترح الباحثون ان الانترونات تزيد من تكرار تكوين الاتحادات الجديدة أي بانها تزيد من تكرار حدوث عملية Recombination فهي تسهم في عملية التطور. وكلما ارتفع سلم التطور ازدادت اعداد الانترونات.

عملية تكوين الحامض النووي (mRNA) الناضج

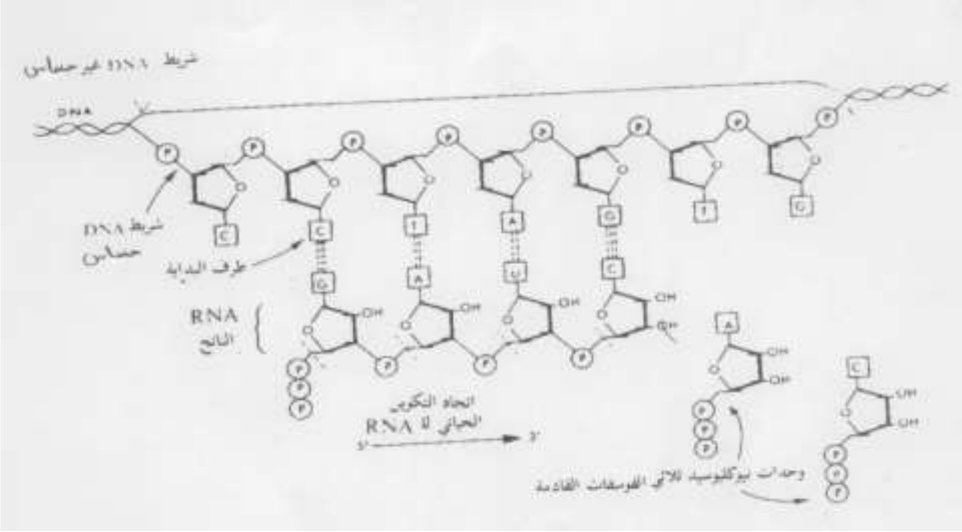
The formation of mature mRNA

يعتقد في الوقت الحاضر ان عملية تكوين الحامض النووي (mRNA) الناضج شكل رقم (٢-١٣) تأخذ الصورة التالية : تستنسخ النسخة الاولية للحامض النووي (mRNA) من الجين التركيبي (أي من الـ DNA) المراد التعبير عنه في الخلية حيث تكون النسخة الاولية من mRNA مطابقة تماماً للجين التركيبي بما يحويه من انترونات واكسونات ويساعد في عملية الاستنساخ هذه انزيم خاص هو (RNA-Polymerase) ويوجد نوع واحد من هذا الانزيم في بدائية النواة ثلاثة انواع في الاقل في حقيقة النواة ويُعرف بالنسخة الاولية لـ (mRNA) بالـ (mRNA) المتباين النووي (hnRNA) تتحور النسخة الاولية باضافة قطعتي القلنسوة و الذنب Poly-A وبعد الاضافة مباشرة تستأصل الانترونات من (hnRNA) وترتبط الاكسونات المتبقية ببعضها لتكون شريط الـ (mRNA) الناضج. تبدأ كل نسخة من الانترون بالسلسلة (G4)

وتنتهي بالسلسلة (AG) وهذه المتواليات في السلسلة النيوكليوتيدية تساعد الانزيمات الخاصة في التعرف على هذه المواقع وكذلك فصل وازالة الانترونات من الـ (hnRNA) وتشير البحوث والدراسات الى ان جميع السلاسل النيوكليوتيدية للانترون تبدو فريدة وبمعنى اخر أي انها لا تكون متكررة في مكان اخر من جينوم الخلية ولو ان سلاسل الانترون للجينات المتقاربة كما في (سلسلة الكوليين) كثيرة التشابه ويطلق على عملية بناء الانواع المختلفة من الحامض النووي RNA باستخدام الحامض النووي DNA كقالب بعملية الاستنساخ (Transcription) وتختلف عملية الاستنساخ عن عملية تضاعف (الـ DNA) Replication حيث ان عملية الاستنساخ لاتشمل كل جزيئة الـ DNA الموجودة في الكروموسوم بل اجزاء معينة من الكروموسوم فقط فضلاً عن ان احد شريطي الـ DNA يستنسخ ويطلق على هذا الشريط بالشريط الحساس Sense Strand كما مبين في الشكل (٢-١٤) وتضاف النيوكليوتيدات الرايبوزية Ribonucleotides الى النهاية النامية (3-OH) لـ RNA المستنسخ بواسطة الانزيم (DNA-dependent RNA Polymease) وان انزيمات(DNA Polymerases) هي عبارة عن بروتينات متعددة الجزيئات فمثلاً هذا الانزيم في البكتريا (*E. coli*) يتألف من ستة سلاسل من متعدد الببتيد وان احدى اهم هذه السلاسل تعرف بعامل سيكما Sigma Factor وهي مسؤولة عن ابتداء عملية الاستنساخ وان (Sigma Factor) يضمن ارتباط الانزيم بموقع ابتداء الاستنساخ من خلال تشخيصه لـ Promotor (في الـ DNA) يبنى الـ (RNA) بطريقة مماثلة لبناء الـ (DNA) أي ان البناء يكون بالاتجاه (5⟵3) فيكون معقد متباين عمره قصير يتألف من الشريط الحساس وجزء من الـ RNA المبني حديثاً سرعان ما ينفصل الجزء المستنسخ من الشريط الحساس ويستمر بقاء المعقد المتباين فقط في منطقة استطالة الـ RNA وبذلك يستطيع عدد كبير من الانزيمات RNA Polymerases الاستنساخ في منطقة واحدة من الـ DNA.



الشكل رقم (٢-١٣) يبين عملية تكوين ونضج الـ mRNA



الشكل رقم (٢-١٤) يبين عملية استنساخ الشريط الحساس Sens strand

تركيب الحامض النووي (tRNA) وعملية تكوينه

The formation and structure of tRNA

ان المرحلة الاولى من دمج حامض اميني معين في السلسلة الببتيدية المتعددة النامية تشتمل على تحفيز (تنشيط) Activation الحامض الاميني أي ارتباط الحامض الاميني انزيمياً بجزيئة tRNA الخاصة به وبالتالي قدرة هذا الحامض النووي في ادخال الحامض الاميني المرتبط به في موقعه الصحيح في السلسلة الببتيدية المتعددة النامية على ضوء الشفرات الوراثية المحمولة على mRNA المرتبط بالرايبوسوم حيث ان كل جزيئة (tRNA) تتخصص بحامض اميني معين وقد يوجد باشكال متعددة ويطلق على هذا الـ (tRNA) بـ « Isoacepting Species» فمثلاً تحتوي البكتريا (*E. coli*) خمسة انواع مختلفة من (Isoacepting tRNAs) قادرة على الارتباط بالحامض الاميني (Leucine) ينتج الحامض النووي tRNA بشكله غير النهائي (شكله الاولي) بعملية الاستنساخ من (الـ DNA) بواسطة الانزيم (RNA Polymerase) ان الشكل الاولي للـ RNA الذي قد يحتوي تسلسلاً من النيوكليوتيدات الرايبوزية لاكثر من tRNA واحد يمتلك النيوكليوتيدات الاضافية عند النهايتين (٣) و (٥). ان هذه النيوكليوتيدات الاضافية تخلق فيما بعد بواسطة انزيمات الـ (Endonucleases) والـ (Exonuleases) تحتوي جميع جزيئات الـ tRNA الناضجة التسلسل (CCA) عند النهاية (٣) وهذه القطعة قد تضاف بعد عملية الاستنساخ بواسطة انزيم مناسب يسمى (Nucleotidyl transferase) وقد تحور النيوكليوتيدات Nucleotides الموجودة عند مواقع متعددة في التركيب الاولي بمساعدة انزيمات لتكون الحامض النووي tRNA النهائي القادر على الارتباط بحامض اميني خاص به. لقد استطاع الباحث Holley عام ١٩٦٦ من تنقية tRNA لاول مرة حيث عرف في ذلك الوقت تسلسل النيوكليوتيدات لاكثر من ١٦ من الـ tRNA واظهرت جميعاً تراكيب اولية وثانوية وثالثية متشابهة وقد منح هولي جائزة نوبل عام ١٩٦٨ لدراسته الرائدة. تحتوي جزيئات الـ tRNAs سلسلة مستقيمة من (٧٥) الى (٨٥) نيوكليوتيدة التي تترتب لتعطي الشكل المشابه لورقة الجت كما مبين في شكل (٢–٨) حيث اقترح هذا الشكل من قبل هولي الذي افترض ان تركيب الـ tRNA يحوي (٥) مناطق ملتفة هي: ذراع الحامض الاميني (Amino acid arm) وذراع (الـ DHU Dithydrouridine وذراع الشفرة المضادة

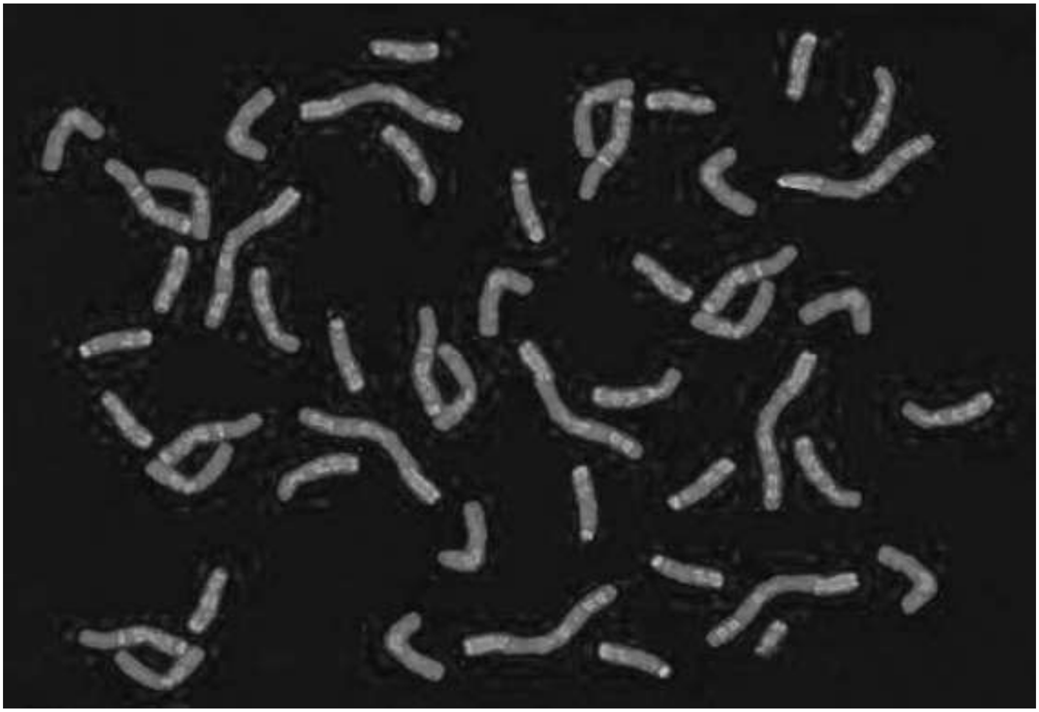
Anticodon arm وذراع TWC والذراع الاضافية او المتباينة Extra or Variable arm ويتألف كل ذراع من ساق حلزونية مزدوج السلسلة مستقرة عن طريق الازدواج القاعدي تمتلك جميع الاذرع ((وباستثناء ذراع الحامض الاميني)) منطقة عقدية تحتوي على قواعد غير متزاوجة وخلال عملية الترجمة Translation تكون القواعد النايتروجينية الثلاثة للشفرة المضادة اواصر هايدروجينية مع قواعد الشفرة الواثية للـ mRNA ومن مراجعتنا للجدول الخاص بالشفرات الوراثية والحوامض الامينية (جدول رقم ٢-٣) التي تقابل كل شفرة يظهر ان حامض اميني واحد قد يترجم من قبل اكثر من شفرة واحدة فمثلاً الشفرة الوراثية للحامض الاميني الانين Alanine قد تكون (GCU)، (GCC)، (GCA)، (GCG) ان القاعدة الثالثة في الشفرة يبدو انها غير مهمة ومما يجدر الاشارة اليه ان خلال عملية الترجمة فان جزيئتي الحامض النووي tRNA والحامض النووي mRNA تكونان متعاكستين ويظهران القاعدة التي تحتل الموقع الاول في الشفرة المضادة قد تميز واحد او اكثر من القواعد التي تحتل الموقع الثالث في الشفرة الوراثية ان ترقيم السلسلة النيوكليوتيدية يبدأ عند النهاية (٥) وينتهي عند النهاية (٣) وقد تساهم مناطق مختلفة من جزيئة الـ tRNA كمواقع للتميز والارتباط لانزيمات متعددة وبروتينات رايبوسومية ولـ (RNAs) اخرى التي تتفاعل مع tRNA خلال المراحل المختلفة في بناء البروتين. وعلى الرغم من ان الحامض الاميني يرتبط بنيوكليوسيدة الادنينAdenine Nucleoside عند النهاية (٣) للـ tRNA فان هذه المنطقة يبدو انها تمتلك القليل او لا تمتلك شيئاً عن تمييز الشفرة عن الشفرة المضادة او عن الارتباط.

الفصل الثالث

مستويات تنظيم الـ DNA في الكروموسوم

المقدمة

تعد الكروموسومات اجسام خيطية تظهر عند صبغها غامقة اللون منتشرة في العصير النووي والكروموسومات كلمة مشتقة من اللغة اليونانية القديمة (مصطلح يوناني) مؤلفة من مقطعين هما Chroma وتعني اللون و soma وتعني جسم وقد استخدم هذا الاسم لاول مرة من قبل الباحث والديير Waldyer عام ١٨٨٠ للاشارة الى التراكيب الخيطية الموجودة في النواة. لقد درست هذه التراكيب بصورة كبيرة مقارنة ببقية العضيات الخلوية ففي العام ١٩٠٣ اشار الباحث سوتون Sutton الى ان الموروثات (الجينات Genes) محمولة على هذه التراكيب. وقد اثبت الباحث موركان Morgan خلال تجاربه على حشرة الدروسوفيلا وجود الجينات على الكروموسومات. ومما يميز هذه التراكيب عن غيرها قابليتها على التكاثر الذاتي والحفاظ على صفاتها الوظيفية والشكلية اثناء انقسام الخلية شكل رقم (٣-١) .



شكل رقم (٣-١) يبين كروموسومات الخلايا حقيقية النواة

الصفات التركيبية لكروموسومات خلايا حقيقة النواة

Structural properties of the eukaryotic chromosomes

ان المحتوى الكلي من الاحماض النووية والبروتين في النواة يطلق عليه الكروماتين وان مصطلح الجينوم يطلق فقط على جزء الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين DNA والذي يساوي ١,٨ متر في كل خلية من خلايا الانسان وهو يعادل ٣×١٠^{٩} زوج قاعدي. يحتل الـ DNA حيزاً صغيراً من النواة عند تكثفه وهذا التكثف يكون باسلوب تنظيمي يسهل عمليتي التضاعف والاستنساخ وعليه فان الكروماتين يتكون من شريط مزدوج من الـ DNA والهستونات Histones واللاهستونات Nonhistones.

بروتينات الكروموسوم

الهستونات

الهستونات Histones وهي بروتينات قاعدية أي انها تحمل شحنة موجبة عند الاس الهيدروجيني الفسلجي. تحمل هذه الشحنة بواسطة مجاميع NH_3^+ للحامضين الامينيين Lysine و Arginine اللذان يشكلان نسبة (٢٠-٣٠)% من المجموع الكلي للحوامض الامينية في كل جزيئة هستون ويميل الحامضي الاميني الى التجميع باتجاه احدى نهايتي جزيئة الهستون وبالتالي تكون احدى نهايتي البروتين عالية الشحنة الموجبة. ان جزيئة DNA تحمل شحنات سالبة بكثافة بواسطة مجاميع الفوسفات PO_4^- السالبة الشحنة والتي تمثل العمود الفقري للـ DNA ويعتقد ان هذه الشحنات السالبة تتفاعل مع النهايات الموجبة الشحنة للهستونات لتكون مركب متماسك يطلق عليه عادة الهستون النووي Nucleohistone وكل نوع يختلف عن الاخر من حيث نسبة الحامضين الامينيين اللايسين والارجنين كما يملك كل نوع رئيسي عدة انواع ثانوية جدول رقم (٣-١). توجد الهستونات والحامض النووي DNA بنسب متساوية تقريباً في كروماتين اللبائن ويحافظ على هذه النسبة خلال دورة الخلية عن طريق التلازم في بناء الهستون وتضاعف الـ DNA. تبنى الهستونات فقط خلال طور (S-phase) من دورة الخلية وقد أشارت التجارب الى ان اي خلل في تضاعف الـ DNA يتبعه هبوط في بناء الهستون والعكس صحيح.

الجدول رقم (٣-١) البروتينات الهستونية الرئيسية للأرنب

الهستونات	الوزن الجزيئي دالتون	عدد الحوامض الامينية	النسبة المئوية لايسين+الارجنين
H_1	٢٢,٥٠٠	٢٤٤	٣٠,٨
H_2A	١٣,٩٦٠	١٢٩	٢٠,٢
H_2B	١٣,٧٧٤	١٢٥	٢٢,٤
H_3	١٥,٢٧٣	١٣٥	٢٢,٩
H_4	١١,٢٣٦	١٠٢	٢٤,٥

اللاهستونات Nonhistones

تشمل البروتينات اللاهستونية الكروموسومية جميع البروتينات الكروموسومية باستثناء الهستونات التي تعزل سوية مع الـ DNA من الكروماتين ومن الصعوبة عزل ودراسة هذا النوع من البروتينات وذلك للاسباب التالية: (١) انها اقل تلازماً من الهستونات (٢) ان اللاهستونات تضم على الاقل ٢٠ نوع رئيسي من البروتينات وربما المئات من البروتينات الثانوية وقد اشارت العديد من الدراسات الى ان انواع بروتينات اللاهستون تكون اما محددة بانواع معينة من الخلايا او انها تكون اكثر وفرة في انواع معينة من الانسجة دون غيرها وان اللاهستونات تلعب دوراً تركيبياً في تنظيم الكروموسوم.

النيوكليوسومات Nucleosomes

عند تحرير الكروماتين من النواة وفحصه باستخدام المجهر الالكتروني تظهر تراكيب تشبه الخرز الشكل رقم (٣-٢) وقد تظهر مرتبطة بخيوط دقيقة او روابط او لا تظهر هذه الروابط حيث يعتمد ذلك على طريقة التحضير ويطلق على كل خرزة بالنيوكليوسوم (Nucleosome) وكل منها يصل قطرها (٧-١٠) نانوميتراً، لقد تم اثبات امكانية عزل نيوكليوسوم مفرد بمعاملة الكروماتين بانزيم يسمى staphylococcal nuclease وبالتالي امكن دراسة مظهره ومكوناته

بشكل تفصيلي الشكل رقم (٣-٣) حيث يظهر ان النيوكليوسوم مؤلف من حلزون ويخرج من نفس الموقع من النيوكليوسوم مكوناً لفتين متجاورتين مؤلفة من ١٤٦ زوجاً من النيوكليوتيدات الخاصة بالـ DNA ويملأ الفراغ المركزي للنيوكليوسوم ثمانية جزيئات من الهستون التي تكون بتماس مع الحلزون في مواقع خاصة تمتلك الهستونات في اللب تركيب منتظم جداً والمؤلف من: جزيئتين من H_2A وجزيئتين من H_2B وجزيئتين من H_3 وجزيئتين من H_4 (H يعني هستون) اما H1 فيكون بين النيوكليوسومات. ان النيوكليوسومات اصغر من ان تكون جينات حيث يعتقد ان الجين بصورة عامة يتألف من حوالي ١٠٠٠ زوجاً من النيوكليوتيدات ويظهر بانه يحتوي على تسلسلات نيوكليوتيدية خاصة قد تلعب دوراً مهماً في فعاليات تضاعف DNA وعملية تكوين الاتحادات الجديدة (Recombination) والطفرات والاستنساخ. ان للهستونات دوراً تنظيمياً حيث تقوم بالتحوير التساهمي فعمليات الاستلة Acetylation والفسفرة Phosphorylation والتي تعمل على تسريع او ابطاء معدل الاستنساخ وتؤثر ايضاً على تكثف الكروموسومات خلال التضاعف وخلال اصلاح الـ DNA Repair DNA تشترك في عملية ADP-Ribosylation لذلك فان النيوكليوسومات تظهر شريط الـ DNA كالمسبحة المؤلفة من الخرزات ويكون على شكل لبيف قطره ١٠ نانومتر وهذا الليف يلتف مرة اخرى حول محور مجوف على شكل حلزون مكون من ٦-٧ نيكليوسومات لكل لفة ليكون ليف قطره ٣٠ نانومتر . وينتظم الأخير في عروات او قباب بواسطة منصات بروتينية في كروموسوم الطور البيني تحتوي كل منها ٣٠٠٠٠-١٠٠٠٠٠ نيوكليوتيدة وهذه تشكل تراكيب وراثية مستقلة سمكها ٣٠ نانومتر . عندما تقترب الخلية من الدخول في الانقسام Mitosis فان الكروماتين يتكثف اكثر بطول ١٠٠ ضعف حتى يبدو بهيئة كروموسوم انقسامي مميز بسمك ١٤٠٠ نانومتر . ان الكروماتين ذو النشاط الاستنساخي ، حيث تكون جيناته فعالة ، يدعى الكروماتين الحقيقي Euchromatin ويصطبغ بلون باهت عند تصبيغه بالصبغات القاعدية Basic dyes ويكون غير متكثف ويشكل الغالبية من الكروماتين الملاحظ في نوى الطور البيني ويكون منتشراً في النواة ولا يمكن ملاحظته بالمجهر الضوئي ولكن الكروماتين الذي يصطبغ بلون غامق بالصبغات القاعدية يدعى الكروماتين المتباين Heterochromatin ويشتمل على مناطق

كروموسومية تبقى متكثفة خلال الطور البيني . يعتبر الـ DNA في الكروماتين المتباين غير نشط خامل وراثياً ويكون موقعه اما مترافقاً مع الغلاف النووي ويسمى بالكروماتين المحيطي Peripheral Chromatin او حول النوية ويسمى الكروماتين المرافق للنوية Nucleolus associated chromatin ، او منتشراً بشكل حبيبات كروماتينية في حشوة النواة ويسمى جزر الكروماتين Chromatin Islands او يكون عند القطعة الطرفية Telomeres. يمثل الكروماتين المتباين الحزم غير الفعالة المتكثفة من الكروموسومات وكذلك يشكل الذراع P في الكروموسومات شبه طرفية السنترومير Acrocentric chromosomes اذ ان فقدانه لا يؤدي الى تأثيرات مضرة في انتقال Robertsonian translocation المتوازن . ويتضاعف في مراحل متأخرة من دور الخلية ويقسم الى نوعين :

أ- الكروماتين المتباين الاختياري facultative Heterochromatin

الذي يكون فيه احد الكروموسومات من الزوج الكروموسومي متألف معظمه او باكمله من كروماتين متباين، مثل الكروموسومات الجنسية (كروموسومات x) في اناث اللبائن احدهما فعال وحقيقي الكروماتين بينما الاخر غير فعال ومتباين الكروماتين ويشكل الكروماتين الجنسي او جسم بار Barr body في الطور البيني. ان هذا النوع من الكروماتين المتباين يكتسب خلال النمو الجنيني وتحدث هذه الحالة في الانسان بين الايام السادس عشر والثاني عشر من بدء النمو الجنيني وقبل ذلك الوقت يكون كلا كروموسومي X حقيقي الكروماتين.

ب- الكروماتين المتباين التكويني Constitutive Heterochromatin

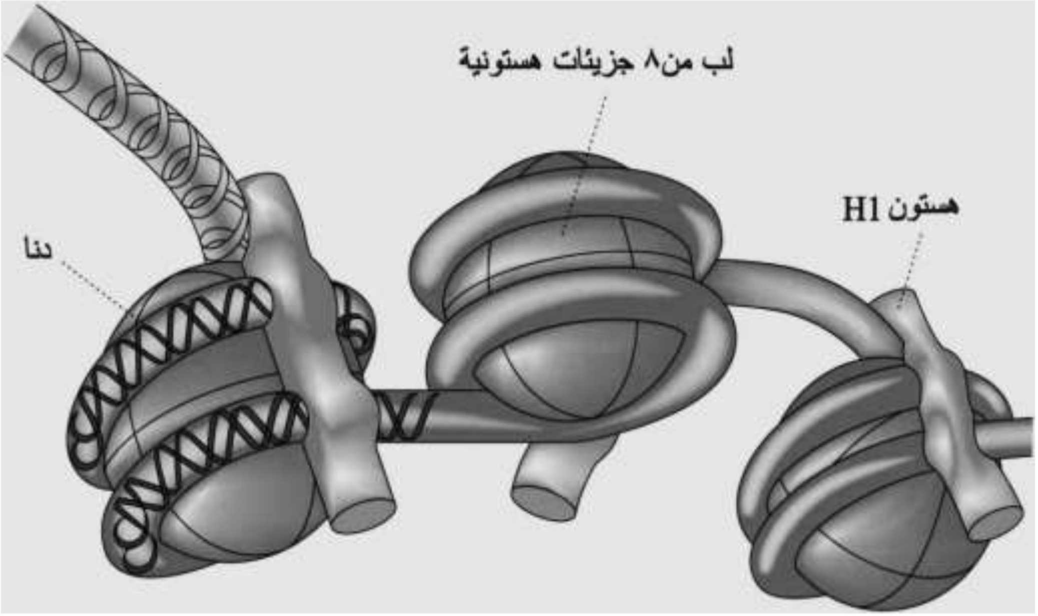
وهذه الحالة الشائعة التي تكون اجزاء الكروموسومات الشقيقة متألفة من كروماتين متباين ويمكن ان تلاحظ هذا الجزء من الكروماتين في منطقة السنترومير وفي القطع الطرفية Telomeres او على كل اشرطة في بقية اجزاء الكروموسوم. ان الصفة المميزة العامة للكروماتين المتباين هو التضاعف المتأخر للحامض النووي (DNA) التابع له حيث تم دراسة ذلك عن طريق التصوير الاشعاعي الذاتي باستخدام الثايميدين H3 المشع (H3-thymidine) واعتبرت مناطق الكروماتين المتباين من الكروموسوم لسنوات عديدة بانها مجردة من الفعالية الوراثية وقد شخصت في الاونة الاخيرة جينات مهمة موجودة في الكروماتين المتباين فمثلاً

الجينات المتعددة في منطقة تنظيم النوية التي تحمل شفرات خاصة بالحامض النووي (RNA) الرايبوسومي وتلك التي تكون (S RNA) والحامض النووي RNA الناقل (t-RNA) موجودة في مناطق الكروماتين المتباين. كما ان للكروماتين المتباين علاقة بالحامض النووي DNA ذا التكرار (Repetitive DNA) او الحامض النووي DNA الفائض الذي يسمى بالحامض النووي DNA التابع DNA Satellite كما ويساهم الكروماتين المتباين للقطعة المركزية (السنترومير) في انفصال الكروموسومات خلال الانقسام الخلوي ان الفيروسات السرطانية (Oncogenic Viruses) (أي الفيروسات القادرة على احداث السرطان) قد توجد في مناطق الكروماتين المتباين. وبسبب الطبيعة التكرارية لـ DNA هذه المناطق فقد تكون ايضاً اقل حساسية للمطفرات (Mutagenes) لوحظ ان لاحاجة لـ DNA التابع والكروماتين المتباين التكويني في الكائنات الحية بدائية النواة حيث يظهر هذا النوع من الـ DNA بوضوح خلال التطور في الخلايا الراقية–ربما لتقسيم الجينوم الى عدد اجزاء وظيفية مستقلة وكمثال لذلك، النوية والسنترومير والنقاط المتعددة لبدء تضاعف الـ DNA بعض السلاسل المتكررة تفصل بين المناطق الفعالة وراثياً ضمن الكروماتين الحقيقي وقد تكون هذه السلاسل كنقاط توقف الاستنساخ (Transcriptional stops) او نقاط ارتباط لانزيم بلمرة RNA (RNA polymerase) او مواقع الاتصال بالغشاء النووي كما يمكن ان تستعمل هذه السلاسل في اقتران الكروموسومات المتماثلة في الانقسام الاختزالي كما يمتاز الكروماتين المتباين بقابلية اصطباغية عالية مقارنة بالكروماتين الحقيقي.

يكون جينوم البيوض والحيامن احادي المجموعة الكروموسومية Haploid (٣×١٠^{٩} زوج قاعدي) وهو يمثل نصف العدد الموجود في الخلايا الجسمية اذ تحتوى الكاميتات على ٢٢ كروموسوم جسمي وكروموسوم جنسي واحد اما ان يكون كروموسوم X او كروموسوم Y في الكاميتات الانثوية والذكرية على التوالي . يظهر الكروموسوم في الطور الاستوائي من الانقسام الخلوي مكوناً من كروماتيدين يربطهما السنترومير ويحتوي كل كروماتيد على جزيئة واحدة من الـ DNA مزدوج الجديلة ($١,٣\times١٠^{٨}$ نيوكليوتيدة) ويتألف من ذراعين احدهما قصير والآخر طويل ويقسم الذراع بدوره الى مناطق وتقسم هذه المناطق الى حزم . أما الخلايا الجسمية فيكون الجينوم

في هيئة ثنائية Diploid اي ان كل خلية جسمية للإنسان تحتوي على ٢٢ زوج كروموسومي جسمي وكروموسومين جنسيين هما XX او XY في الخلايا الانثوية او الذكرية على التوالي ، تحتوي كل خلية حسبما اشار مشروع الجينوم البشري على ٣×١٠^٤ جين تشكل ١٠% من تسلسلات الـ DNA الكلي اما ٩٠% المتبقية من الـ DNA فتمثل تسلسلات موجودة تلعب دوراً في انجاز وظائف تنظيمية .

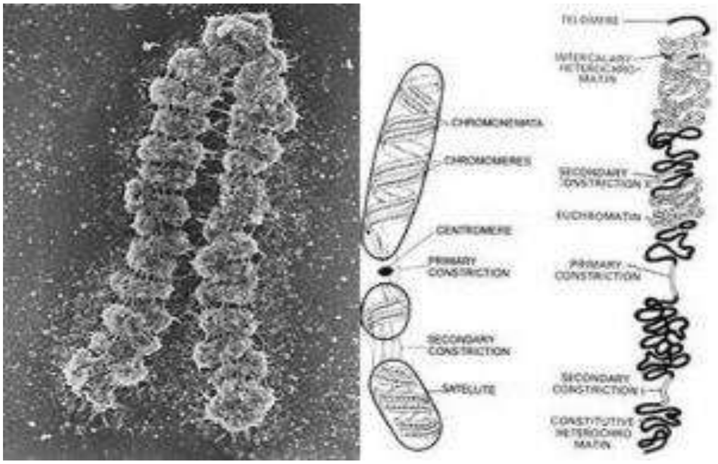
الشكل رقم (٣-٢) يبين صورة بالمجهر الالكتروني تظهر فيها النيوكليوسومات مأخوذة من مزرعة نسيجية للفأر (عن حيدر والحاسي ، ٢٠٠٤)



الشكل رقم (٣-٣) رسم تخطيطي يبين تركيب النيوكليوسوم المؤلف من لب النيوكليوسوم الحاوي على جزيئات من الهستون و ١٤٦ زوج قاعدي بالاضافة الى (H1) الواقع خارج اللب (عن الجنابي ، ٢٠٠٩)

الكروموميرات Chromomeres

عندما تبدأ عملية تكثيف الكروموسومات خلال الطور التمهيدي من الانقسام المايتوزي او المايوزي تتوضح تراكيب تشبه الخرز على طول الكروموسومات في المجاهر الضوئية. كل من هذه الخرز اكبر بكثير من النيوكليوسوم. ويشار الى هذه الخرز بالكروموميرات Chromomers شكل رقم (٣-٤) . ويرى عدد من المتخصصين بالوراثة الخلوية بان الكروموميرات قد تطابق الجينات او مجاميع الجينات هذه الفكرة التي طرحت لاول مرة من قبل ماكلينتوك Macklintoch عام ١٩٣١. ان هذه النظرية تم بناؤها من خلال دراسة كروموسومات الغدد اللعابية في حشرة ذبابة الفاكهة . ففي هذه الكروموسومات تكون كل حزمة كما لو انها جين واحد او عدد قليل من الجينات. كما يعتقد ايضاً بان للكروموميرات علاقة بمناطق التحزم (Banding) للكروموسومات المايتوزية.



شكل رقم (٣-٤) يبين الكروموميرات

وان افضل دور يمكن ملاحظتها ودراستها بسهولة هو الطور القلائدي Leptotene او الطور التزاوجي Zygoten من الدور التمهيدي الاول Prophase 1 من الانقسام الاختزالي حيث تظهر كاجسام صغيرة في بداية تكثف المادة الكروماتينية وقد وصفت لاول مرة من قبل الباحث Belling عام ١٩٣١.

٢- الحامض النووي DNA للكروموسوم

يعتبر الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين (DNA) المادة الوراثية لجميع خلايا كائنات حقيقية وبدائية النواة وهو عبارة عن خيوط مزدوجة متحلزنة. يتألف كل خيط من نيوكليوتيدات متعددة polynucleotides وتتألف النيوكليوتيدة Nucleotide من:

اولاً: قاعدة نايتروجينية: وتكون هذه القواعد على نوعين هما:

أ- البيورينات purines واكثر انواع هذه القواعد شيوعاً في جزيئة DNA هي الادنين Adenine والكوانين Guanine وهي اكبر حجماً من الصنف الثاني.

ب-البيرميدينات pyrimidine وهي اصغر حجماً من الصنف السابق واكثر انواعها شيوعاً في الـ DNA هي السايتوسين Cytosine والثايمين Thymine.

ثانياً-سكر خماسي الكاربون يسمى رايبوز منقوص الاوكسجين Deoxyribose.

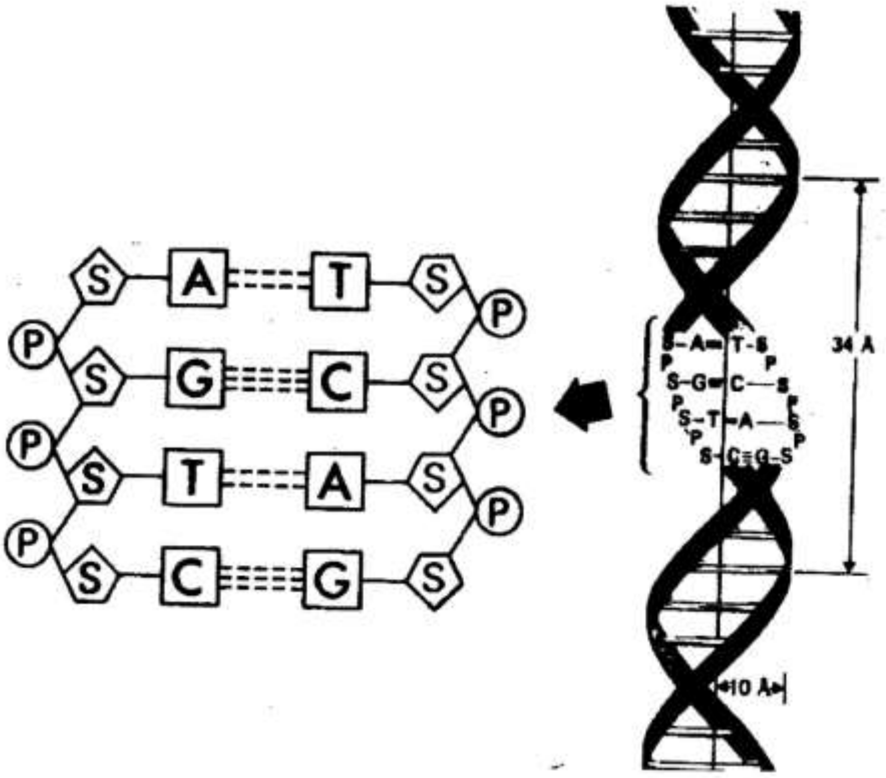
ثالثاً- مجموعة الفوسفات PO_4.

عندما تتحد واحدة من القواعد النايتروجينية مع السكر الخماسي فانها تكون النيوكليوسيدة Nucleoside وتتحد النيوكليوسيدة مع مجموعة الفوسفات لتعطي النيوكليوتيدة Nucleotide ترتبط النيوكليوتيدات ببعضها بواسطة اواصر فوسفاتية ثنائية الاستر phosphodiester bonds مكونة خيوط متعددة النيوكليوتيدات polynucleotide strand. درس التركيب الكيميائي للحامض النووي DNA من قبل العديد من الباحثين وفي عام ١٩٥٣ استنتج كل من ويلكنس Wilkins وراندال Randall من دراساتهم حيود الاشعة السينية في رؤوس حيامن الحبار بان خيوط النيوكليوتيدات المتعددة للـ DNA تكون لولبية وليست ممدودة. وفي نفس السنة توصل باحثون اخرون ومن بينهم واطسون Watson وكريك Crick الى وجود حلزونين في جزيئة الـ DNA وقدما موديلاً خاصاً بذلك كما توصلا الى استنتاجات اخرى عن جزيئة الـ DNA ومنها:

١- ان الحلزونين يرتبطان مع بعضهما باواصر هيدروجينية عن طريق القواعد النايتروجنية فالقاعدة ادنين (A) ترتبط بالقاعدة ثايمين (T) للخيط او للحلزون المقابل بواسطة اصرتين هايدروجينيتين اما السايتوسين (C) فتتحد مع الكوانين (G) في الحلزون المقابل من خلال ثلاث اواصر هيدروجينية الشكل رقم (٣-٥).
٢- يشكل كلا خيطي الـ DNA حلزونات تلتف من اليسار الى اليمين.
٣- يتكون الاطار الخارجي من السكر والفوسفات (حيث ترتبط جزيئة سكر مع اخرى بواسطة مجموعة الفوسفات) اما القاعدة النيتروجينية فترتبط بالسكر الخماسي ويكون اتجاهها نحو الداخل.
٤- تشغل القواعد النتروجينية مستويات عمودية على المحور الطولي لجزيئة DNA وتظهر بالتالي مصطفة واحدة فوق اخرى مثل قطع النقود المعدنية.
٥- المسافة من ذرة الفسفور الواقعة في المحيط الخارجي الى مركز محور جزيئة الـ DNA هي ١٠ انكستروم (وبالتالي فان عرض المتسلسلة الثنائية هو ٢٠ انكستروم).
٦- يتطلب عرض جزيئة الـ DNA الذي هو ٢٠ انكستروم الى ان تتزاوج دائماً احدى قواعد البايريميدينات في السلسلة المقابلة لان تلازم اثنين من البيورنيات يتطلب منطقة

عرضها اكثر من ٢٠ انكستروم لكبر حجمها وتلازم اثنين من البايريميدينات يتطلب عرض اقل من ٢٠ انكستروم لصغر حجمها.

٧- بسبب التوزيع الالكتروني لاشكال القواعد النايتروجينية فان الادنين هو البيورين الوحيد القادر تركيبياً للارتباط مع الثايمين والكوانين هو البيورين الوحيد القادر على الارتباط بالسايتوسين. لذلك فان التزاوجات الممكنة في خيطي الـ DNA المتقابلين تكون T-A و G-C.



الشكل رقم (٣-٥) يبين تركيب الحلزون المزدوج والاواصر الهيدروجينية

٨- يعمل الحلزون المزدوج دورة كاملة كل ١٠ ازواج من القواعد النايتروجينية (أي كل ٣٥ انكستروم).

٩- لا يوجد تحديد في تسلسل القواعد النايتروجينية في خيط الـ DNA ومن ناحية ثانية فان معرفة تسلسل معين في خيط واحد فان التسلسل في الخيط المقابل يتعين بسهولة. ان المصطلح مكمل complementary يستعمل للتعبير عن العلاقة بين خيطي الحلزون المزدوج، فمثلاً A هي مكملة لـ T و CGA هي مكملة لـ GCT والسلسلة او الخيط الكامل مكمل لسلسلة الخيط المقابل له.

المظهر الخارجي للكروموسومات وأنواعها

Morphology and types of chromosome

تظهر الكروموسومات على شكل خيوط ملتوية داخل النواة وان طول الكروموسوم وحجمه يتغيران اثناء مراحل دورة الخلية. وان اطوار انقسام الخلية هي افضل المراحل لدراسة شكل الكروموسوم وخصوصاً الطور الاستوائي والطور الانفصالي حيث تظهر على شكل اجسام اسطوانية ذات كثافة عالية وتصطبغ بشدة بالصبغات القاعدية. يحوي كل كروموسوم منطقة (تخصر) تعرف بالقطعة المركزية centeromere أو Kinetochore والتي تقسم الكروموسوم الى ذراعين الشكل رقم (٣-٦).

الشكل رقم (٣-٦) أ. صورة بالمجهر الالكتروني لكروموسوم الانسان في مرحلة الطور الاستوائي. ب- الشكل العام لكروموسوم (عن الجنابي ، ٢٠٠٩)

يمكن تصنيف الكروموسومات على اساس موقع القطعة المركزية الى اربعة اصناف الشكل رقم (٣-٧) وهي:

١- كروموسوم وسطي التمركز Metacentric

حيث يكون موقع القطعة المركزية في وسط الكروموسوم تماماً حيث يقسم الكروموسوم الى ذراعين متساويين في الطول ويظهر على شكل حرف (V) باللغة الانكليزية اثناء الطور الانفصالي.

٢- كروموسوم تحت وسطي التمركز Submetacentric

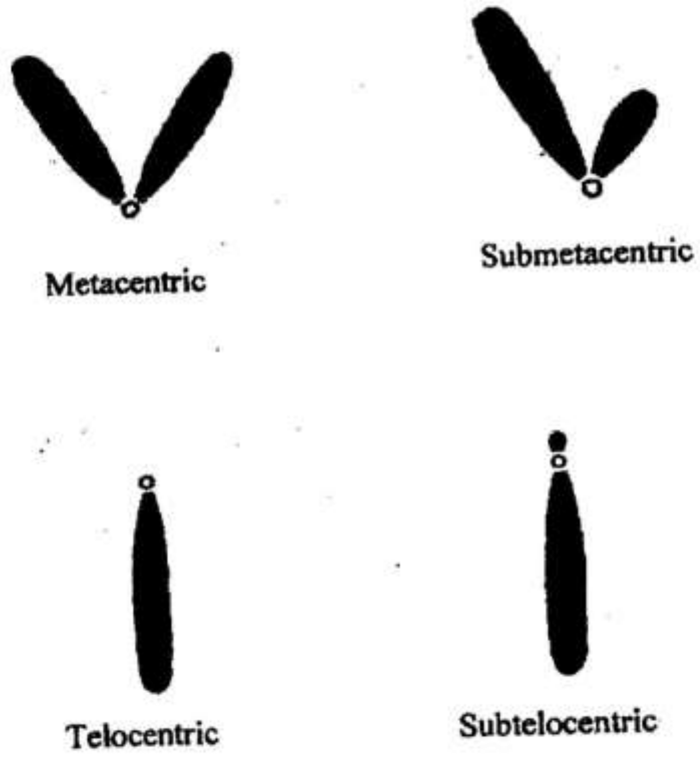
وفيه يكون موقع القطعة المركزية قريباً عن الوسط ويقسم الكروموسوم الى ذراعين غير متساويين في الطول ويظهر اثناء الطور الانفصالي على شكل حرف (L) وحرف (J) باللغة الانكليزية.

٣- كروموسوم نهائي التمركز Telocentric

وفيه تقع القطعة المركزية عند احدى نهايتي الكروموسوم ويكون الكروموسوم مؤلفاً من ذراع واحد.

٤- كروموسوم تحت نهائي التمركز Subtelocentric

وفيه تقع القطعة المركزية قرب احدى نهايتي الكروموسوم حيث ينقسم الكروموسوم الى ذراع طويل وذراع قصير ويطلق عليه ايضاً Acrocentric.



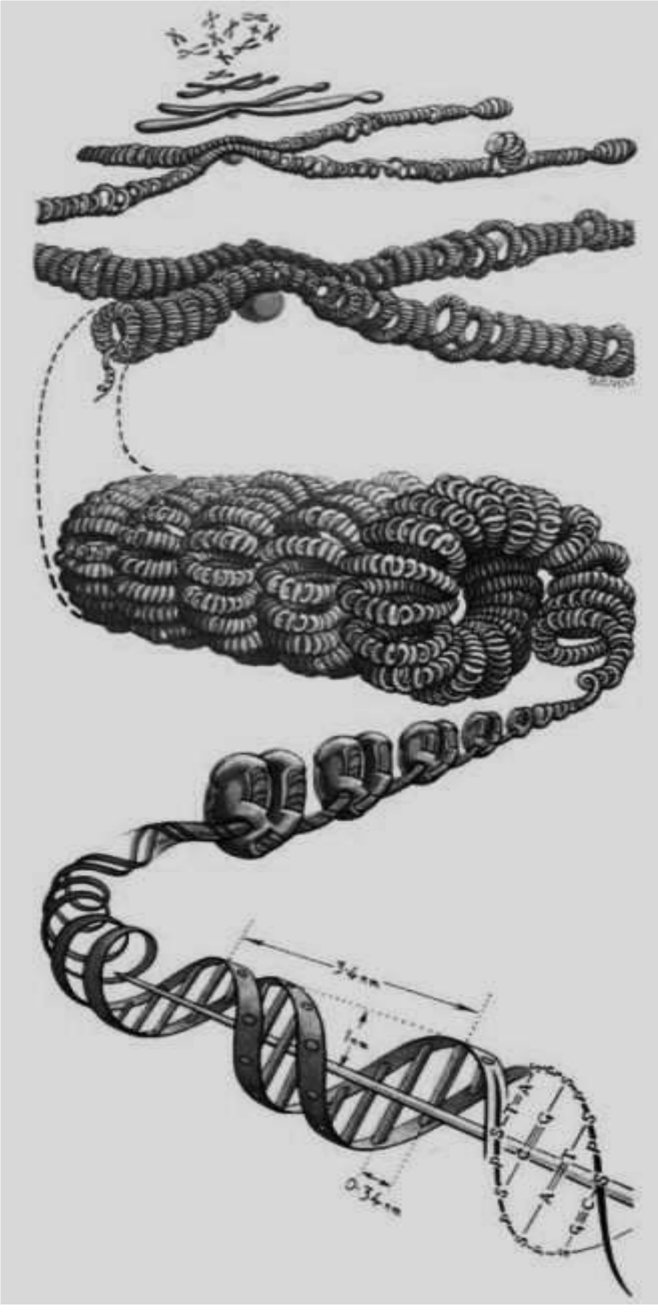
الشكل رقم (٣-٧) انواع الكروموسومات حسب موقع القطعة المركزية

الكروموسومات البشرية

تحتوي جميع خلايا جسم الانسان باستثناء خلايا الدم الحمراء على النواة التي يفصلها عن السايتوبلازم الغلاف النووي Nuclear envelop الذي يحتوي على عدد من الثقوب النووية Nuclear pores والتي تعمل على ربط المحتويات النووية مع السايتوبلازم . تحتوي النواة على شبكة دقيقة غير منتظمة تنتشر على هيئة بقع داكنة وفاتحة اللون تعرف بالكروماتين وكما اشرنا سابقاً فان الكروماتين يقسم الى قسمين : الكروماتين الحقيقي والكروماتين المتباين كما بينا المحتوى الكيمياوي للكروماتين .

اثناء دخول الخلية الانقسام في الطور البيني تختفي هذه الشبكة ويظهر بدلاً عنها الكروموسومات (الصبغيات) والتي تظهر تحت المجهر على شكل اجسام رفيعة طويلة حبيبية مستقلة تلتف على بعضها شكل رقم (٣-٨) . وان اختلاف كمية الكروماتين لهذه الاجسام يؤدي الى اختلاف في اطوالها والحقيقة ان ظهور الكروموسومات متأتياً عن تجمع الكروموميرات باشكال منتظمة فيظهر (٢٣) زوجاً من الكروموسومات تمثل الكروموسومات الجسمية وعددها (٢٢) زوج والكروموسومات الجنسية وعددها زوج واحد اذ يكون متشابه في الخلايا الانثوية (XX) ومختلف في الخلايا الذكرية (XY) كما في الشكل رقم (٣-٩) .

كل كروموسوم كما يظهر في الطورالتمهيدي يتألف من كروماتيدين مرتبطين مع بعضهما بالقطعة المركزية Centromere وبالتالي يصبح لكل كروموسوم ذراعين يختلف طولها باختلاف موقع القطعة المركزية وان لموقع هذه القطعة المركزية اهمية كبيرة في تشخيص وتصنيف هذه الكروموسومات فقد قسمت الكروموسومات البشرية الى ٧ مجاميع اعتماداً على طولها وموقع القطعة المركزية جدول رقم (٣-١) وشكل رقم (٣-٧) .



شكل رقم (٣-٨) يبين عملية تكثيف الكروموسومات خلال الطور التمهيدي وتكوين الكروموميرات

جدول رقم (٣-١) تصنيف الكروموسومات البشرية

المجموعة	رقم الكروموسوم (حسب الطول)	موقع القطعة المركزية	وصف الكروموسوم حسب القطعة المركزية
A	١ و ٣	وسطية	Metacentric
	٢	قريب الوسط	Submetacentric
B	٤ و ٥	قريب الوسط	Submetacentric
C	٦ و ٧ و ٨ و ٩ و ١٠ و ١١ و ١٢ والكروموسوم الجنسي (X)	قريب الوسط	Submetacentric
D	١٣ و ١٤ و ١٥	قمية	Acrocentric
E	١٦	وسطية	Metacentric
	١٧ و ١٨	قريب الوسط	Submetacentric
F	١٩ و ٢٠	وسطية	Metacentric
G	٢١ و ٢٢ والكروموسوم الجنسي (Y)	قمية	Acrocentric

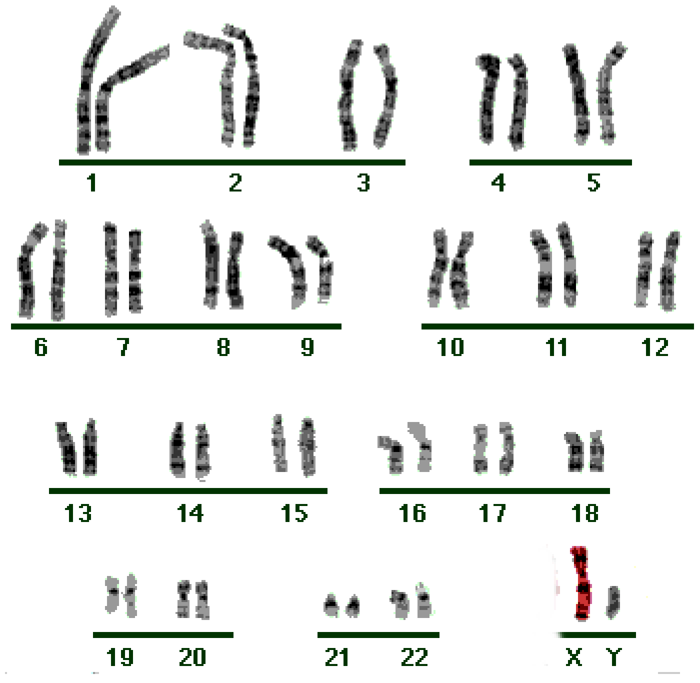
وان اطول الكروموسومات هي : الكروموسوم رقم (١) ورقم (٢) ورقم (٣) أما اقصر الكروموسومات فهي : الكروموسوم رقم (٢١) ورقم (٢٢) والكروموسوم الجنسي (Y) اذ تقع الكروموسومات (١) و (٢) و (٣) في المجموعة الاولى (A) بينما تقع الكروموسومات (٢١) و (٢٢) والكروموسوم الجنسي (Y) في المجموعة (G) أما بقية الكروموسومات فتتوزع حسب اطوالها من المجموعة (B) الى المجموعة (F) . ان وجود القطعة المركزية كما اشرنا يقسم الكروموسوم الى ذراعين متساويين اذ كان وجودها في الوسط اما كان موقعها في غير الوسط فيؤدي الى وجود اذرع قصيرة يرمز لها بالحرف (P) واذرع طويلة يرمز لها بالحرف (Q) وان كل ذراع مقسم الى مناطق تتراوح بين (٢-٣) وتقسم كل منطقة استناداً الى عدد الحزم الى مواقع اصغر شكل رقم (٣-١٠) . ان تباين اطوال الكروموسومات يشير الى تباين المحتوى الكروماتيني فيها شكل رقم (٣-٩) اذ يختلف عدد الجينات المحمولة في كل كروموسوم كما

يختلف عدد الازواج النيوكليوتيدية المكونة للحامض النووي الموجود في كل كروموسوم جدول رقم (٣-٢) وان مشروع الجينوم البشري قد حدد وجود (٣) مليارات من أزواج القواعد في الخلية الواحدة أما عدد الجينات فقد ازداد عن (٣٠) ألف جين وقد تم تحديد مواقع الجينات المرتبطة بظهور اغلب الأمراض الوراثية وكما سنلاحظ ذلك في الفصول اللاحقة .

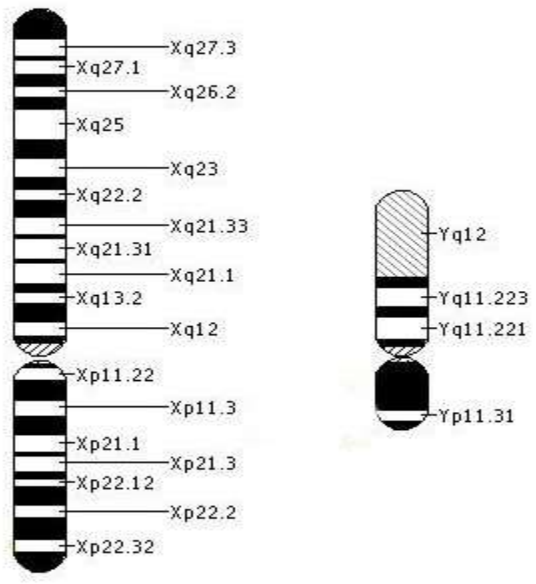
جدول رقم (٣-٢) يبين الكروموسومات البشرية وعدد مورثاتها والنيوكليوتيدات المكونة لها

رقم الكروموسوم	عدد المورثات	مجموع القواعد	قواعد معينة التسلسل
١	٤,٢٢٠	٢٤٧,١٩٩,٧١٩	٢٢٤,٩٩٩,٧١٩
٢	١,٤٩١	٢٤٢,٧٥١,١٤٩	٢٣٧,٧١٢,٦٤٩
٣	١,٥٥٠	١٩٩,٤٤٦,٨٢٧	١٩٤,٧٠٤,٨٢٧
٤	٤٤٦	١٩١,٢٦٣,٠٦٣	١٨٧,٢٩٧,٠٦٣
٥	٦٠٩	١٨٠,٨٣٧,٨٦٦	١٧٧,٧٠٢,٧٦٦
٦	٢,٢٨١	١٧٠,٨٩٦,٩٩٣	١٦٧,٢٧٣,٩٩٣
٧	٢,١٣٥	١٥٨,٨٢١,٤٢٤	١٥٤,٩٥٢,٤٢٤
٨	١,١٠٦	١٤٦,٢٧٤,٨٢٦	١٤٢,٦١٢,٨٢٦
٩	١,٩٢٠	١٤٠,٤٤٢,٢٩٨	١٢٠,٣١٢,٢٩٨
١٠	١,٧٩٣	١٣٥,٣٧٤,٧٣٧	١٣١,٦٢٤,٧٣٧
١١	٣٧٩	١٣٤,٤٥٢,٣٨٤	١٣١,١٣٠,٨٥٣
١٢	١,٤٣٠	١٣٢,٢٨٩,٥٣٤	١٣٠,٣٠٣,٥٣٤
١٣	٩٢٤	١١٤,١٢٧,٩٨٠	٩٥,٥٥٩,٩٨٠
١٤	١,٣٤٧	١٠٦,٣٦٠,٥٨٥	٨٨,٢٩٠,٥٨٥
١٥	٩٢١	١٠٠,٣٣٨,٩١٥	٨١,٣٤١,٩١٥
١٦	٩٠٩	٨٨,٨٢٢,٢٥٤	٧٨,٨٨٤,٧٥٤
١٧	١,٦٧٢	٧٨,٦٥٤,٧٤٢	٧٧,٨٠٠,٢٢٠
١٨	٥١٩	٧٦,١١٧,١٥٣	٧٤,٦٥٦,١٥٥

١٩	١,٥٥٥	٦٣,٨٠٦,٦٥١	٥٥,٧٨٥,٦٥١
٢٠	١,٠٠٨	٦٢,٤٣٥,٩٦٥	٥٩,٥٠٥,٢٥٤
٢١	٥٧٨	٤٦,٩٤٤,٣٢٣	٣٤,١٧١,٩٩٨
٢٢	١,٠٩٢	٤٩,٥٢٨,٩٥٣	٣٤,٨٩٣,٩٥٣
الكروموسوم الجنسي X	١,٨٤٦	١٥٤,٩١٣,٧٥٤	١٥١,٠٥٨,٧٥٤
الكروموسوم الجنسي Y	٤٥٤	٥٧,٧٤١,٦٥٢	٢٥,١٢١,٦٥٢
المجموع الكلي	٣٢,١٨٥	٣,٠٧٩,٨٤٣,٧٤٧	٢,٨٥٧,٦٩٨,٥٦٠



شكل رقم (٣-٩) يبين الهيئة الكروموسومية للإنسان



شكل رقم (٣-١٠) يبين شكل تخطيطي لكروموسومي X و Y

الفصل الرابع

المورثات (الجينات)

تعريف المورثات (الجينات)

استطاع موركان Morgan عام ١٩١٠ ان يعرف المورثة بانها الوحدة المسؤولة عن تحقيق وانتقال صفة او ميزة وراثية معينة وانها موجودة على الكروموسوم تشغل مكانا ثابتا عليه لايتغير.

كما تعرف الجينات بانها عبارة عن تتابعات معينة من النيوكلوتيدات الموجودة في جزيئة الـ DNA وهي تمثل الوحدات الوراثية في الكائنات الحية.

اما الجين التركيبي فهو يعرف على انه توال من النيوكلوتيدات يعين توالي الاحماض الامينية في سلسلة بروتينية ويرافق بداية ونهاية كل جين تركيبي توال من النيوكلوتيدات تعرف بـ(عناصر السيطرة) والتي تشارك في عملية الاستنساخ.

وهناك نوعين من عناصر السيطرة هما:

١- تواليات الحفاز Promotor

يعمل على تشغيل الجين ويحمل شفرة خاصة تسهل تعرف انزيمات استنساخ الـ mRNA والاستقرار عليه لبدء عملية بناء الـ mRNA حيث يتألف الحفاز من مناطق الشفرة الخاصة بانزيم بلمرة وبناء الـ mRNA من ترددات ٧ نيوكليوتيدات يتوالى فيها الثايمين مع الادنين وتدعى هذه الترددات بترددات TATA او صندوق بريبنو او صندوق هوجنكز كما يحتوي الحفاز على ترددات قصيرة تلعب دوراً في تنظيم عملية الاستنساخ .

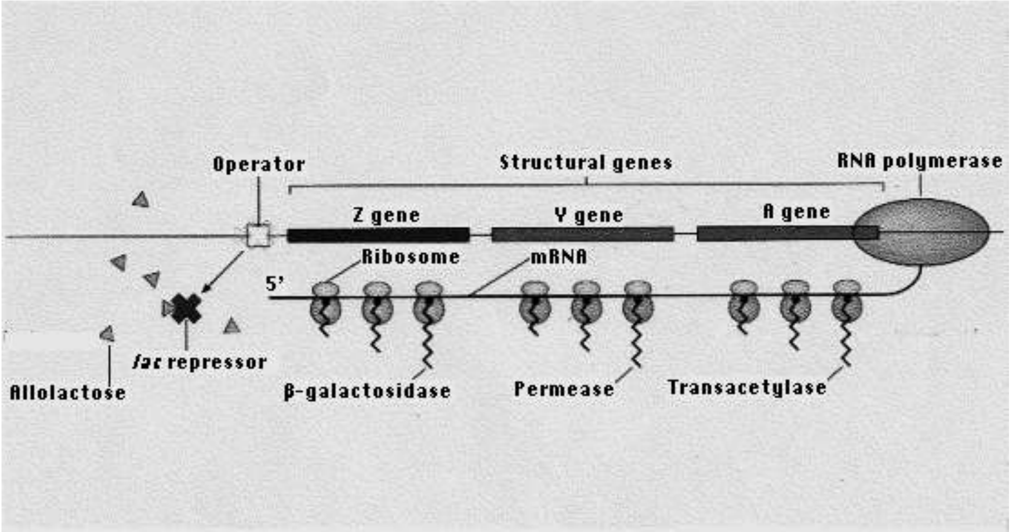
٢- تواليات المنهي Terminator

يقع في النهاية الثالثة للجين والتي تعطي الاشارة بوجوب انحلال انزيم بلمرة الـ RNA من الـDNA القالب لغرض ايقاف عمل الجين والاستنساخ حصراً وهذه المنطقة تعمل بعدة آليات وفيها وجود شفرات الانتهاء وهي UAA او UAG أو UGA او ان هذه المنطقة تتألف من ترددات مؤلفة من الكوانين والسايتوسين متبوعة بالثايمين والادنين GCTA اما المنطقة المحصورة بين الحفاز والمنهي من الجين فانها تتألف من مناطق مشفرة تدعى اكسونات (محاور) Axons ومناطق غير مشفرة تدعى انترونات Introns وتترتب بطريقة متوالية وتكون الشفرات الوراثية القابلة للترجمة في الاكسونات (المحاور) بينما لا تحتوي الانترونات على اية شفرات ولا تترجم

وانها تزال اثناء عملية نضج الـ mRNA . يتم استنساخ جزيئات الـ mRNA بعد استقرار انزيم بلمرة الحامض النووي الرايبوزي RNA POL II على نهاية منطقة صندوق التاتا في الحفاز اذ يقوم الانزيم ببناء جزيئة الـ mRNA من الشريط الحساس Sense strand الحامل للمورث المطلوب استنساخه وذلك باضافة نيوكليوتيدات حسب قاعدة الازدواج القاعدي ويستمر في ذلك حتى يصل منطقة المنهي حيث تتوقف عملية الاستنساخ وينفصل شريط الـ mRNA ثم يتم التخلص من الانترونات بعدها تحور نهايات شريط الـ mRNA باضافة قبعة الكوانسين في النهاية 3^{-} وبعد اكتمال تحوير mRNA يصل الى الرايبوسومات حيث تترجم الشفرات الوراثية وتبنى سلاسل متعدد الببتيد وهذه العملية تتم بمساعدة عدة عوامل منها الانزيمات وجزيئات الـ tRNA و rRNA .

وان الجينات التركيبة تمثل الغالبية العظمى من الجينات الموجودة على الكروموسومات، كما تحتوي خلايا الكائنات الحية على انواع اخرى من الجينات يكون ناتجها النهائي جزيئات RNA وليس بروتينات، حيث توجد جينات مسؤولة عن تخليق الـ RNA الرايبوسومي rRNA وجينات مسؤولة عن تخليق الـ RNA الناقل tRNA واللذان يلعبان دوراً في عملية ترجمة الـ RNA المراسل mRNA الناتج عن استنساخ الجينات البنائية وان هذه الجينات تحوي ايضا الحفاز والمنهي.

وقد يشترك اكثر من جين بنائي واحد بحفاز واحد ومنهي واحد وفي هذه الحالة يطلق على هذه الجينات البنائية اسم (الاوبرون Operon)، حيث تستنسخ جميع الجينات البنائية في الاوبرون مرة واحدة بشكل نسخة طويلة من الـRNA المراسل mRNA يطلق عليها الـRNA المراسل متعددة المواضع Polycistronic mRNA كما في البكتريا والفايروسات الشكل رقم (٤-١) .



شكل رقم (٤-١) يبين تركيب الاوبرون

توزيع الجينات في الكروموسومات

يبلغ عدد الجينات في الإنسان نحو (٣٠,٠٠٠) جين ، حيث تتمركز كلها في نواة كل خلية بالاضافة الى جينات المايتوكوندريا ، ولأن حامض الـ DNA إذا ما تم مده يبلغ طوله ١,٨متر فقد بين كل من واطسون وكريك Watson & Crick من جامعة كمبردج عام ١٩٥٣ أن هذا الحامض يتمركز داخل النواة على شكل حلزون مزدوج Double Helix . ومن الصعب تصور وجود ١,٨ متر من الـ DNA ملفوفة ضمن نواة يبلغ قطرها (٦- ٨ مايكرومتر). والوحدة القياسية للجين هي زوج قاعدي base pairs (bp) وتقدّر كمية المجين الاحادية haploid genome بثلاث مليارات زوج قاعدي موزعة على الكروموسومات والتي يبلغ عددها في الإنسان (٢٣) زوجاً تحمل فيها الجينات التي تكون على شكل أزواج أيضاً فضلاً عن وجود كميات كبيرة من الإنزيمات والبروتينات، يتألف أغلبها من عدة جزيئات صغيرة موجبة الشحنة الكهربائية تدعى الهستونات (كما أشرنا الى ذلك في الفصل الثالث) ، ويتألف بعضها الآخر من مئات آلاف الجزيئات. وعند انقسام الخلية تتضاعف replicate الكروموسومات بكل ما تحويه من جينات ويبقى كل زوجين صبغيين متصلين أحدهما بالآخر في نقطة قريبة من الوسط تدعى

الجسيم المركزي centromere ويدعى كل واحد منهما في هذه الحالة كروماتيد chromatids حتى حدوث الانقسام حتى حدوث الانقسام.

أنواع الجينات ووظائفها

تشير الدراسات إلى أن كل جين مسؤول عن بناء متعدد الببتيد polypeptide واحد. فعندما يحتاج الجسم إلى منتج جين معين فان شريطي الـ DNA الحاوي على هذه الجين ينفصلان عن بعضهما طولياً ثم تبنى جديلة أو خيط مفرد من الـ RNA ويدعى هذا الخيط المفرد من الـ RNA بالحامض النووي الرايبوزي المِرسال mRNA لأنه ينتقل فيما بعد من النواة إلى السايتوبلازم ومن ثم إلى العُضيّات organelles المدعوة بالرايبوسومات ribosomes حيث ينقل المعلومات اللازمة لتصنيع البروتينات. وهناك نمط ثان من الـ RNA هو الحامض النووي الرايبوزي الناقل tRNA لأنه يتّحد مع أحد الأحماض الأمينية ليوصله إلى الرايبوسوم . وتنتظم مجموعة من النيوكليوتيدات مع سلسلة من الأحماض الأمينية لتشكل سلسلة من عديد الببتيد، وتتشكل البروتينات من سلسلة أو من سلاسل من متعدد الببتيد المترابطة. وتدعى فرضيّة تخصص الجين بفرضية «جين واحد لمتعدد ببتيد واحد». وأظهرت التجارب أن العديد من الجينات في خلية ما قد تبقى غير فعالة inactive معظم الوقت أو كلّه. كما أظهرت أن أي جين يمكن تشغيله أو تعطيله في أي لحظة. وقد درست هذه الظاهرة من تفعيله أو تعطيله في البكتريا . وقد ظهر أن في البكتريا ثلاثة أنماط من الجينات:

١- الجينات البنائية structural genes .
٢- الجينات الفعالة operator genes .
٣- الجينات المنظّمة regulator genes.

اذ تشفر الأولى لتصنيع بعض متعددات البيبتيد النوعية بينما تحتوي الثانية على الشفرات الضرورية لابتداء عملية الاستنساخ transcription (نسخ الـ DNA الى الـ mRNA) وهي مؤلفة من واحدة أو أكثر من الجينات البنائية . لذلك فالجينات التركيبية (البنائية) ترتبط مع

الجينات المجاورة الفعّالة بوحدة وظيفية تدعى المَشْغَل operon. وان نشاطات هذا المشغل تبقى تحت سيطرة ورقابة الجينات المنظّمة التي تنتج بروتيناً صغير الجزيء يدعى بالكابت repressor. يرتبط هذا الكابت بالجين الفعال فيمنعه من تصنيع البروتين المطلوب من المشغل بايقاف النسخ . ولذلك فإن وجود بعض الجزيئات الكابتة أو غيابها هو الذي يحدد ما إذا كان مشغل ما عاطلاً أو فعّالاً. وينطبق هذا على البكتريا . وقد تحدُثُ بعضُ الطفرات في الجين او ترتيبه. فقد تحذف delete النيوكليوتيدات أو تتضاعف duplicate أو يتبدل ترتيبها أو يتغير موضعها، ولكل من هذه التغييرات أثره الخاص. وغالباً ما لا يكون لهذه الطفرات أي أثر أو يكون لها أثر طفيف. أما إذا غيّرت الطفرة أمراً ما فغالباً ما يكون هذا التغيير مميتاً. يمكن القول إن الجينات مسؤولة عن التحكم بكل وظيفة في الجسم، فعلى سبيل المثال لا يتم انقسام أي خلية في الجسم إلا بإشراف جينات دورة انقسام الخلية cell-division-cycle (cdc) genes، كما يتوجّب على الخلية المرور بنقطتي مراقبة في مرحلتين من الانقسام حيث يتم التأكد مما إذا تمّ إصلاح أي أذى قد يكون تعرّض له الـ DNA . كذلك تتحكم جينات معينة بعمر الخلية، أي خلية في الجسم، وبتحديد موتها المبرمج programmed cell death (apoptosis)، ويتطلّب تحديد هذا الأجل تآثراً معقّداً تشترك فيه عدة جينات من بينها :cl-2,c-myc,p53,ced-9 . وبالمقابل فإن خلايا السرطان لا تستجيب إلى الإشارات الواردة لها التي تطلب منها التوقف عن التكاثر بل ولا تتعرّف عليها. ومن بين الجينات التي تشارك في تنظيم نمو الخلايا ووظائفها مولّدات الورم الابتدائية proto-oncogenes ومثبطات الورم tumor suppressor genes وتنضوي تحت كليهما أعداد كبيرة من الجينات. تتأثر الجينات في أداء وظائفها بالكثير من الإشارات الآتية من خارج الخلية كعوامل النمو والهرمونات الستيروئيدية والسيتوكينات، لقد أمكن كشف الكثير من التغيرات الجينية في أكثر أعضاء الجسم بما في ذلك التبدلات الورمية الحميدة والخبيثة وما قبل الخبيثة. لهذا فإن ظهور طفرات في هذه الجينات قد يسهم في ظهور السرطان. تأخذ هذه الطفرات شكل التضخيم amplification أو شكل طفرات النهاية عندما تحدث تغيرات في التواليات المشفرة codon أو الحذف وتغيّرات الترتيب deletions & rearrangements حيث تحدث تغيرات هامة في مرصاف (قالب) template الـ DNA مما

يؤدي إلى تغير في إنتاج البروتين. وغالباً ما تتطور وتتزايد هذه الشذوذات جيلاً بعد جيل مما يؤدي لظهور شذوذ إضافية. هذا ولا يوجد جين مفرد مسؤول عن حدوث السرطان بل إن تراكم الطفرات على مرّ الزمن هو الذي قد يسببه، لاسيما عندما يتجاوز عددها حداً حرجاً ما.

اضطرابات الجينات وتأثيراتها في التشوهات والأمراض

قد تحدث شذوذات في عدد الكروموسومات في أثناء الانقسام الفتيلي mitosis أو الانقسام الاختزالي meiosis بسبب عدم انفصال شقّي الكروموسوم مما ينتج منه aneuploidy التي تكون عادة ضُعف الصيغة الاحادية ، مثل متلازمة تيرنر 45X أو تثليث الصبغي ١٣ أو متلازمة باتيوس Patau syndrome، تثليث الصبغي ١٨ أو متلازمة إدوارد، تثليث الصبغي ٢١ أو متلازمة داون، ومتلازمة كلاينفلتر 47XXY Klinefelter (سيتم تناولها بشكل مستقل في فصل لاحق) أو أن تنتج منها حالة فسيفسائية mosaicism عندما توجد سلالات من الخلايا مختلفة في أعداد كروموسوماتها، أو أن ينتج عنها التعدد الكروموسومي polyploidy حيث تبلغ أضعاف الصيغة الاحادية وتكون سبباً للإسقاط التلقائي. أو أن تحصل شذوذات بنائية structural سببها تحطم أجزاء من الكروموسوم بسبب الإشعاع أو الأدوية أو الفيروس، وقد ينتج عن ذلك حدوث الانتقالات translocation إذا حدث تبادل في المادة الوراثية ما بين كروموسومين غير متماثلين، ويدعى هذا الإنتقال متوازناً إذا لم يحدث ضياع في المادة الوراثية. كذلك هناك عيوب جينية مفردة وهي غالباً ما تتبع حدوث طفرات في جين أو جينات معينة، وهي تنتقل بحسب قوانين مندل Mendel الوراثية وكما يلي :

١- السائدة الجسمية : ومن الأمثلة عليها متلازمة هنتنغتون Huntington chorea والورم الليفي العصبي neurofibromatosis ومتلازمة مارفان.

٢- المتنحية الجسمية : ومن الأمثلة عليها التليف الكيسي وفقر الدم المنجلي sickle cell anemia.

٣- المتنحية المرتبطة بكروموسوم X : ومن الأمثلة عليها (والتي ينقلها الأب المصاب إلى بناته فقط، ولا يظهر المرض إلا إذا كنّ متماثلات الزيجية homozygous) عمى الألوان الأحمر والأخضر ونزف الدم الوراثي من النمط hemophilia A.

٤- السائدة المرتبطة بكروموسوم X : وهذه الحالة نادرة الحدوث .

دراسة الجينات ومعالجة اضطراباتها

ان ظهور علم الاحياء الجزيئي قد ساهم في دراسة الجينات فقد اكتشف العلماء إنزيمات موجودة في العديد من البكتريا تكسر الـ DNA التابع للفايروسات (الرواشح) التي تحاول أن تغزو البكتريا وان البكتريا تقطّع أشرطة الـ DNA الغازي إلى قطع أو أشداف وبذلك تحمي نفسها من أذى هذه الفايروسات وتدعى هذه الإنزيمات بالمحددة restriction enzymes or endonucleases وقد سميت هذه الإنزيمات حسب البكتريا التي اكتشفت فيها وهكذا. كما وتمكن العلماء من إدخال هذه القطع أو الأشداف في بكتريا اخرى vector لغرض اكثارها حتى تتوافر كميات كبيرة منها للدراسة وللاستعمال العلاجي. ومن أمثلة هذه الإنزيمات انزيمات بلمرة الـ DNA polymerase DNA التي ترصف النيووكليوتيدات لتكوّن منها حامض الـ DNA ، وكذلك انزيمات بلمرة الـ RNA وانزيمات DNAase التي تزيل النيوكليوتيدات، وباستخدام هذين الإنزيمين تمكن العلماء من إدخال نيوكليوتيدات معلمة شعاعياً في تركيب جزيء الـ DNA دعوها بالمجس Probe، وهو الذي يكشف متوالية محددة من الـ DNA مثل ما في المعايرات المناعية. وهناك أيضاً إنزيمات الاستنساخ العكسي reverse transcriptase تعكس اتجاه العملية تتمكن من نسخ أي جزيء RNA إلى جزيء DNA وحيد الشريط ويدعى بالـ DNA المتمّم وبما أن كلاً من الـ DNA و الـ RNA مشحون كهربائياً فإنهما يهاجران عند وجودهما في حقل كهربائي .

استعمالات الجينات

انطلق مشروع دراسة الخارطة الجينية للإنسان ولبعض الاحياء الأخرى للمقارنة، مثل الفئران والدروسوفيلا وبكتريا القولون ، وكان من اهدافه تحديد موضع كل جين على

الكروموسومات وتحليل البناء الكيميائي لها وبيان وظائفها في حالتي الصحة والمرض. وقد ظهر من مقارنة بنية الجينات فيما بين الإنسان وغير الإنسان أن هناك تشابهاً كبيراً فيما بينها مما يشير إلى وحدانية منشأ الحياة على الأرض. هذا وسيكون لهذا المشروع فوائد كبيرة في كل مجالات الحياة وإن كان هناك تخوف من أن يساء استعماله إذا ارتكز على أسس غير أخلاقية من تمييز ما بين الألوان والأجناس والمعتقدات ومن احتمال تدخل الانسان في خصوصيات الأفراد وحرياتهم، وربما استنساخ أنماط محددة من البشر. ومن نتائج هذا المشروع تحديد جنس الجنين وتحسين مواصفات الإنسان . هذا وتستعمل كل وسائل التشخيص الجيني حالياً في مراكز الإخصاب المساعد ، كما مكّنت الهندسة الوراثية من تصنيع كميات هائلة من علاجات مهمة (كانت تستخلص من الحيوانات) وذلك باتحادات الجديلة recombination للـ DNA ثم نقله الى بكتيريا تقوم بتصنيع الهرمون الإنساني مثل الأنسولين وهرمون النمو والكلوبيولين المضاد للناعور. ولاتحادات الجديلة تعديل طبيعي أو صناعي يطرأ على توزيع الجينات ويؤدي إلى ظهور أنماط جينية جديدة.

الفصل الخامس

الطفرات الوراثية

تعريف الطفرات Mutations

يمكن تعريف الطفرة Mutation بانها تغير في تسلسل او عدد النيوكليوتيدات في الحامض النووي الـ DNA يؤدي إلى تكوين تسلسلات جديدة من النيوكليوتيدات فينتقل آثارها بصفات معينة إلى الأبناء. أن اصغر وحدة وراثية قابلة لاحداث طفرة يطلق عليها ميوتون Muton والذي يمثل اصغر عدد من النيوكليوتيدات المتنقلة والقادرة على انتاج طفرات مظهرية. وان الميوتون يمكن أن يكون من الصغر لحد نيوكليوتيدة واحدة، تؤدي اغلب الطفرات إلى اختلاف في عدد الكروموسومات او التغيرات في تركيب الكروموسوم الواحد، وان هذه التغيرات يمكن أن تحدث بصورة تلقائية او بصورة مستحدثة من خلال المطفرات (mutagens) (لاشعاع والمواد الكيميائية) اذا كان التغير على مستوى الجين قد يؤدي إلى تغير صورته أي تحوله إلى حالة اخرى، وقد يكون هذا التغير خطرا يؤدي إلى وقف عمل الجين لعملية معينة (كانتاج انزيم او هرمون معين) ويصبح موقوف النشاط او قد يقلل هذا التغير من انتاج الجين او قد يزيد هذا التغير من مقدرة الجين في انتاج نشاط معين.

تقسم الطفرات إلى نوعين

أ- الطفرات الجينية Gene Mutations

او يطلق عليها بالتغيرات الصغيرة Microlesions او الطفرات النقطية point mutations والتي تشمل تغير في زوج نيوكليوتيدي واحد وكما تؤدي إلى تغير في عدد وتركيب الجينات ضمن الكروموسوم الواحد (تغيرات في تركيب الكروموسوم).

ب- الطفرات الكروموسومية Chromosome mutations

يطلق عليها بالتغيرات الكبيرة Macrolesions او التغيرات في عدد الكروموسومات أو ترتيب مادتها الوراثية . ويمكن تقسيم الطفرات على اساس تأثيراتها المظهرية:-

١- الطفرات المميتة Lethal mutations

تسبب موت الكائن الحي الذي يحتويها في أي مرحلة من مراحل النمو.

٢- الطفرات الشكلية Morphological mutations

طفرات تؤدي إلى تغير اللون او الشكل او الحجم.

٣- الطفرات الفسيولوجية Physiological mutations

تؤدي إلى تغيرات في الوظيفة كالتغيرات في معدل نمو الفرد او في مقدرته على مقاومة ظروف بيئته كالحرارة والمنبهات الكيمياوية وغيرها.

٤- الطفرات الكيميائية Chemical mutations

تؤثر على قابلية الكائن الحي لانتاج مادة ايضية مثل نيوكليوتيدة او سكر او حامض اميني.

٥- الطفرات الشرطية Conditional mutations

التي يظهر تأثيرها على الكائن في حالة وضع الكائن تحت ظروف نمو معينة وليس غيرها كالطفرات الشرطية الحساسة للحرارة التي تؤثر على نمو الكائن في درجة حرارة معينة وليس غيرها.

كما يمكن تقسيم الطفرات على اساس سبب حدوثها إلى :

١- الطفرات التلقائية Spontaneous mutations

تسمى ايضا بالطفرات الذاتية والتي تحدث عند عدم تعرض الكائن لمادة مطفرة معروفة بشكل قصدي وقد يكون سبب حدوثها:-

أ- تعرض الكائن الحي للاشعاعات الموجودة في الطبيعة.

ب- تفاعلات بايوكمياوية تجري داخل الخلية.

ج- حصول تبدلات طبيعية في درجة الحرارة.

٢- الطفرات المستحدثة Induced mutations

وهذه الطفرات تحدث نتيجة التعرض إلى بعض المواد الكيمياوية او الفيزياوية.

الطفرات النقطية Point mutations

الطفرات النقطية هي تلك التي تؤثر على نيوكليوتيدة واحدة او على عدد قليل منها ويمكن أن يحدث فيها الارتداد reversion.

انواعها:-

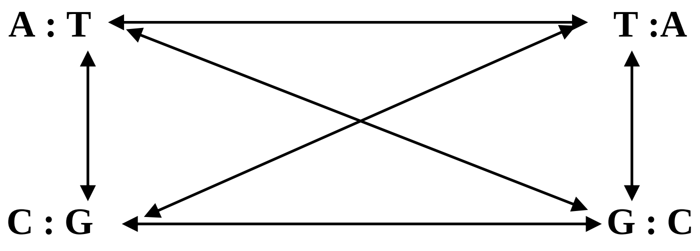
هناك نوعان من الطفرات النقطية:

١- تلك التي تؤثر على زوج قاعدي base pair واحد وتسبب استبداله بزوج اخر base pair Substitution.

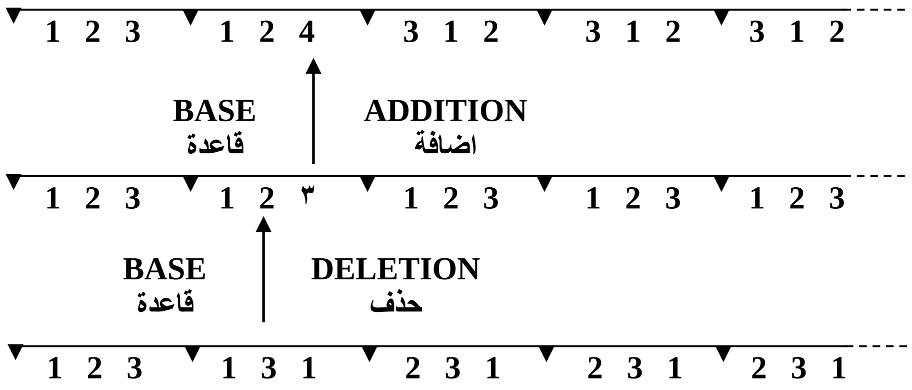
٢- اما الثانية فتعرف بطفرات الازاحة Frame shift والتي تشمل حذف deletion او اضافة addition لاعداد قليلة من ازواج القواعد pairs base ويتم استبدال القواعد النتروجينية بالانتقال transition او التحول transversion.

والانتقالات عبارة عن طفرات ناجمة من احلال البيورينات محل بيورينات اخرى او بيرميدنات محل بيرميدنات اخرى. اما طفرات التحولات ففيها احلال البيورين بالبرميدين او البرميدين بالبيورين، وهذا يعني أن هناك (١٢ نوعا) من هذه الطفرات شكل رقم (٥-١).

والطفرات من نوع الفريم شفت (الازاحة Frame shift) تؤثر عادة على جزء صغير من المادة الوراثية، واذا اخذنا بالاعتبار أن m RNA يترجم إلى بروتين عن طريق وحدات وراثية متكونة من ثلاث قواعد وكل وحدة تسمى بالشفرة Codon فان الطفرة تحدث اذا ما انحشرت او حذفت نيوكليوتيدة في جين ومن ثم في m RNA شكل رقم (٥-٢) .



شكل رقم (٥-١) يبين طفرات الاستبدال بين القواعد النتروجينية في الحلزون المزدوج للـ DNA وتمثل اضلاع المربع طفرات التحول واقطاره تمثل طفرات الانتقال.



شكل رقم (٥-٢) يبين طفرات الازاحة (Frame shift) .

العوامل المطفرة

١- العوامل الفيزيائية :

أ- الاشعاعات المؤينة Ionizing Radiations : تؤثر الاشعاعات المؤينة على بعض جزيئات الـ DNA وتؤدي إلى تغير في بناءها الكيمياوي. لقد وجد أن معدل الطفرات المستحدثة تتناسب طرديا مع مقدار الجرعة الاشعاعية وفترة التعرض للإشعاع . ومن هذه الاشعاعات: الفا وبيتا وكاما وجميعها تسبب في تأين بعض الجزيئات وتقاس جرعة الاشعاع بوحدات الراد Rad و الرونتيجن Roentgen.

ب- تعمل الاشعة فوق البنفسجية، الحرارة على انتاج دايمرات Dimers (ارتباط بين جزيئات الثايمين لنفس الشريط (المتجاورة)) وبالتالي لانستطيع قواعد الثايمين تكوين اواصر هيدروجينية مع الادنين وبالتالي يختل ترتيب او تنظيم الخيط الحلزوني. أن للاشعة المؤينة تأثيراً بايولوجياً (مباشر او غير مباشر) ويقصد بالفعل المباشر الضرر الذي يلحق بالجزيئات المهمة بيولوجيا في الخلية الحية والتي تتاين مباشرة او تصبح بحالة متهيجة وقد تؤدي إلى تلف جزيئات الحامض النووي والجزيئات الكبيرة في السايتوبلازم اما الفعل غير المباشر للاشعاع يؤدي إلى ضرر لجزيئات الخلية بفعل الجذور الطليقة (الجذور الحرة) Free radicals والتي تنشا من تأين جزيئات لاسيما جزيئات الماء فهذا يؤدي إلى نشوء ايونات مختلفة مثل

H_2O^*, H^*, OH^*, H_2^*, H_3O, H_2O_2

والتي تتفاعل مع نواة الخلية والسايتوبلازم وتؤدي إلى تفكك الرابطة الكيمياوية لذرات الكاربون بسهولة فجرعة صغيرة من الاشعة المؤينة تؤدي إلى حدوث تغيرات في الـDNA (الذي يخزن المعلومات الوراثية لجسم الكائن الحي) وقد يؤدي إلى تلف الـDNA او حصول تغيرات او ضرر بالغ في بنية الكروموسوم.

$$2H_2O \rightarrow H_2 + H_2O_2$$
$$H_2O \rightarrow H^* + O^*H$$
$$H^* + O^*H + H_2O$$
$$H^* + H^* \rightarrow H_2$$ جذور حرة
$$O^*H + O^*H \rightarrow H_2O_2$$
$$O^*H + H_2 \rightarrow H_2O + H^*$$

٢- المواد الكيمياوية

هناك العديد من المواد الكيمياوية لها القدرة على احداث طفرات وراثية او تغيرات كروموسومية ، ففي السنوات الاخيرة تم اكتشاف تأثير العشرات من تلك المواد التي لها القدرة على احداث تغيرات كروموسومية اذا ما تعرضت لها الخلية او النسيج او الكائن الحي وبتراكيز محددة ولفترة معينة من الزمن.

أن هذه الكيمياويات كغاز الخردل وحامض النتروز HNO_2 وهيدروكسيل الامين NH_2OH والعوامل الالكيلية Alklating agents شكل رقم (٥-٣) تتفاعل مع مقاطع معينة من المادة الوراثية ضمن الكروموسوم مسببة تغيراً في بنائه الوراثي . أن تأثيرها قد يكون اخطر من الاشعة المؤينة حيث تؤدي إلى احداث تغيرات نوعية وكمية في المادة الوراثية تقود إلى ظهور طفرات وراثية وذلك لقدرتها على النفاذ إلى داخل النواة والتفاعل مع المادة الوراثية منها.

هناك مواد كيمياوية لها صيغة تركيبية تشبه بعض القواعد النتروجينية تدعى مشابهات القواعد Base analoges أن هذه المواد تختلف عن القواعد النتروجينية الاعتيادية كونها تستطيع أن تزيد من احتمال حصول اخطاء تزاوجية في حالة توفرها في الخلية اثناء مرحلة

التضاعف (تكرار الـDNA) قد تؤدي إلى حصول تغيرات كروموسومية ومن اهم مشابهات القواعد:-

٥- برومويوراسيل 5-bromodeoxyuracil (5DU) الذي يشبه الثايمين Thymine و٢- امينوبيورين 2- aminopurin والشكل رقم (٥-٣) يبين اهم المطفرات.

المطفرات

المطفرات الفيزياوية	**المطفرات الكيمياوية**
X ray Beta ray	**Methane Sulfonate**
Gamma ray	**Ethyleneimine**
Ultra violet light الاشعة فوق البنفسجية	**Diepoxy butane**
Deuterons الديترونات	**Nitrog enmus**
Alpha particles جزيئات الفا	**Base analoges**
	Nitrons acid (HNO_2)

الشكل رقم (٥-٣) يبين اهم المطفرات الفيزيائية والكيميائية المعروفة

المواد المسرطنة Carcinogens

المواد المسرطنة carcinogens هي مواد تؤدي إلى تحويل الخلايا الاعتيادية إلى خلايا الاورام الخبيثة malignant بحيث تنقسم بصورة غير مسيطر عليها وتمتلك القابلية على الانتشار وتوليد سلالات خلوية في اجزاء غير مناسبة من الجسم metastasis وتشمل المواد السرطنة والمعروفة بصورة جيدة في الانسان على مواد فنيل كلورايد Vinyl chloride والاسبستوس asbestos ولبعض مكونات دخان السجائر تأثير مسرطن واضح. وتشير التقديرات في الوقت الحاضر إلى أن ٨٠-٩٠% من حالات السرطان في الانسان تتولد نتيجة للمواد المسرطنة الموجودة في بيئة الانسان لذلك فان التعرف على المواد المسرطنة ودراسة كيفية عملها من الاهداف الرئيسية لابحاث السرطان.

فالخلايا السرطانية (سيتم تناولها في فصل مستقل) تتميز بمعدل عال وشاذ للانقسام الخلوي حيث يرتبط هذا بتغير في خواص سطح الخلية حيث نلاحظ أن الخلايا العادية توقف الانقسام عندما تصبح على اتصال بالخلايا الاخرى عكس الخلايا السرطانية فان الخلايا السرطانية تنتج ايضا خلايا سرطانية عندما تكون خارجة عن اليات الكائن الحي أي خارج سيطرة التنظيم بين الخلوي ومن صفاتها ايضا انها تفتقد للتمايز جزئيا او كليا في حين تتميز بالقدرة على الانتشار إلى مناطق اخرى من الجسم ويمكن نشوء الخلية السرطانية بالتطفير مثلا باضافة او حذف او تغير مكان مادة وراثية كانت موجودة اصلا ويمكن أن يحصل من خلال التغير في عملية الاستنساخ من خلال ايقاف او تشغيل استنساخ لجينات موجودة كما يمكن أن يحصل ايضا من خلال التغير في عملية ترجمة الـ RNA وهكذا فان الخلايا السرطانية يمكن أن تظهر نتيجة التعرض لوسائل مسببة للتطفر كالعوامل الفيزياوية والكيمياوية او بالعدوى الفايروسية وتقع علاقة المواد السرطانية بالوراثة من خلال الحقيقة الاتية (ليست بالضرورة انه تكون المواد المطفرة هي مواد مسرطنة ولكن المواد المسرطنة هي مواد مطفرة دائما) وانطلاقا من هذه الحقيقة يظهر تفسيران في الاقل وكل تفسير قد يصح لنوع معين من انواع السرطان حيث تقول النظرية الاولى (التفسير الاول) أن المواد السرطانية هي جزيئات عالية التفاعل حتى وان كان نشاطها السرطاني لاعلاقة له بالمطفر، ومن المحتمل أن تحصل الطفرة بمجرد دخولها الخلية اما النظرية الثانية (التفسير الثاني) فنقول أن باستطاعة الطفرات نفسها أن تحدث المرض الخبيث وهذه النظرية تعرف بـ النظرية الجسمية للسرطان وجاء الدليل المؤيد لهذه النظرية من المظهر الخارجي للاشخاص الذين يعانون من مجموعة من الامراض الجلدية غير المتجانسة تعرف (XP) Xerodermal pigmentosum فان الاشخاص المصابين (XP) غير قادرين على اصلاح الضرر الحاصل في DNA نتيجة التعرض للاشعة فوق البنفسجية وبذلك تكون حساسة جدا للطفرات الذاتية الناتجة عن خطأ عملية الاصلاح misrepair. وبذلك يكون الاشخاص المصابون XP حساسين وبدرجة عالية إلى عدة أشكال من سرطان الجلد malignant, cell carcinomas, Squamons, melano mas وغيرها، مقترحة تراكم هذه الطفرات وتحول خلية الجلد الى خلية سرطانية خبيثة.

هنالك طرائق متعددة لاختبار قدرة المواد الكيمياوية الموجودة في البيئة لاحداث التسرطن ومن هذه الطرائق هو اختبار Ames test ايمس وفيه تبنى سلالات من بكتريا السالمونيلا Salmonella typhimurium تحمل طفرة في جدار الخلية تسمح لاغلب المواد الكيمياوية بدخول الخلية بالاضافة إلى طفرة (u v r) التي تبطل اغلب انظمة الاصلاح عن طريق القص excision repair وقد استخدم هذا الاختبار في فحص اكثر من ٣٠٠ مادة كيميائية وأن ١٥٧ مادة من اصل ١٧٩ مادة معروفة في كونها مواد سرطنة في الحيوانات تستطيع تحويل ضروب السالمونيلا . كما وجد ان ١٠١ مادة من اصل ١١٧ مادة معروفة بكونها غير مسرطنة ليس لها القدرة على تحويل ضروب البكتريا .

التلوث البيئي وزيادة معدل التطفير والتسرطن

يتعرض الانسان في حياته اليومية إلى كثير من المطفرات والمسرطنات الكيميائية والفيزيائية مسببة له نشوء السرطان والتي قد تؤدي بحياته، وقد عرف اليوم أن الغالبية العظمى من امراض سرطان الانسان وربما ٨٠-٩٠% منها تمكن أن يعزى إلى العوامل البيئية حيث يتواجد في البيئة Environment الكثير من المواد المطفرة Mutagens والمواد المسرطنة carcinogens منها الفيزيائية ومنها الكيميائية، والتي اصبحت تشكل الخطر الكبير الذي يواجه الكائنات الحية ومنها الانسان على سطح الكرة الارضية وتتباين شدة التعرض لهذه المواد تباينا كبيرا اذ تتراوح بين التعرض الحاد Acute exposure والتعرض شبه الحاد sub- acute exposure وبين التعرض المزمن chronic exposure وكثيرا ما يؤدي التعرض الحاد وشبه الحاد إلى احداث تغيرات او تأثيرات مباشرة على الكائن الحي في الوقت الذي لا تظهر تأثيرات التعرض المزمن الا بعد مرور فترة طويلة من التعرض.

وفيما يخص العوامل الفيزيائية فان الاشعاعات المؤينة Ionizing Radiation وجدت منذ تكون الكرة الارضية الا أن الانسان لم يعرفها الا في نهاية القرن التاسع عشر وبدء القرن العشرين، حيث بدا الانسان يدرك اهمية هذه الاشعاعات وتأثيرها على الكائنات الحية ومحاولته الاستفادة منها في شتى مجالات الحياة ونتيجة للاستعمال المفرط للاشعاع في مختلف اوجه

الحياة كالصناعة الحربية مثل استخدامها في صناعة القنابل الذرية كالتي استخدمتها امريكا خلال الحرب العالمية الثانية ضد اليابان والاستخدامات الاخرى في الصناعة كمصدر للطاقة فضلا عن استخدامها في العلاج لذا فانها اصبحت اليوم تشكل تحديا بالغ الخطورة في البيئة من جهة وصعوبة الاستغناء عنها من جهة اخرى.

اما المواد الكيميائية فنها تشمل عددا كبيرا من المواد التي نتعرض لها كالدواء والغذاء او التي نتعايش معها بسبب المهنة او المواد التي صنعها الانسان ليستخدمها في مواضع خاصة كالمبيدات او انها تظهر فجأة في البيئة دون أن يكون للانسان علاقة بظهورها مثل السموم الفطرية كالافلاتوكسين AFlatoxin أن خطورة هذه المواد فيزيائية كانت او كيمياوية تكمن في وصولها مباشرة او متايضاتها Metabolites إلى انسجة الكائن الحي وخلاياه فتحدث اضرارا بمفردها او قد تشترك مع مواد اخرى سبق وان دخلت الخلايا فعند وصولها انسجة الجسم الحي فانها تصل اهدافا مختلفة وتمثل المادة الوراثية احد اهم الاهداف حيث تحدث التغيرات للكائن نفسه كالنموات الخلوية Neoplasia او قد تنتقل تأثيراتها إلى ذريته من خلال التغير الذي يحصل في اشرطة الـDNA

الطفرات الكروموسومية

هي تغيرات كبيرة تحصل في تركيب الكروموسوم وتشمل الطفرات الكروموسومية مايلي:

١- الطفرات النوعية (التركيبية) Qualitative (strnctural) aberration

تشمل التغيرات التي تطرأ على الكروموسومات وتؤثر على مواقع الجينات وترتيبها على الكروموسوم.

٢- الطفرات الكمية (العددية) Quanitative (numerical) aberration

وتشمل التغيرات التي تطرأ على العدد الكروموسومي (جزء من المجموعة الكروموسومية) او جزء من كروموسوم واحد أي انها تؤثر من الناحية الكمية وليس على موقع او الترتيب الجيني على الكروموسوم.

التغيرات النوعية

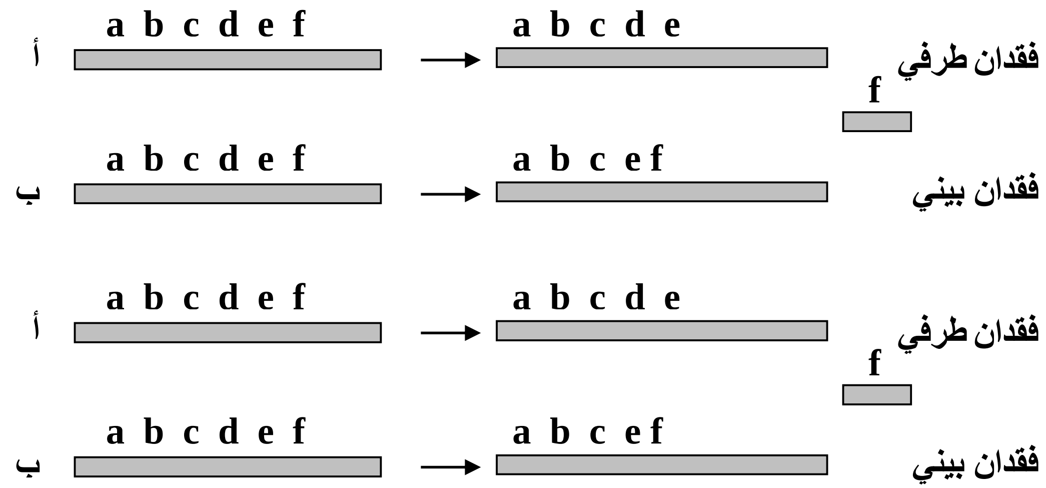
يمكن أن تحدث تلقائيا او مستحثة بعوامل الحرارة او بعض المواد الكيميائية او الاشعاع. أن حدوث كسر قبل مرحلة بناء الـ DNA (S–Phase) أي في مرحلة G تسبب حدوث كسر في الكروموسوم اما تلك الكسور التي تحدث بعد مرحلة (S– Phase) أي بعد تضاعف المادة الوراثية فانها تؤدي إلى كسر في الكروماتيدات وان كسر في الكروماتيد سوف يؤدي إلى كسر في الكروموسوم عند حدوث الدورة الانقسامية التالية.

أن مستوى تأثير التغيرات في الكروموسوم يعتمد على طبيعة القطعة المكسورة ففي حالة التحام القطع المكسورة لايحدث أي تغير ملحوظ في الكروموسوم ولكنها في حال بقيت غير ملتحمة فانها تسبب تغيرات ملحوظة وكذلك الحال اذا ما التحمت مع نهايات اخرى لنفس الكروموسوم او التحمت مع نهايات اخرى لكروموسوم اخر .

فالتغيرات التي تحصل على مستوى الجين فانها تكون غير مرئية ولكن يمكن التاكد من حدوثها عن طريق ماتحدثه من تغيرات وراثية خاصة الشكلية منها ومن اهم هذه التغيرات النوعية:

١- النقص او الاقتضاب Defeciency or Deletion

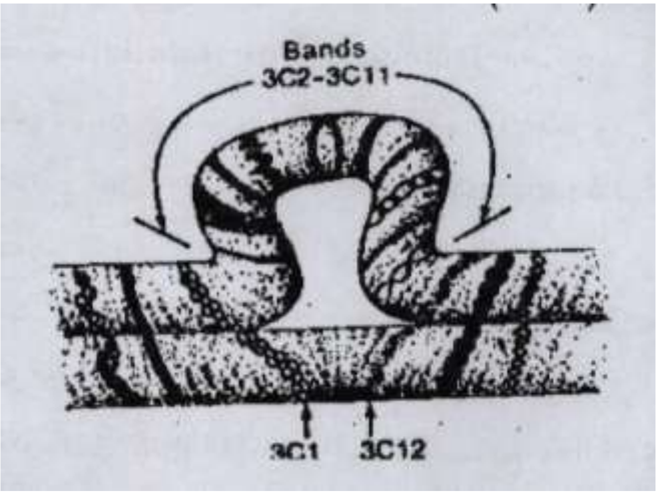
تغير كروموسومي يحدث نتيجة فقدان قطعة من الكروموسوم اما تكون بينية الموقع interstitial او طرفية terminal شكل رقم (٥-٤) والقطع المكسورة التي لا تلتحم او تكون فاقدة للقطعة المركزية تفقد في السايتوبلازم مما يؤدي إلى نقص بيني او طرفي. ينتج الاقتضاب البيني نتيجة لحصول كسري والتحام نهايتها مع البعض، اما القمي او النهائي فيحدث نتيجة حصول كسر مفرد في الكروموسوم. فاذا كان النقص صغيراً فلا يمكن تحسسه، اما اذا كان كبيراً فقد يؤدي إلى ظهور فرد غير طبيعي (لانه يؤدي إلى انخفاض في التركيب الجيني- المحتوى الوراثي للفرد).



شكل رقم (٥-٤) يبين حالات النقص او الاقتضاب في الكروموسوم :

أ: الطرفي ب: البيني

يؤدي النقص البيني في حالة اقتران (التزاوج) الكروموسومات المتماثلة في الطور التمهيدي الاول من الانقسام الاختزالي إلى تكوين ما يسمى بعروات النقص او الحذف Deletion Loops الشكل رقم (٥-٥) .



الشكل رقم (٥-٥) يمثل حصول عروات النقص في الانسان حدوث نقص في الكروموسوم الخامس اعطى صفة ظاهرية هو اتخاذ الوجه الشكل القمري مستدير ويميز بصراخ الطفل كمواء القط ويصاحبه عادة خلل عقلي cat cry (46xx, 5p).

٢- الاضافة او التكرار Duplication or Addition

يحدث التضاعف عندما تتواجد او تتكرر قطعة كروموسومية تابعة في تركيبها وترتيبها الجيني لكروموسوم واحد مرة او اكثر او إلى وجود قطعة كروموسومية مزاحة من كروموسوم إلى كروموسوم غير مماثل مما يؤدي إلى زيادة الجينات في ذلك الكروموسوم ققد تشمل الاجزاء المضافة على القطعة المركزية ولهذا تظهر كانها كروموسوم اضافي تختلف الكروموسومات ذات الاضافة عن مثيلاتها الطبيعية بانبعاجها إلى الخارج في المنطقة المضافة لهذا الكروموسوم في الطور التمهيدي من الانقسام الاختزالي حيث يستفاد من هذه الاضافة في معرفة مدى تأثيرها على موقع محدد وعلاقة ذلك بالوراثة الكمية وتأثيرها فيما يحيطها من اجزاء كروموسومية والتي يطلق عليها بظاهرة تأثير الموضعPosition effect عموما أن تأثير الاضافة اقل خطورة للفرد من حالة النقصان.

٣- الانتقال Translocation

الانتقال: عبارة عن اعادة ترتيب مواقع الجينات على الكروموسومات وتحدث باشكال انتقالية:

أ- انتقال متبادل Reciprocal translocation: يحدث استبدال القطع بين كروموسومات غير متماثلة.

ب-انتقال بسيط Simple translocation: يحدث انتقال قطعة من احد الكروموسومات تنقل إلى جزء مغاير من نفس الكروموسوم او إلى كروموسوم اخر مماثل.

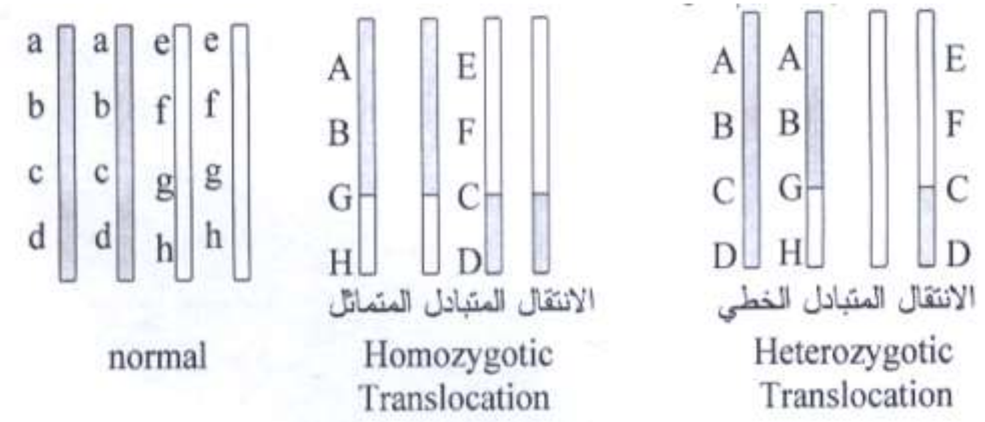
يكون الانتقال المتبادل على نوعين اما بين كروموسومات متماثلة او غير متماثلة ففي الكروموسومات المتماثلة يحدث بين زوجين متماثلين حيث يصعب تشخيصه خلوياً عن الكروموسومات الاعتيادية، اما في حالة الانتقال بين كروموسومات غير متماثلة فانها تعطي أشكال مختلفة في مرحلة الانقسام الخيطي او الاختزالي الشكل رقم (٥-٦) ويمكن تقسيم هذا النوع من الانتقال إلى :

١: الانتقال المتبادل المتماثل Homozygous translocation

يحدث بين زوجين من الكروموسومات غير المتماثلة وعلى مستوى واحد بحيث يتكون نتيجة ذلك زوجان من الكروموسومات متقاربان بحيث لايميز فرد كل زوج من هذه الازواج عن بعضها.

٢: الانتقال المتبادل الخلطي Heterozygous translocation

يحدث بين فردين لزوجين من الكروموسومات يؤدي إلى الانتقال إلى تغير موقع القطعة المركزية عند حدوث كسر قريب منها.



شكل رقم (٥-٦) يبين انواع الانتقالات الكروموسومية

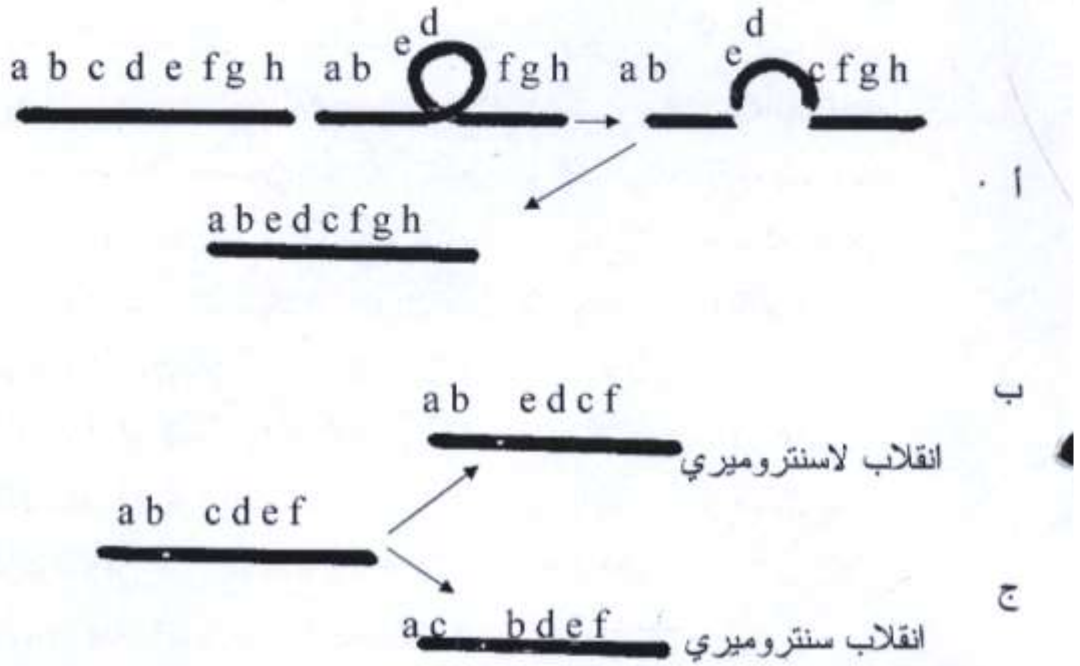
٤- الانقلاب Inversion

يحدث نتيجة لحصول كسر في موقعين والتحامها ثانية بعد تدوير هذه القطعة بزاوية مقدارها ١٨٠ درجة والتي تؤدي الى تغير في موقع بعض الجينات شكل رقم (٥-٧) ويشمل النوعين التاليين :

أ: الانقلاب المتضمن القطعة المركزية Pericentric inversion

عندما يحدث على مسافات متساوية من القطعة المركزية.

ب: الانقلاب غير المتضمن القطعة المركزية Paracentric inversion



شكل رقم (٥-٧) يبين انواع الانقلابات الكروموسومية :

أ- مخطط لعملية انقلاب كروموسومي ، ب- انقلاب لاسنتروميري ، ج- انقلاب سنتروميري

والجدول رقم (٥-١) يبين اهم التغيرات النوعية الكروموسومية

جدول رقم (٥-١) يبين بعض أنواع التغيرات النوعية الكروموسومية

التسمية	الرمز
Cri du cat syndrome	del 5p
William syndrome	del 7q11.23
Prader-Willi syndrome	del 15 q11-q13
Angelman syndrome	del 51 q12
Wolf syndrome	del 4p-
Down syndrome (some cases)	14q 21q

التغيرات الكمية

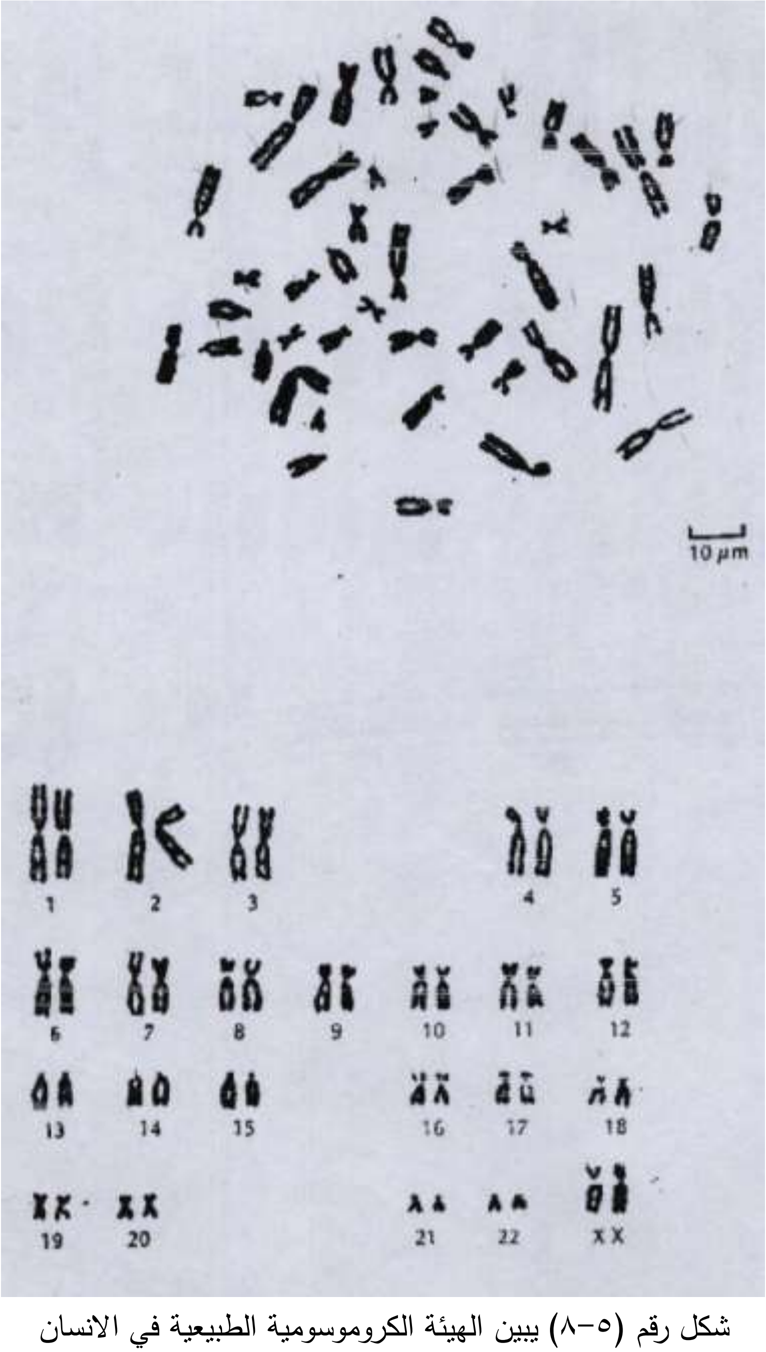
يكون العدد الكروموسومي ثابتاً للنوع الواحد من الكائنات النباتية والحيوانية حيث يعتمد هذا العدد في تحديد النوع والعلاقات الوراثية والتصنيفية ضمن المجموعة. يمثل العدد الكروموسومي الاساس (المحتوى الجيني Genome بالحرف 2n) او Diploid ثنائي المجموعة الكروموسومية.

واثناء الانقسام الاختزالي ينصف او يختزل العدد الكروموسومي إلى نصف فان ناتج العملية يكون احادي المجموعة الكروموسومية Haploidy =n واثناء تكوين البيضة المخصبة Zygote (تدعى الخلايا بثنائية المجموعة الكروموسومية Diploidy (2n) وهذه ميزة للنباتات والحيوانات حيث تحتوي على مجموعتين متماثلتين Two homolgous complement في الخلايا الجسمية في الانسان تحتوي على ٤٦ كروموسوم والتي يطلق عليها Diploidy (2n) ثنائية المجموعة الكروموسومية شكل رقم (٥-٨) ، الكميتات الناضجة تمتلك ٢٣ كروموسوم او haploid (n) احادي المجموعة الكروموسومية، في حين يطلق التعدد الكروموسومي او التضاعف المجموعي Poly ploidy عندما تمثل المجموعة الكروموسومية باكثر من مرتين 3N او 4N او 5N يطلق عليها ثلاثية المجموعة الكروموسومية Triploidy انظر الجدول (٥-٢) وكذلك الشكل رقم (٥-٩) .

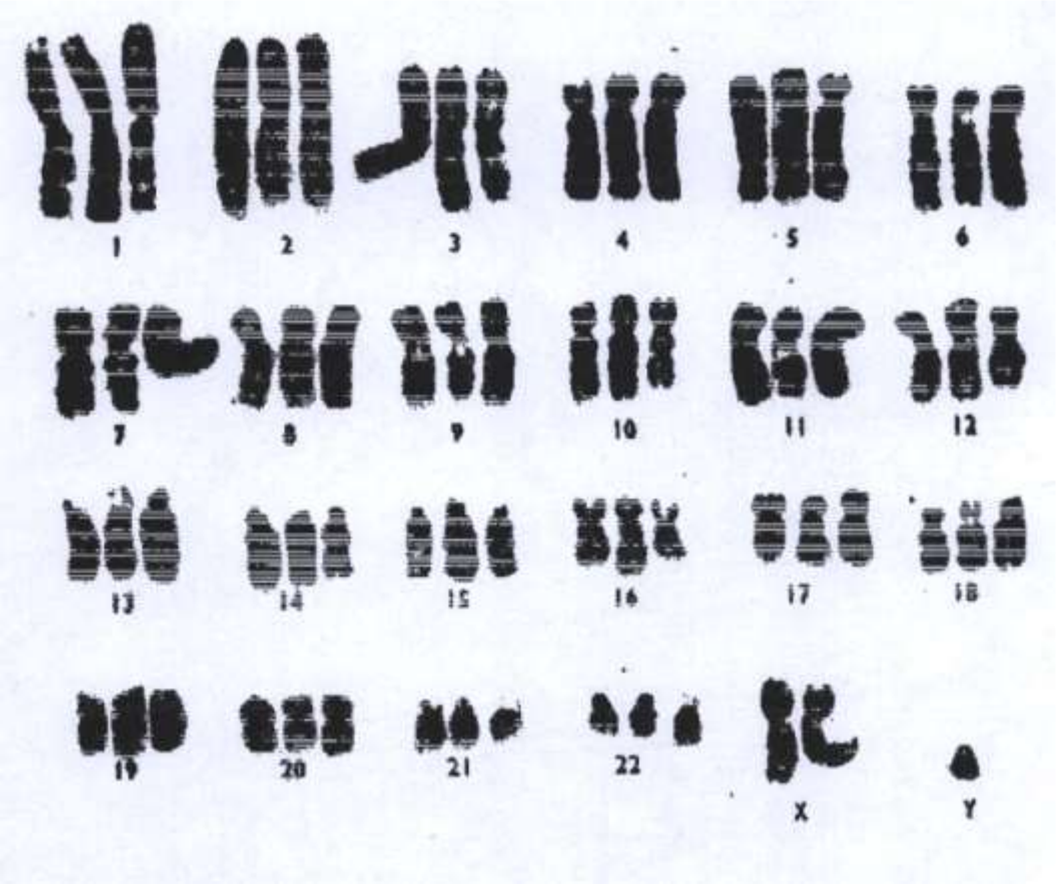
الجدول رقم (٥-٢) يبين بعض انواع التغيرات العددية الكروموسومية

الهيئة الكروموسومية	التسمية
92,xxyy	Tetraploidy
69,xxy	Triploidy
47, xx+21	Trisomy 21
47, xy+18	Trisomy 18
47, xx+13	Trisomy 13
47, xx+16	Trisomy 16

Klinefelter syndrome	47, xxy
Trisomy x	47, xxx
Turner syndrome	45, x
Variant of klinefelter syndrome	49, xxxxy



شكل رقم (٥-٨) يبين الهيئة الكروموسومية الطبيعية في الانسان



الشكل رقم (٥-٩) يبين الهيئة الكروموسومية لفرد ثلاثي المجموعة الكروموسومية Triploidy

احادي المجموعة الكروموسومية Haploidy

يمثل حالة احادية المجموعة الكروموسومية في الطور المشيجي. الخلايا الجنسية في النباتات الزهرية والحيوانات خاصة الراقية منها وليس الطور ثنائي المجموعة الكروموسومية والذي يمثل بالخلايا الجسمية، أي ما يماثل الطور السبوري في الكائنات الواطئة النباتية خاصة.

يلاحظ احياء احادية المجموعة الكروموسومية بطبيعتها كالنباتات الواطئة والحزازيات والسرخسيات والسبورية احادية المجموعة الكروموسومية.

يمكن الحصول على نباتات احادية المجموعة الكروموسومية وذلك بتحفيز الازهار بالاشعاع او المواد الكيمياوية وتبدا البيضة غير المخصبة بالنمو وتكوين بذور ولكن انقسامها الاختزالي غير منتظم وكمياتها متباينة العدد الكروموسومي وذات درجات مختلفة من العقم نتيجة عدم التوازن الكروموسومي للكميات. يطلق مصطلح احادي المجموعة الكروموسومية Monohaploidy على النباتات الناشئة من انواع ثنائية المجموعة الكروموسومية.

فائدة الكائنات احادية المجموعة الكروموسومية من الناحية الوراثية والتضريبية:

١. امكانية تضاعف كروموسوماتها لاجنسيا باستخدام الكولجسين.
٢. تكوين البذور نتيجة الاخصاب الذاتي فيحصل تضاعف في عدد كروموسوماتها وبذلك نحصل على نباتات ثنائية المجموعة الكروموسومية بعد المعاملة بالكولجسين نحصل على رباعي المجموعة الكروموسومية وتكون هذه المجاميع متماثلة ومتجانسة في جميع جيناتها تجانسا تاما وتدعى بـ Autopoly ploidy.
٣. لمعرفة طبيعة المجموعة الكروموسومية الاساسية كالعدد الأساسي الحقيقي وكشف التكرارات بدراسة سلوكها اثناء الانقسام الخيطي الجسمي والاختزالي.

التعدد الكروموسومي (تضاعف المجموعة الكروموسومية) Polyploidy

تمتلك الحيوانات والنباتات في هذه الحالة اكثر من مجموعتين احاديتين من الكروموسومات أي تضاعف المجموعتين الكروموسوميتين الموجودتين في فرد ثنائي المجموعة، وهذه تحصل اما من خلال:

١. تضاعف جسمي Somatic doubling

تحصل نتيجة تضاعف الكروموسومي في الخلايا الجسمية وهذه تحصل اما:

أ: بسبب اجتماع خليتين بنيويتين دون انقسام السايتوبلازم cytokinesis.

ب: عدم انفصال الكروماتيدات الشقيقة.

ج: تحفيز الخلايا عن طريق المعاملة بالكولجسين او المواد الكيمياوية التي تمنع تكوين الياف المغزل والتي تمنع حركة الكروموسومات من منطقة استواء المغزل نحو القطبين.

٢. تضاعف مشيجي (كميتي) Gametic doubling

تنتج من تزاوج مشيجين لم تختزل كروموسوماتها في كليهما او احدهما ويكون حدوثها اكثر من النوع الاول وينشا من عدم حدوث انقسام اختزالي في مرحلة تكوين الامشاج او نشوء امشاج من خلايا امية حدث فيها تضاعف كروموسومي لسبب ما وكذلك من عدم انفصال الكروماتيدات الشقيقة عن بعضها في مرحلة تكوين النطف.

الفرد ثنائي المجموعة الكروموسومية يتضمن زوج من الكروموسومات المتماثلة Homologous chromosomes. فاذا حمل ازواجا من الجينات المتماثلة فيطلق عليها متجانس وراثيا Homozgous اما اذا حمل الكروموسوم المقابل طفرة في جين او اكثر يكون الكروموسوم الاخر غير متجانس وراثيا Heterozygous.

تصنف التغيرات الكروموسومية العددية او الكمية إلى نوعين:

١.التضاعف المجموعي الكامل او الحقيقي Euploidy

تبقى المجموعة الكروموسومية في حالة توازن دون زيادة او نقصان كروموسوم واحد او اكثر من المجموعة بعد تضاعفها.

٢. التضاعف المجموعي غير الكامل او غير الحقيقي Aneuploidy

في هذا النوع يفقد التوازن للمجموعة الكروموسومية بسبب زيادة او فقدان لواحد او اكثر من الكروموسومات (2n+1) ثنائي المجموعة الكروموسومية ثلاثي الكروموسوم Trisomy والـ Tetrasomy (2n+2) .

التضاعف المجموعي الحقيقي يضم نوعين:

أ: التعدد المجموعي الذاتي Autopolyploidy

تتميز خلاياه باحتوائها على مجاميع كروموسومية متماثلة ولكل كروموسوم اكثر من نظير واحد نتيجة فشل يحدث في الانقسام الخيطي او الاختزالي بسبب المواد الكيمياوية او الحرارة او باستعمال الكولجسين (colchicines) او قد تحتوي احد الامشاج (الكميتات) على مجموعة ثنائية Diploid فاذا خصبت بنوع من الامشاج يحتوي على مجموعة احادية Haploid ينتج

بيضة مخصبة تحتوي على ثلاث مجاميع كروموسومية، او تحصل هذه الحالة بتلقيح نطفتين ذكرية بويضة واحدة وينتج عنه بيضة مخصبة ذات ثلاث مجاميع كروموسومية.

ب: التعدد المجموعي الخلطي Allopolyploidy

ناتجة من وجود مجاميع كروموسومية مختلفة تابعة إلى انواع او اجناس مختلفة وهذه الحالة نادرة الحصول في الحيوانات ولكن شائعة في النباتات بسبب حالة الهجن التي تكون عقيمة لكون توزيع الكروموسومات سيكون غير منتظم.

التضاعف المجموعي غير الحقيقي Aneuploidy

التعدد المجموعي لجزء من المجموعة او المجاميع الكروموسومية التابعة لفرد من الأفراد اذ يحدث تضاعف كروموسوم واحد او اكثر ضمن المجموعة الثنائية للكائن الحي والذي يحدث بسبب:

١. اخفاق انفصال الكروماتيدات لاحد الكروموسومات في الانقسام الاختزالي.

٢. عدم اقتران احد الكروموسومات في الطور التمهيدي الاول الذي ينشا عنه توزيع عشوائي لكروموسومين وبالنتيجة يذهب كلا الكروموسومين الشقيقين إلى احد الاقطاب وبالتالي يتكون لدينا مشيجان احدهما يمتلك كروموسوم اضافي والاخر ناقص الكروموسوم وعند اتحادهما بمشيج اعتيادي اخر في الحالة الاولى يكون ثلاثي الكروموسوم Trisomic اما الحالة الثانية فيكون ناقص الكروموسوم واحد (احادي الكروموسوم) Monosomic

اهمية الحالة الثنائية الوراثية

١. يمتلك جينات لاتمتلك اليلات لها فهي تسمح بمتابعة الجين المتنحي بشكل مفرد.

٢. تحديد قيمة الارتباط والعبور في النسل.

دور الطفرات الجينية (النقطية) فى ظهور الامراض الوراثية

لقد كان الاعتقاد السائد ان الطفرات النقطية هي تغيرات صغيرة تحدث على شريط الـ DNA وليست ذات تأثير كبير الا ان الابحاث الجينية الحديثة أشارت ان لهذه التغيرات الصغيرة دوراً مهماً فى حدوث الكثير من الامراض فضلاً عن أهميتها في مجالات مهمة اخرى مثل التقانة الاحيائية. لقد اعتقد العلماء ان هذه الطفرات طالما انها صامتة فانها ليست ذات تأثير سلبي على صحة الانسان لأنها لن تؤدي الى تغيير في بناء البروتينات وطالما ان تصنيع البروتينات يتم بصورة صحيحة فان الأخطاء الصغيرة اثناء عملية تصنيع البروتين لا يمكن أن تؤدي الى ظهور أي مشاكل صحية من أي نوع.

ورغم أن بعض الدراسات تربط بين بعض الاضطرابات والطفرات الصامتة الا أن الباحثين لم يكونوا يتصورون بأن هذه الطفرات هي الأساس بظهور هذه الاضطرابات، أما حالياً فقد ركز الباحثون على دراسة الطفرات الصامتة واثارها المختلفة على صحة الانسان من منظور جديد وأن نتائج عملهم تفتح افاقاً واسعة فى مجال العلاج الجيني والهندسة الوراثية. يستنسخ الـ DNA الى شريط مفرد يسمى الـ mRNA والذي يحمل الشفرات الخاصة بتصنيع البروتينات (متعدد الأحماض الأمينية) لذلك فان المعلومات المشفرة في الأحماض النووية (RNA & DNA) يجب ان تترجم الى لغة مفهومة وهي لغة الأحماض الأمينية ولتكون لغة هذه الأحماض مفهومة لدى خلايا أجسامنا لابد أن تكون البروتينات المكونة من هذه الأحماض الأمينية فاعلة وظيفياً فى داخل الخلايا بحيث تؤدي دورها بمنتهى الدقة وفى حال حدوث أى خلل فى تصنيع هذه البروتينات من حيث الشكل فانها تفقد القدرة على العمل وتصير معابة Defect كما يحصل في حالة الثالاسيميا وفقر الدم المنجلي.

للطفرات النقطية تأثير كبير على صحة اجسادنا اذ ان هنالك ثلاث طفرات فى الجينات المشفرة للبروتينات التى تقوم بتصنيع الهيموكلوبين الخاص بكريات الدم الحمراء هذه الطفرات

مسؤولة بشكل منعزل عن ثلاثة امراض خطيرة فمثلاً فى حال الانيميا المنجلية Sickle Cell Anemia فان ما يطلق عليه بـ Missense Mutation تقوم باحلال حامض اميني محب للماء مكان حامض اميني كاره للماء مسبباً تكتل كريات الدم الحمراء وبطء حركتها فى داخل الشرايين وذلك كنتيجة مباشرة لتغيير شكلها الى الشكل المنجلي المعروف. الحالة المرضية الثانية هي مرض لزوجة الدم Polycythemia حيث تقوم نوع من الطفرات تسمى Nonsense Mutation بقص أحد البروتينات الداخلة فى تركيب الهيموكلوبين مما يؤدي الى زيادة سماكة الدم بصورة اكثر من العادية. أما الحالة الثالثة هي عندما تقوم طفرة تسمى Sense Mutation بتغيير شفرة جينية مسؤولة عن اعطاء التعليمات لايقاف تصنيع البروتينات معروفة بشفرة (TAA) واحلالها بشفرة أخرى مسؤولة عن ادخال حامض أميني يسمى الكلوتامين وهى شفرة الـ (CAA) وكنتيجة مباشرة لهذا الاحلال فانه يتم انتاج بروتين أكثر طولا من المعتاد وغير فاعل داخل الخلايا.

ان دور الطفرات الصامتة وتأثيرها فى تصنيع البروتينات لم يبدأ التعرف عليه على مستوى البكتيريا والخميرة على الأقل حتى الثمانينات من القرن الماضي وكان الاكتشاف المهم فى ذلك الوقت هو أن تلك الكائنات الدقيقة لا تقوم باستخدام الشفرات المتشابهة من حيث التسلسل بطريقة متساوية فى تركيب الأحماض الأمينية. فشفرة (AAC) تظهر بشكل أكثر تكراراً من شفرة الـ (AAT) والسبب في تفضيل شفرة معينة دون سواها يرجع الى زيادة مستوى ونسبة الدقة في تصنيع البروتينات وتقليل نسبة الخطأ فى تصنيع بروتينات غير فاعلة على المستوى الخلوي. نفس القاعدة تنطبق تماماً على الـ tRNA والجينات التى تعطى الأوامر فى تصنيعها. حيث أن الـ tRNA التى توجد عادة فى الخلايا بكثرة ويتم تصنيعها بصورة أكبر ونقلها الى سايتوبلازم الخلايا لأن الأخيرة فى أمس الحاجة لوجودها بكثرة.

ورغم أن أنظمة الخلايا مجهزة بأعلى مستوى من الدقة لضمان تصنيع بروتيناتها ذات الأداء الوظيفي العالي الا أنه منذ عام ٢٠٠٠ بدأت تتكشف للعلماء أن الطفرات غير الملحوظة (الصامتة) تكون مسوؤلة عن حدوث أكثر من ٥٠ مرض مباشر أو غير مباشر. ودور الطفرات هنا يمكن أن يكون في انها تقوم باستهداف (RNA) وهى كما أسلفنا تقوم بدور "السفير" الذى يحمل رسائل تصنيع البروتينات فعملية "التلاعب" بمحتوى هذه الرسائل يؤدي في نهاية المطاف الى تصنيع بروتينات شاذة أو غير فاعلة ويظهر هذا بوضوح فى بعض الأمراض الوراثية مثل متلازمة (Marfan) وسببها طفرتان صامتتان تؤديا الى ظهور طول غير عادى فى أطراف الجسم ومتلازمة (Seckel) ومرض الـ (Phenylketonoria) ومتلازمة (McArdle) ....الخ .

الفصل السادس

الأمراض الوراثية

تعريف الأمراض الوراثية Genetic diseases

هي مجموعة كبيرة من الامراض ، تحدث نتيجة خلل في واحدة أو أكثر من المورثات Genes ، المحمولة على الكروموسومات Chromosomes الموجودة ضمن نواة كل خلية من خلايا جسمنا أو هي الحالة المرضية الناتجة من خلل أو اضطراب في جين واحد أو أكثر والتي يمكن لبعضها الانتقال من جيل إلى آخر في حين ان اغلبيتها تصيب الفرد أثناء الحياة الجنينية. سبق ان عرفنا ان هذه المورثات هي المسؤولة وبآلية شديدة التعقيد عن نقل الصفات الوراثية من جيل الى آخر ، وكذلك نقل الصفات الوراثية الأدق داخل العائلة الواحدة.

لذلك فان أي خلل في هذه المورثات وبأي سبب كان سيؤدي الى تشوه في عضو أو جزء من عضو أو خلل في وظيفة ذلك العضو أو الجزء من العضو.

أما التشوهات الخلقية هي تخلق غير طبيعي لعضو أو جزء من عضو ، مما يؤدي الى خلل في وظيفة ذلك العضو أو الجزء من العضو ، والسبب إما أن يكون وراثياً أو بسبب آخر غير وراثي : كاصابة الام الحامل ببعض الامراض أثناء الحمل ، أو تعرضها للأشعة ، أو تناولها لبعض الأدوية.

أنواع الأمراض الوراثية

صنفت الأمراض الوراثية إلى أربعة أقسام رئيسة :

أ- القسم الأول : الأمراض الوراثية المتعلقة بالكروموسومات

ب- القسم الثاني : الأمراض المتعلقة بالجينات(ويسمى أيضا بأمراض وحيدة المورثة)

ج- القسم الثالث : الأمراض الوراثية متعددة الأسباب

د- القسم الرابع : الأمراض المتعلقة بالمايتوكوندريا.

يتفرع من القسم الثاني أربع أنواع من الأنماط (الطرق) الوراثية التي ينتقل فيها المرض من شخص إلى آخر وهي :

١- النمط الأول يسمى الوراثة المتنحية .

٢- النمط الثاني الوراثة السائدة .

٣- النمط الثالث الوراثة المتعلقة بالجنس المتنحية .

٤- النمط الرابع الوراثة المرتبطة بالجنس السائدة .

تشير الدراسات الى ان حدوث الأمراض الوراثية يرجع الى أحد الأسباب التالية:

١. أمراض ناتجة عن اضطرابات في أعداد الكروموسومات مثل ظاهرة داون.
٢. أمراض ناتجة عن حدوث طفرات جينية مما يؤدي إلى إعطاب الجين وعدم تأديته لوظيفته بالشكل المطلوب مثل مرض هنتينكتون.
٣. أمراض ناتجة عن توريث جينات معطوبة من الأبوين إلى الأبناء. تظهر هذه الأمراض عند تلاقي جينين متنحيين في الطفل مثل الثلاسيميا.

كما قسمت الأمراض الوراثية إلى ثلاثة أنواع هي :

١- الأمراض الجينية.

٢- الأمراض الكروموسومية.

٣- الأمراض المركبة.

أولاً: الأمراض الجينية : وفيها يتكون الكروموسوم من عدة مورثات متلاصقة يتحكم كل منها في صفة من صفات الإنسان، وتنتج الأمراض الجينية من خلل في المورثات دون حدوث تغيرات في الكروموسوم ككل، وللأمراض الجينية نوعان-:

١- أمراض جينية سائدة : وهي التي تنتقل من جيل إلى جيل (من الأب أو الأم إلى الأطفال) ويوجد حوالي ٦٠٠ مرض يورث بهذه الطريقة، ولهذه الأمراض عدة صفات هي:-

(أ) أن المرضى يحملون جيناً واحداً للمرض.

(ب) أن حامل المرض هو أحد الأبوين، ولا يعاني أعراضًا ظاهرة للمرض.

(ج) يصيب الذكور والإناث بالتساوي، وتتفاوت شدة الاصابة بهذا المرض من مريض لآخر.

٢- أمراض جينية متنحية : ويوجد حوالي ٥٠٠ مرض يورث بالطريق الجينية المتنحية، وتتميز هذه الأمراض بالصفات التالية:-

(أ) يحمل المرضى اثنين من المورثات المرضية.

(ب) يكون الأبوان طبيعيين لكنهما حاملان للجين المرضي.

(ج) يصيب الذكور والإناث بالتساوي، ويكثر في المناطق التي ينتشر فيها زواج الأقارب.

(د) توجد في كل حمل احتمالات ولادة (٢٥% طبيعيون – ٢٥% مرضى – ٥٠% حاملون للمرض دون ظهور الأعراض عليهم) .

ثانياً: الأمراض الكروموسومية : وهي التي يحدث فيها تغيير في الكروموسومات، (سيتم تناولها في فصل مستقل) وهذه التغييرات التي تحدث في الكروموسومات نوعان :

١- تغييرات عددية:

وهي أمراض وراثية تنتج عن التغيير الذي يحدث في عدد الكروموسومات مثل نقص أو زيادة زوج من الكروموسومات كما في حالة (متلازمة داون) Down syndrome وهي نوع من حالات الضعف العقلي.

٢- تغييرات تركيبية:

وهي أمراض وراثية ناتجة عن تغيير في هيكل وشكل الكروموسومات، وتصل نسبة هذه الأمراض إلى ٥,٦ لكل ألف مولود من الأحياء، مثل مرض مواء القط.

ثالثاً : الأمراض المركبة : وهي التي تكون نتيجة لأكثر من عامل وراثي وبيئي، وتسمى باسم الأمراض الوراثية ذات الأسباب المتعددة، أي التي تورث طبقًا لطريقة (مندل) المعروفة، ويندرج تحت هذا النوع كثير من الأمراض التي لم يعرف السبب الرئيس لظهورها، أو الأمراض التي تتداخل فيها العوامل الجينية والعوامل البيئية مثل أمراض ثقوب القلب الوراثية.

التشخيص Diagnosis

تستخدم طرائق مختلفة لتشخيص الأمراض الوراثية أو لتحديد احتمالية الاصابة بهذه الأمراض أو بيان فيما اذا كان احد الوالدين حاملاً لمورث المرض اذ باستخدام هذه الطرائق تمكن الباحثون من تشخيص مجموعة من الأمراض والمدرجة في جدول رقم (٦-١) وهذه الطرائق هي:

١- دراسة شجرة العائلة والسجل المرضي قد تكون الوسيلة الوحيدة لتشخيص كثير من الامراض ذات الوراثة المندلية.

٢- الهيئة الكروموسومية :

ان دراسة الكروموسومات وسلامتها من حيث العدد أو التركيب يفيد في تشخيص الاضطرابات الكروموسومية وبعض الاضطرابات الموروثة بجين مفرد وأحياناً بعض الامراض الشائعة كالسرطانات.

٣- التهجين المفلور بالموضع (FISH) :

ويعمل على تلوين الكروموسومات بشكل انتقائي ويمكن من دراسة كروموسوم ما كشف اي خلل فيه مهما صغر هذا الخلل والذي يصل أحياناً إلى دراسة جين واحد فقط اذ يتطلب الفحص أحياناً استعمال اجزاء من المورثات كالمجسات اذ يستخدم المحور (٤٧) لمورث الديستروفين Dystrophin كمجس لتحديد وجود أو عدم وجود الحذف في هذا المحور في الاناث الحاملة للطفرة المسببة للضمور العضلي الدوشيني.

٤- تفاعل البلمرة المتسلسل PCR : (سيتم دراسته في فصل مستقل)

يدرس المورثات على مستوى جزيئي، ويفيد في تشخيص الامراض وتحديد نوع الطفرات وتحديد حاملي المرض Carriers الذين لا تظهر عليهم اية اعراض. اذ يستخدم في الكشف عن المصابين وحاملي المرض في مراحل مبكرة وأثناء الحمل.

٥- طرائق كيميائية مختبرية :

وتعتمد على كشف منتجات الجينات المصابة بدلاً من اللجوء إلى تحليل الـ DNA على المستوى الجزيئي اذ ان الخلل في تعبير الجين بالتأكيد يدل على خلل في الجين نفسه.

٦- الطرق المناعية :

اذ يمكن استخدام هذه الطرق في معرفة تأثير بروتين معين وعلاقته بالمرض من خلال وجوده او عدم وجوده فمثلاً يتم استخدام الأجسام المضادة المعلمة للكشف عن وجود بروتين اذ تستخدم هذه الطريقة للتمييز بين مرض الضمور العضلي الدوشيني و مرض بيكر واللذان يسببان الضمور العضلي لذلك فالبحث يكون عن وجود بروتين الديستروفين Dystrophin اذ يعطي الفحص نتيجة سالبة عند مرضى الضمور العضلي الدوشيني ونتيجة موجبة عند مرضى بيكر .

٧- المجسات الوراثية Genetic proobs :

اذ تستخدم لهذا الغرض العديد من المجسات فمثلاً يستخدم مورث الكلوبين الفا ومورث الكلوبين بيتا او محاور هذين المورثين لتحديد صفة الاصابة او الحاملين للثلاسيميا ومن الأمثلة الاخرى استعمال (٣) مجسات لتحديد الحذف او الطفرة الوراثية الحاصلة في مورث الديستروفين الواقع على كروموسوم X لغرض بيان الضمور العضلي الدوشيني او بيكر.

٨- الانزيمات القاطعة :

ان استخدام الانزيمات القاطعة يوفر خريطة ثابتة لكل مورث لذلك فالطفرات الوراثية او الحذف او الزيادة يمكن ان تحصل في مواقع قطع انزيمات التقييد فهي بالتالي تؤدي في الحصول على خرائط مغايرة للمورث الطافر مقارنة بالمورث غير الطافر اذ تتباين الحجوم عند تقطيعها بنفس الانزيم وتعرف هذه التقنية Restriction Fragments Length Polymorphism (RFLP) .

جدول رقم (٦-١) يبين الأمراض التي يمكن تشخيصها باستخدام طرائق تشخيص الأمراض الوراثية

ت	اسم المرض	ت	اسم المرض
١	Central core disease	٢٥	Achondroplasia
٢	Gaucer's disease	٢٦	Agammaglobulinemia
٣	Huntington's disease	٢٧	Sickle-cell anemia
٤	Alport's disease	٢٨	Fanconi's anemia
٥	Tay-Sachs' disease	٢٩	Spinal/bulbar muscular atrophy
٦	MELAS	٣٠	Alpha1- antitrypsin deficiency
٧	X-linked myotubular myopathy	٣١	Long chain hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency
٨	Neurofibromatosis I and II	٣٢	Ornithine transcarbamilase deficiency
٩	Multiple endocrine neoplasia type II	٣٣	Deficiency of the mitochondrial trifunctional protein

Multiple epiphyseal dysplasia	٣٤	Osteogenesis imperfecta I and IV	١٠
Myotonic dystrophy	٣٥	Familial adenomatous polyposis coli	١١
Becker's muscular dystrophy	٣٦	Rhetinitis pigmentosa	١٢
Duchenne's muscular dystrophy	٣٧	Rhesus (Rh D)	١٣
Haemofilia A and B	٣٨	Tuberous sclerosis	١٤
Epidermolysis bullosa	٣٩	Crouzon's syndrome	١٥
Exclusion HD	٤٠	Di George's syndrome	١٦
FAP-Gardner	٤١	Hunter's syndrome MPS II	١٧
Phenylketonuria	٤٢	Lesch-Nyhan's syndrome	١٨
Cistic fibrosis	٤٣	Marfan's syndrome	١٩
X-linked hydrocephalus	٤٤	Digital oro-facial-syndrome type 1	٢٠
Incontinentia pigmenti	٤٥	Stickler's syndrome	٢١
Hyperinsulinemic hypoglycemia PHH1	٤٦	Fragile X syndrome	٢٢
Early onset Alzheimer's disease	٤٧	Wiskott-Aldrich syndrome	٢٣
Charcot-Marie-Tooth's disease 1 and 2A	٤٨	Thalassemia	٢٤

علاج الامراض الوراثية

نادراً ما يكون للامراض الوراثية علاجات فعالة الا إن تقنيات العلاج الجيني تعد كعلاج محتمل لبعض الأمراض الوراثية، بما في ذلك بعض أشكال التهاب الشبكية الصباغي. (سيتم تناول العلاج الجيني في فصل مستقل).

الامراض المرتبطة بالخلل المايتوكوندري Mitochondrial Disorders

تمتلك الخلايا بالاضافة الى المادة الوراثية النووية قطع من الـ DNA موجودة في بعض العضيات كالمايتوكوندريا فلها مادة وراثية مؤلفة من عدة نسخ من شريط الـ DNA مزدوج دائري يبلغ طوله حوالي ١٦٥٦٧ زوج قاعدي يحمل٣٧ جيناً وقد تحصل الطفرات الوراثية في المادة الوراثية للمايتوكوندريا . تشفر جينات المايتوكوندريا لحوالي ٢٢ نوعاً من جزيئات الـ rRNA و الـ tRNA بالاضافة الى ١٣ سلسلة متعدد الببتيد تمثل النظام التنفسي ، أما بقية البروتينات التنفسية فانها تشفر عن جينات في المادة الوراثية النووية . ان حصول الطفرات الوراثية في الجينات النووية او جينات المايتوكوندريا يؤدي الى حصول خللاً وظيفياً في المايتوكوندريا وبما ان المايتوكوندريا مسؤولة عن انتاج الطاقة لذلك فان آثار هذا الخلل ينتقل ليؤثر على الانسجة الهامة في الجسم كالدماغ والعضلات القلبية والهيكلية والعين . أما عن كيفية توارثها فانها تنتقل عبر بويضة الام لذلك فان جميع ذرية الام الحاملة للطفرة تكون حاملة للطفرة الوراثية المايتوكوندريا وغير مصابة ، أما ذرية الاب الحاملة للطفرة الوراثية فتكون طبيعية . وقد شخصت الطفرات الوراثية المايتوكوندرية في عدد من الامراض مثل :

LH’ON’: L’ eber’s her ’editauy optic neuropathy.

DERRF : Myoclonic epilepsy with rayged red fibers.

MELAS : Mitochondrial myopathy with encephalopathy ,
Lactic acidosis and stroke like episodes.

Kaerns Sayre Syndrome.

وبما ان خلايا البويضة التي مصدرها الام هي مصدر المايتوكوندريا لذا فان جميع ذرية الام الحاملة للطفرة تكون حاملة للطفرة الوراثية المايتوكوندرية وغير مصابة اما ذرية الاب الحامل للطفرة فتكون طبيعية .

الفصل السابع

الأمراض المرتبطة بالمورثات الجسمية

مرض فرط الكوليسترول العائلي Familial Hypercholesterolemia

وهو من اكثر الامراض الوراثية التي تتبع نمط التوارث الجسمي السائد اذ ان اغلبية الناس الذين يعانون من الكوليسترول العالي الناتج عن تناول كميات كبيرة منه ومن الدهون المشبعة مع تناول القليل من الفواكه والخضار والحبوب الكاملة غير المقشرة. ينشأ هذا المرض عن خطأ وراثي الذي بامكانه نشر الكوليسترول الضار المكون من البروتينات الدهنية قليلة الكثافة Low Density Lipoprotein ويرمز له بـ LDL الى باقي افراد العائلة الآخرين. ومثل هذه الحالة التي غالباً لا تكتشف، والتي تدعى "فرط كوليسترول الدم العائلي" قد تسبب نوبات قلبية مبكرة وسكتات دماغية ووفيات قبل الاوان.

أما عن الجذور الوراثية لهذا المرض فان الكوليسترول يصل مجرى الدم من مصدرين اذ يقوم الطعام بتوفير بعضه، في حين يقوم الجسم بتصنيع الباقي. ولكون الكوليسترول مادة شمعية فهو لا يذوب في مجرى الدم السائل ، لذلك يقوم الجسم بضمه الى البروتينات والهرمونات الاخرى لكي يمتزج بسهولة مع الدم. وتعد LDL من ناقلات الكوليسترول المهمة. وعندما تحتاج الخلية الى الكوليسترول فان مستقبلات الـ LDL الموجودة على أغشية الخلايا تعمل على سحب الـ LDL من مجرى الدم شكل رقم (٧-١) . أما اذا كانت مستقبلات LDL غير فعالة او مفقودة فان LDL يبقى في مجرى الدم لفترة طويلة مما يسبب الى ارتفاع مستواها في مجرى الدم وترسبها داخل الاوعية الدموية واللمفاوية وهذا ما يؤدي الى تصلبها واذا ما حصل ذلك في الاوعية الدموية التاجية التي تغذي القلب يصبح الامر خطيراً جداً حيث الازمات القلبية وقصور عمل القلب .

هنالك جين (مورثة) واحد رئيسي لبروتين مستقبل LDL الا ان الاشخاص المصابين بهذا المرض يملكون جيناً معطوباً لا يعمل بشكل صحيح. واولئك الذين يرثون نسخة واحدة فقط من الجين المعاب يعانون مما يسمى بـ "فرط الكوليسترول العائلي متغاير الزيجة". وبهذا فان نصف مستقبلاتهم من LDL لا تعمل في حين يعمل النصف الآخر وان هذه الحالة هي الاكثر شيوعاً اذ يبلغ تكرارها ١ لكل ٥٠٠ فرد ويصل معدل الـ LDL الى ٣٥٠ ملغم/ديسيلتر. أما الافراد الذين يستلمون الجين المعطوب من كلا الأبوين فانهم لا يملكون اي مستقبلات LDL على اسطح

اغشية الخلايا وهذا ما يدعى بـ "فرط الكوليسترول العائلي متماثل الزيجة" فان تكرارها يكون ١ لكل ١٠٠٠٠٠٠ ويصل مستوى الـ LDL في الدم من (٤٠٠-١٠٠٠) ملغم/ديسيليتر . يتكون مستقبل الكوليسترول LDL من ٨٣٩ حامض اميني تمثل ٥ مواقع للارتباط ثلاثة منها على سطح الغشاء البلازمي و الرابع داخل الغشاء البلازمي واما الخامس فهو مرتبط مع النهاية الكاربوكسيلية للسايتوبلازم . ان الجزء الخاص بالارتباط مع جزيئات الـ LDL يتكون من ٧ وحدات وكل وحدة مؤلفة من ٤٠ حامض اميني بعضها غنية بالسيستين ، كما توجد داخل المستقبل عدة مواقع تتماثل في توالي احماضها الامينية مع مواقع في مستقبلات عامل النمو الجلدي EGF وبروتينات تخثر الدم وهذا يفسر اشتقاق هذا المستقبل من هذه العوامل .

ان الجين المسؤول عن انتاج مستقبلات الـ LDL يقع على الذراع القصير للكروموسوم ١٨ اذ يتألف هذا الجين من ١٨ محور Axon تشغل حوالي ٤٥ كيلو قاعدة وان الطفرة التي تحصل في هذا الجين تسبب فقدان مستقبلات الـ LDL من على اغشية الخلايا او تقليل فعاليتها وهناك ٥ انواع من الاضرار المتولدة عن طفرات وراثية في هذا الجين تؤثر في عملية تمثيل الكوليسترول والتخلص منه وهي :

١- طفرات تسبب عدم انتاج البروتين اللازم ببناء مستقبلات الـ LDL وبسببها لا تتكون هذه المستقبلات نهائياً .

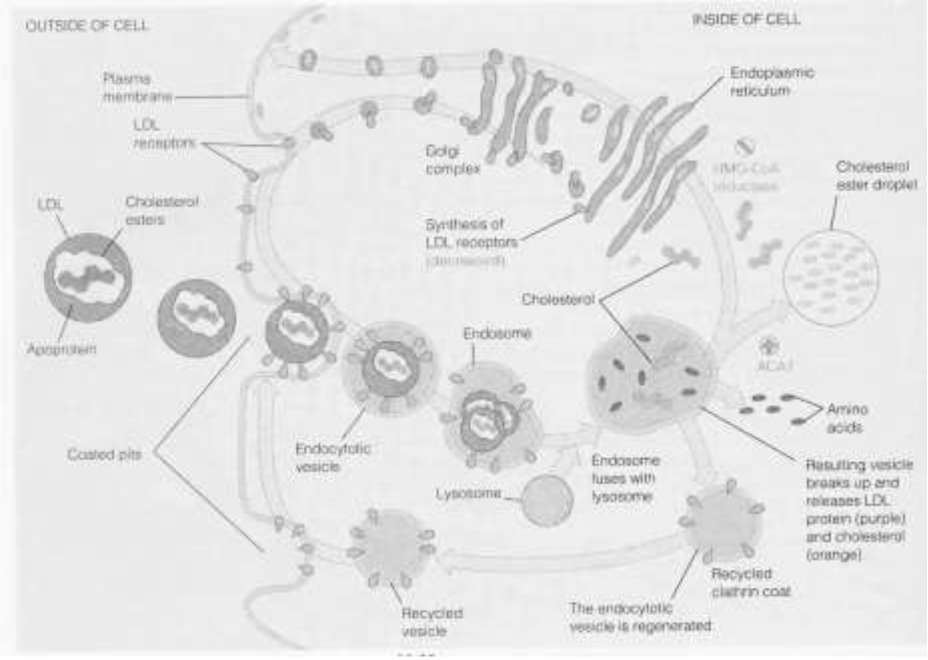
٢- طفرات تؤدي الى اضرار في عمليات النقل الخلوي داخل الخلايا كالتي تسبب في ايقاف تدوير المستقبلات .

٣- طفرات تؤدي الى التأثير على مواقع ارتباط جزيئات الـ LDL مع مستقبلاتها الموجودة على أغشية الخلايا وبالتالي منع ارتباطها .

٤- طفرات تؤدي الى ايقاف عمليات الادخال الخلوي في الـ LDL نتيجة فقدان المستقبلات لنشاط المرسل الثانوي الذي يعمل على تحفيز اغشية الخلايا للعمل .

٥- طفرات تؤدي الى فصل المستقبلات عن جزيئات الـ LDL داخل الفجوات مما يسبب توقف عمل الانزيمات الحالة اذ ترتبط الفجوات التي تحتوي على معقدات المستقبل LDL مع عدد من

الاجسام الحالة التي تقوم بفصل المستقبلات عن جزيئات الـ LDL ليتم استخدامها مرة ثانية في حين تحول جزيئات الـ LDL الى احماض امينية وكوليسترل .

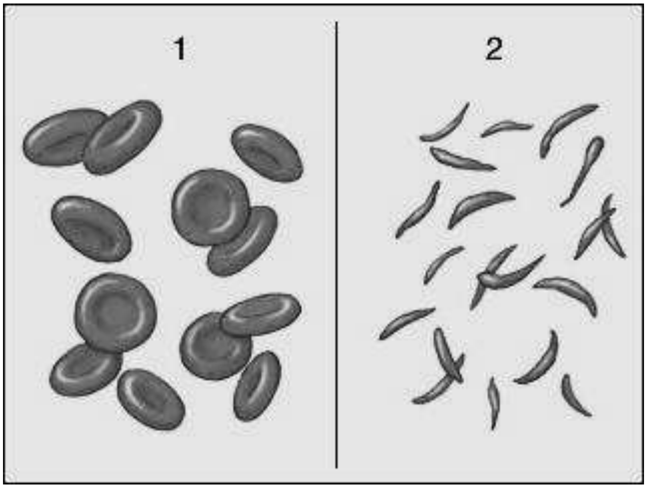


شكل رقم (٧-١) آلية عمل مستقبلات البروتينات الدهنية قليلة الكثافة على الغشاء الخلوي

فقر الدم المنجلي Sickle Cell Anemia

هو أحد أنواع فقر الدم الانحلالي الذي يصيب كريات الدم الحمراء. ومن أشهر أمراض الدم الوراثية الانحلالية التي تتبع في توارثها النمط الجسمي المتنحي والتي تسبب تكسر كريات الدم الحمراء وهي اكثرها شيوعاً على مستوى العالم بشكل عام وفي دول حوض البحر المتوسط والشرق الأوسط وأفريقيا والهند بشكل خاص. وهناك عدة أسماء لهذا المرض ، فإضافة إلى فقر الدم المنجلي انه يطلق عليه أيضاً الانيميا المنجلية أو مرض المنجلية.

وكلمة المنجلية مأخوذة من المنجل وذلك لان كريات الدم الحمراء تظهر تحت المجهر بشكل مقوس كالمنجل أو الهلال. وكلمة انيميا تعني فقر دم شكل رقم (٧-٢) .



الشكل رقم (٧-٢) يبين كريات الدم الحمراء : ١- الطبيعية ٢- المنجلية

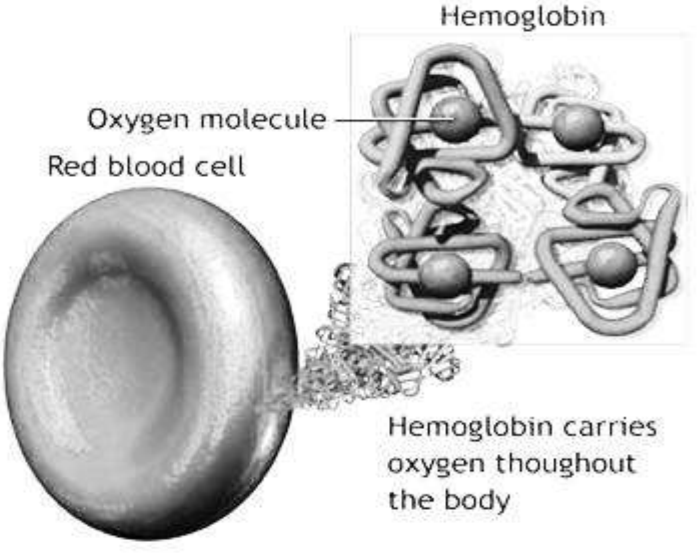
ينتشر المرض في عدة دول أفريقية واسيوية. وهو تقريبا موجود في جميع الدول العربية. أما في بعض مناطق من الخليج العربي (كمنطقة الاحساء والقطيف وجازان في السعودية) فيحمل كل ٤ افراد من بين ٢٠ فرد هذا المرض، أي نسبة حاملي صفة المرض حوالي ٢٠ % ،و هي نسبة لا يمكن تجاهلها حيث أنه في كل مرة تحمل فيه امرأة حاملة للمرض ومتزوجة من رجل أيضا حامل للمرض فإن احتمال إصابة الجنين تصل إلى ٢٥% وان أكثر من ٦٠% من أطفال هذه الأسرة السليمين أيضاً حاملين للمرض. ينتشر المرض في عدة مناطق من العالم ولكنها تكثر في المناطق التالية:

١. أفريقيا بشكل عام.
٢. منطقة الخليج العربي وفي اليمن وجنوب غرب السعودية.
٣. منطقة الشرق الأوسط وتشمل إيران العراق سوريا الأردن وفلسطين.
٤. شبه القارة الهندية.
٥. جنوب شرق آسيا.
٦. المنطقة الكاريبية في أمريكا الوسطى

وتكمن مشكلة المرض في إنتاج نخاع العظم لكريات دم حمراء - التي تنقل الغذاء والأكسجين إلى مختلف أنحاء الجسم - غير طبيعية. وتكون غير طبيعية نتيجة لخلل في تكوين

الهيموكلوبين (خضاب الدم) وفي كميته أيضاً. وهذه الخلايا غير الطبيعية تأخذ شكل المنجل وهي قابلة إلى التكسر وتتحلل بعد فترة قصيرة من إنتاجها وقد تعيق مرور الدم خلال الشعيرات الدموية، وقد تسد الأوعية الدموية فتسبب آلام مبرحة في اجزاء مختلفة من الجسم خاصة في العظام كعظام الاطراف والظهر . وقد تسد كريات الدم الحمراء المنجلية اي وعاء من الأوعية الدموية في الرئتين أو في البطن أو حتى في المخ وقد تسبب مضاعفات خطيرة إضافة إلى الآلام المبرحة التي يعاني منها الشخص المصاب. هذا فضلاً عن الاضرار النفسية والاجتماعية للمريض وعدم القدرة على التحصيل العلمي والمعرفي بسبب تكرار دخوله للمستشفي بشكل شبة دائم. ويعتبر فقر الدم المنجلي من الامراض المزمنة. لما يسببة من الام مبرحة قاسية جداً. وعند حدوث نوبات الالم الشديدة لابد من استخدام العقاقير الطبية والمسكنات القوية.

أما سبب حدوث هذا المرض فيحصل نتيجة حدوث خلل وراثي أثناء تصنيع الهيموكلوبين (خضاب الدم) في الجسم. يتألف الهيموكلوبين (بروتين كرية الدم الحمراء) الطبيعي في الانسان من زوجين من سلاسل متعددة الببتيد يتألف الزوج الاول اي سلسلتي الفا وكل واحدة منها مؤلفة من ١٤٦ حامض أميني وأما الزوج الثاني اي سلسلتي بيتا فتتألف كل واحدة منها من ١٤١ حامض اميني ، مما يشكل بالإجمال ٥٧٤ وحدة من الاحماض الامينية في السلاسل الأربعة والتي لكل منها موقع محدد.تنتظم هذه السلاسل بطريقة معينة مع اربع ذرات حديد لكي تعطي الشكل الطبيعي لكريات الدم الحمراء وان انتظام هذه السلاسل الاربعة مع الحديد بهذا الشكل يوفر سعة استيعابية عالية للهيموكلوبين للارتباط مع الاوكسجين وثنائي اوكسيد الكاربون شكل رقم (٧-٣) . يحدث المرض عند تصنيع الهيموكلوبين والذي يحصل على mRNA وفيه تحل الشفرة GUG مكان الشفرة GAG ولذلك فعند الترجمة يحل الفالين محل حامض الكلوتاميك في مكانه الخاص، وهذا يؤدي الى عدم ارتباط سلاسل الهيموكلوبين بصورة طبيعية بحيث تتشوه كريات الدم الحمراء وتصبح قابلة للتكسر بسهولة فضلاً عن قدرتها انخفاض قدرتها على نقل الغازات .



شكل رقم (٧-٣) يبين هيموكلوبين الدم

يعتبر Hb A الجين gene المسؤول عن الهيموكلوبين الطبيعي أما جين Hb S فهو المسؤول عن الهيموكلوبين غير الطبيعي. وهناك انواع اخرى نادرة من الهيموكلوبين مؤلفة من سلاسل متعدد الببتيد المحورة اشهرها النوع الذي يطلق عليه الهيموكلوبين Hb A2 الذي يتألف من سلسلتين متعدد الببتيد سكما بدلاً عن سلسلتي بيتا ، أما النوع الاخر فهو هيموكلوبين الاجنة البشرية والذي يطلق عليه الهيموكلوبين Hb F وفيه تحل سلسلتي كاما بدلاً عن سلسلتي بيتا وهذا النوع يختفي بعد الولادة بقليل ليحل محله النوع الطبيعي Hb A .

إذا ورث الفرد جين Hb A من كلا والديه ينتج الهيموكلوبين الطبيعي ولكن إذا ورث شخص ما جينين Hb S جيناً من كل والد فسيصاب بفقر الدم المنجلي، أما إذا ورث جين Hb S من أحد الوالدين وجين Hb A من الوالد الآخر فهذا يعني أنه سيكون حاملاً لصفة الخلايا المنجلية دون أن يعاني من أعراض المرض وذلك لان الجين بيتا الطبيعي ينتج ما يكفي من سلاسل متعدد الببتيد بيتا الطبيعية بحيث يتم اهمال استخدام السلاسل الطافرة عند بناء الهيموكلوبين .

ويعد العلاج الجيني لانيميا الخلايا المنجلية من الوسائل المستخدمة للحد من تأثيرات هذا المرض اذ يشمل نوع من العلاج الجيني إستخدام عقاقير أو غيرها من الوسائل لتنشيط جينات المريض نحو تكوين الهيموكلوبين قبل الولادة Hb F وهو الهيموكلوبين الجنيني، لكن يحدث بعد الولادة تغير جيني طبيعي من إنتاج الهيموكلوبين الجنيني الى إنتاج الهيموكلوبين الخاص بالبالغين. حيث يحاول العلماء في ايجاد طرق لتنشيط تلك التحولات الجينية ولكن في الإتجاه العكسي بحيث يجعلون خلايا الدم لمرضى انيميا الخلايا المنجلية (فقر الدم المنجلي) لتُنتج المزيد من الهيموكلوبين الجنيني لتعويض حالة النقص في هيموكلوبين البالغين أو لمنع الهيموكلوبين المنجلي من التبلور.

الثالاسيميا Thalassemia

يتبع هذا المرض النمط ذو الوراثة الكروموسومية الجسمية المتنحية وتعتبر الثالاسيميا Thalassemia من أمراض اعتلال الهيموكلوبين الكمي التي تسبب اضطراباً بالتصنيع الحيوي لسلاسل متعدد الببتيد في الهيموكلوبين مما يؤدي الى اضطراب في أشكال ووظائف كريات الدم الحمراء حيث ينتج هذا المرض بسبب طفرات نقطية وراثية في الجينات المسيطرة على انتاج سلاسل الببتيد من نوع ألفا او بيتا . لقد شخص هذا المرض وعرفت أنواعه من قبل العالمين Cooly و Lee في العام ١٩٢٥ حيث صنف الى قسمين رئيسيين حسب نوع السلاسل المتأثرة من الهيموكلوبين فقد يكون من نوع Alpha أو من نوع Beta ، كما يصنف الى أصناف ثانوية حسب شدة المرض .

يقع زوجا الجينات التي تشفر للسلاسل ألفا على الكروموسوم ١٦ في حين يقع زوج الجينات الذي يشفر للسلاسل بيتا على الكروموسوم ١١ ولهذا السبب تعتبر الثالاسيميا نوع بيتا أكثر حدوثاً لقلة الجينات المسيطرة. ان شدة المرض تعتمد على مدى توازن انتاج سلاسل ألفا و بيتا حيث أن فقدان هذا التوازن يؤدي الى تراكم سلاسل ألفا وبيتا داخل كرية الدم الحمراء بحيث يصبح الهيموكلوبين غير ذائب عكس الحالة الطبيعية التي يكون فيها الهيموكلوبين ذائباً داخل كريات الدم الحمراء وأن استمرار تصنيع سلاسل الفا وغياب سلاسل بيتا يؤدي الى تراكم الاولى

مما يكون ما يعرف بالأجسام المحتواة Inclusion Bodies والتي تسبب تحطم الغشاء البلازمي للكريات حيث أن الكريات قد تتحطم داخل نخاع العظم وهذه الحالة تعرف بعدم فعالية تكوين الدم ، وأما التي تخرج من نخاع العظم الى الدورة الدموية فتكون غير طبيعية وممتلئة بالأجسام المحتواة مسببة فقر دم شديد وتزال هذه الخلايا عند مرورها بالطحال ولذلك يحتاج المريض الى نقل الدم ويلاحظ زيادة امتصاص الحديد من الامعاء مسبباً تراكمه في الجسم والذي يؤدي الى تحطيم الكبد والقلب والبنكرياس والغدد الصم.

ان فقدان سلاسل بيتا يؤدي الى زيادة انتاج سلاسل كاما التي تتحد مع سلاسل ألفا لتكوين الهيموكلوبين الجنيني وهو شديد الالفة للاوكسجين حيث يمنع تحرره للانسجة.

يوجد الهيموكلوبين كما أشرنا بعدة أشكال وهي :

١- Adult hemoglobin

٢- Adult hemoglobin-2

٣- Fetal – hemoglobin

حيث يتألف الشكل الأول من سلسلتين ألفا وسلسلتين بيتا وهو النوع السائد والأكثر وجوداً ، وأما النوع الثاني فيتألف من سلسلتين من نوع ألفا وسلسلتين من نوع سكما ويشكل النوع الثالث نسبة قليلة جداً في الدم ويتألف من سلسلتين من نوع ألفا وسلسلتين من نوع كاما ويعتبر السائد في الحياة الجنينية .

الثلاسيميا وتسمى أيضاً فقر دم حوض البحر الأبيض المتوسط وهي مرض وراثي يؤثر على كريات الدم الحمراء وينتشر في منطقة حوض البحر الأبيض المتوسط.ينتج هذا المرض عن خلل الجينات يسبب فقر الدم المزمن، وهو مرض قد يسبب الوفاة عند المصابين فهو يؤثر في صنع الدم، فتكون مادة الهيموغلوبين في كريات الدم الحمراء غير قادرة على القيام بوظيفتها، ما يسبب فقر الدم وراثي ومزمن يصيب الأطفال في مراحل عمرهم المبكر، نتيجة لتلقيهم مورثين معتلين، أحدهما من الأب والآخر من الأم ويتم تشخيصه عن طريق الفحص المختبري الخاص والمعروف بالترحيل الكهربائي Electrophoresis.

ويقسم مرض الثلاسيميا إلى أنواع أهمها، ثلاسيميا ألفا وثلاسيميا بيتا، اعتمادا على موقع الخلل، إن كان في المورث المسؤول عن تصنيع السلسلة البروتينية ألفا في خضاب الدم " الهموجلوبين " أو بيتا على التوالي. ومن المعروف أن هنالك عدة مئات من الطفرات الوراثية المتسببة بالمرض. والتقاء المورثين المعتلين من نوع بيتا يؤدي إلى ظهور المرض، بينما، لوجود أربع مورثات مسؤولة عن تصنيع سلسلة ألفا، فان الحاجة تكون لوجود اعتلال في ثلاث من هذه المورثات، أو اعتلال المورثات الأربع كلها لظهور الأعراض. كما وتوجد أنواع أخرى من الثلاسيميا مثل نوع دلتا.

ينتقل مرض الثلاسيميا بالوراثة من الآباء إلى الأبناء. فإذا كان أحد الوالدين حاملا للمرض أو مصابا به، فمن الممكن أن ينتقل إلى بعض الأبناء بصورته البسيطة (أي يصبحون حاملين للمرض). أما إذا حصل وأن كان كلا الوالدين يحملان المرض أو مصابين به، فإن هناك احتمالا بنسبة ٢٥% أن يولد طفل مصاب بالمرض بصورته الشديدة.

وكنتيجة لهذا يقسم الأشخاص المصابين إلى قسمين:

١. نوع يكون الشخص فيه حاملا للمرض ولا تظهر عليه أعراضه، أو قد تظهر عليه أعراض فقر دم بشكل بسيط، ويكون قادرا على نقل المرض لأبنائه.

٢. ونوع يكون فيه الشخص مصابا بالمرض، وتظهر عليه أعراض واضحة للمرض منذ الصغر.

كيفية انتقال الثلاسيميا بالوراثة :

١-إن زاوج شخص يحمل سمة الثلاسيميا (الثلاسيميا الصغرى) من شخص سليم فإن احتمالات الإنجاب تكون:

أ. ٥٠% أطفال سليمين .

ب. ٥٠% أطفال يحملون السمة (الثلاسيميا الصغرى) .

وبذلك فليس هناك خطر من إنجاب طفل مريض بالتلاسيميا الكبرى.

٢-إن زواج شخص يحمل سمة الثلاسيميا(الثلاسيميا الصغرى) من شخص يحمل أيضاً السمة فإن احتمالات الإنجاب تكون:

أ. ٢٥% أطفال سليمين.

ب. ٥٠% أطفال يحملون السمة.

ج. ٢٥% أطفال مرضى بالثلاسيميا الكبرى.

٣-إن زواج شخص مريض بالثلاسيميا الكبرى من شخص سليم فإن احتمالات الإنجاب تكون:

أ. ١٠٠% أطفال يحملون السمة.

وبذلك فليس هناك خطر من إنجاب طفل مريض بالثلاسيميا الكبرى.

٤-إن زواج شخص مريض بالثلاسيميا الكبرى من شخص يحمل السمة فإن احتمالات الإنجاب تكون:

أ. ٥٠% أطفال يحملون السمة.

ب. ٥٠% أطفال مرضى بالثلاسيميا الكبرى.

٥-إن زواج شخص يحمل سمة الثلاسيميا من شخص يحمل إشارة فقر الدم المنجلي فإن احتمالات الإنجاب تكون:

أ. ٢٥% أطفال سليمين.

ب. ٢٥% أطفال يحملون سمة الثلاسيميا.

ج. ٢٥% أطفال يحملون إشارة فقر الدم المنجلي.

د. ٢٥% أطفال مصابون بمرض الثلاسيميا- فقر الدم المنجلي .

مرض السكري Diabetes mellitus

السكري ويعرف أيضاً بالداء السكري أو المرض السكري أو مرض السكر أو البوال السكري وهو متلازمة تتصف باضطراب الاستقلاب وارتفاع حاد في تركيز سكر الدم (سكر الكلوكوز) الناجم عن عوز هرمون الأنسولين، أو انخفاض حساسية الأنسجة للأنسولين، أو كلا الأمرين . يؤدي السكري إلى مضاعفات خطيرة أو حتى الوفاة المبكرة، إلا أن مريض السكري يمكنه أن يتخذ خطوات معينة للسيطرة على المرض وخفض خطر حدوث المضاعفات. يعاني المصابون بالسكري من مشاكل تحويل الغذاء إلى طاقة (الاستقلاب)، فبعد تناول وجبة الطعام،

يتم تفكيكه إلى سكر الكلوكوز ينقله الدم إلى جميع خلايا الجسم. وتحتاج أغلب خلايا الجسم إلى الأنسولين ليسمح بدخول الكلوكوز من الفسح بين الخلايا إلى داخل الخلايا.

كنتيجة للإصابة بالسكري لا يتم تحويل الكلوكوز إلى طاقة مما يؤدي إلى توفر كميات زائدة منه في الدم بينما تبقى الخلايا بحاجة للطاقة. ومع مرور السنين، تتطور حالة من فرط سكر الدم hyperglycemia الأمر الذي يسبب أضراراً بالغة للأعصاب والأوعية الدموية، وبالتالي يمكن أن يؤدي ذلك إلى مضاعفات مثل أمراض القلب والسكتة وأمراض الكلى والعمى واعتلال الأعصاب السكري والتهابات اللثة، والقدم السكرية، بل ويمكن أن يصل الأمر إلى بتر الأعضاء.

قسمت منظمة الصحة العالمية WHO عام ١٩٩٩ مرض السكري إلى ثلاثة أنماط رئيسة وهي :

١. سكري النمط الأول .
٢. سكري النمط الثاني .
٣. سكري الحوامل .

تتشابه الانماط الثلاثة من مرض السكري في أن سببها هو عدم إنتاج كمية كافية من هرمون الأنسولين من قبل خلايا بيتا في البنكرياس ولكن أسباب عجز هذه الخلايا عن ذلك تختلف باختلاف النمط . اذ ان لكل نمط أسبابه وأماكن انتشاره في العالم فمثلاً في النمط الاول يكون السبب في عجز خلايا بيتا عن إفراز الأنسولين الكافي راجعاً إلى تدمير مناعي ذاتي لهذه الخلايا في البنكرياس، بينما يرجع هذا السبب في النمط الثاني إلى وجود مقاومة الأنسولين في الأنسجة التي يؤثر فيها، أي إن هذه الأنسجة لا تستجيب لمفعول الأنسولين مما يؤدي إلى الحاجة لكميات مرتفعة فوق المستوى الطبيعي للأنسولين فتظهر أعراض السكري عندما تعجز خلايا بيتا عن تلبية هذه الحاجة. أما سكري الحوامل فهو مماثل للنمط الثاني من حيث أن سببه أيضاً يتضمن مقاومة الأنسولين لأن الهرمونات التي تُفرز أثناء الحمل يمكن أن تسبب مقاومة الأنسولين عند النساء المؤهلات وراثياً.

وبينما تُشفى الأم الحامل بمجرد وضع الطفل في النمط الثالث إلا أن النمطين الأول والثاني يلازمان المريض . وأمكن علاج جميع أنماط السكري منذ أن أصبح الأنسولين متاحاً طبياً عام ١٩٢١.

ويُعالج النمط الأول – الذي فيه لا يفرز البنكرياس الأنسولين – مباشرة عن طريق حقن الأنسولين بالإضافة إلى ضبط نمط الحياة والحمية الغذائية . ويمكن علاج النمط الثاني بين الحمية الغذائية وتناول الحبوب والحقن وفي بعض الأحيان الحقن بالأنسولين.

وبينما كان الأنسولين يُنتج في الماضي من مصادر طبيعية مثل بنكرياس الخنزير، إلا أن معظم الأنسولين المُستخدم حالياً يُنتج عن طريق الهندسة الجينية .إما عن طريق الاستنساخ المباشر من الأنسولين البشري أو أنسولين بشري معدل لكي يعطي سرعة وفترة تأثير مختلفة. ويمكن زرع مضخة أنسولين تضخه باستمرار تحت الجلد.

وتوجد العديد من النظريات التي تحاول تحديد سبب وآلية الإصابة بالنمط الثاني من السكري ، ومنها :

١. السمنة المركزية Central obesity : أي الدهون التي تتركز حول الوسط على الأعضاء داخل البطن وليس الدهون تحت الجلد، تؤدي إلى مقاومة الأنسولين. وتنشط الدهون هرمونياً وتفرز مجموعة من الهرمونات التي تقلل من فاعلية الأنسولين. ويعاني من السمنة 55% من المرضى المصابين بالنمط الثاني من السكري .
٢. التقدم بالعمر: فحوالي ٢٠% من المسنين يعانون من السكري في أمريكا الشمالية.
٣. تاريخ العائلة : حيث يشيع النمط الثاني أكثر في الأفراد الذين لديهم أقارب عانوا منه سابقاً، وقد بدأ النمط الثاني بإصابة الأطفال والمراهقين باضطراد في العقد السابق وربما يرجع ذلك إلى انتشار سمنة الأطفال في بعض الأماكن في العالم .

يماثل سكري الحوامل النمط الثاني في العديد من الأوجه فعلى سبيل المثال يتشابهان في قلة الأنسولين النسبية وضعف استجابة أنسجة الجسم لمفعول الأنسولين. ويعاني ما بين ٢% و٥% من الحوامل من هذا المرض ولكنه يختفي أو تتحسن حالة الأم بعد الولادة .ويمكن الشفاء

من سكري الحوامل بصورة نهائية ولكنه يتطلب مراقبة طبية دقيقة أثناء فترة الحمل .ولكن ما بين ٢٠% و ٥٠% من الأمهات اللاتي عانين من سكري الحوامل يمكن أن يصبن بالنمط الثاني في مراحل لاحقة من حياتهن .

توجد العديد من المسببات النادرة لمرض السكري التي لا يمكن تصنيفها كنمط أول أو ثان أو سكري الحوامل. وتثير محاولات تصنيفها الكثير من الجدل. توجد بعض الحالات من السكري بسبب عدم استجابة مستقبلات الأنسولين على أنسجة الجسم، حتى لو كانت مستويات الأنسولين طبيعية، وهذا يجعل هذه الحالة مختلفة عن النمط الثاني، وهذا النمط نادر جداً.

كما أن الطفرات الجينية في الكروموسومات أو في DNA المايتوكوندريا، يمكن أن تؤدي إلى تشوهات في وظيفة خلايا بيتا. ويُعتقد أنه قد تم تحديد السبب الجيني لتشوه مفعول الأنسولين .ويمكن لأي مرض يصيب البنكرياس أن يؤدي للسكري، على سبيل المثال، التهاب البنكرياس المزمن أو التليف الخلوي وكذلك الأمراض التي تصاحبها إفراز زائد لهرمونات مضادة للأنسولين والتي يمكن علاجها عندما تختفي الزيادة في هذا الهرمونات .وتوجد العديد من الأدوية التي تضعف إفراز الأنسولين كما توجد بعض السموم التي تدمر خلايا بيتا . ويوجد نمط من السكري يسمى السكري المرتبط بسوء التغذية وهي تسمية أنكرتها منظمة الصحة العالمية عندما أصدرت نظام التسمية المستعمل حالياً منذ عام ١٩٩٩ .

تلعب الوراثة دوراً جزئياً في إصابة المريض بالنمطين الأول والثاني. ويُعتقد بأن النمط الأول من السكري تحفزه نوع ما من العدوى (فيروسية بالأساس) أو أنواع أخرى من المحفزات على نطاق ضيق مثل الضغط النفسي أو الإجهاد والتعرض للمؤثرات البيئية المحيطة، مثل التعرض لبعض المواد الكيمائية أو الأدوية. وتلعب بعض العناصر الجينية دوراً في استجابة الفرد لهذه المحفزات. وقد تم تتبع هذه العناصر الجينية فوجد أنها أنواع جينات متعلقة بتوجيه كريات الدم البيضاء لأي أضداد موجودة في الجسم، أي إنها جينات يعتمد عليها الجهاز المناعي لتحديد خلايا الجسم التي لا يجب مهاجمتها من الأجسام التي يجب مهاجمتها. وعلى الرغم من ذلك فإنه حتى بالنسبة لأولئك الذين ورثوا هذه القابلية للإصابة بالمرض يجب التعرض لمحفز من البيئة

المحيطة للإصابة به. ويحمل قلة من الناس المصابين بالنمط الأول من السكري مورثة متحورة تسبب سكري النضوج الذي يصيب اليافعين.

وتلعب الوراثة دوراً أكبر في الإصابة بالنمط الثاني من السكري خصوصاً أولئك الذين لديهم أقارب يعانون من الدرجة الأولى. ويزداد احتمال إصابتهم بالمرض بازدياد عدد الأقارب المصابين. فنسبة الإصابة به بين التوائم المتماثلة من نفس البويضة تصل إلى ١٠٠%، وتصل إلى ٢٥% لأولئك الذين لديهم تاريخ عائلي في الإصابة بالمرض. ويُعرف عن الجينات المرشحة بأنها تسبب المرض الوراثي المسمى (KCNJ11) القنوات التي تصحح اتجاه أيون البوتاسيوم إلى داخل الخلية، العائلة الفرعية J ، الرقم ١١ ويقوم هذا الجين بتشفير قنوات البوتاسيوم الحساسة للأدينوسين ثلاثي الفوسفات. وكذلك المرض الوراثي (KCF7L2) عامل نسخ الذي ينظم التعبير الجيني للبروكلوكاكون الذي ينتج كلوكاكون مشابه للببيتيدات . وأكثر من ذلك فإن البدانة، وهي عامل مستقل في زيادة احتمال الإصابة بالنمط الثاني من السكري، تُورث بصورة كبيرة.

وتلعب العديد من الحالات الوراثية دوراً كبيراً في الإصابة بالسكري مثل الضمور العضلي، رنح فريدريك، وكذلك متلازمة ولفرام، وهي اختلال كروموسومي مرتد يسبب ضمور الأعصاب تظهر أثناء مرحلة الطفولة وهي تتكون من البول الماسخ، البول السكري، ضمور العين والصمم.

يقع جين الانسولين على الذراع القصير لكروموسوم ١١ ويشغل هذا الجين حوالي ١٤٣٠ زوج قاعدي ويحتوي محورين يتم التعبير عن هذا الجين في خلايا بيتا ضمن جزر لانكرهانز في البنكرياس اذ يتم انتاج نوعين من سلاسل متعدد الببتيد هما السلسلة الفا والسلسلة بيتا المؤلفتان من ٢١ و ٣٠ حامضاً امينياً على التوالي وترتبط هذه السلاسل مع بعضها بأواصر كبريتية لانتاج الانسولين فاذا ما حصلت طفرة في اي من المحورين الاول والثاني فذلك يؤدي الى انتاج سلاسل غير طبيعية ويكون الانسولين الناتج غير طبيعي ومشوه وغير قادر على الارتباط مع مستقبلاته ، اما في حالة تلف مستقبلات الانسولين وهو ما يدعى بمتلازمة مقاومة الانسولين فالسبب يكون في حصول طفرات وراثية في جينات البروتينات الغشائية . علماً ان دور الانسولين هو تسهيل دخول جزيئات الكلوكوز الى داخل الخلايا اذ ان ارتباط الانسولين مع مستقبلاته في البروتينات

الغشائية يؤدي الى تحويل هذا المستقبل الى انزيم يعمل على فسفرة التايروسين في البروتينات الغشائية مما يؤدي الى فتح مضخات الصوديوم في الاغشية التي تعمل على ادخال جزيئة كلوكوز مع كل ايون صوديوم يتم ادخاله لذلك يحصل تراكم الكلوكوز في الدم نتيجة فقدان الانسولين ويرتفع مستواه عن الطبيعي في حين تكون الخلايا في حاجة ماسة له وهذه الحالة لا تختلف كثيراً عن حالة تشوه او تلف مستقبلات الانسولين الموجودة على اغشية الخلايا .

التليف الكيسي Cystic Fibrosis

هو مرض وراثي متنحي يحدث فيه عجز في عمل الغدد خارجية الإفراز مما يؤثر بصورة كبيرة على وظائف كثيرة في الجسم. وتعتمد أعراض الافراد المصابين بالمرض على سن الفرد، ومدى تأثير هذا المرض على أجهزة محددة، فتطال آثاره أجهزة التنفس، والهضم، والتكاثر الجنسي.

ينشأ هذا المرض من خلل في قنوات تنظيم ايونات الكلورايد ويؤدي ذلك الى زيادة كبيرة في افراز المواد المخاطية في القصبات الهوائية فيسهل الاصابة بالامراض التنفسية وكما اشرنا فقد يؤثر ذلك على المعدة والامعاء وتنخفض كفاءة البنكرياس عند المرضى الى حوالي ٨٥% وقد يؤدي هذا المرض الى عقم لدى الذكور والاناث بسبب اختفاء القناة الناقلة للمني في الذكور ويصيب الاشخاص بين عمر ٢٠ و٣٠ سنة .

ويعتبر هذا المرض صفة غير جنسية متنحية يحصل نتيجة طفرات في الجين المعروف باسم CFTR والموجود على كروموسوم رقم ٧. أما الطفرة الأكثر انتشاراً في العالم عند مرضى التليّف الكيسي هي الدلتا F508 . وفي الوقت الحالي هناك أكثر من ٦٠٠ طفرة معروفة في هذا الجين. يقع الجين المسؤول عن المرض على الذراع الطويل للكروموسوم رقم ٧ وحجمه اكثر من ٢٣٠ كيلو قاعدة يتألف من ٢٤ محور تشفر لبروتين غشائي يتكون من ١٤٨٠ حامض اميني وأما دور هذا البروتين فيعد منظماً غشائياً لقنوات ايونات الكلورايد وفيه موقعين غشائيين تعمل على تأسيس نظام فسفرة لتنظيم قنوات ايونات الكلورايد الموجودة على السطوح العليا للخلايا

الطلائية . وكما اشرنا فان هناك حذف في شفرة وراثية واحدة وهي الشفرة ٥٠٨ في المحور العاشر وهذا ما يؤدي الى اختفاء الحامض الاميني فينل الانين لذلك اشرنا للطفرة بدلتا F508.

متلازمة مارفان Marfan syndrome

ينتقل هذا المرض عن طريق المورثات الجسمية السائدة ويتصف المصابون به بطول القامة ومشاكل في القلب او الشرايين خاصة الشريان الأبهر اذ تظهر أعراض المرض في الأطراف والظهر والقلب والعينين والجلد وسقف الحلق . يتسبب المرض عن خلل في مورث يسمى الفايبرلين رقم ١ (Fibrillin 1) الموجود على الذراع الطويلة للكروموسوم رقم (٧) ومن مضاعفات المرض تورم دموي مع تمزق في جدار الشريان الأبهر كما في الشكل رقم (٧-٤) .

شكل رقم (٧-٤) يبين شخص مصاب بمرض مارفان

الفصل الثامن

الأمراض المرتبطة بالكروموسوم

الجنسي X

الضمور العضلي الدوشيني Duchenne Muscular Dystrophy

مرض وراثي يصيب جميع أنواع العضلات في الجسم، ويتميز بضعف العضلات الذي يبدأ في عضلات الحوض، ثم يتطور بسرعة ليصيب جميع عضلات الجسم شكل رقم (٨-١) وهو ما يؤدي إلى الأعاقة الحركية مبكراً ومن ثم الوفاة في منتصف العمر، ويبلغ معدل الإصابة واحد لكل ٣٥٠٠ ولادة من الذكور تقريباً ونادراً ما يصيب الاناث. وصفت اعراض هذا المرض من قبل الطبيب الفرنسي Duchenne عام ١٨٦١ .

ويتركز سبب المرض في وجود جين غير طبيعي لمادة تسمى ديستروفين Dystrophin وهي مادة بروتينية في العضلات، وينتقل هذا المورث عن طريق الكروموسوم الجنسي X بالطريقة المتنحية X-linked recessive inherited، وهذا ما يعني أن الأناث نادراً ما تصاب بالمرض لوجود زوج من الكروموسومات أحدهما طبيعي، ولكن الأم الحاملة للمرض لديها أحتمال ان تقوم بنقل الجين المعطوب لنصف أطفالها الذكور ليكونوا مرضى، ويمكن ان يتنقل الجين المعطوب لنصف بناتها لتكون حاملات للمرض.

يمكن أن تحدث الحالة في عائلة ليس لديها مصابين بالمرض عن طريق الطفرة الوراثية في الجين المسؤول عن انتاج الديستروفين ، ان بروتين الديستروفين جزيئة عملاقة من مجموعة البروتينات المسماة بالبروتينات السبكترينية والتي توجد جميعاً كجزء من الاغشية البلازمية للخلايا او اجزاء داخلية ساندة مرتبطة مع الاغشية البلازمية . يتألف بروتين الديستروفين من ٣٦٨٥ حامض اميني وله ٤ مواقع ارتباط مهمة هي :

١- موقع ارتباط مع بروتين الاكتين .

٢- موقع ارتباط ثلاثي لتصنيع شريط من الديستروفين .

٣- موقع غني بالسيستين .

٤- موقع النهاية الكاربوكسيلية .

وهذا البروتين موجود بكميات كبيرة في الخلايا العضلية اما في الخلايا العصبية الدماغية وخلايا بركنجي والاعصاب والشبكية والرئتين والطحال والكبد والكلى فانه موجود بكميات قليلة ، ففي الخلايا العضلية يوجد بشكل ضفائر مزدوجة قصيرة بالقرب من الأغشية البلازمية

للخلايا وظيفته انه يفيد الاسناد والدعم للأغشية من خلال ارتباطه مع بعض البروتينات السكرية الغشائية والبروتينات الداخلية حيث عن طريق هذا الارتباط يسبب الاستقرارية العالية للأغشية كما ويسهم في ربط العوامل المسببة للتقلص والانبساط الداخلية مع الخارج . ان حصول الطفرة وفقدان هذا البروتين او بناء بروتين معاب يسبب في انهيار الشكل الطبيعي للخلايا العضلية وتوقف عملها في التقلص والانبساط وبالنتيجة يؤدي الى ضمور العضلات وعدم نموها . يتألف الجين المشفر لبروتين الديستروفين من ٢٤٠٠ كيلو قاعدة يقع ضمنها ١٩ محوراً Axon تمثل ١٤ كيلو قاعدة بعد الاستنساخ وهذا الجين محمول على الكورموسوم X وبالتحديد في المنطقة الثانية من الحزمة الاولى من الذراع القصير له اذ تشمل هذه الحزمة عدة جينات لها علاقة بأمراض اخرى

أما الانواع الاخرى لهذا المرض والذي يصيب الصغار والكبار هي :

١. الضمور العضلي بيكر Becker Muscular Dystrophy وهو نوع خفيف من الدوشين.
٢. الضمور العضلي التوتري Myotonic Muscular Dystrophy وهو يصيب البالغين. الضمور العضلي لمنطقة الوجهه والكتف والساعد Limb-girdle Muscular Dystrophy يصيب الكبار .
٣. الضمور العضلي الطرفي Limb-girdle Muscular Dystrophy ويصيب الكبار وفيه تضمر العضلات من الكوع والركبة للاسفل مع تصلب للعضلات .
٤. اخر نوع هو Facioscapulohumeral muscular dystrophy هذا المرض ايضاً من سلالة ضعف العضلات و هو مرض وراثي و لكن يصيب البنات و الاولاد على حد سواء .

وتظهر الاعراض بسن المراهقة اذ يكون ظهورها ببطء، وتبدأ بضعف العضلات بالوجه حتى ان المريض يجد صعوبه باغلاق عينيه، وارتخاء الفكين، وضعف عضلات الظهر و الاكتاف، ويتميز المريض بفقدان القدرة على المشي تدريجياً و عدم قدرته على رفع الذراعين.

شكل رقم (٨-١) يبين المظهر الشكلي للمصابين بمرض ضمور العضلات الدوشيني

أنيميا الباقلاء Favism

يعرف بمرض نقص (أنزيم) الكلوكوز ٦ فوسفات ديهيدروجينيز (Glocuse 6 Phosphate Dehydrogenase) أو بالمختصر (G6PD). هذا المرض وراثي نتيجة لطفرة موجودة على كروموسوم X فلذلك يعتبر من الأمراض الوراثية المرتبطة بالجنس . ينتج أنزيم G6PD جين موجود على كروموسوم X ويعرف بجين أنزيم G6PD .

وحين يتعطل هذا الجين يحدث مرض انيميا الباقلاء. ولذلك يعتبر من امراض الجينات الوراثية. يعتبر هذا المرض من أكثر أمراض الأنزيمات انتشاراً في العالم .

علاقة المرض بالملاريا

يعيش طفيلي الملاريا متطفلا على كريات الدم الحمراء فهو يستخدمها في أحد أطوار حياته ، و في كثير من الأحيان يؤدي الى تكسيرها وتحللها . ويبدو أن جسم الإنسان (تأقلم) مع هذا المرض عن طريق جعل الكريات الحمراء تقاوم استيطان طفيلي الملاريا فيها و ذلك بإحداث طفرة في جين أنزيم G6PD فيجعل كرية الدم الحمراء تتكسر و تتحلل عند تعرضها للالتهاب بطفيلي الملاريا، و بذلك لا يستطيع الطفيلي إكمال دورة حياته التي تستلزم العيش داخل كرية الدم الحمراء لبعض الوقت ، و بذلك يتخلص الجسم من الملاريا بشكل فعال.

وبعد أن اختفى المرض في الكثير من مناطق العالم بقيت الطفرة على حالها ولم يرجع الجين الى حالته السابقة. وبما أن مرض فقر الدم المنجلي و مرض الثلاسيميا أيضا تنتشر في المناطق الموبوءة بمرض الملاريا فإنه ليس من الغريب أن يصاب الشخص بهذه الأمراض. فبعض المصابين بمرض فقر الدم المنجلي أو الثلاسيميا ايضا مصابون بمرض انيميا الباقلاء .

يصيب الذكور عادة و ينتقل من امهاتهم . وفي بعض الأحيان قد يظهر المرض على الإناث . كما أن الذكور المصابين بالمرض ينقلون المرض الى بناتهم ولا ينقلونه إلى أبنائهم الذكور مطلقا . وهناك تفاوت كبير في السن الذي تظهر فيه أعراض المرض. فقد يظهر عند الأطفال الذكور مباشرة بعد الولادة فيكون البيليروبين عندهم أعلى من المستوى المعتاد .

كما أنه قد يحدث في أي سن و لكنه في العادة يظهر عندما يتناول المصاب بالمرض الباقلاء أو العدس أو أي نوع من البقوليات أو بعد الإصابة بمرض فيروسي أو عند تناول بعض العقاقير. كما قد تظهر الأعراض من دون أن يصاب الشخص بأي مرض و من دون أن يتناول أي نوع من المواد المؤكسدة كالبقوليات.

فعالية انزيم Glucose -6- Phosphate Dehydrogenase (G6PD)

يحدث في داخل الخلية الحمراء عدة تفاعلات على شكل شبكة مترابطة من المواد الكيميائية تتفاعل مع بعضها البعض و مدعومة بالعديد من الأنزيمات ، لو ركزنا على إحدى هذه الشبكات و المسماة بمسار الهكسوز أحادي الفوسفات . يسلك حوالي ١٠ % من الكلوكوز الذي تقتنصه الكريات الحمراء هذا السبيل ودور أنزيم G6PD هو إنتاج مادة البنتوز من جلوكوز الفوسفات السداسي وتحويل مادة النيكوتينوميد ادنين ثنائي الفوسفات النووي (NADP) الى مادة النيكوتينوميد ادنين ثنائي الفوسفات النووي المؤكسد (NADPH) .

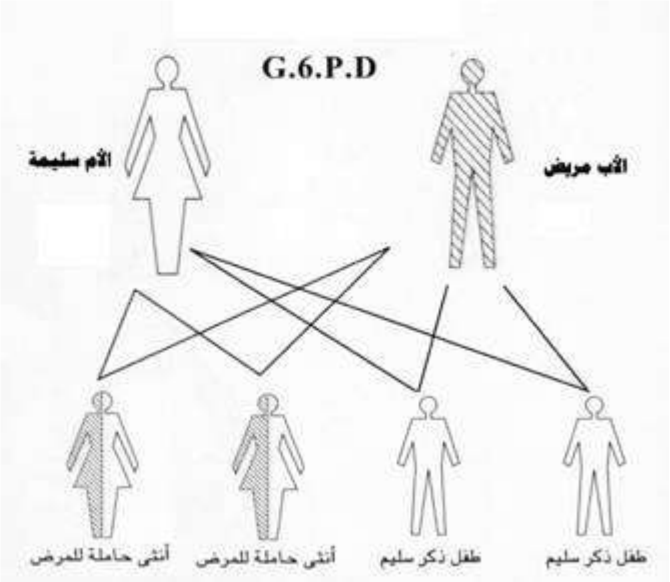
يوجد عدة طرق أخرى لإنتاج مادة (NADPH) في جميع خلايا الجسم ماعدا كريات الدم الحمراء ، فتفاعل فوسفات البنتوز هو الطريقة الوحيدة لإنتاج (NADPH). تكمن اهمية مادة (NADPH) في أنه يحافظ على جعل مادة الكلوتاثيون في داخل كرية الدم الحمراء في حالة

مختزلة قابلة لسحب الهيدروجين من أي مادة مؤكسدة كالباقلاء والبقوليات وبعض العقاقير والالتهابات وحماية كرية الدم الحمراء من التكسر.

عند نقص أنزيم G6PD يؤدي لنقص تكون مادة (NADPH) ويجعل مادة الكلوتاثيون في حالة مؤكسدة (حالة الاكسدة ضد الاختزال).

في الحالة الطبيعية لا تتأثر كريات الدم الحمراء بهذا النقص، ولكن عندما يأكل الشخص مادة الباقلاء (التي تحوي الـ vicine, divicine, convicine و isouramil و هذه كلها مواد مؤكسدة) أو أحد الأدوية المؤكسدة فإن الهيموجلوبين في داخل الكرية الحمراء يتبلور نتيجة لعدم حمايته من قبل مادة الجلوتاثيون و قد يترسب داخل الكريات الحمراء على شكل مواد محتواة تدعى بأجسام هنز وعندها تحدث عملية انحلالية حادة تالية لتأذي غشاء الكريات الحمر بالخضاب المترسب و العوامل المؤكسدة ثم لا تلبث الكريات الحمر المتأذية أن تزال و بسرعة من الدوران.

لا شك أن مرض نقص أنزيم G6PD يعتبر مرضاً وراثياً ولكنه في العادة يظهر على الذكور ولا يظهر على الإناث .و الذي ينقل المرض الى الذكور هن الإناث و الذكور المصابة بالمرض تنقله فقط للإناث شكل رقم (٨-٢) . يحدث مرض نقص أنزيم G6PD بسبب وجود طفرة على الجين المنتج لذلك الأنزيم والموجود على الذراع الطويلة لكروموسوم اكس .



شكل رقم (٨-٢) يبين كيفية توارث نقص انزيم G6PD

هناك أنواع كثيرة من الطفرات المؤدية لنقص أو ضعف أنزيم G6PD.ويعتقد أنه يوجد فوق ٤٠٠ نوع من الطفرات. واختلاف أنواع الطفرات يفسر الى حد ما الاختلاف في الأعراض . وهناك بعض الطفرات التي تتميز بإحداث انحلال تلقائي لكريات الدم الحمراء للولدان وهناك أنواع اخرى تتميز بحدوث انحلال تلقائي مستمر للدم حتى من دون التعرض للمواد المؤكسدة كالباقلاء.

يقع أنزيم G6PD في الشريط رقم ٢٨ من الذراع الطويلة من كروموسوم اكس. وبما أن المرأة لديها نسختان من كروموسوم X فلديها أيضا نسختان من جين أنزيم G6PD نسخة أتتها من أمها و الأخرى أتتها من أبوها. وبما أن الرجل ليس لديه إلا نسخة واحدة من كروموسوم X، فإنه لا يحمل إلا نسخة وحيدة من جين أنزيم G6PD .

و بما أن الجينات قابلة للعطب فإن حدوث عطب في إحدى نسختي جين أنزيم G6PD في المرأة لا يؤدي في العادة للإصابة بالمرض ، لأن المرأة لديها نسخة إضافية على كروموسوم X الآخر. ولكن الرجل على خطر، فإن إصابة نسخته الوحيدة بعطب يسبب له المرض.

يعتبر مرض أنزيم G6PD من الأمراض المتعلقة بالجينات وينتقل بالوراثة المتعلقة بالجنس المتنحية. وسمي بالوراثة المتعلقة بالجنس المتنحية ، لأن الجين المعطوب يقع على إحدى الكروموسومات المحددة للجنس (كروموسوم X). وسمي بالمتنحي لأن المرض لا يظهر على الشخص إلا اذا أصيبت كل نسخ كروموسوم X بالعطب. ولذلك في العادة لا يظهر على المرأة لأن لديها نسختان من كروموسوم X ، ولكنه يظهر على الرجل لأنه لا يحمل إلا نسخة واحدة .

متلازمة كروموسوم X الهش Fragile X Syndrome

تعد متلازمة كروموسوم X الهش من أكثر الأسباب الوراثية التي تؤدي إلي التخلف العقلي وهو مرض ينتقل من الأم الى أطفالها مباشرة، يبلغ معدل انتشاره ١ لكل١٥٠٠ من الذكور و ١ لكل ٢٥٠٠ من الإناث .

سميت هذه الحالة بمتلازمة الكروموسوم الجنسي الهش – المكسور ، لأن الكروموسوم الجنسي قابل للانكسار في طرف الذراع الطويلة، وقد تم الكشف عن الجين المسبب لذلك في نفس المنطقة.

يوجد الجين المسبب لمتلازمة كروموسوم X الهش على الذراع الطويلة لكروموسوم X . وقد اكتشف هذا الجين في عام ١٩٩١و أطلق عليه (FMR1). وقبل أن يكتشف هذا الجين كان من الواضح أن هناك أشخاصاً مصابين بالمرض وآخرين حاملين للمرض ولا تظهر عليهم أعراض المرض. وبعد اكتشاف الجين اتضح أن الجين عند المصابين بالمرض حصلت به طفرة وراثية تمنعه من العمل بشكل طبيعي فلا ينتج المادة التي كان من المفروض أن ينتجها وهي نوع من البروتين. بينما الحاملين للمرض يكون لديهم طفرة في الجين ولكن لا يوجد نقص مؤثر في إنتاج هذه المادة البروتينية. يطلق الأطباء كلمة طفرة كاملة (Full Mutation) على المصابين بالمرض وطفرة جزئية (Permutation) على الحاملين للمرض .

تعتبر متلازمة كروموسوم X الهش مرضاً وراثياً. وبما أن الجين (FMR1) موجود على كروموسوم X فان الرجل المصاب أو الحامل للمرض يعطي الجين المصاب بطفرة جزئية أو

كاملة إلى بناته ولا ينقله الى أولاده الذكور أبدًا. بينما الأم الحاملة أو المصابة بالمرض تنقل الجين المصاب بطفرة جزئية أو طفرة كاملة إلى بناتها و أولادها . و في العادة تكون الأم هي التي تنقل المرض إلى أولادها وبناتها لأنه في كثير من الأحيان تكون الأم غير مصابة بالمرض بل حاملة له فقط (لديها طفرة جزئية). وقد لا يظهر المرض في كل الأجيال خاصة إذا كانت النساء في هذه العائلة حاملات للمرض فقط ولم يولد لهن أبناء ذكور مصابين.

يقع داخل الجين المسبب لمتلازمة كروموسوم X الهش(FMR1) قطعة قابلة للتمدد والانكماش وهي عبارة عن سلسلة ثلاثية من النيوكليوتيدات تكون مع بعضها جنباً الى جنب وبشكل متكرر. ويتباين عددها بين شخص و آخر و لكنها في اغلب الاحوال لاتتعدى اكثر من ٥٢ قطعة ثلاثية هذا التردد هو CGG الذي يقع في موقع هش على الذراع الطويل لكروموسوم X وان هذه الترددات تعد غير مستقرة في هذا الموقع وقد يزداد حجمها في الموقع من جيل لآخر . ان الاعراض المظهرية لهذه المتلازمة تختلف وكذلك تختلف درجة التخلف العقلي وتظهر خصى الذكور المصابة متضخمة وبشكل عام تعتمد شدة الاصابة على حجم الطفرة الوراثية في الموقع فاذا كانت الطفرة قصيرة يظهر الاناث والذكور بهيئة طبيعية ولكن عند وجود الطفرات الكبيرة يصاب الافراد الذكور والاناث بالتخلف .

الكساح المقاوم لفيتامين D Vitamin D Resistant Ricket

وهو من الامراض ذات النمط السائد المرتبط بالجنس اذ يسبب هذا المرض تشوه عظام الاطراف السفلية وقد يؤدي الى اصابة المريض بالقزمية والتواء ظاهر في عظام الساقين ونقص في مستوى الفوسفات في الدم وزيادة افرازه في البول شكل رقم (٨-٣). ان هذا المرض يحصل نتيجة نقص الكالسيوم والفوسفات بسبب عدم امتصاص الكالسيوم من الامعاء وتسرب الفوسفات الى البول وهذا يحصل نتيجة عدم امتصاص الكالسيوم لعدم وجود المركب DCC 1.25 اللازم للنقل الفعال لايونات الكالسيوم . ان هذا المركب الضروري للنقل الفعال لايونات الكالسيوم ينتج من تحطم قيتامين D ونتيجة لوجود طفرة وراثية في الجين المشفر لإنزيم تحلل هذا الفيتامين لذا يبقى دون تحلل مما يعني عدم تزويد الخلايا بالمركب DCC 1.25 وينتج عنه توقف امتصاص

الكالسيوم . يصيب هذا المرض الذكور والاناث على حد سواء الا ان الاعراض تكون حادة عند الذكور فيما تزداد نسبة الاصابة عند الاناث ، أما حدة المرض فهي تختلف اعتماداً على الكروموسوم المثبط وان سبب زيادة نسبة الاصابة لدى الاناث ترجع الى ان الاصابة عند الذكور مميتة وبالتالي يقلل من الذكور في النسل .

شكل رقم (٨-٣) يبين الشكل المظهري لطفل مصاب بمرض الكساح المقاوم لفيتامين D

الفصل التاسع

الأمراض المرتبطة بالموروثات الجسمية والجنسية

مرض السكريات المتعددة المخاطية

هي مجموعة من الاضطرابات الناجمة عن غياب أو سوء أداء الانزيمات اللازمة لتكسير جزيئات السلسلة الطويلة من الكاربوهيدرات في كل من الخلايا التي تساعد في بناء العظام والغضاريف، والأوتار، والقرنيات والجلد والنسيج الضام. كما انها توجد في السوائل الموجودة بشكل طبيعي في المفاصل.

ان المرضى المصابين بهذا المرض إما ان تكون الخلايا لا تنتج ما يكفي من الإنزيمات اللازمة لكسر هذه السلاسل السكرية الى جزيئات أبسط أو ان الانتاج طبيعي ولكن الانزيمات لا تعمل بشكل صحيح. مع مرور الوقت فان هذه الجزيئات ومنها مادة Glycosaminoglycans والتي لم يستطيع الجسم هضمها تتراكم في خلايا الدم والأنسجة مما يؤثر على الخلايا في معظم أنحاء الجسم.

تشمل امراض السكريات المتعددة المخاطية مجموعة تشكل اكثر من ٤٠ مرضاً جينياً تحدث بسبب نقص احد الأنزيمات اللازمة (انزيمات الاجسام الحالة) لعمل الخلية بشكل طبيعي وتبعاً لنقص أي انزيم منها فان وظيفة العضو ايضا تتأثر مؤديا الى اختلال مرضي في الشكل والوظيفة مثل تقوس العظام وغيرها من الاضطرابات التي سنتحدث عنها لاحقا في هذا العدد.

ان الأعراض المصاحبة تعتمد على نوع المرض فالاطفال المصابون قد يكون الذكاء لديهم طبيعي وقد يكون هناك درجة من التخلف العقلي حيث يكون مصاحباً لمشاكل سلوكية حادة. وكثير من الاطفال المصابين يتاثر لديهم السمع وقد يصاحب ذلك استسقاء في الرأس نتيجة انسداد في دورة السائل النخاعي الشوكي مما قد يستدعي التدخل الجراحي لغرس أنبوبة تقوم بتحويل السائل الى التجويف البريتوني في البطن كما ان القرنية تميل الى الابيضاض وقد يظهر ذلك جليا مسببا عتامة في البصر.

تم التعرف على سبعة أنواع من هذا المرض على الرغم من ان لكل نوع صفاته السريرية المميزة والتي تختلف بشكل او بآخر عن النوع الاخر.

أولاً : النوع الاول وهو مقسم إلى ثلاثة انواع فرعية تعتمد على شدة الأعراض. كل هذه الأنواع الثلاثة هي بسبب عدم وجود أو عدم كفاية مستويات انزيم alpha-L-iduronidase الأطفال الذين يولدون بهذا النوع يكون والديهم يحملون الجين المصاب وهي :

أ. ويدعى متلازمة هرلر وهو اشد الفروع حدة في الاعراض ويرافق ذلك تخلف في النمو ويقف عادة تطور نمو الطفل عند سن سنتين او اربع سنوات يتبع ذلك تدهور كامل في الذكاء والمهارات الحركية. الكلام يكون محدودا عند الطفل المصاب بسبب فقد السمع وكبر حجم اللسان وثقله خلال تلك الفترة تظهر عتامة القرنية وتبدأ الشبكية في الضمور. الاطفال المولودون بهذا المرض يبدون طبيعيين بعد الولادة مباشرة عدا بعض الفتوق الاربية البسيطة وقد يبدو نموهم في الطول اسرع من غيرهم من الاطفال الاسوياء لكن يتبع ذلك تباطؤ شديد مع نهاية السنة الاولى من العمر ويتوقف حول السنة الثالثة من العمر وقد لايتعدى طول الطفل كحد اقصى اربعة اقدام.

أما اعراض تغيرات الوجه فتبدأ في الوضوح عند السنة الثانية من عمر الطفل. وان الاطفال المصابين بهذا النوع قد يموتون قبل سن العاشرة بسبب مشاكل في التنفس ومضاعفات في القلب. في احصائية في الولايات المتحدة الامريكية فان نسبة الاصابة بهذا المرض هو طفل لكل ١٠٠ الف طفل.

ب. ويدعى Scheie syndrome .

ج. ويدعى Hurler-Scheie syndrome يحملون اعراض اخف من الفرع الاول وتتاخر الاعراض في الظهور حيث تبدا في الظهور بعد سن الخامسة ونسبة الاصابة به هي طفل لكل ٥٠٠ الف طفل.

ثانياً : النوع الثاني ويدعى متلازمة هنتر تحدث بسبب نقص انزيم iduronate sulfatase. وهو النوع الوحيد الذي تستطيع الام لوحدها تمرير الجين المصاب الى طفلها وتظهر معظم الاعراض السابقة ولكن تبقى قرنية العين صافية دون ظهور العتامة وتقدر نسبة الاصابة به طفل لكل ١٠٠ الف طفل من الذكور.

ثالثاً : النوع الثالث ويدعى متلازمة سانفليبو تتميز بأعراض عصبية حادة. وتشمل العته، والسلوك العدواني، وفرط النشاط والصمم وفقدان الرؤية، وعدم القدرة على النوم لأكثر من بضع ساعات في المرة الواحدة.

رابعاً : النوع الرابع ويدعى متلازمة موركيو ويتميز بشذوذ وتشوهات في الهيكل العظمي القفص الصدري والعظام الطويلة بشكل خاص ولكن قد لايتأثر ذكاء الطفل بشكل عام.

خامساً : النوع الخامس ويدعى Maroteaux-Lamy syndrome .

سادساً : النوع السادس ويدعى Sly syndrome .

سابعاً : النوع السابع هو من اندر انواع الامراض المنتمية الى داء عديدة السكريات المخاطية .

تعتبر اللايسوسومات من العضيات المهمة في الخلايا لعلاقتها في تكسير العديد من المركبات العضوية وقد لوحظ من خلال الدراسات والابحاث وجود شذوذ غير منتظم في تفاعلات انزيمات التحلل المائي المتعلقة بانزيم Alkaline phosphatase وان هذا الشذوذ يرتبط مع وجود رواسب لاجسام صغيرة جداً وقد افترض ان هذه الاجسام لها دور في عمليات ايض البروتينات والكاربوهيدرات وقد عرف فيما بعد الى ان ذلك الشذوذ يعود الى تدمير اكياس انزيمية وانتشار الانزيمات الهاضمة بتركيز عالي مقارنة مع التركيز المنخفض لها في المستخلصات الحديثة او المذابة في محلول سكري متوازن وبعد ذلك اكتشف دينوف الاجسام الحالة واوضح على انها حويصلات غشائية محملة بالانزيمات الهاضمة موجودة في جميع الخلايا الحيوانية باستثناء كريات الدم الحمراء يتراوح قطرها بين ٠,٠١-٠,٠٥ ولاحظ ان هذه الحويصلات تحوي على اكثر من ٦٠ نوع من الانزيمات وهذا ما يفسر الاهمية الوظيفية لها .

تتميز الاجسام الحالة بتعدد الاشكال فمنها الاجسام الحالة الاولية والاجسام الحالة الثانوية والاجسام المتبقية والاجسام الحالة الذاتية . للاجسام الحالة العديد من الوظائف منها تحليل كالسيوم العظام واطلاقه في الدم من خلال وجودها في الخلايا الناقضة للعظم ولها دور في التخلص من الخلايا الهرمة واتلاف العضيات الهرمة داخل الخلايا وتحليل الجسم الاصفر في المبايض ولها دور في تطور الحيوانات المنوية عبر وجود Acrosome كما وتقوم باعادة تدوير حبيبات الحليب في الخلايا المفرزة له في الاثدية حتى يتم استلام الاشارات الهورمونية

لايقاف افراز الحليب والمساهمة في انتاج المفرزات الثايرويدية والانسولين لذلك فان وظائفها تتأثر باي خلل جيني حيث ينشأ فقدان او عطب انزيم او انزيمات حالة نتيجة لوجود طفرات وراثية جسمية او جنسية متنحية في الجينات المشفرة لهذه الانزيمات وبالتالي يؤدي ذلك الى ايقاف تمثيل المركبات اعتماداً على نوع الانزيم المفقود وتتراكم مواد منها Glycosaminoglycans او البروتينات السكرية او الدهون السكرية او Glycocans مما يؤدي تراكم هذه المواد الى التداخل مع الفعاليات الايضية الطبيعية الجارية في الخلايا وبالتالي ظهور علامات مرضية مميزة . تشترك العديد من الانزيمات الحالة في تكسير مركب السكريات المتعددة المخاطية Mucopolysaccharides والتي غالباً ما تكون على هيئة Heparin Sulphate مثل الانزيمات iduronate sulfatase , Heparin N–sulphatase , Alfa– L–iduronidase , Beta–glucoronidase , Acyle–coA–acetyl transferase تشترك ٨ انزيمات حالة في عملية تحليل السكريات المتعددة المخاطية اذ تتم الخطوة الاولى بازالة مجموعة الكبريتات من نهايات السكر المخاطي بانزيم iduronate sulfatase المشفر عن الجين الواقع على الذراع الطويل لكروموسوم X وان حدوث الطفرة في هذا الجين يؤدي الى غياب فعالية الانزيم او غياب الانزيم مما يوقف عملية التحلل مؤدي الى ظهور مرض هنتر (النوع الثاني السالف الذكر) ، أما في الخطوة الثانية فيتم شطر المركب الناتج من الخطوة الاولى بواسطة الانزيم Alfa–L–iduronidase ويقع جينه المشفر على الذراع القصير للكروموسوم الرابع وينشأ عنه نوعين من الامراض (النوع الاول) وهما مرض هورلر ومرض الخلية . ينشأ فقدان هذا الانزيم كونه معاباً وفقدانه المقدرة على الارتباط مع السكر Mannose–6–phosphate (موقع ارتباط الانزيم مع مستقبلاته الغشائية) عن وجود طفرات وراثية في موقعين من مواقع الجين المشفر للإنزيم حيث يحصل مرض هورلر نتيجة الطفرة الاولى وعدم انتاج الانزيم بينما يحصل مرض الخلية I عن الطفرة الثانية التي تسبب تشوه مواقع الارتباط مع السكر . اما في الخطوة الثالثة والخطوات اللاحقة من عمليات تحليل السكريات المتعددة المخاطية ففيها يتم تكسير هذه السكريات الى سكريات بسيطة وفي اي مرحلة من هذه المراحل فان غياب الانزيم يؤدي الى حصول مرض من هذه المجموعة من الامراض .

مرض العظم الهش

وهو من الامراض ذات الصفة الوراثية الجسمية السائدة اذ تكون العظام هَشّة سريعة الانكسار وضعيفة ويكون الخَلَل في التَخْليقٌ أو البناء الحيوي Biosynthesis للكولاجين (نمط الكولاجين الاول) اذ يجعل الخلايا العظمية Osteoblasts تفشل في تشكيل العظم بكميات مناسبة .

كما تكون العظام رقيقة وضعيفة وواهنة و يفتقر العظم إلى سمحاق العظم للعظم الكثيف (المدمج) ولكن تطور ونمو الغضاريف المُشاشِيَّة (تشكل الصفيحة المشاشية وجسم العظم البعيد جهاز النمو الطولي للعظم) لا يضعف لذلك فإن العظام تنمو لطولها الطبيعي ولكنها قد تكون مُشَوَّهة كثيراً بسبب الكسور المتعددة لذلك فهي تسبب القَزامَة Dwarfism. وفي الحالات الحادة (نمط الكولاجين الثاني) يموت عند الولادة أو بعدها بقليل ، أما الحالات المعتدلة (نمط الكولاجين الخامس) فقد يعاني من القليل من العجز .

تحدث الإصابة العظمية بالهشاشة والضعف بسبب عدم كفاية تكون الكولاجين وهو مرض وراثي تسيطر فيه صفة جسمية سائدة والسبب يعود في ذلك الى طفرات وراثية في جين الكولاجين الذي يمثل الدعامة الاساسية لقوة العظام وان تكرار الاصابة بهذه التشوهات حوالي ١ لكل ١٠٠٠٠ فرد . يعتبر الكولاجين من اكثر البروتينات انتشاراً في الانسجة عند اللبائن ويمثل ٣٣% من بروتينات الجسم البشري اذ تشمل ٢٠ نوعاً من الكولاجين تنتشر في الجلد والاربطة والغضاريف والعظام والاوعية الدموية والعضلات والكولاجين هو عامل القوة والاسناد في العظام حيث يترسب قبل تكلس العظام . والكولاجين بروتين متألف من سلسلة من الاحماض الامينية الا ان توالي هذه الاحماض يتبع نظاماً خاصاً فيه يتردد الكلايسين بعد كل حامضين امينيين في السلسلة وهذه الاحماض الامينية هي البرولين او هايدروكسي برولين ولايسين او هايدروكسي لايسين . يتكون ليف الكولاجين من التفاف ثلاث سلاسل من الكولاجين على بعضها بهيئة ضفيرة . ففي الكولاجين النمط الاول الذي يمثل الكولاجين العظمي تلتف سلسلتان متطابقتان من نوع الفا مع سلسلتين متطابقتين من نوع بيتا لتكوين جزيئة كولاجين اولي ثم يعمل انزيم Procollagen peptidase على ازالة اجزاء من هذه السلاسل من النهايتين N و C لانتاج

Tropocollagen بعدها ترتبط الاخيرة فيما بينها مستخدمة المواقع العديدة لهايدروكسي برولين واللايسين لانتاج الالياف الكولاجينية . هنالك اكثر من ٣٥ جين يشفر لبروتين الكولاجين تنتشر هذه الجينات على ١٢ كروموسوم وان معظم هذه الجينات يمتلك العديد من المحاور الصغيرة الحجم وان حصول حذف في بعض هذه المحاور لا يؤثر كثيراً اذ تنتج سلاسل عديدة الببتيد قصيرة ولكنها نافعة ويكون تأثيرها على العظام بسيطاً او متوسطاً ولكن وجود الطفرات الوراثية في هذه المحاور وخصوصاً في مواقع الكلايسين يؤدي الى تشوه كبير في سلاسل متعدد الببتيد اذ لا يمكنها الالتفاف على بعضها البعض لانتاج الياف كولاجينية متينة وبالنتيجة تحصل تشوهات عظمية متنوعة تعتمد على طبيعة الطفرة الوراثية وتأثيرها فمثلاُ ان حصول حذف في محور النهاية N لجين الكولاجين الاول يؤدي الى وجود عظام طبيعية بروابط غير طبيعية وهذا ما يسمى متلازمة Erlers Donals Syndrome بينما حصول الطفرات في جين الكولاجين الثاني يؤدي الى تأثيرات واسعة تشمل العديد من التشوهات العظمية مثل متلازمة Marshall Sticker Syndrome . ان الاضرار التي تتسبب نتيجة الطفرات الوراثية في جينات الكولاجين لا يقتصر تأثيرها على العظام فقط بل وتسبب اضراراً متنوعة في الانسجة الطلائية والرابطة فمثلاً تؤدي الطفرات الوراثية في جين الكولاجين الرابع الى تفكك الغشاء القاعدي الذي تستند عليه الانسجة الطلائية والذي يتسبب في ظهور العديد من الامراض الجلدية والتنفسية والكلوية مثل متلازمة Alport Syndrome اذ تنتج عن جسيمات كلوية غير طبيعية تحدث اضراراً كلوية حادة وفقدان السمع بسبب تشوه قوقعة الاذن الداخلية . وقد اوضحت الدراسات ان بناء الكولاجين الرابع يتم من خلال اتحاد سلاسل متعدد الببتيد والتي تشفر عن جين يقع على كروموسوم X واخرى تشفر عن جين يقع على الكروموسوم رقم ٢ لذلك فان الطفرات في هذه الحالة تكون جسمية أو مرتبطة بالجنس .

الهيموفيليا Hemophilia

الهيموفيليا أو الناعور هو الاسم الذي يُطلق على أي من الامراض الوراثية المتعددة التي تسبب خللاً في الجسم وتمنعه من السيطرة على عملية نزيف الدم .إن الأسباب الوراثية (أو نادراً،

أسباب في المناعة الذاتية للجسم) تسبب نقصاً في عوامل التخثر للبلازما الذي يعمل على تسوية عملية تخثر الدم، عندما يصاب وعاء دموي بجرح لن تتكون خثرة ويستمر الدم بالتدفق لمدة طويلة من الزمن. يمكن للنزيف أن يكون خارجيا، كالجلد إذا تم حكه بشيء أو عندما يُصاب بقطع، ويمكن أيضاً أن يكون النزيف داخلياً مثلاُ في العضلات أو المفاصل أو الاعضاء المجوفة. أما أن يكون النزيف ظاهراً أي في الكدمات التي على الجلد أو نزيفا داخليا كنزيف الامعاء أو النزيف الدماغي.

هناك العديد من الطفرات المختلفة التي تسبب كل نوع من الهيموفيليا. بسبب الاختلافات في التغييرات الجينية، مرضى الهيموفيليا لديهم مستوى معيّن من عامل التخثّر. عندما يكون عامل التخثر أقل من ١ % تصنّف الحالة بالهيموفيليا الشديدة. وفي حال كان من (١-٥)% تصنّف هذه الحالة بالهيموفيليا المتوسطة أما عندما يكون عامل التخثر طبيعي بين (٥-٤٠)% تصنّف الحالة بالهيموفيليا المعتدلة.

عرف مرض الهيموفيليا في الأزمنة القديمة حيث وردت عبارات في التلمود توضح زيادة حصوله في الذكور كما كتب طبيب من فيلادلفيا في العام ١٨٠٣ يدعى جون كنارد أوتو مقالة عن "ميل للنزيف يوجد في عائلات معينة" وقد أشار أن الحالة كانت وراثية وتؤثر على الذكور فقط.

أما أنواع مرض نزف الدم فهي :

١. هيموفيليا – A قلة عامل ٨ .
٢. هيموفيليا – B قلة عامل ٩ .
٣. هيموفيليا – C قلة عامل ١١ .

وتعتبر الهيموفيليا (أ) و(ب) الأكثر انتشاراً في الوطن العربي نتيجة لنقص بروتينات التجلط (٨) و(٩) علي التوالي ومن المعروف أن بروتينات التجلط تبدأ من رقم ١٢ الى رقم ١ وتظهر الهيموفيليا (أ) و(ب) بين الذكور دون الإناث ويكون انتقال العامل الوراثي من الأم إلي الابن الذكر ولكنه لا ينتقل من الأب إلي الأبن ولكن إلى الابنة التي تكون حاملة للمرض وتورثه لأبنائها الذكور دون أن تظهر عليها الأعراض٠ ينتج هذا المرض بسبب نقص في احد عوامل

تخثر الدم وكما اسلفنا يعتبر نقص العامل ٨ و ٩ من اهم العوامل المؤدية الى سيولة الدم أ و ب على التوالي .

يتألف العامل الثامن في الحالة غير النشيطة من ٣ وحدات ثانوية مترابطة هي A, B, C وعند تثبيط هذا العامل بالثرومبين فان بعض وحداته الثانوية تنتظر ليتألف العامل من ٥ وحدات ثانوية وهي A1, A2, A3, C1, C2 ثم ترتبط جميعاً بأيون الكالسيوم المركزي يعمل كمساعد انزيمي لتنشيط عامل التخثر العاشر ضمن المرحلة الوسطية للتخثر ، أما الجين المشفر للعامل الثامن فيقع على الذراع الطويل للكروموسوم X ويتألف من ٢٦ محور تشغل ١٨٦ كيلو قاعدة . ان اغلب الطفرات الوراثية التي شخصت في هذا الجين تشمل الموقع الذي يحمل النيوكليوتيدات TCGA اذ ان بعض هذه الطفرات تؤدي الى انتاج شفرات توقف TGA وبالتالي فهذا يسبب في انتاج بروتين غير فعال تظهر من خلاله الحالة الحادة من سيولة الدم A وهذا ينتشر بين العوائل المالكة الاوربية لذلك يسمى نزف الدم الوراثي ايضاً بالمرض الملكي وتكرار الاصابة بهذا المرض ١ لكل ١٠٠٠٠ فرد ، أما حدة المرض فتعتمد على نوع الطفرة الوراثية . وهناك عامل آخر له علاقة بالعامل الثامن وهو Von Willebrand Factor يؤدي الى حالة ثانوية من النقص في العامل الثامن وهذا العامل موجود في البلازما والصفائح الدموية والانسجة الرابطة ومن وظيفته انه يعمل على تكوين جسور بين الصفائح الدموية والمناطق الوعائية المتضررة ، كما ويوفر استقرارية للعامل الثامن اثناء عمله . أما الجين المشفر لهذا العامل فيبلغ طوله حوالي ١٧٨ كيلو قاعدة يحتوي على ٥٢ محور ويقع على الكروموسوم ١٢ وان الطفرات الحاصلة في هذا الجين فهي من نوع الطفرات الجسمية السائدة باستثناء طفرتين متنحيتين هما IIIC , III .

أما بخصوص النوع B فيعود سبب الاصابة به الى نقص العامل التاسع ويطلق على المرض الناتج باسم Christmas Disease وهو يشابه نقص العامل الثامن ويشمل خمس حالات سيولة الدم واما الجين المشفر لهذا العامل فيقع على الكروموسوم X ويكون مجاور تماماً للجين المشفر للعامل الثامن الا انه اصغر منه .

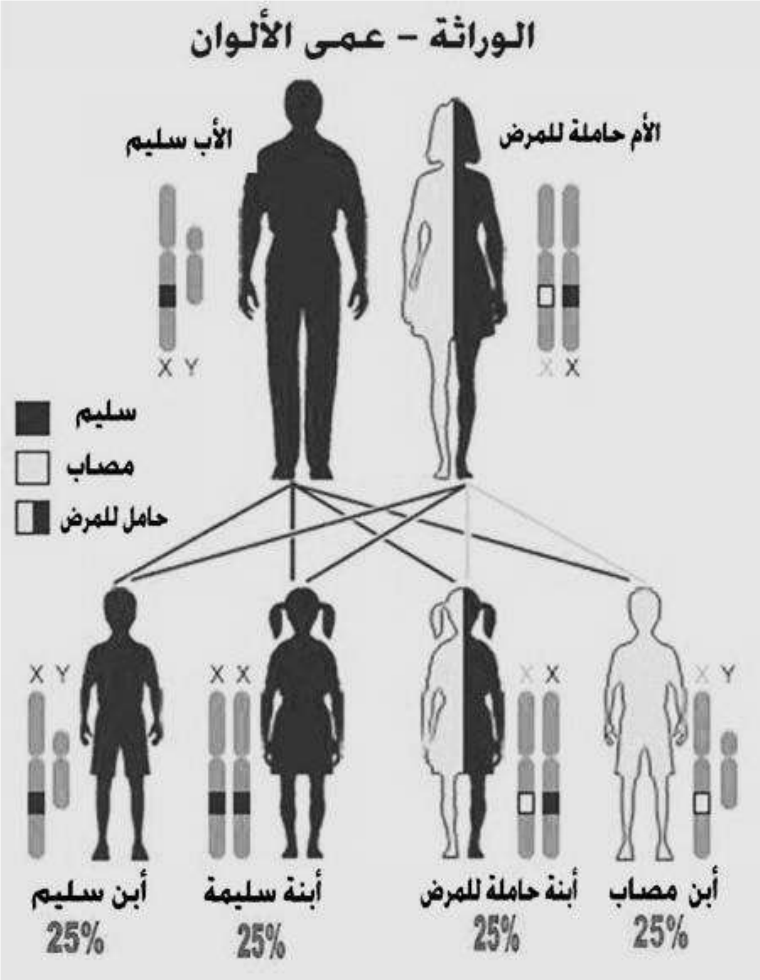
أما عن كيفية توارث هذا المرض فيوجد لدى الاناث كروموسومين X بينما لدى الذكور كروموسومY واخر .X بما ان عوامل الطفرة المسببة للمرض هي متنحية، تحمل الانثى

المرض على كروموسوم X ولا تكون مُتأثرة به لان الكروموسوم الاخر الذي هو X أيضاً سيعمل على توليد عوامل التخثر. بما ان الذكر سيستقبل ال X من امه فهناك احتمال ان تكون نسبة وراثته المرض من امه غير المصابة بالمرض لكن حاملة له هي ٥٠%، واما إذا كانت امه مصابة أيضاً بالمرض فستكون احتمالية اصابته بالمرض ١٠٠%. اما الاناث فيأخذون زوج X واحدة من الام والأخرى من الاب (حيث يجب أن يكون الاب مصاب حتى تكون الانثى حاملة أو مصابة إذا كان الاب مصاب والام حاملة أو مصابة) غيرها سيكون الاحتمال بعيد ان تصاب الاناث بهذا المرض، لهذا ان نسبة الذكور الذين يصابون به أعلى.

مرض عمى الألوان وتبقع الشبكية Color blindness & Retinitis pigmentosa

هو عبارة عن عدم القدرة على التمييز بين بعض الألوان أو كلها بينما يميزها الآخرون ، و هو مرض شائع لكنه لا يهدد القدرة على الإبصار ، و غالبا ما يصاب فيه المرء بعدم القدرة على التمييز بين لونين فقط مثل اللونين الأحمر و الأخضر أو اللونين الأصفر و البرتقالي أو اللونين الأصفر و الأزرق ، و من النادر جدا أن نجد شخصاً مصاباً بعمى ألوان كامل (لا يميز بين جميع الألوان ، و فيه يبدو له كل شيء بدرجات من الأسود و الرمادي و الأبيض) .

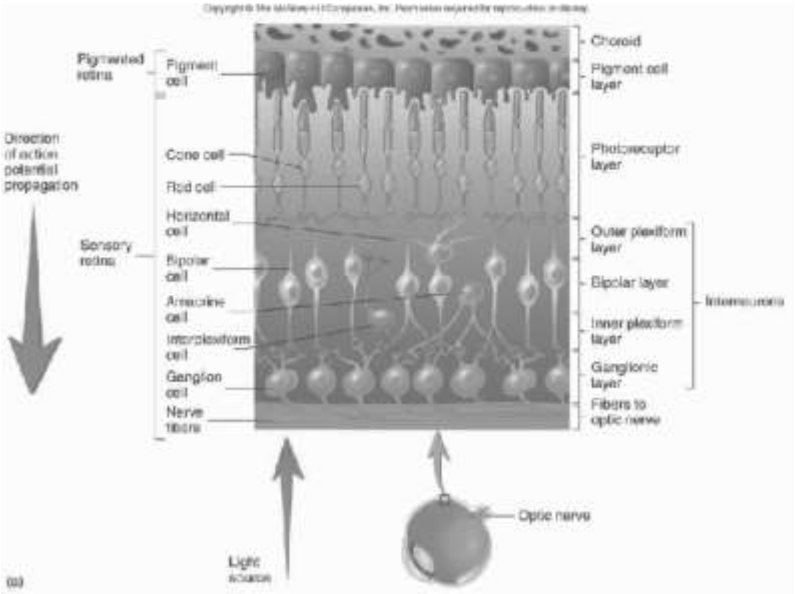
يبلغ عدد الرجال المصابين بمرض عمى الألوان عشرة أضعاف عدد النساء المصابات بالمرض ، بالرغم من أن الأم هي من تحمل المرض في جيناتها الوراثية لتورثه لأولادها من الذكور شكل رقم (٩-١) وكما ذكرنا أن هذا المرض لا يمثل عائقاً كبيراً ، لكنه قد يكون خطيراً بشكل خاص للطيارين و سائقي السيارات . إن أغلب من يعانون من هذا المرض لا يدركون أنهم مصابون بمرض عمى الألوان إلى أن يشك شخص آخر في قدرتهم على تمييز الألوان (مثل انتقاد عدم تناسق لون الجورب مع باقي الملابس) ، أو حتى يتم اكتشاف ذلك أثناء اختبار رؤية الألوان .



شكل رقم (٩-١) يبين كيفية توارث مرض عمى الالوان

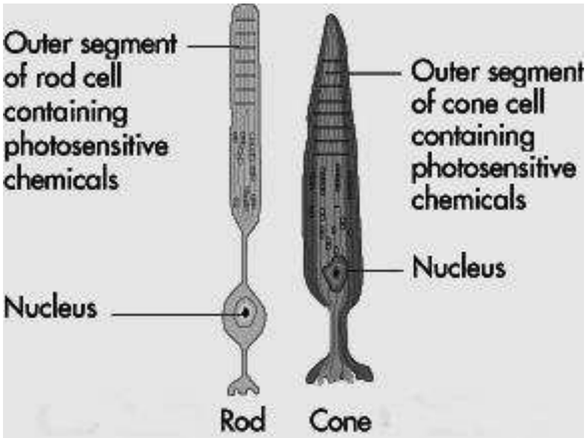
أن مرض عمى الألوان هو مرض وراثي في أغلب الأحيان لكن من الممكن أن يُكتسب بسبب حدوث مرض في شبكية العين أو في العصب البصري أو في المخ أو بسبب التعرض لبعض المواد الكيميائية . تحتوي شبكية العين للإنسان الطبيعي على ثلاثة أنواع من الخلايا المخروطية الشكل تسمى المخاريط (مخاريط خضراء و مخاريط حمراء و مخاريط صفراء) شكل رقم (٩-٢) ، في داخل كل مخروط هناك صبغات محددة وظيفتها امتصاص الضوء المنعكس من على الأجسام و من ثم إدراك الألوان ، في حالة الإصابة بهذا المرض يكون هناك خلل في

أحد المخاريط سواء الخضراء أو الحمراء أو الصفراء ، أما في الإنسان العادي و الذي يتمتع بالرؤية ثلاثية الألوان ، فإن جميع المخاريط في شبكية العين تكون سليمة وجاهزة للعمل في أي وقت .



شكل رقم (٩-٢) يبين العصي والمخاريط

ولمعرفة الاسباب الوراثية لهذا المرض حيث تشير الدراسات الى انها ترجع الى طفرات وراثية جسمية او جنسية سائدة او متنحية وقد يعزي البعض الاخر اسبابها لوجود حذف كامل لمستقبلات الالوان . تحتوي شبكية العين البشرية على حوالي ١٢٠ مليون من العصي Rod Cells المتخصصة في الرؤية الليلية وحوالي ٦ مليون من المخاريط Cone Cells المتخصصة في تمييز الالوان وان كل خلية عصي تمتلك جزءاً خارجياً يعمل كمستقبل للضوء وجزءاً داخلياً يحتوي على النواة والسايتوبلازم والعضيات السايتوبلازمية ويرتبط في نهايته مع التشابك العصبي Synapsis ويتألف الجزء الخارجي من اكداس من الاجسام الصفائحية او الاقراص عددها حوالي ١٠٠٠ صفيحة مرتبة الواحدة فوق الاخرى وهذه الصفائح هي اسمك في العصي منها في المخاريط شكل رقم (٩-٣).



شكل رقم (٩-٣) يبين تركيب كل من العصي والمخاريط

وفي كل صفيحة من هذه الصفائح توجد بروتينات ضوئية تعرف بـ Rhodopsin وتختلف كثافتها في هذه الصفائح اذ توفر كثافات الكترونية متدرجة تشترك في تحويل الفوتونات الضوئية الى سيالات عصبية كما ويوجد في نهاية كل صفيحة انتفاخ غني ببروتين ضوئي آخر يدعى Peripherin. تنطمر جزيئات Rhodopsin في الصفائح حتى ثلثها في حالة الظلام وحتى النصف في حالة الاضاءة ويتألف الـ Rhodopsin من بروتين الـ Retinal الذي يوجد في حالة استرخاء في الظلام وحالة انكماش في الضوء ، كما ويتألف الـ Rhodopsin من جزء خارجي حساس للضوء يعرف بـ Chromophore يحتوي على حامض اللايسين وجزء اخر ماص للفوتونات الضوئية اضافة الى موقعي تآصر مع Transducin , Arrestin , Rhodopsin Kinase . ان تنشيط Rhodopsin بالضوء يؤدي الى سلسلة من التفاعلات الانزيمية التي تحول طاقة الفوتونات الضوئية الى سيالة عصبية وتدعى هذه التفاعلات بمجملها بالمساقط الضوئية أو الشلال الضوئي . يبدأ الشلال الضوئي بتثبيط الـ Rhodopsin الذي يتحول الى حالة الانكماش وهذا بدوره ينشط Transducin الذي يعمل عند تنشيطه على تحليل جزيئات ADP الى cAMP والذي يمثل مراسل ثانوي لتنشيط انزيم Phosphodyesterase وهذا يعمل على تخفيض تركيز cGMP عبر تحليله مائياً الى كوانين وفوسفات وهذا التخفيض يؤدي الى غلق منافذ ايونات الصوديوم وهو ما يؤدي الى زيادة قطبية الغشاء البلازمي للخلايا وهذه تنتقل على هيئة نبضات عصبية الى الدماغ عبر التشابك العصبي .

أما في حالة الابصار فتقوم المخاريط بهذا العمل وهي غنية بثلاثة بروتينات لونية هي بروتينات ابصار اللون الاحمر وبروتينات ابصار اللون الاخضر وبروتينات ابصار اللون الازرق وهذه البروتينات يكون وجودها منفصلاً اذ ان هناك ثلاث انواع من المخاريط يختص كل منها بلون معين وقد تعمل بشكل جماعي او ثنائي او فردي تبعاً للألوان الساقطة على شبكية العين . أما الجين المشفر لبروتين الـ Rhodopsin فيقع على الذراع الطويل للكروموسوم الثالث ويقع الجين المشفر لبروتين Peripherin على الذراع القصير للكروموسوم السادس أما الجينات الخاصة بالوحدات الفا وبيتا بالانزيم Phosphodyesterase فتقع بالقرب من القطعة المركزية للكروموسوم الثامن . في عام ١٩٩٠ شخصت اول طفرة وراثية في جين Rhodopsin تسبب مرض تبقع الشبكية وفيها يستبدل CCC الى CAC حيث يكون من نتيجتها ان يستبدل البروتين المهم بالتحسس الضوئي بالهستيدين وهناك الان اكثر من ٨٠ طفرة وراثية سائدة في هذا الجين . أما بخصوص عمى الالوان فالسبب يعود الى تراكبات وراثية غير متوازنة ناتجة عن العبور اثناء الانقسام الاختزالي اذ قد تؤدي هذه التراكبات الى حذف بعض الجينات . ان الجينات المشفرة لبروتين تحسس اللون الاحمر وبروتين تحسس اللون الاخضر فهي مرتبطة بالجنس وتقع على الكروموسوم X بينما يقع الجين المشفر لبروتين تحسس اللون الازرق على الكروموسوم الجسمي رقم ٧ . ان العبور غير الطبيعي في المناطق المتشابهة في الجينين اللون الاحمر والاخضر والواقعين على كروموسوم X وبصورة متجاورة يؤدي الى انتاج تراكبات وراثية غير متوازنة ينتج عنها عمى اللون الاخضر بسبب فقدان جين بروتينات اللون الاخضر اما عمى اللون الاحمر فلا يحصل الا بعد فقدان جينات اللونين الاحمر والاخضر معاً وتشير الدراسات الى ان نسبة اصابة الذكور بعمى الالوان هي ١% للونين الاخضر والاحمر و ٢% للون الاخضر و ٨% ضعف في تمييز اللون الاحمر عن الاخضر .

الفصل العاشر

الأمراض المرتبطة بالطفرات الكروموسومية

المقدمة

تحصل الأمراض المرتبطة بالتغيرات الكروموسومية بسبب الطفرات التي تظهر على الكروموسومات سواء كانت طفرات عددية Numerical mutations او تركيبية Structural mutations و ان هذه التغيرات يتزامن حدوثها على الاغلب مع الأحداث الجارية غير الطبيعية والتي تحصل اثناء الانقسام الخلوي الفتي او الاختزالي ويبين الجدول رقم (١٠-١) الرموز المستخدم في وصف الهيئة الكروموسومية ومعانيها .

جدول رقم (١٠-١) يبين الرموز المستخدمة في وصف الهيئة الكروموسومية ودلالاتها

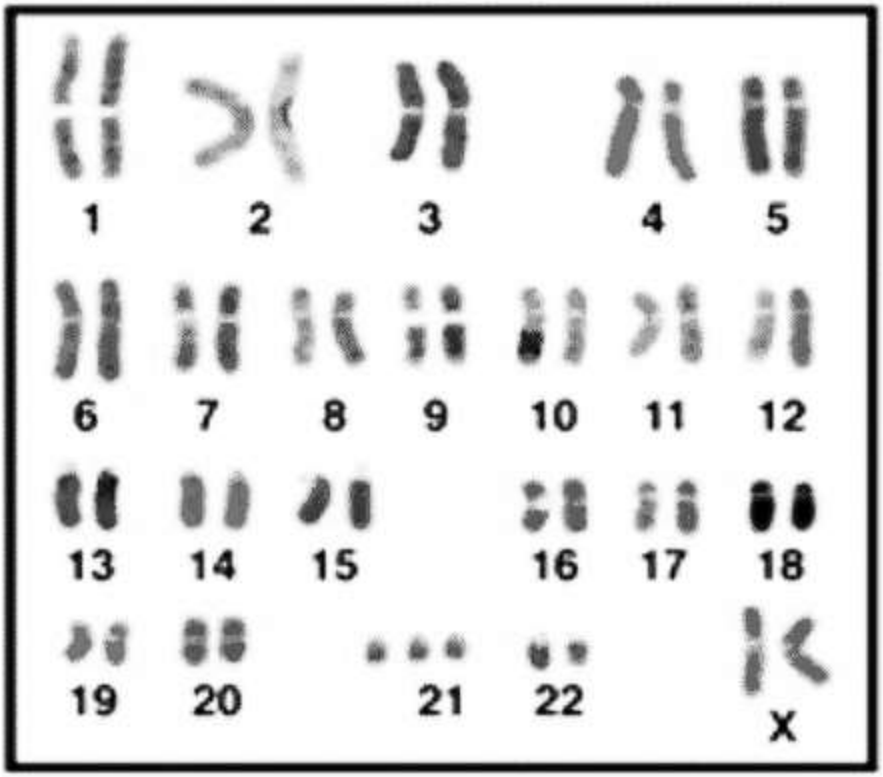
الرمز	الدلالة
A الى G	المجاميع الكروموسومية
Y,X	كروموسومات الجنس
Q,P	P الذراع القصير Q الذراع الطويل
Pter	قمة الذراع القصير
Qter	قمة الذراع الطويل
Cen	القطعة المركزية
Del	حذف
Dup	تضاعف
Der	اشتقاق الانتقال الكروموسومي
Dic	كروموسوم او قطعة كروموسومية تحتوي على قطعتين مركزيتين
Ins	ادخال او ايلاج
Inv	انقلاب
I	كروموسوم متماثل الاذرع
R	حلقي
Mat	من الام
Pat	من الاب

T	انتقال كروموسومي
S	تابع
H	كروموسومات من أب و ام
Upd	كروموسومات من اب واحد
/	موزائيكية
+ ، −	+ زيادة في عدد الكروموسومات − نقص في عدد الكروموسومات
Tanxt	انتقال متكرر
Recpxt	انتقال متبادل
Robext	انتقال روبرتسوني

اولاً: الأمراض المرتبطة بالتغيرات في الكروموسومات الجسمية :

١. متلازمة داون (المنغوليا) Down's syndrome (Mongolism)

وصفت هذه الحالة لأول مرة من قبل الطبيب Seguin عام ١٨٤٨ وفي العام ١٨٦٠ عرفت حالة المرض من قبل داون Down والذي اقترن اسمه بهذه المتلازمة يبلغ تكرار هذه الحالة ١ لكل ٧٠٠ حالة وان الاجهاض يحصل في ٦٠% من الاجنة المصابة بالمرض قبل اكتمال نموها . تنتج هذه الحالة المرضية بسبب زيادة كروموسوم واحد في الزوج الحادي والعشرين، والذي يصبح بثلاثة كروموسومات بدلا من الحالة الثنائية شكل رقم (١٠-١) والزيادة هذه ناتجة عن عدم انفصال زوج الكروموسومات الجسمية رقم ٢١ انفصالا طبيعيا في احد الابوين اثناء الانقسام الاختزالي .



الشكل رقم (١٠-١) الهيئة الكروموسومية لطفل منغولي

ويشير بعض الباحثين الى ان السبب في ذلك يعود الى تقدم الام في السن، وان ٥% من حالات الاصابة بهذه المتلازمة تعود الى اسباب وراثية كروموسومية اخرى . اذ وجد ان للام علاقة لظهور هذه المتلازمة في ٨٥% من الحالات اما علاقة الاب فكانت في ١٥% منها . يمكن تشخيص اطفال هذه الثلاثية عن طريق تحليل الهيئة الكروموسومية Karyotype. يتصف المصاب بهذا المرض بالتخلف العقلي وقصر القامة وذا وجه متسع دائري وجبهة بارزة وانف مضغوط وتكون جفونه كجفون المنغوليين شكل رقم (١٠-٢) .

شكل رقم (١٠-٢) يبين صفات طفل مصاب بمتلازمة داون (المنغوليا)

٢. متلازمة باتو Patau’s syndrome (Trisomy 13)

تنتج هذه الحالة بسبب وجود كروموسوم رقم ١٣ بثلاث نسخ مما يؤدي إلى حصول زيادة في عدد الكروموسومات إلى ٤٧، يؤدي وجود هذه الزيادة إلى حصول تشوهات جسمية للاعضاء الداخلية والخارجية وتخلف عقلي. فقد وصفت هذه المتلازمة من قبل الطبيب K. Patau عام ١٩٦٠ ويبلغ تكرار هذه المتلازمة ١ لكل ٢٠٠٠٠ كما ويتميز المصابون من الاطفال حديثي الولادة بهذه المتلازمة بظهور الجبهة العريضة وتضيق في فتحات العينين وقد تغيب الاعين تماماً في الحالات الشديدة فضلاً عن تشوه شكل الاذنين وشقوق في الشفة العليا وسقف الفم وظهور اصابع زائدة في اليدين والقدمين وان معظم الاجنة الحاملة لهذه المتلازمة تتعرض للاجهاض التلقائي مبكراً ، كما ويموت نصف المواليد المصابين بها بعد شهر من الولادة اما النصف الاخر فيموتون خلال سنة من الولادة شكل رقم (١٠-٣) و شكل رقم (١٠-٤) .

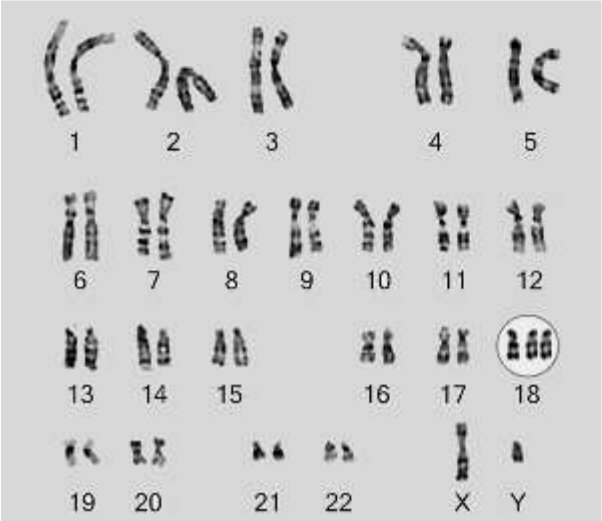
شكل رقم (١٠-٣) يبين المظاهر الشكلية لطفل مصاب بمتلازمة باتو

شكل رقم (١٠-٤) يبين الزيادة في عدد أصابع طفل مصاب بمتلازمة باتو

تنشأ هذه المتلازمة نتيجة عدم انفصال زوج الكروموسومات ١٣ اثناء الانقسام الاختزالي في ٦٥% لانتاج البويضات وعندما تخصب بحيوانات منوية طبيعية تنشأ هذه المتلازمة او قد تنشأ بسبب عدم انفصال الزوج الكروموسومي ١٣ في الانقسام الاختزالي في ١٠% من انتاج الحيوانات المنوية ، وتعود ٢٠% من الحالات لوجود انتقال كروموسومي عند احد الابوين اما ٥% المتبقية فتعود الى وجود موزائيكية عند احد الابوين .

٣. متلازمة ادوارد Edward’s syndrome (Trisomy 18)

وصفت هذه المتلازمة من قبل الطبيب البريطاني ادوارد واخرون عام ١٩٦٠ ويبلغ تكرار هذه الحالة ١ لكل ٥٠٠٠ من المواليد وتنتج هذه الحالة بسبب وجود كروموسوم ١٨ بثلاث نسخ بدل الحالة الثنائية مما يؤدي إلى حصول زيادة في عدد الكروموسومات إلى ٤٧ شكل رقم (١٠-٥) .

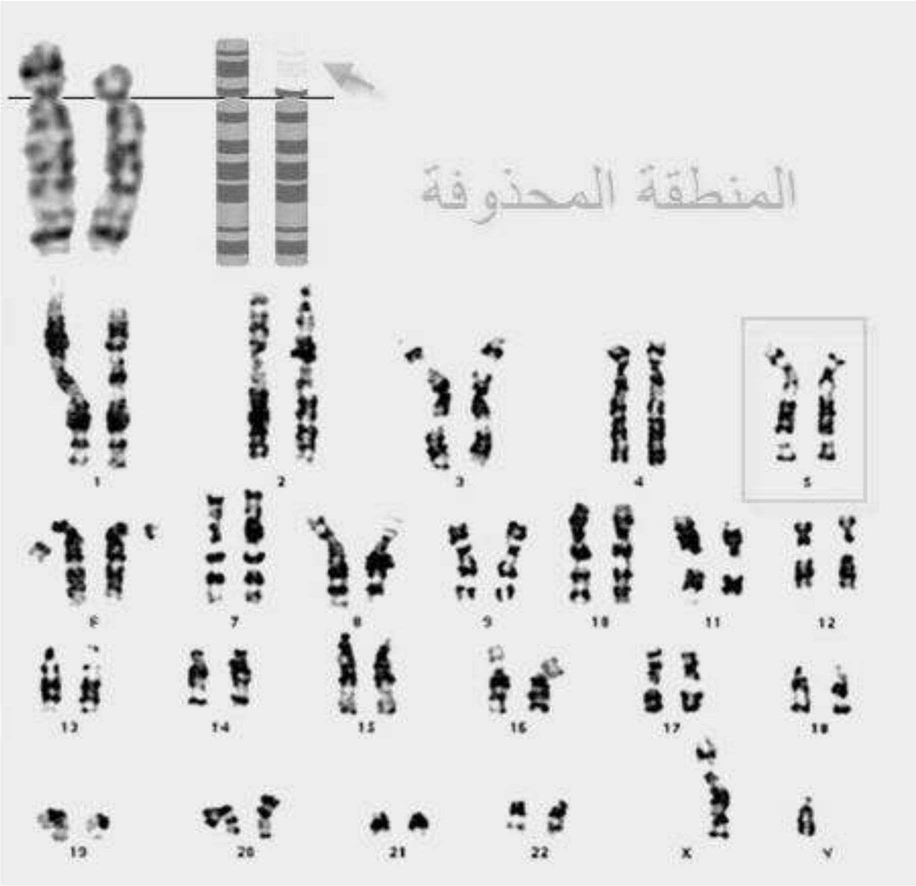


شكل رقم (١٠-٥) يبين الهيئة الكروموسومية لفرد مصاب بمتلازمة ادوارد

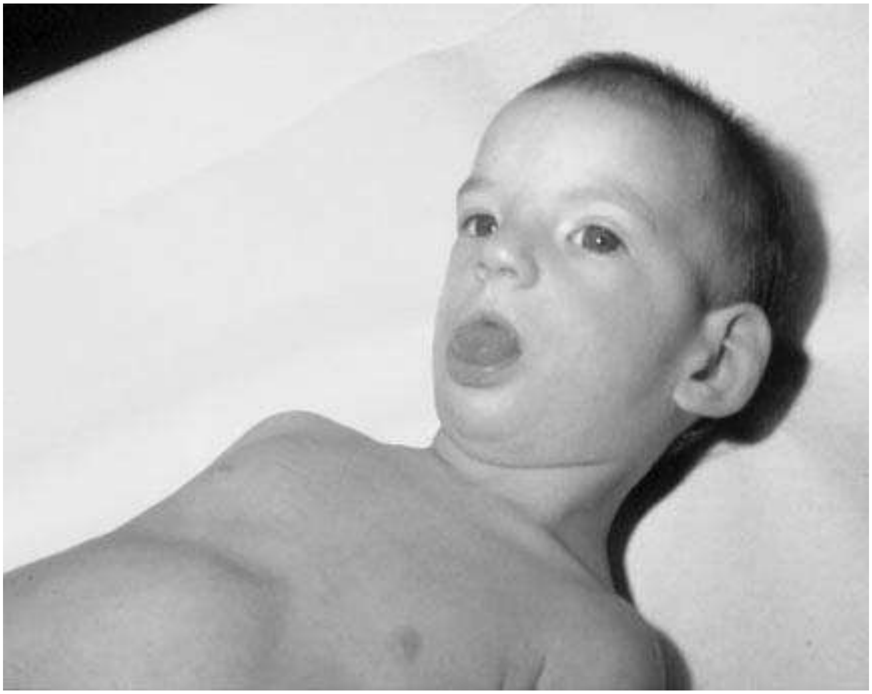
يتميز افراد هذه الحالة بتخلف عقلي وتشوهات في الهيكل العظمي اذ يكون الرأس متجه نحو الخلف وصغير الحجم والاذان منخفضة وحنك صغير وقد يكون الاصبع الخامس والثاني فوق باقي الاصابع كما ويعاني المصابون بهذه المتلازمة بتشوهات ولادية في القلب والكلى كما ويحصل في ٩٥% من الاجنة اجهاض تلقائي ويموت ٣٠% من المولودين الاحياء منهم خلال اشهر قليلة بعد الولادة بينما ١٠% المتبقية منهم يعيشون حتى السنة الاولى . تنشأ هذه المتلازمة نتيجة عدم انفصال الزوج الكروموسومي ١٨ في الانقسام الاختزالي في ٩٥% من المبايض مما يؤدي الى انتاج بويضات ثنائية كروموسوم ١٨ وبعد اخصابها بحيوان منوي تصبح ثلاثية الكروموسوم ١٨ ، أما ٥% المتبقية فان السبب يعود للأب في ظهور هذه المتلازمة .

٤. متلازمة صراخ القطط Cri du cat syndrome

وصفت هذه المتلازمة من قبل العالم ليجون واخرون ١٩٦٣ ويبلغ تكرارها ١ لكل ٧٠٠٠ حالة . تحصل هذه الحالة نتيجة حصول فقدان لقطعة صغيرة من الذراع القصير لكروموسوم رقم ٥ شكل رقم (١٠-٦) ، مما يؤدي إلى أن الاطفال المصابين بهذه المتلازمة يصرخون بشكل يشبه مواء القطط ويتميزون بصغر الرأس وعيون متضيقة وفك صغير سفلي واذان منخفضة وتخلف عقلي وتغيرات واضحة في خطوط الكف والقدم شكل رقم (١٠-٧) .



شكل رقم (١٠-٦) يبين الهيئة الكروموسومية لطفل مصاب بمتلازمة مواء القطط



شكل رقم (١٠-٧) المظاهر الشكلية لطفل مصاب بمتلازمة مواء القطط

يموت معظم الاطفال المصابين بهذه المتلازمة عند الولادة او في مرحلة الطفولة المبكرة وقد تنشأ هذه المتلازمة ايضاً بسبب انتقال كروموسومي لدى احد الاباء اذ وجد ان هنالك انتقال للذراع القصير للكروموسوم الخامس الى الكروموسوم الخامس عشر لذلك يؤدي الانقسام الاختزالي لدى الاب الحامل لهذا الانتقال او الحامل للحذف لقطعة صغيرة من الكروموسوم الخامس الى تكوين خلايا جنسية تمتلك كروموسوم ٥ خالي من الذراع القصير وعندما تخصب هذه الخلايا تحصل هذه المتلازمة .

٥- متلازمة وليام William's syndrome

وصفت هذه الحالة من قبل الاخصائي النيوزلندي H.William عام ١٩٦١ حيث شاهد ان مرضاه يتميزون بخصائص معينة مثل الملامح الوجهية المتماثلة كالانوف المرفوعة نحو الاعلى والذقن الصغير والتخلف العقلي ولو بشكل بسيط او متوسط وكانوا يتميزون بالقابلية اللغوية والعاطفية العالية ويتمتعون بروح الخيال والسرد الخيالي شكل رقم (١٠-٨) .

شكل رقم (١٠-٨) المظاهر الشكلية لطفلة مصابة بمتلازمة وليام

تنشأ هذه المتلازمة عن حذف في قطعة صغيرة من الذراع الطويل للكروموسوم السابع ويتم توارث هذا الحدث عن اب حامل لانتقال كروموسومي ويكون الانتقال متوازن او لوجود حذف لدى احد الابوين او نتيجة ظهور طفرات تركيبية جديدة لدى الابناء واثناء النمو الجنيني . ان الاطفال المصابين بهذه المتلازمة يعانون في مرحلة الرضاعة من الام معوية وامساك وتأخر النمو ويكونون قصار القامة ويشيخون قبل الاوان .

٦- متلازمة برادر-ويلي Prader-Willi syndrome

تنشأ هذه المتلازمة عن وجود حذف صغير في الذراع الطويل للكروموسوم رقم ١٥ ويعود هذا الحذف لوجود انتقال كروموسومي لدى احد الابوين . يبلغ تكرار هذه المتلازمة ١ لكل ٢٠٠٠٠ حالة يؤدي الى اعاقة عقلية وضمور في الاعضاء التناسلية وانتفاخ في البطن كما ويكون الوجه مسطحاً وتكون الشفة العليا متضخمة اما اليدين والقدمين فيكونان صغيرتين شكل رقم (١٠-٩) .

شكل رقم (١٠-٩) المظاهر الشكلية لطفلة مصابة بمتلازمة برادر-ويلي

٧. متلازمة أنجلمان Angelman syndrome

عرفت عام ١٩٦٥ من قبل الطبيب Harry Angelman نسبة تكراراها ١ لكل ٣٠٠٠٠ ولادة حية تنتج اما عن قطع او نقص في طرف الكروموسوم رقم (١٥) او نقص المورث UBE3A اذ غالباً ما يكون النقص في الكروموسوم المورث من الام ويتميز المصابون بهذا المرض بالتخلف العقلي ونوبات افراط في الضحك ونوبات الصرع وطريقة خاصة في المشي أما اذا كان النقص في المورث القادم من الاب فانه يؤدي لمتلازمة برادر-ويلي مع وجود اختلاف بسيط في مكان المورث كما في الشكل رقم (١٠-١٠) .

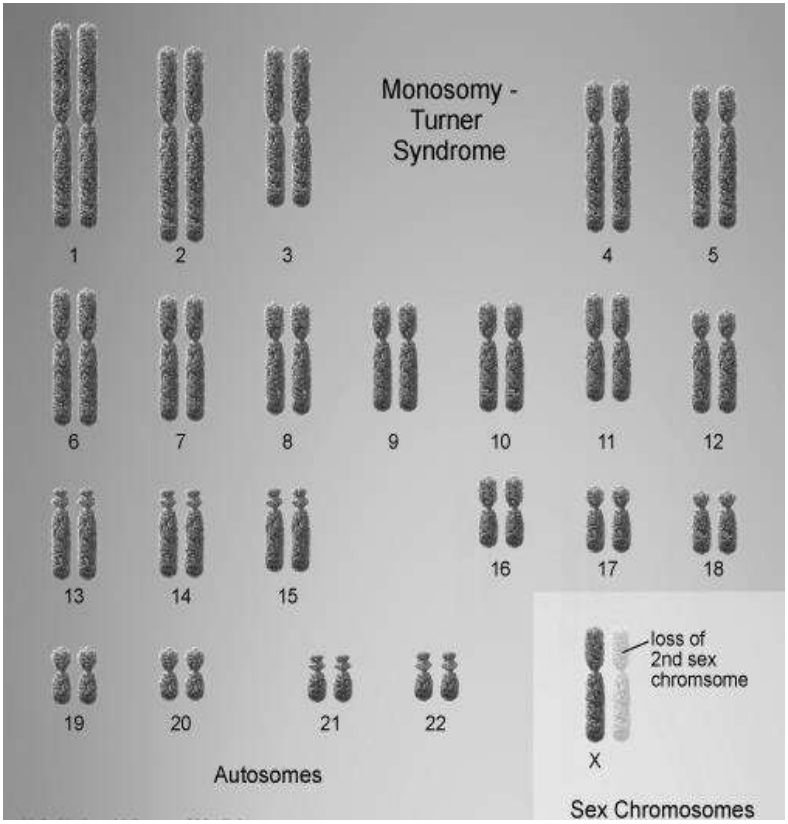
شكل رقم (١٠-١٠) طفلة مصابة بمتلازمة انجلمان

ثانياً: الأمراض المرتبطة بالتغيرات في الكروموسومات الجنسية :

١. متلازمة تيرنر Turner's syndrome

عرفت هذه المتلازمة من قبل الطبيب H. Turner عام ١٩٣٨ ولذلك سميت باسمه ويبلغ تكرارها ١ لكل ٥٠٠٠ حالة . تصيب هذه المتلازمة الاناث فقط ويحدث الاجهاض التلقائي في ٩٦% للأجنة الحاملة لها . يتميز الاطفال حديثي الولادة المصابون بهذه المتلازمة بوجود رقبة عريضة ذات طيات وعقد لمفاوية محيطية خصوصاً عند القدمين ، أما في الاناث البالغة المصابة بها فانها تكون طبيعية من ناحية الصفات الجنسية الثانوية والاولية الا انها تتميز بقصر القامة ورقبة عريضة ذات طيات جلدية وصدر درعي عالي واذنان منخفضتان وحلمات الثدي متباعدة والاثدية غير نامية بصورة كاملة كما وتكون المبايض على هيئة شرائط ليفية ضامرة لذلك تكون عادة عقيمة . الطراز الوراثي هو (X0) او (45,X) شكل رقم (١٠-١١) والطراز المظهري لهذه المتلازمة هو انثى رغم عدم وجود كروماتين الجنس او جسم بار Sex-chromatine or Barr body .

ونادراً ما تصل إلى مرحلة البلوغ الجنسي. يعتقد ان فقدان الكروموسوم X يحدث بعد الاخصاب واثناء الانقسامات الجنينية الاولية اذ يستبعد ان يكون الاب او الام سبباً في ظهور هذه المتلازمة ومما يدعم هذا الاعتقاد هو ان فقدان الكروموسوم X يظهر فقط في ٥٠% من الهيئة الكروموسومية للمصابات بهذه المتلازمة ، اما ٥٠% المتبقة الاخرى فتكون بهيئات كروموسومية مختلفة فمثلاً ظهرت المتلازمة في اناث ذات هيئة كروموسومية XXX ، كما انها قد تنتج عن خلل في الانقسامات الجنينية اذ لوحظ في حالات عديدة وجود كروموسوم X واحد وجزء من كروموسوم X الاخر اذ فقد الذراع الصغير منه وفي حالات اخرى يفقد الذراع الطويل منه وقد تتباين الاعراض في الحالتين ففي الاولى تكون الاناث قصيرة القامة بينما تكون في الثانية ذات طول اعتيادي وتختفي منها الاعراض بتقدم الزمن وهذا يدعو للاعتقاد ان الذراع القصير هو الذي يحمل المورثات المتعلقة بهذه المتلازمة شكل رقم (١٠-١٢) .

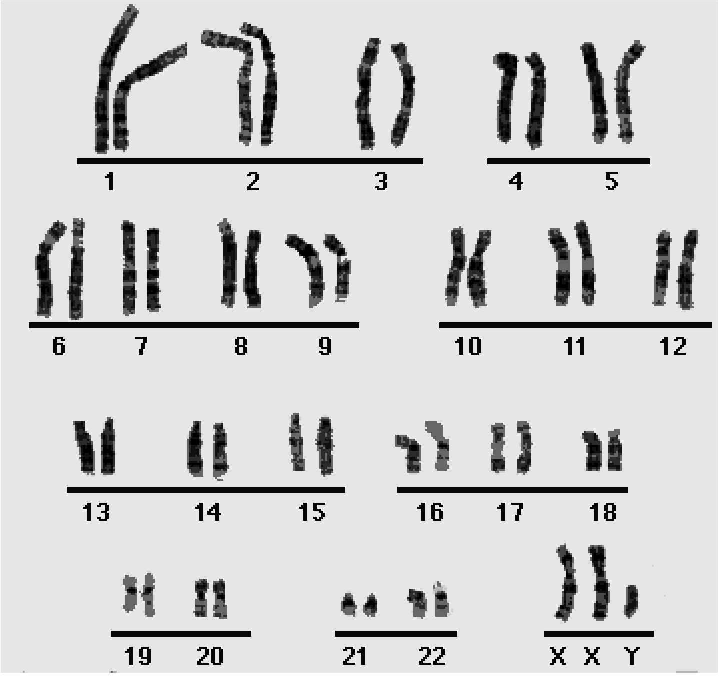


شكل رقم (١٠-١١) الهيئة الكروموسومية لانثى مصابة بمتلازمة تيرنر

شكل رقم (١٠-١٢) المظاهر الشكلية لطفلة مصابة بمتلازمة تيرنر

٢. متلازمة كلاينفلتر Klinfilter's syndrome

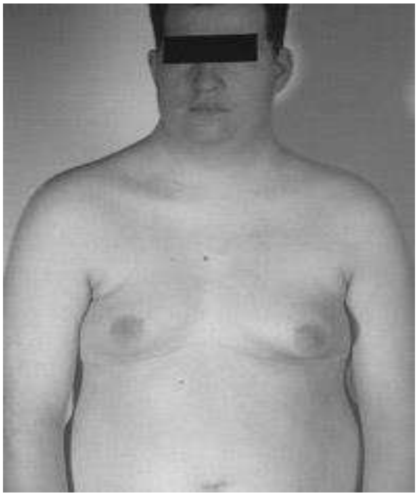
تصيب هذه المتلازمة الذكور ويبلغ تكرارها ١ لكل ٤٠٠٠ من المواليد الذكور وقد لوحظ ان لعمر الام علاقة بالمرض اذ يزداد تكرار ظهور المتلازمة بزيادة عمر الام. يظهر افراد هذه المتلازمة بتركيب كروموسومي (47,XXY) بسبب اتحاد بويضة (X) مع نطفة ذكرية تحتوي على (XY) او من اتحاد بويضة ذكرية تركيب (XX) مع نطفة ذكرية تحتوي على (Y) ليكون الفرد (XXY) شكل رقم (١٠-١٣) والذي ينمو إلى ذكر غير طبيعي، تتميز خلاياهم بوجود كروماتين الجنس او جسم بار يمتلك كل واحد منهم ثدي نامي، زيادة في الطول ويعاني هذا الشخص عادة من العقم رغم وجود الاعضاء التناسلية الذكرية الصغيرة الحجم، كما تظهر على هؤلاء بعض صفات الانوثة كوجود الثديين وقلة الشعر على الجلد والوجه شكل رقم (١٠-١٤) .



شكل رقم (١٠-١٣) الهيئة الكروموسومية لذكر مصاب بمتلازمة كلاينفلتر

تنشأ هذه المتلازمة بسبب عدم انفصال كروموسومي X للام في ٣٦% من الحالات اثناء الانقسام الاختزالي الاول و ١٠% من الحالات اثناء الانقسام الاختزالي الثاني وعند اخصاب هذه البويضة الحاوية على كروموسومين X بحيوان منوي طبيعي يؤدي الى تكوين الافراد الحاملين

لهذه المتلازمة . تشير الدراسات ان للام سبباً في ظهور هذه المتلازمة بنسبة ٥٦% بينما في ٤٤% من الحالات يكون الاب هو السبب اذ تكون الحيوانات المنوية بهيئة كروموسومية XY ، كما سجلت بعض الهيئات الكروموسومية عند بعض المصابين بهذه المتلازمة مثل XXXXY او XXY أو XXXYY أو XXXY ويتميز الافراد المصابين بهذه المتلازمة والحاملين لهذه الهيئات الكروموسومية بالتشوهات الخلقية والتخلف العقلي .



شكل رقم (١٠-١٤) يبين ملامح ذكر مصاب متلازمة كلاينفلتر

٣- ثلاثي الكروموسوم الجنسي (47, xxx) Trisomy x

تتميز الاناث المصابات بهذه الثلاثية بقلة العضلات مقارنة بالاعتياديات ويلاحظ ان أغلب المصابات طبيعيات لان (١٢-٢٥)% من المصابات يتميزن بتخلف عقلي بسيط وان ثلث المصابات يفقدن قدرتهن على الانجاب . يشاهد في الفحص المجهري الخلوي لخلايا المصابات احتواءهن على اكثر من كروماتين جنسي واحد. وتنشأ هذه الحالة عن عدم انفصال كروموسومي X اثناء الانقسام الاختزالي في المبايض وانتاج بويضات مزدوجة الكروموسوم X (XX) في ٩٢% من الحالات وقد يرجع السبب الى خلل في توزيع الكروموسومات عند الاباء في ٨% وان تكرار هذه الحالة ١ لكل ١٠٠٠ من الاناث ويزداد ايضاً بزيادة عمر الام .

٤- ثنائي كروسوم Double y (47, xyy) y

يبلغ تكرار هذه المتلازمة ١ لكل ٢٠٠٠ من المواليد الذكور يتميز افراد هذه المجموعة بطول القامة وذي سلوك عنيف(aggressive) ، كما أن بعضهم يتميز بتخلف عقلي وغير اجتماعيين. اذ يبدأ السلوك العنيف والعدواني عند المصابين في سن مبكرة تنتج هذه المتلازمة بسبب انتاج حيوانات منوية لكروموسومي Y (YY) أثناء الانقسام الاختزالي الثاني في حين يعتقد البعض ان السبب يعود الى خلل في توزيع كروموسوم Y اثناء الانقسامات الجنينية الاولية .

٥- متلازمة الذكور XX (٤٦ كروموسوم)

تنشأ هذه الحالة عن وجود انتقال جزء من الذراع الصغير للكروموسوم الجنسي Y الى الذراع القصير للكروموسوم الجنسي X مع وجود كروموسوم X آخر طبيعي . ينمو الافراد المصابين بهذه المتلازمة كذكور بهيئة وراثية انثوية حيث يبدون ذكوراً في الصفات الجنسية الثانوية والاولية كوجود الخصى ولكنهم يتصفون بأفخاذ طويلة كالمصابين بمتلازمة كلاينفلتر وتكون الخصى ضامرة و يصابون بالعقم الكامل لعدم اكتمال نمو الاعضاء التناسلية لديهم وتكرار هذه الحالة ١ لكل ٢٠٠٠٠ .

ثالثاً : متلازمة ثلاثية المجاميع Triploidy

تنشأ هذه الحالة نتيجة وجود مجموعة كروموسومية كاملة اضافية اذ يكون عدد الكروموسومات ٦٩ كروموسوم وهي حالة شاذة تسبب الاسقاط التلقائي للجنين وتتميز الاجنة بأجسام صغيرة ومشيمة كبيرة وتشوهات خلقية متنوعة ومميتة بالإضافة الى التحام الاصابع ويعود سبب هذه المتلازمة في ٦٦% منها الى اشتراك حيوانين منويين في الاخصاب و ٢٤% منها نتيجة الاخصاب بحيوان منوي يحمل العدد الكامل من الكروموسومات ، أما الـ ١٠% الاخرى منها فتكون نتيجة اخصاب بويضة حاملة ضعف العدد من الكروموسومات .

الفصل الحادي عشر

السرطان

المقدمة

عرف هذا المرض منذ زمن طويل اذ تشير الدراسات للحضارات الانسانية القديمة انه وصف في الصور والكتابات القديمة وان اول حالة سرطان شخصت تعود الى آلاف السنوات اذ شخصت في مومياء مصرية .

تعود تسمية السرطان بهذا الاسم وذلك لانتشاره بطريقة مشابهة لشكل السرطان البحري وغالباً ما ينشأ من نمو خلية واحدة تخرج عن السيطرة وتبدأ بالانقسام السريع الذي يؤدي الى نشوء كتلة من الخلايا السرطانية في هذا الموقع ومن هذه الكتلة تمتد تفرعات تشبه أرجل السرطان البحري . بعدها تحفز الاوعية الدموية القريبة من هذا الموقع على توليد شبكة دموية خاصة تقوم بتغذية ورعاية هذه الكتلة الناشئة . يعمل الجسم على رعاية خلايا السرطان المتكونة بسبب ان هذا النسيج هو جزء من الجسم لذا لا تتعرف عليه الاجهزة المناعية لذلك يكون في مأمن من مهاجمتها ولكن الجسم يبدأ في مقاومته بصورة متأخرة عندما يكون السرطان قد تمكن من الجسم والسبب يعود في ذلك الى تغير الشفرات المناعية للخلايا السرطانية لذلك يكون الجسم في سباق مع تقدم المرض وغالباً ما يتمكن المرض من الجسم ومما يساعد في ذلك التغيرات البايولوجية التي تحصل في الخلايا السرطانية تساعدها في افراز انزيمات تحفز في نشوء شبكة الاوعية الدموية التي تمده بما يحتاجه ، أما الاسباب الحقيقية لظهور المرض فلا زالت الابحاث جارية اذ تبين ان الجانب الوراثي يلعب دوراً في هذا المرض وقد اعلن العلماء في الكيمياء الحياتية والوراثة الجزيئية ان هنالك مورثات معينة (جينات) تتحول الى مورثات ذات تأثير ضار على الخلايا تساعد في تحويل الخلايا الطبيعية الى خلايا سرطانية هذه المورثات هي المورثات السرطانية الابتدائية Proto-oncogens .

العوامل التي تساعد على الاصابة بالسرطان

ان الاسباب الحقيقية لظهور السرطان لا زالت كما اشرنا غير معروفة تماماً ولكن هناك عدد من العوامل اثبتت الابحاث والدراسات انها تلعب دوراً مهماً في الاصابة بالمرض ومن هذه العوامل :

١- التعرض للاشعاع .

٢- التعرض للمواد الكيمياوية .

٣- الاصابة بالفايروسات .

٤- التدخين .

٥- تناول الكحول .

٦- تناول الغذاء الملوث .

٧- الاختلالات الهرمونية .

٨- الاستعداد الوراثي .

٩- العمر .

١٠- الجنس .

١١- تعاطي المخدرات .

نظريات نشوء السرطان

كرس العلماء الكثير من جهودهم في سبيل فهم طبيعة السرطان وأسبابة ونشرت في سبيل ذلك الآلاف من البحوث العلمية التي أستهلكت مبالغاً طائلة في سبيل إنجازها توصل خلالها العلماء إلى وضع عدد من النظريات التي تفسر نشوء السرطان وكذلك إنتشاره ويمكن إيجازها كالتالي:

١- النظرية الفيزيائية الكيميائية .

٢- النظرية الجرثومية .

٣- نظرية النكوص .

٤- نظرية المورثات السرطانية

النظرية الأولى: النظرية الفيزيائية الكيميائية :

تعرف أيضاً بنظرية السرطان التهيجي Irritation Theory فقد وجد بإن هناك علاقة وثيقة بين التعرض للعوامل الكيميائية و الفيزيائية والاصابة بالسرطان اذ تزداد نسبة إصابة الأشخاص المعرضين لهذه العوامل بالسرطان أكثر بكثير من الأفراد الأخرين. فسرطان الرئة يرتبط غالباً بالتدخين وسرطان البروستات ينتشر مع العاملين بتنظيف المداخن وأما سرطان الدماغ فيرتبط مع المواد المستخدمة في صباغة السيارات وما شابه. كما لا يخفى دور العوامل الفيزيائية مثل الإشعاعات الذرية و الأشعة فوق البنفسجية و الأشعة الكونية و أشعة أكس و غير ذلك في نشوء أنواع مختلفة من السرطان خصوصاً اللوكيميا.

تشير هذه النظرية أن تأثير العوامل الكيميائية والفيزيائية في تدمير الخلايا أو إحداث تغييرات وراثية تؤدي إلى فقدان الخلايا المعرضة لهذه العوامل لسيطرتها على الأيض المرتبط مع الإنقسام الخلوي. وقد أثبت الأبحاث العلمية هذه النظرية وتعتبر من أكثر النظريات رواجاً في تفسير نشوء السرطان.

يمكن تقدير خطورة المواد الكيميائية وقدرتها على سرطنة الخلايا عن طريق فحص أيمز ويزداد عدد المواد الكيميائية المسببة للسرطان كل يوم كما تزداد حالات الإصابة بالسرطان بإستمرار تلوث البيئة والمزروعات و الحيوانات وكل شئ.

وإختبار أيمز: هو إختبار للكشف على القدرة التطفيرية للمواد الكيميائية. يستخدم الإختبار سلالة من السالمونيلا تحتاج إلى الهستيدين في البيئة لكي تنمو، نظراً لنقص في الجين المسئول عن بناء الهستيدين بها. يستطيع المطفر أن يحدث تغيير في هذا الجين بحيث يستعيد نشاطه بحيث لا تصبح البكتيريا في حاجه لمصدر خارجي للهستيدين. معظم المواد المطفرة بهذا الإختبار تكون بالغالب مسرطنة في نفس الوقت.

النظرية الثانية: النظرية الجرثومية:

تستند هذه النظرية إلى الملاحظات العلمية التي نشرت حول إصابة الدواجن وحيوانات أخرى بالسرطان نتيجة لإصابتها بأنواع مختلفة من الفايروسات. وقد سجل وجود انواع مختلفة

من الأضداد في دماء الحيوانات المصابة بهذة الفيروسات. وقد افترض العلماء أن نشوء السرطان البشري يتم بنفس الآلية . ومن المعروف اذ ان هنالك العديد من الانواع الفيروسية لها القدرة على غزو جسم الأنسان وترتبط بعض أنواع السرطان مع هذه الفيروسات وخصوصاً تلك التي تنتمى لمجموعة الفايروسات المرتدة أو القهقرية Retroviruses فمثلاً يرتبط سرطان بيركت Burketts Lymphoma مع الإصابة بفيروس ابيستين-بار Epsten-Barr virus (EBV) وكذلك السرطانات التي تصيب الحنجرة والبلعوم . فيما ترتبط سرطانات أخرى مثل سرطان كابوسي مع فايروس الإيدز Kaposi's sarcoma وسرطان الكبد مع فايروسات إلتهاب الكبد وغيرها الكثير.

النظرية الثالثة: نظرية النكوص:

وتعرف أيضاً بنظرية السرطان الجنيني Embryonic Tumor Theory. تعتمد هذه النظرية على حقيقة علمية معروفة وهي إن الخلايا الجنينية تنقسم بسرعة تقارب وربما تزيد كثيراً عن سرعه إنقسام الخلايا السرطانية وتؤدي لتكوين كتل كبيرة أيضاً من الخلايا. ويعتقد إن هذه الخلايا الجنينة تستمر مع الجنين أثناء نموه وتستمر في الإنقسام حتى يظهر الورم.

تتماثل الخلايا السرطانية والخلايا الجنينية في الناحية الانقسامية على الرغم من الإختلاف الكبير بين طريقتي نمو الخلايا السرطانية والجنينية وأهدافهما ونتائجهما.

يعتقد أصحاب هذه النظرية بأن الخلايا السرطانية ماهي إلا حالة نكوص الخلايا الناضجة المتخصصة نحو المرحلة الجنينية. لقد برهنت الأبحاث العلمية الحديثة الى وجود دور كبير للمورثات التي تعرف بالمورثات السرطانية الخلوية أو الإبتدائية Proto oncogenes or Celluer oncogenes في المراحل الإنقسامية في الخلايا الجنينية فإنه يتم التعبير عن هذه المورثات بمستويات عالية أثناء المرحلة الجنينية لما لهذه المورثات من دور في توجيه وزيادة سرعة الإنقسامات الخلوية وهو يماثل ما يحصل في الخلايا السرطانية التي ترتبط غالباً مع وجود مورث أو أكثر ذو نشاط عالي غير طبيعي يماثل نشاطه في المرحلة الجنينية.

النظرية الرابعة: نظرية المورثات السرطانية Oncogene Theory :

تعد هذه النظرية الأقرب للقبول وذلك على اعتبار إن النظرية الكيميائية-الفيزيائية "التهيجية" هي مسبب ثانوي لإحداث السرطان، فبعض المواد الكيميائية والاشعاعية تنشط أو تضعف الجينات التي لها القابلية على التحول إلى جينات سرطانية او التحول الى جينات ضعيفة تؤدي لتكوين خلايا سرطانية. وتنص هذه النظرية على ان تحول الخلايا من خلايا طبيعية إلى خلايا سرطانية يبدأ في التحول في الترتيب الجيني للمادة الوراثية لتلك الخلايا وذلك أما بالإضافة أو الحذف أو التبديل الذي يُنتج تغير للصيغة التركيبية الجينية .

المورثات السرطانية الإبتدائية والفايروسية

المورثات السرطانية الإبتدائية أو الخلوية Proto oncogenes or Celluer oncogenes هي المورثات السرطانية ولكن في صورتها الطبيعية التي لا غنى للخلية عنها قبل التطفير والتحول لمورثات سرطانية، و تمثل المنتجات الطبيعية للمورثات السرطانية الإبتدائية مواد أساسية لتنظيم نمو و إنقسام الخلايا الطبيعية.

شُخصت المورثات السرطانية الخلوية في جميع الخلايا الحيوانية و النباتية ويعتقد الأن بأن المورثات السرطانية هي مورثات سرطانية خلوية تمكنت الفايروسات من الحصول عليها من الخلايا بعد تكرار أصابتها لآلاف السنين وعملت خلال ذلك على تحويرها لتتناسب مع اهدافها الحياتية.

بينت نتائج العديد من الأبحاث العلمية التي أجريت على نماذج مختلفة من الحامض النووي DNA المستخلص من الكائنات الحية متنوعة أن جميع الأحياء تمتلك المورثات السرطانية الخلوية "الإبتدائية" وإن هناك تماثلاً كبيراً في تردداتها مع تلك الموجودة في الفايروسات مما يؤكد بإنها جميعاً مشتقة من أصل واحد.

سبق وذكرنا بإن الفيروسات أشتقت مورثاتها السرطانية من مصدر حيواني على الأغلب. توضح دورة حياة الفايروسات أمكانية حصول إنتقال وراثي وبعض الأجزاء الوراثية الخلوية إلى الفيروسات .

تتضمن دورة حياة الفايروسات وخصوصاً تلك التي تلتحم مع المادة الوراثية للخلايا المصابة (الفايروس الأوليProvirus) فرصة كبيرة لحصول مثل هذا الحدث. أذ إن الفيروس الأولي يمكن أن يلتحم عشوائياً مع المادة الوراثية للخلايا المصابة وعليه فأنه من المحتمل أن يجاور الفايروس الأولى مورثاً سرطانياً خلوياً وبعد تضاعف الفايروس لعدد من الدورات ينفصل من مادة الخلية الوراثية وغالباً ما يأخذ الفايروس الأولى معه أجزاء تختلف في أحجامها من المادة الوراثية الخلوية. فإذا ما كانت الأجزاء المتقطعة تعود لمورث سرطاني خلوي عندها يحصل الفيروس على جزء ربما يكون كافياً من المورث السرطاني الخلوي ويضمه إلى جينومه، إن فرصة حصول الإقتطاع الوراثي لمصلحة الفيروس غير قليلة حيث أن الخلايا عادة تُهاجم بأعداد كبيرة من الفيروسات وتتوزع بعد دخولها على المادة الوراثية للخلايا.

ويعتبر التماثل بين تركيب المورثات السرطانية الخلوية وبروتيناتها والمورثات السرطانية الفيروسية و بروتيناتها دليل على إحتمالية حصول آلية التراكب الوراثي. لا يعني دائما إن الإصابة بالفيروسات تؤدي للإصابة بالسرطان. كما إنه لا يمكن إعتبار أن كل إصابة بالفيروسات يمكن أن تؤدي إلى حصول الفيروسات على مورثات سرطانية خلوية حيث تدخل عوامل كثيرة في مثل هذا العملية. وتحتاج الفيروسات لتكييف المورثات الجديدة لالاف السنين قبل إعتبارها مورثات فيروسية ويلعب الإنتخاب الطبيعي دوراً كبيراً في التحكم في مثل هذه الآليات.

المورثات السرطانية Oncogenes

المورثات السرطانية هي جينات التي يؤدي تعبيرها الوراثي إلى تحويل الخلايا العادية إلى خلايا سرطانية. والصورة الطبيعية لهذة الجينات تعرف بالمورثات السرطانية الإبتدائية Proto oncogenes تُطفر بحيث يزداد نشاطها أو ينعدم. ويتم تغير التعبير الوراثي لها – المورثات السرطانية الإبتدائية– بتغير قاعدة واحدة في الجين ومع تراكم التغيرات قد تؤدي إلى التحول لمورثات سرطانية، وأيضاً إنتقال جين من كروموسومه الأصلي لكروموسوم قد يؤدي إلى تحول المورثات السرطانية الإبتدائية إلى مورثات سرطانية.

وعملية التحول من جين سرطاني إبتدائي "طبيعي" إلى جين مسرطن عملية متعددة الخطوات، فليس تغير القاعدة وحدها ينتج جين سرطاني، إذ إن وجود الجين ذاته بعدة نسخ بدلا من نسختين يجعل الخلية تنقسم بصورة غير طبيعية فتولد ورم. وبسبب نشاطها الزائد، تسيطر المورثات السرطانية على المورثات السرطانية الإبتدائية، ونسخه "صورة" وحيدة من المورث السرطاني كافية لتغيير سلوك الخلية العادية إلى خلية سرطانية .

والمورثات السرطانية الإبتدائية ضرورية وأساسية لنمو الخلية والكائن وإستمراريته ولكن عندما يحدث خلل معين وتتحول إلى مورثات سرطانية تكون ضارة بل مميتة للكائن.

وظائف المورثات السرطانية الإبتدائية والفيروسية

إن وجود المورثات السرطانية الخلوية "الإبتدائية" في جميع الخلايا الحية يؤكد اهمية هذه المورثات في نمو وتطور وتخصص الخلايا. دُرست العديد من هذه المورثات الخلوية و الفايروسية و وجد إنه يمكن وضع جميع هذه المورثات في خمسة مجاميع إعتماداً على وظيفتها وهي:

١- المورثات المشفرة لبروتينات الكاينيز المفسفرة.

٢- المورثات المشفرة لعوامل النمو.

٣- المورثات المشفرة لمستقبلات عوامل النمو.

٤- المورثات المشفرة لبروتينات تآصر جزيئات الـGTP.

٥- المورثات المشفرة للبروتينات النووية.

١-المورثات المشفرة لبروتينات الكاينيز المفسفرة:

إن جميع البروتينات المفسفرة المعروفة سابقاً تقوم بفسفرة البروتينات عن طريق إضافة الفسفور إلى الثيرونين أو السيرين مستخدمة في ذلك مجاميع الفسفوريل في جزيئات الطاقةATP. وفي عام ١٩٧٧ أكتشف لأول مره بروتين يقوم بفسفرة التايروسين يعود للمورث src ويشفر من قِبله ويرمز له بـP60 . يُفرز هذا البروتين في الخلايا الطبيعية في مستوى منخفض مقارنة مع

عشرة أمثالة في حالة إصابة الخلايا بـRSV الذي يحتوي على النظير الفايروسي V– src. ومستوى بروتينP60 يكون مرتفعاً في الخلايا الجنينة و خلايا السرطانات النسيجية التي تعود لسرطانات النيوروبلاستوما و الرتينوبلاستوما و سرطان أيونك و سرطان القولون إضافة لسرطانات اخرى.

٢- المورثات المشفرة لعوامل النمو:

تعتبر عوامل النمو من الجزيئات البايولوجية ذات التأثير الواسع على أيض الخلايا و تطورها. وقد اكتشف دور هذه العوامل في إنقسام الخلايا مبكراً حيث وجدَ بأن إضافة مصل دم غني بهذه العوامل إلى المزارع النسيجية يؤدي إلى زيادة إنقسام الخلايا ويختزل فترة إنقسامها أيضاً.

عُرف حتى الأن العديد من عوامل النمو إلا إنه لم يثبت علاقة أغلبها بالسرطان بإستثناء العامل PDGF المشفر من المورث السرطاني الخلوي C–sis مع الإعتقاد بأن جميع عوامل النمو مشفر من مورثات سرطانية إبتدائية. ويقوم عامل النمو PDGF على مساعدة الصفائح الدموية في بناء التجلطات الدموية في مواقع الجروح و غيرها.

يتم التعبير عن العامل PDGF في عدد من حالات السرطان مثل الساركوما والجيلوبلاستوما إلا إنه لم تثبت علاقته مع نشوء هذه السرطانات حتى الأن. إلا إنه وجد بأنه يقوم بتنشيط مورث سرطاني خلوي أخر وجعله يزيد من بناء الحامض النوويDNA.

٣- المورثات المشفرة لمستقبلات عوامل النمو:

تحاط الخلايا بأغلفة غشائية تحتوي على العديد من المستقبلات الخلوية التي تساهم في نقل الإشارات المختلفة والتي تساعد الخلية في التفاعل مع محيطها وأداء وظائفها الخلوية بطريقة مناسبة لحياة الخلية و الكائن.

يعتبر مستقبل عامل النمو EGF من أكثر المستقبلات التي تمت دراستها، و الوظيفة الرئيسية لمستقبل عامل النمو EGF في الخلايا البشرية هي إستقبال جزيئات عامل النمو EGF ويؤدي الإرتباط بين جزيئات عامل النمو مع مستقبلاته إلى فتح نشاط فسفرة التايروسين في

الجزء السايتوبلازمي من المستقبلات. وأي زيادة في نشاط هذا المستقبل تعني زيادة في معدل الإنقسامات مما يؤدي إلى السرطان، وقد تحدث زيادة في نشاطه نتيجة تضخم للمورث المشفر له أو نتيجة إنتقال كرموسومي.

٤- المورثات المشفرة لبروتينات تآصر جزيئات الـGTP :

تشفر هذه المورثات جميعاً للبروتين P21 الذي يبلغ وزنه الجزيئي ٢١ كيلو دالتون ويتألف من حوالي ١٨٩ حامضاً امينياً ، يرتبط P21 مع جزيئة الحامض الدهني بالمتيك Palmitic acidوهذا ما يؤكد موقعه في الغشاء الداخلي . يمتلك نشاط GTPase حيث يعمل على شطر جزئ GTP وإطلاق ذرة فوسفور لغرض إرتباطها مع إحدى المركبات التي تعمل كمرسال ثانوي داخلي لنقل الإشارات إلى مواقع التفاعلات الخلوية داخل السايتوبلازم. اذ تشمل هذه المورثات عائلة واحدة تدعى ras family مؤلفة من ٣ مورثات كما قد اكتشفت حديثاً نظائر اخرى لهذه المورثات . يماثل البروتين P21 المشفر من قبل الجينات الفايروسية للبروتين الخلوي في وزنه الجزيئي الا انهما يختلفان عن بعضهما في النشاط اذ ان البروتين الفايروسي ذو نشاط فسفرة ذاتي ويفتقر لنشاط GTPase .

٥- المورثات المشفرة للبروتينات النووية :

تضم هذه المجموعة مورثات تعود لعائلة myc family اذ تشمل عدداً من المورثات السرطانية الخلوية المهمة N-myc , C-myc , R-myc , C-myb , C-fos , C-ski ومورثات فايروسية اخرى لا يوجد لها نظائر خلوية مثل P53 ومورث T الكبير . تُشفر هذه المورثات لبروتينات ترتبط مع الغشاء النووي ويبلغ الوزن الجزيئي المشفر من المورث C-myc حوالي ٤٩ كيلو دالتون حيث تتآصر كبروتينات ريبونووية Ribonucleic Proteins (RBPs) مع الغشاء النووي، وهذه البروتينات له أهمية كبيرة في تضاعف الحامض النووي DNA وكذلك إستنساخ الحامض النووي RNA. يعمل هذا البروتين على تنظيم عملية دخول الخلايا مرحلة G-0 الى مرحلة تضاعف الحامض النووي S-phase اذ يكون مستوى هذا البروتين منخفض في خلايا المرحلة G-0 ولكنه يزداد في خلايا المرحلة G-1 وخلايا المرحلة S-phase وتقترن زيادة مستواه بزيادة مستوى جميع البروتينات النووية . كما وجد ان معاملة خلايا G-0 بعامل

النمو PDGF يؤدي الى زيادة تعبير المورث C-fos وخلال دقيقتين بعد المعاملة وبعد ذلك بساعات يزداد مستوى بروتين المورث C-myc ا تتدفع بعدها الخلايا نحو مرحلة G-1 و مرحلة S-phase كما وسجلت زيادة في تعبير المورث C-myb .

ان لعملية تنظيم تعبير مورثات هذه المجموعة ذات اهمية في تخصص الخلايا وزيادة في تعبير هذه المورثات تؤدي الي السرطان. اذ يؤدي الى انخفاض تعبير المورثات المسؤولة عن بروتينات المناعة (معقدات التوافق النسيجي) MGC التي لها اهمية كبيرة في تمييز المستضدات الغريبة وهذا ما يفسر تحول السرطان الى حالة الانتشار بسبب انخفاض تمييز الخلايا السرطانية من قبل الخلايا المناعية لانخفاض مستوى معقدات التوافق النسيجي بسبب زيادة التعبير N-myc الذي يثبط المورثات المناعية ويوقفها عن العمل .

أليات تنشيط المورثات السرطانية الخلوية

المورثات السرطانية الخلوية كما بينا سابقاً هي مورثات طبيعية مهمة و أساسية لنمو و إستمرارية الكائنات الحية. ولكن لأهميتها فإن حصول اي اضرار في هذه المورثات سيكون له أثراً ضاراً على الخلية وسيؤدي في أغلب الأحوال إلى تحويل الخلايا الطبيعية إلى خلايا سرطانية. والتغيرات التي تحدث تكون تغيرات تركيبية أو تنظيمية ونظراً لإختلاف الأسباب التي تؤدي إلى تضرر هذة المورثات فقد قسمت آليات التنشيط غير الطبيعي لهذة المورثات الى ستة آليات وهي:

١- التنشيط بالفايروسات.

٢- التنشيط بالطفرات الوراثية.

٣- التنشيط بالإنتقال الكرموسومي.

٤- التنشيط بالتضخيم الجيني وزيادة قوة التعبير.

٥- التنشيط بالتآزر الوراثي لمورثين أو أكثر.

٦- التنشيط بفقدان أو عطب المورثات الكابتة.

أولاً : التنشيط بالفيروسات :

يعتمد هذا النوع من الآليات المؤدية للسرطان على طبيعة الفايروس الذي تتعرض له الخلايا ونوعه حيث أن العديد من الفايروسات المرتدة أو القهقرية Retroviruses لاتحتاج لغرض تحويل الخلايا الطبيعية إلى سرطانية إلى تحفيز المورثات السرطانية الخلوية لأنها تمتلك مورثات خاصة بها ذات قدرة سرطانية عالية جداً وكافية لإحداث السرطان والذي غالباً مايكون سرطان سريع النمو والإنتشار. وعلى الرغم من إن هذه الفيروسات تغادر الخلايا بعد فترة من الإصابة إلا إنها غالبا ما تترك الخلايا المصابة محملة بالأخطاء الوراثية التي تتباين من الطفرات الوراثية المفردة الى الانتقالات الكروموسومية والتي تعمل على إستمرارية السرطان وإنتشاره .

ويحدث الضرر عندما تدخل هذه الفيروسات جزء صغير من جينومها الي الكرموسومات البشرية ويطلق على هذه النوع من الفايروسات (فيروسات الأورام Tumer Viruses) وهي على نوعين :

١- فيروسات DNA .

٢- فيروسات RNA (الفيروسات المرتدة Retroviruses) .

وتختلف آلية الإصابة وتحول الخلايا الطبيعية الى خلايا سرطانية اعتماداً على نوع الفايروس اذ ان بعضها سريع النمو والاخر بطيء ، كما تختلف مواقع ارتباط النهاية الطويلة LTR (هذه النهاية مؤلفة من توالي النيوكليوتيدات يتراوح بين ٢٨٠-١٣٠٠ نيوكليوتيد تقع في النهاية الثالثة والخامسة لجينوم الفايروسات وتستخدم لغرض الالتحام مع المادة الوراثية للخلايا المصابة) مع المادة الوراثية الخلوية لذلك فان نوع واحد من الفايروسات يمكن ان يؤدي الى الاصابة بانواع مختلفة من السرطانات اعتماداً على المورث السرطاني الخلوي المحفز.

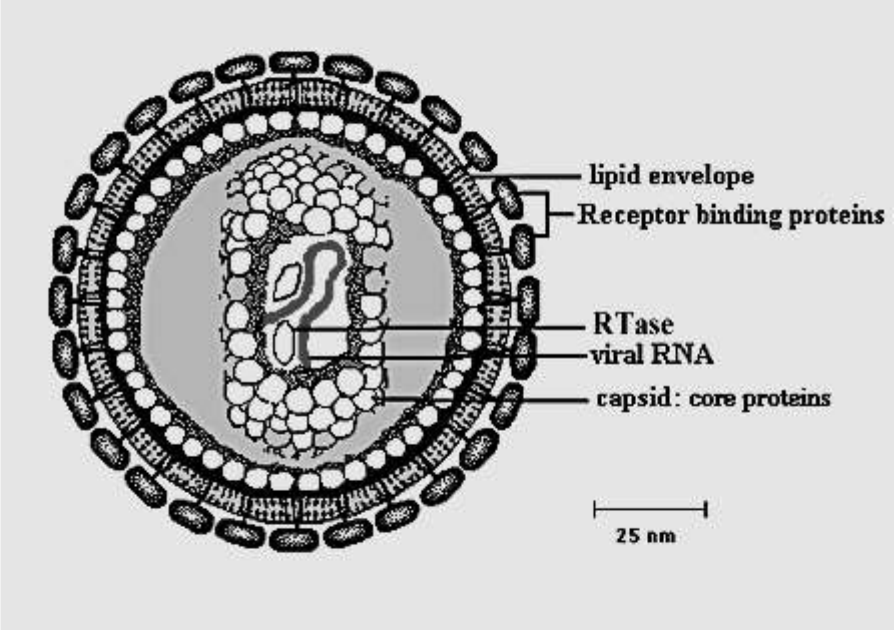
١- فيروسات الـ DNA :

في هذا النوع قد يدخل الفايروس جزء من جينومه في إحدى كروموسومات الإنسان (Insertion) ويصبح هذا الجزء نفسه من جينوم الفايروس جين مسرطن في موقعه الجديد على كروموسوم الإنسان وبذلك يعمل على تخريب النظام المتحكم في إنقسام الخلية ويجعلها تستمر

في إنقسام لانهائي غير منتظم مسبباً أوراماً سرطانية. ومن أشهرها المجموعات التالية (مجموعة القوباء، مجموعة الأدينوفيروس و مجموعة البابوفافيروس) .

٢- فيروسات الـ RNA (الفيروسات المرتدة Retroviruses) :

في هذا النوع من الفيروسات لا تسبب أضرار للخلايا في بداية الإصابة وتخرج منها بإستمرار خلال الغشاء البلازمي بعملية الاخراج الخلوي بدون إحداث أي تحول سرطاني. ولكن يحدث أحياناً أن يكتسب الفيروس بالصدفة جيناً مسرطناً أو جزء طافر من هذا الجين oncogene من جينوم الخلية المضيفة، وهذا الجين نفسه لا يكون ذو نفع للفيروس نفسه ولكن يؤثر تأثيراً خطيراً على الخلايا المضيفة الجديدة (الثانوية) وقد تبين أن RSV (Rous Sarcoma Virus) قد أخذ جينا مسرطناً من الخلية المضيفة ونقلة إلى خلايا جديدة عند إصابتها فحولها الى خلايا سرطانية شكل رقم (١١-١) .



الشكل رقم (١١-١) يبين تركيب الفيروسات المرتدة

أو قد يتم إدخال نسخة التناسخ من DNA الفيروس في احدى كروموسومات جينوم الخلية المضيفة في موقع قريب جداً أو حتى داخل جين مسرطن أولى Proto-oncogene

محولاً إياه إلى جين مسرطن نشط oncogene، ويطلق على مثل هذا التغيير أسم الطفرة الإداخلية Insertional Mutagenesis.

أمثلة على فايروسات الأورام Tumor Viruses:

١- فيروس إلتهاب الكبد المزمن CHBV (DNA Tumor Virus) :

وجد إن الإصابة بهذا الفايروس يؤدي في بعض الحالات إلى الإصابة بسرطان الكبد. وحيث إن هذا النوع من الفيروس من نوع DNA فإنه عادة يستمر في التناسخ في خلايا الكبد

٢-فيروسات القوباء Herps Viruses (DNA Tumor Virus) :

فيروسات قوباء الإنسان جميعها يحتمل أن تكون فيروسات ورمية مسرطنة، معظم فيروسات القوباء تكون في حالة سكون في خلايا عوائلها ويتم تنشيطها للتكاثر بشكل دوري .

هناك أكثر من نوع لفيروسات القوباء (EBV) Epsten-Barr Virus, (CMV) Cytomegalovirus، القوباء البسيطة ١ و ٢، والأنواع المكشفة حديثاً من القوباء قوباء نوع ٦ و ٧ من جميع هذه الانواع توجد ادلة مؤكدة على قدرة فايروس (EBV) على إحداث السرطان.

٣- Rous Sarcoma Virus "RSV" (RNA Tumor Viruses)

حيث يحتوي هذا الفيروس على الجين src وهو جين مسرطن حيث يحفز نمو الخلايا المضيفة بشكل غير طبيعي. وهناك انواع اخرى من الفايروسات خالية من مورثات السرطان الفايروسية الا ان لها القدرة على احداث السرطان باستخدام ترددات النهاية الطويلة السالفة الذكر.

ثانياً : التنشيط بالطفرات الوراثية (Gene Mutation) :

كما هو معروف فان الطفرة الوراثية هي تغير فجائي يحصل في الجين يؤدي الى تغيير في البروتين الذي يشفر عنه ذلك الجين او في تغيير صفة مظهرية ما عندما يكون انتاج هذا المورث مرتبط بها اذ يتضمن التغير الكيميائي تغيير تغيير في أزواج النيوكليوتيدات المؤلفة لهذا الجين وقد يشمل هذا التغيير إحلال قاعدة بيورينية محل قاعدة بيورينية او قاعدة بايريميدينية محل قاعدة بايريميدينية او احلال قاعدة بيورينية محل قاعدة بايريمدينية او بالعكس وقد يحصل

هذا التغير في نيوكلويتد واحد او اعداد قليلة من النيوكليوتيادات وقد يشمل مساحة مختلفة من الجين .

غالباً ما تكون الطفرات الوراثية عشوائية ولا يمكن التنبؤ في مواقع حصولها على الجينات. كما إنها في الغالب تكون ضارة وعادة ما تكون الآليلات الطافرة متنحية ولذلك تحجب بالأليل الطبيعي ولا يمكن ظهورها إلا عند إلتقاء أليلين طافرين متنحيين لنفس المورث.

ويعتمد معدل حصول الطفرة على حجم المورث اذ يزداد في المورثات الكبيرة ويكون قليلاً في المورثات الأصغر حجماً. فمثلاً في المورثات البشرية تحدث الطفرات التلقائية بمعدل طفرة واحدة لكل ٣٠٠٠٠ جين وهذا يعني إن هناك مورث واحد طافر في كل دورة إنقسامية ذلك إن مجموع المورثات على الكروموسوم البشري يساوي مايقارب الـ٣٠٠٠٠ مورث. وتؤدي عوامل مختلفة الى حدوث الطفرات الوراثية منها العوامل الكيميائية والعوامل الفيزيائية والعوامل الاحيائية.

تحصل الطفرات الوراثية في المورثات السرطانية الخلوية "الإبتدائية" وتمثل نسبة كبيرة من أسباب نشوء السرطان اذ تتراوح بين ١٥ – ٣٥ % أو أكثر، وينشأ معظمها بسبب التعرض للعوامل الكيميائية، كما أن معظم الطفرات الوراثية المسجلة في السرطان تعود لمورثات عائلة ras وتبلغ نسبة الطفرات فيها حوالي ٢٥% من مجموع الطفرات الوراثية المسجلة في أنواع السرطان.

ولغرض حصول السرطان في الإنسان فانه يحتاج الى حصول عدة طفرات في نفس الخلية حتى تتحول من خلية طبيعية إلى خلية سرطانية. اذ على الرغم من إن هناك عدد قليل من السرطانات تظهر في مراحل الطفولة إلا أن معظم أنواع الأورام السرطانية تزداد بدرجة كبيرة مع تقدم العمر، فعلى سبيل المثال وجد أن معدل الوفيات جراء سرطان الأمعاء الغليظة قد زاد إلى أكثر من ألف ضعف في فترة العمر بين ٣٠ – ٨٠ سنة .

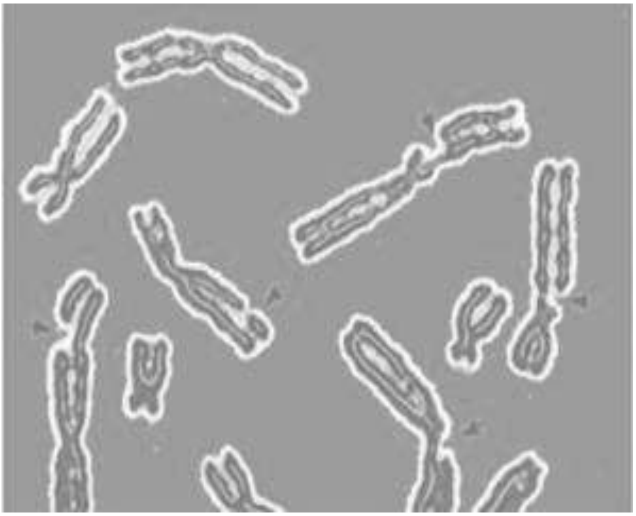
يعزى ذلك إلى أن الخلية لابد ان يتراكم فيها عدد من الطفرات الوراثية في مواقع محددة. وحيث ان الطفرات يمكن ان تحدث في أي وقت، فإنه من المتوقع أن يتزايد اعداد الطفرات في الخلية مع تقدم العمر. تبين أن معظم أنواع سرطانات الدم (اللوكيميا) تنتج من حدوث طفرتين

إلى أربع طفرات في مواقع معينة في نفس الخلية، في حين أن سرطانات العظام (كارسينوما) تنتج من حدوث طفرتين إلى سبع طفرات في نفس الخلية.

ثالثاً : التنشيط بالإنتقال الكرموسومي (Chromosomal Translocation) :

تحصل العديد من السرطانات نتيجة حدوث الانتقالات الكروموسومية التي تنشأ نتيجة كسور وإعادة التحام غير طبيعية لنفس الكرموسومات المكسورة أو في كرموسومات اخرى غيرها. وتأتي أهمية مثل هذه الإنتقالات الكرموسومية بإقترانها بعلامات Markers ثابتة ومميزة لأنواع معينة من السرطان. كما تأتي خطورتها في إمكانية حصول كسر كرموسومي بالقرب من موقع مورث سرطاني خلوي "إبتدائي" وعند حصول الإنتقال الكرموسومي فإنه من المحتمل وقوع المورث السرطاني الخلوي بالقرب من محفز قوي لمورث أخر وهذا يؤدي إلى عمل المورث السرطاني بصورة غير طبيعية، أي تحول مورث سرطاني خلوي إلى مورث سرطاني.

تحوي الكرموسومات البشرية على العديد من المواقع الرقيقة سهلة الكسر Fragile Sites شكل رقم (١١-٢) وهذه المواقع أكثر قابلية للتأثر بالمواد المسرطنة من المواد الكيمياوية والإشعاعات، وقد شُخص العديد من المورثات السرطانية الخلوية بالقرب من هذه المواقع وتقع أحياناً فوقها مما يجعلها عرضة للوقوع تحت تنشيط غير طبيعي في حال حصول كسور كروموسومية في هذه المواقع.

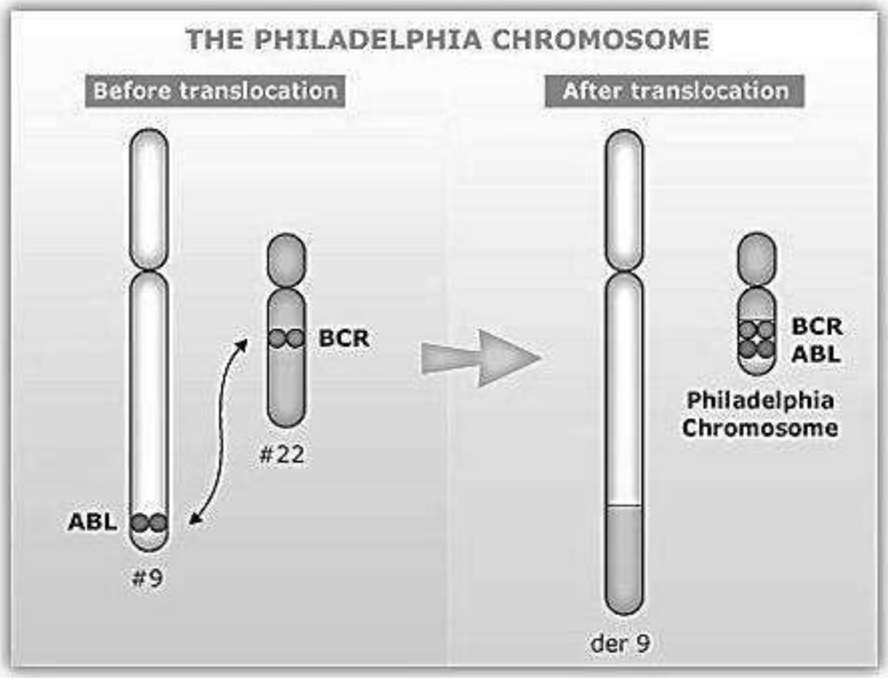


شكل رقم (١١-٢) صورة توضح بعض المناطق سهلة الكسر في الكرموسومات (الأسهم)

ان مرض اللوكيميا المزمن يحصل نتيجة الانتقال الكروموسومي اذ شخص كروموسوم غير طبيعي في خلايا الدم البيضاء لمريض مصاب بالمرض في عام ١٩٦٠ وسمي هذا الكروموسوم بكروموسوم فيلادلفيا ويعد كروموسوم فيلادلفيا في مرضى اللوكيميا المزمنة CML من أول الأدلة على علاقة التغيرات غير الطبيعية للكروموسومات من إنتقالات وحذف بالسرطان.

وقد تبين أن كروموسوم فيلادلفيا ينشأ عن حذف في الذراع الطويل للكروموسوم رقم ٢٢ وإنتقال هذه القطعة للكروموسوم رقم ٩ شكل رقم (١١-٣)، وأكثر من ٩٠% من مرضى اللوكيميا المزمنة يحملون هذا التبديل، وكون هذا التبديل لا يوجد إلا في الخلايا المتسرطنة يأكد على علاقته بالتحول السرطاني لهذه الخلايا.

كما بينت الدراسات الجزيئية لهذا المرض بإن الإنتقال الكروموسومي المرافق لهذا المرض يؤدي إلى وجود المورث السرطاني الخلوي C-abl المحمول بنهاية الجزء الخاص بالكروموسوم ٩ بالقرب من منطقة مورثات مناعية نشيطة جداً (BCR) محمولة على النهاية الثانية للكروموسوم٢٢ .



شكل رقم (١١-٣) يوضح كرموسوم فيلادلفيا قبل وبعد الإنتقال، حيث إنتقل جين ABL من الكروموسوم٩ و إلتحم بالقرب من الجينBCR في الكرموسوم٢٢ حيث قام جين BCR بتنشيط جين ABL وتحويله إلى جين سرطاني.

ومن الامثلة الاخرى على دور الانتقال الكروموسومي في تنشيط المورثات السرطانية الخلوية هو سرطان Lymphoma Burkits الذي يصيب الغدد اللمفاوية ويرتبط مع الانتقال الكروموسومي الذي يشمل الذراع الطويل بين كروموسوم ٨ واخر للكروموسومات ٢ أو ١٤ أو ٢٢ وان الانتقال الحاصل بين كروموسوم ٨ والكروموسوم ١٤ يشكل ٩٠% من هذا النوع من السرطانات . كما بينت الدراسات الجزيئية لهذه الانتقالات وجود المورث السرطاني الخلوي C-mycالذي يقع في الموقع ٢٤ من الكروموسوم رقم ٨ وهو موقع الكسر والالتحام في الانتقال الكروموسومي كما شخص وجود مورثات مناعية عالية التعبير على بقية الكروموسومات بالقرب من موقع الكسور والالتحام ويعتقد ان محفزات المورثات المناعية تنشط المورث السرطاني الخلوي

C-myc مما يزيد من نشاطه في التعبير وان حالة السرطان قد تترافق مع هذا النشاط . وتم إكتشاف العديد من الكسور والإلتحامات الكرموسومية في أنواع أخرى من السرطانات.

رابعاً : التنشيط بالتضخيم الجيني وزيادة قوة التعبير (Gene Amplification) :

قد يحصل تنشيط لبعض المورثات السرطانية الخلوية "الإبتدائية" عن طريق زيادة أعداد نسخها عن الحد الطبيعي ويدعى ذلك بالتضخم الجيني Gene Amplification وقد يصل أعداد النسخ في مثل هذه الحالة إلى عشرات وربما مئات.

ان بعض الخلايا الطبيعية وتحت بعض الظروف تلجأ لتضخيم بعض مورثاتها الخلوية لسد بعض الإحتياجات الحياتية ولا تلبث أعداد نسخ هذه الموروثات أن ترجع إلى عددها الطبيعي. وعلى الرغم من عدم معرفة آلية إنخفاض عدد نسخ المورثات المتضخمة إلا إنه في حالة حصول تضخم لمورث سرطاني خلوي لسبب غير طبيعي فإن ذلك سيعرض حياة الخلية إلى الخطر وإحتمال تحولها لخلية سرطانية. تؤدي زيادة أعداد نسخ مورث ما إلى زيادة مستوى تعبيره وإذا أقترنت الوظيفة الفسيولوجية للبروتينات المشفرة من هذا المورث في دور إنقسام فأنه عندئذٍ لابد من إحتمال تدمير نظام السيطرة الإنقسامي في الخلية.

يظهر التضخيم الجيني بصورتين خلال تحليل الكرموسومات:

٤. جسيمات مزدوجة Double Minutes – DMs :

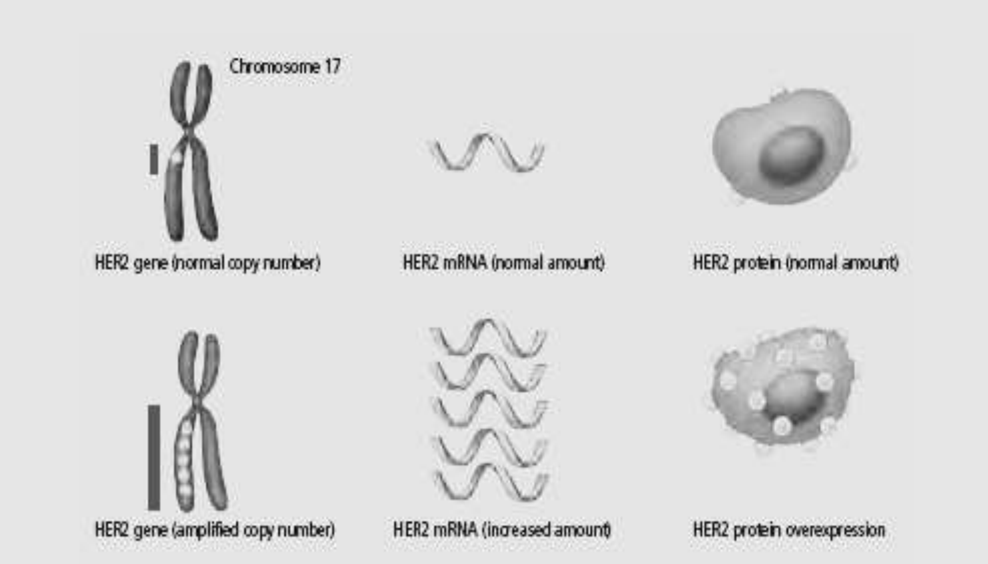
وهي عبارة عن مكورات حرة غير منتظمة الكرموسومات وذلك لعدم إحتوائها على القطعة المركزية فهي تتوزع عشوائياً في الخلايا أثناء عملية الإنقسام.

٥. منطقة متجانسة الاصطباغHSRs Homogeneous Staining Regions:

يكون التضخيم في موقع المورث اذ تزداد أعداده وتنتظم بالقرب منه وتظهر كمناطق داكنة متجانسة الإصطباغ.

ان الآلية المقترحة لعملية التضخيم الجيني شكل رقم (١١-٤) هي ان لحدوث تكرار الجين قد تنتج عنها إتحادات وراثية خاطئة (عبور غير متساوي) أو نتيجة لتناسخ غير طبيعي للـ DNAوبعد أن يحدث تكرار للجين قد يحدث تبادل غير متساوي بين الكروماتيدات الشقيقة نتيجة

للعبور بين نسخ متماثلة لنفس الجين أثناء تناسخ الـDNA مما يؤدي إلى تضخم في عدد النسخ من نفس الجين إلى أن يصبح الكرموسوم يحتوي على عشرات أو مئات النسخ منها.



شكل رقم (١١-٤) يوضح التضخيم الجيني وزيادة التعبير البروتيني للجين HER2 المسؤول عن نسبة كبيرة من حالات سرطان الثدي، حيث أن نسخة واحدة من الجين أنتجت كمية كافية من البروتين ولكن عند تضاعف الجين أنتج كميات كبيرة من البروتين المشفر له.

خامساً: التنشيط بالتآزر الوراثي لمورثين أو أكثر:

تمتلك بعض أنواع الخلايا غير الطبيعية بعض المظاهر السرطانية إلا أنها تفشل في الوصول إلى حالة السرطان. وقد لوحظ هذا النوع من الخلايا في المزارع النسيجية وتدعى مثل هذه الخلايا بالخلايا المتحولة Transformed Cells. كما وجد بأن مثل هذه الخلايا تحتوي على ضرر وراثي معين غير كافي لدخولها في حالة السرطان إلا إنها تدخل هذه المرحلة حال إمتلاكها لضرر وراثي آخر. أن الأبحاث الجزيئية التى أجريت على هذه الخلايا بينت أن بعضها يتحول إلى السرطان عند حصول تآزر بين أثنين من المورثات السرطانية الخلوية المتضررة. كما بينت الأبحاث بأن مثل هذا التآزر يحصل غالباً بين أحد مورثات العائلة ras والمورث C-myc.

تمتلك الخلايا المتحولة عادة مورثاً طافراً من مورثات العائلة ras والذي لا يكفي لوحده لدخول الخلايا إلى مرحلة السرطان إلا إنه يساعد في إظهار الصفات المظهرية للخلايا السرطانية وان حصول تنشيط ثاني لمورث C–myc كخطوة ثانية يؤدي إلى تعزيز المورث الطافر ras مما يدفع بالخلايا نحو حالة السرطان. لوحظت هذه الآلية في الكثير من التجارب التي أجريت على خلايا الزرعية النسيجية إلا إنه لم يتم لحد الأن تحديد نوع من السرطان البشري يخضع لهذه الآلية أو ناتج عنها بسبب صعوبة تحديد مراحل السرطان.

سادساً : التنشيط بفقدان أو عطب المورثات الكابتة (Tumor Suppressor Gene) :

ان المورثات الكابتة هي مورثات تؤدي الى كبت تحول الخلايا الطبيعية الى خلايا سرطانية وقد لوحظت هذه المورثات في تجارب تهجين الخلايا الجسمية اذ لوحظ بان الاندماج بين خلايا طبيعية وخلايا سرطانية يؤدي الى تكوين خلية هجينة حميدة وهذا يؤكد ان السرطان هو صفة متنحية . والمورثات الكابتة للسرطان تعمل بطريقة مختلفة تماماً عن المورثات السرطانية. فحينما يتم تحويل المورثات السرطانية الإبتدائية إلى مورثات سرطانية عن طريق طفرة تزيد من نشاطها فان المورثات الكابتة للسرطان تصبح مورثات سرطانية نتيجة لحدوث طفرة تمنعها من القيام بنشاطها، والنسخة الطبيعية غير الطافرة من المورثات الكابتة للسرطان تعمل كمثبط يمنع الخلية من الدخول في الإنقسام الخلوي.

ولكي تفقد المورثات الكابتة للسرطان لنشاطها يجب أن يحصل فقد او تطفير في كلا الأليلين اذ أن المورثات الكابتة للسرطان تعمل كصفة متنحية وفقد أليل واحد يقلل من نشاطها أما عند فقدان الأليلين فيتسبب في إنعدام نشاطها كلياً.

من المعروف بأن بعض الطفرات التي تحدث في بعض المورثات تعود مره اخرى إلى الوضع الطبيعي ويزول تأثير الطفرة بعد ذلك. ويتم ذلك عن طريق حصول طفرة ثانية في نفس موقع الطفرة الأولى. تدعى مثل هذه الطفرات بالطفرات المرتدة Reversable mutations . كما أن هناك طفرات ذات تخصص آخر حيث تقوم بعض الطفرات في السيطرة على طفرات أخرى سابقة لها وتدعى مثل هذه الطفرات بالطفرات الكابتة Suppressor mutations . وقد

تحصل الطفرات الكابتة على نفس المورث الطافر أو في موقع أخر بعيد عنه جدول رقم (١١-١) .

ومن أشهر المورثات الكابتة للسرطان المورث P53 ويسمى أيضاً الجين الإنتحاري Suicidal Gene. ويوصف الـP53 بأنه الحارس على الجينوم Guardian of the Genome لأنه يراقب العمليات التي تجري أثناء إنقسام الخلية جدول رقم (١١-٢) فاذا ما حصل اي خلل في الـ DNA أثناء الإنقسام فانه يوجه بقية الجينات المشتركة بالإنقسام أن تتوقف حتى يصلح الخطأ، وبعد التصحيح يتم الإستمرار في الإنقسام، وعندما يكون الخلل كبيراً أو غير قابل للتصحيح، عندها يُنشط الجين P53 جينات أخرى ويوجهها بقتل الخلية ، لذلك يتشوه الجين ويفقد وظيفته في السيطرة الوراثية على الإنقسام ويتولد السرطان. ولقد وجد هذا الجين الذي حصلت به الطفرة في أكثر من ٥٠% من حالات السرطان.

جدول رقم (١١-١) يبين الجينات السرطانية المكونة للأورام

الجين	تصنيفه	تأثيره
P D G F	جين مشفر للنمو	يشفر لعامل نمو ينشط احد سرطانات المخ
Erb-B	جين مشفر للنمو	يشفر لعامل نمو ينشط سرطان الثدي
RET	جين مشفر للنمو	يشفر لعامل نمو ينشط حدوث سرطان الغدة الدرقية
Ri-ras	جين مشفر لرسائل منبهه	يحفز حدوث سرطان الرئة والمبيض والقولون والبنكرياس
N-ras	جين مشفر لرسائل منبهة	يحفز حدوث سرطان الثدي والمعدة والرئة وابيضاض الدم
c-myc	جين مشفر لتكوين عوامل التناسخ	يحفز حدوث سرطان الثدي والمعدة والرئة وابيضاض الدم
N-myc	جين مشفر لتكوين عوامل التناسخ	يحفز حدوث سرطان الخلية العصبية

L–myc	جين مشفر لتكوين عوامل التناسخ	يحفز حدوث سرطان الرئة
Bcl–2	جين مشفر لتكوين بروتينات مانعة لموت الخلايا	يحفز حدوث سرطان اللمف
Bcl–1	جين مشفر للمنبهات الخلوية	يشفر لتكوين السيكلين
MdM2	جين مشفر للبروتينات الكابتة	يحفز لحدوث سرطان الثدي والرأس يشفر لتكوين البروتين

جدول رقم (١١–٢) يبين الجينات السرطانية المثبطة للأورام

الجين	تصنيفه	تأثيره
DPC_4	جين مشفر لبروتينات سيتوبلازمية	يثبط حدوث سرطان الثدي
NF–1	جين مشفر لبروتينات سيتوبلازمية	يثبط سرطان الورم الليفي العصبي
MTS_1	جين مشفر للبروتينات النووية	يشفر لتكوين البروتين الكابت P_{16}
R.B	جين مشفر للبروتينات النووية	يثبط أكثر من نوع من أنواع السرطان
P_{53}	جين مشفر للبروتينات النووية	يشفر لتكوين البروتين الكابث P_{53} يحفز انتحار الخلايا مما يوقف النمو السرطاني
WT1	جين مشفر للبروتينات النووية	له علاقة بورم ويلز الكلوي
$BRCA_1$	جين غير محدد الموضع	يثبط سرطان الثدي والمبيض
$BRCA_2$	جين غير محدد الموضع	يثبط سرطان الثدي
VHL	جين غير محدد الموضع	يثبط سرطان الكلية

الموت المبرمج للخلايا و السرطان

Apoptosis (Programmed Cell Death) and Cancer

إن كلمة Apoptosis مشتقة من اللاتينية وتعني سقوط الأوراق من الأشجار أو التويجات من الزهر. وتستعمل أيضاً لموت الخلية المبرمج والذي يقع تحت ظروف فسيولوجية عدة او ظروف مرضية وقد تم وصفها لأول مرة من قبل ويلي و آخرون عام ١٩٧٢.

والـ Apoptosis. هي الآلية التي تموت بها الخلايا بشكل طبيعي. اذ تشمل عدة تغيرات كيميائية حيوية ومظهرية. وهي عملية تحدث بشكل كبير وعلى نطاق واسع في الكائنات عديدة الخلايا. وتحدث تقريباً في جميع الأنسجة اثناء النمو و في بعض الأنسجة البالغة بسبب دورها المهم في التنظيم والحفاظ وتشكيل الأنسجة. ومن الأمثلة على أهمية الموت المبرمج للخلايا هو الفجوات في أصابع الإنسان.

قد تصاب الخلايا بأضرار يصعب إصلاحها أو وصولها إلى الشيخوخة أو تعرضها لظروف فسلجية او غيرها وهنا يظهر دور الموت المبرمج للخلايا مما يؤدي إلى موت او انتحار الخلايا اذ ان موتها اهم للكائن من بقائها .

في أوائل التسعينات أكتشف أن نهايات الكروموسومات البشرية تحمل تجمعات من الحامض النووي DNA مرتبة على هيئة حبات تعد ببضعة آلاف تُدعى بالنهايات الطرفية Telomeres. تفقد الخلايا الطبيعية حوالي ١٠ – ٢٠ من هذه النهايات الطرفية في كل مرة تنقسم فيها الخلية وتبدأ في مرحلة الموت بعد حوالي ١٠٠ إنقسام خلوي حيث تفقد الكروموسومات كامل نهاياتها الطرفية وهذا مما يسبب تفكك محتوياتها مؤدياً إلى موت الخلايا.

لقد لوحظ إن الخلايا السرطانية تحافظ على نهاياتها الطرفية على الرغم من إنها تدخل في الآلاف من الدورات الإنقسامية. اذ اكتشف كالفن هارلي عام ١٩٩٤ وجود نشاط لإنزيم التيلوميريز Telomerase في الخلايا السرطانية. يعمل هذا الإنزيم في الخلايا الطبيعية على إعادة بناء النهايات الطرفية وان توقف عمل الإنزيم يؤدي الى موت الخلية حيث لا يُعالج القصر الناتج في نسخ الـDNA بعد كل إنقسام. وهذا ما لايحدث في الخلايا السرطانية حيث يستمر نشاط إنزيم التليوميريز. وهذا هو تفسير بقاء عدد النهايات الطرفية ثابتاً في الخلايا السرطانية .

لقد وجد إن التثبيط الحاصل في إنتاج إنزيم التيلوميريز في الخلايا الطبيعية له أهمية في الموت المبرمج للخلايا حيث وجد جيري شاي عام ١٩٩٧ بأن الخلايا السرطانية توقظ المورث المشفر لإنزيم التيلوميريز مما يؤدي إلى إنتاج الأنزيم وهو ما يسبب إيقاف خاصية الموت المبرمج للخلايا، كما وجد شاي بأن أفراز هذا الأنزيم يقترن مع أكثر من ٨٥% من السرطانات التي درسها.

ومن هنا نجد إن فقدان خاصية الموت المبرمج للخلايا له دور هام جداً في السرطان. وان معظم المورثات السرطانية الإبتدائية تنظم إنقسام الخلية ولكن هناك أنواع اخرى تنظم الموت المبرمج للخلية .

أما بخصوص الأدوية المستخدمة لعلاج السرطان فانها تستهدف الـ DNA حيث تقوم بقتل الخلايا من خلال تدميرها للـ DNA. الخاص بها. ولقد أكتشف حديثاً إن هذه الأدوية لم تكن تعمل بطريقة غير متخصصة، بل تقوم بتحفيز الموت الخلوي المبرمج للخلايا. وإحدى أهم آليات المقاومة التي طورتها الخلايا السرطانية لمقاومة هذه الأدوية هي عن طريق كبح مسار الموت المبرمج للخلايا. وهذه الآلية تحدث في ٥٠% من حالات السرطان البشرية بسبب التشوه في الجين الكابح للأورام p53 .

وخلال الاعوام ١٩٩٦ – ١٩٩٨ شخصت العديد من هذه المورثات منها المورث P53 الذي يعمل البروتين المشفر عنه على ايقاف الخلايا في مرحلة G1 لاعطائها الفرصة لاصلاح الأخطاء الوراثية التي قد حصلت اثناء عملية تضاعف الـ DNA وقد وجد ان مستوى بروتين P53 في الخلايا السرطانية منخفض جداً او غير موجود وهذا ما يسبب دخول الخلايا السرطانية الى الدورات الانقسامية دون توقف ودون اعطاء الفرصة لاصلاح الأخطاء الوراثية مما يزيد من هذه الأخطاء كلما ازداد عدد الدورات الانقسامية . وفي عام ١٩٩٧ شخص المورث P73 الذي له علاقة بالمورث P53 والذي يعمل على تنشيط مورثات اخرى تساعد بروتين P53 في ايقاف الخلايا عند مرحلة G1 ويعتقد انه يلعب دوراً ما في الموت المبرمج للخلايا ، كما شخصت مورثات اخرى لها علاقة بالعملية منها المورث bcl-2 والمورث bax .

محفزات السرطان Cancer promoters

لقد ثبت وبالنتائج الملموسة من الأبحاث العلمية التي لا تحصى بأن السرطان مرض يرتبط بصورة كبيرة مع عوامل خارجية أكثر مما هو متعلق بالأفراد ذاتهم. وهناك ثلاث أقسام رئيسة لمحفزات السرطان هي :

١- عوامل كيميائية.

٢- عوامل فيزيائية.

٣- عوامل أحيائية.

العوامل الكيميائية:

أكثر العوامل إنتشاراً وتأثيراً. أول ما اكتشف منها في الحرب العالمية الثانية غاز الخردل، وهو من العناصر الناقلة لمجموعة الكيل Alkyl إلى قواعد الـDNA. وتُقسم هذه المطفرات إلى:

أ- المطفرات المؤثرة على نسخ الـ DNA أو عدم نسخة كالعناصر الألكيلية وحامض النتروز .

ب- المطفرات المؤثرة على ا. DNA كأصباغ الأكريدين، التي تلتصق بالـDNA وتزيد من إحتمال حصول أخطاء في عملية النسخ، وأشباه القواعد البايريميدينية و البيورينية التي يشابه تركيبها الطبيعي القواعد الطبيعية و تحل محلها في سلاسل الـ DNA أثناء عملية تضاعفه .

ومن الأمثلة على المواد الكيميائية المحفزة للسرطان :

أ- التعرض للمبيدات والأسمدة الكيميائية لفترات طويلة وبتركيز عالي وخصوصاً منظفات البيوت وأسمدة المزارع الكيميائية قد يسبب السرطان.

ب- التدخين مسئول عن ٩٠% من حالات سرطان الرئة .

ج- التدخين السلبي وهو بقاء المدخن في غرفة أو منزل بها مدخن آخر فيتأثر غير المدخن بشدة بتلك الأدخنة وهني عبارة عن أكاسيد وكربونات ومواد كيميائية ضارة تسبب السرطان .

د- الكحول، ولم تعرف الكيفية حتى الأن ولكن يعتقد إن الكحول يسبب الإرتفاع في الهورمونات مما يؤدي إلى السرطان أو بسبب نواتج هدم الكحول في الجسم، ويسبب الكحول سرطانات الكبد والأمعاء والقولون.

هـ- المخدرات كالقات وغيره والتي تمضغ أو تشم وتسبب سرطانات اللثة والحلق والمريء والمعدة.

و- تعاطي المواد المحفوظة التي تحوي مواد حافظة كيميائية وأصباغ كيميائية ونكهات صناعية يسبب السرطان.

ز- المواد الغذائية الملوثة كالتلوث الكيميائي قد يسبب السرطان .

ح- بعض العقاقير الطبية .

العوامل الفيزيائية:

هي الإشعاعات وهي عبارة عن موجات كهرومغناطيسية ذات اطوال موجية أقصر من الضوء المرئي وأكبر طاقة منه. ويمكن تقسيمها إلى :

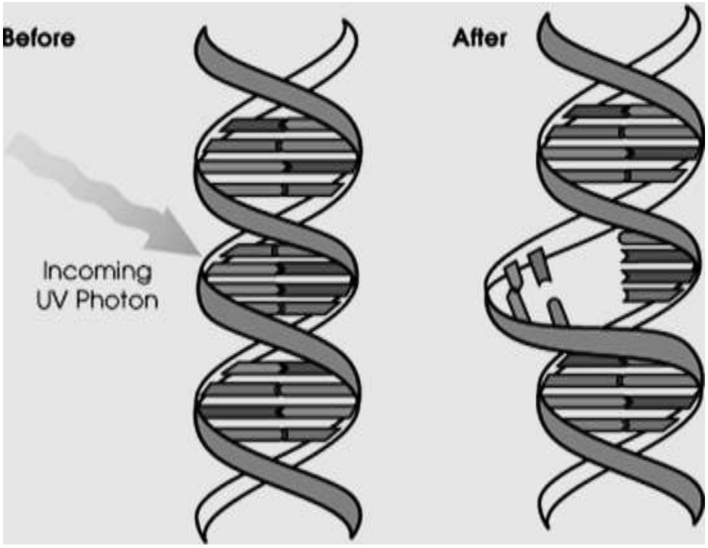
أ- أشعة مؤينة: الأشعة السينية، أشعة غاما و الأشعة الكونية.

تحرر الأشعة المؤينة الإلكترونات تاركة الأيونات والجذور المشحونة بالطاقة الموجبة على طول مسارها خلال الأنسجة الحية. والإشعاعات المؤينة تسبب أنواعاً كثيرة من التغيرات الهامة في تركيب الكروموسومات كالحذف أو التضاعف أو الإنقلاب أو الانتقال وكلها نتيجة لإنكسار الكروموسومات تحت تأثير الإشعاع. ومن أمثلة السرطانات المرتبطة بالإشعاعات هو سرطان الغدة الدرقية نتيجة تعرضها للإشعة السينية .

ب- أشعة غير مؤينة: الأشعة فوق البنفسجية .

وهي أقل طاقة من الأشعة المؤينة. وترفع الإلكترونات لمدارات أعلى طاقة مما يثير الذرات في الطبقات السطحية من الخلايا والأنسجة. حيث تسبب حدوث سرطان الجلد. ان الأشعة فوق البنفسجية لا تمتلك الطاقة الضرورية للتأين، وإنما تمتصها قواعد الـ DNA من بايرميدين وبيورين مما ينقلها إلى حالة فعالة وإثارة الشكل رقم (١١-٥) . وفي الوقت الذي لا

تؤثر به الأشعة فوق البنفسجية في الكائنات عديدة الخلايا إلا في الطبقة السطحية، تشكل هذه الأشعة مطفراً فعالاً بالنسبة لوحيدة الخلية.



شكل رقم (١١–٥) يوضح تأثير الأشعة فوق البنفسجية على القواعد النيتروجينية المكونة للـ DNA وهكذا فإن في حالة التعرض للإشعاعات مؤينة كانت أو غير مؤينة تصبح ذرات الـ DNA المعرضة تصبح أكثر فعالية وهذا قد يقود للسرطان.

على الرغم انه إلى الأن لم يُعرف بالتفصيل كيف تسبب الإشعاعات بنوعيها حدوث السرطان، فهي فعلاً تقوم بتنشيط الـ DNA لكنها في المقابل تسبب تغيرات كثيرة و مؤذية تؤدي إلى موت الخلايا. فأي جرعة كبيرة من الإشعاعات كافية لتحويل الخلايا الطبيعية إلى خلايا سرطانية قد تسبب موت جميع هذه الخلايا أيضاً. لذا فان الإشعاعات تسبب العديد من التغيرات وإحدى هذه التغيرات قد تقود لحدوث السرطان.

العوامل الاحيائية:

هنالك عوامل أحيائية عديدة قد تسهل الإصابة بالسرطان أو قد تكون سبباً رئيسياً له ومنها :

أ– الإصابة بأنواع معينه من الفيروسات قد يقود إلى الإصابه بالسرطان.

ب- الإستعداد الوراثي .

ج- الإختلالات الهورمونية .

د- البدانة .

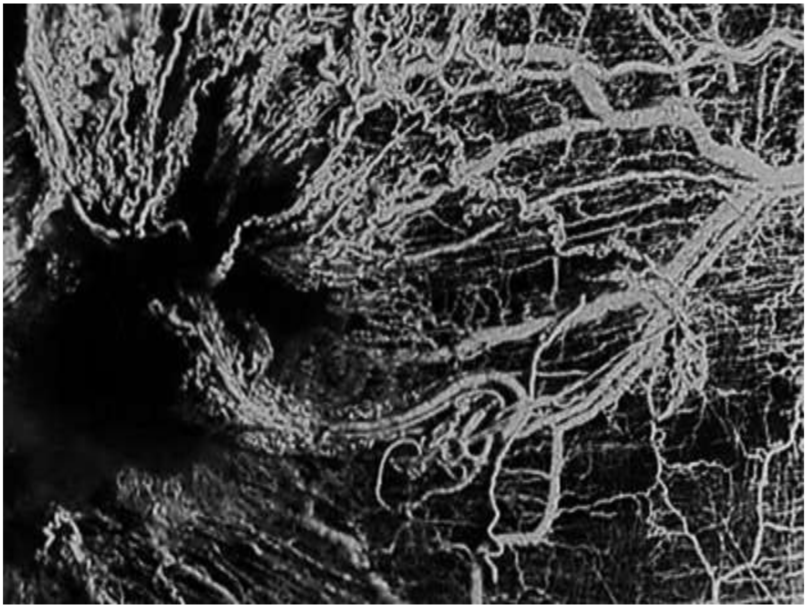
هـ- الإمساك المزمن لأن الإمساك يجعل الفضلات الآدمية تبقى في الأمعاء الغليظة لمدة طويلة مما يسبب نشوء بعض الميكروبات وتتولد مواد عطرية تسمى كلوستريدات وهي المسببة لسرطان الأمعاء والمستقيم.

آلية إنتشار النقائل السرطانية Mechanism of Cancer Metastasis

يتميز السرطان بامكانية تكوين سلالات منه والانتقال الى مواضع اخرى داخل الجسم وبعدة طرق . ولو إن السرطان عبارة عن ورم ثابت لكان إستئصاله جراحياً شافياً للمريض ولكن المشكلة السريرية هو إنتقال بعض خلاياه عبر الدم و جهاز اللمف إلى مواقع أخرى لتأسيس أورام سرطانية أخرى. ان النظرة السابقة للسرطان كانت هي أن الأورام السرطانية تتوسع وتمتد في نموها لتستعمر الأنسجة والعقد اللمفاوية المجاورة وان المستعمرات السرطانية البعيدة تنشأ بصورة مستقلة عن الورم الأولي، أي بمعنى إن وجود عدة مواقع سرطانية لا يرجع إلى إنتقال خلايا ورم واحد إلى مواقع اخرى بل إن كل منها ينشأ بصورة مستقلة. إلا إن الأبحاث الحديثة بينت أن النقائل على عكس الفرضيات السابقة هي عملية نشيطة ولا تحدث مصادفة كنتيجة لنمو الورم.

الخلايا السرطانية التي تنتقل عبر الدم مقصورة فقط على الحالة التي يصل فيها الورم حجماً معيناً وتؤدي نسبة ضئيلة منها (٠,٠١ %) إلى نمو إنبثاثي. وطريقة الإنتشار الثانية هي بواسطة الجهاز اللمفاوي. وهذا يفسر تكرر إصابات الغدد الليمفاوية التي تقع بالقرب من منشأ الورم. وبمقدور بعض الخلايا السرطانية الإنتقال من جانب إلا اخر عبر تجاويف الجسم ومن أمثلة ذلك إنتقالها في البطن والصدر والجمجمة. ومع شيوع إستعمال العديد من وسائل الجراحة، استدل على طرق جديدة لإنتشار السرطان، فالجراح الذي لا يركز ويدقق في عملية إجتثاث الورم ربما نقل مبضعه الخلايا السرطانية إلى موضع أخر في الجرح.

والحقيقة إن إنتقال الخلايا السرطانية ليست بالعملية السهلة بل هي عملية شاقة و طويلة بحيث لا يستطيع البقاء على قيد الحياة منها إلا عدد ضئيل جداً يقدر بخلية واحده لكل ١٠٠,٠٠٠ خلية منتقلة. تبدأ هده الخلية الناجية بالإلتصاق في موقع ملائم ثم تنمو لتحفز نمو أوعية دموية جديدة شكل رقم (١١-٦) لتزويدها بما يلزمها من مواد غذائية وغيرها وهو مايّدعى بالتكوين الوعائي Angiogenesis.



شكل رقم (١١-٦) تكوين وعائي Angiogenesis مبين فيها تكون أوعية دموية تتكون متجة ناحية الورم (المنطقة السوداء).

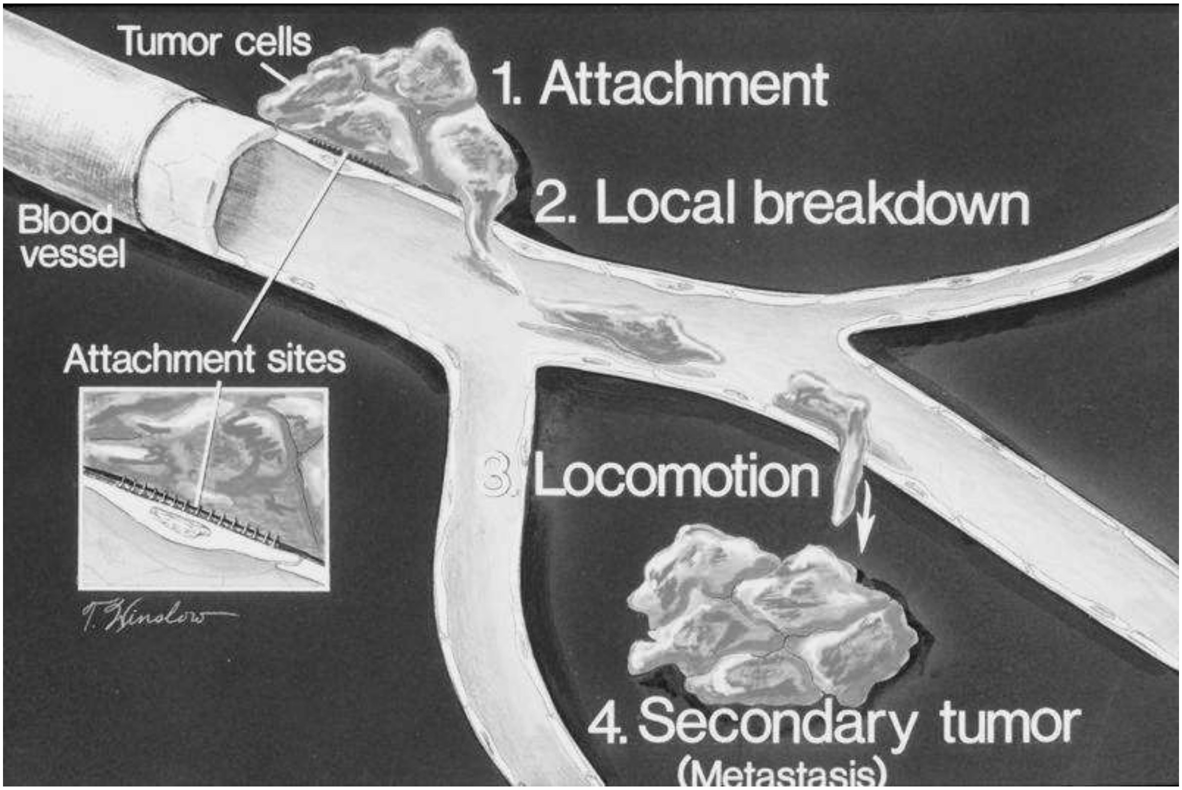
ولا يقتصر دور الأوعية الدموية الجديدة على تزويد الورم بالغذاء بل إنها تعتبر موضع لتفريغ أعداد من النقائل السرطانية في الدورة الدموية. تموت معظم النقائل السرطانية خلال دورانها بالدم ولا يبقى منها سوى تلك التي تغلق الأوعية الدموية الضيقة أو التي أستقرت في قاع وعاء دموي. وإستناداً إلى تشريح الدوران فإن النقائل تستمر في سيرها بالاوردة والدوران اللمفي إلى ان تجد مكان مناسب تستقر فيه. وقد تبين أن ٦٠% من النقائل السرطانية تستقر في الرئتين بينما يعتبر الكبد المكان الرئيسي لإستقرار نقائل القولون لأن الكبد يستقبل التصريف

الرئيسي الوريدي مباشرة من القولون. وقد تنشأ الأورام في مواقع متعددة متوقعة أو غير متوقعة نتيجة وجود وسط مناسب للنمو كأن يتوفر هرمونات او عوامل حاثة للنمو.

كان يعتقد بأن عملية هروب الخلايا النقلية السرطانة من الورم هو نتيجة للضغط الحاصل في الورم بالإضافة إلى عدم ميل الخلايا السرطانية إلى الإنظمام لبعضها البعض. إلا أن هذا الإعتقاد لا يُفسر وجود سرطانات كبيرة وذات ضغط داخلي عالي وغير منتقلة مثل سرطان الرحم، وذلك ما يدفع للإعتقاد بأن عملية غزو الخلايا لابد وأن تكون عملية معقدة وقد يكون الضغط الداخلي للورم الأول إحدى الأسباب في الإنتشار. لابد للخلايا المنتقلة أن تواجد العديد من الحواجز الطبيعية خارج الورم قبل إسقرارها.

أ. الحاجز الأول هو طبقة من الأنسجة المحيطة بالورم وجدران الأوعية الدموية واللمفاوية والأنسجة التي تنمو فيها الخلية النقلية. لقد وجد من التجارب والبحوث التي أجريت حول إنتقال الخلايا السرطانية إن النقائل لا تنتقل من الورم إلى مواضع اخرى عبر الأنسجة المجاورة بل تنتقل مباشرة عبر شبكة الأوعية الدموية المغذية للورم وهذا يعني إن معظم النقائل تأتي من الخلايا السرطانية المجاورة وبهذا تكون النقائل قد أختارت طريقاً سهلاً واجتازت بذلك الحاجر الإفتراضي الأول.

ب. أما الحاجز الثاني فهو جدران الأوعية الدموية. أن النقائل تدور في الدم إلى أن تسد وعاء دموي ضيق، منشأة بذلك مستعمرة سرطانية جديدة وهي بذلك إختصرت إختراق الحاجز الإفتراضي الثاني. أما الخلايا التي تخترق الأوعية الدموية فأنها تبدأ اولاً في الإستقرار بقاع الوعاء الدموي ثم تبدأ بثقب الوعاء للنفوذ إلى الأنسجة المجاورة. إن عملية ثقب الوعاء الدموي تبدأ أولاً بإستقرار النقائل وقد وجد بأن طبقة الغشاء الداخلي الوعائي التي تقع تحت النقائل تبدأ بالإنكماش كرد فعل لإستقرار النقائل علية وعملية الإنكماش هذه تُعتبر عملية طبيعية تمثل تحفيزاً لكريات الدم المترسبة للإستمرار في الحركة و الدوران إلا إنها تمثل بالنسبة للنقائل فرصة للإستقرار والتمسك بصورة أقوى بقاع الوعاء الدموي. ويتم بعدها إفراز إنزيمات محللة للأوعية الدموية شكل رقم (١١-٧) .



شكل رقم (١١-٧) يوضع عملية إنتقال النقائل السرطانية، حيث :

١. هي منطقة إتصال الورم بالوعاء الدموي

٢. حدوث كسر في الوعاء الدموي وتسلل الخلايا السرطانية إلى داخلة

٣.حركة الخلايا السرطانية في الوعاء الدموي

٤. تكون ورم ثانوي

الفصل الثاني عشر

الاستنساخ

تعريف الإستنساخ Cloning

كلمة Clone هي مجموعة من الخلايا أو المخلوقات الحية المتطابقة جينياً (أي أن مادتها الوراثية متطابقة) نتجت من خلية واحدة أو كائن حي واحد عن طريق التكاثر اللاجنسي. أما تعريف الإستنسال Cloning بأنه عملية إنتاج نسخ مطابقة وراثياً للخلية أو الكائن الحي الأصلي. ويستعمل هذا المصطلح في مجال التقانة الاحيائية Biotechnology ليدل على عدة عمليات يقوم بها العاملون في مجال علم الاحياء في المختبر منها إستنساخ الجينات اذ يتم تكثير جين Gene معين في صورة نقية وبكميات كبيرة، وإستنساخ الخلايا يعني إنتاج خلايا كثيرة مطابقة للخلية الأصلية، ثم إستنساخ الكائن الحي الكامل، اي إنتاج نسخ مطابقة للكائن الحي الأصلي. وبهذا يمكن القول أن الإستنسال هو مضاعفة عدد الجنيات أو الخلايا أو الكائنات الحية من أصل واحد.

لقد تم استخدام تقنية استنساخ الجينات منذ اكثر من ٢٠ سنة في مجال التقانة الاحيائية اذ إستخدمت لإنتاج الأدوية واللقاحات لعلاج الأمراض مثل أمراض القلب والكلية وأمراض السكري والسرطانات المختلفة والتهابات الكبد المعدية وغيرها. وان الابحاث جارية حتى الوقت الحاضر لإستنساخ أعضاء الجسم الإنساني وأنسجته .

أولا : إستنساخ الجين Gene Cloning :

تحتوي الخلية الحية على آلاف من الجينات المختلفة ممثلة بأعداد مختلفة محمولة في الكروموسومات. توجد بعض الجينات بعدد قليل من النسخ وبعضها توجد بعشرات النسخ وغيرها ربما يصل إلى آلاف النسخ. ولغرض الحصول على جين معين بصورة نقية وبأعداد كبيرة من النسخ، يتطلب الامر إستنساخ ذلك الجين. وان إستنساخ الجين يحقق مجموعة من الاغراض منها :

أ. دراسة تركيب الجين أي بيان تسلسل النيوكليوتيدات في ذلك الجين.

ب. دراسة وظيفته .

ج. يمكن استعمال الجين لإنتاج بروتينات لإستعمالها كأدوية مثل الإنسولين وعامل التخثر الدموي رقم (٨) . وهذه التقنية تعتبر اليوم من التقانات السهلة والكثير من المختبرات تستعملها في بحوثها.

الخطوات الأساسية في تقنية إستنساخ الجينات :

١- إدخال قطعة الـ DNA المحتوية على الجين المراد إستنساخه في ناقل Vector وهذا الناقل يساعد على إدخال الجين داخل خلية بكتيرية.

٢- داخل الخلية البكتيرية يتضاعف الناقل ومعه الجين المراد استنساخه منتجاً أعداد كبيرة من النسخ المطابقة له .

٣- عندما تنقسم الخلية البكتيرية تنتقل نسخ من الناقل المحتوي على الجين إلى الخلايا البكتيرية الجديدة ويتضاعف الجين من جديد.

٤- بعد تكاثر البكتيريا عدة مرات، يتم إختيار المستعمرة المحتوية على الجين المطلوب بواسطة عملية Screening. وبهذا نكون قد حصلنا على نسخة نقية من الجين المطلوب .

ثانياً: إستنساخ الخلايا Cells cloning :

يحتاج العلماء أحياناً الى دراسة نوع معين من الخلايا أو تأثير بعض الجينات في خلايا معينة. ولإنجاز هذا الهدف يتم عزل الخلية المراد دراستها وزراعتها في أوساط زرعية في المختبر لتنقسم وتعطي عدداً كبيراً من الخلايا المطابقة لها وراثياً (أي أنها تحمل نفس الصفات الوراثية). في بعض الأحيان يراد دراسة تأثير جين معين على وظائف نوع من الخلايا، فيتم إدخال نسخة من ذلك الجين (جين غريب) في خلية وإكثارها ومقارنتها بخلايا لا تحتوي على ذلك الجين .

إن هذا النوع من الإستنساخ يمكن ان يستعمل في إنتاج الأجسام المضادة لإستخدامها كعلاج وكمواد تشخيصية.

ثالثاً : استنساخ كائن حي كامل :

أول من نجح في إستخدام هذه التقنية هو الدكتور إيان ويلموت Dr.Ian Wilmut's وفريقه البحثي بالتعاون مع شركة (PPL Therapeutics) في سكوتلندا، حيث أعلن في عام ١٩٩٧ عن ولادة دوللي Dolly وهي نعجة لها نفس التركيب الجيني DNA الذي تحمله أمها. وكما هو معلوم فإنه لو تم إنتاج دوللي طبيعياً أي من أب وأم لكان نصف مادتها الجينية DNA من الأب والنصف الآخر من الأم. وهذا هو السبب في عدم التشابه المطلق بين الآباء والأبناء، لأن الأبناء يحملون خليط من صفات الأب والأم. ولكن في حالة دوللي فالأمر يختلف، حيث أن مادتها الجينية DNA جاءت من الأم فقط وليس لها أي مادة جينية من طرف آخر ولهذا السبب تعتبر دوللي نسخة مطابقة لأمها ومثل هذا التشابه لا يرى طبيعياً إلا في حالات التوائم المتطابقة Identical Twins أي التي نتجت من تلقيح بويضة واحدة. والذي يميز دوللي أنها كانت أول كائن حي يستنسخ من خلية متخصصة (في حالة دوللي الخلية أخذت من ضرع نعجة أي أنها خلية ثديية متخصصة). قبل دوللي كان هناك عدد قليل جداً من العلماء يعتقد بأن عملية التخليق هي عملية عكسية أي أن الخلية المتخصصة يمكن أن تصبح خلية مولدة من جديد وتنتج خلايا متخصصة جديدة. ولكن عندما تم الإعلان عن دوللي أصبحت هذه الفكرة حقيقة علمية تاريخياً. في السبعينات من القرن الماضي حاول بعض العلماء في جامعة كامبردج من عزل نواة من خلية متخصصة من ضفدع ووضعها داخل بويضة منزوعة النواة ولكن النتيجة كانت إنقسام البويضة عدة إنقسامات ولكنها لم تنمو إلى مرحلة حيوان كامل.

استنساخ النعجة دولي

اخذت عينة من ثدي شاة وعمرها ست سنوات ثم نزعت نواة هذه الخلية ثم غرسوا هذه النواة في بيضة من شاة اخرى مفرغة من نواتها وبعد ذلك زرعت هذه البيضة بالنواة الجديدة في رحم شاة ثالثة بعد أن مرت بعملية حضانة مختبرية شكل رقم (١٢-١) .

هذا هو الاستنساخ بايجاز شديد ولكن ما فعله العالم الاسكتلندي ايان ولموث وفريقه لم يكن بالطبع بهذه البساطة فقد قاموا بالخطوات التالية:

١- اخذوا ٢٧٧ بيضة مما افرزه مبيض النعجة الانثى ذات الرأس الاسود وتم تفريغها من نواتها وابقوا على السايتوبلازم والغشاء السايتوبلازمي Cytoplasmic Membrane.

٢- اخذوا من ضرع نعجة بيضاء الراس عدد من الخلايا.

٣- نزعوا من كل خلية من خلايا الضرع نواتها ثم خدروا نشاطها.

٤- غرسوا داخل كل بيضة مفرغة من نواتها نواة من خلية الضرع . وهذه النواة تحتوي على ٤٦ كروموسوماً وهي مايسمى بالمحتوى الوراثي الذي يعطي جميع الخصائص الذاتية للكائن.

٥- وضعت كل خلية في انبوبة اختبار.

٦- سلطوا على الخلية في انبوبة الاختبار صعقة كهربائية فتحركت الخلايا للانقسام.

٧- حدث الانقسام في ٢٩ خلية فقط من اصل ٢٧٧ خلية وبلغت هذه الخلايا مرحلة (٨-١٠ خلايا متماثلة).

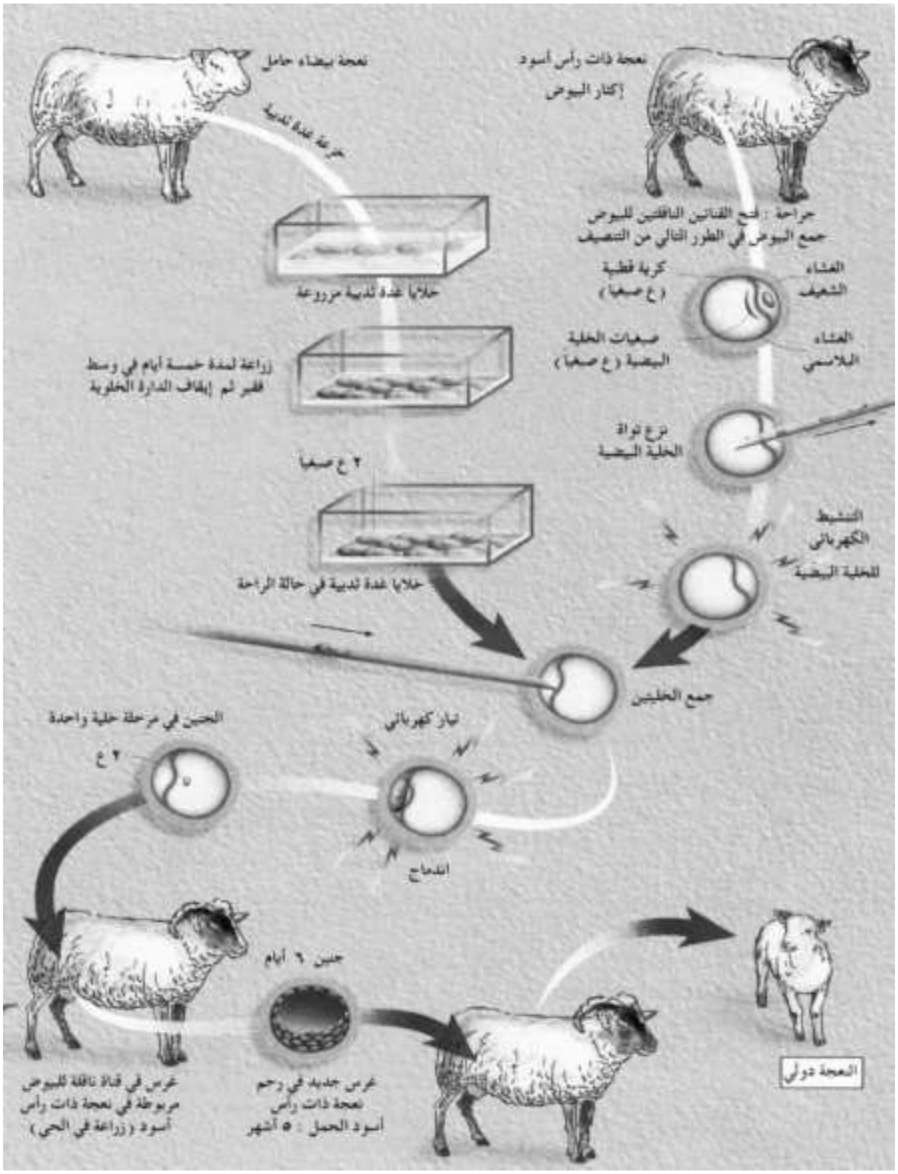
٨- قاموا بزرع هذه العلقة (٨-١٠ خلايا متماثلة) في مكانها في الرحم.

٩- من بين الـ ٢٩ علقة واحدة فقط وصلت إلى اتمام النمو فولدت نعجة صغيرة تامة الخلق في شهر تموز (يوليو) ١٩٩٦ وكانت تزيد عن ٦,٦٠٠ كيلو غراماً وهي مماثلة لامها ذات الراس الابيض والتي اخذ من ضرعها عدد من الخلايا.

١٠- راقب الباحثون نموها حتى بلغت الشهر السابع من العمر وعندها اعلنوا نجاحهم العلمي للعالم.

أن هذا العمل لايعد تحديا للقدرة الالهية كما يتوهم البعض حيث أن هذا العالم وفريقه لم يخلقوا خلية ولا نواة ولا كروموسوما واحدا ولكنهم عرفوا كيف يدخلون على الخلية عوامل من خلق

الله وصنعه حيث انهم لو لم يكون الاصل مخلوقا لما استطاعوا الحصول على الصورة. فالله سبحانه وتعالى خالق كل شيء وهو الواحد القهار.



شكل رقم (١٢-١) يبين خطوات استنساخ النعجة دوللي

الاستنساخ البشري Human Cloning

لقد اصبح استنساخ البشر قاب قوسين او ادنى رغم المعارضة الاخلاقية والدينية الشديدة له اذ ان بعض الخبراء يستعينون بتقنيات الاخصاب بشكل متسارع كما يستعينون بالتقدم في تقنيات الاستنساخ والتحوير الوراثي والمعالجة الجنينية الانجابية المتقدمة لهندسة الخط الجرثومي البشري لغرض انتاج اطفال حسب الطلب وحسب رغبة الاباء ضاربين بذلك عرض الحائط كل القيم والاخلاق وتعاليم الاديان السماوية اذ ما زال هناك من يصر اصراراً عارماً على استنساخ البشر بالرغم من الحظر المفروض على هذه البحوث في شتى بقاع العالم. فضلاً عن ذلك فقد يرى البعض ان الخطر في هذا الجانب من التقدم العلمي بالاضافة إلى تعارضه مع القيم والاخلاق والتعاليم الدينية فانه قد يتحول إلى تجارة.

أن مؤيدي الاستنساخ البشري يرون أن هناك استخدامات ملحة لا يمكن اجراؤها الا باستخدام تقنية الاستنساخ البشري ومنها:-

١- زوجان مصابان بالعقم ولايصلحان لطفل الانابيب.

٢- ابوان لهما طفل واحد اصيب بمرض خطير توفي وان اعمارهم لاتسمح لهما بالانجاب بعد ذلك.

٣- زوجان مصابان بمرض وراثي واحتمال حدوثه عال جداً عند الأبناء.

٤- طفل اصيب بمرض خطير ويلزمه نقل نخاع العظم (مثلاً) وان احتمال رفض جسمه للنخاع الجديد كبير جداً.

مخاطر الاستنساخ البشري

أن الاستنساخ البشري لو ظهر للوجوه فان ظهوره سيترافق بمشاكل عديدة اجتماعية وانسانية ونفسية.

فسيكون هناك اضطراب في الانساب وما يتبعه من اضطراب في المجتمع وقد يضطرب اعداد الذكور او الاناث فتخيلوا مثلا أن المستنسخين كلهم كانوا من الذكور فماذا سيحدث؟ ولن يكون هناك مفهوم الفرد بذاته بل ستميع ذاتية الفرد وتختل الموازين ويتزلزل كيان الاسرة. وقد يلجأ في الاستنساخ إلى طرق اجرامية كاستنساخ شخص بدون اذنه او بيع اجنة مستنسخة او الحصول على نسخ منها ثلة من اشد المجرمين عنوة ووحشية او اختيار سلالة متميزة تعتبر هي الجنس الارقى وسلالة اخرى من العبيد وهكذا.

يعتمد الإستنساخ على تقنية الهندسة الوراثية وقد يكون له جوانب مضيئة مثل :

١. استنساخ بعض أعضاء الجسد التالفة مثل البنكرياس المسبب لمرض السكر من خلال برمجة الحامض النووي المتواجد في الخلية (محل التجربة) ثم تسكينه في اتجاه العضو المراد استنساخه (البنكرياس) وهذا سبق علمي يحل مشكلة مرضى السكر لكون خلايا البنكرياس التالفة المسببة للمرض لاتتجدد.

٢. استنساخ بدائل الدم الآدمي من خلال إلغاء الهوية المناعية لنسيج الدم المنزوع من الحيوانات وتغيير الصفات الحيوانية للدم ثم نقله للإنسان دون رفض مناعي للجسد.

تصنيع الـ DNA المكمل

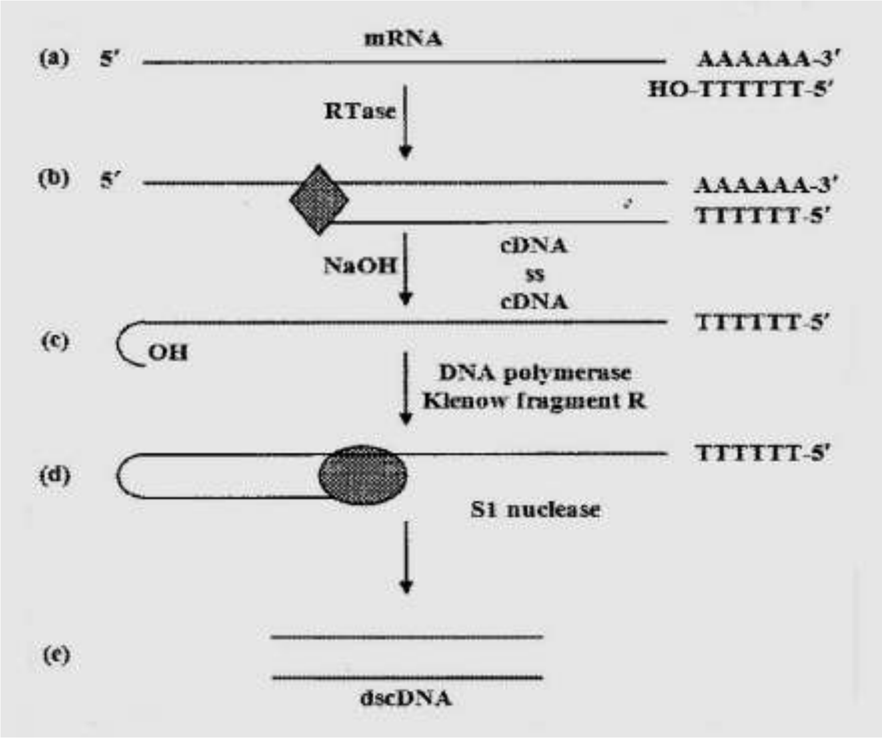
ان عملية استنساخ الجين تتطلب وجود الجين المراد استنساخه بصورة نقية لذا يتم الحصول على الجين اما من كروموسومات حيث يحمل الكروموسوم اعداداً منها او عن طريق تصنيع الجين بطريقة عكسية من الحامض النووي الرايبوزي المرسال (mRNA) بطريقة النسخ العكسي Reverse Transcription اذ يتم من خلال تحويل الحامض النووي الرايبوزي المرسال mRNA الى DNA باستخدام انزيم النسخ العكسي reverse transcriptase . ان الطريقة المستخدمة لبناء الـ DNA هي ربط سلسلة متعدد الادنين Poly–A عند النهاية 3^- للـ RNA ببادئ الثايمين القصير Oligopoly–T والذي يكون مجموعة الهايدروكسيل 3^-–(OH) والتي يحتاجها انزيم النسخ العكسي للعمل وعند توفر الانواع الاربعة من النيوكليوتيدات الخاصة ببناء الـ DNA وتوفر الظروف الملائمة يقوم انزيم النسخ العكسي بصناعة نسخة من الحامض النووي

الرايبوزي المراسل لينتج الهجين cDNA–mRNA شكل رقم (١٢-٢) . وعن طريق عملية التحلل المائي القلوي Alkaline Hydrolysis يمكن انتزاع الحامض النووي الرايبوزي المراسل وباستخدام انزيم البلمرة DNA polymerase يتم تحويل الـ cDNA المفرد الى شريط مزدوج وفي الشريط المتكون الجديد ينشأ البادئ ذو النهاية الهايدروكسيلية 3^{-}–(OH) في تكوين مناطق قصيرة معقوفة تشبه دبوس الشعر في نهاية الشريط المفرد ووجود الانزيم S_1 nuclease يتشذذ الشريط المصنع الثاني لانتاج جزيء متساوي الأطراف يمكن نقله الى الناقل المناسب ولهذه الطريقة بعض المشاكل منها :

١- عدم الحصول على الطول المناسب للـ cDNA خاصة اذا كان الـ mRNA طويلاً نوعاً ما وتعد هذه مشكلة كبيرة خاصة اذا كان المطلوب هو التعبير الجيني للـ cDNA لأنه قد لا يحتوي على كل تسلسلات تشفير الجين المستهدف .

٢- هناك بعض المشاكل قد تظهر من جراء استعمال الانزيم S_1 nuclease فقد ينتزع بعض تسلسلات النهائيات 5^{-} أثناء عملية التشذيب .

أما الطرائق الحديثة لصناعة الـ DNA المكمل فقد تجاوزت الى حد كبير هذه المشاكل حيث تتضمن احدى هذه التعديلات استعمال التذييل باستخدام قطعة السايتوسين القصير Oligo–C والتي تسمح بصناعة الشريط الثاني للـ DNA المكمل الناشئة على اساس بادئ الكوانين القصير وتضاف قطع تذييل السايتوسين الى النهاية 3^{-} للـ DNA المكمل باستعمال انزيمات النقل الطرفي على الأطراف 3^{-} وكذلك تفاعلات التذييل اذ يبرز الطول الكامل للـ DNA المكمل والذي لا تنغمر فيه النهاية 3^{-} لقالب الحامض النووي الرايبوزي المراسل .



شكل رقم (١٢-٢) يبين تصنيع الـ DNA المكمل اذ يستعمل متعدد الادنين كمادة بادئة وتمثل :

a- ربط القطعة القصيرة (dT) بالذنب المتعدد الادنين على الـ mRNA .

b- ينتزع الـ RNA بالتحلل المائي القلوي .

c- يتكون شريط مفرد قصير من الـ DNA معقوف على هيئة دبوس الشعر .

d- تصنيع شريط ثاني بمساعدة انزيمات بلمرة الـ DNA .

e- تشذيب نهايات الـ DNA المكمل ثنائي الشريط لتكوين نهايات مستوية (عن السعدي، ٢٠١١) .

تحضير قطع الـ DNA

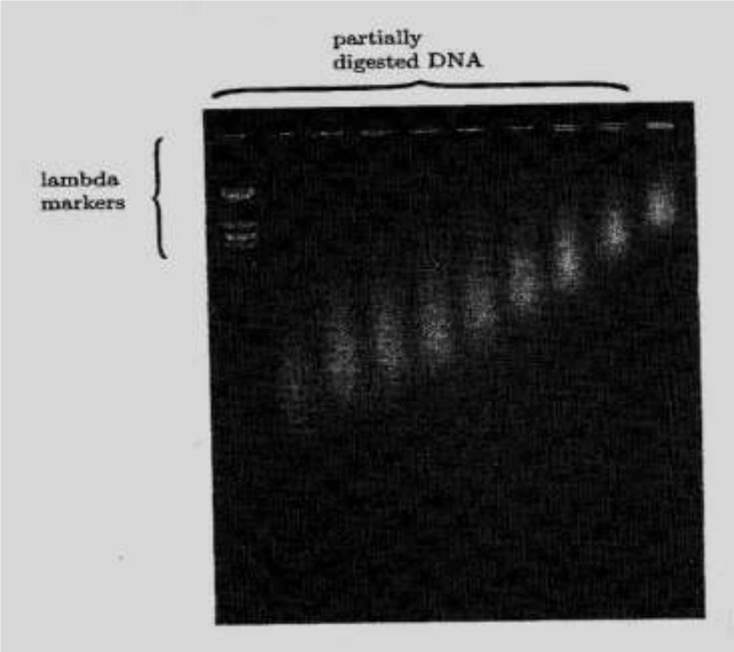
ان الحصول على الـ DNA بكميات كافية يعد خطوة هامة كما يراعى كل من الوزن الجزيئي وطريقة تقطيع وتجزئة الـ DNA المحضر للاستخدام اذ يحرص دائماً على استخلاص

كمية لا تقل عن ١٠٠ كيلو قاعدة لغرض التغلب على الصعوبات التقنية التي قد تظهر فضلاً عن ان التعامل بلطف لغرض تجنب كسر جزيئات الـ DNA اثناء عمليات السحب والمزج .

والخطوة الثانية هي تقطيع الـ DNA المستخلص ميكانيكياً ويكون اما عن طريق الموجات الصوتية او بتمريره خلال ابرة الحقن والتي تنتج جزيئات متساوية الاطراف والتي تحتاج الى معالجة لتشكيل الأطراف اما باضافة توصيلة او معشق او سلسلة من القواعد المتجانسة التي تكون نهايات بارزة مما يساعد على الالتصاق بالناقل . يستعمل الهضم الانزيمي اذ تنتج عنه تسلسلات مختلفة عن بعضها تماماً اذ ان عمليات القطع الانزيمي تحدث فقط في مواقع التمييز هذه الطريقة تستخدم مع اجراء بعض التعديلات ورغم ذلك تظهر العيوب التالية :

١- يتكرر موقع القاطع السداسي مثل الانزيم EcoRI مرة بعد كل حوالي ٤٠٩٦ زوج قاعدة وينتج عن ذلك قطع صغيرة بالنسبة لنواقل لامدا الاحلالية .

٢- اي انحراف في التسلسل قد يؤدي الى انحراف توزيع مواقع تعرف الانزيمات وتتكون مناطق في الجينوم اما ان تحتوي على مواقع انزيمية قليلة او فائض منها . وهذا يعني ان الهضم الكامل سيكون غير ملائم لتوليد المكتبة المطلوبة ولكن اذا تم الهضم الجزئي باستعمال انزيم القطع الرباعي Sau3A والذي يقطع حلزون الـ DNA مرة واحدة كل ٢٥٦ فان ذلك سينتج مجموعة من القطع العشوائية بحيث يمكن اتمام ذلك عن طريق تغير تركيز الانزيم او وقت الهضم وان اختبار الترحيل الكهربائي سينتج حصيلة هضم تحتوي على اشكال مختلفة الحجم والتوزيع شكل رقم (١٢-٣) .



شكل رقم (١٢-٣) يبين الهضم الجزئي للـ DNA (عن السعدي، ٢٠١١)

الفصل الثالث عشر

تقنيات تفاعل البلمرة المتسلسل

المقدمة

كثيراً ما يتطلب الأمر دراسة جزء معين من شريط الـ DNA (المادة الوراثية) ولكن صعوبة التعامل مع عدد محدود من جزيئات الـ DNA تحول دون ذلك ، لذلك يستلزم الأمر مضاعفة هذا الجزء المطلوب دراسته مرات عديدة خارج الجسم حتى يسهل استخدامه بعد ذلك فى الدراسة المطلوبة ، تسمى عملية التضاعف هذه باسم تكثير الـ DNA amplification DNA ولغرض إجراء عملية تضاعف شريط الـ DNA يلزم فك الشريطين عن بعضهما البعض ، ثم بناء اشرطة جديدة أمام الأشرطة القديمة باستخدام أنزيم بلمرة الـ DNA polymerase DNA اذ يرتبط كل شريط جديد مع الشريط القديم وبذلك يصبح لدينا شريطان من الـ DNA بدلاً من شريط واحد وبتكرار هذا الإجراء عدة مرات يتكون لدينا متوالية هندسية بعدد كبير من جزيئات الـ DNA تشبه كلها الجزيء الأصلي الذى بدأنا منه .

اكتشاف تفاعل البلمرة المتسلسل PCR

يرجع الفضل فى هذه التقنية التى تسمى تفاعل البلمرة المتسلسل polymerase chain reaction إلى العالمين kary Mullis و Fred Faloona فى شركة Cetus Corporation فى كاليفورنيا – حيث قاما بنشرها فى عام ١٩٨٥ ، وهى تعتمد على استخدام أنزيم بلمرة مأخوذ من بكتريا Escherichia coli وإجراء عمليات التضاعف فى الزجاج In vitro amplification.

وفي العام نفسه نشر سبعة باحثين منهم Ronald saik و Fred falonna و Kary Mullis بحثاً عن توظيف هذه الطريقة فى تشخيص مرض الأنيميا المنجلية Sickle Cell anemia وفي الواقع فإن تقنية الـ PCR استخدمت على مدى السنوات اللاحقة فى تشخيص الأمراض الوراثية والأمراض الطفيلية .

استخدمت هذه الطريقة بدلاً عن طرائق تضخيم قطع الـ DNA التي كانت تجري بربط قطع الـ DNA مع البلازميد او عاثي ومضاعفتها داخل البكتريا وهذه الطريقة هي تفاعل انزيم البلمرة المتسلسل Polymerase chain reaction والتي اخترعت من قبل Kary Mullis والذي

حصل على جائزة نوبل في الكيمياء عام ١٩٩٣ اذ بالامكان ان نحصل على ملايين النسخ من المورثات دون الحاجة الى اتباع اسلوب الكلونة العام . يعتمد هذا التفاعل على وجود نسخة مفردة من تسلسلات الـ DNA المراد تضخيمه اضافة الى بادئ خاص به وانزيم بلمرة الـ DNA المستخرج من البكتريا *Thermus aquaticus* وهي البكتريا نفسها التي تنتج الانزيم Taq1 التي تعيش في الينابيع الساخنة وتحتوي على انزيم البلمرة Taq polymerase التي تقاوم التأثيرات الحرارية العالية . يعتبر هذا الانزيم من افضل الانزيمات المستخدمة في هذه العملية وذلك لقابليته العالية على البلمرة بدرجات حرارية عالية واستقراريته بدرجات الحرارة التي تتراوح بين ٩٤-٩٥° مئوية . ان اجراء هذا التفاعل سهل الكثير نظراً لتوفر الانزيم وتوفر الدارئ وتوفر انواع مختلفة من البادئات والتي تناسب تضخيم عدد كبير من المورثات فضلاً عن توفر الاجهزة الكهربائية التي تعمل ذاتياً بحيث ان عملية التضخيم لا تحتاج سوى تحضير التفاعل ووضعه في الجهاز بعد برمجته ليعمل ذاتياً في توفير ظروف التفاعل وفصل الاشرطة المزدوجة ، ان حساسية هذا التفاعل عالية جداً اذ يمكن باستخدام نسخة واحدة من الـ DNA اجراء التفاعل كما يمكن استخدامه لتضخيم قطعة DNA معينة في خلية واحدة كالذي يحصل في تحديد جنس الجنين . ونتيجة لأهمية هذا التفاعل اصبح من التفاعلات المهمة التي يجب توفيرها في جميع مختبرات الوراثة الجزيئية والهندسة الوراثية .

خطوات اجراء البلمرة :

يحتاج التفاعل الى :

أ- قالب مفرد من شريط الـ DNA .

ب- بادئ Primer .

ج- الانزيم Taq .

د- دارئ Buffer .

هـ- نيوكليوتيدات من نوع dNTP .

وبتوفير ظروف معينة يبدأ التفاعل بالتصاق البادئات في النهاية 3^- و 5^- في الموقع المطلوب تضخيمه ثم بدء عملية النسخ عن طريق اضافة نيوكليوتيدات الى البادئات وربطها مع بعضها . في نهاية الدورة الاولى من التفاعل سينتج لدينا اشرطة مزدوجة في الموقع المعين لذلك يجب فصل هذه الاشرطة للحصول على اشرطة مفردة ويتم ذلك عن طريق استخدام درجات الحرارة بحدود ٩٤-٩٥ لفترة محددة بعدها تخفض الى الدرجة الحرارية المناسبة لبدء تفاعل بناء مرة اخرى لانتاج اشرطة جديدة . وبعد كل مرة يتم فيها التفاعل وفصل الاشرطة تتضاعف عدد نسخ الموقع حتى الحصول على العدد المطلوب اعتماداً على عدد دورات التفاعل . أما عند الحاجة الى الحصول على مجس معلم اشعاعياً فانه يضاف نيوكليوتيد واحد او اكثر معلم اشعاعياً مثل $dCTP^{32}$ يدخل النيوكليوتيد المعلم اشعاعياً في التفاعل معطياً اشرطة تمثل الموقع المعني شكل رقم (١٣-١) .

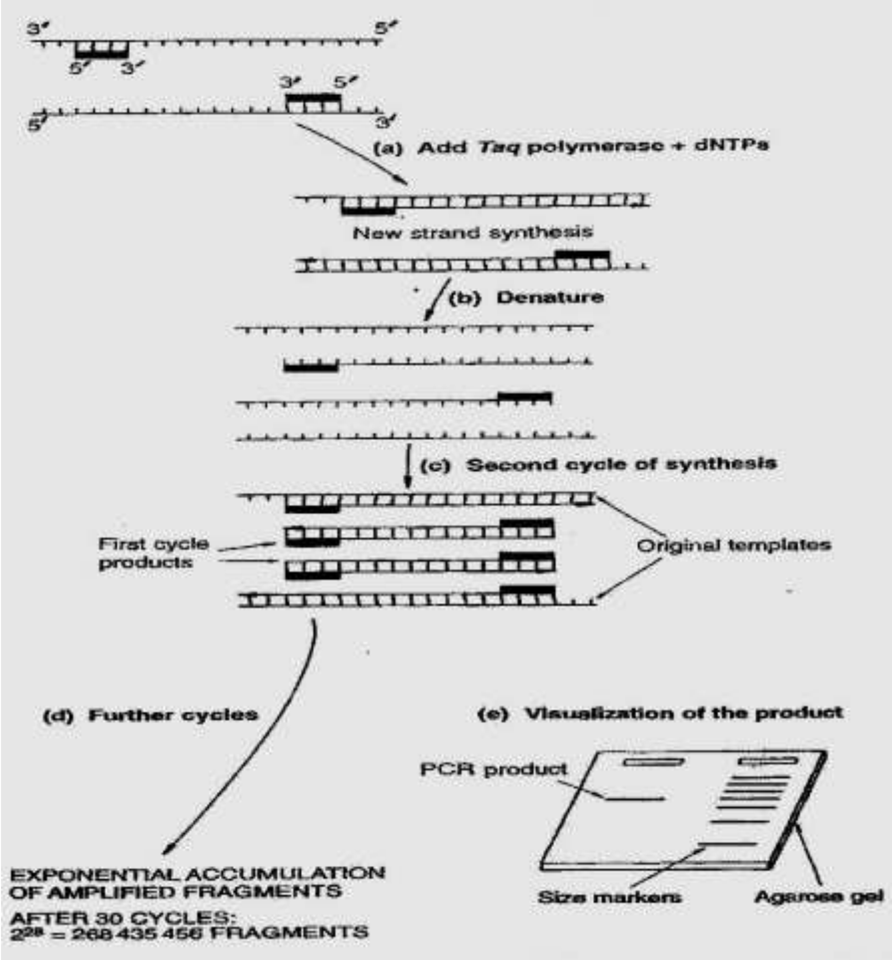
استخدامات تفاعل الـ PCR

يفيد تفاعل البلمرة المتسلسل في تكبير قطعة من الـ DNA بالاعتماد على معرفة التواليات النيوكليوتيدية لأطراف هذه القطعة وهذا سهل عملية تحليل بعض مناطق الـ DNA غير المعروفة سابقاً لذا اصبحت هذه التقنية من الامور المهمة في علم الاحياء الجزيئي والتقنيات الاحيائية ومن تطبيقات تفاعل البلمرة المتسلسل ما يلي :

١- استخدام الـ PCR في التشخيص الطبي :

لقد استعمل اجراء الـ RFLP في الكشف عن الطفرات الجينية البشرية التي تسبب الامراض الوراثية وذلك اعتماداً على الطفرة او تغيير موقع الانزيم على تواليات الـ DNA وبالتالي تغير طول القطع التي يعمل عليها الانزيم الا انه هنالك الكثير من الطفرات الممرضة لا ينتج عنها نمط الـ RFLP الا اذا قرئت السلسلة النيوكليوتيدية للمناطق الجينومية فضلاً عن صعوبة تطبيق هذا الاجراء لذلك استعيض عنه بإجراء البلمرة اذ انه يقدم معلومات وفيرة وبشكل اسرع عن المنطقة المستهدفة من الجينوم وتحليلها مباشرة وهذه الخطوة مهمة جداً في بحوث الامراض الوراثية التي تعتمد على فحص المجموعات والافراد المعرضين لخطر الطفرات المحتملة اذ امكن

عن طريق تفاعل البلمرة المتسلسل تشخيص المسببات المرضية قبل ان تظهر اعراضها باسابيع او شهور ومن جانب اخر يمكن اعتماد هذا التفاعل في العلاج المبكر للفايروسات المسببة



شكل رقم (١٣-١) يبين مراحل تقنية الـ PCR اذ تمثل :

a- اضافة انزيم Taq polymerase والنيوكليوتيدات الاربع .

b- فصل الشريطين عن بعضهما .

c- الدورة الثانية من التصنيع .

d- دورات اضافية من التصنيع .

e- استخدام الترحيل الكهربائي لاظهار نتيجة تفاعل البلمرة المتسلسل (عن السعدي، ٢٠١١) .

للأمراض السرطانية مثل سرطان عنق الرحم الناتج عن فيروس Papillomavirus . وتستخدم هذه التقنية على نطاق واسع في تشخيص مرض الايدز ووفق الخطوات التالية :

أ. تؤخذ قطرات من الدم ويجرى لها طرد مركزي لفصل الخلايا عن البلازما ويتم الاستغناء عن خلايا الدم .

ب. لو افترضنا أن الشخص مريض يجري فصل لحامض RNA من مصل الدم الذي يكون المادة الوراثية لفيروس الإيدز ثم يجري الحصول على حامض DNA من حامض RNA باستخدام إنزيم النسخ العكسي Reverse transcriptase .

ج. يتم اكثار حامض الـ DNA باستخدام تقنية PCR ثم يجري للحامض النووي فصل كهربى جيلاتيني Gel electrophoresis حيث يتم التعرف على شريط المادة الوراثية فى لوح الجيلاتين لاحظ أن اكثار المادة الوراثية يستلزم هنا توافر بادئ Primer مناسب للفيروس المراد البحث عنه .

٢- استعمال الـ PCR في دراسة كمية قليلة من الـ DNA :

ولهذه التقنية اهمية كبيرة في تحليل العينات القليلة من الـ DNA التي لا تكفي لاجراء الاستنسال العادي ولهذا الجانب اهمية كبيرة في المجال الطبي الشرعي اذ يمكن مثلاً تكبير DNA الحيوانات المنوية (النطف) والذي يحتوي على نسخة مفردة من الجينوم البشري اذ انها مهمة في ما يعرف بالبصمة الوراثية اذ يمكن اكثار اجزاء صغيرة من الـ DNA المستحصل عليها من مصادر احيائية صغيرة كبصيلات الشعر او بقايا الدم او اللعاب او العظام والتعرف على الضحايا فضلاً عن اهميتها في علم الآثار والحفريات اذ بالامكان الحصول على سلاسل نيوكليوتيدية قصيرة من DNA لبقايا مواد محنطة او مجمدة وهذا يسهل دراسة صلة القرابة والعلاقات الوراثية بين المجتمعات البشرية الحالية وبين الشعوب القديمة اذ يمكن الحصول من مخلفات عظامهم على بقايا DNA وتكبيرها ويمكن ايضاً قياس الزمن الجيولوجي لبقايا النباتات .

٣- استعمال الـ PCR في تكبير الـ RNA :

يمكن باستعمال تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل في تكبير جزيئات الـ RNA من خلال تحويلها الى سلاسل مفردة من الـ DNA بطريقة النسخ العكسي حيث يمكن قياس كميات الـ

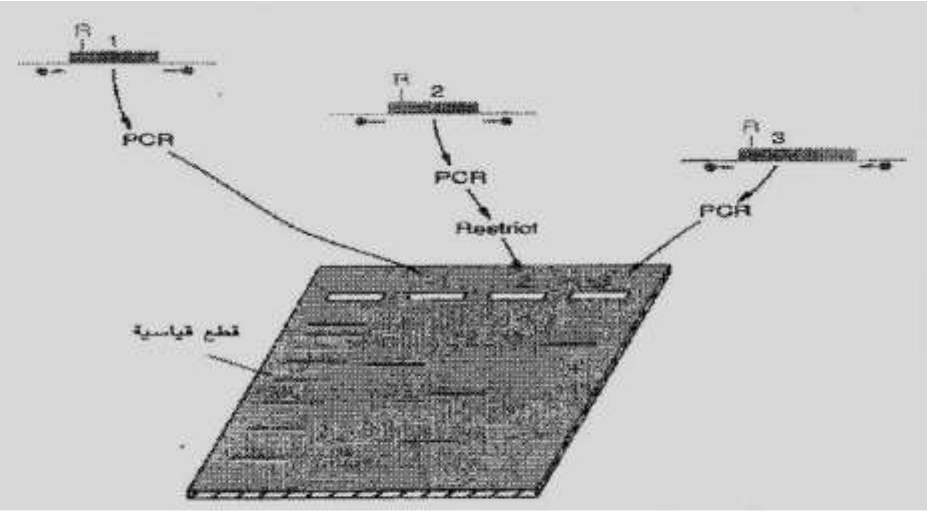
mRNA في الانسجة المختلفة او قياس كميته في نفس النسيج ولكن في اوقات زمنية مختلفة حيث ان لكمية الـ mRNA علاقة بنشاط الجين لذا يمكن قياس هذا النشاط كمياً عن طريق تهجين نورثرن Northern hybridization لقياس الكميات الكبيرة فقط في حين ان اجراء البلمرة يمكن ايضاً ان يقيس الكميات القليلة .

دراسة نواتج البلمرة :

هنالك طرق متعددة لدراسة نواتج البلمرة ومن اهمها :

١- الترحيل الكهربائي لنواتج البلمرة :

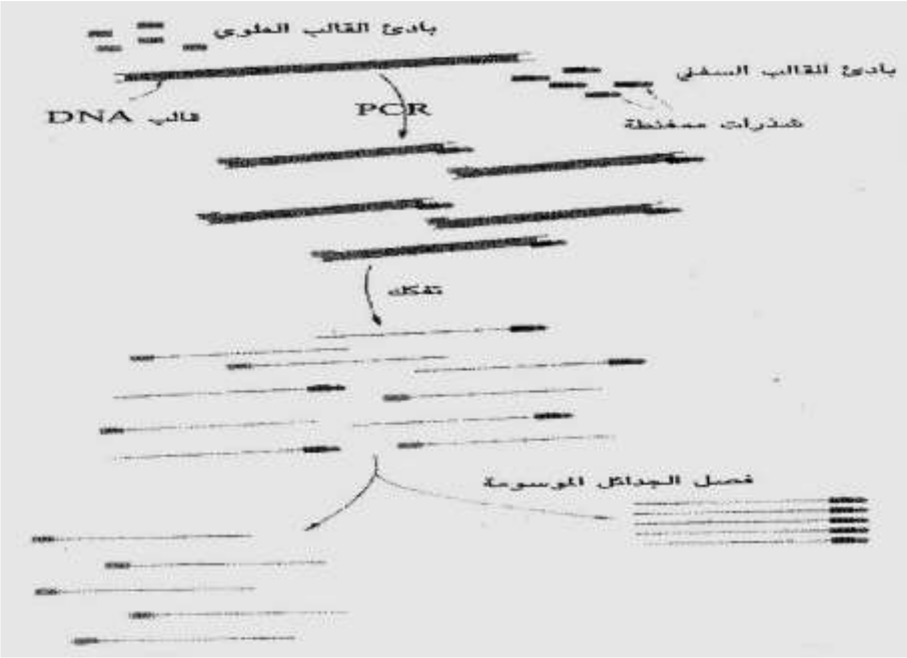
يستخدم الترحيل الكهربائي لهلام الاجاروز لفحص نواتج البلمرة اذ تفحص حزم الـ DNA المصبوغة بمادة بروميد الاثيديوم في الهلام المعرض للأشعة فوق البنفسجية وعند ضعف النواتج عند ذاك تستعمل تهجين سوذرن وقد يستعمل الترحيل الكهربائي أيضاً للحصول على معلومات اضافية مثل مواقع القطع للانزيمات اذ يعامل الناتج بانزيمات Endonucleases بعدها تفحص بالترحيل الكهربائي شكل رقم (١٣-٢) .



شكل رقم (١٣-٢) الترحيل الكهربائي لنواتج الـ PCR اذ يمثل R1 نواتج الـ PCR غير المعاملة بانزيم القطع و R2 معاملة بالانزيم الذي يقطع الموقع R و R3 النتيجة المستحصل عليها (عن السعدي، ٢٠١١)

٢- تحديد تتابع نواتج البلمرة :

تتم قراءة قطعة الـ DNA الناتجة عن عملية البلمرة اذ يتم استنسال الناتج ثم قراءة سلسلة المتوالية بالطرق المعتادة او بالطريقة المباشرة المعتمدة على اجراء سانجر وكولسون وبما ان نواتج البلمرة ثنائية الشريط لذا لكي تتم القراءة لابد ان يكون الشريط مفرد ولأجل هذا الغرض هنالك عدة خيارات منها استعمال بادئين احدهما عادي والآخر محور وبذلك يمكن فصل الجديلة العادية عن الاخرى للحصول على شريط مفرد من الـ DNA شكل رقم (١٣-٣) .



شكل رقم (١٣-٣) يبين طريقة الحصول على DNA احادي الشريط من نواتج PCR ثنائية الشريط (عن السعدي، ٢٠١١)

٣- تحليل نواتج البلمرة عن طريق الاستنسال :

وفيها تستنسل قطع نواتج البلمرة في احد النواقل اذ بعدها يتم دراستها بالطرق المعروفة .

طريقة الكشف عن تتابع الجزيئات المكونة للمادة الوراثية DNA :

يمثل الحامض النووي الـ DNA مادة الوراثة وأن هذا الحامض كما أشرنا في فصول سابقة يتكون الجزيء منه من سلسلتين من جزيئات متعدد النيوكليوتيدات Polynucleotides وأنه من المفترض أن كل جين عبارة عن عدد معين من تتابعات هذه النيوكليوتيدات . وعلى هذا فإن التعرف على تتابع النيوكليوتيدات في جزيئات الحامض النووي الـ DNA لكائن ما يعنى الكشف عن خصوصية المادة الوراثية لهذا الكائن ويترتب على هذه المعرفة إمكانية غير مسبوقة في التحكم في الصفات المورثة للكائنات .

ويعتبر الكشف عن تتابعات النيوكليوتيدات في المادة الوراثية لكائن ما عملاً علميا رفيعا وتعرف الأن عدة طرق لكشف تتابع النيوكليوتيدات في الحامض النووي الـ DNA تذكر منها طريقة العالم الشهير (فريدرك سانجر) Frederick sanger من جامعة كمبردج وكان (سانجر) قد حصل على جائزة نوبل في الكيمياء مرتين ، الأولى في عام ١٩٥٨ عندما استطاع في عام ١٩٥٣ كشف ترتيب الأحماض الأمينية المكونة للأنسولين والثانية حصل عليها في عام ١٩٨٠ لابتكاره مع زملاء له طريقة لكشف تتابع الجزيئات المكونة للحامض النووي الـ DNA وقبل أن نتناول طريقة (سانجر) للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات في الحامض النووي الـ DNA لابد من الاشارة الى نقطتين :

١. أن تضاعف الحامض النووي الـ DNA باستخدام تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) يحتاج إلى وجود إنزيم DNA polymerase وإلى بادئ Primer وإلى طرز Deoxy nucleotides الأربعة لتستخدم في بناء شريط DNA .
٢. عند تكوين شريط جديد أمام الشريط القديم لجزيء الـ DNA من أن ارتباط كل Deoxy nucleotides جديد مع Deoxy nucleotides في الشريط القديم عليه في السلسة الجديدة مشروط على وجود مجموعة الهايدروكسيل (OH) متصلة مع ذرة الكربون رقم (٣) في جزئ السكر الداخل في تكوين Deoxy nucleotides القديم فوجود مجموعة (OH) في الجزيء القديم ضروري لإضافة Deoxy nucleotides جديد .

طريقة فريدريك سانجر لتضاعف المادة الوراثية :

تعتمد طريقة سانجر على إجراء تضاعف للمادة الوراثية بتوفير إنزيم DNA Polymerase وبادئ مشع Labeled primer وطرز Deoxy nucleotide triphosphate الأربعة ويشترط أن يكون أي من البادئ أو Deoxy nucleotides مشعة حتى يمكن متابعة الجزيئات. ان حجر الزاوية في هذه التقنية هو أن يضاف قدراً ضئيلاً من مركبات 2,3- Dideoxy nucleotides وهي :

Dideoxy thy midline triphosphate (ddTTP)

Didexoy cytidine triphosphate (ddCTP)

Dideoxy adenosine triphosphate (ddATP)

Dideoxy guanosine triphosphate (ddGTP)

وميزة هذه المركبات هي عدم وجود مجموعة (OH) في ذرة الكربون رقم (٣) في جزيء السكر الخاص بها فإذا ما ارتبط أي من هذه الجزيئات في شريط DNA فإنه يتعذر بعد ذلك ارتباط أي Dideoxy nucleotides لاحق ، وبذلك تقف عملية نمو الشريط DNA عند هذا الحد .

ان هذه المركبات الأربعة يتم إدخال أي منها في الشريط الجديد النامي لحامض الـ DNA بعد ازالة مجموعتي فوسفات من كل منها كما في الحالة العادية لتصبح بالشكل التالي :

Dideoxy thy midline monophosphate (ddTMP)

Didexoy cytidine monophosphate (ddCMP)

Didexy adenosine monophosphate (ddAMP)

Dideoxy guanosine monophosphate (ddGMP)

ان الخطوات الأساسية للكشف عن تتابع الجزيئات المكونة للمادة الوراثية بطريقة سانجر DNA– Sequencing هي كالآتي :

١. باستخدام أحد إنزيمات التحديد Restriction enzyme يتم تقطيع جزئي DNA إلى قطع Fragments تتميز بأن طرف واحد لها جميعاً يحمل نفس تتابعات Deoxy nucleotides ولكن هذه القطع غير متساوية الطول بالطبع.

٢. تفصل هذه القطع بعضها عن بعض حسب طول كل منها عن طريق الترحيل الكهربائي باستخدام ألواح الجيلاتين .

٣. تستخلص قطع الحامض النووي الـ DNA من شرائط الجيلاتين DNA– elution .

٤. تجرى مضاعفة amplification كل مجموعة من قطع DNA على حدة باستخدام تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) وذلك في وجود بادئ Deoxy nucleotides Primer الأربعة وكمية قليلة من أحد Dideoxy nucleotides وليكن (ddATP) .

٥. ومن الجدير بالذكر أن البادئ سيحتوى على مجموع (OH) عند ذرة الكربون رقم (٣) لجزئي السكر مما يساعد على ارتباط أحد جزيئات النيوكليوتيدات المزود بها التفاعل – وبذلك سيبدأ(ddTTP).يط جديد أمام كل شريط قديم وسيتوالى ترتيب النيوكليوتيدات الجديدة في بناء الأشرطة الجديدة ولكن عملية بناء أي شريط ستقف إذا أخذ جزئ Dideoxy nucleotides في بناء الشريط الجديد وحدوث هذا الاحتمال الأخير يتم عشوائيا ويؤدى ذلك إلى أن الجزيئات الجديدة ستكون متفاوتة في أطوالها ولكن كل منها ينتهى Dideoxy nucleotides (ddATP) ويبدأ عند الموقع نفسه.

٦. تكرر الخطوة الأخيرة ولكن بوضع كمية قليلة من Dideoxy nucleotides أخر وليكن (ddTTP) وعندئذ فإن الأشرطة الجديدة ستتفاوت أطوالها أيضا وينتهى كل منها Dideoxy nucleotides (ddTTP) .

٧. تكرر مرة ثالثة ورابعة باستخدام Dideoxy nucleotides (ddCTP) ثم Dideoxy nucleotides (ddGTP).

٨. تؤخذ قطع الـ DNA الناتجة عن عمليات المضاعفة الأربع ويجرى لها الترحيل الكهربائي باستخدام ألواح الجيلاتين ، وهذا يتم بعمل أربع حفر Wells متجاورة في لوح الجيلاتين –

ليوضع في كل حفرة قطع DNA التي تنتهى شرائطها بأحد Dideoxy nucleotides . ويمثل الجلاتين الممتد أمام كل حفرة ما يسمى حارة Lane .

يؤدي الترحيل الكهربائي إلى انفصال قطع الحامض النووي الـ DNA في شرائط في كل حارة في الجيلاتين حسب أطوالها وتعبر شرائط كل حارة عن تواجد أحد النيوكليوتيدات ويمكن عن طريق تتبع النيوكليوتيدات في الحارات الأربع للجيلاتين معرفة (قراءة) ترتيب النيوكليوتيدات المكونة للقطعة من جزئ DNA المستخدمة .

وتجدر الإشارة إلى أن ماكسام وجلبرت A. Maxam &W. Gilbert من جامعة هارفارد كانا قد ابتكرا طريقة أخرى للكشف عن تتابع النيوكليوتيدات في الحامض النووي الـ DNA. وقد استطاعت الشركات العلمية المتخصصة ابتكار أجهزة تقوم آليا Automated بكشف التتابعات في الحامض النووي DNA بكفاءة وسرعة وقد تم استخدام هذا الأسلوب لأول مرة في عام ١٩٨٦ وقد ابتكر حديثا جهاز يعرف باسم – lionization – laser desorption Assisted – Matrix MALDI– time – of – flight mass spectrometry يقوم بتبخير قطع DNA ، وعلى أساس الوقت الذى تستغرقه مكوناتها إلى موقع كشاف detector ملحق بالجهاز – وهذا يعتمد على كتلة كل منها – يمكن تحديد التتابعات وتعمل شركة Sequenom في (سان دييجو) على توظيف هذا الجهاز في تشخيص الأمراض الوراثية.

– وفي عام ١٩٩٨ تم ابتكار وسيلة لتصغير miniaturization مستلزمات تقنية طريقة الكشف عن تتابع الجزيئات في المادة الوراثية ليصبح في الإمكان استخدام رقائق Chips تحوى السوائل اللازمة بقدر ضئيل جداً micro fluids ولن يزيد حجم الرقاقة التي تقوم بمقام معمل كامل – عن حجم راحة اليد .

– ومن الجدير بالذكر أن العالم البايولوجي هود ـاوتسويقه. وزملائه في معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا (Caltech) كانوا قد ابتكروا تكنولوجيا تعيين تتابعات الجزيئات في الحامض النووي الـ DNA ألياً وذلك في الثمانينيات وفي هذا الجهاز تعطى كل من Deoxy nucleotides الأربعة لوناً يميزها عن بعضها البعض . وقد قامت مؤسسة PE Corp فيما بعد بصناعة الجهاز وتسويقه .

مميزات وعيوب تفاعل البلمرة المتسلسل(PCR)

إن تفاعل البلمرة المتسلسل يشمل العديد من التطبيقات واسعة المجال والتي تعتمد اساسا على ثلاث ميزات أساسيه له وهي :

١. سرعة وسهولة استخدامه :

فاستنساخ ال (DNA) بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل يطبق خلال ساعات قليلة فهو يتكون من ٣٠ دورة تتضمن تفكيك و تكوين وإعادة تركيب شريط جديد من (DNA) في خلال دوره واحده مدتها من ٣ إلى ٥ دقائق .

٢. حساسيته :

تفاعل البلمرة المتسلسل قادر على مضاعفة التتابعات من كميات صغيرة من ال(DNA) المستهدف مما له تطبيقات عديدة كما في الطب الشرعي عندما تحتوى العينة على كمية ضئيلة من الخلايا .

٣. قوته :

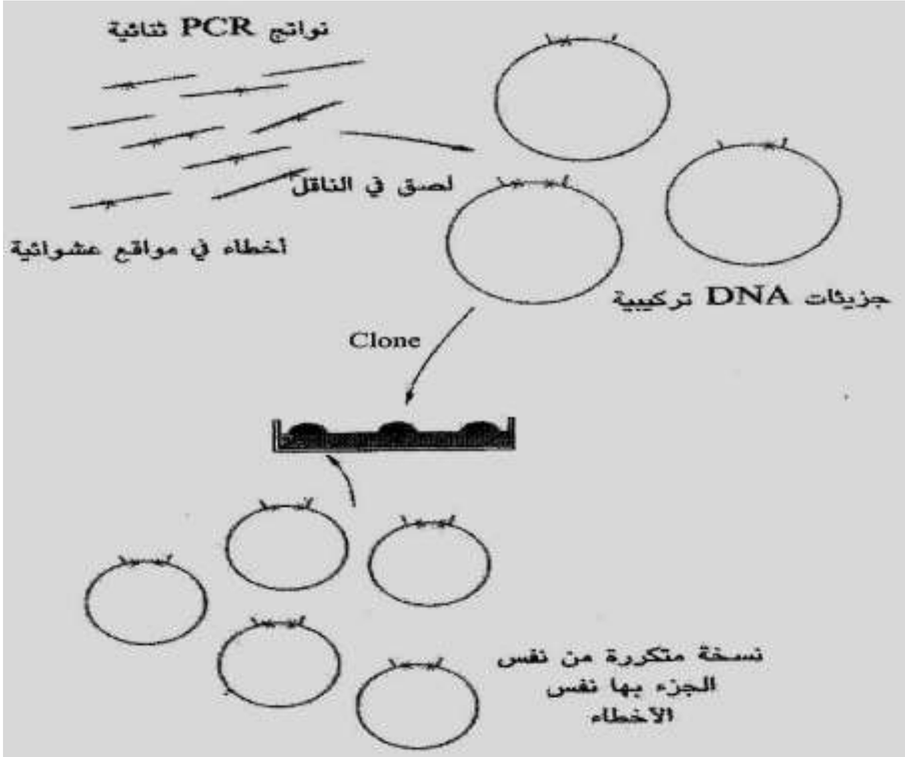
تفاعل البلمرة المتسلسل يسمح بمضاعفة تتابع بعينة من (DNA) والذى يمكن إحضاره من وسط يصعب فيه عزل ال(DNA)التقليدي .

أما عيوبه فهي :

١. الحاجة إلى معرفة تتابع الجين المستهدف

٢. محدودية الكميات المنتجة من الـ(DNA).

٣. عدم دقة النسخ ، اذ أن إنزيم Taq polymerase ليس له القدرة على تصحيح الاخطاء Proof reading شكل رقم (١٣-٤) .



شكل رقم (١٣-٤) يبين معدل الخطأ العالي لانزيم Taq polymerase (عن السعدي، ٢٠١١)

تطبيقات تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR)

البصمة الوراثية DNA finger printing

يتكون الحامض النووي الـ DNA من جزيئات متتابعة تسمى Deoxy nucleotides ترتبط فيما بينها بأواصر فوسفاتية ثنائية الاستر وان كل جين يحمل صفة وراثية يتكون من عدد من هذه النيوكليوتيدات .

تبين للعلماء في عام ١٩٧٧ أن الجينات في الكائنات حقيقية النواة Eukaryotes ليست متصلة في استمرارية ، فليست كل المناطق يرمز فيها تتابع Deoxy nucleotides الى صفات وراثية معينة ، وانما هناك مناطق بينية من الـ DNA غير معلومة الوظيفة يطلق عليها

كما أشرنا سابقاً بالانترونات Introns تقع بين الأجزاء التي تدخل في الجين والتي تعرف بالمحاور Axons .

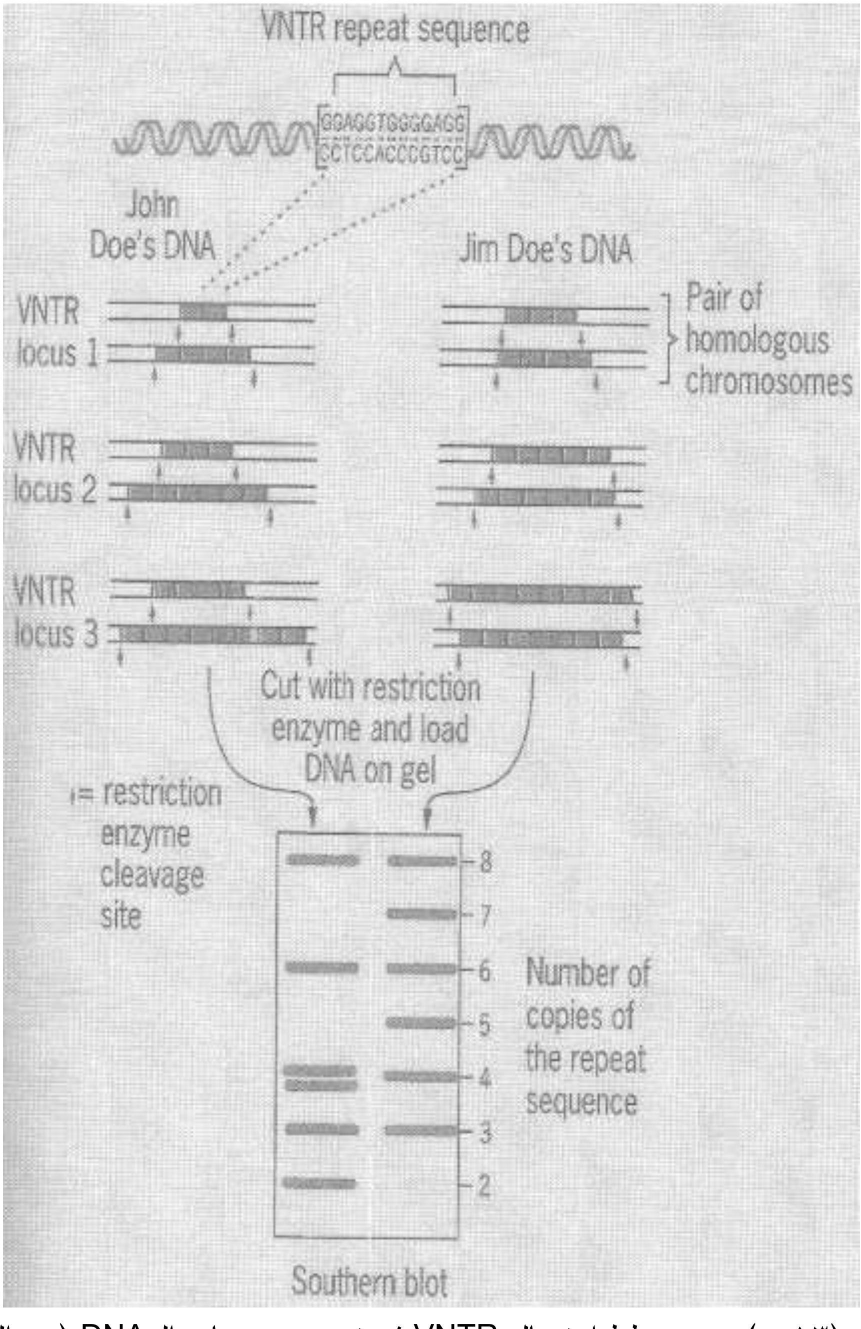
ان المناطق غير معلومة الوظيفة Introns تكون تسلسل معين من جزيئات Deoxy nucleotides التي يتراوح عددها عادة بين ٧-١٠٠ ويطلق على هذا التسلسل اسم التابع الصغير minisatellite ويتكرر هذا التسلسل ليكون قطع مختلفة الأطوال تتكرر في المادة الوراثية Genome وتختلف أطوال هذه القطع وعدد مرات تكرارها من فرد لآخر ، لذلك توصف التوابع الصغيرة minisatellite بأنها تكرارات متتابعة متنوعة الأعداد variable number of tandem repeat (VNTR) .

ان تقنية البصمة الوراثية تعتمد على خاصية هذه التتابعات القصيرة المترادفة التي تميز كل فرد وقد قدر أن الجينوم البشري يحتوي على ١٠٠,٠٠٠ من هذه المواقع . أما أسس تقنية البصمة الوراثية فقد اعتمدت على مجموعة من الحقائق العلمية وهي :

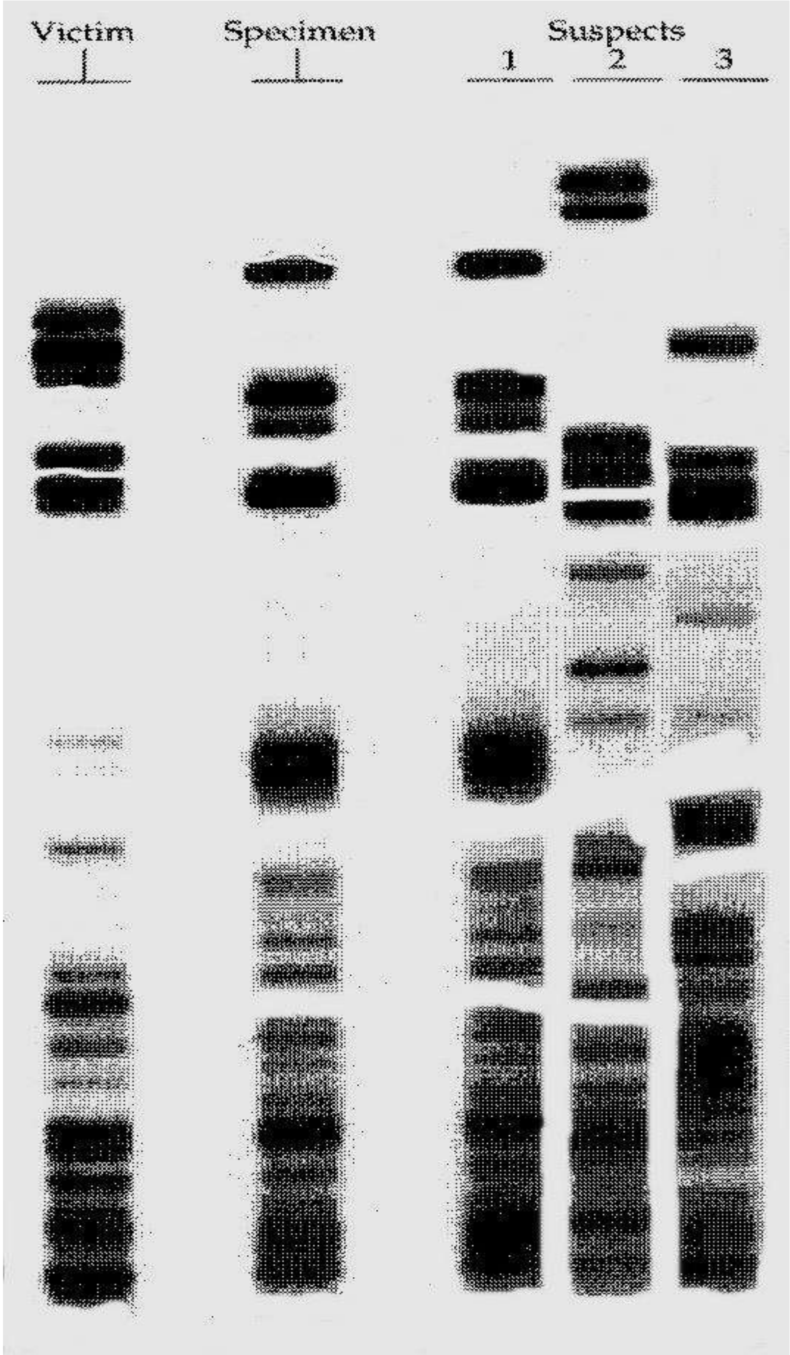
١- يمكن قطع المادة الوراثية إلى أجزاء صغيرة ، وأن مواقع القطع تعتمد على نوع الإنزيم المستخدم في القطع فهناك إنزيمات التحديد Restriction enzymes لكل منها موقع معين يقوم عنده بعملية تقطيع المادة الوراثية .

٢- يمكن استخدام تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل PCR في مضاعفة المادة الوراثية لإجراء التجارب عليها ويمكن اقتصار عملية التضاعف على أجزاء محددة من المادة الوراثية وفقا لما يضيفه الباحث من مادة يطلق عليها البادئ Primer تتجانس مع الأجزاء المراد مضاعفتها .

٣- يمكن فصل أجزاء المادة الوراثية عن بعضها البعض باستخدام تقنية الترحيل الكهربائي الجيلاتيني Gel electrophoresis اذ ان قطع المادة الوراثية تتحرك داخل اللوح الجيلاتيني من القطب السالب باتجاه القطب الموجب ، وتختلف المسافة التي يقطعها كل جزء من المادة الوراثية حسب حجم القطعة ، فالقطعة الأكبر حجماً تقطع مسافة أقل في حين تقطع القطعة الأصغر حجماً مسافة أطول شكل رقم (١٣-٥) و شكل رقم (١٣-٦).



شكل رقم (١٣-٥) يبين مخطط استعمال VNTR في تحضير بصمات الـ DNA (عن السعدي، ٢٠١١)



شكل رقم (١٣-٦) يبين استعمال الـ VNTR في اجراء بصمة الـ DNA (عن السعدي، ٢٠١١)

ويتلخص إجراء عمل البصمة الوراثية في الخطوات الأتية :

١. تقطيع جزيئات الحامض النووي الـ DNA باستخدام إنزيم التحديد Restriction enzyme .

٢. مضاعفة amplification القطع المحصل عليها في الفقرة (١) المكونة من توابع صغيرة minisatellites باستخدام تقنية الـ PCR وبوجود بادئ Primer تناسب التتابعات التي تحد التوابع الصغيرة Flanking – Sequence Primers ، وبهذا يصبح لدينا كمية كبيرة من كل من هذه التوابع المميزة من المادة الوراثية .

٣. اجراء الترحيل الكهربائي الجيلاتيني للقطع المكثرة في الخطوة السابقة اذ ستنفصل هذه القطع في الجيلاتين حسب أطوالها وسيكون نمط توزيعها خاص ومميز للفرد.

كما وتستخدم وصمة سوذرن Southern blotting في عمل البصمة الوراثية شكل رقم (١٣-٦) وحسب الخطوات التالية :

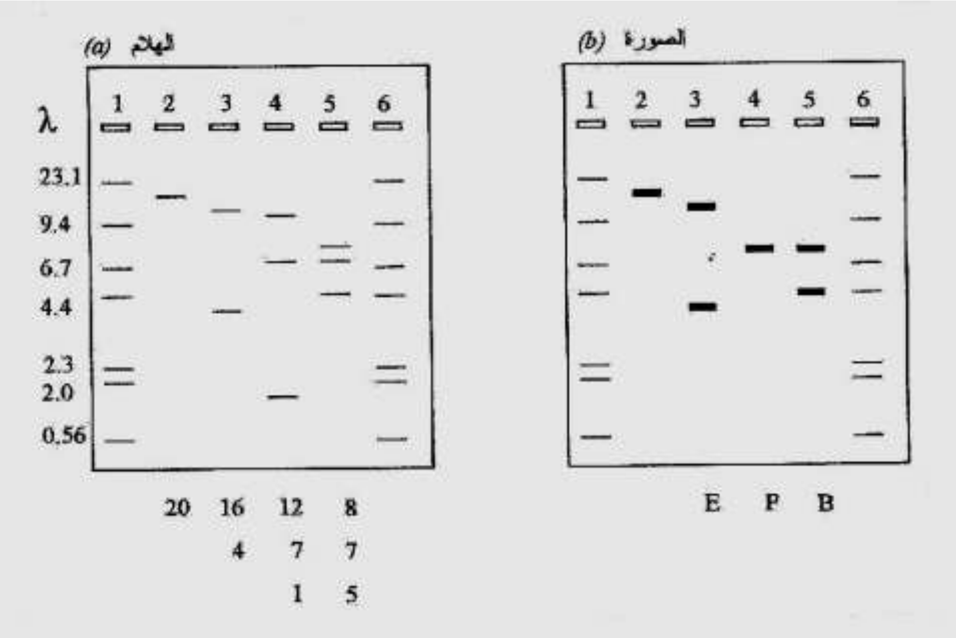
١. تقطع جزيئات الحامض النووي الـ DNA باستخدام إنزيم تحديد ومن ثم مضاعفتها باستخدام تقنية PCR وبالطبع فإن minisatellites ستوجد فقط في بعض قطع الـ DNA .

٢. فصل قطع الـ DNA باستخدام الترحيل الكهربائي الجيلاتيني .

٣. فصل شريطي الـ DNA عن بعضهما في لوح الجيلاتين وذلك باستخدام مادة قلوية .

٤. باستخدام لوح من نترات السليلوز Cellulose nitrate filter يتم التقاط blotting أشرطة الـ DNA من على لوح الجيلاتين .

٥. تعامل أشرطة الـ DNA بمجسات مشعة labeled DNA probes تحمل القواعد المكملة لأشرطة الـ DNA الخاصة بـ minisatellites الموجودة على لوح نترات السليلوز وبالطبع فإن هذه المجسات لن ترتبط بكل قطع الـ DNA ولكنها سترتبط فقط بأشرطة الـ minisatellites وبذلك تصبح مواقع هذه الـ minisatellites مشعة ويمكن تحديد مواقعها بأفلام التصوير الحساسة لأشعة (X) .

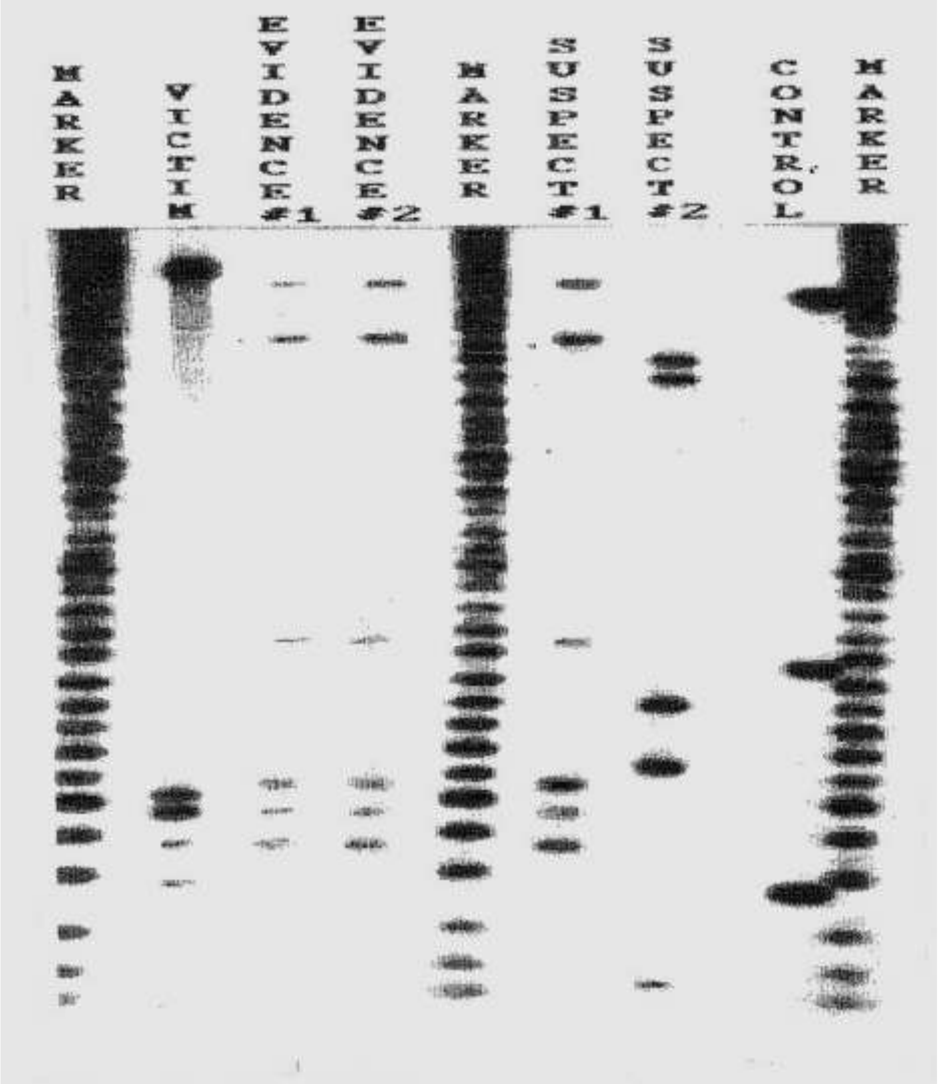


شكل رقم (١٣-٦) يبين وصمة سوذرن اذ تمثل (a) نمط القطع المتكونة نتيجة المعاملة بانزيمات قطع مختلفة و (b) صورة تصوير اشعاع ذاتي ناتجة عن التهجين (عن السعدي، ٢٠١١).

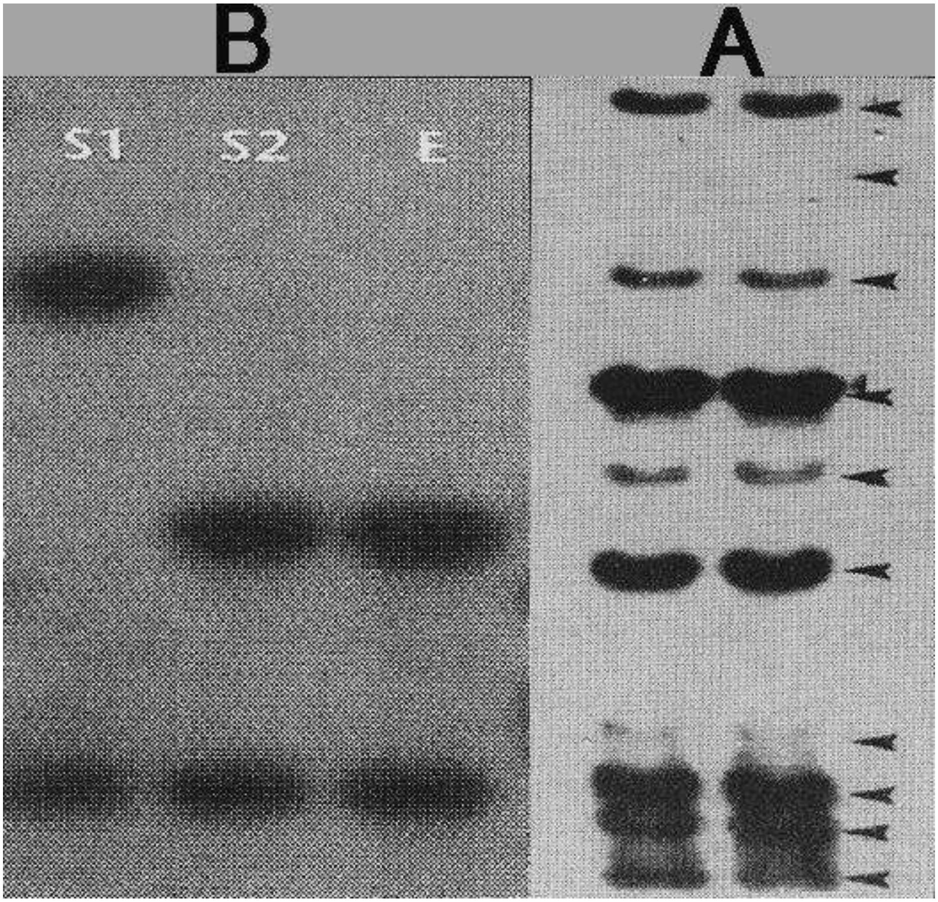
أليس جفري والبصمة الوراثية

ان طريقة RFLP شكل رقم (١٣-٧) المطبقة في المختبرات الجنائية تتضمن مجموعة من العيوب منها احتياجها إلى كمية كبيرة من الـ DNA ، وهذا لا يتوفر في كثير من العينات الجنائية كما في حالة وجود عدد قليل من الشعرات أو مثل قطرة بسيطة من الدم أو العينة كانت متحللة، فإن هذه الطريقة تكون عديمة الفائدة ، لذلك جاءت تقنية الـ (PCR) Polymerase Chain Reaction للتغلب على الكثير من المشاكل التي واجهت تقنية الـ RFLP . اذ تمكن اليس جفري Alec Jeffrys في العام ١٩٨٦ من اكتشاف منطقة في DNA تتواجد في المناطق عديمة الوظيفة Introns تكون بشكل تكرارات مترادفة قصيرة سميت Short Tandem Repeats (STR) تورث حسب القوانين المندلية اذ يمكن متابعة توراثها بين الآباء والأبناء

والأجداد فهي تختلف من شخص لآخر مثل بصمة اليد سميت بالبصمة الوراثية اذ يحتوي كل من هذه المتكررات على تسلسل قصير مكون من ٢-٩ زوج قاعدي ويعيد هذا الجزء نفسه عدداً من المرات يختلف من شخص لآخر وان هذه الظاهرة تعد من المميزات الفردية الثابتة والقوية جداً وقد تم تطوير ١٣ تسلسل رباعي (تكرارات من ٤ أزواج قاعدية) من STR كلوحة توسيم Marker لتكوين موقع معلومات بأنماط الـ DNA في التحقيقات الجنائية شكل رقم (١٣-٨) .



شكل رقم (١٣-٧) يبين نتائج اختبار الـ RFLP لجريمة اغتصاب (عن السعدي، ٢٠١١) .

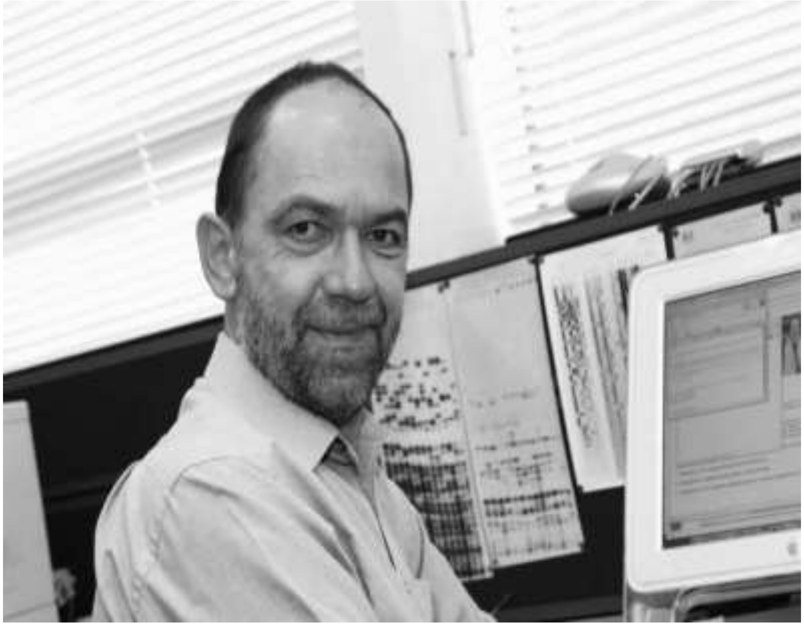


شكل رقم (١٣-٨) يبين البصمة الوراثية المعتمدة على استعمال الـ PCR و STR اذ يمثل :

A- تطابق بصمة الـ DNA للتوائم المتماثلة .

B- بصمة الـ DNA لحالة جنائية .

لقد كان اكتشاف بصمة الـ DNA من قبل العالم اليس جفري بالصدفة عندما كان يدرس مناطق التغاير المفرط Hypervariable regions للجينات المسؤولة عن انتاج الميوكلوبين في الأنسجة العضلية اذ نال بعد هذا الاكتشاف درجة الاستاذية من جامعة ليسستر في بريطانيا وأصبح زميلاً للجمعية الملكية البريطانية وهو في سن ٣٨ شكل رقم (١٣-٩).



شكل رقم (١٣-٩) العالم اليس جفري مكتشف البصمة الوراثية

ويمكن الحصول على عيناتها من الدم او العلك او أعقاب السجائر أو العظام أو من الجثث المتفحمة واكثار المادة الوراثية المستحصل عليها بجهاز PCR وبسهولة فهي تجرى حالياً في جميع مختبرات الأدلة الجنائية وتتم وفق مراحل هي :

١. عزل الـ DNA من العينات الجنائية المختلفة مثلا :
- عزل DNA من الدم أو صبغة الدم .
- عزل DNA من العلك .
- عزل DNA من أعقاب السجائر .

٢. تكثير الـ DNA بتقنية الـ PCR وتسمى هذه الطريقة DNA amplification .

٣. التعرف على الأليلات المختلفة Alleles .

مكتبة الجينوم (Genomic library)

يقصد بمكتبة الجينوم تقطيع الحامض النووي DNA في الكروموسومات إلى أجزاء ثم تحميلها على فايروس أو بلازميد أو كروموسوم اصطناعي للخميرة حتى يمكن اللجوء إلى أي من

هذه القطع عند القيام بالبحوث ويلاحظ هذا أن المكتبات التي يتم الحصول عليها من الخلايا المختلفة بالجسم تكون متماثلة بالطبع ويتم تقطيع الجينوم باستخدام أحد إنزيمات القصر ، وإذا أريد الحصول على قطع صغيرة الحجم يستخدم أحد إنزيمات التحديد التي تقوم بالقطع عند نيوكليوتيدات أربعة معينة Tetranucteotide مثل الإنزيم HaeIII الذى يقوم بالتقطيع عند التتابع GGCC أو الإنزيم Sau3A الذى يقوم بالتقطيع عند التتابع GATC تفصل بعد ذلك قطع الجينوم بعضها عن بعض باستخدام الفصل الكهربائي الجيلاتيني gel electrophoresis ثم تحمل القطع على فيروس لامدا Lambda virus وفى حالة الجينوم البشري (٣ × ٦١٠ كيلو قاعدي – تقطع إلى حوالي ٢٠٠,٠٠٠ جزء) يستخدم حوالي نصف مليون فيروس لضمان تحميل جميع أجزاء الجينوم وعند الاحتياج إلى جزء من الجينوم يتم كلونة الجينوم عن طريق إكثار الفيروس ثم استخدام مجس Probe للحصول من الجينوم على الجزء المطلوب التعامل معه .

يلاحظ أن الفايروس أو البلازميد يمكن أن يحمل قطعة من الجينوم طولها يزيد عن ٢٠ – ٢٥ كيلو قاعدي ، ولذا فإن كروموسوم الخميرة الاصطناعي (YAC) Yeast Artificial chromosome يستخدم مع القطع الكبيرة حيث يمكنه حمل قطع يتراوح حجمها من ١٠٠– ١٠٠٠ كيلو قاعدي وفي هذه الحالة يستخدم إنزيم تحديد يقوم بالقطع عند تتابعات يصل عددها إلى ثمانية مثل إنزيم Not I الذى يقطع عند التتابعات GCGGCCGC .

مكتبة حامض DNA المكمل Complementary DNA Library (cDNA Library)

الغرض من تجهيز هذه المكتبة بصفة عامة هو نفس الهدف الذى من أجله تعد مكتبة الجينوم ، ولكن مكتبة الـ cDNA تجهيز بطريقة مختلفة عنها في اعتبارات معينة .

وتبدأ طريقة العمل هنا باستخلاص الـ mRNA ناضج أي بدون إنترونات Introns من خلايا معينة في النسيج ، ثم يتم بناء شريط DNA أمام شريط m–RNA باستخدام إنزيم النسخ العكسي reverse transcriptase وذلك باستخدام بادئ يتكون من عدد من القاعدة (T) ليتقابل مع طرف جزئي m–RNA الذى يتميز باحتوائه على ذيل من القواعد (A) وهى المنطقة المعروفة باسم poly adenylic tail ، ويلاحظ أن الطرف ('٣) لجزئي cDNA المخلق أمام

m– RNA يكون أنشوطة hairpin loop ويعمل هذا الجزء كبادئ primer لبناء شريط DNA مقابل ثم يتم التخلص من هذه الأنشوطة باستخدام إنزيم – وبذا يصل بناء cDNA إلى صورته النهائية ليستخدم في بناء مكتبة cDNA عن طريق التحميل والكلونة كما في حالة مكتبة الجينوم.

وتتميز هذه المكتبة عن مكتبة الجينوم بما يلي :

١. أن المكتبة تحتوى على إكسونات exons فقط وهي الأجزاء المكونة للجينات وبالتالي فالجين يوجد بطريقة غير متقطعة ، وبالتالي فإن حجم المكتبة هنا يكون أقل ولكن ذو فعالية أكبر .

٢. أن المكتبة هنا خاصة بنشاط الخلايا التي أخذ منها mRNA فهي لا تحمل الجينوم كله ، وذلك يسهل الدراسات الخاصة بهذا الطراز من الخلايا ويفيد ذلك في دراسة تعبير الجينات في الأمراض الوراثية بخلايا معينة .

٣. في هذه الطريقة تجهيز مكتبة لكل طراز من الخلايا.

٤. ان هذه المكتبة تسمح بتتبع أنشطة طراز معين من الخلايا عبر مراحل تكوينية مختلفة والتي تمر بها هذه الخلايا .

٥. يمكن استخدام أجزاء من مكتبة cDNA لإنتاج بروتين معين عن طريق نقلها الى البكتريا أما نقل أجزاء من مكتبة الجينوم إلى البكتريا لهذا الغرض فهو عديم الجدوى حيث أن البكتريا تفتقد الى ألية فصل الإنترونات وربط الإكسونات .

الفصل الرابع عشر

العلاج الجيني

تعريف العلاج الجيني Gene therapy

هو احد تطبيقات الهندسة الوراثية وقد يساهم بشفاء الكثير من الأمراض الوراثية كالهيموفيليا (نزف الدم الوراثي) وأمراض المناعة الذاتية كالروماتويد المفصلي والتليف الحوصلي والأمراض المزمنة كالسرطان والأمراض المعدية كالايدز.

أو هو علاج احد الأمراض عن طريق استبدال الجين المطلوب بآخر سليم Gene replacement .

أو إمداد خلايا المريض بعدد كافي من الجينات السليمة Gene transfer تقوم هذه الجينات بالعمل اللازم وتعويض المريض عن النقص في عمل جيناته المعطوبة.

أو هو استبدال الجينات التالفة باخرى سليمة لعلاج ذلك المرض أو إدخال جينات سليمة تحمل معلومات وراثية مرغوب فيها إلى داخل الخلية ولذلك يعتبر الجين في هذه الحالة كدواء. يقدم العلاج بالجينات إمكانية تزويد جسم الإنسان نفسه بالقدرة على تخليق بعض المواد (الأدوية) وفي الوقت المناسب أيضاً مع إمكانية استقرار العلاج مدى الحياة شكل رقم (١٤-١) .

شكل رقم (١٤-١) يبين العلاج الجيني بشكل عام

ترجع أول تجربة لاستخدام العلاج الجيني إلى عام ١٩٩٥ عندما قام الطبيبان فرنش اندرسون ومايكل بلاذ بمحاولة علاج طفلة مصابة بمرض عوز المناعة المشترك الشديد بإدخال

الموروثة المختصة بتقوية جهاز المناعة في جسم الإنسان لاقت التجربة نجاح جزئي حيث استطاع العلاج بتقوية الجهاز المناعي للطفلة بنسبة ٤٠%.

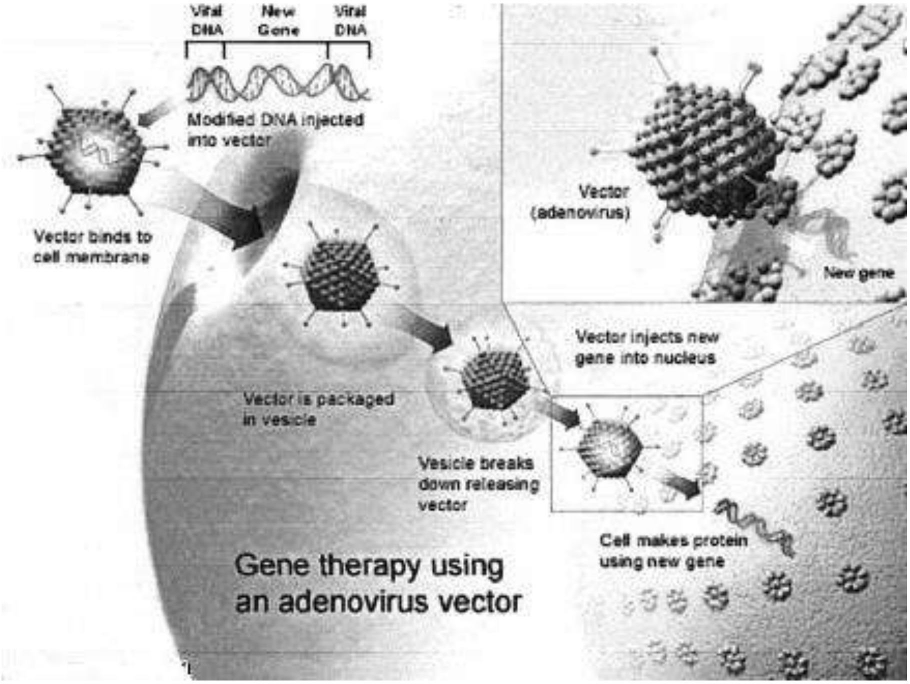
يعتبر العلاج الجيني من التقنيات التجريبية التي تستخدم للعلاج أو الوقاية من الأمراض عن طريق ادخال المادة الوراثية Genetic Material في الخلية للتعويض عن الجينات الشاذة غير الطبيعية Abnormal Genes وحين يكون الجين الطافر مسبباً لفقدان وتحوير لأحد البروتينات الضرورية للوظائف الطبيعية لذلك فالعلاج الجيني يكون قادراً على إدخال نسخة طبيعية من الجين لإعادة وظيفة البروتين.

استخدامات العلاج الجيني في علاج الأمراض الخطيرة

يستخدم العلاج الجيني خارج الجسم الحي لعلاج أمراض تؤثر على خلايا الدم مثل الثلاسيميا thalassemia ومرض فقر الدم المنجلي sickle cell anemia ومرض سرطان الدم leukemia ومرض الهيموفيليا hemophilia وتستخدم طريقة العلاج الجيني خارج الجسم لأمراض اخرى عدا أمراض الدم حيث تستخدم لعلاج الأمراض الايضية in born error of metabolism والتي غالباً ما تنتج عن نقص أنظمة وظيفية معينة بالجسم نتيجة خلل في جين هذا النظام ويتم أيضاً في هذه الطريقة إضافة الجين السليم المحمول على ناقل إلى خلايا النخاع خارج الجسم ومن ثم تعاد إلى المريض وقد تم ذلك لمعالجة مرض تراكم الفينيل كيتون البولي phenyl ketonuriai أما العلاج الجيني داخل الجسم فانه يتم للأمراض التي يصعب الحصول على خلاياها أو التي لا تنقسم كثيرا أو التي ليس لها خلايا جذعية stem cell حيث يتم إيصال الجين السليم أو المحمول مباشرة إلى الأنسجة المتأثرة ومثال ذلك علاج مرض تليف الرئة الكيسي lung cystic fibrosis ومرضى الخلل العضلي حيث يستخدم العلاج الجيني في علاج مرضى السرطان نقص المناعة المكتسب وأمراض الأوعية الدموية الطرفية وعلاج الداء السكري أو مرض السكر والتهاب المفاصل الروماتويدي و التضيق الشرياني وبعض الأمراض العصبية مثل الزهايمر ومتلازمة باركينسون وغيرهم.

مبدأ العلاج الجيني

تقوم فكرة العلاج الجيني على إدخال موروثة فعالة وظيفيا إلى الخلايا عن طريق تحميل الموروثات إلى ناقل اذ يقوم الناقل بعدها باستعداء الخلايا المستهدفة وإدخال الجين إلى الخلية وبالتالي إعادة إنتاج البروتين المفقود يمكن استعداء الخلايا المستهدفة أما عن طريق استخلاص الخلايا وزرعها واستعداءها خارج الجسم الحي In Vitro ومن ثم إعادة زرعها في جسم المريض أو مباشرة داخل الجسم الحي In Vivo شكل رقم (١٤-٢) .



شكل رقم (١٤-٢) يبين مبدأ العلاج الجيني

وقد استخدمت طرق عديدة في العلاج بالجينات Gene Therapy منها استبدال الجينات الطافرة والمسببة للحالة المرضية بنسخ طبيعية من الجينات أو إبطال وإعطاب الجينات الطافرة والتي لا تعمل بشكل صحيح فضلاً عن إدخال جينات جديدة إلى الجسم للمساعدة في المعركة ضد المرض وهناك الآن أكثر من (٩٠٠) بروتوكول أو منهج للعلاج بالجينات اجري على أكثر من (٦٠٠٠) مريض خضعوا للاختبارات التجريبية لحد الآن.

على الرغم من بعض التجارب غير الناجحة إلا أن الجهود ما زالت مستمرة لاستخدام العلاج الجيني في علاج العديد من الأمراض ولذلك إن عدد الشركات المهتمة بأبحاث العلاج بالجينات في تزايد مستمر حول العالم . ظهر أول منتج لعلاج السرطان بالجينات للنور في الصين عام (٢٠٠٤) تحت اسم (Gndicine) وهو عبارة عن جين (P53) والذي ثبط تكوين الأورام محمول على ناقل فايروسي معدل وعند حقن هذا الدواء في الورم يقوم الفايروس بإدخال الجين إلى داخل الخلايا السرطانية والذي يحث الخلية على قتل نفسها.

ومن المثير انه تم اختبار جيندسين على حالات متأخرة من الخلايا الحرشفية بالرأس والعنق وبعد استمرار العلاج لمدة (٨) أسابيع بواقع حقنة واحدة اسبوعياً أظهرت النتائج أن أكثر من (١٦٤) من المرضى تم شفائهم تماماً و (٣٢%) اظهروا انحسار جزئي للمرض وإذا تم استخدام جيندسين مع العلاج الكيمياوي أو العلاج الإشعاعي فأن كفاءة العلاج تزداد إلى ثلاثة أضعاف.

أساسيات العلاج الجيني

١. التعرف على الموقع الجيني المعطوب والذي يراد التعويض عنه بالإضافة transfer gene أو بالإحلال.
٢. Gene replacement ضرورة توفير الجين السليم المراد إعطاءه للمريض وقد كان هذا المتوفر لنصف عدد جينات الإنسان بفضل التقدم العلمي في تقنيات تأشب الـ DNA Technology recombinant DNA وتوجد هذه الجينات محمولة على ناقلات Vectors ومنسلة Cloned بعد الانتهاء من مشروع الجينوم البشري أصبح ميسورا للحصول على أي جين مطلوب.
٣. توفير آلية لإيصال الجين إلى الخلايا المستهدفة إضافة إلى إمكانية الوصول إلى الخلايا المستهدفة.
٤. ضرورة أن لا يتسبب في حصول طفرة جينية جديدة نتيجة لدخول الجين المعطى ينتج عنه تعطيل الجين الفعال أو تنشيط لطليعة الجين الورمي proto-oncogene ليصبح جينا

ورميا أو يتسبب في تعطيل الجين المثبط للورم Tumor suppressor gene ليطلق عقال الجين الورمي والضرر الأخير أكثر احتمالا من الأول واحتمال الضرر الأخير هو إمكانية أن يعمل الجين المعطى في خلايا اخرى غير الخلايا المستهدفة مما يتسبب عن ذلك آثار سيئة كأن جين بيتاكلوبين الذي ينقل إلى خلايا نخاع مرضى الثلاسيميا B– thalassemia في خلايا الدم البيضاء في الوقت الذي يجب أن يحمل فقط في الخلايا الحمراء.

٥. أن ينتج عنه تحسين في حالة المريض وان يصل الجين السليم إلى عدد من الخلايا المستهدفة وان يستقر فيها ويعبر عنه Expressed أي أن يعطى نتيجة.

من أهم المشاكل التي تعوق بنجاح العلاج الجيني هو عينة إيصال الجين السليم إلى الخلايا المستهدفة وان يصل بأعداد كافية والى عدد كاف من الخلايا المريضة وكذلك يكون الجين الجديد في حالة استقرار وان لا يتحطم وكذلك يتمكن من التعبير عن نفسه أي ينتج بروتينا ولتحقيق كل ذلك لابد من وجود حامل لهذه الجينات يمكنه من تحقيق الأهداف المذكورة الذي له الخاصية الطبيعية في دخول الخلايا هو الفايروس Virus .

أنواع العلاج الجيني

يقسم العلاج الجيني بناء على الخلايا المستهدفة إلى قسمين:

١– العلاج الجيني للخلايا الجسدية Somatic Gene therapy

أي إصلاح أي خلل جيني على مستوى جميع خلايا الجسم للشخص المريض فقط ما عدا الخلايا الجنسية (النطف المنوية في الذكر والبويضة في الانثى) وكذلك البيضة الملقحة (Zygote) يتم العلاج بالجينات عن طريق استخدام علاج الخلية الجسدية إن التعامل مع التغيرات الجينية في الخلايا الجسمية البشرية لمعالجة اضطرابات معينة إذ يتم استخلاص خلايا الشخص المريض ومعالجتها خارج الجسم in vitro therapy أو يمكن في بعض الحالات معالجة الخلايا وهي في داخل الجسم in vivo مع ملاحظة إن بعض أنواع الخلايا الجسمية تكون مطيعة للعلاج بالجينات أكثر من غيرها ومن المفضل أن تكون الخلايا المرشحة للعلاج بالجينات متميزة بفترة الحياة الطويلة في الجسم مع سهولة الوصول إليها.

٢- العلاج الجيني على مستوى الخلايا الجنسية Germline Gene therapy

حيث يتم علاج بويضة الانثى أو الحيوان المنوي للذكر أو البويضة الملقحة (الزيجوت) في مراحل النمو الاولى وقبل أن تتمايز إلى خلايا متخصصة.

تختلف الطريقتان في التابعيات المترتبة بعد العلاج فالعلاج الجيني للخلايا الجنسية أو الزيجوت ينتج عنه تغيير دائما في النمط الجيني من المريض المعالج إلى الذرية.

كذلك أشارت المصادر العلمية انه يمكن أن يتم العلاج الجيني باستبدال الجين Gene Replacement therapy حيث بعد من أكثر التقنيات استخداما في العلاج الجيني. إذ يتم استبدال الجين المعطوب المسبب لفقدان أو تحوير احد البروتينات الضرورية بنسخة من الجين الطبيعي وإدخاله في الخلايا الجسمية وبما أن العديد من الاضطرابات والاعتلالات المنتجة يمكن تصحيحها بشكل كبير بإنتاج كميات قليلة فقط من الناتج الجيني فان العلاج الجيني حتى وان كان تأثيره جزئيا وربما يعطي ٥% إلى ٢٠% من كمية إنتاج الجين الطبيعي فانه سيكون كافيا للحصول على الفوائد الصحية الهامة والمعنوية.

كما أشارت المصادر العلمية أن هناك تقنيات عديدة لإدخال الجين إلى الخلية ومنها اندماج والتحام الخلية cell fusion والمعاملة بفوسفات الكالسيوم calcium phosphate إذ يتسبب فوسفات الكالسيوم تشويشاً واضطراباً في غشاء الخلية مما يسمح للـ DNA ذي الشحنة السالبة بالتغلب على التنافر الكيميائي الطبيعي لغشاء الخلية السالب الشحنة والاستغراق الالكتروني Electro parathion

وذلك يتم من خلال تعريض الخلية بصدمة كهربائية مما يسمح بمرور الـ DNA الغريب من خلال غشاء الخلية واندماج أو التحام الجسم الشحمي liposome fusion والإدخال المباشر للـ DNA العاري naked DNA بعد كلونة cloning قطعة من DNA البشري في البلازميد.

آلية العلاج الجيني

يتم العلاج الجيني عن طريق:

١- إيقاف عمل الجين التالف

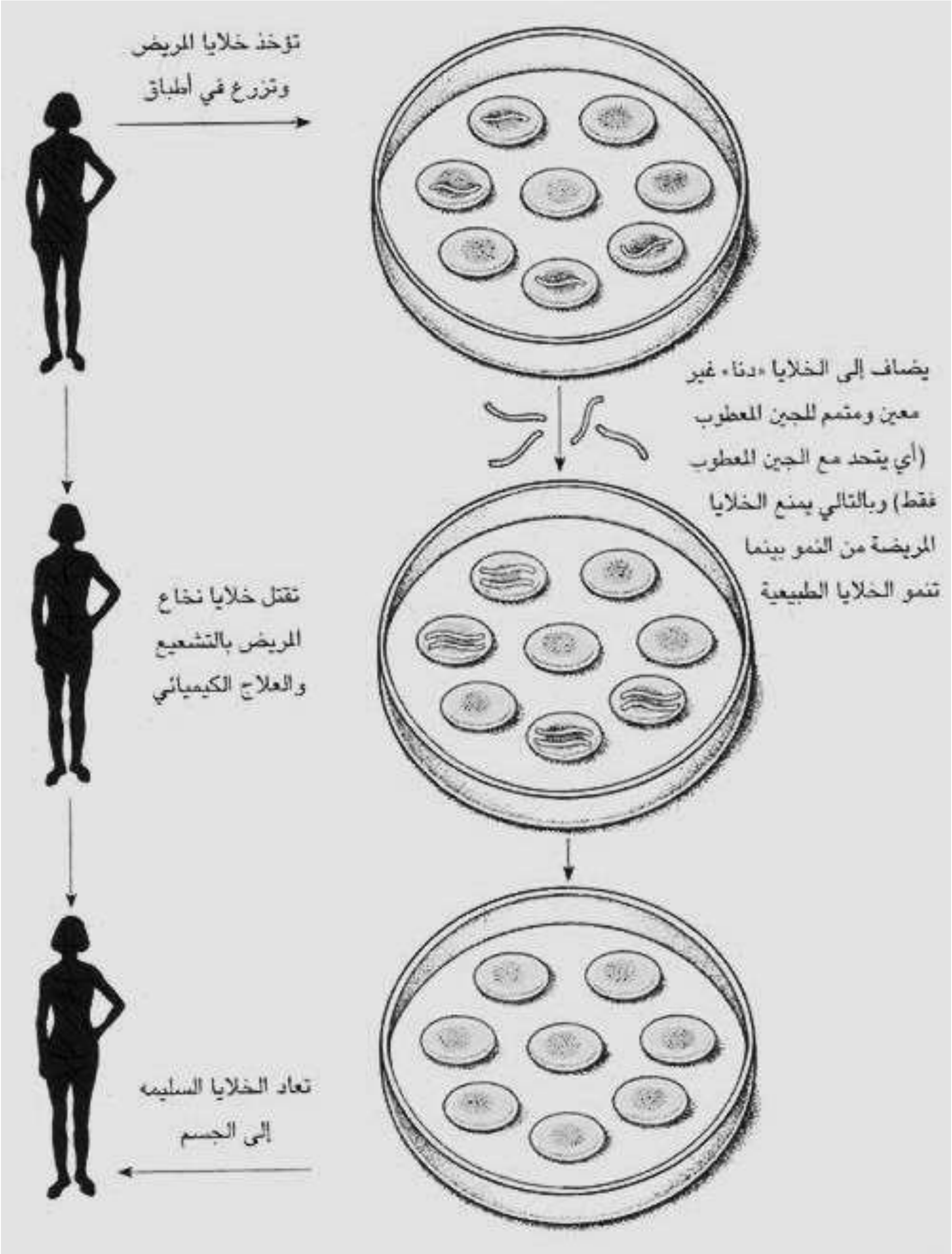
وفيه يتم إيقاف عمل الجين التالف ومنعه من إفراز البروتين المسبب للمرض ويتم ذلك عن طريق التنقل في أي مرحلة من مراحل التعبير عن الجين ومنع إفراز البروتين المسبب للمرض وذلك بإدخال قطع من الـDNA لا تحمل أي معلومات وراثية لتتحد مع الجين التالف وتمنع عملية إنتاج البروتين.

٢- إدخال نسخة سليمة من الجين

ومنه يتم إدخال نسخة سليمة من الجين المراد التعبير عنه والذي بدوره سوف يعالج المرضى حتى في حالة وجود النسخة التالفة من الجين ويوجد طريقتان للإدخال:-

أ- خارج الجسم: وفيها يتم اخذ الخلايا المراد إدخال الجين فيها من الجسم ثم يتم إدخال الجين المرغوب في الخلايا مع استنبات تلك الخلايا في ظروف خاصة ثم يتم إعادة الخلايا المعدلة مرة اخرى إلى الجسم ومن أمثلة تلك الخلايا خلايا العضلات خلايا الورم- نخاع العظم- كريات الدم البيضاء الخلايا الكبدية شكل رقم (١٤-٣) .

ب- داخل الجسم: وفيه يتم إدخال النسخة السليمة من الجين مباشرة إلى الخلية داخل جسم الإنسان وذلك باستخدام أنظمة توصيل معينة دون الحاجة إلى إزالة تلك الخلايا خارج جسم الإنسان ولذلك هذه الطريقة مناسبة للخلايا الصعبة الحصول عليها مثل خلايا المخ والرئة والقلب تعد الفايروسات أفضل الناقلات الحيوية Biological vectors والنوع المستخدم منها هو الفايروسات العكسية Retroviruses مما لهذه الفايروسات من خاصية الوصول إلى خلايا الجسم والإدراج insertion في كروموسومات الإنسان فتصبح جزء من جينات الشخص المعالج بها حيث أن المادة الوراثية لهذه الفايروسات هو RNA بدل من DNA وعندما تدخل هذه الفايروسات إلى الخلايا يتحول RNA إلى DNA ويغرس في DNA الشخص المستقبل ويصبح جزء من تكوينه الوراثي الطبيعي.



شكل رقم (١٤-٣) يبين آلية العلاج الجيني خارج الجسم

النواقل تكون نوعين:

١- نواقل فايروسية

٢- نواقل غير فايروسية

١- النواقل الفايروسية Viral vectors

معظم الفايروسات تنقل المحتوى الوراثي لها للخلية المستهدفة كجزء من دورة حياتها ولهذا استخدم العلماء فايروسات معدلة وراثيا كوسيلة لنقل الجين إلى الخلايا المستهدفة من الفايروسات التي استخدمت كنواقل .

الفايروسات الغدية والفايروسات المرتبطة بالفايروسات الغدية والفايروسات القهقرية إلا أن هناك بعض المشاكل تحدث عند استخدام النوافل الفايروسية منها استعادة الفايروس للنشاط الامراضي له وبالتالي إصابة المرضى بأمراض اخرى كما يحدث في إحدى التجارب السريرية عند إصابة (٣) من (٩) مرضى بمرض ابيضاض الدم ومن المشاكل أيضا" عدم وجود ضمانات بان النوافل تستخدم باستهداف الخلايا المطلوبة أو قيام الفايروسات بإدخال المواد الوراثية للخلية في المكان الغير صحيح وبالتالي إعطاب عمل موروثات اخرى.

من أنواع الفايروسات التي تحمل المادة الوراثية RNA هي الفايروسات العكسية retroviruses من الفايروسات التي تحمل المادة الوراثية RNA حيث تقوم بحشر ودمج integrate مادتها الوراثية وبضمنها الجين الذي تنقله مع الشريط المزدوج DNA كروموسومات الخلية البشرية ويجب تحوير وتعديل الفايروسات العكسية باستخدام تقنيات إعادة تركيب المادة الوراثية Recombinant DNA techniques.

لإزالة أو حذف اغلب الجينوم الفايروس واستبداله بالنسخة الطبيعية من الجين البشري المراد استخدامه في العلاج الجيني مع العناصر التنظيمية Regulatory Elements الخاصة بهذا الجين فضلا عن إشارات البولي دينيليس poly denylationsignal وتدعى هذه المادة الوراثية بالملحق insert الفايروسات العكسية قادرة على تقليل الملاحق بحجم يبلغ ٨٠٠٠ قاعدة نايتروجينية 8 كيلو قاعدة ثم يتم حضن الفايروسات العكسية المعدلة مع الخلايا الجسمية

للمريض. مثل الخلايا الجذعية لنخاع العظم Bone marrow stem cell والخلايا اللمفاوية lymphocytes تقوم الفايروسات المعدلة بغرس الجين البشري الطبيعي في DNA هذه الخلايا.

٢-النواقل غير الفايروسية Non-viral vectors

تستخدم لنقل الجينات إلى الخلية منها الأجسام الشحمية أو التي تستطيع تقليل ملاحق كبيرة الحجم من DNA أو يحدث اندماج أو التحام للجسم الشحمي مع الخلية مما يسمح لملاحق الـDNA بدخول الخلية ولعدم احتواء الأجسام الشحمية على البروتينات فإنها لا تحفز الاستجابة المناعية للجسم مما يعيق استخدام الأجسام الشحمية في العلاج الجيني إن اغلب هذه الأجسام يتم تحليلها في سايتوبلازم الخلية وحتى تتحلل لا تستطيع دخول النواة .

محاذير العلاج الجيني

قضايا طبية واجتماعية وأخلاقية حول العلاج الجيني أهم ما يشغل العلماء على ضوء ما سبق ذكره هو أن يكون لهذا العلاج الجيني آثار غير متوقعة منها:

١- أن يغرس الجين الجديد في المكان الخطأ أو في تسلسل جين سليم فيتسبب في إيقافه أو تعطيله عن العمل.

٢- أن يغرس الجين المحمول في الجين المثبط للسرطان tumor suppressor ويوقفه عن العمل وبذلك تنطلق الخلايا من كفالها وتنمو نمو سرطانيا أو يتسبب هذا الغرس الخاطئ في تنشيط طليعة الجين المورم الذي يكون على حالة غير نشطة proto-oncogene ويحوله إلى جين مورم oncogene إلى جانب ذلك إمكانية وصول الجين المنقول إلى الخلايا التناسلية مسبب بذلك تغيرات أمر قائم مما يترتب عليه انعكاسات أخلاقية واجتماعية غير متوقعة

من أهم المشاكل التي تواجه المجتمع لان في استخدام العلاج الجيني على مستوى الخلايا التناسلية هي احتمال أن ينتج عن هذا العلاج تغير جيني للخلايا التناسلية للنطفة المنوية أو البويضة ومن ثم انتقال هذا التغير للأجيال القادمة وبالتالي التغير الجيني سوف يعني تغير

النمط الوراثي للإنسان إلى الأبد ومع الافتراض انه الأفضل ولكن أي خطا ليس في الحسبان ستكون نتائجه وخيمة لذا يجب التعامل بحذر شديد مع العلاج الجيني.

الأمراض التي يمكن علاجها بالجينات :

١- مرض التليف الكيسي Cystic fibrosis

من أكثر الإمراض الوراثية المميتة شيوعا عند البيض وينشا نتيجة عيب في الجين المسؤول عن تصنيع إنزيم والذي يؤدي نقصه إلى تكوين طبقة كثيفة من المخاط المبطن للجهاز الهضمي والممرات الهوائية مما يؤدي إلى خلل في إفراز الإنزيمات الهاضمة في الجهاز الهضمي وخلل في عملية امتصاص الغذاء من قبل القناة الهضمية كذلك يتسبب في حدوث عدوى مميتة بالجهاز التنفسي ويمكن علاج هذا المرض بالجينات عن طريق إدخال نسخة سليمة من الجين المسؤول عن إفراز ذلك الإنزيم عن طريق الاستنشاق.

٢- مرض نقص المناعة الوراثي

Syndrome Severe Combined Immunodeficiency ($SCID_s$)

مرض وراثي مميت يحدث ذلك المرض نتيجة وجود عيب في الجين المسؤول عن إفراز إنزيم Adenosine de-aminase enzyme المسؤول عن بعض الوظائف المناعية يمكن علاج هذا المرض عن طريق إدخال نسخة سليمة من الجين إلى داخل خلايا الدم البيضاء.

٣- السرطان Cancer

يمكن علاجه بالجينات إما عن طريق إيقاف عمل الجين المسبب للسرطان أو إدخال نسخة سليمة من الجين المثبط للورم أو باستخدام تقنية الجينات المنتحرة وفيها يحث الجين الخلية السرطانية على تكوين مادة تتسبب في تدمير الخلية نفسها.

٤- الايدز (مرض نقص المناعة المكتسبة) AIDS

يتم إدخال الجين في الخلايا المحتمل إصابتها بالفايروس المسبب للايدز بفعل الخلية تتكون مادة تمنع الفايروس من التكاثر والبقاء وكذلك يمكن تطبيق تقنية العلاج الجيني في علاج الكثير من الأمراض مثل مرض الشلل الرعاش وزيادة الكولسترول في الدم الوراثي.

الفصل الخامس عشر

الاستشارات الوراثية

المقدمة

لقد شهد القرن العشرين تقدماً كبيراً في العلوم كافة وفي جميع المجالات النظرية والتطبيقية ، فعلى صعيد العلوم الطبية كان لاكتشاف البنسلين والمضادات الحيوية الاخرى يعد ثورة علمية كان لها اثراً كبيراً في مكافحة اغلب الامراض الجرثومية والقضاء على بعضها بشكل تام والتعامل مع بعضها الاخر بيسر وسهولة . وبناءً على ذلك فلم تعد الامراض الجرثومية تؤلف مشكلة انسانية واجتماعية صعبة الحل كما كانت عليه في العهود الغابرة . كما وقد تزامن مع هذه الاكتشافات التطورات الحديثة في التكنولوجيا الطبية ، اذ خطا علم التشريح والجراحة خطوات واسعة عملاقة مكنت الجراحين من القيام بأعمال في الوقت الحاضر كانت تعتبر في العهود السابقة في عداد المستحيل .

ان هذه التطورات والنتائج الناجمة عنها جعلت الناس يتطلعون نحو وسائل واساليب يتخلصون بواسطتها من مشاكل نفسية واجتماعية ناجمة عن امراض فسلجية يتسم قسم كبير منها بكونه ولادي يصيب الطفل وهو ما يزال جنيناً في رحم امه احياناً كما قد يصيبه بعد الولادة في فترات تختلف من مرض الى مرض . ان احساس الناس بضرورة معالجة مثل هذه المشاكل شكل ضغوطاً على الاطباء جعلهم في النهاية يستعينون بعلم وعلماء الوراثة . وخلال فترة وجيزة جداً من عمر الزمن وعبر العمل الشاق الدؤوب انبثق علم جديد دعي بعلم الوراثة الطبية Medical Genetics تكاتف في ارساء دعائمه كبار الأطباء وعلماء الوراثة ويعتبر هذا العلم الآن احد الفروع الهامة للوراثة البشرية Human Genetics وهو يتعامل مع الجانب الوراثي والخلوي لكثير من الامراض البشرية كأمراض التخلف العقلي Mental Retardation والتشوهات الخلقية وخلل في عمليات الايض الحيوي على نطاق البروتينات والدهون والسكريات والأحماض النووية وغيرها .

ان التقدم العلمي في مجال الوراثة الطبية وما توصلت اليه الابحاث ساهم فيموروثة.على معالم واسس ومسببات كثير من الامراض الوراثية البشرية وقلق الناس من احتمالات انجاب اطفال مصابين بمرض وراثي او بآخر او من احتمالات تكرر الظاهرة في اطفال اخرين اضافة الى الذين ولدوا مصابين بعاهة من العاهات وقلق المجتمع البشري من تزايد مثل هذه العاهات

وانتشارها والتي قد تؤدي بالتالي الى احداث تأثيرات سلبية على مسيرة التقدم البشري والاسئلة المتكررة والمراجعات المتزايدة لعيادات الاطباء ودوائر ومختبرات علماء الوراثة من قبل اناس يتطلعون الى معرفة الحقيقة عن التوقعات الخاصة بصحة الاطفال الذين يرغبون في انجابهم ، كان كل هذا وغير هذا قد دفع الى التفكير بإنشاء محلات معينة على غرار العيادات الطبية يتواجد فيها اناس يتميزون بدرجة عالية من التخصص والخبرة في الامراض الوراثية البشرية ينحصر عملهم في تأدية خدمة للناس بإرشادهم الى الحل المناسب والمقبول عند استشارتهم بما يتعلق بالإمكانات او الاحتمالات او المخاطر التي يتوقعونها في اطفال المستقبل وقد ارتؤي ان تسمى مثل هذه المحلات باسم الاستشارة الوراثية .

وعلى الرغم من المحاولات الجادة المتتابعة فان قضية الاستشارة الوراثية لم تستطع الانتقال الى حيز التطبيق والممارسة وذلك بسبب الصعوبات والمشاكل التي تواجهها كالمصاعب العلمية من جهة والمؤثرات الاجتماعية والنفسية من جهة اخرى ، اي ان منها ما يتعلق بالشخص المرشد او المستشار ومنها ما يتعلق بمن يطلب الارشاد والاستشارة . فمن المعلوم الان ان بعض الامراض الوراثية البشرية تورث وراثة مندلية بسيطة ويتحكم بها عدد محدود من الجينات . ولهذا فان المستشار الوراثي يتمكن في حسابات رياضية بسيطة ان يعطي نسبة احتمالات الاصابة بصورة مضبوطة ويترك امر التنفيذ الى الشخص المعني نفسه الذي يتعين عليه الاختيار باعتباره المتحمل المباشر لنتائج اختياره . لكن الدراسات قد اثبتت ان كثيراً من الامراض الوراثية لا تورث بطريقة مندلية بسيطة بل يكون نظام وراثتها معقداً او غير مفهوم في الوقت الحاضر وان بعضها الآخر لا تكون فيه نفاذية تعبير الجينات بصورة كاملة ولهذا فان البت بنسبة الاحتمال بصورة مضبوطة ودقيقة لا يمكن ان يتوفر للمستشار في بعض الحالات . ومع هذا فان المسألة لا تخلو من الفائدة خصوصاً بعد التأكد من كون الصفة موروثة . ويعتبر حل مثل هذه المشاكل مقترناً بمقدار التعمق والاستزادة من التعرف على طبيعة ونظام بعض الامراض الوراثية البشرية ومدى علاقة التأثيرات البيئية على ذلك .

تعريف الاستشارة الوراثية

تعرف الاستشارة الوراثية Genetic counseling على انها العملية التي من خلالها ينصح المرضى بخصوص حدوث الأخطار الوراثية وطبيعتها وعواقبها واحتمالية تطورها او نقلها الى الأبناء ومن ثم تزويد الأشخاص بالخيارات المتاحة أمامهم في ادارة وتنظيم اسرهم وهذه العملية يمكن فصلها الى قسمين يكون القسم الأول هو التشخيص Diagnosis والقسم الثاني هو الجوانب الداعمة Supporting aspects وعلى هذا فان المقصود بالاستشارة الوراثية عملية اخبار او ابلاغ تتعامل مع مشاكل الانسان المتعلقة بحدوث او احتمال مخاطر حدوث شذوذ وراثي على النطاق العائلي . وتتضمن هذه العملية محاولة مختص Genetic counselor او عدد من المختصين المدربين تدريباً جيداً ، ابداء المساعدة من الافراد او عائلة من العوائل في النقاط التالية :

١. تفهم الحقائق الطبية المتضمنة تشخيص المرض Diagnosis والاتجاه المحتمل للخلل الوراثي وامكانيات العمل المتواجدة .
٢. تقدير الكيفية التي تساهم فيها الوراثة باحداث ذلك الخلل ومخاطر امكانية حدوثها في اقارب معينين .
٣. تفهم حق الاختيار للتعامل مع مخاطر تكرار او عودة حدوث تلك الامراض.
٤. اختيار طريق العمل الملائم لهم فيما يتعلق بالمخاطر من جهة وبأهداف العائلة من جهة اخرى ، ومن ثم التصرف حسب ذلك الاختيار .
٥. بذل الجهود لتنظيم وملافاة الخلل جهد الامكان سواء لما كان واقعاً ضمن العائلة او لما هو متوقع الحدوث .

فالغاية من الاستشارة الوراثية هي تحديد نسبة ولادة طفل مشوه أو يحمل مرضاً وراثياً مقعداً ، تجعل من هذا الجنين بعد ولادته عالة على نفسه وأهله ومجتمعه ، ثم التشخيص المبكر وقبل الولادة للتأكد من اصابة الجنين ، ، يهدف هذا التشخيص المبكر الى امكانية التخلص من الجنين قبل مولده .

صعوبات الاستشارة الوراثية

فضلاً عن ما ذكر فيما تقدم فان المستشار الوراثي قد يلاقي بعض المصاعب يتعلق قسم كبير منها بالمعلومات الضرورية الخاصة بصاحب الطلب كسجلات النسب المضبوطة المقترنة بمعلومات دقيقة خصوصاً ما يتعلق منها بالأمراض الوراثية . يضاف الى ذلك المعلومات الدقيقة التي يدلي بها صاحب الطلب دون خجل او موارية وبعيداً عن الخوف من الضغط الاجتماعي . ومن الصعوبات الاخرى التي تواجه المستشار الوراثي اختلاف شدة الاصابة في بعض الأمراض الوراثية التي تتراوح اعراضها من البسيطة الى الشديدة والسبب يعود في ذلك الى الاختلاف في التعبير عن المرض Variable expressivity بالاضافة الى ان بعض الأمراض تتأخر في الظهور اذ يبقى المصابون دون اعراض لسنوات طويلة يتزوجون خلالها ويرزقون بأبناء مصابين بالمرض الوراثي دون علمهم اذ تظهر الأعراض بعد سن ٤٠ .

حالات تتطلب الاستشارة الوراثية

ان الاستشارة الوراثية تكون ضرورية في الحالات التالية :

١. شخصان مقبلان على الزواج : وأن في عائلة أحدهما أو كليهما أمراضاً وراثية خطيرة ، أو حالات متكررة من التشوهات الخلقية Malformation .

٢. شخصان ومن عائلة واحدة مقبلان على الزواج .

٣. زوجان رزقا طفلاً مشوهاً ، أو طفلاً يحمل مرضاً وراثياً .

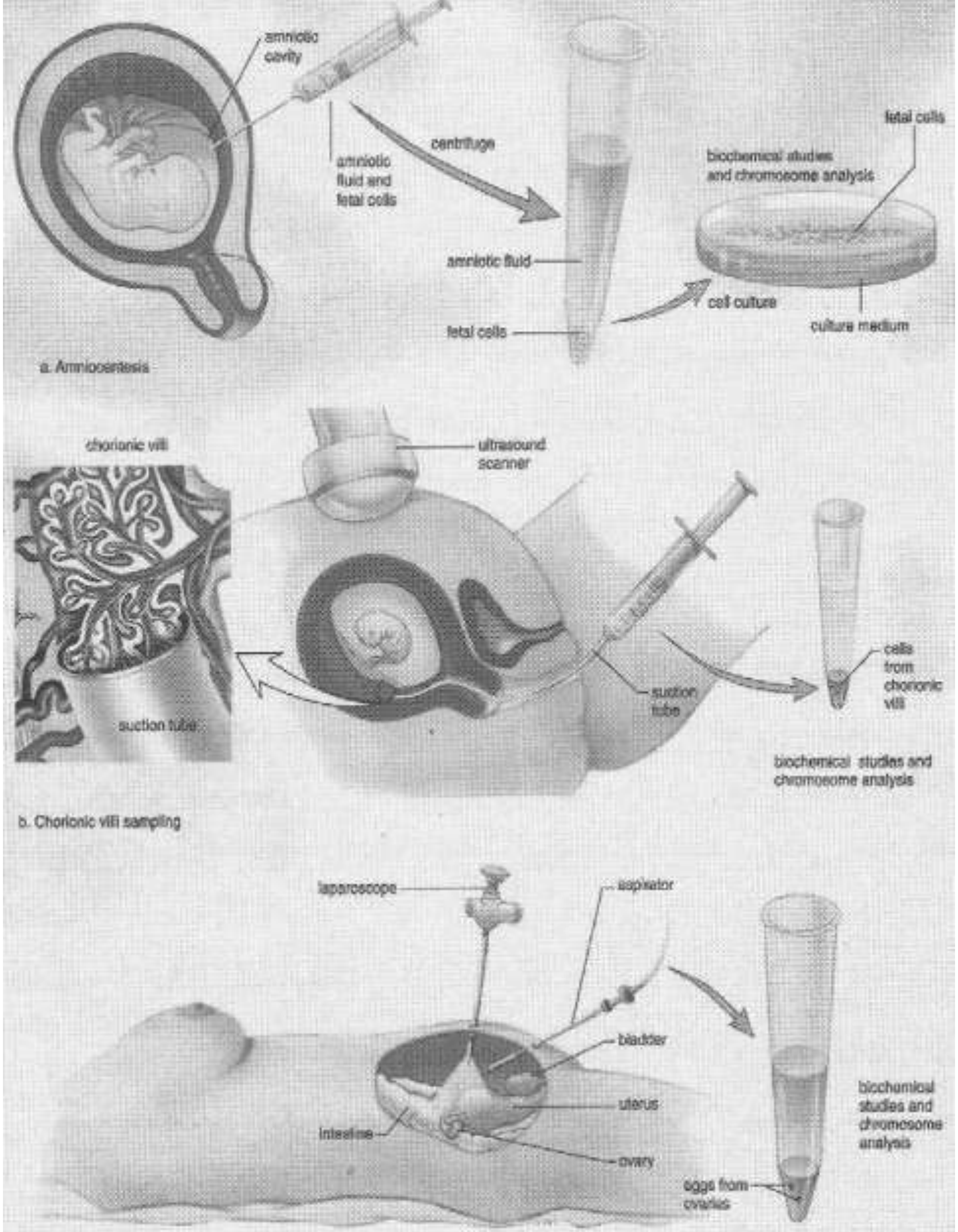
٤. زوجان تتكرر عند الزوجة الاسقاطات التلقائية Spontaneous Abortions

اما اذا ما تم الحمل في الحالات السابقة لذا يمكن اجراء فحص وراثي خلوي للتأكد من احتمالية اصابة الطفل بالأمراض الوراثية وذلك يسحب عينة من خلال السائل الأمنيوسي عند الاسبوع السابع عشر من الحمل وذلك بواسطة ابرة طويلة ودقيقة وعبر جدار بطن الحامل لغرض اجراء التحليلات المطلوبة شكل رقم (١٥-١) .ويمكن من خلالها التعرف على جنس الجنين وخارطته الكروموسومية الوراثية فيعرف وبدقة متناهية نوع الاصابة وشدتها فيحدد حينئذ وبحسب

المعارف العلمية الحالية درجة الاعاقة الممكنة أو درجة الاصابة المتوقعة. وترك موضوع الحل للعائلة .

ان السبب الذي يؤدي إلى إصابة هذه المورثات الموجودة على الكروموسومات والمسؤولة عن نقل الصفات والوظائف وتشكل الأعضاء لازال غير معروف تماماً حتى الآن ، وان من اهداف الاستشارة الوراثية هو التقليل من نسبة هذه الاصابات وان لا ندع هذه المورثات الحاملة للصفات الوراثية المريضة أن تجتمع بعضها مع البعض الاخر ، فكلما تفرق شملها أكثر قل احتمال حدوث الاصابة بهذه الامراض بسبب ان الامراض الوراثية تحدث نتيجة وجود المورثات المتنحية .

ولا نستغرب ان الرسول الكريم محمد (ص) قد حدد افضل وسيلة لذلك في قوله صلى الله عليه واله وسلم : (اغتربوا ولا تضووا) ، أي انكحوا من الاباعد ، حتى لا تقعوا في الامراض التي تضوي الابدان ، أي تنهكها ببطء ، وفي هذا الحديث الشريف معجزة نبوية .



شكل رقم (١٥-١) يبين كيفية الحصول على العينات اللازمة من بطن الام اذ يمثل a- من السائل الامينوسي و b- من الزغابات الكوريونية و c- من البويضات (عن السعدي، ٢٠١١)

الفصل السادس عشر

الانقسام الخلوي

المقدمة

ان قدرة الكائن الحي او (الخلية) على التكاثر تعد من الخصائص الاساسية للحياة فان لم يتكاثر هذا الكائن فانه سينتهي سواء كان هذا الكائن احادي الخلية Monocellular organism او متعدد الخلايا Multicellular organism حيث يعاني النوع الثاني من موت او استهلاك عدد كبير من الخلايا يوميا وهذا يتطلب استبدالها او تعويضها بخلايا جديدة لابد ان تنتج عن انقسام الخلايا الاصلية فضلا عن هذا فأن انقسام الخلايا تعد احدى العمليتين اللتين تحققان استمرار النوع من جيل الى جيل حيث تمثل العملية الثانية اندماج الخلايا ففي العملية الاولى تنقسم الخلايا (في الانقسام الاختزالي) وينصف عدد الكروسومات لتكوين الكاميتات ثم يعاد اتحادها (في عملية الاخصاب) لتكوين الكائن الذي يحمل العدد الكامل من الكروموسومات وهكذا فان عملية انقسام الخلايا موجودة في جميع الكائنات الخلوية سواء اكانت احادية الخلية او متعددة الخلايا وعملية الانقسام تتباين في حدوثها حسب نوع الكائنات الحية وهي:-

١- الانقسام المباشر

٢- الانقسام الخيطي (غير المباشر)

٣- الانقسام الاختزالي

١- الانقسام المباشر Direct division or amitosis

يحدث هذا النوع من الانقسام في بعض البروتوزوا ونادرا وما يحدث في الكائنات العديدة الخلايا تحت بعض الظروف الشاذة جدا والمرضية وفيه تستطيل النواة ثم تضيق تدريجيا في الوسط حتى تصبح بشكل Dumbbell ثم ينفصل النصفان ويضيق السايتوبلازم بالمثل وتنقسم الى قسمين وبذلك تتكون خليتان جديدتان.

ولا يحدث أي تغير في هذا النوع من الانقسام أي لا يحدث أي تغير في النواة ولا تتكون كروموسومات وتتكون النواة وهي تقريبا في دور سكون، واذا اختلفت النواتان الجديدتان في الحجم بشكل واضح فتسمى بتبرعم النواة Nuclear budding واذا حدث الانقسام بحيث زاد عدد

الانوية الجديدة في الخلية الواحدة عن نواتين فيسمى Nuclear Fragmentation وذلك عند عدم انقسام السايتوبلازم بعد انقسام النواة.

٢- الانقسام الخيطي (غير المباشر)

في عام ١٨٨٢م وصف Flemming تفاصيل الانقسام الميتوزي كما اطلق اسم كروماتين على اجزاء النواة القابلة للاصطباغ. وهو الذي اكتشف حقيقة ان الكروموسومات تنشق بطريقة طولية اثناء انقسام الخلية، وهذا النوع هو النوع المعتاد لانقسام النواة في كل من الحيوانات والنباتات الراقية لغرض زيادة عدد خلايا الجسم اثناء النمو او لتعويض الخلايا المستهلكة او التالفة وترميم الانسجة.

ويلاحظ ان الاصطلاح Mitosis يطلق أساسا على انقسام النواة ولو ان الكثيرين يطلقونه على عملية انقسام الخلية بأكملها ويمكن تعريفه بانه العملية التي ينفصل فيها النصفين المتماثلين الناتجين من انشقاق الكروموسومات طوليا الى مجموعتين جديدتين تكون كل منهما نواة جديدة، كما يمكن تعريفة بانه العملية التي تقوم بها نواة واحدة لإنتاج نواتين جديدتين متماثلتين في الشكل والتركيب لبعضهما وللنواة الاصلية. والتغيرات الطبيعية الكيماوية المعقدة التي تحدث للنواة في الانقسام العادي تحدث عادة في وقت قصير نسبيا.

وتنقسم عملية الانقسام الخيطي الى قسمين هما

١- انقسام النواة Karyokinesis .

٢-انقسام السايتوبلازم Cytokinesis .

اما اذا حدث انقسام النواة دون ان يتبعه انقسام السايتوبلازم ينتج عن ذلك خلية عديدة الانوية يطلق عليها coenocyte كما في slime mold وهي تختلف عن syncytium وذلك ان الاخيرة عبارة عن كتلة بروتوبلازمية عديدة الانوية تنشأ من اندماج عدة خلايا مثل الخلايا العضلية المخططة stratified muscles .

يختلف الانقسام الخلوي في الكائنات الحية من نوع لآخر في عدة نواح غير ان العمليات والنتائج الجوهرية هي في اساسها متماثلة في جميع الكائنات ولتسهيل دراستها يمكن تقسيم

العملية الى عدد من الادوار لغرض تحديد المسار الزمني للأحداث المستمرة في عملية الانقسام الخلوي وكما تختلف الفترة الزمنية في كل دور باختلاف الخلايا المختلفة.

أ- الدور التمهيدي prophase

تعد الزيادة في حجم النواة اول علامات الانقسام حيث تبدأ الكروموسومات في الظهور في نفس الموضع الذي كانت تشغله في نهاية الانقسام السابق للخلية شكل (١٦-١ أ). وتكون الكروموسومات مزدوجة طوليا ويسمى كل نصف منها كروماتيد Chromatid ويكون النصفان ملتصقان وملتقيان على بعض ويسمى بالالتفاف النسبي ثم تزداد الكروموسومات في القصر والسمك نتيجة تحلزن Coiling كل كروماتيد ، كما ان النوية تتناقص في الحجم حتى تختفي عادة قبيل بدء الدور الاستوائي (بعض علماء الخلية يفسرون تجمع مادة Matrix حول الكروماتيدات الى هذا الحدث) ويحدد انتهاء هذا الدور اختفاء الغشاء النووي وانطلاق الكروموسومات.

وفي الخلية الحيوانية ينقسم الجسم المركزي centrosome (الذي يكون ملاصقاً للغشاء النووي في بداية هذا الدور) وذلك بابتعاد (الكريتين centrioles عن بعضهما واتجاه كل منهما الى احد قطبي الخلية حيث يقف تحركهما عندما تبلغ الزاوية بينهما ١٨٠ درجة تقريباً. وان مكانهما يحدد موضع قطبي المغزل. تم تتكون نبيبات دقيقة microtubules من هاتين الكريتين لتعطيهما شكلاً نجمياً لتسمى بذلك الاشعة النجمية Aster rays ولا نشاهد هذه الاشعة النجمية في الخلايا النباتية لعدم وجود الجسم المركزي.

ب- الدور الاستوائي Metaphase

يميز بدء هذا الدور ظهور المغزل spindle or achromatic figure الذي يختلف كثيرا من حيث التركيب او المنشأ حيث تبدأ الكروموسومات في التجمع في المستوى المتوسط equatorial or metaphase plate بين قطبي المغزل وتتوزع الكروموسومات بالتساوي تقريبا في هذا المستوى فاذا كانت الكروموسومات قصيرة جدا فيبقى كل كروموسوم في هذا المستوى، اما اذا كانت الكروموسومات طويلة فيكون وضعها بحيث يوجد جزء او نقطة معينة ثابتة في كل منها في هذا المستوى تسمى نقطة الاتصال بالمغزل Centromere وقد يطلق عليها Kinetochore or spindle Fiber attachment region .

وقد قسم Darlington سنة ١٩٣٧ تحركات الكروموسومات الى ثلاث تحركات تحدث تقريبا في نفس الوقت وهي:-

١- تجمع Congression الكروموسومات من اوضاعها المتفرقة المتباعدة داخل النواة الى وضع متوازن بين القطبين.

٢- توجيه Orientation اذ تترتب نقطة الاتصال بالمغزل بحيث يصبح كل نصفي كل كروموسوم عند هذه النقطة على محور المغزل.

٣- توزيع distribution اذ تكون نقطة الاتصال بالمغزل بالمستوى المتوسط تماما. وفي الكائنات الراقية وجد نوعين من توزيع الكروموسومات بالمستوى المتوسط للمغزل هما:-

١- تكون نقطة الاتصال بالمغزل على حافة المستوى المتوسط وتوجد اجسام الكروموسومات في السايتوبلازم تاركة وسط المغزل خاليا ويوجد هذا في بعض الخلايا الحيوانية.

٢- تكون نقطة الاتصال بالمغزل موزعة بالتساوي في المستوى المتوسط وهو شائع في النبات.

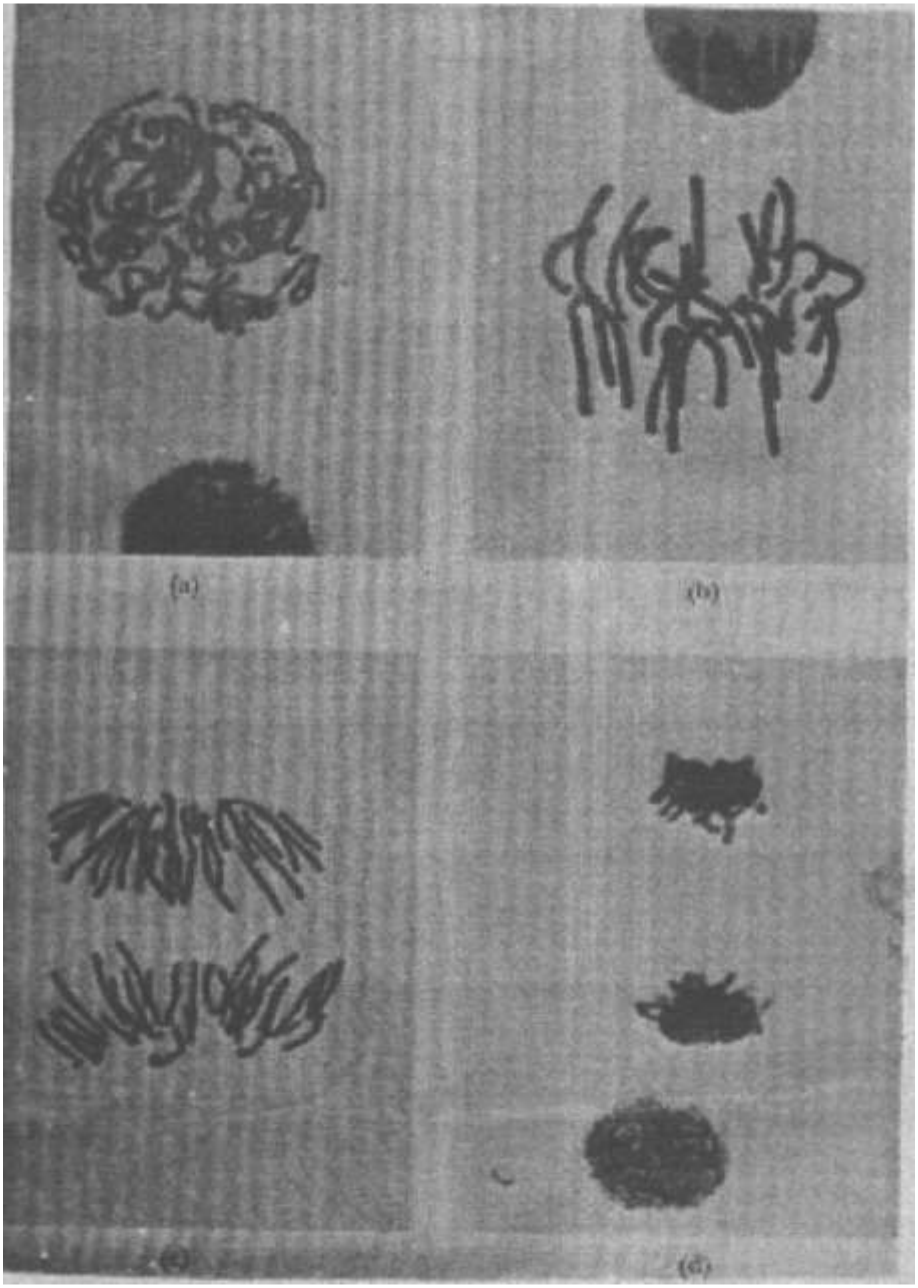
ويتكون الكروموسوم في الدور الاستوائي من كروماتيدين متضامني الحلزنة مرسلتين جنبا الى جنب ومتصلتين بالمغزل عند طريق القطعة المركزية centromere ولا يكون السنترومير منقسما واما اذا كان منقسما فان شطريه يكونان داخل حويصلة واحدة تسلك كجسم واحد، ويلاحظ في بعض الحشرات ان نشاط السنترومير يكون معبرا عنه ليس بنقطة واحدة ولكن بكثير من النقط على طول الكروموسوم، ويمكن عد الكروموسومات بصورة اسهل وذلك من خلال النظر للخلية من جهة القطب polar view. شكل رقم (١٦-١ ب).

وتتكون خيوط المغزل من اعادة ترتيب المواد النووية والسايتوبلازمية ويحتمل انها تتركب من سلاسل بروتينية protein chains وبروتينات دهنية lipoproteins وكمية صغيرة من DNA على هيئة خيط عالي المطاطية، وبعض هذه الخيوط تكون مستمرة من قطب الى القطب الاخر للمغزل وتسمى Continuous fibers في حين يكون البعض الاخر متجهاً من القطب الى القطع المركزية للكروموسومات التي تتصل به chromosomal Fibers.

ج- الدور الانفصالي Anaphase

بعد ان يصل الدور الاستوائي الى ذروته metaphase climax بانقسام القطعة المركزية والذي يعد بداية الدور الانفصالي وحدث البدء لهthe initiating event of anaphase حيث ينفصل كل كروماتيد عن شقيقه (اصبحت الان كروموسومات) ويتجهان الى قطبي المغزل، ويبدأ النصفان في الانفصال دائما عند نقطة الاتصال بالمغزل حيث تكون هذه النقطة دائما في المقدمة نحو قطبي المغزل وتجر ورائها ذراعي الكروماتيد والتي لا يمكنها التحرك من دونها، واذا تصادف وجود كروموسوم خال من السنترومير على المغزل فاما ان يتبع حركة سيل التيارات على طول المغزل واما ان يفشل في التحرك ويبقى lagging كجسم خامل بالقرب من الصفيحة الاستوائية، واذا منع انقسام السنترومير بأي طريقة فسوف يقف انقسام النواة ويتضاعف عدد الكروموسومات بها، وبانفصال نصفي كل كروموسوم عن بعضهما يمكن ان نطلق على كل منها كروموسوم وتظهر في هذا الدور نقطة الاتصال بالمغزل واضحة تماما ويمكن معرفة مكانها، وبعد انتقال الكروموسومات الى منطقتي القطبين تقف حركتهما. شكل رقم (١٦-١ ج).

ان عدد وشكل الكروموسومات التي تذهب الى احد القطبين يساوي تماماً عدد وشكل الكروموسومات التي تذهب الى القطب الثاني والذي يعد بمثابة الدليل البارز على انشقاق الكروموسومات طوليا الى نصفين متماثلين في الانقسام العادي وان كل من هاتين المجموعتين تساوي او تماثل الكروموسومات التي كانت بالنواة الاصلية في العدد والشكل والتركيب الوراثي.



شكل رقم (١٦-١) : ادوار الانقسام المايتوزي (أ- الدور التمهيدي. ب- الدور الاستوائي. جـ- الدور الانفصالي. د- الدور النهائي).

د- الدور النهائي Telophase

يعد وصول مجموعتي الكروموسومات الاختية الى قطبي الخلية بداية هذا الدور، وينتهي بتكوين نواتين جديتين ومعظم التغيرات التي حدثت في الدور التمهيدي تحدث في اتجاه عكسي فتدخل مجموعة الكروموسومات في غشاء نووي جديد وتستطيل الكروموسومات تدريجياً وتتفك حلزنتها وتصبح اقل اصطباغاً وتظهر النويات شكل رقم (١٦-١ د). وتختلف التغيرات التي تحدث بالنواة باختلاف النسيج وسرعة انقسام الخلايا، ففي الانسجة القديمة نسبيا في اطراف الجذور حيث تكون الانقسامات بطيئة نسبيا ويكوين عادة دور سكون بينما في الاجزاء التي بها الانقسام نشط وسريع فانه قد يبدأ دور تمهيدي جديد قبل تقدم الدور النهائي كثيرا.

انقسام السايتوبلازم Cytokinesis

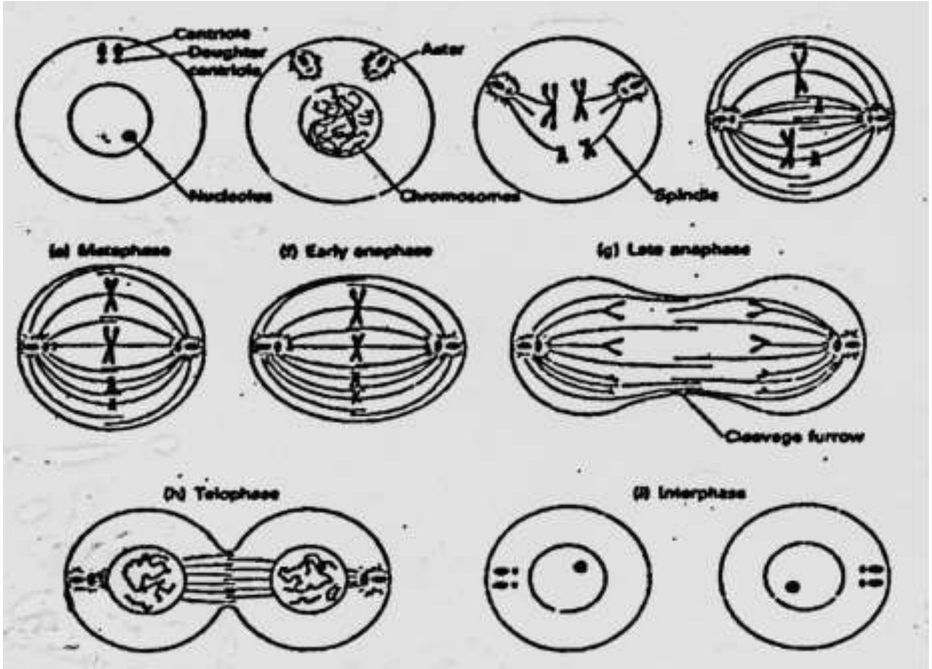
وبعد انقسام النواة يحدث انقسام السايتوبلازم، ويختلف ميعاد انقسام السايتوبلازم بالنسبة لميعاد انقسام النواة وفي الكائنات المختلفة توجد اختلافات كبيرة، ففي الخلايا النباتية يختلف عنه في الخلايا الحيوانية، حيث يلاحظ في الخلايا النباتية ان انقسام السايتوبلازم يبدأ بتكوين الصفيحة الخلوية cell plate في وسط الخلية المنقسمة ثم تتوسع الى ان تصل الجدران الجانبية للخلية الام وبذلك يكون السايتوبلازم قد انقسم الى قسمين.

اما في الخلايا الحيوانية فأن انقسام السايتوبلازم يبدأ بتخصر الغشاء البلازمي في منطقة الاستواء ويأخذ هذا التخصر بالتعمق حتى تنفصل الخليتان الجديدتان عن بعضهما ثم تبدأ كل منهما بالنمو كما في الشكل رقم (١٦-٢) وبهذا فأن انقسام الخلية خيطياً ينتهي بتكوين خليتين جديدتين تحتوي كل منهما على عدد مساوٍ ومشابه لكروموسومات الخلية الام وبعدها تبدأ الخلايا الشقيقة الناتجة من الانقسام بالنمو الى ان تصبح قريبة من حجم الخلية الام.

هـ- الدور البيني Interphase

يقع هذا الدور بين الانقسامات والذي يعرف بدور الراحة وفيه تكون النواة غير واضحة التركيب البنائي وتظهر النوية واضحة وكذلك الشبكة الكروماتينية، وتنمو الخلية ويزداد حجمها في هذا الدور، ويفترض انه يحدث خلاله ازدواج الكروموسومات والتي تكون مفردة في نهاية

الدور النهائي ومزدوجة (مكونة من كروماتيدين) في أوائل الدور التمهيدي، وهناك اجماع على ان تضاعف الـ DNA في الخلايا الجسمية يحدث في هذا الدور كما تتضاعف الهستونات ومراكز حركة الكروموسومات kinetochores.



الشكل رقم (١٢-٢) مخطط يبين ادوار الانقسام المايتوزي وانقسام السايتوبلازم في الخلية الحيوانية

٣- الانقسام الاختزالي Reduction division or meiosis

هو طراز خاص من انقسام الخلية وتعتبر عملية مضادة للاخصاب حيث انها تختزل الكروموسومات وقد اظهرت الدراسات الخلوية لأطوار الانقسام الاختزالي عدة حقائق من التغيرات في المظهر الطبيعي للكروموسومات وترتيبها داخل غلاف النواة والتغيرات السيتوكيمياوية التي تحدث بالكروموسومات والمكونات الخلوية الاخرى.

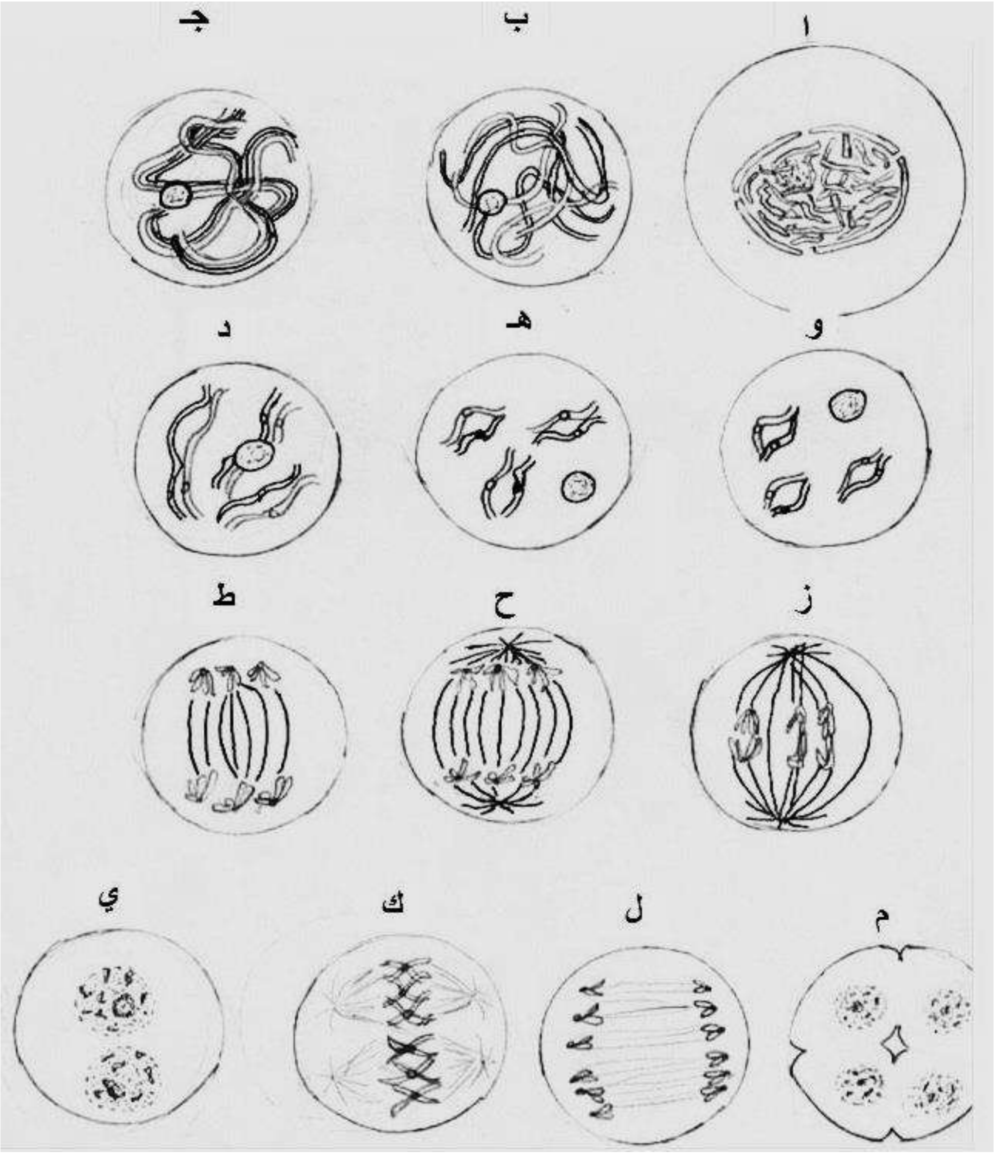
ويتكون الانقسام الميوزي Meiosis أساسا من انقسامين نوويين يحدث الواحد منهما بعد الاخر في تتابع سريع ويشمل الانقسام الاول انفصال الكروموسومات بعد تزاوج كل كروموسوم

مع شقيقه خلال الدور التمهيدي والتي يكون احد الكروموسومين في كل زوج منها ابوياً والاخر امياً ويؤدي هذا الانفصال الى تكوين نواتين احاديتي المجموعة الكروموسومية Haploid.

ويشمل الانقسام الثاني الانفصال الطولي لكروماتيدي كل كروموسوم في كل من هاتين النواتين الاحاديتين مما ينتج عنه تكوين اربع انوية احادية المجموعة تكون الكاميتات الجنسية gametes or meiospores بعد انقسام السايتوبلازم والتي قد يكون جزءً منها عاملاً او قد تكون كلها عاملة في الكثير من الانواع.

ادوار الانقسام الاختزالي

ان الانقسام الاختزالي عملية طويلة حيث تستغرق الدورة الكاملة اياما او اسابيع ويكون الدور التمهيدي الاول معقدا ويستغرق فترة طويلة وهو يقسم الى خمس ادوار ثانوية وهي القلادي، والتزاوجي والضام والانفراجي والتشتتي ثم يتبع الدور التمهيدي الاول الدور الاستوائي الاول ثم الدور الانفصالي الاول والدور النهائي الاول ويتبع هذه الادوار ادوار الانقسام الثاني التي تشمل الدور التمهيدي الثاني والدور الاستوائي الثاني والدور الانفصالي الثاني والدور النهائي الثاني وبين الانقسام الاول والثاني يقع الدور البيني. والشكل رقم (١٦-٣) يتضمن مخططاً لأدوار الانقسام الاختزالي.



شكل رقم (١٢-٣) مخطط يبين اطوار الانقسام الاختزالي.

أ- الخلية قبل الانقسام ب- الطور القلادي جـ- الطور التزاوجي د- الطور الضام

هـ- الطور التنافري. و- الطور التشتتي ز- الدور الاستوائي الاول

ح- الدور الانفصالي الاول ط- الدور النهائي الاول ي- الدور التمهيدي الثاني

ك- الدور الاستوائي الثاني ل- الدور الانفصالي الثاني م- الدور النهائي الثاني

١- الدور التمهيدي الاول

أ- الطور القلادي Leptotene

يؤشر حلول الدور القلادي نهاية الدور البيني قبل الانقسام الاختزالي. وخلال فترة S (فترة تصنيع الحامض النووي DNA) يكتمل تكرار الكروموسومات- وهو تكرار يبدو للجميع بانه يماثل التكرار الذي يسبق الانقسام المايتوزي. وفي الحقيقة يمكن من الناحية التجريبية تحوير بعض انواع من الخلايا التي تجري فيها عملية الانقسام الاختزالي اعتياديا بعد مرحلة (S). في ان تتجه الى الخيطي (المايتوزي) بدلا من الاختزالي. ولكن بمجرد دخول الخلية الدور القلادي فأنها تلزم نفسها في الانقسام الاختزالي.

تعني كلمة Leptonema الخيط الاسطواني Slender thread ويؤذن بحلول هذه المرحلة وجود كروموسومات خيطية الشكل في الطور الابتدائي من التلافيف الاختزالي Meiotic coiling وفي الحقيقة يمثل كل خيط زوجا من الكروماتيدات الاختية Sister chromatids المتماثلة (كما في الانقسام المايتوزي) ويرتبطان معا بواسطة قطعة مركزية مشتركة. كذلك ممكن ان تظهر على هذه الخيوط القلادية الكروموميرات المرحلية Chromomeric periodicity .

وقد كشف استخدام المجهر الالكتروني Electron microscope عن وجود حزم من مادة تدعى بالمكون الجانبي Lateral component او العنصر الجانبي Lateral element بين او على طول كل زوج من ازواج الكروماتيدات الاختية خلال الدور القلادي. يبلغ عرض هذا المكون الجانبي 500 A° (انكستروم)* ويظهر بانه معقد متكون من مادة DNA والبروتين Ribonucleoprotein ومترافقة مع الحامض النووي RNA ويظهر ان تصنيع المكون الجانبي يكون نتيجة نشاط الكروماتيدات الاختية في زوج الكروماتيدات، ويعتقد وجود حامض نووي DNA من الكروماتيدين الاختيين في معقد المكون الجانبي.

ان تكاثف الكروموسوم وتكوين العنصر الجانبي فان الدور القلادي يؤذن بانتهاء المرافقة بين اطراف Telomeres الكروموسومات ومقاطع معينة من الغلاف النووي. ومراراً ما يفتقر هذا

---

* ١ انكستروم = $١٠^{-٨}$ سم

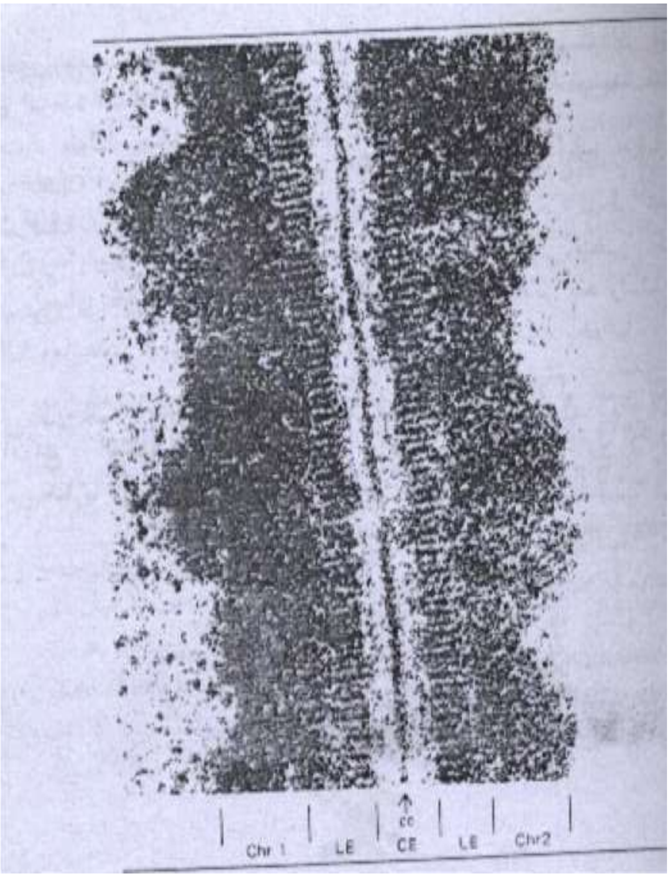
المقطع من الغلاف الى الثقوب النووية Nuclear pores ويمكن ان تظهر بشكل منطقة مثخنة تدعى بمواقع الالتصاق Attachment site ويعتقد ان هذا المقطع المتميز من الغشاء النووي يعمل كموقع للتمركز حيث يبدأ عنده ترافق او تلاصق الكروموسومات المتشابهة مع بعضها البعض.

ب- الطور التزاوجي Zygotene

يعرف الدور التزاوجي Zygonema بانه الدور الذي يكتمل فيه ترافق المجاميع المتشابهة من الكروماتيدات الاختية جنبا الى جنب وهذا الترافق يدعى بالاقتران Synapsis (وهي كلمة من الإغريقية Syn وتعني معا وكلمة Apsis وتعني ربط) ويظهر ان الاقتران يبدا من نقطة اتصال طرف الكروموسوم Telomere بالغشاء النووي والتي وضحت سابقا، وعلى نطاق واسع يفترض انها تبدأ من موضع اتصال طبيعي Physical attachment ولفترة قصيرة بين العناصر الجانبية المتشابهة.

ولم تؤيد هذه الاتصالات عند الفحص بالمجهر الالكتروني وبدلا من ذلك لوحظ تحرك العناصر الجانبية المقترنة الى مسافة ٢٠٠-٣٠٠ نانومتر* (nm) عن بعضها البعض ومن ثم تشترك في تكوين معقد يدعى بمعقد الاقتران Synaptinemal Complex يتألف هذا المعقد من اثنين من العناصر الجانبية مع منطقة مركزية Central region تبلغ ١٠٠ نانومتر (nm) في العرض تقريبا في حالة الاكتمال والتي تكون مقطعة بحزم ضيقة بعرض ٢٠ نانومتر (nm) من المكون المركزي Central component شكل رقم (١٦-٤). ليس من الواضح تكوين المنطقة المركزية هل يكون نتيجة جهد مشترك لاقتران الكروموسومات المتشابهة ام انها مادة مركزية مصنعة مسبقا prefabricated ومن ثم ادخلت بين اثنين من المكونات الجانبية والموضوعة على مسافات متساوية، وان كلا الافتراضين ورد في المصادر، ومن المتفق عليه بصورة عامة هو احتواء المكونات المركزية central component شأنها شأن المكونات الجانبية على حامض DNA وبروتين. واذا وجد حامض DNA فانه يوجد بكميات صغيرة جدا.

*** ١ نانوميتر = ١٠^-٧ سم**



شكل رقم (١٦-٤) معقد الاقتران

(chr1، chr2 يمثل زوج الكروماتيدات و LE العناصر الجانبية و CC المكون المركزي و CE العنصر المركزي)

ان تكوين معقد الاقتران Synaptinemal complex حادثة وراثية هامة جدا بسبب توسط هذه المعقدات عملية التبادل الوراثي خلال الانقسام الاختزالي حيث يتم تبادل المعلومات الوراثية والتي تعرف بالعبور الوراثي crossing over او الاتحادات الجديدة Recombination بين الكروموسومات المتشابهة. ويجب ان تكون الكروموسومات التي تشارك في تكوين الاتحادات الجديدة متماثلة بدرجة كافية Homologous لتتوافق مع بعضها بانطباق جين على جين. ومن ثم تتبادل الكروموسومات المتماثلة قطعا من احماضها النووية DNA بطريقة لا يحصل فقدان

او اكتساب للمعلومات في أي من الكروموسومات. وللدقة ان رمزنا للكروموسومات المقترنة بـ ABCD و abcd فانه يمكن ان يؤدي احد الاتحادات الجديدة الى الحصول على كروموسومات بشكل ABcd او abCD ومن اتحاد اخر نحصل على كروموسومات Abcd و aBCD وهكذا. ويجب ان يشمل تكوين معقد الاقتران على عملية التعارف الذاتي بين ازواج الكروماتيدات الاختية واقترانها الدقيق بنقطة بحيث لا يحصل عن العبور الوراثي بين الكروموسومات انتقال معلومات وراثية كثيرة جدا وقليلة جدا والمطلوبة للنوع.

ولا يمكن التعارف الدقيق والاقتران والعبور الوراثي بين الكروموسومات التي لا يوجد بينها معقد الاقتران Synaptinemal complex اذن لماذا توجد مثل هذه التراكيب المعقدة في جميع الخلايا التي يجري فيها اقتران وعبور وراثي؟ وما هو الدور (او الادوار) التي تقوم به؟ وان من احدى التوضيحات المعقولة ولو انها لم تبرهن لحد الان، وهو عمل المكونات الجانبية كمنصات او هياكل Scaffold يقع عليه مفتاح متوالية تعارف الحامض النووي Recognition sequences DNA خلال الدور القلادي. وخلال الدور التزاوجي فان هذه المتواليات تشارك في عملية التعريف والاصطفاف وبذلك تزيل مشكلة الارباك الناتج عن كيفية اقتران الكروماتيدات المتشابهة على امتداد طولها الذي يبلغ طول محتواه من DNA حوالي 0.5 متر. وبمجرد حصول التعارف فيمكن اضافة العناصر المركزية بين الكروموسومات المتشابهة مما يجعل حالة من الاستقرار للاقتران.

ويمكن بوساطة المجهر الالكتروني فقط ملاحظة معقدات الاقتران والتعرف على نواة الدور التزاوجي وبطريقتين ففي العديد من الكائنات تتصل النهايات الكروموسومية Telomeres بالغشاء النووي وبذلك ستعطي شكل باقة الزهور Bouquet للكروموسومات. وتبدو الكروموسومات بشكل اسمك في الدور التزاوجي مقارنة مع شكلها في الدور القلادي وان زيادة السمك هذه ناتجة من استمرار الكروموسوم في عملية التكاثف فبالرغم من ذلك فانه ناتج من التحام الكروماتيدات الاختية مع بعضها البعض الى درجة يستحيل فيها التمييز بينهما، ولهذا السبب تبدو مجموعة الكروموسومات المتشابهة والمقترنة من اربع كروماتيدات في الحقيقة وكأنها

مؤلفة من كروموسومين فقط ولهذا يقال لمجموعة المتشابهات المقترنة بانها الوحدة الثنائية الكروموسومية Bivalent.

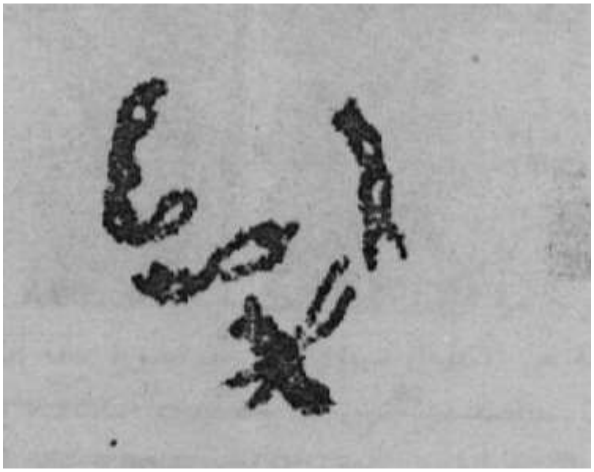
ج- الطور الضام Pachytene

معنى كلمة الضام Pachynema (الحبل السميك) Thick Strand وتعني استمرار قصر وتثخن الوحدة الثنائية الكروموسوم Bivalent والذي يحصل خلال هذه المرحلة من الانقسام الاختزالي. ان تكوين معقد الاقتران واقتران الكروموسومات المتشابهة يتم في بداية الدور الضام، وان التبادل الطبيعي الحقيقي والذي ينتج عنه العبور الكروموسومي Chromosomal crossing over يحدث خلال هذه المرحلة. ويصاحب اتمام عملية الاقتران تشتت الالياف الكروموسومية في باقة الزهور للدور التزاوجي Zygoten bouquet.

د- الطور الانفراجي Diplonema

ان التنافر بين الكروماتيدات الاربعة في الوحدة الثنائية الكروموسوم يُعد من علامات نهاية الطور الضام وبداية هذا الطور حيث يصبح واضحا (الانفراج) بين ازواج الكروماتيدات الاختية وكذلك يظهر انفراج بين الكروموسومات المتشابهة في كل مجموعة وعند الفحص بواسطة المجهر يلاحظ اندثار اغلب مادة معقدة الاقتران خلال الطور الانفراجي. ويفترض ان التنافر يكون نتيجة هذا الاندثار.

وهناك اثنين من العوامل المحددة والتي تمنع الكروموسومات المتنافرة من الانفصال الكامل الاول هو استمرار الكروماتيدات الاختية بالاتصال مع بعضها البعض عند منطقة القطعة المركزية والعامل الثاني هو اتصال الكروماتيدات غير الاختية في الوحدة الثنائية الكروموسوم مع بعضها البعض في منطقة او عدة مناطق وعلى امتداد طولها بمناطق ملامسة ظاهرية تدعى بالكيازمات Chiasmate (المفرد Chiasma) تعني كلمة الكيازما (تقاطع) او تصالب شكل (١٦-٥) اما تحت المجهر الالكتروني فتظهر الكيازما وهي تحتوي على اطوال قصيرة من معقد الاقتران الذي لم يندثر بعد وتستمر في امساك الكروماتيدات غير الاختية معا في مناطق متقابلة وعلى امتداد اطرافها.



شكل رقم (١٦-٥) الكيازما في الطور التشتتي

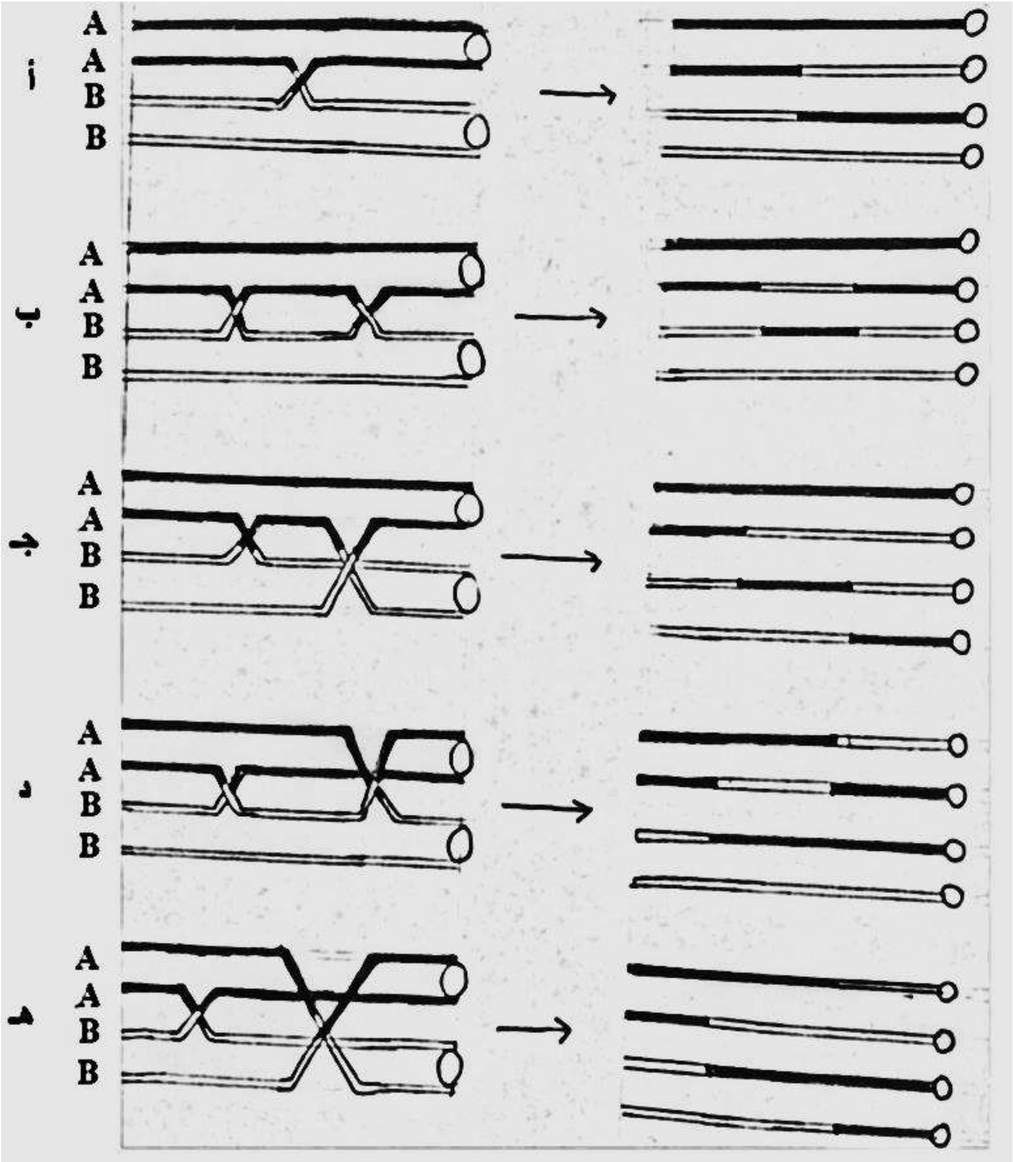
ويمكن ان تشارك في تكوين الكيازما اثنين او ثلاثة او جميع الكروماتيدات الاربع في الوحدة الثنائية الكروموسوم Bivalent. وقد تكون في الكروماتيد اكثر من كيازما واحدة. فمثلا لو رمزنا للكروماتيدات الاربع B^1, B, A, ^{1}A فان كروماتيد `A يمكن ان تكون كيازما مع كروماتيد B في احد المواقع او بالتناوب مع كروماتيد B^1، وهذه العلاقة موضحة بالشكل (١٦-٦) تحدث الكيازما دائماً. ففي الانقسام الاختزالي الاعتيادي هناك كيازما واحدة على الاقل في كل وحدة ثنائية الكروموسوم. وقد يلاحظ 52 كيازما في خلية البيضة الامية Oocyte النموذجية في الانسان والتي تحتوي على 23 وحدة ثنائية الكروموسوم واغلب التأكيد فان للكيازما علاقة بالعبور الوراثي.

وفي اغلب الكائنات يكون تتابع بقية ادوار الانقسام الاختزالي بسرعة بعد الدور الانفراجي. ولكن في خلية البيضة الامية للعديد من الحيوانات يستغرق الدور الانفراجي فترة طويلة جدا. فمثلا يمتلك جنين الانثى في الانسان حوالي 3.400.000 خلية بيضة امية في كل مبيض وتدخل هذه المراحل الاولى من الانقسام خلال الفترة من الشهر الرابع الى الشهر السابع من حياة الجنين وبعدها تبقى خلية البيضة الامية ضمن المبيض في مرحلة الدور الانفراجي (يطلق عليها في بعض الاحيان اسم Dictyotene) والذي قد يستغرق فترة 50 سنة وعند البلوغ بوجود هرمون منبه FSH (Follicle stimulating hormone) وهرمون LH (Luteinizing hormone)

تخرج خلية بيضة امية واحدة في كل دورة شهرية وتذهب لإكمال الانقسام الاختزالي في قنوات فالوب Fallopian tubes في حالة حدوث الاخصاب.

و –الطور التشتتي Diakinesis

خلال فترة الدور التمهيدي الاول Prophase-I- تستمر الكروموسومات في التحلزن (الالتفاف) وتكون اقصى كثافة لها في الطور التشتتي Diakinesis. وتظهر الكيازما تحت المجهر الالكتروني خالية من مادة معقد الاقتران وتحتوي بدلا منها على خيوط كروماتينية ممتدة وغير معوقة ثم تدخل الكيازما خلال هذا الطور عملية تعرف بالانزلاق Terminalization، حيث يظهر انها تتحرك من خلال الكروماتيدات حتى تصل الى نهايات الوحدة الثنائية الكروموسوم Bivalent. ترتبط الوحدات الثنائية الكروموسوم وبصورة مخصوصة بواحدة او اثنين من الكيازما الطرفية (او جزئيا طرفية) وهي في طريقها لتدخل الدور الاستوائي الاول Metaphase l . ان ميكانيكية الانزلاق وفعاليته غي معروفة بشكل واضح.



شكل رقم (١٦-٦) تكوين الكيازما بين الكروماتيدات الاربعة في Bivalent (أ و ب يشمل شريطين . جـ ود يشمل ثلاثة اشرطة. هـ- يشمل اربعة اشرطة).

٢- الدور الاستوائي الاول Metaphase-1

يتميز هذا الدور من الانقسام الاختزالي بتكوين المغزل Spindle كما هو الحال في الدور الاستوائي المايتوزي حيث ان كل وحدة ثنائية الكروموسوم تشمل على اثنين من القطع المركزية المتميزة وكل منها يمسك باثنين من الكروماتيدات معا. وتترتب القطع المركزية باتجاه المستوى الذي يناظر الصفيحة الاستوائية Metaphase plate اما الانقسام الاختزالي الذي يشمل اكثر من وحدة واحدة من الوحدة الثنائية الكروموسوم فيرى مظهر واضح للدور الاستوائي وذلك من معرفتنا لامتلاك كل وحدة ثنائية الكروموسوم على سنترومير من ألام وسنترومير من الاب، ففي احد الوحدات الثنائية الكروموسوم فمن الممكن ان يقع سنترومير ألام فوق صحيفة الاستواء وسنترومير الاب تحتها. ويمكن في وحدة ثنائية الكروموسوم ثانية ان نشاهد ان سنترومير ألام يقع فوق الاستواء ايضا وسنترومير الاب في الاسفل هذا من ناحية ومن ناحية اخرى هناك احتمال مساو في حصول العكس أي سنترومير الاب فوق وسنترومير ألام تحت وبعبارة اخرى فان ترتيب السنتروميرات المتشابهة Homologous للام والاب بالنسبة لموقعها من صفيحة الاستواء مستقل بصورة كلية عن ترتيب المجموعات الاخرى، ولذلك ممكن الحصول على جميع التوافقات الممكنة الاخرى وبتكرار متساو عند دراسة عدد كبير من الخلايا في الدور الاستوائي الاول. ان لهذه الحقيقة نتائج وراثية مهمة جدا.

٣- الدور الانفصالي الاول والدور النهائي الاول Anaphase- I and Telophase-I

يستمر امساك الوحدة الثنائية الكروموسوم Bivalent معا بواسطة كيازما طرفية حتى الدور الانفصالي الاول Anaphase 1 حيث تقطع هذه الارتباطات وتتحرك سنتروميرات الوحدة الثنائية الكروموسوم الى قطبي الخلية. ولغرض المقارنة مع الدور الانفصالي المايتوزي. فان الانفصال الاختزالي يشمل فقط على انفصال السنتروميرات المستقلة. ولا يحدث انقسام للسنتروميرات في الدور الانفصالي الاول.

وخلال هذين الدورين يتحلل الغشاء النووي. ويمكن ان يعاد تكوين النشاء النووي حول المجموعات المنفصلة من الكروموسومات المتشابهة (ويعتمد ذلك على نوع الكائن) خلال الدور

النهائي الاول. او تدخل الكروموسومات مباشرة الى الانقسام الاختزالي الثاني. وبالمثل فقد تنقسم الخلية اولا تنقسم الى خليتين بنويتين بواسطة اخدود.

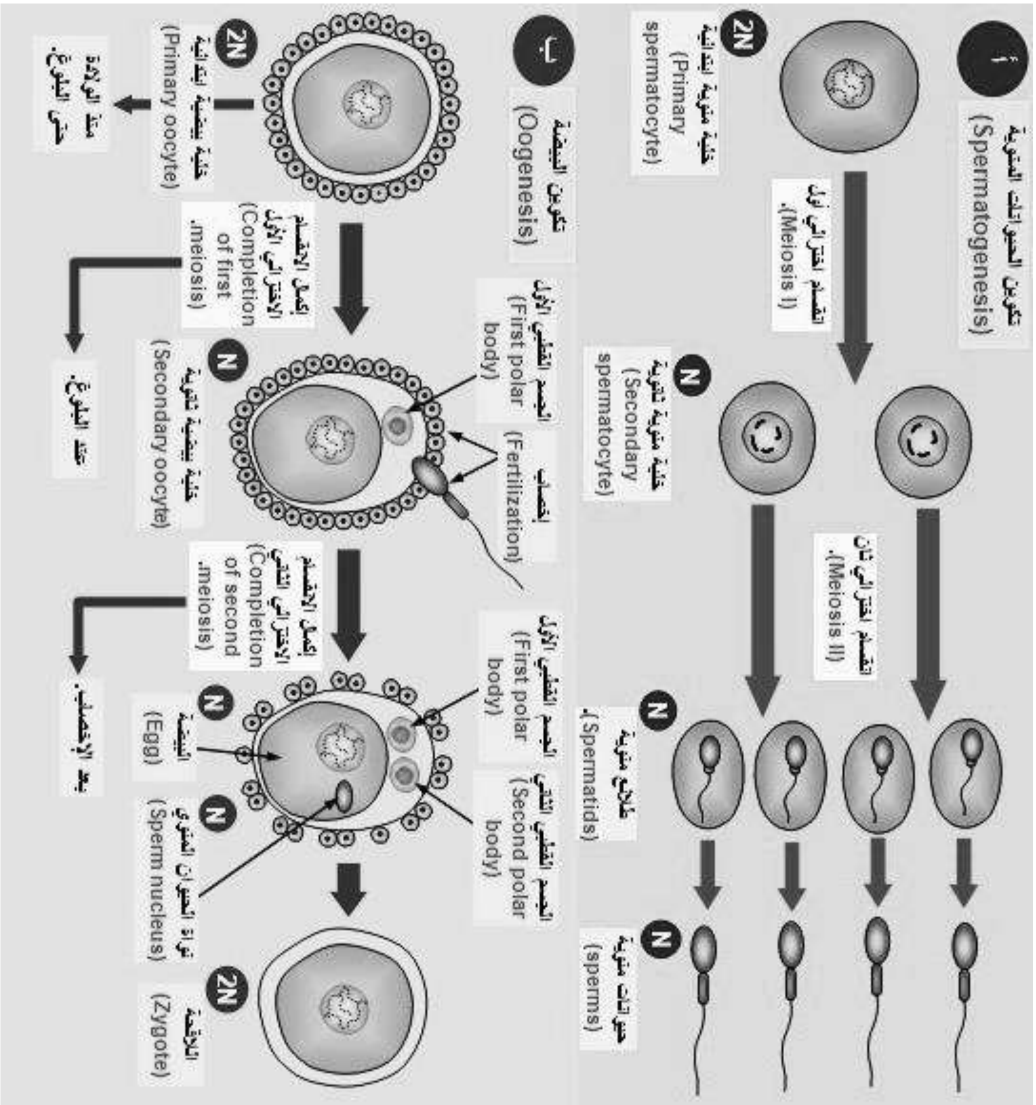
وتمر الخلايا الجرثومية لأغلب اناث الحيوانات في انقسامات اختزالية غير متناظرة Asymmetric meiotic division، وتعني وجود صفيحة الدور الاستوائي قرب احد اطراف الخلية وليس عند خط استوائها وخلال الدور الانفصالي الاول، تتحرك احدى مجاميع الكروموسوم الى الطرف الضيق من السايتوبلازم، بينما تبقى المجموعة الاخرى على شكل خلية بيضة كبيرة الحجم enormons egg cell والتي تعرف في هذه المرحلة بخلية البيضة الامية Oocyte وعند الدور النهائي الاول تنفصل المجموعة الكروموسومية الموجودة في الزاوية الصغيرة عن الخلية بواسطة اخدود والناتج يكون خلية صغيرة تدعى بالجسم القطبي الاول First polar body شكل (١٦-٧).

٤- الدور البيني Interphase

قد يكون الدور البيني الذي يفصل بين الانقسامين الاختزاليين قصيرا. وفيه لا يتضاعف الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين (DNA) وهذا ما يميزه عن الدور البيني في الانقسام المايتوزي او الدور البيني الذي يسبق الانقسام الاختزالي الاول.

٥- الادوار (التمهيدي الثاني، الاستوائي الثاني، الانفصالي الثاني النهائي الثاني).

لا يكون للخلايا التي تجتاز الدور التمهيدي الاول وتدخل الانقسام الاختزالي الثاني دور تمهيدي ثان حقيقي True prophase 11 فالانقسام الاختزالي الثاني لا يتميز من الناحية المورفولوجية عن الانقسام المايتوزي.

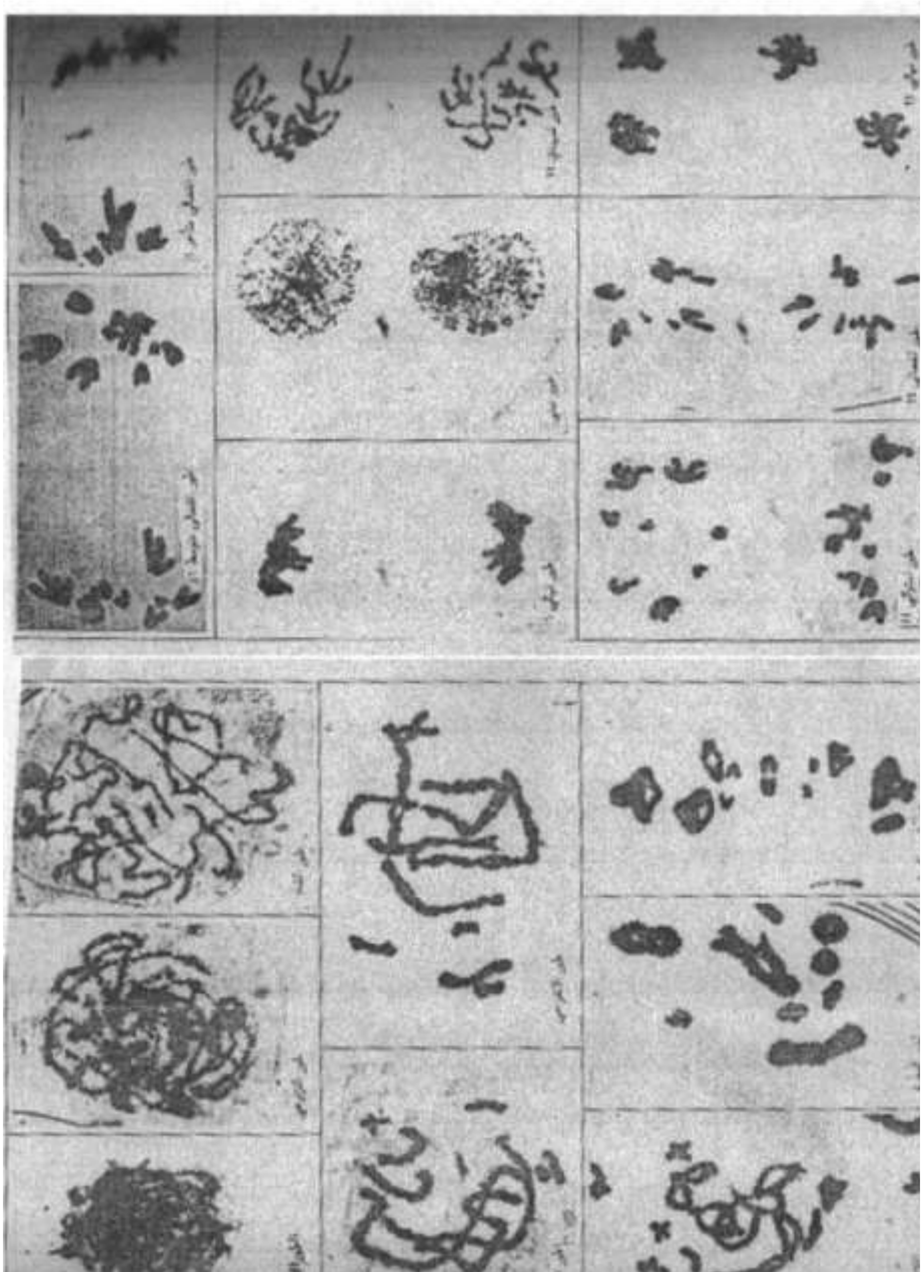


شكل رقم (١٦-٧) تكوين البيوض والحيامن في الانسان

تتحرك السنترومیرات التـي تربط ازواج الكروماتيدات الـى صـفيحة الاسـتواء ثـم تنقسـم الـى اثنين (وهو انقسام يجري لأول مرة خلال عملية الانقسام الاختزالي). بعدها تتحرك الى الاقطاب المضادة عند الدور الانفصالي. وبعد اكمال الدور النهائي الثاني Telophase II نحصل على

اربع خلايا احادية haploid تسمى بالرباعية tetrad وهي مشتقة من الخلية الثنائية الاصلية وتعود كل خلية احادية الى حالة الدور البيني.

وفي خلية البيضة الامية Oocyte يكون كل من الدور الانفصالي الثاني والدور النهائي الثاني غير متناظرة مرة اخرى ويتكون بذلك الجسم القطبي الثاني Second polar body شكل (١٦-٧) وقد ينقسم الجسم القطبي الاول ايضا انقساما اختزاليا ثانيا بحيث نحصل على اربعة نواتج احادية وهي ثلاثة اجسام قطبية وبيضة Ovum وبديل عن هذا الانقسام يمكن ان لا ينقسم الجسم القطبي الاول في هذه الحالة سيكون هناك ثلاثة نواتج اختزالية احدها ثنائي Diploid واثنين من الاحاديات Haploid وفي كلتا الحالتين تكون البيضة الاحادية الكاميت الحي الوحيد مقارنة مع عملية تكوين الحيامن Spermatogenesis في ذكر الحيوان والذي تكون فيه النواتج الاختزالية الاربعة حية. الشكل رقم (١٦-٨) يبين مراحل الانقسام الاختزالي في الجرادة.



شكل (١٦-٨) الانقسام الاختزالي في الجرادة

دليل المصطلحات

A	
Acceptor	مستقبل
Acrosome	الجسم الطرفي
Activation	التنشيط
Acute exposure	التعرض الحاد
Addition	الاضافة
Adenine	الادنين
Adenosine triphosphate	الادينوسين ثلاثي الفوسفات
Aflatoxin	الافلاتوكسين (السموم الفطرية)
AIDS	نقص المناعة المكتسبة
Alanine	الانين
Alkaline hydrolysis	التحلل المائي القلوي
Alkylation agents	عوامل الكيلية
Alleles	الاليل
Allopolyploidy	التعدد المجموعي الخلطي
Ames test	اختبار أيمز
Amino acids	الاحماض الامينية
Amplification	التضخيم
Anaphase	الطور الانفصالي
Aneuploidy	التضاعف المجموعي غير الحقيقي
Angiogenesis	التكوين الوعائي
Animal cell	الخلية الحيوانية

Antibodies	الاجسام المضادة (الاضداد)
Anticoagulants	مضادات التخثر
Anticodon	الشفرة المضادة
Anticodon arm	ذراع الشفرة المضادة
Antigens	المستضدات
Arginine	ارجنين
Auto lysosome	الاجسام الحالة الذاتية
Autopolyploidy	التعدد المجموعي الذاتي
Available	متيسر او متاح
Axons	محاور
B	
Bacteria	البكتريا
Barr body	جسم بار (جسم عصوي)
Basal membrane	الغشاء القاعدي
Base analogues	نظائر القواعد
Base pair	زوج قاعدي
Base pairing	الازدواج القاعدي
Basic dyes	الاصباغ القاعدية
Biological factors	عوامل احيائية
Biological vectors	النواقل الحيوية
Biosynthesis	التخليق الحيوي
Biotechnology	التقانة الاحيائية
Buffer	الدارئ

C	
Cancer	السرطان
Cancer metastasis	النقائل السرطانية
Cancer promoters	محفزات السرطان
Carcinogenesis	التسرطن
Carcinogens	المواد المسرطنة
Carriers	النواقل
Cell	الخلية
Cell cloning	استنساخ الخلايا
Cell culture	المزرعة الخلوية
Cell cycle	دورة الخلية
Cell division	الانقسام الخلوي
Cell fusion	الاندماج الخلوي
Cell membrane	الغشاء الخلوي
Cellular oncogenes	المورثات السرطانية الخلوية
Cellular organelles	العضيات الخلوية
Central obesity	السمنة المركزية
Centromere	القطعة المركزية
Centrosome	الجسم المركزي
Chemical factors	العوامل الكيميائية
Chemical mutation	الطفرة الكيميائية
Cholesterol	الكوليسترول
Chromatid	كروماتيد

Chromatin islands	جزر الكروماتين
Chromomeres	الكروموميرات
Chromosomal mutations	الطفرات الكروموسومية
Chromosomal translocations	الانتقالات الكروموسومية
Chromosomes	الكروموسومات (الصبغيات)
Chronic exposure	التعرض المزمن
Cloning	الاستنساخ (الاستنسال)
Coding ratio	النسبة الشفرية
Co-dominance	السيادة المشاركة
Codons	الشفرات الوراثية
Coiling	التحلزن
Collagen	الكولاجين
Color blindness	عمى الالوان
Complementary	مكمل
Complete dominance	السيادة التامة
Conditional mutation	الطفرة الشرطية
Cone cells	المخاريط
Connective tissues	الانسجة الرابطة
Conservative replication	التضاعف المحافظ
Cri-du-chat syndrome	متلازمة صراخ القطط
Cystic fibrosis	التليف الكيسي
Cytocine	السايتوسين
Cytogenetics	الوراثة الخلوية
Cytokinesis	انقسام السايتوبلازم

Cytoplasmic membrane	الغشاء السايتوبلازمي
D	
Defect	معاب
Deficiency	الاقتضاب
Deletion	الحذف
Deletion loops	عروات الحذف
Denaturation	المسخ
Denovo	من جديد (بدون اصل محدد)
Deoxy ribose	الرايبوز منقوص الاوكسجين
Deoxyribonucleic acid	الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين
Diagnosis	التشخيص
Diakinesis	الطور التشتتي
Dimer	ثنائي الوحدة
Diploid	ثنائي المجموعة الكروموسومية
Direct division	الانقسام المباشر
Disease	المرض
Dispersive replication	التضاعف المنتشر
DNA	الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين
DNA repair	اصلاح الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين
DNA replication	تضاعف الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين
DNA structure	بناء الحامض النووي الرايبوزي منقوص الاوكسجين

Dominance	السيادة
Dominant element	العنصر السائد
Dominant factor	العامل السائد
Dominant trait	الصفة السائدة
Double helix	الحلزون المزدوج
Double-strand	الشريط المزدوج
Down syndrome	متلازمة داون
Drosophila	الدروسوفيلا
Duchene muscular dystrophy	الضمور العضلي الدوشيني
Duplication	التكرار
Dwarfism	التقزم
E	
Edward's syndrome	متلازمة ادوارد
Electron microscope	المجهر الالكتروني
Electrophoresis	الترحيل الكهربائي
Environment	البيئة
Enzymes	الانزيمات
Epithelial cells	الخلايا الطلائية
Erythrocytes	كريات الدم الحمراء
Escherichia coli	بكتريا القولون
Euchromatin	الكروماتين الحقيقي
Eukaryotes	حقيقية النواة
Eukaryotic cells	الخلايا حقيقية النواة

F	
Fallopian tubes	قنوات فالوب
Familial hypercholesterolemia	فرط الكوليسترول العائلي
Fatty acids	الاحماض الدهنية
Favism	مرض انيميا الباقلاء
Fragile sites	المواقع الهشة
Fragile X chromosome	متلازمة كروموسوم X الهش
Frame shift mutations	طفرات الازاحة
Free radicals	الجذور الحرة
Full mutation	الطفرة الكاملة
G	
Gametes	الامشاج
Gametogenesis	تكوين الكميتات
Gamma rays	أشعة كاما
Gel electrophoresis	الترحيل الكهربائي الجيلاتيني
Gene amplification	التضخيم الجيني
Gene cloning	استنساخ الجين
Gene expression	التعبير الجيني
Gene mutation	الطفرة الجينية
Gene replacement	استبدال الجين
Gene therapy	العلاج الجيني
Gene translocation	انتقال الجين
Genes	المورثات

Genetic code	الشفرة الوراثية
Genetic counseling	الاستشارة الوراثية
Genetic counselor	المستشار الوراثي
Genetic diseases	الأمراض الوراثية
Genetic material	المادة الوراثية
Genetics	علم الوراثة
Genome	المحتوي الجيني (مجين)
Genomic library	مكتبة الجينوم
Genotype	الطراز الوراثي
Glucose	الكلوكوز
Glutamic acid	حامض الكلوتاميك
Glycogen	الكلايكوجين
Guanine	الكوانين
Guanosine triphosphate	كوانوسين ثلاثي الفوسفات
H	
Hairpin loops	عروات دبوس الشعر
Haploid	احادي المجموعة الكروموسومية
Hemoglobin	الهيموكلوبين (خضاب الدم)
Hemolysis	التحلل الدموي
Hemophilia	نزف الدم الوراثي
Heterochromatin	الكروماتين المتباين
Heterozygous alleles	متباين الاليلات
Heterozygous translocation	الانتقال الخليط

Histones	الهستونات
Homologous chromosomes	الكروموسومات المتماثلة
Homozygous translocation	الانتقال المتماثل
Human cloning	الاستنساخ البشري
Human genetics	الوراثة البشرية
Hybrid cells	الخلايا الهجينة
Hybridization	التهجين
Hydrogen bonding	الاواصر الهيدروجينية
Hydrophilic groups	المجاميع المحبة (الاليفة) للماء
Hydrophobic groups	المجاميع الكارهة للماء
Hyperglycemia	فرط السكر
I	
In vitro	خارج الجسم الحي (في الزجاج)
In vivo	داخل الجسم الحي
Inclusion bodies	الاجسام المحتواة
Incomplete dominance	السيادة غير التامة
Induced mutations	الطفرات المستحدثة
Inhibition	التثبيط
Intercellular space	الفسحة بين الخلوية
Interferon	الانترفيرون
Interphase	الدور البيني
Interstitial	بيني
Introns	انترونات (متداخلات)

Inversion	الانقلاب
Ionizing radiations	الاشعاعات المؤينة
Isotopes	نظائر مشعة
K	
Karyotype	الهيئة الكروموسومية
Kinetochores	كاينيتوكور (القطعة المركزية)
Klinefelter syndrome	متلازمة كلاينفلتر
L	
Lagging strand	السلسلة المتأخرة
Lateral component	المكون الجانبي
Law of independent assortment	قانون التوزيع الحر
Law of segregation	قانون الانعزال
Leader segment	القطعة القائدة
Leading strand	السلسلة المتقدمة
Leptotene	الطور القلادي
Lethal mutations	الطفرات المميتة
Leucocytes	خلايا الدم البيضاء
Locus	موقع جيني
Low density lipoprotein	البروتينات الدهنية قليلة الكثافة
Lung cystic fibrosis	التليف الكيسي الرئوي
Lymphocytes	الخلايا اللمفاوية
Lysine	اللايسين
Lysis	تحلل

Lysogenic phages	الفايروسات الانحلالية
Lysosomes	الاجسام الحالة
M	
Macrolesions	التغيرات الكبيرة
Malformations	التشوهات الخلقية
Malignant cell	الخلايا الخبيثة
Marfan syndrome	متلازمة مارفان
Medical genetics	الوراثة الطبية
Meiosis	الانقسام الاختزالي
Mendelion first law	قانون مندل الاول
Mendelion genetics	الوراثة المندلية
Mendelion second law	قانون مندل الثاني
Mental retardation	التخلف العقلي
Messenger RNA	الحامض النووي الرايبوزي المراسل
Metabolites	المتأيضات
Metacentric chromosome	الكروموسوم وسطي التمركز
Metaphase	الدور الاستوائي
Methyl groups	مجاميع المثيل
Microlesions	التغيرات الصغيرة
Microtubules	النبيبات الدقيقة
Minisatellite	التابع الصغير
Mitochondria	المايتوكوندريا
Mitochondrial disorders	الامراض المتعلقة بالخلل المايتوكونديري

Mitosis	الانقسام الخيطي
Molecular genetics	الوراثة الجينية
Mongolism	المنغوليا
Monocellular organism	الكائن وحيد الخلية
Monocistronic	احادي السيسترون
Monogenic	احادي الجين
Monomer	احادي الوحدة
Morphological mutation	الطفرة الشكلية
Mucopolysaccharides	السكريات المتعددة المخاطية
Multicellular organism	الكائن متعدد الخلايا
Mutagens	المطفرات
Mutation	الطفرة
Muton	ميوتون
N	
Naked	عاري
Neoplasia	النموات الخلوية
Neurofibromatosis	الورم الليفي العصبي
Nonhistones	اللاهستونات
Nonsense strand	الشريط غير الحساس
Nuclear budding	التبرعم النووي
Nuclear envelope	الغلاف النووي
Nuclear pores	الثقوب النووية
Nuclear protein	البروتينات النووية

Nucleic acids	الاحماض النووية
Nucleohistones	الهستونات النووية
Nucleoprotein	البروتين النووي
Nucleosides	نيوكليوسايد
Nucleosomes	النيوكليوسوم
Nucleotides	نيوكليوتايد
Nucleus	النواة
O	
Okozaki fragments	قطع اوكوزاكي
Oncogenic viruses	الفايروسات السرطانية
Operator genes	الجينات الفعالة
Operon	الاوبرون (المشغل)
Organelles	العضيات
Osteoblast	الخلايا العظمية
Over dominance	السيادة الفوقية
Ovum	البيضة
P	
Palmitic acid	حامض البالمتيك
Patau's syndrome	متلازمة باتو
Peptide bonds	الاصرة الببتيدية
Per mutation	طفرة جزئية
Peripheral chromatin	الكروماتين المحيطي
Phenotype	الطراز المظهري

Phosphodiester bonds	الاواصر الفوسفاتية ثنائية الاستر
Phosphorylation	الفسفرة
Physical factors	العوامل الفيزيائية
Physiological mutation	الطفرة الفسيولوجية
Plasma membrane	الغشاء البلازمي
Point mutation	الطفرة النقطية
Poly genic	متعدد الجين
Poly nucleotides	متعدد النيوكليوتيدات
Poly peptide	متعدد الببتيد
Poly saccharides	السكريات المتعددة
Polycistronic	متعدد السيسترون
Polycythemia	مرض لزوجة الدم
Polymerase chain reaction	تفاعل البلمرة المتسلسل
Polyploidy	التعدد المجموعي
Polyploidy cells	الخلايا متعددة المجموعة الكروموسومية
Position effect	تأثير الموضع
Primer	بادئ
Principle of unit characters	مبدأ وحدة الصفات
Programmed cell death	موت الخلية المبرمج
Prokaryotes	بدائية النواة
Prokaryotic cells	الخلايا بدائية النواة
Promoter	محفز
Prophase	الدور التمهيدي
Protein synthesis	بناء البروتين

Proteins	البروتينات
Proto oncogene cells	الخلايا السرطانية الابتدائية
Purine	البيورين
Pyrimidine	البايريميدين
R	
Radio isotopes	النظائر المشعة
Recessive element	العنصر المتنحي
Recessive factor	العامل المتنحي
Recessive trait	الصفة المتنحية
Reciprocal translocation	الانتقال المتبادل
Recognition sequences	متواليات التعرف
Recombination	الاتحادات
Regulator genes	الجينات المنظمة
Regulatory elements	العناصر المنظمة
Replication	التكرار
Replication fork	شوكة التكرار
Repressor	الكابت
Restriction enzymes	انزيمات التقييد (التحديد)
Retro viruses	الفايروسات العكسية (الرجعية)
Retroviruses	الفايروسات الرجعية
Reversible mutations	الطفرات المرتدة
Reversion	الارتداد
Ribonucleic acid	الحامض النووي الرايبوزي

Ribose	سكر الرايبوز
Ribosomal RNA	الحامض النووي الرايبوزي الرايبوسومي
Ribosome	الرايبوسوم
RNA	الحامض النووي الرايبوزي
Rod cells	العصي
S	
Second polar body	الجسم القطبي الثاني
Secondary constriction	التخصر الثانوي
Secondary lysosomes	الاجسام الحالة الثانوية
Semi-conservative replication	التضاعف شبه المحافظ
Sense strand	الشريط الحساس
Serum	مصل
Sex chromatin	الكروماتين الجنسي
Short tandem repeat	التكرارات المترادفة القصيرة
Sickle cell anemia	الانيميا المنجلية
Sigma factor	عامل سيكما
Simple translocation	الانتقال البسيط
Somatic cells	الخلايا الجسمية
Spermatogenesis	تكوين النطف
Spermatogenesis	عملية تكوين الحيامن
Sperms	النطف
Spindle fibers	ألياف المغزل
Spontaneous abortion	الاجهاض التلقائي

Spontaneous mutation	الطفرة التلقائية
Stem cells	الخلايا الجذعية
Strand	الشريط (الجديلة)
Stratified muscles	العضلات المخططة
Structural genes	الجينات البنائية
Sub metacentric chromosome	الكروموسوم تحت وسطي التمركز
Sub-acute exposure	التعرض شبه الحاد
Substitution	الاستبدال
Subtelocentric chromosome	الكروموسوم تحت طرفي التمركز
Suicidal gene	الجين الانتحاري
Supporting aspects	الجوانب الداعمة
Suppressor mutations	الطفرات الكابتة
Synapsis	التشابك العصبي
Synaptinemal complex	معقد الاقتران
T	
Telocentric chromosome	الكروموسوم نهائي التمركز
Telomeres	القطع الطرفية
Telophase	الدور النهائي
Template	قالب
Terminal	طرفي
Terminator	المنهي
Thalassemia	انيميا البحر الابيض المتوسط
Thymine	الثايمين

Tissue cultures	المزارع النسيجية
Trailer segment	القطعة الختامية
Transcription	الاستنساخ
Transfer RNA	الحامض النووي الرايبوزي الناقل
Transformed cells	الخلايا المتحولة
Transition mutation	طفرات الانتقال
Translation	الترجمة
Transversion mutations	طفرات التحول
Triploidy	ثلاثي المجموعة الكروموسومية
Tryptophan	التربتوفان
Tumor suppressors	مثبطات الورم
Turner syndrome	متلازمة تيرنر
U	
Ultraviolet radiation	الاشعة فوق البنفسجية
Unit	وحدة
Uracil	اليوراسيل
V	
Viruses	الفايروسات (الرواشح)
Vitamin D resistance rickets	الكساح المقاوم لفيتامين D
W	
Water	ماء
William's syndrome	متلازمة وليام
Z	

البيضة المخصبة	Zygote
الطور التزواجي	Zygotene

المصادر References

اولاً: المصادر العربية

١- البعلبكي، منير (١٩٧٧). المورد: قاموس انكليزي-عربي. دار العلم للملايين. بيروت. لبنان.

٢- البكري، غالب حمزة (١٩٩١): مبادئ الهندسة الوراثية. وزارة التعليم العالي والبحث العلمي. جامعة البصرة.

٣- الجنابي، عباس عبد الله (٢٠٠٩). بايولوجية الخلية. وزارة التعليم العالي والبحث العلمي. الجامعة التكنولوجية. قسم العلوم التطبيقية. بغداد.

٤- الربيعي، عباس حسين مغير والجنابي، عباس عبد الله محمد (٢٠٠٨). علم الوراثة، وزارة التعليم العالي والبحث العلمي. جامعة بابل.

٥- فليح، خولة احمد (١٩٨٦). مدخل الى الكيمياء الحياتية. وزارة التعليم العالي والبحث العلمي، جامعة الموصل.

٦- حيدر، مصطفى محمد والحاسي، محمد فرج (٢٠٠٤). علم حياة الخلية، جامعة قاريونس. بنغازي. ليبيا.

٧- الربيعي، عباس حسين مغير (٢٠١٣). علم حياة الخلية. دار صفاء للطباعة والنشر والتوزيع. عمان. الاردن. مؤسسة دار الصادق الثقافية. العراق. بابل.

٨- الفصيل، عبد الحسين (٢٠٠٨). علم الوراثة. دار اليازوري العلمية للنشر والتوزيع. عمان. الاردن.

٩- السعدي، علي حمود (٢٠١١). مدخل الى تطبيقات الهندسة الوراثية والطب العدلي. دار صفاء للطباعة والنشر والتوزيع. عمان. الاردن. مؤسسة دار الصادق الثقافية. العراق. بابل.

١٠-قاسم، محمود الحاج و الصالح، عباس احمد و ابراهيم، محمد عبد القادر(١٩٨٢). علم الوراثة. وزارة التعليم العالي والبحث العلمي. العراق.

ثانياً: المصادر الاجنبية

1. Adolph, K.W. (1988). Chromosomes and chromatin Boca Raton, FL: CRC Press.
2. Al-Terehi, M.; Al-Saadi, M.; Mugheer, A.; Al-Saadi, A. and Zaidan, H. (2013). Genotoxic effects of alprazolam in white albino rats. IJBAF. 1(6): 345-354.
3. Barkur, S.S. (1994). Retinitis pigmentosa and related disorders. Am. J. Med. Gent. 52: 467-474.
4. Bernstein, C.; Nfonsam, V.; Prasad, A. and Bernstein, H. (2013). Epigenetic field defects in progression to cancer. World J. Gastrointest. Oncol. 5(3): 43–49.
5. Blackburn, E. (1991). Structure and function of telomeres. Nature, 350: 569-572.
6. Boeger, H.; Bushnell, D.; Davis, R.; Griesenbeck, J.; Lorch, Y.; Strattan, J.; and Kornberg, R. (2005).Structural basis of eukaryotic gene transcription. FEBSLETT. 579: 899-903.
7. Burden, D.W. and Whitney, D.B. (1995). Biotechnology: proteins to PCR. Birkhause. Boston. USA.
8. Caetano-Anolles, G.; Bassam, B.J. and Gressshoff, P.M. (1991). DNA amplification fingerprinting using very short arbitrary oligonucleotide primers. Bio. Technol. 9: 553-557.
9. Camerino, G. and Goodfellow, P. (1994). Genetics of disease. Current opin. Genet. Develop. 4: 357-497.
10. Canard, G. and Schroder, T. (1990). Cytokinesis: Mechanisms of furrow formation during cell division. Ann NY. Acad Sci. 582.
11. Cappellani, A.; Di Vita, M.; Zanghi, A.; Cavallaro, A.; Piccolo, G.; Veroux, M.; Berretta, M.; Malaguarnera, M.; Canzonieri, V. and Lo Menzo, E. (2012). Diet, obesity and breast cancer: an update. Front Biosci (Schol Ed). 4 :90–108.
12. Carp, G. (1996). Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments. John Wiley and Sons, Inc.
13. Cases, I.; De Lorenzo, J.; and Ouzounis, C. (2003). Transcription regulation and environmental adaptation in bacteria. Trends Microbiol, 11: 248-253. [Cross Ref] [ISI] [Medline].

14. Cech, T.R. (1986). A model for the RNA catalyzed replication of RNA. Proc Natl. Acad. Sci. USA. 83:4360-4363.
15. Cepko, C.L. (2012). Emerging gene therapies for retinal degenerations. Journal of neuroscience. 32(19) :6415–6420.
16. Conner, M. and Ferguson-Smith, M. (1997). Medical genetics. Oxford. Black well science.
17. Davidson, D. (1991). Cell division. In Steward, F.C. (Ed), Plant physiology: A reatise, Vol. X, pp. 342-429.
18. Dib, C.; Faure, S.; Fizmanes, C.; Samson, D.; Drouot, N.; Vignal, A. and Millasseau, P. (1996). A comprehensive genetic map of human genome based on 5,264 microsatellites. Nature. 380: 152-154.
19. Fischer, A.; Hacein-Bey-Abina, S.; Cavazzana-Calvo, M. (2010). 20 years of gene therapy for SCID. Nature immunology. 11(6): 457–460.
20. Gelehrter, T.D. and Collins, F.S. (1990). Principles of medical genetics. Baltimore. Williams and Wilkins.
21. Ghosh, S. (1987). The nucleolus. Int. Rev. Cytol. Suppl. 17: 573-597.
22. Hahn, W.; Pyun, W.B.; Kim, D.S.; Yoo, W.S.; Lee, S. D.; Won, J. H.; Shin, G.J. and Kim, J.M. (2011). Enhanced cardioprotective effects by coexpression of two isoforms of hepatocyte growth factor from naked plasmid DNA in a rat ischemic heart disease model. The journal of gene medicine. 13(10): 549–555
23. Hilton-Jones, D. and Squier, M.V. (1993). Muscular dystrophy. Lancet. 341: 528-559.
24. Hodgson J.M. (2010). Testing times, challenging choices”: An Australian study of prenatal genetic counseling. J. Genet. Counsel 19: 22-37.
25. Hoelzel, A.R. and Amoss, W. (1988). DNA fingerprinting and scientific whaling. Nature. 333: 305-312.
26. Jacinto, F. and Esteller, M. (2007). Mutator pathways unleashed by epigenetic silencing in human cancer. Mutagenesis 22(4):247–253.
27. Jeffreys, A.J.; Wilson, V. and Thein, S.L. (1985). Hypervariable minisatellite regions in human DNA. Nature. 314: 67-73

28. John, B. (1990). Meiosis. Cambridge, U.K.,Cambridge University Press.
29. Jorde, L.B.; Carey, J.C.; Bamshad, M.J. and White, R.L. (1999). Medical genetic. 2^{nd} edition. Mosby. Inc. USA.
30. Kanwal, R. and Gupta, S. (2012). Epigenetic modifications in cancer. Clin. Genet. 81: 303-311.
31. Key, T.J. (2011). Fruit and vegetables and cancer risk. Br. J. Cancer 104 (1): 6–11.
32. Kingston, M. (1997). ABC of clinical genetics. London. BMJ publishing group.
33. Klug, W.S. and Cummings, M.R. (2003). Concepts of genetics. 7^{th} edition. Prentice Hall. USA.
34. Komaromy, A.; Alexander, J.; Rowlan, J.; Garcia, M.; Chiodo, V.; Kaya, A.; Tanaka, J.and Acland, G. (2010). Gene therapy rescues cone function in congenital achromatopsia. Human molecular genetics 19(13): 2581–2593.
35. Koshland, D.E. (1994). The DNA fingerprint story. Science. 275: 1015.
36. Krontiris, T.G. (1995). Minisatellites and human disease. Science. 269: 1682-1683.
37. Kushi, L.H.; Doyle, C. and McCullough, M. (2012). American cancer society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA. Cancer J. Clin. 62(1): 30–67.
38. Levy, S.; Sulton, G.; Feuk, L.; and Halpern, A.L. (2007). The Diploid Genome Sequence of an Individual Human. PLOS. Biology. 5(10).
39. Manuelids, L. (1990). A view of interphase chromosomes. Science. 250: 1533-1450.
40. McIntosh, J.R. and Hering, G. (1991). Spindle fiber action and chromosomes movement. Ann. Rev. cell Biol. 7: 403-426.
41. Mokarram, P.; Zamani, M.; Kavousipour, S.; Naghibalhossaini, F.; Irajie, C.; Moradi S. and Hosseini, S. (2013). Different patterns of DNA methylation of the two distinct O6-methylguanine-DNA

methyltransferase (O6-MGMT) promoter regions in colorectal cancer. Mol. Biol. Rep. 40(5): 3851-3857.

42. Morgan, R.A.; Dudley, M.E.; Wunderlich, J.R.; Hughes, M.S.; Yang, J.C.; Sherry, R.M.; Royal, R.E. and Topalian, S.L. (2006). Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. Science 314(5796): 126–129.
43. Mullis. K.B.; Ferre, P.R. (1994). PCR the polymerase chain reaction. Birkhauser Verlag. AG.
44. Newport, J. and Forbes, D. (1987). The nucleus: Structure, function and dynamics. Ann. Rev. Biochem. 56: 535-545.
45. Ott, M.G.; Schmidt, M.; Schwarzwaelder, K.; Stein, S.; Siler, U.; Koehl, U.; Glimm, H. and Kuhlcke, K. (2006). Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. Nature medicine 12(4): 401–409.
46. Pardee, A.B. (1989). G1 events and regulation of cell proliferation. Science. 246: 603-608.
47. Philippi, C.; Loretz, B.; Schaefer, UF. and Lehr, CM. (2010). Telomerase as an emerging target to fight cancer-Opportunities and challenges for nanomedicine. J. Controlled Releases. 146 (2): 228-240.
48. Pugelsy, A.P. (1990). Translocation of protein with signal sequences across membranes. Curr. Op. Cell-Biol. 2: 609-616.
49. Sambrook, J.; Fritsch, E.F. and Maniatis, T. (1989). Molecular cloning. A laboratory manual. Cold spring laboratory. Cold spring harbor. NY.
50. Scriver, C.R.; Beaudet, A.L. and Valle , D. (1995). The metabolic and molecular bases of inherited diseases. 7^{th} edition. New York. McGraw-Hill.
51. Strachan, T. and Read, A.P. (1997). Human molecular genetics. U.K. Bios Scientific Puble.
52. Stryer, L. (1988). Biochemistry, New York: W.H. Freeman.
53. Thanbichler, M. and Shapiro, L. (2006). Chromosomes organization and segregation in bacteria. J. Struct. Biol. 156(2): 292-303.

54. Van der Rest, M. and Garrohe, R. (1991). Collagen family of proteins. FASEBJ. 5: 2814-2823.
55. Verheijen, R.; Vernorooij, W.; and Romaekers, F. (1988). The nuclear matrix: structure and composition. J. Cell Sci. 90: 11-36.
56. Verma, P.S. and Agarwal, V.K. (2005). Cell Biology, Molecular Biology, Evolution and Ecology. S. CHAND and Company LTD RAM NAGAR New Delhi. India.
57. Vogelstein, B.; Papadopoulos, N.; Velculescu, V.; Zhou, S.; Diaz La, J. and Kinzler, K. (2013). Cancer genome landscapes. Science 339(6127) :1546-1558.
58. Welsh, J. and McClelland, M. (1990). Fingerprinting genomes using PCR with arbitrary primes. Nucl. Acids Res. 18: 7213-7218.
59. Werner, F. (2007). Structure and function of archaeal RNA polymerases. Mol. Microbiol. 65 (6): 1395-1404.
60. Wicki, A. and Hagmann, J. (2011). Diet and cancer. Swiss medical weekly 141: w13250.
61. Willeit, p .; Willeit, J.; Mayr, A .; Weger, S .; Oberhollenzer, F.; Brandstatter, A .; Koenenberg, F and Kiechl, S. (2010). Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. JAMA. 304 (1): 69-75.
62. World Health Organization. (2011). Cancer.
63. Younis, K.; Barghuthy, F. and Abdeen, Z. (1996). Prevalence of beta thalassemia trait among Palestinian students of higher education. Al-Quds university press.

View publication stats